

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)  
総括研究報告書

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

研究代表者 村島 温子 国立成育医療研究センター 妊娠と薬情報センター  
センター長

研究要旨

本研究の目的は、医薬品添付文書の生殖能を有するもの・妊婦・授乳婦の項目（以下、「9.4～6 項」）における注意喚起内容 について、臨床的に有用な情報提供の在り方を提案すること及び市販後の疫学研究のためのガイダンスを作成することである。初年度である本年度は、情報提供の在り方を探索するために医師・薬剤師が臨床現場で添付文書をどう捉えているのか、どのような情報を望んでいるのかについてアンケート調査を行い、医師・薬剤師の背景によって添付文書の解釈が違うこと、有用性や危険性に関する情報の記載方法について工夫の余地があることが分かった。市販後の疫学研究のためのガイダンス作成については、製薬会社の市販後調査と妊娠と薬情報センターの相談症例データベース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、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て、日薬連の協力のもとアンケート調査を施行した。また、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研究の実施が進められている。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、妊娠登録研究の仕組みを整備する必要があると考えられた。さらに、授乳中の薬剤曝露に関する調査研究の推進と根拠に基づいた情報提供を可能とするために、授乳中の薬相談例の集計と当該分野における欧米のガイダンスを調査した。

研究分担者

濱田 洋実  
国立大学法人筑波大学 医学医療系 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  
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

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 薬剤師

A. 研究目的

医薬品添付文書の生殖能を有するもの・妊婦・授乳婦の項目（以下、「9.4～6 項」）における注意喚起内容について、臨床的に有用な情報提供の在り方を提案すること、市販後の疫学研究のためのガイダンス作成を目的とする。令和 2 年に行った厚労科

研のアンケート調査で、医師が妊婦・授乳婦から薬物治療について相談を受けた際に最も参考にする資料は添付文書だった。臨床現場でベネフィット・リスクを判断するために添付文書を使用するならば、上市時の生殖発生毒性試験結果をもとに作成された記載を、市販後の疫学研究成果が反映された記載に更新する必要がある。ICH-E2E（医薬品安全性監視の計画）においても、妊婦および授乳婦は、「承認前の段階で検討されなかった集団」として継続的検討課題とされており、「医薬品安全性監視の方法」として目的に合った方法論の応用が求められている。更に、ICH-E2C（定期的ベネフィット・リスク評価報告）では、医薬品安全性監視（pharmacovigilance）を取り巻く環境が進化しており、特に重要な新規のリスク情報の有意義な評価はベネフィットと関連付けて行うべきであるという認識の内容を踏まえ、医薬品に関する安全性情報を定期的に報告するのではなく、ベネフィット・リスク分析を評価して報告するように改訂されている。従って、このような国際的にハーモナイズされたガイダンス文書を基に、国内における妊婦・授乳婦を対象とした医薬品添付文書の記載について、定期的なベネフィット・リスク評価を反映するための手順について整備する必要がある。ベネフィット・リスク評価には疫学研究の推進が不可欠である。妊婦における医薬品の使用経験を調査している代表的な機関は妊娠と薬情報センター（JDIIP）と製薬企業である。この二つの機関が行っている調査の仕組みにはそれぞれ長所と短所がある。JDIIPの手法は前向き調査かつ妊娠転帰の回収率が高いという長所がある一方で、相談症例が

対象であるため、主治医との間で完結しがちな慢性疾患治療薬の症例数を集めることが難しい。一方、製薬企業の調査は、交絡因子が取得できず追跡率も低いという欠点がある。本研究では、それぞれの長所を生かし短所を補い質の高い疫学研究につなげるための協働の仕組みを提示する。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研究を推進するために必要な内容を探的に確認することを目的とした。

## B. 研究方法

1. 医薬品添付文書の 9.4 項「生殖能を有するもの」・9.5 項「妊婦」・9.6 項「授乳婦」の記載内容における臨床的に有用な情報提供の在り方に関する研究

### (1) 実態調査

医師・薬剤師における添付文書に関する認識について、調査し集計した。拠点病院医師・薬剤師、日本病院薬剤師会認定薬剤師（以下、認定薬剤師）については online アンケートを、一般薬剤師と一般医師については、それぞれ 400 人を対象にアンケートを実施した。

(2) 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

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。

(3) 産科ガイドラインとの乖離の調査

産科ガイドライン 2023 年版の「妊娠・授乳と薬」関連の 2 項目（CQ104-2「添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、特定の状況下では妊娠中であってもインフォーム

ドコンセントを得たうえで使用される代表的医薬品は？」および CQ104-3「添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品は？」について、添付文書との乖離の内容を精査した。

2. 妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する市販後調査の在り方に関する研究

(1) 妊娠登録研究の在り方：ルールの在り方・欧米の実態（具体的方法と法的拘束力）の把握

欧米において製薬企業が行っている市販後調査の実態把握を目的として、日薬連の協力を得て、米国医薬食品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）、厚生労働省のウェブサイトから妊娠登録調査に関する内容を調査した。

(2) 妊娠登録研究の在り方

妊娠と薬情報センターと製薬企業との協働について

製薬会社の市販後調査と JDIIP の相談症例データベース（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、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、日本製薬工業協会ファーマコビジランス部会に所属する製薬会社 70 社に対して、2024 年 3 月 11 日～2024 年 3 月 29 日に Web アンケートを実施した。

(3) 添付文書の授乳婦の項における臨床的に有用な情報提供の在り方の検討ならびにその根拠となる医薬品の母乳中濃度測定の推進による安全性根拠の創生

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」を目的として、FDA 及び EMA における資料を翻訳し検討した。

日本の臨床現場における授乳中の薬剤使用に関する情報提供の現状を把握するため、JDIIP 相談事例 2500 件の問診内容と相談後のアンケート調査記録をデジタル化し集計した。また、これまで国立成育医療研究センターで測定した母乳中の医薬品濃度測定結果が、授乳中の薬剤安全性情報の世界的データベースである LactMed®に反映されているかどうかについて調査した。

（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。

・妊娠と薬情報センター授乳相談症例を用いた授乳期の医薬品情報提供のあり方に関する研究

令和 5 年 12 月 6 日 承認番号 2023-163

・医療従事者を対象とした妊婦・授乳婦への医薬品投与に関する添付文書の認識調査研究

令和 6 年 1 月 30 日 承認番号 2023-233

・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

1. 医薬品添付文書の 9.4 項「生殖能を有するもの」・9.5 項「妊婦」・9.6 項「授乳婦」の記載内容における臨床的に有用な情報提供の在り方に関する研究

(1) 実態調査（参考資料参照）

拠点病院医師・薬剤師、認定薬剤師対象の online アンケートの回答率は医師 37%（78/210）、薬剤師 36%（81/226）、認定薬

剤師 (91/182) であった。マイボイスコム (株) に委託して行った一般医師・一般薬剤師対象のアンケートの回答率は、100%であった。

拠点病院の医師の多くは産婦人科医師、一般医師の多くは内科医師であった。添付文書の「妊婦」における有益性投与のイメージについて、拠点病院の医師のほとんどがほぼ安全であると回答しているのに比べて、一般医師では「ほぼ安全である」が 47%、と「多少危険である+危険である」が 45%であった。また、有益性投与の薬剤が必要な妊婦への対応として、拠点病院の医師では「必要性により判断する」が 42%、「投与する」が 54%で、「なるべく投与しない」は 4%であった。一方、一般医師では「必要性により判断する」が 38%、「なるべく投与しない」が 40%であった (参考資料：図 1)。禁忌のイメージについては、拠点病院の医師においては、「多少危険である+危険である」が 49%である一方で、「どちらともいえない」が 44%であった。一般医師では多少危険である+危険である」が 66%、「どちらともいえない」が 18%であった。また、禁忌の薬剤が必要な妊婦への対応として、拠点病院の医師においては「必要性により判断する」が 53%、「投与しない」が 4%で、「なるべく投与しない」が 21%であった。一般医師では「必要性により判断する」が 24%、「投与しない」が 37%で、「なるべく投与しない」が 33%であった (参考資料：図 2)。動物実験をもとに禁忌となっているが、疫学研究でリスクは否定的とされている薬剤の安全性のイメージについて拠点病院医師の 63%は「ほぼ安全である」と答えたが、一般医師では 22%であった。また、必要な妊婦への

処方については、拠点病院医師の 53%は「必要性により判断する」と答えたが、一般医師では 24%であった (参考資料：図 3)。

一般医師において、治療上の有用性を判断する際の資料として最も活用し信頼しているのは関係する診療ガイドラインで、次に専門家の意見であった。危険性について判断する際の資料としても同様であった。拠点病院の医師では、治療上の有用性を判断する際の資料として最も活用し信頼しているのは関係する診療ガイドラインと産科ガイドラインであった。危険性について判断する際の資料として多かったのは産科ガイドライン、JDIIP のスタッフが中心となって発行している成書、拠点病院における外来で使用するために JDIIP が作成した安全性評価である成育サマリであった。

添付文書に「治療上の有用性」について具体的に記載してほしいか、という問いに対して、一般医師・拠点病院の医師のほとんどが「できれば欲しい」「強く思う」と答えた。また、添付文書に「危険性 (=安全性) の根拠として疫学研究報告」を記載してほしいか、という問いに対して、一般医師・拠点病院の医師のほとんどが「できれば欲しい」

「強く思う」と答えたが、拠点病院の医師では「強く思う」と答えた割合が「できれば欲しい」よりも多かった (参考資料：図 4)。授乳婦の項についての質問で、ほとんどの拠点病院医師はその記載によらず「授乳と両立を図る」と答えたが、一般医師では「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」という記載であっても「処方を見合わせる」ないしは「授乳の中止を指示する」と答えた割合が、「授乳との両立を図る」割合よりも多

かった（参考資料：図 5）。

薬剤師対象のアンケート結果の主なものを拠点病院薬剤師、認定薬剤師、一般薬剤師別に提示すると以下のとおりである。添付文書の「妊婦」における有益性投与のイメージについて、「どちらともいえない+ほぼ安全である」「安全である」の合計はそれぞれ、約 93%、97%、91%、と大きな差はなかった。また、有益性投与の薬剤が必要な妊婦への対応として、拠点病院薬剤師と認定薬剤師においては「必要性により判断すべきと思う」が 72%と 75%だったが、一般薬剤師では 50%と少なく、「なるべく投与しないほうがよい」という答えが 37%あった（参考資料：図 6）。また、禁忌のイメージについては拠点病院の薬剤師と認定薬剤師においては「多少危険である+危険である」が 35%、39%である一方で、「どちらともいえない」が 64%、58%であった。一般薬剤師では多少危険である+危険である」が 67%、「どちらともいえない」が 23%であった。また、禁忌の薬剤が必要な妊婦への対応として、一般薬剤師では「投与すべきでない」が 55%で、「なるべく投与すべきでない」が 13%であった。拠点病院の薬剤師、認定薬剤師では「必要性によって判断すべき」が 85%、84%であり、「投与すべきでない」「なるべく投与すべきでない」をあわせても 11%、13%であった（参考資料：図 7）。

(2) 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

先行する学際領域 cardio-oncology における国立衛生研究所(NIH)や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、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。

(3) 産科ガイドラインとの乖離の調査

同ガイドラインの「妊娠・授乳と薬」関連の 2 項目（CQ104-2「添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、特定の状況下では妊娠中であってもインフォームドコンセントを得たうえで使用される代表的医薬品は？」および CQ104-3「添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品は？」）に関して、乖離の有無を明らかにして、さらに 2026 年版に向けた修正案を提案することができた。

2. 妊婦・授乳婦における医薬品の安全性

(1) 妊娠登録研究の在り方：ルールの在り方

米国では 2007 年の FDA 改正法（Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007）、2008 年に開始した、医薬品等の安全性を評価する新しい方法の開発を目指す 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。2019 年に FDA から発出された Post-approval Pregnancy Safety Studies Guidance for Industry では、妊娠登録研究の推進には課題があるものの、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捉えられている。2020年のFDAからのPregnancy, Lactation, and Reproductive Potential: Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products-Content and Formatでは、Labelingの妊婦の項にPregnancy Exposure Registryの記載が要求されている。

欧州ではEMAが作成したGuideline on good pharmacovigilance practices (GVP)で、妊娠登録研究実施についての注意点が記載されている。Guideline on registry-based studiesでは、患者登録は、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。the Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology Guidance on methods for the evaluation of medicines in pregnancy and breastfeedingでは、妊娠登録研究は、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。

また、EMAが提示しているRISK MANAGEMENT PLANのなかには、妊婦への投与が禁忌の医薬品であっても、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。EMAのWebサイトでは、EU RMP Category1-3に分けて実施されている研究が掲載されている。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。

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。

(2) 妊娠登録研究の在り方:妊婦と薬情報センターと製薬企業との協働について

48/70社より回答を得た。回答者の所属は全て安全性・ファーマコビジランス部門であった。妊婦情報収集調査の実施状況については39社で実施されているとの回答であった。そのうち、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。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社であった。27社が添付文書で妊婦への投与が禁忌となっている薬剤も妊婦情報収集調査対象としていた。自社薬剤の曝露を受けた妊婦に関する情報入手数は多くが10件未満と少なかった。妊娠転帰及び胎児/出産児の異常等に関する情報収集も同様であった。

半数以上の企業が母親に関して「関連する臨床検査データや検査・処置」「妊娠転帰に影響した可能性がある母親の遺伝的要因」を調査対象としていたが、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はそれぞれ2社、1社のみであった。

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。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」となっているが、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。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 社のみであった。

最後に、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。

(3) 添付文書の授乳婦の項における臨床的に有用な情報提供の在り方の検討ならびにその根拠となる医薬品の母乳中濃度測定の推進による安全性根拠の創生

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、乳児曝露用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のことであった。EMA からは、授乳婦対象とした研究の必要性などが記載されていた。

JDIIIP 相談事例 2500 件の問診内容と相談後のアンケート調査記録をデジタル化し集計した結果、相談の元となった主な疾患としては、上気道炎・下気道炎などの呼吸器疾患が最も多く、精神神経疾患、消化器疾

患、歯科疾患、アレルギー疾患、耳鼻疾患が続き、急性疾患による相談例が過半数を占めていた。約 74%で授乳相談前に、他の医療者に相談していた。複数の医療者に相談していた症例も多かった。また、医療者から授乳中の薬剤使用について可能と説明を受けていたが授乳相談を希望したという症例も少なくなかった。

これまで国立成育医療研究センターで測定した母乳中の医薬品濃度測定結果すべてが、授乳中の薬剤安全性情報の世界的データベースである LactMed® に反映されていた。

## D. 考察

医師・薬剤師を対象として、医薬品添付文書の「妊婦」の項の記載内容について行ったアンケート調査で、一般医師の 45%が「有益性投与」となっている薬剤について「多少危険である+危険である」というイメージを持っており、処方については「必要性により判断する」よりも「なるべく投与しない」が上回っていた。一方で、拠点病院の医師のほとんどがほぼ安全であると回答し、処方についてはほとんどが「必要性により判断する」「投与する」であった。一方、薬剤師におけるイメージについては拠点病院薬剤師、認定薬剤師と一般薬剤師の間に大きな違いはなかった。これらの結果から、有益性投与であっても実際リスクより厳しく想起し、処方に慎重になっている一般医師が少なくないことがわかった。

禁忌のイメージについては、一般医師では「多少危険である+危険である」が 3分の2を占め、禁忌の薬剤が必要な妊婦への対応として、同じく 3分の2が「投与しな

い」であった。一方、拠点病院の医師においては、「多少危険である+危険である」と「どちらともいえない」が半々で、禁忌の薬剤が必要な妊婦への対応として「必要性によって判断する」と答えたのは2分の1強だった。拠点病院薬剤師・認定薬剤師と一般薬剤師の間にも、禁忌のイメージならびに処方の是非に関して大きな違いがあった。拠点病院薬剤師・認定薬剤師は、たとえ禁忌であっても添付文書だけではどちらともいえないという答えが多かったのに比べ、一般薬剤師では3分の2が危険であると答えた。また、拠点病院薬剤師・認定薬剤師では必要性で判断して使うべきとの答えが85%もあったが、一般薬剤師においては投与すべきでない、という答えが多かった。

これら拠点病院医師/薬剤師・認定薬剤師と一般医師・薬剤師との違いの大きな要因としては、一般医師の多くは内科系医師であったが、拠点病院の医師の多くが産婦人科医師であること、拠点病院の医師・薬剤師は日ごろの妊娠と薬外来業務や研修会を通して、認定薬剤師は日々の業務と研修を通して添付文書の解釈の仕方を習得していることがあげられる。特に、専門的な教育・研修がなされていない一般医師においては「有益性投与」であってもリスクを重く捉え、必要とする妊婦が薬剤を使用できないことが想定される。有用性が危険性を上回る時、という文言に対応するには、今回のアンケートの対象となった医師・薬剤師の多くが要望した通り、添付文書に「治療上の有用性」と「危険性(=安全性)の根拠として疫学研究報告」を記載するなど、添付文書の記載の工夫が必要である。

一般医師において、治療上の有用性を判

断する際の資料として最も活用し信頼しているのは関係する診療ガイドラインで、次に専門家の意見であった。危険性について判断する際の資料としても同様であった。診療ガイドラインにおける妊娠中の治療薬の項で添付文書を引用しているものも多く、このような観点からも、臨床現場で有用な添付文書となるような記載の工夫が望まれる。拠点病院の医師では、治療上の有用性を判断する際の資料として最も活用し信頼していたのは関係する診療ガイドラインと産科ガイドラインであった。産科ガイドラインが浮上したのは、病院の医師の多くが産婦人科医師であることによると考えられる。本研究で課題としている産科ガイドラインのアップデートの重要性が再認識される結果となった。

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で、NIHや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、妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する欧米の取り組みについて最新情報を得たことにより、本研究を推進する基となる情報が入手できた。

産科ガイドラインの「妊娠・授乳と薬」関連の2項目(CQ104-2「添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、特定の状況下では妊娠中であってもインフォームドコンセントを得たうえで使用される代表的医薬品は？」およびCQ104-3「添付文書上いわゆる禁忌の医薬品のうち、妊娠初期のみに使用された場合、臨床的に有意な胎児への影響はないと判断してよい医薬品は？」)に関して、乖離の有無を明らかにして、さらに

2026年版に向けた修正案を提案し、より充実した形での産科ガイドラインのアップデートにつなげることができたと考えられる。

FDAやEMAにおいて妊娠登録研究に関するガイダンスが発出され、登録研究が進められているが、ICH E2E ガイドラインのQ&Aでも、「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。妊娠登録調査研究の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。

今後、妊娠と薬情報センターと製薬企業と協働して妊娠登録研究を推進するうえで参考とすべく製薬会社を対象として行ったアンケート調査で、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。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推進していくために、調査項目と調査方法について引き続き検討していく必要がある。

授乳婦の薬剤の安全性の根拠創生や情報提供について、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、乳児曝露用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を確認することができた。EMAからのGuideline on good pharmacovigilance practices (GVP)にも、授乳婦対象とした研究の必要性などが記載されていた。これらは、今後国内において根拠に基づいた情報提供をするための方法を検討する際の参考資料となるであろう。

当センターの授乳相談の記録をデータベース化することで、授乳婦の薬に関する相談の現状を明らかにすることができた。相談前に医療者に相談していたにも関わらず、授乳相談を希望する例が多い現状から、医療現場での情報提供の改善の余地があることが推測される。これまで当センターで実施した薬剤の乳汁中濃度測定の結果すべてが、LactMed®に反映されていることから、乳汁中の薬剤濃度測定は世界においてもニーズの高い研究であることを再認する結果となった。

## E. 結論

本研究の目的である、医薬品添付文書の生殖能を有するもの・妊婦・授乳婦の項目における注意喚起内容について、臨床的に有用な情報提供の在り方を提案すること、市販後の疫学研究のためのガイダンスを作成すること、この二つの目的達成に向けて、国内外の現状調査をし、令和6年度の作業につなげることができた。

## 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. Murashima A, Kaneko K, Oguro H, Mori Y, Goto M, Mishima S, Anzai T, Takahashi K: Pregnancy-related issues from the perspective of patients with inflammatory rheumatic diseases - Results from a survey of the members of the National Association for Inflammatory Rheumatic Diseases. *Mod Rheumatol*. 2024 Mar 5:roae017. doi: 10.1093/mr/roae017. Online ahead of print.
2. Saito J, Yakuwa N, Hosokawa Y, Hamada H, Suzuki T, Sago H, Kaneko K, Yamatani A, Murashima A: Establishment of a measurement system to evaluate breast milk transfer of biological agents using dry filter paper: A multi-institutional study. *Br J Clin Pharmacol*. 2024 ,90(1),146-157
3. Yakuwa N, Murashima A, Miyazaki S: Investigation on the accumulation of background and pregnancy outcome information on cases consulted by the Japan Drug Information Institute in Pregnancy. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2024,64(1),6-16
4. Usuda M, Jwa SC, Goto M, Kobayashi M, Nagano H, Yakuwa N, Yamane R, Murashima A, Makabe H: Risk of major birth defects after first-trimester exposure to carbocysteine and ambroxol: A multicenter prospective cohort study using counseling data for drug safety during pregnancy. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2024;64(3):91-98.
5. Isojima S, Yajima N, Yanai R, Miura Y, Fukuma S, Kaneko K, Fujio K, Oku K, Matsushita M, Miyamae T, Wada T, Tanaka Y, Kaneko Y, Nakajima A, Murashima A: Physician approval for pregnancy in patients with SLE showing only serological activity: A vignette survey study. *Mod Rheumatol*. 2023 May 27:road049. doi: 10.1093/mr/road049. Online ahead of print.
6. Kaneko K, Tsutsumi S, Fujita D, Sugiura-Ogasawara M, Mitsuda N, Matsubara K, Atsumi T, Inoue E, Takimoto T, Murashima A: Intravenous immunoglobulin treatment for obstetric antiphospholipid syndrome refractory to conventional therapy: a single-arm and open-labelled multicentre clinical trial. *Mod Rheumatol*. 2023 Jun 21:road062. doi: 10.1093/mr/road062. Online ahead of print.
7. Fujioka I, Murashima A: Pharmacokinetic and Safety Evaluation During Pregnancy and Lactation. *Brain Nerve*. 2023,75(9),993-998
8. Tanaka Y, Murashima A, Atsumi T, Dobashi H, Murakawa Y, Momohara S, Kawaguchi H, Tanigaki S, Makino S, Saito S: The management of women of childbearing age with rheumatoid arthritis: an expert report. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023,9(6),655-669
9. Tsurane K, Kaneko K, Yoshida K, Tanaka R, Sago H, Murashima A. :

Initiation of hydroxychloroquine therapy during pregnancy can cause adverse effects and alter pregnancy outcomes: a case of acute generalized exanthematous pustulosis induced by hydroxychloroquine in a patient with systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol Case Rep. 2023,7(2),373-377.

10. Kawahito Y, Morinobu A, Kaneko Y, Kohno M, Hirata S, Kishimoto M, Seto Y, Sugihara T, Tanaka E, Ito H, Kojima T, Matsushita I, Nishida K, Mori M, Murashima A, Yamanaka H, Nakayama T, Kojima M, Harigai M: Drug Treatment Algorithm and Recommendations from the 2020 update of the Japan College of Rheumatology Clinical Practice Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis-Secondary Publication. Mod Rheumatol. 2023,33(1),21-35

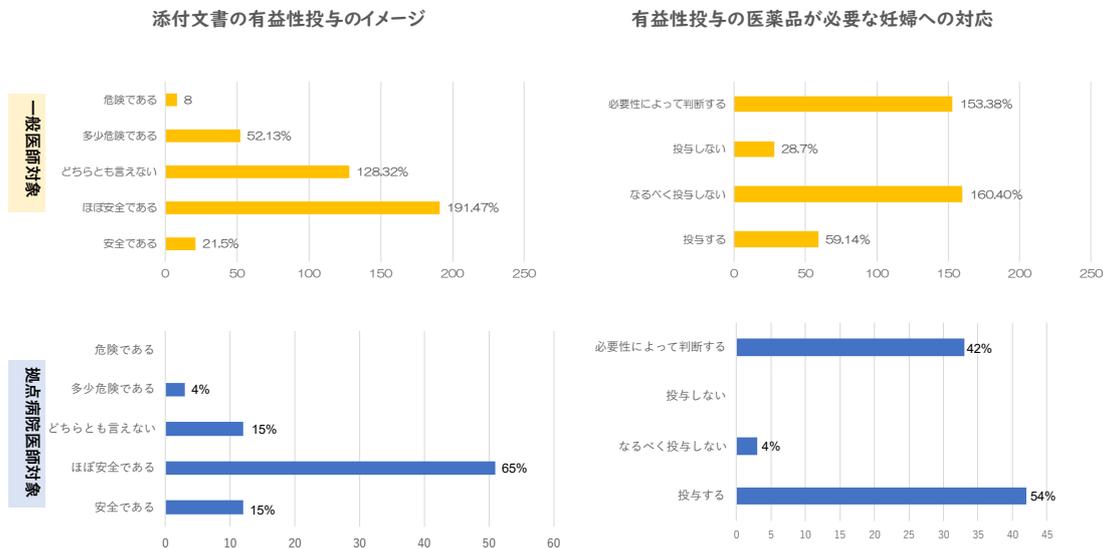
2.学会発表 なし

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

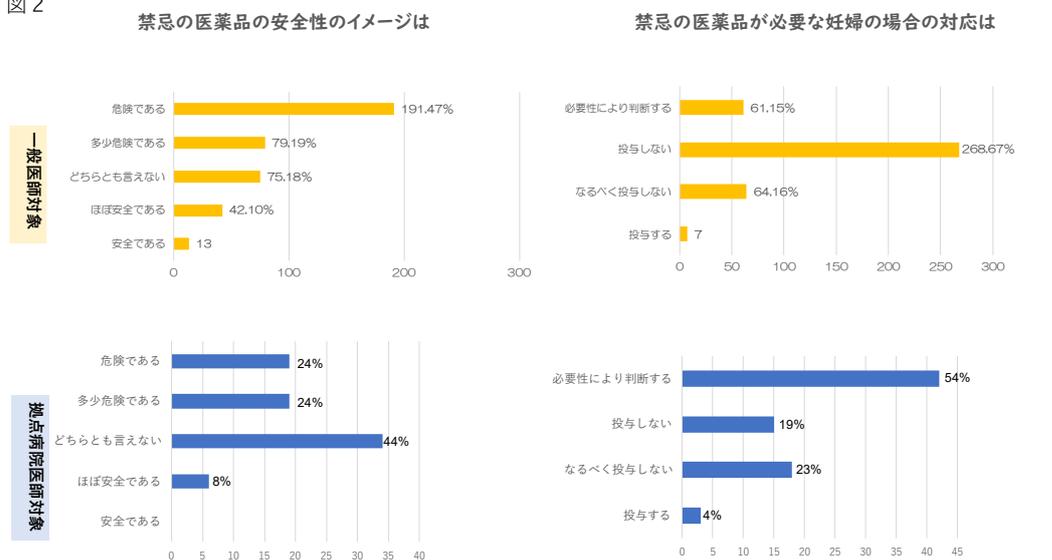
【参考資料】

図 1



2

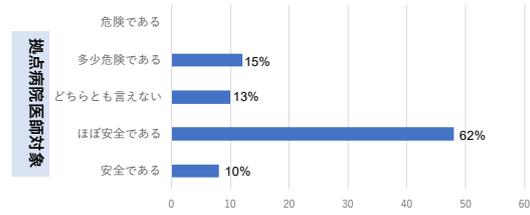
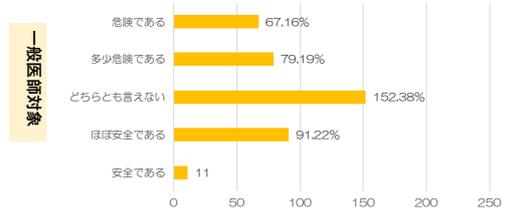
図 2



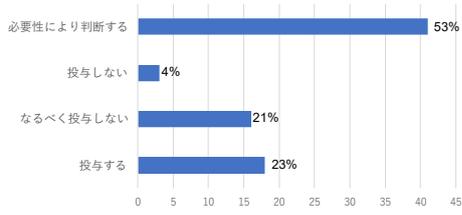
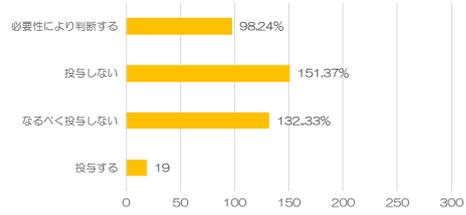
5

図 3

動物実験結果をもとに禁忌となっているが、疫学研究でリスクは否定的とされている薬剤の安全性のイメージは



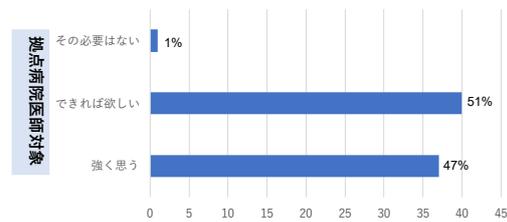
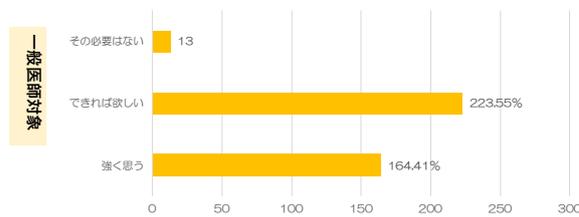
動物実験結果をもとに禁忌となっているが、疫学研究でリスクは否定的とされている薬剤が必要な妊婦の対応は



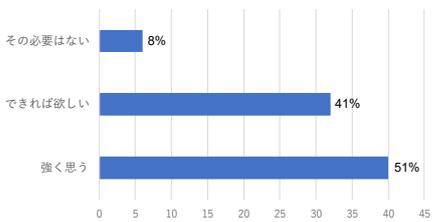
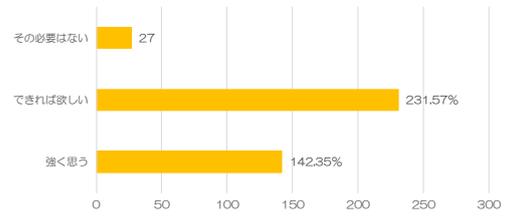
6

図 4

添付文書に「治療上の有益性」について具体的に記載してほしいか



添付文書に危険性(すなわち安全性)の根拠として、疫学研究報告を記載してほしいか



3

図 5

薬剤の添付文書（電子添文）の授乳婦の項に以下のように記載されています。成書には授乳可と書かれています。授乳婦に薬剤が必要な場合どのように対応しますか

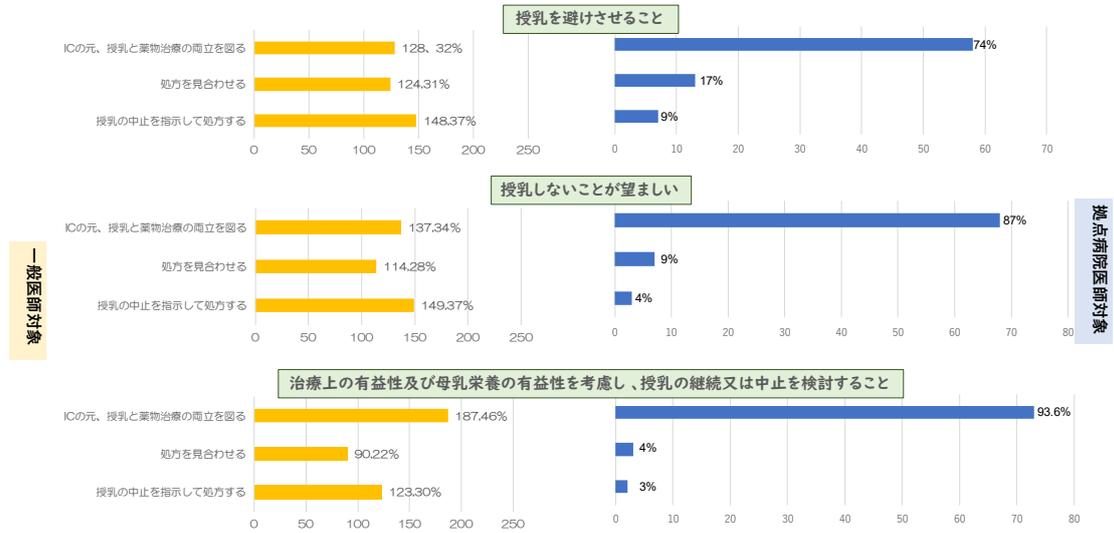


図 6

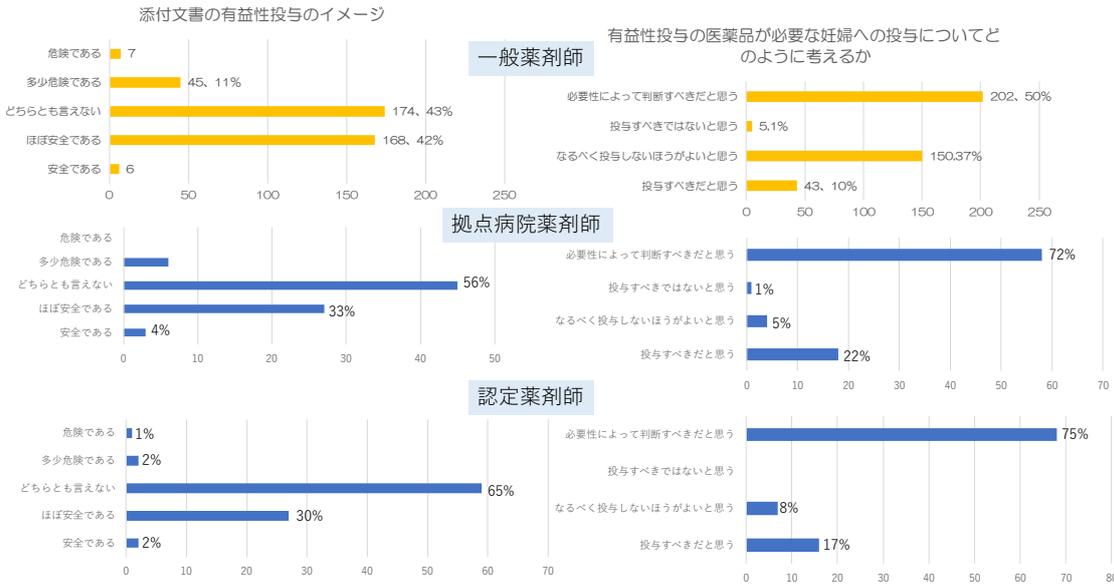


図 7

