

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^{*}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[®]）、シクロスポリン（サンディミュン[®]）、タクロリムス水和物（プロGRAF[®]）

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[®]）

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[®]）

添付文書上いわゆる禁忌^{*}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^{*}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[®]）、シクロスポリン（サンディミュン[®]）、タクロリムス水和物（プログラフ[®]）

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

スルファメトキサゾール・トリメトプリム [ST 合剤]（バクタ[®]）

以下の抗真菌薬

イトラコナゾール（イトリゾール[®]）、ミコナゾール（フロリード[®]）

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[®]）

以下の降圧薬

ニフェジピン（アダラート[®]）、アムロジピンベシル酸塩（アムロジン[®]、ノルバスク[®]）、ニカルジピン塩酸塩（ペルジピン[®]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[®]、インテバン[®]）、ジクロフェナクナトリウム（ボルタレン[®]）、スリンダク（クリノリル[®]）、メロキシカム（モービック[®]）

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[®]）、ブロムペリドール（インプロメン[®]）

以下の経口血糖降下薬

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

以下の制吐薬

ドンペリドン（ナウゼリン®）

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^{※※}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[®]）・・・＜催奇形性＞

SSRI

パロキセチン塩酸塩水和物（パキシル[®]）・・・＜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^{※※}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^{※※}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^{※※}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[®]）・・・＜胎児甲状腺機能低下、甲状腺腫＞

ジソピラミド（リスモダン[®]）・・・＜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^{※※}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

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

| | | |
|----------|--------|-------------------|
| 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：小林 | 江梨子 | 千葉大学大学院薬学研究院・助教 |
| | 櫻田 大也 | 千葉大学大学院薬学研究院・助教 |
| | 中村 智徳 | 群馬大学医学部附属病院・副薬剤部長 |
| | 後藤 一美 | 聖路加国際病院・薬剤部長 |
| | 刈込 博 | 聖路加国際病院・薬剤部チーフ |
| | 工藤 賢三 | 岩手医科大学附属病院・副薬剤部長 |
| | 田中 恵未 | 千葉大学大学院薬学研究院 |
| | 森田 理恵子 | 千葉大学大学院薬学研究院 |
| | 栗林 芽衣 | 千葉大学大学院薬学研究院 |

研究要旨

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を目標として、妊娠中におけるベンゾジアゼピン系薬剤（以下、BZD）使用の実態調査および妊娠中におけるBZDと妊娠転帰との関連性を検討した。聖路加国際病院、群馬大学医学部附属病院、岩手医科大学附属病院の協力のもと、同病院の産婦人科で分娩により妊娠を終了した女性のうち妊娠中に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BZDを妊娠中に使用した119症例をBZD群、妊娠中にBZDを使用していない3396症例を一般的なControl群として比較検討した結果、BZD群において流産となった症例は1症例、Control群では流産が7症例、死産が7症例であった。奇形出現率は、両群間に有意差は認められなかった。早期出産を解析したところ、BZD群で有意な早期出産率の増加が、また、低出生体重児（以下、LBWI）は、BZD群で有意なLBWI出産率の増加が認められ、出産日が妊娠37週以降でのLBWI出産についてはBZD群とControl群で有意差は認められなかった。研究対象の妊婦に対して使用されたBZDについて、医薬品添付文書、FDA Pregnancy Category（FDA分類）、Prescribing Medicines in pregnancy（ADEC分類）を参照し、さらに13成分については「SEA分類」により分類し、日・米・豪・「SEA分類」における妊婦に対しての医薬品使用に関するリスク分類の比較検討を行った。その結果、医薬品添付文書では19成分中3成分に「投与しないことが望ましい」、それ以外の16成分では「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること」と記載されていた。医薬品添付文書で「投与しないことが望ましい」と記載されていた、ミダゾラムでは、カテゴリーD（FDA分類）、カテゴリーC（ADEC分類）、1st～2rd trimester：B（SEA分類）、3rd trimester：D（SEA分類）に分類され、添付文書において「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること」と記載されている、クアゼパムに関しては、カテゴリーX（FDA分類）、1st～3rd trimester：B（SEA分類）、トリアゾラムに関しては、カテゴリーX（FDA分類）、カテゴリーC（ADEC分類）、1st～2rd

trimester : B (SEA 分類)、3rd trimester : C (SEA 分類) と分類され、それぞれの分類方法により、表現が異なることが明らかとなった。

A. 研究目的

妊婦に対して薬物療法を行う場合、胎盤を介して母体から移行した薬剤が胎児の形態及び機能に与える影響と必要な薬物治療を行わずに病状が悪化することによる母児への悪影響の両方を考慮する必要がある。これらを考慮し、胎児にとって比較的安全で妊婦への投与に最適な医薬品選択・投与量設計等が望まれる。しかし、本邦においては妊婦に対する医薬品のリスク分類についての明確な公的指針はなく、医薬品添付文書においても臨床上有用となる詳細な情報が乏しい状況である。

本研究は、「妊婦に対する薬物療法を支援する情報システム」を作製することを目標として、妊娠中に BZD を使用した場合の妊娠転帰に関して調査を行い、その関係性を検討した。

B. 研究方法

聖路加国際病院 (2003 年 10 月 1 日～2012 年 1 月 31 日)、群馬大学医学部附属病院 (2008 年 4 月 1 日～2012 年 3 月 31 日)、岩手医科大学附属病院 (2011 年 4 月 1 日～9 月 30 日) を対象施設 (対象期間) とし、対象施設・対象期間にて妊娠を終了した女性のうち、妊娠 4 週～妊娠終了前日の期間中に調査対象の BZD31 成分のいずれかを使用した女性とその児を対象患者とし、BZD 群とした。観察期間は初診日～分娩日とし、診療録カルテや薬歴等から、母親の年齢、妊娠中の BZD 処方状況、新生児の状態等の情報を抽出し、また、聖路加国際病院 (2008 年 10 月 1 日～2012 年 1 月 31 日) にて妊娠を終了した女性のうち、妊娠期間中に BZD を使用していない女性を一般的な Control 群とした。

収集した症例の情報は、

* 分娩した女性についての情報 (年齢、出産予定日、出産日、妊娠・分娩歴、薬歴、既往歴等)

* 出産児の情報 (性別・体重、出産児の形態及び機能異常の有無等)

また、研究対象の妊婦に対して使用された医薬品について、本邦での医薬品添付文書、FDA Pregnancy Category (参考 1)、Prescribing Medicines in pregnancy (参考 2) を参照し、日・米・豪における妊婦に対しての医薬品使用に関するリスク分類の比較検討を行った。

さらに、妊婦および授乳婦に対する臨床及び非臨床データに基づく、新たな医薬品リスクカテゴリーの作成を目的とした研究 (平成 16 年度～現在) ^[1] において提案されている「SEA 分類」を参考に、本研究における後ろ向き症例調査とリスク分類との比較検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、聖路加国際病院、群馬大学医学部附属病院、岩手医科大学附属病院の倫理委員会の審査を受け、承認された後実施されており、個人を特定するなど患者倫理に関して特段の問題が生じないよう検討がなされている。

C. 研究結果

1) 後ろ向き症例調査

BZD 群は、奇形判明後のみに BZD を使用した 1 症例を除外し、聖路加国際病院から 67 症例、群馬大学医学部附属病院から 46 症例、岩手医科大学附属病院から 6 症例の合計 119 症例を得た。Control 群は、聖路加国際病院の 3396 症例であった。

① 母体年齢

BZD 群の対象女性の平均年齢は 32.6 歳 ± 6.9 (mean ± S. D.) で、年齢中央値は 33.0

歳 (range:19-51) であった。また、Control 群の対象女性の平均年齢は 34.4 歳 \pm 4.3 (mean \pm S.D.) で、年齢中央値は 34.0 歳 (range:16-48) であった。両群で年齢に有意差が認められた ($p=0.004$, Mann-Whitney' s U test)。各症例群における対象女性の年齢分布を (図 1) に示した。

②精神疾患既往

精神疾患の定義を、国際疾病分類 (ICD-10) 第 10 版 (2003 改訂) の「ICD-10 F00-F99 精神及び行動の障害」に該当するものとし、精神疾患の既往について調査を実施した結果、BZD 群で精神疾患の既往をもつ患者は 71 症例 (59.7%)、Control 群では 23 症例 (0.7%) で、両群の精神疾患既往率に有意差が認められた ($p<0.001$)。各症例群における精神疾患既往有無の割合を (図 2) に示した。

③妊娠中に使用された医薬品

BZD 群において妊娠中に使用された BZD 数の中央値は 1 剤 (range:1-5) であった。妊娠中に使用された BZD 数の分布を (図 3) に示した。

BZD 群で使用された BZD は、催眠・鎮静剤 11 成分、抗不安剤 8 成分の合計 19 成分であった。使用された BZD の一般名と、全症例数に対しての各薬剤の症例数を (表 1) に示した。

④奇形、その他の児の異常

奇形児を出産した症例は BZD 群で 2 症例 (1.7%)、Control 群で 63 症例 (1.9%) であり両群の奇形発生率に有意差は認められなかった (Odds 比: 0.90、95%信頼区間 CI: 0.22-3.74)。

BZD 群の全 125 児のうち、奇形以外の異常が 8 症例 (6.4%) で認められた。児に異常が認められた 8 症例の BZD 使用時期を (図 4) に示した。

⑤早期出産 (分娩日<妊娠 37 週)

早期出産となった症例は BZD 群で 20 症例 (16.8%)、Control 群では 267 症例 (7.9%) 認められ、BZD 群で有意な早期出

産率の増加が認められた (Odds 比: 2.37、95%CI: 1.44-3.89)。早期出産 20 症例で使用されていた BZD 成分は 19 成分中 14 成分 (73.7%) であった (表 2)。また、20 症例中 19 症例で、2nd 又は 3rd trimester での BZD 使用が確認された (図 5)。

⑥低出生体重児 (出生時体重: BW<2500g) 出産

BZD 群の生児出産 118 症例のうち低出生体重児 (以下、LBWI) 出産は 27 症例 (22.9%)、Control 群では生児出産 3382 症例のうち LBWI 出産は 375 症例 (11.1%) 認められた。BZD 群で LBWI 出産率の有意な増加が確認された (Odds 比: 2.38、95%CI: 1.53-3.70)。LBWI 出産 27 症例で使用されていた BZD 成分は 19 成分中 12 成分 (63.2%) であった (表 2)。また、27 症例中 24 症例で、2nd 又は 3rd trimester での BZD 使用が確認された (図 6)。

⑦分娩日 \geq 妊娠 37 週かつ LBWI

BZD 群で分娩日が妊娠 37 週以降で出産した 98 症例のうち LBWI 出産は 10 症例 (10.2%)、Control 群で分娩日が妊娠 37 週以降で出産した 3107 症例のうち LBWI 出産となったのは 196 症例 (6.3%) で両群に有意差は認められなかった。

⑧精神疾患既往有無での検討

流産症例を除く BZD 群の生児産 118 症例を精神疾患既往のある群 ($n=70$) と既往のない群 ($n=48$) での、早期出産および LBWI 出産率は、両群で有意差は認められなかった。また、LBWI 出産も有意差は認められなかった。

⑨BZD 使用時期での検討

BZD 群の流産症例を除く 118 症例を 2nd および 3rd trimester ごとに BZD を使用した群 ($n=105$) と 2nd および 3rd trimester に BZD を使用していない群 ($n=13$) で、早期出産および LBWI 出産率の検討を実施した。

早期出産に関して 2nd および 3rd trimester では有意差は認められなかつ

た。また、LBWI 出産に関しても有意な差は認められなかった。

⑩単胎出産での検討

BZD を使用して単胎出産した 113 症例中、早期出産となった症例は 14 症例 (12.4%)、Control 群では 3315 症例中、226 症例 (6.8%) 認められ、BZD 群で早期出産(単胎出産)率の有意な増加が確認された (Odds 比:1.93、95%CI:1.09-3.44)。また、BZD 群で単胎出産 113 症例中、LBWI 出産は 23 症例 (20.4%)、Control 群では 324 症例 (9.8%) 認められ、BZD 群で LBWI 出産 (単胎出産) 率の有意な増加が認められた (Odds 比:2.36、95%CI:1.47-3.78)。

2) BZD に関する各リスク分類の比較検討
BZD 群で使用された医薬品の添付文書における妊婦への投与に関する記載と FDA、ADEC における分類を (表 3) に示した。医薬品添付文書では BZD19 成分中 3 成分に「投与しないことが望ましい」、それ以外の 16 成分では「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」と記載されていた。

医薬品添付文書で「投与しないことが望ましい」と記載されていた、ミダゾラムでは、カテゴリー D (FDA 分類)、カテゴリー C (ADEC 分類)、1st~2rd trimester: B (SEA 分類)、3rd trimester: D (SEA 分類) (参考 3) に分類され、添付文書において「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」と記載されている、クアゼパムに関しては、カテゴリー X (FDA 分類)、1st~3rd trimester: B (SEA 分類) (参考 3)、トリアゾラムに関しては、カテゴリー X (FDA 分類)、カテゴリー C (ADEC 分類)、1st~2rd trimester: B (SEA 分類)、3rd trimester: C (SEA 分類) (参考 3) に分類されていた。

D. 考察

妊婦へ投与が確認された BZD19 成分に

ついて Control 群と比較検討した結果、奇形症例では、両群ともに一般的な集団における奇形出現率である 2~3%前後^[2]よりも低値であり、本研究の両群における奇形発生率は一般的な値と考えられる。また、BZD 群で奇形以外の異常がみられた 8 症例中 2 症例に薬物離脱症候群が認められ、分娩直前まで BZD が連用されていた。傾眠、呼吸抑制、筋緊張低下などを特徴とする新生児の薬物離脱症候群は、妊娠後期の BZD 連用で報告されている^[3]^[4]ことから、BZD 使用が影響した可能性が考えられた。早期出産症例では、BZD 群で有意な早期出産率の増加が確認された。単胎出産のみでの早期出産率の検討でも同様に BZD 群で有意な増加が認められた。

BZD 群では精神疾患の既往をもつ患者の割合が有意に高かったことから、BZD 群における早期出産率増加の要因として精神疾患の既往が考えられたが、BZD 群を精神疾患既往の有無により群分けし早期出産および LBWI 出産率について検討を行った結果、早期出産、LBWI 出産率ともに有意差は認められなかった。このことから、本調査において精神疾患既往が BZD 群の早期出産および LBWI 出産率の増加の原因となった可能性は否定的であると考えられた。

妊娠週数と BZD 使用に関しては、早期出産および LBWI 増加との関連性を示す報告^[5]^[6]や、それを否定する報告^[7]も存在し、関連性は明らかとなっていない。そこで、BZD 群の患者を 2nd 及び 3rd trimester における BZD 使用の有無により群分けし、早期出産および LBWI 出産について検討を行ったところ、早期出産、LBWI 出産ともに有意差は認められなかったが、いずれの検討においても症例数が少なくさらなる検討が必要であると考えられる。

BZD に関する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、表現が異なることが明らかとなった。

E. 結論

本研究の実施により、妊娠中の BZD 使用実態が明らかとなり、BZD による催奇形性や胎児の発育に対する有害作用は否定的であると考えられた。一方、妊娠中の BZD 使用により早期出産および LBWI 出産を増加させる可能性が示唆されたものの、症例数が少なくさらなる検討が必要である。

また、BZD に関する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、表現が異なることが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
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. 用新案登録
なし
3. その他
なし

参考

[1] 森田理恵子、田中恵未、酒井のぞみ、櫻田大也、小林江梨子、佐藤信範
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 本邦における新たな妊娠中の医薬品使用に関する危険度分類の検討
ベンゾジアゼピン系催眠・鎮静薬、抗不安薬における薬剤胎児危険度分類 「SEA 分類」の実施並びにその妥当性・有用性の検討

[2] 山根律子, 板谷裕子, 田中真砂, 林昌洋.

【妊娠とくすり】. 産科と婦人科 2007
03;74(3):271-80.

[3] Murphy SM, Owen RT, Tyrer PJ.

Withdrawal symptoms after six weeks' treatment with diazepam. Lancet 1984
Dec 2 8416, 1389 (1389).

[4] 母子保健の主なる統計. 東京: 母子保健事業団; 2008.

[5] Calderon-Margalit R, Qiu C, Ornoy A, et al. Risk of preterm delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medications during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2009 12;201;(6):579.e1-8.

[6] Wikner BN; Stiller CO; Bergman U; Asker C; Källén B. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. [Pharmacoepidemiol Drug Saf] Pharmacoepidemiology And Drug Safety 2007 Nov; Vol. 16 (11), pp. 1203-1210. .

[7] Ornoy A, Arnon J, Shechtman S, et al. Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic? Reprod Toxicol. 1998 09-10;12(5):511-515

図1 対象女性の年齢分布

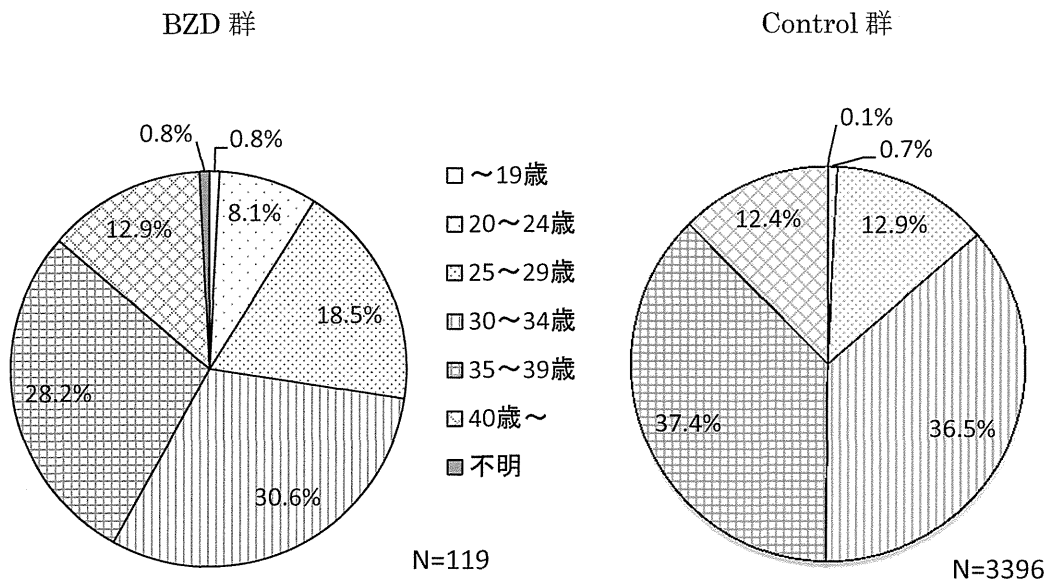


図2 精神疾患既往有無の割合

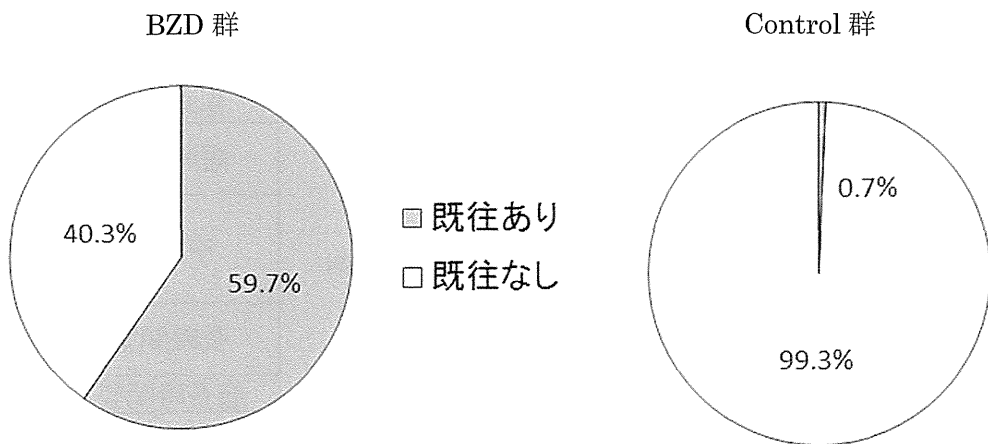


図3 妊娠中に使用された BZD 数の分布

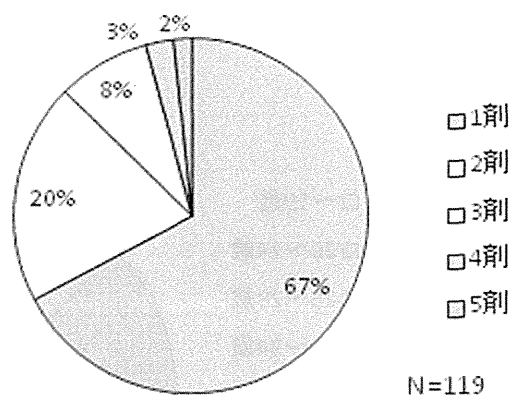


表1 BZD 群で使用された BZD (重複あり)

| 一般名 | 症例数 | | 作用時間 |
|------------|-----|--------|-------|
| ゾピクロン | 3 | 催眠・鎮静剤 | 超短時間型 |
| ゾルピデム酒石酸塩 | 20 | | |
| トリアゾラム | 6 | | |
| プロチゾラム | 17 | | 短時間型 |
| ミダゾラム | 6 | | |
| リルマザホン塩酸塩 | 4 | | 中間型 |
| ロルメタゼパム | 2 | | |
| ニトラゼパム | 3 | | |
| エスタゾラム | 3 | | 長時間型 |
| フルニトラゼパム | 7 | | |
| クアゼパム | 1 | | 抗不安剤 |
| エチゾラム | 26 | | |
| クロチアゼパム | 4 | 中間型 | |
| ロラゼパム | 18 | | |
| プロマゼパム | 12 | | |
| アルプラゾラム | 18 | 長時間型 | |
| ジアゼパム | 13 | | |
| クロキザゾラム | 1 | | |
| ロフラゼパム塩エチル | 13 | 超長時間型 | |

図4 BZD群：児にその他異常が認められた8症例でのBZD使用時期

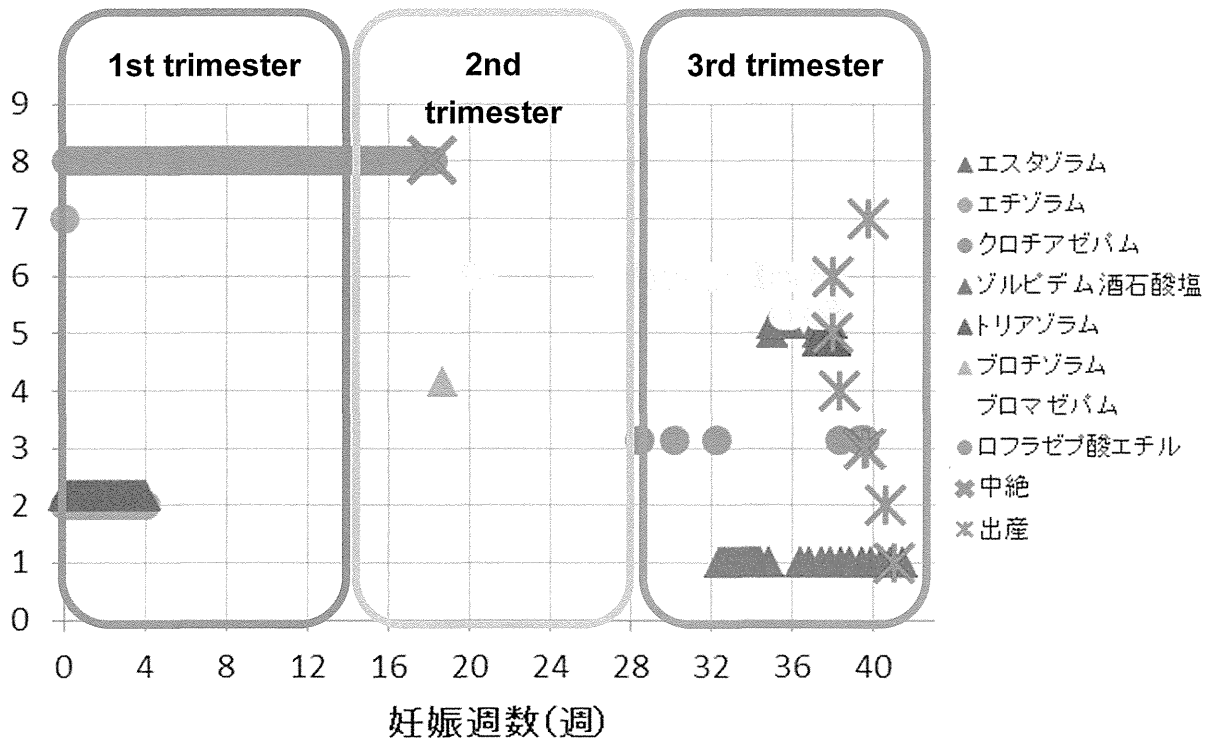


図5 早期出産 20 症例での BZD 使用時期

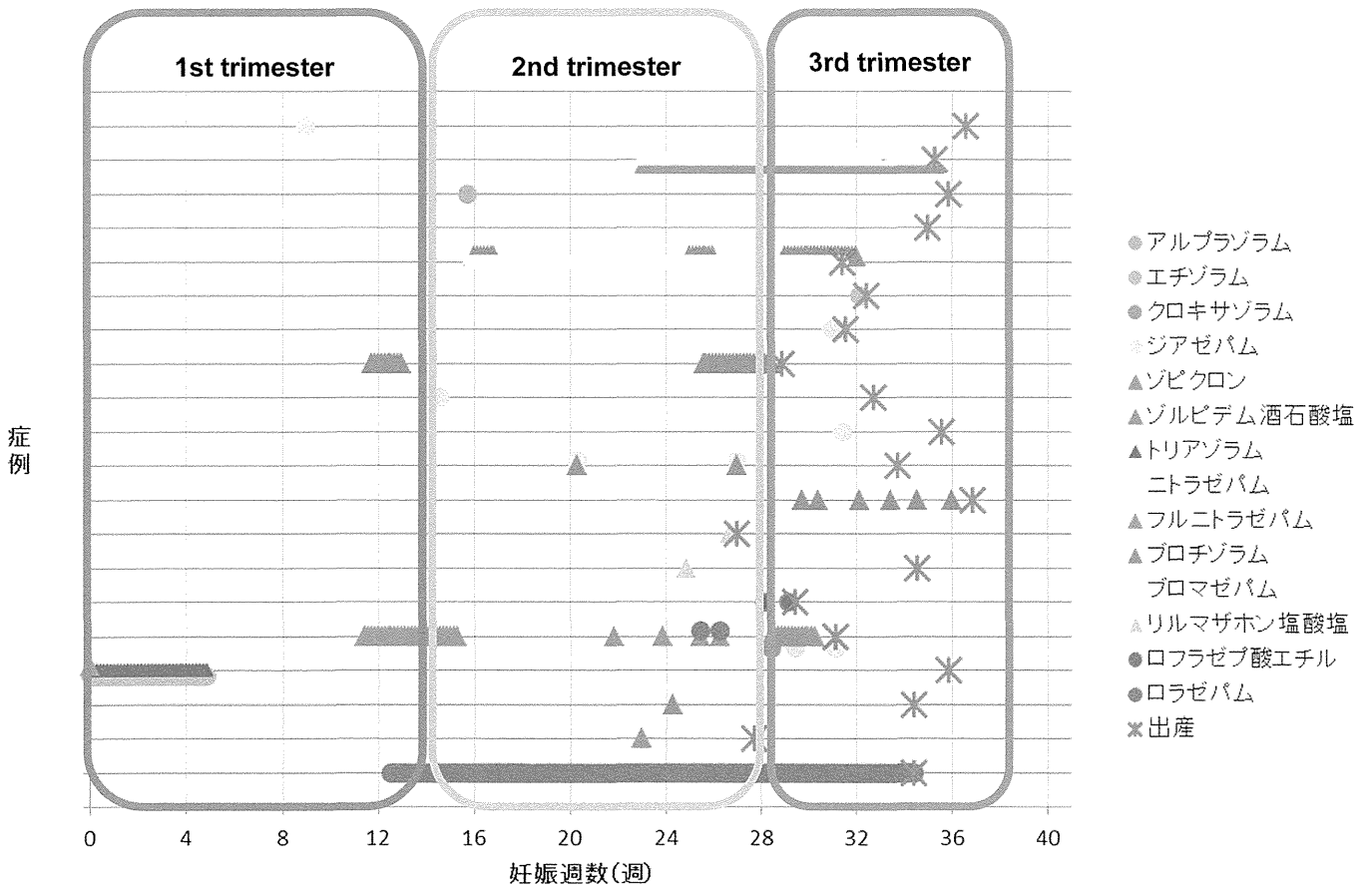


図6 LBWI 出産 27 症例での BZD 処方時期

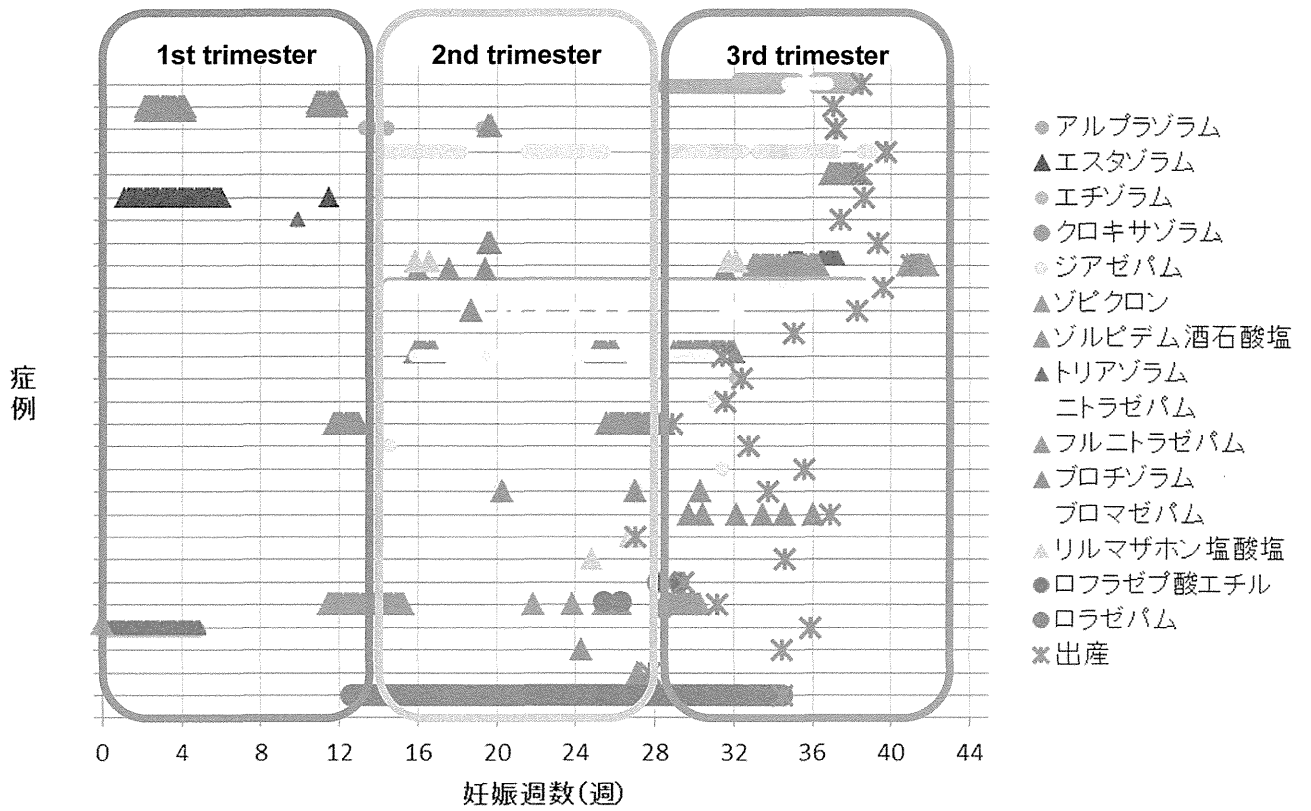


表 2 早期出産および LBWI 出産症例で使用された BZD と症例数

| | | 使用症例数 | | 早産(n=20) | | LBWI(n=27) | |
|--------|-------|------------|----|----------|-------|------------|------|
| | | n | n | % | n | % | |
| 催眠・鎮静剤 | 超短時間型 | ゾピクロン | 3 | 2 | 66.7 | 2 | 66.7 |
| | | トリアゾラム | 6 | 1 | 16.7 | 3 | 50.0 |
| | | ゾルピデム酒石酸塩 | 20 | 2 | 10.0 | 5 | 25.0 |
| | 短時間型 | プロチゾラム | 17 | 3 | 17.6 | 7 | 41.2 |
| | | ミダゾラム | 3 | | | | |
| | | リルマザホン塩酸塩 | 4 | 2 | 50.0 | 3 | 75.0 |
| | | ロルメタゼパム | 2 | | | | |
| | 中間型 | ニトラゼパム | 3 | 1 | 33.3 | 1 | 33.3 |
| | | エスタゾラム | 3 | | | 1 | 33.3 |
| | | フルニトラゼパム | 7 | 2 | 28.6 | 1 | 14.3 |
| 長時間型 | クアゼパム | 1 | | | | | |
| 抗不安剤 | 短時間型 | クロチアゼパム | 4 | | | | |
| | | エチゾラム | 26 | 2 | 7.7 | 1 | 3.8 |
| | 中間型 | ロラゼパム | 18 | 2 | 11.1 | 2 | 11.1 |
| | | プロマゼパム | 12 | 2 | 16.7 | 2 | 16.7 |
| | | アルプラゾラム | 18 | 1 | 5.6 | | |
| | 長時間型 | ジアゼパム | 13 | 6 | 46.2 | | |
| | | クロキサゾラム | 1 | 1 | 100.0 | | |
| | 超長時間型 | ロフラゼパム酸エチル | 13 | 1 | 7.7 | 1 | 7.7 |

表3 BZD 群で使用された BZD の添付文書における記載と FDA・ADEC 分類

※ (-) : 未承認または未販売

| 成分名 | 添付文書 | | | | FDA | ADEC | |
|--------------|---|--------------------------|--|---|---|------|---|
| | 投与 | 安全性 | 臨床報告 | 動物実験 | | | |
| ミダゾラム | [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。] | [妊娠中の投与に関し、安全性は確立していない。] | [妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受け、出生した新生児に口唇裂(口蓋裂を伴うものを含む)等が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。] | | D | C | |
| フルニトラゼパム | | | | [妊娠動物(ラット)に投与した実験で、50mg/kgの用量で催奇形作用が認められる。] | - | C | |
| プロチゾラム | | [妊娠中の投与に関し、安全性は確立していない。] | [妊娠中にベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査が報告されている。] | | - | - | |
| リルマザホン塩酸塩水和物 | | | | | - | - | |
| クアゼパム | | | | | X | - | |
| ジアゼパム | | | | | D | C | |
| ロフラゼパム酸エチル | | | | | - | - | |
| アルプラゾラム | | | | | [本剤を動物(ラット、ウサギ)に大量投与したとき、骨格異常、胎児の死亡、出産児の発育遅延の増加が報告されている。] | D | C |
| ロラゼパム | | | | | [妊娠動物(マウス)にロラゼパムを大量投与した実験で、胎児に口蓋裂及び眼瞼裂を認めたとの報告がある。] | D | C |
| プロマゼパム | | | | | | - | C |
| クロキサゾラム | | | | | - | - | |
| トリアゾラム | | | | | X | C | |
| ニトラゼパム | [妊婦(3ヵ月以内)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。] | | [妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受け、出生した新生児に口唇裂(口蓋裂を伴うものを含む)等が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。] | [ラットでの試験[50、100、200mg/kg強制経口投与、妊娠8~14日(7日間)]において、50mg/kg投与群で内臓変異(仮性水腎症等)の発現率の増加がみられ、100mg/kg投与群で外形異常(水頭症、小眼症、小耳症、尾の異常等)及び骨格異常(頸椎弓異常等)の発現率の増加がみられた。また、100及び200mg/kg投与群で胎児死亡率の増加がみられた。] | - | C | |
| エチゾラム | | | | [動物実験により催奇形性が報告されている。] | - | - | |
| クロチアゼパム | | | | | - | - | |
| エスタゾラム | | | | | X | - | |
| ロルメタゼパム | | | | | - | - | |
| ゾルピデム酒石酸塩 | | [妊娠中の投与に関し、安全性は確立していない。] | | | C | B3 | |
| ゾピクロン | | | | | - | C | |

参考 1

| アメリカ合衆国FDA胎児危険度分類 | |
|-------------------|---|
| カテゴリーA | 適切な、かつ対照のある研究で、妊娠第一期(first trimester)の胎児に対するリスクがあることが証明されておらず、かつそれ以降についてもリスクの証拠が無いもの。 |
| カテゴリーB | 動物実験では胎児に対するリスクが確認されていないが、妊婦に対する適切な、対照のある研究が存在しないもの。または、動物実験で有害な作用が確認されているが、妊婦による対照のある研究では、リスクの存在が確認されていないもの。 |
| カテゴリーC | 動物実験では胎児への有害作用が証明されていて、適切で対照のある妊婦への研究が存在しないもの。しかし、その薬物の潜在的な利益によって、潜在的なリスクがあるにもかかわらず妊婦への使用が正当化されることがありうる。 |
| カテゴリーD | 使用・市販後の調査、あるいは人間を用いた研究によってヒト胎児のリスクを示唆する明らかなエビデンスがあるが、潜在的な利益によって、潜在的なリスクがあるにもかかわらず妊婦への使用が正当化されることがありうる。 |
| カテゴリーX | 動物・人間による研究で明らかに胎児奇形を発生させる、かつ/または使用・市販による副作用の明らかなエビデンスがあり、いかなる場合でもその潜在的なリスクは、その薬物の妊婦に対する利用に伴う、潜在的な利益よりも大きい。(事実上の禁忌である) |

| ADEC胎児危険度分類 | |
|-------------|---|
| カテゴリーA | 多くの妊婦と妊娠可能年齢の女性によって服用されており、それによって先天奇形の発症率の上昇や、間接・直接の胎児に対する有害作用が確認されていない薬剤 |
| カテゴリーB1 | 制限された人数だけの妊婦や妊娠可能年齢の女性によって服用されており、それによって先天奇形の発症率の上昇や、そのほかの直接・間接の有害作用が確認されていない薬物。動物実験では胎児傷害の増加を示すエビデンスが認められない。 |
| カテゴリーB2 | 制限された人数だけの妊婦や妊娠可能年齢の女性によって服用されており、それによって先天奇形の発症率の上昇や、そのほかの直接・間接の有害作用が確認されていない薬物。動物実験による研究結果は不適切なものしかないか、あるいは存在しないが、利用できる資料によれば胎児傷害の増加を示すエビデンスが認められない。 |
| カテゴリーB3 | 制限された人数だけの妊婦や妊娠可能年齢の女性によって服用されており、それによって先天奇形の発症率の上昇や、そのほかの直接・間接の有害作用が確認されていない薬物。動物実験では胎児傷害の増加が確認されているが、臨床的なその重要性は不明確である。 |
| カテゴリーC | 医薬品としての作用によって、胎児や新生児に可逆的な傷害を与えるか、与える可能性がある薬物。奇形を発生させることは無い。 |
| カテゴリーD | 胎児の先天奇形の頻度を増加させ、回復不能の傷害を与える、ないし、その可能性が示唆されている薬物。(可逆的な)薬理学的副作用も伴っているかもしれない。 |
| カテゴリーX | 胎児に恒久的な傷害を与える高いリスクがあり、妊婦および妊娠の可能性を伴う女性に投与してはならない薬剤。(事実上の禁忌である) |

参考 3

| | SEA分類 | | | | | |
|-----------|--------|---|--------|---|--------|---|
| | 1st | | 2nd | | 3rd | |
| ゾルピデム | S1E0A2 | B | S1E0A2 | B | S1E0A2 | B |
| トリアゾラム | S1E0A2 | B | SXE0A0 | B | SXE2A0 | C |
| ミダゾラム | SXE0A1 | B | SXE0A1 | B | SXE3A1 | D |
| プロチゾラム | SXE0A2 | B | SXE0A2 | B | SXE0A2 | B |
| リルマザホン塩酸塩 | SXE0A0 | B | SXE0A0 | B | SXE0A0 | B |
| ロルメタゼパム | SXE0A1 | B | SXE0A1 | B | SXE0A1 | B |
| フルラゼパム | S1E0A1 | B | SXE0A1 | B | SXE0A1 | B |
| クアゼパム | SXE0A1 | B | SXE0A1 | B | SXE0A1 | B |
| エチゾラム | SXE0A2 | B | SXE0A0 | B | SXE0A0 | B |
| ロラゼパム | SXE3A1 | D | SXE0AX | B | SXE2AX | C |
| アルプラゾラム | S1E0A2 | B | SXE0A0 | B | SXE2A0 | C |
| ジアゼパム | S1E0A1 | B | SXE0AX | B | SXE2AX | C |
| ロフラゼブ酸エチル | SXE0A2 | B | SXE0A0 | B | SXE0A0 | B |

| リスクグレードの示す意味 |
|-----------------------------|
| A: 児に安全なエビデンスがある |
| B: 児にほぼ安全と言える |
| C: 児に一定のリスクはあるが、必要な場合は投与できる |
| D: 特別の状況に限って、使用できる |
| X: 児への投与は禁忌である |

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

研究分担者 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

慢性疾患治療薬の疫学研究は妊娠と薬情報センターのひとつの目的である。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調査した。妊娠と薬情報センターが開設された 2005. 10. 1～2012. 8. 31 までの相談例のうち、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た。妊娠初期に降圧剤に曝露されていたのは 72 症例、103 薬剤であった。有益性投与となっているメチルドパ、ヒドララジン、ラベタロール以外にカルシウム拮抗剤 (Ca 拮抗剤) 34 例、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) 41 例、アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬 5 例であった。禁忌となっている Ca 拮抗剤、ARB が多く使われていることが分かった。ARB は Ca 拮抗剤と違い胎児毒性が明らかであり、妊娠判明後は直ちに中止しなければならない薬剤である。臨床の現場でこの違いが理解できるように、添付文書にエビデンスに基づいた情報を十分に盛り込むことが必要である。

A. 背景・研究目的

慢性疾患治療薬の疫学研究は妊娠と薬情報センターのひとつの目的である。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調査した。

B. 研究方法・結果

対象

妊娠と薬情報センターが開設された 2005. 10. 1～2012. 8. 31 までの相談例のうち、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た。

方法

降圧剤の成分ごとに相談件数を集計した。

“相談件数”については、実際にその薬剤を使用しているかどうかの区別をすることなく集計した。

1 症例で複数服用している症例もあるが、延べ数として集計した。

結果

妊娠初期に降圧剤に曝露されていたのは 72 症例、103 薬剤であった。

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。

C. 考察

2011 年 4 月にラベタロールと、ニフェジピン (20 週以降) の禁忌が外れるまで、添付文書上、妊娠中に使用できる降圧剤はメチルドパとヒドララジンだけであった。

しかし、実際はアムロジピンなどのカルシウム拮抗剤 (Ca 拮抗剤) やアンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) が多く使われていることがわかった。世界で初めて開発された Ca 拮抗剤であるニフェジピ