

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・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 妊婦・授乳婦ではランダム化比較臨床試験(RCT)が困難なことからアンメット・メディカル・ニーズが多い。そこへ我々は、初年度にFDAが提唱したリアル・ワールド・エビデンス(RWE)という新概念に着目し、二年目にPOC研究を通じてリアル・ワールド・データ(RWD)源としての保険請求データベースの信頼性と妥当性を検討した。今回は最終年度としてPOC研究を進展させ、ICH等との整合性についても検討した。

A. 研究目的

本分担研究では、研究班における妊婦・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一環として、RWDを活用したRWE研究を実施した。初年度は米国FDAが提唱したRWEという新概念に着目し、日常業務の中でルーチンに収集される各種RWD源のメリットとデメリットを検討した。二年目はRWD源として保険請求データベースに焦点を当て、妊婦の代表的アンメット・メディカル・ニーズとして抗うつ薬に関するPOC研究を実践し、規制目的に合った(Fit-for-Purpose)信頼性と妥当性を検討した。最終年度はPOC研究を抗リウマチ薬(DMARDs)に応用し、更にICH-E2C/E2E等の国際規制調和との関連性について検討した。

B. 研究方法

関節リウマチ(RA)治療の進歩と比して、妊婦におけるDMARDsのエビデンスは不足している。今回、日本の保険請求データベース(JMDC)を用い、傾向スコアマッチ(PSM)によりRA群と非RA群の周産期母児アウトカムを比較検討する後ろ向き観察研究を実施した。

(倫理面への配慮)

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に準拠して実施(承認番号:順大医倫第2021007号, 2021年4月7日)。連結不可能匿名化データベースを用いた観察研究で、各個人からの同意取得は不要。

C. 研究結果

2010年1月から2019年11月の間に生まれた161,634人の単胎児から、選択除外基準に合致する77,812例を同定し、1:3のPSMにより背景因子を揃えたRA群(n=98)と非RA群(n=294)を抽出した。早産・低出生体重児(13.2 vs 5.1%, OR 2.8 [95%CI:1.3-6.2])、およびNICU入院(10.2 vs 4.1%, OR 2.7 [1.1-6.1])で有意差が認められた。母体の妊娠高血圧症候群(HDP) (5.1 vs 6.5%, OR 0.78 [0.3-2.1])、および新生児の一過性頻脈(OR 1.5 [0.6-3.9])や人工呼吸器装着(OR 1.74 [0.5-6.1])には有意差を認めなかった。

[結論] DMARDs治療歴を有する妊婦(RA群)では、非

RA群と比較して、重篤な周産期母児アウトカムを認めなかった。しかし早産・低出生体重児やNICU入院は多く、NICU滞在期間も長かった。従って、RA治療医と周産期医の連携が重要である。

D. 考察

最終年度は、POC研究方法論の応用として、RA妊婦に対する病診・病病連携の重要性が示された。今後、新たなエビデンス・ギャップ、例えばバイオ医薬品(bDMARDs)等の進化に伴うRA患者の妊孕性、妊娠中ケア、周産期母児アウトカム等への応用が期待される。

規制科学では、ICH-E2Eにおいて妊婦は承認前の検討が不十分な集団の一つであり、Risk Management Plan (RMP)および科学的に多彩な手法を組み合わせたPharmacovigilance Plan (PvP)を求めている。更にICH-E2C (R1)では従来 Periodical Safety Update Report (PSUR)で安全対策のみに当てられた焦点を、Periodical Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER)でベネフィット/リスクのバランス重視に転換している。

本分担研究による検討および複数の研究成果から、我が国においても、FDA提唱のRWD/RWEという新概念が、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を変える可能性が示唆された。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujioka I. et al. J Affect Disord. 2022;310,60.
- 2) Ohtsu H. et al. Open Heart. 2022;9,e002053
- 3) Kimura Y. et al. BMJ-SIT. 2022;4,e000131.
- 4) Ohtsu H. et al. JACC CardioOnc. 2022;4,95.
- 5) Sase K. et al. JACC CardioOnc. 2022;5,145.

2. 学会発表

- 1) Fujioka I. et al. 21st Congress of the Federation of Asia & Oceania Perinatal Societies (FAOPS). Malaysia (Hybrid), August 26, 2022.

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許 無、2. 実用新案登録 無、3. その他 無