

201328004A

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

妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の

在り方に関する研究

(H23-医薬-一般-005)

平成25年度 総括研究報告書

研究代表者 吉川 裕之

筑波大学 医学医療系
産科婦人科学 教授

平成26（2014）年 3月

目 次

I. 総括研究報告書	
妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究 -----	1
吉川 裕之	
II. 分担研究報告	
1. 子宮卵管造影周期に妊娠した胎児の甲状腺腫に関する考察 -----	11
生水 真紀夫	
2. げっ歯類を用いた発生毒性試験の背景対照データ -----	14
江馬 眞	
3. 授乳期に服薬を予定している女性への妊娠中からの授乳支援の試み -----	19
北川 浩明	
4. 妊娠中の薬物動態に関する添付文書記載の日・米・英比較研究 -----	27
林 昌洋	
5. 妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関連して、 産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014 に収載する 新しいClinical Question & Answer の作成 ---	367
濱田 洋実	
6. 本邦における新たな薬剤胎児危険度分類「SEA 分類」の実施 -----	379
佐藤 信範	
7. 妊娠と薬情報センターのデータベースを用いたバルプロ酸使用の実態と問題点 ---	391
村島 温子	
8. 抗インフルエンザ薬ラニナミビル：妊娠中服用の安全性に関する研究 -----	396
水上 尚典	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	399
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	400

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)
総括研究報告書

妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究

研究代表者 吉川 裕之 筑波大学医学医療系産科婦人科学 教授

研究要旨

産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014 に SEA 分類 (SEA-U 分類) の理念を盛り込んだ新しい CQ & A を収載することが、本分類の普及にとどまらず、妊娠・授乳期における現在の医療用医薬品添付文書の使用上の注意のより適切な在り方の構築に大きく寄与すると考えられ、研究分担者による様々な研究により得られた結論をもとに、平成 24 年度に引き続いて新 CQ & A 案を検討し、その結果最終的な新 CQ & A として 4 項目を完成させた。この 4 項目が、2014 年 4 月発行の産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014 に掲載されることが決定した。

妊娠・授乳期におけるわが国の医療用医薬品添付文書の使用上の注意の問題点の解決に向けた第 1 歩として、この 4 項目の新 CQ & A の完成と産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014 への収載はきわめて意義が高い。

研究分担者

生水 真紀夫
千葉大学大学院医学研究院
生殖医学・教授
江馬 眞
(独) 産業技術総合研究所
安全科学研究部門・招聘研究員
北川 浩明
虎の門病院
産婦人科・部長
林 昌洋
虎の門病院
薬剤部・部長

濱田 洋実
筑波大学医学医療系
総合周産期医学・教授
佐藤 信範
千葉大学大学院薬学研究院
臨床教育学・教授
村島 温子
国立成育医療研究センター
周産期・母性診療センター
主任副センター長
水上 尚典
北海道大学大学院医学研究科
産科生殖医学分野・教授

A. 研究目的

我々は、平成 22 年度までの研究において SEA 分類 (SEA-U 分類) を完成させた。この分類は、従来の妊娠と薬に関する情報源の欠点を補うものであり、臨床的有用性がきわめて高いと考えられる。本分類の普及は、

妊娠・授乳期における現在の医療用医薬品添付文書の使用上の注意のより適切な在り方の構築にもつながるものである。したがって、今後はその普及について効果的な戦略を検討する必要がある。

一方、わが国の産科診療においては、日

本産科婦人科学会・日本産婦人科医会が発行する「産婦人科診療ガイドライン-産科編」(2008年4月初版)が、診療ガイドライン作成の正しい手順を踏んだ唯一のガイドラインとして、ほぼすべての産科医療機関で広く利用され高く評価されている。CQ & A方式を採用した本ガイドラインについては、3年ごとの改訂が行われており、現在次の改訂版である2014年版の作成が行われている。

したがって、本ガイドライン2014年版にSEA分類の理念を盛り込んだ新しいCQ & Aを収載することは、本分類の普及にとどまらず、妊娠・授乳期における現在の医療用医薬品添付文書の使用上の注意のより適切な在り方の構築に大きく寄与すると考えられる。

そこで平成25年度は、平成24度に引き続いて新CQ & A案をより有用性の高いものに改訂することを主たる目的に、以下のような様々な研究をそれぞれの目的を達成するために遂行した。

1. 妊娠と薬情報センターのデータベースを用いたバルプロ酸使用の実態と問題点

妊娠と薬情報センターでの相談例におけるバルプロ酸の使用状況を明らかにし、妊娠可能年齢女性におけるバルプロ酸使用の問題点を探ることを目的とした。

2. 妊娠中の薬物動態に関する添付文書記載の日・米・英比較研究

今後の我が国の添付文書における妊婦の項の記載要領を考える基礎資料とすることを目的とした。

3. 抗インフルエンザ薬 Laninamivir を妊娠中に服用した女性の妊娠予後について検討

抗インフルエンザ薬 Laninamivir の妊娠中使用する安全性を明らかにすることを目的とした。

4. 子宮卵管造影周期に妊娠した胎児の甲状腺腫に関する考察

子宮卵管造影を行った周期に妊娠し、妊娠後期に胎児甲状腺腫を認めた症例から、日本人のヨード摂取とヨード過剰による胎児甲状腺機能低下症および甲状腺腫につい

て検討することを目的とした。

5. げっ歯類を用いた発生毒性試験の背景対照データ

我が国では最近10年間以上にわたって公表されていない、げっ歯類を用いた発生毒性試験の背景対照データを収集し、比較することを目的とした。

6. 妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関連して、産婦人科診療ガイドライン-産科編2014に収載する新しいClinical Question & Answerの作成

平成25年度の本研究の主たる目的である、妊娠・授乳期における現在の医療用医薬品添付文書の使用上の注意のより適切な在り方の構築に大きく寄与すると考えられる、「産婦人科診療ガイドライン-産科編」の新CQ & Aの完成を目的とした。

B. 研究方法

1. 妊娠と薬情報センターのデータベースを用いたバルプロ酸使用の実態と問題点

2005年10月～2013年8月に妊娠時のバルプロ酸の使用に関してセンターへ相談を申し込んだ女性を対象に、相談者の年齢、疾患名、妊娠の有無、妊娠の計画性、妊娠週数、バルプロ酸の使用状況、バルプロ酸使用量の項目について評価を行った。

2. 妊娠中の薬物動態に関する添付文書記載の日・米・英比較研究

薬物のクリアランスが主として腎クリアランスによる薬物としてジゴキシン、炭酸リチウム、主として肝クリアランスによる薬物としてフェニトイン、ラモトリギン、妊娠中も薬物療法が必須となるHIV感染症の治療薬の中から逆転写酵素阻害剤であるラミブジン、の計5薬剤について、日・米・英の医療用医薬品添付文書における妊婦・産婦・授乳婦の項の記載について、妊娠期の薬物動態の変化に関する記載、並びにこれに基づく用法・用量の調節に関する記載があるか調査した。

3. 抗インフルエンザ薬 Laninamivir を妊娠中に服用した女性の妊娠予後について検討

抗インフルエンザ薬 Laninamivir を妊娠

中に服用した女性について、年齢、経産回数、喫煙歴、酒類摂取歴、体格、偶発合併症、Laninamivir 服用妊娠週数、分娩週数、分娩法、児性別、アプガールスコア、出生体重、児形態異常、生後 1 週以内に治療を要したすべての疾患について調査した。

4. 子宮卵管造影周期に妊娠した胎児の甲状腺腫に関する考察

子宮卵管造影周期に妊娠し、胎児甲状腺腫を来した症例をもとに、日本人のヨード摂取と甲状腺機能について各種の文献調査を加えて、日本における事情を諸外国のそれと比較検討した。

5. げっ歯類を用いた発生毒性試験の背景対照データ

1994-2010 年に実施されたげっ歯類を用いた発生毒性試験の背景対照データを、製薬会社・化学品製造 10 社及び受託試験機関 9 社から収集した。予備試験（群当たり 16 母体以下）のデータは除外した。

6. 妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関連して、産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014 に記載する新しい Clinical Question & Answer の作成

上記 1~5 の研究成果を十分に取り入れた上で、さらに妊娠・授乳期における現在の医療用医薬品添付文書の使用上の注意の問題点をふまえて、平成 24 年度作成した新 CQ & A 案 4 項目について、様々な観点からさらなる検討・修正を加えた。

（倫理面への配慮）

研究 1、3、4 については、研究遂行そのものによる対象者への直接の不利益はないものの、個人情報取り扱いにあたっては、それぞれに適用される法令、条例、指針等を遵守するとともに、データを連結不可能匿名化する等、その情報管理に細心の注意を払って遂行した。一方、研究 2、5、6 においては、対象となる個人は存在せず、その他にも特段の配慮は不要と考えられた。

C. 研究結果

1. 妊娠と薬情報センターのデータベースを用いたバルプロ酸使用の実態と問題点

疾患の内訳は、てんかんが 26.2%、気分障害（躁うつ、うつ、双極性障害、パニック障害）が 47.0%であった。本邦では適応症に含まれていない統合失調症が 9.3%を占めていた。その服用量には個人差があり最低用量は 50mg/日、最高用量は 1,200mg/日であった。中央値は 400mg/日であった。妊娠中の相談者バルプロ酸服用継続の有無は、全体では 77.9%（120/154）が服用を中止していた。てんかんは 51.1%、気分障害は 91.2%、統合失調症は 63.6%、片頭痛では全例が VPA の服用を中止していた。

2. 妊娠中の薬物動態に関する添付文書記載の日・米・英比較研究

検討した 5 薬剤すべてにおいて、我が国の添付文書と比較して、米国・英国の添付文書では、妊娠期の母体の生理学的変化に伴う薬物動態の変化、投与量や投与方法の変更の目安が具体的に示されている記載となっていた。

3. 抗インフルエンザ薬 Laninamivir を妊娠中に服用した女性の妊娠予後について検討

計 112 例の情報が集積された。22 週未満服用 56 例中 1 例（1.8%）が 12 週未満流産となり、37 週未満服用 102 例中 9 例（8.8%）が 37 週未満早産となった。生児 111 例中 3 例（2.7%）に形態異常（6 週使用例に内反足、17 週使用例に多趾症、17 週使用例に口唇裂）が認められた。5 例（4.5%）に SGA が認められた。光線療法を要する黄疸、呼吸補助を要する呼吸窮迫症候群が 2 例に、一過性新生児多呼吸が 3 例に認められたが、治療を要する低血糖は認められなかった。

4. 子宮卵管造影周期に妊娠した胎児の甲状腺腫に関する考察

本症例では、胎児甲状腺腫は胎内でのヨード過剰暴露による影響が最も考えられ、その原因は、妊娠直前の油性ヨード剤による造影検査と推測された。日本人のヨード摂取量は世界で最も高い水準であり、妊娠中のヨード剤投与にあたっては、このようなわが国独自の食文化や胎児の感受性を考慮した海外とは異なる事情をふまえた基準を用いた指導が必要との結論が得られた。

5. げっ歯類を用いた発生毒性試験の背景 対照データ

げっ歯類系統、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）、等について整理することができた。

6. 妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関連して、産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014 に記載する新しい Clinical Question & Answer の作成

1～5の研究の成果、さらに妊娠・授乳期における現在の医療用医薬品添付文書の使用上の注意の問題点をふまえて、平成24年度の本研究において作成した新CQ & A案4項目を改訂し、新CQ & Aとして4項目を完成させた。これらの概要を表1～4に示した（詳細については分担報告書「妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関連して、産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014 に記載する新しい Clinical Question & Answer の作成」を参照）。

D. 考察

1～5の研究により、妊娠と薬情報センターの相談事例から見た妊娠と薬に関する情報の問題点や、医療機関側から見た具体的な症例を通じた問題点が再認識された。

また、添付文書における情報記載の国際比較の結果から、わが国の添付文書における今後の記載の在り方についての重要な情報が得られた。さらに、添付文書において重要な要素に位置づけられている動物実験（生殖発生毒性試験）について、その背景データの集積と収集整理について有用な結果が得られた。これらは、今後の添付文書における使用上の注意の在り方を検討する

上で、非常に有益な情報と考えられた。これらの研究成果を活かして、平成24年度までの本研究において新CQ & A案4項目をより有用性の高いものに改訂を遂行した。

その結果、妊娠と薬に関する4項目の新CQ & Aを完成させることができた。さらに、これらの4項目は、そのままの形で産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014 に新規項目として記載されることが決定した。医療用医薬品については、その承認時に臨床試験等で得られている「妊娠と薬」に関する情報が少ないため、その添付文書の使用上の注意における情報の充実が必要であり、この記載はそうした問題点解決に結びつくものである。

E. 結論

妊娠・授乳期における医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関連して、産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014 に記載する新しい Clinical Question & Answer 4項目を完成させた。妊娠・授乳期におけるわが国の医療用医薬品添付文書の使用上の注意の問題点の解決に向けた第1歩として、この4項目の完成と産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014 への記載はきわめて意義が高い。

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. Matsumoto K, Yoshikawa H. Human papillomavirus infection and risk for cervical cancer in Japan. J Obstet Gynaecol Res, 2013, 39(1):7-17.
2. Michikami H, Yoshikawa H, et al. Safety and efficacy of substituting nedaplatin after carboplatin hypersensitivity reactions in gynecologic malignancies. J Obstet Gynecol Res,

- 2013, 39(1):330-335.
3. Mayumi M, Hamada H, Yoshikawa H, et al. Discordance in Pena-Shokeir phenotype/fetal akinesia deformation sequence in a monoamniotic twin. *J Obstet Gynaecol Res*, 2013, 39(1):344-346.
 4. Abe A, Yoshikawa H, et al. PIK3CA overexpression is a possible prognostic factor for favorable survival in ovarian clear cell carcinoma. *Human Pathology*, 2013, 44(2):199-207.
 5. Fujii T, Yoshikawa H, et al. Association between carotenoids and outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Int J Clin Oncol*, 2013, 18(6):1091-1101.
 6. Yoshikawa H, et al. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine (GARDASIL®) in Japanese women aged 18 to 26 years. *Cancer Science*, 2013, 104(4):465-472.
 7. Satoh T, Yoshikawa H, et al. Incidence of venous thromboembolism before treatment in cervical cancer and the impact of management on venous thromboembolism after commencement of treatment. *Thrombosis Research*, 2013, 131(4):e127-132.
 8. Matsumoto T, Yoshikawa H, et al. Clinical Management of Atypical Polypoid Adenomyoma of the Uterus. A Clinicopathological Review of 29 Cases. *Gynecol Oncol*, 2013, 129(1):54-57.
 9. Tanaka YO, Yoshikawa H, et al. Diversity in size and signal intensity in multilocular cystic ovarian masses: New parameters for distinguishing metastatic from primary mucinous ovarian neoplasms. *J Magn Reson Imaging*, 2013, 38(4):794-801.
 10. Katsumata N, Yoshikawa H, et al. Phase III randomized controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery versus radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: A Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). *Br J Cancer*, 2013, 108(10):1957-1963.
 11. Akiyama-Abe A, Yoshikawa H, et al. Loss of PTEN expression is an independent predictor of favorable survival in endometrial carcinomas. *Br J Cancer*, 2013, 109(6):1703-1710.
 12. Eto T, Yoshikawa H, et al. Status of treatment for the overall population of patients with stage IVb endometrial cancer, and evaluation of the role of preoperative chemotherapy: A retrospective multi-institutional study of 426 patients in Japan. *Gynecol. Oncol*, 2013, 131(3):574-580.
 13. Takano M, Yoshikawa H, et al. Surgery for endometrial cancers with suspected cervical involvement: is radical hysterectomy needed (a GOTIC study)? *Br J Cancer*, 2013, 109(7):1760-1765.
 14. Abe K, Hamada H, Minakami H, Yoshikawa H, et al: Impact of planning of pregnancy in women with epilepsy on seizure control during pregnancy and on maternal and neonatal outcomes. *Seizure:*

- European Journal of Epilepsy, 2014, 23(2):112-116.
15. Tasaka N, Yoshikawa H, et al. Therapeutic effect of dienogest on adenosarcoma arising from endometriosis: a case report. Springerplus. in press
 16. 吉川裕之:「EBM とガイドライン」産科婦人科疾患最新の治療 2013-2015 南江堂 1-4, 2013. 5月
 17. 吉川裕之:「産婦人科診療ガイドライン産科編の理解にあたって」周産期医学 東京医学社 東京 43(10): 1207-1210. 2013. 10月
- 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
2. 学会発表
1. 安部加奈子、濱田洋実、吉川裕之、他: 「拡張型心筋症による重症心不全女性の妊娠分娩管理」第65回日本産科婦人科学会学術講演会 2013年5月10日-12日. 札幌.
 2. 小倉 剛、濱田洋実、吉川裕之、他: 「DNA 多型解析およびp57^{KIP2}免疫染色にてandrogenetic/ biparental モザイクと考えられた間葉性異形成胎盤の1例」第65回日本産科婦人科学会学術講演会 2013年5月10日-12日. 札幌.
 3. 小倉 剛、濱田洋実、吉川裕之、他: 「胎児下部尿路閉塞の胎児治療 (胎児尿路-羊水腔シャント術) に関する再評価」第36回日本産科婦人科手術学会 9月28日-29日. 2013. 東京.
 4. 飯場萌絵、吉川裕之、他: 「Kallmann 症候群の 2 例」第126回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会 10月26日-27日. 2013. 浜松.
 5. 森 悠樹、濱田洋実、吉川裕之、他: 「抗Eおよび抗体cによる胎児貧血に対して胎児輸血を施行した症例」第174回茨城産科婦人科学会 11月9日. 2013. 水戸.

表 1

CQ-総論：医薬品の妊娠中投与による胎児への影響について質問されたら？

Answer：

1. 最終月経、超音波計測値、妊娠反応陽性時期などから医薬品が投与された妊娠時期を推定する。
 2. 胎児への影響は、ヒトの出生時に確認できる形態異常の頻度（3～5%）との比較で説明する。
 3. 胎児への影響とともに、その医薬品の有益性・必要性などについても説明する。(B)
 4. 個々の医薬品については本 CQ 表 1（略）、表 2（略）、CQ104-2～CQ104-4、専門書などを参照して説明する。
 5. Answer 3・4 の対応ができない場合は、患者に国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」などの存在を教える。
-

表 2

CQ-1：添付文書上いわゆる禁忌^{*}の医薬品のうち、特定の状況下では妊娠中であっても投与が必須か、もしくは推奨される代表的医薬品は？

Answer：

1. 表 1（略）に示す医薬品は各々特定の状況下では妊娠中であっても投与が必須か、もしくは推奨される。

※ 「添付文書上いわゆる禁忌」とは、添付文書の記載として以下のいずれかをいう。

- 1) 『使用上の注意』の『妊婦、産婦、授乳婦等への投与』項目に以下の記載がある
 - ・投与を避けること。 ・使用しないこと。 ・投与しないこと。
 - ・投与しない。 ・絶対に投与しないこと。
- 2) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人は禁忌、あるいは原則禁忌との追記がある

表 3

CQ-2：添付文書上いわゆる禁忌[※]の医薬品のうち、妊娠初期に妊娠と知らずに服用・投与された場合（偶発的使用）でも、臨床的に有意な胎児リスク上昇はないと判断してよい医薬品は？

Answer：

1. 表 1（略）に示す医薬品は、妊娠と知らずに服用・投与された場合、臨床的に有意な胎児リスク上昇はないと判断する。
 2. 表 1 に示す医薬品のうち、服用・投与中止可能な医薬品については中止する。
 3. 表 1 に示す医薬品のうち、服用・投与が不可欠な医薬品については、より胎児に安全で治療効果が同等の代替薬があればその医薬品に変更し、そうした代替薬がない場合には継続に伴う胎児リスクを説明した上で投与を継続する。
 4. 表 1 に示す以外の添付文書上いわゆる禁忌[※]の医薬品については、妊娠と知らずに服用・投与された場合、その胎児リスクは個々に判断する。
-

※ 「添付文書上いわゆる禁忌」とは、添付文書の記載として以下のいずれかをいう。

- 1) 『使用上の注意』の『妊婦、産婦、授乳婦等への投与』項目に以下の記載がある
 - ・投与を避けること。 ・使用しないこと。 ・投与しないこと。
 - ・投与しない。 ・絶対に投与しないこと。
- 2) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人は禁忌、あるいは原則禁忌との追記がある

表 4

CQ-3：添付文書上いわゆる有益性投与^{※※}の医薬品のうち、妊娠中の投与に際して特に胎児・新生児に対して注意が必要な医薬品は？

Answer：

1. 表 1（略）に示す医薬品は、妊娠中の投与に際して胎児・新生児に対して特に注意する。

※※ 「添付文書上いわゆる有益性投与」とは、添付文書における『使用上の注意』の『妊婦、産婦、授乳婦等への投与』項目に、CQ104-2 および CQ104-3 で示した「添付文書上いわゆる禁忌」に相当する記載以外の記載がなされているものをいう。

<記載例>

- ・投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合に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。
- ・投与しないことが望ましい。
- ・投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること。
- ・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。
- ・慎重に投与する。
- ・大量または長期間投与しないこと。 など

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

子宮卵管造影周期に妊娠した胎児の甲状腺腫に関する考察

研究分担者 生水真紀夫 千葉大学大学院医学研究院生殖医学 教授

研究協力者 尾本 暁子 千葉大学医学部附属病院周産期母性科 助教

研究要旨

子宮卵管造影を行った周期に妊娠し、妊娠後期に胎児甲状腺腫を認めた症例を経験した。出生後、児に甲状腺機能低下症を認めたものの、治療を行うことなく甲状腺機能は速やかに改善した。経過から、児の一過性甲状腺機能低下症および甲状腺腫は、胎児期のみのヨード過剰暴露によるものと思われた。

本邦では、上記のような胎児および新生児の一過性甲状腺機能低下症症例の報告が散見されるが、海外からの報告例は見あたらない。これは、日本人のヨード摂取量が多く、妊娠中の摂取許容量正常上限であることと関係あると考えられる。すなわち、日常的に許容量上限に近い摂取を行っている日本人においては、子宮卵管造影検査などの比較的軽微なヨード負荷によっても、過剰症状を来す可能性がある。日本人のヨード摂取量と子宮卵管造影後の妊娠について、本症例から考察した。

妊娠中の薬剤摂取等の設定や説明に当たっては、わが国独自の文化や栄養摂取量などを考慮して行う必要があると考えられた。

A. 研究目的

症例から、日本人のヨード摂取とヨード過剰による胎児甲状腺機能低下症および甲状腺腫について考察する。

B. 研究方法

われわれは、子宮卵管造影周期に妊娠し、胎児甲状腺腫を来した症例を経験した。この症例をもとに、日本人のヨード摂取と甲状腺機能について各種の文献調査を加えて、日本における事情を諸外国のそれと比較検討する。

(倫理面への配慮)

なし

C. 研究結果

【症例】40歳、0経産。3年間の不妊検査のため、前医にて諸検査を施行した。子宮前壁に子宮腺筋症を指摘されていた。不妊原因の精査と治療を目的に、ヨード化ケシ油脂肪酸エステル（リピオドール®）10ccにて子宮卵管造影を施行し、その周期に人工授精を施行して妊娠した。以後妊婦健診中異常は指摘されなかったが、妊娠34週の健診時、胎児前頸部腫瘤を指摘され、当科紹介となった。超音波上、胎児前頸部に血流豊富な55×36×32mmの腫瘤を認め、胎児甲状腺腫と診断した。母体の甲状腺機能は、TSH 1.2U/mL、free T4 0.92ng/dL、free T3 2.56pg/mLと正常範囲内であった。

また、問診上、過度のヨード摂取やヨード含有消毒液の使用などはなかった。頸部腫瘍が大きく、分娩時児の屈位が取れないと考えられた。経膈分娩困難と考え、帝王切開を予定していたところ、37週時に陣痛発来のため緊急帝王切開となった。児は、2844gの男児、アプガールスコア8点(1分値)、9点(5分値)で出生、前頸部に甲状腺腫大が認められた。

出生時の児の甲状腺機能の値[TSH、free T4、free T3(正常値)]は、臍帯血で[88.1 μ U/mL (4.5~14.5)、0.60ng/dL (1.05~1.61)、2.33pg/dL (1.43~2.19)]、出生直後の新生児血で[190.6 μ U/mL (8.09~38.9)、0.66ng/dL (1.37~3.65)、2.77pg/dL (1.59~8.11)]と甲状腺機能低下の値を示したが、日齢7には治療をせずに軽快した[8.45 μ U/mL (0.51~4.57)、1.35ng/dL (1.83~2.91)、3.57pg/dL (2.65~4.57)]。出生後初期の児の尿中ヨードの値は980 μ g/Lと、正常上限の300 μ g/Lより多かった。以後の甲状腺機能検査は、正常範囲内であった。甲状腺腫は徐々に縮小し、超音波上、2.5歳現在は認められなくなっている。

D. 考察

出生児の尿中ヨード排泄が高値であったことと、出生後速やかに児の甲状腺機能が回復したことから考えると、胎児の甲状腺腫は胎内でのヨード過剰暴露による影響が最も考えられる。母体の甲状腺機能は、34週時には異常は認められなかった。聴取によると、母体の食物や消毒液などからのヨード過剰摂取は考え難かった。この症例において、最も考えられる原因としては、妊娠直前の油性ヨード剤による造影検査によるものである。油性ヨード剤での子宮卵管造影後に長期に造影剤が体内に残存する例は散見される。この症例も、分娩後の腹部単純レントゲン検査にて、ヨード剤が腹腔内に軽度残存していた。

日本人において、リピオドール®を使用した子宮卵管造影後の7%に明らかな甲状腺機能低下を来し、半年以上持続したと報告されている。

日本人のヨード摂取量は、0.5~3mg/dと世界で最も高い水準である。また、リピオドール®10ccに含まれるヨードの量は、4.8gである。ヨードが体内に残っている場合には、徐々に吸収されるため、血中濃度は通常より高くなる。このため、ヨードを比較的多く摂取している場合は、この上限を超える値になり得る。実際、海外では子宮卵管造影後の胎児甲状腺機能低下の報告はないが、日本では1990年以降17症例みられている。

造影剤のほか、抗不整脈剤などの薬剤にはヨードが含有されている。これらの薬剤の使用にあたっては、わが国における慢性的なヨード摂取量の多さに十分配慮する必要がある。軽微なヨード負荷によっても、甲状腺機能に影響を与える可能性がある。過剰なヨード負荷により甲状腺ホルモン産生は一過性に停止する(Wolff-Chaikoff効果)が、母体ではこれを回避または最小限にとどめる防御が働くのに対し、胎児甲状腺にはこのような防御機構は36週頃まで働かないと考えられている。したがって、母体に対して明らかな影響を来さない血中濃度でも、胎児甲状腺機能は影響を受ける。

妊娠中のヨード剤投与にあたっては、このようなわが国独自の食文化や胎児の感受性を考慮した海外とは異なる事情をふまえた基準を用いた指導が必要であると考えられる。

E. 結論

子宮卵管造影のヨードのみで過剰になるわけではないが、ヨード摂取の多い日本人においては、追加の少量のヨードでも上限を超えることがありえる。

日本人においては、油性ヨード剤による子宮卵管造影検査後の妊娠を、海外よ

りも慎重に観察する必要があることと、注意喚起が必要であると思われる。

妊娠中の薬剤使用に当たっては、海外とは異なるわが国独自の食文化なども考慮した判断が必要となると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ogata T, Shozu M, et al. Aromatase excess syndrome as a model for genomic disorder: identification of molecular bases and phenotypic determinants. Int J of Pediatric Endocrinology. in press
2. Omoto A, Shozu M, et al. A case of fetal goiter that resolved spontaneously after birth. J Clin Endocrinol Metab. 2013, 98(10):3910-3911.
3. Yamamoto N, Shozu M, et al. Tumor-suppressive microRNA-29a inhibits cancer cell migration and invasion via targeting HSP47 in cervical squamous cell carcinoma. Int J Oncol, 2013, 43(6):1855-1863.
4. Kato K, Shozu M, et al. Assessment of intraoperative tube thoracostomy after diaphragmatic resection as part of debulking surgery for primary advanced-stage Mullerian cancer. Gynecologic Oncology, 2013, 131(1): 32-35.

2. 学会発表

1. Shozu M, et al. Symposium 2 Non-androgenic steroids in the male: Organisation, function and relationship of aromatase promoters. 10th International Congress of Andrology (ICA). 3 - 26 February 2013, Melbourne, Australia.
2. 尾本暁子、生水真紀夫、他:頸管妊娠に託する妊孕性温存治療の成績. 第

65回日本産科婦人科学会学術講演会. 2013年5月10日-12日、札幌.

3. 三好剛一、生水真紀夫、他:胎児不整脈班. 治療困難症例から学ぶ 心構造異常を伴う胎児徐脈性不整脈についての検討 (胎児徐脈の胎児治療に関する現状調査 2002-2008 より). 第49回日本周産期・新生児医学会学術集会. 2013年7月14日-16日、横浜.
 4. 三橋 暁、生水真紀夫、他:メトホルミンは間接的に子宮内膜癌患者の増殖を抑制する. 第54回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 2013年7月19日-21日、東京.
 5. 生水真紀夫. 特別講演:がん予防薬:メトホルミン. 第27回日本臨床細胞学会関東連合学術集会. 2013年9月7日、千葉.
 6. 生水真紀夫. 教育講演:アロマトターゼ過剰症. 第21回日本ステロイドホルモン学会学術集会. 2013年11月16日、大阪.
- 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

げっ歯類を用いた発生毒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

研究要旨

1994-2010年に実施されたげっ歯類（ラット、マウス、ハムスター）を用いた発生毒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。2012年に続き、これらのデータを1994-2000年、2001-2010年の期間に分けて整理した。最近、我が国に導入されたハノーバー・ラットの背景データについても収集、整理した。研究機関間の胎児異常の頻度の差異は各機関における観察指標、判定基準と分類、異常に関する用語の違いによると考えられた。これらの背景データは発生毒性試験結果の評価には必要不可欠であり、今後も背景データを集積し、それらを収集整理することが重要である。

A. 研究目的

ラット等のげっ歯類は医薬品、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（Schardein 2000; Barrow 2009）。げっ歯類は、既存の催奇形性因子に感受性があり、毒性試験に最もよく使用されている動物であり、実験動物として十分な匹数の供給が可能である。

背景対照データは新薬の申請時等を実施される毒性試験結果の評価に必須であり、薬物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。ラットを用いた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; Giknis and Clifford, 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げっ歯類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、2013年は1994-2010年のげっ歯類を用いた発生毒性試験に関する背景対照データを収集し、整理し、日本先天異常学会機関誌Congenital Anomaliesに投稿するための論文原稿用としてデータをまとめた。

B. 研究方法

1994-2010年に実施されたげっ歯類を用いた発生毒性試験の背景対照データを、製薬会社・化学品製造10社及び受託試験機関9社から収集した。予備試験（群当たり16母体以下）のデータは除外した。Cr1j:CD(SD) [旧Crj:CD(SD)]ラットの1994-2000年では4試験以上、Cr1:CD(SD) [旧Crj:CD(SD) IGS]ラットの1994-2000年では3試験以上、Cr1:CD(SD)ラットの2001-2010年では10試験以上の試験を実施した機関のデータを採用した。SDラット、他の系統及び他のブリーダーのラット、マウス、ハムスターのデータでは1試験以上の試験を実施した機関のデータを採用したが、分析するにはデータが十分ではなかった。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

げっ歯類系統、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

全ての動物種、ラット、マウス、ハムスターにおいて、妊娠は自然交配によって得られた。帝王切開は、ラットで妊娠2日または21日、マウスで妊娠17日または18

日、ハムスターで妊娠14日に行われた。

Cr1j:CD(SD)とCr1:CD(SD)ラットの平均死亡率は同様であったが、平均黄体数、着床数、生存胎児数はCr1j:CD(SD)ラットの方がわずかに低かった。この現象はCD(SD)IGS研究グループ(1998, 2000)の報告でもみられている。Cr1j:CD(SD)ラットの生殖指標の数値は、同系統の以前の調査(Morita et al, 1987; Nakatsuka et al, 2000)の値と明確な差はなかった。Cr1:CD(SD)ラットの1994-2000年と2001-2010年とでは明らかな差はなかった。

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0.04-0.53%であり、前報(Morita et al, 1987; Nakatsuka et al, 2000)と同様であった。前報(Nakatsuka et al, 2000)では三重体は観察されていないが、今回の調査では1機関で1例の三重体が観察された。しかし、外表奇形の型には前報と今回の調査との差は明確ではなかった。

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0-0.36%及び0.05-0.18%であった。これらはCD(SD)IGS研究グループ(1998, 1999, 2000, 2001, 2003)の値と同様であった。Cr1:CD(SD)ラットの外表奇形を有する胎児の頻度は1994-2000年と2001-2010年との差はなかったが、Cr1j:CD(SD)ラットより若干低かった。外表奇形の型には両系統間に差はみられなかった。

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0.45-16.57%であった。この頻度は前報(Morita et al, 1987; Nakatsuka et al, 2000)の頻度の範囲内であり、奇形の型にも前報との差はなかった。

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0-11.09%及び

0.32-8.27%であった。これらの頻度は前報 (CD(SD)IGS Study Group, 1998, 1999, 2000, 2001, 2003) の頻度の範囲内であった。奇形の型には 1994-2000 年及び 2001-2010 年で差はみられなかった。

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%であり、前報 (Morita et al, 1987; Nakatsuka et al, 2000) よりもわずかに高かった。

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 0.10-0.56%であった。2001-2010 年における頻度は前報 (CD(SD)IGS Study Group, 1998, 1999, 2000, 2001, 2003) の頻度の範囲内であったが、1994-2000 年における頻度はこれらよりもわずかに高かった。これは 1 機関で胸軟骨の分離及び胸骨裂の頻度が高かった (5.28%) ことによると考えられた。奇形の型には今回と前回の調査での差はなかった。

C-6. 骨格変異

Cr1j:CD(SD)ラットについては、骨格変異を有する胎児の発現率は 1994-2000 年で 3.60-8.36%であり、前報 (Nakatsuka et al, 2000) の範囲内であり、変異の型は前報と同様であった。

Cr1:CD(SD)ラットにおける変異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 6.98-22.98%及び 9.42-17.63%であった。これらの頻度は前報 (CD(SD)IGS Study Group, 1998, 1999, 2000, 2001, 2003) の頻度の範囲内であった。変異の型には 1994-2000 年及び 2001-2010 年で差はみられなかった。

D. 考察

胎児体重について、1 機関で雌雄に分けずに表記していた。通常、雄胎児は雌胎児よりも体重は重いので、雌雄に分けて表記する必要がある。胎児体重は母体の帝王切

開時の妊娠日および時間に依存すると考えられるが、飼料を含めた飼育環境も胎児体重に影響を及ぼしていることが明らかであった。

内臓異常を有する胎児の頻度は機関により大きく異なることが示された。前報 (Morita et al, 1987; Nakatsuka et al, 2000; CD(SD)IGS Study Group, 1998, 1999, 2000, 2001, 2003) においても同様に機関によって頻度が大きく異なっていることが示されている。このような現象は、機関によって内臓異常の分類が異なっていることによると考えられる。胸腺遺残や血管系の異常を奇形と分類する機関がある一方、変異と分類する機関がある。このようなことは、外表、骨格異常の検査結果でも同様にみられている。背景データの精度を高めるためには、異常の定義、分類、用語の統一を図ることが重要と考えられる。

本報告で示した発生毒性に関する背景データは生殖発生毒性試験の結果の評価に有用であり、今後とも継続的に背景データを集積し分析することが必要である。

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*.
4. CD(SD)IGS Study Group (1999) Maeda Y and Shibuya K, eds. *Biological Reference Data on CD(SD)IGS Rats-1999*.
5. CD(SD)IGS Study Group (2000)

- Matsuzawa T and Inoue H, eds. Biological Reference Data on CD(SD)IGS Rats-2000.
6. CD(SD)IGS Study Group (2001) Maeda Y and Inoue H, eds. Biological Reference Data on CD(SD)IGS Rats-2001.
 7. CD(SD)IGS Study Group (2003) Maeda Y and Shibuya K, eds. Biological Reference Data on CD(SD)IGS Rats-2002/2003.
 8. CLEA Japan, Inc. (2007) Global alliance for laboratory animals standardization (GALAS) - Wistar Hannover GALAS rats.
 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.
 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1994-2010年におけるげっ歯類を用いた発生毒性試験の背景対照データを収集整理、整理した。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。胎児の外表面、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. Historical control data on developmental toxicity studies in rodents. Congenit Anom. in press
 2. Ema M, et al. Dermal and eye irritation and skin sensitization studies of fullerenes C₆₀ nanoparticles. Cut Ocul Toxicol, 32(2):128-134, 2013.
 3. Ema M, et al. Genotoxicity evaluation for single-walled carbon nanotubes in a battery of in vitro and in vivo assays. J Appl Toxicol, 33(9): 933-939, 2013.
 4. Ema M, et al. In vivo comet assay of multi-walled carbon nanotubes using lung cells of rats intratracheally instilled. J Appl Toxicol, 33(10): 1053-1060, 2013.
 5. Ema M, et al. Developmental toxicity of diesel exhaust: a review of studies in experimental animals. Reprod Toxicol, 42:1-17, 2013.
2. 学会発表
1. 勝俣芳裕、江馬 眞、他:「ラット発生毒性試験の背景データ 1: 1994-2000年のCr1j:CD(SD)系統の背景データ。」第53回日本先天異常学会学術集会、2013年7月21日-23日,大阪.
 2. 山内俊明、江馬 眞、他:「ラット発生毒性試験の背景データ 2: 1994-2000年のCr1:CD(SD)系統の背景データ。」第53回日本先天異常学会学術集会、2013年7月21日-23日,大阪.
 3. 立石大志、江馬 眞、他:「ラット発生毒性試験の背景データ 3: 2001-2010年のCr1:CD(SD)系統の背景データ。」第53回日本先天異常学会学術集会、2013年7月21日-23日,大阪
 4. Ono A, Ema M, et al. Gender related

defference in the toxic susceptibility of rats to an ultraviolet absorber, 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole: a role of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha. The 49th Congress of the European Society of Toxicology (EUROTOX), September 1-4, 2013, Interlaken, Switzerland.

5. Naya M, Ema M, et al. Pulmonary toxicity assessment of multiwalled carbon nanotubes after single intratracheal instillation in a one-year bioassay of rats. Society of Toxicology 52nd Annual meeting, March 10-14, 2014, San Antonio, USA.

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