

Hirose A, Ema M, Tokunaga H, Nishimura T. Evaluation for the additive toxic influence of organophosphorus pesticides The 44th Annual Meeting of the Society of Toxicology, 2005. New Orleans.

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

臨床データを考慮した授乳期の医薬品使用による
乳児危険度分類基準の評価

分担研究者	北川 浩明	虎の門病院	産婦人科・部長
研究協力者	横尾 郁子	虎の門病院	産婦人科
	林 昌洋	虎の門病院	薬剤部・部長
	田中 真砂	虎の門病院	医薬情報科長

研究要旨

授乳婦が母乳を介して新生児に移行しうる薬物を使用することは、哺乳児への有害反応を惹起する恐れがある。一方、授乳婦にとって必要な薬物療法が、母乳を介した新生児毒性に対する懸念から控えられることは、疾患のコントロールが困難になるばかりか、授乳婦のQOLの大幅な低下をきたす恐れがある。

我が国では、授乳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情報源として添付文書がある。「8. 妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項「(2)」の記載要領によれば、「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。

そこで、我々は授乳中の薬物療法に関する海外の公的なりスクカテゴリーを調査し、カテゴリーの構造の違いと臨床での使用性を検討するとともに、我が国の添付文書に記載された医薬品情報との差異と相同性について調査し問題点を明らかにすることを目的とした研究を行った。

その結果、海外のリスクカテゴリーでは‘Compatible’の概念があること、この割付に公的な機関の間で差異が存在することが明らかとなった。

今後、公的カテゴリー間の割付の差異の原因がどこにあるのか背景情報を継続調査し我が国の授乳婦リスクカテゴリーの改善策を考案する必要があると考えられた。

A. 研究目的

本研究は、医師、薬剤師が授乳婦に最適な薬物療法を行うために根拠となる情報の提供のあり方を検討することを目的として、医療用医薬品の添付文書における授乳婦への投与に関する注意の記載に薬剤のヒト母乳移行性データ等を反映させることにより、添付文書に客観的な根

拠を与えることを試みたものである。

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、授乳婦への投与」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、「8. 妊婦、産婦、授乳婦、授乳婦への投与」の項「(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して、多くの添付文書では「授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること〔母乳中へ移行することが報告されている〕」等の授乳婦薬物療法の原則に準じた情報提供に留まっているとの印象がある。

そこで本年度の研究は、授乳婦における医薬品の適正使用情報の充実のために、海外の公的なりスクカテゴリーを調査し、臨床データをどのように反映しうる形式となっているか検討することを目的とした。

また、海外の公的リスクカテゴリー間、および我が国の添付文書との割付の差異について、授乳婦であっても薬物療法が必要な合併症の治療薬を対象に調査した。

その治療に用いる9種の医薬品の添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦の項」の措置、理由等の記載と実際の医薬品情報の相同性について調査した。

B. 研究方法

1. 授乳婦の薬物療法に関する海外の公的なりスクカテゴリーとして下記の3つの分類基準を選定して、カテゴリーの構造を比較した。①WHO Classifications, ②American Academy of Pediatrics : Committee on Drugs の分類, ③G.G.Briggs らによる書籍 Drugs in Pregnancy and Lactation の分類

2. 授乳中であっても薬物療法が必要な合併症として、てんかん、うつ病、不安神経症、睡眠障害、統合失調症、ウイルス感染、細菌感染、真菌感染の8疾患を対象として選定した。

3. 前項で選定した疾患の治療に用いる代表的な薬剤として、①抗てんかん薬として a) カルバマゼピン、b) クロナゼパム、c) フェノバルビタール、d) フェ

ニトイン、e) プリミドン、f) バルプロ酸ナトリウム、g) ゾニサミドの7種の医薬品を選んだ。②抗うつ薬として、a) アミトリプチリン、b) アモキサピリン、c) クロミプラミン、d) フルボキサミン、e) イミプラミン、f) マプロチリン、g) ノルトリプチリン、h) パロキセチン、i) トラゾドン、j) トリミプラミンの10種の医薬品を選んだ。③ベンゾジアゼピン系抗不安薬として、a) アルプラゾラム、b) クロルジアゼポキシド、c) ジアゼパム、d) エスタゾラム、e) フルニトラゼパム、f) フルラゼパム、g) ロラゼパム、h) ミダゾラム、i) クアゼパム、j) トリアゾラム、k) ゾルピデムの11種の医薬品を選んだ。④睡眠鎮静薬として a) アモバルビタール、b) フェノバルビタールの2薬品を選んだ。⑤抗精神病薬として、a) クロルプロマジン、b) フルフェナジン、c) ハロペリドール、d) リチウム、e) オランザピン、f) ペルフェナジン、g) ピモジド、h) プロクロルペラジン、i) クエチアピン、j) リスペリドン、k) チオリダジンの11種の医薬品を選定した。⑥抗ウイルス薬として、a) アシクロビル、b) ガンシクロビルの2種の医薬品を選んだ。⑦抗菌薬として、a) アモキシシリン、b) セファゾリン、c) エリスロマイシン、d) ガチフロキサシン、e) ナリジクス酸、f) ガチフロキサシン、g) イミペネム/シラスタチンナトリウム7種の医薬品を選定した。⑧抗結核薬として、a) イソニアジド、b) エタンブトール、c) リファンピシン、d) ストレプトマイシンの4種の医薬品を選んだ。⑨抗真菌薬として、a) アムホテリシンB、b) フルコナゾール、c) ボリコナゾールの3種の医薬品を選定した。

選定した医薬品薬に関して、海外の公的授乳婦リスクカテゴリーの割り付け内容、並びに添付文書「妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項の記載を抽出した。

4. 前項で抽出した情報を比較検討することにより、海外の公的リスクカテゴリーと添付文書の記載と実際の差異と相同性を検討した。

C. 研究結果

1. 調査対象とした WHO Classifications には、下記の5つのカテゴリーが存在した。

- 1) Compatible with breastfeeding
- 2) Compatible with breastfeeding. Monitor infant for side-effects
- 3) Avoid if possible. Monitor infant for side-effects
- 4) Avoid if possible. May inhibit lactation
- 5) Avoid

2. 調査対象とした American Academy of Pediatrics : Committee on Drugs の分類には、下記の7つのカテゴリーが存在した。

- 1) Cytotoxic Drugs That May Interfere With Cellular Metabolism of the Nursing Infant
- 2) Drugs of Abuse for Which Adverse Effects on the Infant During Breastfeeding Have Been Reported
- 3) Radioactive Compounds That Require Temporary Cessation of Breastfeeding
- 4) Drugs for Which the Effect on Nursing Infants Is Unknown but May Be of Concern
- 5) Drugs That Have Been Associated With Significant Effects on Some Nursing Infants and Should Be Given to Nursing Mothers With Caution
- 6) Maternal Medication Usually Compatible With Breastfeeding
- 7) Food and Environmental Agents: Effects on Breastfeeding

3. 調査対象とした、G.G.Briggs による書籍 Drugs in Pregnancy and Lactation の分類では、下記の6つのカテゴリーが存在していた。

- 1) Compatible
- 2) Hold Breast Feeding
- 3) No (Limited) Human Data - Probably Compatible
- 4) No (Limited) Human Data - Potential Toxicity
- 5) No (Limited) Human Data - Potential Toxicity (Mother)
- 6) Contraindicated

4. 9つの疾患領域において授乳婦が使用する可能性のある医薬品の海外リスクカテゴリー並びに添付文書の割付は別表にまとめた。

D. 考察

1. 「WHO Classifications」では、Compatible with breastfeeding あるいは、Compatible with breastfeeding. Monitor infant for side-effects という薬物療法期間中も授乳を肯定的に位置づける分類が存在していた。また、米國小児科学会の薬物評価委員会の基準では、Maternal Medication Usually Compatible With Breastfeeding という薬物療法期間中も授乳を肯定的に位置づける分類が存在していた。G.G.Briggs による書籍 Drugs in Pregnancy and Lactation の分類では、Compatible、No (Limited) Human Data - Probably Compatible という薬物療法期間中も授乳を肯定的に位置づける分類が存在していた。

これに対して、我が国の添付文書の使用上の注意、妊婦・産婦・授乳婦の項は、あくまで使用上の注意との観点から、「投与しないこと」、「授乳を中止させること」等の禁忌的カテゴリーに位置づけられることが多いことが今回の調査でも再確認された。

医薬品の適正使用は、有効性と安全性

を担保し、患者の QOL 向上を得ることと考えられている。こうした観点からは、我が国の授乳婦リスクカテゴリーにおいても、「授乳可能」、あるいは「乳児を経過観察する必要はあるが授乳可能」等のカテゴリーの構築を検討する必要があると考えられた。

また、授乳婦であっても必要な治療が受けられない事態を避けるためには、少なくとも「投与しないこと」とする場合の母体のデメリットを具体的に定義する必要があると考えられた。

また、「授乳を避けさせること」と記載する場合には、乳児の経過観察にて母乳保育の利点を損なわない選択肢が選べるのかどうか、具体的な根拠情報を再調査して評価する必要があると考えられた。

2.各カテゴリー間での位置づけに、抗てんかん薬のカルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、抗うつ薬のアミトリプチリン、クロミプラミン、抗結核薬のイソニアジド、リファンピシン、ストレプトマイシン等の薬剤で大きな差異が認められた。こうしたカテゴリー間の差異が生じる背景について、今後詳細な情報を調査する必要があると考えられた。

3.今後の検討

医療の現場に勤務する医師、薬剤師が適正使用の拠り所としている公的医薬品情報である医療用医薬品添付文書の「8.妊婦、産婦、授乳婦、授乳婦への投与」の項の記載が、海外の公的な授乳婦リスクカテゴリーとさいがある現状をふまえて、背景となる医薬品情報の詳細を調査するとともに、情報を使用する医師・薬剤師の受け止め方もカテゴリーの構造と関連付けて検討する必要があると考えられた。次年度の本研究の課題として重点的に研究する必要があると考えられた。

E. 結論

今年度の研究で、我が国の添付文書における授乳婦リスクカテゴリーを適正使

用に即したものに改良する際に、海外のリスクカテゴリーの構造が参考になることが確認できた。

来年度この問題を詳細情報に遡り研究し、問題を解決しうる施策を検討する必要がある。

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

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

授乳婦への薬物療法の海外リスクカテゴリーの比較(1)

	Drugs in Pregnancy and Lactation by G.G.Briggs	WHO Classification	American Academy of Pediatrics-Committee on Drugs	添付文書	
抗てんかん薬	Carbamazepine	Compatible	Maternal Medication Usually Compatible	授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性をうわまわると判断される場合にのみ投与すること[母乳中へ移行することが報告されている。]	
	Clonazepam	Limited Human Data - Potential Toxicity	(-)	1) ヒト母乳中に移行し、新生児において無呼吸をおこすことが、また、黄疸を増強するおそれがある。2) 他のベンゾジアゼピン化合物(ジアゼパム)でひと母乳中に移行し、新生児に嗜眠、体重減少を起こすことが報告されている。	
	Phenobarbital	Limited Human Data - Potential Toxicity	Drugs That Have Been Associated with Significant Effects on Some Nursing Infants and Should Be Given to Nursing Mothers with Caution	授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行し、新生児、乳児に傾眠、哺乳量低下をおこすことがある。]	
	Phenytoin	Compatible	Maternal Medication Usually Compatible	記載なし	
	Primidone	Limited Human Data - Potential Toxicity	(-)	母乳中に移行し、乳児に過度の眠気を起こすおそれがある。	
	Valproic Acid	Limited Human Data - Potential Toxicity	Compatible Monitor infant for side-effects (jaundice)	授乳婦へ投与する場合には、授乳を避けさせること[ヒト母乳中へ移行することがある。]	
	Zonisamide	Limited Human Data - Potential Toxicity	(-)	授乳婦へ投与する場合には、授乳を避けさせること[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]	

授乳婦への薬物療法の海外リスクカテゴリーの比較(2)

	Drugs in Pregnancy and Lactation by G.G.Briggs	WHO Classification	American Academy of Pediatrics-Committee on Drugs	添付文書
抗うつ薬	Amitriptyline	Limited Human Data - Potential Toxicity	Compatible In doses up to 150 mg/day	本剤投与中は、授乳を中止させること[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]
	Amoxapine	Limited Human Data - Potential Toxicity	(-)	授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性をうまわむと判断される場合にのみ投与すること[動物実験(ラット)で母乳中への移行がみられている。]
	Clomipramine	Limited Human Data - Potential Toxicity	Compatible	本剤投与中は、授乳を避けさせること[ヒト母乳中へ移行する。]
	Fluvoxamine	Limited Human Data - Potential Toxicity	(-)	授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することが報告されている。]
	Imipramine	Limited Human Data - Potential Toxicity	(-)	本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行する。]
	Maprotiline	Limited Human Data - Potential Toxicity	(-)	授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行する。]
	Nortriptyline	Limited Human Data - Potential Toxicity	(-)	記載なし
	Paroxetine	Limited Human Data - Potential Toxicity	(-)	授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[母乳中に移行することが報告されている。]
	Trazodone	Limited Human Data - Potential Toxicity	(-)	授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へごくわずかに移行する。]
	Trimipramine	No Human Data - Potential Toxicity	(-)	記載なし

授乳婦への薬物療法の海外リスクカテゴリーの比較(3)

	Drugs in Pregnancy and Lactation by G.G.Briggs	WHO Classification	American Academy of Pediatrics--Committee on Drugs	添付文書
BZP系抗不安薬(1)	Alprazolam	Limited Human Data — Potential Toxicity	(-) Drugs for which the effect on nursing infants is unknown but may be of concern	授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。 [ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが、他のベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)で報告されており、また、黄疸を増強する可能性がある。]
	Chlordiazepoxide	No Human Data — Potential Toxicity	(-)	授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。 [ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが、他のベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)で報告されており、また、黄疸を増強する可能性がある。]
	Diazepam	Limited Human Data — Potential Toxicity	Compatible In single dose. Avoid repeated doses,if possible.Monitor the infant for drowsiness.Short- acting benzodiazepines preferred	授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。 [ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことがあり、また、黄疸を増強する可能性がある。]
	Estazolam	No Human Data — Potential Toxicity	(-)	授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。 [ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが、他のベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)で報告されており、また、黄疸を増強する可能性がある。]

授乳婦への薬物療法の海外リスクカテゴリーの比較(4)

	Drugs in Pregnancy and Lactation by G.G.Briggs	WHO Classification	American Academy of Pediatrics~Committee on Drugs	添付文書
BZF系抗不安薬(2)	Flumetazepam	Limited Human Data - Potential Toxicity	(-)	(1) ヒト母乳中へ移行することが報告されており、また、新生児の黄疸を増強する可能性がある。 (2) ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが他のベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)で報告されている。
	Flurazepam	No Human Data - Potential Toxicity	(-)	授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが他のベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)で報告されている。また黄疸を増強する可能性がある。]
	Lorazepam	Limited Human Data - Potential Toxicity	(-)	授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。 [ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが、他のベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)で報告されており、また、黄疸を増強する可能性がある。]
	Midazolam	Limited Human Data - Potential Toxicity	(-)	授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行が認められている。]
	Quazepam	Limited Human Data - Potential Toxicity	(-)	授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが他のベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)で報告されており、また黄疸を増強する可能性がある。]

授乳婦への薬物療法の海外リスクカテゴリーの比較(5)

	Drugs in Pregnancy and Lactation by G.G.Briggs	WHO Classification	American Academy of Pediatrics~Committee on Drugs	添付文書
BZP系抗不安薬③	Triazolam	No Human Data -- Potential Toxicity	(-)	授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが他のベンゾジアゼピン系化合物(ジアゼパム)で報告されており、また黄疸を増強する可能性がある。]
	Zolpidem	Limited Human Data -- Potential Toxicity	Maternal Medication Usually Compatible	授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することが報告されており、新生児に嗜眠を起こすおそれがある。] (「薬物動態」の項参照)
催眠鎮静薬	Amobarbital	No Human Data -- Potential Toxicity	(-)	記載なし
	Phenobarbital	Limited Human Data -- Potential Toxicity	Drugs that have been associated with significant effects on some nursing infants and Should be given to nursing mothers with caution	授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行し、新生児、乳児に傾眠、哺乳最低下をおこすことがある]

授乳婦への薬物療法の外外リスクカテゴリーの比較(6)

	Drugs in Pregnancy and Lactation by G.G.Briggs	WHO Classification	American Academy of Pediatrics~Committee on Drugs	添付文書	
抗精神病薬	Chlorpromazine	Limited Human Data - Potential Toxicity	(-)	授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。[母乳中へ移行することが報告されている。]	
	Fluphenazine	No Human Data - Potential Toxicity	(-)	記載なし	
	Haloperidol	Limited Human Data - Potential Toxicity	Avoid if possible. Monitor the infant for drowsiness	Drugs for which the effect on nursing infants is unknown but may be of concern	授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒト母乳中への移行が報告されている。]
	Lithium	Limited Human Data - Potential Toxicity	Avoid if possible. Monitor the infant for side-effects (restlessness or weakness). Monitor lithium levels in mother's blood	Drugs that have been associated with significant effects on some nursing infants and Should be given to nursing mothers with caution	やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト母乳中へ移行する。]
	Olanzapine	Limited Human Data - Potential Toxicity	(-)	(-)	授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒト母乳中への移行が報告されている。]
	Perphenazine	Limited Human Data - Potential Toxicity	(-)	Drugs for which the effect on nursing infants is unknown but may be of concern	記載なし
	Pimozide	Limited Human Data - Potential Toxicity	(-)	(-)	記載なし
	Prochlorperazine	No Human Data - Potential Toxicity	(-)	(-)	授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することが報告されている。]
	Quetiapine	No Human Data - Potential Toxicity	(-)	(-)	授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁移行が報告されている。]
	Risperidone	Limited Human Data - Potential Toxicity	(-)	(-)	授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒトで乳汁移行が認められている。]
	Thioridazine	No Human Data - Potential Toxicity	(-)	(-)	授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[母乳中へ移行することが報告されている。]

授乳婦への薬物療法の海外リスクカテゴリーの比較(7)

	Drugs in Pregnancy and Lactation by G.G.Briggs	WHO Classification	American Academy of Pediatrics~Committee on Drugs	添付文書	
抗ウイルス薬	Acyclovir	Compatible	Maternal Medication Usually Compatible	授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行が報告されている。]	
	Ganciclovir	No Human Data – Potential Toxicity	(-)	授乳中に投与する場合には、授乳を中止させること。[乳汁中に分泌される可能性があり、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]	
抗菌薬	Amoxicillin	Compatible	Maternal Medication Usually Compatible	記載なし	
	Cefazolin	Compatible	Maternal Medication Usually Compatible	授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することが報告されている]	
	Erythromycin	Compatible	Maternal Medication Usually Compatible	本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]	
	Catifloxacin	No Human Data – Potential Toxicity	(-)	授乳中の婦人に投与することは避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験(ラット、経口)で母乳中へ移行することが報告されている。]	
	Nalidixic acid	(-)	(-)	授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行している。]	
	Gentamicin	Compatible	Compatible Monitor infant for thrush and diarrhoea	記載なし	
	Imipenem-Cilastatin	Limited Human Data – Probably Compatible	No data available	(-)	本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することがある。]

授乳婦への薬物療法の海外リスクカテゴリーの比較(8)

	Drugs in Pregnancy and Lactation by G.G.Briggs	WHO Classification	American Academy of Pediatrics-Committee on Drugs	添付文書
抗結核薬	Isoniazid	Limited Human Data - Probably Compatible	Maternal medication usually compatible acetil (hepatotoxic) metabolite secreted but no hepatotoxicity reported in infants	授乳中の婦人には本剤授乳中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することがある。]
	Ethambutol	Limited Human Data - Probably Compatible	Maternal Medication Usually Compatible	授乳中の婦人には本剤授乳中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]
	Rifampin	Compatible	Maternal Medication Usually Compatible	授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ授乳をすること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]
	Streptomycin	Compatible	Maternal Medication Usually Compatible	本剤授乳中は授乳を避けさせることが望ましい。[ヒト母乳中へ移行する。]
抗真菌薬	Amphotericin B	Limited Human Data - Probably Compatible	(-)	本剤授乳中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行は不明である。]内服・注射共通 <注>アムホテリシンBを経口授乳しても消化管からはほとんど吸収されない。
	Fluconazole	Compatible	Maternal Medication Usually Compatible	母乳中に移行することが認められているので、授乳中の婦人には本剤授乳中は授乳を避けさせること。
	Voliconazole	No Human Data - Potential Toxicity	(-)	授乳中の婦人への授乳に関する安全性は確立されていないので、授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回る判断される場合のみ授乳をすること(母乳中への移行は不明であるため、授乳中の婦人には授乳を避けさせること)。

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

臨床データを考慮した妊娠期の医薬品使用による
胎児危険度分類基準の評価と分類のあり方に関する検討

分担研究者	林 昌洋	虎の門病院	薬剤部・部長
研究協力者	北川 浩明	虎の門病院	産婦人科 部長
	横尾 郁子	虎の門病院	産婦人科
	田中 真砂	虎の門病院	薬剤部 医薬情報科長
	山根 律子	虎の門病院	薬剤部 医薬情報科
	板谷 祐子	虎の門病院	薬剤部 医薬情報科
	菱沼 加代子	虎の門病院	薬剤部 医薬情報科
	橋倉 利佳	共立薬科大学	

研究要旨

妊婦にとって、催奇形等の胎児危険度を理由に必要な薬物療法が控えられることは、治療成果が上がらないばかりか、QOLの大幅な低下をきたす恐れがある。

一昨年度我々は、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文献等の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。次いで昨年度は情報の差異がカテゴリー自体の構造に由来するのか明らかにするために、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した。

この一連の検討の中で、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する必要性が強く認識された。

そこで本年度我々は、我が国における妊婦投与実績データを薬剤疫学データとして構築しうるか虎の門病院「妊娠と薬相談外来」のデータを基に検討した。

その結果、海外で行われている類似の報告同様に疫学調査が可能との予備的解析結果を得ることが出来た。

来年度以降、さらに薬剤を拡大して調査することにより本邦独自の疫学データを構築し適正使用に必要な情報構築が可能と考えられた。こうした疫学データが構築されることにより、臨床データに基づく妊婦リスクカテゴリーの効率的利用が可能になると考えられた。

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実施するための根拠となる情報提供のあり方を検討することを目的とした

ものである。

虎の門病院では、妊婦の服薬に対する不安を解消する目的で 1988 年に産婦人科と薬剤部が共同で「妊娠と薬相談外来」を開設し、催奇形情報の提供やカウンセリングを行っている。2005 年 9 月末までに 8,307 人の妊婦の相談に応じており国内最大規模の相談実績となっている。今回は、このデータを基に我が国独自の薬剤疫学データを構築しうるか検討することとした。

B. 研究方法

1. 調査方法

虎の門病院妊娠と薬相談外来を訪れた妊婦のうち自由意思で同意の得られた妊婦を対象に、相談終了時に出産結果を葉書で連絡することを依頼した。葉書はシーリングにより送付時のプライバシー保護に配慮した。葉書により返答がなかったものに対しては手紙にて 1 回のみ問い合わせを行なった。

2. 調査項目

相談前：年令、妊娠・分娩歴、薬剤の服用理由、服用時期・日数。

相談後：出産結果、妊娠期間、出生児性別、出生時体重、分娩時・新生児異常の有無。

新生児奇形発現率は、その奇形の判断時期や基準により大きく差を生じるため、受診妊婦より異常があったと申告された事例については、必要に応じて産婦人科医または薬剤部職員が出生児の主治医に確認した結果を研究に使用した。

*本研究は、虎の門病院の研究委員会に研究計画書を提出し、その内容が確認され承認得て実施した。

3. 解析評価対象事例

a) クラリスロマイシン (CAM) 群

1988 年 4 月～2001 年 3 月 31 日までの期間に虎の門病院「妊娠と薬相談外来」に、妊娠中服用した薬剤の安全性について問い合わせがあり、面談にて催奇形性情報を提供した妊婦。そのうち、絶対過

敏期（最終月経開始日より day28-50）服用した薬剤に CAM が含まれている事例。

b) Control 群

1988 年 4 月～2001 年 3 月 31 日までの期間に虎の門病院「妊娠と薬相談外来」に、妊娠中服用した薬剤の安全性について問い合わせがあり、面談にて催奇形性情報を提供した妊婦。そのうち、絶対過敏期服用薬剤に β -ラクタム系抗生物質が含まれている事例。

服用した β -ラクタム系抗生物質が 2 剤以上であるものも Control 群の事例として含めた。

CAM を絶対過敏期に併用していたものに関しては CAM 群の事例として含めた。

c) 除外対象事例

解析対象事例となる妊婦のうちに、以下のものは除外とした。

①併用薬剤に催奇形性が疑われている薬剤を含む事例。

（抗がん剤、ビタミン A 誘導体、抗てんかん薬、ワルファリン、サリドマイド）

② 葉書で回答の得られなかった事例。

また葉書で回答が得られても出産結果で胎児奇形の有無が明確でないもの。

（記載無し、人工流産、自然流産**、死産***）

**自然流産；妊娠週数 22 週以前の胎児 喪失。

***死産；妊娠週数 22 週以降の胎児 喪失。

4. 解析評価方法

a) 各群背景の比較項目

新生児奇形の発現率はそれぞれの集団背景の違いにより差が生じることがあるため、CAM 群と Control 群は、年令、妊娠・分娩歴、服用日数、併用薬剤、対象薬剤の服用理由、数の点で両群の背景の同等性を検討した。検定には the statistical program SPSS software for Windows (version 14.0)を用い、有意水準 (α) 0.05 とした。各パラメーターは

以下のような検定手法を選択した。

- ・年齢-対応のない Student' s T 検定
- ・妊娠回数-カイ X² 検定
- ・分娩回数-カイ X² 検定
- ・服用日数-カイ X² 検定
- ・併用薬剤数-カイ X² 検定

b) 主要評価項目

絶対過敏期の対象薬剤服用が胎児への催奇形と関連が認められるかどうか、CAM 群、Control 群、それぞれの新生児奇形の発現頻度を比較した。また発現した奇形については各群で薬剤特異性の有無を検討した。

CAM 群と Control 群の比較検討に当たっては、相対リスク (RR)、95%信頼区間 (95% CI) を算出した。算出には Microsoft Excel 2003、Episheet を用いた。

5. 検出力

新生児奇形自然発生率 2%、有意水準 (α) 0.05、検出力 ($1-\beta$) 0.8 として、本研究のサンプルサイズから検出可能な新生児奇形発現率の統計的有意なリスク上昇、を算出した。算出には Schlesselman により修正された公式より Microsoft Excel 2003 を用いた。

C. 研究結果

1. 解析評価対象事例

集計結果を表 1., 図 1. に示した。

a) CAM 群

調査期間中に CAM の絶対過敏期服用の安全性、催奇形性情報を面談にて提供し、出産結果の報告を依頼した妊婦は、113 例であった。そのうち 14 例 (12.4%) を除外した。除外理由は以下の通りである：葉書回答無し 12 例 (10.6%)、人工流産 1 例 (0.9%)、自然流産 1 例 (0.9%)。

よって新生児奇形発現の有無が確認できた CAM 群の解析対象事例は、計 99 例 (全 CAM 相談事例中 87.6%) となった。

b) Control 群

調査期間中に β -ラクタム系抗生物質の絶対過敏期服用の安全性、催奇形性情

報を面談にて提供し、出産結果の報告を依頼した妊婦は、817 例であった。そのうち 156 例 (19.1%) を除外した。除外理由は以下に示す。危険薬剤 (抗てんかん薬) 併用 3 例 (0.4%)、葉書回答無し 94 例 (11.5%)、人工流産 14 例 (1.7%)、自然流産 19 例 (2.3%)、死産 4 例 (0.5%)。

よって新生児奇形発現の有無が確認できた Control 群の解析対象事例は、計 661 例 (全 β -ラクタム系抗生物質相談事例中 80.9%) であった。

2. 各群背景の比較項目

各群の背景を表 2. に示した。

a) 年齢

各群妊婦の年齢分布を図 2., 3. に示した。平均年齢は CAM 群 30.32 ± 4.23 才、Control 群 29.32 ± 4.24 才で統計的な有意差があった。 ($p=0.017$)

b) 妊娠・分娩回数

各群妊婦の妊娠・分娩歴を図 4., 5. に示した。

平均妊娠回数は CAM 群 0.86 ± 0.90 、Control 群 0.70 ± 0.78 であった。

平均分娩回数は CAM 群 1.00 ± 1.16 、Control 群 1.02 ± 1.14 であった。

両群の妊娠回数、分娩回数に統計的な有意差はなかった。 ($p=0.901$, $p=0.983$)

c) 併用薬剤数

各群妊婦の相談時併用薬剤数を図 6., 7. に示した。

平均併用薬剤数は CAM 群 7.36 ± 4.57 、Control 群 6.78 ± 4.48 であった。

両群の平均併用薬剤数統計的な有意差が無かった。 ($p=0.258$)

d) 服用日数

各群妊婦の CAM, β -ラクタム系抗生物質服用日数を図 8., 9. に示した。

CAM 群 6.96 ± 7.47 日、Control 群 4.93 ± 4.41 日で統計的な有意差があった。 ($p=0.01$)

e) 対象薬剤服用理由

各群妊婦の CAM, β -ラクタム系抗生物質服用理由を図 10., 11., 表 3., 4. に

示した。

両群共に、上気道炎が最も多く 60%以上を占めていた。その他、CAM 群の服用理由の特徴としては耳鼻科領域における使用が上気道炎に次いで多く、クラミジア感染が 3 例含まれていた。

3. 主要評価項目

各群の新生児奇形率を表 5., 図 12. に示した。

CAM 群にて奇形有りと判断されたものは 5 例、奇形発現率は 5.05%であった。

Control 群にて奇形有りと判断されたものは 16 例、奇形発現率は 2.61%であった。Control 群に対する CAM 群の奇形発現率は RR 2.09, 95%CI 0.78~5.57 であった。

各群で確認された新生児奇形の詳細を表 6.・7. に示す。CAM 群で確認された新生児奇形には発現部位、胎児発達の点からも一貫性は無く、薬剤による特異性は認められなかった。Control 群では、心奇形、口唇・口蓋裂がそれぞれ複数例確認されていた。これらの奇形は日本産婦人科医会の年次調査においても、他の奇形より高い頻度で発現することが知られている。その他の確認された奇形には、一貫性は見られなかった。

4. 検出力

本研究で得られた解析評価可能事例は CAM 群（曝露群）99 例、Control 群（非曝露群）661 例であった。新生児奇形自然発生率 2%、有意水準 (α) 0.05、検出力 ($1-\beta$) 0.8 として、このサンプルサイズより統計的に有意に検出することが可能な RR は 3.82 であった。

D. 考察

本研究では、妊娠初期に CAM を服用した妊婦と β -ラクタム系抗生物質を服用した妊婦との出産結果と出生児奇形発現率の比較により、絶対過敏期の CAM 服用による胎児催奇形性について検討した。

調査期間中に受け付けた絶対過敏期 CAM、 β -ラクタム系抗生物質服用の相談

事例数はそれぞれ、113 例、817 例であった。そのうち出産結果の回答が得られなかったものは、それぞれ 12 例 (10.6%)、94 例 (11.5%) であった。これら結果の得られなかった事例のうち、実は新生児に何らかの異常があったために出産結果の報告を意図的に拒否したという事例があったという可能性は否定できない。この場合、奇形発現率の上昇はマスクされる。しかし全相談事例に対する葉書の無回答事例の割合は両群に差がほとんど無い。また海外の同様にデザインされた試験でも、結果が得られなかった例については除外対象としており、その割合については言及していないものが多い。また言及しているものでも、その割合は約 12%と今回の結果とほとんど差が無い。したがって、出産結果の回答が得られなかった事例による奇形発現率への影響は少ないと考えられた。

本研究で得られた解析評価対象事例は CAM 群 99 例、Control 群 661 例であった。患者背景としては、年齢と服用日数に統計的に有意差があった。しかし、図 2.・3. から分かるように各群の分布に大きな差はない。よって、この有意差は 2 群のサンプル数の差が大きいことに起因すると考えられた。その他のパラメータについては有意差が無く、対象薬剤の服用理由もほぼ一致していた。

今回の主要評価項目であった新生児奇形発現数(率)は CAM 群で 5 例 (5.05%)、Control 群で 16 例 (2.61%) であった。RR 2.09, 95%CI 0.78-5.57, 95%CI は 1 をまたいでいることより、妊娠初期の CAM 服用は新生児奇形発現率のリスクを統計的な有意差をもって上昇させることは示唆されなかった。これは既に行なわれている海外の疫学調査の結果と一致している。

また、今回の Control 群における新生児奇形発現率は日本国内の出産統計から得られる先天性異常が約 2%という値ともほぼ一致する。よって本研究のデザイ

ン、サンプル抽出は適当であったと考える。

一般的に Control 群にも比較的高い確率で起るイベントのリスク上昇に比べ、低い確率でしか起ることが無いイベントのリスク上昇を検出することは困難であり、非常に多くのサンプルが必要となる。サンプルサイズが小さすぎると、実際にリスクがあったとしてもそれを検出することが出来ないことがある。

そこで、新生児奇形の自然発生率を 2.0%、有意水準 (α) 0.05、検出力 ($1 - \beta$) 0.8 とし、今回得られたサンプルサイズから検出できる最小の RR を求めた。結果、今回のサンプルサイズからは RR3.82 以上のリスクについては検出することが出来ることが解かった。つまり 80% の確率で今回 CAM 群には RR3.82 のような大幅なリスク上昇はないだろうと判断できた。

この結果を言い換えると、一般的な妊娠でも先天性異常のある新生児は 2% の確率で生まれる。その確率が約 4 倍、8% 以上になるようなことはないだろうといえる。また、もし RR 4.0 のリスク上昇があったとしても、約 90% 以上の確率で健康な新生児が出産される可能性がある。

米國小児科学アカデミー薬物委員会による 1979 年の勧告では、「てんかん治療を受けている婦人から妊娠について尋ねられた場合、先天性奇形および知能発達の遅延が生ずるおそれが、通常の平均よりも 2~3 倍高いことを忠告するべきである。」としている。その一方、「慣例的に中絶を考慮するよう促すよりも、90% 以上で正常児を出産する可能性がある」とも勧告している。これを受けて、医療従事者として、CAM の服用はそれを理由に患者に対して中絶を推奨するほどのリスクを胎児に対して持っていないと考える。

一方、このような調査ではリスクの上昇が全く無いと判断することは不可能である。本研究のサンプルサイズで RR2.0

の上昇をなかったと判断する場合、その β エラー (リスクの上昇が実際はあるのにないとする) の可能性は約 65% あると考えられる。よって RR2.0 の上昇が無かったと判断することは出来ない。

2. 今後の検討

今後、調査を継続し症例数を増していくこと、他施設共同研究により症例数を増やしていくことにより、胎児に対するリスク上昇の検出限界をより鋭敏にしようと考えられた。出産に対する考えは患者個々で異なるが、より小さなリスクであっても否定できる情報が整うことにより、患者はその妊娠の継続に対して不安を解消しようものと考えられる。

1960 年代のサリドマイド事件以来、薬による催奇形性は医療関係者のみならず一般の妊婦にも広く知られている。妊娠に気が付かず薬を服用したという妊婦は比較的多く、そのほとんどが服用した薬の胎児への影響を心配している。適切な情報提供が行われないと、薬の服用と胎児リスクを理由に、中絶を余儀なくされる事例も少なくない。このような妊婦の不安を解消し無用な中絶を防ぐ意味でも、今後国内でのさらなるデータの蓄積、またそれに基づいた妊婦への適切な情報提供と指導が必要と考えられた。

次年度の本研究の課題として、対象薬剤を拡大して継続研究する必要があると考えられた。

E. 結論

催奇形情報の提供やカウンセリングを行った妊婦に、ヒト曝露例データ収集と解析の必要性を十分説明し自由意思で協力が得られた方の出産結果・新生児データを基に我が国独自の薬剤疫学データを構築しうることが確認できた。

来年度、対象薬剤を拡大して継続研究を行うとともに、他施設共同による迅速なデータ構築体制について検討する必要があると考えられた。

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：妊娠と薬相談外来. ファルマシア,41(12), 1141-1143, 2005.
2. 林昌洋：妊婦に対する抗菌薬投与の注意点 .Medical Practice,22(12), 2135-2142, 2005.
3. 林昌洋：虎の門病院「妊娠と薬相談外来」.薬事. 48(2), 217-225, 2006.

2. 学会発表

1. 林昌洋、第26回日本臨床薬理学会年会にて発表予定。

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

表 1. 相談事例集計結果

	CAM群	Control群
選択相談事例数	113	817
解析評価対象事例	99	661
奇形発現数 (%)	5 (5.05%)	16 (2.41%)
除外対象事例数 (%)	14 (12.4%)	175(21.4%)
危険薬剤併用	0	3
回答無し	12(10.6%)	94(11.5%)
奇形確認不能	2(1.8%)	59(7.2%)
(内訳) 自然流産	1	19
人工流産	1	14
死産	0	4
記載無し	0	22

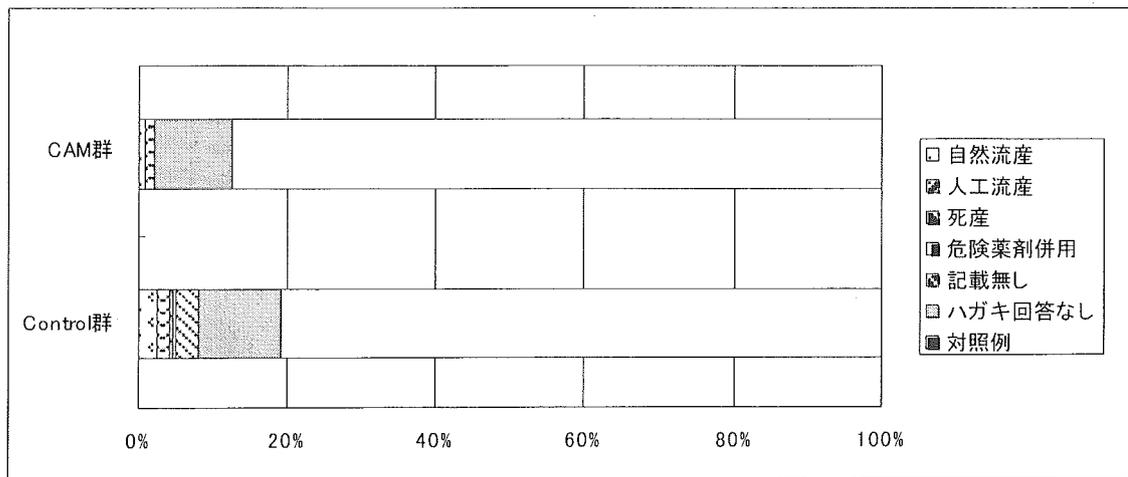


図 1. 除外対象事例の割合とその理由