

エビデンスに基づく妊娠中の薬の使い方

村島温子

キーワード●妊娠、薬剤、催奇形性、胎児毒性

■ はじめに

妊娠女性の高年齢化に伴い、妊娠中も薬剤を使用しなければならない合併症妊娠（慢性疾患をもつ女性の妊娠）や妊娠合併症が増えている。一般女性の多くは「妊娠中に薬を使用することは非常に怖いこと」と思い込み、妊娠を先延ばしにしているうちに妊娠のチャンスを逃しがちであるということを目ごりの診療やカウンセリングなどを通じて感じている。また、疾患によっては薬でしっかりコントロールされているほうが妊娠転帰は良いという事実もある。したがって、女性患者を診ている医師は「妊娠中に薬を使用することは避けるべきこと」と一律に指導するのではなく、正しい情報を収集したうえで薬物治療と妊娠の両立の道を探ることも必要である（情報収集については「おわりに」参照）。

薬物や放射線の胎児への影響は妊娠週数と関連付けて考える。受精からおよそ14日間（～妊娠4週0日+ α ）は、受精卵が薬剤などによる影響を受けた場合には流産してしまい、奇形として残ることがないと考えられる。「All or None（全か無か）」の時期と呼ばれている¹⁾。妊娠4～12週は器官が形成される時期で、特に注意を要する。それ以降も胎児毒性という観点から慎重な対応が必要である。

① 妊娠中の薬剤の安全性の評価に関する考え方²⁾

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、発売される段階では動物実験結果しかないことになるが、動物実験の結果をヒトに応用することは難しい。あくまでもヒトでの使用経験に基づく評価を基に判断すべきである。ケースシリーズやケースレポートはエビデンスとは言いがたい。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、対照との間に有意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る。このような状況においては「相当数の該当症例があると予想されるにもかかわらず有害事象が認められていない」という経験からの判断も時に有用である。

日本の添付文書では妊婦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。

FDA カテゴリーは疫学研究結果だけでなく、動物実験結果や有益性という要素も加味されて

Drug Use in Pregnancy

Atsuko Murashima : Department of Women's Health, National Center for Child Health and Development/Japan Drug Information Institute in Pregnancy

国立成育医療研究センター母性医療診療部長、妊娠と薬情報センター長

表1 疫学研究を基にした催奇形性の確率による分類

	薬剤の種類ないしは一般名
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%)	ワルファリンカリウム 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 バルプロ酸ナトリウム カルバマゼピン フェニトイン フェノバルビタールナトリウム プリミドン 抗悪性腫瘍薬 メトトレキサート ミソプロストール チアマゾール 炭酸リチウム

(Bánhidly F, et al : Int J Med Sci 2005; 2: 100-106 より作成)

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	胎児性アルコール症候群
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
ARB	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
ARB: アンジオテンシンII受容体拮抗薬

作成されているが, A>B>C>D>Xの順に安全であるという解釈は正しくない。2008年, このような観点からこの分類を廃止し, 記述式に変更することに決定した。

III 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を表1に示す³⁾。催奇形性があったとしてもその頻度が高い薬剤は

少ない。したがって, 催奇形性がある薬剤を使用したまま妊娠したとしても, 奇形の発生しない頻度についてまで言及すべきである。このような症例に関するカウンセリングについては, 後述する妊娠と薬情報センターをぜひご活用いただきたい。胎児毒性のリスクのある主な薬剤を表2に示す。特に頻用されるNSAIDsの妊娠後期の使用には注意が必要である。

III 日常診療で使用する機会の多い薬剤の安全性

1. 消化器系薬剤: 粘膜保護薬のなかで疫学研究があるのはスクラルファートだけであるが, 他の薬剤も問題ないと思われる。H₂ブロッカーは大規模な疫学研究があるので安心して使用できる。プロトンポンプ阻害薬も大規模な疫学研究があり, 必要な妊婦には使用可能な薬剤である。ミソプロストール (サイトテック[®]) は流産や奇形の原因となるので妊婦のみならず妊娠可能女性には投与しない。制吐薬のうち, ドンペリドン (ナウゼリン[®]) は使用実績から勘案して催奇形性はないものと考えられるが, 動物実験を根拠に妊婦禁忌となっているため, 妊娠可能女性には処方しないほうが無難である。

2. 抗アレルギー薬 (表3): 鼻炎などの急性アレルギー症状に対して使用する第一世代抗ヒスタミン薬のほかに, 気管支喘息, アトピー性皮膚炎などにも使用する第二世代抗ヒスタミン薬, ロイコトリエン受容体拮抗薬, メディエーター遊離抑制薬, トロンボキサンA₂合成阻害薬, Th2サイトカイン阻害薬がある。

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。しかし, ヒドロキシジン (アタラックス-P[®]) は995例対象のメタアナリシスでリスクが棄却されているにもかかわらず, 口蓋裂, 離脱症状の症例報告があり, 米国でも禁忌であることから, わが国でも2006年6月に禁忌となった。第二世代抗ヒスタミン薬のうち, 大規模な疫学

研究結果があるのはセチリジンとロラタジンなどであり、これらが第一選択薬となる。ロイコトリエン受容体拮抗薬、メディエーター遊離抑制薬、トロンボキサンA₂合成阻害薬、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、疫学研究は皆無に近い。ヒドロキシジンのほかに添付文書上禁忌となっているのはオキサトミド、トラニラストなどであるが合理的な理由で禁忌になっているわけではない。

3. 降圧薬：妊娠中に降圧薬を必要とするのは、高血圧の女性が妊娠前ないしは妊娠初期から内服する場合と、妊娠高血圧症候群（PIH）を発症した場合である。妊娠中の降圧薬の使用に際しては催奇形性、胎児毒性、妊娠経過への影響という3点から考察する必要がある。

現在、わが国で妊婦に対して有益性投与となっているのはメチルドパとヒドララジン、ニカルジピン（注射薬のみ）であり、他のCa拮抗薬は動物実験での催奇形性、ラベタロールは胎児への移行性を理由に妊婦禁忌となっている。妊娠中に降圧薬を使用した場合の安全性に関する研究のほとんどがPIHに対するものである。そのため、妊娠中期以

表3 抗アレルギー薬（第一世代抗ヒスタミン薬を除く）の添付文書における妊婦への投与の記載と疫学研究

一般名	主な商品名	添付文書	疫学研究
第二世代抗ヒスタミン薬			
フェキソフェナジン塩酸塩	アレグラ	有益性投与	あり (118,134例)
エビナスチン塩酸塩	アレジオン	有益性投与	なし
メキタジン	ゼスラン ニボラジン	有益性投与	なし
オロパタジン塩酸塩	アレロック	有益性投与	なし
ロラタジン	クラリチン	有益性投与	あり (1,769例)
セチリジン塩酸塩	ジルテック	有益性投与	あり (917例)
アゼラスチン塩酸塩	アゼブチン	有益性投与	なし
ベポタスチンベシル酸塩	タリオン	有益性投与	なし
ケトチフェンフマル酸塩	ザジテン	有益性投与	なし
オキサトミド	セルテクト	禁忌(ラットにおいて催奇形性を認めたが、ウサギでは認めなかった)	なし
エバステチン	エバステル	有益性投与	なし
エメダスチンフマル酸塩	レミカット ダレン	有益性投与	なし
ロイコトリエン受容体拮抗薬			
برانルカスト水和物 モンテルカストナトリウム	オノン シングレア	有益性投与 有益性投与	なし 製薬会社による調査あり (134例)
ザフィルルカスト	キプレス アコレート	有益性投与	なし
メディエーター遊離抑制薬			
クロモグリク酸ナトリウム トラニラスト	インタール リザベン	有益性投与 禁忌(マウスに大量投与した実験で骨格異常例の増加を認めたが、ラット、ウサギでは異常は認めなかった)	あり (151,296例) なし
ベミロラストカリウム	アレギサール	禁忌(ラットに大量投与した実験で胎児発育遅延が報告された)	なし
イブジラスト	ケタス	有益性投与	なし
アンレキサノクス	ソルファ	有益性投与	なし
タザノラスト	タザレスト	有益性投与	なし
レピリナスト	ロメット	有益性投与	なし
トロンボキサンA₂合成阻害薬			
オザグレル塩酸塩水和物	ベガ ドメナン	有益性投与	なし
ラマトロバン セラトロダスト	バイナス プロニカ	有益性投与 有益性投与	なし なし
Th2 サイトカイン阻害薬			
スプラタストシル酸塩	アイビーディ	有益性投与	なし

表4 抗うつ薬・抗不安薬の添付文書における妊婦への投与の記載と疫学研究

	一般名	主な商品名	添付文書	疫学研究による評価
SSRI	パロキセチン塩酸塩水和物	パキシル	有益性投与	奇形全体のリスクは上昇しない(心奇形のリスクは1.6倍になる可能性はある) 小規模の疫学研究ではリスクは示されていない 大規模な疫学研究でリスクは示されていない
	フルボキサミンマレイン酸塩	デプロメール, ルボックス	有益性投与	
	塩酸セルトラリン	ジェイゾロフト	有益性投与	
SNRI	ミルナシプラン塩酸塩	トレドミン	有益性投与	疫学研究なし 疫学研究なし
	デュロキセチン塩酸塩	サインバルタ	有益性投与	
三環系抗うつ薬	クロミプラミン塩酸塩, アミトリプチリン塩酸塩, アモキサピン, イミプラミン塩酸塩, トリミプラミンマレイン酸塩, ロフェプラミン塩酸塩, ドスレピン塩酸塩	アナフラニール, トリプタノール, アモキササン, トフラニール, スルモンチール, アンプリット, プロチアデン	有益性投与	小規模の疫学研究でリスクは示されていない
四環系抗うつ薬	ミアンセリン塩酸塩, マプロチリン塩酸塩, セチプチリンマレイン酸塩	テトラミド, ルジオミール, テシプール	有益性投与	小規模の疫学研究ではリスクは示されていない
ベンゾジアゼピン系抗不安薬	エチゾラム, アルプラゾラム, プロマゼパム, 他多数	デバス, ソラナックス, レキソタン, 他多数	有益性投与	大規模な疫学研究でリスクは示されていない

降の使用に関するものが中心であり、催奇形性に関する疫学研究はメチルドパとCa拮抗薬における小規模のものが1つずつあるのみである。したがって、催奇形性に関するエビデンスがあるかどうかという意味においては、これら薬剤はすべて同等の立場である。

妊娠中期以降の降圧薬投与については胎盤血流を落とす可能性、Ca拮抗薬はこれらに加え分娩遅延の可能性があり、注意を要する。この時期の使用については、PIH症例を中心に胎児毒性ならびに妊娠経過への影響をみた研究が数多くあるが、そのなかでメチルドパとヒドララジン、Ca拮抗薬、ラベタロールでは優劣つけがたい。

妊婦への投与の歴史が長く、長期予後を含めた児への悪影響がないと考えられている点で、メチルドパにアドバンテージがあるであろう。妊婦禁忌であるCa拮抗薬(ニカルジピン注射薬を除く)、ラベタロールを投与する際には十分なインフォームドコンセントが不可欠である。なお、Ca拮抗薬を投与する場合、ニフェジピン

(短時間作用性)は避け、長時間作用性のものにするべきである。

アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬は添付文書上、妊婦禁忌である。本薬の妊娠第1三半期の使用の安全性についてはいまだ結論は出ていないが、ほとんどの研究と症例報告で、先天奇形と第1三半期使用との強い相関はみられない。しかし、妊娠第2~3三半期の投与では胎児の低血圧と腎血流の低下による無尿から羊水過少となり、その結果、胎児の手足の形成異常、頭蓋・顔面の異常、肺低形成などを起こすこともある。アンジオテンシンII受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker; ARB)はACE阻害薬と同様の症例報告があり、同様の扱いをすべきと考える。

4. 抗うつ薬・抗不安薬(表4): 抗うつ薬として三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬に続き、10年くらい前からは選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、しばらくしてセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)が登場

した。三環系抗うつ薬は疫学研究から催奇形性ならびに胎内曝露児の神経発達の面でのリスクはないであろうと考えられている。四環系抗うつ薬については小規模の疫学研究しかないが、奇形のリスクはないか、あったとしても低いと考えられている。SSRIは最近、非常に多くの女性で使われている抗うつ薬である。

パロキセチンは奇形のリスクを上げないという疫学研究が複数あったが、2007年に奇形全体としてのリスクを上げないが、心奇形のリスクが1.6倍程度になるという研究結果が2つ出された。その後、これを否定する研究結果も発表され、結論は出ていない。

フルボキサミンは小規模の疫学研究があるのみであるが、それらでは奇形のリスクは示されていない。セルトラリンは心房ならびに心室中隔欠損の頻度が高くなるという報告が1つあるものの、大規模な疫学研究で奇形のリスクは否定されている。疫学研究の規模が大きくなるほど、わずかな差でも有意差が示されることになるので、今のところ奇形のリスクが示されていないフルボキサミンのほうが、心奇形のリスクを少し上げる可能性のあるパロキセチンよりも安全と解釈するのは早計である。

妊娠を考える女性であっても、優先される選択基準は、疾患のコントロールにとってベストかどうかであろう。SSRIは、突然中止すると病状の悪化や離脱症状を起こすことがあるので、治療続行あるいは中止による利益とリスクについてよく検討する必要がある。SSRIを妊娠期間の後半に使用すると新生児遅延性肺高血圧症(PPHN)の発症率が増加するとの報告があるが、後ろ向きの症例対照研究で曝露症例数も少ないので、現時点では結論が出ていない。SSRIを分娩時期に服用した場合、新生児において離脱症状や新生児適応障害の報告がいくつかあるので、注意が必要である。

抗不安薬として用いられるベンゾジアゼピン系薬剤は添付文書には有益性投与となっている

ものの、奇形のリスクが上がるという疫学研究があるとコメントされている。これはかつての症例対照研究の結果を引用したものであり、その後発表された大規模な前向きコホート研究で、リスクを上げないという結果が得られている。ベンゾジアゼピン系薬剤を出産に近い時期に内服していた場合に、新生児に傾眠傾向や離脱症状(神経過敏、振戦、過緊張等)が認められたとの報告があるので、出生後、新生児の注意深い観察を行うことが必要である。

■ おわりに

この分野における2つの大きな取り組みが厚生労働省を中心に進行中である。1つは添付文書の「妊婦及び授乳婦に係る臨床及び非臨床のデータに基づき、医薬品の催奇形性リスクの評価見直しに関する研究」(主任研究者:吉川裕之)に関する厚生労働科学研究事業であり、もう1つは国立成育医療研究センター内に開設されている妊娠と薬情報センター事業⁴⁾であり、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としている。妊娠と薬情報センターでは国内外の最新の情報を提供している。申し込み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。また、最近刊行した著書⁵⁾にもかなり詳しい情報を収載しているのご活用いただきたい。

..... 文 献

- 1) Bánhidly F, Lowry RB, Czeizel AE: Risk and benefit of drug use during pregnancy. *Int J Med Sci* 2005; 2: 100-106.
- 2) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 7th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008.
- 3) Teratology and medications that affect the fetus. eds Cunningham FG *et al*, In *Williams Obstetrics*, 23rd ed, McGraw-Hill, New York 2009; 312-333.
- 4) 村島温子, 渡辺央美: 妊娠と薬情報センター—ナショナルセンターとして. *産と婦* 2007; 74: 283-291.
- 5) 伊藤真也, 村島温子編: 薬物治療コンサルテーション妊婦と授乳. 南山堂, 東京, 2010.

No maternal mortality from pandemic (H1N1) 2009 occurred in Japan

Takahiro Yamada, Assistant Professor, Hokkaido Univ., Sapporo, Japan Takashi Yamada, Tsuyosi Saito, Kazuo Sengoku, and Hisanori Minakami
060-8638

Although it has been widely believed that pregnant women have a greatly increased risk of developing severe pneumonitis and of death associated with pandemic (H1N1) 2009 (1, 2) pregnant women accounted for only 0.42% of all 17,646 patients who required hospitalisation and there was no maternal mortality during pandemic (H1N1) 2009 in Japan, according to the information released by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (JMHLW), whilst the JMHLW estimated that approximately 12% of the Japanese population visited clinics or hospitals seeking treatment for flu by mid- December 2009. Thus, it is apparent that pregnant Japanese women were less likely to develop severe complications compared with non-pregnant Japanese women and pregnant women in other countries.

The Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) aggressively intensified outreach to pregnant women, policy-makers and medical workers, to minimise the number of cases of pandemic (H1N1) 2009 infection among pregnant women. For example, JSOG recommended prompt use of antiviral drugs for treatment of pregnant women on May 8 via their website, active use of antiviral drugs for prophylaxis after close contact with an infected person on August 4, and vaccination against pandemic (H1N1) 2009 on September 7.

Our study performed during pandemic (H1N1) 2009 (in preparation for publication) suggested that more than 50% of pregnant patients with pandemic (H1N1) 2009 took antiviral drugs for prophylaxis after coming into close contact with an infected person, and more than 60% of pregnant women had been vaccinated within 1.5 months after the availability of a vaccine for pandemic (H1N1) 2009 in Japan.

The vaccination rate and use of antiviral drugs for seasonal flu was considered to be less than 10% among pregnant Japanese women. These changes in behaviour may have contributed to the lack of maternal mortality associated with this pandemic in Japan.

References

- (1) ANZIC influenza investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *BMJ* 2010;340:c1279.
- (2) Lapinsky SE. Critical illness as a result of influenza A/H1N1 infection in pregnancy. *BMJ* 2010;340:721-722

Competing interests: None declared

Published 6 August 2010

SEA-U分類

(最終版)

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)

妊婦及び授乳婦に係る臨床及び非臨床のデータに基づき、
医薬品の催奇形性リスクの評価見直しに関する研究

研究代表者 吉川 裕之 筑波大学大学院人間総合科学研究科・教授

SEA-U 分類

(平成 23 年 2 月 24 日版)

a) S 分類 (ヒトにおける研究 [Study])

- S0：大規模比較対照研究#1 で催奇形性および胎児毒性のいずれも示されていない。
S1：他の研究#2 で催奇形性および胎児毒性のいずれも示されていない。
S2：大規模比較対照研究#1 または他の研究#2 で、軽度・低頻度#3 な催奇形性もしくは胎児毒性が示されている。
S3：大規模比較対照研究#1 または他の研究#2 で、重度・低頻度または軽度・高頻度#3 の催奇形性もしくは胎児毒性が示されている。
S4：大規模比較対照研究#1 または他の研究#2 で、重度・高頻度#3 の催奇形性もしくは胎児毒性が示されている。
SX：#1、#2 を満たす研究がない。

#1：

- 1) 対照群 (プラセボ群、標準薬服用群などの matched control) を含めて 300 例以上 (当該薬剤服用群 150 例以上) のランダム化比較試験または対照のある前向きコホート研究、あるいはこれらをまとめたメタアナリシス。
- 2) 類薬 1, 2 (別に定義) を含んだ研究でも、当該薬剤として#1 の 1) を満たせば、当該薬剤のみでの解析の有無に関わらず、大規模比較対照研究に含まれる。

#2：

- 1) 当該薬剤服用者 50 例以上の研究で、症例対照研究、対照群 (matched control) のないコホート研究、調査研究など後ろ向きの研究も含む。
- 2) 類薬 1, 2 を含んだ研究でも、当該薬剤として#2 の 1) を満たせば、当該薬剤のみでの解析の有無に関わらず、その他の研究に含まれる。

*1：これらの「300」「150」「50」の数字は厳密に遵守する。

*2：#1 および#2 の研究において、薬剤の胎児に対する安全性の評価が主要評価項目 (primary endpoint) である必要はない。

*3：#1 や#2 の研究で結論が異なるものがある場合、1) エビデンスレベルの高い方、2) 対象の多い方、3) 新しい方の順に優先して評価し、研究結果を採用する。採用されなかった#1 や#2 の研究は E 分類でも用いない。

#3：軽度/重度、低頻度/高頻度は以下のように定義する。

1) 軽度/重度

< 催奇形性に関して >

軽度：いわゆる「小奇形 (4 頁参照)」か同等以下の先天形態異常

重度：「小奇形」よりも重篤な先天形態異常

< 胎児毒性に関して >

軽度：致死的でなく、かつ治療により治癒が期待できるもの

重度：致死的または治癒が期待できないもの

2) 低頻度/高頻度

低頻度：有意なリスク上昇がなく、かつ、5%未満の発生

高頻度：有意なリスク上昇があるか、または、5%以上の発生

低頻度、高頻度の両方のデータがある場合、1) エビデンスレベルの高い方、2) 対象の多い方、3) 新しい方の順に優先して採用する。

注 1) 授乳期においては、催奇形性は評価せず、機能異常として、胎児毒性の代わりに「新生児毒性」「乳児毒性」を評価する。

注 2) 1) 類薬 1：同一の薬剤で、投与量、投与期間、投与ルートの違いなどにより、胎児の被曝量 (量[血中濃度] x 期間) が、標準的投与に比べ、10 倍以上多いか少ないと考えられる場合。胎児被曝量がそれ以外か、不明な場合は類薬ではなく、単なる同一薬剤として扱う。

2) 類薬 2：薬理学的に類似の作用を持ち、かつ化学構造上類似し、体内動態も類似する薬剤。

2) 類薬 3：類薬 1, 2 以外で、薬理学的作用、化学構造のいずれか一方が類似する薬剤。体内動態の類似性は問わない。

b) E分類（妊娠女性#1での臨床経験#2 [Experience]）

E0：20年以上の臨床経験で催奇形性および胎児毒性がどちらも認められていない#3（リスクがあるという症例報告や経験などが知られていない）。妊娠女性に対して日常的によく用いられる#6薬剤では10年以上。

E1：10年以上の臨床経験で催奇形性および胎児毒性がどちらも認められていない。妊娠女性に対して日常的によく用いられる薬剤では5年以上。または、類薬1,2 #4において20年以上の臨床経験で催奇形性および胎児毒性のいずれも認められていない。

E2：臨床経験で催奇形性もしくは胎児毒性があるが、軽度かつ低頻度#5である。

E3：臨床経験で重度・低頻度または軽度・高頻度#5な催奇形性もしくは胎児毒性が認められている。

E4：臨床経験で重度かつ高頻度#5な催奇形性もしくは胎児毒性が認められている。

EX：臨床経験が10年未満の場合で、催奇形性および胎児毒性のいずれも認められていない。妊娠女性に対して日常的によく用いられる#6薬剤では5年未満。

#1：「妊娠女性」には薬剤投与時に妊娠の診断がされていないが、後に、薬剤投与時に妊娠していたことが判明した女性を含む。

#2：「臨床経験」には、現場での臨床経験と症例報告、症例シリーズなどStudy（S分類）の#1もしくは#2に該当しない研究を含む（ただし、当該薬剤を含む研究であり、類薬のみの研究は含まない）。「〇年以上」の基準は、原則として国際誕生日からとする。

#3：催奇形性や胎児毒性が「認められていない」あるいは「ある」は、いずれも一般の背景発現率との比較である。

#4：類薬1,2については、別に定義する（5頁参照）。

#5：軽度/重度、低頻度/高頻度は、軽度/重度はS分類と同じ。

低頻度：5%未満の発生

高頻度：5%以上の発生

低頻度、高頻度の両方の報告・経験がある場合、1)対象の多い方、2)新しい方の順に優先して採用する。

#6：妊娠女性に対して日常的によく用いられる：何らかの方法（症例報告、調査など）で、計200名以上の投薬と臨床経験が確認されることをさす。

※1：E分類では、S2-4の場合、S分類より小さい数値には分類しない（同じはありうる。Xにもしない）。ただし、SXの場合、E分類はすべてあり得る。

c) A分類（動物実験データ[Animal experiment]）

A0：動物実験において、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（変異/骨化遅延、胎仔/新生仔の体重低下、生後の発生指標変化等）が、いずれも認められない。

A1：動物実験において、明らかな催奇形性および胚/胎仔/新生仔致死作用は認められないものの、その他の有害作用（変異/骨化遅延、胎仔/新生仔の体重低下、生後の発生指標変化等）が認められる。類薬で、A0またはA1の条件を満たす。

A2：動物実験において、明らかな催奇形性もしくは胚/胎仔/新生仔致死作用が認められている。類薬での動物実験もこれに含める。

AX：類薬を含め、適切な動物実験データがない。

※1：母動物毒性量以上、人常用量100倍以上で認められた毒性で、ヒト胎児への影響を直接的に示唆するものではない場合、胎児への影響を過大評価しない。

※2：動物種により結果が異なる場合は、ヒト胎児への影響を直接的に示唆すると判断される場合はA2とし、ヒト胎児への影響を直接的に示唆するものではない場合A1とする。

d) S E A分類に基づく Risk Grading

S E A分類を基にしたリスクグレード

Grade 1 (G1) ; S0 E any A any

Grade 2 (G2) : S1/X E0 A any, S1/E1/A any

Grade 3 (G3) : S1/2 E2/3 A any、 SX E1/2 A any、 SX/E2/A0/1、 SX EX A0/1

Grade 4 (G4) : S3/X E3 A any、 SX E2/X A2

Grade 5 (G5) : S3/4/X E4 A any、 S4 E3 A any

※1 : 定義上、S2 E0/1/X A any、S3 E0/1/2/X A any、S4 E0/1/2/3/X A any は存在しない。

※2 : SX EX AX は「Grade 分類不能」とする。

	E0	E1	E2	E3	E4	EX
S0	Grade 1	Grade 1	Grade 1	Grade 1	Grade 1	Grade 1
S1	Grade 2	Grade 2	Grade 3	Grade 3	Grade 4	-
S2	-	-	Grade 3	Grade 3	Grade 4	-
S3	-	-	-	Grade 4	Grade 5	-
S4	-	-	-	-	Grade 5	-
SX	Grade 2	Grade 3	Grade 3 Grade 4 (A2)	Grade 4	Grade 5	Grade 3 (A0/1) Grade 4 (A2)

e) S E A分類に Utility (U分類) を加味した総合評価

U分類

U0 - より安全な代替可能な薬 (G1-3) がない状況があると判断される。

U1 - すべての状況で、より安全な代替可能な薬 (G1-3) がある。

U2 - 不要な薬剤。

総合評価

A : 児に安全なエビデンスがある。

B : 児にほぼ安全といえる。

C : 児に一定のリスクはあるが、必要な場合は投与できる。有益性投与。

D : 特別の状況に限って、使用できる。

X : 禁忌であり、使用は許容できない。

S E A分類と U分類を基にした総合評価

A : G1+U0

B : G2+U0

C : G3+U0/1, G2+U1

D : G4+U0

X : G5+U0, G4/5+U1, G1/2/3/4/5+U2

注) Dについては、使用が可能な状況を指定することが望ましい。それ以外の場合は、Xと同様の取り扱いとなる。

表 小奇形

<p><頭・顔一般></p> <p>1. 頭蓋変形</p> <p>2. 三角頭蓋</p> <p>3. 顔面非対称</p> <p>4. 円形顔</p> <p>5. 三角顔</p> <p>6. 扁平な顔</p> <p>7. 老人様顔貌</p> <p>8. 前額突出</p> <p>9. 後頭突出</p> <p>10. 後頭扁平</p> <p>11. 小下顎症</p> <p>12. 下顎後退</p> <p>13. 下顎突出</p> <p>14. 頭皮欠損</p>	<p>9. 眼球突出</p> <p>10. 小眼球(症)</p> <p>11. 青色強膜</p> <p>12. 虹彩欠損(症)</p> <p>13. 斜視</p> <p>14. 角膜混濁</p> <p>15. 白内障</p> <p><耳></p> <p>1. 耳介低位</p> <p>2. 耳介変形</p> <p>3. 耳介聳立、ぶらぶら耳</p> <p>4. 大耳(症)</p> <p>5. 小耳(症)</p> <p>6. 耳介前皮膚垂または肉柱</p> <p>7. 耳介前皮膚洞または小窩</p>	<p>8. 鼻翼低形成</p> <p><口></p> <p>1. 小口</p> <p>2. 大口</p> <p>3. 口角の下がった口</p> <p>4. 高口蓋</p> <p>5. 歯列不整</p> <p>6. 二分口蓋垂</p> <p>7. 人中の異常</p> <p>8. 歯牙着色</p> <p><顎></p> <p>1. 短顎</p> <p>2. 翼状顎</p> <p>3. 後位毛髮線低位</p>	<p>8. 臍ヘルニア(軽症)</p> <p>9. 鼠径ヘルニア(軽症)</p> <p><外陰部></p> <p>1. 尿道下裂</p> <p>2. 停留辜丸</p> <p>3. 小陰茎</p> <p>4. 大陰唇低形成</p> <p>5. 二分陰囊</p> <p><四肢></p> <p>1. 小さな手、足</p> <p>2. クモ指</p> <p>3. 短指</p> <p>4. 第5指短小、内弯</p> <p>5. 母指低形成</p> <p>6. 幅広い母指</p> <p>7. 母指3指節症</p> <p>8. 屈指</p> <p>9. 指趾の重なり</p> <p>10. 水かき形成</p> <p><皮膚></p> <p>1. 母斑</p> <p>2. 血管腫</p>
<p><眼></p> <p>1. 眼間開離</p> <p>2. 眼間狭小</p> <p>3. 眼瞼裂斜上</p> <p>4. 眼瞼裂斜下</p> <p>5. 内眼角贅皮</p> <p>6. 眼裂縮小</p> <p>7. 眼瞼下垂</p> <p>8. 眼球陥没</p>	<p><鼻></p> <p>1. 扁平な鼻背</p> <p>2. 高い鼻背</p> <p>3. 小さい鼻</p> <p>4. くちばし状の鼻</p> <p>5. 球根状の鼻</p> <p>6. 眉間部突出</p> <p>7. 前向き鼻孔</p>	<p><胸腹部></p> <p>1. 胸郭変形</p> <p>2. 楯状胸郭</p> <p>3. 漏斗胸</p> <p>4. 鳩胸</p> <p>5. 胸骨短縮</p> <p>6. 乳頭隔離</p> <p>7. 腹直筋離開</p>	

黒木良和：小奇形のみかたと意義。小児科 Mook 11, 1980 (一部改変)

2. 分類およびガイドライン化について

Q) ガイドラインにS E A分類とともに記載する内容は？

A)

以下のものを記載する。

『一般名』、『代表的商品名』、『適応症』または『効能又は効果』、『国際誕生年月』、『薬価基準収載年月』、『販売開始年月』、『S E A分類を基にしたリスクグレード』、『A～Xの総合評価』、『現FDA分類』、『オーストラリア分類』、『成育サマリーのサマリー』、『文献』、『特記事項』

また、S、E、A、Uの各分類結果の理由を簡潔に記載する。

Q) S E A分類を調べる時の資料は？

A)

以下の4つを原則とする。

1. Briggs 最新版
2. MEDLINE および医学中央雑誌で検索した文献
3. 動物実験データ
4. 製造承認申請資料

※1: 学会要旨は参照しても良いが、分類への利用は慎重に判断する。論文が優先される。

Q) A分類の検討において最も優先すべきソースは？

A)

上記の原則とするソースで不明な点を調べる際には、PDR (Physicians' Desk Reference)最新版、RXList(<http://www.rxlist.com/>)、Catalog of Teratogenic Agents (Shepard TH, Lemire RJ) 最新版、Chemically Induced Birth Defects (Schardein JL) 最新版が情報源となるが、企業が持つ医薬品申請時のデータを最も優先する。

Q) S E A分類を調べる時の標準文献検索式は？

A)

<MEDLINE>

・妊娠中の胎児への影響を調べる際には、『“薬剤一般名” AND (Pregnancy[MH] OR Fetus[MH] OR “Embryonic and Fetal Development” [MH] OR “Abnormalities, Drug-Induced” [MH])』を検索式とする。

・授乳との関係を調べる際には、『“薬剤一般名” AND (lactation[MH] OR Breast Feeding [MH] OR “Milk, Human” [MH])』を検索式とする。

・Publication Type (PT) の検索としては、“Case Reports”、“Clinical Trial”、“Clinical Trial, PhaseIV”、“Controlled Clinical Trial”、“Journal Article”、“Meta-Analysis”、“Multicenter Study”、“Randomized Controlled Trial”、“Review”を用いる。

<医学中央雑誌>

・妊娠中の胎児への影響を調べる際には、『(一般名/TH) and (妊娠/TH or 胎児/TH or 胚と胎児の成長/TH or CK=妊娠, 胎児)』を検索式とする。

・授乳との関係を調べる際には、『(一般名/TH) and (授乳/TH or 母乳/TH)』を検索式とする。

注) 文献検索式はあくまで原則であり、1)検索式をヒト、動物に分ける、2) 雑誌の優先順位を付ける。3) 文献ヒット数や製品特性を考慮して検索手順を作成する。などの工夫が有用なことがある。

Q) 妊娠時期等との関係については？

A)

S分類およびE分類については、原則として 1st trimester、2nd trimester、3rd

trimester、授乳期 (L) の 4 期に分けて、それぞれの分類の記載を行うこととするが、薬剤によっては 4 つに分けて記載することが難しい場合は適宜判断する。

A 分類については、例えばラットの器官形成期はラットにとってみれば 2nd trimester となってしまうが、混同を避けるために、それぞれの動物種の器官形成期のデータはヒトに外挿するかたちで 1st trimester の SEA 分類に用いる。また、器官形成期前のデータは器官形成期のデータとして取り扱う。一方、器官形成期後のデータは 2nd trimester と 3rd trimester の分類に用いる

Q) 妊娠初期流産のデータの取り扱いは？

A)

原則として、ヒトにおける妊娠初期流産に関するデータは分類の際に採用しない。明らかに初期流産を増加させるデータがある場合は、特記事項として付記する。ただし、初期流産の明確な原因である場合は、胎児毒性に含める。

Q) 胎児毒性の取り扱いは？

A)

可逆性かつ一過性の胎児毒性データは採用しない。可逆性・一過性でも臨床的に十分注意すべき胎児毒性のデータがある場合のみ、特記事項として付記する。

Q) 母体だけへの悪影響の取り扱いは？

A)

SEA 分類は本来胎児 (+ 新生児、乳児) への影響の分類であるので、妊娠・授乳母体だけへの影響は考慮しない。ただし、児への間接的影響は考慮する。

Q) E 分類において少数の症例報告のみある場合の取り扱いは？

A)

全体として 3 例未満の症例報告については、自然発症の危険性との比較結果やその薬剤の作用機序を考慮して、分類には採用できないことがある。特記事項にも付記しないことがある。

Q) E 分類において子宮内胎児発育遅延の取り扱いは？

A)

分類の際に、胎児毒性として採用しないことがある。それが母体疾患による影響ではなく、当該薬剤の影響であることが明らかな場合は採用できる。

Q) A 分類において動物実験における薬剤の投与ルート of 取り扱いは？

A)

臨床の投与ルートに合致した投与ルートの動物実験データがあれば、それを利用し、ない場合はそれ以外の投与ルートのものから外挿する。

Q) A 分類において動物実験における同じ動物種の系統差の取り扱いは？

A)

いちばん鋭敏に出たものをヒトに外挿するのが原則なので、ひとつの系統で異常があれば、たとえ他の系統で異常が認められなくてもそれを A 分類に利用する。

No.	一般名:

総合評価(A,B,C,D,X)			
1st	2nd	3rd	L

概要:

代表的商品名	適応症	薬価収載年	SEA分類+グレード				有益性	FDA 分類	ADEC 分類	AAP 分類
			1st	2nd	3rd	L				
			S <input type="checkbox"/>	S <input type="checkbox"/>	S <input type="checkbox"/>	S <input type="checkbox"/>	U <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			E <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>				
			A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/>				
			Gr <input type="checkbox"/>	Gr <input type="checkbox"/>	Gr <input type="checkbox"/>	Gr <input type="checkbox"/>				

添付文書の記載	サマリー

文献	

