

## 妊婦・授乳婦薬物療法認定・様式 4

### 妊婦・授乳婦への薬剤指導実績の要約（30 例）

（症例番号を付し、性別・年齢・疾患名、治療内容、業務内容などを要約してください。）

症例 (1)	妊婦・授乳婦の別	○妊婦（妊娠週数 5 週）・授乳婦
	指導内容の別	○妊婦・授乳婦カウンセリング・薬剤管理指導業務
	年齢・性別	25 歳 女性
	疾患名	外陰ヘルペス
	治療内容	薬物治療（アシクロビル軟膏、バラシクロビル内服—妊娠 4-5 週頃使用）その他（ ）
	入院・外来の別	入院 ・ ○ 外来
	薬剤指導業務 内容の要約	<p>患者は外陰ヘルペスとの診断により、バラシクロビルの内服、アシクロビル軟膏で治療を行い、完治後に妊娠が判明した。主治医に妊娠した旨を伝えたところ、バラシクロビルは動物実験で異常が報告されているとだけ説明を受けた。患者は薬剤による胎児への影響をととても不安に思い、妊娠中の薬剤使用の相談に応じる外来を受診された。疫学調査論文を収集・評価し、関係医師らと協議し統一見解を得て、下記内容を説明した。</p> <p>バラシクロビルの添付文書には、活性代謝物のアシクロビルにおいて、動物実験（ラット）の妊娠 10 日目に、母動物に腎障害のあらわれる大量（200mg/kg/day 以上）を皮下投与した実験では、胎児に頭部及び尾の異常が認められたと報告されているため、有益性投与の記載となっている。バラシクロビルの情報は、製薬会社のレジストリーがあり、妊娠初期の曝露例の報告は少数であるが、奇形発生率や流産率は一般的な発生率と同等であった。またバラシクロビルはアシクロビルのプロドラッグであるため、アシクロビルの情報が利用できる。アシクロビルの疫学研究は複数あり、代表的な調査報告として、国際アシクロビル妊娠レジストリーでは、妊娠初期にアシクロビルを使用した母親から生まれた 596 人において、先天奇形発生や流産の増加は認められなかった。その他の調査でも妊娠初期に曝露しても、先天奇形の発生率は増加しないとされている旨を説明した。</p> <p>また妊娠後期にバラシクロビルならびにアシクロビルを使用することで、性器ヘルペス再発を予防し、新生児への副作用も認められなかったとの報告があるので、今後必要があれば使用可能であることも補足説明した。アシクロビル軟膏に関しては、薬剤の全身循環への移行が少ないという薬剤の特性と全身投与した上記のデータからも、胎児への影響は考えにくいと説明した。</p> <p>外来カウンセリングを通して、薬剤による奇形発生への不安は減少し、自然発生的に生じる 3%の奇形についても理解された。患者は相談前には妊娠継続自体をも迷っていたが、相談後には妊娠を継続することを決心した。</p>

症例 (2)	妊婦・授乳婦の別	○妊婦（妊娠週数7週）・ 授乳婦
	指導内容の別	○妊婦・授乳婦カウンセリング・薬剤管理指導業務
	年齢・性別	33歳 女性
	疾患名	嘔吐症
	治療内容	薬物治療（ドンペリドンー妊娠3週頃に使用 ） その他（ ）
	入院・外来の別	入院 ・ ○ 外来
	薬剤指導業務 内容の要約	<p>患者は妊娠3週時に、子どもの嘔吐下痢症の発症に伴い自身にも同様の症状が発現した。そのため、内科を受診しドンペリドンが処方され、1回のみ服用した。その後妊娠が判明し、薬剤師や医師から妊娠中は禁忌という説明を受け、不安になり中絶も検討していた。しかし妊娠継続の希望もあり、妊娠中の薬剤使用に関する相談に応じる外来を受診された。ドンペリドンの妊娠中の使用に関する情報を収集・評価し、関係の医師と協議し、統一見解を得た。</p> <p>まず、薬剤曝露時期がALL or NONE であるため、薬剤による大きな影響を受けた場合には流産となり、妊娠が継続している場合には奇形の影響は受けない。つまり、相談時点（妊娠7週頃）で妊娠が継続しているので、薬剤の影響はなかったと考えられる。ただし、流産は薬剤の影響以外によるものがほとんどで、妊婦の15%に起こることも付け加えた。</p> <p>薬剤の催奇性に関する情報としては、以下のように説明した。添付文書上の禁忌という記載は動物実験（ラットの器官形成期投与試験）で催奇形作用（胎仔の骨格及び内臓の異常）が大量の経口投与・腹腔内投与で認められたことに起因する。疫学研究はなく、4例の奇形発生が報告されているが、家族性によるものや関連のない奇形の報告であり、催奇性物質である証拠とはなり得ない。また経験的には妊娠が判明する前につわりの症状を感冒症状と勘違いし、大勢の妊婦が制吐剤としてドンペリドンを服用した症例が多数存在すると思われる。そのような使用経験の中で、悪影響の報告がほとんどないことから、器官形成期の薬剤曝露であったとしても、自然奇形発生率の3%を大幅に上昇することは考えにくい。また、1回のみ服用であることも含め、リスクは低いと考えられる。カウンセリング後には患者の不安は解消され、妊娠継続の意思を尊重し、出産に向けて支援することとなった。</p>

症例 (3)	妊婦・授乳婦の別	○妊婦（妊娠前相談）・授乳婦
	指導内容の別	○妊婦・授乳婦カウンセリング・薬剤管理指導業務
	年齢・性別	26歳 女性
	疾患名	潰瘍性大腸炎
	治療内容	薬物治療（メサラジン・乳酸菌製剤—妊娠中も継続して使用予定） その他（ ）
	入院・外来の別	入院 ・ ○ 外来
	薬剤指導業務 内容の要約	<p>患者は潰瘍性大腸炎のためメサラジンと乳酸菌製剤を服用中で、薬物治療の継続が必要である。患者は挙児希望であり、服薬しながらの妊娠が可能かどうか相談するため、妊娠と薬に関する専門外来を受診された。疫学調査を収集・評価し、関係医師と統一見解を得てカウンセリングを行った。妊娠第一三半期にメサラジン曝露のあった147例において、大奇形の発生には差がみられなかったが、流産率が高かった。またデンマークレジストリーでの、妊娠中の曝露179例では先天奇形、早産、低出生体重の頻度増加は認められなかった。5-ASA薬（メサラジン、スルファサラジン、balsalazide, olsalazine）に曝露した炎症性腸疾患の642人の女性の妊娠転帰についての最近のメタアナリシスでも、先天奇形発生リスクの増加は認められなかった。その他症例報告を含め先天奇形発生率の上昇を認める報告はない。またメサラジンは全身循環へはほとんど移行せず、胎盤移行も少ないことから妊娠への影響は問題ない薬剤と考えられるとカウンセリングを行った。乳酸菌製剤については、問題なく使用できる。以上より、薬剤の危険性を過剰に心配する必要はなく、潰瘍性大腸炎のコントロールを中心に治療をしながら、妊娠を計画されるよう指導した。カウンセリング後には、今後の治療と妊娠の両立に対し積極的な意思を示された。</p>

症例 (4)	妊婦・授乳婦の別	○ 妊婦（妊娠週数8週）・ 授乳婦
	指導内容の別	○妊婦・授乳婦カウンセリング・薬剤管理指導業務
	年齢・性別	25歳 女性
	疾患名	なし
	治療内容	薬物治療（風しんワクチン-妊娠4週頃の接種 ） その他（ ）
	入院・外来の別	入院 ・ ○ 外来
	薬剤指導業務 内容の要約	<p>患者は妊娠4週頃に妊娠に気が付かず風しんワクチンを接種した。その後妊娠が判明し、ワクチンを接種した内科医に胎児への影響を相談したところ、「妊娠中の風疹は危険なので大丈夫とは言い切れない」と説明された。そのため、ワクチンの影響が心配となり、妊娠中の薬剤使用に関する相談に応じる専門外来を受診された。疫学調査を収集・評価し、関係医師と統一見解を得てカウンセリングを行った。医薬品添付文書には、接種不適合者に妊婦が含まれ、妊娠可能な婦人においては、あらかじめ約1か月間避妊した後接種すること、及びワクチン接種後約2か月間は妊娠しないように注意させることとされている。これらは規制情報で、接種前に確認する情報であり、すでに使用したリスクを評価する情報ではない。</p> <p>妊娠中期までに野生型の風疹に感染すると、先天性風疹症候群を起こす可能性があるが、母親が接種を受けたワクチンの弱毒化ウイルスによって先天性風疹症候群が起こったと証明された症例は現在までに報告されていない。</p> <p>これまでに妊娠中の風疹ワクチン接種の影響を検討した大規模な調査は下記の通りである。</p> <p>受胎の3ヶ月前から妊娠が終了するまでの間に風疹ワクチン接種を受けた女性から生まれた680人（ハイリスクな時期と考えられる曝露の293人の子供を含む）の子供には1人も先天性風疹症候群は認められなかった。</p> <p>また米国疾病管理センター（CDC）による2度にわたる調査でも、321人の女性から出生した324人の乳児、210人の女性から生まれた212人の児において、1人も先天性風疹症候群と診断される奇形を持っていなかった。しかし、いずれの調査においても無症候性感染と診断された児が1.5%、約2%みられている。</p> <p>これらの報告からは、無症候性感染が起こる可能性はあるが、そのために先天性風疹症候群が起こる可能性はきわめて低いものと考えられている。</p> <p>風しんワクチンは弱毒生ワクチンであるため、理論上感染が否定できないために、妊娠判明後の接種は推奨されない。しかし、以上の情報からCDCは妊娠に気が付かず接種した場合には、中絶する理由にはならないとしている。つまり、ワクチンを接種した妊婦の児の先天奇形の発生は自然発生率を上回るものではないと考えられると説明した。患者は薬剤情報を理解し、相談前は中絶の意思が強かったが、カウンセリングによって出産への強い意思を示された。</p>

症例 (5)	妊婦・授乳婦の別	妊婦(妊娠週数 週)・ ○授乳婦(妊娠 35 週時に授乳相談)
	指導内容の別	○妊婦・授乳婦カウンセリング・薬剤管理指導業務
	年齢・性別	30 歳 女性
	疾患名	てんかん
	治療内容	薬物治療(カルバマゼピン-妊娠前から服用継続中) その他( )
	入院・外来の別	入院 ・ ○外来
	薬剤指導業務 内容の要約	<p>患者は出産を間近に控え、カルバマゼピンを服用しながら児に母乳を与えることができるかを産婦人科医に相談したところ、授乳はできないと言われた。カルバマゼピンの服用中止ができないことは十分に理解しているが、可能であれば母乳をあげたいという強い希望があったため、授乳婦への服薬カウンセリングを実施している専門外来を受診された。これまでのカルバマゼピンの乳汁分泌等に関する情報を収集・評価し、関係医師らと協議し統一見解を得て、下記の通りカウンセリングを行った。</p> <p>カルバマゼピンの添付文書には、母乳中へ移行することが報告されているため、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のみ投与することと記載されている。そのため、薬剤服用中の授乳に関しては、母乳を控えるよう指導されることもある。しかし、実際の母乳中の薬剤の影響に関して報告された情報は以下の通りである。</p> <p>カルバマゼピンとそのエポキシド代謝物は母乳中に移行するが、飲んだ乳児が摂取する量は大変少ない量となる。いくつかの研究による測定結果(母乳中薬物濃度: 1.3-1.8mg/L 等多数あり)から、母親が服用した量を体重で補正した場合、その 4.35%を乳児が摂取することになると算出された。この数値が 10%未満であれば、安全に授乳可能とされる目安となっている。またこれまでカルバマゼピンを服用している母親の母乳を飲んだ児に有害事象が起こったとの報告もない。アメリカ小児科学会では薬物治療と授乳は両立可能としている。これらの情報を提示し、カルバマゼピンで治療中であっても、母乳を与えることは可能であるが、母乳を与えることによる寝不足がてんかん発作を誘発する可能性といった母体へ負荷がかかることもあると補足した。主治医と共に基礎疾患のコントロールをしながら無理せず母乳を与えることが重要であることを説明した。患者は説明した内容を理解し、母乳を与える方向とし、てんかんの主治医にてんかんのフォローを依頼した。産婦人科医師にもこれらの情報提供を行うことで、患者の強い授乳への希望と授乳に関する薬剤情報に理解を示され、母乳栄養を支援していくこととなった。</p>

症例 (6)	妊婦・授乳婦の別	○妊婦（妊娠週数 13 週） ・ 授乳婦
	指導内容の別	妊婦・授乳婦カウンセリング・ ○薬剤管理指導業務
	年齢・性別	37 歳・女性
	疾患名	1 型糖尿病合併妊娠
	治療内容	薬物治療（インスリンリスプロ 分3 朝食直前6・昼食前3・ 夕食前4単位 持続皮下インスリン注入療法 以下 CSII） その他（ ）
	入院・外来の別	○入院 ・ 外来
	薬剤指導業務 内容の要約	<p>28 歳で1型糖尿病を発症し他院でインスリンアスパルト、インスリングルルギンでコントロール中であったが、妊娠のためインスリン量の調節、血糖のコントロール、CSII 導入の目的で当センターに入院となった。主治医より薬剤管理指導業務の依頼を受けて指導を行った。</p> <p>服薬指導のために訪床すると、入院後インスリンリスプロへの変更になることへの不安と HbA1c (NGSP) 6.8%と高く胎児の先天異常が心配と話されていた。妊娠継続への不安が強いことが判明したので、インスリンリスプロの妊婦使用例に関して複数の観察研究がありヒトインスリンと同様に妊娠経過の管理が可能で新生児に見られる異常は増えないことを解説した。また、CSII はインスリンの分泌をより正常者のパターンに近づけるためには有用な療法である事も説明した。加えて、妊娠中はインスリンの必要量が増える可能性があるが、一般的なことで妊娠経過とインスリン抵抗性が関与していることを説明し、医師、助産師だけでなく薬剤師も相談に乗っていくので困ったことを何時でも連絡するよう話した。その他、一般的なインスリンの基礎知識（作用発現時間、持続時間、低血糖、シックデイ対策など）を説明した。新しいインスリンアナログ製剤への理解が得られると同時に、不安が軽減したと薬剤師にも積極的に話すようになった。</p> <p>先天異常については健常者においても自然発生率の 3%が存在することを説明した上で、HbA1c (NGSP) が 7.4%を超えるとその発生率が約 9%に上昇する(当施設統計)ため、1 日 7 回の血糖測定と厳格な血糖コントロールが必要となる事を説明した。</p> <p>漠然とした不安が解消されたようで、指導後は妊娠継続に前向きとなりインスリン療法に積極的に取り組むようになった。</p> <p>助産師から指導を受けた血糖測定手技やCSII の使用法について理解度を薬剤師の視点で確認したが問題がなく、自己でインスリン指示票を確認しながらインスリン量の調節を行えるようになった。</p>

症例 (7)	妊婦・授乳婦の別	妊婦(妊娠週数 週) ・ ○授乳婦
	指導内容の別	妊婦・授乳婦カウンセリング・ ○薬剤管理指導業務
	年齢・性別	25歳・女性
	疾患名	てんかん
	治療内容	薬物治療(バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム) その他( )
	入院・外来の別	○入院 ・ 外来
	薬剤指導業務 内容の要約	<p>妊娠全期間にわたりバルプロ酸ナトリウム(VPA)1日200mgとクロナゼパム(CZP)1日1.5mgを服用し40週6日で男児を出産した。出生体重は3,622gでアプガースコアは1分値、5分値共に9/9であった。出生後、児に筋緊張の低下と過敏症の亢進が認められたため、NICUへの入院となった。臍帯血の薬物血中濃度は、VPA 44 <math>\mu</math>g/mL(有効血中濃度 50-100 <math>\mu</math>g/mL)、CZP 6.1ng/mL(有効血中濃度 25-75ng/mL)であった。</p> <p>出生児への母乳栄養は、母体及び児の状態を考慮し、出生の翌日から開始となった。母乳育児を開始するにあたり、小児科医、産婦人科医と協議のうえ、母乳中へのVPA及びCZPの移行性と乳児への影響について以下の内容を薬剤師から母親に説明した。</p> <p>添付文書上の記載では、VPA及びCZPの授乳婦への投与は避けさせることと記載されている。また、妊娠中の使用によりVPAでは新生児に呼吸や肝臓への影響、退薬症状など報告があることが記載されている。また、CZPにおいては母乳中への移行により、新生児に無呼吸をおこす可能性があることや黄疸の増強、傾眠、体重減少等の報告があることが記載されている。</p> <p>LactMedの記載では、母乳中のVPAの濃度は低レベルであるため母乳育児による明らかな副作用は報告されていない。理論上では、乳児に肝毒性の危険性が生じ得るため、VPAの血中濃度などのモニタリングが推奨されている。CZPにおいては、中枢神経抑制薬との併用により、乳児に鎮静を引き起こす可能性があるため、児の状態を観察することが勧められている。</p> <p>さらにVPA及びCZPを服用していた女性の母乳中の薬物濃度は低く、安全に母乳栄養を行うことが出来たとの症例報告が複数報告されている。</p> <p>現時点で得られる情報を総合すると、母乳栄養による乳児への利点は経母乳的な薬物摂取による乳児リスクを上回ると評価できるので、VPA及びCZPを服用中でも乳児の状態を観察しながら、母乳育児は可能であると考えられる。なお、授乳が頻回で眠れない、疲れなどによる体調不良時はけいれん発作のコントロールに影響することがあるため、人工栄養を併用し無理せず十分な睡眠を取ることも大切なことを話し、母乳栄養が継続できる事を説明した。母親は、乳児への影響の程度を理解して、漠然とした不安が解決されたと母乳栄養に積極姿勢をみせた。</p> <p>児は日齢1で易過敏性は著明に改善し、日齢2で消失した。また、血糖値の低下等は見られず、哺乳力も良好であり、日齢4でNICUから一般病棟へ転棟となった。また、日齢4での薬物血中濃度は、VPA 7.8 <math>\mu</math>g/mL、CZPは検出限界以下であった。児は順調な体重増加も認められたため、日齢6で退院となった。</p>

症例 (8)	妊婦・授乳婦の別	○妊婦（妊娠週数 32 週）・ 授乳婦
	指導内容の別	妊婦・授乳婦カウンセリング・ ○薬剤管理指導業務
	年齢・性別	35 歳 女性
	疾患名	妊娠高血圧症候群（病型 妊娠高血圧 遅発型 H-LO）
	治療内容	薬物治療（ ラベタロール 150mg 分 3、ニフェジピン持続性製剤 20mg 分 2）その他（ 酸化マグネシウム 330mg 3 錠分 3）
	入院・外来の別	○入院 ・ 外来
	薬剤指導業務 内容の要約	<p>0 経産、高血圧家族歴実母</p> <p>妊娠 32 週外来での血圧測定にて 165/100mmHg となり、ラベタロール 150mg 分 3 が処方された。尿蛋白はマイナスであった。服薬継続していたが、2 週間後 34 週の血圧も低下せず、入院管理にて経過観察となった。入院時血圧 160/95 mmHg 尿蛋白マイナス。ニフェジピン持続性製剤 20mg 分 2 併用となった。降圧薬の用法・用量と注意事項について説明したところ患者は降圧薬の児への影響が心配との訴えがあった。一般妊婦のベースラインリスクをご理解いただいた上で、2 剤とも、このリスクを上昇させないことが妊婦使用経験で確認されていることをご説明した。最初は不安そうな表情だったが薬により胎児へのリスクが増加しないことを理解され少し不安が解消した様子であった。</p> <p>現段階では母体の降圧治療が第一であり、児にとっても重要であること、このためラベタロール、ニフェジピン持続性製剤は妊娠高血圧症への使用について日本のガイドラインで推奨されていること、医薬品添付文書で、ラベタロールは妊娠全期間で投与可能であり、ニフェジピン持続性製剤も妊娠 20 週からは投与可能となっていることをご説明した。胎児循環を悪化させないように 140/90 mmHg を目標血圧としてコントロールしていくこと、子癇や HELLP 症候群など全身の重大な合併症にも注意しながら、分娩時期や分娩形態を判断していくこともお伝えした。治療が母児にとって必要なことを理解して、服薬に前向きな発言が得られた。</p> <p>めまい、ふらつき、頭痛など降圧薬による症状は出現せず、肝機能、尿蛋白、血小板値も問題なく、ニフェジピン徐放剤追加後の血圧は 140/90mmHg 前後にて推移した。7 日後 2 剤内服にて血圧安定したため、退院となった。この後、37 週で再度血圧上昇がみられたため、入院管理となり、1 週間後 38 週予定帝王切開にて分娩となった。分娩時にはニカルジピンの持続点滴が行われた。出生児は 2734g、アプガースコア 1 分値 9 点、5 分値 10 点で、異常はみられなかった。母体降圧治療は分娩後も、ニフェジピン持続性製剤が継続となった。母乳移行に関する情報として、ニフェジピン持続性製剤 RID = 0.1%、授乳可能であることを医師、助産師とも共有し、患者へ薬剤師から説明し、安心して母乳育児を継続するとの意思が確認できた。</p>