

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：（日本語） レジストリ研究も含むリアルワールドデータを用いた妊婦・授乳婦における
医薬品の安全性・有効性のエビデンス創出に資する方法論の開発に関する研究
（英 語） Research on the development of methods contributing to the generation of
evidence for the safety and efficacy of drugs in pregnant and nursing
women using real-world data, including registry studies

研究開発実施期間：令和 5 年 4 月 1 日～令和 8 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：（日本語） 村島 温子
（英 語） Murashima Atsuko

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
（日本語） 学校法人埼玉医科大学埼玉医科大学病院・リウマチ膠原病科・客員教授
（英 語） Visiting Professor, Department of Rheumatology and Applied Immunology, Faculty of Medicine, Saitama
Medical University,

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文：

【背景・目的】

アンメットニーズである妊婦・授乳婦における薬剤安全性情報は、市販後に不足情報を体系的に収集すべき、という考えが ICH-E2E で示され、欧米では FDA や EMA から妊娠レジストリやリアルワールドデータ（RWD）活用を具体化した指針のもと、取り組みが進められている。本邦でも妊娠と薬情報センター拠点病院ネットワーク（JTIS-NET）の整備が進み、これらのエビデンス創出の基盤ができつつある。本研究は、産官学が協働して当該分野の良質なデータを効率よく集めて解析する方法を確立するために、JTIS-NET の症例データ・周産期部門システム（電子カルテを含む）・保険請求データの利点・欠点を補完して、国際的にも通用する信頼性の高いデータを取得・解析する方法を開発するとともに、それを実行するための基盤を整備することを目的に実施した。

【成果】

開発項目 1：妊娠と薬情報センター症例データベースの利活用ならびに妊娠登録研究を推進するための基盤

整備

JTIS-NET に蓄積された相談症例データベースの新（2022 年 5 月から）旧（2005 年 10 月から 2022 年 4 月まで）のデータを統合して利活用できる体制を構築することを目的として実施した。まず、2005 年から 2024 年までの症例データについて、欠損値の補完および重複症例の突合・整理を実施し、令和 5 年度に構築した Web アプリケーションにより病名等のテキスト情報を構造化した。これにより、相談症例データベース（症例 DB）における変数の標準化および層別化を進め、疫学研究に活用可能なデータ基盤を整備した。

次に、症例 DB を妊娠中の薬剤安全性監視への適用可能性について、製薬企業、厚生労働省、医薬品医療機器総合機構（PMDA）との協議を重ね、その活用方法および運用ルールについて意見交換ならびに合意形成を図った。並行して、症例 DB と製薬企業が収集する妊娠中の安全性監視データとの比較分析を行い、その特性や相違点を整理した。さらには、当該分野における欧州の産官学による取り組みである ConcePTION プロジェクトで提案された 48 のコアデータ項目との整合性を検証し、症例 DB が国際的にも妊娠中の薬剤安全性監視における有用な基盤となる可能性を示し、その結果は Drug Safety に掲載された¹⁾。並行して、外部研究者による症例 DB 利用を想定し、炭酸リチウムおよび非定型抗精神病薬を対象としたリサーチクエストンに基づくトライアル研究を実施し、薬剤情報や疾患情報の整備により、対象集団や比較群の設定、交絡調整に資するデータ提供が可能であることを確認した。一方で、妊娠転帰や長期予後、妊娠期間中の経過情報の不足などが、一部の研究の実施可能性を制約する課題として明らかとなり、今後の他の RWD とのリンケージによるデータ蓄積・拡充の必要性が示された。また、産官学連携による多角的活用を見据え、外部提供に関する手順整備を進めた。具体的には、模擬運用を通じて申請からデータ提供までの一連のプロセスを検証し、データ運用手順書および利用規約を策定した。加えて、論文化の推進や相談状況を可視化する動的ダッシュボードの整備を行った。さらに、アジア諸国の先進事例として、韓国・台湾における保険データと出生登録の連携や、香港における電子カルテ統合による長期追跡体制を調査し国内体制への示唆を得た。

以上により、妊婦・授乳婦における薬剤安全性に関し、添付文書への反映に資する質の高いエビデンス創出を支える基盤整備が進展した。あわせて、JTIS-NET 症例データベースの外部提供を前提とした利活用基盤の構築においても重要な成果を得た。

研究開発項目 2：妊娠と薬情報センターの拠点病院ネットワークにおける妊娠登録研究を行うための、周産期システムと基幹電子カルテとのリンケージの方法に関する研究

本研究では、JTIS-NET における周産期カルテ情報（妊婦健診、妊娠・分娩転帰、出生児情報、薬剤有害事象等）と基幹電子カルテ情報（病名、薬剤使用歴、検査値等）を統合的に格納可能なデータベース基盤（周産期情報格納 DB）を構築した。あわせて、格納データを研究分担者が容易に検索・抽出し、解析に適した形式で出力できるアプリケーションを開発した。次に、症例 DB とのリンケージに向け、JTIS-NET の相談症例 ID を用いた連携手法を確立した。また、拠点病院ごとに異なる電子カルテのデータ構造に対応するため、抽出データを標準化して周産期情報格納 DB に変換する仕組みを設計し、各施設で運用可能なデータ変換アプリケーションを開発した。これにより、拠点病院から安全にデータを集約する基盤を構築し、中央一括倫理審査のもと拠点病院から試験的データ連携を開始し、周産期情報格納 DB への集積を進めた。さらに、同 DB に格納された症例情報と、相談事例に基づく薬剤使用・安全性情報との比較手法を検討し、統合データの活用可能性を評価した。一方で、現時点では両データの突合可能症例数が限定的であり、医薬品の使用実態や安全性評価に資するデータ品質の検証には、さらなる症例集積が必要であること、母子保健領域をはじめとする医療分野における DX の進展を見据えたリンケージの実現可能性に関する検討が必要であることを明らかにした。

研究開発項目 3：妊婦授乳婦の安全性評価における、保険請求データなどの他のリアルワールドデータ利活用

方法に関する研究

近年、妊婦・授乳婦における薬剤安全性評価への RWD 活用が FDA や EMA を含む規制当局によって推奨されているが、妊娠特有の情報欠落や交絡への対応など、方法論的課題は依然として多い。本研究は、特性の異なる複数のデータベースの強みを組み合わせた評価手法の確立を目指して実施した。

妊娠期の薬物療法の実態を定量的に把握するため、保険請求データベースである JMDC データベースを用いて、2010 年から 2023 年に出産した 114,359 例を対象に、PMDA が定める禁忌薬 446 種の処方動向を中断時系列分析により評価した。薬剤クラスによって出産前後の処方パターンが大きく異なることが示され、妊娠期の薬物療法における臨床判断の実態をデータとして可視化した。本成果は国際誌に再投稿準備中である。

続いて、疾患を絞り込んだ実証研究として関節リウマチ (RA) を取り上げ、データベース間の相互補完性を検討した。JMDC データベースを用いた解析では、傾向スコアマッチングにより、RA 女性の 5 年出産率が非 RA 女性と比較して有意に低く (19.0% vs 28.2%)、出産までの期間も有意に延長することを示し、International Journal of Rheumatic Diseases 誌に掲載された²⁾。さらに、次世代医療基盤法に基づくデータを用いた同疾患の処方動向解析を実施し、両データベースの特性の違いと相互補完性を検討した結果を論文投稿準備中である。

縦断的バイオマーカーと生存時間データを同時にモデル化する joint modelling について系統的レビューを実施し、臨床試験 44 件における適用実態と課題を整理した。統計手法の進展に比して臨床応用が限定的であることを示すとともに、妊婦・授乳婦研究を含む観察研究への応用に向けた方法論的課題を明らかにした。本成果は BMC Medical Research Methodology 誌に 2026 年 1 月に掲載された³⁾。

以上の成果により、特性の異なる複数のデータベースを組み合わせた RWD 解析が、妊婦・授乳婦における薬剤安全性評価の実態把握と方法論的基盤の構築に有用であることを実証した。

【意義】

本研究では、妊娠と薬情報センター拠点病院ネットワーク (JTIS-NET)、周産期部門システム (電子カルテを含む)、保険請求データを統合的に活用し、それぞれの利点と限界を補完することで、妊婦・授乳婦における薬剤安全性評価に関する信頼性の高いエビデンス創出手法を示した。

本研究を通じて、JTIS-NET 症例 DB は、個別薬剤に関する詳細な安全性情報や患者背景情報の把握に優れていること、さらに、欧州の産官学連携プロジェクトである ConcePTION で提案された 48 のコアデータ項目との整合性が高いことを確認し、ICH-E2E に基づく製造販売後調査基盤として活用可能であることを検証した。また、外部提供を前提とした利活用基盤を構築したことで、産官学連携による継続的なエビデンス創出の実現可能性を示した。

一方で、産官学連携のもとで、妊娠レジストリ研究などの前向き研究を推進し、評価に耐えうる精度で症例数を集積するためには、信頼性の高いデータを効率的に収集する仕組みが必要である。このため、本研究では、JTIS-NET 症例 DB と周産期部門システム・電子カルテシステムとのリンケージデータの活用可能性を評価し、その有用性と課題を整理した。これにより、今後、母子保健情報を含む他の医療情報とのデータリンケージ手法を開発する上での基礎的知見を得ることができた。

また、妊娠・授乳期薬剤安全性評価におけるリアルワールドデータ (RWD) の活用が、FDA や EMA において推進されている状況を踏まえ、本邦における保険請求データ活用の可能性についても検討した。その結果、保険請求データは実際の薬物使用状況や交絡因子の把握が困難であるなどの課題があるものの、大規模な実態把握や生殖アウトカム (妊孕性) の評価に強みを有することを明らかとすることができた。

以上より、複数のデータソースの特性を踏まえて相互補完的に活用する、規制科学的エビデンス創出の枠組みを提示することができた。

これらの成果は、妊婦・授乳婦への薬剤使用におけるベネフィット・リスク評価を支える安全性・有効性情報の充実に資するとともに、安心して妊娠・出産に臨める医療体制の整備を通じて、少子化対策への貢献にもつながるものと考えられる。

英文：

1. Matsuda S, Yakuwa N, Goto M, Akazawa M, Takahashi K, Anzai T, Koinuma S, Fujioka I, Miura Y, Ota M, Oka H, Nitani N, Tawaragi T, Murashima A. Evaluation of Data Quality and Utility of the Japan Drug Information Institute in Pregnancy (JDIIP) Consultation Case Database for Pregnancy Pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2025, 48, 1035-1046. doi: 10.1007/s40264-025-01554-5.
2. 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;28(6): e70296. doi: 10.1111/1756-185X.70296.
3. Yonemoto N, Ohtsu H. Joint modelling on clinical trials in clinical journals: a systematic review. *BMC Medical Research Methodology.* 2026;26:26. doi:10.1186/s12874-025-02759-z.

Abstract

This study was conducted with the aim of establishing a method for efficiently collecting and analyzing high-quality data in this field, where there is an unmet need, and to develop a framework for acquiring and analyzing reliable data by leveraging the strengths and addressing the limitations of the Japan Pregnancy and Drug Information Center (JTIS-NET) network of core hospitals, perinatal department systems (including electronic medical records), and claims data.

As part of this project, we standardized and integrated consultation case data accumulated in JTIS-NET and developed an infrastructure suitable for epidemiological research and pregnancy registry studies. We also evaluated the applicability of the integrated database for drug safety monitoring during pregnancy through collaboration with pharmaceutical companies, regulatory authorities, and academic institutions. In parallel, we constructed a perinatal information storage database capable of linking perinatal clinical information with core electronic health record data and established methods for secure multicenter data aggregation and linkage with consultation case databases.

This study also identified several remaining challenges, including a lack of information on pregnancy outcomes and long-term maternal and child prognosis, as well as limitations regarding the feasibility of conducting long-term follow-up studies within the current JTIS-NET framework. These findings highlight the need for further expansion of data collection and collaboration with additional medical and maternal and child health databases. Furthermore, we investigated the use of real-world data (RWD), including nationwide claims databases, for drug safety evaluation during pregnancy and lactation. These analyses demonstrated the utility of RWD for assessing medication use, fertility-related outcomes, and prescription trends in clinical practice, while also clarifying methodological challenges specific to pregnancy-related research.

In conclusion, we demonstrated that the JTIS-NET case database can function as a post-marketing surveillance platform based on ICH-E2E and established a framework for its use aimed at external data sharing and the continuous generation of evidence.

Overall, this study provides a foundation for generating high-quality evidence to support benefit-risk assessment of drug use in pregnant and lactating women and contributes to the development of safer healthcare systems for pregnancy and childbirth.