

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
分担研究報告書

添付文書の記載方法の検討に関する研究

研究分担者 村島 温子 埼玉医科大学 医学部 客員教授

研究分担者 八鍬 奈穂 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

医薬品安全対策第一部 調査専門員

研究要旨

妊娠・授乳期の医薬品使用は、治療上の有益性と母児リスク回避の両立が求められる。医薬品添付文書の9.5（妊婦）・9.6（授乳婦）は臨床判断の重要な情報源であるが、現行記載は危険性と有益性、科学的根拠が読み取りにくく、医療者間で解釈の差が生じている。本研究では、添付文書を実用的な情報基盤とするため、市販後情報の収集・反映方法を検討した。結果として、妊婦ではヒト疫学データの明示や動物試験結果の曝露比併記、授乳婦ではRIDや母乳産生への影響など根拠に基づく情報提示の必要性が示された。さらに、使用頻度が高い薬剤や知見が蓄積した薬剤、妊婦禁忌薬などを中心に添付文書改訂を検討すべきと考えられた。

A. 研究背景・目的

妊娠・授乳期の薬剤使用は、適切な治療介入を必要とする一方で、薬剤曝露による母児リスクを回避するという二重の課題を有している。

医療用医薬品の電子化された添付文書は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）第68条の2第2項第1号の規定に基づき、「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」（令和3年6月11日付け薬生発0611第1号、以下「添付文書記載要領」という。）において、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、薬剤師等の医薬関係者に対して注意事項等情報等の必要な情報を提供する目的で当該医薬品の製造販売業者が

作成するものであること、と定められている。また、添付文書記載要領では、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の記載に当たって、「臨床使用経験、疫学的調査等の情報が臨床上有益な場合は、適正使用に関する情報として記載すること。」と記載されている。

医療者アンケートの結果、多くの医師・薬剤師が添付文書9.5、9.6項を重要な判断材料としていることが示された(1,2)。一方で、現行の記載からは「危険性」と「有益性」を読み取りにくいとの指摘が多くあった。添付文書には「危険性の警告」だけでなく、治療上の有用性と科学的根拠に基づくリスク評価を併記してほしい、と実用的情報源とすることが期待されていた。したがって、臨床上の意思決定を支える添付

文書とするためにはより適切な記載内容を検討する必要がある。

このような背景から、本研究では、医薬品添付文書の 9.5、9.6 項の記載内容を臨床現場で求められている実用的情報基盤となるよう、市販後の情報収集ならびにその反映に関する具体的方法について検討した。

B. 研究方法

昨年の報告書、添付文書記載要領を参考に、臨床上の意思決定を支える添付文書に求められる検討事項を整理した。

(倫理面への配慮)

公表資料をもとに整理した内容であり該当しない。

C. 研究結果・考察

1. 9.5、9.6 項の現在の記載状況及び留意すべき事項

1-1. 9.5 妊婦

「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」(平成 29 年 6 月 8 日付け薬生発 0608 第 1 号通知)では、本項には、投与しないこと、投与しない(投与を避ける)ことが望ましい、治療上やむを得ないと判断される場合を除き投与しないこと、のいずれかで記載されることとされているがこれらの文言の差異が臨床現場に与える影響は考慮されていない可能性が考えられる。投与しないこと(いわゆる禁忌)は以下のいずれかに該当し、かつ、妊婦の治療上の有益性を考慮しても、投与すべきでないもの、となっている点は合理的と考えられる。

- ・ヒトでの影響が認められるもの
- ・非臨床試験成績から、ヒトでの影響が懸念されるもの

本研究班の調査の結果、添付文書において同一の文言であっても一般薬剤師と専門薬剤師の間で、安全性への認識や投与判断に顕著な乖離が認められた(2)。一般薬剤師が記載されている文言から「禁忌＝危険」と主観的に捉える傾向にある一方、専門薬剤師らは 8 割以上が臨床背景や経験に基づく個別判断をするやむを得ないケース等があると考えられた。この差は、添付文書のみで依拠するか、成書等のエビデンスを読み解けるかという経験、対応する患者の状況の差に起因すると推察される。したがって、判断の不安定さを解消するために、文言の再検討とともに、根拠となる具体的情報の拡充が望まれる。

また、「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」と記載されている薬剤の場合においても、具体的な危険性を評価するための情報が不足している例が散見され(例;オメプラゾールは複数の前向きコホート研究でリスクが示されていないにもかかわらず(3、4)、「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。動物実験(ウサギ経口 138mg/kg)で胎児毒性(死亡吸収胚率の増加)が報告されている。」と動物実験の胎児毒性のみが記載されている)、臨床現場での適切な評価を困難にしている現状がある。

適正使用を推進するため、注意事項の記載にあたっては、その根拠を付記すべきであり、特に以下の点に留意すべきであると考えられた。

- ・ヒトでの疫学研究データ(妊娠登録研究・大規模データベース研究など)がある場合は、危険性の有無にかかわらず記載を検討する。

・生殖発生毒性試験の結果は、臨床用量における曝露量との比(○倍)などとともに記載する。

1-2.9.6 授乳婦

医療者アンケートによれば、「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」と記載されている場合においても、一般薬剤師の半数近くが、「授乳を中止した方が良いと思う」「他剤へ変更した方が良いと思う」を選択し、専門薬剤師では2割程度であった。この差については、臨床情報を参考に授乳と薬物治療の両立について判断しているかどうか起因していると考えられる(2)。母乳栄養の有益性は客観的かつ概ね普遍的なものである一方、薬物療法の有益性の評価は処方医と患者によって行われる相対的なものである。意思決定において安全性情報は極めて重要であり、その判断材料として科学的根拠に基づく安全性の要素が不可欠となる。この観点から、本項では、母乳中の薬剤濃度測定に基づき算出されるRID(Relative Infant Dose、母乳から乳児が摂取する薬物量(母乳中濃度×母乳摂取量)(mg/kg/day)/乳児(不明な場合は母親)の治療量(mg/kg/day))、母乳産生量に対する薬剤の影響の記載など、科学的な根拠に裏付けられた情報を提示することが望ましいと考えられた。なお、母乳中への移行性が低く、かつ児における経口吸収が想定されない高分子医薬品等については、薬物動態特性を踏まえた記述を補足することが適切であると考えられた。現時点では、申請時には、ヒトでの乳汁中薬物濃度に関する情報は得ることが困難な状況であることから、

市販後の情報蓄積状況を参考に記載内容を検討するとともに、市販前後において、添付文書記載の参考となるような測定設定の検討も必要と考えられる。

2. 添付文書改訂を検討すべき薬剤(案)

以下のいずれかの基準を満たす薬剤から改訂を検討する必要があると考えられた。

- ・自発報告、症例報告、または妊娠登録研究により、特定の先天異常や周産期合併症の増加が示唆された薬剤。
- ・妊娠中の使用頻度が高い慢性疾患治療薬、妊娠可能年齢女性において長期間の継続投与が必要となる薬剤(例:てんかん、自己免疫疾患、喘息、精神疾患など)。
- ・ヒトでの情報が蓄積されている薬剤
 - ・・・妊娠登録研究や大規模データベース研究が複数存在し、危険性または安全性の知見が既に確立している薬剤においては、臨床現場での認識と添付文書の記載が乖離しており、患者に必要な薬物治療が実施できない状況が発生する可能性がある。
 - ・妊婦への投与が禁忌とされている薬剤・・・禁忌＝リスクがあると認識されるため、不必要な人工妊娠中絶、必要な薬の中断を引きおこす可能性があるため、知見を踏まえてその妥当性を再評価することが必要である。
- ・授乳婦が使用する可能性が高い薬剤
抗菌薬・鎮痛薬・精神科薬・慢性疾患治療薬などで、母乳中移行性に関するデータが得られている薬剤。

E. 結論

妊娠・授乳期の薬物療法における適切な

意思決定を支援するには、添付文書 9.5、9.6 項を実用的情報基盤として再構築することが重要である。危険性の警告に偏らず、ヒトでの疫学研究、曝露量を踏まえた非臨床データ、授乳時の RID など科学的根拠を明示し、市販後知見を反映した継続的改訂を行うことで、医療者間の判断差を減らし、母児双方にとって最適な治療選択につながる。

F. 健康危険情報

総括報告書に記載

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 八鍬奈穂, 後藤美賀子, 三浦寄子, 藤岡 泉, 肥沼 幸, 村島温子:薬剤師を対象とした妊婦・授乳婦への医薬品投与に関する医療用医薬品添付文書の認識調査 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, PMDRS, 2025 ; 56 (3) : 243-250

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

参考資料

- 1) 後藤美賀子 他 妊婦・授乳婦の医薬品使用に関する医師への相談実態について, TMA: 医師と東京都医師会を結ぶ会報誌 2024 ; 77(10) : 1027-1034
- 2) 八鍬奈穂 他 薬剤師を対象とした妊

婦・授乳婦への医薬品投与に関する医療用医薬品添付文書の認識調査 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, PMDRS, 2025 ; 56 (3) : 243-250

- 3) Pasternak B, Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. N Engl J Med. 2010;363(22):2114-23.
- 4) Källén BA. Use of omeprazole during pregnancy--no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001 May;96(1):63-8.