

妊娠とくすり

広島県病院薬剤師会
呉支部研修会
「妊娠とくすり」
—服薬指導の参考に—
呉シーガザンコー H9.11.27
中国労災病院
産婦人科医長
林谷誠治

1) 分娩予定日の計算方法

(1) 最終月経からの計算法

分娩予定日 = 最終月経の初日 + 280 日

⑨ 概算法 : (月-3) 月 (日+7) 日

c f) 今日が11月 5日、最終月経の初日が 9月6日とすると 分娩予定日は、(月に3を引いて7をたす)

(9-3) 月 (6+7) 日 → 来年の6月13日

(2) 超音波断層法

— 最終月経からの予定日と1W以内の違いでは補正しない

⑨ 妊娠3カ月の時の、頭臀長 (CRL) より予定日を決定

2) 現在の妊娠週数の計算法 (妊娠週数はかぞえて、月数は満で)

⑨ (1) 最終月経からの計算法

c f) 今日が、11月 5日、最終月経の初日が 9月6日とすると 現在の週数の計算は、

11月分 → 5 日

10月分 → 31 日

9月分 → $30 - 6 = 24$ 日の為

$(5 + 31 + 24) \div 7 = 60 \div 7 = 8$ 余り4

→ 妊娠 8 W + 4 日 となる

⑨ (2) 超音波断層法による計算法

妊娠2カ月では → 胎嚢 (GS) の長径 + 4 = 週数

c f) 胎嚢が 2 cmでは → $2 + 4 = 6$ 週

妊娠3カ月では → 頭臀長 (CRL = 胎児の座高) + 7 = 週数

c f) 頭臀長が 3 cmでは → $3 + 7 = 10$ 週

⑨ サリトマイト奇形の発生

⇒ 妊娠 4W + 6 ~ 7W + 2 迄

(妊娠33日目 = 4W + 5 迄は、
奇形の発生 ⊖)

[月考] ②

表 8. 先天風疹症候群

1. 頻度 (Miller, 1982)

妊娠11週未満.....90%

妊娠11~12週.....33%

妊娠13~14週.....11%

妊娠15~16週.....24%

② 妊娠17週以後..... 0%

2. 症状

- a. 心奇形 (PDA, ASD, VSD, PS)
- b. 眼異常 (白内障、緑内障、小眼症など)
- c. 耳異常 (感音性難聴、両側性)
- d. その他 (低出生体重、出血傾向、肝脾腫、精神発達異常など)

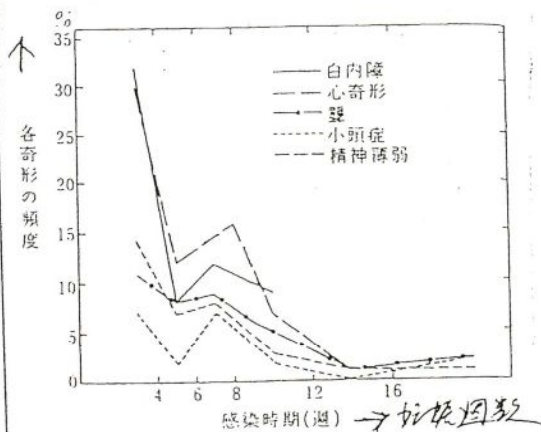


図 3 妊娠母体の風疹感染時期と各種奇形の頻度との関係 (Decaban ら²³⁾による) (月考)

④ 先天梅毒

妊婦梅毒の診断は、STS (serological test for syphilis)、TPHA (treponema pallidum complement fixation test)、FTA-ABS (fluorescent treponemal antibody absorption test) によるが (図6)、胎盤完成前の治療が有用とされている。

妊娠 40+6

(2) 妊娠四週から七週末まで 妊娠四週から七週末まで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・分化し、催奇形という意味では胎児が最も敏感な絶対過敏期になる。

[サリドマイド]

日本医事新報 No.3442 (平成 2. 4. 14 日)

表 3 催奇形因子の作用時期の特殊性 (Shepard, T. H. による)²⁾

催奇形因子	受精後の日数	発生する先天異常
風疹ウイルス	0~60日	白内障、心疾患が発生しやすい
	0~120日 + アルファ	聴力障害
サリドマイド	21~40日	減数異常 (amelia, phocomelia など)
過高温	18~30日	無脳症
男性ホルモン	90日以前	陰核肥大、陰唇癒合
	90日以降	陰核肥大のみ
ワーファリン	100日以前	鼻の低形成、点刺状骨端
	100日以降	精神発達遅滞
ジエチルスチルベス	14日以降	胎腺腫発生率 50%
トロール (合成卵胞ホルモン)	98日以降	胎腺腫発生率 30%
	126日以降	胎腺腫発生率 10%
放射線ヨウ素	65~70日以降	甲状腺機能低下
ヨウ素	180日以降	甲状腺腫
テトラサイクリン	120日以降	乳歯のエナメル質染色
	250日以降	永久歯冠の染色

③ 表 2 サリドマイド奇形の感受期 (Hielscher による。西村が表にまとめたもの)¹⁾

奇形の型	感受期(月経日数)
無耳	34~38日
指無形成	37~40
上肢欠如	38~43
股関節脱臼	38~48
上肢アザラン症	38~49
耳介奇形	39~43
手の指放線奇形	39~45
下肢欠如	41~45
下肢アザラン症	42~47
足の指放線奇形	45~47
母指三指節	46~50
囊胞腎	33~34
心奇形	38~45
十二指腸閉塞	40~45
直腸狭窄	49~51

④ サリドマイドの服用時期とそれによって生じた奇形の間には明確な因果関係があり、最終月経から三十一日目以前、あるいは五二日目以降の服用では奇形が発生していない (表 2)。¹⁾ しかし

妊娠 70+2

[サリドマイド]

① thalidomide (サリドマイド)

thalidomide (α -phthalamidoglutarimide) は、はじめインフルエンザの治療薬として 1956 年に西ドイツで登場したが、ただちにそのすぐれた催眠・鎮静効果が賞揚され、あまつさえ妊婦のつわり症状抑制にも著効を示したので多用されたのであるが、数年を経ずして西ドイツの Lenz とオーストラリアの McBride により、頻発した四肢奇形児の出生と thalidomide 内服の因果関係についての警告がなされた。かくして、1961 年末には本剤は欧州市場よりすべて回収されるに至り、それとともに四肢奇形の発生も終息したというきわめて印象的・教訓的な事件を引き起こしたのである。

発表後5年後

この四肢奇形の発生は、まったく endemic なできごとで、thalidomide 剤の輸入販売された地域に限られて起こった。西欧ではほとんどの国にみられ、約 7,000 名の特徴的な四肢奇形児が生まれている。わが国でもイソミンその他の商品名で発売され約 1,000 名の異常児がそのため生まれたと推定されている。しかし、アメリカ合衆国では FDA の Kelsey 女史がこれを許可しなかったため、ヨーロッパで服用してアメリカで出産した数例を除いては、犠牲者が出なかったというは有名な事実である。

妊娠 5w+0 ~ 7w+12

② 本剤の四肢奇形は、まさにその内服時期と四肢の器官発生の臨界期についての示唆を与えるもので、Novak の調査によると、短期間の服用ならば、妊娠中の内服であっても、最終月経開始日より 35~50 日までの間を除いては奇形発生をみなかったという。つまり、少量の thalidomide 剤でも鋭敏に反応する時期は、妊娠の 5~7 週ということになる。

thalidomide による先天異常の表現型は、実は複雑多様である。その最も特徴的なものは、四肢(おもに上肢)の欠損 amelia ないし短縮 phocomelia であるが、指症もまれでない。外表では他に耳袋奇形、血管腫などの合併が多い。内臓奇形としては、さまざまな心・大血管奇形のほかに、腎奇形、性器奇形の報告もある。消化器では食道閉鎖の例が多く、しばしば食道-気管膈が合併している。染色体異常はほとんどなく、神経機能・知能にも異常をみとめないのがむしろ通例である。

[妊娠 2 カ月の超音波像 = 胎嚢の所見] (4~7w) (95)

図 24. 妊娠 4 週

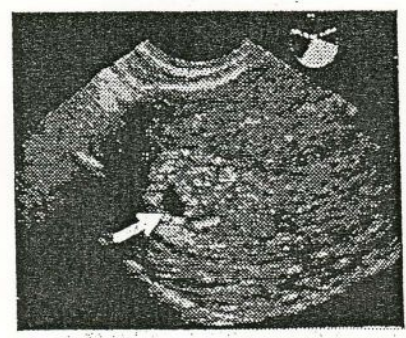


図 25. 妊娠 5 週

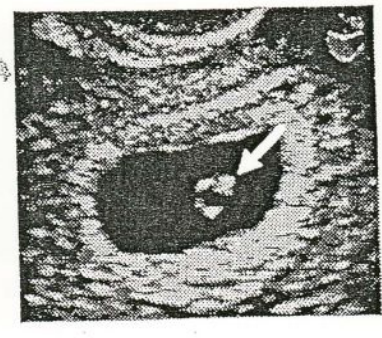


図 26. 妊娠 7 週



[内診室の経膈エコー]

④

[妊娠3カ月の超音波像
= 頭脛長 (CRL)]

15. 胎児 (妊娠11週)

(10w ~ 11w)

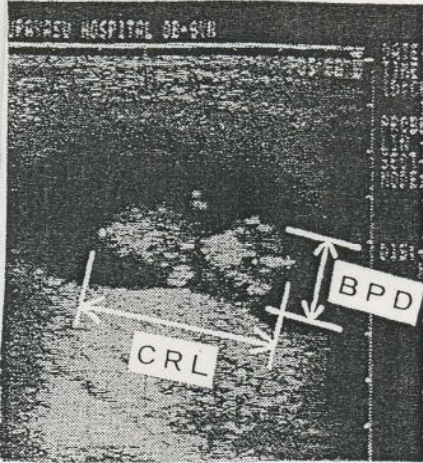


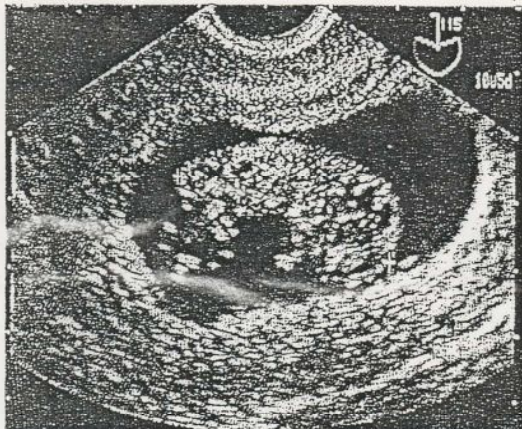
図27. 妊娠8週



図28. 妊娠9週



<図6> 妊娠10週5日の経腔超音波像



CRL = 35 mm FHB = 165 bpm

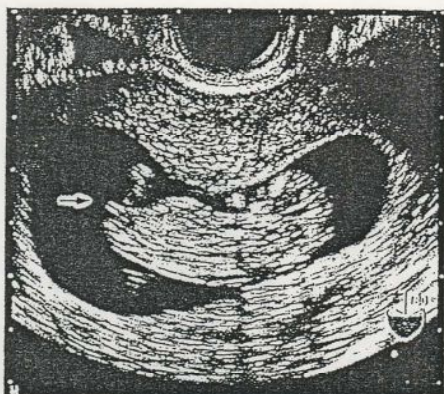
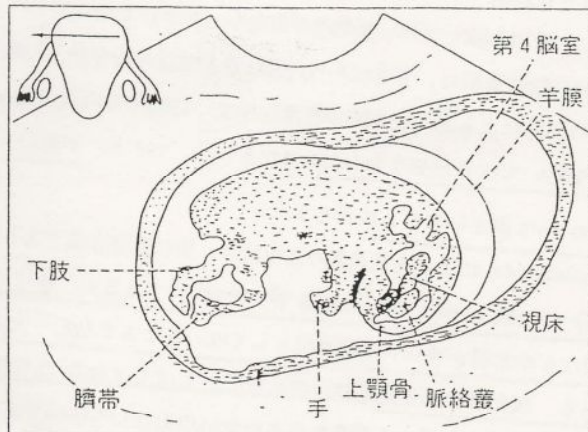


図33 妊娠11週0日の女児の矢状断像 (TV)

外性器の発育方向は下向きで、陰核 (→) の後方 (肛門側) には女児に特徴的な切れ込み像が見られる (ただしこの週数では男児でもこの写真とよく似た所見を呈することがあり注意を要する)。

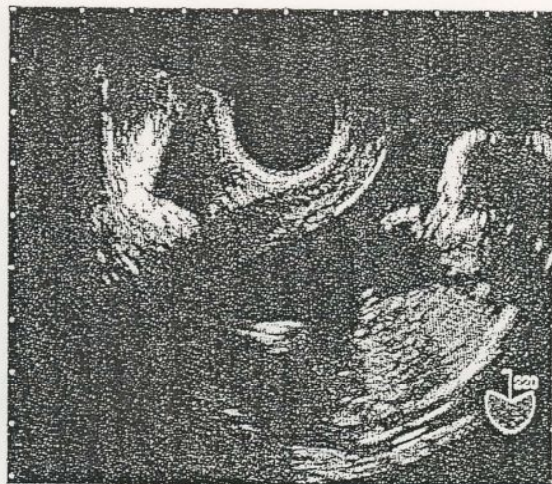


図4 妊娠13週, 経腔法

妊娠10週過ぎには顔面の構造を区別することができるようになる。すでに上顎と下顎の骨格が描写されている。

(妊娠経過)

妊娠初期

月数	1	2	3	4
(週数)	1-3	4~7	8~11	12~15
最終月経	排卵	妊娠反応 (+)	母子手帳申請	胎盤完成

◎ 経腔超音波検査 →
(胎囊、頭脗長4cm)

⑤

⑥

妊娠中期
(安定期)

妊娠後期

5 6 7
16~19_w, 20~23_w, 24~27_w

8 9 10 ⇒ 数えこ
28~31_w, 32~35_w, 36~ ⇒ 満て

腹帯
成育可能

胎位
里分
帰娩
り方
法の
の
選
択

出
産
準
備

→ 腹囲・子宮底計測
頭大横径 = (BPD) 択

- ① 腹部超音波検査 (胎位_{正位}、前置胎盤有無)
- ② 経膈超音波検査 (内子宮口の開大の有無)

[動物実験の評価]

b. 動物実験の意義 人工甘味料チクロ（サイクロメート）の発癌性が問題になった場合のように、薬剤の副作用の研究については動物実験が重要視されているが、その意義ははなはだ疑わしい。 現在の新薬の許可規準にも動物実験による催奇形作用の有無を確かめることが義務づけられているというが、動物の種による差は生殖生理学の分野においては、もっとも著しい。 動物の種による感受性の差が著しいために、ネズミやウサギにおける催奇形実験の結果をヒトに外挿することは、まったく無意味であると主張する薬理学者もいる。

動物による差の例として、ネズミには口蓋裂、唇裂（兔唇）が発生しやすく、ほとんどすべての薬剤は多量与えると、口蓋裂を起すという。

そのほか動物実験では投与量の問題がある。

どんな薬剤でも多量に与えれば非生理的な状態を惹き起して催奇作用をもつ可能性がある。ダイコクネズミに対してジギタリス、ステイルベステロール、コーチゾンなどが催奇作用があることが示されているが、その結果から、ただちにヒトに投与を禁止してよいかどうかは疑問であろう。 反対に、動物に対してまったく催奇作用のない薬剤がヒトにも安全であるとの保証は必ずしもつけられない。

たとえばサリドマイドはヒトに phocomelia を発症させるというが、サルに与えても、必ずしも発症しなかったという実験があり、全体としてサリドマイドによる奇形発生率が20%との報告もある。

これらの差は上述のような投与量の差異や、胎盤の通過性の差、体内における薬剤の代謝過程の差などが複雑に関連するためと考えられる。

たとえば胎盤の構造は哺乳動物によって4~5種類位の差異があるため、薬剤の通過性に差異を生ずることは当然考えられる。 胎盤そのものに含まれる酵素の活性の差異なども考えられる。

体内における薬剤代謝の例としては、サリドマイドは動物の種による半減期の差はないが、吸収、肝における代謝、排泄などに著しい差があり、胎児の組織内で毒性物質に変換し、ゆっくり排泄される場合に催奇作用を発揮すると考えられている。

そのほか、抗ヒスタミン剤クロルサイクリジン (chlorcyclizine) を妊娠ラットに与えると、口蓋裂、小口症、小顎症などの先天異常を生ずるが、これは体内でクロルサイクリジンが代謝されてノルクロルサイクリジン (norchlorcyclizine) に変換され、これには抗ヒスタミン作用がなく催奇作用を有するために起るものである。

妊娠ネズミの妊娠10~15日目の5日間に50 mg/kg/日のクロルサイクリジンを与えると、胎仔に口蓋裂を生じるが、妊娠第1日から3倍の15日間与えると、かえって先天異常を生じない。 これは長期間与えることによりノルクロルサイクリジンの代謝酵素が賦活されて活性が高まり、代謝が盛んになって体内のノルクロルサイクリジンの量が減少するためである。

このように動物の種による差異のほか、同じ種の動物でも投与の時期、量、期間などによって、同じ薬剤から異なった結果を生ずること、その結果の程度が必ずしも与えた薬剤の多寡に比例しないこと、などを認識しておく必要がある。

8

3. 薬剤の胎児に対する影響

a. 催奇形作用 妊婦に投与された薬剤の胎児に対する影響の中で、もっとも深刻なものは催奇形作用であり、最近ではマスコミにも盛んに取り上げられ、妊婦の不安を増大させている。この場合の奇形とは、単に外表の形態異常ばかりではなく内臓の異常、あるいは先天性代謝異常から、さらに広義には、発育過程における行動異常なども含まれるので、催奇作用というより“先天異常催起作用”と呼ぶべきであろう。

1) 先天異常を起す原因と条件：胎児に先天異常を起す因子はきわめて多岐にわたり、遺伝的なものと、環境に由来するものとの相互作用によると考えられている。ヒトの先天異常の中で25%は遺伝的因子に、3%は染色体異常に、3%は母体の感染、放射線照射、薬剤投与などの外的因子に由来するものと推定されており、残りの69%については、いまだ原因不明である。

先天異常を生ずる条件としては次の4つが相互に関連するものと考えられる。

すなわち原因となる因子の性質および胎児到達の可能性、因子が直接に作用した時期、因子の量的な強さと作用持続期間、個体側の遺伝的要因の4つである。動物実験では、遺伝的要因を除いた3条件を一定にすることが可能であるが、ヒトでは個々の症例について常に4条件が異なる可能性がある。

2) 外的因子の作用時期：薬剤が胎児に作用した時期と期間とによって惹き起される先天異常の性質が変化する。

受精前の精子や卵子に対する薬剤の影響について詳細は不明である。LSDが卵の染色体異常を起す可能性について報告はあるが、ヒトで確定的なことは不明である。放射線の影響ほど確実なことは薬剤ではわかっていないが、抗癌剤などが受精前の卵に悪影響を及ぼす可能性は十分に考えられる。精子の場合は、受精能力の障害で最初に起ると考えられるから胎芽ないし受精卵の段階

まで影響が及ぶことはない。たとえば腔内に投与する避妊薬（殺精子剤）は精子の尾部を障害して運動性を失わせるから薬剤の影響下にある精子は受精できない。

受精から着床前後の期間（ヒトで受精後、約2週間）の胎芽は、外部からの因子の影響に対して比較的抵抗があると考えられている。

ウサギによる実験では、母体にさまざまな薬剤を与えると、卵管内腔液の中に侵出して blastocyst に障害を与えることがある。この時期における障害には高度のものが多く、胎芽の死亡とそれに続く流産を起すと考えられる。

妊娠13日から56日（8週）までの器官形成期に外的因子が働いて先天異常が起る場合には、それぞれの時期に相当する器官形成あるいは器官発育に一致して異常が起る。神経系組織は15～25日、心臓は20～40日、四肢は24～46日ごろに形成され、また多くの器官は同時に発育しているから、一つの薬剤によって、さまざまな器官の発育異常を同時に生ずる胎児を生ずる可能性があり、それらの異常の程度から外的因子の作用した時期を推測することも可能であるという。

妊娠・分娩と薬の使い方 連載 第1回

I. 薬剤投与の原則と考え方

佐藤孝道* 堀口雅子* 児島孝久*
加野弘道** 白土道雄**

本論文では、胎児あるいは新生児を視点の中心として妊娠・分娩時の薬の使い方をできるだけ具体的に解説する。およそ以下の順序で掲載する予定である。

- I. 薬剤投与の原則と考え方
II. 抗生物質, 化学療法剤
III. 解熱鎮痛剤, 消炎剤
IV. 抗ヒスタミン剤
V. ホルモン剤, 糖尿病治療剤
VI. 向精神薬, 抗てんかん剤

- VII. 血液疾患に対する薬剤
VIII. 循環器疾患に対する薬剤
IX. 呼吸器疾患に対する薬剤
X. 消化器疾患に対する薬剤
XI. 抗腫瘍剤, 免疫抑制剤, ワクチン
XII. 栄養剤, ビタミン剤
XIII. 麻酔剤
XIV. 漢方薬
XV. 酒, タバコ, カフェイン, 特殊嗜好品
なお, 文献は最終号の論文に一括して記載する。

A. 胎児・新生児への薬剤の影響とその区分
胎児・新生児に及ぼす薬剤の影響は、およそ次の6つの区分に分けて考えることができる。
1. 授精の可能性のある時期に男性に投与された薬剤の影響
2. 受精前～妊娠3週末までに投与された薬剤の影響
3. 妊娠4週～7週末(妊娠2カ月)に投与された薬剤の影響
4. 妊娠8週～15週末(妊娠3～4カ月)に投与された薬剤の影響
5. 妊娠16週～分娩までに投与された薬剤の影響
6. 授乳期における薬剤の影響

妊娠の時期により薬剤の影響が異なる。

* Kodo SATO(部長), Masako HORIGUCHI, Takahisa KOJIMA 虎の門病院産婦人科
** Hiromichi KANO (部長), Michio SHIRADO (医薬情報科長) 同病院薬剤部
[別冊請求先] 〒105 港区虎ノ門2-2-2
虎の門病院産婦人科 佐藤孝道

コメント
a. 時期の区分は、判りやすいよう妊娠月数と一致させた。詳細は後述する。
b. 上記の区分のうち、特に問題になるのは3の妊娠2カ月で、この時期は絶対過敏期とか催奇形臨界期とか呼ばれる。つづいて、分娩直前や授乳期での薬剤投与が問題になる。
c. 薬の種類によって、問題になる時期は異なる。

⑩
 → 「男性側」 ⇒ 胎児への影響は
 少ない。

B. 男性への薬剤投与

① 理論的には、薬剤の影響を受けた精子は授精能力を失うか、授精してもその卵は着床しなかったり、妊娠早期に流産として消失する。出生に到る可能性があるとするれば、染色体異常か遺伝子レベルの異常で、いわゆる催奇形の如く、形態的な異常は発生しない。

2. 薬剤の影響があるとすれば、授精前およそ3カ月以内に投与された薬剤である。

3. 男性側に投与された薬剤が胎児に及ぼす影響についてのデータはほとんどない。

4. 男性側の投与で胎児に異常が生じる可能性が指摘されている(されたことがある)のは、エトレチナート(チガソン：日本ロシュ：乾癬，魚鱗癬などの角化症治療薬，ビタミンA類似体)，コルヒチン(コルヒチン：塩野義，日本商事，東京田辺：痛風発作に対する治療薬)ぐらいである。②女性側とは異なり、抗癌剤でさえ、胎児に及ぼす影響は少ないと考えられている。

コメント

a. 精子は、体細胞分裂をしている精祖細胞(spermatogonia)から、減数分裂をしている精母細胞(spermatocyte)を経て、精子細胞(spermatid)が作られ、これが形態学的に変化して精子(spermatozoon)となる。この減数分裂の最初(細糸期前期：pre-leptotene)の精母細胞が精子となって精細管中に放出されるまでが精子形成期間(sper-

matogenic cycle)とされ、74日(±4~5日程度)である。さらに精子は精巣上体を通ずるがこれに要する時間は1~21日と大変ばらつきが大きいことが判っている。また禁欲期間も影響することになるが、薬剤の精子に対する影響ということになると受精からおよそ3カ月は逆のほって考える必要があることが判る。むしろ、受精の1~2日前に服用した薬の影響は考えられない。

→ 「妊娠1カ月⇒妊娠と分かるまで」 ①胎児に血行が
 行っている
 ② all or none
 の法則)

C. 受精前~妊娠3週末までの薬剤投与

① 理論的には、受精前に薬剤の影響を受けた卵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、妊娠早期に流産として消失する。出生に到る可能性があるとするれば、染色体異常か遺伝子レベルの異常で、いわゆる催奇形の如く形態的な異常は発生しない。受精後2週間(妊娠3週末まで)以内に影響を受けた場合は、着床しなかったり、流産して消失するか、あるいは完全に修復されて健児を出産する(all or noneの法則と呼ばれる)。したがってこの時期の薬剤の胎児に及ぼす影響は基本的には考慮する必要はない。

2. 薬剤の影響があるとすれば、その薬剤に残留性がある、すなわちこの時期に投与された薬剤が後になって効果を出す場合のみである。このような薬剤として、注意すべきは生風疹ワクチン、金チオリンゴ酸ナトリウム(シオゾール：塩野義：慢性関節リウマチに対する刺激療法剤)があげられる。

コメント

a. 受精後何日目から催奇形臨界期に入るかは、サリドマイドの教訓が大いに役立って明らかになった。正確に言えば、最終月経初日から33日目ぐらまでは安全である。すなわち判りやすいよう妊娠3週末としたが、ほんとうはあと数日ゆとりがある。月

経不順の婦人でも妊娠した周期では最終月経から14日目ぐらに排卵していることが多いので、生殖年齢にある婦人で最終月経から4週間以上たっている場合は特に慎重に薬剤を投与するようにすれば無用の心配をしなくてすむ。

b. 風疹ワクチンには種類があり、いずれも生ワク

⑤ 妊娠反応は、妊娠4W+0 前後より ⊕ に
 妊娠反応 ⊖ であるが、薬剤の影響 ⊖ と
 考えよう。

—産婦人科の実際—

チンである。製法やロットNaにより胎児に及ぼす影響は異なる可能性がある。しかし、一時的にウイルス血症になり、咽頭や中絶胎児からウイルスが検出されたとする報告もあるから、いずれも添付文書の通り、妊婦には投与すべきではないし、接種後2か月間は避妊させるべきである。このウイルス血症は抗体ができるまでの約2週間は続く可能性がある。しかし、誤って妊娠中に投与した場合、胎児に先天性風疹症候群の児が生まれたとする明確な報告はないので、拳児を希望していれば妊娠の継続を勧める

べきである。

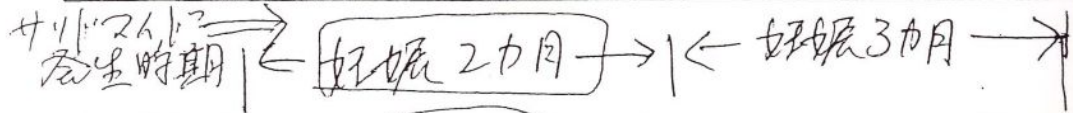
c. 金チオリンゴ酸ナトリウム（シオゾール：塩野義）は、慢性関節リウマチの刺激療法に用いられる水溶性有機金製剤である。動物への大量投与で奇形の発生が報告されており、また乳汁中にも出ることから、妊娠もしくは妊娠している可能性のある婦人や授乳婦には「投与しないこと」となっている。本剤では金の排泄は遅く半減期は26日程度と考えられるから、胎児に及ぼす影響を考える時は、臨界期との関係だけではなく残留性を考慮する必要がある。

→「妊娠2か月」=一番大切な時期（奇形発生に）

D. 妊娠4週～7週末（妊娠2カ月）の薬剤投与

① 胎児の中樞神経、心臓、四肢、消化器など重要臓器が発生・分化する時期で催奇形という意味では胎児が最も敏感な絶対過敏期になる。

2. 妊娠と気付かず薬剤投与が行われることが最も多い時期であり、そのような場合には十分なデータに基づいて適切なカウンセリングを行う必要がある。



臨界期	絶対過敏期						相対過敏期											
妊娠週数	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
受精後週日	4日		19日	24日	30日	34日	38日	44日	52日	55日	8週		12週				16週	
CRL(mm)			1	2	4	7	11	17	23	28	37		88				140	
全体像																		
中樞神経系			前頭ヒタ	前頭ヒタ	部分的な神経ヒタの癒合	神経管の閉鎖												
顔面						下顎弓の形成	鼻板の形成	鼻突起の形成										口蓋の完成
心臓			心球・心室の形成	心臓係留の形成	一次中隔の形成	心室中隔の形成				二次中隔の完成								
四肢					上肢芽の形成	下肢芽の形成	手原基盤の形成	指放線の形成	指の形成	手の完成								
生殖器													ミューラー管の癒合				外陰部の完成	

図1 胎芽・胎児の発生（一部 Smith, D.W. のデータを使用）

② 妊娠40+6 ~ 妊娠10+2

12

コメント

(サリドマイドによる奇形の発生)

a. 絶対過敏期の割り出しには、サリドマイドの教訓が役に立っている。サリドマイドの服用時期と様々な奇形の間には明確な因果関係があり、最終月経から38日目以前、あるいは52日目以降の服用では奇形が起こっていない(表1)。ただし、これはサリドマイドという特別な薬剤について言えることで薬剤全般にあてはまる訳ではない。

b. 胎芽・胎児の発育(図1)には相当の個体差がある。表2には西村らが708例の人工流産胎児から分

析した各臓器発生のばらつきを示した。この中にはもちろん最終月経から胎齢を推定する方法そのものに問題があるものもあろう。しかし基本的には相当のばらつきがあり、それが特にこの絶対過敏期の後の限界をあいまいにしていることに注意する必要がある。一方、前の限界は最終月経から28日+数日であり、それよりさらに逆のほる可能性は少ない。

表2 種々の器官発生の起こる胎齢* (西村らによる)

胎齢(日)の変異	発生事象
17-40	頭神経孔の閉鎖
?-37	前脳形成
17-37	眼胞の形成
25-54	耳介の形成
29-58	口唇の形成
40-100	口蓋の閉鎖
?-37	動脈幹の発生
25-52	心内膜クッションの癒合
21-54	大動脈と肺動脈幹の分離
29-54	心室中隔の完成
21-60	十二指腸内腔の再開通
20-43	尾神経孔の閉鎖
37-58	肛門膜の破裂
20-43	上肢芽-上肢堤
26-52	手の指放線
21-50	下肢芽-下肢堤
29-54	足の指放線

*人工流産に由来する正常標本708例について、"月経胎齢-(月経周期-14)"として算出されたもの

(妊娠34~51日目)

表1 サリドマイド奇形の感受期(Hielscherによる。西村が表にまとめたもの)

奇形の型	感受期(月経日齢)
無耳	34-38日
指無形成	37-40
上肢欠如	38-43
股関節脱臼	38-48
上肢アザラシ症	38-49
耳介奇形	39-43
手の指放線奇形	39-45
下肢欠如	41-45
下肢アザラシ症	42-47
足の指放線奇形	45-47
母指三指節	46-50
囊胞腎	33-34
心奇形	38-45
十二指腸閉塞	40-45
直腸狭窄	49-51

[妊娠3~4カ月] (外性器異常, 口唇口蓋裂)

E. 妊娠8週~15週末(妊娠3~4カ月)の薬剤投与

性器の分化や口蓋の閉鎖などが問題になる時期である。また、受精から推定される胎齢と実際の胎芽・胎児の発育・分化には相当な個体差があることが知られており、胎児によっては重要な器管を形成中であることも考えられる。催奇形性という意味で薬剤に対する胎児の感受性は次第に低下するが、なお催奇性のある薬剤については慎重に投与したほうがよい。

コメント [相対過敏期]

a. 外陰部はアンドロゲンによって男性化する。睾丸からは妊娠8週頃からアンドロゲンの分泌が認められ、これによって肛門生殖器間の延長や陰唇隆起の癒合が始まる。妊娠11週にはおよそ外観で男女の区別が可能になり妊娠12~14週頃には男性化が完成する。しかし、睾丸が陰嚢内に下降するのはさらに遅く、妊娠7~8カ月になってからである。すな

わち、外性器からみると臨界期は相当に長いことになる。
b. 妊娠の進行に伴い、催奇形性という意味で薬剤に対する胎児の感受性が次第に低下するのであって、感受性がなくなる訳ではない。表3の如く薬剤やその他の催奇形因子によるばらつきはかなり大きい。安易な投与は妊娠の全期間を通じてするべきでない。

胎毒が多い(妊娠初期に高熱が続くと)

表 3 催奇形因子の作用時期の特殊性 (Shepard, T.H. による)

催奇形因子	受精後の日数	発生する先天異常	催奇形因子	受精後の日数	発生する先天異常
② 風疹ウイルス	0-60日	白内障、心疾患が発生しやすい	ジエチルスチルベ	100日以降	精神発達遅滞
	0-120日	聴力障害	ストロール (合成卵胞ホルモン)	14日以降	胎腺腫発生率 50%
	+アルファ			98日以降	胎腺腫発生率 30%
③ サリドマイド	21-40日	減数異常 (Amelia Phocomeliaなど)	放射線ヨウ素	126日以降	胎腺腫発生率 10%
④ 過高温	18-30日	無脳症	ヨウ素	65-70日以降	甲状腺機能低下
⑤ 男性ホルモン	90日以前	陰核肥大、陰唇癒合	テトラサイクリン	180日以降	甲状腺腫
	90日以降	陰核肥大のみ		120日以降	乳歯のエナメル質染色
ワーファリン	100日以前	鼻の低形成、点刺状骨端		250日以降	永久歯冠の染色

② [妊娠5カ月~10カ月] (胎児に対する毒性)

F. 妊娠16週~分娩までの薬剤投与

- ① 奇形のような胎児の形態的異常は誘起されない。この時期問題になるのは、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、分娩直前にあっては新生児の適応障害との関連である。
2. 妊娠中は、薬剤の吸収率、体液の分布、結合蛋白の変化、排泄率の変化などにより、薬物の動態は非妊婦のそれと大きく異なることがある。
3. 母体に投与された薬剤は、主として胎盤を通過して胎児に到達する。胎盤通過性は分子量の大きさ、脂溶性が否か、非解離性が否かなどにより異なる。
- ④ 胎盤を通過した薬剤の約50%は直接胎児循環に、のこりの50%は胎児肝を通過して胎児循環に入る。胎児肝も薬物を代謝する能力を持っている可能性がある。胎児の脳では、脳・血液関門 (blood-brain barrier) が未発達である。
5. 胎児・胎盤機能検査である妊婦尿中エストリオールは、副腎皮質ホルモンの投与で、またノンストレステストはジアゼパムの投与で影響を受ける。検査データの解釈に注意が必要になる薬剤もある。

④ [新生児に与えらるる薬剤は悪影響!!]

- a. 行動奇形学 (behavioral teratology) と呼ばれる分野が最近注目を集めており、わが国にも研究会が組織されている。中心は胎児期に投与された薬剤が出生後の精神神経発達に影響を及ぼすか否かということである。④ ヒトでは1日60ml以上のエタノールを母親が摂取すると明らかに新生児に異常な精神神経発達がみられるが、これが良い例である。これを含め、薬剤が胎児の機能的成熟にどのような影響を及ぼすかはよく判っていないことが多い。報告されている訳ではないが、トランキライザーや抗ヒスタミン剤のたぐいを妊娠中長期にわたり不用意に投与するのは賛成できない。
- c. 胎盤における物質の通過は表4のような機構で行われる。多くの薬剤は単純拡散をする。
- d. 薬剤の胎盤通過性は、表5のような薬剤の物理的・化学的な性質により決まる。薬剤の通過性の例を表6に示した。
- e. 胎盤の通過性は薬物を選択するうえで重要な因子である。たとえば抗凝固剤を必要とする妊婦では胎盤通過性の高いワーファリンではなく、通過性の少ないヘパリンが選択される。糖尿病で経口糖尿病薬ではなくインスリンが使われるのも同じような理由

④ ワーファリンは胎盤を100%通過

表 4 物質の胎盤通過の機構

1. 拡散 diffusion
 - a. 単純拡散 simple diffusion
濃度の高い方から低い方へ物質が移動する。
(多くの薬物がこれにあたる)
 - b. 促進拡散 facilitated diffusion
carrier 分子があり、それと結合して移動する。
(ブドウ糖など)
2. 能動輸送 active transport
代謝エネルギーを消費して、濃度勾配に抗して選択的に物質が移動する。(アミノ酸、ビタミンなど)
3. 飲細胞運動 pinocytosis
細胞が飲細胞作用をし物質を移送する。
(免疫抗体など)
4. 絨毛細胞の裂目 breaks
微細な裂目からもれ移る。(血球など)

による。また広い意味では胎盤通過性に含まれるが、プレドニゾロンは胎盤で代謝されやすい。したがって SLE などで母体治療目的の場合はプレドニゾロンを、また胎児肺成熟促進など胎児治療目的の場合は胎盤での代謝の少ないデキサメサゾンやベータメサゾンが用いられる。

[授乳期] = 新生児に与えられる薬物は悪影響!

G. 授乳期における薬剤の投与

- ① 母乳中への薬剤の通過性は、胎盤とほぼ同じと考えてよい。
- ② 特に生後1週間以内の新生児では、薬物を代謝する能力が不十分であり、脳・血液関門が完成していない。また、母乳中の濃度が低くとも、哺乳量が大量 (500~1000 ml/日) になるので注意する必要がある。

コメント

- a. 授乳期の薬剤投与は、基本的には妊娠16週~分娩に準じて考えてよい。異なる点は、①不都合な薬

Fig. 88 (ハルペス et al.)
Vol. 38. No. 10. 1989

表 5 胎盤通過性を規定する薬剤の物理的・化学的性質

- ① 分子量の大小
分子量が 300~600以下のものは通り、1000以上になると通過しない。
- ② イオン化の程度
イオン化が強いほど通過しにくい。
- ③ 脂溶性か否か
脂溶性のものは通過しやすい。
- ④ 蛋白との結合状態
蛋白との結合率が高いほど通過しにくい。

表 6 胎盤通過性の例

よく通過するもの	ほとんどの薬剤、脂溶性ビタミン(A, D など) ステロイドホルモン、バルビツレート、ジアゼパム、ペニシリン、セファロスポリン、ワーファリン、フェニルブタゾン、脂溶性サルファ剤、インドメタシンなど
やや通過するもの	水溶性サルファ剤、ストレプトマイシン、カナマイシン、テトラサイクリン、サイロキシシン、クラレなど
通りにくいもの	ネオスチグミン、ヘパリン、ポリペプチド、性腺刺激ホルモン、デキストラン、トラジロール、ウロキナーゼなど

剤では授乳中止という方法が選択できる、②胎児と新生児では薬物の代謝や循環系が異なる、などである。

H. 薬剤投与上の原則

- ① 最終月経から28日以上たった生殖可能婦人については、常に妊娠を念頭におく。
- ② 薬剤は必要性があって投与するものであり、そのことを常に患者によく説明する。
- ③ てんかん、膠原病など慢性疾患患者については、計画的に妊娠するよう常に指導する。
- ④ 薬剤は、必要量をできるだけ短期間投与する。3~5日間位。
- ⑤ できるだけ単剤を投与する。
- ⑥ 薬剤の添付文書で「投与しないこと」「投与しないことが望ましい」となっている薬剤は、投与しない。

(Ref)

13'

医療薬 日本医薬品集

1994年8月版

⇒ できたら最新版と
添付文書と同じ
内容

財団法人

日本医薬情報センター編

薬業時報社

¥ 21000 円

III. 本文 (白色1~1502ページ)

<p>1. 項目表題</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品一般名 (基本名又は作用の主体名による五十音順配列) ・一般名の欧文名にはその典拠を次の略号で付記した。なお、採択は次の優先順序による。① JP ② JAN ③ 抗, 又は生 ④ INN ・商品名 (3成分以上の配合剤の場合) ・目的を表題にしているもの (例: 総合アミノ酸製剤, 腹膜透析液, 総合消化酵素製剤, 健胃消化剤, 外皮用消炎鎮痛配合剤他) ・再評価終了品にはⓂマークを付記 <p>例1 一般名の場合 例2 商品名の場合 例3 目的表題の場合</p> <p>免疫抑制剤 399 解熱鎮痛剤 114 体液用剤 342</p> <p>塩酸グスペリムス サリドンⓂ 腹膜透析液Ⓜ</p> <p>gusperimus Saridon(日本ロシュ, peritoneal dialysis</p> <p>hydrochloride(JAN) 一藤沢薬品) solution</p>
<p>2. 組成</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・剤形 (内用, 注射用, 外用の順) ・含量 (注射剤等の pH, 浸透圧比, 電解質組成などは主として先発会社のデータによる) ・原体の性状
<p>3. 適応</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・承認された効能又は効果 (ただし, 承認を要しない医薬品は医学薬学上認められた範囲内) ・長期投与適用除外期限 ・保険診療上必要な情報等 ・漢方処方では, 基準として, いわゆる210処方を取り上げられたものの効能又は効果を記載し, これ以外の適応を持つものは別に記載。 ・製品により, 適応に「バラツキ」のある場合はできるだけ明記した。

<p>4. 用 法</p>	<ul style="list-style-type: none"> 承認された用法及び用量をまとめ、特別の記載がない場合、成人の通常の用法・用量を記載。 「通常」とか「年齢、症状（その他）により適宜増減する」などの字句は省略し、（増減）と付記した。 製品により用法表現に「バラツキ」のある場合はできるだけ明記した。
<p>5. 注 意</p>	<ul style="list-style-type: none"> 厚生省薬務局から出された通知をもとにした「警告」及び「使用上の注意」、「取扱い上の注意」、貯法、有効期間、法的規制等。 主な項目は次のとおり。 ①警告 ⑥副作用 ⑪適用上の注意 ②一般的注意 ⑦高齢者への投与 ⑫その他 ③禁 忌 ⑧妊婦・授乳婦への投与 ⑬取扱い上の注意 ④慎重投与 ⑨小児への投与 ⑭保 存 ⑤相互作用 ⑩臨床検査値への影響 ⑮規制等 <p>なお、副作用の発現頻度は次の3段階で示されている。 「まれに」：0.1%未満, 「ときに」：0.1%～5%未満, 副詞なし：5%以上又は頻度不明。</p> <p>「適用上の注意」の中で、注射時の注意、アンプルカット時の注意等は割愛した。</p> <p>例 ①筋肉内注射に当たっては、組織・神経などへの影響を避けるため次の点に配慮する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ⑦ 神経走行部位を避けるように注意して注射する。 ⑧ 繰返し注射する場合には、同一注射部位を避ける。 <small>なお、小児には連用しない。</small> ⑨ 注射針を刺入した時、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合には直ちに針を抜き、部位をかえて注射する。 <p>②本品はイージーカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してから、カットすることが望ましい。</p>
<p>6. 作 用</p>	<ul style="list-style-type: none"> 原則として単一成分項目について記述。配合剤の場合は配合意義についての記述にとどめ、各成分については省略した。 主成分の薬効薬理（効能又は効果を裏付ける薬理作用、作用機序）、体内薬物動態（ヒトでの吸収、分布、代謝、排泄に関するデータ）、臨床適用（臨床試験の成績について臨床効果、副作用及び臨床検査値の異常等）、非臨床試験（毒性試験及び安全性に関する事項、動物における吸収・分布・代謝・排泄、一般薬理等）等をまとめた。
<p>7. 製品又は類品</p>	<ul style="list-style-type: none"> 製品欄は、表題が一般名の場合に、その製品名を五十音順に配列した。 類品欄は、表題が商品名の場合に、同一組成の他社製品を製品欄と同様に配列記載した。
<p>8. 備 考</p>	<p>他に付記すべき事項、即ち薬価基準未収載、医療用具、外国開発会社、再審査終了、再点検終了等。</p>

コメント

a. 薬剤投与の原則として、投与量、期間共に必要最小限とするとした著書も多い。もちろんその通りであるが、期間の方は治療目標を達した時点で投与を中止すればよいのだから判りやすい。これに対し、投与量は有効でなければ治療期間が長びくだけで意味がないので、投与量まで必要最小限にこだわることはないと考える。

b. できるだけ単剤を投与することの目的は、不要な薬を投与しないためということと共に、万一先天異常児が出生した場合、因果関係を検討しやすいためである。

c. 薬剤の添付文書で妊産婦や授乳婦に対する投与の注意は表7の如く、データに基づき、理由、注意対象期間、措置を組み合わせ記載することになっている。厚生省や製薬会社の免罪符的文書であり、医師

表7 妊産婦・授乳婦への投与に関する表現法
(業務局長通達「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」より)

= 添付文書 (日本医薬品の集)

A (データ)	B (理由)	C (注意対象期間)	D (措置)
1. 本剤によると思われるヒトの奇形の症例報告がある場合	1. 催奇形性を疑う症例報告があるため	1. 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には	1. 投与しないこと 2. 投与しないことが望ましい
2. 奇形児を調査したところ、母親が妊娠中に本剤を投与された症例が対照群と比較して有意に多いとの報告がある場合	2. 奇形児を出生した母親の中に本剤を妊娠中に投与された例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告があるため	2. 妊婦(〜カ月以内)または妊娠している可能性のある婦人には	3. 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すること
3. 妊娠中に本剤を投与された母親を調査したところ、奇形児出生例が対照群と比較して有意に多いとの報告がある場合	3. 本剤を妊娠中に投与された患者の中に奇形児を出生した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告があるため	3. 妊娠後半期には	4. 減量または休薬すること
4. 妊娠中に本剤を投与された母親から生まれた新生児に奇形以外の異常が認められたとする報告がある場合	4. 新生児に〜を起こすことがあるため	4. 妊娠末期には	5. 大量投与をさけること
5. 母体には障害はないが胎児に影響を及ぼすとの報告がある場合	5. 胎児に〜を起こすことがあるため	5. 授乳中の婦人には	6. 長期投与をさけること
6. 妊娠への投与は非妊婦への投与と異なった危険性がある場合	6. 〜を起こすことがあるため		
7. 妊娠中に使用した経験がないかまたは不十分である場合	7. 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため		
8. 薬物がヒトの乳汁に移行し、乳児に対し有害作用を起こすとのデータがある場合	8. ヒト母乳中へ移行する(移行し〜を起こす)ことがあるため		
9. 動物実験で催奇形作用が認められている場合	9. 動物実験で催奇形作用が報告されているため		
10. 動物実験で催奇形性以外の胎仔(新生仔)に対する有害作用が認められている場合	10. 動物実験で胎仔毒性(胎仔吸収…)が報告されているため		

「投与しない事及び投与しない事が望ましい」となっている薬剤は必ずその理由を確認する。
↓
催奇形性に関する問題があるようなら、器官形成期(妊娠2-3か月)でOK。

16

が実際に処方するに当たって判りやすいとはとても言えないが、不満があってもこれに準拠して処方せざるを得ないのも事実である。この添付文書で「投与しないこと」「投与しないことが望ましい」(特にこの後者の文章は厚生省や製薬会社の願望ではあっても指針ではあり得ない)となっている薬剤は妊娠中は投与しないようにすべきである。しかし、「投与しないこと」となっている薬剤の中にも、「催奇形を疑う症例報告がある」ものから、単に「妊娠中の投与に関する完全性は確立していない」ものまでが含まれている。すなわち、「投与しないこと」となっている薬剤のすべてに催奇形性がある訳ではないし、妊娠の継続の可否に苦慮する必要がある訳でもない。

- d. 「妊婦また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まわると判断される場合のみ投与すること」となっている薬剤(薬剤のかなりの部分を占める)は、抗てんかん薬など薬剤の有益性が著しく高い場合を例外として、一般的には催奇形の可能性が極めて少ないと考えてよい。
- e. 米国 FDA の薬剤の妊娠中投与の指針(表 8)は、より明解で、カテゴリー-Xには絶対に投与してはならない薬剤、カテゴリー-Dでは疾患の治療に絶対に不可欠な場合のみ処方の許される薬剤が分類されている。

表 8 FDA による薬剤の妊娠中投与の注意に関するカテゴリーの定義*

カテゴリー	ヒト	動物試験	指 示
A	対照試験で胎児への危険性は証明されていない(妊娠初期3カ月間)。また、その後の妊娠期間における危険性の証拠はない。胎児への障害の可能性は少ない		
B	対照試験がなされていない	胎仔への危険は証明されていない	
	妊娠初期3カ月間の対照試験で確認されていない。また、その後の妊娠期間における危険性の証拠はない	有害な作用が示されている	
C	対照試験がなされていない	有害作用(催奇形作用、または胎仔毒性)が示されている	潜在的な利益が胎児への潜在的な危険性より大きい場合のみ用いられるべきである
	婦人と動物での研究が得られない		
D	胎児での危険性の明確な証拠はあるが、危険性にもかかわらず妊婦での使用による利益が容認されると考えられる(たとえば、生命が危険な状態または安全な薬剤を使用できないか効果がなく、重篤な疾病に対してその薬剤が必要なとき)		警告の項目に適切な表示を掲げなければならない
X	動物またはヒトにおける研究で胎児異常が証明されている。そこではヒトでの経験上胎児の危険性の証拠がある。妊婦におけるこの薬剤の使用の危険性は、いかなる利益よりも明らかに大きい		禁忌の項目に適切な表示を掲げなければならない

*AMA Drug Evaluations: American Medical Association, 5th ed., p.33, 1983.
 日母編『妊産婦と新生児の薬の使い方』(南山堂, 1986)による

総論 III
妊娠と危険な薬剤

[授与された薬の危険性の判断]

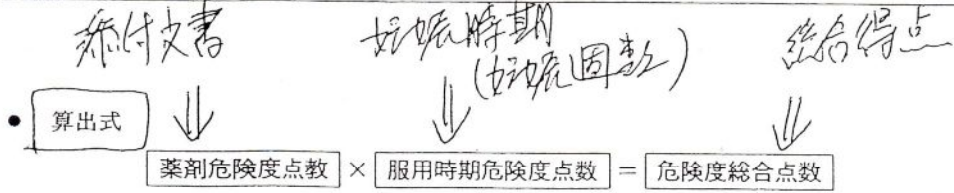
① 薬剤危険度の評価

①その薬の添付文書で判断。(日本産薬品集)

表 20 虎の門病院の薬剤危険度評価基準

評価条件	危険度点数
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
疫学調査は行われていない、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、または局所に使用するものおよび漢方薬	1点
疫学調査は行われていない、およびヒトでの催奇形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
疫学調査で催奇形を示唆する報告と否定的報告があり、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がつけ難い	3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報告があり、どちらかといえば否定的、または疫学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

総合点数制による危険度の判定



服用時期危険度数

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

妊娠1ヵ月(0~3w+6)
" 2ヵ月(4w+0~7w+1)
" 3ヵ月(7w+2~12w+0)
" 4ヵ月(12w+1~16w+0)
" 5~10ヵ月(16w+1~分娩)

● 総合得点判定と患者への説明

総合得点	判定	患者への説明
0~6	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。胎児に奇形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。
7~11	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に安全といい切れないだけで、まず安全と考えられる。
12~19	警戒	胎児への催奇形性の可能性はあるが危険性は低い。薬剤を服用していない場合に胎児に奇形がある確率を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を考慮する対象になるとは考えない。
20~25	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 <u>その判断が根拠のないものとは考えない。</u>

1) 薬剤危険度の一般的評価方法

妊娠と薬剤については、すでに多くの成書や文献があるが、これらはいずれも妊娠中の婦人に対して薬物療法を行うに際して、事前に注意しなければならない点を解説したものである。これらの文献も、すでに服用してしまった薬剤が胎児にどのような影響を及ぼすかを知る参考にはなる。しかし、使用前の注意と使用後の相談に応ずる場合には対処の仕方を変える必要がある、そのまま利用するには適当ではない面がある。

⑨

公的機関による分類としては、わが国では、昭和51年の厚生省薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」のなかで、「妊婦または妊娠している可能性のある婦人および授乳婦にたいする注意は、別表のB, C, Dを適宜組み合わせたものを基本にして記載する」ことになっている。それによれば、妊婦に対する注意事項としては、前述のように「理由」から6段階の「措置」に区別して記載するよう

な指導が行われている(表3)。しかし、同じ理由であっても、製薬会社の判断によって「措置」のあり方は「妊婦には投与しないこと」であったり「危険性よりも治療上の有益性が上回ると判断される場合にのみ使用すること」などの差

がある⑨の措置のあり方の差について、該当する各製薬会社に質問状をもって問い合わせ調査を実施したが、この差は各社の判断にまかされているためのバラツキであった。この措置のあり方の差が、実際に処方する側の、医師の判断を迷わせる結果となっている。

2) 虎の門病院の危険度評価方法

催奇形性に関する薬剤の危険度の評価に際して考慮すべき重要な点は、文献やデータを評価する人の個人差によるバラツキを少なくして、なるべく単純明快に評価できるようにすることであろう。

当院の妊娠と薬相談外来では、薬剤の危険度の評価をできるだけ標準化するために「薬剤危険度評価基準」(表20)によって、0点~5点の6段階の点数評価で危険度のランク付けを行っている。

危険度の評価に際しては、①疫学調査、②症例報告、③動物実験の3種類の研究報告を可能な限り広い範囲にわたって調査し、その結果を薬剤危険度評価基準によって点数化している。実際に評価を行う際は、点数化を正確に行うために「薬剤危険度判定表」(表21)を作成し利用している。

「催奇形性についての相談」

I. すでに服用した薬剤の催奇性に関する相談の原則

- ① 薬剤の種類、量、服用時期を正確に調べさせる。
- ② 複雑な場合には、薬剤部医薬情報科を有する総合病院の産婦人科に紹介する。
- ③ およそ妊娠2カ月に服用した薬剤だけが問題になる。最終月経から28日目以前の薬剤については残留する可能性さえなければ、安全であると言ってよい。
- ④ 妊娠2カ月に服用した薬剤についても、添付文書で「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すること」となっている薬剤は、ほぼ安全と考えてよい。例外は抗てんかん薬。薬局で売られるOTC (Over-the-counter) 薬についても同じである。
- ⑤ 妊娠2カ月に、前記4に相当する薬剤を大量に服用した場合や、「投与しないこと」「投与しないことが望ましい」「減量または休薬すること」となっている薬剤を服用した場合は、添付文書以外に文献を調べる必要がある。文献は該当薬剤のメーカーに準備させるのが早い。基礎動物実験のデータが多く解釈が難しいことがある。
- ⑥ 発売後5~10年以上たつて、臨床上催奇形性についてのクレームの出していない薬剤の安全性は高いと考えてよい。
- ⑦ 動物実験のデータを噛み砕くことなく患者に話してはならない。同じことは、該当薬剤の催奇形性に関するいわゆる1例報告についても言える。
- ⑧ これから薬剤を処方する場合の判断の基準と、すでに服用してしまって、妊娠をどうするかという場合の判断基準は異なることに留意する。
- ⑨ 胎児に奇形が起こる原因は様々であるから、「胎児に異常はない」とか「大丈夫」とかの表現は用いない。あくまで、薬剤による影響が起こり得るか否かを説明しているのだということを明確にする。出生時直ちに気付かれる先天異常は約1%、その後の精神遅滞まで入れると3~4%の新生児は先天異常を持っていることをよく説明し、要はこの頻度がその薬剤の服用によって大きく変動し得るか否かであることを理解させる。
- ⑩ 十分な情報を提供し、判断は夫婦にさせる。医師が行ってはならない。



人工妊娠中絶の判断

(次号は「II. 各論 (1) 抗生物質の使い方」の予定)

国家公務員等共済組合連合会 虎の門病院

(Ref)

実践

妊娠と薬

1,173例の相談事例とその情報

編集 佐藤孝道 加野弘道
 執筆 佐藤孝道 (同 産婦人科部長)
 加野弘道 (同 薬剤部長)
 林 昌洋 (同 薬剤部)
 白土道雄 (同 薬剤部)

薬業時報社

¥ 6500円

II. 薬剤投与の実察

佐藤孝道* 堀口雅子* 児島孝久*

加野弘道** 白土道雄**

投与指針の記載に当たっての基準

如何なる薬剤も治療上の有益性が危険性を上まわる場合は、投与すべきである。逆の場合は投与すべきでない。この判断には、疾患の特徴や薬剤の特性のほか、患者の個別性が考慮される。すなわち、それを判断する医師の裁量の範囲は極めて広い。ここでは、妊娠中の薬の投与の指針を、○、△、×の単純な記号で示したが、このような裁量の幅を狭める意図がある訳ではない。

また、平面的になりがちな添付文書の使用上の注意記載とは異なる記号を、内外の文献を参考にしながらつけた部分もある。実際の薬の処方にあたってできるだけ参考になるようにするためである。

それぞれの記号は、次のような基準によった。

○……有益性が高ければ投与可

非妊婦に投与する場合と同じ程度の注意を払いつつ投与してよい薬剤。ヒトや動物実験で特に胎児や哺乳中の新生児に対する副作用が報告されていない薬剤。

* Kodo SATO (部長), Masako HORIGUCHI,

Takahisa KOJIMA 虎の門病院産婦人科

** Hiromichi KANO (部長), Michio SHIRA-

TO (医薬情報科長) 同病院薬剤部

(別冊請求先) 〒105 港区虎ノ門2-2-2

虎の門病院産婦人科 佐藤孝道

△……有益性が高ければ投与可であるが、特別な注意が必要

ヒトや動物実験で胎児や哺乳中の新生児に対する副作用が報告されているが、他に代わるべき安全な薬剤がないもの。あるいは、この薬剤の方がむしろより安全と考えられる場合。

×……投与不可(あるいは授乳中止)

ヒトや動物実験で胎児や哺乳中の新生児に対する副作用が報告されており、他に代わるべきより安全な薬剤が十分考えられるもの。ヒトや動物実験で胎児や哺乳中の新生児に対する重大な副作用が報告されているもの。授乳中については、授乳中止が無難と考えられるもの。また、添付文書の中で「投与しないこと」となっている薬剤については、この薬剤の使用が不可欠の疾患が十分考えられ、かつ催奇形性や胎児毒性が報告されていない場合を除いて、×印をつけた。

なお、薬剤の分類、配列は『今日の治療薬 '89 年度版』(南江堂)に準拠したが、分類をより適切にする目的や産婦人科医の立場から改変した部分もある。

1. 抗生物質の使い方

- 有益性が高ければ投与可
- △ 有益性が高ければ投与可であるが特別な注意が必要
- × 投与不可(あるいは授乳中止)

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与		
	妊娠 15週～分娩までの投与		
	授乳中の投与		
	註		
ペニシリン製剤			
ベンジルペニシリンカリウム (PCG)	○	○	○
ペニシリン G カリウム (明治, 東洋醸造, 萬有)			
ベンジルペニシリンベンザチン (DBEPCG)	○	○	○
ハイシリン (萬有)			
フェノキシメチルペニシリンカリウム (PCV)	○	○	○
ペニシリン V カリウム (萬有)			
ブイカル K (東洋醸造)			
ブイペニシリンカリウム (明治)			
フェネチシリンカリウム (PEPC)	○	○	○
シンシリン (萬有)			
シンセペン (明治)			
プロピシリンカリウム (PPPC)	○	○	○
シンセペン P (明治)			
シンシリンナトリウム (DMPPC)	○	○	○
スタフシリン (萬有)			
オキサシリンナトリウム (MPIPIC)	○	○	○
スタフシリン V (萬有)			
クロキサシリンナトリウム (MCLPC)	○	○	○
オルベニン (ビーチャム・藤沢)			
メトシリン S (明治)			
ジクロキサシリンナトリウム (MDIPC)	○	○	○
クロシール (ブリストル)			
スタフシリン A (萬有)			
フルクロキサシリンナトリウム (MFIPC)	○	○	○
クルペン (ビーチャム・藤沢)			



註①. 妊娠中, 授乳中の全期間にわたり比較的安全に使える抗生物質は, ペニシリン系, セフェム系, マクロライド系 (EM-estolate, triacetyl-OL を除く), リンコマイシン系である。特殊な感染症でない限り, 合成ペニシリン系かセフェム系を first choice にすればよい。次々に新しい抗生物質が開発されているが, ペニシリン系ではアンピシリン (ABPC), セフェム系では第一世代のものがまず使用されるべきであろう。新しい抗生物質では, 厳密に言えばヒトでの安全性が確立されていないからである。表では, 薬剤をおよそ古い順に掲げているから, 同一系統では前に書いてある方が安全性が高いことになる。

起炎菌を同定し, 薬剤感受性を調べることの重要性は言うまでもない。



②. 合成ペニシリンもセフェム系も, 羊水や胎児によく移行する。このため, 前期破水などによる子宮内感染でも first choice になる。



③. ペニシリン系やセフェム系の抗生物質は, 同量を投与した場合, 非妊婦と比べ妊婦では血中濃度は低く半減期は短い。

妊娠中の抗生剤の投与は、少く、多めが良い。

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4 ~ 15 週の投与			註
	妊娠 15 週 ~ 分娩までの投与			
	授乳中の投与			
	○	○	○	
ペニシリン製剤				
アンピシリン (ABPC) ベントレックス (萬有) ビクシリン (明治) ソルシリン (武田) シレラール (プリストル) ヘルペン (住友) アンビレクト (京都薬品・興和)	○	○	○	動物実験の大量投与で催奇形の報告があるがヒトの通常用量使用は安全と考えられる。
トシル酸スルタミシリン (SBTPC) ユナシン (ファイザー)	○	○	○	アンピシリンの誘導体
塩酸バカンピシリン (BAPC) バカシル (ファイザー) ベングローブ (吉富)	○	○	○	アンピシリンのプロドラッグ
塩酸タランピシリン (TAPC) ヤマシリン (山之内)	○	○	○	アンピシリンの誘導体
レンナピシリン (LAPC) バラシリン (カネボウ) タカシリン (メクト)	○	○	○	アンピシリンの誘導体
ヘタシリンカリウム (IPABPC) ナタシリン (萬有)	△	○	○	類似化合物の動物実験で催奇形の報告あり。
シクラシリン (ACPC) バストシリン (武田) ワイビタール (日本ワイス)	○	○	○	
アモキシシリン (AMPC) サワシリン (藤沢) →	○	○	○	(前期産科, 妊婦梅毒, 産後の乳母乳に) (妊娠中の卵胎着運送を伴う)
バセトシン (協和醸酵) アモリン (武田) クラモキシル (ビーチャム)	○	○	○	
塩酸ピブメシリナム (PMPC) メリシン (武田)	○	○	○	
メズロシリンナトリウム (MZPC) バイペン (吉富・バイエル・武田)	○	○	○	
アスポキシシリン (ASPC) ドイル (田辺)	○	○	○	
カルベニシリンナトリウム (CBPC) グリベニン (ビーチャム・藤沢)	○	○	○	
ゼオペン (ファイザー) カリフェシリンナトリウム (CFPC) グリベニン-0 (ビーチャム・藤沢)	○	○	○	
ユーティシリン (ビーチャム)	○	○	○	

4. アンピシリンは、妊婦尿中のエストリオール(E₃)を低下させることが知られている。消化管内の細菌叢が変化し、エストロゲンの腸肝循環を障害するためと考えられている。薬剤中止後2日でE₃値は回復する。

胎盤機能検査

⑤ 合成ペニシリンは、セフェム系に比べて乳汁中に分泌されやすい。セフェム系はほとんど移行しないので、乳腺炎の治療には合成ペニシリンを first choice にする。ただし、新生児に下痢やカンジダ症を起こすことがあるので注意する。

サワシリン etc.

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与			註
	妊娠 15週～分娩までの投与			
	授乳中の投与			
	○	○	○	
ペニシリン製剤				
カリンドシリンナトリウム (CIPC)	○	○	○	(9B S 鈣) B 併 持 連 丙 酸 鈣 症
ゼオベン-U (ファイザー)	○	○	○	
スルペニシリンナトリウム (SBPC)	○	○	○	
リラシリン (武田)	○	○	○	
チカルシリンナトリウム (TIPC)	○	○	○	
モナベン (藤沢)	○	○	○	
チカルペニン (ビーチャム)	○	○	○	
ビペラシリンナトリウム (PIPC)	○	○	○	
○ ペントシリン (富山)	○	○	○	
複合ペニシリン製剤				
バイシリン V ₂ (萬有)	○	○	○	PCV+複合フェノ キシメチルペニシ リンベンザチン
ビクシリン S (明治)	○	○	○	} ABPC+MCIPC
ソルシリン C (武田)	○	○	○	
アンピクロックス (ビーチャム・藤沢)	○	○	○	
ブロードシリン (萬有)	○	○	○	ABPC+MPIPC
コンビベニックス (東洋醸造)	○	○	○	} ABPC+MDIPC
ペンスタシリン (萬有)	○	○	○	
オーグメンチン (ビーチャム・明治)	○	○	○	AMPC + クラブ ラン酸 (CVA)
第一世代セフェム系				
セファロリジン (CER)	○	○	○	
ケフロジン (塩野義)	○	○	○	
セボラン (グラクソ・科研)	○	○	○	
セファロチンナトリウム (CET)	○	○	○	
ケフリン (塩野義)	○	○	○	
セファゾリンナトリウム (CEZ)	○	○	○	
○ セファメジン (藤沢)	○	○	○	
セファピリンナトリウム (CEPR)	○	○	○	
セファトレキシール (ブリストル)	○	○	○	
セフラジン (CED)	○	○	○	
セフロ (三共)	○	○	○	
ダイセファリン (スクイブ)	○	○	○	
セフテゾールナトリウム (CTZ)	○	○	○	
ファロメシン (中外)	○	○	○	
セロスリン (藤沢・ヘキスト)	○	○	○	

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与			註
	妊娠 15週～分娩までの投与			
	授乳中の投与			
	○	○	○	
第一世代セフェム系				
セファレキシシ (CEX)	○	○	○	動物実験の大量投与で流産の報告があるが、ヒトの通常量使用は安全と考えられる。
ケフレックス (塩野義)				
センセファリン (武田)				
ラリキシシ (富山化学)				
L-ケフレックス (徐放製剤, 塩野義)				
セファログリシシ (CEG)	○	○	○	
ケフグリシシ (塩野義)				
セファトリジシ (CFT)	○	○	○	
セプチコール (萬有)				
ブリセフ (プリストル)				
セフロキサジシ (CXD)	○	○	○	
オラスポア (チバガイギー)				
セファクロル (CCL)	○	○	○	
ケフラルール (塩野義)				
L-ケフラルール (徐放製剤, 塩野義)				
セファドロキシシ (CDX)	○	○	○	
サマセフ (プリストル)				
セドラルール (萬有)				
第二世代セフェム系				
塩酸セフォチアム (CTX)	○	○	○	
○ バンスポリシ (武田)				
ハロスポア (チバガイギー)				
セフメタゾールナトリウム (CMZ)	○	○	○	
○ セフメタゾシ (三共)				
セフォキシチシナトリウム (CFX)	○	○	○	
セノマイシシ (第一)				
マーキシシ (萬有)				
セフロキシシナトリウム (CXM)	○	○	×	
ジナセフ (グラクソ・田辺)				
セフロキシシムアキセチル (CXM-AX)	○	○	○	
オラセフ (グラクソ・グラクソ三共)				
セファマンドールナトリウム (CMD)	○	○	×	
ケフドール (塩野義)				
第三世代セフェム系				
セフォタシ (CTT)	○	○	○	
ヤマテシ (山之内)				

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与			註
	妊娠 15週～分娩までの投与			
	授乳中の投与			
	○	○	○	
第三世代セフェム系				
セフプラミドナトリウム (CPM)	○	○	○	
セバトレン (住友・アブジョン)				
サンセファール (山之内・萬有)				
セフミノクスナトリウム (CMNX)	○	○	○	
メイセリン (明治・ブリストル)				
セフスロジンナトリウム(CFS)	○	○	○	
タケスリン (武田)				
チルマボア (チバガイギー)				
セフォタキシムナトリウム (CTX)	○	○	○	
① クラフォラン (ヘキスト)				(胎盤移行が早い為、前期破水 せば、ペロウの腸膜炎の予防に要)
セフォタックス (ルセル)				
セフォベラゾンナトリウム (CPZ)	○	○	○	
セフォベラジン (富山)				
セフォビッド (ファイザー)				
セフチゾキシムナトリウム (CZX)	○	○	○	
エボセリン (藤沢)				
塩酸セフメノキシム (CMX)	○	○	○	
ベストコール (武田)				
セフトリアキソン (CTRX)	○	○	○	
ロセフィン (ロシュ)				
セフタジジム	○	○	○	
モダシン (グラクソ・田辺)				
セフベラゾンナトリウム (CBPZ)	○	○	○	
トミボラン (富山)				
ケイベラゾン (科研)				
セフビミゾール (CPIZ)	○	○	○	
レニラン (持田)				
アジセフ (森下・味の素)				
セフィキシム (CFIX)	○	○	○	
セフスバン (藤沢)				
セフテラムピボキシル (CFTM-PI)	○	○	○	
① トミロン (富山)				
セフゾナムナトリウム(CZON)	○	○	○	
コスモシン (レダリー・武田)				

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与			註
	妊娠 15週～分娩までの投与			
	授乳中の投与			
	○	○	×	
複合セフェム製剤				
スルベラゾン (ファイザー)	○	○	×	CPZ+スルバクタム (SBT)
オキサセフェム系				
ラタモキシセフナトリウム (LMOX)	○	○	○	
シオマリン (塩野義)	○	○	○	
プロモキシセフナトリウム (FMOX)	○	○	○	
フルマリン (塩野義)	○	○	○	
カルバペネム系				
チエナム (萬有)	○	○	○	IPM+CS
モノバグタム系				
アズトレオナム (AZT)	○	○	○	
アザクタム (スクイブ)	○	○	○	
カルモナムナトリウム (CRMN)	○	○	○	
アマスリン (武田)	○	○	○	
アミノグリコシド系				
硫酸ストレプトマイシン (SM)	×	×	△	
硫酸ストレプトマイシン (萬有・明治)	×	×	△	
硫酸カナマイシン (KM)	×	×	△	
カナマイシン (萬有・明治)	×	×	△	
硫酸カネマイシン (山之内, 萬有, 武田, 明治)	×	×	△	
硫酸フラジオマイシン (FRM)	×	×	△	
フラジオマイシン (日本化薬)	×	×	△	
フラジオ (日本化薬)	×	×	△	
フランセチン T パウダー (持田)	×	×	△	
硫酸アミカシン (AMK)	×	×	△	
硫酸アミカシン (萬有, 明治)	×	×	△	
ビクリン (ブリストル)	×	×	△	
硫酸ゲンタマイシン (GM)	×	×	△	
ゲンタシン (エッセクス)	×	×	△	
硫酸パロモマイシン (PRM)	×	×	△	
アミノサイジン (協和醗酵)	×	×	△	
硫酸ベカナマイシン (AKM)	×	×	△	
カネンドマイシン (明治)	×	×	△	
硫酸リボスタマイシン (VSM)	×	×	△	
ビスタマイシン (明治)	×	×	△	
硫酸ジベカシン (DKB)	×	×	△	
パニマイシン (明治)	×	×	△	
トブラマイシン (TOB)	×	×	△	
トブラシン (塩野義)	×	×	△	

⑥ アミノグリコシド系は、胎児に非可逆性の第 VIII 脳神経障害を起こすことが報告されているので、他に代わるべき薬剤がない場合を除いて妊娠中は投与すべきではない。母乳中への移行はわずかで、腸からの吸収は少ない薬剤なので授乳中の投与は余り問題はないが、新生児の腸内細菌叢を変化させる可能性はある。妊娠中にどうしてもアミノグリコシド系の抗生物質の使用が不可欠の場合は、ヒト胎児で明らかに第 VIII 脳神経障害が報告されているカナマイシン (KM) やストレプトマイシン (SM) は用いない。硫酸アミカシン (AM) や硫酸ゲンタマイシン (GM) は、ヒト胎児での報告がないので、やむを得ない場合はこちらを用いるべきである。

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4~15週の投与			註
	妊娠 15週~分娩までの投与			
	授乳中の投与			
アミノグリコシド系				
硫酸シソマイシン (SISO) シセブチン (山之内・エッセクス) エキストラマイシン (吉富・バイエル・武田)	×	×	△	
マイクロノマイシン (MCR) サガミシン (協和醸酵)	×	×	△	
硫酸アストロマイシン (ASTM) フォーチミシン (協和醸酵)	×	×	△	
硫酸ネチルマイシン (NTL) ネチリン (三共) ベクタシン (エッセクス)	×	×	△	
硫酸イセパマイシン (ISP) イセバシン エクサシン	×	×	△	
マクロライド系				
エリスロマイシン (EM) アイロマイシン (塩野義) ステアリン酸エリスロマイシン (EM)	○	○	○	
○ エリスロシン (アボット・大日本)				
エリスロマイシンエストレート (EM) アイロゾン (塩野義)	×	×	×	
キタサマイシン (LM) ロイコマイシン (東洋醸造) リン酸オレアンドマイシン (OL)	○	○	○	
マトロマイシン (ファイザー) トリアセチルオレアンドマイシン (TAO) マトロマイシン T (ファイザー)	×	×	×	
ジョサマイシン (JM) ジョサマイシン (山之内) アセチルスピラマイシン (ACSPM)	○	○	×	
○ アセチルスピラマイシン (協和醸酵)				
ミデカマイシン (MDM) メデマイシン (明治) 酢酸ミデカマイシン (MOM) ミオカマイシン (明治) ロキタマイシン (RKM) リカマイシン (東洋醸造)	○	○	○	

⑦ マクロライド系のうちエリスロマイシンは、妊娠中に胎児に安全に用いることができる。ペニシリンにアレルギー反応のある妊婦の梅毒や、クラミジア感染症の治療に用いられる。分子量が大きく胎盤通過性は抗生物質の中では低いほうで、胎児血中では母体血中の5~20%の濃度とされる。乳汁中にはよく分泌されるが、新生児に特に問題が起こったとする報告はない。妊娠中にエリスロマイシンを投与すると尿中E₃が低下することがあるが、投与中止により直ちに回復する。マクロライド系のうち、erythromycin estolate (アイロゾン, 塩野義) や トリアセチルオレアンドマイシン (TAO: マトロマイシンT, ファイザー) は、妊婦に投与すると可逆性の肝障害を比較的高い頻度(3週間投与で10~15%)で起こすことが知られているので投与すべきではない。妊婦中のトキソプラズマ症の治療には、マクロライド系のアセチルスピラマイシンが用いられる。

○ クラリス △ ○ ○ (クラミジア感染症に)

薬剤名 一般名, 商品名	妊娠 4~15週の投与			註	
	妊娠 15週~分娩までの投与				
	授乳中の投与				
テトラサイクリン系					
塩酸テトラサイクリン (TC) アクロマイシン (レダリー・武田)	×	×	×		
塩酸オキシテトラサイクリン (OTC) テラマイシン (ファイザー)	×	×	×		
メタリン酸テトラサイクリン ブリサイ-TX (テトレックス)	×	×	×		
塩酸デメチルクロルテトラサイクリン (DMCTC) レダマイシン (レダリー・武田)	×	×	×		
ロリテトラサイクリン (PRMTC) ホスタサイクリン PRM (ヘキスト)	×	×	×		
硝酸ロリテトラサイクリン ピロサイクリン N (萬有)	×	×	×		
塩酸ドキシサイクリン (DOXY) ビブラマイシン (ファイザー) ヒドラマイシン (三共)	×	×	×		
塩酸ミノサイクリン (MINO) ミノマイシン (レダリー・武田)	×	×	×		
クロラムフェニコール系					
クロラムフェニコール (CP) クロロマイセチン (三共)	△	×	×	(of) クロマイ ↑ 胎盤 妊娠中の 細菌性胎盤炎に (アミニアにも) 有効性あり	
コハク酸クロラムフェニコール ナトリウム クロロマイセチンサクシネー ト (三共)	△	×	×		
クロラムフェニコールパルミ テート クロロマイセチンパルミテ ート (三共)	△	×	×		
チアンフェニコール ネオマイゾン (エーザイ)	△	×	×		
塩酸アミノ酢酸チアンフェニ コール ネオマイゾン G (エーザイ)	△	×	×		
ペブチド系					
硫酸コリスチン (CL) コリスチン (萬有)	○	○	○		

⑧ テトラサイクリン系は、妊娠中は禁忌である。胎盤を通過し、胎児の歯や骨に沈着する。また動物実験では催奇形性が認められている。さらに、妊婦に大量投与した例で急性脂肪肝タイプの肝障害がみられ、死亡例の報告もある。このように妊娠中は禁忌であるが、妊娠初期に妊娠と気付かれず投与される例が少なからず存在する。このような場合に、胎児に及ぼす影響が妊娠継続に慎重であった方がよいほど大きいとは一般には考えられない。歯への色素沈着は妊娠 25 週以降に投与された場合に起こりやすい。テトラサイクリンは乳汁中にも分泌され、歯の着色や骨発育の障害が起こることが理論的には考えられるので、投与時には授乳を中止した方がよい。

服用回数少ない。

⑨ クロラムフェニコール系は、妊娠末期には禁忌である。これは新生児に gray syndrome (後述) が起こる可能性があるためである。しかし、クロラムフェニコールは一般的にも、重篤な汎血球減少症が起こることが知られ、現在ではその使用は、サルモネラ、リケッチアなど特定の細菌に限られている。妊娠初期についても、極めて慎重に使うべき薬剤と考えるべきである。gray syndrome は、クロラムフェニコールを投与された、特に未熟児、新生児に発生するもので、投与開始 2~9 日目に、嘔吐、哺乳力低下、頻回の不整呼吸、腹部膨満で始まり 24~48 時間後には、低体温、青灰色を呈し、ぐったりとする。5 日目には約 40% が死亡するとされる。本症は、新生児で

—産婦人科の実際—

薬剤名 一般名, 商品名	妊娠4~15週の投与			註	
	妊娠15週~分娩までの投与				
	授乳中の投与				
	○	△	×		
ペプチド系					
コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム メタコリマイシン (科研) コリマイシン (科研) コリスチン M (萬有)	○	○	○	第8脳神経障害を起こすことがある。	
硫酸ポリミキシン B (PL-B) 硫酸ポリミキシン B (ファイザー)	○	○	○		
バシトラシン (BC) バラマイシン (小野) バシトラシン (科研)	○	○	○		
塩酸バンコマイシン (VCM) 塩酸バンコマイシン (塩野義)	△	△	△		
その他					
リンコマイシン (LCM) リンコシン (アップジョン)	△	△	○		その他でまとめた抗生物質はすべて動物やヒトで明らかかな催奇形性や胎児毒性は認められていない。しかし添付文書では妊娠中は「投与しないことが望ましい」か「投与しないこと」となっている。
クリンダマイシン (CLDM) ダラシン (アップジョン)	△	△	○		
塩酸スペクチノマイシン (SPCM)	×	×	○		
トロピシン (アップジョン)	△	△	○		
ホスホマイシンカルシウム (FOM)	△	△	○		
○ ホスミン (明治)	△	△	○		
ホスホマイシンナトリウム	△	△	○		
ホスミン-S (明治)	△	△	○		

はクロラムフェニコールの肝における抱合と排泄が不可能なために、血中クロラムフェニコール濃度が中毒レベルに達して起こると考えられている。乳汁中へ分泌したクロラムフェニコールによって gray syndrome や骨髄抑制が起こるとする明確な根拠はないが、授乳婦への投与は禁忌、あるいは授乳中止と考えるべきである。

・サルモネラ腸炎などでは、ホスミンは first choice.

II. 薬剤投与の実際

佐藤孝道* 堀口雅子* 児島孝久*
加野弘道** 白土道雄**

2. 抗菌剤の使い方

- 有益性が高ければ投与可
- △ 有益性が高ければ投与可であるが特別な注意が必要
- × 投与不可(あるいは授乳中止)

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与			註
	妊娠 15週～分娩までの投与			
	授乳中の投与			
高溶解性サルファ剤				
スルフィソジエン エリコン (第一)	×	×	×	サルファ剤は胎盤を通過し乳汁中に分泌する。アルブミンとの結合でビリルビンと競合し、新生児の高ビリルビン血症が起こる。
ドミアン (大日本)	×	×	×	
スルフィンキサゾール サイアジン (山之内)	×	×	×	
スルファメチゾール ウロサイダル (エーザイ)	×	×	×	
ウロキゾール (中外)	×	×	×	
持続性サルファ剤				
スルファメトキサゾール シノミン (塩野義)	×	×	×	
シノミンナトリウム (塩野義)	×	×	×	
スルファモノメトキシ ダイメトン (第一)	×	×	×	
スルファメトピラジン ポリサイダル (エーザイ)	×	×	×	
ケルヘチーナ (協和薬研)	×	×	×	
スルファジメトキシ アブシード (第一)	×	×	×	
オムニボン (山之内)	×	×	×	

註 1. サルファ剤は胎盤を通過し、また乳汁中に分泌される。そして、アルブミンとの結合でビリルビンと競合し、freeのビリルビンが増加する。子宮内ではこれらのビリルビンは胎盤を通して母体へと移行するが、新生児では高ビリルビン血症が発生する。したがって、妊婦後半期および授乳期の使用は禁忌と考えるべきである。妊娠初期については動物実験で催奇形性が証明されているものの、ヒトではその報告がないので、使用してもかまわないとする考えが強い。しかし、他により安全な抗生物質が多いので、少なくとも第一選択にすべきではない。

* Kodo SATO (部長), Masako HORIGUCHI,
Takahisa KOJIMA 虎の門病院産婦人科
** Hiromichi KANO (部長), Michio SHIRATO (医薬情報科長) 同病院薬剤部
(別冊請求先) 〒105 港区虎ノ門2-2-2
虎の門病院産婦人科 佐藤孝道

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与			註	
	妊娠 15週～分娩までの投与				
	授乳中の投与				
	×	×	×		
サラゾスルファピリジン サラゾピリン (ミドリ十字)	×	×	×		
配合サルファ剤					
バクタ (塩野義)	×	×	×	スルファメトキサ ゾール+トリメト プリム	
バクタラミン (ロシュ)	×	×	×		
フラン系					
ニトロフラントイン フラダンチン C (山之内)	×	×	×		
キノロン系 (ピリドンカルボン酸系)					
ナリジクス酸 (NA) ウイントマイロン (第一) ナイスレート (東洋醸造)	×	×	×	特に催奇形や重篤 な副作用が考えら れる訳ではないが, 添付文書には妊婦 に対し投与禁に なっているものが 多いこと, 他に代 わるべき薬剤が多 いことから投与禁 とした。	
ピロミド酸 (PA) パナシッド (大日本)	×	×	×		
ピベミド酸 (PPA) ドルコール (大日本)	×	×	×		
シノキサシン (CINX) シノバクト (塩野義)	×	×	×		
ノルフロキサシン (NFLX) バクシダール (杏林・鳥居)	×	×	×		
エノキサシン (ENX) フルマーク (大日本)	×	×	×		
オフロキサシン (OFLX) タリビッド (第一)	×	×	×		
塩酸シプロフロキサシン (CPFX) シプロキサ (バイエル)	×	×	×		
その他の抗菌剤					
プロノポール プロノゾール (ミドリ十字)	○	○	○		
マンデル酸ヘキサミン ウロナミン (住友)	×	×	○		

2. フラン系抗菌剤は、胎児に溶血性貧血を起こす可能性があるため、妊娠末期および授乳中の投与は禁忌とすべきである。

3. ピリドンカルボン酸系の薬剤は、催奇形性や重篤な副作用が報告されているわけではない。しかし、製薬会社の方針から添付文書では妊婦に対しては投与禁になっているものが多いこと、また、他に代わるべき抗生物質も多いことから、妊娠・授乳中は投与禁忌と考えた方が無難である。

3. 抗結核剤の使い方

- 有益性が高ければ投与可
- △ 有益性が高ければ投与可であるが特別な注意が必要
- × 投与不可(あるいは授乳中止)

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与			註
	妊娠 15週～分娩までの投与			
	授乳中の投与			
	○	△	×	
イソニアジド (INH)	○	○	×	
イスコチン (第一)				
スミフォン (住友)				
イソニアジドグルクロン酸ナトリウム	△	△	△	
ヒドロロンサン (中外)				
イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム (IHMS)	○	○	×	
ネオイスコチン (第一)				
イソニアジドピルビン酸カルシウム	○	○	×	
ビボナイブレン (田辺)				
パラアミノサリチル酸カルシウム (PAS)	△	△	△	
ニッパスカルシウム (田辺)				
パスカルシウム (住友)				
アルミノパラアルミノサリチル酸カルシウム	△	△	△	
アルミノニッパスカルシウム (田辺)				
ピラジナミド (PZA)	△	△	△	
ピラマイド (三共)				
エチオナミド (TH)	△	△	△	
ツベルミン (明治)				
プロチオナミド	△	△	△	
ツベレックス (塩野義)				
エタンブトール (EB)	○	○	×	
エサンブトール (レダリー・武田)				
エブトール (科研)				
リファンピシン (RFP)	○	○	×	
リファジン (第一)				
リマクタン (チバガイギー)				
サイクロセリン (CS)	△	△	△	
サイクロセリン (住友・明治)				
硫酸カプレオマイシン	△	×	×	
カバスタット (塩野義)				
硫酸エンビオマイシン	△	×	×	
ツベラクチン (東洋醸造)				

註 1. 代表的な薬剤であるイソニアジド (INH) は、胎盤を通過し、乳汁中にも分泌するが、胎児に対する副作用は報告されていない。ただし、新生児では肝障害が考えられるので、産褥期に投与する場合は、授乳を中止するべきである。通常の投与量は 300 mg/day (200～500 mg/day), あるいは 5 mg/kg (4～10 mg/kg) であり、末梢神経障害を予防するために通常 50 mg/kg ビタミン B₆ を同時投与する。

② 妊娠中の結核の治療は、イソニアジドにエタンブトールを併用する方法が first choice と考えられている。これで不十分と考えられる場合は、リファンピシン (RFP) を追加する。これら薬剤の投与を妊娠中に継続した症例の報告で、先天異常の増加を示唆しているものはない。一方、ストレプトマイシンを投与されたものでは、聴覚・前庭障害が報告されているもので、ストレプトマイシンは妊娠中は使用すべきではない。

3. 抗結核剤投与中の授乳については、賛否両論あるが、①母乳中へ良く移行すること、②授乳量から考えて新生児には大量摂取になる可能性があること、③肝での解毒機構が未熟であることなどから、一般には授乳を中止すべきと考えられている。

4. 抗ウイルス剤の使い方

- 有益性が高ければ投与可
- △ 有益性が高ければ投与可であるが特別な注意が必要
- × 投与不可(あるいは授乳中止)

薬剤名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与			注
	妊娠 15週～分娩までの投与			
	授乳中の投与			
	○	△	×	
ビダラビン (Ara-A) アラセナ-A (持田・味の素) イドクスウリジン IDU 眼軟膏, 点眼液 (科研・住友)	△	△	×	動物実験で催奇形あり。 ヘルペス角膜炎が適応。臨床使用量相当の動物実験で催奇形あり。
シトラビン (Ara-C) キロサイド (日本新薬) サイトサル (アップジョン)	×	×	×	
アシクロビル ゾビラックス (ウエルカム)	△	△	×	AIDS 治療薬
ジドブジン レトロビル (ウエルカム)	△	△	×	

外陰ヘルペスに

軟膏

○ 外陰ヘルペスは、妊娠10カ月で
増進すると産後感染により
新生児ヘルペス感染(産後肺炎など)
をおこす事がある
↓
適切な治療,

註 1. ビダラビンは、ヒトでの使用経験が少なくデータが十分でない。また、動物実験で催奇形性が報告されている。妊婦への使用は絶対不可欠な場合に限るべきである。

② アシクロビル(ゾビラックス, ウエルカム)は、単純ヘルペスウイルスおよび水痘・帯状疱疹ウイルスに起因する感染症に対し用いられる。動物実験では明瞭な催奇形性や胎児毒性は認められていないが、ヒトでのデータがまだ不十分なので、しばらくは慎重に使用するべきである。

3. ジドブジン(レトロビル, ウエルカム)は、後天性免疫不全症候群(AIDS) およびエイズ関連症候群 (ARC) 患者への治療薬である。動物実験で催奇形性は認められていない。

④ IDU は、局所治療が安全という訳ではないことを示す良い1例である。IDU 点眼液をウサギに1日数回点眼するだけで胎仔に奇形が生ずることが報告されている。局所治療であっても、①その局所剤の濃度、②局所からの吸収、③薬剤自体の催奇形性により、場合によって催奇形作用が生ずるのである。局所治療は一律に安全と考えるてはならない。しかし、一般に局所治療は、薬剤の濃度を低くすることができる、局所からの吸収の少ない薬剤を選択できるなどの点で安全性が高く、妊娠中ではできれば局所治療を first choice とするべきである。

5. 抗真菌薬の使い方

- 有益性が高ければ投与可
- △ 有益性が高ければ投与可であるが特別な注意が必要
- × 投与不可(あるいは授乳中止)

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与			註
	妊娠 15週～分娩までの投与			
	授乳中の投与			
	○	△	×	
主としてカンジダ外陰炎症に用いられるもの				
トリコマイシン トリコマイシン錠・軟膏 (藤沢)	△	○	○	
グリセオフルビン グリソピン FP (グラクソ・三共, 藤沢)	×	×	×	ヒトで催奇形の報告がある。
アムホテリシン B (AMPH) ファンギゾン (スクイブ)	△	△	○	
フルシトシン (5-FC) アンコチル (ロシュ)	×	×	×	動物実験で外表奇形が認められている。
ピマリシン (PIM) ピマフィン錠・軟膏 (鳥居)	○	○	○	
ナスタチン (NYS) ナスタチン (明治) マイコスタチン (スクイブ・三共)	○	○	○	
クロトリマゾール エンベシド錠・クリーム (バイエル・武田)	○	○	○	動物実験の大量投与で胎仔骨格への影響がみられた。腔粘膜からはほとんど吸収されないと考えられている。
硝酸ミコナゾール フロリード錠 (持田)	○	○	○	腔からわずかに吸収される。
フロリード-D クリーム (持田)	○	○	○	
フロリード-F 注射液 (持田)	×	×	×	動物実験で死産・流産の増加が認められている。
硝酸エコナゾール バラベール (大塚)	△	△	○	動物で胎児毒性が認められている。
硝酸イソコナゾール アデスタンクリーム (シェーリング)	△	△	○	腔からわずかに吸収され、羊水、胎児血からも検出される。
アデスタン G 錠 (シェーリング)	△	△	○	

註 1. 筆者は、掻痒感や苦痛となるような帯下感などの訴えがある場合、または診療時明らかに異常な帯下のある場合を除いて、妊娠中にカンジダが検出されても治療しないことが多い。これは、新生児に産道感染が起こっても通常容易にコントロールできること、また、妊娠中は特に難治性であることによる。妊娠中は、錠剤やクリームによる局所療法を行うべきであり、全身投与を必要とすることは極めてまれである。

2. グリセオフルビンは、動物、ヒト共に催奇形性が報告されており、妊娠中は使用するべきでない。ヒトでは、二重体児、口蓋裂、心奇形が報告されているが、否定的な見解もある。妊娠初期の投与で胎児奇形 ϕ リスクが著しく上昇することはないと考えられる。それよりも妊娠中に本剤が絶対不可欠と考えられる状況はまずないというのが、本剤を禁忌にした理由である。

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与			註
	妊娠 15週～分娩までの投与			
	授乳中の投与			
主として皮膚白癬に用いられるもの				
トルナフタート	○	○	○	
ハイアラージン軟膏・液 (山之内)				
セバリン軟膏・液 (住友)				
フェニルヨードウンデシノエー ト	○	○	○	
デルマシド軟膏・液 (科研)				
ハロプロジン	○	○	○	
ポリック軟膏・液 (明治)				
シッカニン	○	○	○	
シッカニン軟膏・液 (三共)				
ピロールニトリン	○	○	○	
ピロエール軟膏 (藤沢)				
シクロピロクスオラミン	○	○	○	
バトラフェンクリーム・液 (ヘキスト)				
トルシクラート	○	○	○	
トルミセンクリーム・液 (ファルミタリア)				
トスキルクリーム・液 (藤沢)				
チオコナゾール	○	○	○	
トロシークリーム (ファイザー)				
硝酸スルコナゾール	○	○	○	
エクセルダームクリーム・液 (田辺)				
硝酸オキシコナゾール	○	○	○	
デリマインクリーム (科研)				
○ オキナゾールクリーム (東京田辺)				○ オキナゾール軟膏
塩酸クロコナゾール	○	○	○	
ビルツシンクリーム・ゲル (塩野義)				
ビフォナゾール	○	○	○	
マイコスボールクリーム・液 (バイエル・武田)				

○ ラミシールクリーム ○ ○ ○

6. 寄生虫, 原虫治療薬の使い方

- 有益性が高ければ投与可
- △ 有益性が高ければ投与可であるが特別な注意が必要
- × 投与不可(あるいは授乳中止)

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4~15週の投与			註
	妊娠 15週~分娩までの投与			
	授乳中の投与			
	○	△	×	
線虫症治療薬 (駆虫薬)				
サントニン	△	△	○	
サントニン (日本新薬)				
サントゾール (日本新薬)				
カイニン酸, サントニン配合剤	△	△	○	
ダイアス (日本新薬)				
リン酸ピペラジン	△	△	○	
ベキシシ (田辺)				
パモ酸ピルビニウム	△	△	○	
ポキール (三共)				
クエン酸ジエチルカルバマジン	△	△	○	
スパトニン (田辺)				
パモ酸ピランテル	△	△	○	
コンバントリン (ファイザー)				
チアベルダゾール	△	△	○	
ミンテゾール (萬有)				
メベンダゾール	△	△	×	
メベンダゾール (協和醗酵)				
吸虫症・糸虫症治療薬 (駆虫薬)				
酒石酸ナトリウムアンチモニウム	△	△	○	
スチブナール (萬有)				
ピチオノール	△	△	○	
ピチン (田辺)				
カマラ	△	△	○	
カマラ (エビス, 保栄)				
硫酸パロモマイシン (PRM)	×	×	△	
アミノサイジン (協和醗酵)				
ブラジカンテル	△	△	○	
ビルトリシド (バイエル)				
抗マラリア剤				
キニーネ	×	×	×	
塩酸キニーネ				
(岩城, 保栄, 丸石)				
硫酸キニーネ (岩城, 保栄)				
エチル炭酸キニーネ				
(岩城, 保栄)				
ファンシダール (ロシュ)	×	×	×	スルファドキシシ, ピリメタミン配合剤

註 1. 消化管の寄生虫に対して用いられる薬剤 (例えば蟯虫治療薬のパモ酸ピルビニウム) は, 多くが腸管から吸収されず安全性が高いと考えられている。しかし, 未知数の部分が多い。また, 妊娠中にどうしても治療しなければならない症例は, 極めてまれと考えられるので, 妊娠終了後の治療をまず考えるべきである。

2. マラリア治療剤のキニーネは, ヒトで四肢, 内臓などにさまざまな奇形を生ずることや, 胎盤を容易に通過することが知られており, 妊娠中は禁忌である。

—産婦人科の実際—

薬剤名 一般名、商品名	妊娠4～15週の投与			註
	妊娠15週～分娩までの投与			
	授乳中の投与			
	△	×	○	
抗トリコモナス剤				
メトロニダゾール				胎盤を通過し、乳汁中にも分泌される。 トリコモナス膣炎に本剤を投与する場合、非妊時は経口投与が優先されるが、妊娠中は、膣錠に限るべきである。膣錠での吸収は検出感度以下である。
○ フラジール膣錠 (塩野義)	△	△	○	
フラジール内服錠 (塩野義)	×	×	×	
チニダゾール				
○ ファシジン膣錠 (ファイザー)	△	○	○	
ファシジン内服錠 (ファイザー)	×	×	×	

3. トリコモナス膣炎の治療に用いられるメトロニダゾール (フラジール、塩野義) は、胎盤を容易に通過し、また動物での発癌性や細菌での突然変異原性が知られている。経口投与でも安全とした報告もあるが、妊娠中は経口投与を避け、膣錠による局所治療を行い、同時に夫には内服治療を行うべきである。

(Ref) 産婦人科の実際

連載 24

Vol 38, No 10 (1989年) ~ Vol 39, No 12 (1990年)

《妊娠・分娩と薬の使い方》

I. 薬剤投与の原則と考え方

佐藤 孝道・堀口 雅子・児島 孝久
加野 弘道・白土 道雄……………1480

II. 薬剤投与の実際

1. 抗生物質の使い方

佐藤 孝道・堀口 雅子・児島 孝久
加野 弘道・白土 道雄……………1633

2. 抗菌剤の使い方

3. 抗結核剤の使い方

4. 抗ウイルス剤の使い方

5. 抗真菌薬の使い方

6. 寄生虫、原虫治療薬の使い方

佐藤 孝道・堀口 雅子・児島 孝久
加野 弘道・白土 道雄……………1769

《シリーズ 妊娠・分娩と薬の使い方》

II. 薬剤投与の実際

佐藤 孝道・堀口 雅子・児島 孝久
加野 弘道・白土 道雄・安藤 一人
林 昌洋

- 7. 解熱鎮痛剤、総合感冒剤の使い方…………… 107
- 8. 非ステロイド系抗炎症剤の使い方…………… 109
- 9. 消炎酵素剤の使い方…………… 259
- 10. 抗ヒスタミン剤の使い方…………… 260
- 11. ホルモン剤の使い方 (1)…………… 435
- 11. ホルモン剤の使い方 (2)…………… 573
- 12. 向精神剤 (I) …………… 931
- 13. 精神系に作用する薬剤 (II) …………… 1077
- 14. 精神系に作用する薬剤 (III) …………… 1245
- 15. 降圧剤…………… 1745
- 16. 利尿剤…………… 1895

II. 薬剤投与の実際

佐藤
加野

7. 解熱鎮痛剤、総合感冒剤の使い方

- 有益性が高ければ投与可
- △ 有益性が高ければ投与可であるが特別な注意が必要
- × 投与不可(あるいは授乳中止)

薬剤名 一般名, 商品名	妊娠 4~15週の投与			注
	妊娠 15週~分娩 までの投与			
	授乳中の投与			
ピリン系解熱鎮痛剤				
スルピリン	×	×	×	動物実験で催奇形作用あり
スリピリン(各社)				
メチロン(第一)				
ミグレニン	×	×	×	
ミグレニン(各社)				
ピリン系配合解熱鎮痛剤				
アミピロ-N (日本新薬)	×	×	×	インプロピルアンチピリン+フェナセチン+カフェイン+アリルイソプロピルアセチル尿素
サリドン (ロシュ・藤沢)	×	×	×	上記に同じ
セデス G(塩野義)	×	×	×	上記に同じ
ソルボン(小野)	×	×	×	上記に同じ

• Kodo SATO (部長), Masako Horiguchi,
Takahisa KOJIMA 虎の門病院産婦人科
• Hiromichi KANO (部長), Michio SHIRATO (医薬情報科長) 同病院薬剤部
(別冊請求先) 〒105 港区虎ノ門2-2-2
虎の門病院産婦人科 佐藤孝道

○ 現生に
異常形成期を降して
使用されている。胎児毒性については107-
は動脈管の収縮作用が問題に

解熱鎮痛剤 114 **セデス G**
サリドン®
Saridon (日本ロシュ、藤沢薬品)

[組成] 固粉末・固: 0.6g 又は 1錠中インプロピルアンチピリン 150mg, アリルイソプロピルアセチル尿素 60mg, フェナセチン 250mg, カフェイン 50mg

[適応] 頭痛、歯痛、月経痛、咽喉痛、耳痛、症候性神経痛、外傷痛、感冒の解熱

注 1. ここで解熱鎮痛剤としてとりあげた薬剤は非ステロイド系抗炎症剤の項で触れるように、胎児動脈管収縮作用が問題になる。

注 2. ピリン系解熱鎮痛剤はいずれも動物実験で催奇形作用が報告されている。このため添付文書でも「妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい」とされている。妊娠中は投与すべきでない。

注 3. 妊婦に解熱剤を投与する必要があるのは実際のところまれである。細菌感染(例えば腎盂腎炎)による発熱では、抗生物質の投与ですみやかに解熱することが多いし、いわゆるかぜ症候群で胎児に影響するほどの高熱が長期に持続することもない。これに対し、むしろ臨床家として困惑するのは妊娠中の痛みに対する対応である。しかし、この場合も原因を除去するような対策をまず考えるべきである。例えば、いわゆる「頭痛持ち」

注 1. ここで解熱鎮痛剤としてとりあげた薬剤は非ステロイド系抗炎症剤の項で触れるように、胎児動脈管収縮作用が問題になる。

注 2. ピリン系解熱鎮痛剤はいずれも動物実験で催奇形作用が報告されている。このため添付文書でも「妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい」とされている。妊娠中は投与すべきでない。

注 3. 妊婦に解熱剤を投与する必要があるのは実際のところまれである。細菌感染(例えば腎盂腎炎)による発熱では、抗生物質の投与ですみやかに解熱することが多いし、いわゆるかぜ症候群で胎児に影響するほどの高熱が長期に持続することもない。これに対し、むしろ臨床家として困惑するのは妊娠中の痛みに対する対応である。しかし、この場合も原因を除去するような対策をまず考えるべきである。例えば、いわゆる「頭痛持ち」

妊産婦と新生児 の薬の使い方

森 山 豊 監修
日本母性保護医協会 編

e. 頭痛・歯痛

〔概説〕

① 頭痛 妊娠中では、しばしば頭痛がみられる。大部分は器質的なものではなく、アレルギー性鼻炎、細菌感染、眼精疲労や情緒的緊張などによって引き起こされることが多い。対症療法、鎮痛剤の投与により治癒するものである。しかし次の2疾患に対しては各疾患の治療を行わなければならない。

- a) 妊娠中毒症 妊娠中期から後期にかけての浮腫、尿蛋白、高血圧に注意する。頭痛・頭重・不眠などの脳症状、悪心・心窩部痛などの胃症状、眼華閃発・弱視などの眼症状を訴える場合は子癇の前駆症状を考える。
- b) 脳血管病変としてのクモ膜下出血 脳動脈瘤、脳動静脈奇形などについても妊娠・分娩・産褥時に留意する。

② 歯痛 「妊娠してから歯が悪くなった」とか「歯肉に腫れものができた」という訴えが多い。厚生省の母子歯科保健指導要領によると、妊娠時にはう蝕が多発し、とくに妊娠中期にう蝕の発生および病変の進行が急速であるから、この時期に適切な治療を行い、妊娠第7月までに歯の治療を完了するようにすすめている。

妊娠時にみられる歯科疾患は妊娠性歯肉炎（既存の歯肉炎が増悪するため正常人より発生頻度が高く、妊娠の50～80%にみられる）、妊娠性エブリース、歯槽膿漏、口内炎などがあり、これらの疾患は歯痛の原因となる。

また妊婦は唾液分泌が亢進するため、正常人の唾液 pH 6.6～7.4 に比して妊婦の場合は pH 6.0～6.8 と pH が低下する。妊婦の唾液 pH 値の低下が歯科疾患増悪、とくに歯痛に関連しているとの説もあるが、現在のところ明らかでない。

40

治療

① 1) 頭痛 妊婦の分娩に対する不安・恐怖をとりのぞく。眼科検査により視力・屈折異常のある場合はこれを矯正する。また鼻閉塞のある場合は治療する。

解熱鎮痛剤には胎児への副作用のみとめられるものが多い。

a) アスピリン(エチルセルローズ被膜) 1回 0.5~1.5g, 1日 1.0~4.5g. 実験動物により催奇形作用が報告されているので、妊婦(12週以内)または妊娠している可能性のある婦人への投与は注意を要する。 胎児の奇形は骨格系異常が多く、無(小)眼球、無(小)腎症などの発生も報告されている。

妊娠初期はX

また腎障害、気管支喘息、出血傾向のある妊婦への投与は慎重に行う。副作用として過敏症(発疹、浮腫、鼻炎様症状、結膜炎)、血液(再生不良性貧血、白血球減少、血小板減少)、胃腸(食欲不振、胃痛、悪心・嘔吐)、精神神経(耳鳴、難聴、めまい)などの諸症状がみられることがある。

b) バファリン(アスピリン 330mg, ダイアルミネート 50mg) 1回2錠, 1日2回。アスピリンを含有しているため、前項同様の注意が必要となる。

c) セデスG, サリドン(1錠中イソプロピルアンチピリン 150mg, アリルイソプロピルアセチル尿素 60mg, フェナセチン 250mg, カフェイン 50mg) 動物実験では催奇形性作用はみとめられていないが、イソプロピルアンチピリンの類似化合物(スルピリン)に催奇形性作用があるので、妊婦または妊娠の可能性のある婦人への投与は慎重に投与する。

妊娠初期はXと

② 2) 歯痛 妊娠時の歯科治療は胎児へ悪影響があると考え、歯科治療を行わない妊婦が多い。抜糸を含む歯科処置は妊娠に対して悪影響のないことを患者に指導する必要がある。 妊娠中期以降に多発する口腔疾患合併症は正しい歯科治療により予防可能である。

処方例

① セデスG(前出)

② ポンタール(メフェナム酸) 1回 500mg, 1日2~3回。

歯痛は激しい為、ソリドンも効果が少ない、

妊娠中および授乳中の投与に関しては、安全性が確立していないので、妊婦または妊娠の可能性のある婦人への投与は注意を要する。

血液障害(自己溶血性貧血・無顆粒細胞症・白血球減少症)、過敏症(発疹・発赤)、肝・腎障害、消化器(悪心・嘔吐)症状、精神神経症状(頭痛・めまい)などの副作用の発生がまれにみられる。

頭痛、歯痛などの激しい痛みについては、現実には難しい(41)

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与			注
	妊娠 15週～分娩 までの投与			
授乳中の投与				
非ピリン系解熱鎮痛剤				
アセトアミノフェン ピリナジン(山之内) アンヒバ(北陸)	○	○	△	乳汁中に分泌される
フェナセチン フェナセチン(各社)	○	○	△	
フェニルアセチルグリシ ンジメチルアミド ラルギン(日本新薬)	△	△	△	
グラフェニン グリファナン(ルセル)	×	×	×	
塩酸レフェタミン スバ(参天)	△	△	△	
メシル酸ジメトチアジン ミグリステン(塩野義)	×	×	×	
非ピリン系配合解熱鎮痛剤				
キョーリン AP-2 (杏林)	△	△	△	シメトリド+無水 カフェイン
ブチロン (グレルン・武田)	×	×	×	ブセチン+ジベン ゾイルチアミン+ エテンザミド+カ フェイン
フィオリナル (三共・サンド)	×	×	×	ブタルピタル+ アスピリン+フェ ナセチン+無水カフ ェイン
感冒剤 (ピリン系)				
オベロン (日本新薬)	×	×	×	アミノプロピロン +スルピリン+テ オクル酸ジフェニ ルピラリン
感冒剤 (非ピリン系)				
PL (塩野義)	△	△	△	サリチルアミド+ アセトアミノフェ ン+無水カフェイ ン+プロメタジン メチレンジサリチ レート

ということで、鎮痛剤の処方を求める妊婦がいるが、よく聞いてみるとストレスの多い職場で働いていたり、生活が不規則で不眠であったりする場合、このような場合は生活指導をまずきちんと行わないと、妊娠中の全期間にわたりだらだらと鎮痛剤を服用することになる。歯痛についてもまず歯科を受診させるべきである。解熱鎮痛剤の使用は原因除去が不可能な場合に限るべきである。

産科より産婦人科に相談せよ

④アセトアミノフェンは、通常量(1日1g以上最大2.6g)で使用する限り、特に問題にならない胎児および母体に対する副作用は報告されていない。長期にわたり鎮痛作用を必要とする場合は第一選択にするべき薬剤である。本剤は直接中枢性に作用するものと考えられており、胎児の動脈管収縮作用も弱い。解熱鎮痛剤としての切れのきかないのが難点である。慢性的な過量投与によりメトヘモグロビン形成によるチアノーゼや溶血性貧血、腎不全、低血糖昏睡が報告されているが通常量で使用する限り、めまい、悪心・嘔吐や過敏症状などが起こる程度である。

妊娠初期は使用しない。

④

感冒剤 118

PL (塩野義)

PL顆粒

〔組成〕 小児用: 1g(幼児用5g)中サリチルアミド270mg, アセトアミノフェン150mg, 無水カフェイン60mg, メチレンジサリチル酸プロメタジン13.5mg(〔類品〕の1錠は顆粒0.5gに相当)

〔適応〕 感冒若しくは上気道炎に伴う次の症状の改善及び緩和: 鼻汁, 鼻閉, 咽・喉頭痛, 頭痛, 関節痛, 筋肉痛, 発熱

〔用法〕 1回1g, 1日4回(増減)。幼児用1回11～9歳3g, 8～5歳2g, 4～2歳1g, 1日4回(増減)

④妊婦・授乳婦への投与(PL) ④動物実験で催奇形作用が、また、ヒトで、妊娠末期に投与された患者及びその新生児に出血異常が現れたとの報告があるので、妊婦(12週以内あるいは妊娠末期)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だけ投与する。④妊娠末期のラットに投与した実験で、弱い胎児の動脈管収縮が報告されている。④母乳中に容易に移行するので、授乳婦には長期連用を避ける。④その他

42

8. 非ステロイド系抗炎症剤の使い方

- 有益性が高ければ投与可
- △ 有益性が高ければ投与可であるが特別な注意が必要
- × 投与不可(あるいは授乳中止)

薬剤名 一般名, 商品名	妊娠 4~15週の投与			註
	妊娠 15週~分娩 までの投与			
	授乳中の投与			
サリチル酸系				
サリチル酸コリン サチボン (グレラン・武田)	△	△	×	
サザピリン サリナ (日本化薬)	△	△	×	
サリチル酸ナトリウム サリチル酸ナトリウム (三晃ほか)	×	×	×	
サルソニン (扶桑)				
アスピリン アスピリン (各社)	△	△	×	
アスピリン DL-リジン ヴェノピリン (ミドリ十字・吉富)	△	△	×	
ジフルニサル ドロビッド (萬有)	×	×	×	
サリチル酸系配合剤				
カシワドール (ミドリ十字)	×	×	×	サリチル酸ナトリウム+コンドロイチン硫酸
カンポリジン (山之内)	×	×	×	サリチル酸ナトリウム+カンフル
EA (塩野義) アスピリン	△	△	×	アスピリン+アルコルビン酸
ミニマックス (塩野義)	△	△	×	上記に同じ
E・A・C (富山)	△	△	×	上記に同じ
パファリン (ライオン・萬有)	△	△	×	アスピリン+ダイアルミネート
フェナム酸				
フルフェナム酸 アーレフ (三共)	×	×	×	
アンサチン (小野)	×	×	×	
フルフェナム酸アルミニウム	×	×	×	
オバイリン (大正)	×	×	×	
メフェナム酸	×	×	○	
ポンタール (三共)	×	×	○	

妊娠中に
低用量アスピリン
療法として
(使用)
(妊娠中奇症)
の予防

妊娠5~9か月迄
5まで使用。(前回重症妊娠中奇症(10))

解熱鎮痛剤 114
アスピリン
aspirin (JP)

ミニマックス

【組成】 固: 99.5%以上
腸腸溶: 50%
錠: 1錠中 500mg

解熱鎮痛剤は、副作用が現れやすいので、少量から開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する。妊婦への投与は動物実験で催奇形作用が、また、ヒトで、妊娠末期に投与された患者及びその新生児に出血異常が現れたとの報告があるので、妊婦(12週以内あるいは妊娠末期)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だけ投与する。妊娠末期のラットに投与した実験で、弱い胎仔の動脈管収縮が報告されている。小児への投与: 小児に対する安全性は確

前項の解熱鎮痛剤や本項の非ステロイド系抗炎症剤は nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) と呼ばれる。NSAIDs で最も問題となっている胎児への作用は動脈管収縮作用である。動脈管は筋性動脈であり、出生後肺呼吸の開始とともにすみやかに収縮し、ヒトでは10~15時間で機能的に閉鎖するとされる。プロスタグランジン E や I は動脈管が開存したままであるのに関与しているものと考えられている。一方、NSAIDs の作用の最も重要なものはプロスタグランジンの生成阻害作用である。すなわち、子宮内では、解熱鎮痛抗炎症剤の投与により動脈管が収縮し、肺高血圧と右心不全が生じる(図1)。問題はこの状態が新生児に持続した場合で、持続肺高血圧症(persistent pulmonary hypertension)

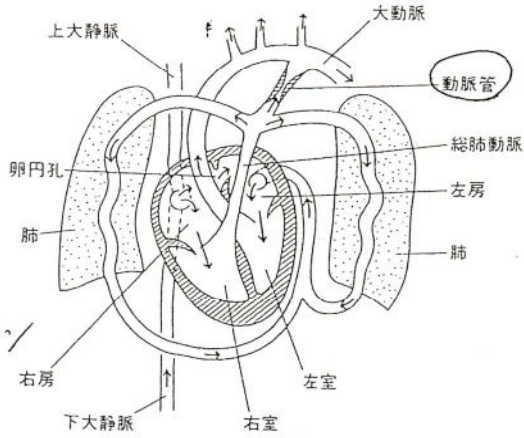


図1 胎児循環の模式図

通常は総肺動脈を出た血流の90%は、動脈管を通り大動脈へ入る。この動脈管が閉鎖すると肺高血圧と右心不全が起こる。

(9) 昔は、切迫早産の存在に、インジリンが使用されていた。(43)

薬剤名 一般名、商品名	妊娠4~15週の投与			註
	妊娠15週~分娩までの投与			
	授乳中の投与			
フェナム酸				
フロクタフェニン イダロン (ルセル)	×	×	×	
トルフェナム酸 クロタム (東菱・大鶴)	×	×	×	
アリアル酢酸				
ジクロフェナクナトリウム ボルタレン (チバガイギー)	○	△	○	
アルクロフェナク アロピジン (中外) エピナール (三菱油化・杏林)	○	△	○	
トルメチン トレクチン (大日本)	×	×	×	
スリングク クリノリン (萬有・杏林)	×	×	×	
フェンブフェン ナパノール (レダグリー・武田)	△	△	×	
インドメサシン インダシン (萬有) インテパン (住友) メゾリン (明治) イドメシン (興和)	×	△	×	動物実験で催奇形作用あり

と持続胎児循環症 (persistent fetal circulation: PFC) が起こる。強いチアノーゼが生じ、20~40%の児が死亡するとされる。さまざまな NSAIDs の動脈管収縮作用については門間和夫らのラットを用いた詳細な検討がある(表1)。一般的に言えば、解熱鎮痛作用が強力な薬剤ほど動脈管収縮作用が強い。動物とヒトでは作用が異なる可能性はあるが、参考にするべきデータである。

2. プロスタグランディンは体の中で実に多様な役割を果たしており、妊婦や胎児も例外ではない。NSAIDs の作用は、当然、子宮収縮抑制効果としても現れる。特にこのためインドメタシン、切迫早産の治療に使われることがある。切迫早産に対するインドメタシンの使用については、さまざまな考え方があり。一致しているのは子宮収縮抑制効果があるという点だけで、副作用も勘案して有用性があるかということになると一致しない。いずれにしても、妊娠35週を過ぎての使用や分娩が切迫した状態での使用は避けるべきである。また、使用は48時間以内にとどめるべきと

動脈管収縮作用

表1 各種抗炎症剤臨床常用量の経胎盤性ラット胎仔(動脈管収縮作用)の強さ(門間和夫, 臨床医薬情報, 6: 53, 1987による)

動脈管収縮度	動脈管内腔主肺動脈内径	抗炎症剤
高度	0.4~0.7	フルピロフェン, ジクロフェナク Na, クリグナク, インドメタシン, トリメチン, <u>メフェナム酸</u> , スプロフェン, フェンブフェン, ケトプロフェン, ナプロキセン, イブプロフェン, プラノプロフェン, プロチジン酸, フルフェナム酸, グラフェニン, フェノプロフェン Ca
中等度	0.7~0.9	スリングク, ピロキシカム, フェニルブタゾン, スキシブゾン, オキシフェンブタゾン, アザプロバゾン, ケトフェニルブタゾン, クロフェゾン, フェブラゾン, サリチル酸コリン, フルフェナム酸 Al, フロクタフェニン, フェンチアザク, チアプロフェン酸, メチアジン酸, ベタメタゾン
軽度	0.9~1.0	アスピリン, サリチル酸ソーダ, アスピリンアルミニウム, アスピリン DL リジン, ベノキサプロフェン, スルピリン, アルクロフェナク, <u>アセトアミノフェン</u> , フェナセチン, アミノピリン, フェセチン, プロコーム, アンチピリン, イソプロピルアンチピリン, <u>ニコチンイルアミノアンチピリン</u> , <u>塩酸チアラミド</u> , ヒドロコルチゾン, プロドニゾン, サザピリン <u>PL 顆粒</u>
なし	1.0~1.1 (対照: 1.05±0.02)	サリチルアミド, エトキシベンズアミド酢酸ナトリウム, 塩酸チノリジン, 塩酸ベンジダミン, クエン酸ペリソキサル, メピリゾール, MK-447, ONO-3144, フェニルアセチルグリシンジメチルアミド

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4~15週の投与			註
	妊娠 15週~分娩 までの投与			
	授乳中の投与			
アリール酢酸				
インドメタシン徐放製剤	×	×	×	
インテパン SP (住友)				
インダシム R (萬有)				
アセメタシン	×	×	×	
ランツジール (興和)				
マレイン酸プログルメタ シン	×	×	×	
ミリダシム (大鵬)				
アンフェナックナトリウ ム	×	×	×	
フェナゾックス (明治)				
プロピオン酸				
イブプロフェン	×	×	×	動物実験で胎児毒 性あり
プロフェン (科研)				
フルビプロフェン	○	△	○	
フロベム (科研)				
ケトプロフェン	○	×	○	(中) 羊水過少 に付する インテパン 用法
カピステン (キッセイ)				
オルチス (北陸)				
メナミン (ローヌブ ラン・中外)				
エバテック (フナイ)				
アネオール (岩城)				
ナプロキセン	△	×	○	
ナイキサン (シンテッ クス・田辺)				
プロチジン酸				
ピロクリド (持田)	△	△	△	
プラノプロフェン	△	×	△	
ニフラン (吉富)				
フェノプロフェンカルシ ウム	△	×	△	
フェノブロン (山之内)				
チアプロフェン酸	△	×	×	
スルガム (エーザイ・ルセル)				
フェンチアザク	△	△	△	
ドノレスト (日本ワイス)				
オキサプロジン	×	×	×	
アルボ (大正)				
アクチリン (日本ワイス)				
ロキソプロフェン	△	×	×	
ロキソニン (三共)				

(中) 妊娠中著しく
対する胎児毒性は
(胎盤の血行を止める)

れる。子宮収縮との関連でいえば、分娩直前に NSAIDs を用いると妊娠期間の延長と分娩遅延が生じる可能性がある。

3. NSAIDs は、血小板の凝集を抑制する。したがって出血傾向のある妊婦には用いるべきでない。逆に lupus anticoagulant 陽性のために子宮内胎児死亡を繰り返す妊婦では、血小板凝集の抑制を目的として微量 (1日 40~60 mg) のアスピリンを持続的に投与する。

4. プロスタグランディンは GFR や腎血流の維持など腎機能にも重要な役割を果たしている。成人でも腎不全準備状態で NSAIDs を投与すると腎不全になることが知られているが、胎児でも尿量が減少し羊水過少になることが知られている。超音波で測定していると羊水量の減少は 80% の症例に認められるとする報告もある。

5. NSAIDs は一般に胎盤をよく通過する。インドメタシンは投与後 15 分で胎児血中にも証明されるようになり、120 分以内に母体血中の 50% に達する。

6. アスピリンはサリチル酸系の薬剤であり、この系統の薬剤ではほとんどすべて動物で催奇形作用がある。ヒトでも催奇形作用を疑う報告もあるが、一般には催奇形については否定的である。妊娠初期にアスピリンを服用し催奇形を心配している妊婦には無用の不安であると話してよい。

7. フェナム酸は、動物実験で催奇形作用が認められる訳ではない。しかし、ヒトでの十分なデータが不足しており、乳汁中にも分泌することが知られているので妊娠の全期間および授乳期を通じて投与するべきでない。

薬剤名 一般名, 商品名	妊娠4~15週の投与			註
	妊娠15週~分娩までの投与			
	授乳中の投与			
	△	△	×	
プロピオン酸				
アルミノプロフェン ミナルフェン (富士レビオ)	△	△	×	
ピラゾロン				
クロフェゾン パナス(グレルン・武田) ケトフェニルブタゾン ケタゾン(協和酸酵)	×	×	×	動物実験で胎児毒性があり
オキシカム				
ピロキシカム フェルデン (ファイザー) バキソ(富山) テノキシカム チルコチル(ロシュ)	×	×	×	
塩基性非ステロイド剤				
塩酸チアラミド ソランタール(藤沢) 塩酸チノリジン ノンフラミン(吉富) 塩酸ベンジダミン リリペン(第一) メピリゾール メブロン(第一) アナロック (ファイザー) クエン酸ペリソキサル イソキサル(塩野義) エモルファゾン ペントイル(森下)	△	△	△	
外皮用剤				
インドメサシン インドメシン(興和) インテバン(住友) インサイド(エスエス) カトレップ(住友) ピロキシカム フェルデン (ファイザー) バキソ(富山)	○	○	○	外用薬は吸収量との関係で、通常量で使用する限り○印とした。

⑧ インドメタシンは添付文書上は妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこととなっている。母乳中へも移行する。動物実験では催奇形性は認められているが、ヒトでそれを疑わせる報告はない。他の子宮収縮抑制剤が使用不可能の場合、インドメタシンを前述のような注意を払いつつ切迫早産の患者に投与することは許される。アリアル酢酸の系列のうち、ジクロフェナクナトリウムやアルクロフェナックは動物実験で催奇形性は報告されておらず、またヒトでもそれを疑わせる報告はない。

⑧ ~~ボルタレン~~
鎮痛消炎剤 114, 131
ジクロフェナクナトリウム
diclofenac sodium (JP)
〔細目〕 錠(用) 1個当り 25mg
されている] ⑧妊婦・授乳婦への投与(内服, 坐剤) ⑨妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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だけ投与する ⑩妊娠末期に投与したところ、胎児循環持続症(PFC)が起きたとの報告があるので、妊娠末期には投与しないことが望ましい ⑪妊娠末期のラットに投与した実験で、胎仔の動脈管収縮が報告されている ⑫母乳中へ移行することが報告されている ⑬新生児・小児への投与(小児用・新生児用) 7K製剤あり 一冊

⑨ 非ステロイド性消炎・鎮痛・解熱剤 114, 131, 264
インドメタシン
indometacin (JP)
〔細目〕 錠(用) 1個当り 25mg
やすいので、少量から開始するなど患者の状態と調整し、慎重に投与する(一般的注意の⑩及び⑪の項参照) ⑫妊婦・授乳婦への投与 ⑬妊娠中の投与に関し次のような報告があるので、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 ⑭妊娠末期に投与したところ、胎児循環持続症(PFC)、胎児の動脈管収縮、羊水過少症、新生児腎不全が起きたとの報告がある ⑮動物実験(マウス)で催奇形作用が報告されている ⑯母乳中へ移行することが報告されている ⑰小児への投与:小児に対する安全性は確立されて

(羊水過多症の治療には)
約1~2か月肉内使用

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4~15週の投与			註
	妊娠 15週~分娩 までの投与			
	授乳中の投与			
	○	○	○	
外用剤 <u>セルタック</u>				
フェルピナク	○	○	○	
ナバゲルン (レダリー・武田)	○	○	○	
モビラート (マルホ)	○	○	○	副腎エキス, ヘパ リン類似物質, サ リチル酸を含む
イブプロフェンピコノール	○	○	○	
ベシカム(久光)	○	○	○	
スタデルム(鳥居)	○	○	○	
ケトプロフェン	○	○	○	
メナミン(ローヌブ ラン・中外)	○	○	○	
エパテック (フナイ)	○	○	○	
セクター (チバガイ ギー・久光)	○	○	○	
モーラス (久光)	○	○	○	
Q ミルタックス (第一)	○	○	○	
ケフィーナ (堀田伊太郎)	○	○	○	
フルルビプロフェン	○	○	○	
アドフィード (科研)	○	○	○	
ステイバン (吉富)	○	○	○	
ゼポラス (三笠)	○	○	○	
ブフェキサマック	○	○	○	
アンダーム (レダリー・武田)	○	○	○	
ベンダザック	○	○	○	
シルダザック(中外)	○	○	○	
ゼノール A (三笠)	○	○	○	
ゼラップ A (三笠・鳥居)	○	○	○	
バップサロン (久光)	○	○	○	
ヘルベックス S (第一)	○	○	○	
モム<ホット> (日本化薬)	○	○	○	
ウフェナマート	○	○	○	
フェナゾール (北陸)	○	○	○	
コンベック(東京田辺)	○	○	○	

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4~15週の投与			註
	妊娠 15週~分娩 までの投与			
	授乳中の投与			
	○	○	○	
その他の非ステロイド抗炎症剤				
ビトキシシ (富山)	○	○	○	
ヤギフラキシシ (ミドリ十字)	○	○	○	
セイヨウトチノキ種子エ キス	○	○	○	
ベノスタジン (日本新薬)	○	○	○	
ベノプラント (シュワーベ・小玉)	○	○	○	
トチノミン B (白井松・東京田辺)	○	○	○	
エスベリベン(フナイ)	○	○	○	
ムコ多糖体多硫酸エステル	△	△	△	
アルテパロン(マルホ)	△	△	△	
ヒアルロン酸ナトリウム	△	△	×	
アルツ (科研)	△	△	△	
ワクシニアウイルス接種 家兎炎症皮膚抽出物	△	△	△	
ノイロトロピン(日臈)				
ノイロトロピン特号 (日臈)				

妊娠・分娩と薬の使い方 連載 第5回

II. 薬剤投与の実際

佐藤孝道* 堀口雅子* 児島孝久*
加野弘道** 白土道雄**

9. 消炎酵素剤の使い方

- 有益性が高ければ投与可
- △ 有益性が高ければ投与可であるが特別な注意が必要
- × 投与不可(あるいは授乳中止)

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与			註
	妊娠 15週～分娩 までの投与	授乳中の投与		
蛋白分解酵素				
ネトリブシン	○	○	○	
カイモラル (アーマー・東京田辺)				
キモチーム (帝蔵・武田)				
キモブシン(エーザイ)				
プロメライン	○	○	○	
アナナーゼ(山之内)				
ハイナーゼ(大日本)				
キモタブ(持田)				
プロナーゼ	○	○	○	
エンビナース PD (科研)				
セラパクターゼ ターゼン(武田)	○	○	○	

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与			註
	妊娠 15週～分娩 までの投与	授乳中の投与		
蛋白分解酵素				
セミアルカリプロティ ナーゼ	○	○	○	
キョーリナーゼ(杏林)				
オノブローゼ SA (小野)				
ゼオエース(三和化学)				
プロクターゼ P(明治)	○	○	○	プロクターゼ+パ ンクレアチン
バリダーゼ (レダグリー・武田)	×	×	○	ストレプトキナー ゼ+ストレプトド ルナーゼ
多糖体分解酵素				
塩化リゾチーム	○	○	○	
ノイチーム(エーザイ)				
レフトーゼ(日本新薬)				
アクディーム (グレラン・武田)				

註 1. ここであげた消炎酵素剤で妊娠中や授乳中
の投与が禁忌と考えられるものはストレプトキ
ナーゼ(バリダーゼ)以外ない。

* Kodo SATO (部長), Masako HORIGUCHI,
Takahisa KOJIMA 虎の門病院産婦人科
** Hiromichi KANO (部長), Michio SHIRATO
(医薬情報科長) 同病院薬剤部
〔別冊請求先〕〒105 港区虎ノ門 2-2-2
虎の門病院産婦人科 佐藤孝道

10. 抗ヒスタミン剤の使い方

- 有益性が高ければ投与可
- △ 有益性が高ければ投与可であるが特別な注意が必要
- × 投与不可(あるいは授乳中止)

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与			註
	妊娠 15週～分娩 までの投与			
	授乳中の投与			
	○	△	×	
エタノールアミン系				
ジフェンヒドラミン	×	×	×	軟膏
レスタミン (興和)				
ペナ (田辺)				
ペナバスタ (田辺)	△	△	○	
マレイン酸カルビノキサ ミン	×	×	×	
シベロン (大正)				
プロピルアミン系				
dl-マレイン酸クロルフェ ニラミン	△	△	△	胎盤を完全に自由 に通過する
マレイン酸クロルフェ ニラミン (保栄)				
アレルギン (三共)				
クロール・トリメトン (エッセクス)				
ネオレスタミン (興和)				
d-マレイン酸クロルフェ ニラミン	△	△	△	
ボララミン (エッセクス) レクリカ (吉富)				
フェノチアジン系				
塩酸プロメタジン	×	×	×	胎盤を完全に自由 に通過する
ピレチア (塩野義)				
ヒベルナ (吉富)				
酒石酸アリメマジ ン	×	×	×	
アリメジン (第一)				
塩酸イソチベンジ ル	×	×	×	
アングアントール (住友)				
アングアントールリッ チ				
メキタジン	×	×	×	
ゼスラン (東洋醸造) ニボラジン (日本商事)				

10. 抗ヒスタミン剤の使い方

註 1 多くの抗ヒスタミン剤は、ヒスタミンと似た構造をしておりヒスタミン受容体でヒスタミンと競合することによって抗ヒスタミン作用を示す。

抗ヒスタミン剤は同時に中枢抑制作用をもつものが多く、時に鎮吐剤として用いられることがある一方、ねむけ、全身倦怠が問題になる副作用がある。

抗ヒスタミン剤はまた、容易に胎盤を通過し胎児の脳・血管関門も通過する。一部の抗ヒスタミン剤では妊娠中の投与により多動や興奮的な禁断症状が新生児に見られることがある。中枢作用を考えると、抗ヒスタミン剤は少なくとも長期にわたり妊婦に不用意に投与すべき薬物はない。

2. 抗ヒスタミン剤のあるものは動物実験で奇形作用や胎児毒性が知られている。この点いくつかの抗ヒスタミン剤についてはヒトで広範な催奇形作用の調査が行われたが、ヒトで催奇形作用を明確に証明した報告はない。したがって妊娠初期に誤って抗ヒスタミン剤を投与された妊婦には、催奇形作用はないと答えてよい。しかし多くの抗ヒスタミン剤が添付文書上、「妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい」となっているのは、前項の理由も関与していると考えられる。

3. 妊娠中に抗ヒスタミン剤を全身投与(経口注射)しなければならないことは極めてまれである。アレルギー性鼻炎や気管支喘息などで抗

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4~15週の投与			註
	妊娠 15週~分娩 までの投与			
	授乳中の投与			
	×	△	○	
その他				
塩酸ジフェニルピラリン ハイスタミン(エーザイ)	×	×	×	
テオクラ酸ジフェニルピ ラリン	×	×	×	
プロコン (日本新薬)				
塩酸シプロヘプタジン	△	△	×	
ペリアクチン(萬有)				
塩酸クレミゾール	×	×	×	
ヒスタクール (シェーリング)				
塩酸トリプロリジン	×	×	×	
ベネン (田辺)				
塩酸ホモクロルシクリジン ホモクロミン (エーザイ)	×	×	×	
ナバジシル酸メブヒドロ リン	×	×	×	
インシダール (バイエル・武田)				
フマル酸クレマスチン タベジール (サンド・三共)	△	△	×	
マレイン酸ジメチンデン フォリスタル (チバガイギー)	×	×	×	
フォリスタルロンタブ (チバガイギー)				
塩酸イプロヘプチン メトロン(興和)	×	×	×	
配合剤				
レスタミンカルシウム (興和)	×	×	×	塩酸ジフェニルピ ラミン+CaBr ₂
強力レスタミンコーチ ン(外用薬: 興和)	△	△	△	硫酸フラジオマイ シン+酢酸ヒドロ コルチゾン+ジフェ ンヒドラミン
セレスタミン (エッセクス)	×	×	×	ベタメタゾン+d マレイン酸クロル フェニラミン
① ダンリッチ(住友)	×	×	×	塩酸ジフェニルピ ラリン+ヨウ化イ ソプロバミド+塩 酸フェニルプロパ ノールアミン

タミン剤の投与が不可欠と考えられる場合は、点鼻、スプレー薬などの局所投与を考慮するべきである。しかしこれらの疾患は慢性疾患であり長期にわたり投与する必要があることから、過量にならないよう特に注意すべきである。

① 上気道炎治療剤 118 (松本)シロ(住友)カ
② ダン・リッチ® (住友)
Dan Rich (住友)

る ⑦妊婦・授乳婦への投与: 妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にだけ投与する ⑧臨床検査値への影響: ¹³¹I 摂取率,

(妊娠末期で PL 使用に注意)
例、鼻汁 ⊕ の 2 回に
使用、経期肉で

II. 薬剤投与の実際

佐藤孝道* 堀口雅子* 児島孝久*
加野弘道** 白土道雄**

11. ホルモン剤の使い方

- 有益性が高ければ投与可
- △ 有益性が高ければ投与可であるが特別な注意が必要
- × 投与不可(あるいは授乳中止)

薬剤名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与			注
	妊娠 15週～分娩 までの投与			
	授乳中の投与			
妊娠ホルモン製剤				
雌素香酸エストラジオール	×	×	×	動物実験で性器奇形, 胎児毒性が報告されている。
オバホルモン (帝臓・武田)				
プロギノンB (シェーリング)				
ペラニン (持田)				
プロピオン酸エストラジオール	×	×	×	
オバホルモンデポー (帝臓・武田)				
古草酸エストラジオール	×	×	×	
プロギノンデポー (シェーリング)				
ペラニンデポー (持田)				
エチニルエストラジオール	×	×	×	

注 1. 一時期, 切迫流産の治療や子宮頸管の熟化, 乳汁分泌の抑制などにエストロゲン製剤が用いられてきたが, 現在はそのいずれについても無効と判定されたりより安全で強力な薬剤が開発されている。したがって, 妊娠中, 授乳期のいずれの時期でも, すべてのエストロゲン製剤は, 天然, 合成を問わず, 禁忌である。

合成非ステロイド型エストロゲンのホスフェストロール diethylstilbestrol (DES:日本商品名ホンバン) を妊娠中に投与された女兒に, 性器奇形や陰癌が発生し, 頸管無力症も見られたとの報告が数多く出されている。また, 男児では尿道下裂や乏精子症も見られたという。

*Kodo SATO (部長), Masako HORIGUCHI,
Takahisa KOJIMA 虎の門病院産婦人科
**Hiromichi KANO (部長), Michio SHIRATO
(医薬情報科長) 同病院薬剤部
(別冊請求先) 〒105 東京都港区虎ノ門2-2-2
虎の門病院産婦人科 佐藤孝道

C. 抗てんかん剤

- 有益性が高ければ投与可
- △ 有益性が高ければ投与可であるが特別な注意が必要
- × 投与不可(あるいは授乳中止)

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与			註
	妊娠 15週～分娩 までの投与			
	授乳中の投与			
	○	△	×	
ヒダントイン剤				
フェニトイン アレビアチン(大日本) ジフェニルヒダントイン (三晃) ヒダントール (藤永・三共)	△	△	×	
エトイン アクセノン (アボット・大日本)	△	△	×	
配合剤 複合アレビアチン (大日本) ヒダントールD ヒダントールE ヒダントールF (藤永・三共) コミタール (バイエル・武田) コミタールL (バイエル・武田)	△	△	×	
バルビツール酸剤				
メタルピタール ゲモニール (アボット・大日本)	△	△	×	
9 フェノバルピタール	△	△	×	
各社 9 プリミドン	△	△	×	
マイソリン (I.C.I.・大日本) プリミドン (沢井) プリムロン				
アセチル尿素系				
アセチルフェネトライド 克蘭ポール(大日本)	△	△	×	ヒトでの催奇形性の報告はない。
その他				
トリメタジオン ミノ・アレビアチン (大日本)	×	×	×	抗てんかん剤の中ではヒトでの催奇形性をもっとも強

↓
使用 X

註：てんかん合併妊娠は、明らかに催奇形性のある薬剤を妊娠中も投与し続けざるをえないことが多いという点で、他の病気とは異なる際立った特徴を持っている。抗てんかん剤は「治療上の有益性が危険性を上回ると考えられる場合にのみ投与」とされた薬剤の中では、唯一明かな催奇形性がヒトで証明されている薬剤である。何よりも大切なことは、発作や、薬剤の問題を含めて計画的に妊娠・出産できるように指導することである。このためには、未婚婦人にあっても常にこのことを指導しておかなくてはならないし、結婚の予定を患者からいわれたときには妊娠を念頭に置いて治療計画を立てる必要がある。長期にわたり発作が起こっていない場合は薬剤の減量や中止が可能かどうか検討してみる。1979年に American Academy of Pediatrics Committee と American College of Obstetricians and Gynecologists が共同で出したガイドラインには、「数年間にわたってけいれんの起こっていない婦人は妊娠前に薬剤を中止すべきである。また、てんかんがあり服用を必要とする婦人は正常な子供を得る確立が90%はあるが、先天異常児を持つ可能性が病気の無い人の2倍から3倍になることを教えられなければならない。現状ではフェニトインやフェノバルピタールから他の薬剤に妊娠中は変更した方がよいという根拠はない。」と記載されている。フェニトインは、胎児ヒダントイン症候群 fetal hydantoin syndrome を起こすことが知られている。これは頭部・顔面の奇形(幅広く低下した鼻橋、斜視、耳や口の奇形など)、精神的・身体的な発育遅延、爪や指の低形成などを引き起こす症候群である。このほかヒダントインは、ビタミンK欠

一産婦人科の実際一

- 有益性が高ければ投与可
- △ 有益性が高ければ投与可であるが特別な注意が必要
- × 投与不可(あるいは授乳中止)

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4 ~ 15 週の投与			註
	妊娠 15 週 ~ 分娩 までの投与			
	授乳中の投与			
	○	△	×	
エトスクシミド エメサイド (テクノファーム・小玉) ザロンチン (三共) エピレオプチマル (エーザイ) カルバマゼピン テグレートル (チバガイギー) テレスミン・レキシシ スルチアム オスポロット (バイエル・武田) バルプロ酸ナトリウム デパケン (協和発酵) バレリン (大日本)	△	△	×	い。 ヒトで明確な催奇 形性の報告はない。
その他				
バルプロ酸ナトリウム ハイセレニン (カネボウ) エピレナート クロナゼバム リボトリール(ロシュ) ランドセン (住友)	△	△	×	動物実験で催奇形 性は認められてい ない。

乏性の凝固障害を引き起こすので新生児では凝固能の検査とビタミンKの投与が必要である。表1に、報告されているてんかん患者の新生児奇形率を示した。母乳への移行は薬剤によって異なり、バルプロ酸ナトリウムでは、母乳中には母血清の5%の濃度で移行し、新生児への影響はほとんどないと考えられている。一方、カルマゼピンではそれが60%に達するとされる。授乳については、賛否両論がある。人生観も含めて、ここにはわれわれの考えを書いたが、それは基本的には「量の多い少ないはあれ、母乳にも移行するので、強いて母乳にこだわる必要はない」というものである。

表 1 てんかん・非てんかん患者から生まれた新生児の奇形率の比較
 (高杉益充：抗けいれん剤・筋弛緩剤，妊婦への投薬，114P，ミクス，東京，1989による)

報告者	てんかん妊婦 (抗てんかん剤服用)			てんかん妊婦 (抗てんかん剤非服用)			対照非てんかん 妊婦		
	新生児 数	奇形児	奇形 (%)	新生児 数	奇形児	奇形 (%)	新生児 数	奇形児	奇形 (%)
Janz D. et al	262	5	1.9	130	0	0	—	—	—
Watson JD. et al	51	3	5.9	—	—	—	50	0	0
Elshore J. et al	65	10	15.4	—	—	—	12051	231	1.9
Speidel BD. et al	365	17	4.7	62	0	0	483	7	1.4
South J	22	2	9.0	9	0	0	7896	192	2.4
Lowe CR	134	9	6.7	111	3	2.7	31877	877	2.8
Fedrick J	217	17	7.8	—	—	—	649	21	3.2
Millar JHD. et al	110	7	6.4	—	—	—	32227	1235	3.8
Kneusberg EV. et al	48	5	10.4	—	—	—	14668	452	3.1
Monson RR. et al	98	6	6.1	101	3	2.9	50591	1240	2.5
Meyer JG	199	37	18.6	394*	49	12.4	—	—	—
Amerger JF. et al	141	10	7.1	56	1	1.8	—	—	—
Hill RM. et al	28	7	25.0	—	—	—	165	7	4.2

* 父親がてんかんの場合も含まれている

II. 薬剤投与の実際

佐藤孝道* 堀口雅子* 児島孝久*
安藤一人* 加野弘道** 林 昌洋**

13. 精神系に作用する薬剤 (II)

A. マイナートランキライザー

- 有益性が高ければ投与可
- △ 有益性が高ければ投与可であるが特別な注意が必要
- × 投与不可(あるいは授乳中止)

薬剤名 一般名, 商品名	妊娠 4~15週の投与			注
	妊娠 15週~分娩 までの投与	授乳中の投与		
ベンゾジアゼピン系				
クロルジアゼポキシド コントロール (武田)	△	△	×	動物実験で催奇形性は認められていない。 動物実験で催奇形性を認めるとする報告と、認めないとする報告の両方がある。 動物実験で催奇形性は認められていない。 動物実験で催奇形性は認められていない。
バランス (山之内)	△	△	×	
ジアゼパム	△	△	×	
セルシン (武田)				
ホリゾン (山之内)				
ソナコン (中外)				
セレナミン, クラシナ				
クロキサゾラム セバゾン (三共)	△	△	×	
エナデール (ファイザー)				
オキサゾラム セレナール (三共)	△	△	×	

註: ベンゾジアゼピン系の薬剤は、マイナートランキライザーとして広く使われているのみならず、抗けいれん薬、睡眠薬としても使われている。胎児に対する処置を行うために胎動を抑制する目的で母体にジアゼパムを投与すると、胎動は30分以内に抑制される。胎児心拍の基線細変動の消失は母体に静注2分後には見られる。このように、母体に投与したジアゼパムは速やかに胎児に移行し、極めて油に溶けやすくまた、胎児肝が未熟のため胎児の血中濃度は母体以上になるとする報告もある。ベンゾジアゼピン系、とりわけジアゼパムの妊娠初期での投与と胎児奇形に関する論文は極めて多い。口蓋裂や口唇裂との因果関係があるとする報告がある一方、否定的な論文もある。疫学的な調査のレベルでの賛否両論なので、妊娠初期に気付かずに服用した場合、妊娠の継続を断念しなければならないほど危険性が高いことはない。一方、妊娠と分かっている場合は、やもうえない場合を除いてベンゾジアゼピン系の薬剤は用いるべきでない。妊娠末期に10mg以上のジアゼパムを12週間以上使うと、胎児に離脱症状(過敏、振戦など)が起こることが知られている。子癇や胎動抑制などの目的で一時的に妊娠末期に

子癇時には,
first choice

* Kodo SATO (部長), Masako HORIGUCHI, Takahisa KOJIMA, Kazuto ANDO 虎の門病院産婦人科
** Hiromichi KANO (部長), Masahiro HAYASHI (医薬情報科長) 同病院薬剤部
[別冊請求先] 〒105 東京都港区虎ノ門2-2-2 虎の門病院産婦人科 佐藤孝道

B. 睡眠薬

- 有益性が高ければ投与可
- △ 有益性が高ければ投与可であるが特別な注意が必要
- × 投与不可(あるいは授乳中止)

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与			註
	妊娠 15週～分娩 までの投与			
	授乳中の投与			
バルビツール酸系				
バルビタール	△	△	×	実験動物で催奇形性がある。ヒトでは報告されていない。 アモバルビタール イソミタール (日本新薬) 実験動物で催奇形性がある。ヒトでは報告されていない。 アモバルビタールナトリウム イソミタールソーダ (日本新薬) 実験動物で催奇形性がある。ヒトでは報告されていない。 フェノバルビタール フェノバル (藤永・三共) 抗てんかん薬の項を参照。 リナーセン (第一) フェノバルビタールナトリウム 抗てんかん薬の項を参照。 ワコビタール：坐薬 (和光堂) フェノバルビタールナトリウム「ヤマゼン」 (山善) セコバルビタールナトリウム アイオナルナトリウム (吉富) ベントバルビタールカルシウム ラボナ (田辺) ヘキソバルビタール チクロパン (帝国化学・ナガセ)
バルビタール (岩城, 保栄, 三晃, その他)				
アモバルビタール	△	△	×	
イソミタール (日本新薬)				
アモバルビタールナトリウム	△	△	×	
イソミタールソーダ (日本新薬)				
フェノバルビタール	△	△	×	
フェノバル (藤永・三共)				
リナーセン (第一)				
フェノバルビタールナトリウム	△	△	×	
ワコビタール：坐薬 (和光堂)				
フェノバルビタールナトリウム「ヤマゼン」 (山善)				
セコバルビタールナトリウム	△	△	×	
アイオナルナトリウム (吉富)				
ベントバルビタールカルシウム	△	△	×	
ラボナ (田辺)				
ヘキソバルビタール	△	△	×	
チクロパン (帝国化学・ナガセ)				
非バルビツール酸系				
トリクロフォス	△	△	×	胎児障害の可能性 がある。
トリクロリール (グラクソ)				
ブロムワレリル尿素	×	×	×	胎児障害の可能性 がある。
プロバリン(日本新薬)				

注：フェノバルビタール、フェノバルビタールナトリウムを除いて、ヒトで明確に催奇形性が報告されているものはない。いずれの薬剤も、胎盤を通過し妊娠末期に投与すると、新生児の出血傾向、呼吸抑制、離脱症状が報告されている。妊娠初期、末期ともに胎児に対する危険性が極めて高いとは思えないが、処方必要性があることは稀である。やもう得ない場合は投与してよいが、少なくとも継続投与はすべきではない。母乳への移行は、個人差が大きいため授乳は中止すべきである。

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4 ~ 15 週の投与			註
	妊娠 15 週 ~ 分娩 までの投与			
	授乳中の投与			
ベルラピン ビブノジン (武田)	△	△	×	
セミコハク酸プトクタミ ド リストミンS (萬有)	△	△	×	
配合剤 ネルベンルーホルテ (科研)	△	△	×	
ベンゾジアゼピン系				
ニトラゼパム ベンザリン (塩野義)	△	△	×	動物実験で催奇形性が報告されている。
ネルボン (三共) ネムナミン (北陸)				
エスタゾラム ユーロジン (武田)	△	△	×	動物実験で催奇形性は報告されていない。
ニメタゼパム エリミン (住友)	△	△	×	実験動物で催奇形性は報告されていないが、胎子の体重増加の抑制、新生子の生存率低下が報告されている。
フルニトラゼパム サイレース(エーザイ) ロヒブノール(ロシュ)	△	△	×	動物実験で催奇形性が報告されている。
塩酸フルラゼパム ダルメート (ロシュ) ベノジール(協和醗酵)	△	△	×	動物実験で胎仔死亡率がわずかに増加する。
フルラゼパム インスミン (杏林)	△	△	×	動物実験で生存胎仔数の減少が報告されている。
ハロキサゾラム ソメリン (三共)	△	△	×	動物実験で生存胎仔数の減少が報告されている。
トリアゾラム ハルシオン (アップジョン)	×	×	×	FDAでカテゴリ-Xに分類しているため、Xとした。
ミダザラム ドルミカム (ロシュ・山之内)	△	△	×	動物実験で生存胎仔数の減少が報告されている。
チエノジアゼピン系				
プロチゾラム レンドルミン (ペーリンガー・田辺 ・大日本・三亜)	△	△	×	動物実験で胎子の発育遅延などが報告されているが、催奇形性は報告されていない。

注：ベンゾジアゼピン系の薬剤に準ずる。

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与			註
	妊娠 15週～分娩 までの投与			
	授乳中の投与			
	註			
その他				
塩酸リルマザホン リスミー (塩野義)	×	×	×	動物実験で異常は認められていないが、発売後間もないのでXとした。
ゾピクロン アモバン (中外)	×	×	×	動物実験で異常は認められていないが、発売後間もないのでXとした。

C. 制吐剤

- 有益性が高ければ投与可
- △ 有益性が高ければ投与可であるが特別な注意が必要
- × 投与不可(あるいは授乳中止)

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与			註
	妊娠 15週～分娩 までの投与			
	授乳中の投与			
	○	△	×	
フェノチアジン系				
チエチルペラジン トレステン (サンド・三共)	×	×	×	動物実験で口蓋裂の増加が報告されている。 動物実験で口蓋裂の増加が報告されている。
ベルフェナジン トリオミン (山之内) ビーゼットシー(吉富) トリラホン (エッセクス)	×	×	×	
プロコロペラジン ノバミン (塩野義) パソトミン (吉富)	×	×	×	
クロプロマジン ウインタミン, コン ミン	×	×	×	
				向精神薬の項を参照。
抗ヒスタミン剤				
ジメンヒドリナート ドラマミン (サール・大日本)	△	△	×	動物実験で催奇形性はない。
ジフェヒドラミン配合剤 トラベルミン (エーザイ)	×	×	×	ヒトで口蓋裂の増加を示唆した報告がある。
塩酸メクリジン ボナミン(ファイザー)	△	△	×	動物実験で催奇形性がある。
その他				
メトクロプラミド プリンベラン (藤沢)	△	△	×	動物実験で催奇形性は認められていない。
プロメチン (山之内) エリーテン(日本化薬)				
オキセタカイン ストロカイン (エーザイ)	△	△	×	動物実験で催奇形性は認められていない。

注：フェノチアジン系の薬剤は、嘔吐中枢を抑制する中枢性の制吐剤である。成人でも、大量投与によって錐体外路症状、起立性低血圧、高プロラクチン血症を引き起こす。実験動物で催奇形性の報告はあるが、ヒトで明らかな催奇形性は報告されていない。妊娠後期に投与すると、新生児に持続的な錐体外路症状が見られることがある。また、新生仔へフェノチアジン系の薬剤を投与した実験では、行動異常や学習障害が起きることが知られている。妊娠中の投与が極めて危険とは思えないが、以上のような理由や、他により安全な制吐剤 (つわりであれば補液、小半夏加茯苓湯、半夏厚朴湯などの漢方、プリンベラン[®]、アタラックス[®]、ドラマミン[®] などが安全) が存在することから、妊娠中の投与は禁忌とした。また、母乳中への移行はわずかと考えられているが、禁忌としたのも同じ理由である。

注：抗ヒスタミン剤系の制吐剤は一般に、フェノチアジン系の制吐剤よりも安全性が高い。

妊娠・分娩と薬の使い方 連載 第10回

II. 薬剤投与の実際

佐藤孝道* 堀口雅子* 児島孝久*
 安藤一人* 加野弘道** 林 昌洋**

14. 精神系に作用する薬剤 (III)

A. 麻薬

- 有益性が高ければ投与可
- △ 有益性が高ければ投与可であるが特別な注意が必要
- × 投与不可(あるいは授乳中止)

薬剤名 一般名, 商品名	妊娠 4~15週の投与			註
	妊娠 15週~分娩 までの投与			
	授乳中の投与			
	○	△	×	
麻薬				
アヘン アヘン (三共・大日本・武田) アヘンチンキ (三共・大日本・武田) アヘン, トコン配合 ドーフル (三共・大日本・武田)	△	△	×	新生児に離脱症状, 呼吸抑制が現れる ことがある。
塩酸エチルモルヒネ 塩酸エチルモルヒネ (三共)	△	△	×	
塩酸モルヒネ 塩酸モルヒネ (三共・塩野義・大日 本・田辺・武田)	△	△	×	動物実験で催奇形 性が報告されてい る。
硫酸モルヒネ徐放剤	△	△	×	

註：麻薬性の鎮痛剤はすべて胎盤をよく通過する。また、胎児の脳血管関門は未熟だから、胎児は母体に投与された麻薬に対し敏感に反応する。モルヒネは、動物実験では催奇形性が報告されているがヒトで明確なものはない。問題になるのは麻薬依存者の胎児の新生児期の離脱症状(けいれん、嘔吐、神経過敏など)と、呼吸抑制である。前者は麻薬依存者の新生児では高頻度に起こり治療を必要とする。しかし、麻薬依存者でなければ問題にはならない。一方、後者は、投与直後に分娩になれば1回の投与でも起こるので注意が必要である。

希切時の持込硬膜外麻酔
 エアゾールV-1(1回)

* Kodo SATO (部長), Masako HORIGUCHI,
 Takahisa KOJIMA, Kazuto ANDO
 虎の門病院産婦人科

** Hiromichi KANO (部長), Masahiro HAYASHI
 (医薬情報科長) 同病院薬剤部

[別冊請求先] 〒105 東京都港区虎ノ門2-2-2
 虎の門病院産婦人科 佐藤孝道

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与			註
	妊娠 15週～分娩 までの投与			
	授乳中の投与			
	△	△	×	
MSコンチン(塩野義)	△	△	×	
モルヒネ, アトロピン配合 モヒアト(三共・田辺・ 大日本・武田)	△	△	×	
塩酸アヘンアルカロイド オピアル(三共・田辺)	△	△	×	
バンオピン (武田)	△	△	×	
アヘンアルカロイド, アトロピン配合 オピアト (三共・大日本・田辺)	△	△	×	
バンアト (武田)	△	△	×	
アヘンアルカロイド, スコボラミン配合 オビスコ(三共・田辺)	△	△	×	
弱オビスコ (三共・田辺)	△	△	×	
複方オキシコドン バビナール (武田)	△	△	×	
複方オキシコドン, アトロピン配合 バビナールアトロピン (武田)	△	△	×	
塩酸ベチジン オビスタン (田辺)	△	△	×	
ベチロルファン(武田)	△	△	×	
弱ベチロルファン (武田)	△	△	×	
非麻薬性鎮痛剤 (オピオイド)				
ベンタゾシン ソセゴン (山之内)	△	△	○	動物実験, ヒトと もに明確な催奇形 性の報告はない。 母乳には出ない。 離脱症状, 呼吸抑 制がある。
ベンタジン (三共)				
ベルタゾン (グレラン・武田)				
塩酸トラマドール クリスピン・コーワ (興和)	△	△	×	催奇形性の報告は ないが, 胎児毒性 の報告がある。
塩酸ブプレノルフィン レベタン (大塚)	×	×	×	
臭化水素酸エプタゾシン セダベイン (日医工・科研)	△	△	×	

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与			註
	妊娠 15週～分娩 までの投与			
	授乳中の投与			
	△	△	×	
酒石酸ブトルファノール スタドール (プリストル)	△	△	×	動物実験で母乳へ の移行がある。

註：妊娠中に麻薬, あるいは, 非麻薬性の鎮痛剤の投与が考慮されるのは開腹手術など, 何らかの理由で手術を行った場合である。一般にこのような場合には, 持続硬膜外麻酔を行うことが望ましい。しかし, 全てそうも行かないので, このような場合に短期間 (3-4日以内ぐらい) の鎮痛の目的で, 麻薬, あるいは非麻薬性鎮痛剤を用いることは, 問題ない。ただし, 分娩直前に, 長期に使用が必要な場合は, 速やかに分娩させてから治療するか, 持続硬膜外麻酔を行う。分娩 10 時間以内の投与は出来るだけ避ける。

D. パーキンソン病治療剤

- 有益性が高ければ投与可
- △ 有益性が高ければ投与可であるが特別な注意が必要
- × 投与不可(あるいは授乳中止)

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与			注
	妊娠 15週～分娩 までの投与			
	授乳中の投与			
	○	△	×	
パーキンソン病治療剤				
レボドパ ドバストン (三共) ドパゾール (第一) ドパール (協和酸酵) ラロドーバ (ロシュ) ドバストンSE(三共)	×	×	×	実験動物で催奇形性と胎児毒性が報告されている。ヒトでの報告はない。極めて重症のパーキンソン病を除いて、妊娠前に薬剤の投与を中止する。乳汁分泌を抑制する。
塩酸アマンタジン シンメトレル (チバガイギー)	×	×	×	実験動物、ヒトともに催奇形性の可能性がある。
カルビドパ:レボドパ=1:10配合 ネオドバストン(三共) メネシット (萬有)	×	×	×	
塩酸ベンセラジド:レボドパ=1:4配合 マドパー (ロシュ) イーシー・ドパール (協和酸酵)	×	×	×	
ネオドパゾール(第一) ドロキシドパ ドプス (住友)	×	×	×	動物実験で催奇形性がある。同効薬(ノルエピネフィリン)で、子宮血管収縮によって胎児仮死が起こることが報告されている。
副交感神経遮断剤				
塩酸プロフェナミン パーキン (吉富)	×	×	×	
塩酸トリヘキシフェニジル アーテン (レダリー・武田) トレミン(エッセクス) アーテンSR	△	△	△	動物実験で催奇形性は認められない。

注：妊娠中にパーキンソン病の治療をしなければならないことは稀である。パーキンソン病で治療中の場合は、薬剤の投与を中止してから計画的に妊娠できるように指導する必要がある。

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与			注
	妊娠 15週～分娩 までの投与			
	授乳中の投与			
	○	△	×	
(レダリー・武田) ピラミスチン 塩酸ビペリデン アキネトン (大日本) 塩酸ピロヘプチン トリモール (藤沢) 塩酸メチキセン コリンホール (東京田辺) 塩酸マザチコール ベントナ (田辺)	×	×	×	催奇形性の報告はない。 実験動物で胎児毒性が報告されている。

II. 薬剤投与の実際

佐藤孝道* 堀口雅子* 児島孝久*

安藤一人* 加野弘道** 林昌洋**

15. 降圧剤

- 有益性が高ければ投与可
 △ 有益性が高ければ投与可であるが特別な注意が必要
 × 投与不可(あるいは授乳中止)

薬剤名 一般名, 商品名	妊娠4~15週の投与			注
	妊娠15週~分娩 までの投与			
	授乳中の投与			
Ca²⁺拮抗剤				
ニカルジピン ベルジピン (山之内) ニコテル (三井)	×	×	×	実験動物で、妊娠末期に投与すると、胎仔死亡、低出生体重仔が増える。新生仔の体重増加が抑制される。
ニカルジピン徐放剤 ベルジピンLA (山之内) ニコテルLA (三井)	×	×	×	
ニルバジピン ニバジール (藤沢)	×	×	×	比較的新しい薬剤。実験動物で妊娠末期に投与すると、妊娠期間、分娩時間が延長する。
ニフェジピン アタラート (バイエル・武田)	×	×	×	実験動物で催奇形性が認められる。

注：妊娠中毒症や妊娠中の高血圧に対する薬剤の選択では、現在までの使用経験から、第一選択として塩酸ヒドララジン (アプレゾリン®など)、第二選択としてメチルドパ (アルドメッド®など) が選択される。徐々に血圧を下降させることが大切である。これ以外の選択については臨床データが十分でないことを考慮に入れて、使用を検討する。

注：Ca²⁺拮抗剤は細胞膜でのカルシウムの流入を抑制することによって血管などの平滑筋の弛緩をもたらす。強力な降圧作用があり、より安全性が確認された他の薬剤で効果が見られない場合、妊娠中の使用は絶対禁忌とは考えられない。ここで、×としたのはむしろ十分な臨床データが得られていないからである。また、実験動物で乳汁への移行が報告されているので授乳は禁とした。

* Kodo SATO (部長), Masako HORIGUCHI,
Takahisa KOJIMA, Kazuto ANDO
虎の門病院産婦人科

** Hiromichi KANO (部長), Masahiro HAYASHI
(医薬情報科長) 同病院薬剤部

〒105 東京都港区虎ノ門2-2-2

虎の門病院産婦人科 佐藤孝道

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与			註
	妊娠 15週～分娩 までの投与			
	授乳中の投与			
ラウオルブイア製剤				
レセルピン アポロン (第一) セルバシル (チバガイギー)	×	×	×	胎盤を通過し, 新生児に気管分泌の増加, 鼻のうっ血, チアノーゼ, 食欲不振を生じる。母乳中にも分泌される。発癌性が論議されている。実験動物で催奇形性がある。
塩酸レセルピリン酸 ジメチルアミノエチル バラテンシオール (吉富) アンダノール (日本新薬) モデリール レシナミン シンナロイド (ファイザー) アポロン (富山) コルスタミン シロシンゴピン シリンジナ (東洋醸造)	×	×	×	レセルピンと類似構造
	×	×	×	レセルピンと類似構造
血管拡張性降圧剤				
塩酸ヒドララジン アプレゾリン (チバガイギー) ヒバトール (山之内)	△	△	×	実験動物で催奇形性の報告があるが, ヒトではない。腎血流量を増加させる。新生児に一過性の血小板減少の報告がある。
塩酸エカラジン アピラコール (協和発酵) アベルドール ブドララジン ブテラジン (第一) カドララジン カドラール (チバガイギー) プレスモード(大日本)	△	△	×	実験動物で催奇形性あり。
	△	△	×	実験動物で異常は見られていない。
	×	×	×	発売約1年。実験動物で異常は見られていない。

註：妊娠中毒症や妊娠中の高血圧に対しては、塩酸ヒドララジンが第一選択とされる。ただし、高血圧に妊娠が合併した場合は有効性の点で、メチルドパがよいとする意見もある。妊娠中はともかくとして、授乳中の問題がある。添付文書には授乳中は授乳を避けさせることとなっている。しかし母乳を介した影響はごくわずかと考えられており、あえて授乳を中止する必要はないとする報告もある。

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週 の 投与			注	
	妊娠 15週～分娩 までの 投与				
	授乳中の 投与				
	△	△	×		
利尿剤					
ニトログリセリン ミリスロール (日本化薬) ニトログリセリンACC (ミドリ十字)	△	△	×	実験動物で催奇形性、胎仔毒性ともに認められない。授乳中についてはデータが不十分。	
ACE阻害剤 (アンジオテンシン変換酵素阻害剤)					
エプトプリル カプトリル (三共)	×	×	×	実験動物で催奇形性がある。動物、ヒトともに、胎児毒性の報告がある。	
エプトプリル徐放剤 カプトリル-R (三共)	×	×	×		
マレイン酸エナラプリル レニペース (萬有)	×	×	×		
アラセプリル セタプリル (大日本)	×	×	×		
テラプリル アデカット (武田)	×	×	×		
その他					
メシル酸ジヒドロエルゴトキシン ヒデルギン (サンド)	△	△	△		実験動物で胎仔毒性がある。
配合剤					
ペハイドRA (杏林) フリクタンR (三和化学) ダイクロトライドS (萬有) ラシックスR (ヘキスト) ペハイドRA (杏林) エンドライ (日本チバガイギー) エンカブラP (明治製菓) セルバシルアプレゾリン (日本チバガイギー) 強力セルバシルアプレゾリン (日本チバガイギー) メガDS (小野) ラポアール (日本ケミファ)	×	×	×	妊娠中は、原則として配合剤は用いない。	

註：ACE 阻害剤はアンジオテンシン I をアンジオテンシン II に変換する酵素を阻害することによってアンジオテンシン II がもつ血管収縮作用を抑制する。このほか、いくつかの降圧機序があるが、基本的には末梢血管抵抗を減少させることによって降圧作用を発揮する。ACE 阻害剤は実験動物で胎仔毒性が認められており、ヒトでも胎児死亡などの報告がいくつかある。妊娠中の使用は禁忌と考える。

II. 薬剤投与の実際

佐藤孝道* 堀口雅子* 児島孝久*
安藤一人* 加野弘道** 林昌洋**

16. 利尿剤

- 有益性が高ければ投与可
- △ 有益性が高ければ投与可であるが特別な注意が必要
- × 投与不可(あるいは授乳中止)

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4～15週の投与			註
	妊娠 15週～分娩 までの投与			
	授乳中の投与			
	○	△	×	
Thiazide 系利尿剤				
ヒドロクロチアジド エンドレックス (チバガイギー)	△	△	×	
ダイクロライド (萬有)	△	△	×	
ヒドロフルメチアジド ロンチル (三共)	△	△	×	
ダイアデミル	△	△	×	
ポリチアジド レニーズ(ファイザー)	△	△	×	
ポリレグロン(山之内)	△	△	×	
メチクロチアジド エンデュロン (アボット・大日本)	△	△	×	
トリクロルメチアジド フルイトラン(塩野義)	△	△	×	
トラメトール	△	△	×	

註: Thiazide 系の利尿剤は、主として遠位尿細管においてナトリウムの再吸収を抑制し、同時にカリウム排泄を促進することによって利尿効果を発揮する。妊娠中の使用については、確立された考えはない。妊娠中毒症で減少した循環血液量をさらに減少させひいては胎盤循環を減少させて胎児発育を障害する可能性や、胎盤を通過して新生児に低K血症、血小板減少症、高ビリルビン血症や低血糖が起こる可能性が指摘されている。少なくとも、妊娠後半期に妊娠中毒症が出現したときには使用すべきではないし、ましてや少し浮腫があるという理由で使うべきではない。問題は、本剤を妊娠前から使っていて管理が良好な患者が妊娠した場合これを中止させるか否かである。このような場合は使用を継続してもよいのではないかとする考えがある。使用中は、電解質の検査と胎児心拍や発育の管理を頻回に行う必要がある。母乳中には移行するが極めて少量のため、母乳を続けて問題ないとする考えもあるが、添付文書の多くには母乳は中止させることと書かれている。一部の薬剤では、新生児の代謝・排泄が遅く蓄積する可能性が指摘されている。

* Kodo SATO (部長), Masako HORIGUCHI, Takahisa KOJIMA, Kazuto ANDO
虎の門病院産婦人科

** Hiromichi KANO (部長), Masahiro HAYASHI
(医薬情報科長) 同病院薬剤部

(別冊請求先) 〒105 東京都港区虎ノ門2-2-2
虎の門病院産婦人科 佐藤孝道

薬 剤 名 一般名, 商品名	妊娠 4~15週 の投与			註	
	妊娠 15週~分娩 までの投与				
	授乳中の投与				
	△	△	×		
(ミドリ十字) シクロベンチアジド ナビドレックス (チバガイギー)	△	△	×	クロルベンゼンスル フオンアミド系、 作用は Thiazide 系に類似。 スルフォアミド 系、作用は Thia- zide 系に類似。	
ベンジルヒドロクロロチ アジド	△	△	×		
ベハイド (杏林)	△	△	×		
エチアジド エチアザイド (東京田辺)	△	△	×		
ベンフルナジド ブリザイド(東洋薬造)	△	△	×		
クロフェナミド フリクタン(三和化学)	△	△	×		
クロルタリドン ハイグロトン (チバガイギー)	△	△	×		
Loop 利尿剤					
フロセミド ラシックス(ヘキスト) ウレックス (持田)	△	△	×		家兔にヒト薬用量 の2-8倍を投与す ると、原因不明の 母体死亡と流産が 起こる。 ↓ 産後の下痢 浮腫母の増大 使用(経期的)
フロセミド徐放剤 オイテンシン (ヘキスト)	△	△	×		
エタクリン酸 エデクリル (萬有)	△	△	×		
メフルソド バイカロン (吉富)	△	△	×		
ブメタニド ルネトロン (三共)	△	△	×		
ピレタニド アレリックス (ヘキスト)	△	△	×		
アゾセミド ダイアート (三和)	△	△	×		
K⁺ 保持性利尿剤					
スピロラクトン	×	×	×	アルドステロンに	

組織内の
浮腫
→
妊娠浮腫に対しては、
(1) 柴苓湯や
(2) 五苓散が
利尿効果は弱いが
血管内脱水に有効に
しい。

注：主としてヘンレ係蹄上脚におけるナトリウム、クロールの再吸収を抑制する。Thiazide系の利尿剤は、腎不全では腎機能をさらに悪化させる可能性があるため腎不全患者には使えないが、Loop利尿剤は使うことができる。うつ血性心不全や、腎疾患の患者には妊娠中でも使用することが必要な場合がある。しかし、Thiazide系の利尿剤と同じように、循環血液量、胎盤循環を減少させる可能性があるため、普通の妊娠中毒症や浮腫には使うべきでない。フロセミドは胎盤を自由に通過し、胎児の尿の産生も増加させる。血中からの排泄は新生児、それも未熟児で著しく遅い。

注：この項の薬剤は妊娠中の投与についてのデータが不足している。現状では他の薬剤を選択すべ



① 妊産婦と薬物—主な注意事項と指導

[まとめ]

② 相談をうけた時

佐藤孝道*

- ① 正確な妊娠週数の確認
- ② 添付文書の確認 (日本医薬品)
- ③ 場合により Dr. 確認

妊娠4ヶ月以降
は月数で
よい

妊娠中に服用した薬剤について、関心が高まっている。どちらかと言えば薬剤に対して過剰な反応が多いが、産婦人科医としても妊娠中の薬剤の影響について必要な知識を持ち、適切な患者指導を行う必要がある。ここでは筆者らが薬剤部と共同してはじめた「妊娠と薬」の相談外来の経験をもとに、この問題を考えるポイントを述べる。

る。薬剤名を教えるだけでも患者の安心感は格段に改善する。(患者の不安に答えてあげる)

1) 妊娠中の薬剤投与に当たっては、投与する必要性を患者に十分に説明する必要がある

② 添付文書は、正しく理解する必要がある

薬剤は必要性があって投与するのであり、安全だから投与するのではない。この当然のことが患者には理解されていないことが多い。過去に薬禍と呼ばれる事件が何回かあり、薬に対する不信感が強いことがその背景にあるのかも知れないが、少なくない患者が安全だと言われれば、時には必要がない薬でも自分で OTC 薬 (いわゆる売薬) として求めて服用する。一方、医者からの処方書は「つよい薬」と思われており、きちんと説明しなければ自分の判断で服用しない。

薬剤の添付文書で妊産婦や授乳婦に対する投与の注意は、データに基づき、理由、注意対象期間、措置を組み合わせ記載することになっている。

添付文書で「投与しないこと」「投与しないことが望ましい」となっている薬剤は、妊娠中は投与しないようにするべきである。

特別な支障がない限り、薬剤名、服用上の注意、服用する必要性、一般的に起こりうる副作用は患者にきちんと話をする時代が来ている。特に、妊娠中は服用する必要性を十分に説明しておかないと、患者は黙って服用していないことが少なくない。たとえ、造血剤であってもである。

しかし、「投与しないこと」となっている薬剤の中にも、「催奇形を疑う症例報告がある」ものから、単に「妊娠中の投与に関する安全性は確立していない」ものまでが含まれている。すなわち、投与しないこととなっている薬剤のすべてに催奇形性があるわけではない。特に新しい薬剤 (例えばニュー・キノロン系) や、他に代わるべきより安全な薬剤がある場合、メーカーが妊婦への投与を希望していない場合にも、「投与しないこと」となっている。同系統の薬剤で異なる記載がされていることすらある。

薬剤名を患者に判らなくするために、錠剤などで薬剤名が書かれた部分を切り落として患者に渡す場合があるが、筆者は行うべきではないと考え

これから妊婦に処方する場合は、この「投与しないこと」という注意は守られなくてはならない。しかし、すでに妊婦に投与してしまって妊娠継続の可否を問われた場合は、参考にしてはならない。

一方、薬剤の大部分には、「治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみ投与すること」と記載されている。この場合は、抗てんかん薬など薬剤の有益性が著しく高い場合を例外として、一般的には催奇形の可能性が極めて少ないと考えてよい。

* さとう こうどう 虎の門病院産婦人科
(〒105 東京都港区虎ノ門2-2-2)

2) 薬剤によって胎児に影響を及ぼす時期や内容は異なっている

それぞれの薬剤は、胎児に対する異なる作用時期と作用の内容を持っている。例えば、NSAIDs (非ステロイド系抗炎症剤, nonsteroidal anti-inflammatory drugs の略, 大部分の解熱・消炎・鎮痛剤がこの中に含まれる)であるアスピリンは、妊娠初期に服用した場合ヒトでの催奇形性は否定的であるが、後半期に大量に使用すれば動脈管の収縮作用が問題になる。また、投与量によっても異なることがあり、アスピリンの場合は妊娠後半期であっても少量投与(1日40~80mg程度)であれば、胎児に対する影響もなく、母体の血小板凝集抑制作用が期待できる。

服用してしまった場合の相談に当たっては、服用した時期を正確に把握する必要がある。

3) 男性側に投与された薬剤は、催奇形性という意味で胎児に影響はしない

理論的には、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、妊娠早期に流産として消失する。出生に至る可能性があるとするれば、染色体異常か遺伝子レベルの異常で、いわゆる催奇形のごとき形態的な異常は発生しない。実際に男性側の投与で胎児に異常が生じる可能性があることが報告されたことがある薬剤(例えばコルヒチン)もあるが、最近はこれらについても否定的な意見が多くなっている。

4) 受精の成立から18日目以前に投与された薬剤が、催奇形性という意味で胎児に影響することはない

受精後18日目以前に影響を受けた受精卵は、着床しなかったり、流産して消失するか、あるいは完全に修復されて健児となって分娩する(all or noneの法則と呼ばれる)。およそ、妊娠1カ月と2カ月の間に境目があると考えてよい。

したがって、この時期の薬剤の投与にあたっては、胎児への影響を考慮する必要はあまりない。ただ、薬剤に残留性のある場合は、注意が必要である。このような薬剤としては、風疹生ワクチン、金チオリンゴ酸ナトリウム(慢性関節リウマチに対する刺激療法剤)などがあげられる。

5) およそ妊娠2カ月に相当する時期、胎児は催奇形性という意味で薬剤に最も敏感である(催奇性=器官形成期)

受精19日から37日(およそ妊娠2カ月に相当する時期)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・分化し、催奇形性という意味では胎児が最も敏感な絶対感受期 sensitive period になる。この時期は種々の催奇形因子に対して感受性を持つ時期で臨界期 critical period とも呼ばれる。

残念なことではあるが、催奇形性の臨界期はサリドマイド禍によって明らかになった。サリドマイドの服用時期とそれによって生じた奇形の間には明確な因果関係が認められた。

この時期の薬剤の投与には十分慎重であったほうがよい。また、服用してしまった場合についても、十分に文献を調べてから答える必要がある。

6) 妊娠3カ月から4カ月の期間は、催奇形性という意味で薬剤の影響はかなり小さくなる

胎児の重要な器官の形成は終わっているが、性器の分化や口蓋の閉鎖などはなお続いている。催奇形性という意味で薬剤に対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。胎児の外陰部はアンドロゲンによって男性化する。妊娠8週を過ぎると睾丸からのアンドロゲンの分泌が認められ、これによって肛門生殖器間の距離の延長や陰唇隆起の癒合が始まる。妊娠11週にはおよそ外観で男女の区別が可能になり妊娠12~14週頃には男性化が完成する。しかし、睾丸が陰嚢内に下降するのはさらに遅く、妊娠7~8カ月になってからである。すなわち、外性器から見ると薬剤に対する

臨界期は相当に長いことになる。

8) 妊娠5カ月以降、催奇形性という意味で胎児に薬剤が影響を及ぼすことはなく、胎児毒性が問題になる (毒性に注意)

薬剤の投与によって、奇形のような形態的異常は形成されない。問題になるのは、胎児の機能的発育に及ぼす影響や胎児環境の悪化(例えば羊水減少)、発育の抑制、子宮内胎児死亡のほか、分娩直前にあっては新生児の適応障害や薬剤の離脱障害との関係である。

この時期、母体に投与された薬剤は主として胎盤を通過して胎児へ到達する。胎盤は胎児に必要な物質は選択的に輸送するが、薬物についてはなんら合目的な対応はしない。

9) ほとんどの薬剤は、単純拡散によって胎盤をよく通過する

物質が胎盤を通過する機構としては拡散、能動輸送、飲細胞運動、細胞の裂け目からの漏れが考えられるが、大部分の薬剤は単純拡散によって通過する。

また一般に、例外的薬剤を除いて胎盤をよく通過すると考えておいたほうがよい。胎盤の通過性は薬剤を選択するうえで重要な因子である。例えば、抗凝固剤を必要とする妊婦では胎盤通過性の高いワーファリンではなく、通過性の少ないヘパリンが選択される。糖尿病で経口糖尿病薬ではなくインスリンが使われるのも同じような理由による。またやや意味は異なるが、プレドニゾロンは胎盤で代謝されやすい。したがって、SLEなどで母体が治療目的の場合はプレドニゾロンを、また胎児の肺成熟など胎児が治療目的の場合は胎盤で代謝されにくいデキサメタゾンやベタメタゾンが用いられる。

10) 授乳中に禁忌の薬剤は限られている

ほとんどの薬剤は母体血中から乳汁中へと移行する。半減期も母体血中と乳汁中ではほぼ同じで

ある。乳児に吸収される薬剤の総量は母体量のおおむね1%以下と考えられている。

十分な情報があるわけではないが、母体に投与されたほとんどの薬剤に関して乳児に及ぼす悪影響は無視しうる程度に少ないと考えられている。問題は慢性的に母体に投与される薬剤の影響に関してである。この点に関してのデータは十分にはない。抗生物質の場合、妊娠中と同様に、ペニシリン系、セフェム系は問題なく使用できる。NSAIDsも問題ない。抗ヒスタミン剤も問題なく使用できる。抗てんかん薬のうち、phenobarbital(フェノバルール®など)、primidone(マイソリン®など)、ethosuximide(ザロンチン®など)は乳汁中によく移行し、ほとんど治療量に達すると考えられている。他の抗てんかん薬の場合も同じであるが、乳児を十分に観察し哺乳力の低下や傾眠傾向が見られないか注意する必要がある。抗甲状腺剤については、PTUが乳汁への移行が少なく安心して使うことができる。授乳中の禁忌とされるのは、抗癌剤やパーロデル®(乳汁分泌を抑制するため)などを使用している場合で極めて限られている。

11) これから薬剤を投与しようとする場合と、投与してしまった場合の判断基準は異なっている

この判断が異なる1例をあげる。風疹の生ワクチン投与後は、一時的にウィルス血症になり、中絶胎児からウィルスが検出されたとする報告もあるから添付文書の通り妊婦には投与すべきではないし、接種後2カ月間は避妊するべきである。しかし、誤って投与された場合このワクチンで先天性風疹症候群の児が生まれたとする明確な報告はないので、挙児を希望していれば妊娠の継続を勧めるべきである。

12) 動物実験の結果は、ヒトでの催奇形性に関してこれを裏付けるか、警告する意味しかない

添付文書にはしばしば、動物実験のデータもヒ

トのデータも同列に記載されている。しかし、重要なのはヒトのデータである。動物実験はヒトでの催奇形性を警告するか、あるいは裏付ける意味しかない。

動物実験に対する評価の誤りは、過大評価か過小評価のいずれかと考えられる。過大評価は、例えばある薬剤を妊娠中に服用したので心配と言って来院した患者に能書を見て「動物実験で奇形が報告されているから危ない」と暗に中絶を勧めるような場合で、臨床医にしばしばみられる。一方過小評価は、動物とヒトは別と全く動物実験を評価しない場合である。

① サリドマイドはマウスやラットでは奇形を起こさず、ウサギ、ネコ、サルではヒトと類似の奇形を起こすことが知られている。サリドマイドの発売前に行われた動物実験では奇形が示されなかったために、動物実験に対する不信任が一挙に広がったが、ヒトで催奇形があるほとんどの薬剤が動物でも催奇形があるのも事実である。

②
③
④
ト
ラ
フ
ル
に
あ
っ
た
時
の
考
え
か

どのような場合に妊娠中に服用した薬剤と先天異常の因果関係が推定できるか(西村秀雄による) (先天異常が薬剤による場合)

ある薬剤を服用していた妊婦から奇形の児が生まれたとする。どのような条件がそろっている場合に薬剤と奇形の間因果関係が推定できるかは、基本的な知識として知っておく必要がある。

①には、その奇形が生じた器官の発生時期(器官形成期)に一致して薬剤を服用していた必要がある。当然、残留性のある薬剤の場合はその残留期間を考慮にいれなければならない。この第1の点が最も重要で、以下に述べる点が欠如していたとしても、少なくとも副作用報告は行っておくべきである。多くの薬剤はこのような症例の積み重ねによって、あるいはこのような症例の積み重ねがないことによって、催奇形性が疑われ、あるいは疑いが少ないと考えられるようになってきた。

②には、動物実験で同種類の催奇形性が報告されている必要がある。ただし動物種によって催奇形性が出たり出なかったりするし、その種類が異なる可能性がある。したがってこの条件は絶対

に必要な条件ではない。

③にはその奇形が稀な奇形(口唇裂、口蓋裂など比較的しばしば見られる奇形ではない)の場合は、薬剤との因果関係がより強く疑われる。

④には薬剤を服用するに至った原疾患の影響でないことが証明されている必要がある。例えば、糖尿病やてんかんの場合は原疾患についても、慎重に検討しておく必要がある。

14) 妊娠中に服用してしまった薬剤の胎児への影響についての相談に際しては、その薬剤を服用しなかった場合との比較をしているのだということを理解させる必要がある

患者はしばしば胎児が絶対に大丈夫かどうか(妊娠中の胎児に先天異常がないかどうか)を聞いてくるが、答えられるのは薬剤の服用によって、薬を服用しなかった場合の危険性に比べて胎児が異常になる頻度が高くなるかどうかであることを理解させる必要がある。このためには、一般集団中の先天異常の頻度を話しておく必要がある。筆者は、日母のデータなどから、出生時に産婦人科医が気付く異常が約1%、その後明らかになってくる例えば精神発達遅滞などの異常が約2~3%、全体で3~4%、つまり25~30人程度に1人は先天的な異常を持って生まれてくると話している。

文献

この問題で参考になるものをあげた。
1) 佐藤孝道、加野弘道編：妊娠と薬、薬業時報社、東京、1992
2) 正しい治療と薬の情報(月刊誌)：医薬品・治療研究会出版(電話0423-25-6983)
3) Berkowitz RL, et al: Handbook for prescribing medications during pregnancy, Little Brown and Company, Boston, 1986
4) Koren G (ed): Maternal-fetal Toxicology, Marcel Dekker Inc., New York, 1994
5) Scialli AR: A Clinical guide to reproductive and developmental toxicology, CRC Press, London, 1992
6) Shepard TH: Catalog of teratogenic agents, The Johns Hopkins Univ Press, Baltimore, 1989