

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)
分担研究報告書

妊婦・授乳婦における医薬品の安全性に関する情報提供の在り方の研究

国際的規制動向を踏まえた妊婦・授乳婦への医薬品情報提供体制の高度化と日本発の知見発信

研究分担者 佐瀬 一洋 順天堂大学大学院医学研究科 臨床薬理学 担当教授

研究要旨 妊娠と薬に関する情報収集と情報提供は、レギュラトリーサイエンスの中でも最も重要な課題の一つである。本分担研究では、妊婦・授乳婦における医薬品安全性情報提供の国際的動向を踏まえ、国内外の先進事例を比較検討し、今後の在り方を検討した。これまで、米国FDAが提唱したリアルワールドエビデンス(RWE)という新概念を基に、欧米における国際規制調和の動向を調査してきた。本年度は、国民皆保険制度のわが国におけるリアル・ワールド・データ(RWD)を活用し、妊娠と薬における世界的なアンメット・メディカル・ニーズの一つである関節リウマチ応用し、原著論文を公表した。また、同様の手法が様々な疾患領域に応用可能であることから、米国心臓協会(AHA2025)においてRWD研究結果を発表するとともに、アカデミアにおけるCardio-Obstetricsの現状や、レギュラトリーサイエンスにおける国際規制調和最新動向について調査した。これらの成果は、妊婦に対する安全かつ適切な薬物療法の実現と、日本発の知見を国際ルール形成に反映する取り組みの一助となることが期待される。

A. 研究目的

妊娠中の薬物療法は、胎児への影響という固有のリスクを伴うため、科学的根拠に基づく適切な情報提供が不可欠である。サリドマイド薬害事件を契機に、医薬品の規制強化と安全監視体制の整備が世界的に進展し、産官学連携に患者・市民参画を加えた枠組みの重要性が認識されるに至った。

近年では、特に生物学的製剤等の新規治療薬の普及に伴い、妊婦・授乳婦に対する安全性データの欠如が課題となっている。これに対し、米国FDAや欧州EMA、英国MHRAはリアルワールドデータ(RWD)を活用したリアルワールドエビデンス(RWE)生成に取り組み、国際的な規制調和を推進している。我が国でも、国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」を中心に、妊産婦に向けた情報提供とエビデンス創出が進められているが、国際連携を見据えた取り組みのさらなる強化が求められる。

本研究では、国外の先進事例と意見交換、日本国内におけるRWD解析を通じ、妊婦・授乳婦に対する医薬品安全性情報提供の課題と改善方策を検討することを目的とした。

B. 研究方法

本分担研究では、以下の方法により情報収集と分析を行った。

第一に、国内データ分析として、JMDCレセプトデータベースを用い、関節リウマチ患者の妊孕性を示すTTD(Time-to-Delivery)という指標を世界で初めて示し、原著論文として公表した(Ohtsu et al. Int J Rheum Dis. 2025.)

第二に、アカデミアにおけるCardio-Obstetricsの現状およびレギュラトリーサイエンスにおける国際規制調和の方向性を調査するために、米国心臓協会学術集会(AHA2025)に参加して日本のリアルワールドデータ(RWD)研究結果(Kimura et al. AHA2025)を発表するとともに、学会参加者やFDA関係者と意見交換を実

施した。

以上を踏まえ、学際領域連携と国際規制調和推進に向けた国内外の課題と今後の方向性を考察した。

C 研究結果

米国心臓協会(AHA2025)における日本のRWD解析結果の発表に対し、特にクレームデータ(保険請求データベース)を利用したことによる対照群の可視化、すなわち病院や研究機関ではある診断名の下で一定の治療を受けた患者を追跡することしかできないのに対し、DeSCやJMDCといった商用データベースを利用することで匿名で病院を跨ぐ追跡が可能であることから、後方視的コホート研究として傾向スコアでマッチした対照群との並行群間比較を実施することが可能となり、ランダム化比較対照試験(RCT)の実施が困難な疾患領域、あるいはRCTを実施中であるが完了まで時間がかかるためにその科学性・倫理性の確認が困難な疾患領域において、アンメット・メディカル・ニーズの可視化や統計学的なequipoiseの確認ができる研究手法について、世界各国の研究者から高い評価を得ることができた。

更に、妊婦・授乳婦の医薬品使用については国際的関心が高まっており、米国ではRWEの活用、産官学民連携(PPPP)など、学際領域(例: Cardio-Obstetrics)でのエビデンス創出と規制活用が推進されている。今後、国際共同研究の推進に向け、データ標準化、およびFDA-NIHが提唱するBEST (Biomarker, EndpointS, and Tools) Resourcesに準拠した用語の国際調和が必要である。

また、添付文書の改訂に向けた提言作成に向け、2025年9月開催予定の第15回レギュラトリーサイエンス学会において「妊娠と薬に関する規制科学における最新の国際動向と今後の課題」をテーマとするシンポジウムを開催し、わが国における産官学連携の必要性と今後のアクションについて議論した。

D. 考察

妊婦・授乳婦に対する医薬品安全性情報提供は、過去の教訓を踏まえた慎重なリスク管理を前提としつつ、患者個々の治療ニーズに応える柔軟なアプローチが求められている。RWEの活用により、実臨床に即した安全性評価が可能となりつつあり、国際的にはこれを規制に反映する枠組みが整備されつつある。

本研究で示された、新しい研究手法の開発と、目的に応じた(Fit-for-Purpose) RWDの活用は、実態把握に基づく情報提供に向け、日本における妊産婦医療の質向上と患者中心のリスクコミュニケーション推進に資する知見である。

これらの結果から、妊婦・授乳婦に対する代表的な医薬品安全性情報としての添付文書を適切に改訂するためのエビデンス作りの方向性が示唆された。従って、ICH-E21ガイドラインの策定による妊婦・授乳婦の治療組入れに加え、米国FDAが提唱するリアルワールドエビデンス、すなわち「規制目的に応じてリアルワールドデータの品質と妥当性を評価する」という新しい考え方を導入するなど、規制科学における国際規制調和が極めて重要であることが示唆された。

E. 結論

本分担研究は、妊婦・授乳婦に対する医薬品安全性情報の現状と課題を明らかにし、リアルワールドデータを活用した国際規制調和推進の意義を示した。今後、科学的根拠に基づく柔軟なリスク管理と情報提供体制の構築が期待される。

F. 参考文献

1. Koren G, Pastuszak A, Ito S: Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 338:1128-1137,1998.
2. Eke AC, Dooley KE, Sheffield JS: Pharmacologic Research in Pregnant Women - Time to Get It Right. *N Engl J Med* 380:1293-1295,2019.
3. Byrne JJ, Spong CY: "Is It Safe?" - The Many Unanswered Questions about Medications and Breast-Feeding. *N Engl J Med* 380:1296-1297,2019.
4. Pernia S, DeMaagd G: The New Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *P T* 41:713-715,2016.
5. Byrne JJ, Saucedo AM, Spong CY: Evaluation of Drug Labels Following the 2015 Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *JAMA Netw Open* 3:e2015094,2020.
6. TASK FORCE ON RESEARCH SPECIFIC TO PREGNANT WOMEN AND LACTATING WOMEN. https://www.nichd.nih.gov/sites/default/files/2018-09/PRGLAC_Report.pdf. 2018.
7. TASK FORCE ON RESEARCH SPECIFIC TO PREGNANT WOMEN AND LACTATING WOMEN - Report Implementation Plan. https://www.nichd.nih.gov/sites/default/files/inline-files/PRGLAC_Implement_Plan_083120.pdf. 2020.
8. Sharma G, Lindley K, Grodzinsky A: Cardio-Obstetrics: Developing a Niche in Maternal Cardio

vascular Health. *J Am Coll Cardiol* 75:1355-1359,2020.

9. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E et al.: Cardiovascular Considerations in Caring for Pregnant Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 141:e884-e903, 2020.
16. Brucker MC, King TL: The 2015 US Food and Drug Administration Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *J Midwifery Womens Health* 62: 308-316,2017.
17. Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials. <https://www.fda.gov/media/112195/download>. 2018.
18. Postapproval Pregnancy Safety Studies - Draft Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/media/124746/download>. 2019.
19. Shannon T, et al. Assuring Access to Safe Medicines in Pregnancy and Breastfeeding. <https://www.fda.gov/science-research/fda-science-forum/assuring-access-safe-medicines-pregnancy-and-breastfeeding>. FDA Science Forum. 2021.
20. ICH. Final Concept Paper. E21: Inclusion of Pregnant and Breast-feeding Individuals in Clinical Trials. May 26, 2023. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E21_Final_Concept_Paper_2023_1106_MCAApproved.pdf
20. Sherman RE, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med*. 2016 Dec 8;375(23):2293-2297. doi: 10.1056/NEJMs1609216. PMID: 27959688.

G. 研究発表

1. Ohtsu H, Fujioka I, Goto M, Takai C, Yonemoto N, Sase K, Murashima A. Five-Year Delivery Rate and Time to Delivery Among Women With and Without Rheumatoid Arthritis: A Real-World Analysis Using a Nationwide Claims Database in Japan. *Int J Rheum Dis*. 2025 Jun;28(6):e70296. doi: 10.1111/1756-185X.70296. PMID: 40469016; PMCID: PMC12138740.
1. Kimura Y, Ohtsu H, Yonemoto N, Azuma N, Sase K. Long-term outcomes of initial thoracic endovascular repair versus medical therapy in acute uncomplicated type B aortic dissection: real-world evidence from a nationwide claims database in Japan - a retrospective cohort study. *BMJ Surg Interv Health Technol*. 2025 Aug 4;7(1):e000361. doi: 10.1136/bmjsit-2024-000361. PMID: 40765895; PMCID: PMC12323521.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許 無、2. 実用新案登録 無、3. その他 無