

### 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週間日以降とされており、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<sup>7)</sup>

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、薬効発現に關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<sup>7)</sup>

		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
セフロキシム	[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<sup>8)</sup>

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<sup>9)</sup>。

## 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 $\mu$ g/mlに到達する<sup>10)</sup>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 $\mu$ g/ml以下であった<sup>11)</sup>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 $\beta$ 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1.35ng/mlで、AUCは27.8ng $\cdot$ hr/mlであった<sup>12)</sup>。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6ng/mlで、AUCは30.5ng $\cdot$ hr/mlであった<sup>13)</sup>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 3<sup>rd</sup>. 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 3<sup>rd</sup>. (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

---

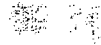
妊娠とくすり

## 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。

#### 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

析についてご紹介する。

#### 「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

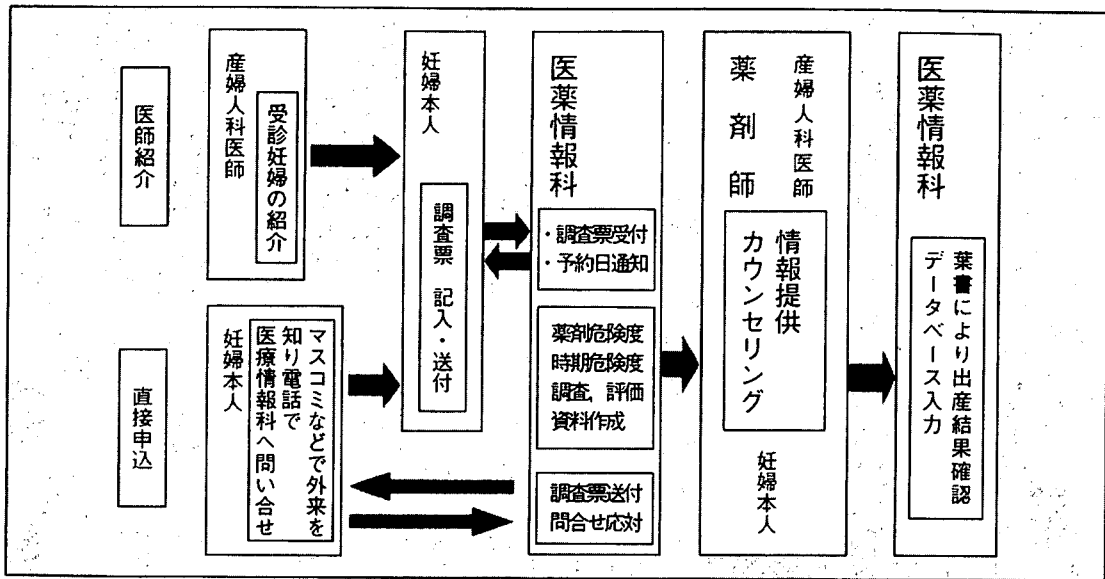


図1 妊娠と薬相談外来のシステム

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

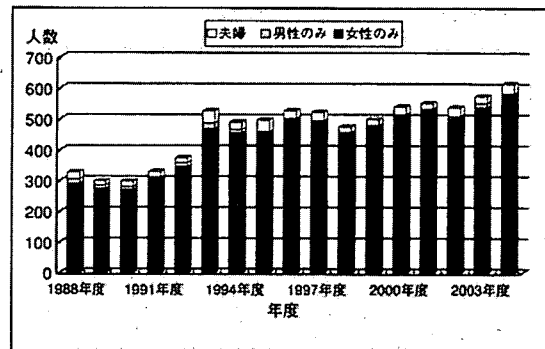


図2 相談者数の推移

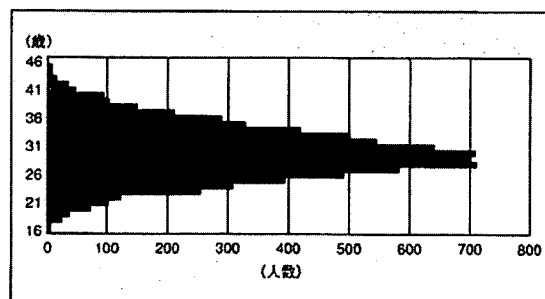


図3 女性年齢別人数 (5,694人)

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

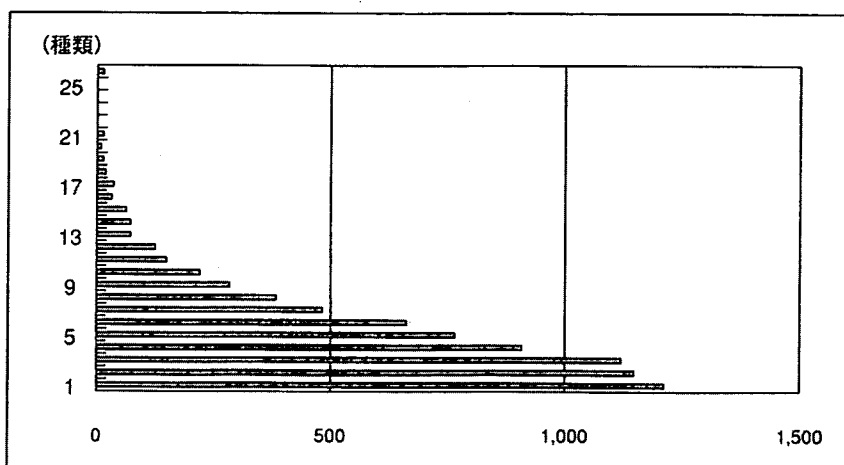


図4 併用薬剤数

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、

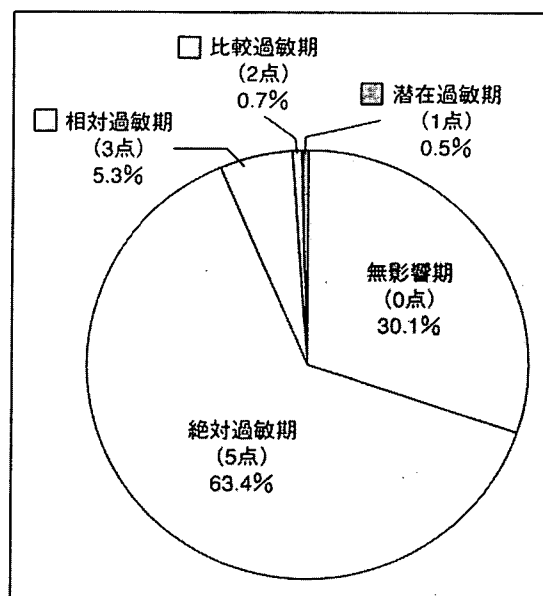


図5 薬剤服用時期(妊娠女性に限る)

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

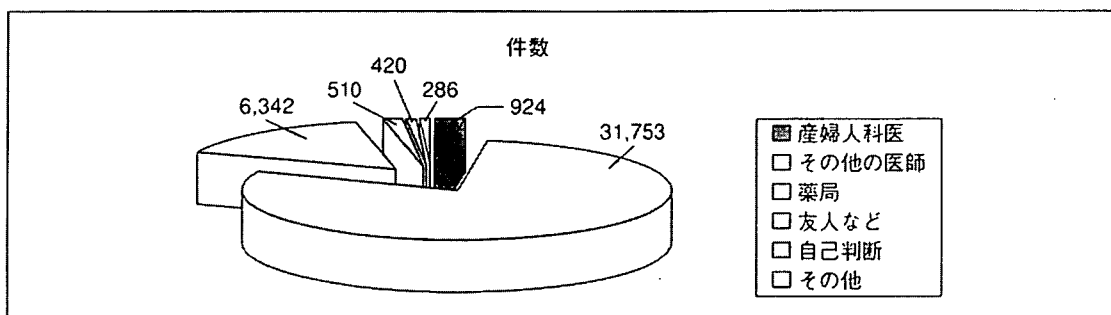


図6 処方者 (合計 40,235 件)

表1 妊娠転帰 (回収率)

相談数	件数
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<sup>1)</sup>

### 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>疫学調査で催奇形があると確定的に考えられている。</li> <li>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。</li> </ul>
4点	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
3点	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
2点	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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つけがたい。</li> </ul>
1点	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>または、局所に使用するものおよび漢方薬。</li> </ul>
0点	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>または、食品としても使用されているもの。</li> </ul>

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

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週目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。

$$\text{胎児危険度点数} = \frac{\text{薬物自体の危険度点数} \times \text{服用時期の危険度点数}}{\text{胎児危険度算出式}}$$

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

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		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		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ないだけで、まず安全と考えられる。
12～19		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		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。

に十分ご留意いただきたい。

## 妊婦服用カウンセリングの留意点

妊娠と薬相談外来では、薬物の催奇形情報に関する情報提供を行ったうえで、危険度の評価を共有できるようにカウンセリングを行っている。

日本母性保護産婦人科医会の統計によれば、薬物を服用していない健常妊婦であっても、およそ1%の出生児に何らかの外表奇形が生じていたことが報告されている。その後わかる内臓の奇形なども含めると、少なくとも2~3%の出生児になん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、処方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。実際に当院の薬相談外来の出産結果の集計でも、全体で2.1%に奇形が認められており、無影響と判定した妊婦でも、同様に2.1%に奇形が生じている(表6)。

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用していないと、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できなくなる。このた

め、妊婦に胎児へ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指導し、この奇形発生率が薬物が増加させるか否かという観点から、客観的な指導を行うよう心がけている。実際の説明では、①薬を服用していない健康な妊婦の児にみられる自然発生的な奇形の頻度は2~3%である、②動物での生殖試験やヒトでの疫学調査などを徹底調査した結果、危険性が増加するような根拠情報はなかった。あるいは危険性が増加しないことが確認された、③よって今回服用している薬剤により、胎児への危険性は増加しないので、薬を服用していない健康な妊婦と変わらない、と説明している。

## 相談事例の解析

### 1. 服用薬剤の薬効に関する解析

相談の多い医薬品を薬効別に分類し、表7にまとめた。妊婦が服用した医薬品として、頭痛、発熱などで用いる解熱鎮痛消炎薬や感冒用薬、花粉症などで処方される抗アレルギー薬などが上位品目となっている。また、制吐剤、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬などの消化器系薬が多いことは、妊娠に気づかず処方される例を含めて注意が必要と考えられる。

薬効別相談頻度の推移をみると、近年、解熱消炎鎮痛薬は減少傾向を示し、精神神経用剤、

表6 総合判定別出産結果(全相談人数7,968人中結果連絡者6,052人)

総合判定	影響なし	まずなし (注意)	可能性あり (警戒)	危険	その他	計
相談人数	6,052	1,607	229	12	68	7,968
結果連絡	4,905	1,032	91	5	19	6,052
奇形なし	4,591	950	78	4	17	5,640
奇形あり	99	19	1	0	1	120
死産・流産・その他	215	63	12	1	1	292

表7 相談の多い薬剤

順位	薬効名称	使用件数	順位	薬効名称	使用件数
1位	解熱鎮痛消炎薬	4,388	11位	抗ヒスタミン薬	1,118
2位	総合感冒薬	2,686	12位	酵素製剤	1,047
3位	消化性潰瘍用薬	2,671	13位	ビタミン剤	1,023
4位	抗生物質 (CS, PC系)	2,392	14位	気管支拡張薬	1,008
5位	催眠鎮静薬、抗不安薬	2,056	15位	健胃消化薬	940
6位	精神神経用剤	2,017	16位	止しゃ剤、整腸薬	926
7位	その他のアレルギー用薬	1,404	17位	ニューキノロン系抗菌薬	915
8位	漢方製剤	1,275	18位	去痰剤	840
9位	その他の消化器官用剤	1,185	19位	鎮咳去痰剤	774
10位	鎮咳薬	1,148	20位	副腎ホルモン剤	722

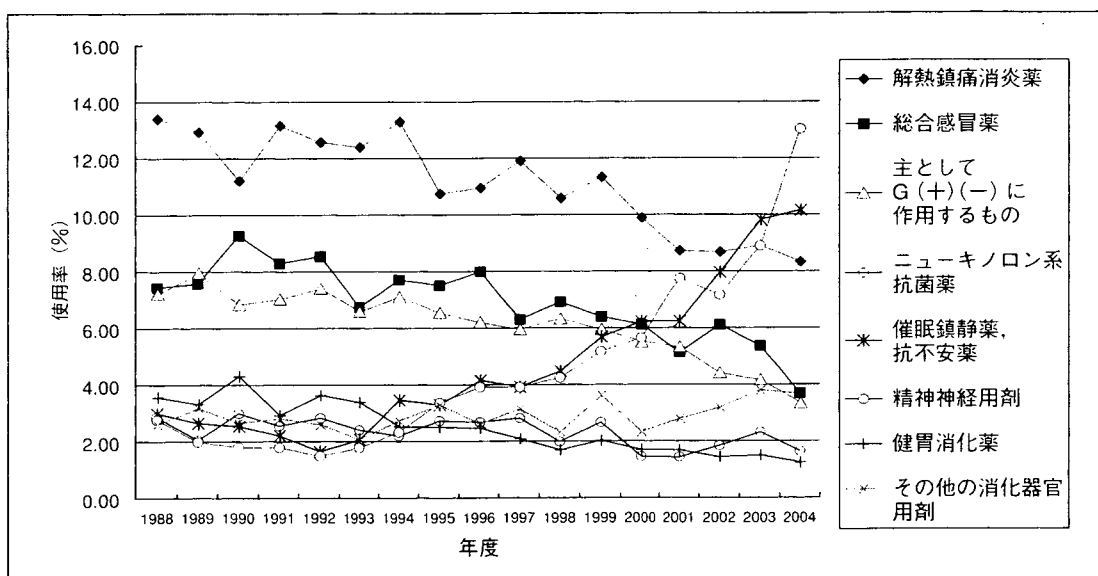


図7 薬剤別相談頻度の推移

抗不安薬が急速に増加している(図7)。これは、近年のストレス社会を反映したものと考えられる。薬効分類は日本標準商品分類に従ったものである。精神神経系用剤とは、主にフェノチアジン系、三環系・四環系抗うつ薬、SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害薬)などである。催眠鎮静薬・抗不安薬とは、主にベンゾジアゼピン系、バルピツール酸系薬剤がここに分類される。このうち上位を占めているベンゾジアゼピン系薬剤で、最も多い相談はエチゾラ

ムであった(図8)。精神神経用剤に分類される薬剤のうち注目すべき点は、SSRIの相談件数である。パロキセチン、フルボキサミンはともに日本で発売されてからわずか4、5年を経過した時点で上位に位置し、パロキセチンの2004年度の相談件数は77件/年であった(図9)。また、精神神経用薬、催眠鎮静薬・抗不安薬の相談は他剤と比べ妊娠していない女性の相談が多く、妊娠前から薬剤を服用しながらの妊娠について不安を抱えていることが伺える(図10)。

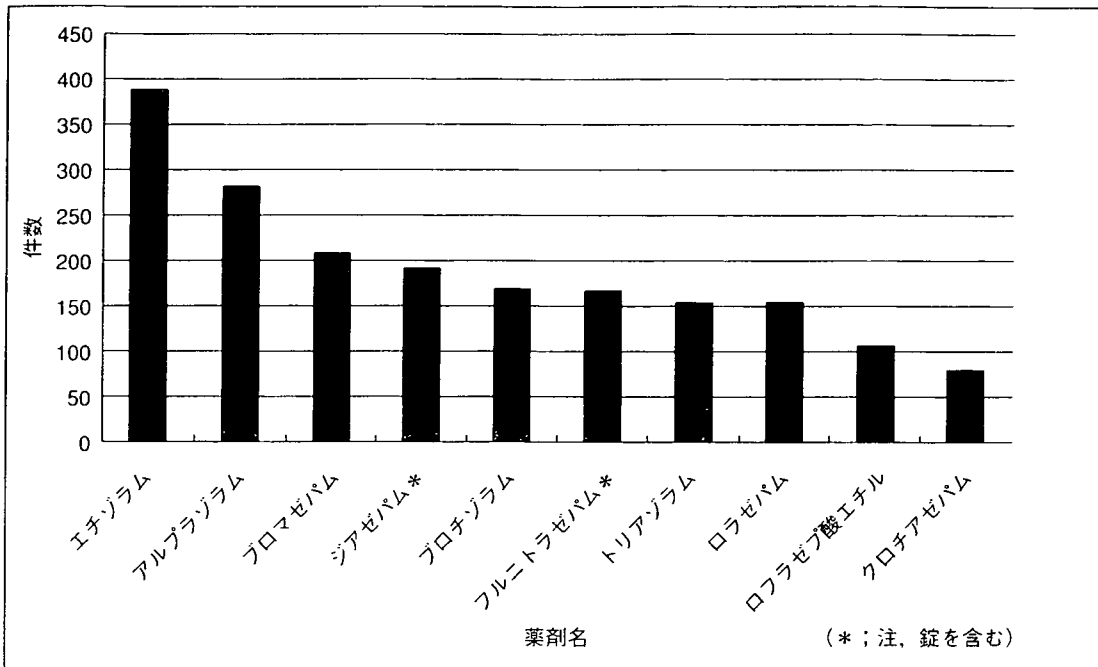


図8 ベンゾジアゼピン系相談件数

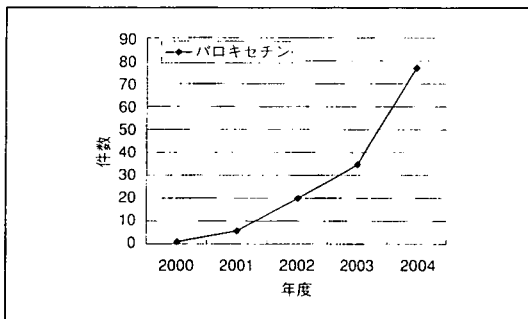


図9 パロキセチン相談件数推移

## 2. 相談妊婦の出産結果に関する解析<sup>2)</sup>

相談事例の多い2薬剤について概要を紹介する。解熱消炎鎮痛薬のロキソプロフェンは、欧米では発売されている国が少なく、妊婦使用に関する薬剤疫学データはきわめて少ない。ベンゾジアゼピン系の抗不安薬エチゾラムも国内で繁用されており、妊娠と気づかずに服用する妊婦が少なくないが、国際的な調査を行っても妊婦服用例の児に関する情報はきわめて少ない。

### 1) ロキソプロフェン Na

絶対過敏期にロキソプロフェン Na を服用し、出産結果の確認できた相談事例は226名であった。226名中奇形の認められた新生児は6名で、わが国における一般的な自然奇形発生率と大きな違いは認められなかった。また、6名に認められた奇形に一定の傾向は認められなかった。

### 2) エチゾラム

絶対過敏期にエチゾラムを服用し、出産結果の確認できた相談事例は130名であった。130名中奇形の認められた新生児は2名で、わが国における一般的な自然奇形発生率と大きな違いは認められなかった。また、2名に認められた奇形に共通性は認められなかった。

## おわりに

当院の外来のシステムや実績、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

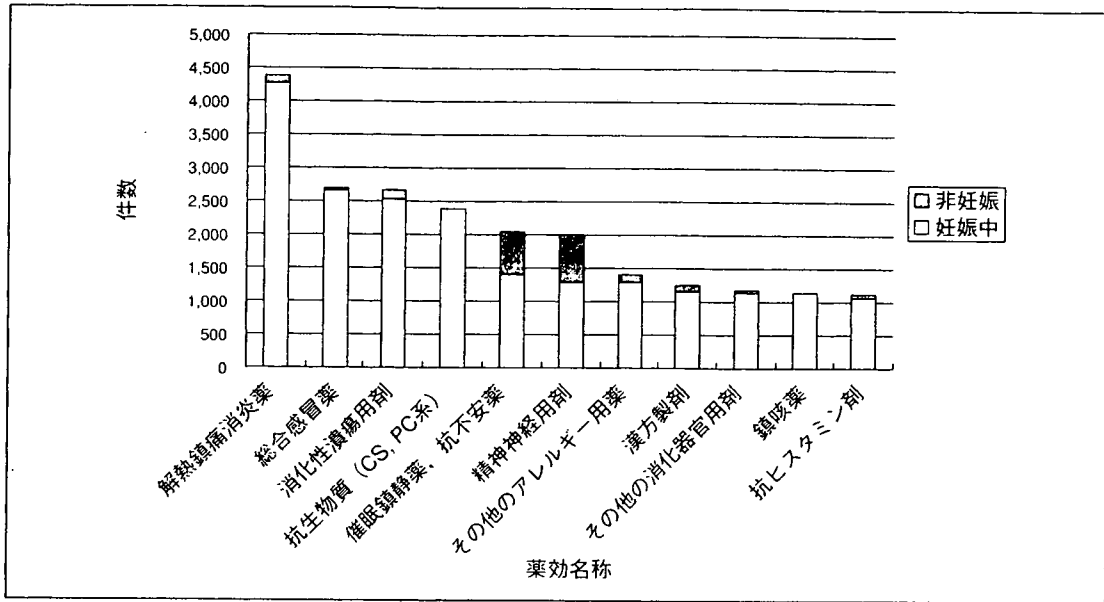


図 10 薬効別相談者の妊娠有無

際の留意点、相談事例の解析について解説した。

わが国において、妊娠中の薬剤使用に関する安全性情報がほとんどないのが現状である。この情報不足が、医療機関では必要薬剤の差し控え、患者側では自己判断による薬剤の中止など、結果として必要な治療を受けないことによる症状の悪化という不利益や、心配なあまり不必要な中絶の選択をしてしまう原因ともなっている。欧米ではカナダにある北米最大の胎児薬物毒性情報センター (Motherisk Program) や OTIS (Organization of Teratology Information Specialists)、ENTIS (European Network of Teratology Information Services) という機関があり、催奇形情報提供を行っている。国内においても2005年10月に国立成育医療センターに「妊娠

と薬情報センター」が設立され、全国を対象とする、大規模な情報センターとネットワークが構築されようとしている。当院としても積極的に協力し、妊婦薬物療法の安全性情報の充実に寄与したいと考えている。

- 1) 佐藤弘道・他：実践妊娠と薬、じほう、1992.
- 2) 林 昌洋：妊娠と薬相談外来18年の取り組み、都病誌 55:17-26, 2006.

著者連絡先

(〒105-8470)  
 東京都港区虎ノ門2-2-2  
 虎の門病院薬剤部医薬情報科  
 山根律子

妊娠とくすり

## 6. 妊娠・授乳中の女性への 薬剤情報提供の現状

みず たくし さとう のぶの  
 簾 貴士・佐藤信範

千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学

Key Words/添付文書, Pregnancy Category, 情報提供



妊娠・授乳中の女性への薬剤情報提供の現状と題して、はじめに現在わが国で使用されている医療用添付文書の妊婦・授乳に対する記載の経緯に関して、また、スウェーデン、アメリカおよびオーストラリアなどの諸外国の医療用添付文書の妊婦・授乳に対する具体的な記載や背景に関し、医療に従事する薬剤師および看護師の妊婦・授乳中の女性への薬剤情報提供に対する考え方、さらに、薬剤情報提供の展望として米国やわが国での動向に関して紹介する。

### はじめに

医療関係者が、臨床の現場で医薬品の情報を得ようとする場合には、医薬品に添付されている、いわゆる「添付文書」あるいは「インタビューフォーム」から情報を得ようとするのが一般的である。しかし、これら情報媒体の妊婦や妊娠に対しての情報は不足しているのが現状である。そこで、本セクションでは、妊娠・授乳中の女性への薬剤情報提供の現状と問題点に関して簡単に述べる。

### 「医療用添付文書」と「妊婦・授乳に対する記載」に関して

添付文書とは、その法的根拠を薬事法に持つ医薬品に添付される医薬品情報の伝達媒体である。現在、臨床の場で使用されている添付文書は、新様式ともいわれ、その書式は従来、読み難いあるいは理解し難いとの指摘を受け、平成9年4月25日に、当時の厚生省から「医療用医薬品添付文書の記載要領について」の通知がなされ、平成11年12月末日までに変更がなされたものである。このような流れを受け、「妊婦・授乳婦に対する記載」に関しての記載は、以下の三原則により記載されることとなった。

1. 用法および用量、効能または効果、剤形等から妊婦、産婦、授乳婦等の患者に用いられる可能性があって、他の患者と比べて、特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は、必要な注意を記載すること。また、投与してはならない場合は禁忌の項にも記載すること。

2. 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。

3. 記載にあたっては別表二のB, C, D (図1)を適宜組み合わせたものを基本とし、さらに追加する情報がある場合には、その情報を記載すること。

しかし、現状の添付文書では、妊娠している女性や授乳中の女性に対しての治験が困難なこともあり、一部の添付文書では「動物実験(ラット、ウサギ)において次のことが報告さ

れているので、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」など動物実験のデータや臨床使用経験、疫学的調査等の記載のあるものの、多くの医薬品は「妊婦または妊娠している可能性のある女性には投与を避けることが望ましい」「妊婦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使用する」あるいは「妊娠中の使用(投与)に関する安全性は確立していない」など、医療現場の裁量に任せられる現実がある。

### 海外の添付文書での妊婦・授乳に関する記載

海外の医療用医薬品の添付文書では、米国のFDA Pregnancy Categoryに代表される、薬剤胎児危険度分類基準が設けられている。この薬

B (理由)	C (注意対象期間)	D (措置)
1. 催奇形性を疑う症例報告があるため	1. 妊婦または妊娠している可能性のある女性には	1. 投与しないこと
2. 奇形児を出産した母親のなかに本剤を妊娠中に投与された例が対象群と比較して有意に多いとの疫学的報告があるため	2. 妊娠(～カ月以内)または妊娠している可能性のある女性には	2. 投与しないことが望ましい
3. 本剤を妊娠中に投与された患者のなかに奇形児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的報告があるため	3. 妊娠後半期には	3. 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
4. 新生児に～を起こすことがあるため	4. 妊娠末期には	4. 減量または休薬すること
5. 胎児に～を起こすことがあるため	5. 授乳中の女性には	5. 大量投与を避けること
6. ～を起こすことがあるため		6. 長期投与を避けること
7. 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため		7. 本剤投与中は授乳を避けさせること
8. ヒト母乳中へ移行する(移行し～を起こす)ことがあるため		8. 授乳を中止させること
9. 動物実験で乳汁中へ移行することが報告されているため		
10. 動物実験で催奇形作用が報告されているため		
11. 動物実験で胎仔毒性(胎仔吸収…)が報告されているため		

図1 添付文書への記載ルール



剤胎児危険度分類基準は、1978年にスウェーデンが Swedish Drug Ratings (スウェーデン基準) を設け、次いで1979年にアメリカが FDA Pregnancy Category を設け、その後オランダ、オーストラリア、ドイツ、スイス、デンマークなどで設けられた(図2)。

また、基準の内容は、スウェーデン基準では「妊娠または妊娠可能な女性に幅広く使われており」の 카테고리 A から「ヒトにおける奇形の発現頻度を高めるといデータが示されている」の D までの区分(表1)と「ヒトの妊娠初期3カ月間の対照試験で、胎児への危険性は証明されず、また、その後の妊娠期間でも危険であるという証拠もないもの」の 카테고리 A から

「…妊婦または妊娠する可能性のある女性には禁忌である」の 카테고리 X の FDA Pregnancy Category (表2) さらには、スウェーデン基準と FDA Pregnancy Category の両方の性格をもつ、オーストラリア基準(表3)の内容に大別される。さらに、米国の医療用添付文書では、妊娠時期(I期、II期、III期)と Pregnancy Category の組み合わせによる情報提供がなされている。

## 薬剤師および看護師の妊娠・授乳中の女性への薬剤情報提供に対する考え方

一般に、妊娠・授乳中の女性への薬剤情報は不足しているといわれているが、実際に臨床の現場で医療に従事する薬剤師および看護師はどのように実感しているのか、平成16年度および17年度厚生労働科学研究費補助金事業の一部として検討を加えた。その結果、全国80施設の病院・診療所に勤務する薬剤師および千葉県薬剤師会会員薬剤師では、89.7%が妊娠・授乳中の女性へ何らかの薬剤情報の提供を実施していた(図3)。また、薬剤師が薬剤情報を得てい

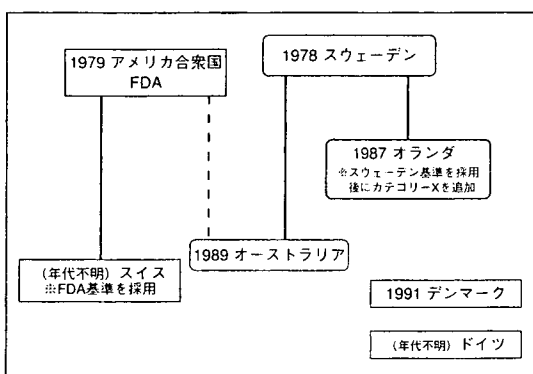


図2 Pregnancy Categoryの歴史

表1 Swedish Drug Ratings

カテゴリー	評価基準
A	妊娠または妊娠可能な女性に幅広く使われており、さらに/あるいは、信頼できる臨床上のデータでは生殖過程を妨げる証拠は示されていない。
B1	動物を用いた研究では生殖毒性の増加は観察されていない。
B2	妊娠または妊娠可能な女性に対する使用経験はまだ限られているが、生殖過程を妨げる証拠は示されていない。
B3	動物を用いた研究で胎児への障害の増加が観察されている。
C	直接の催奇形性はないが、その薬理効果によって胎児に障害をもたらす、またはもたらす可能性が疑われる。
D	ヒトにおける奇形の発現頻度を高めるといデータが示されている。

表2 FDA Pregnancy Category

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

表3 Medicines in Pregnancy

カテゴリー	評価基準
A	妊娠または妊娠可能な年齢層の女性多数例に使用されてきたが、奇形発現頻度の増加はなく、ヒト胎児に対する直接・間接的有害作用は観察されていない。
B1	動物を用いた研究では、胎仔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。
B2	動物を用いた研究は不十分または欠如しているが、入手しうるデータでは、胎仔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。
B3	動物を用いた研究では、胎児への障害の発生が増えるという証拠が得られている。しかし、このことがヒトに関してどのような意義をもつかは不明である。
C	催奇形性はないが、その薬理作用によってヒト胎児または新生児に有害な作用を及ぼす、または及ぼす可能性が疑われる薬。この作用は可逆的な場合もある。
D	ヒト胎児に作用して奇形あるいは非可逆的障害の発現頻度を高める薬。これらの薬は薬理的な副作用を伴うこともある。
X	胎児に対して永続的な障害をもたらす危険性が高く、妊娠中や妊娠の可能性のある時期には使用すべきではない薬。

る媒体は、医薬品の添付文書が情報源として最も多いものの(図4)、薬剤情報提供に現状の情報媒体では満足できないとする回答が約70%以上であった。一方、全国158施設の独立行政法

人国立病院機構に勤務する看護師では、妊娠・授乳中の女性へ薬剤情報を提供している看護師は約45%(図5)であり、情報媒体としては「医師の意見」「医薬品の添付文書」および「薬剤

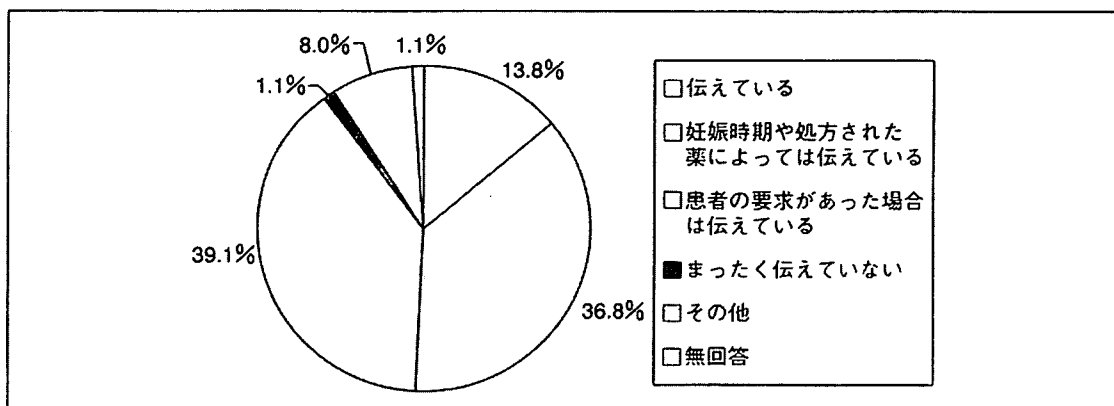


図3 薬剤師の患者に対する情報提供実施状況

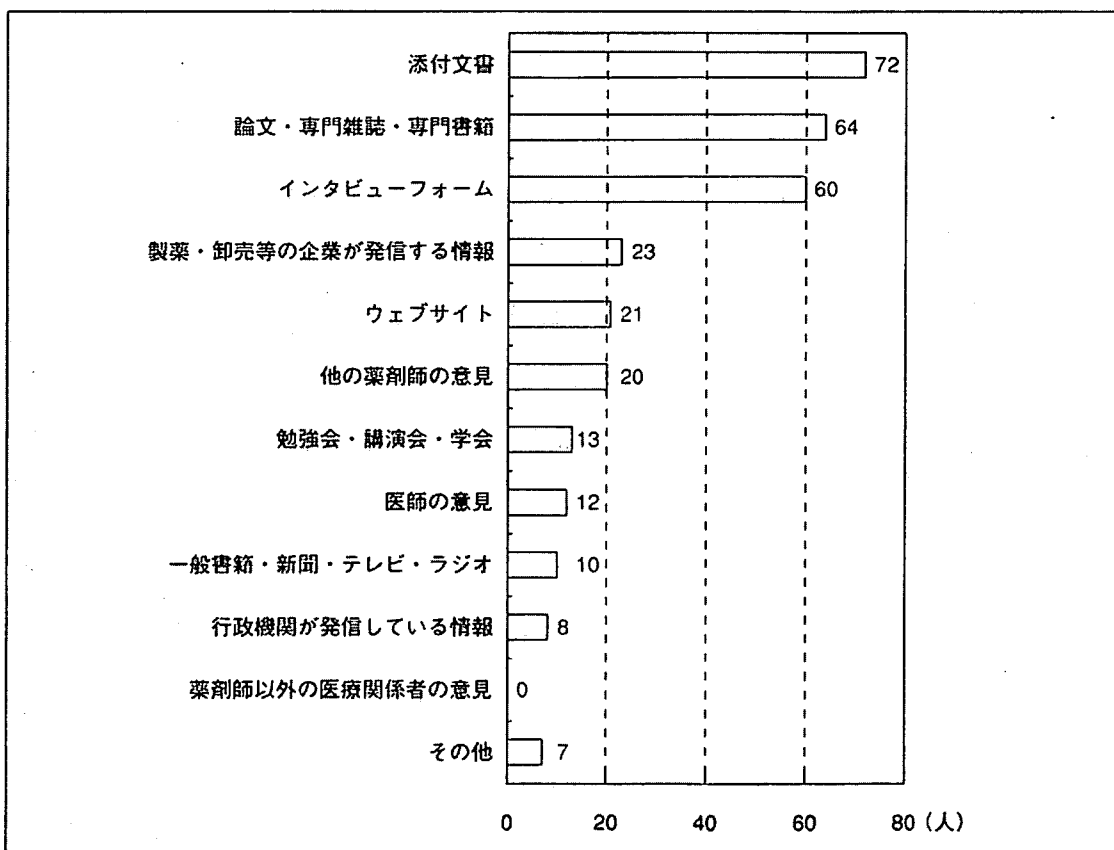


図4 薬剤師が妊婦・授乳婦への薬物治療に関する薬剤情報を入手している情報媒体(複数回答)

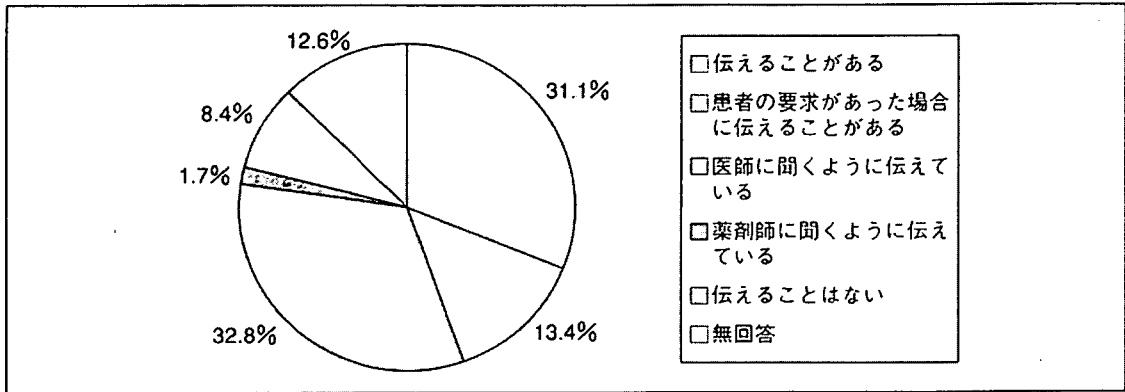


図5 看護師の妊婦・授乳婦に対する薬剤情報提供の実施状況

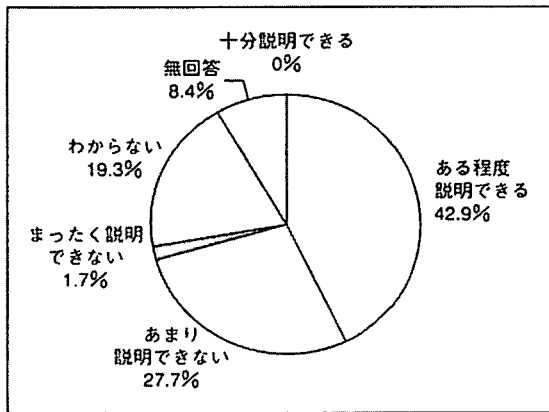


図6 看護師の「現在入手できる妊婦・授乳婦に関する薬剤情報の充足度」に対する認識

師の意見」であった。また、薬剤師と同様に看護師においても、薬剤情報提供に現状の情報媒体では満足できないとする回答が約60%（図6）であった。

## 薬剤情報提供の展望

現在、日本における妊娠・授乳中の女性に対する医薬品使用に関する情報を提供している公的な文書は医薬品の添付文書に限られており、上記で述べたように、臨床現場で多くの薬剤師および看護師が妊婦・授乳婦に関する薬剤情報を得るのに添付文書を利用している。しかしその記載内容は、実際に妊婦・授乳婦に対して医

薬品を使用する際の情報源としては不十分であることが少なくない。そのため、専門書籍や論文等からも情報収集している。利用可能である専門書籍の一部を表4に示す。

書籍による情報は添付文書に比べ、詳細な記述があることも多く、利用価値は高いが、最新の情報は反映されにくい。この点に対応するにはPubMedのような文献検索データベースを利用し、原著論文から新しい情報を得る必要がある。

日本における薬剤情報提供の展望について述べる前に、米国FDAのPregnancy Categoryに関する最近の動向に関して簡単に記載する。現在のPregnancy Categoryは1979年に医師が妊婦に対し処方する際の援助となるものを目的として作成された。そのため、不慮の曝露については検討されていなかった。また、作成当時は、ほとんどの医薬品が動物実験のデータのみであることと催奇形性陽性であったためにCategory Cに分類されていた。一方、一度Category分類された医薬品に対しては、発展的な研究、さらなるデータの要求、ヒトでの臨床試験データの解析などに関してはなんら規制をかけていないため、個々の医薬品のCategoryが変更されることはほとんど生じない性格のものであった。しかし、1995年に行われたFDA study 1995の結果から、これら医薬品のPregnancy Category