

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2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す

る。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、実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、F D A 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 F D A 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 F D A 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、F D A 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 CR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 日間が 29 名、3 日間が 39 名、4 日間が 20 名、5 日間が 19 名、6 日間が 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 日間が 4 名、3 日間が 4 名、4 日間が 6 名、5 日間が 5 名、6 日間が 3 名、7 日間が 6 名、8 日間が 7 名、9 日間が 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でも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

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

<p>カテゴリー-A</p>	<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>
<p>カテゴリー-B</p>	<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。 あるいは、 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。 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>
<p>カテゴリー-C</p>	<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。 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>
<p>カテゴリー-D</p>	<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>
<p>カテゴリー-X</p>	<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。 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. US FDA 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 減量又は休薬すること
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	豪州 : 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)	(リスクが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)		妊娠後半には
	全三半期(A)		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のある場合(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(インデラル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</p> <p>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降下させると同時に、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>