

氏 名	森 千 与
国 籍 ・ 本 籍	愛知県
学 位 の 種 別	博士（薬学）
学 位 の 番 号	甲第283号
学位授与の日付	平成29年 3 月17日
学位授与の要件	名城大学学位規程第 3 条第 3 項該当
学 位 論 文 題 目	妊婦という脆弱な集団における医薬品副作用の特徴とリスク因子に関する研究
論文審査委員	主 査 大 津 史 子
	副 査 後 藤 伸 之
	副 査 永 松 正

論文内容の要旨

基礎疾患を持つ女性が妊娠・出産を考える場合、これまでは基礎疾患の治療が優先され、妊娠及びその継続が困難な場合も多かった。しかし、現在では、基礎疾患の治療及び産科学、新生児医学の進歩により、母体の安全と胎児・新生児の生命を守る管理が可能となってきた。例えば心疾患合併妊娠や、糖尿病合併妊娠等のような、母児のいずれかまたは両者に重大な予後不良が予想される場合をハイリスク妊娠として、分娩管理方法が示され、疾患別のガイドラインも整備されてきている。妊娠管理と疾患管理の両立により、安全に妊娠・出産ができるようになってきた。生殖補助医療、不妊治療においても、妊娠の成立、維持のためには薬物療法が必須である。このように、妊娠前から妊娠期間中を通じて何らかの薬物療法が必要となる場合は確実に増えており、薬物療法を継続しながら、妊娠・出産する患者の数は増加している。

しかし、妊婦の薬物療法に関する情報、特に安全性、副作用に関する情報は極めて少ないため、妊婦の薬物療法についての判断や対応に苦慮している現状が報告されている。情報が不足している要因の1つは、医薬品の治験・臨床試験において、倫理的な配慮から妊婦を対象としたエビデンスの質の高いランダム化比較試験やメタアナリシスなどの臨床研究が行われにくいことがあげられる。最近では、妊婦を対象とした大規模コホート研究が行われるようになってきたが、催奇形性に焦点を当てたものが多く、妊婦自身及び胎児・新生児に発現した副作用について検討されたものはほとんどない。妊婦のような脆弱な集団に対するエビデンスレベルが高い研究デザインとしては、ケースコントロール研究が有用な方法として考えられるが、発現が稀な副作用では、ケース群とコントロール群を単一の施設で用意することは難しい。

一方、妊娠中の医薬品使用に関して、最も多くの文献数が得られるのが症例報告である。しか

し、1 例報告では、偶然の影響を排除することができないため、エビデンスレベルとしては最も低い。これらの症例報告を多く集めて行う症例集積研究は、仮説を立てるための記述疫学と言われており、多くの症例を扱うことで、偶然の影響を評価することが可能である。そのため症例報告よりもエビデンスレベルが高いとされ、妊婦のような特殊な状況に起きている重篤な副作用という事象を理解するために、有用な手段の 1 つである。

第 1 章 妊婦に発現した医薬品の副作用の特徴—国内の症例報告を基にした症例集積研究—

そこで、第 1 章では、これまでに日本国内で報告されている副作用症例報告のうち、妊婦及び胎児・新生児に発現した副作用症例を網羅的に収集し、その副作用の原因薬や診断名などの傾向や特徴を明らかにすることを目的として症例集積研究を行った。

名城大学薬学部医薬情報センターで作成している、日本国内で報告された副作用と中毒に関する症例報告データベース CARPIS(対象：1987-2014 年)から、妊婦自身またはその胎児・新生児に副作用が発現した症例を抽出し、症例患者の年齢、原疾患名、既往歴、アレルギー歴、医薬品の使用目的、副作用の原因薬、薬効分類、副作用診断名、などを調査した。

その結果、妊婦症例 434 例、児症例 251 例の副作用症例が得られた。妊婦症例の年齢分布は、妊娠リスクスコアの加点条件となる 35 歳以上が特に多い傾向はなかった。妊婦症例では、妊娠トラブルを使用目的とした医薬品の使用による副作用が 59%と最も多く、切迫早産治療のための、「リトドリン塩酸塩」(以後、リトドリン)による報告が最多であった。妊婦症例全体の副作用診断名の上位は、「肺水腫」、「白血球減少症」、「横紋筋融解症」で、リトドリンによる副作用と一致していた。また、原因薬もリトドリンによるものが多くを占めていた。

児に発現した副作用症例では、妊婦症例と同じく、切迫早産治療のための、リトドリンによる報告が最多であったが、使用目的では妊娠トラブルよりも基礎疾患のための使用が多く、54%と半数以上であった。薬効分類では「抗てんかん剤」や「精神神経用剤」などが上位にあり、また副作用診断名の上位は「新生児一過性甲状腺機能低下」、「新生児離脱症状」などで、母体の基礎疾患治療剤が影響を及ぼしているものであった。リトドリンによる副作用は、「胎児・新生児障害」の「循環器障害」が最多であったが、先天異常の 1 例を除いては重篤なものはなく、すべて軽快していた。

原因薬として最も多かったリトドリンによる「肺水腫」、「白血球減少症」、「横紋筋融解症」及び「児の循環器障害」の発現には、リトドリンの作用機序と妊娠による生理的要因が関与していると考えられた。従って、投与中は母児双方のモニタリングが必要と考えられる。本研究は、症例集積研究であり、因果関係を証明するものではないが、研究対象となりにくい妊婦、児の副作用の特徴を明らかにしたことで、今後の周産期の薬物治療を安全に遂行する一助になると考える。

第 2 章 妊婦という脆弱な集団に対するケースコントロール研究の開発とリトドリンによる副作用の発現に寄与するリスク因子の探索

第 1 章で明らかにしたリトドリンによる重篤な副作用の発現は、リトドリンの使用状況から推測して、非常に稀であると考えられる。そこで、妊婦の背景に特殊なリスク因子があると仮定し、そのリスク因子を探索するためにケースコントロール研究が有用と考えた。しかし、対象は、リトドリンによる非常に稀な重篤な副作用であるため、十分なケース群を 1 か所だけの施設から得ることは困難である。そこで、ケース群は、第 1 章の症例集積研究で得られた重篤な副作用症例を用いることとした。コントロール群も妊婦である必要があるが、CARPIS からコントロール群を得ることはできない。産婦人科の実臨床における健常妊婦のデータを用意し、これをコントロール群として用いる新たな外部対照ケースコントロール研究のデザインを開発し、実施した。

3 つの重篤な副作用の「肺水腫」、「白血球減少症」、「横紋筋融解症」のケース群及びそれぞれのコントロール群について、患者背景としては、妊婦の年齢(35 歳以上、未満)、投与開始の週

数(22 週未満、以降)、既往歴(循環器既往歴、不妊治療歴)、PIH (pregnancy induced hypertension)、多胎妊娠の有無、リトドリンの使用状況として、投与日数(7 日以上、未満)、併用薬(マグネシウム製剤、以下、Mg 剤、副腎皮質ホルモン剤)の有無、リトドリン最大注入速度(200 μ g/分以下、超過)を調査した。3 つのケース群及びコントロール群の調査項目と副作用との関連について、単変量ロジスティック回帰分析を行い、 p 値 < 0.2 の項目については、強制代入法による多変量ロジスティック回帰分析を行った。さらに、実臨床の健常妊婦のコントロール群を用いた外部対照ケースコントロール研究の妥当性を検討するために、「肺水腫」をメルクマールとし、リトドリンの医療用医薬品添付文書の使用上の注意の項目にある、患者背景及びリトドリンの使用状況についての記載と本法で検討したリスク因子を比較した。

その結果、「肺水腫」と関連が強かったリスク因子は、「心疾患」、「PIH の合併」、「多胎妊娠」、「副腎皮質ホルモン剤併用」であり、リトドリンの医療用医薬品添付文書に記載のあるリスク因子と一致した。「肺水腫」のリスク因子を的確に検出できたことから、本法は、妊婦の稀な副作用のリスク因子を探索する方法として妥当性が高いと考える。「白血球減少症」のリスク因子は、「投与 7 日以上」、「Mg 剤併用」であることが明らかとなった。「横紋筋融解症」のリスク因子は、「多胎」、「Mg 剤併用」であることが明らかとなった。

リトドリンの重篤な副作用は、リトドリンの持つ薬理作用に、妊婦特有の生理的変化と妊娠そのもののハイリスク因子が重なって発現している可能性が示唆された。

今回、対象とした症例報告には、検討した項目の情報がない場合が多く、詳細な検討を行うことはできなかった。また、特定した因子の信頼区間は幅が広く、症例数を増やした更なる検討が必要である。しかし、妊婦を対象とした副作用に関する情報は少なく、本研究により得られた妊婦の副作用に関する情報は、早期発見や予防のための一助となると考える。特に、リトドリンによる重篤な副作用は実際に遭遇することは稀であると考えられるが、妊婦のみならず、胎児にも影響を及ぼしているため、今回明らかとなったリスク因子を十分に認識しておくことが重要と考える。また、本研究のデザインは、他に考慮すべき脆弱な集団として小児、高齢者などに応用できると考える。

論文審査の結果の要旨

近年の産科学、新生児医学の進歩により、妊娠及びその継続が困難であった女性が薬物療法を継続しながら、妊娠、出産をする機会が増えている。しかし、妊婦の薬物療法に関する情報、特に安全性、副作用に関する情報は極めて少ない。本研究では、「妊婦」という研究対象になりにくい脆弱な集団の医薬品副作用の特徴とリスク因子を明らかにすることを目的に、研究デザインの検討と開発に取り組み、リスク因子の探索を行った。第一章では、日本国内の妊婦に発症した医薬品副作用の症例報告を網羅的に収集して症例集積研究を行い、妊婦及び児に発現した副作用の現状を分析した。その結果、切迫早産に使用されるリトドリンによる肺水腫、白血球減少症、横紋筋融解症が多く、児の生命にも影響を及ぼしていることを明らかにした。第二章では、リトドリンによるこれらの副作用発現のリスク因子を明らかにすることを目的とした。非常に稀な重篤な副作用を対象とするため、ケース群は、第一章の症例集積研究で得られた重篤な副作用症例とし、産婦人科の実臨床における健常妊婦をコントロール群とする新たな外部対照ケースコントロール研究デザインを開発した。肺水腫のリスク因子の検討結果より、その妥当性が高いことを証明した上で、白血球減少症と横紋筋融解症の発現に寄与するリスク因子を明らかにした。

以上、本研究は、脆弱な集団に対する新たな研究デザインを開発し、リスク因子を明らかにしたもので、これらの結果は、妊婦の薬物療法の安全を確保する有用な情報を提供すると考える。本論文は、学位論文としての条件を備えていると評価できる。従って学位を授与することを妥当なものと判断する。

学位論文としての条件を備えていると評価できる。従って、学位を授与することを妥当なものと判断する。