

専攻医教育プログラム4 妊娠と薬

第69回日本産科婦人科学会学術講演会

利益相反状態の開示

筆頭演者氏名：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/妊娠と薬情報センター

私の今回の演題に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

目次



背景



安全性情報の考え方とカウンセリング



エビデンスの創出と新規事業

大いなる誤解

誤 初期に薬や放射線に曝露されなければ奇形児は生まれない

正 流産、奇形の自然発生率は15%,3%前後

誤 奇形の原因の多くは薬や放射線である

正 薬が原因と考えられる奇形は非常に少ない

誤 催奇形性のある薬剤を使用したまま妊娠すると奇形が必発する

正 サリドマイドを除くと決して高頻度ではない

誤 添付文書どおりに処方しないと何かあったときに訴えられて、
負ける

正 医師の裁量(処方)権

米国添付文書「妊婦の項」の改訂内容

◆記号による分類(A,B,C,D,X)は廃止(2015年6月～)

◆General information

- 妊娠登録調査への参加・利用
- ベースラインリスク

◆Risk summary

◆Clinical considerations

◆Data section

- 動物データ < ヒトデータ
- 疫学研究の詳細記述
- 動物実験結果は種とヒト相当量との関係を記述

General Information Contact information if pregnancy registry available General statement about background risk
Fetal Risk Summary Based on all available data, this section characterizes the likelihood that the drug increases the risk of developmental abnormalities in humans and other relevant risks. More than one risk conclusion may be needed. For drugs that are not systemically absorbed, there is a standard statement that states that maternal use is not expected to result in fetal exposure. For drugs that are systemically absorbed include: ▪ When there are human data, a statement about the likelihood of increased risk based on this data. This statement is followed by a description of findings. ▪ A standard statement about likelihood of increased risk based on animal data.
Clinical Considerations This section provides information on the following topics: ▪ Inadvertent exposure: Known or predicted risk to the fetus from inadvertent exposure to drug early in pregnancy ▪ Prescribing decisions for pregnant women: ◦ Describe any known risk to the pregnant woman and fetus from the disease or condition the drug is intended to treat. ◦ Information about dosing adjustments during pregnancy. ◦ Maternal adverse reactions unique to pregnancy or increased in pregnancy. ◦ Effects of dose, timing, and duration of exposure to drug during pregnancy. ◦ Potential neonatal complications and needed interventions
Data Human and animal data are presented separately with human data presented first. ▪ Describe study type, exposure information (dose, duration, timing), any identified fetal developmental abnormality or other adverse effects ▪ For human data, include positive and negative experiences, number of subjects, and duration of study. ▪ For animal data, include species studied and describe doses in terms of human dose equivalents (provide basis for calculation).

添付文書記載要領の変更

今年度早期に局長通知の発出予定

現行

高齢者の投与

妊婦・産婦、授乳婦等への投与

小児等への投与

新

9. 特定の患者集団への投与

9.1 合併症・既往歴のある患者

9.1.1 ○○の患者

9.1.2 △△の患者

9.2 腎機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

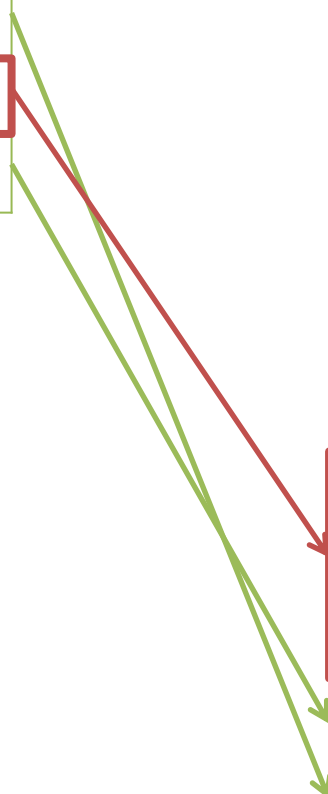
9.4 妊婦

9.5 生殖可能な男女

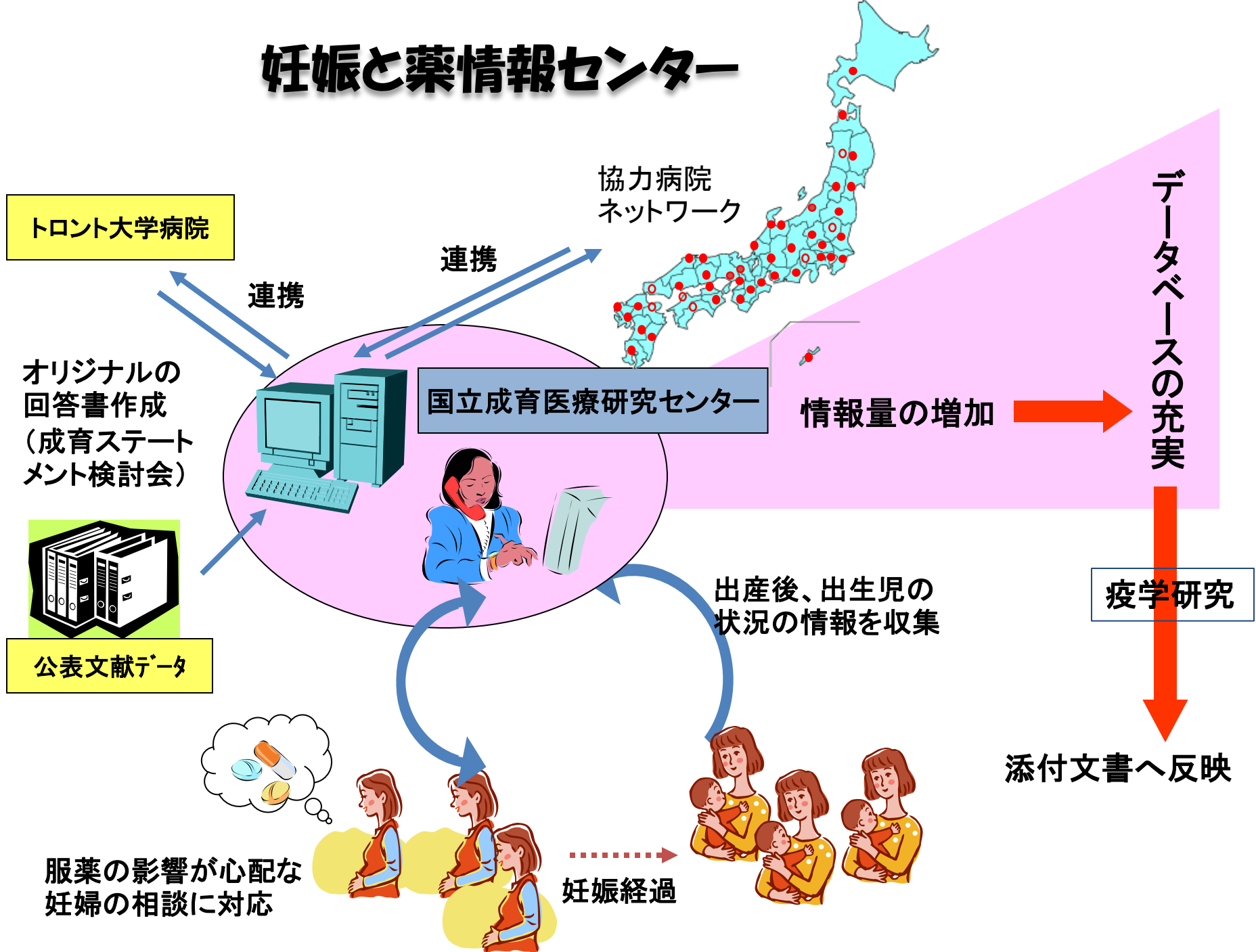
9.6 授乳婦

9.7 小児等

9.8 高齢者



妊娠と薬情報センター



妊娠と薬情報センターの取り組み

添付文書と臨床の乖離
による現場の混乱

システマティックレビュー
を基にした安全情報

カウンセリング

相談症例データベース
を基にした解析

精神神経系以外の
慢性疾患治療薬の
相談数が少ない

添付文書の改訂

登録調査が必要

日産婦学会/医会
ガイドラインの効果

新規事業

安全情報の考え方とカウンセリング

薬剤の開発段階での妊婦への安全性に関する臨床試験は不可能であり、動物実験結果を参考に添付文書の「妊婦の項」が作成される。しかし、動物＝ヒトではない。ヒトでの安全性は疫学研究によってのみ明らかにされる。

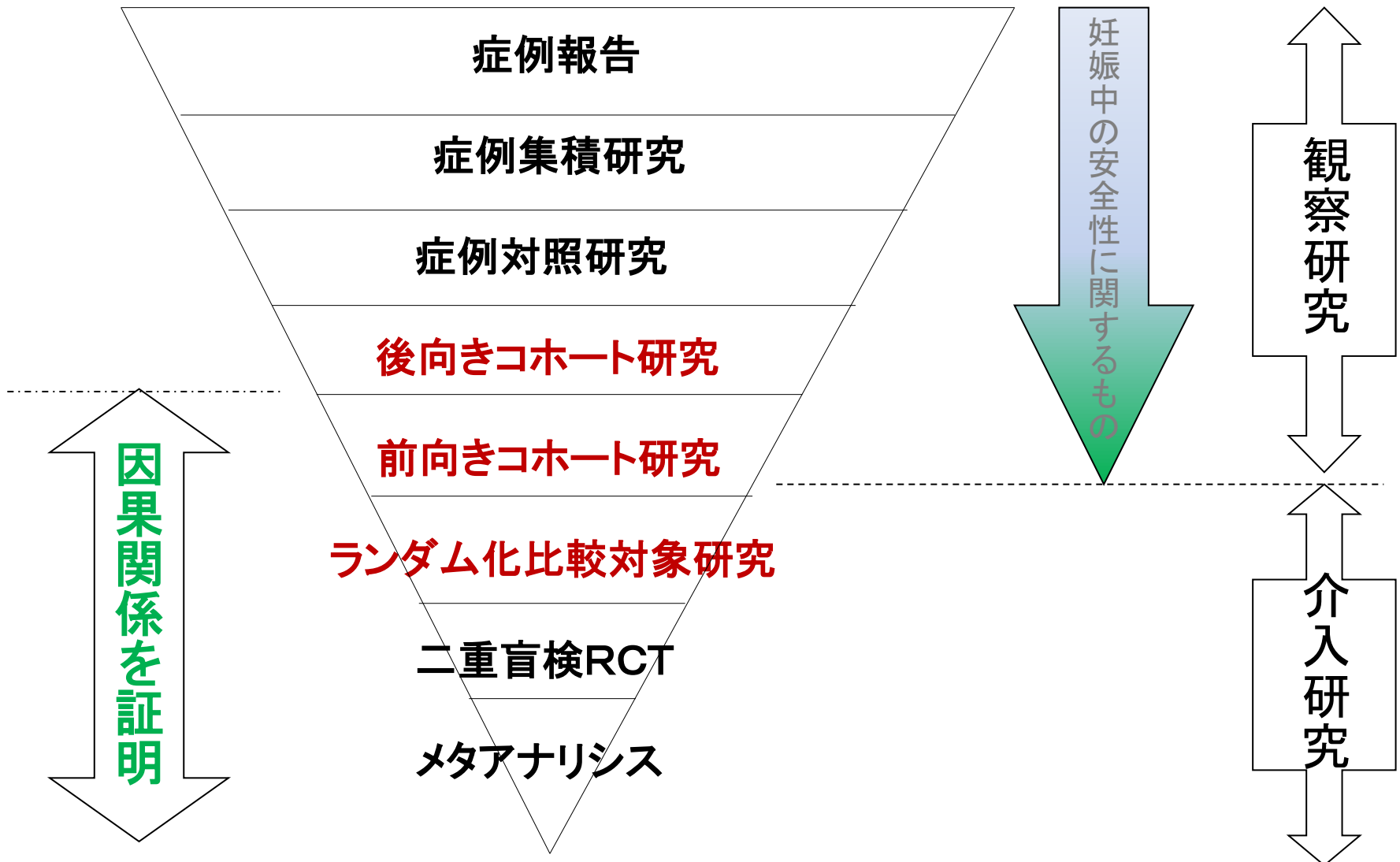
動物実験をヒトへ 適応(外挿)することの難しさ

	ヒトの催奇形因子(38)	ヒトの非催奇形因子(165)
動物種	陽性反応%(正しい陽性)	非陽性反応%(正しい陰性)
マウス	85%	35%
ラット	80%	50%
ウサギ	60%	70%
ハムスター	45%	35%
サル	30%	80%
2種類以上の動物種	80%	51%
すべての動物種	21%	28%
いずれかの動物種	97%	79%

谷村孝先生 毒性学講座から引用

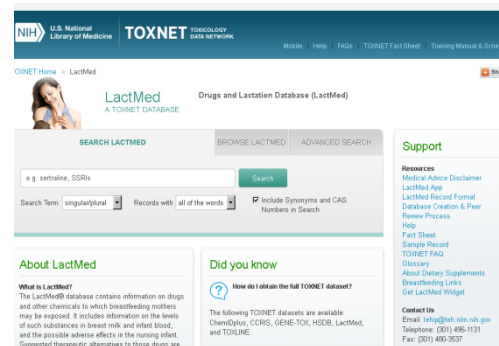
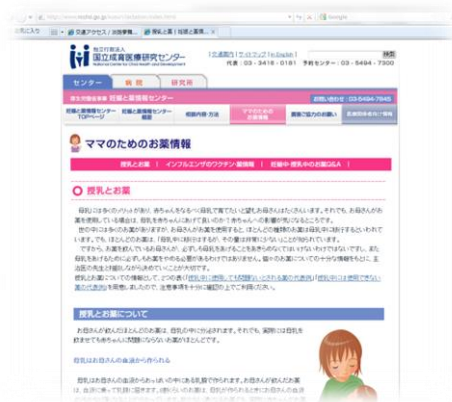
ヒトで催奇形性がある薬剤の97%がいずれかの動物実験で催奇形性が認められた
ヒトで催奇形性のない薬剤の72%がいずれかの動物実験で催奇形性が認められた

エビデンスのレベル：妊娠分野での限界



妊娠・授乳中の薬剤使用に関する 主な情報源

- ❑ Briggs: Drugs in Pregnancy and Lactation
- ❑ 薬物治療コンサルテーション: 妊娠と授乳(南山堂)
- ❑ 実践 妊娠と薬 第2版(じほう)
- ❑ 産婦人科診療ガイドライン: 産科編
- ❑ 妊娠と薬情報センター <http://www.ncchd.go.jp/kusuri/>
- ❑ LactMed <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>

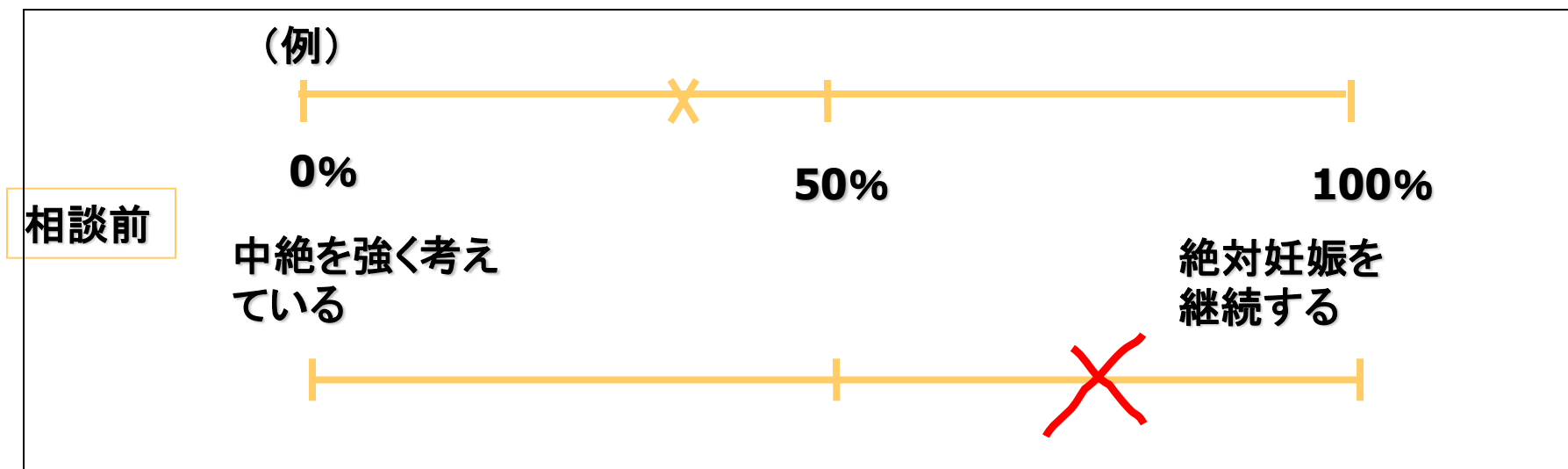
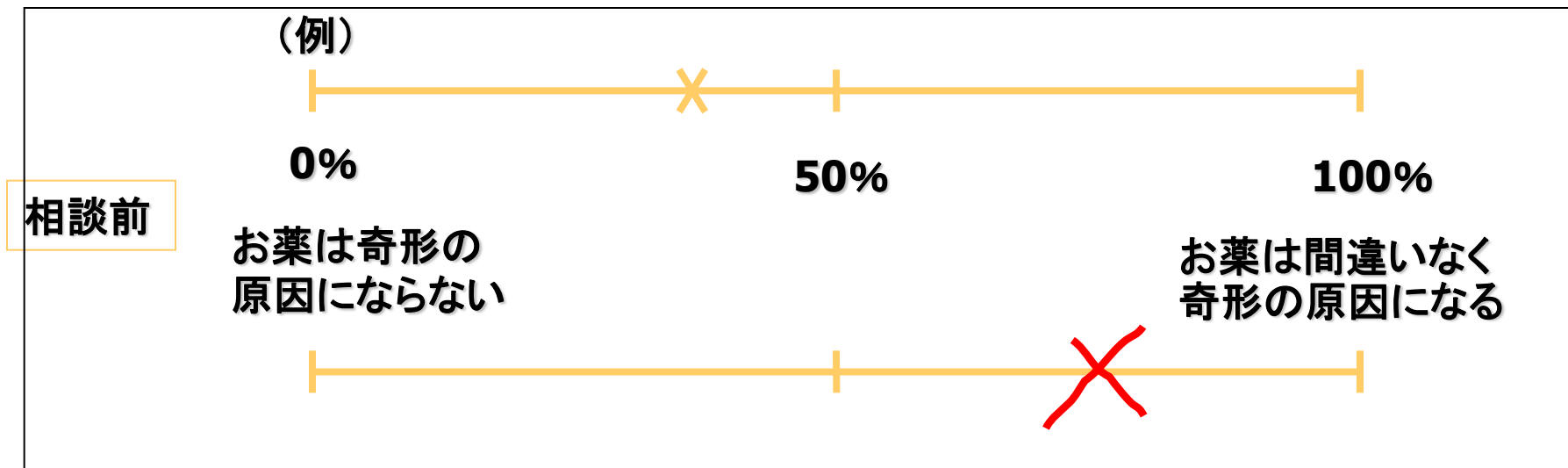


妊娠と薬情報センターにおける カウンセリングの目的

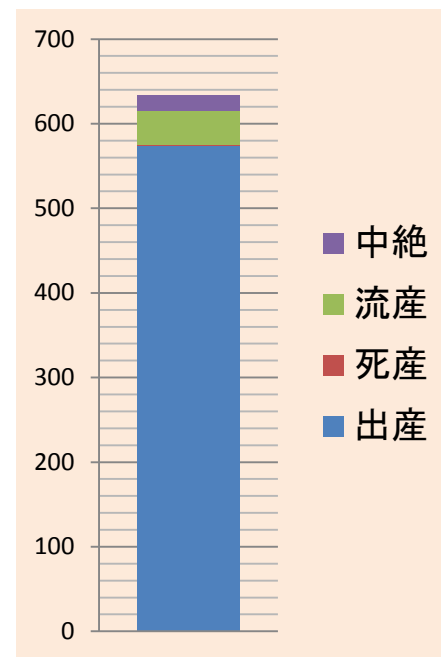
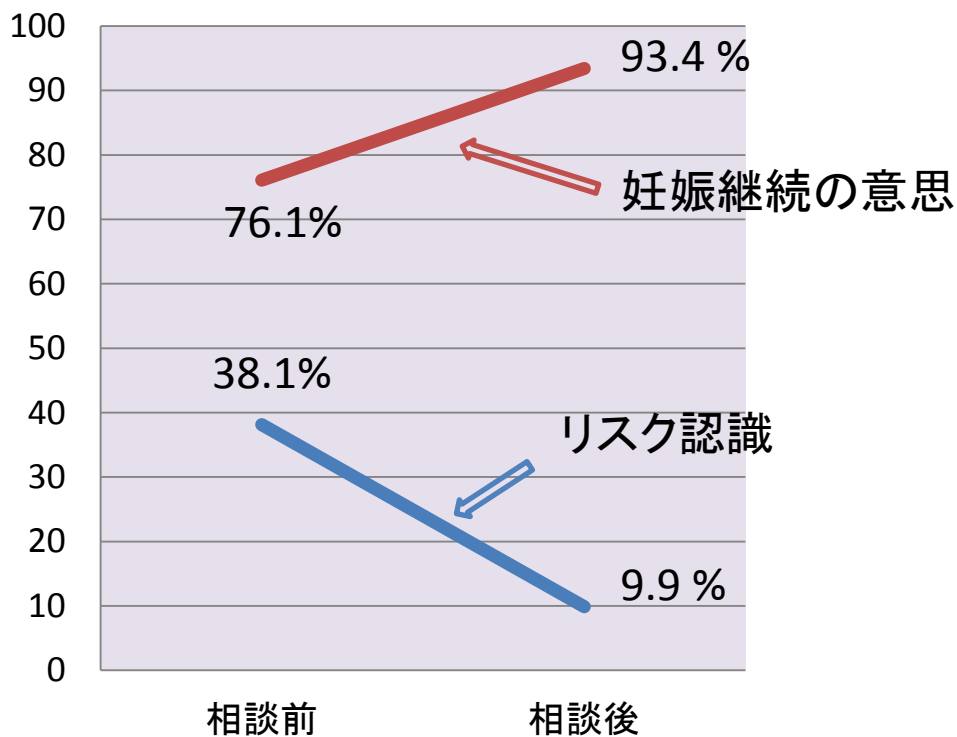
可能な限りの科学的根拠を収集し、
専門家の知恵を出し合うことによって

- 妊娠希望の女性、妊娠中の女性であっても、適切な治療を受けられるようにする
- 根拠のない不安を持ち続けることや不要な中絶の選択をさせない

相談者の意識調査



カウンセリングによって リスク認識・妊娠継続意思はどう変化したか？ (634例)



実際の妊娠転帰

エビデンスの創出と新規事業

疫学研究によって妊婦での安全性を証明しなければならないが、そのためにはいくつかの課題がある。

厚労省の新規事業は添付文書と臨床の乖離を解決することを目的にしている。

妊娠初期の相談薬として多い薬剤 (2005.10～2016.12)

順位	成分名	種類	件数
1	アセトアミノフェン	鎮痛解熱薬	805
2	ロキソプロフェンナトリウム	非ステロイド性抗炎症薬	772
3	エチゾラム	BZD	551
4	カルボシステイン	去痰剤	508
5	レバミピド	胃粘膜保護剤	500
6	d-マレイン酸クロルフェニラミン	抗ヒスタミン薬	481
7	アルプラゾラム	BZD	459
8	プロピルチオウラシル*	抗甲状腺薬	426
9	酸化マグネシウム	便秘薬	401
9	酒石酸ゾルピデム	非BZ系睡眠剤	401
11	クラリスロマイシン	マクロライド系	394
12	プレドニゾロン	ステロイド剤	373
13	塩酸パロキセチン水和物	SSRI	370
14	ドンペリドン	制吐剤	364
15	フルニトラゼパム	BZD	337
16	チアマゾール*	抗甲状腺薬	333
17	トラネキサム酸	抗プラスミン薬	320
18	ブロチゾラム	BZD	314
19	ブロマゼパム	BZD	311
20	塩酸セルトラリン	SSRI	289

* POEMstudy例を含む。 BZD: ベンゾジアゼピン系 SSRI: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬

登録調査によるエビデンス創出

➤ メチマゾール(POEMスタディ)

“Methimazole embryopathy”が妊娠初期のチアマゾール曝露により増加するかどうかを明らかにすることを目的とした多施設共同研究

➤ 抗リウマチ薬登録調査

各種抗リウマチ薬の安全性に関する調査を目的とした自発的登録研究

妊婦・授乳婦を対象とした薬の適正使用推進事業

1. 事業の必要性

添付文書の記載

【妊婦・産婦・授乳婦等への投与】

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。)

【小児等への投与】

小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)

薬の開発は通常成人を対象に実施。小児、妊婦等を対象とした薬の適正使用情報は少ない

妊婦、授乳婦

妊婦・授乳婦については、用法・用量の設定の必要なく、胎児等への影響を確認。臨床試験の実施は困難。また、リスクのある集団、少数であり、企業が積極的に情報収集を進めることも困難

安全性情報等を整理し、添付文書の使用上の注意で適正使用情報を伝えることが必要

小児

小児については、通常、用法・用量の検討が必要。小児を対象とした臨床試験結果等から、用法・用量を確立。

現在

未承認薬・適応外用薬検討会などで対応

今後

整備中の小児と薬データベースを活用して、適正使用情報を収集し、情報提供

2. 事業の進め方

妊娠と薬情報センター事業による相談・情報収集業務は順調に運用され、情報の集積が続けられている一方、各医薬品の添付文書における妊婦等に関する記載は不十分なままとなっている製品が多い。このため、添付文書の改訂案を検討するためのワーキンググループを設置し、これまでの集積情報の整理・評価を行い、妊産婦・授乳婦への投与に関する情報の添付文書への反映を推進する。

妊娠と薬情報センター
(国立成育医療研究センター内)

新

情報提供ワーキンググループ(仮称)

- ① これまでに収集した情報から、比較的相談の多く、症例情報の多い医薬品を選定する。
- ② これまでの集積情報を整理・評価し、当該医薬品の添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」欄の改訂案を報告書として取りまとめる。
- ③ 当該報告書は、行政及び関係企業に情報提供。

フィードバック

これまでに蓄積した知見

相談事業

患者フォローアップ

文献等収集

拠点病院の拡充

候補薬剤:
ロキソニン(授乳婦)
タクロリムス、
アザチオプリン(妊産婦)

添付文書
改訂の実施

薬事・食品
衛生審議会

厚生労働省・PMDA