

201235015A

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

妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の  
在り方に関する研究  
(H23-医薬-一般-005)

平成24年度 総括研究報告書

研究代表者 吉川 裕之

筑波大学 医学医療系  
産科婦人科学 教授

平成25（2013）年 3月

## 目 次

I. 総括研究報告書	
妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究	1
吉川 裕之	
II. 分担研究報告	
1. 先天異常調査会が最近の20年で取り上げた問題	13
三橋 直樹	
2. 当院における妊娠と薬相談からの妊娠中の薬剤使用に関する考察	16
生水 真紀夫	
3. ラット催奇形性試験の背景対照データ	21
江馬 眞	
4. 授乳婦への医薬品投与に関する危険度分類の構築に向けて PEC分類 第2版の作成；第2報	27
北川 浩明	
5. 妊婦・授乳婦薬物療法の臨床情報に関する添付文書記載の日・米・英比較研究	39
林 昌洋	
6. 妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関連して、 産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014 に収載する 新しいClinical Question & Answerの検討	56
濱田 洋実	
7. 妊娠中のベンゾジアゼピン系薬剤使用に関する症例研究	64
佐藤 信範	
8. 妊娠と薬情報センターのデータベースを用いた降圧剤使用の実態と問題点	78
村島 温子	
9. 妊娠初期血清葉酸濃度と胎児発育ならびに流早産頻度に関する研究	80
水上 尚典	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	84
IV. 研究成果の刊行物・別刷	85



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)  
総括研究報告書

妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究

研究代表者 吉川 裕之 筑波大学医学医療系産科婦人科学・教授

研究要旨

産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014 に SEA 分類 (SEA-U 分類) の理念を盛り込んだ新しい CQ & A を収載することが、本分類の普及にとどまらず、妊娠・授乳期における現在の医療用医薬品添付文書の使用上の注意のより適切な在り方の構築に大きく寄与すると考えられ、分担研究者による様々な研究により得られた結論をもとに、平成 23 年度作成した新 CQ & A 案 3 項目をより有用性の高いものに改訂するとともに、総論的な 1 項目を平成 24 年度新たに作成した。

この試みは、妊娠・授乳期におけるわが国の医療用医薬品添付文書の使用上の注意の問題点の解決に向けた第一歩になると考えられた。

研究分担者

三橋 直樹

順天堂大学医学部  
附属静岡病院・病院長

生水 真紀夫

千葉大学大学院医学研究院  
生殖医学・教授

江馬 眞

(独)産業技術総合研究所  
安全科学研究部門・招聘研究員

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

筑波大学医学医療系  
産科婦人科学・准教授

佐藤 信範

千葉大学大学院薬学研究院  
臨床教育学・教授

村島 温子

国立成育医療研究センター  
母性医療診療部・部長

水上 尚典

北海道大学大学院医学研究科  
産科生殖医学分野・教授

A. 研究目的

我々は、平成 22 年度までの研究において SEA 分類 (SEA-U 分類) を完成させた。この分類は、従来の妊娠と薬に関する情報源の欠点を補うものであり、臨床的有用性がきわめて高いと考えられ、今後は

その普及について効果的な戦略を検討する必要がある。本分類の普及は、妊娠・授乳期における現在の医療用医薬品添付文書の使用上の注意のより適切な在り方の構築にもつながるものである。

一方、わが国の産科診療においては、

日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会が発行する「産婦人科診療ガイドライン-産科編」(2008年4月初版)が、診療ガイドライン作成の正しい手順を踏んだ唯一のガイドラインとして、ほぼすべての産科医療機関で広く利用され高く評価されている。CQ & A方式を採用した本ガイドラインについては、現在次の改訂版である2014年版の作成が行われている。

したがって、本ガイドライン2014年版にSEA分類の理念を盛り込んだ新しいCQ & Aを収載することは、本分類の普及にとどまらず、妊娠・授乳期における現在の医療用医薬品添付文書の使用上の注意のより適切な在り方の構築に大きく寄与すると考えられ、平成23年度より研究を開始した。その結果新たなCQ & A案3項目を構築することができた。

そこで平成24年度は、平成23年度の本研究において作成した新CQ & A案3項目をより有用性の高いものに改訂するとともに、さらに必要な新CQ & A案があればその構築を行うことを主たる目的に、以下のような様々な研究をそれぞれの目的を達成するために遂行した。

1. 妊娠と薬情報センターのデータベースを用いた降圧剤使用の実態と問題点の解析

若い女性で使用頻度が高いと思われる降圧剤について、妊娠と薬情報センターのデータベースを基にその実態を明らかにすることを目的とした。

2. 妊娠中のベンゾジアゼピン系薬剤(BZD)使用に関する症例研究

妊娠中の医薬品使用による胎児への影響等の安全性情報を検討し、将来的に妊婦を対象とした薬物療法を支援する情報システムを構築することに寄与するデータを得ることを目的とした。

3. 先天異常調査会が最近20年で取り上げた問題の分析

先天異常調査会で最近20年間に取り上げられた問題とその解決法について分析することで今後の薬事行政を含めた妊娠

と薬をめぐる問題の参考にすることを目的とした。

4. ラット催奇形性試験の背景対照データの解析

動物実験に最もよく使用されているラットについて、その近年の出生前発生毒性試験の背景対照データを明らかにすることを目的とした。

5. 妊娠初期血清葉酸濃度と胎児発育ならびに流早産頻度に関する研究

妊娠第一三半期の血清葉酸濃度と引き続き流・産早産との関連について明らかにすることを目的とした。

6. 千葉大学医学部附属病院における妊娠と薬相談からの妊娠中の薬剤使用に関する考察

妊娠と薬の相談窓口へのニーズと添付文書の在り方も含めた今後の課題を明らかにすることを目的とした。

7. 妊婦・授乳婦薬物療法の臨床情報に関する添付文書記載の日・米・英比較研究

我が国の添付文書記載要領を改善するにあたり、必要な要素を明らかにすることを目的とした。

8. 授乳婦への医薬品投与に関する危険度分類の構築に向けたPEC分類第2版の再評価

わが国での授乳中の医薬品使用に対する客観的な判断基準を構築することを目標として作成したPEC分を再評価し、より有用性の高いものにすることを目的とした。

9. 妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関連して、産婦人科診療ガイドライン-産科編2014に収載する新しいClinical Question & Answerの検討

平成24年度の本研究の主たる目的である、妊娠・授乳期における現在の医療用医薬品添付文書の使用上の注意のより適切な在り方の構築に大きく寄与すると考えられる、「産婦人科診療ガイドライン-産科編」の新CQ & A案の構築を目的とした。

## B. 研究方法

### 1. 妊娠と薬情報センターのデータベースを用いた降圧剤使用の実態と問題点の解析

2005. 10. 1～2012. 8. 31 までの妊娠と薬情報センターの相談例のうち、妊娠初期に降圧薬に曝露された症例で、妊娠転帰が判明している症例を対象として、各症例の投与降圧剤を調査した。

### 2. 妊娠中のベンゾジアゼピン系薬剤 (BZD) 使用に関する症例研究

妊娠中に BZD を使用した患者を対象とし、薬歴及び診療記録をもとに妊娠中に使用した医薬品及び分娩した児の出生時の状態について後ろ向き調査を実施した。

### 3. 先天異常調査会が最近 20 年で取り上げた問題の分析

先天異常調査会において最近 20 年で問題とされた医薬品について、その問題の要点、経時的な議論の推移、そして現時点での当該の問題に関する国内状況を整理した。

### 4. ラット催奇形性試験の背景対照データの解析

1994-2010 年に実施されたラット生殖発生毒性試験の背景対照データを、製薬会社・化学品製造会社の 10 社及び受託試験機関 9 社から収集し、整理した。

### 5. 妊娠初期血清葉酸濃度と胎児発育ならびに流産頻度に関する研究

2003 年 2 月～2006 年 3 月に妊娠第一三半期に本研究参加に同意した妊婦 5075 名の妊娠第一三半期の母体血清葉酸濃度を測定した。妊娠予後についてはカルテを用いて調査した。

### 6. 千葉大学医学部附属病院における妊娠と薬相談からの妊娠中の薬剤使用に関する考察

2011 年 7 月～2013 年 1 月に千葉大学医学部附属病院「妊娠と薬相談」に申し込みを行った症例を対象として、本人の主疾患・薬剤の数・薬剤の種類・相談時間などについて検討した。

### 7. 妊婦・授乳婦薬物療法の臨床情報に関

### する添付文書記載の日・米・英比較研究

発売後一定の期間が経過して、適正使用情報が得られている可能性のある薬剤を複数の薬効群からランダム抽出し、公表されている日・米・英の医療用医薬品添付文書の記載について、胎児リスク、予期せぬ曝露妊婦におけるカウンセリング、疾病から生じるリスクと薬物療法の及ぼす効果、妊娠中の用量調節、妊娠中に特有の母親の有害反応、胎児・乳児に生じうる合併症、分娩中の処方における判断の観点で調査し、どのような情報の差異があるか比較した。

### 8. 授乳婦への医薬品投与に関する危険度分類の構築に向けた PEC 分類第 2 版の再評価

試行薬剤 41 品目について PEC 分類第 2 版の Risk Grade と国内外で広く用いられている 2 冊の成書の評価とを対比させることにより、PEC 分類の特質や問題点を再評価した。

### 9. 妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関連して、産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014 に収載する新しい Clinical Question & Answer の検討

上記 1～8 の研究成果を十分に取り入れた上で、さらに妊娠・授乳期における現在の医療用医薬品添付文書の使用上の注意の問題点をふまえて、平成 23 年度の本研究において作成した新 CQ & A 案 3 項目をより有用性の高いものに改訂するとともに、さらに必要な新 CQ & A 案について検討した。

(倫理面への配慮)

研究 1、2、5、6 については、研究遂行そのものによる対象者への直接の不利益はないものの、個人情報の取り扱いにあたっては、それぞれに適用される法令、条例、指針等を遵守するとともに、データを連結不可能匿名化する等、その情報管理に細心の注意を払って遂行した。

一方、研究 3、4、7、8、9 においては、対象となる個人は存在せず、その他にも

特段の配慮は不要と考えられた。

### C. 研究結果

#### 1. 妊娠と薬情報センターのデータベースを用いた降圧剤使用の実態と問題点の解析

妊娠初期に降圧剤に曝露されていたのは 72 症例、103 薬剤であり、メチルドパ 17 例、ヒドララジン 5 例、ラベタロール 1 例、アムロジピン 24 例、ニフェジピン 7 例、ベニジピン 3 例、カンデサルタン 12 例、バルサルタン 11 例、ロサルタン 7 例、オルメサルタン 7 例、テルミサルタン 4 例、エナラプリル 3 例、リシノプリル 2 例であった。

同じ降圧剤でありながら、カルシウム拮抗剤とアンギオテンシン II 受容体拮抗剤のリスクは明らかに違うにもかかわらず、添付文書上同じ禁忌であることが、臨床の現場で混乱する原因にもなっていた。

#### 2. 妊娠中のベンゾジアゼピン系薬剤 (BZD) 使用に関する症例研究

児の形態異常出現率は、BZD 群とコントロール群間に有意差は認められなかった。ただし、BZD 群で有意な早期出産率の増加が認められた。また、BZD に関する SEA 分類を含む各リスク分類の比較検討では、それぞれの分類方法により、表現が異なっていた。

#### 3. 先天異常調査会が最近 20 年で取り上げた問題の分析

子宮収縮剤、NSAID、メルカゾール、ACE 阻害剤、ARB について、その問題の要点、経時的な議論の推移、そして現時点での当該の問題に関する国内状況が明らかとなった。そして、その時々では大きな問題であった医薬品も様々な議論を経て現在ではほとんど問題にはなっていないかった。

#### 4. ラット催奇形性試験の背景対照データの解析

母体生殖指標、胎児の形態学的所見に先の報告との明らかな差は認められな

かった。胎児の外表、内臓、骨格異常の発現率には機関間の差がみられたが、これらは機関毎の用語及び所見の分類基準の差によるものと考えられた。

#### 5. 妊娠初期血清葉酸濃度と胎児発育ならびに流産頻度に関する研究

妊娠第一三半期母体血清葉酸濃度と児出生体重や流産早産率との間に関連は認められなかった。また、「妊娠前からの葉酸補充は児神経管閉鎖障害発生未然防止効果がある」ことについて、本邦女性の多くが知らない可能性が示唆された。

#### 6. 千葉大学医学部附属病院における妊娠と薬相談からの妊娠中の薬剤使用に関する考察

慢性疾患に対する内服薬の相談のうち 1/4 が妊娠した後の相談であった。また、多剤併用例や妊娠中の使用例が少ない薬剤の使用例の問題が明らかとなった。

#### 7. 妊婦・授乳婦薬物療法の臨床情報に関する添付文書記載の日・米・英比較研究

日本の添付文書と比較して、米国・英国の添付文書では、胎児リスクに関して、人疫学研究によりリスクの増大が認められなかったとの情報が提供されていた。今回調査した 7 薬剤のうち、我が国の添付文書では 7 品目中 0 品目、米国の添付文書では 7 品目中 3 品目、英国の添付文書では 7 品目中 6 品目で記載が認められた。

#### 8. 授乳婦への医薬品投与に関する危険度分類の構築に向けた PEC 分類第 2 版の再評価

共通の薬剤情報に基づいても、薬剤の危険度の判定は作成者ごとに異なることが明らかになった。その原因は、薬理作用の影響をどの程度に予測するか、有害事象の 1 例報告をどの程度に重視するか、の 2 点が作成者により様々なためであり、客観的な危険度評価を作成することの難しさを伺い知れる調査結果となった。

#### 9. 妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関連して、産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014 に収

載する新しい Clinical Question & Answer の検討

1～8 の研究の成果、さらに妊娠・授乳期における現在の医療用医薬品添付文書の使用上の注意の問題点をふまえて、平成 23 年度の本研究において作成した新 CQ & A 案 3 項目を改訂した。さらに、妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関連して総論的な 1 項目の必要性が明らかとなったため、平成 24 年度さらに 1 項目を作成した。これら 4 項目の新 CQ & A 案を表 1～4 に示した。

#### D. 考察

1～8 の研究により、添付文書における使用上の注意等の危険性の記載に関して、SEA 分類や PEC 分類も含めた問題点や、その添付文書における臨床情報記載の国際比較の結果がまず明らかとなった。さらに、添付文書において重要な要素に位置づけられている動物実験（生殖発生毒性試験）の、用語および所見の分類基準の統一問題について有用な結果が得られた。

また、医薬品の胎児への危険性を中心とした議論の歴史的な変化が明らかとなり、これは今後の妊娠と薬や添付文書の問題解決のひとつのヒントになると考えられた。その他、ベンゾジアゼピン系薬剤をはじめとした生殖年齢女性の薬剤使用実態についての知見や、葉酸を例にとった胎児に有用な医薬品に関する情報提供の在り方に関する研究成果は、今後の添付文書における使用上の注意の在り方を検討する上でも非常に有益な情報と考えられた。これらの研究成果を活かして、平成 23 年度の本研究において作成した新 CQ & A 案 3 項目をより有用性の高いものに改訂するとともに、さらに必要な新 CQ & A 案について検討した。

その結果、平成 24 年度は総論的な 1 項目の必要性が明らかとなった。「産婦人科診療ガイドライン-産科編」においては、2008 年版から、妊娠と薬に関して 1 つの

CQ & A 「妊娠中投与された薬物の胎児への影響をについて質問されたら？」が存在していた。その内容は、ある程度総論的なものではあったものの、その医薬品の有益性や必要性についても十分説明すべきであることなどの注意喚起はない。これは添付文書においても欠けている視点であるが、5 の研究でも明らかになったように臨床現場では非常に重要な内容であり、こうした内容を将来の添付文書においてどのように反映させていくかは大きな課題である。その第一歩として、こうした内容を含む総論的 CQ & A を新たに構築する必要性が考えられ、平成 24 年度作成を行った。その医薬品の有益性や必要性についても十分説明すべきであることを示すとともに、医薬品が投与された妊娠時期を慎重に同定することを強調し、また、正しい情報源を利用する重要性を記載する CQ & A 案となったが、こうした総論的項目がまず存在し、その上で平成 23 年度作成の 3 項目が存在することで、対象となる女性と児に有用性の高いものになったと考えられた。さらに、妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する方向性を示すものになった。

CQ & A 案自体は、今後学会員からも広く意見聴取を行い、より良いものにするための検討を続けていきたいと考えている。

#### E. 結論

妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関連して、産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014 に収載する Clinical Question & Answer (CQ & A) として、平成 23 年度作成した新 CQ & A 案 3 項目をより有用性の高いものに改訂するとともに、総論的な 1 項目を平成 24 年度新たに作成した。

この試みは、妊娠・授乳期におけるわが国の医療用医薬品添付文書の使用上の注意の問題点の解決に向けた第一歩にな

ると考えられた。

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. Matsumoto T, Yoshikawa H, et al. Clinical Management of Atypical Polypoid Adenomyoma of the Uterus. A Clinicopathological Review of 29 Cases. *Gynecol Oncol*, in press
2. Satoh T, Yoshikawa H, et al. Incidence of venous thromboembolism before treatment in cervical cancer and the impact of management on venous thromboembolism after commencement of treatment. *Thrombosis Research*, in press
3. Yoshikawa H, et al. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine (GARDASIL®) in Japanese women aged 18 to 26 years. *Cancer Science*, in press.
4. Fujii T, Yoshikawa H, et al. Association between carotenoids and outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Int J Clin Oncol*, in press
5. Abe A, Yoshikawa H, et al. PIK3CA overexpression is a possible prognostic factor for favorable survival in ovarian clear cell carcinoma. *Human Pathology*, in press
6. Mayumi M, Hamada H, Yoshikawa H, et al. Discordance in Pena-Shokeir phenotype/fetal akinesia deformation sequence in a monoamniotic twin. *J Obstet Gynaecol Res*, 2013, 39(1): 344-346.
7. Michikami H, Yoshikawa H, et al. Safety and efficacy of substituting nedaplatin after carboplatin hypersensitivity reactions in gynecologic malignancies. *J Obstet Gynecol Res*, 2013, 39(1):330-335.
8. Matsumoto K, Yoshikawa H. Human papillomavirus infection and risk for cervical cancer in Japan. *J Obstet Gynaecol Res*, 2013, 39(1):7-17.
9. Satoh T, Yoshikawa H, et al. Rapid genotyping of carcinogenic human papillomavirus by loop-mediated isothermal amplification using a new automated DNA test (Clinichip HPV). *Journal of Virological Methods*, 2012, 188(1-2):83-93.
10. Nakao S, Yoshikawa H, et al. Monoclonal antibodies recognizing cross-neutralization epitopes in human papillomavirus 16 minor capsid protein L2. *Virology*, 2012, 434(1):110-117.
11. Eto T, Yoshikawa H, et al. Clinicopathological prognostic factors and the role of cytoreduction in surgical stage IVb endometrial cancer: A retrospective multi-institutional analysis of 248 patients in Japan. *Gynecol. Oncol*, 2012, 127(2):338-344.
12. Obata-Yasuoka M, Hamada H, Yoshikawa H. Impaired glucose tolerance during pregnancy: Possible risk factor for vaginal/anorectal colonization by group B Streptococcus. *J Obstet Gynecol Res*, 2012, 38(9):1233.
13. Inamine M, Yoshikawa H, et al. Cigarette smoke stimulates VEGF-C



- expression in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1 and 2 lesions. *Int J Clin Oncol*, 2012, 17(5):498-504.
14. Matsumoto K, Yoshikawa H, et al. Subsequent risks for cervical precancer and cancer in women with low-grade squamous intraepithelial lesions unconfirmed by colposcopy-directed biopsy: results from a multicenter, prospective, cohort study. *Int J Clin Oncol*, 2012, 17(3):233-239.
  15. Nagata C, Yoshikawa H, et al. Increased expression of OCIA domain containing 2 during stepwise progression of ovarian mucinous tumor. *Pathol Int*, 2012, 62(7):471-476.
  16. Takeda T, Yoshikawa H, et al. Guidelines for office gynecology in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists 2011 edition. *J Obstet Gynaecol Res*, 2012, 38(4):615-631.
  17. Kitagawa R, Yoshikawa H, et al. A multi-institutional phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(2):307-311.
  18. Ochi H, Yoshikawa H, et al. Do neutralizing antibody responses generated by human papillomavirus infections favor a better outcome of low-grade cervical lesions? *J Med Virol*, 2012, 84(7):1128-1134.
  19. Matsumoto K, Yoshikawa H, et al. HLA Class II DRB1\*1302 1 allele protects against progression to cervical intraepithelial neoplasia grade 3: A multicenter, prospective, cohort study. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22(3):471-478.
2. 学会発表
    1. 永井優子、濱田洋実、吉川裕之、他：「消化管穿孔を合併した先天性横隔膜ヘルニア出生前診断」第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会 4 月 13 日-15 日. 2012. 神戸
    2. 八木洋也、濱田洋実、吉川裕之、他：「肝臓を標的とした遺伝子治療によるフェニルケトン尿症マウスの脳内のアミンの改善 - maternal PKU のさらなる予防に向けて-」第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会 4 月 13 日-15 日. 2012. 神戸
    3. 田中勝洋、濱田洋実、吉川裕之、他：「診断基準改訂により新たに妊娠糖尿病と追加診断される症例の周産期リスクおよび治療効果に対する母体非妊時 BMI の影響」第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会 4 月 13 日-15 日. 2012. 神戸
    4. 田中勝洋、濱田洋実、吉川裕之、他：「胎児の心臓脱症と羊膜索症群による無頭蓋症を合併した一例」第 123 回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会 6 月 17 日. 2012. 東京
    5. 野口里枝、濱田洋実、吉川裕之、他：「胎児 MRI で脳室周囲白質軟化を認めたピルビン酸脱水素酵素複合体欠乏症の一例」第 124 回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会 10 月 28 日. 2012. 山梨
  - 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

---

CQ-総論：医薬品の妊娠中投与による胎児への影響について質問されたら？

---

Answer：

1. 最終月経だけでなく、超音波計測値などから医薬品が投与された妊娠時期を慎重に同定する。
  2. 胎児への影響とともに、その医薬品の有益性・必要性についても説明する。
  3. 個々の薬物については関連 CQ&A 3 項目、専門書などを参照して説明する。
  4. Answer 2・3 の対応ができない場合は、患者に「妊娠と薬情報センター」などの存在を教える。
-

表 2

---

CQ-1：添付文書上いわゆる禁忌<sup>※</sup>の医薬品のうち、特定の状況下では妊娠中であっても投与が必須か、もしくは推奨される代表的医薬品は？

---

Answer：

1. 以下の医薬品は各々特定の状況下では妊娠中であっても投与が必須か、もしくは推奨される。

以下の免疫抑制薬【臓器移植後、ステロイド単独では治療効果が不十分な膠原病】  
アザチオプリン（イムラン<sup>®</sup>）、シクロスポリン（サンディミュン<sup>®</sup>）、タクロリムス水和物（プログラフ<sup>®</sup>）

クマリン系抗凝血薬【人工弁置換術後、ヘパリンでは抗凝固効果が調節困難な症例】  
ワルファリンカリウム（ワーファリン<sup>®</sup>）

以下の抗真菌薬【深在性真菌症、全身性真菌症】  
イトラコナゾール（イトリゾール<sup>®</sup>）

添付文書上いわゆる禁忌<sup>※</sup>の抗悪性腫瘍薬【悪性腫瘍】

---

※ 「添付文書上いわゆる禁忌」とは、添付文書の記載として以下のいずれかをいう。

- 1) 『使用上の注意』の『妊婦、産婦、授乳婦等への投与』項目に以下の記載がある
  - ・投与を避けること。 ・使用しないこと。 ・投与しないこと。
  - ・投与しない。 ・絶対に投与しないこと。
- 2) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人は禁忌、あるいは原則禁忌との追記がある

表 3

---

CQ-2：添付文書上いわゆる禁忌<sup>\*</sup>の医薬品のうち、妊娠初期に妊娠と知らずに服用・投与された場合（偶発的使用）でも、臨床的に有意な胎児リスク上昇はないと判断してよい医薬品は？

---

Answer：

1. 以下の医薬品は、妊娠と知らずに服用・投与された場合、臨床的に有意な胎児リスク上昇はないと判断する。

以下の免疫抑制薬

アザチオプリン（イムラン<sup>®</sup>）、シクロスポリン（サンディミュン<sup>®</sup>）、タクロリムス水和物（プログラフ<sup>®</sup>）

以下のニューキノロン系抗菌薬

オフロキサシン（タリビッド<sup>®</sup>）、シプロフロキサシン（シプロキサン<sup>®</sup>）、スパルフロキサシン（スパラ<sup>®</sup>）、トスフロキサシントシル酸塩（オゼックス<sup>®</sup>）、ノルフロキサシン（バクシダール<sup>®</sup>）、レボフロキサシン（クラビット<sup>®</sup>）、ロメフロキサシン塩酸塩（ロメバクト<sup>®</sup>）

スルファメトキサゾール・トリメトプリム [ST 合剤]（バクタ<sup>®</sup>）

以下の抗真菌薬

イトラコナゾール（イトリゾール<sup>®</sup>）、ミコナゾール（フロリード<sup>®</sup>）

以下の抗ヒスタミン薬

ヒドロキシジン塩酸塩（アタラックス<sup>®</sup>）

以下の降圧薬

ニフェジピン（アダラート<sup>®</sup>）、アムロジピンベシル酸塩（アムロジン<sup>®</sup>、ノルバスク<sup>®</sup>）、ニカルジピン塩酸塩（ペルジピン<sup>®</sup>錠）

以下の非ステロイド系抗炎症薬

インドメタシン（インダシン<sup>®</sup>、インテバン<sup>®</sup>）、ジクロフェナクナトリウム（ボルタレン<sup>®</sup>）、スリンダク（クリノリル<sup>®</sup>）、メロキシカム（モービック<sup>®</sup>）

以下のブチロフェノン系抗精神病薬

ハロペリドール（セレネース<sup>®</sup>）、ブロムペリドール（インプロメン<sup>®</sup>）

以下の経口血糖降下薬

メトホルミン塩酸塩（メデット<sup>®</sup>、メトグルコ<sup>®</sup>）、グリベンクラミド（オイグルコン<sup>®</sup>）

以下の制吐薬

ドンペリドン（ナウゼリン<sup>®</sup>）

---

---

以下の抗アレルギー薬

オキサトミド（セルテクト®）、トラニラスト（リザベン®）、ペミロラストカリウム（アレギサール®、ペミラストン®）

以下の緩下薬

センナ（アローゼン®）、センノシド（プルゼニド®）

風疹ワクチン、水痘ワクチン、流行性耳下腺炎ワクチン、麻疹ワクチンなどの弱毒生ワクチン

女性ホルモン（卵胞ホルモン・黄体ホルモン）薬、低用量ピル

ニコチン置換療法薬〔禁煙補助薬〕（ニコチネル®TTS、ニコレット®）

ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩（ジヒデルゴット®）

OTC 薬

2. Answer 1 の医薬品のうち、服用・投与中止可能な医薬品については中止する。
3. Answer 1 の医薬品のうち、服用・投与が不可欠な医薬品については、より胎児に安全で治療効果が同等の代替薬があればその医薬品に変更し、そうした代替薬がない場合には継続に伴う胎児リスクを説明した上で投与を継続する。
4. Answer 1 以外の添付文書上いわゆる禁忌\*の医薬品については、妊娠と知らずに服用・投与された場合、その胎児リスクは個々に判断する。

---

※ 「添付文書上いわゆる禁忌」とは、添付文書の記載として以下のいずれかをいう。

- 1) 『使用上の注意』の『妊婦、産婦、授乳婦等への投与』項目に以下の記載がある  
・投与を避けること。 ・使用しないこと。 ・投与しないこと。  
・投与しない。 ・絶対に投与しないこと。
- 2) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人は禁忌、あるいは原則禁忌との追記がある



表 4

---

CQ-3：添付文書上いわゆる有益性投与<sup>※※</sup>の医薬品のうち、妊娠中の投与に際して特に胎児・新生児に対して注意が必要な医薬品は？

---

Answer：

1. 以下の医薬品は妊娠中の投与に際して特に胎児・新生児に対して注意する。

チアマゾール（メルカゾール<sup>®</sup>）・・・＜催奇形性＞

SSRI

パロキセチン塩酸塩水和物（パキシル<sup>®</sup>）・・・＜催奇形性、中止による母体疾患への影響＞

添付文書上いわゆる有益性投与<sup>※※</sup>の抗てんかん薬・・・＜催奇形性、新生児薬物離脱症候群＞

添付文書上いわゆる有益性投与<sup>※※</sup>の精神神経用薬・・・＜新生児薬物離脱症候群＞

添付文書上いわゆる有益性投与<sup>※※</sup>の非ステロイド系抗炎症薬・・・＜妊娠後期の胎児毒性（動脈管早期閉鎖）＞

アミオダロン（アンカロン<sup>®</sup>）・・・＜胎児甲状腺機能低下、甲状腺腫＞

ジソピラミド（リスモダン<sup>®</sup>）・・・＜妊娠後期の子宮収縮（オキシトシン様）作用＞

添付文書上いわゆる有益性投与<sup>※※</sup>の抗悪性腫瘍薬・・・＜催奇形性をはじめ情報が少ない＞

---

※※ 「添付文書上いわゆる有益性投与」とは、添付文書における『使用上の注意』の『妊婦、産婦、授乳婦等への投与』項目に、CQ104-2 および CQ104-3 で示した「添付文書上いわゆる禁忌」に相当する記載以外の記載がなされているものをいう。

＜記載例＞

・投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合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。

・投与しないことが望ましい。

・投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること。

・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。

・慎重に投与する。

・大量または長期間投与しないこと。 など

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

先天異常調査会が最近の20年で取り上げた問題

研究分担者 三橋直樹 順天堂大学医学部附属静岡病院・院長

研究要旨

妊娠中の薬剤の使用についてそのリスクの評価は先天異常調査会が行ってきた。副作用のあった薬剤について薬剤ごとに様々な取組をしてきている。子宮収縮剤については用法用量を少しずつ具体的にきめ細かなものにしてきた。これは産科臨床ではこの子宮収縮剤は欠くべからざる薬剤であり、それを使用し続けることを前提に事故を減らすことが必要であったからである。

またメルカゾールは以前は妊娠中は禁忌であったが、それを使用しなくては妊娠できない多くの甲状腺患者を抱えている医師からの抗議もあり、禁忌ははずされ代わりに薬剤のリスクを詳しく記すようになった。これらいくつかの例をみてくると、ある特定の薬剤がどのくらい必要になるかがまず問題になってきたことが理解される。催奇性があることが分かっているにもかかわらず使用される抗けいれん薬なども同一の考えで処理されているものである。

妊娠と薬剤の問題は今後も間違いなく続いていくものであるが、これに適切に対応するためには副作用の評価と薬剤の必要性を正確に評価し、薬剤の使用について一定の方向に誘導することが求められる。そのような考えでこの20年ほどを振り返ってみると、明らかに副作用例は減少していると思われるし、なによりも避けることができた副作用例が少なくなっていると考えられる。

A. 研究目的

薬事行政がまだPMDAに移行する以前は厚生省の薬事審議会がその任を担っており、妊娠中の問題は下部組織である先天異常調査会が担っていた。この調査会はPMDAにも引き継がれ現在も続いている。この調査会で最近の20年間に取り上げられた問題とその解決法についてまとめることで今後の薬事行政の参考にすることを目的とした。

B. 研究方法

妊娠中の薬剤については、副作用つま

り問題のある児が出生して初めて問題となる。そこからはたして副作用は薬剤のためといえるのかが検討されるが、実は意外と困難なことが多い。それは併用薬が多数であることが多く、被疑薬を絞り込むことが困難な場合があるなど実際の症例では薬剤の副作用かどうかさえはっきりすることも多い。

しかし、毎年100例以上になる副作用報告に接していると同一あるいは類似薬の報告が多数になり、副作用の内容に共通点があるなど、問題のある薬剤とその副作用が絞り込めてくる場合がある。そ

の結果何らかのリアクションの必要が理解されてくる。

そのように何らかの対応を迫られたときにどのように対処するかは薬剤の必要性、副作用の内容、頻度などで異なることは言うまでもないが、実際はなかなか難しい問題である。以前にそのような問題がどのように処理されたのか、その時点での議論の要点を整理しておくことで今後この問題の解決や処理の際の参考にすることを目的にする。

(倫理面への配慮)

倫理的な問題は無い

## C. 研究結果

### (1) 子宮収縮剤

オキシトシンやプロスタグランジンなどの子宮収縮剤は産科臨床にとって無くてはならない薬剤であるが、分娩時の使用により時には悲惨な事故も経験される。類似の事故例が集積されるごとに副作用調査会や先天異常調査会では対応案を作り、必要があれば専門家の意見を聞き使用法を変更してきた。約10年程度かけて徐々に変更してきた要点は以下のようである。

#### 1) 過強陣痛による胎児仮死あるいは新生児仮死

最初に問題になったのはこの過強陣痛の問題で、オキシトシン投与時の点滴の速度についての注意が用法用量の部に加えられた。

#### 2) 帝王切開や筋腫核出術の既往例に対する注意

このような例での子宮収縮剤使用による子宮破裂の報告が複数になり、使用時の注意が書き改められた。

#### 3) 併用薬についての注意

オキシトシン製剤とプロスタグランジンまた収縮剤とマイリスの併用により過強陣痛例が頻発し、併用禁とされた。

### 4) 分娩監視装置装着の義務化

過強陣痛や胎児仮死を早期に発見するには分娩監視装置を使用することが必要であるが、以前は全ての産科施設にこの機器が備えられていたわけではなかった。そのためこれを装着することは義務化されていなかったが、一般に普及してきたという判断のもと、子宮収縮剤の使用時には分娩監視装置の装着が義務化された。

## (2) NSAID

NSAIDの胎児循環に対する影響は以前から知られており、そのメカニズムもよくわかっていた。しかし薬事行政にこれを入れるにはいくつかの問題があった。インドメサシン座薬それに次いでボルタレンについては副作用報告が集積し、使用禁忌にすることはほとんど異論が無かった。

しかしこの2剤がまず選ばれたのは単にその使用頻度が高かったためであり、副作用の報告もそれだけ多かったからである。その後の議論はNSAIDすべてを禁忌にするかどうかというもので、PMDAの担当者が代わるごとに議論は繰り返されたが、現在はNSAIDのリスクの理解が進み、これによる副作用報告はほとんどなくなり新たな処置は必要がない状況である。

## (3) メルカゾール

本剤はもともと妊娠中には胎児に奇形を発生させるリスクがあるため禁忌とされていた。禁忌となるとそれ以上の検討は行われないので長い間そのまま放置されてきた。しかし、バセドウ病は若い女性に多く、妊娠合併の頻度も高い疾患である。甲状腺治療の専門家の間では妊娠中にメルカゾールを服用した場合のリスクは服用せずに甲状腺機能亢進症のままの場合より低いことが認識され、妊娠中

でも服用させることが一般に行われていた。しかしやはり禁忌薬を使用することは問題があるのでむしろ状況からこの禁忌の指定をはずすべきではないかという提案がなされた。結局、メルカゾールによるリスクを十分に記載することでこの禁忌の指定ははずされることになった。現在でもいくつかの禁忌薬についてはこのような処理が必要なものが残っている。特に移植治療を受けた後の妊娠中に使用する免疫抑制剤は同様の処理が必要と思われる。

#### (4) ACE 阻害剤、ARB

この2剤については当初から妊娠中は禁忌とされてきた。しかし降圧作用に優れているため妊娠前から服用している妊婦も多く、一時はイエローペーパーを出すかというくらいに副作用例が多数になった。しかし情報が普及し、最近ではこの薬剤の副作用報告は急減している。そのため現時点では新たな対策は必要ないと思われるが、市販された直後に特に内科医に十分な警告を発しておけば不幸な例の発生はもっと少なくてすんだものと考えられる。薬剤による先天異常の問題は注意すれば避けることができる可能性があるため、危険性の情報の発信はきわめて重要である。

#### D. 考察

薬剤による先天異常の問題は非常にデリケートである。それは動物実験の結果をそのまま持ち込めないからである。動物実験で使用が禁止されたり特別な注意が書かれている薬剤でもヒトでは実際にはあまり問題にならない薬剤が多く存在する。例えば新キノロン系薬剤は動物実験で関節障害があるため禁忌とされているが、ヒトでは報告が無い。また高容量でなければプレドニゾロンはヒトでは問

題ないが、動物実験では多くの奇形が観察される。

また、ヒトを対象とした妊娠中の薬剤の使用についての安全性を確かめる研究は不可能である。そのためヒトの場合、情報の無い薬剤を使った場合、誤って妊娠中に使用した場合、母体の治療を優先して薬剤を使った場合などでたまたま副作用が出た症例からリスクを推定しなければならない。

以上のことから、妊娠中の薬剤の安全性について議論するにはきちんとした副作用の報告制度と忍耐強くそれらを評価していくシステムが必要である。現状では副作用の犠牲者が出て初めて議論になるのである。しかし、将来的には薬剤の構造などからリスクを推定するなどの手法の開拓も必要であろう。

#### E. 結論

先天異常調査会が取り扱った薬剤について検討してみると、その時々では大きな問題であった薬剤も現在ではほとんど問題にはなっていない。このことは当時の薬剤の取り扱い方針がおおむね妥当であったと考えてよいであろう。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
関連するテーマではなし
2. 学会発表  
関連するテーマではなし

#### 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  
特別なものはない

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

当院における妊娠と薬相談からの妊娠中の薬剤使用に関する考察

研究分担者 生水真紀夫 千葉大学大学院医学研究院生殖医学・教授  
研究協力者 尾本 暁子 千葉大学医学部附属病院周産期母性科・助教

研究要旨

千葉大学医学部附属病院では、2011年7月から妊娠と薬相談の相談窓口事業を開始した。千葉大学医学部附属病院でのニーズの特徴を明らかにし今後の相談体制の改善に資することを目的に、相談者の特徴と相談内容を後方視的に検討した。妊娠前の相談が24件(67%)と、妊娠判明後の相談(12件)より多かった。服薬理由では、精神神経疾患が20件(56%)を占めた。また、服薬数の種類は平均7.7(1-21)薬剤で薬効薬理上同効薬の併用が多く認められた。夫の服薬に関する相談(3件)でも、平均の服薬数は4.7(1-7)で、複数併用が多かった。同効薬の複数併用は、一薬剤の使用量は少ないものの、副作用や胎児への影響にも重複が生じる可能性があることから、相談時に注意を要する問題と考えられた。薬剤の種類としては、抗不安薬や向精神薬が最も多かったが、抗がん薬や悪性腫瘍に対する分子標的薬など大学病院の特殊性を反映した薬剤も見られた。分子標的薬などの新たな薬剤については、今後使用機会がさらに増すと予想されることから、使用経験蓄積を系統的に蓄積するためのシステム構築が重要と思われた。

A. 研究目的

千葉大学医学部附属病院では、成育医療研究センターの妊娠と薬相談の相談窓口として、2011年7月から妊娠と薬相談を開始した。千葉県内で唯一の相談窓口として、これまでに約1年半の活動を行ってきた。そこで、妊娠と薬の相談窓口へのニーズと今後の課題を明らかにすることを目的として、当窓口で相談に訪れた患者およびその相談内容を後方視的に検討した。

B. 研究方法

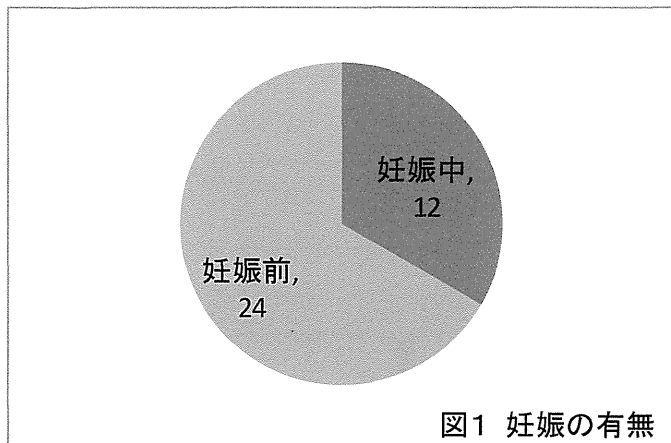
2011年7月に「妊娠と薬相談」開始から2013年1月に至る1年7カ月に当院の「妊娠と薬相談」に申し込みを行った症例36件を対象とした。

申し込み症例について、本人の主疾患・薬剤の数・薬剤の種類・相談時間などについて検討した。

(倫理面への配慮)

なし





病での内服数が多い例が見られた。

重複を含む計 284 薬剤の作用別の内訳を表 1 に示す。外用や漢方・胃薬・夫の内服に関する相談も多かった。それらを除くと、相談者の疾患が精神疾患による例が多いため、抗精神病薬や抗不安薬・眠剤などの相談が多かった。また、膠原病や癌などに関連して、ステロイドや免疫抑制剤、分子標

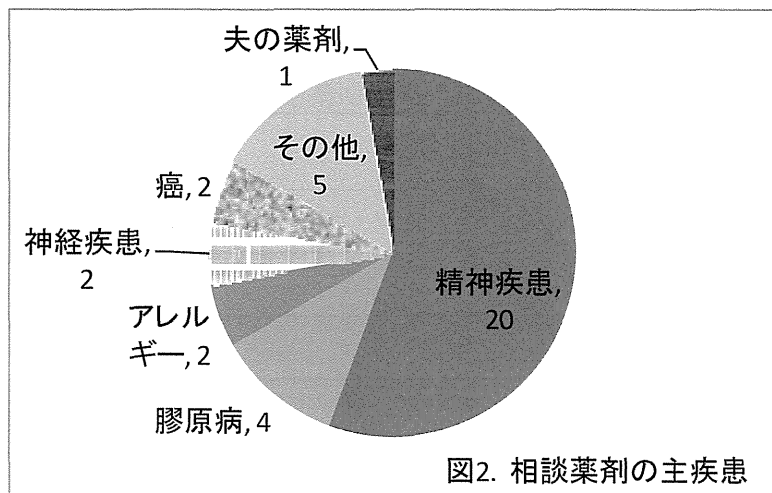
### C. 研究結果

19 カ月中 36 件の申し込みがあり、平均 1.9 件/月の相談であった。申し込み 36 件中、33 件が来院した。来院しなかった 3 件のうち 2 件は妊娠中であったが流産に至った例、1 件は理由は不明であった。

このうち、本人の内服薬に対する相談が 35 件、夫の薬についての相談が 3 件 (2 件重複を含む) であった。

申込者のうち、妊娠中は 12 例、妊娠前が 24 例であり、妊娠中が相談の 1/3 を占めていた (図 1)。妊娠中の相談 12 例のうち、妊娠前からの慢性疾患に関する相談は 8 例と妊娠中の相談のうち 2/3 を占め、慢性疾患のうちの 25% を占めていた。

相談者の主な疾患は、精神疾患 20 例、膠原病 4 例、アレルギー 2 例、神経疾患 2 例、癌 2 例、その他 5 例と、精神疾患で内服している方の相談が過半数を占めた (図 2)。本人内服薬剤について、相談薬剤は 1 人につき 1~21 薬剤あり、平均 7.69 薬剤であった。夫の薬剤についての 1 件あたりの相談薬剤数は、平均 4.67 薬剤 (1~7) であった。相談薬剤数の多い順に疾患別に色分けをした図を図 3 に示す。精神疾患でも多剤内服症例が多いが、膠原



的薬、抗癌剤なども見られた。これらについては比較的新しい薬剤で妊娠中のデータがほとんどない薬剤についての相談に来院される例も多かった。ワーファリンやリチウムなど、一般的に催奇形性が明らかな薬剤に関する相談もあった。

相談にかかった時間は、平均 45 分 (20~100 分) であった。1 時間を超える例も 3 例あった。

同伴者は、夫 13 例、母 4 例、本人のみ来院が 16 例であり、同伴者とともにカウンセリングを行った例が過半数であった。

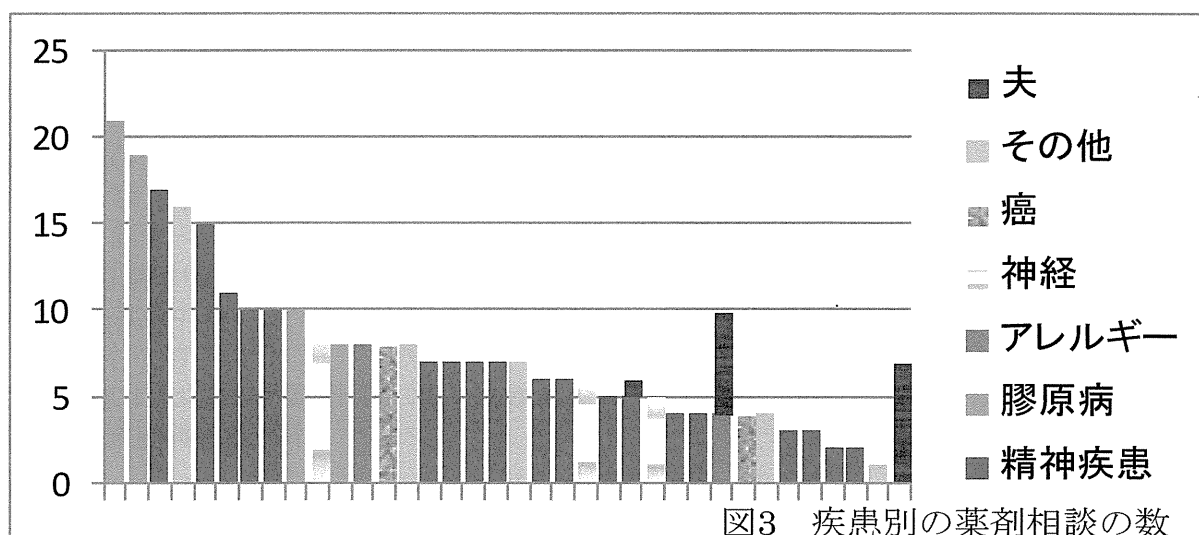


表1. 相談薬剤の用法・作用別薬品数

薬品数	用法・作用別分類
31	外用（塗布剤・点眼・点鼻など）
24	抗精神病薬
17	漢方
	眠剤
16	抗不安薬
13	胃薬
	夫の使用薬剤
12	緩下剤など
10	ステロイド
	NSAID s
8	抗がん剤
	抗てんかん薬
	抗アレルギー薬
	サプリメント
7	神経作用薬
	制吐剤
6	整腸剤

5	抗うつ剤
	抗血栓剤
	免疫抑制剤
	片頭痛薬
	アセトアミノフェン
4	分子標的薬
3	抗生剤
2	リチウム
	ワーファリン
	モルヒネ
	高脂血症薬
	甲状腺薬
	アスピリン
19	その他

#### D. 考察

今回の検討の結果、慢性疾患に対する内服薬の相談のうち 1/4 が妊娠した後の相談であった。これは、おそらく主治医が妊娠可能女性に妊娠を考慮した薬剤処方や指導がされていないことも大きな原因と考える。妊娠してからの薬剤変更や