

資料 1

添付文書の授乳婦の項の記載に関するアンケート調査

1. WHOあるいは、米國小児科学アカデミーでは、「薬物療法は、授乳と両立できる」との、危険度分類基準（リスクカテゴリー）があります。

本邦の添付文書の授乳婦の項にも、こうした危険度が低いことを示唆する記載は必要とお考えですか。

- ☐ 「薬物療法は、授乳と両立できる」との記載は必要
- ☐ 「薬物療法は、授乳と両立できる」との記載は不要
- ☐ どちらとも言えない

2. 添付文書に「薬物療法は、授乳と両立できる」と記載される根拠として、どの程度の根拠情報があれば良いとお考えですか。

- ☐ 母乳中の薬物濃度
- ☐ 母乳を哺乳した乳児の血中薬物濃度
- ☐ 母乳を哺乳した乳児の副作用発現の有無
- ☐ 母乳中の薬物濃度と、母乳を哺乳した乳児の血中薬物濃度
- ☐ 母乳中の薬物濃度、母乳を哺乳した乳児の血中薬物濃度に加えて、母乳を哺乳した乳児の副作用発現の有無
- ☐ その他 : 具体的にご記載下さい
[]

3. [医師への質問]

添付文書の注意事項に「授乳は避ける・中止する」とある薬物を服用中の母親が母乳保育を希望している場合、授乳の可否をどう判断しますか？

- ☐ 添付文書に従い、授乳を中止させる。
- ☐ 母乳哺育を優先して授乳を続けさせる。
- ☐ 児への影響を成書や文献を調べ、授乳婦と相談の上で決める。
- ☐ その他 : 具体的にご記載下さい
[]

4. [薬剤師への質問]

薬物療法中の母親が母乳保育を希望している場合、ある程度の安全性が確認できれば母乳保育を許可しても良いとお考えですか。人工栄養が良いとお考えですか。お聞かせください。（セフェム系抗生物質、NSAID等）

- ☐ 良いと考える
- ☐ 不可と考える(人工栄養が良い)
- ☐ どちらとも言えない

☐ その他 : 具体的にご記載下さい
[]

5. 薬物療法中の母親が母乳保育を希望している場合、どのような情報があれば母乳保育を許可しても良いとお考えですか。

- ☐ ヒト母乳中に薬物は検出されないとの報告がある。
- ☐ ヒト母乳中に薬物は微量(乳児投与量の 100 分の 1 以下等)しか検出されないとの報告がある。(薬理作用を発現するとは考えられない量)
- ☐ ヒト母乳中に少量の薬物が検出されるが、乳児の健康被害は生じなかったとの報告がある。
- ☐ 母乳への薬物移行情報は無いが、薬物療法中の母親から哺乳した乳児 に有害作用は認められなかったとの報告がある。
- ☐ 母乳へ移行する薬物が微量であることに加えて、薬物療法中の母親から哺乳した乳児に有害作用は認められなかったとの報告がある。
- ☐ その他 : 具体的にご記載下さい
[]

〔表3〕

設問1: WHOあるいは、米国小児科学アカデミーでは、「薬物療法は、授乳と両立できる」との、危険度分類基準(リスクカテゴリー)があります。本邦の添付文書の授乳婦の項にも、こうした危険度が低いことを示唆する記載は必要とお考えですか。

	医師(名)		薬剤師(名)	
「薬物療法は、授乳と両立できる」との記載は必要	19	83%	20	95%
「薬物療法は、授乳と両立できる」との記載は不要	3	13%	0	
どちらとも言えない	1	4%	1	5%

〔表4〕

設問2: 添付文書に「薬物療法は、授乳と両立できる」と記載される根拠として、どの程度の根拠情報があれば良いとお考えですか。

〔選択肢別の集計〕

	医師(名)*		薬剤師(名)*		医師(名)**	薬剤師(名)**
母乳中の薬物濃度	4	17%	3	14%	0(4)	2(1)
母乳を哺乳した乳児の血中薬物濃度	0		0		0(0)	0(0)
母乳を哺乳した乳児の副作用発現の有無	7	30%	5	24%	4(3)	4(1)
母乳中の薬物濃度と母乳を哺乳した乳児の血中薬物濃度	2	9%	4	19%	2(0)	3(1)
母乳中の薬物濃度、母乳を哺乳した乳児の血中薬物濃度に加えて、母乳を哺乳した乳児の副作用発現の有無	12	52%	11	52%	11(1)	10(1)
その他	1				1(0)	0(0)
未記入	1				1(0)	

*複数回答分を単独回答に加えて集計した回答数

**単独回答の回答数と()内は複数回答の回答数

〔表5〕

設問2: 〔根拠情報別の集計〕

	医師(名)		薬剤師(名)	
母乳中の薬物濃度	17	74%	17	81%
母乳を哺乳した乳児の血中薬物濃度	14	61%	14	67%
母乳を哺乳した乳児の副作用発現の有無	20	87%	16	76%

〔表6〕

設問3(医師用): 添付文書の注意事項に「授乳は避ける・中止する」とある薬物を服用中の母親が母乳保育を希望している場合、授乳の可否をどう判断しますか？

	医師(名)	
添付文書に従い、授乳を中止させる	3	13%
母乳哺育を優先して授乳を続けさせる	0	
児への影響を成書や文献を調べ、授乳婦と相談の上で決める	20	87%
その他	0	

〔表7〕

設問3(薬剤師用): 薬物療法中の母親が母乳保育を希望している場合、ある程度の安全性が確認できれば母乳保育を許可しても良いとお考えですか。人工栄養が良いとお考えですか。お聞かせください。(セフェム系抗生物質、NSAID等)

	薬剤師(名)	
良いと考える	17	81%
不可と考える(人工栄養が良い)	2	9%
どちらとも言えない	1	5%
その他	1	5%

〔表8〕

設問4：薬物療法中の母親が母乳保育を希望している場合、どのような情報があれば母乳保育を許可しても良いとお考えですか。

〔選択肢別の集計〕

	医師(名)*	薬剤師(名)*	医師(名)**	薬剤師(名)**
ヒト母乳中に薬物は検出されないとの報告がある	0	4	19%	4(0)
ヒト母乳中に薬物は微量(乳児投与量の100分の1以下等)しか検出されないとの報告がある。(薬理作用を発現するとは考えられない量)	2	5	9%	2(1)
ヒト母乳中に少量の薬物が検出されるが、乳児の健康被害は生じなかったとの報告がある	7	1	30%	5(4)
母乳への薬物移行情報は無いが、薬物療法中の母親から哺乳した乳児に有害作用は認められなかったとの報告がある	2	3	9%	0(2)
母乳へ移行する薬物が微量であることに加えて、薬物療法中の母親から哺乳した乳児に有害作用は認められなかったとの報告がある	11	8	48%	11(1)
その他	1		4%	1

*複数回答を最も条件の緩い選択肢に絞って集計した回答数

**単独回答の回答数と()内は複数回答の回答数

〔表9〕

設問4：〔母乳保育許可条件の厳格度順の集計〕

	医師(名)*	薬剤師(名)*
ヒト母乳中に薬物は検出されない	0	4
ヒト母乳中に薬物が微量(薬理作用を発現するとは考えられない量)検出される	2	5
ヒト母乳中へ移行する薬物は微量であり、乳児に有害作用は認められなかった	11	8
ヒト母乳中に少量の薬物が検出されるが、乳児に有害作用は認められなかった	7	1
母乳への薬物移行情報は無いが、乳児に有害作用は認められなかった	2	3

*複数回答を最も条件の緩い選択肢に絞って集計した回答数

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

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

分担研究者	林 昌洋	虎の門病院	薬剤部	・部長
研究協力者	北川 浩明	虎の門病院	産婦人科	・部長
	横尾 郁子	虎の門病院	産婦人科	
	田中 真砂	虎の門病院	薬剤部	医薬情報科長
	山根 律子	虎の門病院	薬剤部	医薬情報科
	菱沼 加代子	虎の門病院	薬剤部	医薬情報科

研究要旨

サリドマイドの教訓を生かし催奇形物質から国民の健康を守ることは全ての医療従事者と製薬企業に従事する者の使命である。一方、催奇形等の胎児毒性を理由に母体にとって必要な薬物療法が控えられることは、母体の疾病予後を悪くするばかりか、胎児発育環境の悪化を介して児の転帰に悪影響を及ぼす恐れがある点に留意する必要である。

我々は、妊娠中も継続が欠かせない妊娠合併症の治療薬を対象に、添付文書記載の医薬品情報と文献等の詳細調査を行った情報に、差異が存在することを明らかにした。次いで情報の差異が妊婦への投薬リスクカテゴリー（以下、Pregnancy Category）の構造に由来する可能性を明らかにする目的で、海外の公的医薬品リスクカテゴリーを解析・評価して、医療の現場が求める適正使用情報を的確に反映しうる Pregnancy Category のあり方を検討してきた。

今回、我々は海外の公的 Pregnancy Category と我が国の医療用医薬品添付文書の記載要領との差異に着目し、海外の Pregnancy Category に存在して我が国の添付文書には存在しないリスク分類を医療の現場は必要としているのか否か、その根拠情報に何を求めているのか医療現場に勤務する産婦人科医、薬剤師を対象にアンケート方式の調査を行った。

その結果、海外の Pregnancy Category 同様に、わが国の添付文書においても「妊婦・胎児への悪影響は、まず無い」のリスク分類が必要と考えるものが多いことが明らかとなった。また、記載根拠として「妊婦および妊娠可能年齢の女性に多くの使用実績があり胎児有害性の報告はない」こと、「妊婦使用例の疫学調査で胎児毒性と関連が認められない」ことを上げるものが多かった。一方、学会・公的機関が作成したガイドラインにおける妊婦投薬の位置づけを記載根拠とする事に関しては、情報を別途検証するか公的機関のガイドラインに限定すべきとの意見が認められた。

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吉川班の研究の分担研究として実施するものである。

妊婦への投薬に関するリスクカテゴリーとして、わが国には添付文書の使用上の注意「妊婦・産婦・授乳婦の項」の記載要領(表1)がある。一方、米国にはFDAのPregnancy Category(表2-1, 2)があり、両者には幾つかの構造上の違いが存在する。

このうち、最大の違いがFDAのPregnancy Categoryの‘A’と‘B’に存在する‘the possibility of fetal harm appears remote’「胎児への障害の可能性はまず無い」との定義内容と考えられた。

わが国のリスクカテゴリーである医療用医薬品添付文書の記載要領(平成9年4月25日 薬発第607号)には、妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項に、記載要領(1)として「用法及び用量、効能又は効果、剤形等から妊婦、産婦、授乳婦等の患者に用いられる可能性があつて、他の患者と比べて、特に注意する必要がある場合や、適正使用に関する情報がある場合には、必要な注意を記載すること。」との記載がある。また、記載要領(2)として「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」と記載されている。

記載要領(1)の『適正使用に関する情報』は、有効性と安全性に必要な情報と読みかえることが出来る。

しかし、わが国の多くの添付文書では、他の患者と比べて特に注意する必要性に関する情報すなわち『処方制限に関する情報』が多い。

そこで、今回我々は、添付文書の使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦の項」に、適正使用情報として記載が必要な情報のうち、特に妊婦への投薬の必要性情報の記載根拠を検討することとした。

B. 研究方法

米国心・肺・血液研究所(NHLBI)と国際保健機構(WHO)により、1993年に‘Global Strategy for Asthma management and Prevention’ワークショップが作られた。このワークショップの報告は、1995年に‘Global Initiative for Asthma’のタイトルでガイドラインとして公表され、‘GINA’として世界的に広く知られるようになった。

GINA1995は、わが国でも広く使用され役立ってきており当時の厚生省研究班による喘息予防・管理ガイドラインの参考とされた。その後、医療の効率化の流れは、evidence-based medicine(EBM)を治療の基本とするようになり、喘息の治療指針であるGINAについても2000年より見直しが行われGINA2002として公表された。その後の知見と医療の進歩を加味して、現在はGINA2006が公表されている。

GINA2006のPregnancyの項(資料1)には、「病状コントロールが不良な喘息は胎児に有害効果を及ぼし周産期死亡率の増加、早産や、低出生体重をもたらす。」ことが示されている。また、「吸入の糖質コルチコステロイド(ブデソニドは最も広範囲に研究されている)・・・(中略)・・・は、胎児異常の発生率の増加と関連していない。吸入の糖質コルチコステロイドは、妊娠中の喘息の悪化を予防することが示されている。」そして、Pregnancyの項の結語として「喘息があつて妊娠した患者には、喘息のコントロールが不良な場合には彼女たちの子供により大きな危険が存在していることを助言されるべきです。現代の喘息治療の大部分が安全であることは、強調されなけ

ればなりません。」との記載がある。

こうした公的機関の示す母体と胎児の健康に配慮した治療ガイドラインは、我が国の添付文書の記載要領にある「適正使用に関する情報」に該当すると考えられる。

そこで、ガイドラインに記載のある吸入の糖質コルチコステロイド剤「ブデソニド」に関して米国の添付文書(資料2)と我が国の添付文書(資料3)の、妊婦の項の記載に関して比較検討を行った。

資料2に示した米国の添付文書では、妊婦の項自体が、和訳結果として1,034文字の情報量を有しており、その47.6%に相当する492文字を使用してヒト疫学調査において妊婦使用が催奇形と関連しなかったことが情報提供されている。これに対して、資料3に示したわが国の添付文書では、妊婦の項自体が、62文字の情報量で、米国添付文書の6%の情報しか有していない。また、記載要領(2)に示された「疫学的調査等で得られている情報」は全く記載がない。

NHLBI^(注)とWHOによる、公的なガイドラインであるGINA2006のPregnancyの項には、「全ての患者には彼女たちの薬物に関する安全性を議論する十分な機会がなければなりません、そして、喘息があつて妊娠した患者には、喘息のコントロールが不良な場合には彼女たちの子供により大きな危険が存在していることを助言されるべきです。現代の喘息治療の大部分が安全であることは、強調されなければなりません。」と記載されている。

近年の我が国の医療では、インフォームド・コンセントの重要性が認識されるとともに、患者参加型の医療が展開されてきている。喘息治療中の妊婦の薬物療法に関しても、患者である妊婦本人に疾患管理が不十分な場合の胎児の危険性と、薬物療法の安全性に関する十分な情報が提供されるべきである。しかし、我が国の添付文書の記載要領に照らしても、公的ガイドラインであるGINA2006の

Pregnancyの項に照らしても、我が国の添付文書と米国の添付文書の情報量の差は歴然としており、適正使用に必要な情報が記載されているとは言えない状況が確認された。

そこで、今回我々は、こうした記載の差異について、産婦人科医、薬剤師はどのように評価しているのか把握する目的で、東京都内の病院・診療所を中心に、アンケート形式の調査を行った。

(注) NHLBI は、NIH (国立衛生研究所) の下部に位置する米国の国立研究所で、心臓、血管、肺、および血液の疾患、さらに、これらと深く関連する血液資源、睡眠障害などの国家プログラムを主導している。1997年10月以降は、NIHの女性保健イニシアチブの責任管理組織ともなっている。

1. 調査方法

a) 調査対象

産婦人科医師に関しては、表3に示した23施設の医療機関の38名の医師を対象とした。

薬剤師に関しては、表4に示した23施設の医療機関の23名の薬剤師を対象とした。

b) 送付形式と回収形式

調査票は、郵送で発送し、回答も原則として郵送で得た。ただし、FAX等を使って返信されたものも受理し解析対象とすることとした。

c) 調査内容

調査内容は、下記の4項目とし、それぞれ回答は選択肢から選ぶ形式を基本として、必要に応じて意見を記載できる形式とした。

調査票の実際の記載は、資料4に示した。

(設問1)

現行の添付文書の「妊婦・産婦・授乳婦の項」では、投与に注意を要する場合に記載があり、妊婦への投与に関して注意が無い場合は「記載が無い」形式とな

っています。

妊婦への投与に関して、「妊婦」並びに「胎児」への悪影響が、ほぼ無いと考えられる場合、その旨の記載があったほうが薬物の選択に有意義とお考えですか

(設問2)

妊婦への投与に関して「妊婦・胎児への悪影響は、まず無い」と記載する根拠について、どの程度の根拠情報があれば良いとお考えですか。

(設問3)

妊娠中の疾患治療に必要との学会・公的機関のガイドラインがある場合、添付文書の妊婦の項に、記載されていたほうが適正使用の推進になるとお考えですか。

(設問4)

添付文書の妊婦の項に、妊婦を対象とした疫学調査情報は、どのような場合に記載されていることが望ましいですか。

C. 研究結果

1. 回収率

医師からの結果回収は23件あり、結果回収率は60.5%であった。一方、薬剤師からの結果回収は21件あり、結果回収率は91.3%であった。

2. 設問1について(図1)

現行の添付文書の「妊婦・産婦・授乳婦の項」では、投与に注意を要する場合に記載があり、妊婦への投与に関して注意が無い場合は「記載が無い」形式となっています。妊婦への投与に関して、「妊婦」並びに「胎児」への悪影響が、ほぼ無いと考えられる場合、その旨の記載があったほうが薬物の選択に有意義とお考えですかとの設問に対して、医師・薬剤師は下記のように回答した。

a) 産婦人科医師

回答が得られた23名のうち、82.6%にあたる19名の医師は、「妊婦・胎児への悪影響は、まず無い」の記載は必要と回答した。

これに対して「妊婦・胎児への悪影響は、まず無い」の記載は不要と回答した

医師が1名(4.3%)、また「どちらとも言えない」と回答した医師が3名(13.0%)であった。

どちらとも言えないと回答した医師のうち2名は「まず無い」との表現では曖昧であるとの意見を表明していた。

b) 薬剤師

回答が得られた21名全員が、「妊婦・胎児への悪影響は、まず無い」の記載は必要と回答した。

3. 設問2について(図2)

妊婦への投与に関して「妊婦・胎児への悪影響は、まず無い」と記載する根拠について、どの程度の根拠情報があれば良いとお考えですかとの設問に対して、医師・薬剤師は下記のように回答した。

a) 産婦人科医師

①学会・公的機関のガイドラインで「悪影響は、まず無い」としている場合と回答したものが4件、②妊婦使用例の疫学調査のメタアナリシスで「悪影響は、まず無い」としていると回答したものが5件、③信頼できる妊婦使用例の疫学調査で「悪影響は、まず無い」としていると回答したものが4件、④多数の妊婦および妊娠可能年齢の女性に使用してきているが胎児有害性の報告はないと回答したものが9件あった。このうち、複数回答したものとして③か④のいずれかとした意見が1件、①から④の何れでも良いという意見が1件あった。

なお、上記に含まれないものとして、「まず無い」とした場合には、出生児に有害事象が発現した場合でも医師は免責とすべきとの意見が1件、「まず無い」との表現自体再考すべきとの意見が1件あった。また、分からないとの回答が1件あった。

b) 薬剤師

①学会・公的機関のガイドラインで「悪影響は、まず無い」としている場合と回答したものが7件、②妊婦使用例の疫学調査のメタアナリシスで「悪影響は、まず無い」としていると回答したものが7

件、③信頼できる妊婦使用例の疫学調査で「悪影響は、まず無い」としている回答したものが3件、④多数の妊婦および妊娠可能年齢の女性に使用してきているが胎児有害性の報告はないと回答したものが7件あった。

このうち、複数回答したものとして②と④とした意見が2件、①と②とした意見が1件あった。

4. 設問3について（図3）

妊娠中の疾患治療に必要なとの学会・公的機関のガイドラインがある場合、添付文書の妊婦の項に、記載されていたほうが適正使用の推進になるとお考えですかとの設問に対して、医師・薬剤師は下記のように回答した。

a) 産婦人科医師

回答が得られた21名のうち、85.7%にあたる18名の医師が、妊婦の治療ガイドライン情報が添付文書に記載されていたほうが良いと回答した。

一方、ガイドライン自体の検証が必要との意見が1件、学会ガイドラインは学会の判断で公的判断や当局の承認内容ではないので記載すべきでないとの意見が1件、どちらとも言えないと回答したものが1件あった。

b) 薬剤師

回答が得られた21名全員が、妊婦の治療ガイドライン情報が添付文書に記載されていたほうが良いと回答した。

5. 設問4について（図4）

添付文書の妊婦の項に、妊婦を対象とした疫学調査情報は、どのような場合に記載されていることが望ましいですかとの設問に対して、医師・薬剤師は下記のように回答した。

a) 産婦人科医師

回答が得られた21名のうち、90.5%にあたる19名の医師が、妊婦の治療に関連した疫学調査情報が添付文書に記載されていたほうが良いと回答した。

一方、催奇形性との関連が認められた場合と回答したものが1件、疫学調査情

報は記載する必要が無いと回答したものが1件あった。

b) 薬剤師

回答が得られた21名のうち、95.2%にあたる20名の医師が、妊婦の疫学調査情報が添付文書に記載されていたほうが良いと回答した。

一方、催奇形性との関連が認められた場合と回答したものが1件あった。

D. 考察

本研究では、医療用医薬品の添付文書、妊婦、産婦、授乳婦の項の記載に関して、医療現場の医師、薬剤師がどのような認識と改善希望を有しているか、アンケート方式で調査した。

まず、設問1では、米国の妊婦服薬リスクカテゴリーであるFDAのPregnancy Categoryに存在して、我が国の添付文書記載要領にはリスク分類が存在しない「妊婦・胎児への悪影響は、まず無い。」について確認した。回答した医師の83%、薬剤師の100%が、必要と回答した。妊娠中であっても母児の健康維持のために投薬が必要な疾患は少なくなく、胎児へ悪影響無く使える薬剤に関する情報が、処方する医師にも、調剤する薬剤師にも明確になるようなリスクカテゴリーが必要との要望を反映したものと考えられた。

一方、2名の産婦人科医から、「まず無い」との表現が‘曖昧’であり公的文書に記載する表現として見直しが必要との意見が出された。FDAのPregnancy Categoryの‘A’と‘B’に存在する‘the possibility of fetal harm appears remote’の日本語表現として「胎児への障害の可能性はまず無い」というリスク分類の位置づけを考えたが、指摘の内容を考慮して、わが国の公的文書に記載するリスクカテゴリーとして、最もふさわしい表現を考慮すべきと考えられた。

設問2では、前述の「妊婦・胎児への悪影響は、まず無い」と記載する根拠情報の定義について、臨床家の意見を確認

した。

根拠情報に関して、医師の場合は「長年妊婦または妊娠可能年齢の女性に使用実績があり胎児への有害作用が指摘されていない」を記載根拠となると回答したものが9名、疫学調査等の情報を根拠とすべきと回答したものが9名と同数存在した。米国のFDAのPregnancy Categoryでは、最も危険度の低い‘A’の記載根拠としてランダム化コントロール試験を定義しており、疫学調査を含む概念と考えられる。一方、豪州の医薬品評価委員会のPregnancy Categoryでは、‘A’と判定するためにランダム化コントロール試験を要求しておらず、「長年妊婦または妊娠可能年齢の女性に使用実績があり胎児への有害作用が指摘されていない」を定義としている。医師の判断が、ランダム化試験と使用実績に二分されたことは両Pregnancy Categoryの‘A’の記載根拠となる情報と一致しているという点で特徴的と考えられた。

一方、薬剤師では、疫学調査で否定的と考えられることを根拠と考えるものが10例、公的ガイドラインが根拠と考えるものが7例、使用実績は7例であった。

ガイドラインは、その記載根拠がランダム化比較試験に基づいているか、使用実績に基づいているかによって、記載根拠としては異なる側面を有している。わが国では学会のガイドラインが多く知られているが、米国ではCDCあるいはNIH等の国立機関がガイドラインを公表していることが少なくない。今後、さらに両者を区別して検討する必要があると考えられた。

設問3は、添付文書妊婦の項へ、ガイドラインが勧告する当該薬剤の情報を記載する必要性を問うたものだが、医師の85.7%と薬剤師全員が必要と回答している。何らかの形で、適正使用情報として記載することを考慮すべきと考えられた。ただし、少数の医師からガイドライン自体

の検証が必要との意見や、学会ガイドラインは学会の判断で公的判断や当局の承認内容ではないので記載すべきでないとの意見が認められた。

ここでも、学会が公表しているガイドラインと、米国のCDCあるいはNIH等の国立機関が公表しているガイドラインとを同列に扱うべきか否かを十分検討すべきと考えられた。

設問4では、添付文書の妊婦の項への疫学調査情報の記載の範囲を問うているが、医師の90.5%、薬剤師の95.2%が催奇形との関連があるとしたものも、関連は認められないとするものも、双方記載すべきと回答している。危険性を示唆する情報のみを記載する現状のわが国の添付文書のあり方を再考して欲しいと、多くの医師・薬剤師が考えていることがわかった。

なお、少数ではあるが疫学調査情報は記載する必要が無いと回答したものがあった。

疫学調査は、情報の収集方法によりバイアスが入る恐れがあること、統計的な問題で危険の検出力に限界があること、交絡因子を完全に排除することが困難なことより、調査結果の品質を十分吟味した上で掲載すべきと考えられた。

2) 今後の検討

妊婦を対象とした臨床試験は、倫理的側面から行うことは困難である。

このため、妊婦を対象とした胎児安全性情報は、催奇形情報サービス施設が共同研究したもの、国の機関が指導したレジストリーの解析結果、国家レベルの出生統計に限られていて非常に不足している。

このことは、危険性を示唆する情報は無い場合でも、安全性を示唆した情報が無く、個別医薬品の適正使用情報に関する記載ができないことを意味している。

今回の調査では、医療現場の医師・薬剤師の大部分が、わが国の添付文書、妊婦の項に、FDAのPregnancy Category

に準じて「妊婦・胎児への悪影響は、まず無い」との分類を追加することを希望して類ことがわかった。しかし、「まず無い」との表現でよいのか、その根拠はどうあるべきかについては、意見が分かれていた。

少なくとも品質の高い複数の疫学調査で催奇形との関連が否定されている場合、CDCやNIH等の国立の専門機関が定めたガイドラインにおいて、妊婦であっても使用が容認されている場合には、この分類に該当すると考えている医師、薬剤師が多いことがわかった。しかし、全ての医薬品にこうした分類を適用すべきなのか、喘息、甲状腺疾患、けいれん性疾患、糖尿病、移植医療、膠原病など、母児ともに治療上の必要性が高いと考えられている一部の疾患に用いる薬剤に限定して導入すべきかは、今後のさらなる検討が必要と考えられた。

また、添付文書の使用上の注意、妊婦の項への薬剤疫学的情報の記載に当たっては、適正使用の観点から危険性を示唆する情報とともに、安全性を示唆する情報も記載すべきと考えられた。ただし、ここにおいても記載する薬剤を全ての医薬品とすべきなのか、喘息、甲状腺疾患、けいれん性疾患、糖尿病、移植医療、膠原病など、母児ともに治療上の必要性が高いと考えられている一部の疾患に用いる薬剤に限定して導入すべきかは、今後のさらなる検討が必要と考えられた。

E. 結論

海外のPregnancy Category同様に、添付文書のリスクカテゴリーに「妊婦・胎児への悪影響は、まず無い」の記載が必要と考える医師・薬剤師が多いことが明らかとなった。

また、その記載根拠としては、「妊婦および妊娠可能年齢の女性に多くの使用実績があり胎児有害性の報告はない」こと、「妊婦使用例の信頼しうる疫学調査で胎児毒性と関連が認められない」こと、国

や公的機関のEBMに基づくガイドラインにおいて、治療上の必要性に加えて胎児への安全性を加味した上で妊婦への投薬が勧告されていること、の3種が考えられた。

来年度、意見を求める対象医、薬剤師を拡大して継続研究を行うとともに、有識者による検討会を開催し、わが国のよりよい妊婦投薬リスクカテゴリーの構築を検討する必要があると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 林 昌洋：妊娠と薬 妊婦への服薬指導．医 薬 ジャー ナ ル，42(5)，1444-1449，2006.
2. 林 昌洋：学際領域の診療 妊娠と薬物．Japan Society of Obstetrics and Gynecology，58(6)，N76-88，2006.
3. 林 昌洋：妊婦と授乳婦への薬物使用 虎の門病院「妊娠と薬相談外来」の経験から．Jpn J Clin Pharmacol Ther．37(6)，331-336，2006.
4. 林 昌洋：妊婦・授乳婦への薬物選択．臨 床 と 研 究，83(8)，1162-1168，2006.
5. 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.
6. 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.

2. 学会発表

1. 林昌洋、第10回日本医薬品情報学会 年会にて発表予定

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

表 1. 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 2 - 1. 美国 F D A 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 - 2. 米国 F D A Pregnancy Category Definitions

カテゴリー A	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。
カテゴリー B	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。 あるいは、 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。 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。
カテゴリー C	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。 あるいは、ヒト妊婦、動物ともに研究が入手できないもの。
カテゴリー D	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。)
カテゴリー X	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。 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。

表 3. 調査対象とした医療機関 (産婦人科医)

1. 東京労災病院
2. 東京北社会保険病院
3. J R 東日本東京総合病院
4. 日本赤十字医療センター
5. 国立国際医療センター
6. 社会保険中央総合病院
7. 東京厚生年金病院
8. 河北総合病院
9. 同愛記念病院
10. 関東中央病院
11. 三楽病院
12. 東京警察病院
13. 三井記念病院
14. 東京大学医学部附属病院
15. 東京日立病院

16. 愛育病院
 17. 国際医療福祉大学附属三田病院
 18. 公立昭和病院
 19. 関東労災病院
 20. 日立総合病院
 21. 長野県立こども病院
 22. 長野赤十字病院
 23. 焼津市立総合病院
-

表4. 調査対象とした医療機関（薬剤師）

1. 北里研究所病院
 2. 恩方病院
 3. 聖路加国際病院
 4. 日本赤十字医療センター
 5. 癌研有明病院
 6. 東邦大学医療センター大森病院
 7. 東京厚生年金病院
 8. 河北総合病院
 9. 東京都立広尾病院
 10. 東京放送診療所
 11. 東京都老人医療センター
 12. 東京医科大学八王子医療センター
 13. 柳屋ビル薬局
 14. 榊原記念病院
 15. 日本大学医学部附属板橋病院
 16. 東京女子医科大学病院
 17. 東京大学保健センター本郷支所
 18. 立川病院
 19. 日経BP社診療所
 20. 東京女子医科大学東医療センター
 21. 東京医科大学附属病院
 22. 慶応義塾大学病院
 23. 日本医科大学多摩永山病院
-

資料1. GINA2006 Pregnancy の項（分担研究者による和訳）

妊娠期間中の喘息の重症度はしばしば変化して、患者は緊密なフォローアップと薬物療法の調節が必要だろう。およそ3分の1の女性の喘息は妊娠中に悪化し、3分の1の女性の喘息は重症度が軽減し、残る3分の1の女性の喘息の重症度は変わらない。

妊娠中の薬物療法に対する懸念は残るものの、病状コントロールが不良な喘息は胎児に有害効果を及ぼし得るので、結果として周産期死亡率の増加、早産や、低出生体重をもたらす。

喘息を有する女性の出生児に関する全体的な周産期の予測として、妊娠中に良好に管理

されていた喘息妊婦の出生児は喘息の無い妊婦の出生児に相当しうる。

この根拠により、喘息の最適なコントロールを得るための薬物使用は、それら薬物の妊娠中の使用に関する安全性が明確に証明されていなくても正当化しうるものである。

喘息の治療に使用する多くの薬物に関しては、胎児の危険性を増大することについてほとんど証拠がない。

適切にモニターされたテオフィリンの使用、吸入の糖質コルチコステロイド(ブデソニドは最も広範囲に研究されている)、 β_2 作動薬、およびロイコトリエン拮抗薬(具体的にはモンテルカスト)は、胎児異常の発生率の増加と関連していない。吸入の糖質コルチコステロイドは、妊娠中の喘息の悪化を予防することが示されている。(Evidence B)

他の状況においては、喘息治療の焦点は、症状のコントロールと正常な肺機能の維持におかれなければなりません。急性増悪は、胎児の低酸素血症を避けるために集中的に治療されなければなりません。治療は、速攻型の β 作動薬のネブライザー使用と、酸素吸入を含むべきで、もし必要があれば全身的な糖質コルチコステロイドも開始されなければなりません。

全ての患者には彼女たちの薬物に関する安全性を議論する十分な機会がなければなりません、そして、喘息があつて妊娠した患者には、喘息のコントロールが不良な場合には彼女たちの子供により大きな危険が存在していることを助言されるべきです。現代の喘息治療の大部分が安全であることは、強調されなければなりません。

資料 2. パルミコート米国添付文書 妊娠の項 (分担研究者和訳)

妊娠：催奇形性：Pregnancy Category B

他の糖質コルチコイド同様に、ブデソニドはウサギ、ラットにおいて催奇形性と胚致死作用を示す。ウサギの 25 mcg/kg/day (mcg/m²に基づいた、成人の 1 日最大推奨吸入投与量の以下) の投与量、また、ラットの 500 mcg/kg/day の投与量 (mcg/m²に基づいた、成人の 1 日最大推奨吸入投与量の約 4 倍) において、胎仔の喪失、胎仔の体重減少、骨格変異を生じうる。

ラットにおいて、250 mcg/kg/day mcg/m² (成人の 1 日最大推奨吸入投与量の約 2 倍) では、催奇形作用や胚致死作用は認められなかった。

薬理学的に治療導入されて以降の経口コルチコステロイドに関する経験では、生理学的用量とは対立するが、齧歯動物では人類よりコルチコステロイドによる催奇形性がより強い傾向があると示唆されている。

また、妊娠中はコルチコステロイド産生の自然な増加があるので、ほとんどの女性は必要な外因性コルチコステロイドの用量がより低用量であり、多くの者は妊娠中のコルチコステロイド治療が不要である。

とはいうもの妊娠中の女性における研究は、妊娠中に投与してもパルミコートの吸入が催奇形リスクを増加することは示されていない。1995-1997 年における約 99% の妊婦を網羅しているスウェーデンの登録制度 (スウェーデン Medical Birth Registry、Registry of Congenital malformations, Child Cardiology Registry) を再評価した大規模な集団を基盤としたプロスペクティブなコホート疫学研究では、妊娠初期にブデソニド吸入を使用したことによる先天奇形の増加のリスクを指摘していない。ほとんどの主要な臓器の奇形が発現する妊娠初期(最後の生理から一般に 10-12 週間)に、喘息のためブデソニド吸入を使用したと報告された母親から生まれた 2014 人の児に関して先天奇形との関連が研究された。記録された先天奇形の割合は一般的な集団と比べて同様

であった（それぞれ 3.8%vs3.5%）。加えて、ブデゾニドの吸入に曝露された後、口顔裂をもって生まれた乳児の数は、正常な集団における期待値の人数と同様であった（4人 vs3.3人）。

第二の研究として、母親がブデゾニド吸入を使用した合計 2534 におよぶ研究が利用できる。この研究では、妊娠初期のブデゾニドの吸入に曝露された母親の出生児において先天奇形の割合は同時期の全新生児における割合と相違はなかった（3.6%）

動物における知見にもかかわらず、薬剤が妊娠中に使用されたとしても胎児に障害を与える可能性はおこりそうもないと思われる。それでもやはり、ヒトでの研究は障害の可能性を排除するものではないので、パルミコート吸入は明らかに必要性のあるときのみ妊娠中は使用すべきである。

資料 3. パルミコート 日本の添付文書 妊婦の項

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こと。

[動物実験で催奇形作用が報告されている。]

資料 4

添付文書の妊婦・授乳婦の項の記載に関するアンケート調査

1. 現行の添付文書の「妊婦・産婦・授乳婦の項」では、投与に注意を要する場合に記載があり、妊婦への投与に関して注意が無い場合は「記載が無い」形式となっています。

妊婦への投与に関して、「妊婦」並びに「胎児」への悪影響が、ほぼ無いと考えられる場合、その旨の記載があったほうが薬物の選択に有意義とお考えですか。

- ☐ 「妊婦・胎児への悪影響は、まず無い」の記載は必要
- ☐ 「妊婦・胎児への悪影響は、まず無い」の記載は不要
- ☐ どちらとも言えない

<参考>

米国、FDAの Pregnancy Category では、「A」「B」「C」「D」「X」の五段階のリスク分類のうち、「A」と「B」において『「胎児への障害の可能性は、まず無い」の区分があります。』

2. 妊婦への投与に関して「妊婦・胎児への悪影響は、まず無い」と記載する根拠について、どの程度の根拠情報があれば良いとお考えですか。

- ☐ 学会・公的機関のガイドラインで「悪影響は、まず無い」としている。
- ☐ 妊婦使用例の疫学調査のメタアナリシスで「悪影響は、まず無い」としている。
- ☐ 信頼できる妊婦使用例の疫学調査で「悪影響は、まず無い」としている。
- ☐ 多数の妊婦および妊娠可能年齢の女性に使用してきているが胎児有害性

の報告はない。

☐ その他：具体的にご記載下さい。

[

]

<参考>

豪州、医薬品評価委員会の Pregnancy Category では、「A」「B」「C」「D」「X」の五段階のリスク分類のうち、危険度の低い「A」において『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、催奇形性も胎児毒性も観察されていない。』の区分があります。

3. 妊娠中の疾患治療に必要との学会・公的機関のガイドラインがある場合、添付文書の妊婦の項に、記載されていたほうが適正使用の推進になるとお考えですか。

- ☐ 妊婦の治療ガイドライン情報が添付文書に記載されていたほうが良い。
- ☐ 妊婦の治療ガイドライン情報は、添付文書に記載する必要は無い。
- ☐ どちらとも言えない

<参考>

米国内・肺・血液研究所(NHLBI)と国際保健機構(WHO)により発表されたガイドラインGINAでは、喘息の管理が十分でないと胎児に悪影響を及ぼし、周産期死亡率の増加や未熟児および低体重児の増加を引き起こすこと、妊娠中よく管理された喘息女性から生まれた子供の予後は喘息のない女性から生まれた子供とほぼ同等であることより、喘息の最善のコントロールを目的とした薬物療法の必要性が強調されている。GINA2006では、「吸入剤の糖質コルチステロイド(特に、ブデソニドは最も広範囲に研究されている)は、胎児の危険性を増大するとの証拠は無い。」との記載があります。

4. 添付文書の妊婦の項に、妊婦を対象とした疫学調査情報は、どのような場合に記載されていることが望ましいですか。

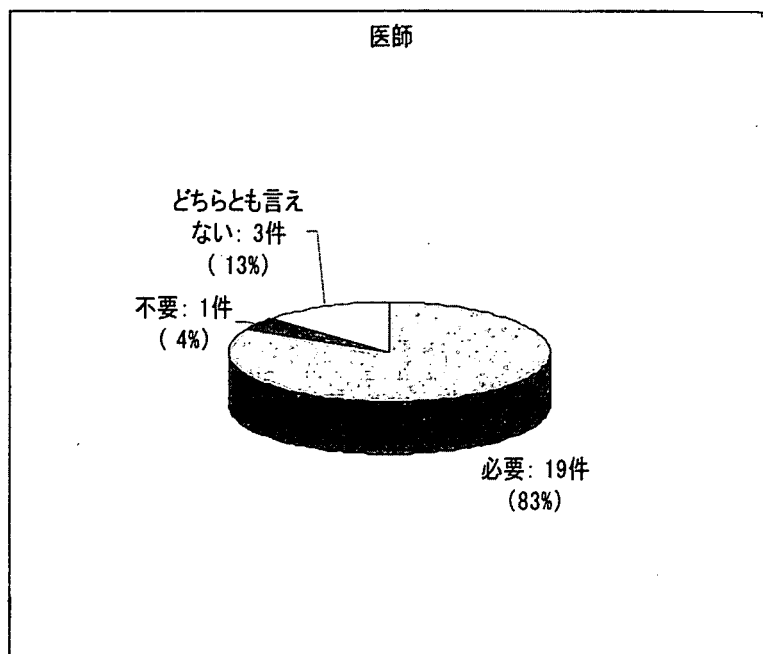
- ☐ 催奇形性との関連が認められた場合
- ☐ 催奇形性との関連が認められなかった場合
- ☐ 催奇形性との関連が認められた場合と認められなかった場合、両方
- ☐ 疫学調査情報は、記載する必要が無い

<参考>

ベンゾジアゼピン系の抗不安薬に関しては、催奇形との関連が認められたとの疫学調査と、関連は認められなかったとの疫学調査が既に報告されています。ただし、本邦の添付文書では、催奇形との関連が認められたことのみが記載されています。

図1. 妊婦・胎児への影響はまず無いの記載

産婦人科医師



薬剤師

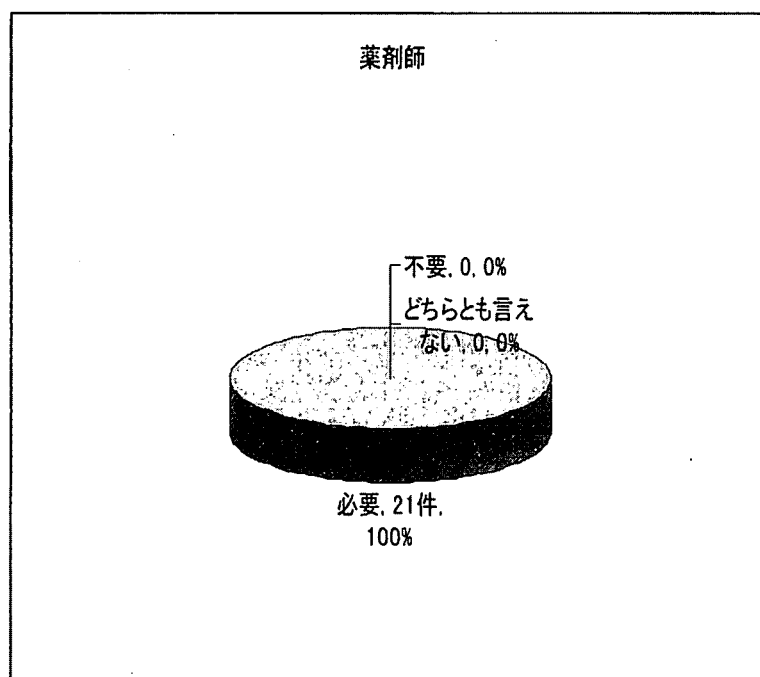
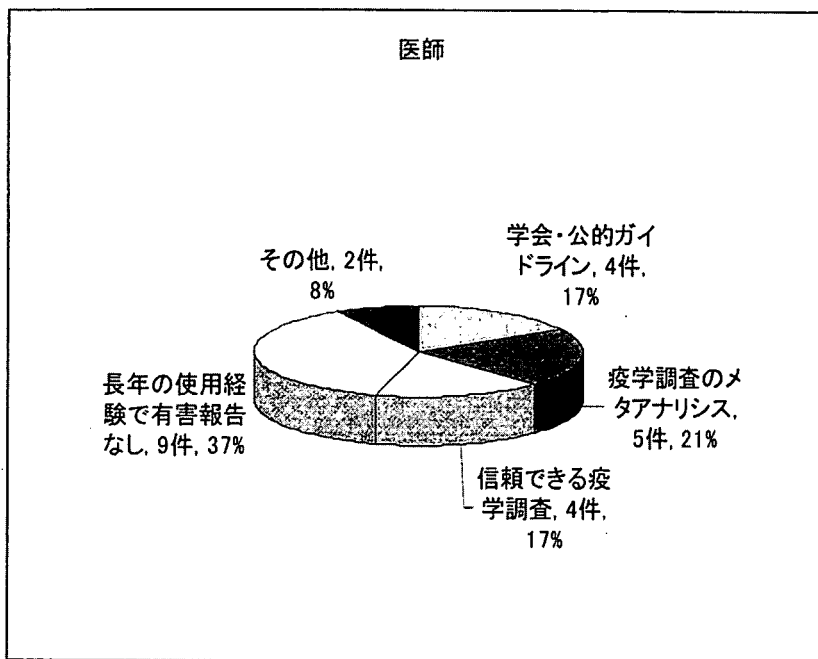


図2. 妊婦・胎児への影響はまず無いと記載する根拠情報

産婦人科医師



薬剤師

