CO-U-ME こうめ

COMEDICAL NEWSPAPER

編集元
Team CO-U-ME
毎月1日発刊

こうめちゃんがお届けします。
ーつなげる つながる 医療の輪!!ー

薬剤部　DI　ファーマ紙（シー）　No.124

第124号

R3年12月号

ふ　ぁ　ー　ま　し　ー

DI ファーマ紙 No.124

医薬品情報管理室では、副作用報告を積極的に行っていきたいと考えています。ご面倒でも、有害事象があった場合は病棟担当薬剤師にご一報いただきますよう何卒よろしくお願い致します。

TOPICS　妊婦とくすり

【はじめに】

妊娠中は、薬剤が必要な母親自身だけでなく胎児へ悪影響が及ぶ可能性があることから、より慎重に薬剤を使用する必要があります。しかし一方で、胎児への影響を危惧して必要な薬剤の使用をためらったり、妊娠をあきらめたりするケースが散見されているという実態もあります。

妊娠中に投与された薬剤が胎児に有害事象を及ぼすかどうかは妊娠時期によって異なり、リスクとベネフィットを考慮して使用が望ましい場合もあるので、エビデンスのある情報をもとに患者ごとに評価して使用を検討する必要があります。今回は評価に用いる情報源とその内容についてお話しします。

【添付文書への記載】

医薬品には添付文書とそれを補完する情報としてインタビューフォームが作成されていて、添付文書の「妊婦、授乳婦への投与」の項には、妊娠動物等を用いた動物実験（非臨床試験）の結果から得られた生殖発生毒性について記載されています。妊娠又は妊娠している可能性のある女性に対する注意事項には基本的に以下４種類の文言が記載されており、それぞれ目安が定められています。また、その内容は 2017 年に記載要領の改訂が行われ、医療従事者が客観的にリスクを判断できる情報を記載することになっています。

基本文言	注意事項とその目安
「投与しないこと」	以下のいずれかに該当し、かつ妊婦の治療上の有益性を考慮しても投与すべきでないもの ・ヒトで影響が認められているもの ・非臨床試験成績から、ヒトでの影響が懸念されるもの
「投与しないことが望ましい」	・非臨床試験成績から、ヒトでの影響が懸念されており、妊婦の治療上の有益性を考慮すると投与が推奨されないもの ・既承認医薬品において「投与しないことが望ましい」と記載されているもの

基本文言	注意事項とその目安
「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に投与すること」	・当該医薬品の薬理作用、非臨床試験成績、臨床試験成績などから妊婦、胎児または出生児への影響が懸念されるが、「投与しないこと」および「投与しないことが望ましい」のいずれにもあてはまらないもの ・非臨床試験成績などがなく、妊婦、胎児または出生児への影響が不明であるもの
記載なし	・非臨床試験成績で、妊娠、胎児または出生児への影響が認められていないものであって、薬理作用からも影響が懸念されないもの

ただし添付文書上でいわゆる禁忌の医薬品でも、特定の状況下ではインフォームドコンセントを得た上で使用される医薬品や、妊娠初期のみに使用された場合は臨床的に胎児への有意な影響はないと判断してよい医薬品、添付文書上で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などもあるため、必ずしも記載事項を鵜呑みにせずかかりつけの医療機関に相談することが重要です。

「妊婦と薬外来」という、妊娠中や妊娠を希望する女性に対しての妊娠・授乳中の薬物治療に関する相談業務を行っている外来を行っている病院もあります。全国 47 都道府県の拠点病院に設置されており、東海三県では名古屋市立大学病院、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院、長良医療センター、三重大学医学部付属病院にあります。かかりつけ医で判断ができないケースでは、一度そちらへ相談してみるのもよいかもしれません。

【妊娠中の使用で注意すべき薬剤】

妊娠中の使用で注意すべき薬剤は、

① 胎児に奇形を起こす作用（催奇形性）を示す薬剤

② 胎盤を通過して胎児毒性を示す薬剤

③ 妊娠中の使用で子宮収縮を来したり、羊水量の減少や胎盤血流量の低下を引き起こす恐れのある薬剤

などが挙げられます。

妊娠時期別の代表的な注意すべき薬剤を下の表に示します。

◆妊娠初期（妊娠 0～15 週）⇒主に催奇形性

一般名または医薬品群名	代表的商品名	報告された催奇形性等
エトレチナート	チガソン®	レチノイド胎児症
ビタミン A（大量）	チョコラ A®	催奇形性
サリドマイド	サレド®	サリドマイド胎芽病
バルプロ酸ナトリウム	デパケン®、セレニカ R®	二分脊椎、胎児バルプロ酸症候群
カルバマゼピン	テグレトール®	催奇形性
フェニトイン	アレビアチン®、ヒダントール®	胎児ヒダントイン症候群

一般名または医薬品群名	代表的商品名	報告された催奇形性等
フェノバルビタール	フェノバール®	口唇・口蓋裂等
トリメタジオン	ミノアレ®	胎児トリメタジオン症候群
シクロフォスファミド	エンドキサン®	催奇形性
ミソプロストール	サイトテック®	メビウス症候群、四肢切断、子宮収縮、流産
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
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、点状軟骨異栄養症、中枢神経異常
ダナゾール	ボンゾール®	女性外性器の男性化
ミコフェノール酸モフェチル	セルセプト®	外耳・顔面・遠位四肢・心臓・食道・腎臓の形態異常、口唇・口蓋裂、流産等
チアマゾール	メルカゾール®	MMI 奇形症候群

・絶対過敏期と相対過敏期

妊娠 4～7 週を絶対過敏期、妊娠 8～15 週を相対過敏期と言います。

絶対過敏期は中枢神経、心臓、消化器、四肢など主要な器官の形成期で、胎児は医薬品に対して感受性が高く催奇形性が最も問題になり得る時期です。

相対過敏期は主要な器官の形成は終わりますが、口蓋や性器などの形成はまだ続いているため先天異常を起こし得る医薬品があります。

これらの時期は、妊娠初期のうちでも特に薬剤の使用に注意が必要です。

◆妊娠中期・末期（妊娠 16～40 週）⇒主に胎児毒性

一般名または医薬品群名	代表的商品名	報告された催奇形性等
アミノグリコシド系薬剤	カナマイシン® ストレプトマイシン®	非可逆的第８脳神経障害、先天性聴力障害
アンジオテンシン変換酵素阻害薬	カプトプリル®、レニベース®	胎児腎毒性・無尿、羊水過少による肺低形成・四肢拘縮・頭蓋変形
アンジオテンシン受容体拮抗薬	ニューロタン®、ディオバン®	
テトラサイクリン系薬剤	アクロマイシン®、レダマイシン®、ミノマイシン®	歯牙の着色、エナメル質形成不全
ミソプロストール	サイトテック®	子宮収縮、流早産

◆妊娠末期（妊娠 28～40 週）⇒主に胎児毒性

一般名または医薬品群名	代表的商品名	報告された催奇形性等
非ステロイド性解熱鎮痛薬（NSAIDs）	ロキソニン®、ボルタレン®、インドメタシン®	動脈管収縮、新生児遷延性肺高血圧、羊水過少、新生児壊死性腸炎

その他、証拠は得られていないもののその作用機序からヒトでの催奇形性・胎児毒性が強く疑われる医薬品も存在します。レニン-アンジオテンシン系を阻害する降圧薬であるアリスキレンや、生殖発生毒性試験で強い催奇形性と胎仔毒性を示したＣ型慢性肝炎治療薬のリバビリン、生殖発生毒性試験で催奇形性を示したサリドマイド誘導体（レナリドミド、ポマリドミド等）が挙げられます。

【妊婦と薬に関する情報源】

妊婦に関して活用できる情報は限られていますが、どのような情報源があるのかとその特徴を知り、留意点を考慮しながら使い分けることが大切になります。医療従事者向けに作成されているものが多いですが、妊婦自身が検索・相談できるツールもあるため用途に合わせて活用しましょう。

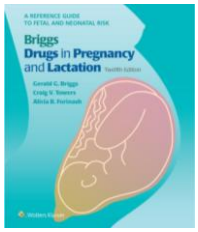
・添付文書、インタビューフォーム

添付文書は医薬品に関する基本的な情報源として使用される法的根拠となるものです。
医薬品を使用する場合の注意事項が記載されていますが、偶発的な服用に対する事後の対応には活用しにくいという欠点があります。インタビューフォームには添付文書を補完するものとして、記載の根拠などのより詳細な情報が示されています。

・産婦人科診療ガイドライン-産科編

産婦人科の標準的医療が記載されていて、３年ごとに更新されます。
Ｑ&Ａ 形式で構成されていて、Ａ にはエビデンスをもとにした実施に対する推奨レベルが示され、その経緯や参考文献も記載されています。ただし医療従事者向けに作成されているため、内容がやや専門的になっています。

・Drugs in Pregnancy & Lactation（書籍）



日本で種々の関連書籍が出版される以前から活用されている情報源です。
医薬品の成分名がアルファベット順に記載されていて、各薬剤についての①妊娠・授乳中のリスク分類②全体の要約③胎児への影響④授乳中の児への影響⑤参考文献が示されています。①については、ヒトでの情報と動物実験の情報を組み合わせて作成されているので、ヒトに対するリスクとベネフィットも考慮されています。こちらも医療従事者向けのためある程度知識がないと理解が難しく、解釈に差が出る可能性もあります。各医薬品に関する研究報告がほぼ網羅されており、3～4 年ごとに改訂されます。

・実践 妊娠と薬（書籍）

日本の妊娠と薬に関する過去の相談実績をもとにまとめられた書籍です。
総論は「妊娠中・授乳中の薬剤についての基礎知識」や「妊娠中に問題となる疾患ーその影響と薬剤選択」などで構成されています。各論では、薬剤ごとに危険度と評価の根拠となる情報の質と量が示されていて、妊婦が服用した後や服用前の対応も記載されています。各薬品の危険度を独自に評価し、疑義照会の対応や服薬指導のポイントについて細かく解説されており、薬剤師向きの内容となっています。

・妊娠と授乳（書籍）

妊婦と授乳の両方に関する情報を網羅した書籍です。
妊婦や授乳の基礎的な情報だけでなく、文献などで得た情報を適切に評価するための注意点が示されています。薬の効能別に情報が記載されており、一覧もあり比較しやすいという特徴があります。

・妊娠と薬情報センター（インターネット）

厚生労働省の事業として妊娠と医薬品に関する相談・情報集積を実施しており、患者自身が妊娠後のみならず妊娠前からの相談を申し込むことができます。妊娠中・授乳中のお薬 Q&A として、ワクチン接種や葉酸の摂取などに関する疑問にも答えられています。

【おわりに】

妊娠中、たとえ催奇形性が問題になり得る時期であっても、胎児への悪影響だけを心配して医薬品を中止・減量した場合、逆に母児を危険にさらす可能性もあります。よって、胎児への悪影響だけでなく医薬品使用の有益性や必要性についても十分に考慮した上で、薬剤の使用について妊婦とともに考えていくことが必要です。

疑問や心配事があれば、まずはかかりつけの医療機関や薬剤師に相談するようにしましょう。

＜文責　薬剤部＞

参考文献
1）月刊薬事　2020 年 3 月，Vol.62，No.4，ｐ15，56-57
2）調剤と情報　2017 年 4 月，Vol.23，No.5，ｐ24-26，32-34
3）産婦人科診療ガイドライン　産科編　ｐ60-62
4）国立成育医療研究センターHP　https://www.ncchd.go.jp/kusuri/about.html

【副作用報告件数】11 月　0 件
【輸血副作用報告件数】9 月 0 件、10 月　0 件、11 月　0 件