

Table 1: Reproductive and developmental findings in rats given DBHCB.

DBHCB (mg/kg/day)	0 (control)	2.5	25	250
No. of pairs	10	10	10	10
Copulation index (%) ^b	90	100	100	100
Fertility index (%) ^c	100	100	100	100
No. of pregnant females	9	10	10	10
Precoital interval (days) ^a	4.9 ± 4.4	3.4 ± 3.8	2.7 ± 1.3	2.8 ± 1.5
Gestation index (%) ^d	100	100	100	100
Gestation length (days) ^a	21.9 ± 0.4	21.9 ± 0.3	22.0 ± 0.4	22.0 ± 0.2
No. of litters	9	10	10	10
No. of corpora lutea ^a	16.1 ± 1.9	15.7 ± 1.8	15.3 ± 1.5	16.0 ± 1.9
No. of implantations ^a	15.3 ± 1.7	14.8 ± 1.5	14.1 ± 1.2	14.2 ± 3.2
Preimplantation loss (%) ^{a,e}	6.1 ± 4.3	6.6 ± 8.4	7.5 ± 7.0	10.9 ± 17.3
Delivery index (%) ^{a,f}	91.1 ± 7.2	93.8 ± 7.0	91.0 ± 13.8	96.5 ± 5.7
No. of pups delivered ^a	14.1 ± 2.2	14.0 ± 1.9	12.8 ± 2.0	14.0 ± 3.1
No. of live pups ^a	14.0 ± 2.2	13.9 ± 1.9	12.8 ± 2.0	13.9 ± 2.9
No. of stillborn ^a	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	0	0.1 ± 0.3
ratio of live pups (female/total) ^a	0.53 ± 0.09	0.50 ± 0.15	0.53 ± 0.09	0.61 ± 0.16
Viability index during lactation (%) ^{a, g, h}				
Day 0	99.2 ± 2.4	99.3 ± 2.3	98.8 ± 3.7	98.8 ± 2.6
Day 4	100	98.8 ± 2.6	97.6 ± 4.0	97.7 ± 3.7
Male pup weight during lactation (g) ^a				
Day 0	6.5 ± 0.5	6.5 ± 0.5	6.8 ± 0.3	6.5 ± 0.4
Day 4	9.3 ± 1.1	9.4 ± 0.9	10.2 ± 0.7	9.6 ± 1.4
Female pup weight during lactation (g) ^a				
Day 0	6.0 ± 0.4	6.2 ± 0.5	6.3 ± 0.4	6.1 ± 0.4
Day 4	8.9 ± 1.0	9.0 ± 0.8	9.7 ± 0.7	9.1 ± 1.5

^a Values are given as the mean ±SD.

^b Copulation index (%) = (no. of females with successful copulation/no. of females paired) x 100.

^c Fertility index (%) = (no. of females pregnant/no. of females with successful copulation) x 100.

^d Gestation index (%) = (no. of females that delivered live pups/no. of pregnant females) x 100.

^e Preimplantation loss (%) = [(no. of corpora lutea - no. of implantations)/no. of corpora lutea] x 100.

^f Delivery index (%) = (no. of pups delivered/no. of implantations) x 100.

^g Viability index on postnatal day 0 (%) = (no. of live pups on postnatal day 0/no. of pups delivered) x 100.

^h Viability index on postnatal day 4 (%) = (no. of live pups on postnatal day 4/no. of live pups on postnatal day 0) x 100.

Table 2: Hematological findings in male and female rats given DBHCB

DBHCB (mg/kg/day)	0 (control)		2.5		25		250	
		5	5	5	5	5	5	5
No. of male rats		5		5		5		5
RBC (106/mL)	8.18 ± 0.32 a		7.95 ± 0.31		8.07 ± 0.30		7.63 ± 0.36*	
WBC (103/mL)	9.41 ± 1.06		8.22 ± 2.94		8.10 ± 2.37		8.94 ± 1.13	
Hematocrit value (%)	45.6 ± 1.9		44.3 ± 0.9		44.7 ± 2.2		42.7 ± 1.7	
Hemoglobin concentration (g/dL)	15.2 ± 0.4		14.9 ± 0.5		15.1 ± 0.9		14.2 ± 0.7	
Platelet count (103/mL)	1063 ± 110		1145 ± 134		1202 ± 119		1205 ± 108	
MCV (fL)	55.7 ± 2.3		55.8 ± 1.5		55.4 ± 0.9		55.9 ± 0.7	
MCH (pg)	18.7 ± 0.7		18.7 ± 0.8		18.7 ± 0.4		18.6 ± 0.3	
MCHC (g/dL)	33.5 ± 0.7		33.5 ± 0.7		33.8 ± 0.4		33.3 ± 0.4	
Reticulocyte ratio (%)	2.60 ± 0.34		2.74 ± 0.57		3.00 ± 0.40		3.02 ± 0.44	
PT (sec)	8.52 ± 0.42		9.50 ± 0.97		9.20 ± 0.57		8.50 ± 0.58	
APTT (sec)	20.1 ± 0.8		20.9 ± 0.7		18.3 ± 1.0**		18.2 ± 0.7**	
No. of female rats		5		5		5		5
RBC (106/mL)	6.81 ± 0.49 a		6.90 ± 0.36		6.82 ± 0.14		6.50 ± 0.24	
WBC (103/mL)	5.95 ± 0.96		6.19 ± 1.38		6.34 ± 1.46		5.05 ± 0.71	
Hematocrit value (%)	40.2 ± 2.1		41.1 ± 1.7		39.4 ± 1.2		39.6 ± 2.3	
Hemoglobin concentration (g/dL)	13.4 ± 0.7		14.0 ± 0.8		13.1 ± 0.4		13.4 ± 0.8	
Platelet count (103/mL)	1468 ± 237		1518 ± 44		1496 ± 208		1503 ± 157	
MCV (fL)	59.1 ± 2.4		59.6 ± 1.8		57.8 ± 2.1		60.9 ± 1.5	
MCH (pg)	19.7 ± 0.8		20.3 ± 0.5		19.3 ± 0.7		20.5 ± 0.5	
MCHC (g/dL)	33.3 ± 0.2		34.0 ± 0.6		33.4 ± 0.7		33.7 ± 0.4	
Reticulocyte ratio (%)	6.48 ± 2.55		4.88 ± 1.04		4.48 ± 1.28		6.28 ± 2.55	
PT (sec)	7.38 ± 0.29		7.28 ± 0.19		7.42 ± 0.27		6.94 ± 0.32	
APTT (sec)	18.6 ± 1.2		19.1 ± 1.9		18.8 ± 0.3		14.7 ± 3.4	

a Values are given as the mean ±SD.

* Significantly different from the control, $p < 0.05$.

** Significantly different from the control, $p < 0.01$.

Table 3: Blood biochemical findings in male and female rats given DBHCB

DBHCB (mg/kg/day)	0 (control)		2.5		25		250	
	5	5	5	5	5	5	5	5
No. of male rats	5	5	5	5	5	5	5	5
ASAT (IU/L)	116 ± 26 a	92 ± 18	136 ± 28	121 ± 23				
ALAT (IU/L)	38.8 ± 3.7	39.2 ± 2.9	58.2 ± 25.5*	48.8 ± 7.5				
ALP (IU/L)	539 ± 57	476 ± 78	617 ± 178	943 ± 150**				
Total bilirubin (mg/dL)	0.052 ± 0.008	0.048 ± 0.016	0.046 ± 0.013	0.024 ± 0.009**				
BUN (mg/dL)	20.7 ± 1.2	19.7 ± 2.6	21.8 ± 1.9	21.3 ± 3.8				
Creatinine (mg/dL)	0.312 ± 0.053	0.274 ± 0.022	0.226 ± 0.037**	0.248 ± 0.022**				
Total cholesterol (mg/dL)	68.0 ± 6.9	58.4 ± 12.8	64.0 ± 7.3	61.2 ± 16.5				
Glucose (mg/dL)	186 ± 14	173 ± 14	190 ± 15	198 ± 27				
Total protein (g/dL)	5.60 ± 0.10	6.04 ± 0.27	6.26 ± 0.41**	5.92 ± 0.034				
Albumin (%)	51.5 ± 2.3	53.3 ± 1.8	58.6 ± 2.5**	61.0 ± 1.7**				
A/G ratio	1.07 ± 0.10	1.14 ± 0.09	1.42 ± 0.14**	1.57 ± 0.11**				
a1-Globulin (%)	20.4 ± 2.7	20.7 ± 2.5	19.1 ± 2.9	18.1 ± 1.2				
a2-Globulin (%)	9.4 ± 0.5	9.0 ± 0.3	7.8 ± 0.2**	7.6 ± 0.4**				
b-Globulin (%)	14.5 ± 0.9	12.9 ± 1.0**	10.6 ± 0.6**	9.0 ± 0.3**				
g-Globulin (%)		4.2 ± 1.0	4.2 ± 0.3	4.0 ± 0.8				
				4.2 ± 0.8				
No. of female rats	5	5	5	5				
ASAT (IU/L)	130 ± 11a	113 ± 37	106 ± 15	104 ± 23				
ALAT (IU/L)	59.0 ± 9.1	42.8 ± 7.8	49.4 ± 9.9	60.2 ± 15.3				
ALP (IU/L)	215 ± 29	185 ± 71	184 ± 56	194 ± 59				
Total bilirubin (mg/dL)	0.058 ± 0.016	0.074 ± 0.030	0.044 ± 0.011	0.056 ± 0.013				
BUN (mg/dL)	26.1 ± 8.2	17.3 ± 5.3	19.8 ± 4.1	18.9 ± 5.0				
Creatinine (mg/dL)	0.308 ± 0.044	0.290 ± 0.040	0.330 ± 0.029	0.282 ± 0.028				
Total cholesterol (mg/dL)	79.6 ± 16.8	58.4 ± 3.2*	57.6 ± 13.3*	64.2 ± 12.9				
Glucose (mg/dL)	109 ± 16	109 ± 13	120 ± 7	115 ± 24				
Total protein (g/dL)	5.74 ± 0.31	5.60 ± 0.27	5.54 ± 0.36	5.50 ± 0.22				
Albumin (%)	55.0 ± 1.8	54.2 ± 2.1	55.5 ± 0.8	55.4 ± 1.8				
A/G ratio	1.23 ± 0.09	1.19 ± 0.10	1.25 ± 0.04	1.25 ± 0.09				
a1-Globulin (%)	17.8 ± 2.1	19.2 ± 1.4	17.8 ± 2.2	17.6 ± 1.3				
a2-Globulin (%)	8.8 ± 1.2	8.8 ± 0.9	7.9 ± 0.8	8.3 ± 0.3				
b-Globulin (%)	13.5 ± 0.9	13.3 ± 0.9	13.7 ± 0.8	13.4 ± 1.0				
g-Globulin (%)		4.9 ± 1.2	4.4 ± 0.4	5.1 ± 0.5				
				5.3 ± 0.4				

a Values are given as the mean ±SD.

* Significantly different from the control, p < 0.05.

** Significantly different from the control, p < 0.01.

Table 4: Organ weights of male rats given DBHCB.

DBHCB (mg/kg/day)	0 (control)		2.5		25		250	
	5	5	5	5	5	5	5	5
No. of male rats	451 ± 35 ^a	463 ± 26	463 ± 26	454 ± 37	454 ± 37	454 ± 37	437 ± 11	437 ± 11
Body weight (g)	2.06 ± 0.07 ^b	2.09 ± 0.06	2.09 ± 0.06	2.06 ± 0.11	2.06 ± 0.11	2.06 ± 0.11	2.00 ± 0.09	2.00 ± 0.09
Brain (g)	0.461 ± 0.034 ^c	0.453 ± 0.034	0.453 ± 0.034	0.457 ± 0.061	0.457 ± 0.061	0.457 ± 0.061	0.459 ± 0.030	0.459 ± 0.030
Heart (g)	1.41 ± 0.07 ^b	1.52 ± 0.11	1.52 ± 0.11	1.44 ± 0.16	1.44 ± 0.16	1.44 ± 0.16	1.42 ± 0.11	1.42 ± 0.11
Thymus (mg)	0.314 ± 0.011 ^c	0.329 ± 0.018	0.329 ± 0.018	0.312 ± 0.018	0.312 ± 0.018	0.312 ± 0.018	0.325 ± 0.024	0.325 ± 0.024
	391 ± 90 ^b	401 ± 104	401 ± 104	412 ± 174	412 ± 174	412 ± 174	396 ± 88	396 ± 88
	87.4 ± 22.7 ^c	86.2 ± 18.6	86.2 ± 18.6	89.4 ± 31.5	89.4 ± 31.5	89.4 ± 31.5	90.8 ± 20.5	90.8 ± 20.5
Liver (g)	14.81 ± 1.43 ^b	16.46 ± 1.70	16.46 ± 1.70	20.11 ± 3.76*	20.11 ± 3.76*	20.11 ± 3.76*	24.11 ± 2.60**	24.11 ± 2.60**
	3.28 ± 0.13 ^c	3.54 ± 0.20	3.54 ± 0.20	4.41 ± 0.55*	4.41 ± 0.55*	4.41 ± 0.55*	5.52 ± 0.66**	5.52 ± 0.66**
Kidney (g)	3.17 ± 0.25 ^b	3.49 ± 0.31	3.49 ± 0.31	3.50 ± 0.40	3.50 ± 0.40	3.50 ± 0.40	3.34 ± 0.18	3.34 ± 0.18
	0.706 ± 0.082 ^c	0.753 ± 0.051	0.753 ± 0.051	0.769 ± 0.045	0.769 ± 0.045	0.769 ± 0.045	0.763 ± 0.045	0.763 ± 0.045
Spleen (mg)	853 ± 82 ^b	957 ± 205	957 ± 205	908 ± 218	908 ± 218	908 ± 218	790 ± 62	790 ± 62
	190 ± 19 ^c	206 ± 38	206 ± 38	199 ± 35	199 ± 35	199 ± 35	181 ± 17	181 ± 17
Adrenal (mg)	61.2 ± 9.5 ^b	62.1 ± 9.2	62.1 ± 9.2	61.5 ± 6.9	61.5 ± 6.9	61.5 ± 6.9	50.8 ± 3.2	50.8 ± 3.2
	13.6 ± 2.3 ^c	13.4 ± 2.1	13.4 ± 2.1	13.6 ± 2.2	13.6 ± 2.2	13.6 ± 2.2	11.6 ± 0.6	11.6 ± 0.6
Testis (g)	3.23 ± 0.14 ^b	3.39 ± 0.17	3.39 ± 0.17	3.01 ± 0.28	3.01 ± 0.28	3.01 ± 0.28	3.00 ± 0.25	3.00 ± 0.25
	0.720 ± 0.062 ^c	0.732 ± 0.051	0.732 ± 0.051	0.666 ± 0.073	0.666 ± 0.073	0.666 ± 0.073	0.686 ± 0.058	0.686 ± 0.058
Epididymis (g)	1.26 ± 0.07 ^b	1.27 ± 0.06	1.27 ± 0.06	1.23 ± 0.14	1.23 ± 0.14	1.23 ± 0.14	1.24 ± 0.13	1.24 ± 0.13
	0.281 ± 0.027 ^c	0.274 ± 0.010	0.274 ± 0.010	0.271 ± 0.018	0.271 ± 0.018	0.271 ± 0.018	0.284 ± 0.028	0.284 ± 0.028
Seminal vesicle (g)	1.71 ± 0.18 ^b	1.69 ± 0.14	1.69 ± 0.14	1.70 ± 0.21	1.70 ± 0.21	1.70 ± 0.21	1.60 ± 0.12	1.60 ± 0.12
	0.383 ± 0.060 ^c	0.365 ± 0.040	0.365 ± 0.040	0.376 ± 0.040	0.376 ± 0.040	0.376 ± 0.040	0.366 ± 0.027	0.366 ± 0.027
Prostate (g)	1.37 ± 0.099 ^b	1.25 ± 0.10	1.25 ± 0.10	1.42 ± 0.34	1.42 ± 0.34	1.42 ± 0.34	1.39 ± 0.19	1.39 ± 0.19
	0.305 ± 0.035 ^c	0.270 ± 0.025	0.270 ± 0.025	0.309 ± 0.057	0.309 ± 0.057	0.309 ± 0.057	0.319 ± 0.038	0.319 ± 0.038

^a Values are given as the mean ±SD.

^b Absolute organ weight.

^c Relative organ weight = organ weight (g or mg)/100 g body weight.

* Significantly different from the control, $p < 0.05$.

** Significantly different from the control, $p < 0.01$.

Table 5: Organ weights of female rats given DBHCB

DBHCB (mg/kg/day)	0 (control)			2.5			25			250		
	No. of female rats											
Body weight (g)	5	282 ± 33 ^a	5	290 ± 14	5	276 ± 15	5	283 ± 21				
Brain (g)		1.96 ± 0.04 ^b		1.96 ± 0.06		1.97 ± 0.09		1.94 ± 0.06				
Heart (g)		0.706 ± 0.100 ^c		0.677 ± 0.044		0.716 ± 0.068		0.688 ± 0.058				
Thymus (mg)		1.06 ± 0.14 ^b		1.00 ± 0.04		0.98 ± 0.08		1.01 ± 0.10				
Liver (g)		0.376 ± 0.019 ^c		0.346 ± 0.012		0.357 ± 0.022		0.358 ± 0.035				
Kidney (g)		219 ± 40 ^b		272 ± 60		247 ± 87		253 ± 64				
Spleen (mg)		77.6 ± 7.8 ^c		93.6 ± 18.6		90.2 ± 32.9		90.2 ± 26.5				
Adrenal (mg)		9.89 ± 1.64 ^b		8.99 ± 0.67		9.16 ± 0.69		9.69 ± 0.54				
Ovary (mg)		3.51 ± 0.37 ^c		3.10 ± 0.19 [*]		3.32 ± 0.10		3.43 ± 0.20				
		2.16 ± 0.28 ^b		2.07 ± 0.14		1.98 ± 0.21		2.03 ± 0.03				
		0.770 ± 0.067 ^c		0.713 ± 0.033		0.715 ± 0.057		0.721 ± 0.049				
		716 ± 178 ^b		713 ± 125		666 ± 172		749 ± 62				
		252 ± 44 ^c		246 ± 47		240 ± 52		265 ± 16				
		95.7 ± 15.2 ^b		85.0 ± 10.3		85.3 ± 10.3		89.5 ± 4.0				
		34.1 ± 5.23 ^c		29.3 ± 3.6		30.9 ± 3.3		31.7 ± 1.6				
		95.9 ± 10.4 ^b		96.4 ± 6.2		95.6 ± 11.6		104.9 ± 18.8				
		34.5 ± 5.9 ^c		33.2 ± 1.9		34.7 ± 4.2		36.9 ± 4.5				

^a Values are given as the mean ±SD.

^b Absolute organ weight.

^c Relative organ weight = organ weight (g or mg)/100 g body weight.

* Significantly different from the control, $p < 0.05$.

** Significantly different from the control, $p < 0.01$.



4. 母乳と薬, 胎児と薬

虎の門病院 薬剤部 はやし 林 まさひろ 昌洋



KEY WORDS

催奇形性, コホート研究, ケース・コントロール研究, M/P比, Relative Infant Dose

はじめに

母乳は新生児にとって最良の栄養源であることはもとより, 新生児を感染から守る免疫グロブリン, ラクトフェリン等の免疫関連物質の供給源でもある。さらに, 授乳には母親と新生児の絆を深めるという重要な役割があることも認識されている。

しかし, 授乳期の母親は合併症の治療, あるいは産褥期に必要な治療のために何らかの薬物を使用していることが少なくない。授乳婦への投薬と服薬中の授乳の可否については, 医療用医薬品添付文書の使用上の注意“妊婦・産婦・授乳婦等への投与”の項の記載をもとに, 乳児への有害性と授乳による利益を考慮することが原則となる。しかし, 国内・欧米を問わず添付文書では動物実験における母乳移行データをもとに「授乳を避けさせること」と記載されている現状がある。海外では母乳の利点を生かすために, 母乳移行薬物による乳児の影響を人データをもとにより正確に評価する考え方が浸透してきている。

EU, 米国を代表する Christof Schaefer, T. W. Hale などの専門家は, それぞれの著書¹⁾²⁾の中で M/P 比 (Milk Plasma ratio), RID (Relative Infant Dose) 等の人母乳への薬物移行性と乳児が母乳を介して摂取する薬物量に基づき評価することを推奨している。本稿前半では, 母乳の利点, 薬物の母乳移行性, 乳児への影響の評価について解説する。

次に, 妊婦を対象とした薬物療法では, 治療を受ける本人への有効性と安全性に加えて胎児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ことは明らかだが, 胎児への影響を懸念するために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。ここでも添付文書の使用上の注意“妊婦・産婦・授乳婦等への投与”の項の記載をもとに、胎児への有害性と母体の治療上の利益を考慮することが原則となるが、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること」との記載が大半で臨床家の判断を困難にしている。

当院では産婦人科と薬剤部が共同で1988年4月に「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おり2007年8月末で、のべ9,200例を超える相談に応じている。本稿後半ではこの外来の経験をもとに、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、薬物の胎盤通過性の評価について概説する。なお、薬物の生殖・発生毒性には、受胎能の障害、受精卵・胚・胎児への毒性、催奇形性、発育阻害、機能発達の障害などがあるが、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併せて解説する。

I. 母乳保育の利点³⁾

人母乳と牛乳を比較すると、牛乳ではカゼイン含量が人初乳の約2倍、人成乳の約7倍、多価不飽和脂肪酸の含量は人母乳で牛乳の3.5から4倍多いなど、組成に大きな差異があることが示されている¹⁾。母乳は、乳児の発育に必要な栄養素を含み、消化・吸収が良く、乳児の胃腸、腎臓への負担が小さいという栄養上の利点がある。

また母乳には、種々の免疫関連物質や免疫担当細胞が含まれており、新生児期、乳児期の感染予防に役立っている。母乳中に含まれ

る免疫関連物質として、分泌型IgAをはじめとした免疫グロブリン、糖タンパクのラクトフェリン、リゾチーム等が知られている。

栄養学的観点とは別に、母乳保育の利点として授乳を通じた母子相互の満足感や安定した情緒形成があげられている。授乳中の母親の脳波解析では、母親は心が安定した状態にあることが示されている。一方、新生児は母親の胸に抱かれ心地よさと人への信頼感を育むとされている。

この他、母乳保育に関して、抗アレルギー作用、中枢神経系の発達促進、乳児突然死症候群の防止、インスリン依存性糖尿病の抑制、抗酸化作用、避妊効果、経済性などの利点がある。

II. 乳児の栄養管理⁴⁾

新生児期は、身体ばかりでなく中枢神経系も急速に発育する。この時期に低栄養状態にあることは、身長・体重に影響を及ぼすばかりでなく、中枢神経系の発達にも悪影響を及ぼす恐れがあると指摘されている。

成熟児では安静時エネルギー消費量は43~60 kcal/kg/日とされている。これに体温維持、発育や活動に必要なエネルギーなどが加わると、エネルギー消費量は生後6カ月未満で110~120 kcal/kg/日、6カ月以降1歳未満では100 kcal/kg/日とされている。

胎児期の主要なエネルギー源が糖質であったのに対して、新生児期は脂肪が主要なエネルギー源となる。また、脂肪はエネルギー源としてだけでなく、脳の発達に必要な脂肪酸の供給源として、ステロイドホルモンやビタミンD合成のもととなるコレステロールの供給源として重要である。乳児の脂質所要量は、生後6カ月未満で総エネルギー摂取量の45%、6カ月以降1歳未満では30~40%とされている。

乳児期、小児期は、成人と異なり体組織を

表1 ヒト初乳と成乳の組成の相違

[/100ml]	単位	初乳 (出産5日以内)	成乳 (出産30日以降)
乳糖	g	5.3	7.3
総タンパク	g	2.3	0.9
カゼイン	mg	140	187
ラクトフェリン	mg	330	167
IgA	mg	364	142
脂肪	g	2.9	4.2
コレステロール	mg	27	16
ビタミン			
ビタミンA	μg	89	47
βカロチン	μg	112	23
ビタミンD	μg	—	0.04
ビタミンE	μg	1,280	315
ビタミンK1	μg	0.23	0.21
ミネラル			
カルシウム	mg	23	28
ナトリウム	mg	48	15
カリウム	mg	74	58
クロル	mg	91	40
鉄	μg	45	40
亜鉛	μg	540	166
pH		7.7	6.8

維持するだけでなく、発育・成長のためのタンパク質が必要であり、窒素バランスを正の状態に保つ必要がある。乳児のタンパク質所用量は生後6カ月未満では2.6 g/kg/日、6カ月以降1歳未満では2.7 g/kg/日とされている。また、新生児はシステイン、タウリン、チロシンの体内産生能が低いため、成人の必須アミノ酸に加えて摂取が必須と考えられている。

母乳中の炭水化物の大部分は乳糖である。成熟児の母親の母乳では、平均6.5 g/dl含まれており、未熟児母乳ではこれより0.2~0.5 g/dl少ないとされている。一般的な新生児では、およそ4 mg/kg/分のグルコースが利用されており、供給がこれを下回るとタンパク質が糖新生に利用されるなど、種々の問題が生じる。

III. 薬物の母乳への移行

薬物の母乳への移行と乳児への影響は、薬物自体の移行性に加えて母乳側の要因、哺乳量を加味して考察する必要がある。

1. 母乳の組成

授乳開始初期の母乳は初乳と呼ばれ、その後の成乳と比較して免疫グロブリンを多く含み、タンパク質が多く、脂肪含量が少ない⁵⁾ことが知られている(表1)。

また、初乳のpHは7.7、成乳では6.8と報告されている。薬物の母乳への移行性は、次項のpKaや脂溶性の相違などからある程度予測可能だが、母乳の組成自体が個人差も含めて変動することを考慮に入れる必要がある。

2. 薬物自体の移行性⁶⁾

母乳への薬物の移行性を左右する薬物自体

の性質として、薬物の分子量、脂溶性、pKa、タンパク結合率などがあげられる。分子量が小さく水溶性の薬剤は、細孔を通過し母乳中に移行する。脂溶性の薬剤は脂肪滴に溶け込み母乳中に容易に移行する。一方、血漿タンパクとの結合率の高い薬剤は移行性が低い。母体血漿のpHは約7.4で成乳のpHは約6.8であるため、弱塩基性の薬物は母乳に移行しやすい。

実際の移行量に関しては、上述の物理化学的性質に関する検討とともに、人における母乳移行データについて調査、検討する必要がある。臨床で繁用される非ステロイド性解熱消炎鎮痛剤のうち、イブプロフェン、ジクロフェナクナトリウムに関しては、母乳から薬物が検出されなかったとの報告がある。一方、アスピリン、インドメタシンに関しては、人母乳への薬物移行データが示されており、哺乳児にアスピリンでは呼吸困難が、インドメタシンではけいれんが発現したことが報告されている。

[イブプロフェン]⁷⁾

帝王切開後の痛みに対してイブプロフェン1回400mgを6時間ごとに、24時間服用した2人の授乳婦では、母乳からイブプロフェンは検出されなかった。検出限界は1 μ g/ml以下であった。

[ジクロフェナクナトリウム]⁸⁾

6人の授乳婦にジクロフェナクナトリウム100mg/日を1週間経口投与後に採取された、59の母乳サンプルからは、未変化体ジクロフェナクナトリウムは検出されなかった。検出限界は10ng/ml以下であった。

[インドメタシン]⁹⁾

出産後4日目よりインドメタシン50mg/日、100mg/日、200mg/日が投与された母親の乳児に、けいれん発作が生じたことが報告されている。服用中止により哺乳児の症状は消失した。

[アスピリン]¹⁰⁾

関節炎のために4時間おきに648mgのアスピリンを服用していた母親の生後16日の乳児が、蒼白、呼吸困難症状を呈し入院した。入院3日目の血中サリチル酸濃度は24mg/dlで、乳児はサリチル酸を投与されていないにもかかわらずサリチル酸中毒であったことが判明した。

IV. 乳児への影響の評価

1. M/P比(母乳と母体血漿薬物濃度比)

母乳中の薬物濃度を母体血漿薬物濃度で除した値をM/P比と呼び、薬物の母乳移行性の指標とする考え方がある。カプトプリル、バルプロ酸、プロピルチオウラシルではM/P比は、それぞれ0.03、0.05、0.1と小さく、アテノロール、ソタロールでは3、4と大きく、ヨウ素では15~65と極めて高い¹¹⁾ことが報告されている。

ただし、M/P比はあくまで比であり、母体血漿薬物濃度、母乳中薬物濃度ともに高値の薬物の場合、相対的に低い値となるため注意が必要である。

こうした点に配慮して、乳児摂取量あるいは相対乳児摂取量を指標とする考え方がある。

2. 哺乳量と乳児の薬物摂取量⁶⁾

母乳の1日産生量は、体重4kgの新生児が1日体重あたり150mlを哺乳するとして、600~840mlと試算されている。乳児が母乳から摂取する薬剤の総量は、下記の式で計算される。

乳児摂取量(mg/kg/日) = Cave × M/P × 哺乳量(ml/kg/日)

Cave: 授乳婦の平均血漿中薬物濃度
小児に適応のある薬剤では、この乳児摂取量と治療に用いる用量を比較することで、ある程度、乳児への影響を評価することができ

表2 授乳婦への薬物療法の海外リスクカテゴリーと添付文書の記載

	薬品名	Briggs 'Drugs in Pregnancy and Lactation' の分類	WHO の分類基準	米国小児科学会薬物委員会の基準	添付文書
抗ウイルス薬	アシクロビル (商品名:ゾビラックス, 他)	Compatible	Compatible	Maternal Medication Usually Compatible	授乳中の婦人には本剤授乳中と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	アモキシシリン (商品名:サワシリン, 他)	Compatible	Compatible	Maternal Medication Usually Compatible	授乳中の婦人への授乳は避けることが望ましいが、やむを得ず授乳する場合は、授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することが報告されている。]
	セファゾリン (商品名:セファアメジン, 他)	Compatible	Compatible	Maternal Medication Usually Compatible	授乳中の婦人への授乳は避けることが望ましいが、やむを得ず授乳する場合は、授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することが報告されている。]
	エリスロマイシン (商品名:エリスロシン, 他)	Compatible	Compatible	Maternal Medication Usually Compatible	本剤授乳中とは授乳を避けさせることがと。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]
	ゲンタマイシン (商品名:ゲンタシン, 他)	Compatible	Compatible Monitor infant for thrush and diarrhoea	Maternal Medication Usually Compatible	授乳中の婦人への授乳は避けることが望ましいが、やむを得ず授乳する場合は、授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することが報告されている。]
抗結核薬	イソニアジド (商品名:イソニコチン, 他)	Limited Human Data—Probably Compatible	Compatible Monitor the infant for jaundice	Maternal medication usually compatible acetil (hepatotoxic) metabolite secreted but no hepatotoxicity reported in infants	授乳中の婦人には本剤授乳中と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。]
	エタンブトール (商品名:エサンブトール)	Limited Human Data—Probably Compatible	Compatible Monitor the infant for jaundice	Maternal Medication Usually Compatible	授乳中の婦人には本剤授乳中と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。]
	リファンピシン (商品名:リファアジン, 他)	Compatible	Compatible Monitor the infant for jaundice	Maternal Medication Usually Compatible	授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ授乳すること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]
	ストレプトマイシン (商品名:硫酸ストレプトマイシン)	Compatible	Compatible Monitor the infant for thrush and diarrhoea	Maternal Medication Usually Compatible	本剤授乳中とは授乳を避けさせることが望ましい。[ヒト母乳中へ移行する。]
抗真菌薬	フルコナゾール (ジフルカン)	Compatible	Compatible	Maternal Medication Usually Compatible	母乳中に移行することが認められているので、授乳中の婦人には本剤授乳中とは授乳を避けさせること。

表3 授乳期の投薬に関する参考書籍

1)	P.N.Bennett	Drugs and Human Lactation	ELSEVIER	1996
2)	菅原 和信	薬剤の母乳への移行	南山堂	1997
3)	東京都病院薬剤師会	授乳婦と薬	じほう	2000
4)	G.G.Briggs	Drugs in Pregnancy and Lactation, 7 th	Lippincott Williams & Wilkins	2005
5)	T.W.Hale	Medications and Mothers' Milk	Hale Publishing	2006

る。

3. 乳児相対摂取量 (Relative Infant Dose : RID)²⁾

RIDは、乳児が母乳を介して1日に摂取する体重当たりの薬物量 (mg/kg/日) を、母親の体重あたりの1日投与量 (mg/kg/日) で除した次式で計算される。

$$RID (\%) = \text{哺乳児の摂取量 (mg/kg/日)} \div \text{母親への投与量 (mg/kg/日)} \times 100$$

RIDは、体重換算された値であるため、母親に投与された薬物が哺乳児にどの程度摂取されるのかに関して、感覚的に把握しうるので薬物と母乳に関する論文で広く利用されてきている。

T.W.Haleは、著書“Medications and Mothers' Milk”の中で、RIDが10%未満の薬物では、おおむね安全であるとの評価ができることを紹介している。

臨床判断に適した指標と位置づけられるが、母体の投与安全域を目安として哺乳児摂取量から評価したものであり、摂取されたとしても哺乳児の腸管から吸収され難いアミノグリコシド系抗生物質や腸管内で分解されるオメプラゾールなどのプロトンポンプ阻害剤では、真の安全域はさらに大きいと考えられること、細胞毒性の強い薬物ではなお慎重さが求められる点に留意する必要がある。

4. 乳児への影響の評価

授乳中に使用した薬物の危険度に関する公的評価として、医療用医薬品添付文書の使用

上の注意、妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項の記載がある。授乳期に投薬する場合には、「授乳を中止すること」「授乳を避けさせること」と記載された薬物を避けるか、そうした薬物の治療上の必要性が高い場合には授乳を中止するよう指導する必要がある。ただし、本邦の添付文書に「授乳を避ける」と記載された薬剤であっても、Briggsらの著書「Drugs in Pregnancy and Lactation」の分類¹²⁾、世界保健機構 (WHO : World Health Organization) が公表した勧告¹³⁾、米小児科学会が公表した指針¹¹⁾では授乳可能と評価 (表2) している場合もあり、授乳を希望する場合には表3の資料を参考により詳細な調査が必要になる。

◎ V. 催奇形性が認められる薬物¹⁴⁾¹⁵⁾

我が国の日常診療で使用される薬物のうち、疫学調査、症例報告、催奇形メカニズムの検討などにより、ヒトで催奇形性または胎児毒性を示す証拠が報告されている薬物を表4にまとめた。代替薬が無く治療上の必要性の高い場合を除いて、妊婦への投薬は避けなければならない。ただし、抗てんかん薬は催奇形の危険度を増加させることが複数の疫学調査で報告されているが、てんかん治療上の必要性が高く母体治療上の有益性が胎児への危険性を上まわると考えられる症例への使用が容認されている。

消化性潰瘍の治療薬であるミソプロストー

表4 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^(注1)

一般名または薬物群名	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	非可逆的第八脳神経障害, 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, デイオバン, 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	チガゾン	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 (注2)	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 (注3)	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 (注2)	デパケン, セレニカ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 (注2)	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 (注2)	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

(注1) 抗がん剤としてのみ用いる薬物は本表の対象外とした。

(注2) 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上で、健常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。

(注3) 保険適応外で、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線維症, 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。

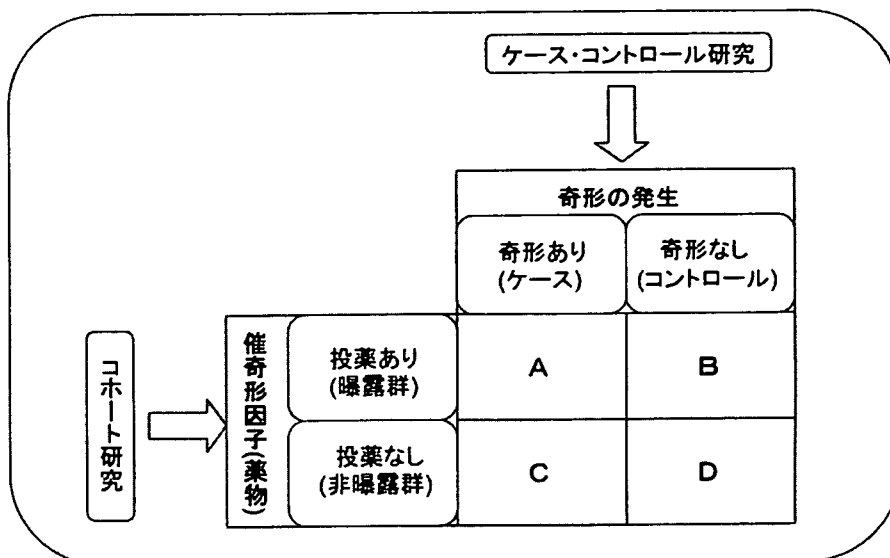


図1 コホート研究とケース・コントロール研究におけるデータ収集

- ① コホート研究：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、前向き調査。
 - ② ケース・コントロール研究：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、後ろ向き調査。
- ◆ 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

ルはプロスタグランジンE1誘導体で、治療量において妊娠初期から強い子宮収縮作用を示し、血管破壊、出血や細胞死を引き起こし流産および催奇形に至ることが報告されている。また、海外では非合法の中絶に使用されている国もあり、失敗した症例において催奇形が疑われる複数の症例報告があるので厳重な注意が必要である。

1950年代後半に催眠導入剤として開発されたサリドマイドは、ドイツ、イギリス、日本等の諸国で四肢アザラシ症をはじめとした催奇形症例が報告され販売中止となった。し

かし、その後の研究でサリドマイドにTNF- α 産生抑制作用や血管新生抑制作用などが認められ、米国では1998年にハンセン病に伴う結節性紅斑を適応症としてFDAから承認されている。我が国では、多発性骨髄腫に対する有効性が注目され、個人輸入が行われようになり、2003年の輸入量は53万錠に上がることが厚生労働省の統計で示されている。製造承認申請中であることを含めて、サリドマイドが歴史上の薬ではないことを認識し妊婦の誤った服用がないように厳重に管理する必要がある状況に至っている。

表5 動物実験からヒトへの外挿性

	マウス	ラット	ウサギ	ハムスター	イヌ	ネコ
アルコール	+	+	+		+	
抗けいれん薬	+	±	+	±	-	-
クマリン誘導体	-	+	-			
ビタミンA	+	+	+	+	+	
サリドマイド	±	±	+	±	+	+

Chemically Induced Birth Defect 3rd 16) P41より一部改変

VI. 薬物自体の催奇形性の評価

薬物自体の催奇形性を評価するための情報として、疫学調査、症例報告、動物生殖試験があり、この順で信頼度が高いと考えられている。しかし、ヒト胎児に関する十分な情報が得られない場合が多く下記の点に配慮し得られた情報を吟味し利用する必要がある。

1. 疫学調査

ヒトにおける薬物の催奇形性は、ヒト疫学調査に基づく評価が最も信頼性が高いと考えられている。疫学的調査には、コホート研究とケース・コントロール研究(図1)がある。一般に、研究の信頼性に関しては前者が優れており、極めて稀な先天異常の検出に関しては後者が現実的(図2)と考えられている。

いずれにしても、割付等の研究デザイン、両群の患者背景並びに規模・人数等に留意する必要がある。その上で、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、居住地等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. 症例報告

自然発生的な先天奇形が存在するため、薬物使用例の児に奇形が認められた症例報告のみでヒトの催奇形性を判断することは難しい。それでも、ワルファリンのように妊婦年齢層が使用することが比較的稀な疾患において特徴的な催奇形症例が続けて報告されたことにより薬物の催奇形性が明らかとなったこともあり慎重な評価が必要である。特に、ワルファリンのように催奇形機序としてビタミンK依存性の骨形成因子の関与が考えられる場合や、ビタミンA大量投与のように動物実験で認められた催奇形性との相同性が疑われるヒト奇形症例が存在する場合には注意が必要と考えられている。

一方、製薬企業が行う市販後調査等はイベントレポートであり、妊婦使用例に先天奇形が認められた場合に収集され、妊婦使用例に健常児が生まれた場合には収集されにくいと

いう特性があり、発現状況から単純に催奇形との関連を考察することは出来ない。

3. 動物の生殖試験

ヒトでの催奇形性物質のスクリーニングとして動物実験が行われている。アルコール、大量ビタミンAなどのように動物実験で催奇形性が認められた薬物(表5)で、ヒトで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否定的な薬物や、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認められる場合もあり、ヒトへの外挿は単純ではない。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。したがって母動物の変化を考慮して胎児の変化を評価する必要がある。

4. 薬物の胎盤通過⁶⁾

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 薬剤の分子量：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難い。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 薬剤の脂溶性：脂溶性の薬剤は、水溶性の薬剤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 薬剤のタンパク結合：ジゴキシンやアンピシリンなどのタンパク結合率が低い薬物

は胎児および羊水に比較的高い濃度が到達する。一方、タンパク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、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い。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。胎盤を通過した薬剤は、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用いられる。

VII. 妊娠の時期と薬物の胎児への影響¹⁴⁾

1. 受精前から妊娠27日目まで(無影響期)

受精前に薬剤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かったり、妊娠早期に流産として消失すると考えられている。出生にいたる異常があるとすれば、染色体異常か遺伝子レベルの問題で、いわゆる催奇形は生じない。

受精後2週間(妊娠3週末まで)以内の薬

表6 米国FDA Pregnancy Category Definitions

カテゴリーA	ヒト妊婦に関する妊娠第1三半期の対照比較研究で、胎児への危険性は証明されず（また、その後の第2，第3三半期において危険を示す証拠はなく）、胎児への障害の可能性はうすいもの。
カテゴリーB	いずれの動物生殖試験でも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、動物を用いた生殖試験で有害作用（妊孕能低下を除く）がみられているが、ヒト妊婦に関する第1三半期の対照比較研究では確認されなかったもの（また、その後の第2，第3三半期において危険を示す証拠はないもの）。
カテゴリーC	いずれの動物研究でも、胎児への有害作用（催奇形性、胎児（芽）致死作用、その他）が明らかにされており、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。 胎児への潜在的危険を治療による利益が上まわると判断される場合のみ投与する。
カテゴリーD	ヒト胎児に対する危険の明確な根拠が存在するが、危険であっても妊婦への使用による利益により容認できるもの。（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。）
カテゴリーX	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に関する証拠がある場合、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。

剤による影響形態は、「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、サリドマイドによる催奇形事例の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、この時期の薬物療法については、胎児への影響を基本的には考慮する必要がない。

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もっとも薬物の影響を受けやすい時期になる。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あり、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、器官形成期の臨床的な境界はあいまいにならざるを得ないことに留意する必要がある。

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。

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、生殖器の分化や口蓋の閉鎖などはこの時

表7 オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準

カテゴリーA	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。
カテゴリーB1	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。
カテゴリーB2	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。
カテゴリーB3	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。
カテゴリーC	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。
カテゴリーD	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。
カテゴリー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がある場合は使用すべきでない。

期にかかっている。主要な奇形に関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。

4. 妊娠 113 日～分娩まで（潜在過敏期）

薬剤投与によって、内因性に奇形のような形態的異常は形成されない時期である。むしろ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剤の離脱症状などが起こり得る時期である。

この時期の薬剤の催奇形性として、問題になるのは、羊水過少症を引き起こす ACE 阻害剤やテトラサイクリン系抗生物質など特殊

な薬剤に限定される。一方、胎児の機能への影響として、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剤が投与されると胎児に移行し、プロスタグランジンの産生が阻害されるため動脈管が収縮し、胎児に肺高血圧と右心不全が生じるおそれがある。

5. 妊娠を希望する女性のパートナーとなる男性への投薬

薬剤の影響を受けた精子は受精能力を失うか、受精してもその卵は着床しなかったり、妊娠早期に流産すると考えられている。出生にいた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、精子形成期間はおおよそ74日(±4～5日)とされるので、薬剤の影響があるとすれば、受精前約3カ月以内に投与された薬剤である。

● VIII. 公的リスクカテゴリーの利点と相違点

医療現場の治療において前述の個々の医薬品の催奇形性評価を行うことは、時間との兼ね合いもあり困難な場合もある。こうした際に参考になるのが妊娠と薬に関する公的リスクカテゴリーである。

我が国では、医療用医薬品添付文書の使用上の注意記載要領に「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。」の記載があり公的リスクカテゴリーの役割を果たしている。ただし、この記載は使用上の注意であり、気管支喘息の治療薬や炎症性大腸炎の治療薬で母体の疾患コントロールに使用した群で出生児に催奇形と薬物の関連は認められなかったとの疫学調査が存在していても、注意には該当せず情報が記載されないため、適正な処方判断の根拠としづらい現状がある。

一方、海外の公的リスクカテゴリーとして米国FDAのPregnancy Category(表6:以下、FDA-PC)とオーストラリア医薬品評価委員会の分類基準(表7:以下ADEC-PC)が知られている。両カテゴリーでは、Category A, Bが存在し我が国の医療用医薬品添付文書記載要領とは大きく異なっている。すなわち、FDA-PCでは、Category Aとして「ヒト妊婦に関する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「動物の生殖試験では有害作用が

みられるがヒト妊婦に関する第1三半期の対照比較研究では確認されない。」が存在している。またADEC-PC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「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。動物実験では、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。この両カテゴリーにおけるA, Bの存在により妊婦に薬物療法を行う際の薬剤選択を支援する点が、臨床家にとって両カテゴリーが使いやすいとの印象をもたらしている。

次に、FDA-PCとADEC-PCを利用する際の注意点として、両者の相違点を紹介する。両カテゴリーともにA, B, C, D, Xの5段階アルファベットで表現されており、類似しているとの印象を与えるが、「C」の定義が全く異なっている点に留意する必要がある。FDA-PCの「C」は「動物実験で催奇形性が認められるがヒトでは明らかでない場合、または動物、ヒトともに情報がない場合」と定義されている。これに対してADEC-PCの「C」は「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もの」と定義されている。カテゴリーの定義を把握し適正に利用するとともに、カテゴリーには標準化の利点はあるが、個別の症例の治療を判断するには個々の医薬品情報に当たる必要があることに留意する必要がある。

IX. 催奇形性に関するリスクコミュニケーション

国内、海外の統計によれば、薬物を服用していない健常妊婦であっても、約1～2%の出生児に何らかの奇形が生じていたことが報告されている。その後に分かる内臓の奇形なども含めると少なくとも5%程度の出生児に何らかの先天的な異常が生じていると考えられている。このことは薬物自体に催奇形性がなかったとしても、妊婦への投薬を行う限り服薬例の出生児に偶発的な異常が生じうることを意味している。

したがって、妊婦が自然の奇形発生率を正しく理解したうえで服薬していないと、偶発的な先天異常が生じた際に、薬物や医療機関への不信感を生じるおそれがある。一方、先天異常の自然発生を強調しすぎると、薬物に危険性がない場合であっても、催奇形性に対する不安を解消することが出来なくなる。

このため妊婦を対象に薬物が胎児へ及ぼす催奇形性の危険度を説明する際には、まず自然の奇形発生率について理解できるよう説明し、この奇形発生率を薬物が増加させるか否かという観点から、客観的かつ明快なリスクコミュニケーションを行う必要がある。

妊娠中の薬物療法は、添付文書使用上の注意記載要領に「8. 妊婦、産婦、授乳婦、等への投与」の項の記載にしたがって、「投与しないこと」と記載されたものを避け治療することが大原則となる。一方、妊娠と気づかずに偶然薬物を服薬した妊婦の薬物に対する不安を解消するためには、添付文書の記載に基づく対応だけでは不十分で、徹底した根拠情報の調査と評価に基づくカウンセリングが必要となる。

おわりに

授乳期の薬物療法では、母体を治療するう

えでの必要性を満たし乳児への影響の少ない薬剤の選択が原則となる。授乳婦を対象とした臨床試験が、倫理的な問題から現実的ではないため、処方にあたっては添付文書の注意を基本とし、必要に応じて薬物自体の危険度と新生児の摂取量等を加味した評価を行うことになる。

本稿では、母乳保育が母児にとって重要な意味を持つことを述べたが、合併症を有する授乳婦に対して母乳保育の優位性を強調しすぎると、母乳保育が困難になった場合に罪悪感を意識する母親も認められる。最善の薬物の選択、母乳保育の重要性の指導と同時に、授乳婦の心理面のケアも含めたサポート体制の確立が重要である。

妊婦を対象とした薬物療法では、治療を受ける本人への有効性と安全性に加えて胎児に対する毒性を考慮した薬物選択が必要である。医療者側が十分に配慮した薬物療法を行っていても、薬物の催奇形性に対する認識は一般の妊婦にも浸透しており、むしろ過剰な不安を抱く傾向がある。

このため妊娠中の薬物療法では、妊婦自身が薬物の必要性と安全性を理解できるよう説明し、積極的に治療に参加できるよう指導する必要がある。妊婦を対象とした臨床試験は倫理的な問題から現実的ではないため、妊婦と胎児に関する投薬の安全性情報は、医薬品情報の中でも最も得難い情報となっている。これはEBMの時代になっても、にわかには変わるとは考えにくい。したがって、徹底的に情報を調査し、得られた情報を統合的、総合的に評価する手法が重要になる。

海外では米国のOTIS (Organization of Teratology Information Specialists) や欧州のENTIS (European Network of Teratology Information Services) のように、催奇形情報の提供とカウンセリングを行う施設のネットワークがある。こうした組織で

は、催奇形性に関するカウンセリングを行うとともに、相談例を基にコホート調査を行い疫学調査結果を公表している。添付文書では「妊婦禁忌」とされるニューキノロン系抗菌薬に関しても、ENTISが行った549例のニューキノロン系抗菌薬使用妊婦に関する前向き調査では自然の奇形発生率を上回ることには無かったと報告¹⁷⁾されている。

我が国ではいまだこうした組織は無いが、当院では1988年に妊娠と薬相談外来を開設し2007年8月の時点で9,200例を超える相談に応じており妊婦使用薬剤と出産結果に関する情報を蓄積しており、日本人における疫学調査を順次進めたいと考えている。また、我が国においても2005年10月に国立成育医療センターに設置された「妊娠と薬情報センター」を中心に多施設共同で妊婦使用薬剤と出産結果データの収集と解析が行われる計画があり結果が待たれている。

文 献

- 1) Christof Schaefer : Drugs during pregnancy and lactation. ELSEVIER, 2001
- 2) Thomas W Hale : Medications and Mothers' Milk Hale Publishing, 2006
- 3) 杉本充弘 : 授乳婦と薬 (東京都病院薬剤師会編). じほう, pp. 3~7, 2000
- 4) 川上 義 : 授乳婦と薬 (東京都病院薬剤師会編). じほう, pp. 13~17, 2000
- 5) WHO Working Group : Drugs and Human Lactation (P N Bennett). ELSEVIER pp. 1~26, 1998
- 6) 林 昌洋 : 病気と薬剤 4版 (日本薬剤師会). 薬事日報社, p. 849, 1996
- 7) Townsend R J et al : Excretion of ibuprofen into breast milk. Am J Obstet Gynecol, 149(2) : 184~186, 1984
- 8) Sioufi A et al : Recent findings concerning clinically relevant pharmacokinetics of diclofenac sodium, Hans Hubar Publishers, 19~30, 1982
- 9) Eeg-Olofsson O et al : Convulsions in a breast-fed infant after maternal indomethacin. Lancet 2(2028) : 215, 1978
- 10) Clack J H et al : A 16-day-old breast-fed infant with metabolic acidosis caused by salicylate Clin Pediatr 20(1) : 53~54, 1981
- 11) Am Acad of Pediatrics Committee on Drugs : The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 108(3) : 776~789, 2001
- 12) G G Briggs : Drugs in Pregnancy and Lactation 7th. Lippincott Williams & Wilkins, 2005
- 13) http://www.who.int/child-adolescent-health/publications/NUTRITION/BF_MM.htm
- 14) 佐藤孝道, 加野弘道編著 : 実践 妊娠と薬. 東京, じほう, 1992
- 15) 林 昌洋 : 妊娠と薬物. 日本産科婦人科学会雑誌 58(6) : N 77~N 88, 2006
- 16) James L Schardein : Chemically Induced Birth Defect 3rd. New York, Marcel Dekker, Inc. 41, 2000
- 17) Schaefer C, Amour-Elefant E, Vial T, Ornoy A, Grabis H, Robert E, Rodriguez-Pinilla E, Pexieder T, Prapas N, Merlob P : Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 69 : 83~89, 1996