

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

妊娠使用薬剤の児への影響に関する市販後調査の在り方

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	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

医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令では、医薬品の製造販売後に、医薬品の製造販売業者等が医薬品の品質、有効性、安全性に関する情報の収集、検出、確認又は検証のために行う調査について定めている。一方、諸外国では、妊娠期の薬物使用に関するレジストリが構築されている場合があるが、本邦では限られている。多くの妊娠服薬レジストリが稼働している米国の状況を、Food and Drug Administration ホームページ、‘List of pregnancy Exposure Registries’より抽出し解析することとした。

このリストには米国で稼働している 144 の Pregnancy Registry が確認できた。このうち製薬企業は約 3 分の 1 に相当する 49 件(34.0%)の妊娠服薬レジストリの母体となっていた。なお、実際の運営は製薬企業自体が担当するだけでなく CRO が担当するものが散見された。我が国の RMP に相当する REMS の一環として Pregnancy Registry が構築されている医薬品が 1 成分 3 件認められた。最も多い 63 種(43.8%)の妊娠服薬レジストリの母体となる団体として Massachusetts General Hospital と Harvard Medical School が共同で運営する National Pregnancy Registry が確認できた。非定型抗精神病薬、抗うつ薬、ADHD 治療薬を中心とした後発医薬品が発売されている医薬品を含めた妊娠服薬レジストリを稼働させている。次いで多い 20 種(13.9%)の医薬品の妊娠服薬レジストリの母体となる組織として、Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) があげられる。

うしたレジストリから得られる情報とその解析結果は、妊娠期の薬物療法に関する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の充実につながる可能性が考えられ、我が国でも何らかの取り組みが必要と考えられた。

A. 研究目的

医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令では、医薬品の製造販売後に、医薬品の製造販売業者等が医薬品の品質、有効性、安全性に関する情報の収集、検出、確認又は検証のために行う調査について定めている。妊婦に使用する薬剤については、特定使用成績調査があるが、偶発妊娠を含む妊婦使用による胎児曝露例を登録し解析する Pregnancy Registry に相当する概念は認められない。

一方、諸外国では、妊娠期の薬物使用に関する Pregnancy Registry が構築されている場合がある。

Food and Drug Administration(以下、FDA)は、2002 年に Center for Drug Evaluation and Research (以下、CDER) と Center for Biologics Evaluation and Research (以下、CBER)の連名で

‘Establishing Pregnancy Exposure Registries’ と題した、製薬企業向けのガイドラインを公表している。このガイドラインは、観察研究のデザイン、実施、解釈に関する考え方を示し、合わせてレジストリをデザインする時には、薬理学、発生学、奇形学、産科学、小児科学、臨床遺伝学、疫学の分野の専門家からアドバイスを受けるよう推奨している。こうしたガイドラインの公表が製薬企業あるいは実地の医療従事者にどのような影響を及ぼしているか確認する目的で、FDA ホームページ、‘List of pregnancy Exposure Registries’ のデータを評価することとした。

B. 研究方法

Pregnancy Registry が稼働している米国の状況を、Food and Drug Administration

ホームページ(下記 URL)、‘List of pregnancy Exposure Registries’ より抽出し解析することとした。

<https://www.fda.gov/science-research/ womens-health-research/list-pregnancy-exposure-registries>

抽出結果は、Pregnancy Registry を運営する組織ごとに分類し、対象となる薬剤についての傾向を調査することとした。

合わせて、多くの Pregnancy Registry を運営する組織から妊婦曝露例が出産した児に関する疫学研究が論文報告されているか、PubMed を用いて調査した。検索のキーワードとしては、Pregnancy Registry の対象となる医薬品名ではなく、Registry の名称とした。

レジストリが論文化されているものについて、アウトカムの評価に医療者がどのように関わっているかについても調査した。

なお、本研究は FDA ホームページに公開された情報を研究対象としており、診療録等の個人情報を扱う人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針の対象には該当しない。

C. 研究結果

Food and Drug Administration ホームページ ‘List of pregnancy Exposure Registries’ には、144 件の妊婦曝露例レジストリが収載されていた(資料 1)。

Massachusetts General Hospital と Harvard Medical School が運営する、National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics が 63 医薬品と最も多くの医薬品を対象とした Pregnancy Registry を運営していた。

National Pregnancy Registry for

Atypical Antipsychotics は、以下の 4 つの pregnancy Exposure Registries を統合する形で運営されていた。

- ① National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics
- ② National Pregnancy Registry for Antidepressants (NPRAD)
- ③ National Pregnancy Registry for ADHD
- ④ National Pregnancy Registry for Sedative Hypnotics and Other Sleep Medications

Pregnancy Registry 対象薬剤は、非定型抗精神病薬。抗うつ薬、ADHD 治療薬など、精神神経系の医薬品で、(表 1) に示した aripiprazole から Olanzapine までの 63 医薬品であった。

次に、北米大陸の催奇形情報提供施設を中心とした Organization of Teratology Information Specialists(以下、OTIS)が運営する Pregnancy Registry が 20 件の医薬品を対象として調査を実施していた。

OTIS は、以下の 3 つの pregnancy Exposure Registries を統合する形で運営されていた。

- ① OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Study
 - ② OTIS Exposure Registry and Diseases in Pregnancy Study
 - ③ OTIS Vaccines and Medications in Pregnancy Surveillance Study (VAMPSS)
- 製薬企業は、各社の合計で 49 医薬品の pregnancy Exposure Registries を運営していた。

Massachusetts General Hospital を母体とした、The North American AED Pregnancy Registry は、eslicarbazepine、cannabidiol、fenfluramine、pregabalin、に加えて、Multiple Drugs AED として Antiepileptic Drug の Pregnancy Registry を運営していた。

Eli Lilly and Company、AbbVie Inc.

Amgen Inc.、GlaxoSmithKline、Novartis、Teva Pharmaceutical など製造販売元である製薬企業が運営するものに加えて、IQVIA、PPD などの製薬企業の委託を受け Contract Research Organization が運営の実務を担う pregnancy Exposure Registries も散見された。

144 件の妊娠曝露例レジストリのうち、Cellcept、Myfortic、Mycophenolate の 3 レジストリについては、我が国の医薬品リスク管理計画(以下、RMP)に相当する米国の REMS 制度に則って実施する pregnancy Exposure Registries であった。

多くの pregnancy Exposure Registries を運営する「National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics」を検索語として PubMed を調査したところ、(資料 2)に要旨をまとめた 8 件の論文が確認された。

アリピプラゾールへ妊娠第 1 三半期に曝露した女性が出産した児 158 人と、非曝露の出生児 690 人を比較してアリピプラゾールへの妊娠第 1 三半期の曝露による大奇形のリスクは、対照群と比較して統計学的に有意ではないことを報告している。

この他、レジストリデータを活用して、第二世代の抗精神病薬 (SGA) と、妊娠期の糖尿病を発症するリスクに関する検討結果も報告されている。この研究では、SGA に曝露されなかった精神病の女性と比較して、妊娠前に糖尿病を合併していない SGA を使用した女性の妊娠中の SGA への曝露に関連する妊娠糖尿病のリスクの増加は示唆されなかったと報告されていた。

「OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Study」を検索語として PubMed を調査したところ、(資料 3)に要旨をまとめた 6 件の論文が確認された。

これらの研究では、疾患があり薬剤を使用した妊婦群と、疾患があり薬剤を使用しなかった妊婦群、疾患に罹患してお

らず医薬品も使用していない健常妊婦群の比較がなされているのがレジストリの特徴となっている。

対象となる女性とその乳児は、産後1年間、母親へのインタビュー、医療記録の要旨作成、および身体検査で追跡されました。研究結果は、先天性大奇形、小奇形、自然流産、早産、出生前および出生後の成長不全、重篤または日和見感染症および悪性腫瘍について解析された。

レジストリのアウトカムの評価に研究者がどのように関わっているかについても調査した。

National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics の研究チームは、結果データについて、産科、分娩、出産、および小児の医療記録の系統的レビューを通じても取得しており、一次および二次転帰に関する情報を一次研究コーディネーターおよび上級研究医師によって医療記録から抽出していることが確認された。奇形が認められた場合、小児医療記録を編集し薬物曝露を盲検化して、訓練を受けた異形学者に送られ奇形の存在を確認していた。

OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Study の研究チームは、結果データについて、母親の面接、産婦人科医、リウマチ専門医または消化器病専門医、小児科医、および分娩病院から得られた医療記録、および該当する場合は病理学報告によって収集されたことが記されている。

データは各妊娠の転帰状況(出生、死産、自然流産、選択的流産)、転帰時の在胎週数、出産方法、乳児の性別と数、出生時体重、体長、頭囲、および存在または生後1年までに検出された先天性大奇形有無などについて医療記録のレビューによって確認され

ている。先天性の大奇形は、共同研究者である先天性欠陥の専門家によってレビューされ、最終的な分類は、米国疾病管理予防センターのメトロポリタンアトランタ先天性欠陥プログラムコーディングシステムを使用して行われていた。

D. 考察

妊婦が使用した医薬品の安全性は、母体に対する評価に加えて、胎児に対する評価が必要となる。しかし、胎児への安全性が確立していない段階の治験においては、倫理的配慮のもと、妊婦は除外対象とされていて、製造承認を取得して新薬として発売される時点では、胎児への安全性が確立していない医薬品が一般的である。

我が国では、医薬品の製造販売後として妊婦を対象とした特定使用成績調査が計画されたことがあるが、近年製薬企業のMR数が減少する中、こうした調査に依存することは、製薬企業にとっても、医療従事者にとっても情報収集の量と質への課題が存在するとの認識が広まっている。

米国FDAは、2002年にCDERとCBERの連名で‘Establishing Pregnancy Exposure Registries’と題した、ガイダンスを公表しPregnancy Registriesのひんしつを高める助言をしている。

この米国において、現時点で稼働しているPregnancy Registriesを‘List of pregnancy Exposure Registries’調査したところ、144件の妊婦曝露例レジストリが稼働していた。

製薬企業、アカデミア、医療従事者、行政、いずれの立場においても、質の高いPregnancy Exposure Registriesを普及さ

せる観点で、ガイダンスの存在が有用である可能性が考えられる。

144 件中、製薬企業が管理・運営する Pregnancy Exposure Registries が 49 件確認された。Pregnancy Registries は、我が国においても、特定使用成績調査に代わる有用な手段となる可能性が考えられた。なお、添付文書において妊婦禁忌として、リスク管理しているミコフェノール酸を主成分とする Cellcept 、 Myfortic 、 Mycophenolate の 3 薬剤について、先発医薬品を製造販売する製薬企業、後発医薬品の製造販売を行う製薬企業ともに、我が国の RMP に相当する REMS のもと Pregnancy Registries が実施されていることは、人における胎児毒性、催奇形性の評価に極めて有用と考えられた。

人曝露例においては、器官形成期の曝露であっても医薬品ごとに過敏期が異なる可能性が考えられること、動物を用いた生殖発生毒性試験と人治療量の論理的外挿はある程度可能だが、代謝の違いや排せつ臓器の違いなどを考慮した総合的な判断は、人曝露例の評価に勝るものはないことを考慮すると慎重なうえにも科学の重要性を認識した Pregnancy Registries 設計と考えられた。

FDA はガイダンスの中で Pregnancy Exposure Registries の利点について「医療専門家から入手した情報を使用する利点は、便利であることと費用があまりかからないことである。」と述べている。一方、「妊婦からインフォームドコンセントを得ることができ、出生前医療提供者と小児科医療提供者両者から医療記録を入手することができればより精度の高い情報が得られる」こ

とも強調している。

多くのレジストリ研究を運営している National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics の研究チーム、 OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Study の研究チームが、レジストリのアウトカムの評価について、それぞれの研究者がどのように関わっているかについて公表されている論文から調査した。医療従事者あるいは妊婦自身からのレジストリデータだけでなく、同意を得て治療中の疾患の主治医、産科医、小児科医の診療録を、スタディコーディネータや、研究担当医師、先天性の形態異常専門の形態学者が独立して評価していることが明らかとなった。

我が国においては、令和 4 年 4 月から、個人情報の保護に関する法令の一部改正が施行され、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ついても一部改正され施行されているが、レジストリに際して妊婦からインフォームドコンセントを取得し、診療録を確認し正確な研究が実施できる体制の確保が望ましいことが示唆されている。

この他、レジストリデータの活用は、子宮内で薬物に曝露された児の先天異常のリスク評価だけでなく、母体の管理に関する血糖値への影響、早産への影響、新生児の乳児血管腫リスクに関する母体疾患の影響など、複数の臨床的課題への回答を提供しうる研究手法である可能性が示されていると考えられる。

E. 結論

今回調査した米国では、144 件の Pregnancy Exposure Registries が稼働し

ており、妊婦を対象とした薬物療法のベネフィット・リスク評価に有用な情報の創出と解析研究に寄与していると考えられた。

我が国においても、質の高い *Pregnancy Exposure Registries* を普及させるには、行政の主導によるガイダンスの公開が望まれる。

Pregnancy Exposure Registries の運営主体としては、米国では製薬企業 49 件(34.0%)、医療機関・大学 63 件(43.8%)、アカデミア 20 件(13.9%)が関与していた。

これらの組織は、ホームページをもちらん様々な形で *Pregnancy Exposure Registries* への参加を促しているが、特筆すべきは研究に際して、妊婦からインフォームドコンセントを取得し、診療録を確認し正確な研究が実施できる体制の確保している点であり、レジストリ研究のたかい品質を保証しうる取り組みとなっている。

製薬企業が実施する *Pregnancy Exposure Registries* については、妊娠可能な年齢の女性が使用しうる医薬品を対象としており、市販後の適正使用情報の収集手法として、是非取り組む価値があると考えられた。

我が国においても、行政、製薬企業、医療機関、大学、学会などのステークホルダーの協力により、*Pregnancy Exposure Registries* が普及することが期待される。

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

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含) 特になし