

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09746

研究課題名（和文）妊婦の医薬品使用と児の先天奇形発症に関連する環境・遺伝要因の解明

研究課題名（英文）Maternal use of pharmaceuticals during pregnancy and congenital malformations in offspring.

研究代表者

西郡 秀和（Nishigori, Hidekazu）

福島県立医科大学・公私立大学の部局等・教授

研究者番号：40453310

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：妊婦の医薬品使用と児の発達に関して、大規模レセプトデータベースを用いて検討を行った。各妊婦の妊娠開始日および出産日は、我々が構築したアルゴリズムおよび児の出生年月を用いた。レセプトデータベースに登録されている3万人以上の妊婦を対象とした。ドンペリドンを含む消化管運動改善薬の妊娠初期の処方、アムロジピンやメチルドパを含む降圧薬の妊娠初期の処方、免疫抑制剤であるカルシニューリン阻害薬の妊娠期の処方と、児のmajor congenital malformationとの関連は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本の大規模レセプトデータベースを用いて、我々が構築したアルゴリズムにより妊娠期間を推定し、妊婦における医薬品処方と児のmajor congenital malformationとの関連を検討した。妊婦の医薬品使用による先天奇形発症の感受性は、日本人と欧米では異なる可能性が指摘されていることから、本邦独自の検証が大切である。したがって、本研究は、本邦独自の妊婦に対する医薬品選択の根拠の創出に向けて、その検証方法も含めて貴重な知見を示した。

研究成果の概要（英文）：We used a large administrative claim database to examine the use of pharmaceuticals by pregnant women and the development of their offspring. The dates of pregnancy onset and delivery were estimated using the developed algorithms. More than 30,000 pregnant women were registered in the administrative claim database. We found no significant association between the major congenital malformations of the offspring and (1) early pregnancy prescriptions of propulsive with domperidone, (2) early pregnancy prescriptions of antihypertensive agents including amlodipine and methyldopa, and (3) early pregnancy prescriptions of calcineurin inhibitors, which are immunosuppressive drugs.

研究分野：発達環境医学

キーワード：妊婦の医薬品使用 先天奇形

## 1. 研究開始当初の背景

海外では、妊婦コホートや、レセプト・電子カルテ等多くの基盤が存在し、妊婦における医薬品使用の安全性評価に広く利用されている (Daw JR, et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2011)。しかし、本邦ではその基盤が存在しなかったために、妊婦の医薬品使用と児の発達に関する安全性に関するエビデンスは皆無に近い。そのため、本邦の医薬品添付文書においても、その安全性が検討されていないことを理由に「禁忌」とされている医薬品が多い。加えて、妊婦の医薬品使用と児の先天奇形リスクという非常にセンシティブな問題があり、妊婦だけでなく医療従事者でもリスクが過大に評価・認識され、妊娠希望の断念や中絶等につながっている現実がある。我々は、妊婦の医薬品使用による先天奇形発症の感受性が、日本人と欧米では異なる可能性を報告した (Nishigori H, et al. Congenit Anom (Kyoto) 2018, 2017)。したがって、本邦独自の、妊婦の医薬品使用と先天奇形リスクの関連の解明が重要であり、これらの情報に基づいた妊娠中の医薬品選択の根拠の創出が期待されている。

## 2. 研究の目的

- (1) **妊娠初期の消化管運動改善薬処方と児の大奇形との関連：**  
悪心・嘔吐は妊娠中に高い割合で認められる症状の一つであり、その重症度・症状に応じて消化管運動改善薬の使用が考慮される。ドンペリドンは非臨床試験における催奇形作用の報告に基づき、その添付文書において妊婦に対する使用は禁忌である。本研究の目的は、特にドンペリドンに着目し、妊娠初期の消化管運動改善薬使用と児の major congenital malformations (MCM) との関連を評価する。
- (2) **周産期における免疫抑制剤であるカルシニューリン阻害薬の処方状況と出生児に対する安全性の評価；**  
2017年にカルシニューリン阻害薬 (CNI) の添付文書が改訂され、妊婦に対する禁忌が解除されたが、その根拠は海外からの既存の報告である。また、タクロリムス (TAC) 服用妊婦から出生した児において臍帯血中濃度が治療域にまで至り、腎障害をきたした例が報告された (Clin Kidney J. 13: 123-124, 2020)。本研究の目的は、日本の妊婦への CNI 処方状況の調査および出生児に対する安全性を評価する。
- (3) **アムロジピンおよびメチルドパを含む高血圧治療薬の妊娠初期投与による催奇形性のリスク；**  
日本ではメチルドパとアムロジピンが妊娠初期に比較的頻繁に処方されているが、高血圧治療薬の催奇形性リスクに関する確固たる結論は得られていない。本研究の目的は、アムロジピンおよびメチルドパを含む抗高血圧薬の妊娠第1三分期投与による催奇形性リスクを評価する。
- (4) **エコチル調査 (子どもの健康と環境に関する全国調査) の追加調査による妊婦の医薬品使用を実態調査；**  
エコチル調査では、妊婦の医薬品調査が行われているが、医薬品名や使用量など詳細な調査が行われていない。したがって、独自に追加調査を実施する。
- (5) **大規模レセプトデータベースを用いた妊娠前、妊娠中および出産後の向精神薬・抗うつ薬処方状況の評価；**  
周産期のうつ病と早産、出産時低体重、周産期死亡や児の行動障害、感情障害等との関連が報告されており、重症度やリスクベネフィットを考慮して向精神薬・抗うつ薬による治療が行われる。日本の周産期における向精神薬・抗うつ薬処方状況は明らかではないことから、その評価により周産期における薬の適正使用の推進が期待できる。日本の大規模レセプトデータを用いて、妊娠前、妊娠中および出産後の向精神薬・抗うつ薬処方状況の評価する。

### 3. 研究の方法

- (1) 株式会社 JMDC の保有する 2005 年 1 月～2016 年 8 月の期間の大規模レセプトデータベースを用いた。我々の先行研究 (Pharmacoepidemiol Drug Saf 27: 751-762, 2018) において構築したアルゴリズムに基づき妊娠開始日および出産日が推定可能であった母親のうち、妊娠前 3 か月～出産日の期間、同一の健康保険組合に在籍し、かつ児の出生後 1 年間のデータが利用可能な母親を対象とした。アウトカムである児の major congenital malformations (MCM) は ICD-10 コードに基づき定義した。妊娠初期に消化管運動改善薬の処方が認められた母親 (消化管運動改善薬群) と、消化管運動改善薬の処方が認められなかった母親 (非曝露群) を比較した。次に、同様の方法で妊娠初期にドンペリドンの処方が認められた母親 (ドンペリドン群) と他の消化管運動改善薬が認められた母親 (他剤群) を比較した。
- (2) 株式会社 JMDC の保有する 2005 年 1 月～2016 年 8 月の期間のレセプトデータベースを基に検討を行った。児と連結可能であり、妊娠前 180 日～出産後 180 日の期間同じ健康保険組合に在籍していた母親を対象とした。各妊婦の妊娠開始日および出産日は、我々の先行研究で構築したアルゴリズムおよび児の出生年月を用いた。まず、妊娠前 180 日～出産後 180 日のカルシニューリン阻害薬 (CNI) の処方状況を調査した。また、妊娠中に CNI が処方された母親を対象として、児に出生 1 年後までに付与された MCM やその他の病名を抽出し、児への安全性について評価した。
- (3) 株式会社 JMDC の保有する 2010 年から 2019 年の期間のレセプトデータベースを基に検討を行った。その間に出生した女性 91,390 人を対象に、妊娠中の降圧剤処方率を記載した。降圧剤処方の時間推移は、出産時の母体年齢で調整した多変量ロジスティック回帰モデルを用いて評価した。妊娠第 1 三分期に高血圧性疾患と診断された女性 1,185 人を対象に、妊娠第 1 三分期の降圧剤使用による催奇形性リスクを評価した。アムロジピンおよびメチルドパの妊娠第 1 三分期使用による催奇形性リスクは、妊娠第 1 三分期に降圧剤を処方された女性 178 人で評価した。ロジスティック回帰分析により、MCM 全体のオッズ比 (OR) とそれに対応する 95% 信頼区間 (CI) を推定した。結果は、複数の交絡因子で調整した分析について示した。
- (4) エコチル調査 (子どもの健康と環境に関する全国調査) で、宮城ユニットセンターの追加調査として妊婦の薬品使用を調査した。
- (5) 株式会社 JMDC の保有する 2005 年 1 月～2016 年 8 月の期間のレセプトデータベースを基に検討を行った。妊娠前 180 日～出産後 180 日の期間同じ健康保険組合に在籍していた女性を対象とした。各妊婦の妊娠開始日および出産日は、我々の先行研究で構築したアルゴリズムおよび児の出生年月を用いた。

### 4. 研究成果

- (1) 38,270 人の妊婦が本調査の対象となった。妊娠初期に消化管運動改善薬の処方が認められた女性は 3,197 人 (8.4%) であり、ドンペリドンの処方は 371 人 (1.0%) に認められた。major congenital malformations (MCM) の診断を有する児の母親は、消化管運動改善薬群で 178 人 (5.6%)、非曝露群で 1,863 人 (5.3%) であった。消化管運動改善薬群の非曝露群に対する児の MCM の粗オッズ比は 1.051 (95% 信頼区間 0.897-1.231)、調整オッズ比は 1.030 (同 0.843-1.257) であった。続いて、ドンペリドンと他の消化管運動改善薬の両方が妊娠初期に処方された女性を除き、ドンペリドン群 253 人と他剤群 2,836 人を比較した結果、ドンペリドン群の他剤群に対する児の MCM の粗オッズ比は 0.668 (同 0.348-1.282)、調整オッズ比は 0.724 (同 0.363-1.447) であった。ドンペリドンを含む消化管運動改善薬の妊娠初期の処方と児の MCM との関連は認められなかった。
- (2) 33,941 人の妊婦が本調査の対象となった。妊娠前 180 日～出産後 180 日の期間内に 1 回以上のカルシニューリン阻害薬 (CNI) 処方が認められたのは 15 人であった。妊娠前 180 日、妊娠中および出産後 180 日の CNI 処方患者はそれぞれ 10 人、6 人および 10 人であった。妊娠中にタクロリムス (TAC) 処方が認められた 4 人中 3 人が早産となり、2 人が新生児呼吸窮迫症候群 (IRDS) を呈した。妊娠期間の最も短い症例 (30 週 1 日) は妊娠中を通して TAC 3 mg/日の処方が認められるとともに、妊娠初期にワルファリンの処方が認められ、児に動脈管開存 (PDA) の病名が付与されていた。一方、妊娠中にシクロスポリンが処方された 2 人はいずれも妊娠初期までに処方が中止され、妊娠中期および末期には処方が認められなかった。本研究では既報 (Rheumatology 56: 561-569, 2017, Pharmacy 5: 21, 2017) と同様に、妊娠後の CNI 処方割合低下が認められた。CNI の添

付文書改訂に伴い、今後妊婦に対する処方数の増加が見込まれる。本研究では妊娠中に TAC 処方を受けた母親において高い早産割合が認められた。CNI 処方の影響を否定することはできないが、既報の結果を考慮すると自己免疫疾患や臓器移植の既往が妊娠期間の短縮により大きく影響し、その結果、IRDS および PDA の発症につながった可能性が考えられる。レセプトデータを用いた本研究においては、妊娠中の CNI の使用が原因と考えられる先天異常は認められなかった。

- (3) 降圧剤は妊娠第 1 三分期には 278 人 (0.30%) の妊婦に処方された。処方率はメチルドパ (0.13%) が最も高く、次いでアムロジピン (0.06%)、経口ヒドラジン (0.03%)、ニフェジピン (0.02%) であった。全妊娠期間の検討では、降圧剤は 2,955 人 (3.23%) の妊婦に処方された。妊娠中の経口降圧薬の処方頻度はニフェジピン (0.99%) が最も高く、年間有病率は有意に増加し ( $P < 0.0001$ )、メチルドパ (0.78%)、ヒドラジン (0.34%)、フロセミド (0.14%) がこれに続いた。注射用降圧剤ではニカルジピン (0.83%) が最も多く処方され、年間有病率が有意に上昇し ( $P < 0.0001$ )、次いでフロセミド (0.42%)、ニトログリセリン (0.26%)、ヒドラジン (0.20%) が妊娠期間中であつた。いずれかの降圧薬の妊娠第 1 三分期処方における major congenital malformations (MCM) の調整オッズ比は 1.096 (95%CI、0.612-1.964) であった。アムロジピンおよびメチルドパの妊娠第 1 三分期処方における MCM の調整オッズ比は、それぞれ 1.161 (95%CI、0.347-3.882) および 0.937 (0.313-2.809) であった。結論として、アムロジピンやメチルドパを含む降圧薬の妊娠第 1 三分期投与は、児の MCM リスクと関連しなかった。
- (4) エコチル調査 (子どもの健康と環境に関する全国調査) で、追加調査の薬剤質問票に回答した母児組は 3634 組であった。抗リウマチ薬に着目すると母親 11 人が妊娠中に使用していた。出産児のうち 1 人が MCM を有した。
- (5) 児と連結が可能であり、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 人を評価対象とした。出産時の平均年齢は 32.3 歳 (標準偏差: 4.5)、平均妊娠期間は 270.1 日 (標準偏差: 13.5) であった。
- レセプトに基づき、出産日以前に 111 人 (10,000 人あたり 33 人) が双極性感情障害 (ICD-10 コード F31)、729 人 (10,000 人あたり 215 人) がうつ病エピソード (同 F32)、830 人 (10,000 人あたり 245 人) がその他の不安障害 (同 F41) の診断を受けていた。
  - 33,941 人に 11,288 の抗うつ薬の処方記録が認められた。妊娠前 180 日～出産後 180 日の間に、33,941 人中 451 人 (10,000 人あたり 133 人) に少なくとも 1 回抗うつ薬の処方が認められた ( )。
  - 抗うつ薬処方割合は、妊娠前と比較して妊娠初期および中期に減少し、出産後に増加した。
  - 妊娠前 180 日～出産後 180 日に最も多く処方されていた薬剤クラスは選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI、10,000 人あたり 105 人) であり、続いて三環系抗うつ薬 (TCA) /non-TCA (10,000 人あたり 30 人) の順であった。
  - 妊娠前 180 日に抗うつ薬が処方された 339 人中 151 人 (44.5%) は妊娠中に抗うつ薬処方を中止した。
  - 妊娠前 180 日～出産後 180 日の期間に最も多く処方が認められた SSRI はセルトラリン (145 人、10,000 人あたり 43 人) であり、続いてパロキセチンの順であった。処方割合の年次推移を評価した結果、パロキセチン (trend  $P < 0.0001$ ) およびフルボキサミン (trend  $P = 0.0227$ ) の処方割合の有意な減少、ならびにエスシタロプラム (trend  $P < 0.0001$ ) の処方割合の有意な増加が認められた。
  - 妊娠初期にパロキセチンの処方が認められた 57 人中 13 人 (22.8%) の最大処方用量は 25 mg/日より高かった。
  - 本研究は、日本の大規模 administrative database を用い、構築したアルゴリズムにより妊娠期間を推定し、妊婦における抗うつ薬処方状況を評価した初めての研究である。
  - 様々な抗うつ薬が、妊娠前、妊娠中および出産後の様々な時期に処方されている実態が明らかになった。抗うつ薬の処方割合は妊娠初期および中期に減少しており、妊娠に気づいて抗うつ薬による治療を中止している可能性も示唆された。抗うつ薬による治療が必要な妊娠可能年齢の女性に対しては、胎児毒性や未治療によるうつ病の再発リスク等、抗うつ薬のリスクベネフィットを考慮し、妊娠前から適切な抗うつ薬を選択することが望ましい。

表 向精神薬・抗うつ薬を処方された妊産褥婦

妊産褥婦 33,941人対象	妊娠判明前 180日以内	妊娠 第1三分期	妊娠 第2三分期	妊娠 第3三分期	妊娠期 いずれか	産褥期 180日以内
処方された人数(%)						
抗うつ薬(経口薬)全体	339 ( 1.00 )	229 ( 0.71 )	89 ( 0.26 )	74 ( 0.22 )	241 ( 0.71 )	212 ( 0.62 )
SSRIs	263 ( 0.77 )	174 ( 0.55 )	65 ( 0.19 )	57 ( 0.17 )	188 ( 0.55 )	161 ( 0.47 )
エスタロプラム	26 ( 0.08 )	16 ( 0.05 )	4 ( 0.01 )	4 ( 0.01 )	18 ( 0.05 )	32 ( 0.09 )
フルボキサミン	70 ( 0.21 )	49 ( 0.14 )	21 ( 0.06 )	19 ( 0.06 )	51 ( 0.15 )	32 ( 0.09 )
パロキセチン	84 ( 0.25 )	58 ( 0.17 )	20 ( 0.06 )	17 ( 0.05 )	59 ( 0.17 )	46 ( 0.14 )
セルトラリン	105 ( 0.31 )	58 ( 0.17 )	21 ( 0.06 )	19 ( 0.06 )	68 ( 0.20 )	62 ( 0.18 )
SNRIs	32 ( 0.09 )	20 ( 0.06 )	8 ( 0.02 )	8 ( 0.02 )	21 ( 0.06 )	26 ( 0.08 )
デュロキセチン	26 ( 0.08 )	18 ( 0.05 )	5 ( 0.01 )	6 ( 0.02 )	19 ( 0.06 )	21 ( 0.06 )
ミルナシプラン	7 ( 0.02 )	4 ( 0.01 )	3 ( 0.01 )	2 ( 0.01 )	4 ( 0.01 )	5 ( 0.01 )
NaSSAs	29 ( 0.09 )	14 ( 0.04 )	3 ( 0.01 )	3 ( 0.01 )	15 ( 0.04 )	25 ( 0.07 )
ミルタザピン	29 ( 0.09 )	14 ( 0.04 )	3 ( 0.01 )	3 ( 0.01 )	15 ( 0.04 )	25 ( 0.07 )
TCAs/non-TCAs	97 ( 0.22 )	46 ( 0.14 )	22 ( 0.06 )	14 ( 0.04 )	54 ( 0.16 )	33 ( 0.10 )
アミトリプチリン	12 ( 0.04 )	5 ( 0.01 )	2 ( 0.01 )		6 ( 0.02 )	4 ( 0.01 )
アモキサピン	13 ( 0.04 )	7 ( 0.02 )	2 ( 0.01 )	2 ( 0.01 )	9 ( 0.03 )	10 ( 0.03 )
クロミプラミン	10 ( 0.03 )	8 ( 0.02 )	4 ( 0.01 )	1 ( 0.00 )	9 ( 0.03 )	2 ( 0.01 )
ドスレピン	1 ( 0.00 )					
イミプラミン	5 ( 0.01 )	4 ( 0.01 )	1 ( 0.00 )		4 ( 0.01 )	1 ( 0.00 )
ロフェプラミン	1 ( 0.00 )	1 ( 0.00 )	1 ( 0.00 )	1 ( 0.00 )	1 ( 0.00 )	1 ( 0.00 )
マプロチリン	6 ( 0.02 )	5 ( 0.01 )	2 ( 0.01 )	2 ( 0.01 )	6 ( 0.02 )	3 ( 0.01 )
ミアンセリン	7 ( 0.02 )	7 ( 0.02 )	3 ( 0.01 )	2 ( 0.01 )	8 ( 0.02 )	4 ( 0.01 )
ノルトリプチリン	4 ( 0.01 )	2 ( 0.01 )			2 ( 0.01 )	2 ( 0.01 )
セチプチリン		1 ( 0.00 )	1 ( 0.00 )		1 ( 0.00 )	
トラゾドン	21 ( 0.06 )	12 ( 0.04 )	8 ( 0.02 )		14 ( 0.04 )	10 ( 0.03 )
トリミプラミン	1 ( 0.00 )					

SSRI: selective serotonin reuptake inhibitors  
 SNRI: serotonin noradrenaline reuptake inhibitors  
 NaSSA: noradrenergic and specific serotonergic antidepressant  
 TCA: trichloroacetic acid

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ishikawa T, Obara T, Kikuchi S, Kobayashi N, Miyakoda K, Nishigori H, Tomita H, Akazawa M, Yaegashi N, Kuriyama S, Mano N.	4. 巻 264
2. 論文標題 Antidepressant prescriptions for prenatal and postpartum women in Japan: A health administrative database study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Affect Disord.	6. 最初と最後の頁 295-303
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jad.2020.01.016.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishikawa T, Obara T, Akazawa M, Noda A, Oyanagi G, Morishita K, Miyakoda K, Nishigori H, Kawame H, Yaegashi N, Kuriyama S, Mano N.	4. 巻 31
2. 論文標題 Risk of major congenital malformations associated with first-trimester exposure to propulsives: A health administrative database study in Japan.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmacoepidemiol Drug Saf.	6. 最初と最後の頁 196-205
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/pds.5370.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 石川智史, 菊地紗耶, 小林奈津子, 都田桂子, 西郡秀和, 富田博秋, 赤沢 学, 八重樫伸生, 栗山進一, 眞野成康, 小原 拓
2. 発表標題 大規模レセプトデータベースを用いた妊娠前, 妊娠中および出産後の抗うつ薬処方状況の評価
3. 学会等名 第30回日本疫学学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川智史, 小原 拓, 赤沢 学, 野田あおい, 大柳 元, 森下 啓, 都田桂子, 西郡秀和, 川目 裕, 八重樫伸生, 栗山進一, 眞野成康
2. 発表標題 妊娠初期の消化管運動改善薬処方と児の大奇形との関連: 大規模レセプトデータベースを用いた評価
3. 学会等名 第32回日本疫学学会学術総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

本研究で得られた成果；Ishikawa et al. Antidepressant prescriptions for prenatal and postpartum women in Japan: A health administrative database study. J Affect Disord.2020の論文の内容は、日本精神神経学会・日本産科婦科学会編；精神疾患を合併した、或いは合併の可能性のある妊産婦の診療ガイド：各論編（2022年1月改訂）に引用された。

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小原 拓  (Obara Taku)  (80612019)	東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・准教授   (11301)	
研究分担者	栗山 進一  (Kuriyama Shinichi)  (90361071)	東北大学・災害科学国際研究所・教授   (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------