

平成 25 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の構築のための

薬剤疫学研究の基盤整備および実践」

総括研究報告書

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

研究要旨

本研究班の目的は、妊婦における医療用医薬品使用の安全性に関して、レセプト情報を用いた薬剤疫学研究の実施可能性について検討することである。最終年度である平成 25 年度は、ポピュレーションベースの妊婦コホート研究の推進とコホート研究において収集されている妊娠中の医薬品使用状況(曝露)・児の身体異常(アウトカム)の評価、レセプトデータ等に基づく妊娠中の医薬品使用と奇形との関連に関する薬剤疫学研究に必要な妊娠中の医薬品使用状況(曝露)・児の先天奇形および変形(アウトカム)情報の評価、および妊娠中の医薬品使用と児の奇形との関連に関する薬剤疫学研究の実践を試みた。『1.ポピュレーションベースの新規妊婦コホート研究(エコチル調査)』においては、東北大学が宮城ユニットセンターとしてエコチル全体調査に追加して実施する薬剤詳細調査を推進した。平成 26 年 2 月 12 日現在で、3,657 名が同意に至っている。データ入力を終えている対象者について、妊娠初期および妊娠中期から後期における医療用医薬品の使用状況の評価した。また、分娩・産後 1 ヶ月に至っている対象者において、児の身体異常の評価を行った。『2.保険組合のレセプトを用いたデータベース研究(レセプト研究)』においては、これまでの検討によって、株式会社日本医療データセンターのレセプトデータ等を用いた妊娠中の医薬品使用状況に関する情報(曝露)と出生児の先天奇形に関する情報(アウトカム)の把握が可能となり、妊娠中の医療用医薬品使用と児の奇形との関連に関する薬剤疫学研究の実践を試みる事が可能な環境が整った。今年度は、妊娠中の抗てんかん薬処方の詳細の評価、児の先天奇形および変形に関する評価、妊娠中の抗インフルエンザウイルス薬処方と児の奇形との関連を母親の年齢を考慮に入れた上で評価した。その結果、レセプトデータ等に基づいて、妊娠中の医薬品処方状況と児の奇形情報との連結の可能性、および妊娠中の各種医薬品使用による出生児の奇形リスクの評価の可能性を明らかにした。

研究分担者

- 八重樫伸生 東北大学大学院医学系
研究科婦人科学分野、
教授
- 眞野成康 東北大学病院、
教授・薬剤部長
- 赤沢学 明治薬科大学公衆衛生
疫学、教授
- 大久保孝義 帝京大学医学部衛生学
公衆衛生学講座、教授
- 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
- 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、講師

研究協力者

- 久保田潔 東京大学大学院医学系
研究科薬剤疫学講座、
教授講師
- 佐藤嗣道 東京理科大学薬学部薬
学科、講師
- 都田桂子 災害科学国際研究所災
害公衆衛生学分野、
教育研究特別教員
- 佐藤嗣道 東北大学病院薬剤部、
学術振興会特別研究員
PD

A. 研究目的

本邦の医薬品の安全対策としては、医療機関からの自発報告に基づく副作用報告制度があるが、安全対策としては不十分である。特に、妊婦においては、介入試験が困難であり、妊娠期間中の医薬品服用の安全性の評価方法の構築は急務である。

海外では、レセプトや電子カルテ、各種レジストリ等多くのデータベースが存在し、妊婦に限らず市販後の医薬品の安全性評価に用いられてきた。本邦においても、厚生労働省を中心に、電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言（日本のセンチネル・プロジェクト <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000mlub.html>）として、医薬品安全対策への応用を目的の一つに、「医療情報データベース基盤整備事業」や「レセプト情報・特定健診等情報の第三者提供」が進められ、大規模かつ網羅的なレセプトデータを薬剤疫学的視点に基づいて医薬品の安全対策へ利用することが期待されている。しかしながら、レセプトに基づいて、妊娠中の医薬品使用の安全性に関する薬剤疫学研究の実施可能性は検討されていない。

本研究班の目的は、妊婦における医薬品使用に関して、レセプトを用いた薬剤疫学研究の実施可能性について検討することである。

最終年度である平成 25 年度は、ポピュレーションベースの妊婦コホート研究の推進とコホート研究において収集されている妊娠中の医薬品使用状況(暴露)・児の身体異常(アウトカム)の評価、レセプトデータ等に基づく妊娠中の医薬品使用と奇形との関連に関する薬剤疫学研究に必要な妊娠中の医薬品使用状況(暴露)・児の先天奇形および変形(アウトカム)情報の評価、および妊娠中の医薬品使用と児の奇形との関連に関する薬剤疫学研究の実践を試みた。

B. 研究方法

1.ポピュレーションベースの妊婦コホート研究(エコチル調査)

'A.エコチル調査における妊婦の医薬品使用状況の評価:曝露の評価(眞野、小原)'

平成 26 年 2 月 12 日時点における薬剤詳細調査への参加状況の評価を行った。また、データ入力を終えている対象者について、妊娠初期および妊娠中期から後期における医療用医薬品の使用状況の評価した。

'B.エコチル調査における児の身体異常の評価:アウトカムの評価(八重樫)'

平成 26 年 2 月 12 日時点において、分娩時及び産後 1 か月時点の診療録調査を終え、データ入力までを終えている対象者について、児の身体異常を評価した。

2.レセプトを用いたデータベース研究(レセプト研究)

'A.抗てんかん薬処方状況の評価:曝露の評価(栗山、小原)'

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 6 月 30 日までのレセプトデータ約 90 万名分から、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 33,864 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 名を特定した。レセプト傷病名欄に記載された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初日を、分娩に関連する傷病名および診療行為から分娩日をそれぞれ推定し、妊娠期間全体が保険加入期間に含まれる妊娠 8,109 件(妊婦 7,673 名)を同定した。その上で、妊娠中、妊娠初期、妊娠中期、妊娠後期における抗てんかん薬処方について集計した。

'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(大久保、目時)'

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 6 月 30 日までのレセプトデータ約 90 万名分から、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 33,864 名を同定した。そのうち、

対応する母親の妊娠期間の評価が可能な生産児 8,020 名において、出生後 7 日以内および出生後 1 年以内に付与された先天奇形および変形 (ICD-10 分類: Q0-Q8) の頻度を算出した。

「C. 妊娠中の抗インフルエンザウイルス薬使用と児の奇形との関連に関する薬剤疫学研究の実践(小原)」

妊娠初日から分娩日までの妊娠期間が推定され、かつ妊娠中の医薬品使用状況の評価が可能であった妊婦延べ 7,832 名の医薬品処方状況と、その生産児 8,020 名における出生後 1 年以内の先天奇形および変形に関する傷病名(疑い病名除く)とを用いて、妊娠初期の抗インフルエンザウイルス薬処方と児の奇形との関連を暫定的に評価した。

「D. 出生直後の高額医療費と妊娠中の薬剤曝露について(赤沢)」

日本医療データセンターのレセプトデータから、2005 年 1 月から 2011 年 12 月までに出生した児並びに突合可能な母親のデータ 33,909 組を使用した。出生後 1 年間の医療費が 100 万円を超え、傷病名に P(周産期に発生した病態)もしくは Q(先天奇形・染色体異常)を含む患児をケース、それらの傷病名を含まない患児をコントロールとして選択、その背景因子、母親の妊娠中の薬剤使用実態について比較を行った。

(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。

株式会社日本医療データ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

ポピュレーションベースの妊婦コホート研究(エコチル調査)

「A. エコチル調査における妊婦の医薬品使用状況の評価:曝露の評価(眞野、小原)」

平成 26 年 2 月 12 日現在で、9,027 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、6,069 名に対して調査の説明を実施し、3,657 名が同意している。データ入力を終えている対象者において、薬剤使用状況を集計した結果、妊娠初期(2,464 名)に最も多く使用されている薬剤は市販されている解熱・鎮痛・感冒薬

(1,478 剤)であり、次いで、病院で処方された解熱・鎮痛・感冒薬(1,130 剤)が多く使用されていた。また、妊娠中期から後期(2,380 名)にかけて最も多く使用されていた薬剤は葉酸(589 剤)であり、次いで、子宮弛緩薬(ウテミンなど)(571 剤)が多く使用されていた。

「B.エコチル調査における児の身体異常の評価:アウトカムの評価(八重樫)」

平成 26 年 2 月 12 日現在で、9,027 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、6,069 名に対して調査の説明を実施し、3,657 名が同意している。分娩時及び産後 1 か月時点の児の身体異常に関する情報収集はそれぞれ 2,545 名、2,485 名まで終えている。分娩時の児の身体異常を集計した結果、身体異常有りは 147 名であり、最も多く認められた身体異常は「未確定の異常」(48 名)、次いで、「その他の異常」(22 名)であった。また、産後 1 か月時点の児の身体異常を集計した結果、身体異常有りは 151 名であり、最も多く認められた身体異常は、「未確定の異常」(36 名)、次いで、「皮膚」(27 名)であった。

2.レセプトを用いたデータベース研究(レセプト研究)

「A.抗てんかん薬処方状況の評価:曝露の評価(栗山、小原)」

妊娠中に比較的多く処方されていた抗てんかん薬は、クロナゼパム(細粒:2 名、錠:10 名)およびバルプロ酸ナトリウム(徐放錠(1):11 名、徐放錠(2):1 名、錠:3 名)であった。胎児への影響が特に懸念される妊娠初期の処方割合が比較的高値であった。

「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(大久保、目時)」

対象児 8,020 名のうち、出生後 7 日以内および出生後 1 年以内の先天奇形および変形の傷病名が付与された児はそれぞれ 248 名(3.1%)、822 名(10.3%)であった。最も多く認められた先天奇形および変形に関する傷病名(小分類)は、出生後 7 日以内では、動脈管開存(症)(Q250)(102 例)が最も多く認められ、次いで、心室中隔欠損(症)(Q210)(43 例)、心臓の先天奇形、詳細不明(Q249)(26 例)、心房中隔欠損(症)(Q211)(17 例)、の順に多く認められた。

「C.妊娠中の抗インフルエンザウイルス薬使用と児の奇形との関連に関する薬剤疫学研究の実践(小原)」

妊娠初期に一度でも抗インフルエンザウイルス薬を処方されたことのある妊婦の出生

児は44名であった。そのうち、先天奇形および変形の傷病名が付与された出生児は4名(9.1%)であった。妊娠初期の抗インフルエンザウイルス薬処方ありの先天奇形および変形に関する傷病名が付与されるオッズ比(95%信頼区間)は0.98(0.46-1.59)であり、妊娠時の母親の年齢調整後のオッズ比も同程度であった。

'D.出生直後の高額医療費と妊娠中の薬剤曝露について(赤沢)'

ケースに該当する患児は656例で、年間医療費の平均値、中央値はそれぞれ356万円、205万円であった。双子は41件あった。ケースと突合できた母親は605例で、その3割が35歳以上の高齢出産、85%が何らかの薬剤を妊娠期間中に服用していた。薬効分類別には感冒治療剤や漢方薬の使用が比較的高かった。

D. 考察

1.ポピュレーションベースの妊婦コホート研究(エコチル調査)

'A.エコチル調査における妊婦の医薬品使用状況の評価:曝露の評価(眞野、小原)'

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継続している。平成26年2月28日現在で宮城ユニットセンターが請け負っている9,000名の妊婦の登録が現に完了しており、本研究課題で実施している薬剤詳細調査には約4,000名の参加が見込まれている。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た。

'B.エコチル調査における児の身体異常の評価:アウトカムの評価(八重樫)'

エコチル調査における妊娠中の服薬と児の奇形との関連を検討するための追加調査を順調に拡大・継続した。平成26年2月12日現在で宮城ユニットセンターが請け負っている9,000名の妊婦の登録が既に完了しており、本研究課題で実施している追加調査には約4,000名の参加が見込まれている。今後、本邦では類を見ない規模の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ための基盤が構築されることが期待される。

2.レセプトを用いたデータベース研究(レセプト研究)

'A.抗てんかん薬処方状況の評価:曝露の評価(栗山、小原)'

本邦のレセプトデータを用いて妊婦への抗てんかん薬の処方状況の把握を試みたことで、妊婦への処方状況の実態が明らかと

なった。抗てんかん薬の中には、妊婦に対する安全性が確立していないものも多く存在するため、今後の情報の蓄積が必要である。

「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(大久保、目時)」

本研究で得られた先天奇形および変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。

「C. 妊娠中の抗インフルエンザウイルス薬使用と児の奇形との関連に関する薬剤疫学研究の実践(小原)」

本研究の結果、先行研究で示されている結果と同様、妊娠中の抗インフルエンザウイルス薬使用によって出生児の先天奇形リスクが上昇する可能性は示されなかった。しかしながら、今後、アウトカムとしての先天奇形および変形に関する傷病名の精査を行うと同時に、解析手法に関しても更なる検討を行う必要がある。

「D. 出生直後の高額医療費と妊娠中の薬剤曝露について(赤沢)」

レセプトデータに含まれる情報から先天性疾患をもつ患児を同定するために出生直後の医療費を使うことは、症例を絞り込むため

には有益であると思われた。ただし、個人情報保護のため誕生日が明らかでない、出産時の状態など医学的な情報が不足しているなどの欠点もあるので、使用できる情報を最大限に利用したさらなる工夫が必要である。

E. 結論

今年度は、ポピュレーションベースの新規妊婦コホート研究(エコチル調査)における薬剤詳細調査の推進と同時に、妊娠中の医療用医薬品の使用状況の評価、および分娩・産後1ヶ月時点の、児の身体異常の評価を行った。また、保険組合のレセプトを用いたデータベース研究(レセプト研究)においては、妊娠中の抗てんかん薬処方の詳細の評価、児の先天奇形および変形に関する評価、妊娠中の抗インフルエンザウイルス薬処方と児の奇形との関連を母親の年齢を考慮に入れた上で評価した。

その結果、レセプトデータ等に基づいて、妊娠中の医薬品処方状況と児の奇形情報の評価・連結の可能性、および妊娠中の各種医薬品使用による出生児の奇形リスクの評価の可能性を明らかにした。

F. 健康危険情報

なし

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

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし