

(4) 臨床的検討、(5) データの情報が含まれている必要がある。分娩および出産に関する情報は、妊娠サブセクションの臨床的検討の項目に含める。医学的観点からすると、分娩および出産は、妊娠の最終段階であるからである。この添付文書サブセクションの臨床的有効性を高めるのに、これらのエレメントをどのような順序で並べれば良いのかについて、FDAでは意見を求めている。特に、胎児リスクのサマリーを、妊娠登録連絡情報および背景リスクの情報より前に記載すべきかどうかについての意見が得られることにFDAは関心を持っている。

FDAの現行の規則では、薬剤が全身吸収されず、かつ、胎児への間接的危険を生じることが判明していない場合には、添付文書の「妊娠Pregnancy」サブセクションを除外することを認めている。これに対して、改定案では、全ての薬剤の添付文書に「妊娠Pregnancy」サブセクションが必要であるとしている。「妊娠Pregnancy」サブセクションを除外した添付文書は、このサブセクションを除外した理由を読者が知る方法がないため、混乱を招くとFDAでは考えている。薬剤が全身吸収されない場合、「妊娠Pregnancy」サブセクションを添付文書から除外しても良いということをはほとんど医療プロバイダーが理解しているとは考えにくい。そのため、「妊娠Pregnancy」サブセクションがないことが、必ずしも読者に、その薬剤が体内に吸収されないことを伝えるものとは必ずしもなっていない。さらに、一部の例、とりわけ、古い添付文書の場合、薬剤が体内に吸収されるものであっても、「妊娠Pregnancy」サブセクションがない場合がある。このような混乱のもとをただすため、改定案では、全ての薬剤の添付文書に「妊娠Pregnancy」サブセクションを必要とすること

になる。しかし、その薬剤が体内に吸収されない場合、胎児リスクのサマリーには以下のような文章のみを記載するだけで良い。

「(薬剤名)は、(身体部分)から体内に吸収されず、血液中に検出されない。母親が使用しても、当該薬剤が胎児に曝露されることはないと予想される。」

1. 妊娠曝露登録システムの情報 (改定案 § 201.57(c)(9)(i)(A))

適切に実施されている妊娠曝露登録システムが、ヒトの妊娠時に薬物に曝露することで生じる作用に関する臨床的に重要なデータを収集するのに重要な仕組みであると、FDAは考えている。妊娠曝露登録システムが有用であると考えているため、FDAでは、良好にデザインされた妊娠曝露登録システムの構築を促進し、そのような登録システムへの参加を推進するためにいくつかの対策を講じてきた。2002年8月に、FDAでは「Establishing Pregnancy Exposure Registries」(妊娠曝露登録システムの設立)に関する業界向けガイドラインを発表し、妊娠曝露登録システムのデザインに対する推奨をスポンサーに対して示した(67 FR 59528, September 23, 2002)。FDAの女性保健局では、Webサイト(<http://www.fda.gov/womens/registries/default.htm>)を運用し、妊娠登録システムとは何かについて説明し、特定の疾患や特定の薬剤を使用している妊娠女性が現在登録されている妊娠登録システムを列挙している。処方薬の添付文書に妊娠曝露登録システムに関する情報を掲載することは、登録への参加を促進させる更なる前進である。

妊娠登録システムのデータは、ある種の薬剤の添付文書の重要な変更を支えるために使われてきている。提案している添付文書の形

式では、妊娠登録システムから得られたデータや他のタイプのデータを、多くの場合、それらのデータを使わなければ、動物実験のデータのみで構成されている添付文書の更新に使うことができること、従って、医療プロバイダーと患者に対して臨床的により有用な情報を添付文書が提供することになろうとFDAでは予想している。

改定案には、当該薬剤に関する妊娠曝露登録システムがある場合には、その登録システムに参加すること、あるいは、登録についての情報を入手するために必要な電話番号その他の情報を添付文書の「妊娠Pregnancy」サブセクションの冒頭に記載しなければならないとしている。この情報を処方薬の添付文書の目立つ位置に掲載することで、医療プロバイダーや患者が、妊娠登録システムについて知り、連絡する手段が容易にわかるようになることで、妊娠登録システムへの参加を促進することになろうとFDAでは考えている。この情報は、21 CFR part 208のもとでの投薬ガイド（患者添付文書）にも掲載することが適切であろう。

当該薬剤についての妊娠登録システムがない場合、添付文書では、妊娠登録システムに関して言及する必要がない。

2. 背景リスクに関する一般的説明(改定案 § 201.57(c)(9)(i)(B))

全ての妊娠で、たとえ母親が妊娠中に薬剤を全く服用しなくても、有害アウトカムが生じるリスクがある。このリスクは背景リスクと通常呼ばれている。有害妊娠アウトカムの発生率は母親の年齢や、母親の疾病状態によって異なる(文献5)。認識された妊娠のうち15~20%で自然流産あるいは流産(20週未満)が生じ(文献6)、わかっている妊娠200例の1

例の割合で、胎児死亡あるいは死産(20週以後の死亡)となる(文献7)。生まれてくる乳児28例のうち1例の割合で、重大な出生児欠損(すなわち、身体障害や精神障害、死亡をまねくもの)を抱えて生まれてくる(文献1)。遺伝症候群や染色体異常を除き、ほとんどの出生児欠損は原因不明である。軽微な出生児欠損は重大な出生児欠損よりも10~20倍多く、1つ以上の軽微な出生児欠損を持つ乳児の20%では、重大な出生児欠損も抱えている(文献8)。

妊娠可能な年齢の女性の多くは、どんな妊娠にも背景リスクがあることを認識していないため、諮問委員会に参加した医師や、モデル文書形式のテストに参加したフォーカスグループの医師たちは、妊娠に関する添付文書に、背景リスクに関する一般的な説明を加えることをFDAに提案した。そのような文章を含めることで、患者カウンセリングを行う際に役立つであろうと医師達はのべている。

添付文書に、妊娠中に使用する薬剤が示すリスクを添付文書に記載する場合には、そこに示してあることは、背景リスクよりも高まるという点であることを明確にすることが重要であるとFDAは考える。この点を強調するため、改定案 § 201.57(c)(9)(i)(B)では、薬物曝露があるかないかにかかわらず、あらゆる妊娠に出生児欠損、消失、あるいはその他の有害アウトカムがあること、ならびに、胎児リスクのサマリーには、当該薬剤が、背景リスクを超えて発生異常のリスクを高める可能性があることを妊娠に関する添付文書に記載する必要があるものとする。

3. 胎児リスクのサマリー (改定案 § 201.57(c)(9)(i)(C))

改定案では、「胎児リスクのサマリーFetal Risk Summary」の下位見出しのもとで、添付

文書には、リスクに関する結論、リスクに関する記述（リスクがヒトでのデータを基にしたものである場合）について記載し、禁忌あるいは警告と用法用量があれば言及しなければならないとしている。胎児リスクのサマリーでは、当該薬剤が、ヒトでの発生異常その他のリスク（例、経胎盤発癌性）を高める可能性について言及しなければならない。

a. 発生異常その他のリスクのタイプ 生殖毒物学者は、出生児欠損のことを発生毒性と呼び、その毒性を(1)異常形態発生、(2)発生時死亡、(3)機能毒性、(4)成長変化の4つのタイプに分類している（文献9）。この用語の中には、技術的で、ほとんどの医療プロバイダーにはなじみのない用語があるので、より簡単な用語を用いて、この改定案に基づく妊娠に関する添付文書は、より理解しやすくすることをFDAは提案する。そのため、改定案では、以下の用語をFDAは用いる。

- 発生毒性を記述するのに、改定案では ‘developmental abnormalities’（発生異常）の用語を用いる。
- 異常形態発生を記述するのに、改定案では ‘structural anomalies’（構造異常）の用語を用い、形成異常、変形、崩壊を含める。
- 発生時死亡を記述するのに、改定案では ‘fetal and infant mortality’（胎児ならびに乳児の死亡）の用語を用い、流産、死産、新生児死亡を含める。
- 機能毒性を記述するのに、改定案では ‘impaired physiologic function’（生理機能障害）の用語を用い、聴覚消失、内分泌障害、neurodevelopmental effects（神経発生に対する作用）、生殖機能障害を含む。

- 改定案では ‘alterations to growth’（成長変化）の用語をそのまま用いる。これには、遅滞、成長過多、早熟を含む。この用語は、他の用語ほどテクニカルなものではなく、他の用語は、多様なアウトカムを十分に捕捉しないからである。

4つのタイプの発生異常に加え、経胎盤発癌性など、胎児リスクのサマリーのセクションで論じるのが適切なリスクが他にもあろう。

FDAでは、妊娠に関する添付文書では、可能な限り、妊娠中の薬物使用に伴う胎児への有害アウトカムの可能性があるものと認識されているもの全てを含めることが重要であると考えている。この点は、part 15公聴会の参加者からも指摘された。従って、胎児リスクのサマリーでは、ヒトでの発生異常（つまり、構造異常、胎児ならびに乳児の死亡、生理機能障害、成長変化）その他のリスク（例、経胎盤発癌性）を薬剤が高める可能性について検討しなければならないと改定案には示している。

b. リスクに関する結論 1999年6月の諮問委員会では、妊娠に関する添付文書に標準化されたリスク表記を用いることを推奨している。part 15公聴会の参加者の一部は、妊娠に関する添付文書に説明文章に加えて、結論の文章を示すことを提案した。このフィードバックと内部での検討をもとに、医療プロバイダーにとって有用なものとなるには、妊娠に関する添付文書に、妊娠中に薬剤を使用することで発生異常のリスクが高まる可能性についての結論を、リスクの特性と共に記載すべきであるとFDAは考える。従って、改定案には、妊娠に関する添付文書の胎児リスクのサマリーコンポーネントには、当該薬剤が、ヒ

トの発生異常その他のリスクを高める可能性を、改定案に示した標準化されたリスクの結論を用いて記述する必要があることを改定案では求めることにする。異なる発生異常、用量、曝露期間、あるいは曝露時の在胎齢別のリスク確率を示すのに複数のリスクに関する結論が必要になる場合がある。様々なタイプのデータに対するリスクの結論の例が、本文書の付録の胎児リスクサマリーのサンプルに示してある。

c. データ源 胎児リスクのサマリーを構築する際は、薬剤が発生異常のリスクあるいは関連リスクを高める可能性を調べるのに関係する、ヒト、動物、薬理学的データを含む、全てのデータを検討しなければならない。Part 15公聴会の参加者は、現行の妊娠に関する添付文書では、リスクに関する記述と結論が、実験動物のデータに基づくものか、ヒトでのデータに基づくものか、明確にしていないう懸念を示した。FDAは、胎児リスクのサマリーでは情報源と結論を知ることが極めて重要であると認める。従って、改定案では、胎児リスクのサマリーの根拠となったデータ源について述べる必要がある。例えば、リスクサマリーには、ヒトでのデータに基づくものか、実験動物のデータに基づくものか言及しなければならない。改定案にはまた、胎児リスクのサマリーでは、ヒトでのデータを実験動物のデータより前に表記しなければならないとも述べている。

胎児リスクのサマリーについては、リスクがヒトのデータに基づくものか、実験動物のデータに基づくものかによって、妊娠中の薬物使用のリスクを示すのに異なるアプローチをとることをFDAは提唱する。FDAは、ヒトでのデータに基づくリスクと、実験動物でのデ

ータに基づくリスクの両方に標準化したリスクの結論の表現を使うことを提案しているが、ヒトのデータに基づく結論の後に、リスクを検討する表記が続くことになろう。ヒトのデータについては文章で記述することが、データを総合的にまとめるのに最善のアプローチであるとFDAは考えている。アセスメントに寄与するヒトのデータのタイプには違いがあり複雑であるからである。アセスメントは、医療プロバイダーが行う臨床的判断にも、ヒトでのデータが、それぞれの患者にあてはまるか、あてはまらないかを理解する手助けとなることで、建設的に貢献するものでなければならない。妊娠中にある薬剤を処方するかどうかを判断する際には、臨床医は、ヒトでのデータを、母親の疾病を治療しなかったことにより生じる母親ならびに胎児への影響、その他の併存する母親の状況ならびに（もしくは）薬剤使用状況、ならびに曝露がすでに生じていたかどうかと組み合わせて検討する必要がある。一方、実験動物での催奇性が、ヒトでの催奇性をどの程度予測するかにはばらつきがあるが、生殖毒性研究に使われている動物種と生殖毒性学のある種の原則に関する集合的知識があれば、動物データのコンテキストの中で、予想されるリスクをより適切なアルゴリズムに従って予測する基礎となる。実験動物のデータは、リスクが存在することを予測するだけに過ぎないことを強調しておくことが重要である。このため、ならびにほとんどの臨床医は生殖毒性学の専門家ではないため、改定案では、動物実験の知見に基づくリスクを示すのに、標準化されたリスク表記しか使わず、動物実験の知見に関する文章によるまとめを含めない。

d. ヒトでのデータの情報源 妊娠に固有の状態を治療するため開発された一部の医薬品を除き、処方薬は承認を受ける前に妊娠女性で試験されていない。従って、妊娠女性とその子孫に対する薬剤の作用に関するヒトでのデータが、対照付き臨床試験から得られることはほとんどない。ヒトのデータがある場合、それは、様々な他のソースから得られたものであろう。ある薬剤が、発生異常のリスクを高めるかどうかの評価に寄与する可能性のある情報源としては、妊娠曝露登録システムやコホート研究、case-control研究、症例シリーズ、症例報告がある。得られたヒトのデータの品質と量を評価することは、データの証明力を判断するのに極めて重要である。

e. ヒトでのデータの重要性 FDAでは、妊娠に関する添付文書の内容と文書形式に関する規則を改定することで、既存の添付文書よりもヒトでのデータに基づく情報がはるかに多く含まれるようになるであろうと期待している。添付文書にヒトでのデータを含めることが重要であることが、モデル文書形式をテストしたフォーカスグループの医師からも、また1999年6月諮問委員会からも強調されていた。

part 15公聴会の参加者は、ヒトの曝露に関する情報が得られた時点でルーチン的に妊娠に関する添付文書を更新する必要があることも強調していた。同じ原則が、2001年10月に発表された ‘ ‘Integration of Study Results to Assess Concerns About Human Reproductive and Developmental Toxicities’ ’ (ヒトの生殖ならびに発生毒性に関する懸念を評価するための研究結果の統合) (66 FR 56830, November 13, 2001)に

対するレビュー用のFDAガイドライン案のコメントでも、以下のように示されていた：

薬剤の発生ならびに生殖毒性のアセスメントは、継続的なプロセスと見るべきであり、薬剤がFDA承認を受けたら終わるものと考えべきではないと考えます。継続的なプロセスでは、医薬品が承認を受けた後にヒトの生殖ならびに発生毒性データの収集を促進させるものでなければならず、得られたデータの定期的な再評価を行う必要があり、とりわけヒトに関する関連データが得られたら再評価を行う必要があります。

ほとんどの医療プロバイダーは、動物での生殖毒性データで、ヒトの催奇性リスクのリスクを正確にアセスメントすることはできない。従って、ヒトのデータがない状況では、医療プロバイダーが妊娠中の薬剤使用のリスクについて患者に適切にカウンセリングを行うのが困難である。適切なカウンセリングがなければ、女性は、薬物治療が必要な間は、妊娠を避ける対策をとるか、妊娠中には、必要な薬物治療を行わない、あるいは妊娠中絶するかのいずれかの判断をすることになる。

ヒトのデータと動物のデータの両方を含めて、可能な限り、完全なリスクアセスメントを行うことが不可欠である。妊娠女性が薬物使用を完全に避けることは、現実的なものではなく、母親や胎児の総合的なウェルビーイングにベネフィットとなるものでもないからである。妊娠可能な年齢の女性は広く処方薬を用いている。最近の調査で、18歳から44歳の女性の46%が、調査前の1週間に、1種以上の処方薬を用いていた。また、3%は5種以上の処方薬を使用していた(文献10)。15~44歳の女性のおよそ10%が1年間に妊娠し(文献11)、これらの妊娠のおよそ半数は計画していなかったものであった(文献1)。従って、女性が

妊娠していることを知る前に、胎児が薬剤に曝露されることは、稀なことではない。多くの場合、そのような曝露が、臓器形成のクリティカル期（妊娠から3～8週）に生じる可能性が高い（文献12）。

一部の女性は、継続的あるいはエピソード的に処方薬を必要とする状態（例、喘息、てんかん、高血圧）で妊娠する。加えて、妊娠により新たな疾病が生じたり、妊娠前からあった疾病が妊娠で増悪することもある（例、片頭痛、うつ病）。研究から、妊娠していることを知っている女性のほとんどが、妊娠中に処方薬や大衆薬のいずれかを使用することが示されている（文献13～15）。

妊娠女性が実際に処方薬を使用しているので、医療プロバイダーは、ヒトの妊娠中における薬剤曝露の作用について、添付文書を調べて既存の情報にアクセスすることが極めて重要である。通常の場合、薬剤が承認された時点では、ヒトのデータはない。動物実験は、ヒトに催奇性を生じさせるかどうかのスクリーニングとして機能し、新薬開発プロセスの一部として必要とされている。

しかし、動物実験のヒトに対する陽性適中度と陰性適中度については、しばしばよくわかっていない（文献16）。薬剤により誘発される胎児への作用のスクリーニングをすることは、最終的にヒトで、偽陽性あるいは偽陰性とわかる関連性を示唆することで、誤った結果を招くおそれがある（文献17）。つまり、ある薬剤が、動物実験で発生異常を生じるという知見が得られたが、ヒトでは、その異常が薬剤に関連して生じず、あるいは、いかなる異常も生じないということがあり得る。

一方、動物実験では、ある薬剤で発生異常が生じることが予測できなかったのに、後の

ヒトでの経験で、何らかの発生異常を伴うことが判明したというような状況もある。

中には、高用量で投与して実験動物で催奇性が認められても、ヒトでの治療に用いる用量では、催奇性が認められないこともある。ヒトでの治療用量は、動物実験に用いる投与量よりもはるかに低い。加えて、ある種の動物種は、特定の発生異常が生じやすく（例、マウスの口蓋裂）、薬物曝露がその作用に寄与しているのか、もし寄与しているのであれば、どの程度寄与しているのかを判断するのが困難になっている。動物実験での所見とヒトでの作用が最も強く一致するのは、複数の動物種で陽性所見が得られた場合であるが、このような状況であっても、得られた結果をそのまま使って、ヒトでの特定の作用を予想したり、ヒトでの発生率の予測に使えるとは限らない（文献18）。

添付文書が、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一般的要件に従ったものにするには（§ 201.56(a)(1)と(a)(2)）、妊娠に関する添付文書に臨床的な関連性の高い新たなヒトでのデータを含めることが必要である。セクション 201.56(a)(1)には、添付文書には、当該薬剤の安全で有効な使用に必要な、必要不可欠の科学的情報のサマリーが含まれていなければならないとしている。セクション 201.56(a)(2)には、その一部として、「新たな情報が得られ、添付文書が不正確、間違い、あるいは誤解を招くものとなった場合には、添付文書を改定しなければならない」としている。

妊娠中のある薬剤の使用に関して、新たなヒトでのデータが得られた場合、その情報が臨床的に重要であれば、薬剤の安全で効果的な使用のため、添付文書の妊娠サブセクショ

ンを改定して、その情報を含める必要があるとFDAは考えている。妊娠中の薬剤の使用に関する臨床的に重要な新情報を添付文書に含めない場合、その薬剤の添付文書は不正確、虚偽、あるいは誤解を招くものとなる。例えば、薬剤の承認時点で得られていた動物実験のデータでは、その薬剤を妊娠中に使用すると、胎児に神経管欠損症が生じるリスクがある可能性があった。改定案では、この情報は、薬剤が承認された時点では、添付文書の「妊娠 Pregnancy」サブセクションに記載されることになる。初回承認後に得られたデータ（おそらく、適切にデザインされ、統計検出力を有する妊娠登録システムからの情報）では、当該薬剤では、ヒトでの神経管欠損症を伴わないであろうということが示された場合、当該薬剤もとの添付文書（動物実験データのみに基づいたもの）は、不正確、虚偽、誤解を招くものとなる。そのような状況では、§ 201.56(a)は、添付文書を更新して、新たな情報を含めることを求めている。

f. ヒトのデータに基づくリスクの結論
改定案には、ヒトと動物のデータの両方がある場合には、ヒトのデータをもとにしたリスクに関する結論を、動物データに基づくリスクの結論より先に記述しなければならないとしている。ヒトのデータをもとにしたリスクに関する結論の後には、本文書のセクション IV. B. 3. hで検討するようなリスクの説明をつけないといけない。

改定案では、ヒトのデータが得られている2つの異なる状況について検討している：一つは、ヒトのデータが‘sufficient’（十分に）ある状況であり、もう一つは、‘other human data’（他のヒトでのデータ）が関係する状況である。改定案では、

‘sufficient human data’（十分なヒトに関するデータ）とは、当該薬剤が、胎児の発生異常もしくは特定の発生異常のリスクを上昇させる可能性があるとして適切に判断するだけの十分な量のデータのことである。改定案に示したように、十分なヒトに関するデータは、臨床試験やしっかり構築された妊娠曝露登録システム、あるいはその他の大規模かつ良好に実施された疫学研究、もしくは、稀な事象を報告する症例シリーズから得られるであろう。

ヒトに関するデータが十分にある場合、改定案には、以下の2種類のリスクに関する結論を用意してある：

- ヒトに関する十分な量のデータでリスクが増加することが示されなかった場合、リスクに関する結論には、「ヒトに関するデータでは、(薬剤名)が(発生異常のタイプもしくは、特定の発生異常)のリスクを高めることが示されていない。」この文章を用いた仮想的なリスクに関する結論の例は、以下のようになる：「ヒトに関するデータでは、hypothesizeが構造形成異常のリスクを高めることが示されていない。」もう一つの例は、「ヒトに関するデータでは、hypothesizeが神経管欠損症のリスクを高めることが示されていない。」
- ヒトに関する十分なデータによってリスクが増加することが示されている場合には、リスクに関する結論は、以下のように表現しなければならない：「ヒトに関するデータから(薬剤名)が(発生異常のタイプもしくは、特定の異常)のリスクを高めることが示されている。」この文章を用いた仮

想的なリスクに関する結論の例は、以下ようになる：「ヒトに関するデータから、theoretamineが心異常のリスクを高めることが示されている。」もう一つの例は、「ヒトに関するデータから、theoretamineが尿道下裂や陰核異常のリスクを高めることが示されている。」

改定案では、ヒトに関するデータがあるが、前述の2種類のリスクに関する結論のいずれかを用いるには十分なものではない場合には、発生異常のリスクを当該薬剤が高める可能性を、低度、中等度、高度で示さなければならぬとしている。リスクの増加の可能性が低度、中等度、高度であるかの判断には、入手できるデータの量と質に関する科学的判断が必要であろう。例えば、ヒトのデータが、特定の発生異常のリスクの増加を調べる妊娠登録システムから得られたものである場合、FDAでは、そのシステムの登録期間、参加した患者数、特定のレベルのリスクを特定あるいは排除する研究の統計検出力などの要因を検討するであろう。

改定案では、他のヒトに関するデータが関係する状況では、少し異なるアプローチを用いる。すなわち、ヒトに関するデータでは、当該薬剤が胎児の発生異常もしくは特定の発生異常のリスクを増加させる可能性を妥当に判断できるほど十分なものではない状況である。本文書のセクションII.Eで検討したように、FDAは4つのフォーカスグループを招集して、妊娠に関する添付文書で、薬剤関連発生異常のリスクの上昇を示すためのFDAが検討中の標準表記を評価した。フォーカスグループを開催したあと、FDA内の作業グループが、さらに標準表記として考えられる様々な表現を検討した。作業グループはまた、胎児リス

クサマリーの多数のサンプルを用意して、この改定案で論じているコンセプトについて評価してもらった。これらのリスクサマリーは様々なタイプおよび量のデータに基づくものであり、様々なエンドポイントを記述していた。これらのサンプルリスクサマリーを作成する際の作業グループの経験から、胎児発生異常に関する薬剤の作用について妥当に判断できるほど十分な量のないヒトのデータに関する標準的なリスクの結論の表現が困難であることがわかった。標準化されたリスクに関する結論を用いると、しばしば、データを正確に表現するのに必要な柔軟性が失われた。データが、標準化されたリスクに関する結論のs書式にフィットしない状況があった。データを無理に標準リスク結論に合わせるのではなく、作業グループでは、改定案のもとでの添付文書では、ヒトに関するデータが十分でない場合には、標準化された表現を使わなくてもよいことに決定した。従って、改定案では、ヒトのデータが、胎児の発生異常に対する薬剤の作用を妥当に判断できるだけの十分な量でない場合には、予め設定した語句を使わなくても良いものとする。代わりに、リスクを低度、中等度、高度に分類することになる。ヒトのデータが十分でない状況では、リスクを低度、中等度、高度に分類するのではなく、リスクを、知見を記述する特定の文書で表現するか。知見の解釈が容易にできない場合には、知見をそのまま記述するか、FDAでは意見を求めている。特定の表現の例は以下の通り：「ヒトでの限定的なデータからは（アウトカム）が示されている」あるいは「ヒトでの限定的なデータからは矛盾する結果が出ている（研究のタイプ、症例数、アウトカム、問題点を記述）。」

g. 動物データに基づくリスクに関する結論 FDA規則、セクション201.56(a)(3)には、添付文書は、可能な限りヒトでの経験に基づくものでなければならないとしている。薬物に曝露したことによる発生異常のリスクの増加に関する動物実験データに関わる問題点のいくつかについては、本文書のセクションIV.B.3.eで論じてきた。ヒトの妊娠アウトカムに関して動物実験のデータからどのような結論を導くことができるか判断する際に、とりわけ重要であるとFDAが考えている問題点が他に一つある。毒性のある薬物に曝露されると、ある動物種では、あるタイプの発生異常（例、胚死亡）が生じるであろうが、ヒトでは、別のタイプの発生異常（例、構造異常）が生じることがある。従って、動物データのみに基づいて、ある薬剤が特定のタイプの発生異常（例、胎児ならびに乳児の死亡）を生じさせるリスクを高める可能性が高いが、ある特定の発生異常（例、口蓋裂）のリスクを高める可能性は極めて低いという結論を下すことができるとはFDAは考えていない。しかし、催奇作用が複数の動物種で生じた場合、特に、それらの作用が、種が異なっても一貫していた場合には、より懸念されるものとなる。従って、リスクに関する結論が、動物データのみに基づく場合、改定案では、胎児リスクのサマリーコンポーネントは、リスクに関する結論のみから構成され、それに加えて動物に認められた作用を記述することはないとしている。risk conclusionの後には、「妊娠 Pregnancy」サブセクションのデータコンポーネントへの参照が続き、動物で見られた作用については、「データData」コンポーネントに記述することになる。

改定案には、リスクに関する結論が根拠としたデータが動物実験のデータであった場合、

胎児リスクのサマリーでは、以下の5つのリスクに関する結論のいずれかを使って、薬剤が発生異常のリスクを高める可能性について示さなければならないと述べている：

- 実験動物のデータに、発生異常の知見が全く含まれていない場合、胎児リスクのサマリーには「実験動物から得られたデータによると、(薬剤名)は発生異常のリスクを増加させるとは予想されない」と表記しなければならない。
- 実験動物のデータに、発生異常の知見が含まれているが、エビデンスの重要度からは、ヒトに関係するものではないことが示された場合（例、得られた知見は、一つの動物種からのものであり、ヒトには関係ないと考えられている、その動物種にユニークな代謝や作用機序で生じたものである場合；ヒトの最大推奨用量と比較して高い用量で得られた所見の場合）、胎児リスクのサマリーには、「実験動物から得られたデータによると、(薬剤名)が発生異常のリスクを増加させる可能性は低いと予想される」と表記しなければならない。
- 実験動物のデータで、1種以上の動物種で1つ以上の胎児発生異常が認められた場合、かつ、これらの知見が、ヒトに関係があると考えられる場合、胎児リスクのサマリーには、「実験動物から得られたデータによると、(薬剤名)が発生異常のリスクを増加させる程度が中等度にあると予想される」と表記しなければならない。
- 実験動物のデータにヒトに関係あると考えられる発生異常を示す堅固な知見が含まれていた場合（例、複数の

動物種での複数の知見があり、動物種が違っていても同様の知見が得られ、予想されるヒトでの曝露レベルと比較して曝露レベルが低い実験で得られた知見である場合)、胎児リスクのサマリーには、「実験動物から得られたデータによると、(薬剤名)が発生異常のリスクを増加させる程度が高いと予想される」と表記しなければならない。

- 実験動物のデータでは、当該薬剤が発生異常のリスクを高めると評価するには不十分な場合、胎児リスクのサマリーにはその事実を表記しなければならない。
- 当該薬剤が発生異常のリスクを高めると評価するための動物データがない場合、胎児リスクのサマリーにはその事実を表記しなければならない。

FDAではこれらの標準化した表記が、動物実験のデータをヒトの胎児に対する作用への関連性に基づくリスクレベルを伝達するのに十分であるのかどうか、それとも、これらの文章は、処方者間に混乱をもたらす可能性があるのか、意見を求めている。

h. リスクの記述的説明 改定案は、ヒトに関するデータがある場合、リスクに関する結論に加えて、胎児リスクのサマリーの後に、当該薬剤に伴う発生異常のリスクその他の関連リスクについての短い記述を加えなければならないとしている。可能な限り、この記述には、特定の発生異常(例、神経管欠損症)；異常の発症率、重篤度、改善可能性、および矯正可能性；用量、曝露期間、妊娠時の曝露タイミングのリスクに対する影響について含まれていなければならない。適切であれば、

記述には、薬物曝露が原因の、背景リスクを超えたリスクを含めなければならない。例えば、添付文書には以下のように表記する：「第一 trimester に薬剤Xに曝露されると、神経管欠損症のリスクが20倍高まり、10,000件の妊娠あたり10~25件の欠損から、10,000件の妊娠あたり200~500件の欠損の割合である。」可能なら、記述では、研究の統計検出力ならびに信頼区間をもとに、リスクの確実さについても示さなければならない。したがって、適切であれば、記述には、信頼区間と統計検出力の計算を含めて、特定のレベルのリスクを同定もしくは排除する研究の統計的能力について明らかにしなければならないと改定案には示している。例えば、添付文書には以下のように示す：「当該薬剤に曝露されない同じ疾患の女性での重大な形成以上の発生率が1.62%であることと比較して、薬剤Xに曝露された女性の子供が罹患する相対リスクは7.3 (95% CI: 4.4~12.2; p<0.001)である。」

i. 禁忌、警告、用法注意 改定案では、添付文書の「禁忌Contraindications」もしくは「警告と用法注意 Warnings and Precautions」セクション (§ 201.57(c)(5) もしくは(c)(6))に記載する、薬剤曝露により生じる胎児のリスク増加に関する情報は、関連セクションを参照したものでなければならないとしている。FDAの添付文書規則のセクション 201.57(c)(5)には、「禁忌Contraindications」セクションに、「使用するリスクが***治療により得られる可能性のあるベネフィットを明らかに上回るため、当該薬剤を使用すべきでない状況」を記述しなければならないとしている。この要件は、妊娠中の薬物の使用にあてはまる。しかし、妊娠は、母親だけでなく胎児にもリスクがある

可能性があること、妊娠中の使用を禁忌とするためには、リスクが、母親もしくは胎児のいずれかにもたらされる可能性のあるベネフィットよりも明らかに上回る必要があるという点で、妊娠は他の状況とは異なっているとFDAは考えている。従って、リスク/ベネフィット解析は、他の状況とはいくぶん違ったものになるだろう。母親と胎児の両者のリスクとベネフィットを検討する必要があるからである。例えば、ある薬剤は胎児に重大な危害を生じる可能性があるが、母親の治療には必要であり、これを使わなければ死に至るような疾病あるいは状態であるという状況がある。母親が死亡することは、胎児の在胎齢にもよるが、胎児が死亡することになる可能性があることを考えれば、薬剤から生じる胎児のリスクは、必ずしも母親の受けるベネフィットを上回るとは言えないであろう。

FDAが了解しているところでは、既存の実地医療では、ある適応がその使用の禁忌となるのであれば、その薬剤の妊娠中の使用を禁忌とするものである。適応が異なれば、リスク/ベネフィット解析の結果も異なったものになると考えられるにも関わらずである。ある薬剤に複数の添付文書の適応がある場合には、その薬剤の使用が妊娠中に禁忌となるかどうかの判断は、適応別に行うべきであるとFDAでは考えている。特定の患者集団（例、腎疾患を併発している場合）にのみ妊娠中の使用を禁忌とすることも適切であろう。この場合、添付文書には、禁忌が適用さえる集団について具体的に記述しなければならない。

また、ある薬剤が、特定の妊娠期間にのみ胎児へのリスクを高めることもあろう。例えば、器官形成期あるいは第三トリメスターなどが考えられる。従って、薬剤がある特定の時点で胎児へのリスクを高めることがわかっ

た場合には、禁忌には、その期間（例、第一トリメスター；妊娠30週以降）を明示すべきであるとFDAは考えている。

最後に、原稿の医薬品添付文書では、妊娠女性が当該薬剤を使用しないであろうとか、処方されないであろうと考えて、妊娠中の使用を禁忌としている場合がしばしばある。例えば、妊娠がわかっている女性は、経口避妊薬や妊娠薬を使用しないであろう。しかし、part 15公聴会の参加者は、ある薬剤が禁忌であるとすると、胎児発生異常を生じさせることが実証されたという印象を抱き、おそらく、妊娠がわかる前に薬剤に曝露されていたから、望んでいない妊娠を中絶することになると、明確に示していた。part 15公聴会で同様に提起されたことであるが、ある薬剤が妊娠中の使用が禁忌である場合、医療プロバイダーも中絶を推奨するであろう。従って、薬剤が妊娠女性には通常処方されないというだけの理由でその薬剤を妊娠中に禁忌とするのは適切ではないとFDAは考えている。妊娠中の使用の禁忌は、妊娠中に使用することにより生じるリスクが、考えられる治療ベネフィットより明らかに上回るため、当該薬剤を妊娠中に使用すべきでないという判断に基づくものでなければならない。

4. 臨床的検討（改定案 § 201.57(c)(9)(i)(D)）

妊娠に関する添付文書の臨床的検討コンポーネントの案は、3つの異なる臨床状況で薬剤を使用することに関して医療プロバイダーにガイダンスと情報を提供することを意図したものである。すなわち、(1)妊娠期間中に、薬剤に予期せず曝露した女性へのカウンセリング、(2)妊娠女性での処方判断を行う、(3)分

娩ならびに出産中の処方判断を行うの3つの状況である。

a. 予期せぬ曝露 多くの女性が、妊娠がわかる前に薬剤に曝露されているとFDAでは認識している。そのような予期せぬ曝露に対応できないことが、現行の妊娠に関する添付文書の重大な問題点の一つであるとされてきている。Part 15公聴会の参加者たちは、添付文書は、予期せぬ曝露に関連する問題点に対処すべきであると提唱している。予期せぬ曝露に対する臨床判断では、しばしば、妊娠中絶するかどうかの判断が関わるからである。添付文書で予期せぬ曝露について対応することが極めて重要であるという点に関してはFDAも同意見である。妊娠初期の薬物曝露が原因で不必要な中絶を行うハイリスク集団は大きい。米国での全妊娠の約半数は意図していなかった妊娠であるからである(文献1)。従って、妊娠に関する添付文書の臨床的検討コンポーネントで、予期せぬ曝露による胎児の既知のリスクあるいは予想されるリスクを、用量、タイミング、曝露期間に関するヒトならびに実験動物のデータを含めて検討すべきであると改定案に示すことになる。予期せぬ曝露により生じるリスクを評価するためのデータがない場合には、添付文書には、この事実を述べる必要がある。

b. 妊娠女性での処方方針の決定 妊娠女性への処方方針決定について検討するには、以下の4つのタイプの情報が含まれている必要がある。

(1) 添付文書には、妊娠女性や胎児に対して、薬剤が治療しようとしている疾病や状態から生じるリスク(判明している場合)と、

そのリスクに対して薬剤治療が及ぼす可能性のある影響について記述する必要がある。

妊娠可能な年齢の女性と医療プロバイダーは、妊娠中に使用する薬剤によって重篤な出生児欠損が生じる可能性を過大に見積もっていることを示すエビデンスがある。これは、1960年代初期のサリドマイド悲劇があったからであろう(文献19~27)。このようにリスクを過大に見積もっているため、女性は妊娠中には、重篤で生命の危険さえある疾病や状況で、適切な治療を受けることがない場合がある(文献22~27)。米国の妊娠可能な年齢の女性(15~44歳)6200万人の中で(文献28)、900万人以上が、喘息やてんかん、高血圧などの処方薬による治療を継続しなければならない慢性疾患を抱えている(文献29)。これらの状況を適切に治療できなければ、母親と胎児に重大な結果を招くおそれがある(文献25~30)。治療すべき疾病や状態から妊娠女性や胎児が受けるリスクについての情報が含まれていると、薬物治療のリスクと、疾病や状態を治療しないことのリスクを医療プロバイダーが比較検討するのに役立つであろうとFDAは考えている。

(2) 添付文書には、妊娠中の用量調整についての情報を含める必要がある。対応する情報が「用量と用法 Dosage and Administration」セクションと「臨床薬理 Clinical Pharmacology」セクション(§ 201.57(c)(3)および(c)(13))にも必要であろう。例えば、添付文書の妊娠サブセクションには、「臨床的検討」の見出しのもとで、「薬剤Xは妊娠していない女性よりも妊娠女性でより迅速に排出される。妊娠女性には用量調整が必要である。「用量と用法 Dosage and Administration」セクションを参照のこと。」妊娠時の用量に関するデータがない場合には、

その点に関する表現が、添付文書に必要とされよう。妊娠中には、多くの生理的变化が生じ、これらの変化が薬剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性がある。妊娠中には、通常の成人の用量が適切であると考え、相当の投与不足、あるいは、場合によっては過量投与になる場合がある。FDAでは、スポンサーに対して妊娠中の適切な用量を決定する研究を行うことを奨励している。この目的のため、FDAでは妊娠女性での薬物動態試験のデザイン、実施法、解釈法に対するガイダンス案を発表している。‘Pharmacokinetics in Pregnancy— Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling’ (妊娠中の薬物動態 - 試験デザイン、データ解析、ならびに用量および添付文書に及ぼす影響)と題されたガイダンスは、2001年11月1日の官報(69 FR 63402)に告知されている。

(3) 薬剤の使用に妊娠時に特有の母親の有害反応が伴う場合、あるいは、既知の有害反応が、妊娠女性では頻度あるいは重篤度が高まって生じる場合、添付文書のこの部分に、そのような有害反応について記述する必要がある。この情報には、判明している場合には、有害反応を経験する妊娠女性のリスクに対して、用量、タイミング、曝露期間がどのように影響を及ぼすかについての情報を含めることになろう。必要とされる介入法に関する情報がある場合には、その効果を示す説明も必要となろう。例えば、添付文書には以下の文章を含める：「薬剤Xは妊娠女性に高血糖症を生じさせる可能性がある。妊娠中に薬剤Xを使用する場合には、血糖値を慎重にモニターすることが推奨される。」

(4) 妊娠女性の治療で、胎児あるいは新生児に合併症を生じさせることが判明している場合、あるいは予想される場合、添付文書に

は、合併症、合併症の重篤度と可逆性、ならびに、必要となるであろう介入の一般的なタイプ(あれば)を記載する必要がある。

c. 分娩と出産 当該薬剤が、添付文書に適応として明記されているかどうかに関わらず、分娩あるいは出産時に使用すると認識されている場合、あるいは、当該薬剤が分娩あるいは出産に影響を及ぼすと予想される場合、臨床的検討の文章では、母親に対する薬剤の作用；胎児/新生児に対する作用；分娩および出産の持続時間；合併症の可能性(必要となる可能性のある介入法があればそれも含む)；ならびに子供の後の段階での成長、発達、機能成熟に対する影響について現在までに得られている情報を提供する必要がある。この条項に該当する製品については、添付文書にこの情報を含めることは、その使用の一般的な状況で薬物を安全に使用できるよう支援するのに重要であるとFDAでは考えている。改定案では現行の§ 201.57(c)(9)(ii)と文章を少し変更するが、これらの変更は、これらのセクションに用いる表記を更新することを意図しているだけであり、添付文書に含めるのに必要な情報に関して影響を及ぼすものではないとFDAは指摘する。

5. データ(改定案§ 201.57(c)(9)(i)(E))

提案した妊娠に関する添付文書のデータコンポーネントは、添付文書の胎児リスクのサマリーならびに臨床的検討の部分の記述の基礎となったデータについての概観を示すことを意図している。このデータの検討は、全ての側面を検討することを意図したものではなく、添付文書の胎児リスクのサマリーならびに臨床的検討の部分に示した結論を説明し、追加記述を行うことを意図している。

胎児リスクのサマリーの部分と同様、改定案では、ヒトと動物のデータを別々に示し、ヒトのデータを最初に示さなければならないとしている。添付文書では、研究のタイプ(例、対照つき臨床試験あるいは非臨床研究、継続中あるいは完了した妊娠曝露登録システム、その他の疫学もしくはサーベイランス研究)、使用した動物種、曝露情報(例、用量、投与期間、タイミング; 判明しておれば)、特定した胎児発生異常その他の有害作用の特性について記述する必要がある。

単発の症例報告は、報告の質やその他の要素(例、動物実験の知見と合致している; 用量、投与期間、妊娠中の曝露のタイミングに関する情報がある)から、掲載することが支持される場合を除いて、一般には添付文書のデータコンポーネントに含めるべきではないであろう。

改定案では、データコンポーネントに含めるヒトのデータに関しては、発生異常を含む妊娠中に経験したポジティブな経験とネガティブな経験を記述しなければならないとしている。可能な限り、記述には、被験者数と試験(研究)期間を含めなければならない。

データコンポーネントに含める動物実験のデータについては、当該動物種での曝露ならびに作用機序と、ヒトで予想される曝露ならびに作用機序との関係を記述しなければならないと改定案には示してある。この要件は、妊娠に関する添付文書は、動物とヒトでの曝露の関係を医療プロバイダーが理解するのに役立つものでなければならないというフォーカスグループや諮問委員会のメンバーたちの懸念に対応したものである。

FDAでは、添付文書のデータコンポーネントに、動物実験のデータを記述するかどうか、動物実験のデータから、リスクを低度、中等

度、高度に分類するのに寄与する知見に対する情報を含めることも、規則で要件とするのかどうか。FDAでは意見を求めている。例えば、陽性所見の得られた動物種の数、所見の一貫性、あるいは所見の重篤度に関する情報が必要であろうか?

C. 授乳Lactation サブセクション

改定案 § 201.57(c) (9) (ii) では、‘ ‘8.2 Lactation’ ’ の下位見出しのもとで、(1) リスクサマリー、(2) 臨床的検討、(3) データの3コンポーネントを含む必要がある。

1. リスクサマリー (改定案 § 201.57(c) (9) (ii) (A))

授乳リスクサマリーでは、以下の情報をまとめなければならないと改定案ではしている: (1) 乳汁産生に対する薬剤の影響、(2) 乳汁中の薬物の存在について判明していること、(3) 母乳哺育を受けている乳児への影響。(以下に論じるように) データから、薬剤が乳汁の量ならびに(もしくは)品質に影響を与えないことが実証されており、かつ、薬剤が乳汁中で検出されない、あるいは乳汁から摂取される薬物の量では、母乳哺育を受けている乳児に悪影響を及ぼさないことが十分に確からしい場合には、添付文書には以下のように表記しなければならないと改定案には述べている: 当該薬物の使用は、母乳哺育と両立できる。このような文章が必要であることは、FDAが関係者に意見を求めて支持されている。授乳に関する諮問委員会の検討では、適切であれば、添付文書には、授乳中の母親が薬剤を使用しても安全であることを示す文章を含めることが望ましいという内容も含まれていた。1997年9月のpart 15公聴会の参加者も、出産後に処方薬を使用する必要のある母親が、

母乳哺育を行うか、薬剤を服用するかのいずれかの選択を医療プロバイダーから助言される場合があるという懸念を表明している。データが結論を支持した場合には、授乳の添付文書に、薬剤の使用が母乳哺育と両立することを示すことが重要であるという点については、FDAも同じ意見である。リスクサマリーの基礎となったデータ源（例、ヒト、動物、in vitro）について述べなければならない。乳汁産生に対する薬剤の影響、乳汁中の薬物の存在、ならびに（もしくは）母乳哺育を受けている乳児への影響を評価するのに十分なデータがない、あるいは全くない場合、リスクサマリーにはその事実を述べる必要がある。

FDAの現行規則では、薬物が全身吸収される場合、その情報は、FDAの現行規則の「授乳中の母親Nursing mothers」サブセクションに含めることだけを要件としており、その場合、添付文書には、乳汁中への薬剤の分泌と哺乳中の乳児に対する影響を記載し、さらに、動物の子孫に観察された関連有害作用があればそれを記載する必要がある。薬剤が全身吸収されない場合、医療プロバイダーや授乳中の母親にその事実を知らせることが重要であるとFDAは考えている。従って、改定案では、全ての薬剤の添付文書に「授乳Lactation」サブセクションを含める必要がある。改定案では、薬剤が全身吸収されない場合、「授乳Lactation」サブセクションのリスクサマリーには、以下の文章を記載することになる：

「(薬剤名)は(身体の種類)から体内に吸収されず、母親の血液中に検出されない。従って、(薬剤名)は乳汁中に検出可能なレベルで存在しないであろう。母乳哺育を行っても、胎児に薬剤が曝露されるとは予想されない。」

- 乳汁産生に対する薬剤の影響 改定案では、乳汁産生に対する薬剤の影響

には、乳汁の組成を含む乳汁の量と質ならびに、このような変化が母乳哺育を受けている乳児に及ぼす影響に関する記述を含めなければならないとしている。授乳に関する諮問委員会は、この情報が重要であると考えており、添付文書に含めるよう推奨した。

- 乳汁中の薬物の存在 改定案では、乳汁中の薬物の存在は、以下の5つの方法のいずれかで記述しなければならないとしている：
 - (1) 薬剤は乳汁中に検出されない；
 - (2) 薬剤が乳汁中で検出されたことがある；
 - (3) 薬剤は乳汁中に存在していると予想される；
 - (4) 薬剤は乳汁中に存在していると予想されない；
 - (5) 薬剤が乳汁中に存在するか判断あるいは予測するのにデータが不十分である。

研究で薬剤が乳汁中に検出されないことが実証された場合、改定案では、リスクサマリーに使用したアッセイの検出限界を記述する必要が生じる。

授乳に関する諮問委員会は、授乳に関する添付文書に乳汁中の薬物の量に着いての情報を含めることを勧告した。従って、改定案では、薬剤が乳汁中に検出された場合には、リスクサマリーには、成人の用量に対して、乳汁中に検出される濃度（あるいは、薬剤が、小児での使用可能と添付文書にある場合には、添付文書記載の小児用量に対する濃度）、平均哺乳量を1日あたり乳児の体重1キログラム(kg)あたり、150ミリリットル (mL)として(文献31)、1日あたりの推定摂取量、乳汁中に分

泌される成人用量に対する割合の推定値に関する情報を記載しなければならない。

- **母乳哺育を受けている乳児への作用**
授乳に関する諮問委員会の勧告に従って、改定案では、添付文書に、母乳哺育を受けている乳児に対する薬物の作用に関する情報を掲載しなければならない。これには、乳汁中に分泌される薬物曝露から母乳哺育を受けている乳児に生じる既知のあるいは予想される作用の発生確率と重篤度についての情報が含まれることになる。提案されているように、リスクサマリーは、薬剤の薬理および毒性プロファイル、乳児に検出された、あるいは予想される薬剤の量、ならびに年齢に関連した吸収、分布、代謝、排出の違いに基づくものでなければならない。例えば、添付文書には：「薬理学的特性に基づくと、薬剤Xは母乳哺育を受けている乳児に鎮静を生じさせる可能性がある。しかし、乳汁中に存在する薬剤Xの量を基に、乳汁中の1日の量を推定すると、生後6～12ヶ月の乳児の1日あたりの小児用量の2%であるので、鎮静が生じることは考えにくい。」薬剤が小児使用に関する添付文書記載がない場合には、乳汁中存在することが予想される薬剤の量を、母親（すなわち、成人）の用量に対するパーセンテージで記載する。

2. 臨床的検討（改定案 § 201.57(c)(9)(ii)(B)）

改定案の「授乳Lactation」サブセクションの臨床的検討コンポーネントは、授乳中の母親に関して処方薬についての十分な情報を得

た上での方針決定を医療プロバイダーが行うのを支援することを意図している。改定案では、情報がある範囲で以下の3点の臨床的問題について記載することが必要になる：

- **母乳哺育を受けている乳児への曝露の最小化** 改定案では、母乳哺育に対して、薬物投与のタイミングを調整したり、特定の期間の乳汁をポンプで排出廃棄したりすることなど、薬物に対する母乳哺育を受けている乳児の曝露量を最小限に抑える方法があれば、添付文書にこの情報を記載しなければならないとしている。
- **母乳哺育を受けている乳児に生じる可能性のある薬剤の作用** 改定案では、添付文書には、作用のモニタリングや対応についての推奨法を含む、介護者に有用な母乳哺育を受けている乳児に生じる可能性のある薬剤に関する情報を示さなければならないとしている。例えば、添付文書に以下のように記載する：「薬剤Xは母乳哺育を受けている乳児に鎮静作用をもたらす可能性がある。」
- **授乳中の用量調整** 改定案では、可能な限り、授乳中の用量調整に関する情報を掲載しなければならない。この情報は、「用量と用法 Dosage and Administration」セクションと「臨床薬理 Clinical Pharmacology」セクションにも掲載しなければならないとしている。

3. データ(改定案 § 201.57(c)(9)(ii)(C))

改定案では、「授乳Lactation」サブセクションのデータコンポーネントでは、リスクサマリーの根拠ならびに臨床的検討コンポーネ

ントの根拠となったデータの概要を説明しなければならないとしている。

D. 妊娠の定義の削除

本文書のセクションII.AならびにII.Bで論じたように、現行の § 201.57(c)(9)(i)(A)(1)～(c)(9)(i)(A)(5)および § 201.80(f)(6)(i)(a)～(f)(6)(i)(e)にある妊娠カテゴリーは、胎児に存在する薬剤のリスクの程度に関して簡略化しすぎており、誤解を招くおそれがあると批判されてきた。そのため § 201.57の改定案には、FDAは妊娠カテゴリーを含めない。しかし、 § 201.80が適用される医薬品については添付文書にカテゴリー定義が必要であるのに、 § 201.57が適用される添付文書には妊娠カテゴリーを含まないのでは混乱が生じるであろうとFDAは考える。従って、改定案では、 § 201.80(f)(6)(i)(a)～(f)(6)(i)(e)の見出しと本文の両方から、妊娠カテゴリーの定義(A、B、C、DならびにX)を削除する。

V. 規則案の実施計画

A. 総論

改定案には2つのコンポーネントがある。第一のコンポーネントでは、新規あるいは最近承認された医薬品の添付文書を、改定案 § 201.57(c)(9)(i)と(c)(9)(ii)に記述されている新しい妊娠および授乳に関する添付文書の内容(新規内容)に適合するように改定する必要がある。第二のコンポーネント、 § 201.80(f)(6)(i)に影響を及ぼすコンポーネントでは、この規則の適用を受ける医薬品は、添付文書の当該サブセクションの見出しと本文の両方の、妊娠カテゴリーの指定(例、 ‘ ‘Pregnancy Category C’ ’)を既存の添付文書から削除する必要がある。

すでに承認を受けている医薬品で、 § 314.70(b)ならびに § 601.12(f)(1) (21 CFR 314.70(b), 21 CFR 601.12(f)(1))のもとで新規内容の記載要件が適用される医薬品については、承認申請者は、新規添付文書を配布する前にサプリメントを提出し、FDAの承認を受ける必要がある。すでに承認されている医薬品で、妊娠カテゴリーの指定を削除することだけが必要な医薬品については、年次報告の中に、変更したことをFDAに報告するだけで良い(§ 314.70(d)および § 601.12(f)(3) (21 CFR 314.70(d)および601.12(f)(3))。

実施計画の以下に示す文章では、 ‘ ‘application’ ’ (承認申請)とは、新薬承認申請(NDAs)、生物製剤認可申請(BLAs)、ならびに有効性補完申請のことをさす。改定案に基づき、効力が発生した最終規則を、以下のセクションでは、「妊娠最終規則the pregnancy final rule」と呼ぶ。

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

改定案の新規内容は、 ‘ ‘Requirements on Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products’ ’ (ヒト処方薬ならびに生物製剤の添付文書の内容および文書形式に関する要件)に関するFDAの最終規則(71 FR 3921, January 24, 2006) (医師向け添付文書規則、PLR)に従う必要のある全ての承認申請に適用される。 § 201.56(b)(1)に占められているように、これには以下のものを含む：

- 申請がFDAにより2001年1月30日から2006年6月30日までの間に承認された処方薬
- 2006年6月30日の段階で保留中となっている処方薬

- 2006年6月30日以降に申請された処方薬。

本文書の表1に提案した実施スケジュールは、妊娠最終規則が発効してから3年以上経過して、新規内容で添付文書を提出する場合を除き、全ての関係者に影響を及ぼす。この3年間という期間は、既存の添付文書を使い果たし、医師向け添付文書規則に必要とされる添付文書の大改定を最近行った産業界が、3年未満で再度重大な添付文書の変更を行わなくて済むようになると、FDAでは考えている。加えて、提案されている実施スケジュールでは、FDAによる審査が必要な申請を数年にわたって分散させることになり、新規添付文書の審査に伴う作業負担にFDAが対応しやすくなるであろう。

医師向け添付文書規則の発効日は2006年1月30日であった。妊娠最終規則の実施を、PLRの実施と合わせやすくするため、妊娠最終規則は、妊娠最終規則の公布日から120日以上経過した最初の6月30日に発効するものとした。従って、2010年1月14日に妊娠最終規則が公布されれば、発効日は2010年6月30日となる。2010年6月1日に妊娠最終規則が公布されれば、発効日は2011年6月30日となる。実施スケジュール案を構築する目的では、FDAは、妊娠規則が2010年6月30日もしくはそれ以降に発効されると仮定した。それよりも早期に発効する場合には、FDAではそれにあわせて実施スケジュールを調整する。

本文書の表1に、妊娠最終規則についてFDAが提唱している実施計画を説明している。

C. 妊娠カテゴリーの削除(改定案 § 201.80(f)(6))

2001年6月29日より前に承認された承認申請者(すなわち、PLRの適用を受けない申請)

では、新規内容の実施を行う必要はない。代わりに、そのような申請の添付文書に妊娠カテゴリーが含まれている場合には、妊娠最終規則の発効日から3年以内に、妊娠カテゴリーの指定を申請者が削除する必要がある。これは比較的軽微な変更であるので、その実施が大きな負担となることはないとはFDAは考えている。

VI. 法的根拠

A. 法典上の根拠

この規則改定案では、ヒト用処方薬向けの添付文書の「特定の集団での使用Use in Specific Populations」セクション(§ 201.57のもとでの「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、ならびに「用法注意Precautions」セクション(§ 201.80のもとでの)の文書形式と内容に関するFDA規則を改定することをFDAは提案する。

処方薬の添付文書の内容と文書形式要件をFRAが改定するのは、FDA法ならびにPublic Health Service Act (PHS法)により認められている。同法のセクション502(a)では、添付文書に何らかの虚偽ありは誤解を招くものがあれば、薬剤は不当表示されたものと見なす。同法のセクション201(n) (21 U.S.C. 321(n))のもとでは、添付文書に記載されている条件、あるいは従来からのあるいは通常の使用条件で薬剤を使用したことによる生じる事実と異なる場合には、添付文書は誤解を招くものとなる。同法のセクション502(f)では、添付文書に使用に関する適切な指針や、当該薬剤の使用により健康に危険を及ぼす可能性のある病的状態での使用に対して適切な警告を行っていない添付文書や、安全でない用量や投与方法、投与あるいは塗布期間に関する警告、な

らびに使用者を保護するのに必要な警告のない添付文書を持つ薬剤は不当表示とみなす。同法のセクション502(j)では、添付文書に指示、処方、提案されている用量または用法、投与頻度あるいは投与期間で用いて。健康に危険を及ぼす薬剤は不当表示とみなす。

加えて、同法の市販前承認の条項には、臨床家に医薬品の安全で有効な使用を可能にする十分な情報が処方薬の添付文書を記載することをFDAが求める権利を認めている。同法のセクション505のもとで、薬剤の添付文書に定めた条件で、安全かつ有効であることが示された場合にのみ、FDAはNDAを承認する。同法のセクション701(a) (21 U.S.C. 371(a))には、同法の効果的な実施のため規則を定めることをFDAに認めている。

21 CFR 314.125のもとで、中でも、添付文書での使用法に関して十分な安全性ならびに有効性の情報があり、製品添付文書がpart 201の要件を満たした場合に限り、FDAはNDAを承認する。FDA規則 § 201.100(d)のもとで、処方薬には、免許を持つ臨床家が、薬剤を意図した使用法で安全に使えるよう十分な情報を含む添付文書が備わっていなければならない。本改定案は、そのような添付文書の文書形式と内容を定めた規則を修正するものである。

Public Health Service Act (PHS Act) (42 U.S.C. 262)のセクション351で、FDAに対して生物製剤の添付文書と出荷を規制する法的権能を賦与している。生物製剤の免許は、規則に定めた「かかる製剤の継続的な安全性、純度、効能を保証するようデザインされた」基準を満たした場合にのみ発行される (PHS Act、セクション351(d))。生物製剤の効能 ‘potency’ にはその有効性を含む(21 CFR 600.3(s))。PHS Act、セクション351(b)

では生物製剤に虚偽の添付文書をつけることを禁じている。part 201のFDA規則は、生物製剤を含むあらゆる処方薬に適用される。

B. 合衆国憲法修正第1条

FDAが提案するヒト用処方薬ならびに生物製剤の添付文書の「妊娠Pregnancy」サブセクションならびに「授乳Lactation」サブセクションの内容と文書形式に関する要件は、憲法上許容されるものである。処方薬の安全で効果的な使用を担保するという合衆国政府の関心に十分に関係したものであるからであり、また、不当もしくは過度に負担のかかる情報開示要件を課すものではないからである。PLRでは、合衆国憲法修正第1条のもとで、当該規則が条項を満たす理由について、FDAは詳しく説明した。71 FR 3922 at 3964を参照のこと。そこでの分析が、本改定案にも同じように適用され、この点に関する議論は、参考文献を引用しておく。

VII. 環境への影響

21 CFR 25.30(h)のもとで、この行為は、ヒトの環境に個別にも集会的にも重大な影響を及ぼすものではないとFDAは判断した。従って、環境アセスメントも環境への影響に関する言明もいずれも必要としない。

VIII. 影響の分析

FDAでは、大統領令12866、およびRegulatory Flexibility Act (連邦規制緩和法) (5 U.S.C. 601- 612)、1995年Unfunded Mandates Reform Act (連邦政府基金を伴わない州政府等への命令改革法) (Public Law 104- 4)のもとで、改定案の影響について調べた。大統領令12866では、行政機関が、規則案のコストとベネフィットを見積もり、規制が必要な場合には、

正味のベネフィットがもっと多くなる行政アプローチを選択するよう指令している（経済、環境、公衆衛生、安全性、その他の利点；公布の影響；ならびに公平性を含む）。FDAでは、この改定案は、大統領に規定する重大な規制行為ではないと考えている。Regulatory Flexibility Act（連邦規制緩和法）では、小規模団体（小企業）に及ぼす影響をできるだけ少なくするような行政選択肢を分析するよう行政機関に求めている。多くの処方薬製薬企業が改定案の影響を受けるであろうから、この規則は、小規模企業の相当数に重大な影響を及ぼすおそれがあるとFDAは考える。従って、改定案が、相当数の小企業に重大な経済的影響を与えないとはFDAは考えない。以下に示す分析が、序文と共に、Regulatory Flexibility Act（連邦規制緩和法）で必要とされるFDAの初回規制緩和分析である。

1995年Unfunded Mandates Reform Act（連邦政府基金を伴わない州政府等への命令改革法）のセクション202(a)では、「州政府、地方政府、部族政府を轟々して、あるいは民間セクターがいずれかの1年間に1億ドル（金額は年間インフレ率で調整）異常の出費になる可能性のある連邦政府の義務が含まれる規則」を提案する前に、行政機関は、予想されるコストとベネフィットのアセスメントを含む、文書を作成しなければならないとしている。インフレ調整後の、現在の閾値は、現在の（2006年）GDPの名目デフレーターを使うと、1億27百万ドルである。FDAでは、この規則改定案が、この金額を超えるような1年間の出費をもたらすことにはならないと予想している。

改定案は、特定の集団に関連してヒト用処方薬の添付文書の内容に関する現行の要件を修正するものである。改定案の主なベネフィットは、妊娠女性あるいは授乳中の女性が処

方薬を安全かつ有効に使用することに関連する臨床情報の伝達を改善することである。FDAではこのベネフィットを定量化することができないが、この改定案は、利害関係者との10年以上のコンサルテーションを行ってきた結果である。改定案にかかる直接費は、単年度で80～1760万ドルと予想され、10年間では合計現在価値は、割引率7%の場合に5030万ドル、割引率3%では6170万ドルである。むこう10年間にわたる年間コストは、割引率7%の場合と割引率3%の場合で共に720万ドルであろう。FDAではこの規則案の正味のベネフィットを定量化することができないが、この規則は、現行の添付文書の利用者が指摘した既存の添付文書の問題に対処するものである。従って、医療プロバイダーや患者に対してより良く情報が伝えられることに生じるとされるベネフィットが、規則にかかるコストを正当化するであろうとFDAは結論づける。さらに、改定案は大統領令で規定されている経済的に重大な影響を及ぼす規則ではないとFDAは判断した。

A. 改定案の必要性

処方薬添付文書の現行の「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」サブセクションの有用性に関して懸念が示されたことから、FDAではpart 15公聴会と2件の諮問委員会を開催し、フォーカスグループと一般の人々に対して、サブセクションを改善する方法に関する意見を求めた。これらの議論の際に、参加者から、現行の処方薬添付文書は、明確さに欠け、妊娠および授乳中の薬物曝露に関する意味のある臨床情報をしばしば伝えられないでいるという指摘があった。同じく懸念されたこととして、現行の処方薬添付文