



くすりばこ



薬剤部医薬品情報室発行

妊娠と薬(1)

～妊娠中の薬剤投与についての基礎知識～

はじめに

医師から薬剤部医薬品情報室への質問で最も多いものの1つに、妊婦への薬剤投与があります。妊婦への薬剤投与に際して判断を困難にしている原因として、添付文書の記載内容が挙げられるかと思えます。添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項目では、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与」といった、いわゆる「有益性投与」の記載が多く、医師の裁量に委ねられている現状です。倫理的配慮から、一般に医薬品の臨床試験では妊婦を除外するため、胎児への毒性に関する情報は少なく、それが有益性投与の記載を多くさせている原因の一つとなっています。専門書内での安全性の判断においても、もちろん大規模臨床試験の結果をもとにしてはならず、疫学調査や症例報告など限られた情報をもとに判断されています。それゆえ、専門書が安全であると判断した根拠(エビデンス)を読み手(医療者)側が理解し、妊婦に説明し同意を得る必要があります。

妊娠と薬について考えるとき、医療者だけでなく一般の方においても「サリドマイド」を連想する方は少なくないと思えます。妊娠初期にサリドマイドを服用した場合 20%以上の頻度で奇形が起こったといわれています。出生時の先天異常の自然発生率は 2~3%、自然流産の頻度は約 15%といわれていますが、現在、催奇形性作用があるとされる薬剤の多くでは奇形の発生率を 1~3%上昇させるに過ぎません。子どもの先天異常は決してまれではないため、異常があったからといってすぐに薬剤の影響と判断することはできません。専門書には各薬剤についてこういったエビデンスとそのもとになった報告内容等が記載されています。

今回の妊娠と薬(1)では、妊娠中の薬剤投与についての基礎知識についてご紹介しますが、専門書を読む際、薬剤部からの回答を妊婦に説明する際などにお役立ていただければと思います。

妊娠の時期と薬剤の影響

わが国では原則として、妊娠初期(～13週6日)を第1三半期、妊娠中期(14週～27週6日)を第2三半期、妊娠末期(28週0日～)を第3三半期と分類している。また妊娠を2つに区分する場合は、妊娠19週6日までを妊娠前半期、妊娠20週0日以降を妊娠後半期と呼ぶ。

薬剤の影響に関しては、大きく3つの時期に分けられる。①all or none(全か無か)の法則が働く時期、②催奇形性が問題になる時期、③胎児毒性が問題になる時期である(図1)。

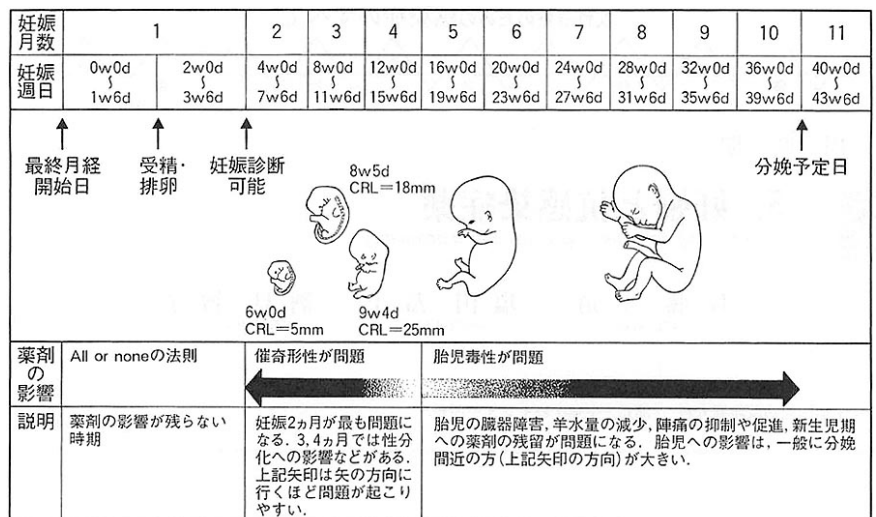


図1 妊娠の経過と薬剤の影響 [実践 妊婦と薬 第2版, じほう, 2010より一部改編引用]

①all or none(全か無か)の法則が働く時期(妊娠前の男女に投与された薬剤の影響や受精から妊娠3週6日頃まで)

薬剤の影響を受けた精子や卵子が受精能力を失ったり、受精したとしても着床しなかったりして、妊娠早期に流産として淘汰されると考えられる。これを all or none の法則に従うという。

②催奇形性が問題になる時期 (妊娠4週から15週末まで)

妊娠4週から7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、絶対過敏期になる。この時期は薬剤に限らず種々の催奇形因子に対して感受性を持つ時期で、臨界期とも呼ばれ、ほぼ妊娠2カ月に相当するが、妊娠4カ月までを臨界期と呼ぶ場合もある。

妊娠8週から15週末までは、胎児の重要な器官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。そのため、この時期も薬剤の投与はなお慎重であったほうがよい。妊娠の進行に伴い、催奇形という意味で薬剤に対する胎児の感受性が次第に低下していくが、感受性がなくなるわけではないということを念頭に置く必要がある。ヒトで催奇形性を示す証拠が報告されている主な薬剤について表1に示す。

表1 ヒトで催奇形性を示す証拠が報告されている主な薬剤

薬剤名	報告された催奇形性
デパケン	二分脊椎、胎児バルプロ酸症候群*
メトトレキサート	メトトレキサート胎芽病*
コペガス、レベトール	生殖試験：強い催奇形性、胎仔毒性
ワーファリン	ワルファリン胎芽病*、点状軟骨異栄養症、中枢神経系の先天異常

*それぞれ薬剤特有(顔、鼻、骨形成、神経系等)の種々の奇形を発現する。〔月刊薬事. 53(8). 2011.8より一部抜粋し改編〕

③胎児毒性が問題となる時期 (妊娠16週から分娩まで)

母体が摂取した薬剤が経胎盤的に胎児に移行して胎児の体内で作用することによって生じる有害作用を胎児毒性という。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、分娩直前にあつては新生児の適応障害や薬剤の離脱障害がある。胎児毒性があると考えられる主な薬剤を表2に示す。

表2 胎児毒性があると考えられる主な薬剤

分類(代表的な当院採用薬)	報告されている影響
非ステロイド性抗炎症薬 NSAIDs (ロキソニン、ボルタレン、モービック、ロピオン静注など)	第3三半期曝露で胎児動脈管早期閉鎖 後期曝露により、動脈管収縮、胎児循環遺残、羊水過少
アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (コナン) アンギオテンシンII受容体拮抗薬 (アジルバ、イルベタン、オルメテック、ミカルディス)	妊娠中期・後期曝露による胎児腎障害・無尿・羊水過少、 羊水過少による肺低形成・四肢拘縮・頭蓋変形
アミノグリコシド系抗菌薬 (ゲンタシン注、カナマイシン注、ストレプトマイシン注など)	非可逆的の第IV脳神経障害
テトラサイクリン系抗菌薬 (ミノサイクリン)	中期・後期曝露により、歯牙着色・エナメル質形成不全
抗凝固薬 (ワーファリン)	頭蓋内出血
アルコール	胎児性アルコールスペクトラム障害
喫煙	子宮内胎児発育遅延

おわりに

〔妊娠と授乳. 南山堂. 2010をもとに作成〕

抗てんかん薬は催奇形性を示すエビデンスが多数報告されていますが、薬剤によっては添付文書で禁忌ではなく有益性投与と記載されています。これは胎児の危険性よりも母体の危険性(母体の治療)が優先され、服薬の継続が必要となるケースが多いためです。一方、流産の危険性があるとして、プラゼニドなどの一部の薬剤は原則禁忌となっています。このように添付文書の禁忌設定の理由は薬剤により様々です。次回以降、添付文書の妊婦に関する記載内容や催奇形性、胎児毒性を示す薬剤について詳しくご紹介していきたいと思っております。