

### (倫理面の配慮)

薬剤詳細調査を含むエコチル調査の実施に関しては、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会および協力医療機関において承認を受けており、研究対象者に対しては十分な説明を行ったうえで同意を得ている。

### C. 研究結果

平成 25 年 1 月 29 日現在で、6,287 名の妊婦が宮城ユニットセンターを通してエコチル調査に参加し、本研究課題で実施している薬剤詳細調査に関しては、2,116 名に対して調査の説明を実施し、1,713 名が同意し、そのうちの 298 名の妊婦が出産に至っている。

データ入力を終えている対象者 218 名において、薬剤使用状況を集計した結果、妊娠初期に最も多く使用されている薬剤は解熱・鎮痛・感冒薬(17.9%)であり、次いで、鎮咳・去痰薬(8.3%)、抗菌薬(7.8%)、漢方薬(6.4%)、一般的な「胃腸薬」(4.1%)、抗アレルギー薬(内服、吸入、点鼻のほか、ホクナリンのようなテープ、抗ヒスタミン薬を含む)(3.7%)、その他の消化器治療薬(3.7%)、の順に多く使用されていた。また、妊娠中期から後期にかけて最も多く使用されていた薬剤は鉄剤(15.1%)であり、次いで、子宮弛緩薬(11.9%)、漢方薬(11.5%)、解熱・鎮痛・感冒薬(7.3%)、鎮咳・去痰薬

(4.1%)、抗菌薬(3.7%)、抗アレルギー薬(内服、吸入、点鼻のほか、ホクナリンのようなテープ、抗ヒスタミン薬を含む)(3.2%)、外用または注腸(潰瘍性大腸炎など)ステロイド(2.8%)、の順に多く使用されていた。

### D. 考察

本調査の結果、エコチル調査における妊娠中の薬剤使用状況に関する詳細調査は順調に拡大・継続されていることが確認できた。

先行研究によると、自記式質問票調査と診療データからの情報収集を組み合わせ、個人の医薬品使用状況を評価することが最も有用である可能性が示唆されており<sup>2-4)</sup>、エコチル調査における薬剤に関する追加調査においては、エコチル調査への協力医療機関の診療録データの収集も行う予定としている。

### E. 結論

エコチル調査における妊娠中の薬剤使用状況に関する詳細調査を順調に拡大・継続した。現在、収集された薬剤使用に関する情報の電子化、および出生児の奇形の有無に関する情報の収集を進めている。平成 25 年以内に宮城ユニットセンターが請け負っている 9,000 名の妊婦の登録が完了予定であり、本研究課題で実施している薬剤詳細

調査には約 3,000 名の参加が見込まれる。  
本研究によって、本邦では類を見ない規模  
の妊婦における薬剤疫学研究のためのコホ  
ートが構築されることが期待される。

#### 参考文献

1. 環境省『子どもの健康と環境に関する  
全国調査』ホームページ  
(<http://www.env.go.jp/chemi/ceh/>)
2. Rebordosa C, Kogevinas M, Bech  
BH, Sørensen HT, Olsen J. Use of  
acetaminophen during pregnancy  
and risk of adverse pregnancy  
outcomes. *Int J Epidemiol.* 2009; 38:  
706-14.
3. Zhu X, Qi X, Hao J, Huang Z, Zhang  
Z, Xing X, Cheng D, Xiao L, Xu Y,  
Zhu P, Tao F. Pattern of drug use  
during the first trimester among  
Chinese women: data from a  
population-based cohort study. *Eur  
J Clin Pharmacol.* 2010; 66: 511-8.
4. El Marroun H, Jaddoe VW, Hudziak  
JJ, Roza SJ, Steegers EA, Hofman A,  
Verhulst FC, White TJ, Stricker BH,  
Tiemeier H. Maternal use of  
selective serotonin reuptake  
inhibitors, fetal growth, and risk of  
adverse birth outcomes. *Arch Gen  
Psychiatry.* 2012; 69: 706-14.

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
1. なし
2. 学会発表  
1. なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

平成 24 年度

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事業)

「妊婦における医療用医薬品の安全性に関するエビデンス構築のための

薬剤疫学研究の基盤整備および実践」 分担研究報告書

## 2. レセプトを用いたデータベース研究(レセプト研究)

### A. 妊娠中の医薬品処方状況の評価:曝露の評価

研究代表者 栗山 進一 東北大学災害科学国際研究所災害公衆衛生学分野・教授

研究分担者 小原 拓 東北大学東北メディカル・メガバンク機構予防医学・疫学部門・助教

#### 研究要旨

【目的】本邦の妊婦における医薬品使用の安全性評価を行う上で、妊娠中の医薬品処方状況を明らかにすることは不可欠である。我々はこれまでに、本邦で利用可能なレセプトデータを用いて、妊娠中の医薬品処方状況の評価を試みてきた。本研究の目的は、これまでに抽出された課題に対する改善策を講じた上で、妊娠中の医薬品処方状況を明らかにすることである。【方法】株式会社日本医療データセンターの有する 2005 年から 2011 年までのレセプトデータを用いた。児の保険資格に関する情報、世帯情報、および母親のレセプト内の妊娠週数に関する情報に基づいて、母親の妊娠期間を同定し、正期産妊婦における妊娠 36 週までの医薬品の処方状況の評価を行った。【結果】1,277,034 名分のレセプトデータより、誕生年月と同月に保険に加入した 15 歳以下の児 38,169 名を同定し、最終的に妊婦 15,115 名の正期産妊婦(平均年齢  $31.5 \pm 4.4$  歳:17.1-50.1 歳)を同定した。妊娠 36 週までに一度でも医薬品を処方されたことのある妊婦は 13,742 名(90.9%)であった。WHO-ATC 分類の解剖学的部位に基づいた分類別では、妊娠初期は‘消化管と代謝作用’の医薬品(40.5%)、妊娠中期は‘血液と造血器官’の医薬品(30.5%)、妊娠後期は‘血液と造血器官’の医薬品(20.2%)の処方が最も多かった。一般名別では、妊娠初期、中期、後期いずれにおいても、クエン酸第一鉄ナトリウムの処方が最も多かった(初期:15.4%、中期:15.0%、後期:5.2%)。さらに、明かに催奇形性リスクが高いとされている抗てんかん薬のカルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、フェニトイン、フェノバルビタールは、妊娠初期にそれぞれ 5 名、18 名、2 名、10 名の妊婦に処方されていた。【結論】本研究の結果、本邦における妊娠中の医薬品処方の実態が、他国との比較が可能な情報として明らかとなった。

## A. 研究目的

本邦の妊婦における医療用医薬品使用の安全性評価を行う上で、妊娠中の医薬品処方状況を明らかにすることは不可欠である。我々はこれまでに、本邦で利用可能なレセプトデータベースを用いて、妊娠中の医薬品処方状況の評価を試み、レセプトを妊婦における医療用医薬品使用の安全性評価に用いるための課題として、2つの課題「同月内の処方日がすべてレセプト請求日にまとめられてしまうため、児の誕生月内の産後の医薬品処方が妊娠中の医薬品処方として集計に含まれてしまう可能性がある」・「用いているレセプトデータベースに付与されているATCコードが、欧州医薬品市場調査協会(EphMRA)のATC分類に基づいているため、薬剤疫学研究の世界標準であるWHO-ATC分類に基づくATCコードを付与する必要がある」を見いだしてきた。

本研究の目的は、これまでに抽出された課題に対する改善策を講じた上で、妊娠中の医薬品処方状況を明らかにすることである。

## B. 研究方法

### 対象者

株式会社日本医療データセンターの有するレセプトデータ<sup>13)</sup>のうち、2005年1月1日から2011年12月31日までのレセプトデー

タおよび、健康保険組合が有する保険資格情報・世帯情報を元に、その間に新規に保険資格を取得した児の出生月を同定し、同一保険内に在籍し、かつ児の誕生月以前11か月間の在籍が明らかな母親のレセプト傷病名欄に記載された通りの妊娠週数とその傷病名の診療開始日から対象妊婦の妊娠期間を推定し、妊娠中のレセプトデータを抽出した。なお、妊婦の場合、レセプトの傷病名記載欄に妊娠の週数を記載することとなっている。

### 集計

妊娠期間全体、妊娠初期・中期・後期の各期間の処方医薬品について、世界保健機関(WHO:World Health Organization)の医薬品統計法共同研究センター(Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)によって1976年から発行が開始されたATC分類(Anatomical Therapeutic Chemical Classification System): WHO-ATC分類<sup>14)</sup>に基づいて集計した。WHO-ATC分類とは、医療用医薬品の分類方法の一つであり、医薬品が効果をもたらす部位・器官、および作用能・化学的特徴によっていくつかのグループに分けられる。WHO-ATC分類は5つのレベルに基づいている。第1レベル:解剖学的部位に基づいた分類で、アルファベット1文字で表される。14のメイングループからなる。第2レベル:治療法メイングループによる分類。2

個の数字で示される。第 3 レベル:治療法・薬学サブグループによる分類。1 個のアルファベットで示される。第 4 レベル:化学・治療法・薬学サブグループによる分類。1 個のアルファベットで示される。第 5 レベル:化学構造サブグループによる分類。2 個の数字で示される。各妊娠期間は、それぞれ、妊娠初期:最終月経から妊娠 15 週、妊娠中期:妊娠 16 週から妊娠 27 週、妊娠後期:妊娠 28 週から妊娠 36 週まで)と定義した。

#### (倫理面の配慮)

株式会社日本医療情報センターから提供を受けたレセプトデータは匿名化されており、個人を識別可能な情報は含まれていないが、データの提供および提供されたデータを用いた解析に関しては、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会より承認を受けている。

### C. 研究結果

#### 対象者の同定

株式会社日本医療データセンターの有する 2005 年 1 月 1 日から 2011 年 12 月 31 日までのレセプトデータ 1,277,034 名分から、健康保険組合が有する保険資格取得の情報を元に、誕生年月と同月に保険に加入した 15 歳以下の児 38,169 名を同定し、同一保険内に在籍し、かつ児の誕生月以前 11 か月間の在籍が明らかな母親 19,262 名の

生のレセプト傷病名欄の妊娠週数とその傷病名の診療開始日から対象妊婦の妊娠期間を推定した。そのうえで、15,115 名の正期産妊婦(平均年齢 31.5 ± 4.4 歳:17.1-50.1 歳)を同定した。

#### 妊娠中の使用医薬品

##### WHO-ATC 分類第一レベル別集計

WHO-ATC 分類の第一レベル(解剖学的部位に基づいた分類)に基づく集計の結果を表 1 に示す。妊娠 36 週までに最も多く処方されていた WHO-ATC 分類の解剖学的部位に基づいた分類は、妊娠初期は‘消化管と代謝作用’の医薬品(40.5%)、妊娠中期は‘血液と造血器官’の医薬品(30.5%)、妊娠後期は‘血液と造血器官’の医薬品(20.2%)の処方が最も多かった。

##### 医薬品の一般名別集計

医薬品の一般名に基づく集計の結果を表 2-4 に示す。妊娠初期に最も多く処方されていた医薬品はクエン酸第一鉄ナトリウム(15.4%)であり、次いで、他の治療製剤(漢方製剤)(14.5%)、ブドウ糖(13.7%)の順であった。妊娠中期に最も多く処方されていた医薬品はクエン酸第一鉄ナトリウム(15.0%)であり、次いで、ブドウ糖(12.2%)、リトドリン(11.9%)の順であった。妊娠後期(36 週までに最も多く処方されていた医薬品はクエン酸第一鉄ナトリウム(5.2%)であり、次いで、リトドリン(4.5%)、ブドウ糖(4.2%)の順であった。

表1. WHO-ATC分類の解剖学的部位に基づいた分類に基づく妊婦に対する医薬品処方状況(妊娠初期)

		妊娠初期		妊娠中期		妊娠後期	
		n	%	n	%	n	%
A	消化管と代謝作用	6128	40.5	4446	29.4	2685	17.8
B	血液と造血器官	5653	37.4	4614	30.5	3057	20.2
C	循環器系	1953	12.9	1551	10.3	988	6.5
D	皮膚科用薬	3119	20.6	2281	15.1	1244	8.2
G	泌尿生殖器系と性ホルモン	4535	30.0	3758	24.9	2512	16.6
H	全身ホルモン製剤、性ホルモンとインスリンを除く	1640	10.9	1400	9.3	968	6.4
J	全身用抗感染薬	3763	24.9	2636	17.4	1672	11.1
L	抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬	7	0.0	3	0.0	1	0.0
M	筋骨格系	1908	12.6	1386	9.2	936	6.2
N	神経系	3223	21.3	2295	15.2	1311	8.7
P	抗寄生虫薬、殺虫剤と防虫剤	15	0.1	15	0.1	5	0.0
R	呼吸器系	2831	18.7	1504	10.0	724	4.8
S	感覚器	1627	10.8	787	5.2	356	2.4
V	その他	4201	27.8	3151	20.8	1941	12.8

表2. WHO\_ATCコードに基づく妊婦に対する医薬品の処方状況(妊娠初期)

WHO-ATCコード	一般名	n	%
A01AB06	クエン酸第二鉄ナトリウム	2324	15.4
A01AB13	他の治療製剤	2186	14.5
A01AC01	ブドウ糖	2067	13.7
A01AC02	リトドリン	2013	13.3
A01AC03	酸化マグネシウム	1610	10.7
A01AD07	パラセタモール	1484	9.8
A01AD11	他の消化性潰瘍と胃食道逆流性疾患(GORD)用薬	1431	9.5
A02AA02	炭水化物を含む電解質	1410	9.3
A02AA04	塩化ナトリウム	1394	9.2
A02AB	オキシトシン	1156	7.6
A02AB01	ピコスルファートナトリウム	1089	7.2
A02AC01	トラネキサム酸	1040	6.9
A02AD01	電解質	1039	6.9
A02AH	メチルエルゴメトリン	982	6.5
A02BA01	リドカイン	923	6.1
A02BA02	プロピオン酸誘導体	921	6.1
A02BA03	クロラムフェニコール	884	5.8
A02BA04	ピペリドレート	877	5.8
A02BA06	ベタメタゾン	842	5.6
A02BA08	パラセタモールの精神安定薬を除く組み合わせ	778	5.1
A02BB01	セフカペン	763	5.0
A02BC01	メクロプラミド	747	4.9
A02BC03	センナ配糖体	741	4.9
A02BC04	カルバゾクロム	653	4.3
A02BD07	ポビドンヨード	633	4.2
A02BX	エフェドリン	627	4.1
A02BX02	オキシコナゾール	614	4.1
A02BX03	乳酸菌	598	4.0
A02BX04	ジクロフェナク	524	3.5
A02BX11	デキストロメトルファン	508	3.4
A02BX12	ヒドロコルチゾン	503	3.3
A02BX13	カルボシステイン	495	3.3
A03AA05	洗浄液を含む溶媒と希釈液	490	3.2
A03AA30	ビタミンB1とビタミンB6および/またはビタミンB12との組み合わせ	481	3.2
A03AB	オルガノヘパリノイド	472	3.1
A03AB05	デカリニウム	464	3.1
A03AB12	ベタメタゾン+抗生物質	459	3.0
A03AB17	アスコルビン酸(ビタミンC)	451	3.0
A03AB19	プピバカイン	433	2.9
A03AE	デキサメタゾン	430	2.8
A03AX	クラリスロマイシン	427	2.8
A03AX09	フマル酸第一鉄	417	2.8
A03AX13	ネオマイシン	404	2.7
A03BA01	ペンタゾシン	394	2.6
A03BA04	グアイアズレン	392	2.6
A03BB01	含糖酸化鉄	392	2.6
A03BB03	ヘパリン	377	2.5
A03FA	酵素	373	2.5
A03FA01	硫酸鉄	351	2.3
A03FA03	アトロピン	318	2.1

表3. WHO\_ATCコードに基づく妊婦に対する医薬品の処方状況(妊娠中期)

WHO-ATCコード	一般名	n	%
A01AB06	クエン酸第二鉄ナトリウム	2266	15.0
A01AB13	ブドウ糖	1840	12.2
A01AC01	リトドリン	1798	11.9
A01AC02	他の治療製剤	1448	9.6
A01AD07	酸化マグネシウム	1250	8.3
A02AA02	オキシトシン	1169	7.7
A02AA04	塩化ナトリウム	1105	7.3
A02AB	炭水化物を含む電解質	1051	7.0
A02AC01	他の消化性潰瘍と胃食道逆流性疾患(GORD)用薬	1030	6.8
A02AD01	パラセタモール	1029	6.8
A02AH	メチルエルゴメトリン	939	6.2
A02BA01	電解質	921	6.1
A02BA02	リドカイン	812	5.4
A02BA03	ピコスルファートナトリウム	786	5.2
A02BA04	クロラムフェニコール	678	4.5
A02BA06	プロピオン酸誘導体	641	4.2
A02BA08	トラネキサム酸	601	4.0
A02BB01	センナ配糖体	579	3.8
A02BC01	オキシコナゾール	528	3.5
A02BC03	セフカペン	523	3.5
A02BC04	ポビドンヨード	493	3.3
A02BD07	ジクロフェナク	477	3.2
A02BX	カルバゾクロム	460	3.0
A02BX02	パラセタモールの精神安定薬を除く組み合わせ	443	2.9
A02BX03	ピペリドレート	440	2.9
A02BX04	エフェドリン	434	2.9
A02BX11	ヒドロコルチゾン	428	2.8
A02BX12	ベタメタゾン	424	2.8
A02BX13	メクロプラミド	424	2.8
A03AA05	ブピバカイン	408	2.7
A03AA30	フマル酸第一鉄	403	2.7
A03AB	含糖酸化鉄	389	2.6
A03AB17	ペンタジン	371	2.5
A03AB19	ベタメタゾン+抗生物質	335	2.2
A03AE	硫酸鉄	333	2.2
A03AX	ヘパリン	330	2.2
A03AX09	デキストロメトルファン	326	2.2
A03AX13	乳酸菌	313	2.1
A03BA01	デカリニウム	291	1.9
A03BA04	アトロピン	289	1.9
A03BB01	オルガノヘパリノイド	280	1.9
A03BB03	アスコルビン酸(ビタミンC)	279	1.8
A03FA	ビタミンB1とビタミンB6および/またはビタミンB12との組み合わせ	273	1.8
A03FA01	グリセロール	266	1.8
A03FA03	洗浄液を含む溶媒と希釈液	258	1.7
A05AA02	ヒドロキシエチルデンプン	248	1.6
A05BA	メコバラミン	246	1.6
A05BA08	セファゾリン	242	1.6
A06AA02	酵素	239	1.6
A06AB02	アスコルビン酸(ビタミンC)の組み合わせ	235	1.6



表4. WHO\_ATCコードに基づく妊婦に対する医薬品の処方状況(妊娠後期(36週まで))

WHO-ATCコード	一般名	n	%
A01AB06	クエン酸第二鉄ナトリウム	1527	5.2
A01AC01	リトドリン	1325	4.5
A01AC02	ブドウ糖	1236	4.2
A01AD07	オキシトシン	857	2.9
A02AA02	他の治療製剤	803	2.7
A02AA04	塩化ナトリウム	786	2.7
A02AB	酸化マグネシウム	744	2.5
A02AB01	メチルエルゴメトリン	688	2.4
A02AC01	炭水化物を含む電解質	683	2.3
A02AD01	電解質	640	2.2
A02AH	他の消化性潰瘍と胃食道逆流性疾患(GORD)用薬	627	2.1
A02BA01	リドカイン	599	2.0
A02BA02	ピコスルファートナトリウム	457	1.6
A02BA03	プロピオン酸誘導体	456	1.6
A02BA04	パラセタモール	429	1.5
A02BA06	クロラムフェニコール	397	1.4
A02BA08	ジクロフェナク	367	1.3
A02BB01	センナ配糖体	361	1.2
A02BC01	トラネキサム酸	322	1.1
A02BC03	セフカペン	318	1.1
A02BC04	含糖酸化鉄	311	1.1
A02BC05	ブピバカイン	303	1.0
A02BX	ポビドンヨード	296	1.0
A02BX02	エフェドリン	294	1.0
A02BX04	フマル酸第一鉄	284	1.0
A02BX11	オキシコナゾール	280	1.0
A02BX12	ペンタゾシン	267	0.9
A02BX13	ヒドロコルチゾン	259	0.9
A03AA05	硫酸鉄	257	0.9
A03AA30	カルバゾクロム	234	0.8
A03AB	メクロプラミド	232	0.8
A03AB19	アトロピン	228	0.8
A03AD01	ヘパリン	221	0.8
A03AE	パラセタモールの精神安定薬を除く組み合わせ	212	0.7
A03AX	ヒドロキシエチルデンプン	195	0.7
A03AX13	ベタメタゾン	188	0.6
A03BA01	グリセロール	183	0.6
A03BA04	ベタメタゾン+抗生物質	179	0.6
A03BB01	ジノプロスト	170	0.6
A03FA	洗浄液を含む溶媒と希釈液	170	0.6
A03FA01	セフォチアム	164	0.6
A03FA03	ピペリドレート	163	0.6
A05AA02	三価鉄:経口製剤	162	0.6
A05BA	セファゾリン	158	0.5
A05BA08	乳酸菌	158	0.5
A06AA01	メコバラミン	153	0.5
A06AB02	パンテチン	150	0.5
A06AB06	ロピバカイン	145	0.5
A06AB08	アスコルビン酸(ビタミンC)の組み合わせ	144	0.5
A06AB56	デキストロメトルファン	144	0.5

さらに、明かに催奇形性リスクが高いとされている抗てんかん薬のカルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、フェニトイン、フェノバルビタールは、妊娠初期にそれぞれ 5 名、18 名、2 名、10 名の妊婦に処方されていた。

#### D. 考察

本研究においては、昨年度抽出された課題を克服した上で、児の保険資格取得に関する情報、世帯情報、および母親のレセプト内の妊娠週数に関する情報等から、妊娠中の医薬品使用状況の評価を試み、大規模妊婦集団における妊娠中の医薬品使用状況を明らかとした。妊娠中の医薬品使用による催奇形性リスクは多くの場合不明であるが、妊娠中に医療用医薬品の使用を避けられない妊婦も多い。したがって、妊娠中の医薬品使用状況をモニタリングすることは重要である。

海外においては、様々な方法によって、妊娠中の医薬品使用状況が評価されてきた<sup>1-11)</sup>。先進国の論文に基づくシステマティックレビューにおいては、多くの妊婦が妊娠中に医薬品を使用している実態、および催奇形性が強く疑われる医薬品が使用されている実態も報告されている<sup>12)</sup>。

本研究においては、昨年度に抽出された課題「同月内の処方日がすべてレセプト請求日にまとめられてしまうため、児の誕生月

内の産後の医薬品処方が妊娠中の医薬品処方として集計に含まれてしまう可能性がある」に対応するため、正期産妊婦における妊娠 36 週までの医薬品処方について集計を行った。したがって、妊娠後期の医薬品使用に関しては、すべてを評価することは不可能である。しかしながら、本研究課題の目的である、妊娠中の医薬品使用と児の奇形との関連を明らかにする場合、妊娠初期の医薬品使用状況の正確な把握が重要である。したがって、児の誕生月内の産後の医薬品処方が妊娠中の医薬品処方として集計に含まれてしまう可能性を除外するために、後期の医薬品使用の評価を妊娠 36 週までに限定することが、本研究課題の実施に与える影響は小さいと考えられる。

また、本研究においては、海外においても広く用いられている WHO ATC 分類(解剖治療化学分類法)を用いた<sup>16)</sup>。したがって、本研究結果に基づいて、本邦と海外の妊婦に対する医薬品使用状況を比較することが可能となった。

#### E. 結論

本研究の結果、本邦における妊娠中の医薬品処方の実態が、他国との比較が可能な形で明らかとなった。

## 謝辞

本研究の実施に当たり、貴重な助言等を下さいました、『保健医療情報分析活用研究会』の皆様に感謝申し上げます。

## 参考文献

1. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S; National Birth Defects Prevention Study. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976–2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205:51.e1–8.
2. Olesen C, Steffensen FH, Nielsen GL, de Jong-van den Berg L, Olsen J, Sørensen HT. Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. The EUROMAP group. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999; 55: 139–144.
3. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, Fortman K, McPhillips H, Raebel MA, Roblin D, Smith DH, Yood MU, Morse AN, Platt R. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 398–407.
4. Hardy JR, Leaderer BP, Holford TR, Hall GC, Bracken MB. Safety of medications prescribed before and during early pregnancy in a cohort of 81,975 mothers from the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15:555–564.
5. Sawicki E, Stewart K, Wong S, Leung L, Paul E, George J. Medication use for chronic health conditions by pregnant women attending an Australian maternity hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011; 51: 333–338.
6. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet.* 2000; 356: 1735–1736.
7. Danichevski K, McKee M, Balabanova D. Prescribing in maternity care in Russia: the legacy of Soviet medicine. *Health Policy.* 2008; 85: 242–251.
8. Potchoo Y, Redah D, Gneni MA, Guissou IP. Prescription drugs among pregnant women in Lome, Togo, West Africa. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:831–838.
9. Engeland A, Bramness JG, Daltveit AK, Rønning M, Skurtveit S, Furu K. Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106,000 pregnancies in Norway 2004–2006. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65: 653–660.
10. Zhu X, Qi X, Hao J, Huang Z, Zhang Z, Xing

- X, Cheng D, Xiao L, Xu Y, Zhu P, Tao F. Pattern of drug use during the first trimester among Chinese women: data from a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66: 511-518.
11. Rohra DK, Das N, Azam SI, Solangi NA, Memon Z, Shaikh AM, Khan NH. Drug-prescribing patterns during pregnancy in the tertiary care hospitals of Pakistan: a cross sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2008; 8: 24.
12. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011; 20: 895-902.
13. Kimura S, Sato T, Ikeda S, Noda M, Nakayama T. Development of a database of health insurance claims: standardization of disease classifications and anonymous record linkage. *J Epidemiol*. 2010; 20: 413-419.
14. WHO Collaborating Centre for drug Statistics Methodology. <http://www.whocc.no/>.
15. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 安全第一部 調査分析課. レセプトデータを用いたデータマイニングによるシグナル検出に関する検討報告書. [http://www.info.pmda.go.jp/kyoten\\_iyaku/fil/e/e\\_rece-report1006.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/fil/e/e_rece-report1006.pdf).
16. WHO Collaborating Centre for drug Statistics Methodology. <http://www.whocc.no/>.
17. Comparison of the WHO ATC Classification and *EphMRA* / *PBIRG* Anatomical Classification. Version January 2011. [http://www.ephmra.org/PDF/WHO\\_EphMRA\\_Comparison\\_2011.pdf](http://www.ephmra.org/PDF/WHO_EphMRA_Comparison_2011.pdf).

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. なし

### 2. 学会発表

1. 小原拓, 石黒真美, 目時弘仁, 西郡秀和, 大久保孝義, 眞野成康, 八重樫伸生, 栗山進一. レセプトデータに基づく妊娠中の医薬品使用状況の把握に関する研究. 第 15 回 日本医薬品情報学会 総会・学術大会, 大阪, 7.2012.
2. 小原拓, 石黒真美, 目時弘仁, 西郡秀和, 菊谷昌浩, 大久保孝義, 眞野成康, 八重樫伸生, 栗山進一. 妊婦における薬剤の使用に関する疫学調査. 第 48 回 宮城県公衆衛生学会学術総会, 仙台, 7.2012.
3. 小林由香, 小原拓, 石黒真美, 目時弘仁, 菊谷昌浩, 大久保孝義, 眞野成康, 佐藤博, 八重樫伸生, 栗山進一. レセプトデータに基づく妊娠中の抗ヒスタミン薬処方状況の把握に関する研究. 第 51 回 日本薬学会東北支部大会, 青森, 10.2012.
4. Taku Obara, Manabu Akazawa, Takayoshi Ohkubo, Mami Ishikuro,

Hirohito Metoki, Aiko Shono, Hidekazu Nishigori, Nariyasu Mano, Nobuo Yaegashi, Shinichi Kuriyama.  
Prescription of Drugs during Pregnancy in Japan. 28th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management. (ISPE). Spain, Aug. 2012.

5. 小原拓. 妊婦における医薬品使用の現状. 日本病院薬剤師会東北ブロック第2回学術大会, 盛岡, 9.2012.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成 24 年度

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事業)

「妊婦における医療用医薬品の安全性に関するエビデンス構築のための

薬剤疫学研究の基盤整備および実践」分担研究報告書

## 2. レセプトを用いたデータベース研究(レセプト研究)

### B. 児の先天奇形に関する傷病名の評価:アウトカムの評価

研究分担者 大久保 孝義 滋賀医科大学医学部公衆衛生学部門社会医学部門・准教授

研究分担者 目時 弘仁 東北大学東北メディカル・メガバンク機構地域医療支援部門・講師

研究協力者 佐藤 倫広 東北大学大学院薬学研究科 大学院生

#### 研究要旨

【背景】本邦の児における先天奇形に関する体系的な統計情報は限られており、レセプトデータにおける児の先天奇形に関する情報の利用可能性に関する検討も十分行われていない。【目的】本邦のレセプトデータから得られる児の先天奇形に関する情報を集計・評価することである。【方法】株式会社日本医療データセンターの有する 2005 年 1 月 1 日から 2011 年 12 月 31 日までのレセプトデータ 1,277,034 名分から、健康保険組合が有する保険資格取得の情報を元に、誕生年月と同月に保険に加入した 15 歳以下の児 38,169 名を同定した。そのうち、2005 年 1 月 1 日から 2010 年 12 月 31 日までの間に出生した児 24,708 名を対象とした。出生後 1 年の間に付与された傷病名 (ICD-10 分類) に基づいて、国際先天異常調査研究機構において集計されている先天奇形に関する傷病名 (疑い病名は除く) の 10,000 名当たりの人数を算出した。【結果】最も多く認められた先天奇形に関する傷病名は多指症 (13.4 名/万) であり、次いで、口唇裂 (12.1 名/万)、口唇裂のない口蓋裂 (8.5 名/万)、二分脊椎症 (6.9 名/万) の順であった。【結論】本研究で得られた先天奇形に関する傷病名の妥当性に関しては、今後、国際先天異常調査研究機構に報告されている本邦のデータとの比較やレセプト病名に関するバリデーション研究などを通して、その利用可能性の検討を行う必要がある。

#### A. 研究目的

妊娠中の医薬品使用と児の先天奇形との

関連を検討するうえで、児の先天奇形に関する情報の評価の可能性および精度の評価は不可欠である。本邦における児の先天

奇形に関する統計的情報は、横浜市立大学が全国 331 分娩施設から情報を収集し、国際先天異常調査研究機構に提供している情報に限られている<sup>1,2)</sup>。

本研究の目的は、本邦のレセプトデータから得られる児の先天奇形に関する情報を集計・評価することである。

## B. 研究方法

### 【データ】

本研究で使用するデータは、株式会社日本医療データセンターの保有する健康保険組合レセプトデータである<sup>3)</sup>。

### 【対象者】

株式会社日本医療データセンターの有する 2005 年 1 月 1 日から 2011 年 12 月 31 日までのレセプトデータ 1,277,034 名分から、健康保険組合が有する保険資格取得の情報を元に、誕生年月と同月に保険に加入した 15 歳以下の児 38,169 名を同定した。そのうち、2005 年 1 月 1 日から 2010 年 12 月 31 日までの間に出生した児 24,708 名を対象とした。

### 【対象とする傷病名】

出生後 1 年の間に付与された傷病名 (ICD-10 分類) に基づいて、国際先天異常調査研究機構において集計されている先天奇形に関する以下の傷病名 (ICD-10 コー

ド): 無脳症 (Q000)、二分脊椎 (Q05)、小頭症 (Q02)、全前脳症 (Q042)、水頭症/脳水腫 (Q03)、無眼球体 (Q110, Q111)、小眼 (球) 症 (Q112)、詳細不明の無眼球体/小眼 (球) 症 (該当する ICD-10 コードなし)、無耳 (症) (Q169)、小耳症 (Q172)、詳細不明の無耳 (症)/小耳症 (該当する ICD-10 コードなし)、大血管転位症 (Q203)、ファロー四徴症 (Q213)、左心低形成症候群 (Q234)、大動脈縮窄症 (Q251)、口唇裂のない口蓋裂 (Q35)、口唇裂 (Q36, Q37)、食道閉鎖症/食道狭窄症 (Q390, Q391, Q392, Q393)、小腸閉鎖症/狭窄症 (Q41)、肛門直腸閉鎖症/狭窄症 (Q422, Q423)、停留睾丸 [精巢] (妊娠 36 週以降) (Q53)、尿道下裂 (Q54)、尿道上裂 (Q640)、半陰陽 (Q56)、腎無形成 (Q600, Q601, Q602)、嚢胞腎 (Q61)、膀胱外反 (症) (Q641)、(軸前) 多指 [多趾] 症 (Q69)、四肢減形成 (Q71, Q72, Q73)、横隔膜ヘルニア (Q790)、臍帯ヘルニア (Q792)、腹壁破裂 (症) (Q793)、詳細不明の臍帯ヘルニア/腹壁破裂 (症) (該当する ICD-10 コードなし)、プルーンベリー症候群 (Q794)

### 【集計】

対象とする傷病名のうち、疑い病名は除き、男女別・出生年別で、頻度を 10,000 名当たりの人数の形で算出した。

### (倫理面の配慮)

株式会社日本医療情報センターから提供

を受けたレセプトデータは匿名化されており、個人を識別可能な情報は含まれていないが、データの提供および提供されたデータを用いた解析に関しては、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会より承認を受けている。

### C. 研究結果

対象の児 24,708 名のうち、最も多く認められた先天奇形に関する傷病名は多指症 (13.4 名/万) であり、次いで、口唇裂 (12.1 名/万)、口唇裂のない口蓋裂 (8.5 名/万)、二分脊椎症 (6.9 名/万) の順であった (表 1)。また、男児では、停留睾丸 [精巣] (妊娠 36 週以降) (71.0 名/万) が最も多く、次いで (軸前) 多指 [多趾] 症 (17.9 名/万)、口唇裂 (12.5 名/万)、口唇裂のない口蓋裂 (8.6 名/万)、大動脈縮窄症 (7.0 名/万) の順に多く (表 2)、女児では、口唇裂 (11.8 名/万) が最も多く、次いで口唇裂のない口蓋裂 (8.4 名/万)、(軸前) 多指 [多趾] 症 (8.4 名/万)、二分脊椎症 (7.6 名/万) の順に多かった (表 3)。

### D. 考察

本邦のレセプトデータから得られる児の先天奇形に関する情報を集計・評価した結果、国際先天異常調査研究機構において集計されている先天奇形のうち、ICD-10 分類に

該当する傷病名が存在しないために、レセプトデータ上評価が不可能な傷病名がいくつか存在したが、その他の傷病名に関しては、評価・集計が可能であった。

しかしながら、国際先天異常調査研究機構の Annual Report に掲載されている本邦の児の先天奇形に関する統計的情報は、生後 7 日までの情報に限られており、かつ妊娠 22 週未満の出生児および明らかに外表奇形でないと考えられるものについては本統計より除外されており、本研究で集計対象期間として設定した生後一年間における児の先天奇形に関する情報はない。したがって、本研究から得られた児の先天奇形頻度がどの程度正しいかに関しては、今後、国際先天異常調査研究機構の情報と同一条件のもと、集計・比較する必要がある。

また、本邦のレセプト傷病名の精度は多くの場合不明であり、児の先天奇形に関するレセプト傷病名の精度を検討した研究も皆無である。したがって、本研究から得られた児の先天奇形に関する頻度情報の精度は不明である。今後バリデーション研究を通して、児の先天奇形に関するレセプト傷病名の精度を評価する必要がある。



表 1. 2005 年-2010 年における先天奇形の頻度(10,000 名当たりの人数)

疾患名(日本語名)	ICD10 コード	総数
出生数		24,708
無脳症	Q000	0.4
二分脊椎	Q05	6.9
脳ヘルニア	G935	0.0
小頭症	Q02	3.6
全前脳症	Q042	0.8
水頭症、脳水腫	Q03	0.8
無眼球体	Q110,Q111	0.0
小眼(球)症	Q112	0.8
詳細不明の無眼球体/小眼(球)症	-	-
無耳(症)	Q169	-
小耳症	Q172	3.2
詳細不明の無耳(症)/小耳症	-	-
大血管転位症	Q203	2.0
ファロー四徴症	Q213	3.6
左心低形成症候群	Q234	1.6
大動脈縮窄症	Q251	4.9
(両側)後鼻孔閉鎖症	Q300	0.4
口唇裂のない口蓋裂	Q35	8.5
口唇裂	Q36,Q37	12.1
食道閉鎖症/食道狭窄症	Q390,Q391,Q392,Q393	1.2
小腸閉鎖症/狭窄症	Q41	1.2
肛門直腸閉鎖症/狭窄症	Q422,Q423	4.9
停留睾丸[精巣](妊娠 36 週以降)	Q53	-
尿道下裂	Q54	3.2
尿道上裂	Q640	0.0
半陰陽	Q56	1.2
腎無形成	Q600,Q601,Q602	0.4
嚢胞腎	Q61	3.2
膀胱外反(症)	Q641	0.0
(軸前)多指[多趾]症	Q69	13.4
四肢減形成	Q71,Q72,Q73	2.0
横隔膜ヘルニア	Q790	0.8
臍帯ヘルニア	Q792	2.4
腹壁破裂(症)	Q793	0.8
詳細不明の臍帯ヘルニア/腹壁破裂(症)	-	-
プルーンベリー症候群	Q794	0.0

ICD:International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems.

表 2. 2005 年-2010 年における男児の先天奇形の頻度(10,000 名当たりの人数)

疾患名(日本語名)	ICD10 コード	総数	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年
総出生数		12,818	1,152	1,830	2,050	2,210	2,727	2,849
無脳症	Q000	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
二分脊椎	Q05	6.2	0.0	10.9	0.0	9.0	7.3	7.0
脳ヘルニア	G935	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
小頭症	Q02	3.1	0.0	0.0	0.0	0.0	11.0	3.5
全前脳症	Q042	0.8	0.0	0.0	0.0	4.5	0.0	0.0
水頭症、脳水腫	Q03	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.5
無眼球体	Q110,Q111	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
小眼(球)症	Q112	1.6	0.0	0.0	0.0	4.5	0.0	3.5
詳細不明の無眼球体/小眼(球)症	-	-	-	-	-	-	-	-
無耳(症)	Q169	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
小耳症	Q172	3.1	0.0	5.5	0.0	4.5	3.7	3.5
詳細不明の無耳(症)/小耳症	-	-	-	-	-	-	-	-
大血管転位症	Q203	3.1	0.0	0.0	4.9	4.5	3.7	3.5
ファロー四徴症	Q213	3.1	0.0	5.5	4.9	4.5	0.0	3.5
左心低形成症候群	Q234	3.1	0.0	0.0	4.9	9.0	0.0	3.5
大動脈縮窄症	Q251	7.0	0.0	10.9	4.9	9.0	0.0	14.0
(両側)後鼻孔閉鎖症	Q300	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0	3.7	0.0
口唇裂のない口蓋裂	Q35	8.6	0.0	16.4	4.9	18.1	3.7	7.0
口唇裂	Q36,Q37	12.5	17.4	10.9	4.9	27.1	11.0	7.0
食道閉鎖症/食道狭窄症	Q390,Q391,Q392,Q393	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.5
小腸閉鎖症/狭窄症	Q41	0.8	0.0	0.0	4.9	0.0	0.0	0.0
肛門直腸閉鎖症/狭窄症	Q422,Q423	6.2	0.0	5.5	0.0	9.0	7.3	10.5
停留睾丸[精巣](妊娠 36 週以降)	Q53	71.0	43.4	54.6	58.5	81.4	102.7	63.2
尿道下裂	Q54	5.5	8.7	16.4	4.9	0.0	3.7	3.5
尿道上裂	Q640	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
半陰陽	Q56	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0	3.7	0.0

腎無形成	Q600,Q601,Q602	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
嚢胞腎	Q61	3.1	0.0	0.0	0.0	0.0	11.0	3.5
膀胱外反(症)	Q641	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
(軸前)多指[多趾]症	Q69	17.9	8.7	32.8	4.9	22.6	14.7	21.1
四肢減形成	Q71,Q72,Q73	3.1	0.0	5.5	4.9	0.0	7.3	0.0
横隔膜ヘルニア	Q790	1.6	0.0	0.0	0.0	9.0	0.0	0.0
臍帯ヘルニア	Q792	3.9	0.0	0.0	0.0	4.5	7.3	7.0
腹壁破裂(症)	Q793	1.6	0.0	0.0	4.9	0.0	3.7	0.0
詳細不明の臍帯ヘルニア/腹壁破裂(症)	-	-	-	-	-	-	-	-
プルーンベリー症候群	Q794	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

ICD:International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems.

表 3. 2005 年-2010 年における女兒の先天奇形の頻度(10,000 名当たりの人数)

疾患名(日本語名)	ICD10 コード	総数	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年
		11,890	1,080	1,747	1,887	1,988	2,486	2,702
総出生数		11,890	1,080	1,747	1,887	1,988	2,486	2,702
無脳症	Q000	0.8	0.0	0.0	0.0	5.0	0.0	0.0
二分脊椎	Q05	7.6	0.0	0.0	5.3	10.1	12.1	11.1
脳ヘルニア	G935	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
小頭症	Q02	4.2	9.3	5.7	0.0	0.0	4.0	7.4
全前脳症	Q042	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	0.0
水頭症、脳水腫	Q03	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.7
無眼球体	Q110,Q111	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
小眼(球)症	Q112	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
詳細不明の無眼球体/小眼(球)症	-	-	-	-	-	-	-	-
無耳(症)	Q169	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
小耳症	Q172	3.4	0.0	0.0	0.0	5.0	4.0	7.4
詳細不明の無耳(症)/小耳症	-	-	-	-	-	-	-	-
大血管転位症	Q203	0.8	0.0	5.7	0.0	0.0	0.0	0.0
ファロー四徴症	Q213	4.2	0.0	17.2	5.3	0.0	0.0	3.7
左心低形成症候群	Q234	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
大動脈縮窄症	Q251	2.5	9.3	0.0	0.0	5.0	4.0	0.0
(両側)後鼻孔閉鎖症	Q300	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
口唇裂のない口蓋裂	Q35	8.4	9.3	5.7	5.3	0.0	16.1	11.1
口唇裂	Q36,Q37	11.8	9.3	11.4	5.3	15.1	8.0	18.5
食道閉鎖症/食道狭窄症	Q390,Q391,Q392,Q393	1.7	0.0	5.7	0.0	0.0	0.0	3.7
小腸閉鎖症/狭窄症	Q41	1.7	0.0	5.7	0.0	0.0	4.0	0.0
肛門直腸閉鎖症/狭窄症	Q422,Q423	3.4	9.3	0.0	0.0	0.0	8.0	3.7
停留辜丸[精巣](妊娠 36 週以降)	Q53	-	-	-	-	-	-	-
尿道下裂	Q54	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	0.0
尿道上裂	Q640	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
半陰陽	Q56	1.7	0.0	0.0	0.0	0.0	8.0	0.0