

学際領域の診療 Interdisciplinary Practice

妊娠と薬物 Drugs in Pregnancy

はじめに

医薬品の臨床試験では、倫理的配慮から妊婦は一般に除外対象とされている。このため市販された医薬品のヒト胎児への毒性に関する情報は明らかではないことが多い。こうした事情から医薬品適正使用の原点となる添付文書には「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」と薬物療法の原則論とも取れる記載が多く臨床家の判断を困難にしている。

加えて、1950年代後半から1960年代へかけて人類が経験したサリドマイドの教訓により、医療従事者はもとより一般の妊婦にも薬物の催奇形性に関する認識が普及し、むしろ過剰な不安を抱く傾向がある。

第二のサリドマイド禍を避けるための慎重な配慮の一方で、胎児への影響を懸念するあまり必要な処方控ええられることによる母児の不利益は避けなければならない。そのためには、薬物の催奇形性を適正に評価し、治療上の必要性を満たし催奇形の危険度が低い薬物を使用する必要がある。

I. ヒトで催奇形性が認められる薬物¹⁾

我が国の日常診療で使用される薬物のうち、疫学調査、症例報告、催奇形メカニズムの検討などにより、ヒトで催奇形性または胎児毒性を示す証拠が報告されている薬物を表1にまとめた。代替薬がなく治療上の必要性の高い場合を除いて、妊婦への投薬は避けなければならない。ただし、抗てんかん薬は催奇形の危険度を増加させることが複数の疫学調査で報告されているが、てんかん治療上の必要性が高く母体治療上の有益性が胎児への危険性を上まわると考えられる症例への使用が容認されている。

消化性潰瘍の治療薬であるミソプロストールはプロスタグランジン E1 誘導体で、治療量において妊娠初期から強い子宮収縮作用を示し、血管破壊、出血や細胞死を引き起こし流産および催奇形に至ることが報告されている。また、海外では非合法の中絶に使用されている国もあり、失敗した症例において催奇形が疑われる複数の症例報告があるので嚴重な注意が必要である。

1950年代後半に催眠導入剤として開発されたサリドマイドは、ドイツ、イギリス、日本等の諸国で四肢アザラシ症をはじめとした催奇形症例が報告され販売中止となった。しかし、その後の研究でサリドマイドに TNF- α 産生抑制作用や血管新生抑制作用などが認められ、米国では1998年にハンセン病に伴う結節性紅斑を適応症として FDA から承認されている。我が国では、多発性骨髄腫に対する有効性が注目され、個人輸入が行われようになり、2003年の輸入量は53万錠に上ることが厚生労働省の統計で示されている。臨床試験が始まったことを含めて、サリドマイドが歴史上の薬ではないことを認識し妊婦の誤った服用がないように嚴重に管理する必要がある状況に至っている。

(表1) ヒトで催奇形性・胎児毒性を示す証拠が報告されている薬物 (注1)

一般名または薬物群名	代表的な商品名	報告された催奇形性・胎児毒性
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	非可逆的第Ⅷ脳神経障害, 先天性聴力障害
アンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)/アンギオテンシン受容体拮抗薬(ARB)	カプトプリル, レニペース, 他/ニューロタン, パルサルタン, 他	《中・後期》胎児腎障害・無尿・羊水過少, 肺低形成, 四肢拘縮, 頭蓋変形
エトレチナート	チガソン	催奇形性, 皮下脂肪に蓄積されるため継続治療後は年単位で血中に残存
カルバマゼピン (注2)	テグレトール, 他	催奇形性
サリドマイド	個人輸入・治験(多発性骨髄腫)	催奇形性: サリドマイド胎芽病(上肢・下肢形成不全, 内臓奇形, 他)
シクロホスファミド (注3)	エンドキサンP錠	催奇形性: 中枢神経系, 他
ダナゾール	ボンゾール, 他	催奇形性: 女児外性器の男性化
テトラサイクリン系抗生物質	アクロマイシン, レダマイシン, ミノマイシン, 他	《中・後期》歯牙の着色, エナメル質の形成不全
トリメタジオン	ミノ・アレピアチン	催奇形性: 胎児トリメタジオン症候群
バルプロ酸ナトリウム (注2)	デパケン, セレニカR, 他	催奇形性: 二分脊椎, 胎児バルプロ酸症候群
非ステロイド性消炎鎮痛薬(インドメタシン, シクロフェナクナトリウム, 他)	インダシン, ボルタレン, 他	《妊娠後期》動脈管収縮, 胎児循環持続症, 羊水過少, 新生児壊死性腸炎
ビタミンA (大量)	チョコラA, 他	催奇形性
フェニトイン (注2)	アレピアチン, ヒダントール, 他	催奇形性: 胎児ヒダントイン症候群
フェノバルビタール (注2)	フェノバル, 他	催奇形性: 口唇裂・口蓋裂, 他
ミソプロストール	サイトテック	催奇形性, メピウス症候群 子宮収縮・流早産
メソトレキセート	リウマトレックス, 他	催奇形性: メソトレキセート胎芽病
ワルファリン	ワーファリン, 他	催奇形性: ワルファリン胎芽病, 点状軟骨異栄養症, 中枢神経系の先天異常

(注1) 抗がん剤としてのみ用いる薬物は本表の対象外とした。

(注2) てんかん治療中の妊婦では治療上の必要性が高い場合は投与可。妊婦へ催奇形性に関する情報を提供したうえで、健常児を得る確率が高い(抗てんかん薬全般として90%程度)ことを説明し励ますことが必要と米国小児科学会薬物委員会より勧告されている。

(注3) 保険適応外で、膠原病(難治性の全身性エリテマトーデス、強皮症に合併する肺繊維症、血管炎症候群、他)に処方されることがあり注意が必要である。

Ⅱ. 薬物自体の催奇形性の評価

薬物自体の催奇形性を評価するための情報として、疫学調査、症例報告、動物生殖試験がありこの順で信頼度が高いと考えられている。しかし、ヒト胎児に関する十分な情報が得られない場合が多く下記の点に配慮し得られた情報を吟味し利用する必要がある。

.....

(表2) 動物実験からヒトへの外挿性

	マウス	ラット	ウサギ	ハムスター	イヌ	ネコ
アルコール	+	+	+		+	
抗けいれん薬	+	±	+	±	-	-
クマリン誘導体	-	+	-			
ビタミンA	+	+	+	+	+	
サリドマイド	±	±	+	±	+	+

Chemically Induced Birth Defect 3rd 2)P41より一部改変

1) 疫学調査

ヒトにおける薬物の催奇形性は、ヒト疫学調査に基づく評価が最も信頼性が高いと考えられている。疫学的調査には、コホート研究とケース・コントロール研究がある。一般に、研究の信頼性に関しては前者が優れており、極めて稀な先天異常の検出に関しては後者が現実的と考えられている。

いずれにしても、割付等の研究デザイン、両群の患者背景並びに規模・人数等に留意する必要がある。そのうえで、疫学データの取り扱いに際しては、バイアスと交絡の有無を特に吟味する必要がある。

・バイアス：ケース・コントロール研究では、妊娠中の薬剤使用に関して母親の聞き取り調査を行う形式のものが多く、この場合、奇形を有する児を出産した母親群では、医師、家族からの繰り返しの質問や服薬に対する罪悪感によって、健常児を出産した母親群より記憶情報量が多い傾向があり、両群の記憶の正確性にバイアスが生じているおそれがある。

・交絡：薬剤を使用した母親と使用しなかった母親の2群を比較する際に、年齢、人種、嗜好品、居住地等の背景を均等化しても、さらに両群間に服薬以外の差異が存在し、評価結果に影響を与えることがある。一例として、アルコールの催奇形性を評価する際に、他の非合法ドラッグ使用の有無が影響する場合などがあげられる。

2) 症例報告

自然発生的な先天奇形が存在するため、薬物使用例の児に奇形が認められた症例報告のみでヒトの催奇形性を判断することは難しい。それでも、ワルファリンのように妊婦年齢層が使用することが比較的稀な疾患において特徴的な催奇形症例が続けて報告されたことにより薬物の催奇形性が明らかとなったこともあり慎重な評価が必要である。特に、ワルファリンのように催奇形機序としてビタミンK依存性の骨形成因子の関与が考えられる場合や、ビタミンA大量投与のように動物実験で認められた催奇形性との相同性が疑われる場合には注意が必要と考えられている。

一方、製薬企業が行う市販後調査等はイベントレポートであり、妊婦使用例に先天奇形が認められた場合に収集され、妊婦使用例に健常児が生まれた場合には収集されにくいという特性があり、発現状況から単純に催奇形との関連を考察することはできない。

3) 動物の生殖試験

ヒトでの催奇形性物質のスクリーニングとして動物実験が行われている。アルコール、大量ビタミンAなどのように動物実験で催奇形性が認められた薬物で、ヒトでも催奇形性が確認された薬物があり、ヒト妊婦における催奇形性を直接評価した情報が極めて限られている現状からは貴重な情報といえる。

一方、動物実験で催奇形性が認められてもヒトでは催奇形性との関連が否定的な薬物や、ある種の動物では催奇形性が認められなくてもヒトで催奇形性が認められる場合もあり、

ヒトへの外挿は単純ではない。特に、動物実験では臨床用量より高用量を用いるため、臨床とは異なる薬理作用が発現したり母動物の毒性による間接的影響が認められる場合がある。したがって母動物の変化を考慮して胎児の変化を評価する必要がある。

Ⅲ. 妊娠の時期と薬物の胎児への影響¹⁾

1) 受精前から妊娠27日目まで(無影響期)

受精前に薬剤の影響を強く受けた卵子は、受精能力を失うか、受精しても着床しなかったり、妊娠早期に流産として消失すると考えられている。出生にいたる異常があるとすれば、染色体異常が遺伝子レベルの問題で、いわゆる催奇形は生じない。

受精後2週間(妊娠3週末まで)以内の薬剤による影響形態は、「all or noneの法則」と呼ばれている。受精後何日目から催奇形臨界期に入るかは、サリドマイドによる催奇形事例の調査により明らかにされている。月経周期が28日型の妊婦で月経初日から33日目ぐらいまではサリドマイドを使用していてもその児に奇形は生じていない。したがって、この時期の薬物療法については、胎児への影響を基本的には考慮する必要がない。

2) 妊娠28日目～50日目まで(絶対過敏期)

この時期は胎児の中枢神経、心臓、消化器、四肢などの重要臓器が発生・分化する時期にあたり、催奇形という意味では胎児が最も薬物の影響を受けやすい時期になる。

妊婦がサリドマイドを服用した時期と、それによって生じた奇形の間には明確な相関があり、最終月経から32日目以前、あるいは52日目以降の服用では奇形が発生していない。

ただし、胎芽・胎児の発育には相当の個体差があり、最終月経から胎齢を推定する方法そのものにもある程度のばらつきがあるので、器官形成期の臨床的な境界はあいまいにならざるを得ないことに留意する必要がある。

この時期の薬剤の投与は、治療上不可欠なものに限るとともに、催奇形の危険度の低い薬剤を選択するなど特に慎重な配慮が必要である。

3) 妊娠51日目～112日目まで(相対過敏期、比較過敏期)

胎児の重要な器官の形成は終わっているが、生殖器の分化や口蓋の閉鎖などはこの時期にかかっている。主要な奇形に関する胎児の感受性は次第に低下するが、催奇形性のある薬剤の投与はなお慎重であったほうがよい。

4) 妊娠113日～分娩まで(潜在過敏期)

薬剤投与によって、内因性に奇形のような形態的異常は形成されない時期である。むしろ胎児の機能的発育に及ぼす影響や発育の抑制、子宮内胎児死亡のほか、分娩直前では新生児の適応障害や薬剤の離脱症状などが起こり得る時期である。

この時期の薬剤の催奇形性として、問題になるのは、羊水過少症を引き起こすACE阻害剤やテトラサイクリン系抗生物質など特殊な薬剤に限定される。一方、胎児の機能への影響として、非ステロイド性解熱鎮痛薬による胎児動脈管の収縮の問題がある。妊娠後期に非ステロイド系抗炎症剤が投与されると胎児に移行し、プロスタグランディンの産生が阻害されるため動脈管が収縮し、胎児に肺高血圧と右心不全が生じるおそれがある。

5) 妊娠を希望する女性のパートナーとなる男性への投薬

薬剤の影響を受けた精子は受精能力を失うか、受精してもその卵は着床しなかったり、妊娠早期に流産すると考えられている。出生にいたる可能性があるとするれば、染色体異常が遺伝子レベルの異常で、いわゆる催奇形のような形態的異常は発生しない。

また、精子形成期間はおおよそ74日(±4～5日)とされるので、薬剤の影響があるとするれば、受精前約3カ月以内に投与された薬剤である。

Ⅳ. 公的リスクカテゴリーの利点と相違点

医療現場の治療において前述の個々の医薬品の催奇形性評価を行うことは、時間との兼ね合いもあり困難な場合もある。こうした際に参考になるのが妊娠と薬に関する公的リスクカテゴリーである。

我が国では、医療用医薬品添付文書の使用上の注意記載要領に「8. 妊婦、産婦、授乳婦、等への投与」の項「(2)」として「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。」の記載があり公的リスクカテゴリーの役割を果たしている。ただし、この記載は使用上の注意であり、気管支喘息の治療薬や炎症性大腸炎の治療薬で母体の疾患コントロールに使用した群で出生児に催奇形と薬物の関連は認められなかったとの疫学調査が存在していても、注意には該当せず情報がないため、適正な処方の判断根拠としづらい現状がある。

一方、海外の公的リスクカテゴリーとして米国 FDA の Pregnancy Category (以下、FDA-PC) とオーストラリア医薬品評価委員会の分類基準 (以下 ADEC-PC) が知られている。両カテゴリーでは、Category A、B が存在し我が国の医療用医薬品添付文書記載要領とは大きく異なっている。すなわち、FDA-PC では、Category A として「ヒト妊婦に関する対照比較研究で胎児への危険性は証明されず、胎児への障害の可能性はうすいもの。」が定義され、Category B として「動物の知見にもかかわらず、妊娠期間中に使用した場合の胎児への障害の可能性はうすいであろうもの。」が存在している。また ADEC-PC では、Category A として「多数の妊婦および妊娠可能年齢の女性に使用されてきた薬だが、それによって奇形の頻度や胎児に対する直接・間接の有害作用の頻度が増大するといういかなる証拠も観察されていない。」が定義され、Category B1 として「使用経験はまだ限られているが、この薬による奇形やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生頻度増加は観察されていない。動物実験では、胎児への障害の発生が増加したという証拠は示されていない。」が存在している。この両カテゴリーにおける A、B の存在により妊婦に薬物療法を行う際の薬剤選択を支援しうる点が、臨床家にとって両カテゴリーが使いやすいとの印象をもたらしている。

次に、FDA-PC と ADEC-PC を利用する際の注意点として、両者の相違点を紹介する。両カテゴリーともに A、B、C、D、X の 5 段階アルファベットで表現されており、類似しているとの印象を与えるが、「C」の定義が全く異なっている点に留意する必要がある。FDA-PC の「C」は「動物実験で催奇形性が認められるがヒトでは明らかでない場合、または動物、ヒトともに情報がない場合」と定義されている。これに対して ADEC-PC の「C」は「催奇形性はないが、その薬理効果によって、胎児や新生児に有害作用を引き起こすもの」と定義されている。カテゴリーの定義を把握し適正に利用するとともに、カテゴリーには標準化の利点はあるが、個別の症例の治療を判断するには個々の医薬品情報に当たる必要があることに留意する必要がある。

Ⅴ. 催奇形性に関するリスクコミュニケーション

国内、海外の統計によれば、薬物を服用していない健常妊婦であっても、約 1～2% の出生児に何らかの奇形が生じていたことが報告されている。その後に分かる内臓の奇形なども含めると少なくとも 5% 程度の出生児に何らかの先天的な異常が生じていると考えられている。このことは薬物自体に催奇形性がなかったとしても、妊婦への投薬を行う限り処方例の出生児に偶発的な異常が生じうることを意味している。

したがって、妊婦が自然の奇形発生率を正しく理解したうえで服薬していないと、偶発的な先天異常が生じた際に、薬物や医療機関への不信感を生じるおそれがある。一方、先

(表3) 米国 FDA Pregnancy Category Definitions

カテゴリー A	ヒト妊婦に関する妊娠第1(第2, 第3, 全)三半期の対照比較研究で, 胎児への危険性は証明されず, 胎児への障害の可能性はうすいもの。
カテゴリー B	動物を用いた研究では胎児への危険性は否定されている: しかしながら, ヒト妊婦に関する対照比較研究は実施されていないもの。 あるいは, 動物を用いた研究で有害作用が証明されているが, ヒト妊婦の対照比較研究では実証されなかったもの。 動物の知見にもかかわらず, 妊娠期間中に使用した場合の胎児への障害の可能性はうすいであろうもの。
カテゴリー C	動物を用いた研究では, 薬物に催奇形性, または胎児(芽)致死作用が証明されており, ヒト妊婦での対照比較研究は実施されていないもの。 あるいは, ヒト妊婦, 動物ともに研究が入手できないもの。
カテゴリー D	ヒト胎児に対する危険の明確な根拠が存在するが, 特定の状況では危険であっても使用が容認できるもの。(例えば, 生命が危険にさらされている状況, または重篤な疾病で安全な薬剤が使用できない, あるいは効果がない状況。)
カテゴリー X	動物またはヒトでの研究で, 胎児異常が証明されている場合, あるいはヒトでの使用経験上胎児への危険性の証拠がある場合, またはその両方の場合で, 起こりうるどんな利益よりも明らかに危険が大きいもの。 ここに分類される薬剤は, 妊婦または妊娠する可能性のある婦人には禁忌である。

天異常の自然発生を強調しすぎると, 薬物に危険性がない場合であっても, 催奇形性に対する不安を解消することができなくなる。

このため妊婦を対象に薬物が胎児へ及ぼす催奇形性の危険度を説明する際には, まず自然の奇形発生率について理解できるよう説明し, この奇形発生率を薬物が増加させるか否かという観点から, 客観的かつ明快なリスクコミュニケーションを行う必要がある。

妊娠中の薬物療法は, 添付文書使用上の注意記載要領に「8. 妊婦, 産婦, 授乳婦, 等への投与」の項の記載に従って, 「投与しないこと」と記載されたものを避け治療することが大原則となる。一方, 妊娠と気づかずに偶然薬物を服薬した妊婦の薬物に対する不安を解消するためには, 添付文書の記載に基づく対応だけでは不十分で, 徹底した根拠情報の調査と評価に基づくカウンセリングが必要となる。

VI. 妊娠期の薬物体内動態の特徴

1) 妊娠による母体の変化と薬物動態の変化

妊娠中の薬物療法では, 母体治療上の必要性とともに, 妊娠期の薬物体内動態の変化(表5)等を考慮したうえで, 処方する必要がある。

①腎機能の変化: 妊娠中は, 徐々に腎血流量がふえて, 腎クリアランスが高まることが知られている。このため, アンピシリンやジゴキシンなどの腎排泄型の薬物は, 妊娠前と比べて排泄が速くなり血中濃度が低下する可能性がある。

②肝機能の変化: 妊娠中は, 肝血流に大きな変化はなく, 薬物の肝排泄については大きな変化がないことが報告されている。しかし, 肝で代謝されるクリンダマイシンの排泄速度は妊娠中に増加しているとの報告もあり, 個々の薬物について確認が必要である。

③分布容積の変化: 妊娠中は, 血漿容積が50%増加し, 心拍出量が30%増えることが

(表4) オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準

カテゴリー A	多数の妊婦および妊娠可能年齢の女性に使用されてきた薬だが、それによって奇形の頻度や胎児に対する直接・間接の有害作用の頻度が増大するといういかなる証拠も観察されていない。
カテゴリー B1	妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られているが、この薬による奇形やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生頻度増加は観察されていない。 動物を用いた研究では、胎児への障害の発生が増加したという証拠は示されていない。
カテゴリー B2	妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られているが、この薬による奇形やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生頻度増加は観察されていない。 動物を用いた研究は不十分または欠如しているが、入手しうるデータは胎児への障害の発生が増加したという証拠は示されていない。
カテゴリー B3	妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られているが、この薬による奇形やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生頻度増加は観察されていない。 動物を用いた研究では、胎児への障害の発生が増えるという証拠が得られている。しかし、このことがヒトに関してもつ意義ははっきりしていない。
カテゴリー C	その薬理効果によって、胎児や新生児に有害作用を引き起こし、または、有害作用を引き起こすことが疑われる薬だが、奇形を引き起こすことはない。これらの効果は可逆的なこともある。
カテゴリー D	ヒト胎児の奇形や不可逆的な障害の発生頻度を増す、または、増すと疑われる、またはその原因と推測される薬。これらの薬にはまた、有害な薬理作用があるかもしれない。
カテゴリー X	胎児に永久的な障害を引き起こすリスクの高い薬であり、妊娠中あるいは妊娠の可能性がある場合は使用すべきでない。

知られている。また、妊娠中にみられる体水分量の増加は、平均8リットルで、その6割は胎盤、胎児および羊水に、残りの4割は母体の組織に分布すると考えられている。このため、多くの薬物の血清中濃度が低下することが報告されている。

④蛋白結合の変化：妊娠中は、薬物の蛋白結合が低下することが報告されている。これは遊離型の薬物が増加することを意味している。遊離型の薬物は、組織への移行が容易なため、結果として大きな分布容積となる。フェニトイン、ジアゼパム、バルプロ酸ナトリウムなどの抗けいれん薬の蛋白結合は妊娠第3三半期に向かって減少することが報告されており、留意が必要である。

2) 薬物の胎盤通過

母体に投与された薬物は、一部の例外を除いて胎盤を通過して胎児へ到達する。胎盤の通過性は妊婦へ投与する薬物を選択するうえで重要な因子である。胎盤通過性を左右する要因として以下のものが知られている。

①薬剤の分子量：分子量が300～600程度の薬物は比較的容易に胎盤を通過し、1,000以上になると通過し難い。抗凝固療法が必要な妊婦では、胎盤通過性の高いワルファリンではなく、通過性の少ないヘパリンが選択される。

②薬剤の脂溶性：脂溶性の薬剤は、水溶性の薬剤より容易に胎盤を通過する。このため脂溶性のビタミンAやフェノバルビタールなどは容易に胎児へ移行する。

(表5) 妊娠期の薬物体内動態の変化³⁾

		半減期 ($t_{1/2}$)	分布容積 (V)	クリアランス ($ml/\text{分}$)
アンピシリン	[妊娠時]	52.4±3.9	32.8±2.5	450±31
	[非妊娠]	69.6±6.1	34.5±2.7	370±30
セフロキシム	[妊娠時]	44±5	17.8±1.9	282±34
	[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
	[非妊娠]	41±16	18.9±5.8	338±85

③薬剤の蛋白結合：ジゴキシンやアンピシリンなどの蛋白結合率が低い薬物は胎児および羊水に比較的高い濃度が到達する。一方、蛋白結合率が高い薬物は、遊離型薬物のみが胎盤関門を通過するために、母体において高く、胎児では低い濃度となる。

④胎児血 pH の違い：胎児血の pH は、母親よりもわずかに低い。この pH の相違がイオントラッピングと呼ばれる効果を及ぼすことが知られている。pKa 値が血液 pH に近い弱塩基の薬物は、母体血中では主に非イオン型で存在するため、胎盤を通過しやすくなる。胎盤を通過した薬剤は、より酸性の胎児血と接触しイオン化するため、胎児側では非イオン型薬物の濃度が低下して、濃度勾配を生じ、母体側から胎児側へ向かってさらに薬物が移動することにつながる。逆に、弱酸性の薬物では、胎児から母体循環への移動が起こる。

⑤胎盤による薬物代謝：副腎皮質ホルモン剤のうち、プレドニゾロンは胎盤で代謝されやすく大部分が失活する。したがって、喘息や SLE など母体が治療目的の場合は、プレドニゾロンが処方される。一方、胎児の肺成熟を期待する場合など、胎児が治療目的であれば、胎盤で代謝されにくいデキサメサゾンやベタメサゾンが用いられる。

おわりに

海外では米国の OTIS (Organization of Teratology Information Specialists) や欧州の ENTIS (European Network of Teratology Information Services) のように、催奇形情報の提供とカウンセリングを行う施設のネットワークがある。こうした組織では、催奇形性に関するカウンセリングを行うとともに、相談例を基にコホート調査を行い疫学調査結果を公表している。添付文書では「妊婦禁忌」とされるニューキノロン系抗菌薬に関しても、ENTIS が行った 549 例のニューキノロン系抗菌薬使用妊婦に関する前向き調査では自然の奇形発生率を上回ることとはなかったと報告⁴⁾されている。

我が国では未だこうした組織はないが、当院では 1988 年に妊娠と薬相談外来を開設し 2005 年 9 月の時点で 8,307 例の相談に応じており妊婦使用薬剤と出産結果に関する情報を蓄積しており、日本人における疫学調査を順次進めたいと考えている。また、我が国においても 2005 年 10 月に国立成育医療センターに設置された「妊娠と薬情報センター」を中心に多施設共同で妊婦使用薬剤と出産結果データの収集と解析が行われる計画があり、当院としても積極的に協力し、妊婦薬物療法の安全性情報の充実に寄与したいと考えている。

《参考文献》

1. 佐藤孝道, 加野弘道, 編著. 実践 妊娠と薬. 東京: じほう, 1992

2. Schardein JL. Chemically Induced Birth Defect 3rd. New York : Marcel Dekker, Inc., 2000 ; 41
3. Koren G : Maternal-Fetal Toxicology 3rd. In : Koren G ed. MARCEL DEKKER, INC. 2001 ; 9—12
4. Schaefer C, Amour-Elefant E, Vial T, Ornoy A, Grabis H, Robert E, Rodriguez-Pinilla E, Pexieder T, Prapas N, Merlob P. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996 ; 69 : 83—89

〈林 昌洋*〉

*Masahiro HAYASHI

*Director Department of Pharmacy, Toranomon Hospital, Tokyo

Key words : Drugs in Pregnancy • Human teratogens • Epidemiology • Pregnancy Category • Risk communication

研修コーナー

EXERCISE 17

学際領域の診療
妊娠と薬物

Q 194 薬物の催奇形性に関して正しい記述はどれか。1つ選べ。

- a) エナラプリルを妊娠初期に使用すると胎児の腎機能障害を引き起こすことがある
- b) ダナソールを妊娠初期に使用すると胎児の心奇形の発現頻度が増加したとの疫学調査が報告されている
- c) ミソプロストールは消化性潰瘍治療薬で催奇形性は認められない
- d) サリドマイドは四肢奇形などの催奇形性が認められ販売中止となったが、最近ではハンセン病に伴う結節性紅斑を適応症として FDA から承認された
- e) てんかん治療にフェニトインを用いた妊婦の児に認められる特徴的な奇形として二分脊椎があげられる

Q 195 薬物の催奇形性評価に関して正しい記述はどれか。1つ選べ。

- a) 動物で催奇形性が認められた場合は、一般にヒトでも催奇形性が認められる
- b) 疫学調査を評価する時は、デザインや背景の確認に加えて、バイアスや交絡に関する吟味が必要となる
- c) 後ろ向きケース・コントロール研究は、前向きコホート研究と比較して、信頼性に優れている
- d) 症例報告が基となり催奇形性が明らかとなった薬剤としてパロプロ酸ナトリウムがある
- e) 市販後調査等では、奇形が発現した事例と健常児を出産した事例について公平に事例収集するよう規定されている

Q 196 公的リスクカテゴリーに関して正しい記述はどれか。1つ選べ。

- a) 米国 FDA の Pregnancy Category は、A、B、C、D、X の五段階のうち、A、B、C において胎児へのリスクが低いことが定義されている
- b) オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準では、A、B、C、D、X の五段階のうち、A においてのみ胎児へのリスクが低いことが定義されている
- c) 米国 FDA の Pregnancy Category とオーストラリア医薬品評価委員会の分類基準では、C の定義が大きく異なっている
- d) 我が国の公的リスクカテゴリーと位置づけられる添付文書の記載要領では、合併症妊娠の治療に必要な薬物の使用に関して記載しうよう配慮がされている
- e) 医療現場で治療判断に公的リスクカテゴリーを利用することにより、個別医薬品の情報を参照する必要はなくなった

(解答は研修コーナー最終頁をご覧ください。)

Q 197 催奇形性に関するリスクコミュニケーションに関して正しい記述はどれか。1つ選べ。

- a) 薬物の催奇形リスクが認められなくても、ヒトの生殖発生には自然奇形発生率が存在するので、妊婦への明確な回答は避けることが望ましい
- b) 妊娠と気づかずに偶然薬物を使用した妊婦から相談を受けた場合には、添付文書の使用上の注意「妊婦・授乳婦」の項を基本として回答する
- c) ヒトの生殖発生には自然奇形発生率が存在するので、妊婦に薬物の催奇形性の有無を伝える場合には、薬物が自然の奇形発生率を増加させるか否かで回答する
- d) ヒトの自然奇形発生率は、多くの疫学調査のコントロール群解析では10%程度と報告されている
- e) 抗てんかん薬による治療が欠かせない場合、催奇形性が知られているため妊娠は避けるよう一律に指導する必要がある

Q 198 薬物の催奇形性評価に関して正しい記述はどれか。1つ選べ。

- a) 催奇形症例報告の集積により、ワルファリンは四肢の奇形を引き起こすことが確認されている
- b) ニューキノロン系抗菌薬は、ヒトでの催奇形のリスクが増大することが報告されているため妊婦禁忌とされている
- c) 「リウマトレックス」はリウマチ性関節炎の治療に用いられる免疫抑制薬でヒトでの催奇形性は考慮しなくて良い
- d) エトレチナートはビタミン A 誘導体で腎臓から速やかに排泄されるので、服用を中止すれば早期に妊娠を許可しても差し支えない
- e) テトラサイクリン系抗生物質を妊娠後期に使用すると歯牙の着色が認められた事例が報告されている

~~~~~

|    | EXERCISE 解答 |         |         |         |         |
|----|-------------|---------|---------|---------|---------|
| 17 | (194) d     | (195) b | (196) c | (197) c | (198) e |

研修コーナーに対する会員皆様の声をお寄せ下さい。  
質問やテーマの要望、執筆者の推薦など何でも結構です。  
また、推薦図書や書評、エッセイなども歓迎いたします。  
下記の宛先にお送り下さい。

宛先：〒113-0033 東京都文京区本郷2丁目3番9号  
ツインビュー御茶の水3階  
（社）日本産科婦人科学会  
研修コーナー編集 係

~~~~~