

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」

総合研究報告書

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り、既存の研究基盤である『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)』と『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)』に基づくものである。

『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の推進し、「1-A. 収集されている妊娠中の医薬品使用状況(暴露)の評価」(平成 23-25 年度)、および「1-B. 児の身体異常(アウトカム)の評価」(平成 25 年度)を行った。平成 26 年 2 月 12 日現在で、3,657 名が同意に至っており、データ入力を終えている対象者において、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、および分娩・産後 1 ヶ月時の児の身体異常の評価が可能であることを確認した。

『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、株式会社日本医療データセンターより提供されたレセプトデータ等に基づいて、「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-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)、および「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)等を行った。最終的に、レセプトデータ等に基づいて、妊娠中の妊娠中の医薬品使用状況に関する情報(曝露)と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ことが可能である可能性を明らかにした。

本研究の結果、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が整備されると同時にその実践の可能性を明らかにすることができた。今後、アウトカムとしての児の奇形に関する情報の精査、および解析手法に関する更なる検討によって、レセプトデータ等を用いた薬剤疫学研究の意義を向上させられると考えられる。

## 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
庄野あい子	明治薬科大学公衆衛生 疫学、助教
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。

## 「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(暴露)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)

本邦の妊婦の医薬品使用状況を評価することを目的に、環境省の『子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)』において、妊娠中の医薬品使用状況を把握するための追加調査を計画した。本研究の目的は、既存の妊婦コホートにおいて、エコチル全体調査における薬剤調査方法によって得られる情報を明らかにし、その上で、エコチル宮城ユニットセンター独自の薬剤に関する追加調査の方法について検討することである。

#### 「1-A-2.妊婦の医薬品使用状況の評価」(平成 24・25 年度)

環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」へ、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として、平成 23 年 6 月から薬剤詳細調査を実施している。これまでに、132 名の妊婦を対象にパイロット調査を行い、平成 23 年 11 月から薬剤詳細調査本調査を順次各地域において開始し、平成 24 年 12 月には全地域において開始した。本研究の目的は、既存の妊婦コホートにおいて、妊婦の医薬品使用状況を評価することである。

## 「1-B.児の身体異常(アウトカム)の評価」(平成 25 年度)

本研究の目的は、環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」への追加実施してい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において、対象者児の分娩時及び産後 1 か月時点の身体異常を評価することである。

## 「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)

本研究の目的は、本邦で利用可能なレセプトデータベースを用いて、妊娠中の医薬品使用状況の評価を試みることである。

#### 「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)

本研究の目的は、これまでに抽出された課題「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」・「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」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。

#### 「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)

本研究の目的は、レセプトデータを用いて、妊婦に対する降圧薬処方状況を明らかにすることである。

##### 「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)

本研究の目的は、保険組合のレセプトデータを用いて当該研究を行うために、諸外国で行われている保険請求データを用いた妊娠中のうつ病の薬物治療と児への影響を調べた先行研究における「方法」を評価・考察することである。

##### 「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)

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。

#### 「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)

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。

##### 「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)

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、本邦のレセプトデータから得られる児の先天奇形の傷病名に関する情報を集計・評価することである。

#### 「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)

本研究の目的は、妊娠中の医薬品処方と児

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。

なお、本研究においては、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ることにした<sup>1)</sup>。

### **「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)**

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。

### **「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)**

本研究の目的は、レセプトデータを基に経時的に個々の処方傾向を分析し、妊娠中に選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)を処方されていた事例の処方傾向を調査することにより、うつ病患者の重症度の判別可能性を検討することである。

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

診療報酬請求(レセプト)データを用いて妊娠中の薬剤への曝露と出生児の健康被害の関連性を評価するために、出生直後の年間医療費を考慮して先天性疾患の定義を行い、母親の薬剤曝露との関連性について定量的評価を行った。

### **「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)**

妊娠前後における医薬品の使用に関しては、患者のみならず医療従事者にとってもその安全性に関する判断が困難な場合が多い。そこで、これまでに当院DI室に寄せられた妊娠と医薬品使用に関する問い合わせ内容を調査し、現場における妊娠中の医薬品私用の安全性に関するエビデンスの応用状況を把握することとした。

#### **「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)**

1960年代のサリドマイド事件以降、妊娠中の薬剤使用に関する懸念が高まっており服薬に不安を感じる妊婦は多い。必要な薬物治療の自己中止を防ぐためにも適切な服薬指導が必要となるが、妊婦への医薬品の処方全般に関する報告は存在しない。そこで、妊婦への処方状況について診療録に基づく調査を行った。

## 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)」

#### 「1-A. 収集されている妊娠中の医薬品使用状況(暴露)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)

研究対象者は、既存の妊婦コホート研究である BOSHI 研究参加妊婦である。エコチル全体調査と同様の以下の方法で薬剤調査を実施した。妊婦健診時に、リサーチコーディネーターが対象妊婦に對面し、医薬品使用状況についてインタビューを行う。妊婦の回答に基づいて、医薬品使用の有無および使用していた薬剤の詳細を、補足調査票へ記載する。インタビュー時に妊婦が自身の薬剤使用について不明な場合には、次回健診日までに、補足調査票へ薬剤使用の詳細等の記載を依頼する。次回妊婦健診日に、補足調査票の記載に基づいて、エコチル全体調査で使用する 75 の薬剤カテゴリーに分類するための最低限の情報を確認する。上記の調査を妊娠初期(T1)と妊娠中期から後期(T2)の2回行い、「妊娠判明から妊娠12週まで」、「12週以降からT2調査時まで」のそれぞれの期間における使用医薬品について評価を行った。最終的に得られた回答に基づいて、JANコード分類番号を基準に作成した分類ごとに、医療用医薬品の使用頻度を集計し、回答のあった医薬品に関して、薬効分類の判別の可否および一般名・成分名の判別の可否を判定した。

##### 「1-A-2. 妊婦の医薬品使用状況の評価」(平成 24・25 年度)

エコチル宮城ユニットセンター独自の薬剤に関する追加調査に参加した妊婦に対して、エコチル全体調査質問票の『お薬インタビュー票』の代わりに、本調査において独自に使用する『薬剤調査票』を用いる旨を伝え、マニュアルに基づいて『薬剤調査票』への記載方法を伝える。回収された調査票への回答に基づいて、エコチル全体調査における分類別に、医療用医薬品の使用頻度を集計した。

##### 「1-B. 児の身体異常(アウトカム)の評価」(平成 25 年度)

本研究対象者は、平成 26 年 2 月 12 日時点で、環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」への追加実施してい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に参加済みの母子である。分娩時及び産後 1 か月時に、診療録および分娩時記録等に基づいて記載されたドクター調査票への記録を元に、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)」

#### 「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)

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、健康保険組合が有する保険資格・世帯情報の情報を元に、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、同一保険内に在籍する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、その間のレセプトデータを抽出した。妊娠期間全体、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週以降)の各期間の処方医薬品について、EphMRA(欧州医薬品市場調査協会)ATC分類に基づいて集計した。

#### 「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)

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。

妊娠期間全体、妊娠初期(最終月経から妊娠15週)・中期(妊娠16週から妊娠27週)・後期(妊娠28週から妊娠36週)の各期間の処方医薬品について、WHO-ATC分類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。

#### 「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)

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のうち、2008年1月1日から2010年5月31日までの間に、妊娠中の高血圧症関連の診断名(妊娠、分娩及び産褥における浮腫、蛋白尿及び高血圧性障害:ICD-10中分類O10-O16)を有する妊婦を対象とした。対象妊婦のレセプト傷病名欄に記載された通りの妊娠週数および診療開始日を抽出し、分娩・流産に関連した診断情報(分娩の合併症、分娩、流産に終わった妊娠:O60-O75、O80-O84、O00-O08)および分娩に関連した診療行為(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、子宮内反症非観血的整復術、流産手術、胞状奇胎除去術、子宮外妊娠手術、新生児仮死蘇生術)の記録を利用して、各妊婦の妊娠期間を推定した。推定された妊娠期間中に処方されていた降圧薬について、一般名・規格ごとに使用頻度を集計した。

### 「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)

諸外国で行われている保険請求データを用いた妊娠中のうつ病の薬物治療と児への影響を調べた先行研究における薬剤疫学手法を検討するため、関連キーワード(‘ssri’、‘maternal risk’、‘malformation’、‘pregnancy or maternal’、‘claims data’、‘administrative data’、‘risk malformation’)を用いて、保険請求データを用いた既存研究を文献検索ツールである PubMed を用いて検索した。なお、レビュー論文、レジストリデータのみを使用した研究論文、英語以外の論文は対象外とした。同定された研究論文を対象として、出典、研究の目的、調査対象国、保険請求データ以外のデータベースの利用の有無、研究デザイン、観察集団および観察時期、曝露(薬剤の種類、用量による区分の有無、曝露時期の同定方法、その他)、アウトカム(観察時期、対象疾病、コード、児の体重の情報の有無)、交絡因子の記載の有無、研究の限界、その他の情報(母と児の特性に関する情報)の 11 項目について評価を行った。

### 「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)

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でない母親 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。

### 「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)

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。

### **「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)**

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。

### **「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)**

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>2)</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。そのうえで、2005年から

2011年までの間に妊娠期間が含まれる妊婦を抽出した。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児を対象とした。

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名の医薬品処方状況と、その妊婦の出産年と同年の出生年の情報を有する児における出生後1年以内の先天奇形・変形に関する傷病名(疑い病名除く)とを用いて、妊娠初期の抗てんかん薬使用妊婦の出生児における奇形のリスクを暫定的に評価した。

#### **「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)**

株式会社日本医療データセンター<sup>4)</sup>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および診療行為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。

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、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週から分娩日までと定義した。その上で、妊娠中、妊娠初期、妊娠中期、妊娠後期における抗インフルエンザウイルス薬処方について評価した。

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。

妊娠中に抗インフルエンザウイルス薬の処方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。

## 「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)

株式会社日本医療データセンターが有するレセプトデータのうち、2005年1月1日から2011年12月31日までのレセプトデータを基に、SSRIを処方された記録がある母親を抽出した。なお、抽出対象としたSSRIは、わが国において承認されているものとし、ルボックス®(フルボキサミンマレイン酸塩)、デプロメール®(フルボキサミンマレイン酸塩錠)、パキシル®(パロキセチン塩酸塩水和物)、ジェイゾロフト®(塩酸セルトラリン錠)、レキサプロ®(エスシタロプラムシウ酸塩)の5種とした。次に、SSRIを処方されたケ

スを一別にかつ経時的に調査した。今回使用したレセプトデータには、母親のレセプト傷病名欄に妊娠週数が記載されていた。この特性を活かし、レセプト傷病名欄にある「妊娠週数」を抽出した。その後、妊娠週数を元に受胎日およびSSRIが処方された妊娠週数を推定した。その上で、母親のSSRIの処方傾向および処方時期を調査した。

## 「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)

株式会社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。

## 「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)

2003年5月から2011年3月末までに、当院DI室に寄せられた問い合わせの記録に基づいて、妊娠と医薬品使用に関する問い合わせの件数、内容、対象となった医薬品の分類、医薬品名、本邦の添付文書および米国FDAの催奇形性に関するリスク分類について集計した。妊娠と医薬品使用に関する問い合わせの抽出に

は、「妊娠」、「妊婦」、「奇形」、「児」というキーワードで問い合わせを絞り込み、最終的には、1件ずつ目視で確認し、解析対象となる問い合わせ記録を抽出した。

### **「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)**

研究対象者は、宮城県岩沼市のスズキ記念病院において実施されている BOSHI に参加した妊婦である。対象妊婦に対する内服薬の医療用医薬品の処方箋は妊婦健診の診療録の記録に基づいて調査した。妊娠期間は、絶対過敏期(1-2 ヶ月)・相対過敏期(3-4 ヶ月)を含む妊娠 0-15 週を妊娠初期、16-27 週を妊娠中期、28 週から出産までを妊娠後期と定義し、妊娠全期間、妊娠初期、妊娠中期、妊娠後期の各期間の医薬品処方状況を評価した。

#### **(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。

スズキ記念病院における BOSHI 研究の実施に関しては、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会およびスズキ記念病院において承認されている。

### **C. 研究結果**

#### **「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(暴露)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)**

平成 23 年 5 月から 9 月の間に、エコチル全体調査と同様の方法で薬剤調査が行われた妊婦は、T1 調査:127 名、T2 調査:86 名であった。得られた回答を元に、妊娠判明～妊娠およそ 12 週目までの期間(II 期)および妊娠 12 週目から T2 調査時までの期間(III 期)それぞれについて、妊婦の医薬品使用状況を薬効分類に基づいて集計した結果、医療用医薬品使用者の 3.9%(II 期)および 4.7%(III 期)において、薬効分類の判別が不可能な回答が認められた。さらに、具体的な一般名・成分名を把握することができない回答は、対象者の 11.8%(II 期)および 14.0%(III 期)に認められた。

表1. II期: 妊娠判明～妊娠およそ12週目における薬剤使用

JANコード分類番号を基準に作成した分類	N	%	含まれる一般名(1)	含まれる一般名(2)	含まれる一般名(3)
鎮けい剤	17	13.4	ビペリドレート		
抗生物質	9	7.1	セフカベンピボキシル	オセルタミビル	クラリスロマイシン
無機質製剤	9	7.1	クエン酸第一鉄ナトリウム		
止血剤	8	6.3	カルバゾクロム	トラネキサム酸	
制酸剤	6	4.7	酸化マグネシウム		
解熱鎮痛消炎剤	6	4.7	アセトアミノフェン	ロキソプロフェン	
判別不可	5	3.9			
その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬	5	3.9	リトドリン		
総合感冒剤	4	3.1	アニリン系感冒薬配合剤		
その他の消化器官用薬	4	3.1	メトクロプラミド	ポリカルボフィルカルシウム	
漢方製剤	3	2.4	葛根湯		
消化性潰瘍用剤	3	2.4	ファモチジン	アズレンスルホン酸ナトリウム	
卵胞ホルモン及び黄体ホルモン剤	3	2.4	エストラジオール	プロゲステロン	
止しゃ剤, 整腸剤	3	2.4	耐性乳酸菌	酪酸菌	
下剤, 浣腸剤	3	2.4	センノシド	ビコスルファート	
鎮痛, 鎮痒, 収斂, 消炎剤	2	1.6	ベタメタゾン	ジフェンヒドラミン	
気管支拡張剤	1	0.8	テオフィリン		
精神神経用剤	1	0.8	エチゾラム		
眼科用剤	1	0.8	レボカバステチン		
耳鼻科用剤	1	0.8	フルチカゾン		
血管拡張剤	1	0.8	イソクスプリン		
その他の呼吸器官用薬	1	0.8	ブデゾニド		
痔疾患用剤	1	0.8	大腸菌死菌		
その他の血液・体液用薬	1	0.8	アスピリン		

表2. III期: 妊娠12週目から現在(T2調査時)までの期間における薬剤使用

JANコード分類番号を基準に作成した分類	N	%	含まれる一般名(1)	含まれる一般名(2)	含まれる一般名(3)
無機質製剤	63	73.3	クエン酸第一鉄ナトリウム		
その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬	25	29.1	リトドリン		
解熱鎮痛消炎剤	21	24.4	アセトアミノフェン	ロキソプロフェン	
抗生物質	12	14.0	セフカベンピボキシル	オセルタミビル	クラリスロマイシン
血管拡張剤	10	11.6	イソクスプリン		
制酸剤	10	11.6	酸化マグネシウム		
鎮痛, 鎮痒, 収斂, 消炎剤	9	10.5	ベタメタゾン	ジフェンヒドラミン	フルオシノロンアセトニド
総合感冒剤	7	8.1	アニリン系感冒薬配合剤		
止血剤	7	8.1	カルバゾクロム	トラネキサム酸	
漢方製剤	6	7.0	葛根湯		
予防注射	6	7.0	インフルエンザ		
止しゃ剤, 整腸剤	5	5.8	耐性乳酸菌	酪酸菌	
下剤, 浣腸剤	5	5.8	センノシド	ビコスルファート	
判別不明	4	4.7			
鎮咳去たん剤	4	4.7	カルボシステイン	デキストロメトルファン	
その他の消化器官用薬	4	4.7	メトクロプラミド	ポリカルボフィルカルシウム	
鎮けい剤	3	3.5	ビペリドレート		
酵素製剤	3	3.5	リゾチーム	プロナーゼ	
眼科用剤	2	2.3	レボカバステチン	オフロキサシン	
耳鼻科用剤	2	2.3	フルチカゾン		
気管支拡張剤	2	2.3	テオフィリン	ツロプテロール	
卵胞ホルモン及び黄体ホルモン剤	2	2.3	エストラジオール	プロゲステロン	
痔疾患用剤	2	2.3	大腸菌死菌		
抗ヒスタミン剤	1	1.2	クロルフェニラミン		
催眠鎮静剤, 抗不安剤	1	1.2	アルプラゾラム		
血圧降下剤	1	1.2	ヒドララジン		
その他の循環器官用薬	1	1.2	トコフェロール		
含嗽剤	1	1.2	アズレン		
その他の呼吸器官用薬	1	1.2	ブデゾニド		
消化性潰瘍用剤	1	1.2	ファモチジン		
その他のホルモン剤(抗ホルモン剤を含む)	1	1.2	インスリン製剤		
化膿性疾患用剤	1	1.2	ゲンタマイシン		
寄生性皮膚疾患用剤	1	1.2	オキシコナゾール		
ビタミンB剤(ビタミンB1剤を除く)	1	1.2	メコバラミン		
血液代用剤	1	1.2	乳酸リンゲル液		
その他の血液・体液用薬	1	1.2	アスピリン		
その他のアレルギー用薬	1	1.2	セチリジン		

### 「1-A-2.妊婦の医薬品使用状況の評価」(平成24・25年度)

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(ウテメリンなど)(571剤)が多く使用されていた。

表3. 妊娠初期における薬剤使用状況

薬品番号	薬剤	薬剤(剤)
0	すべての抗菌薬	587
1	すべての抗ウイルス薬	97
2	すべての抗真菌薬	22
3	あらゆる抗がん剤	1
4	ステロイド:内服、吸入、注射によって投与されたもの(プレドニンなど。また、ベクロメタゾンなど、喘息予防薬としてのステロイドを含む)	105
5	ステロイド:外用、注腸(潰瘍性大腸炎など)	189
6	病院で処方された解熱・鎮痛・感冒薬	1130
7	市販されている解熱・鎮痛・感冒薬	1478
8	鎮痛剤の含まれている湿布薬	149
9	免疫抑制薬、免疫調整薬	3
11	詳細不明の抗リウマチ薬	1
12	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)	538
13	刺激薬(内服、吸入)	43
14	判別不能の吸入薬(ステロイドの含有の有無を確認すること。ステロイドが明らかであれば04へ)	3
15	鎮咳薬、去痰薬	455
16	テオフィリン薬(テオドールなど)	30
21	インスリン製剤(ノボラピッド、ヒューマカートなど)	5
23	抗高脂血症薬	2
25	甲状腺ホルモン製剤(チラーヂン)	17
26	抗甲状腺ホルモン薬(メルカゾール)	10
27	その他のホルモン剤(ビルを含む)	152
28	鉄剤(フェロミア、フェログラデュメットなど)	127
29	その他の血液関連薬	246
31	降圧薬(利尿剤も含む)	24
33	抗不整脈薬、狭心症治療薬	6
35	その他の循環器薬	14
36	抗潰瘍薬(PPI、H2ブロッカー)	73
37	一般的な「胃腸薬」	365
38	その他の消化器治療薬	348
41	SSRI(ルボックス、デプロメール、パキシル、ジェイゾロフト)	21
42	SSRI以外の抗うつ薬(三環系、四環系、SNRIなど)	33
43	抗不安薬(ランドセン、リボトリールを含む)	79
44	睡眠薬	34
45	抗精神病薬	11
46	バルプロ酸(デバケン、デバケンR、セレニカR、バレリン)	10
47	上記以外の抗けいれん薬(テグレートール、テレスミン、アレピアチン、フェノバル、オスポロット、ヒダントールD/E/F、ベゲタミンA/B、トピナ、ガバベンを含む)	4
48	リーマス、炭酸リチウム	1
51	子宮弛緩薬(ウテメリンなど)	144
52	子宮収縮薬	18
53	排卵誘発剤(クロミッド製材、HMG、HCG製剤を含む)	47
54	その他の産科で用いられる特殊な薬剤	104
61	麻酔薬「ブロック注射」	30
62	漢方薬	366
63	外用薬(湿布、軟膏などのうち、内容を特定できない場合のみ)	175
64	注射、点滴(内容を特定できない場合のみ。「ステロイドの点滴」など、内容が明らかであれば、その薬剤のみコードし、64はコードしない)	164
66	偏頭痛治療薬(イミグラン、エルゴタミン製剤など)	26
67	筋弛緩薬(ミオナールなど)	31
68	制吐剤(プリンペラン、ナウゼリンなど)	111
69	抗パーキンソン薬	7
70	痔などの外用薬	15
71	ビタミンA	26
72	ビタミンB類	377
73	ビタミンC	192
74	ビタミンD	32
75	ビタミンE	28
76	葉酸	1112
77	微量金属	560
78	総合ビタミンサプリメント	144
79	総合サプリメント	89
80	マリファナ	1
90	ワクチン	5
98	該当なし	934
99	わからない	174

エコチル全体調査における薬剤分類

表4. 妊娠中期から後期にかけての薬剤使用状況

薬品番号	薬剤	薬剤(剤)
0	すべての抗菌薬	195
1	すべての抗ウイルス薬	33
2	すべての抗真菌薬	19
4	ステロイド:内服、吸入、注射によって投与されたもの(プレドニンなど。また、ベクロメタゾンなど、喘息予防薬としてのステロイドを含む)	43
5	ステロイド:外用、注腸(潰瘍性大腸炎など)	93
6	病院で処方された解熱・鎮痛・感冒薬	331
7	市販されている解熱・鎮痛・感冒薬	53
8	鎮痛剤の含まれている湿布薬	63
9	免疫抑制薬、免疫調整薬	1
12	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)	153
13	刺激薬(内服、吸入)	17
15	鎮咳薬、去痰薬	227
16	テオフィリン薬(テオドールなど)	6
21	インスリン製剤(ノボラビッド、ヒューマカートなど)	11
23	抗高脂血症薬	2
25	甲状腺ホルモン製剤(チラーヂン)	9
26	抗甲状腺ホルモン薬(メルカゾール)	4
27	その他のホルモン剤(ピルを含む)	1
28	鉄剤(フェロミア、フェログラデュメットなど)	480
29	その他の血液関連薬	93
31	降圧薬(利尿剤も含む)	15
36	抗潰瘍薬(PPI、H2ブロッカー)	11
37	一般的な「胃腸薬」	64
38	その他の消化器治療薬	105
41	SSRI(ルボックス、デプロメール、パキシル、ジェイゾロフト)	2
42	SSRI以外の抗うつ薬(三環系、四環系、SNRIなど)	6
43	抗不安薬(ランドセン、リボトリールを含む)	20
45	抗精神病薬	4
46	バルプロ酸(デパケン、デパケンR、セレニカR、バレリン)	1
47	上記以外の抗けいれん薬(テグレトール、テレスミン、アレピアチン、フェノバル、オスポロット、ヒダントールD/E/F、ベゲタミンA/B、トピナ、ガバペンを含む)	2
51	子宮弛緩薬(ウテメリンなど)	571
52	子宮収縮薬	3
54	その他の産科で用いられる特殊な薬剤	22
61	麻酔薬「ブロック注射」	14
62	漢方薬	208
63	外用薬(湿布、軟膏などのうち、内容を特定できない場合のみ)	52
64	注射、点滴(内容を特定できない場合のみ。「ステロイドの点滴」など、内容が明らかであれば、その薬剤のみコードし、64はコードしない)	40
66	偏頭痛治療薬(イミグラン、エルゴタミン製剤など)	4
68	制吐剤(プリンペラン、ナウゼリンなど)	38
69	抗パーキンソン薬	1
70	痔などの外用薬	14
71	ビタミンA	8
72	ビタミンB類	92
73	ビタミンC	35
74	ビタミンD	12
75	ビタミンE	5
76	葉酸	589
77	微量金属	347
78	総合ビタミンサプリメント	40
79	総合サプリメント	27
90	ワクチン	3
98	該当なし	454
99	わからない	99

エコチル全体調査における薬剤分類

## 「1-B.児の身体異常(アウトカム)の評価」(平成25年度)

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名まで終わっている。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。

表5. 分娩時の児の身体異常

	身体異常 ありの数	傷病名
頭部・脳	9	帽状腱膜下血腫, 超音波にて左脳室に出血あり3, 瘤あり, 小脳中部低形成疑い, NIHF or hygroma 疑い, 右頭頂部小傷あり, 産瘤軽度
眼	4	急性結膜炎, 左眼瞼に紫色あり
耳	14	左耳福耳2個, 右耳ろう孔, 左副耳3, 両副耳, 副耳, 耳瘻孔, 右副耳あり
口顔面	15	下顎に魔歯1本, 下歯茎真珠腫, 顔面小傷あり, 上口唇に紅斑, 歯のう腫
上肢	9	
胸部	12	心室中隔欠損症4, 左乳頭ポリープ
腹部	5	内臓錯位, 多脾症
泌尿生殖器	14	外陰部奇形, 処女膜ポリープ, 陰のう水腫3, 右側やや停留睾丸
下肢	8	両側内反足, 左足の内反足(経過観察) 皮脂欠乏症2, 頭部脂腺母斑中6mm 1ヶ, 心か部に黒色母斑, 異所性蒙古斑, 体幹を中心に紅
皮膚	16	色発疹, 新生児黄疸, 右大腿部に黒色の母斑(4mm大), 首ただれてフェナゾールクリーム処方し治療, 皮脂欠乏症, 軽度皮膚洞, 右腕に紫斑
背部	1	仙骨部凹みあり(毛巣穴)
染色体異常	1	
染色体検査による診断の確定	0	
骨格・筋	2	軟骨形成不全(部位不明)
結合胎児	0	
羊膜炎候群	1	
その他の異常	22	左下肢単純性血管腫, 血小板減少症, 偽性メレナ2, 新生児黄疸2, TGA型適応障害, 胎児除脈, 胎児ジストレス, 頭頂部の産瘤, 左側腹部扁平母斑, 新生児低血糖, 34週早産児, 低出生体重児, 早産に関連する新生児黄疸, 単一臍帯動脈, Down症候群疑い, 動脈管閉存症, 卵円孔開存症, 新生児低血糖, 先天性副腎過形成症, 後頭部表皮剥離 OAE(耳音響放射検査)右側要再検, 母HBs抗原(+), 腎エコーで左腎盂径2mm開大あり, 1ヶ月健診時再検予定, 尾骨部分, 二脊椎の可能性あり 経過観察, 四肢短縮, OAE(耳音響放射検査)左側要再検, 子宮内感染 動脈管閉存症, 先天性感音難聴疑い, ABC要検査(左), OAE:両側要再検, OAE:左要再検, OAE, A-ABR要再検(右側), 斜頸の疑い, チアノーゼ, 頻脈, 呼吸不全, ダウン症顔ぼう, グルタル酸血症 型疑い, 右頭頂部 頭血腫疑い, 右頭頂部頭血腫疑い, 白色便, 下顎歯膿腫, 陰のう水腫, 白色便, 水腎症2, 額に母斑, 尾骨Y字, 右後頭部に小指頭大の膨隆(結節)あり, 両側副耳, 右顔面神経麻痺(疑い), 口角下垂+, 尾骨部のしわがY字だが皮膚陥凹はない, 動脈管閉鎖の疑い, 要精査, 血友病疑い, ダウン症候群疑い, 頭部皮膚に直径4mmくらいの欠損, 臀部に薄く小さいあざ, 尾骨部深くY字, 心雑音, 両側停留精巣の疑い, 卵円孔開大あり 一週間健診で再検, 溶連菌敗血症の疑い, 非免疫性胎児水腫によるIUFD2, OAE(耳音響放射検査(右), 1ヶ月健診時要再検, 左卵巢のう腫疑, 先天性筋緊張の疑い, 左内反足疑い, 尾骨深め, 右頭部血腫
未確定の異常	48	



表6. 産後1か月時点の児の身体異常

	身体異常 ありの数	傷病名
頭部・脳	3	脳室出血, 拡大, 低酸素性虚血性脳症の疑い
眼	4	左目瞼にサーモンパッチ
耳	12	両側感音難聴疑い, 左耳瘻孔あり, [OAE] 右(要検査)左(異常なし) [A-ABR] 左右異常なし, 両側副耳, 感音難聴, 右副耳・右外耳道奇形(形成で経過観察中)
口・顔面	12	筋性斜頸, 舌小帯短め, 顔面湿疹増強中
上肢	6	左欠指症
胸部	19	心雑音2, 慢性肝炎患, PDA, 周産期に発生した気縦隔, 心不全, 心室中核欠損症, 大動脈縮窄症
腹部	22	壊死性腸炎, 臍肉芽2, 臍肉芽あり2, 臍ヘルニア, 臍肉芽あり
泌尿生殖器	21	両側停留精巣, 右陰嚢水腫2, 左陰嚢水腫2, 副腎腫大(左右), 左停留睪丸, 右精巣高位に位置
下肢	6	両側内反足, 右足外反位
皮膚	27	左側顔部に5×8mmの紅斑あり, 心か部に黒色母斑, 左眼瞼ストロベリーマーク, 色素斑あり(右側腹部, 右足ふくらはぎ), ファン・レグリングハウゼン病疑い, 全身に湿疹あり, ざらっとしている, 新生児エリテマトーデスの疑いあり
背部	0	
染色体異常	3	
染色体検査による診断の確定	0	
骨格・筋	1	
結合胎児	0	
羊膜炎候群	0	
その他の異常	10	母B型肝炎キャリアのため児にHBIG, 今後ワクチン接種予定, 心雑音あり(小児科紹介), モロー反射弱い, 両未熟児網膜症, 新生児同種血小板減少症, 右頬部皮膚孔, 食物アレルギーの疑い(牛乳, 卵), 収縮期心雑音あり 軟骨形成不全の疑い, ABR要再検(左), 右股関節脱臼疑いあり2, 便の色が淡黄色 胆道閉鎖症の疑い大学病院紹介, 右額腺母斑, 股関節シワ左右差, 右後頭部にあずき大のしこり有り(小隆起), 右ふくらはぎ黒子, 大腿溝非対称, 尾骨Y字, 顔面神経麻痺, 臍ヘルニア, よく唸る, 右筋性斜頸疑い, 大腿非対称, 尾骨深め, 右眼瞼アザ, 二分椎の疑い, クレチン症の疑い, 魚鱗癬, 異所性蒙古斑の疑い, 右筋性斜頸, 右頸部腫瘍あり, 右頸部硬性癌, 股関節しわ非対称2, 尾骨深め, 後頭部凸, 尾骨くぼみ, 左側頭部赤あざ, 軽度眼脂あり, 左膝内側に5mm大茶色色素斑あり, 右臀部に血管腫(経過観察), 心雑音, 混合性難聴, 滲出性中耳炎, 未熟児網膜症, 大腿溝非対称, 右膝内側1.5×0.8大黒アザ, 鼻骨部凹, 2/1 K2シロップ投与後頻回嘔吐, 右臀部に血管腫(経過観察), 左卵巣のう腫疑い, 尾骨深め
未確定の異常	36	

## 「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)

約 90 万名分のレセプトデータより、約 35,000 名の児の保険資格取得が同定され、最終的に解析対象妊婦 19,282 名(平均年齢 30.5 ± 4.7 歳、15.6 ~ 49.4 歳)を同定した。

そのうち、妊娠期間に一度でも医薬品を処方

されたことのある妊婦の割合は 98.4%であり、妊娠初期、妊娠中期、妊娠後期に一度でも医薬品を処方されたことのある妊婦の割合はそれぞれ、58.2%、55.4%、87.3%であった。

妊娠期間を通して、最も多くの妊婦に処方されていた医薬品は「単味の鉄剤」(70.2%)であり、次いで、「分娩誘発剤(子宮収縮剤を含む)」(52.0%)、「分娩抑制剤」(39.2%)が多くの妊婦に処方されていた。妊娠初期に、最も多くの妊婦に処方されていた医薬品は「単味の鎮痙剤と抗コリン剤」(11.6%)であり、次いで、「漢方薬」(10.2%)、「接触性下剤」(9.2%)が多くの妊婦に処方されていた。妊娠中期に、最も多くの妊婦に処方されていた医薬品は「分娩抑制剤」(15.8%)であり、次いで、「単味の鉄剤」(13.4%)、「漢方薬」(7.4%)が多くの妊婦に処方されていた。妊娠後期に、最も多くの妊婦に処方されて

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 + 60 mmol / 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 B 6 及び / 又は B 12 を配合する B 1 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 (G 3 A、G 3 F 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 (20 ml)	341	1.8
40 ビタミン B 1 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 (< 100 ml)	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 B 6 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	セフカベン	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	ブピバカイン	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	酒石酸メトプロロール錠	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			酒石酸メトプロロール錠	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での情報では、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場合があること、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. レビュー掲載論文の概要

文種	1	2	3	4	5
出典	Pharmacopiedrol Drug Saf 2009;18(3):246-52 <sup>11</sup>	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2008;83(1):68-71 <sup>11</sup>	Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2011;84(2):142-52 <sup>12</sup>	J Dev Behav Pediatr. 2010;31(6):641-8 <sup>13</sup>	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2007;80(1):18-27 <sup>14</sup>
研究の目的	妊娠3期に届く薬物の曝露を受けていない母親の児の曝露を受けた母親の児におけるPPHN罹患率を比較する。	SSRI単独投与とベンゾジアゼピンの併用による妊娠期の曝露による胎児奇形の発生を判定する。	妊娠中にSSRIを処方された女性における胎児方パルプロ酸ナトリウム曝露結果を明らかにする。	妊娠中の抗うつ薬の曝露が子のADHDのリスクに与える影響についての分析する。	妊娠1期におけるparoxetineの曝露と主な胎児の奇形、特に先天性心疾患についてSSRIによる曝露と比較し関連性を定量化する。
調査対象国	アメリカ	アメリカ	オーストラリア	アメリカ	アメリカ
保険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
アウトカム	コホート研究 1996年1月1日から2000年12月31日に出産のためにある病院に登録されており、入院が予定される以前の1年間に処方箋薬利給付保険の医療制度に登録されていた15歳以上の女性	コホート研究 1997年4月1日から2002年3月31日の間にアリゾナ州コロンビア州において登録された出生(病院、自宅を含む)	コホート研究 2002年-2005年にオーストラリア西部におけるすべての出生	症例対照研究 Market Scan database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	コホート研究 1997年1月1日から2006年6月30日の間のケベック州における妊娠
対象期間	妊娠3期	妊娠1期	妊娠1期-2期-3期	妊娠1期-2期-3期	妊娠1期
曝露	薬剤の種類 SSRI, TCA, Miscellaneous	SR, BZ	SSRI (citalopram hydrobromide, escitalopram oxalate, fluoxetine hydrochloride, fluvoxamine maleate, paroxetine hydrochloride, and sertraline hydrochloride)	SSRI, bupropion, tricyclics, tetracyclics, mirtazapine, venlafaxine	paroxetineグループ, 他のSSRI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, phenelzine, tranylcypromine, trazodone, trimipramine, and venlafaxine)
用量による区分	なし	あり	なし	なし	あり
曝露時間 (妊娠/産前)	なし	最終生理日の情報に基づいて推定	なし	なし	あり
判定方法	出産日から推定	最終生理日の情報に基づいて推定	出産日から推定	出産日から推定	最終生理日の情報に基づいて推定
その他の定義	-	多産婦の曝露については、SRとBZが同日に処方されていた場合とした。	-	-	一つの抗うつ薬が期間中少なくとも一部処方されている
アウトカム	最終時期 出生14日	出生後	児の生存が確まで	児の年齢が歳以下	年齢12ヶ月
評価尺度	PPHNが疑われる症例	重要な先天性の異常形質、心血管疾患	重要な先天性の異常形質および他の出生時の健康	ADHD	重要な先天性の異常形質
判定に用いたコード	ICD-9-CM, CPT, ICD-9, HCPCS	ICD-9(向表)	5-digit British Paediatric Association International Classification of Diseases-9 system	ICD-9	ICD-9
交絡因子の記載	あり	あり	出生歴、喫煙、母親の年齢、在胎週数、SEIFA	あり	あり
研究の限界	いくつかのPPHNのケースが見逃されているかもしれない。登録されたPPHNのケースが少ない。上記の交絡因子に関する情報が欠損しているものも含まれていた。	産科医の診断が行われた正確な時期や心エコーや他の画像診断が行われた時を確立することができない。妊娠中の曝露、飲酒、体重増加、違法薬物使用、経産回数などは直接的に観察できなかった。	実際に薬が服用されたか否か、指示通りに服用されたか否かの情報は得られない。OTCの利用、アルコール、違法薬物の使用はわからない。産科医による自然産あるいは人工中絶が同定されなかった。	直接的な観察等せずに、コード化された診断に基づいてADHDの発症を同定したこと、幼い時期にADHDが診断されて重症のケースのみ同定されているかもしれない。直接的な観察の欠損、症状やイベントについて標準化された測定がなされていないこと。妊娠中の母親の曝露はADHDのリスク因子と考えられていること。	加入している保険の状態は結果に影響する要因になり得る。
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、児の人種、妊娠中の喫煙、飲酒、ヘルスプラン登録状況、出産時の母の年齢。	母の年齢、出生前のケア訪問、胎前一年のうつ病診断回数、受胎前一年間の産科医の受診回数、受胎前の産前訪問回数。	人種、喫煙、出産歴、多胎、母親の年齢、母および児の身長、在胎週数、経産合併症、SEIFA、POBw: 分娩および産後の体重(出産および出生時)、妊娠の特性(合併症など)。	母の年齢、所属の統計エリアの情報を含む統計データ、出生、妊娠中の年齢、年齢、現在の年齢、出生日、妊娠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、救急部への受診、入院。	在胎週数、多胎、児の性別、出産歴、産科医の受診、出生前指導の有無、妊娠前あるいは妊娠中の合併症、出生時の母の年齢、年齢、現在の年齢、出生日、妊娠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、救急部への受診、入院。
	BMI/body mass index PPHN/persistent pulmonary hypertension of the newborn SSRI/selective serotonin reuptake inhibitor TCA, tricyclic antidepressant Miscellaneous/bupropion, venlafaxine, nefazodone, trazodone, phenelzine, tranylcypromine HCPCS/Healthcare Common Procedure Coding System CPT/Current Procedural Terminology	SR/serotonin reuptake inhibitor BZ/benzodiazepines	SEIFA/Socio-Economic Indexes for Areas POBw/proportion of optimal birth weight OTC/over the counter	ADHD/attention deficit/hyperactivity disorder	RAMQ La Régie 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
<b>第1世代</b>				
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
<b>第2世代</b>				
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)	-	-
ブルーベリー症候群	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	マジランディー<Magendie>孔及びルシカ<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	ヒルシュスプレング<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	膈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<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<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<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<嚢>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	先天性股関節垂脱臼,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	橈骨の縦線<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<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)に連続しないもの	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	臍帯ヘルニア	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試行」(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試行」(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			
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。

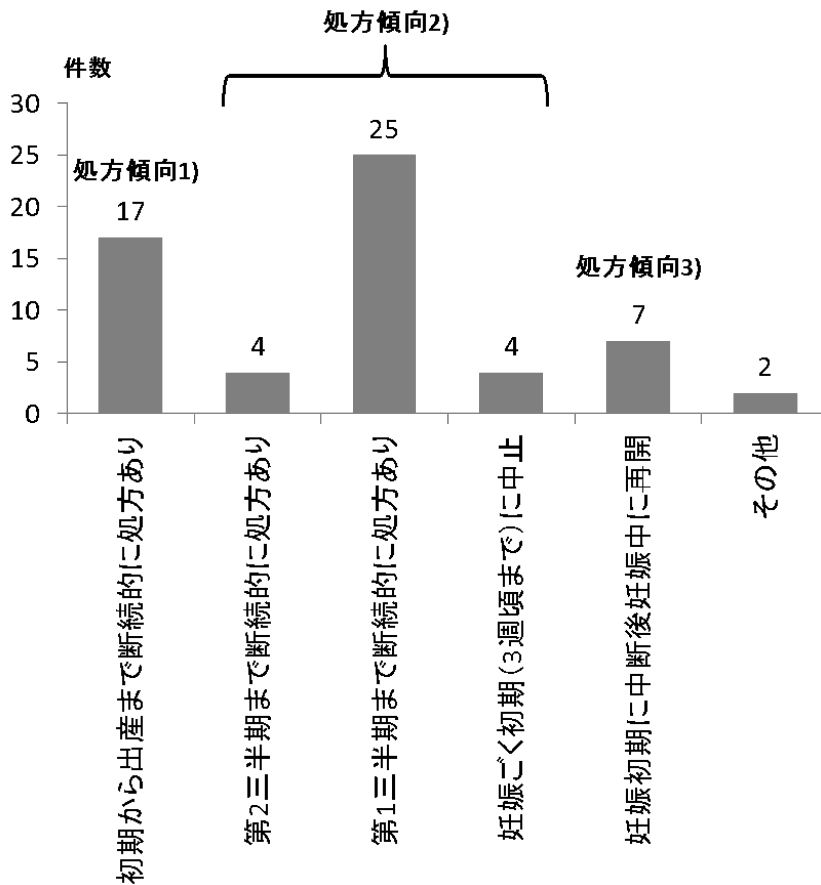


図1. 妊婦におけるSSRIの処方傾向

## 「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%
誕生日		
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(同じ誕生日)	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%
期	360 60%	511 41%
期	384 63%	544 44%
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。

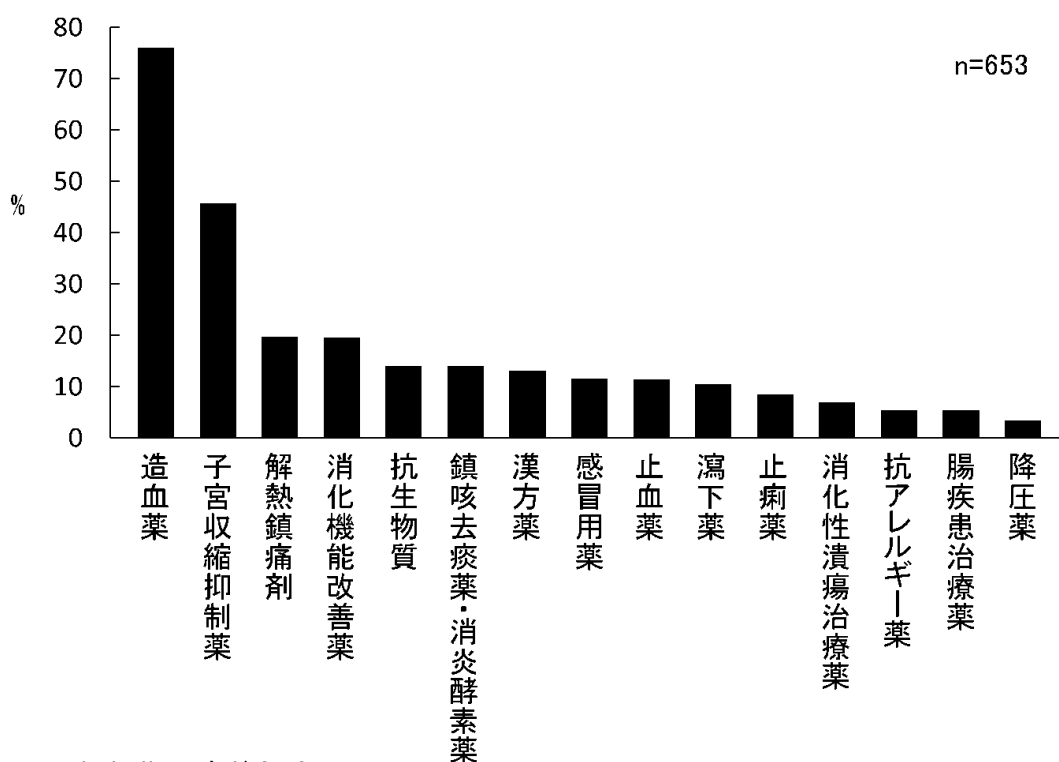


図2. 妊娠期間全体処方

## 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(曝露)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 - 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、かつ降圧薬処方が認められた割合は、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ついては、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<sup>2)</sup>。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

