

表1. SEA分類(原案)

(S)	ヒトにおける研究(Study)	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
	※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。	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
(E)	ヒトにおける過去の臨床経験(Experience)	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
	※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。	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
(A)	動物実験データ(Animal experiment)	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

表2. 調査対象薬物

	抗うつ薬	消化性潰瘍治療薬	抗ヒスタミン薬	抗菌薬
1	イソカルボキサジド	シメチジン	ジフェンヒドラミン	アジスロマイシン
2	イプロニアジド	ラニチジン	ジメンヒドリナート	アズトレオナム
3	トラニルシプロミン	ファモチジン	クレマスチン	クロラムフェニコール
4	ニアラミド	ロキサチジン	クロルフェニラミン	クラブラン酸カリウム
5	フェネルジン	ニザチジン	トリプロリジン	クラリスロマイシン
6	メバナジン	オメプラゾール	プロメタジン	クリンダマイシン
7	ベンラファキシン	ランソプラゾール	ヒドロキシジン	ホスホマイシン
8	ミルナシبران	ラベプラゾール	シプロヘプタジン	イミペネム
9	エスシタロプラム	テプレノン	フェキソフェナジン	リンコマイシン
10	シタロプラム	レバミピド	セチリジン	バンコマイシン
11	セルトラリン	サイトテック	ロラタジン	アセチルスピラマイシン
12	パロキセチン		アゼラスチン	ピアペネム
13	フルオキセチン		ジフェニルピラリン	テリスロマイシン
14	フルボキサミン		アリメマジン	ゲンタマイシン
15	ブプロピオン		ホモクロールシクリジン	セフカペンピボキシル
16	アミトリプチリン		メキタジン	
17	アモキサピン		エピナスチン	
18	イプリンドール		エバスチン	
19	イミプラミン		エメダスチン	
20	オピプラモール		ベポタスチン	
21	クロミプラミン		オロパタジン	
22	ジベンゼピン		ケトチフェン	
23	デシプラミン		オキサトミド	
24	ドキセピン			
25	ドスレピン(ドチエピン)			
26	トリミプラミン			
27	ノルトリプチリン			
28	ブトリプチリン			
29	プロトリプチリン			
30	ロフェプラミン			
31	トラゾドン			
32	ネファゾドン			
33	セチプチリン			
34	マプロチリン			
35	ミアンセリン			
36	ミルタザピン			

表3. SEA分類原案への情報適合性の検討(抗うつ薬)

薬品名	英名	S	E	A	備考・問題点	薬効分類
イソカルボキサジド	ISOCARBOXAZID	SX	EX	AX		MAO阻害薬
イプロニアジド	IPRONIAZID	SX	EX	AX		MAO阻害薬
トランシルプロミン	TRANYLCYPROMINE	SX	E1	AX		MAO阻害薬
ニアラミド	NIALAMIDE	SX	EX	A1		MAO阻害薬
フェネルジン	PHENELZINE	SX	E1	A2 or A1	動物実験の毒性用量をどう評価するか?	MAO阻害薬
メバナジン	MEBANAZINE	SX	EX	AX		MAO阻害薬
ベンラファキシン	VENLAFAXINE	S0	EX	A0 or A2	影響有り無し異なる動物実験結果がある場合の取り扱い	SNRI
ミルナシبران	MILNACIPRAN	SX	EX	A1	IFより動物実験の骨化遅延をどう評価するか?	SNRI
エスシタロプラム	ESCITALOPRAM	SX	EX	A2	動物実験での僅かな死亡率の上昇	SSRI
シタロプラム	CITALOPRAM	SX	EX	A2	20年未満? SがあるのにEX SSRIとしてSOB	SSRI
セルトラリン	SERTRALINE	SX	E1	A1	3rdE2 SSRIとしてSOB 骨化遅延をその他の有害作用に入れた? P1453の動物実験	SSRI
パロキセチン	PAROXETINE	S1	E1		異なる動物実験の結果をどう評価するか 3rdE2 SSRI全体でS0	SSRI
フルオキセチン	FLUOXETINE	S0	E1	A2	次期による毒性をどう評価するか3rdE2	SSRI
フルボキサミン	FLUVOXAMINE	SX	E1	A2	SSRIとしてSOB? 動物実験P678下をどう解釈するか?	SSRI
ブプロピオン	BUPROPION	SX	E1	A2	年数不明だがE1	アミノケトン
アミトリプチリン	AMITRIPTYLINE	SX	E1	A2	3rdE2	三環系
アモキサピン	AMOXAPINE	SX	E1	A2		三環系
イプリンドール	IPRINDOLE	SX	EX	AX		三環系
イミプラミン	IMIPRAMINE	SX	E1	A2	3rdE2	三環系
オピプラモール	OPIPRAMOL	SX	EX	AX		三環系
クロミプラミン	CLOMIPRAMINE	Sx or S1 or S2 心奇形	E1	A0	3rdE2 2003年の症例対象研究をどう扱うか?	三環系
ジベンゼピン	DIBENZEPIN	SX	EX	AX		三環系
デシプラミン	DESIPRAMINE	SX	E1	AX	3rdE2	三環系
ドキセピン	DOXEPIN	SX	E1	A2	ミンガンのデータからE2にするか?	三環系
ドスレピン(ドチエピン)	DOSULEPIN(DOTHIEPIN)	SX	E1	AX		三環系
トリミプラミン	TRIMIPRAMINE	SX	EX	A2	3rdE2 ENTISの例が少ないのでEX	三環系
ノルトリプチリン	NORTRIPTYLINE	SX	E1	AX		三環系
ブトリプチリン	BUTRIPTYLINE	SX	EX	AX		三環系
プロトリプチリン	PROTRIPTYLINE	SX	EX	A0		三環系
ロフェプラミン	LOFEPRAMINE	SX	EX	A1		三環系
トラゾドン	TRAZODONE	SX	E1	A2	ネファゾドンとあわせてS0	その他(フェニルピペラジン)
ネファゾドン	NEFAZODONE	SX	EX	A2	トラゾドンと2剤で2003の研究結果	その他(フェニルピペラジン)
セチプチリン	SETIPTILINE	SX	EX	A1		四環系
マプロチリン	MAPROTYLINE	SX	E1	A0	3rdE2 E1の定義が問題	四環系
ミアンセリン	MIANSERIN	SX	EX	A0		四環系
ミルタザピン	MIRTAZAPINE	SX	EX	A2 or A0	出産後に死亡した動物実験の解釈	四環系

表4. S E A分類原案への情報適合性の検討(消化性潰瘍治療薬)

薬品名	英名	S	E	A	備考・問題点	薬効分類
シメチジン	CIMETIDINE	S0b	E1	A1a		H2ブロッカー
ラニチジン	RANITIDINE	S0b	E0	A0a		H2ブロッカー
ファモチジン	FAMOTIDINE	Sx	E0	A0a	Rosaの情報のみ	H2ブロッカー
ロキサチジン	ROXATIDINE	Sx	Ex	A0a	Briggsに薬名なし 医中誌で検素 23例の分娩時使用例のみ	H2ブロッカー
ニザチジン	NIZATIDINE	Sx	Ex	A1a	ウサギで見られる流産の投与量不 明(元文献にあたる必要あり)た し、国内生殖試験元文献では流産は 母体毒性によるとの記載あり。	H2ブロッカー
オメプラゾール	OMEPRAZOLE	S0b	Ex	A1a		プロトンポンプ阻害剤
ランソプラゾール	LANSOPRAZOLE	Sx	Ex	A1a	この薬自体の報告例は少ない7例、 13例、3例など	プロトンポンプ阻害剤
ラベプラゾール	RABEPRAZOLE	Sx	Ex	A1a		プロトンポンプ阻害剤
テプレノン	TEPRENONE	Sx	E0	A0a	Briggsに薬名なし 医中誌検素ヒット なし 臨床経緯20以上だが、報告が 何もない	粘膜防御因子増強剤
レバミピド	REBAMIPIDE	Sx	Ex	A0a	Briggsに薬名なし 医中誌検素ヒット なし	粘膜防御因子増強剤
サイトテック	MISOPROSTOL	SX	E2	A2b		プロスタグランジン製剤

表5. SEA分類原案への情報適合性の検討(抗ヒスタミン薬)

薬品名	英名	S	E	A	備考・問題点
ジフェンヒドラミン	DIPHENHYDRAMINE	S0a	E0→3rdE1	A0b	E: withdrawal
ジメンヒドリナート	DIMENHYDRINATE	S0a	E0→3rdE1	A0b	E: 分娩促進に使うべきでない
クレマスチン	CLEMASTINE	Sx	E0	A0a	
クロルフェニラミン	CHLORPHENIRAMINE	S0a	E0	Ax	
トリプロリジン	TRIPRILIDINE	S0b	E0	A0b	
プロメタジン	PROMETHAZINE	S0a	E0→3rdE1	Ax	The Collaborative Perinatal Project monitor n=114(n=746) E: 陣痛中に使うべきでない (血小板凝集障害)
ヒドロキシジン	HYDROXYZINE	S1	E0→3rdE1	A2b	The Collaborative Perinatal Project monitor n=50(n=187) 奇形5人
シプロヘプタジン	CYPROHEPTADINE	Sx	E1	A2b	
フェキソフェナジン	FEXOFENADINE	Sx	Ex	A1b	
セチリジン	CETIRIZINE	Sx	E0	A0a	ヒドロキシジンのデータを含まない
ロラタジン	LORATAZINE	S0a	E0	A0a	
アゼラスチン	AZELASTINE	Sx	E0	A2a	
ジフェニルピラルリン	DIPHENYLPYRALINE	Sx	E0	A0a	
アリメマジン	ALIMEMAZINE	Sx	E0	Ax	
ホモクロルシクリジン	HOMOCHLORCYCLIZINE	Sx	E0	A0a	
メキタジン	MEQUITAZINE	Sx	E0	A0a	
エピナスチン	EPINASTINE	Sx	Ex	A2a	
エバスチン	EBASTINE	Sx	Ex	A2a	
エメダスチン	EMEDASTIN	Sx	Ex	A2a	
ベポタスチン	BEPOTASTINE	Sx	Ex	Ax	
オロパタジン	OLOPATADINE	Sx	Ex	A0a	
ケトチフェン	KETOTIFEN	Sx	E0	A0a	
オキサトミド	OXATOMIDE	Sx	E0	A1b	

表6. SEA分類原案への情報適合性の検討(抗菌薬)

薬品名	英名	S	E	A	備考・問題点	薬効分類
セフカペンピボキシル	CEFCAPEN PIVOXIL	Sx	E0	A1a	検索結果11件。ヒトにおける研究2件でそれぞれN=15,58のためSxとした。 A:胎児の生存数・発育、出生時の体重等に軽度な影響	セフェム系
イミペネム/シラスタチ	IMIPENEM/CILASTATIN	Sx	E0	A1b	カニクイザルにおいて、40mg/kg/day(急速静注)または160mg/kg/day(皮下注射)で流産が観察された	カルバペネム系
ピアペネム	BIAPENEM	Sx	Ex	A1a	ウサギで20mg/kg/dayで平均生存胎児数の減少、ラットで300mg/kg/dayの投与で出生率低下。	カルバペネム系
アズトレオナム	AZTREONAM	Sx	E0	A0a		その他のβラクタム
クラリスロマイシン	CLARITHROMYCIN	S0b	Ex	A2b	ラットでヒト推奨最大投与量(MRHD)の1.2倍の投与により低確率だが心血管奇形が確認された。マウスではMRHDの2~4倍量で口蓋裂が観察された。ウサギではMRHDの17倍量で胎児の死亡が確認され、サルではMRHDの2.4倍量で母体毒性による胚損失が、またMRHDとほぼ同量で胎児発育遅延が確認された。	マクロライド系
アジスロマイシン	AZITHROMYCIN	Sx	Ex	A0a		マクロライド系
アセチルスピラマイシ	ACETYLSPIRAMYCIN	Sx	E0	A0a	ウサギ母動物の最大無影響量は40mg/kg/dayを超える120mg/kg/dayの投与により胎仔の体重低下。	マクロライド系
テリスロマイシン	TELITHROMYCIN	Sx	Ex	A2a	ウサギで60mg/kg/day以上で胎児への影響あり。鎖肛、無尾、腎臓欠損等が確認されている。	マクロライド系
リンコマイシン	LINCOMYCIN	S0b	E0	Ax		リンコマイシン系
クリンダマイシン	CLINDAMYCIN	S0b	E0	A0a		リンコマイシン系
クロラムフェニコール	CHLORAMPHENICOL	S0b	E0	Ax	3rd E2。 妊娠ラットにクロラムフェニコール大量(2g/kg/日)を経口投与した時、胎仔に肋骨融合などの奇形が認められた。また妊娠家兔に300mg/kg連続9日間を妊娠前期、中期、後期の各期間毎に筋注した結果、流産と胎仔生存率及び生仔重量が対照に比して減少した。	その他の抗菌薬
シプロフロキサシン	CIPROFLOXACIN	S0	E0	A1		フルオロキノロン系
ゲンタマイシン	GENTAMICIN	Sx	E0	Ax	添付文書では新生児に第8脳神経障害の発症の恐れと、動物実験(モルモット)で新生仔に外有毛細胞の消失が見られた報告について言及。	アミノグリコシド系
バンコマイシン	VANCOMYCIN	Sx	E0	A0b		グリコペプチド系
ホスホマイシン	FOSFOMYCIN	Sx	E0	A1b	ウサギにおいてヒト体重に基づいた通常量の9倍、体表面積に基づいた通常量の2.7倍で母体・胎児に毒性が現れた。	その他の抗菌薬

表7. 出産結果回収率

	妊娠中の相談	出産結果回答	出産結果回収率
オランザピン	9件	7件	77.8% (7 / 9)
リスペリドン	12件	11件	91.7% (11/12)
クエチアピン	8件	7件	87.5% (7 / 8)
パロスピロン	6件	4件	66.7% (4 / 6)
計	35件 (3例が2剤服用)	29件 (2例が2剤服用)	84.3% (27/32)

表8. 29例の妊娠転帰*

	満期出産	早産	時期不明	中絶	自然流産
オランザピン	8	0	0	0	8
リスパリドン	7	1	1	1	11
クエチアピン	6	0	0	1	6
パロスピロン	4	0	0	0	5
計(件)	25	1	1	2	31(2例が 2剤服用)

* 本調査による出産結果回収27例+妊娠前の相談例からの自発的出産報告2例

表9. 出産に至った25例の転帰

	オランザピン	リスペリドン	クエチアピン	ペロスピロン
出産例	8*	9	6*	4*
奇形有	0	0	0	0
服用時期				
絶対過敏期 (妊娠28～50日目)	8	9	6	3
無影響期(～27日 目)	0	0	0	1
服用量平均(mg)	12.2±6	1.8±1	206.2±235	10.8±7
範囲(min-max)	5-20	0.9-4	50-750	4-24
併用薬剤数平均	3.5	5.1	5	4.7
範囲(min-max)	0-6	2-10	1-11	2-10

* 2例が2剤服用

表10. リスク・グレーディング(案)

- i) ヒト胎児への危険性は認められない (S0)
 - ii) ヒト胎児への危険性の証拠はない (E0, E0+少人数S0)
 - iii) ヒト胎児への危険性が肯定も否定もできない
 - ① SEAは「x」で、該当する情報が無い
 - ② 動物で危険性が示されているが、ヒトでは明らかでない
(EX)+(A2)
 - iv) ヒト胎児への危険性が否定できない (S1 or E1 or A2)
 - v) ヒト胎児への明らかかな危険性がある (S2 or E2)
-

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

わが国の新しい医薬品リスク分類構築に向けて- SEA 分類の提唱-

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・准教授

研究要旨

わが国の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構築に向けて、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。

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、これらについては十分な議論を重ねていく必要がある。

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、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は行われていない。これに代わるものが添付文書記載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。

このわが国の現状について、我々は昨年度までの本研究において、その問題点を明らかにしてきた。その結果、わが国においても独自の医薬品リスク分類を構築する必要性が示された。

そこで本研究の目的は、わが国の医薬品リスク分類構築に向けて、新しい視点に立った分類試案を提唱することである。

B. 研究方法

我々が明らかにしてきた、以下の a) - c) のような問題点の解決に結びつくような試案となることを考慮した。

a) FDA 分類は過去のヒトあるいは動物における研究結果を重視した分類であり、一方オーストラリア分類はヒトに関するデータとして過去の使用経験を重視した分類である。しかしながら、実際に処方する際には、これらの研究結果も臨床経験もどちらも重要であるため、両分類とも単独では使用しにくい。

b) 両分類においてリスクカテゴリーのみが一人歩きしてしまっている（なぜそのカテゴリーになるのかの根拠が医師や薬剤師に伝わっていない）。

c) 我が国の医薬品添付文書においては、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りと考えられるが、「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、はっきり臨床的対応を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し、医薬品としては、抗てんかん薬、さらに昨年度我々が明らかにした臓器移植後妊娠において使用される免疫抑制剤がこれにあたる代表的医薬品である。

そのため、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。

(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

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。

SOA: 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。

SOB: 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。

D. 考察

今回の SEA 分類により、上記の a) ~c) の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。例えば、降圧薬を例にとると以下ようになる。
メチルドーパ: 「SX E1 A0・グレード II」
ヒドララジン: 「SX E1 A2・グレード III」
ニフェジピン: 「SX E1 A2・グレード III」
プロプラノロール: 「SX E1 A2・グレード III」
ラベタロール: 「SX E1 A0・グレード II」

塩酸プラゾシン: 「SX E1 A1・グレード III」
バルサルタン: 「SX E2 A2・グレード V」
カプトプリル: 「SX E2 A2・グレード V」
このように、根拠とリスクのグレードが簡潔に記号化され示されるため理解しやすく有用性が高いと考えられる。

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のかわからない。」という批判に一定の答えを出すものであるといえる。例えば、上記の降圧剤の中のバルサルタンについてみると、「SX E2 A2・グレード V」という表記によって、バルサルタンが「ヒトにおける適切な対照比較試験、コホート研究、200 例以上の観察研究はないものの (SX)、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ており (E2)、動物実験においても、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 (A2) ため、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 (グレード V) 医薬品である。」ということを経験的に、かつ十分に理解することができ、臨床的有用性が高い。

もちろん、この SEA 分類にも問題点は存在する。最も大きな問題は、S、E、A のそれぞれの細分類の定義は本当に適切か、という点である。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、解決すべき問題はまだまだ多い。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

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、これらについては十分な議論を重ねていく必要がある。

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. 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.
2. 竹島絹子、濱田洋実、吉川裕之、他：当科における臓器移植後妊娠症例に関する検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌 43(4)：1083-1087, 2007.

2. 学会発表

1. 香取久美、濱田洋実、吉川裕之、他：幸田幸直：胎児外来における妊娠と薬に関する相談の実態. 第17回日本医療薬学会年会、2007. 前橋.

3. その他

1. 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」, 東京、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

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・教授
研究協力者： 上田 志朗 千葉大学大学院薬学研究院・教授
 櫻田 大也 千葉大学大学院薬学研究院・助教
 簾 貴士 千葉大学大学院薬学研究院
 工藤 さやか 千葉大学大学院薬学研究院

研究要旨

妊娠中の医薬品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、妊娠中の医薬品使用の実態調査および妊娠中の薬剤使用と胎児の形態異常の発生との関連性の検討を実施した。

医療法人社団カレスアライアンス天使病院の協力のもと、同病院で2006年2月から2007年3月に分娩した女性を対象とし、出生時における児の形態異常と母親の妊娠中の医薬品使用状況に関し薬歴及び診療記録等をもとに後ろ向き調査を実施した。使用されていた薬剤は日本標準商品分類番号により分類した。調査の結果、130症例を収集した。母親年齢の中央値は32.5歳であった。一方児に形態異常は確認されなかった。全体で使用されていた薬剤は薬効分類で61分類、医薬品数で188種類であり、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。そこでこの16種類と、感染症の治療に用いられる「主としてグラム陽性菌・マイコプラズマに作用するもの」4種類及び「合成抗菌薬」1種類、合計21種類の抗菌薬の妊娠中の使用に関し検討を実施した。1例で使用されていたレボフロキサシンが本邦では妊婦への使用が禁忌であったが、他の薬剤は使用が認められていた。米国及び豪州の妊婦への使用に関する分類と比較した結果、禁忌に該当する薬剤は使用されていなかったが、分類が存在しない薬剤が多数確認された。これらの抗菌薬は46症例で分娩前に使用されており、早産や低体重出生児を分娩した症例も確認されたものの、抗菌薬使用との関連は不明である。さらに本研究班において検討されているSEA分類試案を用い、使用されていた抗菌薬を分類した結果、ヒトにおける研究で催奇形性や胎児毒性が明らかに否定されている薬剤はなかったが、臨床経験においては有害作用の報告がないものが使用されていた。動物実験の情報に関しては、情報量がほとんど得られないものから催奇形性等を示すものまで様々なものが含まれていた。本調査より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。

キーワード：妊婦・授乳婦／情報提供／分類基準／添付文書

A. 研究目的

妊婦・妊産婦に薬物療法を行う場合、母体血液を介し胎児へと薬剤が移行することを考慮し、胎児への影響を最小限に止めつつ母体の治療が可能となる薬剤を選択することが重要となる。しかし現在本邦においては、妊娠中の薬剤選択に関する明確な公的指針はなく、医療用医薬品添付文書上においても、臨床現場における有用な情報が乏しい現状である。このような状況下において、臨床で働いている薬剤師および看護師からは現在入手可能な妊娠中の薬剤使用に関する情報は満足いくものではないという声が上がっていることがすでに報告されている。

また、薬剤師の中には世界各国の妊婦に対する薬剤の使用に関する基準の存在があることを挙げ、本邦にも妊婦・授乳婦に対する薬剤の安全性・有効性を考慮した基準が必要であるとする意見も見受けられた。

そこで本研究は最終目標として、「妊婦に対する薬物療法を支援する情報システム」を作成することとし、その基礎的情報として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とした。

B. 研究方法

本研究に協力して頂いた、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。なお、この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。

収集した症例の情報は、

- ・ 分娩した女性の情報（年齢、出産予定日、出産日、妊娠・分娩歴、薬歴、分娩時の状況等）
- ・ 出産児の情報（出産週数、出生児の性

別・体重、出生児の形態異常の有無等）についてであった。

使用されていた医薬品を分類には日本標準商品番号の薬効分類を用いた。また薬剤を評価する際、本邦における医療用医薬品添付文書、米国 FDA Pregnancy Category、豪州 Prescribing Medicines in pregnancy を参照した。

（倫理面への配慮）

本研究は、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、承認された後実施他研究であり、個人を特定するなど患者倫理に関して特段の問題が生じないように検討がなされている。

C. 研究結果

調査を実施した結果、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。

1. 分娩した女性の年齢の中央値は32.5歳であり、最年少の患者は18歳、最高齢の患者は44歳であった。各年齢層における人数は図1に示す通りである。

調査対象とした女性全てにおいて妊娠期間中の医薬品使用が認められた。

2. 151名の児が出生したが、形態異常が認められた症例は確認されなかった。

3. 全130症例において使用されていた医薬品は、剤形・規格が異なるものを区別せずに集計した結果、日本標準商品番号分類の薬効分類で61分類、商品名ごとに集計すると188種類が使用されていた（表1）。これらの医薬品のうち、最も多くの種類が使用されていたのが「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。そこで、この16種類と同様に感染症に対し用いられる「主としてグラム陽性菌・マイコプラズマに作用するもの」に分類される4種類、「合成抗菌薬」に分類される1種類の合計21種類の医薬品に関し妊娠中の使用に関する安全性を情報学的に検討すること

とした。

4. 本調査対象 130 症例のうち、抗菌薬を使用していた症例は 130 症例全てであり、21 種類の抗菌薬が使用されていた。さらに分娩前の使用に限定すると 46 症例で 21 種類の抗菌薬が使用されていた。

5. 使用されていた抗菌薬は β -ラクタム系抗生物質が最も多く、その他はホスホマイシン系抗生物質、マクロライド系抗生物質、ニューキノロン系抗生物質であった。個々の医薬品に関する名称、成分名は表 2 に示す。

6. 抗菌薬を使用した各症例の分娩日と、抗菌薬使用時期を図 2 に示す。図中の数字は各症例を示しており、図の左から右へと見ることで、それぞれの症例の抗菌薬使用時期と分娩時の週数が確認できる。この図より、妊娠 16 週から 20 週の間と、妊娠 28 週から分娩日までの間に抗菌薬の使用が多いという状況が確認された。そこで、

①：妊娠 16～20 週

②：妊娠 28 週～分娩

③：①②以外

の 3 つの時期に分け、各時期において使用されていた抗菌薬の妊婦への使用に関する各国の分類を時期情報と併せ比較した。その結果を表 3、4、5 に示す。レボフロキサシンのみが本邦においては妊婦に対し禁忌であったが、その他の抗菌薬は使用可能であった。また米国および豪州の分類が存在しない抗菌薬が多数存在した。

7. 抗菌薬を使用した 46 症例の分娩の転帰に関しては、はじめに記述したように児に形態異常は確認されなかったため、早産および低体重出生児となった症例を集計したところ、低体重出生児を分娩した症例が 6 例、早産となった症例が 4 例、低体重出生児かつ早産であった症例が 5 例であった (図 3)。そこで、低体重出生児の症例を I 群、早産の症例を II 群、低体重出生児かつ早産の症例を III 群とし、

抗菌薬の使用状況を調べた。その結果、7 種類の抗菌薬の使用が確認され、セフジニルとフロモキシセフナトリウムについては、3 群すべてにおいて使用されていた (表 6)。一方、低体重出生児または早産に該当しない症例では、19 種類の抗菌薬の使用が確認された (表 7)。

D. 考察

本研究は、妊娠中の医薬品使用の実態を明らかにすることを目的に実施された。その結果、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 130 症例の医薬品の使用状況と、分娩した女性及び出生した児に関する情報が得られた。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、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。

本調査で対象とした女性は、全症例で妊娠中に何らかの薬剤を少なくとも 1 回は使用しており、妊娠中に薬剤を一切使用せず分娩に至るとということが極めて少ないという現状が確認された。

一方出生児に関しては、151 名中形態異常は 1 例も確認されず、1～3%とも言われている奇形の自然発生率よりも低い状況であった。この理由としては、調査を実施するに当たり、あらかじめ対象となり得る女性にインフォームドコンセントを行い、同意が得られた女性についてのみ調査を進めたため、奇形等の有害事象の発生した症例は含まれなかった可能性が考えられる。

妊娠中に使用されていた医薬品は、多くが抗菌薬や外用薬であり、妊娠中に発症した一時的な疾患に対して使用されたものであると考えられる。そのほか、数は少ないものの一部の感冒薬や解熱鎮痛消炎剤、催眠鎮静剤等その物性から胎盤を通過する可能性のある薬剤の使用も確

認められた。結果的に奇形等の胎児への深刻な悪影響は認められなかったものの、これらの医薬品は妊婦に対し適正使用されるべきであり、そのための薬剤のリスク分類が必要であることが本調査においても示されたと考えられる。

また、使用されていた薬剤のうち最も多種類の薬剤が選択されていた薬効群は「主にグラム陽性・陰性菌にさようするもの」であったことから、多くの妊婦がなんらかの感染症に罹患することが示唆された。これは妊娠中に免疫系が非妊娠時に比べ低下することに矛盾しない。そこで、「主としてグラム陽性菌・マイコプラズマに作用するもの」と「合成抗菌薬」の3つの薬効群、計21種の抗菌薬に関して本邦医療用医薬品添付文書、米国FDA pregnancy category、豪州 Prescribing medicines in pregnancy を用いて妊婦に対する使用基準を比較した。その結果レボフロキサシン（クラビット®）のみ添付文書で妊婦に対し禁忌であった。レボフロキサシンが使用された症例は1例のみで、妊娠18週の時点で使用されていた。この時点で妊娠していることに気がついていないということは考えにくく、他の抗菌薬が何らかの理由で使用できなかったことが禁忌であるにもかかわらず使用された一つの原因と考えられるが、詳細は不明であった。ただし、米国の分類においてレボフロキサシンはCに分類され、豪州の分類ではレボフロキサシン自体は分類が存在していなかったが他のニューキノロン系合成抗菌薬がB3に分類されていた。これら海外の分類を参考にすれば、レボフロキサシンは妊婦に投与可能とも判断でき、使用されたと考えられる。その他の20種類の抗菌薬は、本邦で妊婦への使用が認められているものであったが、多数の抗菌薬に米国、豪州の分類が存在していない状況が確認された。この原因としては、本邦において承認されている抗菌薬が、米国および豪州で未承認

であること、あるいは承認されているにも関わらず妊婦への投与に関するリスク分類がなされていない可能性が考えられる。このことから、本邦の現状に見合った妊婦に対する薬剤のリスク分類の必要性をうかがうことができる。

以上のような現状に対し、本邦独自の妊娠中の薬剤使用に関するリスク分類として本研究班において検討中であるSEA分類ワーキンググループ（以下、WG）試案を21種類の抗菌薬に対し適用し、分類してみることにした。SEA分類WG試案については、表8に示す。分類方法はWG作業手順に従い、Drugs in Pregnancy and Lactation 7th Editionの記載内容を参照し、記載のない薬剤については医中誌Webを用い、検索式を「妊娠 and 薬剤名（一般名）」として検索を実施し、検索結果からWG試案にもとづき分類を行った。その結果、Sの分類では、セフォペラゾンナトリウム、シラスタリンナトリウム、クラリスロマイシンがS_{0b}、アンピシリンナトリウム、エリスロマイシンエチルコハク酸エステル、レボフロキサシンがS₁であったが、それ以外はすべてS_xであった。Eの分類はE₀もしくはE_xのいずれかに分類された。またAの分類はA₀からA_xまで幅広く存在した。詳細については表9に示す。この分類結果より、ヒトでの研究において催奇形性もしくは胎児毒性、生殖毒性が明らかに否定されているものは含まれていないこと、ヒトでの臨床経験においては、20年以上使用されている抗菌薬は催奇形性等が報告されていないが、その他の抗菌薬は使用期間が短いものの明らかな催奇形性を示すものは含まれていないこと、さらに動物実験データからは催奇形性もしくは胎児毒性を示すとされたのはクラリスロマイシンのみであり、その他の抗菌薬に関しては明らかな催奇形性等を示すものは含まれていなかったことが示された。SEA分類を実施したことにより、使用されていた抗菌薬

はヒトにおける研究でその催奇形性等については否定されている薬剤は限られていたものの、臨床経験では有害事象の報告があるものは含まれていないことから、臨床現場においては妊娠中に抗菌薬を選択する際にはこれまでの使用経験を重視していたと推測される。

E. 結論

本研究は最終目標に、「妊婦に対する薬物療法を支援する情報システム」の構築を掲げ、その基礎的情報となる妊娠中の医薬品使用実態に関し調査を実施し、さらに得られた症例をもとに妊娠中の医薬品使用と児への影響を検討した。調査を実施した医療法人社団カレスアライアンス天使病院では、2006年2月から2007年3月に分娩した女性は130名、出生した児は151名であり、100例を超える症例数を得ることができ、有意義な調査であったと考えられる。妊娠中に使用されていた医薬品は188種類と非常に多くの医薬品使用が明らかとなり、分娩した全ての女性が妊娠中に少なくとも1つの薬剤を使用している事実も明らかとなった。しかし出生した児に形態異常は1例も確認されず、薬剤使用との関連性は依然として不明な点が残る結果となった。使用医薬品のうち最も多種の薬剤が選択されていた薬効群は抗菌薬であり、これは妊娠中の免疫能の低下により何らかの感染症を患う女性が多いためであると考えられる。そこで本調査で使用されていた21種類の抗菌薬について米国、豪州の妊娠中の医薬品使用に関するリスク分類と本邦の医療用医薬品添付文書を参照し比較・検討した結果、ニューキノロン系抗菌剤であるレボフロキサシンのみが本邦では禁忌であったが、米国ではCに分類され禁忌ではなく、豪州では分類が存在していなかった。一方他の抗菌薬については米国および豪州の分類に記載があるものとならないものが混在しており調和がと

れていないことが確認された。このことは臨床現場で妊娠中に抗菌薬を使用する際、困惑を招く可能性があると考えられる。そこで本邦独自の妊娠中の医薬品使用に関するリスク分類として本研究班で検討されているSEA分類を用い、対象とした抗菌薬を実際に分類してみた。その結果、多くの抗菌薬でヒトでの適切な研究がない S_x 、ヒトでの臨床経験では催奇形性等の有害事象の報告がない E_0 に分類され、臨床経験上妊娠中の使用は安全であるが、エビデンスは存在しないという薬剤が使用されていることが明らかとなった。参考となる海外におけるリスク分類が存在していない薬剤を使用している状況から、本邦においてもリスク分類が必要であるが、その構築には、臨床経験からの情報の蓄積とともに、エビデンスの存在しない薬剤に対しては、エビデンスの創出および集積が必要不可欠であると考えられる。

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

1. 簾貴士、村山温子、佐藤信範、他：「妊娠中に使用した医療用医薬品が胎児へ与える影響に関する検討 - 絶対過敏期での医薬品使用を対象に -」第17回日本医療薬学会年会 9月29-30日、2007. 群馬

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得

なし

2. 用新案登録

なし

2. その他

なし

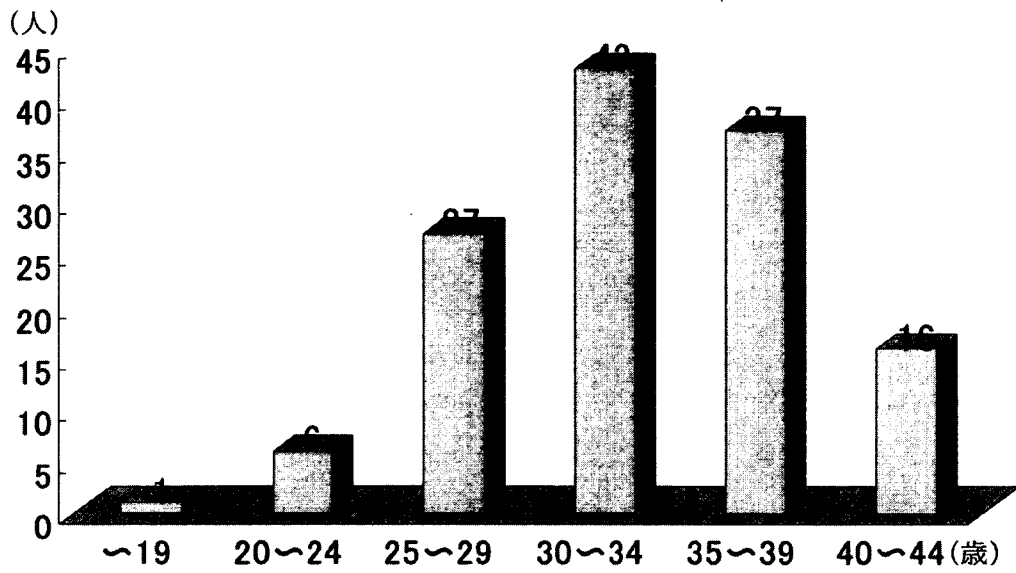


図1 母親の年齢別人数

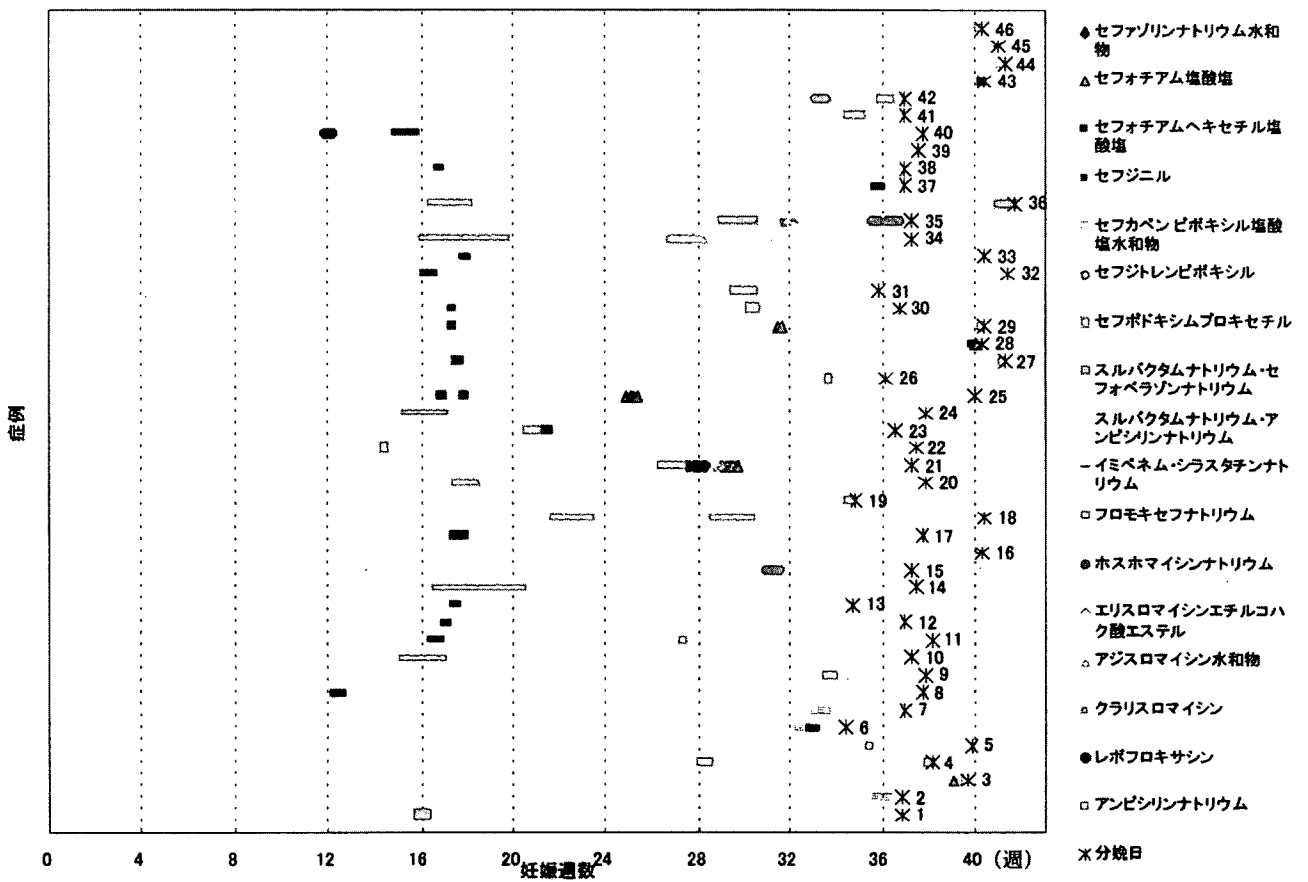


図2 抗菌薬使用症例の分娩日と抗菌薬使用時期