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」
分担研究報告書

市販後調査のルール 妊娠登録調査研究在り方

研究分担者 八 八 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 木 戸 啓 司 米国研究製薬工業協会
研究協力者 沖 矩 加 米国研究製薬工業協会

研究要旨

欧米での医薬品市販後の妊娠登録調査研究の状況を調査し、本邦において妊娠登録調査研究を推進するために必要な内容を探索的に確認した。欧米では、市販後の妊娠中の医薬品使用の安全性評価のひとつとして妊娠登録調査研究の実施がすすめられている。欧米において妊娠登録調査研究が実施される対象薬の選定基準についての情報は得られなかったが、米国、欧州ともに規制当局が関わり実施を推進していることが確認できた。また、ICHガイドラインにおいては、製薬企業は妊娠中の医薬品曝露例の追跡方法の手順を定めておくこととされている。これらから、本邦においても、市販後の妊娠中曝露例を追跡できるよう、規制当局、製薬企業が協働した妊娠登録調査研究の仕組みを整備する必要があると考えられた。欧米での状況を参考に、本邦独自の実現可能な妊娠登録調査研究を整備し、市販後の安全性評価の情報源のひとつとして構築する必要がある。

A. 研究目的

欧米での医薬品市販後の妊娠登録調査研究の状況を調査し、本邦において妊娠登録調査研究を推進するために必要な内容を探索的に確認することを目的とした。

(倫理面への配慮)

ウェブサイトによる公表内容の精査とそれに基づく議論による研究のため、個人の同意取得等は要しなかった。

B. 研究方法

日本製薬団体連合会の協力を得て、U. S. Food and Drug Administration (FDA)、European Medicines Agency (EMA)、厚生労働省のウェブサイトから妊娠登録調査研究に関する内容を調査し、確認を実施した。

C. 研究結果

米国での妊娠登録調査研究の現状
2007年のFDA改正法 (Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007) ¹⁾第505条 (o) (3) ²⁾では、承認された処方薬、生物学的製剤について、特定の市販後研究や臨床試験の実

施を製薬企業へ要求することが許可される
との記載がされている。承認時点での既知
の重大なリスク、未知の重大なリスクを特
定するための研究や試験の実施を求めるこ
とができ、妊娠登録調査研究なども要求す
ることが可能な状況である。一方で、
FDAAA に対応するため、2008 年に FDA
は Sentinel Initiative を開始し、医薬品等
の安全性を評価する新しい方法の開発を目
指している。Sentinel Initiative には
Active Postmarket Risk Identification
and Analysis (ARIA) System が含まれ、
妊娠に関連した評価は 75 件報告されてい
る³⁾。

2019 年の FDA からの Postapproval
Pregnancy Safety Studies Guidance for
Industry⁴⁾では、妊娠登録調査研究につい
て、十分な登録数を達成するための課題が
あることや、妊娠中の医薬品の安全性を評
価するには妊娠登録調査研究のみでは不十
分であることを言及している。しかし、前
向きに情報を収集することが可能であるこ
とや、患者個々の詳細なデータを収集でき
ることから、市販後研究として重要である
ととらえられている。

2024 年 5 月 26 日時点では、172 の妊娠
登録調査研究がリストに記載されている⁵⁾。

2020 年の FDA からの Pregnancy,
Lactation, and Reproductive Potential:
Labeling for Human Prescription Drug
and Biological Products-Content and
Format⁶⁾では、妊婦への投与に関する
Labeling の記載について、IV. SPECIFIC
SUBSECTIONS 8.1 Pregnancy の項に
Pregnancy Exposure Registry の記載が要
求されている。Mother To Baby が主導し
て妊娠登録調査研究を設定している際は、

医療従事者や患者本人がアクセス可能な電
話番号や、メールアドレスが Pregnancy
Exposure Registry の項に記載されている⁷⁾。また、妊娠登録調査研究が実施され、
情報が集積されると、その内容が追記され
ている⁸⁾。

妊娠登録調査を実施する医薬品の選定に
関する情報は見つけることができなかつた
が、FDA からは、登録調査の構築に関し
てガイドが公開されている⁹⁾。

欧州での妊娠登録調査研究の現状

Guideline on good pharmacovigilance
practices (GVP)¹⁰⁾では、妊娠登録調査研究
実施についての注意点が記載されており、
Guideline on registry-based studies で
は、患者登録は、特定の疾患、状態、また
は曝露によって定義される集団に関する均
一なデータを収集し、長期間にわたって追
跡する組織化されたシステムであり、医薬
品の安全性を監視する上で重要な役割を果
たすことができると記載されている¹¹⁾。
the Guide on Methodological Standards
in Pharmacoepidemiology Guidance on
methods for the evaluation of medicines
in pregnancy and breastfeeding¹²⁾では、
妊娠登録調査研究は、妊娠中の医薬品の影
響を評価するための最も一般的な調査方法
の一つとして認識されている。疾患に特化
した妊娠登録調査研究では、対照群が設定
可能であることや疾患そのものの影響も評
価することが可能であることが利点である
こと、医薬品ごとの妊娠登録調査研究で
は、情報収集に時間を要することや、妊娠
例すべてを調査できるわけではないこと等
の限界が記載されている。

EMA が提示している RISK
MANAGEMENT PLAN (RMP) のなか

には、妊婦への投与が禁忌の医薬品であっても、すべての妊娠を防ぐことは不可能であるため、妊娠・胎児への影響について定期的なファーマコビジランスや OTIS registry においてモニタリングすることが必要であることが記載されている医薬品もある¹³⁾。EMA の Web サイトでは、EU RMP のカテゴリーごとに実施されている研究を確認することができ、例えば、EU RMP Category 1（販売承認の条件として課せられる、義務的な追加の医薬品安全性監視活動）として、抗マラリア薬の Eurartesim®について Pregnancy Registry for Eurartesim が設定されている¹⁴⁾。また、Category 2（条件付き販売承認または例外的な状況下での販売承認の文脈における特定の義務として課せられる、義務的な追加の医薬品安全性監視活動）として、家族性高コレステロール血症治療薬 Lojuxta®について Global Lomitapide (Juxtapid and Lojuxta) Pregnancy Exposure Registry (PER)が設定されている¹⁵⁾。Lojuxta®(lomitapide)は EU では妊婦への投与は禁忌とされている¹⁶⁾。Category 3（必要な追加の医薬品安全性監視活動）として、多発性硬化症治療薬 Gilenya®について、The Multi-National Gilenya Pregnancy Exposure Registry in Multiple Sclerosis (Gilenya Pregnancy Registry)が設定されている¹⁷⁾。Gilenya®は EU では妊婦への投与は禁忌とされている¹⁸⁾。

妊娠登録調査を実施する医薬品の選定に関する情報は見つけることができなかったが、妊婦への投与が禁忌の医薬品であっても、規制当局側から妊娠登録調査を義務づけている医薬品がある現状を確認できた。

D. 考察

ICH E2E ガイドライン 医薬品リスク管理計画における、安全性検討事項では、「承認前の段階でどの集団について試験されなかったか、あるいは限定的にしか試験されなかったかを議論すべきであること、市場における医薬品の安全性の予測について、これが意味するところを明確に記載すべきである」とされており、検討すべき集団として妊婦が含まれている。

また、ICH E2D ガイドラインでは、妊娠中の曝露について、「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。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）。」とされている¹⁹⁾。

そして、ICH E2D ガイドラインに関する Q&A では、妊娠中の曝露について、「Q. 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？に対し、「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。」と記載されている。

これらから、本邦においても、欧米の例を参考に、市販後の妊娠中曝露例を追跡できるよう、妊娠登録調査研究の仕組みを整備する必要があると考えられた。

欧米において妊娠登録調査研究が実施される対象薬の選定についての情報は得られなかったが、米国欧州ともに規制当局が関わり実施を推進していることが確認でき、規制当局との協働を検討する必要があると考えられた。

E. 結論

欧米での状況を参考に、本邦独自の実現可能な妊娠登録調査研究を整備し、市販後の安全性評価の情報源のひとつとして構築する必要がある。

F. 健康危険情報

総括報告書に記載

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

参考文献

¹ FDA website, Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007
<https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fda-act/food-and-drug-administration-amendments-act-fdaaa-2007>

² Guidance for Industry Postmarketing Studies and Clinical Trials — Implementation of Section 505(o)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act,
<https://www.fda.gov/media/131980/download>

³ Assessing the ARIA System's Ability to Evaluate a Safety Concern,
<https://www.sentinelinitiative.org/studies/drugs/assessing-arias-ability-evaluate-safety-concern>

⁴ Postapproval Pregnancy Safety Studies Guidance for Industry,
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postapproval-pregnancy-safety-studies-guidance-industry>

⁵ List of Pregnancy Exposure Registries,
<https://www.fda.gov/consumers/pregnancy-exposure-registries/list-pregnancy-exposure-registries>

⁶ Pregnancy, Lactation, and Reproductive Potential: Labeling for

Human Prescription Drug and Biological Products-Content and Format,
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pregnancy-lactation-and-reproductive-potential-labeling-human-prescription-drug-and-biological>

⁷ KESIMPTA® (ofatumumab) Labeling. Revised: 4/2024

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/125326s079lbl.pdf

⁸ XOLAIR® (omalizumab) Labeling. Revised: 2/2024

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/103976s5245lbl.pdf

⁹ Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [Internet]. 4th edition.,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562567/>

¹⁰ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) ,
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

¹¹ Guideline on registry-based studies,
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en.pdf-0

¹² Annex 2 to the Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology
Guidance on methods for the evaluation

of medicines in pregnancy and breastfeeding (2nd Edition),
https://encepp.europa.eu/document/download/51d343d5-cd71-4e9b-a455-235d8a03ccba_en?filename=methodologicalGuideAnnex2.pdf

¹³ TOFACITINIB RISK MANAGEMENT PLAN. Date of final sign off: 25 September 2023.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/xeljanz-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf

¹⁴ Pregnancy Registry for Eurartesim,
<https://catalogues.ema.europa.eu/node/1997/administrative-details>

¹⁵ Global Lomitapide (Juxtapid and Lojuxta) Pregnancy Exposure Registry (PER),
<https://catalogues.ema.europa.eu/node/1526/administrative-details>

¹⁶ Lojuxta®(lomitapide)SmPC,
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lojuxta>

¹⁷ The Multi-National Gilenya Pregnancy Exposure Registry in Multiple Sclerosis (Gilenya Pregnancy Registry),
<https://catalogues.ema.europa.eu/node/3387/administrative-details>

¹⁸ Gilenya®SmPC,
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gilenya>

¹⁹ 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
について

<https://www.pmda.go.jp/files/000156940.pdf>