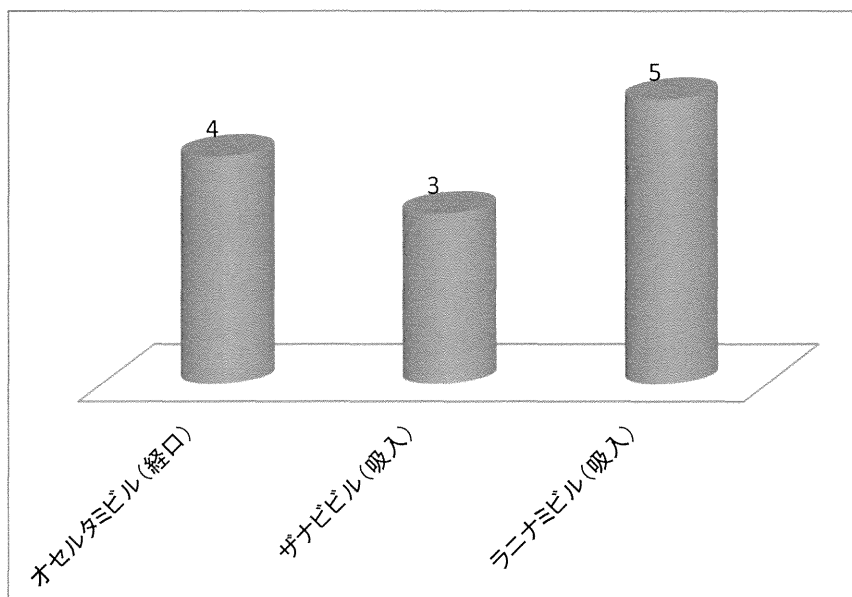


図 11 インフルエンザ治療薬の内訳



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）

妊婦薬物療法に関する国内外適正使用情報の比較研究

担当責任者	林 昌洋	虎の門病院	薬剤部・部長
研究協力者	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
	菱沼 加代子	虎の門病院	薬剤部
	佐藤 友美	虎の門病院	薬剤部
	神田 麻香	虎の門病院	薬剤部
	大久保沙記	虎の門病院	薬剤部

研究要旨

妊婦薬物療法に関する適正使用情報のあり方を考える観点から、我が国の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として、フルコナゾール、リセドロン酸ナトリウム、メトロニダゾール、スルフアメトキサゾール・トリメトプリム、炭酸リチウムを選択し、日本、米国、英国の医療用医薬品添付文書における記載内容を調査して比較した。

- 1) 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おり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。
- 2) 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。
- 3) 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た。
- 4) 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。
- 5) 米・英の様に添付文書に、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ことは有益と考えられた。

A. 研究目的

妊婦薬物療法に関する適正使用情報のあり方を考える上で、情報の提供者と使用者(受領者)には幾つかの組み合わせが考えら

れる。中でも製薬企業から医療従事者、医療従事者から一般国民(患者)、学術団体から一般国民などの組み合わせは代表的なものである。

我が国では、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調査する事とした。

## B. 研究方法

我が国の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のうち薬効群、投与量・投与経路、催奇形機序などに配慮して下記の5薬剤を抽出した。

フルコナゾール、リセドロン酸ナトリウム、メトロナゾール、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、炭酸リチウム

製薬企業から医療従事者への情報提供として日本、米国、英国の医療用医薬品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 (OTIS) 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。

(倫理面への配慮)

本研究は、日本、米国、英国における医療提供体制下において、医療従事者あるいは一般国民に公開されている適正使用情報の内容を比較検討するものであり、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んでいない。

## C. 研究結果

### 1. フルコナゾール

#### 1) 日本の添付文書の記載

催奇形性を疑う症例報告があるので、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。

#### 2) 米国の添付文書の記載

### Pregnancy

### Teratogenic Effects

### Pregnancy Category C

### Single 150 mg tablet use for Vaginal Candidiasis

There are no adequate and well-controlled studies of Diflucan in pregnant women. Available human data do not suggest an increased risk of congenital anomalies following a single maternal dose of 150 mg.

### Pregnancy Category D

### All other indications

A few published case reports describe a rare pattern of distinct congenital anomalies in infants exposed in utero to high dose maternal fluconazole (400–800 mg/day) during most or all of the first trimester. These reported anomalies are similar to those seen in animal studies. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking the drug, the patient should be informed of the potential hazard to the fetus.

### Human Data

Several published epidemiologic studies do not suggest an increased risk of congenital anomalies associated with low dose exposure to fluconazole in pregnancy (most subjects received a single oral dose of 150 mg). A few published case reports describe a distinctive and rare pattern of birth defects among infants whose mothers received high-dose (400–800 mg/day) fluconazole during most or all of the first trimester of pregnancy. The features seen in these infants include: brachycephaly, abnormal facies, abnormal calvarial development, cleft palate, femoral bowing, thin ribs and long bones, arthrogryposis, and congenital heart disease. These effects

are similar to those seen in animal studies.

#### Animal Data

Fluconazole was administered orally to pregnant rabbits during organogenesis in two studies at doses of 5, 10, and 20 mg/kg and at 5, 25, and 75 mg/kg, respectively. Maternal weight gain was impaired at all dose levels (approximately 0.25 to 4 times the 400 mg clinical dose based on BSA), and abortions occurred at 75 mg/kg (approximately 4 times the 400 mg clinical dose based on BSA); no adverse fetal effects were observed.

In several studies in which pregnant rats received fluconazole orally during organogenesis, maternal weight gain was impaired and placental weights were increased at 25 mg/kg. There were no fetal effects at 5 or 10 mg/kg; increases in fetal anatomical variants (supernumerary ribs, renal pelvis dilation) and delays in ossification were observed at 25 and 50 mg/kg and higher doses. At doses ranging from 80 to 320 mg/kg (approximately 2 to 8 times the 400 mg clinical dose based on BSA), embryoletality in rats was increased and fetal abnormalities included wavy ribs, cleft palate, and abnormal cranio-facial ossification. These effects are consistent with the inhibition of estrogen synthesis in rats and may be a result of known effects of lowered estrogen on pregnancy, organogenesis, and parturition.

#### 3) 英国の添付文書の記載

##### Pregnancy

Data from several hundred pregnant women treated with standard doses (<200 mg/day) of fluconazole,

administered as a single or repeated dosage in the first trimester, show no undesired effects in the foetus.

There have been reports of multiple congenital abnormalities (including brachycephalia, ears dysplasia, giant anterior fontanelle, femoral bowing and radio-humeral synostosis) in infants whose mothers were being treated for at least three or more months with high dose (400 - 800 mg daily) of fluconazole for coccidioidomycosis. The relationship between fluconazole use and these events is unclear.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Fluconazole in standard doses and short-term treatments should not be used in pregnancy unless clearly necessary.

Fluconazole in high dose and/or in prolonged regimens should not be used during pregnancy except for potentially life-threatening infections.

#### 4) OTIS FACT SHEETS の記載

In every pregnancy, a woman starts out with a 3-5% chance of having a baby with a birth defect. This is called her background risk. This sheet talks about whether exposure to fluconazole may increase the risk for birth defects over that background risk. This information should not take the place of medical care and advice from your health care professional.

#### ***Can taking fluconazole during the first trimester of pregnancy cause birth defects?***

The effects of fluconazole on pregnancy may depend on the dose that is used. Studies looking at the use of low doses of

fluconazole (mostly a single dose of 150 mg) in more than 1,600 women during the first trimester of pregnancy did not show an increased risk of birth defects. Another study with 7,000 women who used low doses of fluconazole (150 to 300 mg) supported these findings and also did not show an increased risk of birth defects during the second or third trimesters. A single dose of 150 mg is the most commonly used dose to treat vaginal yeast infections.

The information on higher dose exposure is less clear. A pattern of major malformations of the head, face, bones and heart were reported in the five children of four mothers that took high doses (400 to 1200 mg per day) of fluconazole for many weeks to treat systemic fungal infections. Collections of cases cannot prove cause and effect, but the unusual infant findings have caused concern that the high dose of fluconazole may be the cause of the birth defects.

In summary, the use of a single low dose of fluconazole during early pregnancy doesn't seem to increase the risk of birth defects. However, the use of high dose fluconazole for many weeks may increase the risk to have a baby with a specific pattern of birth defects.

## 2. リセドロン酸ナトリウム

### 1) 日本の添付文書の記載

(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。〔他のビスフォスフォネート系薬剤と同様、生殖試験（ラット）において、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡並びに胎児の骨化遅延等がみられている。〕  
(2) ビスフォスフォネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので、妊娠する可能性のある婦人へ

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。〔全身循環への放出量はビスフォスフォネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスフォスフォネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。〕

### 2) 米国の添付文書の記載

#### Pregnancy

##### Pregnancy Category C:

There are no adequate and well-controlled studies of Actonel in pregnant women. Actonel should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the mother and fetus.

Bisphosphonates are incorporated into the bone matrix, from which they are gradually released over periods of weeks to years. The amount of bisphosphonate incorporation into adult bone, and hence, the amount available for release back into the systemic circulation, is directly related to the dose and duration of bisphosphonate use. There are no data on fetal risk in humans. However, there is a theoretical risk of fetal harm, predominantly skeletal, if a woman becomes pregnant after completing a course of bisphosphonate therapy. The impact of variables such as time between cessation of bisphosphonate therapy to conception, the particular bisphosphonate used, and the route of administration (intravenous versus oral) on this risk has not been studied.

In animal studies, pregnant rats received risedronate sodium during organogenesis at doses 1 to 26 times the human dose of 30 mg/day. Survival of neonates was decreased in rats treated during

gestation with oral doses approximately 5 times the human dose and body weight was decreased in neonates from dams treated with approximately 26 times the human dose. The number of fetuses exhibiting incomplete ossification of sternebrae or skull from dams treated with approximately 2.5 times the human dose was significantly increased compared to controls. Both incomplete ossification and unossified sternebrae were increased in rats treated with oral doses approximately 5 times the human dose. A low incidence of cleft palate was observed in fetuses from female rats treated with oral doses approximately equal to the human dose. The relevance of this finding to human use of Actonel is unclear.

No significant fetal ossification effects were seen in rabbits treated with oral doses approximately 7 times the human dose (the highest dose tested). However, 1 of 14 litters were aborted and 1 of 14 litters were delivered prematurely.

Similar to other bisphosphonates, treatment during mating and gestation with doses of risedronate sodium approximately the same as the 30 mg/day human dose resulted in periparturient hypocalcemia and mortality in pregnant rats allowed to deliver.

Dosing multiples provided above are based on the recommended human dose of 30 mg/day and normalized using body surface area (mg/m<sup>2</sup>). Actual animal doses were 3.2, 7.1 and 16 mg/kg/day in the rat and 10 mg/kg/day in the rabbit.

### 3) 英国の添付文書の記載

There are no adequate data from the use of risedronate sodium in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Studies in animal indicate that a small amount of risedronate sodium pass into breast milk. Risedronate sodium must not be used during pregnancy or by breast-feeding women.

### 4) OTIS FACT SHEETS の記載

This sheet talks about the risks that exposure to bisphosphonates can have during pregnancy. With each pregnancy, all women have a 3% to 5% chance of having a baby with a birth defect. This information should not take the place of medical care and advice from your health care provider.

#### ***Can taking bisphosphonates during pregnancy cause a birth defect?***

Concern has been raised about the use of bisphosphonates in animal pregnancies. Studies found that rats given bisphosphonates during pregnancy developed calcium deficiency (hypocalcemia), which led to abnormal bone development and slow, difficult labor and delivery. Effects related to low calcium would not occur in women on bisphosphonates, which do not cause low calcium levels in people on therapy.

Small studies that included a total of 45 women using bisphosphonates prior to or during pregnancy have not shown an increase in the rate of birth defects. Individual reports or small series of reports of 13 pregnancies with long term use prior to and/or during the first

trimester of pregnancy also did not show an increased risk for a birth defect. In addition, several small studies of the use of bisphosphonates in infants and young children have shown normal bone development. There are no well designed studies of bisphosphonate use during pregnancy for treatment of Gaucher disease.

### 3. メトロニダゾール

#### 1) 日本の添付文書の記載

##### a) メトロニダゾール錠

妊婦・産婦・授乳婦の項無し

##### b) メトロニダゾール内服錠

胎児に対する安全性は確立していないので、有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合を除き、特に妊娠3 ヶ月以内は経口投与をしないこと。

〔経口投与により胎盤関門を通過して胎児へ移行することが報告されている。（「薬物動態」の項参照）〕

#### 禁忌

妊娠3 ヶ月以内の婦人（有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合は除く）

〔「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照〕

#### 2) 米国の添付文書の記載

##### Pregnancy

##### Teratogenic Effects

##### Pregnancy Category B

There are no adequate and well controlled studies of FLAGYL in pregnant women. There are published data from case-control studies, cohort studies, and 2 meta-analyses that include more than 5000 pregnant women who used metronidazole during pregnancy. Many studies included first trimester exposures. One study showed an increased risk of cleft lip, with or without cleft palate, in infants exposed to

metronidazole in-utero; however, these findings were not confirmed. In addition, more than ten randomized placebo-controlled clinical trials enrolled more than 5000 pregnant women to assess the use of antibiotic treatment (including metronidazole) for bacterial vaginosis on the incidence of preterm delivery. Most studies did not show an increased risk for congenital anomalies or other adverse fetal outcomes following metronidazole exposure during pregnancy. Three studies conducted to assess the risk of infant cancer following metronidazole exposure during pregnancy did not show an increased risk; however, the ability of these studies to detect such a signal was limited.

Metronidazole crosses the placental barrier and its effects on the human fetal organogenesis are not known. Reproduction studies have been performed in rats, rabbits, and mice at doses similar to the maximum recommended human dose based on body surface area comparisons. There was no evidence of harm to the fetus due to metronidazole.

#### 3) 英国の添付文書の記載

As with all medicines, metronidazole should not be given during pregnancy or during lactation unless it is considered essential, and in these circumstances the short, high-dosage regimens are not recommended.

Metronidazole is contraindicated in the first trimester (see section 4.3) and should be used with caution in the second and third trimester when used to treat trichomoniasis or bacterial vaginosis (see section 4.4).

For all other indications Metronidazole should only be used if the benefits outweigh the risks or no other alternative is available especially in the first trimester.

#### 4) OTIS FACT SHEETS の記載

In every pregnancy, a woman starts out with a 3-5% chance of having a baby with a birth defect. This is called her background risk. This sheet talks about whether exposure to metronidazole may increase the risk for birth defects over that background risk. This information should not take the place of medical care and advice from your health care professional.

#### ***Can taking metronidazole during pregnancy cause birth defects or other harmful effects on the baby?***

Use of metronidazole has been controversial over the years. Older studies have suggested an association between metronidazole and an increase in various birth defects. However, these studies had flaws that make it difficult to be sure if those birth defects were caused by metronidazole. In contrast, more recent studies and reviews that have looked at thousands of women exposed to this drug in early pregnancy could find no evidence that using metronidazole during pregnancy increases the risk for birth defects or other harmful effects on the baby. While some sources still state that this drug should not be used during the first trimester or at all in pregnancy, the current data do not support an increased risk for birth defects or other harmful effects on the baby.

#### 4. スルファメトキサゾール・トリメトプ

リム

#### 1) 日本の添付文書の記載

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。

[妊娠中に本剤を単独又は併用投与された患者の児において、先天異常があらわれたとの報告がある。また、動物試験で催奇形作用が報告されている。(ラットに1200mg/kg/日以上を経口投与した群で骨格異常、内臓異常、外形異常が、マウスに3000mg/kg/日を経口投与した群で口蓋裂が認められている。)]

#### 2) 米国の添付文書の記載

Pregnancy:

While there are no large, well-controlled studies on the use of sulfamethoxazole and trimethoprim in pregnant women, Brumfitt and Pursell,<sup>10</sup> in a retrospective study, reported the outcome of 186 pregnancies during which the mother received either placebo or sulfamethoxazole and trimethoprim. The incidence of congenital abnormalities was 4.5% (3 of 66) in those who received placebo and 3.3% (4 of 120) in those receiving sulfamethoxazole and trimethoprim. There were no abnormalities in the 10 children whose mothers received the drug during the first trimester. In a separate survey, Brumfitt and Pursell also found no congenital abnormalities in 35 children whose mothers had received oral sulfamethoxazole and trimethoprim at the time of conception or shortly thereafter.

Because sulfamethoxazole and trimethoprim may interfere with folic acid metabolism, BACTRIM should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential



risk to the fetus.

Teratogenic Effects:

Pregnancy Category D.

Human Data:

While there are no large prospective, well controlled studies in pregnant women and their babies, some retrospective epidemiologic studies suggest an association between first trimester exposure to sulfamethoxazole/trimethoprim with an increased risk of congenital malformations, particularly neural tube defects, cardiovascular abnormalities, urinary tract defects, oral clefts, and club foot. These studies, however, were limited by the small number of exposed cases and the lack of adjustment for multiple statistical comparisons and confounders. These studies are further limited by recall, selection, and information biases, and by limited generalizability of their findings. Lastly, outcome measures varied between studies, limiting cross-study comparisons. Alternatively, other epidemiologic studies did not detect statistically significant associations between sulfamethoxazole/trimethoprim exposure and specific malformations.

Animal Data:

In rats, oral doses of either 533 mg/kg sulfamethoxazole or 200 mg/kg trimethoprim produced teratologic effects manifested mainly as cleft palates. These doses are approximately 5 and 6 times the recommended human total daily dose on a body surface area basis. In two studies in rats, no teratology was observed when 512 mg/kg of sulfamethoxazole was used in

combination with 128 mg/kg of trimethoprim. In some rabbit studies, an overall increase in fetal loss (dead and resorbed conceptuses) was associated with doses of trimethoprim 6 times the human therapeutic dose based on body surface area.

3) 英国の添付文書の記載

Pregnancy:

Co-trimoxazole should not be used in pregnancy as the safety in pregnancy has not been established. Co-trimoxazole interferes with folate metabolism and can cause teratogenic effects if given in the first trimester.

Co-trimoxazole can cause neonatal haemolysis and methaemoglobinaemia when used in the third trimester, if given close to delivery kernicterus may occur due to displacement of bilirubin. Other toxicities that may be observed in the new born include jaundice and haemolytic anaemia. The risk of kernicterus is higher in infants at increased risk of hyperbilirubinaemia, such as if the infant is ill, stressed or premature or has glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.

4) OTIS FACT SHEETS の記載

In every pregnancy, a woman starts out with a 3-5% chance of having a baby with a birth defect. This is called her background risk. This sheet talks about whether exposure to sulfamethoxazole/trimethoprim may increase the risk for birth defects over that background risk. This information should not take the place of medical care and advice from your health care professional.

***Can taking sulfamethoxazole/trimethoprim during my pregnancy cause birth defects?***

Overall, the increased risk, if any, with sulfamethoxazole/trimethoprim use during pregnancy appears to be small. There are not many well controlled studies on sulfamethoxazole use alone in human pregnancy. Sulfamethoxazole is a member of the sulfonamide class. Some studies have suggested the use of sulfonamides during the first trimester may be associated with an increased risk for birth defects while other studies have not.

Concern has also been raised with the use of trimethoprim in pregnancy. This concern with trimethoprim has been the focus of studies involving several hundred women using this medication at anytime in pregnancy. Some studies have not found an increased risk for birth defects. However, a few studies looking at trimethoprim used with a sulfonamide during the first trimester have found an increased risk for birth defects. The birth defects that were seen included heart defects, neural tube defects (opening in the spine), cleft lip or palate, and urinary tract defects.

Trimethoprim may decrease the level of folic acid in your body. Folic acid is a B vitamin that helps the body make new healthy cells and may help reduce the risk of certain birth defects, like spina bifida, in the baby. It is recommended that pregnant women consume between 400-800 micrograms of folic acid each day from foods or vitamin supplements. If sulfamethoxazole/trimethoprim is taken during the first trimester, your doctor may suggest that you take an additional folic acid. Use of sulfamethoxazole and trimethoprim after the first trimester is not associated with a higher risk of birth defects in the baby.

5. 炭酸リチウム

1) 日本の添付文書の記載

(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・マウス)で催奇形作用が、またヒトで心臓奇形の発現頻度の増加が報告されている。]

(2) 妊娠末期の婦人には投与しないこと。

[分娩直前に血清リチウム濃度の異常上昇を起こすことがある。]

2) 米国の添付文書の記載

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 sub-mammalian species and cleft palates in mice. Studies in rats, rabbits, and monkeys have shown no evidence of lithium-induced teratology.

In humans, lithium carbonate 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 during pregnancy, or if a patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

There are lithium birth registries in the United States and elsewhere; however there is at the present time insufficient data to determine the effects of lithium carbonate on human fetuses. Therefore, at this point, lithium should not be used in pregnancy, especially the first trimester, unless in the opinion of the physician, the potential benefits outweigh the possible hazards.

### 3) 英国の添付文書の記載

#### Pregnancy

Lithium therapy should not be used during pregnancy, especially during the first trimester, unless considered essential. There is epidemiological evidence that it may be harmful to the foetus in human pregnancy. Lithium crosses the placental barrier. In animal studies lithium has been reported to interfere with fertility, gestation and foetal development. Cardiac especially Ebstein anomaly, and other malformations have been reported. Therefore, a pre-natal diagnosis such as ultrasound and electrocardiogram examination is strongly recommended. In certain cases where a severe risk to the patient could exist if treatment were stopped, lithium has been continued during pregnancy.

If it is considered essential to maintain lithium treatment during pregnancy, serum lithium levels should be closely monitored and measured frequently since renal function changes gradually during pregnancy and suddenly at parturition. Dosage adjustments are required. It is recommended that lithium be discontinued shortly before delivery and reinitiated a few days *post-partum*. Neonates may show signs of lithium toxicity including symptoms such as lethargy, flaccid muscle tone, or hypotonia. Careful clinical observation of the neonate exposed to lithium during pregnancy is recommended and lithium levels may need to be monitored as necessary.

### 4) OTIS FACT SHEETS の記載

In every pregnancy, a woman starts out with a 3-5% chance of having a baby with

a birth defect. This is called her background risk. This sheet talks about whether exposure to lithium may increase the risk for birth defects over that background risk. This information should not take the place of medical care and advice from your health care professional.

#### ***Can taking lithium during pregnancy cause birth defects?***

Yes, although not very often. There is an increased chance for heart defects if lithium is used when the heart is forming during the first trimester. A very rare heart defect called Ebstein's anomaly has been seen in addition to other more common types of heart defects. Ebstein's anomaly is the abnormal placement of one of the valves that controls blood flow in the heart. This rare heart defect may cause mild medical problems or a severe life-threatening condition. Studies have suggested the rate of any heart defect with lithium exposure is approximately 1-5%. This is only somewhat greater than the background rate for heart defects in the general population, 0.5%-1.0%. No other birth defects have been linked to lithium use in pregnancy.

#### D. 考察

1) 禁忌(Contraindication)との位置づけ  
我が国の添付文書において妊婦禁忌とされている医薬品のうち、フルコナゾール、リセドロン酸ナトリウム、メトロニダゾール、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、炭酸リチウムについて、我が国の添付文書では妊婦禁忌またはそれに準じる注意喚起がなされている。一方、米国あるいは英国の添付文書では Contraindication には位置づけられていなかった。

### ① フルコナゾール

フルコナゾールに関して、米国添付文書では‘Contraindication’とは位置づけていない。英国添付文書も、

‘Contraindication’とは位置づけておらず、「生命を脅かす感染症を除き妊娠中は高用量 and/or 長期治療は使用すべきでない。(Fluconazole in high dose and/or in prolonged regimens should not be used during pregnancy except for potentially life-threatening infections.)」として、‘should not be used’との表現に留めて臨床家による裁量の余地を残していた。

人妊婦を対象とした臨床研究は倫理的問題があり困難だが、得られる疫学情報等からリスクを評価し、禁忌(使用しないこと)と確定的に情報を伝えるのではなく、判明しているリスクの根拠を示し、臨床家に個々の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’等に相当する表現の導入を考慮すべき状況にあると考えられた。

また、新薬発売当初に、限られた動物実験や治験症例しか無い中で、最大限の配慮として「禁忌」と位置づけた場合であっても、その後の症例シリーズ研究や、コホート研究の蓄積にあわせて、表記の見直し「デ・エスカレーション」を考慮すべき添付文書が存在すると考えられた。

この他、人の生殖発生においては、ベースラインリスクが存在する事を考慮すると、個々の催奇形症例のみでは、薬物との関連を考察する事は難しく、症例の蓄積をもとに評価する体制作りが必要と考えられた。欧米では、妊婦曝露例のレジストリー制度が機能しており、添付文書にもその旨の記載がなされているが、我が国では未確立であり、添付文書の記載要領としてもリアルワールドの体制としても今後の体制整備が必要と考えられた。

### ② リセドロン酸ナトリウム

リセドロン酸ナトリウムに関して、米国

添付文書では‘Contraindication’とは位置づけていない。「妊娠中は、母体と胎児への潜在リスクを利益をもたらす可能性が上回る場合にのみ使用すべき。(Actonel should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the mother and fetus.)」と記載して、我が国における有益性投与に一致する記載となっていた。

英国添付文書も、‘Contraindication’とは位置づけていない。「人胎児への潜在リスクは明らかでない。(The potential risk for humans is unknown.)」とするとともに、「リセドロン酸ナトリウムは、妊娠中に使用してはいけません(Risedronate sodium must not be used during pregnancy)」と記載している。

人薬物動態を考慮すると長期にわたり骨からの溶出が考えられるが、限られた人曝露例をもとに考えると、胎児の骨形成への影響には何らかの閾値が存在する可能性も考えられる。単に禁忌とするだけでなく、米・英の添付文書のように、論理的リスクが指摘される段階なのか否かについても、踏み込んだ情報提供が求められていると考えられる。

### ③ メトロニダゾール

メトロニダゾールの経膣投与に関しては、我が国の添付文書において「妊婦・産婦・授乳婦の項自体が無い」これは添付文書の記載要領において、注意すべきことがない場合の記載に適合するが、一般的な臨床家からは分り難いとの指摘があるところである。

米国添付文書では‘Contraindication’とは位置づけていないことに加えて、具体的に「経膣投与に関する多くの研究は先天異常あるいは他の胎児への有害な結果が見られていないこと、胎児の発ガンリスクに関しても評価されているがリスク増加は見られていないこと、ただし発ガンリスク評価に関しては検出力に限界があること(Most

studies did not show an increased risk for congenital anomalies or other adverse fetal outcomes following metronidazole exposure during pregnancy. Three studies conducted to assess the risk of infant cancer following metronidazole exposure during pregnancy did not show an increased risk; however, the ability of these studies to detect such a signal was limited.)」を記載して、適正使用に際して具体的な判断根拠を提示する内容となっていた。

一方、英国の添付文書では、「妊娠第1三半期のメトロニダゾール使用は禁忌であり、第2、第3三半期には十分な注意のもと使用する(Metronidazole is contraindicated in the first trimester (see section 4.3) and should be used with caution in the second and third trimester when used to treat trichomoniasis or bacterial vaginosis)」として注意喚起している。今回の調査で、唯一我が国同様に「禁忌(Contraindication)」との記載が認められた。投与経路、曝露量に配慮した記載ができるよう記載要領の改訂をする必要があると考えられた。

#### ④ スルファメトキサゾール・トリメトプリム

スルファメトキサゾール・トリメトプリムに関して、米国添付文書では‘Contraindication’とは位置づけていない。「妊娠中は治療による利益の可能性が胎児への潜在リスクよりも上回ると判断される場合のみ使用すべき(BACTRIM should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.)」と位置づけた記載をしている。一方、英国添付文書では、‘Contraindication’とは記載していないが、「妊娠中の安全性は確立していないので使用すべきでない(should not be used)」と記載している。

疫学データが相反する結果を示している現状は、曝露量とともに胎児の葉酸代謝に決定的な影響を及ぼす閾値が存在する可能性も考えられるので、こうした点に配慮した記載ができるよう記載要領の改訂をする必要があると考えられた。

#### ⑤ 炭酸リチウム

炭酸リチウムに関して、米国添付文書では‘Contraindication’とは位置づけていない。「妊娠中は、特に妊娠第1三半期には、利益の可能性が潜在リスクを上回ると主治医が判断する場合を除きリチウムを使用すべきでない。(lithium should not be used in pregnancy, especially the first trimester, unless in the opinion of the physician, the potential benefits outweigh the possible hazards.)」との表現に留めて臨床家による裁量の余地を残していた。

英国の添付文書においても、「妊娠中は、特に妊娠第1三半期には、必須であると判断される場合を除きリチウムを使用すべきでない。(Lithium therapy should not be used during pregnancy, especially during the first trimester, unless considered essential.)」との表現に留めて臨床家による裁量の余地を残していた。

人妊婦を対象とした臨床研究は倫理的問題があり困難だが、得られる疫学情報等からリスクを評価し、禁忌(使用しないこと)と確定的に情報を伝えるのではなく、判明しているリスクの根拠を示し、臨床家に個々の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’等に相当する表現の導入を考慮すべき状況にあると考えられた。

また、新薬発売当初に、限られた動物実験や治験症例しか無い中で、最大限の配慮として「禁忌」と位置づけた場合であっても、その後の症例シリーズ研究や、コホート研究の蓄積にあわせて、表記の見直し

「デ・エスカレーション」を考慮すべき添付文書が存在すると考えられた。

この他、リセドロン酸ナトリウムに関してはFDA Pregnancy Categoryを‘C’としており、‘D’あるいは‘X’などの人での実在するリスクを示すカテゴリーには位置づけていなかった。加えてメトロナゾールの経膈投与に関しては、FDA Pregnancy Categoryでは‘B’として妊娠期の使用が胎児リスクの増加につながるなどの分類がなされていた。

## 2) 用量に応じたリスク評価

フルコナゾールに関して、我が国の添付文書では、「催奇形性を疑う症例報告があるので、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。」として用量に関するリスク評価には言及されていない。

一方、米国の添付文書では、「人に関する利用可能なデータは、母親の150mg単回投与によって先天異常のリスク増加を示唆していない。(Available human data do not suggest an increased risk of congenital anomalies following a single maternal dose of 150 mg.)」と妊娠中であっても低用量・単回ではリスクが増加しないと考えられることを記載している。

高用量の継続投与に関して米国添付文書では、「仮に、妊娠中に使用した場合、またはこの薬を使用中に妊娠した場合、胎児に対する潜在的危険性について説明されるべきである。(If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking the drug, the patient should be informed of the potential hazard to the fetus.)」と勧告している。ここでも、潜在的危険性と記載している点は重要な知見と考えられる。

また、英国の添付文書においても「妊娠第1三半期における200mg/日以下の単回投与は、数百例の妊娠女性の治療結果から胎児への有害作用はみられていない。(Data from several hundred pregnant women

treated with standard doses (<200 mg/day) of fluconazole, administered as a single or repeated dosage in the first trimester, show no undesired effects in the foetus.)」と記載して、妊娠初期であっても低用量・単回ではリスクが増加しないと考えられることを記載している。

高用量の継続投与に関しては、人での催奇形性症例が認められ動物の生殖試験でみられた先天異常との類似性があることを記載した上で、あくまで症例報告であり先天異常リスクとの関連性については未確立であることを「フルコナゾール使用とこうしたイベント(先天異常)との関連は明らかでない。(The relationship between fluconazole use and these events is unclear.)」と明記している。

母体への投与量(胎児曝露量)に応じた胎児リスクを評価し、医師・薬剤師への情報提供に反映できるよう配慮した添付文書記載要領の改訂をする必要があると考えられた。

## 3) 潜在リスクか実在するリスクか

フルコナゾールの妊娠期高用量投与による胎児毒性に関して、米国添付文書では‘potential hazard’、英国添付文書では‘The relationship between fluconazole use and these events is unclear.’として、「潜在的なリスク」あるいは「未確率のリスク」であることを示していた。

リセドロン酸ナトリウムに関して、米国添付文書では‘there is a theoretical risk of fetal harm’、英国添付文書では‘The potential risk for humans is unknown.’として「論理的なリスク」あるいは「未確率のリスク」であることを示していた。

国内では、医薬品リスク管理計画が実装されているが、そこでは「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」を判別して、リスク最小化策を立てることが求められている。

胎児毒性や催奇形性は、人為的投薬によ

り、生涯にわたる健康上あるいは QOL に関するデメリットを生じることから、最大限に配慮する事が求められており、潜在リスクであっても「禁忌」とうの措置として回避する取り組みがなされてきている。

このこと自体は慎重な配慮として評価されるが、そのことにより臨床医によるリスク・ベネフィット評価が制約され、結果として必要な治療が行えない、あるいは必要な治療が出来ずに健康のトラブルが発生する事例が臨床で散見されている。

2014 年に改訂された産婦人科ガイドライン産科編(編集・監修 日本産科婦人科学会/日本産科婦人科医会)において、「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？」とのクリニカル・クエスチョンが設定され解説されていることは重要な課題として受け止めて、今後の添付文書情報の記載のあり方として検討すべきと考えられた。

#### 4) 根拠情報の提示

使用上の注意のみならず専門家の添付文書記載の根拠として、人疫学調査の成績が要約記載されているものも存在した。

特に、スルファメトキサゾール・トリメトプリムに関して、米国添付文書では、「代表的なケース・コントロール研究を要約記載した上で、これらの研究はケースにおける曝露例数が少なく、複数の統計的比較のための調整や交絡因子の調整、二間して限界があることを解説している。さらにリコールバイアス、選択バイアス、情報バイアスが存在していて、疫学研究の結果を一般適応する事の限界についても指摘している。(These studies, however, were limited by the small number of exposed cases and the lack of adjustment for multiple statistical comparisons and confounders. These studies are further limited by recall, selection, and information biases, and by limited generalizability of their

findings.)」一方で、「他の疫学研究では、薬物と特定の奇形の間に、統計学的に有意な関連は見られていないこと (other epidemiologic studies did not detect statistically significant associations between sulfamethoxazole/trimethoprim exposure and specific malformations.)」も記載されていた。

妊娠前の処方設計においては、可能であれば潜在リスクであっても回避する取り組みが慣用と考えられている。一方、成育医療研究センターに設置された妊娠と薬情報センターあるいは虎の門病院に設置された妊娠と薬相談外来では、既に服薬して胎児へのリスクを心配する女性からの相談に応じている。こうした女性では、潜在リスクにもかかわらず、実在するリスクと誤解を与える情報提供をすると、不安が原因で命の中断にいたることも考えられている。多くの場合、計画に則り確定的に妊娠を遂行するカップルは少なく、妊娠した時点では気づいていないことも少なくない。

米国 FDA は添付文書、妊婦への注意に関する記載要領の改訂を予定しており、こうした事例へのカウンセリング根拠となる情報の提供も求めている。

スルファメトキサゾール・トリメトプリムの米国添付文書のように、根拠となる疫学データを要約記載すると共に、交絡因子やバイアスに関する考察が記載されていることは、直接的な服薬後のカウンセリング情報の記載が困難な場合であっても、医師・薬剤師に有益な情報提供となる可能性が示唆された。

#### 5) OTIS FACT SHEETS

OTIS FACT SHEETS では、国民向けに生殖発生に関するベースラインリスクを解説した上で、妊娠中の上記薬剤の使用が胎児の「先天異常の増加につながらない」こと、「潜在リスクがありえること」、「稀ではあるがリスクが存在する事」を平易に解説した記載が認められた。

1988年に虎の門病院に設置された妊娠と薬相談外来や、2005年に成育医療研究センターに設置された妊娠と薬情報センターあるいは、医療機関における妊婦服薬カウンセリングにおいて、重要な方向性を示唆していると考えられた。

OTIS FACT SHEETS では、「Small studies that included a total of 45 women using bisphosphonates prior to or during pregnancy have not shown an increase in the rate of birth defects. (リセドロン酸ナトリウム)」等と限られたデータであっても判断根拠となる人の情報を提示して紹介することの必要性を具体的に示している。また、「Overall, the increased risk, if any, with sulfamethoxazole/trimethoprim use during pregnancy appears to be small. (スルファメトキサゾール・トリメトプリム)」として胎児リスクの程度が存在したとしても僅かなものであることを要約したうえで、「Some studies have not found an increased risk for birth defects. However, a few studies looking at trimethoprim used with a sulfonamide during the first trimester have found an increased risk for birth defects.」具体的にリスクが増加するとの研究がある一方で、いくつかの研究では先天異常のリスクの増加は見出されていないことを具体的に提示している。

既に服薬した妊婦への胎児リスク説明では、潜在的リスクを強調して不安を助長するよりも、実在するとしても小さいリスクであるか、実在するほどのリスクではないと考える判断根拠を情報共有して妊婦あるいはカップルの判断を支援する姿勢が重要であることを反映していると考えられた。

## E. 結論

妊婦薬物療法に関する適正使用情報のあり方を考える観点から、我が国の添付文書

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として、フルコナゾール、リセドロン酸ナトリウム、メトロニダゾール、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、炭酸リチウムを選択し、日本、米国、英国の医療用医薬品添付文書における記載内容を調査して比較した。

1) 米・英の添付文書では、リスクの根拠を示し、臨床家に個々の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おり、我が国においてもサリドマイドの様な絶対「禁忌」と「〇〇を除き、使用すべきでない」との表現の導入を考慮し添付文書記載要領の改訂をすべきと考えられた。

2) 新薬発売当初に、動物実験や僅かな治験症例から、胎児リスク回避のために最大限の配慮として「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、表記の見直し「デ・エスカレーション」すべき添付文書が存在すると考えられた。製薬企業の立場で、こうした改訂を行うことは抵抗がある場合には、医学・薬学の専門家による検討会の設置などが有用となる可能性が考えられた。

3) 母体への投与量(胎児曝露量)に応じた胎児リスクを評価し、医師・薬剤師への情報提供に反映できるよう配慮した添付文書記載要領の改訂をする必要があると考えられた。

4) 医薬品リスク管理計画が実装され「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」を判別して、リスク最小化策を立てることが求められている。妊娠中の薬物使用と、先天異常や胎児毒性に関しても、実在するリスクと潜在的リスクを区別した情報提供が必要と考えられた。

5) 添付文書に、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、交絡因子やバイアスに関する考察を記載することは、医師の処方設計のた



めの根拠情報となるばかりでなく、服薬後のカウンセリング情報として医師・薬剤師に有益なものとなる可能性が考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

2015年6月の医薬品情報学会にて報告予定。

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

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）

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

担当責任者 水上 尚典 北海道大学大学院医学研究科 教授

#### 研究要旨

**目的** 本調査の目的は、妊娠中に投与された新規ノイラミニダーゼ阻害薬ラニナミビルによる妊娠転帰への影響を評価することである。

**方法** インフルエンザ治療のためにラニナミビルが投与された妊婦112例における妊娠転帰を後方視的に検討した。流産、早産、胎児形態異常ならびに治療を要した新生児疾病罹患率などを評価した。

**結果** ラニナミビル20 mgまたは40 mgの単回吸入投与時における妊娠週数は、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（妊娠37週未満）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。その内訳は、内反位足、多趾症、口唇裂が各1例で、それぞれラニナミビルが妊娠6週、17週、21週に投与された妊婦から出生した新生児であった。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光線療法を必要とし、5例（呼吸窮迫症候群2例、新生児一過性多呼吸3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。

**結論** 本調査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。しかし、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。

#### A. 研究目的

妊婦に対するラニナミビルの安全性は検討されていない。

#### B. 研究方法

2012年4月と2013年4月の2回にわたり、日本産科婦人科学会および日本産婦人科医会の会員に、「妊娠中のインフルエンザ治療におけるラニナミビルの処方」についての質問を行った。1回目の調

査期間 2011年10月1日～2012年3月31日および2回目の調査期間 2012年10月1日～2013年3月31日において、ラニナミビルを投与したと報告した医師50名のうち、日本全国の医療機関25施設に勤務する25名が、ラニナミビル投与妊婦に関する情報提供に同意した。医師25名全員が、調査期間に勤務施設においてラニナミビルを投与した妊婦全例をリストアップすることを書面で誓約し、その総数は112

例にのぼった。この 112 例について、産科施設入院中に認められた新生児異常を含む本調査に関連する全情報が医師 25 名より提供された。

(倫理面への配慮)

厚労省指導要領に沿って、かつ北海道大学自主臨床試験審査許諾後に実施した。

### C. 研究結果

インフルエンザ(確定あるいは臨床的)治療のために、ラニナミビル(20 mg : 4 例、40 mg : 108 例)が投与された妊婦 112 例は全例が完全に治癒した。ラニナミビルは妊娠 22.7 ± 10.6 週(範囲 : 3 ~ 41 週)に投与され、分娩週数は 38.7 ± 1.4 週(範囲 : 34 ~ 41 週)であった(胎児心拍確認前の妊娠 5 週にラニナミビルが投与され、自然流産した 1 例を除く)。早産(妊娠 37 週未満)は 9 例に認められた。早産妊婦 9 例中 2 例は、ラニナミビル投与数日後のインフルエンザ罹患中に妊娠 34 週および 36 週で分娩となった。流産した 1 例を除く生存新生児 111 例の出生体重は 3,058 ± 346 g(範囲 : 2,190 ~ 3,796 g)であった。ラニナミビル投与数日以内に認められた有害事象は、妊婦 3 例に 4 件認められた。その内訳は、ラニナミビル投与 2 日後に認められた性器出血(子宮頸部びらんによる)が 1 件、投与 3 日後に認められた歯痛(虫歯による)が 1 件、ならびに投与 2 日後、4 日後に同一患者に認められた細菌性肺炎、切迫早産が各 1 件の計 4 件であった。これら妊婦 3 例はいずれも健康な児を正期産した。

ラニナミビル投与時における妊娠週数は、8 例が 3 ~ 7 週、9 例が 8 ~ 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。新生児 22 例(20%)に低出生体重(2,500g 未満)以外の異常 26 件が認められ、新生児 111 例の産科施設滞在日数は 6.6 ± 1.8 日(範囲 : 1 ~ 12 日)であった。新生児異常 26 件の内訳は以下のとおりである。胎児形態異常が 3 件(ラ

ニナミビル投与妊娠週数が 6 週であった内反位足(両側) 1 例、投与が 17 週であった左足多趾症 1 例、投与が 21 週であった口唇裂 1 例 : 内反位足例は妊娠 40 週に体重 2,630 g で出生し、他に SGA<sup>3</sup>および新生児一過性多呼吸も合併、左足多趾症例は妊娠 40 週に体重 2,755 g で出生、口唇裂例は妊娠 41 週に体重 3,000 g で出生)、SGA が 5 件(1 件は膿痂疹性湿疹を合併)、光線療法を要する高ビリルビン血症が 11 件(1 件は呼吸窮迫症候群を合併)、呼吸窮迫症候群または新生児一過性多呼吸が 5 件、その他が 2 件(先天性細菌感染症、膿痂疹性湿疹)であった。呼吸窮迫症候群 2 件は、妊娠 34 週および 35 週に出生した新生児に認められた。新生児一過性多呼吸 3 件は、妊娠 36 週に出生した 1 例および 40 週に出生した 2 例に認められた。低血糖症および心奇形は認められなかった。

### D. 考察

ラニナミビル服用妊婦における、流産、早産、胎児形態異常および、SGA、光線療法を要する黄疸、呼吸窮迫症候群や新生児一過性多呼吸を含む呼吸器障害などの新生児合併症の頻度は、一般集団と同程度であった。本調査では、リコールバイアスや選択バイアスなどを考慮する必要がある。本調査には医師の 50% (処方経験ありとした)しか参加していないが、ラニナミビルについて、特に「いい経験」あるいは「悪い経験」をした医師が積極的に本調査に参加していた可能性を考慮する必要もある。また、本調査では対照群を設定していなかった。しかしながら、ラニナミビル服用妊婦の妊娠予後は一般集団と同等であることを本調査は示唆した。これは、オセルタミビルやザナミビルなどの他のノイラミニダーゼ阻害薬における既報告と一致するものである。

### E. 結論

本調査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。しかし、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。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Minakami H, et al. Pregnancy outcomes of women exposed to laninamivir during pregnancy. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 23(10): 1084-1087, 2014

##### 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