

に意味があるのか。

- ・ 50例未満の研究においては、症例母数が少ない研究ほど高頻度になってしまう。
- ・ 今回SEA分類評価を実施したACE阻害剤では、2006年発表のコホート研究結果によって1期はS4となり、それに伴って自動的にE分類1st trimesterはE4となった。一方、大規模比較対照研究や他の研究がなく、症例報告が中心の2nd, 3rd trimesterはE3であり、分類結果の危険度は1st > 2nd, 3rdとなった。これはFDA分類のC (1st)、D (2nd, 3rd) と矛盾する結果である。
- ・ 「催奇形性/胎児毒性が認められていないとの報告がある」のか、「報告が無い(データが無い)のか」が曖昧であった。

分類基準以外の点に関しても以下のような指摘があった。

- ・ 分類対象の医薬品が妊娠全期を通して投与されているため、時期別に分類することができなかった。
- ・ 薬剤の曝露時期(1st~授乳期)が明確でない報告が多い。
- ・ 授乳期の分類は1st-3rd trimesterにおける「胎児毒性」を「新生児毒性」と読み替えるのか。
- ・ 同じ薬理作用を持つ薬剤に対してSEA分類を実施した場合、対象薬剤とそれ以外の薬剤で異なるデータがある場合、取扱いが難しい。
- ・ 同じ薬理作用を持つ薬剤のSEA分類には、薬剤間での情報共有が必要となるのではないか。
- ・ 類似薬について定義されているが、分類の作業担当者によって捉え方が異なる可能性がある。
- ・ 妊婦への投与に関するエビデンスのあるガイドライン(GL)が制定されている薬剤については、SEA分類のアプローチとしてGLを用いて(あるいは、参考にして)実施することも可能であ

った。

- ・ 成分に加えて、薬理学的な分類ごとにSEA分類を付与すると、より実用的ではないか。
- ・ 文献検索の際には成分だけでなく、薬理学的な分類(ACE阻害薬やOral contraceptiveなど)、広義の検索が効果的だが、検索結果が膨大となり、SEA分類の作業担当者の負担が大きくなるとともに、目的情報にたどり着きにくくなる。
- ・ 文献検索条件を、ヒト・動物に分ける、雑誌の優先順位を付ける、文献数や製品特性を考慮して検索手順を作成するといったことから、もう少し利便性よくすることはできないか。
- ・ 今後新たな知見が得られた場合、どのようなタイミングでSEA分類を改訂するのか。
- ・ 自社製品が妊婦へ投与された情報を得た場合、医療機関に情報提供を依頼し、情報収集を行っている企業は多いことから、企業に集積される症例報告の活用を検討するべきではないか。また、そのようなデータを1箇所を集約して役立てる仕組みを行政主導で構築すべきではないか。

E. 結論

本研究班で提案された「SEA分類」及び「SEA分類の手引き(平成21年7月28日版)」を用い、8種類の医薬品の分類作業を実施した結果、一定の分類結果を得ることができた。しかし分類基準に不明瞭な点が存在していたため適切な分類結果にたどり着くのが困難である場合があり、また分類作業担当者によっては分類結果そのものが変わってしまう可能性も示唆された。

従って現在の「SEA分類」及び「SEA分類の手引き」には未だ解決すべき点が残されていると考えられた。しかし今回の分類作業を通して指摘された問題点が解

決可能となる、より明確な分類基準を定めることで、さらに実用的な分類となると考えられた。

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. 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

妊娠と薬に関する相談外来における相談事例からの薬剤使用実態調査
及びその結果に関する検討

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
刈込 博 聖路加国際病院薬剤部・チーフ

研究要旨

妊娠期間における薬物治療は、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により生じる母児への不利益は避けなければならない。しかし、国内には妊娠中の薬剤使用の有益性、危険性に関する十分な情報が存在せず、臨床現場において必要な薬物治療の回避による症状の悪化等様々な弊害を招く恐れがある。このような状況の中で、聖路加国際病院では妊婦自身が自己の状況を客観的に理解し、不安を解消することを目的として、生殖医療センター「妊娠と薬相談クリニック」を設置し、カウンセリング形式で相談に応じている。本研究では、聖路加国際病院生殖医療センター「妊娠と薬相談クリニック」での相談内容を調査し、妊婦または妊娠を希望している女性が服用している医薬品について、服用前後の相談内容・使用薬剤等の比較検討を行った。

調査対象は2001年6月～2009年7月までの間に聖路加国際病院「妊娠と薬相談クリニック」に受診予約があった症例473例とした。

全473例のうち、受診予約時に妊娠していた症例は383症例(81%)、妊娠していなかった症例は89症例(19%)であった。相談内容としては、384症例が服用後、96症例が服用前の相談であった。服用前後で相談の多かった薬効分類を比較すると、共に精神神経用剤、催眠鎮静剤・抗不安剤に関する相談が1・2位を占めており、服用後では解熱鎮痛消炎剤、抗アレルギー剤の相談が多かった。成分ごとに比較すると、服用前の相談ではエチゾラムやアルプラゾラム等の精神神経用剤、催眠鎮静剤・抗不安剤が上位を占めていたが、服用後では精神神経用剤のほかに、解熱鎮痛消炎剤や総合感冒剤など急性期症状に使用される薬剤に関する相談が多く見られた。服用前の相談では鬱病等の慢性疾患治療中の患者が多く、妊娠を希望しているが胎児への薬の影響に不安を抱いている患者が多いと考えられる。

また、対象症例の半数以上が医師からの紹介で受診しており、産婦人科医を含めた多くの医療従事者も、妊娠中の服薬に関する情報提供に不安がある可能性が示唆された。

キーワード：催奇形性／使用実態調査／情報提供／妊婦／薬物治療

A. 研究目的

妊娠中に医薬品を使用する場合は、母体への影響だけでなく胎児への影響について十分な注意が必要である。一方で、実際にはヒトでの催奇形性が確認されている医薬品は少ないという報告があるにも関わらず、服用した薬剤の胎児への影響を強く懸念し、処方された薬の服用を躊躇する妊婦の存在の可能性も否定できない。

聖路加国際病院では、妊婦自身が自己の状況を客観的に理解し不安を解消することを目的として、生殖医療センター「妊娠と薬相談クリニック」を設置し、カウンセリング形式で相談に応じている。相談では、妊娠に気づかずに服薬してしまった場合等の服用後の相談だけでなく、妊婦の今後の服薬に関する相談や、今後妊娠した際に現在服薬中の薬剤が胎児に与える影響等の服用前の相談、男性の服薬による妊娠に対する影響の相談も実施している。受診方法は、相談者自身が直接申し込む場合と、医師の紹介によって受診する場合の2種類がある。どちらの場合も患者本人が受診前に、現在の妊娠の有無等の基本情報や、相談薬剤の種類、服用量等の薬剤情報を調査表に記入する。それらに対する催奇形情報の調査を実施した後、外来で産婦人科医と薬剤師による情報提供が実施される。また、受診時に妊娠している場合、転帰通知ハガキを渡し、その返信から転帰に関する情報を収集している。

そこで本研究では、聖路加国際病院生殖医療センター「妊娠と薬相談クリニック」での相談内容を調査し、妊婦または妊娠を希望している女性が服用している医薬品について、服用前後の相談内容・使用薬剤等の比較検討を行った。

B. 研究方法

<対象症例>

2001年6月～2009年7月の期間に、聖路加国際病院生殖医療センター「妊娠と薬相

談クリニック」に受診予約のあった症例を対象とした。ただし、相談記録のない症例、母乳移行に関する相談症例、男性の服用のみに関する症例、OTC 医薬品のみに関する症例、服用の有無が不明な症例は除外した。

<調査項目>

対象女性の妊娠の有無、相談薬剤、出産した児の状態に関し、相談記録と妊娠結果に関する返信葉書を基に後ろ向き調査を実施した。

<対象医薬品>

相談記録のあった薬剤のうち、医療用医薬品を対象とした。薬効は医療用医薬品添付文書に記載された日本標準商品分類番号の左5桁に基づいて分類した。

(倫理面の配慮)

本調査において、対象症例の個人情報 は匿名化され一切公開されることはなく、さらに相談記録の2次利用であることから、個人への不利益及び危険性が生ずることは想定されない。また、本調査は聖路加国際病院研究審査委員会により承認されている。

C. 研究結果

<症例情報>

受診予約のあった症例数は538症例であった。このうち3症例に相談記録がなく、1症例が母乳移行に関する相談、11症例が男性の服用のみに関する相談、28症例がOTC 医薬品のみに関する相談、21症例が服用の有無等が不明であったため、研究対象は473症例となった。相談時の対象女性の年齢は、不明4症例を除いて平均31.8歳で、17歳から46歳と幅広く分布していた(図1)。妊娠の有無に関しては、妊娠している症例が383症例(81%)、妊娠していない症例が89症例(19%)、相談記録からは不明だが妊娠している可能性がある症例が1症例であった(図2)。

受診方法の内訳を図3に示す。対象437症例中336症例(77%)が医師の紹介によって受診しており、そのうち285症例が他施設からの紹介であった。一方、紹介

なく受診していたのは、94 症例 (20%) であった (図 3)。

<妊娠転帰>

妊娠転帰に関する葉書の返信があった症例、受診前に流産となった症例等、妊娠転帰が明らかな症例は、受診予約時に妊娠していた症例 385 症例中 216 症例 (56.1%) であった (図 4)。そのうち、転機に異常のなかった症例が 190 症例 (88.0%)、なんらかの先天性奇形をもった児を出産した症例が 3 症例 (1.4%)、流産となった症例が 10 症例 (4.6%)、掻爬となった症例が 2 症例 (0.9%)、その他 (低出生体重児出産、黄疸等) が 11 症例 (5.1%) となった (図 5)。

<相談内容>

今回対象とした女性自身の医療用医薬品服用に関して相談のあった症例 473 症例は全体の相談件数の 88% であった。473 症例の相談を時期別にみると、「妊婦が服用した薬剤の胎児への危険性」や「妊娠継続・服用継続の可否」についての相談等、服用後に相談していた症例が 384 症例であり、一方、服薬前の妊婦または妊娠希望女性による服薬した場合の妊娠に対する影響についての相談等、服用前に相談していた症例が 96 症例であった。

1. 薬効分類による症例分析

医療用医薬品を薬効別に分類し、薬効分類ごとに相談症例中に含まれる成分数と症例数を調査した。その結果、最も多数の成分が相談されていた薬効は精神神経用剤 (40 成分)、次いで解熱鎮痛消炎剤 (28 成分)、催眠鎮静剤・抗不安剤 (27 成分)、消化性潰瘍用剤 (24 成分)、その他のアレルギー用薬 (21 成分) となっていた。相談症例数について検討した結果、成分数と同様、精神神経用剤が最多で 184 症例、次いで催眠鎮静剤・抗不安剤 (121 症例)、消化性潰瘍用剤 (118 症例)、解熱鎮痛消炎剤 (117 症例)、その他のアレルギー用薬 (92 症例) となっており、順位に多少の違いはあるものの、相談成分数と相談症例数の多かった上位 5 薬効は同

様であった (図 6)。

次に、相談時期別に症例数の多かった薬効上位 5 種をみると、服用後相談が多かった薬効は対象女性全体での結果 (図 7) と順位に違いがみられなかったが、服用前の相談に関しては、3 位に抗パーキンソン剤 (19 例)、4 位に下剤・浣腸剤 (17 例) が入り、対象女性全体での結果と比べ変化がみられた (表 1)。

2. 医薬品成分による症例分析

対象女性全体で最も相談症例数の多かった医薬品成分はロキソプロフェンナトリウム (54 症例) であった。次いでエチゾラム (52 症例)、パロキセチン塩酸塩 (44 症例)、アルプラゾラム (42 症例) と精神神経系疾患治療薬が続いていた (表 2)。次に、相談時期別に症例数の多かった成分上位 6 種を表 3 に示す。対象女性全体での結果 (表 2) と見比べると、エチゾラムとパロキセチン以外の 4 成分に関してはほとんど、または全ての相談が服用後に実施されていた。

D. 考察

聖路加国際病院では、2001 年から生殖医療センター「妊娠と薬相談クリニック」を開設している。本研究では、「妊娠と薬相談クリニック」での相談内容を調査することで、妊婦または妊娠を希望している女性が服用している医薬品のうち、患者が妊娠への影響を懸念することの多い医薬品の実態を調査した。

対象女性は、35 歳以上の割合が 30.2% を占め、高齢出産が多くハイリスクな妊娠となっていた可能性も考えられたが、明らかとなっている妊娠転帰において先天性奇形が観察されたのは 1.4% (3 症例) であり、奇形の自然発生頻度 (約 2~4%) と比較しても低い値であった。

次に相談内容についてみると、相談全体で挙げた薬効ごとの成分数、症例数では、上位 5 種が同じ薬効によって占められていた。このことから、妊娠する可能性のある女性が妊娠への影響を懸念することが多い

医薬品の薬効が示唆されたと共に、同一の薬効の医薬品でも、多様な成分が用いられていることが明らかとなった。

相談時期別にみると、服用後の相談の多かった薬効と全体で相談の多かった薬効は同様であり、これは相談のほとんどが相談後のものであったことにより、全体での結果が服用後の相談の内容を反映していたと考えられた。一方、服用前の相談については順位に変化が認められた。

精神神経系疾患の患者数は年々増加し、女性の罹患率も高い。厚生労働省の患者調査によると、うつ病を含む気分障害の患者数は平成11年の44万人から平成17年には92万人と倍増している。また、女性がうつ病にかかる率は男性の約2倍となり、そのピークは出産年齢の頃であるとする報告もある。本調査においても、精神神経用剤、催眠鎮静剤・抗不安剤の相談症例数が多く、医療用医薬品に関する相談をした女性491例中223例(45.4%)が精神神経用剤に関する相談をしており、社会環境の変化を反映していたものと考えられた。

医薬品成分別に相談内容を調査した結果、全体で最も相談数の多かった成分は、解熱鎮痛消炎剤であるロキソプロフェンナトリウムであった。また、総合感冒剤の配合剤や、L-カルボシステイン、ドンペリドンの相談も多く見られた。

本調査の結果では、9割近くの相談が女性自身の医療用医薬品の使用に関する相談であった。また、多くの女性が服薬した後不安を抱いて相談にきていたことも明らかとなった。これらのことから、女性自身が妊娠を意識することなく服薬していたとしても、その後妊娠が判明することも多く存在することが考えられた。したがって、医師や薬剤師は妊娠の可能性のある女性に対しては妊娠の可能性を常に考慮して処方・調剤することを更に徹底すべきであると考えられる。米国産婦人科学会によると、約50%の妊娠は計画外の妊娠であると報告されている。従って、多くの女性が妊娠後数ヶ月経過した後妊娠に気づき、既に胎児

が最も薬剤の影響を受けやすい絶対過敏期は過ぎていることになる。そのため、医療従事者は患者が妊娠する可能性がある場合、事前に妊娠と服薬のリスク等の関係について情報提供をする必要があると考えられる。

本調査での対象女性において、カウンセリング後に妊娠の継続や今後の妊娠を希望する女性がほとんどであったことから、適切な情報提供が女性の不安軽減に役立つことが示唆された。

E. 結論

本研究により、妊婦または妊娠を希望している女性が服用している医薬品のうち、女性が妊娠への影響を懸念することの多い医薬品の実態が明らかとなった。特に精神神経用剤の服用に関する相談症例数が最多であり、精神神経用剤や催眠鎮静剤・抗不安剤等の影響を危惧する患者が多いことが示唆された。

また、8割以上の女性が服薬後に妊娠への影響を危惧し相談にきていたことから、多くの女性が自身の妊娠を意識せずに服薬していることが明らかとなった。

このような状況を改善するため、医療従事者は患者が妊娠する可能性がある場合、事前に妊娠と服薬のリスク等の関係について情報提供をする必要があると考えられる。

また、本調査対象女性において、カウンセリング後に妊娠の継続や今後の妊娠を希望する女性がほとんどであったことから、医療従事者による適切な情報提供や専門家による適切なカウンセリングが重要であることが示唆された。しかし、現在本邦においては、妊娠中の薬剤使用に関する安全性情報は不十分である。今後はより適切な情報提供・カウンセリングを実施するために、臨床現場の医療従事者が利用しやすい、妊娠中の服薬に関する情報の創出・提供を目指し、薬剤の妊娠に与える影響に関する情報・症例の更なる収集を行っていくべきと考えられる。

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

1. 平野泰子、佐藤信範、他：「急性期に用いられる医薬品の授乳婦に対する情報」第17回クリニカルファーマシーシンポジウム、7月11-12日、2009、京都
2. 酒井のぞみ、佐藤信範、他：「ジェネリック医薬品と先発医薬品の添付文書改訂時における情報提供に関する調査・比較」第42回日本薬剤師学会大会、10月11-12日、2009、滋賀
3. 簾貴士、佐藤信範、他：「妊娠中の催眠鎮静剤に関する検討」第19回日本医療薬学会年会、10月24-25日、2009、長崎
4. 工藤さやか、佐藤信範、他：「妊娠中の抗菌薬使用に関するケースコントロール研究」第19回日本医療薬学会年会、10月24-25日、2009、長崎
5. 酒井のぞみ、佐藤信範、他：「薬剤が胎児に与える影響に関する相談事例からの薬剤使用実態の調査・検討」第130回日本薬学会年会、3月28-30日、2010、岡山

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

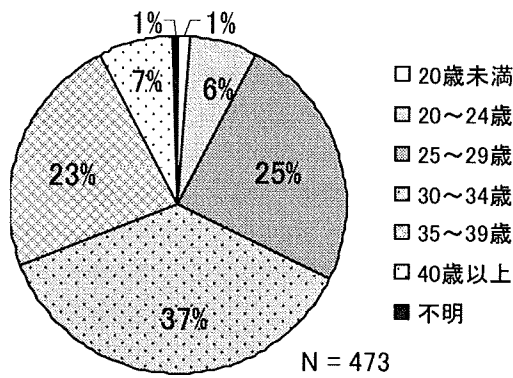


図1 対象女性の年齢

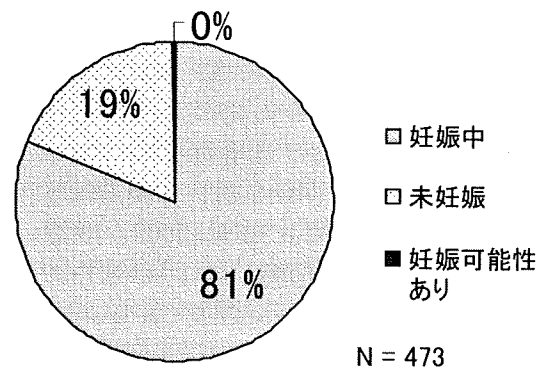


図2 対象女性の妊娠の有無

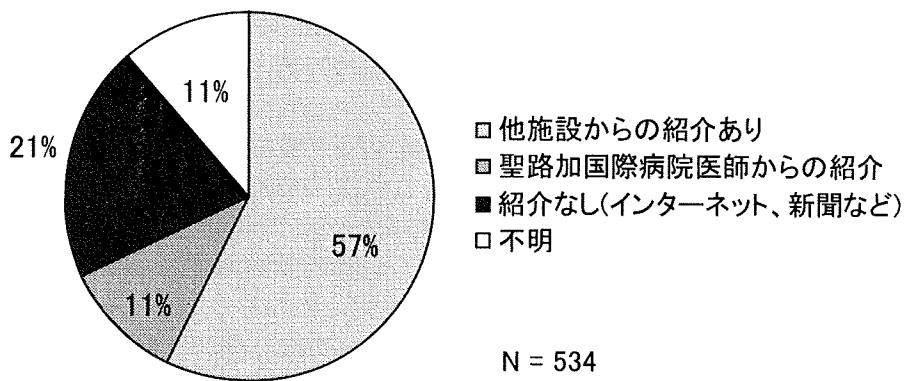


図3 受診方法

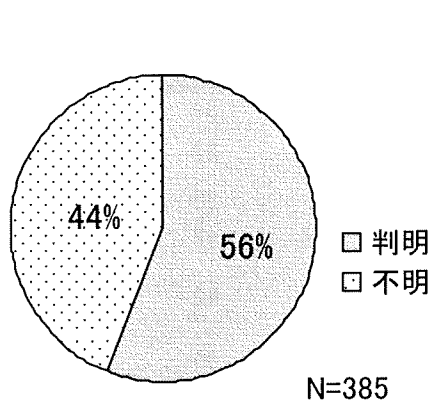


図4 妊娠転帰情報

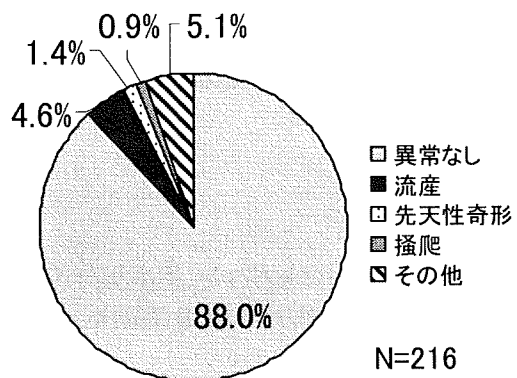


図5 妊娠転帰内容

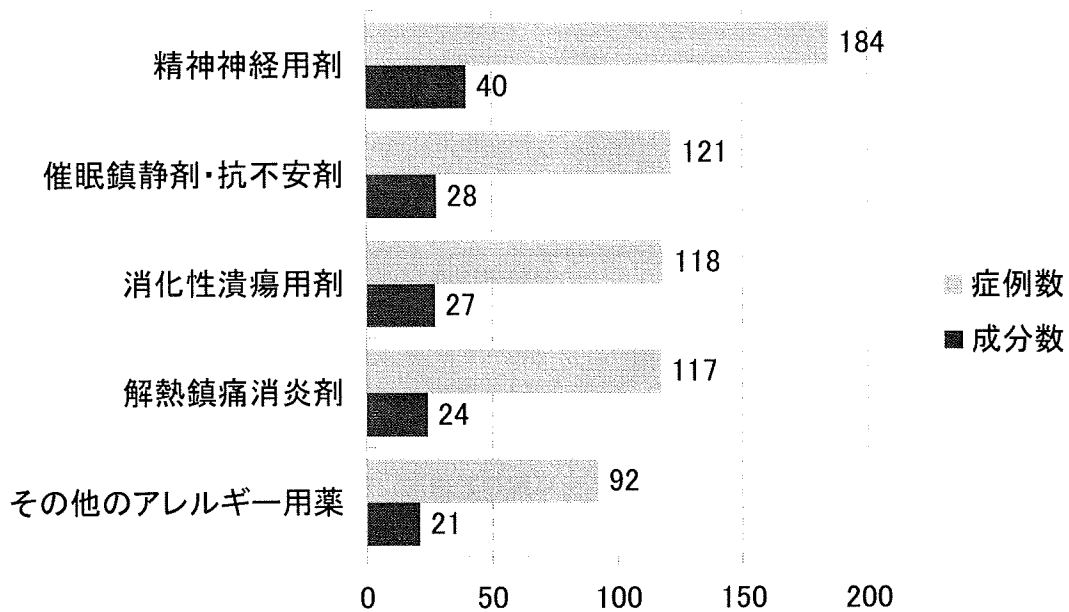


図6 全体で相談の多かった薬効

表1 服用前後で相談の多かった薬効

	服用後	服用前
1位	精神神経用剤 (145例)	精神神経用剤 (63例)
2位	催眠鎮静剤・抗不安剤 (114例)	催眠鎮静剤・抗不安剤 (51例)
3位	消化性潰瘍用剤 (109例)	抗パーキンソン剤 (19例)
4位	解熱鎮痛消炎剤 (107例)	下剤・浣腸剤 (17例)
5位	その他のアレルギー用薬 (92例)	消化性潰瘍用剤 (16例)

表 2 全体で 30 症例以上相談があった成分

成分名	薬効分類	症例数
ロキソプロフェンナトリウム	解熱鎮痛消炎剤	54
エチゾラム	精神神経用剤	52
パロキセチン塩酸塩	精神神経用剤	44
アルプラゾラム	催眠鎮静剤、抗不安剤	42
サリチルアミド、アセトアミノフェン、無水カフェイン、 プロメタジンメチレンジサリチル酸塩(配合剤)	総合感冒剤	40
L-カルボシステイン	去たん剤	36
ブロマゼパム	催眠鎮静剤、抗不安剤	34
ロラゼパム	催眠鎮静剤、抗不安剤	32
ドンペリドン	その他の消化器官用剤	32
ゾルピデム酒石酸塩	催眠鎮静剤、抗不安剤	30
フルボキサミンマレイン酸塩	精神神経用剤	30

表 3 服用前後で相談の多かった 6 成分

服用後		
成分名	薬効分類	症例数
ロキソプロフェンナトリウム	解熱鎮痛消炎剤	50
サリチルアミド、アセトアミノフェン、無水カフェイン プロメタジンメチレンジサリチル酸塩(配合剤)	総合感冒剤	39
エチゾラム	精神神経用剤	35
L-カルボシステイン	去たん剤	34
パロキセチン塩酸塩	精神神経用剤	33
ドンペリドン	その他の消化器官用剤	32
服用前		
成分名	薬効分類	症例数
エチゾラム	精神神経用剤	16
ピペリデン塩酸塩		14
ロラゼパム	催眠鎮静剤、抗不安剤	14
アルプラゾラム	催眠鎮静剤、抗不安剤	13
ブロマゼパム	催眠鎮静剤、抗不安剤	12
パロキセチン塩酸塩	精神神経用剤	11

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4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によりエビデンスを創出していくことが重要となってきた。精神神経薬剤を除くと、慢性疾患用薬剤は主治医が処方しているためか、その相談数は元々少ない。さらに、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。妊娠と薬情報センターのシステムを利用した最初のレジストリ研究で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)は今年度で3年目となり、中間報告会を開催し、軌道修正方法について検討した。昨年度「授乳婦に対する薬物療法の安全性に関する研究」を立ち上げたが、今年度は頻用薬剤3種類の乳汁中の薬剤濃度を測定し、いずれも母親への投与量に対する乳児の摂取量の割合(Relative Infant Dose: RID)が低いことを明らかにした。

A. 背景・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、4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2つの研究を行った。

1、POEM (Pregnancy Outcome of Exposure to Methimazole) スタディ

現在日本でバセドウ病の治療薬として使用されているのはメチマゾール(MMI)とプロピルチオウラシル(PTU)の2種類

である。MMIは切れ味がよく、副作用の頻度が少なく有用であるが、以前より特定の奇形との関連が疑われている。一方、PTUの催奇形性は否定的であるが、その効力は弱く、副作用である肝障害の頻度が高いという欠点がある。本研究は妊娠初期にMMIを使用することによって特有の奇形の頻度は増えるかどうかを明らかにすることを目的とした。

2、授乳婦に対する薬物療法の安全性に関する研究

多くの医療従事者が参考にするわが国の薬剤添付文書には、少量でも母乳中にその薬剤が分泌されるという事実だけで、児への影響有る無しに関わらず、授乳中止と記載され、多くの病院で多くのメリットがある母乳が中止されるということ

が起きている。母乳濃度の情報がほとんどない薬剤において、母乳中濃度や血中濃度を測定し、母乳栄養の可否の判断に有用なデータを創出することを目的とする。

B. 研究方法 C. 研究結果

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9月現在の登録状況ならびに妊娠結果の回収率を表に示す。MMI暴露群52例、プロパゾール暴露群93例、寛解群46例と3群の登録数に大きな偏りがないのはよい結果であるが、登録数は191例と少ない。妊娠結果の回収率は90.1%であった。母体が抗甲状腺薬の副作用で入院が必要な症例はなかった。一般奇形の頻度はMMI群で2/30例、PTU群で3/56例、寛解群0/30例と、明らかな差は認められなかった。MMI該当奇形は1/30例であった。

今年度、POEMスタディを遂行する上での問題点を明らかにし、その対策をたてることを目的に中間報告会を開催した。ここでは、登録数を増やすための手段、特に寛解群の登録が予想以上に少ないことに対する対策、該当奇形の評価の正確性を期するための手段について意見が出され、今後の研究遂行に反映されることになった。

2. 授乳婦に対する薬物療法の安全性に関する研究

授乳期によく使用されるが、日本で開発された、あるいは日本で主に使用される薬剤であるため情報が無い以下の薬剤を対象とした。

非ステロイド性解熱鎮痛薬 ロキソプロフェンナトリウム (ロキソプロフェン®)
ベンゾジアゼピン系抗不安薬 エチゾラム (デパス®)

カルシウム拮抗薬 アムロジピン (ノルバスク®)

上記薬剤服用中で書面にてインフォームド・コンセントの得られた母親から母乳および血漿を、児から血漿を採取し、それぞれの薬剤濃度をHPLC/MS法にて測定した。測定は国立食品医薬品衛生研究所にて行った。母乳濃度および血漿濃度より、母乳・血漿薬物濃度比(milk plasma ratio: M/P比)および母親への投与量に対する乳児の摂取量の割合(Relative Infant Dose: RID)を算出した。

母乳・血漿濃度測定はロキソプロフェン2例、エチゾラム2例、アムロジピン8例で行った。M/P比はロキソプロフェンで0.012/0.013、エチゾラムで0.18/0.12であった(アムロジピンでは血漿濃度測定結果が測定中のため算出できていない)。RIDはロキソプロフェンで0.11/0.09%、エチゾラムで1.48/1.73%、アムロジピンでは3.1%(1.5-5.4)(median, range)であった。新生児の血中濃度はエチゾラムで母体の1~4%であり、ロキソプロフェンでは検出されなかった。アムロジピンは現在測定中である。

D. 考察

1. POEM スタディ

妊娠と薬情報センターのレジストリシステムを用いた多施設前向きコホート研究としてPOEMスタディを開始して2年が経過した。当初予想していた登録数を大幅に下回っている。今後は妊娠と薬情報センターのウェブサイトを利用し広く参加を呼びかけるとともに、臨床甲状腺研

研究会からの広報もお願いしていくことにより、理解の得られる施設を対象に登録数の拡大を図る。また、日本甲状腺学会に我が国における甲状腺疾患治療の重要課題の一つであることをアピールしていきたい。

2. 授乳婦に対する薬物療法の安全性に関する研究

上記結果より、ロキソプロフェン、エチゾラムの M/P 比は 1 未満であり、母乳への移行量は比較的少なく、いずれの薬剤においても RID は 10% 未満であり、児の母乳からの薬剤の摂取量は安全域であると考えられた。また、ロキソプロフェン、エチゾラムにおいては児の血漿濃度も極めて低く、このことからこれらの薬剤を服用している母親において授乳は安全に行えると考えられた。

なお、今までにエントリーした症例において、有害事象と思われる事象は起きていない。今後も安全性を確認しながらさらに症例蓄積に努め、研究を進めていく方針である。

(倫理面の配慮)

以上 1, 2 の研究は国立成育医療センター倫理委員会の承認を受け、同意を得て行っている。

E. 結論

妊娠と薬情報センターを中心とした妊娠中に薬剤使用した症例データベースの構築は順調に進んでおり、近い将来エビデンスが発表できるものと考えている。

一方、慢性疾患に使用する薬剤を中心に能動的な症例データベース構築が必要であるが、そのためのレジストリシステムを利用した研究である POEM スタディが進行している。今年度はこの研究における問題点を明らかにし、対策を立てることができた。

乳汁中の薬剤濃度を測定する研究方法の確立ができ、3 種類の薬剤で RID を明らかにできた。これらの結果はいずれも母乳栄養が両立できると判断できるもので

あった。今後も、対象薬剤を増やし、母体が薬物治療中であっても安心して母乳栄養が可能となるためのエビデンスを提示していきたい。

F. 健康危害情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

論文発表

1. Hisano M, Murashima A, et al. Vitamin B6 deficiency and anemia in pregnancy. *Eur J Clin Nutr*, 64(2):221-223, 2010.
2. Murashima A, et al. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis*, 68(11):1793-1794, 2009.
3. Yamaguchi K, Murashima A, et al. Relationship of Th1/Th2 cell balance with the immune response to influenza vaccine during pregnancy. *J Med Virol*, 81(11): 1923-1928, 2009.
4. Tanaka T, Murashima A, et al. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ*, 181(1-2):55-58, 2009.
5. Hayashi T, Murashima A, et al. Outcome of prenatally diagnosed isolated congenital complete atrioventricular block treated with transplacental betamethasone or ritodrine therapy. *Pediatr Cardiol*, 30(1):35-40, 2009.
6. 宮田あかね、村島温子：母体疾患の薬物療法 膠原病合併妊娠の薬物療法 . *周産期医学* 39(11): 1539-1544, 2009.
7. 村島温子：関節リウマチの治療のしかた 大きく変わった治療とそのコ

ツ 患者さんが妊娠したときや授乳時にはどうしたらよい？ 妊娠可能な女性患者における注意点. Jmed mook 3:117-120, 2009.

1. 志村右子、村島温子：妊娠希望者と妊娠中におけるリウマチ治療薬選択. リウマチ科 41:589-593, 2009.
2. 石井真理子、村島温子、他：高血圧合併妊娠におけるアムロジピンの胎児移行および母乳移行に関する検討 2 例報告. 日本病院薬剤師会雑誌 45(6):817-820, 2009.
3. 村島温子：関節リウマチの診断と治療 妊娠希望者・妊婦に対する薬剤の使い方. カレントセラピー 27(12):512-516, 2009.
4. 磯島咲子、村島温子：臨床で遭遇する生物学的 DMARDs の処方せん 妊娠あるいは妊娠を希望する女性. 薬局 60(3):463-467, 2009.
5. 神山紀子、村島温子、他：妊婦における高血圧治療薬の産婦人科医と内科医の使用実態調査 カルシウム拮抗薬を中心として. 医療薬学 35(4):267-280, 2009.
6. 村島温子：特殊な状態に対する配慮 妊娠を希望する女性および妊婦. 内科 103(4):694-697, 2009.
7. 村島温子：“薬物療法/処方/服薬指導”のコツ 妊婦・授乳婦への薬剤投与、治療 91(3 月臨時増刊号)：148-149, 2009.
8. 中島 研、村島温子、他：相談者が予測する妊娠中の薬剤使用による先天奇形発生率とカウンセリングによる改善の評価. 日本病院薬剤師会雑誌 45(3):377-380, 2009.
2. 入江聖子、村島温子、他：油性ヨウ素含有造影剤による子宮卵管造影検査後のヨウ素代謝と甲状腺機能へ与える影響について. 日本内分泌学会雑誌 85(2):506, 2009. 第 52 回日本甲状腺学会 11 月 3 日～5 日, 2009. 名古屋.
3. 村島温子、他：妊娠と薬情報センター相談事例の内科的検討. 日本内科学会雑誌 2009;98:S-205. 第 106 回日本内科学会 4 月 10 日～12 日, 2009. 東京.
4. 山口晃史、村島温子、他：妊娠中の婦人へのインフルエンザワクチン接種の有用性の評価. 日本内科学会雑誌 2009;98:S-162. 第 106 回日本内科学会 4 月 10 日～12 日, 2009. 東京.
5. 中島 研、村島温子、他：妊娠と薬情報センターにおける電話相談の取り組み. 日本薬学学会年会要旨集 2009;129 年会:231. 日本薬学学会年会第 129 年会 2009 年 3 月 26 日～28 日, 京都.
6. 石井真理子、村島温子、他：妊娠と薬情報センターにおける相談者の妊娠中の葉酸摂取状況調査. 日本薬学学会年会要旨集 2009;129 年会:231. 日本薬学学会年会第 129 年会 3 月 26 日～28 日, 2009. 京都.

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

2. 学会発表

1. 八代智子、村島温子、他：母体の出生児体重異常は妊娠中の耐糖能異常のリスクとなるか？ 糖尿病と妊娠 2009;9:S-20. 第 25 回日本糖尿病・妊娠学会学術集会 11 月 19 日～20 日, 2009. 四日市.

各群の登録数および妊娠結果はがき回収率

111例(妊娠予定日～2009/6/30)で検討

	N	回答あり	回答率(%)	同意撤回	未回答
MMI群	28	26	92.9	0	2
PTU群	57	48	84.2	2	7
寛解群	26	26	100.0	0	0
全体	111	100	90.1	2	9

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

分娩前後 D-dimer 値に関する研究

研究分担者 水上 尚典 北海道大学大学院医学研究科・教授

研究要旨

単胎妊婦 617 名の帝王切開前後の血中 D-dimer 値の分布について検討した。術前、産褥 1 日、同 3 日、同 7 日の 90%、95%、ならに 99% タイル値 (μ g/mL) は (5.7, 7.3, 14)、(16.2, 19.7, 26.3)、(7.3, 9.8, 19.2)、(12.6, 15.7, 28.7) であった。双胎妊婦 97 名の帝王切開前後の血中 D-dimer 値のそれら (90%、99% タイル値) は (8.8, 10.5)、(20.6, 25.7)、(8.9, 9.8)、(15.7, 18.3) であり、双胎では単胎に比し高値であった。

また、単胎において緊急帝王切開と予定帝王切開に分けて検討すると、緊急帝王切開群 344 名でのそれらは予定帝王切開群 273 名のそれらに比して高値であった。これらの検討結果は血栓塞栓症の精査が必要な褥婦の抽出に有用である可能性がある。

A. 研究目的

分娩前後は深部静脈血栓症の好発時期である。殊に帝王切開分娩は深部静脈血栓症の危険因子である。血中 D-dimer 値は深部静脈血栓症検出に関して sensitivity、specificity がともに高いので、深部静脈血栓症のスクリーニング検査に適しているとされる。

しかし、妊娠中は凝固能亢進のため一般母集団に比し D-dimer が極端に高値であり、深部静脈血栓症スクリーニングのための一般母集団でのカットオフ値 (0.5 μ g/mL 程度) を用いることができない。今回大学病院産科で帝王切開分娩した妊婦の分娩前後 D-dimer 値分布について明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

北海道大学病院で分娩した妊婦のカルテを用いて後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

個人を特定できない形での調査発表についてあらかじめ患者より承諾を得た。

C. 研究結果

1) 患者背景

帝王切開分娩となった単胎妊婦 617 例の年齢は 32.3 ± 5.1 歳、分娩週数は 36.5 ± 2.6 週 (早産は 32.9%)、帝王切開分娩となった双胎妊婦 97 例の年齢は 31.3 ± 4.9 歳、分娩週数は 34.5 ± 2.4 週 (早産は 83.5%) であった。

2) 単胎妊婦の D-dimer 値 (単位 μ /g/mL) 帝王切開分娩となった単胎妊婦 617 例の帝王切開前日あるいは当日 (613 例)、産褥 1 日 (608 例)、同 3 日 (557 例)、同 7 日 (598 例) に D-dimer を測定した。これらの中央値はそれぞれ 2.5、6.1、2.9、4.7 であった。90% タイル値はそれぞれ 5.7、16.2、7.3、12.6 であった。95% タイル値はそれぞれ 7.3、19.7、9.8、15.7 であった。99% タイル値はそれぞれ 14.0、26.3、19.2、28.7 であった。

これら 617 例を緊急帝王切開群 (344 例)、予定帝王切開群 273 例に分けて検討した。緊急帝王切開群の中央値はそれぞれ 2.6、7.0、3.3、4.5 であった。90% タイル値はそれぞれ 6.2、16.9、8.1、12.8

であった。95%タイル値はそれぞれ 7.5、21.3、10.1、16.9 であった。予定帝王切開群の中央値はそれぞれ 2.5、5.1、2.6、5.0 であった。90%タイル値はそれぞれ 4.6、13.7、5.9、12.3 であった。95%タイル値はそれぞれ 6.3、18.7、7.7、15.1 であった。

3) 双胎妊婦の D-dimer 値 (単位 μ /g/mL) 帝王切開分娩となった双胎妊婦 97 例の帝王切開前日あるいは当日 (96 例)、産褥 1 日 (97 例)、同 3 日 (90 例)、同 7 日 (95 例) に D-dimer を測定した。これらの中央値はそれぞれ 4.2、8.3、3.5、5.7 であった。90%タイル値はそれぞれ 8.8、20.6、8.9、15.7 であった。95%タイル値はそれぞれ 10.5、25.7、9.8、18.3 であった。

これら 97 例を緊急帝王切開群 (68 例)、予定帝王切開群 29 例に分けて検討した。緊急帝王切開群の中央値はそれぞれ 4.0、8.6、3.5、5.8 であった。90%タイル値はそれぞれ 8.9、22.6、12.9、16.3 であった。95%タイル値はそれぞれ 9.8、29.0、14.6、19.7 であった。予定帝王切開群の中央値はそれぞれ 4.8、7.6、3.3、5.3 であった。90%タイル値はそれぞれ 6.9、16.2、5.1、15.8 であった。95%タイル値はそれぞれ 10.5、24.3、5.2、17.0 であった。

D. 考察

本邦における、帝王切開後の深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症の頻度は約 1,000 名に 1 名と推定されている (日産婦人科・新生児血液学誌 2005 ; 14 : 1-24)。本邦では年間約 200,000 の帝王切開分娩があり、年間約 200 例の帝王切開後の深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症が発症している可能性がある。深部静脈血栓症の有無についての first step screening は血中 D-dimer 測定により行なわれるが、妊婦・褥婦ではこれらの値が一般母集団に比して極端な高値のため、D-dimer 高値の結果を得ても、それが病的であるか否かの判定が困難であった。今回の検討で、帝王切開後単胎褥婦の産褥日数別 D-dimer の 99%タイル値を設定することができた。その証

明はないが、臨床的深部静脈血栓症を発症する妊婦の大部分が今回得られた 99%タイル値を凌駕する値を示す可能性がある (今回の検討症例中に臨床的深部静脈血栓症を発症した妊婦は存在しなかった)。

E. 結論

正常経過を辿った単胎妊婦帝王切開前日・当日、術後 1 日、同 3 日、同 7 日の血中 D-dimer の 99%タイル値を設定した。99%タイル値以上を示した褥婦については帝王切開後深部静脈血栓症のハイリスク群である可能性があり、注意深い経過観察あるいは深部静脈血栓検出のための精査が必要かもしれない。

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. Shimada S, Minakami H, et al. A high dose of intravenous immunoglobulin increases CD84 expression on natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortion. Am J Reprod Immunol, 62(5):301-307, 2009.
2. Morikawa M, Minakami H, et al. Outcome of pregnancy in patients with isolated proteinuria. Curr Opin Obstet Gynecol, 21(6):491-495, 2009.
3. 小山貴弘、水上尚典、他.: 妊娠中の薬剤投与: 一大学病院からの調査報告. 北海道産科婦人科学会誌、印刷中

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

SEA分類の手引き

(平成22年2月9日版)

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)

妊婦及び授乳婦に係る臨床及び非臨床のデータに基づき、
医薬品の催奇形性リスクの評価見直しに関する研究

研究代表者 吉川 裕之 筑波大学大学院人間総合科学研究科・教授

【目次】

1. SEA分類（平成22年2月9日版）
2. 分類する際の注意点

1. SEA分類（平成22年2月9日版）

Q) S分類は？

A)

以下の通りとする。

ヒトにおける研究（Study）

S0：大規模比較対照研究^{#1}で児の形態異常・機能異常のリスクがどちらも示されていない^{#3}。

S1：他の研究^{#2}で児の形態異常・機能異常のリスクがどちらも示されていない^{#3}。

S2：大規模比較対照研究^{#1}または他の研究^{#2}で、軽度かつ低頻度^{#4}な児の形態異常・機能異常のリスクが示されている^{#3}。

S3：大規模比較対照研究^{#1}または他の研究^{#2}で、重度・低頻度または軽度・高頻度^{#4}な児の形態異常・機能異常のリスクが示されている^{#3}。

S4：大規模比較対照研究^{#1}または他の研究^{#2}で、重度かつ高頻度^{#4}な児の形態異常・機能異常のリスクが示されている^{#3}。

SX：#1、#2を満たす研究がない。

#1：対照群（プラセボ・標準薬服用群など）を含めて300例以上（当該薬剤服用群150例以上）のランダム化比較試験または対照のある前向きコホート研究、あるいはこれらのどちらかをまとめたメタアナリシス

*1：これらの「300」「150」の数字は厳密に遵守する。

*2：これらの研究において、薬剤の胎児に対する安全性の評価が主評価項目（Primary endpoint）である必要はない。

#2：当該薬剤服用者50例以上の研究（対照群のない研究や調査研究などの後ろ向き研究も含む）、または、#1を満たす研究でも類薬（類薬については別に定義する）を含んだ研究。

*1：この「50」の数字は厳密に遵守する。

*2：これらの研究において、薬剤の胎児に対する安全性の評価が主評価項目（Primary endpoint）である必要はないが、少なくとも副評価項目（Secondary endpoint）であるもののみ採用する。

#3：児の形態異常・機能異常が「示されていない」あるいは「示されている」は、いずれも一般の背景発現率との比較である。

#4：軽度/重度、低頻度/高頻度は以下のように定義する。

軽度/重度

<児の形態異常に関して>

軽度：いわゆる「小奇形（4頁参照）」

重度：「小奇形」以外の形態学的先天異常

<児の機能異常に関して>

軽度：生命にかかわらず、かつ治療により治癒するもの

重度：治療によっても治癒が期待できないもの

低頻度/高頻度

低頻度：「5%未満に発生・発症」を目安とする

高頻度：「5%以上に発生・発症」を目安とする

*1：この「5%」の数字は、相対リスクが3倍以上で有意なものを想定している。

※1: #1 や#2 を満たす研究で結論が異なるものがある場合、まず#1 を満たす研究を採用する。同じエビデンスレベルであれば、より新しい研究もしくはより対象症例数の多い研究を優先して採用する。これらの検討の過程で採用されなかった研究はE分類でも用いない。

Q) E分類は？

A)

以下の通りとする。

妊娠女性^{#1}での臨床経験^{#2} (Experience)

E0: 20年以上の臨床経験で児の形態異常・機能異常のリスクがどちらも認められていない^{#3}。妊娠女性に対しても日常的に特によく用いられる薬剤では10年以上。

E1: 10年以上の臨床経験で児の形態異常・機能異常のリスクがどちらも認められていない^{#3}。妊娠女性に対しても日常的に特によく用いられる薬剤では5年以上。または、類薬^{#4}において20年以上の臨床経験で児の形態異常・機能異常のリスクがどちらも認められていない^{#3}。

E2: 20年以上の臨床経験で児の形態異常・機能異常のリスクが認められている^{#3}が、軽度かつ低頻度^{#5,6}である。

E3: 臨床経験で重度・低頻度または軽度・高頻度^{#5,6}な児の形態異常・機能異常のリスクがあきらかに認められている^{#3}。

E4: 臨床経験で重度かつ高頻度^{#5,6}な児の形態異常・機能異常のリスクがあきらかに認められている^{#3}。

EX: 臨床経験が10年未満（ただし妊娠女性に対しても日常的に特によく用いられる薬剤では5年未満）の場合で、児の形態異常・機能異常のリスクがどちらも認められていない^{#3}。

#1: 「妊娠女性」には薬剤投与時に妊娠の診断がされていない女性を含む。

#2: 「臨床経験」には、現場での臨床経験と症例報告、症例シリーズなどStudy (S分類) の#1もしくは#2に該当しない研究を含む。「〇年以上」の基準は、原則として国際誕生年からとする。

#3: 児の形態異常・機能異常が「認められていない」あるいは「認められている」は、いずれも一般の背景発現率との比較である。

#4: 類薬については、別に定義する(5頁参照)。

#5: 軽度/重度はS分類と同様に定義する。

#6: 低頻度/高頻度は以下のように定義する。

低頻度: 「5%未満に発生・発症」を目安とする

高頻度: 「5%以上に発生・発症」を目安とする

※1: E分類では、SI-4の場合、S分類より小さい数値には分類しない(Xにもしない)。例外は、SIの場合のE0だけである。ただし、SXの場合、E分類はすべてあり得る。

Q) A分類は？

A)

以下の通りとする。

動物実験データ (Animal experiment)

A0: 動物実験において、明らかな胚/胎仔/新生仔の形態異常発生、胚/胎仔/新生仔致死作用、その他の有害作用(変異/骨化遅延、胎仔/新生仔の体重低下、生後の発生指標変化等)が、いずれも認められない。

A1: 動物実験において、明らかな胚/胎仔/新生仔の形態異常発生および胚/胎仔/新生