

200637033A

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

臨床及び非臨床のデータに基づく医薬品の
催奇形性のリスク分類に関する研究
(H17 - 医薬 - 一般 - 026)

平成18年度 総括・分担研究報告

主任研究者 吉川 裕之
筑波大学・大学院人間総合科学研究科
婦人周産期学 教授

平成19年（2007年）3月

目 次

I. 総括研究報告	
臨床及び非臨床のデータに基づく医薬品の 催奇形性のリスク分類に関する研究 -----	1
吉川 裕之	
II. 分担研究報告	
1. 薬剤のリスクをどのように伝達するか-----	11
三橋 直樹	
2. 妊娠高血圧症の治療薬についての医師の意識に関する研究 -----	14
生水 真紀夫	
3. FDA, オーストラリアでカテゴリー B/C/D、 日本で妊婦禁忌と分類される医薬品に関する動物実験データ -----	21
江馬 眞	
4. 授乳期医薬品使用に対する安全性情報の充足度についての意識調査 ----	30
北川 浩明	
5. 使用上の注意「妊婦の項」の記載に関するリスクカテゴリー比較と 記載すべき「適正使用情報」の範囲に関する研究 ---	43
林 昌洋	
6. 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 -----	61
7. わが国の医薬品リスク分類構築に向けて － 臓器移植後妊娠における免疫抑制剤の検討- -----	64
濱田 洋実	
8. 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) -----	67
佐藤 信範	
9. 特定薬剤のレジストリシステムを含めた疫学研究のあり方 -----	95
村島 温子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	101
IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	102

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
総括報告書

臨床及び非臨床のデータに基づく医薬品の
催奇形性のリスク分類に関する研究

主任研究者 吉川 裕之 筑波大学大学院人間総合科学研究科・教授

研究要旨

1. 妊婦への投与に関するわが国の医薬品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、2. 臓器移植後妊娠において使用される医薬品、特に免疫抑制剤の現況を知ること、ならびにそれらの免疫抑制剤に関する、わが国の医薬品添付文書の記載、FDA 分類、オーストラリア分類を比較し、問題点を明らかにすること、3. 妊娠中の投与の有効性が示唆されているもののわが国においては投与禁忌とされている降圧薬の使用について、現場の産科医師がどのように考えているのかを明らかにすること、4. 米国ですでに市販されており、FDA により妊娠カテゴリーC に分類されている医薬品の動物実験に関する記載について整理し、カテゴリーC に分類された生殖発生毒性試験のエンドポイントを明らかにすること、5. 近年重要性が増している OTC について、妊娠している女性及び妊娠している可能性のある女性の使用実態を明らかにすること、6. 妊娠している女性及び妊娠している可能性のある女性に対する医療用医薬品の使用のエビデンスを得るために、妊娠時に使用される医薬品の実態を明らかにすること、7. 「妊娠と薬情報センター」に相談のあった事例を解析することにより、今後の疫学研究の対象とする薬剤の選定の方法ならびにデータ収集のための方向性を探索すること、を目的に研究を遂行し、以下の結論を得た。

妊婦への投与に関するわが国の現状の医薬品添付文書の記載内容と、FDA 分類やオーストラリア分類は必ずしも一致しておらず、また例えば免疫抑制剤や降圧薬などについてはわが国の産科臨床現場との乖離がある。しかしながら、わが国の医薬品添付文書のみならず FDA 分類についても、必ずしもそのカテゴリー分類が動物実験結果を論理的に反映しているものではなく、日本版薬剤胎児危険度分類基準の確立のためには、今回明らかとなった妊娠している女性及び妊娠している可能性のある女性における OTC 及び医療用医薬品の使用実態をふまえて、これらについてさらに研究を遂行する必要がある。

また、「妊娠と薬情報センター」事業については、一定の大きな役割を果たしてはいるものの、現在のような受身のデータベース構築ではなく、こちらからデータをとりに行く能動的なデータベース構築が必要である。

分担研究者

三橋 直樹

順天堂大学医学部

産婦人科・教授

江馬 眞

国立医薬品食品衛生研究所

総合評価研究室・室長

生水 真紀夫

千葉大学大学院・教授

北川 浩明

虎の門病院

産婦人科・部長

林 昌洋

虎の門病院

薬剤部・部長

濱田 洋実

筑波大学産婦人科・講師

佐藤 信範

千葉大学大学院

薬学研究院・助教授

村島 温子

国立成育医療センター

母性内科・医長

A. 研究目的

本研究の最終的な目的は、妊産婦・授乳婦に使用される医薬品の臨床及び非臨床データから催奇形性のリスクを評価する際の基準を検討するとともに、その検討結果と諸外国の薬剤胎児危険度分類基準を参考に、医薬品の添付文書における記載等の情報提供の指針ともなり得る、より一般的かつ詳細な日本版薬剤胎児危険度分類基準の確立である。また、一般に、妊産婦・授乳婦に対する薬物治療においては、対象疾患の治療に用いられる種々の医薬品の中から妊娠時期別の催奇形性のリスクと有効性を比較考量した上で選択することが重要となるが、薬剤胎児危険度分類基準の考え方が整理されれば、その応用として疾患別の「妊産婦・授乳婦に対する医薬品使用に関するガイドライン」の作成が容易になると考えられることから、本研究では代表的疾患における医薬品使用ガイドライン作成に際して必要な検討項目や留意事項等を検討し、今後、各疾患領域でガイドラインを作成していく上での基本となる方針を作成する。さらに、妊産婦・授乳婦に対する医薬品のリスク分類情報のデータベース作成に関する指針の確立を目指し、妊産婦及び授乳婦への薬物投与事例についての症例情報を蓄積し、情報を発信することにより、より一層の有害事象防止に役立てることを目標とする。

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. 妊婦への投与に関するわが国の医薬品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。
2. 臓器移植後妊娠において使用される医薬品、特に免疫抑制剤の現況を知ること、ならびにそれらの免疫抑制剤に関する、わが国の医薬品添付文書の記載、FDA 分類、オーストラリア分類を比較し、問題点を明らかにすること。
3. 妊娠中の投与の有効性が示唆されているもののわが国においては投与禁忌とされている降圧薬（カルシウムブロッカーと $\alpha\beta$ -, β -遮断薬）の使用について、現場の産科医師がどのように考えているのかを明らかにすること。
4. 米国ですでに市販されており、FDA により妊娠カテゴリーC（危険性を否定することができない）に分類されている医薬品の動物実験に関する記載について整理し、カテゴリーCに分類された生殖発生毒性試験のエンドポイントを明らかにすること。
5. 近年重要性が増している OTC について、妊娠している女性及び妊娠している可能性のある女性の使用実態を明らかにすること。
6. 妊娠している女性及び妊娠している可能性のある女性に対する医療用医薬品の使用のエビデンスを得るために、妊娠時に使用される医薬品の実態を明らかにすること。
7. 開設後 1 年を過ぎた厚生労働省の事業

である「妊娠と薬情報センター」に相談のあった事例を解析することにより、今後の妊娠と薬に関する疫学研究の対象とする薬剤の選定の方法ならびにデータ収集のための方向性を探索すること。

B. 研究方法

目的 1-7 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すべての薬剤について、わが国の医薬品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。
2. 筑波大学附属病院産婦人科における臓器移植後妊娠の症例を解析するとともに、臓器移植後妊娠の現況を確認した。
3. 全国の大学医学部附属病院および日本産婦人科学会周産期登録施設のうち、2007 年現在分娩を実際に取り扱っている 208 施設を対象として、妊娠高血圧症の治療薬についての医師の意識に関するアンケート調査を実施した。
4. 米国及びわが国で市販されている医薬品の内、FDA による妊娠カテゴリー C に分類されている 9 種類 24 例の医薬品に関する記載を医師用卓上参考書（PDR, Physician's Desk Reference）及び Catalog of Teratogenic Agents から入手し、生殖発生毒性試験に関する記載を精査した。
5. 聖路加国際病院にて開設されている妊娠と薬相談クリニックを 2001 年 5 月～2006 年 3 月に受診した患者を対象に、これら患者の服用 OTC を薬効ごとに分類し、妊婦・胎児に対する影響を添付文書、医学中央雑誌、MEDLINE で検討した。
6. 国立成育医療センターにおいて 2004 年度に分娩した女性（1466 人）及び出生した児（1537 人）を対象とし、児の形態異常の有無と母親の妊娠中の医薬品使用状況に関し薬歴等を基に、後ろ向き調査を実施した。
7. 2005 年 10 月 1 日から 2006 年 11 月

30 日の間に「妊娠と薬情報センター」に相談のあった事例 333 例を対象として、相談時点で妊娠していた群と妊娠していなかった群に分けて、薬剤を使用する原因となった疾患別に集計・解析した。

C. 研究結果

1. データが得られた計 403 薬剤の各分類間の一致度の検討では、わが国の医薬品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 49 薬剤（12.2%）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 57 薬剤（14.1%）であった。したがって、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。
2. 臓器移植後妊娠においては、維持量とはいえ免疫抑制剤の投与は 1st trimester であっても必須であるものの、医薬品添付文書の記載に忠実に従えば、これらの医薬品の多くは妊娠中の投与は禁忌であるため、わが国で臓器移植後の妊娠は不可能になってしまう事実が明らかとなった。
3. 129 施設（62%）から回答があり、122 施設（96%）が妊娠中の投与を可能にする方向での添付文書の改訂が必要と回答した。投与開始時期としては、第 2 三半期以降が適切とする回答が 3/4 を占めた。
4. 今回調査した 24 例の医薬品では、催奇形性が認められた薬剤は 7 例、胚／胎児／新生児死亡が認められた薬剤は 11 例、催奇形性が認められなかった薬剤は 4 例、発生毒性の認められなかった薬剤は 4 例であった。また、胎児／新生児体重低下が 6 薬剤、骨化遅延／成長遅延が 2 薬剤で記載されている。交尾率低下、受胎率低下が各 1 薬剤、流産／難産が 2 薬剤で記載されていた。
5. 妊娠と薬相談クリニックを受診した 295 名中、67 名の妊娠女性が OTC を使用した。使用された OTC 88 品目のうち、総

合感冒薬は 15 品目、解熱鎮痛薬は 12 品目であった。これら 27 品目の OTC のうち 24 品目の OTC に、添付文書で、ヒト・動物で有害事象が起こったという報告のある成分が含まれていた。27 品目の OTC は 40 成分で構成されており、この 40 成分について、母体及び胎児に対する影響に関して文献検索の結果、有害事象が起こった症例、及び有害事象のリスクが上昇したと報告している論文は、40 成分中、8 成分で確認された。残りの 32 成分に関しては、有害事象の起こった症例、及び有害事象のリスクが上昇したと報告している論文は確認されなかった。

6. 52 症例の児(全出生児の 3.4%)において形態異常が確認された。このうち絶対過敏期(妊娠 4 週～7 週末)に使用された医薬品はなく、相対過敏期(妊娠 8 週～11 週末)で 1 症例のみに医薬品の使用が確認された。一方、潜在過敏期(妊娠 16 週以降)では、49 症例(94%)に医薬品の使用が確認された。これら児に形態異常が認められた症例に使用された医薬品を日本標準商品番号の薬効分類番号に従い分類した結果、「消化器官用薬」、「抗生物質製剤」の順で使用頻度が高かった。

一方、児に形態異常が認められなかった症例は 1485 例で、絶対過敏期で 89 症例、潜在過敏期で 1382 例と 90%以上の症例に医薬品が使用されていた。また使用頻度の高かった医薬品は、出生児に形態異常が確認された症例と同様に「消化器官用薬」、「抗生物質製剤」の順であった。ファモチジン(FAM)、塩酸メトクロプラミド(MET)及びピペラシリンナトリウム(PIPC)の 3 医薬品に統計学的な有意差が認められた($p < 0.005$)。

7. 「妊娠と薬情報センター」に相談のあった事例のうち、妊娠してからの相談群において、疾患として最も多いのはインフルエンザを含む感冒(70 例、32%)と精神科疾患およびてんかんなどの精神神経疾患(70 例、32%)であった。次にアレルギー疾患が 20 例(8%)と多かった。

膀胱炎、白癬、ヘルペスなどの感染症は 13 例であった。つわりと思われる嘔吐、片頭痛が 7 例(3%)ずつであった。内科的慢性疾患の相談例は 15 例(6%)であった。疾患別分類は不可能であったが、さまざまな理由で性ホルモン剤を内服したまま妊娠したという事例も多かった。一方、妊娠前の相談で最も多いのは精神神経疾患で 65 例(74%)であった。次はアレルギー疾患の 7 例(8%)、膠原病・高血圧症などの内科的慢性疾患は 10 例(11%)であった。

D. 考察

1. 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ことから、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、現在の医薬品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。

2. わが国の医薬品添付文書の記載の現状は、臓器移植後妊娠が増加している現実と乖離していると言わざるをえず、わが国のリスク分類を構築する際には、「胎児への危険性あり→しかし投与する以外に方法がなければ許容される」のような、FDA 分類カテゴリー D に準じたカテゴリーを設けることを考慮すべきであると考えられた。

3. 今回の調査結果から、カルシウムブロッカーや a-, ab-, b-ブロッカーの多くが妊娠中投与禁忌とされていることについて、妊娠中の投与が可能になるよう変更すべきだとする意見がほとんどを占めている(96%)ことが明らかとなった。これらの禁忌薬について再検討を望む意見は大きいことは、今回のアンケートの回収率が 62%と比較的高かったことから

も伺えた。

4. 催奇形性、胚／胎児致死、低胎児／新生児体重作用等の発生毒性については、母体毒性との関係、すなわち、母体毒性の発現量より低用量で発生毒性が認められるか、母体毒性発現量でしか発生毒性が発現しないかが、重要である。しかしながら、医師用卓上参考書からは母体毒性に関する記載は非常に少なかった。また、詳しい奇形の型、前期胚吸収・後期胚吸収・胎児死亡等の胚／胎児致死に関する情報が見当たらなかった。これらの詳細な情報により、妊娠中のどの時期においてリスクがあるのかということに関する目安が得られると思われるものの、妊娠カテゴリー分類の結果と動物実験の結果との関連は明確ではなかった。また、我が国において妊婦禁忌にした理由は動物実験結果から明確に出来なかった。今後更に例数を追加して解析を進めることが必要であると考えられた。

5. 実態調査の結果、OTC では、医師の問診を受けなくても使用できるという背景から、使用したことにより不安をかかえている妊娠女性が多く潜在していると考えられた。しかし、妊娠女性に対する OTC の情報は乏しく、さらに含有成分の医薬品を見ても、その不安を解消できる情報は得ることが難しいのが現状であることから、医療用医薬品だけでなく OTC に関しても、安全性・危険性についての情報の蓄積と、それを効率よく提供できるシステム構築が急務であると考えられた。

6. 本調査により妊婦に対し多種多様な医薬品が使用されている現状を明らかにすることができた。なお、統計学的な有意差が認められた 3 医薬品は、一般に妊婦へ使用した場合においても胎児へ与える影響は少ないと言われている。また添付文書の“妊婦、産婦、授乳婦等への投与”の項では、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ投与すること」と記載されている。一方、米国 FDA の胎児危険度分類ではこれら 3 医薬品と

も B に、豪州 ADEC の胎児危険度分類ではファモチジンが B1、塩酸メトクロプラミドが A に、ピペラシリンナトリウムが B1 にそれぞれ分類されている。本研究でのこれらの使用時期はいずれの症例においても妊娠末期で、形態異常を引き起こすことはないと言われている期間であった。さらにこれら医薬品が胎児への有害作用の頻度を増大するというヒトでのエビデンスは示されていないことを考慮すると、これら 3 医薬品と有害事象の因果関係を一概に結びつける事はできないものと考えられ、これら 3 医薬品と形態異常との関連は薄い可能性が示唆された。

8. 妊娠中、妊娠前を問わず精神神経系薬剤の相談が最も多いことがわかった。また、妊娠中の相談例の特徴は感冒やその他の感染症などが目立つことであった。

「妊娠と薬情報センター」事業は妊娠中に相談のあった事例に対し、出産後に妊娠結果調査用のハガキを送付し、データ収集を行い、これらを疫学的手法により解析して新しいエビデンスを作っていく必要がある使命も持っている。しかし、それをもっとも必要とする、慢性疾患を持つ女性からの相談の占める比率は妊娠前のほうが大きく、今のままではデータ収集のスピードは非常にゆっくりしたものになる。また、慢性疾患では、妊娠中に薬剤を使用することに関する問題が主治医との信頼関係で完結しており、当センターに問い合わせる率そのものも低いものと思われた。現在の受身の追跡調査だけでは、感冒用薬剤、精神神経薬剤以外のデータはなかなか集まらないものと考えられ、これらの薬剤の中にはその安全性について明らかになっていないものもあり、相談してくるのを待つ受身のデータベース構築ではなく、こちらからデータをとりに行く能動的なデータベース構築が必要と考えられた。

E. 結論

妊婦への投与に関するわが国の現状の

医薬品添付文書の記載内容と、FDA 分類やオーストラリア分類は必ずしも一致しておらず、また例えば免疫抑制剤や降圧薬などについてはわが国の産科臨床現場との乖離がある。しかしながら、わが国の医薬品添付文書のみならず FDA 分類についても、必ずしもそのカテゴリー分類が動物実験結果を論理的に反映しているものではなく、日本版薬剤胎児危険度分類基準の確立のためには、今回明らかとなった妊娠している女性及び妊娠している可能性のある女性における OTC 及び医療用医薬品の使用実態をふまえて、これらについてさらに研究を遂行する必要がある。

また、「妊娠と薬情報センター」事業については、一定の大きな役割を果たしているものの、現在のような受身のデータベース構築ではなく、こちらからデータをとりに行く能動的なデータベース構築が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 小島真奈、濱田洋実、吉川裕之、他：クリニカルカンファレンス周産期「大動脈炎症候群合併妊娠の三例」日本産科婦人科学会関東連合地方部会会報 43(4)：429-440, 2006.
2. 江馬 眞：OECD の高生産量化学物質安全性点検プログラムとその手順、化学生物総合管理学会誌, 2: 83-103, 2006.
3. 松本真理子、江馬 眞、他：OECD 高生産量化学物質点検プログラム：第 18 回初期評価会議までの概要、化学生物総合管理学会誌, 2: 104-134, 2006.
4. 松本真理子、江馬 眞、他：OECD 高生産量化学物質点検プログラム：第 21 回初期評価会議概要 化学生物

- 総合管理学会誌 2:135-146, 2006.
5. 高橋美加、江馬 眞、他：OECD 化学物質対策の動向（第 8 報）－第 16 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議（2003 年パリ）、化学生物総合管理学会誌 2: 147-162, 2006.
6. 高橋美加、江馬 眞、他：OECD 化学物質対策の動向（第 9 報）－第 17 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議（2003 年アローナ）、化学生物総合管理学会誌 2: 163-175, 2006.
7. 高橋美加、江馬 眞、他：OECD 化学物質対策の動向（第 10 報）－第 18 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議（2004 年パリ）、化学生物総合管理学会雑誌 2: 286-301, 2006.
8. 松本真理子、江馬 眞、他：OECD 高生産量化学物質点検プログラム：第 22 回初期評価会議概要、化学生物総合管理学会誌 2, 302-312, 2006.
9. 高橋美加、江馬 眞、他：OECD 化学物質対策の動向（第 11 報）－第 19 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議（2004 年ベルリン）、国立医薬品食品衛生研究所報告 124: 62-68, 2006.
10. Ema M, et al. Prenatal developmental toxicity study of basic rubber accelerator, 1,3-di-o-tolylguanidine, in rats. Reprod Toxicol, 22: 672-678, 2006.
11. Ema M, et al. Reproductive and developmental toxicity screening test of basic rubber accelerator, 1,3-di-o-tolylguanidine, in rats. Reprod Toxicol, 22: 30-36, 2006.
12. Ema M, et al. Evaluation of Developmental Toxicity of Ultraviolet Absorber 2-(3', 5'-Di-tert-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole in Rat. Drug

- Chem Toxicol 29: 215-225, 2006.
13. Yamaguchi K, Murashima A, et al. Periodic plateletpheresis during pregnancy in a high-risk patient with essential thrombocythemia. J Clin Apher 21(4): 256-259, 2006.
 14. Hisano M, Murashima A, et al. An acromegalic woman first diagnosed in pregnancy. Arch Gynecol Obstet 274(3): 171-173, 2006.
 15. 村島温子: 妊娠中の薬物使用に関する情報の提供/収集 「妊娠と薬情報センター」について. 東京小児科医会報 24(3): 67-69, 2006.
 16. 村島温子: 妊婦とクスリ「妊娠と薬情報センター」の意義 医薬ジャーナル 42(5): 1439-1443, 2006.
 17. 村島温子: 目で見る性差医学—性差と免疫異常と自己免疫疾患— HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY 13(4): 4-8, 2006.
 18. 村島温子, 他: 薬剤師のための臨床講座—妊娠・授乳と薬剤— Pharmavision 109, 2006.
 19. 渡辺典芳, 村島温子, 他: 妊娠中の薬の使用について チャイルドヘルス 9(6): 413-415, 2006.
 20. 坂田麻理子, 村島温子, 他: 妊娠・授乳と選択的セロトニン再取り込み阻害薬(I) 周産期医学 36(4): 509-513, 2006.
 21. 坂田麻理子, 村島温子, 他: 妊娠・授乳と選択的セロトニン再取り込み阻害薬(II) 周産期医学 36(5): 655-658, 2006.
 22. 渡辺紀子, 村島温子, 他: 先天性胆道閉鎖症術後妊娠 10 例 13 回の検討 日本産科婦人科学会関東連合地方部会会報 43(4): 353-357, 2006.
 23. 肥沼 幸, 村島温子, 他: 胆道閉鎖症術後の妊娠症例の臨床経過とその検討 小児外科 38(10): 1195-1200, 2006.
 24. 吉川裕之: 妊娠とくすり 産科と婦人科 74(3): 巻頭 2007.
 25. 三橋直樹: わが国における妊娠とくすりの問題点 産科と婦人科 74(3): 253-257, 2007.
 26. 林 昌洋: くすりの催奇形性・毒性を考えるうえでの基礎知識 産科と婦人科 74(3): 258-269, 2007.
 27. 山根律子, 林 昌洋, 他: 「妊娠と薬相談外来」—虎の門病院— 産科と婦人科 74(3): 271-280, 2007.
 28. 村島温子, 他: 「妊娠と薬情報センター」—ナショナルセンターとして— 産科と婦人科 74(3): 283-291, 2007.
 29. 濱田洋実: 医薬品添付文書と FDA 分類、オーストラリア分類との比較 産科と婦人科 74(3): 293-300, 2007.
 30. 簾 貴士, 佐藤信範: 妊娠・授乳中の女性への薬剤情報提供の現状 産科と婦人科 74(3): 301-307, 2007.
 31. 江馬 眞: 生殖発生毒性試験の役割 産科と婦人科 74(3): 309-315, 2007.
 32. 北川浩明: 授乳期におけるくすりの安全性 産科と婦人科 74(3): 316-322, 2007.
 33. Ema M, et al. Early pregnancy failure induced by dibutyltin dichloride in mice. Environ Toxicol 22: 44-52, 2007.
 34. Ema M, et al. Developmental toxicity of dibutyltin dichloride in cynomolgus monkeys. Reprod Toxicol 23: 12-19, 2007.
2. 学会発表
1. 豊田真紀, 濱田洋実, 吉川裕之, 他: 先天性 AT-III 欠損症家系における妊娠・分娩管理の経験. 第 58 回日本産科婦人科学会学術講演会、2006 年 4 月、横浜

2. 豊田真紀、濱田洋実、吉川裕之、他：歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症合併妊娠の一例 第 111 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会・学術集会、2006 年 6 月、東京
3. 濱田洋実：妊娠と薬・ワクチン・X 線 第 2 回石岡市医師会・石岡市歯科医師会合同学術講演会 2006 年 6 月、石岡
4. 簾 貴士、佐藤信範、他：一般用医薬品の使用状況調査～妊婦を対象に～ 第 39 回日本薬剤師会学術大会 2006 年 10 月、福井
5. 簾 貴士、村島温子、佐藤信範、他：妊婦への使用薬剤の実態 (1) ～医療用医薬品を使用した症例を基に～ 第 16 回日本医療薬学会年会 2006 年 9 月、金沢
6. 落合里圭、佐藤信範、他：妊婦への使用薬剤の実態 (2) ～一般用医薬品を使用した症例を基に～ 第 16 回日本医療薬学会年会 2006 年 9 月、金沢
7. 江馬 眞、他：カニクイザルにおけるジブチルスズの発生毒性試験 第 46 回日本先天異常学会学術集会 2006 年 6 月、山形
8. 江馬 眞、他：紫外線吸収剤 2-(3',5'-di-tert-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole のラット新生児における毒性 第 46 回日本先天異常学会学術集会 2006 年 6 月、山形
9. 江馬 眞：生殖毒性、第 7 回日本トキシコロジー学会生涯教育講習会、2006 年 7 月、名古屋
10. 江馬 眞、他：加硫促進剤 1,3-di-*o*-tolylguanidine のラットにおける出生前発生毒性、第 33 回日本トキシコロジー学会学術年会、2006 年 7 月、名古屋
11. 江馬 眞：人毒性に関して、官民連携既存化学物質安全性情報収集・発信プログラム (Japan チャレンジプログラム) テンプレート説明会、2006 年 7 月、東京
12. Hirose A, Ema M, et al. Gene Expression s analysis in uterus and ovary of mice treated dibutyltin dichloride during implantation. The 26th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (DIOXIN), 2006.
13. Ema M, et al. Pre- and post implantation embryonic loss induced by dibutyltin given to mice during early pregnancy. The 26th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (DIOXIN), 2006.
14. Ema M, et al. Prenatal developmental toxicity of dibutyltin in cynomolgus monkeys given on consecutive three days during organogenesis. EUROTOX September, 2006.
15. Hasegawa R, Ema M: Comprehensive evaluation on pediatric susceptibility to 18 chemical. EUROTOX September, 2006.
16. Hirose A, Ema M, et al. Development in silico genotoxicity predictory system on chromosomal aberration for existing chemicals. EUROTOX September, 2006.
17. Ema M, et al. Teratogenic effects of rubber accelerator, 1,3-di-*o*-tolylguanidine (DTG), in rats. 27th Annual meeting of American College of Toxicology, 2006.
18. 江馬 眞：神経発生毒性試験、平成 18 年度後期「化学・生物総合管理の再教育講座」化学物質リスク評価の

- 基礎 2、お茶の水女子大学、2006 年 10 月
19. 江馬 眞：生殖発生毒性試験、平成 18 年度後期「化学・生物総合管理の再教育講座」化学物質リスク評価の基礎 2、お茶の水女子大学、2006 年 10 月
 20. 林 真、江馬 眞、他：既存化学物質の染色体異常誘発性評価のための in silico 評価系の開発、日本環境変異学会大 35 回大会、2006 年 11 月、堺
 21. Ema M：Introduction of Division of Risk Assessment. NIHS/NCBSR-KFDA/NITR Workshop on Regulatory Science and Information in Toxicological Evaluation of Potential High Risk Materials, 2006.
 22. Ema M：OECD high production volume chemicals programme. NIHS/NCBSR-KFDA/ NITR Workshop on Regulatory Science and Information in Toxicological Evaluation of Potential High Risk Materials, 2006.
 23. Ema M, et al.：Developmental neurotoxicity of polysorbate 80 in rats. International Conference on Food Contamination and Neurodevelopmental Disorders, 2006.
 24. Ema M, et al. The Contribution of the Japanese Government to the OECD High Production Volume Chemicals Programme: Summary of 1st to 21st SIDS Initial Assessment Meetings. First U.S. Conference on Characterizing Chemicals in Commerce: Using Data on High Production Volume (HPV) Chemicals. 2006.
 25. 村島温子：妊娠と薬情報センターの現況と将来の展望 世田谷区産婦人科医会、2006 年 5 月、東京
 26. 村島温子：挙児希望リウマチ患者さんに対するエンブレルの使用経験 第 15 回城南リウマチ会 2006 年 6 月、東京
 27. 村島温子：妊娠と薬ー母性内科医の立場からー 第 151 回日産婦学会茨城地方部会例会（特別講演）、2006 年 7 月、茨城
 28. 村島温子：妊娠と薬情報センター開設から 1 年経ってー現状と課題 JST-RISTEX 最終報告講演会(特別講演)、2006 年 10 月、徳島
 29. 簾 貴士、村島温子、佐藤信範、他：医療用医薬品使用が胎児へ与える影響に関する情報学的検討～症例解析から～ 日本薬学会第 127 年会 2007 年 3 月、富山
 30. 落合里圭、佐藤信範、他：一般用医薬品の母体及び胎児に対する情報学的研究～一般用医薬品を服用した症例解析を基に～ 日本薬学会第 127 年会、2007 年 3 月、富山
 31. 江馬 眞：日常生活と化学物質ー胎児期・乳幼児期の化学物質の影響ー、平成 18 年厚生労働科学研究（化学物質リスク研究推進事業）ーシンポジウムー家庭用化学物質の安心・安全に向けた取り組み 2007 年 1 月 19 日、東京、2007 年 2 月、福岡
 32. Ema M, et al. Toxicity study of ultraviolet light absorber 2-(3', 5' - di-tert-butyl-2' -hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole (DBHCB) in rats during the pre-weaning period. The 46th Annual Meeting of the Society of Toxicology, 2007.
 33. Hirose A, Ema M, et al. Combined repeated dose toxicity with the reproductive/developmental toxicity screening test of ultraviolet absorber

2-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxy phenyl)-5-chloro-2H-benzotiazole (DBHCB) in rats. The 46th Annual Meeting of the Society of Toxicology. 2007.

34. Hirose A, Ema M, et al. Toxicity testing schema for the initial risk assessment of food contact plastics based on the concept of ttc and usage probabilistic factors. The 46th Annual Meeting of the Society of Toxicology. 2007.

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

薬剤のリスクをどのように伝達するか

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

妊娠中に使用される薬剤については母体の安全と共に胎児の安全性も考慮する必要があり、様々な知識、情報が医療者に要求される。この情報は正確で最新のものでなければならないが、実際の診療に当たっている医師、薬剤師、助産師、看護師に有効に伝わっているかについては現状では多くの問題点がある。その原因は医療従事者の側に積極的に情報を収集しようとする意思が乏しい場合、現在のシステムではどのように重要な事項でも伝わりにくいことにある。ここでは妊娠中の薬剤の副作用をどのようにして正確に伝達するか検討した。

A. 研究目的

医薬品の妊産婦あるいは授乳婦での安全性についての当該医薬品の情報は様々な方法で発信されている。この発信されている情報は最新のもので正確でなければならないが、それが確実に伝わっていないければ意味が無い。現状はこの情報の伝達に問題があり、満足できる状況にはなっていない。本研究の目的は現在の医薬品のリスクの情報伝達の問題点を指摘し、改善すべき事項を提言することである。

B. 研究方法

医薬品医療機器総合機構に報告された副作用情報を検討し、妊娠中の薬剤が現在の知識に基づいて正しく使用されているかを先ず検討した。その検討結果から現在の医薬品の副作用情報の伝達の問題点を明らかにした。

C. 研究結果

1. アンギオテンシン変換酵素阻害剤とアンギオテンシン受容体拮抗薬についての検討

この2群の降圧薬は一般には広く使用されている薬剤である。しかし両群の薬剤共に妊娠中に使用すると羊水の減少、胎児の腎機能障害さらに子宮内胎児死亡など深刻な副作用があり、妊娠中の使用は禁忌とされている。しかし妊娠中の使用で問題があるのは妊娠中期以降であると考えられていた。

今回、この群の薬剤について、妊娠初期の使用でも胎児への問題がある可能性が指摘されたため、医薬品医療機器総合機構で両群の薬剤の妊娠中の使用による副作用報告が整理検討された。分担研究者はそのようにして整理された資料に接する機会を得た。特徴的な事項を以下に列挙する。先ず第一にこの3年間の副作用報告のうち妊娠や胎児に関連する副作用はアンギオテンシン変換酵素阻害剤(ACE阻害剤)では1例も見られないのに対しアンギオテンシン受容体拮抗剤(ARB)では19例にもものぼることである。しかもその19例の副作用が羊水過少、新生児腎障害など本剤を妊娠中に使用した場合に予想される典型的なものであることである。一般的に薬剤の副作用につい

ては、薬剤添付文書、市販の解説書、妊娠中の薬剤使用についての専門的な解説書の3者のARBについての記載を検討してみた。

薬剤添付文書

ARBのうちカンデサルタン シレキシチル錠（プロプレス錠）について添付文書を検討した。

添付文書の第一に「禁忌」の項が記載されているが、ここには「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」と明記されており、本剤に過敏症のある患者とならんで妊婦が禁忌であることが最初に強調されている。次いで「妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項では以下の記載になっている。

「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。妊娠中期及び末期に本剤を含むアンギオテンシン受容体拮抗剤やアンギオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水減少症、胎児新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全および羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。」

この薬剤添付文書の記載は現在の知識から言えばリスクを妊娠中期以降に限っている点に問題があるが、中期以降の副作用についてはきちんと記載されていると言える。

市販の薬剤解説書

一般的によく使用されている「今日の治療薬」のカルデルサルタンシレキシチルの項を調べてみた。最初の組成、財形、容量の項に妊CDとあり、妊娠初期はFDAのリスク分類で妊娠初期はC、妊娠中期、末期はDであることが記号で示されている。また備考の欄に禁忌は本剤過敏症と妊婦であることが示されている。

このように簡単な薬剤解説書でも本剤が妊婦にはリスクがあることが明記されている。

専門的な解説書

Briggsの「Drugs in Pregnancy and Lactation」を調べてみた。妊婦への薬剤使用で本書を参考にするのはかなり専門的な興味のある医師あるいは薬剤師であろうと思われる。本書のカンデサルタンシレキシチルの項では動物実験の結果から始まり、本邦の薬剤添付文書の内容を含む妊娠中のリスクについて詳細な解説がなされており、すべてのデータについて根拠となる文献が付けられている。

以上のようにこのARBについては妊婦への使用がリスクがあることは添付文書でも一般の解説書、専門書すべてで明記されていることが明らかである。

2. ACE阻害剤とARBの違いはなにか

ほとんど同様のリスクがあるACE阻害剤とARBで副作用の発生で一方はゼロ一方は19例と大きな差があるのはなぜだろうか。薬剤の使用頻度の問題もあるが、最大の理由はリスクの情報の伝達に大きな差があることにある。ACE阻害剤はARBより早く開発された薬剤で、市販された当初は妊娠中に誤って使用され羊水減少や新生児腎障害などの副作用が多発した。そのため様々な学会や雑誌などでACE阻害剤のリスクが発表され、また製薬会社もそのリスクを使用する医師に熱心に伝えようと努力した。

したがって産科の医療に携わるものにとってACE阻害剤は使用してはならないという常識がかなり急速に伝達されてきた。一方ARBについては添付文書の記載など十分な措置がなされているにもかかわらずリスクの情報がまだ十分に伝わっていないことが副作用発生の数の差になっているものと考えられる。

3. リスクをどのように伝えるか

ここではARBを誤って妊娠中に使用することを無くすためどのような手段があるかを記す。

緊急安全性情報

副作用の数が異常に多いので、緊急安全性情報を出すことが先ず考えられる。

この方法のメリットはきわめて短時間で情報が伝わる点である。

学会などを通じた情報伝達

産婦人科学会、産婦人科医会などを通じて ARB のリスクを広報する方法。ARB による副作用が多発している現状ではこのような学会などに依頼して薬剤が禁忌であることを徹底させることも一つの方法である。子宮収縮剤では繰り返し行われた広報の方法である。ただし ARB は内科で処方されている場合も多いので内科医には別の方法を考えなければならない。患者さんに渡す薬剤情報

現在多くの病院では患者さんへ渡す薬剤について簡単な薬効や副作用などを印刷物にして渡している。これに ARB については妊娠中は使用しないと記載することもひとつの方法である。ただし開業医などではまだこれらの印刷物を配布していない施設も多いことが問題である。

薬剤の包装に直接印刷

シンメトレルがインフルエンザにも適応拡大された時点で、この薬剤の催奇性を考慮し、薬剤の包装フィルムに「妊娠、妊娠の可能性のある方は使用しないこと」と印刷された。これが有効であったか評価は難しいが、適応拡大の後もこの薬剤での新生児の奇形発生の報告は無い。ARB についてもこの方法を採用してもよいのではないかな。

D. 考察

妊娠中に使用することでほとんど同様の副作用を呈する ACE 阻害剤と ARB についてその副作用の数が圧倒的に ARB に多いことを示した。しかし ARB についてはそのリスクは添付文書などでは十分に記載されている。したがって通常の方法すなわち添付文書や薬剤解説書などでは十分に情報が伝わっていないのが現状である。短期的には様々な手段によりこの ARB の副作用について周知させることが必要である。

しかしこのような問題は今後も新薬が

開発されるたびに起こってくる問題である。長期的には医師、薬剤師、助産師などの専門職の育成において妊娠と薬剤の問題を教育のコースに入れること、また薬剤のリスクについてどのように情報入手するかの方法を教育しておくことも今後の課題として重要である。

E. 結論

妊娠中に使用する薬剤の安全性の情報は正確であること分かりやすいことなどが必要であるが、実際の医療にあたる医師や薬剤師にその情報がきちんと伝達されることも極めて重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 三橋直樹：わが国における妊娠とくすりの問題点 産科と婦人科 74(3)：253-257, 2007.

2. 学会発表

なし

G. 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

妊娠高血圧症の治療薬についての医師の意識に関する研究

分担研究者 生水真紀夫 千葉大学大学院生殖機能病態学・教授
増田健太郎 千葉大学医学部附属病院・助手

研究要旨

全国の大学医学部附属病院および日本産婦人科学会周産期登録施設のうち 2007 年現在分娩を実際に取り扱いを行っている 208 施設を対象として、妊娠高血圧症の治療薬についての医師の意識に関するアンケート調査を実施した。129 施設 (62%) から回答があり、122 施設 (96%) が妊娠中の投与を可能にする方向での添付文書の改訂が必要と回答した。投与開始時期としては、第 2 三半期以降が適切とする回答が 3/4 を占めた。

A. 研究目的

妊娠高血圧症は、妊娠中に発生する疾患のうちで最も重要な疾患の一つであり、その管理は母子の予後に直結する。わが国においては、これまで α -メチルドーパや塩酸ヒドララジンなどが主として降圧目的に使用されてきた。一方、欧米においては、カルシウム拮抗薬や $\alpha\beta$ -、 β -遮断薬などの薬剤が主として使用されている。わが国においては塩酸ニカルジピン注射薬を除いてカルシウム拮抗薬はすべて妊娠中の投与が禁忌とされている (表 1)。また、 α -、 $\alpha\beta$ -、 β -遮断薬も、プロプラノロールとアテノロール、プラゾシンなどを除き妊娠中の投与は禁忌とされており、妊娠高血圧症に処方できる薬剤が限定されている (表 2)。

α -メチルドーパや塩酸ヒドララジンは過去には内科領域の高血圧治療に多用されていたが、現在ではカルシウムブロッカーや $\alpha\beta$ -遮断薬、ACE 阻害薬などの新しい降圧剤にとって変わられている。これらの新しい降圧剤は、一般に降圧効果が高い、調節性も良い、副作用が少ないといったメリットがある。ACE 阻害薬

やアンギオテンシン II 受容体阻害薬などを除き、アメリカ (FDA) やオーストラリア (ADEC) では、これらの薬剤の多くをカテゴリー B-D に分類しており、妊婦への投与を禁忌としていない。

そこで、これらの妊娠中の投与の有効性が示唆されているもののわが国においては投与禁忌とされている降圧薬 (カルシウムブロッカーと $\alpha\beta$ -、 β -遮断薬) の使用について、わが国の産科医師がどのように考えているのかについてアンケート調査を行った。今回の調査は、実地臨床家の薬剤使用へのニーズを明らかにするものである。今後、適応拡大に向けた調査や検討を企画する必要があるのかどうかを判断することに資するものである。

B. 研究方法

全国の大学医学部附属病院および国内周産期登録に登録している分娩取り扱い施設のうち、2007 年初頭までに分娩取り扱いを停止していることが判明した施設を除いた合計 208 施設を対象として、アンケート調査を実施した。アンケート用

紙は、依頼文とともに分娩施設の責任者宛に郵送し、無記名による回答を依頼した。アンケート調査の依頼文は図 1 に示すとおりである。

図 1 アンケート依頼文

妊娠高血圧症の治療薬についてのアンケート調査のお願い

欧米では、カルシウムブロッカーなどの新しい降圧薬が妊娠高血圧症に使用されています。しかし、わが国ではこれらの薬剤の多くが妊娠中の投与禁忌のカテゴリーに分類され、降圧効果や選択性にすぐれた薬剤の利点を生かすことができない状況にあります。これらの薬剤は、有益性投与（有益性が上回ると判断されれば投与可）のカテゴリーに分類し、わが国でも使用できるようにするがよいのではないかと思います。

そこで、このような薬剤の適応制限の緩和について、産科医師の皆様のご意見を調査したいと思います。

アンケートは無記名です。集計結果は学会誌・研究成果報告書等に報告させていただきます。研究は下記の研究の一環として行われるものです。

別紙アンケート用紙 1 枚（表裏あり）にご記入のうえ、1 月 21 日（月曜日）までに返付用封筒に入れて投函してください。

お忙しいところ恐れ入りますが、皆様ののご協力をお願い申し上げます。

平成 19 年 1 月 1 日

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金による医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
「臨床及び非臨床のデータに基づく医薬品の薬物動態のリスク分類に関する研

（倫理面への配慮）
特になし。

C. 研究結果

208 施設のうち 129 施設（62%）から回答があった。

I. 妊娠中の高血圧症に対するカルシウムブロッカーの使用について

I. -a カルシウムブロッカーの使用についての賛否

妊娠中に降圧が必要となる状況としては、妊娠高血圧症のほか本態性高血圧症などの内科的合併症としての高血圧症がある。後者の場合では、妊娠前に降圧剤が処方されている場合がしばしばある。そこで、質問 I. では妊娠高血圧症候群に限定せず、広く妊娠中にみられる高血圧の管理について質問した。回答は、1) 使用する必要はない、2) 有益性が副作用を上回ると判断した場合には、積極的に使用したい（積極的使用）、3) 他の薬剤で降圧効果が得られない場合に、まれに使用を考えたい（消極的使用）、4) その他の 4 者からの択一とした。その結果、88 名（68%）が積極的使用、37 名（29%）

が消極的使用、4 名（3%）が必要ないと回答し、4) のその他を選択したものはいなかった（図 2）。カルシウムブロッカーが必要ないと回答した 4 名のうち、2 名については妊娠高血圧症候群に対しては降圧剤が必要な状況ではむしろ termination を考慮すべきであると記載していた。

表 1. Ca ブロッカーの妊娠中投与に関する記載

薬剤名（製品名）	添付文書	FDA	ADEC
ニフェジピン（アダラート）	禁忌	C	C
ジルチアゼム（ヘルベッサ）	禁忌	C	C
ベラパミル（ワソラン）	禁忌	C	C
アムロジピン（ノルバスク）	禁忌	C	C
フェロジピン（ムノパール）	禁忌	C	C
ニカルジピン（ペルジピン）	内服：禁忌 注射：有益投与	記載無し	C
アゼルニジピン（カルブロック）	禁忌	記載無し	C

表 2. α -, β -ブロッカーの妊娠中投与に関する記載

薬剤名（製品名）	添付文書	FDA	ADEC
β 遮断薬			
プロプラノロール（インデラル）	投与しないことが望ましい	C	C
ビンドロール（カルビスケン）	禁忌	B	C
アテノロール（テノミン）	有益性投与	D	C
メトプロロール（セロケン）	禁忌	C	C
ベタキソロール（ケルロング）	禁忌	C	C
ベバントロール（カルバン）	禁忌	記載無し	C
ビソプロロール（メインテート）	禁忌	C-D	記載無し
$\alpha\beta$ 遮断薬			
ラベタロール（トランデート）	禁忌	C-D	C
カルベジロール（アーチス）	禁忌	記載無し	C
アモスラロール（ローガン）	禁忌	記載無し	記載無し
α 遮断薬			
プラゾシン（ミニプレス）	有益性投与	C	B2

I. b 使用する場合のカルシウムブロッカーの種類

カルシウムブロッカーの投与について積極的投与または消極的投与を考慮する

と回答した 123 名について、投与する可能性のある薬剤名について尋ねた。回答は、1) ニフェジピン、2) ニカルジピン、3) その他（自由記載）のなかからの選択とした（複数回答可）。123 名中 122 名から回答が得られた。図 3 に示すとおり、ニフェジピンのみ 16 名、ニカルジピンのみ 25 名で、ニフェジピンとニカルジピンの両者を選択したものが 82 名で最も多かった。ニフェジピンとニカルジピンを選択した 82 名中 1 名は、さらにアムロジピンを投与薬剤として挙げていた。

この結果を薬剤別に集計すると、ニフェジピン 97 名（78.9%）、ニカルジピン 107 名（87.0%）、アムロジピン 1 名（0.8%）となった。

I. c カルシウムブロッカーの投与時期

カルシウムブロッカーの投与を考えると回答した 123 名を対象に、投与時期について 1) 第 1 三半期、2) 第 2 三半期、3) 第 3 三半期、4) その他の時期（自由記載）の中から複数回答可として回答を求めた。その他を選択したものが 2 名あり、それぞれ 20 週以降、22 週以降とされていた。そこで、これら 2 名の回答を第 2 三半期として集計した。

その結果、投与開始時期は第 1 三半期からが 33 名、第 2 三半期からが 64 名、第 3 三半期からが 27 名となった。第 1 三半期からの投与と回答した 33 名はすべて第 3 三半期までの投与と回答していた。投与開始時期を第 2 三半期と答えた 64 名のうち、1 名が第 2 三半期のみの投与としていたものの、残り 63 名はすべて第 3 三半期での投与も行うと回答した（図 4 A）。

したがって、妊娠三半期毎にみると投

図2. 妊娠中のカルシウムブロッカーの使用

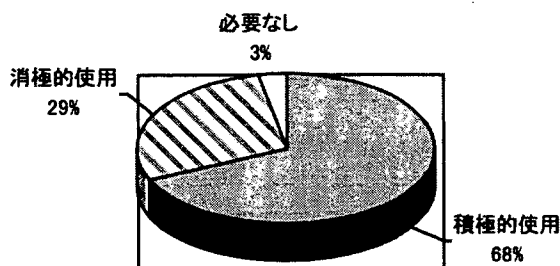
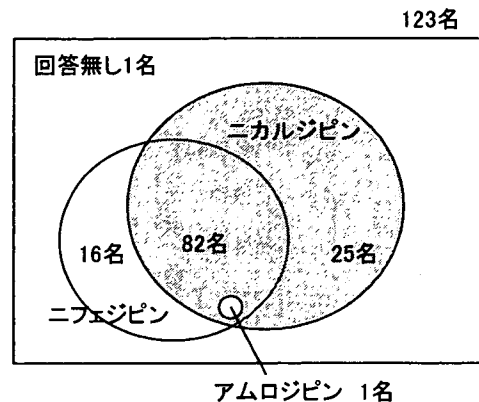


図3. 使用する可能性のあるCaブロッカー



与を可としたもののは、第 1 三半期が 33 名（26.7%）、第 2 三半期が 97 名（78.2%）、第 3 三半期が 123 名（99.2%）となった。結局、第 1 三半期を避けて、投与するとの回答が多かった（図 4 B）。

II. 妊娠中の高血圧症に対する a-, ab-, b-ブロッカーの投与について

I. -a a-, ab-, b-ブロッカーの使用についての賛否

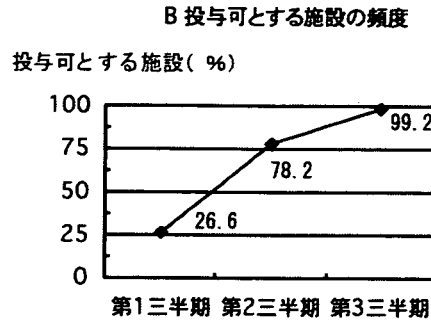
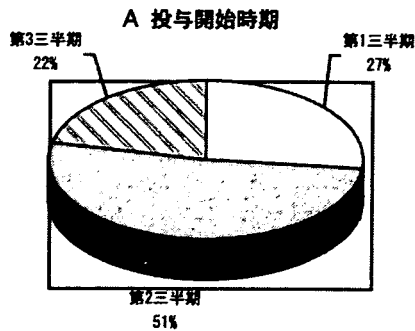
カルシウムブロッカーの場合と同様の設定で、妊娠中の投与についての意見を求めた。有益性が副作用を上回ると判断した場合には、積極的に使用したい（積極的使用）としたものが 43 名（33%）、3) 他の薬剤で降圧効果が得られない場合に、まれに使用を考えたい（消極的使用）が 53 名（42%）、使用する必要なしが 29 名、その他が 4 名であった（図 5）。カルシウムブロッカーと比較すると、積極的使用が少なく、逆に消極的使用または使用しないとする回答が多かった。

I. b 使用する場合の a-, ab-, b-ブロッカーの種類

a-, ab-, b-ブロッカーを使用すると回答した 96 名に、薬剤名をとって尋ねた（複数回答可）ところ、90 名から回答が得られた。インデラルが 57 名、プラゾシンが 48 名、ラベタノールが 18 名、アテノロールが 3 名、メトプロロールが 2 名、ビソプロロールが 1 名、アモスラロールが 2 名であった（図 6）。

I. c a-, ab-, b-ブロッカーの投与時期

図 4. Ca ブロッカーを投与する場合の投与時期



妊娠中に a-, ab-, b-ブロッカーを使用したいとした 96 名に、投与開始時期を尋ねたところ 94 名から回答が得られた。第 1 三半期からが 25 名 (27%)、第 2 三半期からが 45 名 (47%)、第 3 三半期からが 24 名 (26%) であった。第 2 三半期からと回答したもののうち 1 名のみが、第 2 三半期に限定した投与と答えたが、そのほかの回答者はすべて第 3 三半期までの継続投与と回答していた。したがって、妊娠期間別に投与を可としたものの頻度は、図 7 に示すとおりでカルシウムブロッカーの場合の頻度 (図 4B) とほぼ一致していた。

III. カルシウムブロッカーと a-, ab-, b-ブロッカーが禁忌とされていることについての意見 (3 者択一)

カルシウムブロッカーと a-, ab-, b-ブロッカーの大部分が妊娠中投与禁忌とされていることについての意見を求めたところ、これらの薬剤を第 1 選択薬とできるよう添付文書の改訂を行うべきだとするものが 22 名 (17%)、有益性投与ができるよう添付文

書を改訂すべきとするものが 100 名 (79%)、これらの薬剤は必要がないとするものが 4 名 (3%)、その他 (わからない) が 1 名 (1%)、回答無しが 2 名あった (図 8)。

IV. 妊娠中の投与が禁忌とされる薬剤一般の取り扱いに関する意見 (自由記載)

妊娠中投与禁忌とされている薬剤の使用に関連した意見を自由に記載してもらったところ、45 件 (35%) に記載があった。回答は多岐にわたっていたが、おおむね以下の 4 点にまとめられた。

1. 有益性投与枠の拡大に向けて添付文書の改訂をもとめるもの

欧米諸国では妊娠中の投与が推奨または認められている薬剤で、日本では①投与禁忌とされている薬剤 (カルシウムブロッカー、アスピリン、低分子ヘパリン、NSAIDs など)、②適応がないとされているもの (胎児肺の成熟促進を目的としたステロイド投与) など、具体的な薬剤名を挙げて添付文書を改訂してほしいとする意見が最も多かった (19 件)。

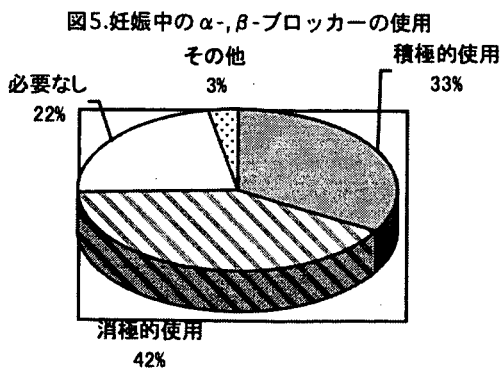
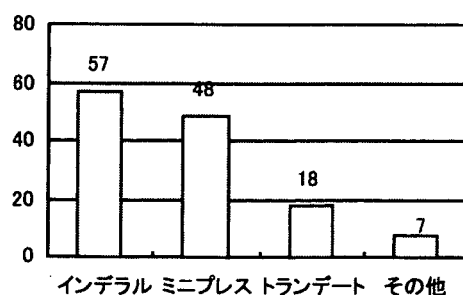


図 6. 使用する α - β -ブロッカーの種類



さらに、妊娠中の投与禁忌とされている薬剤全般について、有益性投与を増やす方向での検討を求める声が多くみられた（15件）。この中には、①催奇形性を理由に禁忌としている薬剤については、器官形成期をすぎれば有益性投与にすべきである、②代替薬のない場合には有益性投与にすべきである、③欧米などで有益性投与とされている薬剤については、有益性投与にすべきである、④胎児への悪影響を疑わせる報告があるからといって安易に禁忌とするのではなく、投与時期や投与量を制限することで有益性投与が可能となるような方向で添付文書を作成するべきであるとする意見などがあつた。

また、投与制限の解除にむけて、国内での使用経験の蓄積システムを構築すべきだとする意見（3件）や、想定しうる副作用をすべて列記したうえで医師の判断にゆだねるほうがメリットが大きいとする意見、妊娠中の投与禁忌のために治療の機会が失われている妊婦が存在していることを真摯に受け止め、現実には即したカテゴリー分類に変更することを考えてほしいとする要望もあつた。さらに、FDAなど諸外国との間の解離について、なぜおおきな解離が生じるのかきちんと説明すべきである、諸外国の基準になるべく合わせたほうがよい、添付文書の表現がわかりにくいなどの意見もあつた（6件）。

2. 産褥期の投与についての再検討をもとめるもの

現在、母乳中に分泌される薬剤は一律投与が禁忌となっていることについて、各薬剤について、新生児への影響をきち

んと評価した上で母体への投与の可否を個別に決定するべきであるとする意見があつた。

3. 訴訟対策の観点から添付文書の改善を求めるもの

Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)を全妊娠期間を通じて投与禁忌としているので、本来NDAIDsとは直接の関連のない事象でも、医師の責任が問われる事態が生じる可能性があり問題だとする意見があつた。同一作用機序の薬剤が一律禁忌とされているため代替薬がなくやむを得ず禁忌薬剤を投与することがあるが、このような場合にでも有害事象が発生すると医師の責任が問われてしまい、医師の善意が報われない結果を招いてしまうことから、添付文書の記載方法の改善を求める意見もあつた。

4. 妊娠中の投与禁忌薬に対する各種学会の動きに関する情報

学会でのこの問題に対する取り組みについての情報提供が3件あつた。それによると、日本産婦人科学会周産期委員会未承認薬小委員会で、カルシウムブロッカーとa-, ab-, b-ブロッカーの禁忌削除を目指していること、現在製薬メーカーからの情報を収集中であり、今年度中には学会として厚労省に妊娠後半期に限り禁忌条項を削除するよう申請する予定であるとのことが記載されていた。また、妊娠高血圧症学会でも同様に厚労省に働きかけたが成功しなかったこと、今後は日本産婦人科学会で活動をしてほしいことなどの意見があつた。

図7. α -、 β -ブロッカー投与開始時期

