

dose level. The data from the present study indicate that DBTCI shows embryonic/fetal lethality in monkeys.

Acknowledgement

This study was supported, in part, by a grant from the Ministry of Health, Welfare and Labor, Japan.

References

- [1] Quevauviller P, Bruchet A, Donard OFX. Leaching of organotin compounds from poly (vinyl chloride) (PVC) materials. *Appl Organomet Chem* 1991;5:125–9.
- [2] Maguire RJ. Aquatic environmental aspects of non-pesticidal organotin compounds. *Water Poll Res J Canada* 1991;26:243–360.
- [3] Piver WT. Organotin compounds: industrial applications and biological investigation. *Environ Health Perspect* 1973;4:61–79.
- [4] WHO. Environmental health criteria 15. Tin and organotin compounds: a preliminary review. Geneva: World Health Organization; 1980.
- [5] Sasaki K, Ishizaka T, Suzuki T, Saito Y. Determination of tri-*n*-butyltin and di-*n*-butyltin compounds in fish by gas chromatography with flame photometric detection. *J Assoc Off Anal Chem* 1988;71:360–6.
- [6] Lau MM. Tributyltin antifoulings: a threat to the Hong Kong marine environment. *Arch Environ Contam Toxicol* 1991;20:299–304.
- [7] Suzuki T, Matsuda R, Saito Y. Molecular species of tri-*n*-butyltin compounds in marine products. *J Agric Food Chem* 1992;40:1437–43.
- [8] Seligman PF, Valkirs AO, Stang PM, Lee RF. Evidence for rapid degradation of tributyltin in a marina. *Marine Pollut Bull* 1988;19:531–4.
- [9] Stewart C, de Mora SJ. A review of the degradation of tri (n-butyl) tin in the marine environment. *Environ Technol* 1990;11:565–70.
- [10] Harazono A, Ema M, Ogawa Y. Pre-implantation embryonic loss induced by tributyltin chloride in rats. *Toxicol Lett* 1996;89:185–90.
- [11] Harazono A, Ema M, Ogawa Y. Evaluation of early embryonic loss induced by tributyltin chloride in rats: phase- and dose-dependent antifertility effects. *Arch Environ Contam Toxicol* 1998;34:94–9.
- [12] Harazono A, Ema M, Kawashima K. Evaluation of malnutrition as a cause of tributyltin-induced pregnancy failure in rats. *Bull Environ Contam Toxicol* 1998;61:224–30.
- [13] Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y. Further evaluation of the developmental toxicity of tributyltin chloride in rats. *Toxicology* 1995;96:195–201.
- [14] Ema M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y. Effect of the day of administration on the developmental toxicity of tributyltin chloride in rats. *Arch Environ Contam Toxicol* 1997;33:90–6.
- [15] Fish RH, Kimmel EC, Casida JE. Bioorganotin chemistry: reactions of tributyltin derivatives with a cytochrome P-450 dependent monooxygenase enzyme system. *J Organomet Chem* 1976;118:41–54.
- [16] Kimmel EC, Fish RH, Casida JE. Bioorganotin chemistry. Metabolism of organotin compounds in microsomal monooxygenase system and in mammals. *J Agric Food Chem* 1977;25:1–9.
- [17] Iwai H, Wada O, Arakawa Y. Determination of tri-, di-, and monobutyltin and inorganic tin in biological materials and some aspects of their metabolism in rats. *J Anal Toxicol* 1981;5:300–6.
- [18] Ema M, Hirose A. Reproductive and developmental toxicity of organotin compounds. In: Golub MS, editor. *Metals, fertility, and reproductive toxicity*. New York: CRC Press (Taylor & Francis Group); 2006. p. 23–64.
- [19] Ema M, Harazono A. Adverse effects of dibutyltin dichloride on initiation and maintenance of rat pregnancy. *Reprod Toxicol* 2000;14:451–6.
- [20] Ema M, Harazono A. Developmental and reproductive toxicity of tributyltin and its metabolite, dibutyltin, in rats. *Congenit Anom (Kyoto)* 2000;40:108–20.
- [21] Ema M, Harazono A, Hirose A, Kamata E. Protective effects of progesterone on implantation failure induced by dibutyltin dichloride in rats. *Toxicol Lett* 2003;143:233–8.
- [22] Ema M, Itami T, Kawasaki H. Teratogenicity of di-*n*-butyltin dichloride in rats. *Toxicol Lett* 1991;58:347–56.
- [23] Ema M, Itami T, Kawasaki H. Susceptible period for the teratogenicity of di-*n*-butyltin dichloride in rats. *Toxicology* 1992;73:81–92.
- [24] Noda T, Yamano T, Shimizu M, Saitoh M, Nakamura T, Yamada A, et al. Comparative teratogenicity of di-*n*-butyltin diacetate with *n*-butyltin trichloride in rats. *Arch Environ Contam Toxicol* 1992;23:216–22.
- [25] Noda T, Nakamura T, Shimizu M, Yamano T, Morita S. Critical gestational day of teratogenesis by di-*n*-butyltin diacetate in rats. *Bull Environ Contam Toxicol* 1992;49:715–22.
- [26] Noda T, Morita S, Baba A. Teratogenic effects of various di-*n*-butyltins with different anions and butyl(3-hydroxybutyl)tin dilaurate in rats. *Toxicology* 1993;85:149–60.
- [27] Noda T, Morita S, Baba A. Enhanced teratogenic activity of di-*n*-butyltin diacetate by carbon tetrachloride pretreatment in rats. *Food Chem Toxicol* 1994;32:321–7.
- [28] Noda T, Yamano T, Shimizu M. Effects of maternal age on teratogenicity of di-*n*-butyltin diacetate in rats. *Toxicology* 2001;167:181–9.
- [29] Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y. Comparative developmental toxicity of butyltin trichloride, dibutyltin dichloride and tributyltin chloride in rats. *J Appl Toxicol* 1995;15:297–302.
- [30] Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y. Comparative developmental toxicity of di-, tri-, and tetrabutyltin compounds after administration during late organogenesis in rats. *J Appl Toxicol* 1996;16:71–6.
- [31] Ema M, Iwase T, Iwase Y, Ogawa Y. Dysmorphogenic effects of di-*n*-butyltin dichloride in cultured rat embryos. *Toxicol In Vitro* 1995;9:703–9.
- [32] Ema M, Iwase T, Iwase Y, Ohya N, Ogawa Y. Change of embryotoxic susceptibility to di-*n*-butyltin dichloride in cultured rat embryos. *Arch Toxicol* 1996;70:724–8.
- [33] Guideline for Animal Experimentation Issued by Japanese Association for Laboratory Animal Science (1987).
- [34] Law Concerning the Protection and Control of Animals (LAW No. 105, October 1, 1973).
- [35] Standards Relating to the Care and Management of Experimental Animals (Notification No. 6, March 27, 1980 of the Prime Minister's Office).
- [36] Hendrickx AG, Cukierski MA. Reproductive and developmental toxicology in nonhuman primates. In: Graham CE, editor. *Preclinical Safety of biotechnology products intended for human use. Proceeding of a Satellite Symposium to the IV International Congress of Toxicology*. 1986. p. 78–88.
- [37] Dawson AB. A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with alizarin red S. *Stain Technol* 1926;1:123–5.
- [38] Staples RE, Haseman JK. Commentary: selection of appropriate experimental units in teratology. *Teratology* 1974;9:259–60.
- [39] Snedecor GW, Cochran WG. *Statistical Methods*. 7th ed. Ames: Iowa State University Press; 1980.
- [40] Dunnett CW. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with control. *J Am Statist Assoc* 1996;50:1096–121.
- [41] Miller Jr RG. *Simultaneous Statistical Inference*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1981.
- [42] Hendrickx AG, Binkerd PE. Primate teratology: selection of species and future use. In: *advances in the study of birth defects, teratological testing*. Vol. 2. Baltimore: University Park Press; 1979. pp. 1–23.
- [43] Schardein JL. *Hormones and hormonal antagonists*. In: *chemically induced birth defects, revised and expanded*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker Inc.; 2000. pp. 281–357.
- [44] Poggel HA, Günzel P. Necessity of using nonhuman primates in assessing prenatal toxicity. View of a scientist from the industry. In: Neubert D, Merker H-J, Hendrickx AG, editors. *Non-human primates- developmental biology and toxicology*. Wien: Ueberreuter Wissenschaft; 1988. p. 585–97.
- [45] Hendrickx AG, Binkerd PE. Fetal deaths in nonhuman primates. In: Porter IH, Hook EB, editors. *Embryonic and fetal death*. New York: Academic Press; 1980. p. 45–69.
- [46] Binkerd PE, Tarantal AF, Hendrickx GH. Embryonic/fetal loss and spontaneous malformations in nonhuman primates. In: Neubert D, Merker H-J, Hendrickx AG, editors. *Non-human primates- developmental biology and toxicology*. Wien: Ueberreuter Wissenschaft; 1988. p. 115–28.

- [47] Korte R, Vogel F, Osterburg I, Bell DA. Prenatal waste and spontaneous malformations in Macaques. In: Neubert D, Merker H-J, Hendrickx AG, editors. Non-human primates- developmental biology and toxicology. Wien: Ueberreuter Wissenschaft; 1988. p. 141–50.
- [48] Harazono A, Ema M. Suppression of decidual cell response induced by dibutyltin dichloride in pseudopregnant rats: as a cause of early embryonic loss. *Reprod Toxicol* 2003;17:393–9.
- [49] Pepe GL, Rothchild I. A comparative study of serum progesterone levels in pregnancy and in various types of pseudopregnancy in the rat. *Endocrinology* 1974;95:275–9.
- [50] Stabenfeldt GH, Hendrickx AG. Progesterone studies in the *Macaca fascicularis*. *Endocrinology* 1973;92:1296–300.
- [51] Leemans R, Harms G, Timens W. The utility of the accessory spleen: a spare part after accidental) splenectomy. In: the human spleen after trauma: saving techniques and autotransplantation. Leeuwarden: Grafisch Bedrijf Hellinga bv; 1999. pp. 103–114.
- [52] Solecki R, Bürginb H, Buschmann J, Clark R, Duvergere M, Fialkowski O, et al. Harmonisation of rat fetal skeletal terminology and classification. Report of the third workshop on the terminology in developmental toxicology Berlin, 14–16 September 2000. *Reprod Toxicol* 2001;15: 713–21.
- [53] Chahoud I, Buschmann J, Clark R, Druga A, Falke H, Faqi A, et al. Classification terms in developmental toxicology: need for harmonization. *Reprod Toxicol* 1999;13:77–82.

特集

ねらい

妊娠とくすり

サリドマイドをはじめとして、妊娠中に使用した場合に胎児奇形を起こす薬剤がある。また、ワルファリンのように奇形を起こすというよりもその毒性が問題になる薬剤もある。DESのように出生した児が15～25歳になって、膣や子宮頸部に明細胞癌を起こすようなきわめて遅延性のものもある。妊娠とくすりは、産婦人科医にとって重要な知識であり、初期研修で他科に進む医師に産婦人科医が責任を持って教育すべき事項である。

妊娠中や授乳期にできるだけ薬剤を使用しないことは一般には正しい。しかし、内科合併症のために用いられる薬剤には妊娠継続のために必須な薬剤も少なくない。また、妊娠を希望しているという理由で、必要な薬剤の処方を受けられない女性も存在する。内科医などに無影響期や絶対過敏期などの知識がないために、必要以上に性成熟期の女性に対して処方が避けられる実態がある。また、一方で、妊娠初期の絶対過敏期に本来禁忌の薬剤が、妊娠と知らずに（医師が妊娠と診断できずに）処方されることも決して少なくはない（幸い、産婦人科医には少ないようであるが）。

われわれ産婦人科医は「他科で処方された薬剤や市販薬を妊娠初期に服用したが大丈夫か」という質問をよく受ける。場合によっては、それを理由に妊娠中絶まで考える女性もいる。容易に回答できる場合もあるが、そうでない例もある。その場合には「妊娠と薬相談室」などという専門外来を開いている病院が近くにあると助かるものである。首都圏では虎の門病院や聖路加国際病院がその役割を担ってくれていたが、平成17年度からはナショナルセンターである国立成育医療センターがこの事業に本格的に取り組み始めた。モデルはカナダのトロント病院である。

わが国の薬剤添付文書では、FDA分類やオーストラリア分類に比べ、禁忌が多い傾向にあり、妊娠中の薬剤の使用制限は厳しすぎるといわれている。また、わが国でのみ販売されている薬剤も少なくない。そこで、添付文書をより適正なものにする試みも始まっている。FDA分類、オーストラリア分類、BriggsのDrugs in Pregnancy & Lactationが比較的によく利用されているようだが、やはり、わが国で最新データに基づくデータベースを作成し、適正な対応ができるシステムをつくることが求められ、国立成育医療センターを中心とした事業が始まっている。本稿では、この事業とわが国でのリスク分類の作成に努力しているメンバーを中心に、妊娠とくすりの基本的知識の整理と新たな事業の紹介をしてもらうことにした。

（筑波大学臨床医学系産科婦人科 吉川裕之）



妊娠とくすり

1. わが国における妊娠とくすりの問題点

三橋直樹

順天堂大学医学部附属静岡病院産婦人科。

Key Words/薬剤添付文書，妊婦・授乳婦・禁忌

要旨

薬剤添付文書は、以前に比べればだいぶその記載がよくなっているが、特に妊婦への使用については訂正すべきものが多い。記載が不明瞭で参考にならないものが多いが、なかには誤った記載、さらに、禁忌にすべきものがそうになっていないこともある。また、抗菌薬など一群の薬剤で、リスクの高いもの、低いものがまったく区別できていないことも改善すべき課題である。また、厳しすぎる記載により不要な妊娠中絶が行われることも問題である。

はじめに

すべての薬剤には、本来の目的の薬効のほか、に好ましくない副作用がある。特に高齢者、小児および妊婦・授乳婦は通常の成人とは異なった注意が必要とされており、薬剤の添付文書にもこれらの場合については特別に注意点が記載されている。しかし、多くの薬剤では「妊娠中の投与に関する安全性については確立していないので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にだけ投与する」という趣旨の記載が大部分であり、実際の臨床の場ではあまり参考にならないことが多い。また、いくつかの薬剤では明らかに誤った評価もなされている。

このため、妊婦に薬剤を投与する場合、この薬剤添付文書は無視されることも多いのではないかとと思われる。しかし、この薬剤添付文書も日々更新する作業が行われており、特に新しい副作用についてはかなりのスピードで改定の作業が行われており、これを無視するのは誤りである。本稿では、わが国の薬剤添付文書を中心に妊娠中の薬剤使用の問題について筆者の考えを述べることにする。

薬剤添付文書は無視してはいけない理由

薬剤を使用し副作用が認められた場合、医師

あるいは医療機関はそれを報告することが求められている。また、製薬会社には国内外の論文あるいは学会発表で薬剤の副作用に関する内容を含むものについて報告することが義務付けられている。このようにして集められた副作用報告は、本当の副作用かどうか評価がなされ、これが一定数蓄積すると添付文書を改定すべきかどうか検討されることになっている。この作業は、以前は厚生労働省が行っていたが、現在は医薬品医療機器総合機構が行っている。最近改定された例は、SSRIのひとつである塩酸パロキセチン（パキシル[®]）を妊娠中に服用した妊婦から生まれた新生児に先天性心疾患が対象より多く、また、胎児循環遺残（PFC）のある新生児の母親は妊娠中にこの薬剤を服用している例が多いというものである。多少の異論はあったが、塩酸パロキセチンの添付文書にはこのリスクが追加された。この改定について知らなかった場合は、情報収集に問題があると考えられる。万一、この薬剤で問題が発生した場合、この改定がいつ行われたかどうかで医師に責任があるかどうか判断されるからである。

もうひとつの例は、オキシトシンやプロスタグランジンなどの子宮収縮薬である。この薬剤は産科にとってはなくてはならない薬剤の一つであるが、作用が強力であるため、使用法を誤ると事故につながる可能性が高い。しかも、それが胎児死亡、脳性麻痺、子宮破裂など、大事故で裁判になる例も多い。そのため、この薬剤の添付文書は繰り返し改定されてきた。最初は投与速度についての注意であったが、その後、オキシトシンとプロスタグランジンの併用禁止、使用時の分娩監視装置装着の義務化、プラステロン硫酸ナトリウム（マイリス[®]）との同時投与の禁止、既往帝王切開例への慎重投与など、その使用法に次々に縛りが加えられていった。もし裁判で医師の責任が問われた場合、事故が起こった時点で添付文書の注意に違反した使

用法があればきわめて厳しい状況になることは避けられない。日常的に子宮収縮薬を使用している医療関係者は、最新の添付文書の内容を理解しておく必要がある。

日本の薬剤添付文書で特筆すべきものはインドメサシン（インダシン[®]）およびジクロフェナクナトリウム（ボルタレン[®]）である。この薬剤は胎児の腎機能および動脈管に影響して、羊水減少、胎児死亡あるいは出生後に動脈管開存などを起こす可能性がある。しかし、日常かなり頻繁に使用される薬剤であるため、一時期この薬剤による事故が多発した。このため、わが国ではこの2剤は妊娠中は禁忌とされた。欧米、特に米国ではまだ妊娠中でも使用が許されている薬剤であるので、これを禁忌にした関係者は相当勇気が必要であったと思われるが、その後、この薬剤による羊水減少や胎児死亡などの副作用報告は激減している。薬剤添付文書の影響の大きさを示すよい例であろうと考えられる。

抗菌薬の添付文書の問題点

妊娠中であっても抗菌薬はさまざまな場面で使用する必要がある薬剤である。そのため、どの抗菌薬でも世界的な規模では妊婦に対しての使用経験が豊富な薬剤群である。その経験のなかから、いくつかの薬剤は妊娠中に使用できないことがわかってきた。ストレプトマイシンおよびカナマイシンでは胎児第8脳神経障害が、クロランフェニコールでは催奇性や骨に対する副作用が早くから知られており、産科医のなかではほぼ妊娠中は禁忌と理解されている薬剤である。例外は他の薬剤で治療が困難な結核の場合のストレプトマイシンあるいはカナマイシンの使用だけであろう。では、この3剤の添付文書の記載はどうなっているのだろうか。

「妊娠あるい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と判断される場合にだけ投与する」

この記載のみをみればそれなりに妥当なようであるが、一方、おそらく妊娠中の使用で胎児に最も安全と考えられているペニシリン系の薬剤の一つであるアンピシリンの添付文書をみると、以下のようなものである。

「妊娠また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と判断される場合にだけ投与する。アンピシリンの大量投与でラットに催奇性が報告されている」

この記載では、ラットについての動物実験の結果が示されている分だけアンピシリンの方がカナマイシンなどより危険であるようにも受けとれる。さらにペントシリンおよびセファメジンについてみると、以下のようなものである。

「妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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と判断される場合にだけ投与する」

おそらく、通常の使用ではまったく危険がないと考えられているペントシリンやセファメジンは、わざわざ安全性が確立していないとの但し書きがあるため、クロランフェニコールなどより、むしろ危険な薬剤であるような印象がある。また、妊娠中のクラミジア感染の治療によく使用されるクラリスロマイシンにいたっては、その記載は以下のようなものである。

「動物実験で、母動物に毒性が現れる高用量において胎児毒性（心血管系の異常、口蓋裂、発育遅延等）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……」

と記載されており、これを読んだうえでこの薬剤を使用することはかなり勇気が必要である。

以上のように、抗菌薬についての薬剤添付文書はその薬剤のリスクを正しく評価した記載にはなっていないことが問題で、薬剤添付文書の

価値を著しく低くしているといわざるをえない。

また、抗菌薬でさらに問題なことは、クラビットなどの新キノロン系薬剤がすべて禁忌になっていることである。禁忌の理由は、この系統の薬剤開発中に動物の胎仔の関節に障害がみられたというのが理由であるが、ヒトでの使用では、少なくとも大きな障害はないようであり、どうも禁忌にするのは問題のようである。少なくとも、この薬剤を使用したことを理由に妊娠中絶することは避けるべきであろう。

禁忌薬剤の問題

1. チアマゾール

いうまでもなく、禁忌は使用してはならないという最も厳しい制限である。わが国の薬剤添付文書のこの禁忌について多くの問題点がある。日本の薬剤行政では副作用報告や様々な研究報告に基づいて副作用の記載を追加したり、また、使用を制限することは前にも述べたが、かなり頻繁に行われている。しかし、いったん禁忌となった薬剤を使えるように記載をあらためることはほとんど不可能に近いことが大きな問題である。例外的にこの20年間でひとつだけ妊娠中の使用が禁忌でなくなった薬剤がある。それは甲状腺機能亢進症に使用されるチアマゾール（メルカゾール[®]）である。今では信じられないかも知れないが、チアマゾールは妊娠中の使用は禁忌とされてきた。しかし、甲状腺機能亢進症は若い女性に多い疾患であり、治療中の女性が妊娠することも珍しいことではない。そのため、添付文書に禁忌であると記載されているにもかかわらずチアマゾールは実際は使用され続けていた。もちろん、この薬剤は胎児、新生児に様々な問題を起こすことが知られているのであるが、禁忌にすることはこの疾患を持つ患者に妊娠するなということであるという甲状腺疾

患の専門医の抗議に当時の厚生省が折れて禁忌が外れたのである。チアマゾールの添付文書は以前は妊娠中の使用は禁忌とされていただけであったが、その後は以下のように改められた。

「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と判断された場合にだけ投与する（本剤はヒト胎盤を通過することが報告されている）。妊娠または妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、定期的に甲状腺機能検査を実施し、甲状腺機能を適切に維持するよう投与量を調節する。妊娠中の投与により、胎児に甲状腺機能抑制、甲状腺腫を起こすことがある。妊娠中の投与により、新生児に頭皮欠損、臍帯ヘルニア、臍腸瘻……が現れたとの報告がある。新生児に出生後しばらくは、甲状腺機能抑制、甲状腺機能亢進が現れることがあるので、観察を十分に行う」

このように、禁忌にしてつきはなすのではなく、実際のリスクをできるだけ正確に記載し、その使用は患者や担当医の判断にまかせようという姿勢であり、薬剤添付文書の目指すべき方向と考えられる。また、チアマゾールを服用している妊婦およびその診療に当たっている医師は、最低限ここに記載されている事項を認識しておくことが求められている。

2. 禁忌の指定に疑問のある薬剤

チアマゾール同様に妊娠中の使用が禁忌とされているほかの薬剤にも、禁忌の指定が問題である薬剤が存在する。

1) 免疫抑制剤

アザチオプリン（イムラン[®]）、シクロスポリン（サンディミュン[®]）、タクロリムス水和物（プロGRAF[®]）などの薬剤で、主として移植後の拒否反応の抑制に使用されている。妊娠中の使用についてはそれぞれ問題のある薬剤であるが、現在はこれらの薬剤は一律禁忌とされている。これに従えば、臓器移植後の患者は妊娠が禁止されているのも同然である。現実には多く

の臓器移植後の患者が妊娠出産しており、禁忌は現実的な処置ではない。それぞれの薬剤のリスクを正確に記載し、患者および担当医の判断で使用できるようにするべきであろう。

2) 新キノロン系薬剤

これは抗菌薬のところすでに述べたが、禁忌とするほどのリスクがあるのかは、はなはだ疑問のある薬剤である。

3) Gn-RH

酢酸ブセレリン（スプレキュア[®]）、酢酸ナファレリン（ナサニール[®]）など、子宮内膜症や子宮筋腫の治療剤はすべて妊娠中の使用は禁忌となっている。これらが禁忌に指定されたのはおそらく妊娠中に使用する必然性がまったくないからという理由と思われる。新薬の承認を受ける場合でも、妊娠中の使用は考えられない薬剤であるので禁忌にするといえ、きわめて明快でわかりやすい。また禁忌にすることで妊娠中に使用した場合などについて、いちいち記載する義務はなくなることもメーカーにとってはメリットである。しかし、実際はこの種の薬剤を妊娠に気付かず使用したり、また、使用中に妊娠する例が少なからず存在する。未公表のデータであるが、妊娠中に誤ってGn-RHを使用した患者の半数は妊娠を継続し問題のない児を出産しているが、残りの半数はこの薬剤が禁忌であるという理由で妊娠中絶を受けている。この薬剤が市販されてからすでに10年以上たっているが、この薬剤が原因で、胎児、新生児の異常の報告は日本では1例もない。したがって、この薬剤については禁忌をはずし、「妊娠中に使用する適応はないが、妊娠に気づかず使用した場合でも胎児、新生児に異常が起こったという報告はみられない」というような表現に改めれば、無用の中絶を減らすことができると思われる。

4) カルシウム拮抗薬

ニフェジピン（アダラート[®]）などのカルシ

ウム拮抗薬はすべて妊娠中は禁忌に指定されている。動物実験で催奇性が認められていることがその理由であるが、ヒトではそのような報告はない。この薬剤は降圧薬として使用されるだけでなく、適応はないが切迫早産の治療にも使用されており、少なくとも妊娠中期以降の使用では問題がない薬剤である。

5) バルプロ酸ナトリウム

抗てんかん薬はその催奇性でよく知られた薬剤であり、日本で報告される薬剤による外表奇形の約3割はこの抗てんかん薬によるものである。そのため、この薬剤群については妊娠中の使用についてのリスクがかなりていねいに記載されており、非常に参考になる優れた記載といえる。ただ、例外はこのバルプロ酸ナトリウム(デパケン®)で、妊婦には「原則禁忌」となっている。「禁忌」と「原則禁忌」がどう違うのかは不明だが、この薬剤がなければ妊娠できない場合もあり、禁忌は適当とは思えない。

3. 禁忌あるいは慎重投与に指定すべき薬剤

多くはないが、妊娠中の使用は禁忌にするべき薬剤がその指定から外れている例がある。安全性を第一に考えるべき薬剤行政では大きな怠慢というべきである。

1) メサルモンF

この薬剤は甲状腺ホルモンにプレグネノロン、アンドロステンジオン、アンドロステンジオール、テストステロンなどのステロイドホルモンを加えた合剤である。注目すべきは、妊娠中の使用が絶対禁忌である男性ホルモンを含んでいることであり、当然、妊娠中は禁忌にするべき薬剤である。しかし、添付文書にある記載は以下のようなものである。

「妊娠または妊娠している可能性のある婦人および授乳婦には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にだけ投与する」

おそらくなにかの間違いであろうと思われるが、早急に改定すべき記載である。

2) 利尿薬

以前は妊娠中の浮腫に利尿薬が投与されたこともあったが、現在は妊娠中の使用は血管内脱水を促進するため利尿薬の使用はメリットがないとされている。しかし、いまだに妊娠中に利尿薬を使い問題を起している症例がある。妊娠中に利尿薬の使用が許される唯一のケースはうっ血性心不全に陥ったときだけである。何らかの縛りが必要な薬剤群である。

3) 向精神薬、抗うつ薬、精神刺激剤の一部

実際に薬剤添付文書をみれば明らかであるが、この群の薬剤は妊娠中の使用にほとんど制限がない。たとえば最近問題になった塩酸メチルフェニデート(リタリン®)は、覚せい剤同様の薬理作用を持つが、妊婦への制限はない。

おわりに

以上のように、わが国の薬剤添付文書の妊婦の項はさまざまな問題があり、これをなんとかもっと正確でわかりやすいものにすることが求められている。その方法として、わが国での副作用報告を検討する、海外での添付文書を参考にする、などが考えられるが、最も有効と思われるのは、臨床に携わる一人一人の医師が問題のある添付文書の変更について厚生労働省あるいは医薬品機構に要望を寄せることではないかと考えられる。

著者連絡先

(〒410-2295)

静岡県伊豆の国市長岡 1129

順天堂大学医学部附属静岡病院産婦人科

三橋直樹



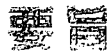
妊娠とくすり

7. 生殖発生毒性試験の役割

江馬 眞

国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター総合評価研究室。

Key Words/生殖発生毒性, 催奇形性, 動物実験



サリドマイド事件を契機として、各国における薬事制度の見直し、強化がはかられ、実験動物を用いた生殖発生毒性試験に関する資料の提出が新有効成分、新投与経路の承認申請時に必要となっている。本稿では医薬品によるヒトにおける生殖発生障害の例と動物実験との関わりについて述べ、実験動物を用いた生殖発生毒性試験の特徴および試験結果を評価する際の留意点について概説した。

生殖発生毒性試験

生殖 (Reproduction) とは、種を存続させるための生物学的過程をいい、生殖毒性 (reproductive toxicity) には、成熟動物の生殖能に対する有害作用と子孫における発生毒性 (developmental toxicity) が含まれる。生殖能に対する有害影響とは、雌雄の生殖器や内分泌系の変化に起因する有害影響 (春期発動, 配偶子形成・輸送, 生殖周期, 性行動, 繁殖, 分娩, 生殖系の統合性に依存するその他の機能に対する影響等) であり、発生毒性とは、親の妊娠前から児の性成熟までの曝露による正常な発生の障害 (死亡, 形態異常, 成長の変化, 機能障害) を

指す¹⁾。すなわち、生殖毒性は親の世代を中心にとらえたときの環境要因による不妊や次世代の発生障害を指し、次世代を中心にとらえた発生毒性とほぼ同義である。生殖発生毒性試験の目的は、哺乳類の生殖発生に対するあらゆる影響を明らかにすることである²⁾。薬物の即時적および遅発的影響を検出するために、親の世代の受精から次世代の受精までの完全な生殖周期 (図1) に薬物を投与して、その間の観察を行う。新薬の申請時に必要とされている生殖発生毒性試験のうち、着床から硬口蓋閉鎖までの期間中の雌動物に投与を行う「胚・胎児発生に関する試験」、いわゆる催奇形性試験は、最も重要視されており、2種の動物を用いた試験が課せられている。動物の生殖発生の特定の段階に

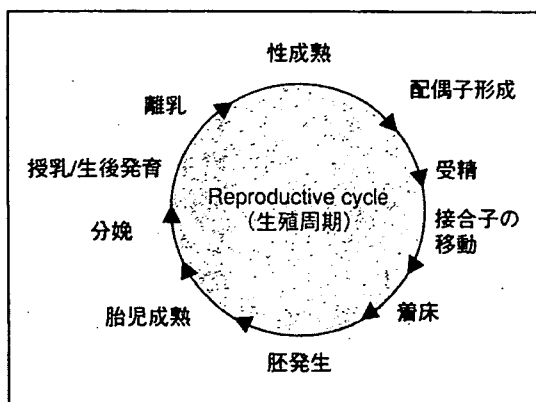


図1 生殖周期

生殖発生毒性試験においては、成熟動物および受精から性成熟までの発生の全過程にわたって薬物に曝露し、薬物の即時および遅発的な影響を検出するため、完全な生殖周期、すなわち、一世代での受精から次の世代での受精までの観察を継続して行う。

被験物質を投与してその影響を観察することにより、どの生殖発生段階に障害を生じるかを明確にすることができる。このような試験方法は、大半の医薬品では亜急性的な服用が想定されることから、ヒトでの曝露状況をよく反映している。長期間曝露が想定される医薬品では、1世代または2世代試験が有用である。生殖発生毒性試験で得られた結果を、ヒトにおける生殖発生への危険性が他の毒性試験の結果から予見される危険性の程度と比較検討する。

生殖発生障害にかかわる出来事

生殖発生障害に関する主な出来事を表1に示

表1 生殖発生に関わる主な出来事

1744年	ヒドラの切断による多頭体
1870年	キニーネによるヒト児の難聴
1902年	妊娠モルモットへのブドウ球菌投与による児の白内障
1905年	妊娠ウサギへのX線処置による児の眼異常
1907年	妊娠ウサギへのコリン投与による実験（最初の化学物質の催奇形実験）
1911年	妊娠ウサギへのナフタリン投与による児の白内障等の眼異常
1913年	東北医専眼科教授小玉龍蔵、わが国最初の催奇形実験
1933年	ビタミンA欠乏食によるブタ児の無眼（近代実験奇形学のはじまり）
1941年	ヒト先天性風疹症候群
1950年	ストレプトマイシンによるヒト児の難聴
1952年	ヒト胎児性水俣病、アミノプテリンによるヒト胎児の髄膜脳瘤
1953年	男性ホルモンによるヒト女児の偽半陰陽
1956年	ベンデクチン発売開始
1957年	サリドマイド発売（鎮静薬「コンテルガン」西独グリュネンター社）
1961年	サリドマイド事件（米FDA フランシス・ケルシー承認与えず）
1963年	「胎児に及ぼす影響に関する動物試験法」厚生省薬務局長通知（わが国の最初の試験法ガイドライン）
1967年	「医薬品の製造承認等の基本方針」厚生省薬務局長通知（急性、亜急性、慢性、胎児及びその他の特殊毒性データの要求）
1968年	カネミ油症「コーラベビー」
1971年	ジエチルスチルベストロール（DES）服用の母親から生まれた女児の膣がん
1982年	「医薬品の安全性試験の実施に関する基準」（GLP）制定
1983年	ベンデクチン発売中止
1983年	イソトレチノイン（13-cis-retinoic acid）によるヒト児の小耳
1992年	ヒト精子の減少をスキヤケベックが報告
1997年	薬審第316号「医薬品の生殖発生毒性に係わるガイドライン改定について」
2000年	薬審第1834号「医薬品の生殖発生毒性についてのガイドラインの改定について」： 本ガイドラインの一部改訂

した。ヒトに関しては、1870年に小児の難聴とキニーネ（Quinine）の妊娠中の摂取との関係を疑った報告があり、その後、先天性風疹症候群、ストレプトマイシンによる難聴、胎児性水俣病、男性ホルモンによる女児の偽半陰陽、サリドマイド（Thalidomide）事件、カネミ油症、ジェチルスチルベストロール（DES: Diethylstilbestrol）による女児の陰癌、イソトレチノイン（Isotretinoin）による小耳などが報告されているが、なかでも特筆すべきはサリドマイド事件である。1954年に西ドイツのグリュネンタール社においてサリドマイドが合成され、1957年10月にコンテルガン®という商品名で、睡眠薬、精神安定薬として発売され始め、世界の46カ国で発売された。睡眠薬としては即効性、持ち越し作用がなく、致死的作用もなく、当時の西ドイツおよび諸外国で大衆薬として広く使われた³⁾。その後、サリドマイドを妊娠初期に服用した妊婦の出産児が先天異常を有することが報告され、1961年頃からサリドマイド禍として認識され始めた。このサリドマイド事件を契機として、医薬品の催奇形作用が問題視され、各国における薬事制度の見直し、強化がはかられた。わが国では1963年4月に「医薬品の胎児に及ぼす影響に関する動物試験法」が厚生省薬務局長から通知された。この通知はわが国で最初の具体的な毒性試験ガイドラインであり、2種類の動物を用いて行う器官形成期投与試験が示された。その後、何回かの改正を経て、現行の生殖発生毒性試験法が2000年12月に医薬審第1834号²⁾として通知され、このガイドラインにしたがって新薬の承認申請のための生殖発生毒性試験が行われている。医薬品の承認申請には、医薬品の品質、有効性、安全性を評価するために、規格および試験方法、安定性、毒性、薬理作用、吸収・分布・代謝・排泄、臨床試験についての資料の提出が求められている。申請内容に応じて必要な資料が定められており、生殖発

生毒性に関する資料の提出は新有効成分、新投与経路の承認申請時に必要とされている⁴⁾。

医薬品によるヒトにおける発生障害と動物実験との関わりの例

1. サリドマイド（Thalidomide）

サリドマイドに関しては、動物実験で催奇形性が証明される前に不幸にもヒトでの薬害が起こってしまった。サリドマイド禍当時の世界のどこの国においても、医薬品や化学物質について発生中の生物に対する影響に関する試験は要求されておらず、食物中の重要な化学物質または生殖器官に選択的な反応を示すと推定される化学物質についてのみ生殖毒性試験が推奨されていたにすぎなかった。これらの生殖毒性試験では、数世代にわたって妊娠率、出生児数、児の成長などについて重点的に調べられていたが、胎児についての検査は十分に行われていなかった。したがって、当時の試験枠組みではサリドマイド禍は避けられなかったのかもしれない⁵⁾。サリドマイドの催奇形性に対して、ラットおよびマウスはほとんど感受性を示さず（胚死亡は惹起されるとする報告はある）、ハムスター、ブタ、ネコ、イヌ、フェレット、アルマジロおよびニワトリでは感受性を示すが、特異的な奇形は惹起されない^{6,7)}。ウサギおよび非ヒト霊長目では感受性を示し、特異的な奇形が惹起される。ウサギでは胎児致死作用が強く発現するような高用量でのみ四肢奇形およびその他の奇形が認められるが、奇形発現率は低く、系統間で感受性に差がある。9種中8種の非ヒト霊長目でヒトと同様の用量および感受期の投与により、特徴的な四肢奇形が観察されている⁸⁾。非ヒト霊長目または最も鋭敏な系統のウサギを催奇形性スクリーニング試験に汎用することは現実的には困難である。Kalter (2003)⁹⁾は、あ

る種の薬物が実験動物において先天奇形を惹起することはサリドマイド禍以前から知らされていたが、現在の生殖発生毒性試験の知識と技術をもってしても、サリドマイドのヒトにおける催奇形性をおそらく予見できなかっただろうと述べている。

2. ベンデクチン (Bendectin)

ベンデクチン (抗ヒスタミン剤のドキシラミン、抗痙攣剤のジサイクロミン、ビタミン B₆ の合剤) は鎮吐薬として 1956 年から米国のメレル・ダウ社から発売開始され、米国の 25% の妊婦が服用したと見積もられている⁵⁾。本薬服用の女性が奇形児を出産したという訴えが起き、ベンデクチンの催奇形性作用についての大衆キャンペーンが行われた³⁾⁶⁾。FDA でも、本薬が催奇形性の原因とはしなかったにもかかわらず、その後ベンデクチンの売り上げ収入よりも裁判費用が多くなったことから、1983 年にメレル・ダウ社は販売を中止した³⁾。ラット、ウサギおよび非ヒト霊長目を用いて、大量投与を行った実験でも、ヒトにおける催奇形性を支持する結果は得られていない⁵⁾⁶⁾。

3. アンドロゲン (Androgens)

モルモット、ラット、マウス、ハムスター、ハリネズミ、フクロネズミ、モグラ、ウサギウシ、ヒツジおよび非ヒト霊長目において雌胎児に雄性化を引き起こすことが、1936～1950 年にすでに報告されていた。その後の 1953 年、ヒトにおいて、乳癌の妊婦への Methylandrostenediol 投与による女児の外生殖器異常が報告された⁵⁾⁸⁾。

4. プロゲステロン類

Ethisterone についてはウサギの雌胎児の雄性化を引き起こすことが 1942 年に報告されていた。しかし、臨床家や発生学研究者の注意を引かず、切迫流産のために妊娠初期に黄体ホルモン剤を投与された女性から女児仮性半陰陽児が生まれた⁵⁾⁸⁾。

5. 抗痙攣薬

抗痙攣薬については動物実験で奇形胎児の発現などの発生毒性試験結果が先に報告された。その後、ヒトにおける抗痙攣薬の発生障害に関する情報収集が行われた⁸⁾。

6. ビタミン A 類

ビタミン A の催奇形性については 1953 年にすでに報告されており、また、ビタミン A 類似体の Isotretinoin やレチノイン酸類似体の Etretinate については動物実験で催奇形性が認められていた。しかしながら、有用性のために医薬品として承認された後にヒトにおける発生障害の報告がなされた⁵⁾⁸⁾。

ヒトにおいて発生毒性が報告されている医薬品

商業上および公衆衛生上重要であること、ヒトおよび動物における良質なデータが得られること、成長遅延、死亡、奇形、機能障害のいずれかの発生毒性を示すことを基準に Schardein と Macina (2006)⁷⁾ が選定した 50 の化学物質のうちの 42 種の医薬品について、ヒトおよび実験動物で発生毒性が報告された年を表 2 に示した。ヒトにおいて、催奇形作用の報告があるものは 40 (95%)、致死作用の報告があるものは 24 (57%)、機能障害の報告があるものは 21 (50%)、成長遅延の報告があるものは 16 (38%) であった。ヒトで成長遅延、死亡、奇形および機能障害のすべての発生障害の型を示すと報告されているのは、抗腫瘍薬 (Aminopterin, Cyclophosphamide, Methotrexate)、抗痙攣薬 (Paramethadione)、ACE インヒビター (Captopril)、抗甲状腺剤 (Methimazole)、抗凝固剤 (Warfarin)、平滑筋収縮薬 (Ergotamine) の 8 医薬品 (19%) であり、これらは最も強い発生毒性物質と考えられる。ヒトで成長遅延、死亡、

表2 ヒトで発生毒性が報告されている医薬品のヒトおよび動物での発生障害の報告年

薬物名	ヒトにおける発生毒性(報告年)	動物における発生毒性(報告年)
Aminopterin	脳/口唇口蓋奇形, 死亡(1952)	マウス胚死亡(1950), ラット奇形(1954)
Busulfan	口蓋/生殖器/卵巣奇形, 成長遅延, 死亡(1960)	ラット卵巣性不妊(1964), マウス奇形(1966)
Chlorambucil	死亡(1962), 腎臓/尿管奇形(1963)	マウス四肢/中枢神経系奇形, 口蓋裂(1956)
Cyclophosphamide	指趾/口蓋/鼻奇形, 皮膚異常(1964)	ラット奇形, 成長遅延, 胚致死(1962)
Methotrexate	頭蓋/指趾/耳/顔面/肋骨奇形(1968)	ラット四肢/指奇形, 口蓋裂(1967)
Cytarabine	死亡(1978), 骨/指趾/耳奇形(1980)	ラット四肢/指趾/尾奇形, 口蓋裂, 死亡(1968)
Mechlorethamine	死亡(1962), 骨/指趾/脳/耳奇形(1974)	ラット奇形, 成長遅延, 胚致死(1948)
Vitamin A	尿管奇形(1965)	ラット頭顔面/脳奇形(1953)
Isotretinoin	耳奇形(1983)	ウサギ奇形(1982)
Etretinate	骨格/脳奇形(1984)	ウサギ催奇形性(1981)
Tretinoin	脳奇形(1991)	マウス顔面/四肢/神経系/心臓奇形(1967)
Acitretin	死亡(1994)	ウサギ/マウス/ラット四肢奇形(1985)
Phenytoin	奇形(1964)	マウス奇形(1966)
Phenobarbital	奇形(1964)	マウス口蓋裂(1977)
Paramethadione	口唇口蓋/脊椎/尿管/脳/心臓/血管系奇形, 死亡(1970)	ラット胎児死亡, 成長遅延, 骨格変異(1976)
Primidone	顔面異常, 成長遅延(1973)	マウス口蓋裂(1975)
Carbamazepine	死産児における奇形(1979)	マウス中枢神経系奇形(1977)
Valproic acid	顔面/脳/心臓/骨格奇形, 成長遅延(1980)	マウス奇形(1971)
Ethisterone	女児雄性化(1955)	ウサギ胎児の雄性化(1942)
Methyltestosterone	女児雄性化(1957)	ウサギ胎児の雄性化(1947)
Norethindrone	女児雄性化(1958)	マウス胎児の雄性化(1972)
Medroxyprogesterone	女児雄性化(1963)	ラット胎児の雄性化(1960)
Danazol	死亡(1978), 雄性化(1981)	ラット/ウサギで発生毒性(Physicians' Desk Reference, 2002)
Streptomycin	難聴(1950)	マウス顕微鏡的脳の変化(1963), マウス内耳障害(1985)
Tetracycline	歯/骨灰褐色化(1961)	ラット胎児骨石灰化, コラーゲン生成(1968)
Trimethoprim	心血管系/口蓋/尿管奇形(2000)	ラット催奇形性(1969)
Penicillamine	消化管/血管系/骨奇形, 皮膚異常, 死亡(1971)	ラット奇形, 成長遅延, 胚致死(1972)
Methylen Blue	腸管異常(1990)	マウス奇形, 胚致死(2000)
Quinine	耳障害(1933)	ウサギ耳神経障害(1938)
Propylthiouracil	甲状腺障害(1946)	モルモット甲状腺障害(1948)
Thalidomide	アザラシ肢症(1959)	ウサギ四肢奇形, 胚致死(1963), サル四肢奇形(1964)
Disulfiram	四肢奇形, 死亡(1965)	ラット胚致死(1974)
Warfarin	眼奇形, 機能障害(1966)	マウス口蓋裂, 出血, 胎児死亡(1971)
Methimazole	四肢奇形, 成長遅延(1966)	ラット生後行動変化(1982)
Diethylstilbestrol	陰腺がん(1970)	ラット間性(1940)
Ergotamine	心臓奇形, 死亡(1971)	ラット/マウス低胎児体重, 骨化遅延(1973)
Propranolol	子宮内成長遅延(1974)	ラット出生児数減少, 出生児低成長(1985)
Captopril	腎臓/頭蓋/四肢奇形(1981)	ウサギ/ヒツジ死産(1980)
Misoprostol	頭蓋奇形(1991)	ラット着床障害(妊娠0~7日に腔内投与)(1982)
Pseudoephedrine	腹壁破裂(1992)	ラット低胎児体重/骨化遅延(1989)
Fluconazole	頭蓋/口蓋/骨格奇形(1992)	ラット口蓋裂, 頭顔面骨化異常, 胚致死, ウサギ流産(unpublished data)
Valsartan	頭蓋/顔面/腎臓/指趾奇形(2001)	ウサギ/マウス/ラット胚致死, 成長遅延(unpublished data)

奇形, 機能障害のうちの3つの型の発生障害を惹起すると報告されているのは13(31%), 2つの型の発生障害を惹起すると報告されているのは9(21%), 1つの型の発生障害を惹起すると報告されているのは12(29%)であった。ヒトでは成長遅延の報告はあまり多くはないが, 胎児の成長遅延は実験動物においては最も鋭敏で,

最も検出しやすい発生毒性指標であり, 母体および胎児の両者に対する毒性影響によって起こりうる。ヒトにおける子宮内成長遅延は3~10%の頻度で起こり, これらの児の死亡率は正常児の3倍高く, 自然流産の20%程度が重篤な成長遅延を有しているとの報告もある⁵⁾。また, 周産期死亡, 先天奇形, 神経学的機能障害との

関連も明らかになっている⁷⁾。

動物実験の特徴と 評価の際の留意点

ヒトで発生毒性を現す化学物質は、いずれかの動物種で発生毒性を現し、いかなる化学物質も適切な量を適切な時期ある動物種に与えたときに発生毒性を現しうる (Karnofsky の法則)。これらのことはある動物種で発生毒性が惹起されれば、ヒトでも発生毒性が惹起される可能性があることを示している。Schardein (2000)⁵⁾ は、調査した 4,153 の化学物質のうち、動物で催奇形性が報告されているものは約 1/3 であり、そのうちの 291 の化学物質では 2 種以上の動物において催奇形性の報告があるが、2,760 の化学物質については催奇形性は示されていないと述べている。さらに、70,000 以上の化学物質が環境中に存在し、そのうち 70 物質がヒトでの発生毒性物質であると述べている⁷⁾。また、実験動物で催奇形性を示した 1,200 の化学物質のうち 40 物質がヒトにおける催奇形性物質であったとの記述もある⁹⁾。動物を用いた生殖発生毒性試験では、その動物における試験の科学的真実性を考察し、その動物種における生殖発生毒性の機序と薬物動態を検索し、曝露量を考慮し、ヒトへの外挿を行う²⁾。ヒトの生殖発生障害の情報がない場合には、動物を用いた実験結果からヒトへの外挿を行わなければならない。

生殖発生毒性の発現には、因子特異性、時期特異性、投与量と投与経路、母児の遺伝子、母体の生理及び病態等が複雑に係わっているため、これらの要因を十分に考慮して実験データを考察する必要がある。特定の型の発生障害には特定の感受期が存在し、観察の時期によって検出する発生障害の型が限定される。したがって、同じ化学物質が投与条件によって異なった発生

障害を惹起し、同じ発生障害でも異なった機序や発生過程から惹起されうる。このように、発生障害発現には多くの要因が関与しているので、実験結果の再現性に問題がある場合がある。動物の生殖発生毒性試験では、生殖周期のあらゆる時期に化学物質が投与されるので、あらゆる型の生殖発生異常が惹起される可能性がある。投与量が高いと、胚/胎児死亡が惹起され、投与量が低くなれば、奇形、成長遅延、次いで、機能障害、さらに低くなれば作用はみられなくなるのが一般的である。胚/胎児致死作用が強くみられたときには、催奇形性が隠されていないかを吟味する必要がある。また、実験動物とヒトでは系統発生学的な差、生殖生理学的な差があり、実験動物とヒトとの比較が困難な場合がある。子宮内発生にも差があり、発生毒性試験によく用いられるラットやマウスなどのげっ歯類、ウサギでは主要な奇形の感受期である器官形成期は 1～2 週間と短い、ヒトを含めて高等霊長類では 4～6 週間と長く、高等霊長類では催奇形因子の侵襲に対する修復過程の時間がある。また、出生時の成熟の程度がヒトと実験動物では異なっており、ラットやマウスでは、ヒトに比べて未熟な状態で出生するので、周産期の発生障害の評価には注意を要する。さらに、代謝の種差、薬物動態の差異も考慮する必要がある。生殖発生毒性試験に用いられる用語および異常の分類等については、文献ごとに違いがある場合があり、毒性評価の際に注意を要するが、これらについては統一化の試みが行われている^{11)～13)}。また、公表されている生殖発生毒性試験の報告には質的な差があり、公表された催奇形性についての試験のうち 10%しか適切に実施されていない⁵⁾ともいわれており、ヒトへの外挿を難しくしている要因となっている。

ヒトにおける生殖発生毒性を検出するための理想的な動物種はなく、動物 1 種における毒性だけでヒトにおける作用を予測することは不可

能であるので、複数の動物種を用いて毒性試験が実施される必要がある。毒性発現に著しい動物種差が認められるときには、薬物動態や胚/胎児の組織の感受性に差がある可能性を考察する必要がある。薬物代謝が類似している多くの動物種において、母体毒性量よりも低用量で同じ型の発生毒性が発現するときには、ヒトでの毒性が発現する可能性が高くなる。動物実験では通常健常な動物を使って行われることがヒトの場合とは異なっている。ヒトでは、例えば、抗痙攣薬の場合、治療に複数の医薬品が使われ、また、痙攣などの母体の要因が介在するために、これらの要因による作用の増強または軽減の影響を考慮しなければならない。また、当然のことながら医薬品は比較的大量を意図的に与えるものであり、処方する者が医薬品についての情報を熟知している必要がある。

これまで述べたような動物実験の特徴を十分に理解し、動物実験のデータを適切に評価して、ヒトへの外挿が行われることが望まれる。

- 1) OECD Environment: Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment. No. 43. Draft Guidance Document on Reproductive Toxicity Testing and Assessment (November 10, 2004)
- 2) 厚生省医薬安全局：医薬品の生殖発生毒性試験に係るガイドラインの改定について、医薬審第1834号、2000。
- 3) 栢森良二：サリドマイド物語、医歯薬出版、1997。
- 4) 厚生省医薬安全局：医薬品の承認申請に添付すべき資料の取り扱いについて、医薬発第663号、2001。
- 5) Schardein JL: Chemically Induced Birth Defects, 3rd Edition, Revised and Expanded. Marcel Dekker, New York, 2000.
- 6) Kalter H: Teratology in the Twentieth Century; Congenital Malformations in Humans and how their Environmental Causes were Established. Elsevier, Amsterdam, 2003.
- 7) Schardein JL, Macina OT: Human Developmental Toxicants: Aspects of Toxicology and Chemistry. Taylor & Francis, Boca Raton, 2007.
- 8) 谷村 孝：成績の評価とヒトへの外挿、谷村孝編、毒性試験講座11、発生毒性、地人書館、pp389-412, 1992。
- 9) Shepard TH: Catalog of Teratogenic Agents, 11th Edition. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 2004.
- 10) Wise LD, et al.: Terminology of developmental abnormalities in common laboratory mammals (version 1). Teratology 55:249-292, 1997. (日本語版/堀本政夫・他：実験動物の発生異常用語集。Cong Anom 38:153-237, 1998)
- 11) Chahoud I, et al.: Classification terms in developmental toxicology: Need for harmonisation. Reprod Toxicol 13:77-82, 1999.
- 12) Solecki R, et al.: Harmonisation of rat skeletal terminology and classification. Report of the third workshop on the terminology in developmental toxicology, Berlin, 14-16 September 2000. Reprod Toxicol 15:713-721, 2001.
- 13) Solecki R, et al.: Harmonisation of rat fetal external and visceral terminology and classification. Report of the fourth workshop on the terminology in developmental toxicology, Berlin, 18-20 April 2002. Reprod Toxicol 17:625-637, 2003.

著者連絡先

(〒158-8501)
東京都世田谷区上用賀 1-18-1
国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター
総合評価研究室
江馬 眞

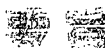
妊娠とくすり

8. 授乳期におけるくすりの安全性

きた かわ ひろ てる
北川浩明*

虎の門病院産婦人科。

Key Words/授乳, 母乳, 薬物



母乳を介した薬物の児への移行量は、薬物自体の母乳移行性や母親と児の体内での薬物動態により決定されるが、薬物の種類により異なり、また母親や児の個体差やそのときの状態によって変動が大きいので、推定が難しい。母親の治療と母乳哺育を両立させるためには、このことを理解しつつ海外の薬剤情報を参考にして、児にとって最も安全な薬物を選択する。また予測される児への影響について、児の観察を十分に行う。

はじめに

授乳中の母親に使用される薬物の影響を考えると場合には二つの視点がある。一つは授乳への影響について、授乳行動の変化や乳汁分泌の促進や抑制などに対する配慮であり、もう一つが本稿で取り上げられる「母乳を介して乳児が受ける影響に対する配慮」である。

母親に対して乳児にとって安全な処方を行うためには、医学的に裏付けられた医薬品情報が不可欠であるが、わが国の医薬品行政が「疑わしきは授乳させず」の姿勢であるため、公的な情報源であるにもかかわらず医薬品添付文書は薬物選択の拠り所となりにくい。母乳哺育が定

着しつつある昨今、母親の薬物治療と授乳の両立を目指して、処方医は自らの判断で適切な薬剤を選択しなければならない。本稿では、安全な薬剤の選択を行ううえで必要な知識として、薬物の母乳移行性や乳児での薬物動態について概観し、続いて乳児が受ける影響、薬剤情報の特徴、選択に際しての留意点をまとめた。

母乳哺育と新生児・乳児への薬物移行¹⁾

1. 薬物の母乳への移行

母乳哺育中の母親が服用した薬物が乳児へ影響を与えるためには、多くの段階を経る必要が

表1 薬物の化学的性状と母乳中への移行性

化学的性状	母乳中へ移行しやすい	母乳中へ移行しにくい
酸塩基度	弱アルカリ性； 抗ヒスタミン薬、イソニアジド、エリスロマイシン、リンコマイシン、エフェドリン、キサンチン誘導体	弱酸性； スルホンアミド類、ペニシリン類、サルファ剤、利尿薬
脂溶性	高い； フェノバルビタール、サリチル酸	低い； 尿素
タンパク質結合率	低い； アルコール、イソニアジド、ベチジン	高い； ジアゼパム、スルホンアミド類、クマリン、フェニルブタゾン
分子量	小さい； アルコール、バルビツール酸類	大きい； インスリン、ヘパリン

ある。

第1は母親の体内での薬物動態であり、血漿中の薬物濃度は消化管での吸収や代謝、腎からの排泄により規定される。乳房局所では血流状態の影響を受け、また乳房組織内でさらなる代謝を受ける。

乳腺で血漿から乳汁へ薬物が移行する際に単純拡散や運搬物質を介した拡散、そして能動輸送が行われる。一般に薬物はその化学的な性状から、①アルカリ性で、②脂溶性が高く、③血漿中でのタンパク質結合度が低く、④分子量が小さい(200未満)ほど母乳中に移行しやすい(表1)。

1) 酸塩基度

薬物はイオン化可能な官能基の種類により、弱酸性薬物、中性薬物、弱アルカリ性薬物に分類される。これらのうち弱酸性薬物と弱アルカリ性薬物は、母親の血漿中や母乳中ではイオン型と非イオン型として存在する。非イオン型と中性薬物は荷電していないため細胞膜を透過できるが、イオン型は透過できない。

イオン化の程度に影響を与える因子は溶液のpHである。血漿のpHは7.4と弱アルカリ性なのに対して母乳のそれは6.8前後と弱酸性であるため、弱アルカリ性の薬物は母乳中へ移行しやすく、弱酸性の薬物は移行しにくい。弱アルカリ性の薬物のほうが移行しやすいのは、弱アルカリ性の母親の血漿中では非イオン型が多く、

これが乳腺上皮の細胞膜を通過して母乳中に移行する一方、弱酸性の母乳中ではイオン化が促進されて、非イオン型の血漿中から母乳中への濃度勾配が生じるためである。弱酸性の薬物ではこれと逆の現象が起こり、濃度勾配が逆向きとなるため母乳へ移行しにくい。

2) 脂溶性

乳腺上皮に限らず細胞膜は脂質で構成されているため、脂溶性の薬物は通過しやすい反面、水溶性のものは通過しにくい。フェノバルビタールやサリチル酸は、弱酸性という点では母乳に移行しにくいと考えられるが、脂溶性が高いので容易に母乳中に移行する。

3) タンパク質結合率

母親の血漿中でタンパク質と結合率の高い薬物は乳汁中に移行しにくい。薬物のうちタンパク質と結合していない遊離型の分画のみが細胞膜を通過しうるからである。

4) 分子量

分子量の小さい薬物ほど細胞膜を通過しやすく、分子量200以下のものは容易に乳汁中に移行する。例として分子量が200以下で水溶性のアルコールやバルビツール酸類は、細胞間隙の細孔や細胞膜を通過して母乳中へ移行する。一方、高分子化合物であるインスリン(分子量6,000)やヘパリン(分子量10,000～20,000)はほとんど母乳中へ移行しない。

母乳/血漿(M/P)比は、薬物の母乳中への

蓄積や希釈の傾向を表す指標として用いられている。

$$\text{M/P 比} = \frac{\text{母乳中の薬物濃度}}{\text{母親血漿中の薬物濃度}}$$

M/P 比は、服用後の数時間にわたる血漿中と母乳中の薬物平均濃度から計算されるが、それにもかかわらず報告者間でも個体間でもかなりの差異がある。一人の母親について調べても、薬物濃度は初乳と分娩から数週間後の成乳とは異なり、1回の哺乳中でも飲み始めと飲み終わりとは薬物の母乳中濃度に差があるため、M/P 比は偏差が大きい。M/P 比は薬物の母乳移行性を概算的に表す値とみなすべきであり、他の薬物との比較に有用な指標である(表2)。

一方、M/P 比は薬物のリスクを比較するのには有用でない。M/P 比が1未満という低値であることは薬物の母乳への蓄積性はないことを意味するものの、母親の血漿中濃度が高い場合には M/P 比が1未満でも母乳中の濃度は著しく高くなることがある。逆に M/P 比が高くても母親の血漿中濃度が上昇しない薬物では、母乳中濃度は低く保たれており、次項に述べる相対摂取量も低値である。

2. 哺乳による薬物の摂取

乳児が1回の哺乳や一日で摂取する薬物の絶対量は、母乳中の薬物濃度と飲んだ母乳量の積

として計算できる。

乳児が母親から摂取する薬物量

$$= \text{母乳中の薬物濃度} \times \text{飲んだ母乳量}$$

一日に産生される母乳の量は 500 ~ 900 ml であり、生後約4日にはこの量に達する。異なる薬剤間での比較をするために、乳児の体重 1 kg 当たりの平均 1 日哺乳量は 150 ml/kg/day (0.15 l/kg/day) とされている。

たとえば、ある薬剤の母乳中濃度が 100 µg/l ならば、完全母乳哺育の乳児が摂取する量は

$$100 \mu\text{g/l} \times 0.15 \text{ l/kg/day} = 15 \mu\text{g/kg/day}$$

である。

母乳を介する乳児の薬物曝露量を評価する指標として相対摂取量 (relative dosage) が用いられている。これは、母親が服薬する薬物量 (体重 1 kg 当たりの 1 日量) に対する、乳児が母乳を介して摂取する薬物量 (体重 1 kg 当たりの 1 日量) の割合として表される。

$$\text{相対摂取量 (Relative dosage)} =$$

$$\left(\frac{\text{乳児が母乳から摂取する薬物量/kg}}{\text{母親が服薬する薬物量/kg}} \right) \times 100 (\%)$$

上述の例の母乳中濃度が 100 µg/l の場合、母親が体重 50 kg で 1 日に 300 mg の薬物を服用しているとすると、相対摂取量は

$$\text{相対摂取量 (Relative dosage)} =$$

$$15 \mu\text{g/kg/day} \div (300,000 \mu\text{g/day} \div 50 \text{ kg}) \times 100 = 0.25\%$$

と計算される。相対摂取量は薬物間で母乳哺育児が摂取する量を比較するのに有用である(表2)。

3. 薬物の乳児体内での動態

一般に消化管内で分解される薬物は、乳児の腸管からも吸収されにくい。ヘパリンやインスリンなど母親に非経口的に投与される薬物がこれに該当する。またテトラサイクリン系抗菌薬は、母乳中でカルシウムと結合しているため吸収されにくい。

一方、新生児の腸管壁は、成人ではほとんど

表2 薬物の M/P 比 と相対摂取量¹⁾

薬物名	M/P 比	相対摂取量
Atenolol	3	8 ~ 19
Chlortalidone	0.06	15.5
Captopril	0.03	0.014
Sotalol	4	42
Iodine	15 ~ 65	49
Pentoxifyverin	10	1.4
Propylthiouracil	0.1	1.5
Carbimazole	1	27
Valproic acid	0.05	7
Lithium	1	80

(文献1) より引用)

吸収されないような比較的大きな分子量の物質を透過する。加えて乳児では、胃液のpH値が高く、食べた物が停留する時間が延長していて、脾臓の消化酵素や胆汁酸の産生が未発達である。これらの要因により生物活性が失活しない状態で薬物が吸収されやすくなっている。

乳児の代謝・排泄に関しては、肝臓の薬物解毒能力は薬物やその酵素分解物により誘発されて生後数週間で発達するが、未熟児ではこの課程はより長期間を要する。腎の排泄機能の成熟には2カ月～5カ月を要する。

このように母乳を介して摂取した薬物は乳児の体内で各種の影響を受けるため、問題となる薬物の乳児への移行量と曝露の影響は、その児の血漿中の薬物濃度を測定してのみ正確に評価することができる。

母乳中に含有される薬剤の児への毒性¹⁾

大多数の薬物は、母乳中では治療的濃度よりかなり低濃度であり、乳児への毒性を発揮する濃度になることはきわめてまれである。しかし服薬が長期間に及ぶ場合は、新生児の体内での半減期が延長しているため、相対摂取量が低値の薬剤でも臨床症状を表す可能性がある。このため薬剤を反復して投与するときはその影響について、単回の投与量よりも注意深く考慮する必要がある。また新生児、特に早産児は、排泄機能や脳血管関門のような体内防御機能が未発達なため、より危険に曝されている。

母乳哺育を行いながら薬物治療を受けた約800名の母親についての調査で、11%に乳児に薬物が原因と考えられる症状がみられたという報告があり、次のような薬物と症状との関連が観察されている。ただし治療を必要とする重篤な症状は含まれていない。

- ・抗菌薬：便の軟化（下痢）
- ・鎮痛薬、催眠薬、鎮静薬、抗うつ薬、抗てんかん薬：鎮静
- ・抗ヒスタミン薬：興奮

抗癌薬や、放射性の核種、向精神薬と抗てんかん薬の併用療法は、授乳禁忌であり、これらの投与が避けられない場合は、母乳哺育を一時的にないしは恒久的に中止する。

母乳を介して摂取した薬剤の乳児への長期的な影響に関しては、事例が非常に乏しい。たとえば、ある抗菌薬に対して感作が成立し、その結果、様々な化学物質に対するアレルギー反応が出やすくなるという可能性はある。また向精神薬が後になって行動や知能の発達に悪影響を及ぼすことや、発癌物質が後の人生での腫瘍の出現を促進することは考えられる。しかしながら現時点では、母乳中の薬物によって引き起こされたと疑われている重大かつ永続的な障害はない。

授乳中の薬物使用に関する医薬品情報

1. わが国の添付文書

わが国の医薬品添付文書の使用上の注意には、妊婦、産婦、授乳婦への投与の項の記載があり、授乳中に使用した薬物の危険度に関する公的評価となっている。ただし「使用上の注意」であるがゆえに「服薬中も授乳が可能」という判断はない。記載内容の多くは「母乳への移行が報告されている」ので投与中は「授乳を避けさせること」ないしは「授乳を中止すること」とされており、医学的な実証に立脚した判断ではなく、乳児への影響が出る可能性のある場合はすべて授乳を禁止させるという哲学で成り立っている。また最高裁の判例で「……医師が医薬品を使用するに当たって添付文書に記載された使

表3 米国小児科学会：Committee on Drugsの分類

分 類	代表的薬物
1) 細胞障害作用を有し乳児の細胞の代謝を阻害する薬剤	Cyclophosphamide, Cyclosporine, Doxorubicin, Methotrexate
2) 乱用性があり乳児に有害な作用が報告されている薬剤	Amphetamine, Cocaine, Heroin, Marijuana, Phencyclidine
3) 放射性物質で一時授乳を中止すべきもの	核医学用放射性同位元素
4) 乳児への影響は不明だが懸念がある薬剤	Diazepam, Fluoxetine, Imipramine, Chlorpromazine, Haloperidol, Chloramphenicol, Metronidazole, Tinidazole など
5) 乳児への重大な影響の可能性があるため注意して投与する必要がある薬剤	Atenolol, Aspirin, Clemastine, Ergotamine, Lithium, Phenobarbital, Primidone など
6) 母親への投与と授乳が両立する薬剤	Acetaminophen, Acyclovir, Amoxicillin, Captopril, Carbamazepine, Chlorothiazide, Cimetidine, Domperidone, Erythromycin, Estradiol, Ethambutol など多数 (原著参照)

用上の注意事項に従わず、それによって医療事故が発生した場合には、これに従わなかったことにつき特段の合理的理由がない限り、当該医師の過失が推定される」とあり、添付文書の注意事項は薬物使用に際しての医師の注意義務の基準となっている点に留意する必要がある²⁾。

2. 海外の薬物情報

海外では、WHO³⁾や米国小児科学会 (American Academy of Pediatrics: AAP)⁴⁾などの公的機関から資料が発行され、また妊産授乳女性に対する薬物治療関連の書籍も出版されており、かなりの薬物について授乳の可否の基準や指針が提供されている。これらのなかでは、服薬中も授乳可能 (Compatible) と判断される薬物が多数示されているほか、薬物によっては母乳移行性や乳児への有害性の情報が記されており (表3)、臨床医が授乳の是非を判断しやすくなっている。

母乳哺育中の薬物投与上の留意点

授乳女性への投薬を行う際には、以下に述べ

る注意事項を順に考慮することが母児の安全上肝要である。

1. 必要な薬剤か？

その投薬が本当に必要か、自らの処方でない場合は処方した医師に直接確認する。母親の健康を維持するうえで必要な薬物は母乳哺育に優先しなければならないが、予防的な意味合いの強い投薬は、利益と損失を考慮しつつ再考する必要がある。

2. 添付文書を確認する

該当薬物について添付文書の使用上の注意事項を確認する。注意事項に「授乳を中止する」や「授乳を避けさせる」とあれば従うのが原則である。しかし、わが国の添付文書に「授乳を避ける」と記載されている薬物であっても、米国小児科学会が公表した指針やWHOの分類基準、書籍「Drugs in Pregnancy and Lactation」の分類⁵⁾では授乳可能 (Compatible) と評価されていることが多々あり (表4)、授乳女性が母乳哺育の継続を強く望む場合には単に添付文書どおりの回答を示すだけでは不十分である。

3. 最も安全な薬物を選ぶ

前述した授乳に関する各種の医薬品情報から、児に対して最も安全な薬物を選択する。選択に