

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・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  
「リアルワールドデータを用いたエビデンス創出の可能性」

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** 妊娠・授乳婦ではランダム化比較臨床試験(RCT)の実施が困難であり、リアル・ワールド・データ (RWD) の活用が期待されている。今年度の本分担研究では、米国のリアル・ワールド・エビデンス(RWE)という新概念を基に、POC研究としてRWD源としての保険請求データベースの信頼性と妥当性について検討した。

#### A. 研究目的

妊娠・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として、レギュラトリーサイエンス(RS)におけるリアル・ワールド・エビデンス(RWE)という新概念を参考に、リアル・ワールド・データ(RWD)を用いた解析を実施する。初年度の成果を踏まえて令和3年度は、RWD源としての保険請求データベースの信頼性・妥当性を踏まえ、POC研究を実践する。

#### B. 研究方法

- ・ RWDの信頼性: RWD源としての保険請求データベースの利点／欠点を実践的に検討する。
- ・ RWDの妥当性: 妊娠・授乳婦における臨床的課題(CQ)を検討し、POC研究を実践する。

#### (倫理面への配慮)

POC研究は連結不可能匿名化されたデータベースを基に実施する後ろ向き観察研究である。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に準拠し、各個人からの同意取得は不要である。（承認番号：順大医倫第2021007号, 2021年4月7日）。

#### C. 研究結果

妊娠中のうつ病は比較的治療が遅れている。しかし、出生前の抗うつ薬への曝露と新生児の転帰の関係については、依然として議論の余地がある。本レトロスペクティブコホート研究は、日本全国の請求データベースを使用した。2005年1月から2019年11月の間に生まれた114,359人の単胎児のデータを用いて、抗うつ剤への出生前曝露と新生児罹患率との関係を評価した。結果は以下の通り。出産前にうつ病の既往がある

母親2,892人のうち、出産後3ヶ月以内に処方を受けたのは352人（12.1%）（MP3）、受けなかったのは2,540人（非MP3）であることがわかった。の割合で傾向スコアマッチング（PSM）を行い、ロジスティック回帰を用いて算出した傾向スコア（MP3\_PSM [n=351] vs 非 MP3\_PSM [n=1,052]）と、出産前3ヶ月以内の母親の抗うつ薬の処方は、新生児集中治療室（NICU）への入院を含む新生児罹患指標と関連していた（15.7 vs. 9.1%，オッズ比（OR）1.9 [95%信頼区間（CI）：1.3-2.6]），新生児適応不全症候群（6.0 vs. 1.0, OR 6.6 [95% CI : 3.1-14.2]），一過性頻脈症候群（3.2%），一過性頻脈（15.7 vs 6.7%，OR2.6 [95%CI : 1.8-3.8]），メコニウム吸引症候群（3.1 vs 0.7%，OR4.8 [95%CI : 1.9-12.5]）であった。NICUでの長期滞在期間（15日以上）には有意差はなかった。制限事項 傾向マッチング後も交絡因子が残存する可能性がある。

**結論** 出産前3ヶ月以内の母親の抗うつ剤処方は、NICUへの入院の増加と関連していた。しかし、重症新生児罹患の絶対リスクは低かった。したがって、出生前うつ病とNICUの共同ケアが望まれる。

#### D. 考察

二年目の令和3年度は、初年度にレギュラトリーサイエンスの観点から検討した妊娠・授乳婦におけるRWDの必要性、信頼性、妥当性を踏まえ、RWDを活用したPOC研究として、アンメット・メディカル・ニーズに対する保険請求データベースを用いた研究を実践した。今後、抗うつ薬処方妊娠婦と新生児薬物離脱症候群(PNAS)、妊娠高血圧症候群(HDP)、および妊娠可能女性に対する抗リウマチ薬の処方状況等について原著論文を発表予定で

ある。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Ohtsu H, et al. JACC CardioOnc.2022; 4(1), 95-97.
- (2) Sase K. et al. Curr Treat Options Oncol.2021; 22(8-71), 1-19.
- (3) Minami H, et al. Cancer Sci. 2021; 112(7), 2563-2577.
- (4) 佐瀬一洋. Med Sci. Digest. 2021; 47(10), 517-520.

##### 2. 学会発表

- (1) Fujioka I., et al. 73<sup>rd</sup> Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. ISP-21-7. April 22, 2021.
- (2) Shimomura A., et al. San Antonio Breast Cancer Symposiu. P1-14-04. December 7, 2021.
- (3) Shimomura A., et al. 19<sup>th</sup> Japanese Society of Clinical Oncology. O4-1. February 17, 2022.

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 無
2. 実用新案登録 無
3. その他 無