

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研究方法の検討

研究分担者 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  
研究協力者 藤岡 泉 国立成育医療研究センター・妊娠と薬情報センター

研究要旨

妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供するため、当該分野のエビデンス創出をおこなうことを目的とした。日本における妊娠と薬相談外来を担う 2 施設（虎の門病院、妊娠と薬情報センター）の 2 施設の統合データベース（統合 DB）を用いて、情報が欠如している薬剤の妊娠中の使用に関する研究をおこなった。相談症例が乏しい薬剤においては、レセプトデータなどのリアルワールドデータ（RWD）を用いることが有用な方法となりうるが、実際の薬への曝露情報など限界点もあるため個々のデータの特徴を理解して相互補完的に評価をおこなう方法の検討が今後望まれる。

A. 研究目的

妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供するため、当該分野のエビデンス創出をおこなう方法を検討することを目的とした。

B. 研究方法

1, 相談症例データベースを用いたコホート研究

日本における妊娠と薬相談外来を担う 2 施設（虎の門病院、妊娠と薬情報センター）で相談を受け、妊娠転帰の収集に対して同意を得た例を相談時に登録し、転帰を蓄積した 2 施設の統合データベース（統合 DB）を作成し、令和 3 年度には、この統合 DB を用いて本邦の添付文書において妊婦に対する投与が禁忌であるドンペリドンに関するコホート研究をおこなった（J Obstet Gynaecol Res. 2021;47:1704-1710.）。妊婦における安全性の情報が乏しい薬剤につき、

統合 DB を用いた解析をおこなう。

2, リアルワールドデータ（RWD）の活用  
の検討

1, の相談症例データベースも広義には RWD に含まれるが、今回、レセプトデータ、電子カルテデータなどの RWD を当該分野の研究に活用するため、各 RWD についての特徴を整理する。

C. 研究結果

1-1 ロイコトリエン拮抗薬（コホート研究）

ロイコトリエン受容体拮抗薬（LTRA）、特にプラナルカストについて、妊娠第 1 三半期に曝露した場合の安全性に関するデータは限られている。先天大奇形は、モンテルカスト投与群は 2/114 例（1.8%）、プラナルカスト投与群では 2/101 例（2.0%）であり各 LTRA 群と対照群の比較において有意な増加は認められなかった（モンテルカスト群 vs. 対照群、 $p=1$ 、プラナルカスト群 vs. 対

照群、 $p=0.700$ )。ロジスティック回帰分析の結果、LTRA への曝露は先天大奇形の危険因子ではなかった (crude OR, 1.07; 95%CI, 0.32-2.74;  $p=0.904$ 、調整 OR, 0.78; 95%CI, 0.23-2.05;  $p=0.653$ )。先天奇形の種類に特定の傾向はみられなかった (Congenit Anom .2022;1-8.)。

1-2 片頭痛薬トリプタン (ケースシリーズ) 統合データベースのうち妊娠中に片頭痛の治療のためにトリプタンを服用していた女性 128 人を対象とした。妊娠転帰は生産 113 人 (88.2%)、流産 12 人 (9.4%)、人工妊娠中絶 3 人 (2.3%) であった。4 人の児に先天異常を認め、発生率は 3.5% (4/113、95%CI : 1.4-8.7) であった。4 人のうち、1 例が先天大奇形 (二尖性肺動脈弁) を有した。先天大奇形の発生率は 0.9% (1/113、95% CI : 0.02-4.8) であった (Congenit Anom . 2022;62:78-81.)。

以下の研究については、現在論文投稿を予定している。

1-3 カルボシステイン、アンブロキシソール (去痰薬)

カルボシステイン、アンブロキシソールは ( $n=473$ ) およびアンブロキシソール ( $n=245$ ) への第 1 三半期曝露後の先天大奇形のリスクを、それぞれ対照群 ( $n=1,515$ ) と比較した。先天大奇形の発生率は、カルボシステイン群で 1.3% (6/473)、アンブロキシソール群で 2.9% (7/245) であり、対照群 (26/1515、1.7%) と同等であった。多重ロジスティック回帰の結果、カルボシステイン (aOR: 0.71 [95% CI: 0.29-1.70],  $p=0.46$ ) および

アンブロキシソール (aOR: 0.71 [95% CI: 0.29-1.70],  $p=0.46$ ) とともに両剤への曝露はそれぞれ先天奇形のリスク因子とは示されなかった。

1-4 クラリスロマイシン (マクロライド系抗生物質)

妊娠第 1 三半期にクラリスロマイシンを服用した妊婦を対象とし、先天大奇形について  $\beta$  ベラクタム薬 (疾患対照群) および健常対照薬と比較検討した。クラリスロマイシン群 ( $n=333$ )、 $\beta$  ラクタム群 ( $n=1,370$ )、対照群 ( $n=1,317$ ) において、先天大奇形はそれぞれ 8 例 (2.4%)、27 例 (2.0%)、18 例 (1.4%) であり、各群間に有意差はなかった。サンプル数の少なさを補うために逆確率加重法を行ったところ、各群とも有意差は認められなかった。妊娠第 1 三半期にクラリスロマイシンに曝露することにより先天大奇形のリスクは増加しなかった。

1-5 フルオロキノロン (抗生物質)

フルオロキノロン (FQ) は広域なスペクトラムを有することから比較的使用頻度の高い抗生物質である。しかしながら、添付文書において、妊婦に対して禁忌の薬である。先天大奇形は FQ 群では 5 例 (1.3%)、 $\beta$  ラクタム群 (疾患対照群) では 27 例 (2.1%)、健常対照群 22 例 (1.6%) であり各群間に有意差はなかった。逆確率加重法においても、FQ vs.  $\beta$  ラクタム RR0.73 [95% CI: 0.12-1.68]、FQ vs. 健常対照群 RR0.87 [95% CI: 0.17-2.17] と各群とも有意差は認められなかった。妊娠第 1 三半期に FQ に曝露することにより先天大奇形のリスクは増加しなかった。

## 2, リアルワールドデータ (RWD) の活用の検討

RWD の種類にはレセプトデータ、電子カルテデータ、国や学会などの登録調査、自治体保有のデータベース (DB) などがある。実際に RWD を妊娠と薬の分野の解析に用いた一例として、妊娠中の抗うつ薬への出産3ヶ月前以内の曝露と新生児合併症について解析した研究(J Affect Disord.2022;310:60-67.)がある。妊娠第3三半期における抗うつ剤の処方状況と新生児のNICUへの入室や新生児不適応症候群との関連をみたものである。相談症例データベースでは、妊娠初期の薬剤への曝露に関する相談が大半を占めるため第3三半期の曝露の児の影響を検討した貴重な情報である。

RWDのレセプトデータなどの大規模データの特徴として、母児連結が可能である場合は、規模が大きいこと、病院間を超えた追跡ができるメリットがあるが、一方で正確な妊娠週数を把握することが難しく薬剤曝露時期の正確性は低下すること、疑い病名、処方された薬剤を実際に服用したかどうか不明であるなどの欠点がある。RWDの種類により特徴があるため、表にまとめた(表1)。

相談症例・統合DBでは、詳細な服薬情報や飲酒喫煙妊娠歴などの交絡因子を正確に聴取できている強みがあるが、患者からの自己申告情報であること、相談症例のみという偏りがあることなどの欠点がある。

## D. 考察

それぞれのDBの強み・限界を理解し相互補完的に活用することが重要で

ある。登録研究などのデータがない場合や希少疾患治療薬などの場合は、RWDデータは一つの有用な情報と成り得るが、前述のような限界があるためRWDのみで妊娠中の薬の安全性の結論を出すことは難しく、更なる前向き研究が期待される。

## E. 結論

妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供に際し、情報源や評価項目の特性を理解し総合的に判断することが望ましい。

## 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)Hatakeyama S, Goto M, Yamamoto A, Ogura J, Watanabe N, Tsutsumi S, Yakuwa N, Yamane R, Nagase S, Takahashi K, Kosaki R, Murashima A, Yamaguchi H: The safety of pranlukast and Montelukast during the first trimester of pregnancy: A prospective, two-centered cohort study in Japan. *Congenit Anom (Kyoto)*2022; 62:161-168.
- 2)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;62:78-81.

3)Fujioka I, Ohtsu H, Yonemoto N, Sase K, Murashima A: Association between prenatal exposure to antidepressants and neonatal morbidity: An analysis of real-world data from a nationwide claims database in Japan. *J Affect Disord.* 2022;310:60-67.

2. 学会発表 なし

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 なし

(表 1)

日本におけるRWD

	NDB	MID-NET	JMDC	エコチル	日産婦周産期登録
データソース	レセプト、DPC、特定健診	23拠点病院の電子カルテ、レセプト、DPC	健康保険組合レセプト、DPC、特定健診	15の地域拠点病院の登録された分娩症例	125の施設 22週以降の妊娠例 全出生の6.5%
開始	2009年～	2009年～	2005年～	2011～2014 recruit	2001～（1974から日産婦で登録）
登録数	16億件/年の電子レセプト	570万人(2021時点) 40万例/年の追加	2005-2018年 720万人 14万母児ペア	10万組の母児	110万出生(2005)
格納情報	病名ICD-10 処方ATCcode 処置、医学管理、画像診断、請求点数、検査データ	電子カルテ情報 (外来、入院、傷病名、処方、検査データ、画像検査) レセプト、DPC	病名ICD-10 処方ATCcode 処置、医学管理、画像診断、請求点数、一部検査データ	妊婦/パートナーへの聞き取り調査 妊婦血液・尿・毛髪・母乳、臍帯血 児の血液・毛髪	入院理由、不妊治療の有無、妊娠・出産回数、喫煙飲酒歴、分娩週数、分娩方法、麻酔法、産科合併症、母体処置内容、出生体重、性別、Apgar 値、臍帯動脈 pH、児体格、児疾患名、胎児付属物所見、産科既往歴、母体基礎疾患、母体感染症、母体使用薬剤、母体転帰、児の転帰
リンケージ	母子の連結× 特定健診、調剤レセプト	病院をまたぐ追跡× 母子の連結×	病院をまたぐ追跡○ 母子の連結○(Family code) 特定健診、調剤レセプト	母子の連結○	病院をまたぐ追跡× 母子の連結○
	<a href="https://www.jstage.jst.go.jp/article/iken/26/1/26_15/_pdf">https://www.jstage.jst.go.jp/article/iken/26/1/26_15/_pdf</a>	<a href="https://www.pmda.go.jp/files/000233711.pdf">https://www.pmda.go.jp/files/000233711.pdf</a>	Fujioka I, et al. <i>J Affect Disord.</i> 2022;310:60-67	Kawamoto T, et al. <i>BMC Public Health</i> 2014;14:25	Shiozaki A et al, <i>J Obstet Gynaecol Res</i> 39, 492-499, 2013 藤岡泉作成