

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) 薬物情報の吟味

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おき、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、脂溶性の薬物、血漿蛋白結合率が低い薬物、pKa値が血液pHに近い弱塩基性の薬物などである²⁾。

3) 妊娠時期と薬物の影響

受精後18日目以前に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。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。胎児毒性として、胎児発育抑制、羊水量減少など胎児環境の悪化、胎児機能不全、子宮内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見られることがある。

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。

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、妊婦の主治医と薬剤師が相談し、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。

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、母乳育児の利点と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、血漿蛋白結合率が低い薬物である。乳児に移行する量は、母親に投与された薬物量の通常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、影響を評価する指標となる。

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、「授乳をさけること」「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、米国小児科学会（American Academy of Pediatrics：AAP）で「授乳可能」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

AAPの勧告⁴⁾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、または児が眠る直前に薬物を服用すること、の4項目を挙げている。また、授乳中の薬物使用基準が示されている（表1）。

5) 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」から得られる。日本の

表1 AAPの授乳中の薬物使用基準

①授乳中は禁忌の薬物	シクロホスファミド、シクロスポリン、ドキソルビシン、メトトレキサートなどの抗癌剤・免疫抑制剤、コカイン、リチウム、放射性ヨードなど
②乳児への影響はわからないが、心配される薬物	抗精神病薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、アミオダロン、クロラムフェニコール、メトクロプラミド、メトロニダゾール、チニダゾールなど
③特定の乳児に影響があり、注意して投与する薬物	アスピリン、クレマスチン、フェノバルビタール、プリミドン、スルファピリジンなど
④授乳中にも使用できる薬物	ペニシリン系、セフェム系、エリスロマイシン、クリンダマイシン、ストレプトマイシン、カナマイシンなどの抗生物質 アセトアミノフェン、インドメタシン、イブプロフェンなどの消炎鎮痛薬 ヒドララジン、カプトリル、メチルドーパ、ニフェジピン、スピロノラク톤などの降圧薬 チオウラシル、メチマゾールなどの抗甲状腺薬 その他ジゴシン、プレドニン、ワーファリンなど

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（表2）、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。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せられている。

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：FDA）のリスクカテゴリー、1989年にオーストラリア医薬品評価委員会（Australian Drug Evaluation Committee：ADEC）の分類などが示された。米国FDA分類は、ヒトあるいは動物における研究結果のエビデンスに基づいていることに特徴があり、オーストラリア分類は、ヒトに関するデータとして過去の使用経験を重視していることに特徴がある⁵⁾。また、授乳婦への薬物投与に関しては、米國小児科学会（AAP）の指針、WHOの分類が示されており、書籍「Drugs in Pregnancy and Lactation」や「Medications and Mothers' Milk」の分類が使用されている。

3) 総合的リスク分類

本書では、医薬品添付文書とインタビューフォームの情報に加えて、妊婦の薬については、米国FDA分類、オーストラリア分類、書籍「妊娠と薬（薬業時報社）」の分類、授乳婦の薬については、AAPの分類、WHOの分類、書籍「Medications and Mothers' Milk（Pharmasoft

表2 わが国の医薬品添付文書における妊婦，産婦，授乳婦等への投与に関する「使用上の注意」の表現方法

A (データ)	B (理由)
1 本剤によると思われるヒトの奇形の症例報告がある場合	→ 1 催奇形性を疑う症例報告があるので、
2 奇形児を調査したところ、母親が妊娠中に本剤を投与された症例が対照群と比較して有意に多いとの報告がある場合	→ 2 奇形児を出産した母親の中に本剤を妊娠中に投与された例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告があるので、
3 妊娠中に本剤を投与された母親を調査したところ、奇形児出産例が対照群と比較して有意に多いとの報告がある場合	→ 3 本剤を妊娠中に投与された患者の中に奇形児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告があるので、
4 妊娠中に本剤を投与された母親から生まれた新生児に奇形以外の異常が認められたとする報告がある場合	→ 4 新生児に〇〇を起こすことがあるので、
5 母体に障害はないが胎児に影響を及ぼすとの報告がある場合	→ 5 胎児に〇〇を起こすことがあるので、
6 妊婦への投与は非妊婦への投与と異なった危険性がある場合	→ 6 〇〇を起こすことがあるので、
7 妊娠中に使用した経験がないか又は不十分である場合	→ 7 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、
8 薬物がヒトの乳汁に移行し、乳児に対し有害作用を起こすとのデータがある場合	→ 8 ヒト母乳中へ移行する（移行し〇〇を起こす）ことがあるので、
9 動物実験で乳汁中に移行するとのデータがある場合	→ 9 動物実験で乳汁中に移行することが報告されているので、
10 動物実験で催奇形性作用が認められている場合	→ 10 動物実験で催奇形性作用が報告されているので、
11 動物実験で催奇形性以外の胎児（新生児）に対する有害作用が認められている場合	→ 11 動物実験で胎児毒性（胎児吸収…）が報告されているので、

C (注意対象期間)
1 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には
2 妊婦（一カ月以内）又は妊娠している可能性のある婦人には
3 妊娠後半期には
4 妊娠末期には
5 授乳中の婦人には

D (措置)
1 投与しないこと
2 投与しないことが望ましい
3 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
4 減量又は休薬すること
5 大量投与を避けること
6 長期投与を避けること
7 本剤投与中は授乳を避けること
8 授乳を中止させること

(医療用医薬品の使用上の注意記載要領 [平成9年4月25日薬発607号])

Publishing)」の分類，書籍「授乳婦と薬（じほう）」の分類を評価資料として掲載し，これらの情報の総合的判断により総合的リスク分類を試みた。

■文献

- 1) 林 昌洋. くすりの催奇形性・毒性を考えるうえでの基礎知識. 産と婦. 2007; 74: 258-69.
- 2) 菅原和信. 薬物の胎盤通過, 母乳への移行動態. 臨婦産. 2003; 57: 650-5.
- 3) 杉本充弘. 授乳婦と薬物治療. 月刊薬事. 2006; 48: 175-80.
- 4) Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics. 1994; 93: 137-50.
- 5) 濱田洋実. 医薬品添付文書とFDA分類, オーストラリア分類との比較. 産と婦. 2007; 74: 293-300.

〈杉本充弘〉

D. 医薬品各論について

日本国内においては医薬品添付文書が唯一法的根拠となり得る情報であり，医薬品使用時には厳守すべき内容である。しかし，妊婦，授乳婦への情報提供にあたる臨床現場においては，医薬品添付文書の記載内容だけでは十分対応できない状況が多く，このような場合主に海外情報，評価を参考として対応しているのが現状である。多忙な現場での情報検索や，内容の把握，評価となると日常業務の中では困難なことが多い。本書の医薬品各論はこの現状を考慮し，臨床現場でいかに迅速に，現在参考可能な信頼性の高い情報を入手し，活用するかという視点で構成している。詳細な情報内容については参考書籍，文献等を参照されたい。

妊娠については米国食品医薬品局（FDA）の Pregnancy Categories，オーストラリア医薬品評価委員会（ADEC）の分類，授乳については米国小児科学会（AAP），世界保健機構（WHO）の授乳と母体の薬物療法に関する勧告，Thomas W.H.の Medications and Mothers' Milk（MM）の分類を参照し，医薬品ごとに，各文献の分類基準内容を一覧に作成した。さらに簡便な指標として本書独自の総合分類を設け冒頭に表記した。この分類は絶対的なものではないが，臨床現場で迅速に評価を判断する指標として設けたものである。また，統合分類が必ずしも通常の一般の見解に一致しない場合があることをご承知頂きたい。分類基準に関わらず，通常は妊娠中に使用可能とされている医薬品について総合分類に付記した。医薬品添付文書記載，各文献における分類基準，表記内容を十分確認された上で，活用することが望ましい。

利用の手引

1) 記載項目

- 一般名
- 医薬品名・規格単位
- 薬効分類
- 総合分類（本書分類）

	分類	基準
妊娠		
授乳		