

妊婦・授乳婦における薬の使用 とその情報について

国立病院機構 京都医療センター
(前国立病院機構 香川小児病院)
小児科 河田 興

自己紹介

症例 男性 43歳

主訴 頭痛、血圧が高い

経過

- 32歳ごろより頻回の頭痛、飛蚊症様(ちらちら黒く飛ぶ)認め、高血圧が判明(ACEI開始)
→都立八王子病院(新生児医療)
- 37歳ごろより同様の症状(ACEI+β blocker)
→香川大学(医師主導治験)
- 41歳ごろより同様の症状(Ca blocker)
→香川小児病院(妊娠とくすり外来)
→京都医療センター(小児薬物療法認定薬剤師)

ノーベルバル® 静注用 250mg

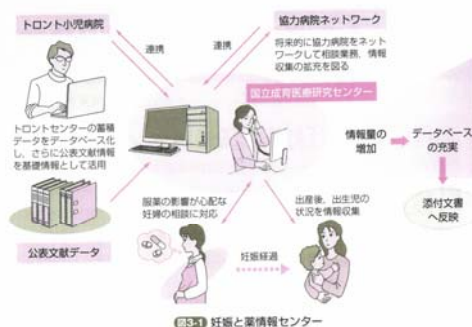


- 治験計画 2004年6月-2005年9月
- 治験期間 2005年9月-2007年3月
- 2008年10月承認・12月販売
- フェノバルビタールナトリウム凍結乾燥製剤
- 効能・効果
新生児けいれん
てんかん重積状態
- 用法・用量(新生児けいれん)
初回投与 20mg/kg
追加投与 可
維持投与 2.5-5mg/kg/日

妊娠とくすり外来



- 妊婦や胎児に与える薬剤の影響について相談及び情報収集を行う。
- 2008年5月より、妊娠とくすり情報事業の拠点病院の一つとして相談窓口を開設した。
- 妊婦授乳婦専門薬剤師養成



トロントのMotheriskをモデルにしている。
妊娠とくすりの相談を実施するとともに妊娠経過を追跡してデータを構築する方法

妊婦・授乳婦のくすりの相談

- これから妊娠をしよう(するかもしれない)
「できれば薬をやめたい(やめたくない)。」
- 薬を飲んでしまって妊娠に気づいた
「どうすればいい(堕ろしたほうがいいか)。」
- 授乳中薬を飲みたいんだけど
「母乳をやめなければいけないのか」

フクシマの放射能が 小児(胎児・新生児含む)に 影響を及ぼすのか

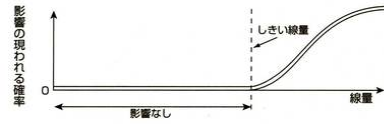
- 20ミリシーベルト/年の被曝は「こども」にとってどの程度安全なのか？(危険はないのか？)
- そもそも、どの程度の被曝と考えられるのか？
- 何について安全(危険)なのか？
がんになるのか？生殖能へ影響するのか？
次世代への影響はどうか？

→

国が「安全」ということは、何の根拠があって、何について安全なのかを理解しないことには判断や行動ができない。

確定的影響・確率的影響

確定(非確率)的影響：脱毛、白内障など



確率的影響：ガン、白血病など



「放射線の影響がわかる本」より

放射線の単位

- 放射能: ベクレル (Bq) 【37 MBq = 1 mCi】
→ 炭火の熱(母体への薬剤)
1秒間に1個の原子核が壊変するときに出る放射能の強さ
放射性物質の種類や放射線の種類には関係しない
- 吸収線量: グレイ (Gy) 【1 Gy = 100 rad】
1kgあたり1Jのエネルギー吸収があるときの線量
物質や組織が放射線のエネルギーをどれくらい吸収したかを表す
- 等価線量・実効線量: シーベルト (Sv)
【・X線・ベータ線 1 ・アルファ線 20 ・中性子線 5-20】
→ 暖かさ(胎児・乳児への影響)
吸収線量に線質係数と補正係数をかけたもの
(放射線の種類による生体への影響度合の違いを考慮)
放射線の照射による人体への晩発的な影響を表す

哺乳類の胚・胎児への放射線の影響

	着床前	着床期	器官形成期	胎児期
受精からの日数(ヒト)	0~9	9~14	15~50	50~280
致死	+++	+	+	---
奇形発生	---	---	+++	±
発育遅延(出生時)	---	+	+++ / ++	+
発育遅延(生育後)	---	+	+++ / ++	++
不妊	---	±	---	++
白内障	---	---	+	+
神経系障害	---	---	+++ / ++	++

※動物実験で1Gy照射後に見られる障害。ヒトにおける対応する妊娠時期を上に表示してある。高頻度で発生する(+++)場合から、発生のない(---)場合までの各種段階を+、-の記号であらわした。

放射線影響協会「放射線と胎児」より

放射線による健康な子どもの生まれる確率

胎児の被ばく線量 (自然バックグラウンドを越えた分) [mGy]	子どもが奇形を持たない確率 [%]	子どもががんにならない確率 (年齢0~19歳) [%]
0	97	99.7
0.5	97	99.7
1	97	99.7
2.5	97	99.7
5	97	99.7
10	97	99.6
50	97	99.4
100	97	99.1

日本アイソトープ協会発行「ICRP Publ.60 国際放射線防護委員会の1990年勧告」より改変引用

➡ 胎児の被ばく線量がゼロであっても、子どもが奇形を持たない確率やがんにならない確率が100%になっていないこと

自然発生率による発生 ⇔ もともとあるリスク

妊娠中または妊娠と知らずに放射線検査を受けた場合

- 妊娠週数の確認
- 正確な胎児被ばく量の推定
- 先天異常発生危険率の算出
- 先天異常の自然発生率との比較

このことを「くすり」で行う

- 妊娠の有無の確認
- (メリット) デメリットの説明

一般の認識

妊娠・出産について

- 万全な妊娠生活を送っていれば、奇形のリスクはゼロ、妊娠・出産は安全。

妊娠と薬剤について

- 全ての薬剤に催奇性がある。
- 奇形の原因は、全て妊娠中の薬剤使用である。
- 妊娠のいかなる時期でも、薬剤の使用で奇形が生じる。

つまり、妊娠中の薬剤使用は絶対だめ！！

「この薬の妊娠への影響は？」と尋ねると ～医療関係者の場合～

- 慢性疾患の主治医
「産科ではないので、わからない」
- 産科医師
「〇〇科は専門ではないので、その薬については、よくわからない」
- 薬剤師
「添付文書によると・・・」

患者さん: 「誰に相談すればいいの？」

生じている問題

- 患者側
 - 自己判断で薬剤の使用を中止
- 医療関係者
 - 薬物治療を中止
→ 母体の状態の悪化
- 妊娠すること自体を諦める
- 不必要ともいえる妊娠中絶

妊婦・授乳婦のくすりの相談

- これから妊娠をしよう(するかもしれない)
「できれば薬をやめたい(やめたくない)。」
- 薬を飲んでしまって妊娠に気づいた
「どうすればいい(堕ろしたほうがいいのか)。」
- 授乳中薬を飲みたいんだけど
「母乳をやめなければいけないのか」

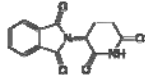
今日の目標

- 妊娠・授乳にくすり及ぼす影響の評価の仕方について理解する。(妊娠と授乳では評価がまったく違う)
- 母乳哺育の現状を知る。
- 妊娠とくすり情報事業を理解する。
- くすりの情報の利用の仕方を知る。
(教科書、HP、添付文書、インタビューフォームについて)

妊娠と薬 催奇形性と胎児毒性

- ◆ 妊娠初期
 - 催奇形性が特に問題となる
- ◆ 妊娠後期
 - 胎児毒性が特に問題となる

サリドマイド



- 1953年に初めて合成され、世界中で妊娠悪阻の薬剤として使用された結果、1万人以上の子どもに、'手足アザラシ症'等の深刻な奇形を生じさせた。
- げっ歯類での催奇形性は確認されていない。
- 1958年日本で販売



Dr. Widukind Lenz

1961年11月 『レント警告』



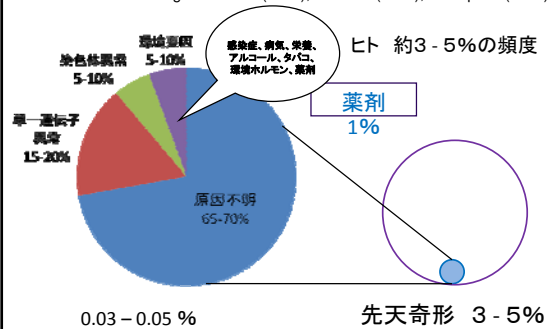
先天異常の自然発生頻度

- 出生時に気づく異常が約1%であり、その後明らかになってくる異常(精神発達遅滞など)が約2~3%。
- どんな妊婦でも、先天異常の自然発生頻度として3~4%程度のリスクを持っている。
- 薬剤の服用によって、このリスクがどの程度上昇するかと言うことが重要。
- 薬が原因の奇形は、すべての奇形の約1%と推測。

➡ 100人に3~4人の割合で先天異常が発生するなら、薬が原因の先天異常は1万人に3~4人になる。

先天異常の疫学

Connor & Ferguson Smith (1987), Persaud (1990), Thompson (1991)



奇形

- 奇形には、'外表奇形'(手足欠損、口蓋裂等)と、'内臓奇形'(心臓の異常等)があり、出産時に先天奇形が見つかる割合は、出生児の約1%とされている。
- 出生時に判るものと、出生後2~3年位に見つかる場合とがある。

日本の先天異常の頻度 (対1万児)(1997-2005年)

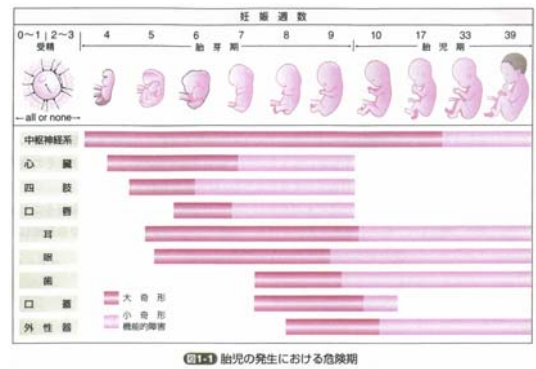
日本産婦人科医会 - 横浜市国際先天異常モニタリングセンター

1. 心室中隔欠損	17.4	11. 合指症	5.1
2. 口唇口蓋裂	12.3	12. 十二指腸・小腸閉鎖	5.5
3. ダウン症候群	9.6	13. 多指症(小指側)	4.7
4. 多指症(拇指側)	8.1	14. 鎖肛	5.0
5. 水頭症	7.4	15. 二分脊椎	4.6
6. 耳介低位	7.5	16. 口蓋裂	4.3
7. 心房中隔欠損	6.1	17. 耳介変形	4.0
8. 動脈管開存	6.0	18. 臍帯ヘルニア	3.9
9. 口唇裂	5.8	19. 尿道下裂	3.7
10. 横隔膜ヘルニア	5.4	20. 嚢胞性腎奇形	3.8

全801,267児

催奇形性の法則

- 時期的特異性
- 作因特異性
- 作用する量、強さ、期間
- 種、系統特異性
- 感受性



妊娠の時期と催奇性物質曝露の影響

- ~妊娠3週 ALL or NONE
 - “奇形”に関しては問題なし
- ~妊娠9週 胎芽期
 - 器官形成期
 - 最も注意が必要
- 妊娠10週~ 胎児期
 - 一部の器官はこの時期でも大きな影響を受ける可能性がある
 - 胎児毒性や出生後の影響

妊娠に向けて: 催奇形性を減らすために (抗てんかん薬 バルプロ酸を例に)

- 抗てんかん薬を調整する
 - できれば単剤に
 - なるべく安全な薬に
 - なるべく少量を
 - VPA多量は避ける!
- 葉酸を補充する

なるべく少量を使う

安全とされる1日投与量 (2007年ガイドライン)

- CBZ 400mg以下
 - PHT 200mg以下
 - VPA 1000mg以下 (70 μ g/ml以下)
 - PRM 400mg以下
 - (LTG 200mg以下
- Morrow2006)

なるべく少量を使う

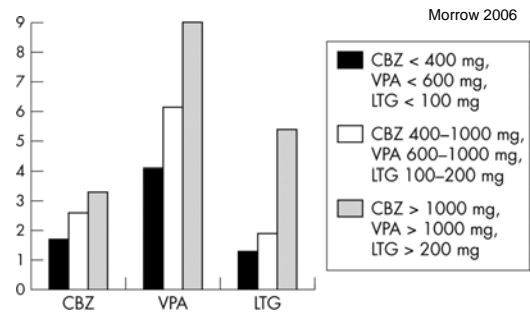


Figure2 Major congenital malformation rate (%) by drug dose. CBZ, carbamazepine; LTG, lamotrigine; VPA, valproate.

抗てんかん薬(1)

「妊娠と授乳」より

分類	一般名	略語	主な商品名	添付文書情報				総合評価
				妊娠 有益性 投与	禁忌	授乳	妊娠 授乳	
フェニトイン系	フェニトイン	PHT	アレピアテン ヒダントール	○				【安全】
	エトイン		アクセノン	○				
バルビツール酸系	フェノバルビタール	PB	フェノバル	○		中止		
	プリミドン	PRM	プリミドン	○*1		*2		
バルプロ酸ナトリウム	バルプロ酸ナトリウム	VPA	デバケン セレニカ	○*1		中止		【安全】
	カルバマゼピン	CBZ	テグレート	○*1		有益		【安全】
アセトゾラミド	アセトゾラミド	AZA	ダイアモックス	○		中止		【安全】
	オキサゾリジン系	TOM	ミノ・アレピアテン ザロンチン		○			
	エトスクシמיד	ESM	エピレオプチマル	○		中止		

*1 可能な限り単独投与が望ましい

抗てんかん薬(2)

「妊娠と授乳」より

分類	一般名	略語	主な商品名	添付文書情報				総合評価
				妊娠 有益性 投与	禁忌	授乳	妊娠 授乳	
フェナセチド系	アセチルフェネト ライド		クラシボル	○				
	スルチアム		オスボロット	○				
ベンゾジアゼピン系	クロナゼパム	CZP	ランドセン リボトリール	○		中止		【安全】
	ジアゼパム	DZP	セルシン ネリジン	○		中止		
ベンズイソキサール系	ゾニサミド	ZNS	エクセグラ	○		中止		
	ガバペンチン	GBP	ガバペン	○		中止		【安全】
ラモトリギン	トピラマート	TPM	トピナ	○		中止		【安全】
	ラモトリギン	LTG	ラミクタール	○		中止		

妊娠と薬 催奇形性と胎児毒性

- ◆ 妊娠初期
 - 催奇形性が特に問題となる
- ◆ 妊娠後期
 - 胎児毒性が特に問題となる

胎児毒性

- 奇形のような形態的異常ではなく、胎児の機能的発育に及ぼす影響や、発育の抑制などの障害。
- 主として、妊娠16週頃から分娩にかけて問題となる。

胎児毒性のある薬剤の例

- 非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs)
- アミノグリコシド系抗生物質
- テトラサイクリン系抗生物質
- 抗甲状腺剤
- 副腎皮質ホルモン剤
- ACE阻害薬・ARB
- 向精神薬・睡眠薬

ARBによる胎児毒性

674

日本産婦人科学会雑誌 第47巻 第3号

症例報告

アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) による胎児毒性
— 出生後異なる経過をとった2例 —

(平成23年3月30日受付)
(平成23年6月16日受理)

名古屋第一赤十字病院総合産科産科センター産科人科

宮崎 顕 吉田 加奈 古橋 円 石川 薫

在胎32週から36週まで、禁忌薬と知らずに母体心不全にカンデサルタン4mg使用。
児は非可逆性腎障害を呈し透析を必要とした。

母の慢性腎障害に対してカンデサルタン4mg使用。
在胎29週妊娠に気づき中止、羊水量回復。
児は在胎32週出生。頭蓋低形成、高シニン血症、高血圧あり。

非妊娠時の降圧剤の使い方

目標降圧レベル： 一般的には140/90mmHg未満
若年者・中年者では130/80mmHg未満

第一選択薬：

Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、利尿薬、
β遮断薬(αβ遮断薬を含む) の5種類である。

<単剤療法のみで降圧目標を達成できない場合は併用療法が必要>
2剤併用として ①ARBまたはACE阻害薬＋Ca拮抗薬

②ARBまたはACE阻害薬＋利尿薬

③Ca拮抗薬＋利尿薬

④Ca拮抗薬＋β遮断薬 が推奨される。

メチルドパ、ヒドララジンは上記薬剤を用いる事ができない場合にのみ使用される。

高血圧治療ガイドライン2009

妊娠判明後の降圧剤の使い方

妊娠前から降圧薬を服用している場合は、
妊娠中も同様薬剤を使用しても良い。

ただし、ACE阻害薬またはARBやアテノールなどの
β遮断薬は除く。

妊娠判明後に新たに開始する降圧薬については、
妊婦への投与の歴史が長く、長期予後も含め児へ影響が
少ないとされているメチルドパ(またはヒドララジン)が
第一選択となる。

妊娠高血圧症候群(PIH)管理 ガイドライン 2009

降圧薬

「妊娠と授乳」より

分類	一般名	主な商品名	添付文書情報		総合評価	
			妊娠 有益性 投与	禁忌	授乳	妊娠
カルシウム(Ca) 拮抗薬	ニフェジピン	アダラート		○	中止	安全
	アムロジピンベシラト 製剤	アムロジピン ノルバスタ		○	中止	安全
アンジオテンシン 受容体拮抗薬(ARB) 阻害薬	カプトプリル	カプトリル		○	中止	安全
	エナラプリルマレイ ン製剤	エナバース		○	中止	安全
アンジオテンシンⅡ 受容体拮抗薬(ARB) 阻害薬	カンサランカリウム キヤプトル	ニューロタン		○	中止	安全
	カンサランカリウム キヤプトル	プロプレス		○	中止	安全
β遮断薬	アブソロールα遮断薬	インダラール	○*		中止	安全
αβ遮断薬	チノロール	チノミン		○	中止	安全
α遮断薬	ラベタロール塩酸塩	トラシドート		○	中止	安全
β遮断薬	プラジジン塩酸塩	ミニプレス		○	中止	安全
血管収縮薬	ヒドララジン塩酸塩	アプレゾリン		○	中止	安全
		アプレゾリン(注)		○	中止	安全
中枢性交感神経阻害薬	メチルドパ	アルドメット		○	中止	安全
セリアザイド 系利尿薬	トリクロラムフェニジル	フルイトラン		○	中止	安全
利尿薬	フロセミド	ラシックス		○	中止	安全
利尿薬	ルーズ	ラシックス(注)		○	中止	安全
K保持性 利尿薬	スピロラクトン	アルダクトン		○	中止	安全

塩酸パロキセチン(パキシル®)

●ここ最近の外国におけるいくつかの調査において、
妊娠第1三半期にパロキセチンを投与された婦人が
出産した新生児では、先天異常、特に心血管系異常
(心室または心房中隔欠損等)のリスクが増加したとの
報告がある。このうち1つの調査では、一般集団に
おける新生児の心血管系異常の発生率は約1%で
あるのに対し、パロキセチン曝露時の発生率は約2%
と報告されている。

●海外の疫学調査において、妊娠20週以降に本剤を含む
選択的セロトニン再取り込み阻害剤を投与された婦人
が産出した新生児において、新生児遷延性肺高血圧症
のリスクが増加したとの報告もある。

パロキセチンの医薬品添付文書における「使用上の注意」の 「妊婦・産婦・授乳婦への投与」項目の記載

妊婦等	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のみ本剤の投与を開始すること。また、本剤投与中に妊娠が判明した場合には、投与継続が治療上妥当と判断される場合以外は、投与を中止するか、代替治療を実施すること。[海外の疫学調査において、妊娠第1三半期に本剤を投与された婦人が産出した新生児では先天異常、特に心血管系異常(心室又は心房中隔欠損等)のリスクが増加した。このうち1つの調査では一般集団における新生児の心血管系異常の発生率は約1%であるのに対し、パロキセチン曝露時の発生率は約2%と報告されている。また、妊娠末期に本剤を投与された婦人が産出した新生児において、呼吸抑制、無呼吸、チアノーゼ、多呼吸、てんかん様発作、振戦、筋緊張低下又は亢進、反射亢進、びくつき、暴発性、持続的な泣き、嘔吐、傾眠、発熱、低体温、哺乳障害、嘔吐、低血糖等の症状があらわれたとの報告があり、これらの多くは出産直後又は出産後24時間までに発現していた。なお、これらの症状は、新生児死後あるいは薬物離脱症状として報告された場合もある。海外の疫学調査において、妊娠20週以降に本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤を投与された婦人が産出した新生児において新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある。]
授乳婦	授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[母乳中に移行することが報告されている。]([薬物動態]の項参照)

抗うつ薬(1)

「妊娠と授乳」より

分類	一般名	主な商品名	添付文書情報		総合評価	
			妊娠 有益性 投与	禁忌	授乳	妊娠
三環系抗うつ薬	アミトリプチン塩酸塩	トリプタノール	○		中止	安全
	アモキサピン	アモキサン	○		中止	安全
	ノルトリプチン塩酸塩	ノリトレン	○		中止	安全
	イミプラミン塩酸塩	イミトール	○		中止	安全
四環系抗うつ薬	トラスニール	トラスニール	○		中止	安全
	クロミプラミン塩酸塩	アナフラニール	○		中止	安全
	マプロチリン塩酸塩	ルジオメール	○		中止	安全
	セチプラミン塩酸塩	テシプール	○		中止	安全
選択的セロトニン 再取り込み阻害薬 (SSRI)	パロキセチン塩酸塩	パキシル	○		中止	安全
	セルトラリン塩酸塩	ジェイゾロフト	○		中止	安全
	フルボキサミン塩酸塩	デプロメール	○		中止	安全
	インダラジン	ルボックス	○		中止	安全

抗うつ薬(2)

「妊娠と授乳」より

分類	一般名	主な商品名	添付文書情報			総合評価
			妊娠 有益性 投与	授乳	禁忌	
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SSRI)	ミルナシブラン塩酸塩	トレドミン	○	中止		
トリプタン受容体拮抗薬	トラゾドン塩酸塩	デジレル レスリン	○	中止		安全
フェニチアジン系精神安定薬 (抗精神病薬)	クロルプロマジン塩酸塩	ウインタミン ユントミン	○	中止		
ベンザミド系精神安定薬 (抗精神病薬)	スルピリド	ドグマチール	○	中止		
チエノジアゼピン系精神安定薬	エチゾラム	デパス バルギン	○	中止		
抗アルケルギー性薬 精神安定薬	ヒドロキシジン塩酸塩	アタラックス	○	中止		安全
その他の精神安定薬	クロルプロマジン塩酸塩・プロメタン塩酸塩・フェニバルビタール合剤	ベグタミン	○	中止		

PAROXETINE

Antidepressant

Briggs 9th(2011)

PREGNANCY RECOMMENDATION: Human Data Suggest Risk

BREASTFEEDING RECOMMENDATION: Limited Human Data - Potential Toxicity

PREGNANCY SUMMARY

A public health advisory was issued by the FDA regarding paroxetine on December 8, 2005 (1). The advisory cited evidence from two epidemiologic studies (2,3) that paroxetine use in the 1st trimester was associated with a 1.8-fold increased risk for congenital malformations overall and a 1.5- to 2.0-fold increased risk for cardiac defects (most were atrial septal defects [ASDs] or ventricular septal defects [VSDs]). The advisory noted that the pregnancy category for paroxetine had been changed from C to D and that paroxetine should be avoided, if possible, in the 1st trimester of pregnancy (1). The results of two 2007 case-control studies suggested that the absolute risk of any birth defect with paroxetine and other selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) is low (4,5). One study found an increased risk from SSRIs (the highest risk was with paroxetine alone) for a group of three defects (anencephaly, craniosynostosis, and omphalocele) (5), but the other did not (3), and neither found a relationship with VSDs. In addition, one study

ALPHAPRODINE
Recent Agent Anesthetic
FETAL RISK RECOMMENDATION: Human Data Suggest Risk
BREAST FEEDING RECOMMENDATION: Limited Human Data - Potential Toxicity

PAROXETINE
Antidepressant
FETAL RISK RECOMMENDATION: Human Data Suggest Risk
BREAST FEEDING RECOMMENDATION: Limited Human Data - Potential Toxicity

Risk factor: 2

FETAL RISK SUMMARY
Paroxetine is a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressant. Its chemical

外用薬

- 一般的に外用剤を使用した場合、薬物は注射剤のように100%母体に入る訳ではない。
- 更に、投与された薬物が血中に入り、胎盤を通過して胎児に到達する量は非常に少ないと考えられるので、母親が妊娠中に外用剤を通常量使用したとしても、胎児へ影響することは非常に少ないと考えられる。

漢方薬

- 漢方薬は一般的に安全だと思われがちだが、一部には子宮収縮作用などを有するものもある。(ダイオウ、ボタンピなど)
- 従って、これらの成分を含有する漢方薬の長期・大量摂取時には注意が必要である。

サプリメント

- 薬事法では、医薬品は効能・効果・用法用量を表示することができ、また、病気を治す事を目的として、製造・販売することができる。
- 健康食品は、体の健康を保つ事に良いと言われている栄養成分などを、健康作りの目的のために補う‘食品’扱である。

ビタミン

- ◆水溶性ビタミン
 - ビタミンB群
 - ビタミンC
 - 葉酸 など
- ◆脂溶性ビタミン
 - ビタミンA
 - ビタミンD
 - ビタミンE など

嗜好品・禁煙補助薬 「妊娠と授乳」より

分類	一般名	主な商品名	添付文書情報		総合評価		
			妊娠		授乳	妊娠	授乳
			有害性 探知	禁忌			
キサンチン製剤	カフェイン	カフェイン	*1		*1		安全
アルコール	エタノール			○		禁忌 *2	慎重
禁煙補助薬	ニコチン	ニコチネルTTS ニコレット		○	禁忌		
	バレニクリン酒石酸塩	チャンピックス	○		中止		

*1 長期連用を避けること
*2 妊娠と知らずに曝露があっても中絶の対象とは医学的に考えられないが、妊娠がわかれば飲酒しないのが原則である。

胎児アルコール症候群(FAS)の診断基準

- 出生前・後の発育障害
(体重、身長、頭位の発育遅延、修正週数において、10パーセント以上の遅延)
- 中枢神経障害(神経学的異常、発達遅延、知的障害)
- 特徴的な顔面の障害(以下の3つから少なくとも2つ当てはまること)
 - a) 小頭症(頭位が3パーセント以下)
 - b) 小眼球症および/または短い眼瞼裂
 - c) 発達不全の人中、薄い上唇および/または上顎骨の扁平可

米国でのADHDの20%が「胎児アルコールスペクトラム」とする報告あり

胎児性アルコール症候群にみられる顔貌

【際立った特徴】

小頭症

短い眼瞼裂

不明瞭な人中

薄い上唇

【関連した特徴】

蒙古ひだ

低い鼻梁

軽い耳の形態異常

小顎症



幼児の場合

Streissguth, 1994

妊娠中のアルコール摂取量と胎児への影響

純アルコール摂取量	胎児への影響
15ml未満 (ビール350ml)	胎児への影響は少ない
90ml以上 (ビール2100ml)	奇形の発生が明らかに上昇
120ml以上 (ビール2800ml)	胎児性アルコール症候群の発生率30~50%

アルコールよりアセトアルデヒドが胎児に影響していると考えられている

米国医学研究所の勧告

1日あたり0.5g/kg(母親の体重)以下

- ビール 700ml (0.58g/Kg)
- グラスワイン 120ml 2杯 (0.48g/Kg)
- リキュール 60ml (0.43Kg/Kg)

男性が薬剤を使用した時の影響

- 精子の形成期間は、およそ74日前後である。
- 1回の射精での精子の数は数億個であり、受精に際して99.9%以上は淘汰される。
- 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と考えられる。
- もともと精液には、20%ぐらい一見して形態的に奇形のある精子が含まれている。
- 精液を介しての女性への移行も考慮する。

妊婦への薬物投与の原則

- 妊婦でも、時と場合によっては、薬物投与が必要な時がある。
- 慢性疾患患者については、計画的な妊娠を。
- 薬剤は、できるだけ安全なものを、必要量、できるだけ短期間、できるだけ単剤で使用する。
- 比較的多い疾患や薬剤については経験の蓄積がある。→ 専門家に相談する。

母乳で育つと認知機能がよい

Breastfeeding and Child Cognitive Development

New Evidence From a Large Randomized Trial

Michael S. Kramer, MD, Franco Aboud, PhD, Elena Mironova, MS, Irina Vanlovich, MD, MS, Robert W. Platt, PhD, Lida Mironik, MD, MS, Sergei Ignatov, MD, PhD, Eric Fombonne, MD, Natalia Bogdanovich, MD, MS, Thierry Chavance, MS, Jean Paul Collin, MD, PhD, Beverly Chambers, PhD, Philip Ellen Habicht, PhD, Sergei Davidovskiy, MD, MS, Oleg Shugarevsky, MD, PhD, Oleg Trifunovich, BS, Lashmila Kuzlova, BS, Stanley Shapiro, PhD, for the Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT) Study Group

Conclusion: The evidence that breastfeeding improves cognitive development is based almost entirely on observational studies and is thus prone to confounding by subtle behavioral differences in the breastfeeding mother's behavior or her interaction with the infant.

Objective: To assess whether prolonged and exclusive breastfeeding improves children's cognitive ability at age 6.5 years.

Design: Cluster-randomized trial, with enrollment from June 17, 2006, to December 31, 2007, and follow-up from December 21, 2002, to April 27, 2005.

Setting: Thirty-one Belarusian maternity hospitals and their affiliated polyclinics.

Participants: A total of 17,046 healthy breastfeeding infants were enrolled, of whom 13,809 (81.2%) were followed up at age 6.5 years.

Intervention: Breastfeeding promotion intervention modeled on the Baby-Friendly Hospital Initiative by the World Health Organization and UNICEF.

Main Outcome Measures: Subject and IQ scores on the Wechsler Abbreviated Scales of Intelligence, and

teacher evaluations of academic performance in reading, writing, mathematics, and other subjects.

Results: The experimental intervention led to a large increase in exclusive breastfeeding at age 3 months (+1.3% for the experimental group vs 6.4% for the control group, $P < .001$) and a significantly higher prevalence of any breastfeeding at all ages up to and including 12 months. The experimental group had higher means on all of the Wechsler Abbreviated Scales of Intelligence measures, with cluster-adjusted mean differences (95% confidence intervals) of +7.21 (+0.8 to +14.3) for verbal IQ, +2.9 (-1.3 to +9.1) for performance IQ, and +5.9 (-1.0 to +12.0) for full-scale IQ. Teachers' academic ratings were significantly higher in the experimental group for both reading and writing.

Conclusion: These results, based on the largest randomized trial ever conducted in the area of human lactation, provide strong evidence that prolonged and exclusive breastfeeding improves children's cognitive development.

Trial Registration: www.isrctn.org Identifier: ISRCTN17087716 Arch Gen Psychiatry. 2008;65(5):578-584

母乳で育つと認知機能がよい

17,046人の健康な乳児が研究対象

BFHIの方法を取った分娩施設と従来通りの施設を分娩場所をrandomizeし振り分けた。

実験群で3ヶ月時の完全母乳率が高く(43.3%対6.4%)、12ヶ月までのどの期間でも母乳を続けている率が有意に高かった。

実験群で言語性IQが7.5、動作性IQが2.9、全IQが5.9高く、Teachers' Academic Ratingで、readingとwritingが有意に高かった。

Michael S. Kramer, MD et al.
Arch Gen Psychiatry. 2008; 65(5):578-584

授乳と薬

- 少なくとも出産時、95%以上の母親は母乳哺育を望んでいる。
- 全国でBFH (Baby Friendly Hospital) で1%程度の児が出生。それに近い管理をされている児が10%程度になる。
- 確立していた母乳を維持できる大きな要素が授乳中の薬による授乳の中断である。(中断=停止に相当)
- 特殊な薬を除けば母乳を中断する必要はない。(なぜなら、乳汁中の薬の量は極めて限られる。むしろ母乳自身が何らかの薬としての赤ちゃんによい効果を与える方が大きい。)

参考になる文献・サイト

- ◆ 国立成育研究医療センター
- 妊娠と薬情報センター「授乳と薬について」

授乳中に使用してはいけない薬剤の例がリストされている。これを見て、なければ授乳を早急に中止する必要はない。ただし、その他の情報に確認が必要。

➢ <http://www.ncchd.go.jp/kusuri/junyuok.html>

授乳中に使用してはいけない薬剤の例

成分名	代表的な商品名	分類
アミオダロン	アンカロン	強心薬、抗不整脈薬、抗狭心症薬
エリスロシン	カネルゴット	片頭痛治療薬
カベルゴリン	カネサル	抗パーキンソン病薬
コカイン	コカイン	麻薬
シタロホスファミド	エシドキササン	抗がん剤
シスプラチン	ランダ	抗がん剤
ジドブジン	レトロビル	抗ウイルス薬
ダナゾール	ボンゾール	排卵誘発薬、子宮内環境治療薬、切迫流・早産治療薬
タモキシフェン	ノルバタックス	抗がん剤
ダントロレン	ダントリウム	抗のちい薬、筋緊張緩和薬、食欲抑制薬
ドキシルピシリン	アドリアシン	抗がん剤
ネビラピン	ピラニューン	抗ウイルス薬
バクリタキセル	タキソール	抗がん剤
バルガンシタロビル	ババキサ	抗ウイルス薬
ビドロキシカルバシド	ハイドレア	抗がん剤
ブスルファン	マブリン	抗がん剤
フルオロウラシル	フル	抗がん剤
プロモプリファン	プロロアル	抗パーキンソン病薬
ニコフェノール酸メフェナム	セルセプト	抗リウマチ薬、免疫抑制薬
ニトキシントロン	ニンセントロン	抗がん剤
メトレキサート	メトレキサート	抗がん剤
メトニダゾール	グラジール	抗真菌薬、抗寄生虫薬、駆虫薬
モルヒネ	モルヒネ	麻薬
ラニブジン	エビビル	抗ウイルス薬

参考になる文献・サイト

◆NLM/NIH Toxnet

Drugs and Lactation Database (LactMed)



授乳に関する(米国の)薬の情報はほぼ網羅されている。英語のサマリーはやさしい。これを見て、なければ適切な情報は無い。ただし、日本のくすりの情報は無い。

➤ <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT>

参考になる文献・サイト

◆大分県地域保健協議会 •母乳とくすりハンドブック



産婦人科医会、小児科医会、薬剤師会が作成。PDF50頁のハンドブックがダウンロードできる。添付文書、Briggs、成育などの指針とともに、薬物移行に関する動態値を一覧で明示している。

<http://www.oitaog.jp/syoko/binyutokusuri.pdf>

具体的な対応

- 母親の薬が必要か、再検討。
- 一般的には母親の摂取した薬の多くて1%が乳汁へ移行する。(一部の薬はもう少し多いことがある。)
- 母親との体重比を考慮して大雑把に言って、母親の薬の10分の1程度の量では、赤ちゃんへの効果はない。
- 具体的に乳汁移行量が推察できるデータがあるものは提示する。インタビューフォームの元の文献を確認。
- 移行のデータがある類似薬があれば類似薬を選択。
- PBやZNSのように移行の多いものでは、症状の観察と哺乳量が多くなった時期では児の血中濃度測定を考慮する。
- NSAIDsなどは蛋白結合が高く、問題ない。

ソフミン を例に レボメプロマジンマレイン酸塩 (Levomepromazine maleate)

- **ソフミン** はフェノチアジン系の強力な精神安定剤の後発品(ソフミンで検索)
- **レボメプロマジン** で検索すると
田辺三菱製薬の **レボトミン** のインタビューフォームを確認
- 18頁 乳汁への移行性 外国人でのデータ¹⁶⁾
- 16) Shore, M.H.: Can Pharm J 1970; 103:358-366
- この文献はPubMedで検索がからず、確認できず。
- **LactMed**ではヒットせず。
- **PubMed**で Levomepromazine + lactation 検索
- 2つヒット いずれも併用薬としての記載のみ
- フェノチアジン系薬剤として一般的な内容(移行量が多いときに傾眠傾向がある。母親の症状の方が優先。)



ソフミン はフェノチアジン系の強力な精神安定剤の後発品



田辺三菱製薬の **レボトミン** のインタビューフォームを確認

レボトミン の インタビューフォーム

18頁 乳汁への移行性 外国人でのデータ16)

16) Shore, M.F.: Can Pharm J 1970; 103:358-366

PubMed で Levomepromazine + lactation 検索

LactMedではヒットせず

情報の特性を生かした利用法

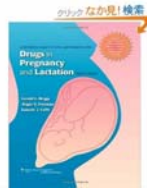
- 添付文書・インタビューフォーム
 - ・ 薬剤の最も身近な情報源
- リスクカテゴリー
 - ・ アメリカ、オーストラリア
 - ・ 処方の際に確認するための情報
 - ・ 単純なリスクの評価ではない
 - ・ 飲んでしまった相談には利用できない
 - ・ 誤解を招きやすい
- インターネット
 - ・ 最新の情報
 - ・ 信頼性が不明

十分に理解した上で利用することが重要。

参考になる文献・サイト

◆GG Briggs et al.

Drugs in Pregnancy and Lactation,
9th edition
(Lippincott Williams & Wilkins)



- 妊娠・授乳中の服薬を含め、詳細に記載されている。大きくて重い。

いわゆる、英語の教科書
困ったらまずこれを見る。

- オンラインデータベースにアクセス可
 - Amazon.co.jpで¥10343(2011年10月5日)

参考になる文献・サイト

◆伊藤真也, 村島温子.

薬物治療コンサルテーション
妊娠と授乳(南山堂)



- 妊娠・授乳中の服薬を含め、詳細に記載されている。日本語で読める

- 総論を学ぶのに有用

• Amazon.co.jpで¥7350(2011年10月5日)

いわゆる、日本語教科書
初学者には最適。
困ったらまずこれを見る。
日本のくすりの情報。