

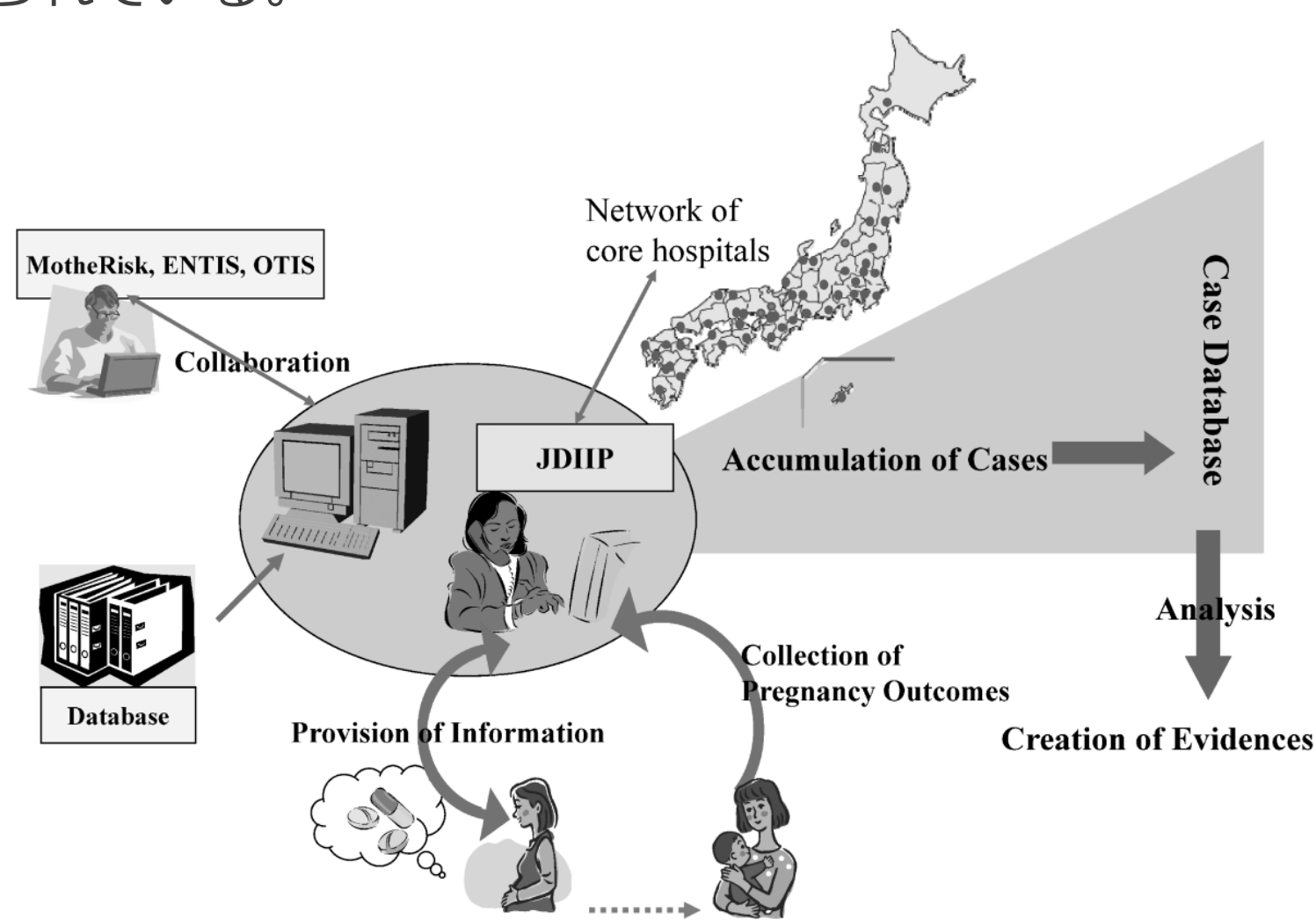
妊婦の医薬品曝露に関するデータ収集・評価の重要性と産官学によるデータ活用推進に関する研究

○松田真一¹, 八嶽奈穂², 後藤美賀子², 赤沢学^{3,4}, 高橋邦彦⁵, 安齋達彦⁵, 太田美穂子¹, 岡宏明¹, 二谷直樹¹, 内海沙織¹, 依木登美子¹, 村島温子²

1. 一般社団法人くすりの適正使用協議会 薬剤疫学委員会 2. 国立成育医療研究センター 妊娠と薬情報センター 3. 明治薬科大学 公衆衛生・疫学研究室
4. 統計数理研究所医療健康データ科学センター 5. 東京医科歯科大学 M&Dデータ科学センター 生物統計学分野

背景

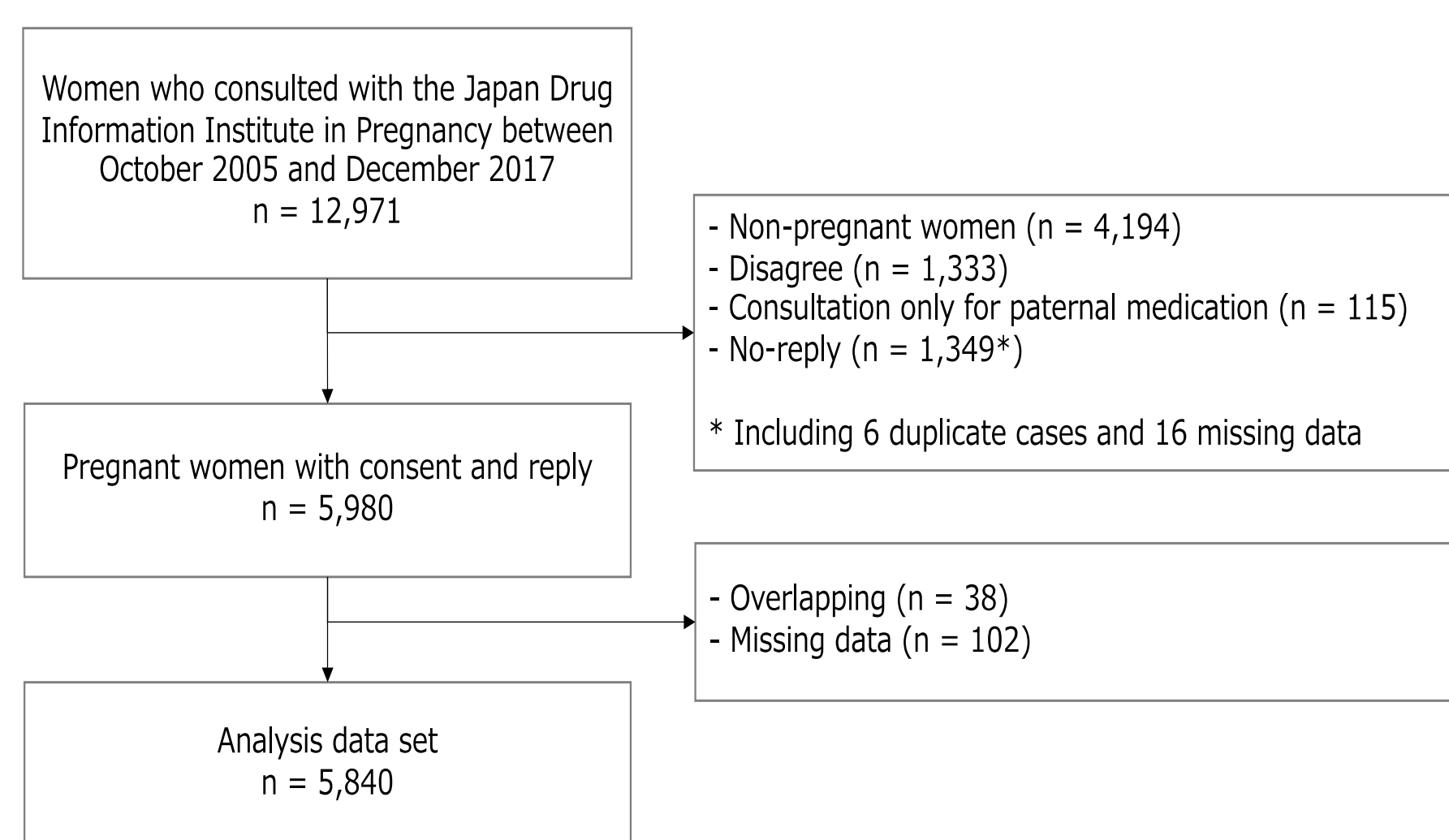
- 妊婦に関する医薬品曝露関連データの収集・評価・知見創出は、妊婦に対する薬物療法において重要な関心事項であるが、臨床試験における検討は困難である。したがって、医薬品製造販売後における効果的な情報収集の仕組みの構築が必須である。
- 既存手段の一つは、副作用・感染症報告制度に基づく自発報告を介した情報収集であるが、妊婦における情報収集の成功率は低く、過去の企業対象アンケートにおいて、企業のうち6割以上が、情報収集ができた割合を25%以下であると回答している。また、自発報告制度では、医薬品曝露後に異常が生じなかった症例情報の入手が困難であることもデータ解釈上の大きな限界点である。
- 別の手段として、妊婦を登録して追跡するレジストリが諸外国にて展開されている。米国においては100以上のレジストリが乱立する形となっており、データ収集の効率性・持続性や系統的な情報活用における課題であるとも考えられている。
- 日本において、厚生労働省事業として2005年から国立成育医療研究センターに妊娠と薬情報センター (JDIIP) が設置され、妊娠・授乳中の薬物治療に関する患者の相談に対応しつつ、同意を得られた相談者を対象とした妊娠転帰や児の予後に関する調査が行われ、相談症例データベース (DB) の構築が進められている。



- 相談症例DBは日本における妊婦データの集約・活用を行う仕組みとして、本邦独自の強みとなる活用が期待されるが、これまでに相談症例DBについてPVの視点から具体的な活用検討を行った報告はない。
- 本研究の目的は、PVにおける相談症例DBの活用可能性を評価・検討することである。

方法

- 分析対象は、2005年10月から2017年12月の間に妊娠と薬情報センターに相談を求めた妊娠中の女性で調査の同意を得られた症例とした。



【相談症例DBのPV利活用に関する記述分析】

- 相談症例DBのPV利活用を客観的に評価するため、先行文献で提唱された妊娠レジストリの主要データ項目 (右表) に基づき、相談症例DBにおける各項目のデータ入力状況を確認した。また、基本背景情報 (年齢、体重、妊娠/出産歴等) の要約統計量、主な既往歴および合併症、妊娠転帰への重要な交絡因子 (喫煙、飲酒習慣、葉酸サプリ使用状況)、妊娠中の薬物曝露、妊娠転帰 (生産/死産等)、奇形の詳細等について、記述的分析を行った。

No.	妊娠レジストリの主要データ項目
1	データベース管理の詳細
2	母親と父親の詳細
3	妊娠の詳細
4	母親の病歴の詳細
5	家族病歴及び産科病歴の詳細
6	妊娠中の薬物曝露の詳細
7	母親の疾患及び産科合併症の詳細
8	妊娠転帰の詳細
9	分娩の詳細
10	生児/死産転帰の詳細
11	出生した新生児/乳児の転帰の詳細
12	奇形の詳細
13	長期的な子どもの健康転帰の詳細
14	長期的な子どもの神経発達転帰の詳細

Richardson JL, et al. Drug Saf 46, 479-491 (2023)

【ケーススタディ: 診療実態の分析】

- 実際の活用を見越したケーススタディとして、日本産婦人科学会が発行する「産婦人科診療ガイドライン 産科編2020」に特定の下で使用される医薬品として掲載されている幾つかの医薬品を対象とし、それら医薬品の妊娠中の曝露実態や児の転帰等に関する記述的な集計を行った。

CQ番号	内容
CQ104-2	添付文書上いゆる禁忌*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?

医薬品	使用する状況
ワルファリンカウム (ワルファリン系抗凝薬)	人工弁置換術後
コルヒチン	ヘリウムでは抗真菌薬法の調節が困難な場合
イトラコナゾール (抗真菌薬)	他の医薬品では治療効果が不十分なペニシリン病
添付文書上いゆる禁忌*の抗悪性腫瘍薬	悪性腫瘍
ニフェジピン (妊娠20週未満)、ニモジピン塩酸塩 (妊娠20週未満)	他の医薬品では治療効果が不十分な高血圧
アスピリン (妊娠28週以降、低用量)	妊娠36週までの抗リウマチ薬治療群 妊娠高血圧腎症予例についてはCQ309-2参照

結果

【相談症例DBのPV利活用に関する記述分析】

全体の追跡率、母親の背景要因 (1/3)

- 分析対象期間中に相談を求め継続調査の同意を得た7,329人のうち、妊娠転帰が確認できた症例は5,840人で **追跡率82%であった**。
- 妊婦PV特有の背景因子として母親の身長・体重・BMI、過去の妊娠歴・出産歴、既往歴・合併症等について情報が得られていた。相談時に最も多かった既往・合併症は、うつ病を含む精神系疾患であった。

項目	値 (n = 5840例)
年齢 (中央値 [IQR])	32.0 [29.0, 35.0]
身長 (中央値 [IQR])	158.0 [155.0, 162.0]
体重 (中央値 [IQR])	50.3 [47.0, 56.0]
BMI (中央値 [SD])	20.1 [3.27]
妊娠/出産歴	
妊娠歴 あり (%)	3230 (55.3)
出産歴 あり (%)	2478 (42.4)
既往歴または合併症 [抜粋]	
心臓血管系疾患 あり (%)	107 (1.8)
てんかん あり (%)	166 (2.8)
糖尿病 あり (%)	89 (1.5)
精神系疾患 あり (%)	1917 (32.8)

母親の背景要因 (2/3)

- **喫煙、飲酒習慣について、ほぼ100% 情報が取得**できていた。いずれも量・頻度に関する情報を取得できている点も強みである。
- 喫煙習慣があった1,245症例のうち、994例 (80%) は妊娠前後で中止していた。相談時点で喫煙を継続していたのは251例 (20%) だった。

喫煙習慣	例数	割合 (%)
習慣なし	4594	78.7
妊娠前中止	373	6.4
妊娠後中止	621	10.6
現在も喫煙	251	4.3
不明	1	0.0
飲酒習慣		
習慣なし	2852	48.8
妊娠前中止	492	8.4
妊娠後中止	2392	41.0
現在も飲用	102	1.7
不明	2	0.0

母親の背景要因 (3/3)

- 葉酸サプリについて、服用の有無・時期のデータが**ほぼすべての症例**で取得できていた (99%以上)。
- 相談時、葉酸サプリを服用している症例が2,606例 (45%)、葉酸サプリを服用していない症例が3,179例 (54%)であった。服用ありの患者について、妊娠前に葉酸サプリを服用している症例は34%、妊娠後に服用している症例は66%だった。

葉酸サプリ服用	例数	割合 (%)
服用なし	3179	54.4
服用あり	2606	44.6
不明	55	0.9
葉酸サプリ服用時期		
妊娠前	885	34.0
妊娠後	1710	65.6
不明	11	0.4

妊娠中の薬物曝露の詳細

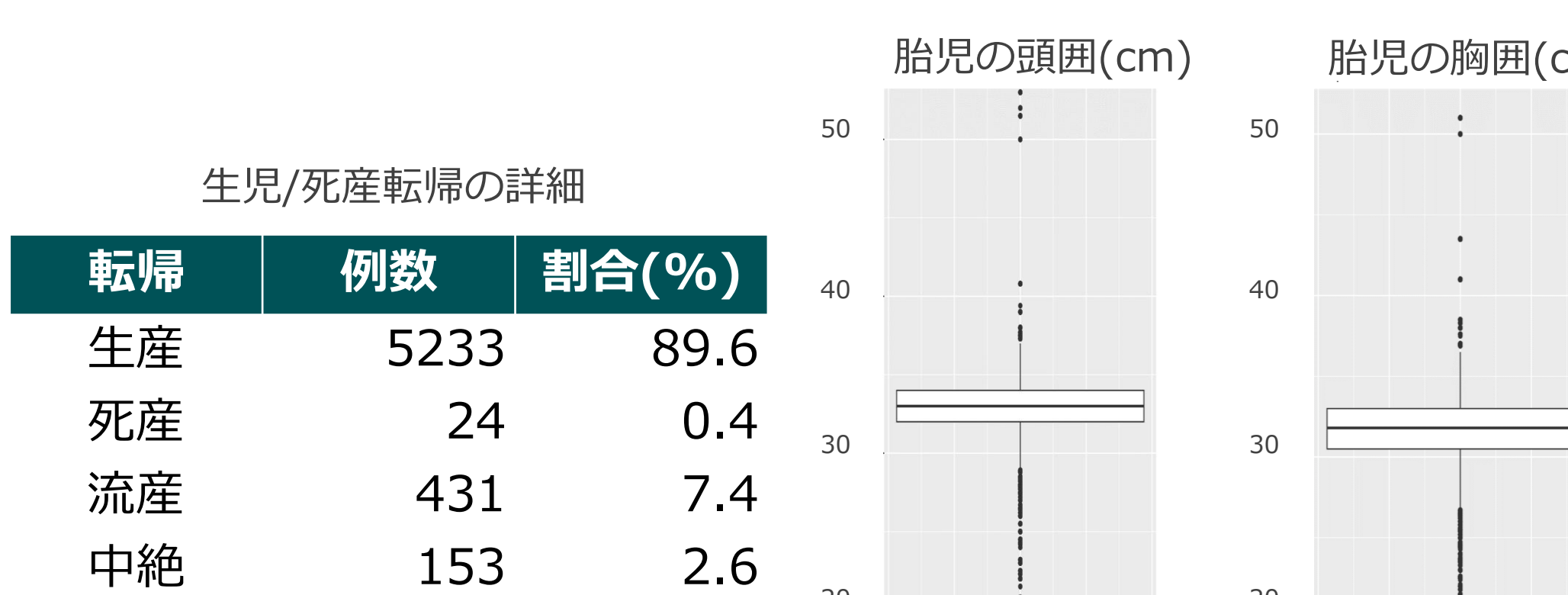
- 医薬品情報について、個別の医薬品名称・使用期間・用量・剤型等の詳細情報が得られていた。
- ATC中分類に基づく、報告数の上位は精神神経関連、胃酸関連疾患薬、抗真菌薬、その他すべての治療用製剤 (内容は、漢方薬) 等であった。

コード	ATC中分類名称	症例数
N05	精神安定薬	4832
A02	胃酸関連疾患薬	2236
J01	全身性抗菌薬	2035
N06	精神薬	1740
R05	咳と痰抑制剤	1703
V03	その他すべての治療用製剤	1273
R06	全身用抗ヒスタミン薬	1199
M01	抗炎症および抗リウマチ薬	1188
A03	機能的消化管障害薬	1097
N02	鎮痛薬	1067
R03	阻害性免疫抑制薬	953
G03	性ホルモンおよび生殖系モジュレーター	785
H02	全身用抗真菌薬	738
A07	止瀉薬、腸内炎症薬・抗感染薬	696
N03	抗てんかん薬	669
D07	副腎皮質ステロイド、皮膚科用製剤	632
A11	ビタミン類	530
L04	免疫抑制薬	480
S01	眼科薬	455
R01	鼻用製剤	441
B03	腎臓薬	437
B02	止血薬	373
A06	便秘薬	361

なお、抗炎症および抗リウマチ薬に関しては、関節リウマチに関する登録調査が実施 (2012~2017年6月) されていた影響が含まれる。

生児/死産転帰の詳細

- 生児/死産転帰の内訳に関する情報が得られていた。
- 妊婦PV特有の項目として胎児の頭囲、胸囲がある。頭囲・胸囲の記述分析を通じ、既報の統計データと同様な結果が得られた。



奇形の詳細

- 奇形の有無および奇形の内容に関する情報が得られていた。何らかの奇形発生は、3%の症例に認められた。

事象	例数	割合 (%)
奇形なし	5682	97.0
何らかの奇形あり	161	3.0
[以下、内訳の上位を抜粋]		
心室中隔欠損症	29	
卵円孔開存	9	
心房中隔欠損症	6	
動脈管開存症	6	
口唇口蓋裂	5	

【ケーススタディ: 診療実態の分析】

- 相談症例DBにおいて、自発報告制度では収集が容易でない禁忌の症例等も含めた診療実態に関する情報を得ることができた。
- 妊娠転帰に異常がなかった症例も含めて、曝露が確認された患者の背景情報を精査する等、集団の特徴・医薬品の使用実態の分析ができた。

ATC分類名称	曝露例数
アムロジピン	44
配合剤<血小板凝集抑制薬、ヘパリンを除く>	50
アセチルサリチル酸	66
イトラコナゾール	15
ワルファリン	19
ニフェジピン	17
アセチルサリチル酸、精神安定薬以外の薬剤との配合剤	7

考察

【相談症例DBのPV利活用に関する記述分析】

- 海外論文で提唱された妊婦PVの主要データ項目は相談症例DBにおいて、高い回収率をもって収集されており、分析が可能であった。相談症例DBは、妊娠中の医薬品曝露や胎児への影響を調べるPV目的に適したデータベースであることが示された。
- 医療用医薬品について、服薬の報告数が多かったのは、精神神経関連、胃酸関連疾患薬、抗真菌薬等であった。相談症例の既往・合併症として鬱病等を含む精神神経疾患の割合が高く、疾患自体への不安の大きさがあるものと考えられた。相談症例を受動的に収集するのみでなく、重要な医薬品や慢性疾患の治療薬に関して計画的な情報収集の必要性が示唆された。
- 一般に奇形の発生は稀であり、企業が行う自発報告において捕捉が困難である。相談症例DBにおいて、奇形発生と事象の詳細に関する情報が得られており、アウトカム分析として検討可能である。

【ケーススタディ: 診療実態の分析】

- 相談症例DBを用いたケーススタディにおいて、注目する薬剤群の曝露状況・奇形アウトカムの発生状況を分析することができた。さらに患者背景情報を用いた詳細な分析が可能である。
- 禁忌の医薬品においても曝露症例の実態に関する情報が得られた。医療現場において、原病のコントロール等のため治療継続を要する等の状況が推察された。
- 妊娠PVの観点から、異常がなかった症例も含めて、曝露が確認された患者の背景情報を精査する等、集団の特徴・医薬品の使用実態の分析ができた。

【研究の限界点】

- 分析対象集団の代表性と選択バイアスの可能性に注意して解釈を行う必要がある。当該研究では出産転帰が得られている症例を対象として分析を行っており、転帰が得られなかった症例において妊娠転帰が悪い可能性もある。

結論

- 将来にわたって効果的な妊婦PVを行う上で、相談症例DBの活用に関する具体的な検討が有益である。
- 社会全体で効率性・実効性を伴った妊婦PVを推進するにあたって、相談症例DBを重要な情報源として位置づけ、産官学の関わりのもと社会実装・仕組みとして継続的に発展させる取組みを推進すべきである。

データ

- 以下の観点から、**相談症例DBを妊婦PVの情報収集に活用**すべき。
 - ① 相談症例DBの収集データ項目は妊婦PVを実践する情報源として相応しい。
 - ② 出産転帰の情報の回収率 (82%) は、製薬企業の行う自発報告制度 (25%未満) を大きく上回る。
- 奇形等の発生頻度は稀であり、**収集症例数のさらなる拡充は必須**である。
- 全ての情報を相談時に聴取することは非現実的。関連する他データとのリンケージも模索すべきである。

各ステークホルダーの連携

- **新薬等、情報収集ニーズの高い医薬品**の妊婦曝露情報の相談症例DBへの登録を促進するべく、関係学会を巻き込んだ医療者への周知と登録を促す仕組み整備が求められる。
- 製薬企業・業界として、相談症例DBの利活用を念頭に**医療現場への認知度を向上**させる取組み等の実施は有益である。
- 規制当局として、相談症例DBのスキームの周知と登録症例数推進の取組みが求められる。

規制における活用

- 規制当局においては、相談症例DBのデータを用いた安全性評価・添付文書の改訂に活用する。
- 製薬企業にとっては、自発報告による情報収集の困難さを解消し、**通常PVとの連携又は代替**を検討できる情報収集スキームである。**具体的な安全性懸念への対応**として、相談症例DBのスキームの活用可能性を検討すべきである。