

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(2~3%)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」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

<p><本表の注意点></p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	
---	--

(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
カルバマゼピン	テグレート [®] , 他	催奇形性
フェニトイン	アレピアチン [®] , ヒダントール [®] , 他	胎児ヒダントイン症候群
トリメタジオン	ミノアレ [®]	胎児トリメタジオン症候群
フェノバルビタール	フェノバル [®] , 他	口唇・口蓋裂, 他
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
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
チアマゾール(メチマゾール)	メルカゾール [®]	MMI 奇形症候群
ダナゾール	ボンゾール [®] , 他	女児外性器の男性化
ビタミンA(大量)	チョコラ [®] A, 他	催奇形性
エトレチナート	チガソン [®]	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)
ワルファリンカリウム(クマリン系抗凝薬)	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
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
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
シクロホスファミド	エンドキサン [®]	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)

(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	
ミソプロストール	サイトテック [®]	子宮収縮, 流早産
テトラサイクリン系抗菌薬	アクロマイシン [®] , レタマイシン [®] , ミノマイシン [®] , 他	歯牙の着色, エナメル質形成不全
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	非可逆的第八脳神経障害, 先天性聴力障害

(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 [®] , ホルタレン [®] , 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
サリドマイド誘導体 (レナリドミド, ボマリドミド等)	レブラミド [®] , ポマリスト [®]	生殖発生毒性試験で催奇形性
リバビリン	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
ファピピラビル	アピガン [®]	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極めて重要であり、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

先天異常を起こしう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うる時期だが、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う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、先天異常を起こしう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。胎児毒性はおも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 2~3%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うる時期であっても、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断に中止・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。アメリカ食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)の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、Organization of Teratology Information Specialists (OTIS)⁵⁾や European Network of Teratology Information Services (ENTIS)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。また、必要に応じて、自施設内や地域の妊婦・授乳婦専門薬剤師あるいは妊婦・授乳婦薬物療法認定薬剤師と連携をはかり、カウンセリングを行うことを考慮する。

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。なお、2022 年より、虎の門病院の妊娠と薬相談外来についても上記の「妊娠と薬情報センター」経由で予約することになった。

文 献

- 1) 林 昌洋, 他編著: 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.: Brigg's Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk, 12th ed, Philadelphia: Wolters Kluwer, 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) Organization of Teratology Information Specialists: MotherToBaby. [Cited 20 October 2022] Available from <https://mothertobaby.org>
- 6) European Network of Teratology Information Services. [Cited 20 October 2022] Available from <https://www.entis-org.eu>
- 7) 国立成育医療研究センター：妊娠と薬情報センター. [Cited 20 October 2022] Available from <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

- 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。
 - 『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」
 - 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。
- 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。
 - 『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。
 - 『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」との記載がある。

Answer

- 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
カルベジロール、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
ニカルジピン塩酸塩（経口錠）	・他の医薬品では治療効果が不十分な高血圧
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
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
コルヒチン	・他の医薬品では治療効果が不十分なベーチェット病
添付文書上いわゆる禁忌*の抗悪性腫瘍薬	・悪性腫瘍
イトラコナゾール（抗真菌薬）	・深在性真菌症、全身性真菌症

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

▷ 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、そのなか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、こうした医薬品のなか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ウェブサイト [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。

β 遮断薬のうちカルベ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（文献 3：pp. 137—138, 197—198 参照³⁾。類薬であるアテノロールなどはわ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なかで、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。

添付文書上いわゆる禁忌とされる降圧薬のうち、ニカルジピン経口錠はヒトにおいては胎児への有害作用は証明されていない³⁾。なお、「産婦人科診療ガイドライン産科編 2020」の CQ104-2 表 1 に記載されていたニフェジピン（妊娠 20 週未満）とアムロジピンについては、2022 年 12 月より添付文書上、妊婦への投与は禁忌ではなくなったため、表 1 から削除した。

人工弁置換術後等、極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）。

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うえで、妊娠 36 週まで投与することが推奨されている⁴⁾。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⁵⁾、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）。

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。

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。

文 献

- 1) 厚生労働省医薬・生活衛生局：医療用医薬品の添付文書等の記載要領について。薬生発 0608 第 1 号 平成 29 年 6 月 8 日 [Cited 20 October 2022] Available from <https://www.pmda.go.jp/files/000218446.pdf>
- 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.: Brigg's Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk, 12th ed, Philadelphia: Wolters Kluwer, 2021 (III)
- 4) 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)
- 5) American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2019; 133: e26—e50 PMID: 30575676 (Guideline)

CQ104-3 添付文書上いわゆる禁忌*の医薬品のうち、妊娠初期**のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品は？

* 「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」との記載がある。

** 「妊娠初期」は妊娠第 1 三分期、妊娠 13 週 6 日までを目安とする。

Answer

1. 表 1 に示す医薬品は、妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断する。(B)
2. 表 1 に示す医薬品のうち、使用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、使用の継続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、代替薬がない場合には継続に伴う胎児への影響を説明し、同意を得たうえで投与を継続する。(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、妊娠初期**に使用された場合、その胎児への影響は個々に判断する。(B)

Key words : 医薬品添付文書, 投与禁忌, 偶発的使用, 催奇形性, 胎児毒性

▷解説

医薬品添付文書の記載要領は 2017 年に改定されたものの、新記載要領による添付文書においても、旧記載要領によるものと同様に「妊娠中と診断されている女性に対して新たに医薬品を投与するときに注意すべき内容が記載されている一方で、妊娠中と知らずに使用された場合（いわば偶発的な使用）に対する情報がない」という問題が指摘されている。現実にはこの添付文書の情報をもとに妊娠初期の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 & Answer 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使用された場合の胎児への影響（催奇形性や胎児毒性）は証明されていない^{1)~3)}。たとえば、カルベジロールとビソプロロールは妊娠中期以降では胎児発育不全や新生児β遮断症状のリスクとなるものの、妊娠初期の催奇形性や胎児毒性は否定的である。シクロフェニルはクロミフェンと同様に、妊娠

(表 1) 添付文書上いわゆる禁忌*の医薬品のうち、妊娠初期**のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品

医薬品<一般名>	分類
ハロペリドール、プロムペリドール (ただしこれらは、妊娠 28 週以降では新生児離脱症候群のリスクとなる)	ブチロフェノン系抗精神病薬
ヒドロキシジン塩酸塩	抗ヒスタミン薬
アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I)、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) (ただしこれらは、妊娠 14 週以降では胎児毒性を示す)	降圧薬
カルベジロール、ピソプロロール (ただしこれらは、他のβ遮断薬同様、妊娠 14 週以降では胎児発育不全の可能性や新生児β遮断症状のリスクとなりうる)	β遮断薬
ニカルジピン塩酸塩 (経口錠)	カルシウム拮抗薬
ドンペリドン	制吐薬
卵胞ホルモン、黄体ホルモン、低用量ピル	女性ホルモン薬
クロミフェンクエン酸塩、シクロフェニル	排卵誘発薬
インドメタシン、シクロフェナクナトリウム、スリンダク、メロキシカム (ただしこれらは、妊娠 28 週以降では胎児毒性を示す)	非ステロイド系抗炎症薬
メトホルミン塩酸塩、グリベンクラミド	経口血糖降下薬
エチドロン酸二ナトリウム、ミノドロン酸、リセドロン酸ナトリウム、ゾレドロン酸	ビスフォスフォネート製剤
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
オフロキサシン、シプロフロキサシン、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、塩酸ロメフロキサシン	ニューキノロン系抗菌薬
イトラコナゾール、ミコナゾール	抗真菌薬
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
ニコチン置換療法薬	禁煙補助薬

初期に使用された場合の胎児への影響は認められない。また、ゾレドロン酸も添付文書上いわゆる禁忌の他のビスフォスフォネート製剤と同様に、ヒトにおいては妊娠初期に使用された場合の胎児への影響は証明されていない。したがって、これらの表 1 の医薬品については妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい。ただし、ヒトには出生時 2~3%程度の形態的に確認できる先天異常のベースラインリスクがあり、これと比較した判断であることを患者に説明することが重要である (CQ104-1 参照)。生ワクチンについては CQ101 も参照のこと。なお、「産婦人科診療ガイドライン産科編 2020」の CQ104-3 表 1 に記載されていたニフェジピン (妊娠 20 週末満) とアムロジピンについては、2022 年 12 月より添付文書上、妊婦への投与は禁忌ではなくなったため、表 1 から削除した。

2. 3. 表 1 の各医薬品を使用中に妊娠が判明した場合、直ちにこれらの医薬品の継続について判断すべきであり、評価を行わずに使用を続けてはならない。表 1 の各医薬品の継続に伴う胎児への影響については専門書^{1)~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」の存在を教えてもよい (CQ104-1 参照)。

4. 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が妊娠初期に使用された場合、胎児への影響は個々に判断せざるをえない。この際にも添付文書の情報のみで判断するのではなく、CQ104-1 に示されているとおり、使用された妊娠時期を同定し、専門書^{1)~3)}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。

文 献

- 1) 林 昌洋, 他編著: 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.: Brigg's Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk, 12th ed, Philadelphia: Wolters Kluwer, 2021 (III)

CQ104-4 添付文書上いわゆる有益性投与***の医薬品のうち、妊娠中の使用に際して胎児・新生児に対して特に注意が必要な医薬品は？

*** 「添付文書上いわゆる有益性投与」とは、

- 添付文書の記載要領（改定前）による記載における『使用上の注意』の『妊婦，産婦，授乳婦等への投与』項目に、CQ104-2 と 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とする。

＜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」

- 添付文書の記載要領（改定後）による記載として以下の 1) と 2) を満たすものとする。

- 『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ない。
- 『特定の背景を有する患者に関する注意』の『妊婦』の項目に「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こと」と記載があるか、「投与しないこと」との記載がない。

Answer

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

（表 1）添付文書上いわゆる有益性投与***の医薬品のうち、妊娠中の使用に際して胎児・新生児に対して特に注意が必要な医薬品

医薬品	注意が必要な点
チアマゾール（メチマゾール，MMI）（抗甲状腺薬）	催奇形性
プロピルチオウラシル（PTU）（抗甲状腺薬）	催奇形性が否定できない
パロキセチン（選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SSRI）	催奇形性の疑い
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
テオフィリン（気管支拡張薬）	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	妊娠末期の胎児毒性（動脈管早期閉鎖） 胎児腎機能障害とそれに伴う羊水過少
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
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
ジソピラミド（抗不整脈薬）	妊娠末期の子宮収縮（オキシトシン様）作用
ポピドンヨード（外用消毒薬），ヨウ化カリウム（ヨウ素剤）	新生児甲状腺機能低下症・甲状腺腫
イオパミドール（造影剤）	新生児甲状腺機能低下症・甲状腺腫の可能性
アミオダロン（抗不整脈薬）	胎児甲状腺機能低下・甲状腺腫

Key words：医薬品添付文書，有益性投与，催奇形性，胎児毒性，新生児薬物離脱症候群

解説

医薬品添付文書の記載要領は 2017 年に改定されたものの，新記載要領による添付文書においても，旧記載要領によるものと同様に，「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」

といった、医師が医薬品を患者に投与する際の原則が記載されているだけのものが多い。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・胎児毒性を示す明らかな証拠は認められていない医薬品である。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る。

表 1 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使用するべきであろう。また、こうした医薬品を使用中の挙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（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。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、妊娠初期に妊娠中と知らずに使用された場合、その胎児リスクは個々に判断せざるをえない。

チアマゾールおよびプロピルチオウラシルの催奇形性については CQ006 解説を参照。

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（selective serotonin reuptake inhibitors : SSRI）は、現状では結論が出ていないものの、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いる¹⁾。一方で、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⁾。特にパロキセチンは突然の使用中止または減量により、重症な諸症状（めまいや知覚障害、睡眠障害、不安など）をもたらす医薬品として知られており、使用を中止する際は数週間または数か月かけて徐々に減量することが求められている。パロキセチンに限らず、非妊時に将来の妊娠に向けて事前に向精神薬を調整することが重要であるとともに、妊娠判明後に服薬している向精神薬を中止することは慎重に行うことが望まれる²⁾。

抗てんかん薬の多くが催奇形性をもつことはよく知られているが、添付文書上妊婦禁忌とされているのはトリメタジオンのみで、それ以外はいわゆる有益性投与である。バルプロ酸については幼児期の認知機能の低下や自閉症スペクトラム障害との関連も指摘されている¹⁾。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、バルプロ酸はできるだけ避けることが推奨され、多剤併用の場合、一部の特定の組み合わ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⁾。抗てんかん薬使用妊婦の葉酸補充については CQ105 の解説を参照。

精神神経用薬（抗てんかん薬を含む）では、その妊娠末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⁴⁾が示されており、本症候群発症の可能性のあるおもな母体投与医薬品のリストも掲載されている。

テオフィリンについては、妊娠期間を通じて使用していた妊婦から生まれた新生児が生後 28 時間で無呼吸発作を起こしたという報告があり¹⁾、上記の厚生労働省の対応マニュアル⁴⁾のリストに記載されているが、頻度としては少ないものと考えられる。

非ステロイド系抗炎症薬については、妊娠末期の使用による胎児動脈管の早期収縮、および胎児腎機能障害とそれに伴う羊水過少が問題となる。局所製剤（テープ、パップ、ゲル、軟膏等）でも同様の注意が必要である。このため、妊娠中の解熱鎮痛薬としてはこれらが否定的なアニリン（非ピリン）系解熱鎮痛薬であるアセトアミノフェンが勧められる。ただし、長期間の使用は児の神経運動発達障害との関連が指摘されていることもあり¹⁾、漫然と使用することは避けるべきである。

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。

β遮断薬であるアテノロールには、妊娠中期の投与による胎児発育不全の可能性がある。また、分娩前に使用した場合、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¹⁾。ジソピラミドは妊娠末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¹⁾。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。

ヨード（ヨウ化カリウム）は容易に胎盤を通過するため、妊娠末期にかけて長期間使用すると、新生児の甲状腺機能低下や甲状腺腫をきたす可能性がある。アメリカ小児科学会では、甲状腺腫による気道圧迫から児死亡となることもあるとして、妊娠中の去痰薬としてのヨードの使用を禁忌としている¹⁾。ポビドンヨードの長期間の局所使用も一時的に新生児の甲状腺機能低下をきたしうる¹⁾（CQ006 解説参照）。

イオパミドールに含まれるヨードは有機ヨード化合物であるが、遊離ヨードも含まれている可能性がある。これまでにイオパミドールによる新生児の甲状腺機能低下や甲状腺腫の報告はないものの、使用した場合、生後1週間は新生児の甲状腺機能をモニターするべきという意見¹⁾もある（CQ006 解説参照）。

抗不整脈薬であるアミオダロン 200mg 中には 75mg のヨードが含まれる。このヨードのために、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¹⁾。

文 献

- 1) Briggs GG, et al.: Brigg's Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk, 12th ed, Philadelphia: Wolters Kluwer, 2021 (III)
- 2) 日本精神神経学会・日本産科婦人科学会「精神疾患を合併した、或いは合併の可能性のある妊産婦の診療ガイド」作成委員会：妊産婦と向精神薬. 日本精神神経学会, 他監, 「精神疾患を合併した、或いは合併の可能性のある妊産婦の診療ガイド」作成委員会編：精神疾患を合併した、或いは合併の可能性のある妊産婦の診療ガイド：各論編. 精神誌 2021；124（別冊 Web 版）：G114—G126（2022年6月改訂新版）[Cited 20 October 2022] Available from https://fa.kyorin.co.jp/jspn/guideline/kG114-126_s.pdf (Guideline)
- 3) 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会：CQ13-2 妊娠可能な女性における抗てんかん薬療法の注意点はなにか. 日本神経学会監, 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会編：てんかん診療ガイドライン 2018, 東京：医学書院, 2018；136—137 (Guideline)
- 4) 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 (2021 改定) [Cited 20 October 2022] Available from <https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1j17-r03.pdf> (III)

CQ104-5 医薬品の授乳中使用による児への影響について尋ねられたら？

Answer

1. 本 CQ 表 1 の A のような例外を除き、授乳婦が使用している医薬品が児に大きな影響を及ぼすことは少ないと説明する。(B)
2. 児への影響とともに、医薬品の有益性・必要性および母乳栄養の有益性についても説明し、母乳哺育を行うか否かの授乳婦自身の決定を尊重し支援する。(B)
3. 個々の医薬品については、本 CQ 表 1、国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」などの専門サイトや専門書を参照して、説明する。(C)
4. 本 CQ 表 1 の B の医薬品を使用している授乳婦に対しては、児の飲み具合、眠り方、機嫌、体重増加などを注意するように勧める。(C)

(表 1) 使用中は授乳中止を検討、あるいは授乳中の使用に際して慎重に検討すべき医薬品

A. 授乳中止を検討	1) 抗悪性腫瘍薬：少量であっても cytotoxic であり、抗悪性腫瘍薬使用中の授乳は中止とすべきである。ただ、授乳をした場合に、実際に児にどのような事象が観察されたかのデータは非常に少ない。抗悪性腫瘍薬使用中で児にとって母乳の有益性が高い場合には個別に検討する。 2) 放射性ヨードなど、治療目的の放射性物質：放射性標識化合物の半減期から予想される背景レベルまでの減衰にかかる期間までは授乳を中止する。 3) アミオダロン（抗不整脈薬）：母乳中に分泌され、児の甲状腺機能を抑制する作用がある。
B. 授乳中の使用に際して慎重に検討	1) 抗てんかん薬：フェノバルビタール、エトスクシミド、プリミドンでは RID が 10% あるいはそれ以上に達するとされている。可能であれば他剤への変更を慎重に検討する。 2) 抗うつ薬：三環系抗うつ薬と選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitors: SSRI) の RID は一般に 10% 以下であり、児への大きな悪影響は見込まれないものの、児の様子を十分に観察することが望ましい。 3) 炭酸リチウム：児での血中濃度が高くなりやすい。可能ならば必要に応じて乳汁中濃度や児の血中濃度を調べて判断する。 4) 抗不安薬と鎮静薬：ベンゾジアセピン系薬剤を継続使用する場合は、半減期の短い薬剤を選択し、少ない投薬量での治療が望ましい。ジアゼパムなどの半減期が長い薬剤を投与する場合は、児の様子を十分に観察する。 5) 鎮痛薬：オピオイドは授乳中は 3 日間以上の使用を避ける。特定の遺伝子型の授乳婦では通常量のリン酸コデイン使用で児のモルヒネ中毒が起こることがある。ベチジンを使用を避ける。 6) 抗甲状腺薬：チアマゾール（メチマゾール、MMI）10mg/日またはプロピルチオウラシル（PTU）300mg/日までは児の甲状腺機能をチェックすることなく使用可能であり、さらに MMI 20mg/日または PTU 450mg/日までは継続的内服が通常可能と考えられるものの、それを超える場合は慎重に検討する。 7) 無機ヨード：乳汁中に濃縮され、乳児の甲状腺機能低下症の原因となりうるため、可能な限り使用は避ける。

$$\text{相対的乳児投与量 (relative infant dose: RID) (\%)} = \frac{\text{経母乳的に摂取される総薬物量 (mg/kg/日)}}{\text{当該薬物の児への投与常用量 (mg/kg/日)}} \times 100$$

Key words：医薬品添付文書、有益性投与、授乳、母乳、相対的乳児投与量

▶ 解説

1. 記載要領の改定（CQ104-2 解説参照）前の医薬品添付文書には、多くの医薬品について「母乳

への移行が報告されているので授乳は控えることが望ましい]などと記載されていた。これに対して、改定後の「特定の背景を有する患者に関する注意」の「授乳婦」の項の記載要領が、①乳汁移行性のみならず、薬物動態および薬理作用から推察される哺乳中の児への影響、臨床使用経験等を考慮し、必要な事項を記載すること、②母乳分泌への影響に関する事項は、哺乳中の児への影響と分けて記載すること、③注意事項は、「授乳を避けさせること」「授乳しないことが望ましい」または「治療上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討すること」を基本として記載すること、となったため、改定後の添付文書では、一律に授乳禁止ではなく、治療上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮して判断するように求める内容に変更された医薬品が非常に増えている。

ほとんどすべての医薬品は、程度に差異はあるが母乳中へ分泌され、児は母乳を通じて薬物を摂取する^{1)~3)}。ただし子宮内での曝露の水準に比べると母乳を介する薬物曝露は桁違いに少ない(10%以下、あるいは1%にも満たないレベル)ということを経験すべきである。常用投与量との比較(理論)と、これまでの観察研究(経験)とのデータに基づいて、薬物安全性が検討されてきている¹⁾³⁾⁴⁾。薬物安全性評価では、「相対的乳児投与量(relative infant dose: RID)(%) = 経母乳的に摂取される総薬物量(mg/kg/日)/当該薬物の児への投与常用量(mg/kg/日) × 100」を検討する¹⁾³⁾⁴⁾。薬物の種類にもよるがRIDが10%をはるかに下回る場合には、児への影響は少ないと見積もられる¹⁾³⁾⁴⁾。一方、RIDが10%を大きく超える場合には、相当の注意が必要である。観察研究によれば、多くの医薬品については、授乳婦が使用しても児への悪影響はほとんどない^{1)~4)}。ただ、これら観察研究は少数の症例報告の集積であり、長期予後を含めた「絶対安全性」がエビデンスとして示されているわけではない¹⁾。

2. 母乳栄養には多くの利点がある。児の感染症罹病率を低下させ、児の認知能力発達を促す¹⁾²⁾。授乳期間は長期にわたることが多く、この間に種々の薬物使用の必要性に迫られることがある。間違った情報に基づき、授乳婦が必要薬物服用を拒否・中止したり、授乳を中止したりすることがないように、授乳婦に正確な情報を与えなければならない。これらの情報は、薬剤師、医薬品の処方医、小児科医、助産師と共有することが望ましい。ただし、母乳哺育するかどうかは、授乳婦自身が主体的に決定すべきであり、医療者は授乳婦の決定(授乳の中止、一時中断、継続)を尊重した支援を行うことを心がける。

3. 表1の医薬品は使用中は授乳中止を検討、あるいは授乳中の使用に際して慎重に検討すべき、と結論されている^{1)3)~5)}。国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」のウェブサイト⁶⁾には「授乳中に安全に使用できると考えられる薬」が110薬剤、「授乳中の使用には適さないと考えられる薬」が4薬剤(表1のAの3剤とコカイン)掲載されている。薬物代謝酵素シトクロムP450 2D6の遺伝子がある変異をもつ場合、急速にコデインからモルヒネへの代謝が起こるため、常用量のコデインを内服した授乳婦の児がモルヒネ中毒をきたした報告がある⁷⁾。ただし一般的にはリン酸コデインも含めオピオイドは3日間未満であれば授乳中に使用しても問題ないとされる³⁾⁴⁾。

このように、本分野では常に新しい情報が追加されているので、実際の処方にあたっては、専門書³⁾⁸⁾⁹⁾や専門ウェブサイト⁶⁾¹⁰⁾など最新の情報にアクセスできるようにしておくことが望ましい。また、必要に応じて、自施設内や地域の妊婦・授乳婦専門薬剤師あるいは妊婦・授乳婦薬物療法認定薬剤師と連携をはかり、カウンセリングを行うことを考慮する。「妊娠と薬情報センター」は患者自身がウェブ申込み後に電話もしくはウェブ上での相談ができるので、ウェブサイト⁶⁾から相談方法を確認するように勧める。

4. 本CQ表1のBに属する医薬品を使用中の妊婦が、授乳を強く希望した場合は以下のように対応する。

1) 当該医薬品に関するデータを説明する。

2) 起こり得る児の症状（傾眠傾向，飲みの低下，機嫌が悪い，体重増加不良など）有無を観察し，それらが認められたら医師に相談するよう指導する。

3) 授乳の直後に服薬させる（授乳後服薬）。ただし，この方法の有効性に関するデータは少なく，“授乳後服薬”を厳密に求めるのは行き過ぎとの意見もある。

4) 母乳中，あるいは児血中薬物濃度を計測し，それらが危険域にないことを確認する。抗てんかん薬やリチウムの場合に採用されている方法である。また，無機ヨードを継続的に内服し授乳する際は，児は定期的に甲状腺機能検査を受けることが望ましい。

文 献

- 1) Ito S: Drug therapy for breast-feeding women. *N Engl J Med* 2000; 343: 118—126 PMID: 10891521 (Review)
- 2) Kramer MS, et al.: Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 578—584 PMID: 18458209 (I)
- 3) 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)
- 4) Verstegen RHJ, et al.: Drugs in lactation. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45: 522—531 PMID: 30663176 (Review)
- 5) 日本甲状腺学会編：バセドウ病治療ガイドライン2019，東京：南江堂，2019 (Guideline)
- 6) 成育医療研究センター：妊娠と薬情報センター [Cited 20 October 2022] Available from <https://www.ncchd.go.jp/kusuri/>
- 7) Koren G, et al.: Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006; 368: 704 PMID: 16920476 (III)
- 8) Hale TW: *Hale's Medications & Mothers' Milk™ 2021, 19th ed*, New York City: Springer Publishing Company, 2020 (III)
- 9) Briggs GG, et al.: *Brigg's Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk, 12th ed*, Philadelphia: Wolters Kluwer, 2021 (III)
- 10) National Library of Medicine: *Drugs and Lactation Database (LactMed)*. [Cited 20 October 2022] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922>