

2004012053

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15～16年度 総合研究報告書

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. 総合研究報告

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	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	8
--------------------------	---

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
総合報告書

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

医薬品の催奇形性等の具体的情報がどのような形で医師や薬剤師、看護師に、さらに妊産婦や授乳婦に提供されているか、そのわが国における現状を解析し問題点を明らかにすること、ならびに、実際に日常臨床で妊産婦あるいは授乳婦にどのような医薬品が使用されているかを明らかにするとともに、その添付文書の問題点を明らかにすること、さらに、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、および、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産婦・授乳婦に投与する際に有益な情報となっていない。また、受け取り手である妊産婦・授乳婦も満足していない。したがって、通常の産科診療で使用される可能性のある薬剤は非常に少ないため、当面かなり限られた数の医薬品の検討で十分であることもふまえて、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産婦・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。

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、以下の目的で研究を行った。

1. 医薬品の催奇形性に関してその具体的情報がどのような形で妊産婦や授乳婦に提供されているか、そのわが国における現状を解析し問題点を明らかにすること。
2. 妊娠合併症の治療薬を対象に、添付文書に記載された医薬品情報と、その他入手しうる医薬品情報の差異と相同性について問題点を明らかにすること。
3. 妊産婦・授乳婦に対する薬物療法に関して、薬剤師や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情報を入手しているか、また、患者に対しどのように情報提供を行っているかなど、薬剤師による情報提供の現状と問題点を明らかにすること。
4. 医薬品情報の提供に関する妊産婦・授乳婦の意識を明らかにすること、および妊産婦・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。
5. 実際に日常臨床で、妊産婦あるいは授乳婦にどのような医薬品が使用されているかを明らかにすること。
6. 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医薬品について個々に明らかにすること。

7. 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。
8. 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 1～8 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. わが国および米国とオーストラリアにおける妊産婦、授乳婦に対する医薬品投与に関する情報提供の現状を調査した。さらに、わが国で妊娠中にも投与が検討されることが多い医薬品について、情報提供がどのように行われているか分析した。
2. 妊娠合併症として、糖尿病、甲状腺機能亢進症、気管支喘息、潰瘍性大腸炎、移植の 5 疾患を対象として選定し、その治療に用いる代表的な薬剤に関して、添付文書に記載された医薬品情報を抽出するとともに、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て、それらを比較検討した。
3. 病院・診療所、薬局等の医療機関に勤務する薬剤師、および全国 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アンケート調査を行った。
4. 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。

5. 順天堂大学伊豆長岡病院（現、静岡病院）で平成 15 年 12 月から平成 16 年 1 月に診療した、全ての妊産婦および分娩後 1 ヶ月以内の授乳婦について投与された薬剤をすべてリストアップして分析した。
6. 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。
7. 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。
8. 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. わが国においては、個々の医薬品の催奇形性に関する情報はその添付文書によって医師、薬剤師等の医療関係者に提供されていた。その記載は平成 9 年に厚生省薬務局長から通知された「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」という文書に沿うことが求められていた。その特徴としては、主として催奇形性を中心とした医薬品の危険度をもとに、

その妊産婦、授乳婦に対する投与の危険性について示すものであった。米国やオーストラリアと比較して、わが国の情報提供の最も大きな相違点は、その医薬品の妊産婦、授乳婦に対する投与の危険性の根拠となるデータがどのようなものが明確ではない点であった。これは、妊娠中にも投与が検討されることが多い医薬品についても同様であった。さらに、そうした医薬品の中には、添付文書の改訂に伴って、その記載が不明瞭となっているものが認められた。

2. 妊産婦を対象とした薬物療法が不可欠な妊娠合併症である 5 疾患に用いる 10 薬剤の添付文書には、母体の薬物療法と催奇形等の胎児への影響に関する詳細な医薬品情報が、全く記載されていなかった。
3. 薬剤の妊産婦・授乳婦に対する影響に関する情報を、どのような情報媒体から入手しているか薬剤師に質問したところ、「添付文書」と回答した薬剤師が最も多かった。また、妊産婦への安全性に関する薬剤評価基準が世界各国に存在することは 63.2% の薬剤師が知っており、国内でこのような評価分類基準を作成する必要性に関して「非常に必要であると思う」と及び「必要であると思う」と回答した薬剤師が 95.4%、国内での分類基準が作成された場合、「ぜひ使用したい」と及び「どちらかといえば使用したい」と回答した薬剤師が 97.7% であり、ほとんどの薬剤師が国内で使用可能な分類基準の存在を望んでいることが示唆された。一方、看護師

については、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、妊産婦・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%が妊産婦・授乳婦への薬剤使用に関する分類基準が必要と答えた。

4. 妊産婦・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。
5. 計227名の患者に対して投与されていた薬剤の種類は107品目で、現在市販されている薬剤の0.67%にすぎなかった。
6. 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。
7. 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。

8. 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. わが国の添付文書の記載においては、根拠となるデータがどのようなものが明確ではないため、危険性を列挙するのみとなっており、その危険が起こる頻度がわからず、実際の医療現場でその医薬品を投与する際に有益な情報となっていない可能性が考えられた。わが国で妊娠中にも投与が検討されることが多い医薬品の添付文書についても、同様にこれらの問題点があり、少なくともこうした医薬品については早急に改善が必要と考えられた。
2. 検討したすべての薬剤について、そ

の添付文書には、母体の薬物療法と催奇形等の胎児への影響に関する詳細な医薬品情報が全く記載されていなかったが、わが国の添付文書の使用上の注意記載要領に「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。」の記載があるにもかかわらず、何故当該医薬品を販売している製薬企業がこうした医薬品の適正使用に有益な医薬品情報を添付文書に記載しないのか、あるいは記載出来ないのかに関しては、今後の研究において製薬企業の実態調査に基づき考察する必要があると考えられた。

3. 現在の添付文書は、妊産婦・授乳婦に薬剤を使用する際の安全性に関する情報が十分でなく、薬剤師や看護師は妊産婦・授乳婦への薬剤使用の安全性に関する情報を、容易に入手することが困難な現状にあると考えられた。また今後、臨床での有効利用を十分考慮した妊産婦・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。
4. 妊産婦・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。妊産婦・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。妊産婦・授乳婦はいろいろな形で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。

5. 実際に日常臨床で、妊産婦あるいは授乳婦に投与されていた薬剤の種類は、現在市販されている薬剤の 1% 未満にすぎず、もちろんこれらの薬剤の類薬も使用される可能性があるものの、おそらくこの 2 倍ないし 3 倍程度の医薬品の数が、通常の産科診療で使用される可能性のある薬剤と考えられた。したがって、医薬品の安全性を検討する場合、当面かなり限られた数の医薬品の検討で十分であることが予想された。
6. 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、切迫早産に対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。

7. 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。
8. 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

き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ーなど）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産婦・授乳婦に投与する際に有益な情報となっていない。また、受け取り手である妊産婦・授乳婦も満足していない。したがって、通常の産科診療で使用される可能性のある薬剤は非常に少ないため、当面かなり限られた数の医薬品の検討で十分であることもふまえて、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産婦・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

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 林昌洋：妊婦における薬物療法の注意点. クリニカ 30(6): 381-385, 2003.
- 2) 林昌洋：妊婦さんへの薬物療法. Pharmavision 8(7): 2-5, 2004.
- 3) 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」48-51, 2005.

2. 学会発表

- 1) 林昌洋, 田中真砂, 加藤賢朗：合併症を有する妊婦が使用する医薬品の投与エビデンスと添付文書情報の相同性に関する研究. 第7回日本医薬品情報学会学術大会. 東京, 2004年6月
- 2) 田中真砂, 林昌洋, 加藤賢朗：合併症を有する授乳婦が使用する医薬品の投与エビデンスと添付文書情報の相同性に関する研究. 第7回日本医薬品情報学会学術大会. 東京, 2004年6月
- 3) 長田和士, 山口陽子, 濱田洋実, 林昌洋, 加藤賢朗, 三橋直樹, 佐藤信範, 上田志朗, 吉川裕之：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—薬剤師を対象としたアンケート調査から—. 医療薬学フォーラム 2004/第12回クリニカルファーマシーシンポジウム. 札幌, 2004年7月

- 4) 横尾郁子, 児島梨絵子, 楯浩行, 山口隆, 三島みさ子, 山城千珠, 古屋智, 神山洋, 伊豆田誠人, 加藤賢朗：ニューキノロン系薬剤の催奇形性に関する検討. 第108回日本産科婦人科学会関東連合地方部会. 幕張, 2004年10月

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：該当なし

雑誌：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
林 昌洋	薬剤の催奇形性評価	薬局	49	1647-1654	1998
林 昌洋	薬物の胎児移行動態と催奇形性	薬事	42	1193-1198	2000
林 昌洋	妊娠とくすり	日本医師会雑誌	124	1023-1027	2000
林 昌洋	妊娠・授乳期の薬物投与	医学のあゆみ	197	37-42	2001
林 昌洋	内科医が特に注意すべき相互作用・副作用-症状の捉え方と回避法	内科	88	330-333	2001
林 昌洋	妊娠における薬物療法の注意点	クリニカ	30	381-385	2003
加藤 賢朗	周産期の治療薬マニュアル	周産期医学	33	413-415	2003
村島 温子	膠原病の性差	成人病と生活習慣病	34	12	2004
Murashima A, Hashimoto H. : et al.	Long term prognosis of children born to lupus patients	Annals of the Rheumatic Diseases	63	50-53	2004
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	48-51	2005
佐藤 信範 濱田 洋実 林 昌洋 加藤 賢朗 三橋 直樹 村島 温子 吉川 裕之 ：他	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-薬剤師を対象としたパイロット調査から-				日本薬剤師会雑誌 投稿中

薬剤の催奇形性の評価

— 「妊娠と薬相談外来」における催奇形性情報の危険度評価 —

林 昌 洋

虎の門病院 薬剤部長

はじめに

妊娠中の薬物療法が、通常とまったく異なる点は、母体に投与した薬剤が胎児にも影響を及ぼすことにある。

1960年代のサリドマイド事件の教訓以降は、医療従事者はもちろん一般の妊婦にも薬剤の催奇形性に対する認識が普及しており、むしろ過剰な不安を抱く傾向がある。

虎の門病院では、1988年4月より産婦人科と薬剤部が共同で「妊娠と薬相談外来」を開設して、妊婦の服薬に対する不安を解消し無用な命の中断を防ぐために催奇形性情報の提供やカウ

ンセリングを行っている。

1998年3月末までの10年間に、のべ4,189例(図1)の相談に応じており、催奇形性を調査した薬剤は成分として2,628品目、のべ17,899品目を数えている。

本稿では、この外来における薬剤の催奇形性情報の危険度評価について説明する。

妊娠中の薬剤危険度の評価

虎の門病院の「妊娠と薬相談外来」における薬剤の危険度評価法を説明する前に、代表的な薬剤危険度の評価基準を紹介する。

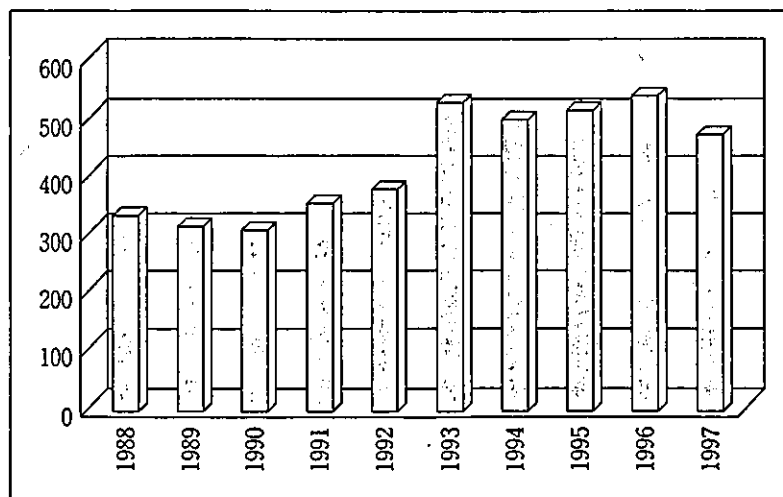


図1. 妊娠と薬相談外来年度別相談者数

1. 医療用医薬品添付文書

わが国では、妊娠中に使用した薬剤の危険度に関する公的機関による分類として、平成9年4月25日の薬発第607号、厚生省薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」がある。このなかで〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕については、以下のように記載されている。

- (1) 用法及び用量、効能又は効果、剤形等から、妊婦、産婦、授乳婦等の患者に用いられる可能性があつて、他の患者と比べて、特に注意する必要がある場合や、適正使用に関する情報がある場合には、必要な注意を記載すること。また、投与してはならない場合は禁忌の項にも記載すること。
- (2) 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。
- (3) 記載にあたっては別表2（本稿表1）のB、C、Dを適宜組み合わせたものを基本とし、更に追加する情報がある場合にはその情報を記載すること。

この記載要領では、妊婦に対する危険性情報は、A欄の「データ」を直接記載するのではなくB欄の「理由」として、人の情報は7段階、動物の情報は2段階に区分する方式となっている。また、危険度に対応した臨床上の対応は、D欄の「措置」として6段階に区別して記載するよう指導されている。

この分類は、ヒト妊婦、動物に関する情報を整理し把握する基本ではあるが、B1からB10の「情報—理由」の項の数値は、危険度の順位に即して定義付けられているものではない。このため臨床の現場では、「情報—理由」の項の分類順位よりも「措置」の項の記載がその薬剤の危険度として利用されることが多い。

つまり、禁忌に相当する「投与しないこと」と記載された薬剤は最も危険度が高いという解

釈である。

しかし、現状の添付文書を調査すると、同じ「理由」であっても、「措置」の記載内容は「妊婦には投与しないこと」であったり、「危険性よりも治療上の有益性が上回ると判断される場合にのみ使用すること」などの差異がある。

この違いの原因として、母体を治療する上で必要性が高い薬剤は、生殖試験あるいはヒトの情報として何らかの胎児への有害性が示唆されていたとしても、禁忌とはならない傾向がある。逆に、投薬が必須でない薬剤や治療上他剤への代替えが可能な薬剤では、危険度を示唆する情報がない場合でも「措置」は禁忌とされることがある。

つまり、「措置」の記載は純粹に危険度情報をランク付けしたものではなく、妊婦を対象として投薬する場合のリスクとベネフィットを天秤にかけた結果を示していることに留意する必要がある。

さらに、こうした背景を加味してもなお、この「措置」のあり方には個々の薬剤によって差異が認められる。この差は各製薬企業に記載の判断がまかされているためのバラツキに起因するものと考えられる。この「措置」の記載の差が、実際に処方する医師や調剤する薬剤師の判断を迷わせる原因となるケースが少なくない。

2. FDAのPregnancy Category

米国では、FDA (Food and Drug Administration) によって胎児に対する薬剤の危険度を分類する基準が示されている。この「FDA Pregnancy Category: 薬剤胎児危険度分類基準 (表2)」は、カテゴリーA、B、C、D、Xの5段階で「ほぼ安全」なAから「禁忌」に相当するXまで、順次危険度が増大する評価基準となっている。動物の生殖試験、ヒトの催奇形情報をもとに、薬剤の危険度をランク付けする条件が具体的に示されており、臨床の薬物治療において

表1. 妊婦、産婦、授乳婦への投与に関する表現方法

A(データ)	B(理由)	C(注意対象期間)	D(措置)
1 本剤によられると思われるヒトの奇形の症例報告がある場合	1 催奇形性を疑う症例報告があるので、	1 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には	1 投与しないこと
2 奇形児を調査したところ、母親が妊娠中に本剤を投与された症例が対照群と比較して有意に多いとの報告がある場合	2 奇形児を出産した母親の中に本剤を妊娠中に投与された例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告があるので、	2 妊婦(〜カ月以内)又は妊娠している可能性のある婦人は	2 投与しないことが望ましい
3 妊娠中に本剤を投与された母親を調査したところ、奇形児出産例が対照群と比較して有意に多いとの報告がある場合	3 本剤を妊娠中に投与された患者の中に奇形児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告があるので、	3 妊娠後半期には	3 治療上の有益性が危険を上回ると判断される場合のみ投与すること
4 妊娠中に本剤を投与された母親から生まれた新生児に奇形以外の異常が認められたとする報告がある場合	4 新生児に〇〇を起こすことがあるので、	4 妊娠末期には	4 減量又は休業すること
5 母体には障害はないが胎児に影響を及ぼすとの報告がある場合	5 胎児に〇〇を起こすことがあるので、	5 授乳中の婦人には	5 大量投与を避けること
6 妊娠への投与は非妊婦への投与と異なった危険性がある場合	6 〇〇を起こすことがあるので、		6 長期投与を避けること
7 妊娠中に使用した経験がないか又は不十分である場合	7 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、		7 本剤投与中は授乳を避けさせること
8 薬物がヒトの乳汁に移行し、乳児に対し有害作用を起こすとのデータがある場合	8 ヒト母乳中へ移行する(移行し〇〇を起こす)ことがあるので、		8 授乳を中止させること
9 動物実験で乳汁中に移行するとのデータがある場合	9 動物実験で乳汁中に移行することが報告されているので、		
10 動物実験で催奇形性作用が認められている場合	10 動物実験で催奇形性作用が報告されているので、		
11 動物実験で催奇形性以外の胎児(新生児)に対する有害作用が認められている場合	11 動物実験で胎児毒性(胎児吸収…)が報告されているので、		

表 2. FDA 薬剤胎児危険度分類基準 (Federal Register 1980 ; 44 : 37434~67)

<p>分類 A : ヒトの妊娠初期3 ヶ月間の対照試験で、胎児への危険性は証明されず、またその後の妊娠期間でも危険であるという証拠もないもの</p> <p>分類 B : 動物生殖試験では胎児への危険性は否定されているが、ヒト妊婦での対照試験は実施されていないもの。あるいは、動物生殖試験で有害な作用(または出生数の低下)が証明されているが、ヒトでの妊娠初期3 ヶ月の対照試験では実証されていない、またその後の妊娠期間でも危険であるという証拠はないもの</p> <p>分類 C : 動物生殖試験では、胎児に催奇形性、胎児毒性、その他の有害作用があることが証明されており、ヒトでの対照試験が実施されていないもの、あるいは、ヒト、動物ともに試験は実施されていないもの</p> <p>ここに分類される薬剤は、潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ使用すること</p> <p>分類 D : ヒトの胎児に明らかに危険であるという証拠があるが、危険であっても、妊婦への使用による利益が容認されるもの(たとえば、生命が危険にさらされているとき、または重篤な疾病で安全な薬剤が使用できないとき、あるいは効果がないとき、その薬剤をどうしても使用する必要がある場合)</p> <p>分類 X : 動物またはヒトでの試験で胎児異常が証明されている場合、あるいはヒトでの使用経験上胎児への危険性の証拠がある場合、またはその両方の場合で、この薬剤を妊婦に使用することは、他のどんな利益よりも明らかに危険性の方が大きいもの</p> <p>ここに分類される薬剤は、妊婦または妊娠する可能性のある婦人には禁忌である</p>

表 3. 催奇形情報調査資料一覧

<p>1. 厚生省 医薬品副作用情報/医薬品等安全性情報</p> <p>2. 製薬企業情報 添付文書/生殖試験/市販後調査資料/文献情報</p> <p>3. 成書 Drugs in Pregnancy and Lactation 催奇形性等発生毒性に関する薬品情報</p> <p>4. 副作用情報 Mayler's Side Effects of Drugs</p> <p>5. 医薬品集 American Hospital Formulary Service Drug Information Martindale The Extra Pharmacopoeia Drugdex</p> <p>6. データベース TERIS/MEDLINE</p> <p>7. 相談事例の出産結果</p> <p>8. 二次情報誌 情報(JAPIC) International Pharmaceutical Abstract</p>

も参考になるものである。ただし、この分類基準でも各カテゴリーの前段は情報のランク付け基準だが、後段は妊婦を対象として投薬する際のリスクとベネフィットに配慮した記述となっている。このため、分類基準はFDAのものであるとしても、その割り付けが製薬企業にまかされている場合には、わが国の添付文書と同様なバラツキがみられることがあり注意が必要となる。

3. 虎の門病院の薬剤危険度評価基準

前述のように、薬剤の胎児への危険度を分類するいくつかの有用な基準が存在するものの、治療上の必要性と胎児への危険性を考慮した分類であったり、そのためのバラツキが存在したために、純粋に薬剤の胎児への危険度を評価するには直接利用しにくいものであった。

治療上の必要性は個々の妊婦の病状により異なるので、当院の「妊娠と薬相談外来」では、総合評価の段階で考慮する事項となっている。まして、妊娠と気づかずに服薬してしまった薬剤の相談では、催奇形の危険度のみが情報提供

表 4. 虎の門病院の薬剤危険度評価基準

評価条件	危険度点数
<ul style="list-style-type: none"> 疫学調査で催奇形の傾向はない、およびヒトでの催奇形を肯定する症例報告はない。 および動物生殖試験は行われていないか、または催奇形は認められていない または食品としても使用されているもの 	0点
<ul style="list-style-type: none"> 疫学調査は行われていない、およびヒトでの催奇形を肯定する症例報告はない。 および動物生殖試験は行われていないか、または催奇形は認められていない または局所に使用するものおよび漢方薬 	1点
<ul style="list-style-type: none"> 疫学調査は行われていない、およびヒトでの催奇形を肯定する症例報告はない。 しかし動物生殖試験で催奇形の報告がある、または否定と肯定の報告があり優劣がつけ難い 	2点
<ul style="list-style-type: none"> 疫学調査で催奇形を示唆する報告と否定的報告があり、どちらかといえば否定的。 および動物生殖試験で催奇形の報告があるが、その結果ヒトでの催奇形はあるとはいえない または疫学調査は行われていないが、ヒトでの催奇形の症例報告がある、または否定と肯定の報告があり優劣がつけ難い 	3点
<ul style="list-style-type: none"> 疫学調査で催奇形を示唆する報告がある、または否定と肯定報告があり、どちらかといえば肯定的 疫学調査で催奇形を示唆する報告と否定的報告があり、どちらかといえば否定的、または疫学調査は行われていない、およびヒトでの催奇形に関する信頼性の高い症例報告が複数ある 	4点
<ul style="list-style-type: none"> 疫学調査で催奇形があると確定的に考えられている または動物生殖試験の結果、ヒトにも催奇形があると確定的に考えられている 	5点

の主体となる。したがって、まず薬剤が胎児へ及ぼす危険度のみを評価し分類する基準が必要となった。

そこで、表3に示した資料を中心に可能な限り広い範囲にわたって調査して、収集した情報を評価し催奇形情報を主体として分類することとした。

薬剤の危険度評価にあたっては、評価担当者によるバラツキを防止し、できるだけ標準化して行うために「薬剤危険度評価基準」(表4)を定めて、0点～5点の6段階の点数評価で数値に合わせて危険度が增大するランク付けを行っている¹⁾。

危険度評価とランク付けに際しては、研究報告を(1)疫学調査、(2)症例報告、(3)動物の生殖試験に大別し、その順に情報の重み付けを行い、その結果を薬剤危険度評価基準として点数化している。

催奇形情報の評価

薬剤の催奇形情報を取り扱う際に、留意すべき事項がいくつかある。妊娠と薬相談外来の情報調査において、調査結果を評価する際に特に留意している事項を以下にまとめた。

1. 疫学調査を評価する際の留意事項

催奇形情報に関する疫学的調査には、コホート研究とケース・コントロール研究がある。

一般に研究の信頼性に関しては、コホート研究の方が優れていると位置づけられている。一方、検出の可能性については、まれな異常に関してはケース・コントロール研究の方が現実的である。したがって、報告を危険度評価に使用する際には、催奇形との関連性だけでなく、研究のデザインとスケールにも留意して結果を評

価する必要がある。

その上で、疫学データの取り扱いに際しては、バイアスと交絡の有無に特に留意する必要がある。

【バイアス】 ケース・コントロール研究では、妊娠中の薬剤使用に関して母親の聞き取り調査を行う形式のものが多く、この場合、奇形を有する児を出産した母親では、服薬に対する罪悪感や医師、家族からの繰り返しの質問によって、健全な児を出産した母親より、記憶の正確性にバイアスが生じているおそれがある。

【交絡】 薬剤を使用した母親と使用しなかった母親の2群を比較する際に、年齢、人種、嗜好品、居住地などの要因を均等化しても、さらに両群間に服薬以外の差異が存在し、評価結果に影響を与えることがある。

例えば、鎮咳剤コデインの催奇形性を評価する場合に、対照群を鎮咳剤を服用しなかった群とする。この研究デザインでは、コデインという鎮咳剤の投薬を要するウイルス感染が服薬群に多かった可能性を否定できない。コデイン服薬という要因以外にウイルス感染という要因が2群間に存在し2つの要因を同時に調査することになり、いずれの影響による結果なのか評価が困難になるという交絡が存在することになる。抗てんかん剤の多剤併用と催奇形の危険度に関する調査でも、多剤併用を要する難治性てんかん発作の影響との交絡が生じる可能性がある。報告を評価する際には、交絡が存在しないかについて検討する必要がある。

2. 症例報告を評価する際の留意事項

症例報告には、いわゆる一例報告と症例シリーズ研究がある。胎児ワルファリン症候群に関しては、多くの症例シリーズ研究が報告されており、その危険性を認識する上で重要な役割を果たした。症例報告は前述の疫学調査に比較して、調査が容易で早期に危険性を認識できると

いう利点がある。その一方で、自然の奇形発生率や、個々の症例における基礎疾患、併用薬剤の影響を除外することは困難である。情報評価に際しては、こうした問題点を整理できるよう配慮する必要がある。

3. 服用量による補正

いくつかの薬剤は、その服用量により催奇形の危険度を補正する必要があることが知られている。その代表として、ビタミンAがあげられる。5,000単位未満の使用は食事による栄養摂取と同様に催奇形の危険度の増大は考えられない。したがって「0点」となる。

一方、大量（大量の閾値については、10,000単位、25,000単位、40,000単位とする報告がある。）を継続して使用した場合、FDAのPregnancy CategoryはXと位置づけており、催奇形の危険度が増大する。当院でも「4～5点」と定めている。

妊娠中の時期危険度の評価

1. 服用時期の危険度評価点

妊娠期間中の薬剤の服用が、胎児に影響を及ぼすかどうかは、前述の薬剤の危険度とともに服用時期が重大な要因となる。

もっとも危険な時期は、胎児の中樞神経や、心臓、消化器、四肢などの臓器や器官が発生、分化する時期である妊娠4週目～7週目未までの期間である。虎の門病院では、この期間を、催奇形性に関して薬剤に最も敏感な「絶対過敏期」として服用時期の危険度を5点とし、以下「服用時期の危険度評価点」（表5）に従って、相対過敏期3点、比較過敏期2点、潜在過敏期1点、無影響期0点と5段階に分類している¹⁾。

2. 服用時期の危険度の補正

子宮内膜症の治療剤ダナゾールは、アンドロゲン作用を有しており、妊娠中に連用した場合、女兒の外性器の男性化を引き起こすことが報告されている。

ただし、ヒトアンドロゲン受容体の感受性は胎芽期8週間目以降とされており、通常の薬剤の絶対過敏期である4週始めから7週末の間では催奇形の危険は少なく、過敏期を妊娠8週以降に補正して危険度を算出している。骨への沈着が知られているテトラサイクリン系の抗生物質についても、妊娠後期が過敏期となることが知られており、過敏期の補正が必要である。

表5. 服用時期の危険度評価点

最終月経開始日からの日数	危険度	評価点
0日～27日目	無影響期	0点
28日～50日目	絶対過敏期	5点
51日～84日目	相対過敏期	3点
85日～112日目	比較過敏期	2点
113～出産日まで	潜在過敏期	1点

妊娠中の薬剤危険度の総合評価

妊娠中に使用した薬剤が胎児に及ぼす影響は、薬剤そのもののもつ危険度と服用時期の危険度によって左右される。

たとえば、最も危険な5点にランクされている薬剤でも、無影響期である最終月経開始日の0日目～27日目の間に服用したのであれば、影響があったとすれば妊娠が成立しない。一方、妊娠が成立していれば胎児に影響はないと考えられる。逆に、最も危険な絶対過敏期であっても、服用した薬剤が食物やお茶などに含まれている程度の量のビタミンやカフェインなどであれば、その危険度は考慮する必要はないものとして判定できる。

虎の門病院では、図2に示す式によって薬剤の危険度点数と服用時期の危険度点数を乗じた点数を算出し、それを総合点として0～6点は「影響なし」、7～11点は「注意」、12～19点は「警

$$\text{薬剤危険度点数} \times \text{服用時期危険度点数} = \text{危険度総合点数}$$

図2. 危険度総合点数算出式

表6. 総合得点判定と患者への説明

総合得点	判定	患者への説明
0～6	無影響	薬剤による胎児への催奇形性は、全く考えられない。胎児に奇形が起こる確率は薬剤を服用しなかった人と全く同じである
7～11	注意	薬剤による胎児への催奇形性は、皆無とはいえない。しかし、胎児に奇形がある確率は薬剤を服用しなかった人と同じかそれとほとんど差はない。薬剤が市販後間もない新薬であったり、ヒトでは否定的であるが一部の動物実験で催奇形作用が報告されているために安全といい切れないだけで、まず安全と考えられる。
12～19	警戒	胎児への催奇形性の可能性はあるが危険性は低い。薬剤を服用していない場合に胎児に奇形がある確率を1%とすると、この危険性が2～3%程度になるかも知れない。専門家は人工妊娠中絶を考慮する対象になるとは考えない
20～25	危険	薬剤の服用によって胎児に奇形がある可能性は服用しなかった場合と比較して明らかに増加する。これを理由に人工妊娠中絶が行われたとしても、一部の専門家はその判断が根拠のないものとは考えない。

戒」, 20~25 点は「危険」の 4 段階に分け判定している。

さらにこの判定に基づき「総合判定と患者への説明 (表 6)」の患者への説明欄に示した説明の内容を基本としている。

この説明欄は、薬剤危険度評価の情報提供姿勢について、担当薬剤師の個人差をなくすための標準的な例である。

危険度の高い薬剤

虎の門病院の「妊娠と薬相談外来」で危険度が高いと評価している薬剤を表 7 にまとめた²⁾。

妊娠中の薬物療法における有効性と危険性の評価は、治療の利益は主に母体にあり、催奇形の危険度は胎児にのみあるという特殊性があり、判断を複雑にしている。

この問題に順次対応することができるように、当院の「妊娠と薬相談外来」における催奇形の危険度評価方法は、リスク・ベネフィットを考察する方式ではなく、まず催奇形の危険度を純粋に評価する方式となっている。

評価方式の確立と同時に、実際の外来相談のための催奇形情報調査では、利用しうるヒト催奇形性情報の不足を常に感じている。昨年 4 月の添付文書記載要領の改正点である「(2) 動物実験、臨床使用経験、疫学的調査等で得られて

表 7. 催奇形性の危険度の高い薬剤

5 点	<ul style="list-style-type: none"> ・エチレチナート(チガソ) ・トリメタジオン(ミノ・アレピアチン) ・バルプロ酸ナトリウム(デパケンなど) ・フェニトイン(アレピアチンなど) ・ワルファリン(ワーファリン)
5~4 点	<ul style="list-style-type: none"> ・ビタミン A (10,000 単位以上) (チョコラ A)
4 点	<ul style="list-style-type: none"> ・アミノ配糖体系抗生物質 ・カルバマゼピン(テグレートールなど) ・クロナゼパム(リボトリールなど) ・コルヒチン(コルヒチン) ・ジアゼパム(セルシンなど) ・ダナゾール(ボンゾールなど) ・炭酸リチウム(リーマス) ・テトラサイクリン系抗生物質 ・フェノバルビタール(フェノバルなど) ・プリミドン(マイソリンなど) ・卵胞-黄体ホルモン ・ACE 阻害薬 ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬(メバロチン, リポバス)

いる情報」が添付文書に追記され、適正な催奇形情報の評価が容易になることが望まれる。

参考文献

- 1) 佐藤孝道, 加野弘道編: 実践 妊娠と薬, 薬業時報社, 1992
- 2) 日本医師会編: 薬の正しい使い方, 医学書院, 1996

*

*

*

薬物の胎児移行動態と催奇形性

林 昌洋

国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部

P O I N T

- 受精後3週末には、母体血管が絨毛間領域に入り込み絨毛を取り巻く形となる。母児間の血流の確立と前後して胎児は催奇形の点で最も危険な絶対過敏期に入る。
- 個々の薬物のヒト胎児移行性に関する研究は、胎児に及ぼす影響やインフォームド・コンセントの観点から困難である。したがって、胎児移行性情報とともに、生殖試験、症例報告、疫学調査など、入手しうる催奇形情報を統合して危険度を評価する必要がある。
- 胎児への薬物移行が少ないため、吸入、点眼などの局所療法は、妊婦薬物療法の原則となる。

はじめに

1960年代に臨床使用された催眠剤サリドマイドによる催奇形の教訓をもとに、妊婦の薬物療法に際して医師・薬剤師は母体への治療効果を満足することはもとより、胎児への有害作用の少ない薬剤を選択するよう慎重な対応がとられるようになった。

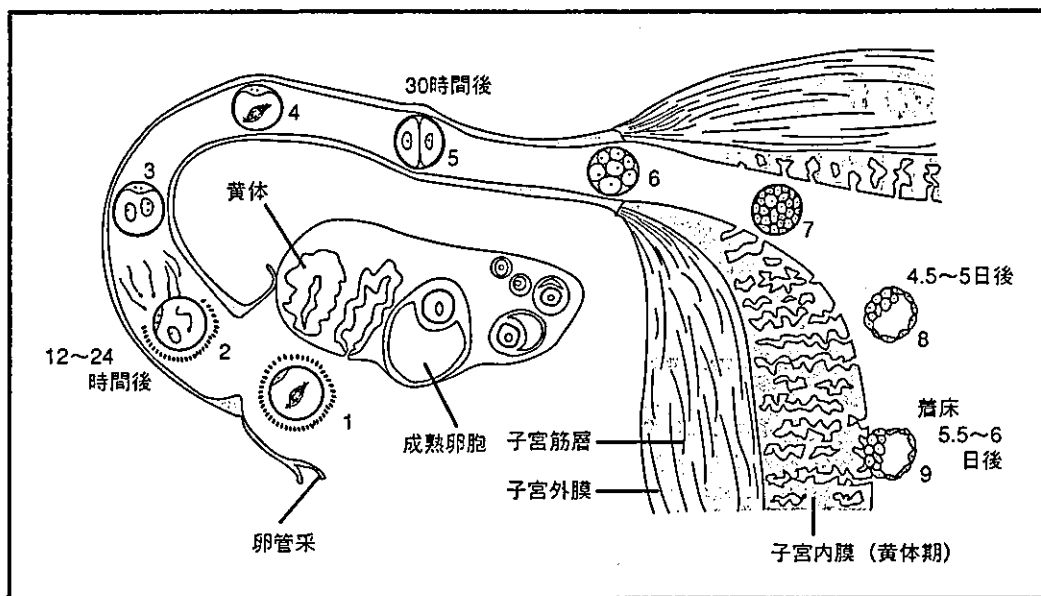
ある薬物が胎児に対して催奇形性を示すかどうかは、薬剤自体の催奇形の危険度と胎児への移行動態という要因と、使用した時期の要因が決定因子となる。しかし、薬物のヒト胎児への移行に関する研究、特に催奇形の観点から重要となる妊娠初期の過敏期に関する研究は、その研究自体が発生過程にある胎児へ及ぼす危険度に配慮すると現実には難しい。

ここでは受精卵の着床から、胎盤の形成、胎児の器官形成期にかかる母児間の薬物の移送に関する知見をまとめて胎児移行動態について考察する。併せていくつかの薬剤の催奇形の危険度と胎児移行性についても解説する。

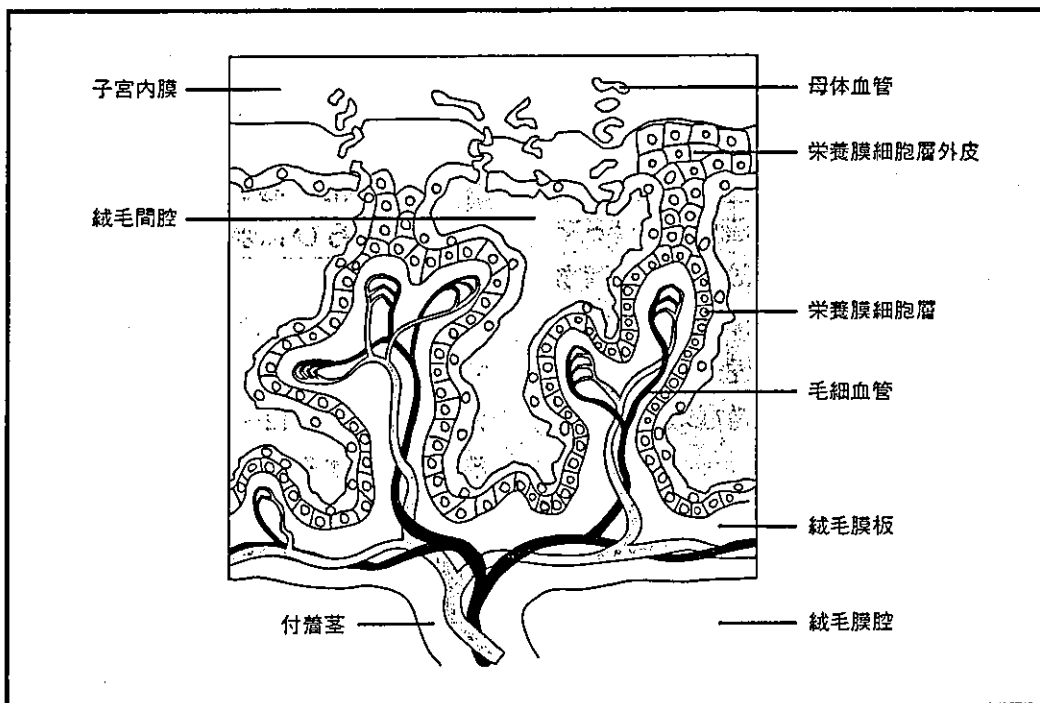
1. 受精，着床，胎盤の形成 ならびに器官形成期

卵子は、排卵後12～24時間の間に卵管膨大部で受精すると考えられている（図1）。受精卵は膨大部の子宮側に12～24時間留まった後、卵管狭部へと移動する。最初の細胞分裂を経て受精後30時間程度で二細胞期となる。その後も受精卵は分割を続け、受精から6日前後で子宮内腔に達し着床する。この時期妊卵は、母体との直接の血行はないものの細胞間液を介した薬物の移行を完全に否定することはできない。

さらに分割が続き、胎児および付属物を構成する絨毛、卵膜などが分化形成される。受精後3週の終わりにおける絨毛の縦断面を図2に示した。母体の血管が栄養膜細胞層外皮から絨毛間領域へ入り込み、絨毛を取り巻く形態となることがわかる。絨毛内の毛細血管は絨網膜板の血管に接触し、さらに胎児内の血管へとつながっていく。図3では受精後5週目の胎児では、原始臍輪が貫



《図1》人受精卵の着床まで”



《図2》受精後3週末の絨毛断面”

く様子がわかる。こうして母児間に血流を介した移送系ができあがることになる。

一方、母児間の移送系の確立と時期を前後して、受精から14日を過ぎる頃（妊娠4週）から、胎児は中枢神経系、心臓、四肢などの重要な臓器が発生分化する器官形成期に入る。ヒト胎児

が器官の基本的な形態の完成に要する時間はおおよそ4週間とされており受精後42日頃（妊娠7週の終わり）にはほぼ完了する。この器官形成期が催奇形の観点では胎児が最も過敏な絶対過敏期となる。この過敏期については、サリドマイドの服用時期と生じた奇形の関係（表1）とも一致し