

氏名	なかじま けん 中島 研
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	博士甲第 4613 号
学位授与の日付	平成 29 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	妊娠中に使用した薬剤のリスク評価法に関する研究
論文審査委員	(主査) 望月 眞弓 (医学博士) (副査) 服部 豊 (医学博士) 登美 齊俊 (博士(薬学)) 昭和薬科大学教授 山本 美智子 (博士(医学))

## 論文内容の要旨

妊娠中の医薬品の使用には、母親の疾患を治療し、コントロールするというメリットがあるものの、母親への副作用や、妊娠への影響、そして先天異常をはじめとする児への影響が懸念される。北欧では妊娠や出産に関する情報を国民ベースで登録する大規模な出生レジストリがあり、妊娠時のリスク評価研究に積極的に活用されているが、本邦では構築されておらず、情報の蓄積や研究に課題を残している。

本研究では、現在本邦で入手可能な妊娠関連の情報源を利用して、妊娠中に使用した薬剤のリスク評価がどこまで可能かについて検討し、本邦におけるリスク評価法の確立を目指した。情報源は、①妊娠と薬に関する相談に応じる機関 (Teratology Information Service: TIS) である「妊娠と薬情報センター」の相談例、②製薬会社が市販後に行った調査情報、③レセプト情報の 3 種類を用いた。

### 1. TIS の相談者を対象とした妊娠中の医薬品使用とリスクの評価に関する研究

「妊娠と薬情報センター」の相談例を対象に、コホート研究を行った。対象医薬品はエチゾラムならびに、ベンゾジアゼピン系医薬品 (BZD) とした。

方法：妊婦の情報は、相談申込時に妊婦が記載した問診票から取得した。妊娠結果については、分娩予定日の翌月に葉書を送付して返信を得た。なお、妊娠結果で児に遺伝性疾患または染色体異常が認められた例は除外した。

エチゾラムのリスク評価では、妊娠初期にエチゾラムを使用した妊娠例をエチゾラム群、妊娠初期に BZD を使用し、妊娠中はエチゾラムを使用しなかった妊娠例を BZD 群、相談内容から判断し医薬品によるリスクは無いと考えられる妊娠例をコントロール群とした。なお、本研究は国立成育医療研究センターの研究倫理委員会に研究計画書を提出し、その内容が承認されたものである (課題名：妊娠と薬情報センター事業における調査研究の方法について、受付番号：235)。

結果：エチゾラム群 378 妊娠、BZD 群 1,050 妊娠、コントロール群 986 妊娠を解析対象とした。いずれの群でも妊娠結果葉書は約 80%回収できた。生産児の中で先天大奇形の発生割合は、それぞれ、2.0%、1.6%、1.5%であり、有意差は認められなかった。

考察：エチゾラム群での先天大奇形の発生割合は、BZD 群、コントロール群との比較でも差は認められず、エチゾラム固有のリスクは無いと考えられた。

TIS の相談例を対象としたコホート研究では、妊娠初期の医薬品使用についての情報が正確に収集できるメリットがある。さらに妊娠結果の取得率は高く、有用であると考えられた。その一方で、妊娠と薬情報センターへの相談例は、基礎疾患などにおいて一般の妊婦とは背景に差がある可能性がある。この点については、評価対象となった医薬品をリスクの無いと考えられるコントロール群だけでなく、同効薬を使用した疾患コントロール群と比較することにより患者背景の影響を評価することで一定の解決を図ることができたと考えている。得られた結果はこれまで報告されてきた海外からの研究結果と同様であり本研究は一定の信頼性が得られたと考えられた。

## 2. 市販後に行われる調査データを利用した妊娠中の医薬品使用例の妊娠結果の解析

新医薬品の発売後には本邦独自の制度として製造販売後調査があり、製薬企業は特定使用成績調査や市販直後調査を通じて妊娠中の使用例を調査し積極的に情報を集積している。本研究ではこの情報を利用し、妊娠中の新医薬品の使用とリスクに関して解析を行うことを目的とした。対象医薬品は 2005 年に本邦で開発され、世界中から情報が必要とされたインターロイキン-6 受容体拮抗薬であるトシリズマブとした。

方法：トシリズマブ販売後に行われた調査データを解析し、妊娠結果の情報を評価した。製薬会社が蓄積した症例データから 2005 年 4 月 11 日～2014 年 10 月 10 日までのものを抽出し解析対象とした。なお、本研究は国立成育医療研究センターの研究倫理委員会に研究計画書を提出し、その内容が承認されたものである（課題名：トシリズマブ使用患者の妊娠結果の調査：中外製薬株式会社が収集した市販後のデータを利用した後ろ向き研究、受付番号：1092）。

結果：解析対象となったトシリズマブ使用例は 61 妊娠であった。トシリズマブの使用時期は、最終月経の前に投与中止したのが 10 妊娠、全妊娠期間通して使用したのが 2 妊娠、第 1 三半期に使用を中止したのが 30 妊娠であった。他の 19 妊娠のトシリズマブ使用時期は不明であった。

本研究では 50 妊娠の妊娠結果を得ることができた。その内訳は、生産 36 妊娠（72.0%）、自然流産 9 妊娠（18.0%）、人工妊娠中絶 5 妊娠（10.0%）であった。先天奇形は人工妊娠中絶を行った 5 妊娠のうち 1 例に認められ、尾部退行症候群だった。この母親はメトトレキサートとレフルノミドも使用していた。生産児 36 人の中には先天

異常は認められなかったが、1人は新生児仮死で出産し、数日後に死亡した。5人は低出生体重児 (<2,500g) で、3人は子宮内胎児発育遅延であった。健常出産となったうちの2人の母親が授乳期にトシリズマブを再開したが、悪影響の報告はなかった。

妊娠結果が明らかな50例のうち、9例が自然流産で5例が人工妊娠中絶となった。9例のうち5例はメトトレキサートを併用していた。

考察：先天奇形は中絶例の中に1例で認められた。詳細は不明であるが、遺伝的な要因が考えられる先天奇形であり、トシリズマブ曝露による結果とは考えにくい。流産については18.0%と比較的高かったが、一般的に報告される発生率である8~20%の中に含まれた。また、自然流産となった9妊娠のうち5妊娠(55.6%)で、自然流産との関連が知られるメトトレキサートを併用しており、その影響も考えられた。これらのことからトシリズマブはヒトにとっての重大な催奇形性物質ではなく、自然流産などへの重大な影響を及ぼす可能性も低いと考えられた。本研究は対象となった医薬品の使用時期が不明である妊娠例が多く、結果の情報も限られる、コントロール群が無い、対象者が少ないなどの限界は多い。しかしながら、市販後の調査では妊娠中の使用者をかなり効率よく調査ができたと考えられる。こうした調査の利点を活かし、特に新規の医薬品については製薬企業と協力しながら調査研究を行っていくことが重要と考えられた。

### 3. レセプト情報データベースを利用した妊娠中の医薬品使用のリスク評価に関する研究

大規模な医療情報データとして、健康保険組合のレセプト情報を中心としたデータベースがあげられるが、妊娠中の医薬品の使用とリスクに関する評価では本邦ではこれほどほとんど利用されてこなかった。本研究ではこれまで利用されることが少なかったレセプト情報データベース(レセプトDB)を利用し、リスク評価を行うことを目的とした。

方法：株式会社日本医療データセンター(JMDC)のレセプトDBを利用した。対象医薬品はチアマゾール(MMI)ならびにプロピルチオウラシル(PTU)とした。遺伝性疾患や染色体異常の妊娠例を除外した。なお、本研究は国立成育医療研究センターの研究倫理委員会に研究計画書を提出し、その内容が承認されたものである(課題名：日本の診療報酬情報を利用した妊娠中ならびに出生児の薬剤使用の実態とリスク評価、受付番号：38)。

結果：解析対象例は60,093人の児だった。先天大奇形は3.8%に認められた。妊娠初期にMMIに曝露した児では7.4%、PTU曝露児では9人4.8%に先天大奇形が認められた。妊娠初期のMMI曝露による先天大奇形発生は使用しなかった母親から生まれた児と比較してオッズ比は統計学的に有意ではないものの高い傾向にあった。PTUではオッズ比も高くはなく、有意差は認められなかった。

考察：妊娠初期のMMI曝露では統計学的な有意差は認められなかったものの、先天大奇形の発生頻度は高くこれまでの報告を指示していた。しかし、症例数を増やしたさ

らなる研究が必要と考えられた。本研究では、妊娠期間などの重要な情報を正確に取得できない問題があり、個人情報の取り扱いを含めた研究方法の限界も明らかとなった。しかしながら本研究では非常に大規模な症例情報を利用することができ、得られた結果は最近発表されている他の研究と同様の傾向となっており、レセプトDBを利用した解析は有用であると考えられた。今後はさらに情報の取得法の工夫やデータの信頼性をあげるための工夫を行いながら、大規模情報のメリットを生かし活用していくべきであると考えられた。

## 総括

本研究では本邦で使用可能な情報を利用し、妊娠中の医薬品の使用と影響に関して解析を行った。これらデータの集積方法や評価方法には限界がある。しかしながら、本邦でのTISの情報を利用した研究では、患者情報や医薬品の使用状況の情報を詳細に取得することができ、妊娠と薬情報センターの10年の相談実績から比較的多くの症例を対象とした評価が可能であった。また、同じ相談例のコホートから、同効薬を使用した疾患コントロール群を抽出して比較を行うことができるなど優れた点も明らかとなった。製造販売後の調査では製薬企業との協力により市販後早期からの妊娠症例の情報を取得可能であった。世界的にみても情報がほとんど無い中、得られた情報から評価を行い発表できた点は、優れた点であった。レセプトDBを利用した研究では、これまで利用が難しいと考えられていた情報にもかかわらず、母子の特定や交絡因子の調整を行いながら、大規模なデータの特性を生かし、医薬品の影響を評価することができた。妊娠中の薬の使用という重大な問題に対して、可能な限りこれら情報の違い、問題点、利点を考慮しながら組み合わせて活用していくことが重要と考えられた。将来的にはこうして検討された問題点を排除できるようデザインされた北欧諸国のような国民ベースのレジストリ構築が望まれる。

## 論文審査結果の要旨

論文発表の後、副査3名と研究科委員からの試問ならびに質疑応答を行った。医薬品の妊娠に対する影響をヒトで評価する研究は本邦ではほとんど行われておらず、医薬品妊娠へのリスクの疫学的手法による評価の専門家はほとんどいない。発表者は研究の背景、研究の目的・意義および研究内容について、専門外の研究科委員に対しても分かり易く説明した。副査である胎盤トランスポーターの研究者、リスクコミュニケーションの研究者、サリドマイド適応症である多発性骨髄腫の研究者および副査以外の薬剤疫学の研究者からの質問に対して、的確に回答し、特にその研究意義は高く評価された。

主な質問として、1) もともと発生割合が少ない先天奇形について調査する意義、2) 医薬品使用群と対照群との背景の違いが結果に影響していないか、3) 同じ医薬品で3つの調査を行わなかった理由、4) 追跡不能例や自然流産例、中絶例の調査の精度、5) TISの調査のバリデーション、6) 催奇形成作用のある医薬品を対象としてはどうかなどについての質問に対して、発表者は自身の研究結果を基に的確に説明し、質問者からは概ね了解された。

発表者は、本邦で入手可能な3つの代表的な情報源から疫学的な手法を使って、医薬品の妊娠に対する影響を研究した。その結果から、それぞれの情報源の利点と欠点を明らかにするとともに、それらの情報源に疫学的手法を適用する際の留意点を明らかにした。妊婦はほとんどの治験では除外されており、妊娠中の医薬品の使用とその影響に関する情報は、発売前の段階では、ヒトでのデータはほとんどなく、もっぱら動物実験からのデータから推測することになっている。そのため、市販後に偶発的に使用された妊婦での妊娠への影響に関する情報を収集し解析することが求められている。本研究はこのような実状に新たな展開をもたらすものである。その後の判定会議で、本論文の内容は本学の博士(薬学)の学位に十分値するものと判定された。

## 論文目録

主論文に関する原著論文

Nakajima K, Watanabe O, Mochizuki M, Nakasone A, Ishizuka N, Murashima A. Pregnancy outcomes after exposure to tocilizumab: A retrospective analysis of 61 patients in Japan. *Mod Rheumatol*. 2016 Sep;26(5):667-71. doi: 10.3109/14397595.2016.1147405. Epub 2016 Mar 4.