

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 公益社団法人日本産科婦人科学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	Doxylamine succinate / Pyridoxine hydrochloride
	販売名	BONJESTA
	会社名	Duchesnay Inc.
	国内関連学会	日本産科婦人科学会 (選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	妊娠時の悪心・嘔吐
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1日目は、1日1回就寝時に1錠を経口投与。2日目は、効果が不十分な場合、朝1錠、就寝時1錠に増量できる。 最大推奨用量は、1日2錠(1日2回)。 ※BONJESTA は1錠あたり Doxylamine succinate 及び Pyridoxine hydrochloride を各 20 mg 含有する
	備 考	(特記事項等) 有効成分各 10mg を含有する 10mg 製剤 (Diclegis/Diclectin) も海外にて承認されているが、最小臨床用量が 20mg であること、病態を考慮すると服薬錠数が少ないことが望ましいこと並びに血中薬物動態の観点から、本邦においては近年製剤改良型として米国承認された有効成分各 20mg を含有する 20mg 製剤 (Bonjesta) を要望することが妥当と考えた。
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<p>希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者数、 推定方法 について も記載す る。)</p>	<p>約 53.6 万人 <推定方法> 政府統計(「平成29年(2017)人口動態統計の年間推計」)における出生数941,000人を推定妊婦数とした。また、妊娠・出産を経験した女性労働者1,727人に対する調査では、妊娠中又は産後に何らかの「症状があった」者は85.2%で、その内容は妊娠中では、「つわり」は66.8%であった¹⁾。 以上より、患者数は941,000人×0.852×0.668=約53.6万人と推定した。</p>
<p>国内の承 認内容 (適応外 薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p>
<p>「医療上 の必要性 に係る基 準」への 該当性 (該当す るものに チェック し、該当 すると考 えた根拠 について 記載する。 複数の項 目に該当 する場合 は、最も 適切な1 つにチェ ックす る。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>いわゆる「つわり症状」と呼ばれる妊娠時の悪心・嘔吐(以下、つわり症状)は全妊婦の50~80%に生ずる一般的な症状であり、軽症の場合には治療を必要としないか、あるいは薬物によらない食事療法などが行われる。これに対して、重症の場合には「妊娠悪阻」と診断し、治療を必要とする。現在、本邦では妊娠悪阻については輸液療法などが保険適用になっており、入院管理が必要な場合には「過度の妊娠嘔吐」というDPCの病名がある。場合によっては、重篤合併症や人工妊娠中絶をきたす例も国内報告されている^{2),3)}。さらに、妊娠悪阻であった妊婦より出生した児において、低出生体重、不当軽量、未熟等のリスクが有意に高いこともメタ・アナリシスにて報告されている⁴⁾。</p> <p>つわり症状は妊婦のQOLのみならず、家族、介護者、社会にも経済的な影響を及ぼすことが明らかになっており、2012年の米国におけるつわり症状の社会経済的負担は、保守的に見積っても年間約1,778百万ドル、妊婦1人あたりのつわり症状の管理費用は1,827ドルと試算された⁵⁾。また、本邦における財団法人女性労働協会による「妊娠期・子育て期の女性労働者のストレスに関する実態調査」において、妊娠女性890名のうち、妊娠に関して「ストレスがある」と答えた女性は79.1%で、そのうち最もストレスを感じる理由の第一位は「つわりなどの体調不良」で、75.2%と報告されている⁶⁾。</p> <p>つわり症状による女性のQOL低下、労働損失や悪化した場合の</p>

	<p>入院管理を考慮すると、本邦においてもつわり症状が及ぼしている社会全体への潜在的影響は大きいものと推察される。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>治療が必要とされる妊娠悪阻の場合の治療としては、まず少量頻回の食事摂取、水分補給、輸液等が推奨されており、薬物療法としては「妊娠悪阻」の効能・効果を取得しているグルタチオン製剤、半夏厚朴湯や小半夏加茯苓湯の他に主にプリンペラン（塩酸メトクロプラミド）などの制吐剤が選択されている⁷⁾。</p> <p>これらの治療選択肢がある状況下でも、妊娠初期の女性の QOL を改善できていない。よって、有効性と安全性が科学的に立証された新たな「妊娠時の悪心・嘔吐（いわゆるつわり症状）」の効能を持つ内服薬が必要である。</p> <p>本邦の状況に対して米国ガイドラインではコハク酸ドキシラミン及び塩酸ピリドキシシンによるつわり症状の改善が、女性の QOL を大きく改善し安全かつ効果的なファーストラインの薬物療法として位置付けられている⁸⁾。加えて、コハク酸ドキシラミン及び塩酸ピリドキシシンの安全性に関しては、症例数として 170,000 例を超える複数の症例対照研究及びコホート研究により、胎児への安全性が示されている⁸⁾。</p> <p>以上の点からは「ウ」に該当する。</p>
追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等6か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	① BONJESTA (Duchesnay USA Inc.) ⁹⁾ ② DICLEGIS (Duchesnay USA Inc.) ¹⁰⁾
		効能・効果	<u>①②保存療法以外の治療にて改善が認められない、妊娠時の悪心・嘔吐</u>
		用法・用量	<u>①1日目は、1日1回就寝時に1錠を経口投与。2日目は、効果が不十分な場合、朝1錠、就寝時1錠に増量できる。最大推奨用量は、1日2錠(1日2回)。</u> <u>※BONJESTAは1錠あたり Doxylamine succinate 及び Pyridoxine hydrochloride を各 20 mg 含有する</u> <u>②1日1回就寝時に2錠を経口投与。効果が不十分な場合は、1日4錠の最大推奨用量(朝1錠、午後1錠、就寝2錠)。</u> <u>※DICLEGISは1錠あたり Doxylamine succinate 及び Pyridoxine hydrochloride を各 10 mg 含有する</u>
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	Diclectin (Duchesnay Inc.) ¹¹⁾
効能・効果		<u>妊娠時の悪心嘔吐の管理</u>	
用法・用量		<u>翌朝の症状を抑えるために1日1回就寝時に2錠を経口投与する。また、日中の症状を抑</u>	

			<p>えるために朝 1 錠、昼 1 錠を経口投与する。 <u>※Diclectin は 1 錠あたり Doxylamine succinate 及び Pyridoxine hydrochloride を各 10 mg 含有する</u></p>
	備考		10mg 製剤であるため、1 日投与錠数は Bonjesta の 2 倍となっている。
	豪州	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のある 記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のある 記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のある 記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のある 記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・	

		効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)			
ガイドラインの根拠論文			

	備考	
--	----	--

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 2017年11月15日、PubMedにて検索。"doxylamine" AND "pyridoxine " AND "pregnancy"の検索式を用い205件の文献がヒットした。このうち無作為化比較試験である4件を下記に概説する。

<海外における臨床試験等>

1) Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Umans JG, Miodovnik M, Mattison DR, Matok I. Maternal safety of the delayed-release doxylamine and pyridoxine combination for nausea and vomiting of pregnancy; a randomized placebo controlled trial. BMC Pregnancy Childbirth. 2015 Mar 18;15:59.¹²⁾

【目的】

Doxylamine succinate/Pyridoxine hydrochloride各10mg配合剤の母体安全性をプラセボと比較し評価する。

【方法】

つわり症状を有する女性をDoxylamine succinate/Pyridoxine hydrochloride各10mg配合剤群 (n=131) またはプラセボ群 (n=125) に無作為割付を行い、2~4錠を14日間服薬した。投与2、6、12、14日目に電話調査により有害事象を収集した。

【結果】

Doxylamine succinate/Pyridoxine hydrochloride各10mg配合剤の使用はプラセボと比較して、中枢神経系抑制、消化器系、心血管系を含む全ての有害事象の増加率と関連していなかった。

治験薬と関連すると認められた治療下で発現した有害事象 (TEAE)

器官別大分類	投与群			
	配合剤群(N=131)		プラセボ群(N=127)	
	関連有り	関連無し	関連有り	関連無し
TEAEを最低1件発現した被験者	40 (30.5%)	34 (26.0%)	32 (25.2%)	33 (26.0%)
心血管系障害	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)

動悸	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)
眼疾患	0	1 (0.8%)	0	0
ドライアイ	0	1 (0.8%)	0	0
消化器系障害	8 (6.1%)	15 (11.5%)	8 (6.3%)	14 (11.0%)
腹痛	1 (0.8%)	4 (3.1%)	3 (2.4%)	5 (3.9%)
上腹部痛	0	3 (2.3%)	2 (1.6%)	3 (2.4%)
便秘	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
下痢	2 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
口渇	4 (3.1%)	0	1 (0.8%)	0
消化不良	1 (0.8%)	4 (3.1%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
鼓腸	0	0	0	1 (0.8%)
唾液分泌過多	0	0	0	1 (0.8%)
一般・全身障害および 投与部位の状態	7 (5.3%)	6 (4.6%)	6 (4.7%)	6 (4.7%)
不安感	1 (0.8%)	0	0	0
神経系障害	33 (25.2%)	9 (6.9%)	24 (18.9%)	13 (10.2%)
目眩	6 (4.6%)	2 (1.5%)	5 (3.9%)	3 (2.4%)
頭痛	8 (6.1%)	9 (6.9%)	8 (6.3%)	12 (9.4%)
意識消失	0	0	0	1 (0.8%)
質の悪い睡眠	0	1 (0.8%)	0	0
傾眠	19 (14.5%)	0	15 (11.8%)	0
失神	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)
疲労	6 (4.6%)	3 (2.3%)	5 (3.9%)	3 (2.4%)

【結論】

Doxylamine succinate／Pyridoxine hydrochloride各10mg配合剤は、つわり症状への処置として推奨用量から1日最大4錠を経口投与した時、妊婦対し安全で忍容性が良好であった。

2) Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Miodovnik M, Umans JG, Mattison DR. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2010 Dec;203(6):571.e1-7. ¹³⁾

※上記1) 試験の有効性に関する報告

【目的】

Doxylamine succinate／Pyridoxine hydrochloride各10mg配合剤のつわり症状における有効性をプラセボと比較し評価する

【方法】

つわり症状を有する妊婦を対象とした無作為化、二重盲検、多施設共同プラセボ対照試験。妊婦はDoxylamine succinate／Pyridoxine hydrochloride各10mg配合剤またはプラセボを14日間経口投与した。試験における最小用量は就寝時に2錠を経口投与し、被験者の症状に応じて最大1日4錠まで増量した。つわり症状は各日、Pregnancy Unique Quantification of Emesis (PUQE) スコア*にて評価した。

*妊娠時のつわり症状に特異的な評価指標

【結果】

Doxylamine succinate／Pyridoxine hydrochloride各10mg配合剤はプラセボと比較し、PUQEスコア(-4.8±2.7 vs -3.9±2.6; P=0.006)及びQOLにおいて有意な症状改善を示した。

有効性における主要評価項目および副次評価項目の比較

変数	配合剤 (n=131)	プラセボ (n=125)	P 値
ベースラインから 15 日目までの PUQE スコアの平均差			
平均値±SD	-4.8±2.7	-3.9±2.6	0.006
中央値	-5.0	-4.0	
ベースラインから各日の PUQE スコアの平均曲線下面積差	61.5±36.9	53.5±37.5	<0.0001
ベースラインから 15 日目までの生活満足度の差			
平均値±SD	2.8±2.8	1.8±2.2	0.005
中央値	2.5	2.0	
損失労働時間 (日)	0.92±3.86	2.37±10.23	0.06
投与 14 日目以降のコンパッションネート使用の希望 (n (%))	64(48.9)	41(32.8)	0.009

【結論】

Doxylamine succinate／Pyridoxine hydrochloride各10mg配合剤はつわり症状の改善において有効であり忍容性が良好であった。

3) Nulman I, Koren G. Pharmacokinetic comparison of a delayed-release combination of doxylamine succinate and pyridoxine hydrochloride (Diclectin) and oral solutions of these drugs in healthy women of childbearing age. Can J Clin Pharmacol. 2009 Fall;16(3):e400-6.¹⁴⁾

【目的】

Doxylamine succinate/Pyridoxine hydrochloride 各 10mg 配合剤と両成分を含有する経口溶液の薬物動態を比較する。

【方法】

妊娠していない健康成人女性18例を対象にDoxylamine succinate/Pyridoxine hydrochloride各10mg配合剤と両成分を含有する経口溶液の薬物動態について比較した無作為化、クロスオーバー、オープンラベル試験

【結果】

Doxylamine succinate/Pyridoxine hydrochloride各10mg配合剤は、バイオアベイラビリティにおいて経口溶液と同様であった。一方、吸収速度を反映する T_{max} において、配合剤は遅延放出の製剤特性により3~6倍長かった。

Doxylamineの薬物動態

薬物動態パラメータ	配合剤 (平均±SD)	経口溶液 (平均±SD)	比**	90%CI
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	1678.19±548.62	1616.85±458.79	103.27%	97.63%-109.23%
AUC _{0-inf} (ng.h/mL)	1728.89±571.19	1659.51±469.57	103.53%	97.96%-109.42%
C _{max} (ng/mL)	90.4±13.1	98.7±18.1	—	—
T _{max} (h)	6.10±1.77*	2.04±0.85*	—	—
Ke1 (h ⁻¹)	0.0630±0.0159	0.0614±0.0142	—	—
T _{1/2el} (h)	11.76±3.40	11.91±3.03	—	—
F _{rel} (%)	104.51±14.69	—	—	—

*P<0.0001, **最小二乗平均における2製剤間の比

Pyridoxineの薬物動態

薬物動態パラメータ	配合剤 (平均±SD)	経口溶液 (平均±SD)	比**	90%CI
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	51.41±23.22	64.95±26.94	78.28%	66.94%-91.55%
AUC _{0-inf} (ng.h/mL)	59.34±22.35	66.37±26.36	89.93%	79.33%-101.96%
C _{max} (ng/mL)	50.7±31.0	96.5±46.7	—	—
T _{max} (h)	3.81±1.20*	0.618±0.179*	—	—
Ke1 (h ⁻¹)	2.4205±0.9363	2.8223±0.7059	—	—
T _{1/2el} (h)	0.34±0.15	0.26±0.07	—	—
F _{rel} (%)	92.49±21.71	—	—	—

*P<0.0001, **最小二乗平均における2製剤間の比

【結論】

Doxylamine succinate/Pyridoxine hydrochloride 各 10mg 配合剤の薬物動態プロファイルはその製剤特性を反映している。

4) Costantine MM, Matok I, Chiossi G, Clark S, Miodovnik M, Umans JG, Caritis S, Hankins GD, Koren G. Determinants of adherence to delayed-release doxylamine and pyridoxine in patients with nausea and vomiting of pregnancy. Ther Drug Monit. 2012 Oct;34(5):569-73.¹⁵⁾

※上記 1) 試験のアドヒアランスに関する報告

【目的】

Doxylamine succinate/Pyridoxine hydrochloride 各 10mg 配合剤のつわり症状におけるアドヒアランスをプラセボと比較し評価する。

【方法】

つわり症状を有する妊婦を対象とした無作為化、二重盲検、多施設共同プラセボ対照試験。全ての被験者における試験治療へのアドヒアランスデータを収集した。主要評価として、患者が経口投与した錠数及び被験者日誌から確認されるアドヒアランスを分析した。本試験における治療レジメンは固定されておらず、患者症状に依存していた。

【結果】

258名の妊婦において解析が行われ、民族や人種、有害事象の有無についてはアドヒアランスに関連は無かった。一方で妊娠回数、1日あたりの平均処方錠数、試験施設、及びPUQEスコアによって測定されるNVPの程度の変化については、アドヒアランスに関連していた。多変量解析においては、1日あたりの平均処方錠数、PUQEスコア変化、投与日数、試験施設については統計的に有意に影響する予測結果であった。

試験治療へのアドヒアランスの多重線形回帰分析

変数	Beta	P
妊娠回数	-0.26	0.61
投与群	-0.29	0.85
PUQE 変化量	0.73	0.02
1日あたりの平均処方錠数	-8.55	<0.001
治療日数	1.70	<0.001
妊娠前からの NVP	-2.37	0.17
試験施設		
Washington Hospital Center	1	—

University of Texas Medical	4.52	0.019
Magee-Women's Hospital	7.0	0.001

【結論】
 つわり症状治療のアドヒアランスにおいては、特に1日あたりの処方錠数、治療日数、有効性が影響を与える。

<日本における臨床試験等* >
 該当なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Cochrane Database において報告されている、対象疾患に係る現行最新のメタ・アナリシスを以下に記載する。

Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T, Doyle M. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 8;(9):CD007575.¹⁶⁾

【試験選択の基準】

本メタ・アナリシスでは妊娠初期の吐き気、嘔吐、むかつきに対し介入を行った全ての無作為化比較試験を対象としている。他の Cochrane review にて解析されている妊娠悪阻への介入を行った試験は除外されている。また、同様にクロスオーバー法を用いた試験や準ランダム化試験も除外されている。

【本剤に係る結果の概要】

- Doxylamine succinate/Pyridoxine hydrochloride 配合剤はプラセボ投与に対し、つわり症状改善において好ましい結果を示した (妊婦 256 例対象、PUQE スコア評価、MD -0.90[95%CI -1.55~-0.25])
- オンダンセトロンはDoxylamine succinate/Pyridoxine hydrochloride配合剤に対し、つわり症状の改善において優れているとの結果 (妊婦30例対象、VASスコア評価、RR 2.24[95%CI 1.24~4.04]) が報告されているが、サンプルサイズ、用量や製剤特性、評価スケールの点から結論について注意喚起が他の報告者からなされている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等 >

1) Briggs GG, Freeman RK. Drugs in pregnancy and lactation. 10th ed.

本書では Doxylamine、Pyridoxine それぞれの成分について、妊婦におけるつわり症状への有効性及び安全性サマリーが記載されている¹⁷⁾。加えて、Doxylamine succinate/Pyridoxine hydrochloride 配合剤については、1980~2000年

代に行われた複数の大規模疫学研究やメタ・アナリシス等により、先天性疾患や催奇形性のリスクは認められないことが示されている。

<日本における教科書等>

1) 該当なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 米国産科婦人科学会のガイドラインにおけるつわり症状に対する薬物療法の概要を以下に示す⁸⁾。

1. 良好で一貫した科学的証拠に基づいていた推奨 (レベル A)

受胎前の3ヵ月間、マルチビタミン製剤 (ビタミン B6 を含む) の経口投与は、つわり症状の発生率と重症度を低下させる可能性がある。ビタミン B6 又はビタミン B6+ドキシラミンを用いたつわり症状の改善において安全で効果的であり、ファーストラインの薬物療法と考えるべきである。

2. 科学的証拠が限られているか、又は一貫していないことに基づいた推奨 (レベル B)

ショウガ粉末によるつわり症状の改善は、悪心症状を軽減するのに有益な効果を示し、非薬理的選択肢とみなすことができる。つわり症状の早期介入は、妊娠悪阻への進行を防ぐために推奨される。メチルプレドニゾロンによる重度のつわり症状の薬物治療は、難治性の場合に有効であり得る。しかし、メチルプレドニゾロンのリスクプロファイルは、それが最後の手段であるべき治療法であることを示唆している。

3. 一次的なコンセンサス及び専門家の意見に基づいた推奨 (レベル C)。

長期間にわたり経口服液剤に耐えられない患者、又は脱水症状の臨床徴候がある場合には、輸液を使用すべきである。ケトースとビタミン欠乏の対応が強く考慮されるべきである。長時間の嘔吐がある場合、デキストロースとビタミンを治療に含め、ウェルニッケ脳症を予防するためにデキストロースを注入する前にチアミンを投与する必要がある。医学療法に反応せず、体重を維持できない妊娠中の重度の女性に栄養補助を提供するために、腸管栄養補給を第一選択治療として開始すべきである。

<日本におけるガイドライン等>

1) 産婦人科診療ガイドライン 2017 産科編では、妊娠悪阻の治療について以下が記載されている⁷⁾。

1. 少量頻回の食事摂取と水分補給を促す。(推奨レベル A)

2. 脱水に対して十分に輸液する。(推奨レベル A)

3. ウェルニッケ脳症を予防するために、輸液にはビタミン B1 (Thiamine) を

添加する。(推奨レベル A)

4. 悪心の緩和には、ビタミン B6 (Pyridoxine) を投与する。(推奨レベル C)
5. 悪心嘔吐のために妊婦の日常生活が著しく制限される場合、あるいは 1~4 の治療によっても症状が改善されない場合には、有効性と安全性を勘案して制吐薬を選択し使用する。(推奨レベル C)
6. 深部静脈血栓の発症に注意する。(推奨レベル C)

同ガイドラインでは妊婦に対する制吐薬使用については、以下の解説の記載がある(抜粋)。

“制吐薬の有効性についてもいくつかの無作為化比較試験成績があり欧米では積極的に使用されている。制吐剤の母子への明らかな有害事象は報告されていないが、どの薬剤を優先投与すべきかに関するデータも蓄積されていない。したがって、悪心嘔吐が持続する場合には、有効性と安全性を勘案して制吐剤を選択し投与する必要がある。”

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1) 該当なし

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 妊娠時の悪心・嘔吐

近年欧米等にて承認されている効能・効果の記載、また承認の際に評価された臨床試験(<海外における臨床試験等>の4))の結果から妥当と考える。

<要望用法・用量について>

1) 1日目は、1日1回就寝時に1錠を経口投与。2日目は、効果が不十分な場合、朝1錠、就寝時1錠に増量できる。最大推奨用量は、1日2錠(1日2回)。

<臨床的位置づけについて>

1) <海外における臨床試験等>(p.6)にて記述したとおり、海外では近年の科学的評価に基づき有効性及び安全性が証明されたつわり症状に対する治療薬が開発され、妊婦の苦痛が改善されている。一方、本邦では医療上の有用性(p.3)にて記述した治療選択肢があるものの、つわりの症状が妊娠初期の女性のQOLを改善できていない。よって、有効性と安全性が科学的に立証された新たな「妊娠時の悪心・嘔吐」の効能を持つ内服薬が必要である。以上のことから本剤の早期の国内導入が強く望まれる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本邦においては日本人を対象とした試験報告、使用実績等が不足していることから、少なくとも薬物動態試験が必須と考えられる。一方でつわり症状を有する妊婦を対象とした大規模臨床試験は、薬物動態試験結果を踏まえその必要性を検討すべきものとする。また、妊婦を対象とした臨床試験が必要と判断された場合であっても、海外での使用実績、近年海外では検証試験^{9), 10)}が行われ米国にて承認されている事実等も加味し、本邦において検証試験の必要性は乏しいものとする。よって、本剤の早期の国内導入のためには、必要最小限の規模において有効性及び安全性を確認する試験に留めるべきものとする。

5. 備考

6. 参考文献一覧

- 1) 財団法人女性労働協会. 「事業所における妊産婦の健康管理体制に関する実態調査 (女性労働者調査)」 (平成18年度 厚生労働省委託事業) .
- 2) 小林隆夫. 重症妊娠悪阻に対する肺塞栓症とウェルニッケ脳症の予防. 日産婦誌. 2013. 65(10): 244-249.
- 3) 衣笠万里、玉井華子、田村真希、下祖平. 妊娠悪阻に対する制吐薬の使用について-国内外のガイドラインの比較. 産婦の進歩. 2013; 65(3): 308-311.
- 4) Veenendaal MVE, van Abeelen AFM, Painter RC, van der Post JAM, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. Int J Obst & Gynae. 2011: 1302-1313.
- 5) Piwko C, Ungar WJ, Einarson TR, Wolpin J, Koren G. The weekly cost of nausea and vomiting of pregnancy for women calling the Toronto Motherisk Program. Current Medical Research and Opinion. 2007; 23(4): 833-840.
- 6) 財団法人女性労働協会. 妊娠期・子育て期の女性労働者のストレスに関する実態調査. 2006.
- 7) 日本産婦人科学会・日本産婦人科医会編集・監修. 産婦人科診療ガイドラインー産科編 2017. C.妊娠初期の異常・処置. CQ201 妊娠悪阻の治療は? 2017 ; P124-126.
- 8) American college of obstetricians and gynecologists (ACOG) women's health care physicians, nausea and vomiting of pregnancy, Obstet Gynecol. 2015; 126(3): e12-24.
- 9) BONJESTA. PRESCRIBING INFORMATION. Duchesnay USA Inc.
- 10) DICLEGIS. PRESCRIBING INFORMATION. Duchesnay USA Inc.
- 11) Diclectin. PRODUCT MONOGRAPH. Duchesnay Inc.
- 12) Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Umans JG, Miodovnik M, Mattison

- DR, Matok I. Maternal safety of the delayed-release doxylamine and pyridoxine combination for nausea and vomiting of pregnancy; a randomized placebo controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Mar 18;15:59.
- 13) Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Miodovnik M, Umans JG, Mattison DR. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Dec;203(6):571.e1-7.
- 14) Nulman I, Koren G. Pharmacokinetic comparison of a delayed-release combination of doxylamine succinate and pyridoxine hydrochloride (Diclectin) and oral solutions of these drugs in healthy women of childbearing age. *Can J Clin Pharmacol*. 2009 Fall;16(3):e400-6.
- 15) Costantine MM, Matok I, Chiossi G, Clark S, Miodovnik M, Umans JG, Caritis S, Hankins GD, Koren G. Determinants of adherence to delayed-release doxylamine and pyridoxine in patients with nausea and vomiting of pregnancy. *Ther Drug Monit*. 2012 Oct;34(5):569-73.
- 16) Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T, Doyle M. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 8;(9):CD007575.
- 17) Briggs GG, Freeman RK. *Drugs in pregnancy and lactation*. 10th ed. Doxylamine. 434-437 pages. Pyridoxine. 1174-1178 pages. 2015.