

よくわかる妊娠・授乳と ステロイド・免疫抑制薬



国立成育医療研究センター
母性医療診療部(母性内科)・妊娠と薬情報センター
村島温子

目次



総論 1 : リスク評価の方法



総論 2 : 臨床の現場での考え方



各論 : ステロイド・免疫抑制薬

総論 1 : リスク評価の方法

日本の添付文書の投与の問題点

- 「投与上の注意」としての立場
- 使用するリスクについては表記されているが、使用しないリスクについての記載がない
- 妊娠中と知らずに使用した場合の「安全性の根拠」として使われることが多いにも関わらず、それへの考慮がない
- 有益性投与が多いが、薬剤はそもそも有益性投与
- 措置が書かれているため、臨床現場での判断にゆだねることができない
- 禁忌が多いので狼少年的な事象が起こる
- 禁忌の根拠として動物実験が多い

妊娠中使用の安全性のエビデンス

発売

↓

年数

	安全性	危険性
動物実験	参考	参考
症例報告	参考	定型の有害事象は重要な証拠に 例：ACE-I、ARB
疫学研究	エビデンスとなるには、大規模（少なくとも300例以上）が必要	子宮内発育や生後の機能発達への影響を評価する場合には必要

動物実験をヒトへ適応（外挿）することの難しさ

	ヒトの催奇形因子（38）	ヒトの非催奇形因子（165）
動物種	陽性反応%（正しい陽性）	非陽性反応%（正しい陰性）
マウス	85%	35%
ラット	80%	50%
ウサギ	60%	70%
ハムスター	45%	35%
サル	30%	80%
2種類以上の動物種	80%	51%
すべての動物種	21%	28%
いずれかの動物種	97%	79%

谷村孝先生 毒性学講座から引用

ヒトで催奇形性がある薬剤の97%がいずれかの動物実験で催奇形性が認められた
ヒトで催奇形性のない薬剤の72%がいずれかの動物実験で催奇形性が認められた

米国添付文書におけるFDA分類の問題点

- 動物実験でBとCに分かれる
- 臨床的有用性でCとX、DとXに分かれる
- 奇形の頻度や重大性が加味されていない

分類から記述式へ

改訂内容

- ◆ 記号による分類（A,B,C,D,X）は廃止
- ◆ General information
 - 妊娠登録調査への参加・利用
 - ベースラインリスク
- ◆ Risk summary
- ◆ Clinical considerations
- ◆ Data section
 - 動物データ < ヒトデータ
 - 疫学研究の詳細記述
 - 動物実験結果は種とヒト相当量との関係を記述

General Information

Context information if pregnancy registry available
General statement about background risk

Fetal Risk Summary

Based on all available data, the section characterizes the likelihood that the drug crosses the placenta and the risk of developmental abnormalities in humans and other vascular beds. Use this one for all indications and for males.

For drugs that are not systemically absorbed, there is a separate statement that states that relevant data is not required to read in that section.

For drugs that are systemically absorbed include:

- When there are human data, a statement about the likelihood of increased risk based on the data. This statement is followed by a description of findings.
- A standard statement about likelihood of increased risk based on animal data.

Clinical Considerations

This section provides information on the following topics:

- Reproductive toxicity: known or suspected risk to the fetus from inadvertent exposure to drug early in pregnancy.
- Preconception decisions for pregnant women: conditions that drug is intended to treat, information about timing exposures during pregnancy, maternal adverse reactions unique to pregnancy or increased in pregnancy, effects of dose, timing, and duration of exposure to drug during pregnancy, potential maternal complications and related interventions.

Data

Human and animal data are presented separately, with human data presented first.

- Describe study type, exposure information, dose, duration, timing, any identified fetal developmental abnormality or other adverse effects.
- For human data, include positive and negative exposures, number of subjects, and duration of study.
- For animal data, include species studied and describe doses in terms of human-dose equivalent (provide basis for calculation).

FDA Labeling

●Fetal Risk Summary

Alphatonは動物実験で催奇形性が疑われたが、ヒトでの研究はない。

●Clinical Consideration

コントロール不良な気管支喘息は△%で母体合併症が生ずるため、リスクの低いとわかっている他の薬剤に変えてから計画妊娠することが望まれる。

●Data

Human data

- ・There are no data on human pregnancy exposed to Alphaton .
- ・Reproductive studies performed.....

妊娠と薬に関する行政の新しい動き

➢厚生労働科学研究：添付文書の妊婦の項のあり方

S：疫学研究

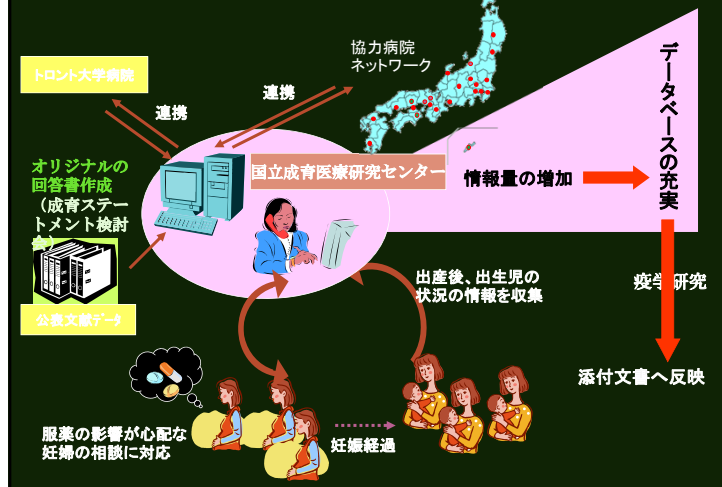
E：臨床経験

A：動物実験

➢妊娠と薬情報センター

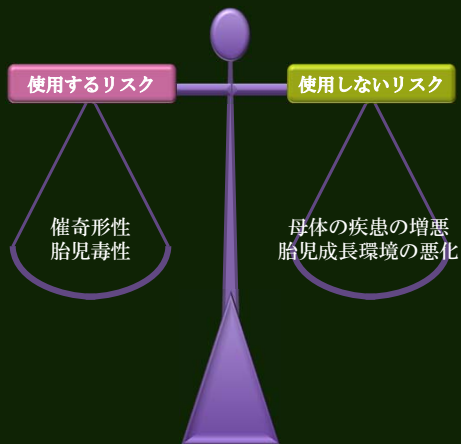


妊娠と薬情報センター



総論 2：臨床の現場での考え方

妊娠中の薬の使用に関する考え方



大いなる誤解

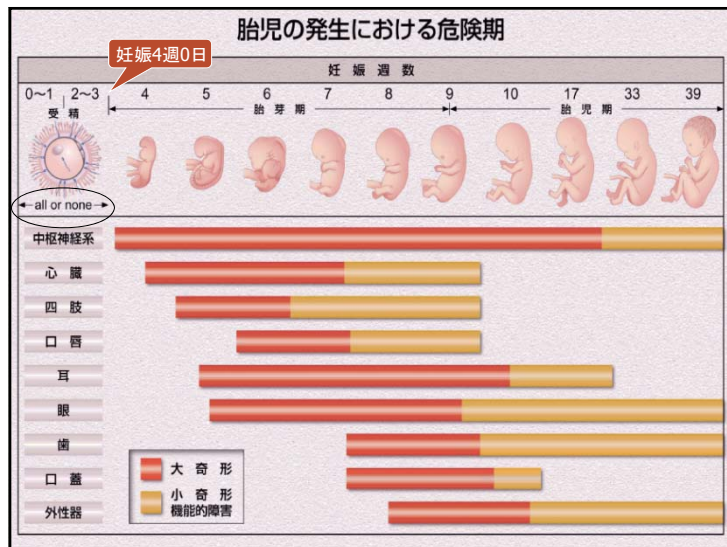
- 妊娠初期に薬や放射線に暴露されなければ奇形児は生まれない
→流産、奇形の自然発生率は15%,3%
- 奇形の原因の多くは薬や放射線である
→薬が原因と考えられる奇形は1%
- 添付文書どおりに処方しないと何かあったときに訴えられて、負ける
→医師の処方権
- リスクのある薬剤では高い確率で先天異常となる

催奇形性のある薬剤

	FDA	出現率 (%)	異常の内容
サリドマイド	—	7.5	アザラシ肢症
男性ホルモン	X	4.0	女性外性器の男性化
Vit-A誘導体	X	2.5	小耳症、心奇形
クマリン誘導体	X	2.5	鼻の低形成
テトラサイクリン	D	2.0	乳歯の着色
D-ペニシラミン	D	1.5	弛緩性皮膚
合成女性ホルモン	X	1.5	陰核巨大症・精巣低形成
抗てんかん薬	D	<10	神経管欠損症など

その他の催奇形性薬剤

	異常の内容
ミソプロストール	メビウス症候群、四肢切断
メトトレキサート	頭蓋骨早期癒合による顔貌異常、四肢異常
リチウム	エプスタイン奇形
メチマゾール	頭皮欠損など
MMF (ミコフェノール)	顔面異常
パロキセチン	心奇形
ステロイド	口唇口蓋裂



胎児毒性のリスクのある主な薬剤

薬剤の種類	症候
NSAIDs	動脈管早期閉鎖による肺高血圧症 羊水減少、分娩遷延
ACE阻害薬	胎児の低血圧と腎血流低下による 頭蓋冠低形成や腎機能異常
A II拮抗薬	胎児の低血圧と腎血流低下による 頭蓋冠低形成や腎機能異常
アルコール	胎児アルコール症候群
タバコ	子宮内発育遅延

18

妊娠中の薬剤の使用方針

- 必須でない薬剤、代替薬がある場合
 - ✓ 君子危うきに近寄らず
 - ✓ 添付文書優先
- 必要な薬剤、知らずに使用
 - ✓ エビデンスに基づいて判断する
 - 妊娠と薬情報センター
Briggs: Drugs in Pregnancy and Lactation
 - 妊娠と授乳 (南山堂)
 - ✓ 場合によっては全か無の理論も活用

妊娠と薬: 各論

膠原病と関連した薬剤を対象として



ステロイド剤の妊娠中の使用

- 奇形全体のリスクは上昇させない
- 口唇口蓋裂が数倍増えるという疫学研究がある
- 胎児毒性という観点から胎盤移行性の低いプレドニゾンが優先される

一般名	商品名	胎児への移行
ベタメタゾン	リンデロン	3 : 1
プレドニゾン	プレドニゾン、プレドニン	8-10 : 1
メチルプレドニゾン	メドロール	2 : 1
デキサメタゾン	デカドロン	1 : 1

主な免疫抑制剤の妊婦・授乳婦への投与

一般名	添付文書	FDA	疫学研究	授乳
タクロリムス	禁忌 動物実験で催奇形性	C	催奇形性のリスクは低い (小規模ながら複数研究)	可能
シクロスポリン	禁忌 動物実験で催奇形性	C	催奇形性のリスクは否定的 (850例以上の経験から)	可能
アザチオプリン	禁忌 動物実験で催奇形性	C	催奇形性のリスクは否定的 (中規模の研究、経験)	可能
ミコフェノール	禁忌 動物実験で催奇形性	C	自然流産48例 生産48例 (奇形11例) 死産2例 (奇形1例)	慎重
シクロフォスファミド	有益性投与 動物実験で催奇形性	D	奇形・胎児毒性の症例報告 が複数あり	禁忌

免疫抑制剤について

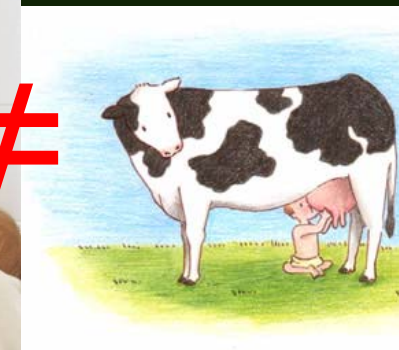
- シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリンは、移植後の妊娠登録調査等で催奇形性は否定的であり、原疾患の管理に必要であれば妊娠中の使用は可能である。
- 継続使用の場合は胎児毒性の注意が必要。
- シクロフォスファミドは妊孕性、催奇形性、胎児毒性で注意が必要
- ミコフェノールは動物実験結果および症例報告から奇形のリスクが推測されるので妊娠中の使用は避けるべき

母乳



人工乳

≠



授乳と薬に関する基本的考え方

添付文書では「乳汁中へ移行するので投与しない。やむをえず投与する場合には断乳のこと」と書かれている

→母乳のメリットを無視した表現である

児：栄養、抗感染効果
免疫疾患予防、認知能力の増加
母親：骨密度の増加、乳がん予防

原則的に放射性物質、抗ガン剤以外は授乳可能

M/P比(母乳/血漿濃度比)

母乳中薬剤濃度 (mg/ml)
母体血漿中薬剤濃度 (mg/ml)

M/P比 1以下の薬剤は母乳への移行が少ない

RID(Relative Infant Dose)

母乳中の薬剤濃度 × 摂取した母乳の量 (mg/kg/day)
母親の薬物摂取量 (mg/kg/day)

乳児期前半は母乳摂取量を150ml/kgとして計算

RID 10%以下の薬剤は比較的 안전とされる

Bennet 1996

授乳中の薬剤使用に関する情報源



USA:LactMed



慢性疾患を持つ女性の妊娠・育児

- 原病のコントロールをしてからの妊娠がベスト
- すぐ妊娠するとは思わないこと
 - ・産婦人科的検査
 - ・年齢も考慮
- 妊娠を考えての薬剤選び
 - ・流産の自然発生率は15%前後
 - ・先天奇形の発生率は2-3%
 - ・催奇形性がある薬剤でもすべてに発生するわけではない
- 中期以降の使用では胎児毒性を考慮
- 産後の再燃時の対応