

200940035A

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 21 年度 総括研究報告

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 22 年 (2010 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. FDA分類でD評価の薬剤の検討	----- 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	----- 9
生水 真紀夫	
3. 医薬品の動物実験データの SEA 分類の試み	----- 17
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3報	----- 28
北川 浩明	
5. 臨床データを考慮した妊娠期の医薬品使用による 胎児危険度分類基準に利用可能な情報構築のあり方に関する検討	----- 40
林 昌洋	
6. 『妊娠と薬情報センター』協力病院相談症例における SEA 分類の臨床的有用性解析	----- 46
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. 妊娠と薬に関する相談外来における相談事例からの薬剤使用実態調査 及びその結果に関する検討	----- 61
佐藤 信範	
9. 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	----- 69
村島 温子	
10. 分娩前後 D-dimer 値に関する研究	----- 74
水上 尚典	
III. SEA分類の手引き	----- 76
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 85
V. 研究成果の刊行物・別刷	----- 86

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も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、我々が昨年度までに提唱した 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 分類を構築するとともに、「SEA 分類の手引き（平成 22 年 2 月 9 日版）」を完成させた。

新たに改定した 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、未だ解決すべき課題もあり、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
筑波大学大学院
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も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、我々は一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ー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。

そこで、昨年度より開始した本研究においては、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ている。本年度は、昨年度の研究で作成した「SEA 分類の手引き（平成 21 年 2 月 10 日版）」について、さらに完成度を高めることを目的に研究を行った。

B. 研究方法

平成 21 年 7 月 28 日開催の今年度第 1 回班会議を経て微修正された「SEA 分類の手引き（平成 21 年 7 月 28 日版）」をもとに、製薬企業の協力を得て、本分類作成に関わっていない第三者として自社医薬品の SEA 分類を試みてもらった。その結果から SEA 分類そのものを含めて「SEA 分類の手引き」の問題点の抽出およびそ

の解決に向けた修正作業を遂行した。

なお、協力いただいた製薬企業は以下の 4 社である。

- ・あすか製薬株式会社
- ・日本イーライリリー株式会社
- ・田辺三菱製薬株式会社
- ・株式会社ツムラ（順不同）

分類を試行した医薬品は以下の通りである（商品名、括弧内は一般名）。

- ・リピディルカプセル（フェノフィブラート）
- ・プラノバル配合錠（ノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠）
- ・ヒューマログ注（インスリンリスプロ）
- ・タナトリル（イミダプリル塩酸塩）
- ・テオドール（テオフィリン）
- ・ツムラ当帰芍薬散エキス顆粒（当帰芍薬散）
- ・ツムラ桂枝茯苓丸エキス顆粒（桂枝茯苓丸）
- ・ツムラ六君子湯エキス顆粒（六君子湯）

さらに、昨年度の段階で試案であった SEA 分類に基づく薬剤のリスクグレーディング、および SEA 分類に基づく薬剤の総合評価基準について検討を行った。

（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。

C. 研究結果

研究の結果、「SEA 分類の手引き（平成 21 年 7 月 28 日版）」の主な問題点として、以下のようなものが抽出された。

<S 分類について>

- ・「大規模比較対照研究」および「他の研究」の定義が不明瞭であること
- ・文献の採用・不採用の基準が曖昧であること

<E 分類について>

- ・「臨床経験」を文献から収集する際のルールが不明瞭であること

<A 分類について>

- ・漢方薬など動物実験データ収集に限界

がある場合があること

<その他>

- ・ 類薬の定義について
- ・ 小奇形の定義について
- ・ 「催奇形性」「胎児毒性」という文言について

これらについて、第2回および第3回班会議を通じて詳細な検討を行った上で「SEA分類の手引き」の加筆・修正を行った。さらに、SEA分類に基づく薬剤のリスクグレーディングおよび総合評価基準を構築し、これらを加える形で、「SEA分類の手引き（平成22年2月9日版）」を完成させた。

D. 考察

今年度の研究の結果、SEA分類およびその手引きをより明快で普遍性を持ったものに発展させることができた。一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、その解決に向けてさらに前進したと考えられる。

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。

なお今後は、このSEA分類の運用についても検討が必要と考えられる。仮に製薬企業がいったんSEA分類を行った場合の、その分類の正当性を担保する仕組みの構築、さらにSEA分類に基づく臨床的対応指針の構築についても検討する必要がある。前者については、評価委員会の

ようなものを構成する必要があるかもしれない。

これらの課題について、今後十分な研究と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、SEA分類およびその手引きの完成度をさらに高めることができた。しかしながら、未だ解決すべき課題もあり、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. Obata-Yasuoka M, 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 35(5): 901-905, 2009.
2. 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, 113(1): 57-62, 2009.
3. Konno R, Yoshikawa H, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of human papillomavirus 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,

- 19(5): 905-911, 2009.
4. Abe K, Yoshikawa H, et al. Stem cells of GATA1-related leukemia undergo pernicious changes after 5-fluorouracil treatment. *Exp Hematol*, 37(4): 435-445.e1, 2009.
 5. 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 Radiol*, 82(975): e44-47, 2009.
 6. Onuki M, Yoshikawa H, et al. Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sciences*, 100(7): 1312-1316, 2009.
 7. Onda T, Yoshikawa H. A phase III randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy and upfront debulking surgery is indispensable as a basis for changing the standard treatment of advanced Müllerian cancer. *Gynecol Oncol*. 114(2): 371-372, 2009
 8. Onda T, Yoshikawa H, et al. The optimal debulking after neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer: Proposal based on interval look during upfront surgery setting treatment. *Jpn J Clin Oncol*. 40(1): 36-41, 2010.
 9. Kondo K, Yoshikawa H, et al. Nuclear location of minor capsid protein L2 is required for expression of a reporter plasmid packaged in HPV51 pseudovirions. *Virology*. 394(2): 259-265. 2009.
 10. Saito I, Yoshikawa H, et al. A phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in stage IVB, persistent or recurrent cervical cancer: Gynecologic cancer study group/Japan clinical oncology group study (JCOG0505). *Jpn J Clin Oncol*. 40(1): 90-93, 2010.
 11. Satoh T, Yoshikawa H, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: A proposal for patient selection. *J Clin Oncol*, in press
 12. Shimizu Y, Yoshikawa H, et al. Successful pregnancy in a female patient with congenital chloride diarrhea (CLD) and renal impairment. *J Nephrol*, 22(6): 809-813, 2009.
2. 学会発表
1. 大原玲奈、吉川裕之、他：当院における妊娠と薬外来の現況. 第163回日本産科婦人科学会茨城地方部会例会(第31回茨城医学会産婦人科分科会)、水戸、2009年10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

FDA 分類で D 評価の薬剤の検討

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

妊婦への薬剤投与の際に最も参考とされているのは FDA 分類である。FDA 分類で A, B, C は純粹に薬剤のリスクを評価したものであるが、D, X 分類はそれに薬剤の有用性も評価の基準に加えた分類である。妊婦への薬剤のリスク分類を試みる場合、この FDA の D 分類、すなわち明らかなリスクはあるがその有用性ゆえに使用せざるをえない薬剤をどのように扱うかがその分類法の最も重要な点である。本研究では FDA 分類で D と評価されている薬剤についてその問題点を指摘する。

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。薬剤のなかで妊婦に投与してもほとんどリスクの無い薬剤、例えば抗菌剤のアンピシリンなどの取り扱いあまり問題にならない。

また妊婦に投与した場合明らかなリスクがあるが一方で妊婦に投与する有用性の無いような薬剤、例えば DES などの取り扱いあまり問題にはならない。妊婦への薬剤投与で最も問題になるのはある程度のリスクはあるがその薬剤が使用される可能性がある、または使用せざるをえない薬剤である。FDA 分類でそこに該当する薬剤は D に分類されている薬剤である。本研究の目的は FDA 分類で D とされている薬剤についてその背景を検討し、妊婦への薬剤投与のリスク表現についての参考とすることである。

B. 研究方法

FDA 分類で D とされている薬剤をいくつか選択しそれがなぜ D とされているのか、それぞれの薬剤について検討した。

(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. 硫酸ストレプトマイシン

本剤は妊娠中に投与された胎児の第Ⅷ脳神経障害を起こすことが知られている。したがって多くの解説書では妊娠中には投与しないこととされている。しかしこの第Ⅷ脳神経障害が報告されたのは、ストレプトマイシンが結核治療に導入された初期の段階の患者に限られていることが明らかになっている。この初期段階では結核はストレプトマイシン単独で治療されており、妊婦への投与は 30g を超える症例も多かった。その後の結核の治療は多剤投与が中心となり、ストレプトマイシンの投与量も厳重に管理されるようになった結果第Ⅷ脳神経障害の例は極めて低率であることが確認されている。

また、ストレプトマイシンでは第Ⅷ脳神経障害以外は胎児への催奇性はないことが確認されている。一方結核は依然として問題になる疾患である。以上の事実

を考えると本剤が状況によっては妊婦への投与が許される D と分類されていることは合理的であると思われる。

2. テトラサイクリン

本剤は胎児の骨、歯への障害、母体の肝障害、様々な先天異常が報告されている薬剤である。報告の数も多く、基本的には本剤は FDA 分類で X つまり禁忌にあたる薬剤である。これが D に分類されているのはテトラサイクリン系薬剤が特殊な感染症すなわちガス壊疽、野兎病、ウイルス病、回帰熱などに効果があるためである。

3. キニーネ

キニーネは催奇性のある薬剤の代表的なものといってよい。中枢神経系、四肢、顔面、心臓、消化器系、泌尿器系、ヘルニア、脊椎など多彩な器官に障害を起こす。本剤は D に分類されているがそれはマラリア治療に必要であるとの理由からである。しかし現実にはマラリア治療ではキニーネにかわる薬剤が開発されており、本剤にこだわる理由は明らかでない。本剤を製造販売しているメレル・ダウ社は X 分類、すなわち妊娠中の使用は禁忌であると主張している。

4. ブレオマイシン

ブレオマイシンの投与で明らかな胎児奇形は報告されていない。妊娠末期に投与された例で新生児に白血球減少が報告されているが同時投与されたエトポシドの副作用の可能性が高いとされている。このようにブレオマイシンには妊娠中の投与について判断できる資料はほとんど無い。しかしこれが FDA 分類で D とされているのは、本剤が DNA 合成阻害剤であるという薬理作用からの判断である。

5. シスプラチン

ヒトへの投与例はわずかし報告されていない。まったく問題が無いという例、

早産となった例などがあるが母体に悪性腫瘍があるという特殊例であるため判断はできない。FDA 分類で D とされているのはシスプラチンが細菌に変異を起こすこと、妊娠マウスで胎児障害があることがその根拠と考えられる。

5. タモキシフェン

タモキシフェンが妊娠中に投与された例は乳がん治療中に妊娠した例でその数は限られており、報告例でもその詳細が不明なものが多い。一例の女兒に外性器の奇形が報告されている。一方タモキシフェンはマウスでは悪性腫瘍を誘発する作用が強く、これを胎児期に投与した動物実験が多く報告されている。ヒトでのデータは無いが本剤が FDA で D とされているのは動物実験での危険性の報告、およびヒトでは DES に類似の危険があるのではないかとの推定、さらに胎児期にこの薬剤に暴露された場合さうとう長期にわたって悪性腫瘍の発生を心配する必要があるからである。

6. ペニシラミン

ペニシラミンはキレート剤で、ウイルス病、シスチン尿症、重症のリウマチに使用される。約 100 例の妊婦に使用され、大部分の児は正常であったが 8 例に先天奇形があったと報告されている。その他の報告でもペニシラミンはやや胎児異常を増加させるのではないかと推定させるものが多い。しかし FDA 分類で B ではなく D とする理由は必ずしも明らかでない。必ずしも正しいとは断定できないが、ペニシラミン使用と児の異常の間に用量依存性が推測されるためと思われる。実際、製造メーカーでは妊娠中の使用での使用量を制限するように求めている。

7. ワーファリン

妊娠中のワーファリンの使用は子宮内胎児死亡、流産などの他胎児ワーファリン症候群と言われる特有の奇形を引き起

こす。さらに中枢神経系の様々な異常を引き起こすことも報告されている。本剤が FDA で X でなく D に分類されていることは理解しにくいことである。事実メーカーでは X として扱うよう求めている。D に分類した理由は妊娠 6 週以前および分娩直前の使用を避けることでリスクがやや軽減すること、および換わりに用いるヘパリンを妊娠中の全期間使用することの困難さを考慮したものである。

その他の代表的な D 分類薬

フェニトイン

トリメタジン

クロナゼパム

ジアゼパム

バルプロ酸ナトリウム

プロピルチオウラシル

チアマゾール

D. 考察

FDA 分類で D とされている薬剤抗癲癇薬あるいは抗甲状腺薬については現時点で D と分類することにおそらく異論は無いと考えられる。すなわちフェニトイン、トリメタジン、クロナゼパム、ジアゼパム、バルプロ酸ナトリウムなどのてんかん治療に用いられている薬剤は一定の危険性、すなわち催奇性があることはよく知られているが、妊娠中の発作を抑制するためにしよを止めることはできない薬剤である。同様にプロピルチオウラシルおよびチアマゾールの抗甲状腺薬も同様の立場である。この 2 群の薬剤が D と分類されていることは当然であり、本邦の薬剤添付文書も同様の取り扱いである。

一方で D 分類の薬剤のなかに様々な問題があることも明らかである。硫酸ストレプトマイシンは第Ⅷ脳神経障害のため SEA 分類では禁忌とされる。しかし最近の抗結核薬の使用では必ずしも禁忌でなく、使用量を制限し他の薬剤を併用することで妊娠中も状況によっては使用が許される薬剤に分類することは合理性があると

考えられる。当該薬剤の古い使用法では禁忌であっても使用法が変わればそのリスク表現も変化させる必要があることを示している。テトラサイクリン、キニーネの二剤については、本邦での現状から言えば X 分類、すなわち禁忌とすることが正しいと考えられる。つまり本邦の現状でウイルス病やマラリアを念頭においた薬剤のリスク分類は必要ないと考えられる。

しかし FDA があえてこの二剤を D としているのは世界全体ではまだまだこの薬剤も妊娠中に使用せざるをえない状況があると判断しているためと考えられる。同様にワーファリンも本邦では禁忌とするべきであろうが、実際的な判断からあえて D と分類されているものと考えられる。以上から FDA 分類では薬剤の有用性の判断が分類上大きな比重を占めており、単純な危険性の表示では無いことが分かる。

ブレオマイシン、シスプラチン、タモキシフェンなどの取り扱いでは有用性のみならず理論的な薬理作用、動物実験などから推測されるリスクを分類の判断基準に用いていると推測される。分類そのものに異論は無いが、SEA 分類での取り扱いを考えると、参考にするべきと考えられる。

E. 結論

FDA 分類は多くの臨床医に信頼されている分類であるが、個々の薬剤、特にその D とされている薬剤について検討すると分類の根拠が明らかでないものも多く存在する。おそらく一定の分類法に従っているものではなく、個々の薬剤の危険性、有用性、薬理作用、動物実験のデータなどを総合的に判断しているものと推測された。SEA 分類でもある程度この考えを取り入れる必要があると思われる。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1. 三橋直樹:「妊娠とくすり」今日の治療指針 937-939. 2009.
2. 三橋直樹:「妊婦」特集上手な抗菌薬の使い方、臨床と研究 86:1324-1326. 2009.

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 生水 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周産期母性科・助教

研究要旨

当研究班で検討されている薬剤リスクの新規分類案は、研究成果・臨床経験・動物実験結果とその総合判定を端的に記載分類するものである。臨床家に有用な情報を提供することを目指している。そこで、この新規分類の導入が、実際に臨床家の処方行動に変化をもたらすのかどうか（臨床的に有用であるのか）についてアンケートにより検討した。

「投与禁忌」薬剤のうち新規分類でグレード 2・3 と変更された薬剤について、「新規分類」に従って薬剤使用を考慮するという回答が多かった。したがって、検討中の新規リスク分類は臨床医の処方行動を変化させる可能性があると考えられた。

A. 研究目的

薬剤添付文書における妊娠中および授乳中の薬剤使用の記載は、各製薬メーカーにより記載が行われている。臨床家が用いるには有効な情報が含まれていないことも多い。わが国における添付文書の妊婦投与に関する記載は、催奇形や胎児毒性の頻度や程度と必ずしも関連したものになっておらず、妊婦禁忌や有益性投与の判断は薬剤ごとに異なっているのが現状である。さらに、添付文書には判断の根拠となった文献やデータが示されていないことが多い。

また、妊婦への投与の経験が少ないなどの理由から、妊婦禁忌あるいはそれに近い表現となっているものがあり、海外では妊婦投与が行われている薬剤でも添付文書では妊婦禁忌とされているものも見受けられる。これらの事情から、海外の H18 年度にわれわれが行った降圧剤に関するアンケートでも、多くの産科医がアメリカの FDA 分類を参考にして使用しており、現状やリスクの評価に必ずしも適応していない日本の添付文書の使用制限の緩和を必要と感じていることが明らかとなった。

当研究班では、薬剤ごとに具体的な根拠を示し、これに基づいて一定の基準で評価したグレード分類を表示する新分類案を検討している。そこで今回、このような新規分類が実際に役立つのかを調べるため、周産期施設の産科医と内科医を対象に降圧剤を例に調査を行った。

B. 研究方法

全国の大学医学部附属病院および国内周産期登録に登録している分娩取り扱い施設のうち、分娩取り扱いを停止していることが判明していた施設を除いた合計 209 施設の産科と内科合計 417 科を対象として、アンケート調査を実施した。アンケート用紙は、依頼文とともに分娩施設の責任者宛に郵送し、無記名による回答を依頼した。アンケート調査の依頼文と質問事項は次頁に示すとおりである。

(倫理面への配慮)

特になし。

表1 アンケート依頼票

妊娠中の薬剤使用に関するアンケートのお願い

拝啓 厳寒の候、先生方におかれましては益々ご健勝のことと存じ上げます。

厚生労働科学研究「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」(吉川班)では、妊婦及び授乳婦に関するリスク表示法の検討を行っています。

添付文書では、現在「妊婦禁忌」「授乳しないことが望ましい」などと記載されています。しかし、(1)様々な表記がなされ折り、定まった記載による分類ではない、(2)エビデンスが明確に示されていない、(3)判断の基準が製薬メーカーごとに異なっている(4)安全性が確認されていないという理由で「妊婦禁忌」としているものが多い、などの問題点があります。

そこで、吉川班では、**薬剤ごとに具体的な根拠を示し、これに基づいて一定の基準で評価したグレード分類を表示する新分類案**を検討しています。

根拠 (3項目)

①比較対照研究(文献)で安全性が示されている?	⇒	胎児リスク評価 (グレード1~5) (添付表2参照)
②長年にわたる投与で、安全性が示されている?		
③動物実験で安全性が示されている?		

新規分類では、「妊婦禁忌」「授乳しないことが望ましい」とされた薬剤いくつか、グレード2(催奇形性や胎児毒性が示されていない)やグレード3(胎児に軽度の影響がある可能性がある)などに分類されます(表1参照)。

そこで、今回、このような新規分類が実際に役立つかを調べるため、**降圧剤**を例に調査を行うことになりました。表1におもな降圧剤の添付文書と新分類の対比を示しています。新分類の注釈は表2に記載してあります。

表1の添付文書と新分類の対比をごらみいただいた上で、はがきの質問(4項目だけ)にお答え下さい。ご面倒ですが、平成22年1月27日までに投前または下記のFAX宛に返信いただきますようお願い申し上げます。

ご多忙のところ誠に思惟存じますが、ご協力を賜りますようお願いいたします。

図2 アンケート問いと解答用紙

胎児リスク評価が、添付文書の記載から新グレード分類に変更(もしくは準記)された場合にどのように対応するかお答え下さい。

Q1: 妊婦高血圧 (PH) 患者の管理について1つを選択してください。

- 1 従来通りロメチルトーバー・ヒドララジンのみ投与
- 2 ロメチルトーバー・ヒドララジンが稀なからプロブロッカーやカルシウムブロッカーに変更を考慮する
- 3 最初からプロブロッカーやカルシウムブロッカー投与を考慮する
- 4 降圧剤は使用しない

Q2: 本態性高血圧の妊婦の管理についてお答え下さい(複数選択可)

- 1 従来通りロメチルトーバー・ヒドララジンのみ投与
- 2 ロメチルトーバー・ヒドララジンが稀なからプロブロッカーやカルシウムブロッカーに変更を考慮する
- 3 最初からプロブロッカーやカルシウムブロッカー投与を考慮する
- 4 その他

Q3: 次の薬剤のうち、妊婦禁忌となっていることをすでに知っているものはどれでしたか(複数選択可)

- 1 アジメチジン: 変換酵素 (ACE) 阻害剤
- 2 アジメチジン: II 受容体阻害剤 (ARB)
- 3 エゾジシド (アブダール)

Q4: あなたのご専門は

産婦人科(産科) 内科(循環器科・腎臓内科) その他

図3 リスク分類の対比例

添付文書と新グレード分類の対比

添付文書で「妊婦禁忌」とされる薬剤の多くが、新分類ではグレード2~3となり、胎児リスク評価が低くなります。

薬剤	主な製品名	胎児リスク評価		参考	
		添付文書 ⇔ グレード分類	グレード分類	FDA 分類	ADEC 分類
塩化ヒドララジン	アプレリン	有益性投与	2	C	C
メチルドパ	アルドメット	有益性投与	1	B	A
Ca-blocker	アグラート	禁忌	2	C	C
	ペルジピン	有益性投与	2	C	C
β-blocker	テノミン	有益性投与	2	D	C
	インデラル	投与しないことが望ましい	2	C	C
	カルビスケン	禁忌	3	B	C
α,β-blocker	トランデート	禁忌	3	C	C
α-blocker	ミニプレス	有益性投与	3	C	B2
ACE 阻害剤	カプトプリル レニネース	禁忌	5	C	D
Angiotensin II 受容体阻害剤	ロンガス ディオバン	禁忌	5	C	D

グレード1	大規模比較対照研究(300例以上)で催奇形性・胎児毒性が示されていない
グレード2	小規模な研究(50例以上)または長期の汎用する使用経験で、催奇形性および2胎児毒性のどちらも示されていない
グレード3	軽度の影響がある可能性がある
グレード4	重度かつ低頻度または軽度かつ高頻度な影響がある可能性がある
グレード5	重度かつ高頻度の影響がある可能性がある

図4 SEA 新分類の説明

妊娠女性の使用薬剤に関するリスクグレード分類 (案)

グレード分類は、3つの根拠(文献、臨床経験、動物実験)に基づいて決まります。詳細な対比表は煩雑なため、以下に簡単な文章で記載しました。

Grade 1: 大規模比較対照研究(300例以上)で催奇形性および胎児毒性のどちらも示されていないもの。

Grade 2: 小規模な研究(50例以上)または長期の汎用する使用経験で、催奇形性および胎児毒性のどちらも示されていないもの。

Grade 3: 軽度の影響がある可能性があるもの

：小規模な研究で催奇形性および胎児毒性のどちらも示されていないが、大規模から小規模研究、または臨床経験においては軽度かつ低頻度な催奇形性または胎児毒性が示されている。研究および臨床経験のないものでは、動物実験で明らかでない重大催奇形性、胎/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、生後の発生活動変化等)が、いづれも認められないか、認められてもその他の有害作用のみであるもの。

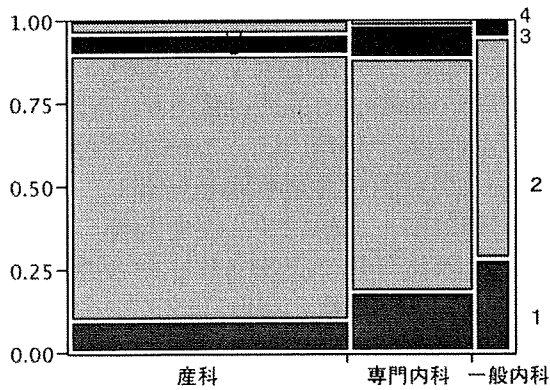
Grade 4: 重度かつ低頻度または軽度かつ高頻度な影響がある可能性があるもの

：大規模比較対照研究または他の研究や臨床経験で、重度・低頻度または軽度・高頻度な催奇形性もしくは胎児毒性が示されている。または、動物実験において、明らかでない催奇形性もしくは致死作用があるもの。

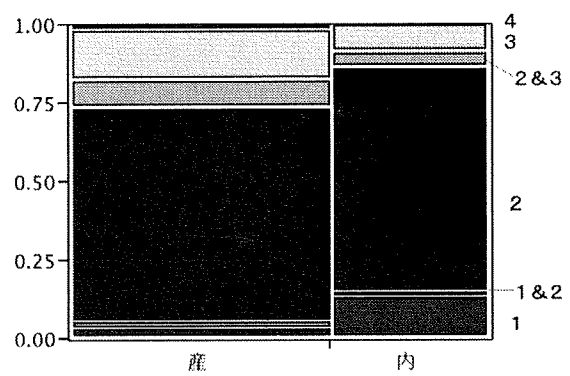
Grade 5: 重度かつ高頻度の影響がある可能性があるもの

：大規模比較対照研究または他の研究や臨床経験で、重度かつ高頻度な催奇形性もしくは胎児毒性が示されているもの。

<図1>Q1に対する産科医/内科医の回答の内訳



<図2>Q2に対する産科医/内科医の回答の内訳



C. 研究結果

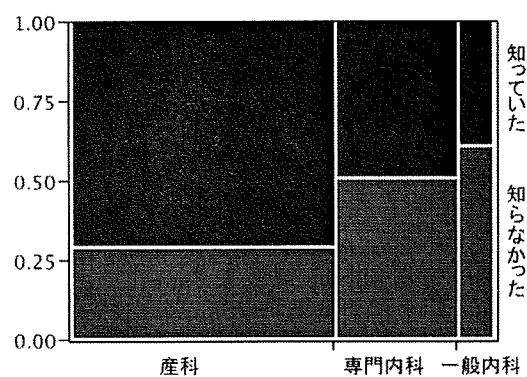
209 施設のうち、新たに 4 施設が分娩の取り扱いを辞めていることが判明した。分娩取り扱い施設 205 施設のうち、産科および内科 409 科から、219 件 (53.5%) の回答があった。このうち産科からは 138 件 (産科施設のうち 67.6%)、内科施設からは 81 件 (内科施設のうち 39.5%) の回答があった。内科施設のうち、専門内科を標榜している内科が 63 件 (循環器内科 43 件、腎臓内科 12 件、その他 8 件)、一般内科が 18 件であった。

I. 胎児リスクが「添付文書の記載」から、新分類での表記に変更 (もしくは並記) となった場合に PIH の管理の際の降圧剤の選択 (図 1)

表 2 に示す 4 者択一の回答のうち、最も多かった回答は「従来から使用されている α メチルドーパやヒドララジンを第 1 選択として使用して、無効であれば β ブロッカーやカルシウムブロッカーを使用するという」とする回答であった (図 1)。この傾向は、産科医で最も顕著で 80% であった。専門内科医と一般内科医はそれぞれ 70%、67% であった。

一般内科医では、「添付文書が変わっても従来通りの選択を行う」という回答が 28% と比較的多かった。また、「 β ブロッカーやカルシウムブロッカーを第一選択

<図3>Q3のアダラートに対する産科医/内科医の回答の内訳



薬とすることを考慮する」と回答したのは、専門内科医で最も多く約 10% であった。

II. 本態性高血圧の管理の際の降圧剤使用について (図 2)

本態性高血圧に関して、問 1 と同様の選択肢で回答を求めた。本疾患では、妊娠前から投薬が行われていると考えられ、妊娠判明前後に薬剤変更を行う症例もあると考えられたことから、複数回答を許可したが、結果的に複数回答者は 18 人 (8.3%) と少なかった。

回答パターンは、問 1 とほぼ同様の結果であった。「 α メチルドーパやヒドララジンを使用して、無効であれば β ブロッカーやカルシウムブロッカーに変更を考慮する」という回答が 50% で最も多かった。また、「従来通りの α メチルドーパやヒドララジンのみを使用する」との回答は、

産科医よりも内科医の方が多かった（5% vs. 14%）。

一方、「第一選択薬としてβブロッカーやカルシウムブロッカーを考慮する」との回答は、産科医が24%で内科医の14%よりも多かった。

III. 妊娠禁忌の薬剤について（図3）

ARB, ARI が妊婦禁忌となっていることは、産科医・内科医とも90%以上が知っていた。

一方、アダラートが妊婦禁忌であることを知っている医師の割合は、産科医のほうが内科医に比し高かった（70% vs. 50%）。また、一般内科を標榜する医師では、さらに低率（38%）であった。あまり知られていなかった。

D. 考察

今回、添付文書の改訂により処方行動の変化がおこるかどうかを明らかにする目的で、周産期統計登録施設に勤務する産科医および内科医を対象にアンケート調査を実施した。

胎児リスク分類が変更された場合、医師の多くがPIH・本態性高血圧いずれの管理においても、ヒドララジンおよびαメチルドーパのみではなくβブロッカーやカルシウムブロッカーの使用も考慮すると回答していた。

回答者の中には、すでにFDAの分類や文献などを参考にすでにそれらの薬剤を使用しているため、添付文書に変化があっても処方行動は変わらないとの意見を記載したものがあった。しかしながら、多くの医師にとって「妊婦禁忌」の記載のもとでは、海外でのリスク記載を個々に処方し患者に説明することは難しく、処方はずと制限されるものと思われる。従って、やはり「妊婦禁忌」以外の表現が望ましいと思われる。

われわれの以前の検討では、欧米で妊娠中に比較的安全に使用されている薬剤については、本邦での添付文書に関わら

ず必要により個別に検討して医師の責任のもとで使用されていることもあることが示唆されている。時間の限られた日常診療の間にその都度論文やその他の資料を検索・精査することは難しい。今回の新しいリスク分類では、このような観点から入手可能な薬剤情報を精査し、一定の基準に沿って胎児リスクを評価した結果がリスク分類で記載され、総合評価がグレードとして表示される。このようなシステムは、医療者にとって短時間で薬剤リスクを把握するために強力なツールとなるものと思われる。また、「妊婦禁忌」以外の表記に変えることで、処方医にとっても安心感のあるものとなる。このような観点から、添付文書の改定は有用であり必要性があると考えられる。

「第一選択薬としてヒドララジンやαメチルドーパ以外の使用を考慮する」とする積極的な回答は、PIHでも本態性高血圧症のいずれにおいても内科医より産科医に多かった。逆に、「添付文書の改訂があっても、従来通りのαメチルドーパとヒドララジンの投与のみ行う」と回答したのは、産科医よりも内科医、特に一般内科を標榜する医師に多かった。これは、妊娠女性を日常的に取り扱っていない医師にとっては、内科医といえども薬剤の使用に消極的になりやすいということを示しているのかもしれない。

また、一般内科医からの回答に、自院では対応ができないためヒドララジンやαメチルドーパで血圧がコントロールできなければより高次施設へ紹介するとの回答があった。一般内科医が経験する症例は軽症例が中心となっていることを示している。

妊娠中は、胎児への薬剤の影響を考慮して慎重に薬剤を選択しなければならないが、母体の安全な管理ができなければ薬剤の影響よりも母児にとってリスクが高くなる。安全で有効な薬剤が的確に使用できるためには、より公平なevidenceを基に作られた分かりやすい基準が必要

であると思われる。FDA の分類に関しても、根拠が明確でない部分もあり、また、本邦で開発し頻用されているが海外では使用されていない薬剤などもあり、それらにも対応できる基準が必要と思われる。

ARB や ARI の妊娠中使用禁忌に関しては、産科医・内科医ともほぼ 90%以上を知っていたが、アダラートが妊婦禁忌であることについては内科医に十分に周知されていない状況にあった。アンケートを出した中には、本態性高血圧などの場合は他院へ紹介する、との回答も数件みられ、必ずしも降圧剤の取り扱いに慣れている施設のみではなかったのかもしれない。これとは逆に、必要な患者には説明の上すでに使用しているとすると回答もあった。したがって、高血圧を合併する妊婦管理を多く経験している施設の中には、すでにカルシウムブロッカーなどを必要に応じて使用している施設があることが示された。

「新たな胎児リスク分類に関して、FDA 分類と違ったものが作成されるとかえって混乱する」という意見や、「新たな分類そのものが不要ない」という意見もあった。新リスク分類の提案にあたり、FDA の分類では必ずしも判断の根拠となるデータが示されていないことや、その評価基準が一定とはなっていないことなどの問題点があることを周知していく努力も必要である。

E. 結論

新しいリスク分類の導入は、医師の処方行動を変化させる可能性があることが示された。

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. Zhang B, Shozu M, et al. Insulin-like growth factor 1

enhances the aromatase P450 expression by inhibiting autophagy, *Endocrinol.* in press.

2. Baasanjav B, Shozu M, et al. The risk of post-molar gestational trophoblastic neoplasia is higher in heterozygous than in homozygous complete hydatidiform moles. *Hum Reprod.* in press
3. Matsui H, Shozu M, et al. Comparison of 2 commercially available human chorionic gonadotropin immunoassays used in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *The Journal of Reproductive Medicine*, 54(10):631-635, 2009.
4. Nishikimi K, Shozu M, et al. Cytological findings of low-grade endometrial stromal sarcoma with sex cord like differentiation. *Acta cytological.* in press
5. Ishikawa H, Shozu M, et al. High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(5):1752 -1756, 2009.
6. Mitsuhasi A, Shozu M, et al. Serum YKL-40 as a marker for cervical adenocarcinoma. *Ann Oncol*, 20(1):71-77, 2009.
7. Uno T, Shozu M, et al. Vessel-contouring-based pelvic radiotherapy in patients with uterinecervical cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 39(6):376-380, 2009.
8. 木原真紀、生水真紀夫、他：胎児共存全奇胎と部分奇胎 産科と婦人科 76 (3) :289-293, 2009.
9. 松井英雄、生水真紀夫、他：存続絨毛症に対する薬物療法 産科と婦人科 76 (3) :301-305, 2009.

10. 生水真紀夫、他：卵巣嚢胞の分類と成因 産科と婦人科 76(7): 824-829, 2009.
 11. 生水真紀夫、他：エストロゲン受容体作用機構 臨床泌尿科 63(2):131-136, 2009.
 12. 生水真紀夫:HRT とアンチエイジング Drug Delivery System march 24(2) 通巻第 124 号:117-126, 2009.
 13. 生水真紀夫：婦人科疾患の診断・治療・管理 腫瘍と類腫瘍 子宮の腫瘍・類腫瘍 子宮腺筋症 日本産科婦人科学会雑誌 61(5):151-158, 2009.
 14. 生水真紀夫、他：生殖機能病態学 千葉医学雑誌 85(3):141-146, 2009.
 15. 三橋暁、生水真紀夫：子宮内膜症 卵管子宮内膜症(解説/特集) 子宮疾患・子宮内膜症の臨床 67(5): 449-451, 2009.
 16. 石川博士、生水真紀夫：治療 排卵誘発剤の使用－FSH 産婦人科の実際 不妊治療ハンドブック 58(11)臨時増刊：1073-1708, 2009.
 17. 生水真紀夫：産科医療の現場からみる今日の妊娠・出産 晩婚化・晩産化の進展が招く様々な問題 JOURNAL OF FINANCIAL PLANNING September 11(116):7-11, 2009.
 18. 加来博志、生水真紀夫、他：臨床的癒着胎盤の待機療法 産婦人科の実際 58(12):2035-2042, 2009.
 19. 尾崎江都子、生水真紀夫、他：産科手術における新しい血管内バルーン閉鎖術の試み 大量出血が予想された前置胎盤症例に対する Intra-arterial balloon occlusion(IABO)の使用経験 日本産科婦人科学会関東連合地方部会誌 46(4):393-398, 2009.
 20. 生水真紀夫：子宮筋腫に対する動脈塞栓術 切らずに治す子宮筋腫の最先端治療 (おなかも子宮も傷つけないまま、辛い症状から解放される！ 子宮筋腫治療に登場した新たな選択肢 ミレニアム 31号:10-11, 2009.
 21. 長田久夫、生水真紀夫：月経異常 薬局増刊号 病気と薬 パーフェクトBOOK 60(4): 1016-1019, 2009.
 22. 長田久夫、生水真紀夫：臨床でよく遭遇する症候「月経異常」 薬局増刊号 病気と薬パーフェクト BOOK 60(4):86-88, 2009.
 23. 長田久夫、生水真紀夫：婦人科疾患「避妊」 薬局増刊号 病気と薬パーフェクト BOOK 60(4):1043-1047, 2009.
2. 学会発表
1. Shozu M. The 9th World Congress of A PART (April 21, 2009 Geneva) Use of letrozole in PCOS
 2. Kihara M, Shozu M, et al. Complicating preeclampsia predicts poor survival of the fetus in complete hydatidiform mole coexistent with twin fetus. 3rd SGI International Summit , November 12-14, 2009. Sendai.
 3. 碓井宏和、生水真紀夫、他：千葉大学産婦人科における最近の胞状奇胎妊娠の取扱い－胞状奇胎の遺伝学的診断と続発症発症リスク－日本産科婦人科学会千葉地方部会 2009年1月31日 千葉.
 4. 木原真紀、生水真紀夫、他：組織学的部分奇胎の60%は p57^{KIP2}免疫染色により全奇胎と診断される 日本産科婦人科学会千葉地方部会 2009年1月31日 千葉.
 5. 金谷裕美、生水真紀夫、他：多嚢胞性卵巣腫大を伴った性腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍の4例 第4回千葉内分泌代謝談話会 2009年2月24日 千葉.
 6. 木原真紀、生水真紀夫、他：Placental Mesenchymal Dysplasia の p57KIP2免疫染色第61回日本産科婦人科学会 2009年4月3日～5日 京都.

7. 碓井宏和、生水真紀夫、他：雄核発生胞状奇胎および絨毛癌培養細胞における KvDMR のメチル化状態の解析 第 61 回日本産科婦人科学会 2009 年 4 月 3 日～5 日 京都.
8. 長田久夫、生水真紀夫、他：医学生・研修医を対象とした体験学習型セミナーの実施経験－産婦人科医師確保のための取り組みとして－ 第 61 回日本産科婦人科学会 2009 年 4 月 3 日～5 日 京都.
9. 金谷裕美、生水真紀夫、他：FSH 産生下垂体腫瘍の内分泌学的診断第 61 回日本産科婦人科学会 2009 年 4 月 3 日～5 日 京都.
10. 鶴岡信栄、生水真紀夫、他：大学病院における” 30 分ルール” への挑戦第 61 回日本産科婦人科学会 2009 年 4 月 3 日～5 日 京都
11. 石川博士、生水真紀夫、他：子宮筋腫におけるアロマトラーゼ高発現には日米間で人種差があり、その転写は多様なプロモーターにより調節される 第 61 回日本産科婦人科学会 2009 年 4 月 3 日～5 日 京都.
12. 金田佳子、生水真紀夫、他：子宮頸部円錐切除トレーナーの使用経験 第 61 回日本産科婦人科学会 2009 年 4 月 3 日～5 日 京都.
13. 楯真一、生水真紀夫、他：再発卵巣がんに対する gemcitabine 単剤による salvage chemotherapy の有用性 第 61 回日本産科婦人科学会 2009 年 4 月 3 日～5 日 京都.
14. 石川博士、生水真紀夫、他：重症免疫不全マウス腎被膜下移植法を用いた新しい子宮筋腫 in vivo 実験モデル 第 61 回日本産科婦人科学会 2009 年 4 月 3 日～5 日 京都.
15. 河原井麗正、生水真紀夫、他：妊娠高血圧症候群の病型分類における妥当性の検証 第 117 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 2009 年 6 月 14 日 東京.
16. 碓井宏和、生水真紀夫、他：雄核発生 2 精子受精奇胎は 1 精子受精奇胎に比べて続発症リスクが高いか 第 46 回日本婦人科腫瘍学会学術集会 2009 年 7 月 10 日～12 日 新潟.
17. 楯真一、生水真紀夫、他：化学療法により肉眼的に消失した卵巣がん播種病巣に腫瘍細胞が遺残しているか？ 第 46 回日本婦人科腫瘍学会学術集会 2009 年 7 月 10 日～12 日 新潟.
18. 平敷好一郎、生水真紀夫、他：子宮体部 adenosarcoma with sarcomatous overgrowth の一例 第 46 回日本婦人科腫瘍学会学術集会 2009 年 7 月 10 日～12 日 新潟.
19. 長田久夫、生水真紀夫、他：22q11.2 deletion 症候群合併妊娠の 1 例 第 45 回日本周産期・新生児医学会 2009 年 7 月 12 日～14 日,名古屋.
20. 尾本暁子、生水真紀夫、他：癒着胎盤 前置 / 癒着胎盤 への戦略 IABO (Intra-aortic balloon occlusion) による出血量低減の試み 第 45 回日本周産期・新生児医学会 2009 年 7 月 12 日～14 日,名古屋.
21. 田中宏一、生水真紀夫、他：出生前羊水染色体検査にて complete trisomy 9 と診断された trisomy 9 mosaicism の 1 例第 45 回日本周産期・新生児医学会 2009 年 7 月 12～14 日,名古屋.
22. 尾崎江都子、生水真紀夫、他：妊娠 15 週より超音波像をおえた胎児膀胱外反の 1 例第 45 回日本周産期・新生児医学会 2009 年 7 月 12 日～14 日,名古屋.
23. 石川博士、生水真紀夫、他：当科における内視鏡手術の現状と問題点 第 21 回千葉大学医学部産婦人科関連病院臨床研究会 2009 年 7 月 17 日,千葉.
24. 生水真紀夫、他：GnRH receptor mutant (W206X) の機能解析と分子遺伝学的治療の可能性 第 5 回千葉内分

- 泌・代謝談話会 2009年8月25日, 千葉.
25. 石川博士、生水真紀夫、他：当科における中隔子宮に対する子宮鏡下中隔切除術の検討 第5回千葉内分泌・代謝談話会 2009年8月25日 千葉.
 26. 木原真紀、生水真紀夫、他：p57^{KIP2}免疫組織診断の意義 第27回絨毛性疾患研究会 2009年10月16日～17日, 東京.
 27. 松井英雄、生水真紀夫、他：Persistent low level hCG 症例の取扱い 第27回絨毛性疾患研究会 2009年10月16日～17日, 東京.
 28. Baasanjav Batzorig、生水真紀夫、他：雄核発生2精子受精奇胎は1精子受精奇胎に比べて続発症リスクが高いか 第27回絨毛性疾患研究会 2009年10月16日～17日 東京.
 29. 碓井宏和、生水真紀夫、他：非絨毛癌群絨毛性腫瘍に対するメソトレキセート療法の検討 -薬剤選択・変更基準の設定- 第27回絨毛性疾患研究会 2009年10月16日-17日 東京.
 30. 須藤千尋、生水真紀夫、他：出産前後の女性の血清ビスフェノール A 測定と精神神経機能評価 フォーラム 2009：衛生薬学・環境トキシコロジー 2009年11月5日～6日 沖縄.
 31. 今泉あすか、生水真紀夫、他：分娩中痙攣発作をおこした本態性血小板血症の1例 第118回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 2009年11月8日, 東京.
 32. 松岡歩、生水真紀夫、他：急速に敗血症性ショックに至った卵巣膿瘍の1例 第118回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 2009年11月8日, 東京.
 33. 石川博士、生水真紀夫、他：当科で経験した Wunderlich 症候群3例の検討 第54回日本生殖医学会・学術講演会 2009年11月22日～23日, 金沢.
 34. 丸山沙織、生水真紀夫、他：ヒト3前核胚における FISH を用いた倍数性の評価 - ICSI による 3PN 杯発生機序について - 第54回日本生殖医学会・学術講演会 2009年11月22日～23日 金沢.
 35. 石川博士、生水真紀夫、他：子宮筋腫はプロゲステロン依存性腫瘍である：新しい動物実験モデルを使った検証から 第14回日本生殖内科学会学術集会 2009年11月28日 東京.
 36. 宮西香里、生水真紀夫、他：癒着胎盤が疑われた4例 - 画像及び病理組織からの検討 - 第1202回千葉医学会例会生殖機能病態学(産科婦人科)分科会 2009年12月5日, 千葉.
- 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 分類の試み

研究分担者 江馬 眞 (独) 産業技術総合研究所 安全科学研究部門・招聘研究員
研究協力者 納屋聖人 (独) 産業技術総合研究所

研究要旨

日本で妊婦禁忌となっている 57 医薬品の動物試験データについて Physicians' Desk Reference (PDR)、RXList、Catalog of Teratogenic Agents (CTA) から情報を収集し、動物実験データの SEA 分類を試みた。明らかな催奇形性/胎児・児死亡が認められる (A2) は 29 医薬品、明らかな催奇形性/胎児・児死亡以外の有害影響が認められる (A1) は 3 医薬品、有害影響は認められない (A0) は 13 医薬品、データがない (AX) は 12 医薬品であった。実験動物における生殖発生毒性の調査に用いた資料からは母体毒性、奇形の型、胚/胎児致死に関する十分な情報が得られなかった。また、投与経路に関する情報が得られない場合もあった。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かを判定するのに重要な示唆が得られる。正確な分類を行うためには、詳細な動物実験データの調査が必要である。

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得られない場合には、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いる 57 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>)

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いる57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。

21年7月報告会で報告済みの医薬品

1. Clonidine

RXList, Catalog of Teratogenic Agents (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。ヒトの40倍の妊娠1-14日の経口投与で吸収胚増加。

ラット: ヒトの3/1量の交配前2カ月からの経口投与で吸収胚増加、妊娠6-15日のヒト3倍量の経口投与では吸収胚の増加なし、妊娠1-14日のヒト40倍量の経口投与では

吸収胚増加。

ウサギ: ヒト3倍量の経口投与では催奇形性及び胚致死作用なし。

以上より、SEA分類は器官形成期A2とした。

2. Doxazosin

Physicians' Desk Reference (PDR)、RXList、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。周産期投与(ヒトの8倍)で、児体重増加抑制、発育遅延及び反射獲得遅延。

ウサギ: 器官形成期の100 mg/kgで胚致死作用はあるが、催奇形性なし。

以上より、SEA分類は器官形成期A2、器官形成期後A1とした。

3. Methyldopa

PDRにおける動物実験に関する記載を整理した。

マウス: 1000 mg/kg(ヒトの17倍)で胎児への有害作用なし。

ラット: 100 mg/kg(ヒトの2倍)で胎児への有害作用なし。

ウサギ: 200 mg/kg(ヒトの3倍)で胎児への有害作用なし。

以上より、SEA分類は器官形成期A0とした。

4. Hydralazine

RXList、CTAにおける動物実験に関する記載を整理した。

マウス: ヒトの20-30倍の投与で催奇形性あり。

ラット: 骨化遅延(妊娠期間中、80 ppm飲水)。

ウサギ: 指奇形(妊娠16日、763 $\mu\text{mol/kg}$)。

ヒトの10-15倍投与で催奇形性あり。

以上より、SEA分類は器官形成期A2とした。

5. Terazosin

RXListにおける動物実験に関する記載を整理した。

ラット: 480 mg/kg(ヒトの280倍)投与で胚・胎児致死作用はみられるが、催奇形性はなし。周産期・授乳期投与試験の120