

令和5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
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

「臍帯血・母乳中の医薬品濃度測定の実現」
研究分担者 帝京大学医学部 小児科学講座 講師 伊藤 直樹

研究要旨

添付文書の内容について臨床的に有用な情報提供の在り方の提案として、FDA（米国）及びEMA（欧州）における規制当局の考え方に関する資料を検討した。FDAからは、授乳臨床試験の実施・倫理・試験デザインに関わる考慮事項や、乳汁採取法・母乳摂取量の測定や薬物動態解析、乳児曝露量の推定などの提言、乳児における安全性データの収集、医薬品が泌乳に及ぼす影響などに関する具体的な記載が数多くあった。またFDAガイダンスが法的に強制力のある責務を定めるものではなく、推奨事項を記したものとのことであった。EMAからは、授乳婦を対象とした研究の必要性などが記載されていた。諸外国のこうした考え方をもとに、今後国内の情報提供の在り方につなげたい。

A. 研究目的

平成5年度は、研究計画における「A. 添付文書の内容について臨床的に有用な情報提供の在り方の提案」として、欧米添付文書の記載と更新のルール等調査を行った。

B. 研究方法

FDA（米国）及びEMA（欧州）における下記の資料を翻訳し検討した。

FDA(米国):

1. *Clinical Lactation Studies: Considerations for Study Design Guidance for Industry*
臨床授乳研究：産業向け研究デザインに関するガイダンス、2019年5月

<https://www.fda.gov/media/124749/download>

2. *Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations — Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs Guidance for Industry*
治験対象集団における多様性の向上 — 適確性基準、組み入れ方法及び試験デザイン、産業向けガイダンス、2020年11月

<https://www.fda.gov/media/127712/download>

EMA（欧州）:

3. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Product- or Population-Specific Considerations*

III: Pregnant and breastfeeding women

適切な医薬品安全性監視の実践. 製品または集団固有の考慮事項 III, 妊婦および授乳婦, 2019 年 12 月

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-product-or-population-specific-considerations-iii-pregnant-and-breastfeeding-women_en.pdf
(倫理面への配慮)

上記公開文献情報に限り収集する。

C. 研究結果 および D. 考察

1. 「臨床授乳研究：産業向け研究デザインに関するガイダンス」

下記関連する具体的な内容が記載されていた。

授乳期に使用する医薬品の、ヒトにおけるデータは殆ど得られていない。一方で、授乳婦及びその医療提供者は、質の高いデータが提示されていない状況下で、薬物治療や治療中の授乳継続について決定しなければならない。母乳中に分泌される薬物量、薬物が母乳産生に及ぼす影響、予測される曝露レベル及び副作用データに基づいて、医薬品が乳児に及ぼすリスクに関する情報が必要であることは言うまでもない。関連データ（医薬品の物理的・化学的特性、母乳への移行機序、非臨床試験データや重要な乳児要因）を分析することで、安全性を評価できる。また、乳児の曝露を最小限に抑えるための推奨事項を策定することも可能となるかもしれない。

① 授乳臨床試験の実施に係る考慮事項

FDA は、授乳臨床試験が適切な場合は、試験が当局により要請されていなくとも、治験依頼者が実施を検討することを奨励している。授乳臨床試験を実施することが適切であるか否かについて、治験依頼者が考慮することが望ましい状況としては、以下のものがある。

- 承認審査中：妊娠可能な女性による使用が想定
- 承認後：文献や一般報道で、授乳婦の使用が明らかになった場合
- 承認済みの医薬品：新たな適応症が検討
- 販売承認医薬品：妊娠可能な女性が一般的に使用するもの（抗うつ薬、降圧剤、感染症薬、糖尿病薬や鎮痛薬など）

② 倫理に関する考慮事項

次の 3 集団の授乳婦に対して、倫理的配慮を検討すべきである。

- 標準的治療として、授乳試験の対象医薬品が処方されている授乳婦
治験に登録するために当該医薬品を中止する必要はない
服用しながら授乳を継続できるよう許容することは、倫理的に妥当
乳児による薬物曝露は、臨床的リスクである
- 臨床研究において治験薬が投与される女性
治験期間中は授乳を中止しなければならない
乳児の潜在的な薬物曝露は、研究上のリスク
一時的に母乳を廃棄する場合には、授乳臨床試験に登録することは許容
- 健康な治験参加者で、臨床試験を目的

に治験薬の投与が行われる女性
試験期間中は授乳を中止しなければならない

③ 試験デザインに関する考慮事項

- 授乳婦(乳汁のみ)試験
乳汁のみ試験で、母乳中薬物の検出、母乳中の総薬物量の定量、乳汁産生に薬物が及ぼす影響の評価を行う
他の種類の授乳臨床試験を実施する理由がない限り、FDA では、乳汁のみ試験を推奨
- 授乳婦(乳汁及び血漿)試験
授乳婦の乳汁及び血漿検体を採取する授乳婦における薬物の薬物動態(PK)、母乳に移行した薬物の量、薬物が乳汁産生に及ぼす影響についてデータを得る
- 母児ペア試験
乳児における薬物濃度の評価を含む母児ペア試験により、乳児が母乳から吸収する薬物に関する情報が得られる
登録された乳児における安全性について評価が可能
薬物が母乳中に蓄積する場合はこの試験デザインを検討すべき

④ 乳汁採取法

- 採取する母乳の種類
- 試験デザインには、採取する母乳の種類を明記する
- 前乳と後乳とにおける組成の違いを明らかにすべき
- 採取は、成乳になった後に行うこと(出産後約 10 日後)
- 乳汁採取時期は、用量及び産後の日数の両方を常に記録する
- FDA は、両乳房からの全乳汁量を 24

時間にわたり採取することを推奨

- 採取計画は PK パラメータを考慮、投与間隔との調整も行う
- 定量に必要な量を適切に保管
- 乳児への母乳量が不足しないこと。
FDA では、電動器具の使用を推奨

⑤ 乳児による母乳摂取量の測定

- 薬物の 1 日摂取量の推定には推定乳汁量を 150 mL/kg/日とする
- 乳児期早期では、乳汁摂取量を 200 mL/kg/日に設定する
- 授乳前後の乳汁量や乳児の体重を測定することにより、乳児における薬物曝露量の算定に用いる乳汁摂取量のデータが取得できる

⑥ 薬物動態解析

- 乳汁中濃度-時間曲線下面積(AUC)を算出すること。
- 総乳汁中濃度データから親化合物及び代謝物の PK パラメータを推定
- 乳汁中濃度のピーク値及びトラフ値、ピーク濃度までの時間を報告

⑦ 乳児曝露量の推定

- 乳児の 1 日曝露用量を算出又は推定する
- 乳児の相対曝露率(24 時間内に母乳を介して乳児が摂取した母体曝露用量に対する体重補正割合)を算出する
- 小児適応医薬品では、乳児の推定 1 日曝露用量と承認用量と比較する

⑧ 乳児における安全性データの収集

- 追跡観察や検査により、乳児における有害事象について評価が可能
- 電子的方法、電話や母親の日記を用いて収集することも可能

⑨ 医薬品が泌乳に及ぼす影響

- 医薬品が泌乳に及ぼす影響を検討することを考慮すべき
- 母乳量に対する影響についての報告を被験者から求める

2. 「治験対象集団における多様性の向上 — 適確性基準、組み入れ方法及び試験デザイン. 産業界向けガイダンス」

下記関連する具体的な内容が記載されていた。

本ガイダンスでは、新規の医薬品や生物学的製剤の承認申請を目指して臨床試験を行おうとする申請者に対して、当該臨床試験に関し、十分な数の被験者が組み入れられておらず、適正な評価が行われていない集団からの登録例数を増やす方法について提案を行う。

一般論として、FDA のガイダンス文書は、法的に強制力のある責務を定めるものではない。むしろ、ガイダンス文書は、当該テーマに関する FDA の現在の考え方を記したものであって、特定の規制又は法令要件が引用されていない限り、推奨事項を記したものとしてみなすべきものである。当局が公表するガイダンスにおいて「〇〇すべき」とか「〇〇すること」(should) という表現がなされることがあるが、これは、提案又は推奨を示すものであって、義務を定めたものではない。

適確性基準の拡大により多様な背景の被験者を組み込む。適確性基準の目的の一つは、治験により参加者に生じる便益および参加により生じることが期待される知識の重要性と比較して、有害事象によるリスクが大きい人々を治験から除外することにある。このような人々を守るために必要であ

る場合、一定の除外規定は適切であると、FDA では考えている。例えば、腎・肝機能に障害がある患者は、医薬品開発段階の初期に除外されることが多いが、それは、このような患者に対して治験薬の用量を調節する適切な方法に関する情報がないことや、特定のリスクに対する脆弱性が高いかどうか分からないためである。また、胎児に対するリスクの情報が不十分である場合には、妊婦や授乳婦が除外されることが多い。

試験デザインおよび方法論的アプローチとしては、女性被験者が治験期間中に妊娠した場合、安全性が担保されていることから治験の継続が可能であって、かつ、治験参加者および胎児に対して治験の継続に伴って及ぼされるリスクが妥当であるならば、投与法を確立するために、薬物動態解析用サンプリングについて定めておくことを検討する。リスクの妥当性は、治療に伴う便益および治験継続により得られることが期待される知見の重要性に鑑みて検討する。このことによって、妊娠中および各三半期における薬物代謝に関する重要な情報が得られる。各三半期においては、生理学的条件が大きく変化しうる。

妊婦の組み入れとして、2016 年に採択された 21st Century Cures Act (21 世紀医療法) のセクション 2041 において、妊婦および授乳婦の研究に関するタスクフォース (Task Force on Research Specific to Pregnant Women and Lactating Women) を設立することとされた。このタスクフォースの目的は、妊婦および授乳婦に対する安全かつ有効な治療法に関する知識や研究の

不十分な点について明らかにし、保健福祉長官に対して連邦政府の活動に関する助言や上申を行うことである。

3. 「適切な医薬品安全性監視の実践. 製品または集団固有の考慮事項 III, 妊婦および授乳婦」

P.III.B.4.3. Clinical lactation studies において下記関連する内容が記載されていた。

- 授乳中の女性を対象とした研究を考慮する必要がある。
- 母乳中の薬物濃度レベルを測定し、相対的な乳児用量を測定すること。
- リスク評価とタイミングに関するアドバイスの提供をサポートすること。
- 母乳で育てられた子供の有害事象は非常にまれであること。
- 認可後の段階での安全情報の確立は、重要な情報源であること。
- 児の成長や神経発達、有害事象に対する長期的な追跡調査の必要性。

E. 結論

諸外国のこうした考え方をもとに、今後国内の情報提供の在り方につなげたい。なお調査内容をもとに下記書籍を記載し、その考え方の啓蒙に努めた。

G. 研究発表

1. 論文発表（書籍）

伊藤直樹；第 1 章 妊娠・授乳期に関する基礎知識の整理. 薬剤の母乳への移行性と乳児に与える影響. 母乳育児のメリット. 向精神薬と妊娠・授乳 改訂 3 版. 南山堂. 7-17. 2023 年

2. 学会発表 : 特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 : 特になし
2. 実用新案登録 : 特になし