

maximum milk concentration of 20 mcg/mL occurred 3 hours after dosing and drug concentrations in milk rapidly declined over the next 12 hours. The average milk concentration was 10 mcg/mL. No drug was detectable in milk samples obtained 36 hours or later after dosing. No data are available to assess the impact of GAMMATOL on milk production or its effects on the breast-fed child.

Dated: May 16, 2008.

**Jeffrey Shuren,**

*Associate Commissioner for Policy and Planning.*

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

BILLING CODE 4160-01-S

## DEPARTMENT OF HOMELAND SECURITY

### Coast Guard

#### 33 CFR Part 165

[Docket No. USCG-2008-0290]

RIN 1625-AA00

#### Safety Zone; Gulf of Mexico—Johns Pass, FL

**AGENCY:** Coast Guard, DHS.

**ACTION:** Notice of proposed rulemaking.

**SUMMARY:** The Coast Guard proposes to establish a temporary safety zone on the waters of Johns Pass, Florida while construction operations are being conducted. This rule is necessary to ensure the safety of the workers and mariners on the navigable waters of the United States. No person or vessel may anchor, moor, or transit the Regulated Area without permission of the Captain of the Port St. Petersburg, Florida.

**DATES:** Comments and related material must reach the Coast Guard on or before June 30, 2008.

**ADDRESSES:** You may submit comments identified by Coast Guard docket number USCG-2008-0290 to the Docket Management Facility at the U.S. Department of Transportation. To avoid duplication, please use only one of the following methods:

(1) *Online:* <http://www.regulations.gov>.

(2) *Mail:* Docket Management Facility (M-30), U.S. Department of Transportation, West Building Ground Floor, Room W12-140, 1200 New Jersey Avenue, SE., Washington, DC 20590-0001.

(3) *Hand delivery:* Room W12-140 on the Ground Floor of the West Building, 1200 New Jersey Avenue, SE, Washington, D.C. 20590, between 9 a.m.

and 5 p.m., Monday through Friday, except Federal holidays. The telephone number is 202-366-9329.

(4) *Fax:* 202-493-2251.

**FOR FURTHER INFORMATION CONTACT:** If you have questions on this proposed rule, call BM1 Charles Voss at Coast Guard Sector St. Petersburg, (813) 228-2191 Ext 8307. If you have questions on viewing or submitting material to the docket, call Renee V. Wright, Program Manager, Docket Operations, telephone 202-366-9826.

#### SUPPLEMENTARY INFORMATION:

##### Public Participation and Request for Comments

We encourage you to participate in this rulemaking by submitting comments and related materials. All comments received will be posted, without change, to <http://www.regulations.gov> and will include any personal information you have provided. We have an agreement with the Department of Transportation (DOT) to use the Docket Management Facility. Please see DOT's "Privacy Act" paragraph below.

##### Submitting Comments

If you submit a comment, please include the docket number for this rulemaking (USCG-2008-0290), indicate the specific section of this document to which each comment applies, and give the reason for each comment. We recommend that you include your name and a mailing address, an e-mail address, or a phone number in the body of your document so that we can contact you if we have questions regarding your submission. You may submit your comments and material by electronic means, mail, fax, or delivery to the Docket Management Facility at the address under **ADDRESSES**; but please submit your comments and material by only one means. If you submit them by mail or delivery, submit them in an unbound format, no larger than 8½ by 11 inches, suitable for copying and electronic filing. If you submit them by mail and would like to know that they reached the Facility, please enclose a stamped, self-addressed postcard or envelope. We will consider all comments and material received during the comment period. We may change this proposed rule in view of them.

##### Viewing Comments and Documents

To view comments, as well as documents mentioned in this preamble as being available in the docket, go to <http://www.regulations.gov> at any time. Enter the docket number for this rulemaking (USCG-2008-0092) in the

Search box, and click "Go >>." You may also visit either the Docket Management Facility in Room W12-140 on the ground floor of the DOT West Building, 1200 New Jersey Avenue, SE., Washington, DC 20590, between 9 a.m. and 5 p.m., Monday through Friday, except Federal holidays; or the Coast Guard Sector St. Petersburg, Prevention Department, 155 Columbia Drive, Tampa, Florida 33606-3598 between 7:30 a.m. and 3:30 p.m., Monday through Friday, except Federal holidays.

##### Privacy Act

Anyone can search the electronic form of all comments received into any of our dockets by the name of the individual submitting the comment (or signing the comment, if submitted on behalf of an association, business, labor union, etc.). You may review the Department of Transportation's Privacy Act Statement in the **Federal Register** published on April 11, 2000 (65 FR 19477), or you may visit <http://DocketsInfo.dot.gov>.

##### Public Meeting

We do not now plan to hold a public meeting. But you may submit a request for one to the Docket Management Facility at the address under **ADDRESSES** explaining why one would be beneficial. If we determine that one would aid this rulemaking, we will hold one at a time and place announced by a later notice in the **Federal Register**.

##### Background and Purpose

Flatiron Construction will be performing construction work on the new Johns Pass Bridge. This work will involve setting girders, installing a new fendering system, setting the deck, setting overhangs, placing resteel, pouring the bridge deck, and wrecking the old bridge's deck on the Johns Pass old bridge. These operations will require the closure of the navigable channel. The closures will only be for limited times, during nighttime hours, and scheduled to accommodate the local marine traffic. The nature of the operation and environment surrounding the Johns Pass Bridge presents a danger to the workers and mariners transiting the area. This proposed safety zone is being established to ensure the safety of life on the navigable waters of the United States.

##### Discussion of Proposed Rule

The proposed safety zone encompasses the following waters of the Gulf of Mexico, Florida: all waters from surface to bottom, within a 100-yard radius of the following coordinates: 27°46'58" N, 082°46'57" W. Vessels are

厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書

SEA 分類に対する一般産婦人科医の評価調査

研究分担者 濱田 洋実 筑波大学大学院人間総合科学研究科・准教授

研究要旨

我々の提唱する SEA 分類について、一般臨床における有用性を明らかにし、さらに今後の本分類普及の望ましい方向性を明らかにすることを目的に、1) SEA 分類の考え方、2) SEA 分類そのものについて、一般の産婦人科医がどのように評価するか、調査研究を施行した。

その結果、SEA 分類の考え方は、一般診療所に勤務する産婦人科医からも高い評価が得られた。ただし、記号だけではなく短いまとめの文章を併記する形式がより望ましいことが示唆された。SEA 分類そのものについては、その考え方を反映するものとして肯定的な評価が多い一方、その分類の個々の記述については、よりわかりやすい記述を模索すべきと考えられた。またその診療ガイドライン化への期待感は強いことが明らかとなった。

今後、本分類をより使いやすいものにすると同時に、その普及の手段として診療ガイドライン化を検討していく意義が示唆された。

A. 研究目的

平成 19 年度までの厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「臨床及び非臨床のデータに基づく医薬品の催奇形性のリスク分類に関する研究」における研究成果として、我々は SEA 分類の考え方を提唱した。さらに本厚生労働科学研究費補助金の昨年度までの研究成果として、具体的に、SEA 分類および SEA 分類の手引き（平成 22 年 2 月 9 日版）を完成させた。

我々の構築した SEA 分類は、従来の妊娠と薬に関する情報源の欠点を補うものであるが、昨年度までの本研究の結果からは、本分類をより使いやすいものにすると同時に、その普及について検討して

いくことが重要であると考えられた。その普及において重要な点の 1 つは、例えば他の診療科の医師等からの情報収集が容易でないような、特に一般診療所の医師において有用性が高いものでなければならない点と考えられる。

そこで本年度は、本 SEA 分類について、そうした一般臨床における有用性を明らかにし、さらに今後の本分類普及の望ましい方向性を明らかにすることを目的に、1) SEA 分類の考え方、2) SEA 分類そのものについて、一般の産婦人科医がどのように評価するか、調査研究を施行した。

B. 研究方法

日本産科婦人科学会茨城地方部会の会員医師のうち、診療所に勤務する医師 158

名を対象に、SEA 分類（平成 22 年 2 月 9 日版）を送付してその評価をアンケート調査した。さらに、本 SEA 分類の今後の方向性について、特に診療ガイドライン化についての意見を求めた。

（倫理面への配慮）

本研究においては、対象となる患者個人は存在しなかったが、調査に対する回答に個人情報が入ってしまう危険性を十分考慮し、そのようなことがないように調査対象産婦人科医に十分な注意喚起を行った。さらに、解析はインターネットに接続しないパーソナルコンピュータ上で行い、研究終了後すみやかに安全に消去した。

### C. 研究結果

調査対象の 158 名の医師のうち、計 67 名（42.4%）から回答を得た。その主な結果は以下の通りである。

まず SEA 分類の考え方（妊娠と薬に関する情報は、ヒトにおける研究(S)と妊娠女性における臨床経験(E)と動物実験データ(A)であるため、これらを別々に評価し、それらをもとにリスクグレーディングした上で、妊娠女性における当該医薬品の有益性を加味して評価すること、およびこれらを記号化して記述すること）については、「評価する」、「どちらかといえば評価する」を合わせると、61 名（91.0%）の医師の評価は肯定的と考えられた。「評価しない」と回答した医師はいなかった。記号化のメリットについては 48 名（71.6%）が肯定的に評価したが、「評価しない」あるいは「どちらかといえば評価しない」とした医師も 10 名（14.9%）おり、うち 7 名はその理由として、「記号だけではなく、その医薬品の妊娠女性への使用に関する、文章での一定のまとめがある方が望ましい」と回答した。

SEA 分類そのものについては、その考え方を反映するものとして「評価する」、「どちらかといえば評価する」を合わせ

ると、44 名（65.7%）の医師が肯定的に評価した。ただし、21 名（31.3%）の医師は「わからない」と回答した。この 21 名についてその理由を尋ねたところ、特に S 分類、A 分類およびリスクグレーディングの分類について、具体的に記述の理解が難しく評価ができないという回答が多かった。また、SEA の各分類からリスクグレードを導き出す一覧表についての疑問も寄せられた。

SEA 分類の今後の方向性について、診療ガイドライン化について尋ねたところ、64 名（95.5%）の医師が「評価する」あるいは「どちらかといえば評価する」と回答した。

### D. 考察

本 SEA 分類の考え方は、一般診療所に勤務する産婦人科医からも高い評価が得られた。ただし、記号化のメリットは認めるものの、その医薬品の妊娠女性への使用に関する、文章での一定のまとめがある方が望ましいと考える一般産婦人科医が少なくないことも明らかとなった。これらのことは、我々がこれまで行ってきた研究の方向性に誤りがなかったことを示していると考えられるとともに、やはり記号だけではなく短いまとめの文章を併記する形式がより望ましいことが示唆された。

一方、SEA 分類そのものについては、その考え方を反映するものとして肯定的な評価が多い一方、約 3 名に 1 名の医師が、具体的な分類の理解が難しいと回答した。ヒトを対象にした研究や動物実験の方法と結果の解釈について、一般の産婦人科医の理解が十分とは言えないことを表した結果かもしれないが、その個々の分類の記述について、よりわかりやすい記述を模索すべきと考えられた。また、リスクグレーディングの導き出し方については再度検討が必要と考えられた。

診療ガイドライン化については、ほとんどの医師が評価しており、自由意見と

しても「是非作成して欲しい」「診療ガイドラインという形で正しい手順を踏んで作成したものとなれば、患者の不安解消に大きく寄与するとともに、医療従事者と患者の相互理解にも役立つ」という声が多く寄せられ、一般診療所における日常診療にきわめて有意義な情報源となる期待感の表れと考えられた。

昨年度までの研究成果としては、1) FDA 分類や ADEC 分類では対応できない、わが国で開発された医薬品やわが国でのみ汎用される医薬品に対応ができること、2) 従来の医薬品添付文書に対してよくなされていた「結局、投与していいのかいけないのかわからない。」という批判に一定の答えを出すものであること、3) 医薬品添付文書への反映を含めて、情報伝達手段としてもきわめて有用性が高いと考えられること、の 3 つがあげられた。今回の研究結果により、これらの成果が再確認されるとともに、加えて SEA 分類を中心とした「妊娠と薬診療ガイドライン」作成に大きな意義がある可能性が示唆された。

#### E. 結論

SEA 分類は一般産婦人科臨床においても有用であり、また一般診療所勤務の産婦人科医においてはその診療ガイドライン化への期待感が強い。

#### 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. Ogishima H, Hamada H, Yoshikawa H, Murashima A, et al.: High-dose unfractionated heparin therapy in a pregnant patient with antiphospholipid syndrome: a case report. International Journal of Rheumatic Diseases, 2010, 13(3): e32-e35.

2. 濱田洋実: 日本における医薬品添付文書の記載要領と問題点. 薬物治療コンサルテーション: 妊娠と授乳 (伊藤真也、村島温子編), 南山堂, 59-68, 2010, 10 月.
3. 安部加奈子、濱田洋実: てんかん合併妊娠. 周産期医学 40(増刊): 243-246, 2011. 1 月.
4. 小嶋真奈、濱田洋実: 精神疾患合併妊娠. 周産期医学 40(増刊): 250-253, 2011. 1 月.

#### 2. 学会発表

1. 野口里枝、濱田洋実、吉川裕之、他: 当院における精神疾患合併妊娠の管理. 第 166 回日本産科婦人科学会茨城地方部会例会 (第 32 回茨城医学会産婦人科分科会)、2010 年 11 月、水戸.
2. 濱田洋実: 「妊娠と薬」の必修知識. 第 120 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会学術集会教育セミナー、2010 年 11 月 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

厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書

妊婦に対するベンゾジアゼピン系薬剤使用のあり方に関する検討並びに  
妊婦に使用するベンゾジアゼピン系薬剤の医薬品情報のあり方に関する検討

研究分担者：佐藤信範 千葉大学大学院薬学研究院・教授  
研究協力者：小林江梨子 千葉大学大学院薬学研究院・助教  
中村智徳 群馬大学大学院医学系研究科・准教授  
酒井のぞみ 千葉大学大学院薬学研究院  
田中恵未 千葉大学大学院薬学研究院  
鈴木美晴 千葉大学大学院薬学研究院

研究要旨

妊娠中の医薬品使用による胎児への影響等の安全性情報を検討し、将来的に妊婦を対象とした薬物療法を支援する情報システムを構築することを目標として、妊娠中におけるベンゾジアゼピン系薬剤使用の実態調査および妊娠中におけるベンゾジアゼピン系薬剤と妊娠転帰との関連性の検討を実施した。

群馬大学医学部附属病院の協力のもと、同病院の産婦人科で2008年1月1日から2010年8月24日までに分娩により妊娠を終了した女性のうち妊娠中にベンゾジアゼピン系薬剤を使用した患者を対象とし、薬歴及び診療記録をもとに妊娠中に使用した医薬品及び分娩した児の出生時の状態について後ろ向き調査を実施した。正常分娩となった37例のうち5例に三尖弁異常や薬物離脱症候群などの新生児異常がみとめられた。この37例に使用されていたベンゾジアゼピン系薬剤17種類(製品名分類)の医薬品添付文書には催奇形性や胎児毒性を明らかに否定する記述はみられなかったが、いくつかの医薬品ではヒトへの使用における催奇形性や胎児毒性の可能性を示唆する報告に関する記載があった。これらの17種類の医薬品について本邦の医薬品添付文書、米国FDA Pregnancy Category、豪州ADECのPrescribing Medicines in pregnancyを参照し妊婦に対する医薬品使用における危険性の分類について各国間での比較検討を行ったところ、本邦添付文書で禁忌とされている医薬品はなかったが米国の基準では禁忌に相当する医薬品が2種類使用されていた。調査対象17種類の医薬品のうち、米・豪の基準どちらにおいても分類が存在しない医薬品が6製品存在した。

背景・研究目的

妊婦に対して薬物療法を行う場合、胎を介して母体から移行した薬剤が胎児形態及び機能に与える影響と必要な薬治療を行わずに病状が悪化することによる母児への悪影響の両方を考慮する必

要がある。これらを考慮し、胎児にとって比較的安全で妊婦への投与に最適な医薬品選択・投与量設計等が望まれる。しかし現在、本邦においては妊婦に対する医薬品のリスク分類についての明確な公的指針はなく、医薬品添付文書において

も臨床上有用となる詳細な情報が乏しい状況である。

本研究は、最終的に「妊婦に対する薬物療法を支援する情報システム」を作製することを目標として、妊娠中にベンゾジアゼピン系薬剤を使用した場合の妊娠転帰に関して調査を行い、その関係性を検討することを目的とした。

## B. 研究方法・結果

調査対象は 2008 年 1 月 1 日から 2010 年 8 月 24 日までに、群馬大学医学部附属病院にて分娩を行った女性のうち妊娠中にベンゾジアゼピン系薬剤を使用した患者とした。使用したベンゾジアゼピン系薬剤がベンゾジアゼピン系抗てんかん薬のみであった症例はてんかんによる胎児への影響を考慮し除外した。調査は、診療録及び薬歴データをもとに後ろ向きに実施した。なお、この研究は事前に群馬大学医学部附属病院の倫理委員会の審査を受け、承認された。

収集した症例の情報は、

\*分娩した女性についての情報（年齢、出産予定日、出産日、妊娠・分娩歴、薬歴、既往歴等）

\*出産児の情報（性別・体重、出産児の形態及び機能異常の有無等）

また、研究対象の妊婦に対して使用された医薬品について、本邦における医薬品添付文書、米国 FDA Pregnancy Category(参考 1)、豪州 Prescribing Medicines in pregnancy(参考 2)を参照し、日・米・豪における妊婦に対しての医薬品使用に関するリスク分類の比較検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、群馬大学医学部附属病院の倫理委員会の審査を受け、承認された後実施されており、個人を特定するなど患者倫理に関して特段の問題が生じないよう検討がなされている。

## C. 研究結果

### 1) 後ろ向き症例調査

妊娠中にベンゾジアゼピン系薬剤を使用し分娩により妊娠を終了した 37 例についての情報が収集できた。

#### ①母体年齢

正常分娩を行った 37 例の母体年齢の中央値は 30.7 歳であり、最年少の患者は 19 歳、最高年齢の患者は 42 歳であった。母親の年齢分布を(図 1)に示した。

#### ②使用された医薬品

妊婦に対して使用されたベンゾジアゼピン系薬剤は一般名での分類で 16 種類、製品名での分類で 17 種類であった。作用時間型別並びに製品ごとの使用症例数を(表 2)に示した。作用時間型別では中時間作用型の抗不安薬が最も多く使用されていた。

#### ③新生児異常

37 例のうち、5 例の新生児に三尖弁異常や薬物離脱症候群等の異常がみとめられた。これら 5 例で妊娠中に使用されたベンゾジアゼピン系薬剤を(表 3)に示した。

#### ④早産及び低出生体重児

早産かつ低出生体重児となった双胎の 1 例を除き、早産となった症例は 3 例、低出生体重児であった症例は 4 例であった。そのうち 2 例が早産かつ低出生体重児であった。早産及び低出生体重児となった 5 例で妊娠中に使用されたベンゾジアゼピン系薬剤を(表 4)に示した。なお、以前に抗菌薬と早産及び低出生体重児との関連性を示唆した報告<sup>\*)</sup>を行ったが、本調査で早産及び低出生体重児となった例で抗菌薬は併用されていなかった。

### 2) 情報学的検討

#### ①添付文書における記載

今回の調査で妊婦に使用されていたベンゾジアゼピン系医薬品の添付文書等の情報を示した(表 5)。17 製品中 16 製品において「妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。」との記載であったが、プロ

チゾラムでは「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。」との記載であった。添付文書に記載されているヒトへの使用に関する報告において催奇形性及び胎児毒性を示唆する内容が3製品で記載されていた。動物実験に関しては4製品で有害事象の発生に関する報告が記載されていた。

#### ②日・米・豪での比較

妊婦に対する薬剤使用に関して日・米・豪で比較検討を行った(表5)ところ、本邦での添付文書においては17製品中16製品で有益性投与といった内容の記載であった。米国FDAの基準では、分類の存在する7種類の薬剤はX(禁忌)からCに分類されており同じベンゾジアゼピン系薬剤でも分類にばらつきがみられた。なお、X(禁忌)に分類されている薬剤はエスタゾラムとトリアゾラムの2種類であった。豪州ADECの基準では、分類が存在する9種類中8種類がCに分類されており、1種類のみBに分類されていた。リスク分類が存在しない薬剤が米国FDAの基準で9種類、豪州ADECの基準で7種類あった。そのうち6製品においては米国・豪州どちらにおいても分類が存在しなかった。

#### D. 考察

本調査の結果、妊娠中にベンゾジアゼピン系薬剤を使用し調査対象期間中に分娩をした37症例中5例で新生児に異常がみとめられた。そのうち三尖弁異常がみとめられた1例の新生児の母親は妊娠中に、添付文書で妊婦に対して「投与しないことが望ましい」と記載されているプロチゾラムと豪州ADECの基準でC分類のニトラゼパムを使用していた。ベンゾジアゼピン系薬剤のうち比較的风险が高いと評価されている医薬品を使用していたものの、これらの薬剤と新生児の三尖弁異常との関連性は明らかでない。新生児に異常がみとめられた他の4例中、1例で新生児に薬物離脱症候群が、他の1例で新生児黄疸が、さらに他の1例で新生児仮死(のちに死亡)がみとめられた。

これは、ベンゾジアゼピン系薬剤の添付文書で報告されている新生児の症状と異ならなかった。薬物離脱症候群の1例では分娩直前までプロマゼパムを連用していたことからベンゾジアゼピン系薬剤の影響が疑われた。早産及び低出生体重となった症例においては、表4、表5に示したように妊婦に対して使用されたベンゾジアゼピン系薬剤に偏りはなく、さまざまな製品が使用されたことから、本調査ではベンゾジアゼピン系薬剤と早産及び低出生体重児との関連性は見出せなかった。これらの早産及び低出生体重児となった例で妊婦に対して使用されたベンゾジアゼピン系薬剤以外の医薬品に関しても、これらの症例に対して共通して使用されたものはなく、薬剤と早産及び低出生体重児との関連性は見出せなかった。

本調査で使用されていた17製品の医薬品添付文書の記載は16製品で妊婦に対して有益性投与との記載のみであり、投与可否の詳細な基準についての記載はなかった。また、3製品で催奇形性及び胎児毒性を示唆するヒトへの使用における報告の記載があったが、それら有害事象の発現頻度など詳細な情報に関する記載はなく、妊婦に対して薬物治療を行う際に臨床上有用となる情報が乏しい現状であった。そのため臨床現場において医療従事者は各々の経験に頼って医薬品選択及び投与量などの治療方針を決定しており、妊婦に対する治療方針の決定に困難を伴っていると考えられた。

本調査において使用された薬剤で、本邦の添付文書上禁忌とされている薬剤はなかったが、エスタゾラムとトリアゾラムの2種類の薬剤は米国FDAの基準でX(禁忌)に分類されていた。この2種類の薬剤は、本邦添付文書での臨床報告に関する記載が「他のベンゾジアゼピン系化合物」に関する情報のみであり、その薬剤自体に関する情報が本邦において乏しい状況であるか、人種差、社会的環境などによるリスクへの影響等が考えられた。また、本調査対象症例で使用された医薬

品のうち米国 FDA 及び豪州 ADEC の基準で分類がない医薬品が存在したが、これは該当医薬品が各々の国において未承認又は販売されていないためと考えられる。このように本邦と海外での承認・販売状況の違いや人種差によるリスクへの影響からも、本邦独自でのリスク分類及び薬物治療の指針となる情報システム構築の必要性を改めて認識する結果となった。

#### E. 結論

本調査の結果、1例の新生児で三尖弁異常がみとめられたが薬剤使用との因果関係は見出せなかった。しかし薬物離脱症候群等については、使用薬剤の添付文書にも記載されており、妊娠中のベンゾジアゼピン系薬剤使用による新生児への影響が疑われる結果となった。また、本調査で妊婦に対して使用されたベンゾジアゼピン系薬剤のうち本邦の添付文書における記載で禁忌とされている医薬品はなかったが、米国 FDA の基準では禁忌に相当する医薬品が使用されていた。本調査は少数例であったため、症例数を増やして薬剤使用の実態調査及び胎児への影響に関してさらに詳細な調査を進めていく必要がある。

#### F. 健康危害情報

特記すべき事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1. 矢部久美、佐藤信範、他：「妊娠女性への一般用医薬品の使用実態」第43回日本薬剤師会学術大会、2010、10月10日～11日、長野。
2. 與那原希、佐藤信範、他：「医療用医薬品添付文書における記載内容の調査及び検討- 催奇形性に関する表現について-」第43回日本薬剤師会学術大会、2010、10月10日～11日、長野。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 用新案登録

なし

##### 3. その他

なし



図1. 母親の年齢分布

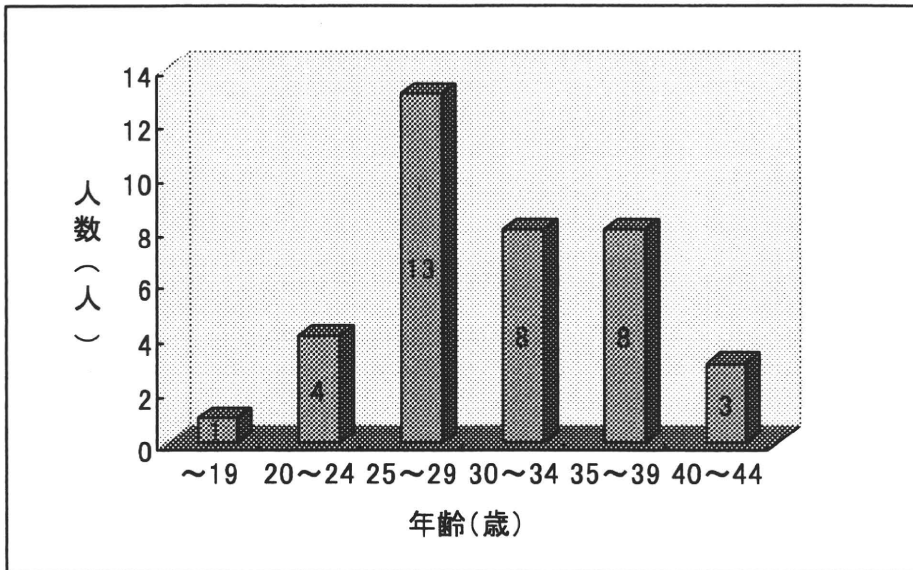


表2. 作用時間型別/ベンゾジアゼピン系薬剤使用症例数

	作用時間	成分名	製品名	症例数
抗不安薬	短時間	クロチアゼパム	リーゼ®	2
		エチゾラム	デパス®	7
	中時間	アルプラゾラム	ソラナックス®	12
		ロラゼパム	ワイパックス®	7
		プロマゼパム	レキソタン®	4
	長時間	クロキサゾラム	セパゾン®	4
		クロナゼパム	ランドセン®	1
			リボトリール®	1
	ジアゼパム	セルシン®	3	
	超長時間	ロフラゼブ酸エチル	メイラックス®	7
催眠・鎮静薬	超短期	トリアゾラム	ハルシオン®	2
		ゾピクロン	アモバン®	1
		酒石酸ゾルピデム	マイスリー®	4
	短時間	プロチゾラム	レンドルミン®	6
		ロルメタゼパム	エバミール®	1
	中時間	エスタゾラム	ユーロジン®	1
		ニトラゼパム	ベンザリン®	1

表 3. 新生児異常がみとめられた症例で妊娠中に使用された薬剤

患者No.	新生児異常/詳細	使用した医薬品名	
		製品名	成分名
1	三尖弁奇形 (低出生体重児)	ベンザリン® レンドルミン®	ニトラゼパム プロチゾラム
2	卵巣嚢腫	ソラナックス® セパゾン® デパス®	アルプラゾラム クロキサゾラム エチゾラム
3	薬物離脱症候群 高ビリルビン血症	レキソタン®	プロマゼパム
4	黄疸 高ビリルビン血症	ハルシオン® デパス®	トリアゾラム エチゾラム
5	新生児仮死、死亡 (極低出生体重児)	ソラナックス® ランドセン® レキソタン®	アルプラゾラム クロナゼパム プロマゼパム

表 4. 早産及び低出生体重児となった症例で妊娠中に使用された薬剤

	患者 No.	使用したベンゾジアゼピン系催眠・鎮静剤	
		製品名	成分名
早産	I	ソラナックス®	アルプロゾラム
早産かつ低出生体重児	II	アモバン®	ゾピクロン
	III	レンドルミン®	プロチゾラム
低出生体重児	IV	ベンザリン® レンドルミン®	ニトラゼパム プロチゾラム
	V	ソラナックス® ランドセン® レキソタン®	アルプラゾラム クロナゼパム プロマゼパム

表5. 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人への薬剤使用に関する情報

成分名	製品名	添付文書				※(一)・・・未承認又は未販売		
		投与	安全性	臨床報告	動物実験	FDA	ADEC	
プロチゾラム	レンドルミン®	[妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。]	[妊娠中の投与に関し、安全性は確立していない。]	[妊娠中に本剤の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。]		-	-	
ジアゼパム	セルシン®					D	C	
ロフラゼパム酸エチル	メイラックス®					-	-	
アルプラゾラム	ソラナックス®				[本剤を動物に大量投与したとき、骨格異常、胎仔の死亡、出産仔の発育遅延の増加が報告されている。]	D	C	
エスタゾラム	ユーロジン®		[妊娠中の投与に関し、安全性は確立していない。]			X	-	
ロラゼパム	ワイパックス®				[妊娠動物(マウス)にロラゼパムを大量投与した実験で、胎児に口蓋裂及び眼瞼裂を認めたとの報告がある]	D	C	
プロマゼパム	レキソタン®					-	C	
ロルメタゼパム	エバミール®		[妊娠中の投与に関し、安全性は確立していない。]			-	-	
クロキサゾラム	セパゾン®		[妊婦(3か月以内)又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること]		[妊娠中に他のベンゾジアゼピン系化合物の投与をうけ、出生した新生児に口唇裂(口蓋裂を伴うものを含む)等が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。]		-	-
トリアゾラム	ハルシオン®						X	C
ニトラゼパム	ベンザリン®			[ラットでの試験(50, 100, 200mg/kg強制経口投与、妊娠8~14日(7日間))において、50mg/kg投与群で内臓変異(仮性水腎症等)の発現率の増加がみられ、100mg/kg投与群で外形異常(水頭症、小眼症、小耳症、尾の異常等)及び骨格異常(頸椎弓異常等)の発現率の増加がみられた。また、100及び200mg/kg投与群で胎児死亡率の増加がみられた。]	-	C		
エチゾラム	デパス®			[動物実験により催奇形作用が報告されている。]	-	-		
クロチアゼパム	リーゼ®				-	-		
ゾルピデム酒石酸塩	マイスリー®		[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]		C	B3		
ゾピクロン	アモバン®		[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]		-	C		
クロナゼパム	ランドセン®	[妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性(母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること]				D	C	
	リボトリール®							

表 6. 妊娠後期及び分娩前の婦人への薬剤使用に関する情報

成分名	製品名	添付文書		
		妊娠後期	分娩前	臨床報告
プロチゾラム	レンドルミン®	[妊娠後期の婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。]( * 1)	[分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系化合物で報告されている。]( * 2)	[ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。]( * 3)
ジアゼパム	セルシン®			
ロフラゼパ酸エチル	メイラックス®			
アルプラゾラム	ソラナックス®			
エスタゾラム	ユーロジン®			
ロラゼパム	ワイパックス®			
プロマゼパム	レキソタン®			
ロルメタゼパム	エバミール®			
クロキサゾラム	セバゾン®			
トリアゾラム	ハルシオン®			
ニトラゼパム	ベンザリン®			
エチゾラム	デパス®			
クロチアゼパム	リーゼ®			
ゾルピデム酒石酸塩	マイスリー®			
ゾピクロン	アモバン®			
クロナゼパム	ランドセン®	( * 1)	( * 2)	( * 3)
	リボトリール®			

参考 1.

アメリカ合衆国FDA胎児危険度分類	
カテゴリーA	適切な、かつ対照のある研究で、妊娠第一期 (first trimester) の胎児に対するリスクがあることが証明されておらず、かつそれ以降についてもリスクの証拠が無いもの。
カテゴリーB	動物実験では胎児に対するリスクが確認されていないが、妊婦に対する適切な、対照のある研究が存在しないもの。または、動物実験で有害な作用が確認されているが、妊婦による対照のある研究では、リスクの存在が確認されていないもの。
カテゴリーC	動物実験では胎児への有害作用が証明されていて、適切で対照のある妊婦への研究が存在しないもの。しかし、その薬物の潜在的な利益によって、潜在的なリスクがあるにもかかわらず妊婦への使用が正当化されることがありうる。
カテゴリーD	使用・市販後の調査、あるいは人間を用いた研究によってヒト胎児のリスクを示唆する明らかなエビデンスがあるが、潜在的な利益によって、潜在的なリスクがあるにもかかわらず妊婦への使用が正当化されることがありうる。
カテゴリーX	動物・人間による研究で明らかに胎児奇形を発生させる、かつ/または使用・市販による副作用の明らかなエビデンスがあり、いかなる場合でもその潜在的なリスクは、その薬物の妊婦に対する利用に伴う、潜在的な利益よりも大きい。(事実上の禁忌である)

参考 2.

ADEC胎児危険度分類	
カテゴリーA	多くの妊婦と妊娠可能年齢の女性によって服用されており、それによって先天奇形の発症率の上昇や、間接・直接の胎児に対する有害作用が確認されていない薬剤
カテゴリーB1	制限された人数だけの妊婦や妊娠可能年齢の女性によって服用されており、それによって先天奇形の発症率の上昇や、そのほかの直接・間接の有害作用が確認されていない薬物。動物実験では胎児傷害の増加を示すエビデンスが認められない。
カテゴリーB2	制限された人数だけの妊婦や妊娠可能年齢の女性によって服用されており、それによって先天奇形の発症率の上昇や、そのほかの直接・間接の有害作用が確認されていない薬物。動物実験による研究結果は不適切なものしかないか、あるいは存在しないが、利用できる資料によれば胎児傷害の増加を示すエビデンスが認められない。
カテゴリーB3	制限された人数だけの妊婦や妊娠可能年齢の女性によって服用されており、それによって先天奇形の発症率の上昇や、そのほかの直接・間接の有害作用が確認されていない薬物。動物実験では胎児傷害の増加が確認されているが、臨床的なその重要性は不明確である。
カテゴリーC	医薬品としての作用によって、胎児や新生児に可逆的な傷害を与えるか、与える可能性がある薬物。奇形を発生させることは無い。
カテゴリーD	胎児の先天奇形の頻度を増加させ、回復不能の傷害を与える、ないし、その可能性が示唆されている薬物。(可逆的な)薬理学的副作用も伴っているかもしれない。
カテゴリーX	胎児に恒久的な傷害を与える高いリスクがあり、妊婦および妊娠の可能性を伴う女性に投与してはならない薬剤。(事実上の禁忌である)

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

妊婦に対する高血圧治療薬使用に関する情報学的研究

研究分担者 佐藤 信範 千葉大学大学院薬学研究院・教授  
研究協力者 櫻田 大也 千葉大学大学院薬学研究院・助教  
鈴木 美晴 千葉大学大学院薬学研究院  
矢部 久美 千葉大学大学院薬学研究院

研究要旨

近年、妊婦の高齢化に伴い、高血圧や糖尿病などの生活習慣病を合併する妊婦が増加傾向にある。妊婦の高血圧症には、高血圧を合併した妊娠とは別に、妊娠高血圧症候群が挙げられ、妊娠中の高血圧症状に対し血圧調節による母体臓器障害の軽減、子宮胎盤血流量の改善、児障害の予防のため降圧薬投与が必要となるケースが存在する。妊婦に薬剤を投与する場合、投与した薬剤の一部は母体血液の中から胎盤を透過し胎児血液中に移行するため、母体に対する薬剤の有効性及び安全性とともに胎児に与える影響を考慮することが重要となる。本研究では、高血圧治療薬を対象とし妊婦への使用に関する情報を収集するとともに SEA 分類試案を実施し、その有用性について検討した。その結果、妊婦に対する高血圧治療薬の使用に関する情報には、本邦の医療用医薬品添付文書の情報と米国の FDA Pregnancy Category 間で異なる医薬品が存在することが明らかとなった。特に、Ca 拮抗薬の妊婦への使用に関し、本邦の医療用医薬品添付文書では全ての成分が禁忌になっているものの、FDA Pregnancy Category では「C」に分類されていた。また、Ca 拮抗薬は、欧米諸国のガイドラインなどで妊娠中の高血圧治療への有用性が少しずつ認められており、文献も多数存在している。このような情報の差異は臨床現場で妊娠中に高血圧治療薬を使用する際、困惑を招く可能性があると考えられた。そこで、Ca 拮抗薬であるアムロジピンを対象とし、SEA 分類試案を実施した。その結果、ヒトに対する影響に着目している S 分類及び E 分類において抽出可能な研究又は報告は存在せず、動物に対する影響に関する A 分類の情報のみしか得られなかった。このような場合、全ての妊娠期間で SX および EX と分類され、動物実験データの結果のみからヒト胎児への影響を推測しなければならないことから、ヒトに対する研究・報告が存在しないような医薬品の分類の扱いについてさらに検討が必要であると考えられた。また、A 分類は、動物種による差異を考慮しない一括した基準となっていることから、生殖発生試験に汎用されるような動物種ごとにその投与期とヒトの trimester への外挿を付記事項として定めておく必要があると考えられた。さらに本検討において A 分類の「その他の有害作用」に定義されていない有害作用の記載が存在するなど、いくつかの改善点が示唆された。このように、高血圧治療薬の妊婦への使用は、本邦及び米国において異なるケースが存在しており、本邦独自のリスクカテゴリー構築の必要性は明らかである。その中で、SEA 分類試案は臨床において妊婦に対する医薬品使用の有益な情報源になると考えられるが、いくつか考慮すべき検討事項があることが示唆された。キーワード：妊婦／高血圧治療薬／Ca 拮抗薬／分類基準／添付文書



## A. 研究目的

近年、出産年齢の中心が 30 歳代に移行する傾向が見られ、妊婦の高齢化が進んでいる。これに伴い生活習慣病を合併する妊婦も増加しており、特に、高血圧や糖尿病などの合併症が増加傾向にある。妊婦の高血圧症には、高血圧を合併した妊娠とは別に、妊娠高血圧症候群が挙げられ、妊娠中の高血圧症状に対し血圧調節による母体臓器障害の軽減、子宮胎盤血流量の改善、児障害の予防のため降圧薬投与が必要となるケースが存在する。妊婦に薬剤を投与する場合、投与した薬剤の一部は母体血液中から胎盤を透過し胎児血液中に移行するため、母体に対する薬剤の有効性及び安全性とともに胎児に与える影響を考慮することが重要となる。高血圧に関しては、基礎疾患として高血圧を合併している妊婦とは別に、単なる妊娠の偶発合併症によらず、妊娠後に高血圧状態になった妊娠高血圧症候群 (Pregnancy Induced Hypertension ; PIH) に大別される。日本における妊娠高血圧症候群の重症患者においても、血圧調節による母体臓器障害の軽減、子宮胎盤血流量の改善、児障害の予防のため降圧薬投与が必要となる。また、高血圧学会のガイドラインでは、現在の高血圧治療薬の中で、降圧の有効性が高く、多くの症例で第一選択になる薬剤として Ca 拮抗薬が挙げられている。妊婦に対する高血圧治療薬使用に関する欧米のガイドライン (NHBPEP、ACOG、ASSHP、CHS) においても Ca 拮抗薬が 2nd ラインでの使用において有用であることを示唆している。

そこで、本研究では、妊婦に対する高血圧治療薬の使用に関する情報について、本邦及び米国間での違いを比較するとともに、高血圧治療薬である Ca 拮抗薬を対象とし、妊娠に与える影響に関して調査し、さらに、本研究班において検討されている SEA 分類試案による分類を実施しその有用性について検討した。

## B. 研究方法

1. 妊婦に対する高血圧治療薬の使用に関する本邦及び米国間での情報の比較

### <対象医薬品>

「2010 年度版日本医薬品集医療薬」及び「治療薬マニュアル 2010」の中から高血圧に適応のある循環器用薬 (以下、高血圧治療薬) を抽出し、対象医薬品とした。平成 23 年 1 月の時点で販売中止となっている医薬品は除外した。

### <本邦及び米国における情報>

本邦における情報として対象医薬品の医療用医薬品添付文書中の妊婦に関する情報を抽出した。米国における妊娠中の医薬品使用に関する危険度分類である米国 FDA による FDA Pregnancy Category (以下 : FDA 分類) を情報源とした。

2. Ca 拮抗薬の妊娠に与える影響に関する調査 (SEA 分類試案による検討)

### <対象医薬品>

方法 1 にて抽出された Ca 拮抗薬とした。

### <情報源>

1. MEDLINE 及び医学中央雑誌
2. 米国にて出版されている Drugs in Pregnancy and Lactation, eighth edition (Briggs)
3. 医療用医薬品添付文書及びインタビューフォーム

### <文献検索>

文献検索には、日本国内発行の医学論文データベースである医学中央雑誌 (医中誌 Web, Ver. 4)、及び National Library of Medicine 作成の医療情報データベースである MEDLINE を使用し、対象医薬品に関する報告を抽出した。

### 検索式

- 1 医中誌 Web



(成分名/TH) and (妊娠/TH or 胎児/TH or 胎と胎児の成長/TH or CK=妊娠 or CK=胎児) and (PT=会議録除く)

1 MEDLINE

MH "薬剤一般名" and (MH "Pregnancy" or MH "Fetus" or MH "Embryonic and fetal development" or MH "Abnormalities, Drug-Induced")

Publication Type - Case Reports, Clinical Trial, Clinical Trial Phase IV, Controlled Clinical Trial, Journal Article, Meta-Analysis, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial, Review

Languages-English, Japanese

成分名に Mesh 語がない場合、成分名をキーワードとして利用し検索した。なお、Briggs は文献 2000 年までの報告を参考に作られていることから、MEDLINE は 2000 年以降の文献を対象に検索を実施した。

<危険度分類 (SEA 分類試案) >

文献検索で得られた情報を基に SEA 分類試案を実施し、分類とともに下記の内容を記載した。

1. 一般名
2. 代表的商品名
3. 適応症または効能または効果
4. 国際誕生年月
5. 薬価基準収載年月
6. 文献

上記で得られた結果は、妊娠期間を下記の 3 分割した trimester ごとに分類した。

- ・ 1st trimester : 妊娠 0 週～14 週未満
- ・ 2nd trimester : 妊娠 14 週～28 週未満
- ・ 3rd trimester : 妊娠 28 週以降

(倫理面への配慮)

該当しない。

## C. 研究結果

「2010 年度版日本医薬品集医療薬」及び「治療薬マニュアル 2010」の中から高血圧に適応のある循環器用薬 (以下、高血圧治療薬) を抽出した結果、Ca 拮抗薬、利尿薬、ACE 阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (以下、ARB)、 $\alpha$  遮断薬・中枢性  $\alpha 2$  刺激薬・末梢性交感神経抑制薬 (交感神経抑制薬)、血管拡張薬、 $\beta$  遮断薬、合剤、選択的アルドステロン拮抗薬、直接的レニン阻害薬が挙げられた。

各高血圧治療薬の、一般名、代表的商品名、各高血圧治療薬の妊婦に対する使用、添付文書における「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の内容、FDA 分類を Table 1～Table 9 に示す。

《妊婦に対する高血圧治療薬の使用に関する本邦及び米国間での情報の比較》

本邦における医療用医薬品添付文書における Ca 拮抗薬 (15 成分) の情報は、ニカルジピン注射剤を除いて妊婦への使用が全て禁忌であった。ニカルジピン注射剤は、医療用医薬品添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において妊婦への使用は「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。」と記載されていた。米国にて販売されているニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩、ニソルジピン、アムロジピンベシル酸塩、アゼルニジピンに関しては、FDA 分類において全て「C」に分類されていた。

利尿薬 (10 成分) に関しては、医薬品添付文書において妊婦への使用が禁忌とされている成分は存在しなかった。メチクランのみ「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。」と記載されていたものの、残り 9 成分は、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。」と記載されていた。米国で販売されている成分の FDA 分類は、トリクロルメチアチド、インダパミドで「B」、ヒドロ

クロロチアジド、フロセミド、スピロノラクトン、トリアムテレンで「C」に分類されていた。

ACE 阻害薬 (12 成分) 及び ARB (7 成分) では、医療用医薬品添付文書において全て妊婦への使用が禁忌であった。米国で販売されている成分に対する FDA 分類は、ACE 阻害薬 (12 成分) 及び ARB とともに C(1st)/D(2nd, 3rd) に分類されていた。

交感神経遮断薬は、医療用医薬品添付文書において 9 成分中、末梢性交感神経抑制薬レセルピン(内服)1 成分のみ妊婦への使用が禁忌であった。他の 8 成分は、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。」と記載されていた。FDA 分類では、メチルドパ水和物が「B」であり、その他の成分はすべて「C」に分類されていた。

血管拡張薬 (3 成分) は、医療用医薬品添付文書において妊婦への使用が禁忌とされている成分は存在しなかった。全て「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。」と記載されていた。FDA 分類は「C」に分類されていた。

$\beta$  遮断薬 (19 成分) の医療用医薬品添付文書での記載では、アテノロール及びプロプラノロールを除く 17 成分において妊婦への使用が禁忌であった。プロプラノロールは「緊急やむを得ない場合以外は投与しないことが望ましい」、アテノロールは「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。」と記載されていた。

合剤 (6 剤) の医療用医薬品添付文書の記載では、6 剤全てが妊婦への使用が禁忌であった。

選択的アルドステロン拮抗薬の医療用医薬品添付文書の記載では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。」と記載されており、直接的レニン阻害薬は妊婦への使用が禁忌であった。

《Ca 拮抗薬の妊娠に与える影響に関する調査 (SEA 分類試案による検討)》

文献検索の結果、医学中央雑誌では、ニカルジピン、ニフェジピンの文献数が多くそれぞれ 56 件、52 件であったものの、他の Ca 拮抗薬では 8 件以下であった。MEDLINE では、ニフェジピンが 143 件と最も多く、次いでニトレンジピン 44 件、ニカルジピン 24 件、ジルチアゼム塩酸塩 15 件、アムロジピンベシル酸塩 (アムロジピン) 8 件の順であり、他の Ca 拮抗薬では 5 件以下であった。

医学中央雑誌及び MEDLINE の文献数の合計では、Ca 拮抗薬 15 品目のうち、10 品目において 5 件以下であり、文献が全くない薬剤も 2 品目 (マニジピン塩酸塩、バルニジピン塩酸塩) 含まれていた。

Ca 拮抗薬 15 品目のうち、国内シェアが高いアムロジピンに関して、SEA 分類試案を行った結果を Table 10 に示す。医学中央雑誌の検索結果から得られた 8 件の文献の内容は、何れも SEA 分類試案の対象となる情報ではなく、8 件中 6 件が 1 又は 2 症例程度の報告であり、残り 2 件は、帝王切開後に薬剤を使用した報告であった。MEDLIN の検索では、2000 年以降の文献を対象にしたことから、検索の結果は 8 件となった。この 8 件についても医学中央雑誌の結果と同様に SEA 分類試案の対象となる情報は含まれていなかった。その内容は、8 件中 4 件が 1 又は 2 症例程度の報告、1 件が帝王切開後の薬剤使用に関する報告、2 件が母児への影響に関してではなく、作用機序等の解明を目的とした動物実験の報告であった。唯一、インタビューフォームから情報が得られたが、その記載内容は、「ラットでの妊娠前及び妊娠初期投与試験では 25mg/kg まで投与しても交尾率、受胎率及び胎児死亡率等の影響は認められなかった。胎児器官形成期投与試験においては、ラット及びウサギについて 25mg/kg まで投与して試験を行ったが、いずれの動物においても本薬投与に起因する奇形の発生はなく、催

奇形作用はないものと判断された。また、胚、胎児致死作用及び胎児の発育に及ぼす影響もみられなかった。ラットでの周産期及び授乳期投与試験では 10mg/kg で分娩時間の延長、出生率、出生児数及び生存率の低下がみられた。」(ノルバスク®錠)となっていた。

Briggs では、「妊娠女性についての報告はないが、ヒト最大推奨量の 8~23 倍に当たる投与量を投与したラットとウサギにおいて催奇形性、胚・胎児毒性は認められなかった。」と記載されていた。また、各国におけるアムロジピンの妊婦への使用に対するリスク分類を比較したところ、FDA 分類及びオーストラリア分類の何れにおいても C に分類されていた。

#### D. 考察

妊婦に対する高血圧治療薬の使用に関する本邦及び米国間での情報の比較では、本邦の医療用医薬品添付文書において妊娠中の使用が禁忌とされていたのは Ca 拮抗薬 15 成分中 15 成分(ニカルジピン注除く)、ACE 阻害薬 12 成分中 12 成分、ARB6 成分中 6 成分、末梢性交感神経抑制薬 9 成分中 1 成分(レセルピン：内服のみ、注射は記載なし)、β 遮断薬 19 成分中 17 成分、合剤 6 成分中 6 成分、直接的レニン阻害薬 1 成分中 1 成分(アリスキレン酸フマル酸塩)であった。一方、利尿薬及び血管拡張薬は全て医療用医薬品添付文書において妊婦への使用が禁忌とされている成分は存在しなかった。これら医療用医薬品添付文書の情報から、本邦では、妊婦に対して使用可能な高血圧治療薬が非常に制限されていることが明らかとなった。その中でも、全成分が禁忌となっていた Ca 拮抗薬に関しては、米国で販売されている成分(ニフェジピン、ニカルジピン、ニソルジピン、フェロジピン、アムロジピン、ジルチアゼム)の FDA 分類が全て「C」に分類されていた。FDA 分類における「C」は、「動物生殖試験では胎仔に催奇形性、胎仔毒性、その他の

有害作用があることが証明されており、ヒトでの対照試験が実施されていないもの。あるいは、ヒト、動物ともに試験は実施されていないもの。ここに分類される薬剤は、潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ使用すること。」とされ、この基準は、本邦の医療用医薬品添付文書の記載である「禁忌」には該当しない。さらに、近年、Ca 拮抗薬は妊娠中の高血圧治療への有用性が少しずつ認められ、欧米諸国のガイドラインでは使用が認められているなど、情報に矛盾が生じていることが明らかとなった。そこで、《Ca 拮抗薬の妊娠に与える影響に関する調査(SEA 分類試案による検討)》を実施した。

その結果、米国で販売されている成分は、本邦のみで販売されている成分に比べ文献が多く存在する傾向が認められた。これは、米国のガイドラインにおいて Ca 拮抗薬の妊婦に対する使用は禁忌に該当しておらず、FDA 分類でも「C」に分類されているのに対して本邦の医療用医薬品添付文書では全て禁忌になっていることなどの背景も関連していると考えられる。

アムロジピンの SEA 分類試案の検討では、医学中央雑誌及び MEDLINE から 16 件の文献が得られたものの、症例報告や分娩後の薬剤使用、母児への影響を言及していない文献しか存在しなかった。唯一、インタビューフォーム及び Briggs から SEA 分類試案に使用可能な情報が得られたが、何れも動物のデータのみであった。したがって、S 分類及び E 分類に採用できるようなヒト・妊婦への投与の情報はなく何れも 1st trimester (1st)、2nd trimester (2nd)、3rd trimester (3rd) において「X」に該当した。一方、A 分類については、ラットでの妊娠初期投及び胎児器官形成期において、明らかな催奇形性、胚・胎仔・新生仔致死作用、その他の有害作用は認められていないことから 1st、2nd は「0」に該当すると考えられた。ラットでの周産期では、分娩時間

の延長、出生率、出生児数及び生存率の低下が認められていることから 3rd は、「1」に該当すると考えられた。

このアムロジピンを用いた SEA 分類試案の検討から、いくつかの問題点が考えられた。まず一つに、本検討のようにヒトに対する影響に着目している S 分類及び E 分類において抽出可能な研究又は報告が存在しなかった場合、全ての妊娠期間で SX および EX と分類される。この場合、動物実験データの結果からヒト胎児への影響を推測するという結果になる。この分類案は「ヒト胎児への影響」の分類であるため、動物実験データのみから分類された結果の有用性には疑問が残る。そのため、ヒトに対する研究・報告が存在しないような医薬品の分類の扱いについてさらに検討が必要であると考えられる。

次に、ヒトに対する研究又は報告が存在しない本研究で対象としたような医薬品については動物実験データの分類結果の重要性が増すこととなるが、動物実験データ分類の A 分類にも以下のように不明確な点が存在すると考えられる。

本検討では、ヒトにおける器官形成期は主に 1st にあたることから、動物の器官形成期の投与実験はヒトに合わせて 1st の投与とし、器官形成期前の投与も 1st とした。周産期投与のような器官形成期後の投与データは、2nd、3rd の投与とした。しかし、SEA 分類試案の表記では動物種による差異を考慮しない一括した基準となっていることから、生殖発生試験に汎用されるような動物種ごとに投与期をヒトのいつの trimester に外挿するかを付記事項として定めておく必要があると考えられる。

また、本検討において、「その他の有害作用」の定義に記載されていない動物胚・胎仔・新生仔への有害作用が存在し、「死産仔数増加／上昇」「出生児数低下」は薬物投与による直接的または間接的影響により生存状態で出産に至らなかった

とみなし、「致死作用あり」とした。「生存数低下／生存率低下」は薬物投与による直接的または間接的影響において生存継続に至らなかったとみなし、「致死作用あり」とみなして分類したが、定義外の記載があった際の取扱いについても検討が必要であると考えられた。

#### E. 結論

高血圧治療薬の妊娠中の使用に関する情報の本邦及び米国間の比較から、同一成分であっても本邦の医療用医薬品添付文書の記載と米国の FDA 分類における妊婦への医薬品使用の情報が異なるケースが存在することが明らかとなった。医療用医薬品添付文書その違いが顕著であった Ca 拮抗薬を対象に文献検索を実施したところ、米国で販売されている医薬品は、本邦のみで販売されている医薬品に比べ文献数が多い傾向にあることが認められた。Ca 拮抗薬は、欧米諸国のガイドラインなどで妊娠中の高血圧治療への有用性が少しずつ認められており、文献も多数存在しているが、本邦では医療用医薬品添付文書において全て禁忌になっている。このことは臨床現場で妊娠中に高血圧治療薬を使用する際、困惑を招く可能性があると考えられた。Ca 拮抗薬であるアムロジピンを対象とした、SEA 分類試案の実施から、S 及び E 分類の情報はなく、A 分類の情報のみしか得られない場合の分類の取扱いや、ヒトと動物の生殖発生の期間の外挿方法、「その他の有害作用」の定義の取扱い等について検討が必要であると考えられた。SEA 分類試案は根拠となる情報を明示することにより臨床において有益な情報源になると考えられるが、上記のような医薬品に関する対応も考慮していく必要があると示唆された。

#### F. 健康危険情報

特記すべき事項なし