

201451002A

厚生労働科学研究委託費

医薬品等規制調和・評価研究事業

妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の
在り方に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 濱田 洋実

平成27(2015)年 3月

様式第 18

本報告書は、厚生労働省の委託事業「医薬品等規制調和・評価研究事業」による委託業務として、国立大学法人 筑波大学が実施した平成26年度「妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究	1
濱田 洋実	
（資料）表 ガイドラインの改正案	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 成育母子コホートデータベースを用いた妊婦の薬剤使用状況の調査	9
村島 温子	
（資料）図 薬剤内訳	
2. 妊婦薬物療法に関する国内外適正使用情報の比較研究	19
林 昌洋	
3. 妊娠中に投与されたラニナミビルによる妊娠転帰への影響	35
水上 尚典	
4. 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2017 作成に向けての現状調査	38
小島 真奈	
（資料） アンケート依頼文書	
図 アンケート結果	
表 アンケート結果およびガイドラインの改正案	
III. 学会等発表実績	57
IV. 研究成果の刊行物・別刷	59

厚生労働科学研究委託事業「医薬品等規制調和・評価研究事業」
委託業務成果報告（総括）

妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究

業務主任者 濱田 洋実 筑波大学 医学医療系総合周産期医学 教授

研究要旨

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、妊婦・授乳婦等への医療用医薬品の使用に係る情報の充実を目指し、国内外の研究成果に加えてこれらの女性に投与が必須または推奨される医薬品や、投与に際して注意が必要な医薬品等を明らかにして、それらを学会ガイドラインや医療用医薬品添付文書の使用上の注意の改訂につなげるために、各担当責任者のもとで以下のような様々な研究を遂行した。

1. 成育母子コホートデータベース（妊娠と薬情報センターのデータベース）を用いた妊婦の薬剤使用状況の調査
 2. 妊娠中に投与されたラニナミビルによる妊娠転帰への影響
 3. 妊婦薬物療法に関する国内外適正使用情報の比較研究
 4. 産婦人科診療ガイドライン-産科編 2017 作成に向けての現状調査
- これらの結果得られた結論をもとに、現時点での産婦人科診療ガイドライン-産科編の改正案を示した。これは、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、新たな第1歩である。

業務主任者

濱田 洋実

筑波大学 医学医療系総合周産期医学・教授

各担当責任者一覧

村島 温子

国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター・主任副センター長

水上 尚典

北海道大学大学院医学研究科 産科生殖医学分野・教授

林 昌洋

虎の門病院 薬剤部・部長

小島 真奈

筑波大学 医学医療系総合周産期医学・准教授

A. 研究目的

本研究の目的は、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、妊婦・授乳婦等への医療用医薬品の使用に係る情報の充実を目指し、国内外の研究成果に加えてこれらの女性に投与が必須または推奨される医薬品や、投与に際して注意が必要な医薬品等を明らかにして、それらを学会ガイドラインや医療用医薬品添付文書の使用上の注意の改訂につなげることである。

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婦・授乳婦等の安全性に関する情報が非常に少ない。そのため添付文書ではこれらの女性への適正使用情報が不十分であり、母児の安全、安心のために、その情報の充実と最善の医薬品選択を行う規準の必要性はきわめて高い。我々はこれまでに、医薬品の催奇形性と胎児毒性に関するわが国初のリスク分類としてSEA分類を構築し、その考え方をもとに、産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014(日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会)の中に妊婦・授乳婦等に対する医薬品投与に関するガイドライン項目を完成させた。本研究はこれらの我が国で唯一の成果をあげてきた研究チームによるさらなる発展を目指した研究である。

全体計画 1 年目の本年度は、上記の最終目的達成のための以下のような様々な研究を、それぞれの目的を達成するために遂行した。そして、これらのすべての研究結果を踏まえた上で、2017年版に向けて検討すべき項目の現時点での改正案を提示することを目的とした。

1. 成育母子コホートデータベース(妊娠と薬情報センターのデータベース)を用いた妊婦の薬剤使用状況の調査

産婦人科診療ガイドライン-産科編で予定されている次期改訂時に追加すべき医薬品があるかどうかを検討する必要がある。一方、一般に妊娠中は医師も患者

も薬の使用を控える傾向にあると考えられるが、その実態は明らかではない。そのため、妊娠初期から中期における妊婦の薬剤使用に関する実態を明らかにすることを目的とした。

2. 妊娠中に投与されたラニナミビルによる妊娠転帰への影響

妊婦に対する投与の安全性が不明な医薬品として新規ノイラミニダーゼ阻害薬ラニナミビルを例にとり、新しい薬剤の妊娠転帰への影響を評価することを目的とした。

3. 妊婦薬物療法に関する国内外適正使用情報の比較研究

わが国においては、製薬企業から医療従事者への情報提供として医療用医薬品添付文書があるが、外来診療の機会や専門医療機関における妊娠と薬相談外来を除くと医療従事者から一般国民(患者)、学術団体から一般国民への情報提供の手段は存在していない。そこで、国内外の妊婦薬物療法に関する適正使用情報の提供実態を明らかにすることを目的とした。

4. 産婦人科診療ガイドライン-産科編 2017 作成に向けての現状調査

産婦人科診療ガイドライン-産科編 2017 の作成に向けて、妊娠および授乳と薬に関する CQ&A 5 項目を見直し、ガイドライン 2014 の有用性についての産婦人科医師の臨床評価を把握すること、さらにガイドライン 2014 に記載されている具体的な薬剤について、追加や変更すべき薬剤を検討するために妊娠初期の服薬状況を把握することを目的とした。

B. 研究方法

1. 成育母子コホートデータベース(妊娠と薬情報センターのデータベース)を用いた妊婦の薬剤使用状況の調査

2010年8月～2013年3月にかけて登録した女性のうち妊娠中期の質問調査の回答を得られた2084人について、年齢、基礎疾患、薬剤使用時の妊娠週数、使用

薬剤のデータを抽出し集計を行った。

2. 妊娠中に投与されたラニナミビルによる妊娠転帰への影響

全国の医療機関25施設に協力を依頼し、ラニナミビル投与妊婦 112 例についてその妊娠転帰を解析した。

3. 妊婦薬物療法に関する国内外適正使用情報の比較研究

医療用医薬品添付文書で妊婦禁忌またはそれに準じる注意喚起がなされている薬剤から抽出した5薬剤について、日本、米国、英国の添付文書における記載内容を調査した。合わせて学術団体から一般国民向けの情報提供として米国 Organization of Teratology Information Specialists が提供する FACT SHEETS における、催奇形性の有無に対する記載内容を調査して比較した。

4. 産婦人科診療ガイドライン-産科編 2017 作成に向けての現状調査

産婦人科医師の臨床評価の把握については、2014 年 11 月に茨城県内で産婦人科診療に携わる産婦人科医師 200 人に対し、郵送によるアンケート調査を行った。また、妊娠初期の服薬状況の把握については、2014 年 6 月 16 日～11 月 15 日に当院で分娩した妊婦 415 人のうち、妊娠 16 週未満に当院を初診した 235 人の診療録を後方視的に検討した。

これらのすべての研究結果を踏まえて、産婦人科診療ガイドライン-産科編 2017 への現時点での改正案を検討した。

(倫理面への配慮)

臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針の対象となる内容を含む研究においてはこれらを遵守するとともに、研究遂行施設の倫理委員会の承認を得て研究を行うなど、個人情報の保護をはじめとした倫理面への十分な配慮を行った。

C. 研究結果

1. 成育母子コホートデータベース (妊娠

と薬情報センターのデータベース) を用いた妊婦の薬剤使用状況の調査

2084 人のうち、妊娠初期から中期にかけて何らかの薬剤を使用していた妊婦は 834 人 (40%) であった。内服薬を使用していた 793 人 (38%) のうち産科関連薬とサプリメント以外の内服薬を使用していたのは 655 人 (32%) で、下剤、抗血小板薬、漢方薬、胃薬・整腸剤、解熱鎮痛薬を使用していた妊婦が多かった。外用薬の内訳としては、ホルモン製剤、 β 2 刺激薬やステロイドの吸入薬が多かった。自己注射薬ではヘパリンの使用が多かった。

抗菌薬・抗ウイルス薬では、添付文書上妊婦への投与が禁忌とされるニューキノロン系抗菌薬を使用したのは 2 人のみであった。また、下剤では酸化マグネシウム、胃腸薬では整腸剤、防御因子増強薬、アレルギー薬ではロラタジン鎮咳去痰薬では去痰薬・中枢性非麻薬性鎮咳薬、解熱鎮痛薬ではアセトアミノフェン、インフルエンザ治療薬ではラニナミビルの使用が多かった。

2. 妊娠中に投与されたラニナミビルによる妊娠転帰への影響

ラニナミビル投与時の妊娠週数は、17 例が 3～11 週、39 例が 12～21 週、46 例が 22～36 週、10 例が 37 週以降であった。ラニナミビルが妊娠 22 週までに投与された妊婦 56 例中 1 例 (1.8%) が、妊娠 12 週までに流産した。残りの妊婦 111 例から児 111 例が出生したが、ラニナミビルが妊娠 37 週までに投与された妊婦 102 例中 9 例 (8.8%) は早産であった。胎児形態異常は新生児 111 例中 3 例 (2.7%) に認められた。SGA 児は 5 例 (4.5%) に認められた。11 例 (9.9%) が黄疸のため一時的な光線療法を必要とし、5 例が一時的呼吸補助を要した。グルコース投与を要する低血糖症は認められなかった。

3. 妊婦薬物療法に関する国内外適正使用情報の比較研究

米・英の添付文書では、臨床家に症例に応じたリスク・ベネフィット判断の余地を残した表記として‘should not be used’との表現が用いられていた。また、先天異常と薬物の関連を評価した根拠となる疫学データを要約記載すると共に考察が記載されていた。

一方、わが国の添付文書においては、新薬発売時に「禁忌」と位置づけた場合であっても、その後の疫学研究の蓄積にあわせて、表記の「デ・エスカレーション」をすべき添付文書が存在した。

4. 産婦人科診療ガイドライン-産科編 2017 作成に向けての現状調査

ガイドライン 2014 の有用性については、CQ104-1 から 5 のすべての項目について、90%以上の医師が有用と回答した。2017年版のガイドラインに追加記載を希望する複数の薬剤が挙げられ、改善要望や新規 CQ&A の提案等、ガイドラインに対する要望が明らかとなった。一方、妊娠初期の服薬状況については、対象妊婦のうち内服していない妊婦が 172 人、1 剤のみ内服が 34 人、2 剤内服が 17 人、3 剤以上が 10 人であった。大学附属病院のような合併症妊娠が多い産科施設においても、妊娠初期に受診した妊婦が内服している薬剤は、ガイドライン 2014 ではほぼ対応可能な薬剤だった。

これらを踏まえて構築した現時点での改正案を表に示した。

D. 考察

1. 成育母子コホートデータベース（妊娠と薬情報センターのデータベース）を用いた妊婦の薬剤使用状況の調査

今回の調査で約 40%の女性が妊娠初期から中期に何らかの薬を使用している実態が明らかになった。聞き取り調査以降の薬剤使用を含めると、妊娠中の薬剤使用の頻度はさらに高くなると考えられる。

妊婦によく使用されていた薬剤の多くは、添付文書上禁忌とされていなかった。

しかしながら、ニューキノロン系抗菌薬など、添付文書上妊婦への投与が禁忌とされている薬剤が一部で使用されていた。ただし、これらの薬剤については産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014 において、「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」として表にすでに挙げられていた。現時点でのガイドラインの有用性が確かめられた。

2. 妊娠中に投与されたラニナミビルによる妊娠転帰への影響

本研究では対象妊婦数が少数であり、また対照群も設定されていないものの、妊娠中に投与されたラニナミビルは児予後も含めた妊娠転帰不良例を増加させないことを本調査は示唆した。また、本研究の手法を用いることで、新しい薬剤の母体・胎児への影響解析が十分可能であると考えられた。

3. 妊婦薬物療法に関する国内外適正使用情報の比較研究

米・英の添付文書における‘should not be used’との表現や、先天異常と薬物の関連を評価した根拠となる疫学データを要約記載すると共に考察を記載する考え方は、わが国の添付文書記載要領の改訂に際して考慮すべきと考えられた。

また、表記の「デ・エスカレーション」をすべき添付文書の存在は注意すべきと考えられた。

胎児曝露量に応じて胎児リスクを評価し、情報提供できる添付文書記載要領の改訂が望まれ、医薬品リスク管理計画における「特定された重要なリスク（実在するリスク）」と「特定された潜在リスク」の概念を、妊娠中の薬物使用と先天異常に関しても適応すべきと考えられた。

4. 産婦人科診療ガイドライン-産科編 2017 作成に向けての現状調査

産婦人科診療ガイドライン-産科編

2017の作成に向けて、ガイドライン2014の有用性についての産婦人科医師の臨床評価を把握するができた。さらに妊娠初期の服薬状況の解析結果から、ガイドライン2014に記載されている具体的な薬剤について、追加や変更すべき薬剤を検討することができた。

そして、以上の1~4の各研究の成果を踏まえた上で、2017年版に向けて検討すべき項目の現時点での改正案を提示することができたことにより、本研究の初年度の当初目的を達成することができたと考えられた。

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、妊婦・授乳婦等への医療用医薬品の使用に係る情報の充実を目指し、国内外の研究成果に加えてこれらの女性に投与が必須または推奨される医薬品や、投与に際して注意が必要な医薬品等を明らかにして、それらを学会ガイドラインや医療用医薬品添付文書の使用上の注意の改訂につなげるために、初年度の研究成果として、現時点での産婦人科診療ガイドライン-産科編の改正案を示した。これは、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、新たな第1歩である。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yamada T, Hamada H, Minakami H, et al. Vaccination during the 2013-2014 influenza season in pregnant Japanese women. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. in press

- 2) 西村一記, 小島真奈, 濱田洋実, 他: 進行胃癌に対して化学療法を施行された母体から出生した超低出生体重児の1例. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 50(4): 1322-1326, 2015
- 3) 濱田洋実: 妊娠女性およびその可能性がある女性への薬剤投与(特集「内科医に求められる他科の知識」). *内科* 114(6): 1152-1153, 2014
- 4) 濱田洋実: リスクの伝え方とコミュニケーション: 医師はどのようにリスクを伝えているか(臨時増刊「妊娠と薬物治療ガイドブック」). *調剤と情報* 20(11): 1346-1349, 2014
- 5) 濱田洋実: 妊娠と妊婦にまつわるトピックス: 産婦人科診療ガイドライン-産科編2014(臨時増刊「妊娠と薬物治療ガイドブック」). *調剤と情報* 20(11): 1406-1408, 2014
- 6) 濱田洋実: 添付文書情報の捉え方. 向精神薬と妊娠・授乳(伊藤真也, 村島温子, 鈴木利人編). 南山堂, 東京, pp. 16-22, 2014
- 7) 濱田洋実, 小島真奈: 妊娠中の医薬品使用(特集「診療ガイドライン産科編2014-改訂と追加のポイントを読み解く」). *臨床婦人科産科* 68(8): 746-749, 2014
- 8) Minakami H, Hamada H, et al. Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2014 edition. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 40(6): 1469-1499, 2014
- 9) 濱田洋実: 妊産婦等における適正使用情報の収集・活用の現状と問題点-SEA分類と「使用上の注意」への記載について-. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 45(3): 188-193, 2014

2. 学会発表

- 1) 濱田洋実: 【特別講演】「妊娠と薬」と診療ガイドライン～今、産婦人科医が参考にするガイドラインとは？～. 第4回埼玉妊婦・授乳婦薬物療法研修会, 大宮, 2015年2月
- 2) 濱田洋実: 日本の医薬品添付文書の現状と今後について. 第9回妊娠と薬情報センター業務研修会, 東京, 2015年1月
- 3) 濱田洋実: 【特別講演】2014産婦人科診療ガイドラインの留意点. 第32回茨城県水戸周産期懇話会, 水戸, 2014年11月
- 4) 津曲綾子, 小島真奈, 濱田洋実, 他: IV期乳癌合併妊娠の1例. 第128回関東連合産科婦人科学会学術集会, 松本, 2014年10月
- 5) 濱田洋実: 【特別講演】「妊娠と薬」に関する医薬品添付文書の記載は絶対か? ～産婦人科診療ガイドラインにおける考え方～. Expert Meeting 妊娠とリウマチ, 東京, 2014年10月
- 6) 小西久美, 濱田洋実, 他: 「授乳と薬」外来における相談内容の解析. 日本病院薬剤師会関東ブロック第44回学術大会, さいたま, 2014年8月
- 7) 濱田洋実: 医療裁判における添付文書の評価- 裁判官はどう考えているのか-. 平成26年度成育ステートメント検討委員会, 東京, 2014年7月
- 8) 濱田洋実: 医薬品添付文書について. 日本先天異常学会第14回生殖発生毒性専門家教育講習会, 相模原, 2014年7月

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 ガイドラインの改正案

現行	改正案（アンダーラインは追加記載部分）
<p>CQ104-4 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胎児・新生児に対して特に注意が必要な医薬品は？</p>	<p>（注意が必要な下記医薬品を追加する）</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <u>ポビドンヨード, ヨウ化カリウム</u> <u>新生児甲状腺機能低下症</u> ■ <u>イオパミドール</u> <u>新生児甲状腺機能低下症</u> ■ <u>キサンチン誘導体（テオフィリン、アミノフィリン）</u> <u>新生児離脱症候群</u>
<p>CQ104-5 授乳中に服用している薬物の児への影響について尋ねられたら？</p> <p>「ただし、母乳哺育するかどうかは、授乳婦自身が主体的に決定すべきである。医療者は正しい情報を提供し、その決定へのお手伝いをする。</p>	<p>「ただし、母乳哺育するかどうかは、授乳婦自身が主体的に決定すべきである。医療者は正しい情報を提供し、その決定へのお手伝いをする。<u>また、授乳婦の決定（授乳の中止、一時中断、継続）に関するサポートも助産師と協力するなどして行う。」</u></p>
<p>CQ201 妊娠悪阻の治療は？</p> <p>dimenhydrinate（ドรามミン®）は「妊婦へは有益性投与」である。hydroxyzine（アタラックス P®）は「妊婦への投与禁忌」なので本邦では使い難い。</p> <p>この他、悪阻治療に使用されてきた薬物としては、phenothiazine 系の promethazine があり、RCT で有効性は確認されているが、本邦では「妊婦へは投与しないことが望ましい」との記載である。また、phenothiazine 系の prochlorperazine や chlorpromazine も症状軽</p>	<p>dimenhydrinate（ドรามミン®）は「妊婦へは有益性投与」である。hydroxyzine（アタラックス P®）は添付文書では「妊婦への投与禁忌」なので本邦では使い難い（<u>CQ104-3 解説も参照</u>）。</p> <p>この他、悪阻治療に使用されてきた薬物としては、phenothiazine 系の promethazine があり、RCT で有効性は確認されており、phenothiazine 系の prochlorperazine や chlorpromazine も症状軽快に有効であるが、<u>3 剤とも添付文書では「妊婦へは投与し</u></p>

<p>快に有効である。</p>	<p><u>ないことが望ましい」と記載されている。</u></p>
<p>CQ204 反復・習慣流産患者</p> <p>5. 抗リン脂質抗体症候群の診断（表参照） （中略） 有意に妊娠予後を改善した。</p>	<p>5. 抗リン脂質抗体症候群の診断（表参照） （中略） 有意に妊娠予後を改善した。<u>ただし、出産予定日 12 週以内の妊婦におけるアスピリンの使用は、本邦の添付文書では禁忌となっている。</u></p>

厚生労働科学研究委託費（医薬品等規制調和・評価研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

成育母子コホートデータベースを用いた妊婦の薬剤使用状況の調査

担当責任者 村島温子 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター
主任副センター長

研究協力者 渡邊央美 国立成育医療研究センター妊娠と薬情報センター
副センター長

研究協力者 永川明香 国立病院機構東京医療センター 総合内科

研究要旨

妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意のあり方に関連して、産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014 年には、新しい Clinical Question & Answer が掲載された。2014 年版では 3 つの Clinical Question に 60 あまりの医薬品が取り上げられている。予定されている 2017 年の改訂時に追加すべき医薬品があるかどうかを検討するために、成育母子コホート研究のデータを用いて、妊婦の薬剤使用に関する実態を調査した。2010 年 8 月から 2013 年 3 月にかけて成育母子コホート研究に登録し、妊娠中期の質問調査の回答を得られた 2084 人のうち、妊娠中の薬剤使用歴があったのは 834 人（40%）であった。そのうち産科関連薬とサプリメント以外の内服薬を使用していたのは 655 人（32%）で、下剤（210 人）、抗血小板薬（132 人）、漢方薬（126 人）、胃薬・整腸剤（108 人）、下熱鎮痛薬（97 人）を使用していた妊婦が多かった。妊婦によく使用されていた薬剤は、添付文書上禁忌でない薬剤が多かった。しかし、一部の症例で禁忌となっている薬剤も使用されていたが、これらは産科ガイドライン 2014 で「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」に取り上げられているものであった。今回調査対象とした成育母子コホート研究からは次の改訂で取り上げるべき薬剤は見つけることはできなかったが、今後は妊娠と薬情報センターの相談事例など、他のデータベースの中から候補薬剤を探索していく必要がある。

A. 研究目的

妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意のあり方に関連して、産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014 年には、新しい Clinical Question & Answer が掲載された。2014 年版では、「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?」、「CQ104-3 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?」、「CQ104-4 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胎児・新生児に対して特に注意が必要な医薬品は?」という 3 つの Clinical Question に対する Answer に 60 あまりの医薬品が取り上げられている。予定されている 2017 年の改訂時に追加すべき医薬品があるかどうかを検討する必要がある。一般に、妊娠中は医師も患者も薬の使用を控える傾向にあると考えられるが、その実態は明らかではない。本研究

では妊娠初期から中期における妊婦の薬剤使用に関する実態を調査した。

B. 研究方法

成育母子コホートは、国立成育医療研究センターで妊婦検診を受けている女性を登録したコホートで、前向きに母児の追跡調査を行っている。本研究では2010年8月～2013年3月にかけて登録した女性のうち妊娠中期の質問調査の回答を得られた2084人について、年齢、基礎疾患、薬剤使用時の妊娠週数、使用薬剤のデータを抽出し集計を行った。なお、薬剤使用時の妊娠週数の正確性を担保するために、電子カルテとの照合を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、疫学研究に関する倫理指針に準じて計画されている。質問票によるデータ収集をはじめとする成育母子コホート研究の開始から倫理委員会の承認を受け、参加者への説明同意書を取得している。

C. 研究結果

1. 患者背景

登録した女性の平均年齢は35.1(±4.2)歳であった。2084人中190人は基礎疾患(不育症を含む)を有していた。

2. 妊娠中の薬剤使用についての調査結果

2084人のうち、妊娠初期から中期にかけて何らかの薬剤を使用していた妊婦は834人(40%)で、慢性疾患や特殊な病態に対して使用される薬を除いたcommon diseaseに対する内服薬の使用者は516人(25%)であった(図1)。

内服薬を使用していた793人(38%)のうち産科関連薬とサプリメント以外の内服薬を使用していたのは655人(32%)で、下剤(210人)、抗血小板薬(132人)、漢方薬(126人)、胃薬・整腸剤(108人)、下熱鎮痛薬(97人)を使用していた妊婦が多かった(図2)。

外用薬の内訳としては、不妊治療に用いたホルモン製剤(貼付薬、膣坐剤、点鼻薬)、

喘息や感冒のために使用した β 2刺激薬やステロイドの吸入薬が多く使用されていた(図3)。自己注射薬ではヘパリンの使用が多かった(図4)。

感染症の治療に用いた抗菌薬・抗ウイルス薬では、添付文書上有益性投与とされているペニシリン系、セフェム系、マクロライド系の抗生物質が多く使われている傾向にあり、妊婦への投与が禁忌とされるニューキノロン系抗菌薬を使用したのは2人のみであった(図5)。

また、下剤では酸化マグネシウムの使用が全体の8割を占めた(図6)。

胃腸薬では整腸剤、防御因子増強薬が多く使用されており、ヒスタミンH2受容体拮抗薬やプロトンポンプ使用薬はそれほど多くなかった(図7)。

アレルギー薬使用薬で最も多く使用されていたのはロラタジンであった(図8)。

鎮咳去痰薬では去痰薬・中枢性非麻薬性鎮咳薬の使用が多かった(図9)。

解熱鎮痛薬では、アセトアミノフェンが73%を占めた(図10)。

インフルエンザ治療薬では吸入薬のラニナミビルが最も多く使用されていた(図11)。

D. 考察

今回の調査で約40%の女性が妊娠初期から中期に何らかの薬を使用している実態が明らかになった。聞き取り調査以降の薬剤使用を含めると、妊娠中の薬剤使用の頻度はさらに高くなると考えられる。

本研究の限界としては、当施設はハイリスク妊娠を取り扱っているため対象者の年齢が高い、基礎疾患のある女性が多いなどの特殊性により薬剤使用率が高い可能性があること、薬剤服用が自己申告に基づくものであることが挙げられる。

ニューキノロン系抗菌薬など、添付文書上妊婦への投与が禁忌とされている薬剤が使用されていた。これらの薬剤については産婦人科診療ガイドライン-産科編2014年において、「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」として表に挙げられていた。

抗アレルギー薬では大規模な疫学研究で催奇形性が否定されているにも関わらず添付文書上は「投与を避けることが望ましい」とされているロラタジンが最も使用されていた。

タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリンは臓器移植後などの妊婦には必須の薬剤である。これらは添付文書上禁忌となっているが、胎児へのリスクは上昇させないだろうという疫学研究があり、2014年版ガイドラインには「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」として取り上げられている。今回対象症例ではたまたま使用されていなかったが、ハイリスク妊娠を扱っている当施設では重要な薬剤であり、ガイドラインでの言及は大変有用と考えている。

解熱鎮痛薬として使用した妊婦がいたロキソプロフェン、イブプロフェンなどの非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）は、妊娠初期～中期の使用では胎児へのリスク増加はないとされているが、妊娠後期に使用すると胎児動脈管を収縮させるため使用を避けるべき薬剤である。今回のこの研究では解熱鎮痛薬の73%は妊娠初期、中期、後期のいずれの時期も安全に使用できると考えられているアセトアミノフェンが使用されており、改めてガイドラインに掲載すべき項目は見つからなかった。

E. 結論

本研究は成育母子コホート研究を対象にどのような薬剤が妊婦に頻用されているかについて調査した結果、妊婦によく使用されていた薬剤の多くは、添付文書上禁忌とされていなかった。使用されて

いた薬剤の中で、いわゆる禁忌、または禁忌希望とされる薬剤については、既に産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014年において言及されていた。今回調査対象とした成育母子コホート研究からは次の改訂で取り上げるべき薬剤は見つけることはできなかったが、今後は妊娠と薬情報センターの相談事例など、他のデータベースの中から候補薬剤を探索していく必要がある。

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. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図 1

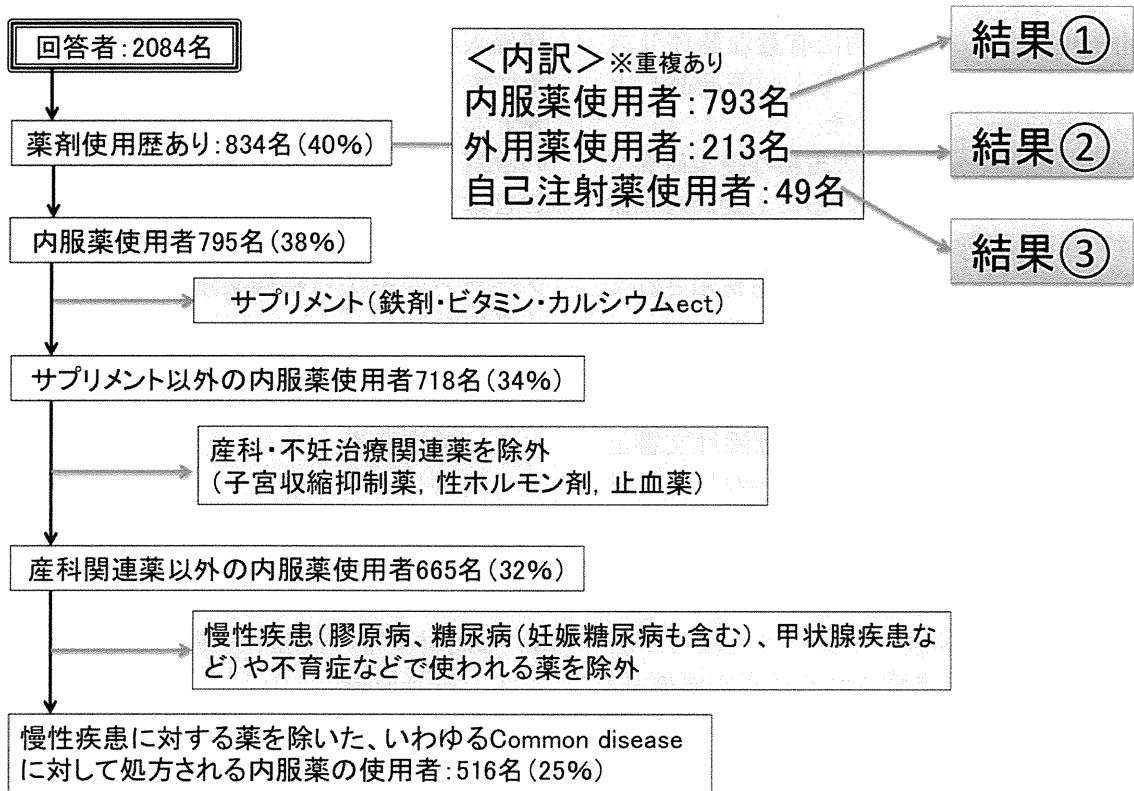


図2 内服薬の内訳

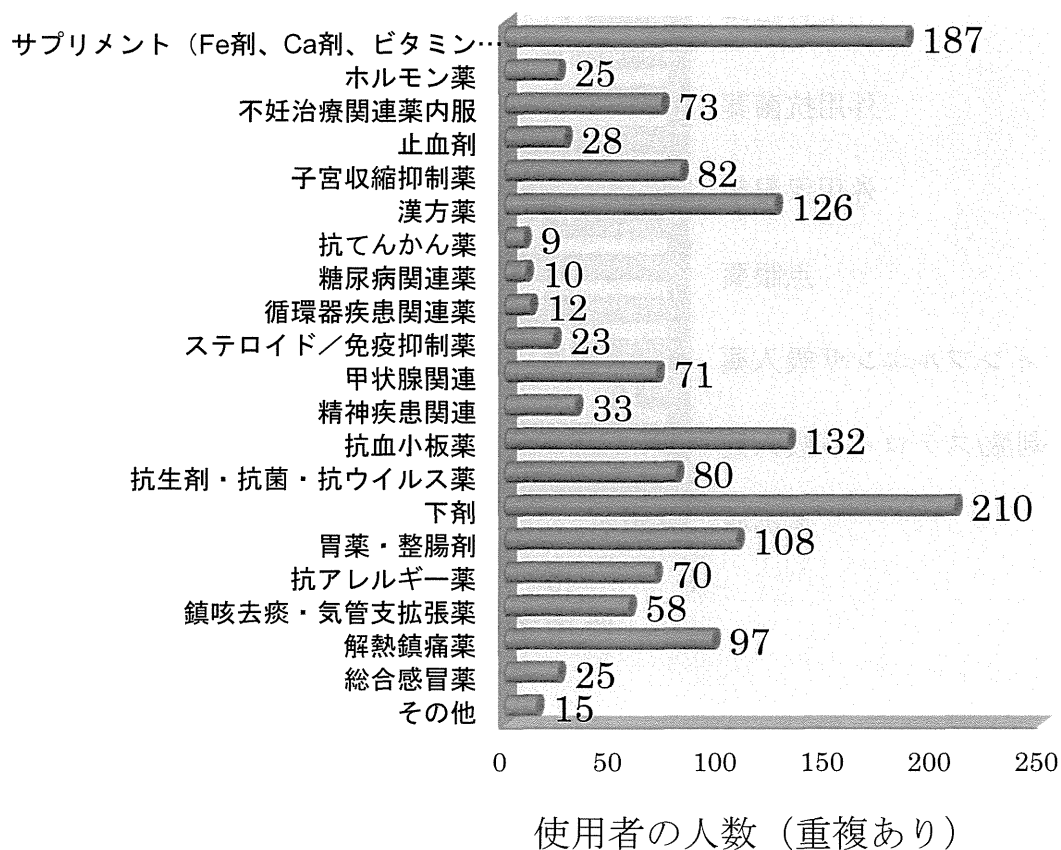


図3 外用薬の内訳

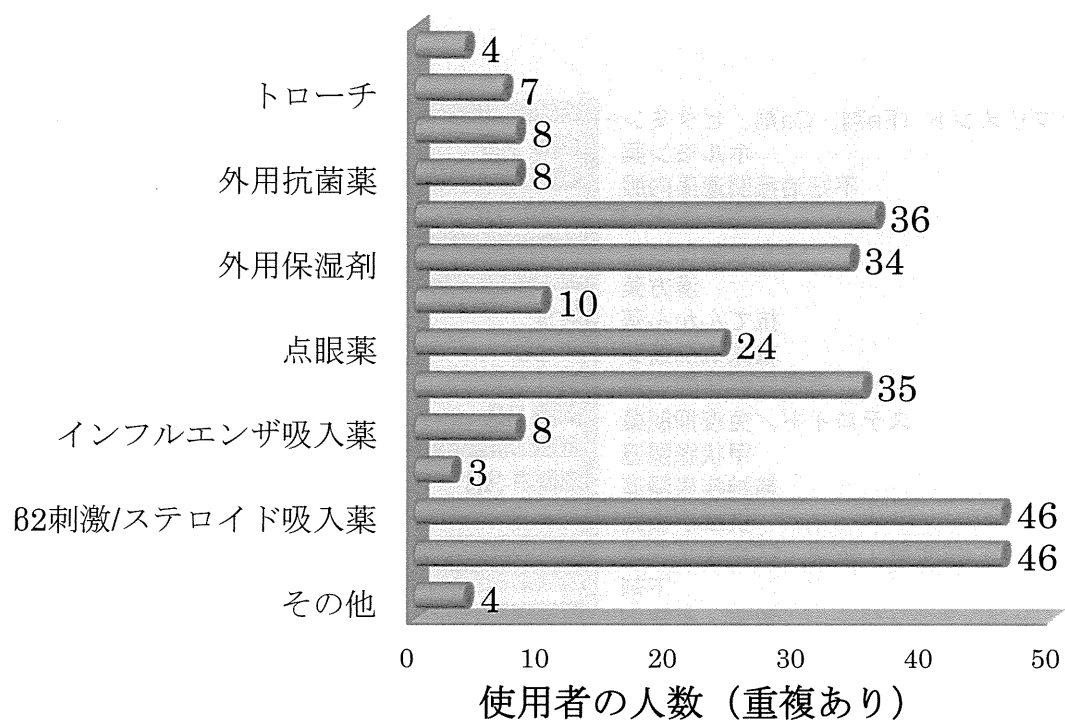


図4 自己注射薬の内訳

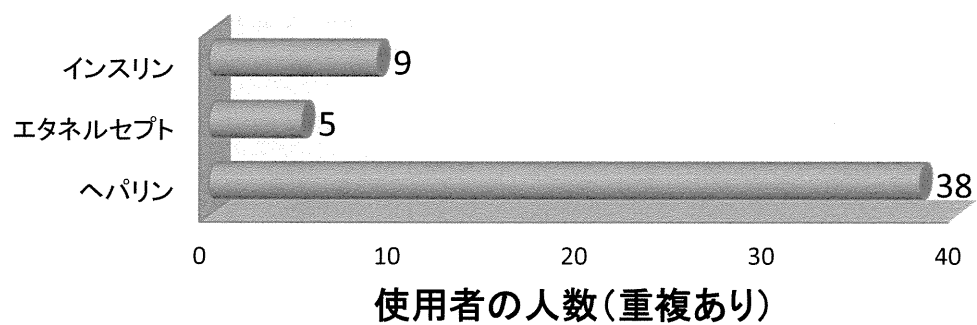


図5 抗菌薬・抗ウイルス薬

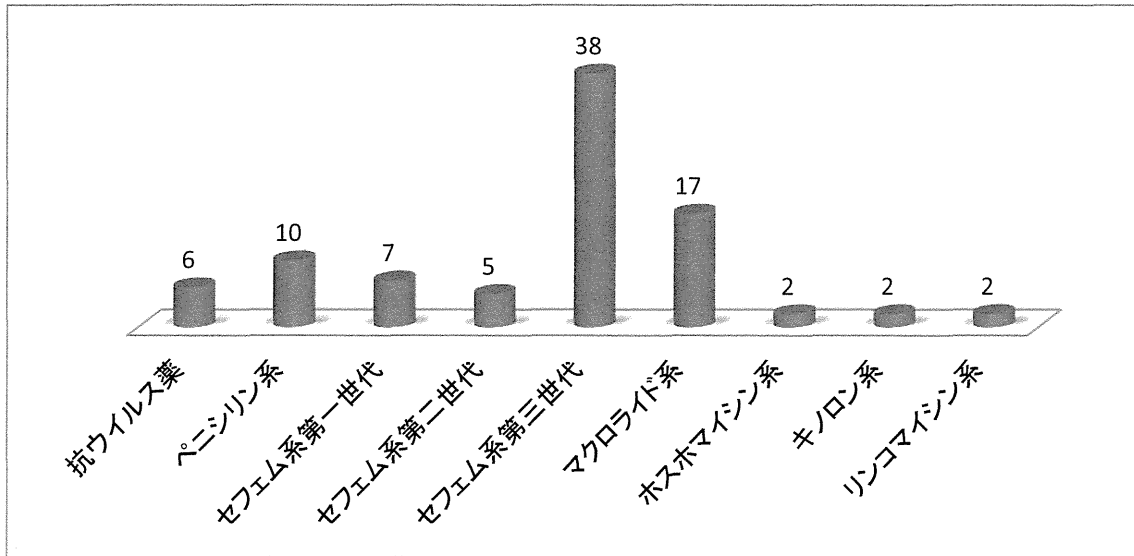


図6 下剤の内訳

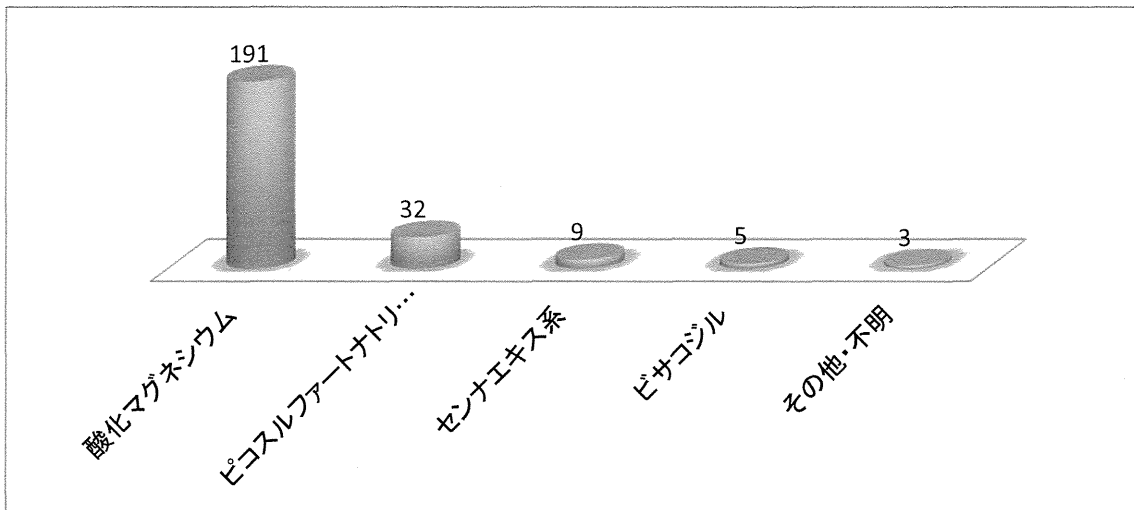


図7 胃腸薬の内訳

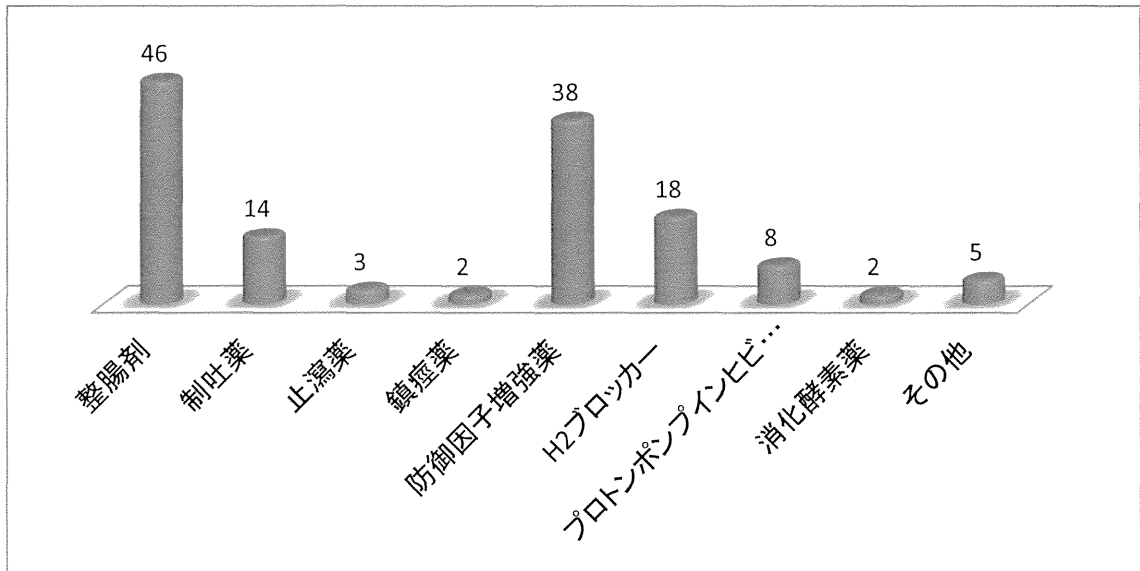


図8 抗アレルギー薬（詳細）

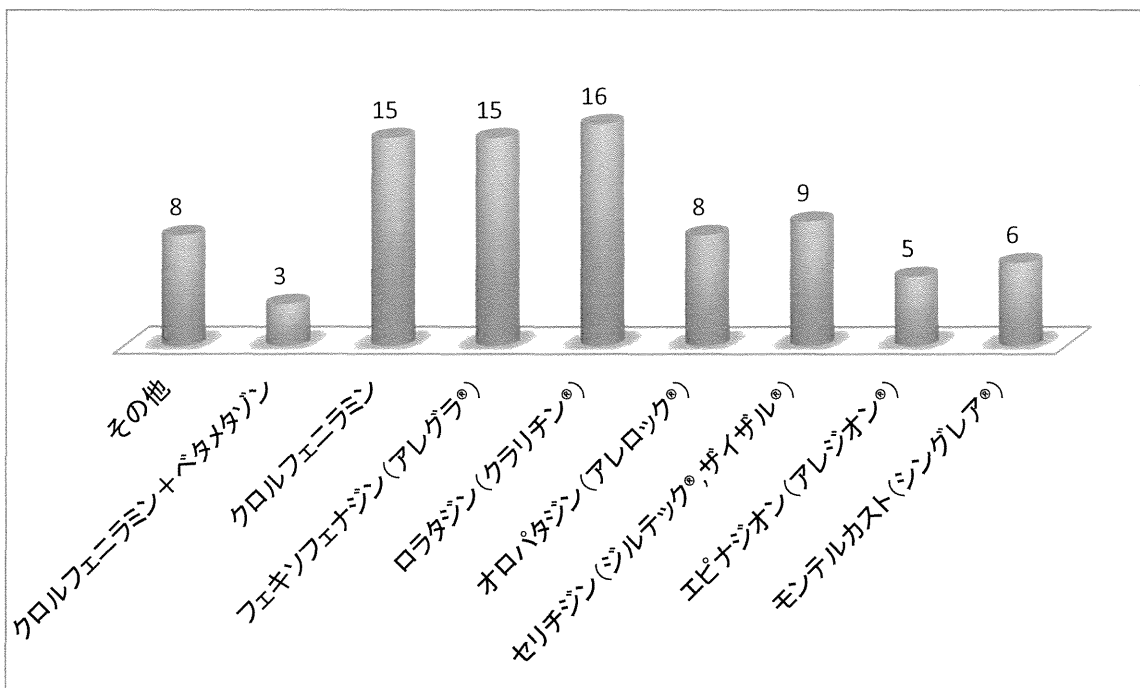


図9 鎮咳去痰薬の内訳

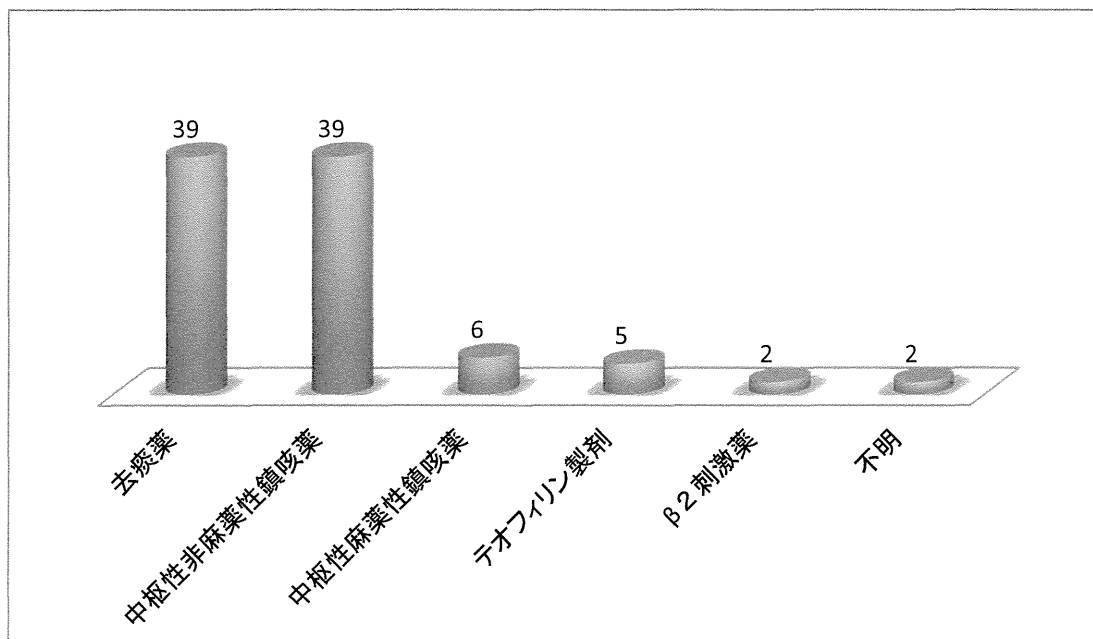


図10 解熱鎮痛薬の内訳

