

平成 31 年 3 月 18 日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科
東北大学東北メディカル・メガバンク機構
東北大学病院

妊婦に対する抗てんかん薬処方についての啓発と改善を
- リスクを考慮した薬剤・用量選択が必要 -

【発表のポイント】

- 日本の大規模レセプト^{注1}データベースを用いて、妊娠前、妊娠中および出産後の抗てんかん薬処方状況を評価した。
- 妊婦に対する処方が、必ずしもてんかん診療ガイドラインで推奨されている処方に沿って行われているわけではないことが明らかになった。
- 妊娠の可能性がある女性に抗てんかん薬を使用する際の薬剤・用量選択等に関するより一層の啓発が必要。

【研究概要】

東北大学東北メディカル・メガバンク機構の小原拓准教授と同病院薬剤部の眞野成康教授らのグループは、東北大学大学院医学系研究科てんかん学分野（中里信和教授）、同産科学婦人科学分野（八重樫伸生教授）、同分子疫学分野（栗山進一教授）、明治薬科大学公衆衛生・疫学研究室（赤沢学教授）、京都大学大学院医学研究科健康情報学分野（池田靖子医師）らとの共同研究により、日本における妊娠前、妊娠中および出産後の抗てんかん薬処方状況を報告しました。

株式会社 JMDC が保有する大規模レセプトデータベースを用いて 2005 年～2016 年の処方状況を評価した結果、①抗てんかん薬の処方割合は妊娠初期および中期に減少すること、②バルプロ酸の処方が最も多いこと、③妊娠初期においても 600 mg/日以上バルプロ酸の処方が認められることを明らかにしました。

てんかん診療ガイドライン 2018 では、妊娠前からリスクの少ない薬剤を選択し、発作抑制のための適切な用量調整を行うことが推奨されています。特に、他剤より先天異常発現率が高いと考えられる高用量のバルプロ酸の投与はなるべく避け、投与が必要な場合、服用量は 600 mg/日以下を目指すことが述べられています。本研究から明らかになった状況は必ずしもガイドラインと整合しておらず、妊娠の可能性がある女性に抗てんかん薬を使用する際、薬剤・用量選択等に関して医療関係者に対するより一層の啓発が必要です。

本研究成果は、2019 年 3 月 10 日に Pharmacoeconomics and Drug Safety 誌電子版に掲載されました。

本研究は、厚生労働省科学研究費補助金、てんかん治療研究振興財団研究助成金および日本二分脊椎・水頭症研究振興財団研究助成金の支援を受けて行われました。

【研究内容】

妊娠中の抗てんかん薬服用による出生児の先天異常発現リスクは単剤服用時よりも多剤併用で高くなり、併用する薬剤の種類によってもリスクの程度は異なります。また、一部の抗てんかん薬については、用量依存的な先天異常発現率の増加が報告されています。そのため、日本神経学会によるてんかん診療ガイドライン 2018 では、(1) 単剤投与を原則とし、(2) 投与量は必要最低限にすること、(3) できるだけ先天異常発現リスクの小さい抗てんかん薬を選択すること、などが推奨されています (図 1)。しかし、日本における妊娠前、妊娠中および出産後の抗てんかん薬使用の大規模データに基づくエビデンスは無いことから、株式会社 JMDC が保有する大規模レセプトデータベースを用いて処方状況を評価しました。

妊娠開始日・出産日が推定可能であり、妊娠前 180 日～出産後 180 日の期間、同一の健康保険組合に在籍していた母親 33,941 名中 225 名 (10,000 名あたり 66 名) に抗てんかん薬の処方が認められました (表 1)。抗てんかん薬の処方割合は妊娠初期および中期に減少し、後期から増加しました (図 2)。最も多く処方が認められた抗てんかん薬はバルプロ酸 (10,000 名あたり 29 名) であり、続いてクロナゼパム、ラモトリギン、カルバマゼピンの順でした (表 1)。妊娠初期にバルプロ酸の処方が認められた 49 名中 9 名 (18.4%) について、その用量は 600 mg/日以上でした (図 3)。

本研究により、日本において妊娠前から妊娠を考慮した薬剤・用量選択が一部行われていない可能性が示唆されました。妊娠の可能性のある女性に抗てんかん薬を使用する際、薬剤・用量選択等に関して医師に対するより一層の啓発が必要と考えられます。

【用語説明】

注1. レセプト：診療報酬請求明細書の通称。保険診療において、医療機関が医療費の保険負担分の支払いを公的機関に請求するために発行する。医療機関における診療報酬明細書や薬局における調剤報酬明細書。

妊娠の可能性のある女性には、より注意深い治療計画が必要



1. 単剤投与が原則
2. 投与量は必要最低限にする
3. できるだけ催奇形性の少ない抗てんかん薬を使用する
(てんかん診療ガイドライン2018より)

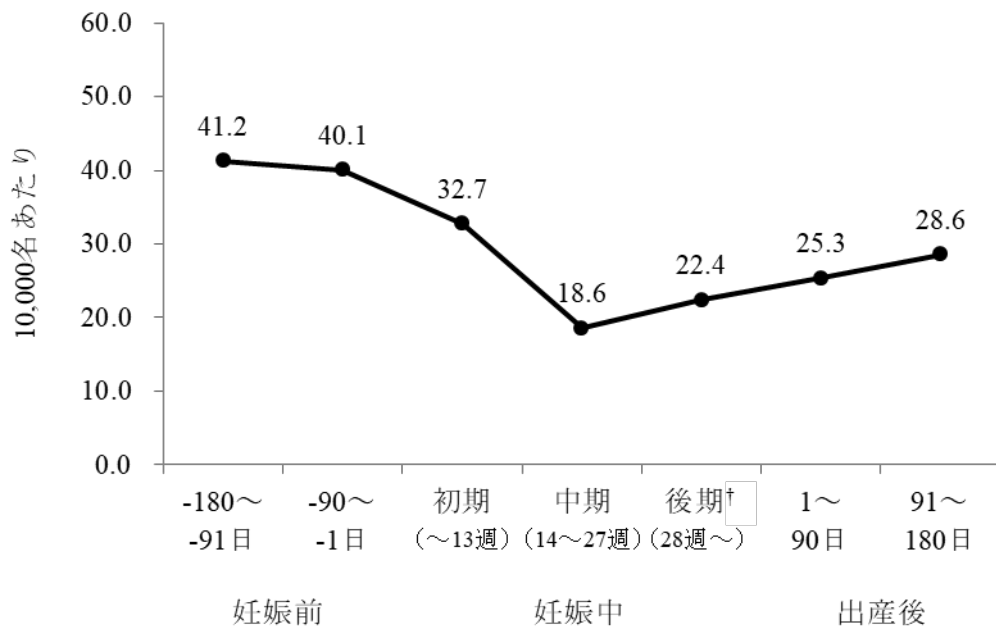
図 1. 妊娠・出産時における抗てんかん薬使用の留意点

表 1. 妊娠前 180 日～出産後 180 日の期間の抗てんかん薬処方

投与経路／一般名	全期間 [†]		妊娠前 180 日		妊娠中		出産後 180 日	
	n	10,000 名あたり	n	10,000 名あたり	n	10,000 名あたり	n	10,000 名あたり
Total	225	(66)	164	(48)	135	(40)	110	(32)
経口								
バルプロ酸	98	(29)	75	(22)	52	(15)	44	(13)
クロナゼパム	64	(19)	43	(13)	32	(9)	26	(8)
ラモトリギン	33	(10)	26	(8)	23	(7)	16	(5)
カルバマゼピン	26	(8)	21	(6)	16	(5)	14	(4)
フェノバルビタール	18	(5)	14	(4)	14	(4)	16	(5)
レベチラセタム	13	(4)	9	(3)	11	(3)	10	(3)
トピラマート	6	(2)	5	(1)	4	(1)	2	(1)
アセタゾラミド	5	(1)	3	(1)	1	(0)	1	(0)
注射								
フェノバルビタール	9	(3)	2	(1)	6	(2)	1	(0)

5 例以上に処方された薬剤を示す。

[†]全期間 = 妊娠前 180 日～出産後 180 日の期間



†後期に到達した 33,836 名の処方割合

図 2. 妊娠前 180 日～出産後 180 日の期間の抗てんかん薬処方割合の推移

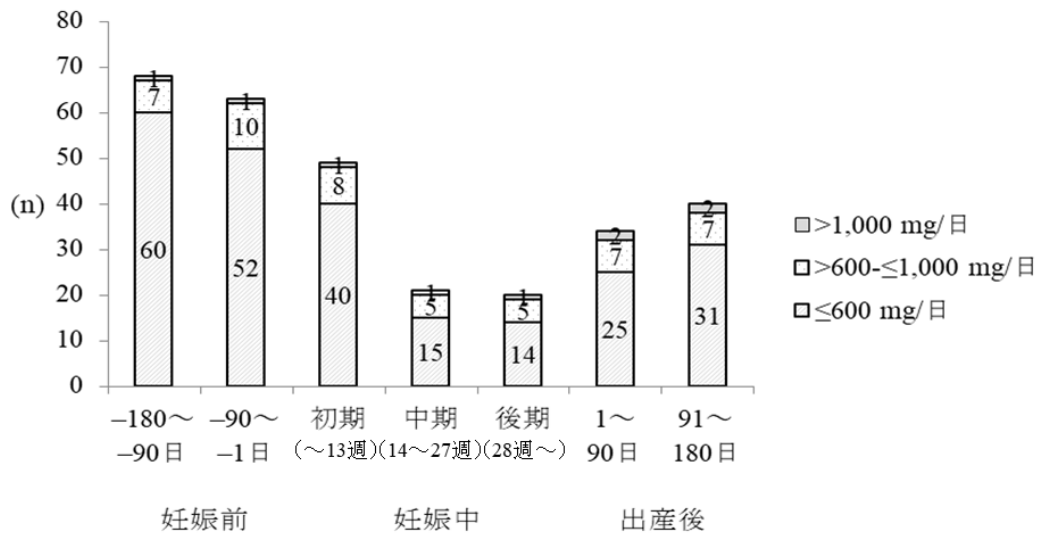


図 3. バルプロ酸の 1 日あたりの最大処方用量

【論文題目】

(英語)

Title: Examination of the prescription of antiepileptic drugs to prenatal and postpartum women in Japan from a health administrative database

Authors: Tomofumi Ishikawa, Taku Obara, Kazutaka Jin, Hidekazu Nishigori, Keiko Miyakoda, Masato Suzuka, Yasuko Ikeda-Sakai, Manabu Akazawa, Nobukazu Nakasato, Nobuo Yaegashi, Shinichi Kuriyama, Nariyasu Mano

Journal: Pharmacoepidemiology and Drug Safety

DOI:: 10.1002/pds.4749

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

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
大学院医学系研究科環境遺伝医学総合研究センター分子疫学分野
東北大学病院薬剤部
准教授 小原 拓
電話番号: 022-717-7528
Eメール: obara-t@hosp.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室
電話番号: 022-717-7891
FAX 番号: 022-717-8187
Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp