

表4 授乳婦への投与に関する海外リスクカテゴリーとわが国の添付文書との比較例

		Drugs in Pregnancy and Lactation (G.G.Briggs)	WHO	米国小児科学会： Committee on Drugs	添付文書（日本）
抗てんかん薬	Carbamazepine	授乳と両立する。	授乳と両立する、 副作用に対して児 を観察せよ（黄疸、 嗜眠、哺乳力低下、 嘔吐、体重増加不 良）。	授乳と両立する。	授乳中の婦人には治療上 の有益性が危険性を上回 ると判断される場合にの み投与すること〔母乳中 へ移行することが報告さ れている〕。
	Valproic Acid	ヒトでの成績が乏 しい：毒性の可能 性がある。	授乳と両立する、 副作用に対して児 を観察せよ（黄 疸）。	授乳と両立する。	授乳婦へ投与する場合に は、授乳を避けさせるこ と〔ヒト母乳中へ移行す ることがある〕。
抗うつ薬	Amitriptyline	ヒトでの成績が乏 しい：毒性の可能 性がある。	授乳と両立する、 150 mg/day を上 限とする。	乳児への影響は不 明だが懸念があ る。	本剤投与中は、授乳を中 止させること〔ヒト母乳 中へ移行することが報告 されている〕。
	Clomipramine	ヒトでの成績が乏 しい：毒性の可能 性がある。	授乳と両立する。	乳児への影響は不 明だが懸念があ る。	本剤投与中は、授乳を避 けさせること〔ヒト母乳 中へ移行する〕。
抗ウイルス薬	Acyclovir	授乳と両立する。	授乳と両立する。	授乳と両立する。	授乳中の婦人には本剤投 与中は授乳を避けさせる こと〔ヒト母乳中への移 行が報告されている〕。
抗菌薬	Erythromycin	授乳と両立する。	授乳と両立する。	授乳と両立する。	本剤投与中は授乳を避け させること〔ヒト母乳中 へ移行することが報告さ れている〕。

際しては薬物の生化学的な性状、母乳移行性、乳児への有害性を考慮し、添付文書の記載とともに授乳女性に説明し同意を得て、その内容を診療録に記録しておく。

4. 乳児への影響を最小に

母親への投与法を工夫することで、児への薬物移行量を減らすことができる。全身投与よりは外用や吸入などの局所投与の方が母親の摂取量が少なく済む。母親の血中濃度が高い時期を避けるために、可能ならば授乳した直後に薬物を投与する。

5. 薬物の血中濃度は？

児に対して危険性のある薬物の場合は、より安全な使用のために児の血中薬物濃度を測定できるとよい。

6. 児の観察

それぞれの薬物に応じた有害作用の観察が必要となるが、一般には黄疸、傾眠性、興奮性、筋緊張、呼吸状態、哺乳力、下痢、発疹などに注意を向けて観察する。

母親への投与が長期にわたる場合は、乳児への移行性の低い薬物でも児の体内での蓄積性から有害作用を表すことがあるため、注意して観察する必要がある。

- 1) Schaefer C: General commentary to drug therapy and drug risks during lactation. *Drugs during pregnancy and lactation*: Amsterdam, Elsevier, pp247-252, 2001.
- 2) 寺浦康子, 古川俊治: 産婦人科と医療事故 8—薬剤. *産と婦* 69:483-488, 2002.
- 3) WHO, Department of Child and Adolescent Health and Development: Breastfeeding and maternal medication, Recommendations for drugs in the 11th WHO model list of essential drugs. World Health Organization, 2002.
- 4) American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs: The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 108:776-789, 2001.
- 5) Briggs GG, et al.: *Drugs in Pregnancy and Lactation*: Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

著者連絡先

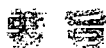
(〒105-8470)
東京都虎ノ門2-2-2
虎の門病院産婦人科
北川浩明

妊娠とくすり

2. くすりの催奇形性・毒性を 考えるうえでの基礎知識

はやし ちやう
林 昌洋*
虎の門病院薬剤部。

Key Words/催奇形性, コホート研究, ケース・コントロール研究



くすりの催奇形性・胎児毒性を考える際には、生殖における自然の奇形発生率、流産率などを基本に置いたうえで、判断根拠を提示する各種の情報の特徴と証拠としての強度、真実からの隔たりが情報に混入する際の要因を十分に考察する必要がある。

倫理的配慮から妊婦を対象とした臨床試験は行われなため、限られた情報から考察するには、得られたデータの合理性を薬剤疫学的な観点、臨床薬理学的な観点、体内動態学的な観点、発生学的な観点から考察する必要がある。

はじめに

妊婦を対象とした薬物療法では、唯一、治療を受ける本人以外（次世代）に対する毒性を考慮した薬物選択を要求される。

サリドマイドによる催奇形の教訓から、医療従事者はもとより一般の妊婦にも薬物の催奇形性に関する認識が普及し、むしろ過剰な不安を抱く傾向がある。第二のサリドマイド渦を避けるための慎重な安全性評価や処方への配慮が必要なのは明らかだが、胎児への影響を懸念して必要な処方が控えられることにより母児の健康に不利益を与えることも避けなければならない。

そのためには、薬物の催奇形情報を適正に評価し、治療上の必要性を満たした、催奇形の危険度が低いと判断される薬物を使用する必要がある。

当院では産婦人科と薬剤部が共同で「妊娠と薬相談外来」を開設して、妊婦の服薬に対する不安を解消し無用な命の中断を防ぐために、催奇形性情報の提供やカウンセリングを行っている（本書の別稿に詳述）。2006年12月末で、のべ8,900例の相談に応じており、本稿ではこの外来の経験と実績をもとに、薬物自体の催奇形性・毒性の評価、服薬時期と胎児への影響、薬物の胎盤通過性、母体の薬物動態の変化、服用量・投与経路別の評価について基本的な知識を

表1 ヒト先天異常の推定原因

推定される原因	%
遺伝的問題	
常染色体の遺伝性疾患	15～20
細胞発生時の遺伝的問題	5
環境要因	
母体のコンディション	4
母体の感染症	3
機械的問題(デフォーメーション)	1～2
化学物質/薬物/放射線/高温	<1
未知	65

Chemically induced birth defects より引用

概説する。

なお、くすりの生殖・発生にかかわる毒性には、受胎能の障害、受精卵・胚・胎児への毒性、催奇形性、発育障害、機能発達の障害などが考えられるが、前述のように臨床では催奇形性が問題となることが多いため、本稿ではこれを中心に他の毒性についても合わせて解説する形とした。

薬物自体の催奇形性・毒性の評価

薬物自体のヒトにおける催奇形性を評価する大前提として、ヒトの先天異常の原因としてどのようなことが推定されているかについて表1に示した。原因として、遺伝的な問題が関与する比率は20～25%あり、母体のコンディションあるいは感染症が原因として推定されるものがそれぞれ3～4%存在すると考えられている。これに対して、薬物、化学薬品、放射線などが、先天異常の原因と推定される比率は1%程度と考えられている¹⁾。

薬物自体が先天異常の原因となる比率は、一般国民が意識しているほど高くない。しかし、この数値は薬物による次世代への危険性が必ずしも高くないことを示しているのではなく、

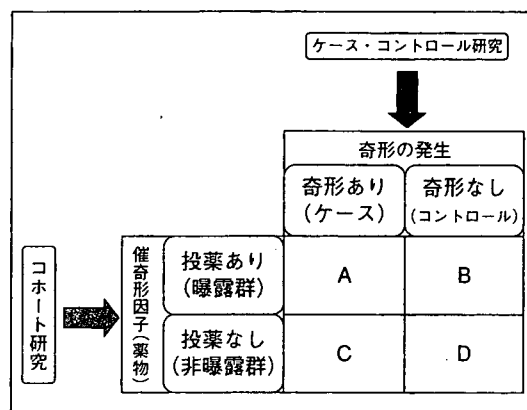


図1 コホート研究とケース・コントロール研究におけるデータ収集

1%程度であったとしても妊婦の薬物使用が医療をはじめとした人為的な行為によるものである点で、回避することが可能であり、適切な危険度評価が欠かせないことを物語っている。

薬物自体のヒトにおける催奇形性あるいは胎児・新生児毒性を評価するための判断根拠となる情報を大まかに分類すると、ヒト解析型研究、ヒト記述型研究、動物生殖試験があり、薬物と催奇形の因果関係を検証する観点からは、この順で信頼度が高いと考えられている。

以下、順に各情報の特徴と危険度評価に使用する際の留意点について解説する。

1) 妊婦における解析型研究

妊婦を対象とした臨床試験成績、コホート研究、ケース・コントロール研究などが、この分類に該当する。

研究デザインとして二重盲検比較臨床試験が最も高い信頼性を有するデータを提供することは周知の事実だが、倫理的配慮から妊婦を対象とした薬物療法において、この種の研究デザインに該当する報告は皆無に近い。また、一部の妊婦適応を有する医薬品を除くと妊婦は臨床試験の除外対象と規定されており、妊婦を含む臨床試験自体に関する報告も皆無に近い。

このため現実の問題として、ヒトにおける薬

物の催奇形性・毒性の評価にあたっては、非介入型の薬剤疫学的な研究であるコホート研究とケース・コントロール研究が信頼性の高い情報源となっている。

コホート研究とケース・コントロール研究は、いずれも相対危険 (relative risk) を導き出すためのもので、両者はこのための解析に必要な情報をどのように定義して収集するか (図1) が異なっている。

・コホート研究

コホート研究は、特定の集団 (ここでは妊婦) を対象として、薬物への曝露群と薬物非曝露群を、時間を追ってフォローアップ調査して最終的に出産結果の差異 (奇形の有無) を研究するというデザインである。

コホート研究は、前方視、後方視の調査が可能だが、一般に前方視の研究とすることにより、後方視的データ収集により発生しうるバイアスなどの問題から開放されること、疾患のない対象群 (非曝露群) の設定が容易なことより交絡の問題に巻き込まれにくいことなどの利点があり、ケース・コントロール研究で示された関連より質の高い因果関係を示しうるデザインと考えられている。

ただし、コホート研究において比較的まれな先天異常を研究するためには、大規模な標本サイズが必要となり膨大な労力と経費を要することになるデメリットがある。また、出生児の発育後の機能面への影響を検討するには、十数年に渡る時間を要するため臨床的な情報ニーズに答えることが難しくなるというデメリットもある。

・ケース・コントロール研究

ケース・コントロール研究は、ある奇形を有するケース群と、奇形のない (あるいは他の奇形を有する) コントロール群との比較において、妊娠中の薬物への曝露の有無を研究して危険性の差異を研究するものである。

一般に、ケース・コントロール研究は、ケース群とコントロール群における危険因子として懸念がある複数の因子への曝露を研究できるメリットがあるとされている。また、欧米では先天異常を有する児を登録する制度が定着している。比較的まれな先天異常を研究する際にも奇形を有する十分な数のケースが確保しやすく有用な研究デザインと考えられている。

ただし、催奇形性に関するケース・コントロール研究は、奇形の有無でケース群とコントロール群を設定して、過去の薬物への曝露を後方視的に調査することになるので、医療記録からのデータ抽出に限界があること、面談や聞き取り調査ではインタビューバイアスや記憶のバイアスの存在が否定できないこと等、後方視的調査ゆえのデータ信頼性に関する限界がある。また、コントロール群の選択基準の設定いかんにより誤った結論を導きうる要因を含む集団を選択してしまう選択バイアスの問題も生じえる。

・両研究デザインの相違点

両者の相違点として、コホート研究では曝露群と非曝露群における奇形の発現頻度から“相対危険”が直接求められるのに対して、ケース・コントロール研究では奇形を有するケースと奇形のないコントロールを抽出した母集団の規模が決められないので直接的な奇形発現頻度や直接的な“相対危険”を導くことはできない。このため、ケース・コントロール研究では、その結果としてオッズ比 (odds ratio) が導き出される。ただし、ヒトにおける個々の奇形の発現頻度は比較的まれなので、“オッズ比”と“相対危険”はほぼ一致してくると考えられており、推定値として扱われたり同一視して記述されることがある。

相対危険、オッズ比は、いずれも“P値”と“信頼区間”とともに導き出される。95%信頼区間に“1.0”が含まれない場合には、その結果は0.05より小さいP値をもって統計的に有意なも

のといえる。多くの場合、信頼区間はP値よりも臨床判断の根拠として参考にしうる情報を提供してくれる。仮に、結果がオッズ比1.0で95%信頼区間が0.1～100であったとすれば、この研究は関連性について何も根拠を示せなかったことを意味している。一方、オッズ比10で95%信頼区間が9.6～10.4であったとすれば、この研究は10倍の危険度をもって薬物曝露と催奇形の関連について強い根拠を示していることになる。

少し具体例をあげると、スウェーデンにおける出生児登録制度データの解析では、妊娠初期にバルプロ酸による単剤治療をしていた母親の児268例中26例に先天性の大奇形が認められたことが報告²⁾されている。相対危険は、9.7%で、95%信頼区間は6.7～13.9であったと報告されている。この解析結果は、妊娠初期のバルプロ酸治療と催奇形の関連を強く示していることになる。一方、米国においてヘルスケアレコードをもとに行われたケース・コントロール研究で、パロキセチンと先天性の大奇形との関連が認められたことがインターネット上で公開³⁾された。オッズ比は1.75で信頼区間は1.19～2.59であった。薬剤疫学の教科書などでは、曝露と毒性の関連の量的な確からしさに関して、“2”以下の相対危険が示す関連は弱い関連と位置づけているもある。パロキセチンの報告における危険度は、報告自体が審査員のいる論文として公表されていないため未確立であること、関連が認められなかったとする他の報告があることに加えて、信頼区間の値も必ずしも強い関連を示唆していると位置づけるには至っていない。

こうした事情から、コホート研究とケース・コントロール研究は、一般に研究から導き出された因果関係の信頼性に関しては前者が優れており、まれな先天異常の検出に関しては後者が現実的と考えられている(図2)。

①コホート・スタディ：精度は比較的高い。

一般に、薬物使用妊婦と対照群となる非使用妊婦における先天性の新生児異常発現率を比較。通例は前方視的調査。

②ケース・コントロール・スタディ：発現頻度の低い異常にも対応可

特定の奇形ありの児(ケース)と奇形なし又は他の奇形を有する児(コントロール)における薬物曝露率からリスク比を算出。通例は、後方視的調査。

◆注意点

- 1) 人為的関連 チャンス(偶然)、バイアス(偏り)
- 2) 間接的関連 交絡(Confounded)

図2 妊婦疫学調査の特徴と注意点

いずれにしても、各群への選択基準、除外基準等の研究デザイン、両群の患者背景ならびに規模・人数等に留意する必要がある。そのうえで、疫学データの取り扱いに際しては、バイアスと交絡の有無を特に吟味する必要がある。

・バイアス

ケース・コントロール研究では、妊娠中の薬剤使用に関して母親の聞き取り調査を行う形式のことが多い。この場合、奇形を有する児を出産した母親群では、医師、家族からの繰り返しの質問や服薬に対する罪悪感によって、健常児を出産した母親群より記憶情報量が多い傾向があり、両群の記憶の正確性にバイアスが生じているおそれがある。

・交絡

薬剤を使用した母親と使用しなかった母親の2群を比較する際に、年齢、人種、嗜好品、居住地などの背景を均等化しても、さらに両群間に服薬以外の差異が存在し、評価結果に影響を与えることがある。一例として、アルコールの催奇形性を評価する際に、他の非合法ドラッグ使用の有無が影響する場合などがあげられる。

2) 妊婦における記述型研究

妊婦服薬例の児に関する、症例報告、市販後調査(副作用自発報告)、症例シリーズ研究、サーベイランス報告などが記述型の研究に分類される。

偶発的な先天奇形が存在するため、妊娠中に薬物を使用した母親の児に奇形が認められた事実が報告されたとしても、薬物が催奇形の原因であったのか、すでに偶発的な奇形を有する児の母親が薬物を使用したのか判別することは難しい。

症例報告が発端となり、その後の報告の蓄積やレビュー論文などにより薬物と催奇形の関連が明らかとなった薬物としてワルファリンを含むクマリン系の抗凝固薬があげられる。

Disaia PJ が、1966年に僧帽弁置換患者の妊娠と出産について *Obstet Gynecol* 誌に最初の報告⁹⁾をした後、ワルファリンと胎児毒性、先天異常の関連を指摘した多くの症例報告がなされた。その後、症例報告がレビューされたり催奇形メカニズムに関する論文が報告されるなどして、胎児ワルファリン症候群あるいはクマリン胎芽病の概念が確立していった。

一方、三環系抗うつ薬のアミトリプチリンに関しては、アミトリプチリン使用妊婦の児に関する四肢奇形の症例報告がなされたが、その後の複数の症例シリーズ報告では催奇形との関連はみられず、まず考えにくいと認識されている。

記述型の研究から得られる情報に関しては、胎児への催奇形性・毒性に関する危険の可能性・仮説が導かれることを認識し、薬理学的な妥当性や体内動態学的な妥当性、動物の生殖試験との発生学的な類似性を合わせて検討し、危険の回避に臨むとともに過剰な反応とならないよう冷静な対処が必要である。

・症例報告

前述のように、症例報告は危険の可能性を提示するが、同時に存在した他の要因による奇形の惹起や、原因が未知で現代の科学でも偶発的な奇形と位置づけざるを得ないものが含まれる可能性がある。そんななかでも、慎重に提示されたリスクを評価する必要がある。認められた奇形が、動物の生殖試験において認められるの

か、母体の妊娠に遺伝的問題が存在しないか、他の市販薬やアルコール等の嗜好品への曝露が否定されているか、薬物への曝露の時期は発生学的に妥当かなどについて、慎重に吟味する必要がある。

なお、妊娠可能年齢の女性が比較的使用する頻度が高いと考えられる薬剤では、ある症例報告がなされた後に、曝露例における奇形児出産の類似報告が続くことがある。こうした場合には、報告に含まれる危険性の把握に努めるとともに、薬物使用母集団の規模を推察し、レポーティング・バイアスの存在に留意する必要がある。これは、既報告が存在しない状況下では自然の奇形発生率に含まれる先天異常と考えて報告に至らない症例でも、一つの報告が存在することによって、医師が真摯に取り組めば取り組むほど科学への義務感から報告が続くことが予想されるためである。

・副作用自発報告

製薬企業によって収集される市販後調査では、一般に有害事象の発現した事例をモニタリングする手法がとられており、一般的な市販後調査では有害事象の発現しなかった事例を積極的に収集するシステムはない。このため、製薬企業が収集する妊婦服薬事例は、一般に新生児に異常が認められたものが多くなる傾向を有していることを加味したうえで情報を評価・利用する必要がある。

なお、このデータは、論文誌への投稿と異なり、他の要因等に関する審査がされていない素データである点でも前述の症例報告と異なる点に留意する必要がある。

・サーベイランス報告

製薬企業が市販後に行う「特定使用成績調査」では、調査の委託医療機関から妊婦服薬例とその出産結果を無作為に収集する方式が採られている。海外の使用例登録制度などと並んで、自発報告よりも使用実態に近い結果が得られる可

能性がある。

いずれにしても、記述型研究に位置づけられるものであり、薬理学的、体内動態学的な妥当性や、生殖試験などの発生学的なデータを合わせて検討する必要がある。

・症例シリーズ研究

当該薬物療法を必要とする妊婦を多数治療している医療機関、あるいは催奇形情報センターやそのネットワークから、複数例の妊婦薬物使用例の出産結果が報告されることがある。

対照群はなく安全性を確立するものではないが、調査方法自体がバイアスを排除できる体制で調査されているものでは、個発の症例報告よりも一定結論を推察するのに参考になる。サーベイランス報告同様に、生物学的な妥当性を合わせて検討する必要がある。

3) 動物の生殖試験

医薬品が製造承認を得て市販される前に、動物を用いた生殖試験が行われている。ビタミンA誘導体やアルコールなどのように動物を用いた生殖試験で催奇形性が認められた薬物で、ヒトにおいても催奇形性が確認された薬物があり、ヒト妊婦における催奇形性を直接評価した情報が極めて限られている現状からは貴重な情報といえる。

一方、動物実験で催奇形性が認められても、ヒトでは催奇形性との関連が見出されない薬物や、ある種の動物では催奇形性が認められなくてもヒトで催奇形性が疑われる場合もあり、ヒトへの外挿は単純ではない(詳細は本誌他稿を参照)。

特に、動物実験では臨床用量より高用量を用いるため、臨床とは異なる薬理作用が発現したり、母動物の毒性による間接的影響が認められる場合がある。これらは、一般的な全身毒性として、脱水や栄養障害を介する場合と、イトラコナゾールのように内分泌環境の変化や、降圧薬のように全身循環や胎盤血流量の変化を伴う

場合がある。いずれにしても、動物実験のデータを臨床判断に直接使用することは困難だが、少なくとも当該実験系における母動物の変化を考慮したうえで、胎児の変化や異常を評価する必要がある。

催奇形に関する服薬時期の危険度⁵⁾

妊娠中の薬物の使用が、催奇形の点で胎児に影響を及ぼすかどうかは、前述の薬物の危険度とともに服用時期が重要な要素となる。

もっとも危険な時期は、胎児の中枢神経や、心臓、消化器、四肢などの臓器や器官が発生、分化する時期である妊娠4週目～7週目末までの期間である。

虎の門病院の妊娠と薬相談外来では、この時期を催奇形作用に関して薬剤に対して最も敏感な「絶対過敏期」として位置づけている。

1) 受精前から妊娠27日目まで(無影響期)

受精前に薬物の影響を強く受けた卵子は、受精能力を失うか、受精しても着床しないか、妊娠早期に流産として消失すると考えられている。この時期に影響を受けて出生にいたる可能性があるとするれば、染色体異常などの遺伝子レベルの異常で、いわゆる催奇形は発生しないと考えられている。

また、受精後2週間(妊娠3週末まで)以内の薬物による影響形態は、「all or noneの法則」と呼ばれている。受精後何日目から催奇形臨界期に入るかは、サリドマイドの事例調査により明らかにされている。月経周期が28日型の妊婦で月経初日から33日目ぐらいまではサリドマイドを使用していてもその児に奇形は生じていない。したがって、この時期の投薬については、胎児への影響を基本的には考慮する必要がないため無影響期と位置づけている。

表2 サリドマイド奇形の感受期

奇形の型	感受期 (月経日齢)
無耳	34 ~ 38 日
指無形性	37 ~ 40 日
上肢欠如	38 ~ 43 日
股関節脱臼	38 ~ 48 日
上肢アザラシ症	38 ~ 49 日
耳介奇形	39 ~ 43 日
手の指放線奇形	39 ~ 45 日
下肢欠如	41 ~ 45 日
下肢アザラシ症	42 ~ 47 日
足の指放線奇形	45 ~ 47 日
母指三指節	46 ~ 50 日
囊胞腎	33 ~ 34 日
心奇形	38 ~ 45 日
十二指腸閉塞	40 ~ 45 日
直腸狭窄	49 ~ 51 日

2) 妊娠 28 日目～50 日目まで (絶対過敏期)

この時期は胎児の中樞神経、心臓、消化器、四肢などの重要臓器が発生・分化する時期にあたり、催奇形という意味では胎児が最も薬物の影響を受けやすい過敏期になる。

妊婦がサリドマイドを服用した時期と、それによって生じた奇形の間には明確な相関が指摘されており (表2)、最終月経から32日目以前、あるいは52日目以降の服用では奇形が発生していない。

ただし、胎芽・胎児の発育には相当の個体差があり、最終月経から胎齢を推定する方法そのものにもある程度のばらつきがあるので、絶対過敏期の臨床的な境界日をあいまいにしていることに留意しておく必要がある。

この時期の薬剤の投与は、治療上不可欠なものに限るとともに、催奇形の危険度の低い薬剤を選択するなど特に慎重な配慮が必要である。胎児への催奇形性・毒性がヒトで問題となることが疫学調査などで明確にされている薬物を表3にまとめた⁶⁾。

3) 妊娠 51 日目～112 日目まで (相対過敏期, 比較過敏期)

胎児の重要な器官の形成は終わっているが、性器の分化や口蓋の閉鎖などはなお続いている。催奇形性という意味で薬剤に対する胎児の感受性は次第に低下するが、催奇形性のある薬剤の投与はなお慎重であったほうがよい。

胎児の外陰部はアンドロゲンによって男性化することが知られている。妊娠8週をすぎると睾丸からのアンドロゲンの分泌が認められ、これによって肛門生殖器間の距離の延長や陰唇隆起の癒合が始まる。妊娠11週にはおよそ外観で男女の区別が可能になり、妊娠12～14週頃には男性化が完成する。しかし、睾丸が陰嚢内に下降するのはさらに遅く、妊娠7～8カ月になってからである。つまり、外性器に関する薬物臨界期は相当長いことになる。

4) 妊娠 113 日～分娩まで (潜在過敏期)

この時期の薬物の投与によって、内因性に奇形のような形態的異常は形成されない。胎児の機能的発育に及ぼす影響や発育の抑制、子宮内胎児死亡のほか、分娩直前では新生児の適応障害や薬物の離脱症状などである。

この時期の薬物の催奇形性として、問題になるのは、羊水過少症を引き起こすACE阻害薬、ARBなど特殊な薬剤に限定される。

一方、胎児の機能への毒性として、非ステロイド性解熱鎮痛薬による胎児動脈管の収縮の問題がある。妊娠後期に非ステロイド系抗炎症薬が投与されると胎児に移行し、動脈管の開存に欠かせないプロスタグランディンの生成を阻害するため、胎児の動脈管が収縮してしまい、胎児に肺高血圧と右心不全が生じるおそれがある。

5) 妊娠希望女性のパートナーとなる男性の薬物使用

薬物の影響を受けた精子は受精能力が障害されるか、受精に至ってもその受精卵は着床しにくかったり、妊娠早期に流産する可能性が高い

表3 ヒトで催奇形性・胎児毒性を示す証拠が報告されている薬物*

一般名又は薬物群名	代表的な商品名	報告された催奇形性・胎児毒性
アミノグリコシド系抗結核薬	カナマイシン注、ストレプトマイシン注	非可逆的のⅧ脳神経障害、先天性聴力障害
アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I) /アンギオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)	カプトプリル、レニベース、他 /ニューロタン、バルサルタン、他	《中・後期》胎児腎障害・無尿・羊水過少、肺低形成、四肢拘縮、頭蓋変形
エトレチナート	チガソン	催奇形性、皮下脂肪に蓄積されるため継続治療後は年単位で血中に残存
カルバマゼピン**	テグレトール、他	催奇形性
サリドマイド	個人輸入・治験(多発性骨髄腫)	催奇形性：サリドマイド胎芽病(上肢・下肢形成不全、内臓奇形、他)
シクロホスファミド***	エンドキサンP錠	催奇形性：中枢神経系、他
ダナゾール	ボンゾール、他	催奇形性：女児外性器の男性化
テトラサイクリン系抗生物質	アクロマイシン、レダマイシン、ミノマイシン、他	《中・後期》歯牙の着色、エナメル質の形成不全
トリメタジオン	ミノ・アレビアチン	催奇形性：胎児トリメタジオン症候群
バルプロ酸ナトリウム**	デバケン、セレンカR、他	催奇形性：二分脊椎、胎児バルプロ酸症候群
非ステロイド性消炎鎮痛薬 (インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、他)	インダシン、ボルタレン、他	《妊娠後期》動脈管収縮、胎児循環持続症、羊水過少、新生児壊死性腸炎
ビタミンA(大量)	チョコラA、他	催奇形性
フェニトイン**	アレビアチン、ヒダントール、他	催奇形性：胎児ヒダントイン症候群
フェノバルビタール**	フェノバル、他	催奇形性：口唇裂・口蓋裂、他
ミソプロストール	サイトテック	催奇形性、メビウス症候群 子宮収縮・流早産
メソトレキセート	リウマトレックス、他	催奇形性：メソトレキセート胎芽病
ワルファリン	ワーファリン、他	催奇形性：ワルファリン胎芽病、点状軟骨異栄養症、中枢神経系の先天異常

* 抗がん剤としてのみ用いる薬物は本表の対象外とした。

** てんかん治療中の妊婦では治療上の必要性が高い場合は投与可。妊婦へ催奇形性に関する情報を提供したうえで、健康児を得る確率が高い(抗てんかん薬全般として90%程度)ことを説明し励ますことが必要と米国小児科学会薬物委員会より勧告されている。

*** 保険適用外で、膠原病(難治性の全身性エリテマトーデス、強皮症に合併する肺繊維症、血管炎症候群、他)に処方されることがあり注意が必要である。

と考えられている。薬物の毒性により障害された精子が出生に関与する可能性があるとするれば、染色体異常か遺伝子レベルの異常で、いわゆる催奇形のような形態的な異常は発生しない。

また、ヒト男性の精子形成期間はおおよそ74

日(±4～5日)とされるので、薬物の影響を考慮する必要がある場合には、受精前約3カ月以内に投与された薬物を考慮に入れる必要がある。

6) 服用時期の危険度の補正評価

子宮内膜症の治療薬ダナゾールは、アンドロゲン作用を有しており、妊娠中に連用した場合、女児の外性器の男性化を引き起こすことが報告されている。

ただし、ヒトアンドロゲン受容体の感受性は胎芽期8週間目以降とされており、通常の薬剤の絶対過敏期である4週始めから7週末の間では催奇形の危険は少なく、過敏期を受精後8週以降に補正して危険度を算出する必要がある。

骨への沈着が知られているテトラサイクリン系の抗生物質、羊水過少により胎児異常を引き起こすACE阻害薬・ARBなどについても、妊娠後期が過敏期となることが知られており、過敏期の補正が必要である。

妊娠による母体の変化と薬物動態の変化⁷⁾

妊娠による母体の変化が、薬物の体内動態に影響を及ぼすことが報告されており、母体の健康管理の観点と、副作用防止の両面から慎重な薬物投与設計が望まれる。この変化を説明するものとして、排泄にかかわる腎機能、血中濃度にかかわる分布容積、薬効発現に関与する遊離薬物の指標となる蛋白結合率などがある。

胎児への毒性が比較的少ないと考えられてい

るβラクタム系の抗生物質に関して、体内動態を規定する、分布容積、クリアランスの実際の変化が報告(表4)されている。

1) 腎機能の変化

妊娠中は、徐々に腎血流量が増えて腎クリアランスが高まることが知られている。このため、アンピシリンやジゴキシンなどの腎排泄型の薬物は、妊娠前と比べて排泄が速くなり血中濃度が低下する可能性がある。

2) 肝機能の変化

妊娠中は、肝血流に大きな変化はなく、薬物の肝排泄については大きな変化がないことが報告されている。しかし、肝で代謝されるクリンダマイシンの排泄速度は妊娠中に増加しているとの報告もあり、個々の薬物について確認が必要である。

3) 分布容積の変化

妊娠中は、血漿容積が50%程度増加し、心拍出量が約30%増えることが知られている。また、妊娠中にみられる体水分量の増加は、平均すると約8lで、その6割は胎盤、胎児および羊水中に、残りの4割は母体の組織に分布すると考えられている。このため、同じ投与量では多くの薬物の血清中濃度が低下することが報告されている。

4) 蛋白結合の変化

妊娠中は、薬物の蛋白結合が低下することが報告されている。これは遊離型の薬物が増加す

表4 妊娠期の薬物体内動態の変化⁷⁾

		半減期 $t_{1/2\beta}$ (分)	分布容積 (l)	クリアランス (ml/分)
アンピシリン	[妊娠時]	52.4 ± 3.9	32.8 ± 2.5	450 ± 31
	[非妊娠]	69.6 ± 6.1	34.5 ± 2.7	370 ± 30
ピペラシリン	[妊娠時]	46.5 ± 10	67.6 ± 11.8	1538 ± 362
	[非妊娠]	53.7 ± 4.6	41.9 ± 6.2	540 ± 75
セフトキシム	[妊娠時]	44 ± 5	17.8 ± 1.9	282 ± 34
	[非妊娠]	58 ± 8	16.3 ± 2.1	198 ± 27
イミベネム	[妊娠時]	36 ± 8	47.1 ± 14.8	973 ± 47
	[非妊娠]	41 ± 16	18.9 ± 5.8	338 ± 85

ることを意味している。遊離型の薬物は、組織への移行が容易なため、結果として大きな分布容積となる。フェニトイン、ジアゼパム、バルプロ酸ナトリウムなどの抗けいれん薬の蛋白結合は妊娠第3半期にむかって減少することが報告されており留意する必要がある。

薬物の胎盤通過⁸⁾

母体に投与された薬物は、一部の例外を除いて胎盤を通過して胎児へ到達する。胎盤の通過性は、妊婦へ投与する薬物を選択するうえで重要な因子である。胎盤通過性を左右する要因として以下のものが知られている。

1) 薬物の分子量

分子量が300～600程度の薬物は比較的容易に胎盤を通過し、1,000以上になると通過しにくい。抗凝固療法が必要な妊婦では、胎盤通過性の高いワルファリンではなく、通過性の少ないヘパリンが選択される。

2) 薬物の脂溶性

脂溶性の薬物は、水溶性の薬物より容易に胎盤を通過する。このため脂溶性のビタミンAやフェノバルビタールなどは容易に胎児へ移行する。

3) 薬物の蛋白結合

ジゴキシンやアンピシリンなどの蛋白結合率が低い薬物は胎児および羊水に比較的高い濃度が到達する。一方、蛋白結合率が高い薬物は、遊離型薬物のみが胎盤関門を通過するために、一般に母体において高く、胎児では低い濃度となる。

4) 胎児血 pH の違い

胎児血のpHは、母親よりもわずかに低く、このpHの相違がイオントラッピングと呼ばれる効果を及ぼすことが知られている。pKa値が血液pHに近い弱塩基の薬物は、母体血中では

主に非イオン型で存在するため胎盤を通過しやすくなる。胎盤を通過した薬物は、より酸性の胎児血と接触しイオン化するため胎児側では非イオン型薬物の濃度が低下して、濃度勾配を生じ、母体側から胎児側へ向かってさらに薬物が移動することにつながる。逆に、弱酸性の薬物では、胎児から母体循環への移動が起こる。

5) 胎盤による薬物代謝

副腎皮質ホルモン剤のうち、プレドニゾロンは胎盤で代謝されやすく大部分が失活する。したがって、喘息やSLEなどで母体が治療目的の場合は、プレドニゾロンが処方される。一方、胎児の肺成熟を期待する場合など、胎児が治療目的であれば、胎盤で代謝されにくいデキサメサゾンやベタメサゾンが処方される。

服用量・投与経路別の評価

本稿では、薬物自体の催奇形性・毒性を評価するという観点から、くすりを表現する用語として、主に「薬物」を用いてきた。臨床で使用する薬物は、全身投与を目的とした「注射剤」「内服剤」の他に、局所投与を目的とした外用の「貼付剤」「軟膏剤」や「吸入剤」「点鼻」「点眼」などの剤形がある。ここでは、剤形の相違を意識し「薬剤」の用語を用いて、これら投与経路と胎児曝露量を考慮に入れた薬剤の催奇形性・毒性の評価と、同様に胎児曝露量を反映しうる服用量の評価について触れることとする。

1) 服用量による補正評価

日常診療で処方される薬物に関して、妊婦への投薬に際して承認を得た用法・用量の範囲内の投与量で催奇形の危険度に明確な違いがあるとの根拠が示されているものは多くはない。

一方、一定の催奇形の危険度が知られているいくつかの薬物では、その服用量により催奇形

の危険度を補正して評価しうると考えられる根拠が示されているものがある。

用量によって催奇形の危険度が変わる典型的な薬物として、ビタミンAがあげられる。

5,000単位未満の使用は食事による栄養摂取の範囲内であり、催奇形の危険度の増大は考えられない。一方、大量（大量の閾値については、10,000単位、25,000単位、40,000単位とする報告がある）を継続して使用した場合、催奇形の危険度が増大することを示した疫学調査が報告されており注意が必要である。

また、ワルファリンによる胎芽病が1日5mg以上を服用した妊婦で、それ以下の量を服用していた妊婦と比較して好発するようだと指摘した報告がある⁹⁾。

2) 投与経路による補正評価

内服剤、注射剤と比較して、外用や点眼では薬物の全身循環への移行が少ないことが知られている。

ニューキノロン系の抗菌薬であるレボフロキサシンを食後に200mg内服した際の最高血中濃度は、およそ2 μ g/mlに到達する¹⁰⁾のに対して、健康成人に市販のレボフロキサシン点眼液を1回2滴、1日4回、2週間点眼した際の最終点眼1時間後の血中濃度は、定量限界である0.01 μ g/ml以下であった¹¹⁾ことが報告されている。胎児曝露量を反映しうる母体血中薬物濃度は、吸入、塗布、貼付、点眼、点鼻などの外用では患部に直接投与する剤形となるため全身投与と比較して投与量が少なくすむこと、患部からの薬物吸収が完全でないため母体の全身曝露量はさらに少なくなることから、内服とは比較にならないほど少ないことがわかる。

したがって、こうしたケースでは、薬物自体の危険度を投与経路により軽減して評価することが必要となる。

一方、外用投与に区分されても、肛門から適用する坐剤や一部の貼付剤では内服剤と比較し

て、胎児曝露量を反映する母体の全身曝露量に大差がないものも存在する。

気管支喘息の治療に用いられる β 刺激薬であるツロブデロールの貼付剤2mgを単回24時間貼付した際の最高血中濃度は約1.35 ng/mlで、AUCは27.8 ng $\cdot$ hr/mlであった¹²⁾。一方、ツロブデロール錠1mgを2錠内服した際の最高血中濃度は約6 ng/mlで、AUCは30.5 ng $\cdot$ hr/mlであった¹³⁾と報告されている。特に、貼付剤、坐剤では、母体の血中濃度パラメータから胎児曝露量を推察して投薬の際に考慮する必要がある。

おわりに

くすりの催奇形性・胎児毒性を考える際には、生殖における自然の奇形発生率を基本に置いたうえで、判断根拠を提示する各種の情報の特徴と証拠としての強度、真実からの隔たりが情報に混入する際の要因を十分に考察する必要がある。

特に、催奇形性・毒性を明確に把握するためには、適切なヒト解析的研究が得られて、薬理学的な奇形発現機序の解明や、発生学的な合理性を伴うことが必要である。

しかし、一部の薬物を除くと、コホート研究やケース・コントロール研究が得られないのが現状である。また、詳細な検索の結果得られた研究の結論が相反するケースもみられる。

こうした状況下で、限られた情報からくすりの催奇形性や胎児毒性を考察するには、網羅的に情報を收拾したうえで、本稿で紹介したように得られたデータの合理性を薬剤疫学的な観点、臨床薬理学的な観点、体内動態学的な観点、発生学的な観点から考察する必要がある。

本稿で紹介した基本的な知識が読者の皆様の参考になれば幸いである。

- 1) JL. Schardein: Chemically Induced Birth Defects 3rd. MARCEL DEKKER, INC, p.2, 2000.
- 2) Wide K, Winbladh B, Kallen B: Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. Acta Paediatr 93 (2): 174-176, 2004.
- 3) <http://ctr.gsk.co.uk/Summary/paroxetine/epip083part2.pdf>
- 4) D:Saia PJ: Pregnancy and delivery of a patient with a Starr-Edwards mitral valve prosthesis. Obstet Gynecol 28:469-472, 1966.
- 5) 佐藤孝道・他: 実践妊娠と薬 (佐藤孝道), pp3-13, じほう, 1994.
- 6) 林昌洋: 妊娠と薬物. 日本産科婦人科学会雑誌 58 (6): N77-N88, 2006.
- 7) Gideon Koren: Maternal-Fetal Toxicology 3rd. (Gideon Koren). p9, MARCEL DEKKER, INC, 2001.
- 8) 林昌洋: 病気と薬剤 4 版 (日本薬剤師会), pp849, 薬事日報社, 1996.
- 9) Vitale N, De Feo M, et al.: Anticoagulation for prosthetic heart valves during pregnancy: the importance of warfarin daily dose. Eur J Cardiothorac Surg 22 (4): 656-657, 2002.
- 10) クラビット錠, 添付文書, 体内動態の項, 2006.
- 11) クラビット点眼液, 添付文書, 体内動態の項, 2005.
- 12) ホクナリンテープ 2 mg, 添付文書, 体内動態の項, 2006.
- 13) ベラチン錠, 添付文書, 体内動態の項, 2006.

著者連絡先

(〒105-8470)
東京都港区虎ノ門2-2-2
虎の門病院薬剤部
林 昌洋

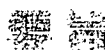
妊娠とくすり

3. 「妊娠と薬相談外来」

—虎の門病院—

山根律子・板谷裕子・田中真砂・林昌洋
薬剤部医薬情報科。

Key Words/妊娠と薬



虎の門病院の「妊娠と薬相談外来」では、妊娠と気づかずに薬を服用した場合など、薬剤の胎児への影響について心配する妊婦の相談に、1988年より応じている。今回はこの外来のシステムや実績、当院における危険度評価、また、妊婦に催奇形に関する薬剤情報を提供する際の留意点、相談事例の解析についてご紹介する。最近では、ストレス社会を反映してか、抗不安薬の相談件数が上昇している。

析についてご紹介する。

はじめに

虎の門病院では、1988年4月から産婦人科と薬剤部が共同で「妊娠と薬相談外来」を開設している。この外来は、薬剤の胎児への影響を心配する妊婦の不安に応えることを目的として、カウンセリング形式で相談に応じている。相談者には、妊娠と気づかずに薬を服用した場合や、慢性疾患の治療のために薬を使用して妊娠を予定している場合の、2タイプがある。相談者数は2006年10月までに8,800例を超えている。

今回はこの外来のシステムや実績、当院における危険度評価、また、妊婦に催奇形に関する薬剤情報を提供する際の留意点、相談事例の解

「妊娠と薬相談外来」のシステムについて

当院の妊娠と薬相談外来のシステムについて紹介する(図1)。相談者が受診するパターンは、妊婦自身がインターネットや妊婦向けの雑誌などからこの外来の存在を知り、直接受診を申し込む場合と、あらかじめ調査票が設置してある東京近郊のクリニックや病院の産婦人科医からの紹介で受診する場合とがある。いずれにしても、薬剤部医薬情報科が窓口となっており、受診手順・予約日時の管理、薬剤の催奇形性情

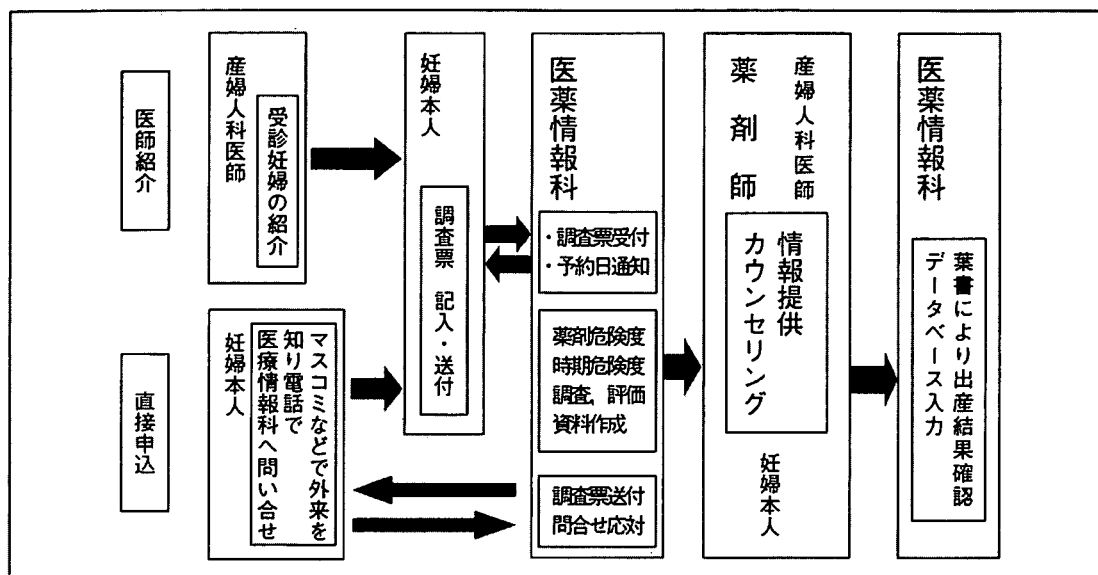


図1 妊娠と薬相談外来のシステム

報の調査・評価、産婦人科医との事前打ち合わせ、外来までの準備を行っている。

薬剤部医薬情報科では、患者からの受診申込書を兼ねる調査票が届き次第、記載内容を確認し、予約日を電話で伝える。外来日は毎週水曜日の午後である。予約日は調査票が届いてからおおよそ2週間後の水曜日にあたるよう配慮している。

外来当日は産婦人科の診察室で産婦人科医と薬剤師が同席してカウンセリングを行っている。薬剤師は、使用した薬剤の胎児に及ぼす影響に関する情報について、また、産婦人科医は、一人一人の妊娠の経過にあわせて、服用した時期の危険度、自然の奇形発生率、総合評価について説明している。

また、本外来の特徴として、自由意思で同意が得られる妊婦から、出産結果に関する情報を郵送形式で受け、妊娠中の服用による胎児の影響に関する独自のデータベースを構築している。データベース構築により、この出産結果情報が次回以降の相談妊婦に当院相談事例として還元されている。妊婦を対象とした臨床試験は倫理

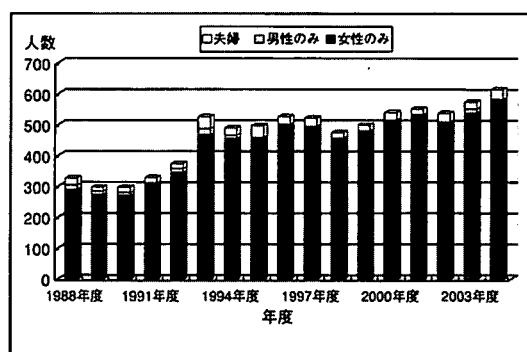


図2 相談者数の推移

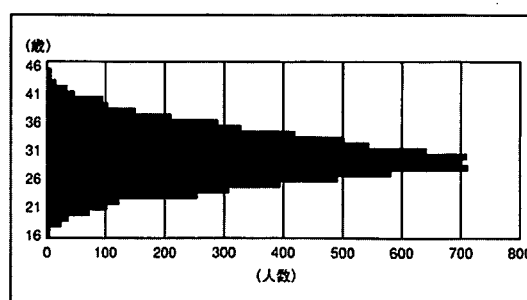


図3 女性年齢別人数 (5,694人)

的問題から行われなため、妊娠中の服用と胎児への影響に関する医薬品情報はきわめて少ないのが現状である。相談外来の実践という胎児

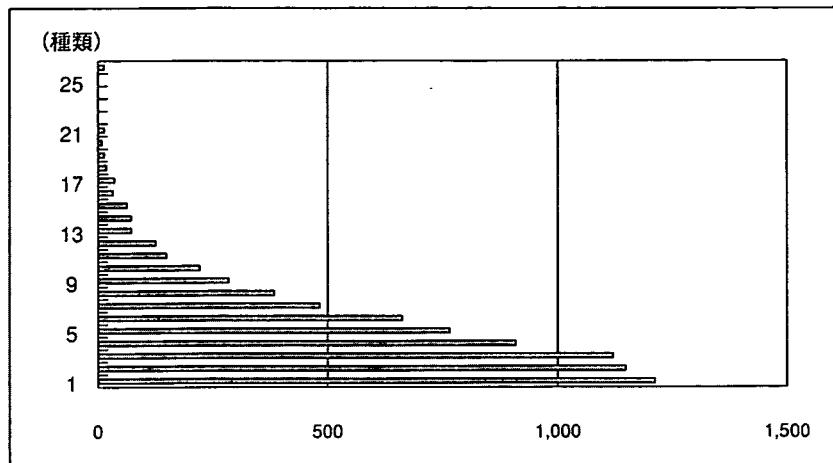


図4 併用薬剤数

の命を救う取り組みが、次世代の服用妊婦の胎児の命を救う情報構築にもなるという、妊娠と薬相談外来ならではの利点を生み出している。

「妊娠と薬外来」の実績

1988年4月～2005年3月までの相談者の概要を紹介する。相談者数の年度別推移では、1988年からの4、5年は年間平均300人程度、その後は年間500人程度に推移していたが、最近では年間およそ600人と増加している(図2)。近年、情報化社会のなか、インターネットの普及などによりこの外来の存在を知る妊婦の数が増えたことが理由の一つに考えられる。妊娠の有無では、妊娠中の相談が9割を占めている。相談者の年齢は16～48歳まで幅広く分布(図3)しているが、28～30歳が最も多い。妊婦が服用していた薬品数は、5種類以内が多い(図4)が、最多は40種類であった。薬剤を服用していた時期は、絶対過敏期が63.4%と多いが、無影響期の服用薬も30.1%(図5)ある。胎児が薬物の影響を最も受けやすい絶対過敏期と呼ばれる器官形成期は、妊娠4週はじめからの時期にあたる。生理の周期は必ずしも一定ではなく、

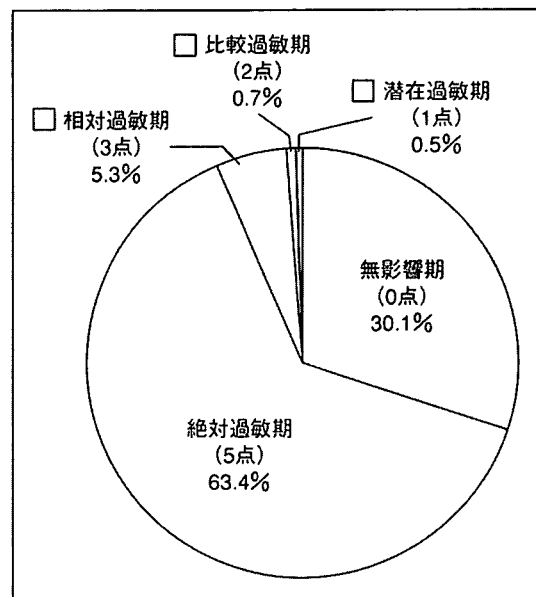


図5 薬剤服用時期 (妊娠女性に限る)

妊娠とは気づかないあるいは生理が少し遅れていると自覚した時期が絶対過敏期に相当することが多く、危険度の高い時期の服用が多いことの原因と考えられた。妊婦が服用していた薬剤の処方者は、内科、耳鼻咽喉科などの産婦人科以外の医師が最も多く、薬局で購入した薬剤を服用していた妊婦がこれに次いで多かった(図6)。産婦人科医は妊娠可能な年齢の女性に処方する際は妊娠の有無を確認することが常識になって

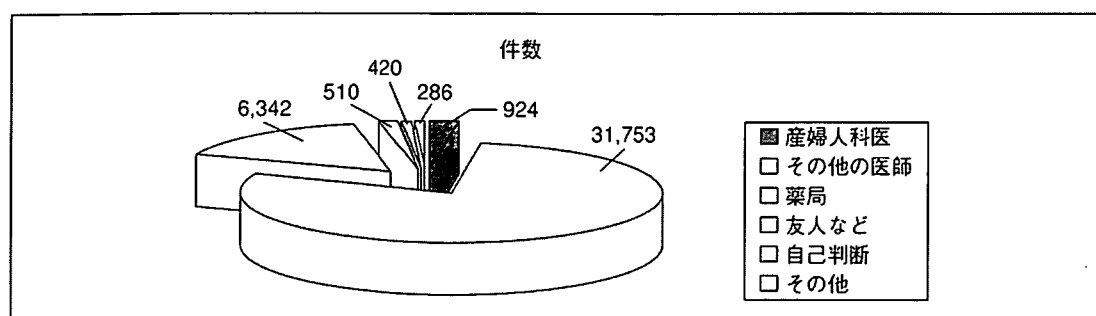


図6 処方者 (合計 40,235 件)

表1 妊娠転帰 (回収率)

相談数	7,968
未回収	1,916
回収	6,052
満期出産 (生存)	5,539
早産生存	191
早産死亡	8
死産	21
分娩後死亡	8
自然流産	193
人工流産	78
その他	14

いるが、産婦人科以外の診療科で処方する場合や薬局で医薬品を販売する際にも同様の注意が必要なることを示唆している。

妊娠転帰は (表1) に示した通りである。出産結果の回収率は、84.9%と臨床における調査としては比較的高い回収率である。

胎児危険度算出方法¹⁾

1. 薬物自体の危険度評価

わが国では、妊娠期の薬物投与に関する危険度の公的評価として、厚生労働省薬務局長通知 (薬発第607号) に基づく医療用医薬品添付文書の使用上の注意、妊婦、産婦、授乳婦への投

与の項の記載がある。

妊婦、産婦、授乳婦に注意する必要がある場合や、適正使用に関する情報がある場合に、必要な注意を記載することとなっている。また、動物実験、臨床使用経験、疫学的調査などで得られている情報に基づき、必要な事項を記載するよう定められている。

添付文書の措置に「投与しないこと」、「投与しないことが望ましい」と記載された薬剤は、妊婦には処方しないことが原則である。したがって、合併症を有する女性が妊娠を希望する際のカウンセリングでは、妊婦禁忌であること、ならびにその理由を説明し、あらかじめ主治医と協議するよう指導する。

一方、妊娠に気づかず服用してしまい、催奇形の危険度や妊娠継続の可否を問われた場合には、この記載は必ずしも参考にはならない。これは、対応する理由が「催奇形性を疑う症例のある」ものから「妊娠中の投与に関する安全性が確立していない」ものまで含まれており、「投与しないこと」と記載された薬剤のすべてに催奇形性があるわけではないためである。

このほか、米国ではFDAによって胎児に対する薬剤の危険度を分類する基準が示されている。この「FDA Pregnancy Category : 薬剤胎児危険度分類基準」は、カテゴリーA、B、C、D、Xの5段階で「ほぼ安全」なAから「禁忌」に相当するXまで、順次危険度が増大する評価

表2 薬剤催奇形危険度評価点

5点	- 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、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。
4点	- 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。 - または、疫学調査は行われていない、および催奇形に関する信頼性の高い症例報告が複数ある。
3点	- 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が、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がたい。
2点	- 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、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がたい。
1点	- 疫学調査は行われていない、および催奇形を肯定する症例報告はない。 - および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。
0点	- または、局所に使用するものおよび漢方薬。 - 疫学調査で催奇形の傾向はない、および催奇形を肯定する症例報告はない。 - および生殖試験は行われていないか、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。

表3 催奇形性調査資料

1. 厚生労働省	医薬品等安全性情報
2. 製薬企業	添付文書、市販後調査、生殖試験
3. 生殖毒性成書	Drugs in Pregnancy and Lactation 実践 妊娠と薬 催奇形性等発生毒性に関する医薬品情報
4. 医薬品集等	AHFS-DI, Drugdex, Martindale
5. データベース	TERIS, REPROTOX, SHEPARD'S
6. 文献検索	PubMed, EMBASE, iyakuSearch, 医中誌 Web など
7. 当院相談事例のデータベース	

基準となっている。動物の生殖試験、ヒトの催奇形情報をもとに、薬剤の危険度をランク付けする条件が具体的に示されており、臨床の薬物治療においても参考になる。ただし、分類基準はFDAのものであっても、その割り付けが製薬企業にまかされている場合には、わが国の添付文書と同様なバラツキがみられることがあり、注意が必要となる。

そこで、当院の「妊娠と薬相談外来」では、薬剤の危険度を標準化して評価するために表2に示した「薬剤催奇形危険度評価点」を定めて、疫学調査、症例報告、生殖試験の順で情報に重み付けした危険度評価をしている。また、調査資料を表3に示した。

2. 服用時期の危険度評価

妊娠期間中の薬剤の服用が、胎児に影響を及

ばすかどうかは、前述の薬物の危険度とともに服用時期が大きな要因となる。

催奇形の観点からもっとも危険な時期は、胎児の中樞神経や、心臓、消化器、四肢などの臓器や器官が発生、分化する時期にあたる妊娠4週目～7週週末までの期間と評価している。当院では、この期間を、催奇形性に関して薬剤に最も敏感な「絶対過敏期」として服用時期の危険度を5点とし、以下「服用時期の危険度評価点」(表4)にしたがって、相対過敏期3点、比較過敏期2点、潜在過敏期1点、無影響期0点と5段階に分類している。

3. 催奇形危険度の総合評価

妊娠中に使用した薬物が胎児に及ぼす影響は、薬物自体の危険度と服用時期の危険度によって左右される。最も危険な5点に位置づけられる薬物でも、無影響期である最終月経開始日の0日目～27日目の間に服用したのであれば、影

響があったとすれば妊娠が成立しない。一方、妊娠が成立していれば胎児に影響はなかったものと考えられる。逆に、最も危険な絶対過敏期であっても、服用した薬物が食物やお茶などに含まれている程度の量のビタミンや乳酸菌などであれば、その危険度は考慮する必要はないものと評価できる。

当院では、下記の式によって薬物の危険度点数と服用時期の危険度点数を乗じた点数を算出し、それを胎児危険度点数として、0～6点は「影響なし」、7～11点は「注意」、12～19点は「警戒」、20～25点は「危険」の4段階に分け評価(表5)している。

胎児危険度点数＝

薬物自体の危険度点数×服用時期の危険度点数
胎児危険度算出式

表4 服用時期の危険度評価点

最終月経開始日からの日数	評価点
0日～27日目	無影響期 0点
28日～50日目	絶対過敏期 5点
51日～84日目	相対過敏期 3点
85日～112日目	比較過敏期 2点
113日～出産日まで	潜在過敏期 1点

この総合点は、複数の職種間、複数のスタッフ間で胎児危険度を標準化して共有する際に有用だが、薬物危険度を規定する疫学調査、ヒト症例報告の情報量、催奇形確率の増過度、疫学調査の種別による信頼度を厳密に反映したものではない。実際に妊婦カウンセリングや催奇形情報の提供を行う際には、根拠情報一つ一つを薬剤師、医師が確認して対処する必要がある点

表5 胎児危険度点数(総合評価)

総合得点	判定	患者への説明
0～6	無影響	薬剤による胎児への催奇形性は、まったく考えられない。胎児に奇形が起こる確率は薬剤を服用しなかった人とまったく同じである。
7～11	注意	薬剤による胎児への催奇形性は、皆無とはいえない。しかし、胎児に奇形がある確率は薬剤を服用しなかった人と同じかそれとほとんど差はない。薬剤が市販後間もない新薬であったり、ヒトでは否定的であるが一部の動物実験で催奇形作用が報告されているために安全といい切れただけで、まず安全と考えられる。
12～19	警戒	胎児への催奇形性の可能性はあるが危険性は低い。薬剤を服用していない場合に胎児に奇形がある確率を1%とすると、この危険性が2～3%程度になるかもしれない。専門家は人工妊娠中絶を考慮する対照になるとは考えない。
20～25	危険	薬剤の服用によって胎児に奇形がある可能性は服用しなかった場合と比較して明らかに増加する。これを理由に人工妊娠中絶が行われたとしても、一部の専門家はその判断が根拠のないものとは考えない。