

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

本邦における新たな薬剤胎児危険度分類「SEA 分類」の実施

研究分担者：佐藤 信範 千葉大学大学院薬学研究院 教授
研究協力者：宮本 篤 札幌医科大学医学部医療薬学 教授
森田 理恵子 千葉大学大学院薬学研究院 薬学部

研究要旨

平成 25 年度は、平成 16 年度から現在まで、厚生労働科学研究費補助金による研究として、妊婦および授乳婦に対する臨床及び非臨床データに基づく、新たな医薬品リスクカテゴリーの作成を目的とされた研究（以下、「医薬品の催奇形性リスク評価研究」という）において提案された、本邦における新たな医薬品の危険度分類「SEA 分類」に基づき、現在日本で発売されている抗インフルエンザ薬 5 成分について、「SEA 分類」案を元に実際に分類を行い、この分類の有用性を検討することとした。その結果、現在日本でのみ販売されている医薬品では評価する情報が少ないこと、海外では妊婦に使用されているものの本邦では禁忌となっているため、臨床経験の評価が困難であること等本分類案を実用化するにあたっての問題点が明らかとなったため、各基準についてさらなる改善を行い、より有用な分類方法としていくことが重要である。

A. 研究目的

平成 16 年度から現在まで、厚生労働科学研究費補助金による研究として、妊婦および授乳婦に対する臨床及び非臨床データに基づく、新たな医薬品リスクカテゴリーの作成を目的とされた研究（以下、「医薬品の催奇形性リスク評価研究」という）において提案された、本邦における新たな医薬品の危険度分類「SEA 分類」に基づき、現在日本で発売されている抗インフルエンザ薬 5 成分について、「SEA 分類」案により分類を行い、この分類の有用性の検討を目的とした。

B. 研究方法

<対象医薬品>

現在日本で使用されている抗インフルエンザ薬 5 医薬品（成分数）を対象とした (Table 1)。

<危険度分類>

医薬品が母体及び胎児に与えるリスクを評価し、危険度分類を実施した。

分類方法は、医薬品の催奇形性リスク評価研究において提案された「SEA 分類」を用いて実施した。

以下、SEA 分類の分類基準を Table 2 から 4 に示す。

各成分について妊娠期間を3分割した trimester (妊娠三半期) ごとに分類を実施し、それぞれの期間ごとに分類結果を記載した。(1st trimester: 妊娠0週～14週未満、2nd trimester: 妊娠14週～28週未満、3rd trimester: 妊娠28週以降)

分類結果に記載する際は、期間はそれぞれ、1st trimester: (1st)、2nd trimester: (2nd)、3rd trimester: (3rd) と簡略化し表記する。

■分類結果表記例

「S0(1st)」、「E0(2nd)」、「A3(3rd)」

なお、A分類の動物実験データについては、ヒトにおける器官形成期は主に1st trimesterにあたるため、動物の器官形成期、器官形成期前を1st trimester、周産期等、動物における器官形成期以降を2nd-3rd trimesterと規定した。

ヒトにおける研究(S)、妊娠女性での臨床経験(E)、動物実験データ(A)の3項目について検討し、trimesterごとの各項目のリスク度に基づき、総合的にリスクグレーディングを行う。リスクグレード(Table 5)及び総合評価(Table 6)を以下に示す。

2. 分類に使用する情報源

分類の根拠となった情報を要約し記載すると同時に、引用文献も示すこととした。分類作業に利用する情報源には、以下の3つを使用した。

2-1. Drugs in Pregnancy and Lactation 9th edition 【G. G. Briggs, R. K. Freeman, S. J. Yaffe】(以下、Briggs)

2-2. MEDLINE 及び医学中央雑誌で検索した文献

文献検索には、日本国内発行の医学論文データベースである医学中央雑誌(医中誌 Web, Ver. 5)、及び National Library

of Medicine 作成の医療情報データベースである MEDLINE を使用し、対象医薬品に関する報告を調査した。検索された文献等については、内容を確認し、母児への影響に関する報告を抽出した。対照薬剤による母児への影響について言及していない報告、分娩後の投与に関する報告、中期中絶に関する報告、内容を確認できない報告は除外した。検索対象年は、Briggs 上の最新参考文献の発行年度以降とした。なお、Briggs 上にデータがない薬剤に関しては全年度を対象に検索を実施した。

■検索式

- 医中誌 Web
(成分名/TH) and (妊娠/TH or 胎児/TH or 胚と胎児の成長/TH or CK=妊娠 or CK=胎児) and (PT=会議録除く)
- MEDLINE
MH " 薬剤一般名 " and (MH " Pregnancy " or MH " Fetus " or MH " Embryonic and fetal development " or MH " Abnormalities, Drug-Induced ")
Publication Type—Case Reports, Clinical Trial, Clinical Trial Phase IV, Controlled Clinical Trial, Journal Article, Meta-Analysis, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial, Review Languages—English, Japanese

※成分名に MeSH 語が存在しない場合、成分名をキーワードとして検索した。

2-3. 添付文書及びインタビューフォーム
以上の基準により、分類した結果の表示方法を以下のように表示した。

一般名
代表的商品名
適応症または効能または効果

国際誕生年月

薬価基準収載年月

1st : SO EO AO : Grade

2nd : SO EO AO : Grade

3rd : SO EO AO : Grade

S : SO(1st), S O(2nd), SO(3rd)

1st : 引用文献の要約 (引用文献名)

2nd : 引用文献の要約 (引用文献名)

3rd : 引用文献の要約 (引用文献名)

E : EO(1st), E O(2nd), EO(3rd)

1st : 引用文献の要約 (引用文献名)

2nd : 引用文献の要約 (引用文献名)

3rd : 引用文献の要約 (引用文献名)

A : AO(1st), A O(2nd), AO(3rd)

1st : 引用文献の要約 (引用文献名)

2nd : 引用文献の要約 (引用文献名)

3rd : 引用文献の要約 (引用文献名)

C. 研究結果

<文献検索>

文献検索結果を Table 7 に示す。

1. アマンタジン塩酸塩

一般名 : アマンタジン塩酸塩

代表的商品名 : シンメトレル[®]錠

効能・効果 : (1)パーキンソン症候群

(2)脳梗塞後遺症に伴う

意欲・自発性低下の改善

(3)A型インフルエンザウイ

ルス感染症

国際誕生年月 : 1965 年 12 月

薬価基準収載年月 : シンメトレル[®]錠

50mg, 100mg 1975 年 9 月

1st : SX E3 A2 : D

2nd : SX E0 AX : B

3rd : S1 E0 AX : B

S : SX(1st, 2nd), S1(3rd)

1st, 2nd : 適切なヒトの研究の報告がない。

3rd : 3rd trimester に amantadine または rimantadine またはその両方を服用した妊婦から生まれた児 51 例において小奇形が 11 例(22%)にみられたが control 群 (n=79549)で見られた小奇形 17098 例(21%)と比べて奇形の発現頻度に有意差は見られなかった。(Obstetrics & Gynecology, 2010 Apr;115(4):711-6)

E : E3(1st), E0(2nd, 3rd)

1st : 妊娠 4-6 週にアマンタジンを服用した妊婦から生まれた児に、内反尖足、ファロー四徴症がみられた。

2nd, 3rd : 臨床経験 20 年以上、有害報告なし

A : A2(1st), AX(2nd, 3rd)

1st : アマンタジン塩酸塩をラットに 37、50 及び 100mg/kg、器官形成期に経口投与した実験で、50mg/kg 以上の投与群に胎仔毒性及び催奇形作用が認められている。

(ノバルティスファーマ株式会社. 医薬品インタビューフォーム シンメトレル[®]50mg 錠; 2013 年 5 月)

2nd, 3rd : 適切な実験データがない。

2. オセルタミビルリン酸塩

一般名 : オセルタミビルリン酸塩

代表的商品名 : タミフル[®]カプセル

効能・効果 : A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症及びその予防

国際誕生年月 : 1999 年 9 月

薬価基準収載年月 : タミフル[®]カプセル 75mg 2001 年 2 月(治療)

1st : S1 E1 A1 : C

2nd : S1 E1 A1 : C

3rd : S1 E1 A1 : C

S : S1(1st, 2nd, 3rd)

1st trimester に服用した 159 例のうち、流産が 2 例(1.3%)、早産が 6 例(3.8%)、低出生体重児が 14 例(9.0%)、奇形が 2 例(心奇形 1 例、他 1 例)(1.3%)にみられた。

2nd trimester に服用した 239 例のうち、流産が 1 例(0.7%)、早産が 10 例(4.2%)、低出生体重児が 13 例(5.5%)、奇形が 6 例(心奇形 5 例、他 1 例)(2.5%)にみられた。3rd trimester に服用した 226 例のうち、早産が 13 例(8.2%)、低出生体重児が 26 例(11.5%)、奇形が 7 例(心奇形 5 例、他 2 例)(3.1%)にみられた。新生児異常は、いずれも自然発生率の範囲内であった。

(American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2013;209:130.e1-9)

E : E1(1st, 2nd, 3rd)

1st, 2nd, 3rd : 臨床経験 10 年以上。有害報告なし。

A : A1(1st, 2nd, 3rd)

1st, 2nd, 3rd : ウサギにおいて、高用量群では左総頸動起始異常の増加、中用量以上の群で骨格変異(胸椎の増加、尾椎の減少等)の頻度増加がみられたが、これらは母動物毒性に関連するもので、催奇形性作用はないものと判断された。(中外製薬株式会社. 医薬品インタビューフォーム タミフル[®]カプセル 75mg;2012 年 10 月)

3. ザナミビル水和物

一般名 : ザナミビル水和物

代表的商品名 : リレンザ[®]

効能・効果 : A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防

国際誕生年月 : 1999 年 2 月

薬価基準収載年月 : リレンザ[®]2001 年 2 月
(健保等一部限定適用)

1st : SX E1 A0 : C

2nd : SX E1 A0 : C

3rd : SX E1 A0 : C

S : SX(1st, 2nd, 3rd)

1st, 2nd, 3rd : 適切なヒトの研究の報告がない。

E: E1(1st, 2nd, 3rd)

1st, 2nd, 3rd : 1st trimester に服用した 15 例のうち、低出生体重児が 1 例(6.7%)にみられ、2nd trimester に服用した 24 例のうち、死産が 1 例(4.2%)、早産が 2 例(8.3%)、低出生体重児が 3 例(12.5%)にみられ、3rd trimester に服用した 11 例のうち、早産が 2 例(25.0%)、低出生体重児が 1 例(9.1%)にみられ、いずれも 95% 信頼区間は自然発生率の範囲内であった。奇形はみられなかった。(American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2013;209:130.e1-9)

A : A0(1st, 2nd, 3rd)

1st : ラットにおける胎児器官形成期投与試験(1、9、90mg/kg 投与)では、全投与群について、胎児 F1 についても、胎児の発育に影響はみられず、催奇形性は認められなかった。(グラクソ・スミスクライン株式会社. 医薬品インタビューフォーム リレンザ[®]; 2013 年 4 月)

2nd, 3rd : ラットにおける周産期、授乳期及び出生児投与試験(1、9、90mg/kg 投与)では、出生児の生存性、体重、身体発育分化、行動機能、学習・記憶、生殖能にザナミビル投与による影響は認められなかった。(グラクソ・スミスクライン株式会社. 医薬品インタビューフォーム リレンザ[®]; 2013 年 4 月)

4. ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

一般名 : ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

代表的商品名 : イナビル[®]吸入粉末剤

効能・効果 : A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療

国際誕生年月 : 2010 年 9 月

薬価基準収載年月 : イナビル[®]吸入粉末剤 20mg 2010 年 10 月

1st : SX EX A0 : C

2nd : SX EX A0 : C

3rd : SX EX A0 : C

S : SX(1st, 2nd, 3rd)

1st, 2nd, 3rd : 適切なヒトの研究の報告がない。

E : EX(1st, 2nd, 3rd)

1st, 3rd : 適切なヒトの研究の報告がない。

2nd:妊娠15週の妊婦1名に本剤40mgが投与され、被験者に有害事象は認められなかったが、出生児の胎児期に脳室拡張が、出生後に脳奇形、低位耳介、及び小顎症がそれぞれ認められた。(第一三共株式会社、医薬品インタビューフォームイナビル[®]吸入粉末剤;2012年5月)

A : A0(1st, 2nd, 3rd)

1st, 2nd, 3rd ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット胚・胎児発生に関する試験、ウサギ胚・胎児発生に関する試験では、投与可能最大濃度のエアロゾルを吸入させた場合でも、本剤の投与に起因する親動物、生殖能、及び次世代発生に対する影響は認められていない。(第一三共株式会社、医薬品インタビューフォームイナビル[®]吸入粉末剤;2012年5月)

5. ペラミビル水和物

一般名 : ペラミビル水和物

代表的商品名 : ラピアクタ[®]点滴静注液
効能・効果 : A型又はB型インフルエンザウイルス感染症

国際誕生年月 : 2010年1月

薬価基準収載年月 : ラピアクタ[®]点滴静注液バック 300mg/バイアル 150mg 2012年6月

1st : SX EX A1 : C

2nd : SX EX A1 : C

3rd : SX EX A1 : C

S : SX(1st, 2nd, 3rd)

1st, 2nd, 3rd : 適切なヒトの研究の報告がない。

E : EX(1st, 2nd, 3rd)

1st, 2nd, 3rd : 適切なヒトの研究の報告がない。

A : A1(1st, 2nd, 3rd)

1st, 2nd, 3rd : ラットで50 mg/kg/日から用量依存的に胎仔の腎乳頭縮小、尿管拡張の増加、ウサギで100 mg/kg/日以上で母動物死亡、流産又は早産、体重増加抑制、摂餌抑制、腎毒性等が報告されている。(ラピアクタ[®]点滴静注液 インタビューフォーム 塩野義製薬株式会社;2013年7月)

(倫理面への配慮)

本研究は、人試料及び臨床データを用いた研究ではなく、公知の論文等を用いた検討である。

D. 考察

本邦で発売されている抗インフルエンザ薬5成分について、厚生労働科学研究費補助金による研究として行われている、妊婦および授乳婦に対する臨床及び非臨床データに基づく、新たな医薬品リスクカテゴリーの作成を目的とした研究において提案されている、「SEA分類」案を元に危険度分類を行った。

各成分について情報・文献検索を行った結果、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物、ペラミビル水和物の2成分に関しては、Briggs上に情報の記載が存在しなかった。ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は日本で開発された薬剤であり、現在日本でのみ販売されている。

また、ペラミビル水和物も現在日本でのみ販売されている。2009年の新型インフルエンザパンデミック時、米食品医薬品局(FDA)は緊急使用が必要な豚由来パンデミック(A/H1N1)2009インフルエンザウイルス感染が疑われる入院患者に対

し点滴静注が適切と考えられる場合に限定して、ペラミビル注射液の投与を認める「緊急時使用許可 (Emergency Use Authorization: EUA)」を発行したが、2010年6月23日に終了している。海外での販売がない薬剤に関しては、Briggs 上で情報収集が不可能である。

S 分類に採用可能なヒトにおける研究 (Study) に関する情報は、対象とした5成分のうちアマンタジン塩酸塩、オセルタミビルリン酸塩の2成分のみであった。Briggs 上に情報の記載がないラニナミビルオクタン酸エステル水和物、ペラミビル水和物は、どちらも Briggs 以外の情報源から S 分類に採用可能な情報を得ることはできなかった。今回 S 分類に採用した文献のうち、日本国内のものはオセルタミビルリン酸塩についての1報のみであった。また、抗インフルエンザ薬について、50例以上の症例数の文献はほとんど存在せず、S 分類は困難であった。ザナミビル水和物については、オセルタミビルリン酸塩で S 分類に採用した文献で、症例数が少ないため E 分類を実施した。現在、日本産婦人科学会、米国の疾病予防管理センターでは妊婦への抗インフルエンザ薬投与には臨床経験の長いオセルタミビルリン酸塩とザナミビル水和物の投与を推奨しているが、SEA 分類におけるエビデンスレベルとしては高くないのが現状であり、今後も妊婦に対する使用状況を収集し発信していくことで、情報量を増やしていくことが重要であると考えられる。また、アマンタジン塩酸塩は現在日本では妊婦への投与は禁忌となっているが、米国では有益性投与である。3rd trimester で S1 となった根拠の文献は米国の2010年の論文であり、一度禁忌になったが症例数が集まりよりエビデンスの高い論文が存在する薬剤について、SEA 分類の結果を元に妊婦への投与の可否を再検討する必要があると考えられる。

E 分類の妊娠女性における臨床経験

(Experience) において採用可能な情報は、S 分類で採用可能な文献が存在しなかったアマンタジン塩酸塩、ザナミビル水和物、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物、ペラミビル水和物のうち、アマンタジン塩酸塩、ザナミビル水和物、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物について文献が存在した。アマンタジン塩酸塩については現在日本では妊婦には禁忌となっている。現在日本の添付文書で禁忌の根拠となっている文献では投与時期が不明であり、trimester ごとの分類が不可能であった。投与時期が明記されている文献のみで検討すると、2nd、3rd trimester においては催奇形性及び胎児毒性は認められなかったという文献のみだったため、E0 に分類した。投与時期が不明で、催奇形性が認められたという記載があった文献を 1st、2nd、3rd trimester 全ての時期について採用すると、E 分類は 1st、2nd、3rd trimester 全てで E3 となり、1st : D、2nd : B、3rd : B だった分類が 1st : D、2nd : D、3rd : C となる。このように投与時期不明の文献の扱いにより結果が異なってしまう可能性があるため、服用時期が明記されていない文献のみの場合の文献の取扱いについて、今後検討が必要であると考えられる。ラニナミビルオクタン酸エステル水和物については、Briggs、MEDLINE、医中誌のいずれにも文献は存在しなかったが、インタビューフォームにて臨床試験で本剤が妊婦に投与されたとの記載が見られた。症例数が1例だったため頻度は求められなかったが、「母体 (当該被験者) の治験薬の服用時期は、妊娠15週で比較過敏期 (妊娠12~16週) であり、原則として先天奇形があらわれない妊娠16週以降の時期に近接していることから、先天奇形の発生するリスクは低いことが知られている。また、先天奇形が発生する場合には、口蓋や外性器等の限られた部位への影響が考えられる時期とされている。

その他、胎生期でのインフルエンザウイルス感染症罹患による可能性、又は偶発例である可能性も考えられるが治験薬との因果関係を完全に否定することはできないと判定した。」と記載されていたため、EXとした。E分類では症例報告が文献として採用されるため、頻度を求めることが難しく、分類が困難であると考えられる。

A分類は、Briggs、MEDLINE、医中誌に情報がなく、インタビューフォームの「生殖発生毒性試験」の項のデータを用いた。全5成分のうち、器官形成期と周産期に分けて試験が行われていたのはザナミビル水和物1成分のみで、アマンタジン塩酸塩では器官形成期の試験の情報のみで胎児毒性については情報がなく、また、残りの3成分についてはインタビューフォームの情報から投与期間別の情報を得ることができなかった。インタビューフォーム記載要領2008によると、生殖発生毒性試験は「受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験」「出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験」「胚・胎児発生に関する試験」等について記載」となっている。今回投与期間別の情報が得られなかった3成分は、全てインタビューフォーム記載要領制定後に承認されており、インタビューフォーム記載要領の徹底を図っていく必要がある。特に、新薬でS分類、E分類に採用できる情報源がない場合、動物実験データの結果からヒトへの影響を推測する必要があるため、新薬では投与期間別の情報が重要であると考えられ、インタビューフォームの記載要領の徹底を図っていくことで、問題なく分類が行えると考えられる。

今回検討した抗インフルエンザ薬では、アマンタジン塩酸塩以外の4剤については国際誕生年月から20年以内と比較的新しい薬剤であった。特にラニナミビルオクタン酸エステル水和物とペラミビル水

和物については、国際誕生年月から5年以内の薬剤であり、S分類、E分類に関する情報はインタビューフォームに存在する情報以外は存在せず、SSEXとなった。

また、Briggsでは日本語の文献は扱われないと考えられるため、医中誌の検索対象年を全年にすることでより多くの情報が得られると考えられる。

E. 結論

現在本邦独自の新たな胎児危険度分類として提唱されている「SEA分類案」に基づき、抗インフルエンザ薬の危険度分類を実施した。実際に分類を実施したところ、本分類案を実用化するにあたっての問題点が明らかとなったため、各基準についてさらなる改善を行い、より有用な分類方法としていくことが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Morita R, Sato N, et al. Anti-influenza drug use during pregnancy. ASHP 2013 Summer Meeting and Exhibition, Minneapolis, Minnesota, June 2-5, 2013, USA
2. 森田理恵子、佐藤信範、他. 妊婦に関する抗インフルエンザ薬の情報学的検討と妊娠中の抗インフルエンザ薬使用. 第23回医療薬学会 2013年9月21日-22日, 仙台.

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

Table 1 対象医薬品

1 アマンタジン塩酸塩
2 オセルタミビルリン酸塩
3 ザナミビル水和物
4 ラニナミビルオクタン酸エステル水和物
5 ペラミビル水和物

Table 2 ヒトにおける研究(Study) : S 分類

ヒトにおける研究 (Study)	
S0	大規模比較対照研究 ^{#1} で、児の催奇形性・胎児毒性のどちらも示されていない。
S1	他の研究 ^{#2} で、児の催奇形性・胎児毒性のどちらも示されていない。
S2	大規模比較対照研究又は他の研究で、軽度かつ低頻度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又は他の研究で、重度・低頻度または軽度・高頻度な催奇形性・胎児毒性が示されている。
S4	大規模比較対照研究又は他の研究で、重度かつ高頻度な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
<p># 1 : 対照群 (プラセボ、標準薬服用群など) 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ライシス。</p> <p># 2 : 当該薬剤服用者 50 例以上の研究 (対照群のない研究や調査研究などの後ろ向き研究も含む)。</p> <p>※1 : これらの「300」、「150」の数字は厳密に遵守する。</p> <p>※2 : これらの研究において、薬剤の胎児に対する安全性の評価が主評価項目 (Primary endpoint) である必要はない。ただし、# 2 においては、少なくとも副評価項目 (Secondary endpoint) であるもののみ採用とする。</p>	
催奇形性	<p>「軽度」: 「小奇形」に該当する、もしくはこれと同等以下のもの なお分類基準では黒木らのものが参照されていたが、本研究ではさらに詳細な記載があった成富らのものを参照した。</p> <p>「重度」: 「小奇形」よりも重篤な形態学的先天異常</p>
胎児毒性	<p>「軽度」: 致死的でなく、かつ治療により治癒するもの</p> <p>「重度」: 致死的、または治療によっても治癒が期待できないもの</p> <p>なお、「低頻度」とは「5%未満に発症・発生」を、「高頻度」とは「5%以上に発症・発生」を目安とする。催奇形性、胎児毒性は一般的に健常女性の女性から産まれた新生児の 2~3%に何らかの先天異常が認められるということから 5%という値を使用する。</p>

Table 3 妊娠女性での臨床経験(Experience) : 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、催奇形性及び胎児毒性がどちらも認められていない。 妊娠女性に日常的に用いられている医薬品では10年以上。
E1 : 10年以上の臨床経験で、催奇形性及び胎児毒性がどちらも認められていない。 妊娠女性に日常的に用いられている医薬品では5年以上。
E2 : 臨床経験で催奇形性もしくは胎児毒性があるが、軽度かつ低頻度である。
E3 : 臨床経験で、重度・低頻度または軽度・高頻度な催奇形性・胎児毒性が示されている。
E4 : 臨床経験で、重度かつ高頻度な催奇形性もしくは胎児毒性が示されている。
EX : 臨床経験が10年未満、または妊娠女性に対する使用頻度が少ない場合で、催奇形性及び胎児毒性がどちらも認められていない。

1 : 薬剤投与時に妊娠の診断がされていない女性を含む

2 : 現場での臨床経験と症例報告、症例シリーズなどS分類における大規模比較対象研究、他の研究に該当しない研究臨床経験の基準は原則として、国際誕生年を初年として数えるものとする。

E分類において、軽度／重度、低頻度／高頻度の定義はS分類と同様とする。

なお、E分類では、S1-4の場合、S分類より小さい数値には分類しない(Xにも分類しない)こととした。ただし例外として、S1の場合はE0となりうる。

Table 4 動物実験データ (Animal experiment) : 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、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。
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る。
AX : 適切な動物実験データがない。
母動物毒性量以上、またはヒト常用量 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ない場合は、胎児への影響を過大評価しないものとする。 動物種により結果が異なる場合は、原則として最も結果が鋭敏に現れた報告を分類に利用するものとする。 本研究では、「母動物毒性量」を「慢性毒性試験で示された無影響量」と定義する。また、母動物毒性量以上の投与量のことを本研究では「高用量」と記すこととする。

Table 5 SEA 分類を基にしたリスクグレード

リスクグレード
Grade A : S0 E any A any
Grade B : S1/X E0 A any
Grade C : S1/2 E1/2/3 A any、 SX E1/2 A any、 SX EX A0/1
Grade D : S3/X E3 A any、 SX E2/X A2
Grade X : S3/4/X E4 A any、 S4 E3 A any

Table 6 総合評価

総合評価
A：児に安全なエビデンスがある
B：児にほぼ安全と言える
C：児に一定のリスクはあるが、必要な場合は投与できる
D：特別の状況に限って、使用できる
X：児への投与は禁忌である

Table 7 文献検索結果

成分名	代表的商品名	検索対象年	医中誌	MEDLINE
アマンタジン塩酸塩	シンメトレル [®]	2010-	0	4
オセルタミビルリン酸塩	タミフル [®]	2008-	3	63
ザナミビル水和物	リレンザ [®]	2010-	0	12
ラニナミビルオクタン酸エステル 水和物	イナビル [®]	全年	0	0
ペラミビル水和物	ペラミビル [®]	全年	0	0

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

妊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

研究分担者 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
研究協力者 八鍬奈穂 国立成育医療研究センター 薬剤部
妊娠と薬情報センター

研究要旨

バルプロ酸（VPA）は抗てんかん薬として有名であるが、本邦では2002年には躁病・躁うつ病が、2011年には片頭痛が適応追加となった。しかし、妊娠時のVPAの使用により、先天異常の発生リスクの増加、特に妊娠4～5週に形成される神経管の異常である二分脊椎発生リスクの増加、長期的な影響として児の認知機能低下などが知られており、妊婦への投与に関しては、本邦の添付文書では適応症にかかわらず原則禁忌、FDAでは片頭痛への使用は禁忌とされている。

当センターでの相談例におけるVPAの使用状況を明らかにし、妊娠可能年齢女性におけるVPA使用の問題点を探ることを目的とし、本研究を行った。

使用目的の疾患は気分障害、てんかん、片頭痛の順であった。前2者では1000mg以上を内服していた例、妊娠判明後も継続する例も少なくなかったが、片頭痛の適応では800mg/日を超えて服用している症例はなく、すべての症例が妊娠判明後に中止していた。

今回の研究では本剤の使用について大きな問題は見当たらなかったが、今後も慎重な対応が必要であることを情報発信していくべきである。

A. 背景・研究目的

慢性疾患治療薬の疫学研究は妊娠と薬情報センターのひとつの目的である。若い女性で使用頻度が高いと思われる降圧剤について、妊娠と薬情報センターのデータベースを基にその実態を調査した。

B. 研究方法・結果

対象：2005年10月～2013年8月末までに妊娠時のVPAの使用に関してセンターへ相談を申し込んだ女性。

方法：相談申込時に相談者が記載した問診票から情報を取得し、相談者の年齢、疾患名、妊娠の有無、妊娠の計画性、妊

娠週数、VPAの使用状況、VPA使用量の項目について集計して評価を行った。

VPAの使用目的となる疾患を、気分障害エピソード※（以下気分障害）、統合失調症、てんかん、片頭痛、その他に分類した。

※気分障害エピソードには、躁うつ、うつ、双極性障害、パニック障害を含めた。

【除外基準】相談申込時点でVPAの服用中止日から1年以上経過している相談例については、本研究の対象から除外した。
結果：調査期間中のセンターでの全相談申込数は7,540例であった。VPAの相談

数は 332 例であり、全相談数の約 4% (332 / 7,540) を占めていた。VPA 服用中止日から相談申し込み日まで 1 年以上経過した 30 例を除外し、本研究の対象者は 302 例であった。本研究対象者の相談申込時点での平均年齢は 33.4 歳であった。相談申込時点で、相談者が妊娠している割合は 51.0% (154/302) であった。申し込み時点で妊娠していた例において、VPA 服用を継続していたのは、22.1% (34/154) であった (図 1)。

VPA の使用目的となる疾患別に相談者の人数、年齢、妊娠の状態を調査した。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。統合失調症は本邦では適応症に含まれていないが、VPA についての相談者全体の 9.3% を占めていた (表 1)。

各疾患の平均年齢は、30~34 才であった。各疾患の相談者の妊娠している割合は、各疾患にわずかな差が認められ、39~60% であった。

本研究の対象者の VPA の服用量 (mg/日) を調査し集計した (表 2)。服用量不明の 2 例、使用目的不明の 1 例を除いた 299 例を対象とした。服用中止例については中止直前の服用量とした。VPA 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。400~600mg/日を服用している例が多く、全体の中央値は 400mg/日であった。片頭痛では 800mg/日を超えて服用している例はみられず、他の疾患に比べ低用量で服用される傾向がみられた。

本調査対象者を VPA 服用量 700mg/日未満、700~1,500mg/日未満、1,500mg/日以上の 3 群に分けて集計した。VPA を 700mg/日未満服用していた例は全体の 77.6% (232/299) であった。いずれの疾患においても、1,500mg/日以上服用している例はなかった。

妊娠している相談者について、相談申し込み時点での VPA 服用継続の有無を調査し、集計した。妊娠中の相談者全体で

は 77.9% (120/154) が服用を中止していた。疾患別に集計を行うと、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。

(倫理面への配慮)

疫学研究に関する倫理指針にのっとり施行した。症例調査の際には匿名化によるプライバシーの保護を行うとともに、研究データは情報管理責任者のもとで厳重に管理している。

なお、本研究は、当施設の倫理委員会の承認を受けている。

C. 考察

バルプロ酸 (Valproic acid、以下 VPA) は抗てんかん薬として有名であるが、妊娠時の VPA の使用により、先天異常の発生リスクの増加、特に妊娠 4~5 週に形成される神経管の異常である二分脊椎発生リスクの増加、長期的な影響として児の認知機能低下などが知られており、妊婦への投与に関しては、本邦の添付文書では適応症にかかわらず原則禁忌、FDA では片頭痛への使用は禁忌とされている。また、てんかんガイドライン等で指針が示されており、リスクとベネフィットを考慮して使用するよう記載されている。

しかし、本邦では 2002 年に躁病・躁うつ病が、2011 年に片頭痛が適応追加となったため、てんかん患者以外での使用例が増えてきた印象を持っていた。FDA では片頭痛への使用は禁忌とされているものの、本邦では片頭痛に対してもてんかんと同様の扱いになっていることから妊娠中に曝露される症例の実態を把握するべきと考え本研究を行った。

センターの相談例の集計結果から、本邦の妊娠可能女性において VPA は適応外の統合失調症を含め、てんかん以外の疾患でも広く使用されていると考えられた。

妊娠中の VPA 使用のリスクは疾患ごとの差はないと考えられるが、一方で使用のメリットは疾患ごとに大きく異なる。てんかんだけではなく、多くの疾患に VPA

が使用されていることから、リスク・ベネフィットのバランスの評価を慎重に行い対応する必要があると考えられた。

また、てんかん患者を対象とした Tomson らの研究では、VPA 服用量 (mg/日) の増加に伴い児の先天異常の発生リスクが増加することが示されていたため、服用量について集計した。その結果、当センターの相談者において VPA の服用量は比較的少ないことが分かった。

特に片頭痛に対しては VPA の処方に慣れていない医師が処方する可能性がある。今回の集計では片頭痛の適応で使用していた全例が妊娠初期で中止できているが、本剤が先天異常以外にも胎児毒性 (児の IQ への影響) のリスクを示す研究結果もあることから妊娠中の使用については量の多寡に関係なく慎重な対応が必要であることを広く伝えていく必要がある。

D. 研究発表

1. 論文発表

1. 村島温子：妊婦の実地内科日常診療 “エビデンスに基づいた妊婦と授乳婦の薬の選択と使いかた”. Medecal Practice 2013, 30(9):1500-1506.
2. 永川明香、村島温子：小児科医が知っておくべき妊娠中の注意事項 妊産婦と薬剤. 小児科診療 2013, 76(12):1967-1973.

2. 学会発表

1. Watanabe O, Murashima A, et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to quinolones. 26th Annual Education Meeting for Organization of Teratology Information Specialists Members and Mother To Baby Affiliates Tucson, AZ U. S. A. 2013. 6. 24
2. 村島温子、他：「ワークショップ」妊婦・授乳婦を苦手にしない-プライマリ・ケアのための母性内科-. 第 4 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会, 2013 年 5 月 18 日, 仙台.

3. 村島温子：「教育講演」よくわかる妊娠・授乳とステロイド・免疫抑制薬. 第 54 回日本神経学会学術大会, 2013 年 5 月 31 日, 東京.
4. 中島 研、村島温子、他：妊娠と薬情報センターにおける新たなデータベースの構築 第 23 回日本医療薬学会年会, 2013 年 9 月 22 日, 仙台.
5. 村島温子：「シンポジウム」総論～妊娠と薬情報センターの立場から～. 第 40 回日本小児薬理学会学術講演会, 2013 年 11 月 3 日. 東京
6. 村島温子：Meet The Expert 4 「周産期医療 (妊婦・授乳婦)». 第 35 回日本病院薬剤師会近畿学術大会, 2014 年 2 月 2 日, 京都.
7. 八鍬奈穂、村島温子、他：「妊娠と薬情報センター相談例におけるバルプロ酸の使用状況の実際」 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会, 2013 年 12 月 5 日, 東京.

E. 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

図1. 本研究対象症例

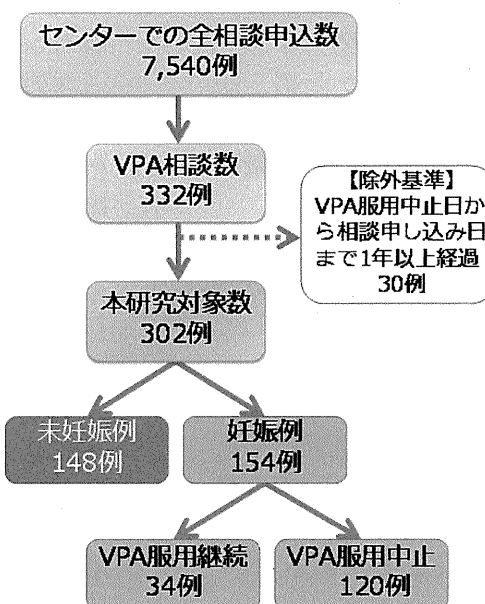


表1. VPA服用理由の疾患別人数

疾患名	人数 (%)	平均年齢 (才)	妊娠中の相談例 (%)
てんかん	79 (26.2)	30.5	47 (59.5)
気分障害	142 (47.0)	32.3	68 (47.9)
統合失調症	28 (9.3)	33.1	11 (39.3)
片頭痛	17 (5.6)	34.4	10 (58.8)
その他	35 (11.6)	31.2	18 (51.4)
疾患名不明	1 (0.3)	39.0	0 (0.0)
合計	302 (100.0)	33.4	154 (51.0)

表2. 疾患別VPA服用量

疾患名	VPAの服用量 (mg/日) 別人数						合計	中央値 (mg/日)
	200未満	200~400	400~600	600~800	800~1,000	1,000以上		
てんかん	1	12	25	12	18	11	79	600
気分障害	19	33	46	22	15	5	140	400
統合失調症	1	8	4	8	6	1	28	600
片頭痛	4	2	8	3	0	0	17	400
その他	3	9	9	4	9	1	35	400
合計	28	64	92	49	48	18	299	400

表3. VPAの服用継続状況

疾患名	継続	中止	合計
てんかん	23	24	47
気分障害	6	62	68
統合失調症	4	7	11
片頭痛	0	10	10
その他精神	1	17	18
合計	34	120	154

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

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

研究分担者 水上 尚典 北海道大学大学院医学研究科 教授

研究要旨

2011年10月～2012年3月、2012年10月～2013年3月の2期間において、抗インフルエンザ薬 Laninamivir (イナビル[®])を妊娠中に服用した女性112名(20mg3名、40mg109名)の妊娠予後について検討した。検討項目は流産、早産、small-for-gestational age (SGA)、児形態異常、生後1週以内に治療を要した疾患(黄疸、低血糖、呼吸窮迫症候群、一過性新生児多呼吸など)の頻度について検討した。17名は4-11週に、39名は12-21週に、46名は22-36週に、10名は37週以降にイナビル[®]を服用した。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。これらは、妊娠中のイナビル[®]服用は妊娠予後に悪影響を与えないことを強く支持した。

A. 研究目的

妊婦がインフルエンザに罹患すると重症化することが知られている。Oseltamivir、Zanamivirなどのneuraminidase inhibitor 抗インフルエンザ薬の妊娠中使用はその安全性についてはある程度確認されているが、同じneuraminidase inhibitor 抗インフルエンザ薬であるLaninamivir (イナビル[®]、2010年認可)の妊娠中使用の安全性については検討されていない。

B. 研究方法

三共製薬の援助を受けて実施され、研究分担者は三共製薬製造販売イナビル[®]の医学アドバイザーとしての報酬を得て

いる。

2012年4月と2012年4月の2回、日本産科婦人科学会員ならびに日本産婦人科医会員に妊婦へのイナビル[®]処方(2011年10月～2012年3月ならびに2012年10月～2013年3月の2期間に)経験について照会したところ、50名の医師より、使用経験ありとの返答を得た。うち25名の医師が同期間にこれらの処方を受け服用した妊婦すべての下記情報について提供することを書面にて同意した。収集した情報は以下のとおりである。年齢、経産回数、喫煙歴、酒類摂取歴、体格、偶発合併症、イナビル[®]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。

(倫理面の配慮)

本研究は厚生省規則（市販後調査要領）の則り、北海道大学自主臨床研究審査委員会の承認を得て実施された。

C. 研究結果

計 112 例の情報が集積された。イナビル[®]処方を受けた妊婦居住地は広く分布しており、北海道 30 例、九州 21 例等であった。医師 1 名あたり 4.5 ± 5.6 名に処方していた。8、9、39、46、ならびに 10 名が各々妊娠 3-7、8-11、12-21、22-36、ならびに 37 週以降に服用していた。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。服用後に母体におこった可能性のある有害事象として、性器出血、歯痛、ならびに細菌性肺炎が各 1 例で報告された。

D. 考察

これら検討結果はイナビル[®]の妊娠中使用は母児有害事象を増加させないことを示したものであり、本薬剤妊娠中使用が安全であることを示唆した。生後 8 ヶ月間に判明する児形態異常は約 3%とされており、今回の頻度はこれを上回るものではなかった。また、3 例中 2 例は器官形成期以降の服用であり、今回の形態異常との関連は考えにくい。早産率 8.8% は本邦のそれよりやや高い数値だが、早産 2 例はインフルエンザ罹患ならびに服用数日後の早産であった。重症化したインフルエンザでは早産になりやすいことが証

明されており、イナビル[®]服用との直接的関連は考えにくい。また、流産、呼吸窮迫症候群、一過性新生児多呼吸、ならびに黄疸の頻度は一般集団との頻度と比して高いものではないので、イナビル[®]服用がこれら頻度上昇に寄与するということもないようであった。

また、他の neuraminidase inhibitor 抗インフルエンザ薬で示唆されている新生児低血糖頻度上昇は今回、低血糖症例が存在しなかったことより、少なくともイナビル[®]にそのような副作用がないことが示唆された。

E. 結論

妊娠中のイナビル[®]服用は産科的有害事象頻度を増加させない。

F. 研究発表

1. 論文

1. Saito S, Minakami H, et al. Outcome of infants exposed to oseltamivir or zanamivir in utero 2 during pandemic (H1N1) 2009. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209(2):130.e1-9.
2. Morikawa M, Minakami H, et al. Do uterotonic drugs increase risk of abruptio placentae and eclampsia? *Arch Gynecol Obstet.* in press
3. Yamada T, Minakami H, et al. Immune status among Japanese during nationwide rubella outbreak in Japan 2012-2013. *J Infect*, 2014, 68(3):300-302.
4. Minakami H, et al. Causes of a nationwide rubella outbreak in Japan, 2012-2013. *J Infect*, 2014, 68(1): 99-101.
5. Suzuki M, Minakami H, et al. Radioactive cesium (¹³⁴Cs and ¹³⁷Cs) content in human placenta after the Fukushima nuclear power plant accident. *J Obstet Gynaecol*

Res, 2013, 39(9):1406-1410.

2. 学会発表

1. 土川陽子、水上尚典、他：環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査」（エコチル調査）開始2年の報告と今後の調査. 第43回北海道母性衛生学会学術集会. 2013年9月14日. 札幌.
2. 第66回日本産科婦人科学会学術講演会発表予定（2014年4月）

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