

す。母乳栄養児の血液中に、ほとんど検出されない薬までもが日本の添付文書では授乳禁忌になっているのが実情です。母乳のメリット(栄養面・免疫力向上・スキンシップなど)を考慮すると安易に母乳を中止すべきではないと考えます。抗がん剤や抗ウイルス剤、放射性物質の使用中はもちろん授乳は禁忌ですが、それ以外の場合には母乳のメリットを考えて柔軟に対応したいものです。母親が母乳中への薬剤移行に対して不安を訴える場合は、薬を服用する直前・直後のできるだけ薬物血中濃度が低い時期に授乳するよう指導することもできます。

授乳を避けるべき薬のリストが後述する「妊娠とクスリ情報センター」のホームページ(<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/junyuuno.html>)に掲載されています。参考にしてください。

相談機関を知っておこう!

妊娠中の薬の使用に関する主な相談機関には次のような場所があります。

- 虎の門病院「妊娠と薬相談外来」
- 聖路加国際病院「妊娠と薬相談クリニック」
- 国立成育医療センター
「妊娠と薬情報センター」

このうち、筆者が所属する「妊娠と薬情報センター」は、妊娠中の薬の使用に関する情報提供ならびに症例のデータベース構築を目的に2005年10月に厚生労働省の事業として発足しました。詳細はホームページ(<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>)を参照してください。

このような相談機関を活用することで、妊産婦の薬の服用への不安を和らげることができると思われます。



第2回からは各論となり、使用頻度の高い風邪薬や胃薬、ワクチン、サプリメントから主な合併症妊娠に使用する薬までを取り上げます。また、「薬について知っておトクな情報」についてコラムでもご紹介しますので楽しみにしててください。



引用・参考文献

- 1) 濱田洋実：医薬品添付文書とFDA分類、オーストラリア分類との比較。産科と婦人科，74(3)：293-300，2007
- 2) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Drugs in Pregnancy and Lactation 7th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005

むらしま あつこ
国立成育医療センター
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

胎児に安全な薬物療法と放射線の安全性

村島

Question & Answer

Q: 妊婦とわかっていて投薬する場合のポイントは？

A: 流産・先天異常の自然発生率(*J1*)を説明し、添付文書に沿った処方を行う。催奇形性だけでなく、胎児毒性にも留意する。

Keyword: 自然発生率, 添付文書, 胎児毒性

基本的な考え方

妊娠中の薬剤使用、放射線被曝は可能な限り避けるべきなのは当然のことである。しかし、妊娠していると知らずにこれらに曝露された場合や、診療のためにこれらの薬剤や放射線の使用が必要な時には単に怖がるだけでなく、これらが胎児にどのような影響を与えるのかを正しく理解して対応すべきである。

薬物や放射線の胎児への影響は妊娠週数と関連づけて考える。妊娠3週(受精から14日)は「all

or none (全か無か)」の時期と呼ばれる(*J2*)。妊娠4～7週は重要臓器が形成される時期で奇形の絶対過敏期となる。妊娠8～15週は口蓋や外性器が作られており、まだ慎重な対応を要する。妊娠16週以降は胎児毒性(*J3*)が問題となる。

妊娠中の薬剤の安全性についてどう評価するのか

妊娠中の薬剤使用に関する安全性については、倫理上、その臨床試験を行えないため、エビデンスレベルの高いデータを出すことは難しい。すなわち、「この薬剤は妊娠中に使用しても安全である」ということは現実には不可能である。このような状況で判断する際に根拠としている項目について説明する。

■ ヒトを対象とした疫学研究

ある薬剤の安全性を評価するためにはランダム化比較試験を行うのがベストであるが、妊婦を対象としたものは倫理的に不可能である。そのためこの分野でエビデンスの高いものといえば、ある薬剤を妊娠時に使用したケースを前向きに追跡し、対照との間に優位差がないことを証明した「前向きコホート」である。しかし、十分な症例

JIMノート

J1 自然発生率

妊娠反応が陽性となるが、エコー上妊娠が確認されないまま出血してしまう化学的流産(chemical abortion)を含めた自然流産率は15%前後といわれている。また、出生直後に明らかとなる形態学的異常(奇形)の自然発生率は2～3%といわれている。

J2 「all or none(全か無か)」の期間

受精卵が薬剤や放射線から障害を受けた場合、流産となってしまう奇形として残ることがないと考えられている。受精からおおよそ14日間。

J3 胎児毒性

薬剤や放射線が胎児に及ぼす有害事象として、胎児毒性も重要である。妊娠後期のNSAIDs服用による児の肺高血圧が代表的な例である。

数を対象とした前向きコホート研究があるのは一部の薬剤であって、大部分のものはこのような研究さえない。一方、前向きコホートに比べエビデンスレベルでは劣るものの、ある事象、たとえば奇形について発生した群と発生しなかった群の間である薬剤の使用の比率に差があるかどうかをみる「症例対照研究」はまれな事象を評価するには有用な手法である。

これさえない薬剤となるとケースシリーズやケースレポートを引き合いに出さざるを得ないが、これらはエビデンスとはいいがたい。

■ 動物実験

ヒトを対象とした疫学研究がない薬剤では動物実験の結果を参考にするしかないが、動物実験をヒトに応用すること(外挿性)は難しい。

■ 経験

科学的手法が通用しない分野では「経験例からの判断」という非科学的手法もそれなりに有用である。オーストラリア分類では経験を根拠として採用している。

薬剤のリスク評価の実際

日本の臨床の現場では、添付文書と米国食品医薬品局(FDA)のリスク分類が参考にされることが多い。他にオーストラリア分類も使われている(<http://www.tga.gov.au/docs/html/medpreg.htm>)。

■ 日本の添付文書

日本の添付文書はFDA分類やオーストラリア分類に比べ、禁忌となっている薬剤が多い。禁忌とした根拠が合理的でない薬剤も含まれているという問題はあるものの、妊娠している女性への薬剤投与は添付文書に則って行うべきであろう。しかし、妊娠とわからずに服用してしまった場合

や、慢性疾患を伴う妊娠で禁忌薬を投与せざるを得ない場合には、科学的根拠にあたって判断する必要がある。

■ FDA分類

FDA分類は日本の添付文書に比べ分類がシンプルなランク付けのため、 $A > B > C > D > X$ の順に安全であるという解釈をしがちであるが、それは正しくない。

FDA分類は動物実験とヒトを対象とした疫学研究をもとに決められているが、動物実験は疫学研究よりはるかに劣る情報であるという認識をもって判断する必要がある。Aは疫学研究でリスクがないことが示されているものであり、確かに安全といえる。疫学研究があってBに分類されている薬剤も問題ない。注意すべきは、疫学研究がないという意味では同等でありながら、動物実験によってBとCに分類されてしまうということである。また、DとXはともに疫学研究でリスクが示されていないが、有用性がリスクに勝る場合はDに、有用性が低い場合にはXになっている。

このように、ランク付けは一見便利のようであるが、ランクが一人歩きしてしまうきらいがある。筆者が関わっている「妊娠と薬情報センター」でのリスク評価は、ランクではなく記述式で行っている。FDAでも現在、このランク付けを見直し、記述式にする作業が進行中とのことである。

妊娠・授乳中使用時に注意すべき薬剤 催奇形性と胎児毒性

催奇形性の明らかな薬剤、胎児毒性のある主な薬剤を表1, 2に示す。

表1 催奇形性のリスクのある薬剤 疫学研究をもとに確率による分類 (文献1より改変)

●高リスク(> 25%)
・サリドマイド
・男性ホルモン
・蛋白同化ステロイド
●中等度のリスク(10 ~ 25%)
・ワルファリン
・ビタミンA誘導体
・D-ペニシラミン
●低リスク(< 10%)
・抗てんかん薬(バルプロ酸, カルバマゼピン, フェニトイン, フェノバルビタール, プリミドン)
・抗腫瘍薬
・メトトレキサート
・ミロプロストール
・チアマゾール
・リチウム

妊娠中に使用可能な薬剤

■ 鎮痛・解熱薬(表3)

アセトアミノフェンが第一選択薬であるが、鎮痛効果が弱いという難点がある。第二選択薬はプロピオン系薬剤である。イブプロフェン®は疫学研究があるので奇形という点では安心して使用できるが、他の非ステロイド性抗炎症薬と同様に児の肺高血圧を招来する可能性があるため、妊娠末期の使用は控えたほうが良い。

■ 消化器系薬剤(表3)

粘膜保護薬の中では疫学研究があるスクラルファートが第一選択薬となろう。他の薬剤も問題ないと思われるが、日本で開発されたものが多く、疫学研究がないという点で劣る。

H₂ブロッカーは疫学研究があるので安心して使用できる。中でもラニチジンとシメチジンは大規模な疫学研究が報告されている。プロトンポンプ阻害薬の中でもオメプラール®は約1,000人を対象とした疫学研究があり、必要な妊婦には使用可能な薬剤である。

表2 胎児毒性のリスクのある主な薬剤

薬剤の種類	症候
アルコール	胎児アルコール症候群
NSAIDs	動脈管早期閉鎖による肺高血圧症, 羊水減少, 分娩遅延
ACE阻害薬	胎児の低血圧と腎血流低下による頭蓋冠低形成や腎機能異常
A II受容体拮抗薬	胎児の低血圧と腎血流低下による頭蓋冠低形成や腎機能異常
抗甲状腺薬	甲状腺機能低下, 甲状腺腫
ヨード(大量)	甲状腺機能低下, 甲状腺腫
精神系薬剤	出生児の呼吸障害, 出生後しばらくしての離脱症状

NSAIDs: 非ステロイド性抗炎症薬

A II受容体拮抗薬: アンギオテンシンII受容体拮抗薬

■ 抗ヒスタミン薬, 抗アレルギー薬(表3)

第一世代抗ヒスタミン薬は使用歴史、疫学研究結果などから奇形のリスクは否定的と考える。疫学研究、添付文書の表現から、第一選択薬はクロルフェニラミンである。

抗アレルギー薬に分類される薬剤のうち疫学研究結果があるのはセチリジンとロラタジンだけであり、これらが第一選択薬となる。メディエーター遊離阻害薬、トロンボキササンA₂阻害薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、Th2サイトカイン阻害薬のほとんどが日本で開発されたもので、疫学研究は皆無である。

■ 呼吸器系薬剤

喘息に用いるステロイド吸入薬、β刺激薬、テオフィリン薬は妊娠中も使用可能である。去痰薬は疫学研究がないが、必要があれば使用可能と考える。咳止めの中ではデキストロメトルフアン、リン酸コデインが疫学研究結果をもっており、第一選択薬となる。ただし、分娩直前のリン酸コデイン連用は新生児に禁断症状が出る可能性があるため注意を要する。

表3 日常診療で用いる主な薬剤の妊娠中の取り扱い(日米比較)

分類	一般名	主な商品名	日本の添付文書	FDA 分類	
鎮痛解熱薬	アニリン系	アセトアミノフェン	カロナール, ビリナジン	有益性投与 B	
	塩基性	チアラミド	ソランタール	有益性投与 なし	
	カルボン酸系	アスピリン	バファリン, ミニマックス バファリン 81mg, バイ アスピリン	有益性投与 出産予定 12 週間 以内は禁忌	C → D(末期) C → D(末期)
		メフェナム酸	ボンタール	禁忌(末期)	C → D(末期)
	酢酸系	インドメタシン	インダシン, インテバン	禁忌(全期)	B → D(末期)
		ジクロフェナク Na	ボルタレン	禁忌(全期)	B → D(末期)
	プロピオン酸系	ロキソプロフェン	ロキソニン	禁忌(末期)	なし
		イブプロフェン	ブルフェン	有益性投与	B → D(末期)
		ナプロキセン	ナイキサン	有益性投与	B → D(末期)
	胃炎・消化性潰瘍治療薬	H ₂ ブロッカー	ラニチジン	ザンタック	有益性投与 B
ファモチジン			ガスター	有益性投与 B	
シメチジン			タガメット	有益性投与 B	
プロトンポンプ阻害薬		オメプラゾール	オメプラール	有益性投与 C	
		ランソプラゾール	タケプロン	有益性投与 B	
		ラベプラゾール	バリエット	有益性投与 B	
プロスタグランジン製剤		ミソプロストール	サイトテック	禁忌 X	
胃粘膜保護薬		スクラルファート	アルサルミン	記載なし B	
		テプレノン	セルベックス	有益性投与 なし	
抗コリン薬		スコポラミン	ブスコパン	有益性投与 C	
制吐薬	メトクロプラミド	プリンペラン	有益性投与 B		
	ドンペリドン	ナウゼリン	禁忌(動物実験) なし		
	イトプリド	ガナトン	有益性投与 なし		
メディエーター遊離抑制薬	トラニラスト	リザベン	禁忌(動物実験) なし		
抗アレルギー薬	ヒスタミン H ₁ 受容体拮抗薬	ケトチフェン	ザジテン	有益性投与 C	
		アゼラスチン	アゼブチン	有益性投与 C	
		オキサトミド	セルテクト	禁忌(動物実験) なし	
		メキタジン	ゼスラン, ニポラジン	有益性投与 なし	
		フェキソフェナジン	アレグラ	有益性投与 C	
		エピナスチン	アレジオン	有益性投与 C	
		セチリジン	ジルテック	有益性投与 B	
		ロラタジン	クラリチン	有益性投与 B	
		トロンボキサン A ₂ 阻害・拮抗薬	ザフィルルカスト	アコレート	有益性投与 B

※：第一選択薬

■ 抗菌薬

古くから使用され疫学研究もあるペニシリン系, セファム系, マクロライド系薬剤が第一選択薬である。ニューキノロン系は日本の添付文書で

禁忌となっているため, 使用は避けたほうが無難である。テトラサイクリン系薬剤は歯牙着色や骨発育不全のリスクがあるため, 妊娠中期・末期の使用は避ける。

表4 胎児の被曝線量

検査方法	平均線量(mGy)	最大値(mGy)
頭部単純	< 0.01	
胸部単純	< 0.01	
腹部単純	2.63	13.7
腰椎単純	1.7	9.9
骨盤単純	1.1	3.4
股関節単純	1.28	6.9
上部消化管造影	0.48	1.71
注腸造影	8.22	12.4
静脈性腎盂造影	8.14	11
頭部 CT	< 0.005	
胸部 CT	0.06	
腹部 CT	8	
腰椎 CT	2.4	
骨盤 CT	25	

妊娠中の放射線照射

放射線被曝した胎児が受ける影響としては流産、奇形、精神発達障害、小児癌の発生、児の遺伝的影響の5つである。このうち流産、奇形、精神発達障害は閾線量を超えた場合に発生する。それぞれの閾線量は100mGy、100mGy、120mGy²⁾である。

国際放射線防護委員会(ICRP, <http://www.icrp.org>)のデータならびに文献2を参考に、各放射線検査の胎児被曝線量を表4に示す。これらは上記のしきい線量よりはるかに低く、診療目的での放射線被曝は問題にならないことがわかる。しかし、生殖年齢の女性患者における下腹部が照射野に入る検査は、緊急性がないかぎり10日規則(J4)に則って行うことが推奨される。妊婦という胸部X線や歯科X線まで控えてしまいがちだが、これらは安心して施行してよい。

JIMノート

J4 10日規則

生殖年齢の女性において、下腹部が照射野に入るX線検査は、月経の開始日から10日以内に実施する。

放射線検査に用いられる水溶性造影剤はクリアランスが早く妊娠中の使用も容認されているが、ヨード含有のため胎児の甲状腺機能低下を招来する可能性は否定できないので、必要最小限にすべきであろう。

MRI検査の胎児への安全性は確立していないので、妊娠初期は施行しない。妊娠中期、末期の妊婦で他の画像検査で代用できない場合のみ施行する。造影剤であるガドリニウムは胎児へ移行するので原則として使用しない。

付録 妊娠と薬情報センター

妊婦の薬剤使用に関する情報提供ならびに本邦独自のエビデンス創出を目的に、厚生労働省の事業として妊娠と薬情報センターを開設している。薬に関する相談方法はホームページ(<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>)を参照していただきたい。

文献

- 1) Banhidly F, et al: Risk and benefit of drug use during pregnancy. *Int J Med Sci* 2(3): 100-106, 2005. <催奇形性のある薬剤をその頻度という視点からまとめている>
- 2) 草間朋子: あなたと患者のための放射線防護 Q&A, 第2版. pp26-31, 医療科学社, 1997. <放射線診断による胎児の被曝についてわかりやすく説明されている>
- 3) Briggs GG, et al: *Drugs in pregnancy and lactation*, 7th ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2005. <薬剤の催奇形性、胎児毒性について文献を網羅したこの分野のバイブル的書籍>

むらしま あつこ

国立成育医療センター母性内科

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

Tel : 03-3416-0181 Fax : 03-3416-2222



話題

TNF阻害薬と妊娠*

村島温子**

Key Words : rheumatoid arthritis, pregnancy, TNF inhibitor, etanercept, infliximab

はじめに

生殖年齢にある女性の関節リウマチ(RA)患者を診療する際に一番悩むところは生物製剤を含む抗リウマチ薬(DMARDs)の使い方であろう。当施設は「成育医療」を専門とするナショナルセンターであることから、妊娠を考えているRA患者を診療する機会が多い。そのなかで大変残念に思うのは、妊娠を考え、DMARDsを使用しないでステロイド剤と非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)だけで治療されていた症例、DMARDsでコントロールがついていたにもかかわらず、妊娠を考えて中止し、なかなか妊娠しないうちに再燃してしまった例が少なくないことである。

妊娠中の薬剤使用に関するリスク評価は難しいが、基本的には疫学研究結果で安全性が示されているもの、ないしは経験年数が長くてリスクを示す報告がないものを優先すべきである。この考え方からすると疫学研究に乏しく、使用経験の少ない生物製剤の使用は勧められないことになるが、TNF阻害薬についてはその特性や動物実験結果などからリスクは高くないはずという推測のもと欧米で積極的に使用され、小規模ながらデータが出つつある。妊婦に使用可能と思われるDMARDsが無効な例において生物製剤が使用され、RAのコントロールがついた状態で妊娠へもっていくことができるならば、妊娠を希望するRA女性にとって頼れる一つの選

択肢となろう。

本稿では妊娠中の薬剤使用に関する一般的事項について説明したのち、TNF阻害薬と妊娠について述べる。

妊娠中の薬剤使用に関して

1. 基本的な考え方

妊娠中の薬剤使用における安全性について厳密な臨床研究を行うことは倫理上不可能であり、その評価は大変難しい。

このような状況にあっては妊娠中の薬剤投与は慎重になるべきであるが、薬剤服用を恐れて母体の全身状態が悪化するようであれば、かえって胎児への悪影響が懸念される。そのため薬剤の危険性と有益性を検討した上で、本当に必要な薬剤を必要最小限使用することが大切となる。

一方、妊娠と知らずに薬剤を服用してしまった場合、先天奇形が生じる可能性が高いという誤解から、不必要な中絶手術が行われていることもある。先天奇形の発生率は全分娩のうち約3%前後といわれているが、奇形全体のうち薬剤や化学物質が原因とされる奇形はわずか2%以下¹⁾である。この2%以下というのは、抗てんかん剤のようにリスクが明らかでも服用しながら妊娠を継続せざるを得ないケースも含まれた上での数値であることを認識する必要がある。

* TNF inhibitors and pregnancy.

** Atsuko MURASHIMA, M.D.: 国立成育医療センター母性内科(☎157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1); Division of Obstetric Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo 157-8535, JAPAN

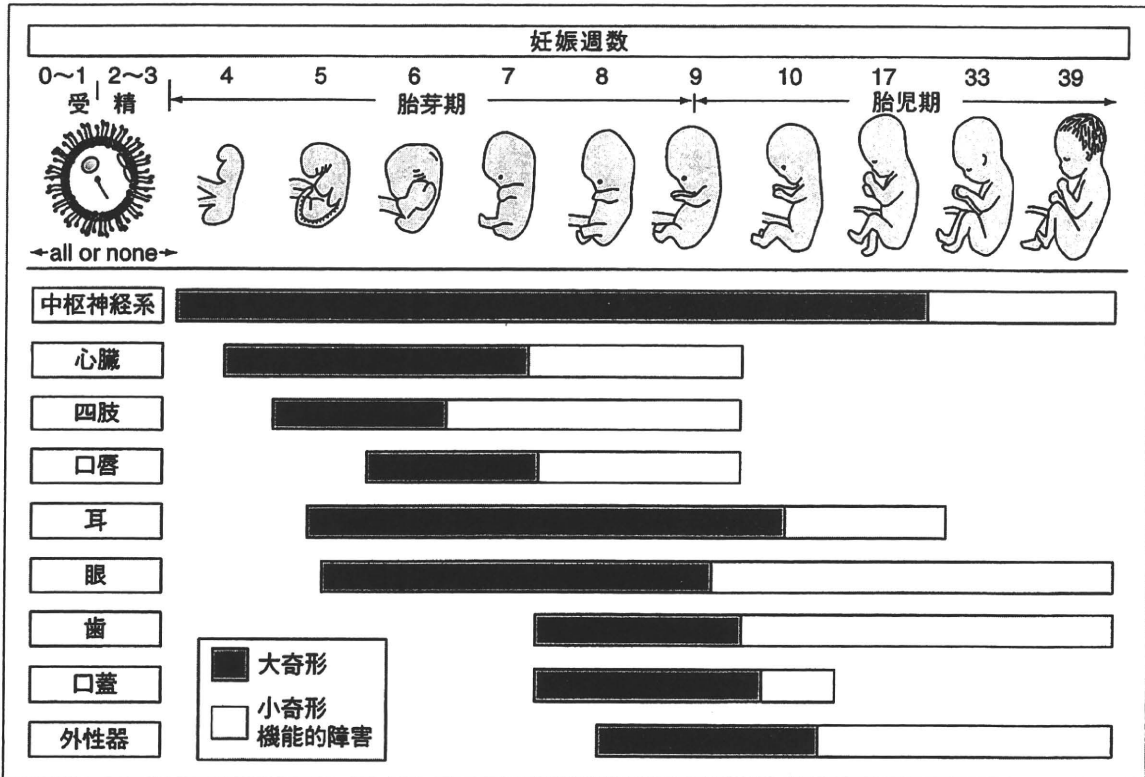


図 1 胎児の発生における危険期

2. 妊娠週数と薬剤が胎児へ及ぼす影響との関係(図 1)

妊娠中に薬物治療した際の胎児への影響には、大きく分けて催奇形性(妊娠 4~15週頃の投与)と胎児毒性(妊娠16週以降の投与)がある。

(1) 妊娠 3 週まで(all or none期)

妊娠 2 週(受精の時期)から妊娠 3 週まで(実際は 4 週数日といわれている)は「all or none(全か無か)」の時期と呼ばれる。この時期に胎児に影響を及ぼす可能性のある薬剤を使用したことにより有害な影響があった場合には、受精卵は着床しないかまたは流産となる。逆に、流産ならなかった場合には奇形の形で影響が残ることはないと考えられている。

(2) 妊娠 4~15週(器官形成期)

妊娠 4~7 週までは重要臓器が発生する絶対過敏期であり、催奇形性に対してもっとも過敏な時期となる。たとえば、メトトレキサート(MTX)の催奇形性は有名であるが、6~8 週の曝露がもっとも危険といわれている²⁾。妊娠 8~15 週頃は薬剤に対する過敏性は低下する時期であるが、外

性器の分化や口蓋の閉鎖が起こる時期であり、薬剤投与にはまだ注意を要する。

(3) 妊娠 16 週~分娩まで

薬剤による催奇形性の心配はなくなるが胎児毒性が問題となる時期である。

3. 薬剤のリスク評価

薬剤の安全性を評価する方法として疫学研究、なかでもランダム化対照研究がもっともエビデンスが高いのは周知の通りである。しかし、妊婦を対象にこのような研究は不可能であり、妊娠中の薬剤使用に関する安全性についてはコホート研究や症例対照研究があれば良い方であって、疫学研究が存在しない薬剤も多い。当然のこととして発売時の妊婦への投与に関する記述は動物実験結果を根拠にするしかない。

日本の臨床の現場では日本の添付文書と米国食品薬品局(FDA)のリスク分類が参考にされることが多い。また、一部の専門家の間ではオーストラリア分類も評価されている。

日本の添付文書はFDA分類やオーストラリア分類に比べ禁忌となっている薬剤が多い。禁忌

表1 FDAによる妊娠カテゴリー

	動物実験		疫学研究(ヒト)		有用性/リスク
A			リスクなし		
B	リスクあり	かつ	リスクなし		
C	リスクなし	かつ	疫学研究がない	}	*
	実験がない	かつ	疫学研究がない		
	リスクあり	かつ	疫学研究がない		
D			リスクあり	}	有用性>リスク
X	リスクあり	ないしは	リスクあり		**

* 動物実験結果がBとCを分けている, ** 有用性がDとXを分けている.

とした根拠が合理的でない薬剤も含まれているという問題はあるものの、妊娠している女性への薬剤投与は添付文書に則って行うべきであろう。しかし、妊娠とわからずに服用してしまった場合や、慢性疾患を伴う妊娠で禁忌薬を投与せざるを得ない場合には、科学的根拠にあたって判断する必要がある。

FDAカテゴリーは日本の添付文書に比べ分類がシンプルなランク付けのため、A>B>C>D>Xの順に安全であるという解釈をしがちであるが、それは間違いである。

FDA分類は動物実験とヒトを対象とした疫学研究をもとに決められているが、動物実験は疫学研究よりはるかに劣る情報であるという認識をもって判断する必要がある。Aは疫学研究でリスクがないことが示されているものであり、確かに安全といえる。疫学研究があつてBに分類されている薬剤も問題ない。注意すべきは疫学研究がないという意味では同等でありながら動物実験によってBとCに分類されてしまうということである。また、DとXはともに疫学研究でリスクが示されていないながら、有用性がリスクに勝る場合はDに、有用性が低い場合にはXになっている。たとえば、Xに属するベンゾジアゼピン系睡眠剤のトリアゾラムとDに分類された抗てんかん薬であるバルプロ酸では奇形のリスクは後者の方がはるかに高いにもかかわらず、臨床的有用性のためにこのようなランク付けがなされているのである(表1)。

このように、ランク付けは一見便利のようであるが、ランクが一人歩きしてしまうきらいがある。後述する「妊娠と薬情報センター」で提供する情報はランクではなく記述式で行っている。

FDAでも現在、このランク付けを見直し、記述式にする作業が進行中のものである。日本においては厚生労働科学研究の中で「添付文書の妊婦への投与」の見直し作業が始まったところである。これでは、疫学研究、使用経験、動物実験の3つを軸とした評価を試みているところである。

妊娠中の薬剤の使用においては催奇形性が注目されるが、胎児毒性についても十分考慮する必要がある。胎児毒性は催奇形性と違い形の異常として捉えることができないので評価が難しいところがある。

妊娠中のTNF阻害薬について

1. TNF阻害薬の妊娠中に関する背景

エタネルセプトは1998年にアメリカ、2000年にヨーロッパ、2005年に日本で発売となっている、比較的新しい薬剤である。ラットおよびラビットにヒトに投与する量の61~100倍量を投与したが、胎仔に異常は認められなかったという動物実験結果から、FDAの分類ではカテゴリーBとなっている。ヒトを対象とした研究は小規模での疫学研究、ケースシリーズしかない。

インフリキシマブは1998年に米国で発売となり、日本では2002年にクローン病、2003年にRAに保険適応となった。本剤は抗ヒト抗体で動物実験が不可能であったため、FDA分類では当初カテゴリーCであったが、その後抗マウスTNF- α 抗体を用いての動物実験結果で胎児への移行は確認されたが催奇形性、胎児毒性は認めないことが示されたため、現在はエタネルセプトと同様カテゴリーBとなっている。本剤はクローン病でも使用されるため、エタネルセプトに比較してヒトでのデータが多い^{3)~5)}が、RAではMTXの

併用が義務づけられているため、妊娠希望症例には使用できない。

2. TNF阻害薬の妊娠中使用に関する研究報告 (催奇形性を中心に)

2003年までは症例報告のみであったが、その後ケースシリーズや小さい規模ながら疫学研究もいくつか報告されるようになった。

Organization of Teratology Information Serviceでは1999年から2004年の間にRA合併妊娠を登録し、生物製剤と妊娠に関する解析結果を報告している⁶⁾。追跡可能だった110例を、妊娠第1三半期にエタネルセプトを投与したRA群(ETN群：29例)、妊娠第1三半期にインフリキシマブを投与したRA群(INF群：4例)、エタネルセプト、インフリキシマブは投与されていないRA群(RA対照群：77例)に分け、これとは別にRAではない群(非RA対照群：50例)を対照においた。先天奇形については、ETN群+INF群で1例、RA対照群で3例、非RA対照群で2例と差はなかった。また、この研究では生物製剤の使用に関係なく、RA患者では早産率が非RA対照群に比べて高く、当然の結果として出生体重が低い傾向にあると報告している。すなわち、早産・低出生体重児となる原因は生物製剤にあるというより、RAそのものにある可能性を示唆したことになる。

米国リウマチ学会の会員2,880人を対象にTNF阻害薬をはじめ生物製剤に関してオンラインで調査した結果がある。回答があった1,023例のうち、454例がTNF阻害薬を使用しながら妊娠した。そのうち142例が妊娠中も継続使用していた。378例が正常分娩、9例が未熟児、5例が人工中絶、25例が自然流産であった。先天異常、新生児死亡の報告はなかった。3例でTNF阻害薬によると思われる医学的な問題があったといわれているが、詳細は不明である。

Roux CHら⁷⁾は1999年以降、TNF阻害薬(インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ)を使用したすべてのRA患者を投与中前向きに追跡し、3人の女性の妊娠結果を報告する中で11論文、計48例を表にまとめているが、これら薬剤のリスクを示唆するものではなかった。

インフリキシマブについては製薬会社のデータベースを解析した研究報告がある⁸⁾。妊娠中、

本剤に曝露した96人(82人のクローン病、8人のRAを含む)のうち64人が68人の児を生産し、そのうち先天奇形は2例(ファロー四徴症と腸回転異常症)で、自然発生率に比べ多くはなかったというものである。

これらをまとめると、今のところTNF阻害薬の催奇形性は高くないものと考えられるが、安全性について言及するためにはさらに大きな規模の疫学研究が必要である。

3. TNF阻害薬の胎児への移行、胎児毒性

エタネルセプトは分子量15万の糖蛋白であり、ラットを使用した動物実験での胎児濃度は母体血清の50分の1という結果が出ている。一方、インフリキシマブは抗体であるため、胎児への移行がよく、妊娠中本剤を継続したクローン病患者から出生した直後の児の血液を測定したところ、高い濃度のインフリキシマブが検出されたという報告がある⁹⁾。

胎児、新生児時期にTNF阻害薬に曝露することの短期および長期の影響は不明である以上、妊娠中にTNF阻害薬を継続することは勧められないが、とくにインフリキシマブは母体からの他の移行抗体と同様に、胎児への移行率が高い上に半減期は長いと考えられ、妊娠中の継続使用は控えるべきであろう。

4. TNF阻害薬の授乳中、男性患者の使用に関して

日本の添付文書には母乳中に検出される薬剤のほとんどが授乳禁止となっている。しかし、母乳育児のメリットを考えたら、安易に禁止にすることは慎まなければならない。とくにTNF阻害薬のように胎児毒性が明らかでなく、乳汁中への分泌が少なく、薬剤の特性から考えて児の消化管からの吸収がほとんどないものについては授乳について前向きに考えたい。

男性患者が使用している薬剤で妊娠について注意が必要な薬剤は動物実験で変異原性が示されているものであり、これらをのぞけば男性患者が使用している薬剤が児の異常へ結びつくのではないかという心配は不要である。そもそも精子は数千万個のうちの一つが受精できるわけで、薬剤に影響を受けた精子であれば受精できないと考えるのが自然である。このような観

表2 TNF阻害薬と妊娠(まとめ)

動物実験では催奇形性, 胎児毒性を示唆する結果は得られていない
ヒトにおける適当な規模の疫学研究がまだない

- ↓
- ・妊娠が判明するまで使用するという選択は容認される(不妊・不育に効果があるとの報告がある)
 - ・妊娠中の継続は勧めないが, もし継続する場合には胎盤への移行が少ないものを選択すべきである
 - ・薬剤の特性から乳汁へ移行しても児での吸収はほとんどないと考えられるので, 母乳栄養の利点を尊重したい

点から夫がTNF阻害薬を使用しながらの妊娠は可能であると考えている。

5. TNF阻害薬の妊娠中に関する考え方(まとめ)

現時点でのTNF阻害薬の妊娠中に関する考え方をまとめたものを表2に示す。

RAの活動性が高い状態で, 大量のNSAIDsやステロイド剤を使用している状態では妊娠しにくいのではないかという議論がある¹⁰⁾。また, 妊娠によって寛解となりやすいとはいえ例外もあり, 基本的にはRAの活動性を抑えてからの妊娠を指導すべきである。30代半ばをこえると一気に妊孕率は下降するといわれている。このような症例においてTNF阻害薬の効果の出現が早いという利点は大きな意味がある。また, 本剤は不妊・不育症自体に効果があるのではないかという報告があり¹¹⁾, このような観点からもなかなか妊娠しない女性には使用を考慮したい薬剤である。また, 動物実験結果や疫学研究の結果を勘案すると催奇形性のリスクは高くはないものと推測できるため, 妊娠判明まで使用することは容認されると考える。基礎体温をつけ, 高温相が2週間続いたら妊娠反応をチェックすることで, all or noneの期間内にやめることは可能であるが, たまたま奇形を合併することもあるので, 先天奇形の自然発生率は全分娩のうち3%前後あることを説明しておくべきである。

妊娠と薬情報センター

妊娠中の薬剤使用に関する最新情報の提供による女性の不安の軽減と, 症例データベースの構築によるエビデンス創出を目的とし, 2005年10月に厚生労働省の事業である「妊娠と薬情報センター」がオープンした。国立成育医療センター

内に設置され, 専属職員ならびにわれわれ国立成育医療センターのスタッフが共同で運営している。相談方法の詳細についてはホームページ <http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>を参照されたい。

結 語

開発段階の動物実験結果, 薬剤としての特性, 今までに報告された疫学研究, これらを総合的に考えてTNF阻害薬は妊娠可能女性に使用可能で有益な薬剤と考えられるが, 安心して使用するためには大きな規模の疫学研究が必要である。

文 献

- 1) Queisser-Luft A. Serial examination of 20248 newborn fetuses and infants : collerations between drug exposure and major malformations. *Am J Med Genet* 1996 ; 63 : 268.
- 2) Donnenfeld AE, Pastuszak A, Noah JS, et al. Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. *Teratology* 1994 ; 49 : 79.
- 3) Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; 21 : 733.
- 4) Lichtenstein G, Cohen RD, Feagan BG, et al. Safety of infliximab in Crohn's disease : data from the 5000 patient TREAT registry. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : A54.
- 5) Tursi A. Effect of intentional infliximab use throughout pregnancy in inducing and maintaining remission in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2006 ; 38 : 439. Epub 2006 Mar 23.
- 6) Cush JJ. Biological drug use : US perspectives on

- indications and monitoring. *Ann Rheum Dis* 2005 ; 64 : iv18.
- 7) Roux CH, Brocq O, Breuil V, et al. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy. *Rheumatology* 2007 ; 46 : 695.
- 8) Katz JA, Antoni C, Keenan GF, et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 : 2385.
- 9) Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, et al. Case report : evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 4 : 1255.
- 10) Mendonça LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology* 2000 ; 39 : 880.
- 11) Wallace DJ. The use of etanercept and other tumor necrosis factor-alpha blockers in infertility : it's time to get serious. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 1897.

* * *

今日の問題



妊婦への抗菌剤の使用

Antibiotics in pregnancy

三橋 直樹

MIHASHI Naoki

順天堂大学医学部付属静岡病院産婦人科 副院長 / 教授

Key Words ■ 抗菌剤, 妊婦, 安全性

はじめに

妊娠中の薬剤の使用は胎児の安全を考慮しなければならないが、特別な注意が必要である。最も大きな問題は薬剤の催奇性であるが、これには薬剤が使用された妊娠週数が関係する。受精前から妊娠3週末まで（正確には月経開始から32日目までといわれる）は薬剤による受精卵の障害が起こると流産するかあるいは問題なく修復されるかのどちらかになり奇形児が生まれることは無い。これを all or none の法則という。最も薬剤の影響を受けやすいのは妊娠4週から7週末まででこれを絶対過敏期という。この時期は特別な理由がなければ薬剤の使用は避けるべきである。それ以降は薬剤の影響は少なくなり、妊娠12週を過ぎれば少なくとも催奇性という点では問題が少なくなる。

妊娠中の薬剤の問題は催奇性だけでなく胎児の機能の問題も注意が必要である。NSAIDは胎児の腎血流量を低下させ胎児の尿量減少さらに羊水過小を起こすがこれは胎児への機能障害というべきものである。薬剤の使用にあたっては催奇性のみならず胎児の機能の点も考慮しなければならない。

妊娠中の薬剤の安全性

妊娠中の薬剤の安全性の情報を得るにはさまざまな方法がある。問題はリスクの評価が定まって

いないことである。例えば妊娠中には禁忌と指定されている薬剤は国ごとに違いがある。抗菌剤では新キノロン系薬剤は本邦では妊娠中は禁忌となっているが海外では禁忌に指定している国はむしろ少ない。以下に妊娠中の薬剤の危険性を調べる方法について簡単に解説する。

1. 薬剤添付文書

薬剤添付文書は各薬剤について現在の基本的な用法やリスクを説明したものである。薬剤使用にあたっては基本になる情報である。記載の様式も統一されており、そのなかに妊婦、授乳婦への投与の項があり、妊娠中の安全性についてはここから情報を得ることになる。しかし、現状では多くの抗菌剤の記述は「妊娠中の使用についての安全性は確認されていない。臨床上的有用性が危険性を上回ると判断された場合に投与する。」といういわゆる有用性の記載にとどまっており、十分な情報が提供されていない。さらに、ABPCなどは市販されてから相当の年月が経過し多数の妊婦への投与経験があるにもかかわらず「動物実験では大量投与で催奇性がある」と追加記載されており、一般の考えとはやや異なる印象がある。

2. 米国FDAの分類

FDAはよく使われる数百種の薬剤についてその安全性を独自に分類している。分類の基準を表1に示した。この分類は全世界で広く参考にされ

表 1 FDA 分類

<p>カテゴリーA ヒトでの比較対象試験で、妊娠第一三半期での使用で胎児へのいかなるリスクも証明されていない薬剤。その後の妊娠時期を通じて胎児への危険が証明されていない薬剤。胎児に対してほとんど危険が無いと思われる薬剤。</p>
<p>カテゴリーB ヒトでの比較対象試験はないが、動物の生殖実験で胎仔への危険が証明されていない薬剤。ヒトでは妊娠全期を通じて胎児への危険が証明されていない薬剤。</p>
<p>カテゴリーC ヒトでの比較対象試験は無く、また動物実験では胎児への危険が証明されていない薬剤。薬剤の有用性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与される薬剤。</p>
<p>カテゴリーD 胎児へのはっきりしたリスクが証明されているが、薬剤を使用しない場合の危険性を考慮すれば薬剤の使用が許容される薬剤。</p>
<p>カテゴリーX 動物実験でもヒトの研究でも胎児への明らかな危険が証明されている薬剤。薬剤の危険性が有用性を上回るため妊娠中の使用が禁忌と考えられる薬剤。</p>

ているが、本邦での薬剤添付文書の記載と一致しない薬剤があることも理解しておく必要がある。

3. 書 物

妊娠中の薬剤の使用についてかなりの数が出されているが、この分野を多少勉強する場合必ず参照されているのがBriggsの「Drugs in Pregnancy and in Lactation」¹⁾である。周産期センターなどでは必ず備えておくべき書物である。薬剤の安全性の分類そのものはほぼFDA分類と同じであるが、詳細な記述と豊富な文献がつけられている。

薬剤の胎児への移行性

すべての薬剤は投与経路にかかわらず、母体血中に出現しこれが胎盤を通過して胎児に移行する。母体血清中の薬剤濃度と臍帯血血清中の濃度の比が薬剤の移行率である。この移行率は正確にはわかっていないが、抗菌剤の場合分子量の大きなものほど移行率が悪い傾向がある。おおまかに抗菌剤の移行率は30%前後であることが多い。移行率が悪いのは分子量の大きなマクロライド系薬剤に多い。エリスロマイシンで母体の梅毒を治療し

た症例で、母体は治療できたが胎児の梅毒は治療できていなかったことが報告されている。これはマクロライドの胎児への移行が悪いことが原因である。抗菌剤がどのような理由で使用されるかによって薬剤の移行率が良いほうが好ましい場合とそうでない場合とがある。母体の感染症の場合はこの移行率は高い必要はなく、催奇性を考慮すれば移行しないほうが良い。一方で前期破水などのように胎児の子宮内感染を防止する目的がある場合は移行率がよい薬剤ほど有効であるのは言うまでもない。

個々の薬剤について

1. ペニシリン系抗菌剤

ペニシリンはフレミングの青かび実験で見い出された抗生物質で、それ以前のいくつかの合成抗菌剤を除けば最も古い抗菌剤である。偶然であるがこのペニシリンが胎児に対し最も安全な薬剤であったことは非常に幸いなことであった。エビデンスを重視するEBMでは比較対照試験が重視されるが、胎児に対する安全性、とくに催奇性の有無を判断するためのヒトでの試験を行うことは不可能に近い。そのため薬剤が使用されるように

なつてからの期間とどの程度の量が使用されたかが問題になる。

ペニシリンが大規模に使用されるようになってから60年以上が経過しており、そのなかには妊娠の初期に使用されたことが明らかな例も多数含まれているが、ペニシリン使用群と非使用群の間に奇形発生率あるいは胎児、新生児の機能障害の率には差が無いことがほぼ明らかになっている。そのためペニシリン系薬剤はFDA分類ではすべて(B)に分類されている。妊娠中に問題になる母親の膣内のB群溶連菌(GBS)に対しても十分な抗菌力があるためこれに対応するための抗菌剤としても使いやすい。ペニシリン系薬剤で問題になるのはアナフィラキシーで、母体のショックのために胎児死亡をきたした例もある。

妊娠中の使用で安全性に問題は無いものの薬剤耐性の点から初期のペニシリンは使用しにくい。妊娠中でもペニシリンを使用する場合はピペラシリン、カルペニシリンなどの広域ペニシリンが中心となる。

2. セファロスポリン系抗菌剤

セファロスポリン系抗菌剤はペニシリンにやや遅れて開発されたが、これも妊婦にはほぼ安全に使用できる。FDA分類はペニシリン系薬剤と同様に(B)である。薬剤が原因と考えられる胎児への副作用は報告されておらず、また妊娠初期に使用した場合でも奇形の率は上昇しないと考えられている。

3. カルバペネム系抗菌剤

カルバペネム系薬剤は一応安全と考えられているが、ペニシリンやセファロスポリンなどに比べ妊婦への使用経験は少ない。FDA分類ではメロペネムは(B)、イミペネムは(C)に分類されている。米国などでは妊婦にイミペネムをしようするような例は極めて少ないためと考えられる。本邦の経験からもこのペネム系の抗菌剤での催奇性や胎児障害は報告されていない。

4. マクロライド系抗菌剤

マクロライド系抗菌剤は欧米での使用量が多い。そのため妊娠中の使用経験も豊富である。代表的なエリスロマイシンおよびリンコマイシンは(B)である。同系統のほかの薬剤も使用量の多いものは(B)、少ないものは(C)に分類されており、妊娠中にはほぼ安全に使える薬剤群である。クラミジアに効果のあるクラリスロマイシンは(C)、アジスロマイシンは(B)に分類されている。

5. キノロン系抗菌剤

この系統の薬剤は本邦では禁忌とされている。これはシプロフロキサシンの開発中に動物実験で胎仔の関節に異常が認められたことが根拠になっており、同系統の薬剤すべてが禁忌にされている。しかし妊娠初期に使用された例でも胎児の異常の率は薬剤を使わなかった場合と変わらないという意見が強く、禁忌にまでする必要はあるか議論されている。この系統の薬剤すなわちオフロキサシンやレボフロキサシンなどは本邦でも一般には広く使用されている薬剤であるが、FDA分類ではすべて(C)である。

6. アミノグリコシッド系抗菌剤

ストレプトマイシン、カナマイシンは抗結核薬として使用された。長期にわたり使用されたため患者に第Ⅷ脳神経障害が発生した。母体に投与された例では新生児に第Ⅷ脳神経障害が認められた。このためストレプトマイシンおよびカナマイシンは妊娠中は禁忌である。FDA分類でも(D)に分類されている。同様にアミカシン、トブラマイシンは(D)である。ゲンタマイシンは(C)であるがその根拠ははっきりしない。

7. テトラサイクリン系抗菌剤

テトラサイクリンは胎児の歯あるいは骨に沈着することが知られている。また母体に急性の肝障害を引き起こすこともある。したがって妊娠中はいかなる時期でも使用してはならない薬剤である。

FDA 分類ではすべて (D) である。

8. その他の薬剤

クロランフェニコールは現在はさまざまな副作用のためほとんど使用されていないが、妊娠中は胎児にグレイ症候群を起こすことで禁忌である。スルホンアミド系抗菌剤もほとんど使用されることはないが、この薬剤は妊娠中の使用で胎児に異常は生じないが、分娩直前に使われるとこれが血中の蛋白と結合することから新生児黄疸が強くなるため妊娠末期には禁忌である。合成抗菌剤のフォスフォマイシンは安全でFDA 分類では

(B) である。

終わりに

薬剤が原因となる胎児異常は率としては少ない。本邦で明らかに薬剤が引き起こしたと考えられるものの大部分は抗甲状腺剤と抗けいれん剤によるもので、抗菌剤が原因となった例は極めて少ない。しかし薬剤による胎児、新生児の異常は注意すれば防げる可能性があるので、妊娠中の抗菌剤の使用については十分な注意が必要で、実際の臨床ではより安全な薬剤を選択するべきである。

文 献

- 1) Drugs in Pregnancy and Lactation : GG Briggs, RG Freeman, SJ Yaffe, Lippincott Williams and Wilkins, Eighth ed.

4. 神経発生毒性試験*

江馬 眞¹⁾ 高橋 宏明²⁾

¹⁾ 独立行政法人産業技術総合研究所安全科学研究部門

²⁾ 日本たばこ産業株式会社 たばこ事業本部 渉外企画部

4.1. はじめに

最近、胎児期を含んだ発育期の子どもに対する化学物質等の環境要因の有害影響に関心が高まっている。この時期は各器官が未発達であるが、特に、脳神経系は出生後も分化・成熟が続くことから、環境要因の影響を受け易いことが指摘されている。米国では、何らかの障害をもって生まれてくる子どもの約半数が脳神経系や行動に異常があり、そのうちの約10%は化学物質の曝露によると報告されている¹⁾。ヒトの疫学調査に加えて^{2) 3)}、有害物質を環境中に出さず、また環境から排除し、化学物質の有害影響から次世代を防御するために、動物実験の役割は益々大きくなっている。このような目的に使用される動物実験のガイドラインとして、2007年10月にOECDから胎生期～幼若期の化学物質曝露が脳神経系の発達に及ぼす影響を評価する神経発生毒性試験ガイドライン (Developmental Neurotoxicity Study Guideline, No. 426)⁴⁾ が公表された。

OECDのガイドライン策定の経緯をみると、1995年に神経発生毒性試験ガイドライン作成に着手し、何回かの改訂を経て、ようやく2007年に確定版として公表された。このように時間を要した背景には、発生毒性を検査するための複雑な試験系に、従来のガイドラインでは要求されなかった検査(学習と記憶、形態計測など)を導入することについて各国間での合意に時間を要したことによると思われる。この過程で、日本先天異常学会のDNT委員会(旧Behavior Teratology委員会)は数々の有益なコメントを提出してガイドライン策定に大きな貢献を果たしてきた^{5) 6)}。

神経発生毒性試験ガイドラインは、母動物に化学物質を投与して(妊娠期と哺育期)、次世代の脳神経系の発達に対する影響を調べることを主たる目的としている。多数の児動物を対象にして、性成熟や行動の発生とともに、脳神経系の形態(神経病理)と機能(行動)の発達への影響を調べることが求められる。本ガイドラインの大きな特徴は、画一的な検査項目を記載しているのではなく、対象となる化学物質の特徴に応じて科学的に妥当な試験を実施するための原則が記載されていることにある。このため、ガイドラインを解説したガイダンスが発行されており^{7) 8)}、試験に採用すべき行動モデル、神経病理、電気生理、神経化学の手法等が解説されている。神経発生毒性試験に関わる学問領域には、発生学に加えて、病理学(神経病理学)、行動学、電気生理学、神経化学などの幅広い知識が要求される。このように、本試験の実施には多大な労力とともに幅広い知識が要求される。

本稿ではOECDの神経発生毒性試験ガイドラインについて、できるだけオリジナルに沿って概説を行った。試験の詳細はオリジナルのガイドラインを読んで戴きたい。なお、本ガイドラインは先行するUSEPAの神経発生毒性試験ガイドライン(OPPTS 870.6300)⁹⁾、の大きな影響を受けて策定されているため、同ガイドラインも参考にされたい。また、神経発生毒性試験の策定の経緯や詳細は総説を参照されたい^{10) 11)}。さらに、ヒトならびに実験動物を含んだ神経発生毒性の全般については優れた総説¹²⁾を参考にされたい。

* 本稿ではDevelopmental Neurotoxicity Studyの訳語として神経発生毒性試験を用いた。その他に、発達神経毒性試験が使われることもある。

4.2. ガイドラインの位置づけ(段階的な試験実施)

ガイドラインを概説する前に、神経発生毒性試験ガイドラインの位置づけについて簡単に触れる。OECDの一連のガイドラインは1990年代から、順次、改正が行われてきた。その主たる変更は、従来の安全性試験で要求された形態学的な検査(病理検査)や血液生化学の検査に加えて、動物の状態を詳細に観察することが要求されるようになったことにある。動物を用いる試験で状態観察を加えることにより、単回ならびに反復毒性試験において何らかの神経毒性が疑われた場合には成獣の神経毒性試験が要求される。さらに、成獣を用いた神経毒性試験や発生毒性試験などの安全性試験の結果から必要が生じた場合に、神経発生毒性試験が実施される。

このように、脳神経系への毒性は段階的に評価されるが、同一の検査を繰り返すのではなく、段階が進むにつれてより客観的、詳細な検査が求められている。例えば、「詳細な状態観察」は一般毒性試験ではブラインドでの実施は必須ではないが、神経発生毒性試験ではブラインドで実施することが求められる。機能検査に含まれる運動活性は、一般毒性試験では「新規環境下での行動量」の測定が求められているのに対して、神経発生毒性試験では「新規環境下での行動量の経時的減衰(慣れ)」を測定することが求められる。学習と記憶の検査は成獣の神経毒性試験では必要に応じて実施が求められるが、神経発生毒性試験では必須となっている。さらに、神経発生毒性試験では病理学的な検査に加えて形態計測による定量的な検査が必須となっている。

4.3. ガイドラインの概説

この試験の全体が理解しやすいように、可能な限りガイドラインに沿って解説を行った。

4.3.1. 考慮すべき点

ヒト及び動物において多くの化学物質が神経発生毒性を示すことが知られていることから、化学物質または混合物の毒性を評価するためには神経発生毒性を検討する必要がある。神経発生毒性試験は、子宮内及び出生後早期に化学物質に曝露された児動物の神経系に対する機能的及び形態学的影響を検出するために実施する。神経発生毒性試験は、単独で実施される場合と、1世代または2世代繁殖毒性試験、げっ歯類の神経毒性試験に組み込んで実施される場

合とがあるが、他の試験に組み込んで実施する時には両試験が適正に行われることが必須である。さらに、ヒトへの外挿及び用量設定のために被験物質に関する情報を収集する必要がある。

4.3.2. 試験の原則

化学物質を妊娠中及び授乳中の母体に投与し、母体と児動物への影響を比較検討する。同腹児を無作為に割り当てて、身体発育、行動発生、自発運動、運動・感覚機能、学習・記憶等の異常や神経の肉眼的異常を検査することにより神経発生毒性を評価する。特別な神経病理学、神経化学、または電気生理学手法を用いる検査は別の児動物を用いて実施する。追加検査は予想される影響または作用機序により特異的な神経毒性が想定される場合に有用である。

4.3.3. 試験の準備

本ガイドラインは、一般的な系統のラットを使用することを想定して記載されているので、異種または特殊な系統の動物を使用する場合にはそれぞれに相当する日齢(もしくは週齢)を選択する必要がある。他種の動物を使用する場合には毒性学的、薬動力学的及びその他のデータから正当性を検証する必要があり、種に特異的な生後の神経行動学的及び神経病理学的評価の可能性について検討する必要がある。

通常の飼育条件で餌及び水を制限なしに与えて飼育する。暗時に動物は活発であり、活動的な時間帯に行動観察を行う必要があるときには明時と暗時を逆転して飼育することも考慮する必要がある。

妊娠15日までに雌動物は個別ケージに移し、過剰なストレスを与えないように飼育する。

未使用の未経産の健全な動物を使用し、使用動物の週齢、体重をそろえる。兄妹交配を避ける。精子または陰栓を発見した日を妊娠0日とする。購入した妊娠動物は2~3日の馴化の後に使用する。同一雄との受精雌は各群に均等に振り分ける。

4.3.4. 試験の手順

一群各20匹の妊娠動物の使用が推奨されている。出生児は生後4日あるいはそれ以前に同腹児数を雌雄数が同数となるように調整する。本ガイドラインでは雌雄各4匹に同腹児数を調整した場合の児動物の試験の割り振りが例示されている。各用量群の各

母体の雌雄の児を用いて試験を行う。離乳前の運動は同じ雌雄の児動物を用いて測定する。認知機能検査では児動物の検査経験による測定結果への影響を避けるために、離乳前と後で異なった動物を用いる。生後21日に、検査に用いなかった児動物は処分する。離乳前の児動物に関する統計処理は母体を単位として行う。離乳前及び離乳後の児動物の検査の推奨最少匹数を表1に示した。各母体における児動物の割り振りの例が示されている(表2~4)。検査動物数に関する解説についてはGuidance Document No.43⁷⁾を参照されたい。

少なくとも3群の被験物質投与群及び対照群1群で試験を実施する。最高用量は臨床症状、10%を超えない母体体重増加の減少、また標的器官における毒性が観察される用量に設定し、限界用量は1,000 mg/kg体重とする。被験物質が発生毒性を示

す場合は、出生前及び後の児死亡、奇形等の過剰な児に対する毒性が発現せず、神経毒性の検出に妨げとならない用量を最高投与量とする。母体毒性、神経毒性を含む発生毒性が発現しない用量を最低投与量とする。用量の間隔は2~4倍とし、用量に10倍以上の開きがある場合には被験物質投与群の追加を検討する必要がある。

児動物への直接投与については、曝露及び薬物動態に関する情報を吟味し、直接投与の有益性と不利益とを勘案して実施するか否かを定める。

被験物質の吸収、分布、代謝及び残留、毒性、摂水量、摂餌量、動物の栄養状態に影響を及ぼさず、神経行動及び生殖発生影響を有しない溶媒を選択する。新規の溶媒を用いる場合には溶媒対照群とさらに偽処置群を設定する。対照群の動物は被験物質投与群の動物と同様の取り扱いをする。

表1 離乳前及び後の検査/試験における群あたりの推奨最小児動物数

状態観察及び体重測定	全動物
詳細な状態観察	雄20匹+雌20匹
生後11-22日の脳重量測定(固定後)	雄10匹+雌10匹
生後約70日の脳重量測定(未固定)	雄10匹+雌10匹
生後11-22日の病理組織学検査(浸漬固定/灌流固定)	雄10匹+雌10匹
生後約70日の病理組織学検査(灌流固定)	雄10匹+雌10匹
性成熟検査	雄20匹+雌20匹
他の身体発達検査(任意)	全動物
生後の行動発生検査	雄20匹+雌20匹
運動活性測定	雄20匹+雌20匹
運動及び感覚機能検査	雄20匹+雌20匹
学習及び記憶試験	雄10匹+雌10匹

表2 各母体における児動物の検査/試験の割り振りの例1

児番号*	雄	雌	試験児動物数	検査/試験
1	5		雄20匹+雌20匹 雄10匹+雌10匹 雄10匹+雌10匹	行動発生 脳重量/神経病理学的検査/形態計測(生後22日) 脳重量(生後22日)
2	6		雄20匹+雌20匹 雄20匹+雌20匹 雄20匹+雌20匹 雄20匹+雌20匹 雄20匹+雌20匹 雄10匹+雌10匹	詳細な状態観察 運動活性 性成熟 運動感覚機能 学習・記憶(生後25日) 脳重量/神経病理学的検査/形態計測(若成獣期:生後70日頃)
3	7		雄20匹+雌20匹 雄10匹+雌10匹	学習・記憶(若成獣期) 脳重量(若成獣期:生後70日頃)
4	8		—	交換または追加試験用の予備動物

a) 雄児4匹(児番号:1-4)、雌児4匹(児番号:5-8)に同腹児数を調整

表3 各母体における児動物の検査/試験の割り振りの例2

児番号 ^a 雄 雌	試験児動物数	検査/試験
1 5	雄20匹+雌20匹 雌10匹+雌10匹	行動発生 脳重量/神経病理学的検査/形態計測(生後11日)
2 6	雄20匹+雌20匹 雄20匹+雌20匹 雄20匹+雌20匹 雄20匹+雌20匹 雄10匹+雌10匹	詳細な状態観察 運動活性 性成熟 運動感覚機能 脳重量/神経病理学的検査/形態計測(若成獣期:生後70日頃)
3 7	雄10匹+雌10匹 ^b	学習・記憶(生後23日)
3 7	雄10匹+雌10匹 ^b	学習・記憶(若成獣期) 若成獣期の脳重量
4 8	—	殺処分(生後21日)

- a) 雄児4匹(児番号:1-4)、雌児4匹(児番号:5-8)に同腹児数を調整
b) 生後23日及び若成獣期における認知機能試験には別の児動物を使用

表-4 各母体における児動物の検査/試験の割り振りの例3

児番号 ^a 雄 雌	試験児動物数	検査/試験
1 5	雄10匹+雌10匹 雄10匹+雌10匹	脳重量/神経病理学的検査/形態計測(生後11日) 脳重量(生後11日)
2 6	雄20匹+雌20匹 雄20匹+雌20匹 雄20匹+雌20匹 雄20匹+雌20匹	行動発生(運動活性) 運動活性 性成熟 学習・記憶(生後27日)
3 7	雄20匹+雌20匹 雄20匹+雌20匹 雄10匹+雌10匹	聴覚驚愕反応(思春期及び若成獣期) 詳細な状態観察 脳重量/神経病理学的検査/形態計測(若成獣期:生後70日頃)
4 8	雄20匹+雌20匹 雄10匹+雌10匹	学習・記憶(若成獣期) 脳重量(若成獣期)

- a) 雄児4匹(児番号:1-4)、雌児4匹(児番号:5-8)に同腹児数を調整

ヒトの曝露と最も関連する投与経路とする。強制、混餌及び混水投与等の経口投与が通常用いられるが、ヒトにおける曝露が特定または想定されるときには経皮等の投与経路を選択し、選択した投与経路については妥当性を明確にする必要がある。投与に関する解説については Guidance Document No. 43⁷⁾を参照のこと。

投与用量は直近の体重に基づいて決めるが、妊娠の第3週に母体重の急激な増加による投与量の増量に伴う過剰な母体毒性が発現した場合には適切に処理する。

着床(妊娠6日)から妊娠中及び授乳中を通じて

離乳日(生後21日)まで、出生前及び生後の神経学的な発生の時期に被験物質または溶媒を投与する。ヒトでの曝露に照らし合わせて投与の開始週齢、期間及び頻度を調整する。他種の動物を使用する場合には、出生前及び生後早期のヒトの脳の成長に相当する時期に投与する。妊娠0日に投与を開始する場合には、被験物質の着床前胚致死作用に注意を要する。購入した妊娠動物を使用する場合は妊娠6日を投与開始日とする。被験物質の毒性学的必然性により離乳後の投与を考慮する必要がある。分娩日における分娩中の母動物に対し投与は行わない。一般的には母乳を通じて児動物は被験物質に曝露される