

いた医薬品は‘単味の鉄剤’ (51.7%)であり、次いで、‘分娩誘発剤 (子宮収縮剤を含む)’ (48.7%)、‘糖質輸液用製剤 (糖質 ≤ 10%)’ (31.3%)、‘リンゲル液及び乳酸リンゲル液’

(30.1%)、‘非ステロイド性抗炎症薬、抗リウマチ剤単味剤’ (29.6%)が多くの妊婦に処方されていた。

表7. 妊婦に対する医薬品の処方状況 (妊娠初期)

EphMRA ATC分類	n	%
1 単味の鎮痙剤と抗コリン剤	2,235	11.6
2 漢方薬	1,966	10.2
3 接触性下剤	1,773	9.2
4 非麻薬性及び解熱性鎮痛剤	1,534	8.0
5 合成抗線維素溶解剤	1,445	7.5
6 単味の制酸剤	1,421	7.4
7 婦人科用抗真菌剤	1,134	5.9
8 婦人科用抗菌剤	1,096	5.7
9 内服用セファロスポリン系製剤 (坐剤を含む)	1,035	5.4
10 胃腸運動促進剤	1,024	5.3
11 全身性止血剤	994	5.2
12 皮膚科用局所性抗真菌剤	942	4.9
13 咽喉用製剤	935	4.8
14 単味の局所性コルチコステロイド製剤	934	4.8
15 単味の鉄剤	905	4.7
16 局所性抗菌剤	903	4.7
17 リンゲル液及び乳酸リンゲル液	843	4.4
18 活性生菌製剤	788	4.1
19 その他の消化性潰瘍用剤	749	3.9
20 1/3電解質補液 (Na+ ≤ 60mmol/l)	744	3.9
21 鎮咳薬、単味剤	739	3.8
22 抗感染薬を含有しない感冒治療剤	736	3.8
23 ビタミンB6及び/又はB12を配合するB1製剤配合剤	705	3.7
24 分娩抑制剤	700	3.6
25 去痰薬	693	3.6
26 単味のビタミンC製剤 (ビタミンC塩類を含む)	663	3.4
27 黄体ホルモン剤 (G3A、G3Fを除く)	610	3.2
28 非ステロイド性抗炎症薬、抗リウマチ剤単味剤	601	3.1
29 全身性抗ヒスタミン剤	581	3.0
30 糖質輸液用製剤 (糖質 ≤ 10%)	551	2.9
31 抗菌剤を配合する局所性コルチコステロイド製剤	530	2.7
32 マクロライド系製剤及びその類似製品 (リンコマイシン系製剤を含む)	525	2.7
33 脳血管及び末梢血管拡張剤 (脳血管に作用するカルシウム拮抗剤を除く)	496	2.6
34 解毒剤	443	2.3
35 その他のビタミン製剤、単味剤及び配合剤	425	2.2
36 局所用抗リウマチ薬及び鎮痛剤	379	2.0
37 抗炎症用酵素製剤	364	1.9
38 局所用静脈瘤治療剤	348	1.8
39 標準液 (≤ 20ml)	341	1.8
40 ビタミンB1製剤単味剤	323	1.7
41 塩化ナトリウム液	320	1.7
42 コルチコステロイドを含有する局所用痔疾治療剤	312	1.6
43 高カロリー輸液 (< 100ml)	305	1.6
44 鎮痒剤 (局所用抗ヒスタミン剤、麻酔剤等を含む)	298	1.5
45 性腺刺激ホルモン剤 (その他の排卵誘発剤を含む)	293	1.5
46 ビタミンB6製剤 (ピリドキシン)、単味剤	281	1.5
47 その他の診断用検査試薬、血液用	277	1.4
48 抗感染薬を含有しない鼻用局所性コルチコステロイド	271	1.4
49 内服用広域抗菌スペクトルペニシリン製剤 (坐剤を含む)	252	1.3
50 眼科用抗感染薬	251	1.3

EphMRA, European pharmaceutical Market Research Association (欧州医薬品市場調査協会).

ATC分類, Anatomical Therapeutic Chemical Classification System.

「2-A-1b.妊娠中の医薬品処方状況の評価:曝露の評価」(平成24年度)

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±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療用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。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。

表8. 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	ビベリドレート	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	メトクロプラミド	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	ポピドンヨード	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	フピバカイン	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

「2-A-2.各論」(平成 23・25 年度)

「2-A-2a.レセプトデータに基づく妊娠中の医薬品使用状況の評価:傷病名に基づく検討—妊娠中の降圧薬使用」(平成 23 年度)

2008 年 1 月 1 日から 2010 年 5 月 31 日までの約 60 万名分のレセプトデータのうち、妊娠中の高血圧症関連の診断名 (ICD-10 中分類: O10-O16) を付与された妊婦 2,173 名であった。そのうち、妊娠期間全体の処方状況に関する情報が得られた妊婦は 567 名であり、更に、妊娠期間中に降圧薬を処方されていた妊婦は 160 名 (28.2%) であった。

薬効分類別にみると、最も処方頻度が高かったものはカルシウム拮抗薬 (54.4%) であり、次いでループ利尿薬 (31.3%)、主に末梢に作用する降圧剤 (29.4%)、主に中枢に作用する降圧剤 (26.9%) の順であった。また、妊婦に対して投与が禁忌とされているレニン・アンジオテンシン系作用薬の処方が 3.1%認められた。最も処方頻度が高かった降圧薬はニフェジピン錠・カプセル (40.6%) であり、次いでメチルドパ錠 (26.9%)、塩酸ヒドララジン散・錠 (21.9%) の順であった。妊娠前期・中期・後期のいずれの期間においても、ニフェジピン錠・カプセルとメチルドパ錠の処方頻度が高かった。

表9. 妊婦に対する降圧薬処方 (妊婦160名)

前期	n	中期	n	後期	n
メチルドパ錠	11	ニフェジピン錠・カプセル	17	ニフェジピン錠・カプセル	43
ニフェジピン錠・カプセル	6	メチルドパ錠	14	メチルドパ錠	26
フロセミド錠	6	塩酸ヒドララジン錠	7	塩酸ヒドララジン散・錠	26
塩酸ヒドララジン錠	5	フロセミド注射液	6	塩酸ニカルジピン注射液	25
フロセミド注射液	4	塩酸ニカルジピン注射液	6	フロセミド錠	18
ベシル酸アムロジピン錠	3	フロセミド錠	2	フロセミド注射液	16
注射用塩酸ヒドララジン	3	酒石酸メプロロール錠	2	注射用塩酸ヒドララジン	11
バルサルタン錠	2	アテノロール錠	1	ベシル酸アムロジピン錠	5
塩酸ニカルジピン注射液	2	ベシル酸アムロジピン錠	1	塩酸ニカルジピン錠・カプセル	5
オルメサルタンメドキシミル錠	1	マレイン酸エナラプリル錠	1	アテノロール錠	1
ブメタニド注射液	1	メシル酸ドキサゾシン錠	1	ニソルジピン錠	1
マレイン酸エナラプリル錠	1	塩酸ニカルジピン錠	1	ニトレンジピン錠	1
メシル酸ドキサゾシン錠	1	注射用塩酸ヒドララジン	1	バルサルタン錠	1
塩酸イミダプリル錠	1	防風通聖散エキス顆粒	1	メシル酸ドキサゾシン錠	1
塩酸ベニジピン錠	1	釣藤散エキス顆粒	1	塩酸ジルチアゼム注射用	1
塩酸ラベタロール錠	1			塩酸ベラパミル錠	1
釣藤散エキス顆粒	1			酒石酸メプロロール錠	1

「2-A-2b.先行研究に学ぶ妊娠中の薬剤服用と児の催奇形性についての薬剤疫学研究における「方法」についての研究:抗うつ薬の事例から」(平成 23 年度)

文献検索の結果、最終的に 5 報を評価対象論文として同定した。諸外国における保険請求データを用いた研究においては、そのほとんどが、レジストリデータベース、診療記録などに関連づけることによってより多くの情報を得ていた。

出産の定義については、保険請求データのみ用いている場合においては、ICD-9-CM code V27 および 650 が用いられていた。用量を分析対象にしている論文とそうではない論文に分けられた。妊娠期間の推定には、最終月経から推定する方法、出産日から90日あるいは93日ずつさかのぼり推定する方法、満期出産と仮定して出産日から受胎日を推定する方法がとられていた。児の奇形の定義については、ICD-9等を用いてコード化された情報が用いられていたが、レジストリデータベースによる情報等も併せて使用されていた。アウトカムの診断時期としては、出生時の診断を用いている場合と、ある一定期間を観察対象期間としている場合がみられた。

交絡因子については、人種、妊婦のBMI、飲酒、喫煙、違法薬物の使用、在胎週数、併用薬の影響などがあげられていた。保険請求データを用いた主たる研究の限界として、保険請求データにおいては、診断コードに基づいて診断名を得ているため、保険請求データのみの情報では、真の関連を見逃している可能性があること、潜在的な交絡因子である人種、飲酒、喫煙などの情報が欠損していることがあること、実際に母親が当該薬剤を服用したか否かは保険請求データのみでは不明であること、違法薬剤などの服用については不明であること、などが考えられた。

表10. レビュー対象論文の概要

文題	1	2	3	4	5
文題	Pharmacopidemiol Drug Saf. 2005;18(3):248-52	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2008;83(1):68-76	Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2011;81(3):142-52	J Dev Behav Pediatr. 2010;31(8):641-8	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2007;80(1):18-27
研究の目的	妊娠薬服用期間中の胎児の健康状態について、母親の喫煙と胎児の健康状態との関係におけるPPHN罹患率を比較する。	SRX投与後胎児とベンゾジアゼピンの併用による妊娠中の健康状態による胎児発達の発生を決定する。	妊娠中にSRXと妊娠を処方された女性における胎児の健康状態と妊娠結果を明らかにする。	妊娠中の抗うつ薬の服用が子のADHDのリスクに与える影響についての分析する。	妊娠薬服用期間中の胎児の健康状態と胎児の健康状態との関係におけるSRXによる健康状態との関係について分析する。
調査対象児	了子	了子	了子	了子	了子
産後請求データ以外のデータベースの利用	あり	あり	あり	あり	あり
調査デザイン	コホート研究	コホート研究	コホート研究	コホート研究	コホート研究
観察期間	1996年7月1日から2006年12月31日の間に出産のために入院に記録されており、入院が開始される以前の90日間に処方された薬剤が保険請求データに記録されている15歳以上の女性	1997年4月1日から2002年3月31日の間にプリティンコロンビア州において登録された出産(病院、自宅を含む)	2002年-2005年にオーストラリア西部におけるすべての出産	Market Scan dataに登録されている、自家保険に加入している服用者の中で1997年-2002年に生まれた子とその家族	1997年7月1日から2006年8月30日の間のケベック州における妊娠
処方期間	妊娠薬	妊娠薬	妊娠薬1期、2期、3期	妊娠薬1期、2期、3期	妊娠薬
曝露	SRX, TCA, Miscellaneous	SRX, BZ	SRX (citalopram hydrobromide, escitalopram oxalate, fluoxetine hydrochloride, fluvoxamine maleate, paroxetine hydrochloride, and sertraline hydrochloride)	SRX, bupropion, tricyclics, tetracyclics, mirtazapine, venlafaxine	paroxetineグループ、他のSSRグループ (fluoxetine, citalopram, fluvoxamine, sertraline)、他の抗うつ薬グループ (amitriptyline, amoxapine, bupropion, clomipramine, desipramine, doxepin, imipramine, maprotiline, mirtazapine, moclobemide, nefazodone, nortriptyline, phenazine, transcypropramine, trazodone, trimipramine, and venlafaxine)
用量による区分	なし	あり	なし	なし	あり
曝露時期(妊娠月齢)の特定方法	出産日から推定	最終生理日の情報に基づいて推定	最終生理日の情報に基づいて推定	出産日から推定	最終生理日の情報に基づいて推定
その他の変数	なし	多様な薬剤の曝露については、SRXとBZが同じに処方されていた場合とは	-	一つの抗うつ薬が妊娠中少なくとも一回処方されている	あり
アウトカム	PPHN	出生後	出生後	出生後	出生後
曝露期間	妊娠薬	胎児発達の異常	胎児発達の異常	胎児発達の異常	胎児発達の異常
交差に用いたコード	ICD-9-CM, CPT, ICD-9, HCPCS	ICD-9(別表1)	5-digit British Paediatric Association International Classification of Diseases-9 System	国内の薬剤コードFによる	ICD-9
交差の曝露	あり	あり	あり	なし	あり
交絡因子の記載	人種、妊婦のBMI、飲酒、喫煙、物質乱用など	抗てんかん薬の使用	出産後、喫煙、母親の年齢、在胎週数、SEIFA	-	-
研究の限界	いくつかのPPHNのケースが見過ごされているかもしれない。曝露されたPPHNのケースが少ない。上記の交絡因子に関する情報が欠けているものもある	産前産後の診断が行われた正確な時期や心エコーなどの検査がなかった場合を除外することできない。妊娠中の喫煙、飲酒、体質検査、違法薬物使用、経度回数などは直接的に観察できなかった。	薬剤に曝露されたか否か、指示通りに服用されたか否かの情報は得られない。OTC利用、アルコール、違法薬物使用を明らかにし、検査が行われていない可能性がある。人工中絶が特定されない。よる自然決断あるいは人工中絶が特定されない。	直接の観察をせずに、コード化された診断に基づいてADHDの発生を決定したこと。短い曝露期間にADHDが発症される曝露ケースの存在が不明であるかもしれない。直接的な観察の欠乏。産後やインフルエンザについて観察された診断がされていないこと。妊娠中の母親の喫煙はADHDのリスクを増やしているため、妊娠中の母親の喫煙情報が欠けていること。	加入している保険の状態は結果に影響する原因になり得る。
その他(母と児の特性に関する情報)	PPHNのリスクファクターとして、帝王切開、妊娠糖尿病、妊娠中の喘息、在胎期間、児の入籍、妊娠中の喫煙、母乳、ヘルペスウイルス感染状況、出産時の母の年齢。	母の年齢、出生前のケツケ、受胎前一年のうつ病診断回数、受胎前一年間の精神科医の受診回数、受胎前の喫煙の期間回数。	人種、喫煙、出産数、多胎、母親の年齢、母および児の身長、在胎週数、妊娠合併症、SEIFA、POB、分娩および出生後の特性(出生や出生など)、妊娠の特性(合併症など)。	保険の種類、児の性別、児の年齢、在胎期間、母の年齢、所属の統計上の情報を含む統計データ。産後、妊娠中のメンタルヘルス、父親の情報あり。	在胎週数、多胎、児の性別、出産数、産科医の受診、出生前産後の有無、妊娠前あるいは妊娠中の合併症、出生時の母の年齢、喫煙、母乳存在、出産日、妊娠前および妊娠中における、医師の受診および精神科医の受診、救急室への受診、入院。
	BMI/body mass index PPHN/persistent pulmonary hypertension of the newborn SRX/selective serotonin reuptake inhibitor TCA/tricyclic antidepressant Miscellaneous/bupropion, venlafaxine, nefazodone, trazodone, phenazine, transcypropramine HCPCS/Healthcare Common Procedure Coding System CPT/Current Procedural Terminology	SRX, serotonin reuptake inhibitor BZ/benzodiazepines	SEIFA/Socio-Economic Indexes for Areas POB/proportion of optimal birth weight OTC/over the counter	ADHD/attention deficit/hyperactivity disorder	RAMQ/Le régime de l'Assurance Maladie du Québec

「2-A-2c. 抗てんかん薬処方状況の評価: 曝露の評価」(平成 25 年度)

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。

表 11. 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
フェノバルピタールナトリウム坐剤(n,%)	0 0	0 0	1 0.01	1 0.01
フェノバルピタール散10%(n,%)	3 0.04	1 0.01	2 0.03	2 0.03
フェノバルピタール錠(n,%)	1 0.01	0 0	0 0	1 0.01
フェノバルピタール注射液(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

「2-B. 児の先天奇形および変形(アウトカム)情報の評価」(平成 24・25 年度)

「2-B-1. 児の先天奇形に関する傷病名の評価: アウトカムの評価」(平成 24 年度)

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。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、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12. 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
総出生数		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	0.0
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.

「2-B-2. 児の先天奇形に関する傷病名の評価:アウトカムの評価」(平成25年度)

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。

表13. 出生後1年以内の先天奇形および変形(小分類)(児8,020名)

ICD-10分類	例	%	ICD-10分類	例	%
Q000 無脳症	1	0.01	Q401 先天性食道裂孔ヘルニア	2	0.02
Q02- 小頭症	1	0.01	Q410 十二指腸の先天(性)欠損、閉鎖及び狭窄	1	0.01
Q031 マジャンディーク(Magendie)孔及びルシュカ(Luschka)孔の閉鎖	1	0.01	Q423 肛門の先天(性)欠損、閉鎖及び狭窄、瘻を伴わないもの	4	0.05
Q039 先天性水頭症、詳細不明	1	0.01	Q430 メッケル(Meckel)憩室	1	0.01
Q040 脳梁の先天奇形	2	0.02	Q431 ヒルシュスプルング(Hirschsprung)病	8	0.10
Q042 全前脳(胞)症	3	0.04	Q442 胆道<管>閉鎖(症)	2	0.02
Q043 脳のその他の減形成	2	0.02	Q524 陰のその他の先天奇形	1	0.01
Q045 巨脳症	1	0.01	Q525 陰唇癒合	8	0.10
Q049 脳の先天奇形、詳細不明	1	0.01	Q531 停留精巣<睾丸>、一側性	16	0.20
Q054 詳細不明の二分脊椎<脊椎披く破>裂、水頭症を伴うもの	1	0.01	Q532 停留精巣<睾丸>、両側性	4	0.05
Q057 腰部二分脊椎<脊椎披く破>裂、水頭症を伴わないもの	4	0.05	Q539 停留精巣<睾丸>、患側不明	4	0.05
Q059 二分脊椎<脊椎披く破>裂、詳細不明	8	0.10	Q540 尿道下裂、亀頭部	1	0.01
Q061 脊髄の低形成<形成不全>及び異形成<形成異常>	1	0.01	Q549 尿道下裂、詳細不明	3	0.04
Q068 脊髄のその他の明示された先天奇形	1	0.01	Q552 精巣<睾丸>及び陰のう<囊>のその他の先天奇形	7	0.09
Q100 先天(性)眼瞼下垂	2	0.02	Q556 陰茎のその他の先天奇形	3	0.04
Q103 眼瞼のその他の先天奇形	1	0.01	Q559 男性生殖器の先天奇形、詳細不明	1	0.01
Q105 涙管の先天(性)狭窄	138	1.72	Q560 半陰陽、他に分類されないもの	1	0.01
Q107 眼窩の先天奇形	1	0.01	Q561 男性仮性半陰陽、他に分類されないもの	1	0.01
Q112 小眼球(症)	3	0.04	Q606 ポッター(Potter)症候群	1	0.01
Q120 先天(性)白内障	1	0.01	Q620 先天性水腎症	11	0.14
Q140 硝子体の先天奇形	1	0.01	Q621 尿管の閉鎖及び狭窄	2	0.02
Q142 視神経乳頭の先天奇形	2	0.02	Q625 重複尿管	1	0.01
Q150 先天(性)緑内障	1	0.01	Q627 先天性膀胱尿管逆流	3	0.04
Q161 外耳道の先天(性)欠損、閉鎖及び狭窄	1	0.01	Q644 尿管の奇形	1	0.01
Q163 耳小骨の先天奇形	1	0.01	Q649 尿路系の先天奇形、詳細不明	3	0.04
Q164 中耳のその他の先天奇形	1	0.01	Q650 先天性股関節脱臼<先天股脱>、一側性	13	0.16
Q170 副耳(介)	21	0.26	Q651 先天性股関節脱臼<先天股脱>、両側性	5	0.06
Q172 小耳(症)	3	0.04	Q652 先天性股関節脱臼<先天股脱>、患側不明	22	0.27
Q173 その他の耳の変形	6	0.07	Q655 先天性股関節脱臼型、患側不明	1	0.01
Q178 耳のその他の明示された先天奇形	2	0.02	Q656 不安定股関節	1	0.01
Q181 先天性耳ろう<瘻>孔と先天性のう<嚢>胞	10	0.12	Q658 股関節部のその他の先天(性)変形	16	0.20
Q182 その他の嚢嚢<裂>奇形	1	0.01	Q659 股関節の先天(性)変形、詳細不明	25	0.31
Q185 小口(症)	1	0.01	Q660 内反尖足	1	0.01
Q201 両大血管右室起始(症)	3	0.04	Q662 内反中足	1	0.01
Q203 (心)室大血管結合不一致	2	0.02	Q664 外反踵足	2	0.02
Q204 両心室結合	3	0.04	Q668 足のその他の先天(性)変形	5	0.06
Q210 心室中隔欠損(症)	77	0.96	Q675 脊柱の先天(性)変形	1	0.01
Q211 心房中隔欠損(症)	77	0.96	Q676 漏斗胸	1	0.01
Q212 房室中隔欠損(症)	5	0.06	Q680 胸鎖乳突筋の先天(性)変形	3	0.04
Q213 ファロー四徴(症)	4	0.05	Q682 膝の先天(性)変形	1	0.01
Q221 先天性肺動脈弁狭窄(症)	5	0.06	Q691 副母指	1	0.01
Q224 先天性三尖弁狭窄(症)	1	0.01	Q699 多指<趾>(症)、詳細不明	11	0.14
Q225 エプスタイン(Ebstein)奇形<異常>	1	0.01	Q700 癒合指	1	0.01
Q226 右心低形成<形成不全>症候群	1	0.01	Q702 癒合趾	1	0.01
Q228 三尖弁のその他の先天奇形	1	0.01	Q704 多合指<趾>(症)	10	0.12
Q230 大動脈弁の先天性狭窄(症)	1	0.01	Q709 合指<趾>(症)、詳細不明	7	0.09
Q231 大動脈弁の先天性閉鎖不全(症)	1	0.01	Q714 椎骨の縦線<軸>型欠損	1	0.01
Q232 先天性僧帽弁狭窄(症)	1	0.01	Q716 裂手	3	0.04
Q233 先天性僧帽弁閉鎖不全(症)	1	0.01	Q723 足及び趾<足ゆび>の先天(性)欠損	1	0.01
Q246 先天性心ブロック	1	0.01	Q738 詳細不明の(四)肢のその他の減形成	1	0.01
Q249 心臓の先天奇形、詳細不明	40	0.50	Q740 上肢のその他の先天奇形、肩甲帯を含む	7	0.09
Q250 動脈管閉存(症)	121	1.51	Q743 先天性多発性関節拘縮(症)	1	0.01
Q251 大動脈縮窄(症)	7	0.09	Q750 頭蓋骨(早期)癒合症	1	0.01
Q253 大動脈狭窄(症)	1	0.01	Q753 巨頭(蓋)症<大頭(蓋)症>	1	0.01
Q255 肺動脈閉鎖(症)	4	0.05	Q760 潜在性二分脊椎<脊椎披く破>裂	2	0.02
Q256 肺動脈狭窄(症)	22	0.27	Q764 脊柱のその他の先天奇形、(脊柱)側弯(症)に関連しないもの	2	0.02
Q261 左上大静脈遺残	2	0.02	Q771 致死性小人症	1	0.01
Q262 総<全>肺静脈還流<結合>異常(症)	1	0.01	Q780 骨形成不全(症)	2	0.02
Q315 先天性喉頭軟化症	15	0.19	Q790 先天性横隔膜ヘルニア	3	0.04
Q318 喉頭のその他の先天奇形	1	0.01	Q792 膈ヘルニア	5	0.06
Q330 先天性のう<嚢>胞肺	1	0.01	Q793 腹壁破裂(症)	1	0.01
Q332 肺分画症	1	0.01	Q798 筋骨格系のその他の先天奇形	4	0.05
Q336 肺の低形成<形成不全>及び異形成<形成異常>	1	0.01	Q800 尋常性魚りんせん<鱗癬>	1	0.01
Q353 軟口蓋裂	2	0.02	Q824 外胚葉性異形成<形成異常>(症)(無(発)汗(症)性)	1	0.01
Q359 詳細不明の口蓋裂	6	0.07	Q825 先天性非腫瘍<非新生物>性母斑	128	1.60
Q360 唇裂、両側性	1	0.01	Q828 皮膚のその他の明示された先天奇形	5	0.06
Q369 唇裂、一側性	6	0.07	Q833 副乳頭	1	0.01
Q374 硬及び軟口蓋裂、両側性唇裂を伴うもの	1	0.01	Q846 爪のその他の先天奇形	1	0.01
Q375 硬及び軟口蓋裂、片側性唇裂を伴うもの	1	0.01	Q848 外皮のその他の明示された先天奇形	3	0.04
Q379 詳細不明の口蓋裂、片側性唇裂を伴うもの	8	0.10	Q851 結節性硬化症	1	0.01
Q380 口唇の先天奇形、他に分類されないもの	5	0.06	Q858 その他の母斑症、他に分類されないもの	2	0.02
Q381 舌小帯短縮(症)	17	0.21	Q870 先天奇形症候群、主として顔貌異常を伴うもの	2	0.02
Q383 舌のその他の先天奇形	4	0.05	Q871 先天奇形症候群、主として低身長を伴うもの	1	0.01
Q385 口蓋の先天奇形、他に分類されないもの	1	0.01	Q873 早期過(剰)成長を含む先天奇形症候群	1	0.01
Q386 口(腔)のその他の先天奇形	1	0.01	Q875 その他の骨格変化を伴うその他の先天奇形症候群	1	0.01
Q390 食道閉鎖、瘻を伴わないもの	3	0.04	Q890 脾の先天奇形	3	0.04
Q391 食道閉鎖、気管食道瘻を伴うもの	1	0.01	Q891 副腎の先天奇形	1	0.01
Q392 先天性気管食道瘻、食道閉鎖を伴わないもの	1	0.01	Q898 その他の明示された先天奇形	1	0.01
Q400 先天性肥厚性幽門狭窄	3	0.04	Q899 先天奇形、詳細不明	4	0.05

「2-C.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の試行」(平成 24・25 年度)

「2-C-1.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」(平成 24 年度)

妊娠 36 週までの医薬品処方状況の評価が可能であった正期産妊婦 15,115 名の出生児における奇形は 1,425 名に認められ、妊娠初期に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を処方されていた妊婦 35 名の出生児における奇形は 4 名に認められ、妊娠初期に抗てんかん薬を処方されていた妊婦の出生児における奇形の

有病オッズ比は 1.21 であった。

「2-C-2.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」(平成 25 年度)

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。

表14. 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	95%信頼区間	年齢調整後			
			オッズ比	95%信頼区間	オッズ比	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		

「2-D.レセプトを用いた疾患重症度の評価の試み」(平成 24 年度)

対象期間の健保による診療分は約 100 万台帳あり、その間に保険資格取得情報から同定された出生児の人数は 160,840 名であった。児と健保記号番号が同じである児の母親の人数は、33,604 名であった。かつ、11 か月間健保組合に在籍している母親の人数は 19,262 名であった。これらの条件を満たす母親のうち、一度でも SSRI の処方があった者は 128 名(0.66%)であった。また、その処方が妊娠期間中であると推定される母親は、63 名(0.33%)であった。内、4 例については院内処方であり、データの特質上、

処方期間が同定できなかったため除外した。よって、59 例を対象に(多胎児を含む)、妊娠期間中の SSRI の処方傾向を調査した。

SSRI を妊娠中に処方されていた事例の処方傾向は、1) 出産まで断続して処方がみられたケース、2) 妊娠中に処方中止となったケース(第 1 三半期あるいは第 2 三半期までは継続して処方があるものの、それ以降は処方がなされていないケース)、そして 3) 一旦中止したものの、再開したケース、とそれ以外に大別された。1) 出産まで概ね断続して処方がみられたケースは 17 例(28.8%)であった。2) 妊娠中に処方中止となったケースのうち、第 1 三半期と位置づけられる妊娠 11 週*までは処方があるものの、それ以

降は処方がないケースが 25 例 (42.4%)であった。第2 三半期と位置づけられる妊娠 23 週までに処方があるものの、それ以降は処方がないケースが 4 例 (6.8%)あ

った。また、妊娠ごく初期に中止していたケースが 4 例 (6.8%)あった。一方、3)一旦中止したものの、再開したケースとしては、7 例 (11.9%)あった。

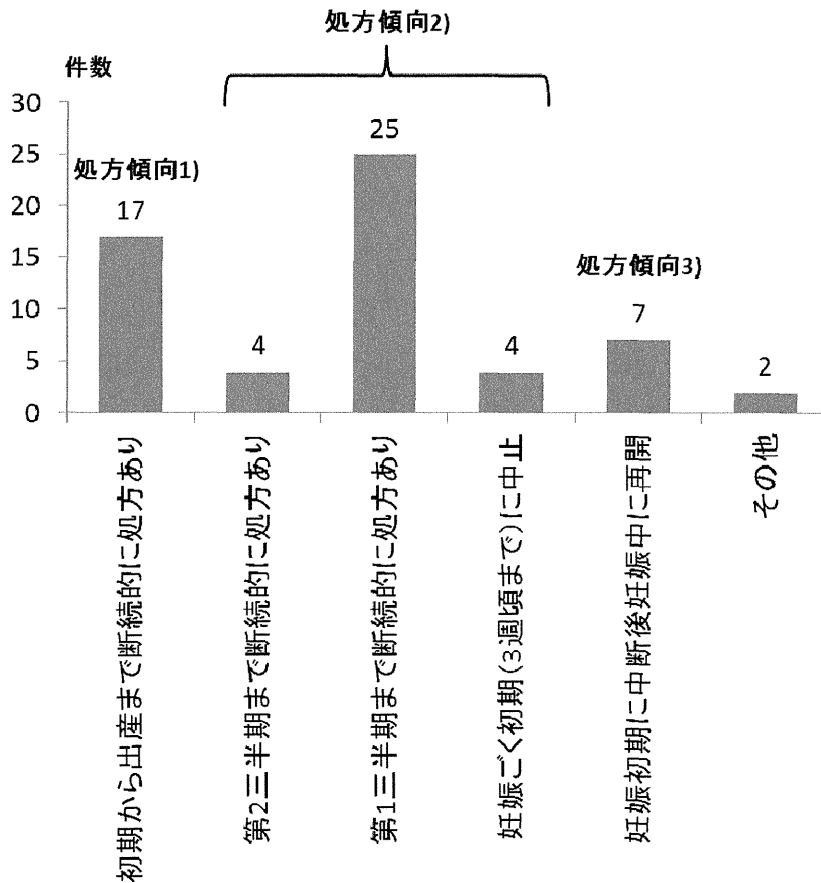


図1. 妊婦におけるSSRIの処方傾向

「2-E.出生直後の高額医療費と妊娠中の薬剤暴露について」(平成 25 年度)

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。

表15. ケースとコントロールの比較

	ケース	コントロール
背景因子		
患児数	656	1280
性別(男)	355 54%	686 54%
誕生年		
2005	17 3%	93 7%
2006	54 8%	159 12%
2007	52 8%	192 15%
2008	74 11%	188 15%
2009	121 18%	236 18%
2010	176 27%	251 20%
2011	162 25%	161 13%
双子(同じ出生日)	41 6%	0 0%
入院有無	636 97%	110 9%
平均日数	45 日	7 日
外来有無	617 94%	1278 100%
平均日数	24 日	15 日
	605	1239
母親年齢		
17-19	3 0%	8 1%
20-24	43 7%	126 10%
25-29	161 27%	400 32%
30-34	222 37%	486 39%
35-39	150 25%	192 15%
40以上	26 4%	27 2%
期間		
全体	513 85%	717 58%
Ⅰ期	360 60%	511 41%
Ⅱ期	384 63%	544 44%
Ⅲ期	499 82%	518 42%

『3.その他』

「3-A.周産期領域における医療用医薬品使用に関する問い合わせ内容の集計」(平成 23 年度)

対象期間内における妊娠と医薬品使用に関する問い合わせは 56 件であり、問い合わせ内容としては、「薬剤使用中患者における今後の妊娠について」が 11 件、「妊娠に気づく前の薬剤使用について」が 3 件、「妊娠中の薬剤使用について」が 36 件、「その他」が 6 件であった。

全問い合わせのうち、抗生物質、降圧薬に関する問い合わせがそれぞれ 6 件(11%)と最も多く、次いで、アレルギー用薬に関する問い合わせが 4 件(7%)であった。問い合わせの対象となった薬剤は延べ 99 薬剤(不妊治療薬および経口避妊薬を除く)であり、そのうち、本邦の添付文書において、妊娠中の使用が「禁忌」または「投与しないことが望ましい」とされている薬剤は 26 薬剤、米国 FDA 分類において「カテゴリー D: POSITIVE EVIDENCE OF RISK」または「カテゴリー X: CONTRAINDICATED IN PREGNANCY」に分類されている薬剤は 11 薬

剤であった。

表16. 問い合わせ・検索対象薬・分類

分類	件数	分類	件数
降圧薬	6	麻酔・血液用薬	1
抗生物質	5	鎮痙薬	1
アレルギー用薬	4	鎮暈薬	1
経口避妊薬	3	鎮咳薬	1
ステロイド経口薬	3	その他の循環器用薬	1
免疫抑制薬	3	抗真菌薬	1
痔疾患外用薬	2	抗てんかん薬	1
子宮弛緩薬	2	抗がん剤	1
ビスホスホネート製剤	2	抗ウイルス薬	1
精神疾患治療薬	2	去痰薬	1
ワクチン	2	気管支拡張薬	1
ビタミン剤	2	肝臓疾患用薬	1
消化性潰瘍剤	2	漢方薬	1
制吐薬	1	外用鎮痛薬	1
抗リウマチ薬	1	解熱鎮痛薬	1
黄体ホルモン剤	1	市販薬	1

「3-B. 診療録調査に基づく妊娠中の医薬品使用状況の把握に関する研究」(平成 23 年度)

対象者の平均年齢は 31±5.0 歳、出産歴を有する妊婦は 41.8%であった。93.4%の妊婦が妊娠中に何らかの薬剤を処方されており、薬の種類としては、造血薬(76.1%)、子宮収縮抑制薬

(39.5%)、解熱鎮痛薬(39.5%)、消化機能改善薬(19.6%)、抗生物質(14.1%)が多く見られた。妊娠期間別に検討すると、妊娠初期から後期にかけて造血薬(初期 2.9%、中期 44.1%、後期 61.7%)や子宮収縮抑制薬(初期 8.9%、中期 19.8%、後期 24.0%)の処方が大きく増加していた。

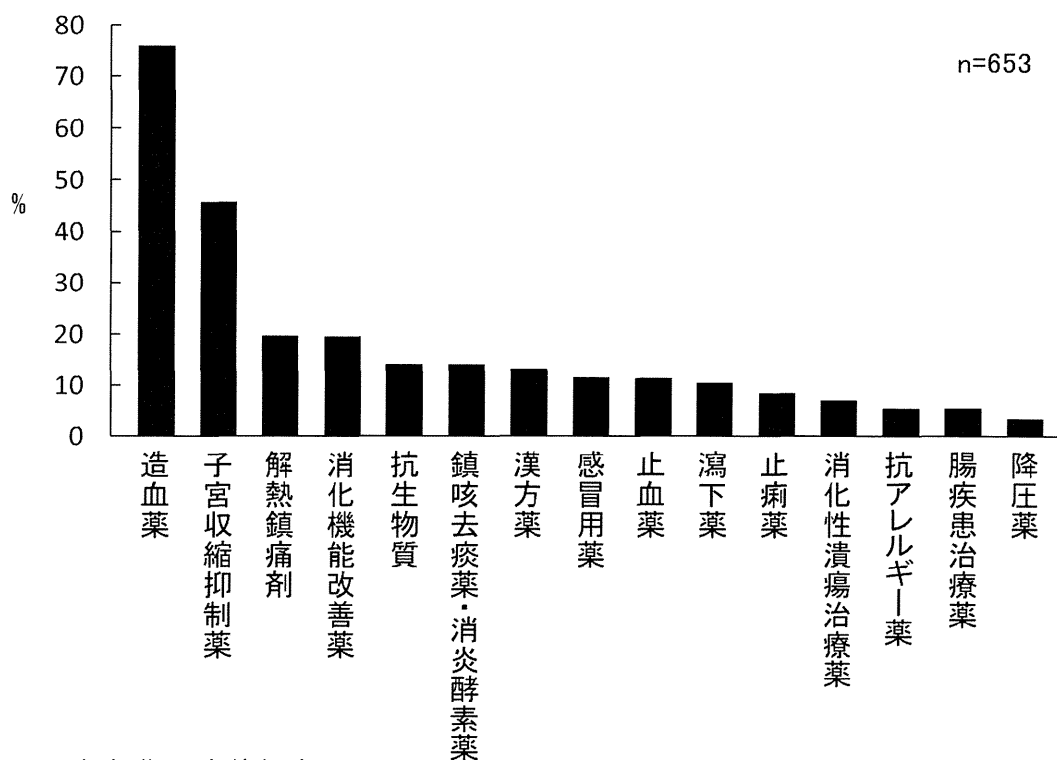


図2. 妊娠期間全体処方

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)』

「1-A.収集されている妊娠中の医薬品使用状況(曝露)の評価」(平成 23-25 年度)

「1-A-1.妊婦コホートにおいて薬剤疫学研究を行うための薬剤調査方法の検討」(平成 23 年度)

エコチル全体調査に付随して実施する薬剤詳細調査に関するパイロット調査を行い、妊婦における薬剤使用状況の調査方法を検討し結果、補足調査票を用いた薬剤インタビューによる調査では、医療用医薬品使用者の数%～約10%において、薬効群や一般名・成分を把握す

ることができない回答が認められ、コホート研究においてより精度よく妊娠中の医療用医薬品の使用(曝露)を評価するためには、薬剤インタビューだけでなく、診療録情報やレセプト情報などの既存データを組み合わせる必要性が示唆された。そこで、エコチル全体調査への薬剤に関する追加調査においては、インタビュー調査に加えて、補足調査票の充実や診療録からの情報収集を追加することとした。エコチル調査における本薬剤詳細調査は順次各地域で開始していく予定である。

「1-A-2.妊婦の医薬品使用状況の評価」(平成 24・25 年度)

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いる。したがって、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実施している。

「1-B.児の身体異常(アウトカム)の評価」(平成25年度)

本追加調査から得られた新生児の身体異常は、分娩時および産後1ヵ月時点共に「未確定の異常」が最も多かった。この結果は、産後1ヶ月までに確定することができない身体異常が多いことを反映していると考えられる。今後、対象児の更なる追跡と、報告された身体異常に関する詳細な調査を行い、報告された身体異常に関して、該当するICD-10分類の傷病名等に基づいて分類する必要がある。同時に、本追加調査において得られた児の身体異常に関する報告の精度は不明である。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、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との比較等を通して、本調査から得られた児の身体異常に関する情報の精度を評価する必要がある。

『2.レセプトを用いたデータベース研究(レセプト研究)』

「2-A.妊娠中の医薬品使用状況(暴露)の評価」(平成23-25年度)

「2-A-1.総論」(平成23・24年度)

「2-A-1a.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」(平成23年度)

レセプト情報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に、まず、レセプト情報から妊娠中であることを同定し、かつ妊娠期間内の医療用医薬品の処方状況を把握する必要がある。そこで、妊娠していることおよび妊娠期間を同定する方法として、児の保険資格取得情報ベースの方法および傷病名ベースの方法の2つを検討した結果、レセプト情報を用いて大規模妊婦集団における医療用医薬品の使用状況を把握するためには、傷病名ベースで妊婦を同定するよりも、児の出生から遡って同一保険内に在籍する母親を妊婦として抽出する保険資格取得情報ベースの方法が効率的かつ有用である可能性が明らかとなった。

また、本邦で利用可能なレセプトデータベースを用いて、上記の方法で妊娠中の医薬品使用状況の評価を試みた結果、本邦のレセプトデータを用いて、妊婦の医薬品使用状況を把握することが可能であることが示唆された。本邦の妊婦においても、妊娠中に医薬品を処方されている割合は高く、今後、妊婦の医薬品使用状況をより正確に把握するための検討が必要である。

「2-A-1b.妊娠中の医薬品処方状況の評価:曝露の評価」(平成24年度)

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。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。

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。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。

「2-A-2.各論」(平成 23・25 年度)

「2-A-2a.レセプトデータに基づく妊娠中の医薬品使用状況の評価:傷病名に基づく検討ー妊娠中の降圧薬使用」(平成 23 年度)

レセプトデータに基づいて、妊婦に対する降圧薬処方状況の解明を試みた結果、妊娠高血圧関連の診断名を有する妊婦のうち、妊娠期間のレセプトデータがカバーされ、かつ降圧薬処方認められた割合は、妊娠期間全体の処方状況に関する情報が得られた妊婦 567 名の 28.2%にあたる 160 名のみであった。本邦における妊娠高血圧症候群(PIH)ガイドラインにおいては、重症または臓器障害合併の場合に薬物治療を考慮することとなっているが、レセプト上で対象妊婦の血圧値を把握することは不可能であり、妊娠高血圧関連の疾患の重症度を評価することはできなかった。また、妊娠中の高血圧であっても、レセプト上、妊娠高血圧関連の診断ではなく、通常の高血圧の診断がついていることも予想され、診断名のみで妊婦を抽出することの限界が示唆された。

本研究から、レセプトデータを周産期領域の薬剤疫学研究に用いるうえで課題となる点として、以下の点が明らかとなった。まず、本邦のレセプト病名の精度が不明であるため、ICD-10 中分類 O10-O16 だけでは、妊娠中の高血圧全てを把握できていない可能性や、診断情報および診療行為によって分娩を特定する方法に限界があることが考えられた。また、医科レセプトにおいては医薬品処方が月毎に集約されるため、出産月の医薬品処方に関して、出産

前・後の判断が困難であった。しかしながら、薬剤への曝露が問題となる妊娠初期の医薬品使用の評価の際には問題とならないと考えられた。

「2-A-2b.先行研究に学ぶ妊娠中の薬剤服用と児の催奇形性についての薬剤疫学研究における「方法」についての研究:抗うつ薬の事例から」(平成 23 年度)

諸外国で行われた保険請求データを用いた先行研究においては、国においてその情報量は異なるものの、母の性別や年齢などの限られた基礎的なデータしか得られない場合が多く、レジストリデータなどに関連づけることによってデータを補完していた。日本の保険組合のレセプトデータにおいては、現時点では他のデータベースとの関連づけは行われていないため、例えば、交絡因子として考えられる喫煙、飲酒、経産回数などのデータは得られないという欠点がある。同様に、記録のバイアスを防ぐために、医師や看護師等によりケースのレビューを行ったり、他のデータベースと照合しデータのクロスチェックを行ったりしている研究もあるが、日本の保険組合のレセプトデータを用いた研究の場合、診療記録等との関連づけが困難であり、研究の限界となることが予想される。日本の保険組合のレセプトデータにおいて、曝露時期の特定に際して受胎日の特定および推定は困難であることが予想されるが、在胎週数あるいは推定月齢が記載されている場合においては、そのデータを利用できる可能性がある。

日本の保険組合のレセプトデータを用いた当該研究を行うためには、以下のことに留意する必要がある。アウトカムに関しては、対象とする疾病(催奇形性)によって、ICD 等によるコ

ード情報のみによる特定で十分なのか、あるいは他のデータが必要となるのかが異なることが考えられる。よって、観察する疾病について、レセプトデータにより特定する妥当性および該当するコードについて詳細を検討する必要がある。また、アウトカムの観察時期については、対象とする疾病(催奇形性)がいつの段階までに多くが発見されるかについて妥当性を検討し、決定する必要がある。しかしながら、日本の保険組合のレセプトデータにおいては、年々増加しており、対象集団の児が出生時から継続して観察できるとは限らず、その場合のデータの取り扱いについても留意する必要がある。

保険請求データを用いた研究が行われる際には、そのデータの特質および研究の限界を十分に考慮したうえで、研究をデザインする必要がある。またその結果の利用についても、保険請求データの特質が考慮される必要がある。

「2-A-2c.抗てんかん薬処方状況の評価:曝露の評価」(平成 25 年度)

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。

「2-B.児の先天奇形および変形(アウトカム)情報の評価」(平成 24・25 年度)

「2-B-1.児の先天奇形に関する傷病名の評価:アウトカムの評価」(平成 24 年度)

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。

「2-B-2. 児の先天奇形に関する傷病名の評価:アウトカムの評価」(平成 25 年度)

国際先天異常調査研究機構における先天奇形の集計の条件(生後 7 日まで、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)に近い条件(出生後 7 日以内に付与された

先天奇形および変形)で、レセプトデータに基づく先天奇形および変形の頻度を算出した結果、出生後 7 日以内では、動脈管開存(症)が最も多く認められ、次いで、心室中隔欠損(症)、心臓の先天奇形・詳細不明、心房中隔欠損(症)、の順に多く認められた。一方、2010 年度における国際先天異常調査研究機構の先天奇形の集計においては、心室中隔欠損、口唇・口蓋裂、動脈管開存、心房中隔欠損が多く報告されている²⁾。集計方法等の違いから、本集計結果と国際先天異常調査研究機構の集計結果を単純に比較することはできない。しかしながら、国際先天異常調査研究機構の集計結果との比較を通して、レセプトデータに基づく先天奇形および変形の評価の可能性を検討することは重要である。

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、児の先天奇形および変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および変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、児の先天奇形および変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。

「2-C. 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の試行」(平成 24・25 年度)

「2-C-1. 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」(平成 24 年度)

本研究は、レセプトデータに基づいて、妊娠中の医薬品使用と出生児の奇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通り、妊娠初期の抗てんかん薬使用によって出生児の奇形リスクが上昇する可能性が確認された。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。

「2-C-2.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」(平成 25 年度)

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、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。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。

「2-D.レセプトを用いた疾患重症度の評価の試み」(平成 24 年度)

妊娠中に SSRI を処方されていた事例の処方

傾向を個別かつ経時的に調査することにより、患者の重症度等について判別可能性があることが示唆された。しかしながら、処方傾向のみから重症度を判別することはできるとは言えず、レセプトデータから患者の重症度をより正確に把握するための更なる検討が必要である。

「2-E.出生直後の高額医療費と妊娠中の薬剤暴露について」(平成 25 年度)

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。

『3.その他』

「3-A.周産期領域における医療用医薬品使用に関する問い合わせ内容の集計」(平成 23 年度)

主に医療従事者から寄せられた妊娠関連の医療用医薬品の使用に関する問い合わせ内容を集計し、妊婦における医療用医薬品の使用に関して臨床に応用されているエビデンスの評価を行った結果、本邦の添付文書の情報のみでは、妊娠中の薬剤使用の安全性を評価することに限界があり、妊娠中の薬剤使用の安全性に関するエビデンスの構築が急務であることが明らかとなった。

「3-B.診療録調査に基づく妊娠中の医薬品使用状況の把握に関する研究」(平成 23 年度)

単一医療機関における診療録調査に基づいて妊婦 653 名の医療用医薬品の使用状況の把握を試みた結果、妊婦の医療用医薬品の使用状況の評価には、単一医療機関における処方状況の把握では不十分であり、多施設からの処方状況の把握するための工夫が必要であることを明らかとなった。

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. 研究発表

1. 論文発表

1. 小原拓, 尾崎芙実, 吉中千佳, 前川麻央, 草場美津江, 石黒真美, 飯田優太郎, 鈴木文子, 松浦正樹, 佐賀利英, 佐藤真由美, 久道周彦, 島田美樹, 栗山進一, 八重樫伸生, 眞野成康. 妊娠と医薬品使用に関する問い合わせ内容の調査. 医薬品相互作用研究. 2012; 35: 129-133.

2. 学会発表

1. 佐々木彩乃, 小原拓, 目時弘仁, 佐藤友里, 星川美奈子, 八木橋香津代, 岩崎雅弘, 森滋, 八重樫伸生, 鈴木雅洲, 今井潤. スズキ記念病院における妊婦への処方状況-BOSHI 研究-. 第 14 回日本医薬品情報学会総会・学術大会, 東京, 2011.7.
2. 小原拓, 尾崎芙実, 吉中千佳, 前川麻央, 草場美津江, 飯田優太郎, 鈴木文子, 松浦正樹, 佐賀利英, 佐藤真由美, 久道周彦, 島田美樹, 栗山進一, 八重樫伸生, 眞野成康. 妊娠と医薬品使用に関する問い合わせ内容の調査. 第 50 回日本薬学会東北支部大会, 仙台, 2011.10.
3. 小原拓, 大久保孝義, 目時弘仁, 西郡秀和, 石黒真美, 眞野成康, 赤沢学, 八重樫伸生, 栗山進一. レセプトデータを用いた妊娠高血圧患者に対する降圧薬処方状況の把握. 日本薬剤疫学会第 17 回学術総会, 東京, 2011.11.
4. 小原拓, 大久保孝義, 目時弘仁, 西郡秀和, 石黒真美, 眞野成康, 赤沢学, 八重樫伸生, 栗山進一. 妊娠高血圧患者における降圧治療状況: レセプトデータに基づく検討. 第 22 回日本疫学会学術総会, 東

- 京, 2012.1.
5. 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, 2012.7.
 6. 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, 2012.7.
 7. Aiko Shono, Taku Obara, Shinichi Kuriyama, Manabu Akazawa. Methodology on study using administrative data of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) during pregnancy and the risk of infants. 28th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management. (ISPE). Spain, 2012.8.
 8. 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, 2012.8.
 9. 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, 2012.9.
 10. 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, 2012.10.
 11. 赤沢学, 小田美沙子, 小原拓, 栗山進一. 出生直後の高額医療費と妊娠中の薬剤暴露について. 日本薬学会第 134 年会, 熊本, 2014.3.

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

II. 研究成果の刊行に関する一覧表