

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」

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. 妊娠中の抗てんかん薬処方状況の評価: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・講師

研究要旨

【目的】てんかん患者は妊娠中においても、抗てんかん薬の服用を継続しなければならない場合が多い。しかし、本邦における妊婦の抗てんかん薬剤使用の実態は明らかでない。本研究の目的は、本邦で利用可能なレセプトデータを用いて、妊婦における抗てんかん薬の処方状況の評価を試みることである。【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。【結果】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。【結論】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。

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。てんかん患者の女性が妊娠中にてんかん発作による全身けいれんを起こすと、胎児の低酸素、心拍低下、胎盤早期剥離などをきたす¹⁾。妊娠中の全身けいれんを極力抑制することを目標に、抗てんかん薬を処方される場合がある。抗てんかん薬服用による奇形発症率は先天奇形発症率の約2-3倍であり、多剤併用により危険性はさらに増大する^{2,3)}との報告があるため、用量を必要最小限に抑えることが重要である。海外の先行研究においては、抗てんかん薬が約0.5～2.0%の妊婦に処方されているとの報告がある⁴⁻⁶⁾。しかし、本邦において、妊婦に対する抗てんかん薬の使用の実態は明らかでない。

本研究の目的は、本邦で利用可能なレセプトデータ⁷⁾を用いて、妊婦に対する抗てんかん薬の処方状況を把握することである。

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、かつ児の誕生日以前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〔流産に終わった妊娠、子宮内胎児死亡のための母体ケア、原因不明の胎児死亡、分娩の合併症、分娩の合併症、単胎自然分娩、鉗子分娩及び吸引分娩による単胎分娩、帝王切開による単胎分娩、その他の介助単胎分娩、多胎分娩〕および診療行為〔分娩時頸部切開術、骨盤位娩出術、吸引娩出術、低・中位鉗子娩出術、会陰(陰門)切開及び縫合術(分娩時)、会陰(膣壁)裂創縫合術(分娩時)、頸管裂創縫合術(分娩時)、帝王切開術、胎児縮小術、臍帯還納術、脱垂肢整復術、子宮双手圧迫術、胎盤用手剥離術、子宮破裂手術、妊娠子宮摘出術、子宮内反症整復手術、流産手術、子宮内容除去術(不全流産)、胞状奇胎除去術、子宮外妊娠手術、新生児仮死蘇生術〕診療行為テーブルは、診療年月日をもたず、分娩日に相当する手術日が不明であるため、患者IDと医科レセプトIDで紐づく傷病テーブルのレコードのうち、傷病が分娩関連と考えられるものの日付を用いた。〕から分娩日をそれぞれ推定すると同時に流産・死産・生産を区別した。さらに、母親の傷病名および児の生年に関する情報から多胎妊娠・妊娠回数を考慮し、同一母親における複数回の妊娠を区別した。

そのうえで、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。

集計

同一妊娠の妊娠初日と分娩日の差を妊娠期間とし、各妊娠を妊娠初期、妊娠中期、妊娠後期の 3 つに区分し、それぞれの次のように定義した。【妊娠初期】妊娠初日から妊娠 15 週まで(15 週間)もしくは妊娠 15 週以内の分娩日まで。【妊娠中期】妊娠 16 週から妊娠 27 週まで(12 週間) もしくは妊娠 27 週以内の分娩日まで。【妊娠後期】妊娠 28 週から分娩日まで。

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。

(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

対象となる妊娠の要約を表 1 に示す。

表1.対象となる妊娠の要約(n=8109)

妊娠時年齢(歳)			
	平均	31.1±4.4	
	最小値	最大値	17-49
妊娠時年齢カテゴリ(n,%)			
	19歳	14	0.2
	20-24歳	527	6.5
	25-29歳	2,495	30.8
	31-34歳	3,189	39.3
	35-39歳	1,650	20.4
	40歳	234	2.9
妊娠時年(n,%)			
	2005年	518	6.4
	2006年	660	8.1
	2007年	674	8.3
	2008年	1,598	19.7
	2009年	2,228	27.5
	2010年	2,431	30
経産(n,%)		4,897	60.4
胎児数(n,%)			
	1	7,915	97.6
	2	189	2.3
	3	1	0
	胎児数不明の多	4	0.1
妊娠期間(日)			
	平均	262.8±39.5	
	最小値	最大値	28-336
生産(n,%)		7,843	96.7

抗てんかん薬処方

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(表 2)。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。

表2. 抗てんかん薬処方(一般名別)

	妊娠中 n=8109	初期 n=8109	中期 n=7881	後期 n=7834
第1世代				
カルバマゼピン細粒 (n,%)	1 0.01	1 0.01	1 0.01	1 0.01
カルバマゼピン錠 (n,%)	6 0.07	6 0.07	2 0.03	4 0.05
クロナゼパム細粒 (n,%)	2 0.02	1 0.01	1 0.01	1 0.01
クロナゼパム錠 (n,%)	10 0.12	9 0.11	4 0.05	5 0.06
クロバザム錠 (n,%)	3 0.04	2 0.02	3 0.04	3 0.04
ゾニサミド散 (n,%)	2 0.02	2 0.02	2 0.03	1 0.01
ゾニサミド錠 (n,%)	3 0.04	3 0.04	3 0.04	3 0.04
バルプロ酸ナトリウム徐放錠(1) (n,%)	11 0.14	10 0.12	6 0.08	6 0.08
バルプロ酸ナトリウム徐放錠(2) (n,%)	1 0.01	1 0.01	1 0.01	1 0.01
バルプロ酸ナトリウム錠 (n,%)	3 0.04	3 0.04	2 0.03	1 0.01
フェノバルビタールナトリウム坐剤 (n,%)	0 0	0 0	1 0.01	1 0.01
フェノバルビタール散10% (n,%)	3 0.04	1 0.01	2 0.03	2 0.03
フェノバルビタール錠 (n,%)	1 0.01	0 0	0 0	1 0.01
フェノバルビタール注射液 (n,%)	1 0.01	0 0	0 0	1 0.01
フェニトインナトリウム注射液 (n,%)	1 0.01	0 0.00	1 0.01	0 0.00
フェニトイン錠 (n,%)	2 0.02	1 0.01	1 0.01	2 0.03
第2世代				
トピラマート錠 (n,%)	1 0.01	1 0.01	0 0.00	0 0.00
ラモトリギン錠 (n,%)	1 0.01	1 0.01	0 0.00	0 0.00

D. 考察

本研究においては、レセプトデータを用いて、妊娠中の抗てんかん薬の処方状況を明らかにした。妊娠中に、比較的処方件数が多かった抗てんかん薬はクロナゼパムおよびバルプロ酸ナトリウムであった。また、抗てんかん薬処方件数は妊娠期間に伴い減少する傾向が認められた。2009年イギリスにおけるデータベース研究では、174055名中934名(0.54%)の妊婦が抗てんかん薬を処方され、ラモトリギン(0.25%)、カルバマゼピン(0.15%)の順に多かった⁴⁾。また、2001-2007年アメリカにおけるデータベース研究では、585,615名中11,611名(1.98%)の妊婦が抗てんかん薬を処方され、バルブ

ロ酸ナトリウム(0.18%)、ガバペンチン(0.17%)の順に多かった⁵⁾。本研究においては、海外の先行研究と比べ、妊娠中の抗てんかん薬の処方が少なかった。抗てんかん薬はてんかん以外に適応があるものが多く、本邦における適応と海外の適応が異なる場合がある。

バルプロ酸ナトリウムの催奇形性リスク分類は、本邦の添付文書では「原則禁忌」、米国のFDA基準およびオーストラリア基準では「D」となっており、催奇形性リスクが高い薬剤である。胎児への影響に関して、妊娠時の服用により奇形の頻度は用量依存的に上昇し⁸⁾、ほかの抗てんかん薬と比べ奇形発症率が高い⁹⁾など、多数の先行疫学研究で報告されている。一般的な抗てんかん薬は

てんかん発作の種類によって使い分けられるが、バルプロ酸ナトリウムはほとんどのてんかんに有効であり、比較的使用しやすいと考えられる。海外での処方件数が多かったラモトリギンやガバペンチンは、本邦ではいずれも2006年以降に承認された第2世代薬であり、最近の研究によって、催奇形性リスクが高くないことが明らかにされている¹⁰⁾。しかしながら、本邦においては、原則第1世代薬との併用で用いられるため、本研究においてはラモトリギンの処方が1件と少なかつたと考えられる。

レセプトデータはあくまで処方の履歴であり、実際の服用状況は不明である。また、レセプト請求日を処方日として扱うため、実際の処方のタイミングとずれている可能性がある。そのほかにも、レセプトデータの性質やデータの抽出条件によるいくつかの課題が指摘されている。このような限界はあるものの、本研究では、レセプトデータを用いて、妊娠中における抗てんかん薬の曝露について把握することが可能であることが示された。妊婦に対して処方されている薬剤の中には、安全性に関する情報が不十分なものも多く存在するため、妊婦における薬剤使用の安全性に関する情報の蓄積が必要である。

E. 結論

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。

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』の皆様には感謝申し上げます。

参考文献

1. 伊藤真也、村島温子. 「妊娠と授乳」(南山堂), 2011.
2. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrback K, Probst C. Pregnancy and quality of life in women with epilepsy : a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008, 81: 1-13.
3. Yerby MS, et al. General principles: Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Epilepsy: A comprehensive textbook*, 2nd ed., In: Engel J, Pedley TA eds., p.1213-1224, Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer, 2008.
4. Man SL, Petersen, Thompson I, M, Nazareth I. Antiepileptic drugs during pregnancy in primary care: a UK

- population based study. *Plos One*. 2012, 7: e52339.
5. Bobo WV, Davis RL, Toh S, Li DK, Andrade SE, Cheetham TC, Pawloski P, Dublin S, Pinheiro S, Hammad T, Scott PE, Epstein RA Jr, Arboqast PG, Morrow JA, Dudley JA, Lawrence JM, Avalos LA, Cooper WO. Trends in the use of antiepileptic drugs among pregnant women in the US, 2001-2007: a medication exposure in pregnancy risk evaluation program study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012, 26: 578-88.
 6. 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: 653-60.
 7. 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: 413-9.
 8. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I, Isojärvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology*, 2005, 64: 1874-8.
 9. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB; Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology*, 2005, 64: 961-5.
 10. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA*. 2011, 305: 1996-2002.

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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