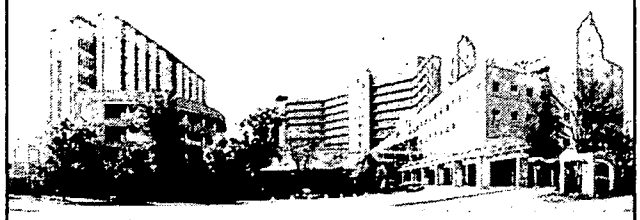
妊娠と薬情報センターの展望

村島 温子

国立成育医療センター 母性内科 医長

妊娠と薬情報センター
現状と課題



国立成育医療センター　周産期診療部　母性内科
（妊娠と薬情報センター）
村島温子

妊娠と薬：臨床現場での問題

✓妊娠と気付かずに内服してしまった薬剤の胎児への影響に対する不安
→不適切な情報により人工妊娠中絶・トラブルにつながる

✓良好な妊娠の転帰のために使用が継続されるべき薬剤の中断
→合併症の増悪により不良な転帰につながる

目次

- 妊娠と薬情報センター誕生の背景
- 妊娠中の薬剤使用に関する情報の問題点
  日本の添付文書、FDA分類の抱える問題
- 妊娠と薬情報センターの業務の実際
- 今後の展望

添付文書上の情報が人間における実際の疫学的リスクを正しく反映していない

↓

・疫学情報提供の必要性
・正確な転帰情報の収集

↓

妊娠と薬情報センター

妊娠中の薬剤使用に関する考え方
（臨床医の立場）

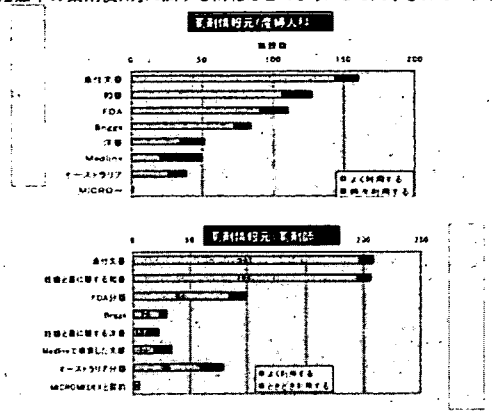
- 薬剤使用に関しては有益性と有害性を考える
- 母体と胎児は一心同体である
  ⇒母親に投与した薬の多くは胎児に投与したことになる
  ⇒母親の体調不良は胎児にとっても不良な環境である
- 安易な投与は避けるべきだが、必要にもかかわらず投与しないで不利益を被ることもある

目次

- 妊娠と薬情報センター誕生の背景
- 妊娠中の薬剤使用に関する情報の問題点
  日本の添付文書、FDA分類の抱える問題
- 妊娠と薬情報センターの業務の実際
- 今後の展望

医療現場では何を頼りに判断しているのか

Q「妊娠中の薬剤使用」に関する情報はどのようにして入手されていますか？



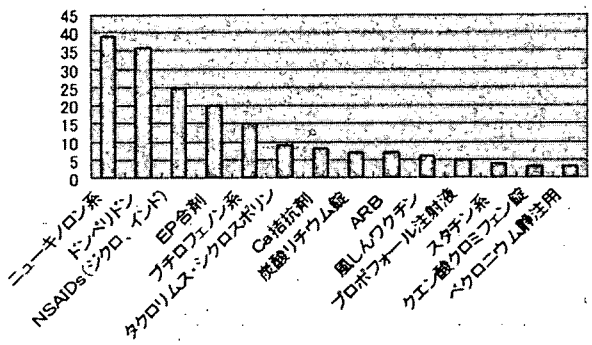
平成17年度厚生労働科学研究「臨床及び非臨床のデータに基づく医薬品の催奇形性のリスク分類に関する研究」

目次

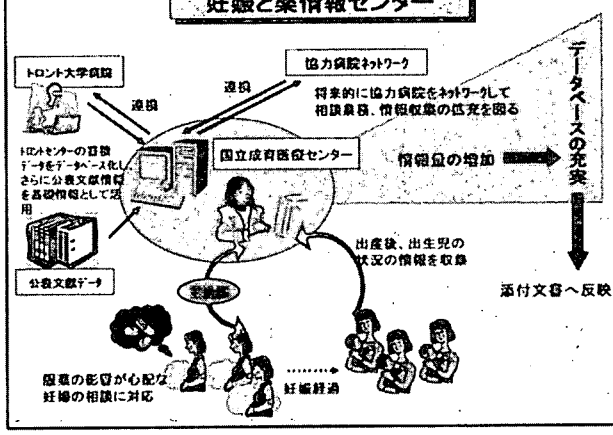
- 妊娠と薬情報センター誕生の背景
- 妊娠中の薬剤使用に関する問題点
  日本の添付文書、FDA分類の抱える問題
- 妊娠と薬情報センターの業務の実際
- 今後の展望

相談症例で使用されていた禁忌薬剤（n≧3）

2005年10月～2007年8月



妊娠と薬情報センター

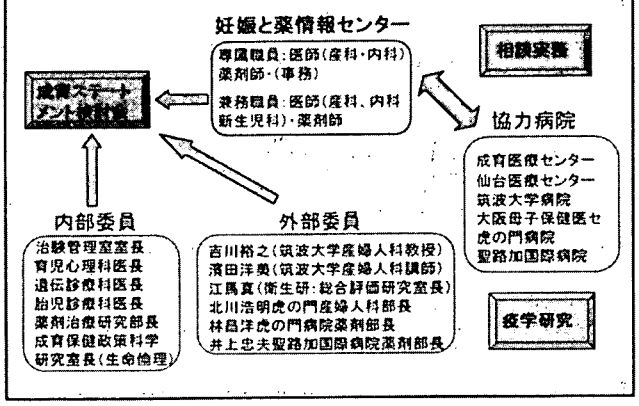


相談のあった薬剤（n≧3）で妊婦禁忌のもの

その根拠と実際

薬剤	根拠	実際	私見	FDA
ニューキノロン系	動物	小疫学○	有益性	C
ドンペリドン	動物	経験	有益性	—
NSAIDs	症例	症（後：毒）	末期禁忌	C→D
EP合剤	性質	疫学○	不要	x
ブチロフェノン系	症例	疫学○	有益性	C
タクロリムス・シクロスポリン	動物	小疫学○	有益性	C
Ca拮抗剤	動物	小疫学○	有益性	C
炭酸リチウム錠	症例	Ebstein？	有益性	D
ARB	動物	症（毒性）	中期以降禁忌	C→D
風しんワクチン	性質	疫学○	禁忌	x
プロポフォール注射液	移行	小疫学○	有益性	B
スタチン系	動物		不要	x
クエン酸クロミフェン錠	性質	小疫学○	不要	x
ベクロニウム静注用	性質	小疫学○	有益性	C

妊娠と薬情報センターネットワーク組織図



提供する情報の作成方法

情報源

- MRP Statement
- Drugs in Pregnancy &Lactation(Briggs)
- Micromedex
- Medline検索文献
- 医学中央雑誌
- インタビューフォーム

吟味 / 要約

薬剤情報データベース

- ヒト対象の疫学研究
  - a メタアナリシス
  - b ランダム化試験
  - c 前向きコホート
  - d 後ろ向きコホート
  - e 症例対照研究
- 症例報告
- 動物実験結果
- 市販後情報

抽出 / まとめ

成育サマリー

回答書

提供する情報はランクでなく記述式で

ベンゾジアゼピン系薬剤の評価(妊娠と薬情報センター)

A. 先天大奇形を調査した症例対照研究(奇形群と健常群で薬剤曝露率を比較)
　通常のリスクの3倍程度(6～9%)の増加がみとめられました
B. 口唇口蓋裂を調査した症例対照研究(奇形群と健常群で薬剤曝露率を比較)
　口唇口蓋裂の軽度の増加(1/1000→1.79/1000)がみとめられました
C. 先天大奇形を調査したコホート研究(薬剤を内服した群と内服しない群での比較研究)
　先天大奇形発生の頻度の増加は認められませんでした
D. 口唇口蓋裂を調査したコホート研究(薬剤を内服した群と内服しない群での比較研究)。
　口唇口蓋裂の発生率の増加は認められませんでした。 Dolovich LR(BMJ 1998, 317:839-43)

A、Bではリスクを示唆する結果が出ていますが、症例対照研究は、コホート研究に比べて研究としての信頼性が低く、通常は信頼性の高いコホート研究のデータをまとめて検討されたC、Dの結果を重要視します。

さらに1998年に別のコホート研究が報告されました(Reprod Toxicol 1998;12:511-5.)が、ベンゾジアゼピン暴露例460例(98%が第1三半期)と催奇性のない薬剤に暴露した424例を比較しましたが、奇形発生率に有意差はありませんでした。

現時点では完全に奇形発生のリスクが否定されている訳ではありませんが、もし奇形発生のリスクがあるとしても前述した一般の奇形発生のリスクを大きく上回ることはないと考えられます。
また、他のベンゾジアゼピン系薬剤を出産に近い時期に内服していた場合に、新生児に傾眠傾向や離脱症状(神経過敏、振戦、過緊張等)が認められたとの報告がありますので、注意が必要です。

薬剤情報データベース見本

1. 薬理名　ロラタジン　loratadine
2. 主要商品名　クラリチン
3. 分類　アレルギー治療薬　抗アレルギー薬
　ヒスタミンH1拮抗薬(第2世代抗ヒスタミン薬)

ラットで胎児への移行あり
→妊婦への投与は避ける

4. 文献的考察
　4-1　人間での疫学研究
　　A) メタアナリシス　なし　(2005/06/09)
　　B) ランダム化研究　なし　(2005/06/09)
　　C) 前向きコホート研究　(2005/06/09)

情報検索が行われたが情報がない場合には「ない」という事実と最終検索日を記載

➢Diav-Citrin O, Shechtman S, Aharonovich A, Moerman L, Ar➢non J, Wajnberg R, Ornoy A. Pregnancy outcome after gestational exposure to loratidine or antihistamines: a prospective controlled cohort study. J Allergy Clin Immunol 2003: 11: 1239-1243 (MRT)
ロラタジンか他の抗ヒスタミン薬を妊娠時に服用したためにIsraeli Teratogen Information Service に電話相談した女性を前向きにフォローアップ。予定日の後に電話で結果についてインタビュー
次の3群を比較
1. ロラタジン使用群　210例(77.7%が第1三半期)
2. 他の抗ヒスタミン薬(astemizole, chlorpheniramine, terfenadine, hydroxyzine, promethazine, and dimetindene)使用群　267例(64.6%が第1三半期)
3. 対照群(奇形発生のリスクのない薬剤を使用して電話相談した女性)　929例
奇形発生: ロラタジン群で4/175(2.3%)、他の抗ヒスタミン薬群で10/247(4.0%)、
対照群で25/844(3.0%)。
有意な差は認められず。尿道下裂なし。
第1三半期服用例に限ると
　ロラタジン群　1/126(0.8%)、他の抗ヒスタミン薬群　7/146(4.8%)、対照群　25/844(3.0%)

リスクがある薬剤を使用したら、どのくらいの確率で先天異常が出現するのか?

	FDA	出現率	異常の内容
サリドマイド	なし	75(%)	アザラシ肢症
男性ホルモン	X	40	女性外性器の男性化
Vit-A誘導体	X	25	小耳症、心奇形
クマリン誘導体	X	25	鼻の低形成
テトラサイクリン	D	20	乳歯の着色
D-ペニシラミン	D	15	弛緩性皮膚
合成女性ホルモン	X	15	陰核巨大症 精巣低形成

Banhidy Ferenc: Risk and Benefit of Drug Use During Pregnancy. Int. J. Med. Sci. 2005

薬剤情報データベース(つづき)+成育サマリー

4-2　人間での症例報告
　A)　ケースシリーズ
　B)　ケースレポート
4-3　動物実験結果
4-4　インタビューフォーム

この部分が相談者(主治医)に提供される

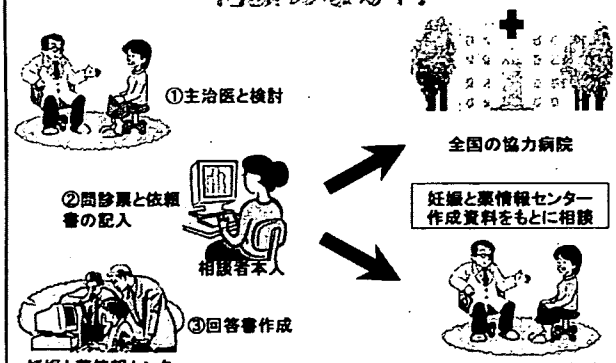
成育サマリー　(2005/06/09)
妊娠初期に本薬剤を服用した母親を前向きに追跡した研究があります。
①1769例(J Matern Fetal Neonatal Med, 2002年)、
②161例(J Allergy Clin Immunol, 2003年)、
③210例(J Allergy Clin Immunol, 2003年)、
④18例(Br J Obstet Gynaecol, 1998年)では、奇形発生率の増加は認めていません

上記①の研究の中で、尿道下裂のみ、通常の発生率の2倍の発生がみられましたが、563例の尿道下裂男児の研究(MMWR, 2004年)ではロラタジンとの関連は否定的であるとされました。
人間での疫学研究に関する情報は以上の通りです。
このような情報からは薬による影響はないと考えられますが、今後さらに詳しい検討が行われる必要があると思われます。

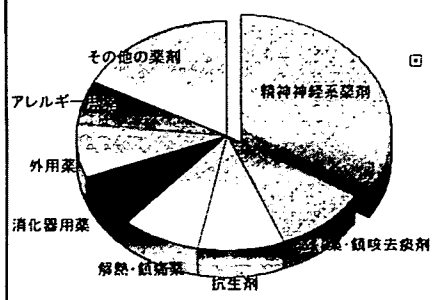
奇形のリスクばかりでなく胎児毒性も重要

- NSAIDSやACE阻害剤による羊水量の減少
- 抗甲状腺剤による甲状腺機能低下、甲状腺腫
- アミノグリコシド系抗生物質による第Ⅷ脳神経障害
- NSAIDSによる予定日超過、分娩遷延
- クロラムフェニコール系抗生物質によるgray症候群
- アルコールによる胎児アルコール症候群
- 精神系薬剤における離脱症状

相談のながれ



相談薬剤の内訳

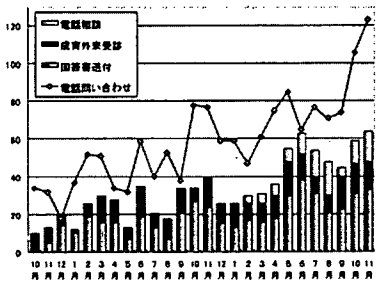


- 精神神経系薬剤の相談が多い

妊娠と薬情報センター業務報告 2007年11月まで

相談対象地域の拡大
- 2005年 10月 開設（世田谷区）
- 2006年 2月 東京都・神奈川県
- 2006年 8月 埼玉・千葉
- 2006年 9月 茨城・群馬・栃木
- 2007年 4月 全国展開

協力病院
- 筑波大学附属病院
- 大阪府立母子センター
- 仙台医療センター
- 虎の門病院
- 聖路加国際病院

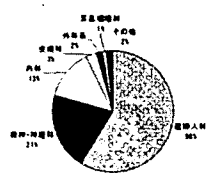


相談薬剤トップ10

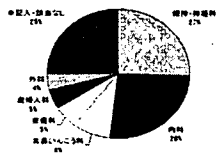
2007年9月20日現在

	一般名	主な商品名	妊娠前	妊娠中	合計
1	エチゾラム	デパス	31	42	73
2	ロキソプロフェン	ロキソニン	8	64	72
3	アルプラゾラム	コンスタン	27	39	66
4	パロキセチン	パキシル	28	35	63
5	ブロマゼパム	レキソタン	27	27	54
6	フルボキサミン	デプロメール	17	29	46
7	カルボシステイン	ムコダイン	0	43	43
8	レバミピド	ムコスタ	8	35	43
9	クラリスロマイシン	クラリス	1	41	42
10	テプレノン	セルベックス	9	32	41

どの科からの紹介が多いか、
どの科から処方されている薬剤が多いか



依頼（紹介）元の診療科内訳
（n=306）



相談薬剤を処方した診療科の内訳
（1549薬剤）

相談外来の様子

- 医師・薬剤師が同席
- 十分なカウンセリング
- 相談者本人の出席
- 家族の同席も可能

相談業務において心がけていること

これから妊娠する予定

- 安全性の確立した同効薬があれば提示する。
- リスクがある薬剤である場合も、臨床的有用性が想定される場合は、服用のリスクの具体的数字を説明し、服用しない場合のリスクとのバランスを考え主治医とよく相談するように説明（抗てんかん薬、精神系薬剤など）

妊娠と知らずに内服

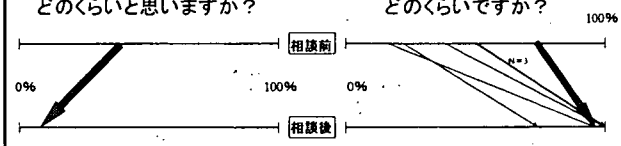
- ベースリスクの説明
- 先天異常のうち薬剤が原因となる場合の割合を説明
- リスクがある薬剤についてはベースリスクとの差を具体的に説明

客観的立場で情報提供する（治療方針に口出ししない）

感冒薬

現在使用中のお薬で赤ちゃんに奇形が起きてしまう確率はどのくらいと思いますか？

そのような状況で妊娠継続する可能性はどのくらいですか？

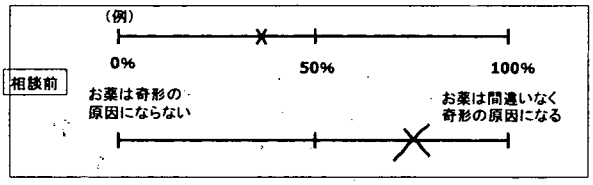


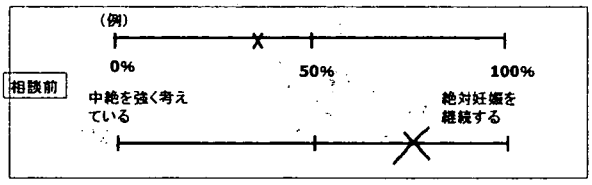
	奇形のリスク（%）			妊娠継続の意志（%）		
	相談前		相談後	相談前		相談後
妊娠中	40	N=32	8	73	N=31	95

20051005001～20070919001

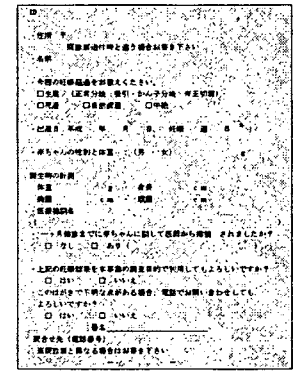
スケールを用いた相談者の意識調査

相談前と相談後の2回実施





妊娠結果の調査

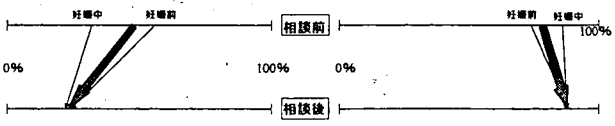


- 出産予定日の１ヶ月後に送付
- 妊娠結果、出産日、1ヶ月検診での評価、調査への同意などが盛り込まれている
- 返信が無い場合は再送付

精神系薬剤

現在使用中のお薬で赤ちゃんに奇形が起きてしまう確率はどのくらいと思いますか？

そのような状況で妊娠継続する可能性はどのくらいですか？



	奇形のリスク（%）			妊娠継続の意志（%）		
	相談前		相談後	相談前		相談後
妊娠前	44	N=44	17	75	N=37	88
妊娠中	28	N=17	18	86	N=18	89
Total	40	N=61	16	79	N=55	88

20051005001～20070919001

転帰調査結果

２００５年１０月～２００７年１２月

	1回発送（n=277）	2回発送（n=75）	その他（n=8）	合計（n=360）
返信あり	251	36	7	294 (82%)
返信なし	21	38	1	60 (17%)
同意撤回	5	1	0	6 (2%)

目次

- 妊娠中の薬剤使用に関する問題点
  日本の添付文書、FDA分類の抱える問題
  主な薬剤を通して問題点を提示
- 妊娠と薬情報センターの業務の実際
- 今後の展望

Registryからのデータ解析による カテゴリ変更事例

Kathleen Uhl. MD　Pregnancy Labeling　FDA

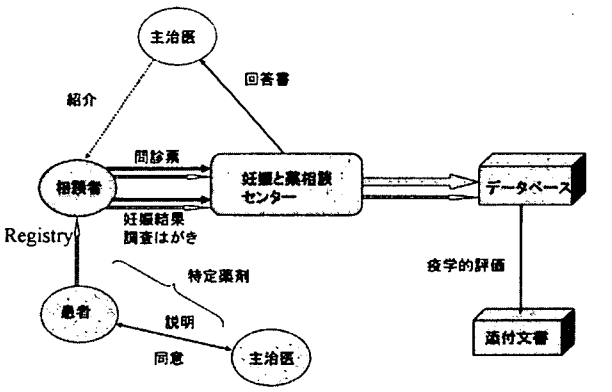
- ☑ Zovirax (acyclovir) [category C to B]
  - Burroughs Wellcome & CDC, 1984-1999
  - 749 pregnancies & 756 outcomes
- ☑ Pulmicort (budesonide) - [category C to B]
  - Swedish medical birth registry, 1995-1997
  - > 2500 infants
- ☑ Sustiva (efavirenz) [category C to D]
  - ~100 pregnancies – neural tube defects in humans consistent with animal (monkey) data

威爾ステートメント（薬剤情報）WG

平成17年12月～

第１回：今後の運営方針について
第２回：パロキセチン、タミフル、動物実験の解釈
第３回：パロキセチン、タミフルのまとめ、飲酒・喫煙と奇形
第４回：ＳＴ合剤、三環系抗うつ剤、Ａｔａ－Ｐ
第５回：ＳＴ合剤、三環系抗うつ剤のまとめ
第６回：1周年記念講演会
　抗てんかん薬：弘前大学兼子教授
第７回：パロキセチンの最新情報
　ＯＴＣ薬の取り扱いについて
第８回：2周年記念講演会
　先天異常モニタリングのこれまでとこれから
　横浜市立大学平原教授

業務の流れ（通常の業務および研究対象となる特定薬剤）



世界の主なレジストリシステム

- ＥＮＴＩＳ：イタリアで発祥、ヨーロッパ中心（前）
- ＯＴＩＳ：米国
- ミシガンメディケード受給者調査（後）
- スウェーデン医学出生登録

第５０回　日本甲状腺学会　(2007/11/17)

妊娠初期に投与されたチアマゾールの妊娠結 に与える影響に関する前向き研究計画

(Pregnancy Outcome of Exposure to Methima ole Study (POEM Study))

荒田尚子[1]、村島温子[1]、百濱尚子[2]、伊藤真也[3]、大槻靖雄[4]、吉川裕之[5]、小野瀬裕之[6]、田尻淳一[7]、浜田　昇[8]、日高　洋[9]、深田修司[10]、吉村　弘[11]

[1]国立成育医療センター周産期診療部母性内科、
[2]東京都予防医学協会内分泌科、
[3]トロント小児病院臨床薬理学中毒学教室
[4]東京大学医学系研究科生物統計学、
[5]筑波大学臨床医学系産婦人科、
[6]金地病院、
[7]田尻クリニック、
[8]すみれ病院、
[9]大阪大学大学院医学系研究科臨床検査診断学、
[10]隈病院内科、
[11]伊藤病院内科

今後の展開・目標

- 全国の協力病院ネットワーク
  目的１：専門外来による十分なカウンセリングを行う
  研修会開催、専門薬剤師養成？
  目的２：データベース拡充と疫学研究の振興
  ネットワーク内のシステム作り
- 電話での情報提供
  ＭＲＰ方式による
- レジストリーによる研究
  学会、製薬会社との協働