

問い合わせ・検索対象薬

問い合わせ・検索の対象となった薬剤は延べ106薬剤であった。検索回数は、低用量ピルが7回と最も多

く、次いでステロイド配合外用剤、プレドニゾロンがそれぞれ4回であった。

薬	件数	薬	件数
低用量ピル	7	アジスロマイシン	2
ステロイド配合外用剤	4	エリスロマイシン	2
プレドニゾロン	4	クラリスロマイシン	2
クロルフェニラミン	3	セフカペンピボキシル	2
シクロスポリン	3	レボフロキサシン	2
リトドリン	3	ケトチフェン	2
ロフラゼパ酸エチル	2	ケトプロフェン	2
リセドロン酸	2	インフルエンザワクチン	2

表2. 問い合わせ・検索対象薬 (2回以上対象となった薬剤を抜粋)

添付文書の記載とFDA分類によるリスク評価

問い合わせ・検索の対象となった106薬剤から不妊治療薬および経口避妊薬を除く98薬剤のうち、本邦の添付文書において、妊娠中の使用が「禁忌」、「投与しないことが望ましい」とされている薬剤はそれぞれ21薬剤、5薬剤であった。また、米国FDA分類において妊娠中の使用が「カテゴリー X: Contraindicated in pregnancy (妊娠中は禁忌)」、「カテゴリー D: Positive evidence of risk (危険性を示す確かな証拠がある)」に分類されている薬剤はそれぞれ1薬剤、11薬剤であった。

更に、本邦の添付文書で「禁忌」または「投与しないことが望ましい」と記載され、かつ米国FDAによるリスク分類で「カテゴリー D: 危険性を示す確かな証拠がある」または「カテゴリー X: 妊娠中は禁忌」に分類されている薬剤は延べ6薬剤であった。また、本邦の添付文書では「禁忌」または「投与しないことが望ましい」と記載されている26薬剤中、米国FDAによるリスク分類で「カテゴリー B: No evidence of risk in humans (人での危険性の証拠はない)」とされている薬剤は5薬剤であった。

FDA分類	添付文書の記載						計
	有益性投与	非投与が望ましい	禁忌	安全性未確立	記載なし		
B	20	2	3	2	1	28	
C	19	1	12	1	1	34	
D	6	1	4	0	0	11	
X	0	0	1	0	0	1	
記載なし	14	1	1	2	6	24	
計	59	5	21	5	8	98	

FDA分類: B, No evidence of risk in humans (人での危険性の証拠はない); C, Risk cannot be ruled out (危険性を否定することができない); D, Positive evidence of risk (危険性を示す確かな証拠がある); X, Contraindicated in pregnancy (妊娠中は禁忌);

表3. 添付文書の記載とFDA分類によるリスク評価の関連

考 察

今回の集計の結果、問い合わせの内容の多くが妊娠中の薬剤使用の可否および安全性に関するものであり、その他に、妊娠中に使用可能な代替薬に関する問い合わせなどが含まれていた。しかしながら、当院薬剤部DI室に対する妊娠と薬に関する問い合わせは約8年で56件と全数10,876件のわずか0.5%程度であった。この原因として、妊娠と薬に関しては、1次資料に比べて、2次資料が充実しているために、各診療科・医療従事者がそれらの2次資料に基づいて自己完結している可能性が考えられる。一方、薬剤部ではなく、産科に問い合わせられている可能性などその実態は不明である。したがって、実際に医療従事者が妊娠と薬に関する情報をどのように得て、どのように評価しているかを把握する必要がある。その結果に基づいて、院内医療従事者向けの医薬品情報検索サイトを通して、医療従事者の効率的な医薬品情報収集をサポートすることも可能であると考えられる。

今回、降圧薬に関する問い合わせが比較的多く認められたが、降圧薬と児の奇形に関しては、高血圧そのものが奇形と関連するとする報告や、ACE阻害薬などの特定の降圧薬の使用が児の奇形リスクを高めるとする報告など、統一見解が得られていない^{4,5)}。また、軽・中等症の高血圧に対する降圧治療の有用性や降圧目標値に関しても現在検討段階である^{6,7)}。したがって、問い合わせへの対応においては、添付文書の記載や各種リスク分類に加えて、最新の文献に基づく周辺情報の情報提供も必要である。

一方、問い合わせ・検索対象薬剤の6割が添付文書上有益性投与の扱いであり、問い合わせに対する対応の限界も浮き彫りとなった。過去に薬剤師に対して行われた調査においても、妊娠と薬に関する問い合わせへの対応には限界があり、その原因として、添付文書の記載不備・あいまいさや医薬品の情報そのものの不備・不足が挙げられている¹⁾。

添付文書の記載不備・あいまいさに関しては、今回の集計で明らかとなった有益性投与の多さや、添付文書の記載とFDA分類をはじめとする海外のリスク分類との乖離が問題として指摘されてきた⁸⁾。この状況に関しては、厚生労働省も問題視しており、厚生労働科学研究費補助金健康安全確保総合研究分野医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究『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』によって、新しいリスク分類である「SEA-U分類」が検討されている⁹⁾。添付文書の記載不備・あいまいさを解決するもう一つの方法として、関連学会および製薬企業が海外の承認状況や使用実態等に基づいて、妊娠中

の薬剤使用に関する添付文書の記載変更を厚生労働省に働きかけることも行われている。最近では、2011年6月24日に、妊婦に対するニフェジピン投与の一部禁忌解除(妊娠20週以降の妊婦への投与禁忌を有益性投与へ記載変更)や妊婦に対するラベタロール投与の禁忌解除において、この方法が用いられた¹⁰⁾。

医薬品の情報そのものの不備・不足に関しては、エビデンスの蓄積・創出によって情報を補完していく以外に方法はない。具体的には、妊娠中に医薬品を使用した妊婦に対して産後に出産状況・児について問い合わせる方法が試みられ^{11,12)}、実際に妊娠中の医薬品使用の安全性に関する判断材料としてそれらの結果が採用されている^{13,14)}。また、近年、厚生労働省事業として、独立行政法人国立成育医療研究センターに開設された「妊娠と薬情報センター」¹⁵⁾の活用を介して、間接的に情報の蓄積に貢献することも可能である。更に、近年、ナショナルレセプトデータを薬剤疫学研究へ2次利用する厚生労働省の「日本のセンチネル・プロジェクト」¹⁶⁾や、病院の電子薬歴情報等を医薬品の安全性評価に利用する独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「MIHARIプロジェクト - Medical Information for Risk Assessment Initiative」¹⁷⁾が開始され、各種データベースを用いた医薬品の安全性評価を行う環境も整いつつあり、医薬品の情報そのものの不備・不足を補う方法として期待されている。

結 論

本集計の結果、本邦の添付文書の情報のみでは、妊娠中の薬剤使用の安全性を評価することに限界があり、妊娠中の薬剤使用の安全性に関するエビデンスの構築が急務であることが明らかとなった。

謝 辞

本研究は厚生労働省科学研究補助金 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「妊婦における医療用医薬品の安全性に関するエビデンスの構築のための薬剤疫学研究の基盤整備および実践」(H23-医薬-一般-006)の一環として実施された。

参考文献

- 1) 本田麻子、豊口禎子、粕谷法子、土谷宏美、岸ひとみ、押切佳代子、白石正、鈴木啓之、妊娠・授乳期薬物療法の情報提供に関する調査、医薬品相互作用研究、2010、33、59-62。
- 2) 岩崎雅弘、小原拓、西村美里、目時弘仁、鈴木瑛美、吉田美希、館圭、松田祐子、蛭子学、佐藤友理恵、渡邊悠美子、八木橋香津代、大久保孝義、今井潤、鈴木雅州、スズキ記念病院(産科系病院)における

- お薬相談の実績と展望、医薬品相互作用研究、2011、34、145-149。
- 3)伊藤真也、村島温子、薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳、南山堂、2011。
- 4)Caton AR, Bell EM, Druschel CM, Werler MM, Lin AE, Browne ML, McNutt LA, Romitti PA, Mitchell AA, Olney RS, Correa A; National Birth Defects Prevention Study. Antihypertensive medication use during pregnancy and the risk of cardiovascular malformations. *Hypertension*. 2009;54:63-70.
- 5)Li DK, Yang C, Andrade S, Tavares V, Ferber JR. Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study. *BMJ*. 2011 Oct 18;343:d5931. doi: 10.1136/bmj.d5931.
- 6)Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (10):CD002252.
- 7)Magee LA, von Dadelszen P, Chan S, Gafni A, Gruslin A, Helewa M, Hewson S, Kavuma E, Lee SK, Logan AG, McKay D, Moutquin JM, Ohlsson A, Rey E, Ross S, Singer J, Willan AR, Hannah ME; CHIPS Pilot Trial Collaborative Group. The Control of Hypertension In Pregnancy Study pilot trial. *BJOG*. 2007;114:770, e13-20.
- 8)濱田洋実、医薬品添付文書とFDA分類, オーストラリア分類との比較、産科と婦人科、2007、74、293-300。
- 9)厚生労働科学研究費補助金健康安全確保総合研究分野医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究『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』平成22年度報告書 (<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NISR00.do>) (平成23年10月27日アクセス)。
- 10)公益社団法人日本産婦人科学会 (<http://www.jsog.or.jp/news/index.html>) (平成23年10月27日アクセス)。
- 11)山根律子、板谷裕子、田中真砂、林昌洋、「妊娠と薬相談外来」-虎の門病院-、産科と婦人科、2007、74、271-280。
- 12)増田寛樹、小野田学時、荒川圭子、佐藤博、東野昌彦、幡谷功、荒川正人、高桑好一、田中憲一、妊娠前および妊娠時における服薬カウンセリング-妊娠とクスリ-、医療薬学、2002、28、366-372。
- 13)林昌洋、山根律子、田中真砂、菱沼加代子、小河佳代子、横尾郁子、北川浩明、リン酸オセルタミビル服薬妊婦の妊娠転帰に関する症例集積調査、日本病院薬剤師会雑誌、2009、45、547-550。
- 14)Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ*. 2009, 181(1-2), 55-58.
- 15)独立行政法人国立成育医療研究センター「妊娠とお薬情報センター」(<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/>) (平成23年10月27日アクセス)。
- 16)厚生労働省「電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言(日本のセンチネル・プロジェクト)について」(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000mlub.html>) (平成23年10月27日アクセス)。
- 17)独立行政法人医薬品医療機器総合機構「MIHARI Project」(http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/mihari.html) (平成23年10月27日アクセス)。

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
妊婦における医療用医薬品の安全性に関するエビデンスの構築のための
薬剤疫学研究の基盤整備および実践（H23-医薬-一般-006）

平成 24 年度 総括・分担 研究報告書（平成 25 年 3 月発行）

発行責任者	研究代表者 栗山 進一
発行	〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 2-1 東北大学災害科学国際研究所 災害公衆衛生学分野 TEL 022-717-8104 FAX 022-717-8106

