

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

妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する
情報提供の在り方の研究

令和2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 村島 溫子

令和3年（2021）年5月

目 次

I. 総括研究報告

妊娠・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方の研究 村島 溫子	1
---	---

II. 分担研究報告

1. 不育症データベースからみた抗リン脂質抗体陽性妊婦の実態 林 昌洋	8
2. 薬剤安全性の評価の産科ガイドラインへの反映 濱田 洋実 (資料) 産科ガイドライン 2023 年版の「妊娠・授乳と薬」関連 2 項目の修正提案	13
3. 薬剤安全性のエビデンス構築と診療ガイドラインへの反映 中山 健夫	25
4. リアルワールドデータを用いたエビデンス創出の可能性 佐瀬 一洋	26
5. 授乳と薬剤に関する研究 伊藤 直樹	28
6. 妊婦・授乳婦における医薬品の安全性検討のための相談症例データベース 活用の検討 高橋 邦彦	30
7. 薬物動態学に基づく安全性評価の方法の確立 登美 齊俊	35
8. 一般医療者ならびに一般女性を対象とした情報提供の在り方に関する アンケート調査 後藤美賀子	37

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

39

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)
総括研究報告書

妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方の研究

研究代表者 村島 溫子 国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター
主任副周産期・母性診療センター長

研究要旨

本研究では一般医療者や一般女性のニーズを把握し、それにあった情報提供の在り方にについて政策提言につなげることを目的とし、一般女性と医療者にアンケート調査を行った。その結果、一般女性がアクセスしやすい媒体への情報提供や医療者に向けた教育活動などが必要であると考えられた。医療者へ情報提供の在り方としては、現場では迅速に情報が必要な状況が想定されるため、スマートフォンで見ることが可能な情報提供方法を検討する必要があると考えられた。

班会議における議論内容を加味して、一般医療者への情報提供の手段としてきわめて重要な産科ガイドラインの2023年版における「妊娠・授乳と薬」関連2項目の修正提案を作成した。また、産科側からみた「産科以外の学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠項目の記述」問題点について問うアンケートを行い、今後の課題を明らかにした。

本研究のもう一つの目的である有用な安全性情報の構築については、妊娠と薬情報センターと虎の門病院の相談症例のデータを統合したデータベースを用いて解析し、動物生殖発生毒性試験の結果を基に妊娠禁忌であるドンペリドンの催奇形性について、大奇形の発生頻度は対照群と差異が認められないことを確認し、全世界に情報提供することができた。今後妊娠登録調査を推進していくために、欧米の規制当局により作成された妊娠登録のためのガイドanceの翻訳や関係者から収集した。また、妊婦・授乳婦におけるリアルワールドデータ(RWD)を用いたエビデンスの必要性、信頼性、妥当性について検討し、当該分野におけるRWDエビデンス創出の可能性を示せた。

妊娠中・授乳中の安全性の評価方法を一般化ならびに精緻化するために、薬物動態学に基づく安全性評価方法について検討した。今年度はトランスポーター発現情報を組み込んだ胎盤透過の生理学的薬物動態モデルを構築し、ex vivo還流実験で得られた胎盤透過の経時推移からin vivoにおけるヒト胎児-母体濃度比を推定する方法を検討した。授乳婦の薬物治療の安全性について、母乳中への薬剤移行性や乳児側の要因を考慮して評価する方法を検討するとともに、母乳中の薬物濃度の測定を進め、科学的に根拠のある適切な情報の提供により、医療従事者と授乳婦間のshared decision makingの一助とすることができた。

研究分担者

林 昌洋

国家公務員共済組合連合会虎の門病院
治験臨床研究部/薬剤部 薬事専門役

濱田 洋実

国立大学法人筑波大学 医学医療系総合
周産期医学 教授

中山 健夫

国立大学法人京都大学 大学院医学研究
科社会健康医学系専攻健康情報学分野
教授

佐瀬 一洋

順天堂大学大学院 医学研究科 臨床薬
理学 教授

伊藤 直樹

帝京大学医学部小児科学講座 講師

高橋 邦彦

東京医科歯科大学 M&D データ科学セン
ター 教授

登美 齊俊

慶應義塾大学薬学部薬剤学講座 教授

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 医師

一般女性に対して、産科ガイドラインが医療者に対して、添付文書には記載されていない疫学研究を基にした安全性情報を提供してきた。妊娠と薬情報センターでの相談によって、不安が解消されて人工中絶を思いとどまった女性が少なからずいたことが英文誌に発表され、この分野の相談の有効性が証明された。妊娠と薬情報センターの相談が約 1500 件/年であるが、日本において妊婦の 70% が何らかの薬剤を使用したという報告をみると、相談の潜在的ニーズに応えられていないことが推測できる。一般医療者への情報提供の手段としてわめて重要な産科ガイドラインは産科医を中心として臨床現場で活用されているが、産科医以外の医療者にまでは十分浸透していない。このような状況を改善するためには、一般医療者や一般女性が信頼できる情報にアクセスしやすい環境を整えていく必要がある。本研究では、潜在的ニーズについて調査するとともに、適切な情報提供元に辿りつくためにはどうしたら良いか、すなわち当該分野の均てん化に向けた取り組み方法を明らかにし、政策提言につなげることを目的とした。

本邦における臨床使用経験を収集する手段は、製薬会社の市販後調査ないしは妊娠と薬情報センターを中心とする相談事例の症例データベースだけである。近年、レセプトデータや電子カルテデータを用いた安全性データの創出が行われているが、当該分野における利用にはまだ多くの課題がある。また、薬物動態学的アプローチによる精緻な評価方法も含めて、それぞれの長所を生かし、有用な安全性情報を構築していくことは本研究のもう一つの目的である。

A. 研究目的

妊娠中ならびに授乳中の薬物治療の安全性はヒトでの使用経験に基づいて評価されるべきであるが、医薬品の添付文書の妊娠・授乳婦に関する情報のほとんどは動物を用いた生殖発生毒性試験結果をもとに作成される。平成 29 年の添付文書要綱の改訂では、臨床使用経験、代替薬の有無を考慮し記載することという文言が付記されたが、臨床使用経験、代替薬の有無の判断は難しく、まだ応えられていないのが現状である。これまで、妊娠と薬情報センターが

B. 研究方法

一般医療者ならびに一般女性のニーズにあった、妊娠中ならびに授乳中の薬物治療の安全性情報の提供方法を開発するために、薬剤師・医師・一般女性を対象にアンケート調査を行った。医師対象には m3.com のサイトを用いて項目：勤務形態、医師年数、所在地、専門科目、妊娠・授乳婦からの薬相談の頻度、相談薬剤、相談時の参考資料、妊娠と薬情報センターの広報の方法について質問した。一般女性に対してはベネッセコーポレーションのアプリを用いて行った。妊娠・授乳中の薬剤使用に関する基本的な知識、当該分野に関する経験、妊娠と薬情報センターの広報の方法について質問した。

一般医療者への情報提供の手段として、きわめて重要な産科ガイドラインに本研究班で得られた成果を十分反映させていくことを目的として、日本産科婦人科学会専攻医指導病院 599 施設を対象に、「産科以外の学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠項目の記述」の認知率、活用率とその問題点について問うアンケートを行った。また、産科ガイドライン作成委員会に「妊娠・授乳と薬」関連 2 項目の修正案を作成すべく班会議で議論を行った。

妊娠・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報作成の方法として、本邦における市販後調査による安全性評価の方法について検討する目的で、欧米の規制当局により作成された妊娠登録のためのガイドラインの翻訳、関係者から情報を収集した。また、これまで行ってきた、妊娠と薬情報センターなどの相談症例データベースやレセプトデータなどのリアルワールドデータを用いた解析を実施し、本邦発のエビデンスの創出を行った。

妊娠中・授乳中の安全性に関する評価は

疫学研究に頼るところが大きいが、評価方法を一般化ならびに精緻化するためには、薬物動態学に基づく安全性評価方法の確立が必要である。今年度はトランスポータ一発現情報を組み込んだ胎盤透過の生理学的薬物動態モデルを構築し、ex vivo 還流実験で得られた胎盤透過の経時推移から in vivo におけるヒト胎児－母体濃度比を推定する方法を検討した。授乳婦の薬物治療の安全性について、母乳中への薬剤移行性や乳児側の要因を考慮して評価する方法を検討するとともに、母乳中の薬物濃度の測定を進めた。

(倫理面への配慮)

疫学研究に関する倫理指針および臨床研究に関する倫理指針にのっとり施行した。

なお、本研究は、当施設の倫理委員会の承認を受けている。

平成 29 年 6 月 19 日 承認番号 1502

令和 2 年 6 月 25 日 同上 変更

C. 研究結果

医師へのアンケートの有効回答数は 1049 例で、専門科は多岐にわたっていた。相談薬は妊娠中・授乳中とともに鎮痛解熱剤や抗生素質・抗ウイルス薬、感冒薬などの急性期の薬剤が多く、回答の際に参考にした資料として添付文書が最も多かった。疫学研究に基づいて情報提供を行っている妊娠と薬情報センターを、半数の医師が知らなかった。今後、医療者に当該分野の情報を浸透させるための方法に関する質問では、学会や医師会からの情報発信や Web 情報の拡充、SNS での周知を希望する声が多くみられた。一般女性に対するアンケートでは 601 人の回答を得た。当該分野の基礎知識を問う問題では、正答率は半数に満たなかった。また、

妊娠期 38%、授乳期 68%で服薬に関する不安を感じており、薬剤は解熱鎮痛薬、抗菌薬、市販薬など急性期が多かった。妊娠期・授乳期ともに相談先として産婦人科医が多くたが、授乳期は薬剤師への相談は 30%と産婦人科医の次に多かった。授乳期では、40%が服薬の中止あるいは授乳の中止を指示されていた。7割が妊娠と薬情報センターを知らないと回答した。周知のためには、育児雑誌への掲載や SNS・デジタルメディアへの掲載などによる方法を良いとする意見が多くた。他診療科学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠に関連する記述に関する産婦人科医の認知率、活用率とその問題点についてのアンケート結果は、599 施設中 316 施設から回答を得た（回答率 52.8%）。他診療科学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠に関連する記述の産婦人科医の認知率は、9.8～29.1%、活用率は 6.6～22.5%であった。また、産科ガイドラインとの齟齬があるガイドラインが存在し、妊娠・授乳期女性の診療において必要な薬剤が適切に使用できていない問題があることから、診療ガイドラインの作成において産婦人科（医）が関与をするべきとの意見が回答者の 95%から出された。2019 年 4 月～2021 年 3 月に国際英文学術誌に発表された論文と本研究班の班会議における議論内容を十分加味して、産科ガイドライン 2023 年版の「妊娠・授乳と薬」関連 2 項目の修正提案を作成した。

欧米の規制当局により作成された妊娠登録のためのガイダンスを翻訳、関係者から情報を収集した。

妊娠と薬情報センターと虎の門病院の相談症例データベース（以下、統合データベース）を用いて、妊娠禁忌の制吐剤であるドンペリドンを妊娠初期に使用した 519 例とい

う、世界的に初めての多数例を対象に解析し、本剤曝露児の先天異常の発生率がリスクのない薬剤曝露群に比べて上昇しないことを明らかにした。これはプレスリリースとなり多くのマスコミに取り上げられる結果となった。

妊婦・授乳婦におけるリアルワールドデータ（RWD）を用いたエビデンスの必要性、信頼性、妥当性について検討し、当該分野における RWD エビデンスの可能性を示せた。

トランスポーター発現情報を組み込んだメトホルミン胎盤透過の生理学的薬物動態モデルを構築し、メトホルミンのように細胞膜透過速度が低く定常状態到達に時間がかかる薬物でも、ex vivo 還流実験で得られた胎盤透過の経時推移から in vivo におけるヒト胎児－母体濃度比を推定できることを明らかにした。授乳婦の薬物治療の安全性について、母乳中への薬剤移行性や乳児側の要因を考慮して評価する方法を検討するために文献情報を収集し総論としてまとめた。また、母乳中の薬物濃度の測定を進めた。また、母乳中のオマリズマブ、エソメプラゾール、エメダスチン、エバスチン、ベリムマブの濃度測定を行い、英文雑誌に発表した。

D. 考察

一般女性と医療者に行ったアンケート調査により、一般女性がアクセスしやすい媒体への情報提供や医療者に向けた教育活動などが必要であると考えられた。医療者へ情報提供の在り方としては、現場では迅速に情報が必要な状況が想定されるため、スマートフォンで見ることが可能な情報提供方法を検討する必要があると考えられた。

日本周産期・新生児医学会に論文で発表した本研究で得られた成果は、今後産婦人

科以外の診療科が作成する様々な診療ガイドラインの作成に提供し活用されることで、それらの診療ガイドラインがより充実した内容になることに大きく貢献すると考えられる。

欧米の規制当局により作成された妊娠登録のためのガイダンスの翻訳や関係者から収集した情報により今後、本邦における妊婦・授乳婦を対象とした市販後調査の在り方に関する議論の基礎データを作成することができた。

今回、統合データベースを用いた解析により、動物生殖発生毒性試験の結果を基に妊娠禁忌であるドンペリドンの催奇形性について、大奇形の発生頻度は対照群と差異が認められないことを確認し、全世界に情報提供することができた。この情報は今後、妊娠期の薬物療法に関するガイドラインの根拠情報となること、妊婦服薬カウンセリングの根拠情報となるとともに、医療用医薬品添付文書における注意喚起の内容に影響を及ぼす可能性が考えられる。今後、統合データベースを用い、他の医薬品の催奇形性についての解析を継続することにより、臨床判断の根拠となる更なる情報が得られることを示すことができた。

当該分野における RWD エビデンスの可能性を示せたことで、JMDC データを用いた抗うつ薬処方妊婦と新生児薬物離脱症候群、妊娠高血圧症候群の薬物治療の解析につなげることができた。

トランスポーター発現情報を組み込んだメトホルミン胎盤透過の生理学的薬物動態モデルを構築し、*ex vivo* ヒト胎盤灌流実験からヒト胎児一母体濃度比を推定することができた。本モデルの汎用性について引き続き評価を行い、*ex vivo* ヒト胎盤灌流実験を活用した、薬物のヒト胎児一母体濃

度比推定手法を提供できる可能性を示すことができた。「授乳と薬」に関する基本的な考え方や薬物の母乳中濃度の測定結果など、科学的に根拠のある適切な情報の提供により、医療従事者と授乳婦間の shared decision making の一助とすることができた。

E. 結論

本研究により、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供に関する問題を明らかにし、解決方法につながる成果が出せた。また、相談症例を用いた前向きコホート研究のデータベースとレセプトデータを用いて安全性に関する解析を行い、情報の質向上につなげる可能性が示せた。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Hishinuma K, Yamane R, Yokoo I, Arimoto T, Takahashi K, Goto M, Saito Y, Nakajima K, Murashima A, Hayashi M:Pregnancy outcome after first trimester exposure to domperidone-An observational cohort study. J Obstet Gynaecol Res. 2021;47(5):1704-1710
- (2) Saito J, Yakuwa N, Sandaiji N, Uno C, Yagishita S, Suzuki T, Ozawa K, Kamura S, Yamatani A, Wada S, Sago H, Murashima A: Omalizumab concentrations in pregnancy and lactation: A case study. J Allergy Clin Immunol

- Pract. 2020;8(10):3603-3604
- (3) Saito J, Yakuwa N, Sandaiji N, Kawasaki H, Kaneko K, Suzuki T, Yamatani A, Sago H, Murashima A: Esomeprazole During Pregnancy and Lactation: Esomeprazole Levels in Maternal Serum, Cord Blood, Breast Milk, and the Infant's Serum. Breastfeed Med. 2020;15(9):598-601
- (4) Saito J, Yakuwa N, Sasaki A, Kawasaki H, Suzuki T, Yamatani A, Sago H, Murashima A: Emedastine During Pregnancy and Lactation: Emedastine Levels in Maternal Serum, Cord Blood, Breast Milk, and Neonatal Serum. Breastfeed Med. 2020;15(12):809-812 doi: 10.1089/bfm.2020.0249.
- (5) Saito J, Yakuwa N, Sandaiji N, Yagishita S, Kawasaki H, Suzuki T, Ozawa K, Kamura S, Yamatani A, Wada S, Sago H, Murashima A: Ebastine during pregnancy and lactation in a patient with chronic urticaria: ebastine and carebastine levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(9):e496-e497
- (6) Saito J, Yakuwa N, Ishizuka T, Goto M, Yamatani A, Murashima A: Belimumab Concentrations in Maternal Serum and Breast Milk During Breastfeeding and the Safety Assessment of the Infant: A Case Study. Breastfeed Med. 2020;15(7):475-477
- (7) Wada YS, Hama I, Goto M, Ito Y, Murashima A: Long-term physical and neurodevelopmental outcomes after antenatal betamethasone administration for congenital heart block prevention. J Matern Fetal Neonatal Med. doi: 10.1080/14767058.2020.1849089. Online ahead of print.
- (8) 村島温子： 薬物療法中の女性のプレコンセプションケア。 産科と婦人科 2020 ; 87 : 922-926
- (9) 八鍔奈穂, 村島温子： 妊娠中のがん治療薬の影響。 周産期医学 2020 ; 50 : 1545-1552
- (10) 後藤美賀子, 村島温子: 膠原病患者のプレコンセプションケア。 産婦人科の実際 2020 ; 69:1637-1644
- ## 2. 学会発表
- (1) 中島 研, 八鍔奈穂, 村島温子: 【教育シンポジウム1】新型コロナウイルスに対して有効性が期待される医薬品の催奇形性を考える 妊娠中のファビピラビル使用. 第60回日本先天異常学会学術集会, WEB開催, 2020.7.12
- (2) 三島就子, 金子佳代子, 河合利尚, 河野千慧, 高井千夏, 後藤美賀子, 川上美里, 村島温子: Etanercept(ETN) や Certolizumab pegol(CZP)への胎内曝露による、児の生後の免疫能に関する検討. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会, WEB開催(オンデマンド形式), 2020.8.17-9.15
- (3) 河野千慧, 金子佳代子, 高井千夏, 川

上美里, 後藤美賀子, 村島温子, 中島
裕史: 免疫抑制剤の胎内曝露と出
生児のアレルギー疾患発症との関連
に関する検討. 第 64 回日本リウマ
チ学会総会・学術集会, WEB 開催(オ
ンデマンド形式), 2020.8.17-9.15

- (4) 後藤美賀子, 村島温子: メトトレキ
サートを内服する男性のパートナー
が妊娠を考える場合に休薬は必要
か?. 第 64 回日本リウマチ学会総
会・学術集会, WEB 開催(オンデマ
ンド形式), 2020.8.17-9.15

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を
含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

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

妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方の研究
「相談症例データを用いた安全性評価」

研究分担者	林 昌洋	虎の門病院	薬剤部	薬事専門役
研究協力者	有本 貴英	虎の門病院	産婦人科	部長
	横尾 郁子	虎の門病院	産婦人科	
	後藤 美希	虎の門病院	産婦人科	
	伊藤 忠明	虎の門病院	薬剤部	部長
	田中 真砂	虎の門病院	薬剤部	医薬情報科長
	山根 律子	虎の門病院	薬剤部	
	菱沼 加代子	虎の門病院	薬剤部	

研究要旨

医薬品医療機器等法では、医薬品の製造販売後に、製薬企業が製造販売後調査あるいは製造販売後臨床試験を実施することが定められている。妊婦を対象とした治験の実施に倫理的制約が存在するのと同様製造販売後臨床試験も倫理的観点からその実施が困難な状況がある。一方、製造販売後調査においては、市販後の日常診療下のリスク検出が目的とされるため個々の報告症例を評価する際に生殖発生に関するベースラインリスクを勘案すると科学的評価が難しい現実がある。諸外国では、妊娠期の疾患治療レジストリーが構築されている場合があるが、本邦では限られている。

今回、虎の門病院妊娠と薬相談外来と国立成育医療研究センター妊娠と薬情報センターを受診した相談者の妊娠転記を統合したデータベース(以下、統合データベース)を用いた解析により、添付文書では動物生殖発生毒性試験の結果を基に妊娠禁忌として注意喚起されているドンペリドンの催奇形性について、大奇形の発生頻度は対照群と差異が認められないことが確認できた。この結果は、J Obstet Gynaecol Resに論文として投稿し受理され公開された。こうした一連の取り組みを通じて、従来困難であった繁用薬を妊婦が使用した際の催奇形リスクを全世界に情報提供することができた。この情報は、今後、妊娠期の薬物療法に関するガイドラインの根拠情報となること、妊婦服薬カウンセリングの根拠情報となるとともに、医療用医薬品添付文書における注意喚起の内容に影響を及ぼす可能性が考えられる。

A. 研究目的

本研究は、治験時には倫理的配慮から妊婦薬物療法により薬物に曝露した児のリスクに関する情報が得られにくくことを考慮して、製造販売後にどのような情報収集と

解析研究が有用か調査することにある。

我々は、虎の門病院に設置した妊娠と薬相談外来と、国立成育医療研究センターに設置した妊娠と薬情報センターを受診した相談者の妊娠転記に関する情報を統合データ

タベース化する研究を進めてきている。

催奇形の観点で胎児への影響が最も大きいと言われる妊娠初期の曝露例について、薬剤疫学的手法より、人での適正使用情報を得ることが出来るか検討することを目的とした。

添付文書では動物生殖発毒性試験の結果を基に妊娠禁忌として注意喚起されているドンペリドンを対象薬剤として選定し、大奇形の発生頻度対照群と比較して検討するコホート研究の実施可能性を検証した。

B. 研究方法

虎の門病院の妊娠と薬相談外来、または国立成育医療研究センターの妊娠と薬情報センターにおいて、妊娠中の薬物の安全性について相談した女性集団を対象とした。

妊娠転帰データは、これらの施設の臨床データを統合したデータベースから抽出した。

選択基準は、研究に同意し、妊娠の結果がわかっている妊婦で、ドンペリドン（ドンペリドン群）または対照薬（対照群）を妊娠初期に服用したものとした。これらの内で、ドンペリドンをメトクロプラミドと組み合わせて使用した女性は研究から除外した。症例抽出の条件として設定した曝露時期である第1三半期は、最後の月経期間後の28日から97日（妊娠4週から13週）の間の薬物使用として定義した。村島班に参加した専門家は、非催奇形性と見なされる対照薬について議論し、アセトアミノフェン、催奇形性のリスクが増加しないと既報がある抗ヒスタミン薬、ペニシリソ、セファロスボリンなどの抗生素質、ヒスタミンH2受容体遮断薬、消化酵素製剤、および局所薬（例、点眼薬、軟膏、クリーム）を選定した。メトクロプラミドも同様の目的で使用される薬剤であり、同じ疾患に使用

されており妊婦の制吐薬としても一般的に使用されています。そこで、ドンペリドン群との直接の統計的比較は行わずメトクロプラミドを服用した患者を参照群として定義し評価した。

虎の門病院データは、1988年4月から2016年12月までの期間に、妊娠して妊娠と薬相談外来に相談した女性が調査対象となった。インフォームドコンセントを得た相談者から、妊娠転帰や出産時の異常、性別、出生時の身長、体重、新生児の異常などに関する調査票に記入した情報を郵送で入手した。患者が妊娠の結果について不明確な回答を提供した場合、産科医が主治医に連絡して説明を得た。妊娠の結果に関する情報は、出産後約1か月の時点で収集した。国立成育医療研究センターでは、2005年10月から2017年12月の間に妊娠と薬情報センターに相談した妊娠中の女性が調査対象となった。出産予定日から約1か月後、研究への参加についてインフォームドコンセントを得た相談しに、妊娠結果と乳児の1か月健康診断結果に関するはがきタイプの質問票を送付した。妊娠の結果が不明な場合は、研究助手、医師、または薬剤師が女性の主治医に連絡して、電話で妊娠の結果を確認した。

主要評価項目は、大奇形の発生率とした。ドンペリドンの催奇形性リスクを評価するために、ドンペリドン群と対照群の大奇形の発生率を比較した。大奇形は、先天性異常のヨーロッパサーベイランス（以下、EUROCAT）に従って定義した。

EUROCATに含まれていない先天性異常の場合、先天性異常の専門家2人が外科的治療を必要とするものを根拠に判定した。

主要な奇形の発生率は、生まれたばかりの単一出生児で分析され、先天性奇形を伴う出生児の数を、各コホートで分析されたすべての出生児の数で割ることによって算出した。この発生率をドンペリドン群と対照群の間で比較した。オッズ比 (OR) の基準として対照群を使用し、ドンペリドン群の大奇形の発生率の粗 OR を、単変量ロジスティック回帰分析を使用して計算した。さらに、調整した OR は、アルコール摂取量、喫煙、母体年齢、施設、カウンセリング時の母体年齢、および妊娠初期における対照薬以外の併用薬の使用について調整した多変量ロジスティック回帰分析を使用して計算した。同様に、メトクロプラミド群の大奇形の発生率の粗 OR および調整 OR を計算した。サブグループ分析では、調整された OR を施設ごとに計算した。有意水準は 5%とした。

なお、本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、虎の門病院、並びに国立成育医療研究センターの臨床研究審査委員会の審査を経て施設長の承認を得て実施した。

C. 研究結果

虎の門病院では、1988 年 4 月から 2016 年 12 月までの間に 12,074 人の女性が「妊娠と薬相談外来に相談していた。このうち、選択基準を満たし、除外基準に該当しなかった 1,422 人を解析対象とした。国立成育医療研究センターでは、2005 年 10 月から 2017 年 12 月までの間に 12,971 人の女性が妊娠と薬情報センターに相談した。合計で、参加者数はドンペリドン群で 519 人、対照群で 1,673 人、メトクロプラミド群で 241 人であった。

カウンセリング時の被験者の年齢の中央値はすべてのグループで 30 歳であり、各コホートは年齢分布に差を認めなかった。アルコールの使用または喫煙の習慣のいずれにおいても、グループ間に顕著な違いは認められなかった。

出産結果は、すべての解析対象者について集計した。生児の割合は、ドンペリドン群で 94.0% (488 例)、対照群で 93.8% (1,570 例)、メトクロプラミド群で 94.2% (227 例) でした。3 つのグループ間で死産、流産、中絶の発生率に顕著な違いは認められなかった。

ドンペリドン群で 14 例、対照群で 27 例、メトクロプラミド群で 8 例に、大奇形が認められた。3 つのグループ間に奇形タイプの特徴的なパターンは認められなかった。

出生児における大奇形の発生率 (95% 信頼区間[CI]) は、ドンペリドン群で 2.9% (14/485) [95%CI: 1.6-4.8]、対照群で 1.7% (27/1,554) [95%CI : 1.1-2.5]、メトクロプラミド群で 3.6% (8/224) [95%CI : 1.6-6.9] であった。

単変量ロジスティック回帰分析では、ドンペリドン群と対照群の間で大奇形の発生率に有意差は認められなかった (OR : 1.68 [95%CI : 0.87-3.23]、P=0.119)。さらに、アルコール摂取量、喫煙、母体年齢、施設、カウンセリング時の母体年齢、妊娠初期における対照薬以外の併用薬の使用を調整した多変量ロジスティック回帰分析においても、ドンペリドンと対照群の間 (調整済み OR : 1.86 [95%CI : 0.73-4.70]、P = 0.191) で大奇形の発生率に有意差は認められなかった。メトクロプラミド群と対照群を比較した場合にも同様の結果が得られた (OR : 2.09 [95%CI : 0.94-4.67]、P=0.071; 調整済

み OR:2.20 [95%CI:0.69–6.98]、P=0.183)。

虎の門病院の症例では、大奇形の発生率の調整済み OR (95%CI) は、ドンペリドン群で 2.54 (95%CI:0.68-9.46, P=0.164)、メトクロプラミド群で 2.54 (95% CI : 0.47-13.82, P=0.282) であり、対照群と比較してどちらの群でも有意差がないことを確認した。同様に国立成育医療研究センターの症例においても、大奇形の発生率の調整済み OR (95%CI) は、ドンペリドン群で 1.45 (95%CI : 0.38-5.54, P=0.583)、メトクロプラミド群で 2.06 (95% CI : 0.43-9.98, P=0.370) であり、対照群と比較してどちらの群でも有意差がないことを確認した。

考えられる交絡因子としてカウンセリングの年代を除外するために、虎の門病院のデータの前半（1988–2004）と後半（2005–2016）（調整済み OR : 0.79 [95% CI : 0.26-2.39], P=0.680）および国立成育医療研究センターのデータ（2005–2017）（調整済み OR:1.34 [95%CI:0.69-2.60]、P=0.381）を比較したが、調整された OR に有意な差は認められなかった。

D. 考察

このコホート研究は、妊娠中の薬物使用に関するカウンセリングを提供する医療施設の医療専門家による医療面接から得られた、妊婦による薬物使用に関する正確なデータに基づいて実施した。妊娠中にドンペリドンを投与された女性では、大奇形のリスクが増加しなかったことが示された。ただし、研究の限界として、女性が事前に流産または中絶をした場合、カウンセリングをキャンセルする可能性があり、その結果、

流産または中絶の症例が過少報告されることに留意する必要がある。

将来のカウンセリングでは、妊娠中にドンペリドンを服用した患者の不安を軽減または解消できるため、このような情報構築は臨床的に非常に役立つものと考えられる。日本の産婦人科臨床ガイドライン（産科編）では、「添付文書には禁忌と記載されているが、妊娠初期の女性が胎児に臨床的に重大な悪影響を与えることなく使用できる薬」の 1 つとしてドンペリドンが記載されている。この研究の結果は、ガイドラインにおけるこの評価を補強すると考えられる。

欧米では催奇形カウンセリング施設が共同して実施したコホート研究により人胎児への催奇形リスクを解明した研究が複数報告されている。本邦では我々の研究が初めてのものであり妊婦服薬カウンセリング施設に集積されている妊婦曝露例・新生児データの集積と解析が製造販売後の催奇形性調査において有用であることが確認された。

E. 結論

妊娠中の薬物使用に関するカウンセリング施設において医療面接から得られた妊婦薬物使用に関する正確なデータを多施設共同でデータベース化しコホート研究を実施し、妊娠中に動物生殖試験結果から妊婦禁忌と注意喚起されている薬物を投与された女性において大奇形のリスクが増加しなかったことが確認された。

倫理的配慮から妊婦薬物療法により薬物に曝露した児のリスクに関する情報が治験時には得にくいくことより、製造販売後にどのような情報収集と解析研究が有用か調査したところ、妊婦服薬カウンセリング施設の妊婦曝露例の転記情報を統合解析する方

法が有用である可能性が示された。

諸外国では、妊娠期の疾患治療レジストリーが構築されおり、催奇形リスクを評価した研究が報告されているが、本邦では限られている。こうした状況下、有用な市販後調査の手法となる可能性が示された。

F. 健康危険情報

分担報告書のため該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1). Hishinuma K, Yamane R, Yokoo I, Arimoto T, Takahashi K, Goto M, Saito Y, Nakajima K, Murashima A, Hayashi M:Pregnancy outcome after first trimester exposure to domperidone-An observational cohort study. J Obstet Gynaecol Res. 2021 May;47(5):1704-1710.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

特になし

令和2年度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

妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方の研究
「薬剤安全性の評価の産科ガイドラインへの反映」

研究分担者 濱田 洋実 筑波大学 医学医療系総合周産期医学 教授

研究要旨

妊娠・授乳婦における医薬品の安全性に関する一般医療者への情報提供の手段としてきわめて重要な産婦人科診療ガイドライン・産科編<日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会>（産科ガイドライン）に、安全性の評価に関する正しい内容をはじめとして、本研究班で得られた成果を十分反映させていくために、他診療科学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠に関する記述に関する産婦人科医の認知率、活用率とその問題点を明らかにするとともに、産科ガイドライン 2023 年版の「妊娠・授乳と薬」関連 2 項目の修正提案を行うべく、研究を遂行した。

その結果、診療ガイドラインによって差はあるものの、他診療科学会作成の診療ガイドラインの産婦人科医の認知率、活用率は高くなかったことが明らかとなつた。また、その記載内容について産科診療ガイドラインとの間に齟齬がある場合も認められた。これらの結果、さらに本研究班の班会議の議論をふまえて、「妊娠・授乳と薬」関連 2 項目の修正案を作成し産科ガイドライン作成委員会に提出した。

本分担研究の成果は、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の問題点の解決に向けた、新たな第 1 歩となるだろう。

A. 研究目的

本研究の目的は、妊娠・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方について、情報提供の均てん化と情報の質の向上の観点から、一般医療者や一般女性とその家族のニーズを把握したうえで、それをふまえた在り方に関する適切な厚生労働行政の施策につながる成果をあげることである。そして、本分担研究においては、その安全性に関する一般医療者への情報提供の手段としてきわめて重要な産婦人科診療ガイドライン・産

科編<日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会>（以下、産科ガイドライン）に、安全性の評価に関する正しい内容をはじめとして、本研究班で得られた成果を十分反映させていくことが目的である。

これらの研究目的の達成のために、本年度は、具体的に以下の 2 つを目的として研究を遂行した。

- 1) 産婦人科以外の診療科学会作成の診療ガイドラインにおける、妊娠・授乳期女性の該当疾患の薬物治療に関する記述について、実際にそうした女

性の診療を行う産婦人科医の認知率、活用率とその問題点を明らかにすること。産科ガイドラインへの反映を検討する基礎資料として、他診療科ガイドラインに関する現状も把握することは重要性が高い。

- 2) 2023年4月1日に刊行が予定されている産科ガイドライン 2023年版の「妊娠・授乳と薬」関連5項目 (Clinical Question & Answer (CQ & A)) のうちの2項目について、ガイドライン作成委員会に対してその修正提案を行うこと。本研究全体の成果を反映した内容を産科ガイドラインに盛り込むことは、一般女性とその家族に直接恩恵をもたらすことにつながる。

B. 研究方法

- 1) 他診療科学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠に関する記述に関する産婦人科医の認知率、活用率とその問題点

全国の日本産科婦人科学会専攻医指導病院 599 施設にアンケートを郵送して得られた、産科診療ガイドライン以外の他診療科学会作成の診療ガイドライン（糖尿病、炎症性腸疾患、腎疾患、てんかん、喘息、高血圧、バセドウ病）の認知状況、活用状況等についての結果を解析した。なお、調査対象とした診療ガイドラインは、

- ・日本医学会の分科会である学会が作成
- ・過去3年以内（2016年4月以降）に発行

・「その診療ガイドライン対象疾患と妊娠」に関する推奨の記載があるの3項目をすべて満たすものとした。

- 2) 妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方に関連した、産科ガイドライン 2023年版の「妊娠・授乳と薬」関連2項目の修正提案
- 2019年4月～2021年3月に国際英文

学術誌に発表された「妊娠・授乳と薬」に関する論文について、特に医薬品の安全性とその情報提供の在り方に着目して吟味し、これらのエビデンスを元に、修正提案として2023年版のCQ & A案2つを作成した。その際、上記研究1の成果をはじめ、本研究班の班会議における議論内容を十分加味して検討した。論文収集期間を2019年4月～2021年3月と設定したのは、現在の2020年版が2019年3月までのエビデンスに基づいて作成されているためである。

C. 研究結果

- 1) 他診療科学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠に関する記述に関する産婦人科医の認知率、活用率とその問題点

計 316 施設から回答を得た（回答率52.8%）。他診療科学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠に関する記述の産婦人科医の認知率は9.8～29.1%、活用率は6.6～22.5%であった。一部の記載内容で、産科診療ガイドラインとの間に齟齬があるとの指摘があった。診療ガイドラインの作成段階や作成後に外部評価として産婦人科（医）が関与をするべきとの意見が回答者の95%から出された。他診療科と行った妊娠・授乳期女性の診療において困った経験については、「妊娠というだけの理由で（妊娠への投与が十分可能なにもかかわらず）必要薬剤の投与がされない」との意見が最も多かった。

- 2) 妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方に関連した、産科ガイドライン 2023年版の「妊娠・授乳と薬」関連2項目の修正提案
- 作成した2023年版のCQ & A案を別紙に示した。

D. 考察

- 1) 他診療科学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠に関する記述に関

する産婦人科医の認知率、活用率とその問題点

診療ガイドラインによって差はあるものの、他診療科学会作成の診療ガイドラインの産婦人科医の認知率、活用率は高くなかった。また、その記載内容について産科診療ガイドラインとの間に齟齬がある場合も認められることが明らかとなり、こうした現状は放置してはならないと考えられた。回答者の意見としては、診療ガイドラインの作成段階や作成後に外部評価として産婦人科（医）が関与をするべきというものであったが、いずれにしても何らかのかたちで連携を推進していく必要性が痛感された。厚生労働行政の施策としても、高齢化とともにひとりの患者が複数の医学的问题を有して、複数の診療科から管理を受けることが増えている中、様々な診療科同士の連携を推進していくことが重要と考えられた。

「妊娠というだけの理由で（妊娠への投与が十分可能なのにもかかわらず）必要薬剤の投与がされない」という問題は、以前より指摘されており、医薬品の安全性に関する情報提供のさらなる充実の必要性が痛感される結果であった。

2) 妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方に関連した、産科ガイドライン 2023 年版の「妊娠・授乳と薬」関連 2 項目の修正提案

作成した CQ & A 案のうち、CQ104-1 については、いわば「妊娠と薬」の総論的な内容である。Clinical Question と Answer はもちろんのこと、解説中に記述した妊娠時期別の胎児への医薬品の安全性の考え方は、他診療科学会作成の診療ガイドライン等を通じて、すべての診療科の医師が知っておくべき基本的事項であり、こうした内容がすべての診療ガイドラインに収載されるような、産科ガイドラインと他診療科学会作成の診療ガイドラインの連携が重要であると考えられた。そして、その連携が一般女性とその

家族に対する適切な情報提供に繋がっていくと考えられた。

一方、CQ 104-2 は添付文書上妊娠禁忌の医薬品のうち、特定の状況下ではインフォームドコンセントを得たうえで使用される代表的医薬品を示したものである。この CQ も、CQ104-1 と同様に一般医療者も知っておかなければならない事項である。胎児への安全性を考える場合、添付文書のみの情報ではなく、その他の適切な情報源からの情報を含めて検討しなくてはならない。妊娠年齢の上昇に伴い、健康維持に医薬品が必要な女性も増えており、こうした女性が妊娠する場合、その医薬品が添付文書上禁忌であっても、本当に胎児への有益性よりも危険性が大きいかどうかは慎重に判断する必要がある。こうした判断に有用な情報を正しく提供していくことはきわめて重要であり、こうした CQ を通じた提供がそのひとつの方策として有用性が高いと考えられた。

これらの CQ & A 案については、産科ガイドライン作成委員会に提出した。

E. 結論

妊娠・授乳婦における医薬品の安全性に関する一般医療者への情報提供の手段としてきわめて重要な産科ガイドラインに、安全性の評価に関する正しい内容をはじめとして、本研究班で得られた成果を十分反映させていくために、他診療科学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠に関する記述に関する産婦人科医の認知率、活用率とその問題点を明らかにするとともに、産科ガイドライン 2023 年版の「妊娠・授乳と薬」関連 2 項目の修正提案を行った。この成果は、妊娠・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の問題点の解決に向けた、新たな第 1 歩となるだろう。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書参照)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 濱田洋実 : 女性ホルモン製剤, 子宮用剤. 今日の治療薬 2021 年版 (浦部晶夫, 島田和幸, 川合眞一, 伊豆津宏二編). 南江堂, 東京, pp. 434-452, 2021
- 2) 濱田洋実 : 我が国の添付文書と海外の胎児リスク評価の読み方. 周産期医学 (特集「周産期の薬」) 50(増刊):57-61, 2020
- 3) 渡辺麻紀子、八木洋也、木村友沢、津曲綾子、細川義彦、飯場萌絵、西田恵子、阿部春奈、大原玲奈、小畠真奈、佐藤豊実, 濱田洋実 : 初期臨床研修における『妊娠・授乳と薬』に関する研修の現状～初期研修医の産婦人科再必修化を前に～. 関東連合産科婦人科学会会誌 57(4) : 403-409, 2020
- 4) 鈴木あすか, 八木洋也, 蒲田 郁, 木村友沢, 渡辺麻紀子, 細川義彦, 飯場萌絵, 阿部春奈, 大原玲奈, 小畠真奈, 佐藤豊実, 濱田洋実 : 他診療科学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠に関連する記述 -産婦人科医の認知率、活用率とその問題点-. 日本周産期・新生児医学会雑誌 56(2) : 254-260, 2020
- 5) 濱田洋実 : 妊娠と薬. 周産期医学 (特集「【必携】専攻医と指導医のための産科診療到達目標」) 50(8) : 1471-1474, 2020
- 6) 濱田洋実 : 日本における医薬品添付文書の記載要領と問題点. 薬物治療コンサルテーション:妊娠と授乳 改訂3版 (伊藤真也, 村島温子編). 南山堂, 東京, pp. 90-99, 2020
- 7) 宮本和恵, 小畠真奈, 堤 春香, 木村友沢, 津曲綾子, 細川義彦, 飯場萌絵, 西田恵子, 阿部春奈, 大原玲奈, 八木洋也, 佐藤豊実, 濱田洋実 : 産婦人科診療ガイドライン-産科編 2017 「妊娠・授乳と薬」関連 CQ&A に対する小児科医師の認知と評価. 日本周産期・新生児医学会雑誌 56(1) : 43-48, 2020

2. 学会発表

- 1) 加藤 京, 小西久美, 日高大介, 宮園 弥生, 濱田洋実, 土岐浩介, 高田英俊, 本間真人 : 抗てんかん薬および向精神薬による新生児薬物離脱症候群に関する実態調査. 日本病院薬剤師会関東ブロック第 50 回学術大会, Web 開催, 2020 年 10 月
- 2) 梅澤理恵子, 小西久美, 本間真人, 濱田洋実 : 抗 HIV 薬の催奇形性を臨床研究から考える. 第 60 回日本先天異常学会学術集会 (教育シンポジウム「新型コロナウイルスに対して有効性が期待される医薬品の催奇形性を考える」), Web 開催, 2020 年 7 月
- 3) 宮代夢子, 阿部春奈, 木村友沢, 津曲綾子, 細川義彦, 飯場萌絵, 西田恵子, 大原玲奈, 八木洋也, 小畠真奈, 佐藤豊実, 濱田洋実 : 膜原病合併妊娠におけるタクロリムス使用の母児への影響. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会, Web 開催, 2020 年 4 月
- 4) 宮本和恵, 小畠真奈, 堤 春香, 木村友沢, 細川義彦, 飯場萌絵, 西田恵子, 阿部春奈, 大原玲奈, 八木洋也, 佐藤豊実, 濱田洋実 : 「産婦人科診療ガイドライン-産科編 2017」の妊娠・授乳と医薬品関連 CQ & A に対する小児科医師の認知と評価の状況. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会, Web 開催, 2020 年 4 月
- 5) 鈴木あすか, 八木洋也, 蒲田 郁, 木村友沢, 渡辺麻紀子, 細川義彦, 飯場萌絵, 阿部春奈, 大原玲奈, 小畠真奈, 佐藤豊実, 濱田洋実 : 他診療科学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠に関連する記述 -産婦人科医の認知度、活用度とその問題点-. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会, Web 開催, 2020 年 4 月

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

1. 特許取得

無

2. 実用新案登録

無

3. その他

無

CQ104-1 医薬品使用による胎児への影響について尋ねられたら？***Answer***

1. 胎児への影響は妊娠時期により異なるため、医薬品が使用された妊娠時期を医学的に推定したうえで説明する。(A)
2. 胎児への影響は、ヒトの出生時に形態的に確認できる先天異常の頻度(3~5%)との比較で説明する。(B)
3. 胎児への影響とともに、その医薬品の有益性・必要性などについても説明する。(B)
4. 個々の医薬品の胎児への影響については本 CQ 表 1, 表 2, CQ104-2, CQ104-3, CQ104-4, 専門書などを参照して、説明する。(B)
5. Answer 3, 4 の対応ができない場合は、患者に国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」などの存在を伝える。(B)

(表 1) ヒトで催奇形性・胎児毒性を示す明らかな証拠が報告されている代表的医薬品

<本表の注意点>

- 1) これらの医薬品のそれぞれの催奇形性・胎児毒性については、その発生頻度は必ずしも高いわけではない。
- 2) これらの医薬品のそれぞれと同じ薬効の、本表に掲載されていない医薬品を代替薬として推奨しているわけではない。
- 3) これらの医薬品を妊娠初期に妊娠と知らずに使用した場合（偶発的使用）、臨床的に有意な胎児への影響があるとは限らない。
- 4) 抗悪性腫瘍薬としてのみ用いる医薬品は本表の対象外とした。

(表 1-1) 妊娠初期

一般名または医薬品群名	代表的商品名	報告された催奇形性等
エトトレチナート	チガソン®	レチノイド胎児症（皮下脂肪に蓄積して継続治療後は年単位で血中に残存）
カルバマゼピン	テグレトール®, 他	催奇形性
サリドマイド	サレド®	サリドマイド胎芽病（上下肢形成不全、内臓奇形、他）
シクロホスファミド	エンドキサン®	催奇形性
ダナゾール	ポンゾール®, 他	女児外性器の男性化
チアマゾール（メチマゾール）	メルカゾール®	MMI 奇形症候群
トリメタジオン	ミノアレ®	胎児トリメタジオン症候群
バルプロ酸ナトリウム	デパケン®, セレニカ R®, 他	二分脊椎、胎児バルプロ酸症候群
ビタミン A (大量)	チョコラ A®, 他	催奇形性
フェニトイン	アレビアチン®, ヒダントール®, 他	胎児ヒダントイン症候群
フェノバルビタール	フェノバール®, 他	口唇・口蓋裂、他
ミコフェノール酸モフェチル	セルセプト®	外耳・顔面形態異常、口唇・口蓋裂、遠位四肢・心臓・食道・腎臓の形態異常、他

		流産
ミソプロストール	サイトテック®	メビウス症候群, 四肢切断 子宮収縮, 流産
メトトレキサート	リウマトレックス®, 他	メトトレキサート胎芽病
ワルファリンカリウム (クマリン系抗凝血薬)	ワーファリン®, 他	ワルファリン胎芽病, 点状軟骨異常症, 中枢神経異常

(表 1-2) 妊娠中期・末期

一般名または医薬品群名	代表的商品名	報告された胎児毒性等
アミノグリコシド系抗結核薬	カナマイシン注®, ストレプトマイシン注®	非可逆的第VIII脳神経障害, 先天性聴力障害
アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I)	カプトプリル®, レニベース®, 他	胎児腎障害・無尿・羊水過少, 肺低形成, Potter sequence
アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB)	ニューロタン®, バルサルタン®, 他	
テトラサイクリン系抗菌薬	アクロマイシン®, レダマイシン®, ミノマイシン®, 他	歯牙の着色, エナメル質形成不全
ミソプロストール	サイトテック®	子宮収縮, 流早産

(表 1-3) 妊娠末期

一般名または医薬品群名	代表的商品名	報告された胎児毒性
非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) (インドメタシン, ジクロフェナクナトリウム, 他)	インダシン®, ボルタレン®, 他	動脈管収縮, 新生児遷延性肺高血圧, 羊水過少, 新生児壞死性腸炎

(文献⁴⁾を一部改変・加筆)

(表 2) 証拠は得られていないものの、その作用機序等からヒトでの催奇形性・胎児毒性が強く疑われる医薬品

一般名または医薬品群名	代表的商品名	催奇形性・胎児毒性を強く疑う理由
<u>直接的レニン阻害薬 (DRI)</u>	ラジレス®	ACE-I, ARB と同じくレニン-アンジオテンシン系を阻害する降圧薬
リバビリン	コペガス®, レベトール®	生殖発生毒性試験で強い催奇形性と胎仔毒性
サリドマイド誘導体 (レナリドミド, ポマリドミド等)	レブラミド®, ポマリスト®	生殖発生毒性試験で催奇形性
<u>ファビピラビル</u>	アビガン®	生殖発生毒性試験で初期胚致死作用と強い催奇形性

(文献⁴⁾を一部改変・加筆)

Key words : 医薬品, 催奇形性, 胎児毒性

▷解説

- 医薬品使用による胎児への影響を考える場合、医薬品使用時の妊娠時期の同定がきわめて重要であり、CQ009に沿って慎重に推定する。そのうえで、その時期に応じた説明を行う。以下に、それぞれの時期における使用医薬品の胎児への影響の一般論と時期別対応法を記載していく。

1) 受精前あるいは受精から 2 週間（妊娠 3 週末）まで

ごく少数の医薬品を除き先天異常出現率は増加しない、と説明する。

受精前および受精から 2 週間（妊娠 3 週末）までの医薬品使用は先天異常を引き起こさない。妊娠 3 週末までに胎芽に与えられたダメージは胎芽死亡（流産）を引き起こす可能性はあるが、死亡しなければダメージは修復され先天異常は起こらない^{1) 2)}。サリドマイドでは、受精後 20 日目（妊娠 4 週 6 日）以降の服用ではじめて先天異常が起こったが³⁾、このデータが他の医薬品にもあてはまるかどうかの証拠はないので、安全を見込んで「3 週末までは安全」と記載した。ただし、ごく一部の医薬品は体内に長期間蓄積され、それ以前の使用であっても催奇形性の可能性が完全には否定できない。角化症治療薬のエトレチナート³⁾、C 型肝炎治療用抗ウイルス薬のリバビリン³⁾などである（表 1、2 参照）。

2) 妊娠 4 週から 7 週末まで

先天異常を起こし得る医薬品も少数ながら存在するので慎重に対処する。

妊娠 4 週以降 7 週末までは主要な器官の形成期で、胎児は医薬品に対して感受性が高く、催奇形性が理論的には問題になり得る時期だが、催奇形性が証明された医薬品は少ない^{3) 4)}（表 1、2 参照）。

3) 妊娠 8 週以降 12 週末まで

大奇形は起こさないが小奇形を起こし得る医薬品がごくわずかある、と説明する。

妊娠 8 週以降は主要な器官の形成は終わるが、口蓋や性器などの形成はまだ続いている、先天異常を起こし得る医薬品がごく少数ある^{3) 4)}（表 1、2 参照）。

4) 妊娠 13 週から出生まで

形態異常は引き起こさないが胎児毒性（医薬品が経胎盤的に胎児に移行してその体内での作用により生じる胎児機能障害）を引き起こす可能性のある医薬品がわずかにある、と説明する。胎児毒性は主に妊娠後半期での医薬品使用で起こる^{3) 4)}（表 1、2 参照）。

2. ヒトの出生時に形態的に確認できる先天異常の頻度は 3～5% とされており、その原因は多岐にわたるが、そのほとんどで妊娠初期の医薬品使用は認められていない。医薬品の胎児への影響を説明する際には、ヒトが本来もっているこうしたベースラインリスクと比較して、その医薬品使用によりそのリスクが上昇するかどうか、上昇するとしたらどのくらい上昇するのか、という説明の仕方をしなくてはならない¹⁾。

3. 妊娠中、たとえ催奇形性が問題になり得る時期であっても、医薬品を使用しなければ母体のみならず胎児に悪影響を及ぼすことも少なくない。そのため、胎児への悪影響だけを心配して医薬品を単純に中止・減量した場合、母児を逆に危険にさらす可能性もある。したがって、胎児への影響について尋ねられた場合には、悪影響だけではなく、こうした医薬品使用の有益性・必要性についても十分に説明し理解を得る必要がある。他科の主治医から投与された医薬品については、その主治医からその有益性・必要性について十分に説明を受けるようにアドバイスするのもよい。

4. 個々の医薬品については、適切な情報源をもとに最新の情報を患者に提供しなければならない。本 CQ の表 1、表 2、CQ104-2～CQ104-4 の内容についても、常に最新の情報を得る努力が望まれる。FDA 胎児リスクカテゴリ一分類は 2015 年に廃止され、わが国でも医療用医薬品の添付文書の記載要領が 2017 年に改定された（CQ104-2 解説参照）。「薬物治療コンサルテーション：妊娠と授乳」²⁾ は効能別に記載されており、「Drugs in Pregnancy and Lactation」³⁾ は専門書として各医薬品に関する研究報告がほぼ網羅され、3～4 年ごとに改訂されており、それぞれ有用である。なお、

OTIS (Organization of Teratology Information Specialists)⁵⁾ やENTIS (European Network of Teratology Information Services)⁶⁾ のような催奇形性情報提供のネットワークなどのウェブサイトから得られる、妊娠と医薬品に関する最新情報を参照してもよい。

5. 厚生労働省事業として妊娠と医薬品に関する内外のデータを網羅的に集積している国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」には、患者自身が相談を申し込むことができるため、その存在を伝える。なお、妊娠後のみならず妊娠前からの相談も受け付けている。相談の具体的手順についてはウェブサイト⁷⁾を参照してもらうようにする。あるいは、電話番号<03-5494-7845（平日10：00～12：00、13：00～16：00）>を教える。また、虎の門病院「妊娠と薬相談外来」（完全予約制）を教えててもよい。患者自身に電話で予約（電話番号<03-3588-1111（内線3410）（平日8：30～17：00）>）をとつてもらう。「妊娠と薬情報センター」と同様に、妊娠後のみならず妊娠前からの相談も受け付けている。

文 献

- 1) 林 昌洋、他編：実践妊娠と薬 第2版、東京：じほう、2010 (III)
- 2) 伊藤真也、他編：薬物治療コンサルテーション：妊娠と授乳 改訂3版、東京：南山堂、2020 (III)
- 3) Briggs GG, et al.: Drugs in Pregnancy and Lactation 12th ed, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2021 (III)
- 4) 林 昌洋：妊婦への投薬に際して注意すべき薬物群。薬事 2011；53：1085–1089 (III)
- 5) OTIS. [Cited 25 Feb 2021.] Available from URL: (<https://mothertobaby.org>)
- 6) ENTIS. [Cited 25 Feb 2021.] Available from URL: (<https://www.entis-org.eu>)
- 7) 妊娠と薬情報センター。[Cited 25 Feb 2021.] Available from URL: (<https://www.ncchd.go.jp/kusuri/>)

CQ104-2 添付文書上いわゆる禁忌*の医薬品のうち、特定の状況下では妊娠中であってもインフォームドコンセントを得たうえで使用される代表的医薬品は？

*「添付文書上いわゆる禁忌」とは

1. 添付文書の記載要領（改定前）による記載として以下のいずれかとする。
 - 1)『使用上の注意』の『妊婦、産婦、授乳婦等への投与』項目に以下の記載がある。
「投与を避けること」「使用しないこと」「投与しない」「絶対に投与しないこと」
 - 2) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人は禁忌、あるいは原則禁忌との追記がある。
2. 添付文書の記載要領（改定後）による記載として以下のいずれかとする。
 - 1)『禁忌（次の患者には投与しないこと）』の項目に妊婦が記載されている。
 - 2)『特定の背景を有する患者に関する注意』の『妊婦』の項目に「投与しないこと」あるいは「投与しないことが望ましい」との記載がある。

Answer

1. 表 1 に示す医薬品は各々特定の状況下では妊娠中であってもインフォームドコンセントを得たうえで使用する。(B)

(表 1) 添付文書上いわゆる禁忌*の医薬品のうち、特定の状況下（解説参照）では妊娠中であってもインフォームドコンセントを得たうえで使用される代表的医薬品

医薬品	使用する状況
ワルファリンカリウム（クマリン系抗凝血薬）	・人工弁置換術後 ・ヘパリンでは抗凝固療法の調節が困難な場合
コルヒチン	・他の医薬品では治療効果が不十分なベーチェット病
イトラコナゾール（抗真菌薬）	・深在性真菌症、全身性真菌症
添付文書上いわゆる禁忌*の抗悪性腫瘍薬	・悪性腫瘍
ニフェジピン（妊娠 20 週未満）、ニカルジピン塩酸塩（経口錠）、アムロジピンベシル酸塩	・他の医薬品では治療効果が不十分な高血圧
カルペジロール、ビソプロロール	・他の医薬品では治療効果が不十分な心機能低下
アスピリント（妊娠 28 週以降、低用量）	・妊娠 36 週までの抗リン脂質抗体症候群 ・妊娠高血圧腎症予防については CQ309-2 参照

Key words : 医薬品添付文書、投与禁忌、抗悪性腫瘍薬、抗真菌薬、ワルファリンカリウム、降圧薬、β遮断薬

▷解 説

医療用医薬品の添付文書は、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）」の規定に基づき、医師、歯科医師および薬剤師に対して必要な情報を提供する目的で、当該医薬品の製造（輸入）販売業者が作成する文書である。添付文書の記載要領は 1997 年に定められた後、2017 年に改定された¹⁾。このため新記載要領が 2019 年 4 月 1 日に施行されてからの 5 年間の移行措置の間は、新旧の記載要領による添付文書が混在することとなる。改定の要

点としては、「原則禁忌」の廃止、「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の廃止、「特定の背景を有する患者に関する注意」(この項目の下に「妊娠」「授乳婦」の項目が含まれる)の新設がある。

改定前の添付文書には「使用上の注意」の項目として「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」がある。この項目は「妊娠と薬」に関する重要な情報源であるものの、ここで妊娠に対して使用禁忌と読み取れる医薬品の多くは、胎児への有害作用がヒトで証明されている医薬品(CQ104-1 参照)ではないという問題があった²⁾。そして、その中に妊娠自身の健康維持のために必須である医薬品や、胎児への有害作用の可能性はあるものの特定の状況下ではそれを上回る母体への利益が考えられる医薬品が少なからず含まれていた。これらの状況は記載要領の改定後も継続しており、こうした医薬品の中で代替医薬品が存在しないものについては、妊娠に対してもインフォームドコンセントを得て使用すべきと考えられる。表1に示すのはその代表的な医薬品と使用する状況であり、添付文書上禁忌と読み取れたとしても、それだけをもって妊娠中に使用することを排除すべきではない。ただし、実際の使用については個々の症例において慎重に判断することが求められる。また、医薬品副作用被害救済制度の対象除外医薬品に該当するかどうかの確認(医薬品医療機器総合機構 website: <http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0044.html> を参照)ならびに添付文書上禁忌の医薬品については、医薬品副作用被害救済制度の給付対象とならない可能性について患者へ情報提供することを考慮する。

人工弁置換術後等、きわめて血栓傾向が強くヘパリンへの切り替えが困難な場合、妊娠中にやむを得ずワルファリンカリウムを使用する場合がある(CQ004-1 参照)。

コルヒチンについては、動物では催奇形性が認められているものの、ヒトでの妊娠中の使用におけるデータでは、胎児へのリスクが低いことを示している³⁾。なお、家族性地中海熱に限り妊娠中の使用は禁忌ではない。

抗真菌薬のうち、イトラコナゾールについてはヒトにおいて胎児への有害作用は証明されていない³⁾。その他の深在性真菌症・全身性真菌症治療に用いられる抗真菌薬は、胎児への有害作用が疑われている、もしくは否定できないものが多い。

抗悪性腫瘍薬は、そのほとんどがヒトでのデータが限定的である一方、ブスルファンやメトトレキサート³⁾のように胎児への有害作用が明らかな医薬品もあるため、個別の対応が必要である。

添付文書上いわゆる禁忌とされる降圧薬については、妊娠20週未満のニフェジピンは、胎児へのリスクは低いとされ³⁾、また、ヒトでのデータは限られているものの、アムロジピン、ニカルジピン経口錠もヒトにおいて胎児への有害作用は証明されていない³⁾。アムロジピンについては少数例ながら、妊娠初期の使用で形態異常の頻度の上昇を示さなかつたという報告がある⁴⁾。

β遮断薬のうちカルペジロールとビソプロロールについては、心機能低下例をはじめとして効果が高く汎用されている。胎児発育不全や新生児β遮断症候群の懸念はあるものの、欧米では妊娠においても有益性が勝る例での使用は推奨している³⁾。類薬であるアテノロールなどは我が国の添付文書でも有益性投与である(CQ104-4 参照)。近年心機能低下がある女性の妊娠も増加する中で、こうした例では、両剤をインフォームドコンセントを得たうえで十分注意しながら使用すべきと考えられる。

アスピリンは、添付文書上は出産予定日12週以内(妊娠28週以降)の投与は禁忌である。しかしながら、抗リノ脂質抗体症候群に対する低用量アスピリン投与(81~100mg/日程度)については、妊娠28週以降はその必要性を十分検討した上で、妊娠36週まで投与することが推奨されてい

る⁵⁾。低用量（80mg/日程度）であれば、母児の出血のリスクは低いものの³⁾、分娩の1～2週間前には中止が望ましい。また、慢性高血圧合併妊娠では、妊娠高血圧腎症の予防のために妊娠12週以降分娩までの低用量アスピリン投与（81mg/日）が推奨されており⁶⁾、こうした使用も母児への利益が胎児への有害作用の可能性を上回る状況といえる（CQ309-2参照）。

文 献

- 1) 厚生労働省医薬・生活衛生局長：医療用医薬品の添付文書等の記載要領について（平成29年6月8日付薬生発0608第1号）
- 2) 伊藤真也、他編：薬物治療コンサルテーション：妊娠と授乳 改訂3版、東京：南山堂、2020；90-99（III）
- 3) Briggs GG, et al.: Drugs in Pregnancy and Lactation 12th ed, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2021 (III)
- 4) Mito A, et al.: Safety of amlodipine in early pregnancy. J Am Heart Assoc. 2019; 8(15): e012093. PMID: 31345083.
- 5) 平成27年度日本医療研究開発機構成育疾患克服等総合研究事業「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究」研究班 編：抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン。東京：南山堂、2016；24-31 (Guideline)
- 6) ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2019; 133: e26-e50. PMID: 30575676. (Guideline)

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

「薬剤安全性のエビデンス構築と診療ガイドラインへの反映」

研究分担者 中山 健夫
京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報学分野 教授

研究要旨

根拠に基づく医療(evidence-based medicine: EBM)は「臨床研究によるエビデンス、医療者の専門性・熟練と患者の価値観、状況・環境(個々の患者の臨床状況と、医療の行われる場の4要素を統合し、よりよい患者ケアのための意思決定を行うものである。国内では2000年前後からEBMの手法を用いた診療ガイドラインの作成が各領域で進められており、2002年に発足した日本医療機能評価機構MindsがEBMと診療ガイドラインの情報センターとしての役割を担っている。本年度は、薬剤安全性のエビデンスの適切な診療ガイドラインへの反映に向けて、Mindsによる診療ガイドライン作成の方法論、特に改訂作成マニュアルで強調された部分を概観した。その結果、定義、COI規定、患者参加、推奨決定のための総意形成、経済的課題の記載が追加されていた。

A. 研究目的

本年度は、薬剤安全性のエビデンスの適切な診療ガイドラインへの反映に向けて、日本医療機能評価機構Mindsによる診療ガイドライン作成の方法論、特に改訂作成マニュアルで更新・強調された部分を概観した。

B. 研究方法

Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 version 3.0 を対象とした内容分析。
(倫理面への配慮) なし

C. 研究結果

- マニュアル前版に比し、以下の更新・変更が見られた。
1. 「第1章 診療ガイドライン総論」における定義の更新
(2017年版) 診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステムティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書。
 2. 「第2章 準備」における COI管理方針(日本医学会利益相反委員会による「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイドンス」と「COI管理ガイドライン」の引用)と診療ガイドライン作成への患者・市民参画の記載追加
 3. 「第3章 スコープ」における推奨決定における EtD フレームワーク(evidence to decisions framework)の強調
 4. 「第5章 医療経済評価」の新設

D. 考察 & E. 結論

Minds診療ガイドライン作成マニュアルの今回の改定では、近年議論が進んだ内容が盛り込まれている。定義の変更は、狭い意味での「診療・医療」に限定されるものではなく、予防・介護も含む広い意味でのヘルスケアを想定したものと言える。COIについても、近年の社会的関心を背景に、日本医学会の動向と連携を強める内容となっている。また最終的にシステムティックレビューによるエビデンス総体に基づきつつ、学際的なパネルにより、多様な視点を重視して行う推奨度決定における論点として、EtD frameworkが強調された点も重要である。また経済的課題に関しては新たに1章を設けて、論点が挙げられている。現時点では費用対効果を推奨に反映することは必須ではないけれども、EtDに記載のある、要する資源の多寡、社会的な不公平さへの配慮のある議論が必要とされるであろう。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得:なし
2. 実用新案登録:なし
3. その他:なし

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

妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方の研究
「リアルワールドデータを用いたエビデンス創出の可能性」

研究分担者： 佐瀬 一洋 順天堂大学大学院医学研究科 臨床薬理学 教授

研究要旨 妊婦・授乳婦ではランダム化比較臨床試験(RCT)の実施が困難であり、リアル・ワールド・データ (RWD) の活用が期待されている。本分担研究では、米国FDAが提唱するリアル・ワールド・エビデンス(RWE)という新概念を参考に、各種規制判断の目的に応じた (Fit-for-Purpose) 信頼性と妥当性について検討する。

A. 研究目的

妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方として、レギュラトリーサイエンス(RS)におけるリアル・ワールド・エビデンス(RWE)という新概念を参考に、リアル・ワールド・データ(RWD)を用いた解析を実施する。初年度である令和2年度は、RWDの必要性・信頼性・妥当性について検討し、POC研究を実施する。

B. 研究方法

- ・ RWDの必要性: アンメット・メディカル・ニーズに対するRSの課題を規制調和の観点で検討する。
- ・ RWDの信頼性: 利用可能な多様なデータ源の利点／欠点を文献的に検討する。
- ・ RWDの妥当性: 妊婦・授乳婦における臨床的課題(CQ)を検討し、POC研究を計画・実践する。

(倫理面への配慮)

POC研究は連結不可能匿名化されたデータベースを基に実施する後ろ向き観察研究である。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に準拠し、各個人からの同意取得は不要である。（承認番号: 順大医倫第2021007号, 2021年4月7日）。

C. 研究結果

- ・ RWDの必要性: 妊婦・授乳婦はランダム化比較試験(RCT)の実施が困難であり、典型的アンメット・メディカル・ニーズの一つである。世界的にもプレシジョン・メディシンの時代を迎え、新規

モダリティーの研究開発や、希少がん・希少疾患への対応など、RWDの利活用への期待が高まっている。国際規制調和の観点からは、ICHではGCP刷新に関するリフレクション・ペーパーとして、データ源のみならず方法論の多様化に対応するために、ICH-E8(R2)やICH-E6(R3)等の改訂作業を進めている。一方、米国FDAはRWEという新概念を提唱し、各種RWDの利点/欠点を指摘した上で、新規承認、効能追加から市販後安全性監視やトラッキングまで多彩な規制判断それぞれの目的に応じた(Fit-for-Purpose)信頼性と妥当性に留意すべきであると指摘している。

・ RWDの信頼性: RWDとしてはレジストリ、電子カルテ、レセプト、その他いろいろなデータ源が検討されている。方法論的にはRCT等の介入研究とは異なり、精度、バイアス、欠損値等の観察研究特有の課題がある。特に利益相反やガバナンスは信頼性に影響を与えるので注意が必要である。

・ RWDの妥当性: 妊婦・授乳婦を対象としたRCTは少なく、一般化可能性にも課題がある。一方、わが国には国民皆保険制度があるため、日常診療において標準化された処方、手術、検査、管理料等の情報を収集するレセプト・データベースは有用なRWDデータ源となる可能性がある。

D. 考察

初年度は、妊婦・授乳婦におけるRWDの必要性、信頼性、妥当性について規制調和の観点から検討した。現在、RWDを活用したPOC研究として、抗うつ薬処方妊婦と新生児薬物離脱症候群(PNAS)、および妊娠高血圧症候群(HDP)を解析中である。

E. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Shinano H. Circ Rep. 2020;2(4):235-242.
- (2) Sase K. J Cardiol. 2020;76(6):559-567.
- (3) 佐瀬一洋. 循環器内科.2020;88(6):678-686.
- (4) 佐瀬一洋. 腎臓内科.2020;12(6):696-705.
- (5) 佐瀬一洋. 日本臨床.2020;78(s5):493-499.
- (6) 佐瀬一洋. 日本臨床.2020;78(9):1577-1584.
- (7) 木田圭亮他.日本臨床.2020;78(9):1570-1576.
- (8) 佐瀬一洋他.Prec Med. 2020;3(7):627-630
- (9) 佐瀬一洋.薬理学会誌. 2020;155(3):179-184.
- (10) 佐瀬一洋他. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2020;51(5):276-284.

2. 学会発表

- (1) 佐瀬一洋. 第256回日本循環器学会関東甲信越地方会. (Web開催). 2020年7月10日.
- (2) 佐瀬一洋. 第84回日本循環器学会学術集会 (Web). 2020年8月2日.
- (3) 佐瀬一洋. 第20回日本再生医療学会総会. (Web). 202年3月12日.
- (4) 藤岡泉 他. 第12回日本臨床試験学会学術集会総会. (Web). 2021年2月12日.
- (5) 木村友紀 他. 第12回日本臨床試験学会学術集会総会. (Web). 2021年2月12日
- (6) 佐瀬一洋. 第85回日本循環器学会学術集会. パシフィコ横浜&Web. 2021年3月28日.
- (7) 佐瀬一洋. 第6回 AMEDレギュラトリーサイエンス公開シンポ. (Web) 2021年2月8日

F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 無
2. 実用新案登録 無
3. その他 無

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

妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方の研究
「授乳と薬剤に関する研究」

研究分担者 伊藤 直樹 帝京大学医学部小児科学講座 講師

研究要旨

乳腺上皮細胞は1層の極性細胞であり、薬物は母体血中から主として受動拡散により非結合型薬物のみが乳腺上皮細胞を通過する。薬物の特性として、低分子量、低い蛋白結合率、塩基性薬物、脂溶性薬物などは一般に乳汁移行しやすい。また、トランスポーターによる濃度輸送も知られている。一方でこうした薬物側の特性だけでなく、母体側の特殊なコデイン代謝活性に伴い児が死亡した報告も認める。さらに成人とは異なる乳児側の特性も、暴露を受けた薬物の薬効薬理作用に影響を来すことが知られている。

A. 研究目的

授乳と薬剤文野の基本的な考え方等を、専門雑誌に刊行する。また、授乳と向精神薬に関する疫学研究報告などの情報収集を行う。

B. 研究方法

先行研究などの文献情報を収集し、総論としてまとめる。
(倫理面への配慮)
論文等で公開されている文献情報に限り収集する。

C. 研究結果 および D. 考察

14本の先行研究報告を用いて、作成した。下記がサマリーである。

乳腺上皮細胞は1層の極性細胞であり、

薬物は母体血中から主として受動拡散により非結合型薬物のみが乳腺上皮細胞を通過する。薬物の特性として、低分子量、低い蛋白結合率、塩基性薬物、脂溶性薬物などは一般に乳汁移行しやすい。また、トランスポーターによる濃度輸送も知られている。一方でこうした薬物側の特性だけでなく、母体側の特殊なコデイン代謝活性に伴い児が死亡した報告も認める。さらに成人とは異なる乳児側の特性も、暴露を受けた薬物の薬効薬理作用に影響を来すことが知られている。

E. 結論

下記論文を発表した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 伊藤直樹：特集「今さら聞けない」を
スッキリ解消する妊娠・授乳と薬. 授
乳による薬物移行のメカニズム, 月間
薬事. 62, 752-756, 2020.

2. 学会発表 : 特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 : 特になし

2. 実用新案登録 : 特になし

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

妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方の研究

妊婦・授乳婦における医薬品の安全性検討のための相談症例データベース
活用の検討

研究分担者 高橋邦彦 東京医科歯科大学M&Dデータ科学センター・教授
研究分担者 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・医師
研究協力者 山根律子 虎の門病院薬剤部・薬剤師
研究協力者 斎藤良行 東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学・特任研究員

研究要旨

妊婦・授乳婦における医薬品を用いた薬物治療においては、十分なデータを取得することの難しさから、その安全性評価に関する研究は国内外ともに乏しい状況にある。国立成育医療研究センターおよび国家公務員共済組合連合会虎の門病院では、妊娠と薬に関する相談外来の業務を行っており、それを通して蓄積されている大規模な相談症例データベースを活用した疫学研究を実施することにより、妊娠中の薬剤の安全性に関するエビデンス構築につながることが期待される。しかしこの2つのデータベースは独自のフォーマット、項目で調査が実施されており、また共通項目についてもコード化が異なっているものが多い。そこで本研究では、これら2つのデータベースを統合し構築された統合データベースのデータ項目を整理、検討する。

A. 研究目的

一般に薬物治療はそのリスクとベネフィットを勘案して行われるものである。しかし、妊娠中の薬剤使用の安全性に関する臨床試験データは非常に限られており、添付文書の「妊婦・授乳婦等に対する項」においても、その多くは動物実験を根拠に作成されたものとなっている。そのため、臨床現場ではそれらの限られた情報のみを参考に治療方針が決められがちである。

薬物治療を行う場合のエビデンス構築には疫学研究による評価が必要になるが、挙児希望ないしは妊娠している女性における十分なデータを取得することの難しさから、そのような研究は国内外ともに乏しい状況にある。

一方で、国立成育医療研究センターにおいては、2005年に妊娠と薬情報センターが開設され、妊娠と薬に関する相談外来の業務を行っている。その業務をとおして、約1500薬剤の妊娠中の安全性に関する情報データベースを作成し、全国都道府県に設置した拠点病院と連携して妊娠中の薬剤使用に関する不安を持つ女性に情報提供を行うとともに服薬情報と妊娠結果による相談症例データベースを構築してきた。また国家公務員共済組合連合会虎の門病院においても、同様に相談外来を開設しており、妊娠結果の調査を行ってきた。その結果が1988年から蓄積されている。

そこで、この2つの大規模かつ実臨床に即し

たリアルワールド相談症例データベースを活用した疫学研究を実施することにより、妊娠中の薬剤の安全性に関するエビデンス構築につながることが期待される。特に発生割合が小さくなる先天異常などの検討を行うにあたっては、薬剤服用症例が大きくないと観測がされず、そのためこの2つのデータベースを統合したより大規模なデータベースでの分析が必要となってくる。

この2つのデータベースは独自のフォーマット、項目で調査が実施されており、また共通項目についてもコード化が異なっているものが多い。

そこで本研究では、2つのデータベースを統合し構築された統合データベースを用いた分析に際し必要となる統合データベースのデータ項目を整理、検討する。

B. 研究方法

国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」、または国家公務員共済組合連合会虎の門病院の妊娠と薬相談外来において妊娠中の薬剤の安全性に関する相談を受けた妊娠症例を用いる。それぞれの機関で匿名化されたデータを結合した。

解析のためのデータベース作成のため、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性検討を行うことを目的としているため、非妊娠女性、男性の服薬相談例、同意なし、授乳のみの相談例、妊娠転帰回答なし、などの症例は除いたデータベースを作成した。

データ項目については、両データベースの項目で統合できる項目を選定し、入力カテゴリなどが異なっているものについては、整合性を保つよう新たなコード化を付し、仕様書を作成した。

C. 結果

国立成育医療研究センターのデータベースにおいて2005年10月～2017年12月の期間に相談受付をした女性12,971症例を抽出対象とした。その中から非妊娠女性の相談（n=4,194）、同意

なし（n=1,333）、授乳のみの相談例（n=115）、回答なし（n=1,349）、重複例（n=38）、転帰データ欠損例（n=102）を除いた妊婦の相談例n=5,840を対象として選定した。ただし除外された症例には複数の条件で除外されたものも含まれる。

虎の門病院のデータベースにおいては、1988年4月～2016年12月の期間に相談受付をした女性12,074症例を抽出対象とした。その中から非妊娠女性の相談例（n=2,666）、授乳のみの相談例（n=78）、回答なし（n=1,529）、同意なし（n=6）、重複例（n=35）、転帰データ欠損例（n=2）を除いた妊婦の相談例n=7,759を対象として選定した。ただし除外された症例には複数の条件で除外されたものも含まれる。

これら2つのデータベースを統合して統合データベース（n=13,599）を作成した。そこで含まれるデータ項目は77項目を定義した（表1. 妊娠とお薬情報センターデータセット 仕様書 rev16.0）。ここで先天奇形、大奇形、小奇形、児の異常については、末梢性肺動脈狭窄で、他の大奇形の記載が無い場合、出産の週数を確認していただき、37週未満の出産であれば早産に伴うものであり奇形とはしない、というEUROCATの基準に則って解釈し定義した。また動脈管開存症で、他の大奇形の記載が無い場合、出産の週数を確認していただき、37週未満の出産であれば早産に伴うものであり奇形とはしない、というEUROCATの基準に則って解釈した。さらにこれまでの知見や専門家へのヒアリング等を行い、安全性が高いと言われている薬を、本研究でのコントロール薬と定義した。

本研究で作成されたデータを用いて、ドンペリドン、メトクロラミドの安全性に関する検討を実施した（研究発表1.論文発表(1)）。

D. 考察

国立成育医療研究センターおよび虎の門病院における相談業務を通して収集されたデータを統合することにより、13,599例の妊娠女性の薬剤使用に関する大規模データベースを構築することができた。妊婦・授乳婦を対象とした医薬

品使用とその転機に関する詳細な情報を含むデータとしては、これまでになく大規模なデータベースとなった。特に奇形を含む頻度の低い事象の発生に関する検討や、特定の薬剤に限らず実際服用された薬剤の情報を幅広くカバーするデータベースとして、本データベースは重要な役割を果たすことができると期待される。

一方、この2つのデータベースは独自のフォーマット、項目で調査が実施されており、また共通項目についてもコード化が異なっているもののが多かった。そこで本データベースの構築にあたっては、医薬品の使用（種類、時期）および妊娠転機に関する検討を行うことに重点をおく、それに必要となる情報と関連に影響を及ぼすと考えられる情報を整理し統合を行った。一方の機関のみで収集されているデータなどは覗かれたが、結果として77項目のデータ項目が含まれており、調整解析などを含め様々な検討に活用可能なデータとなっていると考えられる。

ここで整理されたデータベースの情報や議論・手順は、本データベースを活用した解析を行う場合、その解析方針の選択や、結果の解釈においても重要な情報となる。だたしそれにとどまらず、同様な複数の異種データの統合を行う場合や、今後各データベースを構築や改修する機会においても、データ統合やデータ解析の視点から参考となる情報を示しており、参考となるものと考えられる。

もちろん強いエビデンスの構築には無作為化比較試験などの臨床試験や検証的研究が用いられるが、特に妊婦・授乳婦を対象とした試験の実施は現実的に不可能である。また最近では厳密にデザインされた試験データではなく、実社会・実臨床における大規模なデータ（リアルワールドデータ）を活用した医学研究、またそのための統計解析法の議論や検討が国内外で活発となってきている。本統合データベースの解析においても、単純に集計を行うだけでなく、施設や相談実施年度など、様々な要因を考慮した解析をすることが必要である。もちろんいくつかの制限はあるものの、実臨床でのデータを様

々な切り口で探索的な解析・分析を行うことで、現実社会を反映した新たな知見も得られることが期待される。

いくつかの医薬品を対象として、本データベースを活用した医薬品安全性評価の検討・分析が開始されている。それらの結果を順次情報発信することで、対象となる患者、医療提供側双方にとって有用となるエビデンスを提示することができるところが期待される。その基礎となるデータとした本データベースが大きな役割を果たすものと考える。

E. 結論

本研究班で作成した統合症例データベースは、当該分野における国内において最大規模のデータベースである。このデータベースを活用した疫学研究を実施することで、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性検討を行うことで、リスクや安全性に関する情報提供に重要な役割を果たすことができると言える。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Hishinuma K, Yamane R, Yokoo I, Arimoto T, Takahashi K, Goto M, Saito Y, Nakajima K, Murashima A, Hayashi M. Pregnancy outcome after first trimester exposure to domperidone - An observational cohort study. The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2021; 47(5):1704-1710.

2. 学会発表

・なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

表1 妊娠とお薬情報センターデータセット 仕様書 rev16.0

No.	変数名	変数名(日本語)	データタイプ	内容	備考
1	id	id	object		1妊娠1児1ID
2	age	相談年齢	float64	xx	
3	preg_flag	妊娠状態	float64	1:妊娠している、2:妊娠していない	
4	cons_flag	同意	float64	0:無、1:有	
5	cons_pre_flag	発送前同意	float64	0:無、1:有	
6	data_info	データ取得場所	object	成育、虎の門、主治医、等	
7	data_flag	データ区別フラグ	float64	0:虎の門、1:成育	
8	vis_date	相談日	float64	yyyymmdd	
9	preg_hist	過去妊娠回数	float64	数字	
10	dilvr_hist	過去出産回数	float64	数字	
11	comment	コメント	object	テキスト	
12	last_menst	最終月経	float64	yyyymmdd	
13	height	妊婦身長	float64	xxx.x	cm
14	weight	妊婦体重	float64	xx.x	kg
15	preg_plan	今回の妊娠の計画性	float64	1:計画的に妊娠(自然)、2:計画的に妊娠(不妊治療)、3:予測外妊娠希望、4:希望していなかった	
16	folic_supple	葉酸サプリ服用	float64	0:服用していない、1:している	
17	folic_supple_term	葉酸サプリ服用開始時期	float64	0:妊娠前、1:妊娠後	
18	dilvr_date	分娩予定日	float64	yyyymmdd	
19	alcho_habit	アルコール習慣	float64	1:習慣なし、2:妊娠前中止、3:妊娠後中止、4:現在も飲用、5:妊娠後開始	手順書に従う。虎の門データで飲酒はするが妊娠中に飲酒しないと回答があった対象者については「2 3」と記載。
20	alcho_quant	アルコール頻度	object	「1/w」等	妊娠後の状況
21	smok_habit	喫煙習慣	float64	1:習慣なし、2:妊娠前中止、3:妊娠後中止、4:現在も喫煙、5:妊娠後開始	手順書に従う。虎の門データで喫煙はするが妊娠中は喫煙しないと回答があった対象者については「2 3」と記載。
22	smok_quant	喫煙量	float64	一日の本数	妊娠後の状況
23	dis_tumor	悪性疾患	float64	0:無、1:治療済、2:治療中	「治療中」は疾患有無が有るか、治療状況が治療中の人の疾患有無があって、治療状況未回答者も含まれることに留意。「治療済み」は治療状況が治療済みに該当する人のみ、「無し」は疾患有無が無しの人のみ
24	dis_cvd	心臓血管系疾患	float64	0:無、1:治療済、2:治療中	
25	dis_nerve	神経系疾患	float64	0:無、1:治療済、2:治療中	
26	dis_psy	精神系疾患	float64	0:無、1:治療済、2:治療中	
27	dis_dm	糖尿病	float64	0:無、1:治療済、2:治療中	
28	dis_epil	てんかん	float64	0:無、1:治療済、2:治療中	
29	dis_blood	血液系疾患	float64	0:無、1:治療済、2:治療中	
30	dis_tb	高血圧	float64	0:無、1:治療済、2:治療中	
31	dis_kidney	腎臓疾患	float64	0:無、1:治療済、2:治療中	
32	dis_thyroid	甲状腺疾患	float64	0:無、1:治療済、2:治療中	
33	dis_others	その他疾患	float64	0:無、1:治療済、2:治療中	
34	dis_names	全罹患病名	object	テキスト	疾患名
35	still_hist	過去死産経験	float64	0:無、1:有	
36	mis_hist	過去流産経験	float64	0:無、1:有	
37	abo_hist	過去中絶経験	float64	0:無、1:有	
38	kai_hist	過去帝王切開術経験	float64	0:無、1:有	
39	suc_hist	過去吸引・鉗子分娩経験	float64	0:無、1:有	
40	abnormal_hist	過去妊娠の異常経験	float64	0:無、1:有	
41	abnormal_hist_co	過去妊娠の異常詳細	object	テキスト	
42	YJ_code	YJコード	object	数字	
43	YJ_cate	薬効分類	object	テキスト	YJコード頭4桁から算出
44	drug_shape	剤形	float64	1:内服、2:注射、3:外用	YJコードから算出
45	drug_brand_name	商品名	object	テキスト	
46	drug_name	一般名	object	テキスト	単位切り捨て、統一
47	drug_name_mix	医薬品名	object	テキスト	一般名データを元として、一般名のデータがNAの場合、商品名データを記載した列
48	drug_bf_trim	第1三半期前の曝露有無	float64	0:無、1:有	服用開始日、又は薬剤服用中止日が最終月経日～27日（妊娠0週0日～3週6日目まで）の期間であった場合に有りと定義
49	drug_fst_trim	第1三半期の曝露有無	float64	0:無、1:有	服用開始日、又は薬剤服用中止日が最終月経日から28日～97日（妊娠4週0日～13週6日目まで）の期間であった場合に有りと定義
50	drug_snd_trim	第2三半期の曝露有無	float64	0:無、1:有	服用開始日、又は薬剤服用中止日が最終月経日から98日～195日（妊娠14週0日～27週6日目まで）の期間であった場合に有りと定義

51	drug_trd_trim	第三半期の曝露有無	float64	0:無、1:有	服用開始日、又は薬剤服用中止日が最終月経日から196日～出産予定日（妊娠28週0日以降～出産予定日）の期間であった場合に有りと定義
52	drug_last_date	服用継続最終確認日	object	yyyymmdd	
53	drug_status	現在の服用状況	float64	0:いいえ、1:はい	
54	drug_unit	薬剤規格	float64	数字+単位	薬剤名(一般名)からスプリットして作成
55	drug_amnt	一日使用量	object	数字	
56	drug_subst	薬剤成分	object	テキスト	要確認
57	dilvr_outcome	分娩転帰	float64	1:生産、2:死産、3:流産、4:中絶、5:その他	胎児転帰
58	dilvr_way	分娩方法	float64	1:正常分娩、2:帝王切開術、3:吸引・鉗子分娩	
59	child_birthday	出産日	float64	yyyymmdd	
60	child_week	妊娠週数	float64	数字	
61	child_days	妊娠週数端日数	float64	数字	7以上の数字も含まれている
62	child_sex	出生児性別	float64	1:男、2:女、3:双児（虎の門のみ、詳細はCommentを参照）	
63	child_weight	体重	float64	xxxx	g
64	child_height	身長	float64	xxxx	
65	child_chest	胸囲	float64	xxxx	
66	child_head	頭囲	float64	xxxx	
67	child_multi	児の数	float64	1:単胎、2: 双胎以上(2以上)、※NAは不明を含む	「ハガキの体重」がNAの人は0 例えば2回相談に来て、一回目はハガキ体重がNAで、二回目は書いてあった場合は、同じ「患者ID」に対して1回でもハガキの体重が書いてあるため、1児となる。 虎の門のみ、双児の場合は2以上、それ以外は1を記入、不明、記載なしはna処理
68	child_outcome	奇形新生児異常	object	outcomeに関連するRawデータ	
69	child_outcome2	奇形新生児異常_定義済み	object	child_outcomeの修正データ	
70	outcome_remark	奇形新生児異常_定義済み_備考	object	child_outcomeの修正データに関する備考	
71	otcm_cong	先天奇形	float64	0:無、1:有	定義済みアウトカム
72	otcm_major	大奇形	float64	0:無、1:有	定義済みアウトカム
73	otcm_minor	小奇形	float64	0:無、1:有	定義済みアウトカム
74	otcm_abno	児の異常	float64	0:無、1:有	定義済みアウトカム
75	otcm_other	その他	object	定義済みアウトカムに関する備考	
76	flag_control	コントロール薬	float64	0:無、1:有	安全性が高いといわれている薬
77	tar_risk	コントロール薬以外服薬者	float64	0:無、1:有	各データセットの対象薬剤以外の薬で、コントロール薬以外を併用している対象者※各データセットごとに違う

※データセットの1行はid、child_weight、child_height、drug_name_mix、drug_shape、drug_bf_trim、drug_fst_trim、drug_snd_trim、drug_trd_trimで重複がないように作成

※定義済みアウトカムについて、未梢性肺動脈狭窄で、他の大奇形の記載が無い場合、出産の週数を確認していただき、37週未満の出産であれば早産に伴うものであり奇形とはしない、というEUROCATの基準に則って解釈。

動脈管開存症で、他の大奇形の記載が無い場合、出産の週数を確認していただき、37週未満の出産であれば早産に伴うものであり奇形とはしない、というEUROCATの基準に則って解釈。

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

妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方の研究
「薬物動態学に基づく安全性評価の方法の確立」

研究分担者 登美 斎俊 慶應義塾大学薬学部薬剤学講座 教授

研究要旨

本研究では、トランスポーター情報も含めた胎盤透過性予測を可能とし、安全性評価を精緻化することを目指している。本年度は、トランスポーター発現情報を組み込んだメトホルミン胎盤透過の生理学的薬物動態モデルを構築し、メトホルミンのように細胞膜透過速度が低く定常状態到達に時間がかかる薬物でも、*ex vivo* 灌流実験で得られた胎盤透過の経時推移から *in vivo* におけるヒト胎児-母体濃度比を推定できることを明らかにした。

A. 研究目的

胎盤を介した胎児への薬物透過性を評価することは妊婦への安全な薬物治療を確立する上で不可欠である。胎盤透過を評価する手法はいくつかあるが、いずれの手法も限界があり、トランスポーター基質薬物の評価は特に困難である。本研究では、胎盤トランスポーター情報も含めた胎盤透過性予測を可能とし、その評価に基づいた安全性評価手法を構築することを目指している。本年度は、特にトランスポーター発現情報を組み込んだ胎盤透過の生理学的薬物動態モデルを構築することを目的として研究を進めた。

B. 研究方法

出産後のヒト胎盤を用いた *ex vivo* 灌流実験によって得られたメトホルミン胎盤透過の経時推移を既報から抽出し、メトホルミンの胎盤透過について報告した 3 報の論文における胎盤透過の経時変化を全て説明可能な *in silico* 薬物動態モデルを構築した。構築したモデルを用いてトランスポーター阻害剤の影響を評価すると共に、既報のヒト妊婦におけるメトホルミン透過性と一致するかどうか検証した。また、トランスポーターノックアウトマウスにおける胎盤透過性の評価を行った。(倫理面での配慮)

ヒト胎盤透過の薬物動態モデル構築とその検証に用いた情報は、全て既に論文として発表されたものであり、倫理面の問題はない。動物実験は慶應義塾動物実験規程に基づき、慶應義塾大学医学部動物実験センターによる承認を受けた上で実施した。

C. 研究結果

対象薬物であるメトホルミンは、*in vivo* におけるヒト胎児-母体濃度比 (F/M 比) が、*ex vivo* ヒト胎盤灌流実験の開放系で報告されている F/M 比と概ね一致する一方、閉鎖系の F/M 比とは一致していない。本研究で構築したヒト胎盤薬物動態モデルを用いたシミュレーションから、開放系及び閉鎖系間の *ex vivo* F/M 比の違いは、定常状態への到達に要する時間の違いによることが明らかとなった。モデルから予測された F/M 比 (0.88) は、*in vivo* で報告されている F/M 比 [変量効果・平

均値（95%信頼区間）：1.10（0.69–1.51）]と同程度であった。

OCTN1 ノックアウトマウスにおけるメトホルミンの胎児移行性を、野生型と比較評価した。しかし、投与2時間後における胎児移行性は両群ほぼ同程度であり、OCTN1 がメトホルミン胎児移行に関与している可能性は低い。

D. 考察

In vivo におけるF/M比と *ex vivo* ヒト胎盤灌流実験から得られるF/M比が一致しない例は、メトホルミン以外にも散見され、*ex vivo* ヒト胎盤灌流実験の活用の妨げになっている。本研究において構築したヒト胎盤薬物動態モデルを用い、長時間のシミュレーションを行うことで、メトホルミンのように透過速度の低い薬物でもヒト胎盤灌流実験からF/M比を推定できる可能性が示された意義は大きい。また、本研究で構築したモデルは、トランスポーターを介した細胞膜透過を受動拡散による透過とは別に組み込んだ初めての胎盤薬物動態モデルであるが、トランスポーターが関与する可能性が高い低透過速度薬物において特に有用なモデルといえる。

メトホルミンの胎児側細胞膜透過を担うトランスポーターとして OCT3 が想定されるが、*ex vivo* ヒト胎盤灌流実験において OCT3 阻害剤の影響は小さいことが報告されている。構築したモデルに基づいた解析の結果、胎児側の細胞膜透過過程が律速段階となっていないことが原因と推定された。一方、母体側細胞膜透過を担うトランスポーターが律速段階である可能性が高いが、その実体は解明されていない。母体側細胞膜に発現し、メトホルミンを輸送することが知られているトランスポーターとして、OCTN1 が挙げられる。OCTN1 の関与をノックアウトマウスで解析したが、メトホルミンの胎児移行への関与を裏付ける証拠は得られなかった。

E. 結論

トランスポーター発現情報を組み込んだメトホルミン胎盤透過の生理学的薬物動態モデルを構築し、*ex vivo* ヒト胎盤灌流実験から

F/M比を推定することができた。本モデルの汎用性について引き続き評価を行うとともに、メトホルミンの胎児移行を担うトランスポーター解明に向けた研究を続けていきたい。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kurosawa K, Chiba K, Noguchi S, Nishimura T, Tomi M. Development of a pharmacokinetic model of trans-placental transfer of metformin to predict *in vivo* fetal exposure. Drug Metab Dispos 48:1293–1302 (2020).
- 2) 登美斎俊. 薬物の経胎盤透過. 周産期医学 50(増刊):46–48 (2020).

2. 学会発表

- 1) 中口佳美, 西村友宏, 市田智久, 高橋優, 野口幸希, 丸山哲夫, 石本尚大, 加藤将夫, 登美斎俊. 胎盤における OCTN1 の発現とメトホルミン輸送への関与の検討. 第35回日本薬物動態学会年会 (Web), 2020年12月.
- 2) 黒沢健, 千葉康司, 野口幸希, 西村友宏, 登美斎俊. *Ex vivo* ヒト胎盤灌流系からのメトホルミン胎児曝露量予測法の確立. 第5回トランスポーター研究会関東部会 (Web), 2020年11月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方の研究
「一般医療者ならびに一般女性を対象とした
情報提供の在り方に関するアンケート調査」

研究分担者 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

研究要旨

出産年齢の高齢化に伴い、妊娠・授乳中の薬物治療の必要性が高まっているが妊婦・授乳婦に関する薬剤情報の提供体制は不十分と思われる。医療者は情報を入手に難渋し、妊婦・授乳婦は服薬が必要な場面で不安を持つことが予想される。本研究では一般女性および医療者のニーズを把握し、情報提供の在り方について検討することを目的とし、アンケートを実施した。結果として情報が浸透していない現状が浮き彫りとなり、一般向けの情報発信強化と医療者がアクセスしやすい情報システムの構築が急務と思われた。

A. 研究目的

一般女性および医療者に対する Web アンケート調査により当該分野の情報の浸透度合いを調査し情報提供のあり方を検討する。

倫理委員会で承認済(2020-292, 2020-310)である。

B. 研究方法

一般女性に対しては、株式会社ベネッセコーポレーションのアンケートシステムを通じて妊婦・授乳婦の服薬に関する不安や不安に感じる薬剤などを調査した。医療者に対しては、エムスリー株式会社のアンケートシステムを通じて一般医療者の会員に対して臨床現場における妊婦・授乳婦からの服薬に関する相談頻度や医師の対応などを調査した。ともにアンケート回答数 500 件程度を目標とした。

(倫理面への配慮)

アンケートは匿名で行い個人は特定されない。本研究は成育医療研究センターの

C. 研究結果

一般女性のアンケートは 2021 年 1 月 6-8 日に実施し、601 人の回答を得た。当該分野の知識を問い合わせでの正答率は半数に満たなかった。妊娠中の 38%、授乳中の 63% で服薬の判断に迷い不安を感じていた。判断に迷った薬剤は妊娠・授乳とともに鎮痛薬・抗菌薬・市販薬など急性期の薬剤が多かった。妊娠中の薬の相談先は産婦人科医(68%) 薬剤師(6%)だった。14%は相談をしていなかった。24%で薬の中止を指示されていた。

授乳中の相談先は産婦人科医(65%)、薬剤師(30%)であった。23%は相談していなかった。25%で薬の中止を指示されていた。妊婦授乳婦に薬の情報提供機関である妊

娠と薬情報センターを知っていると答えたのは 27% であった。

妊娠・授乳の情報を浸透させるための方法として約 7 割の回答者が SNS や Web、育児雑誌などを介した情報発信を希望した。

医療者へのアンケートは、2020 年 12 月 10–16 日に施行し 1049 例の回答を得た。回答者の専門科は多岐にわたっていた。70% 以上で妊婦・授乳婦からの相談を年に 1–2 回以上受けていた。相談薬は妊娠中・授乳中とともに急性期薬が多く、回答の際に最も参考にするのは添付文書だった。半数の回答者が妊娠と薬情報センターを知らず、今後、医療者に妊娠・授乳の情報を浸透させるために学会や医師会からの情報発信や Web 情報の拡充、SNS での周知を希望する声が多くみられた。

D. 考察

一般女性は妊娠中・授乳中ともに服薬に悩む頻度が多かったが、だれにも相談できない例もありこのような女性にも適切な情報を届ける方法を検討する必要がある。

また、相談薬は急性期薬が多く、現場で迅速に情報が必要な状況が想定されるため、情報提供のあり方として、アプリやチャットボット形式などの検討が必要と思われる。

E. 結論

一般女性は妊娠中・授乳中の服薬に迷う経験が多い。医療者は添付文書を参考とし、ヒトでの疫学情報を入手するツールには不足している。妊娠中・授乳中の適切な情報を入手するために、一般女性に向けた情報提供や医療者に向けた教育活動などが

必要とされている。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
村島温子	妊娠期における薬物治療の基本、他	伊藤真也、村島温子	薬物治療コンサルテーション：妊娠と授乳 改訂3版	南山堂	東京	2020	2-4
濱田洋実	日本における医薬品添付文書の記載要領と問題点	伊藤真也、村島温子	薬物治療コンサルテーション：妊娠と授乳 改訂3版	南山堂	東京	2020	90-99
濱田洋実	女性ホルモン製剤、子宮用剤	浦部晶夫、島田和幸、川合眞一、伊豆津宏二	今日の治療薬 2021年版	南江堂	東京	2021	434-452
佐瀬一洋	Oncocardiologyの最前線	佐瀬一洋	医学のあゆみ 特集号	医歯薬出版	東京	2020	481-527
佐瀬一洋	いま、なぜ腫瘍循環器なのか	小室一成	腫瘍循環器ハンドブック	メジカルビュー社	東京	2020	4-7

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saito J, Yakuwa N, Sandaiji N, Uno C, Yagishita S, Suzuki T, Ozawa K, Kamura S, Yamatani A, Wada S, Sago H, Murashima A	Omalizumab concentrations in pregnancy and lactation: A case study.	J Allergy Clin Immunol Pract.	8(10)	3603-3604	2020
Saito J, Yakuwa N, Sandaiji N, Kawasaki H, Kaneko K, Suzuki T, Yamatani A, Sago H, Murashima A	Esomeprazole During Pregnancy and Lactation: Esomeprazole Levels in Maternal Serum, Cord Blood, Breast Milk, and the Infant's Serum.	Breastfeed Med.	15(9)	598-601	2020
Saito J, Yakuwa N, Sasaki A, Kawasaki H, Suzuki T, Yamatani A, Sago H, Murashima A	Emedastine During Pregnancy and Lactation: Emedastine Levels in Maternal Serum, Cord Blood, Breast Milk, and Neonatal Serum.	Breastfeed Med.	15(12)	809-812	2020
Saito J, Yakuwa N, Sandaiji N, Yagishita S, Kawasaki H, Suzuki T, Ozawa K, Kamura S, Yamatani A, Wada S, Sago H, Murashima A	Ebastine during pregnancy and lactation in a patient with chronic urticaria: ebastine and carebastine levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum.	J Eur Acad Dermatol Venereol.	34(9)	e496-e497	2020
Saito J, Yakuwa N, Ishizuka T, Goto M, Yamatani A, Murashima A	Belimumab Concentrations in Maternal Serum and Breast Milk During Breastfeeding and the Safety Assessment of the Infant: A Case Study.	Breastfeed Med.	15(7)	475-477	2020
Wada YS, Hama I, Goto M, Ito Y, Murashima A	Long-term physical and neurodevelopmental outcomes after antenatal betamethasone administration for congenital heart block prevention.	J Matern Fetal Neonatal Med.	Online ahead of print		2020

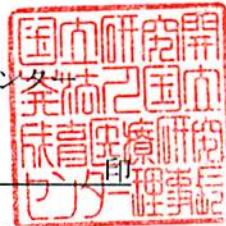
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ken Kurosawa, Koji Chiba, Saki Noguchi, Tomohiro Nishimura, Masatoshi Tomi	Development of a pharmacokinetic model of transplacental transfer of metformin to predict in vivo fetal exposure.	Drug Metab Dispos.	48	1293-1302	2020
Hishinuma K, Yamane R, Yokoo I, Arimoto T, Takahashi K, Goto M, Saito Y, Nakajima K, Murashima A, Hayashi M.	Pregnancy outcome after first trimester exposure to domperidone: An observational cohort study	J Obstet Gynaecol Res.	47(5)	1704-1710	2021
Shinano H, Miyazaki S, Miura K, Ohtsu H, Yonemoto N, Matsuoka K, Konishi H, Daida H, Saito M, Sase K.	Risk Profiling of Cancer Treatment-Related Cardiovascular Disorders in Breast Cancer Patients Who Received Adjuvant Chemotherapy With Trastuzumab	Circ Rep.	2(4)	235-242	2020
Sase K, Kida K, Furukawa Y.	Cardio-Oncology rehabilitation challenges and opportunities to improve cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors.	J Cardiol.	76(6)	559-567	2020
村島温子	薬物療法中の女性のプレコンセプションケア。	産科と婦人科	87(8)	922-926	2020
八鍔奈穂, 村島温子	妊娠中のがん治療薬の影響.	周産期医学	50(9)	1545-1552	2020
後藤美賀子, 村島温子	膠原病患者のプレコンセプションケア	産婦人科の実際	69(13)	1637-1644	2020
濱田洋実	我が国の添付文書と海外の胎児リスク評価の読み方（特集「周産期の薬」）	周産期医学	50(増刊)	57-61	2020
渡辺麻紀子, 八木洋也, 木村友沢, 津曲綾子, 細川義彦, 飯場萌絵, 西田恵子, 阿部春奈, 大原玲奈, 小畠真奈, 佐藤豊実, 濱田洋実	初期臨床研修における『妊娠・授乳と薬』に関する研修の現状～初期研修医の産婦人科再必修化を前に～	関東連合産科婦人科学会会誌	57(4)	403-409	2020
鈴木あすか, 八木洋也, 蒲田 郁, 木村友沢, 渡辺麻紀子, 細川義彦, 飯場萌絵, 阿部春奈, 大原玲奈, 小畠真奈, 佐藤豊実, 濱田洋実	他診療科学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠に関連する記述 -産婦人科医の認知率、活用率との問題点-	日本周産期・新生児医学会雑誌	56(2)	254-260	2020
濱田洋実	妊娠と薬（特集「【必携】専攻医と指導医のための産科診療到達目標」）	周産期医学	50(8)	1471-1474	2020
宮本和恵, 小畠真奈, 堀 春香, 木村友沢, 津曲綾子, 細川義彦, 飯場萌絵, 西田恵子, 阿部春奈, 大原玲奈, 八木洋也, 佐藤豊実, 濱田洋実	産婦人科診療ガイドライン-産科編2017「妊娠・授乳と薬」関連CQ&Aに対する小児科医師の認知と評価	日本周産期・新生児医学会雑誌	56(1)	43-48	2020
伊藤直樹	妊娠・授乳と薬. 授乳による薬物移行のメカニズム	月間薬事	62(4)	752-756	2020

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
登美斉俊	薬物の経胎盤透過	周産期医学	50 (増刊)	46-48	2020
後藤美賀子	妊娠・授乳中の治療薬の選び方、使い方	調剤と情報	27 (4)	46-51	2021
佐瀬一洋	がん関連血栓塞栓症(CAT)に対する抗凝固療法の現状と今後の課題	循環器内科	88 (6)	678-686	2020
佐瀬一洋	Oncocardiologyの診療ガイドライン 学際領域におけるエビデンスの現状と今後の課題	腎臓内科	12 (6)	696-705	2020
佐瀬一洋	Cardio-oncology 肉腫医療の進歩と腫瘍循環器学	日本臨床	78(増刊5)	493-499	2020
佐瀬一洋	がんサバイバーに対する循環器サポート 重要性を増す cardio-oncology	日本臨床	78(9)	1577-1584	2020
木田圭亮, 鈴木規雄, 佐瀬一洋	腫瘍循環器リハビリテーション	日本臨床	78(9)	1570-1576	2020
佐瀬一洋, 大津 洋	国際化時代の臨床研究と利益相反	Precision Medicine	3(7)	627-630.	2020
佐瀬一洋	重要性を増すcardio-oncology 新たな学際領域研究の現状と今後の方向性	日本薬理学雑誌	155 (3)	179-184	2020
佐瀬一洋, 大津 洋, 米本直裕, 藤岡 泉, 木村友紀, 松谷司郎, 松岡淨	医療機器規制の国際調和とリアル・ワールド・エビデンス -レジストリの定義、方法論及び利用可能性 -	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	51 (5)	276-284	2020

令和 3 年 3 月 31 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立研究開発法人
所属研究機関長 職名 理事長
氏名 五十嵐 隆



次の職員の令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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

2. 研究課題名 妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方の研究 (20KC2009)

3. 研究者名 (所属部局・職名) 周産期・母性診療センター 主任副周産期・母性診療センター長

(氏名・フリガナ) 村島 温子・ムラシマアツコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	■ <input type="checkbox"/>	■	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称 :)	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容:)

(留意事項) •該当する□にチェックを入れること。
•分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 3 月 31 日

厚生労働大臣 殿

機関名 虎の門病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 門脇 孝



次の職員の令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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

2. 研究課題名 妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方の研究 (20KC2009)

3. 研究者名 (所属部局・職名) 薬剤部、治験臨床研究部

(氏名・フリガナ) 林 昌洋・ハヤシ マサヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	虎の門病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェック。一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 3 月 31 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人筑波大学

所属研究機関長 職名 国立大学法人筑波大学長

氏名 永田 恭介

次の職員の令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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

2. 研究課題名 妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方の研究 (20KC2009)

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学医療系・教授

(氏名・フリガナ) 濱田 洋実・ハマダ ヒロミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェック。一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容:)

(留意事項) • 該当する□にチェックを入れること。
• 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 3 月 29 日

厚生労働大臣 殿

機関名 京都大学
所属研究機関長 職名 医学研究科長
氏名 岩井 一宏



次の職員の令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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
2. 研究課題名 妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方の研究 (20KC2009)
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 中山健夫・ナカヤマタケオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるC.O.I.の管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □(無の場合はその理由:)
当研究機関におけるC.O.I.委員会設置の有無	有 ■ 無 □(無の場合は委託先機関:)
当研究に係るC.O.I.についての報告・審査の有無	有 ■ 無 □(無の場合はその理由:)
当研究に係るC.O.I.についての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 4 月 1 日

厚生労働大臣 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 新井 一



次の職員の令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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

2. 研究課題名 妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方の研究 (20KC2009)

3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床薬理学・担当教授

(氏名・フリガナ) 佐瀬 一洋 (サセ カズヒロ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	■ <input type="checkbox"/>	■	順天堂大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェック
クレ一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

6. 利益相反の管理

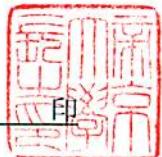
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容:)

(留意事項) • 該当する□にチェックを入れること。
• 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 3 月 日

厚生労働大臣 殿

機関名 帝京大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 沖永佳史



次の職員の令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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

2. 研究課題名 妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方の研究 (20KC2009)

3. 研究者名 (所属部局・職名) 帝京大学医学部小児科・講師

(氏名・フリガナ) 伊藤 直樹・イトウ ナオキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェック
クレ一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3年 2月 2日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東京医科歯科大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 田中 雄二郎 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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

2. 研究課題名 妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方の研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) M&D データ科学センター 教授

(氏名・フリガナ) 高橋 邦彦 (タカハシ クニヒコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	■ <input type="checkbox"/>	■	東京医科歯科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

令和3年 3月 31日

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 長谷山 彰



次の職員の令和2年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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

2. 研究課題名 妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方の研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 薬学部・教授

(氏名・フリガナ) 登美 斎俊・トミ マサトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> ■ <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> ■ <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> ■ <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> ■ <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: 慶應義塾動物実験規程)	■ <input type="checkbox"/>	■	慶應義塾大学医学部動物実験センター	<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェック
クレ一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容:)

(留意事項) •該当する□にチェックを入れること。
•分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 3 月 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立研究開発法人
所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆



次の職員の令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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

2. 研究課題名 妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方の研究 (20KC2009)

3. 研究者名 (所属部局・職名) 妊娠と薬情報センター・医師

(氏名・フリガナ) 後藤美賀子・ゴトウミカコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	■ <input type="checkbox"/>	■	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称 :)	<input type="checkbox"/> ■	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ■ 未受講 □
-------------	------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ■ 無 □ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ■ 無 □ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 □ 無 ■ (有の場合はその内容:)

(留意事項) •該当する□にチェックを入れること。
•分担研究者の所属する機関の長も作成すること。