

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いことを考慮して、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

デー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。これらの中で、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、ペニシリン、セファロsporinなどの抗生物質、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ても、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

