

情報提供を可能としているものと推定された。

2) 妊娠の時期に関しては、①米国のFDA Pregnancy Category、②オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準に伴いカテゴリーとしての記載は我が国より明らかに少なかった。

3) ①米国のFDA Pregnancy Category、②オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準、は、伴にA, B, C, D, Xの記載を用いているが、FDA Pregnancy Category がアルファベットの順にリスクが増大するカテゴリーであるのに対して、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準では、C, Dに薬理作用の概念が入ることにより必ずしもアルファベットの順にリスクが増大するカテゴリーではない点が大きく異なっていた。

3. 具体例におけるリスクカテゴリー

プロプラノロールの徐放製剤である、インデラルLAの我が国の添付文書における措置は「投与しないことが望ましい」と位置づけられている。

これに対して、Inderal LAの米国添付文書ではCategory Cと位置づけて「潜在的な利益が胎児への潜在的なリスクを上回ると判断された場合にのみ投与すること」と位置づけられている。一方、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準ではCategory Cと位置づけられて「胎児へのリスクと母体への必要性を十分に比べた上で使用すべきである。」と位置づけている。

次に、ニフェジピンの徐放製剤である、アダラートCRの我が国の添付文書にお

ける措置は「禁忌：投与しないこと」と位置づけられている（表5）。

これに対して、ADALAT CRの米国添付文書ではCategory Cと位置づけて「潜在的な利益が胎児への潜在的なリスクを上回ると判断された場合にのみ投与すること」と位置づけられている。一方、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準ではCategory Cと位置づけられているが、本来のCategory Cの定義である「その薬理効果によって、胎児や新生児に有害作用を引き起こし、または、有害作用を引き起こすことが疑われる薬だが、奇形を引き起こすことはない。」の定義とは異なり「妊婦に使用すべきではない」と位置づけている（表6）。オーストラリアにおけるカテゴリーと記載内容の相違は、徐放製剤でないアダラートを対象とした記載であることがその理由として考えられた。

4. 国内投与エビデンス構築の可能性

1) ロキソプロフェンナトリウム

絶対過敏期にロキソプロフェンナトリウムを服用し、出産結果の確認できた相談事例は226名であった。

①服用妊婦の年齢分布

相談者の年齢は、19歳から44歳の範囲で、24歳から34歳を中心として分布していた。

②服用目的

風邪が86名と最も多く、歯痛が13名、抜歯痛13名、外傷痛12名、腰痛12名、頭痛11名、インフルエンザ10名がこれに次いでいた。

③絶対過敏期の服用日数

1日から6日間が多く、1日が43名、

2 日間が 29 名、3 日間が 39 名、4 日間が 20 名、5 日間が 19 名、6 日間が 15 名であった。

一方、一週間以上の服用例が 61 名いた。

④併用薬剤数

単剤で服用していたのは 1 名のみで、併用薬を 1 剤使用が 9 名、2 剤が 21 名、3 剤が 30 名、4 剤が 17 名、5 剤が 28 名、6 剤が 20 名、7 剤が 21 名、8 剤が 18 名、9 剤が 16 名であった。10 剤以上を併用していた者が 45 名いた。

⑤奇形の発現数

226 名中奇形の認められた新生児は 6 名で一般的な自然奇形発生率と大きな違いは認められなかった。また、6 名に認められた奇形に一定の傾向は認められなかった。

認められた奇形は、外耳変形、頸部瘻孔 1 例、臍ヘルニア 1 例、鎖肛 1 例、口唇・口蓋裂 1 例、右耳形成不全 1 例、ファロー四徴 1 例であった。

2) エチゾラム

絶対過敏期にエチゾラムを服用し、出産結果の確認できた相談事例は 130 名であった。

①服用妊婦の年齢分布

相談者の年齢は、21 歳から 43 歳の範囲で、24 歳から 36 歳を中心として分布していた。

②服用目的

不安神経症が 35 名と最も多く、うつ病 23 名、不眠 18 名、パニック障害 11 名、頭痛 5 名がこれに次いでいた。

③絶対過敏期の服用日数

妊娠前より服用しており妊娠確認後も継続服薬したものが 39 名と多かった。

一方、妊娠が判明して休薬する者もあ

り、絶対過敏期の服用日数は、1 日が 12 名、2 日間が 4 名、3 日間が 4 名、4 日間が 6 名、5 日間が 5 名、6 日間が 3 名、7 日間が 6 名、8 日間が 7 名、9 日間が 5 名であった。10 日から 22 日間の服用例は 39 名いた。

④併用薬剤数

単剤で服用していたのは 11 名のみで、併用薬を 1 剤使用が 15 名、2 剤が 18 名、3 剤が 20 名、4 剤が 13 名、5 剤が 16 名、6 剤が 9 名、7 剤が 5 名、8 剤が 6 名、9 剤が 5 名であった。

⑤奇形の発現数

130 名中奇形の認められた新生児は 2 名で一般的な自然奇形発生率と大きな違いは認められなかった。また、2 名に認められた奇形に共通性は認められなかった。

認められた奇形は、そけいヘルニア 1 例、口唇・口蓋裂 1 例であった。

D. 考察

1. 海外の公的医薬品リスクカテゴリーの構造と構成要素を解析・評価することにより、添付文書情報としての「妊婦が使用する医薬品リスクカテゴリー」のあり方を検討した。

1) 今回調査した、米国の FDA Pregnancy Category、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準、いずれにおいても動物実験で認められる胎児毒性・催奇形性に関する情報と、妊婦使用時の胎児毒性に関する情報が不十分な段階での前者の臨床判断への位置づけについて工夫がなされていることが分かった。

FDA Pregnancy Category では、

Category B, Cにおいて両者の組み合わせを提示する方式とし、Category Bでは「妊娠期間中に使用した場合の胎児への障害の可能性はうすい」とリスク評価しているが、よりリスクの高いCategory Cでは情報分類にとどめヒト胎児のリスク評価への言及はされていない。

同様のあり方は、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準にも認められており、ここではCategory B 1、B 2、B 3に分類されている。

妊婦使用時の胎児毒性に関する情報が不十分な段階であることを「使用経験はまだ限られている」「奇形やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生増加は観察されていない」とヒトの情報を定義し、現実により多くの機会でも遭遇する情報のパターンに近い表現となっている。また、動物実験で認められる胎児毒性・催奇形性に関する情報にもとづき、動物実験で「示されていない」ものをB 1、動物実験が「不十分なし欠如」をB 2、動物実験で「胎児障害発生が増える証拠が得られている」ものをB 3とし、より系統的な分類と考えられる。

FDA Pregnancy Category Cに近似するオーストラリア医薬品評価委員会の分類基準B 3では、前者が言及していないヒト胎児のリスク評価へ触れて「このことがヒトに関して持つ意義ははっきりしていない」と位置づけている。仮に、ヒトでの胎児のリスクが存在すると判断された場合は、本カテゴリーではその情報の確度によりCまたはDに位置づける方式と考えられ

た。

我が国の医療用医薬品添付文書記載要領の別表2では、疫学調査、症例報告、動物実験の結果を個別に取り上げて「B（理由）」を記載し「D（措置）」を定めることを基本としているが、医療現場のリスク評価感覚に近い情報処理として、米国のFDA Pregnancy Category、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準にみられる、動物実験に関する情報と、妊婦使用時の胎児毒性に関する情報のリスクカテゴリーのあり方の導入が我が国においても臨床判断への一助となる可能性が考えられた。

2) 妊娠時期ごとの医薬品リスクカテゴリーに関しては、FDA Pregnancy Category (Category Aを除く) 並びにオーストラリア医薬品評価委員会の分類基準では、具体的な妊娠の時期をカテゴリーの構成要素としていなかった。

リスクカテゴリーとして妊娠時期に関する要素を定義していないオーストラリア医薬品評価委員会の分類基準であっても、具体的な薬剤として、プロプラノロール、ニフェジピンの医薬品評価を確認すると、「妊娠末期および分娩時に」と妊娠時期を特定した記載となっていることが確認された。

米国並びに豪州では、妊娠の時期に関して、第1三半期、第2三半期、第3三半期、妊娠末期、分娩時などの時期カテゴリーが医療従事者で普及・共有されており、改めて定義する必要性がない可能性が考えられた。我が国における妊婦薬物療法に関する医薬品リス

クカテゴリーにおいて「妊娠時期」に関する要素をどのように定義するかについては、存在する時期毎のリスク情報をより網羅的に調査すると共に、医療従事者の認識調査も行った上で位置づけていく必要があると考えられた。

- 3) 臨床評価の表現に関しては、米国の F D A Pregnancy Category では、Category Xを「起こりうるどんな利益よりも明らかに危険が大きいもの：禁忌」、Category Dを「特定の状況では危険であっても使用が容認される」と位置づけるにとどめ、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準でも、Category Xを「使用すべきでない」としている以外、臨床評価を定義していない。ヒトでの安全性が確立している薬剤、あるいはヒトでの有害性が確立している薬剤を除く大多数の情報未確立の薬剤が「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」の臨床評価の表現となること、この表現は米国の F D A Pregnancy Categoryで「D」に該当するリスクの存在する抗てんかん薬の場合にも用いる表現であり、臨床評価の表現が根拠情報の性格を分かり難くする可能性があることに配慮すると、海外のリスクカテゴリーのように、定義としては記載しない方式が有用である可能性も考えられた。
- 4) 米国の F D A Pregnancy Category、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準と我が国の医療用医薬品添付文書記載要領を、妊婦を対象とした薬物療法のリスクカテゴリーとして比較した場合、最も異なる点は、Category A、

Bの存在であった。

このカテゴリーの存在が最適な薬物療法を実施するための根拠となる情報提供を可能としているものと推察され我が国の添付文書情報におけるリスクカテゴリーにおいても検討の余地があるものと考えられた。

- 5) 虎の門病院の妊娠と薬相談外来における出産結果を後ろ向きに調査した結果、絶対過敏期の服薬に関する妊婦使用と新生児の情報が得られた。

今回調査した、ロキソプロフェンナトリウム、エチゾラムの絶対過敏期使用症例の出産結果からは、ヒト胎児の奇形の発生頻度増加は観察されなかった。

我が国で繁用されている医薬品ではあるものの妊婦使用と新生児の状態に関する情報は極めて少なく、今回の蓄積症例の解析はオーストラリア医薬品評価委員会の分類基準でも、Category Bの「妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られているが、この薬による奇形やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生頻度増加は観察されていない。」に相当する情報になりうるものと考えられた。

しかし、年間に300症例から600症例の妊婦服薬カウンセリングを行う施設であっても、一施設で100例を越える情報の蓄積と解析を行うためには、10年近い年月が必要であることより、多施設間での妊婦使用情報蓄積システムの構築が望まれた。

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、等への投与」の項の記載における医薬品リスクカテゴリーは、米国、豪州のものとは大きく異なる構造であり、グローバルな医薬品開発が進む中、欧米と情報を共有しやすい医薬品リスクカテゴリーへの改変を考慮すべきと考えられた。この際、前述のように欧米の医薬品リスクカテゴリーにおけるCategory A, Bをどのように設けるかが、医療現場における実用性を大きく左右するものと考えられた。

こうした医薬品リスクカテゴリーへの改変が実現するまでの期間は、現行の記載要領の「8. 妊婦、産婦、授乳婦、等への投与」の項「(2)」として定められた「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。」を再認識し、情報の充実化が必要と考えられた。このためには、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。

次年度も本研究の課題として継続して研究する必要があると考えられた。

妊婦服薬例と新生児情報に関する医療現場での情報蓄積に当たっては、多施設間の共同登録システムの構築が望まれた。また、得られた各症例の情報を疫学的に解析しうる体制の構築も今後の課題と考えられた。

E. 結論

本年度の研究により、妊婦を対象とした薬物療法に関する医薬品リスクカテゴリーの欧米と我が国の差異と、我が国の

医薬品リスクカテゴリーの参考となる要素が明らかとなった。

来年度以降、我が国における妊婦服薬に関する医薬品リスクカテゴリーの改善研究を続けると共に、現行の記載要領の範囲内での情報の充実化に関して製薬企業と協議を行う必要があるものと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 林 昌洋、他、第8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)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1-1. 米国FDA Pregnancy Category Definitions

カテゴリ-A	<p>ヒト妊婦に関する妊娠第1（第2、第3、全）三半期の対照比較研究で、胎児への危険性は証明されず、胎児への障害の可能性はうすいもの。</p>
カテゴリ-B	<p>動物を用いた研究では胎児への危険性は否定されている；しかしながら、ヒト妊婦に関する対照比較研究は実施されていないもの。</p> <p>あるいは、</p> <p>動物を用いた研究で有害作用が証明されているが、ヒト妊婦の対照比較研究では実証されなかったもの。</p> <p>動物の知見にもかかわらず、妊娠期間中に使用した場合の胎児への障害の可能性はうすいであろうもの。</p>
カテゴリ-C	<p>動物を用いた研究では、薬物に催奇形性、または胎児（芽）致死作用が証明されており、ヒト妊婦での対照比較研究は実施されていないもの。</p> <p>あるいは、ヒト妊婦、動物ともに研究が入手できないもの。</p>
カテゴリ-D	<p>ヒト胎児に対する危険の明確な根拠が存在するが、特定の状況では危険であっても使用が容認できるもの。（例えば、生命が危険にさらされている状況、または重篤な疾病で安全な薬剤が使用できない、あるいは効果がない状況。）</p>
カテゴリ-X	<p>動物またはヒトでの研究で、胎児異常が証明されている場合、あるいはヒトでの使用経験上胎児への危険性の証拠がある場合、またはその両方の場合で、起こりうるどんな利益よりも明らかに危険が大きいもの。</p> <p>ここに分類される薬剤は、妊婦または妊娠する可能性のある婦人には禁忌である。</p>

表1 - 2. US FDA Pregnancy Category Definitions

Category A	Adequate, well-controlled studies in pregnant women fail to demonstrate a risk to the fetus in the first (second, third, or all) trimester(s), and the possibility of fetal harm appears remote.
Category B	Animal studies do not indicate a risk to the fetus; however, there are no adequate, well-controlled studies in pregnant women. OR Animal studies have shown an adverse effect on the fetus but adequate, well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus. Despite the animal findings, the possibility of fetal harm appears remote, if used during pregnancy.
Category C	Animal studies have shown that the drug exerts teratogenic or embryocidal effects, and there are no adequate, well-controlled studies in pregnant women, OR No studies are available in either animals or pregnant women.
Category D	Positive evidence of human fetal risk exists, but benefits in certain situations (eg, life-threatening situations or serious diseases for which safer drugs cannot be used or are ineffective) may make use of the drug acceptable despite its risks.
Category X	Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities or there is positive evidence of fetal risk based on human experience, or both, and the risk clearly outweighs any possible benefit. The drug is contraindicated in women who are or may become pregnant.

表2-1. オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準

カテゴリ-A	<p>多数の妊婦および妊娠可能年齢の女性に使用されてきた薬だが、それによって奇形の頻度や胎児に対する直接・間接の有害作用の頻度が増大するといういかなる証拠も観察されていない。</p>
カテゴリ-B1	<p>妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られているが、この薬による奇形やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生頻度増加は観察されていない。</p> <p>動物を用いた研究では、胎児への障害の発生が増加したという証拠は示されていない。</p>
カテゴリ-B2	<p>妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られているが、この薬による奇形やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生頻度増加は観察されていない。</p> <p>動物を用いた研究は不十分または欠如しているが、入手しうるデータは胎児への障害の発生が増加したという証拠は示されていない。</p>
カテゴリ-B3	<p>妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られているが、この薬による奇形やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生頻度増加は観察されていない。</p> <p>動物を用いた研究では、胎児への障害の発生が増えるという証拠が得られている。しかし、このことがヒトに関してもつ意義ははっきりしていない。</p>
カテゴリ-C	<p>その薬理効果によって、胎児や新生児に有害作用を引き起こし、または、有害作用を引き起こすことが疑われる薬だが、奇形を引き起こすことはない。これらの効果は可逆的なこともある。</p>
カテゴリ-D	<p>ヒト胎児の奇形や不可逆的な障害の発生頻度を増す、または、増すと疑われる、またはその原因と推測される薬。これらの薬にはまた、有害な薬理作用があるかもしれない。</p>
カテゴリ-X	<p>胎児に永久的な障害を引き起こすリスクの高い薬であり、妊娠中あるいは妊娠の可能性がある場合は使用すべきでない。</p>

表 2 - 2. Australian (ADEC) Pregnancy Category Definitions

Category A	Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.
Category B1	Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals * have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.
Category B2	Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals * are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.
Category B3	Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals * have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.
Category C	Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible.
Category D	Drugs which have caused, are suspected to have caused, or may be expected to cause an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.
Category X	Drugs that have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.

表 3. 別表2

妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する表現方法

A(データ)	B(理 由)	C(注意対象期間)	D(措 置)
1 本剤によると思われるヒトの奇形の症例報告がある場合	→ 1 催奇形性を疑う症例報告があるので	1 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には	1 投与しないこと
2 奇形児を調査したところ、母親が妊娠中に本剤を投与された症例が対照群と比較して有意に多いとの報告がある場合	→ 2 奇形児を出産した母親の中に本剤を妊娠中に投与された例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告があるので	2 妊婦(〜カ月以内)又は妊娠している可能性のある婦人には	2 投与しないことが望ましい
3 妊娠中に本剤を投与された母親を調査したところ、奇形児出産例が対照群と比較して有意に多いとの報告がある場合	→ 3 本剤を妊娠中に投与された患者の中に奇形児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告があるので	3 妊娠後半期には	3 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
4 妊娠中に本剤を投与された母親から生まれた新生児に奇形以外の異常が認められたとする報告がある場合	→ 4 新生児に〇〇を起こすことがあるので	4 妊娠末期には	4 減量又は休薬すること
5 母体には障害はないが胎児に影響を及ぼすとの報告がある場合	→ 5 胎児に〇〇を起こすことがあるので	5 授乳中の婦人には	5 大量投与を避けること
6 妊婦への投与は非妊婦への投与と異なった危険性がある場合	→ 6 〇〇を起こすことがあるので		6 長期投与を避けること
7 妊娠中に使用した経験がないか又は不十分である場合	→ 7 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので		7 本剤投与中は授乳を避けさせること
8 薬物がヒトの乳汁に移行し、乳児に対し有害作用を起こすとのデータがある場合	→ 8 ヒト母乳中へ移行する(移行し〇〇を起こす)ことがあるので		8 授乳を中止させること
9 動物実験で乳汁中に移行するとのデータがある場合	→ 9 動物実験で乳汁中に移行することが報告されているので		
10 動物実験で催奇形性作用が認められている場合	→ 10 動物実験で催奇形性作用が報告されているので		
11 動物実験で催奇形性以外の胎児(新生児)に対する有害作用が認められている場合	→ 11 動物実験で胎児毒性(胎児吸収…)が報告されているので		

表4. 医薬品リスクカテゴリー構成要素の比較

	米国 : FDA Pregnancy Category	薬州 : 医薬品評価委員会基準	日本 : 添付文書記載要領
根拠情報	ヒトの対照比較研究(A,B,C) 動物を用いた研究(B,C) ヒト胎児に対する危険の明確な根拠(D) 動物の研究、ヒトの研究(X) ヒトの使用経験(X)	(リスクが増大するといういかなる証拠(A) (ヒトリスク)発生頻度増加(B1,B2,B3) (動物リスク)増加したという証拠(B1,B2,B3) 薬理作用(C) (ヒトリスク)発生頻度増す、増すと疑われる、または原因と推測される。(D)	症例報告 疫学調査 動物実験
胎児毒性	胎児への危険性(A,B,X) 有害作用(B) 催奇形性(C) 胎児(芽)致死作用(C) ヒト胎児に対する危険の明確な根拠(D) 胎児異常(X)	奇形の頻度(A,B1,B2,B3) 胎児に対する直接・間接の有害作用(A,B1,B2,B3) (動物)胎児への障害の発生(B1,B2,B3) 催奇形性(C) 薬理効果・薬理作用(C,D) (胎児や新生児への)有害作用 奇形や不可逆的な障害(D) 永久的な障害(X)	催奇形性 新生児に奇形以外の異常 胎児に影響を及ぼす 動物で催奇形性 胎児毒性
時期指定	妊娠第1三半期(A) 妊娠第2三半期(A) 妊娠第3三半期(A) 全三半期(A) 妊娠期間中(B) 妊婦又は妊娠する可能性のある婦人(X) 特定の状況では危険であっても使用が容認されるもの(D) 起こりうるどんな利益よりも明らかに危険が大きいもの、禁忌(X)		妊娠後半には 妊娠末期には 妊婦(〜ヶ月以内)又は妊娠している可能性のある婦人 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
臨床評価		妊婦中あるいは妊娠の可能性がある場合(X) 使用すべきでない(X)	投与しないこと 投与しないことが望ましい 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与

表5. プロプラノロールの妊婦投薬情報

Category	米国添付文書 (Inderal LA)	我が国の添付文書 (インデラルA)	豪州医薬品評価委員会の評価
記載内容	<p>C</p> <p>In a series of reproductive and developmental toxicology studies, propranolol was given to rats by gavage or in the diet throughout pregnancy and lactation. At doses of 150 mg/kg/day (> 10 times the maximum recommended human daily dose of propranolol on a body weight basis), but not at doses of 80 mg/kg/day, treatment was associated with embryotoxicity (reduced litter size and increased resorption sites) as well as neonatal toxicity (deaths). Propranolol also was administered (in the feed) to rabbits (throughout pregnancy and lactation) at There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Intrauterine growth retardation has been reported in neonates whose mothers received propranolol during pregnancy. Neonates whose mothers are receiving propranolol at parturition have exhibited bradycardia, hypoglycemia and respiratory depression. Adequate facilities for monitoring these infants at birth should be available. Inderal should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p>	<p>C</p> <p>投与しないことが望ましい 妊娠中の投与により新生児の発育遅延、血糖値低下、呼吸抑制が認められたとの報告があり、また、動物実験で胎子に対して、母体より長時間β遮断作用を示すことが報告されているので、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、緊急やむを得ない場合以外は投与しないことが望ましい。</p>	<p>C</p> <p>β遮断薬は胎児および新生児に徐脈を引き起こす場合がある。妊娠末期および分娩時に本剤を投与する場合は、胎児へのリスクと母体への必要性を十分に比べた上で使用すべきである。</p>

表6. ニフェジピンの妊婦投薬情報

Category	米国添付文書 (ADALAT CC)	我が国の添付文書 (アダラートCR)	豪州医薬品評価委員会の評価
記載内容	<p>In rodents, rabbits and monkeys, nifedipine has been shown to have a variety of embryotoxic, placental toxic and fetotoxic effects, including stunted fetuses (rats, mice and rabbits), digital anomalies (rats and rabbits), rib deformities (mice), cleft palate (mice), small placentas and underdeveloped chorionic villi (monkeys), embryonic and fetal deaths (rats, mice and rabbits), prolonged pregnancy (rats; not evaluated in other species), and decreased neonatal survival (rats; not evaluated in other species). On a mg/kg or mg/m² basis, some of the doses associated with these various effects are higher than the maximum recommended human dose and some are lower, but all are within an order of magnitude of it.</p> <p>The digital anomalies seen in nifedipine-exposed rabbit pups are strikingly similar to those seen in pups exposed to phenytoin, and these are in turn similar to the phalangeal deformities that are the most common malformation seen in human children with <i>in utero</i> exposure to phenytoin. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. ADALAT CC should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p>	<p>我が国の添付文書 (アダラートCR) 投与しないこと 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。動物実験で催奇形性が報告されている。</p>	<p>C このクラスの薬は母体の血圧を低下させると同時に、胎原性低糖素血症を引き起こす可能性がある。したがって、使用することによる利益が胎児のリスクを上回る場合を除いては、妊婦に使用すべきではない。(ニフェジピン: アダラート)</p>

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
分担研究報告書

医薬品情報の提供に関する妊婦・授乳婦および産婦人科以外の一般医師の意識調査

分担研究者 濱田 洋実 筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師

研究要旨

1) 医薬品情報の提供に関する妊婦・授乳婦の意識を明らかにすること、および2) 妊婦・授乳婦に対する医薬品投与に関連した情報の提供のあり方に関する、産婦人科以外の一般医師の意識を明らかにすることを目的に意識調査を施行し、分析した。

その結果、以下の結論を得た。1) 妊婦・授乳婦に対する医薬品情報の提供に際し、それをより良いものにするためには現状の添付文書の改善が必須である。2) 一般患者および医師のそれぞれを対象とした「妊娠と薬に関する一般的な Q&A」を作成することを検討すべきである。

A. 研究目的

現在、妊婦・授乳婦に対する医薬品情報の提供は、主に「添付文書情報を担当医や担当薬剤師が妊婦・授乳婦に提供する」という流れで行われている。今後もこの流れが最も重要であることは間違いないが、クライアントである妊婦・授乳婦が、この現状についてどのような意識を持っているかを認識しておく必要があると考えられる。

また、妊婦・授乳婦に対して医薬品を投与する担当医師は産婦人科医とは限らない。日常診療で妊婦・授乳婦を診る機会の少ない一般医師が、現在の妊婦・授乳婦に対する医薬品投与に関連する情報の提供のあり方について、どのような意識を持っているかを明らかにすることも、今後のこれらの情報提供のあり方を考える上で重要と考えられる。

そこで本研究の目的は、1) 医薬品情報の提供に関する妊婦・授乳婦の意識を明らかにすること、および2) 妊婦・授乳婦に対する医薬品投与に関連した情報の提供のあり方に関する、産婦人科以外の一般医師の意識を明らかにすることである。

B. 研究方法

1) 研究1「医薬品情報の提供に関する妊婦・授乳婦の意識調査」

筑波大学附属病院産婦人科にて分娩した褥婦患者に対してアンケート（無記名）をお渡しし、記入の上提出していただくようお願いした。なお、研究の遂行過程で患者氏名等が特定できないように十分配慮した。

2) 研究2「医薬品情報の提供に関する産婦人科以外の一般医師の意識調査」

筑波大学附属病院の医師（産婦人科を

除く)のうち、当科で妊娠・分娩管理した症例について、その間併診していた医師にアンケート(無記名)をお渡しし、記入の上提出していただくようお願いした。

C. 研究結果

1) 研究 1

192名の褥婦患者にアンケートをお渡しし、うち158名から回答を得た(回収率:82.3%)。回答者の年齢は 30.7 ± 4.9 歳、合併疾患等のため妊娠中に薬剤投与を受けていた患者は73名(46.2%)であった。

妊娠中あるいは産褥期に投与された医薬品について、その作用や副作用に関する情報の受け取り相手は、外来では担当医と院外薬局薬剤師がほぼ同じ割合(52.7%および44.2%)、入院中はほとんど担当医であった(92.9%)。その情報が理解でき十分であったかを尋ねたところ、外来での院外薬局薬剤師からの情報に不満が強かった(満足度:担当医=約80%、薬剤師=約35%)代表的意見として、「担当医と薬剤師の間、内科医と産婦人科医の間などで話が食い違っていた。」「妊娠中に外来において投与された薬剤について、薬剤師からの「児への作用・副作用」に関する情報がわかりにくい、教えてもらえなかった、不十分だった。」などの意見があった。

妊娠中あるいは出産後の医薬品に関する情報のうち、特に知りたい情報としては児への副作用を挙げた患者が多かった(児への副作用(催奇形性や発育・発達への副作用):95.6%、母体への副作用:72.0%、母体への作用・必要性:52.2%

(重複あり))。

妊娠中あるいは出産後の医薬品に関する情報をどのような形で受け取るのが良いか、との問いに対しては、担当医から:60.4%、薬剤師から:78.2%、インターネットで自由にアクセスして:27.2%、インターネットや電話で問い合わせることのできるセンターから:14.3%(重複あり)という回答が得られた。現在、インターネットで医薬品の添付文書情報を得ることができることを知っていた患者が7.6%(12名)いたが、「わかりにくく、理解できなかった」「かえって不安になった」との意見が寄せられた。

その他、自由意見として、「内科医から、薬の赤ちゃんへの悪影響ばかり説明され、私の病気のためにやめることのできない薬だったので、つらかった。」「結局『生まれてみないとわからない』という説明で、赤ちゃんが生まれてくるまで不安で仕方なかった。」「例えば薬を飲んでいなくても奇形児が生まれることがあることも説明され、生まれてみないとわからないとしても、あまり不安にならず受け止めることができた。」などの意見があった。

2) 研究 2

筑波大学附属病院に勤務する15名の産婦人科を除く医師にアンケートをお渡しして、回答を得た。

妊婦や授乳婦に薬剤を投与する場合、それに関する注意等の情報は、添付文書情報によるとする医師が93.3%とほとんどを占めた。産婦人科医に尋ねる医師は73.3%であった(重複あり)。しかしながら、その添付文書情報は、すべての医師が「不十分なことが多い」あるいは「どちらかと言えば不十分」と回答した。特

に、「いわゆる『有益性投与』となっている薬剤の『治療上の有益性が危険性を上回る』かどうかの判断はどのようにすればよいのか？」という意見が寄せられた。こうした添付文書の改善の方向性としては、「エビデンスとしてのヒトにおける過去の報告のまとめを記載して欲しい」「FDA 分類（あるいはそれに類似した分類）を記載して欲しい」という意見がみられた。

また、「個々の医薬品だけではなく、妊婦・授乳婦に対する医薬品投与全般に関する、産婦人科医の基本的な考え方が知りたい」「妊婦・授乳婦において頻度の高い合併疾患については、治療薬のガイドラインが欲しい」という意見が寄せられた。

D. 考察

妊婦・授乳婦は、投与される医薬品に関しては、特に児への副作用についての情報を知りたがっていることが確認されたが、その欲しい情報を得るという点で、現状では特に薬剤師からの情報提供について不満を持っていると考えられた。これは、薬剤師が添付文書情報をもとに情報を提供しているためと考えられた。妊婦・授乳婦の中には、インターネットを経由して自ら添付文書情報にアクセスできることを知っている者がいたが、直接添付文書を読んでも「わかりにくく、理解できなかった」「かえって不安になった」との意見が寄せられたことは、添付文書情報のわかりにくさを証明するものと言えるだろう。

妊婦・授乳婦は、いろいろな形での情報提供を望んでいるが、どのような形で

あれ、その情報の伝え方（医師や薬剤師、センターが伝えるのであれば話し方、インターネットでアクセスするのであればその文章の書き方）が重要であると考えられ、そうした際の患者サイドの基礎知識として、「妊娠と薬に関する一般的な Q&A」を作成することを検討すべきではないかと考えられた。

一方、医師へのアンケートにおいても添付文書への批判が強く、「エビデンスとしてのヒトにおける過去の報告のまとめを記載する」「FDA 分類（あるいはそれに類似した分類）を記載する」ことを検討すべきと考えられた。また、患者を対象としたものと同様に、医師を対象とした「妊娠と薬に関する一般的な Q&A」を作成することも検討すべきであろう。

E. 結論

1. 妊婦・授乳婦に対する医薬品情報の提供に際し、それをより良いものにするためには現状の添付文書の改善が必須である。
2. 一般患者および医師のそれぞれを対象とした「妊娠と薬に関する一般的な Q&A」を作成することを検討すべきである。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

小島真奈、濱田洋実：妊娠中の合併症「特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)」. 産科と婦人科 72 増刊号「産婦人科薬物処方の実際」, 48-51, 2005.

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・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
分担研究報告書

妊婦・授乳婦に対する医薬品の臨床使用に関する情報提供の現状

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： 上田 志朗 千葉大学大学院薬学研究院・教授
長田 和士 千葉大学大学院薬学研究院
仁ノ内絵里 千葉大学大学院薬学研究院

研究要旨

妊婦・授乳婦への適正使用のための有用な情報を医薬品の添付文書などから入手することは難しいのが現状である。看護師は患者にと接する機会が多いため、妊婦・授乳婦の患者から薬剤に関する質問を受けることが多いと考えられる。そこで、患者から薬剤に関する質問を受ける頻度及び薬剤情報の入手状況等についての現状を把握するため、看護師を対象にパイロット調査を実施した。その結果、産婦人科を有する病院・診療所に勤務する回答者の79%が処方薬について、患者に対して何らかの情報提供をしている回答し、多くの看護師が妊娠と薬に関して日常業務の中で関わっていることが判明した。また、43%の回答者が現在入手可能な情報によって、妊婦・授乳婦への薬の影響を患者にある程度説明できるとしていたが、十分説明できるとの回答はなく、91%が妊婦・授乳婦への薬剤使用に関する分類基準が必要と答えており、妊婦・授乳婦に対する薬剤の有効性・安全性に関する分類基準の必要性が示唆された。

キーワード：妊婦・授乳婦／パイロット調査／情報提供／分類基準／添付文書

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、胎盤あるいは母乳を介してそれぞれ胎児、乳児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影響については、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を用いた生殖・発生毒性試験による胎児・乳児へのリスク評価結果、医薬品市販後の疫学情報、妊婦への投与による症例情報及び研究報告情報等に基づいて、医薬品の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、

添付文書における妊婦・授乳婦への薬剤使用に関する情報は、動物に臨床用量をはるかに上回る大量投与を実施した結果が多く、疫学調査等の臨床現場で有用な情報が記載されていることは少ないと考えられる。

その一方で、看護師は患者と接する機会が多く、患者にとって身近な医療従事者であることから、患者から処方薬に関する質問を受けることが多いと考えられる。そこで妊婦・授乳婦に対する薬物療法に関して、看護師がどのような媒体により薬剤情報を入手しているのか、妊婦・授乳婦の患者から処方薬に関する質問をどの程度受けているのかなど、看護師による情報提供の現状を把握することを目的として、全国の医療機関に勤務する看護師を対象としたパイロット調査を実施した。

B. 研究方法

調査は、全国 158 施設の独立行政法人国立病院機構の病院・診療所に勤務する看護師を対象に実施した。調査用紙は 1 施設につき 1 部を看護部長宛に郵送して配布し、郵送による返送にて回収した。

調査内容は、回答者の年齢、性別、看護師経験年数など、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療法に関する情報提供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

1. 回収率・回答者背景

調査回答は 119 施設より得られ、回収率は 75.3%であった。回答者の背景を図 1 に示す。看護師経験年数は 21 年以上が 41.2%と最も多く、助産師の資格を有する 57 名 (47.9%) の助産師経験年数は 11~20 年が 38.6%と最も多かった。勤務施設は産婦人科を有さない病院・診療所が 54.6%であり、産婦人科を有する病院・診療所は 40.3%であった。また病院勤務回答者 113 名中、勤務する施設の病床数は 201~500 が 75 名と最も多かった。

2. 妊婦・授乳婦に対する薬物療法に関する認識

看護師が妊婦・授乳婦に対する薬物療法に対してどのような認識を持っているかを確認するため、「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」及び「妊娠時期によって投与薬剤の胎児に及ぼす影響が異なること」を知っているかという質問に対しては、勤務施設における産婦人科の有無に関わらず、それぞれ 96.6%、95.0%とほぼすべての回答者が「知っている」と回答していた。

さらに、実際にどのような薬剤を妊婦に使用した場合、胎児に影響を与えるか、印象の強い薬剤を質問したところ、69.7%の回答者でいくつかの薬効群及び薬剤名の回答が得られ、最も多く挙げられた薬効群は解熱・鎮痛薬 (27 名) であり、次いで向精神薬・抗精神病薬 (15 名)、抗生物質・抗生剤 (13 名) であった。また、具体的に挙げられた医薬品はサリドマイド (19 名)、ジクロフェナク (10 名)、インドメタシン (7 名) の順であった。

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同様に質問したところ、49.6%の回答者がプレドニゾロンやジアゼパムなどの薬剤名を挙げ、薬効群別では抗生物質・抗生剤が14名と最も多く、次いでホルモン剤、向精神薬・抗精神病薬および解熱・鎮痛薬が各6名ずつであった。

看護師として、妊婦・授乳婦に薬剤を投与することに対する意見を聞いたところ、「絶対に避けるべきである」および「なるべく避けたほうがよい」という否定的な意見の回答がそれぞれ6.7%、56.3%で挙げられたのに対し、肯定的な意見である「使用することも必要である」および「通常の患者と同様に使用してもよい」との回答がそれぞれ28.6%および0.8%であった。この「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101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用する必要があると思うかを質問したところ、63.4%からいくつかの疾患名が得られ、回答数の上位3つが慢性疾患（糖尿病：12名、てんかん：10名、高血圧：7名）であり、以下、切迫早産、甲状腺機能亢進症、感冒（各6名）と続いた。

3. 妊婦・授乳婦の患者への薬物療法に関する情報提供の現状

薬物療法を行っている妊婦・授乳婦の患者に対して、胎児・乳児への薬剤の影響に関する情報提供の実施について質問したところ、「医師に聞くように伝えている」との回答が32.8%と最も多かったが、31.1%が「伝えることがある」と回

答していた（図2A）。また、「患者から要求があった場合に伝えることがある」との回答は、産婦人科を有する病院・診療所に勤務する回答者では25.0%で挙げられたのに対し、産婦人科を有さない病院・診療所の勤務回答者では6.2%であった（図2B, 図2C）。

さらに、「伝えることがある」および「患者から要求があった場合に伝えることがある」と回答した53名に対し、どのような方法で情報を伝えているかを聞いたところ（複数回答可）、「医師と相談し伝える」が41名と最も多く挙げられ、次いで「口頭による指導」（36名）、「薬剤師に相談し伝える」（19名）であった。また、同じくこの53名に対し、どのような内容の情報を伝えているかを聞いた質問（複数回答）では、「胎児に対する薬剤の影響」（86.8%）および「授乳による乳児への影響」（83.0%）との回答がいずれも80%以上と多く挙げられた（図3）。

一方、処方薬の胎児または乳児への影響などについて、患者から質問を受けることがあるかを聞いたところ、「とてもよく質問される」との回答はなかったが、回答者の36.1%が「しばしば質問される」としており（図4A）、この「しばしば質問される」との回答を回答者の勤務施設別で見ると、産婦人科を有する病院・診療所に勤務する回答者は70.8%であったのに対し、産婦人科を有さない病院・診療所に勤務する回答者は12.3%であった（図4B, 図4C）。また、「しばしば質問される」と回答した43名に、患者から受ける質問の内容を聞いたところ（複数回答）、「授乳による乳児への影響」が