

メントあるいは提出は、今後はFDMS <http://www.regulations.gov>を通じてしか受け取れなくなる。

## XII. 参考文献

以下に示す文献は、Division of Dockets Management（住所参照）に展示されており、月曜日から金曜日の午前9時から午後4時まで閲覧できる。（FDAはウェブサイトアドレスを確認したが、本文書が官報に掲載された後に、ウェブサイトに変化が生じて、FDAは何ら責任を持たない）。

### 【文献リスト、省略】

1. “PRAMS and . . . Unintended Pregnancy,” Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, <http://www.cdc.gov/PRAMS/PDFs/PRAMSUnintendPreg.pdf> (last viewed 4/23/08).
2. American Academy of Pediatrics, “Policy Statement: Breastfeeding and the Use of Human Milk, *Pediatrics*, vol. 115, pp. 496–506, 2005.
3. Ryan, A. S., Z. Wenjun, and A. Acosta, “Breast-feeding Continues to Increase Into the New Millennium,” *Pediatrics*, vol. 110, pp.1103–1109, 2002.
4. *Drugs and Human Lactation*, edited by P. N. Bennett, Elsevier, Amsterdam, 1988.
5. *Williams Obstetrics*, 21st ed., edited by F. G. Cunningham et al., McGraw-Hill, New York, pp. 201–219, 2001.
6. March of Dimes, Fact Sheet: Miscarriage, [http://www.marchofdimes.com/professionals/14332\\_1192.asp](http://www.marchofdimes.com/professionals/14332_1192.asp) (last viewed 4/23/08).
7. March of Dimes, Fact Sheet: Stillbirth, [http://www.marchofdimes.com/professionals/14332\\_1198.asp](http://www.marchofdimes.com/professionals/14332_1198.asp) (last viewed 4/23/08).
8. Leppig, K. A. et al., “Predictive Value of Minor Anomalies,” *The Journal of Pediatrics*, vol. 110, pp. 531–537, 1987.
9. Christian, M. S., “Test Methods for Assessing Female Reproductive and Developmental Toxicology,” *Principles and Methods of Toxicology*, 4th ed., edited by A. W. Hayes, Taylor & Francis, Philadelphia, p.1301–1381, 2001.
10. Kaufman, D. W. et al., “Recent Patterns of Medication Use in the Ambulatory Adult Population of the United States: the Sloane Survey,” *Journal of the American Medical Association*, vol. 287, pp. 337–344, 2002.
11. Ventura, S. J. et al., “Trends in Pregnancies and Pregnancy Rates by Outcome: United States, 1976–96,” National Center for Health Statistics, *Vital and Health Statistics*, 21(56), p. 1, [http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr\\_21/sr21\\_056.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_21/sr21_056.pdf) (last viewed 4/23/08).
12. Schardein, J. L., *Chemically Induced Birth Defects*, 3rd ed., Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 5–7, 2000.
13. De Vigan, C. et al., “Therapeutic Drug Use During Pregnancy: A Comparison in Four European Countries,” *Journal of Clinical Epidemiology*, vol. 52, pp. 977–982, 1999.
14. Lacroix, I. et al., “Prescription of Drugs During Pregnancy in France,” *The Lancet*, vol. 356, pp. 1735–1736, 2000.
15. Mitchell, A. A. et al., “Medication Use in Pregnancy 1976–2000,” *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*,

- vol.10, Supplement 1, pp. S146–S147, 2001.
16. Mitchell, A. A., “Special Considerations in Studies of Drug-Induced Birth Defects,” in *Pharmacoepidemiology*, 3rd ed., edited by B. L. Strom, John Wiley & Sons, Ltd., England, pp. 749–763, 2000.
  17. Ward, R. M., “Difficulties in the Study of Adverse Fetal and Neonatal Effects of Drug Therapy During Pregnancy,” in *Seminars in Perinatology: Proceedings from the NIH Workshop to Label Drugs During Pregnancy*, vol. 25, pp. 191–195, 2001.
  18. Rogers, J. M., and R. J. Kavlock, “Developmental Toxicity,” in *Toxicology: The Basic Science of Poisons*, 5th ed., edited by C. D. Klaassen, McGraw-Hill, New York, pp. 301–332, 1996.
  19. Matsui, D. et al., “Drugs and Chemicals Most Commonly Used by Pregnant Women,” in *Maternal-Fetal Toxicology*, edited by G. Koren, Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 115–135, 2001.
  20. Jasper, J. D. et al., “Effects of Framing on Teratogenic Risk Perception in Pregnant Women,” *The Lancet*, vol. 358, pp. 1237–1238, 2001.
  21. Kallen, B., “Drugs in Pregnancy—The Dilemma of Labeling,” *Drug Information Journal*, vol. 33, pp. 1135–1143, 1999.
  22. Koren, G., “Misrepresentation and Miscommunication of Teratogenic Risk of Drugs; Analysis of Three Highly Publicized International Cases,” *Reproductive Toxicology*, vol. 15, pp. 1–3, 2000.
  23. Pole, M. et al., “Drug Labeling and Risk Perceptions of Teratogenicity: A Survey of Pregnant Canadian Women and Their Health Professionals,” *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 40, pp. 573–577, 2000.
  24. Sanz, E., T. Gomez-Lopez, and M. J. Martinez-Quintas, “Perception of Teratogenic Risk of Common Medicines,” *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 95, pp. 127–131, 2001.
  25. Thurmann, P. A., and A. Steioff, “Drug Treatment in Pregnancy,” *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 39, pp. 185–191, 2001.
  26. Webster, W. S., and J. A. D. Freeman, “Is This Drug Safe in Pregnancy?” *Reproductive Toxicology*, vol. 15, pp. 619–629, 2001.
  27. Doering, P. L., L. A. Boothby, and M. Cheok, “Review of Pregnancy Labeling of Prescription Drugs: Is the Current System Adequate to Inform of Risks?” *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 187, pp. 333–339, 2002.
  28. Alan Guttmacher Institute, “Facts in Brief: Contraceptive Use,” 1999, [http://www.guttmacher.org/pubs/fb\\_contr\\_use.html](http://www.guttmacher.org/pubs/fb_contr_use.html) (last viewed 4/23/08).
  29. Centers for Disease Control and Prevention, “Current Estimates from the National Health Interview Survey, 1996,” *Vital and Health Statistics*, 1999, [http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr\\_10/sr10\\_200.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_10/sr10_200.pdf) (last viewed 4/23/08).
  30. Meadows, M., “Pregnancy and the Drug Dilemma,” *FDA Consumer*, May-June 2001.
  31. *Drugs and Human Lactation*, 2nd ed., edited by P. N. Bennett, Elsevier, Amsterdam, 1996.
  32. Agency for Healthcare Research and

- Quality, Medical Expenditure Panel Survey Household Component Data for 2003, generated using MEPSnet/HC, <http://www.meps.ahrq.gov/mepsweb> under “Database of Household Component (HC) Files” housed in the on-line PUF (public use file) database (last viewed 4/23/08).
33. Andrade, S. E. et al., “Prescription Drug Use in Pregnancy,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 191, pp. 398–407, 2004.
34. Glover, D. D. et al., “Prescription, Over-the-Counter, and Herbal Medicine use in a Rural, Obstetric Population,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 188, pp. 1039–1045, 2003.
35. Mastroianni, A. C., R. Faden, and D. Federman, Editors, *Women and Health Research: Ethical and Legal Issues of Including Women in Clinical Studies, Volume 1*; Committee on Ethical and Legal Issues Relating to the Inclusion of Women in Clinical Studies, Institute of Medicine, p.188, 1994.
36. Donati, S. et al., “Drug Use in Pregnancy Among Italian Women,” *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 56, pp.323–328, 2000.
37. Irl, C., P. Kipferler, and J. Hasford, “Drug Use Assessment and Risk Evaluation in Pregnancy—The PEGASUS-Project,” *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, vol.6, suppl. 3, pp. S37–S42, 1997.
38. Centers for Disease Control and Prevention, Department of Health and Human Services “2004 National Immunization Survey, Table 3: Any and Exclusive Breastfeeding Rates by Age, 2004.” [http://www.cdc.gov/breastfeeding/data/NIS\\_data/2004/age.htm](http://www.cdc.gov/breastfeeding/data/NIS_data/2004/age.htm) (last viewed 4/23/08).
39. Friedman, J. M., “Report of the Teratology Society Public Affairs Committee Symposium on FDA Classification of Drugs,” *Teratology*, vol. 48, pp. 5–6, 1993.
40. Uhl, K., D. L. Kennedy, and S. L. Kweder, “Risk Management Strategies in the Physicians’ Desk Reference Product Labels for Pregnancy Category X Drugs,” *Drug Safety*, vol. 25, pp. 885–892, 2002.
41. Lagoy, C. T. et al., “Medication Use during Pregnancy and Lactation: an Urgent Call for Public Health Action,” *Journal of Women’s Health*, vol. 14, pp. 104–109, 2005.
42. Namazy, J. A., and M. Schatz, “Treatment of Asthma During Pregnancy and Perinatal Outcomes,” *Current Opinions Allergy Clinical Immunology*, vol. 5, pp. 229–233, 2005.
43. Kwon, H. L., K. Belanger, and M. B. Bracken, “Asthma Prevalence among Pregnant and Childbearing-aged Women in the United States: Estimates from National Health Surveys,” *Annals of Epidemiology*, vol. 13, pp. 317–24, 2003.
44. Martin, J. A. et al., *Births: Final data for 2003. National Vital Statistics Reports*, vol. 54, no. 2, Hyattsville, MD, National Center for Health Statistics, 2005.
45. The North American Pregnancy and Epilepsy Registry, “A North American Registry for Epilepsy and Pregnancy, a Unique Public/Private Partnership of Health Surveillance,” *Epilepsia*, vol. 39, pp. 793–799, 1998.
46. Wisner, K. L., “Risk-Benefit Decision Making for Treatment of Depression During

Pregnancy,” *American Journal of Psychiatry*, vol. 157, pp. 1933–1940, 2000.

47. Refuerzo, J. S. et al., “Use of Over-the-Counter Medications and Herbal Remedies in Pregnancy,” *American Journal of Perinatology*, vol. 22, pp. 321–4, 2005.

48. Werler, M. M. et al., and the National Birth Defects Prevention Study, “Use of Over-the-Counter Medications During Pregnancy,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 193, pp. 771–7, 2005.

49. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), “Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: From Data to Labelling, Annex I” European Medicines Agency, Evaluation of Medicines for Human Use, Doc Reference EMEA/CHMP/203927/2005, London, 23 March 2006

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/qrd/qrdtemplate.htm> (last viewed 4/23/08).

50. U.S. Department of Commerce, Economics and Statistics Administration, U.S. Census Bureau, “Biological Product (Except Diagnostic) Manufacturing: 2002,” *2002 Economic Census Manufacturing Industry Series*, EC02–311–325414, December 2004.

51. U.S. Department of Commerce, Economics and Statistics Administration, U.S. Census Bureau, “Pharmaceutical Preparation Manufacturing: 2002,” *2002 Economic Census Manufacturing Industry Series*, EC02–311–325412, December 2004.

## 21 CFR Part 201 の変更内容の列挙

医薬品、添付文書、報告ならびに記録保管の要件。

従って、連邦食品医薬品化粧品法のもと、食品医薬品局長官に委ねられた法的権能をもって、21 CFR part 201を以下のように改定することを提案する：

### PART 201 – 添付文書

1. 21 CFR part 201の法的根拠については引き続き、以下のものとする：

**法的根拠：** 21 U. S. C. 321, 331, 351, 352, 353, 355, 358, 360, 360b, 360gg– 360ss, 371, 374, 379e; 42 U. S. C. 216, 241, 262, 264.

#### § 201.56 [改定]

2. § 201.56のパラグラフ(d)(1)を、見出しならびに下位見出し ‘8.2出産と分娩 Labor and delivery’ ならびに ‘8.3授乳中の母親 Nursing mothers’ の見出しをリストから削除し、代わりに下位見出し ‘8.2授乳 Lactation’ を加えることで改定する。

3. セクション 201.57は、パラグラフ(c)(9)(iii)を削除・保留し、パラグラフ(c)(9)(i)と(c)(9)(ii)を改定して、以下のように表記する：

**§ 201.57 § 201.56(b)(1)に記載される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文書形式に関する具体的要件**

\*\*\*\*\*

(c) \*\*\*

(9) \*\*\*

(i) 8.1妊娠Pregnancy 添付文書のこのサブセクションには、以下の情報を以下の順序で含めなければならない：

(A) 妊娠曝露登録システム 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

(B) 背景リスクに関する一般的説明 以下文章が記載されていなければならない：「あらゆる妊娠に、薬物曝露の有無に関わらず、出生児欠損、消失、あるいはその他の有害アウトカムが生じる背景リスクがある。以下に示す胎児リスクのサマリーには、(薬剤名)が背景リスクを超えて発生異常のリスクを生じさせる潜在的可能性について記載する。」

(C) 胎児リスクのサマリー 「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。

(1) 本セクションのパラグラフ(c)(9)(i)(C)(2)ならびに(c)(9)(i)(C)(3)に示したリスクに関する結論を使って、胎児リスクのサマリーでは、当該医薬品がヒトでの発生異常（すなわち、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）ならびにその他の関連リスク（例、経胎盤発癌

性)を高める可能性について明らかにしなければならない。様々な発生異常、用量、曝露期間、あるいは曝露時の在胎齢でのリスクの可能性を示すのに、複数のリスクに関する結論が必要になる場合がある。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。胎児リスクのサマリーの根拠となったデータ源（1つあるいは複数）について述べなければならない。薬剤が体内に吸収されないことがデータから実証された場合には、胎児リスクのサマリーには他のリスクに関する結論を記載せず、以下の文章のみを表記しなければならない：「(薬剤名)は(身体)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。」

(2) ヒトでのデータに基づくリスクに関する結論 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。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、本セクションのパラグラフ(c)(9)(i)(C)(4)に示したリスクの文章による説明をつけなければならない。

(i) ヒトに関する十分なデータに基づくリスクに関する結論 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。ヒトでのデータが胎児の発生異常

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十分にある場合には、リスク上昇の可能性を以下のリスクに関する結論のいずれかを使って示さなければならない：「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。」あるいは、「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。」

(ii) その他のヒトのデータに基づくリスクに関する結論 ヒトのデータはあるが、本セクションのパラグラフ(c)(9)(i)(C)(2)(i)に列挙したリスクに関する結論のいずれかを使用するには十分なものではない場合には、医薬品が発生異常を増加させる可能性を、低度、中等度、高度で示さなければならない。

(3) 動物実験に基づくリスクに関する結論 リスクに関する結論が動物実験のデータに基づくものである場合、胎児リスクのサマリーでは、以下に示す胎児リスクのサマリーのいずれかを使って、当該医薬品が発生異常のリスクを高めるか可能性について示さなければならない：

(i) リスクを高めるとは予想されない 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以下のように表記しなければならない：「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。」

(ii) リスクを増加させる可能性が低い 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、以下のように表記する：「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(データ参照)」

(iii) リスクを増加させる可能性が中等度ある 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以下のように表記する：「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(データ参照)」

(iv) リスクを増加させる可能性が高い 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以下のように表記する：「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(データ参照)」

(v) 不十分なデータ 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、あるいは全くない場合、胎児リスクのサマリーにはそのように記述しなければならない(データ参照)。

(4) リスクの記述的説明 ヒトに関するデータがある場合、リスクに関する結論の後に、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。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ならびに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含めなければならない。

(5) 禁忌、警告、用法注意 添付文書の「禁忌Contraindications」もしくは「警告と用法注意Warnings and Precautions」セクションに当該薬物の曝露により胎児に対するリスクが高まることを示す情報が掲載されている場合には、胎児リスクのサマリーには、関連セクションを引用しなければならない。

(D) 臨床的検討 下位見出し「臨床的検討Clinical Considerations」のもとで、添付文書の「妊娠Pregnancy」サブセクションには、以下の情報を示さなければならない：

(i) 妊娠中の予期せぬ曝露 添付文書では、当該医薬品に対する予期せぬ曝露（女性が妊娠に気づく前の妊娠初期の曝露）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しなければならない。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、

添付文書にはそのように記述しなければならない。

(2) 妊娠女性での処方方針の決定 添付文書には、以下の情報を示さなければならない]

(i) 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しなければならない。

(ii) 妊娠中の用量調整についての情報を示さなければならない この情報は、添付文書の「用量と用法Dosage and Administration」ならびに「臨床薬理Clinical Pharmacology」セクションにも記載しなければならない。妊娠時の用量に関するデータがない場合には、添付文書にその旨記載しなければならない。

(iii) 当該医薬品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、添付文書に、有害反応について記述しなければならない。添付文書には、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記載しなければならない。添付文書には、必要となると思われる介入法があれば記載しなければならない（例、妊娠中に高血糖を生じさせる医薬品については、血糖値モニター）。

(iv) 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）を記載しなければならない。

(3) 分娩と出産中の薬剤の作用 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、添付文書に、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記載しなければならない。

#### (E) データ

(1) 下位見出し「データData」のもとで、添付文書の「妊娠Pregnancy」サブセクションには、胎児リスクのサマリーの根拠となったデータの概要を示さなければならない：

(2) 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。

(3) 添付文書には、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を含む研究の内容を記述しなければならない。実験動物の投与量は、ヒトの相当用量で記述し、この計算の基礎になったものの説明を加えなければならない。

(4) 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。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。

(5) 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。その関係が判明していない場合には、その旨記述しなければならない。

(ii) 8.2 授乳Lactation. 添付文書のサブセクションには以下の情報をこの順序で記載しなければならない：

(A) リスクサマリー 下位見出し「リスクサマリーRisk Summary」で、本セクションの § 201.57(c)(9)(ii)(A)(1)～(c)(9)(ii)(A)(3) に示したように、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：「(薬剤名)の使用は、母乳哺育と両立できる。」この記述の後に（該当する場合）、リスクサマリーには乳汁産生に対する当該医薬品の作用、乳汁中の薬物の存在について判明していること、ならびに母乳哺育を受けている乳児への影響についてまとめなければならない。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、リスクサマリーにそのように記載しなければならない。薬剤が全身吸収されない場合、胎児リスクのサマリーには以下のように表記しなければならない：「(薬剤

名)は(身体)の名称)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。」薬剤が全身吸収される場合、リスクサマリーには、情報があれば、以下の点を記載しなければならない：

(1) 乳汁産生に対する薬剤の影響 リスクサマリーには、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。

(2) 乳汁中の薬物の存在

(i) リスクサマリーには乳汁中の薬物の存在を、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：薬剤は乳汁中に検出されない；薬剤が乳汁中に検出されたことがある；薬剤は乳汁中に存在していると予想される；薬剤は乳汁中に存在していると予想されない；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。

(ii) 薬剤が乳汁中に検出されないことが実証された場合、リスクサマリーには使用したアッセイの検出限界を記述しなければならない。

(iii) 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、1日あたりの推定摂取量、乳汁中に分泌される母親の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。

(3) 母乳哺育を受けている乳児への作用 リスクサマリー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ていなければならない。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、ならびに吸収、分布、代謝、排出の年齢に関連した違いに基づくものでなければならない。

(B) 臨床的検討 下位見出し「臨床的検討 Clinical Considerations」のもとで、添付文書には得られる程度に応じて以下の情報を示さなければならない：

(1) 母乳哺育を受けている乳児への曝露を最小限に留めるための情報。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。

(2) 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の作用。作用のモニタリングや対応についての推奨法を含む。

(3) 授乳中の用量調整に関する情報。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」セクションにも記載しなければならない。

(C) データ 下位見出し「データData」のもとで、添付文書の「授乳Lactation」サブセクションにはリスクサマリーならびに臨床的検討の根拠となったデータの概観を示さなければならない。

\*\*\*\*\*

## § 201.80 [改定]

4. § 201.80を以下のように改定する：

- a. パラグラフ見出し ‘Pregnancy category A.’ と本文の ‘Pregnancy Category A.’ をパラグラフ(f)(6)(i)(a)から削除する；
- b. パラグラフ見出し ‘Pregnancy category B.’ と本文の ‘Pregnancy Category B.’ をパラグラフ(f)(6)(i)(b)から削除する；
- c. パラグラフ見出し ‘Pregnancy category C.’ と本文の ‘Pregnancy Category C.’ をパラグラフ(f)(6)(i)(c)から削除する；
- d. パラグラフ見出し ‘Pregnancy category D.’ と本文の ‘Pregnancy Category D.’ をパラグラフ(f)(6)(i)(d)から削除する；
- e. パラグラフ見出し ‘Pregnancy category X.’ と本文の ‘Pregnancy Category X.’ をパラグラフ(f)(6)(i)(e)から削除する。

[以下の付録は連邦規則集には掲載されない]

### 付録

この付録は、得られているデータのタイプに応じた改定案の適用の例を示している。どの例も、仮想的な医薬品を用いている。

### 添付文書の妊娠サブセクションのサンプル

#### 1. 動物実験のデータのみがある医薬品； 発生毒性所見あり：

あらゆる妊娠に、薬物曝露の有無に関わらず、出生児欠損、消失、あるいはその他の有害ア

ウトカムが生じる背景リスクがある。以下に示す胎児リスクのサマリーには、ALPHATHONが背景リスクを超えて発生異常のリスクを生じさせる潜在的可能性について記載する。

#### 胎児リスクのサマリー

実験動物から得られたデータによると、ALPHATHON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（データ参照）

#### 臨床的検討

喘息は、全妊娠のおよそ1%に生じ、喘息に罹患していない女性の結果と比較して周産期死亡、低出生時体重、早産、妊娠高血圧の割合が多くなる。母親が軽度の低酸素状態であっても、発生中の胎児に影響を及ぼすリスクがあるので、喘息は妊娠中に良好にコントロールする必要がある。妊娠女性でALPHATHONを評価したヒトでの研究はない。リスクが最も高い妊娠期間については不明である。そのため、妊娠初期に予期せぬ曝露が生じることによるリスクを評価することができない。動物実験データからは、ALPHATHONの曝露により、妊娠初期の胎児死亡や主要臓器系の異常が生じる可能性がある。妊娠中の用量調整についてのデータはない。ヒトでのデータがないこと、および、動物実験データでリスクが示唆されていることから、処方者は、可能であれば（とりわけ第一トリメスター）妊娠女性ならびに妊娠を計画中の女性では、喘息の治療に他の手段を検討すべきである。

#### データ

ヒトに関するデータ

・ ALPHATHONに曝露されたヒトの妊娠に関するデータはない。

#### 動物実験データ

・ ラットの妊娠初期に、ヒトの推奨用量の0.75～1.0倍（体表面積で調整）の経口投与量で投与した生殖試験で、着床失敗、胎児吸収、ならびに、心臓、骨格、腎臓系に重大な先天性異常が認められ、母親の毒性を示す徴候はなかった。

・ 家兎の妊娠初期に、ヒトの推奨用量の0.33～1.0倍（体表面積で調整）の経口投与量で投与した生殖試験で、着床後胎児消失の割合が増加した。ヒトの3倍の用量で投与した試験では、著明な胎児消失が生じ、母親の毒性を示す徴候はなかった。

・ 胎児の成長、分娩、出生後合併症に対するALPHATHONの作用については、動物実験で評価していない。

## 2. 動物実験データのみがある医薬品；発生毒性所見なし：

あらゆる妊娠に、薬物曝露の有無に関わらず、出生児欠損、消失、あるいはその他の有害アウトカムが生じる背景リスクがある。以下に示す胎児リスクのサマリーには、GAMMAZINEが背景リスクを超えて発生異常のリスクを生じさせる潜在的可能性について記載する。

#### 胎児リスクのサマリー

実験動物から得られたデータによると、GAMMAZINEは発生異常のリスクを増加させるとは予想されない。

#### 臨床的検討

妊娠女性に尿路感染症が生じると、一般集団と比較して合併症が生じるリスクが高く、早産、出生時低体重、腎盂腎炎への進行の割合が高くなっている。妊娠中にGAMMAZINEの用量

を調節すべきかどうかについては、わかっていない。

#### データ

##### ヒトに関するデータ

・ GAMMAZINEに曝露されたヒトの妊娠に関するデータはない。

##### 動物実験データ

・ 体表面積で調整してヒトでの推奨用量の最大値の1.5倍に相当する投与量で妊娠中のラットおよび家兎に、妊娠期間を通じて投与して、催奇作用は認められなかった。胎児消失、死亡あるいは吸収、胎児の体重低下、その他の発生異常を示す所見はなかった。

## 3. 動物実験および（不十分な）ヒトでのデータがある：

あらゆる妊娠に、薬物曝露の有無に関わらず、出生児欠損、消失、あるいはその他の有害アウトカムが生じる背景リスクがある。以下に示す胎児リスクのサマリーには、KAPPAATEが背景リスクを超えて発生異常のリスクを生じさせる潜在的可能性について記載する。

#### 胎児リスクのサマリー

1件の後ろ向きコホート研究ならびに上市後の有害事象報告から得られた限定的なヒトに関するデータをもとにすると、KAPPAATEが重大な先天性異常や自然流産のリスクを高める可能性は低い。KAPPAATEを5～10 mg/日の用量で、第一トリメスターに短期（3週間未満）に曝露させても、重大な先天性異常や自然流産を背景発生率よりも増加させなかった。第二、第三トリメスターにKAPPAATEに曝露された少数例の妊娠女性では、重大な先天性異常の認められない新生児を出産した。動物実験デー

タに基づくと、KAPPAATEが発生異常のリスクを高める可能性は中等度と予想される。

#### 臨床的検討

妊娠中には、胸焼けや胃食道逆流 (GERD) の症状が好発し、第三トリメスターの女性のおよそ50%に生じる。妊娠中には、GERDを治療しなければ、逆流性食道炎が生じ、喘息患者では悪心と喘息が増加する可能性がある。ヒトでの限定的なデータをもとにすると、妊娠初期にKAPPAATEに予期せぬ曝露をしても、重大な先天性異常や自然流産が生じるとは考えられない。しかし、動物実験データからは、初期の胎児消失がKAPPAATE曝露により生じる可能性があることが示唆される。薬物動態試験では、第三トリメスターの妊娠女性にKAPPAATEの用量調整を行う必要がないことが示された (用量と用法ならびに臨床薬理のセクションを参照)。薬理学的に同様の作用をする薬剤では、動物実験で分娩遅延が生じることが示されているが、ヒトにおけるこの知見の意味については不明である。

#### データ

##### ヒトに関するデータ

・ 1件の後ろ向きコホート研究で第一トリメスターに5~10 mg/dayのKAPPAATEを用いた妊娠女性400例について報告されている<sup>1</sup>。ほとんどの使用 (90%) は、短期 (3週間未満) であった。KAPPAATEに曝露されたことによる第一トリメスターの合計形成異常発生率は3.4% (95% CI 1.3-7.2) であり、これに対して比較

群では4.1% (95% CI 1.6-6.2) であった。このコホートでは、合計形成異常発生率の相対リスクが2.0の基準を大幅に除外することができた。自然流産の発生率は、両群で異ならなかった。

・ 妊娠中に5~10 mg/dayのKAPPAATEに曝露された女性125例に関する上市後報告では、一般集団での背景発生率と比較して、重大な先天性形成異常が生じるリスクが増加しないことが示唆されている。しかし、いずれの報告例でも、在胎齢や曝露期間に関するデータはない。上市後の有害事象の報告が自発的な性格を持つものであること、および報告されない例があることから、これらの結果の解釈には限界がある。

・ KAPPAATEを32~36週の妊娠女性に1回投与しても、薬物動態に変化は認められなかった (臨床薬理のセクション参照)。

##### 動物実験データ

・ ラットでは、KAPPAATEは体表面積で調整して、ヒトの用量の最高7倍で投与しても、催奇性や殺胎児作用は観察されなかった。

・ 家兎では、体表面積で調整して、ヒトの用量の約5~50倍母親にKAPPAATEを投与すると、胚死亡、胎児吸収、妊娠中断、ならびに胎児成長障害が用量依存的に生じた。

・ 分娩には何ら影響がなかった。

#### 4. ヒトに関するデータが十分にある医薬品：

あらゆる妊娠に、薬物曝露の有無に関わらず、出生児欠損、消失、あるいはその他の有害アウトカムが生じる背景リスクがある。以下に示す胎児リスクのサマリーには、Deltamanが背景リスクを超えて発生異常のリスクを生じさせる潜在的可能性について記載する。

<sup>1</sup> Smith J.D., M.R. Perkins, "Retrospective study on pregnant women exposed to Kappaate," *Some Medical Journal*, 121(55):123-134, 2002.

### 胎児リスクのサマリー

ヒトに関するデータでは、DELTAMANが先天性形成異常もしくは神経管欠損症の総合的リスクを増加させることは示されていない。DELTAMANに対するヒトでの曝露の報告例の大半は、第一トリメスターの曝露である。重大な形成以上の発生率の2.5倍の上昇、ならびに、神経管欠損症の発生率を10倍の上昇を検出するのに十分な疫学研究では、リスクを検出できなかった。動物実験データをもとにすると、DELTAMANが他の発生異常のリスクを高める可能性は低いと予想される。

### 臨床的検討

妊娠可能な年齢の女性100名中およそ1例が糖尿病に罹患している。妊娠中に、糖尿病の女性では、流産、早産、死産、巨人症、心臓欠損および神経管欠損を含む先天性形成異常のリスクが高くなる。糖尿病の管理が十分に行われていない女性から生まれた新生児では、呼吸困難、低血糖、黄疸のリスクが高い。ヒトでのデータをもとにすると、妊娠初期にDELTAMANに対する予期せぬ曝露が生じて、重大な先天性異常や神経管欠損のリスクは高くなっていない。DELTAMANを妊娠中に使用する際に用量調整が必要かどうかに関しては、データがない。

### データ

#### ヒトに関するデータ

・ 集団ベースの前向きコホート疫学研究であるDELTAMAN妊娠曝露登録システムでは、2000年1月からデータを収集してきた。2007年12月の時点で、この登録システムには、妊娠中にDELTAMANに曝露された乳児1,055例（997例が第一トリメスター、58例が第一トリメスター以降）のアウトカムが記録されてい

る。DELTAMANに子宮内曝露しても、出生時点で重大な先天性形成異常のリスクの増加は伴っていなかった（オッズ比0.93, 95% CI 0.52-1.39）。神経管欠損症を持って生まれた乳児の数は、DELTAMAN曝露乳児と対照乳児で同程度であった。この研究のサンプルサイズは、重大な形成異常の発生率の2.5倍の上昇を検出する90%の統計検出力、神経管欠損症の発生率の10倍の上昇を検出する80%の統計検出力を持っていた。

・ 1件の後ろ向きコホート研究で、DELTAMANあるいはDELTAMANと同様の薬理作用の他の医薬品に第一第一トリメスターに曝露された妊娠869例（DELTAMAN曝露は245例）について報告している<sup>2</sup>。重大な形成異常の合計発生率は4.1%（95% CI 3.2-5.1）、第一トリメスターにDELTAMANに曝露することによる発生率は3.4%（95% CI 1.3-7.8）であった。第一トリメスターにDELTAMANに曝露したことに伴う重大な形成異常の、曝露していない女性と比較した相対リスクは、0.92（95% CI 0.34-2.3）であった。本研究のサンプルサイズは、重大な形成異常の発生率の4倍の上昇を検出する80%の統計検出力を有していた。

#### 動物実験データ

・ 妊娠ラットおよびマウスがヒトの最大推奨用量（体表面積で調整）でDELTAMANに曝露されると、仔に胚死亡および形成異常が生じた。ラットでは骨格異常が最も多かった形成異常であり、マウスでは、心臓、骨格、尿路の異常がもっとも高頻度で認められた。妊娠マウスとラットにヒトの用量のそれぞれ15~25倍と5~20倍に相当する用量（体表面積で

<sup>2</sup> Jones A.B. and C.D. Smith, "Exposure to Deltaman during pregnancy," *Medical Journal*, 98:56-68, 2000.

調整)で投与すると、神経管欠損症が認められた。ヒトの最大用量の15倍以上の用量(体表面積で調整)でDELTAMANを妊娠中に投与したラットの仔では、行動異常と体重増加不良が認められた。

・ カニクイザルにヒトの最大推奨用量の1～10倍(体表面積で調整)投与した研究で、神経管異常ならびに骨格異常が用量依存的に増加することが示された。

#### 添付文書の授乳サブセクションのサンプル

##### 1. データがない医薬品：

###### リスクサマリー

ALPHAZINEの乳汁産生に対する影響、乳汁中の存在、あるいは母乳哺育を受けている乳児に対する作用を評価する研究は実施されていない。

###### 臨床的検討

母親の高血圧の治療を行うのに他の内科療法がある。

###### データ

データはない

##### 2. 薬物クラスでの情報はあがる、ヒトのデータはない医薬品：

###### リスクサマリー

THETAMの乳汁産生に対する影響、乳汁中の存在、あるいは母乳哺育を受けている乳児に対する作用を評価する研究は実施されていない。同じクラスの他の医薬品での経験に基づくと、母親がTHETAMを使用すると、母乳哺育

を受けている乳児に好中球減少が生じる可能性がある。母乳哺育を受けている乳児に好中球減少が生じる可能性があるため、母乳哺育を中止するか、THETAMの使用を中止するかの判断を行わなければならない。

###### 臨床的検討

母親の真菌感染症の治療に、他の内科的療法がある。

###### データ

データはない

##### 3. ヒトのデータがある医薬品：

###### リスクサマリー

GAMMATOLは乳汁中に分泌される。母親に1日400 mgの用量で投与すると、投与後の24時間採取した乳汁中の平均濃度は、10 mcg/mLであり、定常状態の母親の血清中の薬剤濃度よりも低い。1日の平均乳汁消費量150 mL/kg/dayをもとにすると、生後2ヶ月の乳児は、乳汁からおおよそ6 mg/dayのGAMMATOLを消費することになる。これは母親に対する投与量の約1.3%である。乳汁からのGAMMATOLの吸収と曝露を評価する研究は行われていない。乳汁産生に対するGAMMATOLの影響、ならびに母乳哺育を受けている乳児に対するGAMMATOLの作用を評価する研究は行われていない。

###### 臨床的検討

GAMMATOLは1日1回の服用であるので、母乳を与える頻度が低い時点で授乳した直後にGAMMATOLを服用することで、乳児の曝露を低減させることができる。

###### データ

・ 生後2ヶ月の乳児を持ち、完全母乳哺育をしていた女性30例で授乳研究を実施した。研究に参加した女性は全て、400 mgのGAMMATOLを1日1回服用した。GAMMATOLの服用後の24時間、授乳開始時点と授乳終了時点で、それぞれの乳房から乳汁検体を採取した。服用から3時間後に平均最大乳汁中濃度20 mcg/mLが生じ、その後の12時間にわたって、乳汁中の薬剤濃度が急速に低下した。乳汁中の平均濃度は10 mcg/mLであった。投与から36時間以降に採取した乳汁からは、薬剤を検出されなかった。乳汁産生に対するGAMMATOLの影響、ならびに母乳哺育を受けている乳児に対するGAMMATOLの作用を評価するデータはない。

日付：2008年5月16日

**Jeffrey Shuren,**

*Associate Commissioner for Policy and Planning.*

[FR Doc. E8- 11806 Filed 5- 28- 08; 8:45 am]

**BILLING CODE 4160 - 01**

2) FDA Pregnancy Category 'A, B, C, D, X' を廃止する結果となった問題点

① 'A, B, C, D, X' で標記された妊娠カテゴリーは、簡単で便利なリスク評価であるように臨床医が感じており、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日常的に拠り所とされているが、実際の妊婦の治療はカテゴリーの定義が示唆するものより複雑であるため、このカテゴリーに頼ると、しばしば間違った結果となる恐れがあるという懸念が示された。

② カテゴリーを定義している内容は、リスク増加のみに基づくものではないにもかかわらず、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胎児の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。

具体的には、カテゴリー 'C' 並びに 'D' と 'X' には、リスクとベネフィットを比較検討する概念が含まれている。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有している可能性があるが、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結果となる。

③ 臨床家は、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から得る恐れがある。

実際、'A, B, C, D, X' で標記された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に関わらず大きく注目しているため、発生するリスクの重大性、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結果となる。

例えば、曝露による胎児へのリスクが大奇形であっても小奇形であっても、また、6%であっても12%であっても同じカテゴリーに位置することを意味している。

④ 'A, B, C, D, X' で標記された判定基準では、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、全医薬品の60%以上が割りつけられているカテゴリーCにおいては、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、動物実験が実施されていない薬剤の両方を含んでいる。

⑤ 'A, B, C, D, X' で標記された判定基準では、臨床判断においてリスクを特徴づける、胎児リスクの重篤度、発生率、あるいはタイプに基づいた生殖・発生における有害作用の内容を把握できない。

⑥ 根拠データのタイプ、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リスクの違いや、リスクを検出したデータの品質（例、統計的有意性、研究デザイン）の区別をしていない。

⑦ ‘A, B, C, D, X’ で標記された判定基準では、妊婦が使用した薬剤の用量、投与期間、投与頻度、投与経路、曝露の妊娠時期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表現していない。

⑧ ‘A, B, C, D, X’ で標記された判定基準では、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、妊娠が見つかる前の偶然の薬剤曝露に関して検討していることはほとんどない。しかし、日常臨床では妊娠の約50%は計画していなかったものであるとの報告がある。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ため、この臨床判断に必要な情報を表現していないことによる不利益が生じている。

⑨ 妊娠中に必要な薬剤を使わないことの母体並びに胎児へのリスクについて論じていない。

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。

① より多くの情報が示される必要があり、最も重要な情報を最初に記述すべきである。特に、ヒトでの曝露に関する情報は、たとえ少数例であっても情報提供されるべきである。

② 妊娠母体の疾病状態による背景リスクか、妊娠中に危険が生じる一般的な背景リスクと比較して、薬物曝露によるリスクの上昇がどの程度であるのか表現することが重要。

③ リスクの標記に先立って、ヒトの生殖では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添付文書の読者に注意喚起する一般的表現を含める必要がある。

④ リスクの標記に際しては、定量的記述のほうが定性的記述よりも臨床判断に与える情報量が多く、問題が少ない。

⑤ リスクの標記に際しては、リスク比を示すよりも、絶対的リスクをもって記載したほうが、実在するリスクを過大に評価する恐れがなく望ましい。

⑥ 動物実験のデータの表現では、毒性を記述すること、用量応答に関する情報を含めることに焦点をあてるべきである。

⑦ 「データがないこと」と「データが少ないこと」とは区別すべきである。

⑧ 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は早計である。

⑨ 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。

⑩ 添付文書には事実を記載すべきであり ‘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必要がある。何故なら、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。

⑪ 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は好ましくない。

⑫ 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。

⑬ 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。

⑭ 母乳哺育により、新生児期後の乳児の死亡率や、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。

⑮ 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。

⑯ 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。

⑰ 薬剤が全身吸収されず、かつ、胎児への間接的危害を生じることが判明していない場合には、妊婦・授乳婦に関する注意記載自体をしないとの考え方があるが、医師、薬剤師等には、この記載を省いた理由を知る方法がないため、混乱を招く。

⑱ 医薬品の使用で予想される一般的な副作用や、他の毒性は、‘A, B, C, D, X’等のシンボル文字によるリスク表記を行うことはない。従って、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伝達することができると考えられる。

⑲ 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検討する必要がある。

⑳ 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健康や生活の質に利益をもたらすことにならない。

#### 4) 米国の妊婦・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

本研究班が検討中の SEA 分類と米国で官報告示された妊婦・授乳婦に関する新たな添付文書記載要領には下記の違いがあることが確認された。

- ① いずれも、臨床家へ胎児リスクに関する根拠情報の伝達を加速することを目的としている。
- ② 米国では簡潔な記述式を目指しており、SEA 分類ではシンボル化を目指している。
- ③ リスクの程度、頻度、タイプ、並びに根拠情報の質と量を全て SEA 分類のみで伝えることは困難である。
- ④ SEA 分類では、妊婦を治療しないことのリスクについては言及していない。
- ⑤ SEA 分類では、妊娠中の用量調節に関する情報は対象としていない。
- ⑥ SEA 分類では、母乳保育中の乳児の薬物摂取量を母体投与量と比較して示す RID の概念を導入していない。

これは、SEA 分類が「リスクデータ」の存在を、疫学調査、ヒト使用経験、動物実験の観点からシンボル化して表記する形式であり、必ずしも「臨床上の考慮」について添付文書上のデータ構築を目的としていないという差異に起因している可能性が考えられる。

#### D. 考察

我が国ばかりでなく、米国、EUにおいても、妊娠・授乳期の薬物療法に関する添付文書の記載のあり方は見直しの時期に来ている。

米国では、‘ABCDX’のシンボルを用いた Pregnancy Categoryを廃止しようとしている。この背景には、幾つかのポイントとなる理由がある。このうち、胎児リスクの重篤度、発生率、あるいはタイプに基づいた生殖・発生における有害作用の内容を把握できないこと、根拠データのタイプ、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リスクの違いや、リスクを検出したデータの品質の区別をして

いないこと、薬剤の曝露時期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は、SEA分類は表現しうる構造を有しており、シンボルを用いたPregnancy Categoryの限界をある程度クリアしていると考えられる。

一方、SEA分類のみでリスクの程度、頻度、タイプ、並びに根拠情報の質と量を臨床家に伝えることは困難であり、SEA分類の構造には、妊婦を治療しないことのリスクについては含まれていないこと、妊娠中の用量調節に関する情報は対象としていないことなど、妊婦を対象とした医薬品の適正使用の推進を担う添付文書の記載要領と考えるとき、何らかの形で補足すべき情報が存在している可能性が示唆された。

また、医薬品の開発がグローバル化している中、米国FDAとは別に、欧州においてEMAが2006年にヒト生殖・授乳期に使用する医薬品のリスクアセスメントに関するガイドライン(下記)を公表しており更なる調査と評価が必要と考えられた。Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), “Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: From Data to Labelling, Annex I” European Medicines Agency, Evaluation of Medicines for Human Use, Doc Reference EMEA/CHMP/203927/2005, London, 23 March 2006

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/qrd/qrdtemplate.htm> (last viewed 4/23/08).

最後に、米国FDAが官報告示した新たな添付文書記載要領は妊婦に関するヒトデータに基づく記載を強く求めている。これを実現するために、米国添付文書では、妊婦を対象とした薬物療法のレジストリーが存在することを記載することを求めている。我が国においても添付文書の妊婦・授乳婦の項の記載の充実化を図るためには、SEA分類を基盤とした記載要領の見直しとともに、レジストリー研究、コホート研究を推進する基盤作りが必要と考えられた。

## E. 結論

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う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故の制約として、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。

また、SEA分類の改良あるいは別の手法を用いて、妊婦を治療しないことのリスク、妊娠中の用量調節に関する情報など「臨床上の考慮」について、添付文書に記載しうる方策を検討すべきと考えられた。

## 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

現時点で計画されていない。

### 2. 学会発表

日本医薬品情報学会、クリニカルファーマシーシンポジウムにおける発表を予定している。(2011, 7月9日～10日, 旭川)

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

### 1. 特許取得

現時点で計画されていない

### 2. 実用新案登録

現時点で計画されていない

### 3. その他

表1.-実施計画

新しい妊娠/授乳内容の要件に従う必要のある承認申請	新しい妊娠/授乳内容に沿った添付文書の承認をFDAに求める期限
新薬申請あるいは保留中：	
妊娠最終規則の発効日以降に提出する申請	申請時点
妊娠最終規則の発効日に保留中であった申請	妊娠最終規則の発効日から4年後あるいは承認時点、いずれか遅いほう
医師向け添付文書規則の適用を受ける承認済み申請：	
2001年6月30日から2002年6月29日（この日を含む）まで、および2005年6月30日から2007年6月29日（この日を含む）までに承認された申請	妊娠最終規則の発効日から3年後
2007年6月30日から妊娠最終規則の発効日までの間に承認された申請	妊娠最終規則の発効日から4年後
2002年6月30日から2005年6月29日（この日を含む）までに承認された申請	妊娠最終規則の発効日から5年後

表2.-PLRの適用を受ける申請の推定件数<sup>1</sup>

年	将来の申請		保留中、最近承認済み		合計	
	新薬	ジェネリック薬	新薬	ジェネリック薬	新薬	ジェネリック薬

表3.-製薬企業の規模ならびにタイプ別の添付文書の改定にかかるコスト

製薬企業のタイプ	人件費(\$)	材料費(\$)	合計(\$)
ジェネリック医薬品：			
新薬（製品の推定シェア）			
小企業（5%）			
中規模企業（5%）			
大企業（5%）			

出典：68 FR 6062 at 6074、2004年のコストから更新し、材料費から過剰在庫コストを除外

表4.-PLRの適用を受ける申請で新規内容を準備し、既存の添付文書を改定するのにかかる1回コスト<sup>1</sup>

年	1回コスト（百万ドル）		
	新薬	ジェネリック	合計

1丸め誤差があるため、コストが合計と一致しない。影響を受ける医薬品の数と内訳については、本文書の表2参照

表5.-PLRの適用を受ける申請の医薬品のタイプ別のTRADE 添付文書の推定累積印刷部数<sup>1</sup>

年	累積印刷部数 (百万部)		
	新薬	ジェネリック	合計

1丸め誤差があるため、コストが合計と一致しない。累積部数の計算では、製薬企業が、1つの新薬について650,000部、ジェネリック医薬品では370,000部印刷し、承認を受けたら、市場に残ると推定している。

表6-TRADE 添付文書の文字数増加による年間印刷コストの累積増加量<sup>1</sup>

年	薬剤タイプ別コスト <sup>2</sup> (百万ドル)			
	新薬	ジェネリック	サンプル	合計

1丸め誤差があるため、コストが合計と一致しないことがある。

2製薬企業には、新薬trade 添付文書を10万部印刷するのに約72.37ドルのコスト増加、ジェネリック医薬品のtrade 添付文書を10万部印刷するのに約76.58ドルのコスト増加が年間かかる。処方薬に添えるTrade 添付文書は、年間約65,132ドルのコスト増となる。詳細については、本文書のセクションIX.C.2.b.i参照のこと。

表7.-申請の累積受理件数と、文字数の多くなった添付文書をPDRに掲載するのにかかる年間累積コスト<sup>1</sup>

年	影響を受ける新薬申請の累積件数 <sup>2</sup>	年間コスト増加量 (100万ドル)

1丸め誤差があるため、コストが合計と一致しないことがある。

2 新規内容を加えた新薬の75% (本文書の表2参照) がPDRに掲載されると予想。

表8.-コンプライアンスコストのサマリー<sup>1</sup>

年	1回コスト (百万ドル)	年間コスト (百万ドル)	合計コスト (百万ドル)	現在価値 (百万ドル)	
				3%	7%

1丸め誤差があるため、コストが合計と一致しないことがある。