

表 5. 授乳中の関節リウマチ (消炎・鎮痛) 治療薬使用と乳児への影響に関する医薬品情報

1) アセトアミノフェンの母乳移行に関する報告。

- ① Berlin CM Jr, Yaffe SJ, et al.: Disposition of acetaminophen in milk, saliva, and plasma of lactating women. *Pediatr Pharmacol (New York)*. 1980;1:134-141
- ② Bitzen PO, Gustafsson B, et al.: Excretion of paracetamol in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981; 20:123-125

2) イブプロフェンの母乳移行に関する報告。

- ① Townsend RJ, Benedetti TJ, et al.: A study to evaluate the passage of ibuprofen into breast-milk. *Drug Intell Clin Pharm*. 1982;16:482-483
- ② Townsend RJ, Benedetti T, et al.: Excretion of ibuprofen into breast milk. *Am J Obstet Gynecol*. 1984; 149:184-186

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

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

分担研究者	林 昌洋	虎の門病院 薬剤部	部長
研究協力者	加藤 賢朗	虎の門病院 産婦人科	部長
	田中 真砂	虎の門病院 薬剤部	医薬情報科長
	大嶋 繁	獨協医科大学病院 薬剤部	
	笠原 英城	柳屋ビル薬局	

研究要旨

妊婦にとって、催奇形等の胎児危険度を理由に必要な薬物療法が控えられることは、治療成果が上がらないばかりか、QOLの大幅な低下をきたす恐れがある。

我が国では、妊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、我々は妊娠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、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、調査した添付文書には全く記載されていないことが検証された。今後、何故妊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添付文書に記載されないのか、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妊婦・産婦への投与に関する注意の記載に薬剤疫学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、薬剤師が妊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、「妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること」等の妊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、妊娠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。

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相同性について調査した。

B. 研究方法

1) 妊娠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、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糖尿病治療薬として a) インスリン、b) インスリンリスプロ、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移植における免疫抑制薬として、a) シクロスポリン、b) タクロリムスの 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相同性を検討した。

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糖尿病治療薬

a) インスリン¹³⁾

- ・ 妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。
- ・ 妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が増加しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。
- ・ 通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

b) インスリンリスプロ¹⁴⁾

- ・ 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。
- ・ 妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。
- ・ 妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が増加しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。

- ・ 通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

②甲状腺機能亢進症治療薬

a) プロピルチオウラシル¹⁵⁾

- ・ 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないが、胎児に甲状腺腫、甲状腺機能抑制を起こすとの報告がある。
- ・ 妊婦または妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、定期的に甲状腺機能検査を実施し、甲状腺機能を適切に維持するよう投与量を調節すること。
- ・ 新生児に出生後しばらくは、甲状腺機能抑制、甲状腺機能亢進があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。

b) メチマゾール¹⁶⁾

- ・ 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、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。〔本剤はヒト胎盤を通過することが報告されている。〕
- ・ 妊婦または妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、定期的に甲状腺機能検査を実施し、甲状腺機能を適切に維持するよう投与量を調節すること。
- ・ 妊娠中の投与により、胎児に甲状腺機能抑制、甲状腺腫を起こすことがある。
- ・ 妊娠中の投与により、新生児に頭皮皮膚欠損症、さい帯ヘルニア、さい腸管の完全または部分的な遺残（さい腸管ろう、メッケル憩室等）、気管食道ろうを伴う食道閉鎖症、後鼻孔閉鎖症等があらわれたとの報告がある。
- ・ 新生児に出生後しばらくは、甲状腺

機能抑制、甲状腺機能亢進があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。

③喘息治療薬

a) テオフィリン¹⁷⁾

- ・ 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、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（動物実験（マウス、ラット、ウサギ）で催奇形等の生殖毒性が報告されている。また、ヒトで胎盤を通過して胎児に移行し、新生児に嘔吐、神経過敏等の症状が現れることがある）

b) プロピオン酸ベクロメタゾン吸入¹⁸⁾

- ・ 妊婦または妊娠している可能性のある婦人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（本剤は動物実験（ラット、マウス）で催奇形作用が報告されている。）

④潰瘍性大腸炎治療薬

a) サラゾピリン¹⁹⁾

- ・ 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。（本剤の動物実験では催奇形作用は認められていないが、他のサルファ剤（スルファメトピラジン等）では催奇形性が認められている。また、本剤の代謝物の胎盤通過により新生児に高ビリルビン血症を起こすことがある）

b) メサラジン²⁰⁾

- ・ 妊婦または妊娠している可能性のある婦人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。（メサラジンの動物実験では催奇形性は認められていないが、妊娠

中の投与に関する安全性は確立していない。))

⑤免疫抑制薬

a) シクロスポリン²¹⁾

- ・ 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。(動物実験(ラット)で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。)

b) タクロリムス²²⁾

- ・ 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと(動物実験(ウサギ)で催奇形作用、胎児毒性が報告されている。)

2) 疫学調査、症例研究等の文献から抽出した医薬品情報

①糖尿病治療薬

a) インスリン

- ・ 厳格にコントロールされていない慣習的なインスリン療法を受けているインスリン依存性糖尿病の女性では、その児に先天奇形が生じる危険性が数倍高くなるとの原著論文(表1)が複数報告されている。
- ・ 妊娠の初期より血糖コントロールを良好に保つことにより胎児の先天奇形は減少し、胎児異常の原因はインスリン療法というよりも糖尿病性にあるとの原著論文(表1)が複数報告されている。

b) インスリンリスプロ

②甲状腺機能亢進症治療薬

a) プロピルチオウラシル

- ・ 母体に投与したプロピルチオウラシルは胎盤を通過し、胎児に甲状腺機能抑制を生じうること、時に甲状腺腫を生じた症例があることが報告(表2)されている。
- ・ プロピルチオウラシルによる治療を受けた母親の児に先天奇形の頻度は増加しなかったことが報告(表2)され

ている。

b) メチマゾール

- ・ メチマゾールによる治療を受けた母親の児に先天奇形の頻度は増加しなかったことが報告(表2)されている。
- ・ 母親のメチマゾール治療と児の先天性頭皮欠損との関連はみられなかったことが報告(表2)されている。

③喘息治療薬

a) テオフィリン

- ・ 妊娠第1三半期に、テオフィリンを使用し喘息を治療した妊婦の児に、催奇形の頻度の増加は認められなかったと結論する疫学調査(表3)が複数報告されている。

b) プロピオン酸ベクロメタゾン吸入

- ・ 重度の喘息の治療のために、プロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤による治療を受けた妊婦の児に、先天異常の頻度の明らかな増加は認められなかったことが報告(表3)されている。

④潰瘍性大腸炎治療薬

a) サラゾピリン

- ・ サラゾスルファピリジンを含む葉酸代謝拮抗剤の妊娠中の使用が胎児の先天奇形の相対危険度を増加させたと指摘した疫学調査(表4)が報告されている。
- ・ サラゾスルファピリジンによる妊娠中の炎症性腸疾患の治療は、児の先天奇形の頻度を増大させないことを示唆した疫学調査(表4)が報告されている。

b) メサラジン

⑤免疫抑制薬

a) シクロスポリン

- ・ 妊娠中にシクロスポリンによる治療を受けた妊婦に関する報告が多数有り、児の先天奇形の発現頻度は一般の妊婦

と比較して大幅に増加することはないと考えられると報告されている。

- ・ 妊娠中にシクロスポリンによる治療を受けた母親の児では、胎児の発育遅延や未熟性が認められることを指摘した報告。ただし、こうした影響はシクロスポリンばかりでなく、母体の疾患や併用薬の影響も考えられると報告されている。

b) タクロリムス

- ・ 妊娠中にタクロリムスによる治療を受けた妊婦に関する症例シリーズ報告が多数ある。
- ・ タクロリムスによる治療を受けた妊婦の児に新生児期低カリウム血症がみられることが報告されている。

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、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、全く記載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

1. 林昌洋：妊婦への薬剤情報提供の留意点. 薬事, 36(3), 521-525, 1994.
2. 林昌洋：薬剤の催奇形性の評価. 薬

- 局, 49(9), 1647-1654, 1998.
3. 林 昌洋 : 妊娠と薬. 日本医師会雑誌. 124(7), 1023-1027, 2000.
 4. 林 昌洋 : 薬物の胎児移行動態と催奇形性. 薬事, 42(4), 1193-1198, 2000.
 5. 林 昌洋 : 妊娠・授乳期の薬物投与. 医学のあゆみ, 197(1), 37-42, 2001.
 6. 林 昌洋 : 内科医が特に注意すべき相互作用・副作用「妊娠」. 内科, 88(2), 330-333, 2001.

2. 学会発表

1. 林昌洋、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

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

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

分担研究者 濱田 洋実 筑波大学臨床医学系 産婦人科講師

研究要旨

医薬品の催奇形性に関する情報がどのような形で妊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を目的に、わが国および諸外国における妊婦、授乳婦における医薬品投与に関する情報提供の現状を調査し、分析した。

わが国においては、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提供されていた。ただし、諸外国とやや異なり催奇形性等の危険性を列挙するのみのため、その危険が起こる頻度等がわからず、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。また、一部の医薬品では添付文書の改訂に伴ってその記載が不明瞭となっており、緊急の改善が必要と考えられた。

A. 研究目的

本研究の目的は、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である。

B. 研究方法

まず、わが国における妊婦、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。ついで、その状況について諸外国における現状と比較検討するために、米国とオーストラリアについて同様の調査を行った。

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。

C. 研究結果

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。

これに対して、米国では食品医薬品局（FDA）が医薬品の胎児危険度分類基準を決めていた。催奇形性等のデータをもとに、Aのほぼ安全からXの絶対禁忌まで危険度に順じた分類がされており、一部の薬は妊娠時期や服用期間、あるいは服用量によって、別々に危険度が割り付けられていた。一方、オーストラリアにおいては、個々の医薬品について医薬品評価委員会・先天異常部会が米国と同様のリスク分類を行っていた。これらの国々の分類基準の特徴としては、わが国と同様に催奇形性を中心とした医薬品の

危険度をもとに、その妊婦、授乳婦に対する投与の危険性について示すものではあるものの、その危険性についての証拠がどのようなレベルであるのか、すなわち動物実験であるのか、ヒトでの研究によるものなのか等についても明示した上で、明確な分類を指向するものであった。

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情報提供の分析の結果では、たとえそうした医薬品であっても、妊娠中に投与されることが稀な、例えば頻度の低い疾患にのみ投与される特殊な治療薬と何ら変わらず、同じ添付文書記載方法にしたがって、情報提供がなされているにすぎないことが明らかとなった。

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。

D. 考察

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と考えられた。わが国の添付文書の記載方法においては、例えば「母体に障害はないが胎児に影響を及ぼすとの報告がある場合は、『胎児に〇〇を起こすことがあるので、』と記載するように」とされており、この記載では『胎児に〇〇を起こす』頻度が全くわからず、それがきわめて稀なのか一定の頻度で起こるのか、また投与量に依存するのか等の情報が全くわからない。危険性を列挙するのみのため、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。特に、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一部の医薬品については、緊急の改善が必要と考えられた。例えば一般的な鎮痛・消炎・解熱剤であるポンタール®の添付文書においては、『禁忌』欄に『妊娠末期の婦人』と記載されているが、『妊婦、産婦、授乳婦等への投与』欄には『妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕。』とある。これは当初は『妊婦、産婦、授乳婦等への投与』欄の記載のみだったものに、後に妊娠末期の婦人が禁忌となったために『禁忌』欄の記載が加えられたものであり、記載を追加しただけの安易な取り扱いが、不明瞭さを増加させた例である。

少なくとも、こうした使用頻度の高い医薬品から、正しく情報が提供される仕組みを作っていくことが重要であろう。

E. 結論

わが国においては、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提供されている。ただし、催奇形性等の危険性を列挙するのみのため、その危険が起こる頻度等がわからず、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。また、一部の医薬品では添付文書の改訂に伴ってその記載が不明瞭となっており、緊急の改善が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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

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

分担研究者 佐藤 信範 千葉大学大学院薬学研究院 助教授
研究協力者 橋本 陽子 (千葉大学大学院薬学研究院)
山口 陽子 (千葉大学大学院薬学研究院)

研究要旨

母体への薬物療法を原因とする胎児・乳児へのリスクについての情報提供は、医薬品添付文書などにより医療関係者に提供されているが、適切かつ明瞭な情報が提供できていない現状にあると考えられる。そこで本調査では、薬剤師を対象としたアンケート調査を実施し、妊婦・授乳婦に対する薬物療法に関して、薬剤師による情報提供の現状と問題点を明確にすることとした。その結果、現在薬剤師が入手している情報源からは十分な情報が得られず、情報提供の実施が難しい現状が示唆された。また、国内における妊婦・授乳婦への薬剤使用に関する薬剤評価基準の必要性を強く感じていることが示唆された (別添)

A. 研究目的

妊婦・授乳婦に対する薬物療法は、母体に対する有効性及び安全性への配慮に加えて、胎児・乳児への影響を考慮する必要がある。そこで、妊婦・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を目的として、実際に妊婦・授乳婦に服薬指導等の情報提供業務を行っている薬剤師を対象としたアンケート調査を実施した。

B. 研究方法

アンケートの調査対象は、病院・診療所、薬局等の医療機関に勤務する薬剤師とし、アンケート用紙はこれらの医療機関に対して郵送にて配布し、回答は郵送または Fax による返送にて回収した。アンケート用紙は、回答者の年齢、性別、薬剤師経験年数等、回答者背景に関する質問、妊婦、授乳婦に対する薬物療法への認識に関する質問、妊婦、授乳婦に対する薬物治療に関する情報提供業務の現状等の質問によって構成し、無記名、選択式 (一部記入式) とした。

C. 研究結果

妊婦・授乳婦に対して薬剤を使用すると、胎児・乳児に影響を及ぼす可能性があること、また、薬剤を使用する妊娠時期によって、胎児に及ぼす影響が異なることに関してはほぼすべての回答者が「知っている」と回答していた。しかし、妊婦・授乳婦の患者への胎児・乳児への影響に関する情報提供の実施状況について質問したところ、「伝えている」及び「妊娠時期や薬剤によっては伝えている」と回答した割合は 50.4%であり、処方医に対して妊婦・授乳婦への安全性に関する薬剤情報提供の実施状況について質問したところ、「提供している」及び「妊娠時期や薬剤によっては提供している」と回答した割合は 29.9%であった。一方、薬剤の妊婦・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く、72名の薬剤師が情報源として挙げていた。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、米国 FDA から提供されている FDA 薬剤胎児危険度分類基準(FDA pregnancy category)については、「知っており、情報提供の際に考慮している」と回答した薬剤師は 37.9%であった。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。

D. 考察

現在の添付文書は、妊婦・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る。今後、臨床現場での有効利用を考慮した本邦独自の妊婦薬剤分類基準を作成し、添付文書等の公的な医薬品情報提供媒体によって妊婦・授乳婦に対する薬剤の危険性・有用性の情報を提供する必要があると考えられる。

E. 結論

臨床現場での有効利用を考慮した本邦独自の妊婦薬剤分類基準を作成し、公的な医薬品情報提供媒体によって妊婦・授乳婦に対する薬剤の危険性・有用性の情報を提供する必要があると考えられる。

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）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

妊婦・授乳婦に対する薬剤情報提供の現状
－薬剤師を対象としたアンケート調査－

分担研究者 佐藤 信範 千葉大学大学院薬学研究院 助教授
研究協力者 橋本 陽子 (千葉大学大学院薬学研究院)
山口 陽子 (千葉大学大学院薬学研究院)

【研究要旨】

妊婦・授乳婦に対する薬物療法は、治療対象である母体に対する有効性及び安全性への配慮に加えて、母体に使用した薬剤が、胎盤を介して胎児へ、あるいは母乳を介して乳児へそれぞれに与える影響を考慮する必要がある。しかし、このような母体への薬物療法を原因とする胎児あるいは乳児に対するリスクについての情報提供は、医薬品添付文書などにより医療関係者に提供されているが、医薬品承認前の治験が妊婦あるいは授乳婦に対して実施されることは極めてまれであること、また、医薬品市販後の疫学情報や症例情報などの科学的根拠をどのように評価するかの評価基準が定かでないことから、適切かつ明瞭な情報が提供できていない現状にあると考えられる。そこで本調査では、薬剤師を対象としたアンケート調査を実施し、妊婦・授乳婦に対する薬物療法に関して、薬剤師による情報提供の現状と問題点を明確にすることとした。その結果、薬剤師は「胎児に対する薬剤の影響」や「授乳に対する乳児への影響」に関しては、患者、医師に対して情報提供を実施することができているが、現在薬剤師が入手している情報源からは十分な情報が得られない「胎児・新生児・乳児に対する影響力の程度」や「服薬する妊娠時期と薬剤の影響の関係」については、情報提供の実施が難しい現状が示唆された。また、国内における妊婦・授乳婦への薬剤使用に関する薬剤評価基準の必要性を強く感じていることが示唆された。

A. 研究目的

妊婦・授乳婦に対する薬物療法は、治療対象である母体に対する有効性及び安全性への配慮に加えて、母体に使用した薬剤が、胎盤を介して胎児へ、あるいは母乳を介して乳児へそれぞれに与える影響を考慮する必要がある。

このような母体への薬物療法を原因とする胎児あるいは乳児に対するリスクについては、過去にサリドマイドによる重篤な催奇形性の副作用により、社会的に注目されるようになってきた経緯があり、現在、医薬品開発の際の動物実験による催奇形性のリスク評価結果、

また、医薬品の市販後の疫学情報、妊婦への投与による症例情報、研究報告情報などに基づいて、医薬品添付文書が作成され、医療関係者等に情報提供が行われている。

しかし、医薬品承認前の治験が妊婦あるいは授乳婦に対して実施されることは極めてまれであり、十分な情報が提供されているとはいえないこと、また、医薬品市販後の疫学情報や症例情報などの科学的根拠をどのように評価するかの評価基準が定かではないため、情報提供媒体である医薬品添付文書への記載基準も明確ではないことから、医療関係者等が適切かつ明瞭な情報を入手できていない現状にあると考えられる。

本調査では、妊婦・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を目的として、実際に妊婦・授乳婦に服薬指導等の情報提供業務を行っている薬剤師を対象としたアンケート調査を実施した。

B. 方法

アンケートの調査対象は、聖路加国際病院、国立札幌病院、日本医科大学付属多摩永山病院をはじめとした、全国 40 施設の病院・診療所、薬局等の医療機関に勤務する薬剤師とした (Table 1)。アンケート用紙はこれらの医療機関に対して郵送にて配布し、回答は郵送または Fax による返送にて回収した。

アンケート用紙は、回答者の年齢、性別、薬剤師経験年数等、回答者背景に関する質問、妊婦、授乳婦に対する薬物療法への認識に関する質問、妊婦、授乳婦に対する薬物治療に関する情報提供業務の現状等の質問によって構成し、無記名、選択式（一部記入式）とした。

C. 結果

1. 回答者背景

アンケートの回答は 87 名の薬剤師より回収した。回答者の背景を Table 2 に示す。回答者が勤務する施設は、産婦人科を有する病院・診療所が最も多く 80%以上を占めており、薬局勤務薬剤師の割合は約 10%であった (Figure 1)。また、病院・診療所に勤務する薬剤師に対し、勤務施設の病床数を調査したところ、501 床以上の病院に勤務する薬剤師の割合が 50%以上を占め、比較的規模の大きい病院の薬剤師が多い傾向にあった (Figure 2)。

2. 妊婦・授乳婦に対する薬物治療に関する回答者の認識

薬剤師が、妊婦・授乳婦に対する薬物治療に対してどのような認識を持っているか確認するため、「妊婦・授乳婦への薬剤投与によって胎児や乳児に影響を及ぼすこと」こと、及び「投与する妊娠時期によって、胎児及ぼす影響や影響の内容が異なること」に関する質問に対しては、ほぼすべての回答者が「知っている」と回答していた (Figure 3, 4)。

さらに、実際にどのような薬剤を妊婦に対して使用した場合胎児に影響を与えるか、印象の強い薬剤名に関して質問したところ、87.4%の回答者でいくつかの薬剤名の回答が得られ (Figure 5)。最も多く挙げられた薬効群は抗てんかん薬であった。また、具体的に挙げられた医薬品として最も頻度が高かったものはサリドマイド (14 名)、次いでエトレチナート (9 名)、ビタミン A (6 名)、ミソプロストール (4 名) の順であった (Table 3)。

一方、授乳婦に使用する薬剤で乳児に影響を与える印象の強い薬剤を質問したところ、66.7%の回答者でいくつかの薬剤名の回答が得られ (Figure 6)、具体的な薬品名を Table 4 に示したが、最も多く挙げられた薬効群は非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) で 11 名の薬剤師が挙げており、次いで抗てんかん薬 (7 名)、

抗うつ薬(7名)の順であった。

妊婦・授乳婦に対し薬剤を投与することに対してどのような意見を持っているかの質問をしたところ、「絶対避けるべきである」が1.1%、「なるべく避けたほうがよい」の回答が44.8%、「使用することも必要である」の回答が51.7%で認められ、妊婦・授乳婦に対して薬剤を使用することに関して肯定的な意見を持つ薬剤師と、否定的な意見を持つ薬剤師がほぼ同率であった。(Figure 7)。「なるべく避けたほうがよい」及び「使用することも必要である」と回答した回答者84名に対して、どのような疾患の妊婦・授乳婦に対して薬剤を使う必要があるか、考えられる疾患名について質問したところ、76.2%の薬剤師がいくつかの疾患名を挙げ(Figure 8)、てんかん、喘息など慢性疾患が疾患名として多く挙げられる一方で、妊娠中毒症や切迫早産といった妊婦に特異的な状況や、一般感冒やインフルエンザを含む感染症等の急性疾患なども挙げられていた(Table 5)。

3. 妊婦・授乳婦の患者への薬物治療に関する情報提供の現状

妊婦・授乳婦の患者に対して薬物治療を行う際の、患者に対する情報提供の実施状況について質問したところ、「伝えている」と回答した割合は13.8%、「妊娠時期や薬剤によっては伝えている」と回答した割合は36.8%であり、回答者の約半数(50.6%)が胎児や乳児に対する影響についての情報提供を実施していた(Figure 9)。これらの回答者に対し、どのような方法を用いて妊婦・授乳婦の患者に情報を提供しているか質問したところ、「口頭による服薬指導」が40名、「リーフレットを患者に渡す」が16名、「母親学級等の集会」が2名であり、妊婦・授乳婦の患者に対する情報提供の多くが「口頭による服薬指導」により実施されていた。さらに、患者に提供してい

る情報の内容について質問したところ、「授乳による乳児への影響」と回答した回答者が86.4%、次いで「胎児に対する薬剤の影響」と回答した回答者が81.8%で認められ、この2つの内容に関しては情報提供を自発的に実施している回答者の80%以上で実施されていた。また、情報提供方法の違いによって、患者に伝達されている情報の内容には大きな違いは認められなかったが、「服薬する妊娠時期と薬剤の影響の関係」に関する情報は、「リーフレットを配布」、「母親学級等の集会」での実施率は低く、主に「口頭による服薬指導」によるものであった(Figure 11)。

一方、妊婦・授乳婦の患者から、薬剤に関する情報の提供を求められることがあるか否かを質問した結果、「とてもよく質問される」が2.3%、「しばしば質問される」が36.8%、「あまり質問されない」が43.7%、「ほとんど質問されない」が17.2%であり、妊婦・授乳婦の患者から薬剤に関する情報を求められる薬剤師が少ない傾向にあることが認められた。(Figure 12)。一方で、「とてもよく質問される」、「しばしば質問される」と回答した回答者34名に対し、妊婦・授乳婦の患者からどのような内容の情報提供を求められるか質問したところ、「授乳による乳児への影響」に関しての情報提供を求められると回答した回答者が88.2%、「胎児に対する薬剤の影響」に関しての情報提供を求められると回答した回答者が73.5%であり、Figure 11に示した薬剤師の情報提供の内容とほぼ同様の傾向が認められた(Figure 13)。

4. 処方医への薬物治療に関する情報提供の現状

妊婦・授乳婦に対して薬剤を処方した医師に対して薬剤情報提供の実施状況について質問したところ、「提供している」が6.9%、「妊娠時期や薬剤によっては提供している」が

23.0%と、患者に対する情報提供とは異なり、情報提供を実施している回答者は全体の約30%に過ぎなかったが、「医師の要求があった場合提供している」の回答率が55.2%であり、医師に対しては医師からの求めがあったとき、妊婦・授乳婦に対する薬剤情報を提供する傾向が認められた(Figure 14)。一方で、医師に対して薬剤の情報を「提供している」及び「妊娠時期や薬剤によっては提供している」と回答した26名の回答者に対し、どのような内容の情報を提供しているか質問したところ、「胎児に対する薬剤の影響」に関する情報を提供している薬剤師が88.5%、「授乳による乳児への影響」に関する情報を提供している薬剤師が80.8%、「服薬する妊娠時期と薬剤の影響の関係」が53.8%で認められ、「胎児・新生児・乳児に対する影響力の程度」に関する情報提供については、患者に対する情報提供よりも高率で実施される傾向にあった(患者:22.7%、医師:34.6%) (Figure 15)。

5. 妊婦・授乳婦への薬物治療に関する薬剤情報の入手状況

薬剤の妊婦・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く、72名の薬剤師が情報源として挙げていた。次いで「論文・専門雑誌・専門書籍」を挙げた薬剤師が64名、「インタビュー・フォーラム」を挙げた薬剤師は60名認められた(Figure 16)。また、米国のPhysician's desk Reference (PDR) や FDA pregnancy category 等の海外における情報を情報源にしている回答者も若干認められた。しかし、妊婦・授乳婦への薬物療法に関する情報提供が、現在入手できる情報源によって十分に実施できるか質問したところ、「十分行えている」と回答した薬剤師は3.4%、「まあまあ行えている」と回答した薬剤師が33.3%であり、現在の情報源か

ら十分な情報を得ていると回答した薬剤師は40%に満たなかった(Figure 17)。一方、「あまり行えていない」及び「不十分である」と回答した55名の薬剤師に対し、現在妊婦・授乳婦への薬物療法の安全性に関して不足している情報は何か質問したところ、「胎児・新生児・乳児に対する影響力の程度」と回答した薬剤師が81.8%、「服薬する妊娠時期と薬剤の影響の関係」と回答した薬剤師が67.3%であった(Figure 18)。

6. 妊婦・授乳婦への薬剤使用に関する評価基準について

妊婦に対する危険性の薬剤評価基準は世界各国で作成されているが、妊婦に対する薬剤評価基準が世界各国に存在していることを知っているか質問したところ、63.2%の薬剤師が存在を知っており(Figure 19)、米国FDAから提供されているFDA薬剤胎児危険度分類基準(FDA pregnancy category)については、「知っており、情報提供の際に考慮している」と回答した薬剤師が37.9%、「知っているが、情報提供の際に考慮していない」と回答した薬剤師が14.9%であり、実際に医療の場でFDA pregnancy category を利用して情報提供を行っている薬剤師は4割ほどであった(Figure 20)。一方、国内でこのような評価分類基準を作成する必要があるか質問したところ、「非常に必要であると思う」との回答が60.9%、「必要であると思う」との回答が34.5%で認められ、国内での分類基準が作成された場合に情報提供に使用するか質問したところ、79.3%が「ぜひ使用したい」、18.4%が「どちらかといえば使用したい」と回答しており、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。

D. 考察

本調査では、妊婦・授乳婦への薬物療法に関

して、薬剤師による情報提供の現状を明らかにすることを目的に薬剤師を対象としたアンケート調査を実施した。アンケートは北海道から沖縄までの全国の医療機関に勤務する薬剤師から回収することができたため、本邦全般における薬剤師の意見を十分反映していると考えられる。また、本調査の回答者は、大学付属病院など比較的大規模の病院に勤務する薬剤師の割合が多く、妊娠時に何らかの疾患を持っている等、出産に対するリスクが高い妊婦・授乳婦の患者が数多く受診する病院に勤務する薬剤師の意見を特に反映しているものと考えられる。

本調査において、薬剤師は、妊婦・授乳婦に対して薬剤を使用すると、胎児・乳児に影響を及ぼす可能性があること、また、薬剤を使用する妊娠時期によって、胎児に及ぼす影響が異なることを十分認識しているものの、妊婦・授乳婦の患者に対して胎児や乳児への薬剤の影響に関する情報提供を行っている薬剤師は約 5 割程度であり、また、医師に対して同様の情報を提供している薬剤師は 3 割に満たず、多くの薬剤師が患者や医師に対し、妊婦・授乳婦への薬剤使用に関する情報提供を十分に行うことができていない現状が認められた。

薬剤師がどのような情報源から妊婦・授乳婦への薬物療法に関する情報を得ているか調査したところ、参考にされていた情報源は「添付文書」、「論文・専門雑誌・専門書籍」、「インタビュー・フォーム」であり、また現在利用している情報源から十分に得ることができない情報として、「胎児・新生児・乳児に対する薬剤の影響力の程度」、「服薬する妊娠時期と薬剤の影響の関係」が高率で挙げられていた。

本邦の添付文書において、妊婦・授乳婦への薬物使用に関する情報は、医薬品開発の際の動物実験による催奇形性リスク評価結果、また、医薬品市販後の疫学情報、妊婦への投与による症例情報や研究報告情報などに基づい

て作成され、添付文書の「妊産婦及び授乳婦への投与」の項などに記載されている。しかし、実際に添付文書に記載されている内容は「妊娠中の投与による安全性は確立していないため、投与しないことが望ましい」等の記載のみである場合も多く、提供されている情報が十分でないことが考えられる。薬剤師が添付文書に記載されている以外の内容を知りたい場合には、日常業務を行いながら膨大な数の論文や専門書籍などから必要な情報を抽出していると考えられ、胎児や乳児に与える影響の強さ、頻度はどの程度であるのか、また、服薬する妊娠時期による薬剤の影響が異なるのか等の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る。

今後、妊婦・授乳婦への薬物治療に関する情報提供を行う際により有用な情報提供方法を模索する必要があるが、本邦以外の各国には、妊婦・授乳婦に対する薬剤の安全性評価基準がいくつか認められており、米国では、FDA より「FDA 薬剤胎児危険度分類基準(FDA pregnancy category)」が提供されている。この FDA による評価基準を妊婦・授乳婦の薬物治療に関する情報提供に使用している薬剤師は約 40%で認められたが、国内独自の妊婦・授乳婦に対する薬剤の安全性と有用性を考慮した評価基準が必要であるか質問したところ、ほぼすべての薬剤師がその必要性を感じており、使用したいと考えていた。「FDA 薬剤胎児危険度分類基準」では、薬剤の胎児への安全性をカテゴリー A, B, C, D, X の 5 段階に分けた評価基準を採用しており、各カテゴリーは具体的な条件により分類されている。しかし、妊娠時期別の影響に関しては、一部の医薬品で妊娠時期別に分類を行っているものが認められるものの、すべての医薬品において妊娠時期別に分類が行われているわけではなく、類薬による症例情報や研究報告情報によってカテゴリー分類されている医薬品なども認められること、さ

らには、米国で作成された分類基準であるため、本邦の臨床現場において利用しづらい面もあることから、本邦で利用するには本邦独自の分類基準の作成が急務となる。

他にも、現在薬剤師はオーストラリアで使用されている妊婦薬剤分類基準などをはじめとした海外で使用されている情報や、虎ノ門病院あるいは岡山県病院薬剤師会など国内で独自に作成された分類など、妊婦・授乳婦への薬物療法に関する様々な分類基準を参考にすることができるが、添付文書のような薬事法で定められた公的な医薬品情報提供媒体に妊婦・授乳婦への薬物治療に関する分類基準は示されていない。今後、薬剤による胎児・乳児への影響の強さの程度、また、薬剤を使用する妊娠時期と胎児への影響等の情報を含めた、臨床現場での有効利用を十分考慮した本邦独自の妊婦薬剤分類基準を作成し、添付文書のような公的な医薬品情報提供媒体によって、薬剤師をはじめとした医療関係者に対し妊婦・授乳婦に対する薬剤の危険性・有用性の情報を提供する必要があると考えられる。

E. 結論

妊婦・授乳婦への薬剤使用に関して薬剤師が行う情報提供業務の現状と問題点を把握するため、薬剤師を対象としたアンケート調査を実施したが、多くの薬剤師が患者や医師に対し、妊婦・授乳婦への薬剤使用に関する情報提供を十分に行うことができていない現状が認められた。薬剤師は薬剤の情報について添付文書を参考にしている場合が多いが、添付文書には妊婦・授乳婦への使用に関する情報が十分でなく、薬剤師は妊婦・授乳婦に薬剤を使用する際の情報入手が困難な現状にあると考えられる。

世界各国、また国内において、妊婦・授乳婦への薬物療法に関する様々な分類基準が存在するが、添付文書のような薬事法で定められ

た公的な医薬品情報提供媒体に妊婦・授乳婦への薬物治療に関する分類基準は示されていないため、今後、臨床現場での有効利用を十分考慮した本邦独自の妊婦薬剤分類基準を作成し、添付文書のような公的な医薬品情報提供媒体によって医療関係者に対し情報提供を行う必要があると考えられる。

Table 1. アンケート協力施設

国立札幌病院 薬剤科	山梨医科大学医学部付属病院 薬剤部
弘前大学医学部付属病院 薬剤部	金沢大学医学部付属病院 薬剤部
国立盛岡病院 薬剤部	名古屋大学医学部付属病院 薬剤部
国保総合水沢病院 薬剤部	国立循環器病センター 薬剤部
岩手医科大学医学部付属病院 薬剤部	岡山大学医学部付属病院 薬剤部
東北大学医学部付属病院 薬剤部	徳島大学医学部付属病院 薬剤部
秋田大学医学部付属病院 薬剤部	愛媛大学医学部付属病院 薬剤部
国立国際医療センター 薬剤部	九州大学医学部付属病院 薬剤部
日本医科大学付属病院 薬剤部	国立病院九州医療センター 薬剤科
日本医科大学付属多摩永山病院 薬剤部	久留米大学病院 薬剤部
(財)聖路加国際病院 薬剤部	(医)雪の聖母会聖マリア病院 薬剤科
国立病院東京医療センター 薬剤部	聖フランシスコ病院会聖フランシスコ病院 薬剤科
(医)緑栄会三愛記念病院 薬剤科	沖縄県立中部病院 薬剤科
筑波大学付属病院 薬剤部	沖縄県立南部病院 薬剤科
さいたま赤十字病院 薬剤部	千葉県薬剤師会会員薬剤師

Table 2. 回答者の背景 (n=87)

	回答者数 (%)		回答者数 (%)		回答者数 (%)
年齢		性別		薬剤師経験年数	
22~29歳	18 (20.7)	男性	46 (52.9)	1年未満	3 (3.4)
30~39歳	32 (36.8)	女性	41 (47.1)	2~3年	9 (10.3)
40~49歳	26 (29.9)			4~6年	8 (9.2)
50~59歳	9 (10.3)			7~10年	17 (19.5)
60~69歳	2 (2.3)			11~20年	26 (29.9)
70歳以上	0 (0.0)			21年以上	24 (27.6)
Total	87(100.0)	Total	87(100.0)	Total	87(100.0)

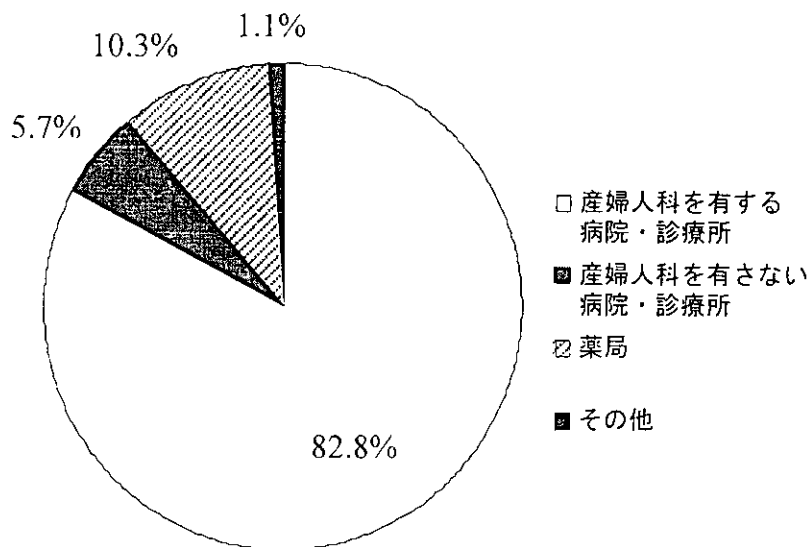


Figure 1. 回答者が勤務する勤務施設

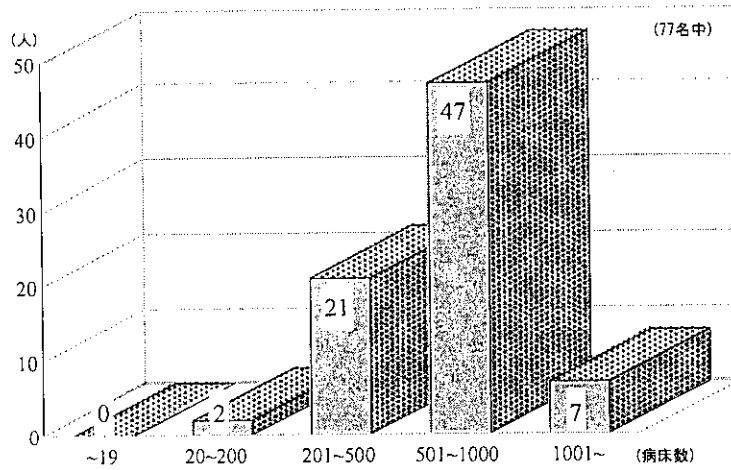


Figure 2. 病院勤務回答者が勤務する施設の病床数

Q. 「妊婦・授乳婦に薬剤を投与するとき、薬剤によっては胎児や乳児に影響が及ぶことをご存知ですか」

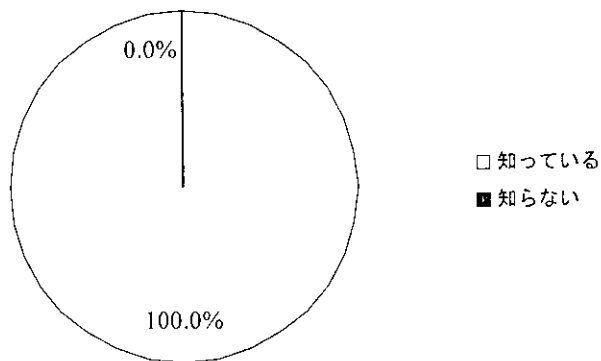


Figure 3. 「母体への投薬が胎児や乳児に及ぼす影響」に関する認識度

Q. 「薬剤によっては、投与する妊娠時期によって、胎児に及ぼす影響やその影響内容が異なることをご存知ですか」

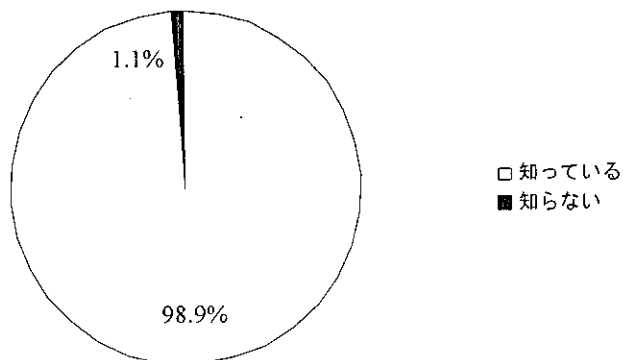


Figure 4. 「薬剤投与の妊娠時期による胎児への影響の違い」に関する認識度

Q. 「妊婦に対して使用すると、胎児に影響を及ぼす薬剤で最も印象に強い薬剤をお答え下さい」

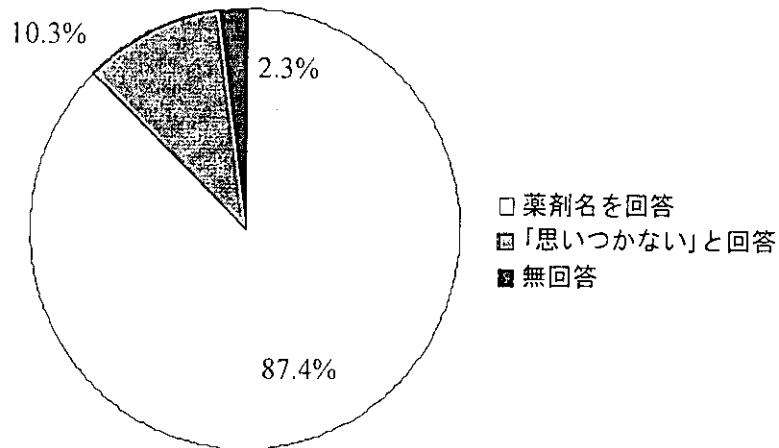


Figure 5. 「妊婦に使用すると胎児に影響を及ぼす薬剤」に関する認識度

Table 3. 妊婦への投与により胎児に影響を及ぼすとして挙げられた薬剤 (複数回答)

薬効群	回答数	具体的に挙げられた薬剤名(製品名)の例
抗てんかん薬	18	サリドマイド
NSAIDs	10	エトレチナート (チガソン)
抗凝血薬	7	ビタミンA
抗がん剤・化学療法剤	6	ミソプロストール (サイトテック)
抗精神病薬	6	ヒマシ油
抗生物質	5	肝油
抗菌剤	4	
糖尿病治療薬	2	
ACE阻害薬	2	
ステロイド	2	
C型肝炎治療薬	2	
抗リウマチ薬	2	
サルファ剤	1	
痛風治療薬	1	
子宮収縮薬	1	
抗結核薬	1	