

5. その他の意見

ACE 阻害剤や関連薬による副作用について、もっと強い注意喚起を促すべきである、妊娠中の薬剤投与について RCT などできない以上新薬の使用が制限されるのはやむを得ない、カルシウムブロッカーや a-, ab-, b-ブロッカーを使用するような妊娠高血圧症候群では termination を考えるべきであり薬剤で対処すべきではない (2 件)、降圧剤には副作用があるので入院施設のない診療所で処方すべきではない (搬送受け入れ施設の立場から)、添付文書を書き換える場合でも第 1 選択薬でないことを明記すべきであるなどの意見があった。

D. 考察

今回の調査結果から、カルシウムブロッカーや a-, ab-, b-ブロッカーの多くが妊娠中投与禁忌とされていることについて、妊娠中の投与が可能になるよう変更すべきだとする意見がほとんどを占めている (96%) ことが明かとなった (問 III)。これらの禁忌薬について再検討を望む意見は大きいことは、今回のアンケートの回収率が 62% と比較的高かったことから伺える。また、変更の必要がないと答えた 4 名のうち、2 名は発症した妊娠高血圧症候群に対しては termination 以外の治療がないと考えられることをその理由に挙げており、降圧剤による長期管理に対する定意見と考えられ、必ずしも緊急的な治療薬としての意義を否定したものではないと考えられた。

禁忌解除への要望は、カルシウムブロッカーの 97% に比し、a-, ab-, b-ブロッカーでは 75% と若干低かった。この理由を今回の調査からは明らかにできないが、これらの薬剤の特徴を考慮すると、①高血圧症の管理が比較的短期間でかつ早期の降圧効果が求められること、②子宮収縮抑制などの副効用が期待できることなどの点でカルシウムブロッカーが有利と判断された可能性がある。

薬剤の投与時期については、第 1 三半期で 26-27%、第 2 三半期で 73-78%、第 3 三半期で 99% が投与を顧慮すると答えており、カルシウムブロッカーと a-, ab-, b-ブロッカーでほとんど一致していた。第 1 三半期を避けるとする意見が 1/4 を占めたが、これは最も懸念される副作用が催奇形性であったことによると思われる。したがって、多くの一達が「催奇形性が妊娠中投与禁忌の理由とされる薬剤については、第 1 三半期を避けることで有益性投与へ変更することができるのではないか」と考えているのではないかと思われた。

自由回答であったにもかかわらず、妊娠中の禁忌薬について 46 名 (36%) に記載があった。これは、予想を上回るのであり、この問題に対する関心の高さを伺わせるものであった。妊娠中の一律禁忌から、できる限り有益性投与への変更を求める意見が最も多かった。その理由として、①一律禁忌によって代替薬がなくなっている、②治療薬がなくなることのデメリットと催奇形性などのリスクとの斟酌を適切に行っていないのではないか、③FDA など欧米の基準との解離が大きい、④催奇形性を理由に妊娠全期間を禁忌とするのはおかしいなどの意見が多かった。奇形や副作用についてその頻度など詳細情報をできる限り提示したうえで、有益性投与の方向に変更してはどうか、あるいは催奇形性のある時期を除くことで有益性投与に変更してはどうかなど、変更に向けての具体的な提案も示されていたことには、注目したい。

また、今回の調査で対象とした薬剤の他にもヘパリンやアスピリン、ステロイド剤などいくつかの薬物についても妊娠中の投与に関する問題があることが指摘されていた。また、授乳中投与の問題についても、個別に検討する必要があるのではないかとする意見があり、今後何らかの形で検討していく必要があるものと思われた。

今回の調査は、その対象が大学附属病院と日本産婦人科学会周産期登録施設とに限られているという点で、わが国の周産期医療全体を代表しているとは言えないという制約がある。しかしながら、これらの施設は、高次医療施設であり、妊娠高血圧症候群や高血圧症合併妊娠のほとんどを取り扱っているのではないかと推定され、カルシウムブロッカーや a-, ab-, b-ブロッカーについての意見を調査するには適切であったのではないかと考えられる。

E. 結論

妊娠中の投与が禁忌とされるカルシウムブロッカーや a-, ab-, b-ブロッカーについて、妊娠中の投与が可能となる方向での添付文書の改訂を望む周産期医療施設が 96%であることが明かとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 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

FDA, オーストラリアでカテゴリー B/C/D、日本で妊婦禁忌と分類される
医薬品に関する動物実験データ

分担研究者 江馬 眞 国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室・室長
協力研究者 松本真理子 国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室
平田睦子 国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室

研究要旨

米国及び日本で市販されている薬剤の内、FDA およびオーストラリアで妊娠カテゴリーB/C/D に分類されている 24 種類の医薬品の動物実験に関する文書を医師用卓上参考書 (PDR: Physician's Desk Reference, 2006) または Catalog of Teratogenic Agents (Shepard and Lemire, 2004) から抽出し、生殖発生毒性試験に関する記載を精査した。これらの医薬品の内、催奇形性が認められた薬剤は 7 例、胚／胎児／新生児死亡が認められた薬剤は 11 例、催奇形性が認められなかった薬剤は 4 例、発生毒性の認められなかった薬剤は 4 例であった。

A. 研究目的

妊娠中の薬物療法では、妊娠が疾患に及ぼす影響、妊娠期の薬物体内動態の変化等に配慮した上で、胎児に悪影響を及ぼさない薬物を選択する必要がある。一方で、胎児への影響を懸念するために、必要な処方が控えらることによる母児の不利益は避けなければならない。そのためには、薬物の催奇形性情報を適正に評価し、治療上の必要性を満たし催奇形の危険度が低い薬物を使用する必要がある。しかし、現在の我が国の添付文書では、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、「妊婦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と判断される場合にのみ投与すること」等の記載とその理由が示されているものの、妊娠中のどの時期においてリスクがあるのかという情報や、類似薬とのリスク・ベネフィットの比較評価や疫学調査結果などの情報がなく情報提供媒体として十分ではない。さらに、添付文書以外の情報媒体を見ても、薬物の催奇形性

情報を適正に評価し、治療上の必要性と催奇形性の危険度との関係から解説している情報媒体は一部の薬剤に関して存在するのみであり、薬物治療全般に対応するものは残念ながらない。

本研究では、妊産婦・授乳婦に使用される医薬品の臨床及び非臨床データから催奇形性のリスクを評価する際の基準を検討するとともに、その検討結果と諸外国の薬剤胎児危険度分類基準を参考に、医薬品の添付文書における記載等の情報提供の指針ともなり得る、より一般的かつ詳細な日本版薬剤胎児危険度分類基準の確立を目指す。

また、一般に、妊産婦・授乳婦に対する薬物治療においては、対象疾患の治療に用いられる種々の医薬品の中から妊娠時期別の催奇形性のリスクと有効性を比較した上で選択することが重要となるが、薬剤胎児危険度分類基準の考え方を整理する必要がある。本分担研究においては、米国ですでに市販されており、FDA により妊娠カテゴリーC (危険性を否定することができない)

に分類されている医薬品の米国での文書を医師用卓上参考書 (PDR, Physician's Desk Reference) から抽出し、動物実験に関する記載について整理し、カテゴリCに分類された生殖発生毒性試験のエンドポイントを調査した。

B. 研究方法

米国及び日本で市販されている医薬品の内、FDAによる妊娠カテゴリC (危険性を否定することができない) に分類されている9種類の医薬品に関する記載を医師用卓上参考書 (PDR, Physician's Desk Reference) 及びCatalog of Teratogenic Agentsから入手し、生殖発生毒性試験に関する記載を精査した。

C. 研究結果

● FDA カテゴリー

B: ヒトでの危険性の証拠はない

C: 危険性を否定することは出来ない

D: 危険性を示す確かな証拠がある

● オーストラリア カテゴリー

B1: 動物実験で危険性が認められない

B2: 動物試験は不十分であるが、危険性を示す試験がない

B3: 動物試験では危険性が認められたが、ヒトでの危険性の証拠はない

C: 催奇形性はないが、有害作用があるかも知れない

D: 催奇形性を含む有害作用があるかも知れない

MRHD: Maximum Recommended Human Dose

心臓血管系薬: Ca拮抗剤

英文名: Amlodipine ~1993.10.1 承認~

FDA: カテゴリー C

オーストラリア: カテゴリーC

ラット及びウサギに対する10 mg/kg, po (MRHDの8及び23倍量、mg/m² base) の器官形成期投与では催奇形性が認められなかった。また、ラットに交配前14日間及び交配・妊娠中に10 mg/kg/dayを経口投与した結果、胚/胎児致死率が約50%となり、

妊娠及び分娩期間が延長した。10 mg/kgを経口投与したラットの交配前の雄に64日、雌に14日投与した結果、受胎能に影響はみられなかった。ヒトでは乳汁中に移行が認められている(PDR 2006)。

心臓血管系薬: Ca拮抗剤

英文名: Felodipine ~1995.1.20 承認~

FDA: カテゴリー C

オーストラリア: カテゴリーC

ウサギに0.46-4.6 mg/kg (MRHDの0.8-8倍量、mg/m² base)を器官形成期投与した結果、指/趾奇形、化骨遅延が用量依存的に増加した。カニクイザルでは、指節骨の大きさに差はないが、40%の胎児で指節骨の位置異常が認められた。また、3.8-26.9 mg/kg (MRHDの2-24倍量、mg/m² base)のラットの受胎能試験では、投与の影響がみられなかった。ヒトでの乳汁移行は不明である(PDR 2006)。

心臓血管系薬: Ca拮抗剤

英文名: Nifedipine ~1975.12.8 承認~

FDA カテゴリー C

オーストラリア カテゴリーC

ヒト推奨投与量の上下 (mg/kg or mg/m² base) でラット、マウス及びウサギに投与実験した結果、矮小胎児、胚/胎児死亡がみられた。ラット及びウサギでは、phenytoinによるヒト奇形と類似する指/趾奇形がみられた。

その他、マウスにおける肋骨奇形及び口蓋裂、サルにおける胎盤異常、ラットにおける新生児死亡も報告されている。ヒト推奨投与量の30倍をラットの妊娠前に投与したとき、受胎能は低下した。ヒトでは乳汁中に移行する(PDR 2006)。

心臓血管系薬: Ca拮抗剤

英文名: Nisoldipine ~1990.1.23 承認~

FDA: カテゴリー C

オーストラリア: カテゴリーC

母体毒性量より低い投与量ではラット及びウサギで催奇形性及び胎児毒性は認められなかったが、母体重増加抑制量では催奇形性はないものの胎児毒性が認められた。ラットへの100 mg/kg投与で着床後胚死亡

率上昇、30 mg/kg 以上 (MRHD の 16 及び 5 倍、mg/m² base) で胎児体重低下がみられた。ウサギへの 30 mg/kg (MRHD の 10 倍、mg/m² base) 投与で胎児及び胎盤重量が低下した。サルへの 100 mg/kg (MRHD の 30 倍、mg/m² base) 投与で流産、前肢／脊椎骨の異常がみられた。一方、ラットに 30 mg/kg 投与した結果、受胎能に影響がなかったという報告もある。ヒトでの乳汁移行は不明 (PDR 2006)。

心臓血管系薬：Ca 拮抗剤

英文名：Verapamil ~1985.11.5 承認~

FDA：カテゴリー C

オーストラリア：カテゴリーC

ラットにヒト経口適用量の 7.5 倍 (60 mg/kg) を投与した結果、催奇形性は認められなかったが、胚致死及び胎児発育遅延 (母体毒性に起因した可能性あり) が認められた。また、ラットに 100 mg/kg 投与した結果、着床後胚死亡率が上昇し、30 mg/kg 以上では胎児体重の低下 (MRHD の 16 及び 5 倍、mg/m² base) がみられた。一方、MRHD の 6.9 倍では雌ラットの妊娠率に影響がなかった。ウサギでは、ヒト経口適用量 1.9 倍 (15 mg/kg) で催奇形性がなかった。ヒトでは乳汁中に移行する (PDR 2006)。

心臓血管系薬：ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤

英文名：Nifedipine

FDA：カテゴリー C

オーストラリア：カテゴリーC

ラットに 100 mg/kg/day (MRHD の 50 倍) の経口投与を行った結果、胚致死作用または催奇形性は認められなかったが、難産、出生児体重低下、新生児生存率低下、新生児体重低下がみられた。また、ラット 100 mg/kg/day (MRHD の 50 倍) の経口投与で雌雄のラットの生殖に影響はみられなかった。日本白色種ウサギに器官形成期中の経口投与を行った結果、150 mg/kg/day で母体重が顕著に低下し、胚致死作用も認められた。しかし、50 mg/kg/day (MRHD の 25 倍) では影響がなかった。NZ ウサギの器官形成期の 100 mg/kg/day (母体死亡増

加) 投与では胎児への影響がみられなかった。しかし、ヒトでの信頼できるデータはない。ラットでは乳汁移行が認められている (PDR 2006)。

製品名：Cardene® についての報告

ラットにおける 5 mg/kg/day, iv までの投与では発生毒性はみられない。また 10 mg/kg/day, iv で発生毒性はみられたが、催奇形性はなかった。ウサギにおける 0.5 mg/kg/day, iv までの投与で発生毒性はなく、また 1 mg/kg/day, iv で発生毒性は認められたが、催奇形性はなかった (PDR 2006)。

心臓血管系薬：ACE 阻害剤

英文名：Captopril

FDA：カテゴリー C (1st trimester)

カテゴリー D (2nd/3rd trimester)

オーストラリア：カテゴリーD

ウサギに対する MRHD の 0.8-70 倍投与により、低頻度の顔面頭蓋奇形が認められた。ラットでは、MRHD の 625 倍投与で催奇形性がなかった。また、ハムスターで、MRHD の 150 倍投与で催奇形性は認められなかった。ヒトでの乳汁中濃度は母体血中の約 1% である (PDR 2006)。

心臓血管系薬：ACE 阻害剤

英文名：Enalapril

FDA：カテゴリー C (1st trimester)

カテゴリーD (2nd/3rd trimester)

オーストラリア：カテゴリー D

ラットに MRHDD の 57 倍投与した結果、催奇形性は認められなかった。また、ウサギに MRHDD の 12 倍投与した結果でも催奇形性はなかった。ヒトの乳汁中に移行する (PDR 2006)。

心臓血管系薬：ACE 阻害剤

英文名：Lisinopril

FDA：カテゴリー C (1st trimester)

カテゴリー D (2nd/3rd trimester)

オーストラリア カテゴリーD

製品名：Prinivil に対する報告

ラットでは MRHD (mg/m²) の 33 倍の投与量で、マウスでは MRHD (mg/m²) の 55

倍の投与量で、ウサギではMRHD (mg/m²) の0.15倍の投与量で催奇形性が認められなかった(PDR 2006)。

製品名：Zestril に対する報告

ラットではMRHD (mg/kg) の188倍の投与量で、マウスではMRHD (mg/kg) の625倍の投与量で、ウサギではMRHD (mg/kg) の0.6倍の投与量で催奇形性は認められなかった。なお、ヒトでの乳汁移行は不明である(PDR 2006)。

心臓血管系薬：ACE 阻害剤

英文名：Perindopril

FDA： カテゴリー C (1st trimester)

 カテゴリー D (2nd/3rd trimester)

オーストラリア カテゴリーD

ラットではMRHD の670倍(mg/m²) 及び3750倍(mg/kg) の投与量で、またマウスではMRHD の6倍(mg/m²) 及び60倍(mg/kg) の投与量で催奇形性はなかった。同様に、ウサギではMRHD の50倍(mg/m²) 及び150倍(mg/kg) の投与量で、カニクイザルではMRHD の17倍(mg/m²) 及び50倍(mg/kg) の投与量で催奇形性は認められなかった。ヒトでの乳汁移行は不明である(PDR 2006)。

心臓血管系薬：ACE 阻害剤

英文名：Quinapril

FDA： カテゴリー C (1st trimester)

 カテゴリー D (2nd/3rd trimester)

オーストラリア カテゴリーD

ラットの妊娠初期および器官形成期に投与(100 mg/kg) した結果、母体重低下したが、児の行動、児の繁殖への悪影響はなかった。

また、3 mg/kg では児体重増加抑制がみられたが、行動、繁殖への影響はなかった。ウサギの器官形成期の100 mg/kg の経口投与で悪影響はなかった (Catalog of Teratogenic Agents 2004)

心臓血管系薬：ACE 阻害剤

英文名：Trandolapril

FDA： カテゴリー C (1st trimester)

 カテゴリー D (2nd/3rd trimester)

オーストラリア： カテゴリーD

ラットに1000 mg/kg/day (MPHD の1250倍：mg/kg、2564倍：mg/m²) 投与した結果、催奇形性はみられなかった。また、ウサギに0.8 mg/kg/day (MPHD の10倍：mg/kg、3倍：mg/m²) 投与した結果及びカニクイザルに25 mg/kg/day (MPHD の312倍：mg/kg、108倍：mg/m²) 投与した結果も同様に催奇形性が認められなかった。ヒトでtrandelapril 及び代謝物が乳汁移行する (PDR 2006)。

心臓血管系薬：β1 遮断剤

英文名：Betaxolol

FDA： カテゴリー C

オーストラリア： カテゴリーC

ラット及びウサギについて経口投与による Reproduction, teratology, and peri- and postnatal studies がある。ラットでは、128 mg/kg/day で着床後胚死亡がみられた。

ウサギでは、12 mg/kg/day で着床後胚死亡が認められた。ヒトでの信頼できるデータはなく、またヒトでの乳汁移行も不明である(PDR 2006)。

心臓血管系薬：β1 遮断剤

英文名：Metoprolol ~1982. 10. 7 承認~

FDA： カテゴリー C

オーストラリア： カテゴリーC

ラットでは ヒト用量の22倍、mg/m² base で着床後胚死亡率及び新生児死亡率の上昇が認められたが、催奇形性はなかった。マウス及びラットでの受胎能への影響は認められない。乳汁移行し、マウスでは胎児移行が認められた。

心臓血管系薬：β 遮断剤

英文名：Pindolol

FDA： カテゴリー B

オーストラリア： カテゴリーC

ラット：母体毒性量において成長遅延、骨化遅延(投与は経口で400 mg/kg まで)
ウサギ：母体毒性量において成長遅延、骨化遅延(投与は経口で10または20 mg/kg)
(Catalog of Teratogenic Agents 2004)

心臓血管系薬： $\alpha 1 \beta$ 遮断薬

英文名：Carvedilol ~1993.11.9 承認~

FDA：カテゴリー C

オーストラリア：カテゴリーC

ラットでは、300 mg/kg (MRHD の 50 倍 mg/m² base) で着床後胚死亡率上昇、胎児体重低下、化骨遅延がみられ、発生毒性の NOAEL は 60 mg/kg とされた。また、200 mg/kg 以上で鎮静、体重低下、雄受胎率低下、交尾時間延長、黄体数低下及び吸収胚増加がみられ、受胎能試験の NOAEL は 60 mg/kg とされた。一方、ラットに 60 mg/kg で周産期投与を行ったところ、生後 1 週の新生児死亡が増加したという報告もある。ウサギでは 75 mg/kg (MRHD の 25 倍 mg/m² base) で着床後胚死亡率が上昇し、発生毒性の NOAEL は 15 mg/kg とされた。ラットで胎盤通過、乳汁移行があるが、ヒトでの乳汁中移行は不明である (PDR 2006)。

心臓血管系薬： $\alpha 1$, β 遮断剤

英文名：Labetalol

FDA：カテゴリー C

オーストラリア：カテゴリーC

ラットでは、300 mg/kg の経口投与で交尾率の低下が認められたが、その後の影響はなかった。150 mg/kg 以上の妊娠 17-21 日の投与では、児生存率及び体重が低下した。ウサギでは、200 mg/kg の経口投与で胎児生存率がわずかに低下した。ヒトでの乳汁移行は不明である (Catalog of Teratogenic Agents 2004)。

心臓血管系薬：アンギオテンシン II 受容体拮抗剤

英文名：Candesartan cilexetil

FDA：カテゴリー C (1st trimester)

カテゴリー D (2nd/3rd trimester)

オーストラリア：カテゴリーD

ラットに 100 mg/kg/day (MRHD の 2.8 倍) 以上を妊娠後期および保育期間中に経口投与したところ、児生存率低下および水腎症が増加した。マウスにおける 1000 mg/kg/day (MRHD の 138 倍) までの経口投与では、母体および胎児に対する悪影響はなかった。ウサギに 3 mg/kg (MRHD の 1.7 倍) の経口投与を行った結果、母体死亡お

よび体重低下がみられたが、胎児への影響はなかった。ラットでは乳汁移行するが、ヒトでの乳汁移行は不明 (PDR 2006)。

心臓血管系薬：アンギオテンシン II 受容体拮抗剤

英文名：Losartan

FDA：カテゴリー C (1st trimester)

カテゴリー D (2nd/3rd trimester)

オーストラリア：カテゴリーD

ラットの 10 mg/kg/day 投与では新生児体重減少がみられ、25 mg/kg/day (MRHD の 3 倍) 以上では身体発育及び行動発生の遅延、児死亡、腎毒性がみられた。ラットでは losartan および活性代謝物が乳汁移行するが、ヒトでの乳汁移行は不明である (PDR 2006)。

心臓血管系薬：フィブラート系高脂質血症用剤

英文名：Clofibrate

FDA：カテゴリー C

オーストラリア：カテゴリーB1

ラットでは 750 mg/kg の器官形成期の経口投与で、骨格変異及び低胎児体重がみられた。また、ウサギの 600 mg/kg 投与で低児体重が認められた (Catalog of Teratogenic Agents 2004)。

心臓血管系薬：頻脈性不整脈治療剤

英文名：Flecainide ~1991.6.28 承認~

FDA：カテゴリー C

オーストラリア：カテゴリー B3

NZW ウサギでは 30, 35 mg/kg 投与で彎曲足、胸骨・椎骨奇形、心奇形がみられたが、Dutch ウサギでは 30 mg/kg で催奇形性は認められなかった。ラットでは、50, 80 mg/kg で催奇形性がみられなかったものの、高投与量で化骨遅延がみられた。また、マウスでは 50, 80 mg/kg で催奇形性がみとめられなかった。分娩中の使用の有害作用については不明。ヒトでは乳汁移行する (PDR 2006)。

心臓血管系薬選択的 AT1 受容体遮断剤

英文名：Valsartan

FDA：カテゴリー C (1st trimester)

カテゴリー D (2nd/3rd trimester)

オーストラリア：カテゴリーD

ラットの器官形成期または妊娠後期に

600 mg/kg/day (MRHD の 18 倍) 経口投与した結果、母体体重および摂餌量低下、胎児体重低下、児出生時体重低下、児生存率低下、身体発育遅延がみられたが、催奇形性はみられなかった。また、マウスでも 600 mg/kg/day (MRHD の 9 倍) まで催奇形性はなかった。ウサギでは、5 mg/kg/day

(MRHD の 0.5 倍) の投与で、母体死亡、胎児体重低下、吸収胚、全胚／胎児死亡、流産がみられたが、催奇形性はみられなかった。

ラットでは乳汁移行するが、ヒトでの乳汁移行は不明 (PDR 2006)。

心臓血管系薬：血液凝固阻止剤

英文名：Dalteparin ~1992.1.21 承認~

FDA：カテゴリー B

オーストラリア：カテゴリー C

ラットにおける 2400 IU/kg, iv (14160 mg/m²) の投与およびウサギにおける 4800 IU/kg, iv (40800 mg/m²) の投与で妊娠・胎児に有害影響はなかった。また、ラットへの 1200 mg/kg, sc (7080 IU/m²) 投与でも雌雄の繁殖指標に有害影響は認められなかった。分娩中の使用の有害作用及びヒトでの乳汁移行は不明

である (PDR 2006)。

心臓血管系薬：クマリン系抗凝血剤

英文名：Warfarin

FDA：カテゴリー D

オーストラリア：カテゴリー D

ラットにビタミン K-1 と共に経口投与したとき、脳の出血、顎鼻の低形成、鼻中隔軟骨の異常石灰化がみられた。妊娠 8-11 日のマウスに 4 mg/kg まで投与した結果、催奇形性はみられなかった。妊娠 3-11 日の投与では胎盤の出血、胚死亡がみられた。ウサギでは、妊娠 6-18 日に臨床用量の 100 倍を投与したところ、発生毒性はみられなかった。ヒトでの乳汁移行が認められている (Catalog of Teratogenic Agents 2004)。

D. 考察

現在の新薬申請時には生殖発生毒性試験

の実施が義務付けられており、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験、胚・胎児発生への影響に関する試験が実施され、個体発生のあるゆる時期に薬物を投与して、生殖発生に対する影響が調べられている。

「FDA による妊娠カテゴリーに関しては、「B: ヒトでの危険性の証拠はない」、「C: 危険性を否定することは出来ない」、「D: 危険性を示す確かな証拠がある」と規定されている。また、オーストラリアにおける妊娠カテゴリーについては、「B1: 動物実験で危険性が認められない」、「B2: 動物試験は不十分であるが、危険性を示す試験がない」、「B3: 動物試験では危険性が認められたが、ヒトでの危険性の証拠はない」、「C: 催奇形性はないが、有害作用があるかも知れない」、「D: 催奇形性を含む有害作用があるかも知れない」と規定されている。

今回調査した 24 例の医薬品では、催奇形性が認められた薬剤は 7 例、胚／胎児／新生児死亡が認められた薬剤は 11 例、催奇形性が認められなかった薬剤は 4 例、発生毒性の認められなかった薬剤は 4 例であった。また、胎児／新生児体重低下が 6 薬剤、骨化遅延／成長遅延が 2 薬剤で記載されている。交尾率低下、受胎率低下が各 1 薬剤、流産／難産が 2 薬剤で記載されている。

催奇形性、胚／胎児致死、低胎児／新生児体重作用等の発生毒性については、母体毒性との関係、すなわち、母体毒性の発現量より低用量で発生毒性が認められるか、母体毒性発現量でしか発生毒性が発現しないかが、重要である。しかしながら、医師用卓上参考書からは母体毒性に関する記載は非常に少なかった。また、詳しい奇形の型、前期胚吸収・後期胚吸収・胎児死亡等の胚／胎児致死に関する情報が見当たらなかった。これらの詳細な情報により、妊娠中のどの時期においてリスクがあるのかということに関する目安が得られると思われる。

FDA 及びオーストラリアにおける妊娠カ

テゴリー分類の結果と動物実験の結果との関連は明確ではなかった。また、我が国において妊婦禁忌にした理由は動物実験結果から明確に出来なかった。今後更に例数を追加して解析を進める予定である。

参考論文

1. PDR: Physicians' Desk Reference Electronic Library on CD-Rom 2006, Thomson
2. Catalog of Teratogenic Agents: Shepard and Lemire 2004, The Johns Hopkins University Press, Baltimore

E. 結論

FDA Pregnancy Category C とされている 9 例の医薬品の内、催奇形性が認められた医薬品は 4 例、胚／胎児／新生児死亡が認められた薬剤は 4 例、明らかな影響が認められなかった薬剤は 1 例であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ema M, et al. Early pregnancy failure induced by dibutyltin dichloride in mice. *Environ Toxicol*, 22: 44-52, 2007.
2. Ema M, et al. Developmental toxicity of dibutyltin dichloride in cynomolgus monkeys. *Reprod Toxicol*, 23: 12-19, 2007.
3. 江馬 眞: 生殖発生毒性試験の役割 産科と婦人科 74(3): 309-315, 2007.
4. 高橋美加、江馬 眞、他: OECD 化学物質対策の動向(第11報)－第19回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議(2004 年ベルリン)、国立医薬品食品衛生研究所報告、124: 62-68, 2006.
5. 松本真理子、江馬 眞、他: (2006) OECD 高生産量化学物質点検プログラム: 第22回初期評価会議概要, 化学生物総合管理学会誌, 2, 302-312
6. 高橋美加、江馬 眞、他: OECD 化学物質対策の動向(第10報)－第18回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議(2004 年パリ)、化学生物総合管理学会誌, 2: 286-301, 2006.
7. Ema M, et al. Prenatal developmental toxicity study of basic rubber accelerator, 1,3-di-o-tolylguanidine, in rats. *Reprod Toxicol*, 22: 672-678, 2006.
8. 高橋美加、江馬 眞、他: OECD 化学物質対策の動向(第9報)－第17回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議(2003 年アローナ)、化学生物総合管理学会誌, 2: 163-175, 2006.
9. 高橋美加、江馬 眞、他: OECD 化学物質対策の動向(第8報)－第16回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議(2003 年パリ)、化学生物総合管理学会誌, 2: 147-162, 2006.
10. 松本真理子、江馬 眞、他: (2006) OECD 高生産量化学物質点検プログラム: 第21回初期評価会議概要, 化学生物総合管理学会誌, 2, 135-146.
11. 松本真理子、江馬 眞、他: OECD 高生産量化学物質点検プログラム: 第18回初期評価会議までの概要、化学生物総合管理学会誌, 2: 104-134, 2006.
12. 江馬 眞: OECD の高生産量化学物質安全性点検プログラムとその手順、化学生物総合管理学会, 2: 83-103, 2006.
13. Ema M, et al. Reproductive and developmental toxicity screening test of basic rubber accelerator, 1,3-di-o-tolylguanidine, in rats. *Reprod Toxicol*, 22: 30-36, 2006.
14. Ema M, et al. Evaluation of Developmental Toxicity of Ultraviolet Absorber 2-(3',5'-Di-tert-butyl-2'-hydroxy phenyl)-5- chlorobenzotriazole in Rat. *Drug Chem Toxicol*, 29: 215-225, 2006.

2. 学会発表

1. 江馬 眞、他：カニクイザルにおけるジブチルスズの発生毒性試験、第 46 回日本先天異常学会学術集会 2006 年 6 月、山形
2. 江馬 眞、他：紫外線吸収剤 2-(3', 5' -di-tert-butyl-2' -hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole のラット新生児における毒性、第 46 回日本先天異常学会学術集会 2006 年 6 月、山形
3. 江馬 眞：生殖毒性、第 7 回日本トキシコロジー学会生涯教育講習会 2006 年 7 月、名古屋
4. 江馬 眞、他：加硫促進剤 1,3-di-o-tolylguanidine のラットにおける出生前発生毒性、第 33 回日本トキシコロジー学会学術年会 2006 年 7 月、名古屋
5. 江馬 眞：人毒性に関して、官民連携既存化学物質安全性情報収集・発信プログラム（Japan チャレンジプログラム）テンプレート説明会、東海大学交友会館（霞ヶ関ビル 33F）2006 年 7 月、東京
6. Hirose A, Ema M et al. Gene Expression s analysis in uterus and ovary of mice treated dibutyltin dichloride during implantation. The 26th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (DIOXIN, August 24, 2006, Oslo
7. Ema M, et al. Pre- and post implantation embryonic loss induced by dibutyltin given to mice during early pregnancy. The 26th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (DIOXIN August 21-25, August 24, 2006, Oslo
8. Ema M, et al. Prenatal developmental toxicity of dibutyltin in cynomolgus monkeys given on consecutive three days during organogenesis. EUROTOX September 20-24, September 22, 2006. Dubrovnik/Cavtat.
9. Hasegawa R, Ema M. Comprehensive evaluation on pediatric susceptibility to 18 chemical. EUROTOX September 20-24, 2006 Dubrovnik/Cavtat
10. Hirose A, Ema M, et al. Development in silico genotoxicity predictory system on chromosomal aberration for existing chemicals. EUROTOX September 20-24, 2006. Dubrovnik/Cavtat)
11. Ema M, et al. Teratogenic effects of rubber accelerator, 1,3-di-o-tolylguanidine (DTG), in rats. 27th Annual meeting of American College of Toxicology. October 5-8, 2006. Palm Springs
12. 江馬 眞：神経発生毒性試験、平成 18 年度後期「化学・生物総合管理の再教育講座」化学物質リスク評価の基礎 2、お茶の水女子大学 2006 年 10 月.
13. 江馬 眞：生殖発生毒性試験、平成 18 年度後期「化学・生物総合管理の再教育講座」化学物質リスク評価の基礎 2、お茶の水女子大学 2006 年 10 月.
14. 林 真、江馬 眞、他：既存化学物質の染色体異常誘発性評価のための in silico 評価系の開発、日本環境変異学会大 35 回大会 2006 年 11 月、堺
15. Ema M. Introduction of Division of Risk Assessment. NIHS/NCBSR-KFDA/NITR Workshop on Regulatory Science and Information in Toxicological Evaluation of Potential High Risk Materials. November 29, 2006, Mita Conference Center.
16. Ema M. OECD high production volume

- chemicals programme.
NIHS/NCBSR-KFDA/NITR Workshop on
Regulatory Science and
Information in Toxicological
Evaluation of Potential High Risk
Materials. November 29, 2006,
Mita Conference Center.
17. Ema M, et al. Developmental
neurotoxicity of polysorbate 80
in rats. International Conference
on Food Contamination and
Neurodevelopmental Disorders
December 3-5, 2006, Valencia.
 18. Ema M, et al. The Contribution of
the Japanese Government to the
OECD High Production Volume
Chemicals Programme: Summary of
1st to 21st SIDS Initial Assessment
Meetings. First U.S. Conference on
Characterizing Chemicals in
Commerce: Using Data on High
Production Volume (HPV) Chemicals.
December 12-14, 2006. Radisson
Inn, Austin, Texas
 19. 江馬 眞、日常生活と化学物質—胎児
期・乳幼児期の化学物質の影響—、平
成18年厚生労働科学研究（化学物質
リスク研究推進事業）—シンポジウム
—家庭用化学物質の安心・安全に向け
た取り組み、2007年1月19日、東京、
2007年2月、福岡
 20. Ema M, et al. Toxicity study of
ultraviolet light absorber
2-(3', 5' -di-tert-butyl-2' -hy
droxyphenyl)-5-chlorobenzotriaz
ole (DBHCB) in rats during the
pre-weaning period. The 46th
Annual Meeting of the Society of
Toxicology, 2007.
 21. Hirose A, Ema M et al. Combined
repeated dose toxicity with the
reproductive/developmental
toxicity screening test of
ultraviolet absorber
2-(3, 5-di-tert-butyl-2-hydroxy
phenyl)-5-chloro-2H-benzotiazole
(DBHCB) in rats. The 46th Annual
Meeting of the Society of
Toxicology. 2007.
 22. Hirose A, Ema M, et al. Toxicity
testing schema for the initial
risk assessment of food contact
plastics based on the concept of
ttc and usage probabilistic
factors. The 46th Annual Meeting of
the Society of Toxicology. 2007.
- G. 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

授乳期医薬品使用に対する安全性情報の充足度についての意識調査

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	林 昌洋	虎の門病院	薬剤部・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・科長
	山根 律子	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

研究要旨

授乳婦の薬物治療に際しては、使用する薬物が母乳を介して哺乳児に移行して児への有害作用を惹起する可能性がある。いっぽう児への毒性に対する懸念から必要な薬物使用が控えられることは、疾患の治療が不十分となって授乳婦の健康状態の悪化を招き、保育上の問題を生じることとなる。

我が国では、授乳婦に対する薬物治療の安全性の根拠となる公的情報源として、医薬品ごとに添付文書の「使用上の注意事項；授乳婦への投与の項」が存在し、そ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。しかし添付文書の情報を利用する医師、薬剤師の実感として、多くの医薬品では具体的な情報の記載が不十分との印象がある。

そこで我々は、実際に授乳婦の薬物治療を行っている産婦人科医師と薬剤師が、添付文書での薬剤使用上の情報として何を必要としているかを調査し、将来我が国の添付文書が改正される際にどのようなリスクカテゴリーを構築し、どのような情報を提供すべきか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、多くの産婦人科医師、薬剤師が、薬物治療中でも授乳の継続を可能とするために、すでに海外の複数のリスクカテゴリー分類で存在している「薬物治療は授乳と両立する」という概念を我が国にも導入する必要性を感じていることが明らかとなった。また薬物の安全性を判定する際の根拠としては、薬物の母乳中濃度や、薬物治療の母親の母乳を哺乳した児への影響などの薬理学的、薬物動態的、疫学的な調査成績が必要と考えていること、そのデータを情報として添付文書に掲載することが求められていることが明らかとなった。

A. 研究目的

本研究は、医師と薬剤師が授乳婦に最適な薬物療法を行うときに必要とされる、医療用医薬品の安全性に関する情報の提

供のありかたについて検討を加えるために行われたものである。

現在、我が国の医療用医薬品添付文書の使用上の注意についての記載要領には、

「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。

しかしながら多くの医薬品の添付文書では「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、普段の診療で添付文書情報を利用している医師、薬剤師の使用感として、どのような情報が不足しているか、今後どういう形の情報提供が必要とされているのかを調べることを目的とした。

B. 研究方法

今年度は予備調査として、病床数 200 床以上の主として公的な病院に勤務する産婦人科医師と薬剤師を対象として、アンケートによる調査を行った。

1. 調査方法

1) 調査対象

産婦人科医師に関しては、表 1 に示した 23 施設の医療機関の 38 名の医師を対象とした。

薬剤師に関しては、表 2 に示した 23 施設の医療機関の 23 名の薬剤師を対象とした。

2) 送付形式と回収形式

調査票は、郵送で発送し、回答も原則として郵送で得た。ただし、FAX 等を使って返信されたものも受理し解析対象とすることとした。

3) 調査内容（資料 1）

調査内容は、下記の 4 項目とし、それぞれ回答は選択肢から選ぶ形式を基本と

して、必要に応じて意見を記載できる形式とした。

調査票の実際の記載は、

〔設問 1〕

WHO あるいは、米国小児科学アカデミーでは、「薬物療法は、授乳と両立できる」との、危険度分類基準（リスクカテゴリー）があります。

本邦の添付文書の授乳婦の項にも、こうした危険度が低いことを示唆する記載は必要とお考えですか。

〔設問 2〕

添付文書に「薬物療法は、授乳と両立できる」と記載される根拠として、どの程度の根拠情報があれば良いとお考えですか。

〔設問 3〕

設問 3 は産婦人科医師と薬剤師とに、それぞれ異なる内容の質問を行った。

a) 産婦人科医師への質問；添付文書の注意事項に「授乳は避ける・中止する」とある薬物を服用中の母親が母乳保育を希望している場合、授乳の可否をどう判断しますか？

b) 薬剤師への質問；薬物療法中の母親が母乳保育を希望している場合、ある程度の安全性が確認できれば母乳保育を許可しても良いとお考えですか。人工栄養が良いとお考えですか。お聞かせください。（セフェム系抗生物質、NSAID 等）

〔設問 4〕

薬物療法中の母親が母乳保育を希望している場合、どのような情報があれば母乳保育を許可しても良いとお考えですか。

C. 研究結果

1. 回収率

医師からの回答は 23 件あり、結果回収率は 60.5%であった。一方、薬剤師からの回答は 21 件あり、結果回収率は 91.3%であった。

2. 設問 1 について（表 3）

『WHO あるいは、米国小児科学アカデミーでは、「薬物療法は、授乳と両立でき

る」との、危険度分類基準（リスクカテゴリー）があります。本邦の添付文書の授乳婦の項にも、こうした危険度が低いことを示唆する記載は必要とお考えですか。』との設問に対して、医師・薬剤師の回答は下記のものであった。

1) 産婦人科医師

回答が得られた23名のうち、83%にあたる19名の医師は、『「薬物療法は、授乳と両立できる」との記載は必要』と回答した。

これに対して『「薬物療法は、授乳と両立できる」との記載は不要』と回答した医師が3名（13%）、また「どちらとも言えない」と回答した医師が1名（4%）であった。

どちらとも言えないと回答した医師は『「両立できる」との表現では正しい内容が伝わらない』との意見を表明していた。

2) 薬剤師

回答が得られた21名のうち、95%にあたる20名の薬剤師は、『「薬物療法は、授乳と両立できる」との記載は必要』と回答した。1名（5%）の薬剤師が「どちらとも言えない」と回答した。

3. 設問2について（表4、5）

『添付文書に「薬物療法は、授乳と両立できる」と記載される根拠として、どの程度の根拠情報があれば良いとお考えですか。』との設問に対して、下記のような回答が得られた。

1) 産婦人科医師

①「母乳中の薬物濃度」と回答したものが0名、②「母乳を哺乳した乳児の血中薬物濃度」と回答したものが0名、③「母乳を哺乳した乳児の副作用発現の有無」と回答したものが4名、④「母乳中の薬物濃度と母乳を哺乳した乳児の血中薬物濃度」と回答したものが2名、⑤「母乳中の薬物濃度、母乳を哺乳した乳児の血中薬物濃度に加えて、母乳を哺乳した乳児の副作用発現の有無」と回答したものが11名であった。この他に複数回答したものとして、①と③とした医師が3名、

①と⑤という医師が1名いた。複数回答分を単独回答に加えて集計すると、最も回答が多かったのは12名（52%）の医師が支持した⑤「母乳中の薬物濃度、母乳を哺乳した乳児の血中薬物濃度に加えて、母乳を哺乳した乳児の副作用発現の有無」であった。以下、③「母乳を哺乳した乳児の副作用発現の有無」が7名（30%）、①「母乳中の薬物濃度」が4名（17%）、④「母乳中の薬物濃度と母乳を哺乳した乳児の血中薬物濃度」が2名（9%）、②「母乳を哺乳した乳児の血中薬物濃度」が0名と続いた。

なお、上記に含まれないものとして「母乳を哺乳した乳児の長期予後」という医師が1名いた。

回答に付随する意見として、「副作用を発現しうる凡その投与量を明示する」という提案や、「乳児の血中薬物濃度のデータは存在するのか？」との疑問があった。

また、未記入が1名いた。

2) 薬剤師

①「母乳中の薬物濃度」と回答したものが2名、②「母乳を哺乳した乳児の血中薬物濃度」と回答したものが0名、③「母乳を哺乳した乳児の副作用発現の有無」と回答したものが4名、④「母乳中の薬物濃度と母乳を哺乳した乳児の血中薬物濃度」と回答したものが3名、⑤「母乳中の薬物濃度、母乳を哺乳した乳児の血中薬物濃度に加えて、母乳を哺乳した乳児の副作用発現の有無」と回答したものが10名であった。この他に複数回答したものとして、①と③とした薬剤師が1名、④と⑤とした薬剤師が1名いた。これも複数回答分を単独回答に加えて集計したところ、最も回答が多かったのは医師と同様に⑤「母乳中の薬物濃度、母乳を哺乳した乳児の血中薬物濃度に加えて、母乳を哺乳した乳児の副作用発現の有無」であり、11名（52%）の薬剤師が支持した。以下、③「母乳を哺乳した乳児の副作用発現の有無」が5名（24%）、④

「母乳中の薬物濃度と母乳を哺乳した乳児の血中薬物濃度」が4名(19%)、①「母乳中の薬物濃度」が3名(14%)、②「母乳を哺乳した乳児の血中薬物濃度」が0名と続いた。

回答に付随する意見としては、「小学生まで障害なく育てば影響なしと判断できる」という提案があった。

4. 設問3について

設問3は産婦人科医師と薬剤師とで質問が異なったため、それぞれの質問と回答は下記のようにであった。

1) 産婦人科医師(表6)

『添付文書の注意事項に「授乳は避ける・中止する」とある薬物を服用中の母親が母乳保育を希望している場合、授乳の可否をどう判断しますか?』との設問に対して、下記の回答が得られた。

①「添付文書に従い、授乳を中止させる」と回答したものが3名(13%)、②「母乳哺育を優先して授乳を続けさせる」と回答したものが0名、③「児への影響を成書や文献を調べ、授乳婦と相談の上で決める」と回答したものが20名(87%)であった。

回答に付随する意見として、「可否の選択は最終的には授乳婦が行い、その旨を記載した争点にしないための確約書を求める」「まずは代替薬剤への変更や服薬の中止の可能性を検討する」「完全母乳は無理でも服薬後の時間経過を考慮するなどして授乳を可とする」「日本の添付文書に従うと使用できる薬剤がほとんどない」などの提案や意見があった。

2) 薬剤師(表7)

『薬物療法中の母親が母乳保育を希望している場合、ある程度の安全性が確認できれば母乳保育を許可しても良いとお考えですか。人工栄養が良いとお考えですか。お聞かせください。(セフェム系抗生物質、NSAID等)』との設問に対して、下記の回答が得られた。

①「薬物療法中の母乳保育は良いと考える」と回答したものが17名(81%)、

②「薬物療法中の母乳保育不可と考える(人工栄養が良い)」と回答したものが2名(9%)、③「どちらとも言えない」と回答したものが1名(5%)であった。

この他に、①に近いが「ある程度の安全性について、十分なインフォームドコンセントを取った上でなら、母乳を許可してもよい」との回答が1名いた。

5. 設問4について(表8, 9)

『薬物療法中の母親が母乳保育を希望している場合、どのような情報があれば母乳保育を許可しても良いとお考えですか?』との設問に対して、医師・薬剤師は下記のように回答した。

1) 産婦人科医師

①「ヒト母乳中に薬物は検出されないとの報告がある」と回答したものが0名、②「ヒト母乳中に薬物は微量(乳児投与量の100分の1以下等)しか検出されないとの報告がある。(薬理作用を発現するとは考えられない量)」と回答したものが2名、③「ヒト母乳中に少量の薬物が検出されるが、乳児の健康被害は生じなかったとの報告がある」と回答したものが5名、④「母乳への薬物移行情報は無いが、薬物療法中の母親から哺乳した乳児に有害作用は認められなかったとの報告がある」と回答したものが0名、⑤「母乳へ移行する薬物が微量であることに加えて、薬物療法中の母親から哺乳した乳児に有害作用は認められなかったとの報告がある」と回答したものが11名であった。この他に複数回答したものとして、①, ②, ③, ④とした医師が1名、①と③とした医師が1名、③と④とした医師が1名、③と⑤とした医師が1名いた。複数回答を最も条件の緩い選択肢1肢に絞って集計し直した結果では、最も回答が多かったのは11名(48%)の医師が支持した⑤「母乳へ移行する薬物が微量であることに加えて、薬物療法中の母親から哺乳した乳児に有害作用は認められなかったとの報告がある」であった。以下、③「ヒト母乳中に少量の薬物が検出されるが、

乳児の健康被害は生じなかったとの報告がある」が7名(30%)、②「ヒト母乳中に薬物は微量(乳児投与量の100分の1以下等)しか検出されないとの報告がある。(薬理作用を発現するとは考えられない量)」と④「母乳への薬物移行情報は無いが、薬物療法中の母親から哺乳した乳児に有害作用は認められなかったとの報告がある」がそれぞれ2名(9%)、①「ヒト母乳中に薬物は検出されないとの報告がある」が0名と続いた。

なお、上記に含まれないものとして「疫学研究の結果をそのまま伝えることが重要」という医師が1名いた。

回答に付随する意見として、「薬物療法を中止することのデメリットと、継続することのメリットを、経済的な指標で提示してほしい」との要望があった。

選択肢を母乳保育の許可条件と考えて、その厳格さの度合いにより並べ替えたものが表9である。「乳児に有害作用は認められなかった」という条件を求めた医師が20名(87%)と大多数であったのに対して、「母乳中に移行する薬物が薬理作用を発現する量未満」という条件を求めた医師は13名(57%)であった。

2) 薬剤師

①「ヒト母乳中に薬物は検出されないとの報告がある」と回答したものが4名、②「ヒト母乳中に薬物は微量(乳児投与量の100分の1以下等)しか検出されないとの報告がある。(薬理作用を発現するとは考えられない量)」と回答したものが5名、③「ヒト母乳中に少量の薬物が検出されるが、乳児の健康被害は生じなかったとの報告がある」と回答したものが1名、④「母乳への薬物移行情報は無いが、薬物療法中の母親から哺乳した乳児に有害作用は認められなかったとの報告がある」と回答したものが2名、⑤「母乳へ移行する薬物が微量であることに加えて、薬物療法中の母親から哺乳した乳児に有害作用は認められなかったとの報告がある」と回答したものが8名であった。こ

の他に複数回答したものとして④と⑤とした薬剤師が1名いた。これも複数回答を最も条件の緩い選択肢1肢に絞って集計し直したところ、最も回答が多かったのは医師と同様に⑤「母乳へ移行する薬物が微量であることに加えて、薬物療法中の母親から哺乳した乳児に有害作用は認められなかったとの報告がある」の8名であったが、その比率は38%と医師よりも低かった。以下の順も医師とは異なり、②「ヒト母乳中に薬物は微量(乳児投与量の100分の1以下等)しか検出されないとの報告がある。(薬理作用を発現するとは考えられない量)」が5名(24%)、①「ヒト母乳中に薬物は検出されないとの報告がある」が4名(19%)、④「母乳への薬物移行情報は無いが、薬物療法中の母親から哺乳した乳児に有害作用は認められなかったとの報告がある」と回答したものが3名(14%)、③「ヒト母乳中に少量の薬物が検出されるが、乳児の健康被害は生じなかったとの報告がある」が1名(5%)と続いた。

回答に付随する意見では、①への条件として「エビデンスレベルの高いことが必要」、③への条件として「薬剤の種類にもよる」を挙げたものが各1名ずつあった。設問全体に対しては「児への有害作用を否定する報告に対して疫学的ないしは薬理学的な保証がない場合は、母乳中への薬剤移行量が微量であるというデータが必要」、「ヒト母乳中への薬物移行データは個人差があるため信頼性が低い」、「薬物動態的に母体血中に移行しない薬物は、その情報を明示してほしい。」などの意見や要望があった。

医師と同様に、選択肢を母乳保育の許可条件と考えて、その厳格さの度合いにより並べ替えたところ、「乳児に有害作用は認められなかった」という条件を求めた薬剤師が12名(57%)に留まる一方、「母乳中に移行する薬物が薬理作用を発現する量未満」という条件を求めた薬剤師は17名(81%)と多く、医師とは異な

る傾向が出た。

D. 考 察

本研究では、医療用医薬品の添付文書にある授乳婦の項の記載に関して、医療現場の医師、薬剤師がどのような認識と改善希望を有しているかをアンケート方式で調査した。

WHO および米国の小児科学会薬物評価委員会の授乳婦のための服薬リスクカテゴリー分類では「授乳と両立できる」が存在するが、我が国の添付文書記載要領にはこのリスクカテゴリーが存在していない。設問1では、我が国の医薬品情報でも危険度が低いカテゴリーが必要か否かについて確認した。回答した産婦人科医師の83%、薬剤師の95%が必要と回答した。授乳中であっても母親の健康維持のために投薬が必要な疾患は少なくなく、乳児へ悪影響なく使える薬剤に関する情報が、処方する医師にも、調剤する薬剤師にも明確になるようなリスクカテゴリーが必要との要望を反映したものと考えられた。

薬剤が安全であることを積極的に示す情報の提供に際しては、判断とともにその裏づけとなった根拠を明示することが必要となる。乳児への安全性についての根拠情報は、薬理学的・薬物動態的な情報と疫学的な情報とが考えられる。前者は、当該薬物の母親の血中濃度、母乳移行性、母乳中濃度、母乳を哺乳した乳児の薬物摂取量、乳児の薬物血中濃度、推定される薬物の乳児への作用などが該当する。後者は、薬物療法中の母親から哺乳した児に現れた短期的な有害作用や、長期的な障害などであろう。設問2では、診療に携わる産婦人科医師や薬剤師が、どの程度の根拠情報を信頼できる根拠として考えているかを調査した。最も多かった回答は、両者に共通して「母乳中の薬物濃度、母乳を哺乳した乳児の血中薬物濃度に加えて、母乳を哺乳した乳児の副作用発現の有無」であり、産婦人科医師の52%、薬剤師の52%と約半数が選択

した。「根拠となる情報はできるだけ多種類がよい」という考えが反映された結果と解釈できる。

いっぽう設問2の回答内容を情報単元ごとに集計してみると、最も必要とされた根拠情報は、産婦人科医師では83%の支持を得た「母乳を哺乳した乳児の副作用発現の有無」であり、2番目は「母乳中の薬物濃度」で74%の支持であった。薬剤師では前者が76%、後者が81%と順位が入れ替わっており、産婦人科医師は薬理学的かつ疫学的な情報を、薬剤師は薬物動態的な情報をより重視する傾向が窺われる。乳児の血中薬物濃度は、薬物動態的指標としてはより直接的であるが、すべての医薬品についてデータを得るのが難しいことへの配慮からか、前2者に比べて要求度が低かった。

昨今の母乳保育を重視する意識の高まりから、診療の現場ではしばしば「薬物治療を受けながら授乳ができないか」という相談への対応を求められる。設問3では、薬物療法中の授乳婦の授乳の可否に対して、どの程度に緩やかな判断が可能であることを確認した。産婦人科医師へは、添付文書の注意事項に「授乳は避ける、ないしは中止する」との禁止的表現のある薬物での判断を求めたところ、注意事項に忠実に従うとの回答はわずか3名(13%)であり、87%の医師は禁止的表現が書かれてあっても、自ら科学的な根拠を調べて授乳婦へのインフォームドコンセントを行うと回答した。薬物療法中の授乳に対して積極的な姿勢が示されており、今後行われると期待される添付文書の注意事項の改良に際しては、授乳を禁止する場合でもその科学的な根拠を併せて提供する必要があると考えられる。いっぽう薬剤師へは、母乳を哺乳した児への安全性がある程度担保されている薬物での判断を問うたところ、18名(86%)の薬剤師が母乳保育を許可する姿勢を示したものの、人工栄養を行うべきとの回答が9%あり、やはり安全性についての情

報の正確さが要求されていると考えられた。

設問4では、薬物療法中の母乳保育を許可するために求められている条件を確認した。産婦人科医師、薬剤師ともに「母乳中には薬物は微量しか移行しないこと」および「母乳を哺乳した乳児に有害作用が生じなかったこと」の両者を満たすことが必要という回答が最も多く、それぞれ48%と38%であった。母乳中への薬物移行量に的を絞って集計すると、「母乳中に検出されない」と「母乳中へは薬理作用を現さないくらいの微量しか移行しない」を合わせた回答が薬剤師の81%から得られ、薬剤師の意見の大勢を表していると考えられた。これに対して産婦人科医師は「乳児に有害作用が現れなければ母乳中への移行量は少量まで許容する」という意見が87%と大勢を占めた。薬剤師は薬物の母乳移行量を重視するのに対し、産婦人科医師は児への影響の有無をより重視する傾向が明らかであり、ここでも薬物動態的な情報と疫学的な情報の両者が添付文書に必要と考えられた。

E. 結論

我が国の医薬品添付文書における授乳婦への注意事項の内容は、母乳を哺乳した乳児に対する安全性の情報が不足している。授乳中の母親に薬物治療を行う際に、母児にとって適切で安全な薬剤の選択を行うためには、薬物治療と授乳の両立への配慮を積極的に取り入れる必要がある。そのためには、海外のリスクカテゴリーの構造を参考にして情報提供の形式を再構築すること、および児への安全性について、薬理学的、薬物動態的、疫学的なデータに基づいた科学的な判断と情報提供が望まれている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 北川浩明：授乳期におけるくすりの安全

性 74(3) : 316-322, 2007.

2. 学会発表

なし

G. 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. 調査対象とした医療機関（産婦人科医）

1. 東京労災病院
2. 東京北社会保険病院
3. J R 東日本東京総合病院
4. 日本赤十字医療センター
5. 国立国際医療センター
6. 社会保険中央総合病院
7. 東京厚生年金病院
8. 河北総合病院
9. 同愛記念病院
10. 関東中央病院
11. 三楽病院
12. 東京警察病院
13. 三井記念病院
14. 東京大学医学部附属病院
15. 東京日立病院
16. 愛育病院
17. 国際医療福祉大学附属三田病院
18. 公立昭和病院
19. 関東労災病院
20. 日立総合病院
21. 長野県立こども病院
22. 長野赤十字病院
23. 焼津市立総合病院

表 2. 調査対象とした医療機関（薬剤師）

1. 北里研究所病院
2. 恩方病院
3. 聖路加国際病院
4. 日本赤十字医療センター
5. 癌研有明病院
6. 東邦大学医療センター大森病院
7. 東京厚生年金病院
8. 河北総合病院
9. 東京都立広尾病院
10. 東京放送診療所
11. 東京都老人医療センター
12. 東京医科大学八王子医療センター
13. 柳屋ビル薬局
14. 榊原記念病院
15. 日本大学医学部附属板橋病院
16. 東京女子医科大学病院
17. 東京大学保健センター本郷支所
18. 立川病院
19. 日経ＢＰ社診療所
20. 東京女子医科大学東医療センター
21. 東京医科大学附属病院
22. 慶応義塾大学病院
23. 日本医科大学多摩永山病院