

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)
「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」

製薬企業を対象とした妊婦・授乳婦への医薬品投与に関する調査研究

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
研究分担者 八鍬 奈穂 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 三浦 寄子 国立成育医療研究センター 薬剤部/ 妊娠と薬情報センター
研究協力者 木戸 啓司 米国研究製薬工業協会
研究協力者 金子 瑛美 日本製薬工業協会

研究要旨：妊娠と薬情報センター（JDIIP）は、妊娠や授乳中の薬物治療に関する相談を受け、同意を得た相談者の妊娠や児の転帰に関する調査を行い、データベースを構築してきた。データベースは欧州の妊娠レジストリの主要データ項目を多く網羅しているが、取得している薬剤情報が相談薬剤に偏るという欠点を有する。一方で製薬企業も市販後調査を実施することで、妊娠中・授乳中に薬剤に曝露した症例の収集をおこなってきている。市販後調査の実態を把握するため日本の製薬企業にアンケートを実施した。本研究により多くの製薬企業が多く項目を設置し妊婦情報収集調査を実施していることが明らかとなったが、収集が可能な項目は十分とはいえ、特に父親に関する情報は少ないことが判明した。今後は、JDIIP のデータベースと企業の調査を補完し合い、妊娠登録研究をも構築する方法を模索していく。

A. 研究目的

妊娠と薬情報センター（JDIIP）は厚生労働省事業として 2005 年に設置され、妊娠・授乳中の薬物治療に関する患者の相談に対応しつつ、同意が得られた相談者を対象とした妊娠や児の転帰に関する調査をおこない、相談症例データベース（DB）の構築をおこなってきた。これは欧州の妊娠レジストリの主要データ項目（Drug Safety, 2023, 46(5), p.479-491）の多くの範囲を網羅する形で実施してきている。一方で、情報を有する薬剤が相談薬剤にのみ集約される欠点を持つ。今後、製薬会社の市販後調査と JDIIP

の相談症例 DB の利点欠点を相互補完する形で妊娠登録研究を実装するため、本研究は製薬企業が実施している市販後調査等の実態を把握することを目的とした。

B. 研究方法

日本製薬工業協会ファーマコビジランス部に所属する製薬会社 70 社（表 1）に対して、2024 年 3 月 11 日～2024 年 3 月 29 日に web アンケートを実施した。

（倫理面への配慮）

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に則り施行した。

なお、本研究は、当施設の倫理委員会の承認を受けている。

・製薬企業を対象とした妊婦・授乳婦への
医薬品投与に関する調査研究
令和6年3月1日 承認番号 2023-265

C. 研究結果

48/70 (68.6%) 社より回答を得た。回答が得られた 48 社の基本情報であるが、34 社が内資系、14 社が外資系企業であった。回答者の所属は全て安全性・ファーマコビジュランス部門であった。すべての企業で先発品を扱っていたが、20 社 (41.7%) では後発品も扱っていた。取り扱う先発品の薬剤数でみると 10 未満が 6 社、10-49 が 30 社、50-99 が 7 社、100 以上が 3 社、記載なしが 2 社であり、会社の規模は様々だった。妊婦情報収集調査の実施状況については 39 社 (81.3%) で実施されているとの回答であった。実施している会社において調査の実施方法を尋ねたところ、前向き調査が 10 社、後向き調査が 11 社、両方おこなっているのが 18 社であった。なお、ここでの前向き調査とは、妊娠転帰が判明する前に妊婦の調査登録をおこない転帰を追った場合を指す。前向き調査をおこなっている会社 28 社の中で、調査対象の製品を全製品としているのが 24 社 (85.7%) と最も多く、その他は、欧米で調査要件がある等の規制がある製品及び再審査期間中の製品のみとしたのが 2 社、妊婦に対する投与を目的とした薬剤以外、及び一部製品の使用成績調査と回答したのが 1 社であり回答なしが 1 社であった。次に調査対象としている妊婦についての設問には、妊娠中に自社薬剤の曝露を受けた妊婦と回答したのが 24 社、妊娠前の規定された期間又は妊娠中に自社薬剤の曝露を受けた妊婦は 2 社、妊娠中に自社薬剤の曝露を受けた妊

婦且つ母親の副作用報告がある場合としたのが 1 社、回答なしが 1 社であった。調査対象の薬に関する質問で、添付文書にて妊婦への投与が禁忌となっている場合でも妊婦情報収集調査対象としているかについては、27 社が対象としていると回答した。自社薬剤の曝露を受けた妊婦に関する情報収集源と情報源別の 2023 年の入手数については多くが 10 件未満の入手件数にとどまっていた (図 1)。その他のうち 2 件については、医師主導治験とソーシャルメディアとの記載があった。

次に妊娠転帰及び胎児/出産児の異常等に関する情報収集源と 2023 年の入手数について、10-49 件と回答したのは 3 社 (自発報告 2 社、市販後調査 1 社) のみであり、10 件未満あるいは回答なしが多かった (図 2)。その他のうち 2 件については、臨床試験プログラムとソーシャルメディアとの記載があった。

胎児の父親への自社薬剤曝露があった場合もパートナーの女性に対する妊婦調査を実施しているかの設問には、実施していると回答したのが 23 社、実施していないが 16 社、回答なしが 9 社であり、実施していた 23 社のうち、前向き調査が 7 社、後向き調査が 5 社、10 社がいずれもおこなっていた。一部の実施にとどまるとしたのが 1 社であった。

母親に関する調査項目と時期についてみたところ、回答を得られた中で 2 つの項目を除きいずれかのタイミングで調査対象としていた企業が 80% 以上であった (図 3)。「関連する臨床検査データや検査・処置」は 74.4%、「妊娠転帰に影響した可能性がある母親の遺伝的要因」は 56.4% と調査対象としている企業が少なかった。これらの母親

の項目について実際に情報を収集できているかについては、回答を得られた 39 社のうち、取得できていない、ないしほとんど取得できていないと回答したのがそれぞれ 3 社、13 社で（合わせて 41.0%）、取得できているが限定的が 20 社(51.3%)、ほとんど取得できている、ほぼ取得できていると回答したのがそれぞれ 2 社、1 社(合わせて 7.7%)のみであった(図 4)。

胎児に関する調査項目と時期についてみたところ、回答を得られた中で、出生前に胎児に投与された薬剤、使用理由については、12/39 社 (30.1%) でいずれの時期にも調査対象としていなかった。出生後に胎児が投与された薬剤、使用理由については 17/39 社 (43.6%) で調査対象としていなかった。出生前診断有無及びその検査結果は 24/39 社 (61.5%) で調査対象としていなかった(図 5)。胎児に関する情報の取得状況をみると、回答を得られた 39 社のうち取得できていない、およびほとんど取得できていないと回答したのがそれぞれ 6 社、15 社であり 54%が取得できていない状況であった。取得できているが限定的と答えたのは 39%であった(図 6)。

父親に関する項目と時期についてみたところ、回答を得られた半数以上の会社で(中央値 57.7%(51.3,74.4))、いずれの時期においても調査対象としていなかった(図 7)。父親に関する情報の取得状況をみると、回答が得られた 39 社のうち、収集していない、取得できていない、またはほとんど取得できていないとしたのがそれぞれ 15 社、7 社、11 社と合わせて 69%で情報が収集できていなかった(図 8)。

次に、2006 年に発出された「承認後の安全

性情報の取扱い：緊急報告のための用語の定義と報告の基準」(ICH E2D ガイドライン)に関する通知及び Q&A にある以下の記載

「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すべ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」に対する対応状況を確認した。内資系企業と外資系企業で分けてみると、外資系企業では現時点で 100%対応しているのに対し、内資系企業では 25/34 社 (64.1%) に留まっていた(図 9-1、9-2)。データベース(DB)やレジストリ等を活用した調査については、3 社のみ実施しており、実施例として global での調査、日本造血細胞移植データセンターの実施しているレジストリの二次利用を PMS の DB 調査として施行、製造販売後データベース調査が挙げられた。36 社では調査対象としていなかった。9 社からは回答が得られなかった。

各社の授乳婦に対する調査（授乳中の母親の服用薬剤、新生児の有害事象等）の実施状況を尋ねたところ、29/48 社 (60.4%) で調査を実施していた。

D. 考察

日本の製薬会社による妊婦・授乳婦に関する情報収集調査は実施されているものの、十分な情報収集がなされていない現状が明らかとなった。

E. 結論

今後、現状の製薬会社の市販後調査と JDIIP の相談症例 DB の利点欠点を相互補完する形で妊娠登録調査を構築する必要がある。

F. 健康危険情報

総括報告書を参照

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
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

日本製薬工業協会ファーマコビジランス部会：70社（48回答）			
旭化成ファーマ株式会社 あすか製薬株式会社 アステラス製薬株式会社 アストラゼネカ株式会社 アッヴィ合同会社 アムジェン株式会社 アルフレッサ ファーマ株式会社 EAファーマ株式会社 ヴィアトリス製薬株式会社 エーザイ株式会社 MSD株式会社 大塚製薬株式会社 小野薬品工業株式会社 科研製薬株式会社 キッセイ薬品工業株式会社 京都薬品工業株式会社 杏林製薬株式会社 協和キリン株式会社 グラクソ・スミスクライン株式会社	クラシエ株式会社 KMバイオロジクス株式会社 興和株式会社 サノフィ株式会社 参天製薬株式会社 サンファーマ株式会社 株式会社三和化学研究所 JCRファーマ株式会社 塩野義製薬株式会社 住友ファーマ株式会社 生化学工業株式会社 ゼリア新薬工業株式会社 千寿製薬株式会社 第一三共株式会社 大正製薬株式会社 大鵬薬品工業株式会社 武田薬品工業株式会社 田辺三菱製薬株式会社 中外製薬株式会社	株式会社ツムラ 帝國製薬株式会社 帝人ファーマ株式会社 トーアエイコー株式会社 東レ株式会社 鳥居薬品株式会社 日本イーライリリー株式会社 日本化薬株式会社 日本ケミファ株式会社 日本新薬株式会社 日本臓器製薬株式会社 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 ノバルティス ファーマ株式会社 ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 バイエル薬品株式会社 バイオジェン・ジャパン株式会社 一般財団法人阪大微生物病研究会 久光製薬株式会社	ファイザー株式会社 富士製薬工業株式会社 富士フイルム富山化学株式会社 藤本製薬株式会社 扶桑薬品工業株式会社 プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 丸石製薬株式会社 マルホ株式会社 Meiji Seika ファルマ株式会社 メルクバイオファーマ株式会社 持田製薬株式会社 ヤンセンファーマ株式会社 ユーシービー・ジャパン株式会社 わかもと製薬株式会社

表 1

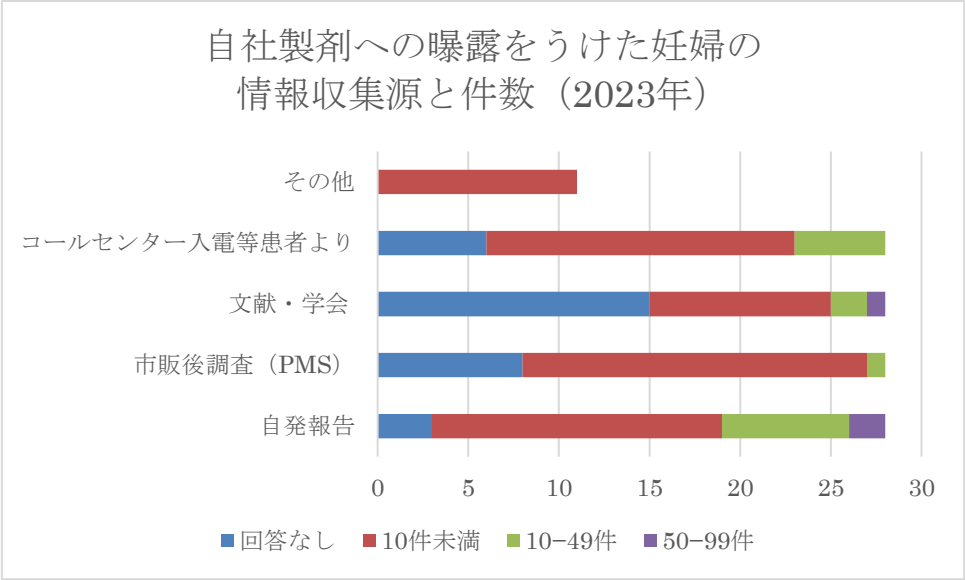


図 1

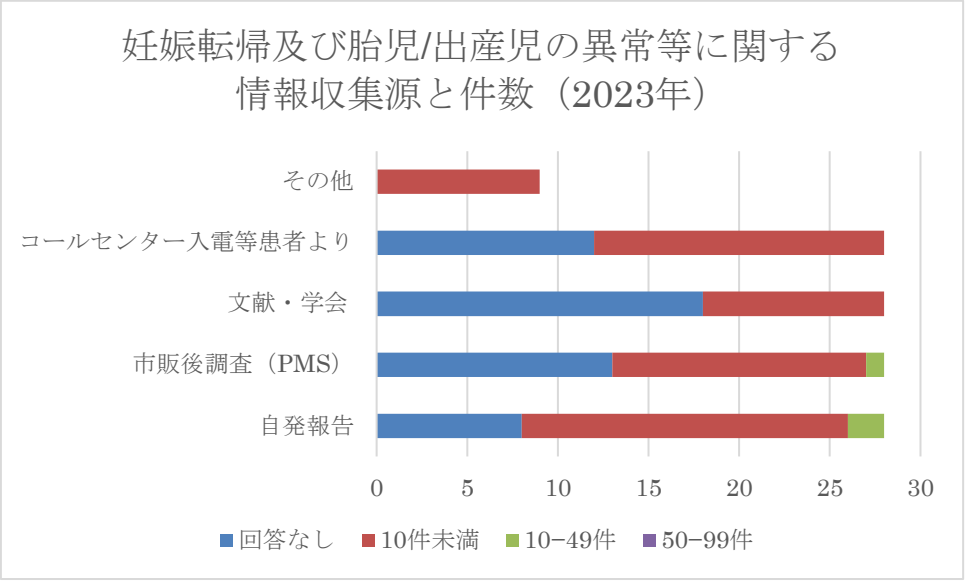


図 2

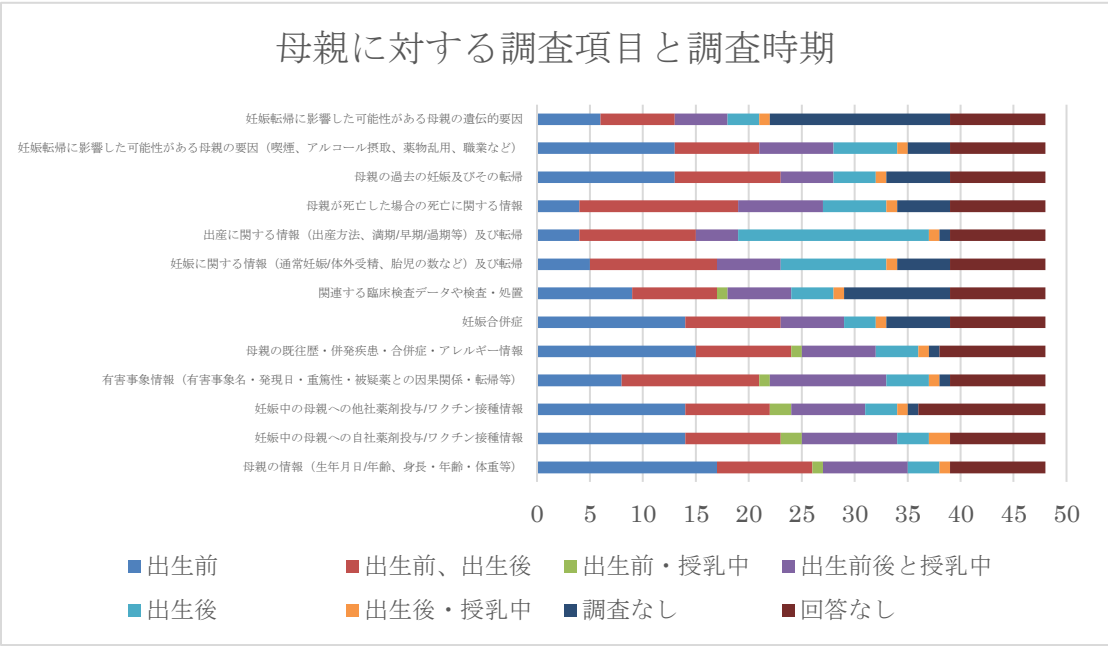


図 3

母親に関する情報の収集状況

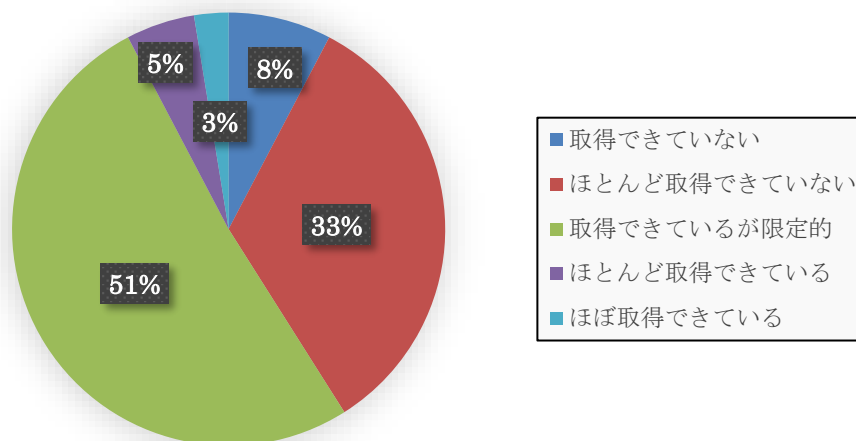


図 4

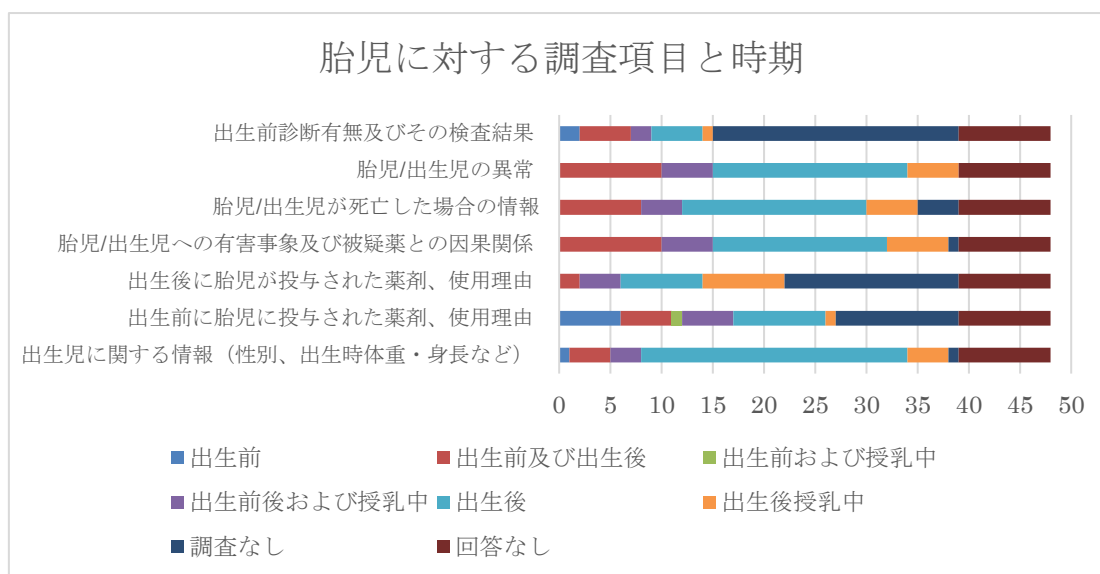


図 5

胎児/新生児に関する 情報の収集状況

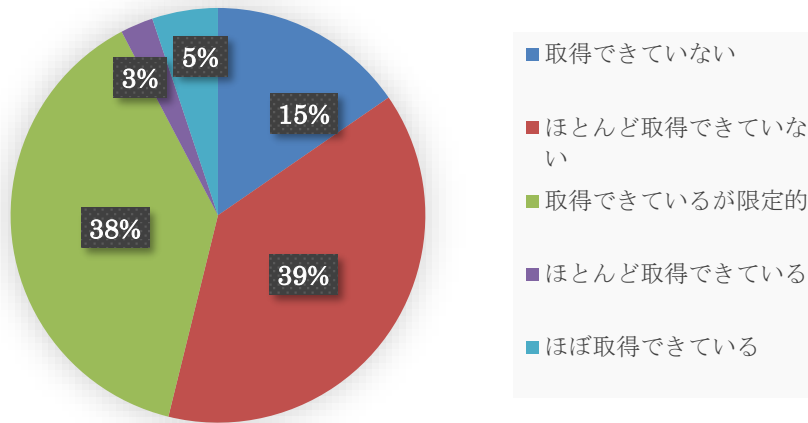


図 6

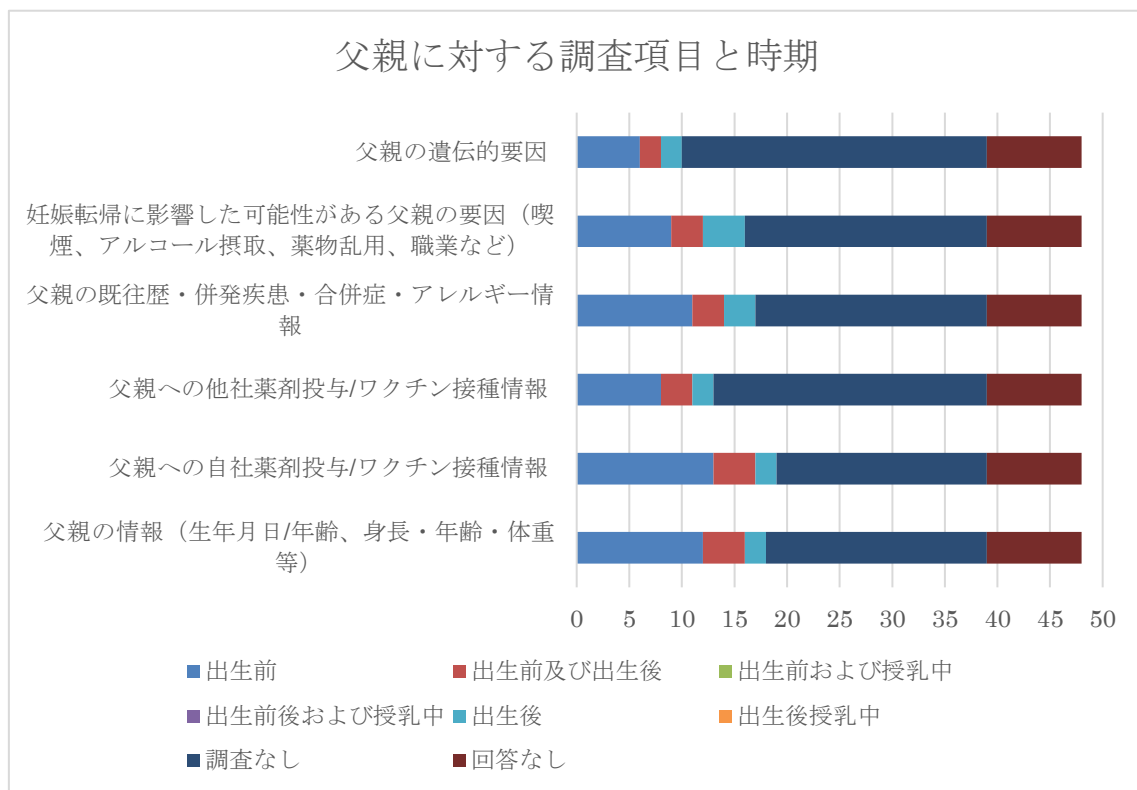


図 7

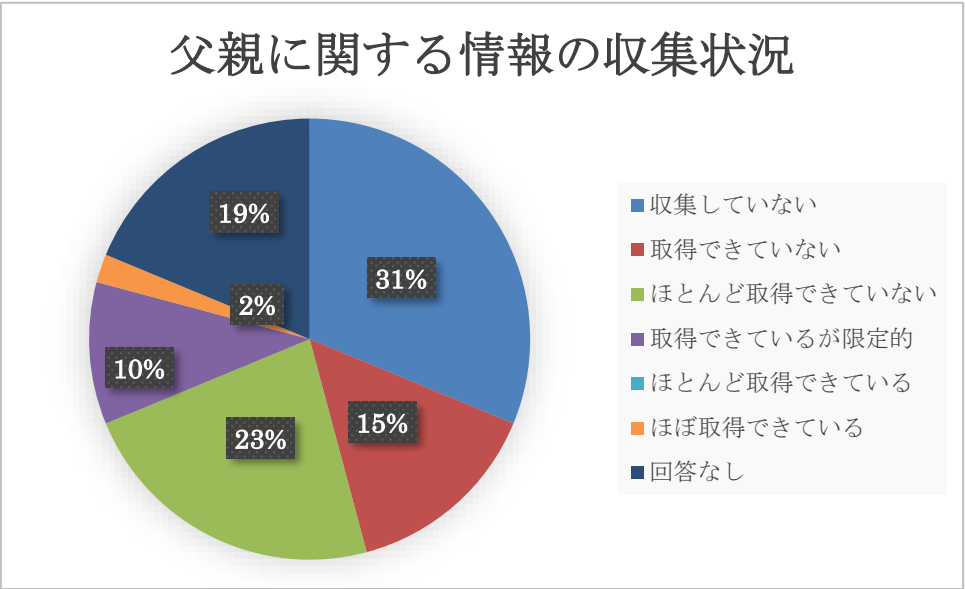


図 8

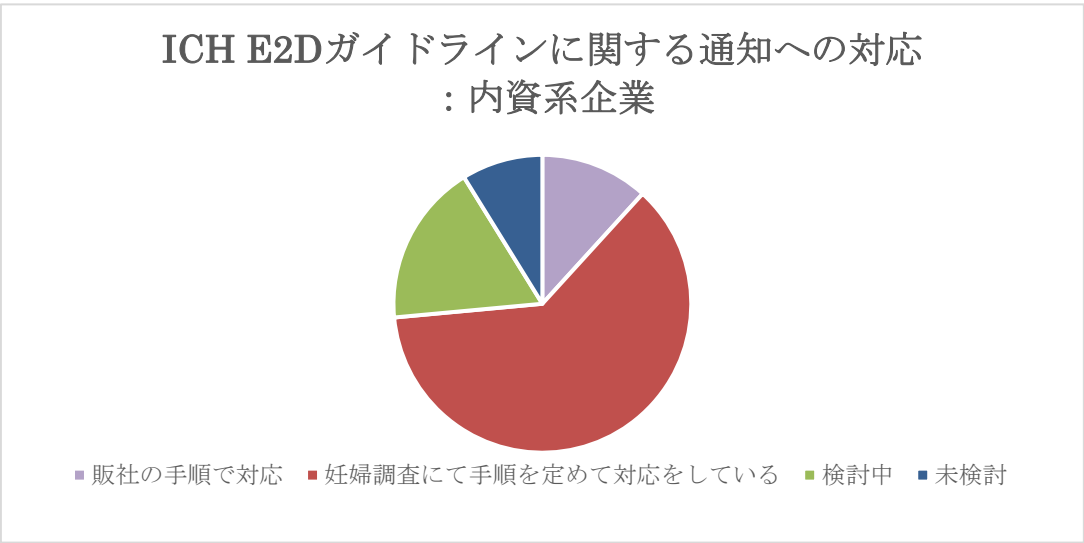


図 9 - 1

ICH E2Dガイドラインに関する通知への対応 ： 外資系企業

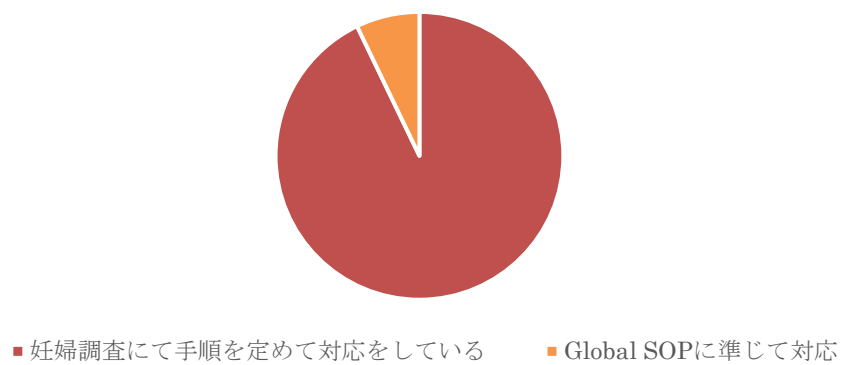


図 9 - 2