

暴露群、プロパジール暴露群、寛解群の3群の登録数に大きな偏りがないのはよい結果であるが、登録数は118と少ない。回収率は81.8%である。

2、授乳婦に対する薬物療法の安全性に関する研究

授乳婦に対する薬物療法の安全性に関して、臨床薬理学的に正しい情報を蓄積し提供することを目的として、授乳婦が服用する機会が多いが、データのない薬剤（ロキソプロフェン、アムロジピン、エチゾラム）を対象に、乳汁中の薬剤濃度を測定する研究を国立衛生研究所と共同で立ち上げた。

進捗状況

2008年6月に国立成育医療センター倫理委員会の承認を得た。これに引き続き、国立衛生研究所でも2008年12月に承認を得た。国立衛生研究所ではHPLC-MSによる測定方法の確立に努め、ロキソプロフェンおよびエチゾラムに関しては測定方法を確立できた。さらに研究協力者として国立成育医療センター周産期診療部青木宏明医師を迎え入れ、症例の蓄積を開始した。2009年2月までにアムロジピン3例、およびエチゾラム1例の母体および新生児に協力を頂き、母体血中・唾液中薬物濃度、新生児血中・尿中薬物濃度を測定すべく検体の採取・保存を開始した。さらに退院後の定期的な新生児のフォローアップを現在でも施行中である。なおロキソプロフェンに関しては、今後症例を集積していく予定である。

なお、今までにエントリーした症例において、有害事象と思われる事象は起きていない。今後も安全性を確認しながらさらに症例蓄積に努め、研究を進めていく方針である。

また本研究が2009年1月に開催予定の第28回周産期学シンポジウム「周産期の医療安全を考える」の演題として採択された。研究協力者の青木宏明医師により、結果を報告する予定である。

3、妊娠と薬情報センター事業からみた頻用薬剤の実態

1) 相談症例からの解析

2005年10月～2008年8月までのあいだに相談のあった1725例を解析し、主となる相談薬剤別に分類した(図1)。中枢神経系疾患用薬剤は43%、感冒・インフルエンザ用薬剤は14%、アレルギーに関する薬剤は8%、その他の感染症9%、消化器系薬剤は5%であった。パートナーが使用する薬剤の相談も1%あった。

2) 相談薬剤からの解析

相談薬剤のうち、相談数の多かった薬剤10位までを表3に示す。ロキソプロフェンとエチゾラムが164例ずつと最も多かった。3位以下はパロキセチン149例、アルプラゾラム142例、プロマゼパム108例、レミパミド101例、フルボキサミン101例、カルボシステチン100例、フルトラゼパム97例、クラリスロマイシン94例であった。

(倫理面の配慮)

以下、1-3の研究は国立成育医療センター倫理委員会の承認を受け、同意を得て行っている。

D. 考察

1、妊産婦・授乳婦に対する医薬品のリスク分類のためのデータベース作成(パイロット研究とエビデンスの確立)

妊娠と薬情報センターのレジストリシステムを用いた多施設前向きコホート研究としてPOEMスタディを開始して1年が経過した。当初予想していた登録数を大幅に下回っている。日本甲状腺学会の重要課題として、日本甲状腺学会の共催もしくは後援を依頼したが、日本甲状腺学会のガイドラインと一致しないという理由で却下された。今後は日本甲状腺学会とは独立した形で、理解の得られる施設を対象に拡大していきながら、日本甲状腺学会に我が国における甲状腺疾患治療の重要課題の一つであることをアピールしていきたい。

また、回収率は81.8%と低くはないが、妊娠と薬情報センターの回収率(82.5%)に及ばない点は今後検討の余地があると

考える。

この研究を実行していく上での倫理的問題点としてメチマゾール (MMI) を投与されて妊娠し奇形児を産んだ患者が、本臨床研究で「同薬では催奇形性が有意に高い」との結果が出た場合に MMI を投与する際の催奇形性についての説明義務違反などについて医師に対して損害賠償請求をしてくる可能性がある。この観点から、妊娠可能年齢パセドウ病女性の治療を開始する時点において、妊娠初期の MMI の服用による特定の奇形の報告があることを含め、治療法の選択に関するそれぞれの治療による利点・欠点に関してパンフレット等を用いて十分に説明が行われている甲状腺専門施設に限って行うことが必要である。

今後、MMI200例登録が終わった時点での安全性の確認およびプロトコルの見直し準備を行う予定である。

慢性疾患使用する薬剤については受身のデータベース構築では疫学研究に耐えうる例数が集まらない可能性が高いので、今後はメチマゾール以外の薬剤についてもレジストリシステムを利用した疫学研究が行えるように環境整備を行っている。

2. 授乳婦に対する薬物療法の安全性に関する研究
乳汁中の薬剤濃度を測定する手技は難しいため、その準備に時間を要したが、今年度になって測定方法が確立でき、検体採取・保存に着手することができた。

3. 妊娠と薬情報センター事業からみた頻用薬剤の実態
やはり、精神神経系薬剤に関する相談が多い。

相談数の多かった薬剤の中でもロキソプロフェン、エチゾラム、パロキセチン、レミパミド、カルボシスチン、クラリスロマイシンは妊娠中の使用例が多く、この3年間の妊娠転帰取得率 82.5% (表4) から勘案するに、近い将来疫学的評価を加え、発表できるものと考ええる。

E. 結論

妊娠と薬情報センターを中心とした妊娠中に薬剤使用した症例データベースの構築は順調に進んでおり、近い将来エビデンスが発表できるものと考えている。一方、慢性疾患に使用する薬剤を中心に能動的な症例データベース構築が必要であるが、そのためのレジストリシステムを利用したパイロットスタディを開始し、問題点を明らかにすることができた。乳汁中の薬剤濃度を測定する研究方法の確立ができ、この分野においてもエビデンスの創出が可能となる。

F. 健康危害情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Murashima A, et al. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: Drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. in press
2. Hayashi T, Murashima A, et al. Outcome of Prenatally Diagnosed Isolated Congenital Complete Atrioventricular Block Treated with Transplacental Betamethasone or Ritodrine Therapy. *Pediatr Cardiol.* 30(1):35-40, 2008.
3. 小澤伸晃, 村島温子, 他: 不育症患者に対する大量ヒト免疫グロブリン療法の有効性の検討 成長科学協会研究年報 31: 235-238, 2008.
4. 村島温子: 育児希望の関節リウマチ患者の薬物治療—エタネルセプトを使用しながら妊娠した3症例の報告— *日本臨床*, 66(11):2215-2220, 2008.
5. 村島温子: 飲んで大丈夫? やめて大丈夫? これだけは知っておきたい薬の知識 第1回総論 妊娠・授乳と薬 助産雑誌 62(4):354-359, 2008.

6. 村島温子:【妊婦が外来に来たら】胎児に安全な薬物療法と放射線の安全性 Journal of Integrated Medicine 18(3):204-208 2008
7. 村島温子:TNF 阻害薬と妊娠 リウマチ科 39(1):61-66, 2008.

2. 学会発表

1. Murashima A, et al. Three Infertile Cases with Rheumatoid Arthritis Who Succeeded in Pregnancy by the Treatment with Etanercept. The International Society of Obstetric Medicine Conference. September 21, 2008. Washington.
2. Murashima A, et al. Obstetric Medicine in Japan. The International Society of Obstetric Medicine Conference. September 21, 2008. Washington.
3. 村島温子:膠原病診療の最近の進歩 母性内科からみた膠原病 妊娠と薬情報センター事業と関連して 第20回日本アレルギー学会春季臨床大会 57:296 2008. 6月. 東京.
4. 村島温子、他:エンブレルを投与し児に成功した不妊症の関節リウマチ3症例 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会・第17回国際リウマチシンポジウム プログラム・抄録集 P 465, 2008. 4月20-23日. 札幌.
5. 村島温子:妊娠と薬情報センターの現状と展望 妊娠と薬情報センター開設三周年記念国際シンポジウム、2008年11月、東京
6. 坂田麻理子、村島温子、他:妊娠・授乳期の薬物動態に関する統合データベース作成及び情報提供システムの構築 日本産科婦人科学会雑誌 60(2):671、第60回日本産科婦人科学会・総会、4月12日-15日、2008. 横浜.
7. 花岡正智、村島温子、他:ヨード過剰摂取国である我が国において妊娠初期の潜在性甲状腺機能低下は周産期

予後を悪化させるか? 日本内分泌学会雑誌 84:267 第81回日本内分泌学会学術総会、5月16日-18日、2008. 青森.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1、POEM (Pregnancy Outcome of Exposure to Methimazole) スタディ登録数内訳
(2009年2月19日現在)

登録群	2008.1~2009.1
MMI (メチマゾール) 曝露群	31
PTU (プロパジール) 曝露群	58
寛解群	29
合計	118

表2 POEM スタディ、妊娠結果調査回収状況 (2009年2月19日現在)

結果ハガキ発送数	66
結果ハガキ回収数	55*
結果回収数	54
結果回収率	81.8%

*同意撤回を1件含む

表3 妊娠と薬情報センター相談薬剤ベスト10 (2005年10月~2008年8月)

一般名	商品名	妊娠中	妊娠前	合計
ロキソプロフェン	ロキソニン	141	23	164
エチゾラム	デパス	96	68	164
パロキセチン	パキシル	90	59	149
アルプラゾラム	コンスタン	66	76	142
プロマゼパム	レキソタン	63	45	108
レバミピド	ムコスタ	84	17	101
フルボキサミン	デポメロール ルボックス	58	43	101
カルボシステイン	ムコダイン	98	2	100
フルニトラゼパム	サイレース ロヒプノール	58	39	97
クラリスロマイシン	クラリス	90	4	94

図1、主となる相談薬剤の内訳 (n=1725) (2005年10月～2008年8月)

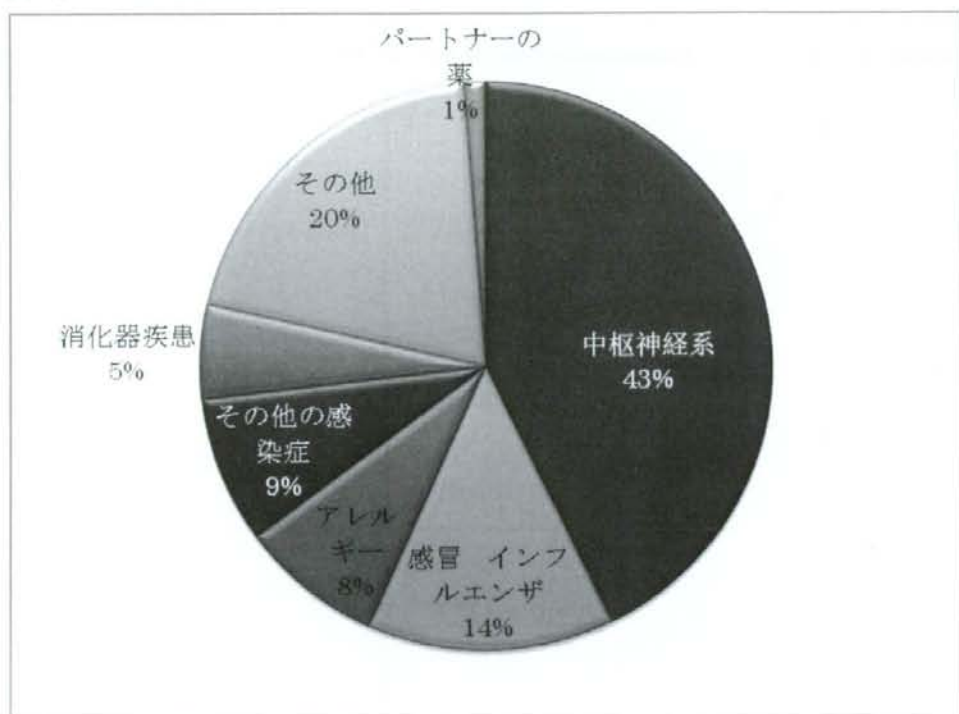


Table. Etanercept concentration in serum and breast milk

	Trimester			Delivery	Post delivery (week)			
	1 st	2 nd	3 rd		1	3	12	
Maternal (ng/ml)	Serum	3849	3589	3401	2239	2306	3512	2872
	Breast milk							3.5

Neonatal (ng/ml)	Serum				81 ¹	21	2	ND

Abbreviation: ND, Not detected

¹Serum from umbilical cord blood.

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

妊娠中の薬剤服用頻度に関する研究

研究分担者 水上 尚典 北海道大学大学院医学研究科・教授

研究要旨

国立大学法人北海道大学病院で2008年1月1日～同年12月31日までに分娩した妊婦277名(平均年齢31.3歳、35歳以上82名、双胎26例、平均分娩週数36.6週、37週未満早産92名、32週未満早産21名、内科・精神科等の合併症妊娠115名、胎児側異常40名を含む)について妊娠中(分娩中、産褥期を除く)に服用した薬剤について調査した。妊婦1名当たり、平均4.2薬剤の投与を受けていた。妊娠中薬剤投与がなかった妊婦は15.2%、約40%の妊婦が5剤以上の投与を受けていた。子宮収縮抑制剤、緩下剤、鉄剤、抗菌剤、葉酸、が上位5薬剤であった。三次病院として機能している大学病院にあっては多種類の薬剤投与を受けている妊婦頻度が高いことが示唆された。

A. 研究目的

大学病院産科通院中妊婦への薬剤投与実態について調査する。

B. 研究方法

患者に処方された薬剤についてカルテを用いて後方視的に検討した。
(倫理面への配慮)

個人を特定できない形での調査発表についてあらかじめ患者より承諾を得た。

C. 研究結果

1) 患者背景

平均分娩週数は36.6週(22週～41週)で、37週未満早産92名(33.2%)、32週未満早産21名(7.6%)、28週未満早産7名(2.5%)であった。産婦人科疾患以外の主な合併症は自己免疫疾患(19名)、精神疾患(16名)、甲状腺疾患(10名)、母体心疾患(9名)、糖尿病(7名)、てんかん(5名)、喘息(3名)その他、高血圧、DMD保因者、尿崩症、単腎症、QT延長症候群、

血液疾患、動静脈奇形、二分脊椎、椎間板ヘルニア、頭蓋内炎症性疾患、神経繊維腫、類天疱瘡、ベーチェット、心サルコイドーシス、X-SCIDキャリヤ、不整脈、ネフローゼ、アルポート症候群、など(計115名、41.5%)であった。また、胎児異常20名(主に形態異常)が含まれた集団であった。帝王切開率は58.5%(162名)であった。

2) 投与薬剤の種類と頻度

妊婦1名あたり、平均4.2剤の処方を受けていた。約40%(113名)の妊婦が5剤以上の処方を受けていた。以下、処方頻度順に記載する。子宮収縮抑制剤が145名(52.3%)に、緩下剤が108名(39.0%)に、鉄剤が102名(36.8%)に、抗菌剤が74名(26.7%)に、葉酸と鎮痛剤がそれぞれ56名(20.2%)に、整腸剤が43名(15.5%)に、胃保護剤が41名(14.8%)に、ビタミン剤が38名(13.7%)に、降圧剤が32名(11.6%)に、鎮静剤等(ホリゾン、デバス、ロヒプノール、マイスリー、セレ

ネース、ワイパックス、ルボックス、リーゼ、ハルシオン、ヒルナミン、ベンザリン、レンドルミン)が28名(10.1%)に、鎮咳剤が25名(9.0%)に、PL顆粒が20名(7.2%)に、アドナが19名(6.9%)に、ボラミンが17名(6.1%)に、ステロイド(プレドニゾロン、プレドハン、バルミコート)が16名(5.8%)に、漢方薬が15名(5.4%)に、ガスターが14名(5.1%)に、黄体ホルモン(デュファストン、ルテウム注)が13名(4.7%)に、抗けいれん剤(デパケン、テグレートール、リボトリール、アレビアチン)が11名(4.0%)に、インスリンが10名(3.6%)に、止痢剤(ロベミン、タンナルビン)が7名(2.5%)に、プロトンポンプ阻害薬、リンデロン、プリンペラン、エスポー皮下用、抗甲状腺薬、チラージンS、ヘパリンがそれぞれ5名(1.8%)に処方されていた。

D. 考察

三次周産期施設にあってはいわゆるハイリスク妊婦の頻度が高い。合併症治療のための薬剤(自己免疫疾患のステロイド、高血圧のための降圧剤、糖尿病のインスリン、精神疾患のための向精神薬等)処方や早産予防のための薬剤投与を受ける頻度が高かったと推量される。

E. 結論

三次周産期医療施設における管理が勧められる妊婦においては種々合併症のため、妊娠中に薬剤投与を受ける頻度が高い。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Morikawa M, Minakami H, et al. Ileal atresia after fetoscopic laser photocoagulation for twin-to-twin transfusion syndrome

— a case report. Prenat Diagn, 28(11):1072-1074, 2008.

2. Morikawa M, Minakami H, et al. Pregnancy outcome of women who developed proteinuria in the absence of hypertension after mid-gestation. J Perinat Med 36(5): 419-424, 2008.
3. Yamada T, Minakami H, et al. Complete hydatiform mole with coexisting dichorionic diamniotic twins following testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. J Obstet Gynaecol Res 34(1):121-124, 2008.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：

なし

雑誌：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
村島温子	挙児希望の関節リウマチ患者の薬物治療－エタネルセプトを使用しながら妊娠した3症例の報告－	日本臨床	66(11)	2215-2220	2008
村島温子	飲んで大丈夫？やめて大丈夫？これだけは知っておきたい薬の知識・第1回 総論「妊娠・授乳と薬」	助産雑誌	62(4)	354-359	2008
村島温子	【妊婦が外来に来たら】胎児に安全な薬物療法と放射線の安全性	Journal of Integrated Medicine	18(3)	204-208	2008
村島温子	TNF 阻害薬と妊娠	リウマチ科	39(1)	61-66	2008
三橋直樹	妊婦への抗菌薬の使用	産婦人科治療	97(4)	420-423	2008
江馬 眞	神経発生毒性試験、毒性質問箱 第11号 (安全性評価研究会編集委員会 編)	サイエンティスト社		36-43	2008
Ema M, et al.	Repeated dose and reproductive toxicity of the ultraviolet absorber 2-(3',5'-di-tert-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole in rats.	Drug Chem Toxicol,	31	399-412	2008
Ema M, et al.	Two-generation reproductive toxicity study of the flame retardant hexabromocyclododecane in rats.	Reprod Toxicol,	25	335-351	2008
Matsumoto M, Ema M, et al.	Review of developmental toxicity of nitrophenolic herbicide dinoseb, 2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol.	Reprod Toxicol,	25	327-334	2008
Matsumoto M, Ema M, et al.	Combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test of the nitrophenolic herbicide dinoseb, 2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol, in rats.	Environ Toxicol,	23	169-183	2008
Hirata-Koizumi M, Ema M, et al.	Reproductive and developmental toxicity screening test of tetrahydrofurfuryl alcohol in rats.	Reprod Toxicol,	25	231-238	2008
林 昌洋	「妊娠中の睡眠薬服用」臨床で役立つ(睡眠薬 Q&A)	P 薬局	59(1)	93-96	2008
林 昌洋	知って安心 妊娠中の薬」NHK テレビテキスト	今日の健康	10	78-81	2008

資料

吉川裕之	SEA 分類
吉川裕之	SEA 分類の手引き

Clinical Trend

拳児希望の関節リウマチ患者の薬物治療 —エタネルセプトを使用しながら妊娠した3症 例の報告—

Treatment of patients with rheumatoid arthritis who desire to become pregnant—successful pregnancy in three cases treated with etanercept—

村島温子

国立成育医療センター 母性内科

Abstract

We report 3 cases with rheumatoid arthritis (RA) who successfully gave birth just after etanercept was introduced for the treatment of RA. All of them had worried about infertility for a long time. It is difficult to confirm the safety of any medication during pregnancy. We sometimes hear that patients stop their medicines owing to the fear of side effects, such as birth defects; this fear is especially prevalent for disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs). But it often takes a long time before women can become pregnant after discontinuation of DMARDs, and the activity of RA could become worse during this period. During this period, patients tend to take non-steroidal anti-inflammatory drugs, which is not recommended during infertility. Etanercept has never been shown to be teratogenic in either animals or humans. We propose that etanercept may be a suitable drug for patients with RA who desire to become pregnant.

Key words: rheumatoid arthritis, etanercept, TNF, pregnancy, infertility

はじめに

関節リウマチ (RA) は中年女性に好発するといえ全国的患者数は60万人と多く、生殖年齢にある女性患者も少なくない。これらの患者を診療する際に一番悩むところは、生物製剤を含む抗リウマチ薬 (DMARDs) をはじめとする薬剤の使い方である。

妊娠の可能性のある女性に薬剤を投与する場合には疫学研究結果で安全性が示されているもの、ないしは経験年数が長く、リスクを示す報告がないものを優先すべきであるが、DMARDs

の中でこれに当てはまるのがサラゾスルファピリジン、プシラミンである。これらが無効な症例に試みてもよいと思われるのがTNF α 阻害薬である。現在我が国で使用できるインフリキシマブ、エタネルセプトは妊娠中の安全性について評価した疫学研究はないが、その特性や動物実験結果などからリスクは高くないはずという推測のもと欧米で積極的に使用され、小規模ながらデータが出つつある。しかし、我が国では発売から日が浅く、これらを使用しながら妊娠した症例の報告はない。

本稿ではエタネルセプトを使用したまま妊娠

Atsuko Murashima: Division of Maternal Medicine, National Center for Child Health and Development

0047-1852/08/¥40/頁/JCLS

に至った3症例を報告するとともに、育児希望患者の薬物療法について考察する。

1. 症例提示

〔症例1〕 33歳 stage III, class 2

1998年、両側のPIP、MCP関節炎で発症したRAである。当初プレドニゾロン(PSL)、オーラノフィンを投与されたが効果なく、プシラミンは皮疹のため中止となった。その後サラゾスルファピリジンに変更されたが効果なく、2003年4月、妊娠希望のため当院受診、注射金剤を開始したが、むしろ悪化傾向を認めた。2005年10月、PSL 5mg、ロキソプロフェン3錠内服にてCRP 1.8mg/dLであったため、エタネルセプトを開始した。2年間不妊外来に通院していたが、本剤が著効した直後の2006年3月妊娠が判明(妊娠17日)し、エタネルセプトを中止した。妊娠中はCRP 0.5-1.0mg/dLと軽度ながらRAの活動性を認めたが、PSL 5mgで切り抜け2006年12月(妊娠41週)経膈分娩にて出産(男児2,515g、児に異常なし)した。2007年2月、再燃のためエタネルセプトを再開し著効を認めた。母乳栄養は継続したが、児に異常は認めない。

〔症例2〕 40歳 stage IV, class 2

2005年、足底痛出現、RAと診断され、サラゾスルファピリジン、PSL 10mgが開始されたが悪化したため2006年2月エタネルセプトが開始され、RAのコントロールは良好となった。6月、不育症の治療も兼ねて当院を受診した。11月、妊娠が判明したが、本人の強い希望でPSL 9mgとエタネルセプトを継続した。本人と家族の希望で帝王切開の予定であったが、2007年7月(妊娠36週)、陣痛発来のため帝王切開にて出産(女児1,906g、児に異常なし)した。産後もエタネルセプトを継続し、母乳栄養を行っているが児に異常は認めない。

〔症例3〕 34歳, stage IV class 2

1991年、発熱、関節痛で発症。PSL 15mg、シオゾール[®]が開始され、途中よりメトトレキサートを追加するも改善なく、1996年、手の伸筋腱断裂で2回手術を受けた。その後DMARDs

は中止されたが、ほぼ寛解状態となった。2005年、再びRAの活動性が上昇、不妊治療の目的もあり8月当院を受診した。この時点では膝・肩関節炎徴候を認めCRP 4.4mg/dLとRAの活動性は高く、1日にPSL 8mg、ロキソプロフェン9錠、ジクロフェナク坐薬(50mg)1個を使用していた。エタネルセプトを開始し、著明な改善を認めPSL、NSAIDsの減量に成功した。2007年受精卵移植のためエタネルセプトを中止し、着床に成功したが、こわばり出現のため、2週間後(妊娠4週)にエタネルセプトを25mg/週で再開した。妊娠14週からは25mg/月まで間を置くことができるようになった。妊娠中PSL 2-5mgを継続した。産科的適応で帝王切開の予定であったが、9月(妊娠36週)陣痛発来のため帝王切開にて出産(男児2,614g、出生直後自発呼吸がなかったがすぐに回復し、その後の成長発達に問題なし)した。産後しばらくはエタネルセプトを使用したが、母乳栄養は継続した。児に異常は認めない。

2. 考 察

a. 妊娠中の薬剤使用について

妊娠中の薬剤使用における安全性について厳密な臨床研究を行うことは倫理上不可能であり、その評価は大変難しい。このような状況にあっては妊娠中の薬剤投与は慎重になるべきであるが、薬剤服用を恐れて母体の全身状態が悪化するようであれば、かえって胎児への悪影響が懸念される。そのため薬剤の危険性と有益性を検討したうえで、本当に必要な薬剤を必要最小限使用することが大切となる。

流産や先天異常などの結果が出たとき、医師も患者もまず薬剤を疑うことになるが、それはお互い不幸である。RAに限らず慢性疾患もっている女性が薬剤を使用しながら妊娠にトライする場合には自然流産の発生率は15%前後であること、先天奇形の発生率は3%前後であり、奇形全体からみると薬剤や化学物質が原因とされる奇形はわずか2%以下¹⁾であることをしっかり説明しておく必要がある。

妊娠中に薬物治療した際の胎児への影響には、

大きく分けて催奇形性(妊娠4-15週頃の投与)と胎児毒性(妊娠16週以降の投与)がある²⁾。妊娠2週(受精の時期)から妊娠3週まで(実際は4週数日といわれている)は'all or none(全か無か)'の時期と呼ばれる。この時期に胎児に影響を及ぼす可能性のある薬剤を使用したことにより有害な影響があった場合には、受精卵は着床しないかまたは流産となる。逆に流産にならなかった場合には奇形の形で影響が残ることはないと考えられている。妊娠にトライする前に薬剤を中止できればそれに越したことはないが、ワーファリンのように前もって中止できない薬剤の場合にはこの理論がとても有用になってくる。妊娠4-7週までは重要臓器が発生する絶対過敏期であり、催奇形性に対して最も過敏な時期となる。妊娠8-15週頃は薬剤に対する過敏性は低下する時期であるが、外性器の分化や口蓋の閉鎖が起こる時期であり、薬剤投与にはまだ注意を要する。妊娠16週-分娩までは薬剤による催奇形性の心配はなくなるが胎児毒性が問題となる時期である。

b. 妊娠中のDMARDs使用のリスク

RAの活動性が高いと多少妊孕性が低下するという報告や早産・低出生体重児の率が高まるという報告があり、RAの活動性を抑えてから妊娠にトライすべきである。そのためにはDMARDsの使用は不可欠であるが、副腎皮質ホルモン剤に比べ妊娠中の使用は危険という先入観があるように思われる。実際、妊娠を希望するがためにDMARDsを使用しないでステロイド剤と非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)だけで治療されていた症例、DMARDsでコントロールがついていたにもかかわらず、妊娠を考えて中止し、なかなか妊娠しないうちに再燃してしまった例によく遭遇する。

薬剤の安全性を評価する方法として疫学研究、なかでもランダム化対照研究が最もエビデンスが高いのは周知のとおりである。しかし、妊婦を対象にこのような研究は不可能であり、妊娠中の薬剤使用に関する安全性についてはコホート研究や症例対照研究があればよい方であって、疫学研究が存在しない薬剤も多い。当然のこと

として発売時の妊婦への投与に関する記述は動物実験結果を根拠にするしかない。

具体的な評価方法として我が国の臨床の現場で参考にされることが多いのは、我が国の添付文書と米国食品医薬品局(FDA)のリスク分類である。我が国の添付文書はFDA分類に比べ禁忌となっている薬剤が多い。禁忌とした根拠が合理的でない薬剤も含まれているという問題はあるものの、妊娠している女性への薬剤投与は添付文書に則って行うべきであろう。しかし、妊娠とわからずに服用してしまった場合や、慢性疾患を伴う妊娠で禁忌薬を投与せざるを得ない場合には、科学的根拠にあたって判断する必要がある。FDA分類は動物実験とヒトを対象とした疫学研究をもとに決められている。カテゴリBというのは動物実験ないしは疫学研究でリスクが否定されているものであり、エビデンスで劣る動物実験と疫学研究が同等に扱われている点に問題がある。また、カテゴリDとXはともに疫学研究でリスクが示されていないながら、有用性で分けられている。これらの問題点からFDAでは妊娠中のリスクについて分類を廃止し、記述式で説明することに決定した。2008年8月現在、ホームページ上でその具体案に対するパブリックコメントを募っている状況である。

表1にDMARDsの我が国の添付文書とFDA分類をまとめてみた。金製剤であるシオゾールは古くからある薬である。FDA分類ではCであり、本薬剤が効いている症例では妊娠中も継続してよいという考え方もできるが我が国では妊娠中禁忌である。D-ペニシラミンはWilson病症例での使用経験から見れば皮膚の異常が出る可能性(10%程度)があることが報告されており³⁾、妊娠中は避けるべき薬剤である。サラゾスルファピリジンは炎症性腸疾患を対象とした疫学研究でリスクは否定されており⁴⁾、妊娠を考えるRA患者の第一選択薬である。ブシラミンは我が国で開発された薬剤で頻用されているが英語圏に普及していないため妊娠中の使用経験についての情報が全くないが、発売から20年経っているなかで有害情報が出ていない点から挙児希望女性への使用は容認されると考える。メト

表1 DMARDsの妊娠中の取り扱い(日米比較)

一般名	主な商品名	FDA*	日本の添付文書
金製剤	シオゾール	C	禁忌:動物実験で催奇形作用
D-ペニシラミン	メタルカプターゼ	D	禁忌:催奇形性を疑う症例報告
サラゾスルファピリジン	アザルフィジン EN	B	投与しないことが望ましい
ブシラミン	リマチル	なし	有益性が上回るとき
ロベンザリット	カルフェニール	なし	禁忌:安全性が確立していない
アクタリット	オークル・モーバー	なし	禁忌:安全性が確立していない
メトトレキサート	リウマトレックス	X	禁忌:動物実験で胎児死亡および先天異常
ミゾリビン	ブレディニン	なし	禁忌:催奇形性を疑う症例報告 動物実験で催奇形性
レフルノミド	アラバ	X	禁忌:動物実験で催奇形性
タクロリムス	プログラフ	C	禁忌:動物実験で催奇形性 胎児毒性
エタネルセプト	エンブレル	B	有益性投与
インフリキシマブ	レミケード	B	メトトレキサート併用のため使用不可

*この分類は今後記述式へ転換されていくことが決定した。

トトレキサートは有効性が高く頻用される薬剤であるが、流産のリスク、奇形のリスクがあり³⁾、妊娠中は禁忌である。本薬剤は組織内に長時間とどまるため、中止してから最低1回の月経をみてから妊娠を解禁する。ミゾリビンは我が国で開発された免疫抑制剤である。腎移植後に投与された妊娠症例で奇形の報告が幾つかあり、妊娠中の使用は禁忌となっている。

TNF α 阻害薬であるエタネルセプトは1998年に米国で発売となったが、我が国での発売は2005年で比較的新しい薬剤である。ラットおよびラビットにヒトに投与する量の61-100倍量を投与しても胎仔に異常は認められなかったという動物実験結果から、FDAの分類ではカテゴリBとなっている。インフリキシマブは1998年に米国で発売となり、我が国では2002年にCrohn病、2003年にRAに保険適応となった。本剤はヒト抗体で動物実験が不可能であったため、FDA分類では当初Cカテゴリであったが、その後抗マウスTNF α 抗体を用いての動物実験結果で胎児への移行は確認されたものの催奇形性、胎児毒性は認めないことが確認された

ため、カテゴリBに変更された。本剤はCrohn病でも使用されるため、エタネルセプトに比較してヒトでのデータが多い^{4,5)}。Organization of Teratology Information Serviceではインフリキシマブとエタネルセプトを妊娠中に使用したRA合併妊娠110例を解析し、インフリキシマブとエタネルセプト投与群と非投与群との間に先天奇形の発生率の差はなかったと報告している。

以上の情報から検討すると、妊娠希望の女性に使用してもよい薬剤はサラゾスルファピリジンとブシラミンといえるだろう。しかし、これら薬剤が無効ないしは使用できない場合、次に何を使えばよいだろうか、これら以外に動物実験でリスクが否定されていて我が国の添付文書で禁忌になっていないものといえばTNF α 阻害薬である。我が国ではインフリキシマブをRAで使用する場合はメトトレキサートの併用が義務づけられているため、妊娠希望症例に使用できるのはエタネルセプトだけということになる。

提示した3症例はすべて、少なくとも妊娠判明までエタネルセプトを使用していた。薬剤を

表2 エタネルセプトを使用しながら妊娠に至った3症例のプロフィール

	妊娠時 年齢	罹病 期間 (年)	治療歴	DAS28(3/CRP)		併用薬		妊娠歴
				エタネルセプト 開始前	妊娠 直前	エタネルセプト 開始前	妊娠 直前	
症例 1	33	7	Au, SASP	5.59	1.4	PSL 5mg, ジクロフェナク3錠	PSL 5mg, ロキソプロフェン1錠	不妊歴 2年
症例 2	39	1	SASP	—	2.51	PSL 10mg	PSL 9mg	流産 2回
症例 3	34	14	GST, MTX	4.87	1.59	PSL 8mg, ロキソプロフェン9錠	PSL 6mg, ロキソプロフェン2錠	不妊治療歴 3年

Au: オーラノフィン, SASP: サラゾスルファピリジン, GST: 注射剤, PSL: プレドニゾン.

中止してから妊娠に臨むのが理想ではあるが、妊娠の確約ができない状況においては、リスクの明らかでない薬剤であれば‘all or none(全か無か)’を根拠として妊娠判明までの使用は容認されると考える。

c. 3症例についての考察(表2)

1) エタネルセプト開始後すぐの妊娠

提示した3症例は、サラゾスルファピリジンやブシラミンが無効ないしは使用できなくてRAの活動性が高かったためエタネルセプトを開始することとなった。3症例ともエタネルセプトが著効した後すぐに妊娠した。その理由としてRAの活動性が抑えられたことによる直接効果、非ステロイド性抗炎症剤(NSAIDs)や副腎皮質ホルモン剤の減量ができたと、TNF α 阻害薬そのものの効果の3つがあげられる。NSAIDsと不妊の関係を疑うものとして、長期連用していた4人の女性がそれを中止したとたんに妊娠したという報告がある。また、COX-2が排卵のみならず、着床や胎盤血管形成に重要であることを示す基礎研究結果がある¹⁰⁾。また、海外でもここで示した3症例のように不妊・不育症のRA患者がTNF α 阻害薬を開始後すぐに妊娠したという報告¹¹⁾があり、そのなかでTNF α 阻害薬の直接作用ではないかという考察がされている。その真偽のほどは明らかになってはいないが、不妊・不育に悩むRA患者には期待がもてる治療法と考えられる。

2) 妊娠経過、胎児への影響

3症例とも児に先天異常は認めなかった。

症例2は妊娠経過中もエタネルセプトを継続することを強く希望したが、それを容認した根拠は米国リウマチ学会の会員2,880人を対象に行ったオンライン調査¹²⁾である。454例がTNF阻害剤を使用しながら妊娠し、そのうち142例が妊娠中も継続使用していた。妊娠結果は378例が正常分娩、9例が未熟児、5例が人工中絶、25例が自然流産で、児に問題があったのは3例だったというものである。抗体であるため胎児への移行がよい¹³⁾インフリキシマブを使用していた症例が多く含まれているだろう集団でこのような結果であれば、分子量15万の糖タンパクで胎盤通過性が低く、胎児の血中濃度は母体血清の1/50という動物実験結果ももつエタネルセプトでは更に影響は少ないだろうと推測したからである。症例2は36週で出産となり、定義としては早産で、児も1,906gとわずかながら低出生体重児であった。この症例ではPSL 9mgを継続していたことやRAそのものが早産・低出生体重児の原因となる可能性を示唆した研究もあることから、エタネルセプトの継続使用が早産・低出生体重児の原因になったということではできない。

症例3は受精卵を移植する際にエタネルセプトを2週間中止したが、その後関節痛の出現のため不定期ながら継続した。児は出生直後自発呼吸がなく胎児仮死の定義に当てはまったが、これはしばしばみられる現象であり、エタネルセプトの投与が原因になったとは考えにくい。その後すぐに回復し、その後の成長発達は順調

である。

しかしながら、胎児・新生児期の曝露が短期および長期にどう影響するか不明である現時点では、この2症例はあくまでも例外と考え、妊娠が判明したらTNF α 阻害薬は中止することを原則とすべきである。

3) エタネルセプトと授乳

3症例ともにエタネルセプト使用中も母乳栄養を続けたが児への有害事象は認めなかった。我が国の添付文書では母乳中に検出される薬剤のほとんどが授乳禁止となっている。しかし、母乳育児のメリットを考えたら、安易に禁止にすることは慎まなければならない。特にTNF阻害薬のように胎児毒性が明らかでなく、乳汁中への分泌が少なく、薬剤の特性から考えて児

の消化管からの吸収がほとんどないものについては授乳について前向きに考えたい。

おわりに

エタネルセプトが著効し、挙児に成功した3症例を呈示し、挙児希望のRA患者の治療方針について解説した。挙児希望RA患者にはサラゾスルファピリジン、ブシラミン、エタネルセプトが優先される。特に妊孕率の下がる30代後半の患者ではエタネルセプトの即効性は大きな意味をもつ。しかし、サラゾスルファピリジンを除いて大きな規模の疫学研究がない。RA患者に安心して妊娠にトライしてもらうためにはブシラミン、エタネルセプトについても疫学研究が必要である。

■ 文 献

- 1) Queisser-Luft A, et al: Serial examination of 20248 newborn fetuses and infants: correlations between drug exposure and major malformations. *Am J Med Genet* 63: 268-278, 1996.
- 2) 渡邊央美: 日常診療に役立つ最新の薬物治療と副作用対策: 妊娠中の薬物治療. *小児科* 47: 848-853, 2006.
- 3) Bánhidly F: Risk and benefit of drug use during pregnancy. *Int J Med Sci* 2: 100-106, 2005.
- 4) Rahimi R, et al: Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: A meta-analysis. *Reprod Toxicol* 25(2): 271-275, 2008.
- 5) Donnemfeld AE, et al: Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. *Teratology* 49: 79-81, 1994.
- 6) Mahadevan U, et al: Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 21: 733-738, 2005.
- 7) Lichtenstein G, et al: Safety of infliximab in Crohn's disease: data from the 5000 patient TREAT registry. *Gastroenterology* 126: A54, 2004.
- 8) Tursi A: Effect of intentional infliximab use throughout pregnancy in inducing and maintaining remission in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 38: 439-440, 2006.
- 9) Mendonça LL, et al: Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology* 39: 880-882, 2000.
- 10) Wallace DJ: The use of etanercept and other tumor necrosis factor-alpha blockers in infertility: it's time to get serious. *J Rheumatol* 30: 1897-1899, 2003.
- 11) Cush JJ: Biological drug use: US perspectives on indications and monitoring. *Ann Rheum Dis* 64 (Suppl 4): iv18-23, 2005.
- 12) Vasiliauskas EA, et al: Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4: 1255-1258, 2006.

総論 妊娠・授乳と薬

国立成育医療センター母性内科 村島 温子

連載のはじめに

私は母性内科という特殊な内科で産科医と一緒に妊婦さんを診ております。そのため、助産師さんと一緒に仕事をする機会が多いのですが、そこで感じていることは助産師さんが勉強熱心で優秀ということ。ただし、助産の仕事だけをやっていると、いわゆる「患者さん」にかかわることが少ない、すなわち薬剤とのかかわりも少ないのではないのでしょうか。

このたび、助産師さんたちの日常業務に役立つものを作り上げようと、国立成育医療センターの医師、助産師、薬剤師のパワーを結集して連載企画に取り組むことになりました。妊婦さんに一番身近な皆さんが薬に関してさらに興味を持ち、確実な知識を得ていくことはこの分野の発展に大きな意味を持つことと思います。それでは、今回の本題に入りましょう。

基本的事項をおさえよう！



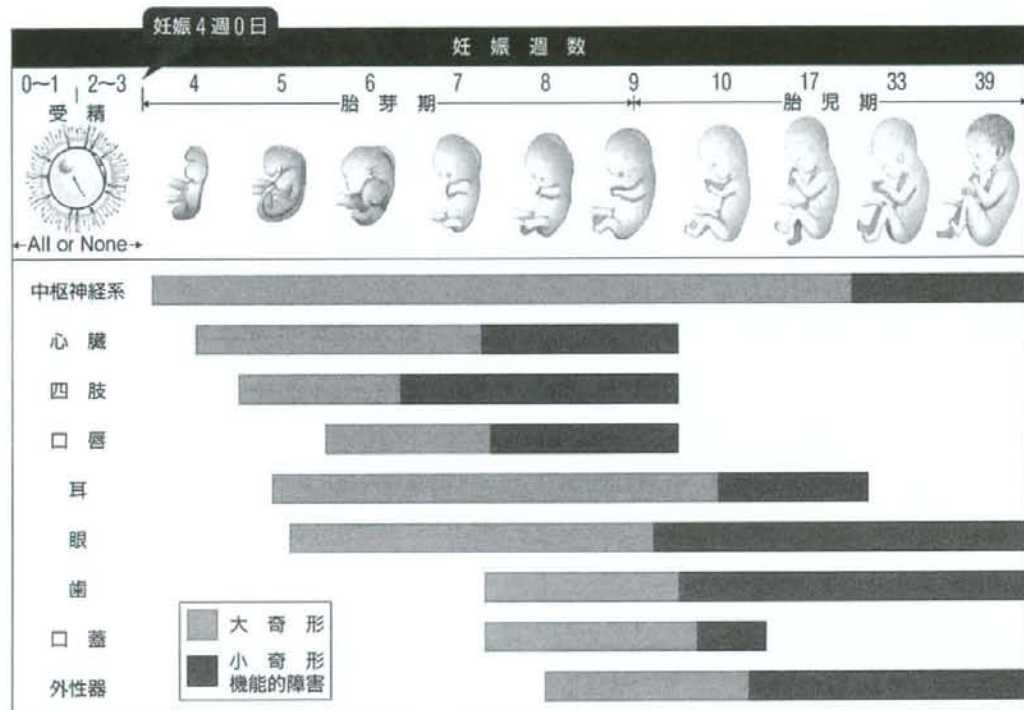
お薬は安全なものですか？

薬の添付文書の妊婦への投与に関する項目で、「有益性が危険性を上回る時のみ投与可能」という内容の説明を見ることが多いと思います。「毒にも薬にもならない」という慣用語がありますが、薬とは「毒にも薬にもなるもの」と考えてください。ですから、われわれが薬を処方するときは常に副作用に注意しているわけで、有益性と危険性をはかりにかけて処方決定しているのです。妊婦にかぎらず、薬は有益性が危険性を上るときだけ使うものなのです。



薬を使用しなければ、すべての妊娠はうまくいくのですか？

1960年前後に発生したサリドマイドによるアザラシ肢症をご存知ですか？「薬の使用＝奇形発生」という図式は、これがきっかけで固定したように思います。しかし、流産の自然発生率は15



%前後、奇形の自然発生率は3%前後といわれています。また、奇形のほうから見た場合ですが、薬が原因の奇形は1~2%といわれています。このほとんどが抗てんかん薬など、催奇形性が明らかであるが、使用したまま妊娠継続するしかない場合です。すなわち、催奇形性のはっきりした薬以外が原因となる確率は非常に低いものと考えられるのです。

妊娠の時期によって薬の影響は異なりますか？

妊娠週数と薬が胎児へ及ぼす影響との関係を図に示します。

妊娠中に薬物治療を行なった際の胎児への影響

には、大きく分けて催奇形性(妊娠4~15週ごろの投与)と胎児毒性(妊娠16週以降の投与)があります。

■妊娠3週まで(All or None)

受精から14日間(書籍によっては18日間との説明もある)は「All or None(全か無か)」の時期と呼ばれています。この時期に胎児に影響を及ぼす可能性のある薬を使用したことにより有害な影響があった場合には、受精卵は着床しないか、もしくは流産の結果となり、逆に、流産にならなかった場合には奇形として影響が残ることはないと考えられています。

■妊娠4週~15週(器官形成期)

妊娠4~7週までは重要臓器が発生する絶対過敏期であり、催奇形性に対してもっとも過敏な時

期となります。妊娠8~15週ごろは薬に対する過敏性は低下する時期ですが、外性器の分化や口蓋の閉鎖が起こる時期であり、薬の投与にはまだ注意を要します。

■妊娠16週~分娩まで

薬による催奇形性の心配はなくなるが胎児毒性が問題となる時期です。

❓ 催奇形性が明らかな薬には どんなものがあるのでしょうか？

催奇形性が明らかな薬について、発生の確率により分類したものが表1です。

高リスク群のうち、男性ホルモン、蛋白同化ホルモンは女児の外性器の男性化がみられます。サリドマイドは現在日本では限定した患者しか使用

表1 催奇形性の確率による分類(疫学研究をもとにした)

	薬剤の種類・一般名 (および代表的な商品名)
高リスク (>25%)	サリドマイド 男性ホルモン 蛋白同化ステロイド
中等度の リスク (10-25%)	ワーファリン(ワーファリン®) ビタミンA誘導体(チョコラA®) D-ペニシラミン(メタルカプターゼ®)
低リスク (<10%)	抗てんかん薬 バルプロ酸(デバケン®) カルバマゼピン(テグレート®) フェニトイン(アレビアチン®) フェノバルビタール(フェノバル®) ブリミドン(ブリミドン®) メソトレキセート(メソトレキセート®) ミソプロストール(サイトテック®) チアマゾール(メルカゾール®) リチウム(リーマス®) 抗がん剤

文献1)より改変

できないので問題となることはないと思います。

中等度リスク群に分類されるワーファリンは、心臓に人工弁をつけた患者や血栓症の既往のある患者で使用しています。本来ならば服薬を中止してから妊娠したいところですが、ワーファリンを中止してすぐに妊娠する保障はありません。そこで使用したまま、妊娠にトライし、妊娠したら中止するという方法をとっています。

❓ 胎児毒性(+新生児毒性)の 明らかな薬にはどんなもの があるのでしょうか？

胎児毒性のリスクのある主な薬について表2にまとめました。

妊娠末期の非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)

表2 胎児毒性のリスクのある主な薬剤

薬剤の種類 (代表的な商品名)	症候
アルコール	胎児アルコール症候群
NSAIDs* (ボルタレン®)	動脈管早期閉鎖による肺高血圧症、羊水減少、分娩遅延
ACE阻害薬(降圧剤) (カプトリル®)	胎児の低血圧と腎血流低下による頭蓋冠低形成や腎機能異常
AII拮抗薬(降圧剤)** (プロブレス®)	胎児の低血圧と腎血流低下による頭蓋冠低形成や腎機能異常
抗甲状腺剤 (メルカゾール®)	甲状腺機能低下、甲状腺腫
ヨード(大量) (イソジンヨード®)	甲状腺機能低下、甲状腺腫
精神系薬剤 (ベンゾジアゼピン系抗不安薬など)	出生児の呼吸障害、出生後しばらくしての離脱症状

*NSAIDs: 非ステロイド性抗炎症薬

**AII受容体拮抗薬: アンギオテンシンII受容体拮抗薬


の使用は、胎児の動脈管の早期閉鎖から児の肺高血圧を引き起こす可能性があります。この時期はアセトアミノフェン(カロナール®)が第1選択になっています(第2回で取り上げます)。

表2にあげたもののうち、ヨード剤(イソジンガーグル®)には意外な落とし穴があります。「妊婦さんはお薬が飲めないから外用薬で」ということでヨード剤のうがいや噴霧剤を使いがちです。しかし、のどに噴霧するヨード剤の市販薬は胎児の甲状腺機能を抑制する可能性があります(第9回で取り上げます)。

また、アルコールは原則禁忌です。表2にはありませんが、タバコも子宮内発達遅延の原因となりますので胎児毒性があるといえます。

精神神経系薬剤については胎児毒性だけでなく、新生児毒性にも注意すべきです(第11、12回で取り上げます)。

安全性の評価・臨床への応用

 **妊娠中の薬の安全性について科学的にはどう評価したらよいのでしょうか?**

ヒトを対象とした疫学研究

Aという薬を妊娠中に使用することが安全なのかどうか調べるには、妊娠中にAという薬を使用した集団と、使用しない集団とを比較しなければなりません。本来ならば両集団をランダムに振り分けて結果を比較する「ランダム化比較試験」を行いたいところですが、そのような臨床試験をすることは倫理的に許されません。そのため、Aを使用した集団と使用しない集団を追跡して(前向きコホート研究)、児の異常に差がなか

った場合に「リスクは肯定されなかった、すなわち大きなリスクはないらしい」ということになるのです。しかし、十分な症例数を対象とした前向きコホート研究があるのは一部の薬剤であって、大部分のものはこのような研究さえありません。

症例報告は異常があったときのほうが報告されやすいはずですから、慎重な吟味をしたうえで、参考にとどめるべきです。

動物実験

薬が世の中に出るときには、妊婦を対象とした疫学研究はないはずですが。この時点で参考にされるのが動物実験結果です。しかし、動物実験はあくまでも動物実験であって、実験動物とヒトの間には種差がありますし、実験では大量の薬を投与しがちであり、その結果をヒトにそのまま応用することはできません。

経験則

科学的手法が通用しない分野では「経験例からの判断」という非科学的手法もそれなりに有用です。

■具体例：ドンペリドン(ナウゼリン®)

つわりとわからずに、制吐剤であるドンペリドン(ナウゼリン®)を投与されることがあります。これは動物実験で奇形が認められて妊婦に禁忌となった薬のため、妊娠が判明してからあわてて相談に来る女性があとを絶ちません。しかし、英語圏で発売されていないこともあって、妊婦を対象とした疫学研究がありません。

では、どのように考えたらよいのでしょうか。このようなとき、当センターでは動物実験の限界、経験も1つの根拠という考えから「動物実験が根拠で禁忌となっているお薬ですが、発売から長い年月がたっているにもかかわらず奇形をはじめ胎児へのリスクを示唆する報告はありません。です

から、今回の妊娠結果に大きな影響を与えるものとは思いません」というように説明します。

日常診療で参考にされている基準はなんですか？

日本の臨床の現場では1つひとつ根拠にあたることはできませんので、日本の添付文書と米国食品薬品局(FDA)のリスク分類が参考にされることが多く、ほかにオーストラリア分類も使われています(<http://www.tga.gov.au/docs/html/medpreg.htm>)。日本の添付文書はFDA分類やオーストラリア分類にくらべ禁忌となっている薬が多くなっています。FDA分類は日本の添付文書にくらべ分類がシンプルなランク付けのため、A>B>C>D>Xの順に安全であるという解釈をしがちですが、実際はもっと複雑です。

医師はどのように妊婦に処方しどのように説明しているのでしょうか？

妊婦がこれから薬を使用する場合

妊婦だとわかっている場合には日本の添付文書にもとづいて薬を処方します。しかし、禁忌薬を投与せざるをえない場合には、科学的根拠を集め、十分なインフォームドコンセントを行ってから処方しています。また、いずれの場合も流産や奇形の自然発生率を説明してから処方しています。そうしないと、たまたま奇形児を出産した場合の受け入れが難しくなり、本人をはじめ、周囲の者を巻き込んでのパニックを起こす可能性があるからです。

催奇形性の明らかな薬についてはその奇形の内容、頻度を説明します。また、できるだけリスク

を低める方法を提案します(第11回で取り上げます)。

妊娠と知らずに薬を使用してしまった場合

先天奇形が生じる可能性が高いという誤解から、妊娠と知らずに薬を服用してしまった場合大変不安になり、なかには不必要な中絶手術が行なわれることもあります。

妊婦に禁忌となっている薬を使用してしまったあとで妊娠が判明した場合には、禁忌となっている根拠について説明します。動物実験で催奇形性が認められたことが根拠になっている薬(ドンベリドン、Ca拮抗剤など)については動物実験の限界について、そしてヒトでの有害事象の報告がないことを説明します。

催奇形性の明らかな薬を使用してしまった場合、とくに絶対過敏期に使用した場合の対応は大変悩むところです。表1にも示したように奇形発生率だけでなく、奇形でない可能性についても説明し、最終的には本人たちに判断してもらうしかありません。不安が払拭されない場合やヒトでの催奇形性の明らかな薬であった場合には、専門の相談機関(後述)に任せたいほうが無難でしょう。

授乳中の薬剤使用に関する基本的な考え方

日本のほとんどの薬の添付文書には、母乳へ移行するため授乳を中止するように記載されています。しかし、母親が服用した薬が母乳栄養の赤ちゃんに作用するためには、①母乳に移行する、②赤ちゃんの消化管から吸収される、という2段階を経なければなりません。すなわち添付文書にある「乳汁中へ移行するため」ではなく、「赤ちゃんの血中に相当量の薬剤が検出されたため」とならなければ授乳をやめる根拠にはならないので