

- 臨床病理学的検討 第48回日本婦人科腫瘍学会 2010年7月8日～10日、つくば。
39. 三橋暁、生水真紀夫、他：子宮内膜癌に対するメトホルミンの抗腫瘍効果とその機序の検討 第48回日本婦人科腫瘍学会 2010年7月8日～10日、つくば。
 40. 加藤一喜、生水真紀夫、他：進行子宮体癌の集学的治療 進行子宮体癌に対する手術療法の有効性と安全性の検討 第48回日本婦人科腫瘍学会 2010年7月8日～10日、つくば。
 41. 尾本暁子、生水真紀夫、他：当院における胎内診断された先天性心疾患症例の管理方針について 第46回日本周産期・新生児医学会学術集会 2010年7月11日～13日、神戸。
 42. 田中宏一、生水真紀夫、他：出生前超音波検査にて胎児腹部腫瘤を指摘された先天性白血病の1例 第46回日本周産期・新生児医学会学術集会 2010年7月11日～13日、神戸。
 43. 長田久夫、生水真紀夫：産科卒前・卒後教育における体験型学習の実施経験 産科医師確保のための取り組みとして 第46回日本周産期・新生児医学会学術集会 2010年7月11日～13日、神戸。
 44. 木原真紀、生水真紀夫、他：抗凝固療法中に卵巣内出血を起こした深部静脈血栓症合併妊娠の一例 第46回日本周産期・新生児医学会学術集会 2010年7月11日～13日、神戸。
 45. 鶴岡信栄、生水真紀夫、他：Diamond-blackfan anemia 合併妊娠 第46回日本周産期・新生児医学会学術集会 2010年7月11日～13日、神戸。
 46. 香川則子、生水真紀夫、他：ガラス化保存ヒト卵巣組織移植により卵巣機能が回復した1症例 第28回日本受精着床学会総会学術講演会 2010年7月28日～29日、横浜。
 47. 石川博士、生水真紀夫、他：体外受精で生じるヒト3前核胚はConventional IVF と ICSI でその発生機序が異なる -FISH 法を用いた倍数性の評価から- 第28回日本受精着床学会総会学術講演会 2010年7月28日～29日、横浜。
 48. 三橋暁、生水真紀夫、他：W-13 子宮体癌に対するメトホルミンの効果：作用機序の検討と臨床応用 第11回ホルモンと癌研究会 2010年7月30日～31日、名古屋。
 49. Maruyama S, Shozu M, et al. The chromosomal constitution of embryos developing from tri-pronuclear zygotes during assisted reproductive technology The 3rd World Congress on Mild Approaches in Assisted Reproduction 2010. 7.30 ~ 31 Yokohama.
 50. 尾本暁子、生水真紀夫、他：臨床的癒着胎盤に対する子宮動脈塞栓術の効果と合併症 第33回日本母体胎児医学会 2010年8月28日～29日、東京。
 51. 石川博士、生水真紀夫、他：思春期早発症をきたした巨大卵巣腫瘍の1例 第7回 千葉内分泌・代謝談話会 2010年8月31日、院内。
 52. Mitsuhashi A, Shozu M, et al. Metformin directly inhibits cell proliferation in endometrial 14th International Congress on Hormonal Steroids and Hormones & Cance 2010. 9.21～24 Edinburgh.
 53. 加藤一喜、生水真紀夫、他：再発卵巣癌に対する腫瘍減量手術の有効性と安全性の検討 第48回日本癌治療学会学術集会 2010年10月28日～30日、京都。
 54. 石川博士、生水真紀夫、他：PCOS 様症状をきたした卵巣性索間質腫瘍の一例 第55回日本生殖医学会総会・学術講演会 2010年11月11日～12日、徳島。
 55. 野村一人、生水真紀夫、他：子宮筋腫における転写因子 Early Growth Response 1 (Egr 1) の病態生理学的役割に関する基礎的検討 第55回日

- 本生殖医学会総会・学術講演会
2010年11月11日～12日、徳島.
56. 深見真紀、生水真紀夫、他:アロマターゼ過剰症5家系における染色体微細構造異常の同定:新たな遺伝疾患発症機序とホルモン調節機構の解明
第15回日本生殖内分泌学会学術集会
2010年11月20日～21日、大阪.
57. Ishikawa H, Shozu M, et al.
Evaluation of NOD/SCID and nude mice as the host for human uterine leiomyoma xenografts 3rd
Advances in uterine leiomyoma research NIH international congress. 2010. 11. 22 ~ 23
Maryland.
58. 生水真紀夫、他:ADAMTS-1 遺伝子欠損マウスにおける子宮平滑筋収縮能の低下
第33回日本分子生物学会年会
第83回日本生化学会大会合同大会
2010年12月7日～10日、神戸.
59. 石川博士、生水真紀夫、他:思春期早発症をきたした卵巣原発性索間質腫瘍の1例
第20回臨床内分泌代謝Update 2011年1月28日～1月29日、札幌.
60. 三橋暁、生水真紀夫、他:子宮体癌:子宮体癌に対する内分泌療法
第11回関東ホルモンと癌研究会 2011年1月29日、東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

生殖発生毒性動物試験の背景対照データ

研究分担者 江馬 眞 (独) 産業技術総合研究所・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

動物実験の背景対照データは実施試験の動物種及び系統を決定するため、対照群の試験データを補足するために使用される。背景対照データは遺伝的要因(動物種、系統)、環境要因(温度、酸素・二酸化炭素濃度、輸送ストレス等)、時間要因(季節、動物の週齢、年代等)によって変化する。我が国における生殖発生毒性に関する背景対照データは1997年以降出版されておらず、新たに背景対照データを収集整理する必要がある。そこで本年度においては、ウサギの生殖発生毒性に関する背景対照データを収集し、整理した。ウサギ生殖発生毒性試験を実施している製薬・化学物質製造会社11社及び受託試験機関8社の内6社からデータを収集した。日本白色種(JW)は5社で使用されており、ニュージーランドホワイト種(NZW)は3社で使用されていた。着床数はJW: 8.4-8.8, NZW: 7.8-8.8, 生存胎児数はJW: 7.6-8.2, NZW: 7.3-8.1であり、ほぼ同様の値であった。今後さらにデータを集積し、データ集として出版する予定である。

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。動物試験データは薬物の安全性を評価するための基礎的な情報である。動物試験データを適正に評価するためには、同時に実施した対照群のデータを補足するための背景対照群データが必要である。

また、医薬品のリスク分類のためには、医薬品について新薬申請時には生殖発生毒性試験結果及び研究レベルでの動物実験データを適正に評価する必要がある。動物実験データを適正に評価するためには、投薬群と同時に実施した対照群を保管する背景対照群データを整備する必要がある。

ある。我が国における生殖発生毒性に関する背景対照データは1997年に出版(Nakatsuka et al, 1997)されて以後は出版されていない。背景対照群データは時間的要因によって変化するもので、常に更新することが必要となる。そこで、本年度は、2000年以降のウサギの生殖発生毒性に関する背景対照データを収集整理した。

B. 研究方法

製薬会社の安全性研究所及び受託試験機関の生殖発生毒性試験担当の責任者に対して、2000年以降の生殖発生毒性に関する背景対照データの保有の有無及び保有しているデータの提供の可否について、聞き取り調査を行った。提供されたデータについて、集計整理した。

(倫理面への配慮)

本研究は背景対照データを収集、整理す

ることが目的であるため、倫理面での問題は無い。

C. 研究結果

C-1. 背景対照データの収集

2000年以降のウサギの生殖発生毒性に関する背景対照データを保有している機関は、9製薬会社及び8受託試験機関であった。その内の2製薬会社及び4受託試験機関からデータの提供を受けた。

C-2. 背景対照データの調査項目

ウサギの系統 (JW/NZW)、ブリーダー、試験数、試験年、使用匹数、自然交配/人工授精、交尾率、妊娠率、流産率、帝王切開日、黄体数、着床数/率、雌雄別生存胎児数、胚/胎児死亡率/率、雌雄別胎児体重、胎盤重量、外表異常 (検査胎児数/母体数、異常数/率、異常所見/部位)、内部器官異常 (観察方法、検査胎児数/母体数、異常数/率、異常所見/部位)、骨格異常 (骨染色方法—単染色/二重染色、検査胎児数/母体数、異常数/率、異常所見/部位、骨化状態)、

C-3. 日本白色種の背景対照データ

日本白色種 (JW) のデータは5機関から得られた。黄体数は9.8-10.9、着床数は8.4-8.8、胚/胎児死亡率は6.8-10.6%、生存胎児数は7.6-8.2、胎児性比 (雄胎児数/胎児総数) は0.51-0.53、雄胎児体重は38.1-38.6 g (1機関では帝王切開日が妊娠30日であるため44.7 g)、雌胎児体重は37.1-37.6 g (1機関では帝王切開日が妊娠30日であるため43.7 g)、主な外表奇形は、無脳 (0-0.04%)、頭蓋脊椎破裂 (0-0.06%)、臍帯ヘルニア (0-0.09%)、尾異常 (0.07-0.31%)、指異常 (0-0.22%)、口蓋裂 (0-0.09%) であった。

ニュージーランドホワイト種 (NZW) のデータは3機関から得られた。黄体数は9.3-11.2、着床数は7.8-8.8、胚/胎児死亡率は5.4-7.8%、生存胎児数は7.3-8.1、胎児性比 (雄胎児数/胎児総数) は0.50-0.53、雄胎児体重は33.9-34.8 g (1

機関では帝王切開日が妊娠30日であるため40.6 g)、雌胎児体重は33.8-36.6 g (1機関では帝王切開日が妊娠30日であるため39.3 g)、主な外表奇形は、無脳 (0-0.02%)、頭蓋脊椎破裂 (0-0.0306%)、臍帯ヘルニア (0.04-0.09%)、尾異常 (0-0.20%)、指異常 (0.02-0.22%)、口蓋裂 (0-0.09%) であった。

D. 考察

2000年以降のウサギの生殖発生毒性に関する背景対照データを我が国の試験研究機関から収集整理した。

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。その内の胚・胎児発生への影響に関する試験では、2種以上の動物による試験が義務付けられている。通常ラットにより3試験がおこなわれ、胚・胎児発生への影響に関する試験では更にウサギを用いることが多い。その理由として、入手が容易、実験動物として確立している、背景データの入手が容易、ヒトの催奇形因子に対して正しく反応する率が高い等の理由が挙げられる (Foote and Carney, 2000)。また、ウサギはサリドマイドを投与した時に催奇形性を示すことも知られている (Schardein, 2000)。生殖発生毒性に関する背景対照データについては、亀山ら (1980) は13機関 (ウサギ:8機関) のデータ、Morita et al (1987) では52機関 (ウサギ:24機関) の1980-1985年のデータ、Nakatsuka et al (1997) は71機関 (ウサギ:63機関) の1986-1993年のデータについて報告しているが、最近の調査報告はない。このようなことから、ウサギの背景対照データを継続的に収集整理することが必要とされる。

奇形及び変異の所見名、奇形と変異の分類は各試験研究機関によって異なってい

る可能性がある。奇形及び変異等の分類基準の統一については Chahoud et al (1999), Solechi et al (2001, 2003)、奇形及び変異の用語の統一については Wise et al (1997), Markis et al (2009)を参照してデータを整理することが望ましい。

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ので、母体の一般状態についても背景対照データの集積が必要である。

引用文献

- 1) Chahoud I, Buschmann J, Clark R, Druga A, Falke H, Faqi A, Hansen E, Heirich-Hirsch B, Helling J, Lingk W, Parkinson M, Paumgartten FJR, Pfeil R, Platzek T, Scialli AR, Seed J, Stahlmann R, Ulbrich B, Wu X, Yasuda M, Young M, Solecki R. (1999) Classification terms in developmental toxicology: Need for harmonisation. *Reprod Toxicol*, 13, 77-82.
- 2) Foote RH, Carney EW. (2000) The rabbit as a model for reproductive and developmental toxicity studies. *Reprod Toxicol* 14, 477-493.
- 3) Makris S, Solomon H, Clark R, Shiota K, Barbellion S, Buschmann J, Ema M, Fujiwara M, Grote K, Hazelden K, Hew KW, Horimoto M, Ooshima Y, Parkinson M, Wise LD. (2009) Terminology of Developmental Abnormalities in Common Laboratory Mammals (Version 2). *Cong Anom (Kyoto)* 49, 123-246; *Birth Defect Res*, 86, 227-355; *Reprod Toxicol* 28, 371-434.
- 4) Morita H, Ariyuki F, Inomata N, Nishimura K, Hasegawa Y, Miyamoto M, Watanabe T. (1987) Spontaneous malformations in laboratory animals: frequency of external, internal and skeletal malformations in rats, rabbits and mice. *Cong Amon*, 27, 147-206.
- 5) Nakatsuka T, Horimoto M, Ito M, Matsubara Y, Akaike M, Ariyuki F. (1997) Japan Pharmaceutical Manufactures Association (JPMA) survey on background control data of developmental and reproductive toxicity studies in rats, rabbits and mice. *Cong Amon*, 37, 47-138.
- 6) Schardein JL. (2000) *Chemically Induced Birth Defects*, 3rd edition, revised and expanded. Marcel Dekker, New York.
- 7) Solecki R, Burgin H, Buschmann J, Clark R, Duverger M, Fialkowski O, Guittin P, Druga A, Hazelden KP, Helling J, Hoffmann E, Hoffmann T, Hubel U, Khalil S, Lingk W, Mantovani A, Moxon M, Muller S, Parkinson M, Paul M, Paumgartten F, Pfeil R, Platzek T, Rauch-Ernst M, Scheevelenbos A, Seed J, Talsness C, Yasuda M, Younes M, Chahoud I. (2001) Harmonisation of rat skeletal terminology and classification. Report of the third workshop on the terminology in developmental toxicology, Berlin, 14-16 September 2000. *Reprod Toxicol*, 15, 713-721.
- 8) Solecki R, Bergmann B, Burgin H, Buschmann J, Clark R, Druga A, Van Duijnhoven EAJ, Duverger M, Edwards J, Freudemberger H, Guittin P, Hakaite P, Heinrich-Hirsch B, Helling J, Hoffmann T, Hubel U,

- Khalil S, Klaus A, Kudicke S, Lingk W, Meredith T, Moxon M, Muller S, Paul M, Paumgartten F, Rordanz E, Pfeil R, Rauch-Ernst M, Seed J, Spezia F, Vickers C, Woelffe B, Chahoud I. (2003) Harmonisation of rat fetal external and visceral terminology and classification. Report of the fourth workshop on the terminology in developmental toxicology, Berlin, 18-20 April 2002. *Reprod Toxicol*, 17, 625-637.
- 9) Wise LD, Beck SL, Beltrame D, Beyer B, Chahoud I, Clark RL, Clark R, Druga AM, Feuston MH, Guittin P, Henwood SM, Kimmel C, Lindstrom P, Palmer A, Petrere JA, Solomon HM, Yasuda M, York R. (1997) Terminology of developmental abnormalities in common laboratory mammals (version 1). *Teratology* 55, 249-292.
- 10) 亀山義郎、谷村 孝、安田峯生 (1980) 実験動物における自然発生奇形—写真図譜および参考資料、先天異常, 20, 25-106.
- E. 結論
- 我が国の試験研究機関から 2000 年以降のウサギを用いた生殖発生毒性試験の背景対照データを収集整理した。今回の調査では、6 機関からデータの提供があったが、さらにデータを追加する必要があり、また奇形及び変異等の所見名、奇形と変異の分類基準の統一の可能性についても検討する必要がある。
- 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：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. 2009, 12(1), 71-84.
2. 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. 2009, 12(2), 85-105.
3. Ema M, et al.: Reproductive and developmental toxicity of hydrofluorocarbons used as refrigerants. *Reprod. Toxicol.* 2010, 29(1):1-9.
4. Matsumoto M, Ema M, et al. Prenatal developmental toxicity of gavage or feeding doses of 2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol in rats. *Reprod. Toxicol.* 2010, 29(3), 292-297.
5. 江馬 眞、他：二酸化チタンの発がん性評価、環境毒性学会誌. 13(1), 15-26.
6. Ema M, et al.: Reproductive and developmental toxicity studies of manufactured nanomaterials. *Reprod. Toxicol.* 2010, 30(4), 343-352.
7. Kobayashi N, Ema M, et al.: Biological response and morphological assessment of individually dispersed multi-wall carbon nanotubes in the lung after intratracheal instillation in rats. *Toxicology* 2010, 276(1), 143-153.
8. 高橋美加、江馬 眞、他：OECD化学物質対策の動向（第16報）—第27回OECD高生産量化学物質初期評価会議（2008年オタワ）、化学生物総合管理学会誌 2010, 6(2), 180-188.
9. Matsumoto M, Ema M, et al. Developmental toxicity of nitrophenolic herbicide dinoseb, 2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol. In *Herbicides and Environment*, Edited by Kortekamp A (2011), InTech, ISBN 978-953-307-476-4 <http://www.intechopen.com/articles/show/title/developmental-toxicity-of-nitrophenolic-herbicide-dinoseb-2-sec-butyl-4-6-dinitrophenol>, National Institute of Health Sciences (NIHS)

543-560.

10. 江馬 眞、他：次世代の冷媒の候補とされている2,3,3,3-Tetrafluoroprop-1-ene (HF0-1234yf)の毒性評価、環境毒性学会誌 2010, 12(2) 印刷中
11. 江馬 眞、他：種々の暴露経路による二酸化チタンの体内分布及び毒性、環境毒性学会誌 2010, 12(2) 印刷中
12. Hirata-Koizumi M, Ema M, et al.: Two-generation reproductive toxicity study of aluminium sulfate in rats. *Reprod. Toxicol.* in press

2. 学会発表

1. Ono A, Ema M, et al. Gender-related differences of the hepatic enzyme activities in relation to the toxicity of benzotriazole ultraviolet absorber in rats. The 12th International Congress of Toxicology, July 20-22, 2010, Barcerona, Spain
2. Naya M, Ema M, et al. Pulmonary responses to multi-wall carbon nanotubes after single intratracheal instillation in rats. The 12th International Congress of Toxicology, July 20-22, 2010, Barcerona, Spain
3. Ema M, et al.: Developmental toxicity of hydrofluorocarbons used as refrigerants. The 12th International Congress of Toxicology, July 20-22, 2010, Barcerona, Spain

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 4 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

わが国では授乳中の女性に医薬品を処方する場合、医薬品添付文書中の使用上の注意事項を参照するが、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」の思想が貫かれている。そのため、服薬しながらの母乳哺育を希望する女性に服薬指導を行う医師・薬剤師にとっては、授乳の可否を判断する情報を医薬品添付文書という公的文書に求めることができない状況が続いている。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。

これらの事情を考慮し、わが国での授乳中の医薬品使用に対する客観的な判断基準を構築することを目標として、私たちは PEC 分類を作成し報告してきた。PEC 分類は（1）薬剤の母乳移行性；P (Pharmacokinetic Data)、（2）母乳哺育中の母児での臨床的経験；E (Experience)、（3）薬理作用から推測される児への有害作用；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、調査対象を 41 薬剤に拡大して PEC 分類を用いた危険度評価を行い、PEC 分類の実用性を確認した。

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際に必要となる、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。そのため、服薬しながらの母乳哺育を希望する女性に服薬指導を行う医師・薬剤師にとっては、授乳の可否を判断する情報を医薬品添付文書という公的文書に求めることができない状況が続いている。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では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きている。

更に医師、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て、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、これまで 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「ヒトにおける研究」である 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が皆無に近いため、ほとんどの薬剤で SX の評価とならざるを得ない。「動物実験データ」である 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（「妊娠女性

での臨床経験」; 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、構成要素として E 要素 (Experience) に加えて P 要素 (Pharmacokinetic Data) と C 要素 (Clinical Concern) を取り入れている。P 要素は「薬剤の母乳移行性」であり 3 つの要素の中では最も客観性が高く、SEA 分類での S 要素に対応している。したがって S 要素と対比しやすいように危険度の評価を S0, S1, S2, S3, S4, SX の 6 段階としている。E 要素は「母乳哺育中の母児での臨床的経験」である。SEA 分類での E 要素に対応しているため、これも対比しやすいように E0, E1, E2, E3, E4, EX の 6 段階としている。C 要素は臨床上の懸念、すなわち「薬理作用から推測される児への有害作用」である。危険度の評価を C0, C1, C2, CX の 4 段階としたところ、SEA 分類での A 要素の評価と揃い、対比しやすくなった (表 1)。

B. 研究方法

1. 薬剤情報の入手

調査用の資料としては今年度も次の 2 冊の成書を用いた。

① 「Drugs in Pregnancy and Lactation, 8thed.」
(Gerald. G. Briggs, Roger. K. Freeman, Sumner. J. Yaffe 著)

② 「Medications and Mothers' Milk, 14thed.」(Thomas. W. Hale 著)

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。なお後者は 2010 年に改訂された。

2. 調査対象薬剤

昨年に引き続いて授乳中に投与される頻度が高いと考えられる 4 種の薬剤群から 41 薬剤を対象薬剤に選定した。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 2)。

3. 各薬剤の薬剤情報の更新

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. PEC 分類の試行

表 1 に掲げた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、41 種類の薬剤について分類作業を試みた。

(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. 各薬剤の薬剤情報の更新

今年度に改訂された Thomas. W. Hale 著の Medications and Mothers' Milk、第 14 版に基づいて、薬剤ごとに P 要素、E 要素、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. PEC 分類の試行

41 種類の薬剤について、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行った。その結果を表 4 から表 7 に示した。

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 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 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り、今回の研究では授乳中に投与される頻度が高い 4 種の薬剤群から 41 薬剤を対象に PEC 分類を行い、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。

今回の研究では 41 薬剤と限られた薬剤数ではあったが、P 要素、E 要素、C 要素のいずれも、個々の薬剤について収集された危険情報とそれぞれの危険度区分とがよく対応しており、各薬剤で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、本分類を進めるに際しての問題は少ないと考えられた。

今後は、PEC 分類に基づいた Risk Grading を作成し、わが国で授乳期に処方される頻度の高い医薬品についてのリスク評価を進めることにより、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を課題としたい。

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、今年度は対象薬剤を 41 薬剤に拡げて各要素の危険度区分の検討を行った。その結果、PEC 分類の実用性が確認され、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. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 清水なほみ、北川浩明、他：副角子宮双胎妊娠の1例。日本産科婦人科学会東京地方部会会誌、59(1)：47-50, 2010.
2. 古賀千悠、北川浩明、他：心肺停止後に救命し得た臨床的羊水塞栓症の1例。日本産科婦人科学会東京地方部会会誌、59(2)：236-240, 2010.
3. 古賀千悠、北川浩明、他：大量性器出血に対して子宮動脈塞栓術が有効であった頸管腺型腺筋症の1例。日本産科婦人科学会関東連合地方部会誌、47(3)：359, 2010.

2. 学会発表

1. 古賀千悠、北川浩明、他：心肺停止後に救命し得た臨床的羊水塞栓症の1例。第353回日本産科婦人科学会東京地方部会例会 2010.2.20, 東京.
2. 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とインスリン抵抗性に関する検討。第62回日本産科婦人科学会 2010.4.24, 東京.
3. 須藤なほみ、北川浩明、他：妊婦の体重増加量と児の出生時体重の関連に関する検討。第62回日本産科婦人科学会 2010.4.24, 東京.
4. 東梅久子、北川浩明、他：Asherman症候群の子宮鏡所見と取り扱いに関する検討。第50回日本産科婦人科内視鏡学会 2010.7.30, 東京.
5. 東梅久子、北川浩明、他：体外受精児の虐待に関する検討。第55回日本生殖医学会 2010.11.11, 徳島
6. 藤澤佳子、北川浩明、他：体外受精・胚移植における流産の絨毛染色体検査と母体BMIに関する検討。第55回日本生殖医学会 2010.11.11, 徳島.
7. 山口 隆、北川浩明、他：当院におけ

る凍結精子保存の現状。第55回日本生殖医学会 2010.11.11, 徳島.

8. 古賀千悠、北川浩明、他：大量性器出血に対して子宮動脈塞栓術が有効であった頸管腺型腺筋症の1例。第120回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 2010.11.28, つくば.

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 / 各分類の危険度区分

□ P分類/薬剤の母乳移行性(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/母乳哺育中の母児での臨床的経験(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/薬理作用から推測される児への有害作用(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2-1. 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	ケフレックス
マクロライド	Azithromycin	アジスロマイシ	ジスロマック
	Clarithromycin	クラリスロマイシ	クラリス
	Erythromycin	エリスロマイシ	エリスロシ

表2-2. 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	インダシ
	Ketoprofen	ケトプロフェン	オルチス、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2-3. 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
	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2-4. 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

表3. 各薬剤の母乳移行性、臨床経験、臨床上の懸念

一般名(英名)	使用開始	T/D	R/D	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 ン シ	Amoxicillin	1975.1	1.00%	0.014-0.043	-	0.68-1.3mg/L 0.14mg/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。 乳児血漿中には検出されず。	下痢
	Ampicillin	1965.11	0.2-1.5%	0.58	-	-	None reported via milk, 通常小児に使用されている。 None reported via milk	腸内細菌叢の変化、下痢 下痢などの消化器症状
セ フ エ ム 系 (経 口)	Cefaclor	1982.1	0.4-0.8%	-	0.016-0.021	0.16-0.21mg/L	None reported via milk, 通常小児に使用されている。	腸内細菌叢の変化、下痢 下痢などの消化器症状
	Cefadroxil	1982.8	0.8-1.3%	0.009-0.019	-	0.4-1.24mg/L	None reported via milk	下痢
	Cefdinir	1991.12	-	-	-	Milk levels virtually undetectable.	None reported via milk	下痢
	Cefixime	1987.9	-	-	-	母乳中に殆ど分泌されない。	None reported	下痢などの消化器症状
	Cefpodoxime	1989.12	-	-	0.16	母乳移行は0~16%	None reported, 小児への適応あり (dwon to 6months)	下痢などの消化器症状
	Cefuroxime	1988.6	-	0.6-2%	-	in small amounts, but the levels are not available	None reported	下痢などの消化器症状、発疹
	Cephalexin	1970.5	0.08	0.2-1.5%	0.008-0.14	0.20-0.47mg/L	None reported	下痢
マ ク ロ ラ イ ド	Azithromycin	1991.4	0.42	5.90%	-	0.64-2.8mg/L。組織中での半減期が特 に長い→母乳中に長期に分泌される。 弱塩基なのでiron trappingにより母乳中 に濃縮されうる。	None reported, 小児処方あり: 10→5mg/kg/day	
	Clarithromycin	1991.6	0.15	2.10%	>1	1.6-3.2mg/L	None reported via milk, 小児への適応あり (dwon to 6months)	
	Erythromycin	1955.9	0.48	1.4-1.7%	0.92	-	Pyloric stenosis reported. 最近の大規模な研究で、授乳中の母 乳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。	
	Aspirin	2001.1	0.25	2.5-10.8%	0.03-0.08	極少量が分泌される。	Few harmful effects reported (1例報告で代謝性アシドーシス。別 の報告で血小板減少症、点状出血、哺乳不調)、ウイルス感染で のReye症候群発症は明らか。	
N S A I D S	Diclofenac	1974.2	0.015	-	-	Milk levels are extremely low	None reported via milk	
	Ibuprofen	1971.11	0.075	0.70%	-	0.5mg/L未満	None reported from breastfeeding. Ideal analgesic. 乳児の発熱 に対し頻繁に使用されている。	
	Indomethacin	1978.4	0.017	1.20%	0.37	23-115mg/mlと微量。	None reported	下痢、腹痛などの消化器症状 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。
	Ketoprofen	1985.7	0.009	0.29%	-	0.006-0.009 0.057-0.091mg/L	None reported	
	Naproxen	1978.3	0.35	3.32%	0.01	1.76-2.37mg/L	None reported	
	Piroxicam	0.0117	3.4-5.8%	0.008-0.013	-	0.078-0.22mg/L	None reported via milk	
	Acetaminophen	1987.10.	0.915	8.8-24.2%	0.91-1.42	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	Amiriptryline	0.021	1.9-2.8%	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	0.0169	-	0.21		少量が分泌される。	None reported via milk	
	Clomipramine	0.0514	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。小児への不適当な作用の報告はない。	
	Imipramine	0.0043	0.1-4.4%	0.5-1.5		少量が分泌される。	None reported, but observe for sedation, dry mouth, 哺乳乳児の血漿濃度は小児の治療濃度の1/50。	
四環系	Maprotiline	0.03	1.40%	1.5		少量が分泌される。	None reported via milk, but caution is recommended	
	Trazodone	0.005	2.80%	0.142		少量が分泌される。	None reported via milk	
	Fluvoxamine	0.0384	0.3-1.4%	1.34		少量が分泌される。	None reported in several studies. 哺乳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	0.0151	1.2-2.8%	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	0.0215	0.4-2.2%	0.89		少量が分泌される。	Only one infant developed benign neonatal sleep at age 4 months which spontaneous resolved at 6 months		
ベソソシ系アゼピソ	Alprazolam		8.50%	0.36			Withdrawal syndrome reported in one breastfed infant	
	Diazepam	0.0117	2.7-7.1%	0.2-2.7			Some reports of lethargy, sedation, poor sucking have been found	
	Flunitrazepam	-	-	-		分泌される。	None reported via milk, but observe for sedation.	
	Lorazepam	0.0018	2.90%	0.15-0.26			None reported via milk, but observe for sedation	
	Oxazepam	0.0045	1.00%	0.1-0.33			None reported in one study.	
	Quazepam	0.0029	1.40%	4.18			None reported via milk. Observe for sedation	
	Triazolam	-	-	-		分泌されると考えられる。	None reported, but sedation and depression	
Zolpidem	0.0546	4.7-19.1%	0.13-0.18			One case of infant drowsiness and poor feeding.		
非神定薬抗薬精	Aripiprazole	0.0021	0.90%	0.2			Several cases of somnolence in breastfed infants have been unofficially reported	
	Olanzapine	0.0011	1.20%	0.38			None reported in one excellent study. Probably safe	
	Quetiapine	-	0.07-0.1%	0.29			None reported via milk in one small study	
	Risperidone	0.0012	2.8-9.1%	0.42			None reported via milk	

表4. 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

表5. 代表的な消炎鎮痛薬でのPEC分類

	一般名(英名)	P分類	E分類	C分類
NSAIDS	Aspirin	P3	EX	C2
	Diclofenac	P0	E1	C1
	Ibuprofen	P1	E0	C1
	Indomethacin	P1	E0	C1
	Ketoprofen	P1	E1	C1
	Naproxen	P2	E2	C1
	Piroxicam	P2	E1	C1
	Acetaminophen	P3	E1	C0

表6. 代表的な抗うつ薬でのPEC分類

	一般名(英名)	P分類	E分類	C分類
三環系	Amitriptyline	P2	E1	C0
	Amoxapine	P1	E1	C0
	Clomipramine	P2	E1	C0
	Imipramine	P2	E1	C0
四環系	Maprotiline	P2	E1	C1
	Trazodone	P2	EX	C0
SSRI	Fluvoxamine	P2	EX	C0
	Paroxetine	P2	E1	C0
	Sertraline	P2	EX	C0

表7. 代表的な向精神薬でのPEC分類

一般名(英名)		P分類	E分類	C分類
ベンゾジアゼピン系	Alprazolam	P2	E3	C1
	Diazepam	P3	E3	C1
	Flunitrazepam	PX	E1	C1
	Lorazepam	P2	E1	C1
	Oxazepam	P1	E1	C1
	Quazepam	P3	EX	C1
	Triazolam	PX	E1	C1
	Zolpidem	P3	E3	C1
非定型抗精神病薬	Aripiprazole	P1	E3	C1
	Olanzapine	P1	EX	C1
	Quetiapine	P1	EX	C1
	Risperidone	P2	EX	C1