

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 齋藤良行 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を期待される。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、メトクロプ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き、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。ただ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ことが期待される。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られる。

## 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考える。

## 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	相談事年齢	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	dlivr_hist	過去出産回数	float64	数字	
11	comment	コメント	object	テキスト	
12	last_menstr	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	dlivr_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「23」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「23」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。疾患有無があつて、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_hb	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	dliwr_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	dliwr_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※各データセットことに違

※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、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。

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。