

図4 妊娠と薬情報センター利用手順

にしている。

3. 相談の実際 (図4)

相談手順を図4に示す。相談することになったら、まず問診票なら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)。主治医が相談を同意していることを前提として相談に応じるというスタンスをとっているため、相談依頼書(従来の紹介状でも可)を同封することを受け付けの条件としている。

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、現時点では次のいずれかの方法を主治医に選択してもらっている。ひとつは当センターから委託を受けた当院の「妊娠と薬外来」を受診して直接相談する方法。もうひとつ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。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、妊婦さん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

く当院の「妊娠と薬外来」で直接説明することを原則にしている。

われわれが「妊娠と薬外来」で情報提供する際は、必ず先天異常のベースラインについて説明すること、また客観的な立場での情報提供を行い、治療方針まで踏み込まないことを心がけている。妊娠とわからず使用してしまった例と、これから妊娠しようと考えている例での説明は多少ニュアンスを変えて行っている。

当院の「妊娠と薬外来」は妊娠と薬情報センターから依頼を受け、当院スタッフが外来業務を行うということから、自費診療としているが、主治医への回答書送付は無料(郵送料は当センター負担)で行っている。

4. 問診票と妊娠結果のデータベースについて

この事業の大きな目的である妊娠結果を含めた相談症例のデータベース構築の元となる問診票と妊娠結果調査ハガキについては倫理面に考慮しながらも、国際的な疫学研究に加わるために必要な項目を網羅している。それぞれのデー

タを疫学研究に使用するための同意は問診票の段階で取得している。ただし、同意されない場合にも、それだけでは個人を特定し得ない情報の一部(年齢、在住都道府県名、服薬状況)について、事業統計として集計することを明記した。また、同意の撤回は随時できるようなシステムにしている。

妊娠と薬情報センターの現状と問題点

1. 相談の実績

オープンしてから約1年がたった。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世田谷区→東京都→神奈川→関東と徐々に広げてきたため、現場の大きな混乱もなく、少しずつ対応人数を増やすことができていく(図5)。9割の相談者が医師からの依頼状を

同封しているが、その医師の診療科の過半数は産婦人科である(図6左)。また、相談対象の薬剤を処方した診療科は精神神経科、内科の順に多い(図6右)。相談例を主な相談薬剤別に解析すると、333例中うつ、てんかんなど、精神・神経疾患に処方された薬剤が44%と半分近くを占め、感冒・インフルエンザ関係薬剤が23%、アレルギー薬が8%と続いている。

2. 提供する薬剤情報の整備

オープン前から、当センター専属の医師、薬剤師により、薬剤情報データベースならびに成育サマリーの作成が行われ、現在約450薬剤まで整備されてきている。この作成段階で情報の解釈が難しい場合には、薬剤情報ワーキンググループ(前述)にて議論を行い、より適切なサマリー作成につとめている。

3. 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

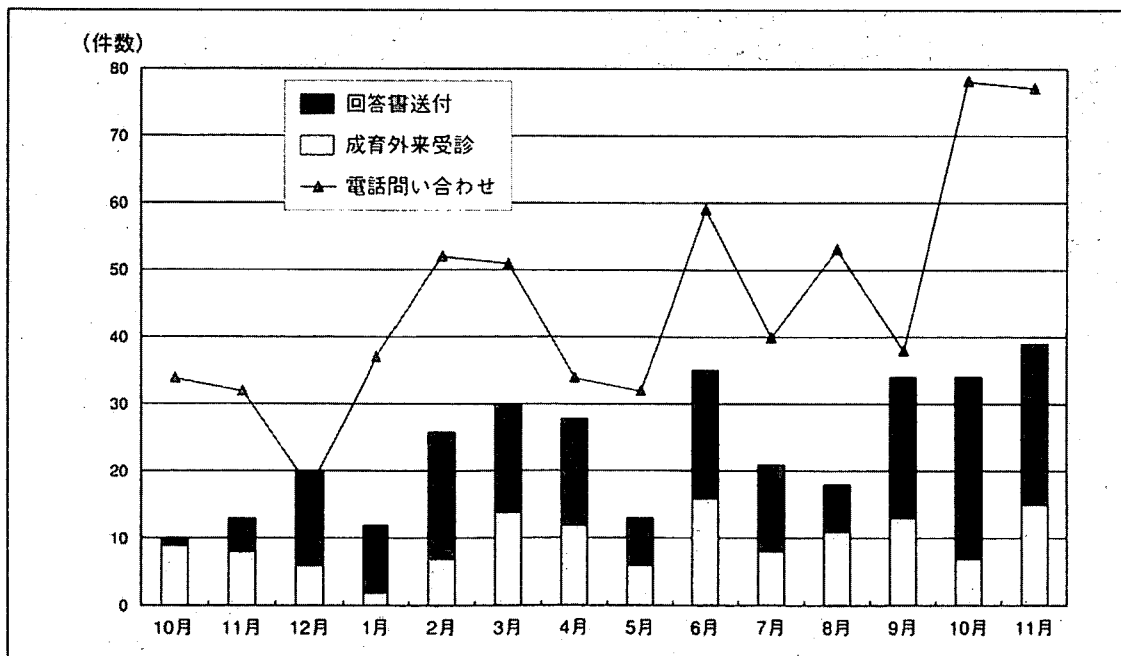


図5 妊娠と薬情報センターの業務量の推移

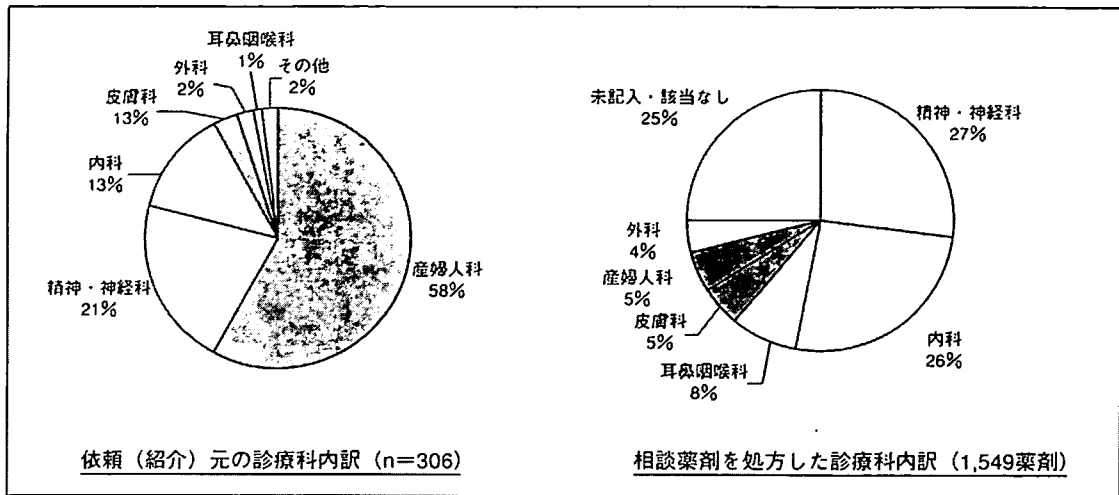


図6 どの科からの紹介が多いか、どの科から処方されている薬剤が多いか

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。問診票の作成・送付の手間だけでなく、主治医の依頼書を取りに行かなくてはならないという手間が足かせとなってか、電話で問い合わせながらも実際の相談の申し込みにいたらないケースが少なくないという状況が生じている。歴史が古く、安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みると、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。

もうひとつの問題点は、主治医に回答書をお送りして説明していただく場合に、当センターの意向がうまく伝わっているかの検証が難しいという点である。これについては後述するように、全国に拠点病院を設置することで対応することを考えている。

4. 追跡調査の現状と問題点

当センターに相談した症例のうち、相談した時点で妊娠していたものはすべて追跡調査の対象としている。すなわち、自動的に前方視的コホートができる体制を整えているわけであるが、この体制が実を結ぶか否かは、相談症例のどの

くらいの割合が追跡調査に協力し、返答してくれるかにかかっている。

オープンしてからの相談例で妊娠結果調査が終了したのは35例である。1回目のハガキを返送してきた23例を除く12例に2回目の妊娠結果調査ハガキを再送付したが、返送があったのはそのうち3例であった。回答率は約7割であり、今後は電話での問い合わせを含めた運用面の見直しが必要だろう。また、返送してきたなかにも調査協力意志撤回を示す白紙回答も含まれており、倫理と公益性の関係調整の難しさを再認識している。

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、現状では東京近県在住を除き受診が難しくなっている。国のプロジェクトである以上、全国どこにいても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ことも考えており、現在その準備を始めている。

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。ロキソプロフェン（ロキソニン®）、エチゾラム（デパス®）はその最たるものであろう。前者は非ステロイド性抗炎症薬の中のプロピオン系として、後者はベンゾジアゼピン系として解釈すればよいだろうという考えもあるが、その普及量から考えても、これらは当センターが中心となって疫学データを出していくべきであろう。

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ことが予想される。すなわち、待っているだけでは、このような薬剤の症例データベースは構築できないことになる。これらに対しては学会や研究会などとタイアップして、当センターをレジストリシステムと利用してもらうことでデータ収集を行っていくことができればと考え、働きかけを始めたところである。

おわりに

妊娠と薬情報センターの事業を成功するためには、われわれの努力もさることながら、ご紹介くださる医師の方々、相談者の方々のご協力が欠かせない。本事業の目的をご理解いただき、ご指導、ご協力をよろしくお願い申し上げます。

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

TEL:03-5494-7845

平日（10:00～12:00、13:00～16:00）

ホームページ：

<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>

- 1) 村島温子：妊娠と薬情報センター。月刊薬事 48 (2)：79-83, 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（印刷中）

著者連絡先

(〒157-8535)
東京都世田谷区大蔵2-10-1
国立成育医療センター
周産期診療部母性内科
村島温子

妊娠とくすり

5. 医薬品添付文書とFDA分類、オーストラリア分類との比較

ひま じょう 実
濱田洋実*

筑波大学大学院人間総合科学研究科機能制御医学専攻婦人周産期医学分野。

Key Words/医薬品添付文書, FDA分類, オーストラリア分類

「妊娠とくすり」に関する情報源としてよく利用されている、医薬品添付文書および海外の公的リスクカテゴリーであるFDA分類、オーストラリア分類について簡単に紹介し、それらの比較を行った調査・解析結果について報告した。これらの情報源を利用するには、それぞれの特徴を十分理解しておくことが重要である。そして、その特徴の違いから、これらから得られる情報には“ずれ”があることが少なくないことを知っておく必要がある。

はじめに

われわれ産婦人科医が患者から「妊娠とくすり」について質問を受けたときは、何らかの情報源をもとに回答することになるが、その際、多くの場合に利用されているのが医薬品添付文書である。そのほか、それぞれ、いわゆるFDA分類、オーストラリア分類と呼ばれる海外の公的リスクカテゴリーや成書¹⁾がよく利用されている。しかしながら、ある医薬品の妊娠に関連する真実はひとつであるはずなのに、実際はこれらの情報源から得られる情報が互いに完全に一致していないことも少なくなく、単純な情報提供は患者をかえって悩ませる説明になること

がある。そうした問題を少しでも減らすためには、それぞれの情報源の特徴を理解しておくことが重要である。

本稿では、これらの情報源のうち、医薬品添付文書、FDA分類、オーストラリア分類について簡単に紹介し、それらの比較を行った調査・解析結果について報告したい。

医薬品添付文書

医薬品添付文書は、唯一薬事法に法的根拠を持つ、わが国では最も重要な医薬品に関する情報資料である。現在はインターネットを通じて最新の医薬品添付文書を簡単に入手することが

表1 わが国の医薬品添付文書における妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する「使用上の注意」の表現方法

A (データ)	B (理由)
1 本剤によると思われるヒトの奇形の症例報告がある場合	→ 1 催奇形性を疑う症例報告があるので、
2 奇形児を調査したところ、母親が妊娠中に本剤を投与された症例が対照群と比較して有意に多いとの報告がある場合	→ 2 奇形児を出産した母親の中に本剤を妊娠中に投与された例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告があるので、
3 妊娠中に本剤を投与された母親を調査したところ、奇形児出産例が対照群と比較して有意に多いとの報告がある場合	→ 3 本剤を妊娠中に投与された患者の中に奇形児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告があるので、
4 妊娠中に本剤を投与された母親から生まれた新生児に奇形以外の異常が認められたとする報告がある場合	→ 4 新生児に〇〇を起こすことがあるので、
5 母体に障害はないが胎児に影響を及ぼすとの報告がある場合	→ 5 胎児に〇〇を起こすことがあるので、
6 妊婦への投与は非妊婦への投与と異なった危険性がある場合	→ 6 〇〇を起こすことがあるので、
7 妊娠中に使用した経験がないか又は不十分である場合	→ 7 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、
8 薬物がヒトの乳汁に移行し、乳児に対し有害作用を起こすとのデータがある場合	→ 8 ヒト母乳中へ移行する(移行し〇〇を起こす)ことがあるので、
9 動物実験で乳汁中に移行するとのデータがある場合	→ 9 動物実験で乳汁中に移行することが報告されているので、
10 動物実験で催奇形性作用が認められている場合	→ 10 動物実験で催奇形性作用が報告されているので、
11 動物実験で催奇形性以外の胎児(新生児)に対する有害作用が認められている場合	→ 11 動物実験で胎児毒性(胎児吸収…)が報告されているので、

C (注意対象期間)	D (措置)
1 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には	1 投与しないこと
2 妊婦(一カ月以内)又は妊娠している可能性のある婦人には	2 投与しないことが望ましい
3 妊娠後半期には	3 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
4 妊娠末期には	4 減量又は休薬すること
5 授乳中の婦人には	5 大量投与を避けること
	6 長期投与を避けること
	7 本剤投与中は授乳を避けること
	8 授乳を中止させること

(医療用医薬品の使用上の注意記載要領 [平成9年4月25日 薬発607号])

できる²⁾。このうち「妊娠とくすり」に関する記載は、「使用上の注意」のなかの「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に記載されている。その記載要領(平成9年4月25日 薬発第607号)によれば「表1のB、C、Dを適宜組み合わせたものを基本とし、更に追加する情報がある場合にはその情報を記載する」と定められている。

「妊娠とくすり」に関する医薬品添付文書の特徴は、表1を見てもわかるように、あくまで使用上の注意のみが記載されている点である。たとえ安全と考えられて日常臨床で妊婦に汎用されている医薬品であっても、「妊娠中の投与は安全と考えられている」といった記載はなされていない。また、これから使用しようとする際の注意であるので、妊娠と気づかずに服用したなどの、いわば偶発的な服用等に対する事後

の対応を示すものではない。

医薬品添付文書の問題点の詳細は別稿に譲るが、こうした記載方法そのものが問題とする意見が多い。また、後述するような「リスクカテゴリー」の記載もない。

FDA 分類

米国のFDA (Food and Drug Administration) から発表されているリスクカテゴリーである(表2)。カテゴリーA、B、C、D、Xに分類され、各医薬品についてどのカテゴリーに入るかが示されている。基本的には、カテゴリーAからXへと順に胎児への危険性が高くなる。各医薬品のカテゴリーがインターネットで検索可能である³⁾。

表2 FDAの分類

<p>ヒト対照試験で、危険性が見い出されない</p> <p>ヒトの妊娠第一三半期における比較対照試験で胎児への危険性は証明されず(また、その後の三半期においても危険性の証拠はなく)、胎児への障害の可能性は非常に低いもの。</p>
<p>ヒトでの危険性の証拠はない</p> <p>動物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、ヒトの妊娠第一三半期における対照試験では実証されていない(また、その後の三半期においても危険性の証拠はない)もの。</p>
<p>危険性を否定することができない</p> <p>動物生殖試験では胎仔に(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。</p>
<p>危険性を示す確かな証拠がある</p> <p>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場合)。</p>
<p>妊娠中は禁忌</p> <p>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のある女性には禁忌である。</p>

(U. S. Food and Drug Administration: FDA)

FDA 分類の特徴は、ヒトあるいは動物における研究結果を基にした、いわばエビデンスに基づいた分類であることを明確に表現していることである。表1からわかるように、医薬品添付文書も様々な研究結果を元にした記載が求められているものの、その研究そのものの質はあまり考えられていない傾向がある。特に近年、新しく作成もしくは改訂された文書を読むと、そ

の医薬品と妊娠に関する研究結果であれば、そのエビデンスのレベルを問わずにすべて記載されており、FDA 分類との違いがみられる。

ただし、この FDA 分類の特徴は問題点のひとつともなっている。例えば、質の高いヒトの妊娠第一三半期の比較対照試験のデータによって危険性が証明されないとき、初めてその医薬品がカテゴリー A に分類される。ヒトの妊娠第

表3 オーストラリア (ADEC) の分類

カテゴリー A	<p>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。</p> <p>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す、または、有害作用を引き起こすことが疑われる薬だが、奇形を引き起こすことはない。これらの効果は可逆的なこともある。詳細は付記した文章を参照のこと。</p> <p>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薬だが、この薬による奇形やヒト胎児への直接・間接の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。</p>
カテゴリー B1	<p>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薬だが、この薬による奇形やヒト胎児への直接・間接の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。</p>
カテゴリー B2	<p>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薬だが、この薬による奇形やヒト胎児への直接・間接の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。</p>
カテゴリー C	<p>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。詳細は付記した文章を参照のこと。</p>
カテゴリー D	<p>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。</p>
付記	<p>カテゴリー B の薬はヒトでのデータが欠如しているか不十分なものであり、入手しうる動物のデータをもとに B1, B2, B3 に分類した。カテゴリー B の薬はカテゴリー C の薬よりも安全であると示唆するものではない。カテゴリー D の薬は妊娠中絶対的禁忌ではない (例: 抗てんかん薬)。さらに、症例によっては、ヒト胎児の奇形や不可逆的な障害の発生頻度を増す「疑い」にすぎないという理由でカテゴリー D の薬が使用される。</p>

(Australian Drug Evaluation Committee; ADEC)

一三半期の比較対照試験を施行することはもはや現実的とはいえず、そのためカテゴリーAに分類される医薬品は非常に少なくなっている。また、医薬品添付文書と同様に、妊娠と気づかずに服用したなどのいわば偶発的な服用などに対する事後の対応を示すものではない。

オーストラリア分類

オーストラリア医薬品評価委員会 (Australian Drug Evaluation Committee; ADEC) から発表されているリスクカテゴリーである(表3)。基本的にカテゴリーA, B, C, D, Xに分類され(Bについては, B1, B2, B3に細分類)、各医薬品についてどのカテゴリーに入るかが示されているのはFDA分類と同様である。また、このリスクカテゴリーについても、各医薬品のカテゴリーがインターネットで検索できる⁴⁾。

オーストラリア分類の特徴は、ヒトに関するデータとして過去の使用経験を重視している点である。例えば、最も安全とされるカテゴリーAは「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。」と規定されており、FDA分類のようにヒトにおける比較対照試験を要求していない。Ampicillinを例にとると、ヒトについては質の高い比較対照試験が存在しないためFDA分類ではカテゴリーBとなっているが、実際はわが国でも妊娠中安全に使用できる抗生物質として汎用されており、その事実から、本分類ではカテゴリーAとなっている。もうひとつの特徴は、「カテゴリーBがカテゴリーCよりも安全である、ということを示しているわけではない」ということである。これについては、本分類に「付記」として明記してあり、また、

本委員会の作成した正式のリスクカテゴリーの一覧表では、カテゴリーをA, C, B (B1, B2, B3), D, Xの順に記載することで注意が喚起されている(表3)。しかしながら、誤解を生じやすく、わかりやすいとはいえない分類となっている。

そのほか、FDA分類も同様であるが、こうしたリスクカテゴリーは便利である反面、カテゴリーのみが一人歩きする危険性があり、問題点として指摘されている。なお、オーストラリア分類も、医薬品添付文書やFDA分類と同様に、妊娠と気づかずに服用したなどのいわば偶発的な服用等に対する事後の対応を示すものではない。

医薬品添付文書, FDA分類, オーストラリア分類の比較

はじめに述べたように、また、ampicillinの例を見てもわかるように、医薬品添付文書、FDA分類、オーストラリア分類のそれぞれから得られる情報に“ずれ”があることを経験することがある。そこで、今回この3者についてどのくらいの“ずれ”があるのか検討を行った。

方法として、まず医薬品添付文書の情報から各医薬品の妊婦、産婦への投与に関するリスクカテゴリーの分類を試みた。医薬品添付文書には使用上の注意だけが記載されているので、その文章から便宜的に表4のような分類を作成した。カテゴリーAは使用上の注意の記載のないものとした。すなわち、妊婦、産婦への投与に関する注意が明記されていないということは、医薬品添付文書上安全な医薬品といえるだろうという判断をした。カテゴリーB, C, D, Xについては、主にFDA分類の基準にできるだけ準拠するように分類を行った。ついで、これらのわれわれのリスクカテゴリー、およびFDA

表4 わが国の医薬品添付文書における妊婦、産婦への投与に関する「使用上の注意」の表現とわれわれのリスクカテゴリー分類

(添付文書に使用上の注意の記載のないもの)

投与量、投与期間等に注意して投与する。
 可能な限り単独投与することが望ましい。
 長期連用を避けること。
 長期の使用を避けること。
 長期の投与を避けること。
 大量または長期にわたる使用を避けること。
 大量または長期の使用を避けること。
 大量または長期間使用しないこと。
 大量または長期間投与しないこと。
 大量または広範囲にわたる長期間の使用を避けること。
 大量または広範囲にわたる長期間の投与を避けること。
 広範囲にわたる大量使用または長期使用を避けること。
 大量または長期にわたる広範囲の使用を避けること。
 長期または頻回の使用を避けること。
 長期にわたる広範囲の使用を避けること。
 大量投与を避けること。
 慎重に投与する必要がある。
 慎重に使用する。
 慎重に投与する。
 連用しないことが望ましい。

接種による有益性が危険性を上回ると判断される場合は接種することができる。
 検査の有益性が危険性を上回ると判断される場合にだけ投与する。
 診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にだけ投与する。
 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。
 やむを得ず投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。
 やむを得ず投与する場合には、可能な限り併用しないことが望ましい。
 原則として投与しないことが望ましいが、診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にだけ投与すること。
 投与を中止することが望ましいが、やむを得ず投与する場合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だけ投与する。
 投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合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だけ投与する。
 緊急やむを得ない場合以外は投与しないことが望ましい。

投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること。
 診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合のほか原則として投与しない。
 接種しないことを原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ接種すること。
 使用を避けることが望ましい。
 投与を避けることが望ましい。
 使用しないことが望ましい。
 投与しないことが望ましい。
 投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合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だけ投与する。

投与を避けること。
 使用しないこと。
 投与しないこと。
 投与しない。
 絶対に投与しないこと。

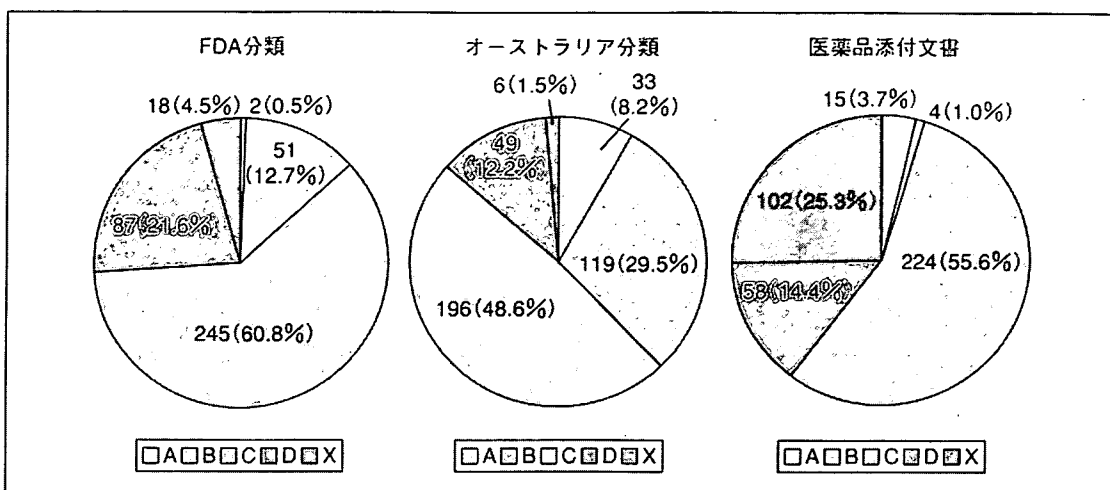


図1 403薬剤の各分類における内訳

分類、オーストラリア分類の3者のリスクカテゴリーがすべて記載されている医薬品について、そのカテゴリーを調査し、一致度を解析した。

調査した計403薬剤の、各リスクカテゴリーにおけるカテゴリー別の割合を図1に示した。3者ともカテゴリーCの薬剤が最も多く、約50～60%を占めていた。各リスクカテゴリー別の特徴としては、オーストラリア分類ではカテゴリーA、Bが合わせて約40%と、他のカテゴリーより割合が多いこと、一方、われわれの医薬品添付文書のカテゴリーでは、カテゴリーD、Xが合わせて約40%と多いこと、FDA分類はこれらのいわば中間であることがあげられた。われわれの医薬品添付文書のカテゴリーでは、全医薬品の約1/4がカテゴリーX、すなわち、妊婦あるいは産婦には禁忌とされる医薬品となっていた。

われわれの医薬品添付文書のカテゴリーから見た場合、FDA分類、オーストラリア分類のどちらの分類とも2ランク以上の“ずれ”があった医薬品が計49(12.2%)、どちらかの分類のみと2ランク以上の“ずれ”があった医薬品が計57(14.1%)あった。つまり、合計106(26.3%)の医薬品において、医薬品添付文書の記載は両

分類の片方もしくは両方と一致しているとはいえないと考えられた。

これらの不一致の理由としては以下の二つが考えられる。一つは、今回のわれわれのリスクカテゴリー分類の問題である。医薬品添付文書の使用上の注意の記載を単純に分類しただけであり、その元になったデータを解析していないため“ずれ”が生じた可能性が否定できない。もうひとつは、FDA分類とオーストラリア分類のそれぞれの特徴の違いである。上述したように、前者は研究結果によるエビデンス重視、後者は使用経験重視の傾向があり、このことが結果的に各医薬品のカテゴリーの違いに現れたと考えられる。

今回の検討により、医薬品添付文書、FDA分類、オーストラリア分類のそれぞれから得られる情報には“ずれ”があることが確認された。これら3者の情報を利用する際には、こうした不一致が存在すること、さらに、その理由を十分に理解しておくことが重要だろう。

おわりに

現在、厚生労働科学研究費補助金の研究事業、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のひとつとして、わが国の医薬品の妊婦、産婦への投与に関するリスクカテゴリー分類の構築を視野に入れた議論がなされている。また、FDA分類も改訂作業に入っているといわれている。これらにより、よりよいリスクカテゴリー分類が確立することに期待したいが、それまでは現在の医薬品添付文書、FDA分類、オーストラリア分類などの情報を利用していくことになるので、その際には上述したような3者の特徴をよく理解し、さらにはヒトあるいは動物実験の様々なデータを入手する労を惜しまない姿勢が、われわれ産婦人科医には求められるであろう。

- 1) Briggs GG, et al.: Drugs in pregnancy and lactation, 7th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- 2) 医薬品医療機器情報提供ホームページ
(<http://www.info.pmda.go.jp/index.html>)
- 3) 米国処方薬添付文書集ホームページ
(<http://www.rxlist.com/>)
- 4) オーストラリア医薬品評価委員会ホームページ
(<http://www.tga.gov.au/docs/html/adecc/adecc.htm>)

著者連絡先

(〒 305-8575)
つくば市天王台 1-1-1
筑波大学大学院人間総合科学研究科
機能制御医学専攻婦人周産期医学分野
濱田洋実

妊娠とくすり

2. くすりの催奇形性・毒性を 考えるうえでの基礎知識

はやし まさひろ
林 昌洋*
虎の門病院薬剤部

Key Words/催奇形性, コホート研究, ケース・コントロール研究



くすりの催奇形性・胎児毒性を考える際には、生殖における自然の奇形発生率、流産率などを基本に置いたうえで、判断根拠を提示する各種の情報の特徴と証拠としての強度、真実からの隔たりが情報に混入する際の要因を十分に考察する必要がある。

倫理的配慮から妊婦を対象とした臨床試験は行われなため、限られた情報から考察するには、得られたデータの合理性を薬剤疫学的な観点、臨床薬理学的な観点、体内動態学的な観点、発生学的な観点から考察する必要がある。

はじめに

妊婦を対象とした薬物療法では、唯一、治療を受ける本人以外（次世代）に対する毒性を考慮した薬物選択を要求される。

サリドマイドによる催奇形の教訓から、医療従事者はもとより一般の妊婦にも薬物の催奇形性に関する認識が普及し、むしろ過剰な不安を抱く傾向がある。第二のサリドマイド禍を避けるための慎重な安全性評価や処方への配慮が必要なことは明らかなが、胎児への影響を懸念して必要な処方控えられることにより母児の健康に不利益を与えることも避けなければならない。

そのためには、薬物の催奇形情報を適正に評価し、治療上の必要性を満たした、催奇形の危険度が低いと判断される薬物を使用する必要がある。

当院では産婦人科と薬剤部が共同で「妊娠と薬相談外来」を開設して、妊婦の服薬に対する不安を解消し無用な命の中断を防ぐために、催奇形性情報の提供やカウンセリングを行っている（本書の別稿に詳述）。2006年12月末で、のべ8,900例の相談に応じており、本稿ではこの外来の経験と実績をもとに、薬物自体の催奇形性・毒性の評価、服薬時期と胎児への影響、薬物の胎盤通過性、母体の薬物動態の変化、服用量・投与経路別の評価について基本的な知識を

表1 ヒト先天異常の推定原因

推定される原因	%
遺伝的問題	
常染色体の遺伝性疾患	15～20
細胞発生時の遺伝的問題	5
環境要因	
母体のコンディション	4
母体の感染症	3
機械的問題(デフォーメーション)	1～2
化学物質/薬物/放射線/高体温	<1
未知	65

Chemically induced birth defects より引用

概説する。

なお、くすりの生殖・発生にかかわる毒性には、受胎能の障害、受精卵・胚・胎児への毒性、催奇形性、発育障害、機能発達の障害などが考えられるが、前述のように臨床では催奇形性が問題となることが多いため、本稿ではこれを中心に他の毒性についても合わせて解説する形とした。

薬物自体の催奇形性・毒性の評価

薬物自体のヒトにおける催奇形性を評価する大前提として、ヒトの先天異常の原因としてどのようなことが推定されているかについて表1に示した。原因として、遺伝的な問題が関与する比率は20～25%あり、母体のコンディションあるいは感染症が原因として推定されるものがそれぞれ3～4%存在すると考えられている。これに対して、薬物、化学薬品、放射線などが、先天異常の原因と推定される比率は1%程度と考えられている¹⁾。

薬物自体が先天異常の原因となる比率は、一般国民が意識しているほど高くない。しかし、この数値は薬物による次世代への危険性が必ずしも高くないことを示しているのではなく、

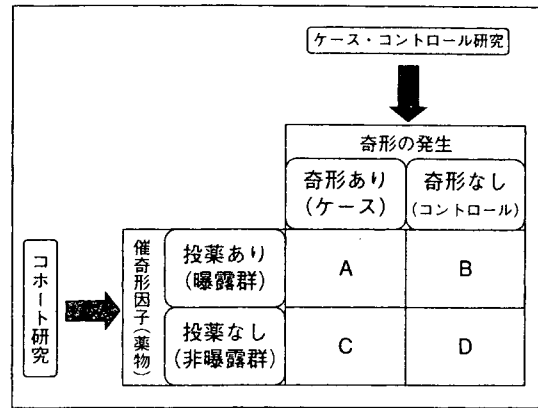


図1 コホート研究とケース・コントロール研究におけるデータ収集

1%程度であったとしても妊婦の薬物使用が医療をはじめとした人為的な行為によるものである点で、回避することが可能であり、適切な危険度評価が欠かせないことを物語っている。

薬物自体のヒトにおける催奇形性あるいは胎児・新生児毒性を評価するための判断根拠となる情報を大まかに分類すると、ヒト解析型研究、ヒト記述型研究、動物生殖試験があり、薬物と催奇形の因果関係を検証する観点からは、この順で信頼度が高いと考えられている。

以下、順に各特徴と危険度評価に使用する際の留意点について解説する。

1) 妊婦における解析型研究

妊婦を対象とした臨床試験成績、コホート研究、ケース・コントロール研究などが、この分類に該当する。

研究デザインとして、二重盲検比較臨床試験が最も高い信頼性を有するデータを提供することは周知の事実だが、倫理的配慮から妊婦を対象とした薬物療法において、この種の研究デザインに該当する報告は皆無に近い。また、一部の妊婦適応を有する医薬品を除くと妊婦は臨床試験の除外対象と規定されており、妊婦を含む臨床試験自体に関する報告も皆無に近い。

このため現実の問題として、ヒトにおける薬

物の催奇形性・毒性の評価にあたっては、非介入型の薬剤疫学的な研究であるコホート研究とケース・コントロール研究が信頼性の高い情報源となっている。

コホート研究とケース・コントロール研究は、いずれも相対危険 (relative risk) を導き出すためのもので、両者はこのための解析に必要な情報をどのように定義して収集するか (図1) が異なっている。

・コホート研究

コホート研究は、特定の集団 (ここでは妊婦) を対象として、薬物への曝露群と薬物非曝露群を、時間を追ってフォローアップ調査して最終的に出産結果の差異 (奇形の有無) を研究するというデザインである。

コホート研究は、前方視、後方視の調査が可能だが、一般に前方視の研究とすることにより、後方視的データ収集により発生しうるバイアスなどの問題から開放されること、疾患のない対象群 (非曝露群) の設定が容易なことより交絡の問題に巻き込まれにくいことなどの利点があり、ケース・コントロール研究で示された関連より質の高い因果関係を示しうるデザインと考えられている。

ただし、コホート研究において比較的まれな先天異常を研究するためには、大規模な標本サイズが必要となり膨大な労力と経費を要することになるデメリットがある。また、出生児の発育後の機能面への影響を検討するには、十数年に渡る時間を要するため臨床的な情報ニーズに応えることが難しくなるというデメリットもある。

・ケース・コントロール研究

ケース・コントロール研究は、ある奇形を有するケース群と、奇形のない (あるいは他の奇形を有する) コントロール群との比較において、妊娠中の薬物への曝露の有無を研究して危険性の差異を研究するものである。

一般に、ケース・コントロール研究は、ケース群とコントロール群における危険因子として懸念がある複数の因子への曝露を研究できるメリットがあるとされている。また、欧米では先天異常を有する児を登録する制度が定着している。比較的まれな先天異常を研究する際にも奇形を有する十分な数のケースが確保しやすく有用な研究デザインと考えられている。

ただし、催奇形性に関するケース・コントロール研究は、奇形の有無でケース群とコントロール群を設定して、過去の薬物への曝露を後方視的に調査することになるので、医療記録からのデータ抽出に限界があること、面談や聞き取り調査ではインタビューバイアスや記憶のバイアスの存在が否定できないこと等、後方視的調査ゆえのデータ信頼性に関する限界がある。また、コントロール群の選択基準の設定いかんにより誤った結論を導きうる要因を含む集団を選択してしまう選択バイアスの問題も生じえる。

・両研究デザインの相違点

両者の相違点として、コホート研究では曝露群と非曝露群における奇形の発現頻度から“相対危険”が直接求められるのに対して、ケース・コントロール研究では奇形を有するケースと奇形のないコントロールを抽出した母集団の規模が決められないので直接的な奇形発現頻度や直接的な“相対危険”を導くことはできない。このため、ケース・コントロール研究では、その結果としてオッズ比 (odds ratio) が導き出される。ただし、ヒトにおける個々の奇形の発現頻度は比較的まれなので、“オッズ比”と“相対危険”はほぼ一致してくると考えられており、推定値として扱われたり同一視して記述されることがある。

相対危険、オッズ比は、いずれも“P値”と“信頼区間”とともに導き出される。95%信頼区間に“1.0”が含まれない場合には、その結果は0.05より小さいP値をもって統計的に有意なも

のといえる。多くの場合、信頼区間はP値よりも臨床判断の根拠として参考にしうる情報を提供してくれる。仮に、結果がオッズ比1.0で95%信頼区間が0.1～100であったとすれば、この研究は関連性について何も根拠を示せなかったことを意味している。一方、オッズ比10で95%信頼区間が9.6～10.4であったとすれば、この研究は10倍の危険度をもって薬物曝露と催奇形の関連について強い根拠を示していることになる。

少し具体例をあげると、スウェーデンにおける出生児登録制度データの解析では、妊娠初期にバルプロ酸による単剤治療をしていた母親の児268例中26例に先天性の大奇形が認められたことが報告²⁴⁾されている。相対危険は、9.7%で、95%信頼区間は6.7～13.9であったと報告されている。この解析結果は、妊娠初期のバルプロ酸治療と催奇形の関連を強く示していることになる。一方、米国においてヘルスケアレコードをもとに行われたケース・コントロール研究で、パロキセチンと先天性の大奇形との関連が認められたことがインターネット上で公開²⁵⁾された。オッズ比は1.75で信頼区間は1.19～2.59であった。薬剤疫学の教科書などでは、曝露と毒性の関連の量的な確からしさに関して、“2”以下の相対危険が示す関連は弱い関連と位置づけているもある。パロキセチンの報告における危険度は、報告自体が審査員のいる論文として公表されていないため未確立であること、関連が認められなかったとする他の報告があることに加えて、信頼区間の値も必ずしも強い関連を示唆していると位置づけるには至っていない。

こうした事情から、コホート研究とケース・コントロール研究は、一般に研究から導き出された因果関係の信頼性に関しては前者が優れており、まれな先天異常の検出に関しては後者が現実的と考えられている(図2)。

①コホート・スタディ：精度は比較的高い。

一般に、薬物使用妊婦と対照群となる非使用妊婦における先天性の新生児異常発現率を比較。通例は前方視的調査。

②ケース・コントロール・スタディ：発現頻度の低い異常にも対応可

特定の奇形ありの児(ケース)と奇形なし又は他の奇形を有する児(コントロール)における薬物曝露率からリスク比を算出。通例は、後方視的調査。

◆注意点

- 1) 人為的関連 チャンス(偶然)、バイアス(偏り)
- 2) 間接的関連 交絡(Confounded)

図2 妊婦疫学調査の特徴と注意点

いずれにしても、各群への選択基準、除外基準等の研究デザイン、両群の患者背景ならびに規模・人数等に留意する必要がある。そのうえで、疫学データの取り扱いに際しては、バイアスと交絡の有無を特に吟味する必要がある。

・バイアス

ケース・コントロール研究では、妊娠中の薬剤使用に関して母親の聞き取り調査を行う形式のものが多い。この場合、奇形を有する児を出産した母親群では、医師、家族からの繰り返しの質問や服薬に対する罪悪感によって、健常児を出産した母親群より記憶情報量が多い傾向があり、両群の記憶の正確性にバイアスが生じているおそれがある。

・交絡

薬剤を使用した母親と使用しなかった母親の2群を比較する際に、年齢、人種、嗜好品、居住地などの背景を均等化しても、さらに両群間に服薬以外の差異が存在し、評価結果に影響を与えることがある。一例として、アルコールの催奇形性を評価する際に、他の非合法ドラッグ使用の有無が影響する場合などがあげられる。

2) 妊婦における記述型研究

妊婦服薬例の児に関する、症例報告、市販後調査(副作用自発報告)、症例シリーズ研究、サーベイランス報告などが記述型の研究に分類される。

偶発的な先天奇形が存在するため、妊娠中に薬物を使用した母親の児に奇形が認められた事実が報告されたとしても、薬物が催奇形の原因であったのか、すでに偶発的な奇形を有する児の母親が薬物を使用したのか判別することは難しい。

症例報告が発端となり、その後の報告の蓄積やレビュー論文などにより薬物と催奇形の関連が明らかとなった薬物としてワルファリンを含むクマリン系の抗凝固薬があげられる。

Disaia PJ が、1966年に僧帽弁置換患者の妊娠と出産についてObstet Gynecol誌に最初の報告¹⁾をした後、ワルファリンと胎児毒性、先天異常の関連を指摘した多くの症例報告がなされた。その後、症例報告がレビューされたり催奇形メカニズムに関する論文が報告されるなどして、胎児ワルファリン症候群あるいはクマリン胎芽病の概念が確立していった。

一方、三環系抗うつ薬のアミトリプチリンに関しては、アミトリプチリン使用妊婦の児に関する四肢奇形の症例報告がなされたが、その後の複数の症例シリーズ報告では催奇形との関連はみられず、まず考えにくいと認識されている。

記述型の研究から得られる情報に関しては、胎児への催奇形性・毒性に関する危険の可能性・仮説が導かれることを認識し、薬理学的な妥当性や体内動態学的な妥当性、動物の生殖試験との発生学的な類似性を合わせて検討し、危険の回避に臨むとともに過剰な反応とならないよう冷静な対処が必要である。

・症例報告

前述のように、症例報告は危険の可能性を提示するが、同時に存在した他の要因による奇形の惹起や、原因が未知で現代の科学でも偶発的な奇形と位置づけざるを得ないものが含まれる可能性がある。そんななかでも、慎重に提示されたリスクを評価する必要があり、認められた奇形が、動物の生殖試験において認められるの

か、母体の妊娠に遺伝的問題が存在しないか、他の市販薬やアルコール等の嗜好品への曝露が否定されているか、薬物への曝露の時期は発生学的に妥当かなどについて、慎重に吟味する必要がある。

なお、妊娠可能年齢の女性が比較的使用する頻度が高いと考えられる薬剤では、ある症例報告がなされた後に、曝露例における奇形児出産の類似報告が続くことがある。こうした場合には、報告に含まれる危険性の把握に努めるとともに、薬物使用母集団の規模を推察し、レポート・バイアスの存在に留意する必要がある。これは、既報告が存在しない状況下では自然の奇形発生率に含まれる先天異常と考えて報告に至らない症例でも、一つの報告が存在することによって、医師が真摯に取り組みば取り組むほど科学への義務感から報告が続くことが予想されるためである。

・副作用自発報告

製薬企業によって収集される市販後調査では、一般に有害事象の発現した事例をモニタリングする手法がとられており、一般的な市販後調査では有害事象の発現しなかった事例を積極的に収集するシステムはない。このため、製薬企業が収集する妊婦服薬事例は、一般に新生児に異常が認められたものが多くなる傾向を有していることを加味したうえで情報を評価・利用する必要がある。

なお、このデータは、論文誌への投稿と異なり、他の要因等に関する審査がされていない素データである点でも前述の症例報告と異なる点に留意する必要がある。

・サーベイランス報告

製薬企業が市販後に行う「特定使用成績調査」では、調査の委託医療機関から妊婦服薬例とその出産結果を無作為に収集する方式が採られている。海外の使用例登録制度などと並んで、自発報告よりも使用実態に近い結果が得られる可

能性がある。

いずれにしても、記述型研究に位置づけられるものであり、薬理学的、体内動態学的な妥当性や、生殖試験などの発生学的なデータを合わせて検討する必要がある。

・症例シリーズ研究

当該薬物療法を必要とする妊婦を多数治療している医療機関、あるいは催奇形情報センターやそのネットワークから、複数例の妊婦薬物使用例の出産結果が報告されることがある。

対照群はなく安全性を確立するものではないが、調査方法自体がバイアスを排除できる体制で調査されているものでは、個発の症例報告よりも一定結論を推察するのに参考になる。サーベイランス報告同様に、生物学的な妥当性を合わせて検討する必要がある。

3) 動物の生殖試験

医薬品が製造承認を得て市販される前に、動物を用いた生殖試験が行われている。ビタミンA誘導体やアルコールなどのように動物を用いた生殖試験で催奇形性が認められた薬物で、ヒトにおいても催奇形性が確認された薬物があり、ヒト妊婦における催奇形性を直接評価した情報が極めて限られている現状からは貴重な情報といえる。

一方、動物実験で催奇形性が認められても、ヒトでは催奇形性との関連が見出されない薬物や、ある種の動物では催奇形性が認められなくてもヒトで催奇形性が疑われる場合もあり、ヒトへの外挿は単純ではない(詳細は本誌他稿を参照)。

特に、動物実験では臨床用量より高用量を用いるため、臨床とは異なる薬理作用が発現したり、母動物の毒性による間接的影響が認められることがある。これらは、一般的な全身毒性として、脱水や栄養障害を介する場合と、イトラコナゾールのように内分泌環境の変化や、降圧薬のように全身循環や胎盤血流量の変化を伴う

場合がある。いずれにしても、動物実験のデータを臨床判断に直接使用することは困難だが、少なくとも当該実験系における母動物の変化を考慮したうえで、胎児の変化や異常を評価する必要がある。

催奇形に関する服薬時期の危険度⁵⁾

妊娠中の薬物の使用が、催奇形の点で胎児に影響を及ぼすかどうかは、前述の薬物の危険度とともに服用時期が重要な要素となる。

もっとも危険な時期は、胎児の中枢神経や、心臓、消化器、四肢などの臓器や器官が発生、分化する時期である妊娠4週目～7週目末までの期間である。

虎の門病院の妊娠と薬相談外来では、この時期を催奇形作用に関して薬剤に対して最も敏感な「絶対過敏期」として位置づけている。

1) 受精前から妊娠27日目まで(無影響期)

受精前に薬物の影響を強く受けた卵子は、受精能力を失うか、受精しても着床しないか、妊娠早期に流産として消失すると考えられている。この時期に影響を受けて出生にいたる可能性があるとするれば、染色体異常などの遺伝子レベルの異常で、いわゆる催奇形は発生しないと考えられている。

また、受精後2週間(妊娠3週末まで)以内の薬物による影響形態は、「all or noneの法則」と呼ばれている。受精後何日目から催奇形臨界期に入るかは、サリドマイドの事例調査により明らかにされている。月経周期が28日型の妊婦で月経初日から33日目ぐらいまではサリドマイドを使用してもその児に奇形は生じていない。したがって、この時期の投薬については、胎児への影響を基本的には考慮する必要がないため無影響期と位置づけている。

表2 サリドマイド奇形の感受期

奇形の型	感受期(月経日齢)
無耳	34～38日
指無形性	37～40日
上肢欠如	38～43日
股関節脱臼	38～48日
上肢アザラシ症	38～49日
耳介奇形	39～43日
手の指放線奇形	39～45日
下肢欠如	41～45日
下肢アザラシ症	42～47日
足の指放線奇形	45～47日
母指三指節	46～50日
嚢胞腎	33～34日
心奇形	38～45日
十二指腸閉塞	40～45日
直腸狭窄	49～51日

2) 妊娠 28 日目～50 日目まで(絶対過敏期)

この時期は胎児の中樞神経、心臓、消化器、四肢などの重要臓器が発生・分化する時期にあたり、催奇形という意味では胎児が最も薬物の影響を受けやすい過敏期になる。

妊婦がサリドマイドを服用した時期と、それによって生じた奇形の間には明確な相関が指摘されており(表2)、最終月経から32日日以前、あるいは52日日以降の服用では奇形が発生していない。

ただし、胎芽・胎児の発育には相当の個体差があり、最終月経から胎齢を推定する方法のものにもある程度のばらつきがあるので、絶対過敏期の臨床的な境界目をあいまいにしていることに留意しておく必要がある。

この時期の薬剤の投与は、治療上不可欠なものに限るとともに、催奇形の危険度の低い薬剤を選択するなど特に慎重な配慮が必要である。胎児への催奇形性・毒性がヒトで問題となることが疫学調査などで明確にされている薬物を表3にまとめた⁶⁾。

3) 妊娠 51 日目～112 日目まで(相対過敏期, 比較過敏期)

胎児の重要な器官の形成は終わっているが、性器の分化や口蓋の閉鎖などはなお続いている。催奇形性という意味で薬剤に対する胎児の感受性は次第に低下するが、催奇形性のある薬剤の投与はなお慎重であったほうがよい。

胎児の外陰部はアンドロゲンによって男性化することが知られている。妊娠8週をすぎると睾丸からのアンドロゲンの分泌が認められ、これによって肛門生殖器間の距離の延長や陰唇隆起の癒合が始まる。妊娠11週にはおよそ外観で男女の区別が可能になり、妊娠12～14週頃には男性化が完成する。しかし、睾丸が陰嚢内に下降するのはさらに遅く、妊娠7～8カ月になってからである。つまり、外性器に関する薬物臨界期は相当長いことになる。

4) 妊娠 113 日～分娩まで(潜在過敏期)

この時期の薬物の投与によって、内因性に奇形のような形態的異常は形成されない。胎児の機能的発育に及ぼす影響や発育の抑制、子宮内胎児死亡のほか、分娩直前では新生児の適応障害や薬物の離脱症状などである。

この時期の薬物の催奇形性として、問題になるのは、羊水過少症を引き起こすACE阻害薬、ARBなど特殊な薬剤に限定される。

一方、胎児の機能への毒性として、非ステロイド性解熱鎮痛薬による胎児動脈管の収縮の問題がある。妊娠後期に非ステロイド系抗炎症薬が投与されると胎児に移行し、動脈管の開存に欠かせないプロスタグランジンの生成を阻害するため、胎児の動脈管が収縮してしまい、胎児に肺高血圧と右心不全が生じるおそれがある。

5) 妊娠希望女性のパートナーとなる男性の薬物使用

薬物の影響を受けた精子は受精能力が障害されるか、受精に至ってもその受精卵は着床しにくかったり、妊娠早期に流産する可能性が高い

表3 ヒトで催奇形性・胎児毒性を示す証拠が報告されている薬物*

一般名又は薬物群名	代表的な商品名	報告された催奇形性・胎児毒性
アミノグリコシド系抗結核薬	カナマイシン注、ストレプトマイシン注	非可逆的の第Ⅷ脳神経障害、先天性聴力障害
アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I) / アンギオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)	カプトプリル、レニベース、他 / ニューロタン、バルサルタン、他	《中・後期》胎児腎障害・無尿・羊水過少、肺低形成、四肢拘縮、頭蓋変形
エトレチナート	チガゾン	催奇形性、皮下脂肪に蓄積されるため継続治療後は年単位で血中に残存
カルバマゼピン**	テグレトール、他	催奇形性
サリドマイド	個人輸入・治験 (多発性骨髄腫)	催奇形性：サリドマイド胎芽病 (上肢・下肢形成不全、内臓奇形、他)
シクロホスファミド***	エンドキサンP錠	催奇形性：中枢神経系、他
ダナゾール	ボンゾール、他	催奇形性：女児外性器の男性化
テトラサイクリン系抗生物質	アクロマイシン、レダマイシン、ミノマイシン、他	《中・後期》歯牙の着色、エナメル質の形成不全
トリメタジオン	ミノ・アレピアチン	催奇形性：胎児トリメタジオン症候群
バルプロ酸ナトリウム**	デバケン、セレニカR、他	催奇形性：二分脊椎、胎児バルプロ酸症候群
非ステロイド性消炎鎮痛薬 (インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、他)	インダシン、ボルタレン、他	《妊娠後期》動脈収縮、胎児循環持続症、羊水過少、新生児壊死性腸炎
ビタミンA (大量)	チョコラA、他	催奇形性
フェニトイン**	アレピアチン、ヒダントール、他	催奇形性：胎児ヒダントイン症候群
フェノバルビタール**	フェノバル、他	催奇形性：口唇裂・口蓋裂、他
ミソプロストール	サイトテック	催奇形性、メビウス症候群 子宮収縮・流早産
メソトレキセート	リウマトレックス、他	催奇形性：メソトレキセート胎芽病
ワルファリン	ワーファリン、他	催奇形性：ワルファリン胎芽病、点状軟骨異常 養症、中枢神経系の先天異常

* 抗がん剤としてのみ用いる薬物は本表の対象外とした。

** てんかん治療中の妊婦では治療上の必要性が高い場合は投与可、妊婦へ催奇形性に関する情報を提供したうえで、健常児を得る確率が高い (抗てんかん薬全般として90%程度) ことを説明し励ますことが必要と米国小児科学会薬物委員会より勧告されている。

*** 保険適用外で、膠原病 (難治性の全身性エリテマトーデス、強皮症に合併する肺繊維症、血管炎症候群、他) に処方されることがあり注意が必要である。

と考えられている。薬物の毒性により障害された精子が出生に関与する可能性があるとするれば、染色体異常か遺伝子レベルの異常で、いわゆる催奇形のような形態的な異常は発生しない。

また、ヒト男性の精子形成期間はおよそ74

日 (±4~5日) とされるので、薬物の影響を考慮する必要がある場合には、受精前約3カ月以内に投与された薬物を考慮に入れる必要がある。