

催奇形性における薬剤評価の検索率と関連性

増田寛樹*†¹, 高橋彩子†¹, 坂井由紀†¹, 佐藤 博†¹,
田村正毅†², 東野昌彦†², 高桑好一†², 田中憲一†²

新潟大学医学部附属病院薬剤部†¹

新潟大学大学院医歯学総合研究科産婦人科†²

The Rates of Successfully Finding Appropriate Drug Information about the Teratogenic Risk Categories

Hiroki Masuda*†¹, Ayako Takahashi†¹, Yuki Sakai†¹, Hiroshi Satoh†¹,

Masaki Tamura†², Masahiko Higashino†², Khoich Takakuwa†² and Ken-ichi Tanaka†²

Division of Pharmacy, Niigata University Medical Hospital†¹

Department of Obstetric and Gynecology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences†²

{ Received February 5, 2002 }
{ Accepted November 25, 2002 }

Since March 1995, counseling pregnant women about possible drug effects was started at the clinical Department of Obstetrics and Gynecology, in Niigata University Hospital, assisted by pharmacists. Regarding the counseling a pregnant women or women who have a high chance of becoming pregnant, information regarding the risk of congenital anomalies for various medicines and the choice of the literature information are the most important types of information.

In order to provide information in the past, we examined reference manuals for available information on congenital abnormalities according to each category of medicine, and the compatibility of the respective information. We next analyzed the validity of the manuals depending on the drug information. We studied 625 drugs under their commercial names as requested by clinicians. Our findings show, as noted in parenthesis below, the results of 291 drugs under their product name. We examined 4 manuals and rated the drugs in each manual as follows :

“Drugs in Pregnancy and Lactation (DPL)” Risk factors : A, B, C, D and X

“Physicians’ Disk Reference (PDR)” FDA-defined pregnancy risk factors : A, B, C, D and X

“Prescribing medicines in pregnancy by The Australian Drug Evaluation Committee (ADEC)” The Australian categorization : A, C, B 1, B 2, B 3, D and X

“Drugs in Pregnancy : Toranomon Hospital (TORANOMON)” Drug evaluation : 0–5 points

In each manual, we found drug information under commercial names and product name in 32.3–49.6% and 30.9–41.6%, respectively, and if we searched three manuals, finding the commercial names and product name increased to 57.4–71.1% and 50.9–62.5%, respectively. Our findings suggested that a combination of the available literature, using at least 3 reference manuals, was an efficient method for obtaining information on congenital anomalies.

Keywords — counseling, pregnant women, congenital anomalies, category, searching information

†¹ 新潟市旭町通 1 番町754番地 ; 1-754, Asahimachidori, Niigata-shi, 951-8520 Japan

†² 新潟市旭町通 1 番町757番地 ; 1-757, Asahimachidori, Niigata-shi, 951-8510 Japan

緒 言

新生児に認められる重篤な先天性奇形は2～3%¹⁾あるいは3.5～5% (Brent and Beckman, 1990: 精神的発達の遅延や重要な器官の欠損なども含む) と考えられる。先天性奇形の原因は、単一遺伝子によるもの、多因子性遺伝によるもの、染色体異常によるもの、および環境要因によるものに分けられる²⁾。環境要因として、感染症および薬剤などがあり、それぞれ先天性奇形全体の3%および1%程度と考えられている³⁾。薬剤が胎児に及ぼす影響は極めて少ないが、妊婦あるいは妊娠の可能性のある婦人にとって、薬剤による影響は深刻な問題である。このことに対して、新潟大学医学部附属病院産科婦人科遺伝外来^{4,5)}(以下、遺伝外来と略す)では、「妊娠時における薬による胎児への影響(催奇形性)」に関する情報提供を、薬剤師が医師の同席のもとに実施してきた。

妊婦あるいは妊娠前における相談者への服薬カウンセリングを実施するにあたり、薬剤情報の検索技術、薬剤情報源となる書籍の選択および催奇形性における薬剤評価は、情報を提供する上で重要な問題である。本院では催奇形性に関する情報を提供するにあたって、DRUGS IN PREGNANCY AND LACTATION (Gerald G. Briggs, Roger K. Freeman, Sumner J. Yaffe) による薬剤評価を中心とし、3種類の書籍による薬剤評価を加え、クライアントに薬剤情報を提供してきた。本稿では、これまで薬剤情報を提供してきたことに対する再評価、薬剤情報検索における効率化および薬剤情報提供のストラテジーを検討するために、書籍検索における薬剤評価の検索率の有無および書籍ごとの薬剤評価の関連性を調査した。

方 法

1995年3月～2001年2月の6年間に遺伝外来を受診し、医師より薬剤情報提供を依頼された臨床例143例⁶⁾における医薬品629種類のうち、漂白剤1種類、消毒剤1種類および配偶者の服薬2種類を除いた医薬品625種類(商品名)および同一成分による重複を除いた医薬品291種類(一般名)を解析対象とした。

以下に、4種類の書籍およびその薬剤評価を示す。

1. DRUGS IN PREGNANCY AND LACTATION 4-5 edition による評価(以下、DPL 評価と略す)

Risk factors (アメリカ食品医薬品局 FDA-defined pregnancy risk factors の利用)⁷⁾の A, B, C, D および X である。DPL 評価基準を表1に示す。

2. PHYSICIANS'DISK REFERENCE 51-55 edition による評価(以下、PDR 評価と略す)

FDA-defined pregnancy risk factors の A, B, C, D および X である。ただし、50 edition 以前の評価および Use in pregnancy 等は除く。PDR 評価基準を表2に示す。

3. オーストラリア医薬品評価委員会(「妊娠中の投薬とそのリスク: 雨森良彦監修」)による評価(以下、ADEC 評価と略す)

The Australian categorization : Risk factors⁸⁾は A, C, B1, B2 および B3, D および X である(カテゴリー B に分類したことは、カテゴリー C の薬より安全であるという意味ではない)。ADEC 評価基準を表3に示す。

4. 虎の門病院(「実践妊娠と薬, 佐藤孝道, 加野弘道, 林昌洋, 白土道雄」1991年12月以前の薬剤情報)による評価(以下、虎の門評価と略す)

薬剤危険度の点数×服薬時期(無影響期, 絶対過敏期, 相対過敏期, 比較過敏期および潜在過敏期)の点数=合計点数による評価方式である。薬剤個々の危険度⁹⁾は0～5点である。虎の門評価基準を表4に示す。

商品名および一般名に対して、「書籍1種類のみ」、「書籍2種類の組み合わせ」、「書籍3種類の組み合わせ」および「書籍4種類の組み合わせ」において、薬剤評価が1つ以上検索されるか否かおよびそれぞれの検索率を調査した。加えて、各書籍の薬剤評価を5段階とし、書籍2種類ともに薬剤評価が検索された医薬品に対して薬剤評価の関連性を調査した。

結果および考察

本稿では薬剤評価がどの程度検索されるのかおよび各書籍の薬剤評価基準は異なるものの、その関連性について検討し、その結果を以下に示す。

1. 書籍検索における薬剤評価の有無

薬剤情報源となる書籍の選択、薬剤情報の検索技術および薬剤評価は、情報提供における有益性を大きく左右することから、本院で採用している4種類の書籍における薬剤評価の有無を検討した(表5)。また、「書籍1種類のみ」および「書籍2～4種類の組み合わせ」に対する薬剤評価の有無をそれぞれ表6および表7に示す。

1) 書籍1種類のみにおける薬剤評価の有無

書籍 DPL, PDR, ADEC および虎の門評価における商品名625種類(以下、カッコ内は一般名291種類)に対する薬剤評価の検索率は、それぞれ49.6%(41.6%), 32.3%(30.9%), 47.2%(37.8%) および49.6%(35.1%)であった。書籍1種類のみにおける薬剤評価において、DPL 評価による薬剤評価の検索率もっとも高いことが示された。

表 1. DPL 評価: DRUGS IN PREGNANCY AND LACTATION Risk Factor (分類 A~D, X)

分類A	ヒトの妊娠初期3カ月の対照試験で、胎児への危険性は証明されていない。また、その後の妊娠期間において、危険であるという証拠もないもの。
分類B	動物生殖試験では胎仔への危険性は否定されているが、ヒト妊婦での対照試験は実施されていないもの。あるいは、動物生殖試験で有害な作用(または出生数の低下)が証明されているが、ヒトでの妊娠初期3カ月の対照試験では実証されていない。また、その後の妊娠期間において、危険であるという証拠はないもの。
分類C	動物生殖試験では胎仔に催奇形性、胎仔毒性、その他の有害作用があることが証明されており、ヒトでの対照試験が実施されていないもの。あるいは、ヒト、動物ともに試験は実施されていないもの。 ここに分類される薬剤は、潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ使用すること。
分類D	ヒトの胎児に明らかに危険であるという証拠があるが、危険であっても妊婦への使用による利益が容認されるもの。 (たとえば、生命が危険にさらされているとき、または重篤な疾病で安全な薬剤が使用できないとき。あるいは、効果がないとき、その薬剤をどうしても使用する必要がある場合)
分類X	動物またはヒトでの試験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、この薬剤を妊婦に使用することは、他のどんな利益よりも明らかに危険性のほうが大きいもの。 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。

DRUGS IN PREGNANCY AND LACTATION: Gerald G. Briggs, Roger K. Freeman, Sumner J. Yaffe

Food and Drug Administration による胎児に対する薬剤危険度分類基準

(Federal Register 1980; 44: 37434-67)

なお、DPL 評価は特定の薬に関する有用な最新のデータを要約した文献であり、改訂までの間に最新情報が年4回発行される。分類はFood and Drug Administration により提示されたものと同様であるが、そのほとんどの薬物は製薬会社による薬物についての評価が公表されている場合、Risk Factor の横にMで示す。製薬会社と著者らの表示が異なる場合は、星印を付記する(加えて、使用時期および長期間の使用の場合もある)。

表 2. PDR 評価: Physician's Disk Reference Category (分類 A~D, X)

分類A	対照試験により危険性は認められていないもの。
分類B	ヒト妊婦に対する危険性は実証されていないもの。
分類C	ヒト妊婦に対する危険性を排除できないもの。
分類D	ヒト妊婦に対する危険性が認められているもの。
分類X	妊婦または妊娠する可能性のある婦人には禁忌であるもの。

Physician's Disk Reference Key to FDA Use-in-Pregnancy Ratings

Food and Drug Administration により提示されたものと同様であり、DPL 評価と記載内容が重複するため、FDA Use-in-Pregnancy Ratings のゴシック体の部分のみ記載する。

PDR 評価における検索率が低いのは、アメリカ合衆国内の薬剤情報のみであること、FDA-defined pregnancy risk factors カテゴリー評価のみならず Use in pregnancy としての薬剤評価・情報があること、および市販後の経過年数によりその情報が掲載されないことなどによるものと考えられる。

また、虎の門評価が他の評価と大きく異なることは、わが国においてのみ市販されていることおよび一般用医薬品・大衆薬に対する薬剤情報が他の書籍よりも多いことから、薬剤評価の検索率が高くなったものと考えられる。しかし、書籍1種類のみにおける薬剤評価の検索率は半数以下であり、いずれも書籍1種類のみによる検索では、薬剤情報を提供する上で、不十分であると考えられる。

2) 書籍2種類の組み合わせによる薬剤評価の有無
書籍2種類の組み合わせにおいて、1つ以上の書籍に薬剤情報が認められた場合の薬剤評価の検索率を検討した。薬剤評価の検索率の高いものとして、「DPL+虎の門評価」、「PDR+虎の門評価」および「ADEC+虎の門評価」があり、それぞれ68.5% (58.1%), 66.7% (55.7%) および66.2% (55.0%)であった。このことから、虎の門評価を組み合わせることが必須であることが示唆された。

3) 書籍3種類の組み合わせによる薬剤評価の有無
書籍3種類の組み合わせにより、1つ以上の書籍に薬剤情報が認められた場合の薬剤評価の検索率を検討した。薬剤評価の検索率の高いものとして、「DPL+ADEC+虎の門評価」は71.4% (62.5%)であり、書籍2種類の

表3. ADEC 評価：オーストラリア分類基準 Risk Factor (A~D, X)

分類A	多数の妊婦または妊娠可能な年齢の女性に使用されてきた薬であるが、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。
分類C	催奇形性はないが、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す。または、有害作用を引き起こすことが疑われる薬。これらの効果は可逆的なこともある。
分類B 1	妊婦または妊娠可能な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・間接的な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。
分類B 2	妊婦または妊娠可能な年齢の女性への使用経験はまだ限られている薬であるが、奇形やヒト胎児への直接・間接的な有害作用の発生頻度増加は観察されていない。動物を用いた研究は不十分または欠如しているが、入手可能なデータでは、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。
分類B 3	妊婦または妊娠可能な年齢の女性への使用経験はまだ限られている薬であるが、奇形やヒト胎児への直接・間接的な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どのような意義をもつかは不明である。
分類D	ヒトの胎児の奇形や不可逆的な障害の発現頻度を増す。または、増すと疑われる、またはその原因と推測される薬。これらの薬には有害な薬理作用があるかも知れない。
分類X	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のある場合は使用すべきでない。

妊娠中の投薬とそのリスク：オーストラリア医薬品評価委員会先天異常部会による評価基準
(雨森良彦監修, 医薬品・治療研究会編訳)

なお、分類B 1, B 2, B 3の薬に関しては、ヒトのデータがなかったり不十分であるため、細分類は入手可能な動物のデータをもとに作成した分類である。分類Bは分類Cの薬より安全であるという意味ではない。分類Dの薬は妊娠中に使用することは絶対に禁忌というわけではない(たとえば、抗てんかん薬)。さらに、場合によっては「疑いあり」を根拠に「D」に割り当てたケースもある。
Prescribing medicines in pregnancy

<http://www.health.gov.au/tga/docs/html/mip/intro.htm>

表4. 虎の門病院評価：薬剤危険度評価基準

●薬剤危険度点数

危険度点数	評価基準
0点	<ul style="list-style-type: none"> 疫学調査で催奇形の傾向はない、およびヒトでの催奇形を肯定する症例報告はない。 および動物生殖試験は行われていないか、または催奇形は認められていない。 または食品としても使用されているもの。
1点	<ul style="list-style-type: none"> 疫学調査は行われていない、およびヒトでの催奇形を肯定する症例報告はない。 および動物生殖試験は行われていないか、または催奇形は認められていない。 または局所に使用するものおよび漢方薬。
2点	<ul style="list-style-type: none"> 疫学調査は行われていない、およびヒトでの催奇形を肯定する症例報告はない。しかし、動物生殖試験で催奇形の報告がある。または否定と肯定の報告があり優劣がつけ難い。
3点	<ul style="list-style-type: none"> 疫学調査で催奇形を示唆する報告と否定的報告があり、どちらかといえば否定的および動物生殖試験で催奇形の報告があるが、その結果ヒトでの催奇形はあるとはいえない。 または疫学調査は行われていないが、ヒトでの催奇形の症例報告がある。または否定と肯定の報告があり優劣がつけ難い。
4点	<ul style="list-style-type: none"> 疫学調査で催奇形を示唆する報告がある。または否定と肯定報告があり、どちらかといえば、肯定的。 疫学調査で催奇形を示唆する報告と否定的報告があり、どちらかといえば、否定的、または疫学調査は行われていない。およびヒトでの催奇形に関する信頼性の高い症例報告が複数ある。
5点	<ul style="list-style-type: none"> 疫学調査で催奇形があると確定的に考えられている。 または動物生殖試験の結果、ヒトにも催奇形があると確定的に考えられている。

実践妊娠と薬—1, 173例の相談事例とその情報—(じほう)

国家公務員等共済組合連合会 虎の門病院

佐藤孝道, 加野弘道, 林昌洋, 白土道雄

表5. 書籍4種類における薬剤評価の有無

薬剤評価の検索	商品名	一般名
書籍4種類すべてに薬剤評価なし	172 (27.5%)	104 (35.7%)
書籍1種類のみ薬剤評価あり	122 (19.5%)	58 (19.9%)
DPL評価のみ	8	6
PDR評価のみ	7	5
ADEC評価のみ	13	8
虎の門評価のみ	94	39
書籍2種類の組み合わせすべてに薬剤評価あり	80 (12.8%)	46 (15.8%)
DPL+PDR評価	24	16
DPL+ADEC評価	15	11
DPL+虎の門評価	12	5
PDR+ADEC評価	5	5
PDR+虎の門評価	3	2
ADEC+虎の門評価	21	7
書籍3種類の組み合わせすべてに薬剤評価あり	169 (27.0%)	59 (20.3%)
DPL+PDR+ADEC評価	71	34
DPL+PDR+虎の門評価	10	4
DPL+ADEC+虎の門評価	88	21
PDR+ADEC+虎の門評価	0	0
書籍4種類の組み合わせすべてに薬剤評価あり	82 (13.1%)	24 (8.2%)

DPL評価 : DRUGS IN PREGNANCY AND LACTATION 4-5 edition, FDA-defined pregnancy risk factors はA, B, C, DおよびXである。
 PDR評価 : PHYSICIANS' DISK REFERENCE 51-55 editionによる評価, FDA-defined pregnancy risk factors はA, B, C, DおよびXである。
 ADEC評価: オーストラリア医薬品評価委員会による評価, Risk factors はA, C, B1, B2, B3, DおよびXである。
 虎の門評価:「実践妊娠と薬」(虎の門病院)による評価, 薬剤個々の危険度0点, 1点, 2点, 3点, 4点および5点である。

表6. 書籍1種類のみにおける薬剤評価の有無

DPL評価			PDR評価			ADEC評価			虎の門評価		
薬剤評価	商品名	一般名	薬剤評価	商品名	一般名	薬剤評価	商品名	一般名	薬剤評価	商品名	一般名
評価なし	315 (50.4%)	170 (58.4%)	評価なし	423 (67.7%)	201 (69.1%)	評価なし	330 (52.8%)	181 (62.2%)	評価なし	315 (50.4%)	189 (64.9%)
評価あり	310 (49.6%)	121 (41.6%)	評価あり	202 (32.3%)	90 (30.9%)	評価あり	295 (47.2%)	110 (37.8%)	評価あり	310 (49.6%)	102 (35.1%)
A	4	2	A	1	1	A	73	33	0~1点	3	1
B	83	31	B	63	29	C	103	32	1~3点	3	1
B/D	22	7	B/D	0	0	B1	53	20	1~4点	13	2
C	115	54	C	82	40	B2	23	8	1点	144	59
C/D	17	3	C/D	2	2	B3	15	7	2点	66	19
D	56	19	D	37	11	D	28	10	3点	25	6
X	13	5	X	17	7	X	0	0	4点	45	12
									5点	11	2

DPL評価 : DRUGS IN PREGNANCY AND LACTATION 4-5 edition, FDA-defined pregnancy risk factors はA, B, C, DおよびXである。
 PDR評価 : PHYSICIANS' DISK REFERENCE 51-55 editionによる評価, FDA-defined pregnancy risk factors はA, B, C, DおよびXである。
 ADEC評価: オーストラリア医薬品評価委員会による評価, Risk factors はA, C, B1, B2, B3, DおよびXである。
 虎の門評価:「実践妊娠と薬」(虎の門病院)による評価, 薬剤個々の危険度0点, 1点, 2点, 3点, 4点および5点である。

表7. 書籍2~4種類の組み合わせによる薬剤評価の有無

書籍の組み合わせによる薬剤評価の検索	商品名		一般名	
	評価なし	1つ以上の評価あり	評価なし	1つ以上の評価あり
書籍2種類の組み合わせ				
DPL+PDR評価	300 (48.0%)	325 (52.0%)	158 (54.3%)	133 (45.7%)
DPL+ADEC評価	276 (44.2%)	349 (55.8%)	150 (51.5%)	141 (48.5%)
DPL+虎の門評価	197 (31.5%)	428 (68.5%)	122 (41.9%)	169 (58.1%)
PDR+ADEC評価	286 (45.8%)	339 (54.2%)	154 (52.9%)	137 (47.1%)
PDR+虎の門評価	208 (33.3%)	417 (66.7%)	129 (44.3%)	162 (55.7%)
ADEC+虎の門評価	211 (33.8%)	414 (66.2%)	131 (45.0%)	160 (55.0%)
書籍3種類の組み合わせ				
DPL+PDR+ADEC評価	266 (42.6%)	359 (57.4%)	143 (49.1%)	148 (50.9%)
DPL+PDR+虎の門評価	185 (29.6%)	440 (70.4%)	112 (38.5%)	179 (61.5%)
DPL+ADEC+虎の門評価	179 (28.6%)	446 (71.4%)	109 (37.5%)	182 (62.5%)
PDR+ADEC+虎の門評価	180 (28.8%)	445 (71.2%)	110 (37.8%)	181 (62.2%)
書籍4種類の組み合わせ				
DPL+PDR+ADEC+虎の門評価	172 (27.5%)	453 (72.5%)	104 (35.7%)	187 (64.3%)

DPL評価 : DRUGS IN PREGNANCY AND LACTATION 4-5 edition, FDA-defined pregnancy risk factors はA, B, C, DおよびXである。
 PDR評価 : PHYSICIANS' DISK REFERENCE 51-55 editionによる評価, FDA-defined pregnancy risk factors はA, B, C, DおよびXである。
 ADEC評価: オーストラリア医薬品評価委員会による評価, Risk factors はA, C, B1, B2, B3, DおよびXである。
 虎の門評価:「実践妊娠と薬」(虎の門病院)による評価, 薬剤個々の危険度0点, 1点, 2点, 3点, 4点および5点である。

組み合わせによる薬剤評価の検索率をさらに向上させた。しかし、「DPL+PDR+虎の門評価」および「PDR+ADEC+虎の門評価」の薬剤評価における検索率は、それぞれ70.4% (61.5%) および71.2% (62.2%) であり、「DPL+ADEC+虎の門評価」による薬剤評価における検索率との差は認められなかった。

4) 書籍4種類すべての組み合わせによる薬剤評価の有無

書籍4種類すべてを組み合わせた場合、1つ以上の書籍に薬剤情報が認められた薬剤評価の検索率は72.5% (64.3%) であった。「書籍4種類すべてを組み合わせた場合」の薬剤評価における検索率は、「DPL+ADEC+虎の門評価の書籍3種類を組み合わせた場合」の薬剤評価における検索率を大きく向上させることはなかった。

また、これらの検索率の差は1.1% (1.8%) であり、6.9種類 (5.2種類) の医薬品数に相当する。

5) 書籍4種類すべてに薬剤評価のない場合

書籍4種類すべてに薬剤評価がない医薬品は、172種類 (104種類) であり、注射薬10種類 (8種類)、漢方薬および一般用医薬品・大衆薬17種類 (16種類)、外用薬6種類 (4種類)、内用薬139種類 (76種類) であった。薬剤評価がない理由として、「現段階では、あえて薬剤評価を行う必要性がない場合」、「ヒトでの催奇形性に関する情報がない場合」および「国内でのみ市販され、海外における薬剤評価がない場合」などが考えられる。本院では胎児への影響に関する資料がない場合、非臨床試験 (生殖試験)、市販後調査、薬物動態、類似化学構造式等をもとに情報提供を行っている。

以上のことから、書籍1種類のみを検索されるのは、商品名では32.3~49.6% (一般名では30.9~41.6%) であり、検索率は低い。しかし、書籍3種類の薬剤評価を組み合わせることにより、その検索率は商品名では57.4~71.4% (一般名では50.9~62.5%) であり、飛躍的に検索率を向上させた。本院では、1995年3月22日より「妊娠時における薬による胎児への影響 (催奇形性)」に関する情報提供を、薬剤師が医師の同席のもとに開始し、書籍4種類の薬剤評価により薬剤情報を提供してきた。しかし、薬剤評価の検索率を検討した結果、書籍3種類「DPL+ADEC+虎の門評価」の薬剤評価の組み合わせが、薬剤情報提供において効率的であることが示唆された。また、書籍の薬剤評価を組み合わせることによって、効率的に薬剤情報を提供することは可能であると考えられる。

2. 書籍における薬剤評価の関連性

書籍4種類の薬剤評価における情報を提供するにあたって、各書籍の薬剤評価基準および薬剤の危険度にお

ける関連性を理解することは重要であると考えられる。

なお、本稿では上記の薬剤評価において、それぞれ「妊娠における胎児への影響」に関する一次資料 (論文や報告など) が重複して使用されていることが十分考えられるが、今回は薬剤個々に対する一次資料における重複に関しては検討していない。

「DPL評価」、「PDR評価」、「ADEC評価」および「虎の門評価」において、書籍2種類ともに薬剤評価が検索される医薬品の種類は、「DPL+PDR評価:187種類 (78種類)」、「DPL+ADEC評価:256種類 (90種類)」、「DPL+虎の門評価:192種類 (54種類)」、「PDR+ADEC評価:158種類 (63種類)」、「PDR+虎の門評価:95種類 (30種類)」および「ADEC+虎の門評価:191種類 (52種類)」であった。無論、各書籍の評価は個々において異なるが、いずれの書籍評価も薬剤の危険度を5段階「虎の門評価の0点を1点、ADEC評価のB1~B3をB」とし、「妊娠初期および常用量の服薬」とし、各組み合わせにおける薬剤評価の関連性を検討した (表8)。

1) DPL評価

表8-①から薬剤の危険度において、DPL評価とPDR評価とに高い関連性があることが示唆された。これはDPL評価とPDR評価の評価基準がFDAから示されたものと同じであるため、薬剤の評価基準は同じであると考えられるが、両者の薬剤評価を比較検討すると、異なる薬剤評価があることが認められた。薬剤評価における相違の理由として、「DPL評価では、製薬会社による薬物についての評価が公表されている場合、Risk Factor分類の横にMを付記し、製薬会社とDPL評価の著者らの表示が異なる場合は、分類に星印を付記している。加えて、催奇形性に関する報告、論文、使用時期および長期間の使用の場合には、PDR評価と異なるため」である。したがって、両者が必ずしも同一の評価であるとは限らないことに留意すべきである。また、両者の薬剤評価が異なった場合、DPL評価におけるRisk FactorのCategoryのみならず、Fetal Risk Summaryにおける内容を熟慮することが重要と考える。

加えて、表8-③および表8-⑤から、虎の門評価を対照とした場合、DPL評価とPDR評価はともに類似の傾向が認められた。さらに、虎の門評価はDPL評価およびPDR評価に比べ、薬剤の危険度が低い傾向が示唆された。

2) ADEC評価

次に、オーストラリア医薬品評価委員会では、「A, C, B, D, X」評価を薬剤個々の危険度における順位としていないが、他の書籍による薬剤評価と比較検討する上で、危険度の順位とした場合、ADEC評価と虎の門評価

表 8. 書籍における薬剤評価の関連性(一般名)

①(78種類)		DPL評価				
PDR評価		A	B	C	D	X
X					1	5
D				1	10	
C			3	33		
B			20	4		
A	1					

②(90種類)		DPL評価				
ADEC評価		A	B	C	D	X
X						
D				2	7	1
B			11	13		1
C			5	10	8	2
A	1	14	15			

③(54種類)		DPL評価				
虎の門評価		A	B	C	D	X
5点					2	
4点				2	5	1
3点				1	3	
2点			3	8		
1点		18	10	1		

④(63種類)		PDR評価				
ADEC評価		A	B	C	D	X
X						
D				1	4	2
B			11	11		1
C			3	9	4	2
A	1	8	6			

⑤(30種類)		PDR評価				
虎の門評価		A	B	C	D	X
5点					1	
4点				1	3	2
3点					1	
2点			2	4		
1点		11	4	1		

⑥(52種類)		ADEC評価				
虎の門評価		A	C	B	D	X
5点					2	
4点				6	3	
3点				4	1	
2点		8		2	1	
1点		11	4	10		

DPL評価: Drugs in pregnancy and lactation 4-5 edition. Risk factors (FDA-defined pregnancy risk factors) はA, B, C, DおよびXである。
 PDR評価: Physicians' Disk Reference 51-55 edition による評価。FDA-defined pregnancy risk factors はA, B, C, DおよびXである。
 ADEC評価: オーストラリア医薬品評価委員会による評価。Risk factors はA, C, B(B1, B2およびB3を含む), DおよびXである。
 虎の門評価: 「実践妊娠と薬」(虎の門病院)による評価。薬剤個々の危険度1点(0点を含む), 2点, 3点, 4点および5点である。

との関連性はなく(表8-⑥), ADEC評価はDPL評価およびPDR評価に比べ, 薬剤個々の危険度は低い傾向にあった。

以上のことから, サンプル数が少ないものの, 薬剤個々の危険度に対する評価は, DPL評価≒PDR評価>ADEC評価, 虎の門評価と考えられ, これらの傾向および関連性を念頭において薬剤情報を提供すべきであると考えられる。

本院では, DPL評価, ADEC評価, 虎の門評価とその分類基準, 薬剤個々の評価における関連性, 服薬時期および服用量等を総合的に検討し, 各薬剤評価の分類Risk factors および点数化による薬剤評価を「薬を服用したことにより, 自然奇形発生率をどの程度高めるのか」という評価に置き換え, クライアント個々の状況に合わせ, 薬剤情報を提供している。

妊婦に薬剤情報を提供する際, 妊婦を安心させることを第一とした上で, 妊娠継続の可否を妊婦自らが, 判断できる環境を整えることが薬剤師の責務であると考えられる。加えて, 妊婦, 妊娠の可能性のある婦人およびパートナーに対して, 薬剤情報を容易に提供できるようにするためには, 医薬品添付文書における記載以外に, わが国独自の「妊娠時における薬による胎児への影響(催奇形性)」に関する薬剤評価 Risk Factor の Category の構築が望まれる。

引用文献

- 1) G.P. Oakley, Frequency of human congenital malformations, *Clin. Perinatol.*, **13**, 545-554, 1986.
- 2) 大倉興司, 月野隆一, 田中倬, “遺伝性疾患への対応”, 大倉興司編, 講談社, 東京, 1991, pp.326-343.
- 3) L.C. Gilstrap, B.B. Little, “Drugs and pregnancy second edition” International Thomson Publishing Thomson Science, New York, pp.3-4, 1998.
- 4) 東野昌彦, 相田浩, 高桑好一, 田中憲一, 増田寛樹, 幡谷功, 荒川正人, 新潟大学医学部附属病院産婦人科遺伝外来の現況, 日産婦新潟地方会誌, **82**, 4-6(1999).
- 5) 幡谷功, 荒川正人, 東野昌彦, 新潟大学医学部附属病院遺伝外来における1993年および1994年の相談内容の検討, 日産婦新潟地方会誌, **73**, 15-19(1995).
- 6) 増田寛樹, 小野田学時, 荒川圭子, 佐藤博, 東野昌彦, 幡谷功, 荒川正人, 高桑好一, 田中憲一, 妊娠前および妊娠時における服薬カウンセリング—妊娠とクスリ—, 医療薬学, **28**, 366-372(2002).
- 7) G.G. Briggs, R.K. Freeman, S.J. Yaffe, “DRUGS IN PREGNANCY AND LACTATION fifth edition”, Williams & Wilkins a waverly company, Maryland, pp.xxi-xxiii, 1998.
- 8) 雨森良彦監修, “妊娠中の投薬とそのリスク(第4次改訂版)”, 医薬品・治療研究会, 東京, 2001, pp. X-XIII.
- 9) 佐藤孝道, 加野弘道, 林昌洋, 白土道雄, “実践妊娠と薬”, 佐藤孝道編集, じほう, 1992, pp.4-27.