

electrocardiographic (ECG) findings and a risk of sudden death. Lithium should generally be avoided in patients with Brugada Syndrome or those suspected of having Brugada Syndrome. Consultation with a cardiologist is recommended if: (1) treatment with lithium is under consideration for patients suspected of having Brugada Syndrome or patients who have risk factors for Brugada Syndrome, e.g., unexplained syncope, a family history of Brugada Syndrome, or a family history of sudden unexplained death before the age of 45 years, (2) patients who develop unexplained syncope or palpitations after starting lithium therapy.

Renal Effects

Chronic lithium therapy may be associated with diminution of renal concentrating ability, occasionally presenting as nephrogenic diabetes insipidus, with polyuria and polydipsia. Such patients should be carefully managed to avoid dehydration with resulting lithium retention and toxicity. This condition is usually reversible when lithium is discontinued.

Morphologic changes with glomerular and interstitial fibrosis and nephron atrophy have been reported in patients on chronic lithium therapy. Morphologic changes have also been seen in manic-depressive patients never exposed to lithium. The relationship between renal function and morphologic changes and their association with lithium therapy have not been established.

Kidney function should be assessed prior to and during lithium therapy. Routine urinalysis and other tests may be used to evaluate tubular function (e.g., urine specific gravity or osmolality following a period of water deprivation or 24-hour urine volume) and glomerular function (e.g., serum creatinine or creatinine clearance). During lithium therapy, progressive or sudden changes in renal function, even within the normal range, indicate the need for reevaluation of treatment.

Encephalopathic Syndrome

An encephalopathic syndrome (characterized by weakness, lethargy, fever, tremulousness and confusion, extrapyramidal symptoms, leukocytosis, elevated serum enzymes, BUN and FBS) has occurred in a few patients treated with lithium plus a neuroleptic, most notably haloperidol. In some instances, the syndrome was followed by irreversible brain damage. Because of possible causal relationship between these events and the concomitant administration of lithium and neuroleptic drugs, patients receiving such combined therapy or patients with organic brain syndrome or other CNS impairment should be monitored closely for early evidence of neurologic toxicity and treatment discontinued promptly if such signs appear. This encephalopathic syndrome may be similar to or the same as Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS).

Concomitant Use with Neuromuscular Blocking Agents

Lithium may prolong the effects of neuromuscular blocking agents. Therefore, neuromuscular blocking agents should be given with caution to patients receiving lithium.

Usage in Pregnancy

Adverse effects on nidation in rats, embryo viability in mice and metabolism *in vitro* of rat testis and human spermatozoa have been attributed to lithium, as have teratogenicity in submammalian species and cleft palate in mice.

In humans, lithium may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Data from lithium birth registries suggest an increase in cardiac and other anomalies, especially Ebstein's anomaly. If this drug is used in women of childbearing potential, or during pregnancy, or if a patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised by their physician of the potential hazard to the fetus.

Usage in Nursing Mothers

Lithium is excreted in human milk. Nursing should not be undertaken during lithium therapy except in rare and unusual circumstances where, in the view of the physician, the potential benefits to the mother outweigh possible hazard to the infant or neonate. Signs and symptoms of lithium toxicity such as hypertonia, hypothermia, cyanosis and ECG changes have been reported in some infants and neonates.

Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients under 12 years of age have not been determined; its use in these patients is not recommended.

There has been a report of transient syndrome of acute dystonia and hyperreflexia occurring in a 15 kg pediatric patient who ingested 300 mg of lithium carbonate.

PRECAUTIONS

The ability to tolerate lithium is greater during the acute manic phase and decreases when manic

symptoms subside (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

The distribution space of lithium approximates that of total body water. Lithium is primarily excreted in urine with insignificant excretion in feces. Renal excretion of lithium is proportional to its plasma concentration. The elimination half-life of lithium is approximately 24 hours. Lithium decreases sodium reabsorption by the renal tubules which could lead to sodium depletion. Therefore, it is essential for the patient to maintain a normal diet, including salt, and an adequate fluid intake (2500 mL to 3500 mL) at least during the initial stabilization period. Decreased tolerance to lithium has been reported to ensue from protracted sweating or diarrhea and, if such occur, supplemental fluid and salt should be administered under careful medical supervision and lithium intake reduced or suspended until the condition is resolved.

In addition to sweating and diarrhea, concomitant infection with elevated temperatures may also necessitate a temporary reduction or cessation of medication.

Previously existing thyroid disorders do not necessarily constitute a contraindication to lithium treatment. Where hypothyroidism preexists, careful monitoring of thyroid function during lithium stabilization and maintenance allows for correction of changing thyroid parameters and/or adjustment of lithium doses, if any. If hypothyroidism occurs during lithium stabilization and maintenance, supplemental thyroid treatment may be used. In general, the concomitant use of diuretics or angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors with lithium carbonate should be avoided. In those cases where concomitant use is necessary, extreme caution is advised since sodium loss from these drugs may reduce the renal clearance of lithium resulting in increased serum lithium concentrations with the risk of lithium toxicity. When such combinations are used, the lithium dosage may need to be decreased and more frequent monitoring of lithium serum concentrations is recommended. See WARNINGS for additional caution information.

Concomitant administration of carbamazepine and lithium may increase the risk of neurotoxic side effects.

The following drugs can lower serum lithium concentrations by increasing urinary lithium excretion: acetazolamide, urea, xanthine preparations and alkalinizing agents such as sodium bicarbonate.

Concomitant extended use of iodide preparations, especially potassium iodide, with lithium may produce hypothyroidism.

Concurrent use of calcium channel blocking agents with lithium may increase the risk of neurotoxicity in the form of ataxia, tremors, nausea, vomiting, diarrhea and/or tinnitus.

Concurrent use of metronidazole with lithium may provoke lithium toxicity due to reduced renal clearance. Patients receiving such combined therapy should be monitored closely.

Concurrent use of fluoxetine with lithium has resulted in both increased and decreased serum lithium concentrations. Patients receiving such combined therapy should be monitored closely.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Lithium levels should be closely monitored when patients initiate or discontinue NSAID use. In some cases, lithium toxicity has resulted from interactions between a NSAID and lithium. Indomethacin and piroxicam have been reported to increase significantly steady-state plasma lithium concentrations. There is also evidence that other non-steroidal anti-inflammatory agents, including the selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors, have the same effect. In a study conducted in healthy subjects, mean steady-state lithium plasma levels increased approximately 17% in subjects receiving lithium 450 mg BID with celecoxib 200 mg BID as compared to subjects receiving lithium alone.

Lithium may impair mental and/or physical abilities. Patients should be cautioned about activities requiring alertness (e.g., operating vehicles or machinery).

Usage in Pregnancy

Teratogenic Effects. Pregnancy Category D.

(See WARNINGS.)

Usage in Nursing Mothers

Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants and neonates from lithium, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother (see WARNINGS).

Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 12 have not been established (see WARNINGS).

Geriatric Use

Clinical studies of lithium carbonate extended-release tablets did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other therapy.

This drug is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of toxic reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and it may be useful to monitor renal function.

ADVERSE REACTIONS

The occurrence and severity of adverse reactions are generally directly related to serum lithium concentrations and to individual patient sensitivity to lithium. They generally occur more frequently and with greater severity at higher concentrations.

Adverse reactions may be encountered at serum lithium concentrations below 1.5 mEq/L. Mild to moderate adverse reactions may occur at concentrations from 1.5 to 2.5 mEq/L and moderate to severe reactions may be seen at concentrations from 2 mEq/L and above.

Fine hand tremor, polyuria and mild thirst may occur during initial therapy for the acute manic phase and may persist throughout treatment. Transient and mild nausea and general discomfort may also appear during the first few days of lithium administration.

These side effects usually subside with continued treatment or with a temporary reduction or cessation of dosage. If persistent, a cessation of lithium therapy may be required. Diarrhea, vomiting, drowsiness, muscular weakness and lack of coordination may be early signs of lithium intoxication and can occur at lithium concentrations below 2 mEq/L. At higher concentrations, giddiness, ataxia, blurred vision, tinnitus and a large output of dilute urine may be seen. Serum lithium concentrations above 3 mEq/L may produce a complex clinical picture involving multiple organs and organ systems. Serum lithium concentrations should not be permitted to exceed 2 mEq/L during the acute treatment phase.

The following reactions have been reported and appear to be related to serum lithium concentrations, including concentrations within the therapeutic range:

Central Nervous System: tremor, muscle hyperirritability (fasciculations, twitching, clonic movements of whole limbs), hypertonicity, ataxia, choreoathetotic movements, hyperactive deep tendon reflex, extrapyramidal symptoms including acute dystonia, cogwheel rigidity, blackout spells, epileptiform seizures, slurred speech, dizziness, vertigo, downbeat nystagmus, incontinence of urine or feces, somnolence, psychomotor retardation, restlessness, confusion, stupor, coma, tongue movements, tics, tinnitus, hallucinations, poor memory, slowed intellectual functioning, startled response, worsening of organic brain syndromes. Cases of Pseudotumor cerebri (increased intracranial pressure and papilledema) have been reported with lithium use. If undetected, this condition may result in enlargement of the blind spot, constriction of visual fields and eventual blindness due to optic atrophy. Lithium should be discontinued, if clinically possible, if this syndrome occurs.

Cardiovascular: cardiac arrhythmia, hypotension, peripheral circulatory collapse, bradycardia, sinus node dysfunction with severe bradycardia (which may result in syncope), unmasking of Brugada Syndrome [See WARNINGS and PATIENT COUNSELING INFORMATION].

Gastrointestinal: anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, gastritis, salivary gland swelling, abdominal pain, excessive salivation, flatulence, indigestion.

Genitourinary: glycosuria, decreased creatinine clearance, albuminuria, oliguria and symptoms of nephrogenic diabetes insipidus including polyuria, thirst and polydipsia.

Dermatologic: drying and thinning of hair, alopecia, anesthesia of skin, acne, chronic folliculitis, xerosis cutis, psoriasis or its exacerbation, generalized pruritus with or without rash, cutaneous ulcers, angioedema.

Autonomic Nervous System: blurred vision, dry mouth, impotence/sexual dysfunction.

Thyroid Abnormalities: euthyroid goiter and/or hypothyroidism (including myxedema) accompanied by lower T3 and T4. ¹³¹Iodine uptake may be elevated (see PRECAUTIONS). Paradoxically, rare cases of hyperthyroidism have been reported.

EEG Changes: diffuse slowing, widening of frequency spectrum, potentiation and disorganization of background rhythm.

EKG Changes: reversible flattening, isoelectricity or inversion of T-waves.

Miscellaneous: fatigue, lethargy, transient scotomata, exophthalmos, dehydration, weight loss, leukocytosis, headache, transient-hyperglycemia, hypercalcemia, hyperparathyroidism, albuminuria, excessive weight gain, edematous swelling of ankles or wrists, metallic taste, dysgeusia/taste distortion, salty taste, thirst, swollen lips, tightness in chest, swollen and/or painful joints, fever, polyarthralgia and dental caries.

Some reports of nephrogenic diabetes insipidus, hyperparathyroidism and hypothyroidism which persist after lithium discontinuation have been received.

A few reports have been received of the development of painful discoloration of fingers and toes and coldness of the extremities within one day of starting lithium treatment. The mechanism through which these symptoms (resembling Raynaud's Syndrome) developed is not known. Recovery followed discontinuance.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Acute Mania

Optimal patient response can usually be established with 1800 mg/day in the following dosages:

Acute Mania

	Morning	Afternoon	Nighttime
Lithium carbonate extended-release tablets*	3 tabs (900 mg)		3 tabs (900 mg)

* Can also be administered on 600 mg TID recommended dosing interval.

Such doses will normally produce an effective serum lithium concentration ranging between 1 and 1.5 mEq/L. Dosage must be individualized according to serum concentrations and clinical response. Regular monitoring of the patient's clinical state and of serum lithium concentrations is necessary. Serum concentrations should be determined twice per week during the acute phase and until the serum concentrations and clinical condition of the patient have been stabilized.

Long-Term Control

Desirable serum lithium concentrations are 0.6 to 1.2 mEq/L which can usually be achieved with 900 to 1200 mg/day. Dosage will vary from one individual to another, but generally the following dosages will maintain this concentration:

Long-Term Control

	Morning	Afternoon	Nighttime
Lithium carbonate extended-release tablets*	2 tabs (600 mg)		2 tabs (600 mg)

* Can be administered on TID recommended dosing interval up to 1200 mg/day.

Serum lithium concentrations in uncomplicated cases receiving maintenance therapy during remission should be monitored at least every 2 months. Patients abnormally sensitive to lithium may exhibit toxic signs at serum concentrations of 1 to 1.5 mEq/L. Geriatric patients often respond to reduced dosage and may exhibit signs of toxicity at serum concentrations ordinarily tolerated by other patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

Important Considerations

- Blood samples for serum lithium determinations should be drawn immediately prior to the next dose when lithium concentrations are relatively stable (i.e., 8 to 12 hours after previous dose). Total reliance must not be placed on serum concentrations alone. Accurate patient evaluation requires both clinical and laboratory analysis.
- Lithium carbonate extended-release tablets must be swallowed whole and never chewed or crushed.

OVERDOSAGE

The toxic concentrations for lithium (1.5 mEq/L) are close to the therapeutic concentrations (0.6 to 1.2 mEq/L). It is therefore important that patients and their families be cautioned to watch for early toxic

symptoms and to discontinue the drug and inform the physician should they occur. (Toxic symptoms are listed in detail under ADVERSE REACTIONS.)

Treatment

No specific antidote for lithium poisoning is known. Treatment is supportive. Early symptoms of lithium toxicity can usually be treated by reduction or cessation of dosage of the drug and resumption of the treatment at a lower dose after 24 to 48 hours. In severe cases of lithium poisoning, the first and foremost goal of treatment consists of elimination of this ion from the patient.

Treatment is essentially the same as that used in barbiturate poisoning: 1) gastric lavage, 2) correction of fluid and electrolyte imbalance and, 3) regulation of kidney functioning. Urea, mannitol and aminophylline all produce significant increases in lithium excretion. Hemodialysis is an effective and rapid means of removing the ion from the severely toxic patient. However, patient recovery may be slow.

Infection prophylaxis, regular chest X-rays and preservation of adequate respiration are essential.

PATIENT COUNSELING INFORMATION

Information for Patients

A condition known as Brugada Syndrome may preexist and be unmasked by lithium therapy. Brugada Syndrome is a heart disorder characterized by abnormal electrocardiographic (ECG) findings and risk of sudden death. Patients should be advised to seek immediate emergency assistance if they experience fainting, lightheadedness, abnormal heart beats, or shortness of breath because they may have a potentially life threatening heart disorder known as Brugada Syndrome.

HOW SUPPLIED:

Lithium Carbonate Extended-release Tablets, USP are available containing 300 mg of lithium carbonate, USP.

The 300 mg extended-release tablets are peach film-coated, round, unscored tablets debossed with **M** on one side of the tablet and **LC over 300** on the other side. They are available as follows:

NDC 51079-180-20 - Unit dose blister packages of 100 (10 cards of 10 tablets each).

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F). [See USP Controlled Room Temperature.]

Protect from moisture.

Manufactured in India by:

Mylan Laboratories Limited

Hyderabad—500 034, India

Code No. MH/DRUGS/25/NKD/89

Manufactured for:

Mylan Pharmaceuticals Inc.

Morgantown, WV 26505 U.S.A.

Distributed by:

UDL Laboratories, Inc.

Rockford, IL 61103

S-11249

4/12

PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 300 MG

NDC 51079-180-20

**LITHIUM
CARBONATE
EXTENDED-RELEASE
TABLETS, USP
300 mg**

100 Tablets (10 x 10)

Each film-coated tablet contains:

Lithium carbonate, USP 300 mg

Usual Dosage and Warnings: See

accompanying prescribing information.

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F). [See USP Controlled Room Temperature.]

Protect from moisture.

Code No.: MH/DRUGS/25/NKD/89

Manufactured for:

Mylan Pharmaceuticals Inc.

Morgantown, WV 26505 U.S.A.

Made in India

Rx only

S-11222

Packaged and Distributed by:

UDL LABORATORIES, INC.

ROCKFORD, IL 61103

This unit dose package is not child resistant.

For institutional use only.

Keep this and all drugs out of the reach of children.


This container provides light-resistance.

See window for lot number and expiration date.

NDC 51079-180-20

**LITHIUM CARBONATE
EXTENDED-RELEASE
TABLETS, USP
300 mg**

100 Tablets (10 x 10)
Protect from moisture.



NDC 51079-180-20

**LITHIUM CARBONATE
EXTENDED-RELEASE
TABLETS, USP
300 mg**

100 Tablets (10 x 10)

Each film-coated tablet contains:
Lithium carbonate, USP 300 mg

Usual Dosage and Warnings: See accompanying
prescribing information.

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F). [See USP Con-
trolled Room Temperature.] Protect from moisture.

Code No.: MH/DRUGS/25/NKD/89

Manufactured for:
Mylan Pharmaceuticals Inc.
Morgantown, WV 26505 U.S.A.
Made in India

Rx only

S-11222

Packaged and Distributed by:
UDL LABORATORIES, INC.
 ROCKFORD, IL 61103

This unit dose package is not child resistant.
 For institutional use only.

UNIT-DOSE

Keep this and all drugs out of the reach of children.
 This container provides light-resistance.
 See window for lot number and expiration date.

UDL

LITHIUM CARBONATE

lithium carbonate tablet, film coated, extended release

Product Information

Product Type	HUMAN PRESCRIPTION DRUG LABEL	Item Code (Source)	NDC:51079-180
Route of Administration	ORAL	DEA Schedule	

Active Ingredient/Active Moiety

Ingredient Name	Basis of Strength	Strength
LITHIUM CARBONATE (LITHIUM CATION)	LITHIUM CARBONATE	300 mg

Inactive Ingredients

Ingredient Name	Strength
CALCIUM STEARATE	
HYPRO MELLOSES	
POLYDEXTROSE	
POVIDONE	
POLYETHYLENE GLYCOLS	
FERRIC OXIDE RED	
SODIUM CHLORIDE	
SODIUM LAURYL SULFATE	
SORBITOL	
TITANIUM DIOXIDE	
TRIACETIN	
FERRIC OXIDE YELLOW	

Product Characteristics

Color	ORANGE (peach)	Score	no score
Shape	ROUND	Size	10mm

Flavor		Imprint Code	M;LC;300	
Contains				
Packaging				
#	Item Code	Package Description	Marketing Start Date	Marketing End Date
1	NDC:51079-180-20	100 in 1 BOX, UNIT-DOSE		
1	NDC:51079-180-01	1 in 1 BLISTER PACK		
Marketing Information				
Marketing Category	Application Number or Monograph Citation	Marketing Start Date	Marketing End Date	
ANDA	ANDA202288	08/10/2012		

Labeler - Mylan Institutional Inc. (039615992)

Revised: 4/2012

Mylan Institutional Inc.

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 に記載する
新しい Clinical Question & Answer の作成

研究分担者 濱田 洋実 筑波大学医学医療系総合周産期医学 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

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 2014 に SEA-U 分類の理念を盛り込んだ新しい CQ & A を記載することが、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、2012 年に引き続いてその新 CQ & A 案を検討した。2012 年作成した新 CQ & A 案 4 項目について、様々な観点からさらなる検討・修正を加え、最終的な新 CQ & A として 4 項目を完成させた。この 4 項目が、2014 年 4 月発行の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決定した。

この 4 項目の新 CQ & A の産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014 への掲載は、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 歩となる。

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いる。次回改訂版の発行は 2014 年 4 月である (2014 年版)。

そこで、このガイドライン 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、2012 年に引き続いてその検討を行い、その新 CQ & A の完成を本研究の目的とした。

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・修正を行った。

また、本研究班の代表研究者および他の分担研究者の意見、日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会の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内容、さらに日本産科婦人科学会ホームページに掲載して全国の産婦人科医の意見を聴取し、それらも参考とした。

なお、Answer については、産婦人科診療ガイドライン-産科編の規定に沿って、推奨レベル (表 1) の決定も行った。さらに 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、2012 年作成した 4 項目について様々な観点から検討・修正

を加えた。その結果完成した新 CQ & A を表 2~5 に示した。

この 4 項目が産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014 に収載されることが決定した。

D. 考察

以前より我々が指摘しているように、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として、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。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。第 3 には、わが国の医療用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。

こうした 3 つの問題点の解決を指向するものとして、2011 年よりそれぞれに対応する新 CQ & A 案の作成を開始した。2013 年は、2012 年までに作成したそれらの案について、2013 年に明らかとなったエビデンスも反映させるとともに、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・修正を重ねた。

また、研究班を超えて広く意見を聴取することで、より妊娠・授乳期におけるわが国の医療用医薬品添付文書を良くする方向性と合致するものになったと考えられる。

本研究によって完成した CQ & A は 4 項目である。まず、「妊娠と薬」について考える上で決して忘れてはならない総論的事項を CQ104-1 (表 2) とした。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)、その胎児への影響はヒトの先天形態異常の頻度との比較で説明し (Answer 2)、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 3)。具体的には正しい情報源をもとに説明すべきであり (Answer 4)、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 5)。この総論的 CQ & A だけでも、十分に妊娠女性とその児に有益な情報が網羅されており、現在の医療用医薬品添付文書の使用上の注意においても、その基本となる考え方といえよう。

さらに、上記の 3 つの問題点をひとつずつ解決していくために、それぞれ対応する 3 つの CQ & A を完成させた。

CQ104-2 (表 3) によって、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について、臓器移植後妊娠をはじめとした女性らには大きな恩恵がもたらされるであろう。同時に、こうした医薬品の医療用医薬品添付文書の使用上の注意の改訂につながる事が望まれる。CQ104-3 (表 4) は、妊娠初期のいわゆる偶発的使用によっても臨床的に有意な胎児リスク上昇がないと考えられる医薬品を明示した画期的な CQ & A である。医療用医薬品添付文書上妊娠女性に対して使用禁忌と読み取れる医薬品を使用中に妊娠が判明した場合、安易に人工妊娠中絶が選択される可能性が否定できない現在、こうした人工妊娠中絶の可能性を減らして、母児を守るための CQ & A である。将来、こうした情報も、わが国の医療用医薬品添付文書の使用上の注意に盛り込むことができればよいと考えられる。

一方、医療用医薬品添付文書の記載においてはいわゆる有益性投与の医薬品が非常に多い中で、胎児への危険性からまさにその医薬品固有の有益性を考えるべき医薬品を CQ104-4 (表 5) に明示した。

医療関係者への注意喚起として、大きな役割を果たすものと期待される。また、こうした内容の医療用医薬品添付文書へのフィードバックを検討すべきであろう。

これらの新 CQ & A の 4 項目は、そのままの形で産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014 に新規項目として収載されることが決定した。医療用医薬品については、その承認時に臨床試験等で得られている「妊娠と薬」に関する情報が少ないため、その添付文書の使用上の注意における情報の充実が必要であり、この収載はそうした問題点解決に結びつくものである。

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 項目を完成させた。これは、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 歩となる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Abe K, Hamada H, Minakami H, Yoshikawa H, et al: Impact of planning of pregnancy in women with epilepsy on seizure control during pregnancy and on maternal and neonatal outcomes. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, 23(2):112-116, 2014.
2. 小宮春奈、濱田洋実、吉川裕之、他: Interferon- α による周産期管理を行った妊娠中発症の本態性血小板血症合併妊娠の一例. *日本周産期・新生児医学会雑誌*, 49(3): 1050-1054, 2013.

2. 学会発表

1. 濱田洋実: 日本の医薬品添付文書の現状と今後について. *妊娠と薬情報*

センター開設8周年記念フォーラム,
東京, 2013年10月27日

2. 濱田洋実: 専攻医教育プログラム「妊娠とくすり」. 第65回日本産科婦人科学会学術講演会, 札幌, 2013年5月10日-12日.

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

表 1

「産婦人科診療ガイドライン-産科編」における Answer の推奨レベル：

A：（実施すること等が）強く勧められる

B：（実施すること等が）勧められる

C：（実施すること等が）考慮される

<考慮の対象となるが、必ずしも実施が勧められているわけではない>

CQ104-1：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、超音波計測値、妊娠反応陽性時期などから医薬品が投与された妊娠時期を推定する。(A)
 2. 胎児への影響は、ヒトの出生時に確認できる形態異常の頻度(3~5%)との比較で説明する。(B)
 3. 胎児への影響とともに、その医薬品の有益性・必要性などについても説明する。(B)
 4. 個々の医薬品については本 CQ 表 1、表 2、CQ104-2~CQ104-4、専門書などを参照して説明する。(B)
 5. Answer 3・4 の対応ができない場合は、患者に国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」などの存在を教える。(B)
-

CQ104-1 表 1-1 妊娠初期

一般名または医薬品群名	代表的商品名	報告された催奇形性・胎児毒性
エトレチナート	チガソン	催奇形性(皮下脂肪に蓄積して継続治療後は年単位で血中に残存)
カルバマゼピン サリドマイド	テグレトール、他 サレド	催奇形性 催奇形性:サリドマイド胎芽病(上下肢形成不全、内臓奇形、他)
シクロホスファミド ダナゾール	エンドキサン ボンゾール、他	催奇形性 催奇形性:女児外性器の男性化
チアマゾール トリメタジオン	メルカゾール ミノアレ	催奇形性:MMI 奇形症候群 催奇形性:胎児トリメタジオン症候群
バルプロ酸ナトリウム	デパケン、セレニカ R、他	催奇形性:二分脊椎、胎児バルプロ酸症候群
ビタミンA(大量) フェニトイン	チョコラ A、他 アレビアチン、ヒダントール、他	催奇形性 催奇形性:胎児ヒダントイン症候群
フェノバルビタール ミソプロストール	フェノバル、他 サイトテック	催奇形性:口唇・口蓋裂、他 催奇形性、メビウス症候群 子宮収縮、流産
メトトレキサート	リウマトレックス、他	催奇形性:メソトレキセート胎芽病
ワルファリンカリウム	ワーファリン、他	催奇形性:ワルファリン胎芽病、点状軟骨異常栄養症、中枢神経系異常

CQ104-1 表 1-2 妊娠中・後期

一般名または医薬品群名	代表的商品名	報告された催奇形性・胎児毒性
アミノグリコシド系抗結核薬	カナマイシン注、ストレプトマイシン注	胎児毒性:非可逆的第 VIII 脳神経障害、先天性聴力障害
アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)	カプトプリル、レニベース、他	胎児毒性:胎児腎障害・無尿・羊水過少、肺低形成、Potter sequence
アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)	ニューロタン、バルサルタン、他	
テトラサイクリン系抗菌薬	アクロマイシン、レダマイシン、ミノマイシン、他	胎児毒性:歯牙の着色、エナメル質形成不全
ミソプロストール	サイトテック	子宮収縮、流早産

CQ104-1 表 1-3 妊娠後期

一般名または医薬品群名	代表的商品名	報告された催奇形性・胎児毒性
非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) (インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、他)	インダシン、ボルタレン、他	胎児毒性：動脈管収縮、胎児循環遺残、羊水過少、新生児壊死性腸炎

CQ104-1 表 2 証拠は得られていないもののヒトでの催奇形性・胎児毒性が強く疑われる医薬品

一般名または医薬品群名	代表的商品名	催奇形性を強く疑う理由
アリスキレン	ラジレス	ACE-I、ARB と同じくレニン-アンジオテンシン系を阻害する降圧薬
リバビリン	コペガス、レベトール	生殖試験で強い催奇形性と胎児毒性
レナリドミド	レブラミド	サリドマイドの誘導体、生殖試験で催奇形性

CQ104-2：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. 表 1 に示す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。(B)

※ 「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

CQ104-2 表 1

医薬品＜一般名＞	投与する状況
アザチオプリン シクロスポリン タクロリムス水和物（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
ワルファリンカリウム（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
イトラコナゾール（抗真菌薬）	深在性真菌症、全身性真菌症
添付文書上いわゆる禁忌※の抗悪性腫瘍薬	悪性腫瘍

表 4

Q0104-3：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. 表 1 に示す医薬品は、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。(B)
 2. 表 1 に示す医薬品のうち、服用・投与中止可能な医薬品については中止する。(B)
 3. 表 1 に示す医薬品のうち、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。(B)
 4. 表 1 に示す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。(B)
-

※ 「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

CQ104-3 表 1

医薬品＜一般名＞	分類
アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス水和物	免疫抑制薬
オフロキサシン、シプロフロキサシン、スパルフロキサシン、トスフロキサシントシル酸塩、ノルフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン塩酸塩	ニューキノロン系抗菌薬
スルファメトキサゾール・トリメトプリム [ST 合剤]	抗菌薬
イトラコナゾール、ミコナゾール	抗真菌薬
ヒドロキシジン塩酸塩	抗ヒスタミン薬
ニフェジピン、アムロジピンベシル酸塩、ニカルジピン塩酸塩（経口錠）	降圧薬
インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、スリンダク、メロキシカム	非ステロイド系抗炎症薬
ハロペリドール、ブロムペリドール	ブチロフェノン系抗精神病薬
メトホルミン塩酸塩	経口血糖降下薬（ビグアナイド系）
グリベンクラミド	経口血糖降下薬（スルホニルウレア薬）
ドンペリドン	制吐薬
オキサトミド、トラニラスト、ペミロラストカリウム	抗アレルギー薬
センナ、センノシド	緩下薬
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	生ワクチン
その他 女性ホルモン（卵胞ホルモン・黄体ホルモン）薬、クロミフェンクエン酸塩、低用量ピル ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 ニコチン置換療法薬 [禁煙補助薬]	

表 5

Q0104-4 : 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・新生児に対して特に注意が必要な医薬品は？

Answer :

1. 表 1 に示す医薬品は、妊娠中の投与に際して胎児・新生児に対して特に注意する。
(B)

※※ 「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、Q0104-2 および Q0104-3 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

Q0104-4 表 1

医薬品	注意が必要な点
チアマゾール（抗甲状腺薬）	催奇形性
パロキセチン（選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SSRI）	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）
アテノロール（降圧薬・抗不整脈薬）	胎児発育不全 新生児β遮断症状・徴候
アミオダロン（抗不整脈薬）	胎児甲状腺機能低下・甲状腺腫
ジソピラミド（抗不整脈薬）	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