

200838061A

厚生労働科学研究費補助金
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

妊婦及び授乳婦に係る臨床及び非臨床のデータに基づき、
医薬品の催奇形性リスクの評価見直しに関する研究
(H20-医薬-一般-013)

平成 20 年度 総括・分担研究報告

研究代表者 吉川 裕之
筑波大学・大学院人間総合科学研究科
婦人周産期学 教授

平成 21 年 (2009 年) 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
妊婦及び授乳婦に係る臨床及び非臨床のデータに基づき、 医薬品の催奇形性リスクの評価見直しに関する研究	1
吉川 裕之	
II. 分担研究報告	
1. 薬剤のリスク表現にその有用性をどのように反映するか	5
三橋 直樹	
2. 妊娠高血圧症の治療薬についての医師の意識に関する研究	8
生水 真紀夫	
3. 医薬品の動物実験データの SEA 分類	15
江馬 眞	
4. 授乳婦への医薬品投与に関する危険度分類の構築に向けて PEC 分類の試み；第 2 報	27
北川 浩明	
5. 妊婦に係る臨床データに基づき、 医薬品の催奇形性のリスクの評価見直しに関する研究	37
林 昌洋	
6. 『妊娠と薬』に関する相談症例の検討 - SEA 分類の臨床的有用性解析 -	45
濱田 洋実	
7. 医薬品の妊産婦に対する諸外国の臨床使用に関する検討 並びに本邦での妊産婦に対する医薬品情報のあり方に関する検討 妊産婦に対する医薬品情報データベースのあり方に関する検討 (症例登録、追跡等の方法に関して)	49
佐藤 信範	
8. 妊産婦・授乳婦に対する医薬品のリスク分類のためのデータベース作成	58
村島 温子	
9. 妊娠中の薬剤服用頻度に関する研究	65
水上 尚典	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	67
IV. 研究成果の刊行物・別刷	68

厚生労働科学研究費補助金
(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)
総括研究報告書

妊婦及び授乳婦に係る臨床及び非臨床のデータに基づき、
医薬品の催奇形性リスクの評価見直しに関する研究

研究代表者 吉川 裕之 筑波大学大学院人間総合科学研究科・教授

研究要旨

妊産婦・授乳婦に使用される医薬品の臨床及び非臨床データから催奇形性のリスクを評価する際の基準を検討するとともに、医薬品の添付文書における記載等の情報提供の指針ともなり得る、より一般的かつ詳細で、さらに臨床的対応の原則的指針に結びつくような日本版薬剤胎児危険度分類基準の確立に向けて、我々が昨年度に提唱した SEA 分類をより明快で普遍性を持った分類に発展させることを目的に研究を遂行した。

その結果、今年度版の SEA 分類（平成 21 年 1 月 27 日版）を構築するとともに、「SEA 分類の手引き（平成 21 年 2 月 10 日版）」を完成させた。

新たに完成できた SEA 分類の手引きにより、SEA 分類をより明快で普遍性を持った分類に発展させることができた。しかしながら、未だ解決すべき問題もあり、これらについては今後さらに十分な議論を重ねて、より良い日本版薬剤胎児危険度分類基準の確立を目指していく必要がある。

研究分担者

三橋 直樹

順天堂大学医学部

産婦人科・教授

生水 真紀夫

千葉大学大学院医学研究院

生殖機能病態学・教授

江馬 眞

産業技術総合研究所

安全科学研究部門・招聘研究員

北川 浩明

虎の門病院

産婦人科・部長

林 昌洋

虎の門病院

薬剤部・部長

濱田 洋実

筑波大学人間総合科学研究科

産婦人科・准教授

佐藤 信範

千葉大学大学院薬学研究院

臨床教育学・教授

村島 温子

国立成育医療センター

母性内科・医長

水上 尚典

北海道大学大学院医学研究科

産科生殖医学分野・教授

A. 研究目的

本研究の最終的な目的は、妊産婦・授乳婦に使用される医薬品の臨床及び非臨床データから催奇形性のリスクの評価見直しに関して検討するとともに、その検討結果と諸外国の薬剤胎児危険度分類基準を参考に、医薬品の添付文書における記載等の情報提供の指針ともなり得る、より一般的かつ詳細で、さらに臨床的対応の原則的指針に結びつくような日本版薬剤胎児危険度分類基準を確立することである。

これらの最終的な目的の達成のために、我々は昨年度までの厚生労働科学研究費補助金（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」において、新しい日本版薬剤胎児危険度分類基準の分類試案として『SEA 分類』の考え方を提唱した。しかしながら、この SEA 分類はまだ分類としてはいわば未熟な段階であった。一般的に分類というものは、ある程度の専門性は必要であるものの、誰が分類しても同じものは同一のカテゴリに分類されるような明快さと普遍性がなければならない。その意味で、昨年度の段階では SEA 分類はそうした明快さや普遍性を有していない。

そこで、本年度は SEA 分類をより明快で普遍性を持った分類に発展させることを目的に研究を遂行した。

B. 研究方法

妊娠と薬情報センター（国立成育医療センター内）への相談が多い薬剤、上位 100 薬剤について、昨年度作成の SEA 分類に従って分類を試みたうえで、分類が困難と考えられる薬剤を抽出し、その薬剤について全研究分担者により詳細な解析を行うことにより、昨年度版 SEA 分類の問題点を明らかにした。

ついで、その問題点を解決するために、昨年度版に修正を加える形で今年度版の

SEA 分類を作成した。

さらに、その過程において、医療従事者あるいは医薬品製造業者であれば、その薬剤の SEA 分類ができるようになることを目指した「SEA 分類の手引き」の作成を試みた。この手引きにおいては、理解を助ける目的でいわゆる Q & A のスタイルを採用することとした。

（倫理面への配慮）

本研究において、対象となる個人は存在せず、その他にも特段の配慮は不要と考えられた。妊娠と薬情報センターにおける相談実績データ使用の際も、相談症例数のデータのみを使用した。

C. 研究結果

妊娠と薬情報センターへの相談が多い上位 100 薬剤のうち分類が困難と考えられた薬剤は、クラリスロマイシン、リン酸コデイン、塩酸クロルプロマジン、ジアゼパム、ノルゲストレル・エチニルエストラジオール、塩酸ミノサイクリン、ブデソニド吸入、フルチカゾン吸入、パロキセチン、サートラリン、フルボキサミン、オランザピン、アテノロール、ニフェジピン、リスベリドンであった。これらの薬剤に関する再解析を通して、今年度版の SEA 分類（平成 21 年 1 月 27 日版）を別紙のように構築した。

さらに別紙のような「SEA 分類の手引き（平成 21 年 2 月 10 日版）」を完成させた。

D. 考察

本研究の成果、特に分類の手引きの作成により、昨年度までに我々が明らかにしてきたわが国の現状における問題点については、その解決に向けた第一歩を踏み出したと考えられる。SEA 分類は、研究結果も臨床経験も同等に重視した分類であり、従来の FDA 分類やオーストラリア分類の欠点を克服するものである。また、単なるリスクカテゴリーのグレードを示したものではないため、ある医薬品についてリスクカテゴリーが一人歩きする危

険性が少なく、根拠がはっきりと医師、薬剤師、さらには患者自身に伝わると考えられる。さらに分類の手引きにより、一定の知識を有した医療従事者あるいは医薬品製造業者であれば、その薬剤の分類が可能であるため、現在市販されている薬剤のみならず、今後新しく発売される薬剤についても的確に分類することができると考えられる。

一方、問題点としては、リスクグレーディングとそれを基にした臨床的対応指針の構築について、全く未解決であることがあげられる。

昨年度までの研究成果により、現在のところ試案としては以下のようなリスクグレーディング基準を考えている。

<SEA 分類を基にしたリスクグレード>

Grade 1 : S0 E any A any

Grade 2 : S1/X E0 A any

Grade 3 : S1/2 E1/2/3 A any, SX E1/2 A any, SX EX A0/1

Grade 4 : S3/X E3 A any, SX E2/X A2

Grade 5 : S3/4/X E4 A any, S4 E3 A any

しかしながら、このリスクグレーディングが本当に適切であるかは十分な検討がなされているとは言い難い。さらに、これらの各々の Grade と判断された薬剤に関する臨床的対応の原則的指針は全く構築できていない。

これらの問題については、今後十分な議論を重ねていかなければならないと考えられる。

E. 結論

本年度の研究成果として、新たに SEA 分類の手引きを完成することができた。これにより、SEA 分類をより明快で普遍性を持った分類に発展させることができた。しかしながら、未だ解決すべき問題もあり、これらについては今後さらに十分な議論を重ねて、より良い日本版薬剤胎児危険度分類基準の確立を目指していく必要がある。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Onuki M, Hamada H, Yoshikawa H, et al. Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sciences*, in press
2. Obata-Yasuoka M, Hamada H, Yoshikawa H, et al. Midtrimester termination of pregnancy by using gemeprost in combination with laminaria in women who have previously undergone cesarean section. *J Obstet Gynecol Res* in press.
3. Tanaka YO, Yoshikawa H, et al. MR and CT findings of leiomyomatosis peritonealis disseminata with emphasis on assisted reproductive technology as a risk factor. *Br J Radiology*, 82(975):44-47, 2009.
4. Onda T, Yoshikawa H, et al. Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0206. *Gynecol. Oncol.* in press.
5. Konno R, Yoshikawa H, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim analysis of a phase II double-blind, randomized controlled trial at Month 7. *Int J Gynecol Cancer*, in press.
6. Abe K, Hamada H, Yoshikawa H, et al. Stem cells of GATA1-related leukemia undergo pernicious

- changes after 5-fluorouracil treatment. Experimental Hematology, in press
7. Onda T, Yoshikawa H, et al.: Phase III trial of upfront debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. Jpn J Clin Oncol. 38(1):74-77, 2008.
 8. Kondo K, Yoshikawa H, et al. Modification of human papillomavirus-like particle vaccine by insertion of the cross-reactive L2-epitopes. J Med Virol. 80(5): 841-846, 2008.
 9. Tanaka YO, Yoshikawa H, et al. Carcinosarcoma of the uterus: MR findings. J Magn Reson Imaging 28(2): 434-439, 2008.
 10. Satoh T, Yoshikawa H, et al. Silent venous thromboembolism before treatment in endometrial cancer and the risk factors. Br J Cancer 99(7): 1034-1039, 2008.
 11. Ochi H, Yoshikawa H, et al. Neutralizing antibodies against human papillomavirus types of 16, 18, 31, 52, and 58 in the serum samples from Japanese women with low grade cervical intraepithelial neoplasia. Clin Vaccine Immunol. 15(10): 1536-1540, 2008.
 12. Ohara K, Yoshikawa H, et al. Comparison of tumor regression rate of uterine cervical squamous cell carcinoma during external beam and intracavitary radiotherapy. Radiat Med. 26(9): 526-532, 2008.
2. 学会発表
1. 香取久美, 吉川裕之, 他: 「妊娠と薬」外来における服用薬剤の相談実態.
- 医療薬学フォーラム 2008/第 16 回クリニカルファーマシーシンポジウム、東京、2008 年 7 月
2. 志村玲奈, 吉川裕之, 他: 当院における「妊娠と薬」に関する相談症例の検討. 第 116 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会学術集会、宇都宮、2008 年 11 月
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

薬剤のリスク表現にその有用性をどのように反映するか

研究分担者 三橋 直樹 順天堂大学医学部 産婦人科・教授

研究要旨

妊娠中に使用される薬剤については母体の安全と共に胎児の安全性も考慮する必要があり、特に薬剤の胎児に対するリスクは重視しなければならない大きな要素である。この場合問題になるのが当該薬剤の有用性である。基本的に二つの考え方がある。一つはリスクの表現には厳密に危険性のみを記載し、薬剤の有用性は別個に判断するものである。もう一方はリスクの表現そのものに薬剤の有用性を加味していく考え方である。ここではそれぞれのメリットとデメリットを整理し、今後の作業の方向性を決める参考としたい。

A. 研究目的

妊婦にある薬剤を使うかどうかの判断はその薬剤の有用性とリスクのバランスを考えて決めるのが原則であり、これに反論は無いと考えられる。現行の薬剤添付文書の多くに記載されている「薬剤の有用性が危険性を上回ると判断された場合にのみ使用すること」という文言は分かりにくいということで評判が悪いが、よく考えれば反論しようのない正確な表現でもある。ただそこに妊娠中に使用することの有用性と危険性を判断する材料が示されていないことが問題である。

妊娠中の薬剤使用でのリスクをどのように表現するかについては二つの考え方がある。一つはリスクについては純粋に催奇性や胎児毒性などの危険性のみを表現し、有用性については別個記載するかあるいは医師あるいは患者の判断に任せる方法である。もう一つはリスクの表現そのものに薬剤の有用性を加味していく考えである。本研究はその二つの立場の利点および欠点を検討し、実際の診療ではどちらが使いやすいか、また現行の添付文書を改定していく場合どちらが良い方法か判断することを目的とする。

B. 研究方法

妊娠中の使用で特に問題となる薬剤を選択し、その薬剤を添付文書でどのように記載しているか、またその薬剤のFDA分類を検討した。それぞれにつき危険性の判定や記載に当該薬剤の有用性がどのように反映されているかを検討した。

(倫理面の配慮)

本研究は特定の個人を対象にしたものではなく、研究上の倫理的問題は発生しない。

C. 研究結果

1. チアマゾール

現行の薬剤添付文書で有用性を考慮して改変された代表的な薬剤はこのチアマゾールである。チアマゾールは妊娠中の使用により胎児に特徴的な異常をきたすことが知られている薬剤である。このため本邦の添付文書では長い間「禁忌」とされてきた。しかし甲状腺機能亢進症は若い女性に多い疾患で、妊娠に合併することもしばしばである。そのため甲状腺疾患の専門医から「禁忌」をはずし医師および患者の納得のもとにしようできるようにするべきであるとの意見が出され、添付文書が改変された。

- ① 妊娠または妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、定期的に甲状腺機能検査を実施し、甲状腺機能を適切に維持するよう投与量を調節する。
- ② 妊娠中の投与により、胎児甲状腺機能抑制、甲状腺腫を起こすことがある。
- ③ 妊娠中の投与により新生児に頭皮欠損症、臍帯ヘルニア、臍腸管の完全または部分的な遺残、気管食道ろうを伴う食道閉鎖症、後鼻孔閉鎖症が現れたとの報告がある。

以上の記載のもとに「妊娠中は治療上の有益性が危険性を上回る場合にだけ投与する。」とされた。

本剤のFDA分類はDである。D分類は「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」であり、これは薬剤の有用性を考慮してその妊娠中の使用を認めたものと解釈される。

2. エンドキサン

抗癌剤であるエンドキサンを妊娠中に投与するのは母体が白血病などの疾患で緊急の治療を要する場合である。添付文書での扱いは以下のものである。

- ① 妊娠または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。
- ② 催奇性を疑う報告があり、動物実験で催奇性が報告されている。

FDA分類では状況による使用を認めるDで、授乳中は禁忌のXである。本剤の場合も添付文書、FDA分類ともに有用性を考慮した記載になっている。

3. フルオロウラシル

やはり抗癌剤であるフルオロウラシルは本邦でも妊娠中の使用で催奇性が報告されている薬剤である。添付文書の記載は以下のものである。

- ① 妊娠または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。
- ② 動物実験(ラット、マウス)で口蓋裂、

合指症などの催奇性が認められている。

FDA分類はほぼ同等の取り扱いであるDである。

4. プレドニゾン

プレドニゾンは動物実験では催奇性があきらかであるが、ヒトではそのような事例はほとんど知られていない。添付文書では以下のものである。

- ① 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。
- ② ウサギに筋注した試験では口蓋裂の発生が認められており、新生児に副腎不全を起こすことがある。

この場合の副腎不全はウサギであるのかヒトであるのか明らかでない。ウサギであれば新生仔とすべきである。ヒトでは副腎不全は無いと思われる。

FDA分類はCであり、添付文書同様動物実験のみが危険性を示すという内容で同等の評価といえる。

5. ジクロフェナクナトリウム

代表的なNSAIDであるが、本邦では妊娠中は禁忌とされている。添付文書では以下の記載である。

- ① 妊娠または妊娠している可能性のある婦人には投与しない。
- ② 妊娠中の投与で、胎児に動脈管収縮、閉鎖、徐脈、羊水過小がおきたとの報告があり、胎児の死亡例も報告されている。また分娩に近い時期の投与で、胎児循環持続症(PFC)、動脈管開存、新生児肺高血圧症、乏尿が起きたとの報告があり、新生児死亡例も報告されている。

FDA分類は妊娠時期により異なり、第3半期または分娩間際の使用はD、他の時期はBである。胎児動脈管に対する作用を考えれば少なくとも第2半期もDが正しいのではないかと思われる。

5. アマリール

経口糖尿病薬であり、本邦では禁忌である。添付文書では以下のものである。

- ① 妊婦には投与しない。
- ② スルフォニウムウレア系の薬剤は胎盤を通過することが知られており、新生児の低血糖、巨大児が認められている。
- ③ 動物実験(ラット、ウサギ)で催奇性が認められている。

FDA ではC。これはヒトでの催奇性の報告が無いための調査しないと不明であるが、米国では本剤は妊娠中でも使用可能である。

6. プロゲステロン

添付文書では「禁忌」であるが流早産の場合を除くとされている。適応症では切迫早産、習慣性流産が記載されている。この添付文書の記載は矛盾している。

FDA の分類は X

プロゲステロンが流産や早産の予防に有効かどうかの再評価が必要である。

7. クロルプロマジン

本剤の添付文書の扱いは以下のようである。

- ① 妊婦には投与しないことが望ましい。
- ② 動物実験で、胎児死亡、流産、早産などの胎児毒性が報告されている。
- ③ 新生児に振戦などの症状が現れることがある。

FDA の分類は D

D. 考察

妊娠中の薬剤の危険性を評価した分類として最も知られている FDA 分類は以上に示したように当該薬剤の有用性の評価を強く加味した分類である。チアマゾールやクロルプロマジンは明らかに胎児毒性が認められるが、妊娠中にも使用しなければならぬという判断で D に分類されている。本邦の薬剤添付文書でもほぼ同様の取り扱いである。一方、プロゲステロンは本邦では流産や切迫早産の適応があり、その場合には使用ができることになっているが、FDA はそのような適応が無いという判断で X に分類されている。

プロゲステロン自体は妊娠中にも胎盤から産生される物質であり、禁忌にすることはいささか過敏に過ぎると思われる。これは薬剤の有用性をどのように評価するかということが薬剤の危険性の判断に強く影響していることを示している。

科学的には危険性は危険性で整理し、また有用性は有用性で整理して記載することが理想である。しかしこの場合、妊娠中の使用にほとんど有用性の無い薬剤についてもリスクの評価を厳密にするなど結果的には無意味な作業が必要になる。

理想的には薬剤の危険性と有用性の双方を点数化して比較できればよいがそのようなことは事実上不可能である。従って、薬剤のリスク分類では副作用のみを記載するだけでは実際の臨床に応用するには不十分であろうと考えられる。

E. 結論

妊娠中の薬剤のリスクを評価するには当該薬剤の有用性を同時に評価する必要がある。従って、本研究班で検討している SEA 分類においても薬剤の有用性を評価する「UTILITY」の項目が不可欠である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 三橋直樹:「妊婦への抗菌薬の使用」産婦人科治療 97(4):420-423. 2008.
2. 三橋直樹:「月経周期の調節」産科と婦人科(増刊号) 75:216-218. 2008.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

妊娠高血圧症の治療薬についての医師の意識に関する研究

研究分担者 生木真紀夫 千葉大学大学院生殖機能病態学・教授
尾本暁子 千葉大学医学部附属病院・助教

研究要旨

昨年の研究に引き続き、薬剤の妊娠中の使用について胎児への影響を調査し、周産期における薬剤使用の新しい分類に向けて、分類表の作成を試みた。

A. 研究目的

妊娠中の高血圧症(妊娠高血圧症および慢性高血圧合併妊娠)は、罹患頻度も高く、母児の予後に関わる極めて重要な合併症である。

わが国においては、妊娠中の高血圧症に対しては塩酸ヒドララジンや α メチルドーパが主に使用されている。いずれも古くから高血圧治療薬として内科領域で使用されてきた薬剤である。妊娠高血圧症(妊娠中毒症)に対しても長い期間にわたって使用されてきた。

しかし、高血圧症の病態の解明と新薬の開発が進んだ現在では、カルシウム拮抗薬や α β -、 β -遮断薬などの選択高血圧症の原因や病態に合わせた薬剤が内科領域で使用されている。一般に、これらの薬剤は従来薬に比して、降圧効果・臓器選択性・調節性などの面で優れており、副作用も少ない。ところがこれらの新しい降圧剤のほとんどが、わが国において妊婦禁忌とされている(表1)。

一方、欧米では、これらの薬剤が使用されている。アメリカ(FDA)やオーストラリア(ADEC)では、ACE阻害薬やアンギオテンシン II 受容体阻害薬などを除き、降圧剤の多くをカテゴリーB-Dに分類しており、妊婦への投与を禁忌としていない。

平成18年度にわれわれは妊娠中の高血圧治療薬使用について、周産期登録施設

を対象にアンケート調査を実施した。その結果、ほとんどの施設(97%)が、降圧薬の使用制限について緩和が必要と考えていることが明らかとなった。さらに、わが国における添付文書について検討したところ、妊婦禁忌や有益性投与といった記載分類が、文献的な催奇形性や胎児毒性の頻度や程度にもとづいて一定の基準で判断されたものではなく、合理性に欠ける面があることが明らかとなった。

また、平成18および19年度の検討から、降圧剤については、胎児への影響を催奇形性と胎児毒性とに分けることにより妊婦への使用制限を緩和できる可能性が示された。催奇形性をもつ薬剤でも妊娠後半期に限れば比較的安全に使用できる可能性がある。

さらに、観察される胎児毒性には、胎児死亡や肺低形成などの重大なものがある一方で、胎盤重量の低下や軽度の胎児発育制限など比較的軽症と考えられる胎児毒性があり、妊婦禁忌を判断する際には胎児毒性ごとにその重症度や後遺するかなどを含めて判断しなければならない。

これらの問題を解決するためにSEA分類が考案された。そこで、今年度はこのSEA分類に基づいて、既知情報の記載を整理して実際に高血圧治療薬剤を分類することを試みた。この作業を通じて、SEA分類の現状における問題点を探りその解

表 1) 降圧剤の分類

	製品名	FDA	ADEC	添付文書	SEA
塩酸ヒドララジン	アプレゾリン	C	C	有益性投与	x-0-0→3 rd E1
メチルドパ	アルドメット	B	A	有益性投与	x-1-2
Ca-blocker	アダラート	C	C	禁忌	x-1-2
	ベルジピン	C	C	有益性投与	x-0-2
β-blocker	テノーミン	D	C	有益性投与	x-0-2→2 nd 3 rd E2
	インデラル	C	C	投与しないことが望ましい	x-0-2→2 nd 3 rd E2
	カルビスケン	B	C	禁忌	x-x-1→2 nd 3 rd E1
α, β-blocker	トランデート	C	C	禁忌	x-1-0
α-blocker	ミニプレス	C	B2	有益性投与	x-1-1
ACE 阻害剤	カプトプリル レニベース	C	D	禁忌	x-1-2→2 nd 3 rd E2
Angiotensin II 受容体阻害剤	ロンガス ディオバン	C	D	禁忌	x-1-2→2 nd 3 rd E2

決策を探るとともに、有用性について検討した。

B. 研究方法

高血圧治療薬のうち使用頻度が高く、妊婦への投与の可能性が高いと考えられる 25 薬剤を検討対象として選択した。

本班研究の検討過程にそって漸次分類項目や情報収集事項に追加と収集を加えながら、SEA 分類の問題点を検討した。明らかになった問題点について研究班の他の研究グループのメンバーと全体で討議を行い、記載ルールなどに変更を加え、再度分類を行うという作業を繰り返した。他の研究グループのメンバーとの討議を通じて、高血圧症治療薬以外の薬剤での検討結果とも整合性を保つことができるよう配慮して作業を進めた。これらの検討に基づいて修正後の SEA 分類案を薬剤毎に決定した。

対象薬剤の毒性については、Drugs and pregnancy and lactation 8th (Briggs) および medline、医中誌により文献を拾い上げて調査した。

なお、本年度の検討の過程で他分担研究者との重複をさけるため、A 分類についてはわれわれの検討から外すこととし、SE についてのみ記載した。

(倫理面への配慮)

特になし。

C. 研究結果

選択検討した 25 薬剤のなかで、臨床的 중요度や胎児毒性の多様性を考慮して、代表的な 3 剤(ニフェジピン、アテノロール、リスペリドン)を選択して記載した。

1) ニフェジピン

<現状における分類・記載>

・FDA 分類: C, ADEC 分類: C

日本の薬剤添付文書: 禁忌、授乳中止

<文献による調査と検討>

サルにニフェジピンを静注して、胎児低酸素血症およびアシドーシスを認めたとする報告があるので、Briggs ではニフェジピンについては慎重に使うことを推奨している。

100 例以下の規模の研究報告が複数あ

り、子宮内胎児発育制限 (intrauterine growth restriction, IUGR) が有意に増加したとの報告がある。また、母体高血圧への影響も強く疑わさせる報告も複数見られた。

硫酸マグネシウムが併用された場合に、ニフェジピンの降圧作用が増強されることがある。

<問題点>

この薬剤の胎児毒性に関する SEA 分類を決定するにあたって、子宮内胎児発育制限 (intrauterine growth restriction, IUGR) の取り扱いが問題となった。

すなわち、胎児発育には①妊娠高血圧症や母体の低栄養など母体からの栄養素や酸素などの供給が少ないために胎児細胞の機能に障害が生じて発生するものと、②染色体異常などにより胎児細胞の増殖が障害されて発生するものがある。

薬剤によって IUGR が生じる場合についても同様に 2 つのタイプに分類することができると考えられる。薬剤が母体に作用しその結果胎盤血流の減少が生じて間接的に胎児の発育が障害されるものと、薬剤が胎児に細胞に作用して細胞増殖や細胞機能を低下させる結果胎児に発育速度の低下が生じるもの 2 つである。

検討の結果、前者のように薬剤の作用点が母体で間接的に胎児に影響が生じているものは、SEA 分類では胎児毒性に含めないことが合理的と考えられた。しかし、実地臨床においては、機序は別にして (母体への作用を介して IUGR が生じる) 結果的に胎児に影響が生じる可能性があるという情報は、大切な情報であると考えられる。そこで、間接的に IUGR が生じる可能性については特記事項として加えることが適切と考えられた。

薬剤によっては、母体を介する間接的作用による胎児毒性か、直接胎児細胞に作用して発生した胎児毒性かの判断に迷うことがあると予想される。このような場合、その副作用が可逆的か不可逆的かが一つの鑑別点となると思われる。すな

わち、胎児への直接毒性では、細胞の増殖が傷害された結果胎児に不可逆性の変化が生じていることから、仮にその後の胎盤血流が増加しても十分な体重増加は望めない。

一方、母体の血流減少によって生じた発育制限では、胎盤血流の回復により発育速度がある程度まで回復することが期待できる。実際に、このような鑑別点が役に立つかは今後の検討が必要である。

また、単剤では明らかな作用を示さない薬剤でも他薬剤との併用によってあらたな副作用を生じたり、既知の副作用を増強したりすることがある。硫酸マグネシウムとニフェジピン併用では、2 剤の相乗効果によって降圧効果が強く表れ、胎児に IUGR が発生する可能性がある。このような場合も、上記と同様に直接の胎児毒性に関する SEA 分類からは切り離し、臨床的重要性を考慮して特記事項として付記することが適切と考えられた。硫酸マグネシウム単独では IUGR の報告がないことから、硫酸マグネシウムからみると他薬剤との併用により新たなリスクが発生することになる。したがって、硫酸マグネシウムの SEA 分類にあたってはとくに慎重な調査が必要と考えられた。実際には、作成された SEA 分類から逆引きによる調査を行って幅輻する情報を整理することも必要となるかもしれない。

なお、検討の過程でサル(ヒト)をのぞくすべてのサル目)を含め動物実験に関するものは、全て A 分類で評価することとなり、本研究での分類案からは A 分類の記載を省くこととした。

<SEA 分類案>

以上の検討をふまえ、以下のような分類を提案することとした。

薬剤：ニフェジピン

SEA 分類：S1 (1-3) SX(L), E0

特記事項：IUGR が有意にある報告が見られるが、母体高血圧の影響も強く疑われる。

硫酸マグネシウムと併用した場合、降圧効果が強く表れることがある。

2) アテノロール

<現状における分類・記載>

FDA 分類: D, ADEC 分類: C

日本の薬剤添付文書: 有益性投与、授乳中止

<文献による調査と検討>

他の降圧剤と比べて IUGR と胎盤重量の低下が有意に多いとする報告が多数みられた。また、軽度の新生児徐脈も報告されている。また、成人への投与では稀に retroperitoneal fibromatosis が発生することが知られているが、これが新生児に発生し重症となったと思われる一例報告があった。

<問題点>

アテノロールにおいても、ニフェジピンの際と同様に IUGR や徐脈などの可逆性の副作用は胎児毒性の SEA 分類には含まないことし、特記事項に記載することとなった。

また、retroperitoneal fibromatosis については、1 例報告しかないため因果関係が確実ではないこと、仮に因果関係があってもその頻度が極めて低いと考えられることから、重篤性を考慮しても、特記事項にも記載しないことが妥当と考えられた。

<SEA 分類案>

以上の検討をふまえ、以下のような分類を提案することとした。

薬剤: アテノロール

SEA 分類: S1 (1-3) SX(L), E0

特記事項: 他の降圧剤に比較して IUGR と胎盤重量の低下の頻度が有意に高いとする報告が多くみられる。また、治療を要しない程度の新生児徐脈も有意に多い。これは、薬剤投与期間の長さとは比例している。

3) リスペリドン

<現状における分類・記載>

FDA 分類: C, ADEC 分類: B3

日本の薬剤添付文書: 有益性投与、授乳中止

<文献による調査と検討>

国際誕生年は 1993 年で、まだ臨床経験が 20 年に満たない。文献報告では、49 例のシリーズが最大のものである。その他に数例の報告例が複数ある。いずれの報告でも、明らかな催奇形性・胎児毒性はみとめられていない。713 例の服用例をレビューした報告によっても、流産や胎児異常などは報告されていない。新生児に一過性の錐体外路系症状をみとめたとする報告があるが、頻度は不明である。

<問題点>

リスペリドン内服に関する報告では、49 例の報告が最大のものである。50 例を基準としてエビデンスレベルを判断することの妥当性が議論となったが、他の基準を採用する場合でも同様に根拠が示せないことから、現状では 50 例とする判断基準にしたがって、S 分類は不明(X)とするのが妥当と考えられた。

しかしながら、49 例の報告例の重みを考慮すると、このようなことがあることについては特記事項として記載しておくのが妥当と判断された。

<SEA 分類案>

以上の検討をふまえ、以下のような分類を提案することとした。

薬剤: リスペリドン

SEA 分類: SX, E1 (1-3) EX(L)

特記事項: リスペリドン服用妊婦 49 症例を含む報告がある。この 49 例を含む非定型抗精神病薬を服用妊婦 151 名から 110 名が出生し、そのうち 1 名に大奇形を認めている。出生体重について有意の変化はみられていない。

また、3rd trimester の服用で出生後児に一過性の錐体外路系症状をみとめたとする報告がある。

D. 考察

SEA 分類は、妊娠中や産褥期に妊婦が服用した薬剤がどのようなリスクがあるのかを、臨床医に効率よく伝える分類を作成するための手段として考案された。膨大な情報量がある場合に短時間でその概要をつかむことは、忙しい臨床家にとって容易な作業ではない。

逆に、新薬などで経験が少ない場合には少ない報告をもれなく検索することもまた困難である。考案された SEA 分類は、有用な情報を短時間に限られたスペースでの記載を通じて伝えることを目指している。

現在の薬剤添付文書における妊娠中の服用に関する記載については、その判断基準が必ずしも統一されたものではないという問題がある。臨床の現場では、胎児へのリスクがある薬剤であっても、母体へ投与を決定しなければならないような状況がある。このような場合、胎児リスクが一定の基準で評価されている情報があれば、より適切な薬剤を選ぶことが可能となる。SEA 分類では、出来る限り統一した基準が用いられるため、このような薬剤間の比較情報としても有用なツールとなることが期待される。

今回の検討は、作成された SEA 分類を降圧剤に適用して分類することで、分類基準などに問題点がないかどうか、合理的な分類が可能かどうかを明らかにするために行われた。その結果、いくつかの問題が明らかとなった。第 1 に、50 例を文献のエビデンスレベルの篩い分けに使うことの妥当性については、今後の検討課題と思われた。第 2 に、胎児毒性として記載された副作用にも、薬剤の作用点が主として母体にあると考えられるもの（間接的な胎児毒性）と、主として胎児に作用して発生する毒性（直接的な胎児毒性）とがあり、この点を区別して分類する必要があると考えられた。今回の見当では、前者は分類には含めず特記事項に付記することが提案された。両者を区別す

るために可逆性（間接的な胎児毒性）な症状か非可逆性（直接的胎児毒性）の症状かで区別する方法も提案された。しかし、両者の判別が困難であったり、両方の作用を同時にもつ薬剤もあると予想されることから、今後さらに検討を続けていくことが必要と考えられた。

現在は、SEA 分類を作成し実際に適用してその妥当性や問題点を検証している段階にある。このような実施可能性の検討に加えて、今後この分類の臨床上的有用性を視野にいれた検討が必要となる。すなわち SEA 分類という情報が医師の処方行動にどのようなインパクトを与えるかを明らかにする必要がある。

降圧剤は、妊婦に処方する頻度の高い薬剤であり、またその重要性も高い。したがって、SEA 分類のインパクトを検証するのに適切な薬剤と考えられる。SEA 分類基準がほぼ確定した段階で、産科や内科医師に実際に各薬剤の SEA 分類情報を提示し、現状の添付文書との違いがどのように反映されるのかを調査する必要がある。この結果を、SEA 分類基準の作成にフィードバックさせていくことにより、臨床的に活用が可能で有用性の高い分類案が作成されていくものと思われる。

E. 結論

種類が多い薬剤やリスクがあることが考えられるが必要となる薬剤については、それぞれの薬剤の分類に加えて、追加の説明が必要となる。薬剤使用にあたって、催奇形性と胎児毒性およびその胎児への影響の程度から分類した表を作成すると、臨床的に使用しやすい。

今後、現在の薬剤の、妊婦への使用制限の緩和とともに、考慮していくに向けてこのような表が役立つものと思われる。意義はあると思われる。また、今回授乳期の使用についてはデータが少ないため触れなかったが、産褥期に必要とする例も多く、授乳期の薬剤使用に関する指標も、今後必要と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishikawa H, Shozu M, et al. High Aromatase Expression in Uterine Leiomyoma Tissues of African-American Women. J Clin Endocrinol Metab. in Press
2. Nishikimi K, Shozu M, et al. Cytological findings of low-grade endometrial stromal sarcoma with sex cord like differentiation. Acta cytologica in press
3. Mitsuhashi A, Shozu M, et al. Serum YKL-40 as a marker for cervical adenocarcinoma. Ann Oncol, 20(1):71-77, 2009.
4. 松井英雄, 生水真紀夫, 他:胎児共存奇胎の診断と管理. 産婦人科の実際, 57(4):643-649, 2008.
5. 三橋暁, 生水真紀夫, 他:子宮体癌におけるホルモン治療の限界は. 臨床婦人科産科, 62(4):583-589, 2008.
6. 可西直之, 生水真紀夫, 他:子宮とアロマターゼ HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY, 15(1):28-32, 2008.
7. 生水真紀夫, 他:アロマターゼ発現の調節機構. HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY, 15(1):15-21, 2008.
8. 松井英雄, 生水真紀夫, 他:葉酸代謝拮抗剤 メソトレキセート(MTX) 産科と婦人科, 75(3):333-339, 2008.
9. 生水真紀夫, 他:アロマターゼ阻害薬による内膜症治療 産科と婦人, 75(1):33-38, 2008.
10. 生水真紀夫, 他:エストロゲン受容体作用機構 臨床泌尿器科, 63(2):131-136, 2008.
11. 生水真紀夫. HRTとアンチエイジング. Drug Delivery System 24(2):111-119, 2009.
12. 堀内元城, 生水真紀夫, 他:続クロストーク医療裁判 医師の説明義務のあり方 分娩方法に関する説明義務違反事件 最高裁平成17年9月8日

判決の事例から、病院
67(11):1003-1009, 2008.

13. 生水真紀夫:医師不足と地域医療の崩壊 現状と展望 診療科の問題 産婦人科医師不足と医療崩壊 医学のあゆみ 224(12):942-945, 2008.
14. 生水真紀夫:子宮内膜症と最近の話題、千葉県医師会雑誌、60(5):42-43, 2008.

2. 学会発表

1. 生水真紀夫, ホルモン感受性癌の治療戦略. 第45回日本婦人科腫瘍学会(学会雑誌 26(4):432)11月22~23日, 2008、金沢.
2. 香川則子, 生水真紀夫, 他. ガラス化保存ヒト卵巣組織の姉妹間移植による卵巣機能の回復. 第53回日本生殖医学学会総会・学術講演会(学会雑誌 53(4):346)10月23~24日, 2008、神戸.
3. 高木亜由美, 生水真紀夫, 他. 周産期に発生した静脈血栓塞栓症20例の検討. 第116回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会・学術集会(日本産科婦人科学会関東連合地方部会誌 45(3):300)11月29~30日, 2008、栃木.
4. 尾本暁子, 生水真紀夫, 他. 先天性肺リンパ管拡張症の胎児超音波像. 第44回日本周産期・新生児医学会総会(学会雑誌 44(2):443)7月13~15日, 2008、横浜.
5. 楯真一, 生水真紀夫, 他. 進行卵巣がんにおける寛解導入化学療法後の手術時の腹腔細胞診の意義. 第49回日本臨床細胞学会総会(春期大会)(学会雑誌 47(1):177)6月6~8日, 2008、東京.
6. 鶴岡信栄, 生水真紀夫, 他. 母体DICにより発症した周産期リステリア症の一例. 第115回日本産科婦人科学会関東連合地方部会(学会雑誌 45(2):169)6月15日, 2008、東京.

7. 木原真紀、生水真紀夫、他. p57KIP2 免疫染色は胎児共存全奇胎と部分奇胎の鑑別に有用である. 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会 (学会雑誌 60(2):727)4 月 12~15 日、2008、横浜.
 8. 鶴岡信榮、生水真紀夫、他. 血漿中インターロイキン 6 値上昇を伴う Mirror syndrome の自然緩解 (Spontaneous resolution of Mirror syndrome associated with elevated Plasma levels of interleukin-6(IL-6)) 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会 (学会雑誌 60(2):648)4 月 12~15 日、2008、横浜.
 9. 加来博志、生水真紀夫、他. 癒着胎盤症例に対する子宮動脈塞栓術を用いた待機的治療の有用性. 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会 (学会雑誌 60(2):594) 4 月 12~15 日、2008、横浜.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

医薬品の動物実験データの SEA 分類

研究分担者 江馬 眞 (独)産業技術総合研究所・招聘研究員
協力研究者 納屋聖人 (独)産業技術総合研究所・主任研究員

研究要旨

日本で妊婦禁忌となっており昨年までに調査した 35 種の医薬品、本年度動物実験データを調査した 9 医薬品及び臨床現場でよく使われている 12 医薬品(1 薬品は重複)の計 55 医薬品の動物試験データについて調査した。PDR、RXList、Catalog of Teratogenic Agents、医薬品インタビューフォーム、Briggs、Chemically Induced Birth Defects における記載では動物実験の詳細な情報が得られなかった。医薬品インタビューフォームに簡略に記載されている申請用の動物実験(出版されているもの)については元論文を調査することが可能であり、新薬申請時に提出された実験データ(GLP、ガイドラインに従った試験)が SEA 分類のための評価に最も適していると考えられる。

また、投与経路別の動物実験結果の評価は必要である。SEA 分類を行った結果では、A2-35 医薬品、A1-7 医薬品、A0-13 医薬品、AX-0 医薬品であった。

A. 研究目的

妊娠中の薬物療法では、妊娠が疾患に及ぼす影響、妊娠期の薬物体内動態の変化等に配慮した上で、胎児に悪影響を及ぼさない薬物を選択する必要がある。医薬品の胎児に対するリスクを正しく評価し、医薬品の胎児への安全性を確保する必要がある。臨床現場において胎児への影響を正確に理解するために、適切なリスク分類指針を確立する必要がある。

医薬品のリスク分類のためには、最新の試験、調査結果及び臨床経験に基づいた分類指針に従ってリスク評価を行う必要がある。医薬品について新薬申請時には生殖発生毒性試験の実施が義務付けられている。また、研究レベルでの動物実験データがある。動物実験データはヒトでのデータがない場合には、医薬品によるリスク評価のための有益な情報源となる。本研究では、調査対象医薬品の生殖発生毒性に関する動物実験データを収集し、詳細にデータを分析し、医薬品の胎児に対するリスク分類に適用するために動物実験データを分類した。

B. 研究方法

日本で妊婦禁忌となっており昨年までに調査した 35 種の医薬品、本年度動物実験データを調査した 9 医薬品及び臨床現場でよく使われている 12 医薬品(1 薬品は重複)の計 55 医薬品の動物試験データについて、下記の資料から抽出した。

Physicians' Desk Reference (PDR)
Electronic Library on CD-Rom 2006,
Thomson

Shepard TH and Lemire RJ (2004). Catalog of Teratogenic Agents, 11th edition, The Johns Hopkins University Press, Baltimore.

RXList 2008 (<http://www.rxlist.com>)

医薬品インタビューフォーム

Schardein JL (2000). Chemically Induced Birth Defects, Marcel Dekker, New York.

Briggs GG (2009) Drugs in Pregnancy and Lactation, 8th edition, CHIPS, Weimar.

得られた動物実験データを下記の基準に従って分類した。

- A0: 動物実験において、明らかな催奇

形性、胚/胎仔/新生仔致死作用、その他の有害作用(変異/骨化遅延、胎仔/新生仔の体重低下、生後の発生指標変化等)が、いずれも認められない。

- A1: 動物実験において、明らかな催奇形性および胚/胎仔/新生仔致死作用は認められないものの、その他の有害作用(変異/骨化遅延、胎仔/新生仔の体重低下、生後の発生指標変化等)が認められる。類似薬で、A0 または A1 の条件を満たす。

- A2: 動物実験において、明らかな催奇形性もしくは胚/胎仔/新生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

(#1: 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接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。#2: 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接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接的に示唆するものではない場合A1とする)。

(倫理面への配慮)

本研究は文献情報を検索、収集、整理することであるため、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

日本で妊婦禁忌となっており昨年までに調査した35種の医薬品、本年度動物実験データを調査した9医薬品及び臨床現場でよく使われている12医薬品(1薬品は重複)の計55医薬品の動物試験データについて調査し、SEA分類を行った。

20年6月報告分

Captopril

Physician's Desk Reference (PDR)における動物実験に関する記載。

ウサギ:Maximum Recommended Human Dose (mg/kg base) (MRHD)の0.8-70倍投与により、低頻度の顔面頭蓋奇形が発現する。

ラット:MRHDの625倍投与で催奇形性なし。
ハムスター:MRHDの150倍投与で催奇形性なし。

以上より、SEA分類をA2とした。

Enalapril

PDRにおける動物実験に関する記載を整理した。

ラット:Maximum Recommended Human Daily Dose:mg/m² base (MRHDD)の57倍投与で催奇形性なし。

ウサギ:MRHDDの12倍投与で催奇形性なし。

以上より、SEA分類をA0とした。

Lisinopril

PDRにおける動物実験に関する記載を整理した。

Prinivil

ラット:MRHD(mg/m²)の33倍の投与量では催奇形性なし。

マウス:MRHD(mg/m²)の55倍の投与量では催奇形性なし。

ウサギ:MRHD(mg/m²)の0.15倍の投与量では催奇形性なし。

Zestil

ラット:MRHD(mg/kg)の188倍の投与量では催奇形性なし。

マウス:MRHD(mg/kg)の625倍の投与量では催奇形性なし。

ウサギ:MRHD(mg/kg)の0.6倍の投与量では催奇形性なし。

以上より、SEA分類をA0とした。

Perindopril

PDRにおける動物実験に関する記載を整理した。

ラット:MRHDの670倍(mg/m²)、3750倍(mg/kg)の投与量で催奇形性なし。

マウス:MRHDの6倍(mg/m²)、60倍(mg/kg)の投与量で催奇形性なし。

ウサギ:MRHDの50倍(mg/m²)、150倍(mg/kg)の投与量で催奇形性なし。

カナクイザル:MRHDの17倍(mg/m²)、50倍(mg/kg)の投与量で催奇形性なし。

以上より、SEA分類をA0とした。

Quinapril

Catalog of Teratogenic Agents (CTA)における動物実験に関する記載を整理した。

ラット:妊娠初期および器官形成期の投与(100mg/kg)で母体重低下したが、児の行動、児の繁殖への悪影響はなかった。3mg/kgで児体重増加抑制がみられたが、行動、繁殖への影響は見られなかった。

ウサギ:器官形成期の100mg/kgの経口投与で悪影響なし。

以上より、SEA分類をA1とした。

Trandolapril

PDRにおける動物実験に関する記載を整理した。

ラット:1000 mg/kg/day (MPHD の 1250 倍:mg/kg、2564 倍:mg/m²)の投与量で催奇形性なし。

ウサギ:0.8 mg/kg/day (MPHD の 10 倍:mg/kg、3 倍:mg/m²)の投与量で催奇形性なし。

カニクイザル:25 mg/kg/day (MPHD の 312 倍:mg/kg、108 倍:mg/m²)の投与量で催奇形性なし。

以上より、SEA 分類を A0 とした。

Candesartan cilexetil

PDR における動物実験に関する記載を整理した。

ラット:100 mg/kg/day (MRHD の 2.8 倍)以上を妊娠後期および保育期間中に経口投与したところ、児生存率低下および水腎症が増加した。

マウス:1000 mg/kg/day (MRHD の 138 倍)までの経口投与では、母体および胎児に対する悪影響はみられなかった。

ウサギ:3 mg/kg (MRHD の 1.7 倍)の経口投与で母体死亡および体重低下がみられたが、胎児への影響はみられなかった。

ラットでは乳汁移行する。

以上より、SEA 分類を A2 とした。

Losartan

PDR における動物実験に関する記載を整理した。

ラット:10 mg/kg/day で新生児体重減少、25 mg/kg/day (MRHD の 3 倍)以上で身体発育および行動発生遅延、児死亡、腎毒性がみられた。

ラットでは losartan および活性代謝物が乳汁移行するが、ヒトでの乳汁移行は不明である。

以上より、SEA 分類を A2 とした。

Valsartan

PDR における動物実験に関する記載を整理した。

ラット:器官形成期または妊娠後期の 600 mg/kg/day (MRHD の 18 倍)の経口投与で、母体体重および摂餌量低下、胎児体重低下、児出生時体重低下、児生存率低下、身体発育遅延がみられたが、催奇形性はなし。

マウス:600 mg/kg/day (MRHD の 9 倍)まで、催奇形性なし。

ウサギ:5 mg/kg/day (MRHD の 0.5 倍)の投与で、母体死亡、胎児体重低下、吸収胎、

全胚/胎児死亡、流産がみられたが、催奇形性はない。

以上より、SEA 分類を A1 とした。

Nicardipine

PDR における動物実験に関する記載を整理した。

ラット:100 mg/kg/day (MRHD の 50 倍)の経口投与で、胚致死作用・催奇形性はみられない。難産、出生児体重低下、新生児生存率低下がみられた。

日本白色種ウサギ:器官形成期中の経口投与、150 mg/kg/day で母体重が顕著に低下し、胚致死作用がみられた。50 mg/kg/day (MRHD の 25 倍)では影響はみられない。

NZ ウサギ:器官形成期 100 mg/kg/day (母体死亡増加)では胎児への影響なし。

ラット:100 mg/kg/day (MRHD の 50 倍)の経口投与では雌雄のラットの生殖に影響なし。ラットでは乳汁移行する。

以上より、SEA 分類を A2 とした。

Betaxolol

PDR における動物実験に関する記載を整理した。

ラット、ウサギ:経口投与による Reproduction, teratology, and peri- and postnatal studies がある。

ラット:128 mg/kg/day で着床後胚死亡がみられた。

ウサギ:12 mg/kg/day で着床後胚死亡がみられた。

以上より、SEA 分類を A2 とした。

Labetalol

CTA における動物実験に関する記載を整理した。

ラット:300 mg/kg の経口投与で交尾率低下したが、その後の影響はなし。150 mg/kg 以上の妊娠 17-21 日の投与で児生存率低下と体重低下がみられた。

ウサギ:200 mg/kg の経口投与で胎児生存率がわずかに低下した。

以上より、SEA 分類を A2 とした。

Pindolol

CTA における動物実験に関する記載を整理した。

ラット:母体毒性量において成長遅延、骨化遅延(投与は経口で 400 mg/kg まで)がみられた。

ウサギ:母体毒性量において成長遅延、骨化遅延(投与は経口で 10 または 20 mg/kg)がみられた。

以上より、SEA 分類を A0 とした。

Nifedipine

PDR における動物実験に関する記載を整理した。

ヒト推奨投与量の上下 (mg/kg or mg/m² base) の投与の結果を書き示した。

ラット、マウス、ウサギ:発育不良胎児、胚/胎児死亡がみられた。

ラット、ウサギ:指/趾奇形(phenytoin によるヒト奇形と類似)がみられた。

マウス:肋骨奇形、口蓋裂がみられた。

サル:胎盤異常がみられた。

ラット:新生児死亡がみられた。

ヒト推奨投与量の 30 倍をラットの妊娠前に投与したとき、受胎能低下がみられた。

以上より、SEA 分類を A2 とした。

Verapamil

PDR における動物実験に関する記載を整理した。

ラット:ヒト経口適用量 7.5 倍 (60 mg/kg) で催奇形性はみられなかったが、胚致死、胎児発育遅延(母体毒性に起因した可能性あり)がみられた。

ラット:MRHD の 6.9 倍では雌の妊娠率に影響なし。

ウサギ:ヒト経口適用量 1.9 倍 (15 mg/kg) で催奇形性なし。

ラット:100 mg/kg で着床後胚死亡率上昇、30 mg/kg 以上で胎児体重低下 (MRHD の 16 及び 5 倍、mg/m² base) がみられた。

以上より、SEA 分類を A1 とした。

Nisoldipine

PDR における動物実験に関する記載を整理した。

ラット、ウサギ:母体毒性量より低い投与量では催奇形性・胎児毒性なし。

ラット、ウサギ:母体重増加抑制量では催奇形性はないが、胎児毒性がみられた。

ラット:100 mg/kg で着床後胚死亡率上昇、30 mg/kg 以上で胎児体重低下 (MRHD の 16 及び 5 倍、mg/m² base) がみられた。

ウサギ:30 mg/kg (MRHD の 10 倍、mg/m² base) で胎児及び胎盤重量低下がみられた。

サル:100 mg/kg (MRHD の 30 倍、mg/m² base)

で流産、前肢/脊椎骨の異常がみられた。ラット:30 mg/kg では受胎能に影響なし。

以上より、SEA 分類を A2 とした。

Amlodipine

PDR における動物実験に関する記載を整理した。

ラット、ウサギ:10 mg/kg, po (MRHD の 8 及び 23 倍量、mg/m² base) の器官形成期投与:催奇形性なし。

ラット:10 mg/kg/day, po を交配前 14 日間及び交配/妊娠中投与で胚/胎児致死率が約 50%、妊娠及び分娩期間の延長がみられた。

ラット:10 mg/kg, po をラットの交配前雄に 64 日、雌に 14 日投与:受胎能に影響なし。

以上より、SEA 分類を A2 とした。

Felodipine

PDR における動物実験に関する記載を整理した。

ウサギ:0.46-4.6 mg/kg (MRHD の 0.8-8 倍量、mg/m² base) を器官形成期投与で指/趾奇形、骨化遅延が用量依存的に増加した。カニクイザル:指節骨の大きさに差はないが、40%の胎児で指節骨の位置異常が認められた。

ラット:3.8-26.9 mg/kg (MRHD の 2-24 倍量、mg/m² base) のラットの受胎能試験では、投与の影響なし。

以上より、SEA 分類を A2 とした。

Metoprolol

PDR における動物実験に関する記載を整理した。

ラット:HD の 22 倍、mg/m² base で着床後胚死亡率・新生児死亡率上昇したが、催奇形性なし。

マウス、ラット:受胎能への影響なし。

マウスで胎児移行する。

以上より、SEA 分類を A2 とした。

Carvedilol

PDR における動物実験に関する記載を整理した。

ラット:300 mg/kg (MRHD の 50 倍 mg/m² base) で着床後胚死亡率上昇・胎児体重低下・化骨遅延がみられ、発生毒性の NOAEL は 60 mg/kg であった。