

米国FDA Pregnancy Category C,D

		対象	試験・根拠の種類	結果
C	情報セツト1	動物	研究	催奇形又は胚致死作用を及ぼす
		人	比較対照試験	存在しない
	情報セツト2	動物	研究	存在しない
		人	比較対照試験	存在しない
D	情報セツト1	人	明確な証拠	胎児への危険が存在する
	臨床的措置	容認可能		

解析結果：ADEC Pregnancy Category A,B

A	情報セツト1	Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.			
		Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.			
B	1 情報セツト1	Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.			
		2 情報セツト2	Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.		
			3 情報セツト3	Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.	

米国FDA Pregnancy Category X

X	情報セツト1	Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities		
	情報セツト2	or there is positive evidence of fetal risk based on human experience,		
	情報セツト3	or both,		
	臨床的措置	and the risk clearly outweighs any possible benefit. The drug is contraindicated in women who are or may become pregnant.		

解析結果：ADEC Pregnancy Category A,B

		対象	試験・根拠の種類	結果	
A	情報セツト1	人	多数の妊婦の使用実績	奇形の頻度の増加証明されず	
		動物	研究	胎児障害の頻度増加せず	
B	情報セツトB	人	限られた人数の妊婦の使用	胎児障害の頻度増加せず	
		1 情報セツト1	動物	研究	胎児障害の頻度増加せず
		2 情報セツト2	動物	研究	不十分、又は欠如
3 情報セツト3	動物	研究	胎児障害の頻度増加		

米国FDA Pregnancy Category X

		対象	試験・根拠の種類	結果
X	情報セツト1	動物	研究	胎児の奇形が証明されている
		人	比較対照試験	
	情報セツト2	人	経験	胎児への危険が存在する
	情報セツト3	動物	研究	胎児の奇形が証明されている
		人	研究	
	人	経験	胎児への危険が存在する	
臨床的措置	禁忌			

解析結果：ADEC Pregnancy Category C,D

C	情報セツト1	Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible.		
D	情報セツト1	Drugs which have caused, are suspected to have caused, or may be expected to cause an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage.		
		These drugs may also have adverse pharmacological effects.		

解析結果：ADEC Pregnancy Category C,D

		対象	試験・根拠の種類	結果
C	情報セクトI		薬理作用	胎児、新生児への可逆性有害作用（催奇形性なし）
D	情報セクトI		有害な薬理作用もあるかもしれない	人催奇形性、非可逆性障害

海外の妊婦リスクカテゴリーの構造の特徴

3) FDA-PCとADEC-PCのカテゴリーの差異 ①

FDA-PCでは、人と動物の情報因子をカテゴリー-B, C, Xにおいて適宜組み合わせ用いているが、ADEC-PCではカテゴリー-Bのみで人と動物の情報因子を組み合わせしており、構造上の相違が認められた。

動物を用いた生殖試験で認められた異常が、ヒト胎児にも発現しうるか外挿することは容易ではなく、我が国におけるリスクカテゴリー再構築に際しては、いずれの方式が臨床判断に使用する際に有益性が高いかさらなる検討が必要と考えられた。

解析結果：ADEC Pregnancy Category X

X	情報セクトI	Drugs that have such a high risk of causing permanent damage to the fetus .
	臨床的措置	that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy

		対象	試験・根拠の種類	結果
X	情報セクトI			恒久障害の高い危険性
	臨床的措置	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用すべきでない		

海外の妊婦リスクカテゴリーの構造の特徴

4) FDA-PCとADEC-PCのカテゴリーの差異 ②

ADEC-PCは、「Drugs which have been taken by a large number of pregnant women」と使用実績に配慮し定義されているが、FDA-PCは「well-controlled studies in pregnant women」と定義しており、カテゴリーを構成する情報に差異が認められた。

我が国の臨床で胎児毒性に関する情報を収集・評価すると「well-controlled studies」の存在する医薬品は極めて少ないことがわかる。この点では、ADEC-PCのように「多数の臨床経験によっても催奇形頻度の増加が認められていない」場合に「A」と位置づける方式は、現実的と考えられた。

ただし、妊娠可能年齢女性の処方数を多数と位置づける基準として、使用経験年数、出荷数等をどのように定義するか慎重な検討が必要と考えられた。

海外の妊婦リスクカテゴリーの構造の特徴

- 1) 胎児への有害作用の可能性が低い事を表現する情報定義として、FDA-PCのカテゴリー-A及びBでは「possibility of fetal harm appears remote」との記述が存在している。このことが、臨床家の妊婦へ薬物療法を比較的容易にしている可能性が考えられた。
- 2) 臨床的措置に関する表現は、FDA-PCではカテゴリー-DとX、ADEC-PCではカテゴリー-Xのみに存在した。「禁忌」等の措置の表現を限定的に定義することにより、臨床家がリスク・ベネフィットにより裁量しうる範囲が広く取られている可能性が考えられた。

FDA-PC : 米国FDA Pregnancy Category
ADEC-PC : 豪州医薬品評価委員会 Pregnancy Category

海外の妊婦リスクカテゴリーの構造の特徴

5) FDA-PCとADEC-PCのカテゴリーの差異 ③

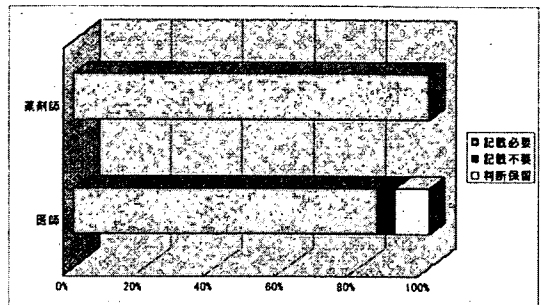
ADEC-PCは、カテゴリー-Cにおいて「薬理作用による可逆性の有害作用」を定義しており、FDA-PCと異なるカテゴリー構造となっていた。

妊娠後期に使用したSSRI、ベンゾジアゼピン系薬物などの影響様式を的確に位置づけするためには、ADEC-PC「C」のカテゴリーが必要と考えられた。

23病院・診療所の計23名の薬剤師(回収21名)に対する添付文書の妊婦・授乳婦の項の記載に関するアンケート

病院・診療所名	病床数(床)
北里研究所病院	794
聖方病院	470
聖路加国際病院	520
日本赤十字社医療センター	800
徳研有明病院	700
東京大学医療センター大森病院	1041
東京国立赤十字病院	478
(株)東京放送診療所	—
東京聖人医療センター	846
東京医科大学八王子医療センター	859
東京厚生年金病院	520
柳屋ビル薬局	—
神原記念病院	150
日本大学医学部附属板橋病院	1103
東京女子医科大学病院	1423
東京大学医療センター本郷支所	—
立川病院	500
日経BP社診療所	—
東京女子医科大学東医療センター	483
東京医科大学病院	1091
河北総合病院	315
慶応義塾大学病院	1072
日本医科大学多摩永山病院	401

「妊婦、胎児への影響はまず無い」の記載の必要性



23病院、計38名の医師(回収23名)に対する添付文書の妊婦・授乳婦の項の記載に関するアンケート

病院・診療所名	病床数(床)
東京野山病院	400
東京北社会医療病院	280
JFE東日本東洋総合病院	485
日本赤十字医療センター	800
国立国際医療センター	525
社会医療中央総合病院	418
東京厚生年金病院	520
河北総合病院	315
尚馨記念病院	427
聖霊中央病院	470
三善病院	270
東京聖霊病院	452
三井記念病院	482
東京大学医学部附属病院	1193
東京日立病院	128
聖育病院	118
国際医療福祉大学附属三田病院	290
公立昭和病院	548
順東労災病院	610
日立総合病院	587
長野県立こども病院	200
長野赤十字病院	724
横浜市立総合病院	601

< 設問2 >

妊婦への投与に関して「妊婦・胎児への悪影響は、まず無い」と記載する根拠について、どの程度の根拠情報があれば良いとお考えですか。

- 学会・公的機関のガイドラインで「悪影響は、まず無い」としている。
- 妊婦使用例の疫学調査のメタアナリシスで「悪影響は、まず無い」としている。
- 信頼できる妊婦使用例の疫学調査で「悪影響は、まず無い」としている。
- 多数の妊婦および妊娠可能年齢の女性に使用してきているが胎児有害性の報告はない。
- その他：具体的にどこに記載下さい。

<参考>

薬州、医薬品評価委員会のPregnancy Category では、「A」「B」「C」「D」「X」の五段階のリスク分類のうち、危険度の低い「A」において「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、確定的な胎児毒性も観察されていない。」の区分があります。

< 設問1 >

現行の添付文書の「妊婦・産婦・授乳婦の項」では、投与に注意を要する場合に記載があり、妊婦への投与に関して注意が無い場合は「記載が無い」形式となっています。

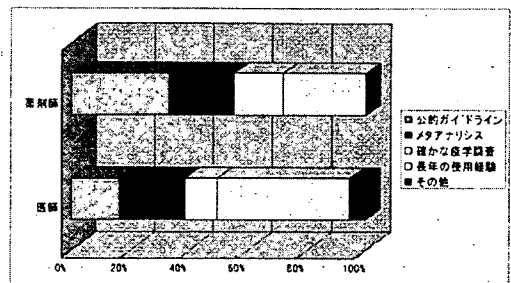
妊婦への投与に関して、「妊婦」並びに「胎児」への悪影響が、ほぼ無いと考えられる場合、その旨の記載があったほうが薬物の選択に有意義とお考えですか。

- 「妊婦・胎児への悪影響は、まず無い」の記載は必要
- 「妊婦・胎児への悪影響は、まず無い」の記載は不要
- どちらとも言えない

<参考>

米国、FDAのPregnancy Category では、「A」「B」「C」「D」「X」の五段階のリスク分類のうち、「A」と「B」において「胎児への障害の可能性は、まず無い」の区分があります。

「妊婦、胎児への影響はまず無い」の記載根拠



< 設問3 >

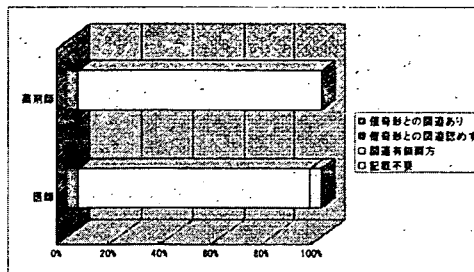
妊娠中の疾患治療に必要な学会・公的機関のガイドラインがある場合、添付文書の妊婦の項に、記載されていたほうが適正使用の推進になるとお考えですか。

- 妊婦の治療ガイドライン情報が添付文書に記載されていたほうが良い。
- 妊婦の治療ガイドライン情報は、添付文書に記載する必要は無い。
- どちらとも言えない

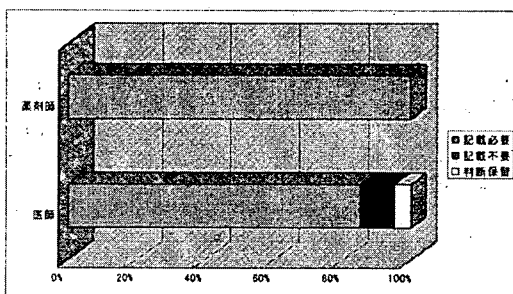
<参考>

米国内・胎・血液研究所 (NHLBI) と国際保健機構 (WHO) により発表されたガイドラインGINAでは、喘息の管理が十分でない胎児に影響を及ぼし、周産期死亡率の増加や未熟児および低体重児の増加を引き起こすこと、妊娠中よく管理された喘息女性から生まれた子供の予後は喘息のない女性から生まれた子供とほぼ同等であることより、喘息の最善のコントロールを目的とした薬物療法の実践性が強調されている。GINA2006では、「吸入剤の糖質コルチコステロイド中に、ブデソニドは最も広範囲に研究されている」は、胎児の危険性を増大するとの証拠は無い。」との記載があります。

妊婦を対象とした疫学調査情報の記載に対する見解



「公的妊婦治療ガイドラインの記載必要性」



ブデソニド吸入剤(パルミコートの本邦添付文書)

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。
[動物実験で催奇形作用が報告されている。]

< 設問4 >

添付文書の妊婦の項に、妊婦を対象とした疫学調査情報は、どのような場合に記載されていることが望ましいですか。

- 催奇形性との関連が認められた場合
- 催奇形性との関連が認められなかった場合
- 催奇形性との関連が認められた場合と認められなかった場合、両方
- 個々の疫学調査情報は、記載する必要が無い

<参考>

ベンゾジアゼピン系の抗不安薬に関しては、催奇形との関連が認められたとの疫学調査と、関連は認められなかったとの疫学調査が既に報告されています。ただし、本邦の添付文書では、催奇形との関連が認められたことのみが記載されています。

ブデソニド吸入剤(パルミコートの本邦添付文書)

他の糖質コルチコイド同様に、ラットの25 mcg/kg/day (mcg/m³に基づいた、成人の1日最大推奨吸入投与量の約1.13倍)の投与量、また、ラットの500 mcg/kg/dayの投与量 (mcg/m³に基づいた、成人の1日最大推奨吸入投与量の約3倍)において、胎仔の喪失、胎仔の体重減少、骨格変異を生じうる。

ラットにおいて、250 mcg/kg/day mcg/m³ (成人の1日最大推奨吸入投与量の約2倍)では、催奇形作用や胚致死作用は認められなかった。

ブデソニド吸入剤(パルミコート米国添付文書)

薬理的に治療導入されて以降の経口コルチコステロイドに関する経験では、生理学的用量とは対立するが、齧齒動物では人類よりコルチコステロイドによる催奇形性がより強い傾向があると示唆されている。

とはいうもの妊娠中の女性における研究は、妊娠中に投与してもパルミコートの吸入が催奇形のリスクを増加することは示していない。

ブデソニド吸入剤(パルミコート米国添付文書)

第二の研究として、母親がブデソニド吸入を使用した合計2534例におよぶ研究が利用可能である。この研究では、妊娠初期にブデソニドの吸入に曝露された母親の出生児において、先天奇形の割合は同時期の全新生児における割合と相違はなかった。(3.6%)

ブデソニド吸入剤(パルミコート米国添付文書)

1995-1997年における約99%の妊婦を網羅しているスウェーデンの登録制度(スウェーデンMedical Birth Registry, Registry of Congenital malformations, Child Cardiology Registry)を再評価した大規模な集団を基盤としたプロスペクティブなコホート疫学研究は、妊娠初期にブデソニド吸入を使用したことによる先天奇形の増加のリスクを指摘していない。

ブデソニド吸入剤(パルミコート米国添付文書)

動物における知見にもかかわらず、薬剤が妊娠中に使用されたとしても胎児に障害を与える可能性はおこりそうもないと思われる。それでもやはり、ヒトでの研究は障害の可能性全てを排除するものではないので、パルミコート吸入は明らかに必要性のあるときのみ妊娠中は使用すべきである。

ブデソニド吸入剤(パルミコート米国添付文書)

ほとんどの主要な臓器の奇形が発現する妊娠初期(最後の生理から一般に10-12週間)に、喘息のためブデソニド吸入を使用したと報告された母親から生まれた2014人の児に関して、先天奇形との関連が研究された。

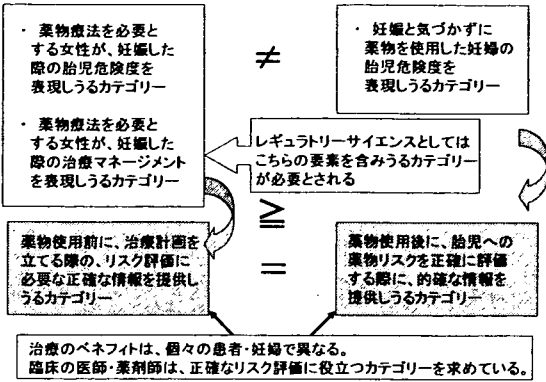
記録された先天奇形の割合は、一般的な集団と比べて同様であった(それぞれ3.8%vs3.5%)。

加えて、ブデソニドの吸入に曝露された後、口顔裂をもって生まれた乳児の数は、正常な集団における期待値の人数と同様であった。

市販後に得られる適正使用情報に関する国際標準化

- 妊婦の使用に関するリスクとベネフィット情報は市販後に得られる。
- 医療現場の医師・薬剤師からは、妊婦適正使用情報の評価体系が、国際標準化されていることが望まれている。
- リスクカテゴリーだけでなく、添付文書の記載要領の国際比較が必要かもしれない。
- リスクカテゴリーの国際標準化とともに、リスクアセスメントの国際的共有システムが必要かもしれない。

妊婦服薬危険度分類・胎児危険度分類(カテゴリー)に求められること



**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 濱田洋実

2008. 2. 10

FDA分類

- A. ヒト対照試験で、危険性がみだされな
い
ヒトの妊娠初期3ヵ月間の対照試験で、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もないもの。
- B. ヒトでの危険性の証拠はない
動物生殖試験では胎児への危険性は否定されているが、ヒト妊婦での対照試験は実施されていないもの。あるいは、動物生殖試験で有害な作用または出生数の低下が証明されているが、ヒトでの妊娠初期3ヵ月の対照試験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はないもの。
- C. 危険性を否定することができない
動物生殖試験では胎児に催奇形性、胎仔毒性、その他の有害作用があることが証明されており、ヒトでの対照試験が実施されていないもの。あるいは、ヒト、動物ともに試験は実施されていないもの。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危険性よりも大きい場合にのみ使用すること。
- D. 危険性を示す確かな証拠がある
ヒトの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、妊婦への使用による利益が認められるもの(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場合)。
- X. 妊婦中は禁忌
動物またはヒトでの試験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性の方が大きいもの。ここに分類される薬剤は、妊婦または妊娠する可能性がある婦人には禁忌である。

University of Tsukuba

胎児危険度分類の現状

□ FDA分類

- ヒトあるいは動物における研究結果を重視した分類
- カテゴリーA、B、C、D、X

□ オーストラリア分類

- 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
- カテゴリーA、B1、B2、B3、C、D、X

□ 我が国には分類は存在しない

- 医薬品添付文書における「使用上の注意」のみ

University of Tsukuba

Australian Category

- A: Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.
- B1: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.
- B2: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.
- B3: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.
- C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.
- D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.
- X: Drugs which have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.

University of Tsukuba

FDA Pregnancy Category

- A. CONTROLLED STUDIES SHOW NO RISK
Adequate, well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester of pregnancy.
- B. NO EVIDENCE OF RISK IN HUMANS
Adequate, well-controlled studies in pregnant women have not shown increased risk of fetal abnormalities despite adverse findings in animals, or, in the absence of adequate human studies, animal studies show no fetal risk. The chance of fetal harm is remote, but remains a possibility.
- C. RISK CANNOT BE RULED OUT
Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy, but the potential benefits may outweigh the potential risks.
- D. POSITIVE EVIDENCE OF RISK
Studies in humans, or investigational or post-marketing data, have demonstrated fetal risk. Nevertheless, potential benefits from the use of the drug may outweigh the potential risk. For example, the drug may be acceptable if needed in a life-threatening situation or serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective.
- X. CONTRAINDICATED IN PREGNANCY
Studies in animals or humans, or investigational or post-marketing reports, have demonstrated positive evidence of fetal abnormalities or risks which clearly outweighs any possible benefit to the patient.

University of Tsukuba

オーストラリア分類

- 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。
- 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、この薬による奇形や胎児への直接・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加したという証拠は示されていない。
- 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、この薬による奇形や胎児への直接・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、入手するデータでは、胎児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。
- 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、この薬による奇形や胎児への直接・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は得られている。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。
- 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。詳細は付記した本文を参照のこと。
- 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、またはその頻度と推測される薬。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。詳細は付記した本文を参照のこと。
- 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、妊婦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。

University of Tsukuba

現状に対する医師の意識調査

- 筑波大学附属病院に勤務する医師の意識調査を行い、58名から回答を得た。
- 【自由意見】
 - 「FDA分類やオーストラリア分類を参考にしているが、その根拠がわからないので、特に両者のカテゴリが異なる場合に判断に困る。」
 - 「FDA分類やオーストラリア分類にない医薬品の投与の際に困る。」
 - 「医薬品添付文書の記載は、結局使っているのかいけないのかわからない場合が多い。」

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とイメージとしては「TNM分類」
→ SEA分類の構築

University of Tsukuba

胎児危険度分類の現状の問題点

- FDA分類とオーストラリア分類によるカテゴリは必ずしも一致していない。
- 研究結果と過去の使用経験のどちらも十分に勘案した分類がない。
- カテゴリが一人歩きしてしまっており、なぜそのカテゴリになるのかの根拠が伝わっていない。
- 危険度分類の結果が臨床的対応に結びついていない。
- 我が国独自の医薬品のカテゴリがない。

University of Tsukuba

SEA分類 (S)

<2008年2月4日案>

- ヒトにおける研究 (Study)
 - S0: 大規模比較対照研究^{#1}で催奇形性・胎児毒性が示されていない。
 - S1: 他の研究^{#2}で催奇形性・胎児毒性が示されていない。
 - S2: 大規模比較対照研究または他の研究で、軽度かつ低頻度^{#3}な催奇形性・胎児毒性が示されている。
 - S3: 大規模比較対照研究または他の研究で、重度・低頻度または軽度・高頻度な催奇形性もしくは胎児毒性が示されている。
 - S4: 大規模比較対照研究または他の研究で、重度かつ高頻度な催奇形性・胎児毒性が示されている。
 - SX: #1、#2を満たす研究がない。

#1: 200例以上 (各投与期間平均150例以上) のランダム化比較試験または対照のあるコホート研究
#2: 各投与期間平均50例以上の研究、または、#1を満たす研究でも臨床薬を承認した研究。
#3: 軽度/重度、低頻度/高頻度は別に定義する。

University of Tsukuba

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と。
- 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と。
- 臨床的対応の目安となる分類がいいのではないかと。

University of Tsukuba

SEA分類 (E)

<2008年2月4日案>

- 妊娠女性での臨床経験^{#1} (Experience)
 - E0: 20年以上の臨床経験で催奇形性・胎児毒性が認められていない。高頻度に用いられる薬剤では10年以上。
 - E1: 10年以上の臨床経験で催奇形性・胎児毒性が認められていない。高頻度に用いられる薬剤では5年以上。または、類似薬^{#2}において20年以上の臨床経験で催奇形性・胎児毒性が認められていない。
 - E2: 20年以上の臨床経験で催奇形性・胎児毒性があるが、軽度かつ低頻度^{#3}である。
 - E3: 臨床経験で重度・低頻度または軽度・高頻度な催奇形性・胎児毒性が認められている。
 - E4: 臨床経験で重度かつ高頻度な催奇形性・胎児毒性が認められている。
 - EX: 臨床経験が10年未満、妊娠女性での使用頻度が少ない場合で、催奇形性・胎児毒性が認められていない。

#1: 妊娠女性には薬剤投与時に妊娠の診断がされていない女性を含む。「臨床経験」には、現場での臨床経験と症例報告、症例シリーズなどStudyの#1、#2に該当しない研究を含む。
#2: 薬理作用、構造活性相関の点で類似がないと認められる類似薬以外の医薬品とする。
#3: 軽度/重度、低頻度/高頻度は別に定義する。

* E分類では、S1-4の場合、S分類より低い数値には分類しない (Xにしない)。例外は、S1の場合のE0に付である。ただし、SXの場合、E分類はすべてあり得る。

University of Tsukuba

SEA分類(A)

<2008年2月4日案>

□ 動物実験データ(Animal experiment)

- A0: 動物実験で催奇形性・胎仔致死作用・その他の有害作用が認められない。
- A1: 動物実験で催奇形性・胎仔致死作用は認められないが、その他の有害作用が認められる。類似薬で、A0またはA1の条件を満たす。
- A2: 動物実験で催奇形性・胎仔致死作用が認められている。類似薬での動物実験もこれに含める。
- AX: 類似薬を含め、適切な動物実験データがない。

※ 母動物毒性量以上、人常用量100倍以上で認められた毒性で、ヒト胎児への影響を直線的に示唆するものではない場合、ランクを変更することも可。
※ 動物種により結果が異なる場合は、ヒト胎児への影響を直線的に示唆すると判断される場合はA2とし、ヒト胎児への影響を直線的に示唆するものではない場合はA1とする。

University of Tsukuba

リスク・グレーディング

<2008年2月4日案>

□ SEA分類に基づいたリスク・グレーディング

- グレード1: S0 Eany Aany
- グレード2: S1/X E0 Aany
- グレード3: S1/2 E1/2/3 Aany, SX E1/2 Aany, SX EX A0/1
- グレード4: S3/X E3 Aany, SX E2/X A2
- グレード5: S3/4/X E4 Aany, S4 E3 Aany

注) 定義上、「S2 E0/1/X Aany」、「S3 E0/1/2/X Aany」、「S4 E0/1/2/3/X Aany」は存在しない。

University of Tsukuba

Utility

<2008年2月4日案>

□ リスク・グレーディングを考慮したUtility

- U0: 母体・胎児の生命・健康維持に必須で、より安全な代替薬がない。禁忌はグレード5の場合。
- U1: 母体・胎児の生命・健康維持に必須だが、より安全な代替薬(グレード1-3)がある。禁忌はグレード4/5の場合。
- U2: 母体・胎児の健康維持に必要性が否定できないが、必須でない薬剤。禁忌はグレード3/4/5の場合。
- U3: 母体・胎児の健康維持に不要な薬剤。禁忌はグレード1/2/3/4/5の場合。

注) 禁忌でなくても、同じ効果が期待できる場合は、より安全な(より低いグレードの)薬剤を用いるものとする。

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

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
(平成20年 2月10日、於：弘済会館)

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生体試験研究センター
総合評価研究室 江島 真

用語の定義

発生 (development)

量的な増大(成長: growth)と質的な特殊化(分化: differentiation)からなる。

発生毒性 (Developmental Toxicity)

環境要因が生殖細胞の形成から受精、子宮内発育、出生、成熟から死に至る発生過程の何れかの時期に作用して、早期死亡、発育遅延、形態異常(催奇形性)、機能異常を引き起こす能力をいう。

生殖毒性 (Reproductive Toxicity)

主に親世代からみた環境要因による不妊や次世代の発育異常をいう。

生殖発生毒性 (Reproductive and Developmental Toxicity)

生殖毒性及び発生毒性を包括して生殖発生毒性という。

生殖発生影響に関する年表 I

- 1744年 ヒドラの切断による多頭体
- 1870年 キニーネによるヒト児の難聴
- 1902年 妊娠モルモットへのフドウ球菌投与による児の白内障
- 1905年 妊娠ウサギへのX線照射による児の眼異常
- 1907年 妊娠ウサギへのcholine投与による実験(最初の化学物質の催奇形性実験)
- 1911年 妊娠ウサギへのナフタリン投与による児の白内障等の眼異常
- 1913年 東北医事専門学校 小玉麗蔵 我が国最初の催奇形性実験
- 1933年 ビタミンA欠乏食によるマウス児の難聴(近代実験奇形学の始り)
- 1938年 ドゥスがジエチルstilbestrol (DES) を合成
- 1938年 ミュラーがDDTの殺虫効果を見出し
- 1941年 ヒト先天性風疹症候群
- 1950年 ストレスマイシンによるヒト児の難聴
- 1952年 ヒト胎児性水俣病
- 1953年 男性ホルモンによるヒト女児の偽半陰陽
- 1957年 サリドマイド発売(製薬会社「コンテガン」独ケミー・グリュネンター社)
- 1961年 サリドマイド事件(米FDAフランス・ケルシー承認とせず)
- 1962年 サリドマイド販売中止

先天異常 (Congenital anomaly)

正常の範囲を越えた発生のひずみで、出生前にその出現が方向づけられているもの。

胎生期の死亡/発育遅延、先天奇形、機能/知能の障害、不妊等の生殖障害、免疫低下等による罹病性、腫瘍発生、短命などの受精以後その個体の死に至るまでの全過程に示される不可逆的ないし継続的な発生異常を広く指す。

生殖発生影響に関する年表 II

- 1962年 レイチェル・カーソン「沈黙の春」出版
- 1963年 「胎児に及ぼす影響に関する動物試験法」厚生省薬務局長通知(我が国の最初の試験法ガイドライン)
- 1967年 「医薬品の製造承認等の基本方針」厚生省薬務局長通知(急性、亜急性、慢性、胎児及びその他の特殊毒性データの要求)
- 1968年 カネミ油症「コーラベビー」
- 1971年 DES服用の母親から生まれた女児の腫瘍
- 1971年 DDT販売中止
- 1972年 PCB生産中止
- 1982年 「医薬品の安全性試験の実施に関する基準」(GLP) 制定
- 1983年 イソトレチノイン (isotretinoin: 13-cis-retinoic acid) によるヒト児の小耳
- 1992年 ヒト精子の減少をスキヤベックが報告(環境ホルモン問題)
- 1997年 薬審第316号「医薬品の生殖発生毒性に係わるガイドライン改訂について」
- 2000年 薬審第1834号「医薬品の生殖発生毒性についてのガイドラインの改訂について」: 本ガイドラインの一部改訂

先天奇形 (Congenital malformation)

先天異常のうち通常出生前に存在する(認められるか、または潜在する)肉眼的形態的発生異常を指し、先天異常のうち最重視されており、研究の歴史も長い。

先天性とは、その成り立ちが出生前であることを意味し、先天性は必ずしも遺伝性を意味しないが、遺伝性は先天性ということができる。

医薬品によるヒトの発生障害と動物実験との間わりの例
ベンテクチン (Bendectin)

- ベンテクチン (抗ヒスタミン剤のドキシラミン、抗痙攣剤のジサイクロミン、B6の合剤)
- 確社薬として1956年から米国のメレル・ダウ社から発売開始され、米国の25%の妊婦が服用したと見積もられている。
- 本薬服用の婦人が奇形児を産出したと云う訴えが起き、ベンテクチンの催奇形性作用についての大量キャンペーンが行われた。
- FDAでも本薬が催奇形性の原因とはしなかったにもかかわらず、その後ベンテクチンの売り上げ収入よりも裁判費用が多くなったことから、1983年にメレル・ダウ社は販売を中止した。
- ラット、ウサギ及び非ヒト霊長目を用いて、大量投与を行った実験でもヒトにおける催奇形性を支持する結果は得られていない。

発生異常発現の諸原則

- 1) 発生段階特異性 (Developmental stage-specificity)
- 2) 原因の異質性 (Heterogeneity)
作因特異性 (Agent-specificity)
- 3) 発生毒性感受性の遺伝的寄因
- 4) 発生毒性の量/効果関係

医薬品によるヒトの発生障害と動物実験との間わりの例

■ アンドロゲン (Androgens)

モルモット、ラット、マウス、ハムスター、ハリネズミ、フクロネズミ、モグラ、ウサギ、ウシ、ヒツジ及び非ヒト霊長目において実験的に胎児に雄性化を引き起こすことが、1936-1950年にすでに報告されていた。その後の1953年ヒトにおいて、乳ガンの妊婦へのMethylandrostenediol投与による女児の外生殖器異常が報告された。

■ プログステロン類

Ethisteroneがウサギの胎児の雄性化を引き起こすことが1942年に報告されていた。しかし、臨床家や発生学研究者の注意を引かず、切迫流産のために妊娠初期にホルモン剤を投与された婦人から女児仮性半陰陽児が生まれた。

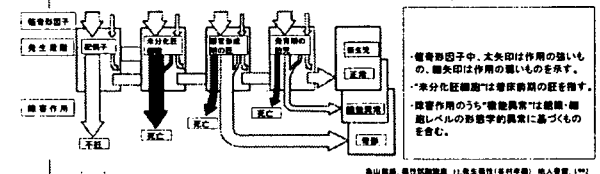
発生異常発現の諸原則 1)

発生段階特異性 (Developmental stage-specificity) :

発生毒性因子の侵襲に対する反応は、胚/胎児の発生段階によって大きく異なる。

- A) 着床前期 (Preimplantation period) : 作用が強ければ胚は死亡し、作用が弱ければその後の発生は正常に進行し、通常奇形は成立しない。
- B) 胎芽形成期 (Period of major organogenesis) : 催奇形性に対する感受性が高く、奇形 (胎芽レベルの発生異常) の多くは、この時期の催奇形因子の侵襲によって起こる。
- C) 胎児発育期 (Period of fetal growth) : 胎、生殖腺を除き、重篤な奇形は成立しない。全身発育遅延、機能異常、生殖腺系の異常、経胎盤癌がんは惹起される。

哺乳類胚・胎児に及ぼす催奇形因子の影響 (Tuchmann-Duplessis, 1965)



医薬品によるヒトの発生障害と動物実験との間わりの例

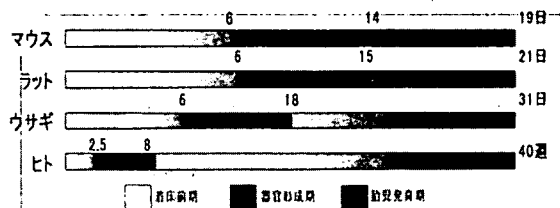
■ 抗痙攣剤

抗痙攣剤については動物実験で奇形胎児の発現等の発生毒性試験結果が先に報告され、その結果、ヒトにおける抗痙攣剤の発生障害に関する情報収集が行われた。

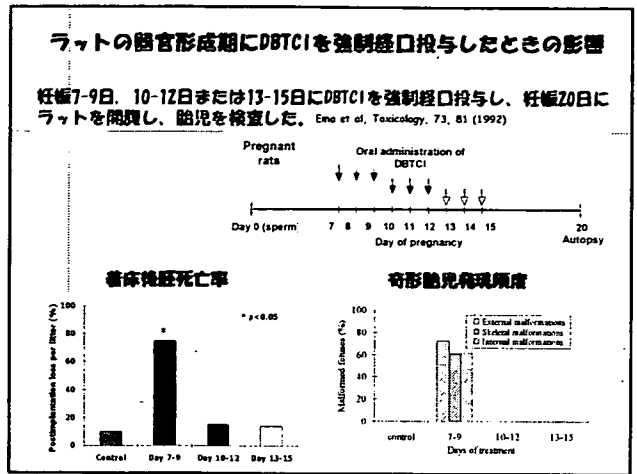
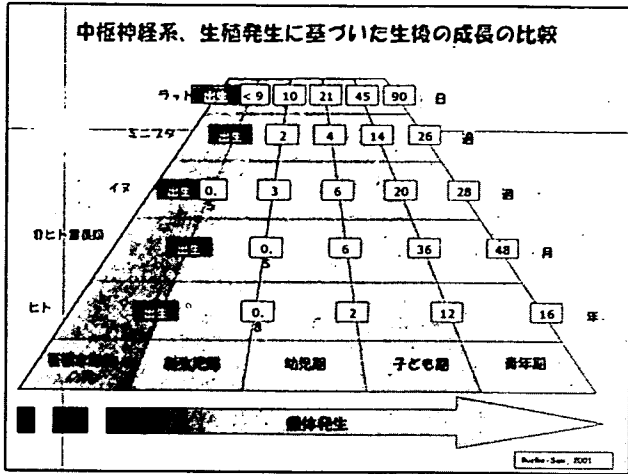
■ ビタミンA類

ビタミンAの催奇形性については1953年にすでに報告されており、またビタミンA類似体のIsotretinoinやレチノイン酸類似体のEtretinateについては動物実験で催奇形性が認められていた。しかしながら、有用性のために医薬品として承認された後にヒトにおける発生障害の報告がなされた。

哺乳類における胚/胎児発生段階の比較



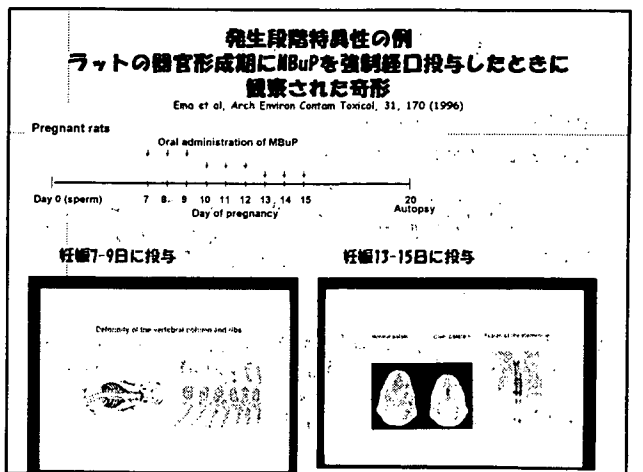
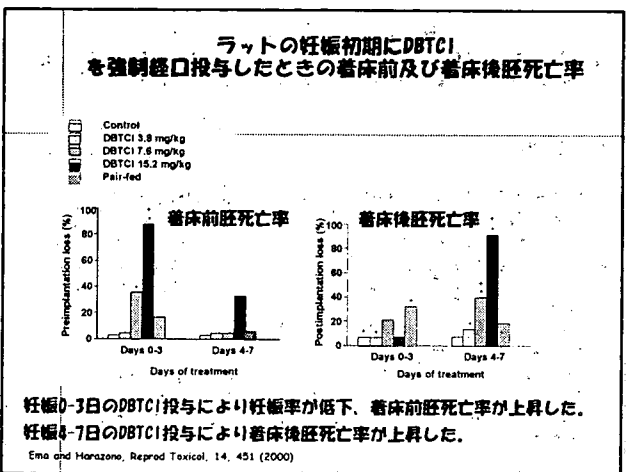
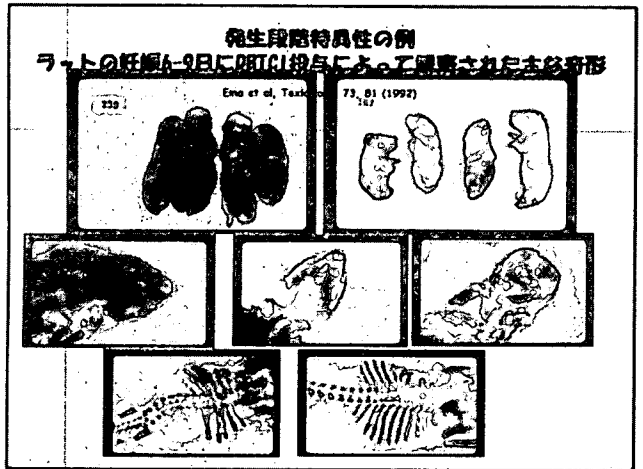
マウス: ラットでは胚芽3倍分されるが、高等動物、特にヒトでは胎児発育期が長く、胎生期全体の4.5倍を占める。このため胎生期の「早期・後期」とか「前半・後半」の表現は、ヒトと動物の発生を対比させる場合に、混乱を招きやすい。



マウス、ラット、ヒトにおける主要奇形の成立感受期

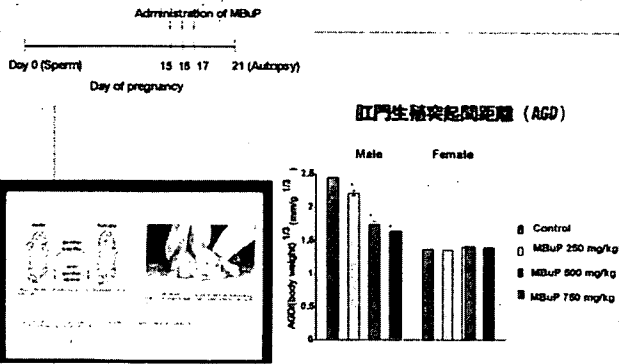
奇形	マウス胎齢 (日)	ラット胎齢 (日)	対応するヒト胎齢 (週)
外臓器、腎臓型	7~8	8~9	3~4
小眼症	7~8	8~9	3~4
小脳症	9~10	10~11	4~5
短奇形	9~12	10~13	4~7
口唇裂	9~10	11~12	6
口蓋裂	10~13	11~14	6~8

亀山善彦, 毒性試験講座 11, 発生毒性 (谷村孝雄) 同人書院, 1992



発生段階特異性の例
ラットの妊娠後期にMBuPを強制経口投与したときの影響

Ema and Miyawaki, *Reprod Toxicol*, 15, 189 (2001)



発生異常発現の諸原則 3)

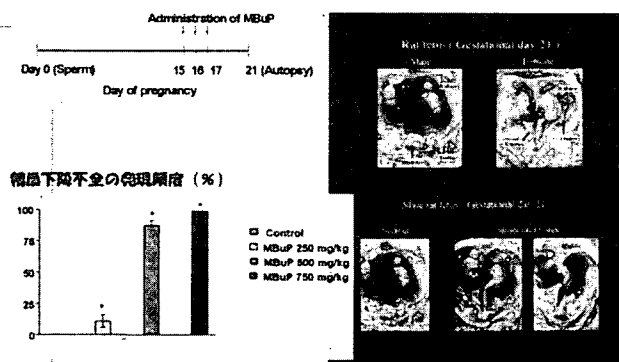
催奇形性感受性の遺伝的要因

- A) 感受性の種差、系統差：サリドマイドはサルで強い催奇形性を示すが、マウス、ラットで催奇形性を示さない。サリチル酸塩はラットで強い催奇形性を示すが、ウサギ、サルでは催奇形性を示さない。コーチソンによるマウスの口蓋裂の発現頻度には系統差がある。
- B) 感受性の種差、系統差の要因：催奇形物質の代謝速度、薬物代謝酵素の誘導の能、特定の栄養成分の要求量の差異、形態発生の進行度の差異。

丸山隆雄、毒物学総論 11(発生毒物学) (発行年数) 丸山隆雄、1992

発生段階特異性の例
ラットの妊娠後期にMBuPを強制経口投与したときの影響

Ema and Miyawaki, *Reprod Toxicol*, 15, 189 (2001)

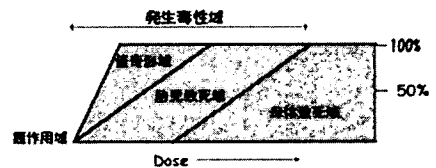


発生異常発現の諸原則 4)

発生毒性の量/効果関係

発生毒性には閾値が存在する。少量：催奇形性、中等量：胚胎児致死及び/または催奇形性、大量：母体毒性（母体致死）。

発生毒性の量・効果関係 (Wilson, 1973)



Wilson IC, *Environmental and Birth Defects Academic Press, New York, 1973*
 丸山隆雄、毒物学総論 11(発生毒物学) (発行年数) 丸山隆雄、1992

発生異常発現の諸原則 2)

原因の異質性 (Heterogeneity)
作用特異性 (Agent-specificity)

- A) 外因性奇形では、異なった種類の催奇形因子によって全く同じ型の奇形が非特異的に成立し、奇形の型から原因を同定できないのが普通である。これを原因の異質性 (Heterogeneity) という。
- B) 催奇形因子が特定の臓器の特定の発生段階に侵襲し、その因子に特有な奇形が成立することを作用特異性 (Agent-specificity) という (サリドマイドによるアザラシ肢症、合成黄体ホルモンによる女児外生殖器奇形)。

生殖発生毒性試験法ガイドライン

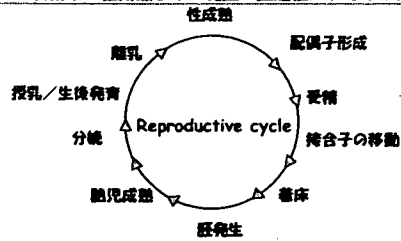
1997年4月14日「医薬品の生殖発生毒性試験に係わるガイドラインの改訂について」(薬審第316号として薬務局長官長通知)として公表

基本的事項

- ガイドラインの目的：「医薬品が有するであろう何らかの生殖発生に対する悪影響を見出し、明らかにし、ヒトの生殖発生に対する安全性 (危険性) の評価に資する」
- 生殖発生毒性試験とは、医薬品の生体への適用がその生殖発生の課程において、何らかの悪影響を誘発するかどうかに関する情報を得ることを目的として行う実験である。
- 試験結果は、ヒトへ外挿され、ヒトの生殖発生に対する医薬品の安全性に評価に利用される。
- 哺乳動物を用いて生殖発生に対する悪影響を検出するためのスクリーニング試験であり、悪影響が認められたときには、その影響の本質及び発現機序の探求などヒトへ外挿するために必要追加試験を計画することが重要である。

生殖発生毒性試験の目的

- 動物の生殖発生の特定期間に被験物質を投与することにより、ヒトの生殖発生段階に危害を生じるおそれがあるかを考察する。
- 成熟動物及び受精から性成熟までの発生の全過程にわたって薬物に暴露する。



- 薬物に即時的及び遅発的効果を検出するために、完全な生命期、すなわち一代での受精から次の世代での受精までの観察を継続して行う。

III. 胚・胎児発生への影響に関する試験 (催奇形性試験)

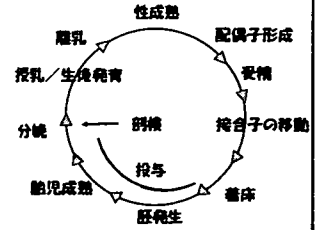
- 目的: 妊娠動物及び胚/胎児の発生に及ぼす影響を検出

- 動物: 2種、一種はげっ歯類、ラットが望ましい、他の一種は非げっ歯類、ウサギが望ましい

- 投与期間: ♀: 胚の着床 (妊娠6日) から口蓋の閉鎖 (妊娠16-18日)

- 観察時期: 胎動物の分娩予定日の1日前に検査

- エンドポイント: 母動物: 着床状態, 胎児動物: 生死, 発生状態, 胎盤, 胎児の外観検査, 骨格, 内臓器官の形態学的検査



I. 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

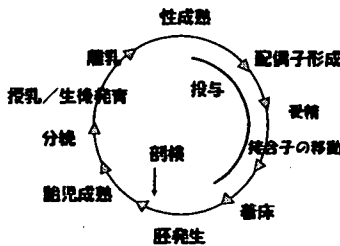
- 目的: 交配前 (雌雄) から交配、着床までの影響を検出

- 動物: 少なくとも一種、ラットが望ましい

- 投与期間: ♀: 交配前2週間、交配中、着床まで (妊娠6日), ♂: 交配前2週間または4週

- 観察時期: ♀: 妊娠中期, ♂: 交配成立後

- エンドポイント: ♀ 性周期、受精、卵管内輸送、着床、胚発生, ♂ 生殖腺の病理組織学的検査では検出されない機能的影響 (性的衝動、精巣上体内の精子性成熟)



生殖発生毒性試験結果の外挿

ヒトと動物の催奇形性成績の一覧表

動物種	ヒトの催奇形因子(38)		ヒトの催奇形因子(165)	
	陽性反応%(正しい陽性)	陰性反応%(正しい陰性)	陽性反応%(正しい陽性)	陰性反応%(正しい陰性)
マウス	85%	35%		
ラット	80%	50%		
ウサギ	60%	70%		
ハムスター	45%	35%		
サル	30%	80%		
2以上の動物種	80%	51%		
すべての動物種	21%	28%		
いずれかの動物種	97%	79%		

(米国FDA, 1980)

- マウスは極めて感受性が高く、ヒトで陽性の場合の相関の程度も高いが、ヒトで陰性の場合も偽陰性となる可能性が高い。
- ウサギは偽陰性や偽陽性が比較的少ない、すなわち、敏感度も特異度もまずまずで、器官形成期投与試験の第二の動物種として適している。
- ある動物種、例えばマウス一種だけでは偽陽性を生じうる。
- 動物の催奇形性試験で陽性の場合、少なくともヒトでも催奇形性陽性の可能性のあることを示唆している。
- あらゆる化学物質の発生毒性検査に適用する普遍的な一つの動物種はない。
- 少数の動物種では偽陰性も、偽陽性も起こりうることを示唆している。問題となるのは偽陽性であり、疑わしいものはより多くの動物種を用いて試験を行う必要がある。

II. 出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験

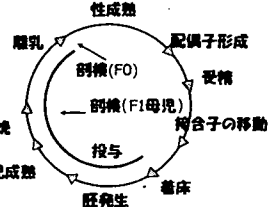
- 目的: 妊娠/授乳期の動物、受胎産物及び出生児の発生に及ぼす影響を検出、遅発性の影響をみるために児の性成熟まで観察

- 動物: 少なくとも一種、ラットが望ましい

- 投与期間: ♀: 胚の着床 (妊娠6日) から児の離乳 (分娩後21日)

- 観察時期: 雌は自然分娩させ、児については生殖能を検査

- エンドポイント: 母動物: 分娩、哺育状態 (妊娠期間、出産率等), 児動物: 出産時生存率、死産率、出生率、生存率、離乳率、児の外観検査 (身体発育 (体重、耳介開離、開離、毛生、切歯萌出、性成熟)、感覚・機能・反射検査 (正向反射、背地走性、脊髄反射反応、離乳反射、暗喩反射等)、行動検査 (運動機能、自発運動、学習・記憶等)、生殖能力



催奇形性を試験した物質

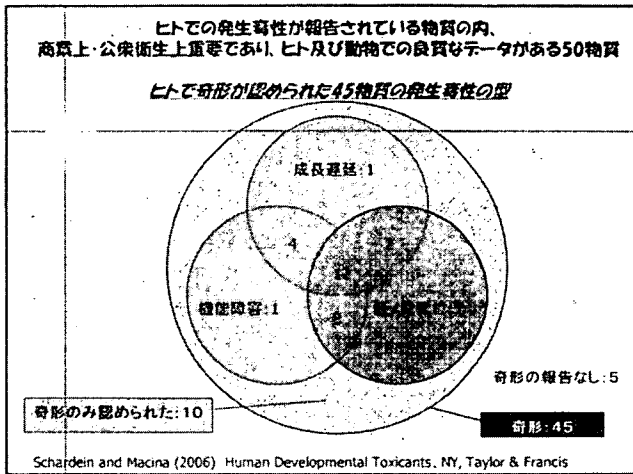
Schardein GL, Chemically Induced Birth Defects 3rd ed, Marcel Dekker (2000)

物質数	催奇形性			催奇形性なし
	Clearly	Probably	Possibly	
4,153	291 (7%)	730 (18%)	372 (9%)	2,760 (66%)

Clearly: 2種以上の動物で催奇形性有
Probably: 限られた試験または試験動物で陽性
Possibly: 低陽性

実験動物で催奇形性を示した約1,200物質のうち40物質がヒトの催奇形因子と分類される (Shepard's Catalog of Teratogenic Agents, 2004)

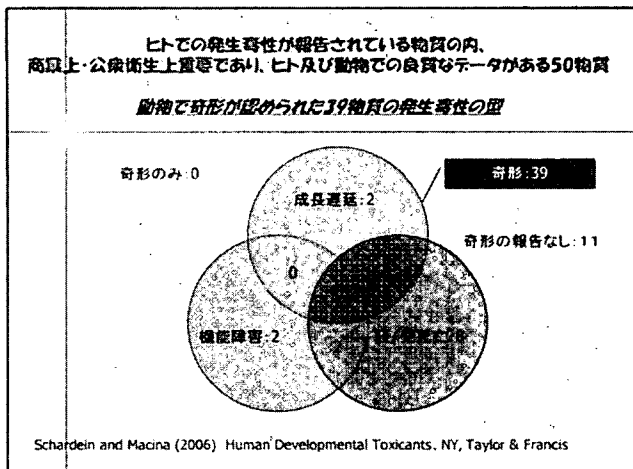
環境中に存在する70,000以上の化学物質のうち、70物質がヒトでの催奇形物質 (Schardein and Macina, 2007)



ヒトでの発生毒性が報告されている物質の内、商業上・公衆衛生上重要であり、ヒト及び動物での良質なデータがある50物質

奇形が認められた動物種数	発生毒性が認められた動物種数
10動物種	1物質
9動物種	1物質
8動物種	1物質
7動物種	0物質
6動物種	1物質
5動物種	4物質
4動物種	5物質
3動物種	9物質
2動物種	12物質
1動物種	5物質
0動物種	11物質

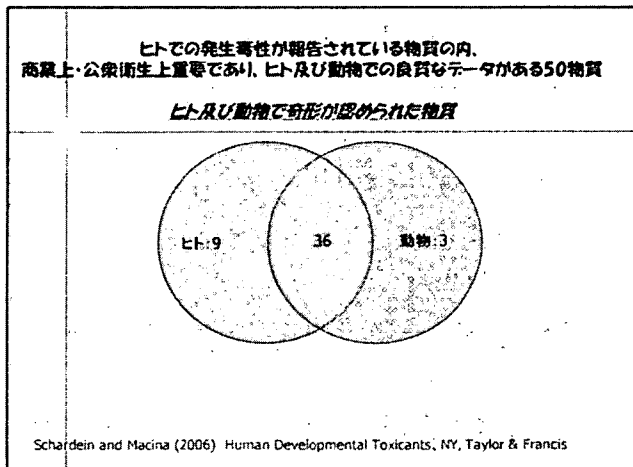
ヒトで発生異常が認められたが、動物では何れの異常も認められなかったのは、1物質(misoprostol)だけであった。
Misoprostol: NSAID - synthetic PGE1 analog
"misoprostol administration to women who are pregnant can cause abortion, premature birth, or birth defects" (PDR, 2002).



ヒトでの発生毒性が報告されている物質の内、
商業上・公衆衛生上重要であり、ヒト及び動物での良質なデータがある50物質の動物における発生毒性の型

Schardein and Macina (2006) Human Developmental Toxicants, NY, Taylor & Francis

	成長遅延	胚・児死亡	奇形	機能障害
抗腫瘍剤	5	7	7	0
ビタミンA類	4	4	5	2
抗痙攣剤	4	6	5	4
合成ステロイドホルモン剤	4	2	4	0
抗生剤	1	2	3	0
解毒剤	1	2	2	0
その他	15	17	13	11
計 (動物)	34	40	39	17
計 (ヒト)	21	31	45	26



吉川班での分担研究

日本で妊婦禁忌となっている35種の医薬品のうち、FDAまたはオーストラリアで異なるカテゴリーに分類されている医薬品に関する動物実験の結果

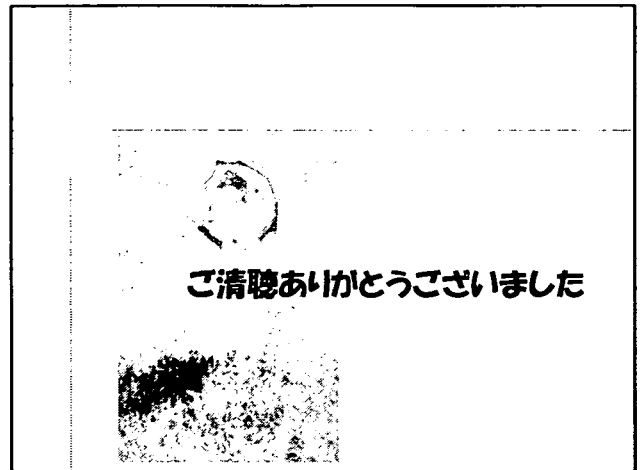
- 僅奇形性: 10
- 胚/胎児死亡: 17
- 骨格変異: 2
- 骨化遅延: 6
- 低胎児体重: 10
- 出生児死亡: 10
- 出生児発育遅延: 7
- 受胎能低下: 雄2 雌2
- 交尾率低下: 3
- 分娩異常(妊娠期間延長を含む): 4
- 精巣上体/精巣/精子毒性: 5
- 生殖発生毒性なし: 6

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。
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は出来なかった

生殖発生毒性試験結果の外挿の基本原則

ヒトで発生毒性が認められた化学物質は何らかの動物種で発生毒性が示されている。

いかなる化学物質も適切な量を適切な時期にある動物種に与えるとその発生を阻害しうる (Karnofskyの法則)。



生殖発生毒性動物実験データの重要点

一般的には、多種の動物で異常が認められれば、ヒトでの異常発現の可能性が強くなるので、多種の動物を用いて、発生毒性を明らかにする。

発生異常の発現には発生段階特異性があるので、発現した異常の型(奇形の型)の臨界期を明確にする。

発生毒性発現には閾値があるので、安全域を明確にする。

動物実験データを扱う場合の留意点

- 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。
- 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。
- 動物実験データをあつかうときには、これらの動物実験がヒトの場合とは異なる点を十分に考慮する必要がある。