

に十分ご留意いただきたい。

妊婦服用カウンセリングの留意点

妊娠と薬相談外来では、薬物の催奇形情報に関する情報提供を行ったうえで、危険度の評価を共有できるようにカウンセリングを行っている。

日本母性保護産婦人科医会の統計によれば、薬物を服用していない健康妊婦であっても、およそ1%の出生児に何らかの外表奇形が生じていたことが報告されている。その後わかる内臓の奇形なども含めると、少なくとも2～3%の出生児になんらかの先天的な異常が生じていると考えられている。このことは、薬物自体に催奇形性がなかったとしても、妊婦への投薬を行う限り、処方例の出生児に偶発的な異常が生じうることを意味している。実際に当院の薬相談外来の出産結果の集計でも、全体で2.1%に奇形が認められており、無影響と判定した妊婦でも、同様に2.1%に奇形が生じている(表6)。

したがって、妊婦が自然の奇形発生率を正しく理解したうえで服用していないと、薬物や医療機関への不信感を生じるおそれがある。一方、先天異常の自然発生を強調しすぎると、薬物に危険性がない場合であっても、催奇形性に対する不安を解消することができなくなる。このた

め、妊婦に胎児への危険度を説明する際には、まず自然の奇形発生率について理解できるよう指導し、この奇形発生率を薬物が増加させるか否かという観点から、客観的な指導を行うよう心がけている。実際の説明では、①薬を服用していない健康な妊婦の児にみられる自然発生的な奇形の頻度は2～3%である、②動物での生殖試験やヒトでの疫学調査などを徹底調査した結果、危険性が増加するような根拠情報はなかった。あるいは危険性が増加しないことが確認された、③よって今回服用している薬剤により、胎児への危険性は増加しないので、薬を服用していない健康な妊婦と変わらない、と説明している。

相談事例の解析

1. 服用薬剤の薬効に関する解析

相談の多い医薬品を薬効別に分類し、表7にまとめた。妊婦が服用した医薬品として、頭痛、発熱などで用いる解熱鎮痛消炎薬や感冒用薬、花粉症などで処方される抗アレルギー薬などが上位品目としてなっている。また、制吐剤、H₂受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬などの消化器系薬が多いことは、妊娠に気づかず処方される例を含めて注意が必要と考えられる。

薬効別相談頻度の推移をみると、近年、解熱消炎鎮痛薬は減少傾向を示し、精神神経用剤、

表6 総合判定別出産結果(全相談人数7,968人中結果連絡者6,052人)

総合判定	影響なし	まずなし (注意)	可能性あり (警戒)	危険	その他	計
相談人数	6,052	1,607	229	12	68	7,968
結果連絡	4,905	1,032	91	5	19	6,052
奇形なし	4,591	950	78	4	17	5,640
奇形あり	99	19	1	0	1	120
死産・流産・その他	215	63	12	1	1	292

表7 相談の多い薬剤

順位	薬効名称	使用件数	順位	薬効名称	使用件数
1位	解熱鎮痛消炎薬	4,388	11位	抗ヒスタミン薬	1,118
2位	総合感冒薬	2,686	12位	酵素製剤	1,047
3位	消化性潰瘍用薬	2,671	13位	ビタミン剤	1,023
4位	抗生物質 (CS, PC 系)	2,392	14位	気管支拡張薬	1,008
5位	催眠鎮静薬, 抗不安薬	2,056	15位	健胃消化薬	940
6位	精神神経用剤	2,017	16位	止しゃ剤, 整腸薬	926
7位	その他のアレルギー用薬	1,404	17位	ニューキノロン系抗菌薬	915
8位	漢方製剤	1,275	18位	去痰剤	840
9位	その他の消化器官用剤	1,185	19位	鎮咳去痰剤	774
10位	鎮咳薬	1,148	20位	副腎ホルモン剤	722

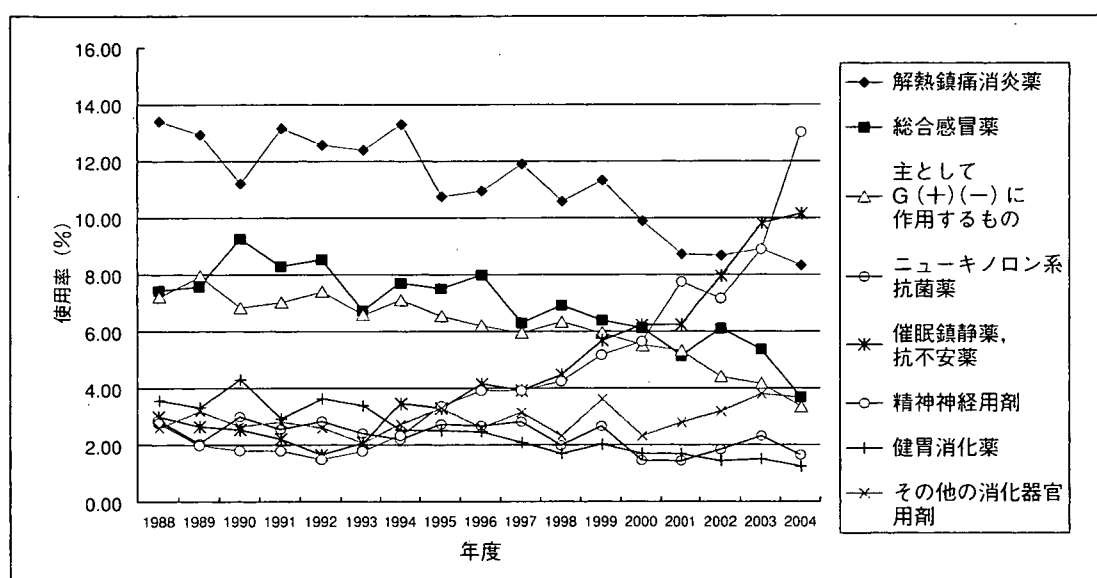


図7 薬剤別相談頻度の推移

抗不安薬が急速に増加している(図7)。これは、近年のストレス社会を反映したものと考えられる。薬効分類は日本標準商品分類に従ったものである。精神神経系用剤とは、主にフェノチアジン系、三環系・四環系抗うつ薬、SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害薬)などである。催眠鎮静薬・抗不安薬とは、主にベンゾジアゼピン系、バルビツール酸系薬剤がここに分類される。このうち上位を占めているベンゾジアゼピン系薬剤で、最も多い相談はエチゾラ

ムであった(図8)。精神神経用剤に分類される薬剤のうち注目すべき点は、SSRIの相談件数である。パロキセチン、フルボキサミンはともに日本で発売されてからわずか4、5年を経過した時点で上位に位置し、パロキセチンの2004年度の相談件数は77件/年であった(図9)。また、精神神経用薬、催眠鎮静薬・抗不安薬の相談は他剤と比べ妊娠していない女性の相談が多く、妊娠前から薬剤を服用しながらの妊娠について不安を抱えていることが伺える(図10)。

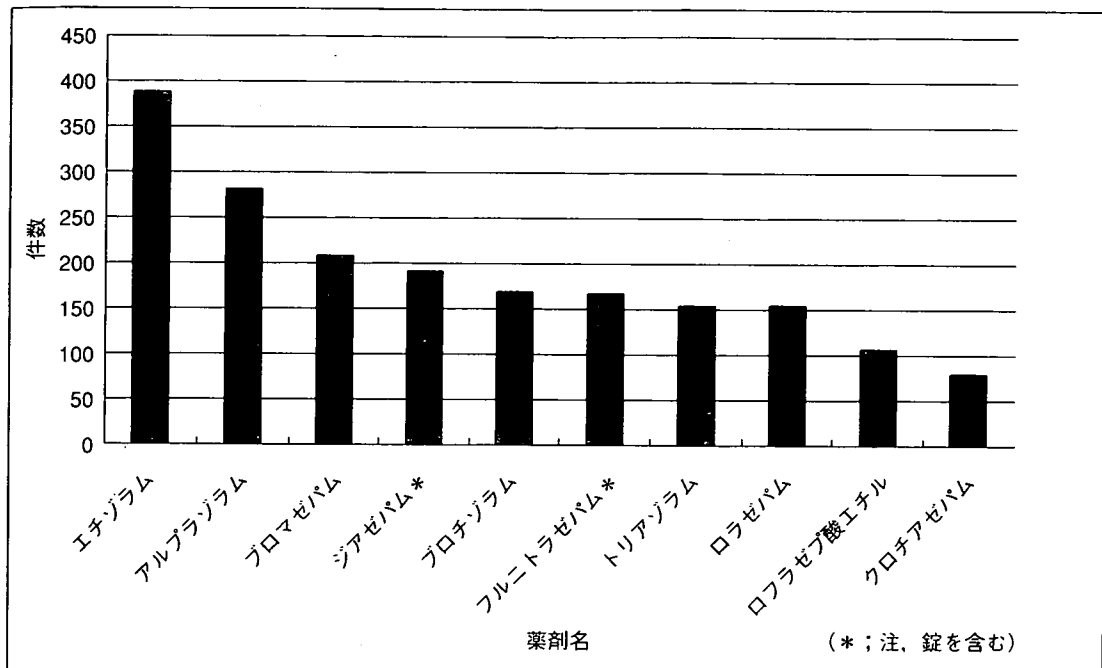


図8 ベンゾジアゼピン系相談件数

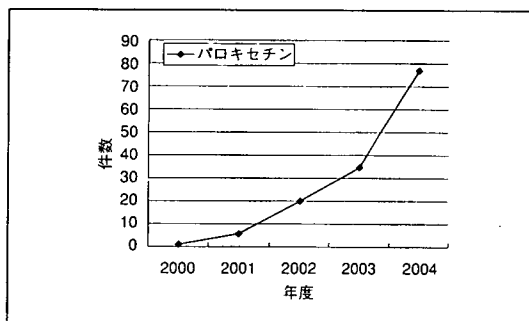


図9 パロキセチン相談件数推移

2. 相談妊婦の出産結果に関する解析²⁾

相談事例の多い2薬剤について概要を紹介する。解熱消炎鎮痛薬のロキソプロフェンは、欧米では発売されている国が少なく、妊婦使用に関する薬剤疫学データはきわめて少ない。ベンゾジアゼピン系の抗不安薬エチゾラムも国内で常用されており、妊娠と気づかずに服用する妊婦が少なくないが、国際的な調査を行っても妊婦服用例の児に関する情報はきわめて少ない。

1) ロキソプロフェン Na

絶対過敏期にロキソプロフェン Na を服用し、出産結果の確認できた相談事例は226名であった。226名中奇形の認められた新生児は6名で、わが国における一般的な自然奇形発生率と大きな違いは認められなかった。また、6名に認められた奇形に一定の傾向は認められなかった。

2) エチゾラム

絶対過敏期にエチゾラムを服用し、出産結果の確認できた相談事例は130名であった。130名中奇形の認められた新生児は2名で、わが国における一般的な自然奇形発生率と大きな違いは認められなかった。また、2名に認められた奇形に共通性は認められなかった。

おわりに

当院の外来のシステムや実績、危険度評価、また、妊婦に催奇形に関する薬剤情報を提供す

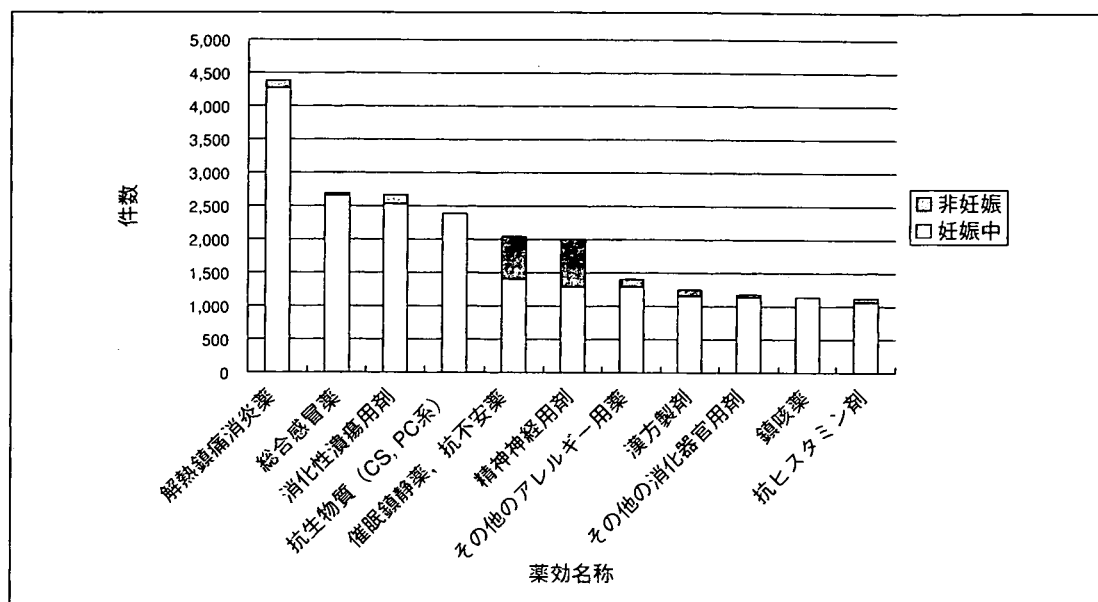


図 10 薬効別相談者の妊娠有無

る際の留意点, 相談事例の解析について解説した。

わが国において, 妊娠中の薬剤使用に関する安全性情報がほとんどないのが現状である。この情報不足が, 医療機関では必要薬剤の差し控え, 患者側では自己判断による薬剤の中止など, 結果として必要な治療を受けないことによる症状の悪化という不利益や, 心配なあまり不必要な中絶の選択をしてしまう原因ともなっている。欧米ではカナダにある北米最大の胎児薬物毒性情報センター (Motherisk Program) や OTIS (Organization of Teratology Information Specialists), ENTIS (European Network of Teratology Information Services) という機関があり, 催奇形情報提供を行っている。国内においても 2005 年 10 月に国立成育医療センターに「妊娠

と薬情報センター」が設立され, 全国を対象とする, 大規模な情報センターとネットワークが構築されようとしている。当院としても積極的に協力し, 妊婦薬物療法の安全性情報の充実に寄与したいと考えている。

参考文献

- 1) 佐藤弘道・他：実践妊娠と薬, じほう, 1992.
- 2) 林 昌洋：妊娠と薬相談外来 18 年の取り組み, 都病薬誌 55:17-26, 2006.

著者連絡先

(〒105-8470)
東京都港区虎ノ門 2-2-2
虎の門病院薬剤部医薬情報科
山根律子

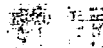
妊娠とくすり

5. 医薬品添付文書とFDA分類, オーストラリア分類との比較

濱田洋実*

筑波大学大学院人間総合科学研究科機能制御医学専攻婦人周産期医学分野。

Key Words/医薬品添付文書, FDA 分類, オーストラリア分類



「妊娠とくすり」に関する情報源としてよく利用されている、医薬品添付文書および海外の公的リスクカテゴリーであるFDA分類、オーストラリア分類について簡単に紹介し、それらの比較を行った調査・解析結果について報告した。これらの情報源を利用する際には、それぞれの特徴を十分理解しておくことが重要である。そして、その特徴の違いから、これらから得られる情報には“ずれ”があることが少なくないことを知っておく必要がある。

はじめに

われわれ産婦人科医が患者から「妊娠とくすり」について質問を受けたときは、何らかの情報源をもとに回答することになるが、その際、多くの場合に利用されているのが医薬品添付文書である。そのほか、それぞれ、いわゆるFDA分類、オーストラリア分類と呼ばれる海外の公的リスクカテゴリーや成書¹⁾がよく利用されている。しかしながら、ある医薬品の妊娠に関連する真実はひとつであるはずなのに、実際はこれらの情報源から得られる情報が互いに完全に一致していないことも少なくなく、単純な情報提供は患者をかえって悩ませる説明になること

がある。そうした問題を少しでも減らすためには、それぞれの情報源の特徴を理解しておくことが重要である。

本稿では、これらの情報源のうち、医薬品添付文書、FDA分類、オーストラリア分類について簡単に紹介し、それらの比較を行った調査・解析結果について報告したい。

医薬品添付文書

医薬品添付文書は、唯一薬事法に法的根拠を持つ、わが国では最も重要な医薬品に関する情報資料である。現在はインターネットを通じて最新の医薬品添付文書を簡単に入手することが

表1 わが国の医薬品添付文書における妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する「使用上の注意」の表現方法

A (データ)	B (理由)
1 本剤によ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、
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、
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、
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、
5 母体に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、
6 妊婦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、
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、
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、
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、
C (注意対象期間)	D (措置)
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 妊婦(一カ月以内)又は妊娠している可能性のある婦人には	2 投与しないことが望ましい
3 妊娠後半期には	3 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
4 妊娠末期には	4 減量又は休薬すること
5 授乳中の婦人には	5 大量投与を避けること
	6 長期投与を避けること
	7 本剤投与中は授乳を避けること
	8 授乳を中止させること

(医療用医薬品の使用上の注意記載要領 [平成9年4月25日 薬発607号])

できる²⁾。このうち「妊娠とくすり」に関する記載は、「使用上の注意」のなかの「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に記載されている。その記載要領(平成9年4月25日 薬発第607号)によれば「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」と定められている。

「妊娠とくすり」に関する医薬品添付文書の特徴は、表1を見てもわかるように、あくまで使用上の注意のみが記載されている点である。たとえ安全と考えられて日常臨床で妊婦に汎用されている医薬品であっても、「妊娠中の投与は安全と考えられている」といった記載はなされていない。また、これから使用しようとする際の注意であるので、妊娠と気づかずに服用したなどの、いわば偶発的な服用等に対する事後

の対応を示すものではない。

医薬品添付文書の問題点の詳細は別稿に譲るが、こうした記載方法そのものが問題とする意見が多い。また、後述するような「リスクカテゴリー」の記載もない。

FDA 分類

米国のFDA (Food and Drug Administration) から発表されているリスクカテゴリーである(表2)。カテゴリーA, B, C, D, Xに分類され、各医薬品についてどのカテゴリーに入るかが示されている。基本的には、カテゴリーAからXへと順に胎児への危険性が高くなる。各医薬品のカテゴリーがインターネットで検索可能である³⁾。

表2 FDAの分類

Category A	ヒト対照試験で、危険性が見い出されない
Category B	ヒトの妊娠第一三半期における比較対照試験で胎児への危険性は証明されず(また、その後の三半期においても危険性の証拠はなく)、胎児への障害の可能性は非常に低いもの。
Category C	ヒトでの危険性の証拠はない
Category D	動物生殖試験では胎仔への危険性は否定されているが、ヒト妊婦での比較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、ヒトの妊娠第一三半期における対照試験では実証されていない(また、その後の三半期においても危険性の証拠はない)もの。
Category X	危険性を否定することができない
Category X	動物生殖試験では胎仔に(催奇形性、胎仔毒性、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。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。
Category X	危険性を示す確かな証拠がある
Category X	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(例えば、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)。
Category X	妊娠中は禁忌
Category 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。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女性には禁忌である。

(U. S. Food and Drug Administration: FDA)

FDA 分類の特徴は、ヒトあるいは動物における研究結果を基にした、いわばエビデンスに基づいた分類であることを明確に表現していることである。表 1 からわかるように、医薬品添付文書も様々な研究結果を元にした記載が求められているものの、その研究そのものの質はあまり考えられていない傾向がある。特に近年、新しく作成もしくは改訂された文書を読むと、そ

の医薬品と妊娠に関する研究結果であれば、そのエビデンスのレベルを問わずにすべて記載されており、FDA 分類との違いがみられる。

ただし、この FDA 分類の特徴は問題点のひとつともなっている。例えば、質の高いヒトの妊娠第一三半期の比較対照試験のデータによって危険性が証明されないとき、初めてその医薬品がカテゴリー A に分類される。ヒトの妊娠第

表 3 オーストラリア (ADEC) の分類

カテゴリー A :

多数の妊婦および妊娠可能年齢の女性に使用されてきた薬だが、それによって奇形の頻度や胎児に対する直接・間接の有害作用の頻度が増大するといういかなる証拠も観察されていない。

カテゴリー B1 :

その薬理効果によって、胎児や新生児に有害作用を引き起こす、または、有害作用を引き起こすことが疑われる薬だが、奇形を引き起こすことはない。これらの効果は可逆的なこともある。詳細は付記した文章を参照のこと。

カテゴリー B2 :

妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られている薬だが、この薬による奇形やヒト胎児への直接・間接の有害作用の発生頻度増加は観察されていない。動物を用いた研究では、胎児への障害の発生が増加したという証拠は示されていない。

カテゴリー B2 :

妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られている薬だが、この薬による奇形やヒト胎児への直接・間接の有害作用の発生頻度増加は観察されていない。動物を用いた研究は不十分または欠如しているが、入手しうるデータでは、胎児への障害の発生が増加したという証拠は示されていない。

カテゴリー B3 :

妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られている薬だが、この薬による奇形やヒト胎児への直接・間接の有害作用の発生頻度増加は観察されていない。動物を用いた研究では、胎児への障害の発生が増えるという証拠が得られている。しかし、このことがヒトに関してどのような意義をもつかは不明である。

カテゴリー D :

ヒト胎児の奇形や不可逆的な障害の発生頻度を増す、または増すと疑われる、またはその原因と推測される薬。これらの薬にはまた、有害な薬理作用があるかもしれない。詳細は付記した文章を参照のこと。

カテゴリー X :

胎児に永久的な障害を引き起こすリスクの高い薬であり、妊娠中あるいは妊娠の可能性がある場合は使用すべきでない。

付記 カテゴリー B の薬はヒトでのデータが欠如しているか不十分なものであり、入手しうる動物のデータをもとに B1, B2, B3 に分類した。カテゴリー B の薬はカテゴリー C の薬よりも安全であると示唆するものではない。カテゴリー D の薬は妊娠中絶対的禁忌ではない (例: 抗てんかん薬)。さらに、症例によっては、ヒト胎児の奇形や不可逆的な障害の発生頻度を増す「疑い」にすぎないという理由でカテゴリー D の薬が使用される。

(Australian Drug Evaluation Committee: ADEC)

一三半期の比較対照試験を施行することはもはや現実的とはいえず、そのためカテゴリー A に分類される医薬品は非常に少なくなっている。また、医薬品添付文書と同様に、妊娠と気づかずに服用したなどのいわば偶発的な服用などに対する事後の対応を示すものではない。

オーストラリア分類

オーストラリア医薬品評価委員会 (Australian Drug Evaluation Committee; ADEC) から発表されているリスクカテゴリーである (表 3)。基本的にカテゴリー A, B, C, D, X に分類され (B については, B1, B2, B3 に細分類)、各医薬品についてどのカテゴリーに入るかが示されているのは FDA 分類と同様である。また、このリスクカテゴリーについても、各医薬品のカテゴリーがインターネットで検索できる⁴⁾。

オーストラリア分類の特徴は、ヒトに関するデータとして過去の使用経験を重視している点である。例えば、最も安全とされるカテゴリー A は「多数の妊婦および妊娠可能年齢の女性に使用されてきた薬だが、それによって奇形の頻度や胎児に対する直接・間接の有害作用の頻度が増大するといういかなる証拠も観察されていない。」と規定されており、FDA 分類のようにヒトにおける比較対照試験を要求していない。Ampicillin を例にとると、ヒトについては質の高い比較対照試験が存在しないため FDA 分類ではカテゴリー B となっているが、実際はわが国でも妊娠中安全に使用できる抗生物質として汎用されており、その事実から、本分類ではカテゴリー A となっている。もうひとつの特徴は、「カテゴリー B がカテゴリー C よりも安全である、ということを必ずしも示しているわけではない」ということである。これについては、本分類に「付記」として明記してあり、また、

本委員会の作成した正式のリスクカテゴリーの一覧表では、カテゴリーを A, C, B (B1, B2, B3), D, X の順に記載することで注意が喚起されている (表 3)。しかしながら、誤解を生じやすく、わかりやすいとはいえない分類となっている。

そのほか、FDA 分類も同様であるが、こうしたリスクカテゴリーは便利である反面、カテゴリーのみが一人歩きする危険性があり、問題点として指摘されている。なお、オーストラリア分類も、医薬品添付文書や FDA 分類と同様に、妊娠と気づかずに服用したなどのいわば偶発的な服用等に対する事後の対応を示すものではない。

医薬品添付文書、FDA 分類、オーストラリア分類の比較

はじめに述べたように、また、ampicillin の例を見てもわかるように、医薬品添付文書、FDA 分類、オーストラリア分類のそれぞれから得られる情報に“ずれ”があることを経験することがある。そこで、今回この 3 者についてどのくらいの“ずれ”があるのか検討を行った。

方法として、まず医薬品添付文書の情報から各医薬品の妊婦、産婦への投与に関するリスクカテゴリーの分類を試みた。医薬品添付文書には使用上の注意だけが記載されているので、その文章から便宜的に表 4 のような分類を作成した。カテゴリー A は使用上の注意の記載のないものとした。すなわち、妊婦、産婦への投与に関する注意が明記されていないということは、医薬品添付文書上安全な医薬品といえるだろうという判断をした。カテゴリー B, C, D, X については、主に FDA 分類の基準にできるだけ準拠するように分類を行った。ついで、これらのわれわれのリスクカテゴリー、および FDA

表4 わが国の医薬品添付文書における妊婦、産婦への投与に関する「使用上の注意」の表現とわれわれのリスクカテゴリー分類

リスクカテゴリー	表現
リスクA	(添付文書に使用上の注意の記載のないもの) 投与量、投与期間等に注意して投与する。 可能な限り単独投与することが望ましい。 長期連用を避けること。 長期の使用を避けること。 長期の投与を避けること。 大量または長期にわたる使用を避けること。 大量または長期の使用を避けること。 大量または長期間使用しないこと。 大量または長期間投与しないこと。 大量または広範囲にわたる長期間の使用を避けること。 大量または広範囲にわたる長期間の投与を避けること。 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。 長期にわたる広範囲の使用を避けること。 大量投与を避けること。 慎重に投与する必要がある。 慎重に使用する。 慎重に投与する。 連用しないことが望ましい。
リスクB	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。 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。 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。 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。 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。 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。 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。 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。 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。 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。
リスクC	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。 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。 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。 使用を避けることが望ましい。 投与を避けることが望ましい。 使用しないことが望ましい。 投与しないことが望ましい。 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。
リスクD	投与を避けること。 使用しないこと。 投与しないこと。 投与しない。 絶対に投与しないこと。

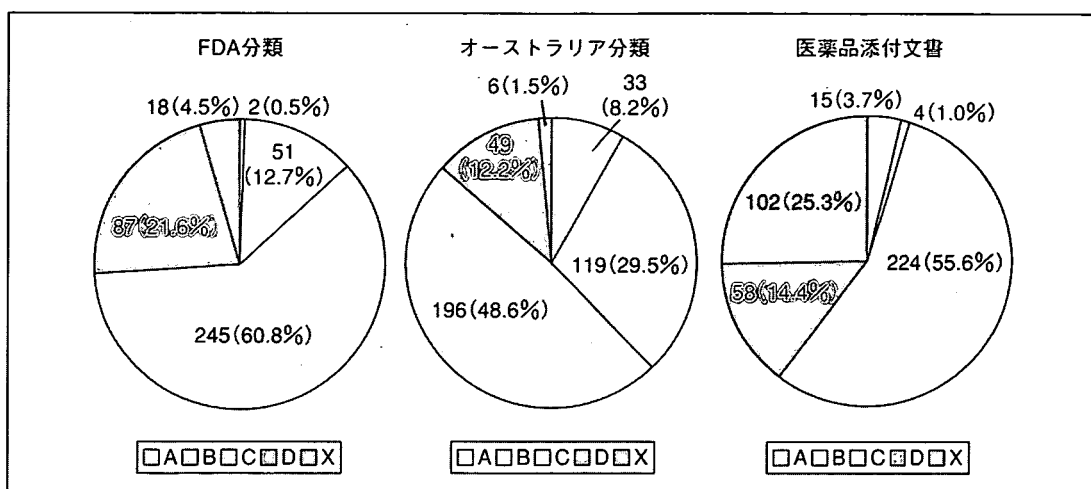


図1 403薬剤の各分類における内訳

分類、オーストラリア分類の3者のリスクカテゴリーがすべて記載されている医薬品について、そのカテゴリーを調査し、一致度を解析した。

調査した計403薬剤の、各リスクカテゴリーにおけるカテゴリー別の割合を図1に示した。3者ともカテゴリーCの薬剤が最も多く、約50～60%を占めていた。各リスクカテゴリー別の特徴としては、オーストラリア分類ではカテゴリーA、Bが合わせて約40%と、他のカテゴリーより割合が多いこと、一方、われわれの医薬品添付文書のカテゴリーでは、カテゴリーD、Xが合わせて約40%と多いこと、FDA分類はこれらのいわば中間であること、があげられた。われわれの医薬品添付文書のカテゴリーでは、全医薬品の約1/4がカテゴリーX、すなわち、妊婦あるいは産婦には禁忌とされる医薬品となっていた。

われわれの医薬品添付文書のカテゴリーから見た場合、FDA分類、オーストラリア分類のどちらの分類とも2ランク以上の“ずれ”があった医薬品が計49(12.2%)、どちらかの分類のみと2ランク以上の“ずれ”があった医薬品が計57(14.1%)あった。つまり、合計106(26.3%)の医薬品において、医薬品添付文書の記載は両

分類の片方もしくは両方と一致しているとはいえないと考えられた。

これらの不一致の理由としては以下の二つが考えられる。一つは、今回のわれわれのリスクカテゴリー分類の問題である。医薬品添付文書の使用上の注意の記載を単純に分類しただけであり、その元になったデータを解析していないため“ずれ”が生じた可能性が否定できない。もうひとつは、FDA分類とオーストラリア分類のそれぞれの特徴の違いである。上述したように、前者は研究結果によるエビデンス重視、後者は使用経験重視の傾向があり、このことが結果的に各医薬品のカテゴリーの違いに現れたと考えられる。

今回の検討により、医薬品添付文書、FDA分類、オーストラリア分類のそれぞれから得られる情報には“ずれ”があることが確認された。これら3者の情報を利用する際には、こうした不一致が存在すること、さらに、その理由を十分に理解しておくことが重要だろう。

おわりに

現在、厚生労働科学研究費補助金の研究事業、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のひとつとして、わが国の医薬品の妊婦、産婦への投与に関するリスクカテゴリー分類の構築を視野に入れた議論がなされている。また、FDA分類も改訂作業に入っているといわれている。これらにより、よりよいリスクカテゴリー分類が確立することに期待したいが、それまでは現在の医薬品添付文書、FDA分類、オーストラリア分類などの情報を利用していくことになるので、その際には上述したような3者の特徴をよく理解し、さらにはヒトあるいは動物実験の様々なデータを入手する労を惜しまない姿勢が、われわれ産婦人科医には求められるであろう。

- 1) Briggs GG, et al.: Drugs in pregnancy and lactation, 7th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- 2) 医薬品医療機器情報提供ホームページ
(<http://www.info.pmda.go.jp/index.html>)
- 3) 米国処方薬添付文書集ホームページ
(<http://www.rxlist.com/>)
- 4) オーストラリア医薬品評価委員会ホームページ
(<http://www.tga.gov.au/docs/html/adecc/adecc.htm>)

著者連絡先

(〒305-8575)
つくば市天王台 1-1-1
筑波大学大学院人間総合科学研究科
機能制御医学専攻婦人周産期医学分野
濱田洋実



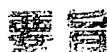
妊娠とくすり

6. 妊娠・授乳中の女性への 薬剤情報提供の現状

あす たかし せとう のぶ のり
簾 貴士・佐藤信範*

千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学。

Key Words/添付文書, Pregnancy Category, 情報提供



妊娠・授乳中の女性への薬剤情報提供の現状と題して、はじめに現在わが国で使用されている医療用添付文書の妊婦・授乳に対する記載の経緯に関して、また、スウェーデン、アメリカおよびオーストラリアなどの諸外国の医療用添付文書の妊婦・授乳に対する具体的な記載や背景に関し、医療に従事する薬剤師および看護師の妊婦・授乳中の女性への薬剤情報提供に対する考え方、さらに、薬剤情報提供の展望として米国やわが国での動向に関して紹介する。

はじめに

医療関係者が、臨床の現場で医薬品の情報を得ようとする場合には、医薬品に添付されている、いわゆる「添付文書」あるいは「インタビューフォーム」から情報を得ようとするのが一般的である。しかし、これら情報媒体の妊婦や妊娠に対しての情報は不足しているのが現状である。そこで、本セクションでは、妊娠・授乳中の女性への薬剤情報提供の現状と問題点に関して簡単に述べる。

「医療用添付文書」と「妊婦・授乳に対する記載」に関して

添付文書とは、その法的根拠を薬事法に持つ医薬品に添付される医薬品情報の伝達媒体である。現在、臨床の場で使用されている添付文書は、新様式ともいわれ、その書式は従来、読み難いあるいは理解し難いとの指摘を受け、平成9年4月25日に、当時の厚生省から「医療用医薬品添付文書の記載要領について」の通知がなされ、平成11年12月末日までに変更がなされたものである。このような流れを受け、「妊婦・授乳婦に対する記載」に関しての記載は、以下の三原則により記載されることとなった。

1. 用法および用量、効能または効果、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って、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二のB, C, D (図1)を適宜組み合わせたものを基本とし、さら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。

しかし、現状の添付文書では、妊娠している女性や授乳中の女性に対しての治験が困難なこともあり、一部の添付文書では「動物実験(ラット、ウサギ)において次のことが報告さ

れているので、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」など動物実験のデータや臨床使用経験、疫学的調査等の記載のあるものの、多くの医薬品は「妊婦または妊娠している可能性のある女性には投与を避けることが望ましい」「妊婦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使用する」あるいは「妊娠中の使用(投与)に関する安全性は確立していない」など、医療現場の裁量に任せられる現実がある。

海外の添付文書での妊婦・授乳に関する記載

海外の医療用医薬品の添付文書では、米国のFDA Pregnancy Categoryに代表される、薬剤胎児危険度分類基準が設けられている。この薬

B (理由)	C (注意対象期間)	D (措置)
1. 催奇形性を疑う症例報告があるので	1. 妊婦または妊娠している可能性のある女性には	1. 投与しないこと
2. 奇形児を出産した母親のなかに本剤を妊娠中に投与された例が対象群と比較して有意に多いとの疫学的報告があるので	2. 妊娠(～カ月以内)または妊娠している可能性のある女性には	2. 投与しないことが望ましい
3. 本剤を妊娠中に投与された患者のなか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性を上回ると判断される場合にのみ投与すること
4. 新生児に～を起こすことがあるので	4. 妊娠末期には	4. 減量または休薬すること
5. 胎児に～を起こすことがあるので	5. 授乳中の女性には	5. 大量投与を避けること
6. ～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. ヒト母乳中へ移行する(移行し～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ことが報告されているので		
10. 動物実験で催奇形作用が報告されているので		
11. 動物実験で胎仔毒性(胎仔吸収…)が報告されているので		

図1 添付文書への記載ルール

剤胎児危険度分類基準は、1978年にスウェーデンがSwedish Drug Ratings（スウェーデン基準）を設け、次いで1979年にアメリカがFDA Pregnancy Categoryを設け、その後オランダ、オーストラリア、ドイツ、スイス、デンマークなどで設けられた（図2）。

また、基準の内容は、スウェーデン基準では「妊娠または妊娠可能な女性に幅広く使われており」のカテゴリーAから「ヒトにおける奇形の発現頻度を高めるというデータが示されている」のDまでの区分（表1）と「ヒトの妊娠初期3カ月間の対照試験で、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」のカテゴリーAから

「…妊婦または妊娠する可能性のある女性には禁忌である」のカテゴリーXのFDA Pregnancy Category（表2）さらには、スウェーデン基準とFDA Pregnancy Categoryの両方の性格をもつ、オーストラリア基準（表3）の内容に大別される。さらに、米国の医療用添付文書では、妊娠時期（Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期）とPregnancy Categoryの組み合わせによる情報提供がなされている。

薬剤師および看護師の妊娠・授乳中の女性への薬剤情報提供に対する考え方

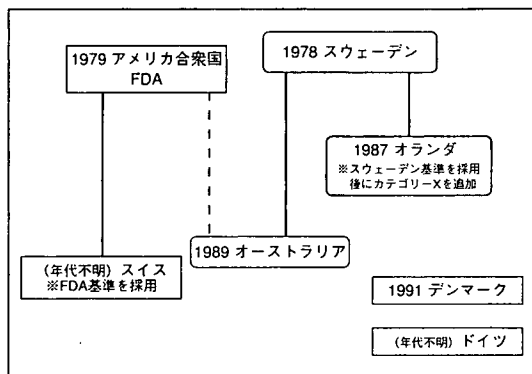


図2 Pregnancy Categoryの歴史

一般に、妊娠・授乳中の女性への薬剤情報は不足しているといわれているが、実際に臨床の現場で医療に従事する薬剤師および看護師はどのように実感しているのか、平成16年度および17年度厚生労働科学研究費補助金事業の一部として検討を加えた。その結果、全国80施設の病院・診療所に勤務する薬剤師および千葉県薬剤師会会員薬剤師では、89.7%が妊娠・授乳中の女性へ何らかの薬剤情報の提供を実施していた（図3）。また、薬剤師が薬剤情報を得てい

表1 Swedish Drug Ratings

カテゴリー	評価基準	
A	妊娠または妊娠可能な女性に幅広く使われており、さらに/あるいは、信頼できる臨床上のデータでは生殖過程を妨げる証拠は示されていない。	
B1	妊娠または妊娠可能な女性に対する使用経験はまだ限られているが、生殖過程を妨げる証拠は示されていない。	動物を用いた研究では生殖毒性の増加は観察されていない。
B2		動物を用いた研究は不十分または欠如しているが、生殖毒性の増加の出現は示されていない。
B3		動物を用いた研究で胎児への障害の増加が観察されている。
C	直接の催奇形性はないが、その薬理効果によって胎児に障害をもたらす、またはもたらす可能性が疑われる。	
D	ヒトにおける奇形の発現頻度を高めるというデータが示されている。	

表2 FDA Pregnancy Category

	評価基準
A	ヒトの妊娠初期3カ月間の対照試験で、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。
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、ヒトでの妊娠期3カ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。
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。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。
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（例えば、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）。
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。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女性には禁忌である。

表3 Medicines in Pregnancy

カテゴリー	評価基準
A	妊娠または妊娠可能な年齢層の女性多数例に使用されてきたが、奇形発現頻度の増加はなく、ヒト胎児に対する直接・間接的有害作用は観察されていない。
B1	動物を用いた研究では、胎児への障害の発生が増加したという証拠は示されていない。
B2	妊娠または妊娠可能な年齢層の女性に対する使用経験はまだ限られているが、奇形発現頻度の増加はなく、ヒト胎児に対する直接・間接的有害作用は観察されていない。
B3	動物を用いた研究では、胎児への障害の発生が増えるという証拠が得られている。しかし、このことがヒトに関してどのような意義をもつかは不明である。
C	催奇形性はないが、その薬理作用によってヒト胎児または新生児に有害な作用を及ぼす、または及ぼす可能性が疑われる薬。この作用は可逆的な場合もある。
D	ヒト胎児に作用して奇形あるいは非可逆的障害の発現頻度を高める薬。これらの薬は薬理学的な副作用を伴うこともある。
X	胎児に対して永続的な障害をもたらす危険性が高く、妊娠中や妊娠の可能性のある時期には使用すべきではない薬。

る媒体は、医薬品の添付文書が情報源として最も多いものの(図4)、薬剤情報提供に現状の情報媒体では満足できないとする回答が約70%以上であった。一方、全国158施設の独立行政法

人国立病院機構に勤務する看護師では、妊娠・授乳中の女性へ薬剤情報を提供している看護師は約45%(図5)であり、情報媒体としては「医師の意見」「医薬品の添付文書」および「薬剤

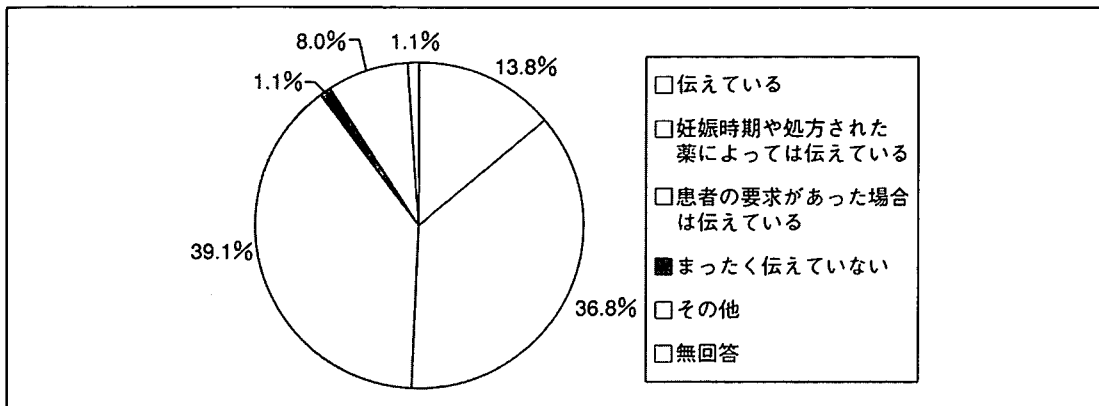


図3 薬剤師の患者に対する情報提供実施状況

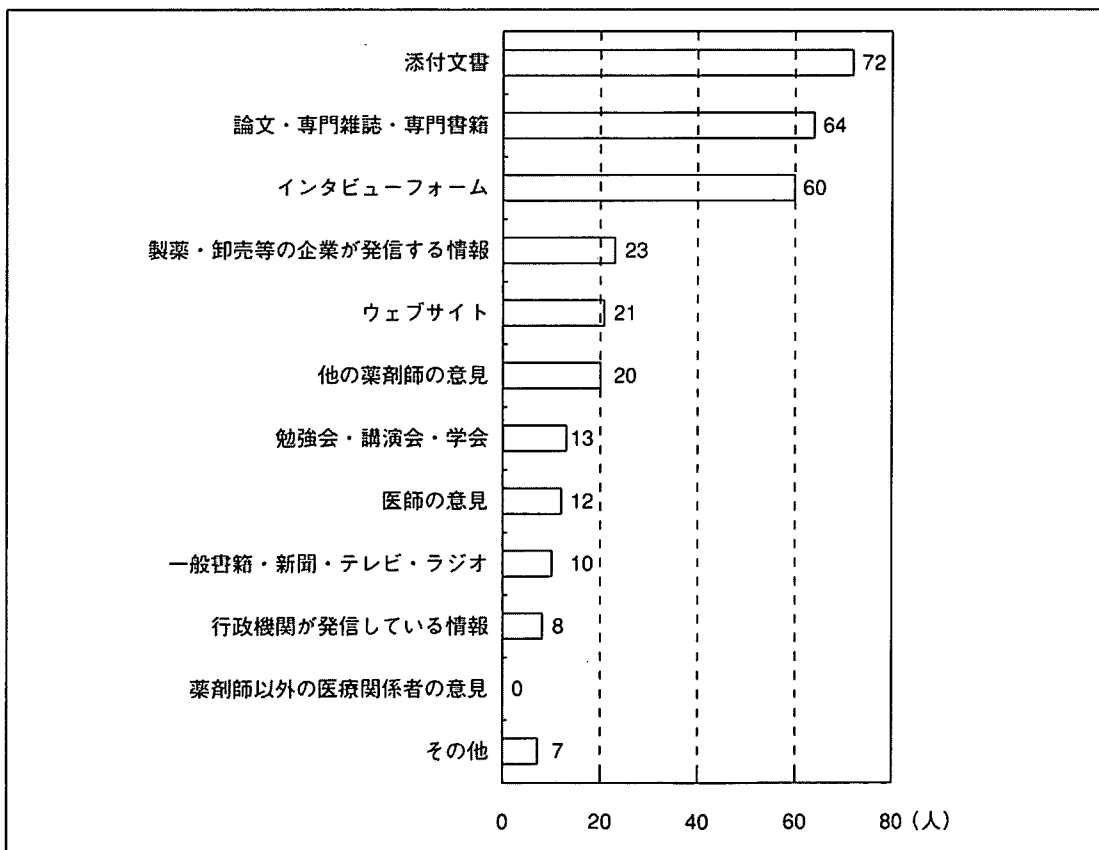


図4 薬剤師が妊婦・授乳婦への薬物治療に関する薬剤情報を入手している情報媒体(複数回答)

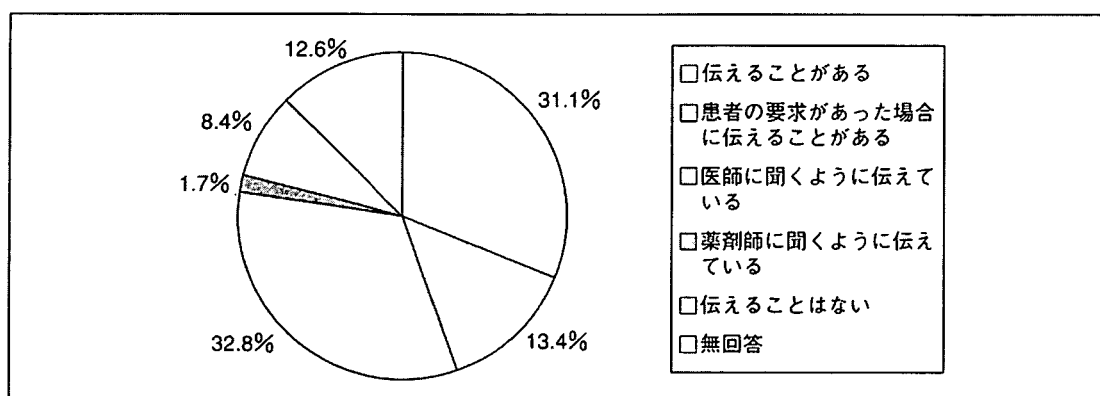


図5 看護師の妊婦・授乳婦に対する薬剤情報提供の実施状況

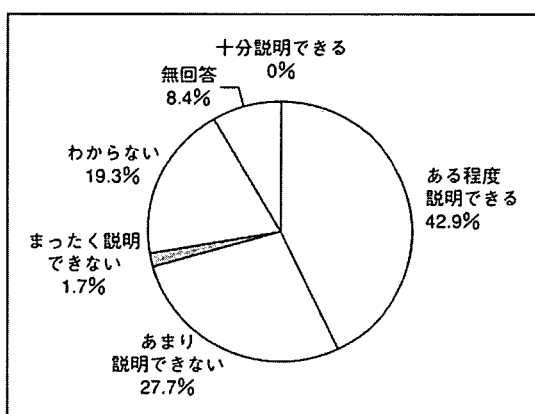


図6 看護師の「現在入手できる妊婦・授乳婦に関する薬剤情報の充足度」に対する認識

師の意見」であった。また、薬剤師と同様に看護師においても、薬剤情報提供に現状の情報媒体では満足できないとする回答が約60%（図6）であった。

薬剤情報提供の展望

現在、日本における妊娠・授乳中の女性に対する医薬品使用に関する情報を提供している公的な文書は医薬品の添付文書に限られており、上記で述べたように、臨床現場で多くの薬剤師および看護師が妊婦・授乳婦に関する薬剤情報を得るのに添付文書を利用している。しかしその記載内容は、実際に妊婦・授乳婦に対して医

薬品を使用する際の情報源としては不十分であることが少なくない。そのため、専門書籍や論文等からも情報収集している。利用可能である専門書籍の一部を表4に示す。

書籍による情報は添付文書に比べ、詳細な記述があることも多く、利用価値は高いが、最新の情報は反映されにくい。この点に対応するにはPubMedのような文献検索データベースを利用し、原著論文から新しい情報を得る必要がある。

日本における薬剤情報提供の展望について述べる前に、米国FDAのPregnancy Categoryに関する最近の動向に関して簡単に記載する。現在のPregnancy Categoryは1979年に医師が妊婦に対し処方する際の援助となるものを目的とし作成された。そのため、不慮の曝露については検討されていなかった。また、作成当時は、ほとんどの医薬品が動物実験のデータのみであることと催奇形性陽性であったためにCategory Cに分類されていた。一方、一度Category分類された医薬品に対しては、発展的な研究、さらなるデータの要求、ヒトでの臨床試験データの解析などに関してはなんら規制をかけていないため、個々の医薬品のCategoryが変更されることはほとんど生じない性格のものであった。しかし、1995年に行われたFDA study 1995の結果から、これら医薬品のPregnancy Category

表4 医薬品を使用する際の情報となる書籍

書籍名	編者・訳者・監修	出版社	出版年
Drugs in Pregnancy and lactation 第7判	Gerald G Briggs, Roger K Freeman, Sumner J Yaffe	Lippincott Williams & Wilkins	2005
Drugs for Pregnant and Lactating Women	Carl P Weiner, Catalin Buhimschi	CHURCHILL LIVINGSTONE	2004
Chemically Induced Birth Defects 第3版	James L Schardein	Marcel Dekker	2000
DRUG INFORMATION HANDBOOK 13 th Edition	Charles F Lacy, Lora L Armstrong, Morton P Goldman, Leonard L Lance	LEXI-COMP	2005
妊娠と薬	佐藤孝道, 加野弘道	じほう	1992
妊娠中の投薬とそのリスク 第4次改訂版	雨森良彦	医薬品・治療研究会	2001
スキルアップのための妊婦への 服薬指導	田中憲一, 佐藤博, 高桑好一, 田村正毅, 増田寛樹	南山堂	2003
改訂第3版 妊婦・授乳婦と薬 —注意度別にみた同効薬の選択指針—	山崎太, 安田忠司	ヴァンメディカル	2005

には、最も必要で正確性が求められる情報が不足しているとの結論に達し、FDAは現在のPregnancy Categoryを改善すべきとの見解を示した。その見解を受け、妊娠している患者に対し処方するときだけでなく、相談するときに必要となる情報も十分に伝えることのできるラベルの作成を目的にPregnancy Labeling Initiativeが開始された。Pregnancy Labeling Initiativeでは、動物実験からの予測値、妊娠中における用量、使用時における母体と胎児の安全性に関する質の高いデータおよびラベルのアップデートが必要であるとしている。また、新しいラベルでは従来用いられている薬剤胎児危険度に関して、これまでのCategoryによる分類から記述的文章へと変更すべきではないかとの報告が、最も大きな変革となると思われる。

一方、わが国における妊婦に対する医薬品情報の提供の展望については、現在国立成育医療

センターに「妊娠と薬情報センター」が設置され、妊娠中の医薬品使用に関する相談事業が、さらに、虎ノ門病院や聖路加国際病院など様々な医療機関での妊娠と薬に関する相談業務が実施されているのは旧知の事実である。しかし、医療関係者に提供される医薬品情報は、従来の新様式の添付文書等のままであり、現在、「臨床及び非臨床のデータに基づく医薬品の催奇形性のリスク分類に関する研究（主任研究者：吉川裕之）」として厚生労働省研究事業ですでに検討がなされている最中であり、将来的にはこれら情報を総括した、より詳細なる薬剤情報提供が可能になるものと考えられる。

著者連絡先

(〒260-8675)
千葉市中央区亥鼻1-8-1
千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学
佐藤信範



妊娠とくすり

4. 「妊娠と薬情報センター」 —ナショナルセンターとして—

村島温子^{*1, 2}・渡辺央美^{*2}

国立成育医療センター周産期診療部母性内科^{・1} 同 妊娠と薬情報センター^{・2}

Key Words/妊娠, 薬



妊娠と薬情報センターは、妊娠中の薬剤使用に関する情報提供および妊娠中に薬物使用した例の妊娠転帰の集積を目的としている。専門家により、妊娠中の薬剤使用の安全性に関する最新データの収集、評価が行われ、その結果を一般に提供することができるようになった。また、相談症例の追跡調査を行うことにより、日本オリジナルの情報を作成することが可能になるだけでなく、国際的なネットワークの一員としてもエビデンス作成に寄与できる環境が整ってきた。

はじめに

妊娠中薬剤の服用は児への影響、母体疾患への有用性を勘案し、正しい情報のもと慎重に行われる必要がある。しかし、個々の医師が忙しい現場で適切な情報を得ることは難しいため、妊娠中、授乳中の薬の使用は危険という一律的な認識のもと、母体が必要としているにもかかわらず薬の内服を我慢し、原病を悪化させてしまう場合や、妊娠を気づかずに薬を使用してしまったことを後悔し、出産するまで不安な日々をすごすという例、一部には中絶に至るケースもある。

このような状況を改善する目的で、厚生労働省の事業として2005年10月に、国立成育医療センター内に「妊娠と薬情報センター」がオープンした。本稿では、その開設までの経緯、業務の現状、今後の展望について述べる。また、この開設、運営に関係の深いマザースクリプトプログラムについての紹介もしたい。

設立に至った背景

国立成育医療センター（以下、当院）は、胎児から小児、思春期を経て出産に至るまでのリプロダクションサイクルを対象とした総合的か