

## 各論 12 妊産婦と向精神薬

### 要 約

#### I. 妊産婦の向精神薬使用にかかわる全般的記載

- ・将来の妊娠に向けて事前に向精神薬を調整することが提案される。
- ・妊娠判明後に服薬している向精神薬を中止することは慎重に行うことが望まれる。
- ・妊娠中に向精神薬を開始する場合は、精神科医に相談することが一案である。

#### II. わが国における向精神薬使用の実態：わが国における向精神薬使用をレセプトデータベースとエコチル調査を用いて検討し、概要として以下の結果であった。

- ・抗うつ薬：妊娠判明前は約 1%，妊娠判明後は約 0.2～0.3%
- ・抗てんかん薬：妊娠判明前は約 0.5%，妊娠判明後は約 0.2%
- ・抗不安薬：妊娠判明前は約 1%，妊娠判明後は約 0.3～0.4%

#### III. ベンゾジアゼピン系抗不安薬：ベンゾジアゼピン（BZP）系抗不安薬のヒト胚細胞と児に及ぼす影響は今日、大きくないと考えられているものの、薬理作用による有害作用には注意することが提案される。BZP 系抗不安薬は日本で汎用されており、妊娠可能年齢の女性に対してはより慎重に投与することが提案される。

- ・プレコンセプションケアにおいて減量および非薬物療法への転換を図ることが提案される。
- ・服用中に妊娠した場合には、無理のない範囲で減量することが提案される。
- ・授乳に関しては、母乳のメリットと乳児の薬への曝露のデメリットを患者・家族とともに shared decision making していくことが提案される。

#### IV. 周産期における向精神薬の薬物動態：周産期における向精神薬の安全性に関する臨床的エビデンスは限られている。薬物動態学は薬物の体内における動態を研究する学問分野で、そのデータは、周産期における妊産婦の薬物の効果の変化および胎児への影響を考えるうえで参考になる。ただし、薬物動態学的データは、あくまで基礎的なものであり、shared decision making を行ううえで、臨床データの不備を補うものとして活用されることを提案する。

- ・もともと女性は血中濃度が高くなりやすい。
- ・妊娠中（特に後期）は肝血流量および腎クリアランスが増加する。
- ・妊娠中 CYP1A2 活性は低下し 2D6, 3A4, 2C9, UGT1A4 活性は増加する。
- ・妊娠 12 週以降、母胎間の薬の移動が高まる。
- ・薬の乳汁移行性の指標として M/P 比, RID があり、低いほど児への影響は少ない。

**V. 授乳と向精神薬：**向精神薬を内服する患者の授乳に関して、医薬品添付文書では従来「やむを得ず投与する場合には授乳は避けること」とされてきた。そこで諸外国の動向と国内の最近の動きを検討し、以下の留意点を患者・家族と適切な共有を図ることが提案される。

- ・患者が使用する医薬品が児に大きな悪影響を及ぼすことは少なく、薬物療法中も母乳育児は可能なことがあることを説明する。
- ・母乳育児に伴う母児へのメリット・デメリットと医薬品の必要性和安全性を十分に説明し、自己決定権を尊重した shared decision making を実施する。
- ・産後に授乳と薬物療法を両立した際の、患者の心情や心身への負担に配慮し、服薬アドヒアランスの低下に注意して精神症状の増悪の予防に努める。

## 解 説

### Ⅰ. 妊産婦の向精神薬使用にかかわる全般的記載

患者が自己判断で服用中の向精神薬を中断することは好ましくなく、妊娠判明後の薬の調整も時間的制限があるため、プレコンセプションケアを行うことが提案される（総論 1「精神疾患合併または既往歴がある女性に対するプレコンセプションケア—Shared decision making を基本姿勢として—」参照）。特にバルプロ酸、炭酸リチウム、カルバマゼピン、パロキセチン、ベンゾジアゼピン（benzodiazepine：BZD）に関しては、処方している精神科医と患者の間で shared decision making を行うことが提案される。BZD は可能な限り減量し、複数の同種薬が処方されている場合は可能な限り単剤治療に切り替えることが提案される。ただし、処方を変更できない患者が一部にいることは事実であり、その場合は特に、葉酸（400  $\mu\text{g}$ /日）の併用を提案する<sup>13,17,37)</sup>。

妊娠判明後に、服薬している向精神薬をあわてて中止したり急激に減量したりすることは、離脱症状、重篤な精神症状およびてんかん発作などの再発、躁転、自殺などを

招く可能性がある<sup>10,46)</sup>。向精神薬を処方している精神科医が、診断、病歴、服薬期間、現在症、精神依存・身体依存の有無などをもとに、継続するのか、減量および変更、あるいは中止できるのかについて判断することが提案される。向精神薬の中止や減量を行うときは、精神症状の再発、離脱症状、反跳性症状（薬を中止することによって症状が以前に増して悪化してしまうことで、例として睡眠薬中止による反跳性不眠がある）について観察することが提案される。

妊娠中は、精神疾患の再発、再燃、新たな不安や抑うつ症状を呈しやすい<sup>26)</sup>。しかし、例えば、うつ病患者の場合、身体的訴えが前景に立ち、抑うつ感などの中核症状が捉えにくく<sup>29,32)</sup>、日本のプライマリーケア医はうつ病患者の9割を不眠症と診断する<sup>40)</sup>など精神疾患の診断には熟練を要するため、精神科医と連携することが提案される（総論 3「精神症状を呈した妊産婦への対応—精神科への橋渡し—」参照）。向精神薬は、早産、流産、催奇形性、胎児発育不全、新生児薬物離脱症候群（neonatal withdrawal syndrome or neonatal abstinence syndrome）、長期的神経行動学的影響などと関連している可能性はあるものの、薬物はそれら

表 12-1 向精神薬・抗うつ薬を処方された妊産褥婦（33,941 人対象、レセプトデータベース）

|             | 妊娠判明前<br>180 日以内 | 妊娠<br>第 1 三半期 | 妊娠<br>第 2 三半期 | 妊娠<br>第 3 三半期 | 妊娠期<br>いずれか | 産褥期<br>180 日以内 |
|-------------|------------------|---------------|---------------|---------------|-------------|----------------|
| 抗うつ薬（経口薬）全体 | 339 (1.00)       | 229 (0.67)    | 89 (0.26)     | 74 (0.22)     | 241 (0.71)  | 212 (0.62)     |
| SSRIs       | 263 (0.77)       | 174 (0.51)    | 65 (0.19)     | 57 (0.17)     | 188 (0.55)  | 161 (0.47)     |
| エスシタロプラム    | 26 (0.08)        | 16 (0.05)     | 4 (0.01)      | 4 (0.01)      | 18 (0.05)   | 32 (0.09)      |
| フルボキサミン     | 70 (0.21)        | 49 (0.14)     | 21 (0.06)     | 19 (0.06)     | 51 (0.15)   | 32 (0.09)      |
| パロキセチン      | 84 (0.25)        | 58 (0.17)     | 20 (0.06)     | 17 (0.05)     | 59 (0.17)   | 46 (0.14)      |
| セルトラリン      | 105 (0.31)       | 58 (0.17)     | 21 (0.06)     | 19 (0.06)     | 68 (0.20)   | 62 (0.18)      |
| SNRIs       | 32 (0.09)        | 20 (0.06)     | 8 (0.02)      | 8 (0.02)      | 21 (0.06)   | 26 (0.08)      |
| デュロキセチン     | 26 (0.08)        | 18 (0.05)     | 5 (0.01)      | 6 (0.02)      | 19 (0.06)   | 21 (0.06)      |
| ミルナシプラン     | 7 (0.02)         | 4 (0.01)      | 3 (0.01)      | 2 (0.01)      | 4 (0.01)    | 5 (0.01)       |
| NaSSAs      | 29 (0.09)        | 14 (0.04)     | 3 (0.01)      | 3 (0.01)      | 15 (0.04)   | 25 (0.07)      |
| ミルタザピン      | 29 (0.09)        | 14 (0.04)     | 3 (0.01)      | 3 (0.01)      | 15 (0.04)   | 25 (0.07)      |
| TCA/non-TCA | 97 (0.22)        | 46 (0.14)     | 22 (0.06)     | 14 (0.04)     | 54 (0.16)   | 33 (0.10)      |
| アミトリプチリン    | 12 (0.04)        | 5 (0.01)      | 2 (0.01)      |               | 6 (0.02)    | 4 (0.01)       |
| アモキサピン      | 13 (0.04)        | 7 (0.02)      | 2 (0.01)      | 2 (0.01)      | 9 (0.03)    | 10 (0.03)      |
| クロミプラミン     | 10 (0.03)        | 8 (0.02)      | 4 (0.01)      | 1 (0.00)      | 9 (0.03)    | 2 (0.01)       |
| ドスレピン       | 1 (0.00)         |               |               |               |             |                |
| イミプラミン      | 5 (0.01)         | 4 (0.01)      | 1 (0.00)      |               | 4 (0.01)    | 1 (0.00)       |
| ロフェプラミン     | 1 (0.00)         | 1 (0.00)      | 1 (0.00)      | 1 (0.00)      | 1 (0.00)    | 1 (0.00)       |
| マプロチリン      | 6 (0.02)         | 5 (0.01)      | 2 (0.01)      | 2 (0.01)      | 6 (0.02)    | 3 (0.01)       |
| ミアンセリン      | 7 (0.02)         | 7 (0.02)      | 3 (0.01)      | 2 (0.01)      | 8 (0.02)    | 4 (0.01)       |
| ノルトリプチリン    | 4 (0.01)         | 2 (0.01)      |               |               | 2 (0.01)    | 2 (0.01)       |
| セチプチリン      |                  | 1 (0.00)      | 1 (0.00)      |               | 1 (0.00)    |                |
| トラゾドン       | 21 (0.06)        | 12 (0.04)     | 8 (0.02)      |               | 14 (0.04)   | 10 (0.03)      |
| トリミプラミン     | 1 (0.00)         |               |               |               |             |                |

処方された人数 (%)

SSRIs : selective serotonin reuptake inhibitors, SNRIs : serotonin noradrenaline reuptake inhibitors,

NaSSAs : noradrenergic and specific serotonergic antidepressants, TCAs : tricyclic antidepressants

(文献 18 を改変して引用)

の危険性の 1 つに過ぎないと考えられる<sup>25,28,50)</sup>。多くの抗精神病薬や抗うつ薬などは比較的安全と考えられている<sup>14,15,45)</sup>ため、妊娠中に発症した精神症状に対して、病状にあった薬物を最低用量投与することは母子の健康に相対的にメリットになると考えられる<sup>46)</sup>。

わが国では、妊産婦に対する向精神薬を用いた治療が十分に慎重に行われていると考えられるが、患者がより安心して妊娠出産を迎えられるよう、この分野のさらなる発展が望まれる。

## II. わが国における向精神薬使用の実態

わが国における向精神薬使用について、2005 年 1 月～2016 年 8 月の間に特定の健康保険組合に在籍した男女 3,836,202 人（累計）のうち、この期間に出産した妊産褥

婦のレセプトデータベースを用いて、抗うつ薬（妊産褥婦 33,941 人対象<sup>18)</sup>と抗てんかん薬（妊産褥婦 33,836 人対象<sup>16)</sup>の処方状況を解析した結果を表 12-1 と表 12-2 に示した。妊娠第 2・3 三半期に比較して、妊娠第 1 三半期に処方率が高い理由として、妊娠が判明してから処方が中止されたので、妊娠が判明するまでの期間が含まれていたと考えられる（排卵日は妊娠 2 週 0 日であり、一般的には妊娠 4 週頃以降に検査キットなどで調べる）。

環境省・子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査：2011 年 1 月～2014 年 3 月に参加登録した妊産褥婦 97,464 人対象）のデータを用いて解析した結果を表 12-3 に示した<sup>39)</sup>。エコチル調査は、妊産褥婦に実際に使用した向精神薬について直接に聞き取り調査が行われた。レセプトデータベースに比較して詳細な医薬品別での調査は行われていないが、妊産褥婦の向精神薬使用実態の概要の参

表 12-2 向精神薬・抗てんかん薬を処方された妊産婦（33,836 人対象，レセプトデータベース）

|               | 妊娠判明前<br>180 日以内 | 妊娠<br>第 1 三半期 | 妊娠<br>第 2 三半期 | 妊娠<br>第 3 三半期 | 妊娠期<br>いずれか | 産褥期<br>180 日以内 |
|---------------|------------------|---------------|---------------|---------------|-------------|----------------|
| 抗てんかん薬全体      | 164 (0.48)       | 111 (0.33)    | 63 (0.19)     | 76 (0.22)     | 135 (0.40)  | 110 (0.32)     |
| 経口薬           |                  |               |               |               |             |                |
| アセタゾラミド       | 3 (0.01)         | 1 (0.00)      |               |               | 1 (0.00)    | 1 (0.00)       |
| カルバマゼピン       | 21 (0.06)        | 15 (0.04)     | 10 (0.03)     | 11 (0.03)     | 16 (0.05)   | 14 (0.04)      |
| クロバザム         | 2 (0.01)         | 2 (0.01)      | 2 (0.01)      | 2 (0.01)      | 2 (0.01)    | 2 (0.01)       |
| クロナゼパム        | 43 (0.13)        | 27 (0.08)     | 12 (0.04)     | 13 (0.04)     | 32 (0.09)   | 26 (0.08)      |
| ガバペンチン        | 3 (0.01)         | 2 (0.01)      | 1 (0.00)      | 1 (0.00)      | 2 (0.01)    | 1 (0.00)       |
| ラモトリギン        | 26 (0.08)        | 21 (0.06)     | 13 (0.04)     | 13 (0.04)     | 23 (0.07)   | 16 (0.05)      |
| レベチラセタム       | 9 (0.03)         | 7 (0.02)      | 8 (0.02)      | 11 (0.03)     | 11 (0.03)   | 10 (0.03)      |
| フェノバルビタール     | 14 (0.04)        | 12 (0.04)     | 12 (0.04)     | 12 (0.04)     | 14 (0.04)   | 16 (0.05)      |
| フェニトイン        | 2 (0.01)         | 2 (0.01)      | 3 (0.01)      | 3 (0.01)      | 3 (0.01)    | 3 (0.01)       |
| トピラマート        | 5 (0.01)         | 3 (0.01)      | 3 (0.01)      | 1 (0.00)      | 4 (0.01)    | 2 (0.01)       |
| バルプロ酸         | 75 (0.22)        | 49 (0.14)     | 21 (0.06)     | 20 (0.06)     | 52 (0.15)   | 44 (0.13)      |
| ・徐放製剤         | 64 (0.19)        | 42 (0.12)     | 18 (0.05)     | 15 (0.04)     | 43 (0.13)   | 36 (0.11)      |
| ・その他          | 12 (0.04)        | 9 (0.03)      | 4 (0.01)      | 6 (0.02)      | 11 (0.03)   | 11 (0.03)      |
| ゾニサミド         | 2 (0.01)         | 1 (0.00)      | 1 (0.00)      | 1 (0.00)      | 1 (0.00)    | 2 (0.01)       |
| 坐剤            |                  |               |               |               |             |                |
| フェノバルビタール     |                  |               |               | 3 (0.01)      | 3 (0.01)    |                |
| 注射薬           |                  |               |               |               |             |                |
| ホスフェニトイン      |                  |               |               |               |             |                |
| フェノバルビタール     | 2 (0.01)         |               |               | 6 (0.02)      | 6 (0.02)    | 1 (0.00)       |
| フェニトイン        |                  |               | 1 (0.00)      |               | 1 (0.00)    |                |
| 多剤併用状況        |                  |               |               |               |             |                |
| 多剤併用全体        | 30 (0.09)        | 27 (0.08)     | 20 (0.06)     | 21 (0.06)     | 31 (0.09)   | 25 (0.07)      |
| バルプロ酸含む多剤併用   | 16 (0.05)        | 12 (0.04)     | 8 (0.02)      | 6 (0.02)      | 13 (0.04)   | 9 (0.03)       |
| カルバマゼピン含む多剤併用 | 5 (0.01)         | 5 (0.01)      | 4 (0.01)      | 4 (0.01)      | 5 (0.01)    | 5 (0.01)       |
| ラモトリギン含む多剤併用  | 12 (0.04)        | 13 (0.04)     | 8 (0.02)      | 7 (0.02)      | 14 (0.04)   | 9 (0.03)       |
| その他多剤併用       | 12 (0.04)        | 9 (0.03)      | 6 (0.02)      | 5 (0.01)      | 10 (0.03)   | 8 (0.02)       |

処方された人数 (%)  
(文献 16 を改変して引用)

考となると考えられる。エコチル調査ではセロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI) の使用は，妊娠判明前 0.53%，妊娠期 0.18～0.15% であり，レセプトデータ (表 12-1) の妊娠前判明前 0.77%，妊娠第 2・3 三半期 0.19～0.17% と同様であった。またバルプロ酸の使用は，妊娠判明前 0.18%，妊娠期 0.07% であり，レセプトデータ (表 12-2) の妊娠判明前 0.22%，妊娠第 2・3 三半期 0.06% と同様であった。

### III. ベンゾジアゼピン系抗不安薬

2001 年，日本の BZP 系薬剤の処方数が欧米各国に比べて非常に多いことが報告された<sup>31)</sup>。その後，さまざまな取り組みによって一定の歯止めがかかってきている<sup>30)</sup>もの

の，海外においてもおよそ 3% の妊産婦が BZP 系薬剤を服用している可能性が指摘されている<sup>5)</sup>。BZP 系薬剤の長期処方が精神疾患により予後をもたらすというエビデンスは乏しい<sup>3)</sup>。したがって，プレコンセプションケアにおいて，BZP 系薬剤を精神療法などに置き換え，減量あるいは中止することが提案される。

BZP 系薬剤の催奇形性については，当初口唇口蓋裂との関連性が問題視されていたが，いくつかのメタアナリシス研究において催奇形性について有意差が認められなかった<sup>19)</sup>。したがって，妊娠判明後にあわてて BZP 系薬剤を中止することは，かえって危険な場合もあるので慎重に減量することを提案する (本項「I. 妊産婦の向精神薬使用にかかわる全般的記載」を参照のこと)。

Floppy infant syndrome (FIS) は炭酸リチウムと BZP 系



表 12-3 向精神薬を使用した妊婦（妊婦 97,464 人対象，エコチル調査）

|                                 | 妊娠判明前<br>1 年以内 | 妊娠<br>12 週頃まで | 妊娠<br>中期・末期 |
|---------------------------------|----------------|---------------|-------------|
| SSRI                            | 518 (0.53)     | 173 (0.18)    | 149 (0.15)  |
| SSRI 以外の抗うつ薬三環系，四環系，<br>SNRI など | 265 (0.27)     | 91 (0.09)     | 79 (0.08)   |
| 抗不安薬                            | 992 (1.02)     | 326 (0.33)    | 372 (0.38)  |
| 睡眠薬                             | 946 (0.97)     | 228 (0.23)    | 238 (0.24)  |
| 抗精神病薬                           | 233 (0.24)     | 104 (0.11)    | 119 (0.12)  |
| バルプロ酸                           | 180 (0.18)     | 66 (0.07)     | 68 (0.07)   |
| 上記以外の抗けいれん薬                     | 142 (0.15)     | 117 (0.12)    | 133 (0.14)  |
| 炭酸リチウム                          | 30 (0.03)      | 3 (0.00)      | 4 (0.00)    |
| その他の向精神薬                        | 116 (0.12)     | 32 (0.03)     | 33 (0.03)   |

使用した人数（％）  
（文献 39 を改変して引用）

薬剤でみられる新生児薬物離脱症候群（各論 1-2「うつ病の治療と対応」参照）であるが，半減期の長い薬物および N-デスメチルジアゼパムなどの半減期の長い活性代謝物を有する薬物は BZP 系薬剤としての毒性が高く<sup>21)</sup>，これらを高用量用いることは避けること<sup>27)</sup>が提案される．FIS は BZP 系薬剤単独でも重篤になる可能性が否定できず，SSRI と併用した場合，さらに重篤になる可能性もある<sup>43)</sup>．したがって，妊娠末期にかけて BZP 系薬剤の投与は可能な限り少量にするか中止することが提案される．なお，医薬品添付文書においては，ヒドロキシジンが使用禁忌となっているが，海外では比較的安全との評価もあり（表 12-4）<sup>4,7,12)</sup>，本邦においても臨床実績がある．

授乳に関しては，医薬品添付文書で一律「避けること」とされているが，海外の書籍では両立可能となっているものもある（表 12-4）．いくつかの薬では乳汁への分布が高くないことが示されている（詳しくは本項「IV. 周産期における向精神薬の薬物動態」を参照されたい）．しかし，BZP 系薬剤の母乳を介した児への薬理学的な影響は完全には避けられないので，母乳育児のメリット，医薬品の必要性と安全性などの情報を患者・家族と共有し shared decision making を実施すること，投与する場合は，なるべく少量，なるべく併用を避け，児への影響の有無を観察しながら行うことが提案される．

#### IV. 周産期における向精神薬の薬物動態

同じ量の薬物を服用しても，女性は男性に比べ，39%の薬物で 20%以上血中濃度が高く<sup>20)</sup>，海外の臨床データでは，女性は男性より有意に少量の向精神薬を処方されてい

たにもかかわらず，血中濃度は女性のほうが有意に高かった<sup>6)</sup>．医薬品の副作用は，女性のほうが男性に比べて高い頻度で起きる<sup>48)</sup>ことが知られており，データベースによると副作用報告のおよそ 60%は女性<sup>1)</sup>で，薬物の副作用で入院した患者の 57%が女性であった<sup>41)</sup>．したがって，妊娠前から，女性に対して必要以上の量の薬物が処方されていないかどうか検討することが提案される．

妊娠中（特に後期）は肝血流量および腎クリアランスが増加する．向精神薬は一般に脂溶性が高いため，肝臓で代謝されて水溶性代謝物となることで排泄される．そのため，肝血流量増加の影響を受ける可能性がある．クリアランスが腎クリアランスに依存している薬物は妊娠中に血中濃度が下がりやすい．

妊娠中 CYP1A2 活性は低下し，2D6，3A4，2C9，UGT1A4 活性は増加する<sup>2,8,47)</sup>ため，これらの代謝酵素で代謝される向精神薬の量を調整することが提案される<sup>9,44)</sup>．

妊娠 12 週以降，胎盤関門を介して母胎間の薬物の移動が高まる．器官形成期である妊娠 4～12 週（特に 7 週まで）は母胎間の薬の移動は活発ではないが，一部の薬物は胎児に到達し，形態的異常を引き起こすことがある．表 12-5～10 に胎盤透過性についてインタビューフォームに記載のあるものを抜粋した．

薬物の母乳移行性の指標として，母乳中濃度の母体血漿中濃度に対する比（milk/plasma ratio：M/P 比）や，母体への体重あたりの投与量に対して，乳児体重あたりの摂取量が何%に相当するかを示した相対的乳児薬物投与量（relative infant dose：RID）があり，いずれも低いほど児への影響は少ない．各薬の M/P 比，RID をそれぞれ表 12-5～10 に示した<sup>12)</sup>．

表 12-4 抗不安薬

|            |             | 妊娠                                   |    |                               |                                                      | 授乳        |                 |                                                 |
|------------|-------------|--------------------------------------|----|-------------------------------|------------------------------------------------------|-----------|-----------------|-------------------------------------------------|
|            |             | *添付文書                                |    | TGA                           | Briggs                                               | *添付文書     | Risk categories | Briggs                                          |
|            |             | 第1三半期（3ヵ月以内）と第3三半期には有益性が危険性を上回る場合のみ、 | 禁忌 |                               |                                                      | 授乳を避けさせる、 |                 |                                                 |
| ベンゾジアゼピン系  | アルプラゾラム     | ○                                    |    | 薬理作用による有害作用の可能性があるが、催奇形性はない、  | ヒトと動物データによって有害作用の可能性が示唆、                             | ○         | おおむね両立可能（有益性投与） | 限られたヒトのデータが乳児への毒性の可能性を示している、                    |
|            | オキサゾラム      | ○                                    |    |                               | —                                                    | ○         |                 | —                                               |
|            | クロキサゾラム     | ○                                    |    |                               | —                                                    | ○         |                 | —                                               |
|            | クロラゼパ酸      | ○                                    |    | 薬理作用による有害作用の可能性があるが、催奇形性はない、  | ヒトのデータによって有害作用の可能性が示唆、                               | ○         | おおむね両立可能（有益性投与） | ヒトのデータがなく、乳児への毒性の可能性あり、                         |
|            | クロルジアゼボキシンド | ○                                    |    | 薬理作用による有害作用の可能性があるが、催奇形性はない、  | ヒトのデータによって有害作用の可能性が示唆、                               | ○         | おおむね両立可能（有益性投与） | ヒトのデータがなく、乳児への毒性の可能性あり、                         |
|            | ジアゼパム       | ○                                    |    | 薬理作用による有害作用の可能性があるが、催奇形性はない、  | ヒトのデータによって第1三半期(1～16週)と第3三半期(28週～出産)において有害作用の可能性が示唆、 | ○         | おおむね両立可能（有益性投与） | ヒトのデータがなく、乳児への毒性の可能性あり、                         |
|            | トフィソパム      | ○                                    |    |                               | —                                                    | ○         |                 | —                                               |
|            | フルジアゼパム     | ○                                    |    |                               | —                                                    | ○         |                 | —                                               |
|            | フルタゾラム      | ○                                    |    |                               | —                                                    | ○         |                 | —                                               |
|            | フルトラゼパム     | ○                                    |    |                               | —                                                    | ○         |                 | —                                               |
|            | プロマゼパム      | ○                                    |    | 薬理作用による有害作用の可能性があるが、催奇形性はない、  | —                                                    | ○         |                 | —                                               |
|            | メキサゾラム      | ○                                    |    |                               | —                                                    | ○         |                 | —                                               |
|            | メダゼパム       | ○                                    |    |                               | —                                                    | ○         |                 | —                                               |
|            | ロフラゼパ酸エチル   | ○                                    |    |                               | —                                                    | ○         |                 | —                                               |
|            | ロラゼパム       | ○                                    |    | 薬理作用による有害作用の可能性があるが、催奇形性はない、  | ヒトのデータによって第1三半期(1～16週)と第3三半期(28週～出産)において有害作用の可能性が示唆、 | ○         | おおむね両立可能（有益性投与） | ヒトのデータは限られているが、おそらく両立可能（他の中枢抑制薬との併用では毒性の可能性あり）、 |
|            | エチゾラム       | ○                                    |    |                               | —                                                    | ○         |                 | —                                               |
|            | クロチアゼパム     | ○                                    |    |                               | —                                                    | ○         |                 | —                                               |
| 非ベンゾジアゼピン系 | タンドスピロン     | ○                                    |    |                               | —                                                    | ○         |                 | —                                               |
|            | ヒドロキシジン     |                                      | ○  | 多くの使用経験があり、奇形や有害作用の頻度は増加させない、 | ヒトのデータによって危険性が低いことが示唆、                               | ○         |                 | ヒトのデータはないが、おそらく両立可能、                            |

\*2020年12月10日における最新のものより  
(文献4, 7, 12より作成)

## V. 授乳と向精神薬

患者が使用している医薬品が児に明らかな悪影響を及ぼすことは少なく、薬物療法中も母乳育児は可能なことがあることを説明する<sup>35,38,42,49)</sup>ことが提案される。向精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬、睡眠薬、気分安定薬、抗てんかん薬などは、授乳中止を必要とする医薬品は非常に少ない。抗精神病薬、抗うつ薬や非BZP系薬剤など母乳中へ移行し母乳を介する曝露量は、体重補正した母体の臨床的治療量の10%未満と少なく、多くの乳児は無症状である（本項「IV. 周産期における向精神薬の薬物動態」に記載されており参照のこと）。傾眠をはじめとした鎮静や体重増加不良の報告を認めることもあるが、いずれも一時的で重大なもののや不可逆的な影響は指摘されていない。半減期の長い睡眠薬では蓄積性を指摘する報告<sup>49)</sup>もあるが、乳児の不可逆的な影響は指摘されていない。SSRIおよびセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（serotonin noradrenaline reuptake inhibitor：SNRI）においても、傾眠、不眠や過覚醒、易刺激性や振戦、ミオクローヌスなどの報告<sup>41)</sup>があるが、いずれも一時的で自然軽快しており、重大なもののや不可逆的な影響は指摘されていない。個々の薬剤のリスク評価は、アメリカ国立衛生研究所（National Institutes of Health：NIH）が情報提供しているLactmedのウェブサイトを参照することが提案される<sup>34)</sup>。医薬品添付文書も2019年から記載要領が改正され、順次新しい添付文書に置き換えられている。授乳婦に関してはデータがない場合は「安全性は確立していない」とは記載せず、「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」として、リスクを判断できる情報を記載することとなった<sup>23)</sup>。

母乳育児に伴う母児へのメリット・デメリットと医薬品の必要性和安全性を十分に説明し、自己決定権を尊重したshared decision makingを実施することが提案される。

母乳育児支援にあたって、患者自らが母乳育児を希望し協力的であることが理想と考えられる。母乳育児に不安を抱く患者に母乳育児を強いることは避け、患者が十分に理解し行動できるように支援し、出産前から患者・家族と時間をかけて授乳と薬物療法について話し合うこと、可能であればその過程と結果を精神科医、産婦人科医、小児科医などかかわる医療スタッフ全員と共有することが提案される。2019年に改訂された厚生労働省による『授乳・離乳の

支援ガイド』<sup>24)</sup>でも、「寄り添いを重視した授乳・離乳の支援」と「多職種の医療従事者が基本的事項を共有する一貫した支援」の2点が基本的な考え方である。

一方で、薬物の中止・変更、あるいは授乳中止を強く勧めることは、患者の精神疾患に悪影響を及ぼす場合もある<sup>36)</sup>。母乳のみの授乳に固執せず混合栄養を検討する、母乳期間を具体的に目標設定する、乳児の哺乳状況や体重経過および発達をフォローする、関連診療科との連携をとるなど柔軟に対応することが提案される。こうした情報を十分に説明し、shared decision makingを繰り返すことで、自己決定権を尊重した支援を継続的に行うことが提案される<sup>35,38)</sup>。また国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」では、患者自身からの電話相談に対応している。情報を希望する授乳婦には、ホームページから相談方法を確認するよう勧めることを提案する<sup>22)</sup>。

早産児・低出生体重児に対する母乳栄養はきわめて重要である。未熟な排泄機能と薬物蓄積のリスクのため、母乳を介した薬物への曝露のリスクが高くなるが、中止を勧告するほどではない<sup>11,33)</sup>。

産後に授乳と薬物療法を両立しようとする、児への影響を懸念して服薬アドヒアランスの低下を招き、患者の精神疾患を増悪させることがある。また、母乳育児をすること自体で、患者の心身への負担や睡眠障害などを惹起して、増悪させることもある。事実、SSRI内服中の患者で服薬と母乳の両立に困難が生じた際、その原因が両立の困難さというより、精神疾患の重篤度を理由とする報告もある<sup>11)</sup>。したがって、母乳栄養と薬物療法の両立には、患者の心情や心身への負担に配慮し、服薬アドヒアランスの低下や睡眠障害に注意して、精神症状の増悪の予防に努めることが提案される。

表 12-5 薬物動態（抗うつ薬）

|          | インタビューフォーム（IF）（2020 年 12 月 10 日における最新のものより） |              |            |                 | Medications and Mothers' Milk <sup>12)</sup> |                      |
|----------|---------------------------------------------|--------------|------------|-----------------|----------------------------------------------|----------------------|
| 一般名      | 血液—胎盤関門通過性                                  |              |            |                 | RID                                          | M/P 比                |
|          | 胎児移行                                        | 動物種          | 投与<br>妊娠日数 | 投与後<br>経過時間 (h) |                                              |                      |
| クロミブラミン  | する                                          |              |            |                 | 2.8%                                         | 0.84~1.62            |
| アモキシサピン  | 検出されない*<br>(オートラジオグラフィー)                    | ラット          | 12, 17 日   |                 | 0.6%                                         | 0.21                 |
| ロフェブラミン  | わずか                                         | ラット          |            |                 |                                              |                      |
| ベンラファキシン | 胎児血漿 AUC/母体血漿 AUC>1<br>(未変化体および活性代謝物)       | ウサギ          |            |                 | 6.8~8.1%                                     | 2.75                 |
| デュロキセチン  | 胎児移行量/経口投与量<0.0002*                         | ラット          | 12 日       |                 | 0.1~1.1%                                     | 0.267~1.29           |
| セルトラリン   | 胎児血液中濃度/母体血液中濃度=1.1*                        | ラット          | 17 日       | 4, 24           | 0.4~2.2%                                     | 0.89                 |
| トリミブラミン  |                                             |              |            |                 |                                              |                      |
| セチブチリン   | 胎児組織中濃度/母体血漿中濃度<0.5<br>(肺を除く)               | ラット          |            |                 |                                              |                      |
| トラゾドン    | 胎児中濃度/母体血漿中濃度≈0.1*                          | ラット          |            | >0.25           | 2.8%                                         | 0.142                |
| ミアンセリン   | 胎児側灌流液中濃度/母体側灌流液中濃度≤0.1                     | ヒト<br>(胎盤灌流) |            |                 |                                              |                      |
| フルボキサミン  | 胎児血液中濃度/母体血液中濃度=0.19*                       | ラット          | 18 日       | 1               | 0.3~1.4%                                     | 1.34                 |
|          | 胎児血液中濃度/母体血液中濃度=0.33*                       |              |            | 4               |                                              |                      |
|          | 胎児血液中濃度/母体血液中濃度=0.40*                       |              |            | 24              |                                              |                      |
| イミブラミン   | すみやかにする                                     | ラット          | 後半期        |                 | 0.1~4.4%                                     | 0.5~1.5              |
| アミトリプチリン | する（未変化体および活性代謝物）                            | ヒト           |            |                 | 1.08~2.8%                                    | 1                    |
| ミルナシプラン  | 胎児血液中濃度/母体血液中濃度=0.50*                       | ラット          | 18 日       | 1               |                                              | 3<br>(IF: ラット)       |
|          | 胎児血液中濃度/母体血液中濃度=0.67*                       |              |            | 24              |                                              |                      |
| ノルトリプチリン | する                                          | ヒト           |            |                 | 1.7~3.36%                                    | 0.87~3.71            |
| パロキセチン   | する*                                         | ラット          | 18 日       | >0.5            | 1.2~2.8%                                     | 0.056~1.3            |
| ドスレピン    |                                             |              |            |                 |                                              |                      |
| ベモリン     |                                             |              |            |                 |                                              |                      |
| ミルタザピン   | 胎児移行量/経口投与量=0.00027~0.00044*                | ラット          | 18 日       |                 | 1.6~6.3%                                     | 0.76                 |
| マプロチリン   |                                             |              |            |                 | 1.4%                                         | 1.5                  |
| エスシタロプラム | する（ラセミ体での投与）*                               | ラット,<br>マウス  |            |                 | 5.2~7.9%                                     | 2.2                  |
| ボルチオキセチン | 胎児組織中濃度/母体組織中濃度<1*                          | ラット          | 19 日       | 2, 4, 8         |                                              | 0.5~1.2<br>(IF: ラット) |

IF: 2020 年 12 月 10 日現在のインタビューフォーム

\*放射性同位体標識薬物投与後の放射能での評価



表 12-6 薬物動態（抗精神病薬）

|          |            | インタビューフォーム（IF）（2020年12月10日における最新のものより）                  |             |            |                 | Medications and Mothers' Milk <sup>12)</sup> |                          |
|----------|------------|---------------------------------------------------------|-------------|------------|-----------------|----------------------------------------------|--------------------------|
| 一般名      |            | 血液—胎盤関門通過性                                              |             |            |                 | RID                                          | M/P 比                    |
|          |            | 胎児移行                                                    | 動物種         | 投与<br>妊娠日数 | 投与後<br>経過時間 (h) |                                              |                          |
| フェノチアジン系 | クロルプロマジン   | 臍帯血中濃度/母体血中濃度 = 0.37                                    | ヒト          |            |                 | 0.3%                                         | <0.5                     |
|          | プロクロルペラジン  | （フェノチアジン系薬物は）する                                         |             |            |                 |                                              |                          |
|          | プロペリシアジン   | （類薬のクロルプロマジン）は）する                                       |             |            |                 |                                              |                          |
|          | フルフェナジン    | 胎児血液中濃度/母体血液中濃度 = 0.38*                                 | ラット         | 5 日        | 336             |                                              | 2（IF：ラット）                |
|          | ペルフェナジン    | する                                                      |             |            |                 | 0.1%                                         | 0.7～1.1                  |
|          | レボメプロマジン   | 臍帯血中濃度/母体血中濃度 = 0.24                                    | ヒト          |            | 2               |                                              |                          |
| ブチロフェノン系 | スピベロン      | する*                                                     | ラット         |            |                 |                                              |                          |
|          | チミベロン      | 胎児中濃度/母体血漿中濃度 = 2.2*                                    | ラット         | 18 日       | 4               |                                              | 6.6～11.5<br>（IF：ラット）     |
|          |            | 胎児中濃度/母体血漿中濃度 = 4.6*                                    |             |            | 24              |                                              |                          |
|          |            | 胎児中濃度/母体血漿中濃度 = 4.0*                                    |             |            | 48              |                                              |                          |
|          | ハロペリドール    | 臍帯（新生児）血中濃度/母体血中濃度 = 0.1～0.5<br>（個人差が大きく、この範囲を超える報告もある） | ヒト          |            |                 | 0.2～12%                                      | 0.58～0.81<br>0.66（IF）    |
|          | ピバンペロン     |                                                         |             |            |                 |                                              |                          |
| ベンズアミド系  | ビモジド       |                                                         |             |            |                 |                                              |                          |
|          | ブロムペリドール   | する*                                                     | ラット         | 18～19 日    |                 |                                              |                          |
|          | スルトブリド     |                                                         |             |            |                 |                                              |                          |
|          | スルピリド      |                                                         |             |            |                 | 2.7～20.7%                                    |                          |
|          | チアブリド      | 胎児中濃度/母体血清中濃度 = 0.3*                                    | ラット         |            |                 |                                              | 1.2<br>（IF：ラット）          |
| イミノベンジル系 | ネモナブリド     | 胎児中濃度/母体血漿中濃度 = 0.47*                                   | ラット         | 14 日       | 0.5             |                                              | 2（IF：ラット）                |
|          | クロカブラミン    |                                                         |             |            |                 |                                              |                          |
| その他      | モサブラミン     | する*                                                     | ラット         |            |                 |                                              |                          |
|          | オキシペルチン    |                                                         |             |            |                 |                                              |                          |
| 非定型抗精神病薬 | ゾテピン       | する*                                                     | ラット,<br>マウス |            |                 |                                              |                          |
|          | アセナピン      | 胎児移行量/静脈内投与量 < 0.00014                                  | ウサギ         |            | 0.25, 24        |                                              | 1.5<br>（IF：ラット）          |
|          | アリピプラゾール   | 胎児組織中濃度/母体組織中濃度 < 1<br>（ただし、胎児脳中濃度 ≧ 母体脳中濃度）            | ラット         |            |                 | 0.7～6.44%                                    | 0.2<br>0.2<br>（IF：1 例報告） |
|          | オランザピン     | わずかにする*                                                 | ラット         | 12 日       |                 | 0.28～2.24%                                   | 0.38<br>0.46（IF）         |
|          | クエチアピン     | 臍帯血漿中濃度/母体血漿中濃度 = 0.24                                  | ヒト          |            |                 | 0.02～0.1%                                    | 0.29<br>1～2<br>（IF：ラット）  |
|          | クロザピン      | 胎児血漿中濃度/母体血漿中濃度 = 1.9                                   | ヒト          |            |                 | 1.33～1.4%                                    | 2.8～4.3<br>2.8（IF：1 例）   |
|          | パリペリドン     | 胎児移行量/経口投与量 < 0.01*<br>（前駆体であるリスベリドンを投与）                | ラット         | 18 日       |                 |                                              | 0.24（IF：1 例）             |
|          | ブレクスピプラゾール | 胎児中濃度/母体血液中濃度 ≤ 1*                                      | ラット         |            |                 |                                              | 0.7～1.7<br>（IF：ラット）      |
|          | プロナンセリン    | 胎児中濃度/母体血漿中濃度 ≈ 1*                                      | ラット         | 13, 17 日   | 4               |                                              | 7（IF：ラット）                |
|          | ペロスピロン     | 胎児血清中濃度/母体血清中濃度 = 0.21*                                 | ラット         | 20 日       | 0.5             |                                              | 2（IF：ラット）                |
|          |            | 胎児血清中濃度/母体血清中濃度 = 4.5*                                  |             |            | 24              |                                              |                          |
|          | リスベリドン     | 胎児中濃度/母体血漿中濃度 ≈ 0.5*                                    | ラット         |            | 1～2             | 2.8～9.1%                                     | 0.42<br>0.42（IF：1 例）     |
|          | ルラシドン      | 胎児中濃度/母体血清中濃度 ≈ 1*                                      | ラット         | 12 日       |                 |                                              | 13<br>（IF：ラット）           |
|          |            | 胎児組織中濃度/母体組織中濃度 < 1*                                    |             | 20 日       |                 |                                              |                          |

IF：2020年12月10日現在のインタビューフォーム

\*放射性同位体標識薬物投与後の放射能での評価

表 12-7 薬物動態（抗不安薬）

|             |            | インタビューフォーム（IF）（2020 年 12 月 10 日における最新のものより） |     |               |                | Medications and Mothers' Milk <sup>12)</sup> |                                 |
|-------------|------------|---------------------------------------------|-----|---------------|----------------|----------------------------------------------|---------------------------------|
| 一般名         |            | 血液－胎盤関門通過性                                  |     |               |                | RID                                          | M/P 比                           |
|             |            | 胎児移行                                        | 動物種 | 投与妊娠日<br>（週）数 | 投与後<br>経過時間(h) |                                              |                                 |
| BZP 系抗不安薬   | アルプラゾラム    | 胎児中濃度/母体血中濃度 = 0.72*                        | ラット |               | 0.5            | 8.5%                                         | 0.36<br>4.22<br>(IF: ラット)       |
|             |            | 胎児中濃度/母体血中濃度 = 0.49*                        |     |               | 2.5            |                                              |                                 |
|             | オキサゾラム     |                                             |     |               |                |                                              |                                 |
|             | クロキサゾラム    |                                             |     |               |                |                                              |                                 |
|             | クロラゼパム     |                                             |     |               |                |                                              |                                 |
|             | クロルジアゼポキシド | 臍帯血中濃度/母体血中濃度 = 0.72                        | ヒト  |               |                |                                              |                                 |
|             | ジアゼパム      | 臍帯血漿中濃度/母体血漿中濃度 = 1~1.8                     | ヒト  | 12~15 週       |                | 0.88~7.14%                                   | 0.2~2.7                         |
|             |            | 臍帯血漿中濃度/母体血漿中濃度 = 0.4                       |     |               |                |                                              |                                 |
|             | トフィソパム     | 胎児中濃度/母体血中濃度 < 1                            | ラット |               |                |                                              |                                 |
|             | フルジアゼパム    | する                                          | ラット |               |                |                                              | 0.7<br>(IF: ラット)                |
|             | フルタゾラム     | 胎児中濃度/母体血中濃度 ≈ 0.3*                         | ラット |               | 1~6            |                                              | 2 (IF: ラット)                     |
|             | フルトラゼパム    | 胎児中濃度/母体血漿中濃度 ≈ 1/3                         | ラット |               |                |                                              | およそ 1<br>(IF: ラット)              |
|             |            | 胎児中濃度/母体血漿中濃度 ≈ 1                           | マウス |               |                |                                              |                                 |
|             | プロマゼパム     | 胎児中濃度/母体血中濃度 ≈ 0.5*                         | ラット | 14 日          | 1              |                                              | 0.7~0.9<br>(IF: ラット)            |
|             |            | 胎児中濃度/母体血中濃度 ≈ 0.6*                         |     | 19 日          | 1              |                                              |                                 |
|             | メキサゾラム     | 胎児中濃度/母体血漿中濃度 = 1.3*                        | ラット | 18 日          | 0.5            |                                              | 0.5<br>(IF: ラット)                |
|             |            | 胎児中濃度/母体血漿中濃度 = 1.8*                        |     |               | 1              |                                              |                                 |
|             |            | 胎児中濃度/母体血漿中濃度 = 0.94*                       |     |               | 4              |                                              |                                 |
|             |            | 胎児中濃度/母体血漿中濃度 = 4.2*                        |     |               | 24             |                                              |                                 |
|             | メダゼパム      | 速やかにする                                      | ヒト  |               |                |                                              |                                 |
|             | ロフラゼパムエチル  | 胎児組織中濃度/母体血漿中濃度 = 0.05~0.17*                | ラット | 18 日          | 0.5            |                                              | 0.38<br>(IF: ラット)               |
|             | ロラゼパム      | 臍帯血漿中濃度/母体血漿中濃度 = 1.0                       | ヒト  |               | 3~8            | 2.6~2.9%                                     | 0.15~0.26<br>およそ 1<br>(IF: ラット) |
|             |            | 臍帯血漿中濃度/母体血漿中濃度 = 0.76                      |     |               | < 1            |                                              |                                 |
|             | エチゾラム      | 胎児組織中濃度/母体組織中濃度 ≤ 1*                        | マウス | 17 日          |                |                                              |                                 |
|             | クロチアゼパム    | 胎児組織中濃度/母体血中・組織中濃度 < 1*                     | マウス | 17 日          |                |                                              | およそ 1<br>(IF: マウス)              |
| 非 BZP 系抗不安薬 | タンドスピロン    | 胎児中濃度/母体血漿中濃度 ≈ 1*                          | ラット | 13, 20 日      |                |                                              | 2.1~2.6<br>(IF: ラット)            |
|             | ヒドロキシジン    | する                                          |     |               |                |                                              |                                 |

IF: 2020 年 12 月 10 日現在のインタビューフォーム

\*放射性同位体標識薬物投与後の放射能での評価

表 12-8 薬物動態（睡眠薬）

|                  |                 | インタビューフォーム（IF）（2020 年 12 月 10 日における最新のものより）           |     |                     |                | Medications and Mothers' Milk <sup>12)</sup> |                                   |
|------------------|-----------------|-------------------------------------------------------|-----|---------------------|----------------|----------------------------------------------|-----------------------------------|
| 一般名              |                 | 血液—胎盤関門通過性                                            |     |                     |                | RID                                          | M/P 比                             |
|                  |                 | 胎児移行                                                  | 動物種 | 投与妊娠日<br>（週）数       | 投与後<br>経過時間（h） |                                              |                                   |
| BZP 系睡眠薬         | エスタゾラム          | 胎児血中濃度/母体血中濃度 = 0.60~0.70*                            | ラット | 20 日                | 0.5~6          |                                              |                                   |
|                  | クアゼパム           | 胎児中濃度/母体組織中濃度 < 1*                                    | ラット | 12 日                | 1, 5, 24       | 1.4%                                         | 4.18<br>1.69~7.74 (IF)            |
|                  |                 | 胎児組織中濃度/母体組織中濃度 < 1*                                  |     | 18 日                |                |                                              |                                   |
|                  | トリアゾラム          | 胎児血液中濃度/母体血液中濃度 = 0.53                                | ラット | 18 日                | 0.5            |                                              |                                   |
|                  |                 | 胎児血液中濃度/母体血液中濃度 = 0.17                                |     |                     | 1              |                                              |                                   |
|                  | ニトラゼパム          | 臍帯血漿中濃度/母体血漿中濃度 = 0.90                                | ヒト  | 36~40 週             | 約 12           | 2.9%                                         | 0.27<br>0.27 (IF)                 |
|                  |                 | 臍帯血漿中濃度/母体血漿中濃度 = 0.55                                |     | 14~17 週             |                |                                              |                                   |
|                  | ハロキサゾラム         | 胎児中濃度/母体血液中濃度 = 0.26*                                 | ラット | 18 日                | 0.5, 1         |                                              | 1.32~1.95<br>(IF : ラット)           |
|                  |                 | 胎児中濃度/母体血液中濃度 = 0.17*                                 |     |                     | 4, 24          |                                              |                                   |
|                  | フルニトラゼパム        | 胎児頭部, 胴部中濃度/母体血中濃度 = 0.40, 0.49*                      | ラット | 14 日                | 2              |                                              | < 1 (IF)                          |
|                  |                 | 胎児頭部, 胴部中濃度/母体血中濃度 = 0.78, 0.53*                      |     | 19 日                |                |                                              |                                   |
|                  | フルラゼパム          |                                                       |     |                     |                |                                              |                                   |
|                  | プロチゾラム          | 胎児中濃度/母体中濃度 < 1* (全般的に)                               | ラット |                     |                |                                              |                                   |
| 非 BZP 系睡眠薬       | ミダゾラム           | 臍帯静脈血清中濃度/母体静脈血清中濃度 = 0.56                            | ヒト  |                     | 0.30~0.75      | 0.63%                                        | 0.15<br>0.28~0.38<br>(IF : 1 例報告) |
|                  |                 | 臍帯動脈血清中濃度/母体静脈血清中濃度 = 0.32                            |     |                     |                |                                              |                                   |
|                  | リルマザホン          | 胎児組織中濃度/母体血漿中濃度 = 0.48~0.95*                          | ラット | 19 日                | 2              |                                              |                                   |
|                  | ロルメタゼパム         |                                                       |     |                     |                |                                              |                                   |
|                  | エスゾピクロン         |                                                       |     |                     |                |                                              |                                   |
| 非 BZP 系睡眠薬       | ゾピクロン           | 胎児中濃度/母体血液中濃度 < 1*                                    | ラット |                     |                | 1.5%                                         | 0.51<br>0.5 (IF)                  |
|                  | ゾルピデム           | する                                                    | ヒト  |                     |                | 0.02~0.18%                                   | 0.13~0.18<br>0.11~0.18 (IF)       |
|                  |                 | 胎児血液中濃度/母体血液中濃度 = 0.50*                               | ラット | 18 日                | 0.5            |                                              |                                   |
| 新世代睡眠薬           | ラメルテオン          | 胎児血液中濃度/母体血液中濃度 = 0.57*                               |     |                     | 4              |                                              |                                   |
|                  |                 | 胎児血漿中濃度/母体血漿中濃度 = 0.49~0.95<br>(主要代謝物 M9 : 0.15~0.54) | ラット | 6~20 日<br>(1 日 1 回) | 1, 24          |                                              | 8.5~9.3<br>(IF : ラット)             |
|                  |                 | 胎児血漿中濃度/母体血漿中濃度 = 4.5<br>(主要代謝物 M-II : 5.4)           | ラット | 19 日                | 0.5            |                                              | 0.86~4.83<br>(IF : ラット)           |
|                  | レンボレキサント        | 胎児血漿中濃度/母体血漿中濃度 = 13<br>(主要代謝物 M-II : 11)             |     |                     | 2              |                                              |                                   |
|                  |                 | 胎児血漿中濃度/母体血漿中濃度 = 3.5<br>(主要代謝物 M-II : 15)            |     |                     | 4              |                                              |                                   |
| バルビツール酸系<br>睡眠薬  | セコバルビタール        | 胎児中濃度/母体血漿中濃度 = 0.19~0.34*                            | ラット | 13 日                | ~24            |                                              | 3.06<br>(IF : ラット)                |
|                  |                 | 胎児中濃度/母体血漿中濃度 = 0.36~0.60*                            |     | 18 日                |                |                                              |                                   |
|                  | アモバルビタール        |                                                       |     |                     |                |                                              |                                   |
|                  | ベントバルビタール       | 胎児血中濃度/母体血漿中濃度 ≈ 1                                    | ヒト  |                     |                |                                              |                                   |
| バルビツール酸系<br>以前の薬 | フェノバルビタール       | 臍帯血清中濃度/母体血清中濃度 ≈ 1                                   | ヒト  |                     |                | 24%                                          | 0.4~0.6<br>0.46 (IF)              |
|                  | プロモバルレル尿素       | する                                                    | ヒト  |                     |                |                                              |                                   |
|                  | 抱水クロラル          |                                                       |     |                     |                | 3.23~<br>11.84%                              |                                   |
| バルビツール酸系<br>以前の薬 | トリクロホスナトリ<br>ウム |                                                       |     |                     |                |                                              |                                   |
|                  |                 | する                                                    |     |                     |                |                                              |                                   |

IF : 2020 年 12 月 10 日現在のインタビューフォーム

\*放射性同位体標識薬物投与後の放射能での評価

表 12-9 薬物動態（気分安定薬）

| 一般名     | インタビューフォーム（IF）（2020 年 12 月 10 日における最新のものより） |     |            |                 | Medications and Mothers' Milk <sup>(12)</sup> |                               |
|---------|---------------------------------------------|-----|------------|-----------------|-----------------------------------------------|-------------------------------|
|         | 血液—胎盤関門通過性                                  |     |            |                 | RID                                           | M/P 比                         |
|         | 胎児移行                                        | 動物種 | 投与<br>妊娠日数 | 投与後<br>経過時間 (h) |                                               |                               |
| カルバマゼピン | 臍帯血中濃度/母体血清中濃度≈0.75                         | ヒト  |            |                 | 3.8～5.9%                                      | 0.69                          |
| ラモトリギン  | 臍帯血漿中濃度/母体血漿中濃度 = 0.9                       | ヒト  |            |                 | 9.2～18.27%                                    | 0.562<br>0.50～0.77 (IF)       |
| 炭酸リチウム  | 臍帯血清中リチウム濃度/母体血清中リチウム濃度 = 1.0               | ヒト  |            |                 | 0.87～30%                                      | 0.24～0.66<br>1.5 (IF : 1 例報告) |
| バルプロ酸   | 臍帯血中濃度/母体血中濃度 = 1.7                         | ヒト  |            |                 | 0.99～5.6%                                     | 0.42                          |

IF : 2020 年 12 月 10 日現在のインタビューフォーム

表 12-10 薬物動態（ADHD 治療薬）

| 一般名         | インタビューフォーム（IF）（2020 年 12 月 10 日における最新のものより）       |     |                |                 | Medications and Mothers' Milk <sup>(12)</sup> |                       |
|-------------|---------------------------------------------------|-----|----------------|-----------------|-----------------------------------------------|-----------------------|
|             | 血液—胎盤関門通過性                                        |     |                |                 | RID                                           | M/P 比                 |
|             | 胎児移行                                              | 動物種 | 投与<br>妊娠日数     | 投与後<br>経過時間 (h) |                                               |                       |
| メチルフェニデート   | する                                                | ウサギ | 7～20 日<br>反復投与 |                 | 0.2～0.4%                                      | 2.8                   |
| リスデキサメフェタミン | 胎児組織中濃度/母体組織中濃度 < 1*<br>(活性代謝物 d-アンフェタミンのラセミ体を投与) | マウス |                | 0.08            | 1.8～6.2%                                      | 2～5.2                 |
| アトモキセチン     | 胎児組織中濃度/母体組織中濃度 < 1*                              | ラット |                |                 |                                               | きわめて小さい<br>(IF : ラット) |
| グアンファシン     | 胎児組織中濃度/母体血液中濃度 = 0.09～0.18*                      | ラット | 17 日           | 0.5～48          |                                               | 0.75<br>(IF : ラット)    |

IF : 2020 年 12 月 10 日現在のインタビューフォーム

\*放射性同位体標識薬物投与後の放射能での評価

## 文献

- 1) Aagaard, L., Strandell, J., Melskens, L., et al. : Global patterns of adverse drug reactions over a decade : analyses of spontaneous reports to VigiBase™. Drug Saf, 35 (12) ; 1171-1182, 2012
- 2) Anderson, G. D. : Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics : a mechanistic-based approach. Clin Pharmacokinet, 44 (10) ; 989-1008, 2005
- 3) 荒川亮介, 奥村泰之, 池野 敬ほか : ナショナルデータベースを用いた外来診療における抗不安薬・睡眠薬の処方実態の検討. 臨床精神医学, 44 (7) ; 1003-1010, 2015
- 4) Australian Government Department of Health : Therapeutic Goods Administration. (<https://www.tga.gov.au/>) (参照 2021-06-24)
- 5) Bellantuono, C., Bozzi, F., Orsolini, L., et al. : The safety of escitalopram during pregnancy and breastfeeding : a comprehensive review. Hum Psychopharmacol, 27 (6) ; 534-539, 2012
- 6) Bøgwald, K. P., Rudberg, I., Tanum, L., et al. : Gender- and age-related differences in dosage and serum concentration of psychotropic drugs. Tidsskr Nor Laegeforen, 132 (3) ; 288-291, 2012
- 7) Briggs, G. G., Freeman, R. K., Towers, C. V., et al. : Drugs in Pregnancy and Lactation : A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk, 11th ed. Wolters Kluwer, Philadelphia, 2017
- 8) Chen, H., Yang, K., Choi, S., et al. : Up-regulation of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 by 17β-estradiol : a potential mechanism of increased lamotrigine elimination in pregnancy. Drug Metab Dispos, 37 (9) ; 1841-1847, 2009
- 9) Clark, C. T., Klein, A. M., Perel, J. M., et al. : Lamotrigine dosing for pregnant patients with bipolar disorder. Am J Psychiatry, 170 (11) ; 1240-1247, 2013
- 10) Cohen, L. S., Altschuler, L. L., Harlow, B. L., et al. : Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. JAMA, 295 (5) ; 499-507, 2006
- 11) Grzeskowiak, L. E., Leggett, C., Costi, L., et al. : Impact of serotonin reuptake inhibitor use on breast milk supply in mothers of preterm infants : a retrospective cohort study. Br J Clin Pharmacol, 84 (6) ; 1373-1379, 2018
- 12) Hale, T. W. : Hale's Medications and Mothers' Milk 2019 : A Manual of Lactational Pharmacology, 18th ed. Springer Publishing Company, New York, 2019
- 13) Hernández-Díaz, S., Werler, M. M., Walker, A. M., et al. : Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. N Engl J Med, 343 (22) ; 1608-1614, 2000
- 14) Huybrechts, K. F., Palmsten, K., Avorn, J., et al. : Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. N Engl J Med, 370 (25) ; 2397-2407, 2014
- 15) Huybrechts, K. F., Hernández-Díaz, S., Paterno, E., et al. : Anti-

- psychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations. *JAMA Psychiatry*, 73 (9) ; 938-946, 2016
- 16) Ishikawa, T., Obara, T., Jin, K., et al. : Examination of the prescription of antiepileptic drugs to prenatal and postpartum women in Japan from a health administrative database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 28 (6) ; 804-811, 2019
  - 17) Ishikawa, T., Obara, T., Jin, K., et al. : Folic acid prescribed to prenatal and postpartum women who are also prescribed antiepileptic drugs in Japan : data from a health administrative database. *Birth Defects Res*, 112 (16) ; 1224-1233, 2020
  - 18) Ishikawa, T., Obara, T., Kikuchi, S., et al. : Antidepressant prescriptions for prenatal and postpartum women in Japan : a health administrative database study. *J Affect Disord*, 264 ; 295-303, 2020
  - 19) 伊藤直樹 : 抗不安薬、妊娠と授乳改訂 3 版—薬物治療コンサルテーション— (伊藤真也, 村島温子編). 南山堂, 東京, 2020
  - 20) 加藤隆一 : 臨床薬物動態学改訂第 4 版—臨床薬理学・薬物療法の基礎として—. 南江堂, 東京, 2009
  - 21) 加藤隆一監, 鈴木映二著 : 向精神薬の薬物動態学—基礎から臨床まで—. 星和書店, 東京, 2013
  - 22) 国立成育医療研究センター妊娠と薬情報センター : 授乳中にお薬を使うにあたって知っておいていただきたいこと. (<https://www.ncchd.go.jp/kusuri/lactation/index.html>) (参照 2020-09-04)
  - 23) 厚生労働省医薬・生活衛生局長 : 医療用医薬品の添付文書等の記載要領について. 薬生発 0608 第 1 号, 平成 29 年 6 月 8 日 (<http://www.pmda.go.jp/files/000218446.pdf>) (参照 2021-06-24)
  - 24) 厚生労働省子ども家庭局母子保健課 : 授乳・離乳の支援ガイド (2019 年改定版). 2019 ([https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_04250.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_04250.html)) (参照 2021-06-24)
  - 25) Lee, H. C., Lin, H. C. : Maternal bipolar disorder increased low birthweight and preterm births : a nationwide population-based study. *J Affect Disord*, 121 (1-2) ; 100-105, 2010
  - 26) Lemon, E., Vanderkruik, R., Arch, J. J., et al. : Treating anxiety during pregnancy : patient concerns about pharmaceutical treatment. *Matern Child Health J*, 24 (4) ; 439-446, 2020
  - 27) McElhatton, P. R. : The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol*, 8 (6) ; 461-475, 1994
  - 28) Meador, K. J., Baker, G. A., Browning, N., et al. : Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study) : a prospective observational study. *Lancet Neurol*, 12 (3) ; 244-252, 2013
  - 29) 三木 治 : プライマリ・ケアにおけるうつ病の実態と治療. *心身医学*, 42 (9) ; 585-591, 2002
  - 30) 三島和夫 : 日本における向精神薬の使用実態とその問題点. *ねむりとマネージメント*, 6 (1) ; 5-9, 2019
  - 31) 村崎光邦 : わが国における向精神薬の現状と展望—21 世紀を目指して—. *臨床精神薬理*, 4 (1) ; 3-27, 2001
  - 32) Nakao, M., Yamanaka, G., Kuboki, T. : Major depression and somatic symptoms in a mind/body medicine clinic. *Psychopathology*, 34 (5) ; 230-235, 2001
  - 33) National Institute for Health and Care Excellence : Antenatal and postnatal mental health overview. (<https://pathways.nice.org.uk/pathways/antenatal-and-postnatal-mental-health>) (参照 2020-11-11)
  - 34) National Library of Medicine : Drugs and Lactation Database (LactMed). 2006 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>) (参照 2021-06-24)
  - 35) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 : 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2020. p.73-75, 2020 ([http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl\\_sanka\\_2020.pdf](http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2020.pdf)) (参照 2021-06-24)
  - 36) 同書, p.271-274
  - 37) 日本神経学会監, 「てんかん診療ガイドライン」作成委員会編 : てんかん診療ガイドライン 2018. 医学書院, 東京, 2018
  - 38) 日本周産期メンタルヘルス学会 : 周産期メンタルヘルス コンセンサスガイド 2017. p.40-45, 2017 ([http://pmhguideline.com/consensus\\_guide/cq01-20.pdf](http://pmhguideline.com/consensus_guide/cq01-20.pdf)) (参考 2020-09-04)
  - 39) Nishigori, H., Obara, T., Nishigori, T., et al. : Drug use before and during pregnancy in Japan : the Japan environment and children's study. *Pharmacy (Basel)*, 5 (2) ; 21, 2017
  - 40) Ohtsuki, T., Inagaki, M., Oikawa, Y., et al. : Multiple barriers against successful care provision for depressed patients in general internal medicine in a Japanese rural hospital : a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, 10 ; 30, 2010
  - 41) Rodenburg, E. M., Ch Stricker, B. H., Visser, L. E. : Sex-related differences in hospital admissions attributed to adverse drug reactions in the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol*, 71 (1) ; 95-104, 2011
  - 42) Sachs, H. C., Committee On Drugs : The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk : an update on selected topics. *Pediatrics*, 132 (3) ; e796-809, 2013
  - 43) Salisbury, A. L., O'Grady, K. E., Battle, C. L., et al. : The roles of maternal depression, serotonin reuptake inhibitor treatment, and concomitant benzodiazepine use on infant neurobehavioral functioning over the first postnatal month. *Am J Psychiatry*, 173 (2) ; 147-157, 2016
  - 44) Sit, D. K., Perel, J. M., Helsel, J. C., et al. : Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum. *J Clin Psychiatry*, 69 (4) ; 652-658, 2008
  - 45) Stephansson, O., Kieler, H., Haglund, B., et al. : Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *JAMA*, 309 (1) ; 48-54, 2013
  - 46) Tosato, S., Albert, U., Tomassi, S., et al. : A systematized review of atypical antipsychotics in pregnant women : balancing between risks of untreated illness and risks of drug-related adverse effects. *J Clin Psychiatry*, 78 (5) ; e477-489, 2017
  - 47) Tracy, T. S., Venkataramanan, R., Glover, D. D., et al. : Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6, and CYP3A activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 192 (2) ; 633-639, 2005
  - 48) Tran, C., Knowles, S. R., Liu, B. A., et al. : Gender differences in adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol*, 38 (11) ; 1003-1009, 1998
  - 49) Verstegen, R. H. J., Ito, S. : Drugs in lactation. *J Obstet Gynaecol Res*, 45 (3) ; 522-531, 2019
  - 50) Vitale, S. G., Laganà, A. S., Muscatello, M. R. A., et al. : Psychopharmacotherapy in pregnancy and breastfeeding. *Obstet Gynecol Surv*, 71 (12) ; 721-733, 2016