

表1 催奇形性のリスクのある薬剤 疫学研究をもとに確率による分類 (文献1より改変)

<p>●高リスク(&gt; 25%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・サリドマイド</li> <li>・男性ホルモン</li> <li>・蛋白同化ステロイド</li> </ul> <p>○中等度のリスク(10～25%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ワルファリン</li> <li>・ビタミンA誘導体</li> <li>・D-ペニシラミン</li> </ul> <p>●低リスク(&lt; 10%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・抗てんかん薬(バルプロ酸, カルバマゼピン, フェニトイン, フェノバルビタール, プリミドン)</li> <li>・抗腫瘍薬</li> <li>・メトトレキサート</li> <li>・ミロプロストール</li> <li>・チアマゾール</li> <li>・リチウム</li> </ul>
---

## 妊娠中に使用可能な薬剤

### ▶ 鎮痛・解熱薬(表3)

アセトアミノフェンが第一選択薬であるが、鎮痛効果が弱いという難点がある。第二選択薬はプロピオン系薬剤である。イブプロフェン®は疫学研究があるので奇形という点では安心して使用できるが、他の非ステロイド性抗炎症薬と同様に児の肺高血圧を招来する可能性があるため、妊娠末期の使用は控えたほうが良い。

### ▶ 消化器系薬剤(表3)

粘膜保護薬の中では疫学研究があるスクラルファートが第一選択薬となろう。他の薬剤も問題ないと思われるが、日本で開発されたものが多く、疫学研究がないという点で劣る。

H<sub>2</sub>ブロッカーは疫学研究があるので安心して使用できる。中でもラニチジンとシメチジンは大規模な疫学研究が報告されている。プロトンポンプ阻害薬の中でもオメプラール®は約1,000人を対象とした疫学研究があり、必要な妊婦には使用可能な薬剤である。

表2 胎児毒性のリスクのある主な薬剤

薬剤の種類	症候
アルコール	胎児アルコール症候群
NSAIDs	動脈管早期閉鎖による肺高血圧症, 羊水減少, 分娩遅延
ACE阻害薬	胎児の低血圧と腎血流低下による頭蓋冠低形成や腎機能異常
AⅡ受容体拮抗薬	胎児の低血圧と腎血流低下による頭蓋冠低形成や腎機能異常
抗甲状腺薬	甲状腺機能低下, 甲状腺腫
ヨード(大量)	甲状腺機能低下, 甲状腺腫
精神系薬剤	出生児の呼吸障害, 出生後しばらくしての離脱症状

NSAIDs: 非ステロイド性抗炎症薬

AⅡ受容体拮抗薬: アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬

### ▶ 抗ヒスタミン薬, 抗アレルギー薬(表3)

第一世代抗ヒスタミン薬は使用歴史、疫学研究結果などから奇形のリスクは否定的と考える。疫学研究、添付文書の表現から、第一選択薬はクロルフェニラミンである。

抗アレルギー薬に分類される薬剤のうち疫学研究結果があるのはセチリジンとロラタジンだけであり、これらが第一選択薬となる。メディエーター遊離阻害薬、トロンボキサンA<sub>2</sub>阻害薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、Th2サイトカイン阻害薬のほとんどが日本で開発されたもので、疫学研究は皆無である。

### ▶ 呼吸器系薬剤

喘息に用いるステロイド吸入薬、β刺激薬、テオフィリン薬は妊娠中も使用可能である。去痰薬は疫学研究がないが、必要があれば使用可能と考える。咳止めの中ではデキストロメトルファン、リン酸コデインが疫学研究結果をもっており、第一選択薬となる。ただし、分娩直前のリン酸コデイン連用は新生児に禁断症状が出る可能性があるため注意を要する。



表3 日常診療で用いる主な薬剤の妊娠中の取り扱い(日米比較)

	分類	一般名	主な商品名	日本の添付文書	FDA 分類
鎮痛解熱薬	アニリン系	アセトアミノフェン	カロナール, ビリナジン	有益性投与	B
	塩基性	チアラミド	ソランタール	有益性投与	なし
	カルボン酸系	アスピリン	バファリン, ミニマックス バファリン 81mg, バイ アスピリン	有益性投与 出産予定 12 週間 以内は禁忌	C→D(末期) C→D(末期)
		メフェナム酸	ボンタール	禁忌(末期)	C→D(末期)
	酢酸系	インドメタシン	インダシン, インテバン	禁忌(全期)	B→D(末期)
		ジクロフェナク Na	ボルタレン	禁忌(全期)	B→D(末期)
	プロピオン酸系	ロキソプロフェン	ロキソニン	禁忌(末期)	なし
		イブプロフェン	ブルフェン	有益性投与	B→D(末期)
		ナプロキセン	ナイキサン	有益性投与	B→D(末期)
	胃炎・消化性潰瘍治療薬	H <sub>2</sub> ブロッカー	ラニチジン	ザンタック	有益性投与
ファモチジン			ガスター	有益性投与	B
シメチジン			タガメット	有益性投与	B
プロトンポンプ阻害薬		オメプラゾール	オメプラール	有益性投与	C
		ランソプラゾール	タケプロン	有益性投与	B
		ラベプラゾール	バリエット	有益性投与	B
プロスタグランジン製剤		ミソプロストール	サイトテック	禁忌	X
胃粘膜保護薬		スクラルファート	アルサルミン	記載なし	B
		テプレノン	セルベックス	有益性投与	なし
抗コリン薬		スコポラミン	ブスコパン	有益性投与	C
制吐薬		メトクロプラミド	プリンペラン	有益性投与	B
		ドンペリドン	ナウゼリン	禁忌(動物実験)	なし
		イトブリド	ガナトン	有益性投与	なし
メチエーター遊離抑制薬	トラニラスト	リザベン	禁忌(動物実験)	なし	
抗アレルギー薬	ヒスタミン H <sub>1</sub> 受容体拮抗薬	ケトチフェン	ザジテン	有益性投与	C
		アゼラスチン	アゼブチン	有益性投与	C
		オキサトミド	セルテクト	禁忌(動物実験)	なし
		メキタジン	ゼスラン, ニボラジン	有益性投与	なし
		フェキソフェナジン	アレグラ	有益性投与	C
		エピナスチン	アレジオン	有益性投与	C
		セチリジン	ジルテック	有益性投与	B
		ロラタジン	クラリチン	有益性投与	B
トロンボキサン A <sub>2</sub> 阻害・拮抗薬	ザフィルルカスト	アコレート	有益性投与	B	

☑: 第一選択薬

### ☑ 抗菌薬

古くから使用され疫学研究もあるペニシリン系, セファム系, マクロライド系薬剤が第一選択薬である。ニューキノロン系は日本の添付文書で

禁忌となっているため, 使用は避けたほうが無難である。テトラサイクリン系薬剤は歯牙着色や骨発育不全のリスクがあるため, 妊娠中期・末期の使用は避ける。

表4 胎児の被曝線量

検査方法	平均線量(mGy)	最大値(mGy)
頭部単純	< 0.01	
胸部単純	< 0.01	
腹部単純	2.63	13.7
腰椎単純	1.7	9.9
骨盤単純	1.1	3.4
股関節単純	1.28	6.9
上部消化管造影	0.48	1.71
注腸造影	8.22	12.4
静脈性腎盂造影	8.14	11
頭部CT	< 0.005	
胸部CT	0.06	
腹部CT	8	
腰椎CT	2.4	
骨盤CT	25	

## 妊娠中の放射線照射

放射線被曝した胎児が受ける影響としては流産、奇形、精神発達障害、小児癌の発生、児の遺伝的影響の5つである。このうち流産、奇形、精神発達障害は<sup>い</sup>閾線量を超えた場合に発生する。それぞれの閾線量は100mGy、100mGy、120mGy<sup>2)</sup>である。

国際放射線防護委員会(ICRP, <http://www.icrp.org>)のデータならびに文献2を参考に、各放射線検査の胎児被曝線量を表4に示す。これらは上記のしきい線量よりはるかに低く、診療目的での放射線被曝は問題にならないことがわかる。しかし、生殖年齢の女性患者における下腹部が照射野に入る検査は、緊急性がないかぎり10日規則(J4)に則って行うことが推奨される。妊婦という胸部X線や歯科X線まで控えてしまいがちだが、これらは安心して施行してよい。

### J4 10日規則

生殖年齢の女性において、下腹部が照射野に入るX線検査は、月経の開始日から10日以内に実施する。

放射線検査に用いられる水溶性造影剤はクリアランスが早く妊娠中の使用も容認されているが、ヨード含有のため胎児の甲状腺機能低下を招来する可能性は否定できないので、必要最小限にすべきであろう。

MRI検査の胎児への安全性は確立していないので、妊娠初期は施行しない。妊娠中期、末期の妊婦で他の画像検査で代用できない場合のみ施行する。造影剤であるガドリニウムは胎児へ移行するので原則として使用しない。

### 付録 妊娠と薬情報センター

妊婦の薬剤使用に関する情報提供ならびに本邦独自のエビデンス創出を目的に、厚生労働省の事業として妊娠と薬情報センターを開設している。薬に関する相談方法はホームページ(<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>)を参照していただきたい。

### 文献

- 1) Banhidly F, et al: Risk and benefit of drug use during pregnancy. Int J Med Sci 2 (3): 100-106, 2005. <催奇形性のある薬剤をその頻度という視点からまとめている>
- 2) 草間朋子: あなたと患者のための放射線防護 Q&A, 第2版. pp26-31, 医療科学社, 1997. <放射線診断による胎児の被曝についてわかりやすく説明されている>
- 3) Briggs GG, et al: Drugs in pregnancy and lactation, 7th ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2005. <薬剤の催奇形性、胎児毒性について文献を網羅したこの分野のバイブル的書籍>

むらしま あつこ

国立成育医療センター母性内科

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

Tel: 03-3416-0181 Fax: 03-3416-2222

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

妊職とくすり  
— リスク分類の現状と新たな展開 —

日時 平成20年2月10日 (日)

13時~17時

会場 財団法人鉄道弘済会 弘済会館 4階 梅

(受付開始12時30分より)

対象 医療従事者 (日本薬剤師研修センター集合研修 認定単位2単位)

費用 無料

演 者

【演 者】	・筑波大学 産婦人科 教授 (主任研究者)	吉川 裕之
	・虎の門病院 薬剤部 薬剤部長	林 昌洋
	・筑波大学 産婦人科 准教授	濱田 洋実
	・国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物 試験研究センター総合評価研究室長	江馬 眞
	・国立成育医療センター 母性内科 医長	村島 温子
【座 長】	筑波大学 産婦人科 教授 (主任研究者)	吉川 裕之
	順天堂大学伊豆長岡病院 産婦人科 教授	三橋 直樹
【オーガナイザー】	筑波大学 産婦人科 教授 (主任研究者)	吉川 裕之
	千葉大学大学院薬学研究院 臨床教育学 教授	佐藤 信範

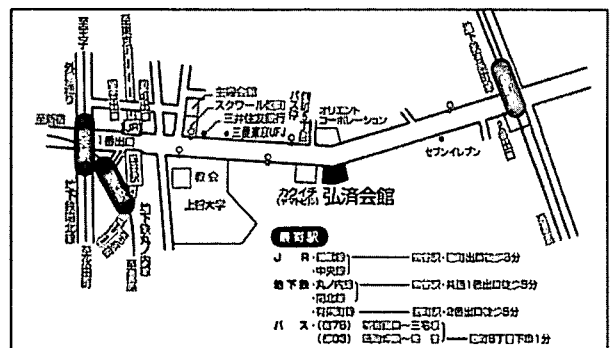
■定員

150名様 (当日会場にて先着順)

■連絡先

千葉大学大学院薬学研究院 医薬品情報

TEL: 043-226-2884 櫻田大也



- 主催: 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」班  
(財)日本公定書協会・千葉大学薬学部
- 後援: (社)日本産科婦人科学会、(社)日本薬剤師会、(社)日本病院薬剤師会、(社)千葉県薬剤師会

妊娠とくすり

— リスク分類の現状と新たな展開 —

講演発表会

講演要旨集

【会場】

日時:平成20年2月10日(日) 13時00分~17時00分

会場:財団法人 鉄道弘済会 弘済会館 4階 梅

(東京都千代田区麴町5-1 TEL:03-5276-0333)

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 ― リスク分類の現状と新たな展開 ―

開催日程 平成20年2月10日(日曜日)  
開催場所 財団法人鉄道弘済会 弘済会館 4階 梅  
(東京都千代田区麹町5-1 TEL:03-5276-0333)  
参加対象 約150名 医療従事者  
参加費等 無 料 研修認定薬剤師制度 認定単位 2単位

【プログラム】 (13時00～17時00分)

- 13時00分～13時30分 「本研究事業の概要」  
筑波大学 産婦人科 教授 吉川 裕之 (主任研究者)
- 13時30分～14時10分 「医薬品使用に関する胎児危険度分類基準の評価と分類」  
虎の門病院 薬剤部 薬剤部長 林 昌洋
- 14時10分～14時50分 「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」  
筑波大学 産婦人科 准教授 濱田 洋実
- 14時50分～15時05分 休 憩
- 15時05分～15時45分 「動物における催奇形性データの扱いに関して」  
国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター  
総合評価研究室 研究室長 江馬 眞
- 15時45分～16時25分 「妊娠と薬情報センターの展望」  
国立成育医療センター 母性内科 医長 村島 温子
- 16時25分～17時00分 「総合討論」
- 【座長】 筑波大学 産婦人科 教授 吉川 裕之 (主任研究者)  
順天堂大学静岡病院 産婦人科 教授 三橋 直樹
- 【オーガナイザー】 筑波大学 産婦人科 教授 吉川 裕之 (主任研究者)  
千葉大学大学院薬学研究院 臨床教育 教授 佐藤 信範

# 目次

## 【講演】

### 1. 本研究事業の概要

吉川 裕之（主任研究者） 筑波大学 産婦人科 教授

### 2. 医薬品使用に関する胎児危険度分類基準の評価と分類

林 昌洋 虎の門病院 薬剤部 薬剤部長

### 3. 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

濱田 洋実 筑波大学 産婦人科 准教授

### 4. 動物における催奇形性データの扱いに関して

江馬 眞 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター  
総合評価研究室 研究室長

### 5. 妊娠と薬情報センターの展望

村島 温子 国立成育医療センター 母性内科 医長

## 【参考資料】

アメリカ合衆国、オーストラリア、スウェーデンにおける  
妊娠中の医薬品使用に関するリスク分類

# 本研究事業の概要

吉川 裕之

(主任研究者)

筑波大学 産婦人科 教授



## 医薬品の催奇形性リスクの評価見直しをめざして

厚生労働科学研究費補助金研究班主任研究者  
筑波大学人間総合科学研究科婦人周産期医学

吉川 裕之

研究妊婦及び授乳婦に対する医薬品の催奇形性および胎児毒性のリスクを臨床現場で正しく理解するために、本邦独自のリスク分類を確立することを目的として厚生労働科学研究費補助金研究班の活動を進めている。

医薬品の催奇形性リスクの評価には、米国のFDA分類、オーストラリア分類があり、両者ともに本邦に比べ禁忌が少ない特徴がある。本邦の添付文書に比べ、動物実験よりも、ヒトにおける比較試験や臨床経験を重視している。両分類ともに、さらにその傾向を強める改訂が計画されている。本邦でのリスク分類を確立するために、上記分類を参考にする部分も大きい。これまでのエビデンス、臨床経験、本邦での使用状況なども考慮し、文献レビューから開始する計画を立てている。

我々が行ってきた先行研究の成果を十分に活かし、我々が開発した本邦独自の医薬品リスク分類に基づく医薬品の催奇形性リスクの具体的評価法を新たに確立する。その手法を用いてそれらのリスク評価の全面的な見直しを行い、「妊婦及び授乳婦に対する医薬品使用に関するガイドライン」の構築を目標としたい。本研究により期待される主な成果は、1) わが国で初めてとなるリスク分類を構築することで、医薬品の催奇形性・胎児毒性の評価データが整理され、疾患を有する女性が安心して出産できる環境整備に役立つ、2) このリスク分類に基づくガイドライン作成によりとともに、全診療科の医薬品の適正使用が推進される。結果として国民の医療の向上につながる、3) 整理された催奇形性評価データは、厚生労働省が行っている「妊娠と薬情報センター」事業を効率よく推進することに寄与する、の3つである。

# 医薬品使用に関する胎児危険度分類基準の評価と分類

林 昌洋

虎の門病院 薬剤部 薬剤部長

## 医薬品使用に関する胎児危険度分類基準の評価と分類

国家公務員共済組合連合会

虎の門病院薬剤部長 林 昌洋

米国では、FDA（Food and Drug Administration）によって胎児に対する薬剤の危険度を分類する基準が示されている。この「FDA Pregnancy Category：薬剤胎児危険度分類基準」（表1）は、カテゴリーA、B、C、D、Xの5段階で‘ほぼ安全’なAから‘禁忌’に相当するXまで、順次危険度が増大する評価基準となっている。動物の生殖試験、ヒトの催奇形情報をもとに、薬剤の危険度をランク付けする条件が具体的に示されており、臨床の薬物治療においても参考になる。ただし、分類基準はFDAのものであっても、その割り付けが製薬企業にまかされている場合には、わが国の添付文書と同様なバラツキがみられることがあり注意が必要となる。

表1. FDA薬剤胎児危険度分類基準

カテゴリーA	ヒトの妊娠初期3ヶ月間の比較対照研究で、胎児への危険性は証明されず、またその後の妊娠期間でも危険であるという証拠のないもの。
カテゴリーB	動物を用いた生殖試験では胎仔への危険性は否定されているが、ヒト妊婦での比較対照研究は実施されていないもの。あるいは、動物を用いた生殖試験で有害作用（または妊孕性の低下）が証明されているが、ヒトの妊娠初期3ヶ月の比較対照研究では実証されていない、また、その後の妊娠期間でも危険であるという証拠のないもの。
カテゴリーC	動物を用いた生殖試験では、胎仔に催奇形性、胎児毒性、その他の有害作用があることが証明されており、ヒト妊婦での比較対照研究は実施されていないもの。あるいは、ヒト妊婦、動物に関する研究が入手できないもの。 ここに分類される薬剤は、潜在的な利益が胎児への潜在的な危険性よりも大きい場合にのみ使用すること。
カテゴリーD	ヒト胎児に明らかに危険であるという証拠があるが、危険であっても妊婦の使用による利益が容認されるもの。（例えば生命が危険にさらされているとき、または、重篤な疾病で安全な薬剤が使用できないとき、あるいは効果がないとき、その薬剤をどうしても使用する必要があるとき。）
カテゴリーX	動物またはヒトでの研究で、胎児異常が証明されている場合、あるいはヒトでの使用経験上胎児への危険性の証拠がある場合、またはその両方の場合で、この薬剤を妊婦に使用することは、他のどんな利益よりも明らかに危険が大きいもの。 ここに分類される薬剤は、妊婦または妊娠する可能性のある婦人には禁忌である。

オーストラリアでは、医薬品評価委員会先天異常部会によって胎児に対する薬剤の危険度を分類する基準：Medicine in Pregnancy が示されている。この評価基準は、表2に示すカテゴリーA、B1、B2、B3、C、D、Xの大分類5段階で‘胎児に対する有害作用の頻度が増大する証拠がない’とす

るAから‘胎児に永久的な障害を引き起こすリスクの高い薬’とするXまで、順次危険度が増大する評価基準となっている。

アルファベット 5 文字で表現されており、一見すると表 2 のカテゴリーはFDA の分類（表 1）に類似しているが、定義された内容は異なる。胎児に対する影響様式を永続的な障害のリスクが高い「X」と、奇形を含む不可逆的な障害の発生頻度が増加する「D」、薬理効果による有害作用の「C」に区別している。また、ヒトでの使用経験が限られていて根拠となる情報のないものを「B」とした上で、胎仔毒性の有無からBを1、2、3の3段階に細分類している。

表 3 は「X」を除き使用の可否を定義せず、薬物の危険度のみを評価しており、薬剤の危険度評価の標準化に利用しうるものと判断される。ただし、極めて具体的な情報を求める妊婦への情報提供に用いるには、分類に付随した個々の医薬品の生殖毒性にかかわる情報を別途調査する必要性に迫られることが少なくない。

表 3. オーストラリア医薬品評価委員会先天異常部会による評価基準

カテゴリー A	多数の妊婦および妊娠可能年齢の女性に使用されてきた薬だが、それによって奇形の頻度や胎児に対する直接・間接の有害作用の頻度が増大するといういかなる証拠も観察されていない。
カテゴリー B1	妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られているが、奇形やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生頻度増加は観察されていない。 動物を用いた研究では、胎仔への障害の発生が増加したという証拠は示されていない。
カテゴリー B2	妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られているが、奇形やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生頻度増加は観察されていない。 動物を用いた研究は不十分または欠如しているが、入手しうるデータでは、胎仔への障害の発生が増加したという証拠は示されていない。
カテゴリー B3	妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られているが、奇形やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生頻度増加は観察されていない。 動物を用いた研究では、胎児への障害の発生が増えるという証拠が得られている。しかし、このことがヒトに関してどのような意義をもつかは不明である。
カテゴリー C	催奇形性はないが、その薬理効果によって、胎児や新生児に有害作用を引き起こし、または、有害作用を引き起こすことが疑われる薬。これらの効果は可逆的なこともある。
カテゴリー D	ヒト胎児の奇形や不可逆的な障害の発生頻度を増す、または、増すと疑われる、またはその原因と推測される薬。これらの薬にはまた、有害な薬理作用があるかもしれない。
カテゴリー X	胎児に永久的な障害を引き起こすリスクの高い薬であり、妊娠中あるいは妊娠の可能性がある場合は使用すべきでない。

当院の「妊娠と薬相談外来」では、薬剤の危険度を標準化して評価するために表 3 に示した薬剤催奇形危険度評価点を定めて、疫学調査、症例報告、生殖試験の順で情報に重み付けした危険度評価をしている。

表3. 薬剤危険度評価点

評価点	
5点	疫学調査で催奇形があると確定的に考えられている。または、生殖試験の結果、ヒトにも催奇形があると確定的に考えられている。
4点	疫学調査で催奇形を示唆する報告がある、または否定と肯定報告がありどちらかといえば肯定的。または、疫学調査は行なわれていない、および催奇形に関する信頼性の高い症例報告が複数ある。
3点	疫学調査で催奇形を示唆する報告と否定的報告があり、どちらかといえば否定的。または、疫学調査は行なわれていないが、催奇形の症例報告がある、または否定と肯定の報告があり優劣がつけがたい。
2点	疫学調査は行なわれていない、およびヒトでの催奇形を肯定する症例報告はない。しかし、生殖試験で催奇形の報告がある、または否定と肯定の報告があり優劣つけがたい。
1点	疫学調査は行なわれていない、および催奇形を肯定する症例報告はない。 および生殖試験は行なわれていないか、または催奇形は認められていない。 または、局所に使用するものおよび漢方薬
0点	疫学調査で催奇形の傾向はない、および催奇形を肯定する症例報告はない。および生殖試験は行なわれていないか、催奇形は認められていない。 または、食品としても使用されているもの

各カテゴリーには、特徴と誤解を生みやすい点があり、具体例を用いて研究したので報告する。

**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**

**濱田 洋実**

筑波大学 産婦人科 准教授

## 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

筑波大学産婦人科 准教授  
濱田洋実

我が国においては、米国FDAから示されているような医薬品使用に関する胎児危険度分類基準は存在しない。医薬品添付文書において、「使用上の注意」として妊産婦への投与の際の注意事項が示されているにすぎない。そこで、独自の分類基準を確立することを試みた。

新たな基準としては、①5段階程度の分類とすること、②分類だけではなく、その根拠がある程度明示された基準であること、③臨床的対応の目安となる分類基準であること、を目指した。

医薬品の胎児危険度を考えるとき根拠となるのは主に、ヒトにおける研究(Study)、ヒトにおける過去の臨床経験(Experience)、動物実験データ(Animal experiment)である。したがって、その各々を何段階かに分類して、それらをまとめて表記し、その結果としての臨床的対応の目安となる5段階の分類を構築した。

本講演では、この胎児危険度分類基準の新たな試みについて紹介する。

## 新しい胎児危険度分類構築に向けて

---

- 胎児危険度分類においては、各医薬品についてカテゴリーのみが一人歩きしてしまうことを前提に、従来の分類よりも、多少はその根拠(使用経験、ヒトでの研究成果、動物実験データ)がわかる分類がいいのではないか。
- なおかつ、米国FDA分類のように、ある程度「5段階程度のランク」としてとらえやすい分類が望ましいのではないか。
- 臨床的対応の目安となる分類がいいのではないか。

University of Tsukuba

## 新しい胎児危険度分類構築に向けて

---

- 妊娠に対する薬の影響を考えるとときに根拠となるものは主に以下の3つ
  - ヒトにおける研究(Study)
  - ヒトにおける過去の臨床経験(Experience)
  - 動物実験データ(Animal experiment)
- そのそれぞれについて何段階かに分類して、それをまとめて表記する分類がいいのではないか。  
<イメージとしては「TNM分類」>

→ SEA分類の構築

University of Tsukuba



# 動物における催奇形性データの扱いに関して

江馬 眞

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター  
総合評価研究室 研究室長

## 動物における催奇形性データの扱いに関して

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 総合評価研究室  
江馬 眞

生殖 (Reproduction) とは種を存続させるための生物学的過程を云い、生殖毒性 (Reproductive toxicity) には成熟動物の生殖能に対する有害作用と子孫における発生毒性 (Developmental toxicity) が含まれる。生殖能に対する有害影響とは雌雄の生殖器または内分泌系の変化 (春期発動、配偶子形成・輸送、生殖周期、性行動、繁殖、分娩、生殖系に依存する機能の変化) に対する影響であり、発生毒性とは親の妊娠前から児の性成熟までの曝露による正常な発生を障害する影響 (死亡、形態異常、成長の変化、機能欠陥) を指す。すなわち、生殖毒性は親の世代を中心にとらえたときの環境要因による不妊や次世代の発生障害を指し、次世代を中心にとらえた発生毒性とはほぼ同義である。生殖発生毒性試験の目的は、活性物質の哺乳類の生殖発生に対するあらゆる影響を明らかにすることである。成熟動物及び受精から性成熟までの発生の全課程に渡って薬物に曝露し、薬物の即時的及び遅発的影響を検出するために親の世代の受精から次世代の受精までの完全な生命周期の間観察を継続して行う。

サリドマイド事件を契機として、医薬品の催奇形作用が問題視され、各国における薬事制度の見直し、強化がはかられた。我が国では1963年4月に「医薬品の胎児に及ぼす影響に関する動物試験法」が厚生省薬務局長から通知された。この通知は我が国で最初の具体的な毒性試験ガイドラインであり、2種類の動物を用いて行う器官形成期投与試験法が示された。その後何回かの改正を経て、現在、2000年12月に通知されたガイドラインに従って新薬の承認申請のための生殖発生毒性試験が行われている。医薬品の承認申請には、医薬品の品質、有効性、安全性を評価するために、規格及び試験方法、安定性、毒性、薬理作用、吸収・分布・代謝・排泄、臨床試験についての資料の提出が求められている。申請内容に応じて必要な資料が定められており、生殖発生毒性に関する資料の提出は新有効成分、新投与経路の承認申請時に必要とされている。

ヒトの生殖発生障害の情報がない場合には、動物を用いた実験結果からヒトへの外挿が行われる。ヒトでは、例えば、抗痙攣剤の場合、治療に複数の医薬品が使われ、また痙攣等の母体の要因が介在するために、これらの要因を排除して発生障害を判断しなければならないが、動物実験では通常、健全な動物を使って行われることがヒトの場合とは異なる。また、動物実験では投与条件が自由に設定でき、大量投与、発生段階のあらゆる時期での投与が可能となるので、あらゆる型の発生毒性が発現する可能性がある。動物実験データを扱う場合には、ヒトの場合と異なる点を考慮する必要がある。

## 妊娠と薬情報センターの展望

村島 温子

国立成育医療センター 母性内科 医長

## 妊娠と薬情報センターの展望

妊娠中の薬剤使用に関する情報提供ならびにその妊娠結果をデータベース化することを目的に、「妊娠と薬情報センター」(図1)が国立成育医療センター内に開設されて、2年が経過した。

当初は混乱を避けるべく地域限定でオープンし、その後徐々に対象地域を拡大、現在は全国を対象としている。紹介医師のリピーター化、口コミ効果も加わって相談数も増えてきている(図2)。

妊娠と薬情報センターの専属スタッフと成育医療センタースタッフが実務を担当している。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(図3)、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(パロキセチン)の心奇形、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、情報の精製方法が徐々に確立されてきているように思われる。しかし、タミフルなど情報がほとんどないような薬剤に関するステートメントをどのようにするかについては、薬理学特異性や動物実験結果の解釈の方法を見出していく必要がある。

相談は当院外来で直接説明する方法と、当センターからお送りした回答書を元に主治医から直接説明していただく方法を取っていたが、2007年度から全国の主な周産期施設に協力をお願いし、そこでも相談が受けられるようになった(図3)。2008年度は新たに6病院が加わる予定となっているが、今後も全国の女性が相談を受けられるように協力病院との連携を充実させていきたいと考えている。また、情報提供の方法の統一を図るように協力病院スタッフを対象とした研修会を行っている。

一方、科学的評価によってリスクがないと判断されている薬剤については、もう少し簡単に情報を提供できないかとも考えている。トロント大学のマザーリスクプログラムのような電話相談も試行していく予定である。

2年が経過して、データベースが増えているが、相談薬剤のうち上位を占めるのは精神神経系薬剤である。また、妊娠結果の回答率は約85%で、予想よりも良く、今後エビデンスを出していくことを考えると心強い数値である。

実務責任者の立場から当センターの2年を振り返り、現状と問題点を提示し、私見を含めた今後の方向性についてお話したいと考えている。