

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

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

研究分担者	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
	那須 愛砂	虎の門病院	薬剤部 医薬情報科

研究要旨

妊娠・授乳期であっても母体の治療に薬物療法が必要な疾患や病態がある。こうした場合、胎盤や母乳を介して胎児・乳児が薬物に曝露されることによる先天異常リスクを明確化するとともに、母体の疾患を治療しなかった場合に疾患が母児に及ぼすリスクと、当該薬物療法がもたらす母児への疾患リスク改善効果を比較考量する必要がある。

また、多くの妊娠は計画妊娠ばかりでなく予期せぬ妊娠であることが報告されており、予期せぬ妊娠におけるカウンセリングが無用な人工妊娠中絶を防ぐ観点が必要とされている。さらに、妊娠期の母体は生理機能が変化して、用量調節が必要になる場合や、妊娠期特有の副作用を示すことがあり注意が必要である。この他、胎児あるいは新生児に合併症を生じうる薬物や、分娩への影響が知られている薬物もあり留意する必要がある。そこで我が国の添付文書記載要領を改善するにあたり、必要な要素を調査することを目的として日本、米国、英国の添付文書を調査した。

米英の添付文書では、妊婦への薬物療法に関して、考慮すべき情報が個々の薬剤の特性に配慮して具体的に記載されていた。本研究により我が国の添付文書情報が米英と比較して大幅に情報量が少ないことは明らかとなった。SEA 分類、PEC 分類の活用を含めて、医師、薬剤師、助産師等の医療従事者に、実在する適正使用情報が伝わるような改善が必要と考えられた。

A. 研究目的

妊娠・授乳期であっても母体の治療に薬物療法が必要な疾患や病態がある。こうした場合には、胎盤や母乳を介して胎児・乳児が薬物に曝露されることによる先天異常リスクを特定し、母体の疾患を治療しなかった場合に疾患が母児に及ぼ

すリスクと、当該薬物療法がもたらす母児への疾患リスク改善効果を比較考量する必要がある。

また、多くの妊娠は計画妊娠ばかりでなく予期せぬ妊娠であることが報告されている。予期せぬ妊娠では医学・薬学的根拠に基づく十分な情報が提供され、妊

婦が抱く不安に対する適切なカウンセリングが行われていないと無用な人工妊娠中絶に至る恐れがある。さらに、妊娠期の母体は腎機能、消化管機能、内分泌環境などの生理機能に変化して、薬物動態が変化して薬効が減弱したり、逆に中毒が生じたりする恐れがあり用量調節が必要になる場合がある。

また、妊娠期特有の副作用が発現する場合や、既知の副作用が妊娠期に重篤化する傾向や好発する傾向を示す可能性もあり、臨床上の問題となる可能性があり注意が必要である。

この他、胎児あるいは新生児に合併症を生じうる薬物では、合併症の種類、合併症の重篤度と可逆性、ならびに、必要となる治療の内容について明確化する必要がある。

また、分娩時の使用により分娩への影響が知られている薬物や、胎児および新生児への影響が問題となる薬物もあり留意する必要がある。

そこで本年度の研究では、現状の添付文書に記載された情報の実態を把握する目的で、日・米・英の実際の添付文書において、妊婦・授乳婦の項の記載に、前述の情報がどのように記載されているのかを調査し、今後改訂が予定される我が国の妊婦・産婦・授乳婦に関する添付文書記載要領の改善資料とすることを目的とした。

B. 研究方法

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下記の7品目を選定した。

- ・ アミオダロン錠(抗不整脈薬)
- ・ イソニアジド錠(抗結核薬)
- ・ スマトリプタン錠(片頭痛治療薬)
- ・ サラゾスルファピリジン錠(潰瘍性大腸炎治療薬)
- ・ シプロフロキサシン錠(抗菌薬)
- ・ ブデソニド吸入薬

(副腎皮質ステロイド含有気管支喘息薬)

- ・ メトフォルミン錠

1) 公表されている日・米・英の医療用医薬品添付文書を収集し、妊婦・産婦・授乳婦の項に記載された情報を抽出した。

抽出した日・米・英の添付文書記載について、胎児リスク(構造異常、胎児・乳児死亡、生理機能障害、成長変化)、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が及ぼす効果、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。

(倫理面への配慮)

本研究は、日本、米国、英国の添付文書の記載内容を解析するもので、臨床的な介入あるいは侵襲を伴わず、疫学的な解析、個人情報に関する解析も伴わない。このため、研究の対象、方法に倫理面への配慮を必要とする内容を含んでいない。

C. 研究結果

1) 抽出した日・米・英の添付文書情報

日本、米国、英国の添付文書から抽出した、妊婦・授乳婦に関する記載は下記の通りである。

① アミオダロン錠

- ・ 日本

下記のことが報告されているため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合は、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。

(1) 妊娠中の投与により、新生児に先天性の甲状腺腫、甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症を起こしたとの報告がある。

(2) 維持療法を受けた後出産した母体及び新生児の血漿中濃度から胎盤通過率は約 26%と推定されている。

(3) 動物実験では催奇形作用は認められていない(ラット、ウサギ)が受胎に対する影響(ラット)、胎児体重の低下(ラット)、死亡胎児数の増加(ウサギ)が認められている。

・ 米国

Pregnancy

Pregnancy Category D

Neonatal Hypo- or Hyperthyroidism

Cordarone (amiodarone hydrochloride) can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Although Cordarone use during pregnancy is uncommon, there have been a small number of published reports of congenital goiter/hypothyroidism and hyperthyroidism. If Cordarone is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking Cordarone, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

In general, Cordarone Tablets should be used during pregnancy only if the potential benefit to the mother justifies the unknown risk to the fetus.

In pregnant rats and rabbits, amiodarone HCl in doses of 25 mg/kg/day (approximately 0.4 and 0.9 times, respectively, the maximum recommended human maintenance dose*) had no adverse effects on the fetus. In the rabbit, 75 mg/kg/day (approximately 2.7 times the maximum recommended human maintenance dose*) caused abortions in greater than 90% of the animals. In the rat, doses of 50 mg/kg/day or more were associated with slight displacement of the testes

and an increased incidence of incomplete ossification of some skull and digital bones; at 100 mg/kg/day or more, fetal body weights were reduced; at 200 mg/kg/day, there was an increased incidence of fetal resorption. (These doses in the rat are approximately 0.8, 1.6 and 3.2 times the maximum recommended human maintenance dose.*) Adverse effects on fetal growth and survival also were noted in one of two strains of mice at a dose of 5 mg/kg/day (approximately 0.04 times the maximum recommended human maintenance dose*).

*600 mg in a 50 kg patient (doses compared on a body surface area basis)

・ 英国

Pregnancy

There are insufficient data on the use of amiodarone during pregnancy in humans to judge any possible toxicity. However, in view of its effect on the foetal thyroid gland, amiodarone is contraindicated during pregnancy, except in exceptional circumstances.

If, because of the long half life of amiodarone, discontinuation of the drug is considered prior to planned conception, the real risk of reoccurrence of life threatening arrhythmias should be weighed against the possible hazard for the foetus.

② イソニアジド錠

・ 日本

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

[動物実験(マウス)で胎児の発育障害作用が報告されている。また、アミノサリチル酸製剤を併用投与されている患者で、奇形を有する児の出現率が高いとする疫学的調査結果がある。]

・ 米国

Pregnancy

Teratogenic effects:

Pregnancy Category C:

Isoniazid has been shown to have an embryocidal effect in rats and rabbits when given orally during pregnancy. Isoniazid was not teratogenic in reproduction studies in mice, rats and rabbits. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Isoniazid should be used as a treatment for active tuberculosis during pregnancy because the benefit justifies the potential risk to the fetus. The benefit of preventive therapy also should be weighed against a possible risk to the fetus. Preventive therapy generally should be started after delivery to prevent putting the fetus at risk of exposure; the low levels of isoniazid in breast milk do not threaten the neonate. Since isoniazid is known to cross the placental barrier, neonates of isoniazid treated mothers should be carefully observed for any evidence of adverse effects.

・英国

Pregnancy

While Isoniazid is generally regarded to be safe in pregnancy, there is a possibility of an increased risk of foetal malformations occurring when Isoniazid is given in early pregnancy. If pregnancy cannot be excluded possible risks should be balanced against therapeutic benefits.

③ イミグラン錠

・日本

1. 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 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]。

・米国

Pregnancy

Pregnancy Category C

In reproductive toxicity studies in rats and rabbits, oral treatment with sumatriptan was associated with embryoletality, fetal abnormalities, and pup mortality. When administered by the intravenous route to rabbits, sumatriptan has been shown to be embryoletal. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Therefore, IMITREX should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. In assessing this information, the following findings should be considered.

Embryoletality: When given orally or intravenously to pregnant rabbits daily throughout the period of organogenesis, sumatriptan caused embryoletality at doses at or close to those producing maternal toxicity. In the oral studies this dose was 100 mg/kg/day, and in the intravenous studies this dose was 2.0 mg/kg/day. The mechanism of the embryoletality is not known. The highest no-effect dose for embryoletality by the oral route was 50 mg/kg/day, which is approximately 9 times the maximum single recommended human oral dose of 100 mg on a mg/m² basis. By the intravenous route, the highest no-effect dose was 0.75 mg/kg/day, or approximately one tenth of the maximum single recommended human oral dose of 100 mg on a mg/m² basis. The intravenous administration of sumatriptan to pregnant rats throughout organogenesis at 12.5 mg/kg/day, the maximum dose tested, did not cause embryoletality. This

dose is equivalent to the maximum single recommended human oral dose of 100 mg on a mg/m² basis. Additionally, in a study in rats given subcutaneous sumatriptan daily prior to and throughout pregnancy at 60 mg/kg/day, the maximum dose tested, there was no evidence of increased embryo/fetal lethality. This dose is equivalent to approximately 6 times the maximum recommended single human oral dose of 100 mg on a mg/m² basis.

Teratogenicity: Oral treatment of pregnant rats with sumatriptan during the period of organogenesis resulted in an increased incidence of blood vessel abnormalities (cervicothoracic and umbilical) at doses of approximately 250 mg/kg/day or higher. The highest no-effect dose was approximately 60 mg/kg/day, which is approximately 6 times the maximum single recommended human oral dose of 100 mg on a mg/m² basis. Oral treatment of pregnant rabbits with sumatriptan during the period of organogenesis resulted in an increased incidence of cervicothoracic vascular and skeletal abnormalities. The highest no-effect dose for these effects was 15 mg/kg/day, or approximately 3 times the maximum single recommended human oral dose of 100 mg on a mg/m² basis.

A study in which rats were dosed daily with oral sumatriptan prior to and throughout gestation demonstrated embryo/fetal toxicity (decreased body weight, decreased ossification, increased incidence of rib variations) and an increased incidence of a syndrome of malformations (short tail/short body and vertebral disorganization) at 500 mg/kg/day. The

highest no-effect dose was 50 mg/kg/day, or approximately 5 times the maximum single recommended human oral dose of 100 mg on a mg/m² basis. In a study in rats dosed daily with subcutaneous sumatriptan prior to and throughout pregnancy, at a dose of 60 mg/kg/day, the maximum dose tested, there was no evidence of teratogenicity. This dose is equivalent to approximately 6 times the maximum recommended single human oral dose of 100 mg on a mg/m² basis.

Pup Deaths: Oral treatment of pregnant rats with sumatriptan during the period of organogenesis resulted in a decrease in pup survival between birth and postnatal day 4 at doses of approximately 250 mg/kg/day or higher. The highest no-effect dose for this effect was approximately 60 mg/kg/day, or 6 times the maximum single recommended human oral dose of 100 mg on a mg/m² basis.

Oral treatment of pregnant rats with sumatriptan from gestational day 17 through postnatal day 21 demonstrated a decrease in pup survival measured at postnatal days 2, 4, and 20 at the dose of 1,000 mg/kg/day. The highest no-effect dose for this finding was 100 mg/kg/day, approximately 10 times the maximum single recommended human oral dose of 100 mg on a mg/m² basis. In a similar study in rats by the subcutaneous route there was no increase in pup death at 81 mg/kg/day, the highest dose tested, which is equivalent to 8 times the maximum single recommended human oral dose of 100 mg on a mg/m² basis.

• 英国

Pregnancy

Post-marketing data from the use of sumatriptan during the first trimester in over 1,000 women are available. Although these data contain insufficient information to draw definitive conclusions, they do not point to an increased risk of congenital defects. Experience with the use of sumatriptan in the second and third trimester is limited.

Evaluation of experimental animal studies does not indicate direct teratogenic effects or harmful effects on peri- and postnatal development. However, embryofetal viability might be affected in the rabbit (see section 5.3). Administration of sumatriptan should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the foetus.

④ サラゾスルファピリジン錠

・日本

1. 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。
[本剤の動物実験では催奇形作用は認められていないが、他のサルファ剤（スルファメトピラジン等）では催奇形作用が認められている。また、本剤の代謝物の胎盤通過により新生児に高ビリルビン血症を起こすことがある。]

・米国

Pregnancy

Pregnancy Category B.

Reproduction studies have been performed in rats and rabbits at doses up to 6 times the human dose and have revealed no evidence of impaired female fertility or harm to the fetus due to sulfasalazine. Oral sulfasalazine inhibits the absorption and metabolism of folic acid and may cause folic acid deficiency. There have been reports of

babies with neural tube defects born to mothers who were exposed to sulfasalazine during pregnancy, although the role of sulfasalazine in these defects has not been established. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

A national survey evaluated the outcome of pregnancies associated with inflammatory bowel disease (IBD). In a group of 186 women treated with sulfasalazine alone or sulfasalazine and concomitant steroid therapy, the incidence of fetal morbidity and mortality was comparable to that for 245 untreated IBD pregnancies as well as to pregnancies in the general population.¹ A study of 1,455 pregnancies associated with exposure to sulfonamides indicated that this group of drugs, including sulfasalazine, did not appear to be associated with fetal malformation. review of the medical literature covering 1,155 pregnancies in women with ulcerative colitis suggested that the outcome was similar to that expected in the general population.

No clinical studies have been performed to evaluate the effect of sulfasalazine on the growth development and functional maturation of children whose mothers received the drug during pregnancy.

・英国

Pregnancy

Reproduction studies in rats and rabbits have revealed no evidence of harm to the fetus. Published data

regarding use of sulfasalazine in pregnant women have revealed no evidence of teratogenic hazards. If sulfasalazine is used during pregnancy, the possibility of fetal harm appears remote. Oral sulfasalazine inhibits the absorption and metabolism of folic acid and may cause folic acid deficiency. Because the possibility of harm cannot be completely ruled out, sulfasalazine should be used during pregnancy only if clearly needed.

⑤ シプロフロキサシン錠

・日本

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

・米国

Pregnancy

Pregnancy Category C.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. An expert review of published data on experiences with ciprofloxacin use during pregnancy by TERIS – the Teratogen Information System – concluded that therapeutic doses during pregnancy are unlikely to pose a substantial teratogenic risk (quantity and quality of data=fair), but the data are insufficient to state that there is no risk.

A controlled prospective observational study followed 200 women exposed to fluoroquinolones (52.5% exposed to ciprofloxacin and 68% first trimester exposures) during gestation. In utero exposure to fluoroquinolones during embryogenesis was not associated with increased risk of major malformations. The reported rates of major congenital malformations were 2.2% for the fluoroquinolone group and 2.6% for the

control group (background incidence of major malformations is 1-5%). Rates of spontaneous abortions, prematurity and low birth weight did not differ between the groups and there were no clinically significant musculoskeletal dysfunctions up to one year of age in the ciprofloxacin exposed children.

Another prospective follow-up study reported on 549 pregnancies with fluoroquinolone exposure (93% first trimester exposures). There were 70 ciprofloxacin exposures, all within the first trimester. The malformation rates among live-born babies exposed to ciprofloxacin and to fluoroquinolones overall were both within background incidence ranges. No specific patterns of congenital abnormalities were found. The study did not reveal any clear adverse reactions due to in utero exposure to ciprofloxacin.

No differences in the rates of prematurity, spontaneous abortions, or birth weight were seen in women exposed to ciprofloxacin during pregnancy. However, these small postmarketing epidemiology studies, of which most experience is from short term, first trimester exposure, are insufficient to evaluate the risk for less common defects or to permit reliable and definitive conclusions regarding the safety of ciprofloxacin in pregnant women and their developing fetuses. Ciprofloxacin should not be used during pregnancy unless the potential benefit justifies the potential risk to both fetus and mother (see WARNINGS).

Reproduction studies have been performed in rats and mice using oral doses up to 100 mg/kg (0.6 and 0.3 times the maximum daily human dose

based upon body surface area, respectively) and have revealed no evidence of harm to the fetus due to ciprofloxacin. In rabbits, oral ciprofloxacin dose levels of 30 and 100 mg/kg (approximately 0.4- and 1.3-times the highest recommended therapeutic dose based upon mg/m²) produced gastrointestinal toxicity resulting in maternal weight loss and an increased incidence of abortion, but no teratogenicity was observed at either dose level. After intravenous administration of doses up to 20 mg/kg (approximately 0.3-times the highest recommended therapeutic dose based upon mg/m²) no maternal toxicity was produced and no embryotoxicity or teratogenicity was observed. (See WARNINGS.)

・英国

Pregnancy

The data that are available on administration of ciprofloxacin to pregnant women indicates no malformative or feto/neonatal toxicity of ciprofloxacin. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity. In juvenile and prenatal animals exposed to quinolones, effects on immature cartilage have been observed, thus, it cannot be excluded that the drug could cause damage to articular cartilage in the human immature organism / foetus (see section 5.3).

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of ciprofloxacin during pregnancy.

⑥ ブデソニド吸入薬

・日本

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。]

・米国

Pregnancy

Teratogenic

Effects:

Pregnancy Category B

Studies of pregnant women, have not shown that inhaled budesonide increases the risk of abnormalities when administered during pregnancy. The results from a large population-based prospective cohort epidemiological study reviewing data from three Swedish registries covering approximately 99% of the pregnancies from 1995-1997 (i.e., Swedish Medical Birth Registry; Registry of Congenital Malformations; Child Cardiology Registry) indicate no increased risk for congenital malformations from the use of inhaled budesonide during early pregnancy. Congenital malformations were studied in 2014 infants born to mothers reporting the use of inhaled budesonide for asthma in early pregnancy (usually 10-12 weeks after the last menstrual period), the period when most major organ malformations occur. The rate of recorded congenital malformations was similar compared to the general population rate (3.8% vs. 3.5%, respectively). In addition, after exposure to inhaled budesonide, the number of infants born with orofacial clefts was similar to the expected number in the normal population (4 children vs. 3.3, respectively).

These same data were utilized in a second study bringing the total to 2534 infants whose mothers were exposed to inhaled budesonide. In this study, the

rate of congenital malformations among infants whose mothers were exposed to inhaled budesonide during early pregnancy was not different from the rate for all newborn babies during the same period (3.6%).

Despite the animal findings, it would appear that the possibility of fetal harm is remote if the drug is used during pregnancy. Nevertheless, because the studies in humans cannot rule out the possibility of harm, PULMICORT FLEXHALER should be used during pregnancy only if clearly needed.

As with other glucocorticoids, budesonide produced fetal loss, decreased pup weight, and skeletal abnormalities at a subcutaneous dose in rabbits that was approximately 0.3 times the maximum recommended daily inhalation dose in adults on a mcg/m² basis and at a subcutaneous dose in rats that was approximately 3 times the maximum recommended daily inhalation dose in adults on a mcg/m² basis. No teratogenic or embryocidal effects were observed in rats when budesonide was administered by inhalation at doses up to approximately equivalent to the maximum recommended daily inhalation dose in adults on a mcg/m² basis.

Experience with oral corticosteroids since their introduction in pharmacologic as opposed to physiologic doses suggests that rodents are more prone to teratogenic effects from corticosteroids than humans.

Nonteratogenic Effects

Hypoadrenalism may occur in infants born of mothers receiving

corticosteroids during pregnancy. Such infants should be carefully observed.

・英国

Pregnancy

Results from a large prospective epidemiological study and from world-wide post marketing experience indicate that inhaled budesonide during pregnancy has no adverse effects on the health of the foetus / new born child.

In animal studies, glucocorticosteroids have been shown to induce malformations (see Section 5.3). This is not likely to be relevant for humans given recommended doses, but therapy with inhaled budesonide should be regularly reviewed and maintained at the lowest effective dose.

As with other drugs the administration of budesonide during pregnancy requires that the benefits for the mother are weighed against the risks for the foetus. Inhaled glucocorticosteroids should be considered in preference to oral glucocorticosteroids because of the lower systemic effects at the doses required to achieve similar pulmonary responses.

⑦ メトフォルミン錠

・日本

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験(ラット、ウサギ)で胎児への移行が認められており、一部の動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている¹⁾。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕

・米国

Pregnancy

Teratogenic Effects:

Pregnancy Category B

Recent information strongly suggests that abnormal blood glucose levels during pregnancy are associated with a higher incidence of congenital abnormalities. Most experts recommend that insulin be used during pregnancy to maintain blood glucose levels as close to normal as possible. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, FORTAMET® should not be used during pregnancy unless clearly needed.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women with immediate-release metformin or FORTAMET®. Metformin was not teratogenic in rats and rabbits at doses up to 600 mg/kg/day. This represents an exposure of about two and six times the maximum recommended human daily dose of 2000 mg based on body surface area comparisons for rats and rabbits, respectively. Determination of fetal concentrations demonstrated a partial placental barrier to metformin.

・英国

Pregnancy

Uncontrolled diabetes during pregnancy (gestational or permanent) is associated with increased risk of congenital abnormalities and perinatal mortality.

A limited amount of data from the use of metformin in pregnant women does not indicate an increased risk of congenital abnormalities. Animal studies do not indicate harmful effects with respect to pregnancy, embryonic or fetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3).

When the patient plans to become pregnant and during pregnancy, it is recommended that diabetes is not treated with metformin but insulin be used to maintain blood glucose levels as close to normal as possible, to reduce the risk of malformations of the foetus.

2) 日本の添付文書と比較した、米国、英国の添付文書の記載内容

① アミオダロン錠(表 1)

我が国の添付文書では、新生児の生理機能障害に関して、甲状腺腫、甲状腺機能異常がみられることと、動物実験における催奇形性、胎児体重の低下、死亡胎児数の増加の情報のみ記載されている。一方、米国の添付文書では、予期せぬ曝露女性への指導に関する情報が記載されている。

また、英国の添付文書では、生命の危険に及ぶ不整脈のリスクと胎児の薬物曝露のリスクを比較考量するよう具体的な記載がある。

② イソニアジド錠(表 2)

我が国の添付文書では、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい」と記載されているが、米国の添付文書では「Isoniazid should be used as a treatment for active tuberculosis during pregnancy because the benefit justifies the potential risk to the fetus.」と記載されており、治療においては薬物療法のベネフィットが胎児への潜在リスクを上回る事が記載されている。一方「Preventive therapy generally should be started after delivery to prevent putting the fetus at risk of exposure」との記載もあり、胎児の潜在的リスクを予防するために、予防目的であれば一般的に分娩後に行われることが具体的に記載されており臨床家参考になる。また、英国の添付文書では、「Isoniazid is generally regarded to be safe in pregnancy,」との

記載があり、予期せぬ妊娠中の曝露においても「イソニアジドは、一般的には、妊娠中に安全であるとみなされている」ことを医療関係者が周知し易い記載となっている。

③ イミグラン錠(表 3)

我が国の添付文書では、「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」と記載要領に従ってはいるものの個別医薬品情報としての具体性に欠ける記載に留まっている。

同様に、米国の添付文書においても、動物を用いた生殖試験における毒性を、胚毒性、催奇形性、胎児死亡にわけて詳細に解説している。

これに対して、英国の添付文書では、
‘Post-marketing data from the use of sumatriptan during the first trimester in over 1,000 women are available. Although these data contain insufficient information to draw definitive conclusions, they do not point to an increased risk of congenital defects.’ とヒト妊婦における市販後調査のデータが情報提供されており、処方の際にも予期せぬ曝露女性への指導に際しても参考にしうる情報が具体的に提供されている。

④ サラゾスルファピリジン錠(表 4)

我が国の添付文書では、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい」と記載されている。一方、米国の添付文書では、冒頭で Pregnancy Category B と胎児リスクが増加しないとの情報が存在するクライテリアであることが情報発信されている。さらには、
‘In a group of 186 women treated with sulfasalazine alone or sulfasalazine and concomitant steroid therapy, the incidence of fetal morbidity and mortality was comparable to that for 245 untreated IBD pregnancies as well as to

pregnancies in the general population. study of 1,455 pregnancies associated with exposure to sulfonamides indicated that this group of drugs, including sulfasalazine, did not appear to be associated with fetal malformation.’ と記載根拠となる情報が記載されており、処方の際にも予期せぬ曝露女性への指導に際しても参考にしうる情報が具体的に提供されている。また、英国の添付文書においても、
‘Published data regarding use of sulfasalazine in pregnant women have revealed no evidence of teratogenic hazards.’ との記載があり、予期せぬ曝露女性への指導に際して大きな胎児リスクが存在しないとのデータが存在する事が把握しやすい。

⑤ シプロフロキサシン錠(表 5)

我が国の添付文書では、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと」と記載されているが、その理由には具体性はない。一方、米国の添付文書では、冒頭で ‘Pregnancy Category C’ と記載するとともにワシントン大学の催奇形情報サービスが提供するデータベース ‘TERIS’ の内容を引用して、
‘A controlled prospective observational study followed 200 women exposed to fluoroquinolones (52.5% exposed to ciprofloxacin and 68% first trimester exposures) during gestation. In utero exposure to fluoroquinolones during embryogenesis was not associated with increased risk of major malformations.’ と具体的な情報を提供しさらには
‘Another prospective follow-up study reported on 549 pregnancies with fluoroquinolone exposure (93% first trimester exposures). There were 70 ciprofloxacin exposures, all within the first trimester. The malformation rates among live-born babies exposed to

ciprofloxacin and to fluoroquinolones overall were both within background incidence ranges.’ とさらに別の疫学調査を紹介している。予期せぬ曝露女性への指導に際して、胎児リスクが大きく増加しないことと、その根拠となる疫学研究の概要データが分かりやすく記載されている。

⑥ ブデソニド吸入薬

我が国の添付文書では、「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。」と記載要領に従ってはいるものの個別医薬品情報としての具体性に欠ける記載に留まっている。

一方、米国の添付文書では、冒頭で ‘Pregnancy Category B’ と胎児リスクが増加しないとの情報が存在するクライテリアであることが情報発信されている。さらには、 ‘Congenital malformations were studied in 2014 infants born to mothers reporting the use of inhaled budesonide for asthma in early pregnancy (usually 10-12 weeks after the last menstrual period), the period when most major organ malformations occur. The rate of recorded congenital malformations was similar compared to the general population rate (3.8% vs. 3.5%, respectively).’ と記載根拠となる情報が記載されており、処方の際にも予期せぬ曝露女性への指導に際しても参考にしうる情報が具体的に提供されている。また、英国の添付文書においても、 ‘Results from a large prospective epidemiological study and from world-wide post marketing experience indicate that inhaled budesonide during pregnancy has no adverse effects on the health of the foetus / new born child.’ とさらに別の疫学調査を紹介している。処方の際にも予期せぬ曝露女性への指導に際しても参考にしうる

情報が具体的に提供されている。

⑦ メトフォルミン錠

我が国の添付文書では、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。」と記載されるとともに、「一部の動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。」ことがその理由として記載されている。

一方、米国の添付文書では、冒頭で ‘Pregnancy Category B’ と胎児リスクが増加しないとの情報が存在するクライテリアであることが情報発信されている。また、 ‘Recent information strongly suggests that abnormal blood glucose levels during pregnancy are associated with a higher incidence of congenital abnormalities.’ と母体の血糖管理が不十分であると胎児催奇形のリスクが増大すると言う、疾患から生じるリスクについても情報提供がなされている。

また、英国の添付文書においても ‘Uncontrolled diabetes during pregnancy (gestational or permanent) is associated with increased risk of congenital abnormalities and perinatal mortality.’ と母体の血糖管理が不十分であると胎児催奇形のリスクが増大すると言う、疾患から生じるリスクについても情報提供がなされている。

D. 考察

今回の調査により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る実態が明らかとなった。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品目で、英国の添付文書では7品目中6品目で記載が認められている。

医薬品の使用は常にリスク・ベネフィットバランスの評価に基づいてなされる

ものだが、我が国の添付文書ではリスクの評価に必要な情報が極端に開示されていない現状があり速やかに改善すべきと考えられた。そのためには、記載要領の中で、明確に規定し添付文書作成時に記載を求めていく必要がある。

また、妊娠は計画的なものばかりでなく多くの場合偶発的であることが知られており、「予期せぬ曝露妊婦におけるカウンセリング」の必要性が指摘されている。

しかし、我が国の添付文書では、7品目中0品目と記載がない。一方、米国の添付文書では7品目中4品目で、英国の添付文書では7品目中5品目で記載が認められており情報の差異が認められる。臨床の現場に必要な情報であることは、我が国においても米国や英国と同様であり、記載要領の中で、明確に規定し添付文書作成時に記載を求めていく必要があると考えられた。

また、妊娠中の薬物療法では、母体疾患治療上のメリットと、胎児へのリスクを比較考量するのみではなく、母体疾患が胎児に及ぼすリスクに関しても考慮する必要がある。この観点で比較すると、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2品目で、英国の添付文書では7品目中2品目で記載が認められている。臨床家が妊婦と言う特殊ポピュレーションに対して薬物療法を行う際のリスク・ベネフィットバランスを正確に把握することを助ける意味で、我が国の添付文書においても記載を求めていく必要があると考えられた。

この他、今回の調査では品目数の限界もあり明らかにできなかった点として、胎児リスクのサマリーにおいて、構造異常ばかりでなく、胎児・乳児の死亡、生理機能障害、成長変化等に関するリスクについても、実在するリスク、潜在的なリスクを記載していく必要があると考えられた。

加えて、医師、薬剤師が臨床的検討に

において必要とする、(1)妊娠中の用量調整についての情報、(2)妊娠時に特有の母親の有害反応、(3)胎児あるいは新生児に合併症、(4)胎児あるいは新生児に生じる合併症、(5)分娩ならびに出産中の処方判断についても、記載要領において記載の仕方を規定していく必要があると考えられた。

我が国ばかりでなく、米国、EUにおいても、妊娠・授乳期の薬物療法に関する添付文書の記載のあり方は見直しの時期に来ている。

我が国においても臨床家は、妊婦・授乳婦領域の適正使用に必要なヒトの情報を判断根拠として求めており、記載内容の充実化が望まれる。そのためには、米国FDAが2008年に官報告示した新たな添付文書記載要領のように妊婦に関するヒトデータに基づく記載を強く求めるとともに、これを実現するための詳細な記載要領の策定と周知が欠かせないと考えられた。さらに、記載内容を市販後に構築しうる体制として、レジストリー研究、コホート研究を推進する基盤作りが必要と考えられた。

E. 結論

妊娠・授乳期であっても母体の治療に薬物療法が必要な疾患や病態がある。こうした場合、経胎盤的に移行した薬物による胎児への有害作用が問題となり薬物による先天異常リスク、発達毒性などを明確化する必要がある。我が国では、妊婦を対象とした臨床試験が倫理的側面から実施されにくい状況にあり、市販後一定の期間が過ぎても動物を用いた生殖試験の情報のみが添付文書に記載されている現状がある。

しかし、海外先進国では、レジストリー研究や、観察研究、コホート研究など母児のリスクを解明する体制が整備され、臨床家が必要とする人リスクに関する情報が添付文書に記載されるようになってきている。添付文書の記載要領の改訂にあたり情報の記載を求めると共に、FDAやCDCの

行う研究支援のように、妊娠・授乳期の薬物療法のリスク解析研究の推進を具体化するための行政の支援も必要と考えられる。

また、母体の疾患を治療しなかった場合に疾患が母体ばかりでなく胎児・新生児の健康に及ぼすリスクについても比較考量しうる情報が添付文書で提供される体制が諸外国では確立してきていることが分かった。添付文書の記載要領の改訂にあたり考慮すべき点といえる。

一方、多くの妊娠は計画妊娠ばかりでなく予期せぬ妊娠であることが報告されており、予期せぬ妊娠における胎児リスクに関するカウンセリングが、根拠のない不安に基づく無用な人工妊娠中絶を防ぐ効果が示されており、このための根拠情報の概要を添付文書で示す体制が諸外国では確立している。添付文書の記載要領の改訂にあたり考慮すべき点といえる。

この他、妊娠期の母体は腎血流量やホルモン環境等の生理機能が変化して、腎クリアランス、肝クリアランスが変化するため、用量調節が必要になる薬物がある。また、妊娠期特有の副作用の重篤度、頻度の変化も知られており添付文書で情報を示すことが必要である。薬物が胎児あるいは新生児に合併症を生じうる場合や、分娩への影響が知られている場合も情報の周知が必要である。

本研究により我が国の添付文書情報が米英と比較して大幅に情報量が少ないことは明らかとなっており、記載要領の充実化が望まれる。SEA 分類、PEC 分類の活用を含めて、医師、薬剤師、助産師等の医療従事者に、実在する適正使用情報が伝わるような改善が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

現時点で計画されていない。

2. 学会発表

日本医薬品情報学会における発表を予

定している。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得

現時点で計画されていない。

2. 実用新案登録

現時点で計画されていない。

3. その他

なし

表1. アミオダロン

		日本		米国		英国	
		ヒト	動物	ヒト	動物	ヒト	動物
胎児リスクに関する結論	構造異常		○				
	胎児・乳児死亡		○		○		
	生理機能障害	○		○		○	
	成長変化		○		○		
臨床的検討	予期せぬ曝露女性へのカウンセリング			○			
	疾病から生じるリスクと薬剤治療が及ぼす効果					○	
	妊娠中の用量調整						
	妊娠時に特有の母親の有害反応						
	胎児あるいは新生児に生じうる合併症		○				
	分娩ならびに出産中の処方判断						

表2. イソニアジド

		日本		米国		英国	
		ヒト	動物	ヒト	動物	ヒト	動物
胎児リスクに関する結論	構造異常		○			(-)	○
	胎児・乳児死亡						
	生理機能障害						
	成長変化		○		○		
臨床的検討	予期せぬ曝露女性へのカウンセリング					○	
	疾病から生じるリスクと薬剤治療が及ぼす効果			○			
	妊娠中の用量調整						
	妊娠時に特有の母親の有害反応						
	胎児あるいは新生児に生じうる合併症						
	分娩ならびに出産中の処方判断						

表3. スマトリプタン

		日本		米国		英国	
		ヒト	動物	ヒト	動物	ヒト	動物
胎児リスクに関する結論	構造異常				○	(-)	(-)
	胎児・乳児死亡				○		○
	生理機能障害						
	成長変化						(-)
臨床的検討	予期せぬ曝露女性へのカウンセリング					○	
	疾病から生じるリスクと薬剤治療が及ぼす効果						
	妊娠中の用量調整						
	妊娠時に特有の母親の有害反応						
	胎児あるいは新生児に生じうる合併症						
	分娩ならびに出産中の処方判断						

表4. サラズスルファピリジン(スルファサラジン)

		日本		米国		英国	
		ヒト	動物	ヒト	動物	ヒト	動物
胎児リスクに関する結論	構造異常		○	(-)		(-)	(-)
	胎児・乳児死亡						
	生理機能障害						
	成長変化						
臨床的検討	予期せぬ曝露女性へのカウンセリング			○		○	
	疾病から生じるリスクと薬剤治療が及ぼす効果						
	妊娠中の用量調整						
	妊娠時に特有の母親の有害反応					○	
	胎児あるいは新生児に生じる合併症	○	○				
	分娩ならびに出産中の処方判断						

表5. シプロフロキサシン

		日本		米国		英国	
		ヒト	動物	ヒト	動物	ヒト	動物
胎児リスクに関する結論	構造異常			(-)	(-)	(-)	(-)
	胎児・乳児死亡			(-)	(-)	(-)	(-)
	生理機能障害			(-)			
	成長変化			(-)	(-)		
臨床的検討	予期せぬ曝露女性へのカウンセリング			○		○	
	疾病から生じるリスクと薬剤治療が及ぼす効果						
	妊娠中の用量調整						
	妊娠時に特有の母親の有害反応						
	胎児あるいは新生児に生じる合併症						
	分娩ならびに出産中の処方判断						

表6. ブデソニド

		日本		米国		英国	
		ヒト	動物	ヒト	動物	ヒト	動物
胎児リスクに関する結論	構造異常			(-)	○	(-)	
	胎児・乳児死亡					(-)	
	生理機能障害						
	成長変化						
臨床的検討	予期せぬ曝露女性へのカウンセリング			○		○	
	疾病から生じるリスクと薬剤治療が及ぼす効果						
	妊娠中の用量調整						
	妊娠時に特有の母親の有害反応						
	胎児あるいは新生児に生じる合併症						
	分娩ならびに出産中の処方判断						

表7. メトフォルミン

		日本		米国		英国	
		ヒト	動物	ヒト	動物	ヒト	動物
胎児リスクに関する結論	構造異常		○		(-)	(-)	(-)
	胎児・乳児死亡						(-)
	生理機能障害						
	成長変化						(-)
臨床的検討	予期せぬ曝露女性へのカウンセリング						
	疾病から生じるリスクと薬剤治療が及ぼす効果			○		○	
	妊娠中の用量調整						
	妊娠時に特有の母親の有害反応	○					
	胎児あるいは新生児に生じる合併症						
	分娩ならびに出産中の処方判断						

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・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

研究分担者 濱田 洋実 筑波大学医学医療系産科婦人科学・准教授
研究協力者 小西 久美 筑波大学附属病院薬剤部 薬剤師

研究要旨

産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014 に 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、平成 23 年度に引き続いてその新 CQ & A 案を検討した。平成 23 年度は新 CQ & A 案として 3 項目を作成したが、その後の検討により、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 項目を作成するとともに、これら 4 項目について様々な観点から検討を加えた。

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 1 歩になると考えられる。

A. 研究目的

我々は、平成 17～19 年度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、SEA 分類の考え方を提唱した。さらに引き続き行った平成 20～22 年度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」の研究成果として、具体的に SEA-U 分類を完成させた。

我々の構築した SEA-U 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るが、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」が、2008 年の初版以来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。産科診療に関する Clinical

Question (CQ)と Answer (A)とその解説が掲載されており、現在次の改訂版である2014年版(2014年4月発行予定)の作成が行われている。

そこで、本ガイドライン2014年版に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、その新CQ&Aの検討を平成23年度に引き続いて行った。平成24年度は、特にガイドラインとして疑義が生じないような文言の選択についても重視して研究を遂行した。

B. 研究方法

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、妊婦・授乳婦薬物療法認定薬剤師の資格を持つ研究協力者とともに新CQ&A案の検討を行った。Clinical Question (CQ)と Answer (A)だけでなく、その解説についても検討した。

(倫理面への配慮)

本研究において、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

新CQ&Aとしては平成23年度作成した3項目に加えて、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、産婦人科診療ガイドライン-産科編2011収載のCQ&Aを大幅改訂する形で、平成24年度さらに1項目を作成するとともに、これら4項目について様々な観点から検討を加えた。その結果となる新CQ&A案を表1~4に示した。

なお、本研究で作成した新CQ&A案4項目は、学会員からの意見聴取等を経て必要に応じて修正した後、産婦人科診療

ガイドライン-産科編2014に掲載されることが内定した。

D. 考察

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として様々な点が指摘されている。その中で産科診療上の大きな問題点は3つある。

第1に、その医薬品投与が必要不可欠な女性がいるにもかかわらず、妊娠女性禁忌とされている医薬品の問題である。そうした女性は、わが国の医薬品添付文書の記載に従えば妊娠・出産することはできないことになる。第2に、使用上の注意はあくまで、妊娠女性に対してその医薬品をこれから投与する場合の注意点を示したものであり、妊娠と気づかずに投与された、いわば偶発的使用に対する対応を示したものではないことである。それにもかかわらず、妊娠女性禁忌の医薬品を妊娠と気づかずに服用してしまった場合などには、使用上の注意をいわば拡大解釈して、根拠なく妊娠中絶が勧められているという実態がある。これら2つの問題点は、添付文書上いわゆる妊娠女性禁忌とされる医薬品の問題であり、こうした医薬品が諸外国と比較してわが国の添付文書において多いことは我々が指摘してきたものである。

第3には、わが国の医薬品添付文書上約半分を占めるいわゆる有益性投与の医薬品についての問題である。そのほとんどで催奇形性などの胎児や新生児への悪影響のヒトでのエビデンスがないため、いわゆる有益性投与ながら、わずかに存在する胎児・新生児に対して注意が必要な医薬品の情報がかえって伝わりにくくなっている問題がある。催奇形性などの胎児への悪影響について、ヒトでのエビデンスがあるのかないのかを明確にしなければならぬ。

こうした3つの問題点の解決を指向するものとして、平成23年度よりそれぞれに対応する3つの新CQ&A案の作成を開

始した。平成 24 年度は、平成 23 年度作成のこれらの案について、特にガイドラインとして疑義が生じないような文言の選択についても重視して、より良いものにすべく検討を重ねた。さらにこの 1 年に明らかとなったエビデンスも反映させた。その結果、より明快な CQ & A 案になったと考えている (表 2~4)。

さらに平成 24 年度は、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 CQ & A 案 1 項目を作成した (表 1)。実地臨床で「妊娠と薬」の問題に直面したときに、まずどのようにこの問題を考え、どういう方向性で解決していくべきかの指針は、すべての医療従事者に役立つものと考えられる。

そのために Answer を 4 つ用意した。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場合に、医療従事者はまず妊娠時期を慎重に同定し (Answer 1)、胎児への悪影響だけではなくその医薬品の有用性についても説明に心がける (Answer 2)。具体的には正しい情報源をもとに説明すべきであり (Answer 3)、それが難しいとき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」などの情報を提供する (Answer 4)。こうした総論は、指針としてきわめて重要であり、この総論的 CQ & A が加わったことにより、さらに臨床的有用性の高い CQ & A 案になったと確信している。

これらの新 CQ & A 案は、産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014 に新規項目として掲載されることが内定した。今後、ガイドライン作成委員会やガイドライン評価委員会での討議をはじめ、学会員より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 に収載する新しい Clinical Question & Answer 4 項目の案を作成した。この試みは、妊娠・授乳期における現在の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 1 歩になると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Abe K, Hamada H, Yoshikawa H, et al. : Does planned pregnancy for women with epilepsy improve seizure control during pregnancy and reduce adverse maternal and neonatal outcomes? XX FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, Rome, Italy, Oct 2012

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