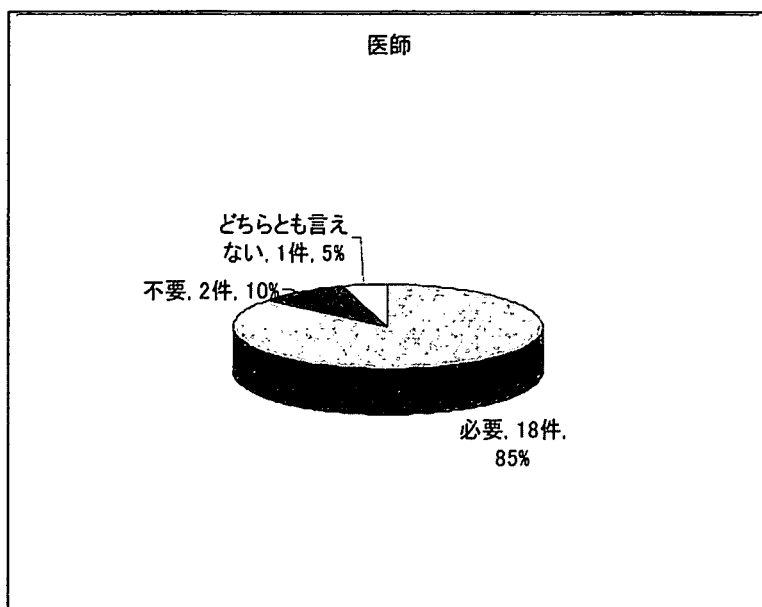


図3. 添付文書へガイドライン情報は必要か

産婦人科医



薬剤師

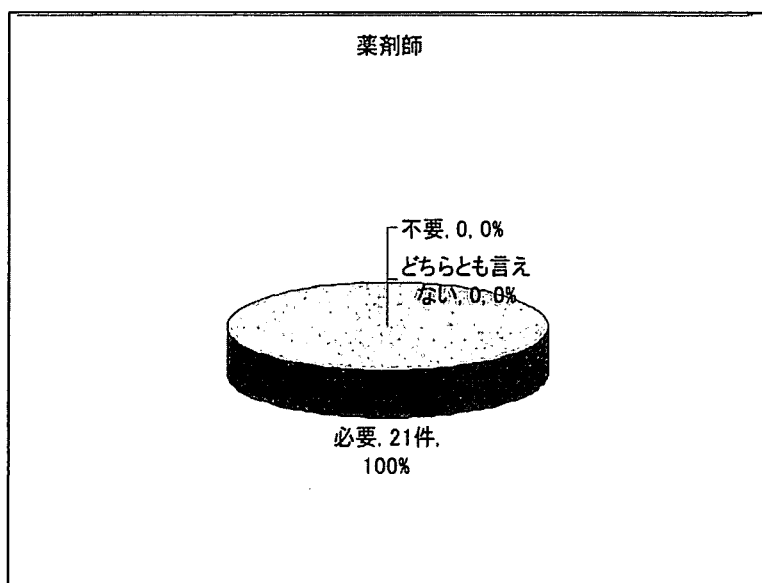
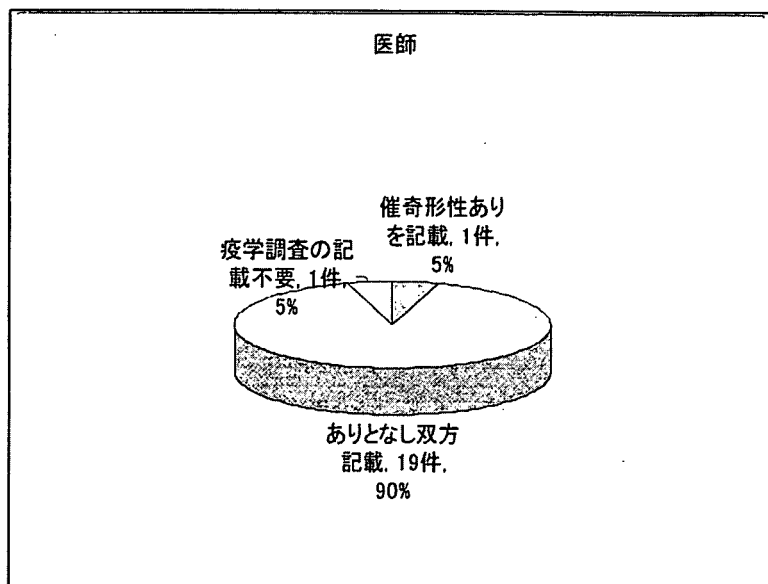
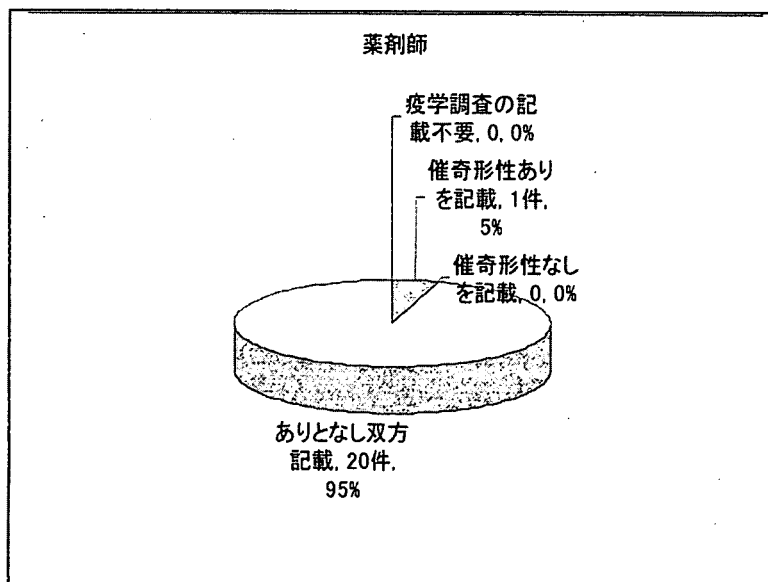


図4. 添付文書への疫学調査情報の記載

産婦人科医



薬剤師



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

FDA 分類およびオーストラリア分類とわが国の医薬品添付文書の一致度の検討

分担研究者 濱田 洋実 筑波大学大学院人間総合科学研究科・助教授

研究要旨

妊婦への投与に関するわが国の医薬品添付文書の記載内容と、FDA 分類やオーストラリア分類との一致度を明らかにすることを目的に、わが国で発売されている薬剤のうち、両分類ともに分類が示されていた薬剤について、わが国の医薬品添付文書の記載を分類した上で、両分類との一致度を検討した。

その結果、検討した薬剤の約 1/4 はわが国の添付文書の記載と両分類が一致しているとは言えなかった。

したがって、将来わが国で両分類のような妊娠中の薬剤危険度分類を考える場合には、現在の医薬品添付文書の記載をもとに、機械的に薬剤を分類していくことは誤りにつながる危険性があると考えられた。また、少なくとも不一致例については、妊娠中の投与に関するデータを再調査したうえで改めて妊娠中の投与の危険性について解析する必要があると考えられた。

わが国のリスク分類構築に向けては、まず第一に、どのような「哲学」を持って分類を構築するかを検討する必要がある、そのためには、確固たる目的をはじめにまず明確に設定することが重要と考えられた。

A. 研究目的

現在わが国の医薬品添付文書では、妊婦に対する投与に関して、米国の FDA 分類やオーストラリア分類に類似したリスク分類は行われていない。そのため、将来わが国でこうした分類をする場合には、現状のわが国の医薬品添付文書の記載内容と FDA 分類やオーストラリア分類とが一致しているか否かを知る必要があると考えられる。

また、不一致例があれば、その薬剤については早急に再検討すべきであると考えられる。

そこで本研究の目的は、妊婦への投与に関するわが国の医薬品添付文書の記載内容と、FDA 分類やオーストラリア分類との一致度を明らかにすることである。なお、本研究は昨年度に開始したものであり、昨年度は循環器系および神経系に作用する薬剤

のみで行ったが、今年度はさらに残りのすべての薬剤について検討を行った。

B. 研究方法

わが国で現在発売されている薬剤について、FDA 分類とオーストラリア分類を調査した。さらに、わが国の医薬品添付文書の記載を A, B, C, D, X の 5 つに分類し、FDA 分類とオーストラリア分類との一致度を検討した。

なお、わが国の医薬品添付文書の記載の分類は、昨年度と同様に以下のように行った。

A: 妊婦に対する投与の注意の記載のない薬剤

B: 以下のような記載がなされている薬剤
「連用しないことが望ましい」「慎重に投与する」「慎重に使用する」「慎重に投与す

る必要がある」「大量投与を避けること」「長期にわたる広範囲の使用を避けること」「長期または頻回の使用を避けること」「大量または長期にわたる広範囲の使用を避けること」「広範囲にわたる大量使用または長期使用を避けること」「大量または広範囲にわたる長期間の投与を避けること」「大量または広範囲にわたる長期間の使用を避けること」「大量または長期間投与しないこと」「大量または長期間使用しないこと」「大量または長期の使用を避けること」「大量または長期にわたる使用を避けること」「長期の投与を避けること」「長期の使用を避けること」「長期連用を避けること」「可能な限り単独投与することが望ましい」「投与量、投与期間等に注意して投与する」

C：以下のような記載がなされている薬剤

「緊急やむを得ない場合以外は投与しないことが望ましい」「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治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にだけ投与する」「投与を中止することが望ましいが、やむを得ず投与する場合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だけ投与する」「原則として投与しないことが望ましいが、診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にだけ投与すること」「やむを得ず投与する場合には、可能な限り併用しないことが望ましい」「やむを得ず投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。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」「診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にだけ投与する」「検査の有益性が危険性を上回ると判断される場合にだけ投与する」「接種による有益性が危険性を上回ると判断される場合は接種することができる」

D：以下のような記載がなされている薬剤
「投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合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だけ投与

する」「投与しないことが望ましい」「使用しないことが望ましい」「投与を避けることが望ましい」「使用を避けることが望ましい」「接種しないことを原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ接種すること」「診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合のほか原則として投与しない」「投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること」

X：以下のような記載がなされている薬剤
「絶対に投与しないこと」「投与しないこと」「投与しない」「使用しないこと」「投与を避けること」

C. 研究結果

わが国で発売されている薬剤のうち、FDA分類、オーストラリア分類ともに分類が示されていたのは、

1. 循環器系・神経系に作用する薬剤 …… 144 薬剤（昨年度研究分）

2. その他の薬剤 …… 259 薬剤
の、計 403 薬剤であった。

これらの 403 薬剤の各分類における内訳は、以下の通りであった。

<FDA 分類>

A：2（0.5%）
B：51（12.7%）
C：245（60.8%）
D：87（21.6%）
X：18（4.5%）

<オーストラリア分類>

A：33（8.2%）
B：119（29.5%）
C：196（48.6%）
D：49（12.2%）
X：6（1.5%）

<わが国の医薬品添付文書の記載の分類>

A：15（3.7%）
B：4（1.0%）
C：224（55.6%）
D：58（14.4%）
X：102（25.3%）

各分類間の一致度の検討では、わが国の

医薬品添付文書の記載の分類と FDA 分類・オーストラリア分類の両分類との間の 2 ランク以上の不一致が、計 49 薬剤 (12.2%) で認められた。どちらかの分類とのみ 2 ランク以上の不一致が認められたのは、計 57 薬剤 (14.1%) であった。

D. 考察

わが国で発売されている薬剤のうち、米国の FDA 分類、オーストラリア分類ともに分類が示されていた循環器系・神経系に作用する薬剤をすべて調査したところ、その約 1/4 はわが国の添付文書の記載と両分類が一致しているとは言えなかった。したがって、将来わが国で両分類のような妊娠中の薬剤危険度分類を考える場合には、現在の医薬品添付文書の記載をもとに、機械的に薬剤を分類していくことは誤りにつながる危険性があると考えられた。もちろん、FDA 分類やオーストラリア分類にも問題点があり、また両分類の考え方、いわば「哲学」の違いも存在する。しかしながら、少なくとも不一致例については、妊娠中の投与に関するデータを再調査したうえで改めて妊娠中の投与の危険性について解析する必要があるだろう。

本研究の結果をふまえて考察すると、わが国のリスク分類構築に向けては、第一に、どのような「哲学」を持って分類を構築するかを検討する必要があると考えられた。そのためには、「その薬剤に関するエビデンスを周知させることを目的に、その理解の手助けになることを目的とする」、あるいは「その薬剤の投与は許容されるのか否かを明示することを目的に、その理解の手助けになることを目的とする」といった、確固たる目的をはじめにまず明確に設定することが重要だろう。また、少なくともいわゆる「有益性投与」は、妊婦に限らずすべての薬剤投与の基本原則なので、リスク分類としては使用しない方がよいのではないかと考えられた。

E. 結論

わが国で発売されている薬剤のうち、米国の FDA 分類、オーストラリア分類ともに分類が示されていた循環器系・神経系に作用する薬剤、計 403 薬剤うち、約 1/4 はわが国の添付文書の記載と両分類が一致しているとは言えなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 小畠真奈、濱田洋実、吉川裕之、他：クリニカルカンファレンス周産期「大動脈炎症候群合併妊娠の三例」. 日本産科婦人科学会関東連合地方部会会報 43(4) : 429-440、2006.
2. 濱田洋実：医薬品添付文書と FDA 分類、オーストラリア分類との比較. 産科と婦人科 74(3) : 293-300、2007.

2. 学会発表

1. 豊田真紀、濱田洋実、吉川裕之、他：先天性 AT-III 欠損症家系における妊娠・分娩管理の経験. 第 58 回日本産科婦人科学会学術講演会、2006 年 4 月、横浜.
2. 豊田真紀、濱田洋実、吉川裕之、他：歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症合併妊娠の一例. 第 111 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会・学術集会、2006 年 6 月、東京.
3. 濱田洋実：妊娠と薬・ワクチン・X 線. 第 2 回石岡市医師会・石岡市歯科医師会合同学術講演会、2006 年 6 月、石岡.

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

わが国の医薬品リスク分類構築に向けて
- 臓器移植後妊娠における免疫抑制剤の検討 -

分担研究者 濱田 洋実 筑波大学大学院人間総合科学研究科・助教授

研究要旨

臓器移植後妊娠において使用される医薬品、特に免疫抑制剤の現況を知ること、ならびにそれらの免疫抑制剤に関する、わが国の医薬品添付文書の記載、FDA 分類、オーストラリア分類を比較し、問題点を明らかにすることを目的に、当科における臓器移植後妊娠の症例を解析するとともに、臓器移植後妊娠の現況を確認した。

その結果、臓器移植後妊娠においては、維持量とはいえ免疫抑制剤の投与は 1st trimester であっても必須であるものの、医薬品添付文書の記載に忠実に従えば、これらの医薬品の多くは妊娠中の投与は禁忌であるため、わが国で臓器移植後の妊娠は不可能になってしまう事実が明らかとなった。

これは、臓器移植後妊娠が増加している現実と乖離していると言わざるをえず、わが国のリスク分類を構築する際には、「胎児への危険性あり→しかし投与する以外に方法がなければ許容される」のような、FDA 分類カテゴリーD に準じたカテゴリーを設けることを考慮すべきであると考えられた。

A. 研究目的

現在わが国の医薬品添付文書では、FDA 分類やオーストラリア分類に類似したリスク分類は行われていない。これに代わるものが医薬品添付文書の使用上の注意であるが、あくまで使用上の注意にすぎない。したがって、妊娠中に通常投与されている医薬品についても、「安全である（と考えられる）」、「危険性はあるが使用は許容される」という、いわばポジティブな表現は用いられていない。「安全である（と考えられる）」に関しては、使用上の注意がない医薬品がこれにあたると思われるが、「危険性はあるが使用は許容される」に関しては、実際に多くの医師がそのように考えている医薬品については、はっきり明示したリスクカテゴリーの方が有用という意見がある。これに対して、FDA 分類にはカテゴリーD と

してこうしたカテゴリーが存在する。医薬品としては、抗てんかん薬がこれにあたる代表的医薬品である。

一方、近年の医学管理の進歩により、従来医学的に許可されなかった患者の妊娠・分娩例が増加している。その多くの場合、てんかん患者の抗てんかん薬のように、ある種の医薬品の投与を受け続けながら妊娠することになる。そうした妊娠の一例として、臓器移植を受けた患者の妊娠がある。

そこで本研究の目的は、臓器移植後妊娠において使用される医薬品、特に免疫抑制剤の現況を知ること、ならびにそれらの免疫抑制剤に関する、わが国の医薬品添付文書の記載、FDA 分類、オーストラリア分類を比較し、問題点を明らかにすることである。

B. 研究方法

当科において1999年1月1日から2007年2月28日までに分娩した症例の中から、臓器移植後妊娠の症例を抽出した。ついで、それらの症例において投与されていた免疫抑制剤をリストアップし、それらの薬剤に関するわが国の医薬品添付文書の記載、FDA 分類、オーストラリア分類を比較した。あわせて臓器移植後妊娠の現況を確認した。

C. 研究結果

同期間に当科において分娩した臓器移植後妊娠の症例は、4例、計5分娩（腎移植後：3例4分娩、肝移植後：1例1分娩）であった（同期間の分娩数＝4,479分娩）。投与されていた免疫抑制剤はプレドニゾン、アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムスの計4薬剤であり、すべての妊娠においてこれらの薬剤のいずれかが妊娠期間を通じて投与されていた。

いずれの出生児にもこれらの薬剤の影響と考えられる異常は全く認められなかった。

投与されていた薬剤についてわが国の医薬品添付文書の記載、FDA 分類、オーストラリア分類を比較したところ、医薬品添付文書ではプレドニゾンが有益性投与であった以外はすべて禁忌であり、これに対してFDA 分類、オーストラリア分類では、投与禁忌であるカテゴリーXに分類されている薬剤は全くなかった。

一方、臓器移植後妊娠、特に腎移植後妊娠および肝移植後妊娠の現況は以下の通りであった。

<腎移植後妊娠>

1960年代から腎移植後の妊娠が報告されはじめ、近年ではけっして珍しくなくなっている。Davison らの妊娠許可基準を満たして妊娠管理が行われた場合、多くの症例で良好な母児予後が期待できるとされている。免疫抑制剤としては、プレドニゾン、アザチオプリン、シクロスポリンが基本とされるが、近年では

新しい薬剤としてタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、antithymocytic globulin（日本未発売）などもよく使用される。

Davison らの妊娠許可基準では、プレドニゾン、アザチオプリン、シクロスポリンの持続投与が前提となっている。

<肝移植後妊娠>

肝移植後妊娠の報告例は、近年増加してきている。シクロスポリン、タクロリムスなどの免疫抑制剤が使用される。

D. 考察

当科の症例ももちろんのこと、臓器移植後妊娠においては、維持量とはいえ免疫抑制剤の投与は1st trimesterであっても必須である。しかしながら、医薬品添付文書の記載に忠実に従えば、わが国で臓器移植後の妊娠は不可能になってしまう。これは、臓器移植後妊娠が増加している現実と乖離していると言わざるをえないと考えられた。

これら臓器移植後妊娠における免疫抑制剤については、てんかん合併妊娠の抗てんかん薬などとともに、単純に「胎児への危険性あり→だから禁忌」と扱うのではなく、「胎児への危険性あり→しかし投与する以外に方法がなければ許容される」という扱いが、医薬品添付文書上においても望ましいだろう。したがって、わが国のリスク分類を構築する際には、このようなFDA 分類カテゴリーDに準じたカテゴリーを設けることを考慮すべきであると考えられた。

E. 結論

当科における臓器移植後妊娠の検討、および臓器移植後妊娠の現況の文献的確認により、臓器移植後妊娠においてはわが国の医薬品添付文書では妊娠中の投与が禁忌とされている免疫抑制剤の投与が必須であることが明らかとなった。わが国のリスク分類を構築する際には、「胎児への危険性あり→しかし投与する以外

に方法がなければ許容される」のような、
FDA 分類カテゴリーD に準じたカテゴリー
を設けることを考慮すべきであると考え
られた。

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

医薬品の妊産婦に対する諸外国の臨床使用に関する検討
並びに本邦での妊産婦に対する医薬品情報のあり方に関する検討
妊産婦に対する医薬品情報データベースのあり方に関する検討
(症例登録、追跡等の方法に関して)

分担研究者：	佐藤 信範	千葉大学大学院薬学研究院・助教授
研究協力者：	櫻田 大也	千葉大学大学院薬学研究院・助手
	簾 貴士	千葉大学大学院薬学研究院
	落合 里圭	千葉大学大学院薬学研究院

研究要旨

妊娠中の医薬品の使用に関する安全性情報を検討し、将来的に妊婦の薬物療法を支援する情報システムの構築を目標とし、一般用医薬品（以下 OTC）の使用実態調査及び医療用医薬品の使用成績調査を実施した。OTC の実態調査は、聖路加国際病院「妊娠と薬相談クリニック」を 2001 年 5 月～2006 年 3 月に受診した患者を対象に、これら患者の服用 OTC を薬効ごとに分類し、妊婦・胎児に対する影響を添付文書、医学中央雑誌、MEDLINE で検討した。妊娠と薬相談クリニックを受診した 295 名中、67 名の妊娠女性が OTC を使用した。使用された OTC88 品目のうち、総合感冒薬は 15 品目、解熱鎮痛薬は 12 品目であった。これら 27 品目の OTC のうち 24 品目の OTC に、添付文書で、ヒト・動物で有害事象が起こったという報告のある成分が含まれていた。27 品目の OTC は 40 成分で構成されており、この 40 成分について、母体及び胎児に対する影響に関して文献検索の結果、有害事象が起こった症例、及び有害事象のリスクが上昇したと報告している論文は、40 成分中、8 成分で確認された。残りの 32 成分に関しては、有害事象の起こった症例、及び有害事象のリスクが上昇したと報告している論文は確認されなかった。

医療用医薬品の使用成績調査では、国立成育医療センターにおいて 2004 年度に分娩した女性(1466 人)及び出生した児(1537 人)を対象とし、児の形態異常の有無と母親の妊娠中の医薬品使用状況に関し薬歴等を基に、後ろ向き調査を実施した。52 症例の児(全出生児の 3.4%)において形態異常が確認された。このうち絶対過敏期(妊娠 4 週～7 週末)に使用された医薬品はなく、相対過敏期(妊娠 8 週～11 週末)で 1 症例のみに医薬品の使用が確認された。一方、潜在過敏期(妊娠 16 週以降)では、49 症例(94%)に医薬品の使用が確認された。これら児に形態異常が認められた症例に使用された医薬品を日本標準商品番号の薬効分類番号に従い分類した結果、「消化器官用薬」、「抗生物質製剤」の順で使用頻度が高かった。一方、児に形態異常が認められなかった症例は 1485 例で、絶対過敏期で 89 症例、潜在過敏期で 1382 例と 90%以上の症例に医薬品が使用されていた。また使用頻度の高かった医薬品は、出生児に形態異常が確認された症例と同様に「消化器官用薬」、「抗生物質製剤」の順であった。ファモチジン(FAM)、塩酸メトクロプラミド(MET)及びピペラシリンナトリウム(PIPC)の 3 医薬品に統計学的な有意差が認められた($p<0.005$)。しかしこれら 3 医薬品は、一般に妊婦へ使用した場合においても胎児へ与える影響は少ないと言われている。また添付文書の“妊婦、産婦、授乳婦等への投与”の項では、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ投与すること」と記載されている。一方、米国 FDA の胎児危険度分類ではこ

れら 3 医薬品とも B に、豪州 ADEC の胎児危険度分類では FAM が B1、MET が A に、PIPC が B1 にそれぞれ分類されている。本研究では FAM、MET 及び PIPC の 3 医薬品に統計学的な有意差が認められたが、これらの使用時期はいずれの症例においても妊娠末期で、形態異常を引き起こすことはないといわれている期間であった。さらにこれら医薬品が胎児への有害作用の頻度を増大するというヒトでのエビデンスは示されていないことを考慮すると、これら 3 医薬品と有害事象の因果関係を一概に結びつける事はできないものと考えられた。

キーワード：妊婦・授乳婦／一般用医薬品／医療用医薬品／データベース

A. 研究目的

OTC は、医療用医薬品を含めた全医薬品の売り上げの約 15% を占めている。また、医療用医薬品から OTC に移行したスイッチ OTC と呼ばれる商品も登場するなど、OTC はセルフメディケーションにおいて重要な位置付けにある。さらに OTC を使用する消費者は、有効成分の含有量が少なく、比較的安全であるという認識を持ち易く、気軽に服用している場合があり、妊娠している女性や妊娠している可能性のある女性も例外ではない。事実 OTC を服用し、服用後に妊娠を知り妊娠を中断するケースも少なくない。しかし、このような状況下でも OTC と妊娠との関係に限局した報告は数少ない。そこで、第一部として妊娠している女性、及び妊娠している可能性のある女性の OTC の使用実態を調査した。

また、第二部では、妊娠している女性、及び妊娠している可能性のある女性に対する医療用医薬品の使用のエビデンスを得るために、妊娠時に使用される医薬品の実態調査を実施した。

B. 研究方法

第一部

1. 対象

第一部の検討では、対象を、聖路加国際病院「妊娠と薬相談クリニック」を 2001 年 6 月～2006 年 3 月までに受診した患者 295 名とした。尚、本調査に関しては、聖路加国際病院倫理委員会の審査を受け実施した。

2. 方法

解析対象者及び対象薬品の選択

解析は、対象 295 名の中から OTC を使用しており、商品名情報がある者とし、商品名不明の OTC、サプリメント、薬局製剤は除外した。また、対象とした OTC は、使用頻度の高かった薬効分類群から上位 2 郡とした。なお、薬効分類は「知っておきたい一般用医薬品」日本薬学会編 東京化学同人（2006 年 3 月 27 日発行）を参考とした。

解析対象とした OTC の評価

OTC の評価は、個々の商品の添付文書及び使用上の注意の項を用いた。また、含有成分の評価は、医療用添付文書及び FDA Pregnancy Risk Factor を用いた方法に加え、医学中央雑誌 Web 版、MEDLINE を用いた文献検索により行った。尚、文献検索は以下の検索式により検索した。

1) 医学中央雑誌(2000～)(2006 年 6 月検索)

(一般名/TH) and (CK=妊婦, 胎児)

2) MEDLINE (1966～)(2006 年 6 月検索)

(MH" 一般名") and

(MH" Pregnancy" or MH" Embryo" MH" Fetus")

Limitter .-Subject Subset
「Toxicology」

-Publication Type 「Case Reports」
「Clinical Trial」 「Controlled Clinical Trial」 「Meta-Analysis」
「Multicenter Study」 「Randomized Controlled Trial」

医学中央雑誌 Web 版、及び MEDLINE での文献検索で得られた論文の中から、母体や胎児に影響がなかった症例などの論文を除外し、各医薬品の母体や胎児への影響に関して参考となる論文を選定した。

第二部方法

1. 対象

国立成育医療センターで 2004 年度に出産を行った女性及び出生した児を対象とした。尚、本調査は事前に国立成育医療センター倫理委員会の審査を受け実施した。

2. 方法

データの収集方法と調査項目

患者データは、調査施設の医師の管理下において、国立成育医療センター院内コンピュータの蓄積データより抽出した。

調査項目は、対象患者の年齢、妊娠期間における使用医薬品（投与日、投与量）、分娩に関する情報、出生児に関する情報（体重、異常所見の有無等）等とした。

実態調査結果に対する統計学的検討

児に形態異常が認められた症例、認められなかった症例それぞれの母親が無影響期を除く妊娠期間において使用した消化器官用薬及び抗生物質製剤に分類される個々の医薬品を対象とした。これらの医薬品に関し、妊娠期間における使用と児の形態異常の発生との関連性を Chi-square test を用いて検討した。

C. 研究結果

第一部

OTC の使用状況

2001 年 6 月から 2006 年 3 月までに聖路加国際病院「妊娠と薬相談クリニック」を受診した 295 名のうち 70 名（女性 67 名、男性 3 名）が OTC を使用していた。

解析対象者が使用した OTC の薬効分類

解析には、OTC のみを使用していた 7 名及び OTC と医療用医薬品を併用していた 53 名を対象とし、商品名不明の OTC を服用していた 7 名は除外した。なお、解析対象者 60 名の分娩状況（2006 年 5 月現在）は、異常なしが 22 名、異常ありが 1 名（陰嚢水腫、停留睾丸）、妊娠中が 7 名、不明が 30 名であった。

解析対象者 60 名が使用した OTC は、の

べ 97 医薬品であり、その 97 医薬品を薬効分類別に分類すると、総合感冒薬（28 医薬品）、解熱鎮痛薬（16 医薬品）、胃薬（15 医薬品）、便秘薬（9 医薬品）、鼻炎用薬（8 医薬品）、鎮咳去痰薬（6 医薬品）、ビタミン主薬製剤（6 医薬品）、整腸薬（3 医薬品）、鎮うん薬（3 医薬品）、点眼薬（2 医薬品）、口内炎用薬（1 医薬品）の順に使用頻度が高かった（図 1）。以上より、使用頻度の高かった総合感冒薬・解熱鎮痛薬を解析対象薬品とした。

総合感冒薬・解熱鎮痛薬についての解析

総合感冒薬、及び解熱鎮痛薬は合わせて 27 種類 44 の医薬品が使用されており、44 医薬品の中には 40 の成分が含まれていた。

1. 個々の商品の添付文書・使用上の注意による記載

44 の医薬品個々の添付文書・使用上の注意における妊娠女性に対する注意は、すべて「相談すること」の項に書かれており、「次の人は服用前に医師又は薬剤師にご相談ください」という記載であった。

2. 含有成分についての評価

40 成分について、医療用添付文書における記載によって分類した（表 1）。また、ヒトで副作用報告のある成分又は動物で毒性報告のある成分は 40 成分中 8 成分であり、その 8 成分のいずれかが含まれている OTC は 27 種類中 24 種類であった。さらに、40 成分が 44 医薬品に含まれている割合を「（含有医薬品数/44 医薬品）×100%」を用いて示した（図 2）。

3. 含有成分に関する文献検索結果

40 成分について MEDLINE（1966～）、医学中央雑誌 Web 版（2000～）を用いて検索した。方法で述べた検索式で検索すると、MEDLINE では 22 成分（表 2）、医学中央雑誌 web 版（表 3）では 23 成分について論文が得られた。

これらの論文を精査し、母体・胎児への有害事象が起こった症例、または有害事象のリスクが上昇したと報告している

論文数を確認したところ、有害事象が起こった症例、及び有害事象のリスクが上昇したと報告している論文は、40 成分中、アセチルサリチル酸、アセトアミノフェン、イブプロフェン、塩酸メチルエフェドリン、カフェイン、クエン酸チペピジン・ヒベンズ酸チペピジン、ビタミンC、ブロムワレリル尿素の 8 成分で確認された。残りの 32 成分に関しては、有害事象の起こった症例、及び有害事象のリスクが上昇したと報告している論文は得られなかった。その中には、ヒトで副作用報告があり、使用頻度の高いリン酸ジヒドロコデインも含まれていた。(図 3)

さらに、有害事象が起こった症例、及び有害事象のリスクが上昇したと報告している論文が確認された成分について、詳細に確認した結果、医療用添付文書において「胎盤を通過し、また母乳中に容易に移行するので、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には長期連用を避けること」と記載のあるカフェイン・無水カフェインについては、母体への影響として、低カリウム血症及び尿酸アシドーシスが起こった症例が 1 例、胎児への影響として、一過性の動脈管開存症及び新生児の無呼吸症が起こった症例が 1 例、不整脈が起こった症例が 3 例、エルゴタミン及びプロプラノロールとの相乗効果により血管収縮と奇形が起こった症例が 1 例、エルゴタミンとの相乗効果により奇形が起こった症例が 2 例、同様の相乗効果により胎児の脳血流が障害され脳障害が起こった症例が 1 例、早産・流産・死産のリスク上昇を示す論文が 7 報、出生体重減少や胎児発育遅延のリスク上昇を示す論文が 7 報、新生児死亡のリスク上昇を示す論文が 1 報、母体と胎児への影響として、母体に低カリウム血症と房室ブロックが起き、胎児発育遅延が起きた症例が 1 例認められた。しかし、そのほとんどが過量投与によるものであった。

「胎児障害の可能性がある」と記載されているブロムワレリル尿素については、胎児への影響としてアザラシ型の短肢症が認められた症例が 1 例、心室中隔欠損及び神経麻痺や耳奇形が認められた症例が 1 例、認められた。

「妊娠末期のラットに投与した実験で、弱い胎仔の動脈管収縮が報告されている」と記載されているアセトアミノフェンについては、母体への影響として、急性腎不全や軽度の肝障害を起こした症例が 1 例、胎児への影響として、フェノバルビタールとプロポキシフェンとの相互作用で構造的奇形や振戦が起きた症例が 1 例、早期動脈管閉塞と診断された症例が 1 例、羊水減少と新生児の腎毒性を起こした症例が 1 例、先天性股関節脱臼症を引き起こしたと報告する論文が 1 報、先天性奇形発生のリスク上昇を示す論文が 1 報、母体と胎児の影響として、母体は急性脂肪肝及び劇症肝炎となり、新生児は死亡した症例が 1 例、胎動が消失し、母体は DIC と肝障害を起こした症例が 1 例認められた。

「妊娠中の投与に関する安全性は確立していない」と記載されている塩酸メチルエフェドリンについては、新生児の重度の構造的奇形があった症例が 2 例、胎児に不整脈が起きた症例が 1 例、認められた。

妊娠女性に対する記載のないビタミンCについても、「ビタミンCが鉄のバイオアベイラビリティを上げ、結晶中の鉄濃度が上昇し、血小板凝集促進を引き起こし、血栓を作りやすくなる。また、TBARS/コレステロール比上昇により脂質酸化促進が起こり、胎児や母体に悪影響が有る恐れがある。」と報告している論文が 1 報、早産のリスク上昇の可能性を示す論文が 1 報、認められた。

第二部 患者背景

2004 年度に国立成育医療センターにお

いて分娩した患者は1466人であった。最年少の患者は16歳、最高齢の患者は46歳であり、平均年齢は33.07歳であった。各年齢層における人数は図4に示す通りである。

30歳～34歳の患者が最も多く全体の42.3%を占めていた。また高齢出産となる35歳以上の患者の割合は37.5%であった。

妊娠期間中の医薬品の使用は、胎児に影響がないとされている無影響期(妊娠0週～3週末)を除くと、1466人中1435人(97.9%)に確認された。出生した児は1537人であり、このうち出生時に形態異常が認められた症例は52例であり、全体の3.4%に当たる人数であった。残りの1485症例では形態異常は認められなかった(図5)。

母親の年齢と医薬品使用

児に形態異常が認められた母親は51人、形態異常が認められなかった母親は1417人であった。それぞれの症例における母親の平均年齢は、形態異常が認められた症例では31.76歳、形態異常が認められなかった症例では33.11歳であった。Welch's t-testにより、平均年齢に差は認められなかった。それぞれの症例における年齢層別の人数とその割合を図6A、6Bに示す。また各症例における医薬品使用は、異常が認められた症例では51人中49人(96.1%)に、認められなかった症例では1417人中1388人(98.0%)について、無影響期を除く妊娠期間に医薬品使用が確認できた(表4)。

分娩状況

児に形態異常が認められた症例、認められなかった症例ごとに分娩時の状況を集計したものを図7A、図7Bに示す。両症例において自然分娩、予定されていた帝王切開、緊急の帝王切開の順に多かった。この3つの分娩状況を合わせると、異常が認められた症例で88.4%、認められなかった症例で84.1%と大半を占めて

いた。

出生児の形態異常

52人の出生児に認められた異常所見を表9に示した。様々な異常が確認され、特定の異常に偏っているといった現象は見られなかった。

母体内における医薬品への曝露

出生時に異常所見が認められた児が母体内で医薬品に曝露したのは、52症例中50例であった。一方異常所見が認められなかった児が母体内で医薬品に曝露したのは、無影響期を除くと1485症例中1455例であり、分娩前に医薬品に曝露した割合はそれぞれ96.2%、98.0%であった。

成育医療センターで2004年度に分娩した患者に対し、分娩日までに投与されていた医薬品数は全て合わせると320種類であった。ただし規格違い、剤形違いの医薬品は同一のものとみなし、後発品に関しては先発品とは別のものとして集計した。

これらを日本標準商品分類番号の薬効分類に従い集計したものを図8に示す。

また、無影響期を除く妊娠期間に、医薬品使用が確認された症例数を薬効群別に集計したものを図9A、図9Bにそれぞれ形態異常が認められた症例、認められなかった症例に分けて示した。ここでは医薬品の規格違い、剤形違いについても別のものとして集計した。

胎児の妊娠週数別の医薬品曝露

医薬品の胎児に対する影響を考慮するため、分娩日までに使用された医薬品を、絶対過敏期(妊娠4週～7週末)、相対過敏期(8週～11週末)、比較過敏期(妊娠12週～15週末)、潜在過敏期(16週～分娩日まで)の4つの期間に分類し、母体ごとに集計した。ただし、同一の患者が同じ薬効群に属する異なる医薬品を使用していた場合にはそれぞれ別のものとして集計した。

<形態異常が認められた症例>

1. 絶対過敏期に母親が医薬品を使用した症例は存在しなかった。
2. 相対過敏期では、1 症例で医薬品使用が確認された。詳細は表 10 に示す。
3. 比較過敏期では、4 症例で医薬品使用が確認された。このうち、アンテベート軟膏とバファリン 81mg 錠を使用していた患者は相対過敏期において使用していた患者と同一であった。また、重質酸化マグネシウム細粒とラキソベロン液を併用していた症例が 1 例確認された。
4. 潜在過敏期では 49 症例で医薬品使用が確認された。薬効ごとに症例数を集計した結果を図 10 に示す。

<形態異常が認められなかった症例>

1. 絶対過敏期では、89 症例で医薬品が使用されていた。薬効ごとに症例数を集計した結果を図 11 に示す。
2. 相対過敏期では 164 症例で医薬品が使用されていた。薬効ごとに症例数を集計した結果を図 12 に示す。
3. 比較過敏期では 252 症例で医薬品の使用が確認できた。薬効ごとに症例数を集計した結果を図 13 に示す。
4. 潜在過敏期では 1382 症例で医薬品の使用が確認できた。薬効ごとに症例数を集計した結果を図 14 に示す。

児の形態異常との関連が考えにくい医薬品の除外

妊婦に投与されていた医薬品のうち、その使用が児の形態異常に影響したとは考えにくいものは検討対象から除外することとし、そのための基準を設定した。基準は以下の通りである。

1. 血液・体液用薬（例、輸液、補液等）
2. 滋養強壯薬（例、糖類剤、無機質製剤等）
3. 分娩時に使用したと考えられる医薬品（例、分娩誘発剤、局所麻酔薬等）
4. 母体の救急時に使用された可能性のある医薬品（例、血液製剤等）

血液・体液用薬、滋養強壯薬に関しては、電解質や糖分などの成分しか含まれず、それらが胎児の成長に必要でこそあれ、害をもたらすとは考えにくいため除外することとした。分娩時に使用したと考えられる医薬品については、使用した時点ですでに胎児の四肢はほぼ完成しているはずであり、形態異常がおこらないと考えられる時期であるためである。さらに母体の救急時に使用された可能性のある医薬品についてであるが、母体が救急措置を受けなければならない状態にある場合、母体の容態の悪化が胎児に影響したことが否定できず、児の形態異常が薬剤によるものなのか、その他の母体の持つ要因によるものなのか不明であるためである。

この除外基準に従い集計した結果を形態異常の確認された群、されなかった群についてそれぞれ図 15A、15B に示す。

除外基準を適用し集計した結果、児に形態異常が認められた症例、認められなかった症例の双方で、消化器官用薬、抗生物質製剤、非尿生殖器官及び肛門用薬の使用頻度が高く、この 3 薬効に分類される薬剤が他の薬効に分類される薬剤に比べ非常に多くの患者に対し使用されていたという結果が得られた。また、泌尿生殖器官及び肛門用薬のうち最も多くの症例で用いられていたのはリトドリン塩酸塩製剤であるウテメリン[®]とフリュームブ[®]であり、この薬効分類に含まれる医薬品使用の約 80%を占めていた。これは切迫流・早産に対して適応を持つ β_2 作動薬であるため検討する対象から除外した。

実態調査結果に対する統計学的検討

形態異常が認められた症例、認められなかった症例双方において使用されていた消化器官用薬及び抗生物質製剤はそれぞれ 7 種類ずつであり、具体的な医薬品名は表 5 に示す通りである。

消化器官用薬

ガスター[®]注とプリンペラン[®]注で p 値

く 0.001 となり、上側 0.1% で有意差が認められた。その他の医薬品については 5 医薬品とも p 値 > 0.05 であり、有意差は認められなかった。オッズ比もガスター®注とプリンペラン®注が 2.91、2.90 という高い値を示す結果となったが、その他では、ビオフェルミン散のみが 1.15 とわずかに 1 を越えただけであり、残りの 4 医薬品については 1 未満という値となった (表 6)。

抗生物質製剤

ペンマリン®注射用の p 値が 0.0048 となったことから、上側 1% で有意差が認められた。その他の 6 医薬品については全て $p > 0.05$ であり、有意差は認められなかった。オッズ比はペンマリン®注、セフゾン®カプセルではそれぞれ 2.34、2.77 と高い値を示していた。またセファメジン® α 注射用、パセトクール®静注用についても 1.45、1.60 と若干高い値を示していた。注射用ビクシリン®やケフラール®カプセル、クラリス®錠については 0.91 ~ 1.16 と低めの値となっていた (表 7)。

D. 考察

第一部

今回、調査対象とした 295 名のうち OTC を使用していたのは、70 名 (約 24%) と多く、そのほとんどが医療用医薬品と併用している患者だったが、OTC のみを使用して相談に訪れる患者も存在した。解析対象とした 60 名が使用していた OTC の薬効分類を見ると、総合感冒薬及び解熱鎮痛薬を使用している患者が多く、相談内容には、「妊娠初期症状を感冒症状や月経痛と思い使用した」という内容も見受けられた。本研究では、聖路加国際病院「妊娠と薬相談クリニック」に対象を絞ったが、対象を全国に拡大すると、妊娠している女性、或は妊娠している可能性のある女性が OTC を使用する件数は本調査件数よりも多く潜在している可能性があり、使用したことにより不安をかかえ

ている妊娠女性も多いと考えられる。

解析した総合感冒薬及び解熱鎮痛薬の成分、40 成分のうち約 3 分の 1 の成分は「安全性が確立されていない」とのみ、医療用添付文書に記載されていた。また、妊婦に関する記載のない成分も約 3 分の 1 存在した。また、ほとんどの OTC で、ヒトで副作用報告のある成分または動物で毒性報告のある成分が含まれていた。つまり、有害事象が起こりうる成分でも、OTC に高頻度で含有されていることが確認できた。

総合感冒薬及び解熱鎮痛薬の構成成分、40 成分に関して文献検索を行ったところ、有害事象が起こった症例もしくは有害事象のリスクが上昇したと報告している論文が確認されたのは僅か 8 成分のみであった。方法に述べたような検索式で検索した結果においても、約半数の成分で妊婦及び胎児に関する文献が確認されなかった。OTC に比較的高頻度で含有されているリン酸ジヒドロコデインに関しては、医療用添付文書では「分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候 (多動、神経過敏、不眠、振戦等) があらわれることがある。」及び「外国において、分娩時の投与により、新生児に呼吸抑制があらわれるとの報告がある。」など、ヒトでの副作用を報告する記載があるものの、妊婦及び胎児に関する文献を確認することが出来なかった。

OTC の添付文書の記載において、妊婦・授乳婦への注意は、ほとんどが『医師・薬剤師に相談すること』となっている。しかし、妊婦、授乳婦などに対する薬剤情報量が乏しい現状を考えると、医師や薬剤師も妊娠中の薬の使用について相談を受けても十分な答えを出せる状況ではない。医療用医薬品でさえ、添付文書における記載は十分でなく、成分に関する文献も少ない。OTC は多くの成分が配合されているうえに、OTC にのみ使用されている成分も存在する。さらに、OTC は

医師の問診を受けなくても使用できることから、妊娠女性がリスクを伴う薬品を使用してしまうことが危惧される。したがって、医療用医薬品だけでなく OTC に関しても、安全性・危険性についての情報の蓄積と、それを効率よく提供できるシステム構築が急務であると考ええる。

第二部

調査結果より、成育医療センターにおいて 2004 年度に出生した児は 1537 人で、このうち 52 人に形態異常が確認された。これは全出生児の 3.4% であった。異常の範囲をどこまで許容するかによって異なるが、一般的に新生児は全体で 2~3% 程度の割合で先天異常を持って生まれてくると考えられるという報告もあり、本調査における形態異常の発生頻度が特別高いものではなかったと考えられる。

次に、妊娠中に投与された医薬品を薬効ごとに分類し集計した結果、図 8 に示したように実に様々な医薬品が使用されていることが確認できた。妊婦に対し処方された薬剤に関する報告は、特定の疾患の治療薬に限られていることが多いため、本調査により妊婦に対し多種多様な医薬品が使用されている現状を明らかにすることができた点は有益であったと考ええる。

また、除外規定を適応した結果、形態異常が確認された症例、されなかった症例の双方で消化器官用薬、抗生物質製剤が高頻度に使用されていたことが明らかとなった。消化器官用薬及び抗生物質製剤に分類される医薬品と児の形態異常との関連性を Chi-square test を用いて検討した結果、ガスター[®]注(ファモチジン)、プリンペラン[®]注(塩酸メトクロプラミド)及びペンマリン[®]注射用(ピペラシリンナトリウム)の 3 医薬品に統計学的な有意差が認められた($p < 0.005$)。しかしこれら 3 医薬品は、一般に妊婦へ使用した場合においても胎児へ与える影響は少ないと言われている。また添付文書の“妊婦、

産婦、授乳婦等への投与”の項では、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ投与すること」と記載されている。一方、米国 FDA の胎児危険度分類ではこれら 3 医薬品とも B(動物実験では胎児への危険性が否定され、ヒトでも胎児への危険性が証明されていない)に、豪州 ADEC の胎児危険度分類ではファモチジンが B1(奇形頻度の増加及び胎児への有害作用は観察されてなく、動物実験においても胎児への障害発生頻度が増加した証拠は示されていない)、塩酸メトクロプラミドが A(現在までに多数の妊婦・妊娠可能な女性に使用されたが、奇形頻度の増加及び胎児への有害作用は観察されていない)に、ピペラシリンナトリウムが B1 にそれぞれ分類されている。本研究ではファモチジン、塩酸メトクロプラミド及びピペラシリンナトリウムの 3 医薬品に統計学的な有意差が認められたが、これらの使用時期はいずれの症例においても妊娠末期で、形態異常を引き起こすことはないと言われている期間であった。さらにこれら医薬品が胎児への有害作用の頻度を増大するというヒトでのエビデンスは示されていないことを考慮すると、これら 3 医薬品と有害事象の因果関係を一概に結びつける事はできないものと考えられ、これら 3 医薬品と形態異常との関連は薄い可能性が示唆された。本研究において臨床で有益なデータベースに必要である事象の 1 つの検討が実施されたと考えられる。

E. 結論

妊娠中の OTC ならびに医療用医薬品の使用に関する安全性情報を検討し、将来的に妊婦の薬物療法を支援する情報システムの構築を目標とし、本研究をその第一歩として実施した。実態調査の結果、OTC では、医師の問診を受けなくても使用できるという背景から、使用したことにより不安をかかえている妊娠女性が多

く潜在していると考えられた。しかし、妊娠女性に対する OTC の情報は乏しく、さらに含有成分の医薬品を見ても、その不安を解消できる情報は得ることが難しいのが現状である。したがって、第二部で実施した、妊婦に対して実際に使用した医薬品の情報の蓄積を行っていくことが急務であると考え。今回の調査では、児に与える影響という一部の情報ではあるが、妊婦への医薬品使用の実態を明らかとしたことは有意義なものであったと考える。

今後、医薬品の情報を多角的に解析し妊娠女性の安心・安全を担保するべく、さらなる研究を進めていく必要があると考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 簾 貴士、佐藤信範：妊娠・授乳中の女性への薬剤情報提供の現状、産科と婦人科 74 (3) : 301-307, 2007.

2. 学会発表

1. 簾 貴士、佐藤信範、他：一般用医薬品の使用状況調査～妊婦を対象に～. 第 39 回日本薬剤師会学術大会、2006 年 10 月、福井
2. 簾 貴士、村島温子、佐藤信範、他：妊婦への使用薬剤の実態 (1) ～医療用医薬品を使用した症例を基に～. 第 16 回日本医療薬学会年会、2006 年 9 月、金沢
3. 落合里圭、佐藤信範、他：妊婦への使用薬剤の実態 (2) ～一般用医薬品を使用した症例を基に～. 第 16 回日本医療薬学会年会、2006 年 9 月、金

沢

4. 簾 貴士、村島温子、佐藤信範、他：医療用医薬品使用が胎児へ与える影響に関する情報学的検討～症例解析から～. 第 127 年会 日本薬学会、2007 年 3 月、富山
5. 落合里圭、佐藤信範、他：一般用医薬品の母体及び胎児に対する情報学的研究～一般用医薬品を服用した症例解析を基に～. 第 127 年会 日本薬学会、2007 年 3 月、富山

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

図1. 解析対象者60名が使用した一般用医薬品の薬効分類と服用医薬品数と一般用医薬品の種類

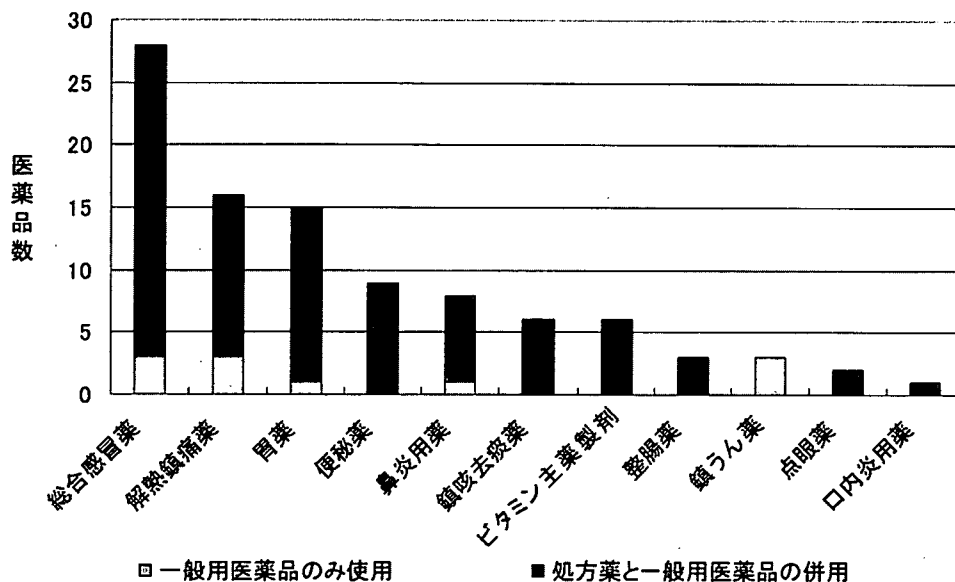


表1. 添付文書における記載による分類

ヒトで副作用報告のある成分	動物で毒性報告のある成分	安全性が確立されていないと書かれている成分		
カフェイン・無水カフェイン	アセトアミノフェン	アリルイソプロピルアセチル尿素	キキョウ	ショウキョウ
リン酸ジヒドロコデイン	エテンザミド	塩酸プロムヘキシン	クエン酸チベジン・ヒベンズ酸チベジン	タイソウ
イブプロフェン(類薬記載)	イソプロピルアンチピリン	塩酸メチルエフェドリン	ケイヒ	フマル酸クレマスチン
アセチルサリチル酸		カッコン	シャクヤク	マオウ
プロムワレリル尿素		カンゾウ	臭化水素酸デキストロメトルファン	マレイン酸クロルフェニラミン

妊婦に関する記載のない成分		その他
ビタミンB1	トラネキサム酸	マレイン酸カルピノキサミン
塩化リゾチーム	ビタミンC	ジリュウ
ビタミンB2	合成ヒドロタルサイト	ヨウ化イソプロパミド
ノスカピン	乾燥水酸化アルミニウムゲル	ペラドンナアルカロイド
グアヤコールスルホン酸カリウム	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	ビタミンP
グアイフェネシン		ゴオウ

※ その他：一般用医薬品にのみ使用される成分や日本薬局方に収載されている成分

図2. 総合感冒薬・解熱鎮痛薬における「(含有医薬品数/44 医薬品) × 100%

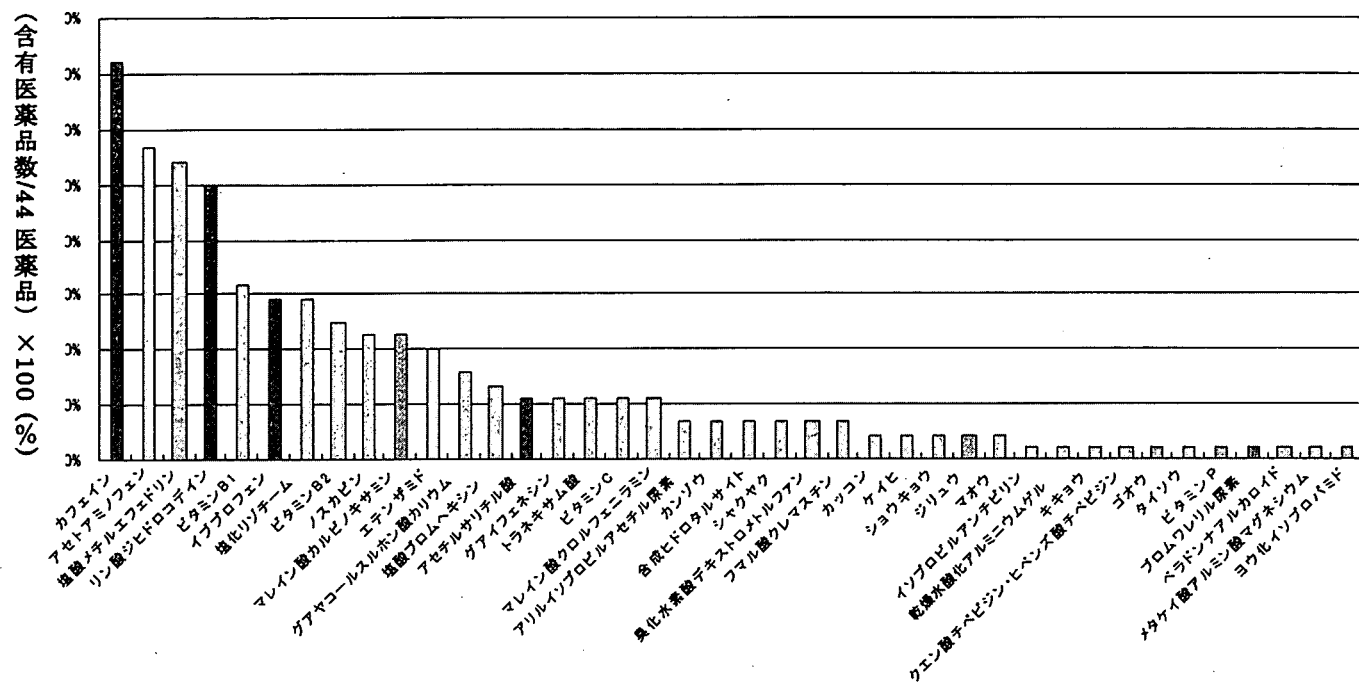


表 2. MEDLINE での検索結果

成分名	MeSH語	※1)検索式	Case Reports	Clinical Trial	Controlled Clinical Trial	Meta-Analysis	Multicenter Study	Randomized Controlled Trial
アセチルサリチル酸	Aspirin	430	32	48	8	5	3	32
アセトアミノフェン	Acetaminophen	150	32	13	4	0	1	6
アリリイソプロピルアセチル尿素	なし	0	0	0	0	0	0	0
イソプロピルアンチピリン	Antipyrine	27	0	1	0	0	0	0
イブプロフェン	Ibuprofen	37	4	4	0	0	0	1
エテンザミド	Benzamide	0	0	0	0	0	0	0
カッコン	Pueraria	1	1	0	0	0	0	0
カフェイン・無水カフェイン	Caffeine	435	15	16	4	2	6	1
カンゾウエキス	Glycyrrhiza uralensis	0	0	0	0	0	0	0
キキョウ	Platycodon	0	0	0	0	0	0	0
グアイフェネシン	Guaifenesin	3	1	1	0	0	1	0
グアヤコールスルホン酸カリウム	Guaiacol	2	0	0	0	0	0	0
クエン酸チベジピン・ヒベンズ酸チベジピン	Piperidines	119	5	10	0	0	1	4
ケイヒ	Cinnamomum aromaticum	0	0	0	0	0	0	0
ゴオウ	Bezoar	0	0	0	0	0	0	0
シャクヤク	Paeonia	0	0	0	0	0	0	0
ショウキョウ	ginger	7	0	0	0	0	0	0
タイソウ	Zizyphus	0	0	0	0	0	0	0
トラネキサム酸	Tranexamic Acid	7	2	2	0	0	1	1
ノスカピン	Noscapine	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンB1	Thiamine	62	24	0	0	0	0	0
ビタミンB2	Riboflavin	29	1	0	0	0	0	0
ビタミンC	Ascorbic Acid	161	4	3	0	1	0	1
フマル酸クレマスチン	Clemastine	1	1	0	0	0	0	0
ブロムワレリル尿素	Bromisovalum	0	0	0	0	0	0	0
ヘスベリジン(ビタミンP)	Hesperidin	2	0	0	0	0	0	0
ベラドンナアルカロイド	Belladonna Alkaloids	1	0	0	0	0	0	0
マオウ	Ephedra sinica	0	0	0	0	0	0	0
マレイン酸カルビノキサミン	なし	0	0	0	0	0	0	0
マレイン酸クロルフェニラミン	Chlorpheniramine	12	4	0	0	0	0	0
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	Magnesium Silicates	1	0	1	0	0	0	1
ヨウ化イソプロバミド	Ammonium Compounds	0	0	0	0	0	0	0
リン酸ジヒドロコデイン	Hydrocodone	0	0	0	0	0	0	0
塩化リゾチーム	Muramidase	10	0	0	0	0	0	0
塩酸ブロムヘキシン	Bromhexine	2	0	1	0	0	0	1
塩酸メチルエフェドリン	Ephedrine	61	14	15	3	1	0	11
乾燥水酸化アルミニウムゲル	Aluminum Hydroxide	11	0	1	0	0	0	1
合成ヒドロタルサイト	なし	0	0	0	0	0	0	0
臭化水素酸デキストロメトルファン	Dextromethorphan	14	0	3	0	0	0	2
地竜エキス	Annelida	0	0	0	0	0	0	0

※ 1 (MH"一般名") and (MH"Pregnancy" or MH"Embryo" MH"Fetus") Limitter
-Subject Subset 「Toxicology」