

(別紙1)

## 総括研究報告書

課題番号：2019C - 18

課題名：妊娠中の非定型抗精神病薬使用による児への影響に関する検討

主任研究者 (所属施設) 国立成育医療研究センター  
(所属・職名 氏名) 妊娠と薬情報センター 八鍬 奈穂

(研究成果の要約) 日本における非定型抗精神病薬の妊娠第1三半期の使用による児への影響を調査するために、2005年10月～2016年12月までに妊娠と薬情報センターへ妊娠中の薬剤使用による児への影響について相談した妊婦のうち、妊娠第1三半期に非定型抗精神病薬に曝露した例と、妊娠中に既知の催奇形物質に非曝露の例について、妊娠転帰を比較した。妊娠第1三半期に非定型抗精神病薬に曝露した404例の妊娠転帰は生産351例、死産3例、自然流産34例、人工妊娠中絶16例であった。コントロール群(既知の催奇形物質に非曝露)は生産3,901例、死産18例、自然流産313例、人工妊娠中絶98例であった。大奇形がみられたのは生産例のうち、非定型抗精神病薬群5/351例(1.4%)、コントロール群78/3901例(2.0%)で大奇形発生リスクに有意な増加はみられなかった(adjusted OR 0.70, 95%CI 0.28-1.73、P-value 0.436)。本研究においては、妊娠第1三半期の非定型抗精神病薬曝露と児の大奇形発生のリスク増加とは関連がみられなかった。

### 1. 研究目的

本研究の目的は、近年、頻用されてきている非定型抗精神病薬に関する情報について、妊娠中の使用による児への影響について調査することである。国外で行われている大規模な疫学研究は処方データベースを利用した研究のため、実際の服用の有無等は不明であるし、フランスやドイツで行われている実際の服用例を対象とした児への影響を調査した前向きコホート研究では薬剤各々の症例数が限られており、安全性評価の根拠とするには不十分である。さらに、日本においては研究調査自体が未だ行われていないという状況である。そこで、妊娠と薬情報センターが集積してきた相談事例の詳細な服薬情報と妊娠転帰のデータベース(症例データベース)を用いて安全性に関するエビデンスを創出していくことは我々の使命であると考え、本研究を計画した。

### 2. 研究組織

研究者	所属施設
八鍬 奈穂	国立成育医療研究センター
高橋 邦彦	名古屋大学大学院
村島 温子	国立成育医療研究センター

### 3. 研究成果

本年度の研究は、妊娠と薬情報センターへ相談を申し込んだ妊婦のうち、妊娠初期に非定型抗精神病薬を使用した妊婦、妊娠中に既知の催奇形物質に非曝露の妊婦において、1)年齢やBMI、相談時の妊娠週数、過去の妊娠歴、既往歴、嗜好品の摂取有無、併用薬等の母親の背景の傾向について調査し、2)妊娠転帰調査から得られた生産、死産、自然流産、人工妊娠中絶の割合、生産例のうちの先天異常の発生割合について解析を行った。

1) 2005年10月～2016年12月までに妊娠と薬情報センターへ相談を申し込んだ妊婦は7,249例であった。本研究では、7,249例のうち妊娠転帰調査ハガキにより妊娠転帰の情報が得られた、非定型抗精神病薬曝露群404例、コントロール群4,330例を対象とした。相談申込時期は、非定型抗精神病薬曝露群、コントロール群いずれも妊娠初期が大半を占めていた。アルコールの摂取については、妊娠判明後も摂取しているのは、非定型抗精神病薬曝露群2.2%、コントロール群1.6%であった。喫煙については、妊娠判明後も喫煙しているのは、非定型抗精神病薬曝露群10.4%、コントロール群3.7%であった。既往歴については、糖尿病の既往

がある例が、非定型抗精神病薬曝露群は3.0%、コントロール群1.1%であった。

2) 生産率は非定型抗精神病薬曝露群86.9%、コントロール群90.1%で、非定型抗精神病薬曝露群のほうが低値であった。人工妊娠中絶率は、非定型抗精神病薬曝露群4.0%、コントロール群2.3%で、非定型抗精神病薬曝露群のほうが高値であった。非定型抗精神病薬曝露群の生産率は、コントロール群と比較したところ有意に低かった(Odds ratio (OR)0.73; 95%Confidence interval (CI)0.54-0.99, P-value 0.042)が、妊娠中のアルコール摂取の有無や喫煙の有無で調整すると有意な差はみられなかった(OR 0.77; 95% CI 0.57-1.05, P-value 0.097)。生産例での大奇形の発生率は、非定型抗精神病薬曝露群で1.4%、コントロール群で2.0%であった。非定型抗精神病薬曝露群での生産例での先天異常の発生については、有意なリスク増加はみられず、妊娠中のアルコール摂取の有無や喫煙の有無で調整解析後も有意なリスク増加はみられなかった。(crude OR 0.71, 95%CI 0.28-

1.76, P-value 0.458; adjusted OR 0.70, 95%CI 0.28-1.73, P-value 0.436) 糖尿病、高血圧の既往について調整因子に含めてもオッズ比、p-valueは変化しなかった。

#### 4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究では参加する全ての被験者のプライバシーを保護するため、本研究により得られた被験者のデータは匿名化情報として取り扱い、患者氏名が同定されないようにする。該当患者抽出後、個人が同定不可能な状態にし、解析を行うため、データを扱う段階では個人が特定不可能な状態である。