

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
分担研究報告書

薬剤安全性の評価の産科ガイドラインへの反映：
データベース研究による妊娠中トリプタン服用の安全性評価

研究分担者

中山 健夫 京都大学大学院医学研究科 健康情報学 教授

研究協力者

山口 裕子	同	脳神経内科
山田 崇弘	同	医療倫理学
川崎 秀徳	同	ゲノム医療学講座
和田 敬仁	同	医療倫理学
池田 靖子	同	健康情報学
齋藤 良行	同	健康情報学
田中 司朗	同	臨床統計学
高橋 良輔	同	脳神経内科
小杉 眞司	同	医療倫理学
林 昌洋	国家公務員共済組合連合虎の門病院薬剤部	
後藤 美賀子	国立成育医療研究センター妊娠と薬情報センター	
村島 温子	同上(研究代表者)	

要旨

虎の門病院と国立成育医療研究センター・妊娠と薬情報センターの統合データベースを用いて、偏頭痛治療にトリプタンを使用した妊婦 128 名の妊娠および児の転帰を記述的に分析した。流産、低出生体重児、早産のリスクは、日本の人口動態統計で報告されているリスクと同様であった。形態異常の発生リスクも一般的なリスク範囲内であった。この知見は、トリプタンを服用している偏頭痛の妊婦の不安を軽減するのに役立つであろう。

A. 目的

偏頭痛は一次性発作性慢性頭痛疾患である。偏頭痛は偏頭痛発作と呼ばれる痛みそのものにとどまらず、仕事にも日常生活にも大きな影響を及ぼす。偏頭痛の有病割合は、東アジアでは 11%～20%と推定されている。日本

では中等度から重度の偏頭痛、または非ステロイド性抗炎症薬による治療が以前に奏功しなかった場合の軽度偏頭痛に対してトリプタンが使用されている。しかし、妊娠中の偏頭痛患者では、比較的安全性が高いとされているアセトアミノフェンが使用されることが多く、一部のガイドラインでは治療の中心とされて

いる。妊娠中のトリプタン服用について調べた過去のメタ分析では、形態異常や未熟児発生のリスク増は報告されていないが、その分析に含まれる報告のほとんどは欧米の国々からのもので、日本人の身体的差異がこれらの結果に影響を及ぼす可能性があるかどうかは不明である。

本研究は日本人集団において、妊娠中のトリプタン使用と潜在的な有害事象の関係を分析することを目的として実施した。

B. 研究方法

本研究は虎の門病院と妊娠と薬の情報センター(国立成育医療研究センター)の統合データベースを用いた記述的研究(ケースシリーズ)である。1988年4月から2016年12月までに虎の門病院妊娠と医療の相談室、2005年10月から2017年12月までに妊娠と薬の情報センターに相談した妊婦を本研究に登録した。

データベースの項目は、主にカウンセリング前に記入された質問紙調査や、カウンセリング時の母親へのインタビューから収集されたものである。それらは、年齢、妊娠・生殖歴、喫煙状況、アルコール摂取量、病歴、薬の使用状況(薬剤名、開始・中止日、1日量)などの母体データであった。妊娠および新生児の転帰に関する情報は、出産後約1ヶ月の母親の報告書から得た。妊娠の転帰は、妊娠22週以前の流産と死産の発生を評価対象とした。乳児の転帰は、大小の先天性異常、低出生体重児(LBW、出生時2500g未満)、早産(妊娠37週未満)を評価対象とした。報告された形態異常は、European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) に準じて定義した。EUROCAT に含まれない場合、国立成育医療研究センターの専門家が診断を行い、さらに2人の専門家がその診断を確認した。

カテゴリーデータは、数値(N)およびパーセンテージ(%)で記述した。連続変数データは、平均値および標準偏差(SD)として記述され

た。形態異常、LBW、早産の有病割合については、95%信頼区間(CI)を算出した。統計解析処理は、JMP Pro 14.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて行った。

本研究は、京都大学倫理委員会の承認を得た(No.R2671)。本研究の実施に際しては、ヘルシンキ宣言の原則を遵守した。また、データベース構築に関するインフォームドコンセントを全参加者から得ている。

C. 結果

統合データベースの薬物使用および妊娠・新生児転帰に関する完全なデータプロフィールを有する13,599人の登録者のうち、本研究では、2001年1月から2017年11月の間に、妊娠中に偏頭痛の治療のためにトリプタンを服用していた女性128人を対象とした。対象者の内、精神・行動障害(18.8%)が最も多い基礎疾患であった。128例中、流産が12例(9.4%)、人工流産が3例(2.3%)であった。人工流産を選択した3名の女性は、妊娠第1期にトリプタンを服用していた。

早産は7例(6.2%、95%CI:3.0-12.2)、LBW児は8例(7.1%、95%CI:3.6-13.4)であった。早産は全例が後期早産(分娩時の妊娠週数が34週から36週の範囲)に分類された。早産を経験した7名のうち5名はベンゾジアゼピン系またはベンゾジアゼピン系類似催眠薬の服用も行っていた。4人の乳児に形態異常が見られ(3.5%[95%CI:1.4-8.7])、肺動脈弁が二尖している1例は重大な形態異常と分類された。この乳児の母親も第1期中にノパロキセチンを服用していた。重大な形態異常の発生リスクは0.9%(1/113、95%CI:0.02-4.8)であった。

D. 考察

このケースシリーズでは、トリプタンの使用による妊娠や乳児の有害事象の過剰な発生を示す結果は見られなかった。本研究での流産の

割合は、既報の割合(12%～15%)の範囲内であった。人工妊娠中絶を選択した3人の女性はすべて妊娠第1期にトリプタンを服用しており、人工妊娠中絶が選択された背景に、妊娠や児への有害な影響に対する懸念があったかもしれないが、詳細は不明である。

日本では、単胎妊娠の割合は2001年の7.5%から2017年の8.2%に増加し、早産は過去15年間で約5.7%で一定している。早産を経験した妊婦の多くがトリプタンだけでなく、早産リスクが高いと報告されているベンゾジアゼピン系の睡眠薬を服用していた。データが限られているため断定はできないが、トリプタンよりもこれらの薬剤が早産に影響した可能性は否定できない。

形態異常の発生は基準リスク(3%～5%)の範囲内であり、重大な形態異常も既報とほぼほぼ同様であった。したがって、典型的な偏頭痛発作が持続しQOLが害される場合、医師との十分な相談の上、トリプタンは代替手段になる可能性があると言える。

本研究の限界は第一に、サンプルサイズが少なく、低頻度の事象のリスク推定が難しかったことである。第二に、流産などの悪い結果を経験した参加者は、その結果を各センターに報告できず、事象数が過少報告されている可能性である。さらに、児の転帰に関する情報は、生後1ヶ月の乳児健診時にのみ収集され、その後の健診に関する追加情報は得られていない。また、初診後のトリプタン製剤の使用状況も記録されていない。しかし、既報では80%以上の妊婦が第2期から第3期にかけて偏頭痛の頻度と重症度が減少したと報告されており、本研究の対象者でも妊娠の進行とともにトリプタン使用の必要性が減少していたことが推測定される。

E. 結論

偏頭痛患者の妊娠中のトリプタン服用によって、妊娠・児の有害な転帰のリスクを増加は見

られなかった、この知見は、トリプタンを服用している偏頭痛の妊婦の不安を軽減するのに役立つであろう。

F. 健康危機情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. Yamaguchi Y, Yamada T, Goto M, Kawasaki H, Wada T, Ikeda-Sakai Y, Saito Y, Hayashi M, Tanaka S, Takahashi R, Nakayama T, Murashima A, Kosugi S. Analysis of triptan use during pregnancy in Japan: A case series. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2022 Mar;62(2):78-81.

H. 知的所有権の取得状況

なし