

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)
分担研究報告書

B. 既存の出生コホートに基づく検討

児における医薬品使用の実態

小原 拓(研究代表者) 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

研究要旨

【背景・目的】環境省「子どもとの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」へ、児の服薬と発育との関連を検討するための追加調査として、平成 25 年 5 月から薬剤詳細調査を実施している。【方法】平成 26 年 2 月 28 日時点における薬剤詳細調査への参加状況の評価を行い、データ入力を終えている対象者について、産後 12 ヶ月時点における児の医薬品の使用状況を WHO-ATC 分類に基づいて評価した。【結果】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。児の薬剤使用についてのデータ入力を終えている対象者 260 名において、薬剤使用状況を集計した結果、産後 12 ヶ月時点で最も多く使用されている薬剤は、WHO-ATC 分類第一レベルに基づくと、呼吸器系(192 名、73.8%)であり、次いで全身用抗感染薬(139 名、53.5%)、皮膚科用薬(131 名、50.4%)、消化管と代謝作用(113 名、43.5%)の順であった。WHO-ATC 分類薬剤分類名に基づくと、カルボシステイン(158 名、60.8%)、チペピジン(110 名、42.3%)、シプロヘプタジン(92 名、35.4%)、パラセタモール(80 名、30.8%)の順であった。また、神経系に分類される薬剤の使用者は 82 名(31.5%)であり、その内、精神抑制薬に分類される薬剤は 2 名(共にジアゼパム)において使用されていた。【結論・展望】エコチル調査における児の薬剤使用状況に関する詳細調査を順調に拡大・継続した。現在、収集された薬剤使用に関する情報の電子化、および児の発育等に関する情報の収集を進めている。平成 26 年 3 月 18 日時点で、宮城ユニットセンターを通してエコチル調査へ参加した妊婦は 9,200 名を超え、本課題で実施している追加調査への更なる対象者の参加が見込まれる。本研究によって、本邦では類を見ない規模の児の薬剤使用の安全性評価のための基盤が構築され、児における薬剤使用実態の把握と安全性評価に関する薬剤疫学研究に基づく適応外使用是正のための研究が推進されることが期待される。

A. 研究目的

出生後間もない乳幼児における医薬品・サプリメント使用は、その期間の児の脳の発達に影響を及ぼす可能性がある。さらに、児における医薬品・サプリメント使用もまた、その後の精神・身体発達に影響を及ぼす可能性がある[1]。これまでに、アスピリン[2]、クロニジン[3]、グルココルチコイド[4]、ヒダントイン[5]などの服用が精神発達障害と関連している可能性が報告されている。しかしながら、児に対する医薬品使用の中には適応外使用も多く、多くの医薬品・サプリメントに関して、児における安全性に関するエビデンスの創出は困難である。乳幼児・小児における医薬品・サプリメントの使用状況については、海外のコホート研究についていくつか報告されているが[6,7]、本邦における報告は、保育園・幼稚園に通う児に関する小規模な調査のみであり[8]、児における医薬品・サプリメントの有効性・安全性などを評価する基盤も存在しない。そこで、我々は、環境要因が子どもたちの成長・発達にどのような影響を与えるのかを明らかにすることを目的とした大規模妊婦コホートである、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)』[9]において、児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。

エコチル全体調査においては、児における医薬品使用状況の詳細に関する調査は予定されていないため、我々の追加調査においては、医薬品・サプリメントの商品名、入手方法、使用期間、および使用のきっかけを把握することができるような薬剤調査票(図1)を作成し、対象者に配布することとした。

本研究の目的は、エコチル全体調査に対する追加調査として平成25年5月から開始されている児の薬剤詳細調の進捗状況の把握および、平成26年2月28日時点でデータ入力を終えている対象者における医薬品の使用状況を評価することである。

B. 研究方法

対象者

本研究対象者は、エコチル宮城ユニットセンター独自の児の薬剤に関する追加調査に参加した母児である。

薬剤調査の実施

【薬剤調査票の配布・回収】

産後12ヶ月を迎える対象者へ薬剤調査票を郵送で送付し、回答の上、郵送での回収を依頼した。

お子様の医薬品・サプリメント使用の状況について教えてください

【例1】お子様は、過去6か月間に、病院でもらったお薬や、薬局・ドラッグストア等で買ったお薬を使用したことがありますか？ 飲み薬だけでなく、塗り薬、貼り薬、点眼薬、注射薬の薬名などについてお答え下さい。

はい / いいえ

【例2】過去6か月間に使用したお薬についてそれぞれ記載して下さい。「商品・成分名」欄は薬の箱やお薬手帳の記載などを見てできるだけ詳しく書いて下さい。記載欄は用意がありますが、足りない場合は別紙に記載して、一緒に提出してもらえます。下に例が書いてあるので参考にしてください。

商品・成分名	入手方法	使用期間	使用のきっかけ
昭和薬品化工株式会社 カロナール200 アセトアミノフェン	<input type="checkbox"/> 医師の処方箋 <input type="checkbox"/> 薬局でセルフ <input type="checkbox"/> 2C・2D2D/F <input type="checkbox"/> 通販（V・F・H） <input type="checkbox"/> その他	<input type="checkbox"/> 1日のみ・稀薄 <input type="checkbox"/> 数日間 <input type="checkbox"/> 1～2週間程度 <input type="checkbox"/> 数週間以上	<input type="checkbox"/> 熱のらひて <input type="checkbox"/> 咳 <input type="checkbox"/> 薬物酔・嘔吐等 <input type="checkbox"/> 薬物・記入 <input type="checkbox"/> その他

ここから記載をお願いします。

商品・成分名	入手方法	使用期間	使用のきっかけ
	<input type="checkbox"/> 医師の処方箋 <input type="checkbox"/> 薬局でセルフ <input type="checkbox"/> 2C・2D2D/F <input type="checkbox"/> 通販（V・F・H） <input type="checkbox"/> その他	<input type="checkbox"/> 1日のみ・稀薄 <input type="checkbox"/> 数日間 <input type="checkbox"/> 1～2週間程度 <input type="checkbox"/> 数週間以上	<input type="checkbox"/> 熱のらひて <input type="checkbox"/> 咳 <input type="checkbox"/> 薬物酔・嘔吐等 <input type="checkbox"/> 薬物・記入 <input type="checkbox"/> その他
	<input type="checkbox"/> 医師の処方箋 <input type="checkbox"/> 薬局でセルフ <input type="checkbox"/> 2C・2D2D/F <input type="checkbox"/> 通販（V・F・H） <input type="checkbox"/> その他	<input type="checkbox"/> 1日のみ・稀薄 <input type="checkbox"/> 数日間 <input type="checkbox"/> 1～2週間程度 <input type="checkbox"/> 数週間以上	<input type="checkbox"/> 熱のらひて <input type="checkbox"/> 咳 <input type="checkbox"/> 薬物酔・嘔吐等 <input type="checkbox"/> 薬物・記入 <input type="checkbox"/> その他
	<input type="checkbox"/> 医師の処方箋 <input type="checkbox"/> 薬局でセルフ <input type="checkbox"/> 2C・2D2D/F <input type="checkbox"/> 通販（V・F・H） <input type="checkbox"/> その他	<input type="checkbox"/> 1日のみ・稀薄 <input type="checkbox"/> 数日間 <input type="checkbox"/> 1～2週間程度 <input type="checkbox"/> 数週間以上	<input type="checkbox"/> 熱のらひて <input type="checkbox"/> 咳 <input type="checkbox"/> 薬物酔・嘔吐等 <input type="checkbox"/> 薬物・記入 <input type="checkbox"/> その他
	<input type="checkbox"/> 医師の処方箋 <input type="checkbox"/> 薬局でセルフ <input type="checkbox"/> 2C・2D2D/F <input type="checkbox"/> 通販（V・F・H） <input type="checkbox"/> その他	<input type="checkbox"/> 1日のみ・稀薄 <input type="checkbox"/> 数日間 <input type="checkbox"/> 1～2週間程度 <input type="checkbox"/> 数週間以上	<input type="checkbox"/> 熱のらひて <input type="checkbox"/> 咳 <input type="checkbox"/> 薬物酔・嘔吐等 <input type="checkbox"/> 薬物・記入 <input type="checkbox"/> その他
	<input type="checkbox"/> 医師の処方箋 <input type="checkbox"/> 薬局でセルフ <input type="checkbox"/> 2C・2D2D/F <input type="checkbox"/> 通販（V・F・H） <input type="checkbox"/> その他	<input type="checkbox"/> 1日のみ・稀薄 <input type="checkbox"/> 数日間 <input type="checkbox"/> 1～2週間程度 <input type="checkbox"/> 数週間以上	<input type="checkbox"/> 熱のらひて <input type="checkbox"/> 咳 <input type="checkbox"/> 薬物酔・嘔吐等 <input type="checkbox"/> 薬物・記入 <input type="checkbox"/> その他
	<input type="checkbox"/> 医師の処方箋 <input type="checkbox"/> 薬局でセルフ <input type="checkbox"/> 2C・2D2D/F <input type="checkbox"/> 通販（V・F・H） <input type="checkbox"/> その他	<input type="checkbox"/> 1日のみ・稀薄 <input type="checkbox"/> 数日間 <input type="checkbox"/> 1～2週間程度 <input type="checkbox"/> 数週間以上	<input type="checkbox"/> 熱のらひて <input type="checkbox"/> 咳 <input type="checkbox"/> 薬物酔・嘔吐等 <input type="checkbox"/> 薬物・記入 <input type="checkbox"/> その他
	<input type="checkbox"/> 医師の処方箋 <input type="checkbox"/> 薬局でセルフ <input type="checkbox"/> 2C・2D2D/F <input type="checkbox"/> 通販（V・F・H） <input type="checkbox"/> その他	<input type="checkbox"/> 1日のみ・稀薄 <input type="checkbox"/> 数日間 <input type="checkbox"/> 1～2週間程度 <input type="checkbox"/> 数週間以上	<input type="checkbox"/> 熱のらひて <input type="checkbox"/> 咳 <input type="checkbox"/> 薬物酔・嘔吐等 <input type="checkbox"/> 薬物・記入 <input type="checkbox"/> その他
	<input type="checkbox"/> 医師の処方箋 <input type="checkbox"/> 薬局でセルフ <input type="checkbox"/> 2C・2D2D/F <input type="checkbox"/> 通販（V・F・H） <input type="checkbox"/> その他	<input type="checkbox"/> 1日のみ・稀薄 <input type="checkbox"/> 数日間 <input type="checkbox"/> 1～2週間程度 <input type="checkbox"/> 数週間以上	<input type="checkbox"/> 熱のらひて <input type="checkbox"/> 咳 <input type="checkbox"/> 薬物酔・嘔吐等 <input type="checkbox"/> 薬物・記入 <input type="checkbox"/> その他
	<input type="checkbox"/> 医師の処方箋 <input type="checkbox"/> 薬局でセルフ <input type="checkbox"/> 2C・2D2D/F <input type="checkbox"/> 通販（V・F・H） <input type="checkbox"/> その他	<input type="checkbox"/> 1日のみ・稀薄 <input type="checkbox"/> 数日間 <input type="checkbox"/> 1～2週間程度 <input type="checkbox"/> 数週間以上	<input type="checkbox"/> 熱のらひて <input type="checkbox"/> 咳 <input type="checkbox"/> 薬物酔・嘔吐等 <input type="checkbox"/> 薬物・記入 <input type="checkbox"/> その他
	<input type="checkbox"/> 医師の処方箋 <input type="checkbox"/> 薬局でセルフ <input type="checkbox"/> 2C・2D2D/F <input type="checkbox"/> 通販（V・F・H） <input type="checkbox"/> その他	<input type="checkbox"/> 1日のみ・稀薄 <input type="checkbox"/> 数日間 <input type="checkbox"/> 1～2週間程度 <input type="checkbox"/> 数週間以上	<input type="checkbox"/> 熱のらひて <input type="checkbox"/> 咳 <input type="checkbox"/> 薬物酔・嘔吐等 <input type="checkbox"/> 薬物・記入 <input type="checkbox"/> その他

図1. 薬剤調査票

集計

産後 12 ヶ月時点の児の医薬品使用に関する回答について、世界保健機関(WHO: World Health Organization) の医薬品統計法共同研究センター (Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) によって1976 年から発行が開始された ATC 分類 (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System): WHO-ATC 分類[10] 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。第一レベル: 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。第二レベル: 治療法メイングループによる分類で、2 個の数字で示される。第三レベル: 治療法・薬学サブグループによる分類で、1 個のアルファベットで示される。第四レベル: 化学・治療法・薬学サブグループによる分類で、1 個のアルファベットで示される。第五レベル: 化学構造サブグループによる分類で、2 個の数字で示される。集計は WHO-ATC 分類の第一レベル(A: 消化管と代謝作用、B: 血液と造血器官、C: 循環器系、D: 皮膚科用薬、G: 泌尿生殖器系と性ホルモン、H: 全身ホルモン製剤、性ホルモンとインスリンを除く、J: 全身用抗感染薬、L: 抗悪

性腫瘍薬と免疫調節薬、M:筋骨格系、N:神経系、:抗寄生虫薬、殺菌剤と防虫剤、R:呼吸器系、S:感覚器、V:その他)および、薬剤名分類それぞれに基づいて行った。

(倫理面の配慮)

薬剤詳細調査を含むエコチル調査の実施に関しては、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会および協力医療機関において承認を受けており、研究対象者に対しては十分な説明を行ったうえで同意を得ている。

C. 研究結果

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。児の薬剤使用状況についてのデータ入力を終えている対象者 260 名において、薬剤使用状況を集計した。

集計の結果、産後 12 ヶ月時点で最も多く使用されている薬剤は、WHO-ATC 分類第一レベルに基づくと、呼吸器系(192 名、73.8%)であり、次いで全身用抗感染薬(139 名、53.5%)、皮膚科用薬(131 名、50.4%)、消化管と代謝作用(113 名、43.5%)の順であった(表 1)。

表1. WHO-ATC分類第一レベル別使用頻度(n=260)

WHO-ATC分類第一レベル		n	%
記号	分類名		
R	呼吸器系	192	73.8
J	全身用抗感染薬	139	53.5
D	皮膚科用薬	131	50.4
A	消化管と代謝作用	113	43.5
N	神経系	82	31.5
B	血液と造血器官	60	23.1
S	感覚器	42	16.2
不明		41	15.8
C	循環器系	36	13.8
H	全身ホルモン製剤、性ホルモンとインスリンを除く	15	5.8
V	その他	7	2.7
M	筋骨格系	5	1.9
薬剤使用なし		2	0.8
G	泌尿生殖器系と性ホルモン	0	0.0
L	抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬	0	0.0
P	抗寄生虫薬、殺虫剤と防虫剤	0	0.0

WHO-ATC 分類薬剤分類名に基づくと、カルボシステイン(158 名、60.8%)、チペピジン(110 名、42.3%)、シプロヘブタジン(92 名、

35.4%)、パラセタモール(80 名、30.8%)の順であった(表 2)。

表2. WHO-ATC分類 日本語記名別使用頻度 (n=260)

薬剤名	n	%	薬剤名	n	%
カルボシステイン	158	60.8	三価鉄：経口製剤	4	1.5
チペピジン	110	42.3	他の止痒薬	4	1.5
シプロヘブタジン	92	35.4	イブプロフェン	3	1.2
パラセタモール	80	30.8	エノキソロン	3	1.2
メキタジン	67	25.8	オキサトミド	3	1.2
乳酸菌	66	25.4	コデイン	3	1.2
止瀉微生物	64	24.6	ピサコジル	3	1.2
トラネキサム酸	55	21.2	ビホナゾール	3	1.2
アモキシシリン	53	20.4	ロメフロキサシン	3	1.2
ブロカテロール	51	19.6	抗生物質	3	1.2
ジメメルファン	44	16.9	洗浄液を含む溶媒と希釈液	3	1.2
他の皮膚軟化薬と保護薬	43	16.5	アルファカルシドール	2	0.8
薬剤名不明	41	15.8	エピナスチン	2	0.8
ベタメタゾン+抗生物質	35	13.5	クレマスチン	2	0.8
クラリスロマイシン	32	12.3	クロトリマゾール	2	0.8
オルガノヘパリノイド	31	11.9	ジアゼパム	2	0.8
ヒドロコルチゾン	31	11.9	ジフルコルトロン	2	0.8
酪酸ヒドロコルチゾン	31	11.9	スプロフェン	2	0.8
クロベタゾン	27	10.4	セファレキシム	2	0.8
ツロブテロール	26	10.0	セフメノキシム	2	0.8
برانルカスト	26	10.0	トリアムシノロン	2	0.8
エリスロマイシン	25	9.6	パラセタモールの精神安定薬を除く組み	2	0.8
ゲンタマイシン	25	9.6	ピオチン	2	0.8
亜鉛製剤	24	9.2	フジジン酸	2	0.8
セフトレム	23	8.8	ポビドンヨード	2	0.8
ケトチフェン	22	8.5	リゾチーム	2	0.8
他の腸内吸着薬	22	8.5	レボカルニチン	2	0.8
セフジニル	20	7.7	他の抗アレルギー薬	2	0.8
デキサメタゾン	20	7.7	他の治療製剤	2	0.8
クロルフェナミン	19	7.3	炭水化物	2	0.8
セフカペン	19	7.3	乳酸カルシウム	2	0.8
アンブロキシール	18	6.9	乳酸菌の組み合わせ	2	0.8
ホスホマイシン	18	6.9	薬剤使用なし	2	0.8
ブレドニゾロン	15	5.8	アジスロマイシン	1	0.4
ベクロメタゾン	15	5.8	アモキシシリン+酵素阻害薬	1	0.4
ベタメタゾン	13	5.0	アルブロスタジル	1	0.4
ジフェンヒドラミン	10	3.8	オセルタミビル	1	0.4
チラクターゼ	9	3.5	オロパタジン	1	0.4
ペラドンナ総アルカロイド	9	3.5	カルババネム系	1	0.4
レボフロキサシン	9	3.5	カルバマゼピン	1	0.4
セファクロル	8	3.1	カルバミド	1	0.4
酵素製剤	8	3.1	クエン酸第二鉄ナトリウム	1	0.4
グアiazレン	7	2.7	クロラムフェニコール	1	0.4
ケトコナゾール	7	2.7	ジョサマイシン	1	0.4
ドンペリドン	7	2.7	スルファジアジン銀	1	0.4
フルオロメトロン	7	2.7	スルファメトキサゾール+トリメトプリム	1	0.4
他のベータラクタム系抗菌薬	7	2.7	セフォタキシム	1	0.4
第三世代セファロスポリン系	7	2.7	セフロキサジン	1	0.4
アムクロビル	6	2.3	セロトニン受容体に作用する薬剤	1	0.4
イミダゾールとトリアゾール誘導体	6	2.3	デキストロメトルファン	1	0.4
ジフルブレドナート	6	2.3	ナファゾリン	1	0.4
ミノサイクリン	6	2.3	バシトラシン	1	0.4
メチルブレドニゾロン+抗感染薬	6	2.3	フェノバルビタール	1	0.4
他の抗感染薬	6	2.3	ブテナフィン	1	0.4
セフボドキシム	5	1.9	ブロムヘキシム	1	0.4
ピコスルファートナトリウム	5	1.9	モンテルカスト	1	0.4
アルクロメタゾン	4	1.5	レボカバステチン	1	0.4
オフロキサシン	4	1.5	レボチロキシナトリウム	1	0.4
サリチル酸	4	1.5	酸化マグネシウム	1	0.4
さ瘡治療用抗感染薬	4	1.5	他の全身性抗ヒスタミン薬	1	0.4
フルオロキノロン類	4	1.5	他の全身性閉塞性気道疾患薬	1	0.4
ラクツロース	4	1.5	他の皮膚用薬	1	0.4
塩酸ロメフロキサシン液	4	1.5			

なお、対象児の使用薬剤の種類数の平均は 107 名 (41.2%)、6～10 種類が 104 名 (40.0%) であり、1～5 種類が 107 名 (41.2%) であった (図 1)。

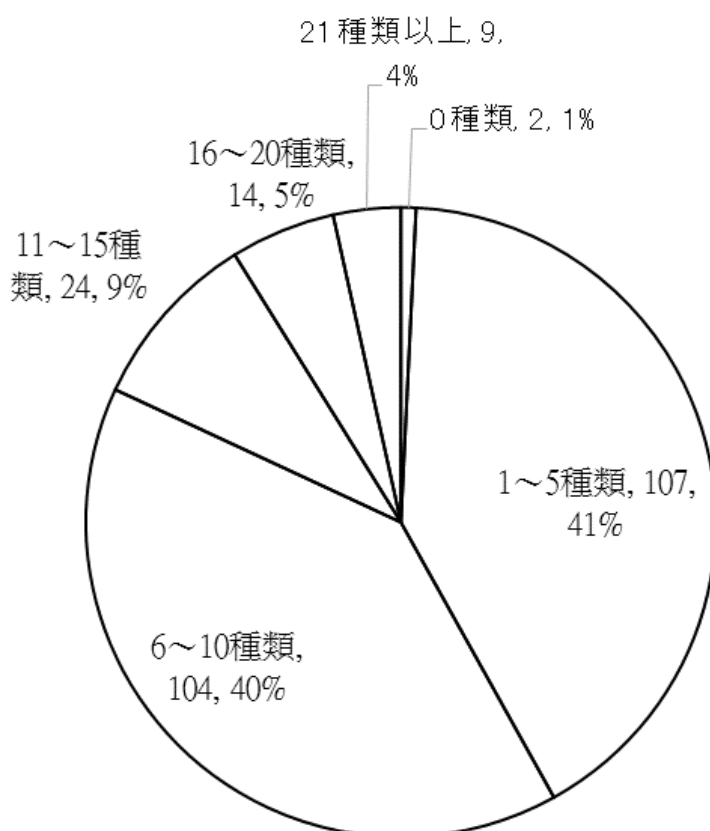


図1. 使用薬剤の種類数の内訳 (n=260)

また、神経系に分類される薬剤の使用者は 82 名 (31.5%) に分類される薬剤は 2 名 (共にジアゼパム)

表3. 神経系薬剤中のWHO-ATC分類_薬剤名別使用頻度 (n=86)

薬剤名	n	%
パラセタモール	80	93.0
ジアゼパム	2	2.3
パラセタモールの精神安定薬を除く組み合わせ	2	2.3
カルバマゼピン	1	1.2
フェノバルビタール	1	1.2

82 名 (31.5%) であり、その内、精神抑制薬 2 名 (共にジアゼパム) において使用されていた (表 3)。

D. 考察

本調査の結果、エコチル調査における児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。

現在、収集された薬剤使用に関する情報の電子化、および児の発達・発育等に関する情報の収集を進めている。

E. 結論

平成 26 年 3 月 18 日時点で、宮城ユニットセンターを通してエコチル調査へ参加した妊婦は 9,200 名を超えており、本研究課題で実施している追加調査への更なる対象者の参加が見込まれる。本研究によって、本邦では類を見ない規模の児の薬剤使用における安全性評価のための基盤が構築され、小児における精神疾患治療薬の使用実態の把握と安全性評価に関する薬剤疫学研究に基づく適応外使用是正のための研究が推進されることが期待される。

参考文献

1. Dobbing J. Vulnerable periods in developing brain. In Brain behaviour and iron in the infant diet ed Dobbing J. London: Springer-Verlag. 1990; 43-57.
2. Streisguth AB, et al. Aspirin and acetaminophen use by pregnant women and subsequent IQ and attention decrements. *Teratology* 1987; 35:211-219.
3. Huisjes HJ, et al. Is clonidine a behavioural teratogen in the human? *Early Human Development* 1986; 14:43-48.
4. Benesova O, et al. Perinatal treatment with glucocorticoids and the risk of maldevelopment of the brain. *Neuropharmacology* 1989; 28:89-97.
5. Hanson JW, et al. Risks to the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants, with emphasis on the fetal hydantoin syndrome. *J Pediatr* 1976; 89:662-668.
6. Headley J, et al. Medication administered to children from 0 to 7.5 years in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Eur J Clin Pharmacol.* 2007; 63:189-195.
7. Vernacchio L, et al. Medication use among children <12 years of age in the United States: results from the Slone Survey. *Pediatrics.* 2009; 124:446-454.
8. Sato Y, et al. Use of Dietary Supplements among Preschool Children in Japan. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2009; 55:317-325.
9. 環境省『子どもの健康と環境に関する全国調査』ホームページ (<http://www.env.go.jp/chemi/ceh/>)

10. WHO Collaborating Centre for drug
Statistics Methodology.
<http://www.whocc.no/>.

F. 研究発表

1. 論文発表

1. なし

2. 学会発表

1. 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