

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) 『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『9.5 妊婦』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
炭酸リチウム	・他の医薬品では治療効果が不十分な双極性障害
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, 炭酸リチウム, 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。この添付文書は「妊娠と薬」に関する重要な情報源であるものの、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る¹⁾。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る。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、添付文書上禁忌の医薬品を使用した場合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があることについて、患者へ情報提供することが望ましい。

炭酸リチウムは、バルプロ酸ナトリウムとともに双極性障害に対して汎用される気分安定薬であり、特に躁状態の治療薬として第一選択となる。その妊娠初期の一定量を超える使用によって、先天性心疾患をはじめとした胎児形態異常のオッズ比上昇（一般の 2 倍程度）が指摘されているものの、妊娠中の躁状態のコントロールはきわめて重要であり、産後の再発予防効果も認められるため²⁾、他の医薬品で治療効果が得られない場合は十分注意しながら使用すべきと考えられる。なお、使用する場合は血中濃度測定を行う。

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、こうした例では十分注意しながら両剤を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、ニカルジピン塩酸塩（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⁾。

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) 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)

2) 気分障害の治療ガイドライン検討委員会・双極性障害委員会: CQ6-2 妊娠中の双極症に対する気分安定薬のリスクとベネフィットはなにか, 日本うつ病学会監, 気分障害の治療ガイドライン検討委員会・双極性障害委員会編: 日本うつ病学会診療ガイドライン 双極症 2023, 東京: 医学書院, 2023; 145—148 (Guideline)

3) Briggs GG, et al.: Briggs'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)『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『9.5 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週以降では新生児薬物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、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
<u>プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム</u>	<u>HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)</u>
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	非ステロイド性抗炎症薬

(ただしこれらは、妊娠 28 週以降では胎児毒性を示す)	
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, ミノドロロン酸, リセドロロン酸ナトリウム, ゴレドロロン酸	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
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, <u>経鼻弱毒生インフルエンザワクチン</u>	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

医薬品添付文書については、「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初期の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)}。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)。なお、HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン)については、2021 年にアメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) がヒトでの催奇形性は否定的との見解⁴⁾を出し、その後のメタ解析⁵⁾でも催奇形性は認められていない。風疹ワクチンについては、2023 年 9 月に妊娠初期のワクチン接種によると考えられる児の先天性風疹症候群発症の報告⁶⁾が世界で初めてあった。しかしながら、これまで複数報告されている、数百例以上の妊娠初期の風疹ワクチン接種症例の研究において、そのどの研究においても児の先天性風疹症候群の発症は 1 例も認められていない^{7,8)}。加えて、風疹ワクチンは長年にわたり世界中で広く使用されているワクチンであり、妊娠初期に誤って接種される症例が少なくないと推測される中で、その後新しい症例の報告もまったくないことから、現時点で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と考えられる。2024 年度に新規に販売が開始された経鼻弱毒生ワクチンについては、理論上インフルエンザ様症状発症の可能性はあるものの、そもそもインフルエンザウイルスに催奇形性などの胎児への影響は認められない。こうした生ワクチンについては CQ101 も参照のこと。また、「産婦人科診療ガイドライン産科編 2020」の CQ104-3 表 1 に記載されていたセンナとセンノシドについては、2023 年より添付文書上、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ることがあってはならない。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)

4) U.S. Food and Drug Administration: 7-20-2021 FDA Drug Safety Communication: FDA requests removal of strongest warning against using cholesterol-lowering statins during pregnancy; still advises most pregnant patients should stop taking statins. [Cited 31 January 2024] Available from <https://www.fda.gov/media/150774/download?attachment> (III)

5) Hirsch A, et al.: The effect of statins exposure during pregnancy on congenital anomalies and spontaneous abortions: A systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol 2022; 13: 1003060 PMID: 36249743 (I)

6) Bouthry E, et al.: Congenital rubella syndrome following rubella vaccination during pregnancy. Pediatrics 2023; 152: e2022057627 PMID: 37622237 (III)

7) Sato HK, et al.: Rubella vaccination of unknowingly pregnant women: The São Paulo experience, 2001. J Infect Dis 2011; 204 (Suppl 2): S737-S744 PMID: 21954275 (II)

8) Drug label information M-M-R II. Merck Sharp & Dohme LLC, 21 November 2023 [Cited 31 January 2024] Available from <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0a9e384f-e717-436b-b9a0-15e53cef0862> (III)