

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、産科ガイドライン 2023 年版の「妊娠・授乳と薬」関連の全 5 項目の修正提案を行うべく、前年度に引き続いて研究を遂行した。

その結果、本研究班の班会議の議論をふまえて、前年度の研究成果として得られた「妊娠・授乳と薬」関連 2 項目の修正案に加えて、残りの 3 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することができた。作成委員会の議論を経て、これら全 5 項目の修正案が作成委員会の最終案としてそのまま採用された。

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、具体的に以下を目的として研究を遂行した。

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、前年度の研究で完成した 2 項目の修正提案をプラスアップするとともに、残りの 3 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

2019年4月～2022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3つを作成した。その際、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～2022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。

また、前年度の研究で完成した2項目の修正提案について、2021年4月～2022年3月に国際英文学術誌に発表された「妊娠・授乳と薬」に関する論文から得られたエビデンスと本研究班の班会議における議論内容に基づいてブラッシュアップを行った（2019年4月～2021年3月に発表された論文については、前年度に吟味済みである）。

### （倫理面への配慮）

発表されている論文内容の精査とそれに基づく議論による研究のため、個人の同意取得等は要しなかった。

## C. 研究結果

作成した2023年版のCQ & A案3つ（CQ104-3、CQ104-4、CQ104-5）、およびブラッシュアップしたCQ & A案2つ（CQ104-1、CQ104-2）を別紙に示した。

なお、その後の産科ガイドライン作成委員会の議論を経て、これら全5項目の修正案が作成委員会の最終案としてそのまま採用された。

## D. 考察

作成したCQ & A案のうち、CQ104-3は、添付文書上いわゆる妊娠禁忌の薬剤

が妊娠と知らずに妊娠初期に使用された場合の対処についてのCQ & Aである。このような症例は、特に産婦人科以外の診療科では珍しくなく、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る。こうした薬剤においてはその安全性の適切な評価がきわめて重要である。誤った対処により、安易に人工妊娠中絶が選択される可能性をゼロにしなくてはならない。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、今後は特に重要であると考えられた。

CQ104-4は、添付文書上いわゆる有益性投与の薬剤について、胎児や新生児に対して特に注意が必要なものを示したCQ & Aである。添付文書上いわゆる有益性投与の薬剤には、児への危険性が示されているわけではないものの、安全性も証明されていないものと、児への一定の危険性が証明されているので有益性がそれを上回ると判断されるときのみ投与されるもの、の2つがある。薬剤のほとんどは前者であるが、一部に後者に分類される薬剤があるため、それらを明示した。こうした情報は現行の添付文書からは得られにくく、産科ガイドラインに収載する意義はきわめて高いと考えられる。

一方、CQ104-5はいわば「授乳と薬」の総論的な内容である。Answerはもちろんのこと、解説中に記述した授乳期の薬剤の有用性と安全性の考え方、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、あらためて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。

また、これらのCQ & Aの解説中には、妊娠・授乳婦専門薬剤師あるいは妊娠・

授乳婦薬物療法認定薬剤師との連携について、初めて記載した。妊娠中の薬剤の安全性の評価とそれに基づく医療提供において、こうした専門・認定薬剤師の役割はきわめて重要であるものの、医師に対して広く周知されているとは言い難く、産科ガイドラインへの記載により医師への周知が拡がることが期待される。

これらの3つのCQ & A案については、前年度の研究成果として得られた2つのCQ & A案をプラスアップしたものと合わせて、産科ガイドライン作成委員会に提出した。これら計5つの我々の提案は、作成委員会の議論を経て、すべてが作成委員会の最終案としてそのまま採用された。本研究の成果がわが国の産科医療の発展に直接貢献するものであることを示していると考えられる。

#### 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、産科ガイドライン2023年版の「妊娠・授乳と薬」関連の全5項目の修正提案を行った。そして、これらの提案は、すべてが作成委員会の最終案としてそのまま採用された。この成果は、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問題点の解決に向けた、大きな第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 2022年版 (島田和幸, 川合眞一, 伊豆津宏二, 今井 靖編). 南江堂, 東京, pp. 437-455, 2022
  - 2) 濱田洋実：先天異常症候群：胎児と外的要因 (母子感染・薬剤・放射線). 臨床遺伝専門医テキスト② 各論 I 臨床遺伝学 生殖・周産期領域 (蒔田芳男, 櫻井晃洋総編集). 診断と治療社, 東京, pp. 80-83, 2021
  - 3) 濱田洋実：特集「疾患のある患者の妊娠・出産と治療」序文. 新薬と臨床 70(8) : 906, 2021
2. 学会発表
    - 1) 濱田洋実：正しい妊娠と薬情報の普及を目指して～厚労科研吉川班・濱田班の歩み～. 第1回妊娠と薬情報研究会学術集会, 東京 (Web併催), 2021年11月
    - 2) 梅澤理恵子, 小西久美, 本間真人, 村島温子, 濱田洋実：薬学教育における『妊娠・授乳と薬』に関する講義・授業の現状調査. 日本病院薬剤師会関東ブロック第51回学術大会, Web開催, 2021年8月
    - 3) 三戸麻子, 高橋邦彦, 濱田洋実, 村島温子：高血圧合併妊娠に対する降圧薬使用状況～内科と産科の傾向～. 第9回臨床高血圧フォーラム, 大阪 (Web併催), 2021年5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(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」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
カルバマゼピン	テグレトール <sup>®</sup> 、他	催奇形性
フェニトイン	アレビアチン <sup>®</sup> 、ヒダントール <sup>®</sup> 、他	胎児ヒダントイン症候群
トリメタジオン	ミノアレ <sup>®</sup>	胎児トリメタジオン症候群
フェノバルビタール	フェノバール <sup>®</sup> 、他	口唇・口蓋裂、他
バルプロ酸ナトリウム	デパケン <sup>®</sup> 、セレニカR <sup>®</sup> 、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 <sup>®</sup>	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 <sup>®</sup>	MMI奇形症候群
ダナゾール	ボンゾール <sup>®</sup> 、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(クマリン系抗凝血薬)	ワーファリン®, 他	ワルファリン胎芽病, 点状軟骨異常症, 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
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VIII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®, 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<sup>4)</sup>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, 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
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
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<sup>4)</sup>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<sup>1) 2)</sup>。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<sup>3)</sup>、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<sup>3)</sup>、C 型肝炎治療用抗ウイルス薬のリバビリン<sup>3)</sup>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<sup>3) 4)</sup>（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いる、先天異常を起こし得る医薬品がごく少数ある<sup>3) 4)</sup>（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<sup>3) 4)</sup>（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<sup>1)</sup>。

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一分類は 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」<sup>2)</sup> は効能別に記載されており、「Drugs in Pregnancy and Lactation」<sup>3)</sup> 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)<sup>5)</sup> や ENTIS (European Network of Teratology Information Services)<sup>6)</sup> 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<sup>7)</sup> 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) >) をとつてもらう。「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: 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) OTIS. [Cited 25 August 2021.] Available from URL: (<https://mothertobaby.org>)
- 6) ENTIS. [Cited 25 August 2021.] Available from URL: (<https://www.entis.org.eu>)
- 7) 妊娠と薬情報センター. [Cited 25 August 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『妊娠、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）』の項目に妊娠が記載されている。
  - 2)『特定の背景を有する患者に関する注意』の『妊娠』の項目に「投与しないこと」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
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
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、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<sup>1)</sup>。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、「妊娠、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「妊娠」「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「妊娠、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、ここで妊娠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<sup>2)</sup>。そして、その中に妊娠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、妊娠に対して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<sup>3)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>3)</sup>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<sup>3)</sup>、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<sup>3)</sup>。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つたという報告がある<sup>4)</sup>。

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、欧米では妊娠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）<sup>3)</sup>。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<sup>5)</sup>。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<sup>3)</sup>、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<sup>6)</sup>、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: Wolters Kluwer, 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)

**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）

（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、ブロムペリドール (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, ビソプロロール (ただしこれらは、妊娠14週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)	<u>β遮断薬</u>
ニフェジピン(妊娠20週未満), ニカルジピン塩酸塩(経口錠), アムロジビンベシル酸塩	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, ジ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, ミノドロン酸水和物, リセドロン酸ナトリウム	ビスフォスフォネート製剤
オキサトミド, トランニラスト, 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, ロメフロキサシン塩酸塩	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

**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娠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<sup>1)~3)</sup>。例えば、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。また、シクロフェンクエン酸塩と同様に、妊娠初期に使用された場合の胎児への影響は認められない。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。

2～3. 表1の各医薬品を使用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<sup>1)～3)</sup>などの情報を参考に判断するが、こ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得ない。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に示されている通り、使用された妊娠時期を同定し、専門書<sup>1)～3)</sup>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：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: 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、

1. 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」

2. 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。

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ない。

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「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**

1. 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B遮断症状・徵候
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
ポビドンヨード（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得ない。

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(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<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。

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、添付文書上妊娠禁忌とされているのはトリメタジオングリコールのみで、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<sup>1)</sup>。一般論として、可能であれば単剤にすること、トリメタジオングリコールは使用せず、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<sup>3)</sup>。抗てんかん薬使用妊娠の葉酸補充についてはCQ105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<sup>4)</sup>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。

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娠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<sup>1)</sup>、上記の厚生労働省の対応マニュアル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スピリン(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<sup>1)</sup>、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。

6 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・徵候に注意する必要がある<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>。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。米国小児科学会では、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<sup>1)</sup>。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来しうる<sup>1)</sup>（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、遊離ヨウ素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<sup>1)</sup>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<sup>1)</sup>。

## 文 献

- 1) Briggs GG, et al.: Drugs in Pregnancy and Lactation 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 編：精神疾患を合併した、或いは合併の可能性のある妊娠婦の診療ガイド：各論編。妊娠婦と向精神薬。2021；119–148  
[https://www.jspn.or.jp/uploads/uploads/files/activity/Clinical\\_guide\\_for\\_women\\_with\\_mental\\_health\\_problems\\_during\\_perinatal\\_period\\_details\\_ver1.1.pdf](https://www.jspn.or.jp/uploads/uploads/files/activity/Clinical_guide_for_women_with_mental_health_problems_during_perinatal_period_details_ver1.1.pdf) [Cited 25 August 2021.] (Guideline)
- 3) 日本神経学会「てんかん診療ガイドライン」作成委員会編：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。てんかん診療ガイドライン 2018, 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)。  
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1j17-r03.pdf> [Cited 25 August 2021.] (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) 放射性ヨウ素など、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、ラモトリギンでは、RID が 10%あるいはそれ以上に達する。他剤への変更を考慮する。
	2) 抗うつ薬：三環系抗うつ薬と 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。
	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：ジアゼパムは半減期が 43 時間と長いので、半減期の短い他薬に変更する。アルプラゾラムの突然の中止で児の離脱症候群の報告がある。ミダゾラムは半減期が 3 時間であり、使用後 4 時間以内の母乳を与えないことで児への影響を軽減できる。
	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。ペチジンは使用を避ける。
	6) 抗甲状腺薬：チアマゾール（メチマゾール、MMI）10 mg/日またはプロピルチオウラシル（PTU）300 mg/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 20 mg/日または PTU 450 mg/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) 無機ヨウ素：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。

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

**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、薬物動態及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」又は「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又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、治療上の有益性及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<sup>1) ～3)</sup>。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)ということを銘記すべきである。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<sup>1) 3) 4)</sup>。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<sup>1) 3) 4)</sup>。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<sup>1) 3) 4)</sup>。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<sup>1) ～4)</sup>。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<sup>1)</sup>。

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<sup>1) 2)</sup>。授乳期間は長期に亘ることが多く、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<sup>1) 3) ～5)</sup>。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<sup>6)</sup>

には「授乳中に安全に使用できると考えられる薬」が 111 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<sup>7)</sup>。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<sup>3) 4)</sup>。ジアゼパム、ペチジン（活性代謝産物）は半減期が長いため使用を避ける<sup>4) 8)</sup>。鎮静薬として使用されるミダゾラムは半減期が 3 時間と短いため、使用後 4 時間以内の母乳を与えないことで児への影響を軽減できる<sup>4) 8)</sup>。

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<sup>3) 8) 9)</sup> や専門ウェブサイト<sup>6) 10)</sup> 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」は患者自身からも電話相談ができるので、ホームページから相談方法を確認するようにすすめる。

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。抗てんかん剤やリチウムの場合に採用されている方法である。また、無機ヨウ素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 (3) : 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) 妊娠と薬情報センター. [Cited 25 August 2021.] Available from URL: (<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 edition, New York: Springer Publishing Company, 2021 (III)
- 9) Briggs GG, et al.: Drugs in Pregnancy and Lactation 12th ed, Philadelphia: Wolters Kluwer,

2021 (III)

- 10) Drugs and Lactation Database (LactMed) . [Cited 25 August 2021.] Available from URL: (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922>)