

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名 : (日本語) 妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究
(英語) A study on precautions for use of ethical drugs during pregnancy and breastfeeding

研究開発担当者 (日本語) 医学医療系総合周産期医学 教授 濱田 洋実
所属 役職 氏名 : (英語) Hiromi Hamada, Professor, Department of Maternal-Fetal Medicine, Faculty of Medicine

実施期間 : 平成26年 4月 1日 ~ 平成29年 3月31日

分担研究開発 : (日本語) 妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究
課題名 (英語) A study on precautions for use of ethical drugs during pregnancy and breastfeeding

研究開発分担者 (日本語) 医学医療系総合周産期医学 准教授 教授 小島 真奈
所属 役職 氏名 : (英語) Mana Obata-Yasuoka, Associate Professor, Department of Maternal-Fetal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

分担研究開発 : (日本語) 妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究
課題名 (英語) A study on precautions for use of ethical drugs during pregnancy and breastfeeding

研究開発分担者 (日本語) 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 薬剤部 部長 林 昌洋
所属 役職 氏名 : (英語) Masahiro Hayashi, Director, Department of Pharmacy, KKR Toranomon Hospital

分担研究開発 : (日本語) 妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究

課題名 (英 語) A study on precautions for use of ethical drugs during pregnancy and breastfeeding

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター 主任・副センター長 村島 温子

所属 役職 氏名 : (英 語) Atsuko Murashima, Chief and Vice Director of the Center, Division of Maternal Medicine, Center for Maternal-Fetal, Neonatal and Reproductive Medicine, National Center for Child Health and Development

分担研究開発 : (日本語) 妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究
課題名 (英 語) A study on precautions for use of ethical drugs during pregnancy and breastfeeding

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人北海道大学 医学研究科 産科・生殖医学分野 教授 水上 尚典

所属 役職 氏名 : (英 語) Hisanori Minakami, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

II. 成果の概要（総括研究報告）

本研究開発は、産婦人科診療ガイドライン-産科編 2017（日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編）に向けた同ガイドライン 2014 年版の具体的な改訂の提言を行うこと、ならびに医療用医薬品添付文書の、特に使用上の注意の改訂の提言を行うことが最大の目的であり、その結果を学会ガイドラインや医療用医薬品添付文書の使用上の注意の改訂に着実につなげ、妊婦・授乳婦等への医療用医薬品の適正使用の推進による母児の安全性の向上というゴールを目指していく。合わせて、妊娠と薬情報センター事業のさらなる推進に寄与する成果をあげることを目的に遂行した。

1. 産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014 運用開始後の問題点抽出

産婦人科医師の意識調査により標記の問題点抽出を行い、さらに妊娠初期の服薬状況の解析結果から、同ガイドライン 2014 年版記載の具体的な薬剤について、追加や変更すべき薬剤を検討することができた。

2. 処方実態調査と重要処方薬のデータベース化

産婦人科医師、それ以外の診療科の医師、歯科医師や薬剤師の処方実態調査を行い、非ステロイド性抗炎症薬関連をはじめとした多くの興味深いデータを得ることができた。そして重要処方薬データベースを構築した。

3. 文献収集・解析と重要論文のデータベース化

全研究期間を通じて、妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用に関する内外の文献の収集と各論文内容の吟味を行った。最終的に多くの重要論文が収集され、それらの論文のデータベースが完成した。

4. 欧米諸国の医薬品添付文書情報の記載事項、記載要領等の解析

米国をはじめとする欧米諸国の添付文書情報の記載事項、記載要領等の調査・解析を行った。その結果、今後予定される我が国の添付文書記載要領改訂においても参考となる示唆に富んだ情報が得られた。

5. 妊娠と薬情報センター蓄積データの解析

妊娠と薬情報センターの相談例のデータについて「薬剤ごとの集計解析」「授乳と医薬品」「添付文書上禁忌の薬剤」等の観点で様々な解析を行い、下記7において有用性の高い重要なデータを得た。

6. ウイルス感染症の治療薬・ワクチン投与調査・解析

インフルエンザウイルスを例にとって調査・解析を行い、その結果、初産婦と経産婦の違いや同居家族人数による感染リスクの違い等、今後のワクチン行政にも活かされるべき重要な事実を明らかにした。

7. 産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014 項目および医療用医薬品添付文書使用上の注意改訂提言の検討、完成

上記1～6の研究開発の成果に基づいて、産婦人科診療ガイドライン-産科編 2017 に向けたガイドライン項目の改訂提言を作成した。この改訂提言はほぼ全面的に採用され、微修正の後、平成 29 年 4 月 1 日発行の同ガイドラインに掲載された。今後、このガイドラインに沿った医療を標準医療として我が国の産科医療は行われるが、これにより我が国において妊娠・授乳期における医薬品適正使用の一層の推進が図られることとなったと考えている。一方、使用上の注意改訂提言については、最終年度に厚生労働省から医療用医薬品添付文書の新記載要領案が示されてパブリックコメント募集が行われたため、前年度までの成果、および上記1～6の研究開発の成果を元に、研究代表者が意見を提出する形で本研究開発の成果を発信した。

The principal purposes of this study are to make recommendations for specific revisions of the Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists 2014 edition, in view of the 2017 edition of the Guideline, and to make recommendations for revisions of the inserts on ethical drugs, especially for precautions for use. The goal is to steadily link results to revisions for the Guideline and the precautions for use in the inserts on ethical drugs, and improve the safety of mothers and children by promoting the proper use of ethical drugs for pregnant/breastfeeding women. The overall purpose is to achieve results that contribute to the further promotion of the work of the Japan Drug Information Institute in Pregnancy.

1. Extracting problems after the launch of the 2014 Guideline for Gynecological Practice in Japan-Obstetrics edition

The extraction of problems in the title was performed using an attitude survey of obstetricians and gynecologists. Specific drugs, where an addition or modification was needed for the language in the 2014 Guideline, were studied on the basis of the analysis results for the circumstances of medication in the first trimester.

2. Surveying actual prescription practices and creating a database of important prescription drugs

Actual prescription practices by obstetricians and gynecologists, other physicians working in diagnosis and treatment, dentists, and pharmacists were surveyed, yielding considerably interesting data, including data related to non-steroidal anti-inflammatory drugs. A database of important prescription drugs was established.

3. Collecting and analyzing literatures and making a database of important papers

Both internal and external literatures on the use of ethical drugs during pregnancy and breastfeeding were collected throughout the whole study period, and the content of each paper was carefully studied. Ultimately, many important papers were collected and compiled into the database.

4. Analysis of descriptions and instructions on information provided in medical drug inserts from Western and other countries

Descriptions and instructions on information provided in inserts from Western and other countries, including the United States, were surveyed and analyzed. The results yielded thought-provoking information that can also serve as a reference for future plans to revise instructions in inserts in Japan.

5. Analysis of accumulated data from the Japan Drug Information Institute in Pregnancy

Various analyses were performed on data from consultation cases at the Japan Drug Information Institute in Pregnancy, with a view to “aggregate analysis by drug,” breastfeeding and medicines,” “drugs contraindicated in inserts,” and the like, yielding important data that were highly important in “7” below.

6. Survey and analysis of administration of treatments and vaccines for viral infections

Influenza virus, by way of example, was surveyed and analyzed, and the results revealed important facts that should be applied in future vaccine administration, such as differences between primiparas and multiparas and differences in infection risk depending on the number of cohabiting family members.

7. Examination and completion of recommended revisions to items in the 2014 Guideline for obstetrical practice in Japan and to precautions for use in ethical drug inserts

Recommended revisions for the items in the Guidelines for obstetrical practice in Japan, in view of the 2017 edition of the Guideline, were drafted on the basis of the results of the studies in “1” to “6” above. These recommended revisions were adopted almost across the board; after minor amendments, they were published in the Guideline issued on April 1, 2017. Treatment according to the Guideline will be performed as the standard treatment in obstetric medical care in Japan; this is intended to further promote the proper use of medicines during pregnancy and breastfeeding in Japan. Regarding the recommended revisions for usage precautions, in the last year, the Ministry of Health, Labour, and Welfare showed a new proposal for descriptions in ethical drug inserts and invited public comments; therefore, these study results have been submitted in a manner where principal investigators submitted an opinion on the basis of the results until the year prior and the study results in “1” to “6” above.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 10件、国際誌 4件）

1. 小島真奈, 濱田洋実. 妊娠および授乳と薬に関する情報源についての産婦人科医師の意識調査. 産婦人科の実際. 2017, 66, 223-232.
2. 濱田洋実. 妊娠とくすり. 今日の治療指針 2017年版. 2017, 1273-1274.
3. Hayasaka I, Cho K, Uzuki Y, Morioka K, Akimoto T, Ishikawa S, Takei K, Yamada T, Morikawa M, Yamada T, Ariga T, Minakami H. Frequency of malformed infants in a tertiary center in Hokkaido, Japan over a period of 10 years. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2017, 43, 505-510.
4. 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. Modern Rheumatology. 2016, 26, 667-671.
5. Kaneko K, Sugitani M, Goto M, Murashima A. Tocilizumab and pregnancy: four cases of pregnancy in young women with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics with exposure to tocilizumab. Modern Rheumatology. 2016, 26, 672-675.
6. 橋本就子, 村島温子. 妊娠希望患者における治療選択. 内科. 2016, 117, 1203-1208.
7. 橋本就子, 村島温子. 関節リウマチ患者の妊娠と向き合うには. Bone Joint Nerve. 2016, 6, 299-303.
8. 伊藤直樹, 村島温子. 妊娠・出産・育児期における向精神薬の適切な使用と注意点. 精神医学. 2016, 58, 115-125.
9. 後藤美賀子, 村島温子. 治療の考え方と実際 妊娠希望女性、妊婦における治療の実際. 診断と治療. 2016, 104, 1572-1575.
10. 橋本就子, 村島温子. 妊婦の薬物療法. 周産期医学. 2016, 46, 1281-1284.
11. 濱田洋実. 妊娠女性の感染症における治療の有益性と安全性の考え方. 薬局. 2016, 67, 2061-2064.
12. 齊藤順平, 八鍬奈穂, 鈴木 朋, 中島 研, 村島温子, 左合治彦, 石川洋一. 乾燥ろ紙を用いた母乳中の抗アレルギー薬 cetirizine・levocetirizine 測定系確立. 医療薬学. 2016, 42, 661-669.
13. Influenza 2014-2015 among pregnant Japanese women: primiparous vs multiparous women. Yamada T, Kawakami S, Yoshida Y, Kawamura H, Ohta S, Abe K, Hamada H, Dohi S, Ichizuka K, Takita H, Baba Y, Matsubara S, Mochizuki J, Unno N, Maegawa Y, Maeda M, Inubashiri E, Akutagawa N, Kubo T, Shirota T, Oda Y, Yamada T, Yamagishi E, Nakai A, Fuchi N, Masuzaki H, Urabe S, Kudo Y, Nomizo M, Sagawa N, Maeda T, Kamitomo M, Kawabata K, Kataoka S, Shiozaki A, Saito S, Sekizawa A, Minakami H. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2016, 35, 665-671.
14. 後藤美賀子, 村島温子. 患者背景別のステロイドの選び方・使い方 妊婦・授乳婦. 薬事. 2016, 58, 2405-2409.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 日本の医薬品添付文書の現状と今後～FDAの新しいラベリング規則との比較を含めて～, 口頭, 濱田洋実, 第38回日本病院薬剤師会近畿学術大会, 大阪, 2017/2/26, 国内.
2. 膠原病と妊娠, 口頭, 村島温子, 第31回日本女性医学学会学術集会, 京都, 2016/11/6, 国内.
3. 妊娠および授乳と薬に関する情報源についての産婦人科医師の意識調査, ポスター, 小島真奈, 濱田洋実, 第52回日本周産期・新生児医学学会学術集会, 富山, 2016/7/18, 国内.
4. 妊娠中や授乳時の母体への薬物投与の注意点, 口頭, 村島温子, 第52回日本周産期・新生児医学学会学術集会, 富山, 2016/7/18, 国内.
5. 妊娠と薬情報センターでの授乳と薬相談結果からの授乳指導の現状についての検討, ポスター, 肥沼 幸, 上出泰山, 渡邊央美, 後藤美賀子, 三戸麻子, 和田友香, 村島温子, 第52回日本周産期・新生児医学学会学術集会, 富山, 2016/7/17, 国内.
6. 精神疾患合併妊娠の母体・新生児についての検討, ポスター, 梶川大悟, 宮園弥生, 星野雄介, 矢野恵里, 金井 雄, 日高大介, 須磨崎 亮, 小島真奈, 濱田洋実, 第52回日本周産期・新生児医学学会学術集会, 富山, 2016/7/17, 国内.
7. 妊娠・授乳中の薬剤の使い方, 口頭, 村島温子, 第40回小児皮膚科学会学術大会, 広島, 2016/7/2, 国内.
8. 米国医療用医薬品添付文書の妊婦・授乳婦の項記載要領改訂後の実態調査, ポスター, 菱沼加代子, 山根律子, 田中真砂, 大久保沙記, 林 昌洋, 第19回日本医薬品情報学会学術大会, 東京, 2016/6/4, 国内.
9. 向精神薬と妊娠・授乳, 口頭, 村島温子, 第112回日本精神神経学会学術集会, 千葉, 2016/6/2, 国内.
10. 妊娠・授乳とくすり, 口頭, 濱田洋実, 第44回北海道大学産婦人科同門会臨床セミナー, 札幌, 2016/5/7, 国内.
11. 妊娠と薬情報センターにおける抗リウマチ薬相談業務及び妊娠登録調査研究, 口頭, 後藤美賀子, 橋本就子, 金子佳代子, 渡邊央美, 中島 研, 村島温子, 第60回日本リウマチ学会学術集会, 横浜, 2016/4/22, 国内.
12. トシリズマブ投与症例の妊娠結果の調査: 本邦61例のレトロスペクティブ解析, ポスター, 中島 研, 渡邊央美, 中曾根彩子, 石塚宣彦, 村島温子, 第60回日本リウマチ学会学術集会, 横浜, 2016/4/22, 国内.
13. 難治性抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の臨床像と、それらに対する大量免疫グロブリン療法の有効性についての検討, 口頭, 金子佳代子, 橋本就子, 後藤美賀子, 奥 健志, 渥美達也, 村島温子, 第60回日本リウマチ学会学術集会, 横浜, 2016/4/22, 国内.
14. 授乳期におけるリウマチ性疾患の診療, 口頭, 村島温子, 第60回日本リウマチ学会学術集会, 横浜, 2016/4/21, 国内.
15. 妊娠と薬情報センターからみた内科慢性疾患症例の妊娠登録調査の必要性について, ポスター, 後藤美賀子, 中島 研, 八鍬奈穂, 金子佳代子, 三戸麻子, 荒田尚子, 村島温子, 第113回日本内科学会講演会, 東京, 2016/4/15, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし