

報告番号	甲 乙 第 号	氏 名	中 島 研
<p>主 論 文 題 名 :</p> <p>妊娠中に使用した薬剤のリスク評価法に関する研究</p>			
<p>(内容の要旨)</p> <p>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。こうしたリスクを評価するための研究は本邦ではこれまであまり行われてこなかった。また、大規模な出生レジストリのようなシステムが本邦では構築されておらず、情報の蓄積や研究が問題となっている。</p> <p>本研究では本邦以外ではほとんど使用されない医薬品、本邦で開発され、世界中から情報が必要とされた新規医薬品、近年リスクの懸念がおり問題となっている医薬品を対象とし、妊娠と薬に関する相談に応じる機関 (TIS) として公的に設立された「妊娠と薬情報センター」の相談例、製薬会社が市販後に行った調査情報、レセプト情報の解析を行った。これら日本国内で入手可能な情報をもとに、実際のリスク評価を十分に行うことができるのかの検討を行い、方法の確立を目指した。なお、検討1から3までの研究は国立成育医療研究センターの倫理委員会の承認を受けて行われた。</p> <p>検討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</p> <p>本邦最大の TIS ネットワークである「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。奇形を含む妊娠への影響 (妊娠中のリスク) を評価する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。</p> <p>方法: 妊娠と薬情報センターの相談者を対象とし、妊婦の情報は、妊娠と薬情報センターへの相談申込時に妊婦が記載した問診票から取得し、妊娠結果については、同意の得られた相談者に分娩予定日の翌月に葉書を送付して返信を得た。なお、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。エチゾラムの妊娠中のリスク評価では、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、妊娠初期にエチゾラム以外の 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、妊娠への影響が無いとされている医薬品が使用されていた妊娠例をコントロール群とし、比較を行った。次にエチゾラムを含めた BZD を妊娠初期に使用した全妊娠例とコントロール群を比較し、本邦における BZD のリスクを評価した。</p> <p>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。妊娠結果が取得できたのはエチゾラム群 290 妊娠 (76.7%)、BZD 群 846 妊娠 (80.6%)、コントロール群 833 妊娠 (84.5%) であった。結果が取得できた妊娠例のうち、生産となった例はエチゾラム群 246 妊娠 (84.8%)、BZD 群 745 妊娠 (87.8%)、コントロール群 767 妊娠 (92.1%) であった。多胎で生まれた児を含めた生産児は、エチゾラム群 246 人、BZD 群 745 人、コントロール群 767 人であった。生産児の中で先天大奇形が認められた児は、それぞれ、5 人 (2.0%)、12 人 (1.6%)、12 人 (1.5%) であり、有意差は認められなかった。口唇口蓋裂はエチゾラム群で 2 人、ベンゾジアゼピン群で 1 人に認められたが、コントロール群では認められなかった。BZD 全体の評価でも、先天大奇形の頻度にコントロール群と比べて統計学的な有意差は認められなかった。</p> <p>考察: エチゾラム群での先天大奇形の発生割合は、BZD 群、コントロール群それぞれ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。また、エチゾラムを含めた BZD 全体群でもコントロール群と差は認められず、妊娠初期に BZD を使用しても一般の大奇形の発生割合を大きく上回ることはないと考えられた。しかしながら、従来から BZD で報告されてきた大奇形の 1 つである口唇口蓋裂は、本研究でもエチゾラム群ならびに BZD 群のみで認められており、さらなる研究が必要と考えられた。</p> <p>もともと TIS の相談例を対象としたコホート研究では、相談者は妊娠中の医薬品の使用を心配して相談しており、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。本研究ではさらに妊娠結果の回収率も高いなど質の高い研究につながる要因となったが、エチゾラム群では回収率が低いなどの偏りもみら</p>			

れ、結果に影響を与えた可能性があった。妊娠と薬情報センターへの相談例は、医薬品を使用している例であるため基礎疾患など一般の妊婦とは背景に差がある可能性があるが、相談の対象者からコントロール群を設けて比較したり、疾病コントロール群として BZD 群を設けて医薬品使用の背景を調整して比較したりすることを試みた。これにより得られた結果は、これまで報告されてきた海外からの研究結果を指示するものであり、このような研究方法により一定の信頼性が確保できる可能性があると考えられた。今後は、さらに対象医薬品を変えて検討する必要がある。

#### 検討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

新規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として妊娠中の使用例を調査し情報を集積している。本研究ではこの情報を利用し、新規医薬品の使用と妊娠中のリスクに関して解析を行うことを目的とした。対象医薬品は本邦で新たに開発された新医薬品のトシリズマブとした。方法：トシリズマブ発売後の2005年4月11日～2014年10月10日までに製薬企業が集積したデータをもとに、妊娠結果の情報を評価した。

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。残りの19妊娠のトシリズマブ使用時期は不明であった。

これらのうち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。

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%の範囲におさまっていた。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ているメトトレキサートを併用しており、こうした併用薬の影響も考えられた。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3分の1と多く、結果の情報も限られる、対照群が無い等の限界は多い。しかしながら、新規医薬品の新発売時は妊婦に使用されることは少なく使用例が限定されていることから、企業が行う全例調査方式の特定使用成績調査の情報は貴重な情報であり、比較対照は設定していないながら妊娠中のリスクに関して今回のような情報発信が出来ることは極めて有用なものであると考えられる。

#### 検討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

入手可能な大規模医療情報データとして、健康保険組合のレセプト情報のデータベースがあるが、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でほとんど利用されてこなかった。抗甲状腺薬のうち、チアマゾール(MMI)は特有の先天異常との関連が報告されてきたが、近年プロピルチオウラシル(PTU)についても懸念が生じている。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を利用し、妊娠中のリスクを評価することを目的とした。

方法：株式会社日本医療データセンター(JMDC)のレセプトデータを利用した。健康保険への加入年月と誕生日が同一であり、かつ本人(被保険者)との続柄が「子」である者を「新生児」とした。また、女性のうち本人または本人(被保険者)との続柄が「配偶者」である者を「母親の候補者」とした。このような条件で抽出された新生児と母親の候補者のうち、新生児の出生月に同一世帯となっている組み合わせを母子として特定した。出生月を「0月」とし、-9月~0月までを妊娠期間と定義した。なお、児に遺伝性疾患や染色体異常が認められた例は除外した。

結果：本データには新生児が160,192人含まれ、そのうち母子が特定できた新生児は104,656人であった。母親の情報が-11月まで得られた60,254の新生児(59,555妊娠)であり、遺伝性疾患や染色体異常の妊娠例を除外した解析対象例は59,398妊娠、60,093人の児だった。全体では先天大奇形は60,093人の児のうち2,196人(3.8%)に認められた。妊娠初期にMMIに曝露した児は68人、PTUに曝露した児は186人であり、この中

には母親が妊娠初期に両医薬品を使用した17人が含まれた。先天大奇形はMMI曝露児で5人(7.4%)、PTU曝露児で9人(4.8%)に認められた。この中には両医薬品を使用した1人が含まれた。母親の年齢、疾患などで調整を行うと、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調整オッズ比はやや高い値であったが有意差は認められなかった。PTUでは調整オッズ比も高くはなく、有意差は認められなかった。認められた先天大奇形の内訳をみると、MMI群では5人全てが、PTU群では9人中7人が心血管系の先天奇形だった。

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、先天大奇形の発生割合は何に比べて高かった。また、奇形の内訳ではMMI、PTUとも心血管系の先天奇形の発生割合が何に比べて高かった。本研究で使用したレセプトデータは、抗甲状腺薬の使用にかかわらず全体として先天大奇形の発生割合が高く、その中でも心奇形の割合が高い傾向があった。早産の割合が低いこととも合わせて勘案すると妊娠中の奇形リスクをやや高く見積もっている可能性がある。しかしながら大規模な情報を利用できるという点を考えれば、レセプト情報を利用した解析は十分にメリットがあり、今後も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その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が、得られた結果は妊婦への医薬品の使用という極めて情報の少ないテーマについて、有用な情報を提供してくれると考えられた。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活用していくことによりそれぞれの限界を相補的に補える可能性がある。その一方で、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。

#### 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.