

第72回日本産科婦人科学会学術講演会  
専攻医教育プログラム2

# 妊娠と薬

名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター  
小谷友美

第72回日本産科婦人科学会学術講演会  
利益相反状態の開示

筆頭演者氏名： 小谷友美

所 属： 名古屋大学医学部附属病院  
総合周産期母子医療センター

私の今回の演題に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

# 本日の講演内容

1. サリドマイド事件
2. 基本姿勢ーリスクコミュニケーション
3. 添付文書とFDA
4. 妊婦に多い合併症と薬
5. 授乳と薬
6. 薬剤師との連携

# 1. サリドマイド事件

## 経緯

- 1958年1月 日本で催眠剤として発売
- 1961年11月 Widukind Lenz博士が学会発表「Lenz警告」  
四肢欠損等の障害 → 日本では根拠ないと判断
- 1962年8月 日本で報告  
被害は 日本で300人以上 胃腸薬、悪阻にも使用  
警告後約10ヶ月後に回収 → 回収措置の遅延

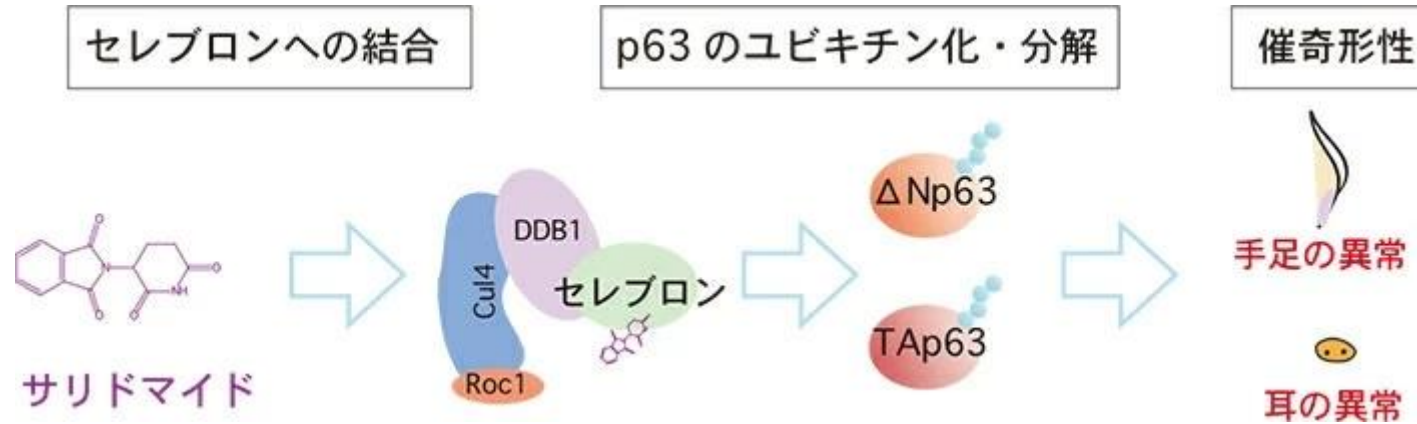
薬事制度の転換となった事件

- ✓ 医薬品の副作用情報収集体制の整備
- ✓ 胎児に対する影響に関する動物試験法の整備



American J Medical Genetics 1996  
In Memoriam: Widukind Lenz, 1919-1995

# 1. サリドマイド事件



<https://www.titech.ac.jp/news/2019/045379.html>

Nature Chemical Biology volume 15, pages1077–1084(2019)

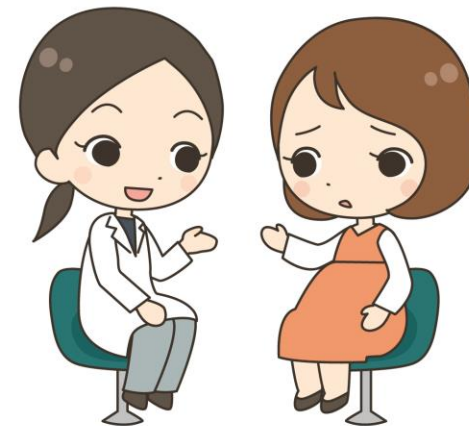
2008年 多発性骨髄腫の治療薬として再承認

- ✓ 医薬品の副作用情報収集体制の整備
- ✓ 胎児に対する影響に関する動物試験法の整備

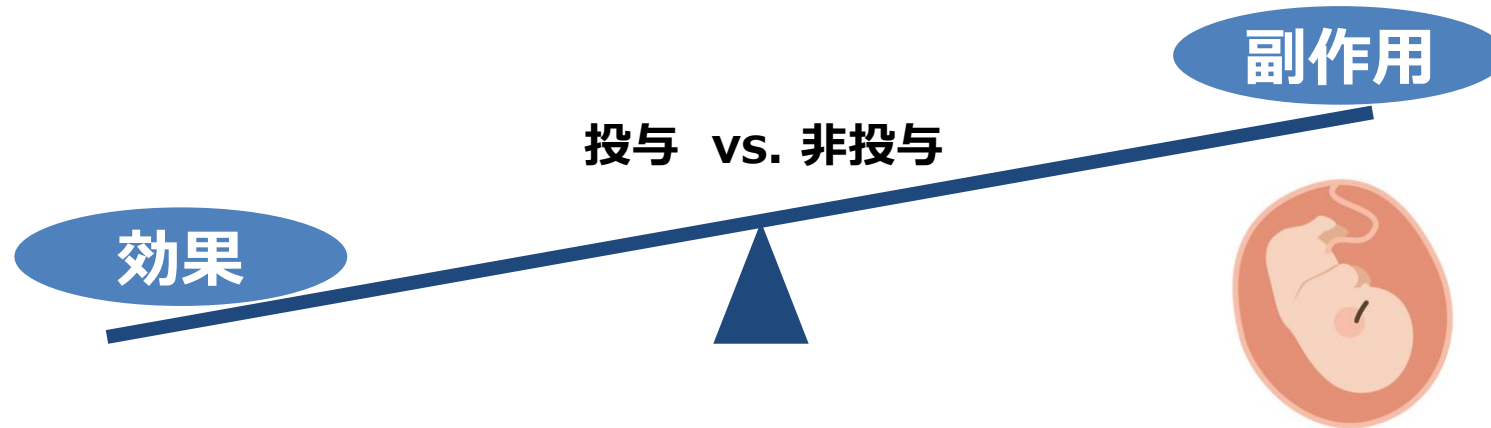
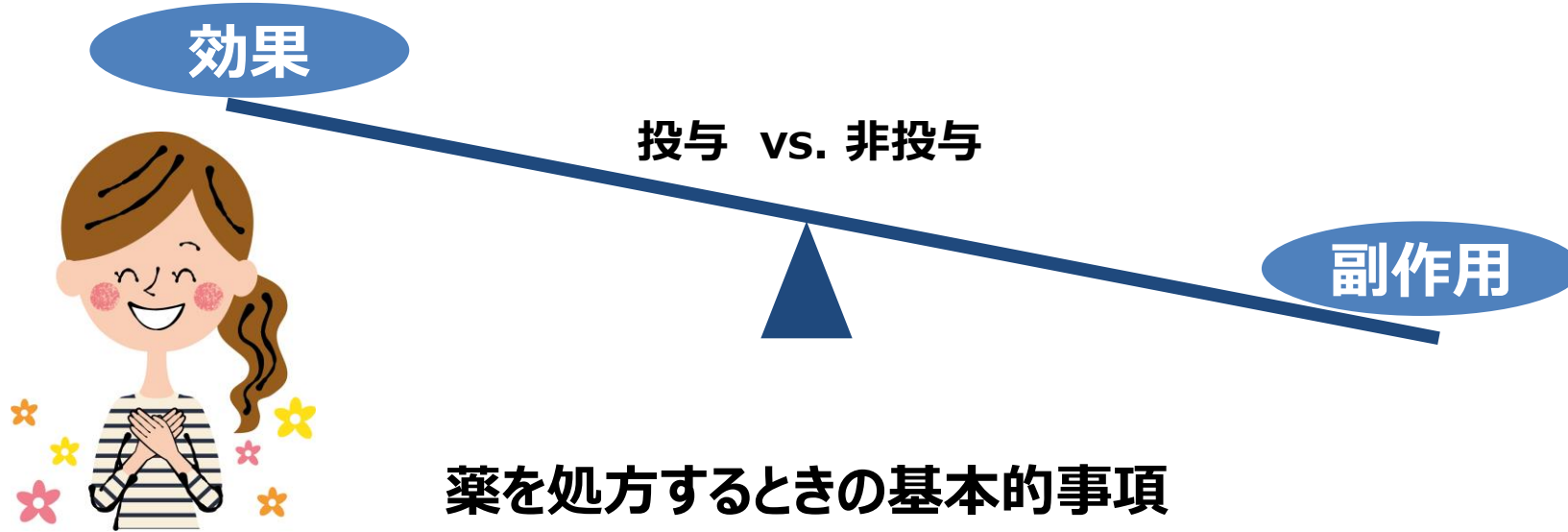
## 2. 基本姿勢ーリスクコミュニケーション\*

- ① 胎内環境の適正化という考え方
- ② ベースラインリスクの情報提供
- ③ 妊娠時期から胎児への影響を評価

\*同じリスクでも数値の伝え方によって、受け手の解釈がかわってしまうことがある。



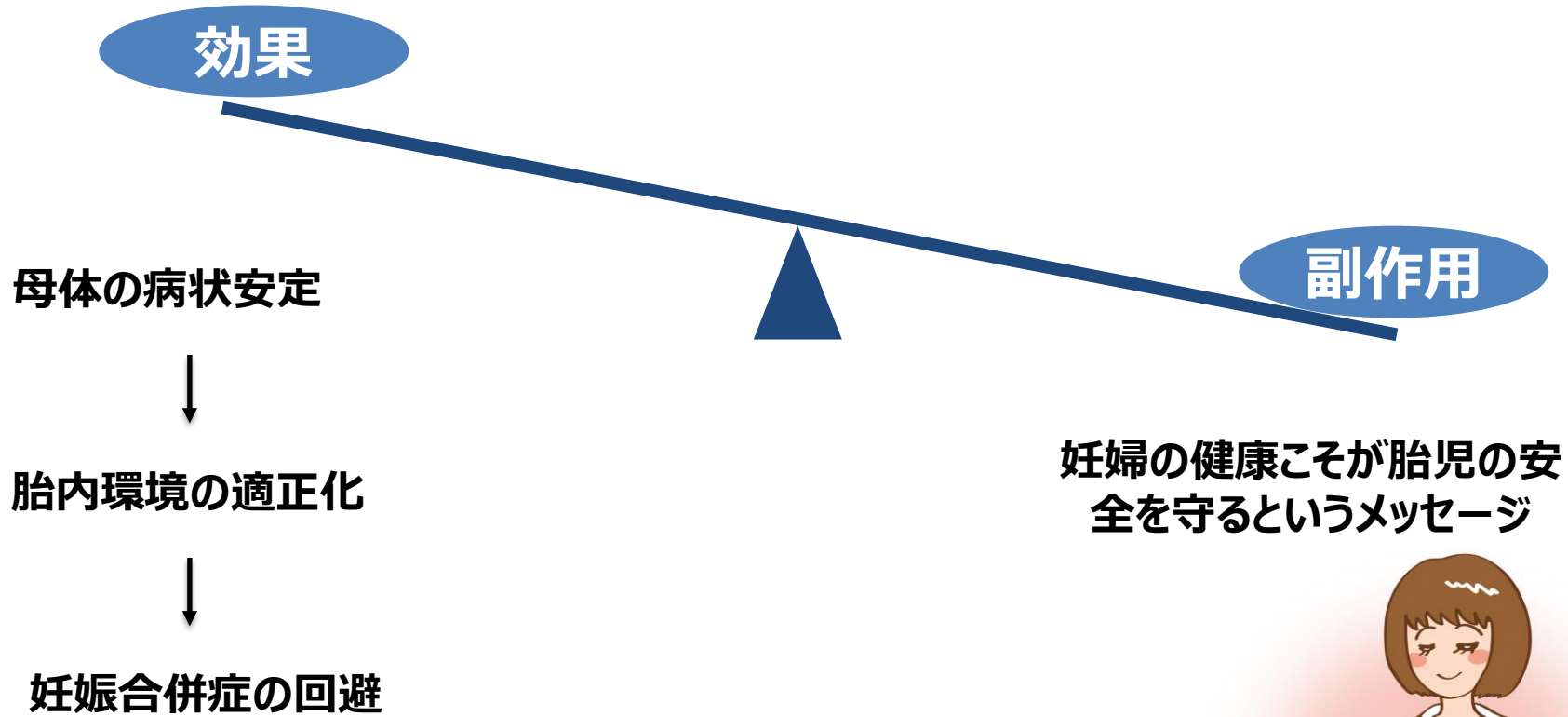
# ① 胎内環境の適正化という考え方



薬剤投与の必要ない胎児には、副作用のみ？

# ① 胎内環境の適正化という考え方

リスクの適切な評価ができていますか？



薬物の投与 vs. 非投与だけでなく  
母体の治療 vs. 無治療でも検討し、  
総合的に胎児への影響を評価





## ② ベースラインリスクの情報提供

- ・ くすりを投与されていなくても存在するリスクがある。
- ・ 先天異常の**自然発生リスク 3-5%** とされている。

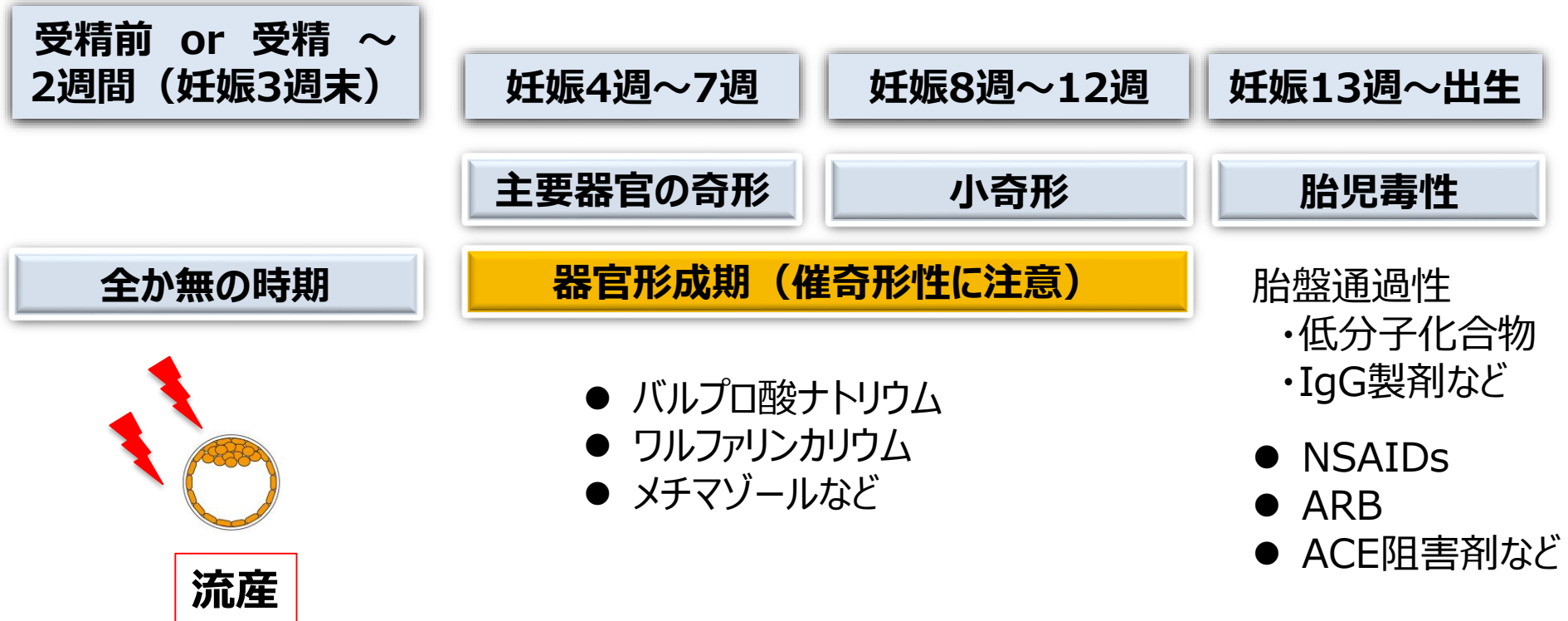
くすりの内服に関係なく、だれでも、先天異常の赤ちゃんを妊娠することはあるんです。



このくすりをのんでも、赤ちゃんは大丈夫なんですね

### ③ 妊娠時期から胎児への影響を評価

まず投与時期のできるだけ正確な**妊娠週数**の確認を！



対象薬剤について、産婦人科診療ガイドラインの表を参照する。

「ヒトで催奇形性・胎児毒性を示す明らかな証拠が報告されている代表的医薬品」

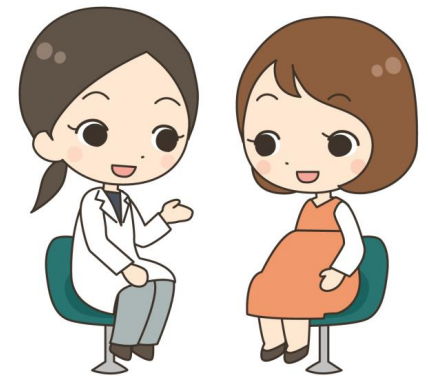
必要に応じ専門書やネットワーク情報を参照

# 付) プレコンセプションケア

疾患を合併する女性が  
安心して妊娠・出産・育児を迎えられるように

1. プレコンセプションカウンセリング：薬の相談
2. SDM (Shared decision making)でアドヒアランス向上
3. 妊娠前の情報提供により適切な管理へ

妊娠を確認せず処方してしまい動揺、  
中絶ほのめかされるケースも

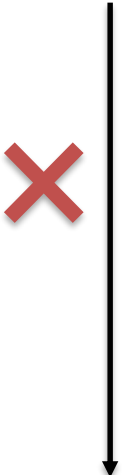


### 3. 添付文書・FDA

2015年 FDA分類 (A, B,C,D,X)の廃止

2017年 添付文書の記載要領の変更

# FDA分類



カテゴリー	説明
A	CONTROLLED STUDIES SHOW NO RISK
B	NO EVIDENCE OF RISK IN HUMANS
C	RISK CANNOT BE RULED OUT
D	POSITIVE EVIDENCE OF RISK
X	CONTRAINDICATED IN PREGNANCY

オーストラリア基準ではBを動物実験のレベルに応じてB1-B3に細分化

サマリとして詳細記述に変更

# 添付文書（従来）

## レボセチリジン（抗ヒスタミン薬）の添付文書より

### 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。**〔動物実験（ラット）で胎盤を通過することが報告されている。〕

授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔セチリジン注1）塩酸塩において、ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。〕

注1）ラセミ体であるセチリジンのR-エナンチオマーがレボセチリジンである。

- 禁忌
- 投与しないことが望ましい
- **有益性投与** ？
- 無記載

### 動物実験が根拠である場合

- 臨床で投与する量と比べて多いか少ないか？
- 複数の動物種で確認されているのか？
- 催奇形性がヒトで再現されることは一般には少ない。

# 添付文書 (新記載)

新記載箇所	旧記載箇所
<p><b>9.4 生殖能を有する者</b>            妊娠する可能性のある女性へは、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。ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出される。全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。</p> <p><b>9.5 妊婦</b>            妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。他のビスホスホネート系薬剤と同様、生殖試験(ラット)において、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡等がみられている。[2.5参照]</p> <p><b>9.6 授乳婦</b>            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。母動物(ラット)へ投与した場合、乳汁中に移行することが示されている。</p> <p>9.7 小児等</p>	<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与            (2)ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので、妊娠する可能性のある婦人へは、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。本剤における使用経験はない。[全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。]</p> <p>(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。妊娠が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。[他のビスホスホネート系薬剤と同様、生殖試験(ラット)において、低カルシウム血症による分娩障害の結果と考えられる母動物の死亡等がみられている。]</p> <p>(3)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を中止させること。[母動物(ラット)へ投与した場合、乳汁中に移行することが示されている。]</p> <p>6. 小児等への投与</p>

ボンビバ錠 (ビスホスホネート系薬剤)

**こう変わる！**

**禁忌 (投与しないこと) の場合には**

**胎児の曝露量**

**臨床使用経験**

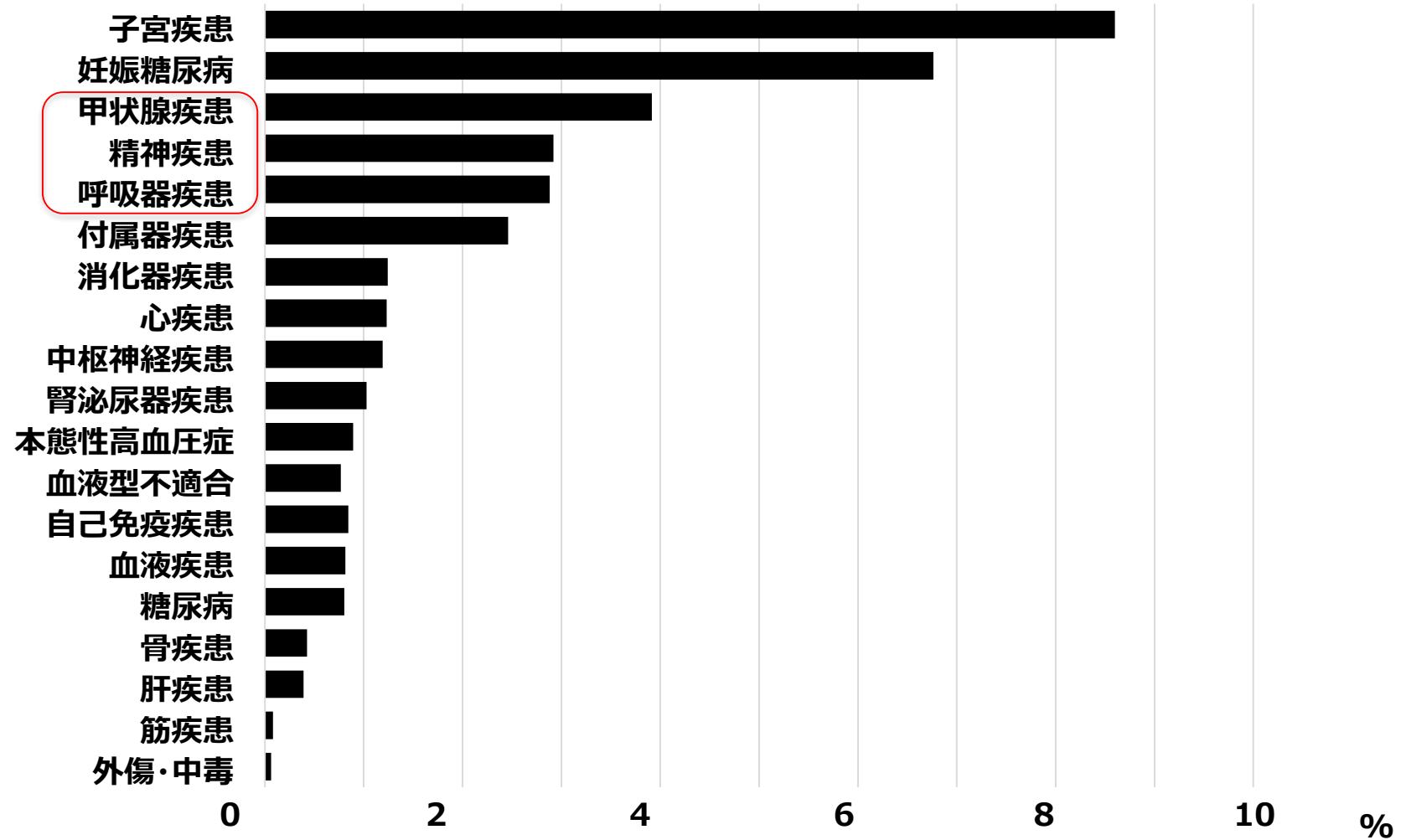
**代替薬の有無などを考慮した記載**

**適正使用に関する情報**

**臨床使用経験、疫学的調査など臨床に有益な場合には記載**

**2024年末までは移行期間**

# 4. 妊婦に多い合併症と薬





# ① バセドウ病

## 1. 無治療、コントロール不良によるリスク

流産、早産、胎児発育不全、妊娠高血圧症候群などのリスク  
抗TSHレセプター抗体の胎盤移行：胎児・新生児バセドウのリスク

## 2. MMIは妊娠7週以降継続した場合、約7%先天異常リスク（POEMスタディ）

非妊娠時には効果が優れ、肝障害などの副作用の少ないMMIが選択

## 3. 妊娠初期はPTUに変更

### MMIと先天異常

- ・臍関連奇形、臍帯ヘルニア
- ・頭皮欠損、食道閉鎖・気管食道瘻
  - ・後鼻腔閉鎖
  - ・顔貌異常
- ・精神発達遅延

## ② 甲状腺機能低下症

1. **無治療、コントロール不良によるリスク**  
不妊、不育、流産、早産、妊娠高血圧症候群、胎盤早期剥離など
2. **レボチロキシン治療**  
妊娠予後の改善（甲状腺自己抗体陽性の場合）
3. **妊娠初期は増量が必要**

### ③ 統合失調症

- 妊娠中の安定化 >> 薬剤のリスク
- 耐糖能の低下に注意（抗精神病薬）
- 新生児薬物離脱症候群に注意（小児科とも情報共有）

### ④ てんかん

- バルプロ酸の催奇形性、認知機能へも影響：600mg・日以下
- アドヒアランス：自己判断で中止してしまうことに注意。
- ラモトリギン：血中濃度モニタリング→妊娠後半に濃度減少
- 新生児薬物離脱症候群に注意

## ⑤ 喘息

- 妊娠の生理的変化：機能的残気量減少→過呼吸
- コントロール不良→低酸素→胎児へのリスク
- コントロールにより周産期合併症のリスク増大を回避できることが示されている。（Minds「喘息と妊娠」より）
- 使用される薬剤：短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬の頓用  
吸入ステロイド薬 ブデソニド（使用経験豊富）  
クロモグリク酸  
重症例にはオマリズマブ（抗IgE抗体）

# 妊婦への処方で注意するポイント

1. 薬の種類を減らす。
2. 実績のある情報のある代替薬に変更。
  - 使用経験が多いか？
  - 研究報告が豊富か？
  - 文献など新しい情報か？
3. 薬のアドヒアランスの問題

## 5. 授乳と薬

### 1. 乳汁/血漿薬物濃度 (M/P)比:

乳汁中に移行しやすい薬剤かどうかの判断

### 2. 相対的乳児投与量 (relative infant dose:RID)

=母乳を介する薬の用量 (mg/kg/日) /乳児の治療量 (mg/kg/日) ×100(%)

10%未満なら授乳可能

### 3. 授乳が不眠などの母体の負担になっていないか



# RID10%超える薬剤

- 抗てんかん薬

(フェノバルビタール, エトスクシミド, プリミドン, ラモトリギン)

例) ラモトリギン: 血小板や肝機能のチェックも行う  
新生児期は代謝能が低いことも注意

## 授乳希望の場合

- 児の飲み具合, 眠り方, 機嫌, 体重増加などを注意する
- 母乳中, あるいは児血中薬物濃度のモニタリング

授乳婦自身の決定を尊重し支援



## 6. 薬剤師と連携

- 妊娠と薬情報センター
- 妊娠と薬外来
- 日本病院薬剤師会認定：妊婦授乳婦薬物療法認定薬剤師

約170名

妊婦授乳婦薬物療法専門薬剤師

13名程度

日本病院薬剤師会のホームページに掲載





# 本日の講演内容（おさらい）

1. 法の整備のきっかけとなった「サリドマイド事件」。
2. 妊娠中の薬の相談には「リスクコミュニケーション」を身につける。  
(ベースラインリスク、胎内環境悪化のリスク、妊娠時期によるリスク)
3. 添付文書の新記述法を知る。
4. 妊婦に多い合併症の知識をもつ。使用される薬剤の影響も知っておく。
5. 授乳のときにはRIDを考える。授乳婦の気持ちを考慮。
6. 専門家を頼ってみる。認定薬剤師が院内にいるなら連携する。