

I. 妊婦・授乳婦への薬物療法の基本的考え方

A 妊婦への薬物療法の基本的考え方

1) 情報の吟味

薬物の催奇形性と胎児毒性を考える際は、薬物と無関係に起きる奇形発生率、流産率、死産率などを念頭に置き、判断根拠となる情報の特徴を吟味して考察することが肝要である。限られた情報の考察には、薬物疫学、臨床薬理学、薬物の体内動態、発生学などの観点が必要である¹⁾。基本的知識として、薬物の胎盤通過性、催奇形性の絶対感受期、薬物投与経路による血中濃度の違いなどが求められる。

2) 薬物の胎盤通過性

多くの薬物は胎盤を通過し、胎児の血中に移行する。胎盤を通過しやすいのは、分子量の小さい(300~600程度)薬物、pKa値が血液pHに近い塩基性の薬物などである²⁾。

3) 妊娠時期と薬物の影響

受精から神経管の形成が始まる受精後18日までに投与された薬物の影響を受けた受精卵は、流産するか、あるいは完全に修復されて後遺症を残すことはない。しかし例外として、体内に長期間蓄積されるエトレチナート(角化症治療薬)やリバビリン(抗肝炎ウイルス薬)などの薬物は、妊娠成立前の投与であっても、催奇形性のリスクがある³⁾。受精後19日から37日(妊娠2カ月)は器官形成期で催奇形性の絶対感受期あるいは臨界期と呼ばれ催奇形性の点から最も薬物に敏感な時期である。妊娠3~4カ月は催奇形性のある薬物の投与はなお慎重を要する。また、妊娠16週以後の薬物投与では、薬物の毒性が問題となり、胎児・新生児に影響を与える。胎児への有害作用およびその結果として、羊水量減少など胎児環境の悪化、胎児発育不全、胎児機能不全、胎児死亡などが問題となる。また新生児期に薬物残留障害がみられることがある。

「産婦人科診療ガイドライン産科編2017」にはヒトで催奇形性・胎児毒性を示す代表的医薬品が妊娠時期別に整理されており、参考となるので一部改変し引用掲載する(表1, 2)^{4, 5)}。表の注意点として、発生頻度は必ずしも高くないこと、抗悪性腫瘍薬としてのみ用いる薬は除外されていることに留意されたい。

4) 薬物投与経路による血中濃度の違い

同じ薬物でも投与経路により血中濃度が異なり、一般に、①静脈内投与、②経口投与、③局所投与の順で高い。一方、母体血中濃度が高いほど胎盤を通過する薬物量は多くなり、胎児に与える薬物の影響は大きくなる。

表1 ヒトで催奇形性が報告されている主な医薬品

分類	一般名	主な商品名	報告された異常
皮膚角化症治療薬	エトレチナート	チガソン	レチノイド胎児症: 顔面・中枢神経・心血管異常
	ビタミンA (大量)	チョコラA	レチノイド胎児症: 顔面・中枢神経・心血管異常
抗腫瘍・睡眠薬	サリドマイド	サレド	サリドマイド胎芽病: 四肢形成不全・内臓奇形
抗腫瘍・免疫抑制薬	シクロホスファミド	エンドキサン	顔面・四肢奇形
	メトトレキサート	リウマトレックス	メトトレキサート胎芽病: 流産, 頭蓋・顔面奇形
免疫抑制薬	ミコフェノール酸モフェチル	セルセプト	流産, 顔面・四肢・内臓奇形
消化性潰瘍治療薬	ミソプロストール	サイトテック	流産, メビウス症候群, 四肢奇形
抗血栓薬	ワルファリンカリウム	ワーファリン	ワルファリン胎芽病: 軟骨形成不全・中枢神経異常
子宮内膜症治療薬	ダナゾール	ボンゾール	女性外性器の男性化
抗甲状腺薬	チアマゾール	メルカゾール	MMI 奇形症候群: 頭皮欠損・ 臍帯ヘルニア・食道閉鎖
抗てんかん薬	カルバマゼピン	テグレート	神経管閉鎖不全・尿路奇形・心奇形
	トリメタジオン	ミノアレ	胎児トリメタジオン症候群
	バルプロ酸ナトリウム	デパケン	神経管閉鎖不全, 胎児バルプロ酸症候群
	フェニトイン	ヒダントール	胎児ヒダントイン症候群
	フェノバルビタール	フェノバル	口唇・口蓋裂

(日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. 産婦人科ガイドライン産科編 2017. p.72-87⁴⁾, 林 昌洋. 薬事. 2011; 53: 1085-9⁵⁾ より改変)

表2 ヒトで胎児毒性が報告されている主な医薬品

分類	一般名	主な商品名	報告された異常
妊娠中・後期			
抗菌薬	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	第Ⅷ脳神経障害・先天性聴力障害
	テトラサイクリン	アクロマイシン, レダマイシン	歯牙着色, エナメル質形成不全
降圧薬	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	胎児腎障害・無尿・羊水過少・ 肺低形成: ポッター症候群
	アンジオテンシンⅡ受 容体拮抗薬(ARB)	ニューロタン, パルサルタン	胎児腎障害・無尿・羊水過少・ 肺低形成: ポッター症候群
消化性潰瘍治療薬	ミソプロストール	サイトテック	早産
抗血栓薬	ワルファリンカリウム	ワーファリン	胎児発育不全, 軟骨形成不全
妊娠後期			
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	インダシン, ボルタレン	動脈管収縮・肺高血圧, 羊水過少, 新生児壊死性腸炎

(日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. 産婦人科ガイドライン産科編 2017. p.72-87⁴⁾, 林 昌洋. 薬事. 2011; 53: 1085-9⁵⁾ より改変)

5) 医療者の対応

以上の基本的知識を踏まえて、個別の医薬品添付文書と胎児に対する薬物の危険度評価など医学的根拠のある情報をもとに、薬物療法が必要な病態、薬物の有益性と有害作用を妊婦に十分説

明したうえで薬物療法を行うことが肝要である。そのためには、妊婦の主治医による薬物治療の必要性和薬剤師による使用上の注意情報を共有した連携診療が重要である。

B 授乳婦への薬物療法の基本的考え方

1) 母乳育児の継続重視

母乳育児中に母親が薬物療法を必要とする場合は、薬物療法の必要性和有害作用の説明に加えて、母乳育児の有益性和母乳を中止した場合の不利益を説明することも必要である。授乳婦の薬物療法では、乳児への影響を最小限にしたうえで、できるだけ授乳を継続することが望ましい⁶⁾ (表 3)。

2) 薬物の母乳移行

大部分の薬物は授乳中に投与しても母乳への移行はわずかな量であり、有害ではないといわれている。高分子化合物の母乳移行は制限されるが、多くの薬物は分子量が 250~500 にあり、母乳移行が可能である。母乳移行しやすいのは、弱塩基性薬物、脂溶性薬物、血漿タンパク結合率が低い薬物などである。乳児に移行する量は、通常では母親に投与された薬物量の 1% 以下である。乳児の 1 日薬物摂取量は、母乳中の濃度と 1 日哺乳量との積であり、薬物の影響を評価する指標となる。また、相対的乳児薬物投与量 (relative infant dose: RID) は薬物投与量を母と

表 3 薬物療法時の母乳育児支援

-
- 授乳婦の薬物療法に必要な視点
 - ①乳児への影響を最小限にする
 - ②できるだけ母乳育児を継続する
-
- 授乳婦の薬物療法で必要な説明
 - ①薬物療法の必要性
 - ②薬物の有害作用
 - ③母乳育児のベネフィット
 - ④母乳を中止した場合の不利益
-

表 4 薬物の母乳・乳児への移行

-
- 母乳に移行しやすい薬物
 - ①分子量の小さい (MW500 以下) 薬物
 - ②弱塩基性薬物
 - ③脂溶性薬物
 - ④血漿タンパク結合率が低い薬物
 - ⑤半減期 (T1/2) の長い薬物
 - ⑥中枢神経に作用する薬物
-
- 授乳児への薬物移行量
 - ①母乳中濃度は母体血中濃度と M/P 比で算出され、乳児の 1 日薬物摂取量 (母乳中濃度×1 日哺乳量) を指標とすると、乳児への移行は母親に投与された薬物量の通常 1% 以下である
 - ②相対的乳児薬物投与量 (RID) は薬物投与量を母親と児の体重で標準化して評価する指標であり、RID 10% 未満であれば、一般的に安全とみなされる (多くの薬物の RID は 1% 未満)
-

児の体重で標準化して評価する指標であり、10%未満であれば、一般的に安全とみなされる。成書におけるRIDは、母親の体重が70kg、哺乳量が150mL/kg/日のモデルケースで計算されている。実際には、多くの薬物のRIDは1%未満である(表4)⁶⁾。

3) 薬物投与のリスク評価

日本の薬物添付文書には、主に動物実験の結果に基づき、「授乳を避けること」「授乳を中止させることが望ましい」「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること」などと記載されている。しかし、同じ薬物でも米国では、ヒト授乳婦の臨床研究で「母乳からは薬物が検出されなかった」もの、書籍「Drugs in Pregnancy and Lactation」³⁾で「授乳と両立」と評価しているものがあり、日本とは対応が異なっている。ヒトの母乳移行情報、乳児への有害性情報を根拠として臨床判断することが望ましい。

4) 薬物投与における注意事項

米国小児科学会(American Academy of Pediatrics: APP)の指針(2001~2009)⁷⁾では、授乳婦に薬物を投与する際に考慮すべきこととして、①薬物療法が本当に必要な場合は、小児科医と授乳婦の主治医が相談して何を選択するかを決めること、②最も安全な薬物を選ぶこと、③乳児に危険性がある薬物の場合は、乳児の薬物血中濃度測定を検討すること、④乳児への薬物の影響を最小にするために、授乳直後か、または乳児が眠る直前に薬物を服用すること、などが挙げられている。しかし、乳汁中の薬物濃度のピークを避けることは難しく、乳児の薬物摂取量が少なくかつEIやRIDが10%未満の多くの薬物では、薬物濃度のピークを考慮する必要はない。

5) 授乳中に注意を要する薬剤

授乳中に注意を要する薬物を以下に述べる⁶⁾。

① 抗悪性腫瘍薬

抗悪性腫瘍薬による母親のベネフィットは大きく、有害事象によるリスクとのバランス評価は他の薬物とは異なる。母乳からの抗悪性腫瘍薬曝露のレベルは、妊娠中治療の胎児曝露レベルよりはるかに小さい。胎児発育・発達に問題がない場合は、抗悪性腫瘍薬治療中に母乳栄養を開始して継続することは可能である。また、シスプラチンやドキシソルビシンは消化管からの吸収がほとんど認められない薬であり、母乳栄養との両立が可能である。症例ごとに母親のQOL、抗悪性腫瘍薬のリスクと母乳育児のベネフィットを考慮することが必要である。

② 放射性アイソトープ

核種の生物学的半減期と乳汁移行の程度により母乳中断期間は異なる。一般に半減期の5~10倍に相当する期間は授乳を中止する。¹³¹Iとイオン化ヨウ素は、腺房細胞の膜にあるポンプ・システムにより乳汁中に取り込まれ濃縮される。治療目的の¹³¹Iは1カ月以上の中断が必要である。一方、造影剤のオムニスキャン(カドジアミド水和物)は、半減期77分、母乳移行は母体投与量の0.04%以下、経口では吸収されないので授乳は可能である。

③ 乳児の曝露レベルが高くなる薬

薬物曝露指数(EI)が10%を超えるクリアランスが低い薬物として、抗てんかん薬のフェノバルビタール、エトスクシミド、プリミドン、気管支拡張薬のテオフィリン、気分安定薬のリチ

ウム、などがある。母親への薬物投与後、注意深く乳児を観察することが重要である。

④ 母乳分泌に影響する薬

ドパミン受容体刺激（作動）薬のプロモクリプチンメシル酸塩（パーロデル）やカベルゴリン（カバサル）はプロラクチン分泌を抑制する薬であり、パーキンソン病や乳汁漏出症を適応とする。母乳分泌抑制を目的とする以外は、代用薬の使用が望ましい。経口避妊薬など女性ホルモン製剤はプロラクチンの作用を抑制するため産後1カ月までは母乳育児の確立を妨げるリスクがある。一方、ドパミン受容体拮抗薬のメトクロプラミド（プリンペラン）やドンペリドン（ナウゼリン）は嘔吐などの消化器症状調節に使用されるが、副作用としてプロラクチン分泌を増強し乳汁分泌を促進する。スルピリド（ドグマチール）などの向精神薬にも副作用として高プロラクチン血症をきたすものが少なくない。

6) 医療者の対応

医学的根拠のある情報をもとに授乳婦の主治医と小児科医、薬剤師が相談し、授乳婦に薬物の必要性和乳児への影響をよく説明したうえで、できるだけ授乳を継続し乳児への影響を最小限にする努力をして薬物療法を行うことが肝要である。また、授乳を継続することができない場合は、母子接触による安定した情緒の育成や愛着の形成に配慮する医療者のサポートが必要である。

C 評価情報資料の使い方

1) 日本の医薬品情報

医療者の医薬品情報は一般に「添付文書」と「インタビューフォーム」からえられる。日本の医薬品添付文書は、薬事法に法的根拠をもつ唯一重要な情報資料であり、インターネット（医薬品医療機器総合機構 <http://www.info.pmda.go.jp/index.html>）で最新の添付文書を入手できる。「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の注意記載要領は、厚生省通知（平成9年4月25日）に基づき、A（データ）、B（理由）、C（注意対象期間）、D（措置）を適宜組み合わせたものを基本とし、さらに追加する情報がある場合には、その情報を記載することが定められている。また、現在検討中の改正案では、「原則禁忌」と「慎重投与」の廃止、および「妊婦、産婦、授乳婦への投与」が廃止され、新設される「特定の患者集団への投与」の項の中に「妊婦」、「授乳婦」の項が設けられる。医薬品添付文書には、「動物実験で催奇形作用が報告されているので、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい」あるいは「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こと」など使用上の注意のみが記載されており、投与や使用の是非は医療者の裁量に任されている。「産婦人科診療ガイドライン産科編2017」には妊娠中・授乳中の医薬品投与に関する情報がCQ104として掲載されており、標準的治療指針として参考にされたい。

2) 海外の医薬品情報

海外の医薬品添付文書には、妊婦への薬物投与に関し薬物胎児危険度分類基準が示されている。1978年にスウェーデン基準、1979年に米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: