

氏 名 : 黒岩 美幸
学位の種類 : 博士 (看護学)
学位記番号 : 甲第 19 号
学位授与年月日 : 平成 25 年 3 月 1 日
学位授与の要件 : 学位規則第 4 条第 1 項該当
論文題目 : 低用量経口避妊薬服用女性における薬物代謝活性変動
－薬物代謝酵素活性変動を踏まえた助産師によるテーラー
メイドケア－
: Changes in drug-metabolizing enzyme activity in women
taking low-dose oral contraceptives
- Midwives' tailor-made care based upon changes in
drug-metabolizing enzyme activity -
論文審査委員 : 主査 教授 柳 修平
副査 教授 小川 久貴子
教授 水野 敏子
客員教授 久米 美代子

博士論文要旨

I. はじめに

1. 問題の背景

今日、男女の差を考慮した性差医療や、個人の様々な要因を加味し、個人の特性に応じたケアを行うテーラーメイドケアの概念が普及してきている。また、女性の健康を、生涯を通じた健康として「ウーマンズヘルス」としてとらえる概念もある。女性の生涯における健康増進のために、性差や個体差を考慮したエビデンスに基づいた治療、ヘルスケアや研究の発展が求められてきている。例えば、ヒト本来の生理機能や加齢変化には性差があり、同じ薬物を投与しても男女差、年齢差、人種差などにより、薬理効果、副作用の発現には個人差が大きく、臨床上の問題を引き起こすことが知られている。

International Confederation of Midwives (ICM) は助産師に薬剤の処方、調剤、供給、または投与できる能力を持つことを推奨しているが、それには女性の一生における生理学・病態学的変化や薬物動態を理解した上であることが望ましいとしている。海外ではすでに助産師に処方権を与えている国もある。我が国の開業助産師は医師の包括指示書があれば決められた処方せん医薬を直接購入し使用できる。また近年では、助産師が関わることが多く、今後普及率の上昇が見込まれる低用量経口避妊薬を助産師がどのように取り扱うかについての議論もなされている。このように世界でも我が国でも、助産師の専門性として薬剤の取り扱いにおける役割を拡大することが期待されている。しかし一方で、助産師が行った薬物に関する研究はほとんど存在しない。

低用量経口避妊薬は助産師が関わることの多い薬剤の一つである。低用量経口避妊薬は、健康女性が長期間服用する可能性があり、他剤と併用される可能性も高い。そ

のため、薬物相互作用に注意する必要がある、そこで薬物代謝酵素 CYP3A 活性を評価することが課題の一つとなる。薬物代謝酵素の一つである CYP3A は現在使用されている医薬品の 50% 以上の代謝に関与しており、この CYP3A 活性をヒト *in vivo* において評価することで、二種類以上の薬剤を服用する場合の薬物相互作用や薬物代謝酵素の活性変動を予測することができる。低用量経口避妊薬が薬物代謝酵素活性に及ぼす影響についてのヒト *in vivo* 研究は我が国ではあまり行われていない。海外では *in vivo*、*in vitro* 共に研究はなされているが、*in vivo*、*in vitro* で低用量経口避妊薬が薬物代謝酵素に及ぼす影響についての結果が異なり、これは *in vitro* では評価しきれない *in vivo* 系の複雑さが表れていると考えられる。また、*in vivo* でも研究方法により結果が食い違うことも知られており、これは低用量経口避妊薬に含まれる合成ホルモンが μg と非常に微量であることや、これまでヒト *in vivo* での直接的評価が困難であったためと考えられる。

今後、薬物に関与する機会が増えると予測される助産師には、臨床薬理学的知識を得ることが必須となると考える。個々の女性における薬物の効用・副作用、薬物相互作用を的確に把握することは、エビデンスに基づいたテーラーメイドケアを提供することへ繋がる。そこで助産師として関わることの多い低用量経口避妊薬に着目し、服用時の薬物代謝酵素活性変動をヒト *in vivo* で個別に経時的に追った。

2. 研究の目的

今日、我が国においては助産師の役割が見直され、薬剤に関する役割を拡大することが期待されている。本研究では、今後助産師が関わる可能性が高く、健康女性が長期間服用する可能性のある低用量経口避妊薬を取り上げ、それを服用した時の健康女性の薬物代謝酵素活性変動に着目した。

低用量経口避妊薬服用女性の薬物代謝酵素活性の経時変化を *in vivo* で追跡することにより、テーラーメイドケアを行う上で着目すべき薬物代謝酵素活性変動の特徴を記述することを目的とした。

II. 方法

1. 研究デザイン

低用量経口避妊薬服用女性における薬物代謝酵素 CYP3A 活性変動を評価するために、介入を伴う前向き観察法を用いた。個別に、かつ、経時的に薬物代謝酵素 CYP3A 活性変動の観察を行った。

2. 対象

下記に示す条件に該当する健康成人女性 3 名を対象とした。

- ①年齢 20~30 代
- ②月経発来が 25~38 日周期
- ③月経日数が 3~7 日
- ④初潮を迎えてから 5 年以上経過している
- ⑤月経が規則的で、排卵がある
- ⑥経口避妊薬を服用していない、または最終服用から半年以上経過している
- ⑦薬物代謝酵素 CYP3A 誘導薬および阻害薬を服用していない
- ⑧試験の約 1 か月前から、グレープフルーツジュースやセント・ジョーンズ・ワートなどの薬物代謝酵素 CYP3A を誘導・阻害する可能性のある食べ物の摂取を制限している

3. 低用量経口避妊薬

低用量経口避妊薬として、あすか製薬のアンジュ®28 を使用した。本剤は合成プロゲステロンとしてレボノルゲストレルを、合成エストロゲンとしてエチニルエストラ

ジオールを含有した 3 相性の低用量経口避妊薬である。我が国ではこの成分配合の低用量経口避妊薬が最も使用されている。

4. 試料収集

基礎体温測定および排卵確認キットにより対象者の月経周期を確認し、低用量経口避妊薬服用開始日となる月経開始日を予測した。月経開始から 24 時間以内にアンジュ®28 の服用を開始した。服用時刻は毎日 10:00 と一定にした。薬物代謝酵素 CYP3A 活性評価に必要な採血・採尿の日程は以下の通りである。

day 0 (control) :	内服前日
day 1 :	月経開始日かつ低用量経口避妊薬服用開始日
day 2 :	月経 2 日目かつ低用量経口避妊薬服用 2 日目
day 21 :	低用量経口避妊薬服用 21 日目 (最終服用日)
day 28 :	低用量経口避妊薬休薬 7 日目
day 53 :	低用量経口避妊薬休薬 32 日目 (月経前日)

5. 研究施設

東京女子医科大学大学院実験室および東京薬科大学薬学部臨床薬学教室

6. データ分析方法

薬物代謝酵素 CYP3A 活性の評価は、安全性、信頼性の確立された、内因性コルチゾールの 6β -水酸化代謝クリアランスを用いた。これは、内因性 6β -ヒドロキシコルチゾールの尿中排泄量 ($X_{m(6\beta)}$) を内因性コルチゾールの area under the plasma concentration-time curve (AUC) で除すことにより算出できる。血漿中コルチゾールはガスクロマトグラフィー質量分析法 (GC-MS-SIM: gas chromatography-mass spectrometry-selected ion monitoring) により、また尿中 6β -ヒドロキシコルチゾールは高速液体クロマトグラフィー (HPLC: high-performance liquid chromatography) を用いて測定した。血清中のエストラジオール、プロゲステロンは三菱化学メディエンスに依頼し、ラジオイムノアッセイ (RIA) により測定された。

III. 結果

本研究で使用した経口避妊薬に含まれるエチニルエストラジオールとレボノルゲストレルは、含有量が μg 単位と非常に微量であるにもかかわらず、服用最終日となる day 21 では 43~64% の CYP3A 活性の阻害が観察された。低用量経口避妊薬服用時の CYP3A 活性は被験者全てにおいて、服用最終日となる day 21 で最も阻害が強く、休薬 7 日目の day 28 は day 21 よりも若干の回復がみられるというパターンを示した。しかし、経口避妊薬服用による CYP3A 活性の阻害開始時期は被験者により異なった。CYP3A 活性の高い被験者の方に阻害率が高い傾向があった。同一被験者で行った低用量経口避妊薬服用時と非服用時との比較では、服用最終日となる day 21 の CYP3A 活性は非服用時の day 21 の約 5 分の 1 の値であった。服用時の day 21 の値は非服用時の CYP3A 活性の平均値 (41 日間) と比較しても約 3 分の 1 の値であった。また、服用したエチニルエストラジオールとレボノルゲストレルが体内から消失したとしても、CYP3A 活性への阻害作用は続いていた。

IV. 考察

本研究では、助産師が関わることの多い低用量経口避妊薬と薬物代謝酵素活性の変動に着目した。この低用量経口避妊薬は健康女性が長期間にわたり服用することがあり、他剤との併用の可能性が高い薬剤である。この研究はエビデンスが立証されてい

るヒト *in vivo* による評価方法を用いて、低用量経口避妊薬服用による薬物代謝酵素活性変動について、本邦で初めて、個別に、かつ、経時的に観察・評価を行った。エチニルエストラジオールとレボノルゲストレルを含有する低用量経口避妊薬の服用により薬物代謝酵素 CYP3A 活性は 43~64% 阻害されることが明らかとなった。この阻害は内服開始から 1~2 日間で開始し、服用を休止してから 7 日経っても完全に回復していなかった。また、CYP3A 活性の高い被験者の方に阻害率が高い傾向があった。つまり、健康成人女性が長期間にわたり内服する可能性のあるこの低用量経口避妊薬は CYP3A 活性を阻害するため、他剤と飲み合わせる際、他剤の薬理効果や副作用が強くなることに注意を払う必要がある。

低用量経口避妊薬は避妊効果による女性の主体的なリプロダクティブ・ヘルス/ライツを推進するだけではなく、月経のコントロールや月経困難症の予防、貧血予防、女性の骨粗鬆症予防など様々なライフステージに合わせた女性の健康促進に關与する薬剤である。本剤は女性の生涯を通じた健康サポートを行う助産師が関わることの多い薬剤の一つであり、服用時の薬物代謝酵素活性変動を理解することは女性をトータルのケアする上で極めて重要である。

この低用量経口避妊薬服用女性の薬物代謝酵素活性変動を評価することは、ウーマンズヘルスを推進する上で重要なエビデンスに基づいたテーラーメイドケアを女性に提供するための基礎的薬理資料の一つとなる。

審 査 結 果 の 要 旨

平成 25 年 2 月 13 日、小川久貴子教授、水野敏子教授、久米美代子客員教授の 3 名の副査および柳修平（主査）の 4 名からなる審査委員会が開かれ、学位請求論文に対する審査が行われた。

低用量経口避妊薬は海外では高い割合で使用されており、助産師・看護師に処方権を委ねている国も多く、我が国でもその方向性が論議されている。薬の血中濃度の変動因子の中で代謝過程は個人差の主な要因と考えられ、服用した薬物が代謝酵素誘導能をもつ場合に、もし併用薬が同じ酵素により代謝されると、併用薬の血中濃度低下が亢進し、期待された薬効が得られない恐れがある。低用量経口避妊薬による代謝酵素誘導能の研究において、それらの評価に統一した見解が得られていない。とくにヒト *in vivo* での評価は、侵襲性のあるプローブ薬の投与の必要がないこと、連続的な活性評価が可能であること、個人内および個人間変動を把握できることが求められ、これまで健常女性の研究でエビデンスが求められていない。それが得られると、低用量経口避妊薬を長期服用している女性の他剤服用時の個別の健康支援を意図したテーラーメイドケアを進める契機につながり、看護学研究で臨床薬理学を発展させていく基盤となる。以上が申請論文の目的の概要となる。

論文の主要点は、低用量経口避妊薬服用による体内での CYP3A 変動のエビデンスを得るところにある。CYP3A は様々な環境・個人要因による酵素誘導と阻害を受けやすく、遺伝子型が同じでも表現型の特性が同じとは限らず、多くの女性が服用している同薬の *in vitro* では評価しきれないヒト *in vivo* での CYP3A 活性を直接的かつ経時的に正しく解明することが課題となる。副題は社会性のある大きなテーマである。低用量経

口避妊薬は海外では高い割合で使用されており、実験成果と文献検討から他剤併用時の問題が提案され、処方権やテーラーメイドケアを考える端緒になることは理解できるが、さらに実験研究課題や社会的課題の検討を重ねる必要がある。

研究手法に治療薬物モニタリング (TMD) を用いた介入試験に準じた実験研究デザインを採用しているため、研究の枠組から成果までの倫理的・科学的問題が審査の課題となった。TMD分野の研究水準なども参考に、以下の3点から評価した。一点は低用量としても副作用の可能性のある薬剤であるが、プロトコルの倫理的・科学的観点の妥当性について2大学の倫理委員会の承認を受けていること、2点はそのプロトコルに従って選択条件を満たすものから同意を得て、基礎体温が2相性で排卵が予測可能だったものからさらに同意を得て、正常な月経周期での排卵を確認した後、被験者を決定していること、3点は健常女性3名から服用前日、服用日、最終服用日、休薬7日目の1月経周期での代謝酵素 CYP3A 活性の評価をしているが、申請者が用いた CYP 3A 活性評価法は、国内外の TMD 関連学会で安全性と安定性で高い評価を受けていることを確認し、妥当であると評価された。また審査会では別の研究者が行った先行研究の結果を比較対照にした点が指摘された。同じ研究室のグループで経年的に共有している課題から得られたデータで、実験の正確度等の評価に必要なことであるが、研究論文の従来形式に沿わないとの意見があり修正および校正の指導があった。

近年、専門性の高い看護を追求する課題の一つに臨床薬理学の重要性が指摘され、本学大学院前期課程で開始したところである。この分野での教育・研究者の育成は喫緊の要事である。申請者は μg という極めて微量の試料を種々の繊細な検査方法等で行う研究計画に対して、事前に数年にわたり熱心に実験手技の習得に励み、実験課題に関連する相当多数の文献を整理したうえで、服薬による代謝酵素の阻害と阻害からの回復過程を調べ、ヒト *in vivo* での本邦初のエビデンスを出している。そのことは、研究者としての資質が十分にあるものとして認められる。主題の実験成果から低用量経口避妊薬服用における他剤との薬物相互作用が女性の健康支援の提起は、副題へのつながりに十分ではないが、今後の発展に期待できる課題を示している。申請者のチャレンジ精神と論文のオリジナリティとノイエスについては審査委員全体から評価された。

以上により、本論文は、学位規則第4条1項に定める博士(看護学)の学位を授与するに値するものであり、申請者は看護学における研究活動を自立して行うに必要な高度な研究能力を有すると認められ、論文審査および最終試験に合格と判定する。