

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

患者にとって重篤な副作用をもたらす催奇形性等の
リスク評価の手法及びその情報提供のあり方に関する研究
(H16-医薬-048)

平成16年度 総括・分担研究報告

主任研究者 吉川 裕之
筑波大学・大学院人間総合科学研究科
産婦人科学 教授

平成17年(2005年)3月

目 次

I. 総括研究報告	
患者にとって重篤な副作用をもたらす催奇形性等のリスク評価の手法 及びその情報提供のあり方に関する研究	1
吉川 裕之	
II. 分担研究報告	
1. 薬剤の添付文書の問題点について	6
三橋 直樹	
2. 薬剤の母乳への移行に関する基礎的研究 -乳汁中の薬剤の NMR による測定-	10
加藤 賢朗	
3. 妊娠時期ごとの医薬品リスクカテゴリー評価の検討	15
林 昌洋	
4. 医薬品情報の提供に関する妊婦・授乳婦および産婦人科以外の 一般医師の意識調査	32
濱田 洋実	
5. 妊婦・授乳婦に対する医薬品の臨床使用に関する情報提供の現状 -看護師を対象としたパイロット調査から-	36
佐藤 信範	
6. 妊娠・授乳中に薬剤を服用した症例をデータベース化するための 手法に関する検討	45
村島 温子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	51

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
総括報告書

患者にとって重篤な副作用をもたらす催奇形性等のリスク評価の手法
及びその情報提供のあり方に関する研究

主任研究者 吉川 裕之 筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授

研究要旨

1. 妊娠・授乳中に薬剤を服用した症例の情報のデータベース構築の方法を確立すること、2. 看護師による妊婦・授乳婦に対する医薬品の情報提供の現状を把握すること、3. それに関する妊婦・授乳婦および産婦人科以外の一般医師の意識を明らかにすること、4. 具体的医薬品について個々に添付文書の問題点を明らかにすること、5. ヒト母乳を直接 NMR に apply する手技による母乳中の薬物測定の可能性を明らかにすること、を目的に研究を遂行し、以下の結論を得た。

わが国においては、個々の医薬品の情報はその添付文書によって医師、薬剤師、看護師等の医療関係者に提供されているが、実際の医療現場では必ずしもその医薬品を妊婦・授乳婦に投与する際に有益な情報となっていない。したがって、現時点で改訂可能な薬剤の添付文書は早急に改訂するとともに、臨床での有効利用を十分考慮した妊婦・授乳婦に使用する薬剤の有効性・安全性に関する分類基準が必要であり、患者および医師のそれぞれを対象とした「妊娠と薬に関する一般的な Q&A」を作成することも検討すべきである。また、厚生労働省による妊娠とクスリ情報センター（仮称）事業においては相談事例のデータベース構築手法の確立が急務である。一方、NMR による乳汁中の薬物測定が従来の方法に比較して有用である可能性がある。

分担研究者

三橋 直樹
順天堂静岡病院産婦人科・教授
加藤 賢朗
虎ノ門病院産婦人科・部長
林 昌洋
虎ノ門病院薬剤部・部長

濱田 洋実
筑波大学産婦人科・講師
佐藤 信範
千葉大学薬学研究院・助教授
村島 温子
国立成育医療センター
母性内科・医長

A. 研究目的

本研究の最終的な目的は、薬物療法に関する母体及び胎児あるいは乳児への影響に関するリスク評価手法について、諸外国における手法も参考にしながら、我が国におけるリスク評価手法の確立を試みることに、ならびに、これらのリスク評価に基づいて、妊娠時期別及び授乳時期別に、医薬品情報の伝達方法の確立を試みることである。

これらの最終的な目的を達成するために、本年度は以下の目的で研究を行った。

1. 妊娠・授乳中に薬剤を服用した症例のバックグラウンドの情報と妊娠・児の転帰に関する情報のデータベース構築の方法を確立すること。
2. 妊婦・授乳婦に対する薬物療法に関して、患者にとって身近な医療従事者であり患者から処方薬に関する質問を受けることが多い看護師が、どのような媒体により薬剤情報を入手しているのか、妊婦・授乳婦の患者から処方薬に関する質問をどの程度受けているのかなど、看護師による情報提供の現状を把握すること。
3. 医薬品情報の提供に関する妊婦・授乳婦の意識を明らかにすること、および妊婦・授乳婦に対する医薬品投与に関連した情報の提供のあり方に関する、産婦人科以外の一般医師の意識を明らかにすること。
4. 医薬品の妊産婦あるいは授乳婦での安全性についての当該医薬品の添付文書での記載に問題がないかどうかを具体的な医薬品について個々に明らかにすること。
5. ヒト母乳を直接 NMR に apply する

手技による母乳中の薬物測定の可能性を明らかにすること。

B. 研究方法

目的 1～5 を達成するために、以下のそれぞれの方法を用いて研究を遂行した。

1. 相談外来受診申し込みの際に記入してもらう問診表の作成を通してデータベースとする項目の選定を行い、追跡調査の項目の選定も行った上で、各項目をデータベース化する方法を検討した。
2. 全国 158 施設の独立行政法人国立病院機構の病院・診療所に勤務する看護師を対象に調査を行った。
3. 筑波大学附属病院産婦人科にて分娩した褥婦患者、および同院の医師（産婦人科を除く）のうち、同院で妊娠・分娩管理した症例について、その間併診していた医師に対してアンケート調査を行った。
4. 幾つかの薬効群ごとに個々の薬剤の添付文書について検討し、妊産婦あるいは授乳婦の記載に問題のある薬品を選択し、その問題点を洗い出した。また変更の必要な添付文書について、可能なものについてはその方向性を指摘した。
5. 授乳婦から様々な時期の母乳の提供を受け（その提供に関しては、授乳婦より承諾を得、虎の門病院研究委員会より承認を得た）500MHz NMR 装置を用いて解析を行った。

C. 研究結果

1. 問診表を完成させ、追跡調査のはがきを完成させた。ソフトの選定は終

了していないが、鍵のかかる部屋に置かれたパソコンを用いて限定された事務員が入力することとした。分娩の異常、児の異常については記号化することにより事実を彎曲する恐れもあるため記述式とした。

2. 産婦人科を有する病院・診療所に勤務する回答者の79%が処方薬について、患者に対して何らかの情報提供をしている回答し、多くの看護師が妊娠と薬に関して日常業務の中で関わっていることが判明した。また、43%の回答者が現在入手可能な情報によって、妊婦・授乳婦への薬の影響を患者にある程度説明できるとしていたが、十分説明できるとの回答はなく、91%が妊婦・授乳婦への薬剤使用に関する分類基準が必要と答えた。
3. 妊婦・授乳婦は、投与される医薬品に関しては、特に児への副作用についての情報を知りたがっていることが確認されたが、その欲しい情報を得るという点で、現状では特に薬剤師からの添付文書に基づいた情報提供について不満を持っていた。一方、医師へのアンケートにおいても添付文書への批判が強く、「エビデンスとしてのヒトにおける過去の報告のまとめを記載する」「FDA分類（あるいはそれに類似した分類）を記載する」希望を持っていることが明らかとなった。
4. 男性ホルモン製剤、抗てんかん薬、抗ウイルス薬、免疫抑制薬、降圧剤、抗菌薬について、その添付文書の問題点と変更の方向性を指摘すること

ができた。

5. 分娩直後には炭水化物含量がより多いのに対して、53日後には脂肪含量が優位になることが確認できた。一方、たんぱく質成分に基づくシグナル群を明確に確認することは難しかったが、構成アミノ酸の芳香族性プロトンに基づくと思われるシグナル群が水層の低磁場側に認められた。たんぱく質は CDCl_3 処理によって水層に残留するので、 CDCl_3 層には検出されなかった。また、鎮痛剤 loxoprofen sodium (Loxonin) を内服した授乳婦より得た乳汁を解析したところそのスペクトルを検出した。

D. 考察

1. 妊娠・授乳中の服薬の安全性について厳密な比較対照試験は倫理的に不可能なため、後ろ向きないしは前向きの観察研究の結果を参考に判断されることになる。しかし、これら観察研究のほとんどが英語圏で発表されているものであり、本邦で開発された薬品を中心に信頼にたる情報がないのが現状である。国立成育医療センターでは平成15年12月から妊娠と薬相談外来を開始しているが、平成17年度には厚生労働省による妊娠とクスリ情報センター（仮称）事業が開設されることになっており相談事例のデータベース構築手法の確立は急務であると考えられた。
2. 多くの看護師が患者に対し、妊婦・授乳婦への薬剤使用に関する情報提供を十分に行うことができず、また、現在利用可能な情報源からで

は「胎児に対する薬剤の影響」および「授乳による乳児への影響」に関する情報はある程度得られるものの、「服薬する妊娠時期と薬剤の影響の関係」や「胎児・新生児・乳児に対する薬剤の影響力の程度」などに関する情報は十分に得られていないと考えられた。一方で、多くの看護師が国内における妊婦・授乳婦に対する薬剤評価基準の作成を必要であることから、臨床での有効利用を十分考慮した妊婦・授乳婦に使用する薬剤の有効性・安全性に関する分類基準が必要であると考えられた。

3. 妊婦・授乳婦は、現状では特に薬剤師からの情報提供について不満を持っており、これは、薬剤師が添付文書情報をもとに情報を提供しているためと考えられた。妊婦・授乳婦の中には、インターネットを經由して自ら添付文書情報にアクセスできることを知っている者がいたが、直接添付文書を読んでも「わかりにくく、理解できなかった」「かえって不安になった」との意見が寄せられたことは、添付文書情報のわかりにくさを証明するものと言えるだろう。妊婦・授乳婦はいろいろな形での情報提供を望んでいるが、どのような形であれ、その情報の伝え方が重要であると考えられ、そうした際の患者サイドの基礎知識として、「妊娠と薬に関する一般的なQ&A」を作成することを検討すべきではないかと考えられた。一方、一般医師へのアンケートにおいても添付文書への批判が強く、「エビデンスとしてのヒト

における過去の報告のまとめを記載する」「FDA分類（あるいはそれに類似した分類）を記載する」ことを検討すべきと考えられた。また、患者を対象としたものと同様に、医師を対象とした「妊娠と薬に関する一般的なQ&A」を作成することも検討すべきであろう。

4. 医学的な常識から、当然禁忌とすべき薬剤の一部が禁忌になっておらず、逆に禁忌とするほどのリスクが証明されていないか、あるいは発売後の知見の増加により禁忌とする理由が無くなったにもかかわらず、依然として禁忌とされている薬剤が存在した。一旦禁忌とされると、禁忌薬であるとの理由でその後の様々な情報が反映されにくいことが大きな問題である。また、禁忌をはずすためのルールがはっきりしていないことも問題解決を難しくしていると考えられた。もう一つの問題は、切迫早産にたいする塩酸マグネシウム、あるいは胎児肺成熟のための副腎ステロイドなどの、実際は多用されている適応外の薬剤について、安全性をどのように伝えるかは大きな問題といえると考えられた。
5. わが国では、合併症を有する授乳婦の治療薬に関する母乳移行データは皆無に近い。このため、類薬に関する海外論文を参照するとともに臨床経験に基づき授乳の可否を判断しているのが現状である。さらに、わが国でのみ販売されている薬剤の母乳移行データに関しては欧米の文献を参考にすることはできず、我々

自身が基礎的、臨床的知見をつくりださなければならない。こうした中で、従来の方法（ガスクロマトグラフィなど）による乳汁中の薬物の測定では抽出などに煩雑な手技を要するのに対して、本研究の方法では乳汁中の諸成分が煩雑な手技を必要とせずに分離可能であり、乳汁中の薬物を直接測定する方法としての可能性が示唆された。

E. 結論

わが国においては、個々の医薬品の情報はその添付文書によって医師、薬剤師、看護師等の医療関係者に提供されているが、実際の医療現場では必ずしもその医薬品を妊婦・授乳婦に投与する際に有益な情報となっていない。したがって、現時点で改訂可能な薬剤の添付文書は早急に改訂するとともに、臨床での有効利用を十分考慮した妊婦・授乳婦に使用する薬剤の有効性・安全性に関する分類基準が必要であり、患者および医師のそれぞれを対象とした「妊娠と薬に関する一般的なQ&A」を作成することも検討すべきである。また、厚生労働省による妊娠とクスリ情報センター（仮称）事業においては相談事例のデータベース構築手法の確立が急務である。一方、NMRによる乳汁中の薬物測定が従来の方法に比較して有用である可能性がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

小島真奈、濱田洋実：妊娠中の合併症「特発性血小板減少性紫斑病（ITP）」．産科と婦人科 72（増刊号「産婦人科薬物処方の実際」），2005（印刷中）

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
分担研究報告書

薬剤の添付文書の問題点について

分担研究者 三橋 直樹 順天堂大学医学部 産婦人科・教授

研究要旨

薬剤の添付文書はその使用法や安全性を確認するため先ず第一に参考にされる文献であるが、必ずしも十分な情報を提供しているとは言い難いのが現状である。特に、妊娠中の婦人への投与についての項目では提供されている情報に問題がある薬品が少なからず存在する。今回は添付文書に問題がある幾つかの薬品を選び、具体的な問題点を指摘し、可能なものについては変更の方向性を提案した。本事業の目的は医薬品の一般的ナリスク評価の方法の検討であるが、個々の薬品の検討から始めたほうが問題の解決にはむしろ近道であろうと考えられた。

A. 研究目的

本研究は医薬品の妊産婦あるいは授乳婦での安全性についての当該医薬品の添付文書での記載に問題がないかどうかを検討することを目的とする。

B. 研究方法

幾つかの薬効群ごとに個々の薬剤の添付文書について検討し、妊産婦あるいは授乳婦の記載に問題のある薬品を選択し、その問題点を洗い出した。また変更の必要な添付文書について、可能なものについてはその方向性を指摘した。なお薬品名については一般名ではきわめてわかりにくいので一部では商品名を使用した。

C. 研究結果

1) 男性ホルモン製剤

男性ホルモンは妊娠中の投与で女性胎児の男性化の危険があり、妊娠中の使用は厳しく制限されるべき薬剤である。また男性ホルモンの適応は男性不妊あるいは造精機能障害であるので、妊娠中の婦人に対する適応はないことを考慮すれば、禁忌とするべき薬剤である。事実、テストステロンなどの代表的な男性ホルモンは禁忌になっている。しかし、その添付文書での記載は、女性胎児の男性化の危険まできちんと記載したものと単に禁忌としただけのものが存在している。誤って投与される可能性を考慮すれば、具体的な危険性について記載しておくべきであろう。

また、プロピオン酸テストステロンについては禁忌にもなっていないので、早急に禁忌にするべきである。

メサルモンFは女性ホルモンと男性ホルモンの合剤であり、やはり禁忌にすべき薬剤であるが、現在の記載では治療上の有益性が認められれば妊婦へも投与可能となっている。おそらく合剤であるため男性ホルモンの危険に気づかれなかったためと思われる。この薬剤についても記載を改める必要がある。

ホンバン（DES）は最も男性化の危険の高い薬剤であるが、その適応が前立腺癌であるため妊産婦には禁忌との記載はない。しかし問題の多い薬剤であるので、添付文書の冒頭に妊産婦には禁忌であることを明示し、文書中でその理由を記載しておくべきであろう。

2) 抗てんかん薬

抗てんかん薬はその催奇性でよく知られた薬剤群で、添付文書には薬剤の危険性について具体的に記載されている。そのため個々の薬剤の記載としては優れた記載といってよいが、問題点も存在する。

まず、バルプロ酸ナトリウム（デパケン）は「原則禁忌」に指定されているが、他の薬剤にはこの「原則禁忌」の記載はない。「原則禁忌」とはどのような意味であるか、非常にあいまいである。この群の薬剤を使用しなければ妊娠できない患者が多数存在することを考慮すれば、「原則禁忌」の表現は避けるべきはなかろうか。

また、抗てんかん薬は多剤併用でその危険が上昇することが、個々の薬剤の記載ではわからないことも問題である。

3) 抗ウイルス薬

代表的なアシクロビル（ゾピラックス）

はヒトへの投与で胎児への問題は報告されていない薬剤である。しかし、その添付文書では動物への大量投与で異常がみられたと記載されている。ヒトでの危険が報告されていない場合、動物での大量投与の知見をわざわざ記載する必要があるか、疑問である。妊娠に気づかずこの薬剤を使用した患者が、のちに胎児への危険を過大に考え、中絶することも考えられる。

4) 免疫抑制剤

アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス水和物、などの薬剤であり、移植医療の発達により大量に使用されるようになってきている。これらの薬剤は動物実験で催奇性が認められるとしてすべて禁忌となっている。確かに感覚的には妊娠中の使用は問題がありそうな薬剤であるが、実際は腎臓移植後のかなり多数の妊婦に使用され、ヒトではほとんど問題にならない薬剤であることが経験的に知られてきている。現状では患者も医師もはっきりとしたリスクがわからないまま禁忌薬を使用していることになり、これらの薬剤の妊婦への使用の禁忌ははずすべきであり、明らかになっている危険について記載しておけばよいのではないだろうか。

5) 降圧剤

この群の薬剤の中で問題のあるものはカルシウム拮抗剤である。アダラート、ニバジルなどこの種の薬剤は多数使用され、妊娠中の使用に問題は指摘されていない。特に妊娠中期以降はほぼ安全であることが確認されているといっても言

い過ぎではない。このカルシウム拮抗剤の禁忌ははずすべきでしょう。

6) 抗菌薬

妊娠中の抗菌薬についてはかなり一般の理解が深まっており、実際の使用で問題になることは少ない。しかしいくつかの問題がみられる。

まず、ニューキノロン系薬剤であるが、これらはすべて妊娠中の使用は禁忌となっている。根拠はシプロキサンの開発時に動物実験で関節に障害が出たことによるが、ヒトではそのようなことは報告されていない。発売後かなり時間がたっており、短期間の使用であればヒトでは問題がなさそうであり、少なくとも禁忌の指定ははずすべきでしょう。

次いで指摘したいのは、この群の薬剤のうちペニシリン系薬剤およびセフェム系薬剤は胎児の催奇形性という問題に関しては最も安全性の高い薬剤であるにもかかわらず、添付文書の記載がそれに伴っていないことである。例えばアンピシリンではラットに大量投与すると催奇性がみられるという記載であり、膨大な数のヒトへの投与経験が無視されている。妊娠中でもほぼ安全と考えられている薬剤については、記載を改めるべきであろう。

D. 考察

妊娠中の薬剤の使用について、一部の薬剤について添付文書の検討を行った。結果として以下の事実が明らかになった。

- 1) 医学的な常識から、当然禁忌とすべき薬剤の一部が禁忌になっていない。
- 2) 逆に禁忌とするほどのリスクが証明

されていないか、あるいは発売後の知見の増加により禁忌とする理由が無くなったにもかかわらず、依然として禁忌とされている薬剤が存在する。

一旦禁忌とされると、禁忌薬であるとの理由でその後の様々な情報が反映されにくいことが大きな問題である。また、禁忌をはずすためのルールがはっきりしていないことも問題解決を難しくしている。

もう一つの問題は、適応外の薬剤の問題である。切迫早産にたいする塩酸マグネシウム、あるいは胎児肺成熟のための副腎ステロイドなどは適応が無いためにリスクの記載が無い。これら実際は多用されている適応外の薬剤について、安全性をどのように伝えるかは大きな問題といえる。

E. 結論

妊娠中の薬剤の使用について、現在の添付文書の記載には問題が多い。一般的な記載方法の検討も重要であるが、ここで指摘したような添付文書を改定すべき薬剤については放置することなく、早急に改定作業を進めるべきである。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
分担研究報告書

薬剤の母乳への移行に関する基礎的研究
－ 乳汁中の薬剤の NMR による測定 －

分担研究者：	加藤 賢朗	虎の門病院産婦人科・部長
研究協力者：	林 昌洋	虎の門病院薬剤部
	柿沼 司	虎の門病院薬剤部
	横尾 郁子	虎の門病院産婦人科
	岡 希太郎	東京薬科大学臨床薬理
	佐久間千勢子	東京薬科大学臨床薬理

研究要旨

500MHz NMR による乳汁中の薬物測定の可能性に関し基礎的研究を行った。今回は主に薬剤投与をしていない授乳婦より得た乳汁のスペクトラムを解析した。ついで鎮痛剤 loxoprofen sodium (Loxonin) を内服した授乳婦より得た乳汁を解析したところそのスペクトルを検出した。よって、NMR による乳汁中の薬物測定の可能性が示された。

A. 研究目的

わが国では、合併症を有する授乳婦の治療薬に関する母乳移行データは皆無に近い。このため、類薬に関する海外論文を参照すると共に臨床経験に基づき、授乳の可否を判断してきているのが現状である。

また、わが国の添付文書では、「動物実験で母乳移行性が認められるため授乳を中止すること」等の使用上の注意が多い。このため薬物療法中は人工栄養で保育する方法が考えられている。一方、母乳保育は①母乳を介した免疫物質の摂取、②

母児間の情緒形成への効果等が知られており、可能な限り母乳保育を推進すべきとの意見も多い。

さらに、わが国でのみ販売されている薬剤の母乳移行データに関しては欧米の文献を参考にすることはできず、我々自身が基礎的、臨床的知見をつくりださなければならぬ。しかしながら、乳汁中の薬物の測定は従来の方法（ガスクロマトグラフィーなど）では抽出などに煩雑な手技を要する。今回我々は乳汁を直接 NMR に apply する手技による乳汁中の薬物測定の可能性に関し基礎的研究を行っ

た。

B. 研究方法

分娩後様々な時期の乳汁の提供を受け（乳汁の提供に関しては、授乳婦より承諾を得、虎の門病院研究委員会より承認を得た）500MHz NMR 装置を用いて測定した。

C. 研究結果 D. 考察

母乳中に移行する薬物濃度を正確に、500MHz NMR 装置を用いて測定するために、まず母乳中成分のスペクトルを測定した。

図1上段は出産約7日目の母乳 NMR スペクトルである。図1下段は同一授乳婦の出産約53日目の母乳 NMR スペクトルである。また、図2は53日目の母乳を抽出溶媒 CDCl_3 で処理したときの CDCl_3 層の NMR スペクトルであり、図3は水層の NMR スペクトルを示す。

図1上段と下段の比較から、母乳中の薬物成分のうち炭水化物と脂肪の割合の経時的な変化が明らかである。即ち、出産直後には炭水化物（主としてグルコース、図3も参照）含量がより多いのに対して、53日後には脂肪含量（図2も参照）が優位になった。一方、たんぱく質成分に基づくシグナル群を明確に確認することは難しかったが、構成アミノ酸の芳香族性プロトンに基づくと思われるシグナル群が水層（図3）の低磁場側に認められた。（図4の拡大図）たんぱく質は CDCl_3 処理によって水層に残留するので、 CDCl_3 層（図2）には検出されない。

以上を総合すると、母乳の CDCl_3 抽出

液の NMR スペクトル（図2）において、脂肪成分に基づくシグナルが存在しない化学シフト領域において、 CDCl_3 移行性薬物分子の測定が可能であると考えられる。また、母乳中の薬物濃度がたんぱく質成分に比して相対的に高い場合には、母乳の直接測定（図1）によって結果が得られるとも考えられる。さらに、水溶性薬物においては、水層の測定（図3）によって、脂肪成分の妨害を除去したスペクトルを得ることが可能となるであろう。

以上のように、母乳中の薬物測定に NMR を応用する場合、共存する栄養成分による妨害が考えられるが、 CDCl_3 処理によってその一部を除去することができる。妨害成分に基づくシグナル群は主として炭水化物と脂肪に基づいているので、比較は高磁場に位置している。したがって、分子構造に不飽和結合水素、特に芳香環または素芳香環が含まれている薬物において、栄養成分の影響を受けることなく NMR スペクトルによる薬物濃度測定が可能になると考えられる。

また数例ではあるが、鎮痛剤 loxoprofen sodium (Loxonin) を内服した授乳婦より得た乳汁を解析したところそのスペクトルを検出した。現在その定量性につき検討中である。今後、さまざまな薬物の投与量、血中濃度等を考慮してさらなる検討を加えていく予定である。

E. 結論

NMR により、乳汁中の諸成分が分離可能であり、乳汁中の薬物を直接測定することの可能性が示唆された。

F. 健康危害情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

横尾郁子、加藤賢朗他: ニューキノロン系
薬剤の催奇形性に関する検討. 第 108 回
日本産婦人科学会関東連合地方部会.
2004 年 10 月 10 日 (幕張)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

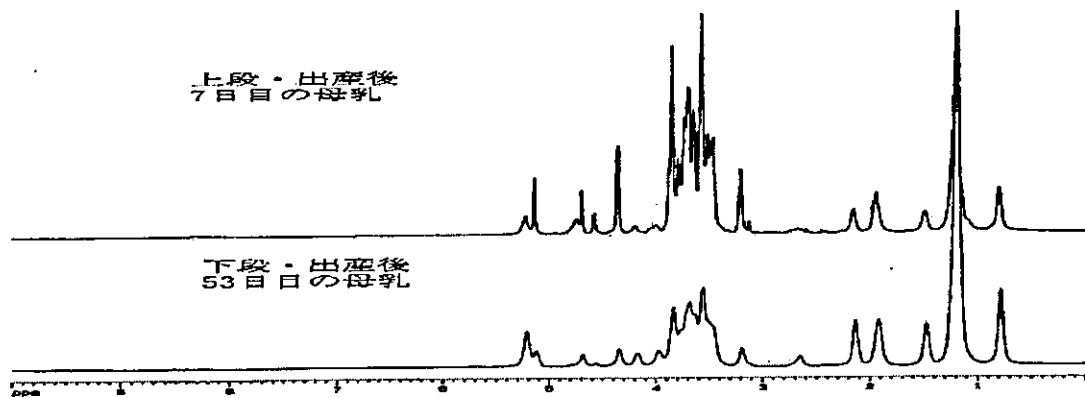


図1

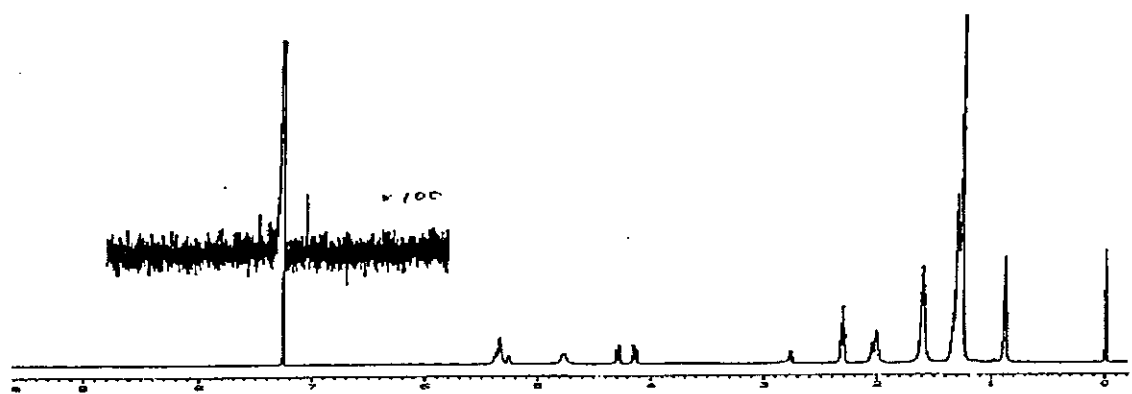


図2 (CDCl₃層)

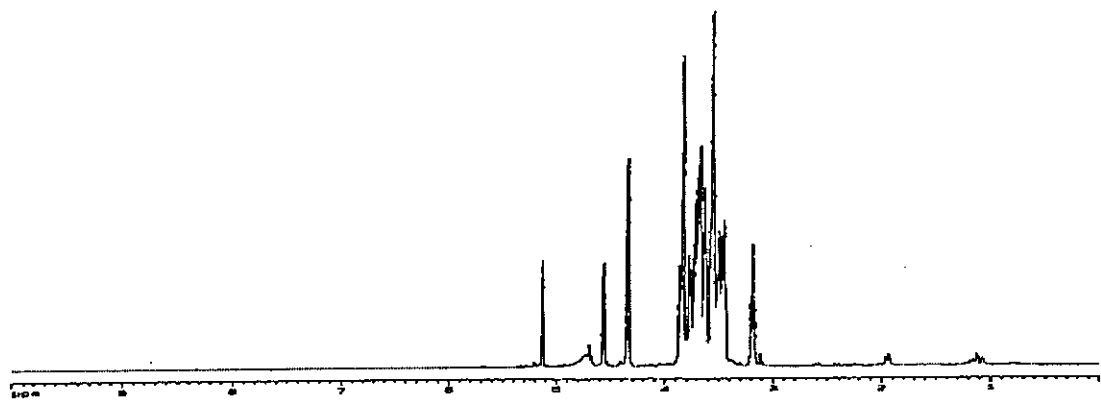


図3 (水層)

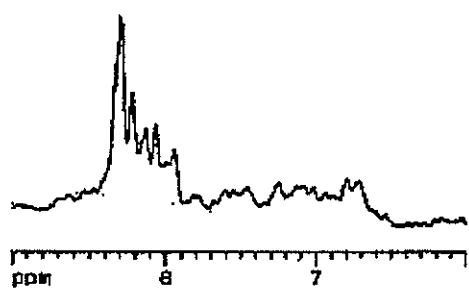


図4 (芳香族アミノ酸)

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
分担研究報告書

「妊娠時期ごとの医薬品リスクカテゴリー評価の検討」

分担研究者	林 昌洋	虎の門病院 薬剤部	部長
研究協力者	加藤 賢朗	虎の門病院 産婦人科	部長
	大嶋 繁	獨協医科大学病院 薬剤部	
	笠原 英城	柳屋ビル薬局	

研究要旨

妊婦を対象とした薬物療法の有効性と安全性を考慮する根拠となる公的な医薬品リスクカテゴリーと情報源として、我が国には添付文書とその記載要領がある。この記載要領によれば「8. 妊婦、産婦、授乳婦、等への投与」の項（2）として「動物実験、臨床使用経験、疫学的調査等で得られている情報に基づき、必要な事項を記載すること。」と定められている。しかし、添付文書情報を利用する医師、薬剤師の実感として、多くの添付文書では、具体的な医薬品情報の記載が不十分との印象がある。昨年度我々は、妊娠中も継続が欠かせない妊娠合併症の治療薬を対象に、添付文書記載の医薬品情報と詳細調査を行った際の医薬品情報に差異が存在することを明らかにした。

そこで本年度は、この研究をもとに海外の公的医薬品リスクカテゴリーを解析・評価して、医療の現場が求める妊婦への適正使用情報を的確に記載しうる医薬品リスクカテゴリーのあり方を検討することとした。あわせて我が国で発売されているものの欧米で発売されていないため海外の医薬品リスクカテゴリーを準用できない医薬品に関して、我が国独自の妊婦投与実績データを構築しうるか検討した。その結果、米国FDAの「Pregnancy Category」、豪州医薬品評価委員会の「妊娠中の投薬とそのリスク評価基準」と我が国の「添付文書記載要領」には、前2者のCategory A, Bにおける情報定義をはじめ何点かの大きな差異が存在し我が国でも参考とすべき点であることが明らかとなった。一方、我が国においても妊娠時期に合わせて独自の妊婦投与実績データを構築しうることを確認した。

A. 研究目的

本研究は、医療用医薬品の添付文書における妊婦・産婦への投与に関する注意の記載に薬剤疫学データ等を反映させるなどして、より臨床に即したものとし医

師、薬剤師が妊婦を対象として最適な薬物療法を行うための根拠情報の充実化をはかることを目的として開始したものである。

現在、我が国の医療用医薬品添付文書

の使用上の注意記載要領には、「8. 妊婦、産婦、授乳婦、等への投与」の項(2)に、「動物実験、臨床使用経験、疫学的調査等で得られている情報に基づき、必要な事項を記載すること。」の記載がある。また、(3)には、「データ」に基づき「理由」、「対象期間」と「措置」を記載するよう定められている。

一方、臨床で添付文書情報を利用する医師、薬剤師の使用感として、多くの添付文書では、「妊娠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場合にのみ投与すること」等の妊婦薬物療法の原則に準じた情報提供に留まるとの印象がある。

そこで、本年度の研究では、海外の公的医薬品リスクカテゴリーの構造と構成要素を解析・評価を行うことにより、添付文書情報としての「妊婦が使用する医薬品リスクカテゴリー」のあり方を検討し、添付文書における妊婦への薬物療法最適化の根拠情報の充実化への一助とすることを目的とした。

また、我が国では妊婦使用実績に関する研究が少なく、医薬品リスクカテゴリーが欧米水準となった場合であっても、FDA Pregnancy Category に記載された「ヒト妊婦に関する対照比較研究」や、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準に記載された「多数の妊婦および妊娠可能年齢の女性に使用されてきた薬だが、それによって奇形の頻度や胎児に対する直接・間接の有害作用の頻度が増大するといういかなる証拠も観察されていない」に相当する情報が得られていないと提供される情報が具体的根拠に欠ける可能性が考えられた。そこで、虎の

門病院の妊娠と薬相談外来の記録をもとに、欧米で発売されておらず主に我が国で発売されている医薬品の妊婦使用例データと新生児の異常の有無に関する資料の構築が可能かどうかパイロット的な検討を行い、問題点を明らかにすることを目的とした検討を行うこととした。

B. 研究方法

1. 米国のFDA Pregnancy Category、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準、我が国の医療用医薬品添付文書記載要領における妊婦を対象とした医薬品リスクカテゴリーとしての構成要素を比較検討した。

検討する構成要素は、①根拠情報の分類法、②胎児毒性の分類法、③服薬時期の指定法、④臨床評価の表現の4項目とした。

2. 4項目の構成要素を中心に、①米国のFDA Pregnancy Category、②オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準、③日本の医療用医薬品添付文書記載要領の3種のカテゴリーを比較することにより、添付文書における妊娠時期ごとの医薬品リスクカテゴリーのあり方を検討した。

3) 具体例におけるリスクカテゴリー

妊娠合併症に用いる医薬品のうち、妊婦高血圧に使用する可能性のある薬剤として、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカーであるニフェジピン徐放製剤、βブロッカーであるプロプラノロールについて、①米国添付文書におけるFDA Pregnancy Category とその記載、②オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準の位置

づけとその記載、③日本の医療用医薬品添付文書の分類とその記載を比較し、事例における具体的な問題点と医薬品リスクカテゴリーのあり方を検討した。

あわせて文献検索あるいは成書をもとに詳細な医薬品情報を抽出した結果と3種の分類基準の相同性を検討した。

4. 国内投与エビデンス構築の可能性

虎の門病院の妊娠と薬相談外来の記録をもとに、欧米では未発売で主に我が国で発売されている医薬品の妊婦使用例データと新生児の異常の有無に関する資料の構築が可能かどうかパイロット的検討を行った。

妊娠と薬相談外来において相談頻度の高い薬剤の内、欧米で発売されていない薬剤として、非ステロイド性解熱消炎鎮痛剤の中からロキソプロフェンナトリウム、チエノジアゼピン系抗不安薬の中からエチゾラムを選択した。

研究に当たっては、外来記録から絶対過敏期の服用例を抽出し、①服用妊婦の年齢分布、②服用目的、③絶対過敏期の服用日数、④併用薬剤数、⑤奇形の発現数と内容を抽出し、連結不可能匿名化を行った上で解析した。

C. 研究結果

1. 米国のFDA Pregnancy Categoryの日本語訳を表1-1、正確を期する意味で英語版を表1-2に示した。オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準の日本語訳を表2-1、同様に英語版を表2-2に示した。日本の医療用医薬品添付文書記載要領の別表2を表3として示した。

医薬品リスクカテゴリーを比較する

目的で、①根拠情報の分類法、②胎児毒性の分類法、③服薬時期の指定法、④臨床評価の表現とあり方の4項目の構成要素を抽出し、比較した結果を表4として示した。

①根拠情報の分類法

根拠情報の分類では、FDA Pregnancy Categoryが「ヒトの対照比較研究」を主要項目として、Category A, B, Cの定義に用いているのに対して、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準ではCategory Aの定義に「リスクの増大に関する証拠」、「リスク発生頻度の増加」と定義しており根拠情報の種別には幅を持たせている表現となっていることが分かった。

さらに、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準ではCategory Cの根拠情報として「薬理作用」を定義していることが両者の大きな相違点となっていることが確認された。

また、米国のFDA Pregnancy Categoryでは、A, B, C, D, Xの順に根拠情報の危険度が増しているが、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準では「B1, B2, B3」と「C」の間にアルファベット順の危険度の増大は定義されていないことがわかった。

②胎児毒性の分類法

胎児毒性の分類では、FDA Pregnancy Category Cの「催奇形性」、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準のA, B, Dに、「奇形の頻度」、「奇形」の表現が用いられていた。一方、FDA Pregnancy Categoryでは、Category A, B, D, Xにおいて「胎児への危険性」、「胎児への危険の明確な根拠」等の「risk」

の表現が用いられていた。

また、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準では、胎児毒性の分類においても「薬理効果」、「薬理作用」の概念がCategory C, Dに用いられていることがリスクカテゴリーの特徴となっていた。

③服薬時期の指定法

妊娠時期ごとの医薬品リスクカテゴリーを検討する意味で最も重要な服薬時期の指定に関しては、日本の医療用医薬品添付文書記載要領の別表2が「妊娠（～ヶ月以内）」、「妊娠後半」、「妊娠末期」と具体的な時期を指し示す概念がCategoryの構成要素となっているのに対して、FDA Pregnancy Category（Category Aを除く）並びにオーストラリア医薬品評価委員会の分類基準では、具体的な妊娠の時期をカテゴリーの構成要素としていなかった。

④臨床評価の表現

我が国の医療用医薬品添付文書記載要領の別表2では、Dの措置の項より「投与しないこと」、「投与しないことが望ましい」、「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」等の臨床評価を必ず伴うリスクカテゴリーの表現となっている。

一方、米国のFDA Pregnancy Categoryでは、危険度の高いCategory Xを「起こりうるどんな利益よりも明らかに危険が大きいもの：禁忌」、Category Dを「特定の状況では危険であっても使用が容認される」と位置づけているが、危険度の低いCategory A, B, Cに関しては臨床評価を定義していない。同様に、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準でも、Category Xを「使用すべき

でない」としている以外、臨床評価を定義していない。

2. 3種のカテゴリーの比較

1) ①米国のFDA Pregnancy Category、②オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準、と我が国の③医療用医薬品添付文書記載要領を比較して最も異なる点は、Category A, Bの存在であった。

すなわち、FDA Pregnancy Categoryでは、Category Aとして「ヒト妊婦に関する妊娠第1（第2、第3、全）三半期の対照比較研究で、胎児への危険性は証明されず、胎児への障害の可能性はうすいもの。」が定義され、Category Bとして「動物の知見にもかかわらず、妊娠期間中に使用した場合の胎児への障害の可能性はうすいであろうもの。」が存在している。一方、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準では、Category Aとして「多数の妊婦および妊娠可能年齢の女性に使用されてきた薬だが、それによって奇形の頻度や胎児に対する直接・間接の有害作用の頻度が増大するといういかなる証拠も観察されていない。」が定義され、Category B1として「妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られているが、この薬による奇形やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生頻度増加は観察されていない。動物を用いた研究では、胎児への障害の発生が増加したという証拠は示されていない。」が存在している。

このカテゴリー定義の存在が最適な薬物療法を実施するための根拠となる