

妊娠とくすり

筑波大学医学医療系 産科婦人科学

濱田 洋実

習得すべき知識（本日本話しする内容）

- ◆ 妊娠時期別の「妊娠とくすり」の考え方
 - ◆ くすりの胎児に与える影響は妊娠時期により異なる
 - ◆ ヒトで催奇形性の証拠が得られているくすりでも、妊娠時期によっては児の形態異常の原因とはならない
- ◆ 「妊娠とくすり」情報の入手と活用方法
 - ◆ 様々な情報源があるが、情報の質も様々である
 - ◆ 何を情報源とするかと、情報そのものの吟味が重要となる
- ◆ 「妊娠とくすり」に関する患者への情報提供の注意点
 - ◆ 妊娠と気づかずに、くすりを自ら使用あるいは投与された患者に対する情報提供（カウンセリング）は、特に慎重に行う

妊娠時期別の「妊娠とくすり」の考え方

- ◆ なぜ、妊娠時期別に「妊娠とくすり」を考えるのか？
 - ◆ 妊娠女性に投与されたくすりは、胎児に形態異常（催奇形性）や機能障害（胎児毒性）を引き起こす可能性がある
 - ◆ それらは投与された妊娠時期と密接に関係する
 - ◆ くすりによって胎児に影響を及ぼす時期や内容が異なる
- ◆ 大きく4つの時期に分けて考えると良い
 - ◆ 1) 受精前（非妊娠時）
 - ◆ 2) 受精から2週間（妊娠3週末）まで
 - ◆ 3) 妊娠4週以降12週末まで
 - ◆ 4) 妊娠13週以降



妊娠時期別の「妊娠とくすり」の考え方

◆ 1) 受精前（非妊娠時）

- ◆ 体内に長期間蓄積されるくすりのみが問題となる
 - その可能性が否定されていない医薬品
 - 角化症治療薬 エトレチナート（チガソン®）
 - 抗C型肝炎ウイルス薬 リバビリン（レベトール®）

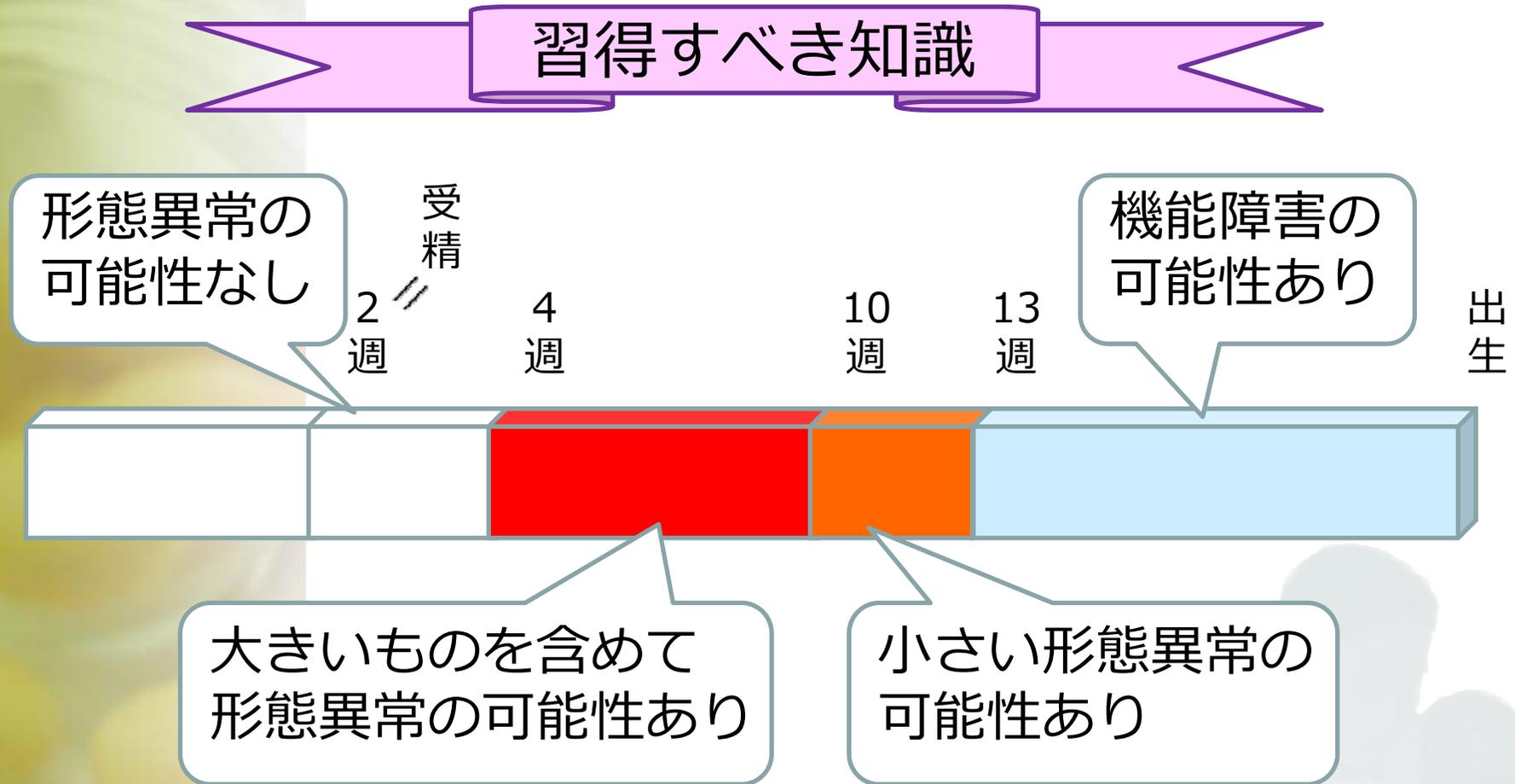
◆ 2) 受精から2週間（妊娠3週末）まで

- ◆ この時期は、多数の細胞に傷害が与えられれば胎芽死亡（流産）となり、死亡しなければ傷害は修復されその後正常発生が継続できる
- ◆ “All-or-None”の時期といわれる
- ◆ つまり、くすりによる児の形態異常の可能性はない
 - サリドマイドによる胎児形態異常は、全例妊娠4週6日以降だった

妊娠時期別の「妊娠とくすり」の考え方

- ◆ 3) 妊娠4週以降12週末まで
 - ◆ 器官形成期を含み、児の形態異常発生に最も重要な時期
 - ◆ 特に、妊娠9週末までは児の大きな形態異常の可能性がある
 - ◆ ただし、ヒトで児に形態異常を発生させることが証明されているくすりは、実は少ない
- ◆ 4) 妊娠13週以降
 - ◆ この時期になると、形態異常の可能性はなく、胎児の機能障害が問題となってくる
 - ◆ ただし、ヒトで児の機能障害を発生させることが証明されているくすりは、実は少ない

妊娠時期別の「妊娠とくすり」の考え方



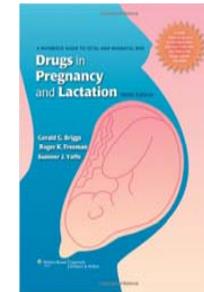
※ ただし、児に形態異常や機能障害を発生させることが証明されているくすりは、実は少ない

「妊娠とくすり」情報の入手・活用方法

◆ 有用性の高い情報に適切にアクセスすることが最も重要

◆ 成書

◆ Drugs in Pregnancy and Lactation, 9th ed. 『Briggs』



◆ 薬物治療コンサルテーション: 妊娠と授乳



◆ 実践 妊娠と薬 第2版



◆ ガイドライン

◆ 産婦人科診療ガイドライン-産科編



「妊娠とくすり」情報の入手・活用方法

- ◆ 妊娠と薬情報センター (<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>)
 - ◆ 厚生労働省事業として国立成育医療研究センター内に設置
 - ◆ 相談者に直接情報提供・カウンセリング
 - ◆ 妊娠と薬情報センター・全国21協力病院「妊娠と薬」外来
 - ◆ 主治医自身による情報提供やカウンセリングも可能
 - ◆ 「妊娠とくすり」に関する疫学研究
- ◆ 医薬品添付文書（一般用・医療用）
 - ◆ わが国で唯一薬事法に法的根拠をもつ、製造または輸入販売業者が作成する文書
 - ◆ 問題点が少なくない
 - ◆ いわゆる『有益性投与』の問題、あくまで「使用上の注意」であること、エビデンスレベルが不明な情報記載 など

「妊娠とくすり」情報の入手・活用方法

◆ 海外のオンラインデータベース・情報提供ネットワーク

- ◆ OTIS (<http://www.otispregnancy.org/>)
- ◆ ENTIS (<http://www.entis-org.com/?section=home&lang=UK>)
- ◆ REPROTOX (<http://www.reprotox.org/Default.aspx>)
- ◆ Motherisk program (<http://www.motherisk.org/prof/index.jsp>)

◆ 海外のリスクカテゴリー

- ◆ FDA分類：A, B, C, D, X

FDA: アメリカ食品医薬品局

<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm> (DailyMed)

- ◆ オーストラリア (ADEC) 分類：A, C, B₁, B₂, B₃, D, X

ADEC: オーストラリア医薬品評価委員会 (ACPM: 処方箋医薬品諮問委員会)

<http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy-categorisation.htm>

「妊娠とくすり」情報の入手・活用方法

FDA分類

A: ヒト対照試験で、危険性がみいだされない

ヒトの妊娠初期3カ月間の対照試験で、胎児への危険性は証明されず、またその後の妊娠期間でも危険であるという証拠もないもの。

B: ヒトでの危険性の証拠はない

動物生殖試験では胎児への危険性は否定されているが、ヒト妊婦での対照試験は実施されていないもの。あるいは、動物生殖試験で有害な作用（または出生数の低下）が証明されているが、ヒトでの妊娠3カ月の対照試験では実証されていない、またその後の妊娠期間でも危険であるという証拠はないもの。

C: 危険性を否定することができない

動物生殖試験では胎児に催奇形性、胎児毒性、その他の有害作用があることが証明されており、ヒトでの対照試験が実施されていないもの。あるいは、ヒト、動物ともに試験は実施されていないもの。ここに分類される薬剤は、潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ使用すること。

D: 危険性を示す確かな証拠がある

ヒトの胎児に明らかに危険であるという証拠があるが、危険であっても妊婦への使用による利益が容認されるもの（例えば、生命が危険にさらされている場合、重篤な疾病で安全な薬剤が使用できない場合、あるいは効果がない場合、その薬剤をどうしても使用する必要がある場合）。

X: 妊娠中は禁忌

動物またはヒトでの試験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、この薬剤を妊婦に使用することは、他のどんな利益よりも明らかに危険性の方が大きいもの。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。

「妊娠とくすり」情報の入手・活用方法

- ◆ これまでのFDA分類（カテゴリーA, B, C, D, X）の廃止が決定
 - ◆ 現在の分類では、同じカテゴリーBやカテゴリーCでも様々なくすりが含まれてしまっている
 - ◆ AからXにかけてリスクが上昇するような順位づけをしたものではないにもかかわらず、分類（アルファベット）のみがアルファベット順として一人歩きしている
- ◆ 現在、FDA分類に代わるものとして、FDAが新しい形式を提案し改訂が進められている
 - ◆ General Information、Fetal Risk Summary、Clinical Considerations、Dataの4項目について文章で記述していく形式

「妊娠とくすり」情報の入手・活用方法

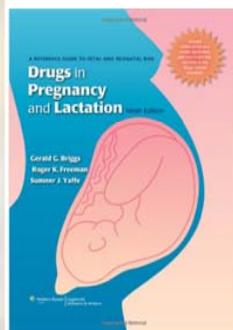
習得すべき知識

- ◆ 「妊娠とくすり」に関する情報源としては様々なものがある
- ◆ その情報の質も様々であることに注意する
- ◆ 何を情報源とするかと、情報そのものの吟味が重要となる

「妊娠とくすり」情報の入手・活用方法

習得すべき知識

- ◆ 日常臨床では「成書」を参照するのが良い
 - ◆ 一般的によく処方される医薬品について迅速に情報が収集できる



2011



2010



2010

- ◆ 「産婦人科診療ガイドライン-産科編」の内容は必須知識
 - ◆ 2014年版では「妊娠とくすり」に関して4つのCQ&A
- ◆ 必要に応じて「妊娠と薬情報センター」を利用
 - ◆ あまり一般的ではない医薬品・複数の医薬品処方例

情報提供における注意点

- ◆ 主治医として妊娠女性に何らかのくすりを投与する場合
 - ◆ 大前提として、妊娠中は特に「絶対的に必要なくすりだけ」十分説明し同意を得てから投与するようにし、安易な投与は避ける
 - ◆ そのうえで、くすりにより考えられる有害事象よりも先に、まずその必要性・有用性を十分説明する
 - ◆ くすりによる胎児の形態異常発生の可能性については、必ず一般集団中の先天異常の頻度との比較で話を
する
 - ◆ 約3～4%（出生前あるいは出生時に産婦人科医が気づく異常が約1%、その後明らかになる異常が約2～3%）、つまり25人から30人に1人程度は先天異常を持って生まれてくる
- ※ ちなみに、くすりが原因の胎児形態異常は全形態異常の1%（バルプロ酸なども含めて）とされている

情報提供における注意点

- ◆ 妊娠と気づかずにくすりを自ら使用あるいは投与された女性に情報提供する場合
 - ◆ 医薬品添付文書の使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦の項」の記載のみを利用した情報提供は行わない
 - ◆ 使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦の項」は、あくまで使用に際しての注意事項をまとめたものであり、使用後のリスクの評価に必要な情報が記載されているわけではない
 - ◆ 『使用上の注意』なので、安全性を示すデータはたとえあっても記載されない
 - ◆ そのくすりに関する適切な「妊娠とくすり」情報を収集し、提供する
 - ◆ 慢性疾患等では、くすりを中止する母児へのリスクについても十分に考慮して説明する

情報提供における注意点

習得すべき知識

- ◆ 主治医として妊娠女性に何らかのくすりを投与する場合
 - ◆ 「絶対的に必要なくすりだけ」投与するようにして、そのうえで、くすりにより考えられる有害事象よりも先に、まずその必要性・有用性を十分説明する
 - ◆ くすりによる胎児の形態異常発生の可能性については、必ず一般集団中の先天異常の頻度との比較で話をする
- ◆ 妊娠と気づかずにくすりを自ら使用あるいは投与された女性に情報提供する場合
 - ◆ 医薬品添付文書の使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦の項」の記載のみを利用した情報提供は行わない
 - ◆ くすりを中止する母児へのリスクも十分に考慮する