

VI 妊娠と妊婦にまつわるトピックス

的医薬品としては抗てんかん薬が挙げられるが、それ以外にも該当する医薬品が一覧表として掲載されている。

CQ&Aのポイント

これらのCQ&Aの最大のポイントは、「科学的根拠に基づけば、妊娠と薬物治療に関しては、その添付文書の記載に単純に従うべきではない医薬品が存在する」ことを、診療ガイドラインとして明示したことである。添付文書は医薬品に関する情報源として非常に重要であることは間違いがない。しかしながら、妊娠と薬物治療という観点からは問題点が多く指摘されているのも事実であり²⁾、妊娠女性やその児を守るためには、添付文書の記載に単純には従わないのが正義となる場合があるのである。こうした事実を学会という専門家集団が記載したことの意味は大きい。

どのように活用すべきか

本ガイドラインは、産科医療に従事する医師を対象と

したものである。しかしながら、現在わが国の産科医療がこのガイドラインを中心に行われていることを考えれば、妊娠に関わる薬剤師としてはその内容を知っておく必要がある。中でも上記の4つのCQ&Aの内容は熟知しておきたい。

おわりに

われわれには、妊娠中の医薬品使用に関する誤った取り扱いから生じる不利益から母児を守る使命がある。このことを忘れずに日々の実務に従事していきたい。

参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会 編・監：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, 2014
- 2) 伊藤真也, 村島温子 編, 濱田洋実：日本における医薬品添付文書の記載要領と問題点, 薬物治療コンサルテーション—妊娠と授乳 第2版, 南山堂, 2014

2

添付文書情報の捉え方

医師が患者に医薬品投与を検討するとき、医薬品添付文書はその医薬品に関する重要な情報源の一つである。法律（薬事法第52条）に添付文書に記載する事項が明示されており、その記載要領が旧厚生省薬務局長からの通知という形で定められている。その医薬品にまさに添付されている以外に、現在はインターネットを通じて、誰でも簡単に最新の医薬品添付文書を入手することができる¹⁾。医師が医薬品を処方する際には必ず目を通すべき文書であり、医師や薬剤師はその改訂情報を常に得る努力を怠ってはならない。

しかしながら、医薬品添付文書にはさまざまな問題点も指摘されている。特に、妊娠・授乳期の女性に対する投与に関しては多くの問題点・限界がある文書として捉えることが大切である。

本項では「向精神薬と妊娠・授乳」を理解するための基礎知識として、医薬品添付文書の記載要領と指摘されている問題点・限界について概説する。なお、医薬品には医療用医薬品（医師・歯科医師によって使用され、またはこれらの者の処方せんもしくは指示によって使用されることを目的として供給される医薬品）と一般用医薬品（医療用医薬品として取り扱われる医薬品以外の医薬品、すなわち一般の人が薬局などで購入し、自らの判断で使用する医薬品）があり、医薬品添付文書およびその記載要領もそれぞれ存在するが、本項では向精神薬が属する医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）について述べる。

1

添付文書の記載要領

添付文書は、その医薬品の製造業者または輸入業者が作成する文書である。ただし、個々の医薬品によって、あるいは作成する業者によってその様式が異なったり、薬事法に定められた事項の記載が漏れたりすることがないように、その記載要領が定められている。

1997年4月25日に旧厚生省薬務局長が各都道府県知事あてに行った、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」という通知（薬発第606号）に添えられた「医療用医薬品添付文書の記載要領」（表1-5）が、添付文書の記載要領である²⁾。さらに、妊娠・授乳期の女性に対する投与に関しては、添付文書中の「使用上の注意」の項に「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」という独立した項目を設けて記載を行うことが規定されている。その記載要領も定まっており、表1-6および表1-7のように記載が行われる。加えて、「使用上の注意」の記載の際のデータの取り扱い方についても表1-8のように明文化されている。

「向精神薬と妊娠・授乳」という観点からは、添付文書においてこれらの情報は「使用上の注意」の形で記載されるということが重要である。

表1-5 医療用医薬品添付文書の記載要領

第一 「添付文書記載」の原則

医療用医薬品の添付文書は、薬事法第52条第1号の規定に基づき医薬品の適用を受ける患者の安全を確保し適正使用を図るために、医師、歯科医師及び薬剤師に対して必要な情報を提供する目的で当該医薬品の製造業者又は輸入販売業者が作成するものであること。

添付文書に記載すべき内容は、原則として当該医薬品が承認された範囲で用いられる場合に必要とされる事項とすること。ただし、その場合以外であっても重要で特に必要と認められる情報については評価して記載すること。

記載順序は、原則として「記載項目及び記載順序」に掲げるものに従うこと。

既に記載している事項の削除又は変更は、十分な根拠に基づいて行うこと。

第二 記載項目及び記載順序

作成又は改訂年月、日本標準商品分類番号等、薬効分類名、規制区分、名称、警告、禁忌、組成・性状、効能又は効果、用法及び用量、使用上の注意、薬物動態、臨床成績、薬効薬理、有効成分に関する理化学的知見、取扱い上の注意、承認条件、包装、主要文献及び文献請求先、製造業者又は輸入販売業者の氏名又は名称及び住所。

第三 記載要領

作成又は改訂年月	改訂した版数も記載すること。
日本標準商品分類番号等	日本標準商品分類番号、承認番号、薬価基準収載年月、販売開始年月、再審査結果の公表年月、再評価結果の公表年月、効能又は効果の追加承認年月、貯法等について記載すること。
薬効分類名	当該医薬品の薬効又は性格を正しく表すことのできる場合には記載することとし、使用者に誤解を招くおそれのある表現は避けること。
規制区分	毒薬、劇薬、麻薬、向精神薬、覚せい剤、覚せい剤原料、習慣性医薬品、指定医薬品及び要指示医薬品の区分を記載すること。
名称	日本薬局方外医薬品にあつては、承認を受けた販売名を記載すること。なお、薬事法第42条第1項の規定に基づく基準（以下「法定の基準」という。）により記載が義務付けられている医薬品にあつては、基準名を併せて記載すること。またそれ以外の医薬品であつて、一般的名称がある場合には、その一般的名称を併せて記載すること。 日本薬局方に収められている医薬品にあつては、日本薬局方で定められた名称を記載し、販売名がある場合は併記して差し支えないこと。
警告	本文冒頭に記載すること。 平成9年4月25日薬発第607号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」により記載すること。
禁忌	原則として、警告に続けて記載することとし、警告がない場合は本文冒頭に記載すること。 平成9年4月25日薬発第607号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」により記載すること。
組成・性状	組成： 有効成分の名称（一般的名称があるものにあつては、その一般的名称）及びその分量（有効成分が不明なものにあつては、その本質及び製造方法の要旨）及びその分量を記載すること。 医薬品添加物については、昭和63年10月1日薬発第853号薬務局長通知「医療用医薬品添加物の記載について」により記載すること。 日本薬局方に収められている医薬品又は法定の基準が定められている医薬品にあつては、(ii)に規定するもの他、日本薬局方又は法定の基準で添付文書への記載が義務付けられている医薬品の添加物について記載すること。 製剤の性状： 識別上に必要な色、味、におい、形状（散剤、顆粒剤等の別）、識別コードなどを記載すること。また、水性注射液にあつては、pH及び浸透圧比を、無菌製剤（注射剤を除く）にあつては、その旨を記載すること。

(次ページへ続く)

(表1-5 続き)

効能又は効果	承認を受けた効能又は効果を記載すること。
用法及び用量	承認を受けた用法及び用量を記載すること。なお、効能又は効果に応じて用法及び用量が定められているものはこれを書き分けること。
使用上の注意	平成9年4月25日薬発第607号薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」により記載すること。 「使用上の注意」で効能又は効果に関連する事項は、効能又は効果の項目に続けて承認内容と明確に区別して記載すること。 「使用上の注意」で用法及び用量に関連する事項は、用法及び用量の項目に続けて承認内容と明確に区別して記載すること。 「使用上の注意」のうちで、警告、禁忌、(二)及び(三)に該当する事項は、原則としてこの項目に重複して記載する必要はないこと。
薬物動態	ヒトでの吸収、分布、代謝及び排泄に関するデータを記載すること。 ヒトでの吸収、分布、代謝及び排泄に関するデータが得られないものについては、これを補足するために本項に動物実験の結果を記載すること。 データの根拠がある場合には、腎機能、肝機能等の程度に応じた投与量、投与間隔の解説を記載し、慎重投与等の対象患者の記載の後に「薬物動態の項参照」と記載すること。
臨床成績	精密かつ客観的に行われた臨床試験の結果について、投与量、投与期間、症例数、有効率等を承認を受けた用法及び用量に従って記載すること。 他剤との比較を記載する場合には、その対照が常用医薬品であり、精密かつ客観的に行われた比較試験の成績がある場合にのみ記載することができること。
薬効薬理	効能又は効果を裏付ける薬理作用及び作用機序を記載すること。 動物実験の結果を用いる場合には動物種を、また <i>in vitro</i> 試験の結果を用いる場合にはその旨をそれぞれ記載すること。
有効成分に関する理化学的知見	一般的名称、化学名、分子式、化学構造式、核物理学的特性（放射性物質に限る。）等必要に応じて記載すること。
取扱い上の注意	日本薬局方に収められている医薬品、法定の基準が定められている医薬品又は承認を受けた医薬品であって、それぞれ日本薬局方、基準又は承認の中で取扱い上の注意事項が定められているものにあつては、少なくともそれぞれの当該注意事項を記載すること。その他の医薬品にあつては、取扱い上の注意事項があればそれを記載すること。
承認条件	承認に当たって試験の実施等の条件を付された場合には、その内容を記載すること。
包装	
主要文献及び文献請求先	文献請求先にあつては、その氏名又は名称及び住所を記載すること。
製造業者又は輸入販売業者の氏名又は名称及び住所	

(医療用医薬品添付文書の記載要領について [平成9年4月25日 薬発606号])

表1-6 医療用医薬品添付文書における「使用上の注意」の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」項目の記載要領

<p>1. 用法及び用量、効能又は効果、剤形等から妊婦、産婦、授乳婦等の患者に用いられる可能性があつて、他の患者と比べて、特に注意する必要がある場合や、適正使用に関する情報がある場合には、必要な注意を記載すること。また、投与してはならない場合は禁忌の項にも記載すること。</p> <p>2. 動物実験、臨床使用経験、疫学的調査等で得られている情報に基づき、必要な事項を記載すること。</p> <p>3. 記載にあたっては別表二(表1-7)のB、C、Dを適宜組み合わせたものを基本とし、更に追加する情報がある場合にはその情報を記載すること。</p>

(医療用医薬品の使用上の注意記載要領について [平成9年4月25日 薬発607号])

表1-7 医療用医薬品添付文書における「使用上の注意」の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」項目の記載要領「別表二」

A (データ)	B (理由)
① 本剤によると思われるヒトの奇形の症例報告がある場合	⇒ ① 催奇形性を疑う症例報告があるので、
② 奇形児を調査したところ、母親が妊娠中に本剤を投与された症例が対照群と比較して有意に多いとの報告がある場合	⇒ ② 奇形児を出産した母親の中に本剤を妊娠中に投与された例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ので、
③ 妊娠中に本剤を投与された母親を調査したところ、奇形児出産例が対照群と比較して有意に多いとの報告がある場合	⇒ ③ 本剤を妊娠中に投与された患者の中に奇形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報告があるので、
④ 妊娠中に本剤を投与された母親から生まれた新生児に奇形以外の異常が認められたとする報告がある場合	⇒ ④ 新生児に〇〇を起こすことがあるので、
⑤ 母体に障害はないが胎児に影響を及ぼすとの報告がある場合	⇒ ⑤ 胎児に〇〇を起こすことがあるので、
⑥ 妊婦への投与は非妊婦への投与と異なった危険性がある場合	⇒ ⑥ 〇〇を起こすことがあるので、
⑦ 妊娠中に使用した経験がないか又は不十分である場合	⇒ ⑦ 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、
⑧ 薬物がヒトの乳汁に移行し、乳児に対し有害作用を起こすとのデータがある場合	⇒ ⑧ ヒト母乳中へ移行する(移行し〇〇を起こす)ことがあるので、
⑨ 動物実験で乳汁中に移行するとのデータがある場合	⇒ ⑨ 動物実験で乳汁中に移行することが報告されているので、
⑩ 動物実験で催奇形性作用が認められている場合	⇒ ⑩ 動物実験で催奇形性作用が報告されているので、
⑪ 動物実験で催奇形性以外の胎児(新生児)に対する有害作用が認められている場合	⇒ ⑪ 動物実験で胎児毒性(胎児吸収…)が報告されているので、
C (注意対象期間)	D (措置)
① 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には	① 投与しないこと
② 妊婦(～カ月以内)又は妊娠している可能性のある婦人には	② 投与しないことが望ましい
③ 妊娠後半期には	③ 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
④ 妊娠末期には	④ 減量又は休薬すること
⑤ 授乳中の婦人には	⑤ 大量投与を避けること
	⑥ 長期投与を避けること
	⑦ 本剤投与中は授乳を避けること
	⑧ 授乳を中止させること

(医療用医薬品の使用上の注意記載要領について [平成9年4月25日 薬発607号])

表1-8 医療用医薬品添付文書における「使用上の注意」記載の際のデータの取り扱い方

動物実験データ	動物実験のデータは国内、国外の如何を問わず同等に扱うものとする。障害の詳しい内容、投与量、投与期間・投与経路・投与回数等の投与方法及び動物種等が極めて重要な情報である場合には、これらを（ ）書きすることがあること。
類似化合物のデータ	類似化合物の動物実験又は臨床成績を検討した結果、当該医薬品についても類似の重篤な副作用の危険性が考えられる場合には、「類似化合物（ ）の投与により…」と記載すること。類似化合物の代わりに薬効群又はその他のグループを表す名称を具体的に記載しても差し支えないこと。なお、（ ）には代表的な医薬品名を記載すること。
疫学的調査データ	疫学的調査データがある場合には、「…との疫学的調査報告がある」と記載し具体的な調査手法も記載すること。
外国の報告	外国文献のみに報告されている副作用は、人種差や我が国とは違った使用方法等の要因がある場合を除き、原則として国内のデータと同一の表現により記載すること。

(医療用医薬品の使用上の注意記載要領について [平成9年4月25日 薬発607号])

2 妊娠・授乳期に関連する添付文書情報の問題点・限界

❖ なぜ「使用上の注意」となるのか根拠が曖昧なものが多い

妊娠・授乳期の女性に対する医薬品投与に関するわが国の添付文書の特徴の一つに、いわゆる「投与禁（投与しないこと、などの文言が書かれているもの）」が多いことがある。われわれの調査によれば、例えば米国食品医薬品局（FDA）の分類では「投与禁」は全体の約5%に過ぎないが、わが国の添付文書では全体の約25%が「投与禁」であった²⁾。多いこと自体は必ずしも問題ではないものの、さまざまな研究結果や過去の臨床経験から、諸外国では妊娠・授乳期の女性に安全に投与されている医薬品の一部が、わが国では添付文書上いわば禁忌となっている。こうしたわが国独自の判断は、必ずしも根拠が示されているとは限らず、また、その判断は製造業者または輸入業者に委ねられていて統一した基準は存在しない。この「投与禁」に限らず、その他の「使用上の注意」が記載されている医薬品についても、単一の動物種の実験データのみからの判断であるものなど、その根拠が明瞭とはいえないものが多い。

❖ 妊娠・授乳期の医薬品投与について判断できないことが多い

「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」のような文言が添付文書に記載されている、いわゆる「有益性投与」となっている医薬品が多いのも特徴である。向精神薬の多くはこれに該当する。この一文は、妊娠・授乳期の女性に対してだけでなく、医師が患者に医薬品を投与する際の大原則を述べているに過ぎない。危険性が有益性を上回る医薬品を投与する医師はおらず、この一文をもって「使用上の注意」とされても「投与して良いのかいけないのか」という問いに答えることはできない。この「有益性投

与」に限らず、妊娠・授乳期の女性に対する医薬品投与の可否を添付文書だけで判断することは実際は容易ではない。

❖ いわば真の「有益性投与」の区別がつきにくい

「有益性投与」の中には、数は少ないものの、いわば真の「有益性投与」の医薬品が存在する。例えば、ヒトにおいて催奇形性が証明されているが、一方で母児に有益性も認められる医薬品は、その危険性と有益性を天秤にかけて慎重に判断することが求められる。そうした医薬品がいわば真の「有益性投与」の医薬品であり、代表的な医薬品として抗てんかん薬が挙げられる。しかしながら、大多数の医薬品は根拠が曖昧なまま、前述したように医薬品投与の大原則としての「有益性投与」が記載されている。そうした医薬品では、ヒトでの催奇形性や胎児毒性は証明されていない。現在の記載要領ではこの両者の区別がつきにくいために、「有益性投与」なら一律に投与しても構わないと考えて、ヒトで催奇形性や胎児毒性が証明されている医薬品を安易に投与してしまう危険性がある。これが添付文書の一つの問題点・限界である。

❖ ヒトに関する研究・臨床データの解釈が困難である

最近の傾向として、ヒトに関する研究・臨床データが「使用上の注意」に記載されることが増えている。しかしながら、そのデータのエビデンスレベルがまったくわからないことがほとんどで、どのように解釈すべきか判断に迷ったり、間違った判断をしてしまったりする危険性のある医薬品が多い。単なる症例報告や症例シリーズなのか、ある程度規模の大きい症例対照研究や観察研究なのかなどが、一読しただけではわからないことが多い。さらに、これらは「使用上の注意」の欄に記載されるため、安全性を示すようなデータがたとえ存在していても、記載されることはほとんどない。こうしたデータの取り扱い方は表1-8のように規定はされているものの不十分であり、記載要領の改定が望まれる。

❖ 動物実験データの解釈には十分な注意が必要である

動物実験データの取り扱いについても問題は少なくない。新たに開発された医薬品の催奇形性について、発売前にヒトで研究を行うのは事実上不可能であること、ヒトで催奇形性が証明されているにもかかわらず、動物ではまったく認められないという医薬品はほとんどないことなどにより、添付文書では催奇形性に関して動物実験データ（生殖発生毒性試験の結果）が重要視されており、催奇形性が認められたデータを中心に記載がなされている。しかしながら、実際には動物実験で催奇形性が認められてもヒトでは認められない医薬品のほうがはるかに多く、動物実験の結果がただちにヒトに外挿されるとは限らないことを忘れてはならない。また、その動物実験の条件の詳細まで書かれることは少ない上に、催奇形性が認められた体重あたりの動物への投与量がヒトでの臨床用量の100倍以上、という実験の結果でさえ記載されている場合がある。認められた奇形の重症度にも医薬品によって大きな差がある。したがって、動物実験データを読み取る際には十分な注意が必要である。

❖ 偶発的使用に対応していない

さらに、妊娠・授乳期の女性に対する投与に関しては、あくまで「使用上の注意」としてのみ情報が記載されていることに留意すべきである。「使用上の注意」とは、すなわちこれから使用しようとする際の注意であるので、妊娠と気づかずにその医薬品を服用したなどの、いわば偶発的使用に対する事後の対応を示すものではない。特に向精神薬の場合には、医師が（あるいは本人さえ）予期せずに、服薬中の女性が妊娠したというケースが多いが、そうした場合に添付文書の情報のみで対応することは事実上不可能である。

❖ 授乳期の医薬品投与に関しては、ほぼ役立たない

授乳期の女性への投与に関しては、その医薬品が母乳中に移行することをもって「投与禁」あるいは「授乳禁」としている添付文書が多く、これも大きな問題点の一つである。母乳への移行量がどのくらいかは記載されている医薬品もあるが、そうした医薬品でも母乳に移行した医薬品の成分がどのくらい児に取り込まれるのか、その結果として児にどのような作用を及ぼすのかは示されておらず、「母乳中に移行する、だから禁止」という単純な論法は正しいとは言えないだろう。母乳栄養には、児の感染症の罹患を減らし、児の認知能力発達を促すなどの多くの利点が指摘されている。授乳期の女性が間違った情報に基づいて、自らにとって必須の医薬品を中止したり、逆に授乳を中止したりすることがないように、われわれにはサポートをしていく義務があるが、添付文書がそのために役立っているとは言い難い。

「向精神薬と妊娠・授乳」を理解するための基礎知識として、添付文書の記載要領と指摘されている問題点・限界について概説した。こうした問題点・限界をふまえて添付文書は捉えるべきであり、実際の臨床現場においては添付文書以外の情報源からの情報収集も怠らず、すべての情報を吟味して総合的に考えることが、医師・薬剤師には求められるだろう。

最後に、添付文書以外で、妊娠・授乳期の女性に対する医薬品投与の際に参考となる成書を列挙する。

- ・ Briggs GG, et al : Drugs in Pregnancy and Lactation, 9th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- ・ 伊藤真也ほか編：薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳, 第1版, 南山堂, 2010.
- ・ 林 昌洋ほか編：実践 妊娠と薬, 第2版, じほう, 2010.

(濱田洋実)

■ 引用文献

- 1) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：医薬品医療機器情報提供ホームページ。Available at : <<http://www.info.pmda.go.jp/index.html>>
- 2) 濱田洋実：医薬品添付文書とFDA分類、オーストラリア分類の比較。産科と婦人科, 74 : 293-300, 2007.

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

妊娠中の医薬品使用

濱田 洋実 小島 真奈

臨床婦人科産科

第68巻 第8号 別刷

2014年8月10日 発行

医学書院

今月の
臨床

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

妊娠中の医薬品使用

濱田 洋実 小島 真奈

- 2008年版, 2011年版にあった, 妊娠中の医薬品使用に関する総論的注意事項を示す CQ & A が改訂された。
- 妊娠中の医薬品使用に関する新規 CQ & A が3つ追加された。
- 今回の改訂・追加の目的はただ1つ, 「妊娠中の医薬品使用に関する誤解や誤った取扱いから生じる不利益から母児を守る」ことである。

はじめに

妊娠中の医薬品使用に関して, 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2008 および 2011 においては, 「妊娠中投与された薬物の胎児への影響について質問されたら?」 という Clinical Question & Answer (CQ & A) が設けられていた。今回の 2014 年版¹⁾ においては, この CQ & A に改訂が加えられるとともに, こうした妊娠中の医薬品使用に関する CQ & A がさらに3つ増え, 一挙に4つとなった。

本稿では, これら4つの CQ & A についてポイントを概説するとともに, こうした改訂・追加の目的について述べたい。

妊娠中の医薬品使用に関する総論的注意事項について: CQ104-1 (表1)

この CQ & A は, 2008 年版および 2011 年版にもあったものの改訂版である。そのポイントは2つあり, 1つは妊娠女性の使用した医薬品の胎児への影響, 特にその催奇形性を説明する際には, ヒトの出生時に確認できる形態異常の頻度との比較で説明することを強調した点である。多くの妊娠女性やそのご家族は, その医薬品の影響さ

はまだ ひろみ, おばた まな: 筑波大学医学医療系総合周産期医学 (〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1)

表 1 2014 年版で改訂された、妊娠中の医薬品使用に関する Clinical Question & Answer¹⁾

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)

: 本稿では省略した.

えなければ, 胎児は全く問題なく健康で生まれると信じてしまう傾向がある. 胎児の異常はさまざまな原因で生じ, その医薬品が全く胎児に影響を及ぼさなかったとしても, 一定の頻度で形態異常をもって生まれることになる. このことを十分に理解していただくことが, 後で誤解を招かないためにも重要であり, そのことを強調した今回の改訂の意義は大きい.

もう 1 つは, 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ことを求めた点である. 非妊時に医薬品を使用していた女性が妊娠した場合, 胎児への悪影響だけを心配して医薬品を単純に中止・減量する例が少なくない. その医薬品を他科の医師が処方していた場合, その医師でさえ安易に医薬品を中止・減量することがある. これらの中止・減量が, 母児を逆に危険にさらす可能性も十分あるため, 胎児への悪影響だけを説明するのではなく, そうした医薬品投与の有益性・必要性についても十分に説明して, 母児双方を総合的に考えた判断ができるような理解を得ていただくことが, その母児を守ることにつながるのである.

医薬品添付文書上禁忌であっても, 特定の状況下では妊娠中であっても使用すべき医薬品について : CQ104-2 (表 2)

この CQ & A は, 今回の 2014 年版で新たに追加されたものである.

わが国の医薬品添付文書上, 妊娠中の投与が禁忌と読める医薬品, すなわち同文書の『使用上の注意』に, 「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」などの記載がある. もしくは「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」との追記がある医薬品は決して少なくない. ただし, 「禁忌」とする科学的根拠は曖昧なものが多い. さらに, それらの医薬品のなかには, 「禁忌」とする科学的根拠が曖昧なばかりか, 諸外国では特定の状況下では妊娠中使用が推奨されているものもあるのが事実である. したがって, 対象となる女性と胎児に最良の医療が提供されるようにするために, そうした特定の状況下では妊娠中であっても使用すべき医薬品を明示するこの CQ & A が新たに追加された.

対象となる「特定の状況」の 1 つとして, 本 CQ & A では臓器移植を受けた女性の妊娠が示されている. アザチオプリン, シクロスポリン, タクロリムス水和物について

表 2 2014 年版で追加された、妊娠中の医薬品使用に関する Clinical Question & Answer (その 1)¹⁾

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 1²⁾に示す医薬品はおのおの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)

#: 本稿では省略した。

は、わが国の医薬品添付文書では禁忌と読み取れるものの、それとはいわば正反対に、一定の科学的根拠をもとに、これらが維持量で投与されていることが欧米の妊娠許可基準とされている。その他、詳細は 2014 年版を参照されたい。

医薬品添付文書上禁忌であっても、妊娠初期の偶発的使用では胎児リスク上昇はないと判断される医薬品について: CQ104-3 (表 3)

この CQ & A も、今回の 2014 年版で新たに追加されたものである。

医薬品添付文書の妊娠中に関する情報は、同文書の『使用上の注意』に記載することが定められている。『使用上の注意』とは、妊娠診断されている女性に対して新たに医薬品を投与しようとするときに注意すべき内容である。したがって、日常臨床でよく遭遇する、妊娠初期に妊娠と知らずに医薬品が使用された場合（偶発的使用）の対応のための情報には理論的になり得ない。しかしながら、実際はこの情報をもとに、こうした偶発的使用の事後対応が決定されることが多い。その医薬品がわが国の医薬品添付文書上、妊娠中の投与が禁忌と読める医薬品であった場合、その科学的根拠の有無がわかりにくいこともあり、その対応に苦慮し、結果として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。そうした、いわば根拠のない人工妊娠中絶が行われないようにするために、この CQ & A が新たに追加された。

医薬品添付文書上禁忌であっても妊娠初期の偶発的使用では胎児リスク上昇はないと判断される医薬品を一覧表で示す (Answer 1) とともに、その後の対応の原則を Answer 2~4 で述べている。具体的にどのような医薬品が挙げられているかは、2014 年版を参照されたい。

医薬品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について: CQ104-4 (表 4)

これが、今回の 2014 年版で新たに追加された 3 つめの CQ & A である。

医薬品添付文書の『使用上の注意』として、「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」といった、医師が医薬品を患者に投与する際の大原則が

表3 2014年版で追加された、妊娠中の医薬品使用に関する Clinical Question & Answer
(その2)¹⁾

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?

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うえで投与を継続する。(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)

#: 本稿では省略した。

表4 2014年版で追加された、妊娠中の医薬品使用に関する Clinical Question & Answer
(その3)¹⁾

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?

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)

#: 本稿では省略した。

ただ述べられているにすぎないとも批判されるような記載のある医薬品が、わが国では多い。こうした医薬品のほとんどは、ヒト胎児への悪影響は認められていない。しかしながら、同様の『使用上の注意』が記載されているにもかかわらず、一部には催奇形性・胎児毒性などに関して十分留意すべき医薬品があり、それを明示したのがこの新しいCQ & Aである。

その代表的医薬品としては抗てんかん薬が挙げられるが、それ以外にも一覧表として掲載されており、それらの医薬品については、まさに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しなければならない。詳細は2014年版を参照されたい。

こうした改訂・追加の目的

今回の改訂・追加の目的はただ1つ、「妊娠中の医薬品使用に関する誤解や誤った取扱いから生じる不利益から母児を守る」ことである。医薬品を妊娠女性に使用する場合、あるいは使用後に妊娠が判明した場合、われわれに課された使命は、その危険性をただ説明することではない。そうした女性、そして胎児を守るために適切な医療を提供することである。このことを忘れずに日々の診療に従事していきたい。

● 文献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会(編): 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, 東京, 2014

BRIEF REPORT

Pregnancy outcomes of women exposed to laninamivir during pregnancy

Hisanori Minakami^{1*}, Takahiko Kubo², Akihito Nakai³, Shigeru Saito⁴ and Nobuya Unno⁵

¹Department of Obstetrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

²Department of Obstetrics, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

³Department of Obstetrics and Gynecology, Tama Nagayama Hospital, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

⁴Department of Obstetrics and Gynecology, University of Toyama, Toyama, Japan

⁵Department of Obstetrics and Gynecology, Kitasato University, Kanagawa, Japan

ABSTRACT

Purpose The purpose of this study is to assess pregnancy outcomes of women treated with a novel neuraminidase inhibitor, laninamivir, during pregnancy.

Methods A retrospective review of pregnancy outcomes of 112 pregnant women who were given laninamivir for treatment of influenza was performed. Possible adverse events, including miscarriages, preterm birth, foetal malformation and any neonatal morbidity requiring treatment, were assessed.

Results Seventeen, 39, 46 and 10 women were administered a single inhaled dose of 20 or 40 mg of laninamivir at gestational week (GW) 3–11, 12–21, 22–36 and 37 or more, respectively. One (1.8%) of 56 women with laninamivir at GW <22 experienced miscarriage at GW <12. The remaining 111 women gave birth to 111 viable infants but at preterm (GW <37) in nine (8.8%) of 102 women with laninamivir at GW <37. Three (2.7%) of the 111 newborns had malformations: forefoot varus deformity, foot polydactyly and cleft lip in one each born to a mother taking laninamivir at GW 6, 17 and 21, respectively. Five neonates (4.5%) were small for gestational age. Eleven (9.9%), five (4.5%) and no neonates required phototherapy for jaundice, transient respiratory supports for respiratory distress syndrome ($n=2$) or transient tachypnoea of the newborn ($n=3$), and glucose administration for hypoglycaemia, respectively.

Conclusions Although this study included a small number of study women and no control women, the results suggested that maternal exposure to laninamivir did not increase the rate of adverse pregnancy and foetal outcomes. © 2014 The Authors. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* published by John Wiley & Sons, Ltd.

KEY WORDS—antiviral drug; influenza; laninamivir; pregnancy; teratogen; pharmacoepidemiology

Received 15 May 2014; Revised 6 July 2014; Accepted 7 July 2014

INTRODUCTION

Based on data from seasonal influenza and the 2009 H1N1 pandemic, pregnant women are more severely affected with influenza than the general population.¹ During the 2009 H1N1 pandemic, early treatment of pregnant women with antiviral medications was associated with fewer admissions to an intensive care unit (ICU) and fewer maternal deaths.¹ These data emphasise the importance of treatment with antiviral drugs such as oseltamivir or zanamivir for pregnant women with suspected or confirmed influenza. However, the

development of resistance to such antiviral drugs in circulating influenza viruses is the concern when a limited number of drugs are available.

Another new neuraminidase inhibitor for inhalation, laninamivir, has recently been developed.² This drug has undergone phase 2 trials in several countries, including Australia, Canada, France, Germany, UK and USA (cited on 8 February 2014, available from URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01793883?term=igloo&rank=1>), and has been used for the treatment of influenza since October 2010 in Japan. According to the package insert, this drug works as a long-acting neuraminidase inhibitor, and a single inhaled dose of 40 mg alone is effective for the treatment of influenza. However, its safety during pregnancy has not been studied.

*Correspondence to: H. Minakami, Department of Obstetrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo 060-8638, Japan. Email: minasho@med.hokudai.ac.jp

METHODS AND RESULTS

We asked members of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists about their experience regarding the prescription of laninamivir for the treatment of influenza in pregnant women twice in April 2012 and April 2013. Of 50 physicians who reported having prescribed the drug during the first study period between 1 October 2011 and 31 March 2012 and during the second study period between 1 October 2012 and 31 March 2013, 25 physicians working for 25 different independent facilities located over a wide area of Japan consented to providing information of all women in whom laninamivir was prescribed during pregnancy. All of the 25 physicians declared in written form that they listed all of 112 women who were given laninamivir during the study period at their facilities and provided information relevant to this study including any neonatal abnormalities detected during the stay at their obstetrical facilities.

All 112 women were given laninamivir (20 mg in four women and 40 mg in 108 women) for treatment of influenza that was diagnosed definitely or based on clinical symptoms only, and all of them recovered from influenza completely. They took laninamivir at GW 22.7 ± 10.6 (range: 3–41) and gave birth at GW 38.7 ± 1.4 (range: 34–41) after excluding one who took laninamivir at GW 5 before confirmation of foetal cardiac activity and experienced spontaneous abortion at GW <12 (Table 1). Preterm births at GW <37 occurred in nine women. Two of the nine with preterm birth gave birth several days after taking laninamivir at GW 34 and 36 while suffering from influenza. With the exception of one pregnancy that ended in miscarriage, all women had viable infants weighing 3058 ± 346 (range: 2190–3796) g. Four other adverse episodes within several days after taking laninamivir were recorded in three mothers: vaginal bleeding from the erosive uterine cervix occurred 2 days after taking laninamivir in one, toothache as a result of a decayed tooth occurred 3 days after taking laninamivir in one, and bacterial pneumonitis and premature labour occurred 2 and 4 days after taking laninamivir in one, respectively. All of the three women gave birth to full-term healthy infants.

Eight, 9, 39, 46, and 10 women took laninamivir at GW 3–7, 8–11, 12–21, 22–36 and 37 or later, respectively (Table 2). A total of 26 abnormalities other than low birth weight <2500 g were detected in 22 (20%) of the 111 neonates during 6.6 ± 1.8 (range: 1–12 days) day stay in the obstetrical facility: three malformed infants (bilateral forefoot varus deformity, left foot polydactyly and cleft lip) born to three women exposed to laninamivir at GW 6, 17 and 21, respectively, (case with forefoot varus deformity born at GW 40 weighing 2630 g also

Table 1. Overall characteristics of 112 women

Age (year)	30.4 ± 4.8 (18–40)
<20	1 (0.9% [0.0–4.9])
≥ 35	29 (25.9% [18.1–35.0])
Nulliparity	42 (37.5% [28.5–47.2])
Alcohol ingestion	0 (0.0% [0.0–3.3])
Smoking habit	5 (4.5% [1.5–10.1])
Caesarean delivery	25 (22.3% [15.0–31.2])
Gestational week	
Laninamivir*	22.7 ± 10.6 (3–41)
At delivery	38.7 ± 1.4 (34–41) [†]
–21	1 (0.9% [0.0–4.9])
22–33	0 (0.0% [0.0–3.3])
34–36	9 (8.0% [3.7–14.7])
37–	102 (91.1% [84.2–95.6])
Infant birth weight (g)	3058 ± 346 (2190–3796) [‡]
<2500	3 (2.7% [0.6–7.7]) [†]
Small for gestational age [‡]	5 (4.5% [1.5–10.2]) [†]
Respiratory distress syndrome	2 (1.8% [0.2–6.4]) [†]
TTN [§]	3 (2.7% [0.6–7.7]) [†]
Hyperbilirubinaemia [¶]	11 (9.9% [5.1–17.0]) [†]
Hypoglycaemia [¶]	0 (0.0% [0.0–3.3]) [†]
Cardiovascular malformation [¶]	0 (0.0% [0.0–3.3]) [†]
Malformed infant	3 (2.7% [0.6–7.7]) [†]

Data are presented as means \pm standard deviation (range, minimum–maximum) and proportion (% [95% confidence interval]).

Not all of the infants were screened for cardiac structural anomalies with echocardiography in this study.

*With laninamivir.

[†]Among 111 neonates after excluding one pregnancy that ended in miscarriage.

[‡]Birth weight less than 10th percentile for Japanese infants for each gestational week.³

[§]Transient tachypnoea of the newborn.

[¶]Those requiring treatment.

had small for gestational age [SGA]³ and transient tachypnoea of the newborn [TTN], case with left foot polydactyly was born at GW 40 weighing 2755 g, and case with cleft lip was born at GW 41 weighing 3000 g), SGA in five (one complicated with impetiginous eczema), hyperbilirubinaemia requiring phototherapy in 11 (one complicated with respiratory distress syndrome [RDS]), RDS or TTN in five, and others in two (congenital bacterial infection and impetiginous eczema in each one). RDS occurred in two neonates born at GW 34 and 35. TTN occurred in three neonates born at GW 36, 40, and 40. Neither hypoglycaemia nor cardiac malformations were detected in any neonate.

DISCUSSION

No increased risks of miscarriage, preterm births, foetal malformation or neonatal adverse events, such as SGA, jaundice requiring phototherapy or respiratory dysfunction including RDS and TTN appeared to occur in mothers who were exposed to laninamivir during their pregnancies compared with those of general population.

Three infants (2.7%) were affected by malformations in this study, that is, forefoot varus deformity, foot polydactyly and cleft lip. These malformations are

Table 2. Events occurring after exposure to laninamivir

GW at exposure	GW at delivery			Neonates				
	≤21	22–36	≥37	Malformed	SGA	HB	RDS/TTN	Others
0–7 (n=8)	1	2	5	1	1	0	0/2	0
8–11 (n=9)	0	1	8	0	0	2	0/0	0
12–21 (n=39)	0	3	36	2	1	5	1/1	1 [†]
22–36 (n=46)	NA	3	43	0	2	4	1/0	1 [¶]
37–(n=10)	NA	NA	10	0	1	0	0/0	0
Overall (n=112)	1 (1.8%‡)	9 (8.8%‡)	102 (91.0%‡)	3 (2.7%*)	5 (4.5%*)	11 (9.9%*)	2/3 (4.5%*)	2 (1.8%*)
[95%CI]	[0.0–9.6]	[4.1–16.1]	[84.2–95.6]	[0.6–7.7]	[1.5–10.2]	[5.1–17.0]	[1.5–10.2]	[0.2–6.4]

CI confidence interval, GW at exposure gestational week at exposure to laninamivir, HB hyperbilirubinaemia requiring phototherapy, SGA small for gestational age, NA not applicable, RDS respiratory distress syndrome, TTN transient tachypnoea of newborn.

*The number of infants was 111 after excluding one pregnancy that ended in miscarriage.

[†]Congenital bacterial infection.

[¶]Impetiginous eczema.

[‡]percentage among women who took laninamivir before events.

uncommon, with rates of 0.1% for congenital clubfoot occurs,⁴ 0.1% for congenital polydactyly including hand and foot polydactyly as a single malformation⁵ and 0.04–0.2% for congenital cleft lip.⁶ However, the rate of major congenital abnormalities other than neural tube defects and genetic syndromes diagnosed up to the eighth month of life is 2.8%.⁷ Furthermore, two infants with foot polydactyly and cleft lip were born to women who were exposed to laninamivir at GW 17 and 21, respectively, suggesting that these anomalies were not associated with the drug. Although this study was not conclusive regarding the teratogenicity of laninamivir as a result of the small number of women treated with laninamivir during the 'period of organogenesis', the results presented here may provide some reassurance to women who are exposed to laninamivir during pregnancy.

Early spontaneous abortion at GW <12 occurred in one (5.9%) of the 17 women who were exposed to laninamivir at GW <12, which was not greater than the general prevalence rate of 13.5%.⁸ The preterm birth rate of 8.8% (9/102) among women exposed to laninamivir before reaching GW 37 in this study was somewhat higher than that of 5.8% in the general Japanese population.⁹ However, two of the nine women with preterm delivery gave birth several days after taking laninamivir while suffering from influenza. Severe influenza-related complications are risk factors for preterm birth,^{1,9} with a 2.5-fold higher risk of preterm birth in patients who required hospitalization for treatment of influenza than in the general population.⁹ Thus, laninamivir was considered not to have been responsible for preterm birth. No increased risk of preterm birth was observed in women exposed to other neuraminidase inhibitors, such as oseltamivir and zanamivir.^{10,11}

Hyperbilirubinaemia requiring phototherapy was seen in 9.9% (11/111) of infants exposed to laninamivir *in utero* in this study. Similar prevalence rates of hyperbilirubinaemia were reported irrespective of exposure to oseltamivir; hyperbilirubinaemia in 9.0% (12/133) and 8.0% (6344/79549) of infants with and without exposure to oseltamivir *in utero*, respectively.¹² Although a significantly higher risk of hypoglycaemia was reported among infants exposed to neuraminidase inhibitor in one study (4.7% [4/86] vs 1.2% [10/860]; adjusted odds ratio and [95% confidence interval], 5.26 [1.47–18.82]),¹³ no infants suffered from hypoglycaemia in this study. No increased risk of SGA was reported among infants exposed to neuraminidase inhibitors,^{10,12,13} as was confirmed in this study; the prevalence of SGA was 4.5% (5/111) in this study, while the expected number of SGA neonates was 10% (around 11 of the 111 neonates). RDS occurring in two neonates born at GW 34 and 35 may have been because of prematurity. Although TTN is also likely to occur in preterm infants, it occurs in 1.1% of full-term infants¹⁴ and up to 3.5% of all infants with Caesarean delivery at or after GW 35.¹⁵ Two of the three with TTN were full-term infants, accounting for 2.0% of 102 full-term infants, not markedly exceeding the expected risk of TTN.

There were possible drawbacks such as recall and selection biases in this study. As only 50% of physicians participated in this study, physicians with a particularly good, or a particularly adverse, experience with laninamivir may have been more motivated to participate. No control women were included in this study. However, results of this study suggested that no increased risks of adverse events occurred after taking laninamivir compared with that of general

population, consistent with results of previous studies on other neuraminidase inhibitors, such as oseltamivir and zanamivir.

CONFLICT OF INTEREST

All of the authors are medical advisors of this study and were granted the advisor fee from Daiichi Sankyo Co., Ltd. This study was sponsored by Daiichi Sankyo Co. Ltd., and data collection was performed by Daiichi Sankyo Co. Ltd.

KEY POINTS

- Laninamivir is a novel neuraminidase inhibitor.
- Pregnancy outcomes were assessed in 112 women treated with laninamivir during pregnancy.
- Maternal exposure to laninamivir did not appear to increase the risk of adverse outcomes in this small study.

ETHICS STATEMENT

This retrospective cohort study was conducted to determine whether laninamivir used in pregnancy increased the risk of adverse pregnancy outcomes in compliance with the Good Post-marketing Study Practice by the Japan Ministry of Health, Labour, and Welfare Ordinance number 171 and after receiving

approval from the Institutional Review Board of Hokkaido University Hospital.

REFERENCES

1. Center for Disease Control. Maternal and infant outcomes among severely ill pregnant and postpartum women with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) – United States, April 2009–August 2010. *MMWR* 2011; **60**: 1193–1196. •
2. Yamashita M, Tomozawa T, Kakuta M, *et al.* CS-8958, a prodrug of the new neuraminidase inhibitor R-125489, shows long-acting anti-influenza virus activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; **53**: 186–192.
3. Itabashi K, Fujimura M, Kusuda S, *et al.* New normal birth-weight for Japanese infant according to gestational age at delivery. *J Jpn Pediatr Soc* 2010; **114**: 1271–1293. (in Japanese)
4. Palma M, Cook T, Segura J, *et al.* Descriptive epidemiology of clubfoot in Peru: a clinic-based study. *Iowa Orthop J* 2013; **33**: 167–171.
5. Castilla E, Paz J, Mutchinick O, *et al.* Polydactyly: a genetic study in South America. *Am J Hum Genet* 1973; **25**: 405–412.
6. De Aquino SN, Messetti AC, Hoshi R, *et al.* Analysis of susceptibility polymorphisms for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in the Brazilian population. *Birth Defects Res (Part A)* 2014; **100**: 36–42.
7. Czeizel AE. Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. *BMJ* 1993; **306**: 1645–1648.
8. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, *et al.* Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; **320**: 1708–12.23.
9. Nakai A, Minakami H, Unno N, *et al.* Characteristics of pregnant Japanese women who required hospitalization for treatment of pandemic (H1N1) 2009 – low mortality rate may be due to early antiviral use. *J Infect* 2011; **62**: 232–233.
10. Saito S, Minakami H, Nakai A, *et al.* Outcomes of infants exposed to oseltamivir or zanamivir in utero during pandemic (H1N1) 2009. *Am J Obstet Gynecol* 2013; **209**: 130.e1–130.e9. doi:10.1016/j.ajog.2013.04.007.
11. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, *et al.* Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ* 2009; **181**: 55–58.
12. Greer LG, Sheffield JS, Rogers VL, *et al.* Maternal and neonatal outcomes after antepartum treatment of influenza with antiviral medications. *Obstet Gynecol* 2010; **115**: 711–716.
13. Svensson T, Granath F, Stephansson O, *et al.* Birth outcomes among women exposed to neuraminidase inhibitors during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; **20**: 1030–1034.
14. Salama H, Abughalwa M, Taha S, *et al.* Transient tachypnea of the newborn: is empiric antimicrobial therapy needed? *J Neonatal Perinatal Med* 2013; **6**: 237–241.
15. Levine EM, Ghai V, Barton JJ, *et al.* Mode of delivery and risk of respiratory diseases in newborns. *Obstet Gynecol* 2001; **97**: 439–442.

Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2014 edition

Hisanori Minakami¹, Tsugio Maeda², Tomoyuki Fujii³, Hiromi Hamada⁴, Yoshinori Iitsuka⁵, Atsuo Itakura⁶, Hiroaki Itoh⁷, Mitsutoshi Iwashita⁸, Takeshi Kanagawa⁹, Makoto Kanai¹⁰, Yoshio Kasuga¹¹, Masakiyo Kawabata¹², Kosuke Kobayashi¹³, Tomomi Kotani¹⁴, Yoshiki Kudo¹⁵, Yasuo Makino¹⁶, Shigeki Matsubara¹⁷, Hideo Matsuda¹⁸, Kiyonori Miura¹⁹, Takeshi Murakoshi²⁰, Jun Murotsuki²¹, Akihide Ohkuchi¹⁷, Yasumasa Ohno²², Yoko Ohshiba²³, Shoji Satoh²⁴, Akihiko Sekizawa²⁵, Mayumi Sugiura²⁶, Shunji Suzuki²⁷, Tsuneo Takahashi²⁸, Yuki Tsukahara²⁹, Nobuya Unno³⁰ and Hiroyuki Yoshikawa⁴

¹Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, ²Maeda Women's Clinic, Shizuoka, ³Graduate School of Medicine, University of Tokyo, ⁴Juntendo University School of Medicine, ¹²Douai Memorial Hospital, ¹⁶Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, ²³Sanno Hospital, ²⁵Showa University School of Medicine, ²⁹National Center for Child Health and Development, Tokyo, ⁴Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, ⁵Chiba Kaihin Municipal Hospital, ¹³Asahi Central Hospital, Chiba, ⁷Hamamatsu University School of Medicine, ²⁰Seirei Hamamatsu General Hospital, Hamamatsu, ⁸Kyorin University School of Medicine, Mitaka, ⁹Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, ¹⁰Shinsyu University School of Medicine, Matsumoto, ¹¹Ashikaga Red Cross Hospital, Ashikaga, ¹⁴Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, ¹⁵Hiroshima University Graduate School of Medicine, Hiroshima, ¹⁷Jichi Medical University School of Medicine, Shimotsuke, ¹⁸Matsuda Perinatal Clinic, Tokorozawa, ¹⁹Nagasaki University Graduate School of Medicine, Nagasaki, ²¹Miyagi Children's Hospital, Sendai, ²²Ohno Ladies Clinic, Iwakura, ²⁴Oita Prefectural Hospital, Oita, ²⁷Katsushika Red Cross Hospital, Tateishi, ²⁸Yokohama City University Medical Center, Yokohama, and ³⁰Kitasato University School of Medicine, Sagami, Japan

Abstract

The 'Clinical Guidelines for Obstetrical Practice, 2011 edition' were revised and published as a 2014 edition (in Japanese) in April 2014 by the Japan Society of Obstetrics and Gynecology and the Japan Association of Obstetricians and Gynecologists. The aims of this publication include the determination of current standard care practices for pregnant women in Japan, the widespread use of standard care practices, the enhancement of safety in obstetrical practice, the reduction of burdens associated with medico-legal and medico-economical problems, and a better understanding between pregnant women and maternity-service providers. The number of Clinical Questions and Answers items increased from 87 in the 2011 edition to 104 in the 2014 edition. The Japanese 2014 version included a Discussion, a List of References, and some Tables and Figures following the Answers to the 104 Clinical Questions; these additional sections covered common problems and questions encountered in obstetrical practice, helping Japanese readers to achieve a comprehensive understanding. Each answer with a recommendation level of A, B or C was prepared based principally on 'evidence' or a consensus

Received: January 13 2014.

Accepted: January 13 2014.

Reprint request to: Dr Hisanori Minakami, Hokkaido University Graduate School of Medicine, N15W7, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan. Email: minasho@med.hokudai.ac.jp

among Japanese obstetricians in situations where 'evidence' was weak or lacking. Answers with a recommendation level of A or B represent current standard care practices in Japan. All 104 Clinical Questions and Answers items, with the omission of the Discussion, List of References, and Tables and Figures, are presented herein to promote a better understanding among English readers of the current standard care practices for pregnant women in Japan.

Key words: clinical questions, complicated pregnancy, guidelines, obstetrical practice, recommendations, standard care practices.

Introduction

In Japan, approximately 1 100 000 women give birth annually at 2800 facilities, at which approximately 8000 obstetricians are employed. Because guidelines for obstetrical practice were not previously available in Japan, a remarkable diversity exists among these facilities, particularly with regard to the screening and treatment of fetal/pregnancy abnormalities. This diversity in practice may partly explain the increased number of malpractice lawsuits. In 2008, the Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and the Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) published guidelines describing standard care practices for pregnant women for the first time; these guidelines were later revised in 2011 (both editions were originally published in Japanese). The aims of these guidelines were to encourage the widespread use of standard care practices, to enhance the safety of obstetrical practice, to reduce burdens associated with medico-legal and medico-economical problems, and to promote a better understanding between pregnant women and maternity-service providers. An English version of the second edition (2011 edition), including the '87 Clinical Questions' and corresponding 'Answers,' was also published in 2011.¹ However, the 2011 English version did not include an appendix describing 'Points of caution when using uterotonics,' which had been included in the 2011 Japanese edition.

The draft for the 2014 edition was frequently revised as a result of frequent audits and opinions gathered after the publication of the draft in the official journal of JSOG and on the JSOG and JAOG websites. The appendices in the 2011 version were presented as new Clinical Questions and Answers (CQ&A) (CQ415-1, CQ415-2, and CQ415-3) in the current 2014 edition. Finally, the third edition, 'Guidelines for Obstetrical Practice in Japan, 2014', containing the revised 87 CQ&A as well as 17 new CQ&A was published in April 2014.

As these guidelines were originally written in Japanese, non-Japanese speakers have been somewhat inconvenienced; this English version may overcome this problem. The Japanese version of 'Guidelines for Obstetrical Practice in Japan, 2014' contains a Discussion, a List of References, and some Tables and Figures. However, these sections have been omitted because of space limitations.

Implications of 'A', 'B' and 'C' recommendation levels

Several tests and/or treatments for pregnant women are presented as answers with a recommendation level of A, B or C to each clinical question. The answers and recommendation levels are principally based on evidence or a consensus among Japanese obstetricians when the evidence is considered to be weak or lacking. Thus, the answers are not necessarily based on 'evidence'. The answers usually begin with a verb, which may promote changes in behavior among maternity-service providers in clinical practice. Answers with a recommendation level of A or B are regarded as current standard care practices in Japan. Level A indicates a stronger recommendation than level B. Consequently, informed consent is required when maternity-service providers do not provide care corresponding to an answer with a level of A or B. Answers with a recommendation level of C are possible options that may favorably affect the outcome but for which some uncertainty remains regarding whether the possible benefits outweigh the possible risks. Thus, care corresponding to answers with a recommendation level of C does not necessarily need to be provided. Some answers with a recommendation level of A or B include examinations and treatments that may be difficult for general maternity-service providers to perform. In such cases, the maternity-service providers must refer the patient to an appropriate institution.