

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、以下の1)と2)をともに満たすものとする。
 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『9.5 妊婦』の項目に「投与しないこと」との記載がなく、「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」旨の記載がある。

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***の非ステロイド性抗炎症薬	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，カルベジロール，ビソプロロール（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」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 **CQ005** 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¹⁾いる。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）をもたらし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おり¹⁾、片頭痛発作の発症抑制では妊婦禁忌であり、各種てんかん治療などでは「治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと」と記載されている。それ以外の抗てんかん薬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。

非ステロイド性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、カルベジロール、ビソプロロールには、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²⁾（CQ005 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³⁾もある（CQ005 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⁴⁾。

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 28 February 2025] 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 28 February 2025] 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，可能ならば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コデインリン酸塩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. 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⁾。

なお、画像検査に用いられる造影剤(ヨード造影剤、ガドリニウム造影剤)については、動物実験(ラットへの静脈投与)においてその乳汁中への移行が報告されているものの、その移行量は非常に少なく、乳児の消化管からの吸収量としても非常に少ない。そのため、ヒトにおいては造影剤使用後の授乳による児への影響はきわめて小さいと考えられており、造影剤使用後の授乳制限は必要ないとされている³⁾⁵⁾。

2. 母乳栄養には多くの利点がある。児の感染症罹患率を低下させ、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⁾⁴⁾⁶⁾。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²⁾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⁸⁾。ただし一般的にはコデインリン酸塩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⁾⁹⁾¹⁰⁾や専門ウェブサイト⁶⁾¹¹⁾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②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から継続使用しながらの授乳について相談された場合は、以下のように対応する。

- a. 当該医薬品に関するデータを説明する。
- b. 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）の有無を観察し、それらが認められたら医師に相談するよう指導する。
- c. 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少なくない。
- d. 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) 日本医学放射線学会: 授乳中の女性に対する造影剤投与後の授乳の可否に関する提言. [Cited 28 February 2025] Available from https://www.radiology.jp/member_info/safty/20190627_01.html
- 6) 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)
- 7) 国立成育医療研究センター: 妊娠と薬情報センター [Cited 28 February 2025] Available from <https://www.ncchd.go.jp/kusuri/>
- 8) Koren G, et al.: Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. Lancet 2006; 368: 704 PMID: 16920476 (III)
- 9) Hale TW, et al.: Hale's Medications & Mothers' Milk™ 2025-2026, 21st ed, New York City: Springer Publishing Company, 2024 (III)
- 10) 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)
- 11) National Library of Medicine: Drugs and Lactation Database (LactMed®). [Cited 28 February 2025] Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>