

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

令和2年度の研究で把握した一般医療者や一般女性のニーズにあった情報提供の在り方について検討するために「医師・薬剤師・一般女性・関係団体などからなるワーキンググループを構成し、①若年者教育、②薬学部教育現場からの視点、③臨床現場の視点、④医師への啓発、の4つにわけ、全体会議2回を含む会議を開催し、それぞれの問題点と対策を検討し、教育・啓発のための資料を作成した。

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の2023年版における「妊娠・授乳と薬」関連の全5項目について、本研究班で得られた成果を十分に反映させた修正提案を行った。

本邦における市販後調査による妊婦・授乳婦における安全性評価の方法について検討する目的で、日米欧の規制当局により作成された妊婦の市販後調査の方法についてまとめた。さらに、本邦において今後妊娠レジストリ研究を推進していくための参考とするため、FDAのWebサイトをもとに米国における妊娠レジストリ研究の現状を調査した。

妊娠中の薬剤の安全性情報の構築の項目については、妊娠と薬情報センター独自の症例データベース、ないしは虎の門病院との統合データベースを用いて、非定型抗精神病薬、トリプタン製剤、ロイコトリエン受容体拮抗薬について解析し、その結果を英文誌に発表した。また、妊婦・授乳婦におけるリアルワールドデータ(RWD)源のひとつである保険請求データベースの信頼性、妥当性について、「出生前の抗うつ薬への曝露と新生児の転帰」というテーマで検討した結果が英文誌に受理され、当該分野においてもRWDを用いたエビデンスが創出できることを示した。

昨年度構築したメトホルミン胎盤透過の生理学的薬物動態モデルを基盤として、新たに非還流組織コンパートメントを追加し、より還流実験に即したモデル改良を行い、その妥当性を示すことができた。授乳婦の薬物治療における情報提供において特に問題となることが多い、向精神薬についての情報収集を行い、母乳栄養と抗精神薬治療の両立が可能であること、また、その意思決定には「Shared decision makingがキーワードとなっていること、多職種の保健医療従事者の共同が重要であることが認識されつつあることを確認した。また、6種類の薬剤の母乳中の濃度測定を行い、英文誌に発表した。

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を対象とした妊娠中・授乳中の医薬品の安全性に関する情報提供の在り方の研究では、令和2年度に行ったアンケート調査結果をもとに「医師・薬剤師・一般女性・関係団体などからなるワーキンググループ\*を構成し、①若年者教育、②薬学部教育現場からの視点、③臨床現場の視点、④医師への啓発、の4つにわけ、全体会議2回を含む会議を開催し、それぞれの問題点と対策を検討し、教育・啓発のための資料を作成した。

産科ガイドライン2023年版の「妊娠・授乳と薬」関連の全5項目について、本研究班で得られた成果を十分に反映させた修正提案を行った。

妊娠と薬情報センターの新規システムの開始に備え、「成育サマリ」を拠点病院ネットワークで共有するための整備を行った。

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、妊娠中の薬剤曝露情報収集ならびに安全性評価の取り組みについて調査し、まとめた。さらに、本邦において今後妊娠レジストリ研究を推進していくための参考とするため、FDAのWebサイトをもとに米国における妊娠レジストリ研究の現状を調査した。

妊娠と薬情報センターの相談症例データベース、ならびにAMED研究で結合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を用いて解析を実施し、本邦発のエビデンスの創出を継続した。レセプトデータなどの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について検討した。

妊娠中・授乳中の安全性に関する評価方

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を検討した。また昨年度構築したメトホルミン胎盤透過の生理学的薬物動態モデルを基盤として、新たに非還流組織コンパートメントを追加し、より還流実験に即したモデル改良を行った。構築したモデルでジゴキシンのF:M比を予測、既報のin vivo F:M比と比較した。授乳婦の薬物治療における情報提供において特に問題となることが多い、向精神薬に関する情報収集をおこない、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

ワーキンググループ①若年者教育のグループでは、高校の授業において学校薬剤師などが行う薬教育の中で提供可能な資料として動画の作成を行い、国立成育医療研究センターのホームページで閲覧・ダウンロード(許可制)をできるようにした。②薬学部教育現場からの視点では、薬学部の実態調査を行い、周産期領域における薬学教育に関する提言をまとめた。③臨床現場の視点を検討するグループでは、薬局の薬剤師と医師の説明の乖離による患者の混乱を解決するための薬局用のポスターを作成し、日本薬剤師会のホームページからダウンロ

ードできるようにした。日本歯科医師会の協力を得て、歯科医が処方することの多い薬剤の情報を盛り込んだ歯科医向けのポスターを作成し、日本歯科医師会、日本小児歯科学会のホームページからダウンロードできるようにした。④医師への啓発グループでは、初期研修医や総合診療科の医師への教育を目的として「妊娠と薬の基本的知識」に関する動画を作成し、ワーキンググループメンバーが管理する総合診療医育成のビデオオンデマンドサイトに掲載した。

産科ガイドライン 2023 年版の「妊娠・授乳と薬」関連の全 5 項目について、本研究班で得られた成果を十分に反映させた修正提案を行った。

約 500 薬剤の成育サマリの整備を行った。

妊娠中の薬剤曝露情報収集ならびに安全性評価の取り組みについての調査では、欧米の規制当局からは妊娠登録調査を推進するためのガイダンスが出されているが、日本から発出されている通知は自発報告のみであった。さらに、妊婦禁忌である薬剤は医薬品リスク管理計画 (RMP) 作成の対象外という状況であり、製薬会社がリスクを把握することの限界を認識する結果となった (資料参照)。

妊娠と薬情報センター症例データベース単独の解析で非定型抗精神病薬について、妊娠と薬情報センターと虎の門病院と結合したデータの解析で、トリプタン製剤とロイコトリエン受容体拮抗薬について、それぞれ生物統計スキルを駆使して安全性評価を行い、英文誌に発表した。

妊婦・授乳婦におけるリアルワールドデータ (RWD) 源のひとつである保険請求データベースの信頼性、妥当性について、「出生

前の抗うつ薬への曝露と新生児の転帰」というテーマで検討した結果が英文誌に受理された。

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基盤として、新たに非還流組織コンパートメントを追加したジゴキシンモデルが *in vivo* の報告値を適切に反映することができ、このモデルについても妥当性を示すことができた。授乳婦の向精神薬についての情報収集で、母乳栄養と抗精神薬治療の両立が可能であること、また、その意思決定には「Shared decision making がキーワードとなっていること、多職種の保健医療従事者の共同が重要であることが認識されつつあることを確認した。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、Ethyl loflazepate, Pravastatin, Hypnotics, Etizolam, Trazodone, Brotizolam の濃度測定結果を英文誌に発表した。

#### D. 考察

「医師・薬剤師・一般女性・関係団体などからなるワーキンググループを作り、①若年者教育、②薬学部教育現場からの視点、③臨床現場の視点、④医師への啓発、の 4 つに分かれて取り組んだことにより、それぞれの対象に届きやすい教育・啓発のための資料を作成できたと考えている。

欧米の規制当局により作成された、妊娠中の薬剤曝露の安全性情報収集方法としての妊娠登録のためのガイダンスをまとめ、FDA で進行中の妊娠登録研究の現状調査を

おこなったことで、今後の本邦における妊婦・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、数種類の薬剤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。これらの結果は妊婦服薬カウンセリングの根拠情報として貴重なものとなった。

妊婦・授乳婦におけるリアルワールドデータ (RWD) 源のひとつである保険請求データベースを用いて「出生前の抗うつ薬への曝露と新生児の転帰」というテーマで論文化できたことで、当該分野においても RWD を用いたエビデンスが創出できることを示せた。

トランスポーター発現情報を組み込んだ薬剤の胎盤透過の生理学的薬物動態モデルの妥当性を示すことができたことは、妊娠中の薬剤の安全性を薬物動態学に基づいて評価する方法を確立していく上で、重要な成果であった。薬物治療と母乳栄養に関する情報収集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教育資材を一般医療者や一般女性にリーチできるように作成したことで、この分野の啓発につながる成果が出せた。また妊娠中、授乳中の薬剤の安全性を評価する手法を発展させることができ、安全性情報の質向上に

つなげる可能性が示せた。

欧米の妊娠登録調査に関する基礎資料ができたことで、本邦における妊娠登録調査の指針を示す準備ができた。

### \*ワーキンググループメンバー

- ・小方 清和 (歯科医の立場から)
- ・小原 拓 (薬学教育者の立場から)
- ・川名三知代 (薬剤師の立場から)
- ・酒井 隆全 (薬学教育者の立場から)
- ・重見 大介 (情報発信者の立場から)  
(産婦人科医師)
- ・大黒 幸恵 (学校薬剤師の立場から)
- ・長津 雅則 (日本薬剤師会代表)
- ・西部沙緒里 (一般女性の立場から)
- ・長谷川潤一 (産婦人科医の立場から)
- ・安井 舞 (くすりの適正使用協議会)
- ・和足 孝之 (総合診療医の立場から)
- ・後藤美賀子 (妊娠と薬情報センター)
- ・藤岡 泉 (妊娠と薬情報センター)
- ・八鍬 奈穂 (妊娠と薬情報センター)

## 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) Yakuwa N, Takahashi K, Anzai T, Ito N, Goto M, Koinuma S, Uno C, Suzuki T, Watanabe O, Yamatani A, Murashima A. Pregnancy outcomes with exposure to second-generation antipsychotics during the first trimester. *Journal of Clinical Psychiatry*, Accepted 18 Jan 2022
- (2) Saito J, Tachibana Y, Wada YS, Kawasaki H, Yakuwa N, Suzuki T,

- Yamatani A, Sago H, Murashima A: Transfer of Ethyl Loflazepate Into Cord Blood, Breast Milk, and Infant's Serum: A Case Report. *J Clin Psychopharmacol.* 2022 Mar 28. doi: 10.1097/JCP.0000000000001551. Online ahead of print.
- (3) Yamaguchi Y, Yamada T, Goto M, Kawasaki H, Wada T, Ikeda-Sakai Y, Saito Y, Hayashi M, Tanaka S, Takahashi R, Nakayama T, Murashima A, Kosugi S: Analysis of triptan use during pregnancy in Japan: A case series. *Congenit Anom (Kyoto).* 2022, 62(2), 78-81
- (4) Saito J, Kaneko K, Abe S, Yakuwa N, Kawasaki H, Suzuki T, Yamatani A, Sago H, Murashima A: Pravastatin concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and neonatal serum during pregnancy and lactation: A case study. *J Clin Pharm Ther.* 2021 Dec 23. doi: 10.1111/jcpt.13590. Online ahead of print.
- (5) Saito J, Tachibana Y, Sano Wada Y, Kawasaki H, Miura Y, Oho M, Aoyagi K, Yakuwa N, Suzuki T, Yamatani A, Sago H, Murashima A: Presence of Hypnotics in the Cord Blood and Breast Milk, with No Adverse Effects in the Infant: A Case Report. *Breastfeed Med.* 2021 Dec 17. doi: 10.1089/bfm.2021.0321. Online ahead of print.
- (6) Murashima A, Yakuwa N, Koinuma S, Uno C, Takai C, Fujioka I, Goto M, Ito N, Watanabe O, Yamatani A: The advances in dealing with the safety of medicated drugs in pregnancy. *Glob Health Med.* 2021, 3(3), 175-179
- (7) Saito J, Ishii M, Mito A, Yakuwa N, Kawasaki H, Tachibana Y, Suzuki T, Yamatani A, Sago H, Murashima A: Etizolam levels in maternal serum, cord blood, and breast milk during pregnancy and lactation: A case report. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2021, 75(6), 211-212
- (8) Saito J, Yakuwa N, Kaneko K, Goto M, Kawasaki H, Hamamachi Y, Suzuki T, Sago H, Yamatani A, Murashima A: Tocilizumab drug levels during pregnancy and lactation: A woman who discontinued tocilizumab therapy until the end of the first trimester and resumed it after birth. *Obstet Med.* 2021, 14(4), 260-262
- (9) Saito J, Ishii M, Mito A, Yakuwa N, Kawasaki H, Tachibana Y, Suzuki T, Yamatani A, Sago H, Murashima A: Trazodone Levels in Maternal Serum, Cord Blood, Breast Milk, and Neonatal Serum. *Breastfeed Med.* 2021, 16(11), 922-925
- (10) Saito J, Ishii M, Miura Y, Yakuwa

N, Kawasaki H, Suzuki T, Yamatani A, Sago H, Tachibana Y, Murashima A: Brotizolam During Pregnancy and Lactation: Brotizolam Levels in Maternal Serum, Cord Blood, Breast Milk, and Neonatal Serum. Breastfeed Med. 2021,16(7),579-582

(11)Saito J, Mito A, Yakuwa N, Kaneko K, Kawasaki H, Suzuki T, Yamatani A, Sago H, Murashima A : Eplerenone levels in maternal serum, cord blood, and breast milk during pregnancy and lactation. Hypertens Res. 2021,44(7),879-881

## 2. 学会発表

- (1) 阿部早和子, 金子佳代子, 河合利尚, 村島温子: 免疫抑制薬の胎内曝露による児の生後の免疫能に関する検討. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会, ハイブリッド開催(神戸), 2021.4.26日~4.28
- (2) 三戸麻子, 高橋邦彦, 濱田洋実, 村島温子: 高血圧合併妊娠に対する降圧薬使用状況 内科と産科の傾向. 第9回日本高血圧学会臨床高血圧フォーラム, Web開催, 2021.5.15~5.16
- (3) 村島温子: 妊娠・授乳中の薬物治療. 第37回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会, ハイブリッド開催(大阪), 2021.11.27

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

## 【資料】

欧米の規制当局により作成された妊娠登録研究のためのガイダンスについて

古閑 晃 元レギュラトリーサイエンス財団参事

### 1. 米国におけるガイダンス（企業向け）

2002年に **Establishing Pregnancy Exposure Registries**（妊娠曝露登録制度の構築）と題する企業向けガイダンスを発行し、2015年にはこれまで添付文書における妊娠のリスク分類をA-D,Xの5段階としていたところを実際のデータを記述したうえで患者が妊娠レジストリへの登録を推奨するために電話番号を含める企業向けガイダンス<sup>1)</sup>を発行した。2019年にはその後の安全性評価の進展に伴って2002年のガイダンスをさらに発展させた **Postapproval Pregnancy Safety Studies**（承認後の妊娠安全性研究）ガイダンス案<sup>2)</sup>を発行した。このガイダンス案の目次は表1のとおり。

表1. 承認後の妊娠安全性研究：企業向けガイダンス案（2019年）

I. 序論
II. 背景
III. ファーマコビジランス・症例報告とケースシリーズ
IV. 妊娠レジストリ（登録）
A. 概要
B. 妊娠登録研究デザインの考慮事項
V. 補完的研究
A. 電子データソース
B. 人口集団ベースのサーベイランス及びナショナルレジストリ又は登録簿
C. 人口集団ベースのケースコントロール研究
付録 A: 収集すべきデータ要素のリスト

注) 大項目及び中項目のみを示す。

上述した2002年のガイダンスではI.序論、II.背景、III.「妊娠曝露登録制度とは」とあり、IV.以降は具体的な登録制度についての詳細が述べられていたのみであったが、2019年の改訂ガイダンス案ではIII.としてファーマコビジランス・症例報告とケースシリーズ、V.として補完的研究が新たに追加された点である。また、ガイダンス案にはIV.B.に妊娠登録研究構築のためのプロトコルや、付録A.には収集すべきデータ項目などの詳細が追加されている<sup>3)</sup>が、両ガイダンスとも妊娠レジストリ（登録）が主体となっている。

次に本ガイダンス案に述べられている妊娠曝露登録の長所と限界について表2.で述べる。

表 2. 妊娠曝露登録の長所と限界

長所	限界
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 妊娠中のまれな医薬品曝露の影響に関するデータ収集の効率的な方法</li> <li>● 入手までにタイムラグが生じる医療費請求データや電子健康記録の使用とは対照的に、新薬が市販されるとすぐに妊娠曝露登録を開始でき、リアルタイムデータの蓄積が可能</li> <li>・ 前向き登録では妊娠の転帰情報が得られる前に関心のある曝露の確認が可能</li> <li>・ 妊娠年齢、曝露量、投与回数、曝露期間、共変量の情報を含めて曝露が発生したのか、曝露時期の正確な情報を得ることができ、曝露の誤分類、思い出しバイアス、交絡因子を減らす。</li> <li>・ 出生後の結果を含む、妊娠及び幼児の様々な結果に関するデータ収集が可能。</li> <li>・ 新生児の身体検査データと、その母親の子孫の定期的な臨床評価を含むように設計が可能で、国際疾病分類コードに頼らずに、関心のある転帰に関する詳細な臨床情報にアクセス可能。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● まれな妊娠転帰に対する関連を検出するための統計的な力がわずかしかない。</li> <li>● 多くの妊娠曝露登録は、主に大奇形の全体的なリスクを評価するため目的としている。一般的ではない特定の奇形に対する影響は、見落とされる可能性がある。</li> <li>● 患者の組み入れと維持は困難であり、適切な比較グループの特定は常に実行可能ではない。</li> <li>● 妊娠曝露登録からのデータは、妊娠中に使用した医薬品の安全性を評価するだけでは不十分であり、結果を裏付けるには、後ろ向きコホート研究やケース・コントロール研究などの他の方法が必要。</li> </ul>

2022年2月7日時点でFDAホームページに掲載されている妊娠登録<sup>4)</sup>は145種類が掲載されており、内容としては医薬品曝露登録として個別の医薬品別、薬効群毎、疾患登録として精神疾患としてのうつ、ADHD やてんかん、自己免疫系疾患である慢性関節リウマチ、乾癬、SLE などである。実施主体は個別の医薬品曝露登録の場合は企業自らが、薬効群や疾患レジストリの場合は Massachusetts General Hospital や Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) などのアカデミアが多くを占める。これらの多くは承認時に2007年のFDA改正法により定められた市販後に実施が義務化された Post Marketing Requirement として企業に対して実施義務化されている。すなわち妊娠情報の収集の主体は承認後の医薬品安全性確保に責任を有する企業が責任をもって収集することとなっている。

## 2. EUにおけるガイドライン（企業向け）

EUでは自社製品の市販後安全性を監視、確保するための方策がEU Good Pharmacovigilance Practice(GVP)の多数のモジュールに詳細に定められている。このモジュールには医薬品全般に共通するファーマコビジランスプロセスをカバーするIからXVIと、製品または集団（妊産婦を含む）に特有の考慮事項をカバーするものが存在する。

医薬品の安全性評価活動の出発点は日本でも導入されている企業が作成する医薬品リスク管理計画（RMP）（EU GVP モジュールV）<sup>5)</sup>の作成がスタートとなるが、妊産婦に関する安全性情報の収集評価については「妊娠中および授乳中の女性に関する考慮事項」のモジュールとしてのガイドライン案<sup>6)</sup>が2019年12月に公表されている。

表3.に主要目次を示す。

表3. EU GVP 製品または集団に特有の考慮事項 III:妊娠中および授乳中の女性 目次

P.III.A. はじめに
P.III.B. 構造とプロセス
P.III.B.1. リスク管理計画
P.III.B.2. 副作用の管理・報告
P.III.B.3. 定期的安全性最新報告書
P.III.B.4. 承認後の安全性研究
P.III.B.4.1. 妊娠に伴う生理的変化に関する薬物動態研究
P.III.B.4.2. 疫学研究
P.III.B.4.2.1. 妊娠登録
P.III.B.4.2.2. 長期妊娠転帰
P.III.B.4.2.3. バイアスと交絡の扱い
P.III.B.4.3. 授乳期臨床研究
P.III.B.5. シグナル管理
P.III.B.6. 安全性コミュニケーション
P.III.B.7. リスク最小化対策
P.III. 付録1：妊娠中の曝露に関する情報収集のための質問表
P.III. 付録2：催奇形性を有する医薬品による治療中の妊娠検査と妊娠予防のための避妊法

なお、EUにおいては2005年に「妊娠中の医薬品曝露：承認後のデータの必要性」と題したガイドライン<sup>7)</sup>が公表されているが、上記のガイドライン案は米国と同様にさらに発展させたものである。いずれも日常の自発報告に加えて妊娠登録の重要性に焦点が当てられており、付録1.には「妊娠中の曝露に関する情報収集のための質問表」が詳細に示されている。

### 3. 欧米の妊娠登録ガイダンスより学ぶ日本での企業の役割について

日本においても自発報告制度は企業として薬機法に報告義務が定められており、妊娠曝露の有害な転帰としての催奇形性の報告は重要な情報源であることに違いはないが、特に催奇形性といった背景の比較的高い情報については自発報告の限界は大きい。以上のことから日本でも十分実現可能な企業が実施主体となる妊娠登録を今後は大いに発展させなければならない。日本における妊娠中の曝露情報収集に関して、発出されている通知は表 4. の通りである。

表 4. 日本における妊娠中の曝露に関する通知について

平成 18 年の ICH E2D に関連する通知 <sup>8)</sup>
5.4.1 妊娠中の曝露：製造販売業者は、自社の医薬品に胚／胎児が曝露されていた可能性がある場合、医療専門家又は一般使用者から得られた、そのような妊娠に関する全ての報告を追跡調査することが期待される。有効成分又はその代謝物の一つの半減期が長い場合には、胎児が曝露されたか否かを判断する際に、その点を考慮に入れるべきである（すなわち、妊娠期間の前に投与された医薬品についても考慮すべきである）。
平成 18 年の ICH E2D に関連する通知の Q&A 通知 <sup>9)</sup>
Q：製造販売業者は、自社の医薬品に「製造販売業者は、自社の医薬品に胚／胎児が曝露されていた可能性がある場合、医療専門家又は一般使用者から得られた、そのような妊娠に関する全ての報告を追跡調査することが期待される」とあるが、どのように対応すべきか？」 A：可能な限り、生まれた児に対する当該医薬品の影響の有無が確認できるよう、各社において、具体的な手順を定めておくこと。

上記の通知は、自社製品に関する妊娠登録を構築することと読み替えることが可能である。

EU では RMP 作成が妊産婦の安全性情報収集のスタートであることを述べたが、日本では十分な情報が蓄積されていない状況で妊産婦に禁忌となっている医薬品では、RMP への記載は認められていないようであるが、妊娠可能女性が意図せずに妊娠初期に曝露された大変貴重で重要な情報が見逃されてしまっている可能性がある。今後は以下の方策が必要であろう。

- ・ 社内手順書に妊娠曝露登録研究の手順、そのための妊産婦への安全性情報の収集手順を明記する。
- ・ 妊娠可能女性が使用する可能性がある医薬品については十分な安全性情報が収集されていない場合（特に禁忌とされた場合）には RMP 中に安全性検討事項の「不足情報」として取り上げ、追加の安全性監視計画を立案する。
- ・ たとえ当該医薬品が妊産婦に禁忌であっても、妊娠曝露登録研究では前向きの情報収集と蓄積が不可欠であることを含め、妊娠曝露登録研究の重要性を社内教育で徹

底する。特に妊産婦への曝露情報の収集窓口で最も機会が多いのは顧客相談窓口であることが想定され、所属するメンバーへの教育を徹底する。

- ・ 各企業で収集した情報は、国が管理する妊娠登録センターへ提供し、一括管理を行う。

米国のガイダンス案にある補完的研究や EU のガイドライン案でもいわゆる大規模データベースを用いた薬剤疫学研究も重要な要素として含まれているが、日本でも改正 GPSP によりデータベース調査が市販後安全性評価の 1 つの柱<sup>10)</sup>となったものの、妊娠安全性研究に用いることができるデータベースとしては多数の限界がある。まずは企業が主体となった妊娠曝露研究を開始することが重要である。

#### 参考文献

- 1) <https://www.fda.gov/media/92565/download>
- 2) <https://www.fda.gov/media/124746/download>
- 3) 古閑晃. FDA が公表したガイダンス案である「承認後の妊娠の安全性研究」についての解説. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2022;52(3) 192-204
- 4) <https://www.fda.gov/science-research/womens-health-research/list-pregnancy-exposure-registries>
- 5) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf)
- 6) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-product-population-specific-considerations-iii\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-product-population-specific-considerations-iii_en.pdf)
- 7) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-exposure-medicinal-products-during-pregnancy-need-post-authorisation-data\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-exposure-medicinal-products-during-pregnancy-need-post-authorisation-data_en.pdf)
- 8) [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=81aa6623&dataType=0&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=81aa6623&dataType=0&pageNo=1)
- 9) <https://www.pmda.go.jp/files/000156940.pdf>
- 10) <https://www.pmda.go.jp/files/000156408.pdf>