

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) 研究報告書  
分担研究報告書

授乳期に服薬を予定している女性への妊娠中からの授乳支援の試み

研究分担者	北川 浩明	虎の門病院	産婦人科・部長
研究協力者	林 昌洋	虎の門病院	薬剤部・部長
	横尾 郁子	虎の門病院	産婦人科
	田中 真砂	虎の門病院	薬剤部 医薬情報科・科長
	山根 律子	虎の門病院	薬剤部 医薬情報科
	菱沼 加代子	虎の門病院	薬剤部 医薬情報科

研究要旨

合併症のために妊娠中から産褥期にかけて薬剤を服薬する女性の授乳の可否について、臨床の現場でどのような支援が可能であるかを検討した。

当院で分娩予定の妊婦のうち、内科的合併症ないしは産科異常の治療のために妊娠中から薬剤を服用している者を対象として、当該薬剤についての授乳による児への影響を、産科医師、小児科医師、薬剤師、助産師、看護師による合同検討会で評価し、「授乳婦の服薬と母乳保育に関する相談外来」を通して妊婦へ情報提供した。

合同検討会では、添付文書上「授乳禁止」と受け取れる記載のある薬剤のほとんどが授乳可能と評価された。授乳を行うか否かは妊婦の意思を尊重して決められたが、ほとんどの妊婦は授乳を選択し、かつ産褥1か月の時点で児の有害事象を認めることなく母乳栄養を続けていた。

薬剤服用中の女性に対する授乳支援は、薬剤の児へのリスクを個別に評価して妊婦に正確に情報提供することにより、妊婦の自主性を促して効果的に行えることが示された。

A. 研究目的

わが国の医薬品添付文書では、多くの医薬品では「授乳婦に投与する場合には、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）」等の記載がなされ、「母乳中に移行する場合は一律授乳中止」という判断が提供されるに留まっている。そのため、服薬しながらの母乳哺育を希望する女性に服薬指導を行う医師・薬剤師にとっては、授乳の可否を判断する情報を医薬品添付文書という公的文書に求めることができない状況が続いている。これまで我々は PEC 分類の提

案を通して、授乳中に服用する薬剤の児への影響を客観的に表記する方策を示してきた。本研究では、合併症のために妊娠中から産褥期にかけて薬剤を服薬する女性の授乳の可否について、臨床の現場でどのような支援が可能であるかを検討した。

B. 研究方法（図1）

1. 対象：当院で分娩予定の妊婦のうち、内科的合併症ないしは産科異常の治療のために妊娠中から薬剤を服用している者を対象とした。

2. 研究期間：2010年9月から2013年12月までとした。

3. 対象事例の登録：薬剤を服用中の妊婦に対して、授乳中に服用する薬剤が児に及ぼす影響について妊娠中からの相談を行う必要性を説明した。この説明は妊娠26週頃に行い、相談の同意が得られた妊婦について産科医師が調査依頼書を作成して登録し、薬剤師への情報提供に供した(図2)。

4. 薬剤の児への影響についての調査：薬剤部では調査依頼を受けた薬剤が授乳中の児に与える影響について、事前の調査を行った。調査項目は①国内・海外の添付文書の記載事項、②ヒト母乳移行性データ(M/P比、RIDなど)、③乳児への影響の疫学データや事例報告、④WHOや米国小児科学会など公的機関の評価、⑤授乳と薬剤についての成書の評価とした。薬剤師はカンファレンスまでに調査結果の要約を作成し、調査依頼書の下段に記載した。

5. 合同検討会での討議：対象事例について妊娠30週から32週に、産科医師、小児科医師、薬剤師、助産師、看護師が合同で薬剤リスクの検討を行った。この合同検討会は毎月第1火曜日に開催している周産期カンファレンスの場を利用した。

検討会では、まず産科医師から当該妊婦の病状の提示と産褥期での服薬見通しの説明が行われ、続いて薬剤師から当該妊婦が服用中の薬剤に関して、授乳中に児に与える影響についての調査報告がなされた。続いて、助産師・看護師から当該妊婦の授乳についての意欲の程度が報告され、小児科医師からは予測される新生児期から乳児期の児の医療上の問題点が提起された。

6. 薬剤の児に対するリスク評価：児へのリスクの評価は、薬剤の児への移行量推計値と疫学データ、推定される児への薬理作用に基づいて医学的に行われた。

移行量の推計には relative infant dose : RID が用いられた。

7. 授乳支援の決定：授乳による児へのリスク評価に基づいて服薬中の授乳の可否についての医療側の意見がまとめられ、説明内容の統一や授乳方法についての指導方針が決められた。

医療側の方針は「授乳婦の服薬と母乳保育に関する相談外来」で妊婦とその家族へ説明された。この相談外来では、薬剤部で作成した調査資料の要約を妊婦に提示し、合同検討会での討議内容を改めて説明しつつ、授乳を行うか否かの判断については妊婦自身の意思を尊重した。

(倫理面への配慮)

本研究はヒトから得られた試料を用いていないため、倫理面での問題は生じていない。

#### C. 研究結果(表1)

1. 対象事例は19例で、年齢は27歳から40歳、経産回数は初産婦が12名、1回経産婦が6名であった(1名は年齢、経産回数ともに不詳)。

2. 治療対象となった疾患は、疾患群別では精神系疾患が最も多く11例(55%)であった。続いて消化器系疾患と内分泌系疾患が各3例(15%)、他には循環器系疾患、呼吸器系疾患、代謝系疾患がそれぞれ1例(5%)ずつあった。精神科系疾患では統合失調症が4例で最も多く、うつ病の3例がこれに続いた(表2)。

3. 調査対象薬剤はのべ35薬剤に上った。そのうち精神系に作用する薬剤は19薬剤と過半数を超えた。

4. 添付文書の授乳婦に対する注意事項の記載では、「記載なし」が5薬剤、「有益性投与」が1薬剤あったが、残りの29薬剤はすべて「授乳を中止させる」あるいは「授乳を避けさせる」「授乳を中止させることが望ましい」と授乳を禁ずる記載であった。特に精神系の薬剤はすべて後者に含まれていた。

5. 授乳への評価と授乳可否の判断：添付文書上「授乳禁止」と受け取れる記載のある薬剤のすべてが、児への推計移行量と疫学データから授乳可能と評価された。ただ複数の精神系薬剤を服用する場合のリスクは予測困難との小児科医の意見から、3剤併用の統合失調症の事例で授乳を見送る判断がなされた。また半減期の長いフルニトラゼパム、クロナゼパムでは、母体への影響から夜間の授乳を制限する意見が、児への影響を懸念して注意深い観察する必要性が指摘された。そのため実際の授乳に際しては、助産師や看護師がこれらの点を指導、観察した。

6. 妊婦の選択と授乳状況：3剤併用の統合失調症の事例以外はすべての妊婦が授乳を選択した。授乳を行った妊婦で、精神的疲労から中断した2例を除いた13例が産褥1か月の時点で児の有害事象を認めることなく母乳栄養を続けていた。

#### D. 考察

従来から当院では月例で周産期カンファレンスを行われ、産科医師、小児科医師、助産師、看護師が参加して周産期に起こりうる医学的な問題や育児面で必要となる支援などについて、該当する事例についての事前検討を行っていた。今回、本研究を行うに際し、周産期カンファレンスの構成員に薬剤師が加わることによって、授乳中の薬剤の児に対する影響を科学的な根拠に基づいて評価し、職種を越えて方針を共有しつつ、妊婦に対する情報提供を行うことが可能になった。

妊婦の側からみても、合同検討会での討議内容が薬剤部の作成した資料とともに「授乳婦の服薬と母乳保育に関する相談外来」で示された結果、授乳のシスクとベネフィットを科学的に比較し判断できるようになった。

合同検討会では、添付文書上「授乳禁止」と受け取れる記載のある薬剤のほとんどが、児への推計移行量と疫学データ

から授乳可能と評価された。ただ複数の精神系薬剤を服用する場合のリスクは予測困難との小児科医の意見から、3剤併用の統合失調症の事例で授乳を見送る判断がなされた。また半減期の長いフルニトラゼパム、クロナゼパムでは、母体と児の双方への影響を観察する必要性が指摘され、助産師や看護師による支援の参考になった。多職種による合同検討会の成果が現れた一面であると言えた。

授乳を行うか否かは妊婦の意思を尊重して決められたが、3剤併用の統合失調症の事例以外はすべての妊婦が授乳を選択した。授乳を行った妊婦で、精神的疲労から中断した2例を除いた13例が産褥1か月の時点で児の有害事象を認めることなく母乳栄養を続けていたことは、積極的な情報提供が妊婦自身の自立性を促して母乳栄養の継続につながった可能性を示していると考えられる。

#### E. 結論

薬剤服用中の女性に対する授乳支援は、薬剤の児へのリスクを個別に評価して妊婦に正確に情報提供することにより、妊婦の自主性を促して効果的に行えることが示された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 重松幸佑, 北川浩明, 他:「長期経過後に骨盤外後腹膜に再発した卵巣顆粒膜細胞腫の1例」 東京産科婦人科学会誌. 2014, 63(1):109-112.
2. 北川浩明:「陣痛の異常」 武谷雄二, 上妻志郎, 藤井知行, 大須賀穰監修. プリンシプル産科婦人科学2 産科編 第3版. 東京:メジカルビュー社, 514-518. 2014年3月
3. 北川浩明:産道の異常. 武谷雄二, 上妻志郎, 藤井知行, 大須賀穰監修. プリンシプル産科婦人科学2 産科編 第3版. 東京:メジカルビュー社, 518-524, 2014年3月.

4. 北川浩明:「児頭骨盤不均衡」武谷雄二, 上妻志郎, 藤井知行, 大須賀穰監修. プリンシプル産科婦人科学2産科編 第3版. 東京: メジカルビュー社, 524-526, .2014年3月.

## 2. 学会発表

1. 重松幸佑、北川浩明、他:「長期経過後に骨盤外後腹膜に再発した卵巣顆粒膜細胞腫の1例」第367回東京産科婦人科学会例会. 2013年9月21日, 東京.
2. 東梅久子、北川浩明、他:「子宮内膜ポリープの子宮鏡下手術に関する病理組織学的検討」第53回日本産科婦人科内視鏡学会 2013年9月5日, 名古屋.
3. 白根 晃、北川浩明、他:「子宮鏡下手術におけるディナゲスト術前投与に対する病理組織学的検討」第53回日本産科婦人科内視鏡学会、2013年9月7日, 名古屋.
4. 三宅友子、北川浩明、他:「自然排出を待機した不妊治療後妊娠の稽留流産に関する検討」第58回日本生殖医学会、2013年11月15日, 神戸
5. 東梅久子、北川浩明、他:「凍結融解胚移植時の子宮内膜の厚さが児の出生体重に及ぼす影響」第58回日本生殖医学会、2013年11月15日, 神戸.
6. 藤澤佳子、北川浩明、他:「悪性腫瘍に対する凍結配偶子の破棄に関する検討」第58回日本生殖医学会、2013年11月15日, 神戸.

## G. 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

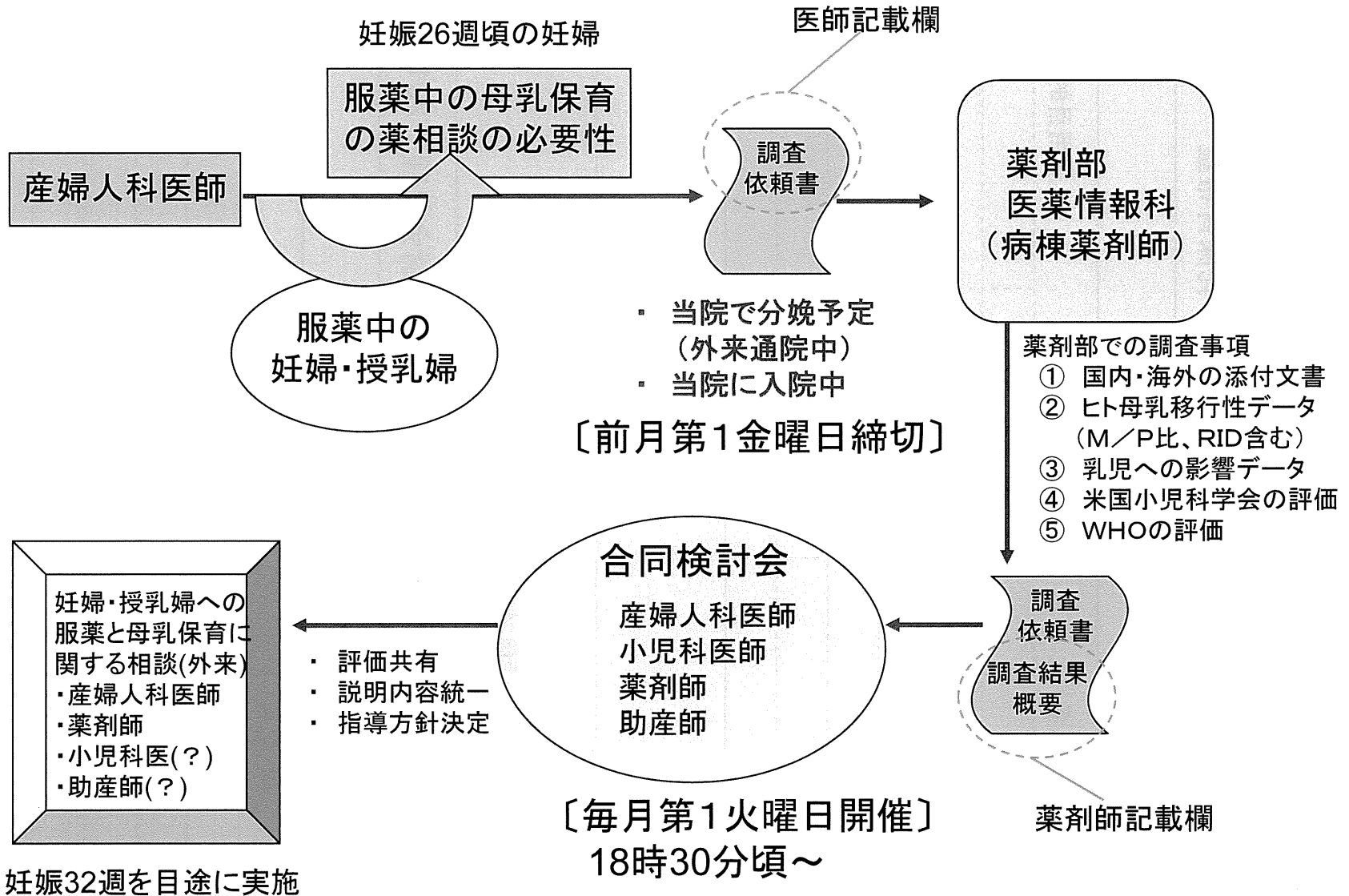
表1. 授乳と薬剤: 産褥期カンファレンスでの検討事例

事例番号	検討年月日	年齢	経産回数	疾患	市販名	一般名	薬効分類	RID	M/P	Lactation risk	添付文書上の注意	授乳への評価	授乳可否の判断	分娩転帰	授乳状況	
1	2010年9月	37	0	統合失調症	メイラックス ロヒプノール	ロフラゼパム フルニトラゼパム	ベンゾジアゼピン系抗不安剤 ベンゾジアゼピン系催眠剤	— N.D.	— N.D.	— L3	授乳を避けさせる 授乳を避けさせる	long actingである	服用しながらの授乳は推奨できない	2010年9月、経産分娩(当院)	試行段階のため授乳経過は追跡していない	
	2010年9月		(分娩前後の服用薬を変更した)		ロナセン	プロナセリン	向精神薬	—	—	—	授乳を中止させる		授乳可能			
					リスパダール マイスリー	リスベリドン ゾルピデム	向精神薬 催眠鎮静剤	2.8~9.1% 4.7~19.1%	0.42 0.13~0.18	L3 L3	授乳を中止させる 授乳を避けさせる		授乳可能			
2	2010年10月			不詳	バイアスピリン	低用量アスピリン	血液凝固阻害剤	2.5~10.8%	0.03~0.08	L3	授乳を避けさせる					
3	2010年11月	35	0	強迫神経症	ワイバックス	ロラゼパム	ベンゾジアゼピン系抗不安剤	2.90%	0.15~0.26	L3	授乳を避けさせる		母乳移行量は少量	授乳可能	2011年1月、経産分娩(当院)	授乳を実施
4	2010年12月	39	0	潰瘍性大腸炎	アサコール セルベックス	メサラジン テブレノン	潰瘍性大腸炎の抗炎症薬 消化性潰瘍薬	0.1~8.8%	0.27, 5.1	L3	授乳を避けさせる (記載なし)		母乳移行量は少量	授乳可能	2011年1月、妊娠高血圧症候群のため誘発、胎児機能不全	授乳を実施
5	2011年2月	32	1	高血圧 甲状腺機能低下 気管支喘息	アルドメット チラージンス シムビコート タービュ ヘイラー サルタノールレインヘラ	メチルドパ レボチロキシンNa ブデソニド ホルモテロール サルブタモール	血圧降下剤 甲状腺ホルモン製剤 副腎皮質ホルモン製剤 β2刺激剤 キサンチン系製剤	0.1~0.3% N.D. N.D. N.D. —	0.19~0.34 N.D. N.D. N.D. —	L2 L1 L3 L3 —	授乳を中止させる (記載なし)		母乳移行量は少量	授乳可能	2011年3月、経産分娩(当院)	授乳を実施
6	2011年3月	33	0	統合失調症	エビリファイ セレネース リボトリール	アリプラゾール ハロペリドール クロナゼパム	向精神薬 向精神薬 ベンゾジアゼピン系抗てんかん剤	0.90% 2.1~12% 2.80%	0.2 0.58~0.81 0.33	L3 L2 L3	授乳を中止させる 授乳を避けさせる	3剤併用による児への影響が予測できない。原病の治療を優先するため薬剤の変更	母乳保育は行わない。	2011年5月、前期破水のため誘発、進行せず帝王切開で分娩(当院)	方針どおり、カバサールで乳汁分泌抑制	
7	2011年6月	40	1	高尿酸血症	ザイロリック クエン酸K/クエン酸Na	アロプリノール ウラリットU配合散	通風治療剤 通風治療剤	4.90%	0.9~1.4	L2	授乳を避けさせる (記載なし)		母乳移行量は少量。児の尿酸値低下が生じても問題にはならない。	授乳可能	2011年7月、経産分娩(当院)	授乳を実施
8	2011年7月	32	0	下垂体腫瘍	カバサール	カベルゴリン	麦角系製剤	N.D.	N.D.	L4(suppress lactation)	授乳を中止させる	乳汁分泌不全が予測される。	母乳の愛着形成のため吸てつを推奨	2011年9月、下垂体術後のため選択的帝王切開で分娩(当院)	授乳を実施	
9	2011年8月	38	1	統合失調症	ジブレキサ アーテン	オランザピン トリヘキシフェンジル	向精神薬 抗パーキンソン病剤	1.20%	0.38	L2	授乳を中止させる	母乳移行量は少量	向精神薬剤が単剤なら授乳可能	2011年10月、経産分娩(当院)	授乳を実施	
10	2011年8月	27	0	うつ病	パキシル	パロキセチン	セロトニン再取り込み阻害剤	1.2~2.8%	0.056~1.3	L2	授乳を避けさせる	母乳移行量は少量	授乳可能	2011年9月、経産分娩(当院)	育児意欲が消失して授乳を望まず、カバサールで乳汁分泌抑制	
11	2011年9月	36	0	うつ病	トフラニール ヒルナミン	イミプラミン塩酸塩 レボプロモザジン	三環系抗うつ剤 フェノチアジン系製剤	0.1~4.4%	0.5~1.5	L2	授乳を避けさせる	母乳移行量は少量	授乳可能	2011年10月、経産分娩(当院)	授乳を実施	
12	2011年11月	28	0	潰瘍性大腸炎	アサコール リンデロン坐剤	メサラジン ベタメタゾン	潰瘍性大腸炎の抗炎症薬 副腎皮質ホルモン製剤	0.1~8.8%	0.27, 5.1	L3 L3	授乳を避けさせる 授乳を避けさせる		母乳移行量は少量	授乳可能	2011年11月、経産分娩(当院)	授乳を実施
13	2011年12月	36	0	逆流性食道炎	ベリチーム配合顆粒 オメプラゾール	ベリチーム配合顆粒 オメプラゾール	消化酵素製剤 プロトンポンプ阻害剤	— 1.10%	— N.D.	— L2	授乳を避けさせる 授乳を避けさせる	(記載なし)	母乳移行量は少量、胃酸で失活するため経口的な吸収も少ない	授乳可能	2012年2月、経産分娩(当院)	授乳を実施
14	2012年8月	32	1	うつ病	ロヒプノール	フルニトラゼパム	ベンゾジアゼピン系催眠剤	N.D.	N.D.	L3	授乳を避けさせる	半減期が長い、RIDなどデータがないため児への影響は未知。	授乳可能だが、児の観察が必要、母体への作用から夜間の授乳は推奨し	2012年9月、経産分娩(当院)	授乳を実施、夜間の授乳もできた	
15	2013年1月	39	0	統合失調症	リスパダール	リスベリドン	向精神薬	2.8~9.1%	0.42	L3	授乳を中止させる	母乳移行量は少量	授乳可能	2013年1月、経産分娩(当院)	授乳を実施	
16	2013年6月	37	0	不眠症	ロラメット レンドルミン	ロルメタゼパム プロチゾラム	ベンゾジアゼピン系催眠剤 ベンゾジアゼピン系催眠剤	0.40%	0.46	L3	授乳を避けさせる 授乳を避けさせる	母乳移行量は少量	授乳可能	2013年6月、筋腫摘出術後のため選択的帝王切開で分娩(当院)	授乳を開始したが疲労が強く、産後11日に断乳	
17	2013年6月	35	1	社会不安障害	リボトリール	クロナゼパム	ベンゾジアゼピン系抗てんかん剤	2.80%	0.33	L3	授乳を避けさせる	半減期が長い	新生児期の児の様子を診ながら判断、夜間は人工栄養の併用を考慮。	2013年6月、経産分娩(当院)	授乳を実施	
18	2013年12月	36	0	中枢性尿崩症	ルボックス デスマプレシン・スプレ	フルボキサミン デスマプレシン酢酸塩	セロトニン再取り込み阻害剤 下垂体後葉ホルモン製剤	0.3~1.4% 0.10%	1.34 0.2	L2 L2	授乳を避けさせる 授乳を中止させることが望ましい	母乳中への移行は微量、経口的な吸収も少ない	授乳可	里帰り分娩のため詳細不明	不明	
19	2013年12月	38	1	不眠症	レメロン	ミルタザピン	抗うつ薬	1.6~6.3%	0.76	L3	授乳を避けさせる	母乳移行量は少量	授乳可	2014年1月、既往帝切のため選択的帝王切開で分娩(当院)	授乳を実施	

表2. 治療対象となった疾患

疾患群	例数 (延べ数に対する割合)		疾患の内訳
精神系疾患	11例	55%	統合失調症 4例 うつ病 3例 強迫神経症 1例 社会不安障害 1例 不眠症 2例
消化器系疾患	3例	15%	潰瘍性大腸炎 2例 逆流性食道炎 1例
内分泌系疾患	3例	15%	甲状腺機能低下症 1例 下垂体腫瘍術後 1例 中枢性尿崩症 1例
循環器系疾患	1例	5%	妊娠高血圧症 1例
呼吸器系疾患	1例	5%	気管支喘息 1例
代謝系疾患	1例	5%	高尿酸血症 1例

# 虎の門病院における、妊婦・授乳婦の服薬と母乳保育に関する相談の対応手順



# 「授乳と薬」調査依頼書

調査依頼医師	依頼日	2014年	月	日
患者氏名	患者ID-No			
出産予定日	201	年	月	日
調査対象薬剤		母乳保育希望 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし		
(薬品名)	(服用量)	(服用目的)		
備考				

# 「授乳と薬」調査結果報告書(概要)

調査担当薬剤師	合同検討会日程	201	年	月	日
調査結果概要					
(薬品名)	(母乳移行性)	(公的評価)			
備考					



厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器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

妊娠中の薬物動態に関する添付文書記載の日・米・英比較研究

研究分担者	林 昌洋	虎の門病院	薬剤部	部長
研究協力者	北川 浩明	虎の門病院	産婦人科	部長
	横尾 郁子	虎の門病院	産婦人科	
	田中 真砂	虎の門病院	薬剤部	医薬情報科長
	山根 律子	虎の門病院	薬剤部	医薬情報科
	菱沼 加代子	虎の門病院	薬剤部	医薬情報科
	佐藤 友美	虎の門病院	薬剤部	医薬情報科
	神田 麻香	虎の門病院	薬剤部	医薬情報科

研究要旨

2008年5月29日付合衆国官報 Vol. 73, No. 104 では、米国における医療用医薬品添付文書における妊婦への投薬に関する記載を大幅に改善する案が示されていた。ここでは妊婦への投薬により子宮内で曝露された胎児へのリスクに関する記載のみならず、妊娠女性への処方方針決定の根拠情報として、妊娠中の用法・用量の調節についての情報を含める必要性が示されていた。

そこで今後の我が国の添付文書における妊婦の項の記載要領を考える基礎資料とする目的で、日・米・英の添付文書において、現時点でどのような記載があるか調査研究することとした。

妊娠中の用法・用量の調節に関しては、薬理学的な変化と薬物動態学的な変化が考えられるが、平成25年度の研究では後者に焦点をあてて調査することとした。第一段階として文献検索により妊娠中に薬物動態の変化が認められる薬剤を抽出した。これらの薬剤について日米欧の添付文書を調査し、妊娠期の薬物動態の変化に関する記載、並びにこれに基づく用法・用量の調節に関する記載があるか調査した。我が国の添付文書と比較して、米国、英国の添付文書では具体的な記載が多い傾向が認められた。今後、添付文書の記載要領改訂にあたっては、妊娠中の用法・用量の調節についての情報を記載しうる項目が必要と考えられた。

A. 研究目的

妊婦・授乳婦に対する薬物療法は、胎児・乳児など次世代への毒性の有無に対する配慮する必要があり一般的な薬物療法と異なる特殊性がある。我が国の添付文書では、使用上の注意「妊婦・産婦・授乳婦への投与」の項において、主に胎児への催奇形性・毒性の有無に関する情

報と対処法、並びに薬物の母乳移行性と対処法に関する情報が提示され注意が喚起されている。一方、米国の添付文書では FDA Pregnancy Category として「A, B, C, D, X」の5種に分類した注意喚起が行われてきている。しかし、2008年米国官報で FDA は、この分類がアルファベットの順をおって A から X まで5段階に

リスクが増大する分類との誤解を医療従事者に与えていることからこれを廃止し、新たな注意喚起の記載基準として①胎児リスクの概要、②臨床的な注意点(カウンセリング、処方上の留意点、妊娠・授乳)、③根拠データの情報三要素について記述式で情報提供することを提起するに至っている。この新方式では妊婦・授乳婦に対する使用上の注意として、処方上の留意点の項で「妊娠中の用量調節、妊婦特有の副作用、必要な臨床的介入、新生児のモニタリング」などに関する具体的な情報を添付文書で提供するように求めている。

わが国の現行の添付文書は、平成9年に通知された記載要領に基づいて作成されており、10年が経過した現時点で医学・薬学の進歩と臨床現場の要望を考慮して、その改定案が検討されている。妊婦・授乳婦に関しても、胎児リスクを根拠に基づき明確化するとともに、妊婦の体内動態の変化に基づいた処方上の注意点や医学・薬学的ケアのポイントが明確に記載されるよう改定されることが期待される。

そこで今後の我が国の添付文書における妊婦の項の記載要領を考える基礎資料とする目的で、日・米・英の添付文書において、現時点でどのような記載があるか調査研究することとした。

妊娠中の用法・用量の調節に関しては、薬理学的な変化と薬物動態学的な変化が考えられるが、平成25年度の研究では後者に焦点をあてて調査することとした。そこで、まず妊娠中に薬物動態の変化が認められる薬物を抽出し、これらの薬剤について日米欧の添付文書を調査し、妊娠期の薬物動態の変化に関する記載、並びにこれに基づく用法・用量の調節に関する記載があるか調査した。

## B. 研究方法

薬物のクリアランスが主として腎クリアランスによる薬物として、ジゴキシン、炭酸リチウムを調査対象として選定した。

また、薬物のクリアランスが主として肝クリアランスによる薬物として、フェニトイン、ラモトリギンを調査対象として選定した。フェニトインは肝ミクロゾームにある薬物代謝酵素CYP2C9により主として代謝されるがCYP2C19による関与も知られている。これに対してラモトリギンは主にグルクロン酸転移酵素UGT1A4によりグルクロン酸報告うを受けることが知られている

上記以外に、妊娠中も薬物療法が必須となるHIV感染症の治療薬の中から逆転写酵素阻害剤であるラミブジンも調査対象として選定した。

以上の5薬剤について、日・米・英の医療用医薬品添付文書における妊婦・産婦・授乳婦の項の記載について、妊娠期の薬物動態の変化に関する記載、並びにこれに基づく用法・用量の調節に関する記載があるか調査した。

(倫理面への配慮)

本研究は、日本、米国、英国の添付文書の記載内容を解析するもので、臨床的な介入あるいは侵襲を伴わず、疫学的な解析、個人情報に関する解析も伴わない。このため、研究の対象、方法に倫理面への配慮を必要とする内容を含んでいない。

## C. 研究結果

### 1) 抽出した日・米・英の添付文書情報

日本、米国、英国の添付文書から抽出した、妊婦に関する記載は下記の通りである。

#### ① ジゴキシン錠

・日本

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦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のみ投与すること。

・米国

Pregnancy

Teratogenic Effects

Pregnancy Category C.

Animal reproduction studies have not been conducted with digoxin. It is also not known whether digoxin can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. Digoxin should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

・英国

Pregnancy

No data are available on whether or not digoxin has teratogenic effects.

There is no information available on the effect of digoxin on human fertility.

The use of digoxin in pregnancy is not contraindicated, although the dosage and control may be less predictable in pregnant than in non-pregnant women with some requiring an increased dosage of digoxin during pregnancy. As with all drugs, use should be considered only when the expected clinical benefit of treatment to the mother outweighs any possible risk to the developing foetus.

Despite extensive antenatal exposure to digitalis preparations, no significant adverse effects have been observed in the foetus or neonate when maternal serum digoxin concentrations are maintained within the normal range. Although it has been speculated that a direct effect of digoxin on the myometrium may result in relative prematurity and low birthweight, a contributing role of the underlying cardiac disease cannot be excluded. Maternally administered digoxin has been used successfully to treat foetal bradycardia and congestive heart failure.

② 炭酸リチウム錠

・日本

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット・マウス)で催奇形作用が、またヒトで心臓奇形の発現頻度の増加が報告されている。]

2. 妊娠末期の婦人には投与しないこと。[分娩直前に血清リチウム濃度の異常上昇を起こすことがある。]

・米国

Usage in Pregnancy

Teratogenic Effects.

Pregnancy Category D.

(See WARNINGS.)

WARNINGS

Usage in Pregnancy

Adverse effects on nidation in rats, embryo viability in mice and metabolism *in vitro* of rat testis and human spermatozoa have been attributed to lithium, as have teratogenicity in submammalian species and cleft palate in mice.

In humans, lithium may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Data from lithium birth registries suggest an increase in cardiac and other anomalies, especially Ebstein's anomaly. If this drug is used in women of childbearing potential, or during pregnancy, or if a patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised by their physician of the potential hazard to the fetus.

・英国

Pregnancy

Lithium therapy should not be used during pregnancy, especially during the first trimester, unless considered

essential. There is epidemiological evidence that it may be harmful to the foetus in human pregnancy. Lithium crosses the placental barrier. In animal studies lithium has been reported to interfere with fertility, gestation and foetal development. Cardiac especially Ebstein anomaly, and other malformations have been reported. Therefore, a pre-natal diagnosis such as ultrasound and electrocardiogram examination is strongly recommended. In certain cases where a severe risk to the patient could exist if treatment were stopped, lithium has been continued during pregnancy.

If it is considered essential to maintain lithium treatment during pregnancy, serum lithium levels should be closely monitored and measured frequently since renal function changes gradually during pregnancy and suddenly at parturition. Dosage adjustments are required. It is recommended that lithium be discontinued shortly before delivery and reinitiated a few days *post-partum*. Neonates may show signs of lithium toxicity including symptoms such as lethargy, flaccid muscle tone, or hypotonia. Careful clinical observation of the neonate exposed to lithium during pregnancy is recommended and lithium levels may need to be monitored as necessary.

Women of child-bearing potential should use effective contraceptive methods during treatment with lithium.

### ③ フェニトイン錠

・日本

1. 妊婦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（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態

から守る）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〔妊娠中に本剤を投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕。

2. 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい〔妊娠中に他の抗てんかん剤（特にプリミドン）と併用して投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。〕。

3. 妊娠中の投与により、児に腫瘍（神経芽細胞腫等）がみられたとの報告がある。

4. 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。

5. 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。

・米国

Pregnancy

Pregnancy Category D

See WARNINGS section.

To provide information regarding the effects of in utero exposure to Dilantin, physicians are advised to recommend that pregnant patients taking Dilantin enroll in the NAAED Pregnancy Registry. This can be done by calling the toll free number 1-888-233-2334, and must be done by patients themselves.

Information on the registry can also be found at the website

<http://www.aedpregnancyregistry.org/>

.

WARNINGS

Usage in Pregnancy

Clinical

Risks to Mother.

An increase in seizure frequency may occur during pregnancy because of altered phenytoin pharmacokinetics. Periodic measurement of plasma phenytoin concentrations may be valuable in the management of pregnant women as a guide to appropriate adjustment of dosage

(see PRECAUTIONS, Laboratory Tests). However, postpartum restoration of the original dosage will probably be indicated.

#### *Risks to the Fetus.*

If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking the drug, the patient should be apprised of the potential harm to the fetus.

Prenatal exposure to phenytoin may increase the risks for congenital malformations and other adverse developmental outcomes. Increased frequencies of major malformations (such as orofacial clefts and cardiac defects), minor anomalies (dysmorphic facial features, nail and digit hypoplasia), growth abnormalities (including microcephaly), and mental deficiency have been reported among children born to epileptic women who took phenytoin alone or in combination with other antiepileptic drugs during pregnancy. There have also been several reported cases of malignancies, including neuroblastoma, in children whose mothers received phenytoin during pregnancy. The overall incidence of malformations for children of epileptic women treated with antiepileptic drugs (phenytoin and/or others) during pregnancy is about 10%, or two- to three-fold that in the general population. However, the

relative contributions of antiepileptic drugs and other factors associated with epilepsy to this increased risk are uncertain and in most cases it has not been possible to attribute specific developmental abnormalities to particular antiepileptic drugs.

Patients should consult with their physicians to weigh the risks and benefits of phenytoin during pregnancy.

#### *Postpartum Period.*

A potentially life-threatening bleeding disorder related to decreased levels of vitamin K dependent clotting factors may occur in newborns exposed to phenytoin *in utero*. This drug-induced condition can be prevented with vitamin K administration to the mother before delivery and to the neonate after birth.

#### • 英国

##### Pregnancy

There are intrinsic methodologic problems in obtaining adequate data on drug teratogenicity in humans. Genetic factors or the epileptic condition itself may be more important than drug therapy in leading to birth defects. The great majority of mothers on anticonvulsant medication deliver normal infants. It is important to note that anticonvulsant drugs should not be discontinued in patients in whom the drug is administered to prevent major seizures because of the strong possibility of precipitating status epilepticus with attendant hypoxia and threat to life. In individual cases where the severity and frequency of the seizure disorder are such that the

removal of medication does not pose a serious threat to the patient, discontinuation of the drug may be considered prior to and during pregnancy although it cannot be said with any confidence that even minor seizures do not pose some hazard to the developing embryo or foetus.

Anticonvulsants including phenytoin may produce congenital abnormalities in the offspring of a small number of epileptic patients. The exact role of drug therapy in these abnormalities is unclear and genetic factors, in some studies, have also been shown to be important. Epanutin should only be used during pregnancy, especially early pregnancy, if in the judgement of the physician the potential benefits clearly outweigh the risk.

In addition to the reports of increased incidence of congenital malformations, such as cleft lip/palate and heart malformations in children of women receiving phenytoin and other antiepileptic drugs, there have more recently been reports of a foetal hydantoin syndrome. This consists of prenatal growth deficiency, micro-encephaly and mental deficiency in children born to mothers who have received phenytoin, barbiturates, alcohol, or trimethadione. However, these features are all interrelated and are frequently associated with intrauterine growth retardation from other causes.

There have been isolated reports of malignancies, including neuroblastoma, in children whose mothers received phenytoin during pregnancy.

An increase in seizure frequency during pregnancy occurs in a proportion of

patients, and this may be due to altered phenytoin absorption or metabolism. Periodic measurement of serum phenytoin levels is particularly valuable in the management of a pregnant epileptic patient as a guide to an appropriate adjustment of dosage. However, postpartum restoration of the original dosage will probably be indicated.

Neonatal coagulation defects have been reported within the first 24 hours in babies born to epileptic mothers receiving phenytoin. Vitamin K<sub>1</sub> has been shown to prevent or correct this defect and may be given to the mother before delivery and to the neonate after birth.

#### ④ ラモトリギン錠

・日本

1. 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、以下の報告を考慮し、妊婦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のみ投与すること。

(1) 海外での複数のプロスペクティブ調査において、妊娠第1三半期に本剤を単独投与された総計2000例以上の妊婦の情報が収集されている。本剤使用による大奇形発現リスクの実質的な増加は認められていないが、いくつかの妊娠調査において孤発性の口蓋口唇裂奇形発現リスクの増加が報告されている。ケースコントロール研究においては、他の奇形と比較して、本剤の使用に伴う口蓋口唇裂の発現リスクが高いとの結果は得られていない。本妊娠調査のデータは、多剤併用療法時の先天異常発現のリスクに対する本剤の影響について評価するのに十分なものではない。

(2) 動物を用いた生殖発生毒性試験において催奇形性作用は認められなかったが、本剤はジヒドロ葉酸還元酵素素に対し弱い阻害作用を有するため、妊娠中に本

剤を投与した場合、胎児奇形を誘発する危険性が考えられる。また、ラットで高用量投与による母動物の一般状態の悪化に関連した胎児体重の低値、着床後胚・胎児死亡率及び死産児数の増加、出生児回収率（哺育中の巣から出生児を離し、5分以内に母動物が巣内に出生児を連れ戻す）の低下並びに出生後の生存率低下がみられた。

(3) 動物（ラット）において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある。

2. 妊娠により本剤の血中濃度や治療効果に影響がみられる可能性があるため（妊娠中に本剤の血中濃度が低下したという報告がある）、妊婦に対し本剤を投与する場合には、患者の状態等に十分注意すること。

・米国

Pregnancy

Teratogenic Effects.

Pregnancy Category C.

Pregnancy Category C. No evidence of teratogenicity was found in mice, rats, or

rabbits when lamotrigine was orally administered to pregnant animals during the period of organogenesis at doses up to 1.2, 0.5, and 1.1 times, respectively, on a mg/m basis, the highest usual human maintenance dose (i. e., 500 mg/day). However, maternal toxicity and secondary fetal toxicity producing reduced fetal weight and/or delayed ossification were seen in mice and rats, but not in rabbits at these doses. Teratology studies were also conducted using bolus intravenous administration of the isethionate salt of lamotrigine in rats and rabbits. In rat dams administered an intravenous dose at 0.6 times the highest usual human maintenance dose, the incidence of intrauterine death without signs of

teratogenicity was increased.

A behavioral teratology study was conducted in rats dosed during the period of organogenesis. At day 21 postpartum, offspring of dams receiving 5 mg/kg/day or higher displayed a significantly longer latent period for open field exploration and a lower frequency of rearing. In a swimming maze test performed on days 39 to 44 postpartum, time to completion was increased in offspring of dams receiving 25 mg/kg/day. These doses represent 0.1 and 0.5 times the clinical dose on a mg/m basis, respectively.

Lamotrigine did not affect fertility, teratogenesis, or postnatal development when rats were dosed prior to and during mating, and throughout gestation and lactation at doses equivalent to 0.4 times the highest usual human maintenance dose on a mg/m basis. When pregnant rats were orally dosed at 0.1, 0.14, or 0.3 times the highest human maintenance dose (on a mg/m basis) during the latter part of gestation (days 15 to 20), maternal toxicity and fetal death were seen. In dams, food consumption and weight gain were reduced, and the gestation period was slightly prolonged (22.6 vs. 22.0 days in the control group). Stillborn pups were found in all 3 drug-treated groups with the highest number in the high-dose group. Postnatal death was also seen, but only in the 2 highest doses, and occurred between days 1 and 20. Some of these deaths appear to be drug-related

and not secondary to the maternal toxicity. A no-observed-effect level (NOEL) could not be determined for this study. Although lamotrigine was not

found to be teratogenic in the above studies, lamotrigine decreases fetal folate concentrations in rats, an effect known to be associated with teratogenesis in animals and humans. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

#### Non-Teratogenic Effects

As with other AEDs, physiological changes during pregnancy may affect lamotrigine concentrations and/or therapeutic effect. There have been reports of decreased lamotrigine concentrations during pregnancy and restoration of pre-partum concentrations after delivery. Dosage adjustments may be necessary to maintain clinical response.

#### Pregnancy Exposure Registry

To provide information regarding the effects of in utero exposure to LAMICTAL, physicians are advised to recommend that pregnant patients taking LAMICTAL enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry. This can be done by calling the toll-free number 1-888-233-2334, and must be done by patients themselves. Information on the registry can also be found at the website

<http://www.aedpregnancyregistry.org/>

Physicians are also encouraged to register patients in the Lamotrigine Pregnancy Registry; enrollment in this registry must be done prior to any

prenatal diagnostic tests and before fetal outcome is known.

Physicians can obtain information by calling the Lamotrigine Pregnancy Registry at 1-800-336-2176 (toll-free).

#### Labor and Delivery

The effect of LAMICTAL on labor and delivery in humans is unknown.

#### • 英国

#### Pregnancy

#### Risk related to antiepileptic drugs in general

Specialist advice should be given to women who are of childbearing potential. The need for treatment with AEDs should be reviewed when a woman is planning to become pregnant. In women being treated for epilepsy, sudden discontinuation of AED therapy should be avoided as this may lead to breakthrough seizures that could have serious consequences for the woman and the unborn child.

The risk of congenital malformations is increased by a factor of 2 to 3 in the offspring of mothers treated with AEDs compared with the expected incidence in the general population of approximately 3%. The most frequently reported defects are cleft lip, cardiovascular malformations and neural tube defects. Therapy with multiple AEDs is associated with a higher risk of congenital malformations than monotherapy and therefore monotherapy should be used whenever possible.

#### Risk related to lamotrigine

#### *Pregnancy*

Postmarketing data from several prospective pregnancy registries have documented outcomes in over 2000 women exposed to lamotrigine monotherapy



during the first trimester of pregnancy. Overall, these data do not suggest a substantial increase in the risk for major congenital malformations, although data are still too limited to exclude a moderate increase in the risk of oral clefts. Animal studies have shown developmental toxicity (see section 5.3).

If therapy with Lamictal is considered necessary during pregnancy, the lowest possible therapeutic dose is recommended.

Lamotrigine has a slight inhibitory effect on dihydrofolic acid reductase and could therefore theoretically lead to an increased risk of embryofetal damage by reducing folic acid levels (see section 4.4). Intake of folic acid when planning pregnancy and during early pregnancy may be considered.

Physiological changes during pregnancy may affect lamotrigine levels and/or therapeutic effect. There have been reports of decreased lamotrigine plasma levels during pregnancy with a potential risk of loss of seizure control. After birth lamotrigine levels may increase rapidly with a risk of dose-related adverse events. Therefore lamotrigine serum concentrations should be monitored before, during and after pregnancy, as well as shortly after birth. If necessary, the dose should be adapted to maintain the lamotrigine serum concentration at the same level as before pregnancy, or adapted according to clinical response. In addition, dose-related undesirable effects should be monitored after birth.

#### ⑤ ラミブジン錠

・日本

1. 妊婦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のみ投与すること。[本剤はヒト胎盤を通過する。出生児の血清中ラミブジン濃度は、分娩時の母親の血清中及び臍帯血中の濃度と同じであることが報告されている。なお、動物実験（ウサギ）で胎児毒性（早期の胚死亡数の増加）が報告されている。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）を子宮内曝露又は周産期曝露された新生児及び乳児において、ミトコンドリア障害によると考えられる軽微で一過性の血清乳酸値の上昇が報告されている。また、非常にまれに発育遅延、てんかん様発作、他の神経疾患も報告されている。しかしながら、これら事象とNRTIの子宮内曝露、周産期曝露との関連性は確立していない。]

・米国

Pregnancy

Pregnancy Category C.

There are no adequate and well-controlled studies of EPIVIR in pregnant women. Animal reproduction studies in rats and rabbits revealed no evidence of teratogenicity. Increased early embryoletality occurred in rabbits at exposure levels similar to those in humans. EPIVIR should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Lamivudine pharmacokinetics were studied in pregnant women during 2 clinical studies conducted in South Africa. The study assessed pharmacokinetics in: 16 women at 36 weeks gestation using 150 mg lamivudine twice daily with zidovudine, 10 women at 38 weeks gestation using 150 mg lamivudine twice daily with zidovudine, and 10 women at 38 weeks gestation using

lamivudine 300 mg twice daily without other antiretrovirals. These studies were not designed or powered to provide efficacy information.

Lamivudine pharmacokinetics in pregnant women were similar to those seen in non-pregnant adults and in postpartum women. Lamivudine concentrations were generally similar in maternal, neonatal, and umbilical cord serum samples. In a subset of subjects, lamivudine amniotic fluid specimens were collected following natural rupture of membranes. Amniotic fluid concentrations of lamivudine were typically 2 times greater than maternal serum levels and ranged from 1.2 to 2.5 mcg/mL (150 mg twice daily) and 2.1 to 5.2 mcg/mL (300 mg twice daily). It is not known whether risks of adverse events associated with lamivudine are altered in pregnant women compared with other HIV-1-infected patients.

Animal reproduction studies performed at oral doses up to 130 and 60 times the adult dose in rats and rabbits, respectively, revealed no evidence of teratogenicity due to lamivudine. Increased early embryoletality occurred in rabbits at exposure levels similar to those in humans. However, there was no indication of this effect in rats at exposure levels up to 35 times those in humans. Based on animal studies, lamivudine crosses the placenta and is transferred to the fetus [see Nonclinical Toxicology (13.2)].

#### Antiretroviral Pregnancy Registry

To monitor maternal-fetal outcomes of pregnant women exposed to lamivudine, a Pregnancy Registry has been established. Physicians are encouraged

to register patients by calling 1-800-258-4263.

#### ・英国

#### Pregnancy

A large amount of data on pregnant women (more than 1000 exposed outcomes) indicate no malformative toxicity. Epivir can be used during pregnancy if clinically needed.

For patients co-infected with hepatitis who are being treated with lamivudine and subsequently become pregnant, consideration should be given to the possibility of a recurrence of hepatitis on discontinuation of lamivudine.

#### Mitochondrial dysfunction:

Nucleoside and nucleotide analogues have been demonstrated in vitro and in vivo to cause a variable degree of mitochondrial damage. There have been reports of mitochondrial dysfunction in infants exposed in utero and/or post-natally to nucleoside analogues (see section 4.4).

## 2) 日・米・英の記載の比較

### ① ジゴキシン錠

経口的に投与されたジゴキシンは、大部分が小腸から吸収されるが、ごく微量は胃粘膜より吸収される。吸収されたジゴキシンは、大部分がそのままの形で排泄され、20～30%が主に肝臓で代謝され腸肝循環が6.5%あるとの報告もある。しかし、吸収されたジゴキシンの大部分(60～70%)は未変化体で尿中排泄される。従って、腎排泄が主排泄経路と位置付けられ、糸球体濾過とP糖蛋白質を介する尿細管分泌により尿中に排泄されると考えられている。

我が国の添付文書には、妊娠期の薬物動態の変化に関する記載、並びにこれに基づき用法・用量の調節に関する記載は

皆無であった。同様に、米国の添付文書においても、妊娠期の薬物動態の変化に関する記載、並びにこれに基づく用法・用量の調節に関する記載は皆無であった。

一方、英国の添付文書には、妊娠中のジゴキシンの使用は禁忌ではない、『ただし投与量とコントロールは非妊娠時に比べて予想しにくくなり、一部の患者では妊娠中にジゴキシンの投与量の増量が必要になった。』との記載が認められた。

## ② 炭酸リチウム錠

経口的に投与された炭酸リチウムは、胃、十二指腸、小腸粘膜消化管から容易に吸収される。リチウムは、吸収後無機イオンとなるため代謝を受けない。

リチウムは一部糞、汗、唾液、乳汁に排泄されるが、大部分は尿中に排泄される。健康成人に炭酸リチウム 400mg を単回経口投与し、128 時間まで採取した尿中に排泄されたリチウム総量は、投与量の 94.6% であり、糞中には僅かに 0.1% のみが排泄されたことが報告されている。

我が国の添付文書には、『妊娠末期の婦人には投与しないこと。[分娩直前に血清リチウム濃度の異常上昇を起こすことがある。]』との記載がある。「妊娠末期」との表現に関しては、以前は産科婦人科学会の産科婦人科用語集において「妊娠 8 か月～10 か月」を指していたが、2013 年 5 月 1 日付の改訂 3 版では「妊娠後期」との表現に改訂されている。本研究では、添付文書の妊娠末期を産科婦人科用語集改訂 3 版における妊娠後期と解釈して取り扱うこととした。

米国の添付文書には、妊娠期の薬物動態の変化に関する記載、並びにこれに基づく用法・用量の調節に関する記載は皆無であった。

一方、英国の添付文書には、『もし妊娠中のリチウム治療が不可欠と考えられる場合には、妊娠中は腎機能が徐々に変化し、分娩時に腎機能が突然変化するので、これに合わせて血清リチウム濃度を頻回に測定してモニタリングすべきである。

投与量の調整が必要である。分娩直前にはリチウムを中止し分娩後数日してから投与再開することが推奨される。』と記載されている。薬物動態の変化のみならず、具体的な投与量、投与方法の変更の目安が示されている記載となっていた。

## ③ フェニトイン錠

経口的に投与されたフェニトインは、主に小腸で吸収され、大部分が肝において代謝されて、主に 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (p-HPPH) となり、これはさらにグルクロン酸抱合される。また、m-hydroxy 体、diphenylhydantoinic acid が存在することが知られている。フェニトインの代謝に係わる酵素は、主として CYP2C9 及び一部 CYP2C19 であることが知られている。

CYP2C9 の代謝活性は、妊娠第 1 三半期、第 2 三半期には変動はないが、妊娠第 3 三半期には 20% 程度増加することが報告されている。これに対して、CYP2C19 の代謝活性は、第 2 三半期から妊娠第 3 三半期にかけて 50% 程度低下することが報告されている。フェニトインは血漿タンパク結合率が 90% 程度と高い薬物である。このため血漿総薬物濃度は 50～60% 程度低下するのに対して、妊娠中の血清アルブミン濃度の低下を受けて、遊離型のフェニトイン濃度はおよそ 20% 程度の低下に留まることが報告されている。

我が国の添付文書には、妊娠期の薬物動態の変化に関する記載、並びにこれに基づく用法・用量の調節に関する記載は皆無であった。

一方、米国の添付文書では、『フェニトインの薬物動態が変化するため、妊娠中は痙攣の頻度の増加が起こる可能性がある。妊娠女性の投与量の適切な調整のための指標として定期的な血清フェニトイン濃度の測定が価値あるものとなるだろう。』と記載している。

同様に、英国の添付文書においても、『妊娠中の発作頻度の増加がある割合の患者に認められる、これはフェニトイン

の吸収あるいは代謝の変化によるものだろう。定期的な血清フェニトイン濃度の測定は、適切な投与量調整の指標となり、妊娠中のでんかん患者の管理に特に価値があるだろう。しかしながら、産後には元の投与量に戻すことがおそらく必要となるだろう。』と記載している。

#### ④ ラモトリギン錠

経口的に投与されたラモトリギンは、主にグルクロン酸転移酵素で代謝され、そのほとんどが $\beta$ -グルクロニダーゼ加水分解性のN2-グルクロン酸抱合体(M1)として尿中に排泄される。また、ラモトリギンは主にUGT1A4で代謝されることも知られている。

第2相の薬物代謝を担うグルクロン酸抱合体は妊娠中に増加していることが報告されてきているが、ラモトリギンに関して単剤で治療している場合、妊娠第1三半期～第2三半期においてUGT1A4活性が200%増加し、妊娠第3三半期にはUGT1A4活性が300%増加していたことが報告されている。

これらの情報に対して、我が国の添付文書には、『妊娠により本剤の血中濃度や治療効果に影響がみられる可能性があるため(妊娠中に本剤の血中濃度が低下したという報告がある)、妊婦に対し本剤を投与する場合には、患者の状態等に十分注意すること。』との記載がある。患者の状態に注意との指示であり、投与量の調節に言及した記載はない。

米国の添付文書では、『催奇形性以外の影響(Non-Teratogenic Effects)』との項があり、『他の抗てんかん薬同様に、妊娠中の生理学的変化がラモトリギンの血中濃度、および/または治療効果に影響するかもしれない。妊娠中にラモトリギン血中濃度が低下したとの報告があり、出産後に分娩前の濃度に回復するだろう。(研究者註：出産後に妊娠前の濃度に回復するの可能性もあり)投与量の調整が臨床反応の維持に必要となるだろう。』と投与量の調節に言及した記載がなされてい

る。

同様に、英国の添付文書においても、『妊娠期の生理学的変化はラモトリギンの血中濃度、および/または治療効果に影響するかもしれない。妊娠中に痙攣コントロール効果の喪失という潜在リスクに繋がりうるラモトリギン血中濃度の低下が認められたとの報告がある。産後はラモトリギン濃度は、投与量に関連した副作用を伴い急激に増加する可能性がある。従って、ラモトリギンの血漿中濃度は、妊娠前、妊娠中、出産後にモニタリングすべきである。必要に応じてラモトリギン濃度を妊娠前と同じレベルに調整する投与量にするか、患者の臨床反応によって調整すべきである。加えて、投与量に関連した望ましくない反応について産後もモニターすべきである。』と最も具体的な記載がなされている。

#### ⑤ ラミブジン錠

ラミブジンは、HIVの治療において他剤と併用して妊娠中も継続投与が必要な薬剤である。

成人HIV感染者に0.25～8mg/kgを単回経口投与したときの生物学的利用率は約82%であったことが報告されている。ラミブジンは、CYP1A2、3A等による薬物代謝が知られているが妊娠中の変化に関しては、治療効果との関連で必要な情報と考えられる。

我が国の添付文書には、妊娠期の薬物動態の変化に関する記載は皆無であった。

同様に、英国の添付文書においても妊娠期の薬物動態の変化に関する記載は皆無であった。

一方、米国の添付文書では、『ラミブジンの血中濃度が人で検討されており、薬物動態が非妊娠時と類似していること、羊水中ラミブジン濃度は母体血中ラミブジン濃度の2倍程度となること』が記載されている。

#### D. 考察

今回の調査により、我が国の添付文書