

た妊婦の分娩週数は、35週から41週の範囲であった。在胎月齢が37週から41週6日までの正期産児は40名(95.2%)であった。

リン酸オセルタミビルを絶対過敏期に服薬した妊婦が出産した42名の児の出生時体重は、2,090gから3,810gと個人差が見られた。2,500g未満の低出生体重児が3名(7.1%)みられたが、4,000g以上の巨大児は認められなかった(図1)。

絶対過敏期にリン酸オセルタミビルに曝露された42名の児のうち、1名に先天異常が認められた。認められた先天異常は心室中隔欠損であった(表2)。また、妊娠25日から29日に服薬した1例は稽留流産となった。リン酸オセルタミビルを絶対過敏期に服薬した妊婦のうち、残る41名は全て健常児を出産した。

D. 考察

現在までリン酸オセルタミビルを服薬した妊婦の胎児に関する報告はなく、情報は動物を用いた生殖試験に限定されている。リン酸オセルタミビルの生殖発生毒性に関連して、ラットおよびウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施されている。ラットの試験は、1,500mg/kg/日群において母動物に摂餌量減少、体重増加抑制がみられたが、催奇形性は認められていない。ウサギの試験は、50mg/kg/日以上を投与した母動物に糞便量の減少、150mg/kg/日以上を投与した群に摂餌量減少、体重減少が認められた。500mg/kg/日群では、19匹中7匹に一般状態の悪化あるいは流産徴候が認められた。500mg/kg/日群の胎児に左総頸動脈起始異常増加がみられ、150mg/kg/日以上を投与した群の胎児に骨格変異の頻度増加がみられたが、母動物毒性に関連するものと結論付けられ、催奇形性は無いものと判断されている。

動物の生殖試験は、催奇形性を示唆するものではないが、日常診療における常用量より高用量が用いられていることよ

り、臨床判断の根拠情報としての利用は限定的となっている。

今回の研究では、妊娠と薬相談外来を受診した妊婦のリン酸オセルタミビル服薬時期は、胎児への催奇形の危険度が最も高い絶対過敏期に集中していた(表1)。服薬時期の危険度が高いことは、薬物の胎児毒性に関して相談外来を受診した妊婦の抱く不安が大きかったことと一致している。

絶対過敏期にリン酸オセルタミビルを服薬していた妊婦の出生児のうち1例(2.4%)に先天異常がみられた。本研究は対照群の無い症例集積調査であり、児の異常とリン酸オセルタミビルの関連を発現頻度の面から明らかにすることはできない。しかし、通常の妊婦の児に出生時にわかる異常が認められる頻度は2~3%であることを考慮すると、先天異常の発現頻度が著しく増大しているとは考えにくい。今回の調査でみられた異常は自然発生的な異常の一部である可能性が考えられた。

1例の児に認められた異常は心室中隔欠損であった。本剤の生殖試験では催奇形性は認められていないこと、我が国の通常の妊婦の出産した児において認められる先天異常の中で、心室中隔欠損は最も頻度が高いこと(8)を考慮すると、異常が薬剤と関連すると位置づけるのは早計で自然発生的な異常の一部である可能性があり、関連の詳細は症例数を増やしコホート調査等で検討すべきと考えられた。なお、この妊婦の使用していた併用薬中に催奇形性の危険度を増大させることが報告されている薬物は含まれておらず、併用薬が新生児の異常と関連した可能性は考えにくかった。

リン酸オセルタミビルの総服薬日数は、午後に服薬を開始して朝服薬を終了したために6日間と申告した7名(16.3%)と5日間服薬した15名(34.9%)をあわせると約半数が添付文書の用法・用量の項に記載された服薬期間と一致していた。

一方、4日間が7名16.3%、3日間が9名20.9%、2日間が3名7.0%、1日が1名2.3%存在した。この背景には、一般的な服薬ノンコンプライアンスに加えて妊娠の可能性を疑って自己判断で中断した妊婦が存在したと推察された。胎児の薬剤曝露の影響をより正確に把握する目的で催奇形性の危険度が最も高い絶対過敏期の服薬日数を集計したところ、3日以上服薬が30名と約7割に認められた。この結果から、本研究の対象の大半が絶対過敏期に添付文書に記載された用法・用量に従ってリン酸オセルタミビルを使用し胎児曝露が認められた事例と位置づけて評価し得ると考えられた。

絶対過敏期に服薬し妊娠転帰を得た妊婦の分娩週数は、在胎月齢が37週から満41週6日までの正期産児が40名(95.2%)であった。一方、早産は2例4.8%で、35週と36週の出産であった。浜田9)らは、一般妊婦の早産率を1989年から1993年の調査で10.3%と報告している。今回の調査結果は限られた症例数ではあるものの、両者の比較からは妊娠初期のリン酸オセルタミビルによる治療が早産の頻度を増加させるとは考えられなかった。

リン酸オセルタミビルを絶対過敏期に服薬した妊婦が出産した42名の児の出生時体重の平均は $2,977 \pm 328$ gで、低出生体重児が3名みられたが、巨大児は認められなかった。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、人常用量の50倍と推定される150mg/kg/日以上を投与した群に母動物の摂餌量減少、体重減少が認められ、胎児の発育遅延と位置づけられる骨格変異の頻度増加がみられたが、母動物毒性に関連するものと結論付けられている。今回調査した42名中3名7.1%に低出生体重が認められたが、満期産の健常妊婦の児であっても5から10%程度に低出生体重児がみられること、全国調査における平均体重は2,165g程度であることが報告されている。出生時体重は妊娠週数との関連で変化するので少数例で

検討することには限りがあるが、本調査からはリン酸オセルタミビルを使用していない一般集団と比較して、平均体重、低出生体重児の発現頻度ともに大きな差異はみられないものと考えられた。

本調査では、催奇形の危険度が最も高い絶対過敏期に服薬した妊婦42名中41名(97.6%)が健常児を出産していた。人の生殖では薬剤曝露、放射線曝露などの特定の原因が存在しない場合でも偶発的な先天異常が存在することが知られており、出生時にわかるものが2~3%存在している。今回の調査は対照群のない検討でリン酸オセルタミビル曝露による先天異常の頻度の変化を明らかにすることは出来ない。しかし、催奇形の危険度が最も高い絶対過敏期にリン酸オセルタミビルを服薬した妊婦の出生児を症例集積した結果からは一般集団を大きく上回る流産、先天異常の好発はみられなかった。

本報告はリン酸オセルタミビル使用妊婦に関する初めての症例集積調査であるが、対象となる妊婦数は、限られたものであった。

本研究結果をもとに今後多施設共同でコホート研究等を実施し、より詳細に評価する際の標本サイズについて考察することとした。

コホート研究に必要な標本サイズは、複数の変数を特定することで決定される。第一の変数は一般に α で表される。研究で許容できる第一種の過誤(type I error)である。実際には存在しない差が、誤って在ると結論する確率である。一般的に α は0.05が設定されている。本領域では、妊婦曝露例の出生児に催奇形の危険度が増加しているか否かを検出するので、片側検定を行うことになる。第二の変数は、一般に β で表される。実際には存在する差を誤って存在しないと結論する確率、第一種の過誤(type I error)である。

第三の変数は、検出したい最小の相対危険(minimum relative risk to be

detect) である。検出したい相対危険が小さいほど、より大きな標本サイズが必要なる。

妊婦領域の催奇形カウンセリングでは、抗てんかん薬のように母体の治療上の必要性が高い場合、催奇形の危険度が2倍～3倍となっても、その使用が推奨される。つまり2倍にならない程度の相対危険の増加であれば、容認される場合があることになる。

一方、安全対策としての要件、製造物責任に係る要件において、催奇形のリスクが2倍になることが容認されるか否かは、治療上の必要性、代替薬の有無によっても異なってくる。

SEA分類における、症例シリーズ研究あるいはコホート調査の標本サイズをどのように定義していくか、引き続き研究すべき課題と考えられた。

E. 結論

本調査では、催奇形の危険度が最も高い絶対過敏期に服薬した妊婦42名中41名(97.6%)が健常児を出産していた。人の生殖では薬剤曝露、放射線曝露などの特定の原因が存在しない場合でも偶発的な先天異常が存在することが知られており、出生時にわかるものが2～3%存在している(6,7)。今回の調査は対照群のない検討でリン酸オセルタミビル曝露による先天異常の頻度の変化を明らかにすることは出来ない。しかし、催奇形の危険度が最も高い絶対過敏期にリン酸オセルタミビルを服薬した妊婦の出生児を症例集積した結果からは一般集団を大きく上回る流産、先天異常の好発はみられなかった。

こうした情報は、コホート研究、ケース・コントロール研究が存在しない段階での臨床判断、妊婦服薬カウンセリングにおいて重要な情報となりうると考えられた。

一方、検出したい最小の相対危険(minimum relative risk to be detect)を考える時、安全対策としての要件、製

造物責任に係る要件において、催奇形のリスクがどの程度の上昇まで容認されるかは、治療上の必要性、代替薬の有無によっても異なってくる。

SEA分類における、症例シリーズ研究あるいはコホート調査の標本サイズをどのように定義していくか、引き続き研究すべき課題と考えられた。

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. 林昌洋:「抗菌薬投与時の安全確保妊婦」薬剤師のための感染制御標準テキスト妊娠中の睡眠薬服用(第4章抗菌薬の適正使用と限界)じほう 神谷 晃、尾家重治 223-231、2008.
2. 林昌洋:「妊娠中の睡眠薬服用」臨床で役立つ(睡眠薬 Q&A)薬局 南山堂 59(1):93-96、2008.
3. 榎田賢次、林昌洋:監修「妊娠・授乳とくすり Q&A-安全・適正な薬物ちり用のために-」じほう 182、2008.
4. 林昌洋:「妊婦・授乳婦専門薬剤師、妊婦・授乳婦薬物療法認定薬剤師」月刊薬事 じほう 50(10):83-86、2008.
5. 林昌洋:「知って安心 妊娠中の薬」NHK テレビテキスト きょうの健康 日本放送出版協会 10:78-81、2008.

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. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1. リン酸オセルタミビル服用妊婦数と妊娠転帰通知数

	服用 妊婦数	妊娠転帰 通知数	転帰 確認率
無影響期 (0 ~ 27日目)	24 名	20 名	(83.3%)
絶対過敏期 (28 ~ 50日目)	51 名	43 名	(84.3%)
相対過敏期 (51 ~ 84日目)	3 名	2 名	
比較過敏期 (85 ~ 112日目)	0 名	0 名	
潜在過敏期 (113 ~ 出産まで)	1 名	1 名	
計	79 名	66 名	(83.5%)

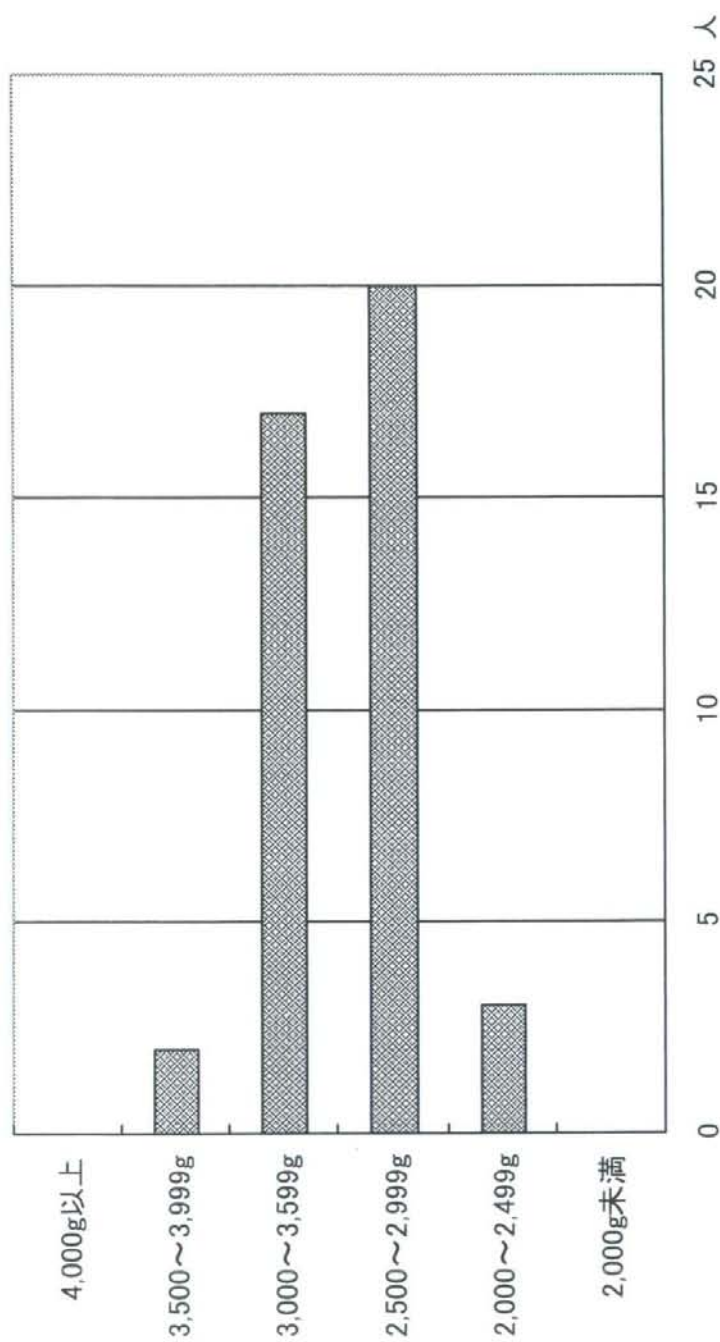


図1. 絶対過敏期に服用し妊娠転帰を得た妊婦の児の出生時体重
(n=42)

表2. リン酸オセルタミビル服用妊婦の児の異常の有無

	健常児	奇形有
無影響期 (0 ~ 27日目)	20 名	0 名
絶対過敏期 (28 ~ 50日目)	41 名	1 名*
相対過敏期 (51 ~ 84日目)	2 名	0 名
比較過敏期 (85 ~ 112日目)	0 名	0 名
潜在過敏期 (113 ~ 出産まで)	1 名	0 名

* 心室中隔欠損 1名

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

『妊娠と薬』に関する相談症例の検討 - SEA 分類の臨床的有用性解析-

研究分担者 濱田 洋美 筑波大学大学院人間総合科学研究科・准教授
研究協力者 香取 久美 筑波大学附属病院薬剤部・薬剤師

研究要旨

我々の提唱する SEA 分類の考え方の臨床的有用性を、実際の相談症例の解析からさらに明らかにすることを目的に本研究を遂行した。

その結果、相談症例の解析からも SEA 分類の以下のような有用性が明らかとなった。1) FDA 分類や ADEC 分類では対応できない、わが国で開発された薬剤やわが国でのみ汎用される薬剤に対応ができること、2) 従来の添付文書に対してよくなされていた「結局、投与していいのかわからないのかかわからない。」という批判に一定の答えを出すものであること、3) 医師や薬剤師への情報伝達手段としてもきわめて有用性が高いと考えられること。

今後、本分類の詳細を構築していき日常臨床で活用するという方向性は、本研究の結果からも正しいと考えられ、これからも十分な議論を重ねていかなければならないと考えられた。

A. 研究目的

昨年度までの、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」における研究成果として、我々は SEA 分類の考え方を提唱した。この考え方は厚生労働省の事業として行われている「妊娠と薬情報センター」事業あるいは医薬品添付文書の問題点解決に大きく寄与するものと考えられる。そこで、この考え方の臨床的有用性を実際の相談症例の解析からさらに明らかにすることを目的に、本研究を遂行した。

B. 研究方法

2000年1月から2008年4月に、「妊娠と薬」に関する相談目的に筑波大学附属

病院産婦人科を受診した症例について、症例背景、服用薬剤とその服用理由、服用時期を、診療録より後方視的に検討した。さらに、当該薬剤の催奇形性および胎児毒性について、医薬品添付文書の記載を調査し、また、米国食品医薬品局（FDA）分類およびオーストラリア医薬品評価委員会（ADEC）分類を用いて評価を行った。

（倫理面への配慮）

本研究において対象となる個人のプライバシー保護に十分配慮し、患者名・相談年月日をはじめとした個人情報はいっさい収集しなかった。さらに、解析はインターネットに接続しないパーソナルコンピュータ上で行い、研究終了後すみやかに安全に消去した。

C. 研究結果

同期間の症例数は100例で、うち妊娠女性が91例、非妊娠女性が9例、全体の平均年齢は29.5歳だった。相談薬剤はのべ203品目にわたり、薬剤数では、1例あたり平均3.9の薬剤について、相談が行われていた。その100例の内訳は、7薬剤以上が14例、6薬剤が10例、5薬剤が5例、4薬剤が15例、3薬剤が12例、2薬剤が15例、1薬剤のみの相談が29例であった。

相談薬剤を服用した理由、すなわち疾患名は、多い順に神経症(不安神経症、パニック障害)15例、精神病(躁うつ病、統合失調症)13例、急性上気道炎10例、じんま疹5例、ワクチン接種5例、気管支喘息4例、てんかん4例、胃腸炎4例、インフルエンザ3例であり、その他が40例であった。精神神経系の疾患が1/4以上を占めたのが特徴的であった。

薬効分類別の、相談薬剤数の上位種類は、多い順に催眠鎮静薬・抗不安薬：のべ52薬剤(13品目)、解熱消炎鎮痛薬：のべ33薬剤(14品目)、精神神経用薬：のべ31薬剤(13品目)、消化性潰瘍治療薬：のべ29薬剤(12品目)、総合感冒薬：のべ17薬剤(12品目)、鎮咳薬：のべ12薬剤(9品目)、ビタミン剤：のべ12薬剤(7品目)、気管支拡張薬：のべ12薬剤(6品目)であった。相談薬剤を服用した理由、すなわち疾患に対応して、精神神経系に作用する薬剤、および解熱消炎鎮痛薬、さらに他の薬剤と併用する形で投与される消化性潰瘍治療薬が、相談薬剤数の上位を占めた。

その相談薬剤の服用時期と妊娠週数を解析したところ、100例中68例で、胎児奇形に関する絶対過敏期である妊娠4~7週に相談薬剤を服用していた。

相談薬剤203品目の医薬品添付文書上の記載を調査したところ、添付文書上の表現として、「投与しないこと」などと記載されていて禁忌扱いのものが27品目、また、いわゆる有益性投与となっていた

ものが166品目あり、合わせて約95%を占めた。

一方、相談薬剤のFDA分類はAが1%、Bが13%、Cが23%、Dが14%、Xが1%と計52%の薬剤は同分類に収載されていたものの、約半数の48%の薬剤はFDA分類に未収載であった。相談薬剤のADEC分類はAが13%、B1が3%、B2が6%、B3が4%、Cが18%、Dが3%で、半数を超える53%がADEC分類に収載されていなかった。さらに、両分類ともに収載されていない薬剤が、全体の41.6%を占めた。

D. 考察

本研究の結果、「妊娠と薬」相談において、相談薬剤の約40%がFDA分類およびADEC分類に未収載であり、女性が「妊娠と薬」相談を希望する薬剤には、様々な問題点が指摘されている医薬品添付文書以外に、安全性情報が入手しにくい薬剤が少なくないことが明らかとなった。

また、実際の相談においては胎児奇形に関する絶対過敏期に薬剤を服用している例が多いことが確認された。したがって、「妊娠と薬情報センター」事業も含めて、特にこれらの薬剤の安全性情報の収集と、その医師・薬剤師への有効な提供手段の検討を、今後早急に進める必要があると考えられた。

この結果をふまえたSEA分類の有用性としては、以下の3つがあげられるだろう。

1. 本分類では、FDA分類およびADEC分類のようにその国で使用される薬剤に限定したものではなく、まさに日本版分類とも呼べるものであり、そのためFDA分類やADEC分類では対応できない、わが国で開発された薬剤やわが国でのみ汎用される薬剤に対応ができること。
2. 各リスクグレードに対応する臨床的な原則的指針が示されており、従来の添付文書に対してよくなされていた「結局、投与していいのかいけなかわからない。」という批判に一定の答えを出すものであること。

3. 分類そのものの考え方が明らかであるので、分類の仕方のマニュアル的なものを作成することができれば、一般の医師や薬剤師であっても当該薬剤のSEA分類が可能になるという汎用性があり、情報伝達手段としてもきわめて臨床的有用性が高いと考えられること。今後、このSEA分類の詳細を構築していき日常臨床で活用するという方向性は、本研究の結果からも正しいと考えられ、これからも十分な議論を重ねていかなければならないだろう。

E. 結論

従来わが国になかった、妊娠女性に投与される医薬品の催奇形性等のリスク分類として我々が提唱したSEA分類は、日本版分類として従来のFDA分類やADEC分類、あるいは医薬品添付文書の欠点を克服するものであり、また医師・薬剤師への有効な提供手段にもなりえると考えられ、臨床的に有用性が高いと考えられた。

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. Abe K, Hamada H, Yoshikawa H, et al. Stem cells of GATA1-related leukemia undergo pernicious changes after 5-fluorouracil treatment. *Experimental Hematology*, in press
2. Onuki M, Hamada H, Yoshikawa H, et al. Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sciences*, in press
3. Aita K, Hamada H, et al. Acute podocyte loss is the possible mechanism of heavy proteinuria in preeclampsia. *Nephron Clinical Practice*. in press.

4. Obata-Yasuoka M, Hamada H, Yoshikawa H, et al. Midtrimester termination of pregnancy by using gemeprost in combination with laminaria in women who have previously undergone cesarean section. *J Obstet Gynecol Res* in press.
5. 中村佳子、濱田洋実、吉川裕之、他：周期性血小板減少症合併妊娠の1例。日本周産期・新生児医学会雑誌 44(3):750-754, 2008.
6. 野口里枝、濱田洋実、吉川裕之、他：海綿状血管腫合併妊娠の3例。日本周産期・新生児医学会雑誌 44(1):145-148, 2008.
7. 志村玲奈、濱田洋実、吉川裕之、他：閉塞性睡眠時無呼吸症候群合併妊娠におけるCPAP療法の有効性。日本周産期・新生児医学会雑誌 44(1):130-134, 2008.
8. 八木洋也、濱田洋実、吉川裕之、他：急性間歇性ポルフィリン症合併妊娠の一例。日本産科婦人科学会関東連合地方部会会報, 44(4): 377-381. 2008.

2. 学会発表

1. 小宮春奈、濱田洋実、吉川裕之、他：胃癌合併妊娠における化学療法のリスク。第159回日本産科婦人科学会茨城地方部会例会、2008年6月、水戸
2. 香取久美、濱田洋実、吉川裕之、他：「妊娠と薬」外来における服用薬剤の相談実態。医療薬学フォーラム2008/第16回クリニカルファーマシーシンポジウム、2008年7月、東京
3. 志村玲奈、濱田洋実、吉川裕之、他：当院における「妊娠と薬」に関する相談症例の検討。第116回日本産科婦人科学会関東連合地方部会学術集会、2008年11月、宇都宮

3. その他

1. 濱田洋実：日常臨床における妊娠と

薬に関する情報提供の現状と胎児危険度分類の新たな試み、妊娠と薬情報センター開設 3 周年記念国際シンポジウム「日本における妊娠と薬に関する情報提供のあり方」、2008 年 11 月、東京

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)

研究分担者 佐藤 信範 千葉大学大学院薬学研究院・教授
研究協力者 簾 貴士 千葉大学大学院薬学研究院
石野薬局・薬剤師
工藤 さやか 千葉大学大学院薬学研究院
三愛記念そが病院・薬剤師

研究要旨

現在本邦における添付文書の改訂時には、医療機関へ医薬品安全対策情報(DSU)及び製薬企業から改訂の旨を伝える文書(改訂のお知らせ)が提供されている。妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項に改訂があった場合にも同様に情報提供されるが、添付文書、DSU及び改訂のお知らせを比較すると、内容に差異が認められることがあった。そこで妊婦、産婦、授乳婦等への投与の添付文書の改訂に着目し、添付文書及び改訂のお知らせでの根拠となった文献の記載状況と、その内容に関し調査することとした。同時に改訂のお知らせに関し医療機関での保管状況を調査することとした。

調査対象とした薬剤は、2007年1月～12月にDSUに妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項の改訂の記載があったものとし、添付文書と改訂のお知らせをもとに調査を行った。改訂のお知らせの医療機関での保管状況の調査は、病院・薬局の薬剤師100人に対しアンケートにより実施した。

調査期間に改訂された薬剤は29成分、206品目であった。改訂の根拠となった文献の記載状況は、添付文書・改訂のお知らせ双方に記載されていたものが13品目、添付文書のみが17品目、改訂のお知らせのみが49品目、どちらにもないものが127品目であった。改訂内容は、催奇形性に関するものが16成分、母乳中移行に関するものが7成分、その他7成分であった。改訂のお知らせの保管状況は86%の医療機関で3年以内に廃棄していることが明らかとなった。

以上より、添付文書改訂の情報提供には3通りの媒体が存在するが、伝達媒体によっては改訂の根拠となる情報が記載されていないことが明らかとなった。また改訂のお知らせは医療機関で長期保管されていないことも併せると、時間の経過とともに情報が消失する可能性が示唆された。このような状況を避けるためには、添付文書へ改訂の根拠となった文献の情報を必ず記載することや、改訂のお知らせに関しても添付文書やDSUのようにWeb上でアクセスできるようデータベース化し公開することも有効であると考えられる。

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

妊娠中の薬剤使用は、児への影響や母体への有効性を考慮した上で慎重に行われる必要がある。しかし現在の添付文書の記載では、表現が曖昧なものや内容の根拠が明確でないものが多く存在し、添付文書から得られる情報だけではエビデンスに基づく処方や服薬指導を行うことは困難である。

現在添付文書が改訂された際には、日本製薬団体連合会が編集・発行している医薬品安全対策情報(DSU)及び製薬企業からの改訂の旨を伝える文書(改訂のお知らせ)が医療機関へ提供されている。したがって改訂後の添付文書もあわせると3通りの情報提供媒体が存在していることとなる。しかし改訂の根拠となる報告や文献の情報が、改訂のお知らせのみに記載され、添付文書へ反映されていないケースが存在することが認められた。このような場合には改訂のお知らせを保管していない限り、改訂の根拠がわからなくなるという事態が起きる可能性がある。

そこで本研究では特に「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の添付文書の改訂に注目し、伝達媒体の違いによる改訂の根拠となる情報の差異を調査することとした。また、添付文書を改訂することに至った根拠の内容に関しても同時に検討することとした。

さらに、上述のように添付文書改訂の根拠となる情報が存在する改訂のお知らせの医療機関における実際の保管状況も併せて調査することとした。

B. 研究方法

添付文書改訂に伴う情報提供の差異に関し、調査対象とした医薬品は2007年1月から12月の間に、DSUで紹介された医薬品の中で、「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項が改訂されたものとした。対象医薬品の添付文書及び改訂のお知らせを用い、改訂の根拠となる情報の記載状

況を調査した。添付文書は医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品の添付文書情報検索ページで、DSUは医薬品医療機器総合機構のDSU(医薬品安全対策情報)のページで、さらに改訂のお知らせは各製薬企業のウェブサイトでそれぞれ確認した。改訂のお知らせがウェブサイトで公開されていなかった医薬品は、直接製薬企業に問い合わせをすることで、改訂のお知らせを得た。

医療機関での改訂のお知らせの保管状況の調査は、千葉県及び東北地方の保険薬局と病院合わせて100施設に対するアンケートにより実施した。

(倫理面の配慮)

なお、本調査では、患者個人を特定可能な情報は含まれていないため文書による同意を必要とする研究ではなく、さらに、「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する指針」に従って調査を実施した。

C. 研究結果

調査対象とした期間中に改訂された医薬品は成分別では29成分(表1)、相当する医薬品は206品目であり、その中にはジェネリック医薬品124品目を含んでいた。ただし規格や剤形が異なったものは別の品目として集計した。またアセトアミノフェンの坐剤とドライシロップは改訂内容が異なるため、別の成分として集計した。

それぞれの添付文書及び改訂のお知らせにおける改訂の根拠となった文献の記載状況を比較したところ、図1のような結果になった。添付文書中に文献の情報が反映されているものは30品目であり、わずか15%であった。また、改訂のお知らせには文献が記載されているにもかかわらず、医療現場で使用される添付文書には記載されていないものが49品目存在していた。改訂のお知らせに、改訂の根拠となる文献の記載があったものは

206 品目中 62 品目 (30%) であったが、その中で添付文書にも記載されていたのは 13 品目であり、実に 79% の改訂のお知らせ上の文献が添付文書には反映されず、情報が消失していたことが明らかになった。

改訂内容に関しては、「催奇形」に関するものが 16 成分、「母乳中移行」に関するものが 7 成分、「その他」が 7 成分であった。「その他」には薬剤の胎盤移行や動物実験での雌の栄養状態低下、安全性が確立していないという表記の追加などがあげられる。商品ごとに集計するとそれぞれ 80、84、42 品目であった (表 2)。改訂内容別に添付文書上の文献の有無を比較すると、「催奇形」に関するものは 25 品目 (31%) に文献が記載されていた。しかし「母乳中移行」に関するものは 5 品目 (6%)、その他は記載されているものがないことがわかり、胎児への危険度が高い内容ほど文献が記載される添付文書が多く存在するという結果になった (図 2)。

また、先発医薬品と後発医薬品で添付文書及び改訂のお知らせの記載内容を比較した結果、先発医薬品の添付文書の改訂の根拠となる文献は 82 品目中 26 品目 (32%) に記載されていたのに対し、後発医薬品では 124 品目中 4 品目 (3%) にのみ記載されていた (図 3)。

保険薬局及び病院での改訂のお知らせの保管状況についてアンケートを行った結果、回収率は 100% であった。保管期間について質問した結果、86% の施設で改訂のお知らせを 3 年以内に処分しているということが明らかとなった (図 4)。保管方法に関しては、製薬企業から送付されたものをそのまま保管しているという回答が大部分を占めていた (図 5)。

D. 考察

現在添付文書改訂の際には、添付文書・改訂のお知らせ・DSU と主に 3 つの方法で情報提供がなされるが、その情報提

供体制に違いがあるために、伝達媒体によって失われてしまう情報が存在することが本調査により確認できた。今回調査対象とした薬剤では、206 品目中 62 品目で改訂のお知らせに改訂の根拠となる文献の記載があった。しかしその中で添付文書にも文献が記載されていたのはわずか 13 品目であり、実に 79% の改訂のお知らせ上の文献が添付文書には反映されていないということが明らかになった。

改訂のお知らせの各医療機関における保管期間は、アンケート調査により多くの医療機関で 3 年から 5 年程度と、長期保存されていないことも明らかとなった。ただし、このアンケートは千葉県及び東北地方の 100 の医療機関に対して実施したため、必ずしも全国の医療機関で同様の結果が得られるとは限らないと考えられる。しかし頻繁に送られてくる膨大な数の改訂のお知らせを全てそのままの形で保管することは、物理的に不可能だと思われる。

一方で改訂のお知らせに関しては WEB 上に添付文書のように医療従事者が自由にアクセス可能なデータベースが存在しておらず、各製薬企業の web sight でも必ずしも閲覧できるとは限らない。

このような状況から、添付文書のみではエビデンスに基づく処方や服薬指導を行うことが困難である原因の一つとして、添付文書改訂時に根拠となる情報が消失してしまっていることが挙げられる。

改訂内容別に根拠となる文献の記載状況の比較を行った結果、催奇形や児の副作用報告など重篤な副作用による改訂内容に関しては、添付文書への文献の追加が他の内容と比べ多く存在していた。しかし薬剤の母乳中への移行や、胎盤通過も妊婦及び授乳婦への薬剤投与において重要な情報であるため軽視するべきではなく、根拠となった文献に関し詳細や引用を付記すべきである。

また、先発医薬品と後発医薬品の改訂

の根拠となった文献の記載状況を比較した結果、後発医薬品では顕著に添付文書への記載が少ないことが明らかとなった。この原因としては、先発医薬品を製造している企業は改訂の根拠となるデータを保有しているのに対し、後発医薬品を製造している企業ではそのようなデータがない、あるいは手に入れることができないといったことが考えられる。さらに後発医薬品の添付文書改訂時には、先発医薬品の添付文書が改訂されたため整合性をとるために改訂されたものや、改訂のお知らせにその理由が一切記載されていないものが多く存在した。このような状況からも、後発医薬品を製造している企業には、そもそも改訂の根拠となる情報がないということが示唆され、またそれに起因する情報提供不足が見受けられた。

E. 結論

本研究により添付文書改訂時に、その根拠となる情報が伝達媒体によっては医療機関に提供されない場合があることが明らかとなった。また、各製薬企業から提供される改訂のお知らせには改訂の根拠が記されているにもかかわらず、改訂された添付文書には根拠の記載がない医薬品が存在すること、医療機関では改訂のお知らせを長期に保管していないこと、さらに製薬企業の web sight ですべての改訂のお知らせが公開されていないことから、時間の経過とともに添付文書の改訂に至った根拠となる情報が消失することが明らかとなった。

このような状況を回避するためには、添付文書の記載内容や医薬品情報の提供方法の見直しが必要であることが示唆された。

具体的な解決策として考えられることとして、添付文書上の引用文献の記載の充実が挙げられる。これにより、医療現場においても改訂の根拠をすぐに検索することが可能となるはずである。しかし

添付文書に今まで以上に情報を追加できる余地があるかという問題が考えられる。仮に文献情報を増やすことに限界があるとするならば、添付文書に関する引用文献情報のデータベース化も有効な解決策であると思われる。さらに、改訂のお知らせに関しても、添付文書及び DSU と同様、医薬品医療機器総合機構の web sight でデータベース化し公開するという方法も、改訂の根拠となった情報の消失を防ぐ方法として考えられる。

臨床現場における日々忙しい業務の中、文献検索し安全性を確認する作業は長時間を要し、容易ではない。しかし添付文書に情報の消失がなく、引用文献を含め必要十分な情報提供がなされれば、さらにスムーズな処方や服薬指導が可能になることが期待される。

今回は「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に絞って調査を実施したが、この情報提供体制の不備は添付文書のすべての項目において重要な問題だと思われる。今後改善すべき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

1. Misu T, Satoh N, et al.: Investigation of over-the-counter drugs used during pregnancy and literature search of their components. Jpn. J. Drug Inform, 10(2):126-140, 2008.
2. Miyazaki T, Satoh N, et al.: Construction of a prescription drug information leaflet-generating system reflecting the condition of individual patients and contents of prescriptions. Jpn. J. Drug Inform., 10(2):110-118, 2008.

2. 学会発表

1. 簾貴士、佐藤信範、他：「妊娠中のOTC医薬品の使用実態とその安全性の情報学的検討」第18回日本医療薬学会年会、9月20-21日、2008.札幌
2. 工藤さやか、佐藤信範、他：「妊娠女性に使用された抗菌薬の実態調査と情報学的検討」第18回日本医療薬学会年会、9月20-21日、2008.札幌.
3. 小野口麻美、佐藤信範、他：「妊婦・授乳婦への投与における医薬品情報提供と添付文書情報について」第18回日本医療薬学会年会、9月20-21日、2008、札幌.

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

表1 調査対象となった医薬品の成分

一般名	代表的商品名
塩酸クロニジン	カタプレス*
ラベプラゾールナトリウム	パリエット*
クラリスロマイシン	クラリス*
塩酸アミオダロン	アンカロン*
バルサルタン	ディオバン*
酢酸デキサメタゾン	酢酸デキサメタゾン懸濁注
リン酸デキサメタゾンナトリウム	デカドロン*
ゲムツズマブオゾガマイシン	マイロターグ*
カンデサルタンシレキセチル	プロプレス*
アセトアミノフェン (小児用ドライシロップ)	ココール*
トリアムシノロンアセトニド (可溶性フィルム剤、不溶性フィルム剤)	ワブロンP [®] 、アフタシールS [®]
レトロゾール	フェマーラ*
ベグインターフェロン α 2A	ベガシス*
ジピリダモール	アンギナール*
ミコフェノール酸モフェチル	セルセプト*
パルミチン酸デキサメタゾン	リメタゾン*
酢酸ベタメタゾン・リン酸ベタメタゾンナトリウム	リンデロン*
硫酸ゲンタマイシン	ゲンタシン*
テルミサルタン	ミカルデイス*
塩酸メチルフェニデート	リタリン*
塩酸アンプロキソール	ムコソルバン*
アモキシシリン	サワシリン*
カルバマゼピン	テグレート*
チアマゾール	メルカゾール*
プロピオン酸フルチカゾン	フルタイド*
メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム	セルフチゾン*
リン酸ベタメタゾンナトリウム	リンデロン*注
クエン酸フェンタニル	フェンタニル*
アセトアミノフェン (坐剤)	アルビニー*

表2 添付文書改訂の根拠の内容別にみた医薬品数

	成分数	商品数
催奇形	16	80
母乳中移行	7	84
その他	7	42

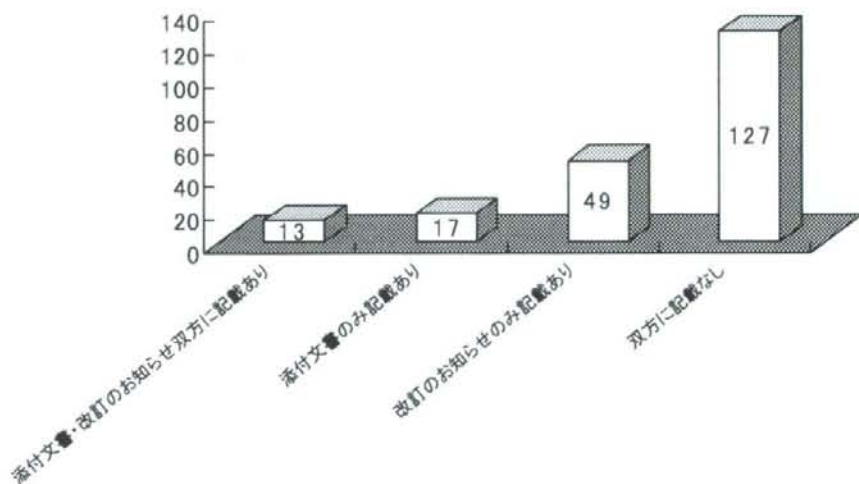


図1 添付文書及び改訂のお知らせの改訂の根拠となる文献の記載状況 (N=206)

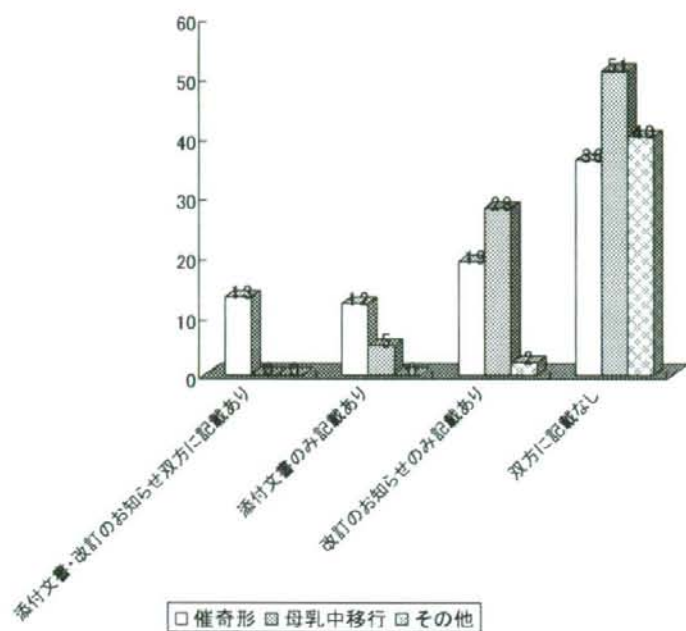


図2 添付文書改訂の根拠の内容別にみた文献の記載状況

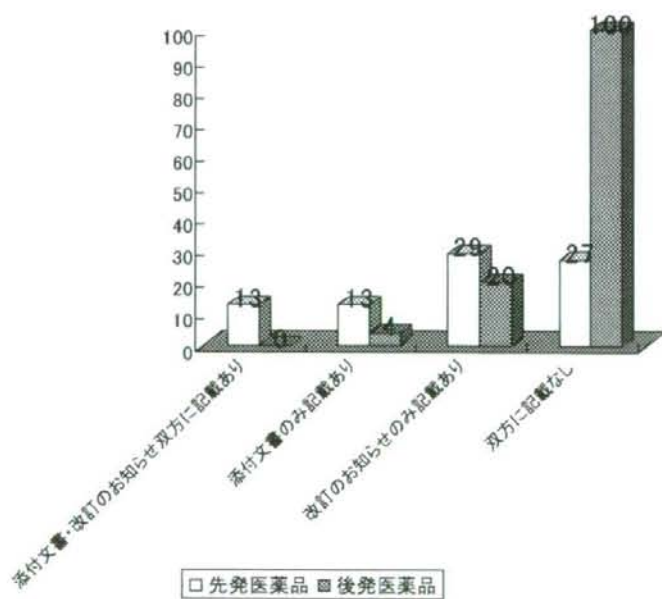


図3 先発医薬品と後発医薬品の添付文書改訂の根拠となる文献の記載状況

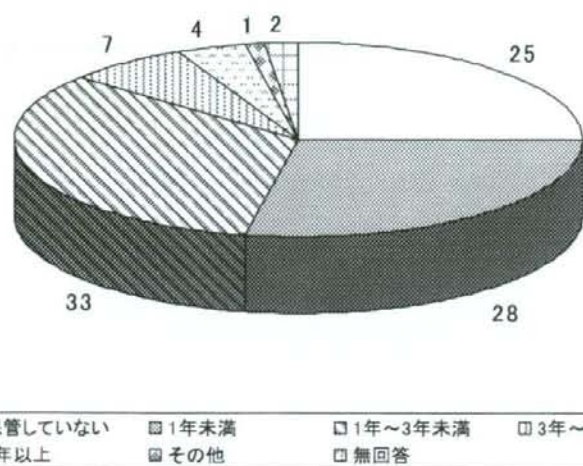


図4 千葉県及び東北地方の保険薬局・病院 100 施設における改訂のお知らせの保管期間

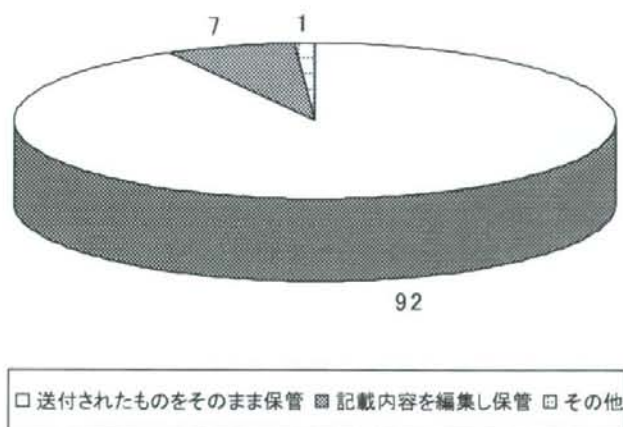


図5 千葉県及び東北地方の保険薬局・病院 100 施設における改訂のお知らせの保管方法

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

妊産婦・授乳婦に対する医薬品のリスク分類のためのデータベース作成

研究分担者 村島 温子 国立成育医療センター 母性内科・医長

研究要旨

妊娠と薬情報センターが開設され3年が過ぎ、情報提供の方法は確立され、相談事例の追跡調査も順調に行われてきており、今後はそれらを用いた疫学研究の方法の整備が必要となってきた。精神神経薬剤以外の慢性疾患用薬剤の相談数は元々少ない上に、妊娠前の相談が多く、受身のデータベース構築では疫学研究結果を出すまでには相当な時間がかかることが予想される。そこで、慢性疾患に使用する薬剤で、安全性について明らかになっていないものを対象に能動的なデータベースを構築する必要がある。メチマゾールを対象薬剤としたレジストリ研究(POEMスタディ)は2年目となり、登録数、回収率の点で問題点が明らかになった。

また、今年度は「授乳婦に対する薬物療法の安全性に関する研究」として、乳汁中の薬剤濃度を測定する仕組みを確立することができた。妊娠と薬情報センターにおける相談薬剤の分析では薬剤の種類として感冒用薬剤、精神神経薬剤が圧倒的に多く、これらについては近い将来に疫学研究結果を出すこ

A. 研究目的

妊娠中の薬剤使用に関する情報を適切に提供するとともに、その妊娠結果を集積して本邦独自の症例データベースを構築し、疫学解析を経てエビデンスを作成していくことを目的に妊娠と薬情報センターが開設され、3年が経過した。本研究では、妊産婦・授乳婦に対する医薬品のリスク分類のためのエビデンス創出を目標としたデータベース作成(パイロット研究とエビデンスの確立)を行うために以下の3つの研究を行った。

1. POEM (Pregnancy Outcome of Exposure to Methimazole) スタディ
2. 授乳婦に対する薬物療法の安全性に関する研究
3. 妊娠と薬情報センター事業からみた常用薬剤の実態調査

B. 研究方法・結果

1. POEM スタディ

妊娠初期に抗甲状腺薬を内服した妊婦を、全国甲状腺専門施設より妊娠と薬情報センターの登録システムを用いて登録し、妊娠の結果および児の奇形に関する情報を妊娠と薬情報センターにより収集し、抗甲状腺薬の妊婦に使用する際の安全性に関する情報を提供する。

進捗状況:2007年11月に本センター倫理委員会審査で承認を受け、2008年1月より研究分担者施設7施設(金地病院、隈病院、国立成育医療センター、田尻クリニック、東京都予防医学協会診療所、大阪大学医学部附属病院、すみれ病院)において登録を開始した。

2009年1月31日現在の登録状況ならびに妊娠結果の回収率を表1、2に示す。MMI