

## 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児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、胎児に催奇形性、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、疫学調査はおこなわれていない、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 真

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、健常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。

図1

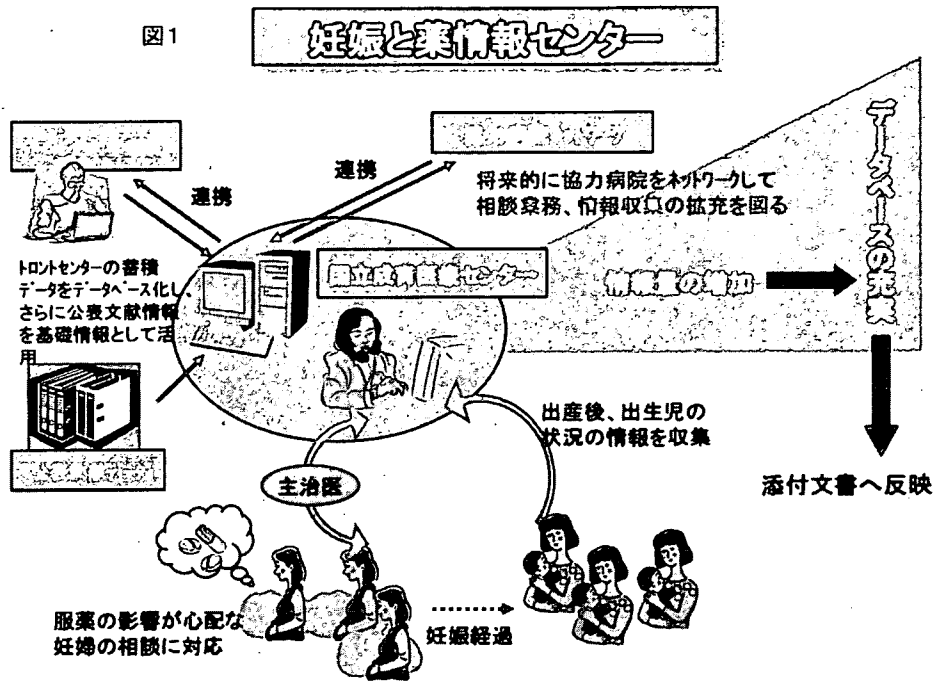


図2、妊娠と薬情報センター業務  
2005年10月～2007年11月

相談対象地域の拡大

- 2005年10月 開設(世田谷区)
- 2006年2月 東京都・神奈川県
- 2006年8月 埼玉・千葉
- 2006年9月 茨城・群馬・栃木
- 2007年4月 全国展開  
拠点病院の設置

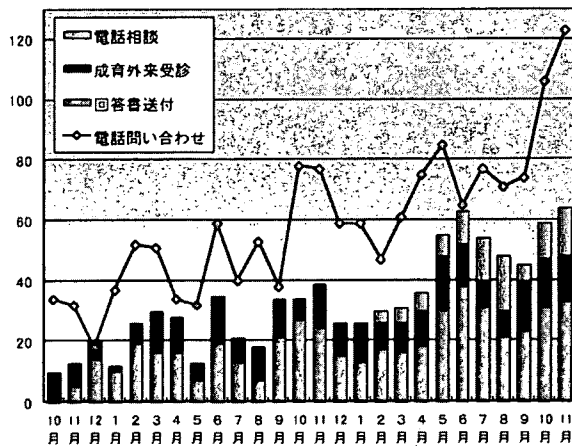
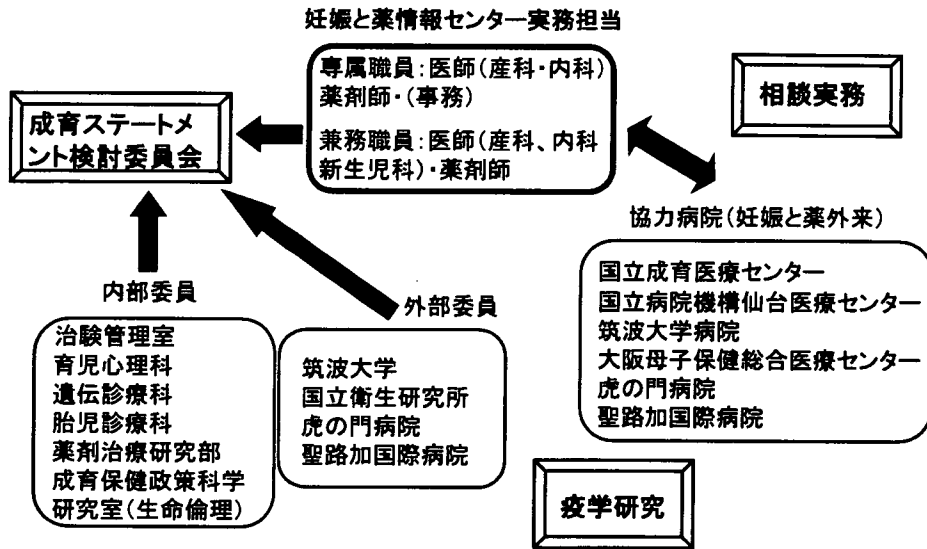


図3 妊娠と薬情報センターネットワーク組織図



## **【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

# FDA PREGNANCY CATEGORIES

A	Control studies in pregnant women fail to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester with no evidence of risk in later trimesters. The possibility of fetal harm appears remote.
B	Either animal-reproduction studies have not demonstrated a fetal risk but there are no controlled studies in pregnant women, or animal-reproduction studies have shown an adverse effect (other than a decrease in fertility) that was not confirmed in controlled studies in women in the first trimester and there is no evidence of a risk in later trimesters.
C	Either studies in animals have revealed adverse effects on the fetus (teratogenic or embryocidal effects or other) and there are no controlled studies in women, or studies in women and animals are not available. Drugs should be given only if the potential benefits justify the potential risk to the fetus.
D	There is positive evidence of human fetal risk, but the benefits from use in pregnant women may be acceptable despite the risk (eg, if the drug is needed in a life-threatening situation or for a serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective).
X	Studies in animals or human beings have demonstrated fetal abnormalities or there is evidence of fetal risk based on human experience, or both, and the risk of the use of the drug in pregnant women clearly outweighs any possible benefit. The drug is contraindicated in women who are or may become pregnant.

# FDA分類

---

- A: ヒトの対照試験で危険性が見出されない  
ヒトの妊娠初期3ヶ月間の対照試験で、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はないもの。
- 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ヶ月間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な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)。
- X: 妊娠中は禁忌  
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のある婦人には禁忌である。

# FDA分類

	動物実験	臨床使用 経験 (報告)	対照比較試験	有用性	判断
A	—	—	胎児への危険性は証明されない	—	
B	胎児への危険性が否定されている	—	実施されていない	—	
	有害事象が証明されている		胎児への危険性は証明されない		
C	催奇形性または胎児(芽)致死作用が証明されている	—	実施されていない	その潜在的な利益が胎児への潜在的危険性より大きいと推測される	左記の場合使用
	実施されていない				
D	—	胎児への危険性に明確な証拠がある		特定の状況下では、危険であっても使用の利益が容認できる	左記の場合使用
X	動物またはヒトで胎児異常が証明されている。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			いかなる利益よりも危険が大きい	妊婦あるいは妊娠する可能性のある女性には禁忌



# *Prescribing medicines in pregnancy*

## *(Australia)*

---

- **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.
- **Category 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.
- **Category 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.
- **Category 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.
- **Category 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.
- **Category 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.
- **Category 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.

# 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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のある場合は使用すべきではない。

# オーストラリア分類

	臨床使用経験数	臨床使用経験結果	動物実験	その他	判断
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	催奇形性や胎児毒性の証拠は全くない	—	—	—
B1	使用経験は限られている	奇形や胎児毒性の発生頻度増加は観察されていない	胎仔への障害発生増加の証拠なし	—	—
B2			胎仔への障害発生増加の証拠なし(データは不十分)	—	—
B3			胎仔への障害発生増加の証拠あり	動物実験結果のヒトでの意義は不明	—
C	—	—	—	催奇形性はないが胎児毒性が疑われる	—
D	—	—	—	不可逆的な障害の発生頻度を増す(疑いを含む)有害な薬理作用の可能性あり	妊婦あるいは妊娠する可能性のある女性に禁忌とは限らない
X	—	—	—	胎児に永久的な障害を引き起こすリスクが高い	妊婦あるいは妊娠する可能性のある女性には禁忌

# Swedish Classification system

---

- **Category A**  
Drugs which may be assumed to have been used by a large number of pregnant women and women of child-bearing age without any identified disturbance in the reproductive process, e.g. an increased incidence of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus.
- **Category B**  
Drugs which may be assumed to have been used only by a limited number of pregnant women and women of child-bearing age, without any identified disturbance in the reproductive process having been noted so far, e.g. an increased incidence of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus.
  - **Category B1**  
Reproduction toxicity studies have not given evidence of an increased incidence of fetal damage or other deleterious effects on the reproductive process.
  - **Category B2**  
Reproduction toxicity studies are inadequate or lacking, but available data do not indicate an increased incidence of fetal damage or other deleterious effects on the reproductive process.
  - **Category B3**  
Reproduction toxicity studies in animals have revealed an increased incidence of fetal damage or other deleterious effects on the reproductive process, the significance of which is considered uncertain in man.
- **Category C**  
Drugs which by their pharmacological effects have caused, or must be suspected of causing, disturbances in the reproductive process that may involve risk to the fetus without being directly teratogenic. If experimental studies in animals have indicated an increased occurrence of fetal injuries or other disturbances of the reproductive process of uncertain significance in humans, these findings are to be stated for drugs in this category.
- **Category D**  
Drugs which have caused an increased incidence of fetal malformations or other permanent damage in man or which, on the basis of e.g. reproduction toxicity studies, must be suspected of doing so. This category comprises drug also has pharmacological effects that may directly or indirectly have a harmful effect on the fetus, this must also be stated.

\* For both categories C and D, an explanatory text follows the classification in the product monograph.