

令和6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)
妊婦・授乳婦の医薬品の安全性における情報収集および情報提供の在り方に関する研究
分担研究報告書

臍帯血・母乳中の医薬品濃度測定の実進

研究分担者 伊藤 直樹 帝京大学医学部小児科学講座 講師
研究協力者 肥沼 幸 国立成育医療研究センター
女性の健康総合センター妊娠と薬情報センター

研究要旨

母乳中の濃度測定を推進するための仕組み作りの可能性について議論するために、妊娠と薬情報センター拠点病院へのアンケートを行った。現状では41施設中母乳中薬物測定が可能な施設は5施設(12%)と少なく、測定薬剤も限定されていた。疾患ガイドラインで推奨されている薬剤の授乳に関する情報が少ない点など実臨床での課題も指摘され、濃度測定が必要な薬剤も具体的に提案された。今後は「全国規模での薬物濃度測定が可能な体制づくり」が課題であり、母乳中薬物濃度測定体制が整えば、多施設共同研究が促進されることが期待された。また本年度は、「授乳に関する提言」を別途作成し日本小児科学会での審議を依頼したが、本年度での提言発表には至らなかった。

A. 研究目的

令和6年度は、研究計画・方法における「2. 妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する市販後調査の在り方に関する研究」のうち、「市販後の安全性調査としても活用可能な妊娠登録研究の手法と活用する方法について検討する。(2)医薬品の臍帯血・母乳中濃度測定の実進による安全性根拠の創生。医薬品の臍帯血・母乳中の濃度測定を推進するための仕組み作りの可能性について議論する」に関して、研究を進めた。

B. 研究方法

1. 妊娠と薬情報センターすべての全国

拠点病院(61施設)代表者にインターネットを用いてアンケート送付し(回答期間:2025/2/23~3/7)、薬剤の母乳移行研究実施状況を調査した。

2. 「授乳に関する提言」を作成し、日本小児科学会に提出し、審議を依頼した。
(倫理面への配慮)

アンケート調査に関しては、国立成育医療研究センター倫理委員会での承認を経た。

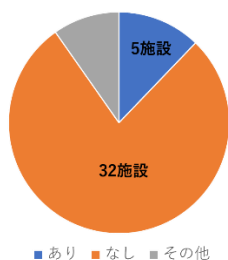
C. 研究結果

1. 妊娠と薬情報センター拠点病院での薬剤の母乳移行研究実施状況
41施設(回収率67%)から回答を得た。
問1から問6に関して、設問および下記の

アンケート回答を得た。

問 1 薬剤の母乳移行量を測定経験はありますか？

回答：41 施設から回答があった。測定経験がある施設は 5 施設のみであった。



問 2 母乳移行量を測定した薬剤名について教えてください

回答：5 施設が下記薬剤の測定を行っていた。各施設の測定薬剤名は下記だった。

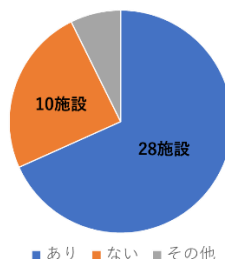
- ・テオフィリン
- ・ブレクスピプラゾール
- ・ミルタザピン、レンボレキサント
- ・亜鉛
- ・プロチゾラム、エチゾラム、クロチアゼパム、フルニトラゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、ブロマゼパム、ジアゼパム、ロフラゼパム酸エチル、クロナゼパム、ラコサミド、スボレキサント、レンボレキサント、ジクロフェナク、アセトアミノフェン

問 3 他施設の患者さんから希望があった場合にも、測定は可能ですか？

回答：13 施設から回答があった。そのうち「分からない 8 施設」「測定可能ではない 3 施設」だった。個別意見では、「検体受け渡しに関する条件が整った際は、検討することができる」「状況によって可能であるが、臨床研究申請が必要」などの意見があり、測定環境が整備されていないことが分かった。

問 4 診療現場で、母乳中薬物測定情報が必要と考える薬剤はありますか？

回答：41 施設から回答があり、28 施設 (68%) が必要と回答していた。個別意見では、「服用、使用継続が必要な薬について知ることができるのであれば助かる」「状況によって情報があつた方がありがたいケースはあるかもしれない」などの意見とともに、「実臨床で切実に情報が必要と感じたことはない」という回答もあった。



問 5 母乳中薬物濃度測定情報が必要と考える具体的な薬剤名を教えてください。

回答：26 施設から、以下の薬剤に関して必要と考えられる意見があつた。

- ・抗血栓薬：
DOAC (ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン)
- ・抗てんかん薬：
ラモトリギン、バルプロ酸、ラコサミドフェノバルビタール
- ・抗不安薬・睡眠薬：
オレキシン受容体拮抗薬 (スボレキサント、レンボレキサント)
- ・抗精神病薬・抗うつ薬：
ベンゾジアゼピン系薬剤 (ロフラゼパム酸エチル)、多元受容体作用抗精神病薬 (パリペリドン、アセナピンマレイン酸塩、クロザピン)、セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節剤 (ボルチオキセチン)、ドパミン受容体部分作動薬 (ブレクスピプラゾール)、炭酸リチウム、ADHD 治療薬

- ・ 抗菌薬：ラスクフロキサシン
- ・ 糖尿病治療薬：
DPP4 阻害薬、SGLT2 阻害薬、セマグルチド
- ・ 降圧薬：
カルベジロール、ARB（ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、アジルサルタン）
- ・ 免疫疾患治療薬：
抗体製剤（抗 TNF α 抗体など）
- ・ その他：
プロトンポンプ阻害剤（ボノプラザン）、テオフィリン、チアマゾール、コデイン、ヨード造影剤

問 6 当該分野の研究を進めていくにあたっての提案や課題

回答 自由記載で大きく下記①～③の回答があった。

① 薬物濃度測定の必要性

- ・ 疾患ガイドラインで推奨されている薬剤の授乳に関する情報が少ない
- ・ データが少ない新薬など、濃度測定の必要性は高い
- ・ 服薬中に母乳育児を行った児の有害事象を調査することもエビデンスとなる

② 薬物濃度測定が全国規模で可能な体制づくり

- ・ 自施設だけで症例数を確保することは困難、多施設共同研究で簡単に測定ができれば研究が進む
- ・ 測定系の確立に時間を要し、立ち上げて継続的な研究が困難
- ・ 「円滑な母乳提供→濃度測定→結果を患者へフィードバック」の体制が必要
- ・ 単施設だと、倫理委員会や研究発表面に

限界がある

③ 情報提供の在り方

- ・ 院内で正しい情報提供ができていない（医師が M/P 比のみで可否を決める）
- ・ 院内での支援体制がまだ整備不十分
- ・ 調剤薬局との地域連携のさらなる促進
- ・ 調剤薬局の薬剤師ができる範囲での活動や資格作り

2. 「授乳に関する提言」（下記）を作成し、日本小児科学会新生児委員会委員長に提出し、審議を依頼した。日本小児科学会として、「授乳と薬」に関する意思表示が提示されていない点が課題と考えたためである。妊娠と薬情報センターの複数医師の協力を得て、推敲を重ね作成した。新生児委員会委員長を通じて、提言を新生児委員会で提案していただいたが、他の緊急審議事案も多く本年度は審議が十分に進まず、小児科学会からの提言には至らなかった。

授乳に関する提言

母親が薬物治療を必要とする場合

- ① 医薬品の多くが母乳中に分泌されるものの、乳児が摂取する薬物量はわずかであり、乳児に大きな影響を及ぼす可能性は低いことを説明する。
- ② 母親に対する薬物治療の必要性および母乳栄養の有益性についても説明する。その際に既存の報告や薬物の特性・薬効から考えうる乳児への影響について言及する。
- ③ 授乳婦自身の決定を尊重して医療者と共同して方針を決定する Shared decision making を基本とし、母乳栄養に関する支援などの情報提供を行う。
- ④ 個々の薬物については、添付文書の記

載だけでなく、専門ウェブサイトや専門書など最新情報を収集して説明するとともに、必要に応じて専門機関での相談を提案する。

【解説】

- ① 医薬品の多くは母乳中に分泌されるため、乳児は母乳を通じて薬物を摂取する。しかしながら移行率の薬物間差はあるものの、一般に乳児が摂取する薬物量はわずかである。乳児の消化管から吸収され薬効薬理作用を呈することはほとんどなく、乳児に不可逆的な影響を及ぼす可能性は極めて低い。さらに胎児期から服薬していた場合、母乳を介した曝露量は、胎盤を介した移行量に比べて非常に低い。

母乳を介して乳児が摂取する薬物の安全性基準には、「**相対乳児摂取量 (Relative Infant Dose: RID) (%) = 母乳から乳児が摂取する薬物量 (母乳中濃度 × 母乳摂取量) (mg/kg/day) / 乳児 (不明の場合は母親) の治療量 (mg/kg/day)**」が用いられる¹⁾。既知の研究報告や薬物動態解析から、多くの薬物における RID は 10% 以下であることが示されている。乳児に対する薬効薬理作用は通常、用量依存性があり、乳児の曝露量が治療量の 10% に満たない場合の影響は少ないと判断される。また調製粉乳を併用することで、RID を減らすことも可能である。

乳汁移行しやすい薬物特性として、小さな分子量、小さな分布容積、低いタンパク結合率、高い脂溶性、非イオン化などがあげられる。また経口バイオアベイラビリティの高い薬物は吸収されやす

く、半減期の長い薬物は母乳に蓄積する傾向がある。

- ② 乳児における最適な栄養素は母乳であり、母乳は乳児の標準規格の栄養である。母乳栄養には短期的および長期的な医学的、神経発達上の有益性がある。また、親と子供の関係性にも重要である。授乳中に薬物治療を行うことを躊躇する母親は少なくないが、原則的には、薬物治療と母乳栄養を両立することは可能である²⁻⁴⁾。薬物による乳児への影響については、症例報告や症例集積研究などのエビデンスをもとに情報提供を行うべきである。ただし、早産児など肝腎機能が未熟な乳児への影響に関する検討や長期予後を含めた情報は限られる。

薬物治療と母乳栄養を両立した場合の母親の不安や心身への負担を配慮するとともに、乳児への悪影響の可能性を過度に懸念して、必要な薬物の服薬アドヒアランス低下に伴う基礎疾患の悪化に注意を払う。必要に応じて、診療科を超えて母親の情報を得る。例えば喘息やてんかんにおける急性増悪や、精神疾患における症状再発による養育困難などの可能性も考慮する。

- ③ 方針決定にあたっては、母親 (必要に応じてパートナー等も含む) と医療者が共同して決定する。Shared decision making (SDM) と言われ、授乳婦自身が意思決定を行う⁵⁾。意思決定の過程で医療者は指導や教育ではなく提案を行い、授乳婦の決定を尊重し支援する。その際に、母乳栄養に関する支援などの情報提供も行う⁶⁾。こうして決定した方針は、その後の授乳婦や乳児の観察結果を

もとに必要に応じて再度 SDM を繰り返し、方針を継続あるいは修正する。

- ④ 平成 31 年に医療用医薬品の添付文書等の記載要領が変更され、新記載要領では、「9.6 授乳婦」の項目には、乳汁移行性、薬物動態、薬理作用、臨床使用経験を基に必要な事項を記載することとされている⁷⁾。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」、「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」を基本として記載されることになり、多くの薬物が有益性投与の記載に変更されている。しかしながら、母乳移行量が少なく安全性情報が十分な薬物であっても、授乳を避けるよう記載されているものが未だ存在する。薬物の授乳中使用の安全性については、信頼できる情報源を活用して収集、確認する必要がある。授乳と薬に関する専門のウェブサイトには、米国国立図書館 (National Library of Medicine) で管理されている LactMed[®]⁸⁾がある。専門書として、「薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳」⁹⁾「Hale's Medications & Mother's Milk」¹⁰⁾「Briggs' Pregnancy and Lactation」¹¹⁾などがあげられる。また、厚生労働省の事業である国立成育医療研究センター妊娠と薬情報センター¹²⁾など授乳相談窓口を設置している専門機関もあり、必要に応じて相談者に紹介することができる。

【文献】

1. Ruud H.J., Verstegen, Philip O. Anderson, Shinya Ito. Infant drug exposure via breast milk. Br J Clin Pharmacol 2022; 88(10): 4311-4327.
2. Joan Younger Meek, Lawrence Noble, and the Section on Breastfeeding. Policy Statement: Breastfeeding and the Use of Human Milk. Pediatrics 2022; 150(1): e2022057988.
3. Hari Cheryl Sachs, Committee On Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. Pediatrics 2013; 132(3): e796-809.
4. Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. N Engl J Med 2000; 343(2):118-26.
5. “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”. 日本精神神経学会 . https://www.jspn.or.jp/modules/advocacy/index.php?content_id=87
6. 授乳離乳の支援ガイド (2019 年改訂版) . 厚生労働省.
7. 厚生労働省：医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について (令和 3 年 6 月 11 日 (令和 5 年 2 月 17 日最終改正) 薬生発 0611 第 1 号)
8. National Library of Medicine: Drugs and Lactation Database (LactMed[®]) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>
9. 伊藤真也, 村島温子 編集; 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳一改定第 3 版, 南山堂, 2020.
10. Hale TW: Medications and Mothers' Milk, 20th ed. Hale Publishing, 2023.
11. Briggs GG, et al: Drugs in Pregnancy and Lactation, 12th ed, Wolters Kluwer

Health, 2022.

12. 国立成育医療研究センター 妊娠と薬情報センターHP 授乳と薬について知 り た い 方 へ
<https://www.ncchd.go.jp/kusuri/lactation/index.html>

D. 考察

妊婦・授乳婦認定/専門薬剤師が在籍し、訓練を受けた全国の拠点病院であっても、現状では 41 施設中母乳中薬物測定が可能な施設は 5 施設 (12%) と少なく、測定薬剤も限定されていた。こうした施設では、検体受け渡しや臨床研究申請など不十分な測定環境整備が課題となり、現状では他施設からの測定依頼に対応できる状況ではなかった。一方で、母乳中薬物測定は 41 施設中 28 施設 (68%) が必要と考えていた。「疾患ガイドラインで推奨されている薬剤の授乳に関する情報が少ない」など、実臨床での課題も指摘された。具体的な薬剤では、抗血栓薬 (DOAC)、睡眠薬、抗体製剤などの免疫疾患治療薬、糖尿病治療薬、降圧薬、精神科系薬剤や抗てんかん薬など、多分野にわたる多くの薬剤に関して、実臨床では濃度測定が必要と考えられていた。

「全国規模での薬物濃度測定が可能な体制づくり」が課題である。今回のアンケートで、単施設では薬物濃度測定系の確立とその維持が困難で、また症例数の確保、倫理委員会や研究発表支援体制などに限界があることが分かった。一方で、円滑な母乳提供や濃度測定、結果を患者へフィードバックいう体制が整えば、多施設共同研究が促進されるという意見も認めた。

「現状の情報提供の在り方」への課題も

確認された。施設内でも職種間差は認められ、正しい情報提供ができていない場面もあった。授乳婦への処方の多くが院外処方であることから、調剤薬局との地域連携のさらなる促進や、薬剤師の資格作りなども今後の検討課題であった。

E. 結論

「全国規模での母乳中薬物濃度測定が可能な体制づくり」を目標に、今後研究調査を推進することが望ましいと思われる。同時に「授乳に関する提言」も、改めて日本小児科学会での審議を依頼したい。

G. 研究発表

論文発表 (書籍)

1. 伊藤直樹；第 1 章 妊娠期の薬物治療.3. 妊娠期の薬物治療による出生児への影響. 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳改訂 4 版. 南山堂. 14-23. 2025 年.
2. 伊藤直樹；第 4 章 医薬品情報サマリー 36. 抗不安薬. 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳 改訂 4 版. 南山堂. 419-429. 2025 年.
3. 伊藤直樹；第 4 章 医薬品情報サマリー 37. 睡眠薬. 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳 改訂 4 版. 南山堂. 430-443. 2025 年.

学会発表 : なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 : なし
2. 実用新案登録 : なし
3. その他 : なし