

200735004A

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

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
(H17 - 医薬 - 一般 - 026)

平成19年度 総括・分担研究報告

主任研究者 吉川 裕之
筑波大学・大学院人間総合科学研究科
婦人周産期学 教授

平成20年(2008年)3月

目 次

I. 総括研究報告	
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	1
吉川 裕之	
II. 分担研究報告	
1. 薬剤のリスクをどのように表現すべきか	10
三橋 直樹	
2. 妊娠中の降圧剤使用についての検討	14
生水 真紀夫	
3. FDA でカテゴリーB/C/D/X, 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	20
江馬 眞	
4. 授乳婦への医薬品投与に関する危険度分類の構築に向けて TEC 分類の試み	28
北川 浩明	
5. 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案の検証並びに臨床データの構築に関する研究	33
林 昌洋	
6. わが国の新しい医薬品リスク分類構築に向けて- SEA 分類の提唱-	49
濱田 洋実	
7. 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)	53
佐藤 信範	
8. 妊娠と薬情報センターから見たリスク分類	66
村島 温子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	73
IV. 研究成果の刊行物・別刷	74
V. 啓発事業報告	182

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)

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

研究代表者 吉川 裕之 筑波大学大学院人間総合科学研究科・教授

研究要旨

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に向けて、新しい視点に立った分類試案を提唱することを目的に研究を遂行した。

その結果、過去のヒトにおける研究結果 (Study)、ヒトにおける過去の臨床経験 (Experience) 動物実験データ (Animal experiment) をそれぞれ別に分類・明示し、その結果としてリスクのグレーディングを行い、さらに臨床的対応の原則的指針を示した新しい分類としてSEA分類を構築、提唱した。さらにこの試案の妥当性と有用性、問題点を明らかにした。

本分類は、従来のFDA分類やオーストラリア分類の欠点を克服するものであり、また各リスクグレードに対応する臨床的な指針が示されている点で、臨床的に有用性が高いと考えられた。ただし、未だ解決すべき問題も多くあり、これらについては今後さらに十分な議論を重ねていく必要がある。

A. 研究目的

本研究の最終的な目的は、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である。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考量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が整理されれば、その応用として疾患別の「妊産婦・授乳婦に対する医薬品使用に関するガイドライン」の作成が容易になると考えられることから、本研究では代表的疾患における医薬品使用ガイドライン作成に際して必要な検討項目や留意事項等を検討し、今後、各疾患領域でガイドラインを作成していく上での基本となる方針を作成する。さらに、妊産婦・授乳婦に対する医薬品のリスク分類情報のデータベース作成に関する指針の確立を目指し、妊産婦及び授乳婦への薬物投与事例についての症例情報を蓄積し、情報を発信することにより、より一層の有害事象防止に

役立てることを目標とする。

これらの最終的な目的を達成するために、本年度は以下の1-4の目的で研究を行った上で、本研究の最終的な目的である日本版薬剤胎児危険度分類基準の確立のために5を目的とした研究を遂行した。

1. 国立成育医療センター内の妊娠と薬情報センターの相談事例の現況を明らかにすること。
2. 一般産婦人科病院で妊娠中に使用された医薬品の実態調査を実施し、得られた症例について解析を行うことで、妊娠中に使用された薬剤の安全性を検討すること。
3. 妊娠中に使用される薬剤の安全性情報はどのような表現が好ましいのかを検討し、改善すべき事項を提言すること。
4. 昨年度までの研究の継続研究として、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動物実験に関する記載について整理し、カテゴリーCに分類された生殖発生毒性試験のエンドポイントを明らかにすること。
5. これまでの研究をふまえた新しい日本版薬剤胎児危険度分類基準の分類試案（SEA分類）を提唱すること。その上で、SEA分類への個別医薬品の情報適合性を検討し問題点を抽出すること。

B. 研究方法

目的1-5を達成するために、以下のそれぞれの方法を用いて研究を遂行した。

1. 2005年10月1日から2007年12月31日までに妊娠と薬情報センターに相談のあった例すべてを対象とし、相談薬剤の分析、妊娠結果の追跡率、適応外に使用される医薬品の実態等を検討した。

（倫理面への配慮）

対象個人の個人情報の保護に努め、匿名化を行うなど個人の人権擁護に十分配慮して施行した。

2. 医療法人社団カレスアライアンス天使病院において2006年2月から2007年3月に分娩を行った女性及び出生した児を対象とし、薬歴、診療記録等を基に後ろ向きに調査した。

（倫理面への配慮）

本研究は事前に医療法人社団カレスアライアンス天使病院の倫理委員会の審査を受け、承認された後行った。

3. 妊娠中の薬剤の安全性について、Briggsの「Drugs in Pregnancy and Lactation」、国内で使用されている一般の薬剤解説書（南江堂、今日の治療薬）、医薬品の添付文書、FDA分類につき、チアマゾール、アンピシリン、レボフロキサシリン、ジアゼパム、シメチジンの表現法を検討し、リスクの表現法としてどのようなものが適切かを検討した。

（倫理面への配慮）

本研究において、対象となる個人は存在せず、その他にも特段の配慮は不要と考えられた。

4. 米国及びわが国で市販されている医薬品の内、FDAによる妊娠カテゴリーCに分類されている11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。

（倫理面への配慮）

本研究において、対象となる個人は存在せず、また新規の動物実験も行わず、その他にも特段の配慮は不要と考えられた。

5. ある医薬品について、過去のヒトにおける研究結果（Study）、ヒトにおける過去の臨床経験（Experience）、動物実験データ（Animal experiment）をそれぞれ別に分類・明示し、その結果としてリスクのグレーディングを行い、さらに臨床的対応の原則的指針に結びつくような新しい分類（SEA分類）を検討した。

さらに、SEA分類への情報の適合性を

検討する目的で作業班を組織した。調査対象薬物として、合併症を有する妊婦が服薬する確率の高い抗うつ薬、消化性潰瘍治療薬、並びに妊娠と気づかずに服薬することの多い抗ヒスタミン薬、抗菌薬を選択し、検討にあたっては、Drugs in Pregnancy and Lactation 7th、医療用医薬品インタビューフォーム、医中誌WEBの資料に掲載された情報をSEA分類に適合して、分類の有効性、情報の適合性を評価することとした。あわせて、平成18年度の検討から、胎児への影響を催奇形性と胎児毒性とに分けることにより妊婦への使用制限を緩和できる可能性が示された薬剤としての降圧剤について、SEA分類の妥当性を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究において、対象となる個人は存在せず、また新規の動物実験も行わず、その他にも特段の配慮は不要と考えられた。

C. 研究結果

1. 妊婦はその67%で医師から勧められて妊娠と薬情報センターを知り、その相談薬剤の分析では薬剤の種類として感冒用薬剤、精神神経薬剤が圧倒的に多かった。82%で妊娠の転帰の追跡ができていた。適応外使用に該当した薬剤は14種類で、そのうち、禁忌と考えるものはNSAIDs(末期)、ARB(中期以降)、風疹ワクチンであった。

2. 分娩した女性130名及び出生した児151名の症例を得ることができた。児に形態異常は確認されなかったものの、妊娠中に薬効分類別では61薬効群、商品名別医薬品数では188種類の薬剤が使用され、最も医薬品数が多かった薬効分類は「主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの」で16種類であった。全症例で妊娠中に何らかの薬剤を少なくとも1回は使用していた。

3. Briggsの記載は、文献が明らかにされていること、動物実験の結果が判断に

大きく影響していること、歴史の少ない薬剤については判断にかなり主観が入ってしまっていること、個々の薬剤の記述が長いことが特徴であった。一般の薬剤解説書やFDA分類はそれぞれ単独では情報不足であることが明らかとなった。添付文書では「有益性投与」の表現が多かった。

4. 昨年度までと本年度の調査結果とを合わせて、日本で妊婦禁忌となっている35種の医薬品について、記載されている生殖発生毒性の型別に集計した。催奇形性が認められた薬剤は10例、胚/胎児死亡が認められた薬剤は17例、出生児死亡が認められた薬剤は10例であった。その他、骨格変異2例、骨化遅延6例、低胎児体重10例、出生児発育遅延7例、受胎能低下：雄2例・雌2例、交尾率低下3例、分娩異常(妊娠期間延長を含む)4例、精巣上体/精巣/精子毒性5例という内訳であった。我が国で妊婦禁忌となっているにもかかわらず、6例の薬剤で動物実験で生殖毒性は観察されていなかった。

5. ヒトにおける研究結果(Study)については、以下のような分類が適切と考えられた。

S0A：ヒトにおける比較対照研究において、催奇形性および胎児毒性が否定されている。

S0B：ヒトにおけるコホート研究・200例以上の観察研究において、催奇形性および胎児毒性が否定されている。

S1：ヒトにおける研究において、催奇形性もしくは胎児毒性が否定できない。

S2：ヒトにおける研究において、明らかな催奇形性もしくは胎児毒性が認められている、もしくはそれらが強く疑われる。

SX：ヒトにおける適切な対照比較試験、コホート研究、200例以上の観察研究がない。

(※ただし、ここでの「研究」は、対照比較試験、コホート研究、200例以上の観察研究とする。)

ついで、ヒトにおける過去の臨床経験

(Experience) については、以下のような分類が適切と考えられた。

E0: ヒトにおける臨床経験が 20 年以上あり、かつ催奇形性および胎児毒性が認められない。

E1: ヒトにおける臨床経験が 20 年以上あるが、催奇形性もしくは胎児毒性が否定できない。

E2: ヒトにおける臨床経験において、明らかな催奇形性もしくは胎児毒性が認められている、もしくはそれらが強く疑われる。

EX: ヒトにおける臨床経験が 20 年未満、もしくは著しく少ない。

(※ ただし、ここでの「臨床経験」には、複数の症例報告、症例シリーズ研究、200 例未満の観察研究を含む。)

さらに、動物実験データ (Animal experiment) については、以下のような分類が適切と考えられた。

A0: 動物実験において、明らかな催奇形性、胎仔致死作用、その他の有害作用が認められない。

A1: 動物実験において、明らかな催奇形性もしくは胎仔致死作用は認められないものの、その他の有害作用が認められる。

A2: 動物実験において、明らかな催奇形性もしくは胎仔致死作用が認められている。

AX: 適切な動物実験データがない。

以上の S、E、A の分類結果に基づくグレーディングについては、以下のようなものが適切と考えられた。

グレード I: SOA/B・E0・Aany、SOA・EX・Aany、SX・E0・A0、SOB・EX・A0

グレード II: SOA/B・E1・Aany、S1・E0・Aany、SX・E0・A1/2/X、SOB・EX・A1/2/X、SX・E1・A0、S1・EX・A0

グレード III: S1・E1・Aany、SX・E1・A1/2/X、S1・EX・A1/2/X、SX・EX・A0

グレード IV: SX・EX・A1/2/X

グレード V: S2・Eany・Aany、Sany・E2・Aany

そして各グレードの臨床的対応の指針

としては以下のようなものが適切と考えられた。

グレード I: 妊娠中および妊娠の可能性のある女性に対する医薬品として第一選択となる。

グレード II: (グレード I と III の中間)

グレード III: 妊娠中および妊娠の可能性のある女性に対する使用が許容される。

グレード IV: (グレード III と V の中間)

グレード V: 代替薬、代替療法が全くない場合以外は、妊娠中および妊娠の可能性のある女性に対する使用は許容されない。

以上の新しいリスク分類を SEA 分類と称することとした。

この SEA 分類に対する、実在する医薬品情報の適合性を検討したところ、分類への情報の割付は概ね可能であった。しかしながら、S、E、A のそれぞれの細分類の定義は本当に適切か、という点が最も問題であることが明らかとなった。たとえばヒトにおける過去の臨床経験について「20 年」という数字を用いているが、妊娠女性に対する使用頻度をどう反映させるか検討する必要がある。また「研究」の定義として、対照比較試験、コホート研究、200 例以上の観察研究としているのは適切か、動物実験において催奇形性と胎仔致死作用を同列に扱ってよいのか、その医薬品が投与される妊娠時期をどう考慮するのか等の問題点を抽出することができた。

D. 考察

1. 相談が多かった感冒用薬剤、精神神経薬剤については近い将来に疫学研究結果を出すことは可能と考えられた。反対に、精神神経薬剤以外の慢性疾患用薬剤の相談数は元々少ない上に、妊娠前の相談が多く、受身のデータベース構築では疫学研究結果を出すまでには相当な時間がかかることが予想された。そのため、慢性疾患に使用する薬剤で、安全性について明らかになっていないものを対象に能動的なデータベースを構築する必要がある。

あると考えられた。

2. 妊娠中に薬剤を一切使用せず分娩に至るということが極めて少ないという現状が確認された。その中でも特に抗菌薬が多数使用されるということが明らかとなった。この抗菌薬については、妊娠中の抗菌薬の選択にはエビデンスよりも経験が重視されている傾向が確認された。また海外の分類が存在しない薬剤の安全性を評価するためにも、薬剤の妊娠中の使用に関するエビデンスを創出・集積していく必要があると考えられた。

3. 妊娠中に使用される薬剤については、きちんとしたデータに基づいた薬剤の分類が必要で、それに伴うわかりやすい記述法が必要であると考えられた。本邦でも信頼できる新しい分類を構築する重要性が再認識された。

4. 今回調査した 35 例の医薬品でみられた生殖発生毒性の型のうち、奇形（催奇形性）、胚／胎児／新生児死亡、胎児の骨格変異／骨化遅延／低体重、出生児成長遅延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。また、親動物の受胎能低下／交尾率低下／分娩異常／精子・精巣毒性等については、親動物における一般毒性との関係、すなわち、一般毒性より低用量で生殖毒性が認められるか、一般毒性発現量でしか生殖毒性が発現しないかを考察することが動物実験データを評価する上で重要であると考えられた。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考えられた。

5. 今回の SEA 分類により、本年度まで

に本研究が明らかにしてきたわが国の現状における問題点は解決に向かうと考えられる。本分類は、研究結果も臨床経験も同等に重視した分類であり、従来の FDA 分類やオーストラリア分類の欠点を克服するものである。また、単なるリスクカテゴリーのグレードを示したものではないため、ある医薬品についてリスクカテゴリーが一人歩きする危険性が少なく、根拠がはっきりと医師、薬剤師、さらには患者自身に伝わると考えられる。さらに本分類では、各リスクグレードに対応する臨床的な原則的指針が示されており、従来の添付文書に対してよくなされていた「結局、投与していいのかいけないうかわからない。」という批判に一定の答えを出すものであるといえる。

一方、問題点として、抗ヒスタミン薬を除く全ての薬効群で、比較対照試験が存在するものの症例数が 200 例に届かず、厳格に基準どおりに運用すると「S0」へ分類される薬剤が存在しなくなる恐れが考えられた。この点は、現行の FDA の Pregnancy Category に対する問題点と共通してしまう恐れがあった。催奇形の危険率を抽出し得ないリスクを勘案すると 200 例は最少の症例数と考えられたが、50 例以上 200 例以下の対照群をおいたコホート調査について、存在自体を「E0」と同格とするか、こうした情報と「E0」を合わせて、比較的危険度の低い分類とすることも臨床家の治療選択肢を提示する観点からは検討の余地があることと考えられた。

また、催奇形性と胎児毒性を、同様の基準で評価しているが、一過性で可逆的な胎児毒性、あるいは適切な治療により生命の危険が及ばない新生児毒性に関しては、催奇形性とは区別して分類することも検討の余地があると考えられた。これは、その医薬品が投与される妊娠時期をどう考慮するのかにも関係しており、降圧剤のように投与時期ごとの SEA 分類を明示する有用性が示された薬剤もあり、

今後検討が必要だろう。

ケース・コントロール研究でリスクが示唆され、対照群をおいたコホート研究でリスクが否定されているなど、異なる研究の結果が得られている場合の情報割付のあり方についても検討する必要があると考えられた。

動物の生殖発生毒性試験では、高用量でのみ毒性が認められること、ヒト投与量との比較考慮が必ずしも容易ではないこと(投与量を「/kg」で換算する考え方と、「/m²」で換算する考え方があること)、母動物毒性の評価が臨床と異なる点、動物で生じた毒性のヒトへの外挿の問題を情報割付に反映できるよう検討すべきと考えられた。

同一薬効群に関する比較対照試験、臨床経験が異なる化学構造を有する類似の薬物に適応可能かは、慎重であるべきと考えられるが、薬理作用としての胎児毒性の評価には適応可能と考えられた。化学構造と胎児毒性、薬理作用と胎児毒性に関する分類割付指針が必要と考えられた。

これらの問題については、今回示した原案をもとに、十分な議論を重ねていかなければならないだろう。

E. 結論

昨年度まで、および本年度の研究成果をふまえて、本研究の最終目的である、従来わが国になかった妊娠女性に投与される医薬品の催奇形性等のリスク分類として、新たに SEA 分類を提唱することができた。本分類は、従来の FDA 分類やオーストラリア分類の欠点を克服するものであり、また各リスクグレードに対応する臨床的な指針が示されている点で、臨床的に有用性が高いと考えられた。ただし、未だ解決すべき問題も多くあり、これらについては今後さらに十分な議論を重ねてより良い分類にしていく必要がある。

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

1. Minaguchi T, Yoshikawa H, et al. Combined phospho-Akt and PTEN expressions associated with post-treatment hysterectomy after conservative progestin therapy in complex atypical hyperplasia and stage Ia, G1 adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer Letters*, 248(1):112-122, 2007
2. Kondo K, Yoshikawa H, et al. Neutralization of HPV16, 18, 31, and 58 pseudovirions with antisera induced by immunizing rabbits with synthetic peptides representing segments of the HPV16 minor capsid protein L2 surface region. *Virology*. 358(2):266-272, 2007.
3. Arimoto T, Yoshikawa H, et al. Treatment with paclitaxel plus carboplatin, alone or with irradiation, of advanced or recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 104(1):32-35, 2007
4. Uno K, Yoshikawa H, et al. Tissue factor expression as a possible determinant of thromboembolism in ovarian cancer. *Br J Cancer*. 96(2):290-295, 2007
5. Ohara K, Yoshikawa H, et al. Explanation for the failure of neoadjuvant chemotherapy to improve outcomes after radiotherapy for locally advanced uterine cervical cancer from the standpoint of the tumor regression rate. *Radiat Med* 25(2):53-59, 2007
6. Goto N, Yoshikawa H, et al. Magnetic resonance findings of primary uterine malignant lymphoma. *Magn Reson Med Sci*. 6(1):7-13, 2007.
7. Nagano M, Hamada H, Yoshikawa H, et al. Identification of functional

- endothelial progenitor cells suitable for the treatment of ischemic tissue using human umbilical cord blood. *Blood*. 110(1):151-160, 2007
8. Tanaka YO, Yoshikawa H, et al. MR findings of ovarian tumors with hormonal activity, with emphasis on tumors other than sex cord-stromal tumors. *Eur J Radiol*. 32(6):647-653, 2007
 9. Ushijima K, Yoshikawa H, et al. Fertility-Sparing Treatment with Medroxyprogesterone Acetate for Endometrial Carcinoma and Atypical Hyperplasia in Young Women: A Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol*. 25(19):2798-2803, 2007
 10. Okamoto Y, Yoshikawa H, et al. Malignant or borderline mucinous cystic neoplasms have a larger number of loculi than mucinous cystadenoma: A retrospective study with MR. *J Magn Reson Imaging*. 26(1):94-99, 2007.
 11. Satoh T, Yoshikawa H, et al. High incidence of silent venous thromboembolism before treatment in ovarian cancer. *Br J Cancer*. 22;97(8):1053-1057. 2007.
 12. Onda T, Yoshikawa H, et al. Japan Clinical Oncology Group. Phase III trial of upfront debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Jpn J Clin Oncol*. 38(1):74-77. 2008.
 13. Ema M, et al.: Comments from the Developmental Neurotoxicology Committee of the Japanese Teratology Society on the OECD Guideline for the Testing of Chemicals, Proposal for a New Guideline 426, Developmental Neurotoxicity Study, Draft Document (October 2006 version), and on the Draft Document of the Retrospective Performance Assessment of the Draft Test Guideline 426 on Developmental Neurotoxicity. *Congenit Anom Kyoto*, 47: 74-76, 2007.
 14. Ema M, et al.: Screening study for repeated dose and reproductive/ developmental toxicity of rubber accelerator, N, N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide, in rats. *Drug Chem Toxicol*, 30: 167-180, 2007.
 15. Ema M, et al.: Evaluation of reproductive and developmental toxicity of the rubber accelerator N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazole sulfenamide in rats. *Congenit Anom Kyoto*, 49: 149-155, 2007.
 16. Ema M, et al.: Evaluation of developmental neurotoxicity of polysorbate 80 in rats. *Reprod Toxicol* 25: 89-99, 2008.
 17. Ema M, et al.: Two-generation reproductive toxicity study of the rubber accelerator N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in rats. *Reprod Toxicol*, 25: 21-38, 2008.
 18. Ema M, et al.: Two-generation reproductive toxicity study of the flame retardant hexabromocyclo-dodecane in rats. *Reprod Toxicol*, in press.
 19. Ema M, et al.: Repeated dose and reproductive toxicity of the ultraviolet absorber 2-(3', 5'-di-tert-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole in rats. *Drug Chem Toxicol*, in press.

20. 村島温子: 妊娠と薬情報センター 医薬ジャーナル 43(12): 2881-2884, 2007. 12月.
21. 村島温子: 妊婦が外来に来たら. 胎児に安全な薬物療法と放射線の安全性 JIM 18(3): 204-208, 2008.
22. 村島温子: TNF 阻害薬と妊娠 リウマチ科 39: 61-66, 2008.
23. 江馬 眞: 有機スズ化合物の生殖発生毒性 国立医薬品食品衛生研究所報告 125: 35-50, 2007.
24. 濱田洋実, 香取久美: 先進国における妊娠と薬の情勢 (各国の対応). 医薬ジャーナル 43(12): 2877-2880, 2007.
25. 林 昌洋: 妊娠と薬の歴史的背景. 医薬ジャーナル 43(12): 2871-2876, 2007.
26. 林 昌洋: 母乳と薬 胎児と薬. 小児科臨床 60(12): 2253-2267, 2007.
2. 学会発表
 1. 竹島絹子, 濱田洋実, 吉川裕之, 他: 「既往帝王切開妊婦に対する Gemeprost の安全性」第 59 回日本産婦人科学会 4月14日~17日, 2007. 京都
 2. 中村佳子, 濱田洋実, 吉川裕之, 他: 「潜在性甲状腺機能低下症は周産期予後不良と関連するか」第 43 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 7月8日~10日, 2007. 東京
 3. 野口里枝, 濱田洋実, 吉川裕之, 他: 「用量調節未分画ヘパリン療法にて生児を得た抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の一例」第 157 回日本産科婦人科学会茨城地方部会例会 1月19日, 2008. 水戸
 4. Ema M, et al.: Toxicity of ultraviolet absorber 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl) benzotriazole (HDBB) in pre-weaning rats. International Congress of Toxicology XI, 2007.
 5. Ema M, et al.: Evaluation of two-generation reproductive toxicity of a vulcanization accelerator N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in rats. 2007 EUROTOX, 2007.
 6. Ema M, et al.: Screening study for repeated dose and reproductive and developmental toxicity of the nitrophenolic herbicide dinoseb in rats. SETAC North America 28th Annual Meeting, Milwaukee, 2007.
 7. Ema M, et al.: Evaluation of two-generation reproductive toxicity of flame retardant hexabromocyclo-dodecane (HBCD) in rats. The 47th Annual Meeting of the Society of Toxicology, 2008.
 8. 村島温子: 「母体と (胎) 児にとって適切な薬物療法」の情報提供 第 110 回日本小児科学会学術集会 2007年、京都.
 9. 村島温子: リウマチ患者の妊娠と薬物治療 第 6 回日本リウマチ実地医学会 2007年、京都.
 10. 村島温子: 挙児希望リウマチ患者への薬物療法 Japan Biological Summit 2007年、東京.
 11. 江馬 眞, 他: ポリソルベート 80 のラットにおける発生神経毒性、第 34 回日本トキシコロジー学会学術集会 2007年、東京.
 12. 江馬 眞: OECD Developmental Neuro-toxicity Study ガイドライン・ドラフトのその後、第 47 回日本先天異常学会学術集会 2007年、名古屋.
 13. 江馬 眞, 他: 加硫促進剤 N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide のラットにおける反復／

生殖発生毒性併合試験、第47回日本
先天異常学会学術集会 2007年、名古屋。
屋。

なし

3. その他

1. 吉川裕之：本研究事業の概要。厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業「妊娠とくすりーリスク分類の現状と新たな展開-」、2008年2月、東京。
2. 林昌洋：医薬品使用に関する胎児危険度分類基準の評価と分類。厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業「妊娠とくすりーリスク分類の現状と新たな展開-」、2008年2月、東京。
3. 濱田洋実：我が国における医薬品使用に関する胎児危険度分類基準の新たな試み。厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業「妊娠とくすりーリスク分類の現状と新たな展開-」、2008年2月、東京。
4. 江馬真：動物における催奇形性データの扱いに関して。厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業「妊娠とくすりーリスク分類の現状と新たな展開-」、2008年2月、東京。
5. 村島温子：妊娠と薬情報センターの展望。厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業「妊娠とくすりーリスク分類の現状と新たな展開-」、2008年2月、東京。

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

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

薬剤のリスクをどのように表現するべきか

分担研究者 三橋 直樹 順天堂大学医学部 産婦人科・教授

研究要旨

妊娠中に使用される薬剤については母体の安全と共に胎児の安全性も考慮する必要があり、様々な知識、情報が医療者に要求される。この情報は正確で最新のものでなければならぬが、実際の診療に当たっている医師、薬剤師、助産師、看護師に有効に伝わっているかについては現状では多くの問題点がある。安全性を伝えるには様々な方法があり、それぞれ利用され方が異なるためその表現法も多様であってよい。今回は医薬品添付文書、薬剤についての一般的解説書、妊娠中の安全性を解説した専門書それぞれに最も適した安全性あるいはリスクの表現法について検討した。

A. 研究目的

医薬品の妊産婦あるいは授乳婦での安全性についての当該医薬品の情報は様々な方法で発信されている。この発信されている情報は最新のもので正確でなければならぬが、それが確実に伝わってなければ意味が無い。現状はこの情報の伝達に問題があり、満足できる状況にはなっていない。医薬品の安全性情報はそれを利用する対象によって利用しやすい表現であることが求められる。医師や薬剤師を対象にした資料と一般の患者さんを対象とした資料では当然表現は異なるべきである。さらに医師であっても常に妊婦さんの診療にあたっている産科の医師と内科、外科などその他の診療科の医師では必要とする情報は当然異なっている。本研究では妊娠中に使用される薬剤の安全性情報はどのような表現が好ましいのかを検討し、改善すべき事項を提言することである。

B. 研究方法

妊娠中の薬剤の安全性について

①この分野のほとんどの専門家が参照す

る Briggs の「Drugs in Pregnancy and Lactation」

②国内で使用されている一般の薬剤解説書（南江堂、今日の治療薬）

③医薬品の添付文書

④FDA 分類

につき、いくつかの薬剤について表現法を検討し、リスクの表現法につきどのようなものが適切かを検討した。

(倫理面の配慮)

なお、本研究は特定の個人を対象にしたものではなく、研究上の倫理的問題は発生しない。

C. 研究結果

1. チアマゾール

抗甲状腺剤であるチアマゾールは甲状腺機能亢進症の妊婦では PTU か本剤かを使用する必要がある。しかし、チアマゾールには催奇性があるため常に問題となる薬剤である。本剤について添付文書などがそれぞれどのような表現をとっているかを検討してみた。

① Briggs

Briggs の記載では Methimazole の記載

は58の文献紹介を含めて8ページであり、情報量は極めて大量である。チアマゾールによる奇形は多岐にわたるが、頭皮の異常(aplasia cutis)および臍の異常(patent urachus)が代表的である。このなかで妊娠初期の7週間に本剤を使用した妊婦からはmethimazole embryopathyが発生することが解説されている。また本剤でコントロールする場合は用量を抑制するためにわずかに機能亢進みにすることも述べられている。また授乳時の使用については、本剤は母乳中に分泌されるが、その母乳で育てられた小児について長期にわたる観察でIQを含めて以上は認められなかったとしている。

② 一般の医薬品書

胎児甲状腺機能抑制、甲状線種、頭皮欠損、臍帯ヘルニア、臍腸管遺残、食道閉鎖、後鼻孔閉鎖の報告があると記載されている。

奇形の内容についての記載は期待以上に詳細である。ただし授乳については避けるべきとされている。また本書の特徴はFDA分類のなされている薬剤についてはそれを記載していることで、ちなみに本剤はFDA分類のDである。

③ 薬剤添付文書

本邦の薬剤添付文書のうちチアマゾールについては最も優れている。これは数年前まで本剤は妊娠中は禁忌とされていたのを覆したため、本剤の危険性についてできるだけ正確に記載したためである。

④ FDA 分類

本剤はD

2. アンピシリン

①Briggs

アンピシリンについての記載は27の文献を含め3ページである。本書ではまずアンピシリンが奇形を増加させるといういくつかの文献を紹介した後1万以上の数の妊婦が妊娠初期にアンピシリンを使用し4.4%の児に異常が認められたが異常の共通性は無く薬剤との関連は無い

と結論付けている。

また乳汁中の濃度は母親の血清中の濃度の20%でありほとんど問題は認められないとしている。わずかに数例に児の腸内細菌に変化があったとしている。

②一般の解説書

FDA分類ではBの記載のみ
胎児への危険はほとんど認められないとの立場であろう。

③添付文書

有益性が危険性を上回る場合に投与。大量投与でラットに催奇性がある。授乳中の婦人には投与しないか授乳を中止させる。

⑤ FDA 分類

B

3. レボフロキサシリン

①Briggs

動物実験では通常量では胎児に異常はないが大量ではラットで児の体重減少が観察されたがウサギでは異常がなかったと記載されている。また500例程度の後方視的研究では妊娠中に本剤を服用した妊婦から出生した児の異常は4%で、これは通常危険性を増加させるものではないとされている。しかしシプロキサシンやシプロフロキサシンのデータから妊娠初期の妊婦への投与は禁忌としている。

授乳中の投与については児の関節に障害を与える可能性があり、勧められないとしている。

②添付文書

妊婦には禁忌。授乳婦には投与を避ける。

③一般の医薬品書

FDAでDの記載のみ

④FDA 分類

C

4. ジアゼパム

①Briggs

ラットあるいはマウスでは口唇裂およびneurobehavior発達の遅れが観察され

ている。ヒトでも口唇列以外に様々な先天異常が観察されており、また psychomotor retardation も認められている。さらに floppy infant, IUGR, withdrawal syndrome も観察されている。ジアゼパムは乳汁中では母親の血清中より高濃度になるため授乳中の使用は勧められない。②一般の医薬品書 FDA 分類では D の記載のみ

③添付文書

有益性投与。奇形児の出産が対照に比べ多いとの報告がある。妊娠後期の投与では哺乳力の減退などが認められる。また禁断症状が現れることがある。

授乳婦への投与は避けることがこのましい。

④FDA 分類

D

5. シメチジン

①Briggs

動物実験で副作用は認められない。ヒトでも 2 万以上の使用例で奇形発生の増加や胎児障害の増加は認められていない。乳汁中には母親血清中より高濃度に分泌され、児の胃腸機能に影響を与えることが懸念されるが、実際の報告は無い。アメリカ小児科学会は授乳中に使用してもよいとしている。

②一般の医薬品書

FDA 分類で B の記載のみ

③添付文書

有益性投与。妊娠中の投与について安全性は確立していない。授乳中の婦人に対する投与は避けることがこのましい。

④FDA 分類

B

D. 考察

Briggs の記載は文献が明らかにされていること、動物実験の結果が判断に大きく影響していること、の二点が特徴である。そのため専門医あるいは周産期医療を扱う施設では是非備えておくべき書

籍といえる。文献をきちんと示すため古い薬剤ほど詳細になっている。

しかし一方でレボフロキサシンの記述では本剤での副作用は少ないとしながらも類薬のデータから結論を出しており、歴史の少ない薬剤については判断にかなり主観が入ってしまっている。また文献中心に記述式の表現であるため個々の薬剤の記述が長く、実際の臨床の場で使うのはかなり困難である。

二つ目の一般医薬品解説書は FDA 分類を記載するなど工夫は認められるが、妊婦、授乳婦への記載があるものは限られておりこれだけでは妊娠中の薬剤使用の指針とするには不十分である。

一方、現在の薬剤添付文書は初めにとりあげたチアマゾールではかなり簡潔な記述のなかに要点が書き込まれていると思われる。このような記述は抗痙攣剤などにも認められる。しかし添付文書の記述の多くはいわゆる「有益性投与」であり実際に参考にはできない薬剤がほとんどである。また添付文書の欠点は授乳婦への投与のほとんどが否定的であることで、例えばここで取り上げたアンピシリンなどへの記述は厳しすぎと思われる。

FDA 分類は広く知られているが判断の根拠については曖昧な点も多く、本邦でも信頼できる新しい分類を構築するべきであろう。

E. 結論

妊娠中の薬剤の安全性や催奇性の記述に求められることは第一に正確なことである。しかし Briggs の記述は論文としては優秀であってもそこから安全性の評価がどのような思考過程で結論されたのかが明らかでない。きちんとしてデータに基づいた薬剤の分類が必要で、それに伴うわかりやすい記述法が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

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

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

妊娠中の降圧剤使用についての検討

分担研究者 生水真紀夫 千葉大学大学院生殖機能病態学・教授
尾本暁子 千葉大学医学部附属病院・助教

研究要旨

降圧剤の妊娠中の使用について、胎児への影響を①投与時期と②生じる影響の重大性と頻度の2つの観点にわけて調査した。降圧剤の妊婦への使用について評価し、分類表の作成を試みた。文献調査結果から、各薬剤について催奇形性と胎児毒性とを別々に評価することはほぼ可能であったが、胎児異常の発生頻度については不明な点が多く、胎児への影響が否定できない薬剤が多く認められた。

A. 研究目的

妊娠中の高血圧症（妊娠高血圧症および慢性高血圧合併妊娠）は、母児の予後に関わる極めて重要な合併症である。わが国においては、妊娠中の高血圧症に対しては、これまで塩酸ヒドララジンや α メチルドーパが主に使用されてきた。その後開発されてきた多くの降圧剤については、妊婦禁忌とされている薬剤がほとんどを占める。

これに対して、欧米では、カルシウム拮抗薬や $\alpha\beta$ -、 β -遮断薬が選択・使用されている。これらの薬剤は、塩酸ヒドララジンや α メチルドーパより使用経験は短いものの、一般に降圧効果が高い、調節性が良い、選択性が高く薬剤としての副作用が少ないといったメリットがある。実際、ACE阻害薬やアンギオテンシンII受容体阻害薬などを除き、アメリカ（FDA）やオーストラリア（ADEC）では、これらの薬剤の多くをカテゴリーB-Dに分類しており、妊婦への投与を禁忌としていない。

平成18年度にわれわれは妊娠中の高血圧治療薬使用について、周産期登録施設を対象にアンケート調査を実施した。そ

の結果、ほとんどの施設（97%）が、降圧薬の使用制限について緩和が必要と感じていることが明かとなった。さらに、わが国における添付文書の妊婦禁忌に関する記載は、文献的な催奇形性や胎児毒性の頻度や程度と関連したものではなく、妊婦禁忌と有益性投与とが一定の基準で判別されていないことが明らかとなった。

平成18年度の検討から、降圧剤については、胎児への影響を催奇形性と胎児毒性とに分けることにより妊婦への使用制限を緩和できる可能性が示された。すなわち、催奇形性をもつ薬剤でも妊娠後半期に限れば比較的安全に使用できる可能性がある。さらに、胎児へ与える影響にも、胎児死亡や肺低形成などの重大なものから、胎盤重量の低下や軽度の胎児発育制限など比較的軽症と考えられるものなどさまざまな重症度のものが含まれている。

そこで、今年度の研究では降圧剤の副作用について文献的調査を行い、どの薬剤を将来の制限緩和薬の候補とすべきなのか明らかにすること目的に、胎児への影響の面から新たに分類することを試みた。

B. 研究方法

検討対照の降圧剤としては、昨年の本研究班分担研究でわれわれが行った全国の周産期登録施設を対象に実施した降圧剤使用に関するアンケート調査により使用希望が多かったものを選択した。さらに、内科的高血圧管理使用される降圧剤のうち代表的なものを加えた。

2007年に千葉大学医学部附属病院で分娩した妊婦に投与されていた降圧剤について投与の時期や薬剤の種類についてカルテに記載された情報に基づいて後方視的な検討を行った。

降圧剤について、文献調査を行ってSEA分類（当分担研究班で提示されたもので、各文献上の研究結果を分析し、0から2に格付けしたもの、詳細は他の主任研究者の項参照されたい）を試みた。さらに、副作用についても催奇形性と胎児毒性に分けて文献調査を行った。

（倫理面への配慮）

特になし。

C. 研究結果

I. 千葉大学医学部附属病院における妊婦の高血圧症に対する降圧剤使用の特徴

2007年の当科での総分娩数は476件であり、そのうち42名（8.8%）に降圧

剤が投与されていた。妊娠前から高血圧症があった高血圧合併妊娠が15例あり、そのうちの11例で加重型妊娠高血圧症候群を発症した。妊娠高血圧症候群の診断で妊娠中に新たに降圧剤投与が開始され症例は27例あった（表1）。

高血圧合併妊娠では、妊娠前または第1三半期から降圧剤処方開始されており、加重型の11例は妊娠週数が進むにつれて、降圧剤の増量または追加・変更が必要となっていた。

妊娠高血圧症候群では、第2～第3三半期、または産褥期のみ降圧剤処方が行われていた。妊娠中の投与期間はほとんどが4週間以内であった。

したがって、胎児への影響という観点から降圧剤は、①催奇形性と胎児毒性とがともに問題となる妊娠初期からの使用薬剤（高血圧合併妊娠）と、②胎児毒性のみが問題となる妊娠後半期の投与薬剤（妊娠高血圧症候群）の2つを区別して検討すべきであると考えられる。

II. 妊娠3半期別の降圧剤SEA分類

文献情報に基づき、妊娠3半期別に降圧剤のSEA分類を行った。文献情報が不十分で、正確な格付けが難しいものも含まれていたが、本研究の目的を達するため、暫定的であっても分類を行うこととした。

表1) 千葉大学医学部附属病院の降圧剤使用状況～2007

	高血圧合併妊娠	妊娠高血圧症候群
症例数	15例 (うち加重型 11例)	27例
使用時期	妊娠前または1 st trimesterからの使用	2 nd または3 rd trimesterからの使用 産褥のみ使用
特徴	2 nd または3 rd trimesterから薬剤の増量・変更・追加が必要となる例が多い	投与期間が短い例や、授乳期のみ使用する例も多い

表 2) 降圧剤の分類

	製品名	FDA	ADEC	添付文書	SEA
	塩酸ヒドララジン	C	C	有益性投与	x-0-0→3 rd E1
	メチルドパ	B	A	有益性投与	x-1-2
Ca-blocker	アダラート	C	C	禁忌	x-1-2
	ペルジピン	C	C	有益性投与	x-0-2
β-blocker	テノーミン	D	C	有益性投与	x-0-2→2 nd 3 rd E2
	インデラル	C	C	投与しないことが望ましい	x-0-2→2 nd 3 rd E2
	カルビスケン	B	C	禁忌	x-x-1→2 nd 3 rd E1
α, β-blocker	トランデート	C	C	禁忌	x-1-0
α-blocer	ミニプレス	C	B2	有益性投与	x-1-1
ACE 阻害剤	カプトプリル レニベース	C	D	禁忌	x-1-2→2 nd 3 rd E2
Angiotensin II 受容体阻害剤	ロンゲス ディオバン	C	D	禁忌	x-1-2→2 nd 3 rd E2

表 3) 胎児への副作用の内容

	製品名	SEA	付記
β blocker	テノーミン	x-0-2→ 2 nd 3 rd E2	特にテノーミンにおいて、内服期間に相関して IUGR, 胎盤の重量低下が見られている。インデラルにも程度は低いが見られる。この作用は、カルビスケンの方が小さい。また、出生児に、β 遮断作用がみられることもある。 また、テノーミン特有に、児の繊維腫の報告がある。
	インデラル	x-0-2→ 2 nd 3 rd E2	
	カルビスケン	x-x-1→ 2 nd 3 rd E1	
ACE 阻害剤	カプトプリル レニベース	x-1-2→ 2 nd 3 rd E2	特徴的な児への影響として、腎血流減少に起因する羊水過少、それに伴って、肺低形成や呼吸障害もみられることが、低率ではない。子宮内胎児死亡もある。また、同じく出生児も無尿により新生児死亡となることもある。
Angiotensin II 受容体阻害剤	ロンゲス ディオバン	x-1-2→ 2 nd 3 rd E2	

II. a SEA 分類と FDA 分類・ADEC・現行添付文書の関係

昨年度の本研究報告書において指摘し

たように FDA・ADEC の分類では降圧剤の多くが妊娠中禁忌とはされていないのに対し、本邦では多くの降圧剤が妊婦禁忌

とされている。これらの降圧剤について、文献調査に基づいて妊娠三半期別の SEA 分類を行った結果を表 2 に示した。

調査した 13 薬剤中 5 薬剤は、妊娠期間を通じて SEA 分類に変更はなかった。これに対して、8 薬剤では催奇形性が問題となる時期の第 1 三半期の問題と、胎児毒性が問題となる第 2-第 3 三半期とで SEA 分類が変更となった。したがって、これらの薬剤は、投与を考慮する時期によって投与の可否が異なる可能性があると考えられた。

II. b 付記すべき胎児への影響

各薬剤の胎児への影響をまとめ付記として記載した (表 3)。エビデンスレベルの高い研究が少なく、不確定な要素が含まれている。

β ブロッカー同士では、類似した胎児毒性が認められているが、胎児への影響の強さや頻度が異なっている。

さらに、妊娠第 2 三半期と第 3 三半期とで同じ SEA 分類となった β ブロッカーと ACE 阻害薬とでは、胎児毒性の内容・

重症度あるいは危険度に大きな違いが認められた。したがって、SEA 分類には必要に応じた付記を付ける必要があると考えられた。

III. c 投与時期と胎児への影響の強さから見た降圧剤の分類表の作成

降圧剤選択には、少なくとも投与時期と胎児への影響の強さの 2 つの項目からの考察が必要であることが明らかとなった。そこで、この 2 項目に注目してあらたに薬剤を分類し、さらに付記により胎児への影響の内容を把握出来るようにした表を試みに作成した (表 4)。臨床家にとって、使いやすい表にするため代表的な商品名を選んで記載した。

D. 考察

千葉大学医学部附属病院では大学病院としての機能上、妊娠早期からの管理が必要であった症例が他の施設より多いものと考えられる。しかし、今回の調査では妊娠前から高血圧症のあった症例のうち 73% で高血圧の増悪がみられ、薬剤の

表 4 降圧剤の催奇形性と胎児毒性の使用時期による分類

		(第 1 三半期) ← 投与の時期 → (第 3 三半期)	
		催奇形性	胎児毒性
(容認できない)	あり	レニベース デジオバン	レニベース デジオバン *1
			テノーミン インデラル *2
↑ 強さ	否定できない	テノーミン アダラート トランデート ミニプレス	アプレゾリン アダラート カルビスケン トランデート ミニプレス
↓ (容認できる)	なし	アルドメット ペルジピン インデラル アプレゾリン	アルドメット ペルジピン

* 1 腎血流減少に起因する羊水過少、無尿、それに伴う肺低形成や呼吸障害、胎児・新生児死亡

* 2 IUGR、胎盤重量減少、新生児の β 遮断作用が、その他の β ブロッカーよりも多い。

* 3 胎児毒性/否定できないの欄の多くは、症例報告や少数の研究で、IUGR や児の低血圧等が見られたものであり、母体疾患を反映しているものや、あっても可逆的なものがほとんどである。

増量や変更が必要となっていた。また、妊娠後半期あるいは産褥期に管理を必要となる高血圧症を発症してから紹介される症例も比較的多く、後半期のみの比較的短期の降圧剤管理症例や産褥期のみの処方症例も他の周産期施設と比べると多いと思われる。

今回の調査では42例の降圧剤処方症例のうち93%の症例で第2第3三半期での薬剤の選択や処方量のあらたな検討が必要となっていた。第3三半期での投与開始の場合には、催奇形性の面から第1三半期に投与禁忌とされた薬剤であっても、場合によっては投与候補となりうる。

このような場合には投与の有益性と危険性とを勘案して判断する必要がある。本研究で示したように、各薬剤の胎児への影響は同種の薬剤で類似したスペクトラムを示しているものの、その程度や内容には薬剤毎の違いがある。また、同じSEA分類となっても、その程度には大きな違いがある場合がある。したがって、付記の形で詳細な情報を与えることが必要と考えられた。

そこで、今回の結果調査した降圧剤を、投与時期とその副作用の強さの面から分類して、薬剤選択の目安として作成したものが表4である。わが国で広く用いられているアルドメットは時期に拘わらず、胎児への影響がほとんどない薬剤とされているが、一方で妊娠後半期にわが国で広く用いられているアプレゾリンは胎児毒性が否定できない薬剤となっている。さらに、内服薬が妊婦禁忌となっているペルジピンが妊娠期間を通じて胎児への使用に問題がない薬剤に分類されている。逆に、妊婦禁忌とはされていないインデラルは胎児毒性が比較的是っきり示された薬剤である。このように表4の結果は、わが国における妊婦禁忌、非禁忌の記載が文献的考察から見た薬剤の評価とずれていることを示している。

表4は、限定的な情報しか得られなかった薬剤もあってあくまでも暫定的な分

類であるが、薬剤を選択する上で有る程度目安になるプロトタイプと思われる。しかし、胎児への影響の程度については、影響の重大さから評価したものであるが、今後は発生確率についても加味した評価が必要かもしれない。

さらに、表4には降圧剤としての評価すなわち降圧効果や調節性、コンプライアンスなどが表現されていない。しかしながら、表にあげた薬剤は昨年度の全国規模のアンケート調査で使用を考慮したいとしてあげられた降圧剤をほぼ含んでおり、降圧剤として一定のメリットのある薬剤と考えることが出来る。

このように表4には、まだいくつかの問題点があるが、考慮すべき胎児への影響を視覚的にとらえられる様になっており降圧剤の選択に役立つものと思われる。すなわち、第1三半期では奇形という結果の重大性に鑑み容認できる薬剤のみを使用する。第2三半期以降は、血圧管理の選択肢を広げたいという臨床医の希望や欧米の実態との整合性を考慮して胎児への影響が否定できない薬剤までの使用を広げるのが良いのではないかと考えられる。

E. 結論

種類が多い薬剤やリスクがあることが考えられるが必要となる薬剤については、それぞれの薬剤の分類に加えて、追加の説明が必要となる。薬剤使用にあたって、催奇形性と胎児毒性およびその胎児への影響の程度から分類した表を作成すると、臨床的に使用しやすい。

今後、妊婦への使用制限の緩和に向けてこのような表が役立つものと思われる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし