

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)
総合研究報告書

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

慢性疾患の治療成績の向上や出産年齢の高齢化などに伴い、妊娠中ならびに授乳中の薬物治療の必要性が高まってきている中、本研究では信頼できる安全性情報を作成するとともに、一般医療者や一般女性がその情報にアクセスしやすい環境を整えることを目的とした。

まず、一般医療者や一般女性のニーズを知るためにアンケート調査を行った。その結果をもとにワーキンググループを組織し、一般医療者（医師・歯科医師・薬剤師）や一般女性向けに教育・啓発資料を作成し、各職能団体のホームページなどの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。また、薬学部教育における当該分野の啓発についても議論し、提案としてまとめた。

一般医療者への情報提供の手段として極めて重要な産婦人科診療ガイドライン・産科編 2023 における「妊娠・授乳と薬」関連全 5 項目について、本研究班の議論を反映させた。また、産科ガイドラインと他科の診療ガイドラインにおける記載の違いの課題や、診療ガイドラインへ反映する際の利益相反について検討し、今後診療ガイドラインを作成する上で参考となる知見を得た。

妊娠と薬情報センターのオンライン化に伴って拠点病院ネットワークと共有する「成育サマリ」の整備を継続するとともに、その作成方法について英文雑誌に公開した。

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、欧米の規制当局により作成された Registry のためのガイダンスを翻訳・整理した。米国における Registry の現状について調査し、その有用性を確認した。

妊娠と薬情報センター症例データベース単独、および妊娠と薬情報センターと虎の門病院との統合データベースを用いた解析で、非定型抗精神病薬、ドンペリドンなど多くの薬剤について安全性評価に関する英語論文の発表を行った。本統合データベースの運用で挙げられた課題について整理した。

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「関節リウマチ (RA) 合併妊娠の周産期母児アウトカム」をリサーチクエスチョンとして検討し、RWD が当該領域の研究に利用できることを示した。

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、ヒト胎盤透過の生理学的薬物動態モデルと ex vivo ヒト胎盤灌流実験を活用して様々な薬物のヒト F (胎児) : M (母体) 比を推定し、その情報を提供していく基盤ができた。授乳中の薬剤の安全性について評価する方法について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、臨床症例を用いて薬剤の胎盤移行性ならびに乳汁移行性を評価する目的で、20 種類あまりの薬剤の臍帯血・母乳中の薬物濃度を測定し、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
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

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。

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

B. 研究方法

1. 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
- (1) 教育資料の作成

令和 2 年度、当該分野におけるニーズと課題を知るため、一般医師・一般女性を対象に妊娠中・授乳中の薬使用に関する意識ならびに正しい情報へのアクセスができているか、について、それぞれ m3.com のサイトを、ベネッセコーポレーションのアプリを用いてアンケート調査を行った。

令和 3 年度、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。

令和 4 年度、令和 3 年度作成した一般向け教育資材を、職能団体や国立成育医療研究センターのホームページなどを用いて発信した。

(2) 産科ガイドラインと他科の診療ガイドラインとの連携を推進するための方法の確立

日本産科婦人科学会専攻医指導病院 599 施設を対象に、「産科以外の学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠項目の記述」の認知率、利用率とその問題点について問うアンケートを行った。

産科ガイドライン作成委員会に、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。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。

2. 当該領域の専門機関における情報提供の在り方

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。

3. 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

(1) 市販後調査による安全性評価の問題点とその解決方法の確立

日本における市販後調査による安全性評価の方法を検討する目的で、欧米の規制当局によって作成された妊娠登録 (Registry) のためのガイダンスを翻訳し、関係者から情報を収集した。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。

(2) リアルワールドデータ (RWD) を用いた安全性評価

妊娠と薬情報センターの相談症例データベース、ならびに平成 29 年から令和元年までの AMED 研究で統合した妊娠と薬情報センター (2005 年 10 月～2017 年 12 月に妊娠転帰が判明した症例) と虎の門病院 (1988 年 4 月～2016 年 12 月に妊娠転帰が判明した症例) の相談症例データベース (以下、統合データベース) 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。

レセプトデータなどの RWD を用いて当該領域におけるエビデンス創出の手法を開発することを目的として、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」、さらに、「関節リウマチ (RA) 合併妊娠の周産期母児アウトカム」について解析し、その信頼性、妥当性について検討した。

(3) 薬物動態学に基づく安全性評価方法の確立

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。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した。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行った。

(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

1. 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

(1) 教育資材の作成・広報(表 1:資料 3)

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。

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。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。なお、令和 2 年度のワーキンググループ②薬学部教育現場からの視点で、現在の周産期領域の薬剤の安全性教育の実態調査を行い、令和 3 年度に提案としてまとめた(資料 1)。

表 1. 一般医療者ならびに一般女性を対象とした妊娠中・授乳中の医薬品に関する教育資材の作成結果

	作成した資材	広報実績
若年教育現場への啓発	若年教育を目的とした動画「考えてみよう！月経・妊娠とくすり」	妊娠と薬情報センターホームページに掲載、申し出により動画のダウンロードを可とした
臨床現場の視点	薬局の薬剤師と処方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ポスター	都道府県別薬剤師会に送付するとともに、日本薬剤師会のホームページに掲載し、ダウンロード可とした
歯科医師への啓発	歯科医師対象のパンフレット(服用薬についての説明も含む)	日本小児歯科学会のホームページに掲載し、ダウンロード可とした
医師への啓発	初期研修医や総合診療科の医師の教育を目的とした「妊娠と薬の基本的知識」に関する動画*	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

*以外の資材は妊娠と薬情報センターのホームページ
https://www.nccchd.go.jp/kusuri/news/kusurikenkyu_edu.html

(2) 産科ガイドラインと他科の診療ガイドラインとの連携を推進するための方法の確立

他診療科学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠に関連する記述に関する産婦人科医の認知率、活用率とその問題点についてのアンケートは、599 施設中 316 施設から回答を得た。他診療科学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠に関連する記述の産婦人科医の認知率は 9.8~29.1%、活用率は 6.6~22.5%であった。また、産科ガイドラインとの齟齬があるガイドラインが存在し、妊娠・授乳期女性の診療において必要な薬剤が適切に使用できていない問題があることから、診療ガイドラインの作成において産婦人科(医)が関与をするべきとの意見が回答者の 95%から出された。

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。

2. 当該領域の専門機関における情報提供の在り方

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」の整備を継続するとともに、サマリの作成方針について英語論文で示した。

3. 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

(1) 市販後調査による安全性評価の問題点とその解決方法の確立

市販後調査による安全性評価の方法について調査したところ、日本における妊娠中の曝露情報収集について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の医薬品リスク管理計画（RMP）では、児への影響に関する項目が設定されないことが多い状況であり、製薬会社がリスクを把握することに限界があることがわかった。そこで、日本において妊娠登録研究（Registry）を推進していく上で参考とするため、欧米の規制当局により作成された Registry のためのガイダンスを翻訳、関係者から情報を収集した（資料2）。米国では FDA ホームページに 145 種類（2022 年 2 月 7 日時点）の薬剤が妊娠登録調査の対象として掲載されていた。その実施主体は製薬企業自体、薬効群や疾患群登録では Massachusetts General Hospital (MGH) や Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) などアカデミアであった。これら Registry の多くは承認時に義務付けられる Post Marketing Requirement として義務付けられたものであった。EU では市販後安全性を監視するための EU Good Pharmacovigilance Practice (GVP) の中に妊娠中及び授乳中の女性に関する考慮事項が詳細に記載されていることがわかった。

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、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 MGH 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 は医療従事者の医療面接が設計でき、高品質なエビデンスを創出できるシステムであることを確認した。

(2) リアルワールドデータ(RWD)を用いた安全性評価

令和 2 年度は統合データベースを用いて、妊婦禁忌の制吐剤であるドンペリドンを妊娠初期に使用した 500 例余りの症例を対象に解析し、対照に比べてリスクが上がらないことを明らかにした。この結果はプレスリリースされ、多くのマスコミに取り上げられる結果となった。令和 3 年度は、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、統合データベース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、その安全性評価を行い英文誌発表した。令和 4 年度は、去痰剤（2 剤）、抗菌剤（2 剤）について英語論文を作成し、投稿予定である。

本統合データベースを運用する中で、これまでに挙げられ、個別対応してきた修正点について、再整備する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を用いて「出生前の抗うつ薬への曝露と新生児の転帰」について解析した結果が国外雑誌に掲載された。また、「関節リウマチ（RA）合併妊娠の周産期母児アウトカム」について解析し

英語論文を完成させ、投稿予定である。これらにより、RWD を当該領域の研究に利用することの信頼性、妥当性について示すことができた。

(3) 薬物動態学に基づく安全性評価方法の確立

令和 2-3 年度に、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から、このモデルの妥当性が示された。このトランスポーター発現情報を組み込んだメトホルミン及びジゴキシン胎盤透過の生理学的薬物動態モデルを基盤として、6 薬剤(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、テオフィリン、およびバルプロ酸)について解析した結果、既報の *ex vivo* ヒト胎盤灌流試験の結果との良好な相関関係が認められ、このモデルがヒト胎児薬物曝露量の予測に有用であることが示された。

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たところ、授乳期の児の薬物曝露量を推測するための絶対的薬理学的パラメーターは存在しないが、相対乳児摂取量(*relative infant dose: RID*)が、安全基準の 1 つとして使用されることが多かった。*RID* は「母体摂取量の何%に相当するか?」であり、通常 10%未満であれば比較的影響が少ないと考えられているが、精神科領域の薬剤はじめほとんどの薬剤の *RID* は 10%未満である。従って、多くの薬剤は母乳栄養と薬物治療の両立が可能であるが、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、臨床症例を用いて薬剤の胎盤移行性ならびに乳汁移行性を評価する目的で、22 薬剤の臍帯血・母乳中の薬物濃度の測定を進め、それらの結果 24 報を英文雑誌に発表した。その結果はすべて、授乳中の薬剤の安全性情報データベースとしては世界随一の、NIH が運営する *Lactmed* に引用された。

D. 考察

妊娠中・授乳中の薬使用に関する基本的な考え方と正しい情報へのアクセス方法を一般医療職(医師・歯科医師・薬剤師)と一般女性向けに伝えるために作成した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。このことで、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に関する情報提供が継続的に可能となった。

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。一方、産婦人科医対象のアンケートで、産科ガイドラインと他科の診療ガイドラインにおいて、妊娠・授乳期女性の薬剤使用項目に齟齬があることが指摘された。今回行った、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の検討結果も含めて、今後診療ガイドラインを作成する上で参考となる知見を得た。

当該分野はこれまで、医療機関の経験例を中心とする疫学研究が多かったが、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、今まで情報がない薬剤も含め、多くの薬剤について

のエビデンスを得ることができ、安全性の情報提供に用いることが可能となった。そのうちのひとつであるドンペリドンはこの成果をもとに添付文書の見直しの検討につながった。しかしながら、統計解析に耐えうる相談症例が 300 例以上の薬剤となるとその数は限られる。また、相談症例を対象とした調査だけでは慢性疾患治療薬や新薬の症例を効率よく集めることは困難で、妊娠登録研究が望まれる。

以前より妊婦の市販後調査を推進している、欧米の規制当局によって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登録調査(Registry)に関する情報についてまとめた結果、欧米では妊娠登録をはじめとして、市販後に妊婦使用例の情報を積極的に収集するような方策がとられていることが分かった。日本においては、妊娠中の曝露情報を取得した場合には追跡調査することが期待される、という通知で終わっていることや当該領域では交絡因子情報を含めた詳細なデータを必要とすることなど、自発報告の限界を改めて認識した。以上のことから日本でも妊娠登録を進展させなければならない状況にある。

このように、アンメットニーズである妊娠中の薬剤の安全性情報を作っていく上で、ネットワーク(JTIS-NET)と製薬企業が協働して妊娠登録調査を行うことは、双方にとって、さらにはそれを必要とする国民にとってメリットは大きいと考える。幸いにも 2022 年、妊娠と薬情報センター拠点病院 (2022 年度時点で全国 56 か所) JTIS-NET がオンライン化され、妊娠登録研究を充実させていく環境が整いつつある。産官学が一体となって当該領域の発展に邁進する好機がきたと考える。

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を用いて「出生前の抗うつ薬への曝露と新生児の転

帰」、「関節リウマチ (RA) 合併妊娠の周産期母児アウトカム」について解析し英語論文を完成させたことで、保険請求データベースを当該領域の研究に利用することの信頼性、妥当性について示すことができた。

妊娠中・授乳中の安全性に関する薬物動態学に基づく評価をヒト胎盤透過の生理学的薬物動態モデルならびに臨床症例での臍帯血中薬剤濃度測定という手法で試みることができた。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胎盤透過性を表す *in vivo* F:M 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。多くの臨床症例で、母体血と臍帯血の薬物濃度の測定を行い、胎盤移行性を明らかにし、英語論文として発表したことで、当該医薬品を使用する国内外の妊婦に貴重な情報を提供することができた。

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。また、臨床症例を用いて、多くの薬剤の母乳中濃度を測定した結果が英文誌に掲載され、さらには授乳中の薬剤の安全性情報データベースとして世界随一の、NIH が運営する LactMed に引用されたことで、当該薬物を必要とする世界中の授乳婦が、安心して母乳育児を両立できる環境作りに貢献できた。

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。

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。

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された。

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、今後の研究につなげることができた。

*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)
渡足 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) 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.
- (13) Ohtsu H, Shimomura A, Miyazaki S, Yonemoto N, Ueda S, Shimizu C, Sase K: Cardiotoxicity of adjuvant chemotherapy with trastuzumab: a Japanese claim-based data analysis. *Open Heart.* 2022, 9(2), e002053.
- (14) Kimura Y, Ohtsu H, Yonemoto N, Azuma N, Sase K. Endovascular versus open repair in patients

- with abdominal aortic aneurysm: a claims-based data analysis in Japan. *BMJ Surg Interv Health Technol.* 2022, 4(1), e000131.
- (15) Ohtsu H, Shimomura A, Sase K: Real-World Evidence in Cardio-Oncology: What Is It and What Can It Tell Us?. *JACC CardioOncol.* 2022, 4(1), 95-97.
- (16) Sase K, Mukai M, Fujiwara Y: Clinical Practice Guidelines in Cardio-Oncology: A Sea of Opportunity. *JACC CardioOncol.* 2022, 5(1), 145-148.
- (17) Furukawa A, Tamura Y, Taniguchi H, Kawamura A, Nagase S, Hayashi A, Tada Y, Sase K, Hatake K: Prospective screening for myocarditis in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Cardiol.* 2022, 8(1), 63-67.
- (18) Fujita A, Noguchi S, Hamada R, Shimada T, Katakura S, Maruyama T, Sai Y, Nishimura T, Tomi M. Quantitative comparison of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) expression and function between blood-brain barrier and placental barrier in mice at different gestational ages. *Front Drug Deliv.* 2:932576 (2022).
- (19) 濱田洋実: 女性ホルモン製剤, 子宮用剤. 今日の治療薬 2023年版 (川合眞一, 伊豆津宏二, 今井 靖, 桑名正隆, 北村正樹, 寺田智祐編). 南江堂, 東京, pp. 440-459, 2023
- (20) 大原玲奈, 小島真奈, 濱田洋実: つわりがひどくて点滴を勧められました。できれば点滴はしたくないのですが、必要ですか? 周産期医学, 52 巻増刊号, pp. 148-149, 2022
- (21) 奥村晃子, 中山健夫: がん診療ガイドラインの普及・評価と問題点について. 腫瘍内科 (印刷中)
- (22) 中山健夫: 診療ガイドライン策定と利益相反. 「臨床研究の倫理と利益相反—マネジメントと考え方—」クリニコ出版 (近刊)
- (23) 伊藤直樹: 総説 授乳中の薬物治療の考え方. 小児科. 2022, 63(9), 1028-1035.
- (24) 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.
- (25) 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.
- (26) 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.
- (27) 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.
- (28) 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.
- (29) 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.
- (30) 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.
- (31) Sase K, Fujisaka Y, Shoji M, and Mukai M: Cardiovascular Complications Associated with Contemporary Lung Cancer Treatments. *Curr Treat Options Oncol.* 2021, 22(8), 71.
- (32) Minami H, Kiyota N, Kimbara S, Ando Y, Shimokata T, Ohtsu A, Fuse N, Kuboki Y, Shimizu T, Yamamoto N, Nishio K, Kawakami Y, Nihira SI, Sase K, Nonaka T, Takahashi H, Komori Y, Kiyohara K: Guidelines for clinical evaluation of anti-cancer drugs. *Cancer Sci.* 2021, 112(7), 2563-2577.
- (33) Kurosawa Ken, Noguchi Saki, Nishimura Tomohiro, Tomi Masatoshi, Chiba Koji: Transplacental Pharmacokinetic Model of Digoxin Based on Ex Vivo Human Placental Perfusion Study. *Drug Metab Dispos.* 2022, 50, 287-298.
- (34) 村島温子: 妊娠・授乳中の薬剤使用に関する考え方. *糖尿病・内分泌代謝科.* 2022, 54(2), 227-234.
- (35) 後藤美賀子, 村島温子: 腎疾患治療薬の妊婦への使用の安全性について. *腎臓内科.* 2022, 15(3), 331-336
- (36) 濱田洋実: 特集「疾患のある患者の妊娠・出産と治療」序文. 2021, 70(8), 908.
- (37) 佐瀬一洋: 重要性を増すがんサバイバーシップ・ケアと腫瘍循環器リハビリテーション (CORE). *Medical Science Digest.* 2021, 47(10), 517-520.
- (38) 登美斉俊: 薬物の胎児移行性評価と薬物療法. *Precision Medicine.* 2021, 4, 918-921.
- (39) 伊藤直樹: 特定の背景を有する患者集団における薬物動態. ③妊婦・授

- 乳婦. 日本病院薬剤師会雑誌. 2022, 58(6), 608-610.
- (40)伊藤直樹: 授乳の現状と多様性 - 液体ミルクおよび授乳と薬 -. 東京小児科医会雑誌. 2022, 41(2), 52-56.
- (41)Hishinuma K, Yamane R, Yokoo I, Arimoto T, Takahashi K, Goto M, Saito Y, Nakajima K, Murashima A, Hayashi M: Pregnancy outcome after first trimester exposure to domperidone-An observational cohort study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(5):1704-1710.
- (42)Saito J, Yakuwa N, Sandaiji N, Uno C, Yagishita S, Suzuki T, Ozawa K, Kamura S, Yamatani A, Wada S, Sago H, Murashima A: Omalizumab concentrations in pregnancy and lactation: A case study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(10):3603-3604.
- (43)Saito J, Yakuwa N, Sandaiji N, Kawasaki H, Kaneko K, Suzuki T, Yamatani A, Sago H, Murashima A: Esomeprazole During Pregnancy and Lactation: Esomeprazole Levels in Maternal Serum, Cord Blood, Breast Milk, and the Infant's Serum. *Breastfeed Med.* 2020;15(9):598-601.
- (44)Saito J, Yakuwa N, Sasaki A, Kawasaki H, Suzuki T, Yamatani A, Sago H, Murashima A: Emedastine During Pregnancy and Lactation: Emedastine Levels in Maternal Serum, Cord Blood, Breast Milk, and Neonatal Serum. *Breastfeed Med.* 2020;15(12):809-812.
- (45)Saito J, Yakuwa N, Sandaiji N, Yagishita S, Kawasaki H, Suzuki T, Ozawa K, Kamura S, Yamatani A, Wada S, Sago H, Murashima A: Ebastine during pregnancy and lactation in a patient with chronic urticaria: ebastine and carebastine levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9):e496-e497.
- (46)Saito J, Yakuwa N, Ishizuka T, Goto M, Yamatani A, Murashima A: Belimumab Concentrations in Maternal Serum and Breast Milk During Breastfeeding and the Safety Assessment of the Infant: A Case Study. *Breastfeed Med.* 2020;15(7):475-477.
- (47)Shinano H, Miyazaki S, Miura K, Ohtsu H, Yonemoto N, Matsuoka K, Konishi H, Daida H, Saito M, Sase K: Risk Profiling of Cancer Treatment-Related Cardiovascular Disorders in Breast Cancer Patients Who Received Adjuvant Chemotherapy With Trastuzumab. *Circ Rep.* 2020, 2(4), 235-242.
- (48)Sase K, Kida K, Furukawa Y: Cardio-Oncology rehabilitation-challenges and opportunities to improve cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors. *J Cardiol.* 2020, 76(6), 559-567.
- (49)Kurosawa K, Chiba K, Noguchi S, Nishimura T, Tomi M. Development of a pharmacokinetic model of trans-placental transfer of metformin to predict in vivo fetal exposure. *Drug Metab Dispos*

- 2020, 48:1293-1302.
- (50) 村島温子：薬物療法中の女性のプレコンセプションケア。産科と婦人科 2020 ; 87 : 922-926.
- (51) 八鍬奈穂, 村島温子：妊娠中のがん治療薬の影響。周産期医学 2020 ; 50 : 1545-1552.
- (52) 後藤美賀子, 村島温子：膠原病患者のプレコンセプションケア。産婦人科の実際 2020 ; 69:1637-1644.
- (53) 濱田洋実：女性ホルモン製剤, 子宮用剤. 今日の治療薬 2021 年版 (浦部晶夫, 島田和幸, 川合眞一, 伊豆津宏二編). 南江堂, 東京, pp. 434-452, 2021
- (54) 濱田洋実：我が国の添付文書と海外の胎児リスク評価の読み方. 周産期医学 (特集「周産期の薬」) 2020, 50(増刊). 57-61.
- (55) 渡辺麻紀子, 八木洋也, 木村友沢, 津曲綾子, 細川義彦, 飯場萌絵, 西田恵子, 阿部春奈, 大原玲奈, 小島真奈, 佐藤豊実, 濱田洋実：初期臨床研修における『妊娠・授乳と薬』に関する研修の現状～初期研修医の産婦人科再必修化を前に～. 関東連合産科婦人科学会誌 2020, 57(4), 403-409.
- (56) 鈴木あすか, 八木洋也, 蒲田 郁, 木村友沢, 渡辺麻紀子, 細川義彦, 飯場萌絵, 阿部春奈, 大原玲奈, 小島真奈, 佐藤豊実, 濱田洋実：他診療科学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠に関連する記述 -産婦人科医の認知率、活用率とその問題点-. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2020, 56(2), 254-260.
- (57) 濱田洋実：妊娠と薬. 周産期医学 (特集「【必携】専攻医と指導医のための産科診療到達目標」) 2020, 50(8), 1471-1474.
- (58) 濱田洋実：日本における医薬品添付文書の記載要領と問題点. 薬物治療コンサルテーション：妊娠と授乳 改訂3版 (伊藤真也, 村島温子編). 南山堂, 東京, pp. 90-99, 2020
- (59) 宮本和恵, 小島真奈, 堤 春香, 木村友沢, 津曲綾子, 細川義彦, 飯場萌絵, 西田恵子, 阿部春奈, 大原玲奈, 八木洋也, 佐藤豊実, 濱田洋実：産婦人科診療ガイドライン-産科編 2017「妊娠・授乳と薬」関連 CQ&A に対する小児科医師の認知と評価. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2020, 56(1), 43-48.
- (60) 登美斉俊：薬物の経胎盤透過. 周産期医学 2020, 50(増刊):46-48
- (61) 伊藤直樹：妊娠・授乳と薬. 授乳による薬物移行のメカニズム. 月刊薬事. 2020, 62(4), 752-756.

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) Fujioka I. et al. 21st Congress of the Federation of Asia & Oceania Perinatal Societies (FAOPS). Malaysia (Hybrid), August 26, 2022
- (3) Shimomura A., et al. 19th Japanese Society of Clinical Oncology. 04-1. February 17, 2022.

- (4) 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
- (5) 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
- (6) 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
- (7) 中山健夫:利益相反(COI) マネジメン ト: 国内外の動向. 第 25 回 日本医 療機能評価機構 Minds 診療ガイドラ イン作成に関する意見交換会 2023 年 2 月 10 日
- (8) 藤田有美, 濱田リカ, 井上慧子, 野 口幸希, 嶋田努, 崔吉道, 西村友宏, 登美斉俊. マウス胎盤関門と血液脳 関門の組織薬物分布抑制における MDR1 寄与比較. 日本薬剤学会第 37 年会 (Web), 2022 年 5 月.
- (9) 登美斉俊. 薬物の胎盤透過を規定す るメカニズムと薬物選択. 第 8 回日 本医薬品安全性学会学術大会 (Web), 2022 年 8 月.
- (10) 藤田有美, 濱田リカ, 井上慧子, 野 口幸希, 嶋田努, 崔吉道, 西村友宏, 登美斉俊. 齧歯類における組織薬物 分布に対する BCRP 寄与の胎盤関門 と血液脳関門の比較. 日本薬物動態 学会第 37 回年会 (横浜), 2022 年 11 月.
- (11)Fujioka I., et al. 73rd Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. ISP- 21-7. April 22, 2021.
- (12)Shimomura A., et al. San Antonio Breast Cancer Symposimu. P1-14-04. December 7, 2021.
- (13)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
- (14)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
- (15)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
- (16)中島 研, 八鍬奈穂, 村島温子: 【教 育シンポジウム 1】新型コロナウイルス に対して有効性が期待される医薬 品の催奇形性を考える 妊娠中のフ ァビピラビル使用. 第 60 回日本 先天異常学会学術集会, WEB 開催, 2020. 7. 12
- (17)三島就子, 金子佳代子, 河合利尚, 河 野千慧, 高井千夏, 後藤美賀子, 川上 美里, 村島温子: Etanercept (ETN) や Certolizumab pegol (CZP) への胎 内曝露による、児の生後の免疫能に 関する検討. 第 64 回日本リウマチ 学会総会・学術集会, WEB 開催 (オ ンデマンド形式), 2020. 8. 17-9. 15
- (18)河野千慧, 金子佳代子, 高井千夏, 川 上美里, 後藤美賀子, 村島温子, 中島

- 裕史： 免疫抑制剤の胎内曝露と出生児のアレルギー疾患発症との関連に関する検討. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会, WEB 開催(オンデマンド形式), 2020. 8. 17-9. 15
- (19)後藤美賀子, 村島温子: メトトレキサートを内服する男性のパートナーが妊娠を考える場合に休薬は必要か?. 第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会, WEB 開催 (オンデマンド形式), 2020. 8. 17-9. 15
- (20)加藤 京, 小西久美, 日高大介, 宮園弥生, 濱田洋実, 土岐浩介, 高田英俊, 本間真人: 抗てんかん薬および向精神薬による新生児薬物離脱症候群に関する実態調査. 日本病院薬剤師会関東ブロック第 50 回学術大会, Web 開催, 2020 年 10 月
- (21)梅澤理恵子, 小西久美, 本間真人, 濱田洋実: 抗 HIV 薬の催奇形性を臨床研究から考える. 第 60 回日本先天異常学会学術集会 (教育シンポジウム「新型コロナウイルスに対して有効性が期待される医薬品の催奇形性を考える」), Web 開催, 2020 年 7 月
- (22)宮代夢子, 阿部春奈, 木村友沢, 津曲綾子, 細川義彦, 飯場萌絵, 西田恵子, 大原玲奈, 八木洋也, 小島真奈, 佐藤豊実, 濱田洋実: 膠原病合併妊娠におけるタクロリムス使用の母児への影響. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会, Web 開催, 2020 年 4 月
- (23)宮本和恵, 小島真奈, 堤 春香, 木村友沢, 細川義彦, 飯場萌絵, 西田恵子, 阿部春奈, 大原玲奈, 八木洋也, 佐藤豊実, 濱田洋実: 「産婦人科診療ガイドライン-産科編 2017」の妊娠・授乳と医薬品関連 CQ & A に対する小児科医師の認知と評価の状況. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会, Web 開催, 2020 年 4 月
- (24)鈴木あすか, 八木洋也, 蒲田 郁, 木村友沢, 渡辺麻紀子, 細川義彦, 飯場萌絵, 阿部春奈, 大原玲奈, 小島真奈, 佐藤豊実, 濱田洋実: 他診療科学会作成の診療ガイドラインにおける妊娠に関連する記述 -産婦人科医の認知度、活用度とその問題点-. 第 72 回日本産科婦人科学会学術講演会, Web 開催, 2020 年 4 月
- (25)佐瀬一洋: 第 256 回日本循環器学会関東甲信越地方会. (Web 開催). 2020 年 7 月 10 日.
- (26)佐瀬一洋: 第 84 回日本循環器学会学術集会 (Web). 2020 年 8 月 2 日.
- (27)佐瀬一洋: 第 20 回日本再生医療学会総会. (Web). 202 年 3 月 12 日.
- (28)藤岡泉 他. 第 12 回日本臨床試験学会学術集会総会. (Web). 2021 年 2 月 12 日.
- (29)木村友紀 他: 第 12 回日本臨床試験学会学術集会総会. (Web). 2021 年 2 月 12 日
- (30)佐瀬一洋: 第 85 回日本循環器学会学術集会. パシフィコ横浜&Web. 2021 年 3 月 28 日.
- (31)佐瀬一洋: 第 6 回 AMED レギュラトリーサイエンス公開シンポ. (Web) 2021 年 2 月 8 日
- (32)中口佳美, 西村友宏, 市田智久, 高橋優, 野口幸希, 丸山哲夫, 石本尚大, 加藤将夫, 登美斉俊: 胎盤における OCTN1 の発現とメトホルミン輸送への関与の検討. 第 35 回日本薬物動態学会年会 (Web), 2020 年 12 月.
- (33)黒沢健, 千葉康司, 野口幸希, 西村友宏, 登美斉俊: Ex vivo ヒト胎盤灌流系からのメトホルミン胎児曝露量予測法の確立. 第 5 回トランスポ

一ター研究会関東部会(Web), 2020年11月.

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

妊娠とくすりの豆知識

お母さんと赤ちゃんのために、妊娠中もおくすりが必要な場合があります。主治医や相談専門機関に相談することが大切です。おくすりのことを知っておくことで安心して過ごすことができます。



Q. 妊娠中はくすりを使用できないでしょうか？

A. 妊娠中もくすりが必要な場合があります。くすりを全く使用できないと思う必要はありません。



Q. 病気のためにくすりを使用しています。妊娠を希望してもよいのでしょうか？

A. 病気が安定していることが重要です。病気があっても、妊娠されている方はたくさんいます。病気とくすりについて事前に主治医に相談することが大切です。



Q. 妊娠に気が付かずくすりを使用してしまいました。赤ちゃんに影響があるでしょうか？

A. ほとんどの薬は問題ありません。しかし、赤ちゃんへの影響はくすりや使用した時期によって異なりますので主治医の先生に相談してください。



Q. どこで相談すればよいですか？

A. まずは主治医に相談されるとよいと思います。妊娠と薬情報センターのような相談機関もあります。

詳しい情報は薬剤師におたずねください

作成：令和3年度 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
「妊婦・授乳期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」 研究班
研究代表者 村島 遼子

妊娠中の歯科治療薬の使用について

麻酔薬

通常の歯科治療で使用する麻酔薬は、治療する歯の周辺にのみ作用する局所麻酔ですので、血液に入る薬の量はわずかです。お母さんの血液中へ入る薬の量は少ないため、赤ちゃんへ悪影響を与えるとは考えられておりません。



抗菌薬



セフェム系・ペニシリン系・マクロライド系の抗菌薬が使用されることがあります。妊娠中に使用しても赤ちゃんの形の異常の発生は薬を使用しない妊婦さんと同じくらいだと報告されています。処方された場合は、炎症を悪化させないために飲み切るようにしてください。

鎮痛薬



鎮痛薬の中ではアセトアミノフェンは、全妊娠期間を通して比較的安全に使用できることが知られていますが、それ以外のものは胎児に影響を与えるものがありますので慎重に使用を検討する必要があります。

point!
歯周病に気をつけましょう



歯周病により、早産や低出生体重が増えるとの報告があります。歯科検診を受けましょう。

作成：令和3年度 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
「妊婦・授乳期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」 研究班
研究代表者 村島 遼子

動画「考えてみよう！月経・妊娠とくすり」



考えてみよう！

月経・妊娠
とくすり

月経・妊娠とくすり
体のことで困った時

月経痛で悩んでいたけれど

月経・妊娠とくすり

妊娠 月経

月経・妊娠とくすり
体のことで困った時

月経痛は婦人科で相談しよう

月経・妊娠とくすり

くすり 薬

月経・妊娠とくすり
体のことで困った時

【インターネット】
・いろいろな情報があふれている
・間違った情報が紛れていることがある

【婦人科で相談】
・正しい情報を教えてもらえる
・月経をコントロールし排卵を抑制する薬（低用量ピル）を処方してもらえる

月経・妊娠とくすり

そんなときのために
今日は少しだけ考えてみませんか？

月経・妊娠とくすり
低用量ピルについて

ドクターの解説

月経痛が勉強・運動に影響を与えると回答

80%

出典：特定非営利活動法人
日本子宮内服薬協会
平成29年度スゴッソリ委託事業
「学校における子供の体力向上
課題対策プロジェクト」より

月経・妊娠とくすり

相談してみよう

体のことで
困ったとき

月経・妊娠とくすり
低用量ピルについて

ドクターの解説

（低用量ピル）

【月経をコントロールし排卵を抑制する薬】

- ・月経痛の緩和
- ・生理周期の調整
- ・毎日服用
- ・継続的な避妊用

まれに吐き気、胸の張り、頭痛、血栓症などの副作用があることがあるので、気になる症状があるときは医師・薬剤師に相談を



月経・妊娠とくすり
低用量ピルについて

ドクターの解説

相談に行けば
婦人科の先生や薬剤師さんが
もっと丁寧に教えてくれます
心配なことがあれば相談を

月経・妊娠とくすり
ヘルスリテラシー

ドクターより

健康に関する確かな情報を探し出し
判断して行動する力

「ヘルスリテラシー」

月経・妊娠とくすり
赤ちゃんに影響する？

薬剤師

妊娠中のくすり

月経・妊娠とくすり
ヘルスリテラシー

ドクターより

【信頼できる情報】

- ・厚生労働省の情報
- ・医療機関などで発信している情報

月経・妊娠とくすり
赤ちゃんへの影響

月経痛を軽減するための
低用量ピルを飲み忘れた

3週間前に
体調が悪くて飲んだ薬が
赤ちゃんに影響ないか心配

参考になるサイト

月経・妊娠とくすり
赤ちゃんへの影響

妊娠初期 (2~3ヵ月)

女性の健康
HPV (ヒトパピローマウイルス)
ワクチンについて
わかりやすく
確かな情報が得られる

月経・妊娠とくすり
将来の妊娠が心配な時は

ドクターより

主治医の先生・専門の機関に相談しましょう

月経のことなど
女性の健康について
悩みがあるときに

妊娠中・授乳中のくすりの安全性について専門家に相談できる

妊娠だけでなくくすりに関するいろいろな情報がわかりやすく説明されている

日本産科婦人科学会 妊娠と薬情報センター くすりの適正使用協議会

ヘルスケアラボ

月経・妊娠とくすり

信頼できるサイトで確かな情報を得よう！
身の回りの信頼できるおとなに相談しよう！

- ・ 学校の保健の先生
- ・ かかりつけの医師・看護師
- ・ かかりつけ薬剤師
- ・ 家族

月経・妊娠とくすり

令和3年度 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
「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」研究班

【資料 1】

周産期領域における薬学教育に関する提案

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

「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」 研究班

妊婦・授乳婦の薬剤の安全性情報は、倫理的な観点から治験の対象外とされていることや、ランダム化比較試験が行いにくいことから不足している。妊婦・授乳婦は、成人や高齢者に比べると絶対数は少ないポピュレーションであるが、妊娠・授乳中の薬物治療は母児のライフコースに影響が及びうることから非常に重要なインパクトを与えることが考えられる。日本における出生数は年間 100 万人を下回り、少子化が加速している状況であり、妊産婦が安心して妊娠出産できる環境を整えるために、当分野のエビデンスの創出および妊婦・授乳婦と接する機会の多い薬剤師をはじめとした医療者のレベルアップはますます重要性を増している。

しかし、薬学部の当分野の教育に着目すると、薬物治療中の妊婦・授乳婦と接する機会は他の疾患領域に比べて必ずしも十分とは言えず、医療現場における研鑽の機会が限られている。当分野の知識経験を十分に備えた指導者が不足しているという現状を指摘する声もある。

現行の薬学教育モデル・コアカリキュラムにおいては、周産期の薬物治療に関する到達目標（SBO）は小児や高齢者といった他のスペシャルポピュレーションの薬物治療と併記されていることが多いため、周産期の薬物治療に関する実践能力を薬学生が身に付けているかということが評価しづらく、周産期に関する薬学教育の実施状況について把握することも困難である。前述のように、研鑽の機会等が不足している状況下で、現在のシステムでは教育が充分に行われていない可能性がある。

そこで、当分野の薬学教育の促進を目的として、少なくとも大学での講義・演習で学習の機会が得られるよう、薬学教育関係者が利用できるような当分野の基本的事項を網羅した教育資材の活用をここに提案する。

教育資材に関しては、当該分野の専門家が作成した参考書から、薬学教育モデル・コアカリキュラムの内容に対応した基礎的部分を抜粋し資材を作成することが望ましい。また、前述の通り医療現場における妊婦・授乳婦と接する機会は限られていることから、事例に基づく教育資材を大学での教育において積極的に活用することを検討されたい。

【資料 2】

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

研究協力者 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¹⁾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²⁾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³⁾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"> ● 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 ● 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 ・ 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 ・ 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。 ・ 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。 ・ 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。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 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ことを目的としている。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。 ● 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。 ● 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。

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⁴⁾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）⁵⁾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⁶⁾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⁷⁾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ド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 ⁸⁾
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 ⁹⁾
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の RMP では、児への影響に関する項目が設定されないことが多い状況であるが、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¹⁰⁾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
- 6) 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
- 8) 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>