

中止は、母体を危険にさらすことや、不必要な人工妊娠中絶を惹起する原因ともなる。未婚での妊娠が珍しくない現在では、生殖年齢期の女性に薬剤投与を考える際には、挙児希望を表明していない場合でも妊娠を考慮した処方と指導が必要である。

今回の妊娠と薬相談の解析では、薬剤相談の数が平均8薬剤、最高21薬剤と多剤使用の例が多かった。これは、相談外来に来院する例が、カウンセリングも必要のため来院での相談となることが多いことが一因である。しかし、妊娠と薬に関するデータは単剤使用のものが多いため、今後、よくある組み合わせの薬剤などは特に、多剤使用のデータも必要であろう。

疾患別では、精神疾患合併の例が過半数と多かった。それらの例で多剤内服が多いことも原因であると思われるが、現疾患の影響で、妊娠に関する不安が多いことも実際の相談を行っていると感じる。これらの例は、相談時間も長くなることも多く、個々に応じた相談が必要であった。

また、数は少ないが、免疫抑制剤や抗がん剤・分子標的薬の相談など、データが少ない薬剤で、母体の生命や疾患予後にかかわる薬剤の相談もあった。これらの症例に関しては、数少ない報告や類似薬剤の報告からカウンセリングを行わざるを得ない。これらの例に関しては、妊娠経過を慎重に観察し、またその結果も蓄積していく必要がある。現在の、妊娠と薬相談も、今後の一人ひとりの症例の蓄積により、信頼できるデータが集まることを期待する。

E. 結論

今後検討されるべき課題としては、1. 慢性疾患を管理する他科の主治医たちにも容易に参考にできる妊娠と薬のインフォメーションが必要であろうこと、2. 多

剤併用の妊娠に関する影響があるかどうかの検討が必要なこと、3. 妊娠中の内服例が少ない薬剤に関するデータの蓄積のシステム化の3つがあると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukami M, Shozu M, et al. Molecular Bases and Phenotypic Determinants of Aromatase Excess Syndrome. *Int'l J of Endocrinology* 2012 ; 2012 : 584807(8 pages)
2. Miyoshi T, Shozu M, et al. Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia: A Nationwide survey in Japan. *Circulation Journal*, 2012, 76(2):469-476.
3. Furuya M, Shozu M, et al. Expression of Angiotensin II receptor-like 1 (APJ) in the Placentas of Pregnancy-Induced Hypertension. *Int J Gynecol Pathol.* 2012, 31(3): 227-235.
4. Kizaki S, Shozu M, et al. Normal human Chorionic Gonadotropin Regression Curves in Uneventful Postmolar Patients. *J Reprod Med*, 2012, 57(5-6): 243-248.

2. 学会発表

1. Mitsuhashi A, Shozu M, et al. Metformin prevents recurrence after progestin therapy and improve insulin resistance for fertility-sparing treatment in young women with endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia. 15th International Congress on Hormonal Steroids and Hormones & Cancer. Ishikawa Ongakudo (石川県立音楽堂). 2012年11月15日-17日
2. Uehara T, Shozu M, et al. Metformin

Combination with Cytotoxic Chemotherapeutic Agents in Endometrial Cancer Cell Line. 15th International Congress on Hormonal Steroids and Hormones & Cancer. Ishikawa Ongakudo (石川県立音楽堂). 2012年11月15日-17日

3. 亀井未央、生水真紀夫、他：「正常子宮内妊娠を伴った子宮頸管妊娠の一例」千葉産科婦人科学会平成23年度冬期学術講演会. 2012年1月28日, 千葉.
4. 栗本ちえ子、生水真紀夫、他：「妊娠前の子宮卵管造影が原因と考えられた胎児巨大甲状腺腫の一例」第10回千葉内分泌・代謝談話会. 2012年2月9日, 千葉.
5. 碓井宏和、生水真紀夫、他：「Low-risk gestational trophoblastic neoplasia に対する MTX 療法の効果・副作用と葉酸代謝酵素遺伝子多型の関連～絨毛性腫瘍の個別化医療を目指して」第64回日本産科婦人科学会学術講演会. 2012年4月13日-15日, 神戸.
6. 井上万里子、生水真紀夫、他：「慢性骨髄白血病合併妊娠の3例」第64回日本産科婦人科学会学術講演会. 2012年4月13日-15日, 神戸.
7. 三好剛一、生水真紀夫、他：「胎児徐脈性不整脈に対する胎児治療効果についての検討（胎児徐脈の胎児治療に関する現状調査 2002-2008 より）」第64回日本産科婦人科学会学術講演会. 2012年4月13日-15日, 神戸.
8. 木崎尚子、生水真紀夫、他：「分娩後絨毛癌の予後因子について」第64回日本産科婦人科学会学術講演会. 2012年4月13日-15日, 神戸.
9. 生水真紀夫. <教育講演>子宮内膜癌のメトホルミン併用 MPA 療法. 第53回日本臨床細胞学会総会（春期大会）. 2012年6月1日-3日, 千葉.
10. 三橋 暁、生水真紀夫、他：ワークシ

ョップ(2)【若年子宮体がんに対する治療戦略】子宮体癌・子宮内膜異型増殖症に対するメトキシプロゲステロン+メトホルミン併用妊孕性温存療法の前方向視的試験. 第52回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 2012年7月19日~21日 東京

G. 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

ラット催奇形性試験の背景対照データ

研究分担者 江馬 眞 (独) 産業技術総合研究所・招聘研究員
協力研究者 納屋聖人 (独) 産業技術総合研究所

研究要旨

1994-2010年に実施されたラット催奇形性試験に関する背景対照データを国内の19機関(製薬・化学品製造会社:10社、受託研究機関:9社)から収集した。1994-2000年、2001-2010年の期間に分けてデータを整理した。SDラットに関する背景データが最も多かった。ウイスター・ラットも使用されていたが、2001-2010年ではウイスター・ハノーバー・ラットの背景データも入手できた。これらのラットの帝王切開データ、胎児の自然発生奇形に関するデータを収集、整理した。

A. 研究目的

ラットは医薬品、農産物、化学物質の出生前発生毒性試験に用いられる最も一般的なモデル動物である(Wilson 1973; Schardein 2000; Barrow 2009)。ラットは下記の理由で生殖発生試験に用いられる。毒性試験に最もよく使用されている。既存の催奇形性因子に感受性がある。実験動物として十分な匹数の供給が可能である。背景対照データの入手が可能である。

背景対照データは新薬の申請時等に実施される毒性試験の評価に必須であり、投与による影響と自然発生による影響とを区別するために有用である。ラット発生毒性試験に関する背景対照データは、チャールス・リバー社により組織されたIGS研究会の報告[CD(SD)IGS Study Group 1998, 1999, 2000, 2001, 2003]、ブリーダーによる資料(CLEA Japan, Inc. 2007)、研究論文(Aoyama et al. 2002; Liberati et al. 2002; Marty et al. 2009; Takeuchi et al. 2011)により入手することができる。我が国では、ラットも含めて実験動物の生殖発生毒性試験の背景データが、Kameyama

et al. (1980)、Morita et al. (1987) (製薬協による調査研究—1980-1985年のデータ)、Nakatsuka et al. (1997) (製薬協による調査研究—1986-1993年のデータ)により報告されている。また、最近のウサギのデータについてはEma et al. (2012)により報告されている。

しかしながら、我が国では最近の10年間以上にわたってラットを用いた発生毒性試験の背景対照データは公表されていない。背景対照データは、動物生産施設、実験実施施設の環境変化により経年的変化を起こす可能性があり(Kimmel and Price 1990)、継続的に背景対照データを収集し、比較することが重要である。そこで、2012年は1994-2010年のラット出生前発生毒性試験に関する背景対照データを収集し、整理した。

B. 研究方法

1994-2010年に実施されたウサギ生殖発生毒性試験の背景対照データを、製薬会社・化学品製造会社の10社及び受託試験機関9社から収集した。妊娠発見日を妊娠0

日に統一し、1994-2000年、2001-2010年に分けてデータを整理した。胎児の形態学的変化に関する用語は、Horimoto et al. (1998)及びMakris et al. (2009)に従った。(倫理面への配慮)

本研究は背景対照データを収集、整理することが目的であるため、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

C-1. 背景対照データの調査項目

ラット系統、ブリーダー名、試験数、試験年、使用匹数、自然交配/人工授精、交尾率、妊娠率、流産率、帝王切開日/時間、黄体数、着床数/率、雌雄別生存胎児数、胚/胎児死亡数/率、雌雄別胎児体重、胎盤重量、外表異常(検査胎児数/母体数、異常数/率、異常所見/部位)、内部器官異常(観察方法、検査胎児数/母体数、異常数/率、異常所見/部位)、骨格異常、検査胎児数/母体数、異常数/率、異常所見/部位、骨化状態)、等について整理した。

C-2. 母動物の生殖発生指標に関する背景対照データ

Cr1j:CD(SD)ラットについては、1994-2000年における妊娠率は91.3-98.5%、黄体数は16.4-18.7-10.5、着床数は14.86-16.8、生存胎児数は13.9-15.8、胚/胎児死亡率は4.3-8.1%であった。

Cr1:CD(SD) [以前のCrj:CD(SD)IGS]については、妊娠率は1994-2000年及び2001-2010年でそれぞれ93.5-100%及び96.0-95.1%であり、黄体数は1994-2000年及び2001-2010年でそれぞれ14.6-17.4及び14.9-16.6であり、着床数は1994-2000年及び2001-2010年でそれぞれ13.7-15.6及び14.2-15.0であり、生存胎児数は1994-2000年及び2001-2010年でそれぞれ12.9-14.9及び13.2-14.3であり、胎児死亡率は1994-2000年及び2001-2010年でそれぞれ3.8-6.4%及び3.6-6.2%であった。

Jc1:SDラットについては、妊娠率は1994-2000年及び2001-2010年でそれぞれ95.0-100%及び95.8-97.5%であり、黄体数

は1994-2000年及び2001-2010年でそれぞれ15.7-18.4及び17.1-19.9であり、着床数は1994-2000年及び2001-2010年でそれぞれ14.3-16.8及び16.2-17.0であり、生存胎児数は1994-2000年及び2001-2010年でそれぞれ13.5-15.6及び15.3-15.7であり、胎児死亡率は1994-2000年及び2001-2010年でそれぞれ4.9-7.7%及び5.8-7.1%であった。

Cr1j:WIラットについては、妊娠率は1994-2000年及び2001-2010年でそれぞれ90.0-95.0%及び95.0-98.3%であり、黄体数は1994-2000年及び2001-2010年でそれぞれ16.4-17.9及び17.3-17.6であり、着床数は1994-2000年及び2001-2010年でそれぞれ15.7-16.4及び15.2-15.3であり、生存胎児数は1994-2000年及び2001-2010年でそれぞれ15.2-15.5及び15.2-15.3であり、胎児死亡率は1994-2000年及び2001-2010年でそれぞれ3.5-5.9%及び5.7-7.9%であった。

ハノバー・ウイスター・ラットについては、2001-2010年における妊娠率は87.2-100%、黄体数は115-13.8、着床数は9.6-12.7、生存胎児数は9.0-12.2、胚/胎児死亡率は4.2-7.9%であった。

C-3. 外表異常

Cr1j:CD(SD)ラットについては、外表奇形を有する胎児の発現率は1994-2000年で0.11-0.82%であった。

Cr1:CD(SD)ラットにおける外表奇形を有する胎児の発現率は1994-2000年及び2001-2010年でそれぞれ0-0.32%及び0.05-0.13%であった。

Jc1:SDラットにおける外表奇形を有する胎児の発現率は1994-2000年及び2001-2010年でそれぞれ0-0.08%及び0-0.16%であった。

Cr1j:WIラットにおける外表奇形を有する胎児の発現率は1994-2000年及び2001-2010年でそれぞれ0%及び0-0.04%であった。

ハノバー・ウイスター・ラットにおける外表奇形を有する胎児の発現率は2001-2010

年でそれぞれ 0-0.59%であった。

C-4. 内臓異常

Cr1j:CD(SD)ラットについては、内臓奇形を有する胎児の発現率は 1994-2000 年で 0.40-16.57%であった。

Cr1:CD(SD)ラットにおける内臓奇形を有する胎児の発現率は 1994-2000 年及び 2001-2010 年でそれぞれ 0.51-14.99%及び 0.31-10.56%であった。

Jc1:SD ラットにおける内臓奇形を有する胎児の発現率は 1994-2000 年及び 2001-2010 年でそれぞれ 0.87-11.82%及び 0.58-5.05%であった。

Cr1j:WI ラットにおける内臓奇形を有する胎児の発現率は 1994-2000 年及び 2001-2010 年でそれぞれ 1.45-15.09%及び 0.71-8.89%であった。

ハノーバー・ウイスター・ラットにおける内臓奇形を有する胎児の発現率は 2001-2010 年でそれぞれ 0-19.28%であった。

C-5. 骨格異常

Cr1j:CD(SD)ラットについては、骨格奇形を有する胎児の発現率は 1994-2000 年で 0-3.97%であった。

Cr1:CD(SD)ラットにおける骨格奇形を有する胎児の発現率は 1994-2000 年及び 2001-2010 年でそれぞれ 0-8.02%及び 0.10-0.52%であった。

Jc1:SD ラットにおける骨格奇形を有する胎児の発現率は 1994-2000 年及び 2001-2010 年でそれぞれ 0-4.0%及び 0-1.12%であった。

Cr1j:WI ラットにおける骨格奇形を有する胎児の発現率は 1994-2000 年及び 2001-2010 年でそれぞれ 0-4.0%及び 0%であった。

ハノーバー・ウイスター・ラットにおける骨格奇形を有する胎児の発現率は 2001-2010 年でそれぞれ 0-23.6%であった。

D. 考察

1994-2010 年のウサギ出生前発生毒性試験に関する背景対照データを収集し、整理

した。

母動物の生殖指標については、Cr1j:CD(SD)ラットに比べて Cr1:CD(SD)ラットにおいて黄体数、着床数及び生存胎児数が少ない傾向がみられた。ウイスター・ラットについては、従来のウイスター・ラットに比べてハノーバー・ウイスター・ラットにおいて、黄体数、着床数及び生存胎児数が少ない傾向がみられた。

Cr1j:CD(SD)ラット、Cr1:CD(SD)ラット、Jc1:SD ラット、Cr1j:WI ラット間の明らかな系統差はみられなかった。また、先に報告された背景データ (Kameyama et al. 1980; Morita et al. 1987; Nakatsuka et al. 1997) との明らかな差はなく、明らかな経年変化はみられなかった。

胎児の外表、内臓及び骨格異常については、先に報告された背景データ (Kameyama et al. 1980; Morita et al. 1987; Nakatsuka et al. 1997) との明らかな差はみられず、明らかな系統差、経年変化もみられなかった。内臓奇形を有する胎児の頻度が機関毎に異なることが示された。この理由は、腎盂拡張、胸部胸腺遺残等の所見を奇形と分類するか、または変異と分類するかが、機関毎に異なるためと考えられる。

骨格奇形を有する胎児の頻度が機関毎に異なることは、奇形及び変異の所見名、奇形と変異の分類基準が各試験研究機関によって異なることに起因すると考えられる。生殖発生毒性試験結果の更なる詳細な評価のためには、用語、所見の分類基準の統一が必要であると考えられる。

引用文献

1. Aoyama H, Kikuta M, Shirasaka N et al. (2002) Historical control data on reproductive abnormalities and incidences of spontaneous fetal malformations in Wistar Hannover GALAS rats. *Congenit Anom* 42: 194-201.
2. Barrow PC (2009) Reproductive toxicity testing for pharmaceuticals under ICH. *Reprod Toxicol* 28:

- 172-179.
3. CD(SD) IGS Study Group (1998) Maeda Y and Shibuya K, eds. Biological Reference Data on CD(SD) IGS Rats-1998. http://www.crj.co.jp/pdf/info_common/44/4255525/Biological%20Reference%20Data%20on%20CD%28SD%29%20Rats%201998.pdf, accessed November 20, 2012.
 4. CD(SD) IGS Study Group (1999) Maeda Y and Shibuya K, eds. Biological Reference Data on CD(SD) IGS Rats-1999. http://www.crj.co.jp/pdf/info_common/45/2602977/Biological%20Reference%20Data%20on%20CD%28SD%29%20Rats%201999.pdf, accessed November 20, 2012
 5. CD(SD) IGS Study Group (2000) Matsuzawa T and Inoue H, eds. Biological Reference Data on CD(SD) IGS Rats-2000. http://www.crj.co.jp/pdf/info_common/46/2328048/Biological%20Reference%20Data%20on%20CD%28SD%29%20Rats%202000.pdf, accessed November 20, 2012.
 6. CD(SD) IGS Study Group (2001) Maeda Y and Inoue H, eds. Biological Reference Data on CD(SD) IGS Rats-2002/2003. http://www.crj.co.jp/pdf/info_common/47/5972776/Biological%20Reference%20Data%20on%20CD%28SD%29%20Rats%202001.pdf, accessed November 20, 2012.
 7. CD(SD) IGS Study Group (2003) Maeda Y and Shibuya K, eds. Biological Reference Data on CD(SD) IGS Rats-2002/2003. http://www.crj.co.jp/pdf/info_common/48/3285672/Biological%20Reference%20Data%20on%20CD%28SD%29%20Rats%202002-2003.pdf, accessed November 20, 2012.
 8. CLEA Japan, Inc. (2007) Global alliance for laboratory animals standardization (GALAS) - Wistar Hannover GALAS rats. <http://www.clea-japan.com/REPORT/pdf/galas.pdf> (in Japanese), accessed November 20, 2012.
 9. Ema M, Aoyama H, Arima A et al. 2012. Historical control data on prenatal developmental toxicity studies in rabbits. *Congenit Anom* 52: 155-161.
 10. Giknis MLA, Clifford CB. (2007) Reproductive and behavioral evaluations in Crl:CD-1®(ICR) mice. http://www.crj.co.jp/pdf/info_common/49/1496903/rm_rm_r_reproductive_behavioral_evaluations_CD1_mice.pdf, accessed November 20, 2012.
 11. Horimoto M, Ariyuki F, Daidohji S et al. (1998) Terminology of developmental abnormalities in common laboratory mammals. *Congenit Anom* 38: 153-237.
 12. Kameyama Y, Tanimura T, Yasuda M (1980) Spontaneous malformations in laboratory animals - Photographic atlas and reference data. *Congenit Anom* 20: 25-106.
 13. Kimmel CA, Price CJ (1990) Developmental toxicity studies. In: Arnold DL, Grice HC, Krewski DR, ed. *Handbook of in Vivo Toxicity Testing*. Academic Press, San Diego.
 14. Liberati TA, Roe BJ, Feuston MH (2002) An oral (gavage) control embryo-fetal development study in the Wistar Hannover rats. *Drug Chem Toxicol* 25: 109-130.
 15. Makris S, Solomon HM, Clark R et al. (2009) Terminology of developmental abnormalities in common laboratory mammals (version 2). *Cong Anom* 49: 123-246.
 16. Marty MS, Allen B, Chapin RE, Cooper R, Daston GP, Flaws JA, Foster PMD, Markis SL, Mylchreest E, Sabdler D, Tyl RW (2009) Inter-laboratory control data for reproductive endpoints required in the OPPTS 870.3800/OECD 416 reproduction and

fertility test. *Birth Defect Res B* 86: 470-489.

17. Morita H, Ariyuki F, Inomata N *et al.* (1987) Spontaneous malformations in laboratory animals: frequency of external, internal and skeletal malformations in rats, rabbits and mice. *Congenit Anom* 27: 147-206.
18. Nakatsuka T, Hoimoto M, Ito M, Matsubara Y, Akaike M, Ariyuki F (1997) Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) survey on background control data of developmental and reproductive toxicity studies in rats, rabbits and mice. *Congenit Anom* 37: 47-138.
19. Schardein JL (2000) *Chemically Induced Birth Defects*. Marcel Dekker, New York.
20. Takeuchi T, Okuda H, Kasahara Y, Ushigome S, Aihara I, Fukushima S (2011) Differences in spontaneous abnormalities among three outbred stocks of Wistar Hannover rats in Japan. *Congenit Anom* 51: 149-152.

E. 結論

我が国の試験研究機関から 1994 年以降のラットを用いた出生前発生毒性試験の背景対照データを収集整理、整理した。SD ラット多くが使用されていた。母体生殖指標、胎児の形態学的所見に先の報告との明らかな差は認められなかった。胎児の外表、内臓、骨格異常の発現率には機関間の差がみられたが、これらは機関毎の用語及び所見の分類基準の差によるものと考えられた。

F. 研究発表

1. Ema M, et al. Genotoxicity evaluation for single-walled carbon nanotubes in a battery of in vitro and in vivo assays. *J Appl Toxicol.* in press.
2. Ema M, et al. In vivo comet assay of multi-walled carbon nanotubes using

lung cells of rats intratracheally instilled. *J Appl Toxicol.* in press.

3. Naya M, Ema M, et al. In vivo genotoxicity study of titanium dioxide nanoparticles using comet assay following intratracheal instillation in rats. *Regl Toxicol Pharmacol*, 2012, 62(1):1-6.
 4. Ema M, et al. Genotoxicity evaluation of fullerene C₆₀ nanoparticles in a comet assay using lung cells of intratracheally instilled rats. *Regl Toxicol Pharmacol*, 2012, 62(3):419-424.
 5. Ema M, et al. Evaluation for genotoxicity of multi-walled carbon nanotubes in a battery of in vitro and in vivo assays. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2012, 63(2):188-195.
 6. Naya M, Ema M, et al. In vivo genotoxicity study of single-wall carbon nanotubes using comet assay following intratracheal instillation in rats. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2012, 64(1):124-129.
 7. Ema M, et al. Historical control data on prenatal developmental toxicity studies in rabbits. *Congenit Anom*, 2012, 52(3):155-161.
 8. Ema M, et al. Dermal and eye irritation and skin sensitization studies of fullerenes C₆₀ nanoparticles. *Cut Ocul Toxicol*, 2013, 32(2):128-134.
2. 学会発表
1. Naya M, Ema M. et al. In vivo lung comet assay of SWCNTs following intratracheal instillation to rats. The 48th Congress of the European Society of Toxicology (EUROTOX), June 17-20, 2012, Stockholm, Sweden.
 2. Ema M. et al. Evaluation of genotoxic potential of multi-walled carbon nanotubes. The 48th Congress of the

European Society of Toxicology
(EUROTOX), June 17-20, 2012,
Stockholm, Sweden.

3. 山内俊明、江馬 眞、他：「ウサギ発生毒性試験の背景データ 1: 1994-2000年の日本白色種の背景データ」第 52 回日本先天異常学会学術集会、7 月 6-8 日, 2012, 7 月, 東京.
4. 井上歩美、江馬 眞 他 ウサギ発生毒性試験の背景データ 2: 2001-2010年の日本白色種の背景データ」第 52 回日本先天異常学会学術集会 7 月 6-8 日, 2012, 7 月, 東京.
5. 三輪洋司、江馬 眞 他 ウサギ発生毒性試験の背景データ 3: 1994-2000年のニュージーランド白色種の背景データ」第 52 回日本先天異常学会学術集会 7 月 6-8 日, 2012, 7 月, 東京.
6. 上杉 透、江馬 眞 他：「ウサギ発生毒性試験の背景データ 3: 2001-2010年のニュージーランド白色種の背景データ」第 52 回日本先天異常学会学術集会 7 月 6-8 日, 2012, 7 月, 東京.

G. 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

「授乳婦への医薬品投与に関する危険度分類の構築に向けて」
PEC 分類 第2版の作成；第2報

研究分担者	北川 浩明	虎の門病院	産婦人科・部長
研究協力者	林 昌洋	虎の門病院	薬剤部・部長
	横尾 郁子	虎の門病院	産婦人科
	田中 真砂	虎の門病院	薬剤部 医薬情報科・科長
	山根 律子	虎の門病院	薬剤部 医薬情報科
	菱沼 加代子	虎の門病院	薬剤部 医薬情報科

研究要旨

わが国の医薬品添付文書中の使用上の注意事項では、多くの医薬品では「母乳中に移行する場合は一律授乳を中止」の思想が貫かれている。そのため、服薬しながらの母乳哺育を希望する女性に服薬指導を行う医師・薬剤師にとっては、授乳の可否を判断する情報を医薬品添付文書という公的文書に求めることができない状況が続いている。一方海外では、公的や私的な薬剤情報の中に「薬物療法は授乳と両立できる」という危険度分類基準が存在し、薬剤を服用しながらの授乳に道を開いている。

これらの事情を考慮し、わが国での授乳中の医薬品使用に対する客観的な判断基準を構築することを目標として、私たちはPEC分類を作成し報告してきた。PEC分類は(1)薬剤の母乳移行性、(2)母乳哺育中の母児での臨床的経験、(3)薬理作用から推測される児への有害作用の3種類の情報を取り込む形で、個々の薬剤の危険度を客観的に表現する手段である。

平成23年度までの研究で、第2版としてRisk Gradeの設定を行ったが、平成24年度は本分類のRisk Gradeを国内外で広く用いられている2冊の成書の危険度評価と対比させることにより、本分類の特質や問題点を再評価した。その結果、共通の薬剤情報に基づいても、薬剤の危険度の判定は作成者ごとに異なることが明らかになった。その原因は、①薬理作用の影響をどの程度に予測するか、②有害事象の1例報告をどの程度に重視するかとの2点が作成者により様々なためであり、客観的な危険度評価を作成することの難しさを伺い知れる調査結果となった。

A. 研究目的

本研究は、医師と薬剤師が授乳婦に最適な薬物療法を行う際に必要となる、医療用医薬品の安全性に関する情報提供の在り方について、新たな提案をすることを目的として行われたものである。

わが国の医薬品添付文書では、多くの

医薬品で「授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること(母乳中へ移行することが報告されている)」等の記載がなされ、「母乳中に移行する場合は一律授乳中止」という判断が提供されるに留まっている。そのため、服薬しながらの母乳哺育を希望する女性に服薬指導を行う医

師・薬剤師にとっては、授乳の可否を判断する情報を医薬品添付文書という公的文書に求めることができない状況が続いている。

一方、海外で提供されている公的な薬剤情報である WHO や米国内小児科学アカデミーの指針では、「薬物療法は、授乳と両立できる」との危険度分類基準(リスクカテゴリ)が存在しており、わが国でも母乳栄養への意識の高まりとともに薬剤を服用しながらの授乳に道を開くことが求められている。私たちが過去に行った医師、薬剤師への意識調査でも、授乳を続けるか否かを自ら判断して決定するために薬剤の母乳移行性や児への影響などの情報を呈示すべきとの意見が多数得られた。

前述の調査結果をふまえて私たちは、薬剤が母乳を通して乳児に与える影響を客観的に評価する手段として PEC 分類を提唱してきた。本分類は「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班」が作成した妊婦・授乳婦に対する医薬品のリスク評価法である SEA 分類での、授乳婦に対する薬剤情報の不足を補完する役割を有している。

PEC 分類は、授乳中の母親に投与された薬剤が乳児に与えるリスクを評価するために P 要素 (Pharmacokinetic Data)、E 要素 (Experience)、C 要素 (Clinical Concern) の 3 つの要素で構成される。P 要素は「薬剤の母乳移行性」である。乳児への危険度の評価区分は P0, P1, P2, P3, P4, PX の 6 段階からなり、3 つの要素の中では最も客観性が高い。E 要素は「母乳哺育中の母児での臨床的経験(臨床報告)」であり、評価区分はやはり E0, E1, E2, E3, E4, EX の 6 段階である。C 要素は臨床上の懸念、すなわち「薬理作用から推測される児への有害作用」である。危険度の評価区分は C0, C1, C2, C3, CX の 5 段階とした(表 1)。

平成 23 年度は E 要素と C 要素の改訂を

行い、さらに授乳中の薬剤の乳児への危険度の総合評価として、P 要素、E 要素、C 要素の情報を集約した Risk Grade を設定して PEC 分類；第 2 版とした。Risk Grade は薬剤の危険度の総合的な評価区分と位置づけ、下記の 4 段階を設定した(表 2)。

- ・Grade1；薬剤の乳児への影響はない、または影響は考えられない。
- ・Grade2；乳児への影響またはその可能性があるが、授乳を中止する必要はない。
- ・Grade3；乳児への影響またはその可能性があるため、乳児の観察を行いながら授乳を行う。
- ・Grade4；授乳禁忌と考えられる。

各薬剤の Risk Grade の決定は、P 要素、E 要素、C 要素の評価区分に基づいて表 3 のように定義した。

平成 24 年度は、試行薬剤 41 品目について PEC 分類；第 2 版の Risk Grade と国内外で広く用いられている 2 冊の成書の評価とを対比させることにより、PEC 分類の特質や問題点を再評価した。

B. 研究方法

1. 調査対象薬剤

平成 23 年度までと同様、授乳中に投与される頻度が高いと考えられる 4 種類の薬効群から 41 薬剤を選び、調査対象とした。内訳は抗菌薬が 12 薬剤、消炎鎮痛薬が 8 薬剤、抗うつ薬が 9 薬剤、向精神薬 12 薬剤である。

2. 薬剤情報の調査資料

調査用の資料には、授乳婦に対する薬剤投与の情報提供書として国内外で広く用いられている次の 2 冊の成書を用いた。

(1) Drugs in Pregnancy and Lactation, 8thed.

(Gerald. G. Briggs, Roger. K. Freeman, Sumner. J. Yaffe 著)

(2) Medications and Mothers' Milk, 14thed. (Thomas. W. Hale 著)

3. 薬剤情報の収集と PEC 分類；第 2 版の実行

調査対象薬剤ごとに、P 要素、E 要素、C 要素に関する情報を上述の成書に基づいて収集し、必要に応じて改訂した。更に P 要素、E 要素、C 要素の評価区分を選定し、Risk Grade を決定した。

4. 危険度の総合評価の比較

調査対象薬剤ごとに、PEC 分類；第 2 版の Risk Grade と前述の成書 2 冊の危険度総合評価とを比較し、これらの危険度分類の特質と問題点を考察した。

比較資料とした 2 冊の成書での危険度総合評価では以下の指標が用いられている。すなわち、Briggs の Drugs in Pregnancy and Lactation (以下 Briggs) では、

- a) Compatible
- b) Hold Breast Feeding
- c) No (Limited) Human Data – Probably Compatible
- d) No (Limited) Human Data – Potential Toxicity
- e) No (Limited) Human Data – Potential Toxicity (Mother)
- f) Contraindicated

一方 Hale の Medications and Mothers' Milk (以下 Hale) では、

- L1 / Safest
- L2 / Safer
- L3 / Moderately Safe
- L4 / Possibly Hazardous
- L5 / Contraindicated

(倫理面への配慮)

本研究はヒトから得られた試料を用いていないため、倫理面での問題は生じていない。

C. 研究結果

1. 各薬剤の薬剤情報の更新と PEC 分類の実行

調査対象の各薬剤について、P 要素、E 要素、C 要素に関する情報を一覧表にまとめ (表 4)、PEC 分類第 2 版に基づく危険度区分の分類作業を行った。さらに各薬

剤の Risk Grade を決定し、その結果を表 5 から表 8 に示した。今回の改訂で危険度区分に変更が生じた薬剤については、その推移を表中に明示した。

2. 危険度の総合評価の比較

危険度の総合評価の比較では、薬効群ごとに異なる傾向がみられた。すなわち抗菌薬群をみると、Briggs では“Compatible”か“Probably Compatible”であり、Hale では“Safest”ないし“Safer”、PEC 分類では Grade1 と、3 者とも授乳に対して受容的であった。唯一 Erythromycin は、Briggs の“Compatible”に対して Hale では“Moderately Safe (early postnatally)”と慎重な判断が示され、PEC 分類でも Grade4 とした (表 5)。

消炎鎮痛薬では、Ibuprofen と Acetaminophen が 3 者共通して最も安全な薬剤との評価であり、Aspirin は 3 者共通して禁忌ないしは授乳を避けるべきとの評価を受けた。その他の薬剤については Briggs では Probably Compatible であり、PEC 分類では Grade1 と両者とも受容的な評価で共通していたが、Hale では“Safer”と“Moderately Safe”の 2 群に分かれた。この 2 群間の差は有害事象の報告の有無と考えられた (表 6)。

抗うつ薬では、評価者により明らかに判断が分かれた。Briggs ではすべての薬剤が“Limited Human Data - Potential Toxicity”と慎重、Hale では“Moderately Safe”の Maprotiline を除いてすべて“Safer”と寛容、PEC 分類ではすべて Grade1 の評価を与えた (表 7)。

向精神薬でも抗うつ薬と同様に評価者により判断が分かれた。Briggs では“Probably Compatible”の Zolpidem 以外は“Limited (No) Human Data - Potential Toxicity”と慎重、Hale では“Safer”が 3 薬剤、“Moderately Safe”が 9 薬剤とやはり慎重傾向なのに対して、PEC 分類では Grade3 の Diazepam と Grade2 の Quazepam、Zolpidem 以外すべて Grade1 と寛容な評価を与えた (表 8)。

D. 考察

母親が服用中の薬剤が乳児へ与える影響を推察するために必要な情報は、①母乳を通して児が摂取する薬剤量、②当該薬剤の母児での実例報告、③薬剤のもつ薬理作用が児に与える影響の3点であると考えられる。PEC分類ではこれらの情報をそれぞれP要素、E要素、C要素として整理し、スコア化することにより当該薬剤の児への影響を客観的に表現し、さらに薬剤相互の比較が可能となることを目指している。

薬剤の影響を推察するために必要な上述の情報①、②は、M/P比やRIDなどの薬物動態指標や児の異常の有無に関する臨床報告が報告書（原著）の形で提供・公開されており、特に薬物動態指標は客観性が高い。

しかしこれらの報告は特定の薬剤を除いて量的に小規模であるため、情報の真否の確認や取舍選択ができる状況ではない。世界的に権威と認められている成書の著者といえども限られた情報源に基づいて判断せざるを得ない状況にあるため、薬剤の危険度情報を著した成書の判断はいずれの書物も似通ったものとなる。一方情報③は、薬剤のもつ薬理作用が児に与える影響の予測に主観的な判断が加わるため、危険度分類の作成者の考え方で総合判定に大きな差がでる余地がある。

今回の調査に資料として用いた2冊の成書の検討では、抗菌薬群では児の幽門狭窄症発症の報告があるErythromycinを除いて安全であるという判定で一致しており、PEC分類でも同様であった。薬理作用が児に与える影響について下痢は重篤な影響ではないという見解で一致したからと考えられる。これに対して抗うつ薬群では、判断のための情報は共通と考えられるにもかかわらず、Briggsではすべての薬剤が“Limited Human Data - Potential Toxicity”であり、Haleでは1薬剤を除いてすべて“Safer”と安全性に対して逆の判断がなされていた。PEC

分類ではすべてGrade1の評価を与え、Haleと同様の判断になった。抗うつ薬群以上は児に対する薬理作用の影響の可能性を重視する傾向が顕著であり、Briggsではすべての薬剤が“Limited Human Data - Potential Toxicity”であり、Haleでもほとんどが“Moderately Safe”の評価であった。PEC分類は抗うつ薬群と同様に抗うつ薬群でもほとんどの薬剤がGrade1となったが、薬理作用の影響の可能性を過小評価している懸念があり、C要素の危険度区分を見直す必要があると考えられた。

また消炎鎮痛薬群では別の判断傾向がみられた。すなわち児の異常についての1例報告に対してBriggsでは“Probably Compatible”と評価し、Haleではやや慎重な“Moderately Safe”という評価に分かれた。PEC分類ではBriggsと同様の判断になった。

以上のように、共通の薬剤情報に基づいても、薬剤の危険度の判定は作成者ごとに異なることが明らかになった。その原因は、①薬理作用の影響をどの程度に予測するか、②有害事象の1例報告をどの程度に重視するか、③2点が作成者により様々なためであり、客観的な危険度評価を作成することの難しさを伺い知れる調査結果となった。

E. 結論

授乳婦に投与した医薬品の児への安全性に関する客観的な情報提示の手段としてPEC分類を提唱してきたが、平成24年度は本分類のRisk Gradeを国内外で広く用いられている2冊の成書の危険度評価とを対比させることにより、本分類の特質や問題点を再評価した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 北川浩明：多嚢胞性卵巣症候群．竹内靖博，竹下彰，宮川めぐみ編．虎の門病院内分泌ハンドブック．大阪：

- 医薬ジャーナル社；2012. 356-359.
2. 北川浩明：ホルモン補充療法. 竹内靖博, 竹下彰, 宮川めぐみ編. 虎の門病院内分泌ハンドブック. 大阪：医薬ジャーナル社, 2012. 360-363.
 3. 北川浩明：多毛症. 竹内靖博, 竹下彰, 宮川めぐみ編. 虎の門病院内分泌ハンドブック. 大阪：医薬ジャーナル社；2012. 364-367

2. 学会発表

1. 松山玲子、北川浩明、他：「子宮鏡下手術におけるジエノゲスト術前投与の有用性」第52回日本産科婦人科内視鏡学会, 2012年9月1日, 札幌.
2. 山口 隆、北川浩明、他：「悪性腫瘍に対する配偶子保存の現状と問題点」第61回共済医学会, 2012年10月12日, 広島.
3. 松山玲子、北川浩明、他：「出生児にBeckwith-Wiedemann 症候群が疑われた顕微授精・凍結融解胚移植後妊娠の一例、第57回日本生殖医学会, 2012年11月8日、長崎.
4. 山口 隆、北川浩明、他：「子宮内膜症性気胸のため、不妊治療が困難となった2症例の検討」第57回日本生殖医学会, 2012年11月8日, 長崎.
5. 東梅久子、北川浩明、他：「悪性腫瘍に対する精子凍結保存期間に関する検討」第57回日本生殖医学会, 2012年11月8日、長崎.
6. 保谷茉莉、北川浩明、他：「悪性の経過をたどった悪性度不明な子宮平滑筋腫瘍の1例」第364回東京産科婦人科学会例会、2012年12月15日, 東京.

G. 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

表1. PEC分類(Ver.2) / 各要素の危険度区分

P要素; 薬剤の母乳移行性(Pharmacokinetic Data)	
P0:	薬剤が母乳中に分泌されない。
P1:	児が母乳を通して摂取する体重あたりの薬剤量が、母の体重あたり摂取量の1/50未満であり〔RID<2〕、 母乳中の薬剤濃度が母の血漿中濃度より低い〔M/P<1〕。 または、児が母乳を通して摂取する薬剤量が小児の治療量よりも少ない。
P2:	児が母乳を通して摂取する体重あたりの薬剤量が、母の体重あたり摂取量の1/50以上1/10未満であり〔2≤RID<10〕、 母乳中の薬剤濃度が母の血漿中濃度と等しいか2倍未満である〔1≤M/P<2〕。
P3:	児が母乳を通して摂取する体重あたりの薬剤量が、母の体重あたり摂取量の1/10以上で等倍未満であり〔10≤RID<100〕、 母乳中の薬剤濃度が母の血漿中濃度の2倍以上5倍未満である〔2≤M/P<5〕。
P4:	児が母乳を通して摂取する体重あたりの薬剤量が、母の体重あたり摂取量以上であり〔RID≥100〕、 母乳中の薬剤濃度が母の血漿中濃度の5倍以上である〔5≤M/P〕。
PX:	薬剤の母乳移行に関するデータがない。
E要素; 母乳哺育中の母児での臨床的経験(Experience)	
E0:	ヒトでの臨床経験が20年以上あり、かつ乳児への影響が認められない。
E1:	ヒトで児の発達または発育以外への可逆的な影響の単発の報告例がある。
E2:	ヒトで児の発達または発育以外への可逆的な影響の複数例の報告がある。
E3:	ヒトで児の発達または発育への影響の単発の報告例がある。または児への非可逆的な影響の単発の報告例がある。
E4:	ヒトで児の発達または発育への影響の複数例の報告がある。または児への非可逆的な影響の複数例の報告がある。
EX:	ヒトにおける臨床経験が20年未満、もしくは乳児への影響についての調査報告がない。
C要素; 薬理作用から推測される児への有害作用(Clinical Concern)	
C0:	薬理作用から児への影響は考えられない。 または、ヒトで小児への適応があるか、小児に日常的に処方されている。
C1:	薬理作用から児の発達または発育以外への可逆的な影響が考えられる。
C2:	薬理作用から児の発達または発育への影響が懸念される。または児への非可逆的な影響が懸念される。
C3:	ヒトで小児への投与が禁忌である。
CX:	薬理作用による児への影響は推測できない。

注) は第2版での変更箇所を示す。

表2. 薬剤のRisk Grade

Grade1	薬剤の乳児への影響はない、または影響は考えられない
Grade2	乳児への影響、またはその可能性があるが、授乳を中止する必要はない
Grade3	乳児への影響、またはその可能性があるため、乳児の観察を行いながら授乳を行う
Grade4	授乳禁忌と考えられる

表3. 授乳による乳児への危険度の評価 — Risk Grading

C0	P0	P1	P2	P3	P4	PX
E0	Grade1	Grade1	Grade1	Grade1	Grade1	Grade1
E1	—	Grade1	Grade1	Grade1	Grade1	Grade1
E2	—	Grade1	Grade1	Grade2	Grade2	Grade2
E3	—	Grade2	Grade2	Grade2	Grade2	Grade2
E4	—	Grade4	Grade4	Grade4	Grade4	Grade4
EX	Grade1	Grade1	Grade1	Grade1	Grade1	Grade1

C1	P0	P1	P2	P3	P4	PX
E0	Grade1	Grade1	Grade1	Grade1	Grade1	Grade1
E1	—	Grade1	Grade1	Grade2	Grade2	Grade2
E2	—	Grade1	Grade1	Grade3	Grade3	Grade3
E3	—	Grade2	Grade2	Grade2	Grade2	Grade2
E4	—	Grade4	Grade4	Grade4	Grade4	Grade4
EX	Grade1	Grade1	Grade1	Grade2	Grade3	Grade3

C2	P0	P1	P2	P3	P4	PX
E0	Grade1	Grade1	Grade1	Grade1	Grade1	Grade1
E1	—	Grade1	Grade1	Grade1	Grade1	Grade1
E2	—	Grade1	Grade1	Grade2	Grade2	Grade2
E3	—	Grade4	Grade4	Grade4	Grade4	Grade4
E4	—	Grade4	Grade4	Grade4	Grade4	Grade4
EX	Grade3	Grade3	Grade3	Grade3	Grade3	Grade3

C3	P0	P1	P2	P3	P4	PX
E0	Grade4	Grade4	Grade4	Grade4	Grade4	Grade4
E1	—	Grade4	Grade4	Grade4	Grade4	Grade4
E2	—	Grade4	Grade4	Grade4	Grade4	Grade4
E3	—	Grade4	Grade4	Grade4	Grade4	Grade4
E4	—	Grade4	Grade4	Grade4	Grade4	Grade4
EX	Grade4	Grade4	Grade4	Grade4	Grade4	Grade4

CX	P0	P1	P2	P3	P4	PX
E0	Grade1	Grade1	Grade1	Grade1	Grade1	Grade1
E1	—	Grade1	Grade1	Grade2	Grade2	Grade2
E2	—	Grade1	Grade1	Grade3	Grade3	Grade3
E3	—	Grade3	Grade3	Grade3	Grade3	Grade3
E4	—	Grade4	Grade4	Grade4	Grade4	Grade4
EX	Grade1	Grade1	Grade1	Grade2	Grade3	Grade3

表4. 各薬剤の母乳移行性、臨床経験、臨床上の懸念

	一般名(英名)	使用開始	RID	M/P	乳汁中への分泌	乳児血漿中の薬剤濃度	臨床報告	Pediatric Concerns	哺乳乳児への注意事項
				()内は推定値					
リン	Amoxicillin	1975.01	1.00%	0.014-0.043	0.68-1.3mg/L		None reported	新生児や小児に通常使用されている。	
	Ampicillin	1965.11	0.2-1.5%	0.58	0.14mg/L	検出されず	None reported	新生児や小児での予防投与に最も使用される。	下痢
セフェム系 (経口)	Cefaclor	1982.01	0.4-0.8%	(0.016-0.021)	0.16-0.21mg/L		None reported via milk	通常小児に使用されている。	腸内細菌叢の変化、下痢
	Cefadroxil	1982.08	0.8-1.3%	0.009-0.019	0.4-1.24mg/L		None reported via milk		下痢などの消化器症状
	Cefdinir	1991.12	-	-	Milk levels virtually undetectable.		None reported via milk		下痢
	Cefixime	1987.09	-	-	母乳中に殆ど分泌されない。		None reported		下痢などの消化器症状
	Cefpodoxime	1989.12	-	0.16	母乳移行は0~16% in small amounts, but the levels are not available		None reported	小児への適応あり(dwon to 6months)	下痢などの消化器症状
	Cefuroxime	1988.06	0.6-2%	-	in small amounts, but the levels are not available		None reported		下痢などの消化器症状、発疹
マクロライド	Cephalexin	1970.05	0.2-1.5%	0.008-0.14	0.20-0.47mg/L		None reported		下痢
	Azithromycin	1991.04	5.90%	(0.064-0.28)	0.64-2.8mg/L。組織中での半減期が特に長い→母乳中に長期に分泌される。		None reported	小児処方あり: 10→5mg/kg/day	
	Clarithromycin	1991.06	2.10%	>1	弱塩基なのでiron trappingにより母乳中に濃縮されうる。		None reported via milk	小児への適応あり(dwon to 6months)	
NSAIDS	Erythromycin	1955.09	1.4-1.7%	0.92	1.6-3.2mg/L		Pyloric stenosis, reported、最近の大規模な研究で、授乳中の母親への投与と新生児期の肥厚性幽門狭窄症との間に強い正の相関関係が認められている。		
	Aspirin	2001.1	2.5-10.8%	0.03-0.08	極少量が分泌される。		Few harmful effects reported(1例報告で代謝性アシドーシス。別の報告で血小板減少症、点状出血、哺乳不振)、ウイルス感染でのReye症候群発症は明らか。		
	Diclofenac	1974.2	-	-	Milk levels are extremely low		None reported via milk		
	Ibuprofen	1971.11	0.70%	(0.05未満)	0.5mg/L未満		None reported from breastfeeding,	Ideal analgesic、乳児の発熱に対し頻繁に使用されている。	
	Indomethacin	1978.4	1.20%	0.37	23-115ng/mlと微量。	1人を除いて検出されず	痙攣の1例報告(日齢7)の他は有害作用なし。	PDAの治療に使用される。	
	Ketoprofen	1985.7	0.29%	(0.006-0.009)	0.057-0.091mg/L		None reported		下痢、腹痛などの消化器症状
	Naproxen	1978.3	3.32%	0.01	1.76-2.37mg/L		日齢7日の児で出血傾向が生じた1例報告あり。		半減期が長いので循環器・腎・消化管への注意が必要。短期や頓服では問題ない。
Piroxicam		3.4-5.8%	0.008-0.013	0.078-0.22mg/L		None reported via milk			
Acetaminophen	1987.10.	8.8-24.2%	0.91-1.42	4.4-15mg/L: 少量が分泌され、有害作用も僅かと考えら		None reported via milk	Probably safe、RIDは小児治療量よりも著しく低量。		

	一般名(英名)	使用開始	RID	M/P	乳汁中への分泌	乳児血漿中の薬剤濃度	臨床報告	Pediatric Concerns	哺乳乳児への注意事項
				()内は推定値					
三環系	Amitriptyline	1962.4	1.9-2.8%	1	少量が分泌される。	検出されず	No untoward effects have been noted in several studies.		
	Amoxapine	1981.6	-	0.21	少量が分泌される。		None reported via milk		
	Clomipramine	1973.8	2.80%	0.84-1.62	少量が分泌される。	乳児血漿中には検出され	None reported in several studies		
	Imipramine	1968.10.	0.1-4.4%	0.5-1.5	少量が分泌される。	哺乳児の血漿濃度は小児の治療濃度の1/50	None reported		observe for sedation, dry mouth.
四環系	Maprotiline	1981.9	1.40%	1.5	少量が分泌される。		None reported via milk	but caution is recommended	
SSRI	Trazodone	1991.11	2.80%	0.142	少量が分泌される。		None reported via milk		
	Fluvoxamine	1999.5	0.3-1.4%	1.34	少量が分泌される。	哺乳児の血漿中濃度は検出できないくらいに低く、有害作用なし。	None reported in several studies		
	Paroxetine	1990.12	1.2-2.8%	0.056-1.3	少量が分泌される。	Most studies show minimal to no plasma levels in breastfed infants.	Numerous studies suggest minimal to no effect on breastfed infants.		
	Sertraline		0.4-2.2%	0.89	少量が分泌される。		Only one infant developed benign neonatal sleep at age 4 months which spontaneous resolved at 6 months		
ベンゾジアゼピン系	Alprazolam		8.50%	0.36			Withdrawal syndrome reported in one breastfed infant		
	Diazepam	1964.11	2.7-7.1%	0.2-2.7			Some reports of lethargy, sedation, poor sucking have been found		
	Flunitrazepam		-	-	分泌される。		None reported via milk,		but observe for sedation.
	Lorazepam	1978.3	2.90%	0.15-0.26			None reported via milk,		but observe for sedation
	Oxazepam		1.00%	0.1-0.33			None reported in one study.		
	Quazepam	1999.11	1.40%	4.18			None reported via milk.		Observe for sedation
	Triazolam	1977.3	-	-	分泌されると考えられる。		None reported,		but sedation and depression
非定型抗精神病薬	Zolpidem		4.7-19.1%	0.13-0.18			One case of infant drowsiness and poor feeding.		
	Aripiprazole	2002.7	0.90%	0.2			Several cases of somnolence in breastfed infants have been unofficially reported		
	Olanzapine	2001.6	1.20%	0.38			None reported in one excellent study.		Probably safe
	Quetiapine	1997.7	0.07-0.1%	0.29			None reported via milk in one small study		
	Risperidone	1996.6	2.8-9.1%	0.42			None reported via milk		

表5. 代表的な抗菌薬でのPEC分類と危険度の比較

一般名(英名)		P分類	E分類	C分類	危険度評価	Briggs	Hale
ペニシリン	Amoxicillin	P1	E0	C0	Grade1	Compatible	Safest
	Ampicillin	P1	E0	C1← 0	Grade1	Compatible	Safest
セフェム系(経口)	Cefaclor	P1	E0	C1← 0	Grade1	Compatible	Safest
	Cefadroxil	P1	E0	C1	Grade1	Compatible	Safest
	Cefdinir	P0	E0	C1	Grade1	Compatible	Safest
	Cefixime	P0	E0	C1	Grade1	Compatible	Safer
	Cefpodoxime	P1	E0	C1← 0	Grade1	Compatible	Safer
	Cefuroxime	P0	E0	C1	Grade1	Compatible	Safer
	Cephalexin	P1	E0	C1	Grade1	Compatible	Safest
マクロライド	Azithromycin	P2	E0	C0	Grade1	Limited Human Data – Probably Compatible	Safer
	Clarithromycin	P2	E0	C0	Grade1	No Human Data – Probably Compatible	Safest
	Erythromycin	P1	E4	C1	Grade4	Compatible	Safer, Moderately Safe (early postnatally)

表6. 代表的な消炎鎮痛薬でのPEC分類と危険度の比較

一般名(英名)		P分類	E分類	C分類	危険度評価	Briggs	Hale
NSAIDS	Aspirin	P3	E4←2	C1	Grade4←3	Limited Human Data – Potential Toxicity	Moderately Safe, Contraindicated (in viral syndromes)
	Diclofenac	P0	E0	C1	Grade1	No Human Data – Probably Compatible	Safer
	Ibuprofen	P1	E0	C0	Grade1	Compatible	Safest
	Indomethacin	P1	E1	C0	Grade1	Limited Human Data – Probably Compatible	Moderately Safe
	Ketoprofen	P1	E0	C1	Grade1	No Human Data – Probably Compatible	Safer
	Naproxen	P2	E1	C1	Grade1	Limited Human Data – Probably Compatible	Moderately Safe, Possibly Hazardous (for chronic use)
	Piroxicam	P2	E0	C1	Grade1	Limited Human Data – Probably Compatible	Safer
	Acetaminophen	P3	E0	C0	Grade1	Compatible	Safest

表7. 代表的な抗うつ薬でのPEC分類と危険度の比較

一般名(英名)		P分類	E分類	C分類	危険度評価	Briggs	Hale
三環系	Amitriptyline	P2	E0	C0	Grade1	Limited Human Data – Potential Toxicity	Safer
	Amoxapine	P1	E0	C0	Grade1	Limited Human Data – Potential Toxicity	Safer
	Clomipramine	P2	E0	C0	Grade1	Limited Human Data – Potential Toxicity	Safer
	Imipramine	P2	E0	C1	Grade1	Limited Human Data – Potential Toxicity	Safer
四環系	Maprotiline	P2	E0	C1	Grade1	Limited Human Data – Potential Toxicity	Moderately Safe
	Trazodone	P2	E0	C0	Grade1	Limited Human Data – Potential Toxicity	Safer
SSRI	Fluvoxamine	P2	EX	C0	Grade1	Limited Human Data – Potential Toxicity	Safer
	Paroxetine	P2	E0	C0	Grade1	Limited Human Data – Potential Toxicity	Safer
	Sertraline	P2	E1	C0	Grade1	Limited Human Data – Potential Toxicity	Safer

表8. 代表的な向精神薬でのPEC分類と危険度の比較

一般名(英名)		P分類	E分類	C分類	危険度評価	Briggs	Hale
ベンゾジアゼピン系	Alprazolam	P2	E1	C1	Grade1	Limited Human Data – Potential Toxicity	Moderately Safe
	Diazepam	P3	E2	C1	Grade3	Limited Human Data – Potential Toxicity	Moderately Safe, Possibly Hazardous (if used chronically)
	Flunitrazepam	PX	E0	C1	Grade1	Limited Human Data – Potential Toxicity	Moderately Safe, Possibly Hazardous (if used chronically)
	Lorazepam	P2	E0	C1	Grade1	Limited Human Data – Potential Toxicity	Moderately Safe
	Oxazepam	P1	E0	C1	Grade1	No Human Data – Potential Toxicity	Moderately Safe
	Quazepam	P3	EX	C1	Grade2	Limited Human Data – Potential Toxicity	Safer
	Triazolam	PX	E0	C1	Grade1	No Human Data – Potential Toxicity	Moderately Safe
	Zolpidem	P3	E1	C1	Grade2	Limited Human Data – Probably Compatible	Moderately Safe
非定型抗精神病薬	Aripiprazole	P1	E2	C1	Grade1	No Human Data – Potential Toxicity	Moderately Safe
	Olanzapine	P1	EX	C1	Grade1	Limited Human Data – Potential Toxicity	Safer
	Quetiapine	P1	EX	C1	Grade1	Limited Human Data – Potential Toxicity	Safer
	Risperidone	P2	EX	C1	Grade1	Limited Human Data – Potential Toxicity	Moderately Safe