

博士論文 平成 28 (2016) 年度

妊娠中に使用した薬剤の
リスク評価法に関する研究

慶應義塾大学大学院薬学研究科

中島 研

目次

緒言	1
第1章 TISの相談者を対象とした妊娠中の医薬品使用とリスクの評価に関する研究	5
1. 背景と目的	5
2. 方法	6
2.1 対象医薬品	6
2.2 情報の取得	6
2.3 対象者および調査期間	7
2.4 妊娠中の医薬品使用時期の定義	7
2.5 研究対象者の群分けの定義と抽出方法	7
2.6 先天異常の分類	8
2.7 評価項目と比較	8
2.8 倫理	8
3. 結果	9
3.1 エチゾラム使用による影響を評価するための3群での比較	9
3.1.1 解析対象妊娠数と妊娠結果の回収率	9
3.1.2 妊娠結果の比較	9
3.1.3 生産児の母親の背景	10
3.1.4 生産児の比較	11
3.1.5 先天大奇形	11
3.1.6 先天大奇形が認められた症例	12
3.2 マッチングによる群間比較	12
3.3 エチゾラムを含むBZDのリスク評価	12
4. 考察	14
5. 小括	16
第2章 市販後に行われる調査データを利用した妊娠中の医薬品使用例の妊娠結果の解析	17
1. 背景と目的	17
2. 方法	18
2.1 データベース	18
2.2 対象と取得情報	18
2.3 トシリズムマブ使用時期の定義	18
2.4 倫理	18
3. 結果	19
3.1 母親の背景とトシリズムマブの使用時期	19
3.2 妊娠結果	20

3.3 生産例の妊娠の詳細	20
3.4 自然流産および人工妊娠中絶	22
4. 考察	23
5. 小括	25
第3章 レセプト情報データベースを利用した妊娠中の医薬品使用のリスク評価に関する研究	26
1. 背景と目的	26
2. 方法	27
2.1 対象医薬品	27
2.2 データセット	27
2.2.1 母子の特定と妊娠期間の定義	27
2.2.2 対象	27
2.3 医薬品使用の定義	27
2.4 解析に用いたデータ	27
2.5 先天異常と分類	28
2.6 統計解析	28
2.7 倫理	29
3. 結果	30
3.1 解析対象者の抽出	30
3.2 妊娠初期のMMIとPTU曝露の内訳	30
3.3 母親の背景	31
3.4 早産	31
3.5 先天大奇形の発生割合の比較	31
3.6 MMI、PTU曝露児で認められた先天大奇形の内訳	32
4. 考察	34
5. 小括	36
総括	37
謝辞	39
学位対象論文	40
参考文献	41
Appendix	50

緒言

医薬品は疾患を治療しコントロールする効能と効能以外の副作用を併せ持つ。このため、使用に際してはベネフィットとリスクを十分に評価しなければならない。副作用については通常は医薬品を使用した本人への影響が問題となるが、妊娠中の医薬品使用の場合には状況が異なる。母親が使用した医薬品の影響は母親本人だけでなく児にも及ぶ可能性があるためである。母親を治療する場合には、母親にとってはベネフィットがあるが、胎児に直接的なベネフィットはなく、リスクだけが存在することも重要な点である。

妊娠中に医薬品を使用した場合の最も重大な影響は先天異常であり、サリドマイドによる薬害はこの分野では最大のものである^{1,2)}。妊娠中に母親がサリドマイドを使用した例において、出生児に特徴的なアザラシ肢症が数多くみとめられ¹⁻⁶⁾、流産^{5,7,8)}の発生頻度も増加するなど重大な影響を及ぼした。さらに当時の西ドイツにおいてリスクが明らかとなった後にも本邦では規制が遅れ、被害が拡大したことも大きな問題となった。リスクの認識や評価が十分でなかった重要な例であり、こうした薬害は絶対に避けなければならない問題である。

一方でリスクばかりが強調され、情報の誤解と不安の増強から新たな問題も生じている。医師は妊娠中の女性に対して積極的な医薬品の使用を避けるようになり、十分な治療が行えなくなる可能性が生じる。また、医師が治療を行おうとしても妊娠中の患者は自己判断で医薬品の使用を中止しかねない。

1986年4月のチェルノブイリ原発事故の際、多くのヨーロッパ諸国ではそのリスクを検討し慎重な対応が行われた。しかしながら遠く離れたギリシャにおいては、この時期に妊娠直後であった女性の23%が人工妊娠中絶した⁹⁾という報告がある。この事件と同様、妊娠中に偶発的に医薬品が使用された後には、リスクばかりが重要視され不必要とも思える人工妊娠中絶が行われる可能性もある。さらに、慢性疾患をかかえ、医薬品を使用している女性は、妊娠すること自体をあきらめてしまう例があることも、重大な問題といえる。

現在では医薬品を使用して母体の疾患を管理し、妊娠の継続が可能となるベネフィットと、先天異常を含めた児へのリスクのバランスを考慮し、必要な医薬品を継続して使用する例が多くなっている。当然こうした中には催奇形性が証明されている医薬品も含まれることがある。抗てんかん薬はその代表的な例である。古い世代の抗てんかん薬であるバルプロ酸¹⁰⁻¹³⁾、カルバマゼピン^{11,14,15)}、フェニトイン^{16,17)}などで先天異常全体のリスクが増加するという報告や、一部の特徴的な異常の発生割合の増加ならびに増加傾向が認められたとの多数の報告がある。さらにバルプロ酸については、妊娠中に母親が使用した場合に児のIQへの悪影響¹⁸⁻²⁰⁾や自閉症の発生割合が増加する²⁰⁻²²⁾など重大な影響も報告されてきている。しかしながら、妊娠中でのてんかんのコントロールは非常に重要である。発作が及ぼす影響を考慮し、添付文書²³⁾やガイドライン^{24,25)}においても妊娠中の使用は禁止されてはいない。

このように、臨床の間ではリスクを過少に見積もれば大きな薬害につながり、過大に見

積もれば患者の不安をあおり、誤った判断に導いてしまう可能性がある。医薬品を必要としている患者のことを考えれば、一律に使用を禁止するような単純な規制は不適切であると考えられる。

現在本邦において薬価収載されている医薬品は約 16,000 にものぼり、内用薬が 1,539 成分、注射薬が 787 成分、外用薬が 471 成分、歯科用薬剤が 18 成分存在する²⁶⁾。これだけ多くの医薬品が使用されているが、妊娠中に使用した場合のリスクの評価は十分とはいえない。理由の 1 つは情報の不足である。妊婦は通常治験の除外基準にされており、妊娠が判明している女性が治験薬に曝露されることはない。治験に参加した時点では妊娠していなかった女性が治験薬を使用し、使用期間中に妊娠する例がわずかに存在するのみである。医薬品が新規に発売された時点では、妊娠中の使用例はきわめてまれであり、リスクを評価するための情報は、生殖発生毒性試験をはじめとする動物実験のデータに依存している。しかしながら、動物実験のデータを人に外挿することは困難である。動物実験で催奇形性が認められても、人では催奇形性が認められないケースは多い²⁸⁾。発売後も使用経験の乏しい医薬品を妊婦に投薬するリスクは大きく、本邦では添付文書上でも厳しい制限を設けられるため、妊婦への投与の情報は限られている。「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」等、いわゆる「有益性投与」の記載となっている医薬品が約半数を占めている²⁸⁾。また、諸外国と比較して「投与しないこと（いわゆる『投与禁』）」や「投与しないことが望ましい（いわゆる『投与禁希望』）」が多い²⁸⁾。その他、妊娠中の医薬品曝露の影響の評価を困難にする理由として、妊娠出産には医薬品への曝露とは無関係にベースラインリスクと呼ばれる一定のリスクが存在することや、母体の年齢、疾患、嗜好品の摂取状況なども妊娠結果に影響すること、医薬品曝露の影響は、医薬品の種類だけではなく曝露の時期によっても左右されることなどがあげられる。

妊娠中の医薬品曝露の情報を集積し、その影響を評価するため、諸外国ではいくつかの取り組みがなされている。北欧を中心とした一部の国においては、国民ベースの処方情報や入院退院情報、出生情報などを組み合わせて調査ならびに研究解析が行われている。デンマークのレジストリ^{29, 30)}を利用した疫学研究も数多く報告されている^{21, 31-33)}。スウェーデンにおいては、妊娠中の初回受診時、それ以降の妊娠中受診時、出産時、児の小児期、以上の 4 つのデータが含まれた **Medical Birth Register** が構築されている³⁴⁾。このデータベースには、妊婦の受診時に取得した医薬品の使用状況の他、喫煙状況を含めた患者背景情報が含まれており、出産時の母児のデータと合わせて、医薬品が妊娠に与える影響を評価する研究に使用されている。さらに児に認められた先天異常については **Medical Birth Register** からだけでなく、入院退院レジストリ、先天異常レジストリといった専門のレジストリを組み合わせることにより、データの精度を高めている。これらのデータは国民のほぼすべてをカバーしており、精度の高い大規模な調査を可能としている。こうした情報をもとに、これまでにも多くの報告がなされた³⁵⁻³⁹⁾。さらに諸外国では、対象となった医薬品を妊娠中に使用した患者や、特定の疾患の妊婦を登録するレジストリが構築されている。

アメリカ FDA のウェブサイトでも多くのレジストリが紹介されており⁴⁰⁾、レジストリの集積データを利用した研究報告も行われている^{41, 42)}。2015 年のアメリカ FDA による処方箋医薬品情報の内容と書式の改訂により、こうしたレジストリを紹介する内容を、医薬品の製品表示へ記載することが必須となり^{43, 44)}、活用がすすめられている。

国民ベースの出生情報や、レジストリとは異なる方法として、奇形情報サービス (Teratology Information Service : TIS) のデータが利用されている。The Organization of Teratology Information Specialists⁴⁵⁾や European Network of Teratology Information Services⁴⁶⁾などの TIS は欧米を中心に数多く存在しており、妊娠中の医薬品の使用とその影響について、妊婦に情報提供を行っている機関である。それぞれの TIS では相談者の背景情報や医薬品曝露の情報を集積し、さらに妊娠結果の追跡調査を行っている。これらの情報を解析することにより妊娠中の医薬品曝露の影響について評価し報告し、研究報告を行っている。カナダにある Motherisk Program⁴⁷⁾は世界最大の TIS であり、こうした手法により数多くの研究を行い情報発信がなされている⁴⁸⁻⁵⁰⁾。

海外で開発された医薬品については、本邦で使用されるまでの間に、海外での妊娠中の使用例の報告や疫学研究の情報を得ることは可能である。しかしながら本邦と海外とでは、薬物療法に違いがある場合や人種差も存在することから、日本人での情報が望まれている。一方、本邦で開発された医薬品や、本邦以外では使用例の少ない医薬品については海外からの情報を得ることができないため、積極的に妊娠中の医薬品使用のデータを収集し評価する取り組みが必要である。残念ながら、本邦にはスウェーデンのような全国規模の医療情報を活用したデータベースは構築されておらず、大規模で精度の高い調査を行うことは不可能である。このため、妊娠中の医薬品の使用とそのリスクの評価は、他に集積された情報を利活用していくことが必要である。その 1 つは、欧米でも行われている TIS の相談例を対象とした調査である。本邦でも相談業務を中心とした TIS はいくつか存在していたが、妊娠結果の調査を含めた活動を行うことを目的とした新たな施設として、2005 年に妊娠と薬情報センターが設立された。妊娠と薬情報センターは厚生労働省の事業としてサポートされており、2016 年 12 月現在 38 の拠点病院ネットワークを形成している⁵¹⁾。これまで妊娠中のノイラミニダーゼ阻害薬使用について発表するなど、情報の発信を行ってきた⁵²⁾。また、諸外国にはない本邦独自の制度として、医薬品の製造販売後調査があり、製薬企業が自社製品の妊娠中の使用例を積極的に収集する取り組みがなされている。さらに、診療報酬の情報としてレセプトデータが存在する。しかしながら妊娠は病気ではないため、レセプトデータから利用できる情報には限界があることや、母と子の組み合わせの特定が難しいなどの問題があり、残念ながらこれまでは十分に活用されてこなかった。このように本邦では妊娠の結果を集積し調査する仕組みがまだ不十分であるため、現在利用できる情報を利活用し、精度の高い評価を行うことが望まれている。

本研究は、本邦で現在利用可能な情報を利用し、1. TIS の相談例を対象とした妊娠結果のコホート研究、2. 製薬企業が行う製造販売後の調査データの解析、3. レセプト情報が集

積されたデータベースの解析の 3 つの解析を実際に行い、対象となった医薬品の妊娠中の使用とそのリスクを評価して、それぞれの情報の集積方法ならびに解析方法を評価し活用方法を検討することを目的とした。

第1章 TISの相談者を対象とした妊娠中の医薬品使用とリスクの評価に関する研究

1. 背景と目的

本邦では TIS が妊娠中の医薬品使用とその影響についての相談に応じ、相談者の妊娠結果の追跡調査を行って情報を集積している。こうした形で集積された妊娠結果の情報の報告は、対象となった医薬品曝露例の症例報告やシリーズが主であり、精度の高い評価・研究は、本邦ではほとんど行われていない。一方、海外では TIS に集積された情報を活用して前向きコホート研究を行い、妊娠中の医薬品の使用とそのリスクについて評価が行われている。

ベンゾジアゼピン系医薬品（以下 BZD）は、睡眠導入薬や抗不安薬として国内外で広く使用されており種類も多い。本邦において BZD が妊婦にどの程度使用されているかについての報告はないが、妊娠と気づいていない状態での偶発的な使用例も含め、実際の使用例は多いと予測される。妊娠中の使用による先天異常のリスクについては、海外の疫学研究の情報によれば、かつては、先天異常全体のリスク上昇^{53, 54)}、口唇口蓋裂のリスクの上昇^{55, 56)}が懸念されていた。近年の報告によれば先天異常のリスクを高めることはない⁵⁷⁻⁵⁹⁾と考えられるが、こうした海外のデータには日本人は、ほとんど又は全く含まれていないと考えられる。特に本邦で最も使用されている BZD の1つであるエチゾラムについては、海外の研究における妊娠中の使用例にも含まれていない。こうしたことから、本邦での精度の高い研究を行い、エチゾラムならびにエチゾラムを含む BZD の安全性の情報提供が望まれている。

本研究は、日本最大の TIS ネットワークである妊娠と薬情報センターの相談例で妊娠中の医薬品使用に関する評価を行い、本邦での TIS 情報の活用を検討することを目的とした。

2. 方法

2.1 対象医薬品

エチゾラム、およびその他の BZD を対象とした。BZD については本邦で使用されている、アルプラゾラム、エスタゾラム、オキサゾラム、クアゼパム、クロキサゾラム、クロチアゼパム、クロナゼパム、クロバザム、クロラゼブ酸二カリウム、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、トフィソパム、トリアゾラム、ニトラゼパム、ニメタゼパム、ハロキサゾラム、フルジアゼパム、プラゼパム、フルタゾラム、フルトプラゼパム、フルニトラゼパム、フルラゼパム、ブロチゾラム、ブロマゼパム、ミダゾラム、メキサゾラム、メダゼパム、リルマザホン、ロフラゼブ酸エチル、ロラゼパム、ロルメタゼパムとした。

2.2 情報の取得

妊娠と薬情報センターの相談例を対象とし、相談者の背景情報と妊娠結果の情報を取得した。妊娠と薬情報センターへの相談申し込みの際に相談者が記載した問診票から、相談者の背景情報、妊娠の情報、嗜好品の摂取状況や環境曝露の情報、医薬品の使用に関する情報等を取得した。取得した項目については表 1 に示す。また、実際に使用された問診票を Appendix 1 に示す。

表 1 問診票から取得した情報

情報取得項目	
患者背景	母体の疾患
生年月日	悪性疾患
身長(妊娠前)	心・血管系
体重(妊娠前)	神経系
	精神系
妊娠の情報	糖尿病
最終月経開始日	てんかん
分娩予定日	血液学的疾患
	高血圧
嗜好品等の摂取	腎疾患
アルコール	甲状腺疾患
たばこ	
	医薬品
環境曝露	医薬品名
有機溶剤	使用開始日
放射線	使用中止日
	使用量
	使用目的

妊娠結果の調査は、妊娠中の全相談者に対して協力を依頼し、同意の得られた相談者を対象として行った。妊娠結果の情報は相談者本人に調査葉書を送付し、返信してもらうことにより取得した。調査内容は、妊娠結果、出産日、在胎期間、分娩方法、児の身長、体重、頭囲、胸囲、1ヶ月検診までに指摘された内容が含まれた。調査葉書送付のタイミングは分娩予定日の翌月とし、返信が得られなかった場合には、さらに2ヶ月後（分娩予定日の3ヶ月後）に再送付した。返信のあった調査葉書の記載内容について不明な点がある場合には、妊娠と薬情報センターの医師が直接相談者に電話連絡して確認した。相談者だけではわからない点がある場合には、相談者の同意を得た上で、妊娠と薬情報センターの医師が、医療機関に問い合わせを行って内容を確認した。

2.3 対象者および調査期間

本研究の対象は、妊娠と薬情報センターの相談者のうち、分娩予定日が2005年10月1日から2015年9月30日の間に含まれる相談例うち、妊娠結果調査への同意の得られた例とした。妊娠結果調査葉書の返信受付は2015年12月31日までとした。なお、児に遺伝性疾患または染色体異常の認められた症例は、本研究から除外した。

2.4 妊娠中の医薬品使用時期の定義

妊娠の時期については、妊娠結果調査葉書に記載された出産日と在胎期間から算出した。妊娠結果調査葉書から情報が得られない場合には、問診票に記載された分娩予定日を妊娠40週0日とし、問診票記載時点で分娩予定日が不明であった妊娠例については、問診票に記載された最終月経開始日を妊娠0週0日とした。本研究では妊娠4週0日～妊娠13週6日の間を妊娠第1三半期とし、その間に1度でも医薬品の使用があった妊娠例を、その医薬品の妊娠第1三半期の使用妊娠とした。同様に妊娠14週0日～妊娠27週6日を妊娠第2三半期、妊娠28週0日以降を妊娠第3三半期とした。

2.5 研究対象者の群分けの定義と抽出方法

最初に対象者を以下の定義に従い3群に分類した。

- ①エチゾラム群：妊娠第1三半期にエチゾラムを使用した妊娠例
- ②BZD群：妊娠第1三半期にBZDの1種以上を使用した妊娠例のうち最終月経開始日以降エチゾラムを1度も使用しなかった妊娠例
- ③コントロール群：妊娠への影響が無いとされている医薬品のみを使用した妊娠例

これら3群において、エチゾラム群とBZD群、エチゾラム群とコントロール群の比較を行った。

さらに前述の3群での評価の妥当性を検証するため、3群からマッチングを行って相談者を抽出して背景を調整し、新たな3群で同様の比較を行った。マッチングによる抽出では単胎妊娠例のみに限定し、エチゾラム群1例に対し、相談申込日付の差が1年未満、年齢

の違いが1年以内の条件に当てはまる妊娠例を、BZD群から2妊娠例、コントロール群から2妊娠例無作為に抽出した。

次に、本邦における妊娠第1三半期のBZD使用と妊娠への影響を評価するため、新たに妊娠第1三半期にエチゾラムを使用した相談例、または他のBZDを使用した相談例の全例を合わせ、統合BZD群とした。

2.6 先天異常の分類

認められた先天異常について、その異常が先天大奇形に該当するのか、小奇形とするのかなどの判定には、European surveillance of congenital anomalies (EUROCAT)の基準⁶⁰⁾を使用した。妊娠結果調査葉書の記載内容からどの先天異常に該当するのか判断がつきにくい場合には、対象者の群分けをブラインドした状態で、先天異常学を専門とする医師が先天異常の判断を行った。

2.7 評価項目と比較

主要評価項目は生産児の先天大奇形とし、次に妊娠については生産割合ならびに流産の割合、生産児の在胎期間ならびに早産（妊娠37週未満の生産）の割合、出生時の体重、低出生体重児（出生時体重2,500g未満）の割合とした。

比較に際し、連続量についてはt検定、頻度についてはカイ2乗検定を行った。また必要に応じてFisherの正確検定を行った。有意水準は5% ($\alpha=0.05$)とした。

2.8 倫理

本研究は国立成育医療研究センターの倫理委員会の承認を受けて行われた（課題名：妊娠と薬情報センター事業における調査研究の方法について 受付番号：235）。

3. 結果

3.1 エチゾラム使用による影響を評価するための3群での比較

3.1.1 解析対象妊娠数と妊娠結果の回収率

調査対象となったのは、エチゾラム群 378 妊娠、BZD 群 1,050 妊娠、コントロール群 986 妊娠だった。妊娠結果の取得ができたのは、エチゾラム群では 290 妊娠 (76.7%)、BZD 群では 846 妊娠 (80.6%)、コントロール群では 833 妊娠 (84.5%) であり、いずれの群でも高い値であった (表 2)。

表 2. 妊娠結果と結果の回収率

	エチゾラム群		BZD群		p値	コントロール群		
	n	%	n	%		n	%	p値
妊娠数	378		1,050			986		
結果の回収	290	76.7	846 *	80.6	0.111	833	84.5	0.001
妊娠結果	290		847 *			833		
生産	246	84.8	745	88.8	0.169	767	92.1	<0.001
死産	1	0.3	4	0.5	1.000	2	0.2	1.000
自然流産	28	9.7	67	7.9	0.354	50	6.0	0.035
人工妊娠中絶	15	5.2	31	3.7	0.259	14	1.7	0.001

*双胎だった1妊娠において、生産、死産という異なる結果だったため、

妊娠結果は回収数よりも1妊娠多い。

p値はエチゾラム群との比較で算出した。

3.1.2 妊娠結果の比較

妊娠結果が得られたエチゾラム群 290 妊娠、BZD 群 846 妊娠、コントロール群 833 妊娠で妊娠結果の比較を行った (表 2)。

エチゾラム群では生産 246 妊娠 (84.8%)、死産 1 妊娠 (0.3%)、自然流産 28 妊娠 (9.7%)、人工妊娠中絶 15 妊娠 (5.2%) であった。BZD 群では生産 745 妊娠 (88.8%)、死産 4 妊娠 (0.5%)、自然流産 67 妊娠 (7.9%)、人工妊娠中絶 31 妊娠 (3.7%) であった。BZD 群では双胎の 1 妊娠において生産と死産という異なる結果だったため、生産、死産それぞれの妊娠結果に加算した。このため妊娠数よりも結果が 1 妊娠多く合計 847 妊娠となっている。コントロール群では生産 767 妊娠 (92.1%)、死産 2 妊娠 (0.2%)、自然流産 50 妊娠 (6.0%)、人工妊娠中絶 14 妊娠 (1.7%) であった。

エチゾラム群と BZD 群では生産、自然流産、人工妊娠中絶の発生割合に差は認められなかった。エチゾラム群とコントロール群との比較ではエチゾラム群では生産の割合が低く ($p < 0.001$)、自然流産 ($p = 0.035$) や人工妊娠中絶 ($p = 0.001$) の割合が高い結果となった。

3.1.3 生産児の母親の背景

生産児の人数はエチゾラム群で 248 人（2 組の双胎児 4 人を含む）、BZD 群 751 人（7 組の双胎児 13 人を含む）、コントロール群 775 人（8 組の双胎児 16 人を含む）であった（表 3）。

生産児の母親の背景を比較すると、エチゾラム群と BZD 群との比較では、今回評価した項目では有意差は認められなかった。エチゾラム群とコントロール群との比較では、BMI に差が認められた（ $p=0.013$ ）が、妊娠結果に影響を及ぼすような差ではなかった。他の項目は喫煙している割合がエチゾラム群で高い結果であった（ $p<0.001$ ）。母親の疾患に関して、エチゾラム群で有病割合が高い傾向が認められ、神経系疾患、精神系疾患、糖尿病、てんかん、高血圧で有意差が認められた。

なお、エチゾラム群では全例データが取得できたが、BZD 群では BMI で 1 例、有機溶剤、放射線への曝露でそれぞれ 3 例、母親の、てんかん、高血圧、腎疾患の有病でそれぞれ 1 例データを取得できなかった。同様にコントロール群では飲酒で 3 例、放射線への曝露で 1 例、母親の精神系疾患の有病で 1 例データを取得できなかった。

表 3. 生産児の母親の背景の比較

	エチゾラム群		BZD 群			コントロール群		
					p 値			p 値
生産児(n)	248		751			775		
母親の背景								
母親の年齢(平均, 標準偏差)	31.9	4.6	31.9	4.6	0.967	31.9	4.6	0.135
母親のBMI	21.1	3.8	20.7	3.5	0.163	20.4	2.7	0.013
飲酒(n, %)	8	3.2	15	2.0	0.263	14	1.8	0.183
喫煙(n, %)	27	10.9	64	8.5	0.262	16	2.1	<0.001
有機溶剤への曝露(n, %)	2	0.8	7	0.9	1.000	15	1.9	0.39
放射線への曝露(n, %)	0	0.0	7	0.9	0.203	8	1.0	0.21
母親の疾患								
悪性疾患(n, %)	2	0.8	7	0.9	1.000	2	0.3	0.249
心・血管系疾患(n, %)	5	2.0	10	1.3	0.546	8	1.0	0.324
神経系疾患(n, %)	6	2.4	17	2.3	0.887	1	0.1	0.001
精神系疾患(n, %)	209	84.3	647	86.2	0.464	16	2.1	<0.001
糖尿病(n, %)	6	2.4	8	1.1	0.125	0	0.0	<0.001
てんかん(n, %)	7	2.8	26	3.5	0.623	3	0.4	0.003
血液学的疾患(n, %)	0	0.0	5	0.7	0.340	3	0.4	1.000
高血圧(n, %)	3	1.2	8	1.1	0.740	1	1.1	0.046
腎疾患(n, %)	2	0.8	12	1.6	0.537	13	1.7	0.543
甲状腺疾患(n, %)	9	3.6	25	3.3	0.821	22	2.8	0.527

p 値はエチゾラム群との比較で算出した。

3.1.4 生産児の比較

生産児の比較を行うと（表 4）、在胎期間の平均はどの群でも 38 週を超えていた。早産児（<37 週）の割合はエチゾラム群 6.5%（16/248）、BZD 群 7.9%（59/750、在胎期間不明 1 人）、コントロール群 4.4%（34/773、在胎期間不明 2 人）であり、有意差は認められなかった。

出生時の平均体重もどの群でも 2,900g を超えて有意差は認められなかった。低出生体重児の割合も有意差は認められなかった。

なお、エチゾラム群では全ての児でデータが取得できたが、エチゾラム群では在胎期間に関するデータが 1 例、コントロール群では児の体重に関するデータが 1 例、在胎期間に関するデータが 2 例取得できなかった。

表 4. 生産児の比較

生産児の結果	エチゾラム群 (n=248)		BZD群 (n=751)		(p値)	コントロール群 (n=775)		(p値)
先天大奇形(n, %)	5	2.0	12	1.6	0.585	12	1.5	0.576
在胎期間(週)(平均, 標準偏差)	38.6	1.6	38.6	1.7	0.831	38.9	1.6	0.017
早産(n, %)	16	6.5	59	7.9	0.464	34	4.4	0.192
出生時体重(g)(平均, 標準偏差)	2958.9	426.9	2968.0	452.0	0.781	2994.4	403.9	0.235
低出生体重(n, %)	29	11.7	94	12.5	0.732	66	8.5	0.135

p値はエチゾラム群との比較で算出した。

3.1.5 先天大奇形

生産児を対象とした先天大奇形の発生割合は、エチゾラム群 2.0%（5/248）、BZD 群 1.6%（12/751）、コントロール群 1.5%（12/775）だった（表 4）。エチゾラム群と BZD 群とを比較するとオッズ比 1.27（95%CI 0.42–3.36）で、差は認められなかった。同様にエチゾラム群とコントロール群とを比較してもオッズ比 1.31（95%CI 0.46–3.76）で、有意差は認められなかった。

なお、その他に BZD 群とコントロール群の人工妊娠中絶例の中に先天大奇形がそれぞれ 1 例ずつ認められた。

3.1.6 先天大奇形が認められた症例

エチゾラム群ならびに BZD 群の生産児で先天大奇形が認められた症例を表 5 に示す。

エチゾラム群では 5 人の児で先天大奇形が認められたが、全例とも母親はエチゾラム以外の精神神経系医薬品を妊娠第 1 三半期に併用しており、その中には BZD も含まれた。症例 4 では母親はバルプロ酸を妊娠第 1 三半期に使用していた。また、エチゾラム群の生産児 248 人の 0.8%にあたる 2 人に口唇口蓋裂が認められた。

BZD 群では生産児の中に 12 人と、相談後に人工妊娠中絶となった 1 例に先天大奇形が認められた。エチゾラム群と同様、妊娠初期に母親が精神神経系医薬品を併用して使用していた例が多く、BZD の併用も 5 人認められた。バルプロ酸やゾニサミドなどの抗てんかん薬の併用も認められた。認められた先天大奇形の内容に統一性は無いが、口唇口蓋裂が 1 人で認められた。BZD 群の生産児中の口唇口蓋裂の発生割合は 0.1% (1 / 751) であった。

3.2 マッチングによる群間比較

母親の背景を調整するため相談者のマッチングを行い、生産児における先天大奇形の発生割合を比較した。その結果、先天大奇形の発生割合は、エチゾラム群 2.2% (5 / 231)、BZD 群 2.0% (10 / 499)、コントロール群 1.5% (8 / 524) となった。エチゾラム群と BZD 群またはコントロール群それぞれの比較でも有意差は認められず、マッチングを行わない場合と同じ結果となった。

3.3 エチゾラムを含む BZD のリスク評価

もともとのエチゾラム群と BZD 群を合わせ、さらに妊娠第 1 三半期にベンゾジアゼピン系医薬品を使用していたものの、それ以外の時期にエチゾラムを使用していたためこれまでの解析に含まれていなかった 19 妊娠を統合し、統合 BZD 群とした。

統合 BZD 群での先天大奇形の発生割合は 1.7% (17 / 1,014)、コントロール群では 1.5% (12 / 775) であった。コントロール群と比較して、統合 BZD 群での先天大奇形発生のオッズ比は 1.08 (95%CI 0.51–2.28) であり、有意差を認めなかった。

表 5. エチゾラム群ならびにBZD 群の生産児で先天大奇形が認められた症例

症例	先天異常の内容	最終月経時の年齢	エチゾラムの使用状況	エチゾラム使用目的	母の他の疾患	妊娠第1三半期のBZDの使用	BZD以外の主な妊娠第1三半期の使用薬
エチゾラム群 先天異常 5例							
1	口唇口蓋裂、肺動脈分岐部狭窄	36	妊娠2～4週	不眠	なし	プロチゾラム、トリアゾラム、プロマゼパム、フルニトラゼパム、ロフラゼパム、ジアゼパム	アモキサピン、ゾルピデム
2	尿管	25	妊娠前～妊娠5週	うつ病	ネフローズ、喘息	アルプラゾラム、プロチゾラム、ロラゼパム、フルニトラゼパム	レボプロマジン、ゾピクロン、クラリスロマイシン、ゾルピデム、トラゾドン、フルボキサミンクリンダマイシン
3	口唇・口蓋裂	29	妊娠2～5週	不安時	精神不安定、頻尿	ロフラゼパム、ジアゼパム	トルテロジン
4	右水腎症	40	妊娠前～妊娠8週	躁うつ病	高血圧	プロチゾラム	クエチアピン、ペルフェナジン、バルプロ酸、ゾピクロン
5	肺動脈二尖弁	37	妊娠前～妊娠9週	不眠、不安、緊張	うつ病	アルプラゾラム	ゾルピデム、パロキセチン、エレクトリプタイン、セルトラリン
BZD群 先天異常 13例							
6	尿道下裂	31	妊娠前～妊娠5週	自律神経失調症	なし	プロマゼパム	パロキセチン
7	水腎症	33	妊娠前～妊娠7週以降 継続	パニック障害	なし	ロラゼパム、アルプラゾラム	ゾピクロン、パロキセチン
8	重複腎	33	妊娠前～妊娠5週	パニック障害	なし	アルプラゾラム	セルトラリン
9	右手欠指症	36	妊娠前～妊娠6週以降 継続	気分障害	低血圧	ロラゼパム	
10	右側口唇口蓋裂	33	妊娠前～妊娠17週以降 継続	パニック、不安	右心膜のう胞	ロラゼパム、アルプラゾラム	トリメブチン、トラゾドン
11	多指症	24	妊娠2～6週	てんかん	なし	クロバザム	ゾニサミド
12	左多のう胞異形成腎	28	妊娠前～妊娠4週	不眠	なし	アルプラゾラム	ゾルピデム
13	動脈管開存症	26	妊娠前～妊娠5週	パニック	なし	プロチゾラム	パロキセチン
14	滑脳症	26	妊娠7～8週	なし	なし	ジアゼパム	
15	右心室低形成、気管狭窄症	30	妊娠前～妊娠9週以降 継続	パニック	甲状腺機能亢進症	ロフラゼパム、アルプラゾラム	
16	水腎症 grade2	29	妊娠前～妊娠14週以降 継続	抑うつ、不眠、自律神経失調症	なし	ロラゼパム、プロマゼパム	
17	尿道下裂	30	妊娠前～妊娠7週以降 継続	摂食障害		ロラゼパム	レボプロマジン、バルプロ酸

4. 考察

本研究では妊娠第1三半期の母親のエチゾラムならびにBZDの使用と妊娠や胎児への影響について、本邦最大のTISネットワークである妊娠と薬情報センターの相談例から対象者を抽出し、これまで本邦で行われることが少なかったコホート研究を行った。妊娠初期にエチゾラムを使用した378妊娠、BZDを使用した1,050妊娠、コントロール986妊娠が対象となり、妊娠結果が得られたのはエチゾラム群290妊娠、BZD群846妊娠、コントロール群833妊娠であった。

妊娠結果の得られた妊娠例についてエチゾラム群とBZD群で比較を行うと(表2)、生産、死産、自然流産、人工妊娠中絶の発生割合に差は認められなかった。エチゾラム群とコントロール群との比較では、エチゾラム群では生産割合が低く、自然流産や人工妊娠中絶の割合が高い結果となった。自然流産の発生割合は、エチゾラム群では9.7%であるため、一般に報告⁶¹⁻⁶³⁾されている8.0~20.0%と比較して高い値ではなく、重大なリスクではないと考えられた。人工妊娠中絶については、欧米で行われた他の研究においても、BZD群とコントロール群との比較において差が認められている⁵⁷⁾。本研究では母親が先天大奇形を含めた胎児や妊娠への影響を懸念して人工妊娠中絶を選択した可能性があるが、理由は調査できていない。こうした点は他の妊娠結果の比較にも影響を及ぼしている可能性があるかも知れない。

生産だった妊娠例について、生産児はエチゾラム群で248人、BZD群では751人、コントロール群では775人であり、妊娠中の医薬品の使用とリスクの評価の分野では、規模の大きなコホート研究となった(表3)。児の母親の背景を比較すると、エチゾラム群とBZD群では、今回評価した項目では有意差は認められず、良好な疾患コントロール群となったと考えられた。エチゾラム群とコントロール群との比較では、BMIに差が認められたが、妊娠結果に影響を及ぼすような差ではなかった。他の項目は喫煙割合がエチゾラム群が高く、母親の疾患に関して、エチゾラム群で有病割合が高い傾向が認められた。こうした背景の違いそのものが妊娠結果へ影響を与えている可能性があるかもしれない。生産児の比較を行うと(表4)、エチゾラム群とBZD群では、出生時の体重、低出生体重児の割合、在胎期間、早産の割合に差は認められなかった。こうしたことから、児の体重や在胎期間に与える影響について、エチゾラム固有のリスクは無く、他のBZDと同様の医薬品であると考えられた。エチゾラム群とコントロール群との比較でも在胎期間のわずかな差以外の項目では、差は認められず、妊娠初期のエチゾラムの使用による影響は無いと考えられた。

本研究の主要評価項目である先天大奇形については、エチゾラム群とBZD群との比較ではオッズ比1.27(95%CI 0.42-3.36)、エチゾラム群とコントロール群との比較ではオッズ比1.31(95%CI 0.46-3.76)であり、いずれの比較でも差は認められなかった。さらに母親の背景でマッチングを行って抽出した群の比較でも先天大奇形の発生のオッズ比に差は認められなかった。こうしたことから妊娠初期に母親がエチゾラムを使用したとしても先天大奇形発生のリスクは大きく上昇はしないと考えられた。

しかしながら、従来から妊娠初期の BZD 使用で懸念されてきた先天大奇形の 1 つである口唇口蓋裂^{55, 56)}は、本研究でもエチゾラム群で 2 人 (0.8%)、BZD 群で 1 人 (0.1%) 認められ、一方、コントロール群では認められなかった。一般的には口唇口蓋裂の発生割合は生産児 700 人あたり 1 人程度とされてきたが⁶⁴⁾、本研究のエチゾラムにおける口唇口蓋裂の発生割合は、それよりも高い値であった。近年の他国での研究では、妊娠初期の BZD 使用による口唇口蓋裂発生リスクは否定的ではあるが、もともと口唇口蓋裂の発生割合には人種差があるため⁶⁴⁾、本研究の結果を単純に欧米人を対象とした研究結果と比較することは難しいと考えられた。

欧米では妊娠初期の BZD 使用とそのリスクについて研究が行われてきた⁵³⁻⁵⁹⁾が、本邦ではこれまで、コントロール群と比較した大規模な研究は行われてこなかった。本研究ではエチゾラムへの曝露も含め統合 BZD 群として曝露例を抽出し、コントロール群と比較を行った。その結果、妊娠初期に BZD に曝露した生産児 1,014 人が含まれるコホートとなり、規模の大きな解析が可能となった。この中、統合 BZD 群では早産や低出生時体重児の発生割合が高い結果となった。しかし、先天大奇形のオッズ比は 1.08 (95% CI 0.51-2.28) であり、本邦においても妊娠初期の母親の BZD 使用は先天大奇形の重大なリスクにはならないと考えられた。

本研究では妊娠初期のエチゾラム曝露後の生産児は 248 人であり、先天大奇形のリスクの評価精度を高めるためにはさらに多くの症例情報が必要と考えられた。口唇口蓋裂については、もともとの発生頻度は低いことから本研究の方法では限界があると考えられた。本研究では人工妊娠中絶の発生割合に群間で差があり、それらの例の先天大奇形について十分に調査できていないこと、相談後の妊娠状況の調査が十分ではないこと等の限界がある。しかしながら、妊娠初期の医薬品の使用を心配し相談している相談者を対象としているため、背景の情報、特に医薬品の使用情報については正確に取得できる点が優れている。こうした中、本研究ではコントロール群との比較でエチゾラムも、エチゾラムを含む BZD も妊娠初期の使用による先天大奇形のリスクの上昇は認められなかった。これまで本邦では質の高い情報が全く無く、こうした医薬品を使用している女性が妊娠をあきらめてしまうこと、妊娠しても先天奇形のリスクを憂慮して人工妊娠中絶が行われることがあること、妊娠を継続する場合でも不安を抱えたまま出産を迎えていたことからすれば、本研究の結果は非常に重要なものであると考えた。

5. 小括

TIS の相談例を対象とした研究では、相談者の背景の情報、特に医薬品の使用情報について正確に取得することが可能であり、かつ妊娠結果の調査についても回収率が高いというメリットが明らかとなった。さらに同じ相談例のコホートの中からコントロール群を作って比較が可能である点も優れた点である。一方で限界としては、症例数が限定されてしまい研究全体の規模が小規模となってしまうことや、ハイリスクの症例が集まりやすく選択バイアスがかかる可能性がある点が考えられた。

現在 TIS のネットワークは国内で拡大している。今後、本邦での最大の TIS ネットワークの実績により多くの症例を対象とすることが可能となる。こうした研究をさらに多くの医薬品を対象に行いながら、本邦の TIS に蓄えられた情報を利活用していくべきと考えた。

第2章 市販後に行われる調査データを利用した妊娠中の医薬品使用例の妊娠結果の解析

1. 背景と目的

通常、医薬品の治験段階では妊婦は除外基準に設定され、妊娠が判明している可能性のある女性に治験薬が投与されることはない。新規に医薬品が発売された時点では、妊娠中の使用経験は非常に限られている。妊娠中や妊娠を希望している女性に対し、情報の限られた医薬品を積極的に投与することは推奨されない。しかしながら医薬品が新規に発売された後には妊娠可能な年齢の女性が使用し、その女性が妊娠することや、他の医薬品での疾患コントロールが困難な妊婦に、リスクを理解した上で使用する場合も出てくる。こうした症例は限られるが、可能な限り調査を行い、妊娠中の使用とそのリスクを評価することは重要である。

本邦では独自の制度として製造販売後調査が行われ、新規医薬品の妊娠中の使用例については製薬会社が積極的に情報を収集する取り組みがなされている。こうした取り組みは製造後調査が終了した後にも自発報告として行われているが、一方で、収集された妊娠中の使用とその転帰調査の情報はこれまではほとんど活用されてこなかった。

リウマチ性疾患は男性よりも女性に多い疾患であり、関節リウマチ (RA) は、男性の 2～3 倍の罹患率となる^{65,66)}。米国においては人口 10 万人あたり、女性では 53.1, 男性では 27.7 である。さらに女性では発症年齢が 30～60 歳と低く、妊娠・出産する時期が含まれている^{67,68)}。妊娠中の RA 症状は改善する傾向があるが^{69,70)}、出産後には悪化することが多い⁷¹⁾。RA 患者では、初期流産および後期流産の相対危険度がわずかに上昇し、それぞれ 1.2 (95%CI 1.1–1.3)、1.4 (95%CI 1.1–1.7) と報告されている⁷²⁾。

従来から使用されてきた DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) や近年では生物学的製剤を使用した治療が行われてきたが、受精時、妊娠期、授乳期での治療は妊娠や胎児、新生児への影響が懸念される^{73,74)}。メトトレキサート (MTX) は、RA の治療において基本的な治療薬ではあるが、妊娠中の使用は禁忌とされている。MTX は、人工妊娠中絶に使用される医薬品であるうえ⁷⁵⁾、妊娠中の使用により先天異常の発生頻度の上昇が報告されている^{74,75)}。TNF- α 阻害薬については、動物実験ではリスクは示されていない。ヒトにおいては、胎盤透過性や母乳中への移行性に関する証拠は限られており、確定的ではない⁷⁶⁻⁷⁸⁾。

トシリズマブは interleukin-6 (IL-6) 受容体拮抗薬であり、ラットやウサギを使用した動物実験では催奇形性は認められていない。カニクイザルの実験では、母動物への影響及び催奇形性は認められなかったが、ヒトでの通常の投与量 (8mg/kg/day) の 6.25 倍 (50mg/kg/day) の投与で、流産ないし胚・胎児死亡の増加が認められている⁷⁹⁾

本研究では、中外製薬株式会社が行った、トシリズマブの市販後の調査データを活用し、妊娠と薬情報センターの立場から情報を解析して安全性の評価を行い、市販後の調査データの有用性を明らかにすることを目的とした。

2. 方法

2.1 データベース

中外製薬株式会社の安全性データベースを使用して情報を取得した。このデータベースには、本邦においてトシリズムマブが新規に発売された 2005 年 4 月以降、妊娠中のトシリズムマブ使用例の情報として製造販後調査のデータ、自発報告データ、公表文献データが含まれた。トシリズムマブの使用状況に加え、妊娠結果、先天異常、胎児や新生児の情報、授乳の状況等、可能な限り多くの情報を集収集し、データベースに集積した。

2.2 対象と取得情報

対象は 2005 年 4 月 11 日～2014 年 10 月 10 日までの期間に、トシリズムマブを使用後に妊娠が判明した妊娠例とした。

有害事象の情報は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA/J) バージョン 17.1 を利用してデータベースから抽出した。

2.3 トシリズムマブ使用時期の定義

トシリズムマブの使用時期については、在胎期間、最終月経開始日、出産日から算出し、在胎期間が明確でない場合には、出産日を妊娠 40 週 0 日として算出した。

2.4 倫理

本研究は国立成育医療研究センターの倫理委員会の承認を受けて行われた（課題名：トシリズムマブ使用患者の妊娠結果の調査：中外製薬株式会社が収集した市販後のデータを利用した後ろ向き研究 受付番号：1092）。

3. 結果

3.1 母親の背景とトシリズマブの使用時期

データの抽出を行い、61 妊娠が解析対象となった（表 1）。年齢の情報は 61 妊娠中 42 妊娠で取得が可能であり、平均（範囲）は 30.5（19～41）歳であった。トシリズマブの使用目的は、53 妊娠（86.9%）が RA であった。投与方法のほとんどは静脈内投与であったが、投与量については情報が得られなかった。日本での適応に従い、8mg / kg / 4weeks の静脈内投与か、162mg / 2weeks の皮下投与であると推測された。

トシリズマブの使用時期を調査すると、最終月経開始前に投与中止されていたのが 10 妊娠、妊娠期間を通して使用していたのが 2 妊娠、妊娠第 1 三半期にトシリズマブを中止していたのが 30 妊娠であった。妊娠第 2 三半期、妊娠第 3 三半期にトシリズマブの使用を中止した例は無く、残りの 19 妊娠について、トシリズマブの使用時期は不明であった。なお、妊娠第 1 三半期にトシリズマブを中止していた 30 妊娠のうち 2 妊娠では、その後トシリズマブの使用を再開していたが、詳細な再開時期は不明であった。

表 1. 母親の背景とトシリズマブの使用時期

	妊娠数、n(%) (n=61)
年齢	
平均(範囲)	30.5 (19-41)
10-19	2 (3.3)
20-29	16 (26.2)
30-39	23 (37.7)
40-49	1 (1.6)
不明	19 (31.1)
使用目的	
RA	53 (86.9)
全身性若年性特発性関節炎	1 (1.6)
多関節若年性特発性関節炎	0 (0.0)
キャッスルマン病	2 (3.3)
不明	5 (8.2)
投与方法	
静脈内投与	56 (91.8)
皮下投与	4 (6.6)
トシリズマブの最終投与時期	
最終月経開始日前	10 (16.4)
妊娠第1三半期	30 (49.2)
妊娠第2三半期	0 (0.0)
妊娠第3三半期	0 (0.0)
妊娠期間を通して使用	2 (3.2)
不明	19 (31.1)

3.2 妊娠結果

全 61 妊娠の中で、妊娠結果が判明した 50 妊娠の内訳は、生産 36 妊娠、自然流産 9 妊娠、人工妊娠中絶 5 妊娠だった。なお、全 61 妊娠のうち、2014 年 10 月 10 日の時点で妊娠継続中が 6 妊娠、妊娠結果が不明であったのが 5 妊娠であった。

3.3 生産例の妊娠の詳細

妊娠結果が生産だった 36 妊娠について解析を行った。

トシリズマブを最後に使用した時期は、最終月経開始日前が 6 妊娠、妊娠第 1 三半期が 23 妊娠であった。この 23 妊娠のうち 2 妊娠は、その後トシリズマブの使用を再開した。その他、妊娠期間を通してトシリズマブを使用した 1 妊娠が含まれたが、残りの 6 妊娠については使用時期が不明であった（表 2）。

在胎期間について、満期産（妊娠 37 週以上で出産）が 10 妊娠、早産（妊娠 37 週未満で出産）が 2 妊娠であった。残りの 24 妊娠については、在胎期間は不明だった（図 1）。

36 妊娠の中に 1 組の双胎が含まれたため、生産児は 37 人であった。双胎だった児は 2 人とも健常であったが、在胎期間の情報は得られなかった（図 1 中の e）。37 人の児の中で、先天異常は報告されなかった。6 人の児については何らかの問題が報告され、うち 1 人は新生児仮死で出生したが、数日後に死亡した。5 人の児は低出生体重（<2,500g）で、3 人は胎児発育遅滞であった。（表 3）

なお、健常出産となった妊娠の 2 人の母親が、授乳期にトシリズマブの使用を再開したが、悪影響の報告はなかった。

表 2. トシリズマブの最終使用時期と妊娠結果

	生産 (n=36)	自然流産 (n=9)	人工妊娠中絶 (n=5)
最終月経開始日前(n)	6	2	1
妊娠第1三半期(n)	23	4	1
妊娠第2三半期(n)	0	0	0
妊娠第3三半期(n)	0	0	0
妊娠期間を通して使用(n)	1	0	1
不明(n)	6	3	2

妊娠結果が判明した 50 妊娠について示した

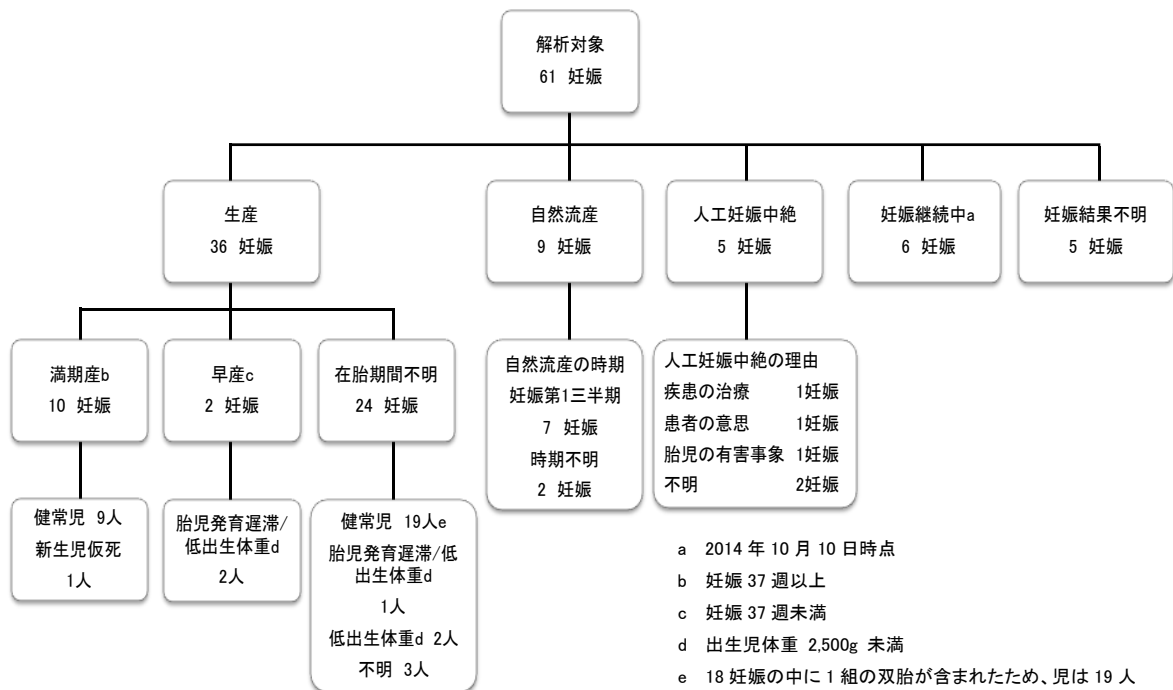


図 1. トシリズマブ使用後の妊娠結果

表 3. 生産児に認められた有害事象

症例	MTXの併用	在胎週数	出生時体重(g)	生産児に認められたの有害事象	トシリズマブの最終投与時期
1	なし	38	2,726	新生児仮死	妊娠第1三半期
2	あり	36	1,650	低出生体重、胎児発育遅滞	妊娠第1三半期
3	あり	36	1,855	低出生体重、胎児発育遅滞	妊娠第1三半期
4	なし	不明	1,312	低出生体重	妊娠第1三半期*
5	なし	不明	1,402	低出生体重、胎児発育遅滞	妊娠第1三半期*
6	なし	不明	<2,000	低出生体重	妊娠中継続

*妊娠中にトシリズマブの使用を再開しているが、再開時期は不明

3.4 自然流産および人工妊娠中絶

自然流産であった9妊娠の中で、年齢が明らかな8妊娠の母親の平均年齢は32.4歳であった。本研究全体では母親の年齢が明かだったのは42妊娠であり、その平均30.5歳に比べてわずかに高かった。自然流産となった9妊娠の母親のトシリズムブの最終使用時期は、最終月経開始日前が2妊娠、妊娠第1三半期が4妊娠、不明が3妊娠であった(表4)。この9妊娠のうち5妊娠では、母親はMTXを併用していた。

人工妊娠中絶となった5妊娠について、母親のトシリズムブの使用時期は、最終月経開始日前が1妊娠、妊娠第1三半期中止が1妊娠、人工妊娠中絶を行うまでトシリズムブを継続して使用が1妊娠であり、残り2妊娠では母親のトシリズムブの使用時期は不明であった(表2)。人工妊娠中絶を行った理由は、疾患の治療を行うためが1妊娠、患者の意思が1妊娠、胎児の有害事象が1妊娠、理由不明が2妊娠であった。1妊娠で認められた胎児の有害事象は、尾部退行症候群であり、この母親はMTXとレフルノミドも使用していた。

表 4. 自然流産の症例

症例	年齢(歳)	MTXの併用	トシリズムブの最終投与時期	自然流産の時期
1	31	あり	妊娠第1三半期	妊娠第1三半期
2	34	あり	妊娠第1三半期	妊娠第1三半期
3	35	あり	妊娠第1三半期	妊娠第1三半期
4	29	あり	最終月経開始日前に中止	妊娠第1三半期
5	37	なし	最終月経開始日前に中止	妊娠第1三半期
6	33	なし	不明	妊娠第1三半期
7	不明	なし	不明	不明
8	32	なし	妊娠第1三半期	妊娠第1三半期
9	28	あり	不明	不明

4. 考察

生物学的製剤による治療は RA や他のリウマチ性疾患に有効な選択肢となるが、受精期、妊娠期、授乳期の母親への使用には安全性の懸念がある⁸⁰⁾。TNF- α 阻害薬については妊娠中の使用のデータが報告されてきているが、他の生物学的製剤については妊娠中の使用のデータが限られており、推奨されていない⁸¹⁾。

本研究では IL-6 受容体拮抗薬であるトシリズマブ使用後の妊娠結果を調査した。妊娠結果が判明した 50 妊娠の内訳は、生産 36 妊娠、自然流産 9 妊娠、人工妊娠中絶 5 妊娠だった。

37 人の生産児（1 組の双胎を含むため、妊娠数は 36）の中には、先天異常は認められなかったが、5 人の低出生体重児と 1 人の新生児仮死が認められた（表 3）。低出生体重は、出生時の約 10% に認められると報告されているが⁸²⁾、本研究で認められた値はそれよりも高かった。母体の RA は新生児の体重に悪影響を及ぼす可能性があり⁸³⁾、児の将来の健康に影響する可能性もある⁸⁴⁾。母体の IL-6 の上昇は、児の低体重と関連すると報告されており⁸⁵⁾、本研究においても、母体の炎症が児へ影響を与えている可能性があると考えられる。本研究で認められた 5 人の低出生体重児のうち、2 人は在胎期間を考慮した児の体重の 1.5 SD の範囲外⁸⁶⁾となった。しかしながら、この 2 人については、母親はトシリズマブの使用を妊娠第 1 三半期中に中止していた。他の 3 人の在胎期間は不明であり、原因を評価できなかった。新生児仮死の症例については、仮死の程度を含む情報を取得することができず、十分な評価ができないが、母親の SLE の病態が影響を与えた可能性がある。

自然流産について、トシリズマブの臨床試験で報告されている 33 妊娠の報告⁸⁷⁾では、結果が判明している 31 妊娠の中で自然流産は 7 妊娠報告され、発生割合は 22.6% (7 / 31) であった。本研究での自然流産の発生割合は 18.0% (9 / 50) であり、差は認められなかった。さらに、一般に報告されている自然流産の発生割合 8~20%⁶¹⁻⁶³⁾と比較しても差は認められなかった。本研究の中で自然流産となった妊娠例のうちの半数で、自然流産率を増加させる MTX⁸⁸⁾が併用されていた。年齢が高くなることは、女性の不妊や先天異常、死産、妊娠に関する合併症、自然流産の増加と関連する^{89, 90)}が、本研究で自然流産となった妊娠例は、わずかながら平均年齢が高かった。これらを考慮すると、本研究で認められた自然流産の発生割合は、一般に報告されている自然流産の発生割合の上限に近い値であったが、トシリズマブ使用の影響による可能性は低いと考えられた。

人工妊娠中絶となった妊娠例のうちの 1 妊娠に尾部退行症候群が認められた。1 妊娠だけの報告であり、MTX とレフルノミドを併用しているため、この情報だけではトシリズマブの使用と先天異常の関連を評価することはできない。

このように、本研究では先天異常は人工妊娠中絶児の中の 1 例のみであり、生産児 37 人の中には認められなかった。こうしたことからトシリズマブが先天異常の発生割合を大きく増大させる可能性は低いと考えられた。自然流産や低出生体重についてもトシリズマブの影響が重大である可能性は低いと考えられた。

本研究では授乳期にトシリズムブの使用を再開した例が 2 妊娠あったが、どちらの例においても悪影響の報告はなかった。しかしながら、授乳期のトシリズムブの使用と安全性を評価するためにはさらなる調査研究が必要である。

本研究の限界として、サンプルサイズが小さく、RA の活動性の情報、トシリズムブの使用量や使用期間の情報が得られていないことがあげられる。さらに市販後においては、悪影響の認められた症例がより積極的に報告される傾向にあり、報告バイアスにつながっている可能性がある。症例報告について調査票を使用していない点も問題となるかもしれないが、データは様々な形態から取得されたものであり、調査者は可能な限り多くの情報を取得している。症例数は全例を把握できているわけではなく、対照群が無いこともこの研究の限界である。

トシリズムブの添付文書の記載は、「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こと。」となっている⁹¹⁾。本研究ではリスクの上昇は認められなかったが、やはり有益性が危険性を上回る場合に使用すべきであり、妊娠を希望する女性についてはリスクを十分に考慮した上で治療すべきである。妊娠のタイミングも合わせて検討すべきである。

5. 小括

本調査方法は、本邦独自の製造販売後情報等、製薬企業が新規に発売後の医薬品について情報を収集したものである。しかしながら、本研究のように対象とする医薬品によっては症例が少なくなり、先天大奇形を評価するためには不十分となってしまうことが明らかとなった。さらにリスクを評価するために重要な母体年齢や医薬品の使用状況等についても十分な情報が得られないという限界が明らかとなった。さらに対象となった医薬品の使用者のみを調査するため、コントロール群を設定して比較を行うことができないことも本調査方法の限界であると考えられた。

一方、製薬企業の積極的な取り組みにより、新規発売後から早期に症例の収集を行うことができた点は優れている。本調査も、ほぼ同時期に発表された報告⁹²⁾とともに世界に先駆けて情報の発信を行うことができたが、こうした早期の情報の解析と情報の発信が行える点は重要と考えられた。

こうした調査を製薬企業と協力しながら実施し、本調査では得られなかった医薬品の投与量など、調査項目を追加するなどの工夫を行いながら、さらに精度の高い評価につなげていくことが重要と考えられた。

第3章 レセプト情報データベースを利用した妊娠中の医薬品使用のリスク評価に関する研究

1. 背景と目的

医療情報が集積された大規模なデータの1つとして、健康保険組合のレセプト情報データベース（レセプトDB）があげられる。レセプトDBには保険診療にかかわる多くの情報と、多数の症例が含まれている。レセプトDBを活用とした報告はこれまでも数多く発表されている⁹²⁻⁹⁹。しかしながら、妊娠中の医薬品の使用と、そのリスクの評価という点では、レセプトDBから得られる情報には問題がある。まず、レセプト情報は診療報酬を請求するための情報であるが、妊娠は病気ではないため、評価に必要な情報の取得が難しい。次に、母親の医薬品の使用と、その母親から生まれた児の情報を解析するために必須となる、母親と児の組み合わせを特定することが困難である。こうしたことから、大規模な医療情報であるにもかかわらず、これまで母親の妊娠中の医薬品の使用とリスク評価の分野ではあまり活用されてこなかった。

妊娠初期に母親が使用することにより、先天奇形の発生リスクを上昇させる可能性がある医薬品として、近年、抗甲状腺薬が注目されている。本研究では抗甲状腺薬を対象医薬品とし、レセプトDBと健康保険組合の加入者台帳の情報を利用して母児の組み合わせの特定を行いながら、リスク評価を行うことを目的とした。

2. 方法

2.1 対象医薬品

チアマゾール (MMI) ならびにプロピルチオウラシル (PTU) を対象医薬品とし、妊娠中の使用とリスクを評価した。

2.2 データセット

レセプト DB については株式会社日本医療データセンター (JMDC) の情報を使用した。JMDC では 2005 年 1 月からのデータを蓄積しており、2016 年 12 月時点で、約 300 万人のデータが集積されている。本研究では以下の定義に従って JMDC においてデータ抽出ならびに匿名化が行われた上で、提供を受けた。

2.2.1 母子の特定と妊娠期間の定義

JMDC のデータの中で、健康保険への加入年月と誕生月が同一であり、かつ被保険者との続柄が「子」である者を新生児とした。また、女性のうち本人または被保険者との続柄が「配偶者」である者を母親の候補者とした。このような条件で抽出された新生児と母親の候補者のうち、新生児の出生月に同一世帯となっている組み合わせを母子として特定した。

この時、児の出生月を「0 月」とし、-9 月から 0 月までの期間を妊娠期間と定義した。

2.2.2 対象

本研究では 2006 年 12 月から 2015 年 12 月の間に、定義に従い「新生児」と特定された児の情報を起点とし、母親や妊娠の特定を行った。特定することができた母子の組み合わせから、母親の情報が -11 月まで得られる妊娠例を抽出した。本研究では医薬品の使用と先天奇形の関連を評価するため、児に遺伝疾患または染色体異常が認められた妊娠を除外した。双胎または多胎妊娠例において、出生児のうちの 1 人以上に遺伝疾患または染色体疾患が認められた場合には、異常が報告されなかった児も含めて、その妊娠を解析対象から除外した。

2.3 医薬品使用の定義

本研究では医薬品の処方歴をもとに医薬品の使用を判断した。さらに以下の①、②のいずれか、又は両方の条件を満たす妊娠例を妊娠初期の医薬品使用例と定義した。

- ① -9 月から -6 月に 1 度でも医薬品が処方されている妊娠例
- ② -10 月に 30 日以上処方されている妊娠例

2.4 解析に用いたデータ

解析に用いたデータには、出産月 (0 月) の母親の年齢、-11 月～0 月までの間の高血圧、

糖尿病、腎疾患などの母体疾患の有無、出産が早産であったかどうか、MMI、PTU の処方月ならびに処方日数、0～3 月までに診断された児の先天異常に関する傷病（ICD-10 の大分類 P00-96、Q00-99 の細分類コードならびに標準病名）が含まれた。母体疾患の定義を表 1 に示す。

2.5 先天異常と分類

認められた先天異常に関する傷病について、先天大奇形については、ICD-10 の細分類コードならびに標準病名をもとにした。これをもとに、EUROCAT の基準⁶⁰⁾を使用し、遺伝疾患や染色体異常の妊娠例を解析から除外した。さらに先天大奇形の分類を行い、動脈管開存症と肺動脈狭窄症については、早産児の場合は先天大奇形からは除外した。なお、分類は医薬品の使用状況をはじめとする患者情報をブラインドした状態で、妊娠と薬情報センターのスタッフ薬剤師 2 名で確認を行った。

2.6 統計解析

解析に際し、連続量については t 検定、頻度についてはカイ 2 乗検定を行い、必要に応じて Fisher の正確検定を行った。医薬品への曝露による先天異常のオッズ比の算出にはロジスティック回帰分析を行った。

表 1. 母体疾患の定義

母体疾患	ICD-10コード	ICD-10分類
心血管系疾患	【I20-I25】	虚血性心疾患
	【I30-I52】	その他の型の心疾患
神経系疾患	【G00-G99】	神経系の疾患
精神系疾患	【F00-F99】	精神及び行動の障害
糖尿病	【E10-14】	糖尿病
てんかん	【G40】	てんかん
	【G41】	てんかん重積(状態)
	【R56】	けいれん<痙攣>、他に分類されないもの
高血圧	【I10-I15】	高血圧性疾患
腎疾患	【N00-N08】	糸球体疾患
	【N17-N19】	腎不全
	【N10-N16】	腎尿細管間質性疾患
	【N25-N29】	腎及び尿管のその他の障害
	【N99】	腎尿路生殖器系のその他の障害

2.7 倫理

本研究は国立研究開発法人国立成育医療研究センターの倫理委員会の承認を得て行われた（課題名：日本の診療報酬情報を利用した妊娠中ならびに出生児の薬剤使用の実態とリスク評価 受付番号：38）。

3. 結果

3.1 解析対象者の抽出

データを抽出した 2006 年 12 月から 2015 年 12 月までの期間において、JMDC の健康保険加入者台帳には 3,721,018 人が含まれた。定義に従い、その期間での新生児は 160,192 人、母親の候補は 1,044,160 人であった。母子関係が特定できたのは、86,855 人の母親の 103,524 妊娠であった。このうち-11 月までの母親の情報が得られたのは 59,555 妊娠で、生産児は 60,254 人（685 組の双胎、7 組の三胎を含む）であった。

遺伝疾患ならびに染色体異常と関連する 157 妊娠、161 人の児（4 組 8 人の双胎を含む）を除外した。以下の解析では、59,398 妊娠、60,093 人の児を対象とした（図 1）。

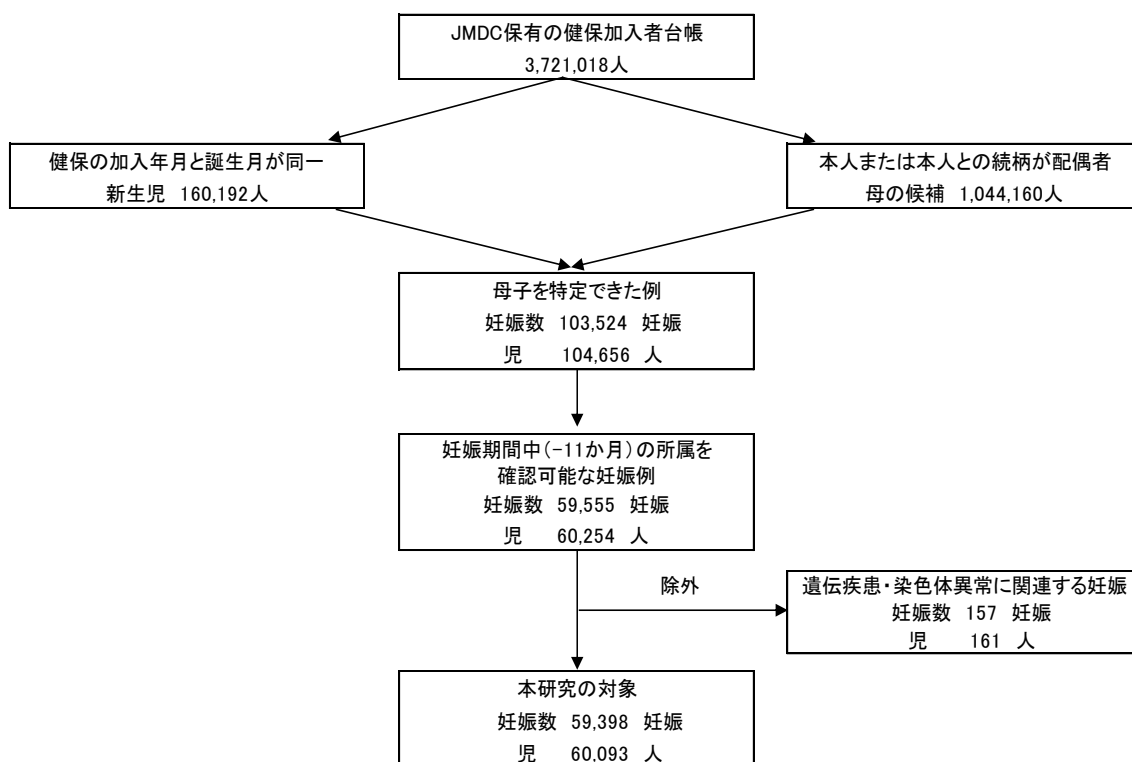


図 1. 解析対象者の抽出

3.2 妊娠初期の MMI と PTU 曝露の内訳

妊娠初期に MMI に曝露したと考えられる例は、67 妊娠で 68 人（1 組の双胎児を含む）の児、PTU は 185 妊娠で 186 人（1 組の双胎児を含む）の児であった。この中には妊娠初期に MMI と PTU の両医薬品をともに使用した 17 妊娠、17 人の児が含まれた。

3.3 母親の背景

母親の背景を表 2 に示す。母親の平均年齢（標準偏差）は MMI 曝露児で 33.3 歳（4.2）、非曝露児で 31.9 歳（4.5）であった。PTU 曝露児の母親の平均年齢（標準偏差）は 32.8 歳（4.2）、非曝露児の母親では 31.9 歳（4.5）だった。

今回定義した疾患そのものやその疾患で処方される医薬品が妊娠へ影響する可能性の有る疾患の有病割合について比較を行った。MMI 曝露群と非曝露群との比較では、MMI 曝露群のほうがいずれの疾患も有病割合が高く、てんかん以外で有意差が認められた。PTU 曝露群と非曝露群との比較では、てんかん以外の疾患で PTU 群は有病割合が高く、腎疾患以外では有意差が認められた。

表 2. 母親の背景

母親の背景	医薬品									
	曝露 (n=68)		MMI 非曝露 (n=60,025)		p値	曝露 (n=186)		PTU 非曝露 (n=59,907)		p値
年齢(平均, 標準偏差)	33.3	4.2	31.9	4.5		32.8	4.2	31.9	4.5	
母親の疾患										
心血管系疾患(n, %)	7	10.3	1,413	2.4	0.001	18	9.7	1,402	2.3	<0.001
神経系疾患(n, %)	12	17.6	5,409	9.0	0.013	28	15.1	5,393	9.0	0.004
精神系疾患(n, %)	9	13.2	2,638	4.4	0.003	18	9.7	2,629	4.4	<0.001
糖尿病(n, %)	5	7.4	1,292	2.2	0.016	16	8.6	1,281	2.1	<0.001
てんかん(n, %)	1	1.5	262	0.4	0.258	0	0.0	263	0.4	1.000
高血圧(n, %)	7	10.3	1,056	1.8	<0.001	27	14.5	1,036	1.7	<0.001
腎疾患(n, %)	2	2.9	1,131	1.9	0.368	6	3.2	1,127	1.9	0.170

3.4 早産

早産だった児は、全体で 3.0% (1,830 / 60,093) であり、MMI 曝露児では 1.5% (1 / 68)、PTU 曝露児では 2.2% (4 / 186) だった。早産児についての在胎期間の詳細な情報は得られなかった。

3.5 先天大奇形の発生割合の比較

本研究では全体で 60,093 人中 2,196 人 (3.8%) の児に先天大奇形が認められた。MMI 曝露児では 68 人中 5 人 (7.4%)、PTU 曝露児では 186 人中 9 人 (4.8%) であった。この先天大奇形が認められた児のうちの 1 人の母親は、妊娠初期に MMI と PTU の両医薬品を使用していた。

MMI 曝露児と非曝露児における先天大奇形の発生割合を比較すると、MMI 曝露児の粗オッズ比は 2.10 (95%CI 0.84–5.21) であった。同様に PTU 曝露児と非曝露児における

先天大奇形の発生割合を比較すると、PTU 曝露児の粗オッズ比は 1.34 (95%信頼区間 0.69–2.63) であった (表 3)。

母親の出産時年齢や、妊娠中の母体疾患について調整すると、MMI 曝露群での調整オッズ比は 1.80 (95%CI 0.71–4.59) となった。同様に PTU 曝露群での調整オッズ比は 1.09 (95%CI 0.55–2.16) となった。

表 3 MMI、PTU への曝露と先天大奇形のリスク

医薬品	曝露		非曝露		粗 オッズ比	95% CI	調整 オッズ比	95% CI
	先天大奇形 あり(n)	なし(n)	先天大奇形 あり(n)	なし(n)				
MMI	5	63	2,191	57,834	2.10	0.84–5.21	1.80	0.71–4.59
PTU	9	177	2,187	57,720	1.34	0.69–2.63	1.09	0.55–2.16

3.6 MMI、PTU 曝露児で認められた先天大奇形の内訳

MMI、PTU 曝露児で認められた先天大奇形の内訳を表 4 に示す。MMI 曝露児では全例に心臓血管系の奇形が認められた (症例 1~5)。PTU 群では 9 人のうち 1 人に先天性水頭症 (症例 6)、1 人に尿道下裂 (症例 13) が認められ、他の 7 人には何らかの心臓血管系の先天奇形が認められた。心臓血管系の奇形が認められた 7 人のうち 1 人には多脾症 (症例 7)、1 人は胸部と腹部の内臓逆位 (症例 10) が併せて認められた。このように、MMI、PTU の曝露児に認められた先天奇形の中で、心臓血管系の先天奇形の発生割合が非常に高い結果となった。

妊娠初期に使用された MMI、PTU 以外の医薬品について確認した。症例 4 で抗てんかん薬であるゾニサミドを使用していた。また、症例 7 ではデキサメタゾンを使用していた。

表 4. MMI、PTU 曝露児の中で先天大奇形が認められた症例

症例	妊娠初期 の曝露医 薬品	心臓血管 系奇形の 有無	認められた先天大奇形	妊娠初期のMMI、PTU以外の主な使用医薬品
1	MMI	有	室上稜下部心室中隔欠損/心室中隔欠損症	ヨウ化カリウム
2	MMI	有	心房中隔欠損症/動脈管開存症/下部心臓型 総肺静脈還流異常症/総肺静脈還流異常	なし
3	MMI	有	心臓奇形	レボチロキシン、漢方薬
4	MMI	有	上部心臓型総肺静脈還流異常症/総肺静脈 還流異常	ゾニサミド、漢方薬、メトクロプラミド
5	MMI、PTU	有	心房中隔欠損症/肺動脈閉鎖症	なし
6	PTU	無	先天性水頭症	なし
7	PTU	有	両大血管右室起始症/単心室症/単心房症/ 左心低形成症候群/大動脈弁下部狭窄症/多 脾症候群	デキサメサゾン、クラリスロマイシン、アテノロー ル、ヨウ化カリウム、フェキシフェナジン、ドンペリ ドン、メトクロプラミド、プロクロルペラジン、セフェ ム系抗生剤
8	PTU	有	心室中隔欠損症	なし
9	PTU	有	心房中隔欠損症	ラニナミビル
10	PTU	有	心房中隔欠損症/胸部内臓逆位/腹部内臓逆 位	セフカペンピボキシル、ロキソプロフェン
11	PTU	有	動脈管開存症	漢方薬
12	PTU	有	動脈管開存症	なし
13	PTU	無	尿道下裂	レボフロキサシン、レボチロキシン

症例 5 は妊娠初期に MMI と PTU の両医薬品を使用しているため、両曝露群に含まれる。

4. 考察

妊娠中の医薬品の使用とリスクの評価の分野ではこれまであまり使用されてこなかったレセプト情報を利用し、MMI、PTUのリスクの評価を行った。

本研究の対象となった妊娠初期にMMIに曝露したと考えられる児は68人、PTUでは186人であった。母親の背景を確認すると(表2)、MMI曝露児、PTU曝露児とも非曝露児と比較して、母親が疾患を有する割合が高い結果となった。これらの疾患は甲状腺機能亢進が原因の1つであると考えられるが、認められた先天奇形にも影響している可能性がある。このため本研究では出産時の年齢や、母体の各疾患の有病割合についても調整した多変量解析を行い、医薬品のリスク評価の精度を高めた。

本研究での妊娠初期のMMI曝露児において、5人の先天大奇形が認められた(表4)。それぞれの症例で併用薬を検討すると、症例4で抗てんかん薬であるゾニサミドが併用されていた。抗てんかん薬の中には先天奇形発生リスクを上昇させるものが知られているが、これまでの報告ではゾニサミドの催奇形性リスクは示されていない¹³⁾。本研究で認められた先天奇形の原因となった可能性は低いと考えられる。

MMI曝露児での先天大奇形の発生割合は7.4% (5/68)で、母親の年齢や有病割合で調整した結果、調整オッズ比は1.80 (95% CI 0.71-4.59)だった。有意差は認められなかったもののオッズ比は高い傾向にあった。百谷らが行った研究¹⁰⁰⁾でも、妊娠中のMMI曝露では、有意差は認められなかったもののリスクは高い傾向にあった。近年では、子宮内MMI曝露児において、先天奇形のリスク増加の報告がなされている^{101, 102)}。これらの研究を含むメタアナリシス¹⁰³⁾でも先天奇形のリスク増加が認められる結果であった(オッズ比1.76、95% CI 1.47-2.10)。本研究の結果は、MMI曝露例が少なかったため検出力が不足していたが、妊娠初期のMMIの使用は先天大奇形全体のリスクを伴うものであると考えられた。さらに本研究において、MMI曝露児で認められた先天奇形のなかで心臓血管系奇形の頻度が高い結果であった。MMI曝露と心臓血管系奇形の関連を示唆する報告が行われており^{104, 105)}、本研究の結果と一致している。妊娠初期のMMI曝露児については、先天大奇形全体さら心臓血管系奇形については十分な注意を行う必要があると考えられた。

PTU曝露児での先天大奇形は4.8% (9/186)に認められた。それぞれの症例の併用薬を確認すると(表4)、症例7ではデキサメタゾンを使用していた。ステロイドの妊娠初期の使用と口唇口蓋裂との関連を示唆する報告はある¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾ものの、本症例で認められたような先天奇形との関連を示したものはない。この母親はデキサメタゾンを-8月に2日分処方されていたため、先天奇形の原因となった可能性は低いと考えられた。

PTU曝露児での先天大奇形の発生について、母親の年齢や疾患で調整した結果でも調整オッズ比は1.09 (95% CI 0.55-2.16)で有意差は認められなかった。これまでの報告では、PTU曝露による先天異常のリスクは認められなかったとする報告がある^{102, 109)}。そのうち本邦から発表されている吉原らの報告¹⁰²⁾によると、子宮内PTU曝露児における先天大奇形の発生割合は1.9% (21/1,399)であった(p=0.709)。しかしながら、近年の研究¹⁰¹⁾で

はリスクの増加が報告されており（調整オッズ比 1.41, 95% CI 1.03–1.92）、メタアナリシス¹⁰³⁾でも、子宮内 PTU 曝露と先天大奇形発生割合の増加との関連を示す結果となっている（オッズ比 1.29, 95% CI 1.07-1.55）。本研究で得られた結果とメタアナリシスとの結果が異なるが、これが、研究の方法によるものなのか、人種差に起因するものなのか、偶然によるものなのかは不明である。さらに、本研究では PTU 曝露児の中で先天大奇形が認められた 9 人のうち 7 人は心臓血管系奇形であり、注目する必要がある。子宮内 PTU 曝露と心臓血管系奇形との関連を示した報告はないが、Anderesen らの研究¹⁰¹⁾では、心臓血管系奇形の発生割合がわずかに高い傾向が認められている。PTU についても今後も大奇形全体ならびに心臓血管系の奇形について注目し、さらなる症例の集積が必要と考えられた。

5. 小括

本研究では、妊娠中の医薬品の使用とリスクの評価の分野ではこれまで活用されてこなかったレセプト情報を利用した。母子の特定を行いながら、約 6 万例の症例を解析することができており、妊娠中の医薬品の使用とリスクの評価では、非常に有用な研究方法の 1 つであると考えられた。一方、出産日や妊娠期間の情報を正確に得ることができないことや、医薬品の使用の情報を処方データから得ていることが調査の限界である。さらに病名の正確さにも問題がある可能性がある。また、この研究方法は母子の特定について生産児にしか行うことができない。このため、生産児に認められる先天大奇形などの調査は可能であるが、自然流産や死産などの評価を行うことができない。

こうしたことから、今後はさらに個人情報に留意しながら必要な情報を取得し、児の観察期間を長くする等データの信頼性を高める工夫を行いながら、大規模な情報を利用できる利点を生かし、他の研究方法と組み合わせてリスクの評価を行っていくことが重要と考えた。

総括

本研究では、現在本邦で利用可能な情報を活用し、妊娠中の医薬品の使用と、胎児や妊娠に与える影響に関して解析を行った。

第1章では、欧米ではこれまでも数多くの研究が行われている TIS の相談者の妊娠結果の解析を行った。対象は本邦最大の TIS ネットワークである妊娠と薬情報センターネットワークの相談事例とした。医薬品の使用について心配している相談者が対象となっているため、妊娠初期の医薬品の使用状況について正確に調査することが可能である。さらに、妊娠の結果が判明する前に対象者の情報を取得し、前向きに評価ができる点や、妊娠結果調査の回収率が高い点、同一のコホート内から比較対照群を設定できる点など優れた点が多い。欠点としては、対象者が相談例に限られるため、症例が集まりにくく研究全体の規模が小さいことや、対象者が一般的な妊婦を代表しておらず、ハイリスクの妊婦が多く集まるといふ選択バイアスが存在するという可能性があることがあげられる。

第2章では、製薬会社が行う製造販売後調査の調査結果をもとに妊娠中の医薬品の使用とリスクの解析を行った。製造販売後の情報が非常に限られた状態の中、新薬の情報を製薬会社が積極的に収集している。特に全例調査の期間には、新規医薬品について使用された症例を確実に調査できる。しかしながら、製造販売後調査の一部として執り行われる調査であったため、妊娠中の医薬品の使用とそのリスクの評価を行うための情報が不足していることも多く、個々の症例についての情報は十分とはいえないことも明らかとなった。また、対照群を設定しての比較を行うことができない点も限界といえる。今後はさらに専門の機関と協力して調査を行い、医薬品のリスクを十分に評価するための調査項目の設定、調査票の確立、情報の取得率の向上を測ることが重要である。製薬企業が積極的に調査を行う利点を生かし、医薬品の新規発売後早期に調査を行い、得られた結果からシグナルとして報告することが重要である。

第3章ではレセプト DB の情報の解析を行った。これまで妊娠中の医薬品使用と、そのリスクを評価するためには、集積されている情報の不足や母子特定の難しさから不向きであると考えられていたが、本研究の方法では生産児の母子を6万人以上特定し解析を行うことができた。サンプルサイズの大きさは、先天奇形のような発生頻度の低い事象の評価には非常に優れている。一方で、第2章で行った製造販売後の調査情報と同様、必要な情報が不足しているという限界があった。情報の不足から妊娠期間の特定が困難であり、病名も含めたデータの信頼性にも限界があるため、今後さらに評価の精度を高める改善が必要と考えられた。

このように現在本邦で入手可能な情報を利用し、妊娠中の医薬品使用とそのリスクについての評価を行ってきたが、どの研究方法も優れた点と問題点を抱えている(表1)。こうした事実を十分に認識し、それぞれの優れた点で欠点をカバーするように相補的に利用しながら、より精度の高い研究と評価を行っていくべきである。そして、さらに精度を上げて評価を行っていくためには、やはり本邦でも将来的には妊娠や出産の情報を管理する

ことができるレジストリシステムが必要だと考える。現在本邦では少子化が大きな問題となっている。こうした中、たとえ病気を抱え医薬品を使用している女性であっても、安心して妊娠出産ができるようサポートすることが重要である。

表 1. 本研究で行った研究方法の比較

研究方法	優れている点	限界
TISの相談例を対象 コホート研究	患者背景、医薬品使用の情報が正確 同一コホート内から比較対照群を設定できる	症例数が少ない 選択バイアス
製造販売後調査等 症例集積研究	新規に発売された医薬品について、 製薬企業が積極的に調査を行っている 早期に一定の症例を集積可能	症例数が少ない データが不十分 比較対照群を設定できない
レセプトDB データベース解析 コホート研究	大規模情報であり、対象症例も多くなる	データの不正確さ 生産例のみしか評価できない

謝辞

本研究を行うにあたり、終始ご指導、ご鞭撻を賜りました慶應義塾大学大学院 薬学研究科 医薬品情報学講座 望月眞弓教授、橋口正行准教授、丸山順也助教に心より感謝申し上げます。

本研究を進めるにあたり、データ解析、症例の評価につきましてご意見賜りました国立成育医療研究センター 妊娠と薬情報センター 村島温子センター長、渡邊央美医師、八鍬奈穂薬剤師はじめスタッフ一同、ならびに国立成育医療研究センター 薬剤部のスタッフ一同に深くお礼申し上げます。

本研究をまとめるにあたり、貴重なご意見を賜りました慶應義塾大学大学院 薬学研究科 病態生理学講座 服部豊教授、薬剤学講座 登美斉俊教授、昭和薬科大学 薬学部 医薬品情報部門 山本美智子教授に心よりお礼申し上げます。

最後に、本研究を進めるにあたり、終始ご助言をいただきました慶應義塾大学大学院 薬学研究科 医薬品情報学講座の大学院の皆様心より感謝いたします。

学位対象論文

Nakajima K. Watanabe O, Mochizuki M, Nakasone A, Ishizuka N, Murashima A. Pregnancy outcomes after exposure to tocilizumab: A retrospective analysis of 61 patients in Japan. *Mod Rheumatol.* 2016 Sep;26(5):667-71. doi: 10.3109/14397595.2016.1147405. Epub 2016 Mar 4.

参考文献

1. McBride W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*. 1961;1358
2. Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*. 1962;271–272
3. Lenz W, Knapp K. Foetal malformations due to Thalidomide. *German Med. Monthly*. 1962;7:253–258.
4. Taussig HB. A study of the german outbreak of phocomelia. The thalidomide syndrome. *JAMA*. 1962;180:1106–1114.
5. Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology*. 1988;28:203–215.
6. Smithells RW, Newman CGH. Recognition of thalidomide defects. *J Med Genet*. 1992;29:716–723.
7. Vargesson N. Thalidomide-induced limb defects: resolving a 50-year-old puzzle. *BioEssays*. 2009; 31:1327–1336.
8. Vargesson N. Thalidomide embryopathy: an enigmatic challenge. *ISRN Dev Biol*. 2013;1–18. doi:10.1155/2013/241016
9. Trichopoulos D, Zavitsanos X, Koutis C, Drogari P, Proukakis C, Petridou E. The victims of chernobyl in Greece: induced abortions after the accident. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;Oct 31;295(6606):1100.
10. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I, Isojärvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology*. 2005;Jun 14;64(11):1874-8.
11. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F; EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011 Jul;10(7):609-17. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70107-7. Epub 2011 Jun 5.
12. Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, Liggan B, Irwin B, Delanty N, Hunt SJ, Craig J, Morrow J. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Sep;85(9):1029-34. doi: 10.1136/jnnp-2013-306318. Epub 2014;Jan 20.
13. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American AED Pregnancy Registry; North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012;May 22;78(21):1692-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182574f39. Epub 2012 May 2.
14. Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Is carbamazepine teratogenic? A

- prospective controlled study of 210 pregnancies. *Neurology*. 2001;Jul 24;57(2):321-4.
15. Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, de Jong-van den Berg L; EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ*. 2010;Dec 2;341:c6581. doi: 10.1136/bmj.c6581.
 16. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, Ryan LM. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med*. 2001; Apr 12;344(15):1132-8.
 17. Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, Nakane Y, Ogawa Y, Avanzini G, Fumarola C, Granata T, Molteni F, Pardi G, Minotti L, Canger R, Dansky L, Oguni M, Lopes-Cendas I, Sherwin A, Andermann F, Seni MH, Okada M, Teranishi T. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 1999;Feb;33(2-3):145-58.
 18. Vinten J, Adab N, Kini U, Gorry J, Gregg J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Study Group. Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. *Neurology*. 2005;Mar 22;64(6):949-54.
 19. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;Mar;12(3):244-52. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70323-X. Epub 2013 Jan 23.
 20. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, Cheyne C, Clayton-Smith J, García-Fiñana M, Kneen R, Lucas SB, Shallcross R, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;Jun;84(6):637-43. doi: 10.1136/jnnp-2012-304270. Epub 2013 Jan 31.
 21. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, Vestergaard M. Pre natal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013;Apr 24;309(16):1696-703. doi: 10.1001/jama.2013.2270.
 22. Roulet FI, Lai JK, Foster JA. In utero exposure to valproic acid and autism--a current review of clinical and animal studies. *Neurotoxicol Teratol*. 2013;Mar-Apr;36:47-56. doi: 10.1016/j.ntt.2013.01.004. Epub 2013 Feb 8.
 23. デパケン®錠添付文書 2014 年 11 月改訂 第 18 版
 24. 日本神経学会 : てんかん治療ガイドライン 2010 第 13 章 てんかんと女性 (妊娠)
https://www.neurology-jp.org/guidelinem/epgl/sinkei_epgl_2010_14.pdf (アクセス日

2017.2.1)

25. 日本てんかん学会：てんかんを持つ妊娠可能年齢の女性に対する治療ガイドライン
<http://square.umin.ac.jp/jes/pdf/pregnancyGL.pdf> (アクセス日 2017.2.1)
26. 厚生労働省：薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報について（平成 29 年 2 月 15 日適用）<http://www.mhlw.go.jp/topics/2016/04/tp20160401-01.html>
27. Shepard TH : Catalog of Teratogenic Agents, 11th Edition. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 2004.
28. 濱田洋実, 医薬品添付文書と FDA 分類, オーストラリア分類との比較, 産科と婦人科 74(3): 293 -300 2007
29. Thygesen LC, Ersbøll AK. Danish population-based registers for public health and health-related welfare research: introduction to the supplement. *Scand J Public Health*. 2011;Jul;39(7 Suppl):8-10.
30. Knudsen LB, Olsen J. The Danish Medical Birth Registry. *Dan Med Bull* 1998;45:320-3.
31. Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, Bech BH. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ*. 2009;Sep 23;339:b3569. doi: 10.1136/bmj.b3569.
32. Andersen JT, Andersen NL, Horwitz H, Poulsen HE, Jimenez-Solem E. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in early pregnancy and the risk of miscarriage. *Obstet Gynecol*. 2014;Oct;124(4):655-61. doi: 10.1097/AOG.0000000000000447.
33. Pasternak B, Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2010;Nov 25;363(22):2114-23.
34. National Board of Health and Welfare, Centre for Epidemiology. The Swedish Medical Birth Register: a summary of content and quality [online]. Available from URL:
<http://www.socialstyrelsen.se/Publikationer2003/2003-112-3> [Accessed 2017 Feb 1]
35. Källén B. Maternal use of 5-aminosalicylates in early pregnancy and congenital malformation risk in the offspring. *Scand J Gastroenterol*. 2014;Apr;49(4):442-8. doi: 10.3109/00365521.2013.879734. Epub 2014 Jan 21.
36. Källén B, Nilsson E, Otterblad Olausson P. Delivery outcome after maternal use of drugs for migraine: a register study in Sweden. *Drug Saf*. 2011;Aug 1;34(8):691-703.
37. Reis M, Källén B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med*. 2010;Oct;40(10):1723-33. doi: 10.1017/S0033291709992194. Epub 2010 Jan 5.

38. Källén B, Reis M. Use of tramadol in early pregnancy and congenital malformation risk. *Reprod Toxicol.* 2015;Dec;58:246-51. doi: 10.1016/j.reprotox.2015.10.007. Epub 2015 Oct 23.
39. Bengt A.J. Källén. Antiobesity drugs in early pregnancy and congenital malformations in the offspring. *Obesity Research & Clinical Practice* (2014) 8, e571—e576
40. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration., Science & Research, List of Pregnancy Exposure Registries. Available from URL: <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/ucm134848.htm>[Accessed 2017 Feb 1]
41. Ephross SA, Sinclair SM. Final results from the 16-year sumatriptan, naratriptan, and treximet pregnancy registry. *Headache.* 2014;Jul;54(7):1158-72. doi: 10.1111/head.12375. Epub;2014 May 7
42. Merck Pregnancy Registry for SINGULAIR (montelukast sodium). Fourteenth Annual Report Covering the period from U.S. approval (February 20, 1998) through May 15, 2013.
43. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Safety Labeling Changes for Prescription Drugs, Drugs, Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule. Available from URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm> [Accessed 2017 Feb 2]
44. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Pregnancy, Lactation, and Reproductive Potential: Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products. Available from URL: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm450636.pdf> [Accessed 2017 Feb 2]
45. The Organization of Teratology Information Specialists (OTIS), Mother To Baby. Available from URL:<https://mothertobaby.org/> [Accessed 2017 Feb 2]
46. European Network of Teratology Information Services (ENTIS), Available from URL: <https://www.entis-org.eu/> [Accessed 2017 Feb 2]
47. Motherisk Program: The Hospital for Sick Children. Available from URL: <http://www.motherisk.org/> [Accessed 2017 Feb 3]
48. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, et al.: Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 339:530-533, 1992
49. Diav-Citrin O. The safety of mesalamine in human pregnancy:a prospective controlled cohort study.*Gastroenterology* 1998;114:23-8

50. Taguchi N, Rubin ET, Hosokawa A, Choi J, Ying AY, Moretti ME, Koren G, Ito S. Prenatal exposure to HMG-CoA reductase inhibitors: effects on fetal and neonatal outcomes. *Reprod Toxicol.* 2008;Oct;26(2):175-7. doi: 10.1016/j.reprotox.2008.06.009.
51. 妊娠と薬情報センターウェブサイト <https://www.ncchd.go.jp/kusuri/> (アクセス日 2017.2.2)
52. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ.* 2009 Jul 7;181(1-2):55-8. doi: 10.1503/cmaj.090866. Epub 2009 Jun 15.
53. Bracken MB, Holford TR. Exposure to prescribed drugs in pregnancy and association with congenital malformations. *Obstet Gynecol* 1981;58:336-44.
54. Laegreid L, Olegard R, Conradi N, Hagberg G, Wahlstrom J, Abrahamsson L. Congenital malformations and maternal consumption of benzodiazepines: a case-control study. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:432-41
55. Saxen I, Saxen L. Association between maternal intake of diazepam and oral clefts. *Lancet* 1975;ii:498
56. Rodriguez PE, Salvador PJ, Garcia AF, Martinez FM. Relationship between benzodiazepine ingestion during pregnancy and oral clefts in the newborn: a case-control study. *Med Clin* 1986;87:741-3.
57. Ornoy A, et al: Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic? *Reprod Toxicol.*1998; 12: 511-515.
58. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Riggs W, Aghajanian J, Hertzman C. Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2008 Feb;83(1):68-76. doi: 10.1002/bdrb.20144.
59. Källén B, Borg N, Reis M. The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2013 Oct 10;6(10):1221-86.
60. Coding and classification. In: Complete EUROCAT Guide 1.4 and Reference Documents (Version 20.12.16) , Section 3.2 Minor Anomalies for Exclusion (Version 14.10.14), Section 3.3 EUROCAT Subgroups of Congenital Anomalies (Version 2014; implemented in EDMP December 2014, used for website prevalence tables from December 2014) (Version 23.9.16). Available from URL: http://www.eurocat-network.eu/content/Section%203.3-%2027_Oct2016.pdf [Accessed 2017 Feb 2]
61. Yamamoto T. Abnormal pregnancy [in Japanese]. *Acta Obster Gymnaeocol Jpn.*

2007;59:N663-71.

62. MedlinePlus® 2014; Miscarriage. Available from:
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001488.htm> Accessed November 16, 2015.
63. Wilcox AJ, Weinberg CR, O' Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med.* 1988;319:189-94.
64. Mai CT, Cassell CH, Meyer RE, Isenburg J, Canfield MA, Rickard R, Olney RS, Stallings EB, Beck M, Hashmi SS, Cho SJ, Kirby RS; National Birth Defects Prevention Network . Birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2007 to 2011: highlighting orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014 Nov;100(11):895-904. doi: 10.1002/bdra.23329. Epub 2014 Nov 14.
65. Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(Suppl 2):3-12.
66. Lockshin MD. Invited review: sex ratio and rheumatic disease. *J Appl Physiol (1985).* 2001;91:2366-73.
67. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1576-82.
68. Golding A, Haque UJ, Giles JT. Rheumatoid arthritis and reproduction. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33:319-43, vi-vii.
69. Østensen M, Villiger PM. The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Semin Immunopathol.* 2007;29:185-91.
70. de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JM Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1241-8.
71. Wallenius M, Salvesen KA, Daltveit AK, Skomsvoll JF. Rheumatoid arthritis and outcomes in first and subsequent births based on data from a national birth registry. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93:302-7.
72. Wallenius M, Salvesen KA, Daltveit AK, Skomsvoll JF. Miscarriage and stillbirth in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2015;42:1570-2.
73. Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol.* 2003;30:241-6.
74. Krause ML, Amin S, Makol A. Use of DMARDs and biologics during pregnancy and lactation in rheumatoid arthritis: what the rheumatologist needs to know.

- Ther Adv Musculoskelet Dis. 2014;6:169-84.
75. Hausknecht RU. Methotrexate and misoprostol to terminate early pregnancy. *N Engl J Med.* 1995;333:537-40.
76. Skomsvoll JF, Wallenius M, Koksvik HS, Rødevand E, Salvesen KA, Spigset O, et al. Drug insight: anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory arthropathies during reproduction, pregnancy and lactation. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007;3:156-64.
77. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:695-8.
78. Østensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann NY Acad Sci.* 2014;May;1317:32-8. doi: 10.1111/nyas.12456.
79. アクテムラ®医薬品インタビューフォーム 2016年11月改訂 第20版
80. Hyrich KL, Verstappen SM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1377-85.
81. Calligaro A, Hoxha A, Ruffatti A, Punzi L. Are biological drugs safe in pregnancy? *Reumatismo.* 2014;66:304-17.
82. 厚生労働省雇用均等・児童家庭局 平成22年乳幼児身体発育調査報告書 <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000001t3so-att/2r9852000001t7dg.pdf> (アクセス日 2017.2.7)
83. de Man YA, Hazes JM, van der Heide H, Willemsen SP, de Groot CJ, Steegers EA, et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3196-206.
84. Østensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse ME, et al. State of the art: reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2015;14:376-86.
85. de Steenwinkel FD, Hokken-Koelega AC, de Man YA, de Rijke YB, de Ridder MA, Hazes JM, et al. Circulating maternal cytokines influence fetal growth in pregnant women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1995-2001.
86. Itabashi K, Miura F, Uehara R, Nakamura Y. New Japanese neonatal anthropometric charts for gestational age at birth. *Pediatr Int.* 2014;56:702-8.
87. Rubbert-Roth A, Goupille P, Moosavi S. First experiences with pregnancies in RA patients (pts) receiving tocilizumab (TCZ) therapy. *Arthritis Rheum.* 2010;62(Suppl 10):384.
88. Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N, Network of

- French Pharmacovigilance C, et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:1101-10.
89. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet.* 2006;368:601-11.
90. Sauer MV. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *Fertil Steril.* 2015;103:1136-43.
91. アクテムラ®添付文書 2016年11月改訂 第18版
92. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Pregnancy outcome after tocilizumab therapy in early pregnancy—a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Center. *Reprod Toxicol.* 2016;Apr;60:29-32. doi: 10.1016/j.reprotox.2016.01.002. Epub 2016 Jan 21.
93. Iwamoto M, Higashi T, Miura H, Kawaguchi T, Tanaka S, Yamashita I, Yoshimoto T, Yoshida S, Matoba M. Accuracy of using Diagnosis Procedure Combination administrative claims data for estimating the amount of opioid consumption among cancer patients in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2015 Nov;45(11):1036-41. doi: 10.1093/jjco/hyv130. Epub 2015 Sep 10.
94. Sachiko Nakaoka, Tatsuro Ishizaki, Hisashi Urushihara, Toshihiko Sato, Shunya Ikeda, Kaoru Morikawa, Takeo Nakayama. Echocardiography for the Detection of Valvulopathy Associated with the Use of Ergot-Derived Dopamine Agonists in Patients with Parkinson's Disease. *Internal Medicine* 2011;50: 687-694
95. 中原直博、鎌江伊三夫、稲垣 中、小林 慎. 診療報酬明細データを用いた統合失調症患者の治療アウトカムの検討. *臨床精神薬理* 13 : 775-785、2010.
96. Shinya Kimura, Toshihiko Sato, Shunya Ikeda, Mitsuhiro Noda, Takeo Nakayama. Development of a Database of Health Insurance Claims: Standardization of Disease Classifications and Anonymous Record Linkage. *J Epidemiol* 2010;20(5):413-419 doi:10.2188/jea.JE20090066
97. Mitsutaka Takada, Mai Fujimoto, Kouichi Hosomi. Difference in risk of gastrointestinal complications between users of enteric-coated and buffered low-dose aspirin. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2014;52(3):181-91
98. Mai Fujimoto, Tomoya Higuchi, Kouichi Hosomi, Mitsutaka Takada. Association between statin use and cancer: Data mining of a spontaneous reporting database and a claims database. *International Journal of Medical Sciences* 2015;12(3): 223-233
99. Iwamoto M, Nakamura F, Higashi T. Monitoring and evaluating the quality of cancer care in Japan using administrative claims data *Cancer Sci.*

- 2016;Jan;107(1):68-75. doi: 10.1111/cas.12837. Epub 2015 Nov 30.
100. Momotani N, Ito K, Hamada N, Ban Y, Nishikawa Y, Mimura T. Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1984;Jun;20(6):695-700.
 101. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; Nov;98(11):4373-81. doi: 10.1210/jc.2013-2831. Epub 2013 Oct 22
 102. Yoshihara A, Noh JY, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K, Kosuga Y, Suzuki M, Matsumoto M, Kunii Y, Watanabe N, Mukasa K, Ito K, Ito K: Treatment of Graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(7):2396-2403,
 103. Li X, Liu GY, Ma JL, Zhou L. Risk of congenital anomalies associated with antithyroid treatment during pregnancy: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)* 2015;70(6): 453-459.
 104. Bowman P, Osborne NJ, Sturley R, Vaidya B. Carbimazole embryopathy: implications for the choice of antithyroid drugs in pregnancy. *QJM*. 2012 ;Feb;105(2):189-93. doi: 10.1093/qjmed/hcq248. Epub 2011 Jan 21.
 105. Andersen SL, Laurberg P. Antithyroid drugs and congenital heart defects: ventricular septal defect is part of the methimazole/carbimazole embryopathy. *Eur J Endocrinol*. 2014;Nov;171(5):C1-3. doi: 10.1530/EJE-14-0524. Epub 2014 Jul 28.
 106. Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology*. 1998;Jul;58(1):2-5.
 107. Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet*. 1999;Sep 17;86(3):242-4.
 108. Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. Contributors to the MADRE database. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003;Dec;67(12):968-70.
 109. Rosenfeld H, Ornoy A, Shechtman S, Diav-Citrin O. Pregnancy outcome, thyroid dysfunction and fetal goitre after in utero exposure to propylthiouracil: a controlled cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;Oct;68(4):609-17. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03495.x.

妊娠と薬情報センター 問診票

フリガナ () 記入日 西暦 年 月 日

お名前 _____

ご住所 (〒 -) (★都道府県名からご記入ください)

生年月日 西暦 年 月 日

ご連絡先 ※お問い合わせさせていただいたことがあります。且中つながらやすい電話番号をご記入下さい

電話番号 1 _____ 自宅 ・本人携帯 ・他() (例:勤務先、実家、夫携帯など)
 ↓ ※自宅・本人携帯以外の番号の場合は、詳細をご記入ください
 電話番号 2 _____ 自宅 ・本人携帯 ・他()
 電話番号 3 _____ 自宅 ・本人携帯 ・他()

妊娠と薬情報センターがこの問診票を付けてから、電話で連絡をさせていただく場合があります。数日の間は日中に電話がつながりますよう、ご協力お願い致します。ご自宅にお電話する場合は、「こちらは妊娠と薬情報センターです」とお伝えしますのでご了承ください

以前に、「妊娠と薬情報センター」に相談されたことはありますか？ ※「お申し込み方法」「相談手順」などのお問い合わせ電話は相談に含みません

1. ない 2. ある → それはいつ頃ですか？ 西暦 年 月 頃

今回のご相談はどのような内容ですか？ 該当項目に○をしてください(複数可)

1. 今から服用する可能性のある薬について知りたい
2. 持病で服用している薬の妊娠に対する影響を知りたい
3. 妊娠中に服用してしまった薬が心配
4. その他 _____

当センターへの相談のきっかけはなんですか？ 該当項目に○をしてください(複数可)

1. 医師からすすめられた
2. 自ら希望した
3. その他 _____

現在妊娠されていますか？ 該当項目に○をしてください。妊娠中の方は、妊娠が分かった日もご記入ください

1. 妊娠している (病院で妊娠検査・市販の妊娠検査薬で陽性) →「1.妊娠している」とお答えの方は、次頁設問「1.今回の妊娠について伺います」へ進んでください
 ↳ 妊娠が分かった日 年 月 日
2. 妊娠していない →「2.妊娠していない」とお答えの方は次頁設問「2.これまでの妊娠歴について伺います」へ進んでください

1. 今回の妊娠について伺います

- ①最終月経開始日 西暦 年 月 日 から
- ②分娩予定日 or 妊娠週数について

①最終月経開始日 西暦 年 月 日 から
 ②分娩予定日 西暦 年 月 日
 (分娩予定日が分からない方 → 月 日 に 妊娠 週 日 と診断)

予定日はどのように決定しましたか？

分焼予定日の決定のしかた → 1.最終月経から計算 2.超音波検査 3.基礎体温 4.その他 ()

③妊娠する前の身長・体重について

③妊娠前の身長・体重 身長 _____cm 体重 _____kg

④今回の妊娠に関して教えてください

④ 計画的に妊娠(1.自然 2.不妊治療) 3.予測していなかったが妊娠は希望 4.希望していなかった
 ↳ 最終月経開始日以降に不妊治療で薬を使用した(1.はい 2.いいえ) ↳ 「1.はい」の場合はご使用の薬を全て3/9ページ目にご記入下さい

⑤「葉酸」または「葉酸を含むサプリメント」の服用について教えてください

⑤ 0.服用していない 1.服用している → メーカー名 () 商品名 ()
 ↳ 服用開始時期 (0.妊娠前 1.妊娠後) ※「1.服用している」場合は必須

2.これまでの妊娠歴について伺います

①妊娠、出産、流産、中絶の経験回数

① 妊娠 _____回 → 出産(生産・死産) _____回 流産 _____回 中絶 _____回
 (※現在妊娠中の方は、今回の妊娠を除いてお答え下さい。初めて妊娠された方は、0 回となります)

②右の表内に、これまでの妊娠についてご記入下さい

ご相談者の年齢	妊娠結果	週数	分娩方法	体重	性別	出生後のお子さんの状態
歳	1.生産 2.死産 3.流産 4.中絶	週	1.正常分娩 2.帝王切開 3.吸引・鉗子分娩	g	1. 男 2. 女	1.健常 「1.2.異常あり」の場合は必須 2.異常あり()
歳	1.生産 2.死産 3.流産 4.中絶	週	1.正常分娩 2.帝王切開 3.吸引・鉗子分娩	g	1. 男 2. 女	1.健常 「1.2.異常あり」の場合は必須 2.異常あり()
歳	1.生産 2.死産 3.流産 4.中絶	週	1.正常分娩 2.帝王切開 3.吸引・鉗子分娩	g	1. 男 2. 女	1.健常 「1.2.異常あり」の場合は必須 2.異常あり()
歳	1.生産 2.死産 3.流産 4.中絶	週	1.正常分娩 2.帝王切開 3.吸引・鉗子分娩	g	1. 男 2. 女	1.健常 「1.2.異常あり」の場合は必須 2.異常あり()
歳	1.生産 2.死産 3.流産 4.中絶	週	1.正常分娩 2.帝王切開 3.吸引・鉗子分娩	g	1. 男 2. 女	1.健常 「1.2.異常あり」の場合は必須 2.異常あり()

「1.生産」の場合は全ての項目が必須
 「2.死産」「3.流産」「4.中絶」は年齢～週数まで必須
 ※流産とは妊娠22週未満、死産とは、妊娠22週以降の場合です。

3. 今回ご相談薬剤について伺います。下の表の中にご記入ください

●より正確な情報のために、処方医療機関から渡されたお薬の説明書をお持ちの方は、コピーを添付して下さい。その場合もこの用紙には必ずご記入ください。
※なお、説明書等のお送り頂きました資料は返却いたしません。あらかじめご了承ください。

薬剤名	規格	使用を始めた日	最後に使用した日 (使用中の場合は□にノ印)	1日の 使用量	使用理由 (病名や症状)	処方医療機関・ 診療科名・医師名	相談 有無	相談に対するアドバイスの内容
例 ○○○錠	50mg	2015年11月30日	2015年12月3日 <input type="checkbox"/> 現在使用中	3錠	胃腸炎	○○総合病院 内科 ○○医師	有	妊娠に対する影響は分らないと言われた
1		年 月 日	年 月 日 <input type="checkbox"/> 現在使用中					
2		年 月 日	年 月 日 <input type="checkbox"/> 現在使用中					
3		年 月 日	年 月 日 <input type="checkbox"/> 現在使用中					
4		年 月 日	年 月 日 <input type="checkbox"/> 現在使用中					
5		年 月 日	年 月 日 <input type="checkbox"/> 現在使用中					
6		年 月 日	年 月 日 <input type="checkbox"/> 現在使用中					
7		年 月 日	年 月 日 <input type="checkbox"/> 現在使用中					
8		年 月 日	年 月 日 <input type="checkbox"/> 現在使用中					
9		年 月 日	年 月 日 <input type="checkbox"/> 現在使用中					
10		年 月 日	年 月 日 <input type="checkbox"/> 現在使用中					

(※現在妊娠中の方※)チェック☑を入れて下さい→ 最終月経開始日以降に使用した薬は上記に記載した薬が全てです

4.嗜好品(アルコール・たばこ等)について 教えてください	名前	使用の有無	詳細
	アルコール	1. 飲酒はしない 2. 妊娠前(最終月経前)に中止 3. 妊娠がわかってから中止 4. 現在も飲酒している ※「3」「4」の場合は詳細必須	頻度： 1. 毎日 2. 週に4~6回 3. 週に1~3回 4. 特別な時のみ 飲酒量： ビール_____ml 日本酒_____合 ※1回当たり一番多く飲むときの量 ワイン_____杯 焼酎_____杯
5.薬品による影響も考慮するため、右記に 該当する項目を教えてください	たばこ	1. 喫煙はしない 2. 妊娠前(最終月経前)に中止 3. 妊娠がわかってから中止 4. 現在も喫煙している	1日_____本喫煙する(していた) ※「3」「4」の場合は必須
	麻薬	1.はい 2.いいえ	(名称) 「1.はい」の場合は必須
	覚せい剤	1.はい 2.いいえ	(名称) 「1.はい」の場合は必須
	その他薬品	1.はい 2.いいえ	(名称) 「1.はい」の場合は必須
	※上記内容についての秘密はたく守られます。		
6.既往の病気、現在治療中の病気について 教えてください	1.仕事などで、有機溶剤(アセトン、トルエン、ベンゼンなど)を日常的に使用する	(1.はい 2.いいえ)	週に_____日
	2.仕事などで、放射線を日常的に使用する(※フィルムハンジを付けている方が該当)	(1.はい 2.いいえ)	作業状況 1日_____時間
既往の病気、現在治療中の病気について 教えてください	疾患名	具体的な病名※疾患がある場合は必須	既往・治療中※疾患がある場合は必須
	悪性疾患		1.治療済 2.治療中
	心・血管系		1.治療済 2.治療中
	神経系		1.治療済 2.治療中
	精神系		1.治療済 2.治療中
	糖尿病		1.治療済 2.治療中
	てんかん		1.治療済 2.治療中
	血液学的疾患		1.治療済 2.治療中
	高血圧		1.治療済 2.治療中
	腎疾患		1.治療済 2.治療中
	甲状腺疾患		1.治療済 2.治療中
	その他		1.治療済 2.治療中

疾患がある場合は、疾患名に○をつけて、詳細をご記入ください

7. 具体的なご希望・ご要望があればお書き下さい

相談方法のご希望（※相談方法は、ご希望に添えない場合がございます。ご了承ください）

- 電話相談希望 主治医のもとでの相談希望（相談依頼書が、別途必要です）
 妊娠と薬外来での相談希望……拠点病院の場合は、ご希望の拠点病院をご指定ください。

妊娠と薬外来での相談希望で、拠点病院の指定がない場合は、国立成育医療研究センター（東京都）での外来とさせていただきます

（例：筑波大学附属病院）
※略称（筑波）でも可

本相談事業に伴う調査への協力について

本相談事業では、妊娠に対する薬の影響を明らかにすることを目的として、問診ならびに妊娠結果調査によって得られたご相談者の情報を集計し、調査に使用させていただきます。（「調査へのご協力をお願い」をご覧ください）本調査の趣旨をご理解いただいた上で、ご協力くださいようお願い申し上げます

同意書

★ 以下の内容をご理解いただいた上で、該当する□に✓印を付け、日付の記入とご署名をお願いします

- ・問診票・妊娠結果調査・電話での問い合わせによって得られた情報は、研究目的で集計されます
- ・情報は「妊娠と薬情報センター」にて厳重に保管されます
- ・個人のお名前は、公に出ることはありません
- ・個人を特定できる情報は、2年を経過するとデータベースから削除されます
- ・本調査研究への協力に同意しなくても、相談は受けられます
- ・同意は、個人を特定できる情報を削除する前（相談から5年以内）であれば、いつでも撤回できます
- ・本調査研究の成果は、論文などを通して公表されます
- ・ご質問・お問い合わせは「妊娠と薬情報センター」で受け付けています

調査研究への協力に同意します 調査研究への協力に同意しません

西暦 年 月 日 署名 _____

←（✓印をつけて下さい）

←（自筆でご記入ください）

ただし、ご同意いただけない場合は、個人を特定し得る個人識別情報は保管いたしません。事業統計として、個人を特定できない情報の一部（年齢、在住都道府県名、服薬状況）については、集計致します

妊娠と薬情報センター

「調査研究への協力同意」の諾否、年月日、署名を自筆にてご記入ください

問診票 5/5ページ目