

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が、本邦では限られている。昨年度、米国 FDA ‘List of pregnancy Exposure Registries’ より、144 の Pregnancy Registry を調査した。最も多い 63 種の妊婦服薬レジストリを運営する団体として Massachusetts General Hospital と Harvard Medical School が共同で運営する National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics(NPRAA)がある。今年度は、この Registry によりどのような成果が得られているか調査した。NPRAA ホームページで公開されている「非定型抗精神病薬に関する査読論文」には 21 報の論文が掲載されていた。非定型抗精神病薬の催奇形性を評価したコホート研究が 3 報、非定型抗精神病薬の妊娠合併症リスクを評価したコホート研究が 3 報認められた。妊娠と出産転帰を確認するために妊娠経過の複数時点で医療関係者による妊婦・相談者とのコミュニケーションが行われ服薬や母児の健康に関する情報が直接確認されているため情報の品質が高いと評価できるレジストリとなっていた。こうした領域の医薬品の妊婦曝露例と児の健康に関する情報を集積するためには、我が国においても製造販売後の妊婦・新生児の安全性データ収集・解析のため Pregnancy Registry 制度の確立が有用と考えられた。

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

を広く登録収集し解析することを目的とした 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ダンスを公表している。このガイダンスは、妊娠中の薬物使用例の登録と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には、薬理学、発生学、奇形学、産科学、小児科学、臨床遺伝学、薬剤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。

我々は、令和3年度に分担研究として、ガイダンス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 ホームページにある ‘List of pregnancy Exposure Registries’ のデータを評価したところ 144 件の妊婦曝露例レジストリが収載されていた。Massachusetts General Hospital と Harvard Medical School が運営する、National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics(NPRAA)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。

今回、我々はこの NPRAA に集積された妊婦曝露例情報を用いて、どのような研究が公表されているか Pregnancy Registry の成果としての学術論文を調査することとし

た。

B. 研究方法

Massachusetts General Hospital(MGH)と Harvard Medical School(HMS)の非定型抗精神病薬の全米妊娠登録に関するホームページには、臨床医向けの情報として ‘Preliminary Findings from the National Pregnancy Registry for Psychiatric Medications:精神科薬物療法のための全米妊娠登録からの予備調査結果’ が公表されている。公表内容は

‘Peer-reviewed articles on atypical antipsychotics: 非定型抗精神病薬に関する査読論文’ と ‘Case studies reviewing Abilify, Clozaril, Risperidon, Seroquel, and Zyprexa : エビリファイ、クロザピン、リスペリドン、セロクエル、ジプレキサの症例研究’ に大別されている。後者は、症例報告を基本としているため、学術論文を調査対象として「非定型抗精神病薬に関する査読論文」の項に公開されている情報を対象として論文要旨、必要に応じて原著論文の内容を調査することとした。

なお、本研究は MGH と HMS の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

「非定型抗精神病薬に関する査読論文」の項には、(別紙 1)に示した 21 報の論文が収載されていた。

このうち NPRAA データを用いて MGH と HMS の研究者が非定型抗精神病薬の催奇形性を評価したコホート研究が 3 報、NPRAA データを用いて MGH と HMS の

研究者が非定型抗精神病薬の妊娠合併症リスクを評価したコホート研究が3報、HMSの研究者が執筆した総説論文が1報確認された。MGHとHMSの研究者の論文と考えられるがホームページリンクから論文が確認出来なかったものが1報あった。MGHとHMSの研究者がNPRAAデータを用いて解析した原著論文は、21報中6報(28.6%)であった。メディケイドデータを用いてMGHとHMSの研究者が非定型抗精神病薬の催奇形性を評価したコホート研究が2報認められた。これを合わせてとMGHとHMSの研究者が執筆した原著論文は21報中10報(47.6%)であった。

MGHとHMSの「非定型抗精神病薬に関する査読論文」の項に製薬企業主体の市販後調査結果(妊娠転帰・児の評価)に関する論文が2報(9.5%)認められた。

米国内の他施設研究者(エモリー大学病院、メイヨークリニック、西ロサンゼルス健康管理センター)による他施設受診妊婦の妊娠転帰に関する研究が3報、海外研究者(カナダ、英国、オーストラリア、スウェーデン)による海外の妊娠登録制度のデータを用いた研究が4報認められた。これらの研究は2005年から2009年に公表された論文であった。

この他、メディケイドデータを用いて米国他施設研究者が非定型抗精神病薬の催奇形性を評価したコホート研究が2報、海外研究者が論文検索したデータをもとに解析した研究が1報認められた。これらの研究は2004年、2007年に公表された論文であった。

NPRAAデータを用いてMGHとHMSの研究者が非定型抗精神病薬の催奇形性を評価し2018年に掲載されたコホート研究

には、以下の記載が認められた。

2017年3月の時点で、888人の女性が前向きに登録され、357人が分析に適格であった。妊娠初期にクエチアピンに曝露された152人の女性が、第2世代抗精神病薬に曝露されていない205人の対照被験者と比較された。クエチアピン曝露群の女性の155人の児(3組の双子を含む)のうち2例(1.3%)に大奇形が確認された。一方、非曝露群の210人の児(5組の双子を含む)では3例(1.4%)に大奇形が確認された。クエチアピンに曝露された児と曝露されていない児の大奇形の未調整オッズ比は0.90(95%CI=0.15, 5.46)であった。

NPRAAデータを用いてMGHとHMSの研究者が非定型抗精神病薬の妊娠合併症リスクを評価し2017年に掲載されたコホート研究には、以下の記載が認められた。

非定型抗精神病薬使用妊婦279例、対照群124例、合計403例を対象とした研究。非定型抗精神病薬に曝露された女性は、対照群よりも高いBMIで妊娠を開始したことが確認された。曝露グループと非曝露グループの両方が、妊娠中に同様の体重増加を経験した。過度の妊娠中の体重増加を防ぐためには女性の妊娠前の肥満を減らすための戦略が必要と結論している。この研究では、妊娠前の体重、BMIデータと妊娠中の体重増加を評価するための体重、BMIデータが必要であった。

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。

非定型抗精神病薬は、さまざまな精神疾患を治療するために生殖年齢の女性に広く処方されている。出産の可能性のある女性に広く処方されているにもかかわらず、このクラスの医薬品の生殖に関する安全性データは限られている。今回、調査対象とした、MGH と HMS の非定型抗精神病薬の全米妊娠登録(NPRAA)は 2008 年に設立された。

2015 年に J Clin Psychiatry に公表された論文によると、2014 年 5 月までに 428 人の被験者が NPRAA に登録されている。

18 ～ 45 歳の妊婦を対象に、登録時、妊娠 7 か月、および産後 2-3 ヶ月の時点で電話インタビューにより情報が収集される。調査対象は非定型抗精神病薬への胎児曝露のある妊婦と、比較対照群となる曝露されていない妊婦が含まれていた。

虎の門病院の妊娠と薬相談外来を利用した妊婦・相談者のデータベースや、国立成育医療研究センターの妊娠と薬情報センターあるいは拠点病院を利用した妊婦・相談者のデータベースと同様に、妊娠と出産転帰を確認するために妊娠経過の複数時点で医療関係者による妊婦・相談者とのコミュニケーションが行われ服薬や母児の健康に関する情報が直接確認されているため情報

の品質が高いと評価できるレジストリとなっていた。

NPRAA データを用いた MGH と HMS の研究者による催奇形性あるいは妊娠合併症リスクに関する研究は、2015 年から 2018 年にかけて 6 報論文化されていた。全米を対象としたレジストリであっても、登録時、妊娠 7 か月、および産後 2-3 ヶ月の時点の医療者確認を実施した症例を数百例集積するには、10 年程度の年月が必要と考えられた。

解熱鎮痛薬、抗生物質、消化器系医薬品などについては、国立成育医療研究センターの妊娠と薬情報センターあるいは拠点病院の相談者を対象としたコホート研究が可能だが、近年妊娠と薬相談外来受診者の間で増加している精神・神経系の医薬品に関しては、妊娠前の受診者が多く妊婦曝露例データの収集が困難となっている。

こうした領域の医薬品の妊婦曝露例と児の健康に関する情報を集積するためには、我が国においても、米国 MGH と HMS の非定型抗精神病薬に関する全米妊娠登録と同様のレジストリ制度の確立が必要と考えられた。

欧米のみならず我が国においても、ビッグデータを用いた妊婦曝露例の妊娠転帰に関する研究が実施されているが、MGH と HMS が非定型抗精神病薬に関する全米妊娠登録データを用いた研究とメディケイドデータを用いた研究を同時期に実施していることは、それぞれの研究の長所である質と量の両面から、双方の研究を統合して臨床判断の根拠とする重要性が示唆された。

E. 結論

今回調査した MGH と HMS の非定型抗

精神病薬の全米妊娠登録(NPRAA)は 2008 年に設立され 2015 年から 2018 年にかけて 6 報論文化されていた。全米を対象としたレジストリであっても、登録時、妊娠 7 か月、および産後 2-3 ヶ月の時点の医療者確認を実施した症例を数百例集積するには、10 年程度の年月が必要と考えられた。

精神・神経系に作用する医薬品に関しては、妊娠と薬相談外来において妊娠前の受診者が多く妊婦曝露例データの収集が困難となっている。この課題を解決するためには、我が国においても、米国 MGH と HMS の非定型抗精神病薬に関する全米妊娠登録と同様のレジストリ制度の確立が必要と考えられた。

ビックデータを用いた妊婦曝露例の妊娠転帰に関する研究が実施されているが、登録時、妊娠中、分娩後など医療従事者による複数回の医療面接が設計できるレジストリ制度の品質は、今回の調査結果からも今後引き続き必要と考えられた。

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