

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、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ことが必要である。

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のある薬剤である。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歯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見ると、以下のものである。

「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、新生児に頭欠欠損、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

の腎臓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ですでに述べたが、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ば、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、妊娠に気づかずに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D)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こ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見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し、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

8. 授乳期におけるくすりの 安全性

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いため、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憂慮」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てみた。

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、キサラン誘導体	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。

$$\begin{aligned} & \text{乳児が母親から摂取する薬物量} \\ & = \text{母乳中の薬物濃度} \times \text{飲んだ母乳量} \end{aligned}$$

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。

$$\begin{aligned} & \text{相対摂取量 (Relative dosage)} = \\ & (\text{乳児が母乳から摂取する薬物量/kg} \div \text{母親が服薬する薬物量/kg}) \times 100 (\%) \end{aligned}$$

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

$$\begin{aligned} & \text{相対摂取量 (Relative dosage)} = \\ & 15 \mu\text{g/kg/day} \div (300,000 \mu\text{g/day} \div 50 \text{ kg}) \times 100 = 0.25\% \end{aligned}$$

と計算される。相対摂取量は薬物間で母乳哺育乳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、膵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も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. 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、白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

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。

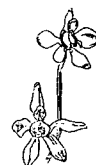
- 1) Schaefer C: General commentary to drug therapy and drug risks during lactation. *Drugs during pregnancy and lactation*: Amsterdam, Elsevier, pp247-252, 2001.
- 2) 寺浦康子, 古川俊治: 産婦人科と医療事故 8 ― 薬剤. *産と婦* 69:483-488, 2002.
- 3) WHO, Department of Child and Adolescent Health and Development: Breastfeeding 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

特集 妊娠と薬情報

3. 妊娠と薬情報センター



村島 温子*

「妊娠と薬情報センター」は、妊娠中の薬剤使用に関する情報提供および妊娠中に薬物使用した例の妊娠転帰の集積を目的に開設された。ここでは専門家集団により収集、評価が行われた妊娠中の薬剤使用の安全性に関する最新データを相談者に提供している。相談例は徐々に増加してきているが、薬剤別に見ると精神神経系薬剤が半分近くを占める。また、相談症例の追跡調査を行っており、その回収率も8割強と良好で、疫学研究の手法によって日本発の情報作成が近い将来、可能になるだろう。

1. はじめに

厚生労働省の事業として2005年10月に、国立成育医療センター内に「妊娠と薬情報センター」がオープンした。開設までの経緯については文献¹⁾に記載したため、本稿では業務の現状、今後の展望について述べる。

1) 妊娠と薬情報センターの組織(図1)

産科、内科、新生児科、精神科の医師および薬剤師を実務スタッフとし、薬理、遺伝、生命倫理など当センター内の専門家がアドバイザーとして加わっている。さらに、提供する情報の正確性を担保するために、外部委員も含めた成育ステートメント検討委員会が設置され、現在までに8回開催された。この中で、新情報が出されたSSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害薬:パロキセチン)と心奇形、新生児肺高血圧症との関係の解釈をどのように行うかを含め、活発な議論がなされてきている。タミフル[®]など情報がほとんどないような薬剤に関する成育サマリーの文言をどのようにするかについても、動物実験結果の解釈の方法を含め、専門家のアドバイスを受けながら議論している。

2007年度から対象区域を全国に拡大したのに伴って、リスクのある薬剤を中心に対面でカウンセリングするために協力病院という組織が新たに加わった。

2) 提供する情報の作成

妊娠中に薬剤を服用することの安全性について臨床試験を行うことは困難であり、使用経験をもとに解析したデータを参考にすることになる。我々はBriggs, Micromedexなどの二次情報データベースを基本にして情報整理を行っている。これら二次情報データベースの、リアルタイムで更新できていないという欠点を補うために常にMedlineや製薬会社発表の情報をチェックし、必要があれば前述の検討委員会で議論するとともに、カナダトロント大学のマザーリスクプログラム²⁾との情報交換を行っている。

日本で開発された薬剤の多くは妊娠中の使用に関する疫学データをほとんど持っていない。このような場合の情報源はインタビューフォーム、製薬会社が把握している症例のデータだけとなるが、この場合は動物実験結果の解釈、症例報告の解釈が重要となる。しかし、これらの解釈は非常

*国立成育医療センター周産期診療部母性内科・医長(むらしま・あつこ)

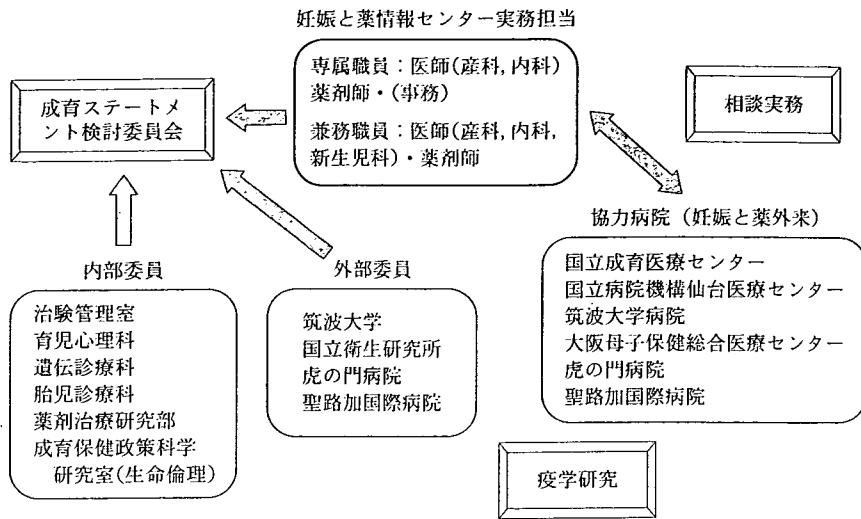


図1 妊娠と薬情報センターネットワーク組織図

成育ステートメント検討委員会は実務担当スタッフ、国立成育医療センター内の専門家（内部委員）、および外部の専門家（外部委員）で構成されている。相談実務を分担する目的で協力病院がおかれている。

(筆者作成)

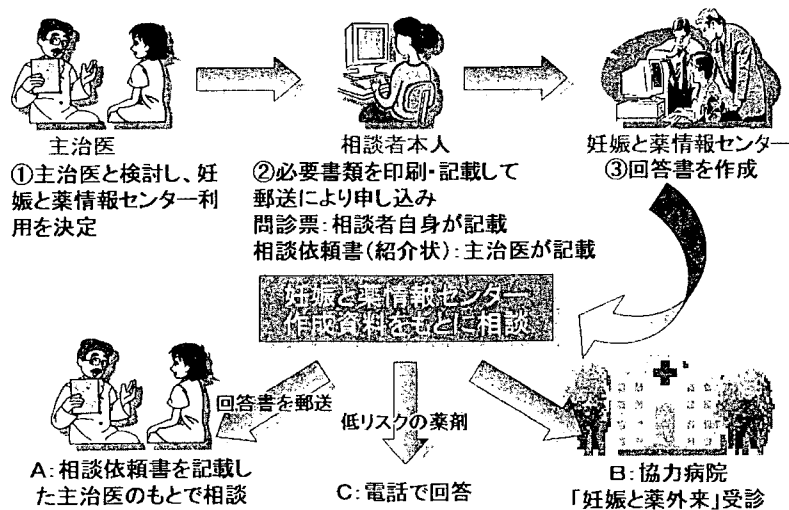


図2 妊娠と薬情報センター利用手順

当センターへの相談を決定(①)したら、相談者本人が問診票を送付(②)、問診票を受け取った当センターでは回答書を作成し、相談者の希望や薬剤の内容などを勘案し主治医のもと(A)、協力病院(B)、電話(C)での回答方法を決定、通知する。

(妊娠と薬情報センター作成)

SSRI：選択的セロトニン再取り込み阻害薬

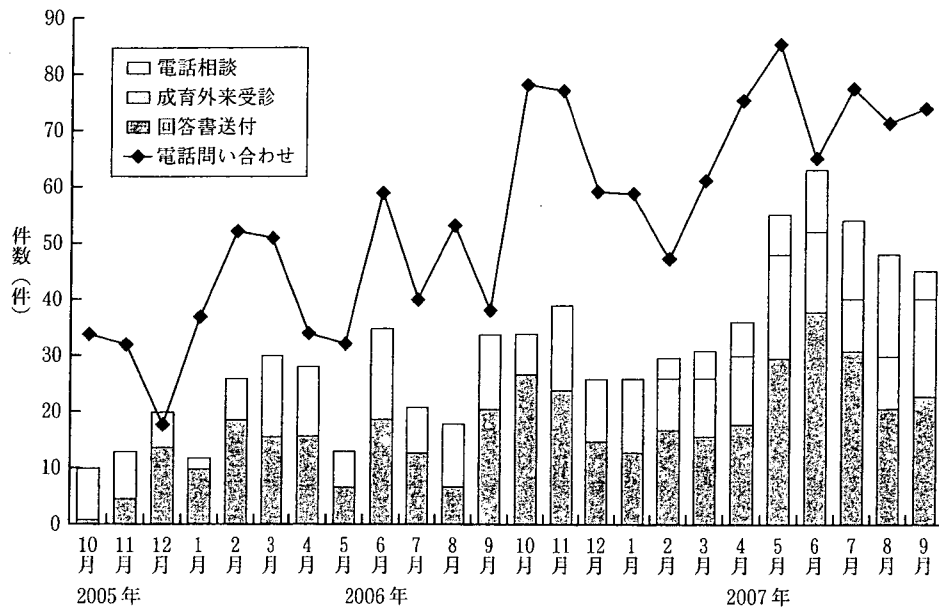


図3 妊娠と薬情報センター業務報告

2005年10月～2007年9月までの相談の推移を示す。(妊娠と薬情報センター作成)

に難しいため、やはり成育ステートメント検討委員会で検討し、客観性のある解釈を行うようにしている。

3) 相談の実績 (図2)

相談手順を図2に示す。相談することになったら、まず問診票並びに相談依頼書を当センターのホームページからダウンロードする。(できない場合には当方から郵送も可)。

相談方法は医師が直接、相談者に説明するという方法をとるべきとの意見から、現時点では次の3つのいずれかの方法を選択してもらっている。1つ目は当センターから委託を受けた当センターないしは協力病院の「妊娠と薬外来」を受診して直接相談する方法、2つ目は当センターから送付された回答書をもとに主治医から説明を受ける方法である。3つ目として、今年度からリスクの低い薬剤の場合には電話での回答を選択できるようになった。しかし、抗てんかん薬のような催奇形性が明らかな薬剤の場合、妊婦の不安が強い場合などは主治医や相談者の希望に関係なく「妊娠と薬外来」で直接説明することを原則にしている。

4) 妊娠結果の調査について

相談時に妊娠している例を対象に、分娩予定日の1カ月後ぐらいをめどに妊娠結果調査ハガキを

送付し、必要事項を記入して返送してもらっている。回収率は8割強である。

2. 妊娠と薬情報センターの現状と問題点

1) 相談の実績

当センターはオープンしてから約2年が経った。当初は新聞・テレビなどで紹介されたこともあり、広い範囲からの問い合わせがあったが、その後は広報範囲を徐々に広げてきたため、現場の大きな混乱もなく、徐々に対応人数を増やすことができていく。(図3)。相談例を主な相談薬剤別に解析すると、うつ、てんかんなど精神・神経疾患に処方された薬剤が半分近くを占め、感冒・インフルエンザ関係薬剤、アレルギー薬の順に多い。

2) 現在の相談方法の問題点

まず、説明を受けるまでに多少の時間と手間がかかることである。相談の手順をパンフレット、ホームページに載せているものの、すぐに回答が得られることを期待して電話をかけてくることが多い。今年度から可能になった電話での回答も、問診票の送付が前提となっており、まだまだアクセスの敷居は低くないようである。歴史が古く安

■特集・妊娠と薬情報

表1 「妊娠と薬情報センター」における相談薬剤トップ10

2007年9月20日現在の順位を示す。エチゾラムとロキソプロフェンは、この2年間で相談の多かった薬剤ベスト1、2である。

順位	一般名	妊娠前の相談	妊娠中内服したための相談	合計
1	エチゾラム	31	42	73
2	ロキソプロフェン	8	64	72
3	アルプラゾラム	27	39	66
4	パロキセチン	28	35	63
5	プロマゼパム	27	27	54
6	フルボキサミン	17	29	46
7	カルボシステイン	0	43	43
8	レバミピド	8	35	43
9	クラリスロマイシン	1	41	42
10	テブレノン	9	32	41

(筆者作成)

全性が確立されている薬剤であっても、妊娠中に服用したことで大変不安になって相談してくるケースがある現状を見ると、薬剤の種類によっては、より簡便な方法で相談に答えることも検討していくべきではないかと考える。

3. 今後の展望

1) 全国規模のネットワーク構築

当センターでは、検討会の結果を受けて対面相談、主治医紹介を原則としているため、全国どこにいても対面相談が受けられる体制を作らなければならない。全国各地の病院とネットワークを構築し、データを共有しながら「妊娠と薬外来」としての相談業務を分担するために、協力病院が整備されている。第一次協力病院として今年度から5つの施設が設定された。(図1参照)。次年度も数カ所の病院が参加することが内定している。

2) 疫学研究体制の整備

当センターで追跡調査の対象として重視しているのは日本で開発された薬剤である。これらの多くは疫学研究のデータを持っていない。その代表的な薬剤であるエチゾラム(デパス®)、ロキソプロフェン(ロキソニン®)は、この2年間で相談の多かった薬剤ベスト1、2(表1)であり、このペースでいくと数年後には疫学研究結果が出せる

だろうと考えている。

慢性疾患で服用している薬剤を妊娠中にどうするかは主治医との間で完結している場合が多く、当センターに相談してくることは多くないものと思われる。すなわち、このような薬剤についてはこちらから積極的にデータベースへ組み込んでいかななくてはならない。現在、当センターをレジストリシステムとして利用し、学会や研究会とタイアップして疫学研究を行う方向でプロジェクトを準備しているところである。

妊娠と薬情報センターの問い合わせ

TEL: 03-5494-7845

受付時間 平日(10:00~12:00, 13:00~16:00)

ホームページ: <http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>

文 献

- 1) 村島温子: 特集・医薬品安全対策の目指すもの 4. 妊婦とクスリ 1) 「妊娠と薬情報センター」の意義. 医薬ジャーナル 42(5): 1439-1443, 2006.
- 2) 伊藤真也: Motherisk program: トロント小児病院・トロント大学の胎児安全情報提供・研究システム. 日本臨床薬理学会誌 376: 343-345, 2006.

妊娠とくすり

4. 「妊娠と薬情報センター」

—ナショナルセンターとして—

村島温子^{*1,2}・渡辺央美^{*2}

国立成育医療センター周産期診療部母性内科^{*1} 同 妊娠と薬情報センター^{*2}

Key Words/妊娠, 薬

要約

妊娠と薬情報センターは、妊娠中の薬剤使用に関する情報提供および妊娠中に薬物使用した例の妊娠転帰の集積を目的としている。専門家により、妊娠中の薬剤使用の安全性に関する最新データの収集、評価が行われ、その結果を一般に提供することができるようになった。また、相談症例の追跡調査を行うことにより、日本オリジナルの情報を作成することが可能になるだけでなく、国際的なネットワークの一員としてもエビデンス作成に寄与できる環境が整ってきた。

はじめに

妊娠中薬剤の服用は児への影響、母体疾患への有用性を勘案し、正しい情報のもと慎重に行われる必要がある。しかし、個々の医師が忙しい現場で適切な情報を得ることは難しいため、妊娠中、授乳中の薬の使用は危険という一律的な認識のもと、母体が必要としているにもかかわらず薬の内服を我慢し、原病を悪化させてしまう場合や、妊娠を気づかずに薬を使用してしまったことを後悔し、出産するまで不安な日々を過ごすという例、一部には中絶に至るケースもある。

このような状況を改善する目的で、厚生労働省の事業として2005年10月に、国立成育医療センター内に「妊娠と薬情報センター」がオープンした。本稿では、その開設までの経緯、業務の現状、今後の展望について述べる。また、この開設、運営に関係の深いマザーリスクプログラムについての紹介もしたい。

設立に至った背景

国立成育医療センター（以下、当院）は、胎児から小児、思春期を経て出産に至るまでのリプロダクションサイクルを対象とした総合的か

つ継続的医療の推進を目的に2002年にオープンしたナショナルセンターである。筆者の所属する周産期診療部は従来の産婦人科のほかに、胎児診療科、不妊・不育診療科、母性内科、新生児科で構成されており、電子カルテというツールも加わって情報の共有のもとにチーム医療が円滑に行われている。

このような特性から、キャリアオーバー（小児期発症の疾患を成人まで持ち越す状態）患者を含む慢性疾患を持つ女性の妊娠、すなわち、合併症妊娠や、妊娠中に偶発的に出現する妊娠高血圧症候群などの妊娠合併症を診療する機会が多く、妊娠中の薬剤使用の安全性は大変重要なテーマである。オープン当初は臨床の現場で医師個人が情報収集しながら診療を行っていたが、それには限界があること、また、産科、内科など診療に関わる医師間の考え方に食い違い

がみられることもあり、情報の共有および認識を統一することが必要と思われた。このような状況のなか、各科の医師だけではなく薬剤部など、関連するスタッフが、カンファランスなどを通して情報を吟味し、共有するという活動が生まれた。

この活動はやがて、2003年12月の「妊娠・授乳と薬相談外来」開設に発展し、院内患者のみならず院外の女性にも情報を提供することとなった。その開設にあたっては、虎の門病院の「妊娠と薬相談」スタッフにご指導いただいた。

この外来は、妊娠と薬情報センター（以下、当センター）が開設される直前の2005年9月まで続いたことになるが、この外来を通じて、妊娠中の薬剤使用に関する適切な情報提供の必要性とその基となるエビデンスの不足を再認識した。とくに日本で開発された薬剤、抗アレ

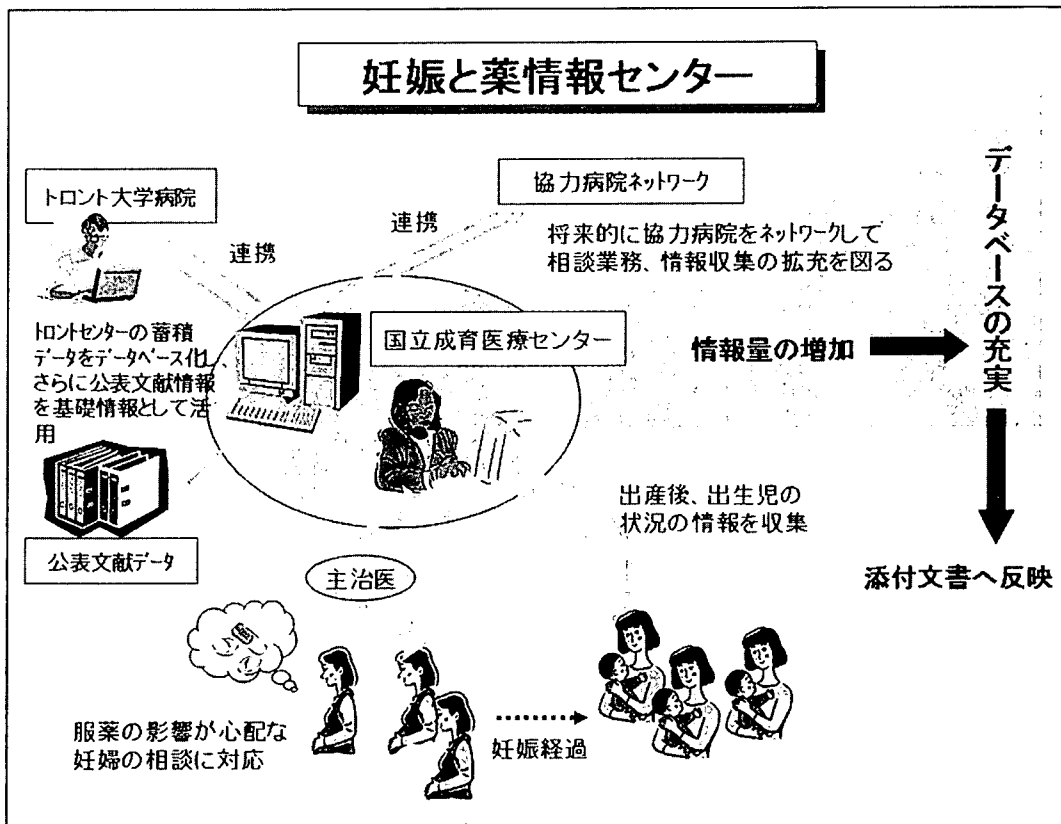


図1

ギー薬など日本で多用される薬剤については日本独自にデータを集積し、エビデンスを作っていない限り、いつまでたってもわれわれの必要としているものは手に入らないということを実感した。

筆者らの動きとは関係なく、行政側も妊娠中の薬剤使用に関する情報の提供、疫学データの構築の必要性を認識しており、厚生労働省の事業として「妊娠と薬情報センター」設立が決定したのであった(図1)。結果的に当院がこの事業を委託されることになったのだが、その理由としては前述したように、この施設の特異性が大きかったように思われる。

開設準備について

1. 厚生労働省主催の検討会での議論

この領域の権威でいらっしゃる先生方、法律の専門家などにより構成された検討会が厚生労働省内に設置され、当センター事業のあり方について3回にわたり活発な議論が交わされた。

第一回検討会はバックグラウンドの把握のために、この事業の簡単な紹介の後、虎の門病院、聖路加病院で行われてきている「妊娠と薬」外来の報告と当院で行っていた外来の説明、日本産婦人科医会で行っている先天異常モニタリングと横浜市立大学医学部国際先天異常モニタリングセンターで行われている先天異常モニタリングについての説明が行われた。第二回検討会では相談者に提供する情報の作成方法および情報提供の方法についての検討が行われた。第三回検討会では第二回検討会における情報提供の方法についての意見を踏まえ再考した結果を提示し、最終的な合意を得た。さらに相談例のフォローアップに関し、同意のとり方を中心に検討が行われ、運用方針が決定された。

2. トロント小児病院の協力

開設にあたっては、この領域の世界的リーダーであるカナダトロント小児病院のマザーリスクプログラム(MRP)の強力なバックアップをいただいた。当センターの実務担当者をMRPに派遣し、研修をお願いするとともに、指導者にも何度も来院していただき、基本的な考え方から具体的な運用までアドバイスをお願いしてきた。現在、正式な契約を結び、提携のひとつとしてMRPのもつ情報であるマザーリスクステートメント(後述)の提供を受けている。MRPについて簡単に説明する。

1) MRPの歴史

MRPは、トロント小児病院臨床薬理部のスタッフであるGideon Korenが若干の研究費を基に1985年に創始した。当初はスタッフとして医師1名、電話相談員1名、研修医1、2名でスタートして、患者から無料の電話相談を受けつつそのうち何人かを外来で面談した。また、妊娠転帰のフォローアップによるコホート研究を並行して行ってきた。現在、トロント大学(トロント小児病院)小児科臨床薬理には3つの主要な臨床プログラムがあり、MRPはそのうちのひとつとして、トロント大学医学部卒業教育の内科と小児科が研修ローテーションに、必須あるいは選択プログラムとして組み入れている。

2) MRPのスタッフ

現在、午前9時～午後5時までの無料電話相談に対応するカウンセラーが9名、事務職員1名および専門分担したマネージャーが2名で運営されている。カウンセラーは主にトロント大学の薬理・毒物学の学部教育を終えた人のなかから採用し、定期的な研修を行い、質の維持に努めている。一般相談のほかに製薬会社および酒造組合が提供しているつわり、薬剤濫用専門のラインがある。臨床薬理部の医師スタッフのうち3名が5～7名の臨床フェローとともに医

表1 マザーリスクでおこなわれた研究の例 (〔 〕は発表された主な雑誌, 総説としてまとめられたものも含む)

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) の催奇形性評価 [NEJM, JAMA]
クロロキン胎内曝露児の眼科所見 [Lancet]
ミソプロストールとメビウス症候群 [NEJM]
胎児性水痘症の頻度確定 [NEJM]
リチウムとエプスタイン奇形 [Lancet]
妊娠中の抗てんかん薬使用と児のIQ [JAMA]
妊婦・授乳婦の薬剤使用の安全性 [NEJM]
妊娠中の抗うつ薬使用と児のIQ [NEJM]

文献 (2) より引用

療上の諸問題や専門外来に対応しており、プログラムの創始者である Koren 教授が引き続きプログラム内を総括している。プログラム自体は臨床薬理科の責任者である伊藤真也教授が管轄している。

3) MRP の相談業務

電話相談は、まず患者の姓名・年齢・電話番号、妊娠歴・家族歴・現病歴そして服薬と用量・服用期間などを細かく質問のうえ記録する。応対するカウンセラーは問題点を整理したのち、薬剤安全性情報を説明する。この基となるのはマザーリスクステートメントという、これまでに蓄積した文献データの要約を薬剤ごとに収録したデータベースである。カウンセラーはそれを参照しつつ、また、必要であれば既存の文献・書籍の情報も含めて、相手方に臨床判断のもととなる情報を伝える。その際、妊娠自体に伴う、薬剤に無関係の奇形発生率を必ず伝え、また、葉酸補給の重要性もあわせて確認している。開設当時には、年間1千件であった相談件数も、90年代の後半には3万件に達し、現在は3万5千件ほどで推移している。このうち約400～500件/年が、専門外来での面談となる。

外来へ送られる例は、生まれた児の診察が必要な場合、催奇形薬の服用や患者の希望、また背景に複雑な医学的・社会的事情を持つ患者、薬物・アルコール濫用が疑われる患者などである。ちなみにカナダでは国民皆保険であって医

療費の個人負担はなく、オンタリオ州の場合はこの外来受診は州の保険がカバーする。したがって電話相談も外来も無料である。

MRPは当センターと違い、薬剤以外の化学物質など幅広く対応しているため、相談内容は多岐に渡るが、相談の多い薬剤は向精神薬で、とくに最近では胎児毒性と母乳と薬に関する相談が増加しているようである。

4) MRP の研究

MRPでの前向きコホート研究などを通して安全性・毒性が明らかになった薬剤・感染症の例を表1に示した。このほかにも多くの研究結果が発表されている。前向きコホート研究の同意は電話相談があった時点で、「後日、研究目的で電話連絡・質問する」ことの同意を患者から得ているが、実際に各々の研究プロジェクトが開始されて患者に連絡する際には、あらためて研究参加の同意を得るようにしているとのことである。

MRPで研修して自国へ戻った外国人留学生のつながりの下に、マザーリスクプログラム・リサーチネットワークが動き出している。当院はトロント小児病院と正式な業務提携の合意に達し、当センターはこのリサーチネットワークの重要なメンバーとなった。

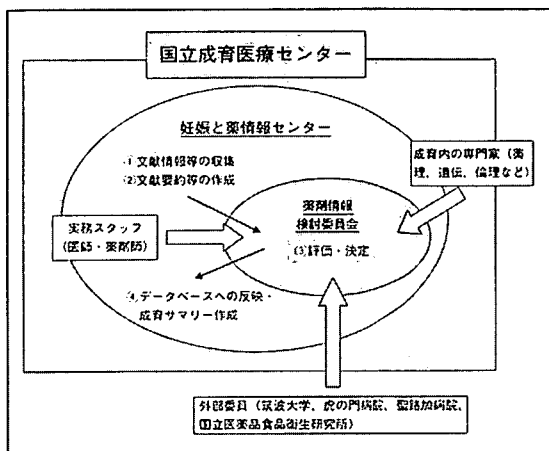


図2

妊娠と薬情報センターにおける相談業務の実際

1. 妊娠と薬情報センターの組織（図2）

産科、内科、新生児科、精神科の医師および薬剤師を実務スタッフとし、薬理、遺伝、生命倫理など当院内の専門家がアドバイザーとして加わっている。さらに、提供する情報の正確性を担保するために、外部委員も含めた薬情報ワーキンググループが設置され、現在までに6回開催された。このなかで、新情報が出されたSSRI（パロキセチン）と心奇形、新生児肺高血圧症との関係の解釈をどのように行うかを含め活発な議論がなされてきている。タミフルなど情報がほとんどないような薬剤に関する成育サマリーの文言をどのようにするかについても動物実験結果の解釈の方法を含め、専門家のアドバイスを受けながら議論している。

2. 提供する情報の作成（図3）

妊娠中に薬剤を服用することの安全性について臨床試験を行うことは困難であり、使用経験をもとに解析したデータを参考にすることになる。これらの多くは疫学的な検討が加えられた後に論文として発表されたものである。これら

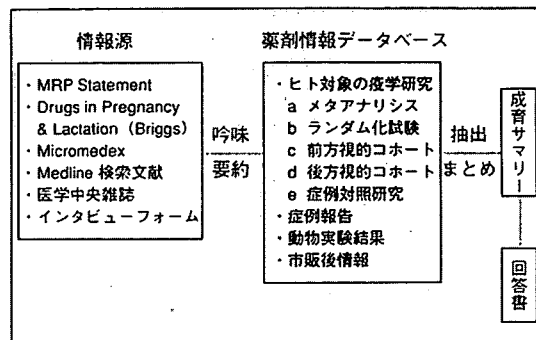


図3 提供する情報の作成方法

の論文の集め方としてMedlineなどの一次情報データベースを片っ端から検索するという方法もあるが、われわれはBriggs, Micromedexなどの二次情報データベースを基本にして情報整理を行っている。ところが、これら二次情報データベースは、リアルタイムで更新できていないという欠点を持っている。疫学データは日々新しいものが発表されており、それらについていくことは正確な情報を収集するうえでは不可欠であり、常にMedlineや製薬会社発表の情報を監視していなければならない。この作業は個人ないしは兼務では困難であるが、幸い当センターでは専属の医師、薬剤師が配置されているため、リアルタイムな情報収集が容易になっている。また、カナダトロント大学のマザーリスクプログラム（前述）との相互の情報交換、日本医薬情報センターからの情報などによっても補完され、漏れの少ない情報収集が可能となっている。

日本で開発された薬剤の多くは妊娠中の使用に関する疫学データをほとんど持っていない。このような場合の情報源はインタビューフォーム、製薬会社が把握している症例のデータだけとなるが、この場合は動物実験結果の解釈、症例報告の解釈が重要となる。しかし、これらの解釈は非常に難しいため、これらに関しては前述したように薬情報ワーキンググループで検討することにより客観性のある解釈を行うよう