

新薬学研究者技術者集団

つうしん

Vol.28

No. 5

'99.10.15

〒572-0015 寝屋川市川勝町11-28

(株) ぽぶら薬局 気付

新薬学研究者技術者集団

TEL 0720-23-9652 FAX 0720-23-9634

E-mail popura@mxs.mesh.ne.jp

郵便振替 01090-8-16463

http://www2u.biglobe.ne.jp/~sizuma/home%20page/

マイリス 報道された厚生省とメーカーの見解について

9月12日の毎日新聞に「妊婦へホルモン剤投与」の見出しで、子宮頸管熟化剤プラステロン硫酸ナトリウム(DHA-S、マイリス)に関する記事が、生活家庭欄に掲載されました(87頁資料参照)。

その中で、厚生省の見解として、

1. 妊婦の体内ではホルモン量が多く、少量のホルモンを補充しても有害な影響はない。

2. 明らかな副作用や危険性がない限り、厚生省が口を出す問題ではない。

また、メーカーの日本オルガノン社の見解として、

1. マイリスは医師が熟化不全と判断した患者に限って使用している。熟化が進んでいる女性には使っていない。

2. 正常な妊婦や胎児でも、エストロゲンや副腎ホルモンを分泌しており、そこへ同じ成分のホルモンが入っても有害な作用はない。

3. DESに比べ、エストロゲン作用はきわめて弱い。

が報道されています。

これについてコメントしておきます。安全性面は近藤が、使われ方の問題については寺岡が分担しました。

安全性面

まず、厚生省回答の2については、市販後の薬剤における副作用発現に対する、薬務行政の姿勢をいみじくも物語っている。要するに何等かの被害が出ないかぎり、厚生省は動かないというのであるか?

過去の多大な薬害を未然に防ぐことはしなかったし、今後も不可能であるというのなら、あまりにも反省のない無責任な発言というべきである。

次に、厚生省見解の1と、日本オルガノン社の見解の2をまとめた内容の「妊婦の体内には、大量

目 次

□マイリス、報道された厚生省とメーカーの見解について 近藤和子・寺岡章雄	83	□夏の学校九州会場報告 事務局	97
□マイリス関連学習会情報 86		□役立つインターネットの情報サイトなど 寺岡章雄	99
□資料 妊婦へホルモン剤投与 毎日新聞9月12日記事	87	□薬剤師が取り組む家づくり(4)	102
□マイリス(DHA-S):動物実験の検証(II) 近藤和子	88	□新刊紹介「毒の科学Q&A」 105	
□夏の学校東日本会場報告 石田 悟	96	「四人はなぜ死んだのか」 105	
		□薬をめぐる動き 1999年9月 106	
		□マイリス関連新薬学集団シンポジウム案内 108	

のホルモンがあり、生体成分であるホルモンを少量補充しても有害ではない」とした考え方については、過去の日本の産婦人科学のどの教科書にも記載されている考え方で、流産治療剤として黄体ホルモン剤やヒト胎盤性性腺刺激ホルモン剤の大量投与を行う根拠となっていた。

恐らく厚生省の役人の考えではなく、産婦人科学会の権威ある学者の意見ではないかと推察される。生体成分であれば有害ではないとは、何を証拠としているのか？ 動物実験では、DESも天然のホルモンも同じように生体内で作用することが証明されても、それはあくまで動物に特異的というのであれば、動物実験そのものの有用性を問うものになり、全ての薬剤の安全性にかかわるものである。

まず、妊娠中には母体で、大量の女性ホルモンが産生されていることは、見解にあるとおりであるが、胎児にとっては、必要量以上の女性ホルモンは猛毒である。従って胎児の体内には、妊娠中、母体から一部流入してくる女性ホルモンを無毒化する機構が様々に用意されている。

例えば、性ホルモン結合蛋白（SHBG）は、作用の強いエストラジオール（E2）と結合することで、母体からのE2が胎児のエストロゲン受容体に結合することを妨げている。また、胎児の肝臓からのみ産生されるEstetrol（E4）はエストロゲン作用はないが、胎児のエストロゲン受容体と結合することにより、強力なエストロゲンが受容体と結合するのを妨げている。しかし、このような防御機能は、あくまで母体の生理的な濃度範囲内のことであり、外部から必要以上に流入することは想定されていない。

更に、マイリスの投与で産生するエストラジオール（E2）は決して少量ではない。マイリス注射剤では、妊娠末期に母体で生理的に増加しているE2濃度の約5～6倍の増加となる。

このように増加するE2が、妊娠末期の胎児にどのような影響を及ぼすのかは現時点では殆ど不明である。唯一、マイリス注射により、産生したエストロゲンが胎児の脳の血管の抵抗性を減少させ、血流が最大24%増加するとの報告（注1）がある。脳血流の増加が人為的に繰り返し起こることが、通常の胎児にどのような影響を及ぼすかは明らかでない。むしろ、このような妊娠末期に、エストロゲンが胎児の脳に与える影響の大きいことが注目され、この事実も含めて、安全性の確認がされていないのである。新聞紙上での高杉先生の発言のように、疫学調査がぜひ必要であり、基礎的な動物試験をやりなおすことも急務である。

加えて、オルガノン社の見解の3で、「DESに比べてエストロゲン作用はきわめて弱い」とあるのは、マイリスそのもののことであろうか？ そうであるなら、副腎皮質ホルモンではあるが、エストロゲン作用もアンドロゲン作用も殆どないので、DESと比べるべくもないが、妊婦に使用されれば、必ず胎盤で代謝されて、エストラジオール（E2）になることは証明されている。しかもE2は生体内では最強のエストロゲンであることは周知のことであり、DESはむしろE2より効力は劣るとされているのである。この回答は、素人向けにこれらの事実を故意に隠しているとしか思えない。

(注1) Tosiyuki Hata, et al.; Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1996, 75, 343-346

著者は、胎児胎盤系の血流の低下を伴うハイリスク胎児にとって、新しい治療薬の可能性を期待しているが、マイリスの使用状況は通常の妊娠経過をとる母体に使用されており、その場合、臍帯血や、胎児の心血流には影響を与えないで、脳血流の増加だけを来すことが、どのような影響を及ぼすかについては言及していない。

(近藤 和子 京都市児童福祉センター診療所)

使われ方の問題

マイリス注・臍帶剤の適応は「妊娠末期子宮頸管熟化不全の妊婦」であるが、正常妊婦の出産管理に、陣痛促進剤とともに日常的（ルーチン）に多用されている。一方、本来の適応である妊娠末期子宮頸管熟化不全の妊婦（欧米で頸管熟化の薬物治療の対象となっているような症例）には、マイリス

では即効性がないため、欧米同様プロスタグランジンが用いられているのが現実の姿と思われる。

マイリスは、当初から正常妊娠への使用を想定して開発が進められており、厚生省は対象疾患（子宮頸管熟化不全）に対する手順を踏まえた臨床試験がなされていないことを知りながら、本剤を承認てしまっているのである。その結果が、日本の初産婦の3人に1人には本剤が用いられるという、ホルモン剤の乱用をもたらしており、メーカー同様厚生省の責任は重大である。

報道された日本オルガノンの見解では、「マイリスは医師が熟化不全と判断した患者に限って使用している。熟化が進んでいる女性には使っていない」と述べられている。しかし、マイリスを熟化不全でない正常な妊娠に多用している実態を示す資料には、事欠かない。思いつくままに箇条書きで挙げておきたい。

1. マイリス注の添付文書には、「本剤の臨床効果について、「妊娠末期子宮頸管熟化不全の妊娠に投与した有効率は86.3%（345例／400例）である」として4つの文献を引用している。しかし、この4文献を読めばすべて正常妊娠に投与と明記されている。
2. 開発を進めたマイリス研究班の論文（産婦人科の実際 26、365、1977）は、本剤について「分娩の自然経過改善を目的とするDHA-S」と記載し、また「分娩に際し、子宮頸を成熟させることおよび子宮筋のoxytocinに対する感受性を高めることは、分娩の自然の経過をより改善することであり、産科学にとってこのような薬剤の開発が待ち望まれてきた」と記載している。
3. 本剤は、注射剤に統一して開発された臍坐剤の用法で明記されているように、妊娠37週から投与開始し、連続して投与される。しかし、本剤開発の中心となった神戸大学望月眞人名誉教授が、産婦人科治療1999年増刊「周産期管理の実際」279頁に発表している、全国多施設共同の頸管熟化と分娩経過に関するprospectiveな調査結果では、次の結果が示されている。

図7は子宮頸管熟化の指標であるBishop数の推移を示している。Bishop数は13点満点で、8-9点以上になると分娩発来は数日以内と推定される。この図はBishop数の個々人のばらつきが大きいこととともに、初産婦、経産婦の別なくBishop数が上昇はじめるのは平均してマイリスが投与開始される妊娠37週以降であり、分娩が近づく時期には急速に上昇することを示している。

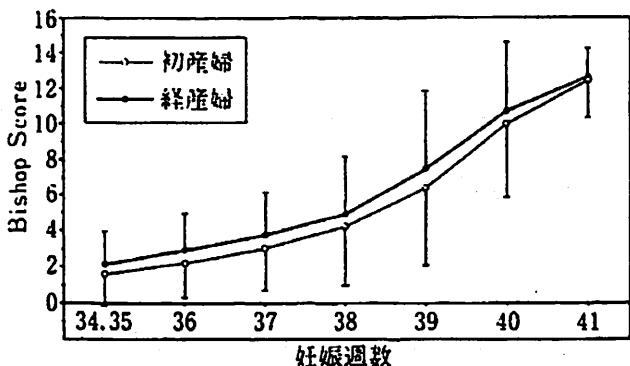


図7 Bishop Scoreの推移（妊娠週数）(CRL研)

図8（次頁）は、Bishop数の週別分布を示す。初産婦は、マイリスが投与開始される妊娠37週の時点では、まだ半数が2点以下であることがわかる。

マイリス注の比較対照試験では、対象とする子宮頸管熟化不全患者の選択基準を「Bishop数が妊娠38週時点での4点以下」で、「妊娠の経過が順調なもの（ママ）」としている。統一して開発した臍坐剤では、「Bishop数が妊娠37週時点での2点以下」としている。しかし、上の調査結果にみると、これら比較対照試験の被験者も子宮頸管熟化不全患者とは言い難いことは、明白である。

4. ごく最近の臨床論文（産科と婦人科1999年6月号、奈良社会保険病院からの報告）においても、次の記載がある。

「当院に通院する妊娠38週以降の妊娠に対し、無作為にDHA-S臍坐剤を投与した」「われわれは今回、この薬剤のより広範な使用における有効性につき検討した」

「以上より、たとえ週1回の使用でも、少なくとも初産婦においてルーチンの使用での有効性が確認された」

5. インターネットの厚生省医薬品安全性情報でマイリスで検索された3例の副作用症例中1例は、陣痛微弱の患者にマイリスを投与して、腔出血が報告されている。このことにも示されるように、本剤がその適用や用法用量を無視して乱用されていることについては、「陣痛促進剤による被害を考える会」で問題とされ、すでに厚生省との交渉も持たれている。
6. 本剤はIMS医療統計（処方箋調査）で年間26億円を売り上げている。「妊娠末期子宮頸管熟化不全の妊婦」対象の使用では、とてもこのような数字は出ない。
(寺岡 章雄 大阪ファルマプラン)

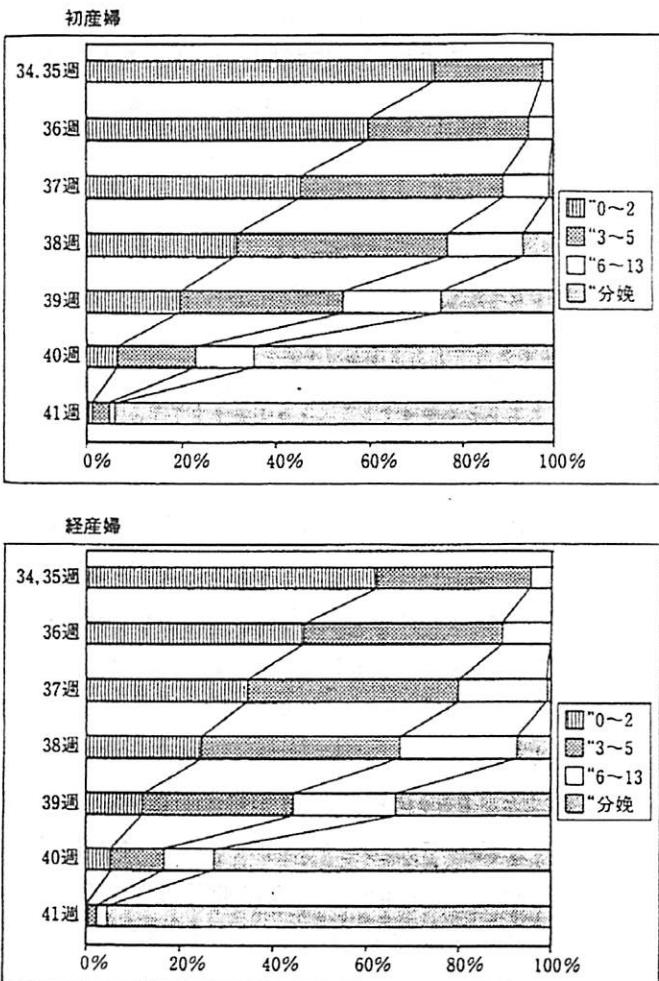


図8 妊娠週数 Bishop Score 週別分布 (CRL研)

学習会情報

当集団の近藤和子さんが話題提供者のひとりとなり、次の学習会が東京で開催されます。

環境ホルモンとしての医薬品 その1

「子宮頸管熟化剤マイリスと経口避妊薬低用量ピル」

とき：11月14日（日）午後1時半～4時半

お 話：近藤 和子さん（薬剤師、新薬学研究者技術者集団）

武田 玲子さん（産婦人科医師）

吉田由布子さん（「エコロジーと女性」ネットワーク）

ところ：池袋エポック10 多目的ホール

池袋東武メトロポリタンビル10階（センターエレベーターをご使用ください）

参加費：700円（資料代含む）

主 催：「エコロジーと女性」ネットワーク

