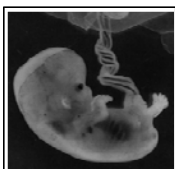


妊婦・授乳婦への薬物療法

～ 胎児リスク評価と妊婦服薬カウンセリングの実際 ～



日本病院薬剤師会
妊婦・授乳婦専門薬剤師部門長
虎の門病院
薬剤師長 林 昌洋

妊娠期の医療用語を正しく使う

医療用感冒薬 1g(1包)中の配合成分

サリチルアミド	270 mg
アセトアミノフェン	150 mg
メチレンジサリチル酸プロメタジン	13.5mg
無水カフェイン	60 mg

添付文書、使用上の注意、妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦(12週以内あるいは妊娠末期)又は妊娠している可能性のある婦人には、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こと。
サリチル酸製剤(アスピリン等)では動物実験(ラット)で催奇形作用が、また、ヒトで妊娠末期にアスピリンを投与された患者およびその新生児に出血異常があらわれたとの報告がある。
- (2) 妊娠末期のラットにアセトアミノフェンを投与した試験で弱い胎児の動脈管収縮が報告されている。

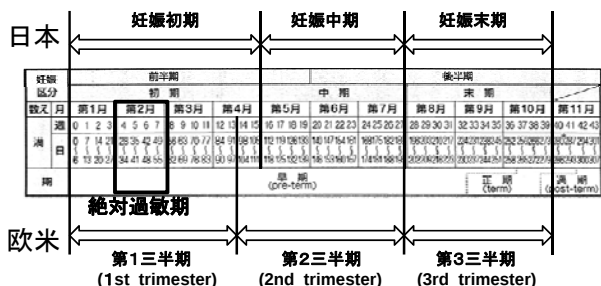
医療用感冒薬 1g(1包)中の配合成分

サリチルアミド	270 mg
アセトアミノフェン	150 mg
メチレンジサリチル酸プロメタジン	13.5mg
無水カフェイン	60 mg

添付文書、使用上の注意、妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦(12週以内あるいは妊娠末期)又は妊娠している可能性のある婦人には、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こと。
サリチル酸製剤(アスピリン等)では動物実験(ラット)で催奇形作用が、また、ヒトで妊娠末期にアスピリンを投与された患者およびその新生児に出血異常があらわれたとの報告がある。
- (2) 妊娠末期のラットにアセトアミノフェンを投与した試験で弱い胎児の動脈管収縮が報告されている。

国内外の妊娠時期の分類



添付文書の使用上の注意 妊婦・産婦・授乳婦の項の記載要領

- ①用法及び用量、効能又は効果、剤形等から妊婦、産婦、授乳婦等の患者に用いられる可能性があつて、他の患者と比べて、特に注意する必要がある場合や、適正使用に関する情報がある場合には、必要な注意を記載すること。また、投与してはならない場合は禁忌の項にも記載すること。
- ②動物実験、臨床使用経験、疫学的調査等で得られている情報に基づき、必要な事項を記載すること。

※ 厚生省薬務局長通知薬発第607号1997年4月25

添付文書の使用上の注意 妊婦・産婦・授乳婦の項の記載要領

- 外用剤等の一部の医薬品では、「妊婦・産婦・授乳婦の項」の記載が無いものもある。
⇒ 「必要な注意」が無いと判断されると、記載がない。
.....情報論として、分かりにくい。(私見)
- 「必要な注意を記載」と規定されているために、『使用しても先天異常との関連は認められなかった』とのデータは、記載されにくい。

薬物の胎児リスクを評価する

妊婦さんから、
『妊娠中でも、この風邪薬は大丈夫ですか？』
と、尋ねられたら.....

- ・ 最もこたえ難いのは、胎児への影響
- ・ 妊婦を対象とした臨床試験は、倫理的配慮から行われない。
- ・ 個別医薬品情報が乏しく
添付文書の記載は、妊婦への投薬の一般論に留まるケースが多い。



催奇形性の証明 (Shepard, 1994)

催奇形因子である **コホート研究**

母体がその因子に曝露された妊娠において、異常の発生頻度が自然発生より増加していることを示す、あるいは奇形児の母親で正常児の母親よりも頻繁に曝露されたことを示す必要がある。

症例・対照研究
先入観の入らない公平な資料を得ることは難しい。

医療用感冒薬の配合成分に関するコホート調査

サリチルアミド

妊娠第1三半期に使用した744例の妊婦、並びに妊娠中のいずれかの時期に服用した1,623例の妊婦の出産した児に、先天異常との関連は認められなかった。

アセトアミノフェン

妊娠第1三半期に使用した697例の妊婦の出産した児に、先天異常との関連は認められなかった。

メチレンジサリチル酸プロメタジン

妊娠第1三半期に使用した114例の妊婦、並びに妊娠中のいずれかの時期に服用した746例の妊婦の出産した児に、先天異常との関連は認められなかった。

無水カフェイン

カフェイン含量の目安 : コーヒー 100mg
インスタントコーヒー 65mg

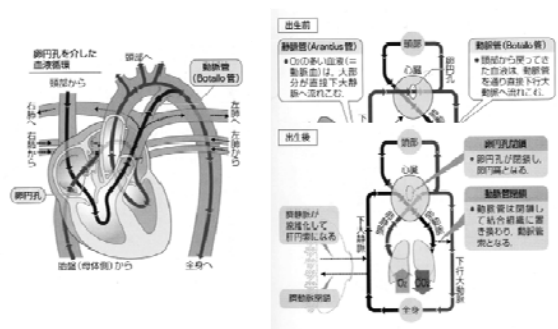
妊娠中の服薬と胎児への影響

- 妊娠中の服薬により、胎児に有害作用を及ぼす薬剤がある。
- 「妊娠中は、全ての薬剤が危険！」という訳ではない。
- 妊婦と胎児を対象とした臨床研究は、倫理的配慮から行われない。(容認されない)
- 妊娠中の服薬と胎児への影響を検討するための最も信頼性の高い根拠は、疫学調査である。
- 医師、助産師、薬剤師が、胎児危険度情報を共有し、「治療」並びに「妊婦支援」にあたる必要がある。

薬物の胎児リスクを評価する

基礎と臨床のデータを統合し正しく評価

胎児循環の特殊性と動脈管



常用量抗炎症薬のラット動脈管収縮作用

動脈管収縮度	動脈管内径 主肺動脈内径	抗炎症薬
高度	0.4~0.7	インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸、フルビプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、イブプロフェン
中等度	0.7~0.9	スリンダク、ピロキシカム、フェニルブタゾン、サリチル酸コリン、フルフェナム酸アルミニウム、チアプロフェン酸、ベタメタゾン
軽度	0.9~1.0	アスピリン、スルピリン、アセトアミノフェン、フェナセチン、アミノピリン、アンチピリン、塩酸チアラミド、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン
なし	1.0~1.1 対照:1.05±0.02	サリチルアミド、塩酸ペンタミジン、メピリゾール

※ 門間和夫, 他: 動脈管とプロスタグランジン, 産婦人科の世界, 34, 1982より引用、一部改変

薬物の胎児リスクを評価する

基礎データを正しく理解する

動物の生殖試験から分かること(1)

- 人で、催奇形性が認められる薬物は、いずれかの動物で催奇形性が認められる。
- 複数の動物種で生殖試験を実施することにより、人での次世代毒性を、ある程度予見し回避することができる。
- 臨床は、基礎系の生殖試験により、実在する胎児リスクから、ある程度守られている。

動物の生殖試験から分かること(2)

- 人に近い「サル」において、催奇形性に関する陽性反応率が、最も高いわけではない。
- 一方、非陽性反応に関しては、「サル」が最も高い非陽性率を示す。
- 陽性反応率は、ラット、あるいはマウスで高く80%から85%である。
- 動物実験では、種差を考慮して10倍、安全係数として10倍、合わせて臨床投与量の100倍程度の投与量まで増量されることが多い。
- 母動物毒性により二次的に発生する胎仔毒性と、薬物による直接的胎仔毒性を判別する必要がある。

薬物の胎児リスクを評価する

生殖試験の結果のみで臨床判断せずに
ヒト薬剤疫学データを正しく評価する

特口抗真菌剤
【処方せん医薬品】

イトリゾール[®]カプセル 50

ITRAIZOLE[®] Capsules 50
イトラコナゾールカプセル

※投与量は医師の処方せんにより使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 1) ビタミンK、セネシジン、ペリジジン、トリアゾラム、シンバスタチン、アゼルニシジン、ニゾルグビン、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、バルグナフィル、エプレレノン、プロパノセリン、シルデナフィル（レバチオ）、タダフィラ（アドシルカ）を投与中の患者（相互作用の回避）
- 2) 本剤の成分に対して過敏性の既往歴のある患者
- 3) 重篤な肝疾患の患者、既往歴のある患者
[「不可逆的な肝障害に陥っているおそれがある。」]
- 4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
[「妊娠、産後、授乳期等への投与」の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験（ラット³⁰⁾、マウス³¹⁾）で催奇形性が報告されている。]

イトラコナゾール に関する 疫学調査

First-Trimester Itraconazole Exposure
and Pregnancy Outcome:
A Prospective Cohort Study of Women Contacting Teratology
Information Services in Italy

Matteo Di Santis¹, Gianantonio E. Cesari², Ambrosini G., Straface G., Clementi M.
First-Trimester Itraconazole Exposure and Pregnancy Outcome: A Prospective Cohort Study of Women Contacting Teratology Information Services in Italy

ABSTRACT

Itraconazole (itraconazole) is a triazole antifungal agent. It is used to treat various fungal infections. However, its use during pregnancy is controversial. This study aimed to evaluate the pregnancy outcome of women who contacted teratology information services (TIS) in Italy during the first trimester of pregnancy after itraconazole exposure. The study included 163 women who contacted TIS in Italy during the first trimester of pregnancy after itraconazole exposure. The study found that the frequency of both spontaneous and induced abortions was higher in the exposed cohort than in a comparison group in this study, although both groups contacted the teratogen information services at similar times in pregnancy.

First-Trimester Itraconazole Exposure and Pregnancy Outcome A Prospective Cohort Study of Women Contacting Teratology Information Services in Italy

イトラコナゾールに関する疫学調査

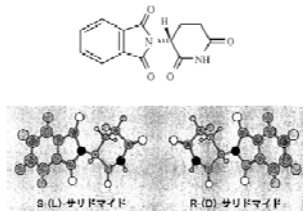
Congenital anomalies were reported no more frequently than expected among 163 infants whose mothers were treated with itraconazole during the first trimester of pregnancy in a study performed through Italian teratogen information Services .
The frequencies of both spontaneous and induced abortions were higher in the exposed cohort than in a comparison group in this study, although both groups contacted the teratogen information services at similar times in pregnancy.

De Santis M, Di Gianantonio E, Cesari E, Ambrosini G, Straface G, Clementi M: First-trimester itraconazole exposure and pregnancy outcome: a prospective cohort study of women contacting teratology information services in Italy. Drug Saf 32(3):239-244, 2009.

薬物の胎児リスクを評価する

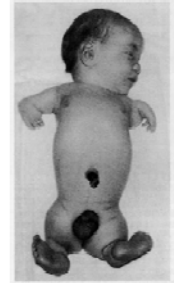
危険な薬物とその根拠を正しく理解する

妊娠中の服薬により胎児への 催奇形性が認められている薬剤



サリドマイド胎芽病

- 四肢奇形**：短肢症、無肢症
(両側性で、程度も対称性)
指低形成、指欠損
- 顔面**：耳介奇形、外耳道閉鎖、
感音声難聴、顔面神経麻痺
- 内臓奇形**：先天性心奇形、胆道閉鎖、
胆嚢・虫垂欠損、鎖肛
- その他**：精神発達遅滞、自閉症



サリドマイドの歴史

- 1957年 西ドイツで発売
- 1958年 イギリス、日本で発売
- 1959年 1958年11月10日生まれの短肢症の女児の報告
(Weidenbach)
- 1960年 ドイツ小児科学会で短肢症の児の報告
(Pfeiffer & Kosenow)
- 1961年11月 レンツ警告
(奇形発生と妊娠初期サリドマイド服用の関連指摘)
- 1961年 西ドイツ(11月)、イギリス(12月)回収
- 1962年9月 日本で回収(回収完了は1963年末とされる)

※ 我が国の発症患者中生存者309例
(土屋, 先天異常22(3)241)

日常診療で遭遇する催奇形の リスクが高い薬剤

リスクの高い薬剤を知る



催奇形性が問題となる薬物(1)

商品名	一般名	危険度と情報
サレド	サリドマイド	5点 (+++)
レブラミド	レナリドマイド	5点 (+)
ミノ・アレピアチン	トリメタジオン	5点 (+++)
アレピアチン錠	フェニトイン	5点 (+++)
デパケン錠	バルプロ酸ナトリウム	5点 (+++)
フェノバル錠	フェノバルビタール	4点 (+++)
マイソリン錠	プリミドン	4点 (++)
テグレート錠	カルバマゼピン	4点 (+++)
エクセグラン錠	ゾニサミド	3~4点 (±~+)
ワーファリン錠	ワルファリン	5点 (+++)
チガソンCap	エトレチナート	5点
チョコラA錠	ピタミンA	0~5点 (+~++)
ベサノイドCap	トレチノイン	5点

催奇形性が問題となる薬物(2)

商品名	一般名	適応症
レベトール	リバビリン	抗ウイルス薬
サイトテック錠	ミソプロストール	NSAID潰瘍治療薬
コルヒチン錠	コルヒチン	痛風発作緩解薬
リウマトレックスCap	メソトレキサート	抗リウマチ薬
ボンゾールCap	ダナゾール	子宮内膜症治療薬
卵胞・黄体ホルモン配合剤		
リーマス錠	炭酸リチウム	躁病治療薬
ストレプトマイシン・カナマイシン		アミノ配糖体系抗結核薬
カフェルゴット錠	酒石酸エルゴタミン	片頭痛治療薬

催奇形性が問題となる薬物(3)

商品名	一般名	適応症
(妊娠後期)		
レニベース錠、他	エナラプリル、他	ACE阻害剤
ニューロタン錠、他	ロサルタン、他	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤
ミノマイシン錠	ミノサイクリン	テトラサイクリン系 抗生物質

先天異常の原因を知る

ヒトにおける先天異常の推定原因

推定原因	合計のパーセンテージ
遺伝因子	
常染色体遺伝性疾患	15 ~ 20
細胞遺伝学的問題	5
環境因子	
母体のコンディション	4
母体の感染症	3
機械的胎児環境(変形)	1 ~ 2
化学物質/薬/放射線	< 1
未知	65

Modified from Chemically induced birth defects

ヒトにおける先天異常の推定原因

- ヒトの先天異常の原因では、染色体の異常が最も多く、20~25%程度存在している。
- 薬物・化学物質が原因となる先天異常は、1%程度である。
- ただし、人為的な先天異常となるため、医療関係者にとって、問題意識が高い。
- 母体環境、母体の感染症が、先天異常の原因となることがある。……母体は胎児の発育環境であり、母体の健康は胎児発育へ良い効果をもたらす。
- 先天異常の原因のうち、60%は医学的に未知である。……未知であることも含めて、生命倫理に配慮した医療人としての対応が求められる。

母体コンディションの影響を知る

妊娠初期の母体高血糖の影響

HbA1c(%)	症例数	奇形発生率(%)
< 6.9	19	0
7 ~ 8.5	39	5.1
8.6 ~ 9.9	35	22.9
> 10	23	21.7

妊娠糖尿病スタンダード、藤田富雄・豊田長康編、金芳堂 2002

母体感染症の影響を知る

風疹（Rubella virus）

<胎内感染>

- CRSの発生頻度は報告により差があるが、Grillnerらによると、妊婦の初感染が妊娠4週まででは50%以上と高率であることが報告されている。その後8週までで40～50%、12週までで30～40%、16週までで10～30%、20週までで数%でCRSが発生する。
- Endersらによると、発疹が最終月経後11日までに出現したものは胎内感染がないとされている。

[先天性風疹症候群(CRS:congenital rubella syndrome)]

種元智洋, 他: 胎児感染と子宮内発育遅延, 産科と婦人科・第75巻・8号

胎児リスク評価の尺度をイメージする

妊婦の服薬と胎児リスクの評価において座標軸と指標を持つ

- 自然の奇形発生率は、2～3%。
- 風疹ウイルス(ワイルド株)による妊娠初期感染による先天異常の発生率は50%以上。
- 抗てんかん薬による形態的な先天異常の発生率は、10%程度。
- 服薬カウンセリングを担当する妊婦における形態的な先天異常の発生率は?
- 評価の座標軸上に、自然の奇形発生率2～3%、抗てんかん薬による奇形発生率10%、風疹感染による50%を置いて、自らが担当する薬物のリスクを評価する。

「ワイルド株」と「ワクチン株」の違いを知る

風疹ワクチン

ワイルド株ワクチン
生製風疹ワクチン 薬液 乾化ワクチン(1)
乾化風疹生風しんワクチン
(TO-934株)
DRIED LIVE ATTENUATED RUBELLA VACCINE
(TO-934 STRAIN)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- (2) 症候報告について、接種前に必ず問診、検温及び診察(視診、聴診等)によって健康状態を調べること。
- (3) 本剤は妊娠可能な婦人においては、あらかじめ約1か月間避妊した後に接種すること、及びワクチン接種後約2か月間は妊娠しないように注意すること。

【接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)】
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- (4) 明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受けている者(「相互作用」の項参照)
- (5) 妊娠していることが明らかな者
- (6) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

風疹ワクチン

- 米国風疹ワクチンレジストリーをはじめ、英国、スウェーデン、ドイツのデータベースに登録された、妊娠前3ヶ月から妊娠中に不注意に風疹ワクチンを接種された女性の出産結果がCDCにより解析されている。接種された風疹ワクチン株は、HPV-77、Cendehill、RA27/3などの株であった。これらの女性から産まれた児680例に、先天性風疹症候群は認められなかった。

CDC. Notice to readers: revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. *MMWR* 2001; 50 (No. 49): 1117.

根拠に基づいて 薬物の催奇形性を評価する

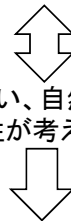
医薬品の催奇形性情報とその評価

- ・ 妊婦を対象とした薬剤疫学的な研究
- ・ 妊婦症例報告
- ・ 薬物動態～胎盤通過性
- ・ 催奇形メカニズムの解明と関連情報
- ・ 生殖発生毒性試験



服薬した母親の児に先天異常を 認めた

- 薬剤に起因して、先天異常が発生した可能性が考えられる。
- 薬剤と関連のない、自然発生的な先天異常が発生した可能性が考えられる。
- 個々の症例だけでは、薬剤と先天異常の関連を確認することが出来ない！



生殖のベースラインリスクを知る 先天異常の発現頻度

通常妊娠での奇形の発生率は？



通常妊娠、薬物を服用していない健康妊婦であっても、出生時に気づく奇形発生率は約1～3%あります。その後に明らかになってくる異常（精神遅滞など）を含めると、自然発生頻度として先天異常リスクは3～5%程度存在します。どの妊婦にもこのリスクは等しく存在します。

先天異常の原因薬物が
因果関係进行评估する

薬物の催奇形性に関して……

生殖には自然発生的なリスクが存在

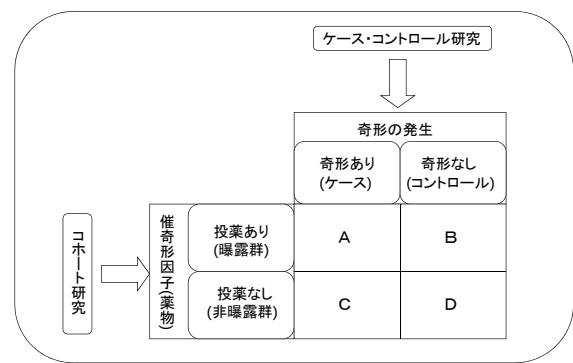


服用した母親の児に異常が認められた
場合でも、それだけでは因果関係を
特定できない

エビデンスのレベル

- (高) ■ 無作為化比較試験
(倫理的配慮から、通常は実施困難)
- ↓
- コホート研究
■ ケース・コントロール研究
■ ケースシリーズ
- (低) ■ 症例報告
- 妊娠と薬で
入手しうる
データ

コホート研究 と 症例対照研究



コホート研究

- 薬物使用妊婦群と薬物非使用妊婦群の出生児に関する先天異常の発生頻度の比較
- 因果関係を検証できる
- 複数の評価指標を解析可能 (先天異常、発育、流産、早産、等)
- 発現頻度が評価できる
- バイアス、交絡要因をある程度排除できる
- 時間・コストがかかる

ケース・コントロール研究

- 奇形を有する児の母親群 (ケース) と健常児の母親群 (コントロール) の、妊娠中の薬物使用率の比較
- 頻度の低い奇形について検出可
- 先天異常データが構築されていれば、調査自体は容易で迅速
- リコールバイアス、交絡因子 (例: アルコール・母胎感染、等) の影響の可能性が内在

バルプロ酸と二分脊椎

- フランス・リヨンの先天奇形監視機構の調査
146例の二分脊椎患者が登録。このうち9例(6.2%)が、バルプロ酸400~2,000mg/日を妊娠初期に服用していた
- 二分脊椎以外の先天奇形により登録された6,616例のうちバルプロ酸を服用していたのは21例(0.32%)であった
- 二分脊椎を生ずる危険度の比率は1:20.6で統計的に有意であると述べられている

妊婦情報の評価

- ケースシリーズ研究
薬物曝露を受けた複数の患者を集めたもの
 - 症例報告
イベントについての報告が多い
(異常があると報告する傾向)
- ⇕
- 早い段階で影響を感知できる可能性
例) サリドマイド、ワルファリン

抗ウイルス化学療法剤
ゾビラックス錠200
ゾビラックス錠400
Zovirax[®] tablets
アシクロビル錠

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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こと。
[動物実験(ラット)の妊娠10日目、母動物に腎臓害のあらわれる大量(200mg/kg/day以上)を皮下投与した実験では、胎児に頭部及び尾の異常が認められたと報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。
[ヒト母乳中への移行が報告されている(「薬物動態」の項参照)。]

アシクロビルに関するレジストリー研究

- 製薬企業とCDCの支援によるグループにより、The Acyclovir in Pregnancy Registryの1984-1999年に集められたデータでは、妊娠中にアシクロビルを使用し、プロスペクティブに追跡され結果の分かっている妊婦1234例と1246例の出生児について公表されている。第1三半期に曝露されたものが756例(双子7組)、第2三半期に曝露されたものが197例(双子2組)、第3三半期が291例(双子3組)、不明-2例であった。

Stone, KM. et al : Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir
Pregnancy Registry, 1984-1999. Birth Defects Res(Part A), 70, 201-7, 2004

アシクロビルに関するレジストリー研究

- 第1三半期曝露のうち流産76例、死産1例、中絶83例、新生児異常あり19例、577例が問題なく出産した。また、第2三半期曝露では中絶1例、出生異常あり2例、194例が問題なく出産、第3三半期曝露では死産2例、出生異常あり7例、282例が問題なく出産した。
- 第1三半期曝露において、出生異常の割合は3.2%(596例中19例)、全妊娠例における割合は2.6%(1082例中28例)であった。本剤に曝露されていない通常の妊婦における割合と有意な違いはないと結論している。

妊婦服薬情報の評価

- 製薬企業が収集する情報
 - (1) 市販後自発報告
→ イベントをモニタリング
(結果として異常例が集積されやすい傾向を有する)
 - (2) 特定使用成績調査
→ 妊婦使用例を調査(ただし、対照群はない)
 - (3) レジストリー研究
→ 一般集団との比較が可能

製薬企業情報

- インタビューフォーム
 - 生殖発生毒性試験
 - 「IF記載要領2008」より
 - 海外における臨床支援情報

製薬企業情報

- インタビューフォーム
 - 生殖発生毒性試験
 - 「IF記載要領2008」より
 - 海外における臨床支援情報

海外における臨床支援情報

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA, オーストラリア分類)
本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

(1) 妊婦又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が、やむを得ず投与する場合には胎児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「妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット及びウサギ)で胎児・出生児の発育の遅延が報告されている」。

(2) 授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けること「授乳中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている」。

FDA-Pregnancy Category	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C B3

妊娠と薬に関する書籍

- 薬物治療コンサルテーション妊娠と授乳 (2010年)
出版: 南山堂
編集: 伊藤真也、村島温子
- 実践 妊娠と薬 (第2版) (2010年)
出版社: じほう
編集: 林昌洋ら
- 妊娠中の投薬とそのリスク 第4次改訂版
編訳: 医薬品・治療研究会
監修: 雨森良彦



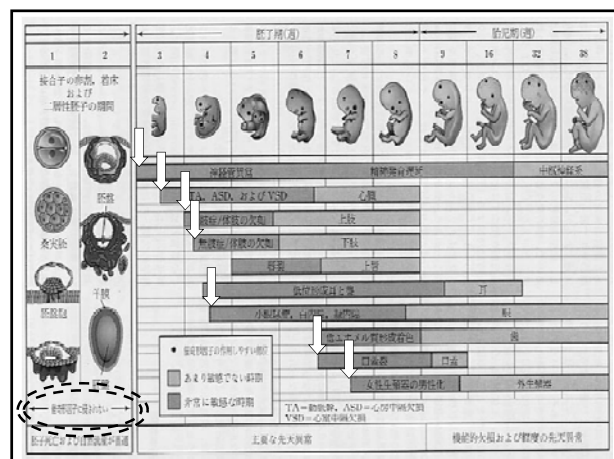
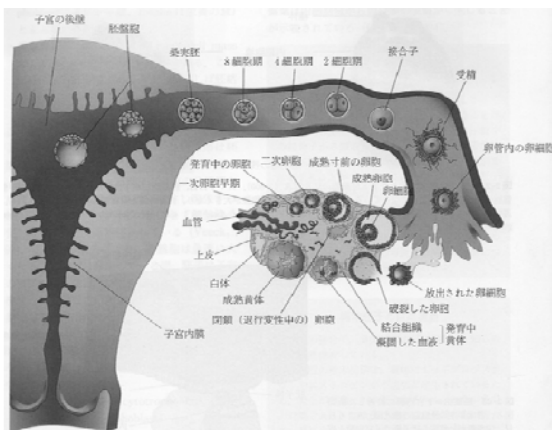
実践 妊娠と薬 (第2版)



- 2部構成
- 総論
妊娠・授乳中の薬剤についての基礎知識、妊娠と危険な薬剤、妊娠と薬相談外来の概況
- 各論
→ 個別薬剤情報
第1版の危険度点数の変更
情報量の質と量を(±)～(+++++)で表示
虎の門病院相談事例

Figure 1: Diagram of the estrous cycle and organogenesis period. The cycle is shown as a horizontal timeline from day 0 to 56. Key events are marked: '最終月経開始日' (Last menstrual period start) at day 0, '排卵日' (Ovulation) at day 14, and '授精' (Fertilization) at day 15. The '次回・月経予定日' (Next menstrual period) is at day 28. The '器官形成期' (Organogenesis period) is indicated by a double-headed arrow from day 28 to day 49, with a label '絶対過敏期' (Absolute sensitive period) below it. The '授精日' (Fertilization day) is marked with a vertical dashed line at day 15.

診断の方法	妊娠発見の時期	分娩予定日
月経歴 	● 最終月経の初日 を妊娠の計算とす。	左記の妊娠日 + 280日
基礎体温 (96日・2週間) 	● 基礎体温における 体温過渡期を 排卵日とする。	排卵日 + 266日
胎嚢直径 (30日) 	● 胎児(卵)の出現 に於ける胎嚢を 測定し、妊娠発見 の日を出発点とす。	測定の妊娠日 + 280日を 分娩予定日 として算算
子宮の 大きさ 	● 胎児が埋り込む 子宮の大きさより 胎嚢直径を推算す。	測定の妊娠日 + 分娩予定日 として算算



無耳	34	～	38	日
指無形成	37	～	40	日
上肢欠如	38	～	43	日
上肢アザラシ症	38	～	49	日
下肢欠如	41	～	45	日
下肢アザラシ症	42	～	47	日
嚢胞腎	33	～	34	日
心奇形	38	～	45	日

最終月経開始日からの日数		評価点
0 ～ 27 日目	無影響期	0 点
28 ～ 50 日目	絶対過敏期	5 点
51 ～ 84 日目	相対過敏期	3 点
85 ～ 112 日目	比較過敏期	2 点
112 ～ 出産日まで	潜在過敏期	1 点

リスクカテゴリーの構造 と ピットフォールを知る

海外の妊婦服薬リスク分類を
妊婦カウンセリングに活用する

FDA Pregnancy Category

オーストラリア医薬品評価委員会
Pregnancy Category

リスク評価の指標として

- 海外の公的リスクカテゴリーは、根拠に基づく薬物評価の参考になる。
- 地域・国家によって、「胎児毒性がない」、「先天異常のリスクを増加させない」と判断する根拠には違いがある。
- 胎児リスクの判断根拠となるヒトの情報が少ない場合、オーストラリア分類「A」の考え方が参考になる。

FDA Pregnancy Category

- FDA Pregnancy Category は、A,B,C,D,Xの 5段階評価ではない！
- AとBは、胎児リスクが問題にならない可能性を示しており、臨床医は選択が容易。
…しかし、A, Bに分類される薬剤は稀。
- Cは、真ん中のリスク分類ではない！
…実は、未知（危険度が分かっていないという分類）

オーストラリア医薬品評価委員会 Pregnancy Category

オーストラリア医薬品評価委員会 Pregnancy Category

- オーストラリア医薬品評価委員会 Pregnancy Categoryも、A,B,C,D,Xの5段階評価ではない。
- Bは、ヒトでのデータが少なく、未知との分類。FDAのPregnancy CategoryCに近い。
- オーストラリア医薬品評価委員会 Pregnancy Category「C」は、催奇形性は無いが薬理作用が有害な可能性を指摘した分類。

海外リスクカテゴリーを活用する

FDA/ADEC Pregnancy Categoryの比較

	F	A	根拠情報		根拠情報による カテゴリー分類	
			動物	人	FDA	ADEC
Nifedipine	C	C	催奇形(+)	催奇形(-) 発育遅延	B(情報2)	
Sulfasalazine	B	A	催奇形(-)	催奇形(-)	B(情報2: 類薬)	
Theophylline	C	A	催奇形(+)	催奇形(-)	B(情報2)	
Propylthiouracil	D	C		催奇形(-) 甲状腺↓ 甲状腺腫		
Prednisolone	B	A	催奇形(+)	催奇形(-)		
Paroxetine	D	B3	催奇形(-)	催奇形(-)	B	C

服薬カウンセリングの組み立て

- 服薬後の妊婦に対する服薬カウンセリングにおいて……
- 胎児リスクの判断根拠となるヒトの情報が少ない場合、オーストラリア分類‘A’の考え方が参考になる。

FDAとオーストラリアの Pregnancy Category ‘A’ 比較

FDA

- Adequate, well-controlled studies in pregnant women fail to demonstrate a risk to the fetus in the first (second, third, or all) trimester(s)

オーストラリア

- Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

オーストラリアの Pregnancy Category ‘A’ の カウンセリングへの応用

- 長年、多くの妊婦、あるいは妊娠可能な年齢の女性に使用されてきているが、先天性の形態異常の増加は証明されていないし、間接的な胎児への有害性も認められていない。
 - 妊婦さんは、ホルモンバランスの変化、胎児・子宮の増大による腸管の圧迫により、便秘傾向がある。
 - 酸化マグネシウムで排便コントロール出来なければセンナ系の下剤の使用もありうる。
- ⇒ センナ系の下剤に関する疫学調査は存在しない。
・・・しかし、長年妊婦さんに使用してきているが、先天異常の原因となる根拠は示されていない。

情報が少ない場合のアプローチ

- 妊娠可能な年齢の女性が使用する可能性がある薬物であって、国際誕生年から20年経過しており、厚生労働省報告、国内・外の論文報告、学会発表、市販後調査を網羅的に調査しても全く、先天異常の増加、胎児毒性との関連を示す証拠は無い。
(もっぱら、妊婦が使用する薬剤で10年)
ただし、現時点では、公的な判定では無い。
- ⇒ オーストラリア分類Aと考えると、「直接的な情報は限られているが、状況証拠はリスクの増大を示していない。」とのリスクコミュニケーションを行うという選択がある。

授乳婦への薬物療法

妊婦への薬物療法との
次世代リスクに対する考え方の相違点

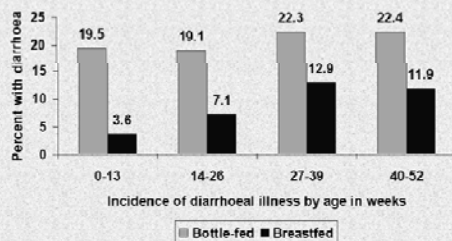
妊娠中断は躊躇するが、母乳育児は中断しても、人工栄養がある？

それだけで、母児の健康はベストと言えるのか？！

授乳婦への薬物療法

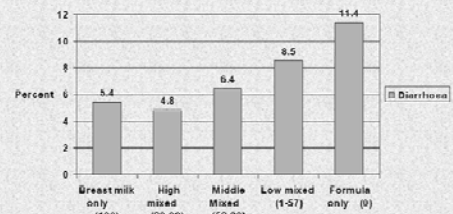
評価が高まる母乳育児の利点

Percentage of babies bottle-fed and breastfed for the first 13 weeks that had diarrhoeal illness at various weeks of age during the first year, Scotland



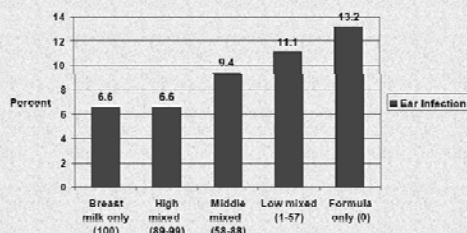
Adapted from: Howie PW, Forsyth JS, Ogston SA, Clark A, Florey CV. Protective effect of breastfeeding against infection. *Br Med J*. 1980; 300: 11-15.

Percentage of infants 2-7 months of age reported as experiencing diarrhoea, by feeding category in the preceding month in the U.S.



Adapted from: Scariati PD, Grummer-Strawn LM, Fein SB. A longitudinal analysis of infant morbidity and the extent of breastfeeding in the United States. *Pediatrics*. 1997; 99(6).

Percentage of infants 2-7 months of age reported as experiencing ear infections, by feeding category in the preceding month in the U.S.



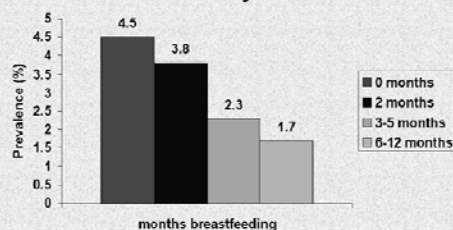
Adapted from: Scariati PD, Grummer-Strawn LM, Fein SB. A longitudinal analysis of infant morbidity and the extent of breastfeeding in the United States. *Pediatrics*. 1997; 99(6).

Breastfeeding decreases the risk of allergic disorders – a prospective birth cohort study

Type of feeding	Asthma	Atopic dermatitis	Allergic rhinitis
Children exclusively breastfed 4 months or more	7.7%	24%	6.5%
Children breastfed for a shorter period	12%	27%	9%

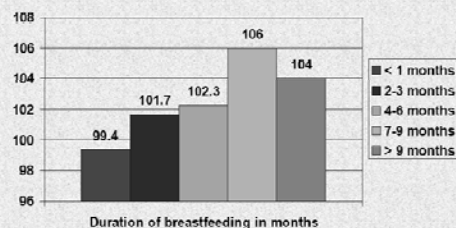
Adapted from: Kull I, et al. Breastfeeding and allergic diseases in infants - a prospective birth cohort study. *Archives of Disease in Childhood* 2002; 87:478-481.

Breastfeeding decreases the prevalence of obesity in childhood at age five and six years, Germany



Adapted from: von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T et al. Breast feeding and obesity: cross sectional study. *BMJ*, 1999; 319: 147-150.

Duration of breastfeeding associated with higher IQ scores in young adults, Denmark



Adapted from: Mortensen EL, Michaelsen KF, Sanders SA, Reinisch JM. The association between duration of breastfeeding and adult intelligence. *JAMA*, 2002; 287: 2365-2371.

日本小児科学会

- 日本小児科学会 栄養委員会の報告
- 若手小児科医に伝えたい母乳の話
- 日本小児科学雑誌 111巻 7号 922-941 2007
- 大阪医科大学小児科 玉井 浩 先生

いくら改良が進んだとしても育児用粉乳は母乳代替品にすぎません。WHO 1981 年の「市販に関する国際コード」に商品のラベルには「母乳哺育に反対するものがあるてはならない。乳児の肖像があつてはならない。」「乳児用調整乳の使用を理想化するいかなる肖像や文章があつてはならない。」「humanized, 母乳化したとか、materialized (理想を) 具現した」その他類似の用語を使用してはならない」とはっきり示されています。わが国では小児科学の専門家も気付かず少しも守られていないのは残念なことです。

乳房に手を添え乳首を吸啜する赤ちゃん、時々体をくねらせ足を突っ張る仕草、耳に届く母の声、心拍の音。さらにその姿を見守る母、絶対の安全に包みこまれた母と子の相互作用の研究もまだまだです。母と子の密な接触、そして満腹感、おむつ交換や子を撫で擦った手の微生物が母の口から入りそれに対応して産出された sIgA が母乳中に分泌されわが子を感染から守る。これらの研究もごく最近始められたばかりです。

良いにしろ悪いにしろ人類が哺乳類として誕生して以来飲み続けた母乳です。人間の子に人間の母の乳。これは理屈ではない、当然の行為です。

母乳保育の利点

① 栄養上の利点

乳児の発育に必要な栄養素を含み、消化・吸収が良く、乳児の胃腸、腎臓への負担が小さい。

② 感染予防に関する利点

母乳中に含まれる免疫関連物質として、分泌型IgAをはじめとした免疫グロブリン、糖蛋白のラクトフェリン、リゾチーム等が知られている。

③ 母児相互の満足感や安定した情緒形成

授乳中の母親の脳波解析では、母親は心が安定した状態にあることが示されている。一方、新生児は母親の胸に抱かれ心地よさと人への信頼感を育むとされている。

④ その他

抗アレルギー作用、中枢神経系の発達促進、乳児突然死症候群の防止、インスリン依存性糖尿病の抑制、避妊効果、経済性

授乳中の女性に処方する前に、下記について考慮する必要がある

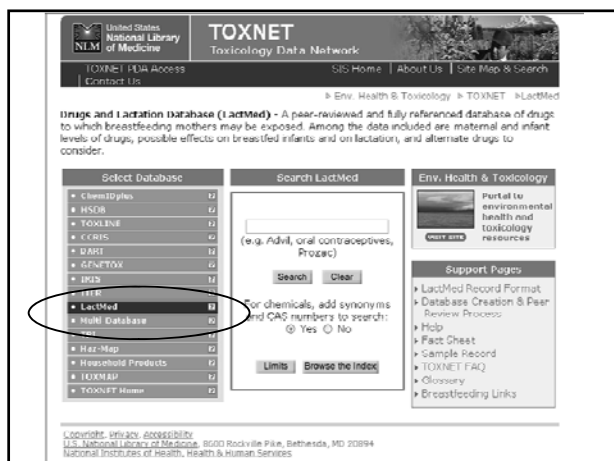
1. 薬物療法は本当に必要か？
そして、薬物療法が必要なら、母親の主治医と小児科医（並びに専門薬剤師・講師追記）が協議することにより、治療選択肢の決定に当たり、最も有用な選択が可能となる。
2. 最も安全な薬剤が選択されるべきである。例えば、鎮痛剤が必要なときは、「アスピリン」より「アセトアミノフェン」という選択。
3. 乳児に危険性を及ぼす可能性のある薬剤を使用する場合、乳児の薬物血中濃度を測定することを考慮すべき。
4. 乳児に母乳を与えた後に服薬するか、乳児が寝付いた直後に服薬することにより、乳児への薬物移行量を最少にすることが可能となる。

※ 米国小児科学会のガイドラインより

授乳婦への薬物療法と

哺乳児のリスクアセスメント

個々の薬物の母乳移行性の差異 (個別医薬品情報調査の必要性)



授乳婦への薬物療法と

哺乳児のリスクアセスメント

母乳を介した哺乳児の 薬物摂取量の評価

乳児薬物摂取量計算式

$$\text{乳児摂取量 (mg/Kg/日)} = \text{Cave} \times \text{M/P} \times \text{哺乳量 (mL/Kg/日)}$$

Cave: 授乳中の平均血漿中薬物濃度

M/P: 母乳と母体血中薬物濃度比



Relative Infant Dose 計算式 (RID: 乳児相対摂取量)

$$\text{RID} = \frac{\text{乳児摂取量 (mg/Kg/日)}}{\text{母体投与量 (mg/Kg/日)}}$$

RIDが10%以下の場合には、多くの薬物では比較的安全に使用可能と考えられる。

ただし、当該薬物に細胞毒性がある場合や、依存性形成などの問題がある場合は、より慎重な配慮が必要と考えられる。

また、乳児が未熟児であるなど、乳児側の未熟性については、十分な考察が必要と考えられる。

Medications and Mothers' Milk 13th, Thomas W Hale, PhD

精神神経系薬物の母乳移行

薬剤名	M/P比	RID(%)	AAP
Diazepam	0.2 ~ 2.7	8.2	Concern
Alprazolam	0.36	7.81	Concern
Zolpidem	0.13 ~ 0.18	(-)	Cmpatible
Triazolam	(-)	(-)	(-)
Paroxetine	0.056 ~ 1.3	2.1	Concern
Sertraline	0.89	2.2	Concern
Imipenem	0.5 ~ 1.5	0.15	Concern
Amitriptyline	1.0	1.5	Concern
Olanzapin	0.38	1.2	(-)
Risperidone	0.42	2.8 4.7	(-)
Quetiapin	0.29	0.09 0.43	(-)
Chlorpromazine	<0.5	0.25	Concern
Haloperidol	0.58 ~ 0.81	0.2 ~ 2.5 or 9.6	Concern
Litium	0.24 ~ 0.66	<40	SE should given with Caution
Valproic acid	0.42	0.68	Compatible
Carbamazepin	0.69	4.35	Compatible
Phenytoin	0.18 ~ 0.45	7.74	Compatible
Phenobarbital	0.4 ~ 0.6	24	SE should given with Caution

授乳婦への服薬カウンセリングの実際

- 添付文書の記載について、説明する。
- 添付文書情報の限界についても、説明する。
- 母乳保育のメリットについて、説明する。
- 実在する、母乳移行性データについて、説明する。
- 服薬中の授乳婦の、乳児に関する情報を提供する。
- 公的機関、学会等における、授乳可否に関する情報を提供する。
- 当該医療機関の、産婦人科医、小児科医、担当薬剤師が、母児の健康をサポートする体制があることを説明し、不安を解消する。

授乳婦への服薬カウンセリングの実際

製造販売元の製薬企業が、医師、薬剤師に配布している添付文書という文書では、ネズミの動物実験で母動物に服薬させると、乳汁中に薬物が検出されることを理由に、授乳を中止するよう記載されています。

一方、母乳保育には、お母さんの産後の健康に良いという判断や、新生児にとって栄養学的に最良であること、新生児の免疫力を担う物質が供給されることなど、いくつかのメリットが知られており、ミルクに含まれる薬物が少量であれば、服薬を続けたまま授乳して、乳児の成長を見守りましょうという方針が、国内外の専門医や専門の学会で定着しています。

〇〇さんの治療と授乳について、治療中の疾患の主治医と、産婦人科医、小児科医、薬剤師で協議して、ご両親の意向も尊重しながら母乳保育を選択することは可能と考えています。

妊婦への服薬カウンセリングの特殊性

- 妊婦への服薬カウンセリングでは、服薬中の本人に加えて、次世代への有害作用に配慮する必要がある。
- 妊婦への服薬カウンセリングでは、母親と胎児の利益と不利益が相反することが起こり得る。
双方の利益を最大限に、不利益を最小限にするための科学的根拠に基づいた判断が要求される。
- 妊婦への服薬カウンセリングでは、胎児への有害性情報(催奇形性等)提供が、胎児の命の選択に発展することがある。このため、生命倫理への細心の配慮が求められる。
- 妊婦への薬物療法に関する科学的評価では、治験の実施が困難なこともあり、基礎実験、生殖試験、症例報告、薬剤疫学情報を統合評価する必要がある。

合併症を有する妊婦の服薬カウンセリング

- 妊娠中の薬物療法について、主治医と共に再評価する。
- 不可欠でない薬剤について、種類、投与量を減らすことができるか検討する。
- 胎児毒性の少ない薬剤を選択する。
- 母体と胎児の健康に必要な薬剤を、中止しない。(糖尿病、喘息、てんかん、甲状腺疾患、精神神経疾患、等)
- 妊婦自身が薬物療法に参画できるよう支援する。

妊婦への薬物療法の留意点

- ① 妊娠が疾患に与える影響を考慮する。
- ② 疾患が妊娠経過、胎児に及ぼす影響を考慮する。
- ③ 薬物療法が胎児に及ぼす影響を考慮する。
- ④ 妊婦における薬物体内動態の変化を考慮する。

GINA2006(Global Initiative for Asthma)

喘息の特殊な状況への配慮……妊婦



妊娠中に喘息の重症度はしばしば変わる。
患者に対する綿密なフォローアップと治療
薬の調整が必要となるだろう。

後ろ向き、および前向きな検討で、女性喘息患者
における妊娠中の喘息の経過を調べたところ、1/3
の患者では悪化が見られ、1/3の患者では軽快し、
残りの1/3では不変であることがわかった。

妊娠期の気管支喘息コントロールの 重要性

Schatz et al 1995

・コホート研究

・喘息妊婦(<28週)(n=486)と非喘息妊婦(n=486)
の比較

・積極的に治療を行った喘息妊婦では、コントロール群
と比べて妊娠経過、並びに児へのリスクが増大する
か否かを検討した。

Am J Respir Crit Care Med 151:1170–1174, 1995

妊娠転帰(母)

TABLE 2
MATERNAL PREGNANCY COMPLICATIONS AND CHARACTERISTICS
IN PREGNANCIES OF ASTHMATIC VERSUS
MATCHED CONTROL SUBJECTS

Parameter	Incidence (%)		p Value
	Asthmatic (n = 486)	Control (n = 486)	
Preterm labor	5.8	5.4	0.781
Preeclampsia, total	9.9	7.4	0.152
Preeclampsia, excluding chronic hypertension*	9.1	7.6	0.378
Gestational diabetes	1.2	0.6	0.508

積極的に治療を行った喘息妊婦では、早産、子癇前症の発生率に差異はない。

Am J Respir Crit Care Med 151:1170–1174, 1995

妊娠転帰(児)

TABLE 3
INFANT OUTCOMES IN PREGNANCIES OF ASTHMATIC
VERSUS MATCHED CONTROL SUBJECTS

Parameter	Outcome		p Value
	Asthmatic (n = 486)	Control (n = 486)	
Fetal deaths	5	4	0.739
Neonatal deaths	3	0	—
Perinatal deaths	8	4	0.248
Gestation < 37 wk (%)	4.8	2.9	0.139
Birth weight < 2,500 gm (%)	4.1	2.5	0.157
Small for gestational age (%)	6.0	4.5	0.327
Low ponderal index (%)	14.8	11.2	0.125
Major congenital malformations (%)	4.2	6.3	0.149
Minor congenital malformations (%)	5.0	4.2	0.537
Respiratory distress syndrome (%)	0.9	0.4	0.414

積極的に治療を行った喘息妊婦では、コントロール群と比べて、周産期
死亡率、低出生体重児、先天奇形の発生率に有意な違いはなかった。

Am J Respir Crit Care Med 151:1170–1174, 1995

妊娠期の気管支喘息コントロールの 重要性

妊娠中に良好に管理されていた喘息妊婦の出生
は喘息の無い妊婦の出生児とほぼ同等である。

この根拠により、薬物の妊娠中の使用に関する
安全性が明確に証明されていなくても、喘息の最
適コントロールを得るための薬物使用は正当化し
うるものである。

喘息の治療に使用する多くの薬物に関しては、
児の危険性を増大することについてほとんど証拠
が無い。

GINA2008(The Global Initiative for Asthma): NHLBI/WHO

妊婦への薬物療法の留意点

- ① 妊娠が疾患に与える影響を考慮する。
- ② 疾患が妊娠経過、胎児に及ぼす影響を考慮する。
- ③ 薬物療法が胎児に及ぼす影響を考慮する。
- ④ 妊婦における薬物体内動態の変化を考慮する。

バセドウ病薬物治療のガイドライン2006

バセドウ病患者の妊娠は、十分継続可能である。
母体の甲状腺機能亢進症による**流早産**、**甲状腺クリーゼ**、**妊娠高血圧(妊娠中毒症)**、**TSH受容体抗体**による**胎児の甲状腺機能亢進症**は、抗甲状腺薬の投与によって防ぐことができる。

一般的な先天奇形の頻度、子どもの知的発達、妊娠中にPTUないしMMIを内服していても健常妊婦と差がない。

妊婦への薬物療法の留意点

- ① 妊娠が疾患に与える影響を考慮する。
- ② 疾患が妊娠経過、胎児に及ぼす影響を考慮する。
- ③ 薬物療法が胎児に及ぼす影響を考慮する。
- ④ 妊婦における薬物体内動態の変化を考慮する。

妊娠期の薬物体内動態の変化

	半減期 (t _{1/2})	分布容積 (L)	クリアランス (mL/分)
アンピシリン [妊娠時]	52.4±3.9	32.8±2.5	450 ± 31
アンピシリン [非妊娠]	69.6±6.1	34.5±2.7	370 ± 30
ピペラシリン [妊娠時]	46.5± 10	67.6±11.8	1538 ± 362
ピペラシリン [非妊娠]	53.7±4.6	41.9± 6.2	540 ± 75
セフトキシム [妊娠時]	44 ± 5	17.8±1.9	282 ± 34
セフトキシム [非妊娠]	58 ± 8	16.3±2.1	198 ± 27
イミペネム [妊娠時]	36 ± 8	47.1±14.8	973 ± 47
イミペネム [非妊娠]	41 ± 16	18.9± 5.8	338 ± 85

妊婦服薬カウンセリングの基本

- 不安になった原因を理解する。
- 妊婦さんの価値観を受け入れつつ、科学的に正しい評価の受け入れを支援する。
- 自然におこる先天異常の発生率を基本として、薬物リスクの有無の評価を共有できるよう支援する。

妊婦服薬カウンセリング

基本となる リスクコミュニケーションスキル

① 自然の奇形発生率との比較 による説明

妊婦薬物療法に関する医薬品情報 ＜ブデソニド 吸入＞

添付文書

【使用上の注意】
「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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こと。

〔動物実験で催奇形作用が報告されている。〕

妊婦薬物療法に関する医薬品情報 ＜ブデソニド 吸入＞

スウェーデンのMedical Birth Registryにもとづくコホート調査では、妊娠初期にブデソニド吸入薬を使用した妊婦が出産した2,014名の児において先天異常の頻度は増加していなかったと報告されている。

ブデソニド吸入薬を使用した妊婦の児にみられた先天異常の発現頻度は3.8%で、対照群における先天異常の発現頻度は3.5%であったと報告されている。

妊婦への服薬カウンセリングにおける 基本的なリスクコミュニケーション・スキル

薬剤の危険度を適切に評価すると共に、自然の奇形発生率との比較で、薬物が胎児に及ぼす影響の有無を理解出来るように情報提供する。

× あなたの赤ちゃんは、大丈夫

○ 薬のせいで、異常が起こることは無い！！

抗不安薬で服薬中の妊婦カウンセリング



コホート vs ケース・コントロール

結果の比較

ジアゼパムの添付文書、妊婦・産婦・授乳婦の項

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦（3カ月以内）又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中に本剤の投与を受けた患者の中に奇形を有する児等の障害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。]
- (2) 妊娠後期の婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[新生児に哺乳困難、筋緊張低下、嗜眠、黄疸の増強等の症状を起こすことがある。]
- (3) 分娩前に投与した場合、出産後新生児に禁断症状（神経過敏、振せん、過緊張等）があらわれることがある。
- (4) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことがあり、また、黄疸を増強する可能性がある。]

妊娠中のベンゾジアゼピン系薬物使用と 大奇形の関連性の有無

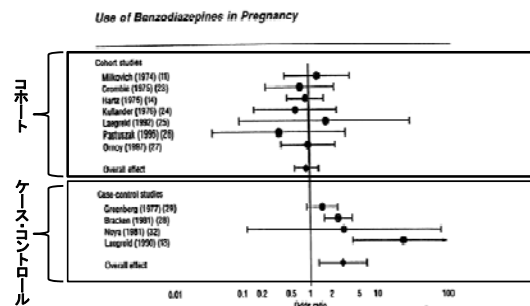
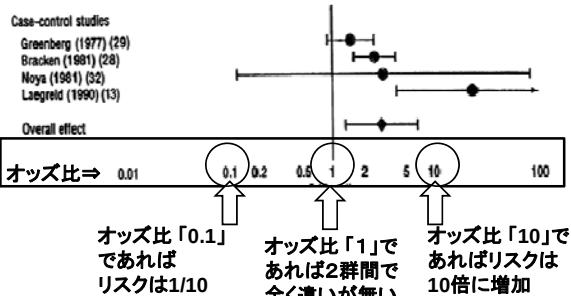
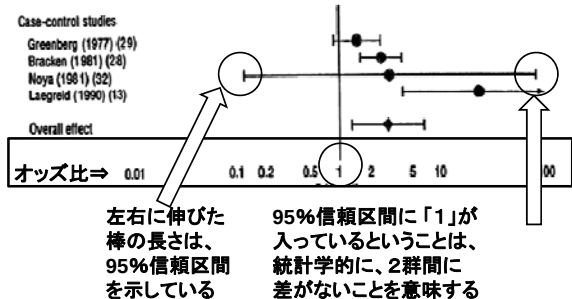


Figure 1 Association of major malformations with prenatal exposure to benzodiazepines.

オッズ比(odds ratio)と信頼区間

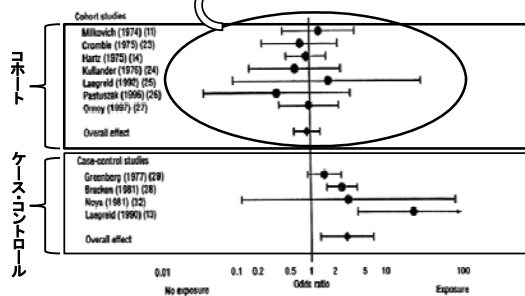


オッズ比(odds ratio)と信頼区間



妊娠中のベンゾジアゼピン系薬物使用と大奇形の関連性の有無

コホート研究は、ベンゾジアゼピン系薬物使用と新生児の先天異常に、差が無いことを示している !!



妊娠中のベンゾジアゼピン系薬物使用と口唇・口蓋裂の関連性の有無

Use of Benzodiazepines in Pregnancy

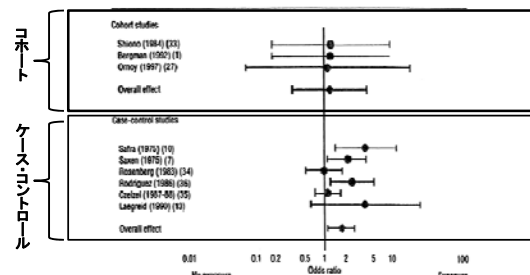


Figure 2 Association of oral cleft with prenatal exposure to benzodiazepines.

妊婦服薬カウンセリング

基本となる リスクコミュニケーションスキル

- ② リスクは、数値で表現する
リスクコミュニケーションで
「誤解を招かないために」

危険な手術のインフォームド・コンセント

この手術により腫瘍を除去することができます。
しかし、手術自体にリスクが存在していて、まれではありますが、手術後の合併症で死亡されるかたもいらっしゃいます。

この手術により腫瘍を除去することができます。
しかし、手術自体にリスクが存在していて、手術中あるいは術後の合併症で死亡する確率は、約2%とされています。

BZ系薬物のリスクコミュニケーション

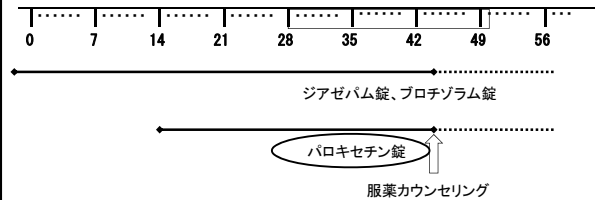
ベンゾジアゼピン系の薬物が胎児の異常を増加させるとの報告が報告されています。

一方、1980年代～2000年以降にかけて、より正確な研究手法に基づく調査の結果が報告されており、胎児の異常の増加は認められていません。

薬を使用していない健康な妊婦さんのお子さんに、偶発的な先天異常が認められる確率は2～3%です。この薬を使用した妊婦さんのお子さんに、先天異常が認められる確率は2～3%でした。

この薬の使用は、健常児を得る確率97～98%に違いはないとの証拠が得られているのです。

抗不安薬で服薬中の妊婦カウンセリング



パロキセチンのマスコミ報道

2005.09.29



パロキセチンの胎児への影響

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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本剤の投与を開始すること。また、本剤投与中に妊娠が判明した場合には、投与継続が治療上妥当と判断される場合以外は、投与を中止するか、代替治療を実施すること。[海外の疫学調査において、妊娠第1～3半期に本剤を投与された婦人が出産した新生児では先天異常、特に心血管系異常(心室又は心房中隔欠損等)のリスクが増加した。このうち1つの調査では一般集団における新生児の心血管系異常の発生率は約1%であるのに対し、パロキセチン曝露

妊婦に対するパロキセチン投与に関する調査
パキシル錠10mg
パキシル錠20mg
Paxil tablets

新生児は約2%と報告されている。また、妊娠第1～3半期に本剤を投与された婦人が出産した新生児には、胎動異常、低体温、呼吸抑制、無呼吸、チアノーゼ、多呼吸、てんかん様発作、振戦、筋緊張低下又は亢進、反射亢進、びくつき、易刺激性、持続的な泣き、嘔吐、頻脈、発熱、低体温、哺乳障害、嘔吐、低血糖等の症状があらわれたとの報告があり、これらの多くは出産直後又は出産後24時間までに発現していた。なお、これらの症状は、新生児死あるいは重篤な臨床症状として報告された場合もある。海外の疫学調査において、妊娠20週以降に本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤を投与された婦人が出産した新生児において新生児呼吸性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある。]

パロキセチンの胎児への影響

【生殖試験】

・ラット、ウサギ Seg II……催奇形性(一)

【ヒト(疫学調査)】

① 妊娠中にSSRIを服用した260例の女性と、対照群の健康妊婦267例の出生児に関するコホート研究では、SSRI曝露と「奇形」、「流産」、「死産」との関連は認められなかった。(サートラン147例、パロキセチン97例、フルボキサミン26例)

② 妊娠初期にパロキセチンあるいは他のSSRIを使用した母親の児533例において、奇形の発生頻度の上昇は認められなかった。

【ヒト(症例シリーズ研究)】

英国における薬剤処方調査では、第1～3半期にパロキセチンを処方された63例中出産にいたった41例の児に奇形は認められなかった。

パロキセチンの胎児への影響

妊娠第1～3半期のパロキセチン服用妊婦を含む疫学調査では催奇形との関連は認められていない。

英国製薬企業が実施した保険データベースを用いた研究では催奇形との関連が認められた。(当初、全体の奇形、心奇形、その後心奇形は有意差なしと訂正)

スウェーデンの出生登録を用いた疫学研究では、パロキセチンを妊娠第1～3半期に使用した数百例の女性の児に、奇形全般の増加と薬物の関連はみられなかった。心奇形との間に有意な増加がみられた。(心房中隔欠損を多数含むとの指摘あり。)

トロント・マザーリスク・プログラムが実施した、北米TISの他施設調査では、妊娠第1～3半期のパロキセチン服用妊婦1174例を含む疫学調査では催奇形との関連は認められていない。

セルトラリンの胎児への影響

選択的セロトニン再取り込み阻害剤

ジェイゾロフト錠 25mg
ジェイゾロフト錠 50mg
JZOLOFT Tablets 25mg
JZOLOFT Tablets 50mg
塩酸セルトラリン錠

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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こと。）〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、妊娠末期に本剤あるいは他のSSRI、SNRIが投与された婦人が出産した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、産後症状と同様の症状が出生直後にあらわれたとの報告がある。臨床所見としては、呼吸窮迫、アпноゼ、無呼吸、発作、体温調節障害、哺乳障害、嘔吐、低血糖症、腸管弛緩、腸管拡張症、反射亢進、振戦、びくつき、易刺激性、稀結性の泣きが報告されている。また、海外の疫学調査において、妊娠20週以降に本剤を含むSSRIを投与された婦人が出産した新生児において、新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある。〕

〔授乳中の婦人には投与を避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〔薬物動態〕の項参照〕

セルトラリンの胎児への影響

【生殖試験】

妊娠ラットに0(対照)、10、20及び80mg/kg/日を経口投与した、胎児器官形成期投与試験では、母体の20mg/kg/日以上群で体重増加抑制が認められた。胎児では10mg/kg/日以上群で体重減少とそれに伴う軽度な骨化遅延が認められた。催奇形作用は認められなかった。

妊娠ウサギに0(対照)、5、20及び40mg/kg/日を経口投与した胎児器官形成期投与試験では、40mg/kg/日の群で母体の死亡、流産、摂餌量減少、体重増加抑制がみられ、胎児では軽度な骨化遅延が認められた。

催奇形作用は認められなかった。

セルトラリンの胎児への影響

【妊婦曝露例・疫学調査】

フィンランドにおける1996年から2001年の調査で、妊娠中にSSRIを使用した女性1,782人と薬剤を使用しなかった1782人が比較された。大奇形の発生率は両群で差がなかった。

セルトラリンの使用は、第1三半期118人、第2三半期31人、第3三半期41人、妊娠全期の使用は5人だった。

ICUでの治療を必要とした新生児は、第1三半期のSSRIの曝露に比べ、第3三半期の曝露で多かった。

1998年に報告されたプロスペクティブ多施設コホート試験では、第1三半期にSSRIを使用した267人（147人がセルトラリンを使用）の妊婦と対照群267人において大奇形の相対危険度は、1.06(95%CI:0.43-2.62)と対照群と統計学的な有意差は認められなかった。

Maternal Use of Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors in Early Pregnancy and Infant Congenital Malformations

BACKGROUND: Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) has recently been associated with an increased risk for certain malformations. **METHODS:** Using the Swedish Medical Birth Register, we identified women who had reported the use of SSRIs in early pregnancy and studied their infants, born between July 1, 1995 and the end of 2004. Congenital malformations were identified from that register, from the Register of Congenital Malformations, and from the Hospital Discharge Register. The effect of drug exposure was studied after adjustment for a number of identified maternal characteristics that could act as confounders. **RESULTS:** We identified 6,481 women who reported the use of SSRIs in early pregnancy and their 6,555 infants. There was no general increase in malformation risk. An increased risk for cystic kidneys was seen, but this was based on only nine malformed infants, and the pathology varied between these cases. An in-depth study of cardiovascular defects identified an association between such defects and notably ventricular and atrial septum defects and maternal use of paroxetine but not other SSRIs. No support for a postulated association between SSRI use and infant craniosynostosis or omphalocele was found. **CONCLUSIONS:** Use of SSRIs in early pregnancy does not seem to be a major risk factor for infant malformations. The association between paroxetine use and infant cardiovascular defects may be a result of multiple testing, but is supported by other studies. *Birth Defects Research (Part A)* 79:301-308, 2007. © 2007 Wiley-Liss, Inc.

Birth Defects Research (Part A) 79:301-308 (2007)

Maternal Use of Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors in Early Pregnancy and Infant Congenital Malformations

Presence of Congenital Malformations in Infants Whose Mothers Reported the Use of SSRIs in Early Pregnancy

Drug	No. of infants malformed	Total	OR/RR*	95% CI
Population	41,233	873,876	1.00	Reference
Any SSRI	269	6,555	0.89	0.79-1.07
Fluoxetine	36	926	0.85	0.61-1.19
Citalopram	119	2,701	0.94	0.78-1.13
Paroxetine	46	959	1.03	0.76-1.38
Sertraline	67	1,906	0.78	0.61-1.00
Fluvoxamine	2	38	1.05	0.13-3.80*
Escitalopram	3	72	0.91	0.19-2.66*

セルトラリンの胎児への影響

【妊婦曝露例・疫学調査】

北米の調査機関が収集したデータ(1998-2003年)をもとに、PPHN(遷延性肺高血圧症)を発症した337例のケース群と836例のコントロール群を比較した研究が報告されている。

妊娠20週以降に他のSSRIに曝露された新生児が3.7%(14/377例)存在した。薬剤は、フルオキセチンが3例、パロキセチンが4例、セルトラリンが7例であった。

一方、コントロール群での曝露は0.7%(6/836例)であり、オッズ比は6.1(95%CI2.2-16.8)と報告されている。

Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn

RESULTS

Fourteen infants with PPHN had been exposed to an SSRI after the completion of the 20th week of gestation, as compared with six control infants (adjusted odds ratio, 6.1; 95 percent confidence interval, 2.2 to 16.8). In contrast, neither the use of SSRIs before the 20th week of gestation nor the use of non-SSRI antidepressant drugs at any time during pregnancy was associated with an increased risk of PPHN.

CONCLUSIONS

These data support an association between the maternal use of SSRIs in late pregnancy and PPHN in the offspring; further study of this association is warranted. These findings should be taken into account in decisions as to whether to continue the use of SSRIs during pregnancy.

N Engl J Med 2006;354:579-87.

Variable	Definite PPHN (N=377) no. (%)	Matched Controls (N=836) no. (%)	Crude Matched Odds Ratio (95% CI)	Adjusted Odds Ratio (95% CI)	P Value
Maternal use of antidepressants					
Never during pregnancy	357 (94.7)	799 (95.6)	1.0	1.0	
Any time during pregnancy	20 (5.3)	37 (4.4)	1.3 (0.7-2.2)	1.4 (0.8-2.5)	0.30
SSRI	16 (4.2)	24 (2.9)	1.5 (0.8-2.9)	1.6 (0.8-3.4)	0.16
Other antidepressant	4 (1.1)	13 (1.6)	0.8 (0.3-2.4)	0.8 (0.2-2.7)	0.76
Maternal use of antidepressants					
Never during pregnancy	357 (94.7)	799 (95.6)	1.0	1.0	
Before wk 20	6 (1.6)	26 (3.1)	0.5 (0.2-1.3)	0.6 (0.2-1.5)	0.28
After wk 20	14 (3.7)	11 (1.3)	2.9 (1.3-6.5)	3.2 (1.3-7.4)	0.008
Maternal use of SSRIs					
Never during pregnancy	361 (95.8)	812 (97.1)	1.0	1.0	
Before wk 20	7 (1.9)	18 (2.2)	0.3 (0.1-1.1)	0.4 (0.1-1.3)	0.08
After wk 20	14 (3.7)	6 (0.7)	5.1 (1.9-13.3)	6.1 (2.2-16.8)	0.001
Fluoxetine	3 (0.8)	4 (0.5)			
Sertraline	7 (1.9)	7 (0.7)			
Paroxetine	4 (1.1)	0			

リスクの増加を伝える方法

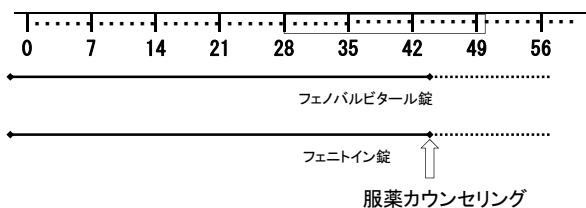
- 対照群とのリスクの比較として伝える
- 絶対的なリスクの存在確率として伝える
- リスクの増大を示す根拠データと、リスクが増加しないとの根拠データが存在する場合
 - ・ データの質や量の評価結果を合わせて伝える
 - ・ 複数のデータを比較考慮した評価を伝える

妊婦服薬カウンセリング

基本となる リスクコミュニケーションスキル

③ 危険度の説明と共に、健常児を得る確率を伝えて妊娠・出産を支援する

てんかん治療中の妊婦のカウンセリング



米国小児科学アカデミー薬物委員会

- ① いかなる婦人も不必要な抗けいれん薬の投与を受けるべきでない。
- ② 多年にわたり発作の無かった婦人では、可能であれば妊娠前にその投薬が中止されるべきである。
- ③ “てんかん”があり、投薬が必要な婦人から、妊娠について尋ねられた場合、正常児を得る確率は90%であるが、母親の疾患自身またはその治療のために、先天奇形および知能発達遅延が生ずるおそれが、通常妊婦の平均より2〜3倍高いことが忠告されるべきである。
- ④ 妊娠第1三半期以降に助言を求める婦人には、慣例的に中絶を考慮するよう促すよりも、前述の数字によって元気づけるべきである。(中略)
- ⑤ 投薬により“てんかん”がコントロールされている場合には、投薬の中止は、発作を引き起こすことがあり、発作の遅延は母親自身とその胎児に重篤な続発症を起こす。

てんかん学会のガイドライン

- 妊娠前
十分なカウンセリング、発作の抑制、葉酸補充
- 妊娠中
胎児モニタリング、AED・葉酸濃度測定、VPA・CBZ服薬妊婦では、妊娠16WでAFT測定、妊娠18Wで超音波検査、全般性強直間代発作では切迫流・早産に注意
- 出産および産褥期
通常分娩可能、分娩前後の発作に注意、出生児にVitK投与、通常は授乳可能

日本てんかん学会のガイドライン

- 国際共同研究におけるAEDの奇形発現頻度はPRM14.3%,VPA11.1%,PHT9.1%,CBZ5.7%,PB 5.1%であった。
- VPAでは、投与量と奇形発現の相関がみられている。投与量1000mg/day以下、血中濃度70µg/mL以下にすることが望ましい。
投与量600mg/day以下では奇形発現の増加はみられていない。

妊婦服薬カウンセリング

基本となる リスクコミュニケーションスキル

- ④ 妊婦「禁忌」である薬物の使用は、胎児の先天異常の増加に直結するとは限らない。

成人で腎障害が知られている薬剤への曝露データ

タクロリムス (Product Info : Prograf, 2002)

Pregnancy Category C

The use of tacrolimus during pregnancy has been associated with neonatal hyperkalemia and renal dysfunction.

成人で腎障害が知られている薬剤への胎児曝露データ

タクロリムス(症例報告)

【母体の臨床経過】

巣状系球体硬化症のために腎移植を受けて17ヶ月後の32歳の女性。

妊娠初期に1日5mgのプレドニゾロンを中止移後は、妊娠全期間にわたり、タクロリムス単剤で治療。

目標血漿濃度は、最低5.0～最高11.5ng/mLに設定された。

妊娠22週で高血圧を発症し、イスラジピンで治療。

母体の高血圧が重篤化したこと、移植腎の機能が低下(血清クレアチニン値:3.0 mg/dL)し続けていること、臍帯動脈血流のドップラー所見に異常が認められたことより、妊娠31週で帝王切開にて出産。

成人で腎障害が知られている薬剤への胎児曝露データ

タクロリムス(症例報告)

【新生児の状況】

先天奇形のない1140gの男児を出産。1、5、10分後のアプガースコアは、8、9、9であった。

呼吸窮迫症候群のため肺サーファクタントによる治療と9日間の機械式換気が必要であった。

動脈管開存症は、インドメタシン療法により閉鎖した。

臍帯静脈血のタクロリムス濃度は、8.1 ng/mLだった。

生後2日目の血漿濃度は、6.4 ng/mLへ減少し、8日目には5 ng/mL以下に低下した。

成人で腎障害が知られている薬剤への胎児曝露データ

タクロリムス(症例報告)

【新生児の腎機能の推移】

生後2日目の新生児には、軽度の高カリウム血症(6.4mEq/L)と、一過性の腎機能障害(出生児の血清クレアチニン値:3.0 mg/dL)が認められた。

腎機能障害は徐々に軽快し、血清クレアチニン値は3週間で:1.1 mg/dL、7週間で0.6 mg/dLとなった。

新生児に尿蛋白は現れず、腎超音波検査所見は、正常であった。

(B Resch, et al : Transplantation Proceedings, 30 : 163-164, 1998)

成人で腎障害が知られている薬剤への胎児曝露データ タクロリムス(症例シリーズ研究)

全妊娠期間にわたりタクロリムスによる治療を受けた21例の移植後妊娠例における、27回の妊娠と出産に関する前向き研究が報告された。

母親の合併症は少なく死亡例はなかった。

妊娠23週と24週に、587gと510gで生まれ2例は、2時間後と2日後に死亡した。

残る25例の新生児は、妊娠36.6±3.3週で出生し、出生時体重は、2638±781gであった。

新生児の36%に7 mEq/L以上の高カリウム血症と、一過性の腎機能障害が認められた。

1例の児に、一側性の非機能性の腎嚢胞が認められた。

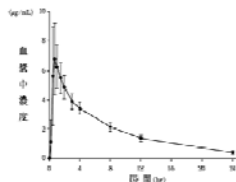
(Ashok Jane et al : Transplantation, 64 : 559-565, 1997)

ニューキノロン系抗菌薬

レボフロキサシン水和物錠500mg

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]



レボフロキサシン500mg錠1錠を空腹時に単回経口投与した場合の薬物動態

ニューキノロン系抗菌薬

S. aureus ATCC 25923由来DNAジャイレース及び トポイソメラーゼIVに対する阻害活性				
薬物	MIC (μ g/mL)	IC ₅₀ (95%信頼限界) ^{a)} (単位: μ g/mL)	トポイソメラーゼIV	
T-3811ME	0.025	14.3 ^{b)} (11.0-19.1)	1.48 ^{c)}	(1.12-1.95)
LVFX	0.1	168 ^{b)} (122-256)	3.76 ^{c)}	(3.04-4.52)
GFLX	0.1	26.2 ^{b)} (19.7-34.9)	2.60 ^{c)}	(2.15-3.14)

- a) 3回の試験結果より算出した。計算にはSAS release 8.2 (SASインスティテュートジャパン)のDx計算(ロジスティック曲線のあてはめ)を用いた。
b) DNAジャイレースのsupercoiling活性を50%阻害する濃度。
c) トポイソメラーゼIVのdecatenation活性を50%阻害する濃度。

メシル酸ガレノキサシン水和物の申請資料概要
2.6.2 薬理試験の概要文、2.6.2.2.11 作用機序より

ニューキノロン系抗菌薬

S. pneumoniae R6由来DNAジャイレース及び トポイソメラーゼIVに対する阻害活性				
薬物	MIC (μ g/mL)	IC ₅₀ (95%信頼限界) ^{a)} (単位: μ g/mL)	トポイソメラーゼIV	
T-3811ME	0.0625	10.6 ^{b)} (9.52-11.7)	0.815 ^{c)}	(0.734-0.905)
LVFX	1	84.4 ^{b)} (72.4-98.6)	4.30 ^{c)}	(3.97-4.67)
GFLX	0.25	28.1 ^{b)} (23.7-33.2)	1.81 ^{c)}	(1.65-2.00)
CPFX	1	136 ^{b)} (111-169)	2.26 ^{c)}	(1.98-2.58)

- a) 3回の試験結果より算出した。計算にはSAS release 8.2 (SASインスティテュートジャパン)のDx計算(ロジスティック曲線のあてはめ)を用いた。
b) DNAジャイレースのsupercoiling活性を50%阻害する濃度。
c) トポイソメラーゼIVのdecatenation活性を50%阻害する濃度。

メシル酸ガレノキサシン水和物の申請資料概要
2.6.2 薬理試験の概要文、2.6.2.2.11 作用機序より

ニューキノロン系抗菌薬

ヒト由来II型トポイソメラーゼに対する阻害活性		
薬物	IC ₅₀ (95%信頼限界) ^{a)} (単位: μ g/mL)	
T-3811ME	1130	(1090-1160)
LVFX	> 1200	(N.D.)
GFLX	> 1200	(N.D.)
CPFX	318	(268-381)

- a) 3回の試験結果より算出した。計算にはSAS release 8.2 (SASインスティテュートジャパン)のDx計算(ロジスティック曲線のあてはめ)を用いた。
N.D.: Not determined

メシル酸ガレノキサシン水和物の申請資料概要
2.6.2 薬理試験の概要文、2.6.2.2.11 作用機序より

ニューキノロン系抗菌薬の催奇形性を臨床の立場で考える

- 動物の生殖試験では、明らかな催奇形性は認められていない。
- 細菌由来のトポイソメラーゼⅣ阻害活性と、ヒト由来Ⅱ型トポイソメラーゼに対する阻害活性(IC₅₀)には、ある程度の差異がある。
- 現在得られている薬剤疫学調査では、ニューキノロン系抗菌薬に曝露された 児の催奇形性の危険度の増大は認められていない。

ニューキノロン系抗菌薬の催奇形性を臨床の立場で考える

- 妊婦の感染症治療に抗菌薬を選択する時点で考えると、ペニシリン系、セフェム系、マクロライド系など、妊婦使用実績が多く、薬剤疫学研究で催奇形との関連が認められない薬剤を選択する。
- 妊娠と気づかず、器官形成期にニューキノロン系抗菌薬を服用した妊婦に胎児危険度のカウンセリングを行う場合、健常妊婦にみられる児のリスクを増大させる証拠はなく、妊娠中絶を考慮する危険性はないと助言しうる。

妊婦服薬カウンセリング

基本となる リスクコミュニケーションスキル

⑤ リスクコミュニケーションでは リスクの過剰評価も過小評価も あってはならない

ビタミンAの胎児リスク論文を評価する



妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠3カ月以内又は妊娠を希望する婦人には、ビタミンA欠乏症の治療に用いる場合を除いて本剤を投与しないこと。

〔外国において、妊娠前3月から妊娠初期3カ月までにビタミンAを10,000IU/日以上摂取した女性から出生した児に、頭蓋神経堤などを中心とする奇形発現の増加が推定されたとする疫学調査結果がある。〕

なお、ビタミンAの補給を目的として本剤を用いる場合は食品などからの摂取量に注意し、本剤による投与は5,000IU/日未満に留めるなど必要な注意を行うこと。

ビタミンAの胎児リスク論文を評価する

Rothmanらが米国で行った22,748人の妊婦を対象とした調査では、母親が第1三半期に補給剤としてビタミンA1日10,000IUを越えて服用した群では、ビタミンA類に特有のCNC奇形が増加することが認められた。

ビタミンAを1日5,000IU以下を服用した対照群ではCNC奇形の発生率が0.46%であったのに対し、1日10,001IU以上を服用した群ではCNC奇形の発生率が2.21%と4.8倍に増加していたと指摘している。

10,001IU以上を服用した母親群の平均ビタミンA服用量は21,675IUであった。

Rothman KJ et al: Teratogenicity of high vitamin A intake: N Eng J Med: 333, 1369~73, 1995

ビタミンAの胎児リスク論文を評価する

CDCのOakleyらは、10,000IUを閾値としてCNC奇形の発生率が上昇するというRothmanらの調査報告にもとづいて、ビタミンAを高用量服用した妊婦にアドバイスすることは勧められないとコメントしている。その理由として、個々の症例がビタミンAを何IU服用して奇形が起こったかが明らかにされておらず、CNC奇形の頻度が上昇したという10,001IU以上の服用群の平均服用量が21,675IUであり、25,000IU以上服用していた症例もあると考えられると指摘している。

Oakley GP Jr. et al: Vitamin A and birth defects - continuing caution is needed: N Eng J Med, 333, 1414~5, 1995

ビタミンAの胎児リスク論文を評価する

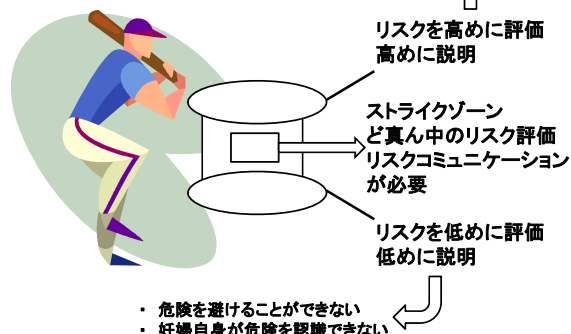
ボストン大学のWerlerとMitchellおよびオークランド小児病院のLammerらは、Rothmanの疫学調査の信用性に疑問を投げかけている。

第一に、ビタミンAが原因と考えられる奇形の分類において、集計に中枢神経系、眼、心臓の奇形が含まれていることに関し、ビタミンAの動物実験で報告されているこれら組織の奇形は、髄膜、眼の色素細胞、心流出路、鰓弓動脈周の間葉を起源とするものであるが、Rothmanらが分類したCNCを起源とする全ての奇形ではないと述べている。

また、ビタミンA10,000IUを閾値としてCNC奇形の発生頻度が上昇したとする本報告は、10,001IU以上の服用群で発生した7例のCNC奇形児に基づいている。しかし、少なくともこの7例の児のうちの4例は、母親のビタミンA服用量、奇形の診断、あるいはその両方で誤って分類されている可能性があると指摘している。

Werler MM et al: Teratogenicity of vitamin A intake: N Eng J Med, 334, 1195, 1996

- ・ 自在しない胎児リスクを危惧して
胎児の命が中断されるおそれ
- ・ 服薬率低下による治療不成功
⇒ 母児のQOL低下



妊婦服薬カウンセリング

- 1) 妊娠中の使用により、胎児へ催奇形性を示す薬がある。
- 2) 妊婦への投薬に際しては、添付文書の使用上の注意、「妊婦、産婦、授乳婦」の項の記載に留意し慎重な配慮が必要となる。
- 3) 気管支喘息、甲状腺機能亢進症、けいれん性疾患をはじめ、母体の健康管理と、胎児への悪影響を避けるため、妊娠中であっても投薬が必要な疾患がある。
この場合、個々の薬剤の胎児毒性に関する徹底した調査に基づき、有効で安全な薬物を選択する必要がある。
- 4) 妊娠と気づかずに、器官形成期に母親が薬物を摂取することが少なからずある。
この場合、個々の薬剤の胎児毒性に関する徹底した調査を行い、健康な妊婦における危険度を増大させる薬剤かどうか慎重に評価する必要がある。
- 5) 妊婦への投薬に際しては、十分な説明を行い不安を解消し、投薬の必要性を理解し積極的に治療に参加できるよう配慮する必要がある。

妊婦・授乳婦専門薬剤師 妊婦・授乳婦薬物療法認定薬剤師

