

安全性情報

チアマゾールによる先天異常について

チアマゾール（MMI）の妊娠中の服用により、出生児に頭皮欠損症・頭蓋骨欠損症、さい帯ヘルニア、さい腸管の完全または部分的な遺残（さい腸管ろう、メッケル憩室等）、気管食道ろうを伴う食道閉鎖症、後鼻孔閉鎖症等の先天異常が報告されていることについて、添付文書で注意喚起を行ってまいりました。

この度、「妊娠初期に投与されたチアマゾール（MMI）の妊娠結果に与える影響に関する前向き研究（POEM Study）：中間報告」で、MMI 投与群におけるさい腸管関連奇形、頭皮欠損といった MMI に関連しているといわれている先天異常の発生頻度が、MMI 関連先天異常の一般的な推定発生頻度と比べ高い可能性があることが示されています。

妊娠可能な女性に本剤の投与を開始する際は以下についてお伝え下さい。

1. 妊娠の希望についての確認
2. 甲状腺機能亢進が妊娠に及ぼす影響^{*}の説明
3. 抗甲状腺薬による妊娠へのリスクの説明

本剤が先天異常の発現に関与している可能性についてご説明いただき、本剤投与の有用性がリスクを上回ると判断された場合のみ、投与を開始して下さい。

4. 本剤による副作用の説明

本剤による無顆粒球症等の副作用回避のため、定期的な血液検査が必要であること、発熱、のどの痛み、倦怠感等があらわれた際には処方医に相談するようお伝え下さい。

※適切な治療が行われず、母体が甲状腺機能亢進状態を持続すると、妊娠高血圧症候群、低出生体重児、流産・早産・死産のリスクが高くなる。また胎児が甲状腺機能亢進症に罹患したり、新生児に中枢性甲状腺機能低下症がみられたりすることがある。抗甲状腺薬で甲状腺機能が改善されていれば、甲状腺ホルモン過剰や TSH 受容体抗体と関連したこれらのリスクを軽減あるいは回避することが出来る。

（バセドウ病治療ガイドライン 2011 より引用・改変）

妊娠初期に投与されたチアマゾール(MMI)の 妊娠結果に与える影響に関する前向き研究 (Pregnancy Outcomes of Exposure to Methimazole Study:POEM Study):中間報告

POEMスタディグループ: 荒田 尚子¹⁾、村島 温子¹⁾、伊藤 真也²⁾、大橋 靖雄³⁾、小野瀬 裕之⁴⁾、窪田 純久⁵⁾、小崎 健次郎⁶⁾、小崎 里華⁷⁾、田尻 淳一⁸⁾、浜田 昇⁹⁾、日高 洋¹⁰⁾、深田 修司⁸⁾、百溪 尚子¹¹⁾、吉川 裕之¹²⁾、¹⁾妊娠と薬情報センター・成育医療研究センター母性医療診療部、²⁾トロント大学小児科、³⁾東京大学大学院 医学系研究科生物統計学/疫学・予防保健学、⁴⁾金地病院、⁵⁾隈病院内科、⁶⁾慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター、⁷⁾成育医療研究センター器官病態系内科遺伝診療科、⁸⁾田尻クリニック、⁹⁾すみれ病院、¹⁰⁾大阪大学大学院医学系研究科臨床検査診断学、¹¹⁾東京都予防医学協会内分泌科、¹²⁾筑波大学大学院 人間総合科学研究科

▶ 目的

“チアマゾール奇形症候群”と言われているチアマゾール (MMI) 曝露と関連の疑われている先天異常の頻度が妊娠初期のMMI曝露により増加するかどうかを明らかにする。

▶ 対象

2008年1月から5年間を予定し、全国甲状腺専門施設に通院中である妊娠の判明したバセドウ病女性を対象とし、同施設から妊娠と薬情報センターに登録。

MMI群: 妊娠第一期 (~妊娠11週6日) もしくは第一期中の登録時まで、MMIを最低1回以上投薬されていること。(同時期にプロピルチオウラシル (PTU) または無機ヨードの投薬がある症例を含む)

PTU群: 1.妊娠第一期もしくは第一期中の登録時までPTUを最低1回以上投薬されていること(第一期中の登録時のPTU投薬開始例も含む)、2.同時期に無機ヨードの投薬はあっても差し支えない。同時期にMMIの投薬歴のある症例は除外。

非抗甲状腺薬群: 1.以前にバセドウ病と診断されたことがあるが、薬物療法、手術療法、またはアイソトープ治療によって薬物療法を中止できた状態で妊娠が判明していること、2.妊娠第一期もしくは第一期中の登録時まで無機ヨードの投与はあっても差し支えない。同期間に抗甲状腺薬 (MMIかPTU) の投薬歴のある症例(第一期中の登録時の抗甲状腺薬の投与開始例も含む) は除外。

除外規定: 1.糖尿病、高血圧、てんかん、うつ、心疾患など催奇形性を疑われている薬剤が必要か、もしくはそれ自体に催奇形性が疑われる疾患の合併がある場合、2.妊娠第一期中の飲酒量が7ドリンク相当以上/週であり、妊娠判明後も飲酒を中止していない場合、3.妊娠第一期中に喫煙歴があり、妊娠判明後禁煙を実施していない女性で毎日20本/日以上以上の喫煙歴のある場合、4.登録時まで胎児エコーなどで異常所見を指摘された場合。

▶ 評価項目

MMIと関連しているといわれている先天異常（以下、「MMI関連先天異常」）の頻度。MMI関連先天異常とは：1.後鼻孔閉鎖、2.食道閉鎖および、または気管食道ろう、3.頭皮欠損、4.umbilical duct defects（さい腸ろうまたは尿膜管残存）、5.さい帯ヘルニアのいずれかもしくは合併。以上を併せた一般推定発生頻度は約1000人に1例*。

▶ 結果

研究経過中に予想以上の MMI 関連先天異常発生の可能性が疑われたため、2011 年 1 月から該当先天異常例の報告毎に統計学的判断を行うモニタリング（ベイズ流手法を用いた研究モニタリング）を実施した。2011 年 6 月の時点で MMI 群に妊娠結果取得 95 例中 5 例に MMI 関連先天異常をみとめ（1.7～11.9%（95%信頼区間））、MMI 関連先天異常発生オッズ比が一般推定発生頻度（0.1%）に対して 20 を超えることがほぼ確実と考えられ 2011 年 6 月 20 日の時点の収集結果を用いて中間解析を行った。MMI 群 85 生産児中該当先天異常 5 例をみとめ、PTU 群 121 生産児および非抗甲状腺薬群 83 生産児中には 1 例も認められなかった。

表1. バセドウ病3群におけるMMI関連先天異常を伴った児の数と発生率

投与群	生産児数	MMI関連先天異常数	MMI関連先天異常発生率 (%) (95%信頼区間)
MMI群	85例	5例	1.9～13.2
PTU群	121例	0例	0.0～2.4
非抗甲状腺薬群	83例	0例	0.0～3.5

児にMMI関連先天異常を合併した5症例は全てさい腸管関連奇形をみとめ、そのうち3例はさい帯ヘルニアを合併し、1例は頭皮欠損を合併した複合先天異常であった。5例とも、やむを得ず妊娠初期のみならず全期にわたってMMI継続投与の必要性があり継続された症例であった。MMI群のうち妊娠12週までにMMIを中止または他剤に変更された症例は38例であったがこれらの症例にMMI関連先天異常発生はなかった。

▶ 結論

- 妊娠初期のMMI継続服用はMMI奇形症候群の発生と密接な関連性があることが強く示唆された。
- PTUやバセドウ病自体とMMI関連先天異常発生との関連性、および妊娠判明後早期のMMI中止例における同先天異常発生の有無については、今後症例数を増やして検討を行う必要がある。

* MMI関連先天異常の一般推定発生頻度は下記データから類推し0.1%と仮定した。

後鼻孔閉鎖：0/10,000¹⁾；食道閉鎖/気管食道ろう：2.52～5.03/10,000¹⁾；頭皮欠損：2.64/10,000²⁾；臍腸管異常：非常に稀（データなし）；さい帯ヘルニア：2.96-3.95/10,000¹⁾

1) JAOG data from Annual report 2009 with data for 2007 (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research),

2) Van Dijke CP, Ann Intern Med 106; 60, 1987.

(URL: <http://www.ncchd.go.jp/kusuri/> より引用)

患者さんがさらに詳しい説明を希望された場合には、妊娠と薬情報センターをご紹介下さい。

URL:<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/>

「警告・禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご留意ください。

抗甲状腺剤

日本薬局方チアマゾール錠

メルカゾール錠5mg

チアマゾール注

メルカゾール注10mg

Table with 2 columns: 日本標準品分類番号, 872432. Rows include 承認番号, 薬価収載, 販売開始, 再評価結果, 規制区分, 貯法, 使用期限.

注1) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

- 1. 重篤な無顆粒球症が主に投与開始後2ヶ月以内に発現し、死亡に至った症例も報告されている。少なくとも投与開始後2ヶ月間は、原則として2週に1回、それ以降も定期的に白血球分画を含めた血液検査を実施し、顆粒球の減少傾向等の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、一度投与を中止して投与を再開する場合にも同様に注意すること（「重大な副作用」の項参照）。
2. 本剤投与に先立ち、無顆粒球症等の副作用が発現する場合があること及びこの検査が必要であることを患者に説明するとともに、下記について患者を指導すること。
(1)無顆粒球症の症状(咽頭痛、発熱等)があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡すること。
(2)少なくとも投与開始後2ヶ月間は原則として2週に1回、定期的な血液検査を行う必要があるため、通院すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

組成・性状 table. Columns: 販売名, 有効成分・含有量, 成分(1錠中), 添加物, 色・剤形, 外形, 直径, 厚さ, 識別コード, 総重量. Includes data for 5mg and 10mg tablets/injections.

効能・効果 ○甲状腺機能亢進症

用法・用量
メルカゾール錠5mg: チアマゾールとして、通常成人に対しては初期量1日30mgを3～4回に分経口投与する。
メルカゾール注10mg: チアマゾールとして、通常成人に対しては初期量1日30～60mgを皮下、筋肉内又は静脈内注射する。

使用上の注意
1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1)肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]
(2)中等度以上の白血球減少又は他の血液障害のある患者[白血球減少あるいは血液障害を悪化させるおそれがある。]
2. 重要な基本的注意
(1)本剤を新たに投与開始する場合には、無顆粒球症等の重大な副作用が主に投与開始後2ヶ月以内にあらわれることがあるので、本剤の有効性と安全性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。
(2)定期的な血液検査において、白血球数が正常域であったとしても、減少傾向にある場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
3. 相互作用(併用に注意すること)
(1)クマリン系抗凝薬
(2)ジギタリス製剤
4. 副作用
本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、頻度は不明である。(再審査対象外)
(1)重大な副作用
1) 汎血球減少、再生不良性貧血、無顆粒球症、白血球減少(頻度不明)
2) 低プロトロンビン血症、第Ⅶ因子欠乏症、血小板減少、血小板減少性紫斑病(頻度不明)

Table with 2 columns: 臓器, 頻度不明. Lists organs like 肝, 腎, 皮膚, 消化器, 精神神経系, 過敏症, 筋・骨格, 血液, その他 and their associated symptoms.

包装
メルカゾール錠5mg: 500錠 (PTP、バラ)
メルカゾール注10mg: 1mL 10アンプル

●詳細につきましては、添付文書をご参照ください。http://www.chugai-pharm.co.jp

2011年11月作成