

第2回妊婦の服薬情報等の収集に関する検討会

○日 時：平成17年7月7日（木）15時00分～17時00分

○場 所：明治記念館2階「紅梅」

○議事次第

- 1 妊娠と薬情報センター事業について
- 2 「妊娠時期ごとの医薬品リスクカテゴリー評価の検討」について
- 3 その他

○資料

- 1 検討事項（案）
- 2 妊娠と薬情報センター事業について（案）
- 3-1 「妊娠時期ごとの医薬品リスクカテゴリー評価の検討」
（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業分担研究報告書（平成16年度））
- 3-2 「妊婦使用医薬品に関するリスクカテゴリーの比較研究」

検討事項（案）

1 提供する情報に関する検討事項

- (1) トロント小児病院マザーリスク・プログラムのステートメントの活用
- (2) 文献情報の活用
- (3) 厚生労働省に報告される研究報告の活用
- (4) 提供情報の更新頻度（定期的な更新、問い合わせの都度の見直しなど）

2 情報提供方法に関する検討事項

- (1) 情報提供の手段、媒体（電話、面談、文書、主治医経由、妊婦直接など）
- (2) 情報提供を担当する者の資質
- (3) 情報提供の際の留意点（医薬品を服用しない場合の異常児出産の確率の提供など）

3 情報提供後のフォローアップ（情報収集）に関する検討事項

- (1) 情報収集に関する同意の取得時期
- (2) 情報収集に関する同意の取得方法（口頭、文書など）
- (3) 出産結果の確認方法（出産予定時期に連絡、先方からの連絡を待つなど）
- (4) 情報収集対象者（母親、主治医など）
- (5) 情報収集項目（母親に関する事項、児に関する事項など）
- (6) 児のフォローアップ期間
- (7) 日本産婦人科医会先天異常モニタリングの情報収集との調整
- (8) 情報収集の範囲（感染症、放射線、化学物質、ワクチン等）

4 その他の検討事項

- (1) 相談事業による情報収集以外の文献情報等の収集、整理
- (2) 医師への情報提供方法
- (3) 情報提供を担当する人材の育成
- (4) 情報収集対象の期間（授乳期を含むか）

妊娠と薬情報センター事業について（案）

1. 提供する情報についての検討事項

(1) 用語の説明

MRP Statement: Motherisk Program のオリジナルサマリー

薬剤情報データベース: MRP Statement および文献情報を要約・整理したもの

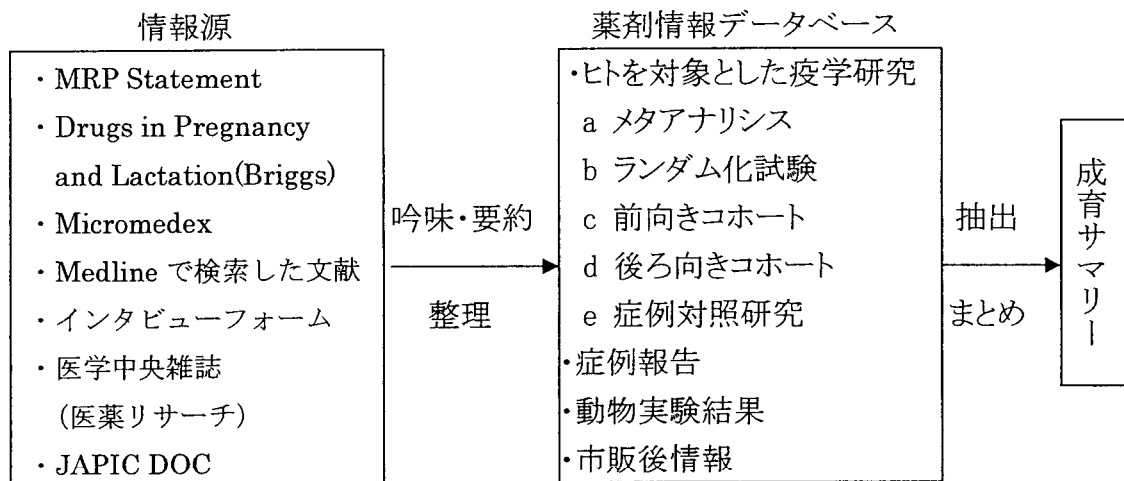
成育サマリー: 上記を相談者向けに要約したもの

回答書: 成育サマリーを挿入し、相談者に送付する形態にしたもの

(2) 提供する情報

提供する情報は科学的検証が済んだ客観的文献情報を提供することを基本的スタンスとしており、文献情報の要約を「薬剤情報データベース」として作成し、患者向けには要約した「成育サマリー」として提供を行う。(下の図参照)

- ・トロント小児病院の情報: MRP Statement
- ・公表された文献情報: Drugs in Pregnancy and Lactation(Briggs)
Micromedex (Teris , Reprotox)
Medline による最新の文献検索情報 等
- ・厚生労働省に報告される研究報告の活用: 2回/年の集計結果を閲覧



(3) 薬剤情報データベース、成育サマリー及び回答書作成の実際（別添1及び2）

(4) 薬剤情報データベースの更新

- ・定期的な更新: MRP Statement の新規情報に基づき3ヵ月毎に行う。
- ・問い合わせの都度の見直し: 相談があるたびに最新文献にあたり、検討が必要な情報があればカンファレンスで協議し、成育サマリーに反映させる。薬剤情報データベースに反映させるか否かについては専門家による吟味を行い決める。

2. 情報提供方法についての検討事項

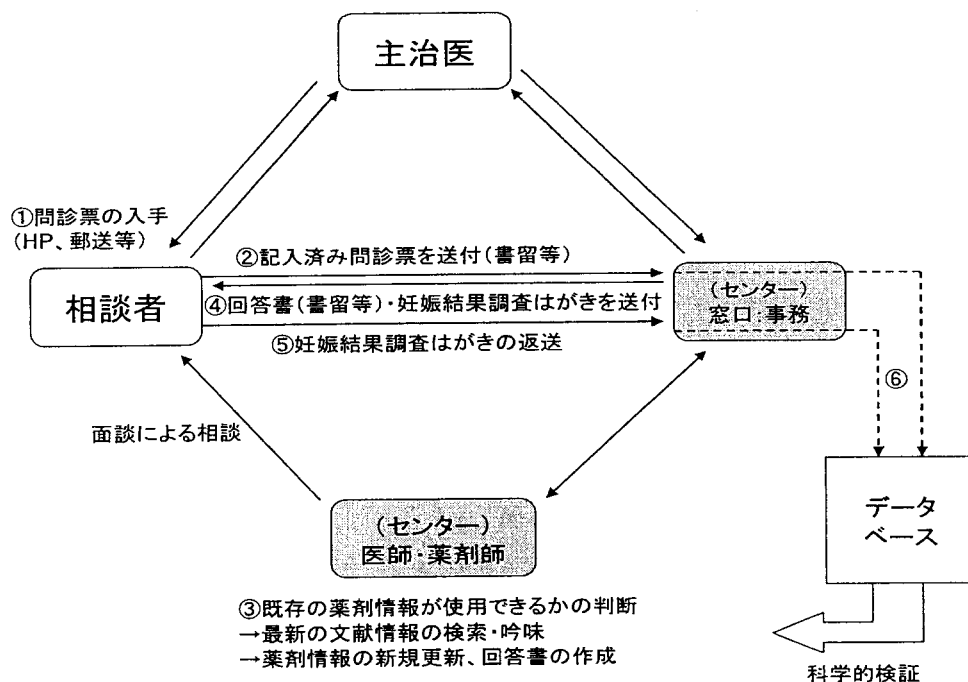
(1) 情報提供の手段

- ・当面、郵便(書留等)により問診表を送付された相談者に対し、郵送(書留等)で回答書を送付する方法を検討する。
- ・相談者が希望する場合(回答書の郵送を希望しない場合を含む。)は、当センターでの面談を行う。その他、当センターが必要と判断する場合も面談を行う。遠隔地など面談方法が取れない場合には、当面、主治医経由の相談を原則とする。
- ・回答書は相談者宛に直接送付し、主治医からの紹介の場合は主治医へも回答書を送付する。

(2) 情報提供の際の留意点

- ① 入手可能な範囲内で最も精度の高い客観的情報を提供する。
- ② 妊娠の自然奇形発生率は1～3%程度存在することを十分説明する。
- ③ 客観的態度で情報提供を行う。

(3) 受付から情報提供までの業務の流れ



3. 収集した情報の活用

- (1) 収集した情報を活用できる形にして広く公表
- (2) 添付文書の改定に活用

4. 今後の業務計画

- (1) 平成17年10月より地域限定で運用を開始し、状況を見ながら業務を拡大する。
- (2) 情報収集、相談業務の充実を目的として、国内外の医療機関との関係の方法について検討し具体化する。

5. 国立成育医療センターにおける事業の進捗状況（平成17年6月現在）

- (1) 当事業における院内の組織作りが完了している。
- (2) 提供する薬剤情報(回答書)の整備

MRP Statement の薬剤について和訳が終了し、成育サマリー及び相談者向け回答書については現在整備中。現在、MRP Statement と公表されている文献情報(Briggs等)との整合性について、薬剤毎に確認作業を行っている。MRP Statement にはない薬剤については、製薬企業からの情報を中心に回答書の作成を行っている。

- (3) 問診票(別添3)、妊娠結果調査はがきの試案を作成(別添4)
- (4) 相談事例(問診票、妊娠結果)をDB化するためのシステム開発は検討中

薬剤情報データベース

1. 薬理名 ロラタジン loratadine
2. 主要商品名 クラリチン
3. 分類 アレルギー治療薬 抗アレルギー薬 ヒスタミン H1 拮抗薬(第2世代抗ヒスタミン薬)
4. 文献的考察

4-1 人での疫学研究

- A) メタアナリシス なし (2005/06/09)
- B) ランダム化研究 なし (2005/06/09)

情報検索が行われたが情報がない場合には「ない」という事実と最終検索日を記載

C) 前向きコホート研究 (2005/06/09)

Diav-Citrin O, Shechtman S, Aharonovich A, Moerman L, Arnon J, Wajnberg R, Ornoy A. Pregnancy outcome after gestational exposure to loratidine or antihistamines: a prospective controlled cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 11; 1239-1243 (MRT)

ロラタジンか他の抗ヒスタミン薬を妊娠時に服用したために Israeli Teratogen Information Service に電話相談した女性を前向きにフォローアップ。予定日の後に電話で結果についてインタビュー。

次の3群を比較

1. ロラタジン使用群 210 例(77.7%が第1三半期)
2. 他の抗ヒスタミン薬 (astemizole, chlorpheniramine, terfenadine, hydroxyzine, promethazine, and dimetindene)使用群 267 例(64.6%が第1三半期)
3. 対照群(奇形発生のリスクのない薬剤を使用して電話相談した女性) 929 例
奇形発生: ロラタジン群で 4/175(2.3%)、他の抗ヒスタミン薬群で 10/247(4.0%)、対照群で 25/844(3.0%)。有意な差は認められず。尿道下裂なし。

第1三半期服用例に限ると

ロラタジン群 1/126(0.8%)、他の抗ヒスタミン薬群 7/146(4.8%)、対照群 25/844(3.0%)

Moretti MD, Caprara D, Coutinho CJ et al: Fetal safety of loratadine use in the first trimester of pregnancy: a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:479-83.

カナダ、イスラエル、イタリア、ブラジルの奇形情報センターによる多施設研究。

妊娠初期か妊娠計画時に薬の使用について相談してきた女性を前向きにフォローアップ。

出産予定日から1年以内に電話でコンタクトを取り、インタビュー。子供の異常については、子供の担当医にコンタクトを取り確認。

対照は催奇形因子曝露のない相談者。各施設で年齢などの条件をマッチング。

カナダ 130 例、イスラエル 18 例、イタリア 11 例、ブラジル 2 例、計 161 例。

ロラタジン群では 140 例生産、18 例自然流産(20 週未満)、3 例人工中絶、1 例胎児死亡。

ロラタジン群では 5 例(3.5%) 対照群では 6 例(4.0%)に奇形発生。有意差なし。

尿道下裂はなかった。ロラタジン群の中では奇形例の方が用量が少なかった。

Kallen B: Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. J Matern Fetal Neonatal Med 2002;11:146-52

スウェーデンの The Medical Birth Registry—妊婦健診の時、出産時、新生児の小児科診察の時に作成した医学記録のコピーを登録。

妊婦健診の初診時に助産婦が妊婦に問診。全ての妊婦が 10-12 週時に無料の妊婦健診を受け、登録する。よって薬剤曝露はほとんど第1三半期。

ロラタジンを服用した 1769 例の妊婦から出生した児に大奇形発生のリスク増加は認められなかった。奇形率 3.4%。population 3.16%と比較して有意差はない。

尿道下裂の発生が7例で general population の2倍。研究デザインに問題がある。尿道下裂の家族歴のような交絡を考慮した対照をおいていない。尿道下裂の程度が不明である。後の研究では否定的。

Wilton LV, Pearce GL, Martin RM, MacKay FJ, Mann RD: The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. Br J Obstet Gynaecol 105:882-889, 1998.

イギリスの新規市販薬剤(34 種)についての無介入観察コホート研究。

データは出産予定日の1ヶ月後に処方医に質問書を送って回収した。

831(78%)の妊娠で第1三半期に新規市販薬剤使用。

557 人の新生児(相対 10 組含む)のうち単胎で生まれた 14 人(2.5%)に birth defect あり。流産例についてはほとんど調べられていない。

妊娠第1三半期にロラタジンを使用した母親 18 人のうち2人は中絶、16 人は正常児を正期産。

D) 後ろ向きコホート研究 (2005/06/09)

Kallen B, Olausson PO: Monitoring of maternal drug use and infant congenital malformations. Does loratadine cause hypospadias? Int J Risk Saf Med 14(3-4):115-119, 2001

スウェーデンの The Medical Birth Registry 妊娠中にロラタジンを使用妊婦から生まれた 2780 人の子供に尿道下裂の発生率が高い。後の研究で否定的。

E) 症例対照研究 (2005/06/09)

Werler M, McCloskey C, Edmonds LD, Olney R, Reefhuis J: Evaluation of an association between loratadine and hypospadias ? United States, 1997-2001. MMWR53:219-21, 2004. (MBRT)

尿道下裂の発生が増加するという指摘を否定。

the Centers for Disease Control で行った National Birth Defects Prevention Study。
 8つの州の出生時異常サーベイランスシステムから563人の2度から3度の尿道下裂の男児(46人は複数の奇形)を同定、電話で母親にインタビュー。

症例男児のうちロラタジン曝露 11人(妊娠の1ヶ月前から第1三半期)

1,444人の先天異常のない対照男児では ロラタジン曝露 22人

母親の年齢、人種や民族、生まれた月、出産した州などで修正したオッズ比 0.96(95%CI 0.41-2.22)

他の抗ヒスタミン薬との関係についても同様に否定。

問題点1. 軽度の尿道下裂については検討されていない。

問題点2. 出産後にインタビューしているが、奇形のある子を産んだ母親の方が妊娠初期に薬を服用したことを良く覚えている傾向にある。

- 4-2 人での症例報告
 - A) ケースシリーズ
 - B) ケースレポート
- 4-3 動物実験結果
- 4-4 インタビューフォーム

人での疫学研究がある場合には以下の情報は提供されない
 (エビデンスの強さに乏しく混乱をまねくおそれがある)

この部分が相談者に提供される

5. 成育サマリー (2005/06/09)

妊娠初期に本薬剤を服用した母親を前向きに追跡した研究が4つあります。

- ① 1769例を対象とした研究(J Matern Fetal Neonatal Med, 2002年)
- ② 161例を対象とした研究(J Allergy Clin Immunol, 2003年)
- ③ 210例を対象とした研究(J Allergy Clin Immunol, 2003年)
- ④ 18例を対象とした研究(Br J Obstet Gynaecol, 1998年)

いずれも、本剤を内服していない母親の集団に比べて奇形発生率は高くはありませんでした。

上記①の研究の中で、尿道下裂のみ1769例中7例と通常の発生率の2倍の発生が認められ、ロラタジンとの因果関係が懸念されましたが、その後発表された②、③の研究では尿道下裂の発生はみられず、2004年に発表された563例の尿道下裂男児の研究(MMWR, 2004年)では因果関係は否定的であるとされました。

人での疫学研究に関する情報は以上のとおりです。

このような情報からは薬による影響はないと考えられますが、今後さらに詳しい検討が行われる必要があると思われます。

回答書見本

今回は、妊娠と薬情報センターをご利用頂き、ありがとうございます。
御相談の薬剤につきまして御回答申し上げます。

以下の点に御注意頂き、お読み下さい。

- ・ 全ての妊娠に際して、合併症や薬剤使用のない場合でも、2～3%程度の奇形発生率が報告されております。いいかえると、薬剤使用のない場合でも100妊娠に2～3例で奇形発生は起こりうるということです。
- ・ 医学情報は常時変化しております。以下の記載の情報は、記入日以降の情報を含んでおりません。以後、情報が必要な場合には再度御相談下さい。
- ・ 以下の記載の中には、十分な理解のために、医学的知識を要する部分があります。十分な理解のために、かかりつけの医師にこの記載をお見せ頂き相談されることをお勧め致します。

- ・ Baseline risk について
- ・ この書類以降の情報はふくまないこと
- ・ 医療従事者と相談することが最善であること
- ・ の記載を定型句として挿入

「薬剤情報データベース」の中の回答書用文章挿入

(成育サマリー)

以上、御相談薬剤に関する情報を提供させていただきました。
本情報に関するお問い合わせは、下記までお願い申し上げます。

お問い合わせ先

〒157-8535

東京都世田谷区大蔵2-10-1

国立成育医療センター内

妊娠と薬情報センター

TEL: 00-0000-0000

平成〇〇年〇月〇日

問診票

記入日 年 月 日

ふりがな
お名前 _____
ご住所 〒 _____

生年月日 (昭和・平成) () 年 () 月 () 日

電話番号(自宅) _____

FAX _____

携帯番号 _____

※センターからの連絡を受けられる時間帯(曜日 : ~ :)

(曜日 : ~ :)

(曜日 : ~ :)

E-メール アドレス (_____) @ (_____)

現在、妊娠されていますか？(妊娠している・妊娠していない・これから妊娠を希望する)

以前、妊娠とお薬外来を受診されたことはありますか？(それはいつですか？)
(有・無) (年 月頃)

1 今回の御相談はどのような内容でしょうか？
(下の□の中にチェックを入れてください(複数可))

今から服用する可能性のあるお薬について知りたい 持病で服薬しているお薬の妊娠に対する影響を知りたい
妊娠中に服用してしまったお薬が心配
その他 (_____)

2 これまでの妊娠歴についておうかがいします。(現在妊娠中の方は、今回の妊娠は除く)

- ① 妊娠 () 回 出産 () 回 流産 () 回 中絶 () 回
② 分かる範囲で結構ですので、下の表内にこれまでの妊娠について御記入下さい。

年齢	転帰	週数	分娩方法	体重	性別	出生後の状態	詳細
歳	<input type="checkbox"/> 生産 <input type="checkbox"/> 死産 <input type="checkbox"/> 流産 <input type="checkbox"/> 中絶	週	<input type="checkbox"/> 正常分娩 <input type="checkbox"/> 吸引・鉗子分娩 <input type="checkbox"/> 帝王切開術	g	男・女	健常・異常あり	
歳	<input type="checkbox"/> 生産 <input type="checkbox"/> 死産 <input type="checkbox"/> 流産 <input type="checkbox"/> 中絶	週	<input type="checkbox"/> 正常分娩 <input type="checkbox"/> 吸引・鉗子分娩 <input type="checkbox"/> 帝王切開術	g	男・女	健常・異常あり	
歳	<input type="checkbox"/> 生産 <input type="checkbox"/> 死産 <input type="checkbox"/> 流産 <input type="checkbox"/> 中絶	週	<input type="checkbox"/> 正常分娩 <input type="checkbox"/> 吸引・鉗子分娩 <input type="checkbox"/> 帝王切開術	g	男・女	健常・異常あり	
歳	<input type="checkbox"/> 生産 <input type="checkbox"/> 死産 <input type="checkbox"/> 流産 <input type="checkbox"/> 中絶	週	<input type="checkbox"/> 正常分娩 <input type="checkbox"/> 吸引・鉗子分娩 <input type="checkbox"/> 帝王切開術	g	男・女	健常・異常あり	
歳	<input type="checkbox"/> 生産 <input type="checkbox"/> 死産 <input type="checkbox"/> 流産 <input type="checkbox"/> 中絶	週	<input type="checkbox"/> 正常分娩 <input type="checkbox"/> 吸引・鉗子分娩 <input type="checkbox"/> 帝王切開術	g	男・女	健常・異常あり	

3 現在妊娠しておられる方に、今回の妊娠についてお伺いします。

- ① 最終月経はいつからでしたか？ 平成（ ）年（ ）月（ ）日～（ ）日間
- ② 普段の月経周期は？（ ）日周期で（ 規則的である・大体規則的である・不規則である ）
- ③ 分娩予定日が分かればお教え下さい。（またどのように決定したかもお教えください）
平成（ ）年（ ）月（ ）日
（ 最終月経から計算・超音波検査・基礎体温・その他（ ） ）
- ④ 妊娠する前の身長・体重についてお教えください。身長（ ）cm・体重（ ）kg
- ⑤ 今回の妊娠に関して、（下のかっこ内に○を記して下さい）
（ 計画的に妊娠した・予測していなかったが妊娠は希望していた・希望していなかった ）。

⑥現在受診中の産婦人科についてお聞かせください。

医療機関名	医師名

4 上記以外で、現在受診中の医療機関についてお聞かせください。

医療機関名	医師名	受診中の診療科目

5 今回御相談の薬剤についてお伺いします。(下の表の中に御記入下さい)

- ① 薬剤の名前、いつから使用しているか(開始時期)、いつから中止・休薬しているか(中止時期)、1日の服用量、またどのような理由でお薬を使用しているか、お薬を処方した医療機関・診療科名・医師名、このご相談の前に現在受診中の医師にご相談されたかについてお教えてください。

薬剤名	開始時期	中止時期	1日の服用量	服用している理由 (病気の内容)	処方医療機関・ 診療科名・医師名	相談の有無
例 ○○錠△mg	2005年4月1日	2005年4月20日 <input type="checkbox"/> 現在内服中	3錠	××	×××病院 xx科・xx医師	無
1		<input type="checkbox"/> 現在内服中				
2		<input type="checkbox"/> 現在内服中				
3		<input type="checkbox"/> 現在内服中				
4		<input type="checkbox"/> 現在内服中				
5		<input type="checkbox"/> 現在内服中				
6		<input type="checkbox"/> 現在内服中				
7		<input type="checkbox"/> 現在内服中				
8		<input type="checkbox"/> 現在内服中				
9		<input type="checkbox"/> 現在内服中				
10		<input type="checkbox"/> 現在内服中				

- ② ご相談された方にお伺いします。現在かかりつけの医師からどのようなアドバイスがありましたか？

6 嗜好品（アルコール・たばこなど）についてお教え下さい。（下の表内に御記入下さい）

名前	使用の有無	詳細								
アルコール	<input type="checkbox"/> 飲酒の習慣はない <input type="checkbox"/> 妊娠前に中止 <input type="checkbox"/> 妊娠がわかってから中止 <input type="checkbox"/> 現在も飲酒している	①(毎日飲酒している・1週間に()回・特別な時のみ) ②飲酒量 <table border="1"> <tr> <td>ビール</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>ワイン</td> <td>杯</td> </tr> <tr> <td>日本酒</td> <td>合</td> </tr> <tr> <td>焼酎</td> <td>杯</td> </tr> </table>	ビール	mL	ワイン	杯	日本酒	合	焼酎	杯
ビール	mL									
ワイン	杯									
日本酒	合									
焼酎	杯									
たばこ	<input type="checkbox"/> 喫煙の習慣はない <input type="checkbox"/> 妊娠前に中止 <input type="checkbox"/> 妊娠がわかってから中止 <input type="checkbox"/> 現在も喫煙している	1日()本 喫煙する								
麻薬	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ									
覚せい剤	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ									
その他ドラッグ	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ									

上記内容についての秘密は固く守られます。

7 既往の病気、現在治療中の病気についてお教え下さい。（下表内に御記入ください）

疾患名	疾患の有無	詳細
悪性疾患	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
心・血管系	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
神経系	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
精神系	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
糖尿病	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
てんかん	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
血液学的疾患	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
高血圧	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
腎疾患	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
甲状腺疾患	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
他	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	

8 現在妊娠しておられる方にお伺いします。

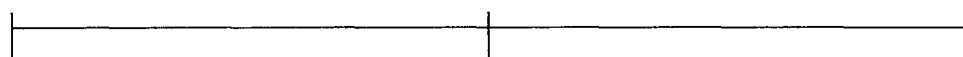
① 現在使用中のお薬で赤ちゃんに奇形が起きてしまう確率はどのくらいだとお考えですか？
 （例のように、お印下さい）

（例）



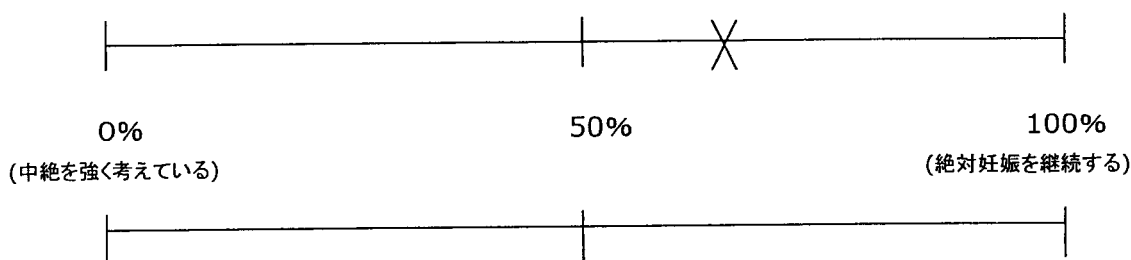
（お薬は奇形の原因にならない）

（お薬は間違いなく奇形の原因になる）



② 現在の妊娠継続の意思についてお教え下さい。(例のようにお印下さい)

(例)



9 具体的な御希望・御要望があればお書きください。

()

では、この問診票をもとに回答書を作成させていただきます。

(情報の利用について)

ご記入くださった内容については説明書に記載のとおり、事業目的の範囲内で電子化して保管・利用させていただきます。

情報の利用について同意くださいますか。該当する□に✓印を付けてください。

同意する

同意しません

(同意の有無に係らず当センターからの回答書を送付いたします。その後、利用に同意しない項目について電話で確認させていただきます。)

(回答の受け取り方について)

この問診票をもとに作成した回答(書)の希望する受け取り方について、該当する□に✓印を付けてください。

郵送

面談

妊娠と薬情報センター

妊娠結果調査はがき(案)

住所 〒

名前

電話番号

・今回の妊娠結果をお教えてください。
 生産 (正常分娩 吸引・かん子分娩 帝王切開)
 死産 自然流産 中絶

・出産日:平成 年 月 日、妊娠 週 日
・赤ちゃんの性別と体重 : (男・女) _____g

・出産された施設名

・今回お誕生の赤ちゃんに問題はありましたか？
 なし あり()
.....

・このはがきで不明な点がある場合、電話で問い合わせさせていただいてもよろしいですか？

はい いいえ
署名

- ① 左のようなはがきを回答書とともに送付する
- ② 記載は相談者に行って頂く
- ③ 転帰異常の例については、相談者の同意がある場合に医療機関へ問い合わせする