

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
情報収集及び情報提供の在り方に関する研究

令和5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 村島 温子

令和6年（2024）年5月

目 次

I. 総括研究報告

- 妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報収集及び
情報提供の在り方に関する研究 1
村島 温子

II. 分担研究報告

1. 産科ガイドラインとの乖離の調査 16
濱田 洋実
(資料) 別紙 CQ104-2、CQ104-3 の修正案
2. 欧米における添付文書の記載 20
ならびに見直しに関するルールと更新の具体的な方法に関する調査
佐瀬 一洋
3. 臍帯血・母乳中の医薬品濃度測定の実進 24
伊藤 直樹
4. 医薬品の母乳中濃度測定からの安全性根拠の創生の検討と 29
授乳相談の現状把握の取り組み
伊藤 直樹
5. 製薬企業を対象とした妊婦・授乳婦への医薬品投与に関する調査研究 33
後藤美賀子
6. 市販後調査のルール 妊娠登録調査研究の在り方 43
八鍬 奈穂

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 48

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収集及び
情報提供の在り方に関する研究

研究代表者 村島 温子 国立成育医療研究センター 妊娠と薬情報センター
センター長

研究要旨

本研究の目的は、医薬品添付文書の生殖能を有するもの・妊婦・授乳婦の項目（以下、「9.4～6 項」）における注意喚起内容 について、臨床的に有用な情報提供の在り方を提案すること及び市販後の疫学研究のためのガイダンスを作成することである。初年度である本年度は、情報提供の在り方を探索するために医師・薬剤師が臨床現場で添付文書をどう捉えているのか、どのような情報を望んでいるのかについてアンケート調査を行い、医師・薬剤師の背景によって添付文書の解釈が違うこと、有用性や危険性に関する情報の記載方法について工夫の余地があることが分かった。市販後の疫学研究のためのガイダンス作成については、製薬会社の市販後調査と妊娠と薬情報センターの相談症例データベースの利点欠点を相互補完する形で妊娠登録研究を実装するため、製薬企業が実施している市販後調査等の実態を把握することを目的として、日薬連の協力のもとアンケート調査を施行した。また、欧米での医薬品市販後の妊娠登録調査研究の状況を調査し、本邦において妊娠登録研究を推進するために必要な内容を探索的に確認した。欧米では、市販後の妊娠中の医薬品使用の安全性評価のひとつとして妊娠登録研究の実施が進められている。本邦においても、市販後の妊娠中曝露例を追跡できるよう、妊娠登録研究の仕組みを整備する必要があると考えられた。さらに、授乳中の薬剤曝露に関する調査研究の推進と根拠に基づいた情報提供を可能とするために、授乳中の薬相談例の集計と当該分野における欧米のガイダンスを調査した。

研究分担者

濱田 洋実

国立大学法人筑波大学 医学医療系 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

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

八鍬 奈穂

国立成育医療研究センター 妊娠と薬情報センター 薬剤師

A. 研究目的

医薬品添付文書の生殖能を有するもの・妊婦・授乳婦の項目（以下、「9.4～6 項」）における注意喚起内容について、臨床的に有用な情報提供の在り方を提案すること、市販後の疫学研究のためのガイダンス作成を目的とする。令和 2 年に行った厚労科

研のアンケート調査で、医師が妊婦・授乳婦から薬物治療について相談を受けた際に最も参考にする資料は添付文書だった。臨床現場でベネフィット・リスクを判断するために添付文書を使用するならば、上市時の生殖発生毒性試験結果をもとに作成された記載を、市販後の疫学研究成果が反映された記載に更新する必要がある。ICH-E2E（医薬品安全性監視の計画）においても、妊婦および授乳婦は、「承認前の段階で検討されなかった集団」として継続的検討課題とされており、「医薬品安全性監視の方法」として目的に合った方法論の応用が求められている。更に、ICH-E2C（定期的ベネフィット・リスク評価報告）では、医薬品安全性監視（pharmacovigilance）を取り巻く環境が進化しており、特に重要な新規のリスク情報の有意義な評価はベネフィットと関連付けて行うべきであるという認識の内容を踏まえ、医薬品に関する安全性情報を定期的に報告するのではなく、ベネフィット・リスク分析を評価して報告するように改訂されている。従って、このような国際的にハーモナイズされたガイダンス文書を基に、国内における妊婦・授乳婦を対象とした医薬品添付文書の記載について、定期的なベネフィット・リスク評価を反映するための手順について整備する必要がある。ベネフィット・リスク評価には疫学研究の推進が不可欠である。妊婦における医薬品の使用経験を調査している代表的な機関は妊娠と薬情報センター（JDIIP）と製薬企業である。この二つの機関が行っている調査の仕組みにはそれぞれ長所と短所がある。JDIIP の手法は前向き調査かつ妊娠転帰の回収率が高いという長所がある一方で、相談症例が

対象であるため、主治医との間で完結しがちな慢性疾患治療薬の症例数を集めることが難しい。一方、製薬企業の調査は、交絡因子が取得できず追跡率も低いという欠点がある。本研究では、それぞれの長所を生かし短所を補い質の高い疫学研究につなげるための協働の仕組みを提示する。欧米での医薬品市販後の妊娠登録調査研究の状況を調査し、本邦において妊娠登録研究を推進するために必要な内容を探索的に確認することを目的とした。

B. 研究方法

1. 医薬品添付文書の 9.4 項「生殖能を有するもの」・9.5 項「妊婦」・9.6 項「授乳婦」の記載内容における臨床的に有用な情報提供の在り方に関する研究

(1) 実態調査

医師・薬剤師における添付文書に関する認識について、調査し集計した。拠点病院医師・薬剤師、日本病院薬剤師会認定薬剤師（以下、認定薬剤師）については online アンケートを、一般薬剤師と一般医師については、それぞれ 400 人を対象にアンケートを実施した。

(2) 欧米における添付文書の記載ならびに見直しに関するルールと更新の具体的な方法に関する調査

米国ワシントン DC において、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報収集および情報提供の現状と課題を調査検討した。

(3) 産科ガイドラインとの乖離の調査

産科ガイドライン 2023 年版の「妊娠・授乳と薬」関連の 2 項目（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？」および CQ104-3「添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品は？」について、添付文書との乖離の内容を精査した。

2. 妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する市販後調査の在り方に関する研究

(1) 妊娠登録研究の在り方：ルールの在り方・欧米の実態（具体的方法と法的拘束力）の把握

欧米において製薬企業が行っている市販後調査の実態把握を目的として、日薬連の協力を得て、米国医薬食品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）、厚生労働省のウェブサイトから妊娠登録調査に関する内容を調査した。

(2) 妊娠登録研究の在り方

妊娠と薬情報センターと製薬企業との協働について

製薬会社の市販後調査と JDIIP の相談症例データベース（DB）の利点欠点を相互補完する形で妊娠登録研究を実装するため、製薬企業が実施している市販後調査等の実態を把握することを目的とし、日本製薬工業協会ファーマコビジランス部会に所属する製薬会社 70 社に対して、2024 年 3 月 11 日～2024 年 3 月 29 日に Web アンケートを実施した。

(3) 添付文書の授乳婦の項における臨床的に有用な情報提供の在り方の検討ならびにその根拠となる医薬品の母乳中濃度測定の推進による安全性根拠の創生

研究計画における「A. 添付文書の内容について臨床的に有用な情報提供の在り方

の提案」を目的として、FDA 及び EMA における資料を翻訳し検討した。

日本の臨床現場における授乳中の薬剤使用に関する情報提供の現状を把握するため、JDIIP 相談事例 2500 件の問診内容と相談後のアンケート調査記録をデジタル化し集計した。また、これまで国立成育医療研究センターで測定した母乳中の医薬品濃度測定結果が、授乳中の薬剤安全性情報の世界的データベースである LactMed®に反映されているかどうかについて調査した。

（倫理面への配慮）

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に則り施行した。

なお、本研究は、当施設の倫理委員会の承認を受けている。

・妊娠と薬情報センター授乳相談症例を用いた授乳期の医薬品情報提供のあり方に関する研究

令和 5 年 12 月 6 日 承認番号 2023-163

・医療従事者を対象とした妊婦・授乳婦への医薬品投与に関する添付文書の認識調査研究

令和 6 年 1 月 30 日 承認番号 2023-233

・製薬企業を対象とした妊婦・授乳婦への医薬品投与に関する調査研究

令和 6 年 3 月 1 日 承認番号 2023-265

C. 研究結果

1. 医薬品添付文書の 9.4 項「生殖能を有するもの」・9.5 項「妊婦」・9.6 項「授乳婦」の記載内容における臨床的に有用な情報提供の在り方に関する研究

(1) 実態調査（参考資料参照）

拠点病院医師・薬剤師、認定薬剤師対象の online アンケートの回答率は医師 37%（78/210）、薬剤師 36%（81/226）、認定薬

剤師（91/182）であった。マイボイスコム（株）に委託して行った一般医師・一般薬剤師対象のアンケートの回答率は、100%であった。

拠点病院の医師の多くは産婦人科医師、一般医師の多くは内科医師であった。添付文書の「妊婦」における有益性投与のイメージについて、拠点病院の医師のほとんどがほぼ安全であると回答しているのに比べて、一般医師では「ほぼ安全である」が47%、と「多少危険である＋危険である」が45%であった。また、有益性投与の薬剤が必要な妊婦への対応として、拠点病院の医師では「必要性により判断する」が42%、「投与する」が54%で、「なるべく投与しない」は4%であった。一方、一般医師では「必要性により判断する」が38%、「なるべく投与しない」が40%であった（参考資料：図1）。禁忌のイメージについては、拠点病院の医師においては、「多少危険である＋危険である」が49%である一方で、「どちらともいえない」が44%であった。一般医師では多少危険である＋危険である」が66%、「どちらともいえない」が18%であった。また、禁忌の薬剤が必要な妊婦への対応として、拠点病院の医師においては「必要性により判断する」が53%、「投与しない」が4%で、「なるべく投与しない」が21%であった。一般医師では「必要性により判断する」が24%、「投与しない」が37%で、「なるべく投与しない」が33%であった（参考資料：図2）。動物実験をもとに禁忌となっているが、疫学研究でリスクは否定的とされている薬剤の安全性のイメージについて拠点病院医師の63%は「ほぼ安全である」と答えたが、一般医師では22%であった。また、必要な妊婦への

処方については、拠点病院医師の53%は「必要性により判断する」と答えたが、一般医師では24%であった（参考資料：図3）。

一般医師において、治療上の有用性を判断する際の資料として最も活用し信頼しているのは関係する診療ガイドラインで、次に専門家の意見であった。危険性について判断する際の資料としても同様であった。拠点病院の医師では、治療上の有用性を判断する際の資料として最も活用し信頼しているのは関係する診療ガイドラインと産科ガイドラインであった。危険性について判断する際の資料として多かったのは産科ガイドライン、JDIIPのスタッフが中心となって発行している成書、拠点病院における外来で使用するためにJDIIPが作成した安全性評価である成育サマリであった。

添付文書に「治療上の有用性」について具体的に記載してほしいか、という問いに対して、一般医師・拠点病院の医師のほとんどが「できれば欲しい」「強く思う」と答えた。また、添付文書に「危険性（＝安全性）の根拠として疫学研究報告」を記載してほしいか、という問いに対して、一般医師・拠点病院の医師のほとんどが「できれば欲しい」

「強く思う」と答えたが、拠点病院の医師では「強く思う」と答えた割合が「できれば欲しい」よりも多かった（参考資料：図4）。授乳婦の項についての質問で、ほとんどの拠点病院医師はその記載によらず「授乳と両立を図る」と答えたが、一般医師では「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」という記載であっても「処方を見合わせる」ないしは「授乳の中止を指示する」と答えた割合が、「授乳との両立を図る」割合よりも多

かった（参考資料：図 5）。

薬剤師対象のアンケート結果の主なものを拠点病院薬剤師、認定薬剤師、一般薬剤師別に提示すると以下のとおりである。添付文書の「妊婦」における有益性投与のイメージについて、「どちらともいえない＋ほぼ安全である」「安全である」の合計はそれぞれ、約 93%、97%、91%、と大きな差はなかった。また、有益性投与の薬剤が必要な妊婦への対応として、拠点病院薬剤師と認定薬剤師においては「必要性により判断すべきと思う」が 72%と 75%だったが、一般薬剤師では 50%と少なく、「なるべく投与しないほうがよい」という答えが 37%あった（参考資料：図 6）。また、禁忌のイメージについては拠点病院の薬剤師と認定薬剤師においては「多少危険である＋危険である」が 35%、39%である一方で、「どちらともいえない」が 64%、58%であった。一般薬剤師では多少危険である＋危険である」が 67%、「どちらともいえない」が 23%であった。また、禁忌の薬剤が必要な妊婦への対応として、一般薬剤師では「投与すべきでない」が 55%で、「なるべく投与すべきでない」が 13%であった。拠点病院の薬剤師、認定薬剤師では「必要性によって判断すべき」が 85%、84%であり、「投与すべきでない」「なるべく投与すべきでない」をあわせても 11%、13%であった（参考資料：図 7）。

(2) 欧米における添付文書の記載ならびに見直しに関するルールと更新の具体的な方法に関する調査

先行する学際領域 cardio-oncology における国立衛生研究所(NIH)やFDAとの連携状況を調査し、本研究すなわち cardio-obstetrics という新学際領域の現状と課題

を検討し、ACC 理事長等から、ACC の cardio-obstetrics focus seminar (2021)、FDA の PLLR rule (2015)とガイドライン (2019)、および NICHD/NIH の PRGLAC タスクフォース報告書(2018, 2020)等、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する最新情報を得た。

(3) 産科ガイドラインとの乖離の調査

同ガイドラインの「妊娠・授乳と薬」関連の 2 項目（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？」および CQ104-3「添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品は？」）に関して、乖離の有無を明らかにして、さらに 2026 年版に向けた修正案を提案することができた。

2. 妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する市販後調査の在り方に関する研究

(1) 妊娠登録研究の在り方：ルールの在り方

米国では 2007 年の FDA 改正法（Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007）、2008 年に開始した、医薬品等の安全性を評価する新しい方法の開発を目指す Sentinel Initiative には Active Postmarket Risk Identification and Analysis (ARIA) System が含まれ、妊娠に関連した評価は 75 件報告されている。2019 年に FDA から発出された Post-approval Pregnancy Safety Studies Guidance for Industry では、妊娠登録研究の推進には課題があるものの、前向きに情報を収集することが可能であることや、患者個々の詳細

なデータを収集できることから、市販後研究として重要であると捉えられている。2020 年の FDA からの Pregnancy, Lactation, and Reproductive Potential: Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products-Content and Format では、Labeling の妊婦の項に Pregnancy Exposure Registry の記載が要求されている。

欧州では EMA が作成した Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) で、妊娠登録研究実施についての注意点が記載されている。Guideline on registry-based studies では、患者登録は、医薬品の安全性を監視する上で重要な役割を果たすことができると記載されている。the Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology Guidance on methods for the evaluation of medicines in pregnancy and breastfeeding では、妊娠登録研究は、妊娠中の医薬品の影響を評価するための最も一般的な調査方法の一つとして認識されている。

また、EMA が提示している RISK MANAGEMENT PLAN のなかには、妊婦への投与が禁忌の医薬品であっても、定期的なファーマコビジランスや OTIS registry においてモニタリングすることが必要であることが記載されている医薬品もある。EMA の Web サイトでは、EU RMP Category1-3 に分けて実施されている研究が掲載されている。妊婦への投与が禁忌の医薬品であっても、規制当局側から妊娠登録調査を義務づけている医薬品がある現状を確認できた。

欧米において、妊娠登録調査研究が実

施される対象薬の選定基準についての情報は得られなかったが、米国、欧州ともに規制当局が関わり実施を推進していることが確認できた。

(2) 妊娠登録研究の在り方:妊娠と薬情報センターと製薬企業との協働について

48/70 社より回答を得た。回答者の所属は全て安全性・ファーマコビジランス部門であった。妊婦情報収集調査の実施状況については 39 社で実施されているとの回答であった。そのうち、前向き調査が 10 社、後向き調査が 11 社、両方おこなっているのが 18 社であった。前向き調査をおこなっている会社 28 社の中で、調査対象の製品を全製品としているのが 24 社と最も多く、その他は、欧米で調査要件がある等の規制がある製品及び再審査期間中の製品のみとしたのが 2 社であった。27 社が添付文書で妊婦への投与が禁忌となっている薬剤も妊婦情報収集調査対象としていた。自社薬剤の曝露を受けた妊婦に関する情報入手数は多くが 10 件未満と少なかった。妊娠転帰及び胎児/出産児の異常等に関する情報収集も同様であった。

半数以上の企業が母親に関して「関連する臨床検査データや検査・処置」「妊娠転帰に影響した可能性がある母親の遺伝的要因」を調査対象としていたが、ほとんど取得できている、ほぼ取得できていると回答したのはそれぞれ 2 社、1 社のみであった。

次に、2006 年に発出された「承認後の安全性情報の取扱い：緊急報告のための用語の定義と報告の基準」(ICH E2D ガイドライン)に関する通知及び Q&A にある以下の記載、「5.4.1 妊娠中の曝露：「製造販売業者は、自社の医薬品に胚／胎児が曝露され

ていた可能性がある場合、医療専門家又は一般使用者から得られた、そのような妊娠に関するすべての報告を追跡調査することが期待される。可能な限り、生まれた児に対する当該医薬品の影響の有無が確認できるよう、各社において、具体的な手順を定めておくこと」となっているが、外資系企業では現時点で 100%対応しているのに対し、内資系企業では 25/34 社 (64.1%) に留まっていた。データベース (DB) やレジストリ等を活用した調査については、3 社のみであった。

最後に、各社の授乳婦に対する調査 (授乳中の母親の服用薬剤、新生児の有害事象等) の実施状況を尋ねたところ、29/48 社 (60.4%) で調査を実施していた。

(3) 添付文書の授乳婦の項における臨床的に有用な情報提供の在り方の検討ならびにその根拠となる医薬品の母乳中濃度測定の推進による安全性根拠の創生

FDA からは、授乳臨床試験の実施・倫理・試験デザインに関わる考慮事項や、乳汁採取法・母乳摂取量の測定や薬物動態解析、乳児曝露用量の推定などの提言、乳児における安全性データの収集、医薬品が泌乳に及ぼす影響などに関する具体的な記載が数多くあった。また FDA ガイダンスが法的に強制力のある責務を定めるものではなく、推奨事項を記したもののことであった。EMA からは、授乳婦対象とした研究の必要性などが記載されていた。

JDHIP 相談事例 2500 件の問診内容と相談後のアンケート調査記録をデジタル化し集計した結果、相談の元となった主な疾患としては、上気道炎・下気道炎などの呼吸器疾患が最も多く、精神神経疾患、消化器疾

患、歯科疾患、アレルギー疾患、耳鼻疾患が続き、急性疾患による相談例が過半数を占めていた。約 74%で授乳相談前に、他の医療者に相談していた。複数の医療者に相談していた症例も多かった。また、医療者から授乳中の薬剤使用について可能と説明を受けていたが授乳相談を希望したという症例も少なくなかった。

これまで国立成育医療研究センターで測定した母乳中の医薬品濃度測定結果すべてが、授乳中の薬剤安全性情報の世界的データベースである LactMed® に反映されていた。

D. 考察

医師・薬剤師を対象として、医薬品添付文書の「妊婦」の項の記載内容について行ったアンケート調査で、一般医師の 45%が「有益性投与」となっている薬剤について「多少危険である＋危険である」というイメージを持っており、処方については「必要性により判断する」よりも「なるべく投与しない」が上回っていた。一方で、拠点病院の医師のほとんどがほぼ安全であると回答し、処方についてはほとんどが「必要性により判断する」「投与する」であった。一方、薬剤師におけるイメージについては拠点病院薬剤師、認定薬剤師と一般薬剤師の間に大きな違いはなかった。これらの結果から、有益性投与であっても実際のリスクより厳しく想起し、処方に慎重になっている一般医師が少なくないことがわかった。

禁忌のイメージについては、一般医師では「多少危険である＋危険である」が 3 分の 2 を占め、禁忌の薬剤が必要な妊婦への対応として、同じく 3 分の 2 が「投与しな

い」であった。一方、拠点病院の医師においては、「多少危険である＋危険である」と「どちらともいえない」が半々で、禁忌の薬剤が必要な妊婦への対応として「必要性によって判断する」と答えたのは2分の1強だった。拠点病院薬剤師・認定薬剤師と一般薬剤師の間にも、禁忌のイメージならびに処方の是非に関して大きな違いがあった。拠点病院薬剤師・認定薬剤師は、たとえ禁忌であっても添付文書だけではどちらともいえないという答えが多かったのに比べ、一般薬剤師では3分の2が危険であると答えた。また、拠点病院薬剤師・認定薬剤師では必要性で判断して使うべきとの答えが85%もあったが、一般薬剤師においては投与すべきでない、という答えが多かった。

これら拠点病院医師/薬剤師・認定薬剤師と一般医師・薬剤師との違いの大きな要因としては、一般医師の多くは内科系医師であったが、拠点病院の医師の多くが産婦人科医師であること、拠点病院の医師・薬剤師は日ごろの妊娠と薬外来業務や研修会を通して、認定薬剤師は日々の業務と研修を通して添付文書の解釈の仕方を習得していることがあげられる。特に、専門的な教育・研修がなされていない一般医師においては「有益性投与」であってもリスクを重く捉え、必要とする妊婦が薬剤を使用できないことが想定される。有用性が危険性を上回る時、という文言に対応するには、今回のアンケートの対象となった医師・薬剤師の多くが要望した通り、添付文書に「治療上の有用性」と「危険性（＝安全性）の根拠として疫学研究報告」を記載するなど、添付文書の記載の工夫が必要である。

一般医師において、治療上の有用性を判

断する際の資料として最も活用し信頼しているのは関係する診療ガイドラインで、次に専門家の意見であった。危険性について判断する際の資料としても同様であった。診療ガイドラインにおける妊娠中の治療薬の項で添付文書を引用しているものも多く、このような観点からも、臨床現場で有用な添付文書となるような記載の工夫が望まれる。拠点病院の医師では、治療上の有用性を判断する際の資料として最も活用し信頼していたのは関係する診療ガイドラインと産科ガイドラインであった。産科ガイドラインが浮上したのは、病院の医師の多くが産婦人科医師であることによると考えられる。本研究で課題としている産科ガイドラインのアップデートの重要性が再認識される結果となった。

欧米における添付文書の記載ならびに見直しに関するルールと更新の具体的な方法に関する調査で、NIH や FDA との連携状況を調査し、本研究すなわち **cardio-obstetrics** という新学際領域の現状と課題を検討し、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する欧米の取り組みについて最新情報を得たことにより、本研究を推進する基となる情報が入手できた。

産科ガイドラインの「妊娠・授乳と薬」関連の2項目（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？」およびCQ104-3「添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品は？」）に関して、乖離の有無を明らかにして、さらに

2026年版に向けた修正案を提案し、より充実した形で産科ガイドラインのアップデートにつなげることができたと考えられる。

FDAやEMAにおいて妊娠登録研究に関するガイダンスが発出され、登録研究が進められているが、ICH E2E ガイドラインのQ&Aでも、「可能な限り、生まれた児に対する当該医薬品の影響の有無が確認できるよう、各社において、具体的な手順を定めておくこと。」と記載されている。これらから、本邦においても、欧米の例を参考に、市販後の妊娠中曝露例を追跡できるよう、妊娠登録調査研究の仕組みを整備する必要があると考えられた。妊娠登録調査研究の対象薬の選定についての情報は得られなかったが、米国欧州ともに規制当局が関わり実施を推進していることが確認でき、規制当局との協働を検討する必要があると考えられた。

今後、妊娠と薬情報センターと製薬企業と協働して妊娠登録研究を推進するうえで参考とすべく製薬会社を対象として行ったアンケート調査で、製薬会社による妊婦・授乳婦に関する情報収集調査は実施されているものの、十分な情報収集がなされていない現状が明らかとなった。今後、現状の製薬会社の市販後調査と、JDIIPの相談症例DBの利点欠点を相互補完する形で妊娠登録調査を推進していくために、調査項目と調査方法について引き続き検討していく必要がある。

授乳婦の薬剤の安全性の根拠創生や情報提供について、FDAからは、授乳臨床試験の実施・倫理・試験デザインに関わる考慮事項や、乳汁採取法・母乳摂取量の測定や薬物動態解析、乳児曝露用量の推定などの提言、

乳児における安全性データの収集、医薬品が泌乳に及ぼす影響などに関する具体的な記載を確認することができた。EMAからのGuideline on good pharmacovigilance practices (GVP)にも、授乳婦対象とした研究の必要性などが記載されていた。これらは、今後国内において根拠に基づいた情報提供をするための方法を検討する際の参考資料となるであろう。

当センターの授乳相談の記録をデータベース化することで、授乳婦の薬に関する相談の現状を明らかにすることができた。相談前に医療者に相談していたにも関わらず、授乳相談を希望する例が多い現状から、医療現場での情報提供の改善の余地があることが推測される。これまで当センターで実施した薬剤の乳汁中濃度測定の結果すべてが、LactMed®に反映されていることから、乳汁中の薬剤濃度測定は世界においてもニーズの高い研究であることを再認する結果となった。

E. 結論

本研究の目的である、医薬品添付文書の生殖能を有するもの・妊婦・授乳婦の項目における注意喚起内容について、臨床的に有用な情報提供の在り方を提案すること、市販後の疫学研究のためのガイダンスを作成すること、この二つの目的達成に向けて、国内外の現状調査をし、令和6年度の作業につなげることができた。

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. Murashima A, Kaneko K, Oguro H, Mori Y, Goto M, Mishima S, Anzai T, Takahashi K: Pregnancy-related issues from the perspective of patients with inflammatory rheumatic diseases - Results from a survey of the members of the National Association for Inflammatory Rheumatic Diseases. *Mod Rheumatol*. 2024 Mar 5;roae017. doi: 10.1093/mr/roae017. Online ahead of print.
2. Saito J, Yakuwa N, Hosokawa Y, Hamada H, Suzuki T, Sago H, Kaneko K, Yamatani A, Murashima A: Establishment of a measurement system to evaluate breast milk transfer of biological agents using dry filter paper: A multi-institutional study. *Br J Clin Pharmacol*. 2024 ,90(1),146-157
3. Yakuwa N, Murashima A, Miyazaki S: Investigation on the accumulation of background and pregnancy outcome information on cases consulted by the Japan Drug Information Institute in Pregnancy. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2024;64(1),6-16
4. Usuda M, Jwa SC, Goto M, Kobayashi M, Nagano H, Yakuwa N, Yamane R, Murashima A, Makabe H: Risk of major birth defects after first-trimester exposure to carbocysteine and ambroxol: A multicenter prospective cohort study using counseling data for drug safety during pregnancy. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2024;64(3):91-98.
5. Isojima S, Yajima N, Yanai R, Miura Y, Fukuma S, Kaneko K, Fujio K, Oku K, Matsushita M, Miyamae T, Wada T, Tanaka Y, Kaneko Y, Nakajima A, Murashima A: Physician approval for pregnancy in patients with SLE showing only serological activity: A vignette survey study. *Mod Rheumatol*. 2023 May 27;road049. doi: 10.1093/mr/road049. Online ahead of print.
6. Kaneko K, Tsutsumi S, Fujita D, Sugiura-Ogasawara M, Mitsuda N, Matsubara K, Atsumi T, Inoue E, Takimoto T, Murashima A: Intravenous immunoglobulin treatment for obstetric antiphospholipid syndrome refractory to conventional therapy: a single-arm and open-labelled multicentre clinical trial. *Mod Rheumatol*. 2023 Jun 21;road062. doi: 10.1093/mr/road062. Online ahead of print.
7. Fujioka I, Murashima A: Pharmacokinetic and Safety Evaluation During Pregnancy and Lactation. *Brain Nerve*. 2023;75(9),993-998
8. Tanaka Y, Murashima A, Atsumi T, Dobashi H, Murakawa Y, Momohara S, Kawaguchi H, Tanigaki S, Makino S, Saito S: The management of women of childbearing age with rheumatoid arthritis: an expert report. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;9(6),655-669
9. Tsurane K, Kaneko K, Yoshida K, Tanaka R, Sago H, Murashima A. :

Initiation of hydroxychloroquine therapy during pregnancy can cause adverse effects and alter pregnancy outcomes: a case of acute generalized exanthematous pustulosis induced by hydroxychloroquine in a patient with systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol Case Rep. 2023,7(2),373-377.

10. Kawahito Y, Morinobu A, Kaneko Y, Kohno M, Hirata S, Kishimoto M, Seto Y, Sugihara T, Tanaka E, Ito H, Kojima T, Matsushita I, Nishida K, Mori M, Murashima A, Yamanaka H, Nakayama T, Kojima M, Harigai M: Drug Treatment Algorithm and Recommendations from the 2020 update of the Japan College of Rheumatology Clinical Practice Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis-Secondary Publication. Mod Rheumatol. 2023,33(1),21-35

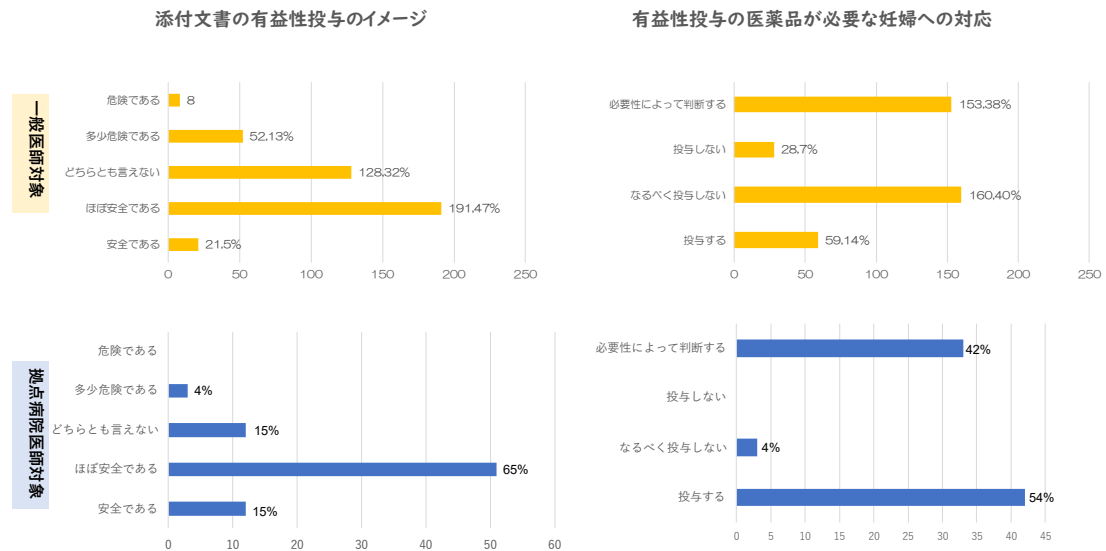
2.学会発表 なし

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

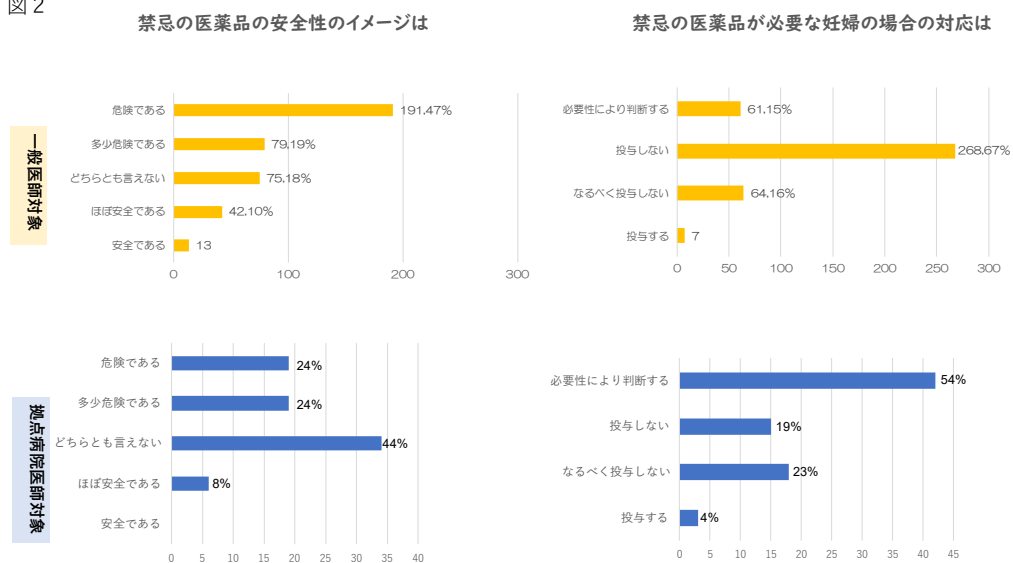
【参考資料】

図 1



2

図 2



5

図 3

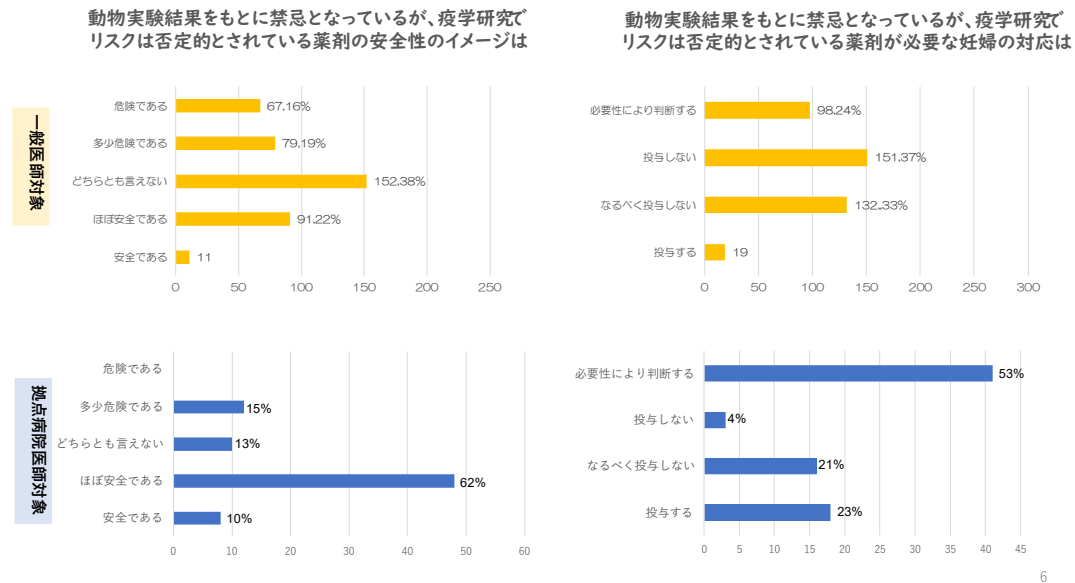


図 4

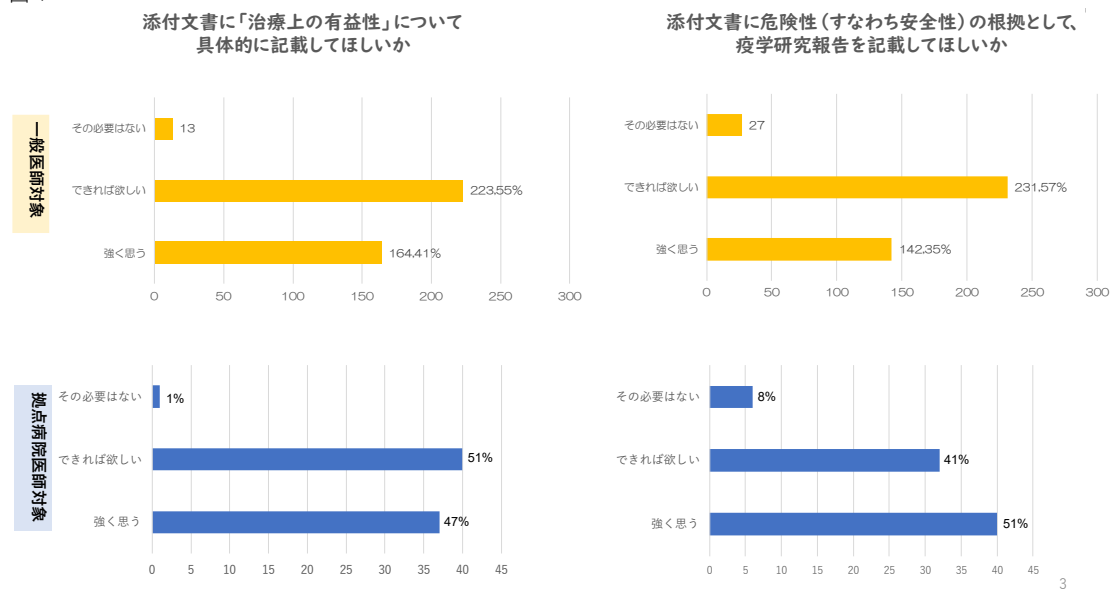


図 5

薬剤の添付文書（電子添文）の授乳婦の項に以下のように記載されています。成書には授乳可と書かれています。授乳婦に薬剤が必要な場合どのように対応しますか

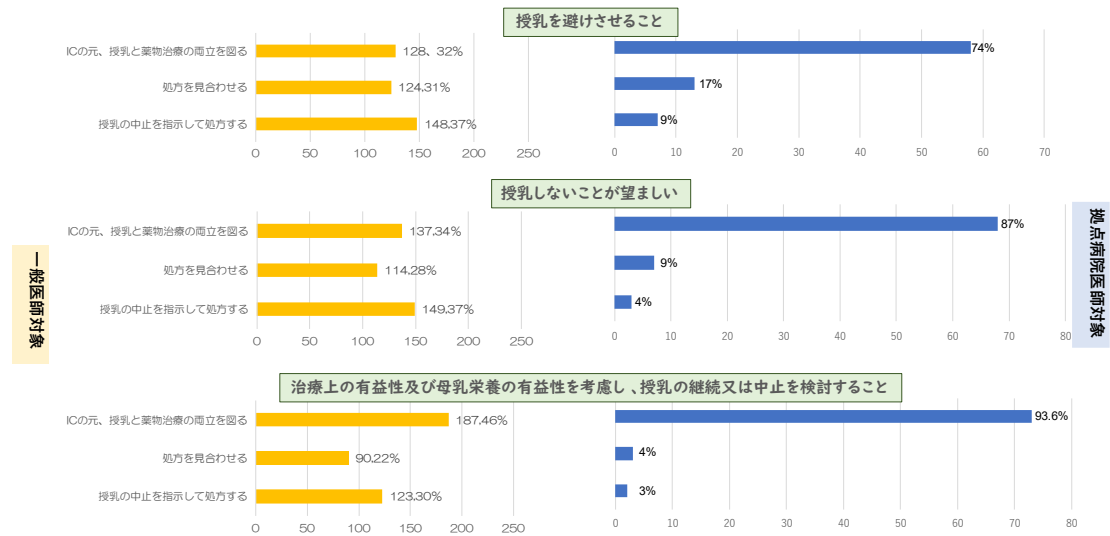


図 6

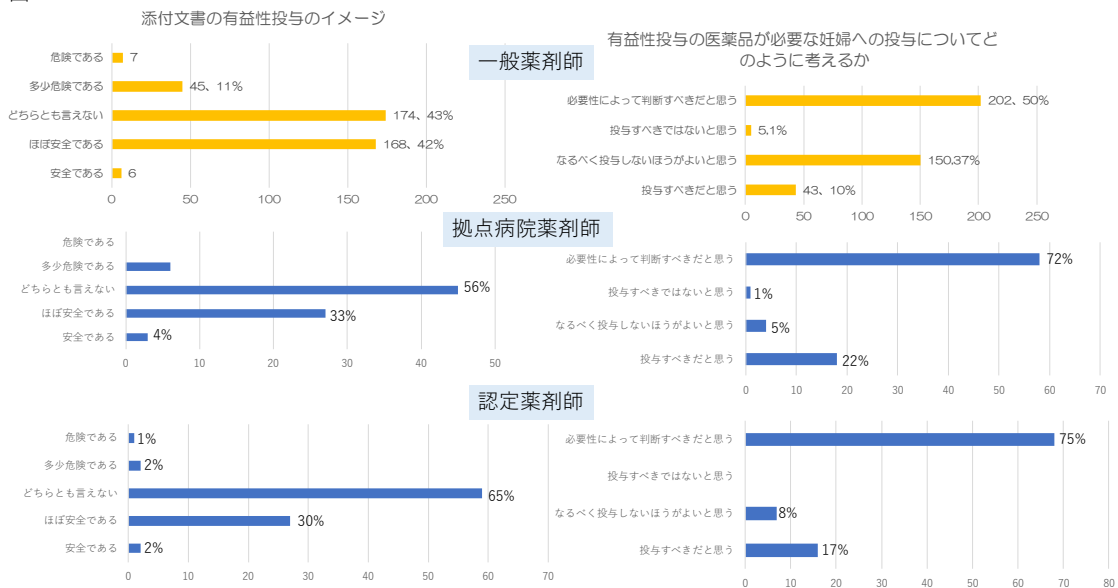
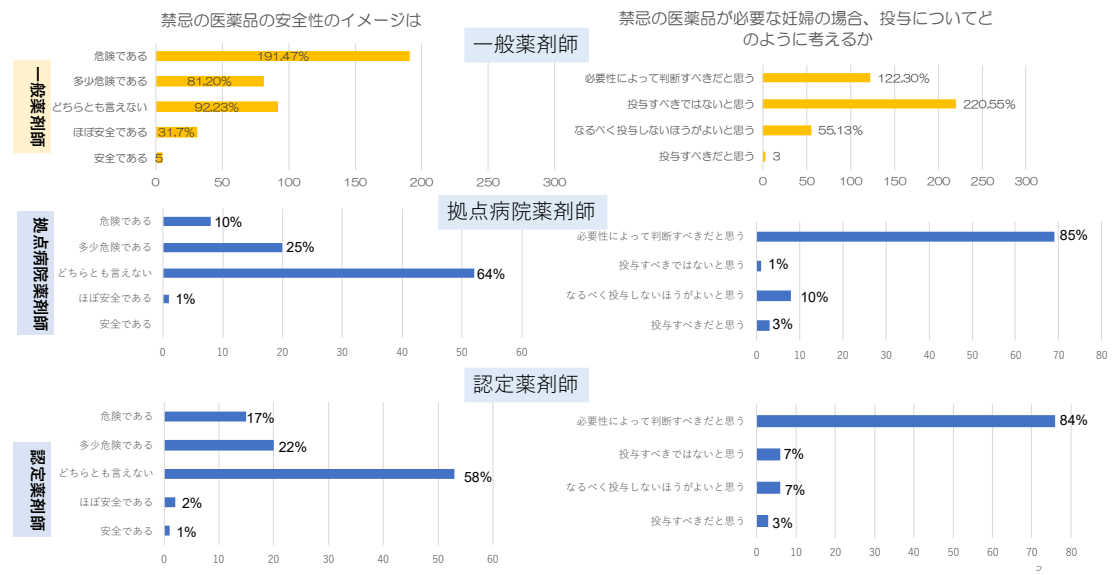


図 7



令和 5 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収集及び情報提供の在り方に関する研究
「産科ガイドラインとの乖離の調査」

研究分担者 濱田 洋実 国立大学法人筑波大学 医学医療系 教授

研究要旨

医薬品添付文書の 9.4 項「生殖能を有するもの」・9.5 項「妊婦」・9.6 項「授乳婦」の記載内容における、臨床的に有用な情報提供の在り方に関する研究のひとつとして、現在の医薬品添付文書の記載内容と、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）の記載内容との乖離があるかどうかの調査を行った。さらに、その結果をふまえて、同ガイドラインの次の版となる 2026 年版に向けた修正案の作成を試みた。

その結果、同ガイドラインの「妊娠・授乳と薬」関連の 2 項目（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？」および CQ104-3「添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品は？」）に関して、乖離の有無を明らかにして、さらに 2026 年版に向けた修正案を提案することができた。

本分担研究の成果は、妊婦・授乳婦に於ける医薬品の安全性に関する情報提供の正しい在り方の方向性を示し、より充実した産科ガイドラインの全国への提供を通して、わが国の産科医療の発展、母児の安全性の向上に大きく貢献すると考えられる。

A. 研究目的

本研究の目的は、医薬品添付文書の生殖能を有するもの・妊婦・授乳婦の各項目における注意喚起内容について、臨床的に有用な情報提供の在り方を提案することである。そして、本分担研究においては、現行のそうした医薬品添付文書の記載内容が、一般医療者への情報提供の手段としてきわめて重要で高く評価されている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）の記載内容と乖離しているかことはないかどうかを明らかにすることを目的とした。さらに、その検討結果をふまえて、同ガイドラインの次の版となる 2026 年版に向けた修正案の作成することを目的とした。

B. 研究方法

具体的には、産科ガイドライン 2023 年

版の「妊娠・授乳と薬」関連の 2 項目（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？」および CQ104-3「添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品は？」）について、それらで記載されている全薬剤の医薬品添付文書の記載を確認した。

乖離があるものについては、その乖離の内容を精査し、そのことが一般医療者、ひいてはわが国の妊婦・授乳婦への間違った情報提供に繋がるものではないか、またその解決のための医薬品添付文書の在り方を検討した。

これらの結果をふまえて、これら 2 項目の 2026 年版における修正案の作成を試みた。

（倫理面への配慮）

発表されている産科ガイドラインと現行の医薬品添付文書の記載内容の精査とそれに基づく議論による研究のため、個人の同意取得等は要しなかった。

C. 研究結果

【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？」】

CQ104-2 には、医薬品添付文書では妊婦禁忌であるものの、特定の状況下では妊娠中であっても使用される医薬品がリストアップされている。調査の結果、そうしたいずれの医薬品についても、両者が大きく「乖離」しているというわけではなく、一般には妊娠中は禁忌であることはエビデンスに基づいた判断であり、その中の特殊な症例について医薬品添付文書では情報が抜け落ちていた。

さらに、最近発表された文献の調査によって、炭酸リチウムをこの CQ104-2 の医薬品リストに掲載するのが適切と考えられた。

こうした研究結果をふまえて、同ガイドラインの次の版となる 2026 年版に向けた CQ104-2 の修正案（別紙 pp.1-3）を作成した。

【CQ104-3「添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品は？」】

CQ104-3 には、医薬品添付文書では妊婦禁忌であるものの、妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品がリストアップされている。調査の結果、そうしたいずれの医薬品についても、産科ガイドラインではエビデンスに基づいて、妊娠初期のみに使用された場合は臨床的に有意な胎児への影響はないと判断しているにもかかわらず、医薬品添付文書はそうしたエビデンスがあるにもかかわらず、単純な妊婦禁忌という記載になっていて、そうした意味では「乖離」が認められた。

さらに、最近発表された文献の調査によって、妊娠初期使用のエビデンスが集積してきた HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）、および来年度発売予定の経鼻弱毒生インフルエンザワクチンをこの CQ104-2 の医薬品リストに掲載するのが適切と考えられた。一方、センナとセンノシドについては、エビデンスの集積により医薬品添付文書においても妊婦禁忌が削除されており、この CQ104-3 のリストからも削除するのが望ましいと考えられた。

こうした研究結果をふまえて、同ガイドラインの次の版となる 2026 年版に向けた CQ104-3 の修正案（別紙 pp.4-6）を作成した。

D. 考察

CQ104-2 については、医薬品添付文書の記載内容と産科ガイドラインの記載内容の間に大きな「乖離」と呼べるものはなかった。リストアップされた医薬品は、エビデンスに基づけば基本的には妊婦禁忌であり、そのことは両者ともに記載されていた。しかしながら、特殊な症例については医薬品添付文書の情報だけでは対応できないことが明らかとなった。

ある医薬品について、一般的には妊婦禁忌であるものの、ある特殊な症例では妊婦禁忌ではないという場合、現行の医薬品添付文書の記載要領に従うと、記載することが容易でないのかもしれない。しかしながら、例えばコルヒチン錠®の医薬品添付文書では、痛風発作の緩解及び予防を効能・効果とする場合は妊婦禁忌であるが、一方家族性地中海熱を効能・効果とする場合は妊婦禁忌とはなっていない。こうした家族性地中海熱という特殊な症例に限定した記載が、現行の記載要領でも可能なことを示している。したがって、このことに準じれば、本 CQ にリストアップされた医薬品についても、医薬品添付文書で十分に情報提供が可能と考えられ、当該医薬品の製造販売業者の前向きな検討が望まれる。

一方 CQ104-3 については、いずれの医薬品についても、妊娠初期のみに使用された場合は臨床的に有意な胎児への影響はないとエビデンスがあるにもかかわらず、医薬品添付文書では単純な妊婦禁忌という記載になっていて、これは産科ガイドラインとは異なっており、そうした意味では「乖離」が認められることが明らかとなった。

女性が妊娠と知らずに、いわば偶発的に妊娠初期に医薬品を使用してしまうことは少なくない。こうした場合の問題解決に有用な情報が、現行の医薬品添付文書からは得られない可能性があることが再認識された。こうした安全性情報の提

供の在り方として、医薬品添付文書をどのように進化させていくが今後の大きな課題と考えられた。

これらの研究を通して、産科ガイドラインの次の版となる 2026 年版に向けた CQ104-2 と CQ104-3 の修正案を作成することができた。この修正案については、同ガイドラインの 2026 年版作成委員会の原案として採用されることが決定した。このことは、本分担研究の方向性が正しいことを示すとともに、広くわが国の妊婦・授乳婦に有益な成果を出すことができたと考えている。

E. 結論

本分担研究の成果は、妊婦・授乳婦に於ける医薬品の安全性に関する情報提供の正しい在り方の方向性を示し、より充実した産科ガイドラインの全国への提供を通して、わが国の産科医療の発展、母児の安全性の向上に大きく貢献すると考えられる。

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 2024 年版（伊豆津宏二，今井 靖，桑名正隆，寺田智祐編）．南江堂，東京，pp. 447-466, 2024
- 2) 濱田洋実：妊婦・授乳婦へ投与する際の注意点．今日の治療薬 2024 年版（伊豆津宏二，今井 靖，桑名正隆，寺田智祐編）．南江堂，東京，pp. 1196-1197, 2024
- 3) Jumpei Saito, Naho Yakuwa, Yoshihiko Hosokawa, Hiromi Hamada, Tomo Suzuki, Haruhiko Sago, Kayoko Kaneko, Akimasa Yamatani, Atsuko Murashima : Establishment of a measurement

system to evaluate breast milk transfer of biological agents using dry filter paper: a multi-institutional study. British Journal of Clinical Pharmacology, 90 巻, pp. 146-157, 2024

2. 学会発表

- 1) 中川 京, 小西久美, 梅澤理恵子, 小島真奈, 濱田洋実, 日高大介, 宮園弥生, 土岐浩介, 本間真人: 妊娠中の精神神経用薬の服用が新生児薬物離脱症候群におよぼす影響. 第44回日本臨床薬理学会学術総会, 神戸 (Web 併催), 2023年12月
- 2) 濱田洋実: セミナー「妊娠・分娩と薬剤」「授乳と薬剤」について知っておきたいこと. 第64回日本母性衛生学会総会・学術集会, 大阪 (Web 併催), 2023年10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

CQ104-2 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)『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『9.5 妊婦』の項目に「投与しないこと」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
炭酸リチウム	・他の医薬品では治療効果が不十分な双極性障害
カルベジロール，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
ニカルジピン塩酸塩（経口錠）	・他の医薬品では治療効果が不十分な高血圧
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
アスピリン（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
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
添付文書上いわゆる禁忌*の抗悪性腫瘍薬	・悪性腫瘍
イトラコナゾール（抗真菌薬）	・深在性真菌症，全身性真菌症

Key words： 医薬品添付文書，投与禁忌，炭酸リチウム， β 遮断薬，降圧薬，ワルファリンカリウム，アスピリン，コルヒチン，抗悪性腫瘍薬，抗真菌薬

▷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。この添付文書は「妊娠と薬」に関する重要な情報源であるものの，ここで妊婦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る¹⁾。そして，そのなかに妊婦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る。こうした医薬品のなかで代替医薬品が存在しないものについては、妊婦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、添付文書上禁忌の医薬品を使用した場合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があることについて、患者へ情報提供することが望ましい。

炭酸リチウムは、バルプロ酸ナトリウムとともに双極性障害に対して汎用される気分安定薬であり、特に躁状態の治療薬として第一選択となる。その妊娠初期の一定量を超える使用によって、先天性心疾患をはじめとした胎児形態異常のオッズ比上昇（一般の 2 倍程度）が指摘されているものの、妊娠中の躁状態のコントロールはきわめて重要であり、産後の再発予防効果も認められるため²⁾、他の医薬品で治療効果が得られない場合は十分注意しながら使用すべきと考えられる。なお、使用する場合は血中濃度測定を行う。

β遮断薬のうちカルベ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遮断症状の懸念はあるものの、欧米では妊婦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わ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なかで、こうした例では十分注意しながら両剤を使用すべきと考えられる。

添付文書上いわゆる禁忌とされる降圧薬のうち、ニカルジピン塩酸塩（経口錠）はヒトにおいては胎児への有害作用は証明されていない³⁾。

人工弁置換術後等、極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）。

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、抗リン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うえで、妊娠 36 週まで投与することが推奨されている⁴⁾。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⁵⁾、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）。

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。

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。

文 献

1) 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）

2) 気分障害の治療ガイドライン検討委員会・双極性障害委員会：CQ6-2 妊娠中の双極症に対する気分安定薬のリスクとベネフィットはなにか，日本うつ病学会監，気分障害の治療ガイドライン検討委員会・双極性障害委員会編：日本うつ病学会診療ガイドライン 双極症 2023，東京：医学書院，2023；145—148（Guideline）

3) Briggs GG, et al.: Briggs's Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal

and Neonatal Risk, 12th ed, Philadelphia: Wolters Kluwer, 2021 (III)

4) 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)

5) American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2019; 133: e26—e50 PMID: 30575676 (Guideline)

CQ104-3 添付文書上いわゆる禁忌*の医薬品のうち、妊娠初期**のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品は？

*「添付文書上いわゆる禁忌」とは

- 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『9.5 妊婦』の項目に「投与しないこと」との記載がある。

**「妊娠初期」は妊娠第1三分期、妊娠13週6日までを目安とする。

Answer

1. 表1に示す医薬品は、妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断する。(B)
2. 表1に示す医薬品のうち、使用中止可能な医薬品については中止する。(B)
3. 表1に示す医薬品のうち、使用の継続が不可欠な医薬品については、より胎児に安全で治療効果が同等の代替薬があればその医薬品に変更し、代替薬がない場合には継続に伴う胎児への影響を説明し、同意を得たうえで投与を継続する。(B)
4. 表1に示す以外の添付文書上いわゆる禁忌*の医薬品については、妊娠初期**に使用された場合、その胎児への影響は個々に判断する。(B)

（表1）添付文書上いわゆる禁忌*の医薬品のうち、妊娠初期**のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品

医薬品＜一般名＞	分類
ハロペリドール、ブロムペリドール (ただしこれらは、妊娠28週以降では新生児薬物離脱症候群のリスクとなる)	ブチロフェノン系抗精神病薬
ヒドロキシジン塩酸塩	抗ヒスタミン薬
アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)、 アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB) (ただしこれらは、妊娠14週以降では胎児毒性を示す)	降圧薬
カルベジロール、ビソプロロール (ただしこれらは、他のβ遮断薬同様、妊娠14週以降では胎児発育不全の可能性や新生児β遮断症状のリスクとなりうる)	β遮断薬
ニカルジピン塩酸塩（経口錠）	カルシウム拮抗薬
<u>プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム</u>	<u>HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）</u>
ドンペリドン	制吐薬
卵胞ホルモン、黄体ホルモン、低用量ピル	女性ホルモン薬
クロミフェンクエン酸塩、シクロフェニル	排卵誘発薬
インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、スリンダク、メロキシカム	非ステロイド性抗炎症薬

(ただしこれらは、妊娠 28 週以降では胎児毒性を示す)	
メトホルミン塩酸塩、グリベンクラミド	経口血糖降下薬
エチドロロン酸二ナトリウム、ミノドロロン酸、リセドロロン酸ナトリウム、ゾレドロロン酸	ビスフォスフォネート製剤
オキサトミド、トラニラスト、ペミロラストカリウム	抗アレルギー薬
オフロキサシン、シプロフロキサシン、トスフロキサシントシル酸塩、ノルフロキサシン、レボフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン	ニューキノロン系抗菌薬
イトラコナゾール、ミコナゾール	抗真菌薬
風疹ワクチン、水痘ワクチン、流行性耳下腺炎ワクチン、麻疹ワクチン、 <u>経鼻弱毒生インフルエンザワクチン</u>	生ワクチン
ニコチン置換療法薬	禁煙補助薬

Key words : 医薬品添付文書, 投与禁忌, 偶発的使用, 催奇形性, 胎児毒性

▷解 説

医薬品添付文書については、「妊娠中と診断されている女性に対して新たに医薬品を投与するときに注意すべき内容が記載されている一方で、妊娠中と知らずに使用された場合（いわば偶発的な使用）に対する情報がない」という問題が指摘されている．現実にはこの添付文書の情報をもとに妊娠初期の使用の事後対応が決定されることが多く、そのため添付文書上妊娠初期の妊婦に対して使用禁忌と読み取れる医薬品を使用中に妊娠が判明した場合、安易に人工妊娠中絶が選択される可能性が否定できない．こうした人工妊娠中絶の可能性を減らして、母児を守るためにこの **CQ & Answer** は作成された．

1. 表 1 の各医薬品は、そのエビデンスレベルには差異があるものの、いずれもヒトにおいては妊娠初期に使用された場合の胎児への影響（催奇形性や胎児毒性）は証明されていない^{1)~3)}．したがって、これらの表 1 の医薬品については妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい．ただし、ヒトには出生時 2~3% 程度の形態的に確認できる先天異常のベースラインリスクがあり、これと比較した判断であることを患者に説明することが重要である（CQ104-1 参照）．なお、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）については、2021 年にアメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration : FDA）がヒトでの催奇形性は否定的との見解⁴⁾を出し、その後のメタ解析⁵⁾でも催奇形性は認められていない．風疹ワクチンについては、2023 年 9 月に妊娠初期のワクチン接種によると考えられる児の先天性風疹症候群発症の報告⁶⁾が世界で初めてあった．しかしながら、これまで複数報告されている、数百例以上の妊娠初期の風疹ワクチン接種症例の研究において、そのどの研究においても児の先天性風疹症候群の発症は 1 例も認められていない^{7,8)}．加えて、風疹ワクチンは長年にわたり世界中で広く使用されているワクチンであり、妊娠初期に誤って接種される症例が少なくないと推測される中で、その後新しい症例の報告もまったくないことから、現時点では妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよいと考えられる．2024 年度に新規に販売が開始された経鼻弱毒生ワクチンについては、理論上インフルエンザ様症状発症の可能性はあるものの、そもそもインフルエンザウイルスに催奇形性などの胎児への影響は認められない．こうした生ワクチンについては CQ101 も参照のこと．また、「産婦人科診療ガイドライン産科編 2020」の CQ104-3 表 1 に記載されていたセンナとセンノシドについては、2023 年より添付文書上、妊婦への投与は禁忌ではなく

なったため、表 1 から削除した。

2, 3. 表 1 の各医薬品を使用中に妊娠が判明した場合、直ちにこれらの医薬品の継続について判断すべきであり、評価を行わずに使用を続けることがあってはならない。表 1 の各医薬品の継続に伴う胎児への影響については専門書^{1)~3)}などの情報を参考に判断するが、そうした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」の存在を教えてもよい (CQ104-1 参照)。

4. なお、表 1 に示す以外の添付文書上禁忌と読み取れる医薬品が妊娠初期に使用された場合、胎児への影響は個々に判断せざるをえない。この際にも添付文書の情報のみで判断するのではなく、CQ104-1 に示されているとおり、使用された妊娠時期を同定し、専門書^{1)~3)}などの情報を参考にするか、患者に上記施設の存在を教えて対応する。

文 献

- 1) 林 昌洋, 他編著: 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.: Brigg's Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk, 12th ed, Philadelphia: Wolters Kluwer, 2021 (III)
- 4) U.S. Food and Drug Administration: 7-20-2021 FDA Drug Safety Communication: FDA requests removal of strongest warning against using cholesterol-lowering statins during pregnancy; still advises most pregnant patients should stop taking statins. [Cited 31 January 2024] Available from <https://www.fda.gov/media/150774/download?attachment> (III)
- 5) Hirsch A, et al.: The effect of statins exposure during pregnancy on congenital anomalies and spontaneous abortions: A systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol 2022; 13: 1003060 PMID: 36249743 (I)
- 6) Bouthry E, et al.: Congenital rubella syndrome following rubella vaccination during pregnancy. Pediatrics 2023; 152: e2022057627 PMID: 37622237 (III)
- 7) Sato HK, et al.: Rubella vaccination of unknowingly pregnant women: The São Paulo experience, 2001. J Infect Dis 2011; 204 (Suppl 2): S737-S744 PMID: 21954275 (II)
- 8) Drug label information M-M-R II. Merck Sharp & Dohme LLC, 21 November 2023 [Cited 31 January 2024] Available from <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0a9e384f-e717-436b-b9a0-15e53cef0862> (III)

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収集及び情報提供の在り方に関する研究

欧米における添付文書の記載ならびに見直しに関するルールと更新の具体的な方法に関する調査

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 担当教授

研究要旨 妊婦・授乳婦ではランダム化比較臨床試験(RCT)が困難なことからアンメット・メディカル・ニーズが多い。そこで我々は、本研究遂行のために、米国ワシントンDCにおいて、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報収集および情報提供の現状と課題を調査検討した。具体的には、先行する学際領域cardio-oncologyにおける国立衛生研究所(NIH)や医薬食品局(FDA)との連携状況を調査し、本研究すなわちcardio-obstetricsという新学際領域の現状と課題を検討した。結果、Cathie Biga次期ACC理事長等から、ACCのcardio-obstetrics focus seminar (2021)、FDA のPLLR rule (2015)とガイドライン(2019)、およびNICHD/NIH のPRGLACタスクフォース報告書(2018, 2020)等、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する最新情報を得た。今後この情報を基に、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としての本研究を推進する。

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収集と情報提供は、世界的な課題である (1-3)。米国では近年FDAが添付文書指針を改訂 (4,5)、NIHがタスクフォース報告書を公表 (6,7)、そしてACCでは cardio-obstetrics分科会を設置 (8,9)するなど、新しい学際領域連携が注目されている。一方、既に腫瘍循環器学 (cardio-oncology) 領域では、NIHにおけるNCIとNHLBIの合同ワークショップ開催をきっかけに (10,11)、FDAの添付文書改訂 (12)やACCの分科会設置 (13)などの学際領域連携が進み、我が国との交流も始まっている。そこで今回、国外出張として行政機関や学会本部が集まるワシントンDCを訪問し、先行する cardio-oncologyと本研究の対象である cardio-obstetricsそれぞれにおける学際領域連携の現状と今後への課題を比較検討し、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報収集と情報提供の在り方に関する本研究の推進に資することを目的とした。

B. 研究方法

本研究遂行のために、国外出張として行政機関や学会本部が集結する米国ワシントンDCを訪問し、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報収集および情報提供の現状と課題を調査検討する。具体的には、まずACC本部 (Heart House) で腫瘍循環器学 (cardio-oncology) に関する研究会に参加して、医学の進歩に伴い顕在化した新しいアンメット・メディカル・ニーズに対する医療現場における初期対応が国や学会レベルでの対応へと大きく発展した経緯を、学際領域連携の先行事例として調査する。次に、本研究すなわちcardio-obstetricsという新学際領域における国や学会レベルでの対応について、ワシントンDC周辺に位置する学会 (ACC)、公的資金提供機関 (NIH)、お

よび規制当局 (FDA) 等の現状および今後への課題について調査検討する。更に、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報収集および情報提供の在り方について、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として本研究を推進する。

C. 研究結果

用務の概要

用務地: 米国ワシントンDC

用務先: 米国心臓病学会本部 (ACC Heart House)

出張日程: 令和5 (2023)年4月13日～令和5 (2023)年4月18日 (4泊6日)

・米国心臓病学会 (ACC)

まずACC本部 (Heart House) で腫瘍循環器 (cardio-oncology) に関する研究会【資料1】に参加し、まず会長のBonnie Ky博士より「The Global Burden and Significance of Cancer and Cardiovascular Disease」として医学の進歩に伴い顕在化したアンメット・メディカル・ニーズへの対応として、技術革新、患者市民参画、および国際整合化が重要な役割を果たすことが示された。次に次期ACC理事長であるCathy Biga氏から「The Role of Professional Societies in Advancing Cardio-Oncology through Partnership」として、責任ある専門家集団であるACCの概要および医療現場における初期対応を国や学会レベルでの対応へと大きく発展させるために必要なパートナーシップについて、理念および具体的事例を交えながら説明があった。ACCは1949年に設立され、2006年にメリーランド州ベセスダからワシントンDCに本部を移転した。すなわち、ベセスダにあるNIHやワシントンDCにある米国連邦議会とは密接な関係がある。

ACCは「Reproductive Health and Cardio-Obstetrics Member Section」(共同議長:Natalie Bello, MD, MPH, FACCとKi Park, MD, FACC)を設立し、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報収集および情報提供について、循環器疾患という視点から教育・診療・研究を支援している。例えば、2021年には「Cardio-Obstetrics」と題したフォーカスセミナーを専

門誌Journal of American College of Cardiology (JACC) で特集し、妊娠前から妊娠中および産後の心血管疾患の管理【資料2】について、最新の医学的知見と研究の方向性を示すとともに、学際的な協力の重要性を浮き彫りにしている。

・米国国立衛生研究所 (NIH)

ACCの研究会では、Ana Barac博士による「introduction」の中で、cardio-oncologyという学際領域連携が医療機関における対応から国や学会レベルの対応へと発展した経緯の中で、NIHが果たした役割の大きさが示された(14)。特に2013年にNIHが開催したワークショップ(10)、および2018年の中間評価ワークショップ(11)は、最近10年間における教育・診療・研究への公的資金の着実な増加傾向の基盤となっている(15)。

NIHはFDAやCDCと並ぶ米国保健福祉省(DHHS)の主要機関の一つで、1887年に設立された医学研究の拠点機関である。本部はワシントン近郊のメーランド州ベセスダに置かれている。NIHは医療研究開発に関する世界最大の公的資金援助機関である。NCI(国立がん研究所)、NHLBI(国立心肺血液研究所)、NICHD(国立成育研究所)など27の研究所とセンターで構成され、年間予算約480億ドル(約7兆円)の約9割を外部の基礎研究・臨床研究・疫学研究に資金提供し、残りを内部の政策立案や研究所に配分している。NIH長官は、予算の獲得や決算に際し連邦議会を通じて米国納税者に説明責任を負う。言い換えれば、研究資金の透明性、すなわち科学研究が社会全体の福祉に資するための効果的な資金配分とその効率的な使用を担保している。

NICHDは、NIHの中で妊娠、出産、子どもの成長と発達、生殖、およびリハビリテーションを含む広範な領域をカバーする機関である。NICHDは1962年に設立され、遺伝学、発達生物学、生殖医療、出生前から青年期にかけての成育など、多彩な分野の研究を支援している。

DHHSは、2018年に妊娠中および授乳中の女性に関するタスクフォース(PRGLAC)を設立した。【資料3】PRGLACには、長年にわたり過小評価されてきた妊婦・授乳婦に関する研究を推進し、医薬品を含む医療製品の安全性と有効性に関するデータ不足の改善と知識の拡大により臨床現場での意思決定を支援することを目的として、NIHを中心にFDA、CDC等の専門家が集められた。2018年に発表されたPRGLAC報告書(6)

では、目標を達成するための複数の推奨事項が提案された。具体的には、研究資金提供の増加、研究デザインの包括性向上、および妊婦・授乳婦に関する情報収集のための新しい方法論開発が含まれた。また、このような研究を通じて収集された情報は、医薬品の添付文書に反映し、医療提供者が妊婦・授乳婦に対してより適切な情報提供を行うための支援となる。更にPRGLACでは、2020年にDHHS長官への勧告として、2018年の報告書における推奨事項を具体化するための省庁横断型の実践計画を提示した。(7)

・米国医薬食品局 (FDA)

ACCの研究会では、FDAのAmiri-Kordestani博士らと再会し、FDAの概要、cardio-oncologyという学際領域連携でFDAが果たした役割、およびcardio-obstetricsという新たな学際領域におけるFDAの活動状況等に関する情報が得られた。

FDAは1906年に設立され、医薬品・食品・化粧品などの安全性と有効性に関する米国の規制当局である。現在はワシントンDC近郊のメーランド州シルバースプリングに本部を置いている。FDA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ためにPregnancy and Lactation Labeling Rule(PLLR)を導入し、2015年に改訂した(5,16)。【資料4】このルールは、医薬品のラベルに妊娠および授乳に関するリスク情報をより明確に記載することを要求している。さらに、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報収集のために、2018年4月に「妊娠中の人を臨床試験に含めるための科学的および倫理的考慮事項」に関するドラフトガイダンス(17)、2019年5月には「承認後の妊娠安全性研究」に関するドラフトガイダンス(18)を発行している。更に、国際規制調和の重要性を認識し、FDA、英国医薬品・医療規制庁(MHRA)、欧州医薬品庁(EMA)は2020年に2日間のイベント(19)を開催し、妊婦・授乳婦における臨床的、非臨床的、および市販後のアプローチに焦点を当て、研究のギャップに対処するための戦略を策定するなど、この重要な公衆衛生問題をよりグローバルに扱うための協力を開始した(19)。【資料5】このように、米国FDAの取り組みは、妊婦・授乳婦の医薬品使用に関する情報収集と情報提供の透明性とアクセス向上を目的としたものである。今回の米国出張により、学会や政府機関が集まるワシントンDCにおいて、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報収集と情報提供という世界的な課題(1-3)に対し、国際規制調和(19)に象徴されるような国や学会レベルでの対応が進みつつあることを学ぶことができた。

具体的には、米国ではDHHS長官をトップとする省庁横断型のタスクフォースが設置され、NICHDを事務局としてNIH、FDA、CDC等の専門家により現状に関する報告書(6)および着実な実践に向けた勧告(7)が公表されている。

その中で、アカデミアは安全性に関する情報収集において重要な役割を担っている。例えばACCは循環器領域における新たな学際領域連携の窓口としてcardio-obstetrics分科会を設置(8,9)し、妊婦・授乳婦におけるアンメット・メディカル・ニーズとしての医療現場における対応状況(20)を把握しており、エビデンス・ギャップを埋めるための基礎研究・臨床研究・疫学研究への公的研究資金配分の必要性を国や学会レベルにおける対応の必要性(2,3)に対応している。分科会は若くて優秀な女性医師の登竜門として新しい学際領域連携のリーダーを育成しつつある。(21)

更に、FDAも妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供として2015年にPLLRを改訂し(5,16)、情報収集として2018年に科学的および倫理的考慮事項に関するドラフトガイダンス(17)、そして2019年には承認後の妊娠安全性研究に関するドラフトガイダンス(18)を発行している。特に注目すべきは国際規制調和の重要性である。既にFDA、英国医薬品・医療規制庁(MHRA)、欧州医薬品庁(EMA)は2020年に2日間のイベント(19)を開催し、妊婦・授乳婦におけるエビデンス・ギャップに対処するための戦略を策定するなど、この重要な問題をよりグローバルに扱うための協力を開始している(19)。(https://x.gd/sMpNj)

一方、今回出席した腫瘍循環器学(cardio-oncology)領域では、NIHの省庁横断型ワークショップ共催(10,11)をきっかけに、その後10年間にわたりアカデミア(13,22,23)や規制当局(12,24)における学際領域連携が大きく発展し(11,15)、我が国との交流も進んでいる。従って、今回の国外出張で得られた米国における妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報収集と情報提供の現状と課題に関する最新情報を基に、本研究を推進し、医薬品・医療機器等レギュラトリーサ

イェンス政策研究事業に役立てることが重要と思われる。

結語

初年度は、米国ワシントンDCにおいて、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報収集および情報提供について、学会、資金提供機関(NIH)、および規制当局(FDA)による学際領域連携に関する最新情報を得た。レギュラトリーサイエンスの観点から、ガラパゴス化や車輪の再発明を避ける意味で、情報収集および情報提供の在り方に関する国際規制調和の流れに我が国もしっかりと参画する必要がある。今後、この情報を基に医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業としての本研究を推進したい。

資料

- 【資料1】 ACC本部で開催された腫瘍循環器研究会のプログラム (<https://x.gd/lufSS>)
- 【資料2】 妊婦・授乳婦におけるニーズへの医療現場での対応 (文献20)
- 【資料3】 妊婦・授乳婦におけるニーズへの国や学会での対応 (文献2)
- 【資料4】 米国FDA・英国MHRA・欧州EMAによる国際規制調和 (文献19)

参考文献

1. Koren G, Pastuszak A, Ito S: Drugs in pregnancy. N Engl J Med 338:1128-1137,1998.
2. Eke AC, Dooley KE, Sheffield JS: Pharmacologic Research in Pregnant Women - Time to Get It Right. N Engl J Med 380:1293-1295,2019.
3. Byrne JJ, Spong CY: "Is It Safe?" - The Many Unanswered Questions about Medications and Breast-Feeding. N Engl J Med 380:1296-1297,2019.
4. Pernia S, DeMaagd G: The New Pregnancy and Lactation Labeling Rule. P T 41:713-715,2016.
5. Byrne JJ, Saucedo AM, Spong CY: Evaluation of Drug Labels Following the 2015 Pregnancy and Lactation Labeling Rule. JAMA Netw Open 3:e2015094,2020.
6. TASK FORCE ON RESEARCH SPECIFIC TO PREGNANT WOMEN AND LACTATING WOMEN. https://www.nichd.nih.gov/sites/default/files/2018-09/PRGLAC_Report.pdf. 2018.
7. TASK FORCE ON RESEARCH SPECIFIC TO PREGNANT WOMEN AND LACTATING WOMEN - Report Implementation Plan. https://www.nichd.nih.gov/sites/default/files/inline-files/PRGLAC_Implement_Plan_083120.pdf. 2020.
8. Sharma G, Lindley K, Grodzinsky A: Cardio-Obstetrics: Developing a Niche in Maternal Cardiovascular Health. J Am Coll Cardiol 75:1355-1359,2020.
9. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E et al.: Cardiovascular Considerations in Caring for Pregnant Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 141:e884-e903, 2020.
10. Shelburne N, Adhikari B, Brell J et al.: Cancer treatment-related cardiotoxicity: current state of knowledge and future research priorities. J Natl Cancer Inst 106,2014.

11. Shelburne N, Simonds NI, Adhikari B et al.: Changing Hearts and Minds: Improving Outcomes in Cancer Treatment-Related Cardiotoxicity. Curr Oncol Rep 21:9,2019.
12. Sheng CC, Amiri-Kordestani L, Palmby T et al.: 21st Century Cardio-Oncology: Identifying Cardiac Safety Signals in the Era of Personalized Medicine. JACC Basic Transl Sci 1:386-398,2016.
13. Ky B: JACC: CardioOncology: Poised to Serve a Maturing, Collaborative Field. JACC CardioOncol 1:131-132,2019.
14. Barac A, Mayer EL: Future Clinical and Professional Directions in Cardio-oncology. In: Kimmick GG, Lenihan DJ, Sawer DB, Mayer EL, Hersman DL, editors. Cardio-Oncology. Switzerland: Springer, 2017:303-310.
15. A Decade of NIH Cardio-Oncology Research Collaboration: Continued Funding Opportunities. <https://nci.rev.vbrick.com/#/videos/8848b06b-45e2-4513-b668-12b3eab9f091>. 2022. (Accessed March 20, 2024).
16. Brucker MC, King TL: The 2015 US Food and Drug Administration Pregnancy and Lactation Labeling Rule. J Midwifery Womens Health 62: 308-316,2017.
17. Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials. <https://www.fda.gov/media/112195/download>. 2018.
18. Postapproval Pregnancy Safety Studies - Draft Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/media/124746/download>. 2019.
19. Assuring Access to Safe Medicines in Pregnancy and Breastfeeding. <https://www.fda.gov/science-research/fda-science-forum/assuring-access-safe-medicines-pregnancy-and-breastfeeding>. 2021.
20. Davis MB, Arendt K, Bello NA et al.: Team-Based Care of Women With Cardiovascular Disease From Pre-Conception Through Pregnancy and Postpartum: JACC Focus Seminar 1/5. J Am Coll Cardiol 77:1763-1777,2021.
21. Park K, Bairey Merz CN, Bello NA et al.: Management of Women With Acquired Cardiovascular Disease From Pre-Conception Through Pregnancy and Postpartum: JACC Focus Seminar 3/5. J Am Coll Cardiol 77:1799-1812,2021.
22. Ky B: Driven by Impact, Not Impact Factor. JACC CardioOncol 3:341-342,2021.
23. Ky B: My Hope for Cardio-Oncology. JACC CardioOncol 4:286,2022.
24. Amiri-Kordestani L, Xie D, Tolane SM et al.: A Food and Drug Administration analysis of survival outcomes comparing the Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab trial with an external control from historical clinical trials. Ann Oncol 31:1704-1708,2020.

E. 研究発表

1. Sase K, Mukai M, Fujiwara Y, Clinical Practice Guidelines in Cardio-Oncology: A Sea of Opportunity, JACC CardioOncology, 5 (1), 145-148, 2023
2. Furukawa A, Tamura Y, Taniguchi H, Kawamura

- a A, Nagase S, Hayashi A, Tada Y, Sase K, Hatake K, Prospective screening for myocarditis in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors, J Cardiol, 81 (1), 63-37, 2023
3. Kataoka Y, Yasuda S, Asaumi Y, Honda S, Noguchi T, Miyamoto Y, Sase K, Iwahashi N, Kawamura T, Kosuge M, Kimura K, Takamisawa I, Iwanaga Y, Miyazaki S., Long-term effects of lowering postprandial glucose level on cardiovascular outcomes in early-stage diabetic patients with coronary artery disease: 10-year post-trial follow-up analysis of the DIANA study, J Diabetes Complications, 37 (5), 108469, 2023
4. Merseburger AS, Bakshi G, Chen DY, Chiong E, Jabbour M, Joung JY, Lai AY, Lawrentschuk N, Le TA, Ng CF, Ng CT, Ong TA, Pang J S, Rabah DM, Ragavan N, Sase K, Suzuki H, Teo MMH, Uemura H, Woo HH., Cardiovascular disease risk assessment and multidisciplinary care in prostate cancer treatment with ADT: recommendations from the APMA PCCV expert network, World J Urol, 42 (1), 156, 2024
5. 佐瀬 一洋, 腫瘍循環器学の歩み 診療ガイドラインが示すエビデンス・ギャップと今後の課題, 医学のあゆみ, 287 (8), 556-560, 2023
6. 宮里 恵子, 大津 洋, 米本 直裕, 佐瀬 一洋, 植田 真一郎, Early Discontinuation of Trastuzumab Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients is Associated with Both Cancer Treatment-Related Cardiovascular Toxicity and Mortality, 日本循環器学会学術集会抄録集, 87, OJ3-6, 2023
7. 佐瀬 一洋, 腫瘍循環器学 新たな学際領域の課題と今後の取り組み 国内外の腫瘍循環器学診療ガイドラインに示されたエビデンス・ギャップ, 日本癌学会総会記事, 82, 1752, 2023
8. 佐瀬 一洋, 腫瘍循環器学診療ガイドラインにおけるがん治療関連心血管毒性(CTR-CVT)の新しい定義とがん関連血栓塞栓症(CAT), 日本脳神経超音波学会総会・日本栓子検出と治療学会 抄録集, 42, 71, 2023
9. 宮里 恵子, 佐瀬 一洋, 大津 洋, 米本 直裕, 下村 昭彦, 清水 千佳子, 藏下 要, 植田 真一郎, RWE研究 補助トラスツズマブ療法中の心機能障害患者に対する心機能評価の実状, 日本乳癌学会総会プログラム抄録集, 31, 193, 2023
10. 下村 昭彦, 大津 洋, 清水 千佳子, 佐瀬 一洋, Diabetes incidence among AYA-onset Japanese breast cancer survivors using real-world data, 日本乳癌学会総会プログラム抄録集, 31, 80, 2023
11. 藤岡 泉, 大津 洋, 米本 直裕, 佐瀬 一洋, 村島 温子. 日本周産期・新生児医学会雑誌(1348-964X)59巻Suppl.1 Page P390(2023.06)", "分娩前後の降圧薬処方実態と周産期予後 Cardio-Obstetrics における リアル・ワールド・データ研究
12. 藤岡 泉(国立成育医療研究センター 妊娠と薬情報センター), 大津 洋, 米本 直裕, 佐瀬 一洋, 村島 温子. 日本周産期・新生児医学会雑誌(1348-964X)59巻Suppl.1 Page P390(2023.06)", 日本周産期・新生児医学会雑誌(1348-964X), 59 (suppl 1), 390, 2023
13. 佐瀬 一洋, がん治療関連心血管毒性(CTR-CVT)

の定義と腫瘍循環器学診療ガイドライン, 腫瘍内科(1881-6568), 32 (1), 86-91, 2023

14. 佐瀬 一洋, 木田 圭亮, 志賀 太郎, 腫瘍循環器学の新しい診療ガイドラインと今後の課題, 循環器ジャーナル(2432-3292), 71 (1), 122-127, 2023
15. 佐瀬 一洋, 腫瘍循環器リハビリテーション (CORE), エキスパートナース, 39 (1), 71-73, 2023

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許 無、2. 実用新案登録 無、3. その他 無

令和5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収集及び情報提供の
在り方に関する研究

「臍帯血・母乳中の医薬品濃度測定の実進」
研究分担者 帝京大学医学部 小児科学講座 講師 伊藤 直樹

研究要旨

添付文書の内容について臨床的に有用な情報提供の在り方の提案として、FDA（米国）及びEMA（欧州）における規制当局の考え方に関する資料を検討した。FDAからは、授乳臨床試験の実施・倫理・試験デザインに関わる考慮事項や、乳汁採取法・母乳摂取量の測定や薬物動態解析、乳児曝露量の推定などの提言、乳児における安全性データの収集、医薬品が泌乳に及ぼす影響などに関する具体的な記載が数多くあった。またFDAガイダンスが法的に強制力のある責務を定めるものではなく、推奨事項を記したものとすることであった。EMAからは、授乳婦を対象とした研究の必要性などが記載されていた。諸外国のこうした考え方をもとに、今後国内の情報提供の在り方につなげたい。

A. 研究目的

平成5年度は、研究計画における「A. 添付文書の内容について臨床的に有用な情報提供の在り方の提案」として、欧米添付文書の記載と更新のルール等調査を行った。

B. 研究方法

FDA（米国）及びEMA（欧州）における下記の資料を翻訳し検討した。

FDA(米国):

1. *Clinical Lactation Studies: Considerations for Study Design Guidance for Industry*
臨床授乳研究：産業向け研究デザインに関するガイダンス、2019年5月

<https://www.fda.gov/media/124749/download>

2. *Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations — Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs Guidance for Industry*
治験対象集団における多様性の向上 — 適確性基準、組み入れ方法及び試験デザイン. 産業界向けガイダンス、2020年11月

<https://www.fda.gov/media/127712/download>

EMA（欧州）:

3. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Product- or Population-Specific Considerations*

III: Pregnant and breastfeeding women

適切な医薬品安全性監視の実践. 製品
または集団固有の考慮事項 III, 妊婦お
よび授乳婦, 2019 年 12 月

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-product-or-population-specific-considerations-iii-pregnant-and-breastfeeding-women_en.pdf
(倫理面への配慮)

上記公開文献情報に限り収集する。

C. 研究結果 および D. 考察

1. 「臨床授乳研究：産業向け研究デザインに関するガイダンス」

下記関連する具体的な内容が記載されていた。

授乳期に使用する医薬品の、ヒトにおけるデータは殆ど得られていない。一方で、授乳婦及びその医療提供者は、質の高いデータが提示されていない状況下で、薬物治療や治療中の授乳継続について決定しなければならない。母乳中に分泌される薬物量、薬物が母乳産生に及ぼす影響、予測される曝露レベル及び副作用データに基づいて、医薬品が乳児に及ぼすリスクに関する情報が必要であることは言うまでもない。関連データ（医薬品の物理的・化学的特性、母乳への移行機序、非臨床試験データや重要な乳児要因）を分析することで、安全性を評価できる。また、乳児の曝露を最小限に抑えるための推奨事項を策定することも可能となるかもしれない。

① 授乳臨床試験の実施に係る考慮事項

FDA は、授乳臨床試験が適切な場合は、試験が当局により要請されていなくとも、治験依頼者が実施を検討することを奨励している。授乳臨床試験を実施することが適切であるか否かについて、治験依頼者が考慮することが望ましい状況としては、以下のものがある。

- 承認審査中：妊娠可能な女性による使用が想定
- 承認後：文献や一般報道で、授乳婦の使用が明らかになった場合
- 承認済みの医薬品：新たな適応症が検討
- 販売承認医薬品：妊娠可能な女性が一般的に使用するもの（抗うつ薬、降圧剤、感染症薬、糖尿病薬や鎮痛薬など）

② 倫理に関する考慮事項

次の 3 集団の授乳婦に対して、倫理的配慮を検討すべきである。

- 標準的治療として、授乳試験の対象医薬品が処方されている授乳婦
治験に登録するために当該医薬品を中止する必要はない
服用しながら授乳を継続できるよう許容することは、倫理的に妥当
乳児による薬物曝露は、臨床的リスクである
- 臨床研究において治験薬が投与される女性
治験期間中は授乳を中止しなければならない
乳児の潜在的な薬物曝露は、研究上のリスク
一時的に母乳を廃棄する場合には、授乳臨床試験に登録することは許容
- 健康な治験参加者で、臨床試験を目的

に治験薬の投与が行われる女性
試験期間中は授乳を中止しなければならない

③ 試験デザインに関する考慮事項

- 授乳婦(乳汁のみ)試験
乳汁のみ試験で、母乳中薬物の検出、母乳中の総薬物量の定量、乳汁産生に薬物が及ぼす影響の評価を行う
他の種類の授乳臨床試験を実施する理由がない限り、FDA では、乳汁のみ試験を推奨
- 授乳婦(乳汁及び血漿)試験
授乳婦の乳汁及び血漿検体を採取する授乳婦における薬物の薬物動態(PK)、母乳に移行した薬物の量、薬物が乳汁産生に及ぼす影響についてデータを得る
- 母児ペア試験
乳児における薬物濃度の評価を含む母児ペア試験により、乳児が母乳から吸収する薬物に関する情報が得られる
登録された乳児における安全性について評価が可能
薬物が母乳中に蓄積する場合はこの試験デザインを検討すべき

④ 乳汁採取法

- 採取する母乳の種類
- 試験デザインには、採取する母乳の種類を明記する
- 前乳と後乳とにおける組成の違いを明らかにすべき
- 採取は、成乳になった後に行うこと(出産後約 10 日後)
- 乳汁採取時期は、用量及び産後の日数の両方を常に記録する
- FDA は、両乳房からの全乳汁量を 24

時間にわたり採取することを推奨

- 採取計画は PK パラメータを考慮、投与間隔との調整も行う
- 定量に必要な量を適切に保管
- 乳児への母乳量が不足しないこと。
FDA では、電動器具の使用を推奨

⑤ 乳児による母乳摂取量の測定

- 薬物の 1 日摂取量の推定には推定乳汁量を 150 mL/kg/日とする
- 乳児期早期では、乳汁摂取量を 200 mL/kg/日に設定する
- 授乳前後の乳汁量や乳児の体重を測定することにより、乳児における薬物曝露量の算定に用いる乳汁摂取量のデータが取得できる

⑥ 薬物動態解析

- 乳汁中濃度-時間曲線下面積(AUC)を算出すること。
- 総乳汁中濃度データから親化合物及び代謝物の PK パラメータを推定
- 乳汁中濃度のピーク値及びトラフ値、ピーク濃度までの時間を報告

⑦ 乳児曝露量の推定

- 乳児の 1 日曝露用量を算出又は推定する
- 乳児の相対曝露率(24 時間内に母乳を介して乳児が摂取した母体曝露用量に対する体重補正割合)を算出する
- 小児適応医薬品では、乳児の推定 1 日曝露用量と承認用量と比較する

⑧ 乳児における安全性データの収集

- 追跡観察や検査により、乳児における有害事象について評価が可能
- 電子的方法、電話や母親の日記を用いて収集することも可能

⑨ 医薬品が泌乳に及ぼす影響

- ・ 医薬品が泌乳に及ぼす影響を検討することを考慮すべき
- ・ 母乳量に対する影響についての報告を被験者から求める

2. 「治験対象集団における多様性の向上 — 適確性基準、組み入れ方法及び試験デザイン. 産業界向けガイダンス」

下記関連する具体的な内容が記載されていた。

本ガイダンスでは、新規の医薬品や生物学的製剤の承認申請を目指して臨床試験を行おうとする申請者に対して、当該臨床試験に関し、十分な数の被験者が組み入れられておらず、適正な評価が行われていない集団からの登録例数を増やす方法について提案を行う。

一般論として、FDA のガイダンス文書は、法的に強制力のある責務を定めるものではない。むしろ、ガイダンス文書は、当該テーマに関する FDA の現在の考え方を記したものであって、特定の規制又は法令要件が引用されていない限り、推奨事項を記したものとしてみなすべきものである。当局が公表するガイダンスにおいて「〇〇すべき」とか「〇〇すること」(should) という表現がなされることがあるが、これは、提案又は推奨を示すものであって、義務を定めたものではない。

適確性基準の拡大により多様な背景の被験者を組み込む。適確性基準の目的の一つは、治験により参加者に生じる便益および参加により生じることが期待される知識の重要性と比較して、有害事象によるリスクが大きい人々を治験から除外することにある。このような人々を守るために必要であ

る場合、一定の除外規定は適切であると、FDA では考えている。例えば、腎・肝機能に障害がある患者は、医薬品開発段階の初期に除外されることが多いが、それは、このような患者に対して治験薬の用量を調節する適切な方法に関する情報がないことや、特定のリスクに対する脆弱性が高いかどうか分からないためである。また、胎児に対するリスクの情報が不十分である場合には、妊婦や授乳婦が除外されることが多い。

試験デザインおよび方法論的アプローチとしては、女性被験者が治験期間中に妊娠した場合、安全性が担保されていることから治験の継続が可能であって、かつ、治験参加者および胎児に対して治験の継続に伴って及ぼされるリスクが妥当であるならば、投与法を確立するために、薬物動態解析用サンプリングについて定めておくことを検討する。リスクの妥当性は、治療に伴う便益および治験継続により得られることが期待される知見の重要性に鑑みて検討する。このことによって、妊娠中および各三半期における薬物代謝に関する重要な情報が得られる。各三半期においては、生理学的条件が大きく変化しうる。

妊婦の組み入れとして、2016 年に採択された 21st Century Cures Act (21 世紀医療法) のセクション 2041 において、妊婦および授乳婦の研究に関するタスクフォース (Task Force on Research Specific to Pregnant Women and Lactating Women) を設立することとされた。このタスクフォースの目的は、妊婦および授乳婦に対する安全かつ有効な治療法に関する知識や研究の

不十分な点について明らかにし、保健福祉長官に対して連邦政府の活動に関する助言や上申を行うことである。

3. 「適切な医薬品安全性監視の実践. 製品または集団固有の考慮事項 III, 妊婦および授乳婦」

P.III.B.4.3. Clinical lactation studies において下記関連する内容が記載されていた。

- 授乳中の女性を対象とした研究を考慮する必要がある。
- 母乳中の薬物濃度レベルを測定し、相対的な乳児用量を測定すること。
- リスク評価とタイミングに関するアドバイスの提供をサポートすること。
- 母乳で育てられた子供の有害事象は非常にまれであること。
- 認可後の段階での安全情報の確立は、重要な情報源であること。
- 児の成長や神経発達、有害事象に対する長期的な追跡調査の必要性。

E. 結論

諸外国のこうした考え方をもとに、今後国内の情報提供の在り方につなげたい。なお調査内容をもとに下記書籍を記載し、その考え方の啓蒙に努めた。

G. 研究発表

1. 論文発表（書籍）

伊藤直樹；第 1 章 妊娠・授乳期に関する基礎知識の整理. 薬剤の母乳への移行性と乳児に与える影響. 母乳育児のメリット. 向精神薬と妊娠・授乳 改訂 3 版. 南山堂. 7-17. 2023 年

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

令和5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)
「妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報収集及び情報提供の
在り方に関する研究」
分担研究報告書

医薬品の母乳中濃度測定からの安全性根拠の創生の検討と授乳相談の現状把握の取り組み

研究分担者 伊藤直樹 帝京大学医学部 小児科学講座 講師

研究協力者 肥沼 幸 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：国立成育医療研究センター・妊娠と薬情報センター（当センター）では薬剤の母乳中への移行量の測定をおこない論文報告をおこなってきた。これらの報告が授乳と薬の分野の国際的なデータベースである LactMed®(Drugs and Lactation Database)へ掲載されているかを検討し、すべて反映されていることを確認した。また、当センターでは2012年2月から授乳中の母親を対象に電話での授乳相談を行ってきた。これまでの相談例の情報をデータベース化し、授乳相談の現状を把握し授乳中の薬剤使用に関する課題の抽出をすることで、母乳中の医薬品濃度測定の必要性が高い品目の選定につながると考えられた。

A. 研究目的

当センターでは、薬剤の母乳中濃度測定をおこない、論文報告をおこなってきた。授乳と薬の分野の国際的な情報源としては LactMed®(Drugs and Lactation Database)がある。本研究では、母乳中濃度測定の研究が、国際的なデータベースに反映され、情報提供に繋がっているかの検討をおこなうことを目的とした。

また、今後も母乳中濃度の測定を継続していくにあたり、当センターで2012年からおこなっている授乳婦の服薬に関する相談により蓄積した情報を薬剤選定につなげていくための検討をおこなうこととした。

B. 研究方法

母乳中濃度に関して当センターで論文報告を整理し、Lactmed®への記載状況を精査した。

次に、紙媒体で管理している相談症例の記録（授乳相談の問診内容と相談後のアンケート調査）をデジタル化してデータベースの構築をおこなった。データ入力作業は外部に委託し、委託にあたっては、個人情報等に十分に配慮し、厳重なデータセキュリティが確保された環境で実施することについて、秘密保持を含めた委託契約書において規定して行った。

【入力項目】

- 1 母親の生年月日
- 2 児の生年月日
- 3 児の出生順
- 4 在胎週数
- 5 出生時体重
- 6 現在の月齢（生年月日から計算）
- 7 現在の体重
- 8 児の基礎疾患の有無と疾患名
- 9 母乳割合（人工ミルク、離乳食摂取状

況)

- 10 薬剤を使用する理由・疾患名
- 11 主な相談薬剤分類
- 12 相談薬剤（薬剤名・用量・使用状況）
- 13 相談後の判断（継続・中止・主治医と相談）
- 14 相談後アンケート
 - 14.1 授乳相談後の判断（継続・中止・主治医と相談）
 - 14.2 どうして相談をうけたいと思ったか？
 - 14.3 母乳と薬は両立できると考えていたか？
 - 14.4 センターへの相談前に医療者等に相談したか？
 - 14.5 具体的な相談者（内科医師、産科医師、薬剤師等）
 - 14.6 医療者からのアドバイス内容は？

（倫理面への配慮）

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に則り施行した。

なお、本研究は、当施設の倫理委員会の承認を受けている。

・妊娠と薬情報センター授乳相談症例を用いた授乳期の医薬品情報提供のあり方に関する研究

令和 5 年 12 月 6 日 承認番号 2023-163

C. 研究結果

LactMed®における検索結果については表1にまとめた。全ての論文がLactMed®に掲載されていた。

当センターの授乳相談者の背景や相談内容は以下の通りであった。

相談時の母親の年齢の平均は 33.6 才、相談

時の児の月齢の平均は 6.2 カ月。初産での相談例が 1509 件と全体の約 60%を占めていた。離乳食開始前で完全母乳哺育例は 847 例と全体の 33%であった。

主な相談薬の疾患分類について、上気道炎・下気道炎などの呼吸器疾患が 404 例と最も多く、精神神経疾患が 352 例、消化器疾患が 196 例、歯科疾患が 163 例、アレルギー疾患が 159 例、耳鼻疾患が 147 例であり、急性疾患治療薬での相談例が過半数を占めていた。

授乳相談前に、授乳中の薬剤使用について他の医療者に相談していたのが 1869 例（約 74%）で、複数の医療者に相談していた症例も多かった。主にアドバイスを得ていた医療者は、疾患主治医が 1712 例、薬剤師 177 例、産婦人科医 105 例であった。また、医療者から授乳中の薬剤使用について可能と説明を受けていたが授乳相談を希望したという症例も 937 例あった。

授乳相談後のアンケート調査では、授乳と薬を両立したいと回答したのが 1693 例と全体の約 70%であった。

D. 考察

当センターで実施した薬剤の乳汁中濃度測定の結果は、LactMed®に反映されていることから貴重な情報提供源となっていると考えられた。また、授乳相談の記録をデータベース化することで、授乳婦の薬に関する相談の現状が明らかとなった。

相談内容の多くは急性期疾患や精神疾患であり、慢性内科疾患における授乳相談のニーズを今後把握していく必要がある。

当センターへの相談前に医療者に相談していたにも関わらず、授乳相談を希望する例が多い現状から、医療現場での授乳中の薬

剤使用に関する情報は不足していることが推測される。当センターの相談後のアンケートでは授乳と薬を両立したいと回答した相談者が多いことから、相談外来の果たす役割は大きいと考えられる。

今後、授乳相談症例の相談薬剤についての解析から、相談頻度は高いが母乳移行量に関する情報がない薬剤について、順次乳汁中濃度測定をおこなう必要があると考えられた。

E. 結論

当センターへの授乳相談状況の解析から課題の抽出をおこない、授乳中の女性が安心して適切な薬物治療をうけることができるような情報提供が可能と考えられた。

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

薬剤名	掲載先	LactMed®
		Drugs and Lactation Database
Abatacept	Rheumatology, 2019	掲載
Tocilizumab	Obstetric Med. 2020	掲載
	Int J Rheum Dis. 2019	掲載
	Rheumatology, 2019	掲載
Domperidone	Breastfeed Med. 2019	掲載
Esomeprazole	Breastfeed Med. 2020	掲載
Emedastine	Breastfeed Med. 2020	掲載
Omalizumab	J Allergy Clin Immunol Pract. 2020	掲載
Belimumab	Breastfeed Med. 2020	掲載
Ebastin	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020	掲載
Rivaroxaban	Breastfeed Med. 2020	掲載
Eplerenone	Hypertension Res. 2021	掲載
Etizolam	Psychiatry Clin. Neurosci. 2021	掲載
Brotizolam	Breastfeed Med. 2021	掲載
Trazodone	Breastfeed Med. 2021	掲載
Hypnotics	Breastfeed Med. 2021	掲載
Pravastatin	J Clin Pharm Ther. 2021	掲載
Loflazepate	J Clin Psychopharmacol. 2021	掲載
Ustekinumab	J Pharm Health Care Sci. 2022	掲載
ろ紙法による生物学的製剤測定法	Br J Clin Pharmacol. 2024	掲載

令和 5 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)
「妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報収集及び情報提供の
在り方に関する研究」

製薬企業を対象とした妊婦・授乳婦への医薬品投与に関する調査研究

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
研究分担者 八鍬 奈穂 国立成育医療研究センター 妊娠と薬情報センター
研究協力者 三浦 寄子 国立成育医療研究センター 薬剤部/ 妊娠と薬情報センター
研究協力者 木戸 啓司 米国研究製薬工業協会
研究協力者 金子 瑛美 日本製薬工業協会

研究要旨：妊娠と薬情報センター（JDIIP）は、妊娠や授乳中の薬物治療に関する相談を受け、同意を得た相談者の妊娠や児の転帰に関する調査を行い、データベースを構築してきた。データベースは欧州の妊娠レジストリの主要データ項目を多く網羅しているが、取得している薬剤情報が相談薬剤に偏るという欠点を有する。一方で製薬企業も市販後調査を実施することで、妊娠中・授乳中に薬剤に曝露した症例の収集をおこなってきている。市販後調査の実態を把握するため日本の製薬企業にアンケートを実施した。本研究により多くの製薬企業が多く項目を設置し妊婦情報収集調査を実施していることが明らかとなったが、収集が可能な項目は十分とはいえず、特に父親に関する情報は少ないことが判明した。今後は、JDIIP のデータベースと企業の調査を補完し合い、妊娠登録研究をも構築する方法を模索していく。

A. 研究目的

妊娠と薬情報センター（JDIIP）は厚生労働省事業として 2005 年に設置され、妊娠・授乳中の薬物治療に関する患者の相談に対応しつつ、同意が得られた相談者を対象とした妊娠や児の転帰に関する調査をおこない、相談症例データベース（DB）の構築をおこなってきた。これは欧州の妊娠レジストリの主要データ項目（Drug Safety, 2023, 46(5), p.479-491）の多くの範囲を網羅する形で実施してきている。一方で、情報を有する薬剤が相談薬剤にのみ集約される欠点を持つ。今後、製薬会社の市販後調査と JDIIP

の相談症例 DB の利点欠点を相互補完する形で妊娠登録研究を実装するため、本研究は製薬企業が実施している市販後調査等の実態を把握することを目的とした。

B. 研究方法

日本製薬工業協会ファーマコビジランス部に所属する製薬会社 70 社（表 1）に対して、2024 年 3 月 11 日～2024 年 3 月 29 日に web アンケートを実施した。

（倫理面への配慮）

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に則り施行した。

なお、本研究は、当施設の倫理委員会の承認を受けている。

・製薬企業を対象とした妊婦・授乳婦への
医薬品投与に関する調査研究
令和6年3月1日 承認番号 2023-265

C. 研究結果

48/70 (68.6%) 社より回答を得た。回答が得られた 48 社の基本情報であるが、34 社が内資系、14 社が外資系企業であった。回答者の所属は全て安全性・ファーマコビジュランス部門であった。すべての企業で先発品を扱っていたが、20 社 (41.7%) では後発品も扱っていた。取り扱う先発品の薬剤数でみると 10 未満が 6 社、10-49 が 30 社、50-99 が 7 社、100 以上が 3 社、記載なしが 2 社であり、会社の規模は様々だった。妊婦情報収集調査の実施状況については 39 社 (81.3%) で実施されているとの回答であった。実施している会社において調査の実施方法を尋ねたところ、前向き調査が 10 社、後向き調査が 11 社、両方おこなっているのが 18 社であった。なお、ここでの前向き調査とは、妊娠転帰が判明する前に妊婦の調査登録をおこない転帰を追った場合を指す。前向き調査をおこなっている会社 28 社の中で、調査対象の製品を全製品としているのが 24 社 (85.7%) と最も多く、その他は、欧米で調査要件がある等の規制がある製品及び再審査期間中の製品のみとしたのが 2 社、妊婦に対する投与を目的とした薬剤以外、及び一部製品の使用成績調査と回答したのが 1 社であり回答なしが 1 社であった。次に調査対象としている妊婦についての設問には、妊娠中に自社薬剤の曝露を受けた妊婦と回答したのが 24 社、妊娠前の規定された期間又は妊娠中に自社薬剤の曝露を受けた妊婦は 2 社、妊娠中に自社薬剤の曝露を受けた妊

婦且つ母親の副作用報告がある場合としたのが 1 社、回答なしが 1 社であった。調査対象の薬に関する質問で、添付文書にて妊婦への投与が禁忌となっている場合でも妊婦情報収集調査対象としているかについては、27 社が対象としていると回答した。自社薬剤の曝露を受けた妊婦に関する情報収集源と情報源別の 2023 年の入手数については多くが 10 件未満の入手件数にとどまっていた (図 1)。その他のうち 2 件については、医師主導治験とソーシャルメディアとの記載があった。

次に妊娠転帰及び胎児/出産児の異常等に関する情報収集源と 2023 年の入手数について、10-49 件と回答したのは 3 社 (自発報告 2 社、市販後調査 1 社) のみであり、10 件未満あるいは回答なしが多かった (図 2)。その他のうち 2 件については、臨床試験プログラムとソーシャルメディアとの記載があった。

胎児の父親への自社薬剤曝露があった場合もパートナーの女性に対する妊婦調査を実施しているかの設問には、実施していると回答したのが 23 社、実施していないが 16 社、回答なしが 9 社であり、実施していた 23 社のうち、前向き調査が 7 社、後向き調査が 5 社、10 社がいずれもおこなっていた。一部の実施にとどまるとしたのが 1 社であった。

母親に関する調査項目と時期についてみたところ、回答を得られた中で 2 つの項目を除きいずれかのタイミングで調査対象としていた企業が 80% 以上であった (図 3)。「関連する臨床検査データや検査・処置」は 74.4%、「妊娠転帰に影響した可能性がある母親の遺伝的要因」は 56.4% と調査対象としている企業が少なかった。これらの母親

の項目について実際に情報を収集できているかについては、回答を得られた 39 社のうち、取得できていない、ないしほとんど取得できていないと回答したのがそれぞれ 3 社、13 社で（合わせて 41.0%）、取得できているが限定的が 20 社(51.3%)、ほとんど取得できている、ほぼ取得できていると回答したのがそれぞれ 2 社、1 社(合わせて 7.7%)のみであった(図 4)。

胎児に関する調査項目と時期についてみたところ、回答を得られた中で、出生前に胎児に投与された薬剤、使用理由については、12/39 社 (30.1%) でいずれの時期にも調査対象としていなかった。出生後に胎児が投与された薬剤、使用理由については 17/39 社 (43.6%) で調査対象としていなかった。出生前診断有無及びその検査結果は 24/39 社 (61.5%) で調査対象としていなかった(図 5)。胎児に関する情報の取得状況をみると、回答を得られた 39 社のうち取得できていない、およびほとんど取得できていないと回答したのがそれぞれ 6 社、15 社であり 54%が取得できていない状況であった。取得できているが限定的と答えたのは 39%であった(図 6)。

父親に関する項目と時期についてみたところ、回答を得られた半数以上の会社で(中央値 57.7%(51.3,74.4))、いずれの時期においても調査対象としていなかった(図 7)。父親に関する情報の取得状況をみると、回答が得られた 39 社のうち、収集していない、取得できていない、またはほとんど取得できていないとしたのがそれぞれ 15 社、7 社、11 社と合わせて 69%で情報が収集できていなかった(図 8)。

次に、2006 年に発出された「承認後の安全

性情報の取扱い：緊急報告のための用語の定義と報告の基準」(ICH E2D ガイドライン)に関する通知及び Q&A にある以下の記載

「5.4.1 妊娠中の曝露：「製造販売業者は、自社の医薬品に胚／胎児が曝露されていた可能性がある場合、医療専門家又は一般使用者から得られた、そのような妊娠に関するすべての報告を追跡調査することが期待される」とあるが、どのように対応すべきか？A：可能な限り、生まれた児に対する当該医薬品の影響の有無が確認できるよう、各社において、具体的な手順を定めておくこと」に対する対応状況を確認した。内資系企業と外資系企業で分けてみると、外資系企業では現時点で 100%対応しているのに対し、内資系企業では 25/34 社 (64.1%) に留まっていた(図 9-1、9-2)。データベース(DB)やレジストリ等を活用した調査については、3 社のみ実施しており、実施例として global での調査、日本造血細胞移植データセンターの実施しているレジストリの二次利用を PMS の DB 調査として施行、製造販売後データベース調査 が挙げられた。36 社では調査対象としていなかった。9 社からは回答が得られなかった。

各社の授乳婦に対する調査（授乳中の母親の服用薬剤、新生児の有害事象等）の実施状況を尋ねたところ、29/48 社 (60.4%) で調査を実施していた。

D. 考察

日本の製薬会社による妊婦・授乳婦に関する情報収集調査は実施されているものの、十分な情報収集がなされていない現状が明らかとなった。

E. 結論

今後、現状の製薬会社の市販後調査と JDIIP の相談症例 DB の利点欠点を相互補完する形で妊娠登録調査を構築する必要がある。

F. 健康危険情報

総括報告書を参照

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

日本製薬工業協会ファーマコビジランス部会：70社（48回答）			
旭化成ファーマ株式会社 あすか製薬株式会社 アステラス製薬株式会社 アストラゼネカ株式会社 アッヴィ合同会社 アムジェン株式会社 アルフレッサ ファーマ株式会社 EAファーマ株式会社 ヴィアトリス製薬株式会社 エーザイ株式会社 MSD株式会社 大塚製薬株式会社 小野薬品工業株式会社 科研製薬株式会社 キッセイ薬品工業株式会社 京都薬品工業株式会社 杏林製薬株式会社 協和キリン株式会社 グラクソ・スミスクライン株式会社	クラシエ株式会社 KMバイオロジクス株式会社 興和株式会社 サノフィ株式会社 参天製薬株式会社 サンファーマ株式会社 株式会社三和化学研究所 JCRファーマ株式会社 塩野義製薬株式会社 住友ファーマ株式会社 生化学工業株式会社 ゼリア新薬工業株式会社 千寿製薬株式会社 第一三共株式会社 大正製薬株式会社 大鵬薬品工業株式会社 武田薬品工業株式会社 田辺三菱製薬株式会社 中外製薬株式会社	株式会社ツムラ 帝國製薬株式会社 帝人ファーマ株式会社 トーアエイコー株式会社 東レ株式会社 鳥居薬品株式会社 日本イーライリリー株式会社 日本化薬株式会社 日本ケミファ株式会社 日本新薬株式会社 日本臓器製薬株式会社 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 ノバルティス ファーマ株式会社 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 バイエル薬品株式会社 バイオジェン・ジャパン株式会社 一般財団法人阪大微生物病研究会 久光製薬株式会社	ファイザー株式会社 富士製薬工業株式会社 富士フイルム富山化学株式会社 藤本製薬株式会社 扶桑薬品工業株式会社 プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 丸石製薬株式会社 マルホ株式会社 Meiji Seika ファルマ株式会社 メルクバイオファーマ株式会社 持田製薬株式会社 ヤンセンファーマ株式会社 ユーシービー・ジャパン株式会社 わかもと製薬株式会社

表 1

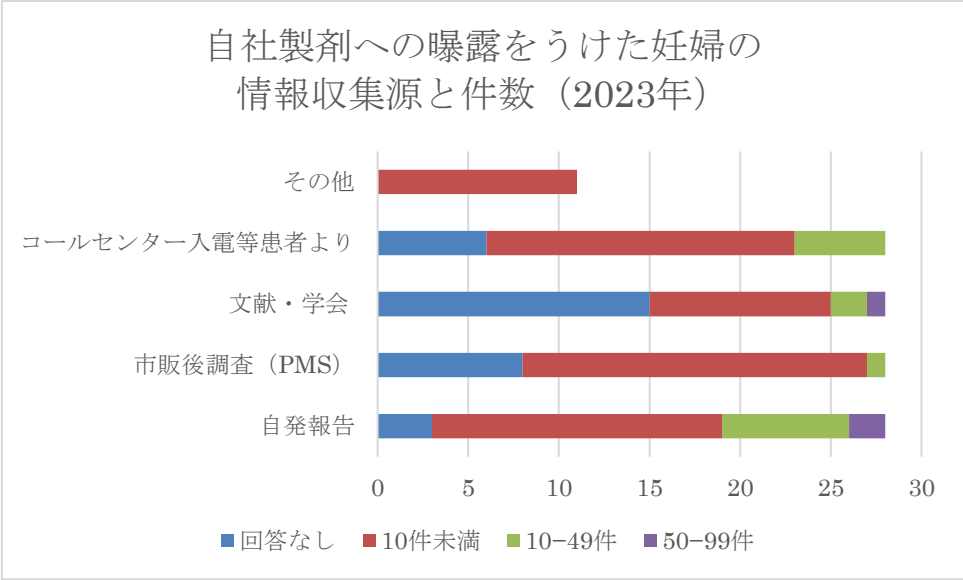


図 1

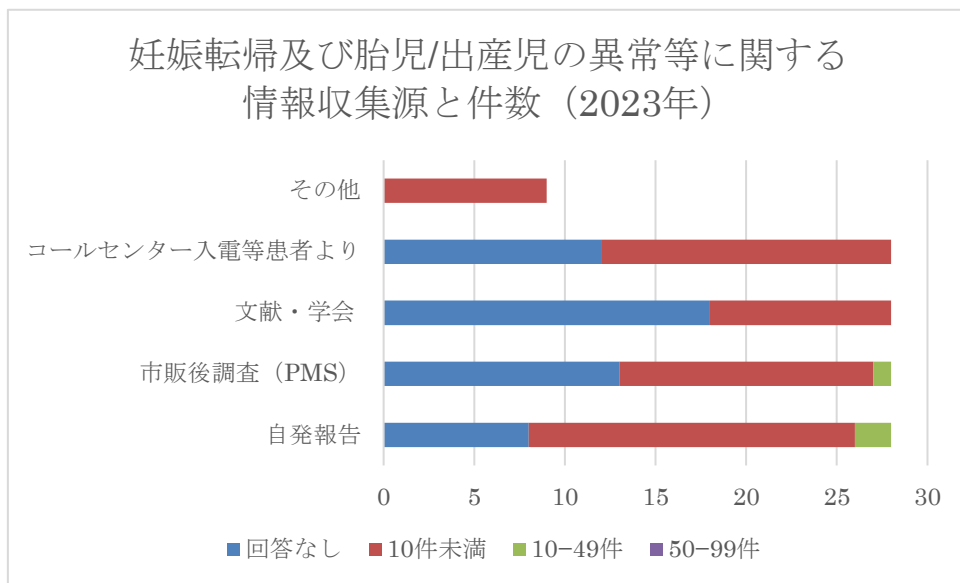


図 2

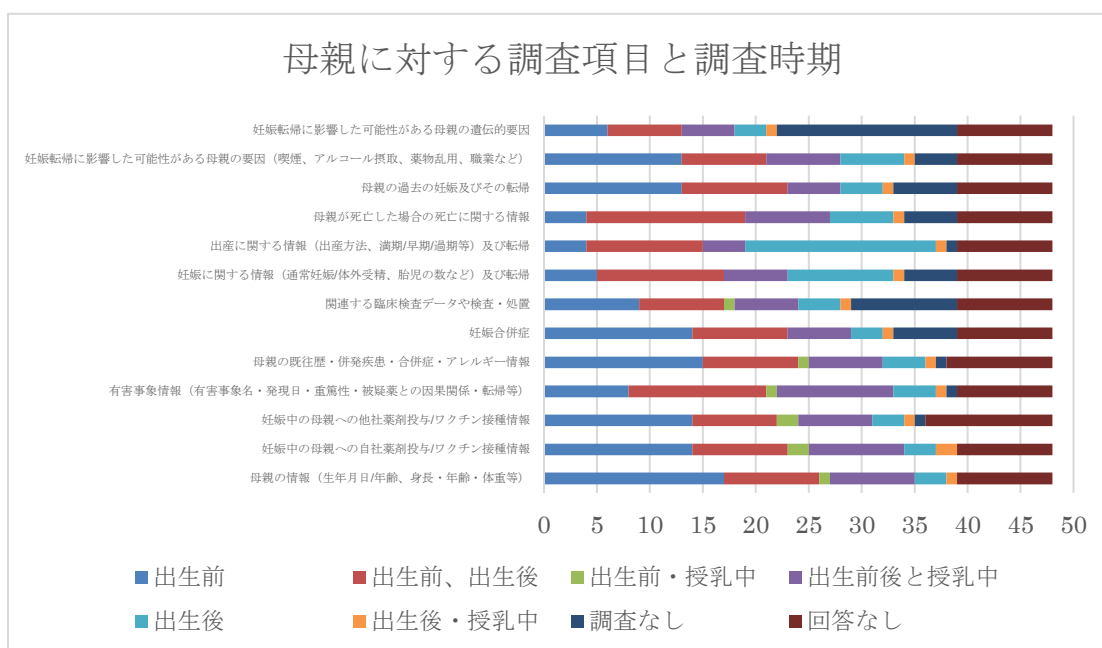


図 3

母親に関する情報の収集状況

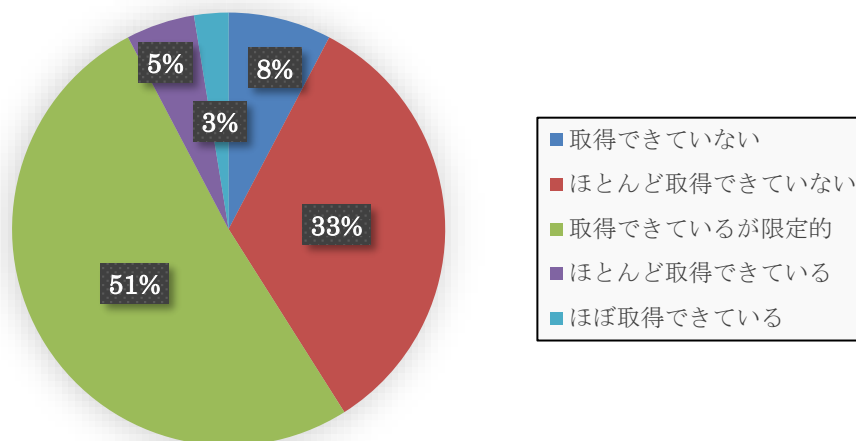


図 4

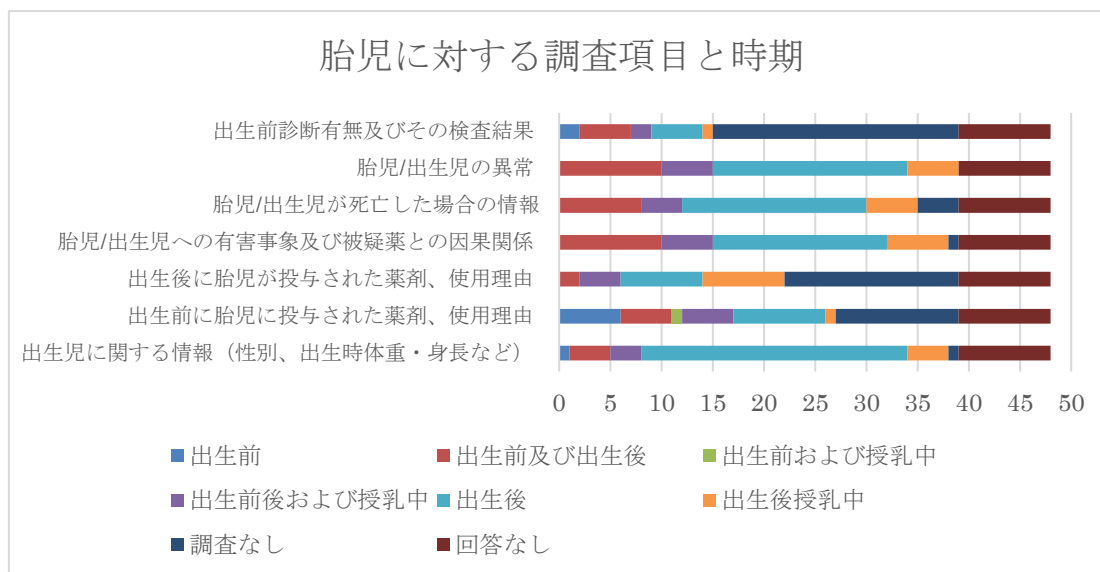


図 5

胎児/新生児に関する 情報の収集状況

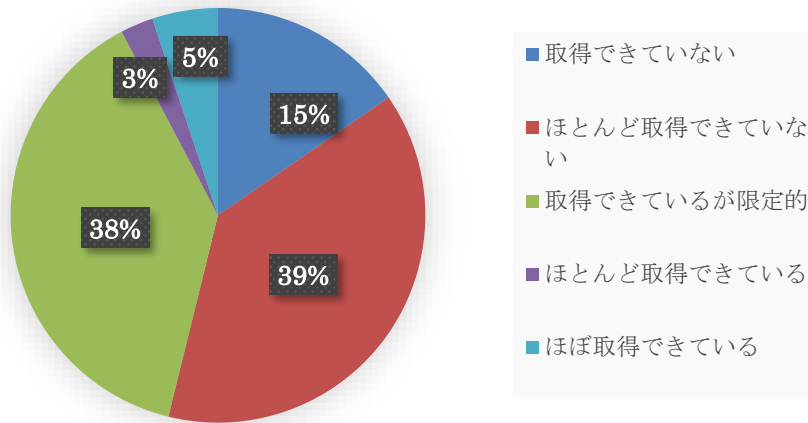


図 6

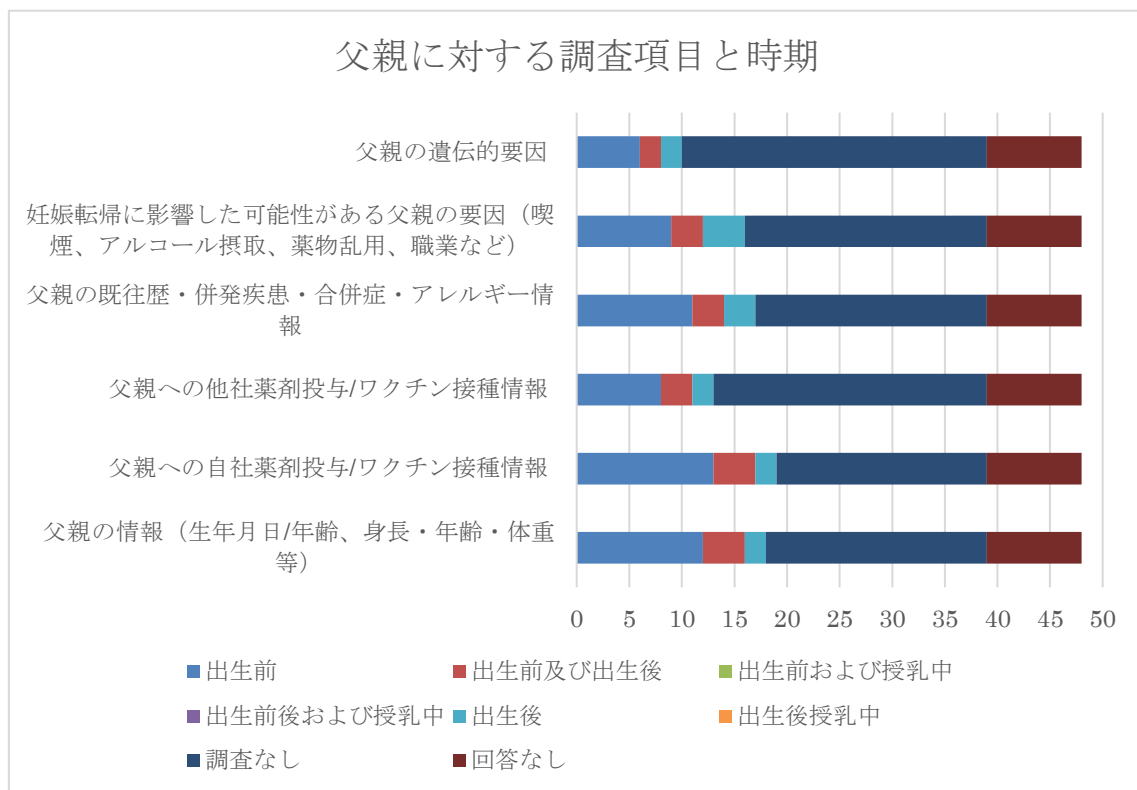


図 7

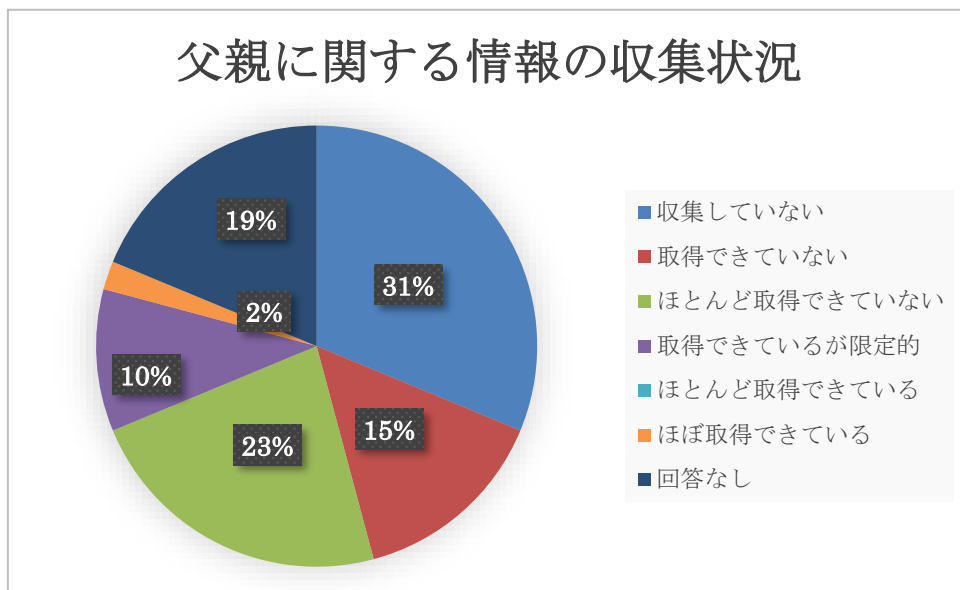


図 8

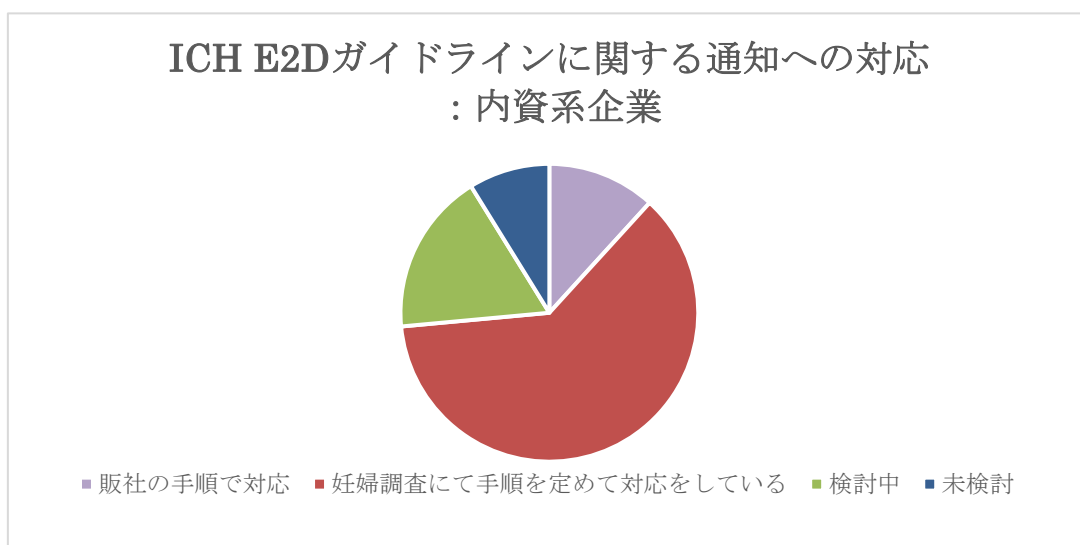


図 9 - 1

ICH E2Dガイドラインに関する通知への対応 ：外資系企業

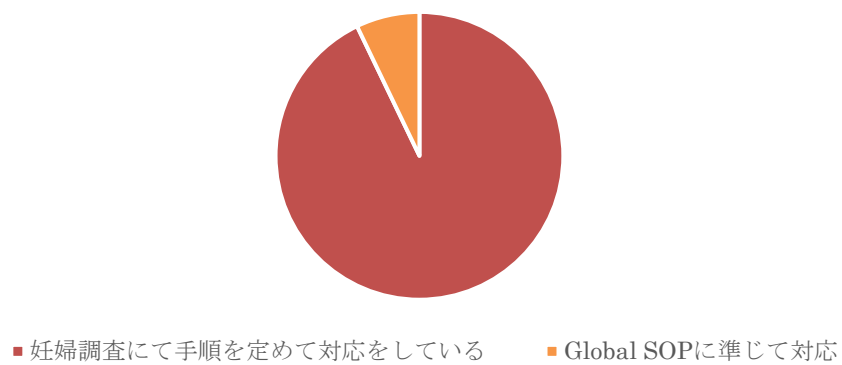


図 9 - 2

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収集及び情報提供の
在り方に関する研究」
分担研究報告書

市販後調査のルール 妊娠登録調査研究在り方

研究分担者 八鍬 奈穂 国立成育医療研究センター 妊娠と薬情報センター
研究協力者 木戸 啓司 米国研究製薬工業協会
研究協力者 沖 矩加 米国研究製薬工業協会

研究要旨

欧米での医薬品市販後の妊娠登録調査研究の状況を調査し、本邦において妊娠登録調査研究を推進するために必要な内容を探索的に確認した。欧米では、市販後の妊娠中の医薬品使用の安全性評価のひとつとして妊娠登録調査研究の実施がすすめられている。欧米において妊娠登録調査研究が実施される対象薬の選定基準についての情報は得られなかったが、米国、欧州ともに規制当局が関わり実施を推進していることが確認できた。また、ICHガイドラインにおいては、製薬企業は妊娠中の医薬品曝露例の追跡方法の手順を定めておくこととされている。これらから、本邦においても、市販後の妊娠中曝露例を追跡できるよう、規制当局、製薬企業が協働した妊娠登録調査研究の仕組みを整備する必要があると考えられた。欧米での状況を参考に、本邦独自の実現可能な妊娠登録調査研究を整備し、市販後の安全性評価の情報源のひとつとして構築する必要がある。

A. 研究目的

欧米での医薬品市販後の妊娠登録調査研究の状況を調査し、本邦において妊娠登録調査研究を推進するために必要な内容を探索的に確認することを目的とした。

(倫理面への配慮)

ウェブサイトによる公表内容の精査とそれに基づく議論による研究のため、個人の同意取得等は要しなかった。

B. 研究方法

日本製薬団体連合会の協力を得て、U.S. Food and Drug Administration (FDA)、European Medicines Agency (EMA)、厚生労働省のウェブサイトから妊娠登録調査研究に関する内容を調査し、確認を実施した。

C. 研究結果

米国での妊娠登録調査研究の現状

2007 年の FDA 改正法 (Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007) ¹⁾第 505 条 (o) (3) ²⁾では、承認された処方薬、生物学的製剤について、特定の市販後研究や臨床試験の実

施を製薬企業へ要求することが許可される
との記載がされている。承認時点での既知
の重大なリスク、未知の重大なリスクを特
定するための研究や試験の実施を求めるこ
とができ、妊娠登録調査研究なども要求す
ることが可能な状況である。一方で、
FDAAA に対応するため、2008 年に FDA
は Sentinel Initiative を開始し、医薬品等
の安全性を評価する新しい方法の開発を目
指している。Sentinel Initiative には
Active Postmarket Risk Identification
and Analysis (ARIA) System が含まれ、
妊娠に関連した評価は 75 件報告されてい
る³⁾。

2019 年の FDA からの Postapproval
Pregnancy Safety Studies Guidance for
Industry⁴⁾では、妊娠登録調査研究につい
て、十分な登録数を達成するための課題が
あることや、妊娠中の医薬品の安全性を評
価するには妊娠登録調査研究のみでは不十
分であることを言及している。しかし、前
向きに情報を収集することが可能であるこ
とや、患者個々の詳細なデータを収集でき
ることから、市販後研究として重要である
ととらえられている。

2024 年 5 月 26 日時点では、172 の妊娠
登録調査研究がリストに記載されている⁵⁾。

2020 年の FDA からの Pregnancy,
Lactation, and Reproductive Potential:
Labeling for Human Prescription Drug
and Biological Products-Content and
Format⁶⁾では、妊婦への投与に関する
Labeling の記載について、IV. SPECIFIC
SUBSECTIONS 8.1 Pregnancy の項に
Pregnancy Exposure Registry の記載が要
求されている。Mother To Baby が主導し
て妊娠登録調査研究を設定している際は、

医療従事者や患者本人がアクセス可能な電
話番号や、メールアドレスが Pregnancy
Exposure Registry の項に記載されている⁷⁾。また、妊娠登録調査研究が実施され、
情報が集積されると、その内容が追記され
ている⁸⁾。

妊娠登録調査を実施する医薬品の選定に
関する情報は見つけることができなかった
が、FDA からは、登録調査の構築に関し
てガイドが公開されている⁹⁾。

欧州での妊娠登録調査研究の現状

Guideline on good pharmacovigilance
practices (GVP)¹⁰⁾では、妊娠登録調査研究
実施についての注意点が記載されており、
Guideline on registry-based studies で
は、患者登録は、特定の疾患、状態、また
は曝露によって定義される集団に関する均
一なデータを収集し、長期間にわたって追
跡する組織化されたシステムであり、医薬
品の安全性を監視する上で重要な役割を果
たすことができると記載されている¹¹⁾。

the Guide on Methodological Standards
in Pharmacoepidemiology Guidance on
methods for the evaluation of medicines
in pregnancy and breastfeeding¹²⁾では、
妊娠登録調査研究は、妊娠中の医薬品の影
響を評価するための最も一般的な調査方法
の一つとして認識されている。疾患に特化
した妊娠登録調査研究では、対照群が設定
可能であることや疾患そのものの影響も評
価することが可能であることが利点である
こと、医薬品ごとの妊娠登録調査研究で
は、情報収集に時間を要することや、妊娠
例すべてを調査できるわけではないこと等
の限界が記載されている。

EMA が提示している RISK
MANAGEMENT PLAN (RMP) のなか

には、妊婦への投与が禁忌の医薬品であっても、すべての妊娠を防ぐことは不可能であるため、妊娠・胎児への影響について定期的なファーマコビジランスや OTIS registry においてモニタリングすることが必要であることが記載されている医薬品もある¹³⁾。EMA の Web サイトでは、EU RMP のカテゴリーごとに実施されている研究を確認することができ、例えば、EU RMP Category 1（販売承認の条件として課せられる、義務的な追加の医薬品安全性監視活動）として、抗マラリア薬の Eurartesim®について Pregnancy Registry for Eurartesim が設定されている¹⁴⁾。また、Category 2（条件付き販売承認または例外的な状況下での販売承認の文脈における特定の義務として課せられる、義務的な追加の医薬品安全性監視活動）として、家族性高コレステロール血症治療薬 Lojuxta®について Global Lomitapide (Juxtapid and Lojuxta) Pregnancy Exposure Registry (PER)が設定されている¹⁵⁾。Lojuxta®(lomitapide)は EU では妊婦への投与は禁忌とされている¹⁶⁾。Category 3（必要な追加の医薬品安全性監視活動）として、多発性硬化症治療薬 Gilenya®について、The Multi-National Gilenya Pregnancy Exposure Registry in Multiple Sclerosis (Gilenya Pregnancy Registry)が設定されている¹⁷⁾。Gilenya®は EU では妊婦への投与は禁忌とされている¹⁸⁾。

妊娠登録調査を実施する医薬品の選定に関する情報は見つけることができなかったが、妊婦への投与が禁忌の医薬品であっても、規制当局側から妊娠登録調査を義務づけている医薬品がある現状を確認できた。

D. 考察

ICH E2E ガイドライン 医薬品リスク管理計画における、安全性検討事項では、「承認前の段階でどの集団について試験されなかったか、あるいは限定的にしか試験されなかったかを議論すべきであること、市場における医薬品の安全性の予測について、これが意味するところを明確に記載すべきである」とされており、検討すべき集団として妊婦が含まれている。

また、ICH E2D ガイドラインでは、妊娠中の曝露について、「製造販売業者は、自社の医薬品に胚／胎児が曝露されていた可能性がある場合、医療専門家又は一般使用者から得られた、そのような妊娠に関するすべての報告を追跡調査することが期待される。有効成分又はその代謝物の一つの半減期が長い場合には、胎児が曝露されたか否かを判断する際に、その点を考慮に入れるべきである（すなわち、妊娠期間の前に投与された医薬品についても考慮すべきである）。」とされている¹⁹⁾。

そして、ICH E2D ガイドラインに関する Q&A では、妊娠中の曝露について、「Q. 製造販売業者は、自社の医薬品に胚／胎児が曝露されていた可能性がある場合、医療専門家又は一般使用者から得られた、そのような妊娠に関するすべての報告を追跡調査することが期待される」とあるが、どのように対応すべきか？に対し、「A. 可能な限り、生まれた児に対する当該医薬品の影響の有無が確認できるよう、各社において、具体的な手順を定めておくこと。」と記載されている。

これらから、本邦においても、欧米の例を参考に、市販後の妊娠中曝露例を追跡できるよう、妊娠登録調査研究の仕組みを整備する必要があると考えられた。

欧米において妊娠登録調査研究が実施される対象薬の選定についての情報は得られなかったが、米国欧州ともに規制当局が関わり実施を推進していることが確認でき、規制当局との協働を検討する必要があると考えられた。

E. 結論

欧米での状況を参考に、本邦独自の実現可能な妊娠登録調査研究を整備し、市販後の安全性評価の情報源のひとつとして構築する必要がある。

F. 健康危険情報

総括報告書に記載

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

参考文献

¹ FDA webcite, Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007
<https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fda-act/food-and-drug-administration-amendments-act-fdaaa-2007>
² Guidance for Industry Postmarketing Studies and Clinical Trials — Implementation of Section 505(o)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act,
<https://www.fda.gov/media/131980/download>

³ Assessing the ARIA System's Ability to Evaluate a Safety Concern,
<https://www.sentinelinitiative.org/studies/drugs/assessing-arias-ability-evaluate-safety-concern>

⁴ Postapproval Pregnancy Safety Studies Guidance for Industry,
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postapproval-pregnancy-safety-studies-guidance-industry>

⁵ List of Pregnancy Exposure Registries,
<https://www.fda.gov/consumers/pregnancy-exposure-registries/list-pregnancy-exposure-registries>

⁶ Pregnancy, Lactation, and Reproductive Potential: Labeling for

Human Prescription Drug and Biological Products-Content and Format,
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pregnancy-lactation-and-reproductive-potential-labeling-human-prescription-drug-and-biological>

⁷ KESIMPTA® (ofatumumab) Labeling. Revised: 4/2024

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/125326s079lbl.pdf

⁸ XOLAIR® (omalizumab) Labeling. Revised: 2/2024

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/103976s5245lbl.pdf

⁹ Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [Internet]. 4th edition.,

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562567/>

¹⁰ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) ,
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-product-or-population-specific-considerations-iii-pregnant-and-breastfeeding-women_en.pdf

¹¹ Guideline on registry-based studies,
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en.pdf-0

¹² Annex 2 to the Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology
Guidance on methods for the evaluation

of medicines in pregnancy and breastfeeding (2nd Edition),
https://encepp.europa.eu/document/download/51d343d5-cd71-4e9b-a455-235d8a03ccba_en?filename=methodologicalGuideAnnex2.pdf

¹³ TOFACITINIB RISK MANAGEMENT PLAN. Date of final sign off: 25 September 2023.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/xeljanz-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf

¹⁴ Pregnancy Registry for Eurartesim,
<https://catalogues.ema.europa.eu/node/1997/administrative-details>

¹⁵ Global Lomitapide (Juxtapid and Lojuxta) Pregnancy Exposure Registry (PER),
<https://catalogues.ema.europa.eu/node/1526/administrative-details>

¹⁶ Lojuxta®(lomitapide)SmPC,
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lojuxta>

¹⁷ The Multi-National Gilenya Pregnancy Exposure Registry in Multiple Sclerosis (Gilenya Pregnancy Registry),
<https://catalogues.ema.europa.eu/node/3387/administrative-details>

¹⁸ Gilenya®SmPC,
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gilenya>

¹⁹ 承認後の安全性情報の取扱い :
緊急報告のための用語の定義と報告の基準
について

<https://www.pmda.go.jp/files/000156940.pdf>

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
濱田洋実	女性ホルモン製剤、子宮用剤	伊豆津宏二，今井 靖， 桑名正隆，寺田智祐	今日の治療薬 2024年版	南江堂	東京	2024	447-466
濱田洋実	妊婦・授乳婦へ投与する際の注 意点	伊豆津宏二，今井 靖， 桑名正隆，寺田智祐	今日の治療薬 2024年版	南江堂	東京	2024	1196- 1197
濱田洋実	添付文書情報の捉え方	伊藤真也，村島温子，鈴 木利人	向精神薬と妊 娠・授乳 改 訂3版	南山堂	東京	2023	18-26
佐瀬 一洋	腫瘍循環器の未来	小室 一成 (監) 日本腫瘍 循環器学会 (編)	腫瘍循環器診 療 実践ト レーニング	メジカル ビュー社	東京	2024	109
伊藤直樹	薬剤の母乳への移行性と乳児に 与える影響. 母乳育児のメリッ ト.	伊藤真也，村島温子，鈴 木利人	向精神薬と妊 娠・授乳 改 訂3版	南山堂	東京	2023	7-17
後藤美賀子	妊娠とくすり	福井 次矢，高木 誠， 小室 一成	今日の治療指針	医学書院	東京	2024	1378- 1379
後藤美賀子	母性内科領域の基礎知識	伊藤真也，村島温子，鈴 木利人	向精神薬と妊 娠・授乳	南山堂	東京	2023	37

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
Murashima A, Kaneko K, Oguro H, Mori Y, Goto M, Mishima S, Anzai T, Takahashi K	Pregnancy-related issues from the perspective of patients with inflammatory rheumatic diseases - Results from a survey of the members of the National Association for Inflammatory Rheumatic Diseases.	Mod Rheumatol.	2024 Mar 5:roae017. doi: 10.1093/mr/ roae017.	Online ahead of print.	2024
Saito J, Yakuwa N, Hosokawa Y, Hamada H, Suzuki T, Sago H, Kaneko K, Yamatani A, Murashima A	Establishment of a measurement system to evaluate breast milk transfer of biological agents using dry filter paper: a multi- institutional study.	Br J Clin Pharmacol.	90(1)	146-157	2024
Yakuwa N, Murashima A, Miyazaki S	Investigation on the accumulation of background and pregnancy outcome information on cases consulted by the Japan Drug Information Institute in Pregnancy.	Congenit Anom (Kyoto)	64(1)	6-16	2024

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Usuda M, Jwa SC, Goto M, Kobayashi M, Nagano H, Yakuwa N, Yamane R, Murashima A, Makabe H	Risk of major birth defects after first-trimester exposure to carbocisteine and ambroxol: A multicenter prospective cohort study using counseling data for drug safety during pregnancy.	Congenit Anom (Kyoto)	64(3)	91-98	2024
Isojima S, Yajima N, Yanai R, Miura Y, Fukuma S, Kaneko K, Fujio K, Oku K, Matsushita M, Miyamae T, Wada T, Tanaka Y, Kaneko Y, Nakajima A, Murashima A	Physician approval for pregnancy in patients with SLE showing only serological activity: A vignette survey study.	Mod Rheumatol.	34(3)	509-514	2024
Kaneko K, Tsutsumi S, Fujita D, Sugiura-Ogasawara M, Mitsuda N, Matsubara K, Atsumi T, Inoue E, Takimoto T, Murashima A	Intravenous immunoglobulin treatment for obstetric antiphospholipid syndrome refractory to conventional therapy: a single-arm and open-labelled multicentre clinical trial.	Mod Rheumatol.	34(3)	515-522	2024
Fujioka I, Murashima A	Pharmacokinetic and Safety Evaluation During Pregnancy and Lactation.	Brain Nerve.	75(9)	993-998	2023
Tanaka Y, Murashima A, Atsumi T, Dobashi H, Murakawa Y, Momohara S, Kawaguchi H, Tanigaki S, Makino S, Saito S	The management of women of childbearing age with rheumatoid arthritis: an expert report.	Expert Rev Clin Immunol.	9(6)	655-669	2023
Tsurane K, Kaneko K, Yoshida K, Tanaka R, Sago H, Murashima A	Initiation of hydroxychloroquine therapy during pregnancy can cause adverse effects and alter pregnancy outcomes: a case of acute generalized exanthematous pustulosis induced by hydroxychloroquine in a patient with systemic lupus erythematosus.	Mod Rheumatol Case Rep.	7(2)	,373-377	2023
Kawahito Y, Morinobu A, Kaneko Y, Kohno M, Hirata S, Kishimoto M, Seto Y, Sugihara T, Tanaka E, Ito H, Kojima T, Matsushita I, Nishida K, Mori M, Murashima A, Yamanaka H, Nakayama T, Kojima M, Harigai M	Drug Treatment Algorithm and Recommendations from the 2020 update of the Japan College of Rheumatology Clinical Practice Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis- Secondary Publication.	Mod Rheumatol.	33(1)	21-35	2023
Sase K, Mukai M, Fujiwara Y	Clinical Practice Guidelines in Cardio-Oncology: A Sea of Opportunity	JACC CardioOncology	5 (1)	145-148	2023

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Furukawa A, Tamura Y, Taniguchi H, Kawamura A, Nagase S, Hayashi A, Tada Y, Sase K, Hatake K	Prospective screening for myocarditis in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors	J Cardiol	81 (1)	63-37	2023
Kataoka Y, Yasuda S, Asaumi Y, Honda S, Noguchi T, Miyamoto Y, Sase K, Iwahashi N, Kawamura T, Kosuge M, Kimura K, Takamisawa I, Iwanaga Y, Miyazaki S.	Long-term effects of lowering postprandial glucose level on cardiovascular outcomes in early-stage diabetic patients with coronary artery disease: 10-year post-trial follow-up analysis of the DIANA study	J Diabetes Complications	37 (5)	108469	2023
Merseburger AS, Bakshi G, Chen DY, Chiong E, Jabbour M, Joung JY, Lai AY, Lawrentschuk N, Le TA, Ng CF, Ng CT, Ong TA, Pang JS, Rabah DM, Ragavan N, Sase K, Suzuki H, Teo MMH, Uemura H, Woo HH.	Cardiovascular disease risk assessment and multidisciplinary care in prostate cancer treatment with ADT: recommendations from the APMA PCCV expert network	World J Urol	42 (1)	156	2024
佐瀬 一洋	腫瘍循環器学の歩み 診療ガイドラインが示すエビデンス・ギャップと今後の課題	医学のあゆみ	287 (8)	556-560	2023
佐瀬 一洋	腫瘍循環器学 新たな学際領域の課題と今後の取り組み 国内外の腫瘍循環器学診療ガイドラインに示されたエビデンス・ギャップ	日本癌学会総会記事	82	1752	2023
佐瀬 一洋	腫瘍循環器学診療ガイドラインにおけるがん治療関連心血管毒性(CTR-CVT)の新しい定義とがん関連血栓塞栓症(CAT)	日本脳神経超音波学会総会・日本栓子検出と治療学会 抄録集	42	71	2023
藤岡 泉, 大津 洋, 米本 直裕, 佐瀬 一洋, 村島 温子	分娩前後の降圧薬処方実態と周産期予後 Cardio-Obstetrics における リアル・ワールド・データ研究	日本周産期・新生児医学会雑誌(1348-964X)	59 (suppl 1)	390	2023
佐瀬 一洋	がん治療関連心血管毒性(CTR-CVT)の定義と腫瘍循環器学診療ガイドライン	腫瘍内科(1881-6568)	32 (1)	86-91	2023
佐瀬 一洋、木田 圭亮、志賀 太郎	腫瘍循環器学の新しい診療ガイドラインと今後の課題	循環器ジャーナル(2432-3292)	71 (1)	122-127	2023
佐瀬 一洋	腫瘍循環器リハビリテーション (CORE)	エキスパートナース	39 (1)	71-73	2023

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
後藤美賀子	各種診療ガイドラインにみる挙児希望女性の合併症・併存疾患の取り扱い-プレコンセプションから妊娠・出産まで。	産婦人科の実際	72	387-391	2023

令和 6 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 国立成育医療研究センター
理事長
氏 名 五十嵐 隆

次の職員の令和 5 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収集及び情報提供の在り方に関する研究 (23KC2002)
3. 研究者名 (所属部署・職名) 妊娠と薬情報センター・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☐	国立成育医療研究センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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) 未審査の場合は、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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 6 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 学 長

氏 名 永 田 恭 介

次の職員の令和 5 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収集及び情報提供の在り方に関する研究 (23KC2002)

3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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：)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※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) 未審査の場合は、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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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

機関名 順天堂大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 代田 浩之

次の職員の令和5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収集及び
情報提供の在り方に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・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		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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) 未審査の場合は、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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 6 年 3 月 31 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 5 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収集及び情報提供の在り方に関する研究 (23KC2002)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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：)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 6 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 国立成育医療研究センター
理事長
氏 名 五十嵐 隆

次の職員の令和 5 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収集及び情報提供の在り方に関する研究 (23KC2002)
3. 研究者名 (所属部署・職名) 妊娠と薬情報センター・非常勤医師
(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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☐	国立成育医療研究センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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

機関名 国立研究開発法人
所属研究機関長 職 名 国立成育医療研究センター
理事
氏 名 五十嵐 隆

次の職員の令和 5 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収集及び情報提供の在り方に関する研究 (23KC2002)
3. 研究者名 (所属部署・職名) 妊娠と薬情報センター・薬剤師
(氏名・フリガナ) 八鍬 奈穂・ヤクワナホ

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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☐	国立成育医療研究センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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) 未審査の場合は、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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。