

mg/kg (ヒトの 75 倍) 投与で児死亡。

ウサギ: 50 mg/kg (ヒトの 12.5 倍以上) の投与で胚・胎児致死作用なし。

以上より、SEA 分類は器官形成期 A0、器官形成期後 A2 とした。

#### 6. Esmolol

RXList における動物実験に関する記載を整理した。

ラット: 3000 µg/kg/min. 30 分間 iv 投与 (ヒトの 10 倍) で母体毒性はみられるが、催奇形性を含めて発生毒性はみられない。

ウサギ: 1000 µg/kg/min. 30 分間 iv 投与で弱い母体毒性はみられるが、催奇形性を含めて発生毒性はみられない。

以上より、SEA 分類は器官形成期 A2 とした。

#### 7. Levobunolol

PDR における動物実験に関する記載を整理した。

ラット: 25 mg/kg (ヒトの 1800 倍) 投与で胚致死作用はみられるが、催奇形性及び児生後発育への影響はない。

ウサギ: ヒトの 700 倍の投与で吸収胚増加。以上より、SEA 分類は器官形成期 A0 とした。

#### 8. Propranolol

PDR における動物実験に関する記載を整理した。

ラット: 交配前から児離乳まで投与したところ、10-100 mg/kg (ヒト AUC の 15-225 倍) で母体毒性はみられないが、出生前及び後の児体重低下がみられた。出生前及び後の 10-100 mg/kg 投与では母体毒性はみられないが、児の死亡率上昇、体重増加抑制及び条件回避反応低下がみられた。100 mg/kg まで催奇形性はなし。

ウサギ: 50 mg/kg まで催奇形性はなし。

以上より、SEA 分類は器官形成期 A2 とした。

#### 9. Prazosin

PDR, 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

の投与では低胎児体重及び生存率低下がみられた。75 mg/kg (ヒトの 225 倍) 投与で、児数の減少がみられたが、催奇形性はみられなかった。75 mg/kg 投与の生殖試験において受胎能低下がみられた。

ウサギ: 妊娠 8-14 日の 200 mg/kg の経口投与では、母体毒性はみられたが、催奇形性はみられなかった。ヒトの 225 倍の投与では催奇形性なし。

サル: ヒトの 12 倍の投与では催奇形性なし。以上より、SEA 分類は器官形成期 A0 とした。

21 年 7 月以降に調査した医薬品

#### 1. Sodium nitroprusside

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 200 mg/kg (ヒトの 20 倍) の投与で、催奇形性及び胎児毒性なし。

出生前・出生後投与試験で有害作用なし。

ウサギ: 器官形成期 200 mg/kg (ヒトの 40 倍) の投与で、催奇形性及び胎児毒性なし。

以上より、SEA 分類は器官形成期前 A0、器官形成期 A0、器官形成期後 A0 とした。

#### 2. Setalol

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: 交配前、妊娠 1 週の 1500 mg/kg 経口投与で、着床数低下、胎児骨化遅延。器官形成期 735 mg/kg で新生児性生存率低下。周産期 240 mg/kg で胎児体重のわずかな低下。

ウサギ: 器官形成期 180 mg/kg で生存率低下。

以上より、SEA 分類は器官形成期前 A2、器官形成期 A2、器官形成期後 A1 とした。

#### 3. Timolol

PDR 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、ウサギ: 催奇形性試験の 50 mg/kg (ヒトの臨床用量の 40 倍) まで催奇形性なし。

マウス: 1000 mg/kg

ラット: 骨化遅延、生後発育に影響なし。

マウス：1000 mg/kg（ヒトの830倍）で母体毒性、胚・胎児致死。

ウサギ：ヒトの40倍で胚・胎児致死（母体毒性なし）。

以上より、SEA分類は器官形成期A2とした。

#### 4. Acetazolamide

RXList、CTAにおける動物実験に関する記載を整理した。

マウス：ヒトの最大用量の3400倍の経口投与で胚致死、催奇形性はなし。

ラット：ヒトの最大用量の3400倍の経口投与で催奇形性はなし、わずかな胚致死、成長遅延、骨化遅延（母体体重増加抑制用量）、ヒトの最大用量の1000倍の経口投与では影響なし。

ウサギ：ヒトの最大用量の3.4倍の経口投与で胚致死、催奇形性はなし。わずかな胚致死、児数減少。

ハムスター：ヒトの最大用量の17倍の経口投与で催奇形性なし。

マウス、ラット：ヒトの最大用量の140倍の静脈内投与で催奇形性なし。

以上より、SEA分類を器官形成期A2とした。

#### 6. Chlorthalidone

RXList、CTAにおける動物実験に関する記載を整理した。

ラット：ヒトの420倍で胎児へのゆうがい影響なし。

ウサギ：150 mg/kgの妊娠1-12日の経口投与で催奇形性なし。

以上より、SEA分類を器官形成期A0とした。

#### 7. Hydrochlorothiazide

RXListにおける動物実験に関する記載を整理した。

マウス：器官形成期の3000 mg/kgの経口投与量で胎児への有害影響なし。

ラット：器官形成期の1000 mg/kgの経口投与量で母体毒性がみられたが、胎児への有害影響なし。妊娠9-12日に250 mg/kgの投与で胎児への有害影響なし。

以上より、SEA分類を器官形成期A0とした。

#### 8. Indapamide

PDR、RXList、CTA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、ウサギ：ヒトの6250倍で、受胎、胎児への影響なし。

マウス、ラット：妊娠前・妊娠中投与で児の生後発育に影響なし。

ラット：器官形成期の1000 mg/kgまでの経口投与で、胎児の発生及び生後行動に影響なし。

ウサギ：80 mg/kgまでの経口投与で、胎児の発生に影響なし。

以上より、SEA分類を器官形成期A0とした。

#### 9. Triamterene

RXListにおける動物実験に関する記載を整理した。

ラット：ヒト最大投与量の20倍で胎児への影響なし。

以上より、SEA分類をAXとした。

#### 10. Spironolactone

RXListにおける動物実験に関する記載を整理した。

マウス：20 mg/kg/day（ヒト最大投与量以下）で胚吸収増加。

ラット：妊娠13-21日の200 mg/kgの投与で雄胎児の雌化。

ウサギ：20 mg/kg/day（ヒト最大投与量と同じ）生存胎児数減少。50-100 mg/kgの妊娠後期の投与で腹側前立腺・精囊重量低下、卵巣・子宮拡大、持続的内分泌機能障害を示唆する変化。

以上より、SEA分類を器官形成期、官形成期後A2とした。

#### 11. Adenosine

PDR、RXListにおける動物実験に関する記載を整理した。

生体中に天然に存在する物質であるので、胎児への影響は考えにくい。

以上より、SEA分類を器官形成期A0とした。

## 12. Disopyramine

RXList、CTAにおける動物実験に関する記載を整理した。

ラット:250 mg/kg (ヒトの20倍以上)で、母体の摂餌量及び体重増加の低下、着床数減少及び児成長・生存率低下。妊娠前から妊娠終了まで300 mg/kgのiv投与で有害作用なし。妊娠7-17日の150 mg/kgの強制経口投与で、胎児及び新生児への有害作用なし。ウサギ:60 mg/kg/day (ヒトの20倍以上)で着床後胚死亡がみられた。

ウサギ:12 mg/kg/dayで吸収胚増加。器官形成期の11 mg/kgのiv投与で有害作用なし。

以上より、SEA分類を器官形成期A2とした。

## 13. Procainamide

RXList 動物での生殖発生毒性試験は実施されていない。

## 14. Amiodarone

RXList、CTAにおける動物実験に関する記載を整理した。

ラット:25-100 mg/kg (ヒトの0.4-1.4倍)を持続iv投与したとき、100 mg/kgで母体体重増加及び摂餌量の低下、吸収胚増加、胎児数減少、胎児体重低下及び骨化遅延。100 mg/kgの器官形成期投与で、胎児生存率低下、水腫がわずかに増加。催奇形性なし。

ウサギ:5-25 mg/kg (ヒトの0.1-0.7倍)をiv投与したとき、対照群を含めて全ての群で母体死亡がみられ、10 mg/kgで吸収胚増加及び胎児体重低下がみられた。5 mg/kgでは胚死亡増加はみられなかった。催奇形性は認められなかった。90 mg/kgまで胎児体重低下したが、胎児異常の増加はなし。以上より、SEA分類を器官形成期A2とした。

## 15. Mexiletine

RXList、CTA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、ウサギ:ヒト投与量の4倍を経口投与したとき、吸収胚増加したが、受胎能への影響及び催奇形性はなかった。

ラット:150 mg/kgの経口投与で催奇形性なし。5 mg/kgのiv投与で生殖に影響なし。ウサギ:75 mg/kgの経口投与で催奇形性なし。2.5 mg/kgのiv投与で生殖に影響なし。以上より、SEA分類を器官形成期A2とした。

## 16. Quinidine

RXListにおける動物実験に関する記載を整理した。

動物における生殖毒性試験は実施されていない。

以上より、SEA分類を器官形成期AXとした。

## 17. Isosorbide mononitrate

PDR、RXListにおける動物実験に関する記載を整理した。

ラット:240 mg/kg (ヒトの17-100倍)を投与したとき、胎児への影響なし。500 mg/kgで妊娠期間延長、分娩延長、死産、新生児死亡、出生時体重低下、児数減少及び児生存率低下がみられた。750 mg/kg (ヒトの54-312倍)の妊娠期・授乳期の経口投与で、母体の体重増加抑制、自発運動低下、授乳障害、新生児の生存率及び発育に悪影響。ウサギ:248 mg/kg (ヒトの38-100倍)の投与では胎児への影響なし。

以上より、SEA分類を器官形成期A2、器官形成期後A2とした。

## 18. Isosorbide dinitrate

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:iv投与で催奇形性なし。

ウサギ:70 mg/kg (ヒトの12倍)の投与で胚致死作用。ヒトの35-150倍の経口投与で胚致死作用。10 mg/kgの器官形成期iv投与で催奇形性なし。

以上より、SEA分類を器官形成期A2とした。

## 19. Colestyamine

PDR、RXlist、CTAに情報なし。

以上より、SEA分類をAXとした。

## 20. Nicotinic acid

CTA 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：100, 1000 mg/kg を器官形成期に投与したとき外表及び骨格奇形なし（情報不足のため確認を要する）。

以上より、SEA 分類を器官形成期 AX とした。

## 21. Digoxin and other cardiac glycosides

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 7-17 日に経口投与したとき 17.5 mg/kg まで胎児への影響なし。

ウサギ：10 mg/kg を経口投与したとき胚致死作用。

以上より、SEA 分類を器官形成期 A2 とした。

## 22. Milrinone

RXList、CTA 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・椎骨奇形及び心奇形がみられた。

ラット：40 mg/kg を器官形成期に経口投与したとき催奇形性なし。3 mg/kg（ヒトの 2.5 倍）を iv 投与したとき催奇形性なし。5 mg/kg を妊娠前・初期に iv 投与したとき胎児に影響なし。10 mg/kg を器官形成期に iv 投与したとき胎児に影響なし。周産期の iv 投与で児に耳、四肢に発赤。

ウサギ：12 mg/kg を器官形成期に経口投与したとき催奇形性なし。8, 12 mg/kg を iv 投与したとき吸収胚増加。5 mg/kg を妊娠前・初期に iv 投与したとき胎児に影響なし。周産期の iv 投与で児に耳、四肢に発赤。以上より、SEA 分類を器官形成期 A2 とした。

## 23. Ephedrine

PDR, RXList, TCA に動物実験の記載なし。

ラットへの腹腔内投与で心中核欠損が発現するとの報告があるが詳細は不明。

以上より、SEA 分類を AX とした。

## 24. Terbutaline

RXList (Terbutaline sulfate) における動物実験に関する記載を整理した。

ラット：50 mg/kg（ヒトの 810 倍）を経口投与したとき催奇形性なし。

ウサギ：50 mg/kg（ヒトの 1600 倍）を経口投与したとき催奇形性なし。

以上より、SEA 分類を器官形成期 A0 とした。

## 25. Dobutamine

RXList、CTA における動物実験に関する記載を整理した。

ラット：10 µg/min（総量 14.4 mg/kg：ヒトの用量）、ヒトの 2 倍の投与で胎児に影響なし。

ウサギ：ヒトの 2 倍の投与で胎児に影響なし。

CTA (Dobutamine hydrochloride)

ラット：50 mg/kg を妊娠 0-7 日に iv 投与したとき胎児に影響なし。70 mg/kg を器官形成期に iv 投与したとき胎児骨化遅延。50 mg/kg を周産期に iv 投与したとき生後 35 日の児に発育遅延。

ウサギ：30 mg/kg を iv 投与したとき胎児に影響なし。

以上より、SEA 分類を器官形成期 A1、器官形成期後 A1 とした。

## 26. Phenylephrine

PDR, RXList、CTA に動物実験に関する記載なし。

以上より、SEA 分類を AX とした。

## 27. Dopamine

RXList (Dopamine hydrochloride) における動物実験に関する記載を整理した。

ラット：6 mg/kg を iv 投与した催奇形性試験では、母体に死亡、体重増加抑制及び薬理作用がみられたが、胎児に影響なし。10 mg/kg を sc 投与したとき、性周期変化、下垂体・卵巣重量増加。10 mg/kg を妊娠中・妊娠 10 日または 15 日から 5 日間 sc 投与したとき、胎児の死亡、体重低下及び白内障のわずかな増加。

以上より、SEA 分類を器官形成期 A2、器官形成期後 A2 とした。

### 28. Dipyridamole

RXList における動物実験に関する記載を整理した。

マウス：125 mg/kg (ヒトの 1.5 倍) を経口投与したとき、胎児に影響なし。

ラット：40 mg/kg (ヒトの 2 倍) を経口投与したとき、胎児に影響なし。

ウサギ：1000 mg/kg (ヒトの 25 倍) を経口投与したとき、胎児に影響なし。

以上より、SEA 分類を器官形成期 A0 とした。

### 29. Isosorbide dinitrate

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：器官形成期の iv 投与で胎児への影響なし。

ウサギ：70 mg/kg (ヒトの 12 倍) の投与で用量依存性の胎児毒性。ヒトの 35 倍の経口投与で胎児毒性。10 mg/kg の器官形成期 iv 投与で胎児への影響なし。

以上より、SEA 分類を器官形成期 A2 とした。

### 30. Phentolamine

RXList (Phentolamine mesylate for injection) 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 24-30 倍を投与したとき、胎児のわずかな発育遅延及び骨化遅延。催奇形性なし。

ラット：ヒトの 24-30 倍を投与したとき、胎児のわずかな発育遅延及び骨化遅延。ヒトの 60 倍を投与したとき、着床数のわずかな減少。催奇形性なし。

ウサギ：ヒトの 20 倍を投与したとき、胚/胎児に影響なし。催奇形性なし。

以上より、SEA 分類を器官形成期 A1 とした。

### 31. Sildenafil citrate

PDR、RXList における動物実験に関する記載を整理した。

ラット：200 mg/kg (ヒトの 32 倍) の器官形成期投与で、催奇形性を含めて発生毒性なし。出生前・出生後投与試験における NOAEL は 30 mg/kg (ヒトの 5 倍)。

以上より、SEA 分類を器官形成期 A0 とした。

### 32. Papaverine

RXList、CTA (Papaverine hydrochloride injection) における動物実験に関する記載を整理した。

マウス：140 mg/kg (ヒトの 5 倍) の妊娠 9 日に sc 投与したとき、曲尾及び第三脳室拡張が 5% の頻度で発現。

ラット：sc 投与で催奇形性なし。

以上より、SEA 分類を器官形成期 A2 とした。

### 33. Sumatriptan

PDR における動物実験に関する記載を整理した。

ラット：経口投与で胚致死、胎児異常、児死亡。250 mg/kg 以上の器官形成期の経口投与で血管系異常増加。NOAEL は 60 mg/kg (ヒトの鼻内投与の 29 倍)。妊娠前・妊娠中の 500 mg/kg 経口投与で、胎児体重低下、骨化遅延及び奇形増加。

ウサギ：経口投与で、胚致死、胎児異常及び児死亡。iv 投与で胚致死。器官形成期経口投与で血管系異常増及び骨格奇形増加。NOAEL は 15 mg/kg (ヒトの鼻内投与の 14 倍)。以上より、SEA 分類を器官形成期 A2 とした。

### 34. Zolmitriptan

PDR、RXList 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 100, 400, 1200 mg/kg (ヒト血中濃度の 280, 1100, 5000 倍) 経口投与の高用量で母体体重増加抑制及び胚致死作用。妊娠中・授乳中の 400 mg/kg (ヒト血中濃度の 1100 倍) 投与で母体毒性及び児水腎増加。

ウサギ：器官形成期の 10, 30 mg/kg (ヒト血中濃度の 11, 42 倍) 経口投与で、母体体重増加抑制及び胚致死作用、30 mg/kg では奇形胎児増加。

以上より、SEA 分類を器官形成期 A2 とした。

### 35. Heparin

PDR、RXList、CTA における動物実験に関する記載を整理した。

Heparin sodium, sodium chloride に関する生殖発生毒性の報告はない。MW 20000 の

ヘパリンは胎盤通過しない。

低 MW ヘパリンに関する記載。

ラット：iv 投与一妊娠 1-17 日の 10000 mg/kg で胎児致死作用。

ウサギ：妊娠 6-18 日の iv 投与-2500 mg/kg で胎児体重低下、40000 mg/kg で胎児致死。

催奇形性なし。

以上より、SEA 分類を器官形成期 A0 とした。

#### 36. Ticlopidine (バナルジン)

PDR、RXlist、CTA (Ticlopidine HCl) における動物実験に関する記載を整理した。

マウス：催奇形試験 200 mg/kg で胎児毒性はみられるが、催奇形性なし。

ラット：催奇形試験 400 mg/kg で胎児毒性はみられるが、催奇形性なし。妊娠前・妊娠中に 320 mg/kg の経口投与で、母体に沈静時の副作用及び胎児骨化遅延。生殖への影響なし。

以上より、SEA 分類は器官形成期 A1 とした。

#### 37. Aprotinin (トラジロール)

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 7-17 日に iv 投与したとき、100000 IU/kg で母体体重低下、200000 IU/kg で胎児死亡、胎児体重低下及び骨化遅延。

以上より、SEA 分類を器官形成期 A2 とした。

#### 38. Tranexamic acid (トランサミン)

RXlist、CTA 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、ウサギ：生殖試験では、受胎及び胎児への影響なし。

マウス、ラット：1500 mg/kg までの経口投与による器官形成期投与試験では、胎児への影響なし。催奇形性なし。

以上より、SEA 分類は器官形成期 A0、器官形成期後 A0 とした。

#### 39. Human coagulation factor IX

PDR、RXlist、CTA における動物実験の情報は得られなかった。

以上より、SEA 分類は器官形成期 AX とした。

#### 40. Kogenate (Human coagulation factor VIII)

PDR、RXlist、CTA における動物実験の情報は得られなかった。

以上より、SEA 分類は器官形成期 AX とした。

#### 41. Protamine (硫酸プロタミン)

PDR、RXlist、CTA における動物実験の情報は得られなかった。

以上より、SEA 分類は器官形成期 AX とした。

#### 42. Aminocaproic acid (イプロシロン)

PDR、RXlist、CTA における動物実験の情報は得られなかった。

以上より、SEA 分類は器官形成期 AX とした。

#### 43. Alteplase

PDR、RXlist、CTA (Ticlopidine HCl) 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：1 mg/kg の器官形成期投与で母体毒性及び胎児毒性は見られなかった。

ウサギ：3 mg/kg (ヒトの 100 倍) の iv 投与以上より、SEA 分類は器官形成期 A2 とした。

#### 44. Buprenorphine (レペタン)

PDR、RXlist における動物実験に関する記載を整理した。

ラット：筋注の 1 mg/kg (ヒトの 0.6 倍) 以上で骨格変異増加、5 mg/kg で難産。受胎能試験・周産期投与試験における 0.8 mg/kg 以上の経口投与、0.5 mg/kg 以上の筋注、0.1 mg/kg 以上の皮下注で新生児死亡。80 mg/kg の経口投与で児の正向反射及び驚愕反応の遅延。

ウサギ：1 mg/kg 以上の経口投与で着床前胚死亡の増加、0.1 mg/kg 以上の筋注で着床後胚死亡増加。

以上より、SEA 分類は器官形成期 A2、器官形成期後 A2 とした。

#### 45. Hydromorphone

PDR、RXlist、CTA における動物実験に関する記載を整理した。

マウス：ミニポンプを用いて 5 mg/kg を妊娠 7-12 日に投与したとき、骨格の小異常が

増加したが、用量依存性は明確ではなかった。

ラット：7 mg/kg までの経口投与では催奇形性及び胚毒性なし。

ハムスター：ヒト用量の 2-7 倍の妊娠 8-9 日の投与で、頭蓋骨の奇形増加。

以上より、SEA 分類は器官形成期 A2 とした。

#### 46. Morphine

PDR、RXList における動物実験に関する記載を整理した。

マウス、ハムスター：妊娠初期の母体毒性発現量の皮下投与で内部器官及び骨格奇形を発現。

ハムスター：妊娠 8 日の皮下投与で外脳。

ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ：器官形成期投与で胚致死、発育遅延及び行動変化。

以上より、SEA 分類は器官形成期 A2 とした。

#### 47. Oxycodone

PDR、RXList における動物実験に関する記載を整理した。

ラット：8 mg/kg (ヒトの 3 倍) の経口投与で有害影響なし。

ウサギ：125 mg/kg (ヒトの 46 倍) の経口投与で有害影響なし。

以上より、SEA 分類は AX とした。

#### 48. Pentazocine (ソセゴン)

CTA における動物実験に関する記載を整理した。

ハムスター：妊娠 8 日の単回投与、98, 400 mg/kg では催奇形性はなかったが、196, 570 mg/kg では外脳等の奇形が増加。

以上より、SEA 分類は器官形成期 A2 とした。

#### D. 考察

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 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 及び CTA 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と考えられるので、詳細な動物実験データの調査が必要である。

申請用の動物実験結果について簡略に記載されている医薬品インタビューフォームから比較的容易にデータが得られ、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も重要である。

#### 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, 11<sup>th</sup> edition, The Johns Hopkins University Press, Baltimore.
3. RXList 2008 (<http://www.rxlist.com>)

#### E. 結論

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 SEA 分類を試みた。その結果、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。

#### 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. Hirata-Koizumi M, Ema M, et al. Disappearance of gender-related difference in the toxicity of benzotriazole ultraviolet absorber in juvenile rats. Cong Anom, (Kyoto) 49(4):247-252, 2009.
2. Hirata-Koizumi M, Ema M, et al. Susceptibility of neonatal rats to xenobiotics. In: General Applied Toxicology, 3rd Edition, Ballantyne B, Marrs T, Syversen T (eds). John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK, 2041-2054, 2009.
3. Makris S, Ema M, et al. Terminology of developmental abnormalities in common laboratory mammals (version 2). Cong Anom (Kyoto) 49(3):123-246. Reprod Toxicol 28(3):371-434. Birth Defect Res, 86(4): 227-327, 2009.
4. 江馬 眞, 他:冷媒の分解物の毒性評価、環境毒性学会誌、12, 1-18. 2009.
5. Hirata-Koizumi M, Ema M, et al. Gender-related difference in the toxicity of 2-(2'-hydroxy-3', 5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole in rats: Relationship to the plasma concentration, in vitro hepatic metabolism, and effects on hepatic metabolizing enzyme activity. Drug Chem Toxicol. 32(3):204-214, 2009.
6. Ema M, et al. Developmental toxicity of dibutyltin dichloride in cynomolgus monkeys given on three consecutive days during organogenesis. Drug Chem Toxicol, 32(2):150-157, 2009.
7. Takahashi M, Ema M, et al. Reproductive and developmental toxicity screening study of 2,4-dinitrophenol in rats. Environ Toxicol 24(1):74-81, 2009.
8. 高橋美加、江馬 眞、他:OECD化学物質対策の動向(第15報) -第25回、第26回OECD高生産量化学物質初期評価会議(2007年ヘルシンキ、2008年パリ)、化学生物総合管理学会誌, 5; 193-200, 2009.
9. Nakazawa T, Ema M, et al. Renal tubular cyst formation in newborn rats treated with p-cumylphenol. J Toxicol athol, 22:125-131, 2009.
10. Ema M, et al. Reproductive and developmental toxicity of degradation products of refrigerants in experimental animals. Reprod Toxicol, 29(1):1-9, 2010.
11. Ema M, et al. Fetal malformations and early embryonic gene expression response in cynomolgus monkeys maternally exposed to thalidomide. Reprod Toxicol, 29(1):49-56, 2010.
12. Ema M, et al. Reproductive and developmental toxicity of hydrofluorocarbons used as refrigerants. Reprod Toxicol. in press



13. 江馬 眞、他:ナノサイズ二酸化チタンの遺伝毒性評価、環境毒性学会誌 印刷中
14. 江馬 眞、他:冷媒として使用されているハイドロフルオロカーボンの毒性評価、環境毒性学会誌 印刷中
15. 江馬 眞、有機スズ、食品安全ハンドブック (林、大野編) 丸善、印刷中
16. Matsumoto M, Enma M, et al. Prenatal developmental toxicity of gavage or feeding doses of 2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol in rats. *Reprod Toxicol.* in press
2. 学会発表
1. Naya M, Enma M, et al. Comparable pulmonary toxicity study of different size of crystalline silica in rats: micron vs. nano-size. The 46th Congress of the European Society of Toxicology, September 13-16, 2009. Dresden, Germany
2. Enma M. et al. Toxicity of degradation products of refrigerants. The 46th Congress of the European Society of Toxicology, September 13-16, 2009. Dresden, Germany.
3. Enma M, et al. Reproductive and developmental toxicity of degradation products of refrigerants. The 49th Annual Meeting of the Society of Toxicology. March 7-11, 2010, Salt Lake City, USA.
4. Naya M, Enma M. et al. Pulmonary Toxicity Assessment of Multi-wall Carbon Nanotubes after Single Intratracheal Instillation in Rats. The 49th Annual Meeting of the Society of Toxicology. March 7-11, 2010, Salt Lake City, USA.
- 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3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、SEA分類作成作業の進行に合わせてPEC分類での各要素の危険度区分の改変を行った。さらに抗菌薬を対象としてPEC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試行し、改変した危険度区分の妥当性が確認された。

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ために必要となる、医療用医薬品の安全性に関する情報提供の在り方について、新たな提案をすることを目的として行われたものである。

現在わが国では授乳中の女性に医薬品

を処方するとき、医薬品添付文書中の『使用上の注意について「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である WHO や米國小児科学アカデミーの指針では、「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）が存在しており、わが国でも医師、薬剤師への意識調査から薬剤を服用しながらの授乳に道を開く必要性が高まっている。

また医師、薬剤師への意識調査では、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伺えた。

前記の調査結果をふまえ、授乳中の医薬品使用に対する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、昨年度まで PEC 分類を提唱してきた。妊婦・授乳婦に対する医薬品のリスク評価法としては、現在「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班」で SEA 分類の作成が進んでいるが、SEA 分類は催奇形性、胎児毒性のリスク評価を主眼として各要素を選定しているため、新生児毒性の評価法としては不十分な面が否めない。例えば、S 要素 (Study) では授乳中の女性を対象とした大規模な臨床試験は極めて限定された医薬品のみでしか実施されていないため、ほとんどの薬剤で SX の評価とならざるを得ない。A 要素 (Animal experiment) についても薬剤の母乳移行や新生児への影響を調べた研究報告は少なく、S 要素と同様にほとんどの医薬品で AX の評価となるであろう。このように SEA 分類では授乳中の薬物療法や新生児毒性についての情報が E 要素 (Experience) のみとなることが推察される。

本研究の主題である PEC 分類は、SEA 分類での薬剤情報の不足を補完するため、E 要素 (Experience) に加えて P 要素

(Pharmacokinetic Data) と C 要素 (Clinical Concern) で構成されている。P 要素は「薬剤の母乳移行性についての各種データ」、E 要素は「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」、C 要素は「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」である。各要素には新生児への安全性の評価度により 0, 1, 2, X の危険度区分が設定されていた。

本年度は、SEA 分類作成作業の進行に合わせて PEC 分類での各要素の危険度区分の改変を行った。さらに PEC 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試行した。

## B. 研究方法

### 1. 薬剤情報の入手

調査用の資料として、過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, 8<sup>th</sup>ed.」

(Gerald. G. Briggs, Roger. K. Freeman, Sumner. J. Yaffe 著)

② 「Medications and Mothers' Milk, 13<sup>th</sup>ed.」(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 1)。

### 3. 各薬剤の薬剤情報収集

薬剤ごとに過年度までに前述の成書から収集した情報を基に、母乳移行性データ (P 要素)、哺乳した児への影響などの報告 (E 要素)、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 要素) のそれぞれについて更新を行った。

### 4. 各要素の危険度区分の改変

「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班」のSEA分類では、S要素とE要素で危険度の評価を0, 1, 2, 3, 4, Xの6段階としている。これに揃えるためPEC分類でも同様の6段階評価とすべく、今回危険度の区分法を見直した。

P要素の危険度区分設定では、これまでと同様、医薬品の薬理動態の各指標(表2)のうち母乳移行性の指標として有用と考えられる2つの指標、RID (Relative Infant Dose) と M/P (Relative Infant Dose) を採用して検討した。

#### 5. PEC分類の試行

新しい危険度区分に基づいて、PEC分類が実用に供するかを確認するため、12種類の抗菌薬で分類作業を試みた。

(倫理面への配慮)

本研究はヒトから得られた試料を用いていないため、倫理面での問題は生じていない。

### C. 研究結果

#### 1. 各薬剤の薬剤情報収集

薬剤ごとに、母乳移行性データ(P要素)、哺乳した児への影響などの報告(E要素)、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要素)のそれぞれについて更新を行い、一覧表にまとめた(表3)。

#### 2. P要素での危険度区分の検討

母乳移行性データ(P要素)の危険度区分を設定するために採用した2つの指標、RID (Relative Infant Dose) と M/P (Relative Infant Dose) について、対象とした41種類の薬剤のデータをもとにP0, P1, P2, P3, P4, PXの各範囲を決定した。薬剤によってはRIDとM/Pのいずれか一つしか情報がないものもあるため、2者の相関を求めて矛盾が生じないように決定した(表4、表5)。

#### 3. PEC分類の構築

E要素(哺乳した児への影響などの報告)についても6段階の危険度区分として、E0, E1, E2, E3, E4, EXの各要件を決定した。C要素(服用中の授乳に対して提唱されている注意事項)については4段階の

区分、C0, C1, C2, CXとした(表6)。

#### 4. PEC分類の試行

12種類の抗菌薬について、それぞれの薬剤情報を用いPEC分類に基づく危険度情報の分類作業を試みた(表7)。

#### 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、PEC分類の各要素の危険度区分の再検討と、実際に分類作業を行ったうえでの結果の妥当性を確認することを目的とした。

薬剤の母乳移行性に関する情報であるP要素では、RIDとM/Pという数値化された情報に基づいて危険度区分を行うため、前回の分類では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 P4 まで、実用上妥当な危険度区分であることが確認された。

疫学的な情報である E 要素では、SEA 分類での E 要素の危険度区分と共通性を持たせるべく区分の見直しを行った。結果として個々の薬剤について収集された危険情報がそれぞれの危険度区分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。

最後に、P 要素と E 要素の危険度区分の改訂を行った新 PEC 分類を検証するために、臨床上広く用いられ、薬剤についての情報量も豊富な抗菌薬について各要素を分類してみたところ、一般的に知られている知見や経験と矛盾しないことが確認された。

今後は、抗菌薬以外の薬剤を対象を拡大して PEC 分類の試行を続け、さらには授乳婦への服薬指導に直に結びつくリスクカテゴリー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 分類を提唱してきたが、今年度は各要素の危険度区分の再検討を行った。その結果、PEC 分類自体の実用性が向上し、また妊婦への服薬指導に用いる SEA 分類への補完性が高まった。

## F. 健康危害情報

特記すべき事項なし

## G. 研究発表

1. 論文発表
1. 林 昌洋、北川浩明、他：リン酸オセルタミビル服薬妊婦の妊娠転帰に関する症例集積調査 日本病院薬剤師会雑誌, 45(4)：547-550, 2009.
2. 山根律子、林 昌洋、北川浩明、他：プラシラカスト水和物服薬妊婦の妊娠転帰に関する症例集積調査 日本病院薬剤師会雑誌, 45(6)：813-816, 2009.
3. 林 昌洋、北川浩明、他：塩酸テルピナ

フィン服薬妊婦の妊娠転帰に関する症例集積調査 医薬品情報学 (Japanese Journal of Drug Informatics) 11(1):31-34, 2009.

4. 山根律子、林 昌洋、北川浩明、他：非定型抗精神病薬服薬妊婦に関する症例集積調査：：医薬品情報学 (Japanese Journal of Drug Informatics) , 11(1):35-38, 2009.
5. 前田葉子、林 昌洋、北川浩明、他：妊娠第 1 三半期に薬物を使用した妊婦の妊娠転帰に関する症例集積調査(第 3 報：プラウノトル) 日本病院薬剤師会雑誌, 45(10)：1357-1359, 2009.

## 2. 学会発表

1. 東梅久子、北川浩明、他：不妊症におけるクロミフェン反応性から見たインスリン抵抗性に関する検討 第 27 回日本受精着床学会学術講演会 2009. 8. 7、京都.
2. 東梅久子、北川浩明、他：子宮外妊娠疑い症例における腹腔鏡下手術の位置づけ 第 49 回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 2009. 9. 2、高知.
3. 東梅久子、北川浩明、他：体外受精児の出生体重の推移に関する検討 第 54 回日本生殖医学会学術講演会 2009. 11. 23、金沢.
4. 矢野美穂子、北川浩明、他：不妊外来における「やせ」と多嚢胞性卵巣症候群に関する検討 第 54 回日本生殖医学会学術講演会 2009. 11. 23、金沢.
5. 竹林明枝、北川浩明、他：不妊治療中に発見され妊孕性温存が困難であった子宮頸部腺癌の 2 例 第 54 回日本生殖医学会学術講演会 2009. 11. 23、金沢.

## 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1-1. 調査対象薬剤;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
	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
	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1-2. 調査対象薬剤;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
	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
	Piroxicam	ピロキシカム	バキソ
	Acetaminophen	アセトアミノフェン	カロナール

表1-3. 調査対象薬剤;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1-4. 調査対象薬剤;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
	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
	Oxazepam	オキサゾラム	セレナール
	Quazepam	クアゼパム	ドラー
	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
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

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)
T1/2	adult half-life	hrs	成人での半減期
PHL	pediatric half-life	hrs	小児での半減期。データは少ない。
M/P	milk/plasma ratio		母乳中と母血漿中の薬剤濃度比。
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。
PB	maternal protein binding	%	母でのタンパク質結合比。
Oral Bioav.	Oral bioavailability	%	内服後に血漿中に到達する薬剤の割合
Vd	volume distribution	liter/kg	薬剤が血中から組織に拡散する程度。
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。
MW	molecular weight		分子量

10%未満なら安全  
 1〜3時間に十分に短い。12〜24時間は長いので、短い同効薬に変更する。  
 12時間以上では児の血漿中濃度が高くなる。  
 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。  
 最高値になる時刻を避けて授乳する。  
 高値ほど母乳移行性が低い。望ましい典型は90%以上。  
 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。  
 高値(1-20)では体内からの除去に時間がかかる。  
 イオン化の比が高い(pKa>7.2)と母乳中から血漿中へ尿りにくく、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。  
 200未満の低分子量は容易に細胞膜を通過する。

一般名(英名)	使用開始	TID	RID	M/P	推定M/P	乳汁中への分泌	Pediatric Concerns	哺乳乳児への注意事項
ペ リ シ ン	1975.1 1965.11	0.135 0.153	0.95% 1.53%	0.014-0.043 0.58		0.69-1.3mg/L 0.17mg/L	None reported、新生児や小児に通常使用されている。 None reported、新生児や小児での予防投与に最も使用される。乳原血漿中には検出されず。	下痢
セ フ ロ ク ロ ン 系 ( 経	1982.1 1982.8 1991.12 1987.9 1989.12 1988.6 1970.5	0.031 0.186 - - - - 0.08	0.44% 1.30% - - - - 0.50%	- 0.009-0.019 - - 0-0.16 - - 0.008-0.14	0.016-0.021 0.16-0.21mg/L 0.4-1.24mg/L Milk levels virtually undetectable. 母乳中に殆ど分泌されない。 母乳移行は0~16% in small amounts, but the levels are not available 0.20-0.47mg/L	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(dwon to 6months) None reported 下痢	腸内細菌叢の変化、下痢 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 下痢	
マ ク ロ ラ イ ド	1991.4 1991.6 1955.9	0.42 0.15 0.48	6.00% 2.00% 1.70%	- >1 0.92	0.064-0.28	0.64-2.8mg/L。組織中での半減期が特に長い一母乳中に長期に分泌され弱塩基なのでiron trappingにより母乳中に濃縮されうる。 1.6-3.2mg/L	None reported、小児処方あり:10→5mg/kg/day None reported via milk、小児への適応あり(dwon to 6months) Pyloric stenosis, reported、最近の大規模な研究で、授乳中の母親への投与と新生児期の肥厚性幽門狭窄症との間に強い正の相関関係が認められている。 Few harmful effects reported(1例報告で代謝性アシドーシス、血小板減少症、点状出血、哺乳不振)、ウイルス感染でのReye症候群発症は明らか。 None reported via milk None reported from breastfeeding. Ideal analgesic、乳児の発熱に対し頻繁に使用されている。 乳児血漿中には1人を除いて検出されず。痙攣の1例報告(日齢7)の他は、有害作用なし。PDAの治療に使用される。 None reported 日齢7日の児で出血傾向が生じた1例報告あり。	下痢、発疹
A S A I D S	2001.1 1974.2 1971.11 1978.4 1985.7 1978.3	0.25 0.015 0.075 0.017 0.009 0.35	2.52-9.4% 1% 0.65% 1.20% 0.29% 3.30%	0.03-0.08 - - 0.37 - 0.01	0.03-0.08 - - 0.37 - 0.01	極少量が分泌される。 Milk levels are extremely low 0.5mg/L未満 23-115ng/mlと微量。	None reported via milk、小児への適応あり(dwon to 6months) None reported via milk None reported from breastfeeding. Ideal analgesic、乳児の発熱に対し頻繁に使用されている。 乳児血漿中には1人を除いて検出されず。痙攣の1例報告(日齢7)の他は、有害作用なし。PDAの治療に使用される。 None reported 日齢7日の児で出血傾向が生じた1例報告あり。	下痢、腹痛などの消化器症 半減期が長いので循環器・腎・消化管への注意が必要。 短期や頓服では問題ない。
経	1987.10	0.915	6.41%	0.91-1.42	0.008-0.013	0.078-0.22mg/L 4.4-15mg/L:少量が分泌され、有害作用も僅かと考えられる。	None reported via milk. Probably safe、RIDは小児治療量よりも著しく低量。	



一般名(英名)	使用開始	TID	RID	M/P	推定M/P	乳汁中への分泌	Pediatric Concerns	哺乳乳児への注意事項
三環系	Amitriptyline	1962.4	1.50%	1		少量が分泌される。	No untoward effects have been noted in several studies, 乳児血漿中には検出されず。	
	Amoxapine	1981.6	0.47%	0.21		少量が分泌される。	None reported via milk	
	Clomipramine	1973.8	2.80%	0.84-1.62		少量が分泌される。	None reported in several studies, 乳児血漿中には検出されず。小児への不適當な作用の報告はない。	
	Imipramine	1968.10	0.15%	0.5-1.5		少量が分泌される。	None reported, but observe for sedation, dry mouth, 哺乳児の血漿濃度は小児の治療濃度の1/50。	
四環系	Maprotiline	1981.9	1.40%	1.5		少量が分泌される。	None reported via milk, but caution is recommended	
	Trazodone	1991.11	0.70%	0.142		少量が分泌される。	None reported via milk	
SRI	Fluvoxamine	1999.5	1.30%	1.34		少量が分泌される。	None reported in several studies, 哺乳児の血漿中濃度は検出できないくらいに低く、有害作用なし。	
	Paroxetine	1990.12	2.10%	0.056-1.3		少量が分泌される。	Numerous studies suggest minimal to no effect on breastfed infants. Most studies show minimal to no plasma levels in breastfed infants.	
	Sertraline		2.20%	0.89				
	Alprazolam		7.81%	0.36				
	Diazepam	1964.11	8.10%	0.2-2.7				
	Flunitrazepam		-	0.9				
	Lorazepam	1978.3	2.50%	0.15-0.26		分泌される。	lethargy, sedation, poor sucking have been reported	
	Oxazepam		1.05%	0.1-0.33			None reported via milk, but observe for sedation	
	Quazepam	1999.11	0.20%	4.18			None reported in one study.	
	Triazolam	1977.3	-	-		分泌されると考えられる。	None reported via milk. Observe for sedation and depression	
精神安定薬 非ベンゾジアゼピン系 薬	Zolpidem		-	0.13-0.18			One case of infant drowsiness and poor feeding.	
	Aripiprazole	2002.7	0.97%	0.2			None via milk, but caution recommended until we have data	
	Olanzapine	2001.6	1.20%	0.38			None reported in one excellent study. Probably safe	
	Quetiapine	1997.7	-	0.09-0.43%	0.29		None reported via milk in one small study	
	Risperidone	1996.6	0.0012	2.80%	0.42		None reported via milk	

表4. RIDとM/Pの相関

	M/P値	データなし	M/P=0	0.01≤M/P<0.1	0.1≤M/P<1	1≤M/P<2	2≤M/P<5	5≤M/P
RID値	薬剤数	2	3	8	18	8	2	0
データなし	4	1			3			
RID=0	3		3					
0<RID<1.0	11			4	5	1	1	
1.0≤RID<2.0	10	1		1	5	3		
2.0≤RID<5.0	8			2	3	3		
5.0≤RID<10.0	5			1	2	1	1	
10.0≤RID	0							
100≤RID	0							

表5. P分類での危険度区分の設定

	M/P値	データなし	M/P=0	0.01≦M/P<0.1	0.1≦M/P<1	1≦M/P<2	2≦M/P<5	5≦M/P
RID値	薬剤数	2	3	8	18	8	2	0
データなし	4	PX/1薬剤						
RID=0	3		P0/3薬剤					
0<RID<1.0	11			P1/19薬剤				
1.0≦RID<2.0	10							
2.0≦RID<5.0	8							
5.0≦RID<10.0	5							
10.0≦RID<100	0							
100≦RID	0							
							P3/2薬剤	P4/0薬剤

表6. PEC分類 / 各分類の危険度区分

□ P分類/薬剤の母乳への移行性データ(Pharmacokinetic Data)	
P0:	薬剤が母乳中に分泌されない。
P1:	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1/50未満であり〔RID<2〕、母乳中の薬剤濃度が母の血漿中濃度より低い〔M/P<1〕。 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も少ない。
P2:	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1/50以上1/10未満であり〔2≤RID<10〕、母乳中の薬剤濃度が母の血漿中濃度と等しいか2倍未満である〔1≤M/P<2〕。
P3:	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以上で等倍未満であり〔10≤RID<100〕、母乳中の薬剤濃度が母の血漿中濃度の2倍以上5倍未満である〔2≤M/P<5〕。
P4:	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以上であり〔RID≥100〕、母乳中の薬剤濃度が母の血漿中濃度の5倍以上である〔5≤M/P〕。
PX:	薬剤の母乳移行に関するデータがない。
□ E分類/ヒトにおける過去の臨床経験(Experience)	
E0:	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。
E1:	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。
E2:	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。
E3:	ヒトでの臨床経験で乳児への影響が強く疑われる。
E4:	ヒトでの臨床経験で明らかかな乳児への影響が認められている、またはヒトで小児への投与が禁忌である。
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分類/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。