

合体の血小板表面への吸着を拮抗的に阻止し、さらに抗血小板抗体のFc部分とマクロファージのFcレセプターが結合するのを阻止するという作用機序により効果が得られる。

これらの治療が無効な場合、あるいは血小板数が $10,000/\mu\text{l}$ 以下の状態で急に陣痛が開始した場合などには、血小板輸血を考慮する。

3. 脾摘

妊娠初期では流産の危険を伴い、妊娠後期では技術的に困難となることから、妊娠中に行われることはまれである。しかしながら、second trimesterにステロイドや免疫グロブリンの効果がない血小板数 $10,000/\mu\text{l}$ 以下の症例では適切な治療となることがある。この場合、術前に血小板輸血を行うことになる。

III 処方例

1. 副腎ステロイド内服

処方例

プレドニゾロン：プレドニン® 1~2 mg/kg/日から開始。投与開始後3~7日間で反応が見られ、2~3週間持続する。血小板数が目標値に達したら、 $50,000/\mu\text{l}$ 以上を維持できる最低量まで10~20%/週の割合で漸減する。

約70%の患者で反応が見られるが、再発が少なくなく、完全寛解に至るのは25%程度である。多くの場合、分娩まで投与を継続する必要がある。

2. 免疫グロブリン静注

処方例

免疫グロブリン製剤 400 mg/kg/日 5日間連日点滴静注

2/3の患者で効果が見られる。投与開始後6~72時間で効果が現れ、5~7日間程度で血小板数が最高値となるため、手術や分娩の5日前から投与を開始する。70%が治療後30日で治療前の状態に戻る。

ITPに対する保険適用があるのは、1)乾燥スルホ化人免疫グロブリン：献血ベニロン-I® (化血研-帝人)、ベニロン® (化血研-帝人)、2)ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン：ヴェノグロブリン-IH・献血ヴェノグロブリン-IH® (ベネシス-三菱ウェルファーマ)、献血グロベニン-I® (日本製薬-武田)、3)pH4処理人免疫グロブリン：ポリグロビンN® (バイエル)、サングロポール® (ユーシーピー)である。pH4処理人免疫グロブリンは、人免疫グロブリンGのFabおよびFc部分を完全に保持しているため、効果が高いとされる。

3. 血小板輸血

通常血小板は1単位の輸血で $10,000/\mu\text{l}$ 増加するが、ITP患者では供血者の血小板寿命も短縮するため、6~10単位の濃厚血小板を輸血する。また、GVHDの予防のために放射線照射後のものを使用する。

IV 投薬時の注意

1. プレドニゾロン

長期にわたり内服させる際は、高血圧、二次性糖尿病、消化管潰瘍・出血・穿孔などの副作用に留意する。

2. 免疫グロブリン

高価で有効性が限られているので、投与前に内科医にコンサルテーションを行う。また、血液製剤であるため、感染や免疫反応を避けられないことから、すべての製剤が妊婦・授乳婦については有益性投与と規定されている。ヒトパルボウイルスB19の感染の可能性が否定できず、また、感染した場合は流産、胎児水腫、胎児死亡などの胎児への障害が起こる可能性があることが記載されている。

V 患者説明のポイント

母体の抗血小板抗体(IgG)は胎盤を通過するため、12~15%の新生児が血小板数 $50,000/$

μl 以下になるという報告があり、これは紫斑や新生児メレナなどの原因となる。また、5%の新生児が血小板数 $20,000/\mu\text{l}$ 以下となる可能性があり、理論的に頭蓋内出血をきたす頻度が高くなるが、分娩方法とは無関係とされる。一方、新生児の血小板減少症を予知する検査や症候はない。母体の脾摘の有無、血小板数、血小板関連抗体の有無など、どれも胎児の血小板数とは相関しない。

母体への治療と新生児の予後は必ずしも相関せず、胎児適応で母体の治療をすすめるのには

十分なデータはない。胎児副腎へのステロイド薬の影響は、プレドニゾロンを用いる場合、胎盤で不活化されるためにほとんどない。

◎著者連絡先

〒305-8575 つくば市天王台1-1-1
筑波大学大学院人間総合科学
研究科機能制御医学専攻
(臨床医学系産婦人科)
小島 真奈



エビデンスに基づいた 患者中心の医療面接

ロバートCスミス 著

札幌医科大学医学部地域医療総合医学講座教授 山本和利 監訳

●B5判 352頁・定価5,040円(本体4,800円)税5% ISBN4-7878-1298-X

●医療面接は傾聴だけではない完結しない。根拠に基づいた患者中心の面接の構築を、患者さんとの実際のやりとりに沿ってやさしく解説。医療・看護・保健にかかわるすべての人に。



診断と治療社

〒100-0014 東京都千代田区永田町2-14-2 山王グランドビル4F

電話 03(3580)2770 FAX 03(3580)2776

http://www.shindan.co.jp/ E-mail: eigyobu@shindan.co.jp

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

—薬剤師を対象としたパイロット調査から—

佐藤 信範¹⁾ 長田 和士¹⁾ 仁ノ内絵里¹⁾ 濱田 洋実⁶⁾ 林 昌洋²⁾ 加藤 賢朗³⁾
三橋 直樹⁴⁾ 村島 温子⁵⁾ 上田 志朗¹⁾ 吉川 裕之⁶⁾

- 1) 千葉大学大学院薬学研究院
- 2) 虎の門病院 薬剤部
- 3) 虎の門病院 産婦人科
- 4) 順天堂大学伊豆長岡病院 産婦人科
- 5) 国立成育医療センター 母性内科
- 6) 筑波大学臨床医学系

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やインタビューフォームから入手することは難しいのが現状であるが、薬剤師は妊婦・授乳婦の患者に対する服薬指導や医師への情報提供を実施している。そこで、妊婦・授乳婦への薬剤使用に関する情報提供の実施状況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、薬剤師を対象にパイロット調査を実施した。その結果、多くの薬剤師は胎児に与える薬剤の影響が妊娠時期により異なることを認識しているものの、6割の回答者が現在入手可能な情報では十分な情報提供を行えないと答えており、特に不足している情報として薬剤の影響力の程度が8割、薬剤の影響と妊娠時期の関係が7割で挙げられた。また9割以上が妊婦・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、妊娠時期や影響力の程度まで考慮した薬剤分類基準の必要性が示唆された。

Key words — 妊婦・授乳婦／パイロット調査／情報提供／分類基準／添付文書

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仔・乳仔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、そのような現状の中で、薬剤師は臨床現場で妊婦・授乳婦の患者に対する服薬指導や医師に対する情報提供を行っている。

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のか、また患者に対しどのように情報提供を行っているのかなど、薬剤師による情報提供の現状を把握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パイロット調査を実施した。

方法

調査は、全国 80 施設の病院・診療所をランダムに抽出し、薬局は千葉県薬剤師会の協力を得実施した。また、調査用紙は、郵送にて配布し、郵送または Fax による返送にて回収した。

調査内容は、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療法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。

結果

1. 回答者背景

調査回答は 40 施設、計 87 名の薬剤師より得られた。回答者の背景を図 1 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 82.8% を占めており、薬

局勤務薬剤師の割合は 10.3%であった。また、501 床以上の病院に勤務する薬剤師の割合は 70.1%であった。

図 1

2. 妊婦・授乳婦に対する薬物療法に関する認識

薬剤師が妊婦・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、それぞれ 100%、98.9%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、87.4%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抗てんかん薬（18 名）であり、次いで非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）（10 名）であった。また、具体的に挙げられた医薬品としてサリドマイド（14 名）、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。

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、66.7%の回答者でアスピリンやイトラコナゾールなどの薬剤名が挙げられた。薬効群別では NSAIDs が 11 名と最も多く、次いで抗てんかん薬（7 名）、抗うつ薬（7 名）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を質問したところ、「絶対に避けるべきである」、「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」の回答がそれぞれ 1.1%、44.8%及び 51.7%で認められ、「通常の患者と同様に使用してもよい」との回答はなかったものの、妊婦・授乳婦に対する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。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 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用する必要があると思うかを質問したところ、76.2%からいくつかの疾患名が得られ、てんかん、喘息など慢性疾患が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。

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

妊婦・授乳婦の患者に対して薬物療法を行う際の、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%、「妊娠時期や処方された薬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薬剤の影響について情報提供を実施していた(図2A)。さらに「伝えている」および「妊娠時期や処方された薬によっては伝えている」とした44名に対し、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」が86.4%と最も多く、次いで「胎児に対する薬剤の影響」が79.5%で認められた(図3)。

一方、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%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は少ない傾向にあることが認められた(図2C)。このうち「とてもよく質問される」、「しばしば質問される」と回答した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」が88.2%、「胎児に対する薬剤の影響」が73.5%と、薬剤師からの情報提供内容とほぼ同様の傾向が認められた(図3)。

4. 処方医に対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、自発的に情報提供を実施している回答者は全体の29.9%に過ぎなかったが、「医師の要求があった場合に提供している」との回答が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に、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(図2B)。一方で、医師に対して薬剤情報を「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」との回答が88.5%、「授乳による乳児への影響」が80.8%、「服薬に関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%)(図3)。

図 2 A

図 2 B

図 2 C

図 3

5. 妊婦・授乳婦への薬物療法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」との回答が最も多く、72名の回答者が最も参考にする情報源として挙げていた。次いで「論文・専門雑誌・専門書籍」が64名、「インタビューフォーム」が60名であった。また、その他として米国の Physician's Desk Reference (PDR) や FDA Pregnancy Category 等の海外における情報を利用している回答者も若干認められた (図 4)。

図 4

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」との回答が 3.4%、「まあまあ行えている」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 36.7%程度であった (図 5 A)。「あまり行えていない」及び「不十分である」と回答した 55名に対し、妊婦・授乳婦への薬物療法の安全性について、現在不足していると思われる情報は何か質問したところ、81.8%が「胎児・新生児・乳児に対する影響力の程度」と回答し、次いで「服薬する妊娠時期と薬剤の影響の関係」が 67.3%であった。また患者や医師に対して主に提供されていた内容であった「授乳による胎児への影響」および「胎児に対する薬剤の影響」についてもそれぞれ同率で 56.4%の回答者が不足していると回答していた (図 5 B)。

図 5 A

図 5 B

6. 妊婦・授乳婦への薬剤使用に関する評価基準について

薬剤の妊婦に対する危険性の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することを 63.2%の回答者が知っており、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」と回答した薬剤師が 37.9%、「知っているが、情報提供の際に考慮していない」が 14.9%であり、実際に医療現場で FDA Pregnancy Category を利用して情報提供を行っている薬剤師は 4 割程度であった。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」が 60.9%、「必要であると思う」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利用するか質問したところ、79.3%が「ぜひ利用したい」、18.4%が「どちらかといえば利用したい」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。

図 6 A

図 6 B

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パイロット調査を実施した。本調査は北海道から沖縄まで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、パイロット調査として母集団は少ないものの、医療現場での薬剤師の意見がある程度反映されたものと考えられる。

本調査において、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、妊娠時期によって使用薬剤が胎児に及ぼす影響が異なることを薬剤師は十分認識しているものの、妊婦・授乳婦の患者に対して薬剤使用による胎児・乳

児への影響に関する情報提供を行っている薬剤師は5割程度であり、医師に対して同様の情報提供を行っている薬剤師は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、主に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」及び「インタビューフォーム」であるが、6割の回答者がこれら現在利用している情報源から得られる情報では十分な情報提供を実施できていないと答えており、中でも十分に得られていない情報として「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。また患者や医師に対して主に提供されていた内容であった「授乳による乳児への影響」および「胎児に対する薬剤の影響」もそれぞれ5割以上の回答者が不足していると答えていたことから、情報を十分に得られないことが患者や医師に対して情報提供を実施できていない原因のひとつであると考えられた。

本邦の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、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項などに記載されているが、実際に添付文書に記載されている内容は動物への臨床用量をはるかに超える大量投与の結果や「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が多く、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上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り胎児に与え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は困難な現状にあると考えられる。

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分類基準がいくつか認められており、米国ではFDAにより「FDA 薬剤胎児危険度分類基準 (FDA Pregnancy Category)」が提供されている。今回のアンケートではこの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割合は4割程度であったが、国内における妊婦・授乳婦に対する薬剤の安全性・有効性を考慮した分類基準が必要であると思うか質問したところ、ほぼ全員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」において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ているものの、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ものも認められること、さらには、米国で作成された分類基準であるため、日本でのみ発売されている薬剤の情報は無く、日本と米国間で禁忌・慎重投与といった注意喚起に差異があるなど、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、国内における分類基準を作成することが必要であると考えられる。

しかしながら、今回の調査では病院や診療所に勤務する薬剤師の意見が大多数を占め、院外処方扱う、開局薬剤師の意見が必ずしも十分に反映されておらず、情報提供する場合に薬剤師の勤務形態などの様々な条件も異なるため今後、規模等を拡大した調査の必要性があるものと考えられる。

【結語】

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。また、現在利用可能な情報源からでは妊婦・授乳婦への使用に関する情報を十分に得られておらず、特に妊娠時期と薬剤の影響や薬剤の影響力の程度に関する情報が不足していた。一方で、多くの薬剤師が国内における妊婦・授乳婦に対する薬剤評価基準の作成を必要であり、実際の情報提供に使用したいと思っていることから、臨床での有効利用を十分考慮した妊婦・授乳婦に使用する薬剤の有効性・安全性に関する分類基準が必要であると考えられる。

尚、本研究は、平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金事業「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」の一環として実施した。

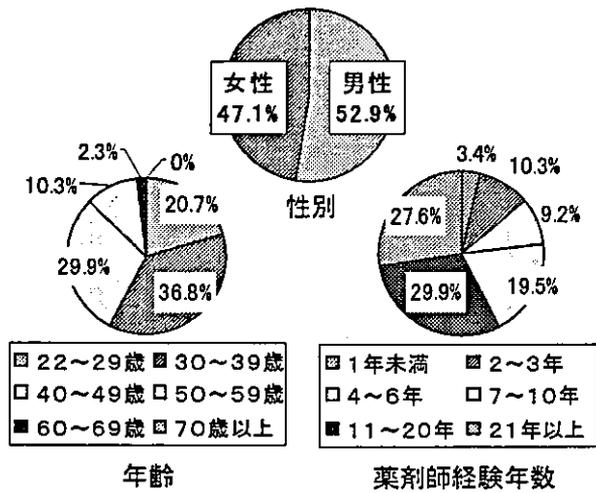
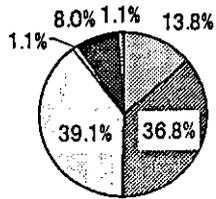
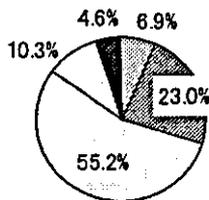


図1 回答者背景 (n=87)



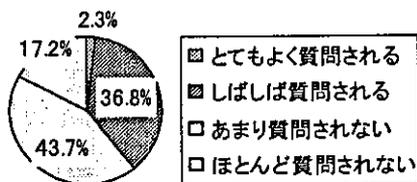
- ☑ 伝えている
- ☑ 妊娠時期や処方された薬によっては伝えている
- 患者の要求があった場合は伝えている
- まったく伝えていない
- その他
- 無回答

図2A 患者に対する情報提供実施状況



- ☑ 提供している
- ☑ 妊娠時期や処方された薬によっては提供している
- 医師の要求があった場合に提供している
- 提供していない
- 無回答

図2B 医師に対する情報提供実施状況



- ☑ とてもよく質問される
- ☑ しばしば質問される
- あまり質問されない
- ほとんど質問されない

図2C 患者から質問を求められる頻度

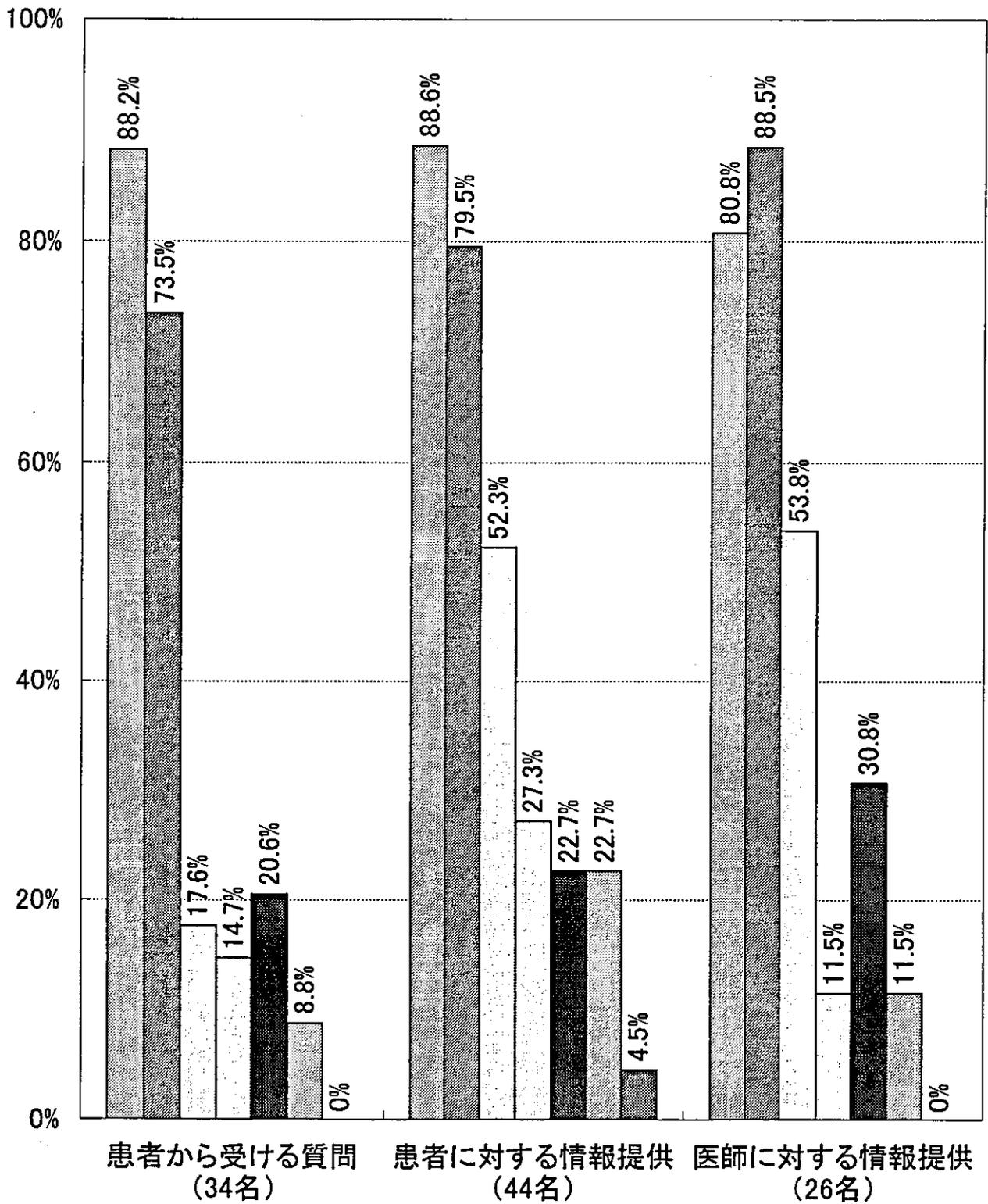


図3 情報提供・質問の内容

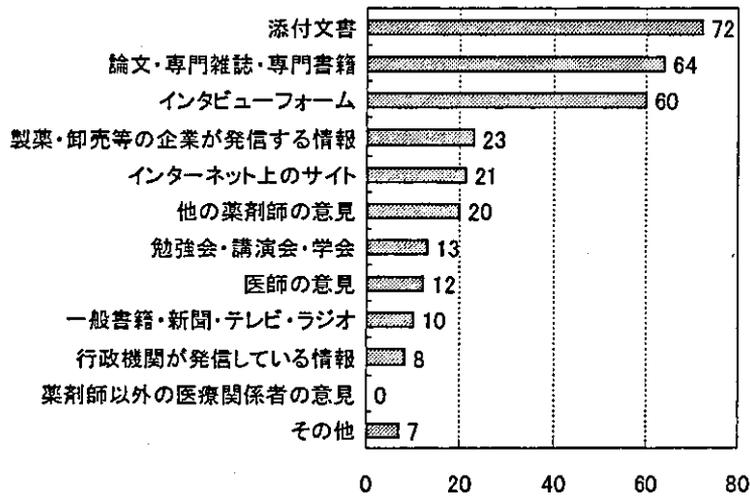


図4 妊婦・授乳婦への薬物治療に関する薬剤情報を入手している情報媒体(複数回答)

(人)

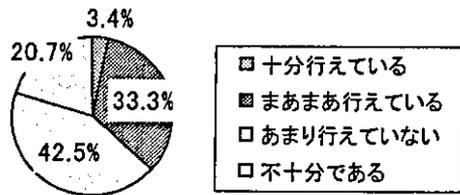


図5A 現在入手できる妊婦・授乳婦に関する薬剤情報の充足度に対する認識

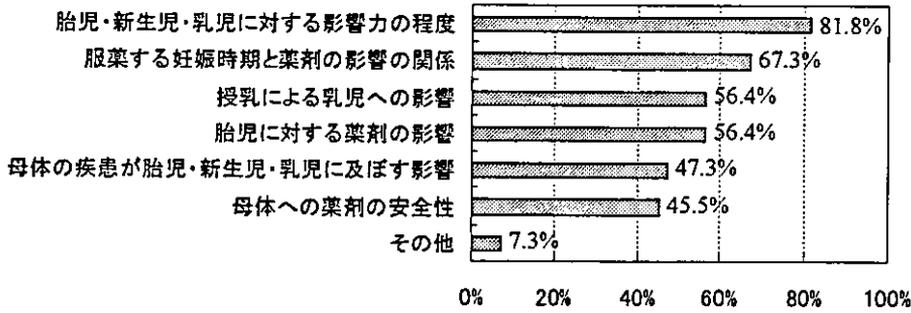


図5B 妊婦・授乳婦への薬物療法の安全性に関して現在不足している情報(複数回答)(n=55)

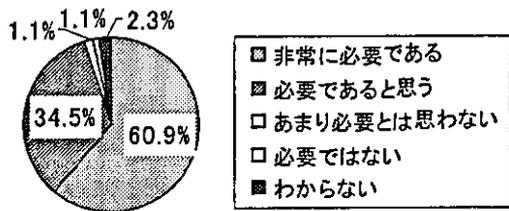


図6A 妊婦・授乳婦への危険性・有用性を考慮した国内における分類基準の必要性の認識

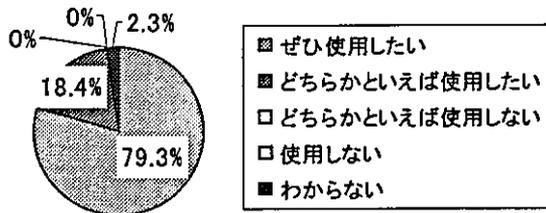


図6B 妊婦・授乳婦への危険性・有用性を考慮した分類基準の使用に関する認識