

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

米国における妊婦・授乳婦に関する添付文書記載要領の
変更内容解析と我が国における S E A 分類との比較研究

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

研究要旨

妊婦・授乳婦に使用する医薬品が胎児・乳児に及ぼすリスクを、臨床及び非臨床のデータに基づき添付文書に反映し、母体の治療を合理的に行うと共に胎児・乳児の安全を確保しうる情報を臨床の医師・薬剤師に提供しうる体制を整備する事は本研究班の重要なテーマである。SEA 分類はこのための有力なツールとなり得ることは、本研究班全体の研究成果としてまとまってきた。一方、同様の問題は、米国の添付文書にもあり米国食品医薬品局では、FDA の Pregnancy Category として汎用してきた A, B, C, D, X の添付文書表現を撤廃し、新たな提案を 2008 年に行っている。今回の研究では、この新たに告示された米国の妊婦・授乳婦への添付文書記載要領の構築過程の詳細を官報の内容を解析することにより検討し、我が国の妊婦・授乳婦リスクカテゴリーの参考にするための検討を行うこととした。調査の結果、SEA 分類は、構造上の特徴から米国 FDA が廃止を決めた 'ABCDX' のシンボルを用いた Pregnancy Category を超える充実した情報を臨床家に伝える構造を有していることが確認された。

一方、シンボル化しシンプルな情報伝達を目指すが故の限界として、情報の質と量、リスクのタイプと頻度を必ずしも伝えきれない可能性が考えられた。

A. 研究目的

妊婦・授乳婦に使用する医薬品が胎児・乳児に及ぼすリスクを、根拠データに基づき添付文書に記載し、妊娠・授乳期の母体の治療を合理的に行うと共に、胎児・乳児の安全を確保しうる体制を整備するために米国食品医薬品局では、FDA の Pregnancy Category として汎用してきた A, B, C, D, X の添付文書表現を撤廃し、新たな提案を 2008 年に行った。今回の研究では、この新たに

告示された米国の妊婦・授乳婦への添付文書記載要領の構築過程の詳細を官報の内容を解析することにより検討し、我が国の妊婦・授乳婦リスクカテゴリーの参考にすることを目的とした。

B. 研究方法

1) 2008 年 5 月 29 日に米国合衆国官報に告示された 21 CFR Part 201 [Docket No. FDA-2006-N-0515] Content and Format of

Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products ; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling (資料 1) を入手し、我が国の医療制度に対応した検討が可能となるよう和訳した。

2) 旧 Pregnancy Category として汎用してきた A, B, C, D, X を廃止する過程で問題とされた要素を官報の中から抽出した。

3) 添付文書への妊婦・授乳婦に関する新たな記載要領の構築過程の検討内容を把握する目的で、キーセンテンスを抽出した。

4) 米国 FDA が官報告示した添付文書への妊婦・授乳婦に関する新たな記載要領と現段階の SEA 分類を比較して、情報構成要素の差異を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、米国 FDA の官報告示の内容を解析するもので、臨床的な介入あるいは侵襲を伴わず、疫学的な解析、個人情報に関する解析も伴わない。このため、研究の対象、方法に倫理面への配慮を必要とする内容を含んでいない。

C. 研究結果

1) 米国合衆国官報に告示された 'Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products ; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling' の内容の和訳結果を以下に示す。

合衆国官報/Vol. 73, No. 104 /2008年5月29日 (木) /改定案

米国食品医薬品局

米国厚生省

21 CFR Part 201

[文書番号No. FDA - 2006- N- 0515]

(前の文書番号No. 2006N - 0467)

RIN 0910 - AF11

ヒト用処方薬ならびに生物製剤の添付文書の内容と形式;妊娠ならびに授乳に関する添付文書の記載要件

担当機関: 米国食品医薬品局, HHS.

アクション: 規則提案

サマリー: 米国食品医薬品局 (FDA) では、ヒト用処方薬ならびに生物製剤の添付文書記載に関する「特定集団での使用 Use in Specific Populations」セクションの中の「妊娠 Pregnancy」、「分娩および出産 Labor and delivery」、「授乳中の母親 Nursing mothers」サブセクションの形式および内容に関する規則の改定を提案する。FDAでは、添付文書に妊娠ならびに授乳中に薬剤を使用するリスクのサマリーと、そのサマリーを支えるデータについての検討を含めることを要件としたいと提案する。添付文書には、医療プロバイダーが処方に関する方針を決定し、妊娠中ならびに(もしくは)授乳中の薬剤の使用について、女性患者にカウンセリングを行うのに役立つ関連臨床情報も含まれることになる。この提案では、現行の妊娠カテゴリーA、B、C、DならびにXを廃止することになる。(現行の)「分娩および出産 Labor and delivery」サブセクションは、分娩および出産に関する情報が、ここで提案する「妊娠 Pregnancy」サブセクションに含まれるため、廃止されることになる。提案している規則は、薬剤の妊娠および授乳に対する影響に関して、妊娠可能な年齢の女性や医療プロバイダーが判断するのに有用な情報を提供するのに一貫した形式を作ることを目指したものである。

コメント提出期限: 改定案に関する書面もしくは電子的手段によるコメントを2008年8月27日までに提出のこと。1995年 Paperwork Reduction Act (文書業務削減法) のもとでの

情報収集に関するコメントは、2008年6月30日までに提出のこと（本文書の1995年Paperwork Reduction Act（文書業務削減法）のセクションを参照）。

コメントの送付先：コメントについては、Docket No. FDA- 2006- N- 0515ならびに（もしくは）RIN番号0910- AF11を付した上で、以下のいずれかの方法で提出できる。ただし、1995年Paperwork Reduction Act（文書業務削減法）のもとでの情報収集に関するコメントについては、Office of Regulatory Affairs, Office of Management and Budget (OMB)に提出する（本文書の1995年Paperwork Reduction Act(文書業務削減法)のセクションを参照）。

電子提出

電子的手段によるコメントの提出は、以下の方法で行う：

・ Federal eRulemaking Portal: <http://www.regulations.gov>.

コメント提出に関するインストラクションに従う。

書面による提出

書面によるコメントは以下の方法で提出する：

・ FAX: 301- 827- 6870.
・ 郵便/手渡し/宅配便 [文書、ディスク、CD- ROMによる提出]: Division of Dockets Management (HFA- 305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852.

コメント処理をより迅速に行えるようにするため、FDAでは、電子メールによるコメント提出を受理していない。FDAでは、上記、電子提出セクションに記載されているように、

Federal eRulemaking Portalを使って電子コメントを引き続き提出するよう推奨する。

注意：提出するコメントには全て、機関名と Docket No(s) 、 および Regulatory Information Number (RIN) (RIN番号がすでに割り当てられている場合) を記入しなければならない。受領したコメントは全て変更なく <http://www.regulations.gov> に投稿される。これには個人情報が含まれていれば、それも含む。コメント提出に関する詳しい情報については、本文書の追加情報セクションの「コメント」見出しのパラグラフを参照のこと。

Docket: 背景文書や受領したコメントを読むために、ドケットにアクセスするには、<http://www.regulations.gov> に入り、「検索 Search」ボックスに、本文書の見出しの[]内に示されているドケット番号をタイプして、その後の指示に従うか、Division of Dockets Management, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852に行く。

問い合わせ先：

Christine F. Rogers, Center for Drug Evaluation and Research (HFD- 7), Food and Drug Administration, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857, 301- 594- 2041, または

Stephen Ripley, Center for Biologics Evaluation and Research (HFM- 17), Food and Drug Administration, 1401 Rockville Pike, suite 200N Rockville, MD 20856, 301- 827- 6210.

追加情報：

目次

I. 現行の妊娠、分娩と出産、授乳に関する添付文書記載

II. 妊娠に関する添付文書記載のFDAによる精査

- A. 妊娠の添付文書カテゴリーに関するPart 15公聴会
- B. 妊娠に関するモデル添付文書の作成
- C. 妊娠に関するモデル添付文書のフォーカスグループによるテスト
- D. 妊娠に関する添付文書の概念の諮問委員会アセスメント
- E. 妊娠リスクの表記に関するフォーカスグループのテスト

III. 授乳に関する添付文書についてのFDAの検討

- A. 授乳に関する添付文書に関するPart 15公聴会の勧告
- B. 授乳に関する添付文書の問題に関する諮問委員会
- C. 授乳に関する情報量の多い添付文書の必要性

IV. 改定案についての説明

- A. 添付文書の妊娠および授乳サブセクションの形式ならびに内容に関する一般的説明
- B. 妊娠Pregnancyサブセクション
- C. 授乳Lactation サブセクション
- D. 妊娠の定義の削除
- V. 改定案の実施計画

A. 総論

- B. 新規内容(改定案 § 201.57(c) (9) (i)および(c) (9) (ii))

- C. 妊娠カテゴリーの削除(改定案 § 201.80(f) (6))

VI. 法的根拠

VII. 環境への影響

VIII. 影響の分析

- A. 改定案の必要性
- B. 改定案の範囲
- C. 改定案にかかるコスト

D. 改定案のベネフィット

E. 小企業に対する影響

F. 検討した代替案

IX. 1995年Paperwork Reduction Act (文書業務削減法)

X. 連邦主義

XI. 意見

XII. 参考文献

付録

I. 現行の妊娠、分娩と出産、授乳に関する添付文書記載

連邦食品医薬品化粧品法(以下、法律と呼ぶ)(21 U.S.C. 352、355)のもとで、処方薬と生物製剤(この改定案では共に「薬剤」と呼ぶ)に、安全性と有効な使用方法に関する科学的情報をまとめた添付文書(処方情報を含む)が付随しているようにする責任がFDAにある。妊娠中、分娩および出産の際、あるいは授乳中の母親の使用に関する添付文書のFDA規則は、ヒト用処方薬の添付文書の内容と形式に関する規則21 CFR part 201(44 FR 37434, June 26, 1979)の一部として1979年に出されたものであった¹。ヒト用処方薬ならびに生物製剤の添付文書の内容および形式に関する要件は、2006年1月24日に改定された(71 FR 3922)²。2006年改定の一環として、妊娠、分

¹ 従って、1979年以前に承認された薬剤の添付文書には、妊娠、分娩および出産、授乳中の母親に関して、これらの規則で必要とする情報が含まれていない場合がある。

² ヒト用処方薬の添付文書の内容および形式に関するFDA規則は、§ 201.56, 201.57と§ 201.80にある。これらの規則には、「生物製剤」のことに特に関し及していないが、同法のもとでは、ほとんどの生物製

娩および出産、ならびに授乳中の母親のサブセクションは § 201.57のもとでの「用法注意 Precautions」セクションから、「特定の集団での使用 Use in Specific Populations」セクションに移動した。part 201 (21 CFR part 201)でのこれらのセクションの内容は改定を受けなかったが、§ 201.57(c)(9)(i)から(c)(9)(iii)までと項目が変更された。従来の添付文書に関する規則(1979年採用)は、§ 201.80に変更され、この規則は、2006年1月24日の改定の影響を受けない薬剤に適用される。変更後の § 201.80では、妊娠、分娩および出産、ならびに授乳中の母親に関するサブセクションは、§ 201.80(f)(6)～(f)(8)である。

現行規則では、薬剤が全身吸収されず、胎児に間接的な危害を及ぼす可能性は知られていないものを除き、添付文書の「特定の集団での使用 Use in Specific Populations」セクションには「妊娠 Pregnancy」サブセクションを設けなければならないとしている。「妊娠 Pregnancy」サブセクションには、薬剤の催奇作用その他の生殖と妊娠に対する作用についての情報が含まれていなければならない。情報があるのであれば、ヒトでの薬剤を用いた研究の説明と、後の段階での小児の成長、発達、機能成熟に対する影響についての情報を含めなければならない。この規則では、生殖ならびに発達に対する有害作用が生じるリスクをもとに、もしくは、ある種のカテゴリについては、リスクと予想されるベネフィットを勘案した結果をもとに、それぞれの薬剤を5つの妊娠カテゴリ(A, B, C, D, または X)のいずれかに分類することを求めている。

剤が処方が必要とする薬剤であり、これらの規則の対象とである。

現行規則では、§ 201.57(c)(9)(i)(A)(1)～(c)(9)(i)(A)(5)と201.80(f)(6)(i)(a)に、妊娠カテゴリの定義と説明を以下のように示している：

・ *Pregnancy Category A (妊娠カテゴリ A)*

妊娠カテゴリA、妊娠女性において、適切かつ良好にコントロールされた研究で、妊娠の第一トリメスターでのリスクを示すことができなかった場合(かつ、後のトリメスターでのリスクを示すエビデンスがない場合)、添付文書には以下のように表記しなければならない：

妊娠カテゴリA 妊娠女性における研究で、妊娠の第一(第二、第三、あるいは全)トリメスターに(薬剤名)を投与しても胎児異常のリスクを高めることは実証されていない。この薬剤を妊娠中に使用した場合には、胎児に危害を与える可能性は低いように思われる。しかし、この研究では、危害が生じる可能性を完全には排除できないので、(薬剤名)は、妊娠中には明確に必要な場合にのみ使用するようしなければならない。

動物生殖試験のデータもあり、胎児へのリスクを示すことができなかった場合には、添付文書には以下のような表記も加えなければならない：

生殖試験が(動物名)に、ヒトの用量の最高(X)倍までの用量で実施され、(薬剤名)が原因で妊娠への障害や、胎児への危害を示すエビデンスはなかった。

・ *Pregnancy Category B (妊娠カテゴリ B)*

妊娠カテゴリB、動物生殖試験で胎児へのリスクを実証できなかった場合、あるいは、妊娠女性における適切かつ良好にコントロー

ルされた研究がない場合には、添付文書には以下のように表記しなければならない：

妊娠カテゴリーB 生殖試験が（動物名）に、ヒトの用量の最高(X)倍までの用量で実施され、（薬剤名）が原因で妊娠への障害や、胎児への危害を示すエビデンスはなかった。しかし、妊娠女性での適切かつ良好にコントロールされた研究はない。動物生殖試験は必ずしもヒトでの反応を予測できるものではないので、この薬剤は、妊娠中には明確に必要な場合のみ使用するようにしなければならない。

動物生殖試験で有害作用（受胎能の低下を除く）が示されたが、妊娠女性での適切かつ良好にコントロールされた研究で、妊娠第一 trimesterでの胎児へのリスクを実証することができなかった場合（かつ、後の trimesterでのリスクを示すエビデンスがなかった場合、添付文書には以下のように表記しなければならない：

妊娠カテゴリーB（動物名）の生殖試験で、ヒトの用量の(X)倍の用量で（知見を記述）が認められた。しかし、妊娠女性での研究では（薬剤名）が、妊娠の第一（第二、第三、あるいは全） trimesterに（薬剤名）を投与しても異常のリスクを高めることは実証されていない。動物実験による知見はあるが、薬剤を妊娠中に用いても、胎児に危害を及ぼす可能性は低いように思われる。しかし、ヒトでの研究で、危害を及ぼす可能性を排除できないので、（薬剤名）は、妊娠中には明確に必要な場合のみ使用するようにしなければならない。

・ Pregnancy Category C（妊娠カテゴリーC）

妊娠カテゴリーC、動物生殖試験で胎児に対する有害作用が実証され、適切かつ良好にコントロールされたヒトでの研究がなく、妊娠女性や薬剤を使用することによるベネフィットが、リスクがある点を考慮しても受け入れられる場合、添付文書には以下のように表記しなければならない：

妊娠カテゴリーC（薬剤名）は（動物名）にヒトの用量の(X)倍で投与すると、催奇性（あるいは、殺胎児作用その他の有害作用）があることが示されている。妊娠女性での適切かつ良好にコントロールされた研究はない。（薬剤名）は、期待されるベネフィットが胎児への予想されるリスクを検討した上で正当化されるものである場合のみ使用するようにする。

動物生殖試験やヒトでの適切かつ良好にコントロールされた研究がない場合、添付文書には以下のように表記しなければならない：

妊娠カテゴリーC（薬剤名）に関して動物生殖試験は実施されていない。また、（薬剤名）を妊娠女性に投与して胎児に危害を及ぼす可能性があるかどうか、あるいは生殖能に影響を及ぼす可能性があるかどうかについてもわかっていない。（薬剤名）は、明確な必要性がある場合にのみ妊娠女性に投与するようにしなければならない。

・ Pregnancy Category D（妊娠カテゴリーD）

妊娠カテゴリーD、試験薬あるいは市販薬での経験、あるいはヒトでの研究から得られた有害反応データを基に、ヒトの胎児に対するリスクを示す明確なエビデンスがあるが、そのようなリスクの可能性があるにも関わらず、妊娠女性が使用するベネフィットが期待される場合には、添付文書には以下のように表記しなければならない：「Pregnancy Category D.

See ‘Warnings and Precautions’ section’ (妊娠カテゴリーD。「警告と用法注意」セクション参照のこと)」(§ 201.57(c)(9)(i)(A)(4)に該当するもの)、もしくは「Pregnancy Category D. See ‘Warnings’ Section (妊娠カテゴリーD。「用法注意」セクション参照のこと)」(§ 201.80(f)(6)(i)(d)に該当するもの)。「警告と用法注意Warnings and Precautions」セクションもしくは「警告Warnings」セクションに、添付文書には以下のように表記しなければならない：

(薬剤名)は、妊娠女性に投与すると、胎児に危害を及ぼす可能性がある。(ヒトのデータ、ならびに関連する動物データがあれば、それも記載。)この薬剤を妊娠中に使用するか、この薬剤を使用中に患者が妊娠した場合には、患者には、胎児への危険性があることを通知しなければならない。

・ Pregnancy Category X (妊娠カテゴリーX)

妊娠カテゴリーX、動物もしくはヒトでの研究で、胎児の異常が実証された場合、あるいは試験薬あるいは市販薬での経験をもとにした有害反応報告により、胎児のリスクを示すエビデンスがある場合、あるいはその両方の場合で、妊娠女性での当該薬剤の使用に伴うリスクが、期待されるベネフィットのいずれよりも大きな場合、添付文書には以下のように表記しなければならない：「Pregnancy Category X. See ‘Contraindications’ section. (妊娠カテゴリーX。禁忌セクション参照のこと)」。「禁忌Contraindications」セクションでは、添付文書を以下のように表記しなければならない：

(薬剤名)は妊娠女性に投与すると、胎児に危害を生じさせる場合(可能性)がある。

(ヒトのデータ、ならびに関連する動物データがあれば、それも記載。) (薬剤名)は、妊娠中の女性あるいは妊娠する可能性のある女性には禁忌である。この薬剤を妊娠中に使用するか、この薬剤の使用中に妊娠した場合には、患者には、胎児への危険性があることを通知しなければならない。

分娩および出産に関して、現行の規則では、§ 201.57(c)(9)(ii)と§ 201.80(f)(7)で、ある種の状況では、添付文書に、中でも、母親および胎児に対するやくざいの影響、分娩および出産の時間に対する影響、小児の後の成長、発達、機能成熟に関する薬剤の影響についての情報を含めなければならないと述べている。授乳に関する添付文書に関しては、現行のFDA規則では添付文書の「特定の集団での使用Use in Specific Populations」セクション(§ 201.57(c)(9)(iii))もしくは添付文書の「用法注意Precautions」セクションのいずれかに「授乳中の母親Nursing mothers」サブセクションを含めなければならない。「授乳中の母親Nursing mothers」サブセクションは、薬物が体内吸収される場合、添付文書には、乳汁への薬物の分布と、乳児に対する影響に関する情報、ならびに、動物の子孫に観察された関連有害作用の記述が含まれていなければならない。「授乳中の母親Nursing mothers」サブセクションでは、標準化された表現を使用する必要がある。薬剤が乳汁中に分泌され、重大な有害反応を伴うか、催奇性が判明している場合には、添付文書に以下のように表記しなければならない：「(薬剤名)から乳児に重大な有害反応が生じる可能性があるため(もしくは(動物もしくはヒト)での研究で、(薬剤名)に催奇性があることが示されているため)、母親への薬剤の重要性を考慮した上で、母乳哺育をやめるか、薬剤

の使用を中止するか判断しなければならない。」

薬剤が乳汁中に分泌されることはわかっているが、重篤な有害反応が生じず、催奇性があることが明らかになっていない場合、添付文書には以下のように表記しなければならない：「(薬剤名)を授乳中の女性に投与する場合には、注意を要する。」

乳汁中に分泌されるかどうかの情報がなく、薬剤で重篤な有害反応が伴うか、催奇性があることがわかっている場合、添付文書には以下のように表記しなければならない：「薬剤が乳汁中に分泌されるかどうかは不明である。多くの薬剤が乳汁中に分泌され、(薬剤名)から乳児に重篤な有害反応が生じる可能性があるため(もしくは(もしくは(動物もしくはヒト)での研究で、(薬剤名)に催奇性があることが示されているため)、母親への薬剤の重要性を考慮した上で、母乳哺育をやめるか、薬剤の使用を中止するか判断しなければならない。)

乳汁中に分泌されるかどうかの情報がなく、その薬剤では重篤な有害反応が伴わず、かつ、催奇性があることが示されていない場合、添付文書には以下のように表記しなければならない：「薬剤が乳汁中に分泌されるかどうかは不明である。多くの薬剤が乳汁中に分泌されるため、授乳中の女性に(薬剤名)を投与する場合には、注意を要する。」

II. 妊娠に関する添付文書記載のFDAによる精査

A. 妊娠の添付文書カテゴリに関するPart 15公聴会

1997年9月に、FDAは妊娠に関する添付文書での現行のカテゴリ要件に関するpart 15

公聴会(21 CFR part 15)を開催した(62 FR 41061, 1997年7月31日)。FDAでは、妊娠カテゴリの実際的な効用と効果、ならびにカテゴリに伴う問題点についての意見を求めた。FDAでは、カテゴリに伴う問題点の解決法についても、生殖および発生毒性に関する情報を伝達する際の、カテゴリに関するものにカテゴリに代わるものとしての案を含む意見を求めた。以下に示したものは、コメントとデータを求めたFDAの具体的問題点であり、それに続き、受け取ったコメントとこれらのコメントに関する検討のサマリーを示す：

(1) FDAでは、妊娠女性や妊娠の可能性のある女性における薬物治療の方針を決定する際、ならびに予期せぬ胎児曝露についての判断を行う際に、カテゴリの定義にどの程度依拠しているか、そのような依拠がどの程度ミスマッチしている可能性があるのか、そのような依拠が、望ましくない公衆衛生上の結果をどの程度まねく可能性があるのかについての意見を求めた。

公聴会の参加者は、妊娠カテゴリが、簡単に便利なリスク評価であるように思われるため、医療プロバイダーその他が、妊娠女性や妊娠可能な年齢の女性での薬物治療に関する方針決定をする際にルーチン的に依拠していると述べた。これらの方針決定は、カテゴリの定義が示唆するものより複雑であるので、そのようにカテゴリに頼ると、しばしば間違った結果となり、十分な情報を根拠にした臨床方針決定とはならない恐れがあるという懸念が示された。

(2) FDAは現行の妊娠に関する添付文書(カテゴリ分類および付随する解説文書)が生殖ならびに発生毒性のリスクを伝えるのにどの程度効果的であるかについての意見を求めた。

公聴会の参加者は、現行のカテゴリーは混乱を招くもので、過度に単純化されており、そのため、生殖ならびに発生毒性のリスクを効果的に伝えるのに十分ではないと述べた。参加者が指摘した重大な問題点は、実際には、カテゴリーに含める判定基準が、リスク増加だけに基づくものではないのに、カテゴリーAからB、C、D、Xと文字の順序が進むにつれて発達へのリスクが増加して行くという誤った印象を有していることである。カテゴリーC、D、Xには、リスクとベネフィットを比較検討することも含まれている。従って、カテゴリーCとDの薬剤は、動物実験あるいはヒトのデータに基づくと、カテゴリーXの薬剤と同様のリスクを抱えているであろうが、リスクとベネフィットを比較検討の違いによって、別のカテゴリーに分類されることになる。

公聴会の参加者は、同じカテゴリーに属する薬剤は、同じ程度の発生毒性を生じさせる可能性があるという誤った印象をカテゴリーが与えることも指摘した。実際、個別カテゴリーの基準の記述では、得られているデータで、危険性が見つかったかどうか大きく注目しているため、リスクの重大性、発生率、タイプが全く異なる場合でも、同じカテゴリーに異なる薬剤が分類されることができる。この判定基準では、リスクが判明している薬剤とリスクが判明していない薬剤が、同じカテゴリーに分類されることもある。特に、カテゴリーC（妊娠カテゴリーの全製品の60%以上がこれに含まれる）³には、動物実験で生殖に対する有害作用が実証されている薬剤と、

³ 2001年と2002年版の *Physicians' Desk Reference* (文献、39) を調べた結果に基づく。

動物実験が実施されていない薬剤の両方を含んでいる。

公聴会の参加者はまた、リスクを特徴づける方法では、有害作用の重篤度、発生率、あるいはタイプをもとにした発達有害作用の可能性について容易に判別しておらず、あるいは、データの性質（例えば、動物実験データに基づくヒトへの影響の可能性と、ヒトで実際に観察されている既知の作用の違い）や、効果を見つけたデータの品質（例、統計的有意性、研究デザイン）の区別をしていないため、現行の添付文書は混乱を招く恐れがあるという懸念も表明した。さらに、現行の添付文書では、薬剤の用量、投与期間、頻度、曝露経路、曝露の妊娠とのタイミングに基づいてリスクの程度に違いがあるかどうかについても記載していないことが多い。

(3) FDAでは、現行の妊娠添付文書が、妊娠女性ならびに妊娠の可能性のある女性での薬物治療に関する方針決定に関わる多くの問題点や、予期せぬ胎児曝露の判断（例、適用別の懸念、妊娠状態、曝露の程度、偶発の曝露、慢性曝露、曝露のタイミング）に関して、どの程度十分に対応していないかについての意見を求めた。

現行の添付文書は、妊娠中の薬物曝露についての情報が必要な多様な臨床状況に適切に対応できていないと参加者は述べた。特に、現行の妊娠に関する添付文書では、妊娠女性に処方するかどうかの前向きな検討が大部分であり、偶発の曝露に関して検討していることはほとんどない。しかし、妊娠の約50%は計画していなかったものである（文献1）、妊娠が見つかる前に薬剤に偶発曝露する可能性が高い。参加者は、妊娠に関する添付文書で、偶発の曝露の問題に対処することに対し

て強い賛意を示した。偶然の曝露に関する臨床判断では、曝露を理由に妊娠中絶を行うかどうかの判断がしばしば伴うからである。妊娠中の薬剤の使用に伴うリスクの表現を、有害胎児アウトカム背景リスクの文脈の中で示すべきであるとの点も指摘された。

(4) FDAは、妊娠女性ならびに妊娠の可能性のある女性での薬物治療の方針決定や、偶然の胎児曝露についての判断に関係する多様な問題により良好に対処するために、妊娠に関する添付文書に含めることのできる追加情報（データもしくはデータの解釈）について意見を求めた。

参加者は、現行の妊娠に関する添付文書では、発生毒性の全範囲 - 胎児死亡、構造的形成異常、胎児成長障害、機能欠損に対して十分に対処していないと述べた。また、現行の添付文書では、カテゴリ程度のエビデンスの根拠を十分に示していないし、動物実験データとヒトとの関連性を十分に検討していないという懸念も示された。参加者は、薬剤が市販された後の添付文書の「妊娠 Pregnancy」サブセクションをルーチン的に更新する仕組みを作って、ヒトへの曝露情報が得られたら、添付文書に追加するよう、FDAに要求した。数名の参加者が、妊娠曝露登録の有用性について好意的な意見を述べた。妊娠に関する添付文書の適切さのアセスメントの際に、その当時「授乳中の母親 Nursing mothers」サブセクションと呼ばれていたものを含めるようにし、妊娠可能性、妊娠、授乳に対する薬剤の影響についての検討を、一つの添付文書サブセクションに含めるよう、FDAに求めた。一部の参加者は、現行の妊娠に関する添付文書は、妊娠中に内科的に必要な薬剤を使わないこと（時に重大な場合

がある）について論じていないことについての懸念も示した。

(5) FDAでは、添付文書での生殖ならびに発生リスクの伝達を向上させるためのコメントを求めた。これには、カテゴリに代わるものや、現行のカテゴリ分類法と附属説明文書をより一貫性が高く多くの情報を含むように改善することが含まれていた。

ほとんどの参加者が、現行のアルファベットによるカテゴリを、妊娠女性ならびに妊娠可能な年齢の女性に対する薬剤のリスクと、そのリスクの臨床的意味について簡潔に文章で表現したものに切り替えるべきであると述べた。治療法の選択肢の理解を助け、評価を促進するため、そのような文章表現には、共通のコアエレメントを含めることが望ましいとされた。一部の意見では、臨床使用に関して断定的な文書あるいは推奨を示すことも支持された。医療プロバイダーが認知したリスクを伝えるため、妊娠に関する添付文書にどのように言葉が使われているかの理解を深める対策をFDAがとることも推奨された。

B. 妊娠に関するモデル添付文書の作成

part 15公聴会とコメントを得て、FDAは妊娠に関する添付文書規則を改定すると決断し、既存の形式に示された懸念に対処するモデル文書形式を作成し始めた。モデル文書形式は、臨床での胎児と母親の有害作用のリスクを管理するのに関係する重要な情報を明確に示し、臨床ケアの推奨の基礎となるリスクサマリーを示し、リスクに関する結論の基礎になったデータの概要を示すようデザインされていた。それに応じて、モデル文書形式では、「妊娠 Pregnancy」サブセクションを(1)臨床管理法に関する説明、(2)リスクアセスメントに関する

るサマリー、(3)データの検討の3コンポーネントに分けた。モデル文書形式では、アルファベット文字による妊娠カテゴリーの代わりに、リスクに関する簡潔な結論を文書形式で記載した。その大部分は、添付文書の利用者が、妊娠カテゴリーを、リスク段階を示すものだと誤解する可能性があること、ならびに、同じカテゴリーの薬剤はリスクも同様のものであるということを示しているものだと誤解することに対する懸念に対応するためである。モデル文書形式は、臨床管理に関する情報とリスクアセスメントの分離も行っている。この分離は、現行のカテゴリー（特にカテゴリーX）が、リスクアセスメントのみを示しているように見えるが、実際には、リスク-ベネフィットを比較検討したものであるという懸念に対処することを意図したものである。3つの添付文書コンポーネントを区別したことは、臨床管理に関する情報、リスクに関する結論、リスクの結論の基礎となるデータを明確に区別することを意図していた。

C. 妊娠に関するモデル添付文書のフォーカスグループによるテスト

FDAでは、1999年2月の5th Annual Clinical Update in Obstetrics and Gynecology Conference (February 1999 Conference)でFDAが「妊娠Pregnancy」サブセクションに作成したモデル文書形式に関する実際的なフィードバックを求めた。この会議で、FDAは産科医-婦人科医からなるグループと家庭医からなるグループの2つのフォーカスグループを立ち上げた。グループの一つには、生殖内分泌医も含めた。

参加者には、3つの仮想的薬剤の添付文書の「妊娠Pregnancy」サブセクションのサンプルを示した。サンプルの一つは、現行の妊娠に

関する添付文書の形式を使い、残る2つのサンプルは、part 15公聴会の勧告に基づいて、FDAが作成したモデル文書形式を用いた。FDAがフィードバックを求めた内容と、参加者からそれに対して得られた反応は以下の通り。

(1) 妊娠女性に処方する際に、どのような要素を考慮に入れ、どのような情報に頼ったか？

フォーカスグループのメンバーたちは、処方ガイドとして妊娠カテゴリーに頼っており、また、同僚からの助言にも頼っていると回答した。

(2) 妊娠女性での処方に関する方針決定を行う際のデータがどの程度あるか、またその品質はどうか？

フォーカスグループのメンバーたちが懸念していた重要な点は、ヒトでのデータがないことであった。彼らは、添付文書にヒトでの用量との何らかの関係が示されておれば、ヒトでのデータがなくても、動物実験でのデータに頼るつもりがあることを示した。ヒトでのデータがある場合には、リスクに関する結論を下す際に、動物データよりも優先すべきであると、彼らは勧告した。

(3) Wサンプルの添付文書の全体的な印象、文書形式全般についての印象や、特に、臨床管理法に関するセクションについての印象はどうであったか？

フォーカスグループのメンバーたちはpart 15公聴会の勧告に基づいて作成したモデル妊娠添付文書のほうに好感を持った。臨床的推奨が最初に表記され、その後に詳細説明が続くという形式に同意を示した。彼らは臨床管理セクションに好感を抱いたが、管理に関す

る助言がどの程度指令的であるべきかについては、意見が分かれた。メンバーの中には、新しい添付文書形式の指令的性質について良い評価を示すメンバーもいれば、管理法に関する助言が指令的であるのに不快感を示すメンバーもいた。全体の意見をまとめると、参加者は、臨床管理法に関係する具体的な指令なしに、できるだけ多くの情報が得られることを望んでいた。

(4) 添付文書に何を記載し、どのように記載すべきかについての推奨

フォーカスグループのメンバーたちは、動物データは動物種ごとにまとめ、データは、妊娠の各トリメスターでの作用別にまとめるべきであると勧告した。彼らはまた、全ての医薬品に統一した添付文書形式があるほうが良いと考えた。最後に、参加者は、もっと多い情報が示されるほうが良く、最も重要な情報を最初に記述すべきであると述べた。特に、FDAに対しては、ヒトでの曝露に関する情報が、たとえ少なくとも（例、極めて小数例の曝露報告）、ヒトの曝露に関する関連情報を含めることが望ましいとした。

D. 妊娠に関する添付文書の概念の諮問委員会アセスメント

part 15公聴会ならびにFebruary 1999 Conferenceでのフォーカスグループからのフィードバックに基づいて、FDAはモデルの妊娠添付文書形式をさらに作成し、改定版を1999年6月のFDA Reproductive Health Drugs Advisory Committee妊娠添付文書小委員会(64 FR 23340, April 30, 1999)の会合に提出し、検討と意見答申を求めた。モデルの添付文書は、妊娠に関する添付文書コンセプト文書

(<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/99/transcript/3516r1.doc>)に示してある。

FDAは諮問委員会に対して、以下の点について答申するよう求めた：

(1) 諮問委員会に対して、添付文書の妊娠、受胎可能性、ならびに授乳に関する情報を、臨床管理法、リスク評価のサマリー、データの検討の3つのコンポーネントに分けた再構成案の有用性について、モデルのリファインや改善意見を含めてコメントするよう求めた。

おおむね、提案した標準化した形式にほるモデルは、現行の添付文書より改善されたものであり、受胎可能性、妊娠、授乳のサブセクションのもとで、情報を（臨床管理法、リスクサマリー、データの検討の）3つのセクションに分離することは、利点が多いと諮問委員たちは判断した。しかし、リスク情報のサマリーは、妊娠サブセクションでは最も重要な情報であり、従って、リスクに関する説明を、臨床管理法の情報より先に記述すべきであると、諮問委員たちは考えた。ある諮問委員は、受胎可能性を含めることに反対し、受胎可能性は、まったく異なる問題であり、別に検討すべきであるとした。

(2) 臨床管理法の文書においては、推奨はどの程度具体的で詳細なものであるべきか（例、検査やモニタリングのタイプや実施頻度について記述すべきか?）。具体的な推奨をすべきでない状況があるか?

諮問委員たちは、添付文書に妊娠女性の臨床管理法に関する情報が記載されることは重要であるという点については同意した。しかし、指令的助言やインストラクション（例、実施すべきモニタリング法やその実施時期についての具体的なインストラクション）を示

すことには反対であるとした。指令的助言は、実地医療に対して押し付けるものとなる可能性があり、最新のものに更新しない限り、古びたものとなり、標準的ケアにそぐわないものになる可能性があることを委員は懸念した。彼らは、臨床状況の中で、標準的ケアではもはやなくなった、添付文書のインストラクションを遵守することが処方者にできなくなる傾向が生じることにも懸念していた。

諮問委員たちは、「臨床管理法に関する記述Clinical Management Statement」という見出しにも反対した。この見出しでは、掲載されている情報が、医療プロバイダーに対して、患者をどのように管理するかを指示しているかのような印象を持つからである。この見出しを「臨床的検討Clinical Considerations」に変えて、掲載されている情報は、医療プロバイダーや患者が、自ら方針決定する際の支援情報となることを意図したものである点を明確にすべきであると諮問委員会は勧告した。

(3) リスクに関するサマリーでは、母親の疾病状態に関連する妊娠リスクや、問題となる有害アウトカムの基本ライン時の集団出現率など、どのようなコンテキストで読者に提供すべきなのか？

諮問委員たちは、背景リスク – 疾病状態の背景リスクか、妊娠中に危険が生じる一般的な背景リスクと比較した薬物曝露によるリスクの上昇としてリスクサマリーを表現することに意見が一致した。一部の委員は、このセクションに、薬物治療とは関係なく発達有害作用が生じる内在的リスクがあることを読者に注意喚起する一般的表現を含めることを提唱した。委員会では、標準化したリスク文書を用いること、リスク文書では、情報があるのであれば、胎児に障害が生じやすい妊

娠期間と生じにくい妊娠期間を示すことも勧告した。また、情報が動物実験によるものか、ヒトでの経験によるものかに応じて、リスクの記述を、‘potential’（可能性がある）、あるいは‘known’（判明している）ものと記載し分けるべきであるとも諮問委員は感じていた。

(4) 諮問委員会は添付文書のリスクの記述に定量的記述（例、リスク比）を用いる場合と定性的記述（例、高い/低い）を用いる相対的メリットについての指針を示すことができるか？

リスクの定量的記述のほうが定性的記述よりも情報量が多く、問題が少ないというのが諮問委員たちのおおむね一致した意見であった。一部の諮問委員は、絶対的リスクもしくは寄与的リスクを述べるほうが、リスク比を示すよりも望ましいという考えを示した。他の諮問委員は、信頼区間のデータもあったほうが、それがデータ量に関する情報をもたらすものであるから望ましいと述べている。

(5) データコンポーネントの検討の目標はどのようなものであるべきか？含ませる情報をどのように選択するか？

諮問委員たちは、データコンポーネントの検討には、得られる限りヒトでのデータを含めるべきであると述べた。ヒトでのデータがない状況での動物実験のデータの有用性については少し議論がなされた。しかし、添付文書では、ヒトに多く処方される用量での動物実験のデータの妥当性について検討すべきであるという点で諮問委員たちの意見は一致した。

諮問委員に提出したモデル文書形式には、データコンポーネントの検討には、6つの下位

見出しが含まれていた：構造変化（あるいは異常形態発生）、胚-胎児死亡、成長遅滞（不可逆的もしくは可逆的）、機能的毒性、母体毒性、分娩および出産。3つの下位見出しを提案したFDAの目的は、データコンポーネントの検討に適切な全ての考えられる生殖ならびに発生毒性について検討することであった。委員会の論議は、動物データに集中した。現行の添付文書に記載されているデータの多くは動物実験データであるからである。諮問委員たちは、下位見出しは細かすぎると考えた。代わりに、動物実験のデータの表現では、毒性を記述することに集中し、用量応答に関する情報を含めるべきであると提案した。動物実験のデータに関しては、動物での全身曝露レベルとヒトでのレベルと比較することが重要であるとも諮問委員会は考えた。

(6) リスクについてほとんどわかっていない状況では、この情報が欠如していることを、至適な程度の情報量で伝えるべきか？

‘no data’（データがないこと）と‘limited data’（データが少ないこと）とは区別すべきであるという点については、諮問委員たちの意見が一致した。データがえられていない場合には、そのことを添付文書に明確に示すべきであるということも意見が一致した。データが少しあるが、発生異常のリスクに〔関して結論を下すことにはデータが十分でない場合には、添付文書には、リスクはまだ確定していないことを述べてリスクを示すべきであると提案した。あるクラスの薬剤のうちの一つに催奇性があるからといって、そのクラスの全ての薬剤に催奇性があるという推定を行うことには反対であると委員会は注意を喚起した。

(7) 動物実験の予測の有用性に伴う不確実性を、とりわけヒトでのデータがない場合に、どのように伝えるのがベストか？

一部の諮問委員は、動物実験データをもとにヒトのリスクを予測することの不確実さを添付文書には明示すべきであるという見解を示した。別の諮問委員は、ヒトでのデータがない場合には、得られた動物データからヒトでの結果を予測する不確実さに注目するのではなく、添付文書では、動物実験データが示したエビデンスの重さについて注目すべきであるという見解を示した。

(8) アドバイスやリスクに関するサマリーを示す際に避けるべき、意図していない意味付けが生じているリスクやその他の表現の言い回しがあるか？例があれば示し、代替りの表現法があれば示していただきたい。

添付文書には事実を記載すべきであるという点では、諮問委員たちの意見が一致していた。諮問委員たちは‘use with caution’（注意して使用する）、‘crosses the placental barrier’（胎盤を通過する）、‘probability’（確率）などの用語や言い回しを避けることが必要であるとした。一般の人々と科学者では、これらの用語を全く異なって定義しているからである。ある委員は、動物実験の知見を記述するのに使う用語は全て、患者や医療プロバイダーに対して警戒心を抱かせるものであることも指摘した。

E. 妊娠リスクの表記に関するフォーカスグループのテスト

諮問委員会の答申に基づき、FDAではさらに、妊娠に関する添付文書のモデル書式をさらに改良した。FDAではまた、妊娠に関する添付文書に使用し、薬剤の使用に伴う発生異常のり

スクを記述する標準的な表記をいくつか作成した。2000年5月に、FDAは4つのフォーカスグループを結成し、FDAが検討したこれらの標準表記を評価するよう求めた。2つのフォーカスグループは、American College of Nurse-Midwivesの年次総会に参加した、看護師-助産師から構成されており、残りの2つのフォーカスグループは、American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)の年次総会に参加した、産科医/婦人科医から構成されていた。

4フォーカスグループの参加者には、以下に示す一連のリスク表記を検討するよう求めた：

リスク表記 1

薬剤Xは、(発生毒性のタイプ)のリスクを増加させるようには思われたい。小数例の妊娠中の曝露で得られたデータは、(胎児/新生児)の健康に対してなんら有害作用がないことを示している。動物実験では、(動物に見られた具体的有害作用)が生じることが示されているが、ヒトにそのような作用が生じる可能性はない。

リスク表記 2

薬剤Xは、薬剤Xに起因する(発生毒性のタイプ)のリスクを増加させるとは予想されない。妊娠中に曝露した多数の例で得られたデータからは、(胎児/新生児)の健康に何ら有害作用をもたらさないことが示されている。動物実験で(動物に見られた具体的有害作用)が生じることが示されているが、それがヒトにどのような意味を持つかについては不明確である。

リスク表記 3

薬剤Xは、(発生毒性のタイプ)のリスクを増加させるようには思われたい。小数例の妊娠中の曝露で得られたデータからは、(胎児/新生児)の健康に対してなんら有害作用がないことが示されている。動物実験で(動物に見られた具体的有害作用)が生じることが示されているが、それがヒトにどのような意味を持つかについては不明確である。

リスク表記 4

薬剤Xは、動物実験や、小数例の妊娠中の曝露で得られたデータをもとにすると(発生毒性のタイプもしくは有害作用)のリスクを高める可能性がある。

リスク表記 5

薬剤Xは、(発生毒性のタイプ)のリスクを増加させるようには思われたい。動物実験では、(動物に見られた具体的有害作用)が生じることが実際に示されているが、妊娠中に曝露した多数の例で得られたデータからは、(胎児/新生児)の健康に何ら有害作用をもたらさないことが示されている。

リスク表記 6

薬剤Xは(発生毒性のタイプ)のリスクを高める可能性がある。小数例の妊娠中の曝露で得られたデータからは、(胎児/新生児)の健康に対してなんら有害作用がないことが示されている。しかし、動物実験では動物に見られた具体的有害作用)が生じることが実際に示されている。

フォーカスグループには、リスク表記に用いることが可能ないくつかの言い回しを、上述の6つのモデルリスク表記に使われている

言い回しを含めて検討するよう求めた。そのような言い回しには‘‘does not appear to increase the risk,’’ (リスクを高めるようには思われぬ)、‘‘there is no known risk attributable to,’’ (～に起因する既知のリスクはない)、‘‘is not expected to increase the risk,’’ (リスクを高めるとは予想されない)、‘‘may not increase the risk,’’ (リスクを高めないのであろう)、‘‘may increase the risk’’ (リスクを高めるであらう)が含まれる。おおむね、参加者たちは、‘‘may increase,’’ (高めるであらう)、‘‘may not increase,’’ (高めないのであろう)、‘‘is uncertain,’’ (不明確である)、‘‘although,’’ (～であるが)、あるいは‘‘however,’’ (しかし)などの言い回しは、曖昧すぎて、自分たちにとって有用ではないと述べて、そのような用語を用いるのを好まなかった。彼らは、患者の状況をもとに臨床判断を行うことができるような事実に関する表記(factual statement)のほうが好ましいとした。参加者は、ある表記がカバーしようとしているリスクの程度が、他の表現が示すリスクの程度と重なり合いがあるとも考えていた。

ACOG集会のフォーカスグループに参加した医師には、薬物治療とは無関係に妊娠に内在するリスク、ある薬物が背景発生率を超えて、発達異常に更なるリスクをもたらすかどうかを判定する困難さ、あるいは、動物実験の予測への意義についての不確かさについての一般的表記について検討するようにも求めた。添付文書に一般的表記を含めるのが有用であらうという点では医師の意見が一致し、患者に背景リスクの考え方を説明する際に特に有用であらうと回答した。

4つのフォーカスグループからのフィードバックに基づき、FDAはモデル文書形式内の標準リスク表記を改定し、医師グループが検討した一般的文書を含めた。

III. 授乳に関する添付文書についてのFDAの検討

A. 授乳に関する添付文書に関するPart 15公聴会の勧告

妊娠に関する添付文書についての1997年9月のpart 15公聴会の参加者は、添付文書の「授乳中の母親Nursing mothers」サブセクションの要件もFDAが改定することが望ましいとした。現行の授乳に関する添付文書では、データがないこと、現行の方式によれば、臨床家が母親に対して、母乳哺育か薬剤服用のいずれかを選択すべきであると結論づける傾向があることなど、いくつかの理由があつて、十分な情報が伝えられるものではないことを憂慮していた。これらの懸念に一部基づいて、FDAは、妊娠に関するモデル添付文書案を参考に、添付文書の授乳サブセクションの新たな文書形式を作成した。

B. 授乳に関する添付文書の問題に関する諮問委員会

2000年9月に、生殖医療薬剤諮問委員会妊娠添付文書小委員会と、感染症治療薬諮問委員会小児小委員会の合同委員会(65 FR 50995, August 22, 2000) (授乳に関する諮問委員会)を開催した。

諮問委員は、その当時、添付文書の「授乳中の母親Nursing mothers」サブセクションと呼ばれていたものの内容、授乳中の薬剤療法に関する研究と情報が必要であること、添付文書の授乳セクションにFDAが作成した文書形式原案についての説明を受けた。

諮問委員には以下の設問に対して答申するよう求めた：

(1) 授乳中に受ける母親の薬物治療が乳児の健康に重大な問題となるか？もしなるのであれば、薬物が乳汁中に分泌されるかどうかは判断するための基礎データをどのようにして入手するのか；乳汁中に見つかる薬剤を乳児が摂取するのか；薬剤を乳児が摂取する場合、乳児にどのようなリスクがあるのか、リスクがないのか？

諮問委員たちは、授乳中の母親の受ける薬物治療は、乳児にとって重大な健康上の問題であるという点で意見が一致した。乳児が関係するものとして倫理的に唯一実施できる研究は、薬物治療を受けながら母乳哺育をするという判断を独立に行った母親を対象にした研究だけであると諮問委員は考えていた。乳児の血清レベルが重要な情報をもたらすであろうし、薬物曝露で乳児に生じる臨床作用を評価することが極めて重要であるという点で委員の意見は一致した。実際的には、短期作用しか検出できないと諮問委員は指摘した。小児での用量と安全性プロファイルに関するデータがあれば、小児での推奨用量を基準にして、乳汁を介して受ける投与量を検討する必要があると、委員会は勧告した。

(2) どの薬剤あるいはどのタイプの治療法が、調べるのに重要か？若年の女性に共通する状態に関するものか、慢性状態に関するものか、生命に危険のある状態に関するものか？薬剤あるいは薬剤群として、検討すべき優先度の高い特性はあるのか？

様々な点や薬剤クラスについての長時間の討論を経た後、委員会では、以下の薬物カテゴリーに関する研究の優先度を高めるべきだ

と勧告した：乳汁中に高レベルで分泌されると予想されている薬剤；妊娠可能な年齢の女性が広く使用している薬剤；慢性疾患の治療に使われる薬剤。

(3) 十分な情報を基にして、投薬中の母乳哺育の安全性に関する判断ができるようになるには、添付文書にどのような種類の情報を含ませるべきか？

諮問委員は、添付文書に以下の情報を掲載すべきと勧告した：

- 乳汁中に分泌される薬物の量
- 乳児に予想される1日あたりの量
- 乳児の年齢を考慮に入れた、乳児に対する薬物の影響
- 授乳中の薬物動態
- 乳汁中の代謝物の存在とその半減期
- タンパク結合からのビリルビン置き換えに対する薬物の作用
- 産生される乳汁の量と品質に対する薬物の影響

乳汁中の薬物量に関する情報を示さずに、薬物が乳汁中に入るといった一般的な表現をすることに、諮問委員たちは反対した。委員会では、母乳哺育中止の必要性に関する添付文書での検討は、特定の薬剤、母親にとっての薬剤の重要性、乳児に対するリスクの文脈の中で行うべきであると委員会は助言した。委員の1人は、授乳に関する添付文書に動物実験のデータを含めるのは、データが混乱を招き、必ずしも役に立たない場合もあるとして、その有用性に疑問を投げかけた。新しいデータが得られたら添付文書が確実に更新できる仕組みをFDAが提供するようにすべきであると諮問委員たちは求めた。

C. 授乳に関する情報量の多い添付文書の必要性

乳汁は、乳児にとって最も完全な栄養源であり、母乳哺育を行う母親と乳児に様々な健康上のベネフィットをもたらす。先進国ならびに発展途上国での調査研究で、母乳哺育は、細菌性髄膜炎、菌血症、下痢、呼吸器感染症、壊死性腸炎、中耳炎、尿路感染症、未熟児での晩発性敗血症などの多様な範囲の感染症の発症率ならびに（もしくは）重篤度を軽減させることを示す強いエビデンスが得られている。研究からは、母乳哺育により、新生児期の乳児の死亡率や、1歳までの小児突然死症候群の発生率を有意に低減させることが示唆されている。さらに、母乳哺育を受けていた年長の小児では、認知能力がわずかに高く、喘息、肥満と過体重、糖尿病（インスリン依存型／非依存型）、リンパ腫、白血病、ホジキン病の発症率が低減することが示唆されている。母乳哺育の母親に対するベネフィットとしては、分娩後出血量の減少、妊娠前の体重への早期復帰、閉経前乳癌のリスク低減、骨粗鬆症のリスク低減がある（文献2）。

2001年に実施された調査で、69.5%の女性が母乳哺育を開始し、32.5%が分娩から6ヶ月後の時点での調査で母乳哺育を継続していた（文献3）。これらの数字を考えると、母乳哺育中に薬剤を服用しなければならなくなる可能性が高く、従って、これらの薬剤の効果が小児に及ぶ可能性があるとしてFDAでは考えている。様々な国での調査で、授乳中の母親の90～99%が、分娩後の1週間に薬物投与を受けていた。分娩後4ヶ月の時点では、投薬を受けている授乳中の母親の割合は17～25%であった。授乳中の母親の5%が長期薬物治療を受けている（文献4）。

薬物の乳汁への移行に関する研究（動物あるいはヒト）を含む授乳に関する研究は、薬剤開発中に通常は実施されていないので、ほとんどの薬剤で、乳汁生産、乳汁への通過の程度、乳児に対する作用についての科学的情報はほとんどない。そのため、母乳哺育を行っている女性とその医療プロバイダーは、データがない状態で母親の内科疾患の治療についての方針決定を行わなければならない。この方針決定では、必要な薬物治療を行うため、母乳哺育を中止するとするものがしばしばあるとFDAでは認識している。

FDAでは、スポンサーに対して、授乳研究を実施して、母親ならびに医療プロバイダーが、母親の薬物使用の際の母乳哺育についての方針決定が可能な情報が提供できるようにすべきであると推奨している。2005年2月8日に、FDAは産業界に対して、『‘Clinical Lactation Studies- Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Labeling’』（70 FR 6697）（臨床授乳研究 - 研究デザイン、データ解析、添付文書記載内容の推奨）というタイトルのガイドライン案を発表した。このガイドライン案では、臨床授乳研究のデザイン、実施、解析についてのアドバイスと推奨を行っている。これには、そのような研究をいつ行うかについてのアドバイスが含まれている。母乳哺育を行っている女性とその医療プロバイダーに提供されるべきとFDAが考えている授乳に関する詳細なタイプの情報が規定されている。ガイドライン案に対して受け取ったパブリックコメントに加えて、FDAでは、2007年11月29日の小児諮問委員会からの答申を求めた。臨床授乳研究に関するガイドラインの最終策定作業をFDAは現在行っている。

IV. 改定案についての説明

A. 添付文書の妊娠および授乳サブセクションの形式ならびに内容に関する一般的説明

FDAは、§ 201.57の形式と内容を改定して、現行の「妊娠Pregnancy」、「分娩および出産Labor and delivery」、ならびに「授乳中の母親Nursing mothers」サブセクションの要件を変更することを提案する。改定案では、現行の「妊娠Pregnancy」と「分娩および出産Labor and delivery」サブセクションを一つの「妊娠Pregnancy」サブセクションに統合する。改定案では、「授乳中の母親Nursing mothers」サブセクションの形式と内容を変更する。‘サブセクションの名称を‘Lactation’に変更することをFDAは提案する。このサブセクションの焦点は、母乳哺育中の女性ではなく、母中哺育を受けている乳児にあるからである。添付文書ではセクション「8 特定集団での使用」のサブセクションの識別番号を、「妊娠Pregnancy」を8.1、「授乳Lactation」を8.2とする。識別番号8.3は将来のために使用する。

B. 妊娠Pregnancyサブセクション

改定案は、「妊娠Pregnancy」サブセクションの形式と内容を完全に入れ替えることで、§ 201.57(c)(9)(i)を修正するものとなる。本文書のセクションII.Aで論じたように、妊娠カテゴリーシステムは、混乱を招き、過度に簡素化されているとして批判を受けてきている。現行の規則で求めている標準化された文章は、リスクのみについての情報と、リスクとベネフィットの両方に基づいた判断とを区別していない。加えて、妊娠カテゴリーに付随する文書では、女性が妊娠に気づく前にすでに曝露していた状況について考慮しておらず、そのため、そのような女性に関する検

討は、妊娠中に薬物にまだ曝露されていない女性のものとは異なるであろう。FDAでは、薬物使用に関する助言と警告は、明確なものであるべきで、曝露がすでに生じていたか、曝露を検討している段階かを含む特定の臨床状況と関連づけるべきであると考えている。臨床状況には、女性に、妊娠中に治療を受けなければ残ってしまう状態や疾病があるがある場合に生じるリスクも含まれる。

添付文書の妊娠ならびに授乳サブセクションのモデルを作成するFDAのプロセスには、内部作業グループを結成して医薬品評価研究センターCenter for Drug Evaluation and Researchと生物製剤評価研究センターCenter for Biologics Evaluation and Researchからの様々な分野の専門家からの広範な意見を求めることが含まれていた。作業グループでは、複数のモデルを慎重に検討し、妊娠カテゴリーシステムが、母親ならびに胎児のリスクの程度の違いを正確かつ一貫して伝えることができるかどうか明らかにした。作業グループでは、EUやオーストラリアを含む外国で用いられているシステムを検討したが、これらのアプローチでは、リスクの程度に対応していないか、臨床的に意味のある方法でリスクに関する情報を記述せずに、薬剤を使用するかどうかについて臨床医に指令する文書を掲載しているのみであった。作業グループでは、数字シンボルもしくは文字/グラフィックを用いて、リスクの連続性を表現する新たなモデルについても検討した。このアプローチでは、リスクの連続体に沿ってエビデンスに基づく判定基準の表とマトリックスを作成することが含まれていた。作業グループがこれらの判定基準を、リスクプロファイルがわかっている薬剤に関する実験動物ならびにヒトのデータに適用すると、モデルの中で、臨床的

に有用で信頼性の高いリスクの切り分けが得られたものはなかった。

FDAでは、妊娠中の薬剤の使用リスクを特徴づけるのにカテゴリーシステムを用いるのは、妊娠中の薬物使用に関する医療の方針決定が複雑であるため、適切ではないと結論づけた。生殖毒性データ、ヒトでの妊娠中の曝露データ、ならびに母親の状態に関する情報を様々な組み合わせたものが、それぞれの患者と患者の状況についてのリスク/ベネフィットの関係を形成する。どのような患者にどのような薬物を使用する場合でも、母親と胎児の両方に影響を及ぼす薬剤の処方と使用についての方針決定の際には、母親に対する薬物の作用、母親の状態の重篤度、母親の薬物に対する忍容性、母親の併存疾患、母親の疾患が胎児に及ぼす影響、および代替治療法が存在するかどうかなどの様々な臨床因子や患者因子を検討する必要がある。これらの結論は、1997年part 15公聴会や、妊娠女性のケアを行う専門家その他の臨床医による諮問委員会やフォーカスグループから得られたフィードバックを反映し支えるものである。これらの活動の参加者からのフィードバックで、‘risk’あるいは‘hazard’とすることで意味するものが、リスクの定義そのものと、より多くではないにしても、同程度に重要であることが明らかになった。この観点、製品添付文書の他の側面に対するFDAのアプローチにも一貫している。例えば、リスクの文字その他のカテゴリーによるグレード分けは、安全性に関する添付文書には一度も使われたことがない。安全性とリスクは、環境曝露や消費者の製品評価などの他の領域と比較して、臨床医学では、はるかに複雑なものであるからである。同様の理由で、FDAでは、医薬品の使用で予想される他の毒性や有害作

用には、シンボルや文字によるリスク表記を行っていない。そのため、妊娠に関する添付文書に文章表現を用いることで、動物実験あるいはヒトでのデータ、もしくはその両方に基づく薬物曝露で予想されるリスクについて最も良好に捉えることができるとFDAでは考えている。

part 15公聴会と初期のフォーカスグループテストの意見に基づいて、添付文書のモデル文書形式を開発するFDAの主な目的の一つは、リスク情報と臨床管理情報を明確に区別することであった。モデル文書形式にはもともと、3つのコンポーネントが、以下の順序で含まれていた：臨床管理、リスクアセスメントのサマリー、データの検討。1999年6月の諮問委員会の諮問委員たちは、リスクアセスメントのサマリーが妊娠に関する添付文書の中で最も重要な情報であり、臨床的検討よりも前に記載されるべきであると述べた。FDAは、リスクを最初に示し、その後に臨床的検討を加えるということに同意した。従って、改定案では、妊娠に関する添付文書には、胎児リスクのサマリー、臨床的検討、データに関する検討をこの順序で記載することにした。モデル文書形式を作成してから、妊娠に関する添付文書には、妊娠曝露登録システムの情報（該当する場合）と胎児発生異常の背景リスクに関する一般的説明の2つのコンポーネントを追加すべきであるとFDAは結論づけた。これらの2つのコンポーネントおよびそれらを含める根拠については、以下で詳しく論じている。従って、提案する「妊娠Pregnancy」サブセクションでは、処方薬の添付文書に、‘8.1 Pregnancy’の下位見出しのもとで、(1)妊娠曝露登録システムの情報（該当する場合）、(2)胎児発生異常の背景リスクに関する一般的説明、(3)胎児リスクのサマリー、