

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・授乳婦の医薬品の安全性における情報収集および情報提供の在り方に関する研究
分担研究報告書

妊娠・授乳期に関する添付文書記載の臨床的有用性向上に向けた検討

研究分担者 村島 温子 埼玉医科大学 医学部 リウマチ膠原病科 客員教授
研究代表者 後藤美賀子 国立成育医療研究センター
女性の健康総合センター 妊娠と薬情報センター

研究要旨

令和5年度に行った、医師・薬剤師対象のアンケート調査結果¹⁾を受けて、医薬品添付文書の9.4～9.6項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ついて検討した。令和5年度に行ったアンケートのレビューを行い、FDA²⁾ならびにEMA³⁾のガイダンスを参考に、9.4～9.5項を見直すための疫学研究の解釈方法、その具体的な方法としてSEA-U分類⁴⁾についてレビューした。疫学研究としては妊娠登録研究を推進するとともに、電子健康データや保険請求データを活用した信頼性の高い情報収集を行う必要がある。また、危険性を否定できるものや有用性を示唆するものも積極的に収集し掲載していくことにより、臨床現場が求める9.4～9.5項にすることができると考える。疫学研究結果の客観的な評価方法として、SEA-U分類は有用であると考えた。9.6項を見直すにあたって必要な科学的根拠を得るためには臨床授乳研究の推進が望まれる。現在はアカデミアが孤発的に行っているが、網羅性を考えると、一定のルールのもと、製薬企業が中心となって測定していくような仕組みが必要である。

A. 研究目的

医師・薬剤師が持つ添付文書の文言に対するイメージと対応の実態、記載に関する要望を明らかにすることを目的に令和5年度に行った、医師・薬剤師対象のアンケート調査結果¹⁾を受けて、医薬品添付文書の9.4～9.6項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ついて検討する。

B. 研究方法

令和5年度に行ったアンケートのレビ

ューを行い、FDA²⁾ならびにEMA³⁾のガイダンスを参考に、9.4～9.6項を見直すための疫学研究の解釈方法、その具体的な作業において有用と思われるSEA-U分類⁴⁾についてレビューした。

(倫理面への配慮)

昨年度の研究成果並びに公表内容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。

C. 研究結果・考察

令和5年度の研究結果で、多くの医療者が妊婦・授乳婦へ薬剤投与をする際に、医薬品添付文書の9.4～9.6項を参考に行っていること、現行の9.4～9.6項では「有益性」「危険性」が理解されにくいこと、有益性と危険性を読み取れる添付文書の記載が求められていることが明らかになった。これらの課題に応えるためには、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と考えられた。平成29年度の改正でも、疫学研究を反映させることとされたが、見直しのルールがないためにほとんどの薬剤で9.4～9.6項が承認時のままとなっているのが現状である。

そこで本研究では市販後の情報を反映させるための見直しルールについて検討した。

見直しのためには、妊娠中の薬剤の危険性（安全性）に関して、市販後に得られる情報が必要である。その源としては、製薬企業によるファーマコビジランスやアカデミアからの疫学研究報告（症例報告・ケースシリーズ、妊娠登録研究、電子データソース、人口集団を用いたケースコントロールスタディなど）がある。優れた症例報告・ケースシリーズはリスク（危険性）のシグナルを特定するためには使用できるが、因果関係を判断するには課題が多く、経験豊富な臨床家の判断が不可欠である。妊娠登録研究は薬剤暴露に関する詳細な情報や年齢などの交絡因子も取得できる前向き研究であり、通常ランダム化比較試験ができない当該分野においては最も信頼できる疫学研究である。しかしながら、患者の組み入れや維持が困難なことが多く、統計に耐えうるデータベースの構築には時間と

資金が必要であるという課題があった。この課題を解決すべく、FDAやEMAでは妊娠登録研究を奨励している。本邦においても、妊娠登録研究を推進するとともに、FDAのガイダンスにもあるように、電子健康データや保険請求データを活用したコホート研究などを組み合わせることにより包括的で信頼性の高い情報収集を行い、添付文書の見直しに活用していく必要がある。

これらの方法で得られた安全性情報を9.5項に反映させるためには、疫学研究結果の評価が重要であるが、その客観的な評価方法として、平成19年度から22年度の厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究において考案されたSEA-U分類（参考資料）が活用できると、これまでの議論を通して考えた。SEA-U分類とは人における研究S（Study）、経験E（Experience）、動物実験結果A（Animal experiment）からその薬剤の安全性を層別化し、その組み合わせで安全性を総合的に評価（Risk Grading）し、それに有用性を加味して臨床現場での対応を示すものである。Sは疫学研究の方法によってS0-S4、SXの6つ、Eは妊娠女性でよく用いられる薬剤での臨床経験をE0-E4、EXの6つに分類した。AはA0-A2、AXの4つに分類した。これらの組み合わせによって、Grade 1-5までのRisk Gradingを行った。これは、かつてのFDA分類や現在も使用されているオーストラリア分類を改良したものであった。さらに、U（Utility）分類は臨床的有用性という観点からU0-U3に分類し、臨床現場の対応に言及した点が画期的である。このRisk Gradingが実行されなかった理由として、当時は、国内はもちろんのこと、海外においても妊娠登録研究が推進されてい

なかったこと、人での経験量を客観的に示す資料がなかったことが大きい。最近妊娠登録研究が積極的に行われ、保険請求データや電子カルテデータなどのリアルワールドデータが解析できるようになっており、この分類を活用する環境は整いつつあると考える。

SEA-U 分類の U 分類、すなわち有用性の表記については、これまでその根拠を作成することは難しかったが、ある程度の規模で対照が得られる妊娠登録研究や電子データソースを用いた研究の推進によって、根拠を入手しやすくなっていくと思われる。さらには、最近整備が進んでいる診療ガイドラインの活用により、疫学研究の有無にかかわらず、臨床現場で経験的に習得されている有益性の評価がしやすくなる環境ができていると考える。

9.5 項の見直しのスケジュールについてであるが、危険性を示唆する情報が得られた場合には速やかな対応が必要であるが、危険性が否定的とされる成果が出るまでには時間がかかるため、原則として再審査までに行う、というのが現時点で妥当ではないかと考える。

9.6 項（授乳婦）を見直すにあたっては、やはり科学的根拠が必要である。FDA ならびに EMA からは臨床授乳研究の推進がうたわれ、そのガイダンスも発表されている。我々はこれまで多くの薬剤の母乳中の濃度を測定し、英語論文として発表し、その結果はすぐに NIH が運営している LactMed に採用され、世界中の医療者や授乳婦に利用されてきている。しかしながら、これら濃度が測定された薬剤は授乳婦が使用すると思われる薬剤のほんの一部である。網羅性を考えると、一定のルールのもと、製薬企業が中心となって測定していく

ような仕組みが必要である。

FDA や EMA において「授乳と薬に関する再評価手順」のような記載は見当たらなかった。LactMed®は規制当局ではないが、授乳婦の薬剤使用の安全性については、有識者によって構成された査読委員会によって定期的に審査され、科学的妥当性と最新性が確保されている。

9.4 項については、9.5 項の見直しに呼応して見直されていく必要があるが、その方法については今後の課題である。

D. 結論

医薬品添付文書の 9.4～9.6 項は、危険性を示唆する報告は現状通り速やかに見直しが必要であるが、危険性を否定できるような情報や臨床的有用性については、市販後一定の期間が過ぎたところで見直しが必要である。その際には疫学研究や薬物動態研究など、人でのデータを反映されることが求められる。疫学研究を反映させる際の基準として、平成 19 年度から平成 22 年度の厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究において考案された SEA-U 分類が活用できる。有用性に関しては疫学研究のみならず、専門家が知恵を出し合って作成する診療ガイドラインも有用な根拠となりえる。

E. 健康危険情報

総括報告書に記載

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 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

1. 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 総括研究報告書 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）令和5年度
2. Postapproval Pregnancy Safety Studies Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE
<https://www.fda.gov/media/124746/download>
3. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII - Post-authorisation safety studies (Rev 3) 2017
4. SEA-U 分類（最終版）<https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2010/104041/201034008B/201034008B0014.pdf>