

1. 妊娠と薬の歴史的背景

林 昌 洋*

20世紀前半は、ナフタリン（白内障）、ビタミンA欠乏食（無眼症）、アンドロゲン（メス胎児の性分化変質）など、実験誘発した医薬品の催奇形性に関する報告が散見された。20世紀後半に入り、アミノプテリン等の抗がん剤に続き、1960年代にサリドマイド胎芽病の問題が起こり、医薬品の催奇形性に関する認識が浸透した。この時期に、米国ではTeratology Societyが、わが国では日本先天異常学会が設立され、生殖発生毒性に関する研究が進展した。一方、催奇形性への過剰な不安は、人工中絶や拒薬を引き起こした。これに対して欧米では1970年代に催奇形情報サービス(TIS)が活動を開始した。わが国では1988年に虎の門病院に国内初のTIS「妊娠と薬相談外来」が設置され、2005年には国立成育医療センターに「妊娠と薬情報センター」が設置された。今後は、TISの組織化による胎児毒性に関する解析研究の進展に期待が寄せられる。

1. はじめに¹⁾²⁾

先天異常の中でも形態学的な異常である先天奇形は、一般にも認識されやすく、古代から一定の頻度で認められていたと考えられる証拠が土偶やギリシャ神話に残されている。

サイエンスとして先天奇形が取り扱われるようになったのは20世紀に入ってからで、哺乳動物に関する先天異常の誘発実験が論文として報告されるようになった。(表1)。

1902年に妊娠モルモットに結核菌やブドウ球菌などの細菌を投与して、その児に白内障を認めた報告が最初の公表論文とされている。また、1905年には、実験的なX線照射により誘発された哺乳動物の胚致死作用、児の目の異常などに関する報告が認められる。その後、初期の実験的な奇形学に関しては、X線を用いたものが多くを占めていた。

一方、医薬品に関しては、1911年にナフタリン投与によるウサギの児の白内障の報告を始めとして、1933年にはビタミンA欠乏食により誘発された妊娠ブタの児の無眼症が報告されている。また、1937年にはアンドロゲン投与により誘発されたマウスのメス胎児の性的分化の変質が報告された。このように、20世紀前半は、妊娠中の薬物と胎児への影響に関する証拠は実験的に誘発されたものが大半を占めていた。

20世紀後半に入ると、1952年にはアミノプテリンによるヒトでの催奇形性に関する報告がなされたのを皮切りに、ホルモン剤や抗がん剤などのうち、いくつかの医薬品がヒトで催奇形性を有することが明らかにされてきた。また、わが国では有機水銀と胎児水俣病の因果関係が明らかにされ、医薬品や環境中の化学物質が生殖発生毒性、特に催奇形性に関与することが認識され、医学と社会の課題となっていった。

*虎の門病院薬剤部・薬剤部長(はやし・まさひろ)

■特集・妊娠と薬情報

表1 奇形学に関する歴史的な報告

20世紀前半は、実験的奇形誘発が行われ、ナフタリン、ビタミンA欠乏食、アンドロゲンなど医薬品による奇形誘発に関する報告も散見されている。20世紀後半に入ると、1952年のアミノプテリンによる多発奇形を皮切りに、1961年には人類に催奇形の点で最も大きな影響をもたらしたサリドマイド胎芽病に対するLenz警告など、人に関する催奇形の報告が多数見られるようになった。

1902	実験的な細菌(結核菌, ブドウ球菌)投与により誘発された児の白内障の報告
1905	実験的なX線照射により誘発された発生毒性(哺乳動物の胚致死作用)に関する最初の報告
1905	実験的なX線照射により誘発された催奇形性(ウサギの児の目の異常)に関する最初の報告
1911	妊娠ウサギを用いて, ナフタリン投与による児の白内障の実験報告
1913	日本における最初の実験的な奇形学報告(ナフタリン内服投与)
1921	実験的な高脂肪食により誘発された哺乳動物の催奇形性(ブタの児の肢欠損)に関する最初の報告
1929	X線の骨盤照射により誘発された人類における最初の外因性因子による奇形
1933	ビタミンA欠乏食により誘発された妊娠ブタの児の無眼症
1937	実験的なアンドロゲン投与により誘発されたマウスのメス胎児の性的分化の変質
1941	ウイルスが引き起こしたヒトの先天異常の報告(先天性風疹症候群)
1944	動物実験による出生前投与物質が出生後に及ぼす影響(臭化ナトリウムによる妊娠ラットの児の学習能の低下)
1948	アルキル化剤による動物実験結果から催奇形性に関する警告
1952	ヒトにおける薬物による最初の催奇形の報告(アミノプテリンによる流産児にみられた多発奇形)
1959	ヒトにおける環境中の化学物質による最初の催奇形の報告(メチル水銀による中枢神経系および歯牙の先天異常)
1960	5月: 米国 Teratology Society 創立 8月: 日本先天異常学会創立
1961	サリドマイド胎芽病
1963	厚生省薬務局製薬課長通知(製薬第120号) 発生毒性試験に関する暫定試験の通達(二種類の動物を用いた器官形成期投与試験)

(文献1, 2より一部改変)

こうした背景を受けて、1960年5月には米国でTeratology Societyが設立され、わが国では8月に日本先天異常学会が設立された。これと前後してドイツを発端にサリドマイドによる四肢アザラシ症をはじめとしたサリドマイド胎芽病の報告がなされ、妊娠中の医薬品の使用と先天奇形に関する問題が多く国民に認識されるに至った。

わが国で、医薬品に関する生殖発生毒性試験が義務付けられたのは、1963年4月3日付の厚生省薬務局製薬課長通知において、器官形成期試験に相当する暫定試験が通達されたのがはじめとされている。

2. サリドマイドの教訓^{3)~5)}

サリドマイドは、1953年にドイツで合成された化合物で、 α -アミノ基がフタロイル基で保護されたグルタミンが脱水環化した構造を有している。

1957年に西ドイツで発売され、次いで1958年にイギリスで発売された。当初、非バルビタール系で副作用の少ない安全な鎮静剤、睡眠剤として発売されたサリドマイドは、ヨーロッパを中心に、カナダ、オーストラリア、南アフリカなどで使用されるようになった。わが国においても、1958年1月に発売され広く使用されていた。

1959年に入ると、Weidenbachは1958年11月10日生まれの短肢症の女児の症例を報告している。1960年のドイツ小児科学会では、PfeifferとKosenowが、同じような症例を報告したと記録されている。1961年に入るとLenz並びにMcBrideの調査により、短肢症の児の発生は、妊娠初期のサリドマイド服用との関連が疑われると警告された。

これを受けて1961年11月に西ドイツで、12月にはイギリスで、サリドマイドは市場から回収

された。わが国では、1962年9月に回収が始まったが、回収完了は遅れて1963年末頃までかかったと推定されている。わが国におけるサリドマイド胎芽病の児の出生は1959年から確認され、1962年にはピークとなり年間160名の患児が出生し、この間サリドマイド胎芽病の生存者は総計309名確認されている。

各国で確認されたサリドマイド胎芽病の児の人数は、表2のように報告されている。しかし、サリドマイドによる胎児死亡例、出生後初期に死亡した例、報告に至らなかった症例が存在することが予想され、実際の被害はもっと大きなものであったと考えられている。

一方、米国では動物実験における神経障害の報告に関連してFDA (Food and Drug Administration) の承認がおりなかったため、臨床使用に至らずにサリドマイド胎芽病の児が0例であったことは、後に高く評価される結果となっている。

3. 生殖試験並びにヒト妊娠症例による催奇形性の確認²⁾⁶⁾

各国では、サリドマイドの教訓を経て、ヒトにおける生殖への安全性評価に用いる生殖発生毒性試験が重要視されるようになった。その後、日・米・EU医薬品規制調和会議 (ICH: International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use) でも、この問題が協議され1993年には「Harmonized Tripartite Guideline on Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products」が合意され、三極における生殖発生毒性試験法ガイドラインに反映されてきている。

しかし、少し遡り歴史をひもとくと、医薬品による催奇形性の検出は、必ずしも動物の生殖試験が先行するとは限らず、臨床における慎重な検討が発端となっているものも少なくない。サリドマイド (1961年) はもとより、抗がん薬のアミノプテリン (1952年)、アミノグリコシド系抗菌薬

1. 妊娠と薬の歴史的背景

表2 各国で確認されたサリドマイド胎芽病の児の人数

西ドイツ、イギリス、スウェーデン等で100名を超えるサリドマイド胎芽病の児が確認されている。わが国では309名が確認されたと報告されている。米国での症例が無いことは、特筆に値する。

西ドイツ	3,049名
イギリス	271名
スウェーデン	153名
カナダ	122名
ブラジル	99名
イタリア	51名
アイルランド	51名
台湾	36名
ベルギー	35名
オランダ	34名
オーストラリア	26名
デンマーク	20名
スイス	12名
ノルウェー	11名
ポルトガル	8名

(文献5より)

(1950年)、クマリン系抗凝固薬 (1966年)、ヒダントイン (1963年) などは、ヒトの臨床報告が先行した代表的な薬物である。(表3)。

一方で、各種抗がん薬、アンドロゲン、ジエチルスチルベストロール、抗てんかん薬のプリミドン、カルバマゼピン、バルプロ酸、高用量ビタミンAなどでは、動物実験による催奇形性の発見が先行しており、その有用性ととともに、動物からヒトへの外挿の重要性を示している。

4. 薬物の催奇形性への過剰な不安への対応⁷⁾⁸⁾

サリドマイドの教訓以降、医療関係者ばかりでなく、一般の国民にも薬物の催奇形性に対する認識が浸透し、むしろ過剰な不安を示す傾向があ

FDA: Food and Drug Administration

ICH: International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use (日・米・EU 医薬品規制調和会議)

表3 動物とヒトにおける催奇形性の発見

動物とヒトにおける催奇形性の発見の状況を歴史的に整理した資料である。多くの薬物で、動物実験がヒト催奇形性の発見に先行している事は、その有用性を物語っている。一方、クマリン系抗凝固薬、サリドマイド、ヒダントイン等、いくつかの薬物ではヒトでの発見が先行しており、臨床における胎児毒性への慎重な観察が、今なお重要であることを物語っている。

薬物	催奇形性の発見		
	動物	ヒト	
アミノグリコシド系抗菌薬	1957年, Fujimori & Imoi	○ 1950年, Leroux	
アルコール	○ 1927年, Hanson & Heys	1967年, Lemoine et al.	
クマリン系抗凝固薬	1979年, Mirkova et al.	○ 1966年, DiSaia	
抗がん薬	アミノプテリン	1954年, Sansone & Zunin	○ 1952年, Thiersch
	ブスルファン	○ 1958年, Murphy et al.	1960年, Diamond et al.
	クロラムブシル	○ 1956年, Didcock et al.	1963年, Shotton & Monie
	メトトレキサート	○ 1967年, Wilson & Fradkin	1968年, Milunsky et al.
	シタラビン	○ 1965年, Chaube & Murphy	1980年, Wagner et al.
	シクロホスファמיד	○ 1962年, Murphy	1964年, Greenberg & Tanaka
	ヒダントイン	1966年, Massey	○ 1963年, Muller-Kuppers
抗けいれん薬	プリミドン	○ 1973年, Sullivan	1976年, Seip
	カルバマゼピン	○ 1977年, McElhatton & Sullivan	1988年, Jones et al.
サリドマイド	バルプロ酸	○ 1971年, Miyagawa et al.	1982年, Robert
		1962年, 多数	○ 1961年, Lenz/McBride
ジエチルスチルベストロール	○ 1940年, Greene et al.	1970年, Herbst & Scully	
ビタミンA (高用量)	○ 1953年, Cohan	1965年, Pilotti & Scorta	
テトラサイクリン	1957年, Mela & Filippi	○ 1956年, Schwachman & Schuster	

○は、催奇形性の発見が先行したもの

(文献2より一部改変)

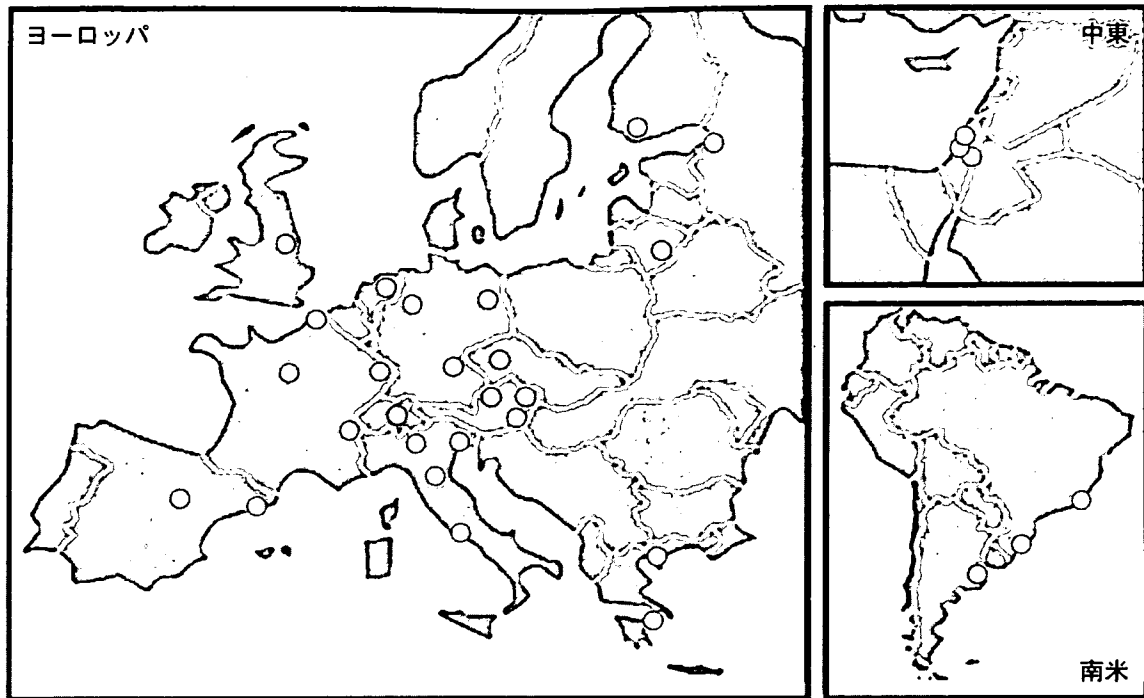


図1 EUを中心としたENTISに所属するTIS施設の分布(白丸印)

海外では、催奇形情報サービスが1970年代から存在しており、1990年代には研究・教育・調査のための連携や組織化が行われた。EUを中心としたENTISや、北米大陸のOTISは、その代表例である。

EU：European Union、ENTIS：European Network of Teratology Information Services
TIS：催奇形情報サービス、OTIS：Organization of Teratology Information Specialists

(文献8より)

る。一般に、妊婦は開発治験の除外対象とされているため、妊婦への使用成績をもとに胎児毒性や催奇形性を評価することは困難な状況が続いている。このため、医療関係者から適切な助言が得られずに、必要以上の不安により胎児の命を中断する妊婦が少なからず発生し、問題となってきた。

米国では、医薬品や他の化学物質が発育過程にある胎芽や胎児に及ぼす影響に関する最新の科学的情報が増大する中、これに呼応する形で催奇形情報サービス(TIS)が1970年代後半に台頭してきた。その後の20年間に、個々のTISはネットワークを作り、共同研究を行うようになった。Organization of Teratology Information Specialists(OTIS)は、1990年に臨床催奇形学領域の「知識・教育・調査の普及」を推進するために組織された。

これに対して、EUを中心とした組織としてEuropean Network of Teratology Information Services(ENTIS)が、1990年にミラノに設立(図1)された。

一方、わが国では、1988年4月に日本で初めてのTISである「妊娠と薬相談外来」が虎の門病院に開設された。当初、年間300例程度の妊婦の服薬カウンセリングが行われていたが、徐々にその数は増大し年間600例程度で推移し、2007年10月末で累積相談妊婦数は9,300例を超えている。

その後、わが国のTISは、大阪府立母子保健総合医療センター、新潟大学医歯学総合病院、聖路加国際病院に開設され運営されてきている。そして、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た。2007年4月には、この妊娠と薬情報センターといくつかの病

TIS：催奇形情報サービス、OTIS：Organization of Teratology Information Specialists

ENTIS：European Network of Teratology Information Services

■特集・妊娠と薬情報

院がネットワークを組み、わが国における TIS の組織化が始まった。

わが国においても、欧米と同様の環境が整ってきており、今後の成果が待たれている。

5. おわりに

創薬から臨床まで、健康産業、医療に従事するすべての専門家は、第二のサリドマイドを回避するための、科学、教育、医療を提供していく責務がある。一方、サリドマイドの教訓による妊婦の過剰な不安は、必要な薬物療法を排除する結果となり母児の健康に障害を及ぼすばかりか、胎児の命の中断に及ぶ事例も後を絶たない。こうした不安に対して、TIS を中心に、十分な情報を提供し、不安を払拭するとともに、母児の健康を守る責務が医療人にはある。

さらに、妊婦に使用した薬剤の胎児への影響に関する情報が極めて限られていることへの対策として、海外の TIS では催奇形カウンセリングを行った妊婦を対象にコホート研究を行い、催奇形性の有無を検証するための薬剤疫学研究が進められている。


文 献

- 1) 谷村 孝編：発生毒性。地人書館、東京。p.1-8, 1992.
- 2) Schardein JL: Chemically Induced Birth Defects 3rd. Marcel Dekker, New York. 2000.
- 3) 西村秀夫監修：催奇形性等発生毒性に関する薬品情報 第2版。東洋書店、東京。p.43-45, 1986.
- 4) 木崎昌弘：はじめにサリドマイドの光と影：from tragedy to promise. 血液フロンティア 13 (7)：881-882, 2003.
- 5) Gerald G Briggs: Drugs in Pregnancy and Lactation 7th. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. p.1553-1564, 2005.
- 6) 三分一所厚司：生殖発生毒性試験。日薬理誌 130：62-66, 2007.
- 7) <http://www.otispregnancy.org/>
- 8) <http://www.entis-org.com/?section=home&lang=UK>

セルニルトン錠は、植物花粉のエキスを主成分とする製剤で、薬理的に抗炎症作用、排尿促進作用、抗前立腺肥大作用を有し、慢性前立腺炎及び初期前立腺肥大症に効果が認められています。

薬価基準収載品

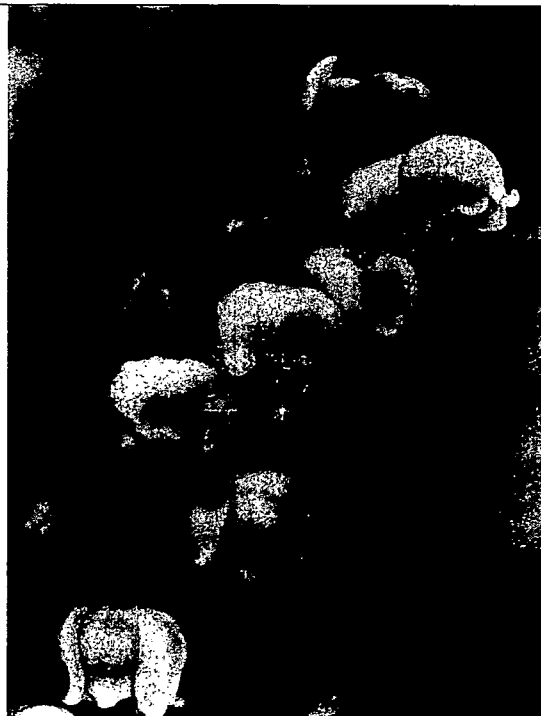
販売元

 扶桑薬品工業株式会社

製造販売元

 東菱薬品工業株式会社

資料請求先
東菱薬品工業株式会社 学術部
〒100-0006
東京都千代田区有楽町1-10-1



前立腺疾患治療剤

セルニルトン[®]錠

2005年7月作成

■組 成

1錠中セルニチンポーレンエキス63mgを含む淡緑色の裸錠

■用法・用量

1回2錠、1日2～3回経口投与

■効能・効果

- 1)慢性前立腺炎
- 2)初期前立腺肥大症による次の諸症状
排尿困難 頻尿 残尿及び残尿感
排尿痛 尿線細小 会陰部不快感

■使用上の注意

副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については承認時及び1997年6月迄の文献報告を参考に集計した。

副作用評価可能症例は984例で、副作用発現例は28例(2.85%)で、その大部分(24例、2.44%)は、胃腸障害、胃部不快感、食欲不振等の消化器症状であった。

	0.1～5%未満	頻度不明
皮膚(注)		発疹、蕁麻疹等の過敏症状*
消化器	嘔気、食欲不振、胃部不快感、便秘等	

注)このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

*副作用自発報告を含むため頻度不明。

◇その他の使用上の注意については添付文書をご参照下さい。

はじめに

生殖年齢にある女性の関節リウマチ（RA）患者を診療する際に一番悩むところは生物製剤を含む抗リウマチ薬（DMARDs）の使い方であろう。当施設は「成育医療」を専門とするナショナルセンターであることから、妊娠を考えているRA患者を診療する機会が多い。その中で大変残念に思うのは、妊娠を考え、DMARDsを使用しないでステロイド剤と非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）だけで治療されていた症例、DMARDsでコントロールがついていたにもかかわらず、妊娠を考えて中止し、なかなか妊娠しないうちに再燃してしまった例が少なくないことである。

妊娠中の薬剤使用に関するリスク評価は難しいが、基本的には疫学研究結果で安全性が示されているもの、ないしは経験年数が長く、リスクを示す報告がないものを優先すべきである。この考え方からすると疫学研究に乏しく、使用経験の少ない生物製剤の使用は勧められないことになるが、TNF α 阻害薬についてはその特性や動物実験結果などからリスクは高くないはずという推測のもと欧米で積極的に使用され、小規模ながらデータが出つつある。妊婦に使用可能と思われるDMARDsが無効な例において生物製剤が使用され、RAのコントロールがついた状態で妊娠へ持つていくことができるならば、妊娠を希望するRA女性にとって頼れるひとつの選択肢となろう。

本稿では妊娠中の薬剤使用に関する一般的事項について説明したのち、TNF α 阻害薬と妊娠について述べる。

妊娠中の薬剤使用に関して

1. 基本的な考え方

妊娠中の薬剤使用における安全性について厳密な臨床研究を行うことは倫理上不可能であり、その評価は大変難しい。

このような状況にあつては妊娠中の薬剤投与は慎重になるべきであるが、薬剤服用を恐れて母体の全身状態が悪化するようであれば、かえって胎児への悪影響が懸念される。そのため薬剤の危険性と有益性を検討したうえで、本当に必要な薬剤を必要最小限使用することが大切となる。

一方、妊娠と知らずに薬剤を服用してしまった場合、先天奇形が生じる可能性が高いという誤解から、不必要な中絶手術が行われていることもある。先天奇形の発生率は全分娩のうち約3%前後といわれているが、奇形全体のうち薬剤や化学物質が原因とされる奇形はわずか2%以下（1）である。この2%以下というのは、抗てんかん剤のようにリスクが明らかでも服用しながら妊娠を継続せざるを得ないケースも含まれた上での数値であることを認識する必要がある。

2. 妊娠週数と薬剤が胎児へ及ぼす影響との関係（図1）

妊娠中に薬物治療した際の胎児への影響には、大きく分けて催奇形性（妊娠4週～15週頃の投与）と胎児毒性（妊娠16週以降の投与）がある。

① 妊娠3週まで（all or None）

妊娠2週（受精の時期）から妊娠3週まで（実際は4週数日といわれている）は「All or None（全か無か）」の時期と呼ばれる。この時期に胎児に影響を及ぼす可能性のある薬剤を使用したことにより有害な影響があつた場合には、受精卵は着床しないかまたは流産となる。逆に流産にならなかつた場合には奇形の形で影響が残ることはないと考えられている。

②妊娠4週～15週（器官形成期）

妊娠4週～7週までは重要臓器が発生する絶対過敏期であり、催奇形性に対して最も過敏な時期となる。たとえばメソトレキセート（MTX）の催奇形性は有名であるが、6～8週の暴露がもっとも危険といわれている（2）。妊娠8週～15週頃は薬剤に対する過敏性は低下する時期であるが、外性器の分化や口蓋の閉鎖が起こる時期であり、薬剤投与にはまだ注意を要する。

③妊娠16週～分娩まで

薬剤による催奇形性の心配はなくなるが胎児毒性が問題となる時期である。

3. 薬剤のリスク評価

薬剤の安全性を評価する方法として疫学研究、中でもランダム化対照研究がもっともエビデンスが高いのは周知の通りである。しかし、妊婦を対象にこのような研究は不可能であり、妊娠中の薬剤使用に関する安全性についてはコホート研究や症例対照研究があればよい方であって、疫学研究が存在しない薬剤も多い。当然のこととして発売時の妊婦への投与に関する記述は動物実験結果を根拠にするしかない。

日本の臨床の現場では日本の添付文書と米国食品薬品局（FDA）のリスク分類が参考にされることが多い。また、一部の専門家の間ではオーストラリア分類も評価されている。

日本の添付文書はFDA分類やオーストラリア分類に比べ禁忌となっている薬剤が多い。禁忌とした根拠が合理的でない薬剤も含まれているという問題はあるものの、妊娠している女性への薬剤投与は添付文書に則って行うべきであろう。しかし、妊娠とわからずに服用してしまった場合や、慢性疾患を伴う妊娠で禁忌薬を投与せざるを得ない場合には、科学的根拠にあたって判断する必要がある。

FDAカテゴリは日本の添付文書に比べ分類がシンプルなランク付けのため、 $A > B > C > D > X$ の順に安全であるという解釈をしがちであるが、それは間違いである。

FDA分類は動物実験とヒトを対象とした疫学研究をもとに決められているが、動物実験は疫学研究よりはるかに劣る情報であるという認識をもって判断する必要がある。Aは疫学研究でリスクがないことが示されているものであり、確かに安全といえる。疫学研究があつてBに分類されている薬剤も問題ない。注意すべきは疫学研究がないという意味では同等でありながら動物実験によってBとCに分類されてしまうということである。また、DとXはともに疫学研究でリスクが示されていないが、有用性がリスクに勝る場合はDに、有用性が低い場合にはXになっている。たとえばXに属するベンゾジアゼピン系睡眠剤のトリアゾラムとDに分類された抗てんかん薬であるバルプロ酸では奇形リスクは後者の方がはるかに高いにも関わらず、臨床的有用性のためにこのようなランク付けがなされているのである（表1）。

このように、ランク付けは一見便利のようであるが、ランクが一人歩きしてしまうきらいがある。後述する「妊娠と薬情報センター」で提供する情報はランクではなく記述式でおこなっている。FDAでも現在、このランク付けを見直し、記述式にする作業が進行中のようなのである。日本においては厚生労働科学研究の中で「添付文書の妊婦への投与」の見直し作業が始まったところである。これでは、疫学研究、使用経験、動物実験の3つを軸とした評価を試みているところである。

妊娠中の薬剤の使用においては催奇形性が注目されるが、胎児毒性についても十分考慮する必要がある。胎児毒性は催奇形性と違い形の異常として捉えることができないので評価が難しいところがある。

妊娠中の TNF α 阻害薬について

1, TNF 阻害薬の妊娠中使用に関する背景

エタネルセプトは1998年にアメリカ、2000年にヨーロッパ、2005年に日本で発売となっている、比較的新しい薬剤である。ラット及びラビットにヒトに投与する量の61-100倍量を投与し胎仔に異常は認められなかったという動物実験結果から、FDAの分類ではカテゴリBとなっている。ヒトを対象とした研究は小規模での疫学研究、ケースシリーズしかない。

インフリキシマブは1998年に米国で発売となり、日本では2002年にクローン病、2003年にRAに保険適応となった。本剤は抗ヒト抗体で動物実験が不可能であったため、FDA分類では当初Cカテゴリであったが、その後抗マウスTNF α 抗体を用いての動物実験結果で胎児への移行は確認されたが催奇形性、胎児毒性は認めないことが示されたため、現在はエタネルセプトと同様カテゴリBとなっている。本剤はクローン病でも使用されるため、エタネルセプトに比較してヒトでのデータが多い(3-6)が、RAではMTXの併用が義務づけられているため、妊娠希望症例には使用できない。

2, TNF 阻害薬の妊娠中使用に関する研究報告 (催奇形性を中心に)

2003年までは症例報告のみであったが、その後ケースシリーズや小さい規模ながら疫学研究もいくつか報告されるようになった。

Organization of Teratology Information Service では1999年から2004年の間にRA合併妊娠を登録し、生物製剤と妊娠に関する解析結果を報告している(7)。追跡可能だった110例を、妊娠第1三半期にエタネルセプトを投与したRA群(ETN群:29例)、妊娠第1三半期にインフリキシマブを投与したRA群(INF群:4例)、エタネルセプト、インフリキシマブは投与されていないRA群(RA対照群:77例)に分け、これとは別にRAではない群(非RA対照群:50例)を対照においた。先天奇形については、ETN群+INF群で1例、RA対照群で3例、非RA対照群で2例と差はなかった。また、この研究では生物製剤の使用に関係なく、RA患者では早産率が非RA対照群に比べて高く、当然の結果として出生体重が低い傾向にあると報告している。すなわち、早産・低出生体重児となる原因は生物製剤にあるというより、RAそのものにある可能性を示唆したことになる。

米国リウマチ学会の会員2880人を対象にTNF阻害剤はじめ生物製剤に関してオンラインで調査した結果がある。回答があった1023例のうち、454例がTNF阻害剤を使用しながら妊娠した。そのうち142例が妊娠中も継続使用していた。378例が正常分娩、9例が未熟児、5例が人工中絶、25例が自然流産であった。先天異常、新生児死亡の報告はなかった。3例でTNF阻害剤によると思われる医学的な問題があったといわれているが、詳細は不明である。

Roux CHら(8)は1999年以降、抗TNF- α (インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ)を使用したすべてのRA患者を投与中前向きに追跡し、3人の女性の妊娠結果を報告する中で11論文、計48例を表にまとめているが、これら薬剤のリスクを示唆するものではなかった。

インフリキシマブについては製薬会社のデータベースを解析した研究報告がある(9)。妊娠中、本剤に暴露した96人(82人のクローン病、8人のRAを含む)のうち64人が68人の児を生産し、そのうち先天奇形は2例(ファロー四徴症と腸回転異常症)で、自然発生率に比べ多くはなかったというものである。

これらをまとめると、今のところTNF阻害薬の催奇形性は高くないものと考えられるが、安全性について言及するためにはさらに大きな規模の疫学研究が必要である。

3, TNF α 阻害薬の胎児への移行、胎児毒性

エタネルセプトは分子量15万の糖タンパクであり、ラットを使用した動物実験での胎児濃度は母体血清の50分の1という結果が出ている。一方、インフリキシマブは抗体であるため、胎児への移行が良く、妊娠中本剤を継続したクローン病患者から出生した直後の児の血液を測定したところ、高い濃度のインフリキシマブが検出されたという報告がある(10)。

胎児、新生児時期にTNF α 阻害薬に曝露することの短期および長期の影響は不明である以上、妊娠中にTNF α 阻害薬を継続することは勧められないが、特にインフリキシマブは母体からの他の移行抗体と同様に、胎児への移行率が高い上に半減期は長いと考えられ、妊娠中の継続使用は控えるべきであろう。

4, TNF阻害薬の授乳中、男性患者の使用に関して

日本の添付文書には母乳中に検出される薬剤のほとんどが授乳禁止となっている。しかし、母乳育児のメリットを考えたら、安易に禁止にすることは慎まなければならない。特にTNF阻害薬のように胎児毒性が明らかでなく、乳汁中への分泌が少なく、薬剤の特性から考えて児の消化管からの吸収がほとんどないものについては授乳について前向きに考えたい。

男性患者が使用している薬剤で妊娠について注意が必要な薬剤は動物実験で変異原性が示されているものであり、これらをのぞけば男性患者が使用している薬剤が児の異常へ結びつくのではないかという心配は不要である。そもそも精子は数千万個のうちの一つが受精できるわけで、薬剤に影響を受けた精子であれば受精ができないと考えるのが自然である。このような観点から夫がTNF阻害薬を使用しながらの妊娠は可能であると考えている。

5, TNF阻害薬の妊娠中使用に関する考え方(まとめ)

現時点でのTNF阻害薬の妊娠中使用に関する考え方をもとめたものを表2に示す。RAの活動性が高い状態で、大量のNSAIDsやステロイド剤を使用している状態では妊娠しにくいのではないかという議論がある(11)。また、妊娠によって寛解となりやすいとはいえ例外もあり、基本的にはRAの活動性を抑えてからの妊娠を指導すべきである。30代半ばをこえると一気に孕妊率は下降するといわれている。このような症例においてTNF α 阻害薬は効果の出現が早いという利点は大きな意味がある。また、本剤は不妊・不育症自体に効果があるのではないかという報告があり(12)、このような観点からもなかなか妊娠しない女性には使用を考慮したい薬剤である。また、動物実験結果や疫学研究の結果を勘案すると催奇形性のリスクは高くはないものと推測できるため、妊娠判明まで使用することは容認されると考える。基礎体温をつけ、高温相が2週間続いたら妊娠反応をチェックすることで、all or noneの期間内にやめることは可能であるが、たまたま奇形を合併することもあるので、先天奇形の自然発生率は全分娩のうち3%前後あることを説明しておくべきである。

妊娠と薬情報センター

妊娠中の薬剤使用に関する最新情報の提供による女性の不安の軽減と、症例データベースの構築によるエビデンス創出を目的とし、2005年10月に厚生労働省の事業である「妊娠と薬情報センター」がオープンした。国立成育医療センター内に設置され、専属職員ならびに我々国立成育医療センターのスタッフが共同で運営している。相談方法の詳細についてはホームページ<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>を参照されたい。

結語

開発段階の動物実験結果、薬剤としての特性、今までに報告された疫学研究、これらを総合的に考えてTNF α 阻害薬は妊娠可能女性に使用可能で有益な薬剤と考えられるが、安心して使用するためには大きな規模の疫学研究が必要である。

文献

- 1) Queisser-Luft A. Serial examination of 20248 newborn fetuses and infants: collerations between drug exposure and major malformations. *Am J Med Genet* 1996; 63:268
- 2) Donnenfeld AE, Pastuszak A, Noah JS , et al. Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. *Teratology* 1994; 49:79
- 3) Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 733
- 4) Lichtenstein G, Cohen RD, Feagan BG, et al. Safety of infliximab in Crohn's disease: data from the 5000 patient TREAT registry. *Gastroenterology* 2004; 126:A54
- 5) Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 733
- 6) Tursi A. Effect of intentional infliximab use throughout pregnancy in inducing and maintaining remission in Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2006 Jun;38(6):439-40. Epub 2006 Mar 23.
- 7) Cush JJ. Biological drug use: US perspectives on indications and monitoring. *Ann Rheum Dis.* 2005 ;64:iv18
- 8) Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. : Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatology* 2007; 46 695
- 9) Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR: Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2385
- 10) Vasiliasukas EA, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4:1255
- 11) Mendonça LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hunt BJ, Hughes GR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology* 2000; 39: 880
- 12)Wallace DJ. The use of etanercept and other tumor necrosis factor-alpha blockers in infertility: it's time to get serious. *J Rheumatol.* 2003;30:1897

胎児の発生における危険期

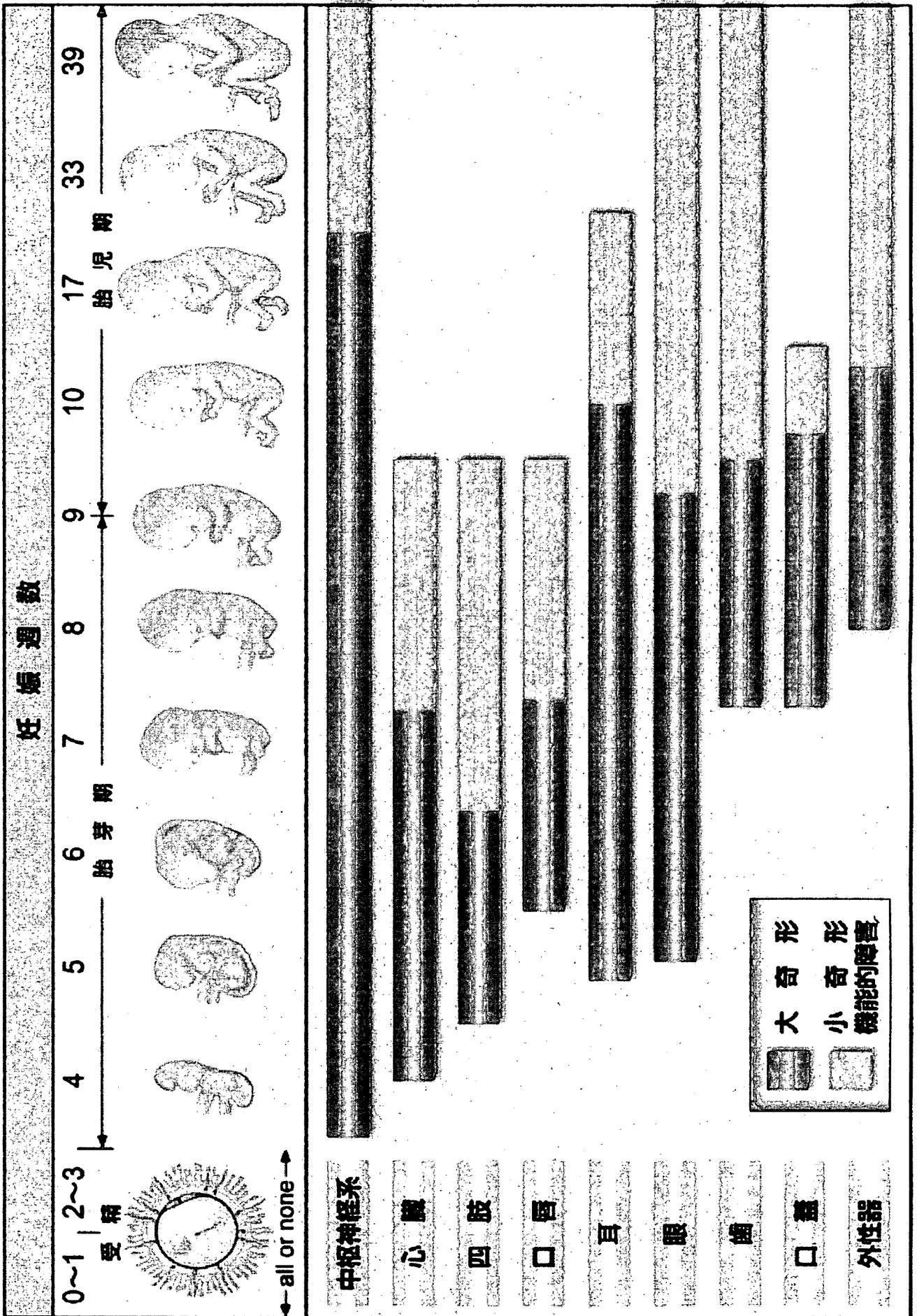
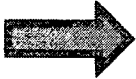


表2, FDAによる妊娠カテゴリー

	動物実験	疫学研究(ヒト)	有用性/リスク
A		リスク(-)	
B	リスク(+)	リスク(-)	
	リスク(-)	疫学研究(-)	
C	実験(-)	疫学研究(-) [*]	
	リスク(+)	疫学研究(-)	
D		リスク(+)	有用性>リスク
	リスク(+) _{or}	リスク(+) ^{**}	有用性<リスク

*動物実験結果がBとCを分けている。 **有用性がDとXを分けている

表2、TNF α 阻害薬と妊娠(まとめ)

- 動物実験では催奇形性、胎児毒性を示唆する結果は得られていない
 - ヒトにおける適当な規模の疫学研究がまだない
- 
- 妊娠が判明するまで使用するという選択は許容される
(不妊・不育に効果があるとの報告がある)
 - 妊娠中の継続は勧めないが、もし継続する場合には胎盤への移行が少ないものを選択すべきである
 - 薬剤の特性から乳汁への移行→児の吸収はほとんどないと考えられるので、母乳栄養の利点を尊重したい

特集 妊娠と薬情報

3. 妊娠と薬情報センター



村島 温子*

「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に開設された。ここでは専門家集団により収集、評価が行われた妊娠中の薬剤使用の安全性に関する最新データを相談者に提供している。相談例は徐々に増加してきているが、薬剤別に見ると精神神経系薬剤が半分近くを占める。また、相談症例の追跡調査を行っており、その回収率も8割強と良好で、疫学研究の手法によって日本発の情報作成が近い将来、可能になるだろう。

1. はじめに

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。開設までの経緯については文献¹⁾に記載したため、本稿では業務の現状、今後の展望について述べる。

1) 妊娠と薬情報センターの組織(図1)

産科、内科、新生児科、精神科の医師および薬剤師を実務スタッフとし、薬理、遺伝、生命倫理など当センター内の専門家がアドバイザーとして加わっている。さらに、提供する情報の正確性を担保するために、外部委員も含めた成育ステートメント検討委員会が設置され、現在までに8回開催された。この中で、新情報が出されたSSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害薬;パロキセチン)と心奇形、新生児肺高血圧症との関係の解釈をどのように行うかを含め、活発な議論がなされてきている。タミフル[®]など情報がほとんどないような薬剤に関する成育サマリーの文言をどのようにするかについても、動物実験結果の解釈の方法を含め、専門家のアドバイスを受けながら議論している。

2007年度から対象区域を全国に拡大したのに伴って、リスクのある薬剤を中心に対面でカウンセリングするために協力病院という組織が新たに加わった。

2) 提供する情報の作成

妊娠中に薬剤を服用することの安全性について臨床試験を行うことは困難であり、使用経験をもとに解析したデータを参考にすることになる。我々はBriggs, Micromedoxなどの二次情報データベースを基本にして情報整理を行っている。これら二次情報データベースの、リアルタイムで更新できていないという欠点を補うために常にMedlineや製薬会社発表の情報をチェックし、必要があれば前述の検討委員会で議論するとともに、カナダトロント大学のマザーリスクプログラム²⁾との情報交換を行っている。

日本で開発された薬剤の多くは妊娠中の使用に関する疫学データをほとんど持っていない。このような場合の情報源はインタビューフォーム、製薬会社が把握している症例のデータだけとなるが、この場合は動物実験結果の解釈、症例報告の解釈が重要となる。しかし、これらの解釈は非常

*国立成育医療センター周産期診療部母性内科・医長(むらしま・あつこ)

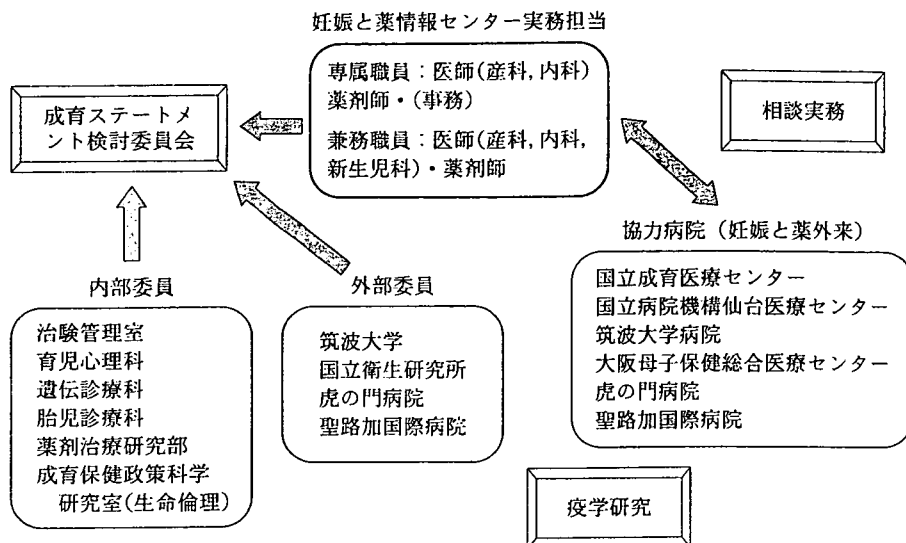


図1 妊娠と薬情報センターネットワーク組織図

成育ステートメント検討委員会は実務担当スタッフ、国立成育医療センター内の専門家（内部委員）、および外部の専門家（外部委員）で構成されている。相談実務を分担する目的で協力病院がおかれている。

（筆者作成）

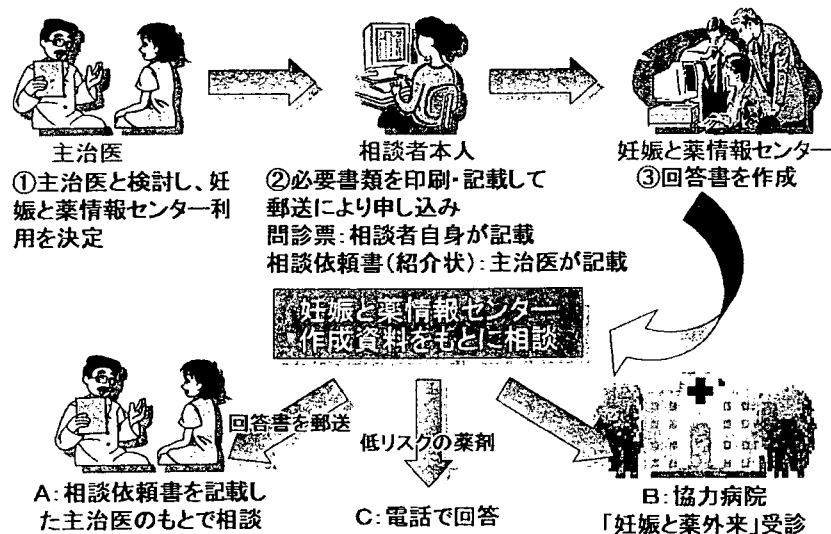


図2 妊娠と薬情報センター利用手順

当センターへの相談を決定①したら、相談者本人が問診票を送付②、問診票を受け取った当センターでは回答書を作成し、相談者の希望や薬剤の内容などを勘案し主治医のもと（A）、協力病院（B）、電話（C）での回答方法を決定、通知する。

（妊娠と薬情報センター作成）

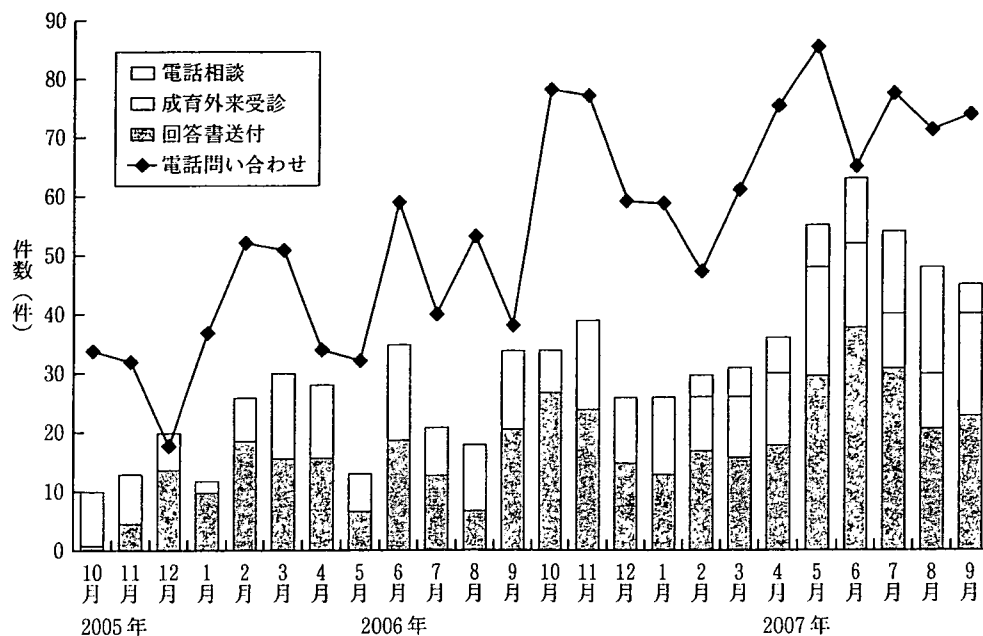


図3 妊娠と薬情報センター業務報告

2005年10月～2007年9月までの相談の推移を示す。(妊娠と薬情報センター作成)

に難しいため、やはり成育ステートメント検討委員会で検討し、客観性のある解釈を行うようにしている。

3) 相談の実際(図2)

相談手順を図2に示す。相談することになったら、まず問診票並びに相談依頼書を当センターのホームページからダウンロードする。(できない場合には当方から郵送も可)。

相談方法は医師が直接、相談者に説明するという方法をとるべきとの意見から、現時点では次の3つのいずれかの方法を選択してもらっている。1つ目は当センターから委託を受けた当センターないしは協力病院の「妊娠と薬外来」を受診して直接相談する方法、2つ目は当センターから送付された回答書をもとに主治医から説明を受ける方法である。3つ目として、今年度からリスクの低い薬剤の場合には電話での回答を選択できるようになった。しかし、抗てんかん薬のような催奇形性が明らかな薬剤の場合、妊婦の不安が強い場合などは主治医や相談者の希望に関係なく「妊娠と薬外来」で直接説明することを原則にしている。

4) 妊娠結果の調査について

相談時に妊娠している例を対象に、分娩予定日の1カ月後ぐらいをめどに妊娠結果調査ハガキを

送付し、必要事項を記入して返送してもらっている。回収率は8割強である。

2. 妊娠と薬情報センターの現状と問題点

1) 相談の実績

当センターはオープンしてから約2年が経った。当初は新聞・テレビなどで紹介されたこともあり、広い範囲からの問い合わせがあったが、その後は広報範囲を徐々に広げてきたため、現場の大きな混乱もなく、徐々に対応人数を増やすことができていく。(図3)。相談例を主な相談薬剤別に解析すると、うつ、てんかんなど精神・神経疾患に処方された薬剤が半分近くを占め、感冒・インフルエンザ関係薬剤、アレルギー薬の順に多い。

2) 現在の相談方法の問題点

まず、説明を受けるまでに多少の時間と手間がかかることである。相談の手順をパンフレット、ホームページに載せているものの、すぐに回答が得られることを期待して電話をかけてくることが多い。今年度から可能になった電話での回答も、問診票の送付が前提となっており、まだまだアクセスの敷居は低くないようである。歴史が古く安

表1 「妊娠と薬情報センター」における相談薬剤トップ10

2007年9月20日現在の順位を示す。エチゾラムとロキソプロフェンは、この2年間で相談の多かった薬剤ベスト1, 2である。

順位	一般名	妊娠前の相談	妊娠中内服したための相談	合計
1	エチゾラム	31	42	73
2	ロキソプロフェン	8	64	72
3	アルプラゾラム	27	39	66
4	パロキセチン	28	35	63
5	プロマゼパム	27	27	54
6	フルボキサミン	17	29	46
7	カルボシステイン	0	43	43
8	レバミピド	8	35	43
9	クラリスロマイシン	1	41	42
10	テプレノン	9	32	41

(筆者作成)

全性が確立されている薬剤であっても、妊娠中に服用したことで大変不安になって相談してくるケースがある現状を見ると、薬剤の種類によっては、より簡便な方法で相談に答えることも検討していくべきではないかと考える。

3. 今後の展望

1) 全国規模のネットワーク構築

当センターでは、検討会の結果を受けて対面相談、主治医紹介を原則としているため、全国どこにいても対面相談が受けられる体制を作らなければならない。全国各地の病院とネットワークを構築し、データを共有しながら「妊娠と薬外来」としての相談業務を分担するために、協力病院が整備されている。第一次協力病院として今年度から5つの施設が設定された。(図1参照)。次年度も数カ所の病院が参加することが内定している。

2) 疫学研究体制の整備

当センターで追跡調査の対象として重視しているのは日本で開発された薬剤である。これらの多くは疫学研究のデータを持っていない。その代表的な薬剤であるエチゾラム(デパス®)、ロキソプロフェン(ロキソニン®)は、この2年間で相談の多かった薬剤ベスト1, 2(表1)であり、このペースでいくと数年後には疫学研究結果が出せる

だろうと考えている。

慢性疾患で服用している薬剤を妊娠中にどうするかは主治医との間で完結している場合が多く、当センターに相談してくることは多くないものと思われる。すなわち、このような薬剤についてはこちらから積極的にデータベースへ組み込んでいかななくてはならない。現在、当センターをレジストリシステムとして利用し、学会や研究会とタイアップして疫学研究を行う方向でプロジェクトを準備しているところである。

妊娠と薬情報センターの問い合わせ

TEL: 03-5494-7845

受付時間 平日(10:00~12:00, 13:00~16:00)

ホームページ: <http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>

文 献

- 1) 村島温子: 特集・医薬品安全対策の目指すもの 4. 妊婦とクスリ 1) 「妊娠と薬情報センター」の意義. 医薬ジャーナル 42(5):1439-1443, 2006.
- 2) 伊藤真也: Motherisk program: トロント小児病院・トロント大学の胎児安全情報提供・研究システム. 日本臨床薬理学会誌 376:343-345, 2006.

胎児に安全な薬物療法と放射線の安全性

村島 温子

Question & Answer

Q: 妊婦とわかっていて投薬する場合のポイントは？

A: 流産・先天異常の自然発生率(J1)を説明し、添付文書に沿った処方を行う。催奇形性だけでなく、胎児毒性にも留意する。

Keyword: 自然発生率, 添付文書, 胎児毒性

基本的な考え方

妊娠中の薬剤使用、放射線被曝は可能な限り避けるべきなのは当然のことである。しかし、妊娠していると知らずにこれらに曝露された場合や、診療のためにこれらの薬剤や放射線の使用が必要な時には単に怖がるだけでなく、これらが胎児にどのような影響を与えるのかを正しく理解して対応すべきである。

薬物や放射線の胎児への影響は妊娠週数と関連づけて考える。妊娠3週(受精から14日)は「all

or none (全か無か)」の時期と呼ばれる(J2)。妊娠4～7週は重要臓器が形成される時期で奇形の絶対過敏期となる。妊娠8～15週は口蓋や外性器が作られており、まだ慎重な対応を要する。妊娠16週以降は胎児毒性(J3)が問題となる。

妊娠中の薬剤の安全性についてどう評価するのか

妊娠中の薬剤使用に関する安全性については、倫理上、その臨床試験を行えないため、エビデンスレベルの高いデータを出すことは難しい。すなわち、「この薬剤は妊娠中に使用しても安全である」ということは現実には不可能である。このような状況で判断する際に根拠としている項目について説明する。

ヒトを対象とした疫学研究

ある薬剤の安全性を評価するためにはランダム化比較試験を行うのがベストであるが、妊婦を対象としたものは倫理的に不可能である。そのためこの分野でエビデンスの高いものといえば、ある薬剤を妊娠時に使用したケースを前向きに追跡し、対照との間に優位差がないことを証明した「前向きコホート」である。しかし、十分な症例

ポイント

J1 自然発生率

妊娠反応が陽性となるが、エコー上妊娠が確認されないまま出血してしまう化学的流産(chemical abortion)を含めた自然流産率は15%前後といわれている。また、出生直後に明らかとなる形態学的異常(奇形)の自然発生率は2～3%といわれている。

J2 「all or none(全か無か)」の期間

受精卵が薬剤や放射線から障害を受けた場合、流産となってしまう奇形として残ることがないと考えられている。受精からおよそ14日間。

J3 胎児毒性

薬剤や放射線が胎児に及ぼす有害事象として、胎児毒性も重要である。妊娠後期のNSAIDs服用による児の肺高血圧が代表的な例である。



数を対象とした前向きコホート研究があるのは一部の薬剤であって、大部分のものはこのような研究さえない。一方、前向きコホートに比べエビデンスレベルでは劣るものの、ある事象、たとえば奇形について発生した群と発生しなかった群の間である薬剤の使用の比率に差があるかどうかをみる「症例対照研究」はまれな事象を評価するには有用な手法である。

これさえない薬剤となるとケースシリーズやケースレポートを引き合いに出さざるを得ないが、これらはエビデンスとはいいがたい。

▶ 動物実験

ヒトを対象とした疫学研究がない薬剤では動物実験の結果を参考にするしかないが、動物実験をヒトに応用すること(外挿性)は難しい。

▶ 経験

科学的手法が通用しない分野では「経験例からの判断」という非科学的手法もそれなりに有用である。オーストラリア分類では経験を根拠として採用している。

薬剤のリスク評価の実際

日本の臨床の現場では、添付文書と米国食品医薬品局(FDA)のリスク分類が参考にされることが多い。他にオーストラリア分類も使われている(<http://www.tga.gov.au/docs/html/medpreg.htm>)。

▶ 日本の添付文書

日本の添付文書はFDA分類やオーストラリア分類に比べ、禁忌となっている薬剤が多い。禁忌とした根拠が合理的でない薬剤も含まれているという問題はあつたものの、妊娠している女性への薬剤投与は添付文書に則って行うべきであろう。しかし、妊娠とわからずに服用してしまった場合

や、慢性疾患を伴う妊娠で禁忌薬を投与せざるを得ない場合には、科学的根拠にあたって判断する必要がある。

▶ FDA分類

FDA分類は日本の添付文書に比べ分類がシンプルなランク付けのため、 $A > B > C > D > X$ の順に安全であるという解釈をしがちであるが、それは正しくない。

FDA分類は動物実験とヒトを対象とした疫学研究をもとに決められているが、動物実験は疫学研究よりはるかに劣る情報であるという認識をもって判断する必要がある。Aは疫学研究でリスクがないことが示されているものであり、確かに安全といえる。疫学研究があつてBに分類されている薬剤も問題ない。注意すべきは、疫学研究がないという意味では同等でありながら、動物実験によってBとCに分類されてしまうということである。また、DとXはともに疫学研究でリスクが示されていないが、有用性がリスクに勝る場合はDに、有用性が低い場合にはXになっている。

このように、ランク付けは一見便利のようであるが、ランクが一人歩きしてしまうきらいがある。筆者が関わっている「妊娠と薬情報センター」でのリスク評価は、ランクではなく記述式で行っている。FDAでも現在、このランク付けを見直し、記述式にする作業が進行中とのことである。

妊娠・授乳中使用時に注意すべき薬剤

催奇形性の明らかな薬剤、胎児毒性のある主な薬剤を表1、2に示す。