

2003.12.17

厚生科学研究費補助金
医薬品等医療技術の確立推進臨床研究事業

患者にとって重篤な副作用をもたらす催奇形性等の
リスク評価の手法及びその情報提供のあり方に関する研究
(H15-リスク-028)

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 吉川 裕之

筑波大学臨床医学系 産婦人科学 教授

平成16 (2004) 年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
患者にとって重篤な副作用をもたらす催奇形性等のリスク評価の手法 及びその情報提供のあり方に関する研究	1
吉川 裕之	
II. 分担研究報告	
1. 一般病院における妊産婦に投与される薬剤の検討	6
三橋 直樹	
2. 授乳期に合併する疾患に使用する医薬品の投与エビデンス調査 並びに添付文書情報との相同性研究	10
加藤 賢朗	
3. 妊娠期に合併する疾患に使用する医薬品の投与エビデンス調査 並びに添付文書情報との相同性研究	20
林 昌洋	
4. 医薬品の催奇形性に関する情報提供の現状と問題点の解析	32
濱田 洋実	
5. 諸外国における催奇形性リスク評価手法、臨床使用に関する情報収集及び コ・メディカルへの情報提供方法の検討に関する研究	34
佐藤 信範	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	55

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
主任研究報告書

患者にとって重篤な副作用をもたらす催奇形性等のリスク評価の手法
及びその情報提供のあり方に関する研究

研究代表者 吉川 裕之 筑波大学臨床医学系 産婦人科教授

研究要旨

医薬品の催奇形性等の具体的情報がどのような形で医師や薬剤師に、さらに妊産婦や授乳婦に提供されているか、そのわが国における現状を解析し問題点を明らかにすること、ならびに、実際に日常臨床で、妊産婦あるいは授乳婦にどのような医薬品が使用されているかを明らかにすることを目的に研究を遂行し、以下の結論を得た。

わが国においては、個々の医薬品の催奇形性に関する情報はその添付文書によって医師、薬剤師等の医療関係者に提供されているが、実際の医療現場でその医薬品を投与する際に有益な情報となっていない可能性があり、製薬企業の実態調査に基づき考察するなどして、今後、臨床現場での有効利用を考慮したわが国独自の妊婦薬剤分類基準を作成する必要がある。また、具体的な個々の薬剤の検討については、通常の産科診療で使用される可能性のある薬剤は非常に少ないため、当面かなり限られた数の医薬品の検討で十分である。

A. 研究目的

本研究の最終的な目的は、薬物療法に関する母体及び胎児あるいは乳児への影響に関するリスク評価手法について、諸外国における手法も参考にしながら、我が国におけるリスク評価手法の確立を試みることに、ならびに、これらのリスク評価に基づいて、妊娠時期別及び授乳時期別に、医薬品情報の伝達方法の確立を試みることである。

これらの最終的な目的を達成するために、本年度は以下の目的で研究を行った。

1. 医薬品の催奇形性に関してその具体的情報がどのような形で妊産婦や授乳婦に提供されているか、そのわが国における現状を解析し問題点を明らかにすること。
2. 妊産婦・授乳婦に対する薬物療法に

関して、薬剤師がどのような媒体により情報を入手しているか、また、患者に対しどのように情報提供を行っているかなど、薬剤師による情報提供の現状と問題点を明らかにすること。

3. 妊娠合併症の治療薬を対象に、添付文書に記載された医薬品情報と、その他入手しうる医薬品情報の差異と相同性について問題点を明らかにすること。

4. 実際に日常臨床で、妊産婦あるいは授乳婦にどのような医薬品が使用されているかを明らかにすること。

B. 研究方法

目的1～4を達成するために、以下のそれぞれの方法を用いて研究を遂行した。

1. わが国および米国とオーストラリアにおける妊産婦、授乳婦に対する医薬品

投与に関する情報提供の現状を調査した。さらに、わが国で妊娠中にも投与が検討されることが多い医薬品について、情報提供がどのように行われているか分析した。

2. 病院・診療所、薬局等の医療機関に勤務する薬剤師に対して、アンケートを行った。

3. 妊娠合併症として、糖尿病、甲状腺機能亢進症、気管支喘息、潰瘍性大腸炎、移植の 5 疾患を対象として選定し、その治療に用いる代表的な薬剤に関して、添付文書に記載された医薬品情報を抽出するとともに、文献検索あるいは成書をもとに詳細な医薬品情報を抽出して、それらを比較検討した。

4. 順天堂大学伊豆長岡病院で平成 15 年 12 月から平成 16 年 1 月に診療した、全ての妊産婦および分娩後 1 ヶ月以内の授乳婦について投与された薬剤をすべてリストアップして分析した。

C. 研究結果

1. わが国においては、個々の医薬品の催奇形性に関する情報はその添付文書によって医師、薬剤師等の医療関係者に提供されていた。その記載は平成 9 年に厚生省薬務局長から通知された「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」という文書に沿うことが求められていた。その特徴としては、主として催奇形性を中心とした医薬品の危険度をもとに、その妊産婦、授乳婦に対する投与の危険性について示すものであった。米国やオーストラリアと比較して、わが国の情報提供の最も大きな相違点は、その医薬品の妊産婦、授乳婦に対する投与の危険性の根拠となるデータがどのようなものが明確ではない点であった。これは、妊娠中にも投与が検討されることが多い医薬品についても同様であった。さらに、そうした医薬品の中には、添付文書の改訂に伴って、その記載が不明瞭となっているものが認められた。

2. 薬剤の妊産婦・授乳婦に対する影響に関する情報を、どのような情報媒体から入手しているか質問したところ、「添付文書」と回答した薬剤師が最も多かった。また、妊婦への安全性に関する薬剤評価基準が世界各国に存在することは 63.2%の薬剤師が知っており、国内でこのような評価分類基準を作成する必要性に関して「非常に必要であると思う」及び「必要であると思う」と回答した薬剤師が 95.4%、国内での分類基準が作成された場合、「ぜひ使用したい」及び「どちらかといえば使用したい」と回答した薬剤師が 97.7%であり、ほとんどの薬剤師が国内で使用可能な分類基準の存在を望んでいることが示唆された。

3. 妊婦を対象とした薬物療法が不可欠な妊娠合併症である 5 疾患に用いる 10 薬剤の添付文書には、母体の薬物療法と催奇形等の胎児への影響に関する詳細な医薬品情報が、全く記載されていなかった。

4. 計 227 名の患者に対して投与されていた薬剤の種類は 107 品目で、現在市販されている薬剤の 0.67%にすぎなかった。

D. 考察

1. わが国の添付文書の記載においては、根拠となるデータがどのようなものが明確ではないため、危険性を列挙するのみとなっており、その危険が起こる頻度がわからず、実際の医療現場でその医薬品を投与する際に有益な情報となっていない可能性が考えられた。わが国で妊娠中にも投与が検討されることが多い医薬品の添付文書についても、同様にこれらの問題点があり、少なくともこうした医薬品については早急に改善が必要と考えられた。

2. 現在の添付文書は、妊産婦・授乳婦に薬剤を使用する際の安全性に関する情報が十分でなく、薬剤師は妊産婦・授乳婦への薬剤使用の安全性に関する情報を、容易に入手することが困難な現状にある

と考えられた。また今後、臨床現場での有効利用を考慮したわが国独自の妊婦薬剤分類基準を作成する必要があると考えられた。

3. 検討したすべての薬剤について、その添付文書には、母体の薬物療法と催奇形等の胎児への影響に関する詳細な医薬品情報が全く記載されていなかったが、わが国の添付文書の使用上の注意記載要領に「動物実験、臨床使用経験、疫学的調査等で得られている情報に基づき、必要な事項を記載すること。」の記載があるにもかかわらず、何故当該医薬品を販売している製薬企業がこうした医薬品の適正使用に有益な医薬品情報を添付文書に記載しないのか、あるいは記載出来ないのかに関しては、今後の研究において製薬企業の実態調査に基づき考察する必要があると考えられた。

4. 実際に日常臨床で、妊産婦あるいは授乳婦に投与されていた薬剤の種類は、現在市販されている薬剤の1%未満にすぎず、もちろんこれらの薬剤の類薬も使用される可能性があるものの、おそらくこの2倍ないし3倍程度の医薬品の数が、通常の産科診療で使用される可能性のある薬剤と考えられた。したがって、医薬品の安全性を検討する場合、当面かなり限られた数の医薬品の検討で十分であることが予想された。

E. 結論

わが国においては、個々の医薬品の催奇形性に関する情報はその添付文書によって医師、薬剤師等の医療関係者に提供されているが、実際の医療現場でその医薬品を投与する際に有益な情報となっていない可能性があり、製薬企業の実態調査に基づき考察するなどして、今後、臨床現場での有効利用を考慮したわが国独自の妊婦薬剤分類基準を作成する必要がある。また、具体的な個々の薬剤の検討については、通常の産科診療で使用される可能性のある薬剤は非常に少ないため、

当面かなり限られた数の医薬品の検討で十分である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsumoto K, Yoshikawa H, Yasugi T, Nakagawa S, Kawana K, Takeoka A, Yaegashi N, Iwasaka T, Kanazawa K, Taketani Y, Kanda T: IgG antibodies to human papillomavirus 16, 52, 58, and 6 L1 capsids: case-control study of cervical intraepithelial neoplasia in Japan. *J Med Virol* 69(3): 441-446, 2003.
2. Ohara k, Tanaka YO, Tsunoda H, Sugahara S, Hashimoto T, Kagei k, Tokuyue K, Akine Y, Yoshikawa H, Itai Y: Nonoperative assessment of nodal status for locally advanced cervical squamous cell carcinoma treated by radiotherapy with regard to patterns of treatment failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1; 55(2): 354-361, 2003.
3. Nakauchi-Tanaka T, Sohda S, Someya K, Kono K, Hamada H, Yoshikawa H: Acquired haemophilia due to factor VIII inhibitors in ovarian hyperstimulation Syndrome: case-report. *Human Reproduction* 18(3): 506-508, 2003.
4. Arimoto T, Katagiri T, Oda K, Tsunoda H, Yasugi T, Osuga Y, Yoshikawa H, Nishii O, Yano T, Taketani Y,

- Nakamura Y: Genome-wide cDNA microarray analysis of gene-expression profiles involved in ovarian endometriosis. *Int J Oncol*, 22(3): 551-560, 2003.
5. Kawana k, Yasugi T, Yoshikawa H, Kawana Y, Matsumoto K, Nakagawa S, Onda T, Kikuchi A, Fujii T, Kanda T, Taketani Y: Evidence for the presence of neutralizing antibodies against human papillomavirus type 6 in infants born to mothers with condyloma acuminata. *Am J Perinatol* 20(1): 11-16, 2003.
 6. Okamoto Y, Tanaka YO, Nishida M, Tsunoda H, Yoshikawa H, Itai Y: MR imaging of the uterine cervix: imaging-pathologic correlation. *Radiographics* 23(2): 425-445, 2003.
 7. Okuno S, Sato H, Kuriyama-matsumura K, Tamba M, Wang H, Sohda S, Yoshikawa H, Hamada H, Kondo T, Bannai S: Role of cystine transport in intracellular glutathione level and cisplatin resistance in human ovarian cancer cell lines. *Br J Cancer* 88(6): 951-956, 2003.
 8. Ohara K, Tsunoda H, Nishida M, Sugahara S, Hashimoto T, Shioyama Y, Hasegawa K, Yoshikawa H, Akine Y, Itai Y. Use of small pelvic field instead of whole pelvic field in postoperative radiotherapy for node-negative, high-risk stages I and II cervical squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 13(2): 170-176, 2003.
 9. Yokoyama M, Iwasaki T, Nagata C, Nozawa S, Sekiya S, Hirai Y, Kanazawa K, Sato S, Hoshiai H, Sugase M, Kawana T, Yoshikawa H: Prognostic factors associated with the clinical outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a cohort study in Japan. *Cancer Lett* 192(2): 171-179, 2003.
 10. Takizawa S, Nakagawa S, Nakagawa K, Yasugi T, Fujii T, Kugu K, Yano, T, Yoshikawa H, Taketani Y: Abnormal p16 expression is an independent poor prognostic factor for cervical cancer. *Br J cancer* 88(8): 1213-1216, 2003.
 11. Furuta R, Hirai Y, Katase K, Tate S, Kawaguchi T, Akiyama F, Kato Y, Kumada K, Iwasaka T, Yaegashi N, Kanazawa K, Yoshikawa H, Kitagawa T: Ectopic chromosome around centrosome in metaphase cells as a marker of high-risk human papillomavirus-associated cervical intraepithelial neoplasias. *Int J Cancer* 106(2): 167-171, 2003.
 12. Ichikawa Y, Nakauchi T, Sato T, Oki A, Tsunoda H, Yoshikawa H: Ultrasound diagnosis of uterine arteriovenous fistula associated with placental site trophoblastic tumor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 21(6): 606-608, 2003.
 13. Matsumoto K, Yasugi T, Nakagawa S, Okubo M, Hirata R, Maeda H, Yoshikawa H, Taketani Y: Human

- papillomavirus type 16 E6 variants and HLA class II alleles among Japanese women with cervical cancer. Int J Cancer 106(6): 919-922, 2003.
14. Matsumoto K, Yasugi T, Oki A, Hoshiai H, Taketani Y, Kawana T, Yoshikawa H: Are smoking and chlamydial infection risk factors for CIN? Different results after adjustment for HPV DNA and antibodies. Br J Cancer, 89(5): 831-833, 2003.
15. Kawana K, Yasugi T, Kanda T, Kino N, Oda K, Okada S, Kawana Y, Nei T, Takada T, Toyoshima S, Tsuchiya A, Kondo K, Yoshikawa H, Tsutsumi O, Taketani Y: Safety and immunogenicity of a peptide containing the cross-neutralization epitope of HPV16L2 administered nasally in healthy volunteers. Vaccine 21(27-28): 4256-4260, 2003.
16. Kita N, Sato T, Onuki-Tanabe M, Aino Yamada N, Oki A, Tsunoda H, Yoshikawa H: Undifferentiated Carcinoma with Osteoclast-Like Multinucleated Giant Cells Arising in an Ovarian Mature Cystic Teratoma. Gynecol Obstet Invest 56(49): 184-187, 2003.
17. Minami R, Tsunoda H, Iijima T, Yoshikawa H: Nemori R, Noguchi M. Early acquisition of gelatinolytic activity in carcinogenesis of the uterine cervix. Mod Pathol 16(11): 1164-1170, 2003.
2. 学会発表
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）
特になし

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
分担研究報告書

一般病院における妊産婦に投与される薬剤の検討

分担研究者 三橋 直樹 順天堂大学医学部 産婦人科教授

研究要旨

妊娠中および分娩後一ヶ月以内の患者に投与された全ての薬剤を調査した。薬剤の種類は107品目で、現在市販されている薬剤の約0.67%にすぎなかった。この107品目の薬剤の類薬も使用される可能性があるが、おそらくこの二倍ないし三倍程度の医薬品の数が、通常の産科診療で使用される可能性のある薬剤と考えられる。医薬品の安全性を検討する場合、かなり限られた数の医薬品の薬品の検討で十分であることが予想された。

A. 研究目的

本研究は医薬品の妊産婦あるいは授乳婦での安全性を検討する基礎的な資料を提供するため、実際に日常臨床でどのような医薬品が使用されているかを調査することが目的である

B. 研究方法

順天堂大学伊豆長岡病院で平成15年12月から平成16年1月に診療した全ての妊婦および分娩後1ヶ月以内の授乳婦を研究の対象とした。ただし流産あるいは子宮外妊娠の患者については診断が確定した後の投薬については対象から除外した。

外来での薬剤の使用については、対象患者が院内の全ての診療科で投与された薬剤をカルテからリストアップした。他の医療機関で投与された薬剤あるいは患者自身が薬局などで手に入れた市販薬については検討から除外した。

入院中の患者は、全て産科病棟に入院しているため、研究期間に入院していた全ての患者の産科カルテから投与された

薬剤をリストアップした。

なお、今回の研究では使用された薬剤の使用頻度や投与量は検討せず、薬剤の種類のみを調査した。薬剤名については、一般名ではむしろ理解しにくいいため、商品名を使用した。

研究対象にした、順天堂伊豆長岡病院は、平成15年は485例の分娩があり、月平均40例の分娩数である。

薬剤の分類は南江堂の「今日の治療薬」の分類を用いた。

C. 研究結果

1) 患者数

入院の延べ患者は、期間中153名であった。外来では何らかの薬剤が投与された患者は74名であった。

2) 薬剤の種類

抗菌薬
セフゾンカプセル
トミロン
ファロム
ペントシリン
セフメタゾン

アミカシン
チエナム
セファメジン
クラリス錠
タリビット点眼薬
ユナシン

抗ウィルス薬
ゾビラックス軟膏

抗真菌薬
エンペシドクリーム
オキナゾール錠

副腎皮質ステロイド
プレドニン
アンダーム軟膏
レスタミンコーチゾン軟膏
ロコイド軟膏

非ステロイド抗炎症薬
PL 顆粒
カロナール細粒
モビラート軟膏
モーラステープ
アセトアミノフェン
フルルバン
ロキソニン錠
ロルカム

抗ヒスタミン薬
クロールトリメトン
レスタミンコーワ軟膏

ビタミン薬
ネオラミンスリービー
ビタシミン
ビスラーゼ
パントール

輸液製剤
ソリタ T3、T1、T4
ラクテック
ウイーンF

ヘスパンダー

糖尿病治療薬
ペンフィルN

甲状腺疾患治療薬
プロパジール
メルカゾール

他のホルモン剤
ワンアルファ
テルロン
カバサール錠

骨カルシウム代謝剤
カルチコール

血液製剤
アンスロビンベアリング

造血剤
フェロミア
インクレミンシロップ
ブルタール

止血剤
トランサミン注
アドナ注射液

降圧薬
アダラートL錠
アプレゾリン注
ヘルベッサ注

気管支拡張薬
ベネトリン吸入液
メプチンエアー
エフェドリン注射液

心不全治療薬
ネオシネジンコーワ注

鎮咳薬
メジコン散

アストミン錠

去痰薬

アストミン錠

ビソルボン吸入液

健胃消化薬

ガスマチン

ラックビー

消化性潰瘍治療薬

ムコスタ

セルベックス

パリエット

腸疾患治療薬

ビオフェルミン

下剤

ラキソベロン

アローゼン

レシカルボン座薬

膵臓疾患治療薬

ミラクリット

フサン

麻薬および類似薬

ソセゴン注

ペチロルファン注

塩酸モルヒネ

睡眠薬、抗不安薬

セルシン注

アタラックスP注

リスミー錠

抗てんかん薬

フェノバルル注

アレビアチン注

制吐剤

プリンペラン注

自律神経作用薬

ワゴスチグミン注

麻酔薬

ドルミカム

スタドール

硫酸アトロピン

塩酸プロカイン注

アナペイン注

マーカイン注脊椎麻酔用

ドロレプタン

ケタラル注

キシロカイン注

セボフレン

笑気ガス

キシロカインゼリー

ラボナール注

フェンタネスト

マスキュラックス

皮膚科用剤

ヒルドイドソフト

子宮用剤

ズファジラン注

ウテメリン注

ウテメリン錠

マグネゾール

メテナリン錠

メテナリン注

アトニンO

プロスタルモンF注

痔疾患治療剤

強力ポステリザン軟膏

以上であり、使用されていた薬剤は107種であった。

D. 考察

妊娠中あるいは分娩後一ヶ月以内に使用されていた薬剤をリストアップした。使用されていた薬剤はわずか107品目であり、現在本邦で市販されている一万

六千品目の 0.67%であった。検討期間は二ヶ月であったが、おそらくこの検討期間を延長しても品目の増加はほとんどないものと思われる。その理由としては以下のことが考えられる。

- 1) 妊産婦の大部分は健康で合併症を持っていないため、医薬品の必要性がそもそも極めて小さい。
- 2) 妊婦への薬剤の投与に医師がかなり慎重になっていること。
- 3) 患者やその家族も医薬品の使用についてその安全性に注意するようになってきていること。

本研究の問題点は、調査が一医療機関にすぎないことであり、当然そこで採用されている薬剤に制限があることである。しかしここでリストアップされた薬剤の種類も検討に入れることで日常診療で妊産婦に使われる薬剤は十分にカバーできるものと考えられる。

E. 結論

産科で使用される薬剤の種類は極めて限られた数であり、安全性の検討を行うべき薬剤の種類も限定的なものでよい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

なし

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
分担研究報告書

授乳期に合併する疾患に使用する医薬品の投与エビデンス調査
並びに添付文書情報との相同性研究

分担研究者	加藤 賢朗	虎の門病院	産婦人科部長
研究協力者	横尾 郁子	虎の門病院	産婦人科
	林 昌洋	虎の門病院	薬剤部部長
	田中 真砂	虎の門病院	医薬情報科長

研究要旨

母乳を介して新生児に移行しうる薬物を授乳婦が使用することは、哺乳児への有害反応を惹起する恐れがある。一方、母乳を介した新生児毒性に対する懸念から必要な薬物療法が控えられることは、疾患のコントロールが困難になるばかりか、授乳婦のQOLの大幅な低下をきたす恐れがある。

我が国では、授乳婦を対象とした薬物療法の有効性と安全性を考慮する根拠となる公的情報源として添付文書がある。「8. 妊婦、産婦、授乳婦、授乳婦への投与」の項「(2)」の記載要領によれば、「動物実験、臨床使用経験、疫学的調査等で得られている情報に基づき、必要な事項を記載すること。」と定められている。しかし、添付文書情報を利用する医師、薬剤師の実感として、多くの添付文書では、具体的な医薬品情報の記載が不十分との印象がある。

そこで、我々は授乳中も薬物療法の継続が欠かせない妊娠合併症の治療薬を対象に、添付文書に記載された医薬品情報と、詳細調査を行った際の医薬品情報の差異と相同性について調査し問題点を明らかにすることを目的とした研究を行った。

その結果、授乳婦を対象とした薬物療法において重要となる、薬物のヒト母乳移行性に関する医薬品情報や、哺乳児への有害反応の有無を示した医薬品情報が、調査した添付文書には必ずしも反映されていないことが検証された。

今後、我々が調査し得た授乳婦を対象とした医薬品の適正使用に有益な医薬品情報が、なぜ添付文書には記載されないのか、情報の作り手である製薬企業の実態調査を含めて調査検討し改善策を考案する必要があると考えられた。

A. 研究目的

本研究は、医療用医薬品の添付文書における授乳婦への投与に関する注意の記載にヒト母乳移行性データ等を反映させるなどして、より臨床に即したものとし医師、薬剤師が授乳婦を対象として最適な薬物療法実施するための根拠となる情報提供のあり方を検討することを目的としたものである。

現在、我が国の医療用医薬品添付文書の使用上の注意記載要領には、「8. 妊婦、産婦、授乳婦、授乳婦への投与」の項「(2)」に、「動物実験、臨床使用経験、疫学的調査等で得られている情報に基づき、必要な事項を記載すること。」の記載がある。

また、「8. 妊婦、産婦、授乳婦、授乳婦への投与」の項「(3)」には、「データ」に基づき「理由」、「対象期間」と「措置」を記載するよう定められている。

一方、臨床で添付文書情報を利用する医師、薬剤師の使用感として、多くの添付文書では、「授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること〔母乳中へ移行することが報告されている〕」等の授乳婦薬物療法の原則に準じた情報提供に留まるとの印象がある。

そこで、本年度の研究では、授乳婦であっても薬物療法の継続が欠かせない妊娠合併症の治療薬を対象に、添付文書に記載された医薬品情報と、詳細調査を行った際の医薬品情報の差異と同一性について調査し問題点を明らかにすることを目的とした。

その治療に用いる 10 種の医薬品の添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦の項」の措置、理由等の記載と実際の医薬品情報の同一性について調査した。

B. 研究方法

1) 授乳中であっても薬物療法の継続が欠かせない妊娠合併症として、てんかん、甲状腺機能亢進症、気管支喘息、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ（消炎・鎮痛）の 5 疾患を対象として選定した。

2) 前項で選定した疾患の治療に用いる代表的な薬剤として、①抗てんかん薬として a) バルプロ酸ナトリウム、b) フェニトイン、②甲状腺機能亢進症治療薬として a) プロピルチオウラシル、b) メチマゾール、③喘息治療薬として、a) テオフィリン、b) プロピオン酸ベクロメタゾン吸入、④潰瘍性大腸炎治療薬として a) サラゾピリン、b) メサラジン、⑤関節リウマチの治療に用いる消炎鎮痛薬として、a) アセトアミノフェン、b) イブプロフェンの 10 種の医薬品を調査対象薬品として選定した。

3) 対象医薬品薬に関して、添付文書「妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項に記載された医薬品情報を抽出した。

4) 文献検索あるいは成書をもとに詳細な医薬品情報を抽出した。

5) 4) 項、5) 項で抽出した医薬品情報を比較検討することにより、添付文書の記載と実際の医薬品情報の差異と同一性を検討した。

C. 研究結果

1) 調査対象とした 5 疾患の治療に用いる 10 医薬品の添付文書の記載は下記の通りであった。

①抗てんかん薬

a) バルプロ酸ナトリウム

・ 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することがある〕

b) フェニトイン

・ 授乳婦に関する記載なし。

②甲状腺機能亢進症治療薬

a) プロピルチオウラシル

・ 本剤を大量に投与する場合は授乳を避けさせることが望ましい。〔ヒト母乳中へ移行（血清レベルの 1/10 程度）する。〕

b) メチマゾール

- ・ 本剤投与中は授乳を避けさせることが望ましい。[ヒト母乳中へ移行（血清とほぼ同等レベル）し、乳児の甲状腺機能に影響を与えることがある。]

③喘息治療薬

a)テオフィリン

- ・ 授乳中の婦人には、投与中の授乳は避けさせること。[ヒト母乳中へ移行し、乳児に神経過敏を起こすことがある]

b)プロピオン酸ベクロメタゾン吸入

- ・ 授乳婦に関する記載なし。

④潰瘍性大腸炎治療薬

a)サラゾピリン

- ・ 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[母乳中へ移行することが報告されている。]

b)メサラジン

- ・ 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

⑤関節リウマチ（消炎・鎮痛）

a)アセトアミノフェン

- ・ 授乳婦に関する記載なし。

b)イブプロフェン

- ・ 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[母乳中へ移行することが認められている。]

2) ヒト母乳移行データ、症例研究等の文献から抽出した医薬品情報

①抗てんかん薬（表1）

a)バルプロ酸ナトリウム

- ・ 授乳中のバルプロ酸ナトリウム使用は可能との報告との報告がある。

- ・ バルプロ酸使用中の授乳婦の児に母乳を介した薬物の影響と考えられる貧血と血小板減少性紫斑が認められたとの報告がある。

b)フェニトイン

- ・ フェニトインの母乳移行に関する報告がある。

- ・ フェニトイン使用中の授乳婦の児に母乳を介した薬物の影響と考えられる貧血と血小板減少性紫斑が認められたとの報告がある。

②甲状腺機能亢進症治療薬（表2）

a)プロピルチオウラシル

- ・ 試験結果に基づき、母乳を介して摂取するプロピルチオウラシルは、乳児にとって治療域に達することはなく、授乳中も投与しうることを示唆した報告がある。

- ・ プロピルチオウラシルは、メチマゾールと比較して、母乳への移行量が少ないので、授乳中の抗甲状腺薬として推奨しうることを示唆した報告がある。

b)メチマゾール

- ・ メチマゾールは、母乳へ移行し乳児の甲状腺機能低下を引き起こす危険度が高いと考えられるので授乳は進められないと結論する文献報告がある。

- ・ 1日 20mg 以下のメチマゾールの投与を受けている母親の乳児 88 例に関する調査では、乳児の甲状腺機能に影響は認められず、対照群との間に IQ テストの結果や心身の発達に違いは認められなかったとの報告がある。

③喘息治療薬（表3）

a)テオフィリン

- ・ 授乳婦がテオフィリンを使用した場合母乳中に中等量が移行し、乳児にも

テオフィリンによる症状が発現しうると指摘した報告がある。

b) プロピオン酸ベクロメタゾン吸入

- ・ 授乳婦と乳児に関する報告なし。

④潰瘍性大腸炎治療薬（表4）

a) サラゾピリン

- ・ 母乳を介して摂取したサラゾスルファピリジンにより乳児が血性下痢を起したとの報告がある。
- ・ 母乳移行はあるものの、サラゾスルファピリジンは授乳中も安全に使用しうると考える根拠となる報告がある。

b) メサラジン

- ・ 母乳を介して摂取したメサラジンにより乳児が下痢を起したとの報告がある。
- ・ メサラジンの母乳移行量は多くないことを示した報告がある。

⑤関節リウマチ（消炎・鎮痛）治療薬（表5）

a) アセトアミノフェン

- ・ アセトアミノフェンの母乳移行に関する報告がある。

b) イブプロフェン

- ・ イブプロフェンの母乳移行に関する報告がある。

D. 考察

1) 「妊婦、産婦、授乳婦の項」の記載と実際の医薬品情報の相同性について

今回調査した、糖尿病、甲状腺機能亢進症、気管支喘息、潰瘍性大腸炎、移植の5疾患の治療に用いる10薬剤の添付文書、「妊婦、産婦、授乳婦の項」の記載と、実際に我々が調査し得た医薬品情報の相同性に関する調査結果をまとめると表6のようになる。

結果は一目瞭然であるが、妊婦を対象とした薬物療法において重要となる、

母体の薬物療法と催奇形等の胎児への影響に関する医薬品情報が、添付文書には全く記載されていないことが本研究によって検証された。

我が国の医療用医薬品添付文書の使用上の注意記載要領には、「8. 妊婦、産婦、授乳婦、授乳婦への投与」の項「(2)」に、「動物実験、臨床使用経験、疫学的調査等で得られている情報に基づき、必要な事項を記載すること。」の記載があるにもかかわらず、何故当該医薬品を販売している製薬企業がこうした医薬品の適正使用に有益な医薬品情報を添付文書に記載しないのか、あるいは記載出来ないのかに関しては、今後の研究において製薬企業の実態調査に基づき考察する必要があると考えられた。

2) 今後の検討

医療の現場に勤務する医師、薬剤師が適正使用の拠り所としている公的医薬品情報である医療用医薬品添付文書の「8. 妊婦、産婦、授乳婦、授乳婦への投与」の項の記載が、実在し必要とされる医薬品情報を網羅していない現状をふまえて、医薬品情報の作り手である製薬企業における問題点を調査し、問題を解消しうる記載手順を構築する必要があると考えられた。

次年度の本研究の課題として重点的に研究する必要があると考えられた。

E. 結論

本年度の研究により、授乳婦を対象とした薬物療法が不可欠な妊娠合併症である5疾患に用いる10薬剤の医療用医薬品添付文書には、母体の薬物療法と催奇

形等の胎児への影響に関する医薬品情報が記載されているものの、適正使用に必要な情報が必ずしも網羅されていないことが明らかとなった。

来年度この問題点の原因が何処にあるのかを研究し、問題を解決しうる施策を検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表
未定

2. 学会発表

1. 田中真砂、他、第7回医薬品情報学会学術大会にて発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

特になし

表 1. 授乳中の抗てんかん薬使用と乳児への影響に関する医薬品情報

- 1) 授乳中のバルプロ酸ナトリウム使用は可能との報告。
von Unruh GE, Froescher W, et al : Valproic acid in breast milk: how much is really there? The Drug Monit. 1984; 6:272-276
 - 2) バルプロ酸使用中の授乳婦の児に母乳を介した薬物の影響と考えられる貧血と血小板減少性紫斑が認められたとの報告。
Stahl MMS, Neiderud J & Vinge E: thrombocytopenic purpura and anemia in a breast-fed infant whose mother was treated with valproic acid. J Pediatr 1997; 130:1001-1003
-
- 1) フェニトインの母乳移行に関する報告。
Chaplin S, Sanders GL & Smith JM: Drug excretion in human breast milk. Adv Drug React Ac Pois Rev 1982; 1:255-287.
 - 2) フェニトイン使用中の授乳婦の児に母乳を介した薬物の影響と考えられる貧血と血小板減少性紫斑が認められたとの報告。
American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: The transfer of drugs and other chemicals into human breast milk. Pediatrics 1983; 72:375

表 2. 授乳中の甲状腺機能亢進症治療薬使用と乳児への影響に関する医薬品情報

-
- 1) メチマゾール
- ① 母乳へ移行し乳児の甲状腺機能低下を引き起こす危険度が高いと考えられるので授乳は進められないと結論する報告。
Cooper DS: Antithyroid drugs: to breast-feed or not to breast-feed. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:234-235
- ② 1日 20mg 以下のメチマゾールの投与を受けている複数の乳児に関する調査で、乳児の甲状腺機能に影響は認められず、対照群との間に IQ テストの結果や心身の発達に違いは認められなかったとの報告。
Azizi F, Khoshniat M, et al: Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3233-3238.
-
- 2) プロピルチオウラシル
- ① 母乳を介して乳児が摂取するプロピルチオウラシルは、乳児にとって治療域に達することはなく、授乳中も投与しうることを試験した報告。
Momotani N, Yamashita R, et al: Recovery from foetal hypothyroidism: evidence for the safety of breast-feeding while taking propylthiouracil. *Clin Endocrinol* 1989; 31:591-595
- ② プロピルチオウラシルは、メチマゾールと比較して、母乳への移行量が少ないので、授乳中の抗甲状腺薬として推奨しうることを示唆した報告。
Cooper DS: Antithyroid drugs: to breast-feed or not to breast-feed. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:234-235
-

表3. 授乳中の喘息治療薬使用と乳児への影響に関する医薬品情報

-
- 1) 授乳婦がテオフィリンを使用した場合母乳中に中等量が移行し、乳児にもテオフィリンによる症状が発現
しうると指摘した報告。
- ① Yurchak AM & Jusko WJ: Theophylline secretion into breast milk. *Pediatrics* 1976; 57:518-520
- ② Anon: Precautions concerning the use of theophylline. *Pediatrics* 1992; 89:781-783
-
- 2) プロピオン酸ベクロメタゾン吸入薬の母乳移行に関する報告。
該当する報告なし。
-

表 4. 授乳中の潰瘍性大腸炎治療薬使用と乳児への影響に関する医薬品情報

1) サラゾスルフアピリジン

- ① 母乳を介して摂取したサラゾスルフアピリジンにより乳児が血性下痢を起したとの報告。
Branski D, Kerem E, et al : Bloody diarrhea - a possible complication of sulfasalazine transferred through human breast milk. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1986; 5:316-317
- ② 母乳移行はあるものの、サラゾスルフアピリジンは授乳中も安全に使用しうると考える根拠となる報告。
a) Berlin CM Jr & Yaffe SS: Disposition of salicylazosulfapyridine (Azulfidine) and metabolites in human breast milk. Dev Pharmacol Ther 1980; 1:31-39.
b) Jarnerot G & Into-Malmberg MB: Sulphasalazine treatment during breast feeding. Scand J Gastroenterol 1979; 14:869-871.

2) メサラジン

- ① 母乳を介して摂取したメサラジンにより乳児が下痢を起したとの報告。
Nelis GP: Diarrhoea due to 5-aminosalicylic acid in breast milk. Lancet. 1989; 1:383
- ② メサラジンの母乳移行量は多くないことを示した報告。
Klotz U, Haring-Kaim A: Negligible excretion of 5-aminosalicylic acid in breast milk. Lancet. 1993; 342:618-619