

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 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

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おり、日本で妊婦禁忌に指定されている薬剤の内、FDA またはオーストラリアで妊婦禁忌とされていない 35 種類 (17 及び 18 年度では 24 種類、19 年度では 11 種類) の医薬品について、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)、Catalog of Teratogenic Agents (Shepard and Lemire, 2004) または RXList 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 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。

しかし 6 例の薬剤では生殖発生毒性は認められなかった。これらの結果から、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性は明らかにはならなかった。また、我が国で妊婦禁忌となっている理由は動物実験の結果から明確にはできなかった。

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れ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、米国および日本で既に市販されており、日本で妊婦禁忌とされている医薬品の中から、FDA またはオーストラリアの何れかの国で妊婦禁忌（カテゴリ-X）に分類されていない医薬品について、医師用卓上参考書（PDR, Physician's Desk Reference）、Catalog of Teratogenic Agents (CTA) またはRXList から抽出し、動物実験に関する記載について整理し、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

今年度は、米国及び日本で市販されており、日本では妊婦禁忌とされている医薬品の内、FDA によるカテゴリ-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）、X（妊娠中は禁忌）およびオーストラリアのカテゴリ-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）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）、Catalog of Teratogenic Agents (CTA) またはRXList 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）

本研究は文献情報を検索、収集、整理することであるため、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

- FDA カテゴリ
- 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
- X: 妊娠中は禁忌
- オーストラリア カテゴリ

- 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

心臓血管系薬：HMG-CoA 還元酵素阻害剤

英文名：Pravastatin ~1989 年承認~

FDA：カテゴリ-X

オーストラリア：カテゴリ-C

ラットを用いた試験では、ヒト適用量の 60 倍量投与で生殖への影響がなく、120 倍の用量でも催奇形性がみられなかった。また、ウサギにヒト適用量の 10 倍量投与した結果も同様に、催奇形性が認められなかった。ヒトで少量の乳汁移行が認められている（PDR 2006）。

心臓血管系薬：HMG-CoA 還元酵素阻害剤

英文名：simvastatin ~1991 年承認~

FDA：カテゴリ-X

オーストラリア：カテゴリ-C

雄ラットでは、ヒト適用量の 4 倍量で受胎能が低下し、22 倍量で精細管退行変性がみられた。また、ヒト適用量の 2 倍用量をイヌに投与した結果、精巣萎縮および精子形成低下が確認された。

一方、ラットおよびウサギにそれぞれヒト適用量の 3 倍用量を投与したところ、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：HMG-CoA 還元酵素阻害剤

英文名：Fluvastatin ~1998 年承認~

FDA：カテゴリ-X

オーストラリア：カテゴリ-C

雌ラットに 6 mg/kg、雄ラットに 20 mg/kg 投与した結果、生殖に影響は認められなかった。ハムスターにヒト適用量の 3 倍量に値する 20 mg/kg を 3 ヶ月投与した結果、精巣および精子形成への有害影響がみられた。ラットおよびウサギでは、それぞれヒトの 2 倍量およびヒトの 5 倍量で骨化遅延が認められた。ラットでは、分娩前

後の母体死亡および出生前後の児死亡がみられたが、これらの作用は、HMG-CoA reductase の投与により防御された。ヒトで乳汁移行する (PDR 2006)。

心臓血管系薬：HMG-CoA 還元酵素阻害剤

英文名：Cerivastatin ~1999 年承認~
~2001 年販売禁止~

FDA：カテゴリ X

オーストラリア：カテゴリ C

ラットにヒト適用量の 12 倍量を投与した結果、雌雄の受胎および繁殖指標に影響はみられなかった。しかし、4-5 倍量の投与で、胎児体重低下、骨化遅延、妊娠期間延長、死産増加および生後 4 日までの児生存率の低下が認められた。イヌを用いた試験で、ヒト適用量の 2 倍量の投与で、精巢毒性が、ヒト適用量の 23 倍量の投与で射精量・性欲低下が認められた。ウサギにヒト適用量の 3-4 倍量を投与した結果、胎児に形態異常はなかった。ラットでの胎児移行およびヒトでの母乳移行が確認されている (RXList 2008)。

心臓血管系薬：HMG-CoA 還元酵素阻害剤

英文名：Atorvastatin ~2000 年承認~

FDA：カテゴリ X

オーストラリア：カテゴリ C

ラットに 100 mg/kg (ヒト適用量の 16 倍量に相当) を 2-3 ヶ月投与した結果、精巢上体重量低下、精子生存率低下および無精子を惹起したが、授精には影響が認められなかった。ラットの妊娠 7 日から分娩後 21 日にヒト適用量の 22 倍量を投与した結果、児生存率低下がみられ、ヒト適用量の 6 倍では、児体重低下、発育/行動指標獲得の遅延が確認された。ウサギにヒト適用量の 20-30 倍量で投与した結果、催奇形性はみられなかった。ラット母体血漿中と同レベルの薬剤が胎児肝で検出された (PDR 2006)。

解熱沈痛消炎剤：片頭痛治療剤

英文名：Ergotamine ~1964 年承認~

FDA：カテゴリ X

オーストラリア：カテゴリ C

ラットの器官形成期に 10 mg/kg を経口投与した結果、胎児体重低下および化骨遅延がみられた。また、ラットの妊娠 14 日または 15 日の投与 (10 mg/kg) では、指の短縮・欠損が確認されている。マウスの器官形成期の経口投与 (100 mg/kg) でもラットと同様に、胎児体重低下および化骨遅延が認められたが、ウサギでは、影響が認められていない。ヒトでは、Poland syndrome、空腸閉鎖、神経管奇形等の報告がある (CTA 2004)。

解熱沈痛消炎剤：セロトニン受容体作動型片頭痛・群発頭痛治療剤

英文名：Dihydroergotamine ~1978 年承認~

FDA：カテゴリ X

オーストラリア：カテゴリ C

ラットの器官形成期にヒト適用量の 0.4-1.2 倍量を投与した結果、胎児体重低下および骨化遅延が認められた。また、同量をラットの妊娠・授乳期投与した結果、雌の交尾率および児体重が低下した。ヒト適用量の 7 倍量をウサギの器官形成期に投与した結果、骨化遅延がみられた。これらの試験では、発生毒性が母体毒性発現量よりも低用量で発現した。一方、ヒト適用量の 9-11 倍量を雄ラットに投与した結果、生殖に影響は認められなかった (PDR 2006)。

中枢神経系用薬：ブチロフェノン系精神安定剤

英文名：Haloperidol ~1964 年承認~

FDA：カテゴリ C

オーストラリア：カテゴリ C

ヒト最大適用量の 2-20 倍の投与で、胚死亡、受胎能低下、分娩遅延および出生児死亡がげっ歯類で確認されている。一方、ラット、ウサギ、イヌにヒト最大適用量の 2-20 倍の投与した結果、催奇形性は認められなかった。マウスを用いた試験で口蓋裂が発現したが、非特異的な発現と結論された (RXList 2008)。

中枢神経系薬：精神活動改善剤・抗パーキンソン剤・抗A型インフルエンザウィルス剤

英文名：Amantadine ~1975年承認~

FDA：カテゴリー C

オーストラリア：カテゴリーB3

ラットにヒト最大適用量の3倍を妊娠前5日から妊娠6日または妊娠7-14日に経口投与した結果、胚死亡がみられた。また、ラットにヒト最大適用量の1.5倍を妊娠7-14日に経口投与した結果、内臓・骨格奇形がみられた。しかし、ガイドライン、GLPに従った動物試験はない。また、ヒトでは、1st trimesterでの投与でファロー四徴候または脛骨欠損、妊娠2週の投与で心臓奇形の報告があるが、信頼できる報告はない。ヒトで母乳中に移行する（PDR 2006）。

中枢神経系薬：躁病・躁状態治療剤

英文名：Lithium salts ~1980年承認~

FDA：カテゴリー D

オーストラリア：カテゴリーD

ラットでは、妊娠および精巣への有害影響があり、マウスでは、胚生存への有害影響が報告されている。霊長類以外での催奇形性が報告されており、特にマウスでは、口蓋裂が確認されている。ヒトにおけるリチウムの影響として、精子への有害影響、胎児への有害影響、心臓異常（エプスタイン奇形）の増加、児の筋緊張亢進・低体温・チアノーゼ・心電図変化が報告されている。また、リチウムは母乳中に移行する（PDR 2006）。

解熱沈痛消炎剤：中枢性鎮痛剤

英文名：Buprenorphine ~1984年承認~

FDA：カテゴリー C

オーストラリア：カテゴリーC

ヒト臨床量の48, 95倍（im, sc）、8, 15倍（iv）および1525, 475倍（po）の投与で試験を行った結果、ラットおよびウサギで催奇形性が認められなかった。しかし、ヒト臨床量の9.5倍量をラットにSC投与した結果、過剰胸椎または過剰腰肋が増加した。また、ラットでは、乳汁分泌低下に起因する児生存率低下が報告されてい

る。ヒトでの乳汁移行がある（PDR 2006）。

D. 考察

平成17及び18年度に調査した結果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。

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、個体発生のあら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、「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」、「X:妊娠中は禁忌」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、「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35例の医薬品でみられた生殖発生毒性の型は、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、親動物の受胎能低下/交尾率低下/分娩異常/精子・精巣毒性であった。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。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。

本分担研究成果から、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。

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
3. RXList 2008 (<http://www.rxlist.com>)

E. 結論

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。

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

1. Hasegawa R, Emma M et al. : Pediatric Susceptibility to 18 Industrial Chemicals, A Comparative Analysis of Newborn with Young Animals. *Regr Toxicol Pharmacol*, 47: 296-307, 2007.
2. Emma 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.
3. Emma 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.
4. 高橋美加、江馬 眞、他: OECD 化学物質対策の動向 (第 12 報) - 第 20 回、第 21 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2005 年パリ、ワシントン DC)、化学生物総合管理学会雑誌、3: 43-55, 2007.
5. 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 23 回初期評価会議概要、化学生物総合管理学会誌、3: 56-65, 2007.
6. Emma M, et al.: Evaluation of reproductive and developmental toxicity of the rubber accelerator N, N-dicyclohexyl-2-benzothiazol

- e sulfenamide in rats. *Congenit Anom Kyoto*, 49: 149-155, 2007.
7. Hirata-Koizumi M, Ema M, et al. A 28-Day repeated dose toxicity study of ultraviolet absorber 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl) benzotriazole in rats. *Drug Chem Toxicol*, 30:327-341, 2007.
 8. 高橋美加、江馬 眞、他:OECD 化学物質対策の動向(第13報)－第22回OECD高生産量化学物質初期評価会議(2006年パリ)、国立医薬品食品衛生研究所報告. 125: 101-106, 2007.
 9. 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.
 10. 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.
 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24回初期評価会議概要, 化学生物総合管理学会誌, 3: 180-189, 2007.
 12. Matsumoto M, Ema M et al.: Potential adverse effects of phthalic acid esters on human health: a review of recent studies on reproduction. *Regulat Toxicol Pharmacol*, 50: 37-49, 2008.
 13. Ema M, et al.:Evaluation of developmental neurotoxicity of polysorbate 80 in rats. *Reprod Toxicol* 25: 89-99, 2008.
 14. Ema M, et al.:Two-generation reproductive toxicity study of the rubber accelerator N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazol esulfenamide in rats. *Reprod Toxicol*, 25: 21-38, 2008.
 15. Hirata-Koizumi M, Ema M et al.:A 52-week repeated dose toxicity study of ultraviolet absorber 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl) benzotriazole in rats. *Drug Chem Toxicol*, 31:81-96, 2008.
 16. Hirata-Koizumi M, Ema M et al.: Gonadal influence of 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole in rats. *Drug Chem Toxicol*, 31:115-126. 2008.
 17. Matsumoto M, Ema M et al.: Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test of the nitrophenolic herbicide dinoseb, 2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol, in rats. *Environ Toxicol*, in press.
 18. Ema M, et al.:Two-generation reproductive toxicity study of the flame retardant hexabromocyclododecane in rats. *Reprod Toxicol*, 25 (3): in press.
 19. Hirata-Koizumi M, Ema M et al. Reproductive and developmental toxicity screening test of tetrahydrofurfuryl alcohol in rats. *Reprod Toxicol*, in press.
 20. 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.
 21. Hirata-Koizumi M, Ema M, et al.: Lack of Gender-related difference in the toxicity of 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl) benzotriazole in preweaning rats. *Drug Chem Toxicol*, in press
2. 学会発表
1. Fukunishi K, Ema M. : Combined repeated dose toxicity with the reproductive/developmental toxicity screening test of

- ultraviolet absorber
2-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxyphenyl)-5-chloro-2H-benzotriazole (DBHCB) in rats. The 46th Annual Meeting of the Society of Toxicology. 2007.
2. Nishimura T, Ema M et al. : Toxicity of chlorinated polycyclic aromatic hydrocarbons. The 46th Annual Meeting of the Society of Toxicology. 2007
 3. Takagi A, Ema M et al. : Quantitative microarray analysis with “percellome” method in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-treated murine palate. The 46th Annual Meeting of the Society of Toxicology. 2007.
 4. 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 6 月 27 日、2007. 東京.
 5. 平田睦子、江馬 眞、他: 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole (HDBB) の 28 日間反復投与毒性試験、第 34 回日本トキシコロジー学会学術集会 6 月 28 日. 2007. 東京
 6. 江馬 眞 .: OECD Developmental Neurotoxicity 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 7 月 7 日-9 日 2007. 名古屋.
 7. 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第 47 回日本先天異常学会学術集会 7 月 7 日-9 日 2007. 名古屋.
 8. 平田睦子、江馬 眞、他: 紫外線吸収剤 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole (HDBB) を離乳前ラットに投与したときの影響、第 47 回日本先天異常学会学術集会 7 月 7 日-9 日 2007. 名古屋.
 9. Matsuyama T, Ema M et al. : Toxicity of ultraviolet absorber 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole (HDBB) in castrated rats. International Congress of Toxicology XI 2007
 10. 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.
 11. Ema M, et al. : Evaluation of two-generation reproductive toxicity of a vulcanization accelerator N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide (DCBS) in rats. EUROTOX, 2007.
 12. Harada T, Ema M et al. : Reproductive/developmental screening toxicity of 4-aminophenol in rats. 2007 EUROTOX, 2007.
 13. 江馬 眞 . 神経発生毒性試験、平成 19 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 2007.
 14. 江馬 眞 . 生殖発生毒性試験、平成 19 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 2007.
 15. 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 (11/11-15, Milwaukee) 2007.
 16. Hirose A, Ema M et al. : Early response in gene expression profiles in monkey embryos following maternal exposure to

thalidomide during the susceptible period for malformations. The 47th Annual Meeting of the Society of Toxicology. 2008.

17. Ema M, et al.: Evaluation of two-generation reproductive toxicity of flame retardant hexabromocyclododecane (HBCD) in rats. The 47th Annual Meeting of the Society of Toxicology. 2008.
18. Hirata-Koizumi M, Ema M et al. Proposal for safety exposure level of nitrobenzene through foods and drinking water. The 47th Annual Meeting of the Society of Toxicology. 2008.

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

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

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

現在、わが国で授乳中の女性の治療に医薬品を処方する場合、医薬品添付文書の使用上の注意についての「8. 妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項を参照するが、多くの医薬品では「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）」等の記載がなされ、「母乳中に移行する場合は一律授乳中止」という授乳婦薬物療法の原則に準じた情報が提供されるに留まっている。いっぽう海外で提供されている公的な薬剤情報に目を向けると、WHO や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）が存在し、薬剤を服用しながらの授乳に道を開いている。

これらの事情を考慮し、本研究では、わが国での授乳中の医薬品使用に対して客観的なリスクカテゴリーを構築することを目標として、各種の情報を取り込む形で個々の薬剤の危険度の客観的な表現方法を作成することを目的とした。

その結果（1）薬剤の母乳移行性についての各種データ；T (Transference to milk and infant)、（2）母乳を介して薬剤を摂取した児での副作用発現についての臨床的な経験；E (Experience)、（3）薬剤の持つ薬理作用により推測される児への有害作用の程度；C (Clinical Concern)、の3要素を取り込んだ危険度分類（TEC 分類）の作成が提唱された。各要素は児への安全性の評価度により 0, 1, 2, X に細分類され、これらの要素を薬剤ごとに並列で表すことにより、様々な薬剤について授乳の可否に関する各種の情報が取り込まれた客観的な表記が可能となる見通しが得られた。

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、わが国で授乳中の女性の治療に医薬品を処方する場合、医薬品添付文書の使用上の注意についての「8. 妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項を参照するが、多くの医薬品では「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)」等の記載がなされ、「母乳中に移行する場合は一律授乳中止」という授乳婦薬物療法の原則に準じた情報が提供されるに留まっている。いっぽう海外で提供されている公的な薬剤情報に目を向けると、WHO や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）が存在し、薬剤を服用しながらの授乳に道を開いている。

昨年度は、このようなわが国の医薬品添付文書の現状について、日常の診療で添付文書情報を利用している医師、薬剤師が抱えている意見を調査したところ、「薬物療法は授乳と両立できる」との記載を必要とするという回答が多数得られた。また授乳を勧めるか否かを自ら判断して決定するために、母乳移行性や児への影響などの情報を記載するべきとの意見も多数みられた。

今年度は上記の結果をふまえ、わが国でも授乳中の医薬品使用に対して客観的なリスクカテゴリーを構築することを目標として、各種の情報を取り込む形で個々の薬剤の危険度の客観的な表現方法を作成することを目的とした。

B. 研究方法

1. 入手可能な薬剤情報の調査

調査用の資料として、授乳婦に対する薬剤投与についての情報提供書として広く用いられている成書から、「Drugs in Pregnancy and Lactation, 7thed.」(Gerald. G. Briggs, Roger. K. Freeman, Sumner. J. Yaffe 著)と「Medications and Mothers' Milk, 12thed.」(Thomas. W. Hale 著)の2つの書籍を選定した。

それぞれの書籍について、服用中の授乳に対してどのような指針（Risk Category）が提唱されているかを調査した。

続いて授乳中に投与される頻度の高い薬剤を選び、各薬剤について、提供され

ている母乳移行性データや哺乳した児への影響などの情報、および提唱されている服用中の授乳に対する Risk Category を収集した。

2. 薬剤情報の整理と分類

前項の調査で得られた薬剤に付随する情報を、Risk Category の決定に際して根拠となる複数の要素に分類することを試みた。

さらに、それぞれの要素を児への安全性の評価度により、0, 1, 2, X の4段階に細分類することを試みた。

C. 研究結果

1. 服用中の授乳に対して提唱されている指針（Risk Category）

Briggs の Drugs in Pregnancy and Lactation（以下、書籍1とする）では下記の6つの指針が提唱されていた。

- a) Compatible
- b) Hold Breast Feeding
- c) No (Limited) Human Data — Probably Compatible
- d) No (Limited) Human Data — Potential Toxicity
- e) No (Limited) Human Data — Potential Toxicity (Mother)
- f) Contraindicated

いっぽう Hale の Medications and Mothers' Milk（以下、書籍2とする）では下記の5つの指針が提唱されていた。

- L1 / Safest
- L2 / Safer
- L3 / Moderately Safe
- L4 / Possibly Hazardous
- L5 / Contraindicated

2. 提供されている薬剤情報

書籍1には、薬剤の母乳移行についての諸家の報告データ（母の血漿中濃度、母乳中濃度、児の血漿中濃度など）がまとめられていた。また、母乳を介して薬剤を摂取した児での副作用発現の有無が記載されていた。

書籍2でも、書籍1と同様の情報が提

供されていて、これらのかかりは書籍 1 と重複していた。さらに書籍 2 では、薬剤の母乳移行性に関する薬理学的指標として、下記の 11 の指標が記載されていた (表 1)。

Theoretic Infant Dose (TID)
Relative Infant Dose (RID)
Milk/Plasma Ratio (M/P)
Adult Half-Life (T1/2)
Pediatric Half-Life (PHL)
Time to Max (Tmax)
Maternal Protein Biding (PB)
Oral Bioavailability (Oral)
Volume Distribution (Vd)
pKa
Molecular Weight (MW)

3. 薬剤情報の整理と新たな分類の提唱

書籍 1 と書籍 2 に集録されている薬剤情報は、(1) 薬剤の母乳移行性についての各種データ、(2) 母乳を介して薬剤を摂取した児での副作用発現についての臨床的な経験、(3) 薬剤の持つ薬理作用により推測される児への有害作用の程度、の 3 要素に分類することができた。これらの要素をそれぞれ、T (Transference to milk and infant), E (Experience), C (Clinical Concern) とした。

さらに各要素を児への安全性の評価度により 0, 1, 2, X に細分類した。これらの要素を薬剤ごとに並列で表すことにより、様々な薬剤について授乳の可否に関する各種の情報が取り込まれた客観的な表記が可能となる見通しが得られた。(表 2)。

D. 考 察

書籍 1, 書籍 2 とも、薬剤服用中に授乳をした場合の児への安全性について、「安全である」という内容から「禁忌」まで 5 から 6 段階の指標が示されていた。いずれの書も、当該薬剤の母乳移行性についての薬物動態的なデータを分析し、薬剤の児への移行量を判断の目安としていた。また、いっぽうでは児が実際に母乳を通して摂取した事例の集計による疫

学的な情報も重視されていた。さらに、薬物動態的な指標や疫学的な情報が同等でも薬効的に児への影響が懸念される薬物に対しては、より慎重な判断がなされていた。わが国の添付文書にはこれらの情報が記載されていないのが現状であるので、3 種の要素を取り込んだ危険度分類 (TEC 分類) を作成することは、医師や薬剤師が臨床的判断を行ううえでの有力な支援となるであろう。

今後は授乳期に頻用される薬剤について、個別に T, E, C の各要素を決定し、TEC 分類が実用に供するかを検討して行く必要がある。ただし TEC 分類は、情報を単純化することを目的としているため、個々の薬剤の使用に際して個別の微妙な判断を行う際には不十分な側面を有すると考えられる。この問題点を解決するためには、表 1 に掲げた母乳移行性に関する各種の薬理学的指標を付記しておくことが必要であろう。

E. 結 論

授乳婦への医薬品投与における児への安全性情報として、わが国の医薬品添付文書中に客観性のある情報提供を行うことを目的として、TEC 分類を作成することを提唱した。

F. 健康危害情報

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

〔表1〕 薬剤動態に関する指標

指標	単位	
TID	mg/kg/day	乳児が母乳から摂取する薬剤量
RID	%	TID(mg/kg/day)/母の摂取量(mg/kg/day)
T1/2	hrs	成人での半減期
PHL	hrs	小児での半減期
M/P		母乳中と母血漿中の薬剤濃度比
Tmax	hrs	内服後、母血漿中濃度が最高値になるまでの所要時間
PB	%	母血漿中でのタンパク質結合比
Oral	%	内服後に血漿中に到達する薬剤の割合
Vd	liter/kg	薬剤が血中から組織に拡散する程度
pKa		薬剤のイオン化状態と非イオン化状態が平衡にあるpH
MW		分子量

〔表2〕 TEC分類 / 各カテゴリの細分類

□ Tカテゴリ／薬剤の母乳への移行性データ (Transference to milk and infant)

T0A: 薬剤が母乳中に分泌されない

T0B: 母乳中の薬剤濃度が母の血漿中濃度の1/100未満である [M/P<0.01]

または児が母乳を通して摂取する体重あたりの薬剤量が、母の体重あたり摂取量の1/10未満である [RID<10]

または児が母乳を通して摂取する薬剤量が小児の治療量よりも少ない

T1: 母乳中の薬剤濃度が母の血漿中濃度の1/100以上1未満である [0.01 ≤ M/P < 1]

または児が母乳を通して摂取する体重あたりの薬剤量が、母の体重あたり摂取量の1/10以上1未満である [10 ≤ RID < 100]

T2: 薬剤の母乳中への蓄積性がある [M/P ≥ 1]

または児が母乳を通して摂取する体重あたりの薬剤量が、母の体重あたり摂取量を超える [RID ≥ 100]

または薬剤の母ないしは児の体内での半減期が長い

TX: 薬剤の母乳への移行に関するデータがない

□ Eカテゴリ／ヒトにおける過去の臨床経験 (Experience)

E0A: ヒトで小児への適応がある、もしくは小児に日常的に処方されている

E0B: ヒトでの臨床経験が20年以上あり、かつ乳児への影響が認められない

E1: ヒトでの臨床経験が20年以上あるが、乳児への影響が否定できない

E2A: ヒトで小児への投与が禁忌である

E2B: ヒトでの臨床経験で、明らかな乳児への影響が認められている、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、もしくは乳児への影響の報告がない

□ Cカテゴリ／臨床上の懸念 (Clinical Concern)

C0: 薬理作用から児への影響は考えられない

C1: 薬理作用から児の発達または発育以外への可逆的な影響が考えられる

C2: 薬理作用から児の発達または発育への影響が懸念される。または児への非可逆的な影響が懸念される

CX: 薬理作用による児への影響は推測できない

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
分担研究報告書

臨床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

分担研究者	林 昌洋	虎の門病院	薬剤部	部長	
研究協力者	北川 浩明	虎の門病院	産婦人科	部長	*
	横尾 郁子	虎の門病院	産婦人科		*
	佐藤 信範	千葉大学	薬学部		**
	中島 研	国立成育医療センター	薬剤部		**
	石井 真理子	国立成育医療センター	薬剤部		**
	香取 久美	筑波大学附属病院	薬剤部		**
	田中 真砂	虎の門病院	薬剤部	医薬情報科長	*
	山根 律子	虎の門病院	薬剤部		*
	菱沼 加代子	虎の門病院	薬剤部		*
	小河 佳代子	虎の門病院	薬剤部		*

研究要旨

臨床及び非臨床の情報に基づく医薬品の催奇形リスク分類を構築するに当たり、班長から示された SEA 分類への情報の適合性を検討した。合わせて我が国における臨床情報の充実化へ向けてパイロット調査を実施した。

第1課題である SEA 分類への情報の適合性検討においては、妊婦が服薬する確率の高い、抗うつ薬、抗ヒスタミン薬、消化性潰瘍治療薬、抗菌薬を対象に調査を行った。検討した 85 品目のうち約 78% の医薬品に関してヒトにおける適切な対照試験等がない「SX」に分類される結果となった。**が分担。

第2課題であるヒトにおける服薬妊婦の出産結果に関するパイロット調査では、虎の門病院の「妊娠と薬相談外来」を受診した妊婦のうち、同意を得て出産結果が確認できた相談例の調査を行った。今回、調査対象とした非定型抗精神病薬を器官形成期に服用した 25 例の妊婦はいずれも奇形などのない健常児を出産しており催奇形の兆候はみられなかった。*が分担

医療用医薬品の添付文書における妊婦・産婦への投与に関する注意の記載に薬剤疫学的情報を反映させ、より臨床に即した内容とし医師、薬剤師が妊婦を対象に最適な薬物療法を実施するための根拠となる情報を提供するためには、SEA 分類を雛形とした新たな分類の導入が必要であり、この分類を活かすためには多施設共同のコホート研究の促進が必要と考えられた。

A. 研究目的

本研究は、医療用医薬品の添付文書における妊婦・産婦への投与に関する注意の記載に臨床及び非臨床のデータを反映させて、より臨床に即したものとし医師、薬剤師が妊婦を対象として最適な薬物療法を実施するための根拠となる情報提供のあり方を検討することを目的とした吉川班の研究の分担研究として実施するものである。

妊婦への投薬に関するリスクカテゴリーとして、わが国には添付文書の使用上の注意「妊婦・産婦・授乳婦の項」の記載要領がある。一方、米国には FDA の Pregnancy Category があり、我々は両者には幾つかの構造上の違いが存在することを本研究班の報告として明らかにしてきた。

本年度、第1回の吉川班会議において、臨床及び非臨床のデータを反映させる妊婦への投薬リスクカテゴリー案として、SEA 分類原案（表1）が提言された。（詳細は濱田分担研究者の報告書参照）

これを受けて我々は、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を目的とした研究を行うこととした。さらに、研究過程で明らかとなった妊婦服薬と出産結果に関する臨床情報の不足を解消する端緒とすることを目的に、虎の門病院の「妊娠と薬相談外来」を受診した妊婦のうち、同意を得て出産結果が確認できた相談例のパイロット調査を行った。

B. 研究方法

1) SEA 分類原案への情報適合性の検討

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。

作業班にて検討作業を行う研究協力者として本報告書の冒頭に記載した10名の医学・薬学専門家の協力を得た。

調査対象薬物（表2）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、抗菌薬を対象に調査を行った。

検討にあたっては、下記の資料に掲載された情報を、SEA 分類原案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。

(1) Drugs in Pregnancy and Lactation 7th

(2) 医療用医薬品インタビューフォーム

(3) 医中誌 WEB

2) 「妊娠と薬相談外来」受診妊婦の出産結果のパイロット調査

虎の門病院では1988年4月より、産婦人科と薬剤部が共同で「妊娠と薬外来」を開設し、薬剤の胎児への影響を心配する妊婦に対し、カウンセリングを行っている。累積相談者数は2007年10月までに9300例を超えている。

今回のパイロット調査の対象薬物は、非定型抗精神病薬のオランザピン、リスペリドン、クエチアピン、ペロスピロンとした。

調査期間は1998年4月～2006年12月までの約9年7ヶ月間とした。

調査対象者は、妊娠と薬相談外来を受診した非定型抗精神病薬服用患者とした。

出産結果は、相談者のうち既妊娠症例に対してのみ、外来終了時に出産結果連絡ハガキを渡し、郵送形式にて回収した。

調査項目は出生児の奇形の有無、妊娠転帰とした。

（倫理面の配慮）

本研究にあたり収集したデータは匿名化した。本研究は、虎の門病院倫理委員会の承認を得て、疫学研究に関する倫理指針にそって実施した。

C. 研究結果

1) SEA 分類原案への情報適合性の検討

(1) 抗うつ薬

今回の調査対象となった36薬剤のうち、88.9%に相当する32薬剤が「SX」に位置づけられた（表3）。

ヒトにおける比較対象研究が存在する

「S0」に位置づけられるものは、今回の検討では2件とした。しかし、いずれも症例数が200例に満たないことから、判定基準を厳格に運用すると「S0」に該当する薬剤はなくなることが分かった。

また、SSRI、三環系抗うつ薬などの薬効群として実施された比較対照研究をどのように取り扱うか検討すべきと考えられた。

ヒトにおける臨床経験が少ない「EX」に位置づけられる薬剤が52.8%に相当する19薬剤存在した。一方で、ヒトにおける経験が20年以上あるが催奇形との関連が否定も肯定もできないものが17薬剤47.2%存在した。

動物実験では大量の薬剤が投与されることもあり、13薬剤で催奇形性あるいは胎児致死作用がみられる「A2」の評価となった。催奇形性と高用量でのみみられる胎児致死作用の取り扱いに、分類・評価基準が必要と考えられた。

異なる実験で、異なる実験結果が得られており、判定の割付が困難な薬剤が3件存在した。

(2) 消化性潰瘍治療薬

今回の調査対象となった11薬剤のうち、72.7%に相当する8薬剤が「SX」に位置づけられた(表4)。

ヒトにおける比較対象研究が存在する「S0」に位置づけられるものは、今回の検討では3件27.3%存在した。しかし、いずれも症例数が200例に満たないことから、判定基準を厳格に運用すると「S0」に該当する薬剤はなくなることが分かった。

また、消化性潰瘍治療薬などの薬効群として実施された比較対照研究をどのように取り扱うか検討すべきと考えられた。

ヒトにおける臨床経験が少ない「EX」に位置づけられる薬剤が54.5%に相当する6薬剤存在した。また、ヒトにおける経験が20年以上あるが催奇形との関連が否定も肯定もできないものが1薬剤、ヒト臨床経験において明らかな催奇形性、

胎児毒性が認められる薬剤が1薬剤存在した。一方、ヒトにおける経験が20年以上あり催奇形性が認められない薬剤が3薬剤あった。

動物実験では大量の薬剤が投与されることもあり、5薬剤で何らかの有害作用がみられた「A1」、1薬剤が催奇形性あるいは胎児致死作用がみられる「A2」の評価となった。一方、4薬剤に関して動物実験で催奇形性、胎児致死作用が認められない「A0」との評価が得られた。

(3) 抗ヒスタミン薬

今回の調査対象となった23薬剤のうち、69.6%に相当する16薬剤が「SX」に位置づけられた(表5)。

ヒトにおける比較対象研究が存在する「S0」に位置づけられるものは、今回の検討では6件とした。このうち、5薬剤は、いずれも症例数が200例を超えており、判定基準を厳格に運用した場合でも「S0」に該当する薬剤が存在した。

ヒトにおける臨床経験が少ない「EX」に位置づけられる薬剤が26.1%に相当する6薬剤存在した。また、ヒトにおける経験が20年以上あるが催奇形との関連が否定も肯定もできないものが1薬剤存在した。一方、ヒトにおける経験が20年以上あり催奇形性が認められない薬剤が16薬剤あった。

動物実験では大量の薬剤が投与されることもあり、6薬剤で催奇形性あるいは胎児致死作用がみられる「A2」の評価となった。催奇形性と高用量でのみみられる胎児致死作用の取り扱いに、分類・評価基準が必要と考えられた。

(4) 抗菌薬

今回の調査対象となった15薬剤のうち、66.7%に相当する16薬剤が「SX」に位置づけられた(表6)。

ヒトにおける比較対象研究が存在する「S0」に位置づけられるものは、今回の検討では5件とした。しかし、いずれも症例数が200例に満たないことから、判定基準を厳格に運用すると「S0」に該当

する薬剤はなくなることが分かった。

ヒトにおける臨床経験が少ない「EX」に位置づけられる薬剤が 26.7%に相当する 4 薬剤存在した。一方、ヒトにおける経験が 20 年以上あり催奇形性が認められない薬剤が 73.3%、11 薬剤あつた。

動物実験では大量の薬剤が投与されることもあり、5 薬剤で何らかの有害作用がみられた「A1」、2 薬剤で催奇形性あるいは胎仔致死作用がみられる「A2」の評価となった。催奇形性と高用量でのみみられる胎仔致死作用の取り扱いに、分類・評価基準が必要と考えられた。

2) 「妊娠と薬相談外来」受診妊婦の出産結果のパイロット調査

選定した四種の非定型抗精神病薬に関する相談例数は妊娠前の相談 85 例、妊娠中の相談は 32 例、合計 117 例であった。

出産結果の回答を得られたのは、妊娠中の相談 32 例中 27 例、84.3%であった。個々の薬剤の出産結果回収率は表 7 に示した。

妊娠転帰に関しては本調査による出産結果の回答を得られた 27 例のほかに、相談時は妊娠前であったが、その後妊娠し、自発的に出産結果を報告してきた 2 例を加え 29 例の転帰について集計した(表 8)。満期出産はオランザピン 8 件、リスペリドン 7 件、クエチアピン 6 件、ペロスピロン 4 件の合計 25 件であった。早産はリスペリドンの 1 件。出産時期不明 1 件。中絶はリスペリドン、クエチアピンに 1 件ずつで計 2 件。自然流産は 2 件であった。尚、満期出産例の中に、2 剤服用例が 2 例存在していた。また、中絶、自然流産を除いた計 25 例が出産に至った事例である。

児の転帰に関しては、出産に至った 25 例全例が奇形のない健常児を出産していた。非定型抗精神病薬の服用時期は、全例が器官形成期に相当し、催奇形の危険度の高い、妊娠 28 日目から 50 日目までの、

絶対過敏期の服用であった。また、このうち 15 例は出産まで継続服用例であった。

分娩週数は 25 週から 41 週の範囲で中央値は 39 週であった。出生時の体重は $2,977 \pm 571$ g であった。

新生児合併症は継続服用した 15 例中 1 例に認められた。新生児に認められた症状は傾眠であった。この新生児の母親は、クエチアピンを出産まで継続服用していたことに加えて、他にベンゾジアゼピン系のプロチゾラム、フェノチアジン系のレボメプロマジン、センノシド、モサブライドも出産まで継続して併用していた事例であった。

出産に至った 25 の転帰を薬剤毎に、奇形の有無、服用時期、服用量の平均とその範囲、併用薬剤数の平均とその範囲について表 9 にまとめた。

出産例全例とも奇形はみられなかった。併用薬剤数の平均は、オランザピン群 3.5 薬剤、リスペリドン群 5.1 薬剤、クエチアピン群 5.0 薬剤、ペロスピロン群 4.7 薬剤で、全体の平均は 4.6 薬剤であった。併用薬剤の多くは、精神神経用剤、催眠鎮静剤・抗不安剤であった。

D. 考察

1) SEA 分類原案への情報適合性の検討

SEA 分類原案に対する、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。

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。

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。

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検討する必要があると考えられた。

動物の生殖試験では、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。

SEA 分類をもとに、医療従事者が使いやすいわが国独自の Pregnancy Category を構築するためには、臨床及び非臨床の情報を把握しやすくするための SEA 分類とリンクしたリスク・グレーディング、臨床対応グレーディングが必要になる。

今回の検討結果をもとに、リスク・グレーディングを試作し考察(表 10)することとした。

SEA 分類とリンクしたリスク・グレー

ディングの構築は、ある程度可能と考えられた。一方、SEA 分類に定義された個々の情報の中に、催奇形性あるいは胎児毒性が生命予後・生後 QOL に及ぼす重篤度が表現できていない点、また催奇形確率の変化量(%)等のリスクの上昇の程度が表現できていない点で、実用化までに検討が必要と考えられた。

2)「妊娠と薬相談外来」受診妊婦の出産結果のパイロット調査

今回の我々のパイロット調査と McKenna M らが報告した非定型抗精神病薬の妊娠転帰に関するコホート研究とを比較考察する。

出生児の転帰に関して McKenna M らは非定型抗精神病薬が一般集団に見られる奇形のリスク(1-3%)を上昇させないこと示唆すると結論しているが、我々のパイロット調査も同様の傾向を示すものと考えられた。また、流産率に関して McKenna M. らは、非定型抗精神病薬群 14.5%、対照群 8.6%で統計学的有意差は認められなかったと報告している。我々の調査では 6.8%であり、やはり増加傾向を示していないと考えられた。

今回、我々が調査した症例シリーズでは、非定型抗精神病薬を器官形成期に服用した 25 例の妊婦はいずれも奇形などのない児を出産していた。この内 15 例(60%)が出産までの継続服用であった。

妊娠中も投薬を必要とする妊婦が少なくないことを考慮すると、本薬効群の薬剤の次世代毒性を含む情報が早期に整備される必要があると考えられた。

今回我々の調査は症例シリーズであり、限られた症例数だが、詳細な解析を行うために多施設共同の対照群をおいたコホート研究等の実施が必要と考えられた。

E. 結論

臨床及び非臨床の情報に基づく医薬品の催奇形リスク分類を構築し、医師・薬剤師等の医療従事者にとってリスクの背景が分かりやすい Pregnancy Category

を構築するための研究を行った。加えて FDA の Pregnancy Category 同様に、添付文書のリスク・グレーディングに「妊婦・胎児への悪影響は、まず無い」の記載が可能となるグレーディングを構築するための予備的検討を行った。

SEA 分類原案に対する、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。

我々のパイロット調査では、非定型抗精神病薬を器官形成期に服用した25例の妊婦はいずれも奇形などのない児を出産していた。この内15例(60%)が出産までの継続服用であった。

新たな妊婦対象のリスク・グレーディングの開発と、この根拠となる SEA 分類に適応する臨床研究を進めることで、母児双方の安全性と安心を向上させた薬物療法が可能になるものと考えられた。

来年度、SEA 分類に認められた情報的往生の問題点をより多くの医薬品で検討して改善を加えるとともに、リスク・グレーディングの問題点についても検討を加える必要があると考えられた。

合わせて、詳細な解析を行うために多施設共同の対照群をおいたコホート研究等の実施が必要と考えられた。

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

1. 林昌洋：妊娠と薬の歴史的背景
医 薬 ジャ ー ナ ル 43(12) :
1-6, 2007.
2. 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. 山根律子、林昌洋、北川浩明、他：
非定型抗精神病薬に関する妊婦服用
カウンセリングと出産結果：第28回
日本臨床薬理学会 2007年11月-28
日-12月1日. 栃木

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