

ウサギ:75 mg/kg (MRHD の 25 倍 mg/m² base) で着床後胚死亡率上昇がみられた。
発生毒性の NOAEL は 15 mg/kg であった。
ラット:200 mg/kg 以上で鎮静・体重低下・雄受胎率低下・交尾時間延長・黄体数低下・吸収胚増加がみられ、受胎能試験の NOAEL は 60 mg/kg であった。
ラット:60 mg/kg の周産期投与で生後 1 周の新生児死亡増加がみられた。
ラットで胎盤通過、乳汁移行がみられた。
以上より、SEA 分類を A2 とした。

Flecainide

PDR における動物実験に関する記載を整理した。
NZW ウサギ:30, 35 mg/kg で彎曲足、胸骨・椎骨奇形、心奇形がみられた。
Dutch ウサギ:30 mg/kg で催奇形性なし。
ラット:50, 80 mg/kg で催奇形性なし、高投与量では骨化遅延がみられた。
マウス:50, 80 mg/kg で催奇形性なし。
分娩中の使用の有害作用については不明である。
以上より、SEA 分類を A2 とした。

Dalteparin

PDR における動物実験に関する記載を整理した。
ラット:2400 IU/kg, iv (14160 mg/m²) で妊娠・胎児に有害影響なし。
ウサギ:4800 IU/kg, iv (40800 mg/m²) で妊娠・胎児に有害影響なし。
ラット:1200 mg/kg, sc (7080 IU/m²) で雌雄の繁殖指標に有害影響なし。
分娩中の使用の有害作用については不明である。
以上より、SEA 分類を A0 とした。

Warfarin

CTA における動物実験に関する記載を整理した。
ラット:ビタミン K-1 と共に経口投与したとき、脳の出血、顎鼻の低形成、鼻中隔軟骨の異常石灰化がみられた。
マウス:妊娠 8-11 日に 4 mg/kg までの投与では、催奇形性なし。3-11 日の投与では胎盤の出血、胚死亡がみられた。
ウサギ:妊娠 6-18 日に臨床用量の 100 倍を iv 投与では、発生毒性なし。
以上より、SEA 分類を A2 とした。

20 年 10 月報告分

Pravastatin:メバロチン

PDR における動物実験に関する記載を整理した。
ラット:生殖への影響なし(ヒトの 60 倍の用量)。
ラット:催奇形性なし(ヒトの 120 倍の用量)。
ウサギ:催奇形性なし(ヒトの 10 倍の用量)。
以上より、SEA 分類を A0 とした。

Simvastatin:リポバス

PDR における動物実験に関する記載を整理した。
ラット:雄受胎能低下(ヒトの 4 倍用量)がみられた。
ラット:精細管退行変性(ヒトの 22 倍用量)がみられた。
イス:精巣萎縮、精子形成低下(ヒトの 2 倍用量)がみられた。
ラット:催奇形性なし(ヒトの 3 倍用量)。
ウサギ:催奇形性なし(ヒトの 3 倍用量)。
以上より、SEA 分類を A0 とした。

Fluvastatin

PDR における動物実験に関する記載を整理した。
ラット:雌(6 mg/kg)、雄(20 mg/kg)で生殖に影響なし。
ハススター:精巣、精子形成への有害影響(20 mg/kg:3 倍量、3 ヶ月)がみられた。
ラット:骨化遅延(ヒトの 2 倍量)がみられた。
ウサギ:骨化遅延(ヒトの 5 倍量)がみられた。
ラット:セグメント III-分娩前後での母体死亡、出生前及び後の児死亡(HMG-CoA reductase により防御)がみられた。
以上より、SEA 分類を A1(器官形成期)、A2(器官形成期後)とした。

Cervastatin

RXList における動物実験に関する記載を整理した。
ラット:胎児体重低下、骨化遅延、妊娠期間延長、死産増加、生後 4 日までの児生存率低下(ヒトの 4-5 倍)がみられたが、雌雄の受胎及び繁殖指標には影響はみられなかった(ヒトの 12 倍)。
イス:精巣毒性(ヒトの 2 倍)、射精量・性

欲低下(ヒトの23倍)がみられた。
ウサギ:胎児に形態異常なし(ヒトの3-4倍)。
ラット:胎児への移行が報告されている。
以上より、SEA分類をA2とした。

Atrovastatin

PDRにおける動物実験に関する記載を整理した。

ラット:精巣上体重量低下、精子生存率低下、無精子(AUC16倍を2-3ヶ月投与)を惹起するが、授精には影響なし。

ラット:妊娠7-分娩後21日投与で、児生存率低下(ヒトの22倍量)、児体重低下・発育/行動指標獲得の遅延(ヒト6倍量)がみられた。

ウサギ:催奇形性なし(ヒトの20-30倍量)。

以上より、SEA分類をA1(器官形成期)、A2(器官形成期後)とした。

Clofibrate

CTAにおける動物実験に関する記載を整理した。

ラット:750 mg/kgの器官形成期の経口投与で、骨格変異、低胎児体重がみられた。

ウサギ:600 mg/kgで低児体重がみられた。

以上より、SEA分類をA1とした。

Ergotamine

CTAにおける動物実験に関する記載を整理した。

ラット:器官形成期の10 mg/kg経口投与で胎児体重低下、化骨遅延がみられ、妊娠14または15日の10 mg/kg投与で、指の短縮・欠損がみられた。

マウス:器官形成期の100 mg/kgの経口投与で胎児体重低下、化骨遅延がみられた。

ウサギ:影響なし。

以上より、SEA分類をA2とした。

Dihydroergotamine

PDRにおける動物実験に関する記載を整理した。

ラット:胎児体重低下、骨化遅延がみられた(器官形成期投与:ヒトの0.4-1.2倍用量)。

ウサギ:骨化遅延がみられた(器官形成期投与:ヒトの7倍用量)。

ラット:雌交尾率低下、児体重低下がみられた(妊娠・授乳期投与:ヒトの0.4-1.2倍用量)。

母体毒性発現量よりも低用量で発生毒性が発現した。

ラット:雄生殖には影響なし(ヒトの9-11倍用量)。

以上より、SEA分類をA1とした。

Haloperidol

RXListにおける動物実験に関する記載を整理した。

げっ歯類:胚死亡、受胎能低下、分娩遅延、出生児死亡が発現した(ヒト最大適用量の2-20倍)。

ラット、ウサギ、イヌでは催奇形性なし(ヒト最大適用量の2-20倍)。

マウス:口蓋裂が発現したが、非特異的な発現と結論されている。

以上より、SEA分類をA2とした。

Amantadine

PDRにおける動物実験に関する記載を整理した。

ガイドライン、GLPに従った試験はない。

ラット:胚死亡がみられた(ヒト最大適用量の3倍を妊娠前5-妊娠6日または妊娠7-14日に経口投与)。

ラット:内臓・骨格奇形がみられた(ヒト最大適用量の1.5倍を妊娠7-14日に経口投与)。

以上より、SEA分類をA2とした。

Lithium salts

PDRにおける動物実験に関する記載を整理した。

ラット:妊娠、精巣への有害影響がある。

マウス:胚生存への有害影響がある。

霊長類以外:催奇形性がある。

マウス:口蓋裂が発現した。

以上より、SEA分類をA2とした。

Buprenorphine

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:催奇形性はなかった(ヒト臨床量の48, 95倍—im, sc, 8, 15倍—iv)、1525, 475倍—po)。

ラット:胸椎変異、腰肋(ヒト臨床量の9.5倍のSC投与)がみられた。

ラット:乳汁分泌低下に起因する児生存率低下が観察された。

以上より、SEA分類はA1(器官形成期)、

A0(分娩後)とした。

本年度動物実験データ調査分

Clonidine

CTAにおける動物実験に関する記載を整理した。

マウス：母体致死量(妊娠 11 日、10-40 mg/kg)の経口投与で、胎児発育遅延、口蓋裂がみられた。

RXList における動物実験に関する記載を整理した。

ラット：交配 2 ヶ月前から経口 MRDHD の 1/3 量の投与で、吸収胚増加がみられた。妊娠 6-15 日の経口 MRDHD の 3 倍量の投与では吸収胚増加はなかった。経口 MRDHD の 40 倍量の妊娠 1-14 日の投与では、吸収胚増加がみられた。

マウス：経口 MRDHD の 40 倍量の妊娠 1-14 日の投与では、吸収胚増加が見られた。

ウサギ：経口 MRDHD の 3 倍量の投与では、催奇形性及び胚致死作用はみられなかった。

以上より、SEA 分類は A2 とした。

Doxazosin

PDR における動物実験に関する記載を整理した。

器官形成期投与

ラット、ウサギ：胚致死作用、催奇形性なし。ウサギ：胚致死作用(100 mg/kg)がみられた。

CTA における動物実験に関する記載を整理した。

ラット：催奇形性なし(120 mg/kg の器官形成期投与)、行動異常なし(50 mg/kg)、生殖影響なし(100 mg/kg)。

ウサギ：催奇形性なし(100 mg/kg の器官形成期投与)。

RXList における動物実験に関する記載を整理した。

ウサギ：胎児生存率低下(82 mg/kg)がみられた。

ラット：周産期投与(ヒト 12 mg/kg の AUC の 8 倍：40 mg/kg)で、児の体重増加抑制、発育遅延、反射獲得遅延がみられた。

以上より、SEA 分類は A2(器官形成期)、A1(器官形成期後)とした。

Methyl dopa

PDR における動物実験に関する記載を整理した。

マウス：胎児に有害作用なし(ヒト推奨量の

17 倍：1000 mg/kg まで)。

ラット：胎児に有害作用なし(ヒト推奨量の 2 倍：100 mg/kg まで)。

ウサギ：胎児に有害作用なし(ヒト推奨量の 3 倍：200 mg/kg まで)。

以上より、SEA 分類は A0 とした。

Hydralazine

CTA における動物実験に関する記載を整理した。

ラット：骨化遅延(妊娠期間中、80 ppm 飲水)がみられた。

ウサギ：指異常(妊娠 16 日、763 umol/kg)がみられた。

RXList における動物実験に関する記載を整理した。

ラット：催奇形性なし。

マウス(ヒト投与量の 20-30 倍)、ウサギ(ヒト投与量の 10-15 倍)で、催奇形性あり。

以上より、SEA 分類は A2 とした。

Atenolol

CTA における動物実験に関する記載を整理した。

動物で子宮内発育遅延が認められる。

RXList における動物実験に関する記載を整理した。

ラット：胚/胎児致死(20-50 mg/kg)がみられる。

ウサギ：胚/胎児致死作用なし(ヒトの 12.5 倍量：50 mg/kg)。

以上より、SEA 分類は A2 とした。

Terazosin

RXList における動物実験に関する記載を整理した。

ラット：催奇形性なし、胚/胎児致死(480 mg/kg:ヒト服用量の 280 倍)。

ウサギ：催奇形性なし。胚/胎児致死、胎児体重低下、腰肋増加(ヒト服用量の 60 倍)がみられた。これらの影響は母体毒性に起因すると考えられる。

ラット：周産期・授乳期投与試験で、児死亡(120 mg/kg:ヒト服用量の 75 倍以上)が観察された。

以上より、SEA 分類は A0(器官形成期)、A2(器官形成期後)とした。

Esmolol

RXList 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、発生毒性、催奇形性な

し(3000 ug/kg/min-30分 iv 投与:ヒトの10倍)。母体致死(10000 ug/kg/nin.)がみられた。

ウサギ:母体毒性、発生毒性、催奇形性なし(1000 ug/kg/min-30分 iv 投与)。弱い母体毒性、胎児致死(2500 ug/kg/nin.)がみられた。

以上より、SEA 分類は A2 とした。

Levobunolol

PDR における動物実験に関する記載を整理した。

ウサギ:胚吸収増加(ヒト推奨用量の700倍)がみられた。

ラット:胚致死作用、催奇形性、生後発育への影響なし(ヒト推奨用量の1800倍=25 mg/kg)。

以上より、SEA 分類 A0 とした。

Propranolol

PDR における動物実験に関する記載を整理した。

ラット:交配前から児の離乳まで投与した生殖試験(10-100 mg/kg)で、出生前及び後の胎児/児体重増加抑制がみられたが、母体毒性はなかった(ヒト推奨量:30 mg/kg の AUC の 15-225 倍)。

出生前及び後の投与試験(100-250 mg/kg)で、児死亡率増加、体重増加抑制、条件回避反応低下がみられたが、母体毒性はみられなかった。5 mg/kg (ヒトの MRDD の 7.5 倍)では影響なし。

ラット、ウサギ:催奇形性なし(100 及び 50 mg/kg まで)。

以上より、SEA 分類は A2 とした。

Prazosin

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 9-14 日の 300 mg/kg までの経口投与で、胎児への有害影響なし。

妊娠後期の投与では、胎児体重の低値、生存率低下がみられた。

ウサギ:妊娠 8-16 日の 200 mg/kg の経口投与で、母体毒性発現するが、催奇形性なし。RXList における動物実験に関する記載を整理した。

ラット:受胎率低下(生殖毒性試験、75 mg/kg:ヒト服用量の 225 倍)がみられた。

ラット:児数の減少がみられたが、催奇形

性なし(ヒト服用量の 225 倍)。

ウサギ:催奇形性なし(ヒト服用量の 225 倍)。

サル:催奇形性なし(ヒト服用量の 12 倍)。

以上より、SEA 分類は A0 とした。

臨床においてよく使われている Atenolol, Nifedipine, Risperidone, Minocycline, Diazepam, Ethinyl estradiol and Norgestrel, Clarithromycin, Codeine phosphate hydrate, Chlorpromazine (chlorpromazine hydrochloride), Budesonide, Fluticasone Olazapine の生殖発生毒性について、PDR, RXList, CTA, 医薬品インタビューフォーム、Briggs、Chemically Induced Birth Defects (CIBD) における動物実験に関する記載を調査、整理した。

Atenolol

CTA には、動物で子宮内発育遅延が発現するとの記載がある。

RXList における動物実験に関する記載を整理した。

ラット:胚/胎児致死(20-50 mg/kg)がみられる。

ウサギ:胚/胎児致死作用なし(ヒトの 12.5 倍量:50 mg/kg)

PDR には、ラットで乳汁中に活性代謝物が認められるとの記載がある。

以上より、SEA 分類は A2 とした。

Nifedipine

上述した。

Risperidone

PDR, CTA, 医薬品インタビューフォームにおける動物実験に関する記載を整理した。経口投与の結果を下記に示した。

ラット、ウサギ:催奇形性なし(ヒト推奨投与量の 0.4-6 倍)。

ラット:母体毒性との関連は不明であるが、生後 4 日までの児死亡率上昇した。

ラット:Cross-fostering でも新生児の死亡増加及び体重低下がみられた。

ラットで胎盤移行が認められている。

以上より、SEA 分類は A0(器官形成期)、A2(器官形成期後)とした。

Minocycline

PDR, RXList, 医薬品インタビューフォームにおける動物実験に関する記載を整理した。全身投与の結果を書き示した。

ラット：肢骨彎曲が観察されている(30 mg/kg、ヒト推奨量の2倍)。

ラット：胎児体重低下がみられている(10 mg/kg、ヒト推奨量と同等)。

ウサギ：肢骨彎曲がみられている(100 mg/kg、ヒト推奨投与量の3倍)。

CTAにおける動物実験に関する記載を整理した。

サル：胎児に対する影響なし(経口投与8.7-17.4 mg/kg)。

以上より、SEA分類はA2とした。

Diazepam

PDR, RXList, CIBDにおける経口投与による動物実験結果を整理した。

マウス、ハムスター：催奇形性：口蓋裂(マウス)、口蓋裂・外脳・肢奇形(ハムスター)が観察された(単回100 mg/kg以上、ヒト推奨量の8倍)。すなわち、母体毒性を伴う用量で催奇形性が発現した。

ラット：催奇形性なし。

げっ歯類：細胞免疫、脳神経化学的な変化がみられた(臨床適用量)。

ラット：生後行動異常がみられた。

以上より、SEA分類はA2とした。

Ethinyl estradiol and Norgestrel

医薬品インタビューフォーム(EEとNGの合剤)における動物実験に関する記載を整理した。

マウス、ラット：影響なし(：妊娠初期試験で0.11 kg/kg、器官形成期試験及び妊娠後期試験で1.1 mg/kg—EE 0.05 mg + NG 0.5 mg/1錠)。

CTA (EE)、Chemically Induced Birth DefectsにおけるEEの動物実験の記載を整理した。

マウス：卵精巣、精巣下降不全、胎児卵巣の形成不全、精細管形成不全が観察されている(妊娠11-17日、0.02-2 mg/kg)。

CTAにおけるNGの動物実験に記載を整理した。

ラット：妊娠率低下がみられた(妊娠1-7日、2ug/day、経口投与)。

以上より、SEA分類はA2とした。

Clarithromycin

PDR, RXList, 医薬品インタビューフォームにおける動物実験に記載を整理した。

経口投与の結果を下記に示した。

Wistar ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験：胎児に影響なし(125 mg/kg)。

Wistar ラット及びウサギ器官形成期投与試験：催奇形性なし。

Wistar ラット周産期及び授乳期投与試験：産児の行動・発達に影響なし。

サル：催奇形性なし。発育遅延(70 mg/kg、ヒト推奨用量と同じ)。

母体毒性発現量の経口投与の結果を下記に示した。

SD ラット：心血管系奇形が観察された(150 mg/kg、ヒト血中レベルの2倍)。

マウス：口蓋裂が認められた(1000 mg/kg、ヒト血中レベルの17倍)。

以上より、SEA分類はA2とした。

Codein phosphate hydrate (Codein)

CTA, CIBD, PDR, RXList, 医薬品インタビューフォーム、Briggsにおける動物実験に記載を整理した。

皮下投与の結果を下記に示した。

ハムスター：二分頭蓋がみられた(73-360 mg/kg)。

マウス：骨格奇形が観察された。

経口投与の結果を下記に示した。

ハムスター：胚致死、髄膜脳瘤わずかな増加、低胎児体重が母体毒性量において認められた。

マウス、ハムスター：催奇形性なし。

ラット、ウサギ：催奇形性なし。

以上より、SEA分類はA2とした。

Chlorpromazine

CTA, CIBD, PDR, RXList, 医薬品インタビューフォーム、Briggsにおける動物実験に記載を整理した。

マウス：口蓋裂が観察された。

ラット：脳奇形、胎児致死。生後の行動変化が低用量で認められた。

ウサギ：胚致死がみられた(30 mg/kg)。

ウサギ、ハムスター：催奇形性なし。

以上より、SEA分類はA2(器官形成期)、A1(器官形成期後)とした。

Fluticasone propionate

PDR, RXList, CTAにおける動物実験に記載を整理した。

CTA における皮下投与の結果を下記に示した。

マウス(妊娠前及び妊娠初期投与試験): 胚・胎児致死、胎児体重低下がみられた(15 mg/kg)。

マウス(器官形成期投与試験): 臍帯ヘルニア、骨格変異が認められた(100 mg/kg)。

マウス(周産期投与試験): 児体重低下がみられた(4 mg/kg)。

ウサギ(器官形成期投与試験): 内臓変異がみられた。

PDR における皮下投与の結果を下記に示した。

マウス: 臍帯ヘルニア、口蓋裂、頭蓋骨格遅延、発育遅延がみられた(45 ug/kg: ヒト推奨投与量と同等・低い)。

ラット: 臍帯ヘルニア、口蓋裂、頭蓋骨格遅延、発育遅延が観察された(100 ug/kg: ヒト推奨投与量と同等・低い)。

ウサギ: 口蓋裂、胎児体重低下がみられた(4 ug/kg: ヒト推奨投与量より低い)。

経口投与(Bioavailability 低い)の結果を下記に示した。

ラット: 催奇形性なし(300 ug/kg:)。

以上より、SEA 分類は A2(器官形成期)、A1(器官形成期後)とした。

Olanzapine

PDR、RXList おける動物実験に記載を整理した。

経口投与の結果を下記に示した。

ラット: 催奇形性はみられなかったが、胚致死、生存胎児数低下が認められた(18 mg/kg: ヒト推奨投与量の9倍)。

ラット: 妊娠期間延長がみられた(10 mg/kg)。

ウサギ: 催奇形性をも含めて、胎児への影響は認められなかった(30 mg/kg: ヒト推奨投与量の30倍)。

医薬品インタビューフォームにおける動物実験に記載を整理した。

プロラクチン分泌に関連する影響として、一過性雄交尾抑制、発情期への影響、交尾間まの期間延長、受胎率低下、妊娠期間延長、出産児数減少、児生存率低下がみられた。他のドーパミン拮抗薬で報告されているように、生後の発育、児生殖能に影響はなかったが、児の活動性低下がみられた。器官形成期投与では、母体毒性が見られたが、催奇形性は認められなかった。

以上より、SEA 分類は A2(器官形成期)、A1(器官形成期後)とした。

D. 考察

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 SEA 分類を行った。

現在の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おり、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験、胚・胎児発生への影響に関する試験が実施され、個体発生のあるゆる時期に薬物を投与して、生殖発生に対する影響が調べられている。

奇形(催奇形性)、胚/胎児/新生児死亡、胎児の骨格変異/骨化遅延/低体重、出生児成長遅延等の発生毒性については、母体毒性との関係、すなわち、母体毒性の発現量より低用量で発生毒性が認められるか、母体毒性発現量でしか発生毒性が発現しないかが、重要である。また、親動物の受胎能低下/交尾率低下/分娩異常/精子・精巣毒性等については、親動物における一般毒性との関係、すなわち、一般毒性より低用量で生殖毒性が認められるか、一般毒性発現量でしか生殖毒性が発現しないかを考察することが動物実験データを評価する上で重要である。しかしながら、実験動物における生殖発生毒性の調査に用いた PDR、RXList、Catalog of Teratogenic Agents、医薬品インタビューフォーム、Briggs、Chemically Induced Birth Defects からは母体毒性に関する詳細な情報は十分に得られなかった。また、詳しい奇形の型、前期胚吸収・後期胚吸収・胎児死亡等の胚/胎児致死に関する十分な情報が見当たらなかった。これらの詳細な情報により、妊娠中のどの時期においてリスクがあるのかということに関する目安が得られると思われる。

医薬品インタビューフォームにおいては申請用の動物実験結果について簡略に記載されている。これらの実験データのうち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る。動物実験データの評価は、申請用の実験データ(GLP、ガイド

ラインに従った試験)が最も評価に適している。また、投与経路別の動物実験結果の評価は必要である。

参考資料

1. PDR:Physicians' Desk Reference Electronic Library on CD-Rom 2006, Thomson
2. Shepard TH and Lemire RJ (2004). Catalog of Teratogenic Agents, 11th edition, The Johns Hopkins University Press, Baltimore.
3. RXList 2008 (<http://www.rxlist.com>)
4. 医薬品インタビューフォーム
5. Schardein JL (2000). Chemically Induced Birth Defects, Marcel Dekker, New York.
6. Briggs GG (2009) Drugs in Pregnancy and Lactation, 8th edition, CHIPS, Weimar.

E. 結論

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 SEA 分類を行った。その結果、A2-35 医薬品、A1-7 医薬品、A0-13 医薬品、AX-0 医薬品であった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 江馬 眞、他:「神経発生毒性試験」毒性質問箱(安全性評価研究会編集委員会編)サイエンティスト社、11:36-43、東京、2008.
2. 松本真理子、江馬 眞、他:OECD 高生産量化学物質点検プログラム:第 26 回初期評価会議概要、化学生物総合管理学会誌、4(2):237-245、2008.
3. 高橋美加、江馬 眞、他:OECD 化学物質対策の動向(第 14 報)ー第 23 回、第 24 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議(2006 年済州、2007 年バリ)、化学

生物総合管理学会誌、4(2):225-236、2008.

4. 江馬 眞、他:第 8 章 神経毒性試験、非臨床試験ーガイドラインへの対応と新しい試みー(野村、堀井、吉田 編)pp. 175-199、LIC、東京、2008.
5. Matsumoto M, Ema M, et al.:Review of testicular toxicity of dinitrophenolic compounds, 2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol, 4,6-dinitro-o-cresol and 2,4-dinitrophenol. *Reprod Toxicol*, 26(3-4):185-190, 2008.
6. Harada T, Ema M, et al.:Reproductive and developmental screening toxicity study of 4-Aminophenol in rats. *Drug Chem Toxicol*, 31(4):473-486, 2008.
7. 松本真理子、江馬 眞、他:OECD 高生産量化学物質点検プログラムー第 25 回初期評価会議概要、化学生物総合管理学会誌、4(1):136-143、2008.
8. Ema M, et al.:Repeated dose and reproductive toxicity of the ultraviolet absorber 2-(3',5'-di-tert-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole in rats. *Drug Chem Toxicol*, 31(3):399-412, 2008.
9. Hirata-Koizumi M, Ema M, et al.:Gender-related Difference in the Toxicity of Ultraviolet Absorber 2-(3',5'-Di-tert-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole in Rats. *Drug Chem Toxicol*, 31(3):383-398, 2008.
10. Ema M, et al.:Two-generation reproductive toxicity study of the flame retardant hexabromocyclododecane in rats. *Reprod Toxicol*, 25(3):335-351, 2008.
11. Matsumoto M, Ema M, et al.:Review of developmental toxicity of nitrophenolic herbicide dinoseb, 2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol. *Reprod Toxicol*, 25(3):327-334, 2008.
12. Matsumoto M, Ema M, et al.:Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening

- test of the nitrophenolic herbicide dinoseb, 2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol, in rats. *Environ Toxicol*, 23(2):169-183, 2008.
13. Hirata-Koizumi M, Ema M, et al.:Lack of Gender-related difference in the toxicity of 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl) benzotriazole in preweaning rats. *Drug Chem Toxicol*, 31(2):275-287, 2008.
 14. Hirata-Koizumi M, Ema M, et al.:Reproductive and developmental toxicity screening test of tetrahydrofurfuryl alcohol in rats. *Reprod Toxicol*, 25(2):231-238, 2008.
2. 学会発表
1. 平田睦子、江馬 眞、他:
2-(2'-Hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole (HDBB) の毒性—血中濃度及び肝薬物代謝酵素活性に対する影響、第35回日本トキシコロジー学会学術集会、6月26-28日、2008、東京。
 2. 緒方英博、江馬 眞、他:
2-(2'-Hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole (HDBB) の52日間反復経口投与毒性試験、6月26-28日、2008、東京。
 3. 平田睦子、江馬 眞、他:Tetrahydrofurfuryl alcohol の簡易生殖毒性試験、第48回日本先天異常学会学術集会、6月28-30日、2008、東京。
 4. 江馬 眞:(2008) OECD 神経発生毒性試験ガイドラインの概説:作成の経緯と安全性評価のポイント、神経行動毒性研究会、8月8日、2008。
 5. Hirose A, Ema M, et al.:Modulation of nuclear receptor cofactor recruitment by tributyltin and dibutyltin in Gal4 assays. *DIOXIN2008*, August. 17-22, 2008, Birmingham, UK.
 6. Ema M, et al.:Developmental toxicity of dinoseb, nitrophenolic herbicide, in laboratory animals. The 45th Congress of the European Society of Toxicology, October. 5-8, 2008, Rhodes, Greece.
 7. Hirata-Koizumi M, Ema M, et al.:Screening study for reproductive and developmental toxicity of tetrahydrofurfuryl alcohol in rats. The 45th Congress of the European Society of Toxicology, October. 5-8, 2008, Rhodes, Greece.
 8. Hirose A, Ema M, et al.:Development of in silico hepatotoxicity predicting system on sub-acute repeated dose toxicity test for industrial chemicals. The 45th Congress of the European Society of Toxicology, October. 5-8, 2008, Rhodes, Greece.
- 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

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

研究分担者	北川 浩明	虎の門病院	産婦人科・部長
研究協力者	林 昌洋	虎の門病院	薬剤部・部長
	横尾 郁子	虎の門病院	産婦人科
	田中 真砂	虎の門病院	薬剤部 医薬情報科・科長
	山根 律子	虎の門病院	薬剤部 医薬情報科
	菱沼 加代子	虎の門病院	薬剤部 医薬情報科

研究要旨

現在、わが国で授乳中女性に医薬品を処方する場合、医薬品添付文書の使用上の注意について参照するが、多くの医薬品では「授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること（母乳中へ移行することが報告されている）」等の記載がなされ、「母乳中に移行する場合は一律授乳中止」という授乳婦薬物療法の原則に準じた情報が提供されるに留まっている。いっぽう海外で提供されている公的な薬剤情報に目を向けると、WHO や米國小児科学アカデミーでは、「薬物療法は、授乳と両立できる」との危険度分類基準（リスクカテゴリー）が存在し、薬剤を服用しながらの授乳に道を開いている。

これらの事情を考慮し、授乳中の医薬品使用に対するわが国での客観的なリスクカテゴリーを構築することを目標として、私たちは PEC 分類（旧称 TEC 分類）を作成し、昨年度に報告した。PEC 分類は（1）薬剤の母乳移行性についての各種データ；P (Pharmacokinetic Data)、（2）母乳を介して薬剤を摂取した児での副作用発現についての臨床的な経験；E (Experience)、（3）薬剤の持つ薬理作用により推測される児への有害作用の程度；C (Clinical Concern)、の 3 種類の情報を取り込む形で、個々の薬剤の危険度を客観的に表現する手段である。

今回の研究では、個々の薬剤についての情報が本分類に基づいて分類可能かを確認することを目的とし、授乳期に処方される代表的な 41 薬剤について分類作成を行った。その結果、疫学的な情報である E カテゴリーと薬理作用上の注意情報である C カテゴリーでは、個々の薬剤について収集された危険情報がそれぞれの細分類法とよく対応しており、本分類を進めるに際しての問題は少ないと感じられた。また P カテゴリーは RID と M/P という数値化された情報に基づいての細分類であるが、これも分類区分の妥当性が確認された。

薬剤の母乳移行性に関する情報である P カテゴリーでは、RID と M/P という数値化された情報に基づいて細分類を行ったため、分類区分の妥当性が問題点として残っていた。今回の研究では 41 薬剤と限られた薬剤数ではあったが、P0 から P2 まで、実用上妥当な細分類であることが確認された。

A. 研究目的

本研究は、医師と薬剤師が授乳婦に最適な薬物療法を行うときに必要とされる、医療用医薬品の安全性に関する情報の提供のありかたについて検討を加えるために行われたものである。

現在、わが国で授乳中の女性に医薬品を処方する場合、医薬品添付文書の使用上の注意についての「8. 妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項を参照するが、多くの医薬品では「授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること（母乳中へ移行することが報告されている）」等の記載がなされ、「母乳中に移行する場合は一律授乳中止」という授乳婦薬物療法の原則に準じた情報が提供されるに留まっている。いっぽう海外で提供されている公的な薬剤情報に目を向けると、WHO や米国小児科学アカデミーでは、「薬物療法は、授乳と両立できる」との、危険度分類基準（リスクカテゴリー）が存在し、薬剤を服用しながらの授乳に道を開いている。

これまで私たちは、医師、薬剤師に対して、わが国の医薬品添付文書の現状についての意識調査を行い、「薬物療法は授乳と両立できる」との記載を必要とするという回答を多数得た。また授乳を勧めるか否かを自ら判断して決定するために、母乳移行性や児への影響などの情報を記載するべきとの意見も多数得られ、薬剤についての客観的な情報の開示を望む医師、薬剤師が大多数であることが分かった。

前記の結果をふまえ、昨年度は授乳中の医薬品使用に対して客観的なリスクカテゴリーを構築することを目標として、TEC分類を提唱した。TEC分類では各種の情報を取り込む形で個々の薬剤の危険度の客観的な表現方法を作成することを意図した。すなわち、これまでに報告されている薬剤情報を（1）薬剤の母乳移行性についての各種データ、（2）母乳を介して薬剤を摂取した児での副作用発現についての臨床的な経験、（3）薬剤の持つ

薬理作用により推測される児への有害作用の程度、の3要素に分類し、これらの要素をそれぞれ、T (Transference to milk and infant), E (Experience), C (Clinical Concern) とした。さらに各要素を児への安全性の評価度により 0, 1, 2, X に細分類した。これらの要素を薬剤ごとに並列で表すことにより、当該薬剤について授乳の可否に関する各種の情報が取り込まれた客観的な表記が可能となることを目指した。

本年度は、TEC分類を用いて実際に個々の薬剤での危険度を表現する作業を進めた。なお、薬剤の母乳移行性についての薬理学的データに関する要素を T (Transference to milk and infant) から P (Pharmacokinetic Data) へと改め、分類の呼称を TEC 分類から PEC 分類へと改称した（表1）。

B. 研究方法

1. 薬剤情報の入手

調査用の資料として、昨年度の研究で選定した次の2冊の成書を用いた。これら2冊は授乳婦に対する薬剤投与についての情報提供書として国内外で広く用いられている。

- ① 「Drugs in Pregnancy and Lactation, 8thed.」
(Gerald. G. Briggs, Roger. K. Freeman, Sumner. J. Yaffe 著)
- ② 「Medications and Mothers' Milk, 13thed.」 (Thomas. W. Hale 著)

2. 調査対象薬剤

授乳中に投与される頻度が高いと考えられる薬剤のうち41薬剤を選定した。内訳は抗菌薬が12薬剤、消炎鎮痛薬が8薬剤、抗うつ薬が9薬剤、向精神薬12薬剤である（表3～6）。

3. 薬剤情報の整理と分類

各薬剤について、提供されている母乳移行性データ（Pカテゴリー）、哺乳した児への影響などの報告（Eカテゴリー）、および服用中の授乳に対して提唱されている注意事項（Cカテゴリー）を収集した。

情報収集に際しては、それぞれのカテゴリーを児への安全性の評価度により、0, 1, 2, Xの4段階に細分類することを意識した。

PEC分類の作成段階で、Pカテゴリーの細分類は、薬物動態を表すいくつかの指標のうちRID (Relative Infant Dose) とM/P (Relative Infant Dose) を用いて階層化を行った(表1、表2)。この階層が妥当であるかを今回得られたデータを用いて検討した。

C. 研究結果

1. 薬剤情報の整理

書籍1と書籍2に集録されている薬剤情報は、(1)薬剤の母乳移行性についての各種データ、(2)母乳を介して薬剤を摂取した児での副作用発現についての臨床的な経験、(3)薬剤の持つ薬理作用により推測される児への有害作用の程度という、PEC分類の各カテゴリーに分類することができた。これらの情報を薬剤ごとに抽出して一覧表にまとめた(表7)。

2. Pカテゴリー細分類基準の吟味

Pカテゴリー細分類(P0, P1, P2, Px)の指標であるRID (Relative Infant Dose) とM/P (Relative Infant Dose) について、それぞれ3つの階層化案(1案～3案)を作成した。調査した41薬剤のデータをこれらの階層化案に代入し、RIDとM/Pの分布を確認した。(表8、表9)。

D. 考察

調査の資料とした2冊の成書は、ともに、薬剤服用中に授乳をした場合の児への安全性について、「安全である」という内容から「禁忌」まで5から6段階の指標が示されている。すなわち、BriggsのDrugs in Pregnancy and Lactation(以下、書籍①とする)では下記の6つの指針が提唱されている。

- a) Compatible
- b) Hold Breast Feeding
- c) No (Limited) Human Data - Probably Compatible

d) No (Limited) Human Data - Potential Toxicity

e) No (Limited) Human Data - Potential Toxicity (Mother)

f) Contraindicated

また一方HaleのMedications and Mothers' Milk(以下、書籍②とする)では下記の5つの指針が提唱されている。

L1 / Safest

L2 / Safer

L3 / Moderately Safe

L4 / Possibly Hazardous

L5 / Contraindicated

私たちは、わが国でもこれらの指針に示されている服薬中の授乳への道を開くため、客観的な薬剤情報提供の指針作成を目指してきた。PEC分類の提唱はその試行の一つである。今回の研究では、個々の薬剤についての情報が本分類に基づいて分類可能かを確認することを目的とした。

今回の作業を通して、疫学的な情報であるEカテゴリーと薬理作用上の注意情報であるCカテゴリーでは、個々の薬剤について収集された危険情報がそれぞれの細分類法とよく対応しており、本分類を進めるに際しての問題は少ないと感じられた。

薬剤の母乳移行性に関する情報であるPカテゴリーでは、RIDとM/Pという数値化された情報に基づいて細分類を行ったため、分類区分の妥当性が問題点として残っていた。今回の研究では41薬剤と限られた薬剤数ではあったが、P0からP2まで、実用上妥当な細分類であることが確認された。

今後は、各薬剤についてPEC分類を具体的に行い、続いてWHOや米国小児科学アカデミーから提示されているような、薬剤服用中に授乳をした場合の児への安全性についての指針の作成に進みたいと考えている。

E. 結論

授乳婦への医薬品投与における児への安全性情報として、客観的な情報提示の手段として PEC 分類を提唱し、その実用性の検討を行った。

F. 健康危害情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 須藤なほみ、北川浩明、他：「針生検で診断し得なかった広間膜内腫瘍の 1 例」
日本産科婦人科学会東京地方部会会誌、
57：155～158、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

表1. PEC分類 / 各カテゴリーの細分類

□ Pカテゴリー/薬剤の母乳への移行性データ (Pharmacokinetic Data)	
P0A:	薬剤が母乳中に分泌されない
P0B:	母乳中の薬剤濃度が母の血漿中濃度の1/100未満である [M/P<0.01] または児が母乳を通して摂取する体重あたりの薬剤量が、母の体重あたり摂取量の1/10未満である [RID<10] または児が母乳を通して摂取する薬剤量が小児の治療量より少ない
P1:	母乳中の薬剤濃度が母の血漿中濃度の1/100以上1未満である [0.01 ≤ M/P < 1] または児が母乳を通して摂取する体重あたりの薬剤量が、母の体重あたり摂取量の1/10以上1未満である [10 ≤ RID < 100]
P2:	薬剤の母乳中への蓄積性がある [M/P ≥ 1] または児が母乳を通して摂取する体重あたりの薬剤量が、母の体重あたり摂取量を超える [RID ≥ 100]
PX:	薬剤の母乳への移行に関するデータがない
□ Eカテゴリー/ヒトにおける過去の臨床経験 (Experience)	
E0A:	ヒトで小児への適応がある、もしくは小児に日常的に処方されている
E0B:	ヒトでの臨床経験が20年以上あり、かつ乳児への影響が認められない
E1:	ヒトでの臨床経験が20年以上あるが、乳児への影響が否定できない
E2A:	ヒトで小児への投与が禁忌である
E2B:	ヒトでの臨床経験で、明らかな乳児への影響が認められている、もしくはそれらが強く疑われる
EX:	ヒトにおける臨床経験が20年未満、もしくは乳児への影響についての調査報告がない
□ Cカテゴリー/臨床上の懸念 (Clinical Concern)	
C0:	薬理作用から児への影響は考えられない
C1:	薬理作用から児の発達または発育以外への可逆的な影響が考えられる
C2:	薬理作用から児の発達または発育への影響が懸念される。または児への非可逆的な影響が懸念される
CX:	薬理作用による児への影響は推測できない

表2. 薬理動態の各指標

Ped. Concern	Pediatric Concerns	母乳を介しての児への副作用
TID	Theoretic Infant Dose mg/kg/day	乳児が母乳から摂取する薬剤量
RID	Relative Infant Dose %	TID(mg/kg/day)/母の摂取量(mg/kg/day) 10%未満なら安全
T1/2	adult half-life hrs	成人での半減期 1~3時間なら十分に短い。12~24時間は長いので、短い 回効薬に変更する。
PHL	pediatric half-life hrs	小児での半減期。データは少ない。 12時間以上では児の血漿中濃度が高くなる。
M/P	milk/plasma ratio	母乳中と母血漿中の薬剤濃度比。 1~5と高値なら母乳中に蓄積される。ただしM/Pよりは母 の血漿中濃度の高低の方が重要。
Tmax	time to max hrs	内服後、母血漿中濃度が最高値になるまでの所要時間。 最高値になる時刻を避けて授乳する。
PB	maternal protein binding %	母でのタンパク質結合比。 高値ほど母乳移行性が低い。望ましい典型は90%以上。
Oral Bioav.	Oral bioavailability %	内服後に血漿中に到達する薬剤の割合 低値では、消化管での吸収量が少ないか、肝での代謝量 が多い。
Vd	volume distribution liter/kg	薬剤が血中から組織に拡散する程度。 高値(1-20)では体内からの除去に時間がかかる。
pKa		薬剤のイオン化状態と非イオン化状態が平衡にあるpH。 イオン化の比が高い(pKa>7.2)と母乳中から血漿中へ戻り にくく、母乳中濃度が高くなる(ion-trapping)。pKaが高い薬 剤はM/Pが高く、母乳移行性が高い。
MW	molecular weight	分子量 200未満の低分子量は容易に細胞膜を通過する。

表3. 調査対象薬剤-1: 抗菌薬(12薬剤)

	一般名(英名)	一般名	商品名
ペニシリン	Amoxicillin	アモキシシリン	パセトシン
	Ampicillin	アンピシリン	ビクシリン
セフェム系(経口)	Cefaclor	セファクロル	ケフラール
	Cefadroxil	セファドロキシル	サマセフ
	Cefdinir	セフジニル	セフゾン
	Cefixime	セフィキシム	セフスパン
	Cefpodoxime	セフポドキシム	バナン
	Cefuroxime	セフロキシム	オラセフ
	Cephalexin	セファレキシン	ケフレックス
マクロライド	Azithromycin	アジスロマイシン	ジスロマック
	Clarithromycin	クラリスロマイシン	クラリス
	Erythromycin	エリスロマイシン	エリスロシン

表4. 調査対象薬剤-2: 消炎鎮痛薬(8薬剤)

	一般名(英名)	一般名	商品名
NSAIDS	Aspirin	アスピリン	アスピリン
	Diclofenac	ジクロフェナク	ボルタレン
	Etodolac	エトドラク	オステラック
	Ibuprofen	イブプロフェン	ブルフェン
	Indomethacin	インドメタシン	インダシン
	Ketoprofen	ケトプロフェン	オルヂス、メナミン
	Naproxen	ナプロキセン	ナイキサン
	Acetaminophen	アセトアミノフェン	カロナール

表5. 調査対象薬剤-3:抗うつ薬(9薬剤)

	一般名(英名)	一般名	商品名
三環系	Amitriptyline	アミトリプチリン	トリプタノール
	Amoxapine	アモキサピン	アモキサン
	Clomipramine	クロミプラミン	アナフラニール
	Imipramine	イミプラミン	トフラニール
四環系	Maprotiline	マプロチリン	ルジオミール
	Trazodone	トラゾドン	レスリン
SSRI	Fluvoxamine	フルボキサミン	ルボックス、デプロメール
	Paroxetine	パロキセチン	パキシル
	Sertraline	セルトラリン	ジェイゾロフト

表6. 調査対象薬剤-4:向精神薬(12薬剤)

	一般名(英名)	一般名	商品名
ベンゾジアゼピン系	Alprazolam	アルプラゾラム	コンスタン、ソラナックス
	Diazepam	ジアゼパム	ホリゾン、セルシン
	Estazolam	エスタゾラム	ユーロジン
	Flunitrazepam	フルニトラゼパム	ロヒプノール
	Lorazepam	ロラゼパム	ワイパックス
	Quazepam	クアゼパム	ドラール
	Triazolam	トリアゾラム	ハルシオン
	Zolpidem	ゾルピデム	マイスリー
非定型抗精神病薬	Aripiprazole	アリピプラゾール	エビリファイ
	Olanzapine	オランザピン	ジブレキサ
	Quetiapine	クエチアピン	セロクエル
	Risperidone	リスペリドン	リスパダール

一般名(英名) 使用開始

一般名(英名)	使用開始	Pediatric Concerns	哺乳乳児への注意事項	TID	RID	M/P	乳汁中への分泌
マ クロ ドロン	1991.4	None reported, 小児処方あり(10-5mg/kg/day)		0.42	6.00%		0.64-2.8mg/L, 母乳中での半減期が特 に長い一母乳中に長期に分泌される。
イ イ	1991.6	None reported via milk, 小児への適応あり(1week to 6months)	下痢, 発疹	0.15	2.00%	>1	母乳中に長期に分泌される。 >1に濃縮される。 1.6-3.2mg/L
セ フ	1955.9	Pyloric stenosis reported, 最近の大規模な研究で、母乳中の母 乳への投与と新生児期の肥満性腸門狭窄症との間に強い正の 相関関係が認められている。	腸内細菌叢の変化, 下痢 下痢などの消化器症状	0.48	1.70%	0.92	- 0.16-0.21mg/L - 0.019-0.093 0.4-1.24mg/L - Milk levels virtually undetectable. - 母乳中に殆ど分泌されない。 - 母乳移行性は0-16% - in small amounts, but the levels are not available
フ エ ロ ム ル ス セ フ	1982.1 1982.6 1991.12 1987.9 1989.12 1988.6	None reported via milk, 通常小児に使用されている。 None reported via milk None reported via milk None reported None reported, 小児への適応あり(1week to 6months) None reported	下痢などの消化器症状 下痢などの消化器症状 下痢などの消化器症状 下痢などの消化器症状	0.031 0.198 -	0.44% 1.30%		
セ フ	1970.5	下痢		0.08	0.50%		- 0.008-0.14 0.20-0.47mg/L
シ ベ	1975.1	None reported, 新生児の小児に通常使用されている。		0.135	0.95%		0.014-0.043 0.68-1.3mg/L
リ ニ	1965.11	None reported, 新生児と小児での予防投与にも使用される。 乳児血漿中には検出されず。	下痢	0.153	1.53%		0.58 0.17mg/L 極少量が分泌される。
ア ス ピ リ ン	2001.1	Few harmful effects reported(1例報告で代謝性アシドーシス、 血小版減少症、過状出血、哺乳不調)、ウイルス感染でのReye 症候群発症は明らか。		0.25	2.52- 9.4%		- 0.03-0.08 極少量が分泌される。
ジ クロ フェ ナ ク	1974.2	None reported via milk		0.015	1%		- Milk levels are extremely low - 母乳移行性のデータがない - 0.5mg/L未満
エ ト ド ロ ク	1994.9	None reported from breastfeeding. Ideal analgesic, 乳児の発熱 に対し効果的に使用されている。	悪心, 下痢, 消化不良	0.075	0.65%		
イ ブ ロ フェ ン	1978.4	乳児血漿中には1人を除いて検出されず。従来の1例報告(日熱 ?)の他は、有害作用なし。PDAの治療に使用される。		0.017	1.20%		0.37 20-115mg/mlと少量。
ケ ト ロ フェ ン	1985.7	None reported	下痢, 腹痛などの消化器症状 半減期が長いので管理療法・薬 物療法への注意が必要。長期 や慢性的では問題ない。	0.009	0.29%		- 0.057-0.091mg/L 1.76-2.37mg/L
ナ プロ ク セン	1978.3	日熱7日の児で出血傾向が生じた1例報告あり。		0.35	3.30%	0.01	
ア セ タ ミ ノ フ ェ ン	1987.10	None reported via milk. Probably safe, RIDは小児治療量よりも 著しく低量。		0.815	6.41%		4.4-15mg/L, 少量が分泌され、有害作用 もほとんど考えられない。
ア ミ ト リ プ リ ン	1962.4	No untoward effects have been noted in several studies, 乳児血 漿中には検出されず。		0.021	1.50%	1	少量が分泌される。
ア ナ ロ ク サ ン	1981.6	None reported via milk		0.0169	0.47%		0.21 少量が分泌される。
ク ロ ム プロ ピ ラ ム	1973.8	None reported in several studies, 乳児血漿中には検出されず。 小児への不適当な作用の報告はない。		0.0514	2.80%		0.84-1.82 少量が分泌される。
イ ン プ ラ ミ ン	1968.10	None reported, but observe for sedation, dry mouth, 哺乳乳の 血漿濃度は小児の治療濃度の1/50。		0.0043	0.15%		0.5-1.5 少量が分泌される。
マ グ ネ シ ン	1981.9	None reported via milk, but caution is recommended		0.03	1.40%	1.5	少量が分泌される。
トラ ゾ ロ ド ン	1991.11	None reported via milk		0.005	0.70%		0.142 少量が分泌される。
フ ロ キサ ン	1999.5	None reported in several studies, 哺乳乳の血漿中濃度は検出 されず。		0.0384	2.50%	1.34	少量が分泌される。
ク オ ア ザ ン	1996.11	Numerous studies suggest minimal to no effect on breastfed infants. Most studies show minimal to no plasma levels in breastfed infants.		0.0029	0.20%	4.18	少量が分泌される。
パ ロ ヴェ チ ン	1977.3	None reported, but sedation and depression		0.0151	2.10%	0.056-1.3	少量が分泌される。
ジ ブ チ ン	1964.11	lethargy, sedation/poor sucking have been reported		0.0117	8.10%	0.2-2.7	少量が分泌される。
ラ ソ ラ ン	1978.3	None reported via milk, but observe for sedation		0.0018	2.50%	0.15-0.26	少量が分泌される。
ク オ ア ザ ン	1996.11	None reported via milk. Observe for sedation		0.0029	0.20%	4.18	少量が分泌される。
トラ ゾ ロ ド ン	1977.3	None reported, but sedation and depression		-	-	-	-
ア リ ゾ ロ ド ン	2002.7	None via milk, but caution recommended until we have data		0.0011	1.20%	0.38	少量が分泌される。
ク ロ マ ン	2001.6	None reported in one excellent study. Probably safe		-	0.09-	-	-
ク エ チ ピ ン	1997.7	None reported via milk in one small study		-	0.43%	-	-
ラ シ ド ロ ン	1996.6	None reported via milk		0.0012	2.80%	0.42	少量が分泌される。

表8. RIDの分布とPカテゴリー細分類の検討

RID値	薬剤数	1案	2案	3案
RID=0	2	P0/13薬剤	P0/22薬剤	P0/29薬剤
0<RID<1.0	11			
1.0≤RID<2.0	9	P1/21薬剤	P1/12薬剤	
2.0≤RID<5.0	7			
5.0≤RID<10.0	5		P1/5薬剤	
10.0≤RID	0	P2/0薬剤	P2/0薬剤	P2/0薬剤
記載なし	4			
データなし	3	PX/3薬剤	PX/3薬剤	PX/3薬剤

表9. M/Pの分布とPカテゴリー細分類の検討

M/P値	薬剤数	1案	2案	3案
M/P=0	2	P0/13薬剤	P0/22薬剤	P0/29薬剤
0<M/P<1.0	11			
1.0≤RID<2.0	9	P1/21薬剤	P1/12薬剤	
2.0≤RID<5.0	7			
5.0≤RID<10.0	5		P1/5薬剤	
10.0≤RID	0	P2/0薬剤	P2/0薬剤	P2/0薬剤
記載なし	4			
データなし	3	PX/3薬剤	PX/3薬剤	PX/3薬剤

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
分担研究報告書

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

研究分担者	林 昌洋	虎の門病院	薬剤部・部長
研究協力者	北川 浩明	虎の門病院	産婦人科・部長
	横尾 郁子	虎の門病院	産婦人科
	田中 真砂	虎の門病院	薬剤部・医薬情報科長
	山根 律子	虎の門病院	薬剤部
	菱沼 加代子	虎の門病院	薬剤部
	小河 佳代子	虎の門病院	薬剤部

研究要旨

臨床及び非臨床の情報に基づく医薬品の催奇形リスク分類を構築するに当たり、班長から示された SEA 分類への情報の適合性を検討した。

その上で、我が国における臨床情報の充実化へ向けてパイロット調査を実施した。

SEA 分類では、人における薬剤疫学研究、臨床使用経験、動物の生殖試験を情報の内容にあわせてカテゴリー分類している。この中で、症例数の少ない疫学研究は、薬剤疫学研究 (S: Study) としては的確性を欠くものの、臨床使用経験 (E: Experience) を補完するデータとして利用しうるカテゴリー構造となっている。

わが国では、現在までに妊婦を対象とした疫学研究は極めて限られており、薬剤易学研究においてコホートスタディの前段階として実施する症例シリーズ研究であっても、臨床判断の根拠となりうるものが考えられた。

そこで、わが国で汎用されているものの、妊婦曝露例データが極めて限られているオセルタミビルを対象に、虎の門病院の妊娠と薬相談外来においてカウンセリングを行った妊婦の出産結果を集積して解析し、SEA 分類に症例シリーズ研究を適応する際の問題点の有無を検討することとした。

A. 研究目的

本研究は、医療用医薬品の添付文書における妊婦・産婦への投与に関する注意の記載に臨床及び非臨床のデータを反映させて、より臨床に即したものと医師、薬剤師が妊婦を対象として最適な薬物療法を実施するための根拠となる情報提供のあり方を検討することを目的とした吉川班の研究の分担研究として実施するも

のである。

妊婦への投薬に関するリスクカテゴリーとして、わが国には添付文書の使用上の注意「妊婦・産婦・授乳婦の項」の記載要領がある。

一方、米国には FDA の Pregnancy Category があり、我々は両者には幾つかの構造上の違いが存在することを本研究班の報告として明らかにしてきている。

本年度、吉川班の全体テーマとして、SEA分類への個別医薬品の情報適合性を検討し問題点を抽出する作業を行ってきた。

さらに、研究過程で明らかとなった妊婦服薬と出産結果に関する薬剤疫学情報の不足を補完する目的で症例シリーズ研究の情報を用いる場合の問題点を検討するため、虎の門病院の「妊娠と薬相談外来」を受診した妊婦のうち、同意を得て出産結果が確認できた相談例のパイロット調査を行った。

B. 研究方法

調査対象は、リン酸オセルタミビルを服薬したことによる胎児への不安を理由に虎の門病院の「妊娠と薬相談外来」を受診した妊婦とし、妊娠転帰は郵送により確認する方法とした。

調査期間は、2002年3月から2006年8月とした。調査項目は、妊婦の年齢、妊娠歴、分娩歴、家族歴、既往歴、妊婦がリン酸オセルタミビルを服薬した時期、リン酸オセルタミビル服薬日数、併用薬剤数、分娩週数、出生児の異常の有無、出生児の体重とした。

併用薬に関する催奇形性の有無の判定については、G. Korenの人における催奇形物質・薬物一覧に従った。

妊婦がリン酸オセルタミビルを服薬した時期は、佐藤らの時期危険度分類基準に従い、無影響期(最終月経開始日～27日目)、絶対過敏期(28～50日目)、相対過敏期(51～84日目)、比較過敏期(85日～112日目)、潜在過敏期(113日～出産日まで)に分類した。

なお、本研究は疫学研究に関する倫理指針に従い、虎の門病院の臨床研究審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

調査期間中にリン酸オセルタミビルを服薬し虎の門病院「妊娠と薬相談外来」を受診した妊婦は、79名であった。このうち妊娠転帰の連絡が無かったものが13

名あった。(表1)

妊娠転帰の確認率は、無影響期が83.3%、絶対過敏期が84.3%、全体で83.5%であった。

妊娠転帰が確認できた66名の妊婦の服薬時期は、無影響期20名、絶対過敏期43名、相対過敏期2名、比較過敏期の服薬例は無く、潜在過敏期が1名であった。リン酸オセルタミビルを絶対過敏期に服薬し妊娠転帰に関する情報を得た43名の妊婦の年齢は23歳から39歳の範囲に分布しており平均は 31.3 ± 3.9 歳であった。リン酸オセルタミビルを絶対過敏期に服薬し妊娠転帰を得た43名の妊婦の妊娠歴は、0回から3回で、0回が41.9%、1回が34.9%で両者をあわせると76.8%と大半を占めていた。

また、分娩歴は0回から2回で、0回が55.8%と半数を超え、1回の23.3%とあわせると79.1%と大半を占めていた。

調査対象妊婦には、特記すべき家族歴、既往歴は無かった。

リン酸オセルタミビルを単独で服薬していた妊婦は3名のみで、大多数の妊婦は解熱鎮痛薬、鎮咳・去痰薬、抗ヒスタミン薬など何らかの薬剤を併用していた。併用薬成分数は0種～5種が30名で、全体の69.8%を占めていた。併用成分中に、G. Korenの人における催奇形物質・薬物一覧に記載がある抗てんかん薬、大量のビタミンA等の薬物は含まれていなかった。リン酸オセルタミビルの1日服薬量は、絶対過敏期に服薬し妊娠転帰を得た43名全員が1回75mg、1日2回であった。リン酸オセルタミビルの総服薬日数は、1日から5日が約81.4%を占めていた。一方、胎児の催奇形性の危険度が最も高い絶対過敏期における服薬日数は、1日が8名(18.6%)、2日間で5名(11.6%)、3日間で9名(20.9%)、4日間で4名(9.3%)、5日間で11名(25.6%)であった。

妊娠12週で稽留流産と診断された1例を除き、絶対過敏期にリン酸オセルタミビルを服薬し妊娠転帰に関する情報を得