

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 3 年度に作成した一般医療者・一般女性向けの動画や資料をフリーアクセスのサイトに掲載し、必要時にダウンロードも可能とした。医師向けの教育動画は主に総合診療医師の教育サイトにて公開を継続している。薬剤師・歯科医師向けの資料は各医師会の協力を得てホームページに掲載していただくなど、今後も継続的に情報提供を可能とした。

産婦人科診療ガイドライン-産科編 2023 の「妊娠・授乳と薬」関連全 5 項目の本研究班からの最終案について、研究代表者や他の研究分担者との議論もふまえてガイドライン作成委員会とも連携してブラッシュアップを行い、薬剤安全性の評価を反映させた。また、薬剤安全性も評価を産科ガイドラインなどへ反映するための留意すべき利益相反について検討した。

妊娠と薬情報センター拠点病院ネットワークで共有する「成育サマリ」の整備を継続した。

日本において、薬剤安全性評価目的の妊娠登録研究 (Registry) を推進していく上で参考にするため、令和 3 年度に行った米国における Registry の現状の調査をもとに 144 の Registry を調査し、その有用性を確認した。

令和 3 年度に引き続き、妊娠と薬情報センターと虎の門病院の相談症例統合データベースを用いて去痰剤 (2 剤)、抗菌剤 (2 剤) について解析し、英語論文を作成した。本統合データベースの運用で挙げられたいくつかの修正点を含めた再整備のためのプログラムを構築し、データベースの調整を行った。

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の信頼性、妥当性について、関節リウマチ (RA) 母児を用いて検証し、令和 3 年度の抗うつ剤曝露児を対象とした研究に引き続き、RWD が当該領域の研究に利用できることを示すことができた。

妊娠中・授乳中の安全性に関する評価を一般化、ならびに精緻化するための薬物動態学に基づく安全性評価方法の確立を目指した。令和 3 年度に構築したヒト胎盤透過の生理学的薬物動態モデルを用いて、抗てんかん薬など 6 剤について解析し、ヒト胎児薬物曝露量を予測することができた。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先行研究などの文献情報を収集し総論としてまとめた。また、臍帯血中・母乳中の薬物濃度の測定を進め、5 剤の濃度測定結果を英文雑誌に発表した。

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
薬剤部/治験臨床研究部 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 年の添付文書記載要領の改訂では、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応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3年度に作成した一般国民や医療者(医師・歯科医師・薬剤師)ごとを対象とする資材を、妊娠と薬情報センターのホームページやSNSなどを活用し、情報発信した。

産婦人科診療ガイドライン-産科編 2023の「妊娠・授乳と薬」関連全5項目の本研究班からの最終案について、研究代表者や他の研究分担者との議論もふまえてガイドライン作成委員会とも連携してブラッシュアップを行い、薬剤安全性の評価を反映させた。また、薬剤安全性の評価を産科ガイドラインなどへ反映するための留意すべき利益相反について検討した。

妊娠と薬情報センターの「成育サマリ」を拠点病院ネットワークで共有するための方法を検討するとともに、各成育サマリの整備を行った。

日本において妊娠登録研究(Registry)を推進していく上で参考にするため、令和3年度に行った米国におけるRegistryの現状の調査をもとに、Registryによってどのような成果が得られるかを調査した。

令和3年度から引き続いて、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研究で統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安全性の解析を実施し、本邦発のエビデンスの創出を継続した。その中で挙げた修正点の再整備を行うとともに、今後のデータベース活用に向けた管理、運用体制について検討を行った。

令和3年度に行った、レセプトデータなどのリアルワールドデータ(RWD)を用いた当該領域のエビデンス創出の手法を発展さ

せ、POC研究を抗リウマチ薬に応用すべく、保険請求データベースを用いて関節リウマチ(RA)合併妊娠における周産期母児アウトカムを検討する後ろ向き研究を行った。

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。令和3年度に構築したヒト胎盤透過の生理学的薬物動態モデルが幅広い薬物に対して適用可能かどうかを検討した。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先行研究などの文献情報を取集し総論としてまとめた。さらには、臨床症例を用いて臍帯血中・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

令和3年度に、一般国民への情報提供として国立成育医療研究センターのYouTubeチャンネルにて公開した若年教育動画「考えてみよう！月経・妊娠とくすり」は、令和5年4月20日現在1637回再生されている。令和3年度に薬剤師向けに作成し、日本薬剤師会に送付したポスター(妊娠とくすりの豆知識)は、引き続き妊娠と薬情報センターや公益社団法人日本薬剤師会のホームページに掲載しダウンロード可能とした。歯科医師向けには、妊娠中の歯科治療薬の使用に関するポスターを作成し、妊娠と薬情報センターのホームページよりダウンロー

ド可能とした。さらに日本歯科医師会雑誌 (2023 vol.75 No12) に「日本小児歯科学会と産婦人科医師、薬剤師との連携による妊娠中の医薬品使用の情報提供」の記事を掲載するに至った。医師向けには妊娠と薬の基本的知識に関する動画を作成し、総合診療医育成のビデオオンデマンドサイトに引き続き掲載している。また、ママ向けの一般情報提供アプリ「ママリ」に妊娠中、授乳中に直面しやすい薬の使用に対する不安を題材に妊娠と薬情報センターを紹介するマンガを公開した。

産婦人科診療ガイドライン-産科編 2023 の「妊娠・授乳と薬」関連全 5 項目の本研究班からの最終案について、薬剤安全性の評価を反映させ完成させることができた。また、薬剤安全性の評価を産科ガイドラインなどへ反映するための留意すべき利益相反について検討した。

妊娠と薬情報センターの拠点病院ネットワークで共有する「成育サマリ」の整備を継続した。

日本において妊娠登録研究 (Registry) を推進していく上で参考にするため、令和 3 年度に行った米国における Registry の現状の調査をもとに、Registry によってどのような成果が得られるか、144 の 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)のホームページを閲覧し、Registry によって得られる安全性情報の有用性を確認した。

令和 3 年度の、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ブタン製剤とロイコトリエン受容体拮抗薬の安全性評価に関する英文誌への発表に引き続き、去痰剤 (2 剤)、抗菌剤 (2 剤) について英語論文を作成することができた。本研究では、本統合データベースの運用で挙げられ、これまで個別対応してきたいくつかの修正点を含めた再整備のためのプログラムを構築し、データベースの調整を行った。さらに今後のデータベース活用に向けた管理、運用体制について検討を行った。

妊婦・授乳婦における 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、関節リウマチ (RA) を用いて検証した結果、RA 群では非 RA 群に比し重篤な周産期母児アウトカムを認めなかったが、早産、低出生体重児や NICU 入院が多く、NICU 滞在期間も長かったことがわかった。このことによって、令和 3 年度に引き続き、RWD が当該領域の研究に利用できることを示すことができた。

妊娠中・授乳中の安全性に関する評価は疫学研究に頼るところが大きいですが、評価方法を一般化ならびに精緻化するためには薬物動態学に基づく安全性評価方法の確立が必要である。令和 3 年度に構築したヒト胎盤透過の生理学的薬物動態モデルを用いて、抗てんかん薬 5 剤(カルバマゼピン、オクスルバゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、およびバルプロ酸)とテオフィリンについて解析し、ヒト胎児薬物曝露量を予測することができた。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先行研究などの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、periciazine、sulpiride、diazoxide、ustekinumab、zolpidem の濃度測定結果を英文雑誌に発

表した。

D. 考察

令和3年度に作成した一般医療者・一般女性向けの動画や資料をフリーアクセスのサイトに掲載し、必要時にダウンロードも可能とした。医師向けの教育動画は主に総合診療医師の教育サイトにて公開を継続し、薬剤師・歯科医師向けの資料は各職能団体の協力を得てホームページに掲載していただくなど、今後も継続的に情報提供が可能となった。これらによって、一般医療者や一般女性が、妊娠・授乳中の薬の安全性に不安を持った時の考え方や専門機関へのアクセス方法の啓発に貢献できた。

産婦人科診療ガイドライン-産科編 2023の「妊娠・授乳と薬」関連全5項目を完成させた本研究の成果は、より充実した本産科ガイドラインの全国への提供を通して、わが国の産科医療の発展、母児の安全性の向上に大きく貢献すると考えられる。

欧米の規制当局により作成された妊娠登録のためのガイダンスや米国で行われている妊娠レジストリ調査に関する情報についてまとめた資料は、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として活用できる。

妊娠と薬情報センターと虎の門病院の統合データベースを用いた疫学研究では、日本で開発されたため情報がなかった薬剤も含め、数剤の薬剤について安全性に関する情報を得ることができ、今後の情報提供に用いることが可能となった。また、本統合データベースの利用上の修正点を含めた再整備のためのプログラムを構築し、データベースの調整を行うとともに今後のデータベース活用に向けた管理、運用体制につい

て検討を行ったことにより、今後の研究に利活用しやすい環境作りができた。

RWDがRA妊婦に対する解析にも活用できることが示された。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。

本研究で構築したヒト胎盤透過の生理学的薬物動態モデルは、トランスポーター基質薬物のような低透過性薬物についても *in vivo* F (胎児) :M (母体) 比も適切に予測することが可能であった。今後、本モデルと *ex vivo* ヒト胎盤灌流実験を活用して様々な薬物のヒト F:M 比を推定し、その情報を提供していく基盤ができた。

一方、臨床症例を用いて臍帯血中・母乳中の薬物濃度の測定を進め、5剤の濃度測定結果を英文雑誌に発表し、当該薬物を必要とする世界中の妊婦・授乳婦さんが安心できる環境作りに貢献できた。また、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について、総論としてまとめ刊行雑誌を通じて提供したことにより、医療従事者と授乳婦間の「Shared decision making」の一助となることが期待される。

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料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。

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がる可能性が示せた。

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。

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) Saito J, Tachibana Y, Kawasaki H, Tamon H, Ishii M, Wada YS, Oho M, Yakuwa N, Suzuki T, Sago H, Yamatani A, Murashima A : Transfer of Zolpidem to Cord Blood and Breast Milk: A Case Series Evaluating Zolpidem Serum Levels and Outcomes in Birth and Suckling Infants. *Breastfeed Med.* 2022, 17(12), 1034-1038.
- (2) Wada YS, Hama I, Goto M, Ito Y, Murashima A : Long-term physical and neurodevelopmental outcomes after antenatal betamethasone administration for congenital heart block prevention. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022, 35(21):4175-4178.
- (3) Saito J, Kawasaki H, Adachi N, Sasaki A, Yakuwa N, Suzuki T, Sago H, Yamatani A, Horikawa R, Murashima A : Diazoxide during pregnancy and lactation: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk, and infant serum: a case report. *Gynecol Endocrinol.* 2022, 38(6), 528-530.
- (4) Yakuwa N, Takahashi K, Anzai T, Ito N, Goto M, Koinuma S, Uno C, Suzuki T, Watanabe O, Yamatani A, Murashima A : Journal of Clinical Psychiatry, Pregnancy outcomes with exposure to second-generation antipsychotics during the first trimester. 2022, 83(4), 21m14081.
- (5) 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, 42(4), 416-418.
- (6) Saito J, Tachibana Y, Wada YS, Yakuwa N, Kawasaki H, Suzuki T, Sago H, Yamatani A, Murashima A : Transfer of brotizolam, periciazine, and sulpiride in cord blood and breast milk, and alprazolam in breast milk: a case report. *J Pharm Health Care Sci.* 2022, 8(1), 10.
- (7) Saito J, Kaneko K, Kawasaki H, Hayakawa T, Yakuwa N, Suzuki T, Sago H, Yamatani A, Murashima A : Ustekinumab during pregnancy and lactation: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk, and infant serum. *J Pharm Health Care Sci.* 2022, 8(1), 18.
- (8) Okazaki Y, Taniguchi K, Miyamoto Y, Kinoshita S, Nakabayashi K, Kaneko K, Hamada H, Satoh T,

- Murashima A, Hata K :
Glucocorticoids increase the risk of preterm premature rupture of membranes possibly by inducing ITGA8 gene expression in the amnion. *Placenta*. 2022, 128:73-82.
- (9) 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.
- (10) 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(4):161-168.
- (11) 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*. 2022, 47(5), 703-706.
- (12) 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*. 2022, 17(4), 349-352.
2. 学会発表
- (1) Yuka Okazaki, Kosuke Taniguchi, Yoshitaka Miyamoto, Kazuhiko Nakabayashi, Kayoko Kaneko, Hiromi Hamada, Toyomi Satoh, Atsuko Murashima, Kenichiro Hata : Glucocorticoids increase the risk of preterm premature rupture of membranes possibly by inducing ITGA8 in the amnion. 第74回日本産科婦人科学会学術講演会, 福岡 (Web 併催), 2022年8月
- (2) 畠山史朗, 後藤美賀子, 山元彩可, 小倉次郎, 渡邊憲和, 堤 誠司, 八鍬奈穂, 山根律子, 永瀬 智, 高橋邦彦, 小崎里華, 村島温子, 山口浩明: 妊娠第1 三半期におけるプランルカストおよびモンテルカスト使用の安全性評価 二施設共同前向きコホート研究. 日本薬学会年会第142年会, (名古屋), 2022.3.25 ~3.28
- (3) 村島温子: 妊娠とくすり. 第74回日本産科婦人科学会学術講演会, (福岡), 2022.8.5~8.7
- (4) 村島温子, 後藤美賀子: 妊娠中の薬剤の安全性のupdate アレルギー治療薬を中心に. 第71回日本アレルギー学会学術大会, (東京), 2022.10.8
- 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