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

妊娠登録調査を基盤とした新薬市販後安全性評価の現状

研究分担者 八俣 奈穂 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 薬剤師
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

研究要旨

昨年の報告書、およびFDAやEMAのウェブサイトを調査し、市販後の安全性評価における妊娠登録調査研究の手法と活用方法について検討を行った。また、欧州における妊娠中および授乳中の薬剤使用に関する安全性情報のギャップを埋めることを目的とした、産官学連携の取り組みであるConcePTIONプロジェクトについても調査した。

製薬企業は多くの項目を設定し妊婦情報収集調査を実施しているが、収集可能な項目は十分ではない。一方で、妊娠と薬情報センターのシステムでは、ConcePTIONが提供する妊娠登録調査における主要なデータ項目の多くが取得可能であることから、このシステムを製薬会社と協働活用することで、効率的な妊娠登録研究の実施が可能と考えられた。

今後の課題としては、妊娠例をいかに登録調査に連結させるかという運用上の枠組みの検討が必要である。米国では、FDAが新薬承認時に妊娠曝露登録を条件とする場合があり、妊婦に使用される可能性のある医薬品については、製薬企業が自発的またはFDAの要請により登録制度を構築し、医薬品承認後も生殖年齢女性および妊婦に対する安全性評価を継続的に行う体制が法的または準法的に整備されている。これに対し、日本においても、承認時に妊娠登録調査の実施を求める、あるいは再審査時に妊娠例の報告を義務付けるなど、制度的な整備が求められる。

A. 研究目的

市販後の安全性調査として活用可能な妊娠登録研究の手法と活用方法について検討すること。

ConcePTION¹⁾ について調査し、今後の方向性に関する検討事項を整理した。

(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

昨年の報告書、U.S. Food and Drug Administration (FDA)、European Medicines Agency (EMA) のウェブサイトから妊娠登録調査に関する内容、欧州での産官学での取り組み

C. 研究結果・考察

昨年実施した製薬会社に対する市販後調査での妊娠中に医薬品に曝露した症例に関

する情報収集の状況に関する調査では、ICH E2D ガイドラインに関する通知及び Q&A にある「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」に対する対応状況について、外資系企業では 100%、内資系企業では 64.1% が対応していると回答していたが、実際に「妊婦の情報を取得できていない、ないしほとんど取得できていない」と回答したのは 41%、「胎児に関する情報は取得できていない、およびほとんど取得できていない」と回答したのは 54% であった。これらから、多くの製薬企業が多くの項目を設定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ないことが分かった。

妊娠と薬情報センターにおいて取得しているデータの項目は、欧州の産官学での取り組みである ConcePTION¹⁾ から提供されている妊娠登録調査に関する妊娠中の医薬品使用の評価に必要とされている主要なデータ項目²⁾ の多くの範囲を網羅していることが確認できた。

妊娠と薬情報センターは、ウェブシステムを使用し妊娠中の女性から妊娠状況や医薬品の使用、既往歴等について情報を取得している。また、妊娠転帰についてもウェブシステムや電話等を活用し情報を得ることができている。このように、既に運用されている妊娠と薬情報センターのシステムを活用し、妊娠中の医薬品使用に関する情報を取得することで効率よく有効な評価を可能とするための妊娠登録研究を実施することが可能となると考えられる。

今後、妊娠例をどのように登録調査に連結させるかという運用上の枠組みの検討が

必要である。たとえば、妊婦への投与が承認段階で禁忌とされた医薬品については、潜在的リスクとして RMP に記載し、生殖年齢女性に投与された場合には全例追跡を行い、妊娠例を早期に把握し登録調査につなげることが有効である。(禁忌とされた医薬品に限定せず) 新医薬品に関しては、生殖年齢女性を対象とした全例追跡を行い、妊娠例を網羅的に収集する体制の構築も検討されることが望ましい。

昨年の報告書から、欧米では、米国 FDA が新薬承認時に妊娠曝露登録 (pregnancy exposure registry) を条件とすることがあり、妊婦に使用される可能性がある医薬品に対しては、製薬企業が自発的または FDA の要請により、登録制度を構築し、市販後に妊娠例の安全性データを収集している

(例: Antiretroviral Pregnancy Registry, Belimumab Pregnancy Registry など)。また、欧州医薬品庁 (EMA) も妊娠中の薬剤使用に関する研究の登録と長期追跡の推奨を示しており、製造販売後の妊娠アウトカム報告義務や欧州医薬品リスク管理計画 (EU-RMP) への妊娠登録の記載が義務づけられる場合がある。

これらの制度に共通するのは、医薬品承認後の段階でも、生殖年齢女性および妊婦に対する安全性評価を継続的に実施する体制が法的または準法的に整備されている点である。今後、国内においても、承認時に妊娠登録調査の実施を求める、または再審査時に妊娠例の報告を義務づけるといった制度的整備が必要である。

なお、動物実験の結果のみに基づいて妊婦禁忌とする対応については、国際的にも再評価が求められており、日本においても市販後のヒトデータに基づく情報提供体制の構築が急務である。

E. 結論

妊娠と薬情報センター (JDIIP) の相談症例データベースは、欧州 ConcePTION プロジェクトが妊娠登録調査に求める主要データ項目の大部分を網羅しており、国内で効率的かつ標準化された妊娠登録研究を実施するための有力な基盤となり得る。

新医薬品については、承認時あるいは再審査時に妊娠登録調査を義務付け、全例追跡により妊娠例を網羅的に把握・連結する制度的枠組みを導入することで、動物試験のみを根拠とした妊婦禁忌の再評価と、ヒトデータに基づく安全性情報の継続的更新が可能となる。

以上より、JDIIPを核とした産官学連携による妊娠登録調査体制の構築と制度整備は、国内における医薬品市販後安全対策を一層強化し、妊婦・胎児への薬剤安全性情報の充実と迅速な提供に不可欠である。

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

参考資料

1. ConcePTION ウェブサイト

- <https://www.ih.europa.eu/projects-results/project-factsheets/conception>
2. Jonathan L Richardson et al. Core Data Elements for Pregnancy Pharmacovigilance Studies Using Primary Source Data Collection Drug Saf. 2023 May;46(5):479-491.