

適正使用の拠り所としている公的医薬品情報である医療用医薬品添付文書の「8. 妊婦、産婦、授乳婦、等への投与」の項の記載における医薬品リスクカテゴリーは、米国、豪州のものとは大きく異なる構造であり、グローバルな医薬品開発が進む中、欧米と情報を共有しやすい医薬品リスクカテゴリーへの改変を考慮すべきと考えられた。この際、前述のように欧米の医薬品リスクカテゴリーにおけるCategory A, Bをどのように設けるかが、医療現場における実用性を大きく左右するものと考えられた。

こうした医薬品リスクカテゴリーへの改変が実現するまでの期間は、現行の記載要領の「8. 妊婦、産婦、授乳婦、等への投与」の項「(2)」として定められた「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。」を再認識し、情報の充実化が必要と考えられた。このためには、医薬品情報の作り手である製薬企業における問題点を調査し、問題を解消しうる記載手順を構築する必要があると考えられた。

次年度も本研究の課題として継続して研究する必要があると考えられた。

妊婦服薬例と新生児情報に関する医療現場での情報蓄積に当たっては、多施設間の共同登録システムの構築が望まれた。また、得られた各症例の情報を疫学的に解析しうる体制の構築も今後の課題と考えられた。

E. 結論

本年度の研究により、妊婦を対象とした薬物療法に関する医薬品リスクカテゴリーの欧米と我が国の差異と、我が国の

医薬品リスクカテゴリーの参考となる要素が明らかとなった。

来年度以降、我が国における妊婦服薬に関する医薬品リスクカテゴリーの改善研究を続けると共に、現行の記載要領の範囲内での情報の充実化に関して製薬企業と協議を行う必要があるものと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 林 昌洋、他、第8回医薬品情報学会学術大会にて発表予定

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

表 1-1. 米国FDA Pregnancy Category Definitions

カテゴリ-A	<p>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。</p>
カテゴリ-B	<p>動物を用いた研究では胎児への危険性は否定されている：しかしながら、ヒト妊婦に関する対照比較研究は実施されていないもの。</p> <p>あるいは、</p> <p>動物を用いた研究で有害作用が証明されているが、ヒト妊婦の対照比較研究では実証されなかったもの。</p> <p>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。</p>
カテゴリ-C	<p>動物を用いた研究では、薬物に催奇形性、または胎児 (芽) 致死作用が証明されており、ヒト妊婦での対照比較研究は実施されていないもの。</p> <p>あるいは、ヒト妊婦、動物ともに研究が入手できないもの。</p>
カテゴリ-D	<p>ヒト胎児に対する危険の明確な根拠が存在するが、特定の状況では危険であっても使用が容認できるもの。(例えば、生命が危険にさらされている状況、または重篤な疾病で安全な薬剤が使用できない、あるいは効果がない状況。)</p>
カテゴリ-X	<p>動物またはヒトでの研究で、胎児異常が証明されている場合、あるいはヒトでの使用経験上胎児への危険性の証拠がある場合、またはその両方の場合で、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。</p> <p>ここに分類される薬剤は、妊婦または妊娠する可能性のある婦人には禁忌である。</p>

表 1 - 2. U S F D A Pregnancy Category Definitions

Category A	Adequate, well-controlled studies in pregnant women fail to demonstrate a risk to the fetus in the first (second, third, or all) trimester(s), and the possibility of fetal harm appears remote.
Category B	Animal studies do not indicate a risk to the fetus; however, there are no adequate, well-controlled studies in pregnant women. OR Animal studies have shown an adverse effect on the fetus but adequate, well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus. Despite the animal findings, the possibility of fetal harm appears remote, if used during pregnancy.
Category C	Animal studies have shown that the drug exerts teratogenic or embryocidal effects, and there are no adequate, well-controlled studies in pregnant women, OR No studies are available in either animals or pregnant women.
Category D	Positive evidence of human fetal risk exists, but benefits in certain situations (eg, life-threatening situations or serious diseases for which safer drugs cannot be used or are ineffective) may make use of the drug acceptable despite its risks.
Category X	Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities or there is positive evidence of fetal risk based on human experience, or both, and the risk clearly outweighs any possible benefit. The drug is contraindicated in women who are or may become pregnant.

表2-1. オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準

カテゴリ-A	<p>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。</p>
カテゴリ-B1	<p>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。</p> <p>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。</p>
カテゴリ-B2	<p>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。</p> <p>動物を用いた研究は不十分または欠如しているが、入手しうるデータ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。</p>
カテゴリ-B3	<p>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。</p> <p>動物を用いた研究では、胎児への障害の発生が増えるという証拠が得られている。しかし、このことがヒトに関してもつ意義ははっきりしていない。</p>
カテゴリ-C	<p>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。これらの効果は可逆的なこともある。</p>
カテゴリ-D	<p>ヒト胎児の奇形や不可逆的な障害の発生頻度を増す、または、増すと疑われる、またはその原因と推測される薬。これらの薬にはまた、有害な薬理作用があるかもしれない。</p>
カテゴリ-X	<p>胎児に永久的な障害を引き起こすリスクの高い薬であり、妊娠中あるいは妊娠の可能性がある場合は使用すべきでない。</p>

表 2 - 2. Australian (ADEC) Pregnancy Category Definitions

Category A	<p>Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.</p>
Category B1	<p>Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.</p> <p>Studies in animals * have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.</p>
Category B2	<p>Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.</p> <p>Studies in animals * are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.</p>
Category B3	<p>Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.</p> <p>Studies in animals * have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.</p>
Category C	<p>Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible.</p>
Category D	<p>Drugs which have caused, are suspected to have caused, or may be expected to cause an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.</p>
Category X	<p>Drugs that have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.</p>

表3. 別表2

妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する表現方法

A(データ)	B(理由)	C(注意対象期間)	D(措置)
1 本剤によると思われるヒトの奇形の症例報告がある場合	→ 1 催奇形性を疑う症例報告があるので	1 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には	1 投与しないこと
2 奇形児を調査したところ、母親が妊娠中に本剤を投与された症例が対照群と比較して有意に多いとの報告がある場合	→ 2 奇形児を出産した母親の中に本剤を妊娠中に投与された例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告があるので	2 妊婦(一カ月以内)又は妊娠している可能性のある婦人には	2 投与しないことが望ましい
3 妊娠中に本剤を投与された母親を調査したところ、奇形児出産例が対照群と比較して有意に多いとの報告がある場合	→ 3 本剤を妊娠中に投与された患者の中に奇形児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告があるので	3 妊娠後半期には	3 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
4 妊娠中に本剤を投与された母親から生まれた新生児に奇形以外の異常が認められたとする報告がある場合	→ 4 新生児に〇〇を起こすことがあるので	4 妊娠末期には	4 減量又は休業すること
5 母体には障害はないが胎児に影響を及ぼすとの報告がある場合	→ 5 胎児に〇〇を起こすことがあるので	5 授乳中の婦人には	5 大量投与を避けること
6 妊婦への投与は非妊婦への投与と異なった危険性がある場合	→ 6 〇〇を起こすことがあるので		6 長期投与を避けること
7 妊娠中に使用した経験がないか又は不十分である場合	→ 7 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので		7 本剤投与中は授乳を避けさせること
8 薬物がヒトの乳汁に移行し、乳児に対し有害作用を起こすとのデータがある場合	→ 8 ヒト母乳中へ移行する(移行し〇〇を起こす)ことがあるので		8 授乳を中止させること
9 動物実験で乳汁中に移行するとのデータがある場合	→ 9 動物実験で乳汁中に移行することが報告されているので		
10 動物実験で催奇形性作用が認められている場合	→ 10 動物実験で催奇形性作用が報告されているので		
11 動物実験で催奇形性以外の胎児(新生児)に対する有害作用が認められている場合	→ 11 動物実験で胎児毒性(胎児吸収…)が報告されているので		

表4. 医薬品リスクカテゴリー構成要素の比較

	米国 : FDAPregnancy Category	臺灣 : 医薬品評価委員会基準	日本 : 添付文書記載要領
根拠情報	ヒトの対照比較研究(A,B,C)	(リスク)増大するといういかなる証拠(A)	症例報告
	動物を用いた研究(B,C)	(ヒトリスク)発生頻度増加(B1,B2,B3)	疫学調査
	ヒト胎児に対する危険の明確な根拠(D)	(動物リスク)増加したという証拠(B1,B2,B3)	動物実験
	動物の研究、ヒトの研究(X)	薬理作用(C)	
	ヒトの使用経験(X)	(ヒトリスク)発生頻度増す、増すと疑われる、または原因と推測される。(D)	
胎児毒性	胎児への危険性(A,B,X)	奇形の頻度(A,B1,B2,B3)	催奇形性
	有害作用(B)	胎児に対する直接・間接の有害作用(A,B1,B2,B3)	新生児に奇形以外の異常
	催奇形性(C)	(動物)胎児への障害の発生(B1,B2,B3)	胎児に影響を及ぼす
	胎児(芽)致死作用(C)	催奇形性(C)	動物で催奇形性
	ヒト胎児に対する危険の明確な根拠(D)	薬理効果・薬理作用(C,D)	胎児毒性
	胎児異常(X)	(胎児や新生児への)有害作用	
		奇形や不可逆的な障害(D) 永久的な障害(X)	
時期指定	妊娠第1三半期(A)		
	妊娠第2三半期(A)		
	妊娠第3三半期(A)		
	全三半期(A)		妊娠後半には 妊娠末期には
	妊娠期間中(B)		妊婦(～ヶ月以内)又は妊娠している可能性のある婦人
	妊婦又は妊娠する可能性のある婦人(X)	妊婦中あるいは妊娠の可能性がある場合(X)	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
臨床評価	特定の状況では危険であっても使用が容認されるもの(D)		投与しないこと
	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(X)	使用すべきでない(X)	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

表5. プロプラノロールの妊婦投薬情報

	米国添付文書(Inderal LA)	我が国の添付文書(インテラルLA)	豪州医薬品評価委員会の評価
Category	C	投与しないことが望ましい	C
記載内容	<p>In a series of reproductive and developmental toxicology studies, propranolol was given to rats by gavage or in the diet throughout pregnancy and lactation. At doses of 150 mg/kg/day (> 10 times the maximum recommended human daily dose of propranolol on a body weight basis), but not at doses of 80 mg/kg/day, treatment was associated with embryotoxicity (reduced litter size and increased resorption sites) as well as neonatal toxicity (deaths). Propranolol also was administered (in the feed) to rabbits (throughout pregnancy and lactation) at There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Intrauterine growth retardation has been reported in neonates whose mothers received propranolol during pregnancy. Neonates whose mothers are receiving propranolol at parturition have exhibited bradycardia, hypoglycemia and respiratory depression. Adequate facilities for monitoring these infants at birth should be available. Inderal should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p>	<p>妊娠中の投与により新生児の発育遅延、血糖値低下、呼吸抑制が認められたとの報告があり、また、動物実験で胎仔に対して、母体より長時間β遮断作用を示すことが報告されているので、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、緊急やむを得ない場合以外は投与しないことが望ましい。</p>	<p>β遮断薬は胎児および新生児に徐脈を引き起こす場合がある。妊娠末期および分娩時に本剤を投与する場合は、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。</p>

表6. ニフェジピンの妊婦投薬情報

	米国添付文書(ADALAT CC)	我が国の添付文書(アダラートCR)	豪州医薬品評価委員会の評価
Category	C	投与しないこと	C
記載内容	<p>In rodents, rabbits and monkeys, nifedipine has been shown to have a variety of embryotoxic, placentotoxic and fetotoxic effects, including stunted fetuses (rats, mice and rabbits), digital anomalies (rats and rabbits), rib deformities (mice), cleft palate (mice), small placentas and underdeveloped chorionic villi (monkeys), embryonic and fetal deaths (rats, mice and rabbits), prolonged pregnancy (rats; not evaluated in other species), and decreased neonatal survival (rats; not evaluated in other species). On a mg/kg or mg/m² basis, some of the doses associated with these various effects are higher than the maximum recommended human dose and some are lower, but all are within an order of magnitude of it.</p> <p>The digital anomalies seen in nifedipine-exposed rabbit pups are strikingly similar to those seen in pups exposed to phenytoin, and these are in turn similar to the phalangeal deformities that are the most common malformation seen in human children with <i>in utero</i> exposure to phenytoin. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. ADALAT CC should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p>	<p>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。動物実験で催奇形性が報告されている。</p>	<p>このクラスの薬は母体の血圧を低下させると同時に、胎児に低酸素血症を引き起こす可能性がある。したがって、使用することによる利益が胎児のリスクを上回る場合を除いては、妊婦に使用すべきではない。(ニフェジピン:アダラート)</p>