

令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
分担研究報告書

妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方の研究
「薬剤安全性の評価の産科ガイドラインへの反映」

研究分担者 濱田 洋実 筑波大学 医学医療系総合周産期医学 教授

研究要旨

妊娠・授乳婦における医薬品の安全性に関する一般医療者への情報提供の手段としてきわめて重要な産婦人科診療ガイドライン-産科編<日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会>(産科ガイドライン)に、安全性の評価に関する正しい内容をはじめとして、本研究班で得られた成果を十分反映させていくために、他診療科学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠に関連する記述に関する産婦人科医の認知率、活用率とその問題点を明らかにするとともに、産科ガイドライン 2023 年版の「妊娠・授乳と薬」関連 2 項目の修正提案を行うべく、研究を遂行した。

その結果、診療ガイドラインによって差はあるものの、他診療科学会作成の診療ガイドラインの産婦人科医の認知率、活用率は高くないことが明らかとなった。また、その記載内容について産科診療ガイドラインとの間に齟齬がある場合も認められた。これらの結果、さらに本研究班の班会議の議論をふまえて、「妊娠・授乳と薬」関連 2 項目の修正案を作成し産科ガイドライン作成委員会に提出した。

本分担研究の成果は、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の問題点の解決に向けた、新たな第 1 歩となるだろう。

A. 研究目的

本研究の目的は、妊娠・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方について、情報提供の均てん化と情報の質の向上の観点から、一般医療者や一般女性とその家族のニーズを把握したうえで、それをふまえた在り方に関する適切な厚生労働行政の施策につながる成果をあげることである。そして、本分担研究においては、その安全性に関する一般医療者への情報提供の手段としてきわめて重要な産婦人科診療ガイドライン-産

科編<日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会>(以下、産科ガイドライン)に、安全性の評価に関する正しい内容をはじめとして、本研究班で得られた成果を十分反映させていくことが目的である。

これらの研究目的の達成のために、本年度は、具体的に以下の 2 つを目的として研究を遂行した。

- 1) 産婦人科以外の診療科学会作成の診療ガイドラインにおける、妊娠・授乳期女性の該当疾患の薬物治療に関連する記述について、実際にそうした女

性の診療を行う産婦人科医の認知率、活用率とその問題点を明らかにすること。産科ガイドラインへの反映を検討する基礎資料として、他診療科ガイドラインに関する現状も把握することは重要性が高い。

- 2) 2023年4月1日に刊行が予定されている産科ガイドライン 2023年版の「妊娠・授乳と薬」関連5項目 (Clinical Question & Answer (CQ & A)) のうちの2項目について、ガイドライン作成委員会に対してその修正提案を行うこと。本研究全体の成果を反映した内容を産科ガイドラインに盛り込むことは、一般女性とその家族に直接恩恵をもたらすことにつながる。

B. 研究方法

- 1) 他診療科学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠に関連する記述に関する産婦人科医の認知率、活用率とその問題点

全国の日本産科婦人科学会専攻医指導病院 599 施設にアンケートを郵送して得られた、産科診療ガイドライン以外の他診療科学会作成の診療ガイドライン (糖尿病、炎症性腸疾患、腎疾患、てんかん、喘息、高血圧、バセドウ病) の認知状況、活用状況等についての結果を解析した。なお、調査対象とした診療ガイドラインは、

- ・日本医学会の分科会である学会が作成
 - ・過去3年以内 (2016年4月以降) に発行
 - ・「その診療ガイドライン対象疾患と妊娠」に関する推奨の記載がある
- の3項目をすべて満たすものとした。
- 2) 妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方に関連した、産科ガイドライン 2023年版の「妊娠・授乳と薬」関連2項目の修正提案 2019年4月～2021年3月に国際英文

学術誌に発表された「妊娠・授乳と薬」に関連する論文について、特に医薬品の安全性とその情報提供の在り方に着目して吟味し、これらのエビデンスを元に、修正提案として2023年版のCQ & A案2つを作成した。その際、上記研究1の成果をはじめ、本研究班の班会議における議論内容を十分加味して検討した。論文収集期間を2019年4月～2021年3月と設定したのは、現在の2020年版が2019年3月までのエビデンスに基づいて作成されているためである。

C. 研究結果

- 1) 他診療科学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠に関連する記述に関する産婦人科医の認知率、活用率とその問題点

計 316 施設から回答を得た (回答率 52.8%)。他診療科学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠に関連する記述の産婦人科医の認知率は 9.8～29.1%、活用率は 6.6～22.5%であった。一部の記載内容で、産科診療ガイドラインとの間に齟齬があるとの指摘があった。診療ガイドラインの作成段階や作成後に外部評価として産婦人科 (医) が関与をするべきとの意見が回答者の 95%から出された。他診療科と行った妊娠・授乳期女性の診療において困った経験については、「妊婦というだけの理由で (妊婦への投与が十分可能なにもかかわらず) 必要薬剤の投与がされない」との意見が最も多かった。

- 2) 妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方に関連した、産科ガイドライン 2023年版の「妊娠・授乳と薬」関連2項目の修正提案作成した2023年版のCQ & A案を別紙に示した。

D. 考察

- 1) 他診療科学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠に関連する記述に関

する産婦人科医の認知率、活用率とその問題点

診療ガイドラインによって差はあるものの、他診療科学会作成の診療ガイドラインの産婦人科医の認知率、活用率は高くなかった。また、その記載内容について産科診療ガイドラインとの間に齟齬がある場合も認められることが明らかとなり、こうした現状は放置してはならないと考えられた。回答者の意見としては、診療ガイドラインの作成段階や作成後に外部評価として産婦人科（医）が関与をするべきというものであったが、いずれにしても何らかのかたちで連携を推進していく必要性が痛感された。厚生労働行政の施策としても、高齢化とともにひとりの患者が複数の医学的問題を有して、複数の診療科から管理を受けることが増えている中、様々な診療科同士の連携を推進していくことが重要と考えられた。「妊婦というだけの理由で（妊婦への投与が十分可能なにもかかわらず）必要薬剤の投与がされない」という問題は、以前より指摘されており、医薬品の安全性に関する情報提供のさらなる充実の必要性が痛感される結果であった。

2) 妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方に関連した、産科ガイドライン 2023 年版の「妊娠・授乳と薬」関連 2 項目の修正提案作成した CQ & A 案のうち、CQ104-1 については、いわば「妊娠と薬」の総論的な内容である。Clinical Question と Answer はもちろんのこと、解説中に記述した妊娠時期別の胎児への医薬品の安全性の考え方は、他診療科学会作成の診療ガイドライン等を通じて、すべての診療科の医師が知っておくべき基本的事項であり、こうした内容がすべての診療ガイドラインに収載されるような、産科ガイドラインと他診療科学会作成の診療ガイドラインの連携が重要であると考えられた。そして、その連携が一般女性とその

家族に対する適切な情報提供に繋がっていくと考えられた。

一方、CQ 104-2 は添付文書上妊婦禁忌の医薬品のうち、特定の状況下ではインフォームドコンセントを得たうえで使用される代表的医薬品を示したものである。この CQ も、CQ104-1 と同様に一般医療者も知っておかなければならない事項である。胎児への安全性を考える場合、添付文書のみ情報ではなく、その他の適切な情報源からの情報を含めて検討しなくてはならない。妊娠年齢の上昇に伴い、健康維持に医薬品が必須な女性も増えており、そうした女性が妊娠する場合、その医薬品が添付文書上禁忌であっても、本当に胎児への有益性よりも危険性が大きいかどうかは慎重に判断する必要がある。そうした判断に有用な情報を正しく提供していくことはきわめて重要であり、こうした CQ を通じた提供がそのひとつの方策として有用性が高いと考えられた。

これらの CQ & A 案については、産科ガイドライン作成委員会に提出した。

E. 結論

妊娠・授乳婦における医薬品の安全性に関する一般医療者への情報提供の手段としてきわめて重要な産科ガイドラインに、安全性の評価に関する正しい内容をはじめとして、本研究班で得られた成果を十分反映させていくために、他診療科学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠に関連する記述に関する産婦人科医の認知率、活用率とその問題点を明らかにするとともに、産科ガイドライン 2023 年版の「妊娠・授乳と薬」関連 2 項目の修正提案を行った。この成果は、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の問題点の解決に向けた、新たな第 1 歩となるだろう。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書参照)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 濱田洋実：女性ホルモン製剤，子宮用剤．今日の治療薬 2021 年版（浦部晶夫，島田和幸，川合眞一，伊豆津宏二編）．南江堂，東京，pp. 434-452，2021
- 2) 濱田洋実：我が国の添付文書と海外の胎児リスク評価の読み方．周産期医学（特集「周産期の薬」）50(増刊):57-61，2020
- 3) 渡辺麻紀子、八木洋也、木村友沢、津曲綾子、細川義彦、飯場萌絵、西田恵子、阿部春奈、大原玲奈、小嶋真奈、佐藤豊実、濱田洋実：初期臨床研修における『妊娠・授乳と薬』に関する研修の現状～初期研修医の産婦人科再必修化を前に～．関東連合産科婦人科学会誌 57(4)：403-409，2020
- 4) 鈴木あすか，八木洋也，蒲田 郁，木村友沢，渡辺麻紀子，細川義彦，飯場萌絵，阿部春奈，大原玲奈，小嶋真奈，佐藤豊実，濱田洋実：他診療科学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠に関連する記述 -産婦人科医の認知率、活用率とその問題点-．日本周産期・新生児医学会雑誌 56(2)：254-260，2020
- 5) 濱田洋実：妊娠と薬．周産期医学（特集「【必携】専攻医と指導医のための産科診療到達目標」）50(8):1471-1474，2020
- 6) 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 改訂 3 版（伊藤真也，村島温子編）．南山堂，東京，pp. 90-99，2020
- 7) 宮本和恵，小嶋真奈，堤 春香，木村友沢，津曲綾子，細川義彦，飯場萌絵，西田恵子，阿部春奈，大原玲奈，八木洋也，佐藤豊実，濱田洋実：産婦人科診療ガイドライン-産科編 2017「妊娠・授乳と薬」関連 CQ&A に対する小児科医師の認知と評価．日本周産期・新生児医学会雑誌 56(1)：43-48，2020

2. 学会発表

- 1) 加藤 京，小西久美，日高大介，宮園弥生，濱田洋実，土岐浩介，高田英俊，本間真人：抗てんかん薬および向精神薬による新生児薬物離脱症候群に関する実態調査．日本病院薬剤師会関東ブロック第 50 回学術大会，Web 開催，2020 年 10 月
- 2) 梅澤理恵子，小西久美，本間真人，濱田洋実：抗 HIV 薬の催奇形性を臨床研究から考える．第 60 回日本先天異常学会学術集会（教育シンポジウム「新型コロナウイルスに対して有効性が期待される医薬品の催奇形性を考える」），Web 開催，2020 年 7 月
- 3) 宮代夢子，阿部春奈，木村友沢，津曲綾子，細川義彦，飯場萌絵，西田恵子，大原玲奈，八木洋也，小嶋真奈，佐藤豊実，濱田洋実：膠原病合併妊娠におけるタクロリムス使用の母児への影響．第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会，Web 開催，2020 年 4 月
- 4) 宮本和恵，小嶋真奈，堤 春香，木村友沢，細川義彦，飯場萌絵，西田恵子，阿部春奈，大原玲奈，八木洋也，佐藤豊実，濱田洋実：「産婦人科診療ガイドライン-産科編 2017」の妊娠・授乳と医薬品関連 CQ & A に対する小児科医師の認知と評価の状況．第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会，Web 開催，2020 年 4 月
- 5) 鈴木あすか，八木洋也，蒲田 郁，木村友沢，渡辺麻紀子，細川義彦，飯場萌絵，阿部春奈，大原玲奈，小嶋真奈，佐藤豊実，濱田洋実：他診療科学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠に関連する記述 -産婦人科医の認知度、活用度とその問題点-．第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会，Web 開催，2020 年 4 月

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得

- 無
- 2. 実用新案登録
無
- 3. その他
無

CQ104-1 医薬品使用による胎児への影響について尋ねられたら？

Answer

1. 胎児への影響は妊娠時期により異なるため、医薬品が使用された妊娠時期を医学的に推定したうえで説明する。(A)
2. 胎児への影響は、ヒトの出生時に形態的に確認できる先天異常の頻度(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. 個々の医薬品の胎児への影響については本 CQ 表 1, 表 2, CQ104-2, CQ104-3, 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」などの存在を伝える。(B)

(表 1) ヒトで催奇形性・胎児毒性を示す明らかな証拠が報告されている代表的医薬品

<本表の注意点>

- 1) これらの医薬品のそれぞれの催奇形性・胎児毒性については、その発生頻度は必ずしも高いわけではない。
- 2) これらの医薬品のそれぞれと同じ薬効の、本表に掲載されていない医薬品を代替薬として推奨しているわけではない。
- 3) これらの医薬品を妊娠初期に妊娠と知らずに使用した場合(偶発的使用)、臨床的に有意な胎児への影響があるとは限らない。
- 4) 抗悪性腫瘍薬としてのみ用いる医薬品は本表の対象外とした。

(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等
エトレチナート	チガゾン®	レチノイド胎児症(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	テグレート®, 他	催奇形性
サリドマイド	サレド®	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	エンドキサン®	催奇形性
ダナゾール	ボンゾール®, 他	女児外性器の男性化
チアマゾール(メチアマゾール)	メルカゾール®	MMI 奇形症候群
トリメタジオン	ミノアレ®	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	二分脊椎, 胎児バルプロ酸症候群
ビタミン A (大量)	チョコラ A®, 他	催奇形性
フェニトイン	アレビアチン®, ヒダントール®, 他	胎児ヒダントイン症候群
フェノバルビタール	フェノバル®, 他	口唇・口蓋裂, 他
ミコフェノール酸モフェチル	セルセプト®	外耳・顔面形態異常, 口唇・口蓋裂, 遠位四肢・心臓・食道・腎臓の形態異常, 他

		流産
ミソプロストール	サイトテック®	メビウス症候群，四肢切断 子宮収縮，流産
メトトレキサート	リウマトレックス®，他	メトトレキサート胎芽病
ワルファリンカリウム (クマリン系抗凝血薬)	ワーファリン®，他	ワルファリン胎芽病，点状軟骨異栄養 症，中枢神経異常

(表 1-2) 妊娠中期・末期

一般名または医薬品群名	代表的商品名	報告された胎児毒性等
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®	非可逆的の 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	胎児腎障害・無尿・羊水過少，肺低形成，Potter sequence
アンジオテンシン II 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	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

(表 1-3) 妊娠末期

一般名または医薬品群名	代表的商品名	報告された胎児毒性
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	動脈管収縮，新生児遷延性肺高血圧，羊水過少，新生児壊死性腸炎

(文献 4)を一部改変・加筆)

(表 2) 証拠は得られていないものの，その作用機序等からヒトでの催奇形性・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・胎児毒性を強く疑う理由
直接的レニン阻害薬 (DRI)	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
リバビリン	コペガス®, レベトール®	生殖発生毒性試験で強い催奇形性と胎仔毒性
サリドマイド誘導体 (レナリドミド, ポマリドミド等)	レブラミド®, ポマリスト®	生殖発生毒性試験で催奇形性
ファビピラビル	アビガン®	生殖発生毒性試験で初期胚致死作用と強い催奇形性

(文献 4)を一部改変・加筆)

Key words : 医薬品, 催奇形性, 胎児毒性

▷ 解説

1. 医薬品使用による胎児への影響を考える場合，医薬品使用時の妊娠時期の同定がきわめて重要であり，CQ009 に沿って慎重に推定する。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使用医薬品の胎児への影響の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先天異常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）までの医薬品使用は先天異常を引き起こさない。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先天異常は起こらない^{1) 2)}。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先天異常が起こったが³⁾、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、それ以前の使用であっても催奇形性の可能性が完全には否定できない。角化症治療薬のエトレチナート³⁾、C 型肝炎治療用抗ウイルス薬のリバビリン³⁾ などである（表 1, 2 参照）。

2) 妊娠 4 週から 7 週末まで

先天異常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 週末までは主要な器官の形成期で、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少ない^{3) 4)}（表 1, 2 参照）。

3) 妊娠 8 週以降 12 週末まで

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 週以降は主要な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、先天異常を起こし得る医薬品がごく少数ある^{3) 4)}（表 1, 2 参照）。

4) 妊娠 13 週から出生まで

形態異常は引き起こさないが胎児毒性（医薬品が経胎盤的に胎児に移行してその体内での作用により生じる胎児機能障害）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。胎児毒性は主に妊娠後半期での医薬品使用で起こる^{3) 4)}（表 1, 2 参照）。

2. ヒトの出生時に形態的に確認できる先天異常の頻度は 3~5%とされており、その原因は多岐にわたるが、そのほとんどで妊娠初期の医薬品使用は認められていない。医薬品の胎児への影響を説明する際には、ヒトが本来もっているこうしたベースラインリスクと比較して、その医薬品使用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、たとえ催奇形性が問題になり得る時期であっても、医薬品を使用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、胎児への影響について尋ねられた場合には、悪影響だけではなく、そうした医薬品使用の有益性・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。FDA 胎児リスクカテゴリー分類は 2015 年に廃止され、わが国でも医療用医薬品の添付文書の記載要領が 2017 年に改定された（CQ104-2 解説参照）。「薬物治療コンサルテーション：妊娠と授乳」²⁾ は効能別に記載されており、「Drugs in Pregnancy and Lactation」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、それぞれ有用である。なお、

OTIS (Organization of Teratology Information Specialists)⁵⁾ や ENTIS (European Network of Teratology Information Services)⁶⁾ のような催奇形性情報提供のネットワークなどのウェブサイトから得られる、妊娠と医薬品に関する最新情報を参照してもよい。

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、患者自身が相談を申し込むことができるため、その存在を伝える。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ウェブサイト⁷⁾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 (III)
- 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 改訂3版, 東京: 南山堂, 2020 (III)
- 3) Briggs GG, et al.: Drugs in Pregnancy and Lactation 12th ed, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2021 (III)
- 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: 1085-1089 (III)
- 5) OTIS. [Cited 25 Feb 2021.] Available from URL: (<https://mothertobaby.org>)
- 6) ENTIS. [Cited 25 Feb 2021.] Available from URL: (<https://www.entis-org.eu>)
- 7) 妊娠と薬情報センター. [Cited 25 Feb 2021.] Available from URL: (<https://www.ncchd.go.jp/kusuri/>)

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インフォームドコンセントを得たうえで使用される代表的医薬品は？

*「添付文書上いわゆる禁忌」とは

1. 添付文書の記載要領（改定前）による記載として以下のいずれかとする。
 - 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」「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。
2. 添付文書の記載要領（改定後）による記載として以下のいずれかとする。
 - 1) 『禁忌（次の患者には投与しないこと）』の項目に妊婦が記載されている。
 - 2) 『特定の背景を有する患者に関する注意』の『妊婦』の項目に「投与しないこと」あるいは「投与しないことが望ましい」との記載がある。

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インフォームドコンセントを得たうえで使用する。(B)

(表 1) 添付文書上いわゆる禁忌*の医薬品のうち、特定の状況下（解説参照）では妊娠中であってもインフォームドコンセントを得たうえで使用される代表的医薬品

医薬品	使用する状況
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療法の調節が困難な場合
コルヒチン	・他の医薬品では治療効果が不十分なペーチェット病
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
ニフェジピン（妊娠 20 週未満）,ニカルジピン塩酸塩（経口錠），アムロジピンベシル酸塩	・他の医薬品では治療効果が不十分な高血圧
カルペジロール，ビソプロロール	・他の医薬品では治療効果が不十分な心機能低下
アスピリン（妊娠 28 週以降，低用量）	・妊娠 36 週までの抗リン脂質抗体症候群 ・妊娠高血圧腎症予防については CQ309-2 参照

Key words : 医薬品添付文書，投与禁忌，抗悪性腫瘍薬，抗真菌薬，ワルファリンカリウム，降圧薬， β 遮断薬

▷解説

医療用医薬品の添付文書は、「医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）」の規定に基づき，医師，歯科医師およ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（輸入）販売業者が作成する文書である。添付文書の記載要領は 1997 年に定められた後，2017 年に改定された¹⁾。このため新記載要領が 2019 年 4 月 1 日に施行されてからの 5 年間の移行措置の間は，新旧の記載要領による添付文書が混在することとなる。改定の要

点としては、「原則禁忌」の廃止、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の廃止、「特定の背景を有する患者に関する注意」（この項目の下に「妊婦」「授乳婦」の項目が含まれる）の新設がある。

改定前の添付文書には「使用上の注意」の項目として「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」がある。この項目は「妊娠と薬」に関する重要な情報源であるものの、ここで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）ではないという問題があった²⁾。そして、その中に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が少なからず含まれていた。これらの状況は記載要領の改定後も継続しており、こうした医薬品の中で代替医薬品が存在しないものについては、妊婦に対してもインフォームドコンセントを得て使用すべきと考えられる。表 1 に示すのはその代表的な医薬品と使用する状況であり、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中に使用することを排除すべきではない。ただし、実際の使用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。また、医薬品副作用被害救済制度の対象除外医薬品に該当するかどうかの確認（医薬品医療機器総合機構 website: <http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0044.html> を参照）ならびに添付文書上禁忌の医薬品については、医薬品副作用被害救済制度の給付対象とならない可能性について患者へ情報提供することを考慮する。

人工弁置換術後等、きわめて血栓傾向が強くヘパリンへの切り替えが困難な場合、妊娠中にやむを得ずワルファリンカリウムを使用する場合がある（CQ004-1 参照）。

コルヒチンについては、動物では催奇形性が認められているものの、ヒトでの妊娠中の使用におけるデータでは、胎児へのリスクが低いことを示している³⁾。なお、家族性地中海熱に限り妊娠中の使用は禁忌ではない。

抗真菌薬のうち、イトラコナゾールについてはヒトにおいて胎児への有害作用は証明されていない³⁾。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。

抗悪性腫瘍薬は、そのほとんどがヒトでのデータが限定的である一方、ブスルファンやメトトレキサート³⁾のように胎児への有害作用が明らかな医薬品もあるため、個別の対応が必要である。

添付文書上いわゆる禁忌とされる降圧薬については、妊娠 20 週未満のニフェジピンは、胎児へのリスクは低いとされ³⁾、また、ヒトでのデータは限られているものの、アムロジピン、ニカルジピン経口錠もヒトにおいて胎児への有害作用は証明されていない³⁾。アムロジピンについては少数例ながら、妊娠初期の使用で形態異常の頻度の上昇を示さなかったという報告がある⁴⁾。

β遮断薬のうちカルペジロールとビソプロロールについては、心機能低下例をはじめとして効果が高く汎用されている。胎児発育不全や新生児β遮断症状の懸念はあるものの、欧米では妊婦においても有益性が勝る例での使用は推奨している³⁾。類薬であるアテノロールなどは我が国の添付文書でも有益性投与である（CQ104-4 参照）。近年心機能低下がある女性の妊娠も増加する中で、こうした例では、両剤をインフォームドコンセントを得たうえで十分注意しながら使用すべきと考えられる。

アスピリンは、添付文書上は出産予定日 12 週以内（妊娠 28 週以降）の投与は禁忌である。しかしながら、抗リン脂質抗体症候群に対する低用量アスピリン投与（81～100mg/日程度）については、妊娠 28 週以降はその必要性を十分検討した上で、妊娠 36 週まで投与することが推奨されてい

る⁵⁾。低用量（80mg/日程度）であれば、母児の出血のリスクは低いものの³⁾、分娩の1～2週間前には中止が望ましい。また、慢性高血圧合併妊娠では、妊娠高血圧腎症の予防のために妊娠12週以降分娩までの低用量アスピリン投与（81mg/日）が推奨されており⁶⁾、こうした使用も母児への利益が胎児への有害作用の可能性を上回る状況といえる（CQ309-2 参照）。

文 献

- 1) 厚生労働省医薬・生活衛生局長：医療用医薬品の添付文書等の記載要領について（平成29年6月8日付薬生発0608第1号）
- 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 改訂3版, 東京: 南山堂, 2020; 90-99 (III)
- 3) Briggs GG, et al.: Drugs in Pregnancy and Lactation 12th ed, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2021 (III)
- 4) Mito A, et al.: Safety of amlodipine in early pregnancy. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(15): e012093. PMID: 31345083.
- 5) 平成27年度日本医療研究開発機構成育疾患克服等総合研究事業「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究」研究班 編: 抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン. 東京: 南山堂, 2016; 24-31 (Guideline)
- 6) ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019; 133: e26-e50. PMID: 30575676. (Guideline)