

表 2. 患者背景 (CAM 群 vs. Control 群)

| | CAM群(n=99) | Control群(n=661) | p值 |
|-------|------------|-----------------|-------|
| 年齡 | 30.32±4.23 | 29.32±4.24 | 0.017 |
| | 22-39 | 19-45 | |
| 妊娠回数 | 0.86±0.90 | 0.70±0.78 | 0.901 |
| | 0-7 | 0-4 | |
| 分娩回数 | 1.00±1.16 | 1.02±1.14 | 0.983 |
| | 0-4 | 0-3 | |
| 服用日数 | 6.96±7.47 | 4.93±4.41 | 0.001 |
| | 1-38 | 1-41 | |
| 併用薬剤数 | 7.36±4.57 | 6.78±4.48 | 0.258 |
| | 0-20 | 0-39 | |

平均值±S.D.

Range

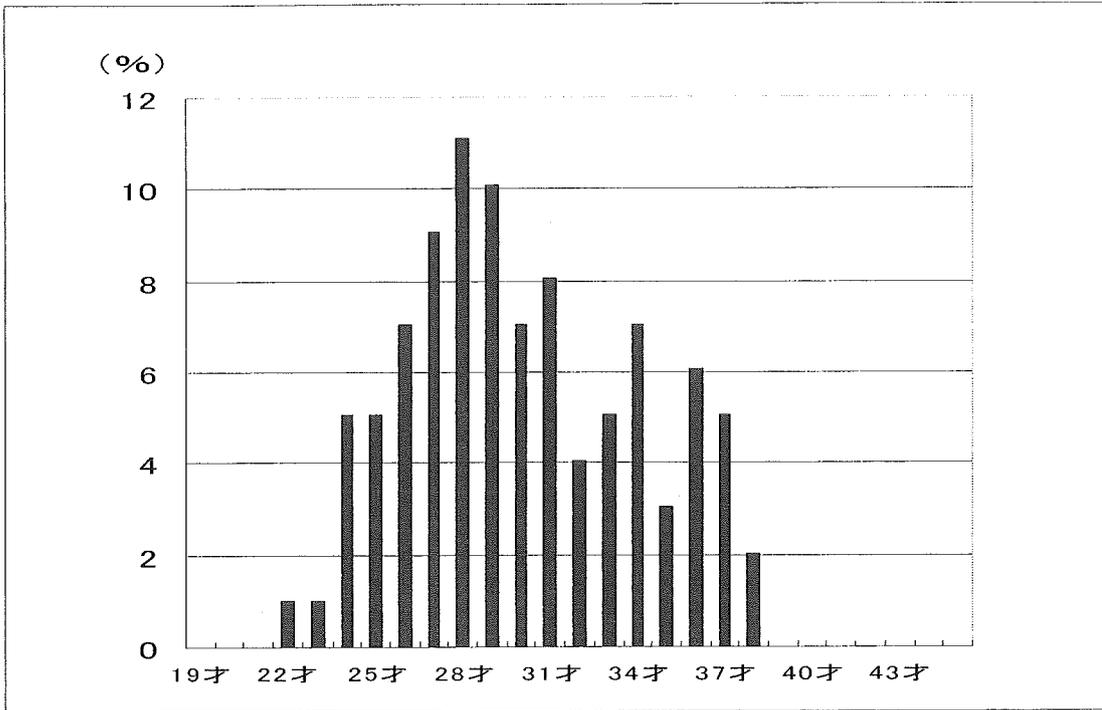


図 2. CAM 群妊婦の年齢分布

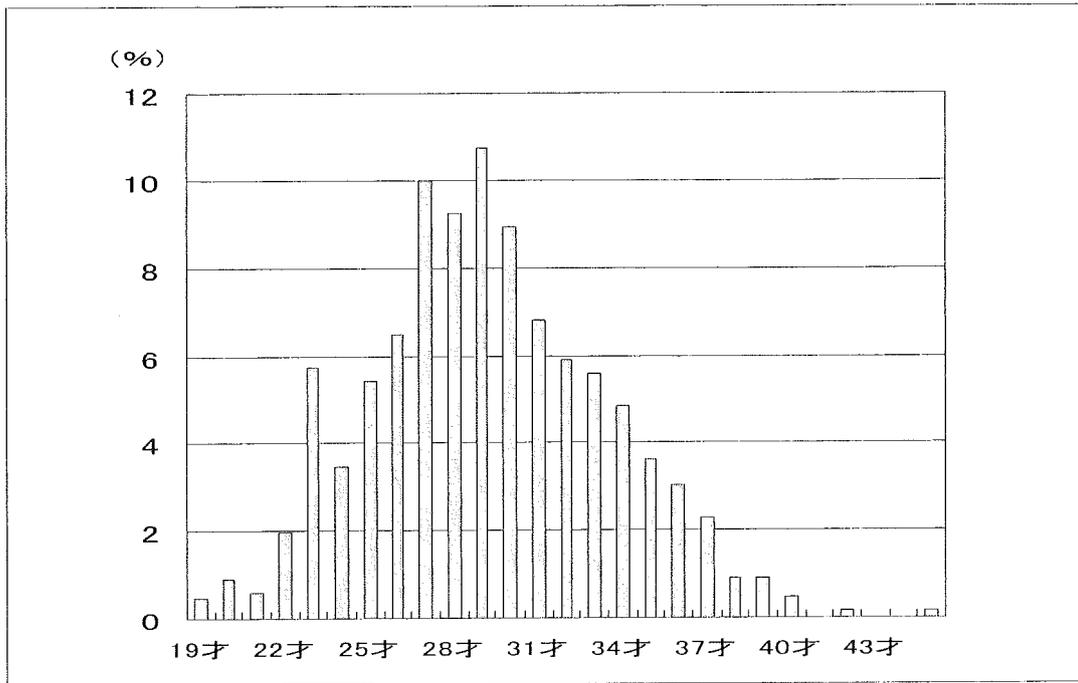


図 3. Control 群妊婦の年齢分布

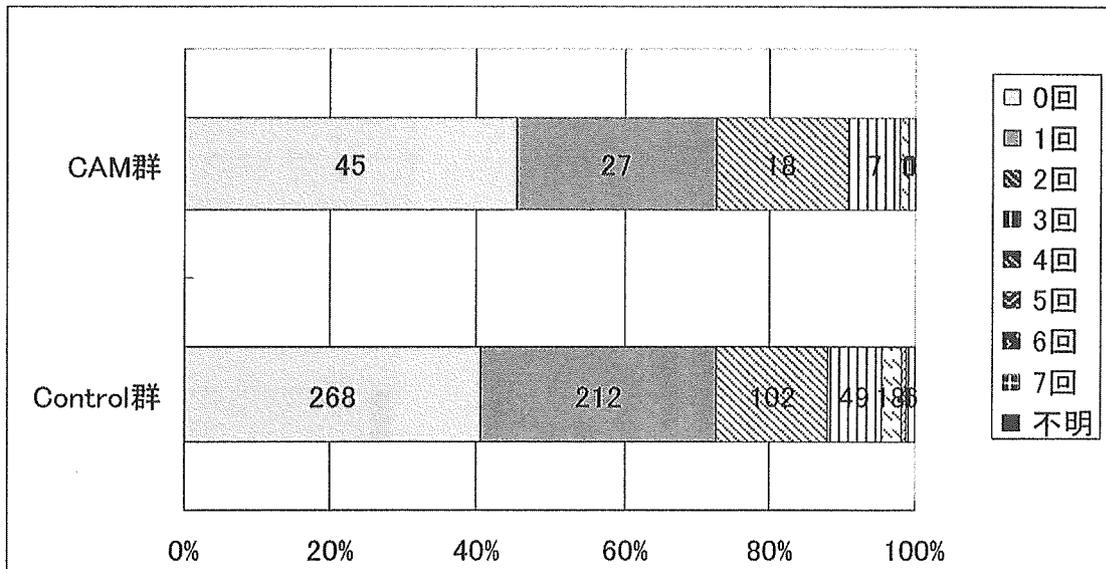


図 4. CAM 群, Control 群妊婦の妊娠歴

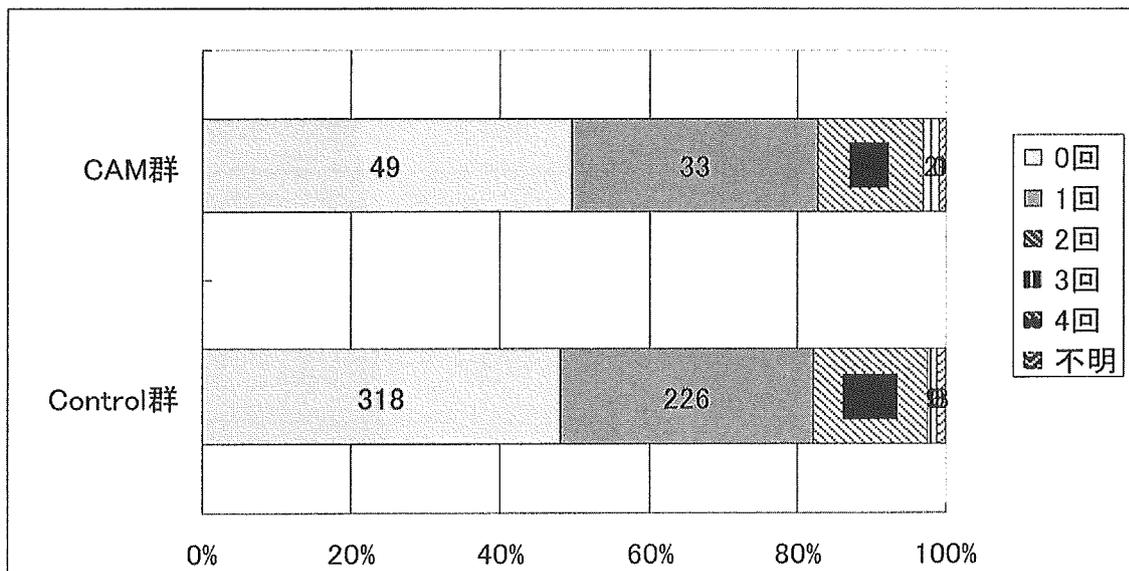


図 5. CAM 群, Control 群妊婦の分娩歴

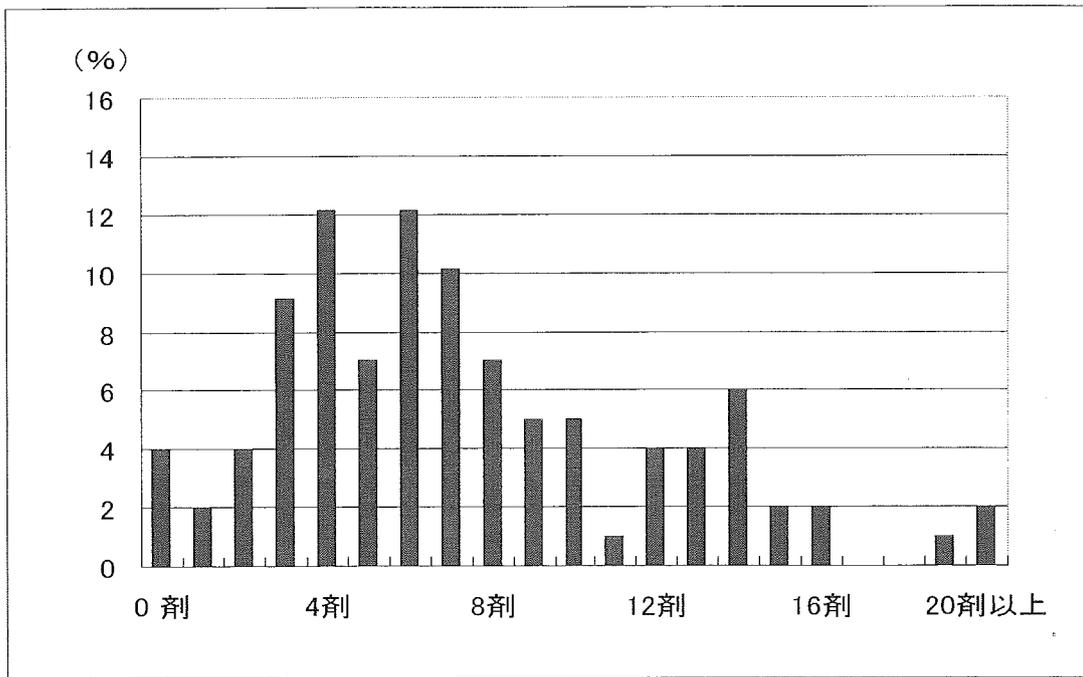


図 6. CAM 群妊婦の相談時併用薬剤数

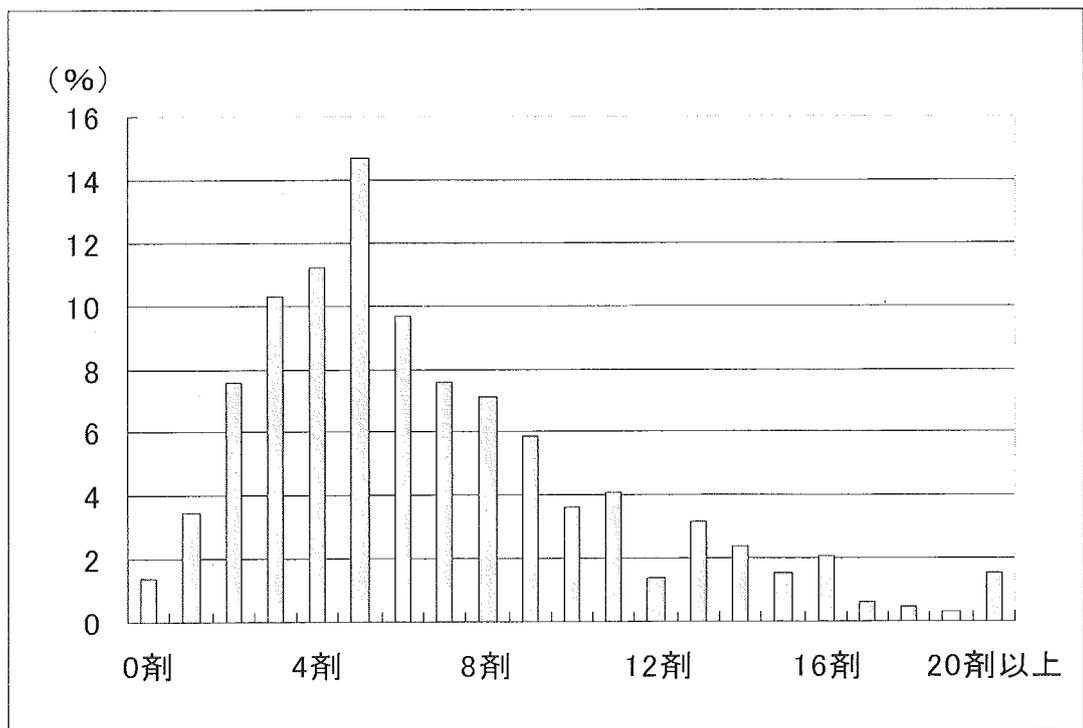


図 7. Control 群妊婦の相談時併用薬剤数

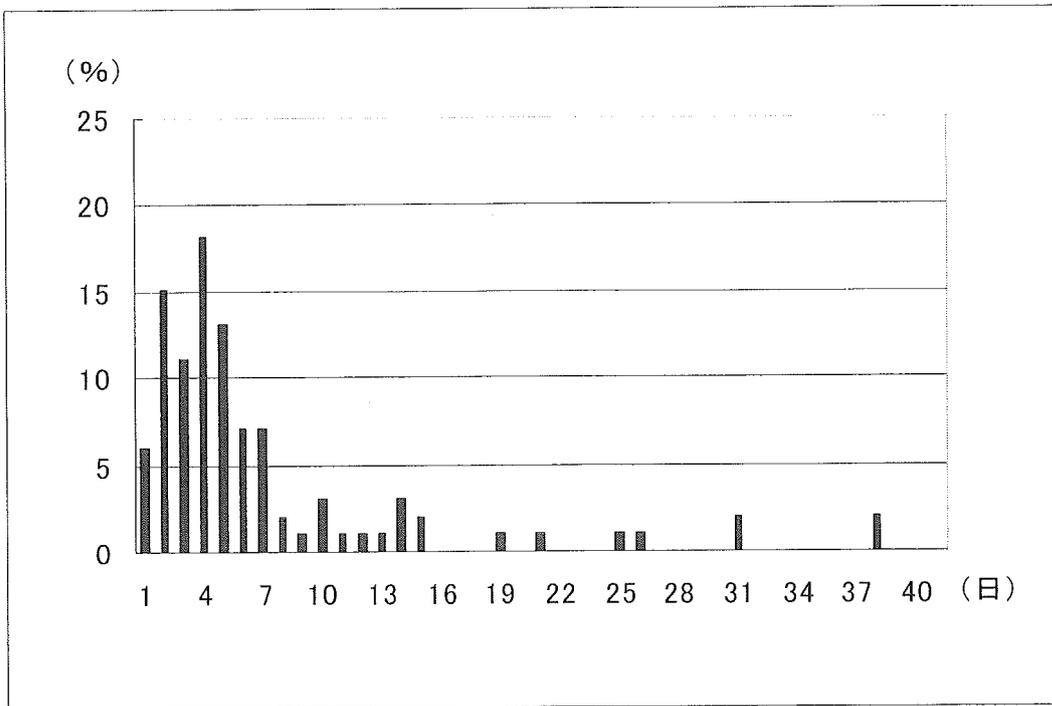


図 8. CAM 群妊婦の CAM 服用日数

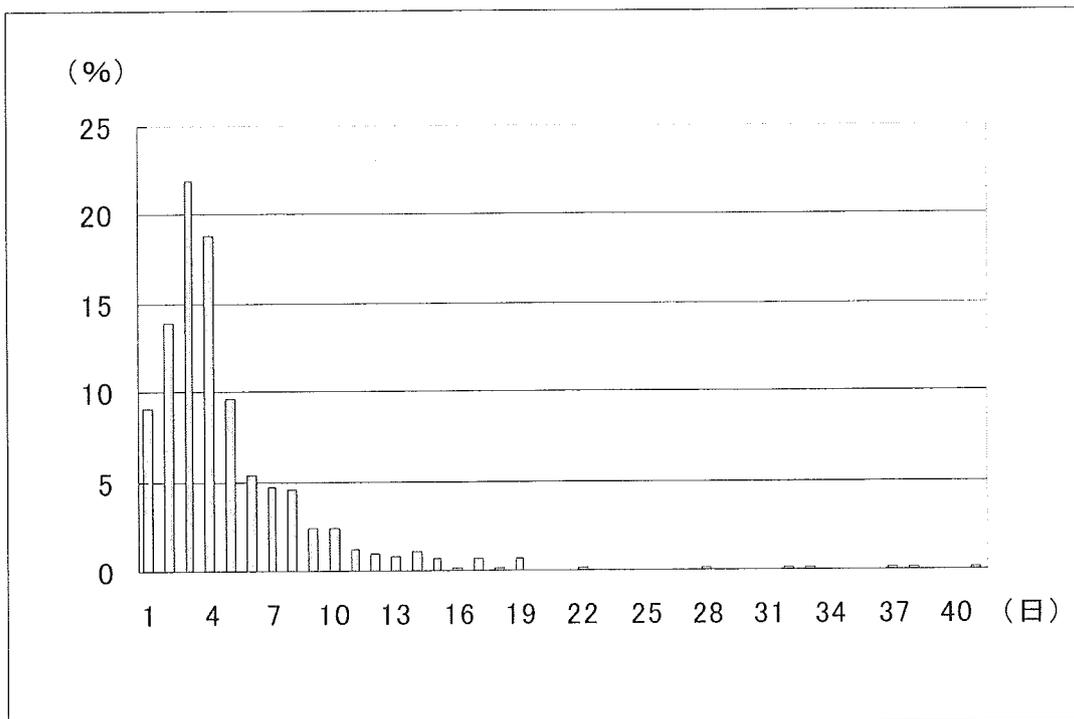


図 9. Control 群妊婦の β -ラクタム抗生物質服用日数

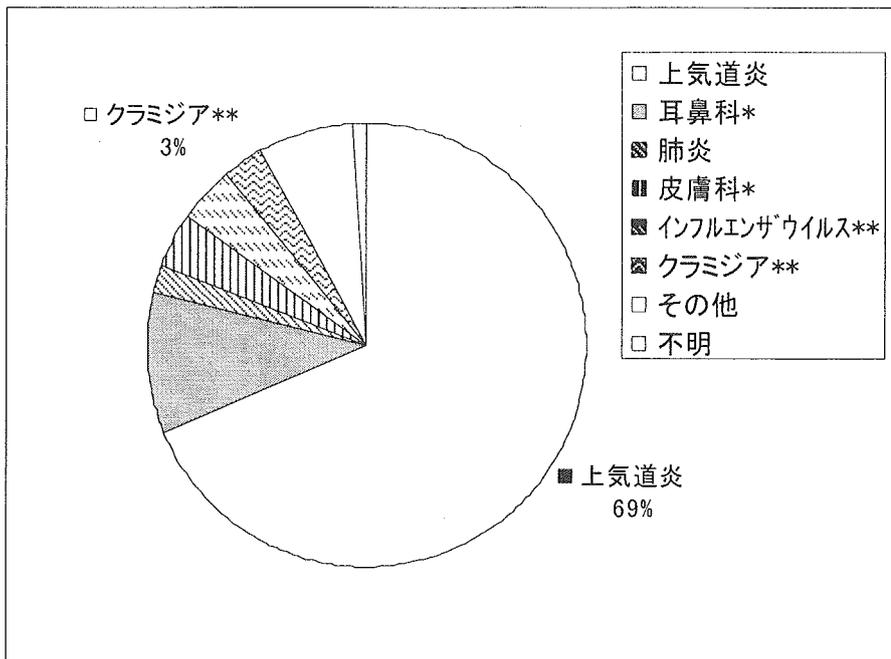


図 10. CAM 群妊婦の CAM 服用理由

* 当該領域の感染症または感染症疑い

** 当該菌・ウイルスに起因する感染症または二次感染予防

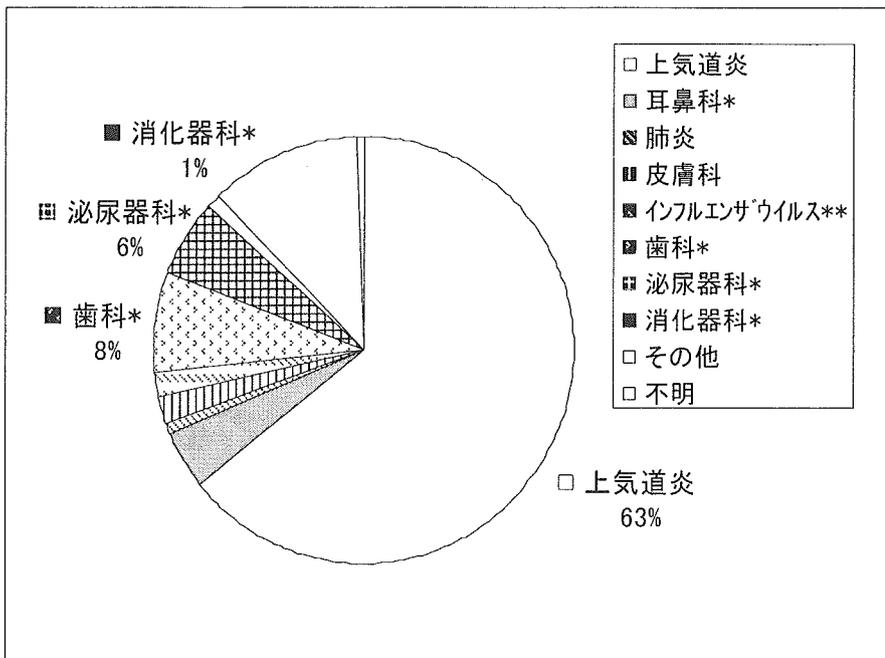


図 11. Control 群妊婦の β -ラクタム抗生物質服用理由

* 当該領域の感染症または感染症疑い

** 当該菌・ウイルスに起因する感染症または二次感染予防

表 3. CAM 群妊婦の CAM 服用理由

| | |
|---------------|----|
| 上気道炎 | 68 |
| 耳鼻科* | 10 |
| 肺炎 | 2 |
| 皮膚科* | 4 |
| インフルエンザウイルス** | 4 |
| クラミジア** | 3 |
| その他 | 7 |
| 不明 | 1 |
| 計 | 99 |

* 当該領域感染症または感染症疑い

** 当該菌・ウイルスに起因する感染症または二次感染予防

表 4. Contorl 群妊婦の β -ラクタム系抗生物質服用理由

| | |
|---------------|-----|
| 上気道炎 | 424 |
| 耳鼻科* | 30 |
| 肺炎 | 5 |
| 皮膚科 | 12 |
| インフルエンザウイルス** | 13 |
| 歯科* | 50 |
| 泌尿器科* | 38 |
| 消化器科* | 8 |
| その他 | 78 |
| 不明 | 3 |
| 計 | 661 |

* 当該領域感染症または感染症疑い

** 当該菌・ウイルスに起因する感染症または二次感染予防

表 5. CAM 群, Control 群妊婦の新生児奇形

| | 奇形 | | 計 |
|----------|-----------|-------------|-----|
| | 有り | 無し | |
| CAM群 | 5 (5.05) | 94 (94.95) | 99 |
| Control群 | 16 (2.42) | 645 (97.58) | 661 |
| 計 | 21 (2.76) | 739 (97.24) | 760 |

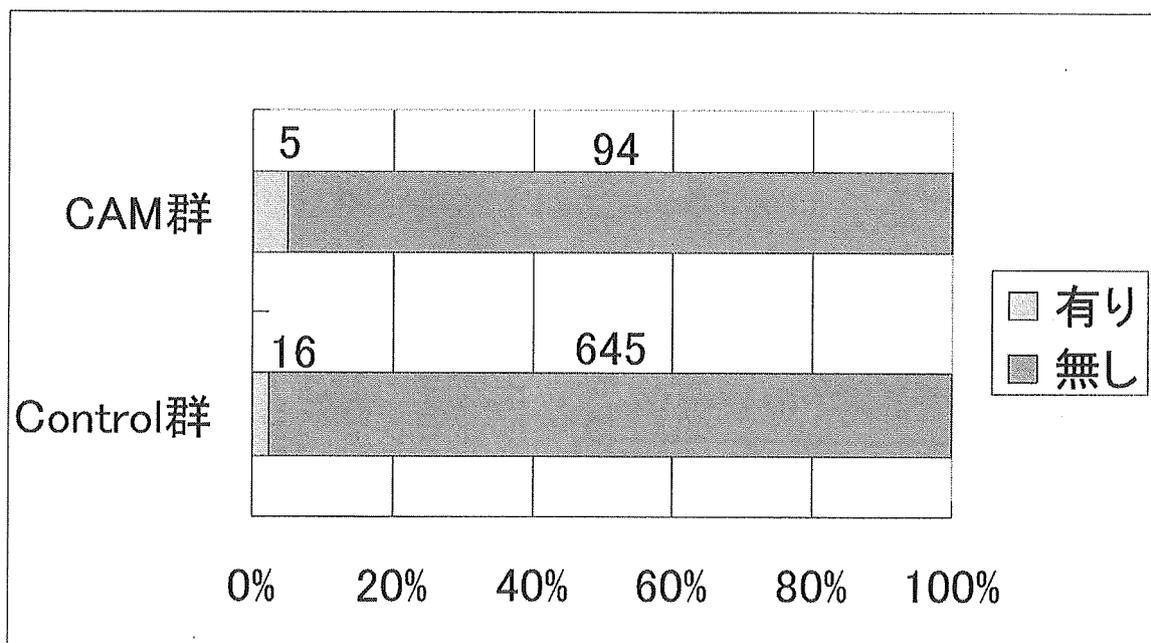


図 12. CAM 群, Control 妊婦の新生児奇形

表 6. CAM 群に報告された新生児奇形の詳細

| No. | 新生児奇形 | 服用日数 |
|-----|----------------------------|-----------|
| 1 | 母斑 | 29-30(3) |
| 2 | 内斜視 | 29-43(15) |
| 3 | 鎖肛 | 48-52(5) |
| 4 | そけいヘルニア | 32-35(4) |
| 5 | 肺動脈弁閉鎖エプスタイン奇形 (三尖弁異形成) | 32-32(1) |

表 7. Control 群に報告された新生児奇形の詳細

| No. | 新生児奇形 | 服用日数 |
|-----|------------------------------------|-----------|
| 1 | 右小耳症, 外耳道閉鎖 | 29-31(3) |
| 2 | 左目強度斜視 | 29-35(7) |
| 3 | 十二指腸閉鎖, 心疾患, 上大動脈位置異常, 肺動脈閉鎖 | 26-32(5) |
| 4 | 心室中隔欠損 | 42-49(8) |
| 5 | 先天性心臓奇形 | 25-28(1) |
| 6 | 大血管転移, 肺動脈閉鎖 | 27-29(2) |
| 7 | 腹膜破裂 | 3-45(18) |
| 8 | 口蓋裂 | 28-31(4) |
| 9 | 口唇裂 | 20-33(6) |
| 10 | 両側唇裂, 口蓋裂, 牛眼, 左上腕骨遠位部より欠損 | 29-33(5) |
| 11 | 重複膈 | 36-38(3) |
| 12 | 肛門狭窄 | 36-38(3) |
| 13 | 臍ヘルニア | 32-36(5) |
| 14 | 肺動脈狭窄 →1ヶ月検診で異常なし | 27-33(6) |
| 15 | 陰嚢水腫, 外耳介左右差, | 34-37(4) |
| 16 | 右足あざ | 33-47(15) |

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

FDA 分類およびオーストラリア分類とわが国の薬剤添付文書の一致度の検討

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

妊婦への投与に関するわが国の薬剤添付文書の記載内容と、FDA 分類やオーストラリア分類との一致度を明らかにすることを目的に、わが国で発売されている薬剤のうち、両分類ともに分類が示されていた循環器系・神経系に作用する薬剤について、わが国の薬剤添付文書の記載を分類した上で、両分類との一致度を検討した。

その結果、検討した薬剤の約 1/4 はわが国の添付文書の記載と両分類が一致しているとは言えなかった。

したがって、将来わが国で両分類のような妊娠中の薬剤危険度分類を考える場合には、現在の薬剤添付文書の記載をもとに、機械的に薬剤を分類していくことは誤りにつながる危険性があると考えられた。また、少なくとも不一致例については、妊娠中の投与に関するデータを再調査したうえで改めて妊娠中の投与の危険性について解析する必要があると考えられた。

A. 研究目的

現在わが国の薬剤添付文書では、妊婦に対する投与に関して、米国の FDA 分類やオーストラリア分類に類似したリスク分類は行われていない。そのため、将来わが国でこうした分類をする場合には、現状のわが国の薬剤添付文書の記載内容と FDA 分類やオーストラリア分類とが一致しているか否かを知る必要があると考えられる。また、不一致例があれば、その薬剤については早急に再検討すべきであると考えられる。

そこで本研究の目的は、妊婦への投与に関するわが国の薬剤添付文書の記載内容と、FDA 分類やオーストラリア分類との一致度を明らかにすることである。

B. 研究方法

わが国で現在発売されている薬剤のうち、

1) 循環器系に作用する薬剤

2) 神経系に作用する薬剤

のすべてについて、FDA 分類とオーストラリア分類を調査した。さらに、わが国の薬剤添付文書の記載を A, B, C, D, X の 5 つに分類し、FDA 分類とオーストラリア分類との一致度を検討した。

なお、わが国の薬剤添付文書の記載の分類は、以下のように行った。

A: 妊婦に対する投与の注意の記載のない薬剤

B: 以下のような記載がなされている薬剤
「連用しないことが望ましい」「慎重に投与する」「慎重に使用する」「慎重に投与する必要がある」「大量投与を避けること」「長期にわたる広範囲の使用を避けること」「長期または頻回の使用を避けること」「大量または長期にわたる広範囲の使用を避けること」「広範囲にわたる大量使用または長期使用を避けるこ

と」「大量または広範囲にわたる長期間の投与を避けること」「大量または広範囲にわたる長期間の使用を避けること」「大量または長期間投与しないこと」「大量または長期間使用しないこと」「大量または長期の使用を避けること」「大量または長期にわたる使用を避けること」「長期の投与を避けること」「長期の使用を避けること」「長期連用を避けること」「可能な限り単独投与することが望ましい」「投与量、投与期間等に注意して投与する」

C: 以下のような記載がなされている薬剤
「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」「投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合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だけ投与する」「投与を中止することが望ましいが、やむを得ず投与する場合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だけ投与する」「原則として投与しないことが望ましいが、診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にだけ投与すること」「やむを得ず投与する場合には、可能な限り併用しないことが望ましい」「やむを得ず投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」「診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にだけ投与する」「検査の有益性が危険性を上回ると判断される場合にだけ投与する」「接種による有益性が危険性を上回ると判断される場合は接種することができる」

D: 以下のような記載がなされている薬剤
「投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合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だけ投与する」「投与しないことが望ましい」「使用しないことが望ましい」「投与を避けることが望ましい」「使用を避けることが望ましい」「接種しないことを

原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ接種すること」「診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合のほか原則として投与しない」「投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること」

X: 以下のような記載がなされている薬剤
「絶対に投与しないこと」「投与しないこと」「投与しない」「使用しないこと」「投与を避けること」

C. 研究結果

わが国で発売されている薬剤のうち、FDA分類、オーストラリア分類ともに分類が示されていたのは、

- 1) 循環器系に作用する薬剤 …… 85 薬剤
- 2) 神経系に作用する薬剤 …… 59 薬剤

の、計 144 薬剤であった。

これらの 144 薬剤の各分類における内訳は、以下の通りであった。

<FDA 分類>

A : 0 (0.0%)
B : 18 (12.5%)
C : 88 (61.1%)
D : 30 (20.8%)
X : 8 (5.6%)

<オーストラリア分類>

A : 11 (7.6%)
B : 44 (30.6%)
C : 72 (50.0%)
D : 17 (11.8%)
X : 0 (0.0%)

<わが国の薬剤添付文書の記載の分類>

A : 5 (3.5%)
B : 1 (0.7%)
C : 78 (54.2%)
D : 25 (17.4%)
X : 35 (24.3%)

各分類間の一致度の検討では、わが国の薬剤添付文書の記載の分類と FDA 分類・オーストラリア分類の両分類との間

の 2 ランク以上の不一致が、計 18 薬剤 (12.5%) で認められた。どちらかの分類とのみ 2 ランク以上の不一致が認められたのは、計 20 薬剤 (13.9%) であった。

D. 考察

わが国で発売されている薬剤のうち、米国の FDA 分類、オーストラリア分類ともに分類が示されていた循環器系・神経系に作用する薬剤をすべて調査したところ、その約 1/4 はわが国の添付文書の記載と両分類が一致しているとは言えなかった。したがって、将来わが国で両分類のような妊娠中の薬剤危険度分類を考える場合には、現在の薬剤添付文書の記載をもとに、機械的に薬剤を分類していくことは誤りにつながる危険性があると考えられた。もちろん、FDA 分類やオーストラリア分類にも問題点があり、また両分類の考え方の違いも存在する。しかしながら、少なくとも不一致例については、妊娠中の投与に関するデータを再調査したうえで改めて妊娠中の投与の危険性について解析する必要があるだろう。

また、今回の調査は循環器系・神経系に作用する薬剤のみで行ったが、その他の薬剤についても同様の解析を行って行く必要があると考えられた。

E. 結論

わが国で発売されている薬剤のうち、米国の FDA 分類、オーストラリア分類ともに分類が示されていた循環器系・神経系に作用する薬剤、計 144 薬剤うち、約 1/4 はわが国の添付文書の記載と両分類が一致しているとは言えなかった。

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

1. 小島真奈、濱田洋実：妊娠と特発性血小板減少性紫斑病 (ITP). 日本醫事新

報 4251: 7-13, 2005

2. 小島真奈、濱田洋実：合併症妊娠「血液疾患合併妊娠」(特大号「産科診療マニュアルー産科異常への対応ー」). 産科と婦人科 72(11): 1531-1535, 2005

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

医薬品の妊産婦に対する諸外国の臨床使用に関する検討
並びに本邦での妊産婦に対する医薬品情報のあり方に関する検討
妊産婦に対する医薬品情報データベースのあり方に関する検討
(症例登録、追跡等の方法に関して)

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： 井上 忠夫 聖路加国際病院 薬剤部・部長
上田 志朗 千葉大学大学院薬学研究院・教授
刈込 博 聖路加国際病院 薬剤部
櫻田 大也 千葉大学大学院薬学研究院・助手
簾 貴士 千葉大学大学院薬学研究院
橋本 悠理 千葉大学大学院薬学研究院

研究要旨

妊娠期間における薬物療法は、胎児に悪影響を及ぼさない薬物を選択する必要がある一方、必要な薬物治療を回避することで生じる母児への不利益を避けなければならない。しかし現在本邦には医薬品の妊産婦に対する使用に関する明確な選択基準が存在していない。そこで本研究では疾患別の「妊娠・授乳中の医薬品使用に関するガイドライン」を作成することを最終的な目標とし、その第一歩として妊娠中の薬物使用事例についての症例情報を収集することを目的とする。

症例収集ははじめに聖路加国際病院薬剤部の協力のもと行い、同病院の「妊娠と薬相談クリニック」を受診した患者のうち 178 症例を収集することが出来た。そのうち患者から出産結果の報告があった 77 症例について解析を行った。その結果、77 例が妊娠後に服用した薬についての相談であり、また 66 例が絶対過敏期に薬を服用していた。出産の転帰に以上が見られた症例は 11 例あったが、奇形は見られなかった。流産した症例は 1 例だけ確認された。

また他の協力病院では岩手県の 2 病院から合計 8 症例集めることができた。この症例でも薬物の使用はあったが、出生児に異常はなかった。

今回収集した症例では、一般的に薬物使用が胎児へ影響があるとされる期間に服用しているものが多かったが、実際に生まれた子供にはほとんど影響は見られず、1 例あった流産についても薬との直接的な関係は不明と思われる。また妊娠期間に服用を避けるべきとされる精神疾患系の薬の使用も確認されたことから、やはり現在の添付文書にある情報は不適切であることが改めてわかった。今後はさらに症例を収集すると同時に、実際に使われていた薬の使い方が妥当なものであったのかを検証することが必要であると考えます。

キーワード：妊婦・授乳婦／情報提供／分類基準／添付文書

A.研究目的

妊婦・妊産婦に対して薬物療法を行う場合、胎児に悪影響を与える薬物の選択を避ける必要がある一方で、必要な薬物治療を行わないことにより生じる母児への不利益も回避しなくてはならない。このような現状があるにもかかわらず、現在本邦には妊婦・妊産婦に対する薬物の使用に関する明確な指針は存在していない。欧米諸国においては、米国 FDA の Pregnancy Category をはじめ、オーストラリアの Medicines in Pregnancy、スウェーデンの Swedish Drug Rating、さらに EU 各国には独自の医薬品の分類を定めている国もあるという状況である。そこで日本においてもやはり、妊婦・妊産婦に対して薬物治療を行う際に利用することのできる、薬物の有効性・安全性に関する分類基準が必要なのは明らかである。従って本研究では最終目標としては、疾患別の「妊娠・授乳中の医薬品使用に関するガイドライン」を作成することとし、今年度の研究ではその第一歩として妊婦・妊産婦に対して実際に使用されている医薬品の症例情報を収集し、実態を把握するとともに、得られた症例について解析を行い、医薬品の胎児への影響の検討を行うこととした。

B.研究方法

1. 本研究に協力してくれた聖路加国際病院に研究者が訪問し、同病院薬剤部において、「妊娠と薬相談クリニック」を受診した患者について、診療記録を基に薬剤の使用状況と妊娠経過を後ろ向きに調査した。なお、この研究は事前に聖路加国際病院倫理委員会の審査を受け、承認された後行った。

収集した症例の情報は、

- ・ 対象患者の情報（年齢、紹介状の有無とその内容、月経歴、出産予定日、妊娠・分娩歴、嗜好品、相手男性の年齢、

家族歴、近親婚の有無）

- ・ 医薬品服用の情報（医薬品名称、服用量、服用期間、医療用か市販薬か）
 - ・ 臨床経過情報（検査値、チャート *ただし入院患者のみ）
 - ・ 出産時の情報（出産週数、分娩の以上の有無、出生児の性別・体重、出生児の以上の有無）についてである。
2. 聖路加国際病院以外の協力病院における症例収集については、協力先の薬剤部の協力の基、作成した記入用紙に基づき、患者の基本情報、妊娠期間中に使用された医薬品、検査値、出産児の状態等を診療記録、薬歴を基に後ろ向き調査を実施した。

C.研究結果

聖路加国際病院の「妊娠と薬相談クリニック」を受診した患者のうち、176例の症例情報を収集した。このうち100例は出産結果の報告がなく、残り76例については出産結果の報告がされていた。また、聖路加国際病院以外には、岩手県立磐井病院から6例、岩手県立胆沢病院から2例を収集することができ、これらは出産結果までわかる情報であった。そこでこの84名の症例について解析を行った。

（聖路加国際病院の76症例について）

1. はじめに患者の相談内容であるが、妊娠後に薬を服用していたことについてのものが71名と最も多く、今回の解析した症例において93%を占めていた。残りの5名は妊娠する以前から薬を使用しており、さらに妊娠後もそのまま使用していたことについてのものであった（図1）。同病院では現在薬を継続的に服用しているのだが、将来的には子供が欲しいと考えている患者に対しての相談も受け付けており、今回調査した症例の中にもいくつか含まれていたが、

出産の結果が分かるものがなかったため、解析対象からは除かれている。

2. 受診した患者の年齢は19歳が3例、20～24歳が6例、25～29歳が26例、30～34歳が28例、35歳以上が11例であった(図2)。
3. 次に相談した患者が薬を服用した時期であるが、絶対過敏期であった患者が65名と最も多く(85.5%)、ついで無影響期が7名(9.2%)、相対過敏期が4名(5.2%)であった(図3)。
4. 出産の転帰についてであるが、76症例のうち64の症例において分娩と出生児になにも異常が見られなかった。残りの12症例のうち、分娩に異常はなかったが出生児が低出生体重児であったのが1例、帝王切開による出産となり、出生児に異常がなかったのが3例、吸引分娩となり、出生児に異常がなかったのが3例、その他の分娩異常としては、破水と陣痛促進剤の使用があったものが1例、弛緩出血があったものが1例、出血が多く、貧血になったものが1例あったが、いずれも出生児に異常はなかった。また流産は1例であった(図5)。
5. 妊娠期間中に使用されていた薬は、今回解析した76症例において、医療用医薬品が204種類、一般販売薬(OTC)が31種類であり、薬以外に妊娠に影響する可能性のあるものとして記録のあったものは、サプリメントの使用があり、8種類の使用があった。またアルコールの摂取が1例、レントゲンの撮影が1例あった(図6)。そこで医療用医薬品について検討した。

使用されていた医療用医薬品のうち、妊産婦に対し禁忌となっていたものは29種類あり、その成分は25種類であった。これらの医薬品の内、

無条件に禁忌であるものが19種類(成分で14種類)、禁忌に条件があるものが10種類(成分で9種類)あった(表1、2)。その条件は「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては、炭疽及び野兔病に限り、治療上の有益性を考慮して投与する」というものが1種類、「妊娠3ヶ月以内」というものが1種類、「妊娠していることが明らかな者」というものが1種類、「妊娠末期」というものが7種類であった。

また使用された医薬品で、添付文書に妊婦・妊産婦への投与についての記述がなかったものは27種類あり、成分は23種類であった(表3)。その他に使われていた医薬品は、添付文書に【妊婦・産婦・授乳婦等への投与】の項目があり、妊産婦に投与する際の説明があったもので、168種類であった。これらの医薬品を添付文書に記載されている妊産婦への投与の説明ごとに分類すると次のような数値となった。

- ・ 「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が望ましい」…14種類(成分14種類)
- ・ 「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。また、投与中に妊娠が判明した場合は中止することが望ましい」…2種類(成分1種類)
- ・ 「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与を避けることが望ましい」…1種類(成分1種類)
- ・ 「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、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」…1種類(成分1種類)

- ・ 「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回ると判断される場合にのみ投与する」…120種類（成分105種類）
 - ・ 「妊婦（12週以内あるいは妊娠末期）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と判断される場合にのみ投与する」…7種類（成分3種類）
 - ・ 「妊婦（3ヵ月以内）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と判断される場合にのみ投与する」…15種類（成分14種類）
 - ・ 「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（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する」…1種類（成分1種類）
 - ・ 「妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種する」…1種類（成分1種類）
 - ・ 「動物実験で、母動物に毒性が現れる高用量において、胎児毒性（心血管系の異常、口蓋裂、発育遅延等）が報告されているので、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回ると判断される場合にのみ投与する」…1種類（成分1種類）
 - ・ 「妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には長期使用を避ける」…1種類（成分1種類）
 - ・ 「妊娠中及び授乳中の婦人には、長期にわたる広範囲の使用を避ける」…1種類（成分1種類）
 - ・ 「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には長期・頻回投与を避ける」…1種類（成分1種類）
 - ・ 「動物を用いた生殖発生毒性試験において、催奇形成作用を含め、当該毒性がないものと考えられた。またこれまでの使用経験からも、妊産婦や授乳婦等への副作用や影響は、報告されていない」…1種類（成分1種類）
 - ・ 「妊婦、産婦等に対する安全性は確立していない」…1種類（成分1種類）（表4参照）
また、日本医薬品集を参照しても特定できない医薬品が2種類あった。

（岩手県立磐井病院、岩手県立胆沢病院の8症例について）
1. 8症例における患者の年齢は、20～24歳に1人、25～29歳に2人、30～34歳に3人、35歳以上に2人であった（図7）。
 2. 各患者が薬を服用した時期は、潜在過敏期の服用が6例、相対過敏期、潜在過敏期の両方で服用したのが2例であった（図8）。
 3. 出産の転帰は、7例で出生児に異常がなく、1例で不明であった（図9）。分娩状態については、帝王切開が2例あり、また分娩補助はないが、出血を伴ったものが3例、薬品による分娩補助と出血を伴ったものが2例、分娩補助に薬品と吸引を用い、さらに出血を伴ったものが1例あった（図10）。
 4. 妊娠期間に使用されていた医薬品は全て医療用医薬品であり、全部で32種類、成分でも32種類であった。妊産婦への投与について分類すると、無条件に禁忌であるものが2種類あり、成分も2種類であった（表5）。また禁忌ではあるが、妊娠16週末満の妊婦に対してだけ禁忌であったものが塩酸リトドリン(商品名ウテメリン)1種類であった（表6）。

また妊産婦に対する記載がないものが11種類（成分でも11種類）あった（表7）。

そのほかの医薬品は条件付で妊産婦へ投与することができるというものであり、分類すると次のようになった。

- ・ 「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回ると判断される場合にのみ投与する」…15種類（成分15種類）
- ・ 「妊婦（12週以内あるいは妊娠末期）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と判断される場合にのみ投与する」…1種類（成分1種類）（表8）

D. 考察

本研究では、妊産婦に対し実際に使用されている医薬品の状況を明らかにすることを目的に、各病院の診療記録、薬歴をもとに後ろ向き調査が行われた。その結果医薬品の使用と、出産結果の両方についての情報が得られたのは合計で84症例であった。症例数としては少ないものであると思われるが、妊産婦への薬物使用の現状の一部を知るには役立つ情報であると考えられる。

本調査においては、聖路加国際病院の「妊娠と薬相談クリニック」を受診した患者の記録がほとんどであったが、このクリニックを受診した患者は地元の産婦人科、クリニックを受診しつつ、さらに情報を求めて同病院を訪れている場合がほとんどであった。このことから、妊娠している患者がいかに薬を気にしているかということが改めて確認できた。

妊娠期間中における医薬品の使用に関しては、添付文書に何も記載がなく、妊産婦に対し安全に投与が可能なものの使用は聖路加国際病院の症例では28種類で使用医薬品のうち約12%であり、岩手県立磐井病院、胆沢病院では11種類であり、使用医薬品のうち約34%であ

った。聖路加国際病院の場合は患者が妊娠していることに気付かずに薬を服用していたことが多かったため、このような薬の使用が全体の1割程度にとどまったと考えられる。しかし岩手県の2病院に関しては定期的に患者が病院を訪れ、妊娠していることはわかっていたと推測される。それでも安全な薬の使用が約34%というのは少ないと思われる。このように安全な薬の使用が少ない理由として考えられることは、患者を治療する際に安全に選択できる薬がそもそも少ないということ、さらに選択できるものでは患者を十分に治療できないということが考えられる。

妊産婦に対し禁忌となっている薬の使用は、聖路加国際病院の症例では28種類で全体の約12%、岩手県の2病院では3種類で、全体の約1%であり。禁忌ということからやはり使用頻度は低くなっていた。さらに聖路加国際病院で使用があったこれらの医薬品は、条件によっては投与可能な10種類と、無条件に禁忌の薬18種類に分けられた。岩手県の2病院での禁忌医薬品も同様に、条件によっては投与可能な塩酸リトドリン1種類と、無条件に禁忌である2種類の薬に分けられた。これらの薬を使用した患者の妊娠結果を見ると、全ての患者において出生児に奇形は確認されなかった。ただし、妊娠末期の使用が禁忌であるエトドラク（商品名ハイベン）を服用し、結果が流産というものが1例、また妊娠していることが明らかな者には禁忌であるポリオワクチンを使用し、結果が流産であったものが1例あった。しかしこれらの患者が薬品を使用したのは無影響期であったため、直接胎児に影響を及ぼしたとは考えられない。

残りの医薬品は、妊娠中は「投与を避けるべき」というものと、「有益性が危険性を上回る場合は投与」というものに大別された。これらの医薬品の使われ方を

みると、妊娠していることはあまり問題にされていないようである。それよりは患者の慢性的な疾患をコントロールすることに重点が置かれているような印象であった。またこれらの医薬品の使用と妊娠結果を照らし合わせてみると、分娩時に出血があったり、分娩補助に促進剤や吸引等の使用があったり、帝王切開になった症例はいくつか確認されたが、出生児に奇形が見られることはなかった。

禁忌であるドンペリドン（商品名ナウゼリン）と、有益性投与であるメトクロプラミド（商品名プリンペラン）を絶対過敏期に服用した症例が1例あったが、出生児に奇形はなかったが、低出生体重児であった。添付文書にはドンペリドンに動物実験（ラット）で骨格、内臓異常等の催奇形作用の報告について記述があるが、このことが低出生体重児を出産したことに関係があるのかどうかは不明である。

以上のような医薬品の使用状況をみると、ほとんどの医薬品が妊産婦に対し、「有益性が危険性を上回る場合には投与する」という記載があるものであった。このような説明をつけることで、医薬品の使用を完全に禁止するのではなく、必要に応じて使用できるようにしておくという狙いがあると思われるが、情報を提供される側としては、非常に判断が難しいものと考えられる。本調査では症例数は84と少ない調査ではあったが、これら有益性投与の薬物の使用において、出生児の奇形が見られることがなかったことから考えても、単に有益性投与と記載するだけでは情報提供の形として不十分と思われる。

これまで添付文書には、妊産婦に対する医薬品の投与について、臨床での使用成績の記載はなかった。しかし添付文書上、禁忌あるいは妊娠中の使用に関して安全性は確立していないので有益性投与となっている医薬品を使用した場合でも、

必ず奇形を生じるわけではないことが本研究において一部だが明らかとなったと考えられる。そこでこのような医薬品の臨床成績を集め、評価していくことで今後の妊娠期間における薬物療法のガイドライン作成に必要な情報が得られると考える。

E. 結論

本研究は最終的に、疾患別の「妊娠・授乳中の医薬品使用に関するガイドライン」を作成することを目標とし、その第一歩として臨床現場では妊産婦に対し、実際にどのように薬物治療が行われているのかということ进行调查した。現在3病院の記録を基に合計184症例を収集することができ、聖路加国際病院の症例からは医療用医薬品228種類、一般販売薬（OTC）31種類、サプリメント8種類の使用とアルコールの摂取、レントゲンの撮影それぞれ1例ずつ、また岩手県の2病院からは医療用医薬品32種類の使用に関する情報を得ることができた。今回は医療用医薬品に絞って調査を進めた。その結果、妊産婦に対する医療用医薬品の投与があった症例は合計84例と少ないものであった。これらの症例で投与されていた医薬品は、添付文書に妊産婦に対する投与制限のないものに限らず、有益性投与であるものや、禁忌であるものの投与も確認することができた。さらにそれら胎児への影響が否定できない医薬品を使用した患者の出産結果に奇形は全く生じていないということがわかった。現在このような情報はほとんどわからない状況である。しかしこういった臨床での使用成績を集積することで、妊娠期間中の薬物療法の指針を作成することに役立てることは可能であると考えられる。

F. 健康危害情報

特記すべきことなし

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. 用新案登録
なし
3. その他
なし

図 1

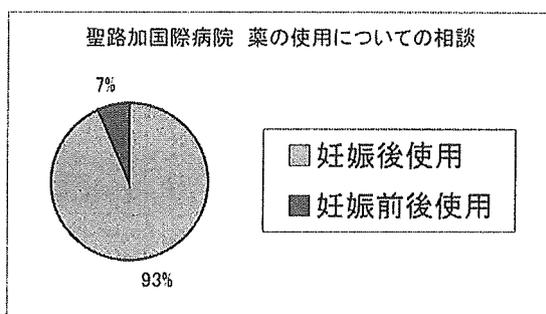


図 2

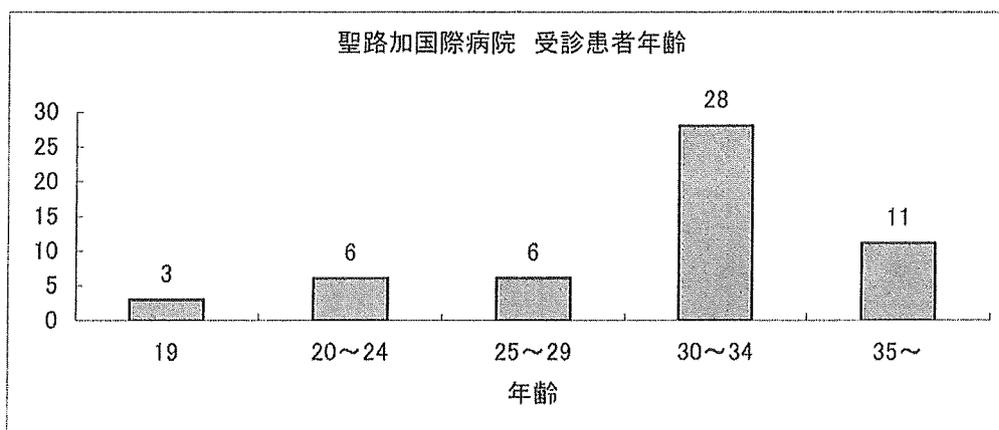


図 3

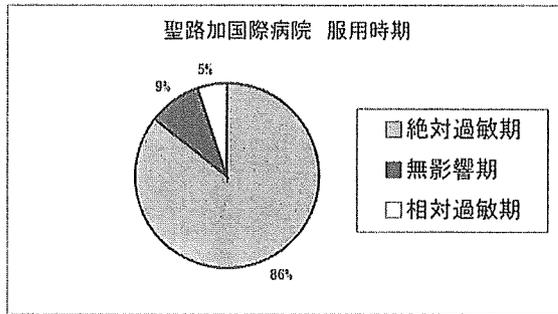


図 4

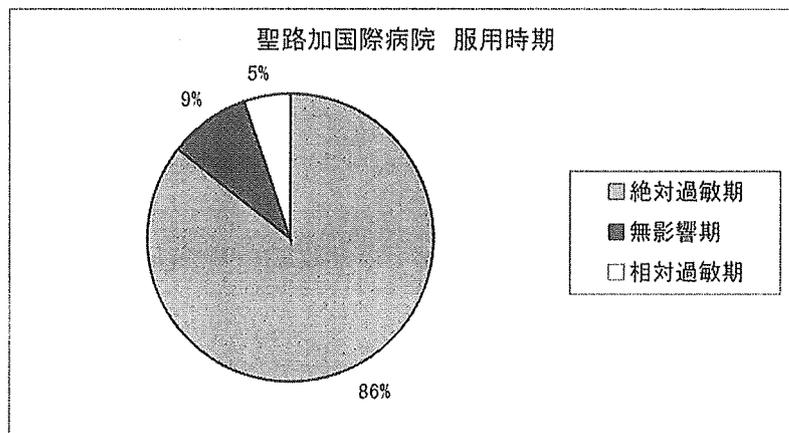


図 5

