

表4 医薬品を使用する際の情報となる書籍

書籍名	編者・訳者・監修	出版社	出版年
Drugs in Pregnancy and lactation 第7判	Gerald G Briggs, Roger K Freeman, Sumner J Yaffe	Lippincott Williams & Wilkins	2005
Drugs for Pregnant and Lactating Women	Carl P Weiner, Catalin Buhimschi	CHURCHILL LIVINGSTONE	2004
Chemically Induced Birth Defects 第3版	James L Schardein	Marcel Dekker	2000
DRUG INFORMATION HANDBOOK 13 th Edition	Charles F Lacy, Lora L Armstrong, Morton P Goldman, Leonard L Lance	LEXI-COMP	2005
妊娠と薬	佐藤孝道, 加野弘道	じほう	1992
妊娠中の投薬とそのリスク 第4次改訂版	雨森良彦	医薬品・治療研究会	2001
スキルアップのための妊婦への 服薬指導	田中憲一, 佐藤博, 高桑好一, 田村正毅, 増田寛樹	南山堂	2003
改訂第3版 妊婦・授乳婦と薬 —注意度別にみた同効薬の選択指針—	山崎太, 安田忠司	ヴァンメディカル	2005

には、最も必要で正確性が求められる情報が不足しているとの結論に達し、FDAは現在のPregnancy Categoryを改善すべきとの見解を示した。その見解を受け、妊娠している患者に対し処方するときだけでなく、相談するときに必要な情報も十分に伝えることのできるラベルの作成を目的にPregnancy Labeling Initiativeが開始された。Pregnancy Labeling Initiativeでは、動物実験からの予測値、妊娠中における用量、使用時における母体と胎児の安全性に関する質の高いデータおよびラベルのアップデートが必要であるとしている。また、新しいラベルでは従来用いられている薬剤胎児危険度に関して、これまでのCategoryによる分類から記述的文章へと変更するべきではないかとの報告が、最も大きな変革となると思われる。

一方、わが国における妊婦に対する医薬品情報の提供の展望については、現在国立成育医療

センターに「妊娠と薬情報センター」が設置され、妊娠中の医薬品使用に関する相談事業が、さらに、虎ノ門病院や聖路加国際病院など様々な医療機関での妊娠と薬に関する相談業務が実施されているのは旧知の事実である。しかし、医療関係者に提供される医薬品情報は、従来の新様式の添付文書等のままであり、現在、「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（主任研究者：吉川裕之）」として厚生労働省研究事業ですでに検討がなされている最中であり、将来的にはこれら情報を総括した、より詳細なる薬剤情報提供が可能になるものと考えられる。

著者連絡先

(〒260-8675)
千葉市中央区亥鼻1-8-1
千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学
佐藤信範



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何？

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。催奇形性だけではなく、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

用語

J1 自然発生率

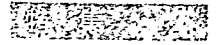
妊娠反応が陽性となるが、エコー上妊娠が確認されないまま出血してしまう化学的流産(chemical abortion)を含めた自然流産率は15%前後といわれている。また、出生直後に明らかとなる形態学的異常(奇形)の自然発生率は2～3%といわれている。

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、流産となってしまい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ことはできないが、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ながら、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 催奇形性と胎児毒性

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。

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)

<ul style="list-style-type: none"> ⊕高リスク(> 25%) <ul style="list-style-type: none"> ・サリドマイド ・男性ホルモン ・蛋白同化ステロイド ⊙中等度のリスク(10 ~ 25%) <ul style="list-style-type: none"> ・ワルファリン ・ビタミンA誘導体 ・D-ペニシラミン ⊖低リスク(< 10%) <ul style="list-style-type: none"> ・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) ・抗腫瘍薬 ・メトトレキサート ・ミロプロストール ・チアマゾール ・リチウム

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
A II 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
A II 受容体拮抗薬: アンギオテンシン II 受容体拮抗薬

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。
H₂ 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。

▶ 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、トロンボキササン A₂ 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, ピリナジン	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	有益性投与	C → D(末期)	
			バファリン 81mg, バイアスピリン	出産予定 12 週間以内は禁忌	C → D(末期)	
	酢酸系	メフェナム酸	ボンタール	禁忌(末期)	C → D(末期)	
			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)
	プロピオン酸系	ジクロフェナク Na	ボルタレン	禁忌(全期)	B → D(末期)	
			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)
	胃炎・消化性潰瘍治療薬	H ₂ ブロッカー	ナプロキセン	ナイキサン	有益性投与	B → D(末期)
ラニチジン			ザンタック	有益性投与	B	
ファモチジン			ガスター	有益性投与	B	
プロトンポンプ阻害薬		シメチジン	タガメット	有益性投与	B	
		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	
プロスタグランジン製剤		ラベプラゾール	バリエット	有益性投与	B	
胃粘膜保護薬		ミソプロストール	サイトテック	禁忌	X	
抗コリン薬		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
	スコボラミン		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		
	イトプリド	ガナトン	有益性投与	なし		
抗アレルギー薬	メディ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 ₁ 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	アゼプチン	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	
抗薬	トロンボキサラン A ₂ 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、120mGy²⁾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。

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

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っ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っ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った場合には、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っ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の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: correlations 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) Vasilias 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

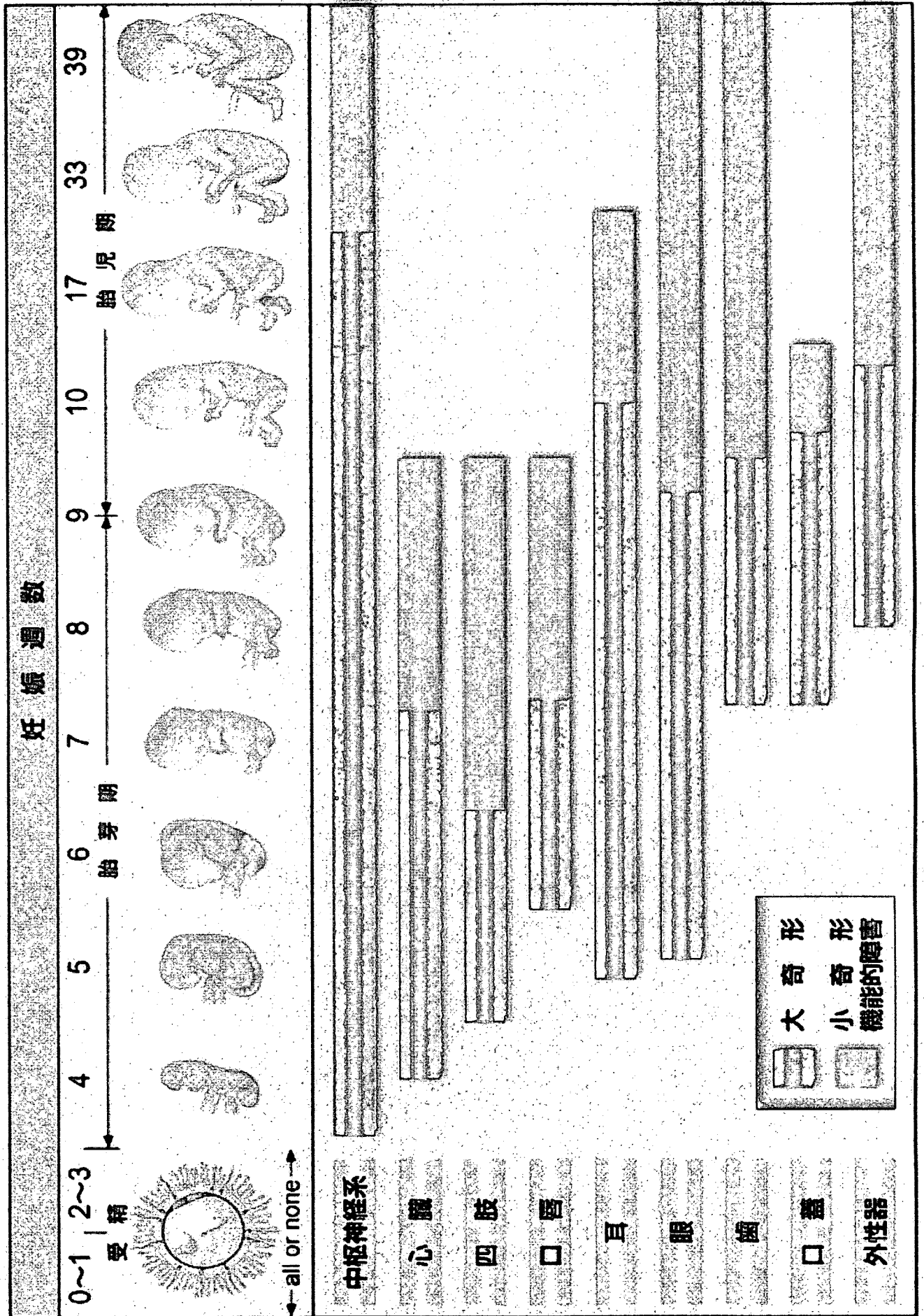



表2, FDAによる妊娠カテゴリー

	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

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 —

講演発表会

講演要旨集

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

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ー

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
(東京都千代田区麴町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 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