

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収集及び情報提供の在り方に関する研究

欧米における添付文書の記載ならびに見直しに関するルールと更新の具体的な方法に関する調査

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。そこで我々は、本研究遂行のために、米国ワシントンDCにおいて、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報収集および情報提供の現状と課題を調査検討した。具体的には、先行する学際領域cardio-oncologyにおける国立衛生研究所(NIH)や医薬食品局(FDA)との連携状況を調査し、本研究すなわちcardio-obstetricsという新学際領域の現状と課題を検討した。結果、Cathie Biga次期ACC理事長等から、ACCのcardio-obstetrics focus seminar (2021)、FDA のPLLR rule (2015)とガイドライン(2019)、およびNICHD/NIH のPRGLACタスクフォース報告書(2018, 2020)等、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する最新情報を得た。今後この情報を基に、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としての本研究を推進する。

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収集と情報提供は、世界的な課題である (1-3)。米国では近年FDAが添付文書指針を改訂 (4,5)、NIHがタスクフォース報告書を公表 (6,7)、そしてACCでは cardio-obstetrics分科会を設置 (8,9)するなど、新しい学際領域連携が注目されている。一方、既に腫瘍循環器学 (cardio-oncology) 領域では、NIHにおけるNCIとNHLBIの合同ワークショップ開催をきっかけに (10,11)、FDAの添付文書改訂 (12)やACCの分科会設置 (13)などの学際領域連携が進み、我が国との交流も始まっている。そこで今回、国外出張として行政機関や学会本部が集まるワシントンDCを訪問し、先行する cardio-oncologyと本研究の対象である cardio-obstetricsそれぞれにおける学際領域連携の現状と今後への課題を比較検討し、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報収集と情報提供の在り方に関する本研究の推進に資することを目的とした。

B. 研究方法

本研究遂行のために、国外出張として行政機関や学会本部が集結する米国ワシントンDCを訪問し、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報収集および情報提供の現状と課題を調査検討する。具体的には、まずACC本部 (Heart House) で腫瘍循環器学 (cardio-oncology) に関する研究会に参加して、医学の進歩に伴い顕在化した新しいアンメット・メディカル・ニーズに対する医療現場における初期対応が国や学会レベルでの対応へと大きく発展した経緯を、学際領域連携の先行事例として調査する。次に、本研究すなわちcardio-obstetricsという新学際領域における国や学会レベルでの対応について、ワシントンDC周辺に位置する学会 (ACC)、公的資金提供機関 (NIH)、お

よび規制当局 (FDA) 等の現状および今後への課題について調査検討する。更に、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報収集および情報提供の在り方について、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として本研究を推進する。

C. 研究結果

用務の概要

用務地: 米国ワシントンDC

用務先: 米国心臓病学会本部 (ACC Heart House)

出張日程: 令和5 (2023)年4月13日～令和5 (2023)年4月18日 (4泊6日)

・米国心臓病学会 (ACC)

まずACC本部 (Heart House) で腫瘍循環器 (cardio-oncology) に関する研究会【資料1】に参加し、まず会長 のBonnie Ky博士より「The Global Burden and Significance of Cancer and Cardiovascular Disease」として医学の進歩に伴い顕在化したアンメット・メディカル・ニーズへの対応として、技術革新、患者市民参画、および国際整合化が重要な役割を果たすことが示された。次に次期ACC理事長であるCathy Biga氏から「The Role of Professional Societies in Advancing Cardio-Oncology through Partnership」として、責任ある専門家集団であるACCの概要および医療現場における初期対応を国や学会レベルでの対応へと大きく発展させるために必要なパートナーシップについて、理念および具体的事例を交えながら説明があった。ACCは1949年に設立され、2006年にメリーランド州ベセスダからワシントンDCに本部を移転した。すなわち、ベセスダにあるNIHやワシントンDCにある米国連邦議会とは密接な関係がある。

ACCは「Reproductive Health and Cardio-Obstetrics Member Section」(共同議長:Natalie Bello, MD, MPH, FACCとKi Park, MD, FACC)を設立し、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報収集および情報提供について、循環器疾患という視点から教育・診療・研究を支援している。例えば、2021年には「Cardio-Obstetrics」と題したフォーカスセミナーを専

門誌Journal of American College of Cardiology (JACC) で特集し、妊娠前から妊娠中および産後の心血管疾患の管理【資料2】について、最新の医学的知見と研究の方向性を示すとともに、学際的な協力の重要性を浮き彫りにしている。

・米国国立衛生研究所 (NIH)

ACCの研究会では、Ana Barac博士による「introduction」の中で、cardio-oncologyという学際領域連携が医療機関における対応から国や学会レベルの対応へと発展した経緯の中で、NIHが果たした役割の大きさが示された(14)。特に2013年にNIHが開催したワークショップ(10)、および2018年の中間評価ワークショップ(11)は、最近10年間における教育・診療・研究への公的資金の着実な増加傾向の基盤となっている(15)。

NIHはFDAやCDCと並ぶ米国保健福祉省(DHHS)の主要機関の一つで、1887年に設立された医学研究の拠点機関である。本部はワシントン近郊のメーランド州ベセスダに置かれている。NIHは医療研究開発に関する世界最大の公的資金援助機関である。NCI(国立がん研究所)、NHLBI(国立心肺血液研究所)、NICHD(国立成育研究所)など27の研究所とセンターで構成され、年間予算約480億ドル(約7兆円)の約9割を外部の基礎研究・臨床研究・疫学研究に資金提供し、残りを内部の政策立案や研究所に配分している。NIH長官は、予算の獲得や決算に際し連邦議会を通じて米国納税者に説明責任を負う。言い換えれば、研究資金の透明性、すなわち科学研究が社会全体の福祉に資するための効果的な資金配分とその効率的な使用を担保している。

NICHDは、NIHの中で妊娠、出産、子どもの成長と発達、生殖、およびリハビリテーションを含む広範な領域をカバーする機関である。NICHDは1962年に設立され、遺伝学、発達生物学、生殖医療、出生前から青年期にかけての成育など、多彩な分野の研究を支援している。

DHHSは、2018年に妊娠中および授乳中の女性に関するタスクフォース(PRGLAC)を設立した。【資料3】PRGLACには、長年にわたり過小評価されてきた妊婦・授乳婦に関する研究を推進し、医薬品を含む医療製品の安全性と有効性に関するデータ不足の改善と知識の拡大により臨床現場での意思決定を支援することを目的として、NIHを中心にFDA、CDC等の専門家が集められた。2018年に発表されたPRGLAC報告書(6)

では、目標を達成するための複数の推奨事項が提案された。具体的には、研究資金提供の増加、研究デザインの包括性向上、および妊婦・授乳婦に関する情報収集のための新しい方法論開発が含まれた。また、このような研究を通じて収集された情報は、医薬品の添付文書に反映し、医療提供者が妊婦・授乳婦に対してより適切な情報提供を行うための支援となる。更にPRGLACでは、2020年にDHHS長官への勧告として、2018年の報告書における推奨事項を具体化するための省庁横断型の実践計画を提示した。(7)

・米国医薬食品局 (FDA)

ACCの研究会では、FDAのAmiri-Kordestani博士らと再会し、FDAの概要、cardio-oncologyという学際領域連携でFDAが果たした役割、およびcardio-obstetricsという新たな学際領域におけるFDAの活動状況等に関する情報が得られた。

FDAは1906年に設立され、医薬品・食品・化粧品などの安全性と有効性に関する米国の規制当局である。現在はワシントンDC近郊のメーランド州シルバースプリングに本部を置いている。FDAは妊婦・授乳婦に

おける医薬品の安全性に関する情報提供のためにPregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR)を導入し、2015年に改訂した(5,16)。【資料4】このルールは、医薬品のラベルに妊娠および授乳に関するリスク情報をより明確に記載することを要求している。さらに、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報収集のために、2018年4月に「妊娠中の人を臨床試験に含めるための科学的および倫理的考慮事項」に関するドラフトガイダンス(17)、2019年5月には「承認後の妊娠安全性研究」に関するドラフトガイダンス(18)を発行している。更に、国際規制調和の重要性を認識し、FDA、英国医薬品・医療規制庁(MHRA)、欧州医薬品庁(EMA)は2020年に2日間のイベント(19)を開催し、妊婦・授乳婦における臨床的、非臨床的、および市販後のアプローチに焦点を当て、研究のギャップに対処するための戦略を策定するなど、この重要な公衆衛生問題をよりグローバルに扱うための協力を開始した(19)。【資料5】このように、米国FDAの取り組みは、妊婦・授乳婦の医薬品使用に関する情報収集と情報提供の透明性とアクセス向上を目的としたものである。今回の米国出張により、学会や政府機関が集まるワシントンDCにおいて、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報収集と情報提供という世界的な課題(1-3)に対し、国際規制調和(19)に象徴されるような国や学会レベルでの対応が進みつつあることを学ぶことができた。

具体的には、米国ではDHHS長官をトップとする省庁横断型のタスクフォースが設置され、NICHDを事務局としてNIH、FDA、CDC等の専門家により現状に関する報告書(6)および着実な実践に向けた勧告(7)が公表されている。

その中で、アカデミアは安全性に関する情報収集において重要な役割を担っている。例えばACCは循環器領域における新たな学際領域連携の窓口としてcardio-obstetrics分科会を設置(8,9)し、妊婦・授乳婦におけるアンメット・メディカル・ニーズとしての医療現場における対応状況(20)を把握しており、エビデンス・ギャップを埋めるための基礎研究・臨床研究・疫学研究への公的研究資金配分の必要性を国や学会レベルにおける対応の必要性(2,3)に対応している。分科会は若くて優秀な女性医師の登竜門として新しい学際領域連携のリーダーを育成しつつある。(21)

更に、FDAも妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供として2015年にPLLRを改訂し(5,16)、情報収集として2018年に科学的および倫理的考慮事項に関するドラフトガイダンス(17)、そして2019年には承認後の妊娠安全性研究に関するドラフトガイダンス(18)を発行している。特に注目すべきは国際規制調和の重要性である。既にFDA、英国医薬品・医療規制庁(MHRA)、欧州医薬品庁(EMA)は2020年に2日間のイベント(19)を開催し、妊婦・授乳婦におけるエビデンス・ギャップに対処するための戦略を策定するなど、この重要な問題をよりグローバルに扱うための協力を開始している(19)。(https://x.gd/sMpNj)

一方、今回出席した腫瘍循環器学(cardio-oncology)領域では、NIHの省庁横断型ワークショップ共催(10,11)をきっかけに、その後10年間にわたりアカデミア(13,22,23)や規制当局(12,24)における学際領域連携が大きく発展し(11,15)、我が国との交流も進んでいる。従って、今回の国外出張で得られた米国における妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報収集と情報提供の現状と課題に関する最新情報を基に、本研究を推進し、医薬品・医療機器等レギュラトリーサ

イェンス政策研究事業に役立てることが重要と思われる。

結語

初年度は、米国ワシントンDCにおいて、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報収集および情報提供について、学会、資金提供機関(NIH)、および規制当局(FDA)による学際領域連携に関する最新情報を得た。レギュラトリーサイエンスの観点から、ガラパゴス化や車輪の再発明を避ける意味で、情報収集および情報提供の在り方に関する国際規制調和の流れに我が国もしっかりと参画する必要がある。今後、この情報を基に医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業としての本研究を推進したい。

資料

- 【資料1】 ACC本部で開催された腫瘍循環器研究会のプログラム (<https://x.gd/lufSS>)
- 【資料2】 妊婦・授乳婦におけるニーズへの医療現場での対応 (文献20)
- 【資料3】 妊婦・授乳婦におけるニーズへの国や学会での対応 (文献2)
- 【資料4】 米国FDA・英国MHRA・欧州EMAによる国際規制調和 (文献19)

参考文献

1. Koren G, Pastuszak A, Ito S: Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 338:1128-1137,1998.
2. Eke AC, Dooley KE, Sheffield JS: Pharmacologic Research in Pregnant Women - Time to Get It Right. *N Engl J Med* 380:1293-1295,2019.
3. Byrne JJ, Spong CY: "Is It Safe?" - The Many Unanswered Questions about Medications and Breast-Feeding. *N Engl J Med* 380:1296-1297,2019.
4. Pernia S, DeMaagd G: The New Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *P T* 41:713-715,2016.
5. Byrne JJ, Saucedo AM, Spong CY: Evaluation of Drug Labels Following the 2015 Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *JAMA Netw Open* 3:e2015094,2020.
6. TASK FORCE ON RESEARCH SPECIFIC TO PREGNANT WOMEN AND LACTATING WOMEN. https://www.nichd.nih.gov/sites/default/files/2018-09/PRGLAC_Report.pdf. 2018.
7. TASK FORCE ON RESEARCH SPECIFIC TO PREGNANT WOMEN AND LACTATING WOMEN - Report Implementation Plan. https://www.nichd.nih.gov/sites/default/files/inline-files/PRGLAC_Implement_Plan_083120.pdf. 2020.
8. Sharma G, Lindley K, Grodzinsky A: Cardio-Obstetrics: Developing a Niche in Maternal Cardiovascular Health. *J Am Coll Cardiol* 75:1355-1359,2020.
9. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E et al.: Cardiovascular Considerations in Caring for Pregnant Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 141:e884-e903, 2020.
10. Shelburne N, Adhikari B, Brell J et al.: Cancer treatment-related cardiotoxicity: current state of knowledge and future research priorities. *J Natl Cancer Inst* 106,2014.

11. Shelburne N, Simonds NI, Adhikari B et al.: Changing Hearts and Minds: Improving Outcomes in Cancer Treatment-Related Cardiotoxicity. *Curr Oncol Rep* 21:9,2019.
12. Sheng CC, Amiri-Kordestani L, Palmby T et al.: 21st Century Cardio-Oncology: Identifying Cardiac Safety Signals in the Era of Personalized Medicine. *JACC Basic Transl Sci* 1:386-398,2016.
13. Ky B: JACC: CardioOncology: Poised to Serve a Maturing, Collaborative Field. *JACC CardioOncol* 1:131-132,2019.
14. Barac A, Mayer EL: Future Clinical and Professional Directions in Cardio-oncology. In: Kimmick GG, Lenihan DJ, Sawer DB, Mayer EL, Hersman DL, editors. *Cardio-Oncology*. Switzerland: Springer, 2017:303-310.
15. A Decade of NIH Cardio-Oncology Research Collaboration: Continued Funding Opportunities. <https://nci.rev.vbrick.com/#/videos/8848b06b-45e2-4513-b668-12b3eab9f091>. 2022. (Accessed March 20, 2024).
16. Brucker MC, King TL: The 2015 US Food and Drug Administration Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *J Midwifery Womens Health* 62:308-316,2017.
17. Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials. <https://www.fda.gov/media/112195/download>. 2018.
18. Postapproval Pregnancy Safety Studies - Draft Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/media/124746/download>. 2019.
19. Assuring Access to Safe Medicines in Pregnancy and Breastfeeding. <https://www.fda.gov/science-research/fda-science-forum/assuring-access-safe-medicines-pregnancy-and-breastfeeding>. 2021.
20. Davis MB, Arendt K, Bello NA et al.: Team-Based Care of Women With Cardiovascular Disease From Pre-Conception Through Pregnancy and Postpartum: JACC Focus Seminar 1/5. *J Am Coll Cardiol* 77:1763-1777,2021.
21. Park K, Bairey Merz CN, Bello NA et al.: Management of Women With Acquired Cardiovascular Disease From Pre-Conception Through Pregnancy and Postpartum: JACC Focus Seminar 3/5. *J Am Coll Cardiol* 77:1799-1812,2021.
22. Ky B: Driven by Impact, Not Impact Factor. *JACC CardioOncol* 3:341-342,2021.
23. Ky B: My Hope for Cardio-Oncology. *JACC CardioOncol* 4:286,2022.
24. Amiri-Kordestani L, Xie D, Tolane SM et al.: A Food and Drug Administration analysis of survival outcomes comparing the Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab trial with an external control from historical clinical trials. *Ann Oncol* 31:1704-1708,2020.

E. 研究発表

1. Sase K, Mukai M, Fujiwara Y, Clinical Practice Guidelines in Cardio-Oncology: A Sea of Opportunity, *JACC CardioOncology*, 5 (1), 145-148, 2023
2. Furukawa A, Tamura Y, Taniguchi H, Kawamura

- a 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, 81 (1), 63-37, 2023
3. Kataoka Y, Yasuda S, Asaumi Y, Honda S, Noguchi T, Miyamoto Y, Sase K, Iwahashi N, Kawamura T, Kosuge M, Kimura K, Takamisawa I, Iwanaga Y, Miyazaki S., Long-term effects of lowering postprandial glucose level on cardiovascular outcomes in early-stage diabetic patients with coronary artery disease: 10-year post-trial follow-up analysis of the DIANA study, J Diabetes Complications, 37 (5), 108469, 2023
4. Merseburger AS, Bakshi G, Chen DY, Chiong E, Jabbour M, Joung JY, Lai AY, Lawrentschuk N, Le TA, Ng CF, Ng CT, Ong TA, Pang J S, Rabah DM, Ragavan N, Sase K, Suzuki H, Teo MMH, Uemura H, Woo HH., Cardiovascular disease risk assessment and multidisciplinary care in prostate cancer treatment with ADT: recommendations from the APMA PCCV expert network, World J Urol, 42 (1), 156, 2024
5. 佐瀬 一洋, 腫瘍循環器学の歩み 診療ガイドラインが示すエビデンス・ギャップと今後の課題, 医学のあゆみ, 287 (8), 556-560, 2023
6. 宮里 恵子, 大津 洋, 米本 直裕, 佐瀬 一洋, 植田 真一郎, Early Discontinuation of Trastuzumab Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients is Associated with Both Cancer Treatment-Related Cardiovascular Toxicity and Mortality, 日本循環器学会学術集会抄録集, 87, OJ3-6, 2023
7. 佐瀬 一洋, 腫瘍循環器学 新たな学際領域の課題と今後の取り組み 国内外の腫瘍循環器学診療ガイドラインに示されたエビデンス・ギャップ, 日本癌学会総会記事, 82, 1752, 2023
8. 佐瀬 一洋, 腫瘍循環器学診療ガイドラインにおけるがん治療関連心血管毒性(CTR-CVT)の新しい定義とがん関連血栓塞栓症(CAT), 日本脳神経超音波学会総会・日本栓子検出と治療学会 抄録集, 42, 71, 2023
9. 宮里 恵子, 佐瀬 一洋, 大津 洋, 米本 直裕, 下村 昭彦, 清水 千佳子, 藏下 要, 植田 真一郎, RWE研究 補助トラスツズマブ療法中の心機能障害患者に対する心機能評価の実状, 日本乳癌学会総会プログラム抄録集, 31, 193, 2023
10. 下村 昭彦, 大津 洋, 清水 千佳子, 佐瀬 一洋, Diabetes incidence among AYA-onset Japanese breast cancer survivors using real-world data, 日本乳癌学会総会プログラム抄録集, 31, 80, 2023
11. 藤岡 泉, 大津 洋, 米本 直裕, 佐瀬 一洋, 村島 温子. 日本周産期・新生児医学会雑誌(1348-964X)59巻Suppl.1 Page P390(2023.06)", "分娩前後の降圧薬処方実態と周産期予後 Cardio-Obstetrics における リアル・ワールド・データ研究
12. 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), 大津 洋, 米本 直裕, 佐瀬 一洋, 村島 温子. 日本周産期・新生児医学会雑誌(1348-964X)59巻Suppl.1 Page P390(2023.06)", 日本周産期・新生児医学会雑誌(1348-964X), 59 (suppl 1), 390, 2023
13. 佐瀬 一洋, がん治療関連心血管毒性(CTR-CVT)

の定義と腫瘍循環器学診療ガイドライン, 腫瘍内科(1881-6568), 32 (1), 86-91, 2023

14. 佐瀬 一洋, 木田 圭亮, 志賀 太郎, 腫瘍循環器学の新しい診療ガイドラインと今後の課題, 循環器ジャーナル(2432-3292), 71 (1), 122-127, 2023
15. 佐瀬 一洋, 腫瘍循環器リハビリテーション (CORE), エキスパートナース, 39 (1), 71-73, 2023

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