

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
総括研究報告書

妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方の研究

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

研究要旨

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

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

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

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

研究分担者

林 昌洋

国家公務員共済組合連合会虎の門病院
治験臨床研究部/薬剤部 薬事専門役

濱田 洋実

国立大学法人筑波大学 医学医療系総合
周産期医学 教授

中山 健夫

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

佐瀬 一洋

順天堂大学大学院 医学研究科 臨床薬
理学 教授

伊藤 直樹

帝京大学医学部小児科学講座 講師

高橋 邦彦

東京医科歯科大学 M&D データ科学セン
ター 教授

登美 斉俊

慶應義塾大学薬学部薬剤学講座 教授

後藤美賀子

国立成育医療研究センター 妊娠と薬情
報センター 医師

A. 研究目的

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

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

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

B. 研究方法

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

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

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

妊娠中・授乳中の安全性に関する評価は

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

(倫理面への配慮)

疫学研究に関する倫理指針および臨床研究に関する倫理指針にのっとり施行した。

なお、本研究は、当施設の倫理委員会の承認を受けている。

平成 29 年 6 月 19 日 承認番号 1502

令和 2 年 6 月 25 日 同上 変更

C. 研究結果

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

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

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

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

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

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

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

D. 考察

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

日本周産期・新生児医学会に論文で発表した本研究で得られた成果は、今後産婦人

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

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

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

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

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

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

- Pract. 2020;8(10):3603-3604
- (3) Saito J, Yakuwa N, Sandaiji N, Kawasaki H, Kaneko K, Suzuki T, Yamatani A, Sago H, Murashima A: Esomeprazole During Pregnancy and Lactation: Esomeprazole Levels in Maternal Serum, Cord Blood, Breast Milk, and the Infant's Serum. Breastfeed Med. 2020;15(9):598-601
- (4) Saito J, Yakuwa N, Sasaki A, Kawasaki H, Suzuki T, Yamatani A, Sago H, Murashima A: Emedastine During Pregnancy and Lactation: Emedastine Levels in Maternal Serum, Cord Blood, Breast Milk, and Neonatal Serum. Breastfeed Med. 2020;15(12):809-812 doi: 10.1089/bfm.2020.0249.
- (5) Saito J, Yakuwa N, Sandaiji N, Yagishita S, Kawasaki H, Suzuki T, Ozawa K, Kamura S, Yamatani A, Wada S, Sago H, Murashima A: Ebastine during pregnancy and lactation in a patient with chronic urticaria: ebastine and carebastine levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(9):e496-e497
- (6) Saito J, Yakuwa N, Ishizuka T, Goto M, Yamatani A, Murashima A: Belimumab Concentrations in Maternal Serum and Breast Milk During Breastfeeding and the Safety Assessment of the Infant: A Case Study. Breastfeed Med. 2020;15(7):475-477
- (7) Wada YS, Hama I, Goto M, Ito Y, Murashima A: Long-term physical and neurodevelopmental outcomes after antenatal betamethasone administration for congenital heart block prevention. J Matern Fetal Neonatal Med. doi: 10.1080/14767058.2020.1849089. Online ahead of print.
- (8) 村島温子：薬物療法中の女性のプレコンセプションケア。産科と婦人科 2020；87：922-926
- (9) 八鍬奈穂，村島温子：妊娠中のがん治療薬の影響。周産期医学 2020；50：1545-1552
- (10) 後藤美賀子，村島温子：膠原病患者のプレコンセプションケア。産婦人科の実際 2020；69:1637-1644
2. 学会発表
- (1) 中島 研，八鍬奈穂，村島温子：【教育シンポジウム1】新型コロナウイルスに対して有効性が期待される医薬品の催奇形性を考える 妊娠中のファビピラビル使用。第60回日本先天異常学会学術集会，WEB開催，2020.7.12
- (2) 三島就子，金子佳代子，河合利尚，河野千慧，高井千夏，後藤美賀子，川上美里，村島温子：Etanercept (ETN) や Certolizumab pegol (CZP) への胎内曝露による、児の生後の免疫能に関する検討。第64回日本リウマチ学会総会・学術集会，WEB開催（オンデマンド形式），2020.8.17-9.15
- (3) 河野千慧，金子佳代子，高井千夏，川

- 上美里, 後藤美賀子, 村島温子, 中島裕史: 免疫抑制剤の胎内曝露と出生児のアレルギー疾患発症との関連に関する検討. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会, WEB開催(オンデマンド形式), 2020.8.17-9.15
- (4) 後藤美賀子, 村島温子: メトトレキサートを内服する男性のパートナーが妊娠を考える場合に休薬は必要か?. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会, WEB開催(オンデマンド形式), 2020.8.17-9.15

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他