

催奇形性が強く疑われる薬剤処方へのモニタリング

— チガソン（日本ロッシュ社）処方検索の試み —

研究協力者 芦 沢 正 見（日本赤十字看護大学）

まえがき

1982～83年以来、欧米ではレチノイド（ビタミンA類似化合物）の1種である isotretinoin（商品名 Accutane, Roaccutane ロッシュ社）が嚢包性痤瘡、魚鱗癬、乾癬等の皮膚角化異常症に対し、内服または外用薬として投与がなされ一定の効果が得られている。しかしながら、服用妊婦からの出産児に、小頭症、水頭症、脳露出、二分脊椎、口蓋裂、外耳道狭窄または欠損、小耳介、心大血管系奇形等の出現が指摘され大きな問題をなげかけている。

先天異常モニタリングシステムの国際機関 ICBDM (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems) は事態を重視し、各加盟プログラムに対し、同薬剤の使用状況・奇形の有無、名称等について一連のアンケート調査を行ないつつあり、1987年までに表1のような結果が得られている。アンケート回収13プログラム中、「使用されていない」は日本、中国、ハンガリー、スペインの4プログラムのみであった。

奇形児の出現はオーストラリア2、カナダ2、フランスローヌアルプ地方1、同国ストラスブール2、USA62で、群を抜いてUSAに多い。中絶例も若干記されているが、多くは不明である。1987年1年間の処方数はオーストラリア61,347、ノルウェー847の回答があるが、他はすべて不明となっている。^{1),2)}

日本では幸い同剤の輸入申請はなされていなかったのであるが、同じくビタミンAと構造の近似する etretinate（商品名チガソン Tigason 日本ロッシュ社）が1985年12月10日認可され、医家向きに市販されている。（図1）

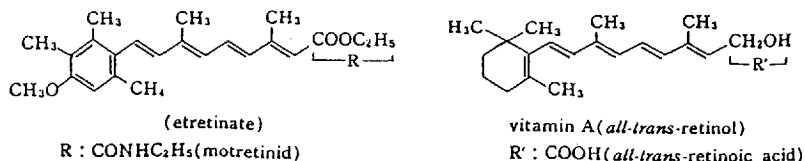


図 1

ビタミンA（レチノール）の実験的な高ビタミンA症は動物において、中枢神経、眼、口蓋、泌尿生殖器系等の種々の先天奇形がみられることは一般に知られており、³⁾大量摂取の妊娠からの分娩児に尿管奇形の報告があり、妊婦のビタミンA摂取は医師によって注意深くモニターされるべきであると述べられている。⁴⁾

表 1 Responses to questionnaire on isotretinoin

Question	Australia	Canada	China	Czechoslovakia	France : RAA	France : Strasbourg	Hungary
	Isotretinoin available?	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
First year available	1985	1983	—	1984	1986	1987	—
Prescribing restrictions?	Dermatologists & physicians	Restricted in some provinces	—	Hospital clinics	No	No	—
Warning in product information?	Yes	Yes	—	Yes	Yes	Yes	—
Warning on bottle label?	Yes	Yes	—	Yes	Yes	No	—
Pregnancy test recommended?	No	Yes	—	No	No	No	—
Reports of malformed infants	No	6	—	No	1	2	—
Reports of terminated pregnancies	2	2	—	No	20	10+	—
Clinical information available	Yes (births) 61, 347	Yes (births) Not known	—	Yes	Yes	Yes	—
Number of isotretinoin prescriptions in 1987	—	—	—	Not known	Not known	Not known	—

表 1 (つづき)

Question	Israel	JAPAN	New Zealand	Norway	Spain	USA
	Isotretinoin available?	Yes	No	Yes	Yes	No
First year available	1985	—	1983	1982	—	Not stated
Prescribing restrictions?	Dermatologists	—	Hospital & pharmacies	Authority required	—	No
Warning in product information?	Yes	—	Yes	Yes	—	Yes
Warning on bottle label?	Yes	—	No	Yes	—	Yes
Pregnancy test recommended?	Yes	—	No	Yes	—	Yes
Reports of malformed infants	No	—	No	No	—	62
Reports of terminated pregnancies	No	—	No	No	—	Yes
Clinical information available	Yes	—	NA	Yes	—	Yes (some)
Number of isotretinoin prescriptions in 1987	Not known	—	Not known	847	—	Not known

エトレチネートの催奇形性（外表ならびに骨格奇形）はラット・ウサギを用いた生殖毒性試験において認められ、また変異原性試験も陽性である。³⁾ これまで文献上6例の奇形胎児の記録があり、1例は1984年米国で本剤服用中止後1年を経て CHARGE Association (Coloboma, Heart anomalies, Atresia choanae, Retarded growth and development and CNS anomalies, male Genital anomalies and/or hypogonadism, Ear anomalies and/or deafness が併存する多発奇形) とよく合致する奇形児が観察された。^{5),6)} ビタミンA類似化合物（レチノイド）は脂溶性のため、服用中止後も長期間臓器に貯溜し、胎盤を通じて胎児に移行すると考えられる。

そのため本剤の医薬品添付文書には、妊婦または妊娠している可能性のある婦人、ビタミンA過剰症のある患者には禁忌を原則とするが、やむを得ず投与する場合には次の使用上の注意を厳守することとされている。すなわち、

- 1) 本剤の投与中、および投与中止後少なくとも2年間は避妊すること。
- 2) 疾患の再発のための使用に際し、催奇形性および予想される副作用について、患者または患者に代わり得る適切な者によく説明し理解させた後、同意を書面で得てから使用すること（インフォームド、コンセントの原則）。
- 3) 本剤はモルモットを用いた動物実験で、精子形成能に異常をおこすことが報告されているので、男性に投与する場合に投与中、および投与中止後少なくとも6か月間は避妊すること等（以下略）である。

研 究 目 的

薬剤に関するモニタリングは1963年のWHOの決議以来、先天異常をふくむ副作用モニタリングが各国で行なわれ、わが国でも1967年以来、厚生省がモニターを設けて行なうとともに内外の情報を収集し、報告された症例の副作用は中央薬事審議会副作用調査会における評価を経て、行政上の対策が講ぜられる仕組みになっているが、国内の薬剤が起因とみられる先天異常例については、妊娠期間中の多くの要因中での因果関係指定の困難なことや、医事紛争に対する警戒心等のためか、例数はきわめて少なく、専ら内外の情報収集に依存せざるを得ないのが実情である。

本研究分担者は催奇形性が確認されているか、もしくはその疑いが濃厚な薬剤の使用量ないし処方数を追求モニターし、先天異常発現前において問題の所在とその大きさを明らかにする一方、服用患者ごとの個別の指示を主治医ならびにカウンセラー等に出すことによって未然に先天異常を防止するという着想を得た。今回、CBDMS よりイソトレチノインの処方数等の照会に接した機会に、本邦で使用されているエトレチネートについて病院会計で汎用されているコンピュータに入力されている記録にもとづき、プライバシーの保護に配慮しつつ、一定のリスク条件に該当する患者ごとの使用量、処方数等について検索の可能性とそれらのデータの有用性について検討することを目的とした。

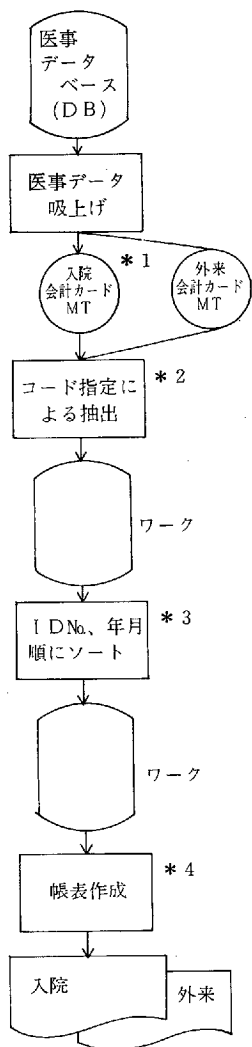


図 2 処理フローチャート

*1. 会計カードMT（磁気テープ）：医事DBより前月分のレセプトを作成し、支払基金、国保連合会にレセプトを提出した時点で、DB上のデータは、ほぼ確定された1カ月分のデータをMTに吸上げる。当MTは、レセプト、統計を出力する為に必要な情報源となる。

*2. 入院・外来会計カードMTから、コード指定によるデータ抽出。

*3. 抽出したデータをID、No.、年月順に並び替える。

*4. 指定された条件にもとづき帳表を作成する。

研 究 方 法

会計用カード磁気テープコンピュータが設けられている某病院において、チガソン認可年月である1985年12月より1988年8月末にいたる間に、表1に示す条件を検索条件として該当者をピックアップし、併せてその者の薬剤使用量、処方数を調査しようとした。情報処理のフローチャートは図2に示すとおりである。

研 究 結 果

奇形児の出産防止の観点から、つぎのような条件に該当する患者を検索の対象とした。

1) チガソン販売認可の1985年12月から88年9月末まで（2年9か月間）の皮膚科、産婦人科

表 2 チガソソカプセル使用患者調べ

期間	1985年12月～1988年9月30日（入院・外来とも）		
抽出データ	会計カードMT（入院・外来とも）		
条件による該当患者			
1) 入院患者	4名	処方数	129回
		使用量	467 CPs（カプセル）
内 該当者	1名	20歳未満未婚女（皮フ科）	
		処方数	48回
		使用量	188 CPs
2) 外来患者	8名	処方数	2,075回
		使用量	5,571 CPs
内 該当者	1名	上記入院患者と同一患者（皮フ科）	
		処方数	301回
		使用量	504 CPs
患者検索条件：	上記期間中、産婦人科及び皮膚科に入院ないし外来通院の患者で、チガソソカプセルを服用した15歳以上45歳未満の女性		

の在院および外来患者

2) 15歳以上45歳未満の女性（妊娠可能年齢期間）

3) チガソソカプセルを処方により服用した者

検索の結果、表2に示すように条件該当患者1名が得られ、併せてチガソソカプセル処方数及び使用量（カプセル数：包装には1カプセル10mgと25mgとがあるが、本例はすべて10mgの包装が処方された。）が判明した。

即ち上記期間中の本剤総処方数2,204のうち該当症例1名の分349、また総使用カプセル数6,038のうち692カプセル（=6,920mg）であった。因みに本該当症例の初診の1987年9月であり、現在もなお外来で治療中である。

考 察

病院既設の会計用コンピュータを用い、特定の条件を指定した上で特定の薬剤の処方数と使用量のモニタリングは上述の結果よりみて十分可能と考えられた。なお、プライバシーの秘匿には十二分の注意が肝要なことはいうまでもなく、患者の個人識別につながる氏名、住所、電話番号、生年月日、年齢、主治医名、診断名は消去した上でモニタリング情報を作成した。

この症例は未婚者であり、現在のところ、催奇形性の問題は俎上に上ってこないが、なお長期間の服用が予想され、継続して投与状況を監視する必要がある。

一般的にある薬剤投与量の監視をコンピュータを用いて行なう場合、大きくいって二つの方途が考えられよう。

一つは薬剤ごとにリスクが想定される条件にしばった患者群を、個人識別の手がかりになるコ

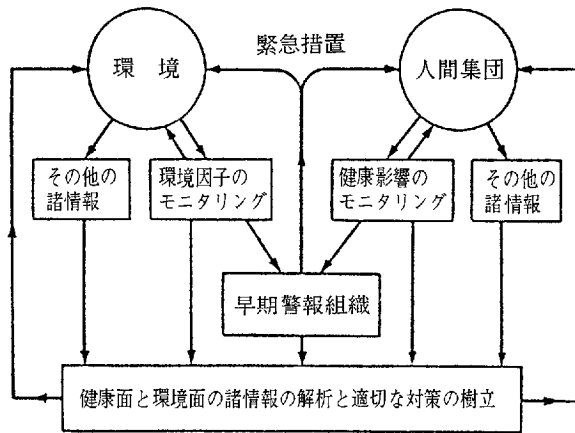


図 3 サーベイランス組織の1例

ードを消去した上で情報処理を行ない、必要が認められる場合には早期警報組織を通じ先天異常発生モニタリングシステムと情報の連絡をはかり、両者のシステムが協働して適切な対策の樹立に資するというような総合システムが構想されないものであろうか(図3)。

第二は病院/診療所名, 専門科名, 主治医名はそれぞれのコンピュータに入力されているわけであるから, それぞれの専門科内に限っての開示情報, たとえば避妊期間, 薬剤積算使用量, 休業期間等を主治医やカウンセラー等に提供し, 診療, 相談に役立たせること等が考えられ, いわば一種の患者登録によるパーソナルサーベイランスとしての用途といえよう。

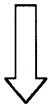
結 論

催奇形性が強く疑われる一薬剤エトレチネート为例として薬剤の処方数, 使用量, 服用患者数, 高リスク下の患者数および個々の使用量等について病院既設の会計用コンピュータを利用した検索例を示した。検索条件に合致する患者1名を得たが, 未婚者であり, 奇形児出産のおそれは一応ないものの, 今後とも避妊カウンセリング等を含め, 追求監視の必要があることが判明した。また, このような催奇形性を疑わせる薬剤についてのモニタリングシステムの有用性を既存の先天異常発生モニタリングとリンクしたシステムとしての運営方式は早急に検討すべき課題である所以を論じた。

引 用 文 献

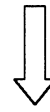
- 1) P. A. L. Lancaster : Teratogenicity of isotretinoin (Letter), Lancet 2 : 1254—1255, 1988
- 2) 住吉好雄 : 先天異常モニタリングハウス 第15回 年次総会に出席して (その2), 日母医報, 1989, 2月1日号

- 3) 清藤英一編：催奇形性等発生毒性に関する薬品情報，第2版. pp. 1021—22 東洋書館，1986
- 4) 柳沼 志訳 (R. L. Berkowitz 著)：妊婦のための薬剤ハンドブック. p. 233. メディカルサイエンス インターナショナル. 1982
- 5) E. J. Lammer : Embryopathy in infant conceived one Year after termination of maternal etretinate, (Letter), Lancet 2 : 1080—1081, 1988
- 6) K. D. Blake and M. W. Greaves : Embryopathy in infant conceived one year after termination of maternal etretinate reappraised (Letter), Lancet 2 : 1254, 1988
- 7) 重松逸造編著：疫学—臨床家のための方法論—初版, pp. 242. 講談社, 1978



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



結論

催奇形性が強く疑われる一薬剤エトレチネート为例として薬剤の処方数,使用量,服用患者数,高リスク下の患者数および個々の使用量等について病院既設の会計用コンピュータを利用した検索例を示した。検索条件に合致する患者1名を得たが,未婚者であり,奇形児出産のおそれは一応ないものの,今後とも避妊カウンセリング等を含め,追求監視の必要があることが判明した。また,このような催奇形性を疑わせる薬剤についてのモニタリングシステムの有用性を既存の先天異常発生モニタリングとリンクしたシステムとしての運営方式は早急に検討すべき課題である所以を論じた。