

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 吉川班平成16年度分担研究より

妊婦使用医薬品に関するリスクカテゴリーの比較研究

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院
薬剤部 林 昌洋
産婦人科 加藤 賢朗

目 的

医薬品情報のグローバル化の中で、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して、海外のリスクカテゴリーを参照する機会も増えてきている。

そこで海外の公的医薬品リスクカテゴリーを構成する情報の分析を行い、我が国の医療の現場で各カテゴリーを利用する際に生じる問題点を把握することを目的とした。

方 法

1. 対象としたリスクカテゴリー

- 1) 米国FDA 「Pregnancy Category」
- 2) 豪州医薬品評価委員会「Pregnancy Category」

2. 情報の解析方法

- 1) 各カテゴリーの構成因子の大分類
 - ① 情報セット、② 危険度評価、③ 臨床的措置
 - 2) 情報セットを構成する因子の分類
 - ① 対象、② 試験・根拠の種類、③ 結果
-

解析結果 : FDA Pregnancy Category A,B

A	情報セット1	Adequate, well-controlled studies in pregnant women fail to demonstrate a risk to the fetus in the first (second, third, or all) trimester(s),
	危険度評価	and the possibility of fetal harm appears remote.
B	情報セット1	Animal studies do not indicate a risk to the fetus; however, there are no adequate, well-controlled studies in pregnant women.
	情報セット2	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.
	危険度評価	Despite the animal findings, the possibility of fetal harm appears remote, if used during pregnancy.

解析結果 : FDA Pregnancy Category A,B

		対象	試験・根拠の種類	結果
A	情報セット1	人	比較対照試験	関連認めず
	危険度評価	胎児へ有害な可能性はうすいようにみえる		
B	情報セット1	動物	研究	有害作用を示さず
		人	比較対照試験	存在しない
	情報セット2	動物	研究	有害作用を示す
		人	比較対照試験	胎児への危険を証明できなかった
	危険度評価	胎児へ有害な可能性はうすいようにみえる		

解析結果 : FDA Pregnancy Category C,D

C	情報セット1	Animal studies have shown that the drug exerts teratogenic or embryocidal effects, and there are no adequate, well-controlled studies in pregnant women,
	情報セット2	OR No studies are available in either animals or pregnant women.
D	情報セット1	Positive evidence of human fetal risk exists,
	臨床的措置	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.

解析結果 : FDA Pregnancy Category C,D

		対象	試験・根拠の種類	結果
C	情報セット1	動物	研究	催奇形又は胚致死作用を及ぼす
		人	比較対照試験	存在しない
	情報セット2	動物	研究	存在しない
		人	比較対照試験	存在しない
D	情報セット1	人	明確な証拠	胎児への危険が存在する
	臨床的措置	ある状態では容認可能となるであろう		

解析結果 : FDA Pregnancy Category X

X	情報セット1	Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities
	情報セット2	or there is positive evidence of fetal risk based on human experience,
	情報セット3	or both,
	臨床的措置	and the risk clearly outweighs any possible benefit. The drug is contraindicated in women who are or may become pregnant.

解析結果 : FDA Pregnancy Category X

		対象	試験・根拠の種類	結果
X	情報セット1	動物	研究	胎児の奇形が証明されている
		人	比較対照試験	
	情報セット2	人	経験	胎児への危険が存在する
	情報セット3	動物	研究	胎児の奇形が証明されている
		人	研究	
		人	経験	胎児への危険が存在する
	臨床的措置	禁忌		

解析結果 : ADEC Pregnancy Category A,B

A		情報 セット1	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.
B		情報 セットB	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.
	1	情報 セット1	Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.
	2	情報 セット2	Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.
	3	情報 セット3	Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

解析結果 : ADEC Pregnancy Category A,B

			対象	試験・根拠の種類	結果
A		情報 セット1	人	多数の妊婦の使 用実績	奇形の頻度、胎児障害の 頻度の増加証明されず
B		情報 セットB	人	限られた人数の 妊婦の使用	奇形の頻度、胎児障害の 頻度増加せず
	1	情報 セット1	動物	研究	胎児障害の頻度増加 せず
	2	情報 セット2	動物	研究	不十分、又は欠如
	3	情報 セット3	動物	研究	胎児障害の頻度増加

解析結果 : ADEC Pregnancy Category C,D

C	情報セット1	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.
D	情報セット1	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.

ADEC Pregnancy Category の要素分析 (2)

		対象	試験・根拠の種類	結果
C	情報セット1		薬理作用	胎児、新生児への 可逆性有害作用 (催奇形性なし)
D	情報セット1		有害な薬理作用も あるかもしれない	人催奇形性、非可逆 性障害

ADEC Pregnancy Category の要素分析 (3)

X	情報セット1	Drugs that have such a high risk of causing permanent damage to the fetus .
	臨床的措置	that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy

		対象	試験・根拠の種類	結果
X	情報セット1			恒久障害の高い危険性
	臨床的措置	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には 使用すべきでない		

合併症妊娠で使用する薬剤のFDA/ADEC PCの比較考察

	F	A	根拠情報		根拠情報による カテゴリ分類	
			動物	人	FDA	ADEC
Nifedipine	C	C	催奇形(+)	催奇形(-) 発育遅延	B(情報2)	
Sulfasalazine	B	A	催奇形(-)	催奇形(-)	B(情報2: 動物類薬)	
Theophylline	C	A	催奇形(+)	催奇形(-)	B(情報2)	
Propylthiouracil	D	C		催奇形(-) 甲状腺↓ 甲状腺腫		
Prednisolone	B	A	催奇形(+)	催奇形(-)		
Paroxetine	C	B3	催奇形(-)	催奇形(-)	B	C

考 察

- 1) 胎児への有害作用の可能性が低い事を表現する情報定義として、FDA-PCのカテゴリーA及びBでは‘possibility of fetal harm appears remote’との記述が存在している。
このことが、臨床家の妊婦へ薬物療法を比較的容易にしている可能性が考えられた。
- 2) 臨床的措置に関する表現は、FDA-PCではカテゴリーDとX、ADEC-PCではカテゴリーXのみに存在した。
「禁忌」等の措置の表現を限定的に定義することにより、臨床家がリスク・ベネフィットにより裁量しうる範囲が広く取られている可能性が考えられた。

FDA-PC : 米国FDA Pregnancy Category

ADEC-PC : 豪州医薬品評価委員会 Pregnancy Category

考 察

3) FDA-PCとADEC-PCのカテゴリーの差異

- ① FDA-PCでは、人と動物の情報因子をカテゴリーB, C, Xにおいて適宜組み合わせ用いているが、ADEC-PCではカテゴリーBのみで人と動物の情報因子を組み合わせしており、構造上の相違が認められた。
- ② ADEC-PCは、カテゴリーCにおいて「薬理作用による可逆性の有害作用」を定義しており、FDA-PCと異なるカテゴリー構造となっていた。
- ③ ADEC-PCは、「Drugs which have been taken by a large number of pregnant women」と使用実績に配慮し定義されているが、FDA-PCは「well-controlled studies in pregnant women」と定義しており、カテゴリーを構成する情報に差異が認められた。