

表7. 代表的な抗菌薬でのPEC分類

	一般名(英名)	P分類	E分類	C分類
ペニシリン	Amoxicillin	P1	E0	C1
	Ampicillin	P1	E0	C1
セフェム系(経口)	Cefaclor	P1	E0	C1
	Cefadroxil	P1	E1	C1
	Cefdinir	P0	EX	C1
	Cefixime	P0	E1	C1
	Cefpodoxime	P1	E0	C1
	Cefuroxime	P0	E1	C1
	Cephalexin	P1	E2	C1
マクロライド	Azithromycin	P2	E0	C1
	Clarithromycin	P2	EX	C1
	Erythromycin	P1	E3	C1

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

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

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 医薬情報科
	菱沼 加代子	虎の門病院	薬剤部 医薬情報科
	小河 佳代子	虎の門病院	薬剤部 医薬情報科

研究要旨

本研究班では、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、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する SEA 分類を提唱してきている。

海外では、スウェーデンのような国レベルの出生児登録制度や、米国の CDC の支援による企業の市販後レジストリーなどの取り組みが行われており、‘S’に相当する薬剤疫学研究が文献報告されている。

また、米国の OTIS (Organization of Teratology Information Specialists) やカナダの MOTHERISK、欧州の ENTIS (European Network of Teratology Information Services) のように、催奇形情報の提供とカウンセリングを行う施設のネットワークがあり、催奇形性に関するカウンセリングを行い母児の健康を支援するとともに、相談例を基にコホート調査を行い疫学調査結果を公表している。

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、OTIS や ENTIS と同様に、妊娠と薬相談施設の実績に基づくコホートスタディの実施が、SEA 分類をより有用なものにするポイントになると考えられた。そこで、わが国で汎用されている薬物で、虎の門病院の妊娠と薬相談外来において妊婦曝露例データが相当数集積してきている薬剤をサンプルとして、我が国におけるコホート調査の実現性を検討した。

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薬剤疫学データ等を反映させるなどして、より臨床に即したものとし医師、薬剤師が妊婦を対象として最適な薬物療法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ものである。

虎の門病院では、妊婦の服薬に対する不安を解消する目的で 1988 年に産婦人科と薬剤部が共同で「妊娠と薬相談外来」を開設し、催奇形情報の提供やカウンセリングを行っている。2009 年 12 月末まで

に10,157人の妊婦の相談に応じており国内最大規模の相談実績となっている。今回は、このデータを基に我が国独自の薬剤疫学データを構築しうるかパイロット調査的な検討を行うこととした。

## B. 研究方法

### 1) 調査方法

虎の門病院妊娠と薬相談外来を訪れた妊婦のうち自由意思で同意の得られた妊婦を対象に、相談終了時に出産結果を葉書で連絡することを依頼した。葉書はシーリングにより送付時のプライバシー保護に配慮した。葉書により返答がなかったものに対しては手紙にて1回のみ問い合わせを行なった。

### 2) 調査対象医薬品

今回のパイロット調査において検討対象とする医薬品は、米国・カナダ・英国・仏国・独国等の諸外国での製造販売実績がないため、OTISやENTISなどの研究者からの疫学調査が期待できない医薬品を選定することとした。

合わせて、我が国で、妊娠可能年齢の女性に処方頻度が高く、偶然の妊婦曝露例が比較的多いと想定される薬剤を対象とすることとした。

上記の条件を満たす候補薬剤を選定する中で、相談品目の上位に位置する薬効群である非ステロイド性消炎鎮痛薬が候補としてあげられ、我が国で汎用されている医薬品のうち、医療用医薬品のみならず市販医薬品としての販売が承認され、偶発的妊婦曝露例がさらに増加する可能性が高い、ロキソプロフェンナトリウムを調査対象医薬品とすることとした。

一方、対照群とする医薬品としては、複数の疫学調査において、妊娠初期の使用と児の先天異常の発現に関連が認められなかったとの報告が報告されている医薬品のなかで、類似の薬効群に属する医薬品としてアセトアミノフェンを対象とすることとした。

### 3) 調査項目

#### ①主要評価項目

絶対過敏期にロキソプロフェンナトリウムを服薬した妊婦が分娩した児における先天性形態異常の発現率と対照群における先天性形態異常の発現率のリスク比

#### ②副次評価項目

・絶対過敏期にロキソプロフェンナトリウムを服薬した妊婦における自然流産率と対照群の妊婦における自然流産率のリスク比

・絶対過敏期にロキソプロフェンナトリウムを服薬した妊婦における早産率と対照群の妊婦における早産率のリスク比

なお、新生児奇形発現率は、その奇形の判断時期や基準により大きく差を生じるため、受診妊婦より異常があったと申告された事例については、必要に応じて産婦人科医または薬剤部の妊娠と薬専門の職員が出生児の主治医に確認した結果を研究に使用した。

### 4) 解析評価対象事例

a) ロキソプロフェンナトリウム群(以下、ロキソプロフェン群)

1988年4月～2007年3月31日までの期間に虎の門病院「妊娠と薬相談外来」に、妊娠中服用した薬剤の安全性について問い合わせがあり、面談にて催奇形性情報を提供した妊婦。そのうち、絶対過敏期(最終月経開始日よりday28-50)服用した薬剤にロキソプロフェンナトリウムが含まれている事例。

b) 対照群(アセトアミノフェン)

2003年4月～2006年3月31日までの期間に虎の門病院「妊娠と薬相談外来」に、妊娠中服用した薬剤の安全性について問い合わせがあり、面談にて催奇形性情報を提供した妊婦。そのうち、絶対過敏期服用薬剤にアセトアミノフェンが含まれている事例。

\*ロキソプロフェンナトリウムとアセトアミノフェン両剤を絶対過敏期に併用していたものに関してはロキソプロフェンナトリウム群の事例として含めた。

### c) 除外対象事例

解析対象事例となる妊婦のうちに、以下のものは除外とした。

併用薬剤に催奇形性が疑われている薬剤を含む事例。

(抗がん剤、ビタミン A 誘導体、抗てんかん薬、ワルファリン、サリドマイド)

### 5) 解析評価方法

#### a) 各群背景の比較項目

新生児奇形の発現率はそれぞれの集団背景の違いにより差が生じることがあるため、ロキソプロフェン群と対照群は、年齢、妊娠・分娩歴、服用日数、併用薬剤、対象薬剤の服用理由、数の点で両群の背景の同等性を検討した。

#### b) 主要評価項目

絶対過敏期の対象薬剤服用が胎児への催奇形と関連が認められるかどうか、ロキソプロフェン群、対照群、それぞれの新生児奇形の発現頻度を比較した。また発現した奇形については各群で薬剤特異性の有無を検討した。

ロキソプロフェン群と対照群の比較検討に当たっては、相対リスク (RR), 95% 信頼区間 (95%CI) を算出した。算出には Microsoft Excel 2003、Episheet を用いた。

#### (倫理面の配慮)

本研究は、疫学研究に関する倫理指針に則り、虎の門病院の臨床研究審査委員会に研究計画書を提出し、その内容が確認され承認得て実施した。

## C. 研究結果

### 1) 妊娠転記

#### a) ロキソプロフェン群

調査期間中にロキソプロフェンの絶対過敏期服用の安全性、催奇形性情報を面談にて提供し、出産結果の回答を得た妊婦は、336 例であった。そのうち、人工妊娠中絶が 7 例 (2.1%)、自然流産が 11 例 (3.3%)、満期死産 1 例 (0.3%)、分娩後死亡 1 例 (0.3%) が確認された。

分娩に至った 316 例では、満期産が 294

例、早産が 12 例 (3.6%) であった。

ロキソプロフェンを絶対過敏期服用した妊婦が出産した 316 例の児のうち、10 例 (3.2%) に先天異常が認められた。

認められた異常は、外耳変形・頸部瘻孔 1 例、臍ヘルニア 1 例、太田母斑 (母斑) 1 例、仙骨部陥凹 1 例、心室中隔欠損 1 例、鎖肛 1 例、口唇・口蓋裂 1 例、完全大血管転換症 1 例、右耳形成不全 1 例、ファロー四徴症 1 例であった。

#### b) 対照群

調査期間中にアセトアミノフェンの絶対過敏期服用の安全性、催奇形性情報を面談にて提供し、出産結果の回答を得た妊婦は、162 例であった。そのうち、人工妊娠中絶が 1 例 (0.6%)、自然流産が 4 例 (2.5%)、満期死産 1 例 (0.6%) 確認された。

分娩に至った 156 例では、満期産が 144 例、早産が 10 例 (6.4%)、過期産が 2 例 (1.3%) であった。

アセトアミノフェンを絶対過敏期服用した妊婦が出産した 156 例の児のうち、3 例 (1.9%) に先天異常が認められた。認められた異常は、染色体異常 2 例 (21 トリソミー、18 トリソミー)、停留睾丸 1 例であった。

#### 2) 主要評価項目

ロキソプロフェン群にて奇形有りと判断されたものは 10 例、奇形発現率は 3.2% であった。

対照群にて奇形有りと判断されたものは 3 例、奇形発現率は 1.9% であった。対照群に対するロキソプロフェン群の奇形発現率は RR 1.76, 95%CI 0.48~6.50 であった。

#### 3) 副次評価項目

##### ① 自然流産率

ロキソプロフェン群にて自然流産となった妊婦は 11 例、対照群にて自然流産となった妊婦は 3 例であった。対照群に対するロキソプロフェン群の自然流産率は RR 1.33, 95%CI 0.42~4.25 であった。

## ②早産率

ロキソプロフェン群にて早産となった妊婦は12例(3.6%)、対照群にて早産となった妊婦は10例(6.4%)であった。対照群に対するロキソプロフェン群の早産率はRR 0.58, 95%CI 0.24~1.36であった。

## D. 考察

本研究では、妊娠初期にロキソプロフェンを服用した妊婦とアセトアミノフェンを服用した妊婦との出産結果と出生児奇形発現率の比較により、絶対過敏期のロキソプロフェン服用による胎児毒性について検討した。

今回、対照群として設定したアセトアミノフェンに関しては、88,142人の妊婦に関する調査で、妊娠第1三半期にアセトアミノフェンを使用していた26,424人に関する疫学研究がある<sup>1)</sup>。この報告は、妊娠中のアセトアミノフェン使用と大奇形全般あるいは個々の大奇形との関連は認められなかったと結論している。先天異常全般との関連では、リスク比は1.01で95%信頼区間は0.93-1.08で発生頻度の上昇はみられなかった。さらに、神経系、二分脊椎、眼、心臓、呼吸器、口唇・口蓋裂、消化器系、泌尿器系、四肢等の先天異常については、いずれに関してもリスク比の増加は認められなかったと報告している。なお、耳・顔・首系統に分類される先天異常に関してはハザード比1.82、95%信頼区間は1.11-2.99、Medial Fistula-sinus-cystに関しては、ハザード比2.15、95%信頼区間は1.17-3.95であったと報告されている。

この他、アセトアミノフェンを単独またはコデインと併用で第1三半期に使用した697人に関する薬剤疫学調査では、奇形との因果関係は認められなかったことが報告されている<sup>2)</sup>。

また、アセトアミノフェンに関しては、先天性の形態異常のみならず、知的発達や出生児の発育に関して調査した報告も

有る<sup>3)</sup>。1,529人の妊婦に関するプロスペクティブな調査では、アルコールおよびタバコの影響のある妊婦を除いた421人について追跡調査が行われた。妊娠前半にアセトアミノフェンを43.5%の妊婦が服用していた。統計的に管理された対照群と比較して、4歳児の知能指数および注意力に、妊娠中のアセトアミノフェン服用の有無による違いは認められなかったことが報告されている。また成長の指標となる、身長、体重、頭囲にも妊娠中のアセトアミノフェン服用の有無による有意な差は認められなかったと報告している。

こうした報告の集積により、医療現場において妊娠中のアセトアミノフェン使用は胎児に対しても比較的安全であることの評価とともに認識が広まっている。今回の主要評価項目であった新生児の先天性の形態異常発現数(率)はロキソプロフェン群で10例(3.2%)、対照としたアセトアミノフェン群で3例(1.9%)であった。リスク比は1.76、95%CIは0.48~6.50であった。95%CIは1をまたいでいることより、妊娠初期のロキソプロフェン服用は新生児の先天性の形態異常発現率のリスクを統計的な有意差をもって上昇させることは示されなかった。

また、今回調査したロキソプロフェン群並びに対照群における新生児の先天性の形態異常発現率は国内・外の出産統計から得られる先天性異常の発現率約2~3%という値ともほぼ一致している。

また、副次評価項目とした自然流産率、早産率に関しても、それぞれ対照群に対するロキソプロフェン群のリスク比は、RR 1.33, 95%CI 0.42~4.25、並びにRR 0.58, 95%CI 0.24~1.36と差異は認められなかった。

今回は、虎の門病院の妊娠と薬相談外来を受診した妊婦の出産結果をもとに、パイロット的なコホート調査を試みた。この結果からは、今回調査したロキソプロフェンの絶対過敏期の服薬によって、

妊娠中の服薬が比較的安全と認識されているアセトアミノフェンを上回る胎児の先天性形態異常リスクの増大はみられなかった。

今後、わが国の妊娠と薬相談外来のネットワークが共同でコホート調査を実施することにより、より大規模で信頼性の高い疫学研究が可能となることが示されたと考えている。

なお、米國小児科学アカデミー薬物委員会による 1979 年の勧告では、「てんかん治療を受けている婦人から妊娠について尋ねられた場合、先天性奇形および知能発達の遅延が生ずるおそれが、通常の平均よりも 2~3 倍高いことを忠告すべきである。」としている。その一方、「慣例的に中絶を考慮するよう促すよりも、90%以上で正常児を出産する可能性がある」とも勧告している。

こうした妊婦服薬カウンセリングの世界的な標準対応を考えると、医療従事者として、ロキソプロフェンの服用は妊娠中のアセトアミノフェン使用を上回る胎児リスクの増大を示さなかったことより、それを理由に患者に対して中絶を推奨するほどのリスクを胎児に対して持っていないと位置づける根拠の一つとなると考えられた。

一方、このような調査ではリスクの上昇が全く無いと判断することは不可能である。より精度の高い研究を実施するためには、多施設共同の研究を企画し、サンプルサイズを増やして、そのβエラー（リスクの上昇が実際はあるのにないとする）の可能性を小さくしていく努力が必要と考えられた。

#### 1) 今後の検討

今後、調査を継続し症例数を増していくこと、他施設共同研究により症例数を増やしていくことにより、胎児に対するリスク上昇の検出限界をより鋭敏にしようと考えられた。出産に対する考えは患

者個々で異なるが、より小さなリスクであっても否定できる情報が整うことにより、患者はその妊娠の継続に対して不安を解消しうるものと考えられる。

1960 年代のサリドマイド事件以来、薬による催奇形性は医療関係者のみならず一般の妊婦にも広く知られている。妊娠に気が付かず薬を服用したという妊婦は比較的多く、そのほとんどが服用した薬の胎児への影響を心配している。適切な情報提供が行われないと、薬の服用と胎児リスクを理由に、中絶を余儀なくされる事例も少なくない。このような妊婦の不安を解消し無用な中絶を防ぐ意味でも、今後国内でのさらなるデータの蓄積、またそれに基づいた妊婦への適切な情報提供と支援が必要と考えられた。

次年度の本研究の課題として、対象薬剤を拡大して継続研究する必要があると考えられた。

#### E. 結論

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、OTIS や ENTIS と同様に、妊娠と薬相談施設の実績に基づくコホートスタディの実施が、SEA 分類をより有用なものにするポイントになると考えられた。

今回の研究では、催奇形情報の提供やカウンセリングを行った妊婦に、ヒト曝露例データ収集と解析の必要性を十分説明し自由意思で協力が得られた方の出産結果・新生児データを基に我が国独自の薬剤疫学データを構築しうることが確認できた。

来年度、対象薬剤を拡大して継続研究を行うとともに、他施設共同による迅速なデータ構築体制について検討する必要があると考えられた。

1. Rebordosa C. et al. :Acetaminophen use during pregnancy :effects on risk for congenital abnormalities. Am J Obstet Gynecol 198:178. e1-178. e7, 2008.

2. Aselton, P. et al. :First-trimester drug use and congenital disorders, Obstet.Gynecol., 65, 451, 1985
3. Streissguth AP et al.:Aspirin and acetaminophen use by pregnant women and subsequent child IQ and attention decrements, Teratology. 35:211-21, 1987.

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

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：妊婦・授乳婦に対する医薬品の使用上の注意 - 薬物の胎盤通過、母乳移行と胎児・乳児毒性- 治療学 ライフサイエンス社 43(12) 印刷中
2. 林 昌洋：妊婦・授乳婦の服薬に関する知識とカウンセリングのポイント 妊産婦と赤ちゃんケア, 日総研グループ 1 (5):66-76, 2009.
3. 林 昌洋：妊婦・授乳婦に対する薬剤師の対応 からだの科学【増刊号】これからの薬剤師 日本評論社 94-99, 2009.
4. 林 昌洋：妊婦への薬物療法の情報提供 周産期医学 東京医学社 39(11):1467-1472, 2009.
5. 前田葉子、林 昌洋、北川浩明、他：妊娠第 13 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:プラウノトール) 日本病院薬剤師会雑誌, 45(10):1357-1359, 2009.

2. 学会発表

林 昌洋、第 50 回日本先天異常学会  
年 会にて発表予定

3. その他

- 1 濱田洋実、林 昌洋：妊婦・授乳婦の薬物療法を支援する専門薬剤師への期待. P & P Spring, pp. 1-4, 2009.

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

研究分担者 濱田 洋実 筑波大学大学院人間総合科学研究科・准教授  
研究協力者 香取 久美 筑波大学附属病院薬剤部 薬剤師

研究要旨

我々の提唱する SEA 分類の臨床的有用性を、「妊娠と薬情報センター」協力病院の相談症例の解析からさらに明らかにすることを目的に、本研究を遂行した。

その結果、「妊娠と薬情報センター」協力病院相談症例においても、SEA 分類には以下のような有用性があることを確認することができた。1) FDA 分類や ADEC 分類では対応できない、わが国で開発された医薬品やわが国でのみ汎用される医薬品に対応ができること、2) 従来の医薬品添付文書に対してよくなされていた「結局、投与していいのかいけないのかわからない。」という批判に一定の答えを出すものであること、3) 医薬品添付文書への反映を含めて、情報伝達手段としてもきわめて有用性が高いと考えられること。

今後、本分類をより使いやすいものにすると同時に、その普及について検討していくことが重要であると考えられた。

A. 研究目的

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」における研究成果として、我々は SEA 分類の考え方を提唱した。この考え方は厚生労働省の事業として行われている「妊娠と薬情報センター」事業あるいは医薬品添付文書の問題点解決に大きく寄与する可能性があると考えられる。

そこで我々は、昨年度の本研究において、筑波大学附属病院を「妊娠と薬」に関する相談のために受診した症例について解析し、本分類の臨床的有用性を明らかにした。しかしながら、これらの症例の多くは、産婦人科医より受診を勧められたものであり、女性自らが希望した相

談ではないものも多く、また本分類が「妊娠と薬情報センター」事業と連携して果たす有用性については明確にすることはできなかった。

そこで、本年度は「妊娠と薬情報センター」協力病院としての筑波大学附属病院「妊娠と薬外来」相談症例について、SEA 分類の臨床的有用性を解析した。

B. 研究方法

2007年5月から2009年9月に、「妊娠と薬情報センター」協力病院としての筑波大学附属病院「妊娠と薬外来」を受診した症例について、症例背景、服用医薬品とその服用理由、服用時期を、診療録より後方視的に検討した。さらに、当該医薬品の催奇形性および胎児毒性について、医薬品添付文書の記載をすべて調査し、また、米国食品医薬品局（FDA）分類



およびオーストラリア医薬品評価委員会 (ADEC) 分類を用いて評価を行った。  
(倫理面への配慮)

本研究において対象となる個人のプライバシー保護に十分配慮し、患者名・相談年月日をはじめとした個人情報はいっさい収集しなかった。さらに、解析はインターネットに接続しないパーソナルコンピュータ上で行い、研究終了後すみやかに安全に消去した。

### C. 研究結果

同期間の症例数は 67 例で、うち妊娠女性が 51 例、非妊娠女性が 16 例、全体の平均年齢は 30.2 歳だった。相談医薬品ののべ 212 品目にわたり、医薬品数では、1 例あたり平均 4.3 の医薬品について相談が行われていた。

相談医薬品を服用した理由、すなわち疾患名は、多い順に神経症 (不安神経症、パニック障害) 15 例、精神病 (躁うつ病、統合失調症) 11 例、急性上気道炎 5 例、じんま疹 3 例、ワクチン接種 3 例、てんかん 3 例であり、その他が 27 例であった。

薬効分類別の、相談医薬品数の上位種類は、多い順に催眠鎮静薬・抗不安薬：のべ 44 医薬品 (15 品目)、解熱消炎鎮痛薬：のべ 25 医薬品 (14 品目)、精神神経用薬：のべ 23 医薬品 (15 品目)、消化性潰瘍治療薬：のべ 21 医薬品 (13 品目)、総合感冒薬：のべ 13 医薬品 (12 品目)、鎮咳薬：のべ 9 医薬品 (9 品目)、ビタミン剤：のべ 8 医薬品 (7 品目) であり、その他はのべ 145 医薬品 (127 品目) であった。相談医薬品を服用した理由、すなわち疾患に対応した医薬品が、相談医薬品数の上位を占めた。

その相談医薬品の服用時期と妊娠週数を解析したところ、妊娠女性 51 例中 41 例 (80.4%) で、胎児奇形に関する絶対過敏期である妊娠 4~7 週に相談医薬品を服用していた。

相談医薬品 212 品目の医薬品添付文書上の記載を調査したところ、添付文書上

の表現として、「投与しないこと」などと記載されていて禁忌扱いのものが 28 品目 (13.2%)、また、いわゆる有益性投与となっていたものが 169 品目 (79.7%) あり、合わせて 92.9% を占めた。

一方、相談医薬品の FDA 分類は A が 1%、B が 12%、C が 24%、D が 15%、X が 1% と計 53% の医薬品は同分類に掲載されていたものの、約半数にあたる 47% の医薬品は FDA 分類に未掲載であった。相談医薬品の ADEC 分類は A が 13%、B1 が 3%、B2 が 6%、B3 が 4%、C が 19%、D が 3% で、半数を超える 52% が ADEC 分類に掲載されていなかった。さらに、両分類ともに掲載されていない医薬品が、全体の 41.1% を占めた。

### D. 考察

本研究の結果を、昨年度遂行した筑波大学附属病院を「妊娠と薬」に関する相談のために受診した症例に関する研究結果と比較すると、「妊娠と薬情報センター」を経由して受診した症例では非妊娠女性の割合が多い (9.0% vs. 23.9%,  $p=0.014$ ) ことが最も特徴的であった。非妊娠女性においては、適切な「妊娠と薬」情報の提供は胎児リスクの低減に直接結びつくため重要である。したがって、「妊娠と薬情報センター」協力病院相談症例においては、SEA 分類の構築は特に臨床的意義が大きいと考えられた。なお、相談医薬品服用理由や薬効分類別相談上位医薬品、相談医薬品の FDA 分類および ADEC 分類への掲載状況には、昨年度の研究結果と大きな差は認められなかった。

昨年度と同様に、相談医薬品の約 40% が FDA 分類および ADEC 分類に未掲載であり、女性が「妊娠と薬」相談を希望する医薬品には、様々な問題点が指摘されている医薬品添付文書以外に、安全性情報が入手しにくい医薬品が少なくないこと、また、実際の相談においては胎児奇形に関する絶対過敏期に医薬品を服用している例が多いことも再確認された。したが

って、「妊娠と薬情報センター」事業を通じて、これらの医薬品の安全性情報の収集および有効な情報提供手段の検討の必要性が再認識された。

今回の研究ならびに昨年度の研究成果をふまえた SEA 分類の有用性としては、以下の3つがあげられるだろう。

1. 本分類では、FDA 分類および ADEC 分類のようにその国で使用される医薬品に限定したものではなく、まさに日本版分類とも呼べるものであり、そのため FDA 分類や ADEC 分類では対応できない、わが国で開発された医薬品やわが国でのみ汎用される医薬品に対応ができること。
2. 各リスクグレードに対応する臨床的な原則的指針が示されており、従来の医薬品添付文書に対してよくなされていた「結局、投与していいのかいけなかわからない。」という批判に一定の答えを出すものであること。
3. 分類そのものの考え方が明らかであるので、分類の仕方のマニュアル的なものを作成することができれば、製薬企業による当該医薬品の SEA 分類が可能になるという汎用性があり、医薬品添付文書への反映を含めて情報伝達手段としてもきわめて臨床的有用性が高いと考えられること。

今後、この SEA 分類の詳細を構築していき日常臨床で活用するという方向性は、「妊娠と薬情報センター」事業との連携という面からも正しいと考えられ、本分類をより使いやすいものにすると同時に、その普及について検討していくことが重要であると考えられた。

また、FDA 分類の廃止が決定している中で、医薬品の胎児リスクを記号化しておくという点でも、本分類への期待は高いと考えられた。

#### E. 結論

SEA 分類は、日本版分類として従来の FDA 分類や ADEC 分類、あるいは医薬品添

付文書の欠点を克服するものであり、「妊娠と薬情報センター」事業とも連携した臨床的有用性は高いと考えられた。

#### 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. 幸田幸直、濱田洋実、他：「妊娠と薬外来」における薬剤相談の取り組み. *Pharmacy Today* 22(2) : 9-13, 2009.

##### 2. 学会発表

1. 大原玲奈、濱田洋実、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

##### 3. その他

1. 濱田洋実、林 昌洋：妊婦・授乳婦の薬物療法を支援する専門薬剤師への期待. *P & P Spring*, pp. 1-4, 2009.

#### 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

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)

研究分担者 佐藤 信範 千葉大学大学院薬学研究院・教授  
研究協力者 簾 貴士 千葉大学大学院薬学研究院  
石野薬局・薬剤師

研究要旨

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」により、日本版薬剤胎児危険度分類である「SEA 分類」と「SEA 分類の手引き」が平成 20 年度の研究成果として示された。そこで、この SEA 分類を用いて実際に医薬品の危険度分類が実施可能であるか、分類作業を通して検証することとした。

分類対象とした医薬品は、イミダプリル、インスリンリスプロ、テオフィリン、フェノフィブラート、ノルゲストレル・エチニルエストラジオール、当帰芍薬散エキス顆粒、桂枝茯苓丸エキス顆粒、六君子湯エキス顆粒の 8 種類とし、SEA 分類の手引きに従い分類を実施した。その結果、各医薬品について分類することは可能であったが、分類作業を実施する際に問題となる点も指摘された。問題点には、分類基準の定義が一部不明瞭であったため、適切な分類結果にたどり着くのが困難であること、分類作業担当者によっては分類結果が変わってしまう可能性があること、文献検索を実施する際に分類対象とした医薬品の成分名だけでは適切な検索が実施できないこともあること、さらに投与された時期を分けて分類することができない医薬品が存在すること等が挙げられた。

以上より、「SEA 分類」及び「SEA 分類の手引き」を用いることで、実際に使用されている医薬品を分類可能であることが示唆された。しかし分類基準に不明確な点が存在していることや、分類実施者により結果が変わる可能性が残っていること等、未だ改善すべき点も残されていると考えられた。

キーワード：妊婦・授乳婦／分類基準／添付文書

A. 研究目的

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」において、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

ような日本版薬剤危険度分類の確立を目指す研究がこれまで実施されてきた。その成果として、平成20年度の同研究報告書には「SEA分類（平成21年1月27日版）」と「SEA分類の手引き（平成21年2月10版）」が示されている。さらに本年度の当研究班での作業により、「SEA分類の手引き（平成21年7月28日版）」が作成された。一般的に分類とは、誰が分類しても同一の結果が得られる再現性が重要であり、そのためにも明快さと普遍性を併せ持つことが重要となる。そこで、この「SEA分類」にもそのような再現性が備わっていることを目的に、臨床の場で実際に使用されている医薬品を対象に分類作業を通して検証することとした。

## B. 研究方法

当研究班により作成された、「SEA分類の手引き（平成21年7月28日版）」に従い分類作業を実施した。分類対象とした医薬品は、イミダプリル、インスリンリスプロ、テオフィリン、フェノフィブラート、ノルゲストレル・エチニルエストラジオール、当帰芍薬散エキス顆粒、桂枝茯苓丸エキス顆粒、六君子湯エキス顆粒の8種類とした。なお分類作業には、あすか製薬株式会社、株式会社ツムラ、田辺三菱製薬株式会社、日本イーライリリー株式会社（五十音順）の4社からの協力をいただいた。

（倫理面の配慮）

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

「SEA分類の手引き（平成21年7月28日版）」に従った分類結果を医薬品ごとに以下に示す。

### ・ イミダプリル

#### ➤ 一般名

イミダプリル塩酸塩

#### ➤ 代表的商品名

タナトリル錠2.5／タナトリル錠5  
／タナトリル錠10

#### ➤ 適応症又は効能・効果

高血圧症、腎実質性高血圧症  
1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症

#### ➤ 国際誕生年月

1993年10月

#### ➤ S分類

S4☆ (1)、SX☆ (2)、SX☆ (3)、SX  
☆ (L)

#### S分類の理由

海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にACE阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある（リスク比 2.71, 95%CI : 1.72-4.27）。主に心血管系および中枢神経系の奇形のリスク増加によるものであった\*1。

\*1 Cooper W. O. et al. N Engl J Med 2006 ; 354: 2443-51.

#### ➤ E分類

E4☆ (1)、E3☆ (2-3)、E0☆ (L)

#### E分類の理由

(1) S分類で前述の海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査の結果による\*1。

(2-3) 妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある\*2-6。

\*2 Kreft-Jais C. et al. Br J Obstet Gynaecol 1988; 95: 420-2.

\*3 Hanssens M. et al. Obstet Gynecol 1991; 78: 128-35.

\*4 Pryde PG et al. J Am Soc Nephrol 1993; 3: 1575-82.

\*5 Avraham Shotan et al. Am J Med

1994; 96: 451-6.

\* 6 Tabacova S et al. Pharmacoeconomics & Drug Safety. 2003; 12: 633-46.

- A分類
- A2☆ (1)
- A分類の理由

・ イミダプリル

妊娠前及び妊娠初期、器官形成期、周産期及び授乳期のラットならびに器官形成期のウサギに経口投与した結果、次世代に対する催奇形性作用及び致死作用は惹起されなかった。

・ Captoprilのrabbitにおいて頭蓋顔面の奇形が見られた [PDRより]。

Captopril ; When captopril was given to rabbits at doses about 0.8 to 70 times (on a mg/kg basis) the maximum recommended human dose, low incidences of craniofacial malformations were seen. No teratogenic effects of captopril were seen in studies of pregnant rats and hamsters. On a mg/kg basis, the doses used were up to 150 times (in hamsters) and 625 times (in rats) the maximum recommended human dose.

➤ 特記事項

・ S、E分類（臨床）に関してイミダプリルの情報はなく、ACE阻害剤としての情報である。

・ A分類（動物）に関しては、イミダプリルにおいて明らかな催奇形性、胚/胎仔/新生仔致死作用、その他の有害作用はいずれも認められなかった。イミダプリルとしてのA分類評価は「A0」である。

・ インスリンリスプロ

➤ 一般名

インスリンリスプロ

➤ 代表的商品名

ヒューマログ注、ヒューマログ注

100単位/mL、ヒューマログミックス25注、ヒューマログミックス50注、ヒューマログN注

➤ 適応症又は効能・効果

インスリン療法が適応となる糖尿病

➤ 国際誕生年月

1995年4月

➤ 薬価基準収載年月

◇ ヒューマログ注

2001年8月

◇ ヒューマログ注100単位/mL

2008年12月（旧販売名：2001年8月）

◇ ヒューマログミックス25注、ヒューマログミックス50注、ヒューマログN注

2004年12月

➤ 販売開始年月

◇ ヒューマログ注

2001年8月

◇ ヒューマログ注100単位/mL

2008年12月（旧販売名：2001年8月）

◇ ヒューマログミックス25注、ヒューマログミックス50注、ヒューマログN注

2005年3月

➤ S分類

○S1（個別Studyの結果）

（△S0（対照群なし））

S分類の理由

○1. 研究デザイン：レトロスペクティブカルテ調査。対象は妊娠前もしくは妊娠10週以前からリスプロ投与された1型DM妊婦。症例数：リスプロ76例、比較群なし。1型糖尿病の妊婦にリスプロを使用した結果は、他の大規模なDM合併妊娠を対象とした研究と同様であった。生児出生は71例、流産：6例（双生児1組）、先天性奇形：4例（5.6%）。

Masson EA, Patmore JE, Brash PD, et al. Pregnancy outcome in type 1 diabetes

mellitus treated with insulin lispro (humalog). *Diabet Med* 2003; 20: 46-50.

2. 研究デザイン：非盲検RCT。ヒトインスリンで治療中の患者を妊娠15週時にいずれかの群に割付。症例数：リスプロ16例、ヒトインスリン17例。妊娠合併症、分娩様式及び胎児の予後は投与群間に差は認められなかった。ヒトインスリンで奇形1例（尿道下裂）。

Persson B, Swahn ML, Hjertberg, et al. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 58: 115-121.

3. 研究デザイン：前向きコホート研究。対象は妊娠期間中に単一製剤を投与開始した1型DMの妊婦。症例数：リスプロ25例、ヒトインスリン46例。妊娠経過及び胎児への影響はヒトインスリンと同等。ヒトインスリンで奇形1例。

Cypryk K, Sobczak M, Pertynska, Marczevska M, et al. Pregnancy complications and perinatal outcome in diabetic women treated with Humalog (insulin lispro) or regular insulin during pregnancy. *Med Sci Monit* 2004; 10(2): P129-132.

4. 研究デザイン：前向きコホート研究（網膜症の進行）対象は妊娠5～10週時にいずれかの薬剤を投与開始された1型DM妊婦。症例数：リスプロ：36例、ヒトインスリン：33例。投与群間で低血糖の発現に差は認められなかった。奇形発現については記載なし。糖尿病合併妊娠において、リスプロはヒトインスリンと比較してDM網膜症の進行に悪影響を及ぼすことなく血糖コントロールを改善させる。

Loukovaara S, Immonen I, Teramo KA, et al. Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetic women

treated with insulin lispro. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 1193-1198.

○5. 研究デザイン：後ろ向きコホート研究。対象は1型DMの妊婦（ただし学会要旨のため詳細不明）。症例数：リスプロ60例、ヒトインスリン33例。重症低血糖の発現率、帝王切開術率はリスプロで有意に低かった。巨大児の出産は投与群間に差は認められなかった。

Garg SK, Anil S, Gottlieb P, et al. Better glycemic control and reduced caesarian sections with insulin lispro treated pregnancies in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001; 50 (suppl 2): A383.

6. 研究デザイン：後ろ向きコホート研究。対象は妊娠3ヵ月前より、いずれかの薬剤で治療継続中の1型DM妊婦。症例数：リスプロ：72例、ヒトインスリン：298例。重症低血糖又はケトアシドーシスの発現率に投与群間で差はなし。在胎週数に比して大きい児の発現率はリスプロ群で高かった。先天性奇形の割合は両群で同等（4.3%vs 4.5%=3/69vs 12/269 独立した専門家による評価）

Lapolla A, Dalfrà MG, Spezia R, et al. Outcome of pregnancy in type 1 diabetic patients treated with insulin lispro or regular insulin: an Italian experience. *Acta Diabetol* 2008; 45(1): 61-66.

○7. 研究デザイン：後ろ向きコホート研究（レトロスペクティブチャート解析）。対象は1型DM、2型DM、妊娠DMの妊婦（結果は妊娠DMを除く1型、2型DMの63例について記す）。症例数：リスプロ21例、ヒトインスリン42例。流産はヒトインスリン18.6%（妊娠前DM）、リスプロ3.7%。先天性奇形はヒトインスリン15.8%（妊娠前DM、大奇形は4例7.0%）、リスプロ3.8%（妊娠前DM 3.8%、大奇形は0）。

Bhattacharyya A, Brown S, Hughes S, et

al Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. Q J Med 2001; 94: 255-260.

8. 研究デザイン: 後ろ向きコホート研究。対象は妊娠初期より、いずれかの薬剤で治療開始されたDMの妊婦。症例数: リスプロ33例、ヒトインスリン27例。リスプロにおける異常な妊娠の転帰又は先天性奇形のヒトインスリンとのリスクは差は高くないが、4例の先天性奇形/異常な妊娠転帰(4-5週に出血後自然流産、2分脊椎のため19週に人工流産、心房中隔欠損)が認められた(ヒトインスリンは1例)。Scherbaum WA, Lankisch MR, Pawlowski B, et al. Insulin lispro in pregnancy-retrospective analysis of 33 cases and matched controls. Exp Clin Endocrinol 2002; 110: 6-9.

9. 研究デザイン: 非盲検RCT。対象は妊娠糖尿病、薬剤投与群は、16~32週時に投与開始。症例数: リスプロ25例、ヒトインスリン24例、コントロール50例。在胎週数、出生体重、5分後アプガースコア、LGA率、AGA率及びSGA率に投与群間に差なし(LGA: 在胎週数に比して大きい児、SGA: 在胎週数に比して小さい児、AGA: 在胎週数に相当する大きさの児)。Mecacci F, Carignani L, Cioni R, et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes treated with regular or lispro insulin: comparison with non-diabetic pregnant women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 111(1): 19-24.

10. 研究デザイン: 非盲検RCT。対象は妊娠糖尿病。薬剤投与群は、14~32週時に投与開始。症例数: リスプロ19例、ヒトインスリン23例。低血糖の発現率、高血糖の発現率はリスプロで有意に低かった。

抗インスリン抗体は両投与群で同等。胎児や新生児の奇形はいずれの投与群においても認められなかった。

Jovanovic L, Ilich S, Pettitt DJ, et al. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. Diabetes Care 1999; 22: 1422-1427.

△11. 研究デザイン: 多国籍、多施設における後ろ向きカルテ分析少なくとも妊娠1ヶ月前から妊娠初期の間にリスプロを使用していた1型DM(469例)、2型DM(27例)の妊婦。症例: リスプロ496例、比較群なし。

先天異常の専門家2人の判定によると、大奇形(2つの小奇形含む)の割合は5.4%(27/496)であった(95% CI 3.45%、7.44%)。奇形の臓器別内訳は心血管系14例、骨格系5例、泌尿器系4例、中枢神経系2例、頭蓋顔面2例であった。リスプロをDM合併妊婦に投与した場合の大奇形発生率は、既に報告されているほかのインスリン製剤における発生率(2.1-10.9%)と差はなかった。

Wyatt J, Frias J, Hoyme HE, et al. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. Diabet Med 2005; 22: 803-807.

➤ E分類

E0

➤ A分類

A0

➤ 現FDA分類 B

➤ オーストラリア分類 B2

• テオフィリン

➤ 一般名

テオフィリン

➤ 代表的商品名

テオドール顆粒20%、テオドール錠50mg、テオドール錠100mg/200mg(小児用を除く)

- 効能・効果  
気管支喘息, 喘息性(様)気管支炎,  
慢性気管支炎※, 肺気腫※ (※  
テオドール錠100mg/錠200mgのみ)
- 現FDA分類 C
- オーストラリア分類 A
- S分類  
S0 (1-3)、SX (L)  
S分類の理由  
  - ◇ テオフィリン投与喘息妊婦212  
例(T群)、未投与喘息妊婦292例  
(A群)、非喘息健常妊婦237例(C  
群)を対象とした症例対照研究  
では、T群3.8%、A群1.0%、C群  
0.8%に奇形がみられたが、有意  
差は認められていない。  
Stenius-Aarniala B. et al.  
Chest 1995; 107(3): 642- 7.
  - ◇ 喘息妊婦824例と喘息を有さない  
妊婦678例の前向きコホート  
研究では、429例がテオフィリン  
を使用した、重大な先天性奇  
形、子癩前症、早産、低出生体  
重児、あるいは妊娠週齢に比し  
て胎児が小さい頻度は増加しな  
かった。  
Schatz M, Zeiger et al. J  
Allergy Clin Immunol 1997;  
100(3): 301- 6.
  - ◇ 中等症の喘息を有する妊婦を対  
象とした前向き二重盲検ランダ  
ム化比較試験 では、ジプロ  
ピオン酸ベクロメタゾンを使用  
194例とテオフィリン(単独療法  
とし て)使用191例の間に、  
喘息の増悪、治療不成功、母体  
もしくは周産期アウトカ ム  
に関して差を認めなかった。  
Dombrowski MP et al. Am J  
Obstet Gynecol 2004; 190(3):  
737- 44.
- E分類  
E3(1-3)、E0 (L)

#### E分類の理由

大動脈の奇形、両大血管右室起始、大動脈転位、肺静脈結合部の全般的な奇形、左室形成不全の報告 (3例)。

Park JM et al. South Med J 1990;  
83(12): 1487- 8.

#### ➤ A分類

A2 (1)

#### A分類の理由

動物実験で以下のような明らかな  
催奇形性が認められる。

◇ 口蓋裂、四肢異常 (200mg/kg/日、  
ヒト推奨量の25倍)

Steven M. Tucci et al.  
Toxicology Letters 1978; 1:  
337-41.

◇ 口蓋裂、過剰肋骨 (60mg/kg/日、  
ヒト推奨量の8倍)

Shibata M et al. Methods Find  
Exp Clin Pharmacol 2000;  
22(2): 101- 7.

#### ➤ 特記事項

授乳した児に神経過敏がみられる  
場合があるとしている。

American Academy of Pediatrics  
Pediatrics 2001; 108(3): 776-78.

(可逆性だが臨床的に十分注意す  
べき胎児毒性(新生児毒性)のデー  
タであると判断し特記事項に記載  
した)

#### ・ フェノフィブラート

#### ➤ 一般名

フェノフィブラート

#### ➤ 代表的商品名

リピディルカプセル67、リピディル  
カプセル100

#### ➤ 適応症又は効能・効果

高脂血症(家族性含む)

#### ➤ 国際誕生年月

1974年11月

#### ➤ 薬価基準収載年月

2004年12月(旧製品1999年5月)



- 販売開始年月  
2005年3月 (旧製品1999年5月)
- S分類  
Sx (1-3、L)  
S分類の理由  
該当情報なし
- E分類  
E0 (1-3、L)  
E分類の理由  
該当情報なし
- A分類  
A1 (1)  
A分類の理由  
明らかな催奇性は認められなかったが、動物実験 (ラット) において「生存仔率及び4日生存率の有意な低下 (2000mg/kg/day)」と「出生仔の体重の有意な減少 (100mg/kg/day)」が認められた。  
フェノフィブラートのラットにおける胎児の器官形成期経口投与試験. 薬理と治療 1995; 23 (Suppl 4): 983-99.
- 現FDA分類  
Fenofibrate C  
(参考)  
Clofibrate C、  
Gemfibrozil C (日本未発売)、  
Bezafibrate 記載なし
- オーストラリア分類  
Fenofibrate 記載なし  
(参考)  
Clofibrate B1、  
Gemfibrozil B3 (日本未発売)、  
Bezafibrate 記載なし
- ・ ノルゲストレル・エチニルエストラジオール  
➤ 一般名  
ノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠  
➤ 代表的商品名  
プラノバル配合錠  
➤ 適応症又は効能・効果  
機能性子宮出血, 月経困難症, 月経周期異常 (稀発月経, 頻発月経), 過多月経, 子宮内膜症, 卵巣機能不全
- 国際誕生年月  
1965年4月
- 薬価基準収載年月  
2008年6月 (旧販売名: 1979年4月)
- 販売開始年月  
2008年6月 (旧販売名: 1979年4月)
- S分類  
S1☆ (1)、Sx (L)  
S分類の理由  
経口避妊薬の影響を調べたレビュー等で、先天性の奇形と経口避妊薬との因果関係は証明されていない。  
Fertil Steril 1977; 28: 791.  
Am J Obstet Gynecol 1981; 141: 567-80.  
Briggs 8th 2008.
- E分類  
E2☆ (1)、E0 (L)  
E分類の理由  
1st trimester  
合成黄体ホルモンへ曝露した女兒の男性化は約0.3%報告された。  
Fertil Steril 1960; 11: 181-4.  
Steroids during pregnancy and possible fetal consequences.
- 授乳  
生殖器の発生に対するエストロゲンとプロゲトゲンの影響は証明されている。  
Am J Obstet Gynecol 1981; 141: 567-80.
- A分類  
A2  
A分類の理由  
Norgestrel及びEthinyl Estradiolは、動物実験で催奇形性が認められる。
- 現FDA分類 X
- オーストラリア分類 B3
- ・ 当帰芍薬散エキス顆粒  
➤ 一般名  
当帰芍薬散

- ▶ 代表的商品名  
ツムラ当帰芍薬散エキス顆粒（医療用）  
〔東洋〕当帰芍薬散料エキス細粒  
JPS当帰芍薬散料エキス顆粒〔調剤用〕  
オースギ当帰芍薬散料エキスG  
オースギ当帰芍薬散料エキスT錠  
カネボウ当帰芍薬散料エキス細粒  
コタロー当帰芍薬散料エキス細粒  
サカモト当帰芍薬散料エキス顆粒  
ジュンコウ当帰芍薬散料FCエキス細粒医療用  
ジュンコウ当帰芍薬散料FCエキス錠医療用  
テイコク当帰芍薬散エキス顆粒  
ホノミ当帰芍薬散料Nエキス顆粒  
ホノミ当帰芍薬散料Nエキス錠  
マツウラ当帰芍薬散料エキス顆粒  
三和当帰芍薬散料エキス細粒  
太虎堂の当帰芍薬散料エキス顆粒  
太虎堂の当帰芍薬散料エキス散  
当帰芍薬散料エキス顆粒T  
本草当帰芍薬散料エキス顆粒-M

- ▶ 適応症又は効能・効果  
筋肉が一体に軟弱で疲労しやすく、腰脚の冷えやすいものの次の諸症：貧血、怠感、更年期障害（頭重、頭痛、めまい、肩こり等）、月経不順、月経困難、不妊症、動悸、慢性腎炎、妊娠中の諸病（浮腫、習慣性流産、痔、腹痛）、脚氣、半身不随、心臓弁膜症
- ▶ 国際誕生年月  
昭和61年3月5日
- ▶ 薬価基準収載年月  
昭和61年10月30日
- ▶ S分類  
Sx  
S分類の理由  
該当情報なし
- ▶ E分類  
E0

#### E分類の理由

20年以上の臨床経験で催奇形性および胎児毒性がどちらも認められていない。

#### ▶ A分類

A0

#### A分類の理由

SD系ラットの器官形成期に8000 mg/kg/日を経口投与した結果、催奇形性等の胎児毒性、F2 胎児への影響は認められなかった。

油田正樹、他. 応用薬理 1982; 23 (6) : 981.

SD系ラット雌雄に1000、2000 mg/kg/日を雄には交配4週間前から2回の交配期間を経て剖検前日まで、雌には交配2週間前から交配期間を経て妊娠19日まであるいは分娩後21日まで反復経口投与した結果、雌雄親動物の生殖機能及び次世代児（胎児及び出生児）に何ら影響は認められなかった。

勝亦芳裕、他. 薬理と治療 1997; 25 (6) : 1551.

#### ・ 桂枝茯苓丸エキス顆粒

#### ▶ 一般名

桂枝茯苓丸

#### ▶ 代表的商品名

ツムラ桂枝茯苓丸エキス顆粒（医療用）

〔東洋〕桂枝茯苓丸料エキス細粒  
JPS桂枝茯苓丸料エキス顆粒〔調剤用〕

オースギ桂枝茯苓丸料エキスG

カネボウ桂枝茯苓丸料エキス細粒

カネボウ桂枝茯苓丸料エキス錠

コタロー桂枝茯苓丸料エキス細粒

サカモト桂枝茯苓丸料エキス顆粒

ジュンコウ桂枝茯苓丸料FCエキス

細粒医療用

テイコク桂枝茯苓丸料エキス顆粒

ホノミ桂枝茯苓丸料Nエキス顆粒

ホノミ桂枝茯苓丸料Nエキス錠

マツウラ桂枝茯苓丸料エキス顆粒

桂枝茯苓丸エキスA顆粒  
三和桂枝茯苓丸料エキス細粒  
太虎堂の桂枝茯苓丸料エキス顆粒  
本草桂枝茯苓丸料エキス顆粒-M

➤ 適応症

体格はしっかりしていて赤ら顔が多く、腹部は大体充実、下腹部に抵抗のあるものの次の諸症：子宮並びにその付属器の炎症、子宮内膜炎、月経不順、月経困難、帯下、更年期障害（頭痛、めまい、のぼせ、肩こり等）、冷え症、腹膜炎、打撲症、痔疾患、辜丸炎

➤ 国際誕生年月

昭和61年5月7日

➤ 薬価基準収載年月

昭和61年10月30日

➤ S分類

Sx

S分類の理由

該当情報なし

➤ E分類

E0

E分類の理由

20年以上の臨床経験で催奇形性および胎児毒性がどちらも認められていない。

➤ A分類

A0

A分類の理由

SD系ラット雌雄に1000、2500mg/kg/日を雄には交配4週間前から2回の交配期間を経て剖検前日まで、雌には交配2週間前から交配期間を経て妊娠19日まであるいは分娩後21日まで反復経口投与した結果、雌雄親動物の生殖能力及び次世代児（胎児及び出生児）に何ら影響は認められなかった。

勝亦芳裕、他、薬理と治療1997；25（6）：1565.

ウサギに400、1000、2500mg/kg/日を着床から硬口蓋閉鎖期に当たる妊娠6日より18日まで反復経口投与した結果、母動

物、胚・胎児発生及び生存胎児に何ら影響は認められなかった。

株式会社ツムラ社内資料

・ 六君子湯エキス顆粒

➤ 一般名

六君子湯

➤ 代表的商品名

ツムラ六君子湯エキス顆粒（医療用）

〔東洋〕六君子湯エキス細粒

オースギ六君子湯エキスG

クラシエ六君子湯エキス細粒

コタロー六君子湯エキス細粒

テイコク六君子湯エキス顆粒

ホノミ六君子湯Nエキス顆粒

マツウラ六君子湯エキス顆粒

三和六君子湯エキス細粒

本草六君子湯エキス顆粒-M

➤ 適応症又は効能・効果

胃腸の弱いもので、食欲がなく、みぞおちがつかえ、疲れやすく、貧血性で手足が冷えやすいものの次の諸症：胃炎、胃アトニー、胃下垂、消化不良、食欲不振、胃痛、嘔吐

➤ 国際誕生年月

昭和61年5月7日

➤ 薬価基準収載年月日

昭和61年10月30日

➤ S分類

Sx

S分類の理由

該当情報なし

➤ E分類

E0

E分類の理由

20年以上の臨床経験で催奇形性および胎児毒性がどちらも認められていない。

➤ A分類

A0

A分類の理由

SD系ラット雌雄に200、600、2000mg/kg/日を、雄では交配前9週

間及び交配期間を経て剖検前日まで、雌では交配前14日間及び交配期間を経て妊娠7日目まで反復経口投与した結果、雌雄親動物に対する毒性並びに受胎能及び初期胚発生に何ら影響は認められなかった。

SD系ラットに200、600、2000mg/kg/日を、着床から硬口蓋閉鎖期に当たる妊娠7日から17日まで反復経口投与した結果、母動物、胚・胎児発生及び生存胎児に何ら影響は認められなかった。

ウサギに200、600、2000mg/kg/日を、着床から硬口蓋閉鎖期に当たる妊娠6日から18日まで反復経口投与した結果、母動物、胚・胎児発生及び生存胎児に何ら影響は認められなかった。

株式会社ツムラ社内資料

#### D. 考察

「SEA分類の手引き（平成21年7月28日版）」に従い、8種類の医薬品について分類作業を実施した結果、各医薬品を分類することができた。しかし、分類作業を通して、分類基準に関する様々な問題点や疑問点も指摘された。

まずS分類の定義に関しては以下のような点が指摘された。

- ・ 大規模比較対照研究（ランダム化比較試験または対照のあるCohort研究）を、催奇形性、胎児毒性をPrimary（or secondary）end-pointとしている研究のみとするのか。
- ・ end-pointが別に設定されている研究において、結果の一つとして催奇形リスク/胎児毒性が記載されている場合は対象外となるのか。
- ・ retrospective cohort研究の信頼性はどのように判断するのか。
- ・ ランダム化比較試験の定義も不明であった。そもそも催奇形性、胎児毒性が疑われる薬剤についてランダム化

比較試験は存在し得ないと考えられる。

- ・ 「他の研究#2」の定義が不明確であった。これは当該薬剤服用者50例以上150例未満のランダム化比較試験または対照のあるCohort研究のみを指すと解釈してよいのだろうか。
- ・ 催奇形性および胎児毒性の判断基準が不明瞭であった。つまり「示されていない」という意味が治療対象の疾病を有す非投与群との比較、類薬投与群との比較、それとも一般人口との比較なのかということが不明であった。
- ・ 単一研究で大規模比較対照研究（300例以上、当該薬剤服薬150例以上）の実施は事実上不可能と考えられるため、小規模研究の合算でも問題ないと思われた。

E分類の定義に関しては以下のような点が指摘された。

- ・ Experienceの項については、分母の判明しない情報よりも、妊娠転帰が得られる前に妊娠症例を登録し、前向きに妊娠結果を系統的に収集している方法（ICH E2Dでも収集することを推奨）から得られる結果を背景発現率と比較するほうがよいのではないか。これは通常のStudyと同じレベルであると考えられ、このような収集症例が数多く収集できた結果、カテゴリーを変更した実績もいくつかある（アシクロビル等）。
- ・ 「催奇形性および胎児毒性がどちらも認められていない」という意味が不明瞭である。これは背景発現率と差はないという意味か。
- ・ A分類がA2であった場合は前向きのStudyからのデータを得ることは不可能であるため、前向きに妊娠結果を系統的に収集する方法によるExperienceが重要となる。
- ・ 50例未満の研究や孤発症例報告について、頻度を算出することに統計学的