

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

患者にとって重篤な副作用をもたらす催奇形性等の
リスク評価の手法及びその情報提供のあり方に関する研究
(H16-医薬-048)

平成 16 年度 総括・分担研究報告

主任研究者 吉川 裕之
筑波大学・大学院人間総合科学研究科
産婦人科学 教授

平成 17 年 (2005 年) 3 月

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

「妊娠時期ごとの医薬品リスクカテゴリー評価の検討」

分担研究者	林 昌洋	虎の門病院 薬剤部	部長
研究協力者	加藤 賢朗	虎の門病院 産婦人科	部長
	大嶋 繁	獨協医科大学病院	薬剤部
	笠原 英城	柳屋ビル薬局	

研究要旨

妊婦を対象とした薬物療法の有効性と安全性を考慮する根拠となる公的な医薬品リスクカテゴリーと情報源として、我が国には添付文書とその記載要領がある。この記載要領によれば「8. 妊婦、産婦、授乳婦、等への投与」の項(2)として「動物実験、臨床使用経験、疫学的調査等で得られている情報に基づき、必要な事項を記載すること。」と定められている。しかし、添付文書情報を利用する医師、薬剤師の実感として、多くの添付文書では、具体的な医薬品情報の記載が不十分との印象がある。昨年度我々は、妊娠中も継続が欠かせない妊娠合併症の治療薬を対象に、添付文書記載の医薬品情報と詳細調査を行った際の医薬品情報に差異が存在することを明らかにした。

そこで本年度は、この研究をもとに海外の公的医薬品リスクカテゴリーを解析・評価して、医療の現場が求める妊婦への適正使用情報を的確に記載しうる医薬品リスクカテゴリーのあり方を検討することとした。あわせて我が国で発売されているものの欧米で発売されていないため海外の医薬品リスクカテゴリーを準用できない医薬品に関して、我が国独自の妊婦投与実績データを構築しうるか検討した。その結果、米国FDAの「Pregnancy Category」、豪州医薬品評価委員会の「妊娠中の投薬とそのリスク評価基準」と我が国の「添付文書記載要領」には、前二者のCategory A, Bにおける情報定義をはじめ何点かの大きな差異が存在し我が国でも参考とすべき点であることが明らかとなった。一方、我が国においても妊娠時期に合わせて独自の妊婦投与実績データを構築しうることを確認した。

A. 研究目的

本研究は、医療用医薬品の添付文書における妊婦・産婦への投与に関する注意の記載に薬剤疫学データ等を反映させるなどして、より臨床に即したものとし医

師、薬剤師が妊婦を対象として最適な薬物療法を行うための根拠情報の充実化をはかることを目的として開始したものである。

現在、我が国の医療用医薬品添付文書

の使用上の注意記載要領には、「8. 妊婦、産婦、授乳婦、等への投与」の項(2)に、「動物実験、臨床使用経験、疫学的調査等で得られている情報に基づき、必要な事項を記載すること。」の記載がある。また、(3)には、「データ」に基づき「理由」、「対象期間」と「措置」を記載するよう定められている。

一方、臨床で添付文書情報を利用する医師、薬剤師の使用感として、多くの添付文書では、「妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること」等の妊婦薬物療法の原則に準じた情報提供に留まるとの印象がある。

そこで、本年度の研究では、海外の公的医薬品リスクカテゴリーの構造と構成要素を解析・評価を行うことにより、添付文書情報としての「妊婦が使用する医薬品リスクカテゴリー」のあり方を検討し、添付文書における妊婦への薬物療法最適化の根拠情報の充実化への一助とすることを目的とした。

また、我が国では妊婦使用実績に関する研究が少なく、医薬品リスクカテゴリーが欧米水準となった場合であっても、FDA Pregnancy Category に記載された「ヒト妊婦に関する対照比較研究」や、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準に記載された「多数の妊婦および妊娠可能年齢の女性に使用されてきた薬だが、それによって奇形の頻度や胎児に対する直接・間接の有害作用の頻度が増大するといういかなる証拠も観察されていない」に相当する情報が得られていないと提供される情報が具体的根拠に欠ける可能性が考えられた。そこで、虎の

門病院の妊娠と薬相談外来の記録をもとに、欧米で発売されておらず主に我が国で発売されている医薬品の妊婦使用例データと新生児の異常の有無に関する資料の構築が可能かどうかパイロット的な検討を行い、問題点を明らかにすることを目的とした検討を行うこととした。

B. 研究方法

1. 米国のFDA Pregnancy Category、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準、我が国の医療用医薬品添付文書記載要領における妊婦を対象とした医薬品リスクカテゴリーとしての構成要素を比較検討した。

検討する構成要素は、①根拠情報の分類法、②胎児毒性の分類法、③服薬時期の指定法、④臨床評価の表現の4項目とした。

2. 4項目の構成要素を中心に、①米国のFDA Pregnancy Category、②オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準、③日本の医療用医薬品添付文書記載要領の3種のカテゴリーを比較することにより、添付文書における妊娠時期ごとの医薬品リスクカテゴリーのあり方を検討した。

3) 具体例におけるリスクカテゴリー

妊娠合併症に用いる医薬品のうち、妊婦高血圧に使用する可能性のある薬剤として、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカーであるニフェジピン徐放製剤、βブロッカーであるプロプラノロールについて、①米国添付文書におけるFDA Pregnancy Category とその記載、②オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準の位置

づけとその記載、③日本の医療用医薬品添付文書の分類とその記載を比較し、事例における具体的な問題点と医薬品リスクカテゴリーのあり方を検討した。

あわせて文献検索あるいは成書をもとに詳細な医薬品情報を抽出した結果と3種の分類基準の相同性を検討した。

4. 国内投与エビデンス構築の可能性

虎の門病院の妊娠と薬相談外来の記録をもとに、欧米では未発売で主に我が国で発売されている医薬品の妊婦使用例データと新生児の異常の有無に関する資料の構築が可能かどうかパイロット的検討を行った。

妊娠と薬相談外来において相談頻度の高い薬剤の内、欧米で発売されていない薬剤として、非ステロイド性解熱消炎鎮痛剤の中からロキソプロフェンナトリウム、チエノジアゼピン系抗不安薬の中からエチゾラムを選択した。

研究に当たっては、外来記録から絶対過敏期の服用例を抽出し、①服用妊婦の年齢分布、②服用目的、③絶対過敏期の服用日数、④併用薬剤数、⑤奇形の発現数と内容を抽出し、連結不可能匿名化を行った上で解析した。

C. 研究結果

1. 米国のFDA Pregnancy Categoryの日本語訳を表1-1、正確を期する意味で英語版を表1-2に示した。オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準の日本語訳を表2-1、同様に英語版を表2-2に示した。日本の医療用医薬品添付文書記載要領の別表2を表3として示した。

医薬品リスクカテゴリーを比較する

目的で、①根拠情報の分類法、②胎児毒性の分類法、③服薬時期の指定法、④臨床評価の表現とあり方の4項目の構成要素を抽出し、比較した結果を表4として示した。

①根拠情報の分類法

根拠情報の分類では、FDA Pregnancy Categoryが「ヒトの対照比較研究」を主要項目として、Category A, B, Cの定義に用いているのに対して、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準ではCategory Aの定義に「リスクの増大に関する証拠」、「リスク発生頻度の増加」と定義しており根拠情報の種別には幅を持たせている表現となっていることが分かった。

さらに、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準ではCategory Cの根拠情報として「薬理作用」を定義していることが両者の大きな相違点となっていることが確認された。

また、米国のFDA Pregnancy Categoryでは、A, B, C, D, Xの順に根拠情報の危険度が増しているが、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準では「B1, B2, B3」と「C」の間にアルファベット順の危険度の増大は定義されていないことがわかった。

②胎児毒性の分類法

胎児毒性の分類では、FDA Pregnancy Category Cの「催奇形性」、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準のA, B, Dに、「奇形の頻度」、「奇形」の表現が用いられていた。一方、FDA Pregnancy Categoryでは、Category A, B, D, Xにおいて「胎児への危険性」、「胎児への危険の明確な根拠」等の「risk」

の表現が用いられていた。

また、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準では、胎児毒性の分類においても「薬理効果」、「薬理作用」の概念が Category C, D に用いられていることがリスクカテゴリーの特徴となっていた。

③服薬時期の指定法

妊娠時期ごとの医薬品リスクカテゴリーを検討する意味で最も重要な服薬時期の指定に関しては、日本の医療用医薬品添付文書記載要領の別表 2 が「妊娠（～ヶ月以内）」、「妊娠後半」、「妊娠末期」と具体的な時期を指し示す概念が Category の構成要素となっているのに対して、FDA Pregnancy Category（Category A を除く）並びにオーストラリア医薬品評価委員会の分類基準では、具体的な妊娠の時期をカテゴリーの構成要素としていなかった。

④臨床評価の表現

我が国の医療用医薬品添付文書記載要領の別表 2 では、D の措置の項より「投与しないこと」、「投与しないことが望ましい」、「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」等の臨床評価を必ず伴うリスクカテゴリーの表現となっている。

一方、米国の FDA Pregnancy Category では、危険度の高い Category X を「起こりうるどんな利益よりも明らかに危険が大きいもの：禁忌」、Category D を「特定の状況では危険であっても使用が容認される」と位置づけているが、危険度の低い Category A, B, C に関しては臨床評価を定義していない。同様に、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準でも、Category X を「使用すべき

でない」としている以外、臨床評価を定義していない。

2. 3 種のカテゴリーの比較

1) ①米国の FDA Pregnancy Category、②オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準、と我が国の③医療用医薬品添付文書記載要領を比較して最も異なる点は、Category A, B の存在であった。

すなわち、FDA Pregnancy Category では、Category A として「ヒト妊婦に関する妊娠第 1（第 2、第 3、全）三半期の対照比較研究で、胎児への危険性は証明されず、胎児への障害の可能性はうすいもの。」が定義され、Category B として「動物の知見にもかかわらず、妊娠期間中に使用した場合の胎児への障害の可能性はうすいであろうもの。」が存在している。一方、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準では、Category A として「多数の妊婦および妊娠可能年齢の女性に使用されてきた薬だが、それによって奇形の頻度や胎児に対する直接・間接の有害作用の頻度が増大するといういかなる証拠も観察されていない。」が定義され、Category B 1 として「妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られているが、この薬による奇形やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生頻度増加は観察されていない。動物を用いた研究では、胎児への障害の発生が増加したという証拠は示されていない。」が存在している。

このカテゴリー定義の存在が最適な薬物療法を実施するための根拠となる

情報提供を可能としているものと推定された。

- 2) 妊娠の時期に関しては、①米国のFDA Pregnancy Category、②オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準に伴いカテゴリーとしての記載は我が国より明らかに少なかった。
- 3) ①米国のFDA Pregnancy Category、②オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準は、伴にA、B、C、D、Xの記載を用いているが、FDA Pregnancy Category がアルファベットの順にリスクが増大するカテゴリーであるのに対して、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準では、C、Dに薬理作用の概念が入ることにより必ずしもアルファベットの順にリスクが増大するカテゴリーではない点が大きく異なっていた。

3. 具体例におけるリスクカテゴリー

プロプラノロールの徐放製剤である、インデラルLAの我が国の添付文書における措置は「投与しないことが望ましい」と位置づけられている。

これに対して、Inderal LAの米国添付文書ではCategory Cと位置づけて「潜在的な利益が胎児への潜在的なリスクを上回ると判断された場合にのみ投与すること」と位置づけられている。一方、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準ではCategory Cと位置づけられて「胎児へのリスクと母体への必要性を十分に比べた上で使用すべきである。」と位置づけている。

次に、ニフェジピンの徐放製剤である、アダラートCRの我が国の添付文書にお

ける措置は「禁忌：投与しないこと」と位置づけられている（表5）。

これに対して、ADALAT CCの米国添付文書ではCategory Cと位置づけて「潜在的な利益が胎児への潜在的なリスクを上回ると判断された場合にのみ投与すること」と位置づけられている。一方、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準ではCategory Cと位置づけられているが、本来のCategory Cの定義である「その薬理効果によって、胎児や新生児に有害作用を引き起こし、または、有害作用を引き起こすことが疑われる薬だが、奇形を引き起こすことはない。」の定義とは異なり「妊婦に使用すべきではない」と位置づけている（表6）。オーストラリアにおけるカテゴリーと記載内容の相違は、徐放製剤でないアダラートを対象とした記載であることがその理由として考えられた。

4. 国内投与エビデンス構築の可能性

1) ロキソプロフェンナトリウム

絶対過敏期にロキソプロフェンナトリウムを服用し、出産結果の確認できた相談事例は226名であった。

①服用妊婦の年齢分布

相談者の年齢は、19歳から44歳の範囲で、24歳から34歳を中心として分布していた。

②服用目的

風邪が86名と最も多く、歯痛が13名、抜歯痛13名、外傷痛12名、腰痛12名、頭痛11名、インフルエンザ10名がこれに次いでいた。

③絶対過敏期の服用日数

1日から6日間が多く、1日が43名、

2日間で29名、3日間で39名、4日間で20名、5日間で19名、6日間で15名であった。

一方、一週間以上の服用例が61名いた。

④併用薬剤数

単剤で服用していたのは1名のみで、併用薬を1剤使用が9名、2剤が21名、3剤が30名、4剤が17名、5剤が28名、6剤が20名、7剤が21名、8剤が18名、9剤が16名であった。10剤以上を併用していた者が45名いた。

⑤奇形の発現数

226名中奇形の認められた新生児は6名で一般的な自然奇形発生率と大きな違いは認められなかった。また、6名に認められた奇形に一定の傾向は認められなかった。

認められた奇形は、外耳変形、頸部瘻孔1例、臍ヘルニア1例、鎖肛1例、口唇・口蓋裂1例、右耳形成不全1例、ファロー四徴1例であった。

2) エチゾラム

絶対過敏期にエチゾラムを服用し、出産結果の確認できた相談事例は130名であった。

①服用妊婦の年齢分布

相談者の年齢は、21歳から43歳の範囲で、24歳から36歳を中心として分布していた。

②服用目的

不安神経症が35名と最も多く、うつ病23名、不眠18名、パニック障害11名、頭痛5名がこれに次いでいた。

③絶対過敏期の服用日数

妊娠前より服用しており妊娠確認後も継続服薬したものが39名と多かった。

一方、妊娠が判明して休薬する者もあ

り、絶対過敏期の服用日数は、1日が12名、2日間で4名、3日間で4名、4日間で6名、5日間で5名、6日間で3名、7日間で6名、8日間で7名、9日間で5名であった。10日から22日間の服用例は39名いた。

④併用薬剤数

単剤で服用していたのは11名のみで、併用薬を1剤使用が15名、2剤が18名、3剤が20名、4剤が13名、5剤が16名、6剤が9名、7剤が5名、8剤が6名、9剤が5名であった。

⑤奇形の発現数

130名中奇形の認められた新生児は2名で一般的な自然奇形発生率と大きな違いは認められなかった。また、2名に認められた奇形に共通性は認められなかった。

認められた奇形は、そけいヘルニア1例、口唇・口蓋裂1例であった。

D. 考察

1. 海外の公的医薬品リスクカテゴリーの構造と構成要素を解析・評価することにより、添付文書情報としての「妊婦が使用する医薬品リスクカテゴリー」のあり方を検討した。

1) 今回調査した、米国のFDA Pregnancy Category、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準、いずれにおいても動物実験で認められる胎児毒性・催奇形性に関する情報と、妊婦使用時の胎児毒性に関する情報が不十分な段階での前者の臨床判断への位置づけについて工夫がなされていることが分かった。

FDA Pregnancy Category では、

Category B, Cにおいて両者の組み合わせを提示する方式とし、Category Bでは「妊娠期間中に使用した場合の胎児への障害の可能性はうすい」とリスク評価しているが、よりリスクの高いCategory Cでは情報分類にとどめヒト胎児のリスク評価への言及はされていない。

同様のあり方は、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準にも認められており、ここではCategory B 1、B 2、B 3に分類されている。

妊婦使用時の胎児毒性に関する情報が不十分な段階であることを「使用経験はまだ限られている」「奇形やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生増加は観察されていない」とヒトの情報を定義し、現実により多くの機会に遭遇する情報のパターンに近い表現となっている。また、動物実験で認められる胎児毒性・催奇形性に関する情報にもとづき、動物実験で「示されていない」ものをB 1、動物実験が「不十分なし欠如」をB 2、動物実験で「胎児障害発生が増える証拠が得られている」ものをB 3とし、より系統的な分類と考えられる。

FDA Pregnancy Category Cに近似するオーストラリア医薬品評価委員会の分類基準B 3では、前者が言及していないヒト胎児のリスク評価へ触れて「このことがヒトに関して持つ意義ははっきりしていない」と位置づけている。仮に、ヒトでの胎児のリスクが存在すると判断された場合は、本カテゴリーではその情報の確度によりCまたはDに位置づける方式と考えられ

た。

我が国の医療用医薬品添付文書記載要領の別表2では、疫学調査、症例報告、動物実験の結果を個別に取り上げて「B (理由)」を記載し「D (措置)」を定めることを基本としているが、医療現場のリスク評価感覚に近い情報処理として、米国のFDA Pregnancy Category、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準にみられる、動物実験に関する情報と、妊婦使用時の胎児毒性に関する情報のリスクカテゴリーのあり方の導入が我が国においても臨床判断への一助となる可能性が考えられた。

2) 妊娠時期ごとの医薬品リスクカテゴリーに関しては、FDA Pregnancy Category (Category Aを除く) 並びにオーストラリア医薬品評価委員会の分類基準では、具体的な妊娠の時期をカテゴリーの構成要素としていなかった。

リスクカテゴリーとして妊娠時期に関する要素を定義していないオーストラリア医薬品評価委員会の分類基準であっても、具体的な薬剤として、プロプラノロール、ニフェジピンの医薬品評価を確認すると、「妊娠末期および分娩時に」と妊娠時期を特定した記載となっていることが確認された。

米国並びに豪州では、妊娠の時期に関して、第1三半期、第2三半期、第3三半期、妊娠末期、分娩時などの時期カテゴリーが医療従事者で普及・共有されており、改めて定義する必要性がない可能性が考えられた。我が国における妊婦薬物療法に関する医薬品リス

クカテゴリーにおいて「妊娠時期」に関する要素をどのように定義するかについては、存在する時期毎のリスク情報をより網羅的に調査すると共に、医療従事者の認識調査も行った上で位置づけていく必要があると考えられた。

3) 臨床評価の表現に関しては、米国のFDA Pregnancy Category では、Category Xを「起こりうるどんな利益よりも明らかに危険が大きいもの：禁忌」、Category Dを「特定の状況では危険であっても使用が容認される」と位置づけるにとどめ、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準でも、Category Xを「使用すべきでない」としている以外、臨床評価を定義していない。ヒトでの安全性が確立している薬剤、あるいはヒトでの有害性が確立している薬剤を除く大多数の情報未確立の薬剤が「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」の臨床評価の表現となること、この表現は米国のFDA Pregnancy Categoryで「D」に該当するリスクの存在する抗てんかん薬の場合にも用いる表現であり、臨床評価の表現が根拠情報の性格を分かり難くする可能性があることに配慮すると、海外のリスクカテゴリーのように、定義としては記載しない方式が有用である可能性も考えられた。

4) 米国のFDA Pregnancy Category、オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準と我が国の医療用医薬品添付文書記載要領を、妊婦を対象とした薬物療法のリスクカテゴリーとして比較した場合、最も異なる点は、Category A、

Bの存在であった。

このカテゴリーの存在が最適な薬物療法を実施するための根拠となる情報提供を可能としているものと推察され我が国の添付文書情報におけるリスクカテゴリーにおいても検討の余地があるものと考えられた。

5) 虎の門病院の妊娠と薬相談外来における出産結果を後ろ向きに調査した結果、絶対過敏期の服薬に関する妊婦使用と新生児の情報が得られた。

今回調査した、ロキソプロフェンナトリウム、エチゾラムの絶対過敏期使用症例の出産結果からは、ヒト胎児の奇形の発生頻度増加は観察されなかった。

我が国で繁用されている医薬品ではあるものの妊婦使用と新生児の状態に関する情報は極めて少なく、今回の蓄積症例の解析はオーストラリア医薬品評価委員会の分類基準でも、Category Bの「妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られているが、この薬による奇形やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生頻度増加は観察されていない。」に相当する情報になりうるものと考えられた。

しかし、年間に300症例から600症例の妊婦服薬カウンセリングを行う施設であっても、一施設で100例を越える情報の蓄積と解析を行うためには、10年近い年月が必要であることより、多施設間での妊婦使用情報蓄積システムの構築が望まれた。

2. 今後の検討

医療の現場に勤務する医師、薬剤師が