

日本病院薬剤師会近畿学術大会，
2014年2月2日，京都。

90. 八鍬奈穂、村島温子、他：「妊娠と薬情報センター相談例におけるバルプロ酸の使用状況の実際」 第34回日本臨床薬理学会学術総会， 2013年12月5日，東京。
91. 土川陽子、水上尚典、他：環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査」（エコチル調査）開始2年の報告と今後の調査。第43回北海道母性衛生学会学術集会。2013年9月14日。札幌。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1

「産婦人科診療ガイドライン-産科編」における Answer の推奨レベル：

A：（実施すること等が）強く勧められる

B：（実施すること等が）勧められる

C：（実施すること等が）考慮される

<考慮の対象となるが、必ずしも実施が勧められているわけではない>

表 2

CQ104-1：医薬品の妊娠中投与による胎児への影響について質問されたら？

Answer：

1. 最終月経、超音波計測値、妊娠反応陽性時期などから医薬品が投与された妊娠時期を推定する。(A)
2. 胎児への影響は、ヒトの出生時に確認できる形態異常の頻度(3~5%)との比較で説明する。(B)
3. 胎児への影響とともに、その医薬品の有益性・必要性などについても説明する。(B)
4. 個々の医薬品については本 CQ 表 1、表 2、CQ104-2~CQ104-4、専門書などを参照して説明する。(B)
5. Answer 3・4 の対応ができない場合は、患者に国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」などの存在を教える。(B)

解説：

1. 医薬品の妊娠中投与による胎児への影響を考える場合、医薬品投与時期同定がきわめて重要であり、慎重に推定する必要がある。そのうえで、その時期に応じた説明を行う。以下にそれぞれの時期における投与医薬品の胎児への影響一般論と時期別対応法を記載していく。

1) 受精前あるいは受精から 2 週間(妊娠 3 週末)まで

ごく少数の医薬品を除き胎児奇形出現率は増加しない、と説明する。

受精前および受精から 2 週間(妊娠 3 週末)までの医薬品投与は奇形を引き起こさない。妊娠 3 週末までに胎芽に与えられたダメージは胎芽死亡(流産)を引き起こす可能性はあるが、死亡しなければダメージは修復され奇形は起こらない 1)2)。thalidomide サリドマイドでは、受精後 20 日目(妊娠 4 週 6 日)以降の服用ではじめて奇形が起こり、それ以前の服用では奇形は起こらなかった 3)。しかし、このデータが他の医薬品にもあてはまるかどうかの証拠はないので、安全を見込んで「3 週末までは安全」と記載した。ただし、ごく一部の医薬品は体内に長期間蓄積され、それ以前の投与であっても催奇形の可能性が完全には否定できない。角化症治療薬の etretinate エトレチナート 3)、C 型肝炎治療用抗ウイルス薬 ribavirin リバビリン 3) などである。

2) 妊娠 4 週以降 7 週末

奇形を起こし得る医薬品も少数ながら存在するので慎重に対処する。

妊娠 4 週以降 7 週末までは器官形成期で、胎児は医薬品に対して感受性が高く、催奇形性が理論的には問題になり得る時期だが、催奇形性が証明された医薬品は比較的少ない。催奇形性が確認されているものとしては warfarin ワルファリン(ワルファリン胎芽病)、methotrexate メソトレキセート(種々の奇形)、抗てんかん薬(種々の奇形)などがある 3)4) (表 1・2 参照)。

3) 妊娠 8 週以降 12 週末

大奇形は起こさないが小奇形を起こし得る医薬品がごくわずかある、と説明する。

妊娠 8 週以降は大器官の形成は終わるが、口蓋や性器などの形成はまだ続いており、ダナゾールで女児外性器の男性化が起こるなど、形態異常を起こし得る医薬品がごく少数ある 3)4)。

4) 妊娠 13 週以降

奇形は起こさないが胎児機能障害を引き起こす可能性のある医薬品がわずかにある、と説明する。

この時期の医薬品投与では奇形は起こり得ない。ただし、医薬品による機能障害・胎児毒性を考慮しなければならない。tetracycline テトラサイクリンによる歯牙着色、非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)による胎児動脈管収縮と新生児肺高血圧症、アンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)およびアンギオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)などによる胎児循環障害などが報告されている 3)4) (表 1・2 参照)。機能障害・胎児毒性は主に妊娠後半期での医薬品投与で起こる。

2. ヒトの出生時に確認できる形態異常の頻度は 3~5%とされており、その原因は多岐にわたる

(CQ106-1 参照) が、そのほとんどで妊娠初期の医薬品投与は認められない。医薬品の胎児への影響を説明する際には、ヒトが本来持っているこうしたベースラインリスクと比較して、その医薬品投与によりそのリスクが上昇するかどうか、上昇するとしたらどのくらい上昇するのか、という説明の仕方をしなくてはならない 1)。

3. 妊娠中、たとえ器官形成期であっても、医薬品を投与しなければ母体のみならず胎児に悪影響を及ぼすことも少なくない。そのため、胎児への悪影響だけを心配して医薬品を単純に中止・減量した場合、母児を逆に危険にさらす可能性もある。したがって、医薬品の妊娠中投与による胎児への影響について質問された場合には、胎児への悪影響だけを説明するのではなく、そうした医薬品投与の有益性・必要性についても十分に説明し理解を得る必要がある。他科の主治医から投与された医薬品については、その主治医からその有益性・必要性について十分に説明を受けるようにアドバイスするのもよい。

4. 個々の医薬品については、適切な情報源をもとに最新の情報を患者に提供しなければならない。本 CQ の表 1、表 2、CQ104-2～CQ104-4 の内容についても、常に最新の情報を得る努力が望まれる。文献 3 は専門書として各医薬品に関する研究報告がほぼ網羅され、3～4 年ごとに改訂されており有用である。なお、海外では米国の OTIS (Organization of Teratology Information Specialists) 5)、や欧州の ENTIS (European Network of Teratology Information Services) 6) のように催奇形性情報提供のネットワークがあり、その情報はインターネットで得ることができる。他の Web サイト 7) 8) から妊娠と医薬品に関する最新情報が得られるので、これらを参照してもよい。

5. 厚生労働省事業として妊娠と医薬品に関する内外のデータを網羅的に集積している国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」には、患者である女性自身が相談を申し込むことができるため、その存在を教えることを考慮する。なお、妊娠後のみならず妊娠前からの相談も受け付けている。相談の具体的手順についてはホームページ 9) を参照してもらうようにする。あるいは、電話番号<03-5494-7845 (平日 10:00～12:00、13:00～16:00)>を教える。また、虎の門病院「妊娠と薬相談外来」(完全予約制)を教えてもよい。患者である女性自身に電話で予約(電話番号<03-3588-1111 (内線 3410) (平日 8:30～17:00)>)をとってもらう。「妊娠と薬情報センター」と同様に、妊娠後のみならず妊娠前からの相談も受け付けている。

文献:

- 1) 林 昌洋、他(編): 実践妊娠と薬 第2版. 東京, じほう, 2010 (
 - 2) 伊藤真也、他(編): 薬物治療コンサルテーション: 妊娠と授乳. 東京, 南山堂, 2010
 - 3) Briggs GG, et al.: Drugs in Pregnancy and Lactation 9th ed., Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011
 - 4) 林 昌洋: 妊婦への投薬に際して注意すべき薬物群. 薬事 2011; 53: 1085-9
 - 5) OTIS. <http://www.otispregnancy.org/>
 - 6) ENTIS. <http://www.entis-org.com/?section=home&lang=UK>
 - 7) Motherisk program. <http://www.motherisk.org/prof/index.jsp>
 - 8) Reprotox. <http://www.reprotox.org/Default.aspx>
 - 9) 妊娠と薬情報センター. <http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>
-

CQ104-1 表 1-1 妊娠初期

一般名または医薬品群名	代表的商品名	報告された催奇形性・胎児毒性
エトレチナート	チガゾン	催奇形性（皮下脂肪に蓄積して継続治療後は年単位で血中に残存）
カルバマゼピン サリドマイド	テグレトール、他 サレド	催奇形性 催奇形性：サリドマイド胎芽病（上下肢形成不全、内臓奇形、他）
シクロホスファミド ダナゾール チアマゾール トリメタジオン	エンドキサン ボンゾール、他 メルカゾール ミノアレ	催奇形性 催奇形性：女児外性器の男性化 催奇形性：MMI 奇形症候群 催奇形性：胎児トリメタジオン症候群
バルプロ酸ナトリウム	デパケン、セレニカ R、他	催奇形性：二分脊椎、胎児バルプロ酸症候群
ビタミン A（大量） フェニトイン	チョコラ A、他 アレビアチン、ヒダントール、他	催奇形性 催奇形性：胎児ヒダントイン症候群
フェノバルビタール ミソプロストール	フェノバル、他 サイトテック	催奇形性：口唇・口蓋裂、他 催奇形性、メビウス症候群 子宮収縮、流産
メトトレキサート	リウマトレックス、他	催奇形性：メソトレキサート胎芽病
ワルファリンカリウム	ワーファリン、他	催奇形性：ワルファリン胎芽病、点状軟骨異栄養症、中枢神経系異常

CQ104-1 表 1-2 妊娠中・後期

一般名または医薬品群名	代表的商品名	報告された催奇形性・胎児毒性
アミノグリコシド系抗結核薬	カナマイシン注、ストレプトマイシン注	胎児毒性：非可逆的第 VIII 脳神経障害、先天性聴力障害
アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE-I）	カプトプリル、レニベース、他	胎児毒性：胎児腎障害・無尿・羊水過少、肺低形成、Potter sequence
アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）	ニューロタン、バルサルタン、他	
テトラサイクリン系抗菌薬	アクロマイシン、レダマイシン、ミノマイシン、他	胎児毒性：歯牙の着色、エナメル質形成不全
ミソプロストール	サイトテック	子宮収縮、流早産

CQ104-1 表 1-3 妊娠後期

一般名または医薬品群名	代表的商品名	報告された催奇形性・胎児毒性
非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) (インドメタシン、 ジクロフェナクナトリウム、 他)	インダシン、ボルタレン、他	胎児毒性：動脈管収縮、胎児循環遺残、羊水過少、新生児壊死性腸炎

CQ104-1 表 2 証拠は得られていないもののヒトでの催奇形性・胎児毒性が強く疑われる医薬品

一般名または医薬品群名	代表的商品名	催奇形性を強く疑う理由
アリスキレン	ラジレス	ACE-I、ARB と同じくレニン-アンジオテンシン系を阻害する降圧薬
リバピリン レナリドミド	コペガス、レベトール レブラミド	生殖試験で強い催奇形性と胎仔毒性 サリドマイドの誘導体、生殖試験で催奇形性

表 3

CQ104-2：添付文書上いわゆる禁忌^{*}の医薬品のうち、特定の状況下では妊娠中であっても投与が必須か、もしくは推奨される代表的医薬品は？

Answer：

1. 表 1 に示す医薬品は各々特定の状況下では妊娠中であっても投与が必須か、もしくは推奨される。(B)

解説：

医薬品の添付文書は、薬事法の規定に基づき、医師、歯科医師及び薬剤師に対して必要な情報を提供する目的で、当該医薬品の製造業者又は輸入業者が作成する文書である。このうち医療用医薬品の添付文書には、「使用上の注意」の項の中に「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」という独立した項目が設けられており、妊婦、産婦、授乳婦等への医薬品の投与にあたっては、その記載に留意する必要がある。この「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項目の記載内容が、添付文書における「妊娠と薬」に関する情報のすべてである。なお、この「使用上の注意」の記載要領は各都道府県知事あて厚生省薬務局長通知（平成 9 年 4 月 25 日付け薬発第 607 号）に定められている。

このように添付文書は「妊娠と薬」に関する重要な情報源であるものの、その内容に対しては様々な問題が指摘されている 1)。そうした問題のひとつとして、「添付文書上妊婦に対して使用禁忌と読み取れる医薬品の多くは、胎児への有害作用がヒトで証明されている医薬品（CQ104-1 参照）ではなく、動物実験で示唆されるもののヒトでは胎児有害作用が否定的な医薬品、より安全性が高いと確認されている代替医薬品の選択枝がある医薬品、さらには製造業者又は輸入業者が妊婦に投与してもらわないと判断しただけの医薬品などである」というものがある。その結果、わが国の添付文書では米国やオーストラリアのそれと比較して、妊婦に対して使用禁忌と読み取れる医薬品が極端に多い 2)。そして、その妊婦自身の健康維持のために必須である医薬品や、胎児への有害作用の可能性はあるものの特定の状況下ではそれを上回る母体への利益が考えられる医薬品の中に、添付文書上妊婦禁忌と読み取れる医薬品が含まれてしまっている。こうした医薬品については妊婦に対してもインフォームドコンセントを得て投与すべきと考えられ、特にそれらの中で必ずしも代替医薬品が存在しないものについて、表 1 を作成した。

表 1 の医薬品のうち、アザチオプリン 3) とシクロスポリン 4) については、ヒトでのデータはまだ限られているものの、例えば臓器移植後妊娠においては、わが国の添付文書とは正反対にこれらが維持量で投与されていることが欧米の妊娠許可基準とされており 5) 6)、投与の有益性が危険性を上回ると考えられている。タクロリムス水和物については、比較的多くあるヒトでのデータにおいて胎児への有害作用は証明されておらず 7)、前 2 剤と同様にその維持量投与が妊娠許可の基準である 5) 6)。ステロイド（グルココルチコイド）単独では治療効果が不十分な膠原病等についても、これら 3 剤の使用が母児の転帰を良くする場合が多い。

人工弁置換術後妊娠等におけるワルファリンカリウムについては CQ004-1 を参照されたい。

抗真菌薬や抗悪性腫瘍薬については、それぞれ深在性真菌症・全身性真菌症や悪性腫瘍に対しては母体を優先して投与が行われる。抗真菌薬のうち、イトラコナゾールについては添付文書上いわゆる禁忌ながら、ヒトにおいて胎児への有害作用は証明されていない 8)。その他の深在性真菌症・全身性真菌症治療に用いられる抗真菌薬は、胎児への有害作用が疑われている、もしくは否定できないものが多い。一方抗悪性腫瘍薬については、そのほとんどの医薬品でヒトでのデータは限定的であり、またブスルファン 9) のようにヒトで催奇形性の証拠がある医薬品も含まれる。この表 1 に載せた意味は、「悪性腫瘍合併妊娠の場合に、その医薬品が添付文書上禁忌と読み取れたとしても、それだけをもって妊娠したままの投与という治療方針を排除するものではない」という意味であり、その妊娠中の投与については個々の症例において慎重に判断することが求められる。

文献：

- 1) 濱田洋実：日本における医薬品添付文書の記載要領と問題点. 薬物治療コンサルテーション：妊娠と授乳, 伊藤真也、他（編）, 東京, 南山堂, 2010：59-68.
- 2) 濱田洋実：医薬品添付文書とFDA分類、オーストラリア分類との比較. 産と婦 2007；74(3)：293-300.
- 3) AZATHIOPRINE. In: Drugs in Pregnancy and Lactation 9th ed. Briggs GG, et al. (ed), Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 120-2.
- 4) CYCLOSPORINE. In: Drugs in Pregnancy and Lactation 9th ed. Briggs GG, et al. (ed), Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 351-3.
- 5) EBPG Expert Group on Renal Transplantation: European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(Suppl 4): 50-5. PMID: 12091650 (Guideline)
- 6) McKay DB, et al.: Pregnancy in recipients of solid organs – Effects on mother and child. N Engl J Med 2006; 354(12): 1281-93. PMID: 16554530
- 7) TACROLIMUS. In: Drugs in Pregnancy and Lactation 9th ed. Briggs GG, et al. (ed), Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 1381-5.
- 8) ITRACONAZOLE. In: Drugs in Pregnancy and Lactation 9th ed. Briggs GG, et al. (ed), Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 781-3.
- 9) BUSULFAN. In: Drugs in Pregnancy and Lactation 9th ed. Briggs GG, et al. (ed), Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 175-6.

※ 「添付文書上いわゆる禁忌」とは、添付文書の記載として以下のいずれかをいう。

- 1) 『使用上の注意』の『妊婦、産婦、授乳婦等への投与』項目に以下の記載がある
 - ・投与を避けること。 ・使用しないこと。 ・投与しないこと。
 - ・投与しない。 ・絶対に投与しないこと。
- 2) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人は禁忌、あるいは原則禁忌との追記がある

CQ104-2 表 1

医薬品＜一般名＞	投与する状況
アザチオプリン シクロスポリン タクロリムス水和物（免疫抑制薬）	臓器移植後 ステロイド単独では治療効果が不十分な膠原病
ワルファリンカリウム（クマリン系抗凝血薬）	人工弁置換術後 ヘパリンでは抗凝固効果が調節困難な症例
イトラコナゾール（抗真菌薬）	深在性真菌症、全身性真菌症
添付文書上いわゆる禁忌※の抗悪性腫瘍薬	悪性腫瘍

表 4

CQ104-3：添付文書上いわゆる禁忌※の医薬品のうち、妊娠初期に妊娠と知らずに服用・投与された場合（偶発的使用）でも、臨床的に有意な胎児リスク上昇はないと判断してよい医薬品は？

Answer：

1. 表 1 に示す医薬品は、妊娠と知らずに服用・投与された場合、臨床的に有意な胎児リスク上昇はないと判断する。(B)
2. 表 1 に示す医薬品のうち、服用・投与中止可能な医薬品については中止する。(B)
3. 表 1 に示す医薬品のうち、服用・投与が不可欠な医薬品については、より胎児に安全で治療効果が同等の代替薬があればその医薬品に変更し、そうした代替薬がない場合には継続に伴う胎児リスクを説明した上で投与を継続する。(B)
4. 表 1 に示す以外の添付文書上いわゆる禁忌※の医薬品については、妊娠と知らずに服用・投与された場合、その胎児リスクは個々に判断する。(B)

解説：

CQ104-2 の解説にあるように、「妊娠と薬」に関する情報源としての医薬品添付文書には様々な問題が指摘されている。そのひとつが、「『妊娠と薬』に関する情報が、あくまで『使用上の注意』としてのみ記載されているだけで、妊娠と知らずに投与された場合、いわば偶発的な使用に対する情報が全くない」という点である。妊婦に対する「使用上の注意」とは、妊娠診断されている女性に対して新たに医薬品を投与しようとするときに注意すべき内容であって、医薬品投与中の女性が新たに妊娠と診断された場合の対応のための情報にはなり得ない。

しかしながら、現実にはこの添付文書の「使用上の注意」の情報をもとに偶発的使用の事後対応が決定されることが多く、そのため添付文書上妊婦に対して使用禁忌と読み取れる医薬品を使用中に妊娠が判明した場合、安易に人工妊娠中絶が選択される可能性が否定できない。こうした人工妊娠中絶の可能性を減らして、母児を守るためにこの CQ&A は作成された。

1. 表 1 の各医薬品は、そのエビデンスレベルには差異があるものの、いずれもヒトにおいては妊娠初期に投与されても胎児への催奇形性や胎児毒性は証明されていない¹⁾²⁾³⁾。したがって、これらの医薬品については妊娠と知らずに服用・投与された場合、臨床的に有意な胎児リスク上昇はないと判断してよい。もちろん、CQ104-1 にもあるように、ヒトには出生時 3～5%程度の先天形態異常のベースラインリスクがあり、これとの比較としての判断であることをわかりやすく時間をかけて患者に説明することが重要である。生ワクチンについては CQ101 も参照のこと。なお、OTC (Over The Counter) 薬 [一般用医薬品] についても、その添付文書にたとえ「妊婦または妊娠していると思われる人は使用しないこと／相談すること」と記載されているものであっても、表 1 の各医薬品と同様に、いずれもヒトにおいては妊娠初期に投与されても胎児への催奇形性や胎児毒性は証明されていない¹⁾²⁾³⁾。

2～4. 表 1 の各医薬品を服用・投与中に妊娠が判明した場合、ただちにこれらの医薬品の継続について判断しなければならない。服用・投与中止可能な医薬品については妊娠判明後ただちに中止する。母体の健康の維持に服用・投与が不可欠な医薬品の場合には、より胎児に安全で治療効果が同等の代替薬があればその医薬品に変更し、そうした代替薬がない場合には継続に伴う胎児リスクを説明した上で投与を継続する必要がある（この場合にもインフォームド・コンセントを得る事がのぞましい。「本書を利用するにあたって」参照）。重要なことは、ヒトにおいて妊娠初期に服用・投与されても胎児への催奇形性や胎児毒性は証明されていないからといって、評価を行わずに漫然と服用・投与を続けてはならないということである。例えば、表 1 にあげられている非ステロイド系抗炎症薬は、妊娠初期には臨床的に有意な胎児リスク上昇はないものの、妊娠後期になると胎児毒性を示すことが知られている（CQ104-1 参照）。継続に伴う胎児リスクについては、CQ104-1 に示した専門書¹⁾²⁾³⁾などの情報を参考に判断するが、そうした対応ができない場合は、患者に国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」や虎の門病院の「妊娠と薬相談外来」などの存在を教えてもよい（CQ104-1 参照）。なお、表 1 に示す以外の添付文書上禁忌と読み取れる医薬品については、妊娠と知らずに服用・投与された

場合、胎児リスクは個々に判断せざるを得ないが、この際にもこうした専門書などの情報を参考にするか、患者に上記施設の存在を教えて対応する。添付文書の情報のみでけっして判断してはならない。もちろん、これらを通じて CQ104-1 に示されている通り、服用・投与された妊娠時期の同定が重要であることは言うまでもない。

なお、添付文書上いわゆる有益性投与とされる医薬品の妊娠初期の偶発的使用の事後対応については CQ104-4 の解説を参照されたい。

文献：

- 1) 林 昌洋、他（編）：実践妊娠と薬 第2版. 東京, じほう, 2010
- 2) 伊藤真也、他（編）：薬物治療コンサルテーション：妊娠と授乳. 東京, 南山堂, 2010
- 3) Briggs GG, et al. : Drugs in Pregnancy and Lactation 9th ed., Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011

※ 「添付文書上いわゆる禁忌」とは、添付文書の記載として以下のいずれかをいう。

- 1) 『使用上の注意』の『妊婦、産婦、授乳婦等への投与』項目に以下の記載がある
 - ・投与を避けること。 ・使用しないこと。 ・投与しないこと。
 - ・投与しない。 ・絶対に投与しないこと。
- 2) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人は禁忌、あるいは原則禁忌との追記がある

CQ104-3 表1

医薬品＜一般名＞	分類
アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス水和物	免疫抑制薬
オフロキサシン、シプロフロキサシン、スパルフロキサシン、トスフロキサシントシル酸塩、ノルフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン塩酸塩	ニューキノロン系抗菌薬
スルファメトキサゾール・トリメトプリム [ST 合剤]	抗菌薬
イトラコナゾール、ミコナゾール	抗真菌薬
ヒドロキシジン塩酸塩	抗ヒスタミン薬
ニフェジピン、アムロジピンベシル酸塩、ニカルジピン塩酸塩（経口錠）	降圧薬
インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、スリンダク、メロキシカム	非ステロイド系抗炎症薬
ハロペリドール、ブロムペリドール	ブチロフェノン系抗精神病薬
メトホルミン塩酸塩	経口血糖降下薬（ビグアナイド系）
グリベンクラミド	経口血糖降下薬（スルホニルウレア薬）
ドンペリドン	制吐薬
オキサトミド、トラニラスト、ペミロラストカリウム	抗アレルギー薬
センナ、センノシド	緩下薬
風疹ワクチン、水痘ワクチン、流行性耳下腺炎ワクチン、麻疹ワクチン	生ワクチン
その他 女性ホルモン（卵胞ホルモン・黄体ホルモン）薬、クロミフェンクエン酸塩、低用量ピル ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 ニコチン置換療法薬 [禁煙補助薬]	

CQ104-4：添付文書上いわゆる有益性投与^{※※}の医薬品のうち、妊娠中の投与に際して特に胎児・新生児に対して特に注意が必要な医薬品は？

Answer：

1. 表 1 に示す医薬品は、妊娠中の投与に際して胎児・新生児に対して特に注意する。(B)

解説：

CQ104-2 の解説にあるように、「妊娠と薬」に関する情報源としての医薬品添付文書には様々な問題が指摘されている。そのひとつとして、「妊婦、産婦、授乳婦等への使用上の注意でありながら、『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』といった、医師が医薬品を患者に投与する際の大原則がただ述べられているにすぎない医薬品が多い」という問題がある。こうしたいわゆる有益性投与の医薬品のほとんどは、限られたデータに基づくものの、ヒトにおいて催奇形性・胎児毒性を示すあきらかな証拠は認められていない。しかしながら、一部には催奇形性・胎児毒性などに関して留意すべき医薬品があり、特に胎児・新生児に対して注意が必要であるため、それを表 1 として呈示した。これらの医薬品については、まさに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。また、こうした医薬品の投与を受けている児希望のある非妊娠女性に対しては、その医薬品の胎児への影響のみならず、有益性や必要性などについても十分に理解してもらうとともに (CQ104-1 参照)、可能であれば医薬品の減量や中止、あるいは変更後の計画妊娠についても検討する価値があるだろう。

チアマゾールの催奇形性については CQ006 を参照されたい。

パロキセチンをはじめとした選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) については、2005 年よりその催奇形性をはじめとした胎児への有害作用が指摘されている。現時点まで様々な研究が行われ、少なくともパロキセチンには一定の催奇形性やその他の胎児リスクが存在すると考えている専門家が現状では多いものの、その詳細については結論が出ていない 1)。その理由のひとつとして米国産科婦人科学会および米国精神医学会は、母体の原疾患の状態をはじめとした児の転帰に影響を与えるその他の因子について、すべての研究が考慮しきれていない点を指摘している 2)。また、その胎児リスクは母体の原疾患を適切に治療しない場合の母児のリスクと釣り合うと考えられている 1)。さらに、特にパロキセチンは投与中止 (特に突然の中止) 又は減量により、重症な諸症状 (めまいや知覚障害、睡眠障害、不安など) をもたらず医薬品として知られており、投与を中止する際は患者の状態を見ながら数週間又は数カ月かけて徐々に減量することが求められている。米国産科婦人科学会および米国精神医学会は、「パロキセチン投与を受けている女性が妊娠した場合、他の SSRI に変更すべきか？」という問いに対して、「すべての患者に適応できる普遍的なベストの答えはない」と述べている 2)。少なくとも、こうしたパロキセチンをはじめとした SSRI の問題については十分な注意が必要であり、最新の情報を得る努力をするとともに、患者ごとに精神科・心療内科の主治医を交えて相談をすべきだろう。

抗てんかん薬の多くが催奇形性を持つことはよく知られている。添付文書上はトリメタジオンが妊婦禁忌とされているが、それ以外はいわゆる有益性投与である。一般論として、可能であれば単剤にすること、トリメタジオンは使用せず、バルプロ酸もできるだけ避けることが推奨され、多剤併用の場合、一部の特定の組合せにより催奇形性が高まることに注意すべきとされている 3)。一方、ガバベンチンやラモトリギンなどのいわゆる新規抗てんかん薬がわが国でも使用されるようになってきており、妊娠中の抗てんかん薬の投与にあたっては個々の症例に応じた最新の情報を得るようにしたい。なお、抗てんかん薬の問題を含め、てんかん合併妊娠の管理については様々なガイドライン 3) 4) 5) 6) 7) が参考となる。

精神神経用薬については、その多くが妊婦に対していわゆる有益性投与である。そうした精神神経用薬 (抗てんかん薬を含む) では、その妊娠後期の使用による新生児薬物離脱症候群にも注意が必要である。なお、本症候群については厚生労働省より対応マニュアル 8) が示されて

おり、本症候群発症の可能性のある主な母体投与医薬品のリストも掲載されている。

非ステロイド系抗炎症薬については、妊娠後期の使用による胎児動脈管の早期収縮が特に問題となる。添付文書上は、妊娠全期間を通じて禁忌としているもの、いわゆる有益性投与で妊娠後期（あるいは妊娠末期）のみ禁忌としているもの、妊娠全期間を通じていわゆる有益性投与のものがある。このうち注意が必要なのは、メフェナム酸などの妊娠全期間を通じていわゆる有益性投与となっているものである。こうした医薬品は禁忌期間がないからといって胎児動脈管の早期収縮作用が否定されているわけではなく、十分注意しなければならない。内服薬だけでなく貼付薬でも胎児動脈管の早期収縮が報告されており、同様の注意が必要である。なお、アニリン（非ピリン）系解熱鎮痛薬であるアセトアミノフェンについて、近年妊娠後期使用による胎児動脈管早期収縮の注意喚起があったが 9)、エビデンスはまだ非常に弱く、現時点ではアセトアミノフェンの動脈管収縮効果は否定的と考える専門家が多い。このため、比較的安全に使用できるとして、妊娠中の解熱鎮痛薬としてはこのアセトアミノフェンが勧められている (CQ505 参照)。

β 遮断薬であるアテノロールには、その第 2 三半期以降の投与による胎児発育不全の可能性がある。また、分娩前に投与を受けた場合、その新生児については生後 24~48 時間はその β 遮断症状・徴候に注意する必要がある 10)。

抗不整脈薬であるアミオダロン 200 mg 中には 75 mg のヨウ素が含まれる。このヨウ素のために、胎児の甲状腺機能低下や甲状腺腫を引き起こす可能性があり十分な注意が必要である 11)。

ジソピラミドも抗不整脈薬であるが、これについては妊娠後期の使用により子宮収縮（オキシトシン様）作用が疑われている 12)。エビデンスとしてはそれほど強くないが、注意が必要である。

抗悪性腫瘍薬については、CQ104-2 の解説にあるように、そのほとんどの医薬品でヒトでのデータは限定的である。いわゆる有益性投与となっているものについても同様であり、その妊娠中の投与については個々の症例において慎重に判断することが求められる。

なお、表 1 のうち催奇形性に注意が必要な医薬品については、妊娠初期に妊娠と知らずに服用・投与された場合（偶発的使用）、その胎児リスクは個々に判断せざるを得ない。それらを除いて、添付文書上いわゆる有益性投与の医薬品については、妊娠初期に妊娠と知らずに服用・投与された場合（偶発的使用）、臨床的に有意な胎児リスク上昇はないと判断してよい。

文献：

- 1) PAROXETINE. In: Drugs in Pregnancy and Lactation 9th ed. Briggs GG, et al. (ed), Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 1113-24.
 - 2) Yonkers KA, et al.: The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2009; 114(3): 703-13. PMID: 19701065 / *Gen Hosp Psychiatry* 2009; 31(5): 403-13. PMID: 19703633
 - 3) 日本神経学会「てんかん治療ガイドライン」作成委員会（編）：てんかん治療ガイドライン 2010. 東京，医学書院，2010 (<http://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan.html> [accessed 2013 2 6]) (Guideline)
 - 4) Harden CL, et al.: Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review) : I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009; 50(5): 1229-36. PMID: 19496807 / *Neurology* 2009; 73(2): 126-32. PMID: 19398682 (Guideline)
 - 5) Harden CL, et al.: Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review) : II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009; 50(5): 1237-46. PMID: 19507301 / *Neurology* 2009; 73(2): 133-41. PMID: 19398681 (Guideline)
 - 6) Harden CL, et al.: Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an
-

evidence-based review) : III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009; 50(5): 1247-55. PMID: 19507305 / *Neurology* 2009; 73(2): 142-9. PMID: 19398680 (Guideline)

7) Aguglia U, et al.: Italian consensus conference on epilepsy and pregnancy, labor and puerperium. *Epilepsia*. 2009; 50(Suppl 1): 7-23. PMID: 19125842 (Guideline)

8) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル「新生児薬物離脱症候群」2010. <http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm1003004.pdf>

9) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：アセトアミノフェン含有製剤（医療用）の「使用上の注意」の改訂について. http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_120426_1.pdf [accessed 2013 2 6]

10) ATENOLOL. In: *Drugs in Pregnancy and Lactation* 9th ed. Briggs GG, et al. (ed), Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 105-11.

11) AMIODARONE. In: *Drugs in Pregnancy and Lactation* 9th ed. Briggs GG, et al. (ed), Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 56-60.

12) DISOPYRAMIDE. In: *Drugs in Pregnancy and Lactation* 9th ed. Briggs GG, et al. (ed), Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 433-5.

※※ 「添付文書上いわゆる有益性投与」とは、添付文書における『使用上の注意』の『妊婦、産婦、授乳婦等への投与』項目に、CQ104-2 および CQ104-3 で示した「添付文書上いわゆる禁忌」に相当する記載以外の記載がなされているものをいう。

<記載例>

- ・投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合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。
- ・投与しないことが望ましい。
- ・投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること。
- ・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。
- ・慎重に投与する。
- ・大量または長期間投与しないこと。 など

CQ104-4 表 1

医薬品	注意が必要な点
チアマゾール（抗甲状腺薬）	催奇形性
パロキセチン（選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SSRI）	催奇形性 中止による母体疾患への影響
添付文書上いわゆる有益性投与※※の抗てんかん薬	催奇形性 新生児薬物離脱症候群
添付文書上いわゆる有益性投与※※の精神神経用薬	新生児薬物離脱症候群
添付文書上いわゆる有益性投与※※の非ステロイド系抗炎症薬	妊娠後期の胎児毒性（動脈管早期閉鎖）
アテノロール（降圧薬・抗不整脈薬）	胎児発育不全 新生児β遮断症状・徴候
アミオダロン（抗不整脈薬）	胎児甲状腺機能低下・甲状腺腫
ジソピラミド（抗不整脈薬）	妊娠後期の子宮収縮（オキシトシン様）作用
添付文書上いわゆる有益性投与※※の抗悪性腫瘍薬	催奇形性をはじめ情報が少ない

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：

著者氏名	論文 タイトル名	書籍全体の編 集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
濱田洋実、 他	妊娠とくすり	木村 正、 高木耕一郎、 竹田 省、 吉川裕之編	産婦人科学 レビュー 2011	総合医学社	東京	2011	64-69

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
吉川裕之	各国が定める妊娠期におけるリスクカ テゴリ	月刊薬事 (特集)妊 娠と薬物 療法	53(8)	93-98	2011
Obata-Yasuok a M, Hamada H, Yoshikawa H, et al.	Alveolar capillary dysplasia associated with duodenal atresia: Ultrasonographic findings of enlarged, highly echogenic lungs and gastric dilatation in a third- trimester fetus.	J Obstet Gynecol Res	37(7)	937-939	2011
Minakami H, Hamada H, Yoshikawa H, et al.	Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2011 edition.	J Obstet Gynecol Res,	37(9)	1174-1197	2011
Yagi H, Hamada H, Yoshikawa H, et al.	Complete restoration of phenylalanine oxidation in phenylketonuria mouse by a self-complementary adeno- associated virus vector.	J Gene Medicine	13(2)	114-122	2011
Hirata-Koizu mi M, Ema M, et al.	Two-generation reproductive toxicity study of aluminium sulfate in rats.	Reprod. Toxicol	31(2)	219-230	2011
Hirata-Koizu mi M, Ema M, et al.	Evaluation of the reproductive and developmental toxicity of aluminium ammonium sulfate in a two-generation study in rats.	Food Chem. Toxicol	49(9)	1948-1959	2011
北川浩明	妊婦に対する薬物療法の考え方	月刊薬事 (特集)妊 娠と薬物 療法	53(8)	19-24	2011
Yamane R, Hayashi M, Kitagawa H, et al.	Survey of pregnancy outcomes in women who used etizolam.	Congenital Anomalies	51(4)	A7	2011
Hayashi M, Kitagawa H, et al.	Pregnancy outcome of women using Betamethasone : A comparative study.	Congenital Anomalies	51(4)	A7	2011
Horiya M, Murashima A, et al.	Efficacy of double vaccination with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccine during pregnancy.	Obstetrics and Gynecology	118(4)	887-894	2011
村島温子	妊娠中の薬剤使用とリスク評価 —妊娠と薬情報センターの役割—	産婦人科の 実際	60(9)	1323-1330	2011
Nakai A, Minakami H, et al.	Characteristics of pregnant Japanese women who required hospitalization for treatment of pandemic (H1N1) 2009--low mortality rate may be due to early antiviral use.	J Infect.	62(3)	232-233	2011
Obata-Yasuok a M, Hamada H, Yoshikawa H.	Impaired glucose tolerance during pregnancy: Possible risk factor for vaginal/anorectal colonization by Group B Streptococcus.	J Obstet Gynecol Res	38(9)	1233	2012

Naya M, <u>Ema M</u> , et al.	In vivo genotoxicity study of titanium dioxide nanoparticles using comet assay following intratracheal instillation in rats.	Regl Toxicol Pharmacol	62(1)	1-6	2012
<u>Ema M</u> , et al.	Genotoxicity evaluation of fullerene C ₆₀ nanoparticles in a comet assay using lung cells of intratracheally instilled rats.	Regl Toxicol Pharmacol,	62(3)	419-424.	2012
<u>Ema M</u> , et al.	Historical control data on prenatal developmental toxicity studies in rabbits.	Congenit Anom,	52(3)	155-161	2012
Miyoshi T, <u>Shozu M</u> , et al.	Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia: A Nationwide survey in Japan.	Circulation Journal	76(2)	469-476	2012
Yamada T, <u>Minakami H</u> , et al.	First-trimester serum folate levels and subsequent risk of abortion and preterm birth among Japanese women with singleton pregnancies.	Arch Gynecol Obstet	287(1)	9-14	2013
Yamada T, <u>Minakami H</u> , et al.	Recurrence of osteogenesis imperfecta due to maternal mosaicism of a novel COL1A1 mutation.	Am J Med Genet A	158A(11)	2969-2971	2012
小川浩平, <u>村島温子</u> , 他	塩酸リトドリンの点滴投与が妊娠中の血糖に及ぼす影響についての検討	日本周産期・新生児医学会雑誌	48(3)	606-610	2012
<u>村島温子</u>	アレルギー疾患と妊娠	アレルギー	61(2)	181-183	2012
八鍬 奈穂, <u>村島温子</u> , 他	妊娠中・授乳中の患者への薬の選び方と説明はどうしたらよいでしょうか?	治療	94(増刊)	792-795	2012
Mayumi M, <u>Hamada H</u> , <u>Yoshikawa H</u> , et al.	Discordance in Pena-Shokeir phenotype/fetal akinesia deformation sequence in a monoamniotic twin.	J Obstet Gynaecol Res,	39(1)	344-346	2013
<u>吉川裕之</u>	EBMとガイドライン	産科婦人科疾患最新の治療 2013-2015		1-4	2013
<u>吉川裕之</u>	産婦人科診療ガイドライン産科編の理解にあたって	周産期医学	43(10)	1207-1210	2013
<u>Ema M</u> , et al.	Developmental toxicity of diesel exhaust: a review of studies in experimental animals.	Reprod Toxicol	42	1-17	2013
Abe K, <u>Hamada H</u> , <u>Minakami H</u> , <u>Yoshikawa H</u> , et al.	Impact of planning of pregnancy in women with epilepsy on seizure control during pregnancy and on maternal and neonatal outcomes.	Seizure	23(2)	112-116	2014
<u>村島温子</u>	エビデンスに基づいた妊婦と授乳婦の薬の選択と使いかた	Medecal Practice	30(9)	1500-1506	2013
永川明香, <u>村島温子</u>	妊産婦と薬剤	小児科診療	76(12)	1967-1973	2013
Saito S, <u>Minakami H</u> , et al.	Outcome of infants exposed to oseltamivir or zanamivir in utero during pandemic (H1N1) 2009.	Am J Obstet Gynecol	209(2)	e1-9	2013
<u>Minakami H</u> , et al.	Causes of a nationwide rubella outbreak in Japan, 2012-2013.	J Infect	68(1)	99-101	2014
Suzuki M, <u>Minakami H</u> , et al.	Radioactive cesium (¹³⁴ Cs and ¹³⁷ Cs) content in human placenta after the Fukushima nuclear power plant accident.	J Obstet Gynaecol Res	39(9)	1406-1410	2013

11. 妊娠とくすり

はまだひろみ¹⁾, こにしくみ²⁾, こまつ
濱田洋実¹⁾, 小西久美²⁾, 小松あかね³⁾

1) 筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 婦人周産期医学分野,
2) 同大学附属病院 薬剤部, 3) 筑波記念病院 つくばトータルヘルスプラザ

最近の動向

「妊娠とくすり」の問題は、以前より医師、そして医薬品投与を受ける女性やその家族を悩ませてきた。その問題の多くは、医師が適切な「妊娠とくすり」情報を得ることが容易でないことに関係している。最近、こうした状況を改善しようとする動きが出てきている。一つは米国食品医薬品局（FDA）によるリスクカテゴリー分類の廃止とそれに代わる形式の提案であり、もう一つは我が国における新しい分類の試みとその診療ガイドライン化への動きである。さらに国内においては、こうした「妊娠とくすり」の領域を専門とする薬剤師の認定が始まっている。

個々の医薬品については、特にその催奇形性に関連していくつか新しい報告がなされている。その中でもリン酸オセルタミビルの安全性に関する報告は、我が国発の重要なデータとして評価できるだろう。

はじめに

日常臨床において、診療科を問わず患者に医薬品を投与しようとする場合には、常にその有用性と危険性を勘案しなければならない。そのための情報は、医薬品添付文書、成書や雑誌などの刊行物などから比較的容易に入手することができる。しかしながら、患者が妊娠中あるいは妊娠を希望している女性の場合には、さらに医薬品の胎児への影響を考慮しなければならないものの、その情報は実際は限られており、また解釈が困難な情報が多い。こうした「妊娠とくすり」の問題は、医師はもちろん、結果として医薬品投与を受ける女性やその家族を悩ませている。

最近、こうした状況を改善しようとする動きが出てきている。このレビューでは、そうした動きについてまず解説したい。さらに、最近報告された「妊娠とくすり」に関する研究報告から重要な文献をピックアップして紹介する。

米国食品医薬品局（FDA）からの新しい提案

FDAは1979年から、妊娠中の医薬品投与に関する胎児へのリスクを5つ(A, B, C, D, X)にカテゴリー分類し公表してきた。我が国でも一般に「FDA

分類」と称されて汎用されており、医薬品添付文書に次ぐ「妊娠とくすり」に関する情報源として利用されてきた。特に、記号化されているのでわかりやすく覚えやすいということが、多くの医師に受け入れられてきた理由である。

しかしながら、近年このFDA分類の問題点がクローズアップされてきた。すなわち、①同じカテゴリーに全く異なる理由から分類された様々な医薬品が含まれてしまっている、②その医薬品がそのカテゴリーに分類される根拠が明示されていない、③AからXにかけてリスクが上昇するような順位づけをしたものではないにもかかわらず、分類（アルファベット）のみが一人歩きして誤解を生じている、などである。さらに、その医薬品投与が日常生活に必須である女性の妊娠の問題や、多くの女性が計画妊娠ではなく偶発的に妊娠している現状をふまえ、2008年FDAは個々の医薬品について一定の項目を記述する新しい形式を提案した¹⁻³⁾。

この新しい形式は、従来の記号化された情報とは大きく異なり情報が多く理解しにくいという批判もあり、今後定着するかは未知数といわざるを得ない。しかしながら、「妊娠とくすり」情報の現状を改善する一つの動きとして知っておく必要があるだろう。

我が国における新しい分類の試みとその診療 ガイドライン化への動き

我が国の「妊娠とくすり」に関する情報源として最も利用されているのは医薬品添付文書である。しかしながら、この文書には多くの問題点が指摘されている⁴⁾。その一例として、医薬品添付文書では妊娠女性への医薬品投与に関して、「投与をしないこと」「投与を避けること」といった表現で禁忌としている医薬品が非常に多いことが挙げられる。FDA分類をはじめとした海外のリスクカテゴリー分類では5%未満であるのに対して、医薬品添付文書では約25%が禁忌の扱いであり⁵⁾、しかもその根拠が不明確なものが多い。このため、例えば免疫抑制剤が必須の臓器移植後の女性では、その多くが諸外国では禁忌ではないのに対して医薬品添付文書上は禁忌のため、その記載に忠実に従うと妊娠することが不可能になってしまう⁶⁾。

この我が国の現状を打開するために新しい分類の試みが始まっている。それがSEA分類と称される新しいリスクグレードの分類である⁷⁾。

妊娠女性に投与する医薬品の母児への影響を考えると、根拠となるのは主に、①ヒトにおける研究(Study)、②ヒトにおける過去の臨床経験(Experience)、③動物実験データ(Animal experiment)の3つである。SEA分類とは、これら3つの各々について独立して何段階かに分類・明示するとともに、その結果としてのリスクグレードを表記するような分類であり、SEA分類という名称はそれぞれの頭文字からとられている。そのイメージは悪性腫

- 1) Feibus KB : FDA's proposed rule for pregnancy and lactation labeling : Improving maternal child health through well-informed medicine use. Journal of Medical Toxicology 4 (4) : 284-288, 2008
- 2) The U.S. Food and Drug Administration : Pregnant women to benefit from better information. FDA Consumer Health Information, May 28, 2008
- 3) The U.S. Food and Drug Administration : Pregnancy and Lactation Labeling. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm> [accessed Jan 1, 2011]
- 4) 濱田洋実 : 日本における医薬品添付文書の記載要領と問題点. "薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳" 伊藤真也, 村島温子 編. 南山堂, pp59-68, 2010
- 5) 濱田洋実 : 医薬品添付文書とFDA分類, オーストラリア分類の比較. 産科と婦人科 74 (3) : 293-300, 2007
- 6) 竹島絹子, 濱田洋実, 八木洋也 他 : 当科における臓器移植後妊娠症例に関する検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌 43 (4) : 1083-1087, 2007
- 7) 妊婦及び授乳婦に係る臨床及び非臨床のデータに基づき、医薬品の催奇形性リスクの評価見直しに関する研究(主任研究者吉川裕之). 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平成20～22年度総合研究報告書, 2011

瘍の病期分類に用いられる TNM 分類であり、例えば「グレード 2 (S1/E0/A2)」などと表記されるものである。

この SEA 分類のメリットとしては、FDA 分類と同様に記号化されているのでわかりやすく覚えやすいということが挙げられる。さらに、その医薬品がそのカテゴリーに分類される根拠が明示されていないという FDA 分類の問題点がある程度解決することができるものである。上記のような表記法により、そのグレードとなった根拠（エビデンス）を、記号の形ではあるが一目瞭然で知ることができる。さらに我が国で開発され汎用されている医薬品等、FDA 分類では取り上げられることのない医薬品の分類も可能であるという利点もある。

現在、SEA 分類についてはその詳細が検討されるとともに、日本産科婦人科学会を中心に診療ガイドライン化の動きが始まっている。こうした動きが妊娠女性とその児に大きな恩恵をもたらすことを期待したい。

妊婦・授乳婦専門薬剤師

日本病院薬剤師会は、高度な薬物療法等について知識・技術を備えた薬剤師を養成し、国民の保健・医療・福祉に貢献することを目的として専門薬剤師・認定薬剤師認定制度を設けている。その一つの部門として妊婦・授乳婦専門薬剤師部門が創設され、その認定が始まっており、これは「妊娠とくすり」に関する最近の動きとして忘れてはならない⁸⁾。本制度の理念は、妊娠・授乳期における薬物療法に関する高度な知識、技術、倫理観により、母体の健康と母乳保育の利点に配慮するとともに、胎児・乳児等の次世代への薬物有害作用に配慮した薬物療法を担うというものである。今後こうして認定された薬剤師と産婦人科医・小児科医が協働していくことも重要だろう。

妊娠とリン酸オセルタミビル

過去 2 年間の「妊娠とくすり」に関する研究報告として最も注目されるのは、抗インフルエンザ薬であるリン酸オセルタミビルに関する報告である。

2009 年、林ら⁹⁾は虎の門病院の妊娠と薬相談外来のデータとして、妊娠 4 週 0 日～妊娠 7 週 1 日に同剤を服用した 43 名の女性の転帰を報告した。それによれば、43 名中 1 名は稽留流産となり、分娩に至った 42 名中 1 名のみで児の先天異常（心室中隔欠損）が認められたという。残りの 41 名はすべて健常児を分娩し、また 42 名中早産は 2 例のみだった。この報告は、症例数が少ないケースシリーズであるものの、リン酸オセルタミビルと妊娠に関する世界初の報告であった。さらに、このデータと妊娠と薬情報センターのデータを合わせる形で、同年英文として初めて発表された¹⁰⁾。妊娠と薬情報センターの症例 25 例を追加して解析しても、リン酸オセルタミビルによる妊娠女性と児への有害事

8) 林 昌洋：妊婦・授乳婦専門薬剤師の役割と認定制度。医薬ジャーナル 46 (11) : 2722-2724, 2010

9) 林 昌洋：リン酸オセルタミビル服薬妊婦の妊娠転帰に関する症例集積調査。日本病院薬剤師会雑誌 45 (4) : 547-550, 2009

10) Tanaka T, Nakajima K, Murashima A et al : Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. Canadian Medical Association Journal 181 (1-2) : 55-58, 2009

象の増加は認められなかった。

この研究成果を受けて、2009年～2010年のいわゆる新型インフルエンザのパンデミックの際には、我が国では妊娠女性に対するリン酸オセルタミビルの積極的投与が行われ、結果として本症による妊娠女性の死亡例ゼロという他国では考えられない成果をあげることができた^{11,12)}。

これらのことは、我が国発の「妊娠とくすり」に関する研究報告が、実地臨床において母児に大きな恩恵をもたらした例として、高く評価できるだろう。

妊娠とTNF- α 阻害薬

TNF- α 阻害薬は関節リウマチをはじめとした自己免疫疾患の治療に用いられる生物学的製剤である。我が国では現在、エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブの3剤が使用可能である。これらの医薬品については、いずれも小規模であるものの多くの妊娠女性に対する使用経験報告から、従来児への催奇形性は無いか、あっても低いものであると考えられてきた。

これに対して2009年、Carterら¹³⁾はFDAの副作用報告のデータベースを検索して、TNF- α 阻害薬投与を受けた妊娠女性41例(エタネルセプト22例およびインフリキシマブ19例)中24例において、ある程度特定の児の形態異常が認められたと報告し話題となった。この報告で認められた児の形態異常はVACTERL連合の症状の1つ以上というものであり、医薬品の催奇形性を考える際に、ある特定の形態異常の増加が観察された場合はより有意にとらえることから注目された。

しかしながら、この論文をよく読むと、その研究デザインや認められた形態異常の定義に大きな誤りを指摘できる。例えば形態異常の定義でいえば、VACTERL連合は脊椎の異常、鎖肛、心臓の異常、気管食道瘻、橈骨異形成、四肢の異常からなる症候群であり、一般的にその診断にはこれらの異常のうち3つ以上が認められる必要があるとされている。ところが、本論文では18トリソミーや21トリソミーも該当の24例にカウントしており、VACTERL連合と診断されたのは24例中たった1例にすぎない。

本論文は結果的に、「妊娠とくすり」に関する研究報告が発表された場合、その内容を批判的に吟味する重要性を示唆することとなった。なお、TNF- α 阻害薬については児の形態異常リスクの上昇に関する議論が続いており、今後の研究の進展に注目する必要がある^{14,15)}。

妊娠と抗てんかん薬

最近、妊娠女性に対する抗てんかん薬投与が児の生後の認知機能の発達に影響を与える可能性を示唆する、多施設共同前向き観察研究が報告された。それによると、妊娠中の特に高用量バルプロ酸投与において、他の一般的な抗てん

- 11) Yamada T, Yamada T, Saito T et al : No maternal mortality from pandemic (H1N1) 2009 occurred in Japan. *British Medical Journal* : August 6, 2010
- 12) Nakai A, Minakami H, Unno N et al : Characteristics of pregnant Japanese women who required hospitalization for treatment of pandemic (h1n1) 2009. *Journal of Infection* 2011 (in press)

- 13) Carter JD, Ladhani A, Ricca LR et al : A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy : a review of the Food and Drug Administration database. *Journal of Rheumatology* 36 (3) : 635-641, 2009

- 14) Ali YM, Kuriya B, Orozco C et al : Can tumor necrosis factor inhibitors be safely used in pregnancy? *Journal of Rheumatology* 37 (1) : 9-17, 2010

- 15) Osting VC, Carter JD : A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy. *Expert Opinion on Drug Safety* 9 (3) : 421-429, 2010