



## 第7回日本医薬品情報学会学術大会 日本女性薬剤師会研修会 薬学生の集い 新歓イベント から

### 第7回日本医薬品情報学会学術大会

日本医薬品情報学会の第7回学術大会は、2004年6月19～20日の2日間、日本薬学会 長井記念ホールで開催された。メインテーマは「医薬品情報は保健・医療・福祉を担えるか」、大会長は折井孝男氏（NTT東日本関東病院薬剤部 部長）と林昌洋氏（虎の門病院薬剤部長）。一般演題は、添付文書情報、データベース、安全性に関する情報、

教育、薬物療法などをテーマに28題の口演があった。村上陽一郎氏（国際基督教大学教授）による特別講演「医薬品情報と安全学」のほか、「医薬品の安全性情報を読み解く」をテーマにしたシンポジウムも行われた。

以下は、林氏を演者とするランチョンセミナーの概要である。

### ランチョンセミナー 妊婦さんへの薬物療法

林昌洋 虎の門病院薬剤部長



#### 「妊婦と薬相談外来」の試み

1960年代のサリドマイド事件が教訓となって、医療従事者はもとより一般の妊婦にも催奇形性についての認識が浸透し、むしろ過剰な不安を抱く傾向がある。妊婦への薬物療法にあたっては、妊娠が疾患に与える影響、妊婦の疾患が胎児の発育・器官形成に与える影響、薬物療法が胎児に与える影響などを考慮したうえで、母体への有効性と、母体および胎児への安全性の観点から最適な薬剤を選択するとともに、薬物治療の必要性和安全性を妊婦自身が理解できるように説明し、積極的に治療に参加できるよう環境を整える必要がある。

虎の門病院では、妊婦の服薬に対する不安を解消する目的で、1988年に「妊婦と薬相談外来」を開設。週1回、産婦人科と薬剤部が共同で催奇形性情報の提供やカウンセリングを行っている（自費診療）<sup>図1</sup>。対象は、妊娠と気づかずに薬を飲んでしまった方、妊娠を知っていたがやむを得ず薬を飲み心配な方、もともと疾患をもち服薬を続けながらの妊

娠に不安を感じている方などである。

相談者数は、ここ10年ほど年間約500例で推移している。2004年3月末の累計で7,373例を数え、この間に催奇形性を調査した薬物、化合物は3,500品目にのぼっている。

#### 催奇形性情報の主な評価基準とその特徴

妊婦を対象とした臨床試験は倫理的問題から実施困難である。したがって、薬物の催奇形性を評価するためには、催奇形の発現機序に関する基礎実験、動物を用いた生殖試験、薬物の胎盤通過性等の基礎情報と、臨床で得られる薬物曝露症例の出産結果、催奇形に関する疫学調査等の臨床情報を総合して判断していく必要がある。

催奇形性の危険度評価基準としては、医療用医薬品添付文書、FDA薬剤胎児危険度分類基準（FDA Pregnancy Category）、オーストラリア基準などがある。

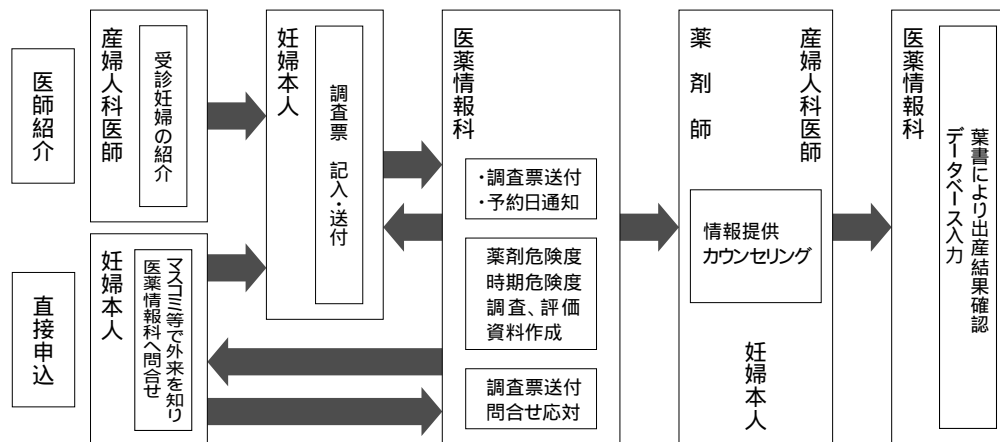
は本邦における妊娠中の薬危険度の公的評価であり、「使用上の注意」の「妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項に記載がある。措

置に「投与しないこと」、「投与しないことが望ましい」と記載された薬剤は、妊婦には処方しないことが原則である。しかし、記載の理由は「催奇形性を疑う症例のある」ものから「妊娠中の投与に関する安全性が確立していないもの」まで含まれている。したがって、妊娠に気づかずに投与してしまい、催奇形の危険度や妊娠継続の可否を問われた場合、この記載は必ずしも参考にならない。

は米国食品医薬品局（FDA）によるもので、カテゴリーA、B、C、D、Xの5段階に分け、「ほぼ安全」なAから「禁忌」に相当するXまで順次危険度が増大する。動物の生殖試験、ヒトの催奇形情報をもとに薬剤の危険度をランク付けする条件が具体的に示されている。

はオーストラリア医薬品評価委員会・先天性異常部会による分類で、FDAと同様、大きくカテゴリーA、B、C、D、Xに分けられ、Aは「ほぼ安全」、Xは「絶対禁忌」である。「使用経験が少なくヒトでの危険性を示す証拠がまだ見当たらない」Bは、さらにB1、B2、B3のサブカテゴリーに分類され

図1 虎の門病院「妊娠と薬相談外来」のシステム



厚生労働省	医薬品・医療用具等安全性情報
製薬企業	医療用医薬品添付文書、市販後調査、生殖試験
生殖毒性成書	Drugs in Pregnancy and Lactation (Briggsほか著, Lippincott Williams & Wilkins刊, 第6版, 2001) 実践 妊娠と薬(佐藤孝道・加野弘道編, じほう刊, 1994) 催奇形性等発生毒性に関する医薬品情報
医薬品集等	AHFS-D( McEvoyほか著, American Society of Health-System Pharmacists刊, 2004) DRUGDEX( 世界各国の専任編集メンバーが薬に関する原著論文を評価した医薬品集)
副作用成書	Side Effects of Drugs Annual( Aronson著, Elsevier Science刊, 第26版, 2003)
データベース	TELIS
文献検索	PubMed, EMBASE, JAPICDOC, 医中誌Web
	虎の門病院相談事例のデータベース

る。「催奇形性はないものの、胎児や新生児に対する有害作用（胎児毒性）のある薬」はCに分類されており、必ずしもCがBより危険ということを示すものではない。また、この基準も処方の際に判断材料を示すもので、うっかり服用してしまった後の対応を示すものではない。

一方、当院の場合は、表1のような資料を調査し、表2（p.4）に示した催奇形危険度評価点を定め、疫学調査、症例報告、生殖試験の順で情報に重みづけをした評価を行っている。当院の「妊娠と薬相談外来」で、「催奇形性が問題となる」と評価している主な薬剤を表3（p.5）にまとめた。

## 妊娠中の薬の服用時期と危険度の評価

妊娠期間中の薬剤の服用が胎児に影響を及ぼすかどうかは、薬剤

そのものの危険度とともに、服用時期が重大なカギとなる。

最も危険な時期は、胎児の中枢神経や心臓、消化器、四肢などの臓器や器官が発生・分化する妊娠4週目～7週目までであり、当院ではこの期間を、催奇形性に関して薬剤に最も敏感な「絶対過敏期」として服用時期の危険度を5点としている 表2。

なお、産婦人科で月経や妊娠の経過を計算する場合は、28日周期の婦人を基本としている。妊娠週数は、最終月経の開始日を0週0日とし、0週6日まで、次の週は1週0日...という独特の数え方をし、分娩予定日は40週0日となる。28日周期の婦人が排卵するのは通常月経14日目くらいだから、「妊娠1週6日」までは受精すらしていない。

受精から14日を過ぎる頃になって胎児は器官形成期に入ると、催奇形性という点では最終月経からの1か月（0～27日目）は薬剤の影響は

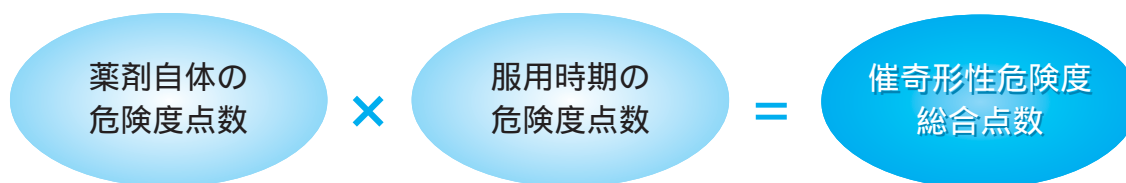
ないものと考え「無影響期」としているが、27日目と28日目の1日目で、危険は0点から5点となる。また、胎児の発育には個体差がある。したがって、服用時期の危険度点数はあくまで目安としての点数化ではあるが、当院では薬剤そのものもつ危険度と服用時期の危険度を乗じた点数を算出し、患者への説明を行っている。ただし、表2の説明は標準例で、相談者個人の使用量、原疾患や不安等の背景によってニュアンスを補正することも必要となる。

## 妊婦の薬物療法の留意点

日本母性保護産婦人科医会の統計によれば、薬剤を服用していない健康な妊婦であっても、およそ1%の出生児に何らかの外表奇形が生じたことが報告されている。その後わかる内臓の奇形なども含めると、少なくとも出生児の2

表2 総合点数制による危険度の判定

算出式



薬剤危険度点数

評価条件	危険度点数
疫学調査で催奇形があると確定的に考えられている。 または動物生殖試験の結果、ヒトにも催奇形があると確定的に考えられている。	5点
疫学調査で催奇形を示唆する報告がある、または否定と肯定報告があり、どちらかといえば肯定的 疫学調査で催奇形を示唆する報告と否定的の報告があり、どちらかといえば否定的、または 疫学的調査は行われていない、およびヒトでの催奇形に関する信頼性の高い症例報告が複数ある。	4点
疫学調査で催奇形を示唆する報告と否定的の報告があり、どちらかといえば否定的。 および動物生殖試験で催奇形の報告があるが、その結果ヒトでの催奇形はあるとはいえない。 または疫学調査は行われていないが、ヒトでの催奇形の症例報告がある、 または否定と肯定の報告があり優劣つけ難い。	3点
疫学調査は行われていない、およびヒトでの催奇形性を肯定する症例報告はない。 しかし動物生殖試験で催奇形の報告がある、または否定と肯定の報告があり優劣がつけ難い。	2点
疫学調査は行われていない、およびヒトでの催奇形性を肯定する症例報告はない。 および動物生殖試験は行われていないか、または催奇形性は認められていない。 または局所に使用するものおよび漢方薬。	1点
疫学調査で催奇形の傾向はない、およびヒトでの催奇形を肯定する症例報告はない。 および動物生殖試験は行われていないか、または催奇形は認められていない。 または食品としても使用されているもの。	0点

服用時期危険度点数

最終月経開始日からの日数	評価点
0～27日	無影響期 0点
28～50日	絶対過敏期 5点
51～84日	相対過敏期 3点
85～112日	比較過敏期 2点
113日～出産日まで	潜在過敏期 1点

総合得点判定と患者への説明

総合得点	判定	説明
20～25点	危険	薬剤の服用によって胎児に奇形がある可能性は服用しなかった場合と比較して明らかに増加する。これを理由に人工妊娠中絶が行われたとしても、一部の専門家はそれが根拠のないものとは考えない。
12～19点	警戒	胎児への催奇形性の可能性はあるが危険度は低い。薬剤を服用していない場合に胎児に危険がある確率を1%とすると、この危険性が2～3%程度になるかも知れない。専門家は人工妊娠中絶の対象になるとは考えない。
7～11点	注意	薬剤による胎児への催奇形性は、皆無とはいえない。しかし、胎児に奇形がある確率は薬剤を服用しなかった人と同じかそれとほとんど差はない。薬剤が市販後間もない新薬であったり、ヒトでは否定的であるが一部の動物実験で催奇形作用が報告されているため安全といいきれぬだけで、まず安全と考えられる。
0～6点	無影響	薬剤による胎児への催奇形性は全く考えられない。胎児に危険が起こる確率は薬剤を服用しなかった人と全く同じである。

表3 催奇形性が問題となる薬物

商品名	一般名	適応症
ミノ・アレピアチン	トリメタジオン	抗けいれん薬
アレピアチン錠	フェニトイン	
デバケン錠	バルプロ酸ナトリウム	
フェノバル錠	フェノバルビタール	
マイソリン錠	プリミドン	
テグレート錠	カルバマゼピン	
ワーファリン錠	ワルファリン	抗凝固薬
チガソンCap	エトレチナート	乾癬治療薬
チョコラA錠	ビタミンA [大量投与]	
ベサノイドCap	トレチノイン	急性骨髄性白血病
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	炭酸リチウム	躁病治療薬
リーマス錠		
アミノ配糖体抗生物質		
カフェルゴット錠 (妊娠後期)	酒石酸エルゴタミン	片頭痛治療薬
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 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

表4 催奇形性の観点からみた妊婦の薬物療法

- 1 妊娠中の薬の使用により、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、健常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 妊婦への投薬に関しては、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。

～3%に何らかの先天的異常が生じると考えられる。妊娠の質問に答える場合には、「大丈夫」との安易な表現でなく、まず自然の奇形発生率という物差し(基準)を共有できるよう説明し、これを増加させる薬剤か否かの判断を共有できるようカウンセリングする必要がある。

一方、てんかんで長年にわたり薬物を服用している患者さんの出産で、出生児に先天的異常がみられる割合は9～10%とされる。こうした場合、「健常な妊婦の3倍、先天的異常の発現率が高い」という捉え方もあるが、もし患者さんが出産を選んだのなら、「90%は健やかなお子さんが生まれる」と励ます姿勢も重要である。

また、GINA (Global Initiative for Asthma) 2002の調査によれば、喘息の患者さんが妊娠中に悪化する例、不変な例、改善する例が各々全体の約3分の1とされる。もし、妊婦

が喘息に対する薬物治療を中断する方法を選んだ場合、自分自身は低酸素にある程度慣れていても胎児には致命的なこともあり得る。妊婦の薬物療法の判断にあたっては、未治療な疾患の影響と薬物の影響に関して妊婦のみならず、胎児のことも充分考慮する必要がある。

催奇形性の観点から妊婦の薬物療法について、以上述べてきたことを表4にまとめた。

## 参考資料

1. 林昌洋: 妊娠とくすり  
日医雑誌 124(7):1023-1027,200
2. 佐藤孝道・加野弘道編, 佐藤孝道・加野弘道・林昌洋・白土道雄執筆, 実践 妊娠と薬 1,173例の相談事例とその情報, じほう, 2004(第12刷)

## 日本医薬品情報学会

Japanese Society of Drug Informatics (JASDI)

設立	1998年(医薬品情報学研究会として)
目的	医薬品情報学に関する教育・研究、技術の向上及びその応用並びに会員相互の交流を行うことにより、薬学及び医学、医療の進歩向上に貢献する。
活動	例会・講演会の開催、学会機関誌「医薬品情報学」の刊行、医薬品情報学に関する教育・研究の推進など。
会員	医薬品情報の創出・収集・伝達・提供・評価・活用に関心を持つ方。
会費	正会員 年額8,000円、学生会員 年額5,000円(雑誌購読料を含む)
HP	http://jasdi.jp/
事務局	日本学会事務センター内 TEL.03-5814-5800 FAX.03-5814-5823 E-mail: jasdi@bcasj.or.jp

会長 山崎幹夫  
(新潟薬科大学学長)

