



2023年6月22日放送

最近の副作用情報から 医薬品・医療機器等安全性情報 No.401

厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬安全対策課
安藤 駿佑

令和5年5月発刊の医薬品・医療機器等安全性情報401号についてご紹介いたします。

401号の1番目は「レニン・アンジオテンシン系阻害作用を有する医薬品の使用上の注意の改訂について」です。

レニン・アンジオテンシン系阻害作用を有する医薬品（以下「RA系阻害剤」という。）には、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（以下「ACE阻害剤」という。）、アンジオテンシンII受容体拮抗剤（以下「ARB」という。）、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害剤及び直接的レニン阻害剤があり、高血圧症、慢性心不全等の治療に広く使用されています。

令和5年5月9日に、厚生労働省は「使用上の注意」の改訂指示通知を発出し、妊娠する可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること及び妊娠する可能性がある女性に投与が必要な場合の注意事項を追記等するよう、RA系阻害剤の製造販売業者に対して指示しましたので、その内容等について紹介します。

RA系阻害剤は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は禁忌に設定されており、投与中に妊娠が判明した場合には直ちに投与を中止するよう注意喚起されています。これは、妊娠中期以降にACE阻害剤又はARBを投与された患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告があることなどによるものです。

また、2014年9月には、国内において、妊娠の判明以降もACE阻害剤又はARBの服用を継続している症例、胎児への影響が疑われる症例が複数例報告されていることから、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）から「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」No.10（アンジオテンシンII受容体拮抗剤（ARB）及びアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤の妊婦・胎児への影響について）が発出されるなど、妊婦等に投与

しないよう注意喚起を実施してきたところです。

しかしながら、その後も、継続的に同様の症例が報告されており、その中には妊娠したことが把握されずこれらの医薬品が投与された症例も認められています。

このような状況を踏まえ、RA系阻害剤による胎児・新生児への影響を最小化するために、これまでの妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与しない旨の注意事項に加えて、妊娠する可能性のある女性に投与するにあたっての注意事項も追加する必要があると判断し、令和5年5月9日に、RA系阻害剤の製造販売業者に対して「使用上の注意」の改訂を行うよう指示しました。

今回の「使用上の注意」の改訂において、RA系阻害剤については、妊娠する可能性のある女性への注意事項として、以下の内容を追加しました。

妊娠する可能性のある女性に投与する場合には、本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。

・投与が必要な場合には次の注意事項に留意してください。

- (1) 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。
- (2) 次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じて説明すること。
 - ・妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。
 - ・妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。
 - ・妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

今回の「使用上の注意」の改訂指示通知の発出を踏まえ、PMDAは2014年に発出した「PMDAからの医薬品の適正使用のお願い」を改訂し、PMDAのホームページ上に公表しています。また、厚生労働省は、RA系阻害剤の使用について、より一層の御理解をいただくために、患者の方への説明文書のひな形を作成しています。これらの資材については、RA系阻害剤の製造販売業者を通じ、医療関係者へ情報提供していますので、医療関係者においては、「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」を改めてご確認くださいとともに、女性の患者に患者向け注意喚起資材を配付する等、RA系阻害剤の適正使用にご協力くださいますようお願いいたします。

妊娠する可能性のある女性にRA系阻害剤の使用を検討する際には、上記の注意事項にご留意いただき、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないよう、適正使用へのご協力をお願いいたします。

401号の2番目は、病院及び薬局における医薬品安全性情報の入手・伝達・活用状況等に関する調査結果と望まれる方向についてです。

厚生労働省及び「PMDA」は連携して、医薬品や医療機器の適正な使用を図るため、報告された副作用情報等をもとに、添付文書の使用上の注意の改訂等の安全対策を実施しています。安全対策を講じるために必要な情報は、厚生労働省、PMDA、製薬企業等から医療機関にさまざまなルートで提供されていますが、これらの情報が関係者に適切に伝達され、臨床現場で活用されることが重要です。

PMDA では、講じた安全対策措置が確実に実施され、より一層患者の安全が図られるよう、医療機関等における安全性情報の入手・伝達・活用状況を把握し、安全性情報の利活用推進に向けた方策を検討することを目的とした調査を平成 22 年度より実施しています。今回の令和 4 年度調査においては、令和 3 年 8 月に施行された医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「薬機法」という。）の改正に伴う添付文書電子化が、医薬品安全性情報の入手、伝達や医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan。以下「RMP」という。）等のリスクコミュニケーションツールの利活用状況に及ぼす影響にも着目しました。

今回は調査結果・考察のうち RMP の理解・活用状況について紹介します。

実施にあたり、PMDA 内に医師、薬剤師業務や医薬品情報に関する有識者からなる「医療機関等における医薬品安全性情報の入手・伝達・活用状況等調査に関する検討会」（座長：林昌洋 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 薬事専門役）を設置し、ご意見をいただきました。

病院調査では 1,441 施設（43.9%）から、薬局調査では 2,103 施設（69.5%）から回答を得ました。

医薬品のリスクを最小化するためには、最新の情報に基づいて、医療関係者・製薬企業・行政・患者の間で医薬品に関するリスクを共有すること（リスクコミュニケーション）が重要です。リスクコミュニケーションツールの一つである RMP は医薬品の開発段階から市販後までの一連のリスク管理をまとめた文書であり、平成 25 年 4 月 1 日以降に承認申請する品目から製薬企業に作成義務が課され、その運用が承認条件となっています。RMP 資材（追加のリスク最小化活動の一環として作成・提供される資材）は、RMP の通常のリスク最小化活動に加え、各医薬品の特性を考慮した上で、安全対策上、医療関係者、患者に提供することが必要な情報を取りまとめたものです。

RMP の理解状況を調査したところ、RMP の内容を理解していると回答した施設の割合は、病院では 54.4%、薬局では 25.2%であり、前回調査時から大きく変わっていませんでした。

このうち、RMP を活用したことがある施設の割合は、病院 61.2%、薬局 44.3%で、それぞれ調査対象施設全体の 33.3%、11.2%に相当し、前回調査時から大きく変わりませんでした。また、RMP 資材を業務に活用したことがある施設の割合は病院 53.7%、薬局 38.2%で、それぞれ調査対象施設全体の 29.2%、9.6%でした。

RMP や RMP 資材を活用したことがないと回答した施設を対象に、その理由を調査した

ところ、RMP に関しては、活用する機会がないから、添付文書やインタビューフォームなど他の情報で十分であるから、RMP 資材に関しては、活用する機会がないから、具体的にどのように活用するのかわからないから等が挙げられました。

PMDA では、前回調査において RMP の理解・活用が進んでいなかったことを踏まえ、RMP の解説や実際の活用事例を紹介する e-ラーニング動画を作成、公開しています。この動画視聴による効果を調査したところ、動画の視聴により RMP の活用が進んだ施設は病院で 37.5%、薬局で 54.2%でした。

RMP は、医薬品の開発段階や市販後に得られた一連のリスクに関する情報のうち特に重要なものをまとめた文書で、その策定・実施は医薬品の承認条件、その活用は安全対策上必須となっています。導入からおおよそ 10 年、前回の調査から数年が経過していますが、今回の調査から、RMP や RMP 資材の理解・活用が前回調査時からそれほど進んでいないことが分かりました。その背景として、これらの位置づけの理解が進んでいないことがうかがわれ、重要な課題と考えています。RMP には、リスクの軽減・回避のために必要とされる情報提供、使用条件の設定等の対応（リスク最小化活動）や、リスクの特定や更なる低減を図るために必要となる情報収集（安全性監視活動）等について記載されています。RMP には「重要な特定されたリスク」に加え、添付文書には記載されていない評価中のリスク等についても必要に応じて「重要な潜在的リスク」、「重要な不足情報」として記載されており、医療関係者の皆様が副作用報告の要否等をご検討いただく際の参考となるものと考えています。また、RMP 資材は、安全対策上、通常の添付文書等による情報提供に加えて医療関係者や患者に提供することが必要と判断された情報が取りまとめられたものです。PMDA では RMP の理解促進活動の一つとして e-ラーニング動画を作成し公開しています。残念ながらまだまだあまり知られておりませんが、調査結果から動画の視聴によって RMP の活用推進効果が期待されております。PMDA が作成・公開している e-ラーニング動画をまだ視聴されていない方は是非この機会にご覧いただき、RMP、RMP 資材等の理解を深めていただければと思います。

401 号の 3 番目以降には「重要な副作用等に関する情報」「使用上の注意の改訂について（その 341）」、「市販直後調査の対象品目一覧」を掲載しています。

これらの詳細については、医薬品・医療機器等安全性情報 401 号をご覧ください。

冊子は厚生労働省や PMDA のホームページ、PMDA メディナビからダウンロードすることができます。