

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)

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

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】これまでの検討において、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て、妊娠中の医薬品使用状況に関する情報(曝露)および出生児の先天奇形に関する情報(アウトカム)の把握が可能となった。本研究の目的は、これまでに本邦のデータに基づいて、妊娠中の使用と児の奇形との関連についての検討結果が報告されている抗インフルエンザウイルス薬について、妊娠中の処方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ことである。【方法】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。【結果】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。【考察・結論】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。

A. 研究目的

これまでに、株式会社日本医療データセンターからのデータを用いて、妊娠中の医薬品使用状況に関する情報(曝露)および出生児の先天奇形に関する情報(アウトカム)の把握に関する検討を行ってきた。また、昨年度には、妊娠中の使用によって、児の先天奇形リスクが上昇することが明らかであることが報告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処方と児の先天奇形との関連の評価を試みた。今年度は、数少ない本邦のデータに基づいて、妊娠中の使用と児の奇形との関連についての検討結果が報告され^{1,2)}、さらに、日本産婦人科学会³⁾が妊娠中の使用を推奨しているオセルタミビル塩酸塩を含む抗インフルエンザウイルス薬の妊娠中の使用と児の奇形との関連について検討を行うこととした。

本研究の目的は、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に関する薬剤疫学研究の実践を試みることである。

B. 研究方法

対象者

株式会社日本医療データセンター⁴⁾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15歳以下の児33,864名を同定した。そのうち、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[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で紐付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。さらに、その妊婦の出産年と同年の出生年の情報を有する生産児 8,020 名（妊娠 7,832 件）を対象とした。

暴露の評価

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インフルエンザウイルス薬処方について評価した。

アウトカムの評価

出生後 1 年以内に付与された先天奇形および変形に関する傷病名（ICD-10 分類：Q0-Q8）を評価した。対象とする傷病名のうち、疑い病名は除外した。

解析

妊娠中に抗インフルエンザウイルス薬の処方がなかった児に対する、妊娠中に抗インフルエンザウイルス薬の処方があった児の先天奇形および変形の傷病名の付与されるオッズ比を算出した。上記の解析を、妊娠中・妊娠初期についてそれぞれ行った。なお、妊婦の妊娠児年齢を調整した場合の解析も行った。

(倫理面の配慮)

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

対象となる妊娠 7,832 件の要約を表 1 に示す。

表1. 対象となる妊娠の要約 (n=7832)

妊娠時年齢			
平均 ± 標準偏差 (歳)	31.1±4.4		
最小値-最大値 (歳)	17-49		
妊娠時年齢カテゴリ			
- 19歳 (n,%)	14	0.2	
20 - 24歳 (n,%)	498	6.4	
25 - 29歳 (n,%)	2,409	30.8	
31 - 34歳 (n,%)	3,088	39.4	
35 - 39歳 (n,%)	1,594	20.4	
40歳 - (n,%)	229	2.9	
妊娠期間			
平均 ± 標準偏差 (日)	269.2-14.2		
最小値-最大値 (日)	168-336		
妊娠時年			
2005年 (n,%)	503	6.4	
2006年 (n,%)	638	8.2	
2007年 (n,%)	651	8.3	
2008年 (n,%)	1,532	19.6	
2009年 (n,%)	2,151	27.5	
2010年 (n,%)	2,357	30.1	
経産 (n,%)	4,721	60.3	
胎児数			
1 (n,%)	7,640	97.6	
2 (n,%)	188	2.4	
胎児数不明の多胎 (n,%)	4	0.1	

本研究対象妊婦に処方されていた抗インフルエンザウイルス薬はオセルタミビルリン酸塩、ザナミビル水和物、ラニナミビルオクタン酸塩水和物の三つのみであった。妊娠期間を通して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延べ 140 名であった。妊娠初期・中期・後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、それぞれ 44 名、50 名、47 名であった。

妊娠期間中の各抗インフルエンザウイルス薬の処方状況を表 2 に示す。妊娠中に最も多く処方されていた抗インフルエンザウイルス薬はオセルタミビルリン酸塩であった (98 名、1.25%)。

表2. 妊娠中の抗インフルエンザウイルス薬処方(一般名別)

	妊娠中		妊娠初期		妊娠中期		妊娠後期	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 (n, %)	7	0.09	0	0.00	2	0.03	5	0.06
ザナミビル水和物 (n, %)	35	0.45	11	0.14	14	0.18	11	0.14
オセルタミビルリン酸塩 (n, %)	98	1.25	33	0.42	34	0.43	31	0.40

表3. 抗インフルエンザウイルス薬処方と出生児の先天奇形および変形との関連

	オッズ比	年齢調整後						
		95%信頼区間		95%信頼区間				
妊娠中	0.89	0.46	-	1.59	0.90	0.48	-	1.53
妊娠初期	0.88	0.23	-	2.43	0.89	0.27	-	2.21

対象妊婦延べ7,832名に対応する出生児8,020名のうち、先天奇形および変形の傷病名が付与された出生児は822名であった(10.2%)。また、妊娠期間を通して一度でも抗インフルエンザウイルス薬の処方があった妊婦の出生児140名および妊娠初期に抗インフルエンザウイルス薬の処方があった妊婦の出生児44名のうち、先天奇形および変形の傷病名が付与された出生児はそれぞれ13名(9.3%)および4名(9.1%)であった。妊娠中の抗インフルエンザウイルス薬処方ありおよび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)はそれぞれ、0.88(0.23-2.43)および0.98(0.46-1.59)であった(表3)。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. 考察

本研究は、レセプトデータに基づいて、妊娠中の抗インフルエンザウイルス薬処方と出生児の先天奇形および変形との関連を検討した初めての研究であり、レセプトデータを周産期の医薬品安全性評価に応用である可能性を示唆する貴重な知見である。

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。過

去に林らおよびTanakaらは、母親の妊娠初期にオセルタミビルリン酸塩を使用した生産児42例および86例のうち、形態異常児はそれぞれ1例ずつであり、妊娠初期におけるオセルタミビルリン酸塩服用による奇形リスクは自然発生率と同等である可能性を報告している^{1,2)}。また、日本産婦人科学会が行った「抗インフルエンザウイルス薬投与妊婦の出産と小児に対する特定使用成績調査」においては、母親が妊娠中の絶対過敏期にオセルタミビルリン酸塩およびザナミビル水和物を使用した生産児56名および4名のうち、形態異常を認めた児は1名および0名であり、オセルタミビルリン酸塩およびザナミビル水和物の使用による出生児の形態異常リスクの上昇は認められなかったことが発表されている⁵⁾。本研究においては、オセルタミビルリン酸塩の評価に加え、これまで報告のなかったラニナミビルオクタン酸エステル水和物についても考慮することができた。

しかしながら、本解析結果は、レセプトデータに基づいて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暫定的な検討結果である。したがって、今後、レセプトデータにおいて認められる傷病名情報のバリデーションや医薬品以外の要因による影響の除去など、検討すべき課題が残されていることを十分考慮する必要がある。

E. 結論

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。

参考文献

1. 林昌洋, 山根律子, 田中真砂, 菱沼加代子, 小河佳代子, 横尾郁子, 北川浩明. リン酸オセルタミビル服薬妊婦の妊娠転帰に関する症例集積調査. 日本病院薬剤師会雑誌. 2009; 45: 547-50.
2. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. CMAJ. 2009; 181: 55-8.
3. 社団法人日本産婦人科学会. 「妊婦もしくは褥婦に対しての新型インフルエンザ(H1N1)感染に対する対応 Q&A (医療関係者対象)」
http://www.jsog.or.jp/news/html/announcement_20090907b.html. 平成 21 年 9 月 7 日.
4. 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.

5. 社団法人日本産婦人科学会. 「抗インフルエンザウイルス薬投与妊婦の出産と小児に対する特定使用成績調査(第 2 回目報告 2011.2)」
http://www.jsog.or.jp/news/html/announcement_20110228.html. 平成 23 年 2 月.

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