

## CQ 9. 妊娠中の抗うつ薬による薬物療法のリスクとベネフィットは？

### 推奨

1. 妊娠中の抗うつ薬による薬物療法については、服薬による再発の防止効果などのベネフィットとともに、服薬によるリスクについても説明する。(I)
2. 妊娠中に発症あるいは再燃・再発したうつ病患者の薬物療法については、重症度に応じて、抗うつ薬使用を考慮することが勧められる。(I)

### 解説

#### はじめに

本 CQ では、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 ( Selective Serotonin Reuptake Inhibitors : SSRI )、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 ( Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors : SNRI )、ミルタザピン、三環系などの抗うつ薬について述べる。

周産期メンタルヘルスにおける薬物療法の有用性・危険性 ( リスク ) を判断するエビデンスは観察研究から得られる知見が中心となっている。そのため、疾患の状態や重症度の影響、併用薬、喫煙・飲酒などの嗜好品やライフスタイルといった交絡因子の調整、先天異常の定義、さらには様々なバイアスが研究によって異なっている<sup>1,2)</sup>。さらに、妊娠初期の SSRI 曝露の胎児への影響に関する多くのコホート研究<sup>3-6)</sup>は、「服薬しない健常群：一般集団」を比較対照群としている研究が少なくない。また、研究デザインについて、母体側の因子として、精神疾患の重症度がほとんどの研究で調整できていない点に留意する必要がある<sup>7)</sup>。

#### 妊娠中のうつ病

妊娠中のうつ病の有病率は、日本におけるメタ解析にて、妊娠第2三半期で14.0%、第3三半期で16.3%と報告されており<sup>8)</sup>、うつ病を伴う妊婦は少なくなく、また「産後うつ病」と呼ばれる抑うつエピソードの約50%は、実際には出産前

から始まっていることから、DSM-5では、うつ病・双極性障害の臨床的特徴として、「周産期発症」という特定用語を採用している<sup>9)</sup>。

## 妊娠中の抗うつ薬によるリスクとベネフィット

妊娠中に抗うつ薬を内服することで、先天異常が増えるのではないかと心配を聞くことがある。潜在的なリスクとして、児の先天異常や早産・発育不全、発達への影響が挙げられているが、これらはいずれも母親の精神疾患による影響の可能性も指摘されている。新生児不適応症候群のリスクは増加する。一方、抗うつ薬を内服しないことのリスクとして、母親のうつ病再発の増加、早産・発育不全の増加が示されており、これらは抗うつ薬による治療継続によるベネフィットといえる。

以下に詳細を示す。

## 妊娠中の抗うつ薬によるリスク

### 妊娠中の抗うつ薬服用と児の先天異常

#### SSRIと先天異常・先天性心疾患

妊娠中に処方される抗うつ薬は、セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor: SSRI) が最も多く、妊娠中の SSRI 使用率は15か国のメタ解析で3.01%<sup>10)</sup>、日本では0.71%と報告されている<sup>11)</sup>。妊娠中の SSRI 服用と先天異常の関連については、Gaoら(2018)による29のコホート調査のメタ解析によると、妊娠第1三半期の SSRI 使用により大奇形 (major congenital anomalies: MCAs) と先天性心疾患 (congenital heart defects: CHD) のリスクが有意に増加するが、研究対象者を精神疾患患者に限定すると(服薬している精神疾患患者と服薬していない精神疾患患者)、大奇形と先天性心疾患の有意なリスク増加は見られなかった<sup>12)</sup>。Wangら(2015)による4つのコホート調査のメタ解析においても、妊娠第1三半期の SSRI 使用により先天性心疾患の有意なリスク増加は見られなかった<sup>13)</sup>。

以下に SSRI の各薬剤のリスクについて記載する。

パロキセチンについては2005年に米国 FDA (Food and Drug Administration) とカナダ保健省 (Health Canada) が、先天性心疾患のリスク増加について警告<sup>2, 14)</sup>して以降、多くの研究やメタ解析結果が報告されている<sup>15-20)</sup>。Gaoら(2018)によるメタ解析では、妊娠中のパロキセチン使用によ

り、大奇形と先天性心疾患のリスクが有意に上昇するが、対象者を精神疾患患者に限定すると両者とも有意なリスク増加は見られなかった<sup>12)</sup>。投与用量については、第1三半期のパロキセチン服用者すべてを対象とした解析では有意な関連は認めなかったが、パロキセチン25mgを超えた用量で解析すると統計的に有意に関連したとする報告がある(MCAs: 調整オッズ比2.23(95%信頼区間1.19-4.17、CHD: 調整オッズ比3.07(95% 信頼区間1.00-9.42))<sup>21)</sup>。妊娠中の女性にパロキセチンを処方する際は、可能な限り低い投与用量を検討する必要がある。

セルトラリンは大奇形の有意なリスク増加は見られず、先天性心疾患のリスクが有意に増加するが、対象者を精神疾患患者に限定すると有意なリスク増加は見られなかった<sup>12)</sup>。

エスシタロプラムについては、英国国立医療技術評価機構(National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE)において、先天性心疾患全体では統計的には関連はないとの結果であったが、心室中隔欠損症単独では有意な関連がみられた(オッズ比2.11、95%信頼区間1.05-4.24)<sup>15)</sup>。エスシタロプラムについては、パロキセチンやセルトラリンに比べてサンプル数が少ないため、今後の研究知見に留意する必要がある<sup>15)</sup>。

フルボキサミンについては、NICE では先天性心疾患との関連はないとされているが、他の薬剤に比べサンプル数が小さく安全性を評価するのが困難である。

### SNRI、ミルタザピンと先天異常

SSRIに比べ、SNRI(ミルナシプラン・デュロキセチン・ベンラファキシン)、ミルタザピンの妊娠中の服薬による先天異常の研究報告は少ない。ミルナシプランについては、妊娠中の服用の安全性についてほとんど疫学研究的文献がない。デュロキセチンおよびベンラファキシンについては、NICE<sup>15)</sup>やLassenら(2016)によるシステマティックレビュー<sup>22)</sup>によれば、特定の先天異常との関連はみられなかったが、サンプル数が少ないため安全性を評価するのに限界がある。

ミルタザピンにおいては、研究報告のサンプル数が少なくNICEでは取り上げていない。Smitら(2016)のシステマティックレビュー<sup>23)</sup>と、その後に掲載された1つの追跡調査<sup>24)</sup>では、先天異常の明らかな関連はみられなかった。

### 三環系抗うつ薬と先天異常

三環系抗うつ薬については、NICEでは先天異常との関連はないという結

果であったが<sup>15)</sup>、スウェーデン医学的出生レジストリの調査結果<sup>4)</sup>を含めた Gentile ら(2014)の文献レビューによれば、三環系抗うつ薬のうち、特にクロミプラミンについては先天性心疾患との関連が指摘されている<sup>25)</sup>。

## その他の抗うつ薬と先天異常

四環系抗うつ薬(マプロチリン・ミアンセリン)に関しては、ヨーロッパの奇形情報サービス(European Network of Teratology Information Services, ENTIS)による調査報告では、先天性異常発生率はベースラインリスクと比べ有意差を認めなかったが、他の抗うつ薬に比べサンプル数が少ない<sup>26)</sup>。トラゾドンに関しては、現在のところ先天性異常発生リスクは否定的であるが、サンプル数が少なく安全性を評価するのに限界がある<sup>27, 28)</sup>。

いずれも症例数が少なく、今後さらなる追跡調査に基づく再検討が必要と考えられる。

## うつ病、抗うつ薬治療と妊娠経過(流産、死産、早産、胎児発育不全)

うつ病、抗うつ薬治療と妊娠経過については様々な報告があり、一致した見解は得られていない。Xing ら(2020)による48のコホート調査と6の症例対照研究のメタ解析によると、妊娠中に抗うつ薬に曝露された児は、未治療のうつ病の母親から生まれた児と比べて、早産、低出生体重、NICU入院のリスクが有意に高く、健康な母親から生まれた児に比べて、流産、large for gestational age(LGA: 出生時の身長と体重が90パーセントイル以上)、死産、アプガー5分値の低値、新生児発作のリスクが有意に高かった。<sup>29)</sup> Eke ら(2016)による8つの研究のメタ解析では、妊娠中のSSRI曝露による早産のリスク増加が指摘され、SSRIを服用していないうつ病の母親から生まれた児と比べても、早産のリスクが見られたと報告している<sup>30)</sup>。Chang ら(2020)による23のコホート調査のメタ解析でも早産のリスクが指摘されている<sup>31)</sup>。

一方、Vlenterie ら(2021)による27の研究のメタ解析では、抗うつ薬の使用にかかわらず妊娠中のうつ病は早産のリスクと有意に関連していると報告された<sup>32)</sup>。Jarde ら(2016)は、23の研究のメタ解析でも、妊娠中にうつ病のない母親と未治療のうつ病の母親から生まれた児を比較し、早産、低出生体重のリスクが増加することを報告し、母親の精神疾患による影響を指摘した<sup>33)</sup>。

一致しない見解の背景に研究の質による影響が指摘されている。Kautzky ら(2022)による33の研究のメタ解析では、妊娠中の抗うつ薬曝露により、アプガー低値、低出生体重、small for gestational age(SGA: 出生時の身長と体重が10パーセントイル未満)、早産、自律神経系の異常、新生児の

入院のリスクが増加することが示されたが、これらの研究結果については本質的に研究の質が低いことを考慮する必要があると述べている<sup>34)</sup>。Biffi ら(2020)も同様に、22のメタ解析のアンブレラレビューより、妊娠中の抗うつ薬曝露と早産のリスクが有意に高いことを指摘しているが、研究の質が低いことを指摘し、更なる検討を要すると述べている<sup>35)</sup>。Zhao ら(2018)による15の研究のメタ解析でも、妊娠中の SSRI 曝露と低出生体重の関連を指摘しているが、服用時期や服用 SSRI の種類、妊娠中のライフスタイル等の交絡因子が十分に検討されていない<sup>36)</sup>。

抗うつ薬曝露による妊娠経過に関する報告は数多くみられるものの、未だ質の高い情報には乏しいことに留意が必要である。上述した通り、いくつかのメタ解析で、母親の精神疾患による影響が指摘されている<sup>29, 32, 33)</sup>。

## 妊娠後期～出産期における抗うつ薬服用と新生児合併症

### 抗うつ薬治療と新生児不適応症候群 (poor neonatal adaptation syndrome, PNAS)

PNAS とは、妊娠中に服用された薬剤が胎盤を通過し<sup>37)</sup>、分娩後の新生児に振戦、嗜眠、筋緊張低下または増加、けいれん、振戦、易刺激性、呼吸異常、下痢、嘔吐、哺乳不良などが出現する症候群である<sup>2)</sup>。以前は「新生児薬物離脱症候群」と称されていたが、離脱だけでなく、薬物の直接作用など様々な因子が影響している可能性があり、総称して新生児不適応症候群と呼ぶようになってきている<sup>2)</sup>。抗うつ薬では、SSRI で約30%の頻度と報告されており<sup>38)</sup>、NICE でも抗うつ薬全体で1000の出生あたり280の絶対リスク差としており少なくとも頻度である<sup>15)</sup>。なお、NICE や最近の総説では、抗うつ薬の中でも、パロキセチンとベンラファキシンで発症率が高いとされている<sup>15)</sup>。症状は一過性で、生後数時間から数日以内に出現し数週間以内に自然回復することが多いとされているが<sup>2)</sup>、児が NICU 管理となる確率が増加すると報告されている<sup>39)</sup>。

### 抗うつ薬治療と新生児遷延性肺高血圧症：persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN)

PPHN とは、頻呼吸、陥没呼吸、重度のチアノーゼを呈する新生児に限定された急性疾患であり、多くは原因となる母体・胎児の疾患が存在する<sup>40, 41)</sup>。Grigoriadis ら(2014)のメタ解析結果によれば、特に SSRI 服用において、妊娠初期の使用と児の PPHN の間には統計的な関連がなかったが、妊娠後

期の使用では、オッズ比 2.50 (95%信頼区間 1.32-4.73)と有意な関連を認めた。しかし、絶対リスク差としては、1000出生児あたり2.9~3.5と低値であった<sup>42)</sup>。その後、Ng ら(2019)のメタ解析にて、オッズ比は1.516と報告され、絶対リスク差も1000出生時あたり0.619であったと報告されている<sup>43)</sup>。Masarwa ら(2019)も同様に、メタ解析にてオッズ比が1.82 (95%信頼区間1.31-2.54)と有意な関連がみられたと報告している<sup>44)</sup>。

## 抗うつ薬服用と母体の産後出血

SSRI など抗うつ薬の服用と出血リスク・易出血性に関する周術期や臓器出血の研究知見が近年報告されている<sup>45) 46)</sup>。血小板膜上のセロトニントランスポーターにおけるセロトニン再取り込み阻害作用が血小板機能低下を引き起こす等のメカニズムが仮説として挙げられている<sup>47)</sup>。母体の産後出血については、抗うつ薬服用と分娩後出血リスクの関連があるとする報告<sup>48)</sup>と、関連なしとする報告<sup>49)</sup>がある。NICEでは有害事象のメタ解析の対象としておらず<sup>15)</sup>、4つの研究をシステマティックレビューした報告では一致した結果はなかったとしている<sup>50)</sup>。

## 抗うつ薬服用と児の神経行動・発達への影響、自閉スペクトラム症(ASD)、注意欠如・多動症(AD/HD)

妊娠中の抗うつ薬使用と自閉スペクトラム症(ASD)の関連については、いくつかのメタ解析が行われている<sup>51-55)</sup>。Mezzacappa ら(2017)は、コホート調査と症例対照研究別にメタ解析を行っている。コホート調査のメタ解析では、妊娠中の抗うつ薬曝露と児の ASD の有意な関連は見られなかった<sup>51)</sup>。妊娠前の抗うつ薬曝露が ASD と有意に関連しており、服薬の影響ではなく母親の精神疾患の影響を指摘している<sup>51)</sup>。他のメタ解析においても、対象となる研究がコホート調査か症例対照研究といった研究手法により結果が異なることが指摘され、症例対照研究のメタ解析では妊娠中の抗うつ薬曝露と ASD のリスクとの関連が報告されているが、コホート調査のメタ解析においては、関連しないと報告されている<sup>52-54)</sup>。抗うつ薬自体の影響なのか、母親の精神疾患の影響なのか、その両者であるのか、また研究デザイン、抗うつ薬以外の交絡因子についても慎重に検討する必要がある<sup>51-55)</sup>。

妊娠中の抗うつ薬使用と注意欠如・多動症(AD/HD)の関連についても、いくつかのメタ解析が行われている<sup>55-57)</sup>。Jiang ら(2018)は6つのコホート調査のメタ解析で妊娠中の抗うつ薬曝露と児の AD/HD の有意な関連を指摘して

いるが、対照群を妊娠中に治療していない精神疾患を有する母親とした場合には、有意な関連は見られず、更に妊娠前の抗うつ薬曝露が児の AD/HD と有意な関連を示した<sup>56)</sup>。Man ら(2018)によるメタ解析では、きょうだい研究 (sibling study) の結果、妊娠中の抗うつ薬曝露と AD/HD に有意な関連がないことから、妊娠中の抗うつ薬曝露と児の AD/HD の関連は何らかの交絡因子により説明されるとしている<sup>55, 57)</sup>。

Suarez ら(2022)による最近の大規模コホート調査では、妊娠中の抗うつ薬使用と神経発達への影響について、145,702名の抗うつ薬曝露群と、3,032,745名の非曝露群を比較している。きょうだい研究 (sibling study) の結果、全ての神経発達障害、ASD、AD/HD において、有意なリスク増加は見られなかった<sup>58)</sup>

## 妊娠中の抗うつ薬のベネフィット

上述のように、妊娠中の抗うつ薬服用と児における有害事象(リスク)に関する知見が集積されている一方で、以下に述べる「抗うつ薬治療を含めうつ病を治療しないことによるリスク、すなわち治療することの有益性(ベネフィット)」についても臨床医は説明する必要がある。NICE では、中等度から重度のうつ病患者、重度のうつ病の既往がある患者が、妊娠中に軽度であっても抑うつ症状を呈した場合、認知行動療法の提供が困難な状況であれば、抗うつ薬使用を考えるよう推奨している<sup>15)</sup>。さらに、米国精神医学会 (American Psychiatric Association) と米国産科婦人科学会 (American College of Obstetricians and Gynecologists) の合同レポートでは、中等度以上の抑うつ症状や精神病症状、自殺企図を伴うなど重症例や、反復性である場合には薬物療法のメリットがデメリットを上回る可能性が高くなるとしていることから<sup>59)</sup>、中等度以上の抑うつ症状や精神病症状、自殺企図を伴うなど重症例の場合には、薬物療法の検討を推奨する。日本うつ病学会が作成する日本うつ病治療ガイドライン<sup>60)</sup>では、重症度を評価しながら抗うつ薬を使用し、精神病性うつ病では抗うつ薬と抗精神病薬を併用することが推奨されている。妊娠中の精神病性うつ病を対象としたエビデンスは不十分であるが、非妊娠時と同様抗うつ薬と抗精神病薬の併用が検討される。

## 妊娠中におけるうつ病の再発および増悪リスク

妊娠はうつ病に限らず精神疾患の発症を抑制することはなく、むしろ全般

的なリスクが上昇する可能性があると考えられている<sup>7)</sup>。Cohen ら(2006)が報告した観察研究では、抗うつ薬を服用して安定したうつ病女性患者が妊娠した場合、抗うつ薬治療継続群の再発率が26%に対して、治療中断群の再発率は68%と高値であったと報告している<sup>61)</sup>。

### 妊娠中のうつ病未治療による早産・胎児発育不全

未治療のうつ病が早産・胎児発育不全のリスクに関連しているとする報告がある。Jardeら(2016)が行ったシステマティックレビューによれば、抗うつ薬の交絡因子の影響を受けない解析により、うつ病を治療しないことによる早産・胎児発育不全のリスク増加の報告をしており、抑うつ状態が胎児における早産・胎児発育不全への影響する可能性を示唆している<sup>33)</sup>。

## 参考文献

1. 渡邊央美. SSRI・SNRI・NaSSA.: 伊藤真也、村島温子、鈴木利人編, 向精神薬と妊娠・授乳 改訂2版. 東京: 南山堂; 2017. p. 86-95.
2. 伊藤直樹. 抗うつ薬. : 伊藤真也、村島温子編, 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳 改訂3版. 東京: 南山堂; 2020. p. 452-80.
3. Kornum JB, Nielsen RB, Pedersen L, Mortensen PB, Nørgaard M. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors during early pregnancy and risk of congenital malformations: updated analysis. *Clin Epidemiol*. 2010;2:29-36.
4. Reis M, Källén B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med*. 2010;40(10):1723-33.
5. Malm H, Artama M, Gissler M, Ritvanen A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. *Obstet Gynecol*. 2011;118(1):111-20.
6. Einarson A, Pistelli A, DeSantis M, Malm H, Paulus WD, Panchaud A, et al. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *Am J Psychiatry*. 2008;165(6):749-52.
7. Pregnancy. Chapter 7: Use of psychotropic drugs in special patient groups. In: Taylor D PC, and Kapur S, editor. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry 12th edition*. USA: Blackwell; 2015. p. 541-58.
8. Tokumitsu K, Sugawara N, Maruo K, Suzuki T, Shimoda K, Yasui-Furukori N. Prevalence of perinatal depression among Japanese women: a meta-analysis. *Ann Gen Psychiatry*. 2020;19:41.
9. 日本精神神経学会監修. DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 東京: 医学書院; 2014.
10. Molenaar NM, Bais B, Lambregtse-van den Berg MP, Mulder CL, Howell EA, Fox NS, et al. The international prevalence of antidepressant use before, during, and after pregnancy: A systematic review and meta-analysis of timing, type of prescriptions and geographical variability. *J Affect Disord*. 2020;264:82-9.
11. Ishikawa T, Obara T, Kikuchi S, Kobayashi N, Miyakoda K, Nishigori H, et al. Antidepressant prescriptions for prenatal and postpartum women in Japan: A health administrative database study. *J Affect Disord*. 2020;264:295-303.
12. Gao SY, Wu QJ, Sun C, Zhang TN, Shen ZQ, Liu CX, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies of more than 9 million births. *BMC Med*. 2018;16(1):205.

13. Wang S, Yang L, Wang L, Gao L, Xu B, Xiong Y. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and the Risk of Congenital Heart Defects: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(5):e001681.
14. Greene MF. Teratogenicity of SSRIs--serious concern or much ado about little? *N Engl J Med.* 2007;356(26):2732-3.
15. The National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance NICE guidelines [CG192] [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/evidence/full-guideline-pdf-4840896925> (last accessed on 30 November 2022).
16. Wurst KE, Poole C, Ephross SA, Olshan AF. First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: a meta-analysis of epidemiological studies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(3):159-70.
17. Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, Boskovic R, O'Brien L, Malm H, et al. Paroxetine and congenital malformations: meta-Analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther.* 2007;29(5):918-26.
18. Bérard A, Iessa N, Chaabane S, Muanda FT, Boukhris T, Zhao JP. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(4):589-604.
19. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Roerecke M, Rehm J, Dennis CL, et al. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(4):e293-308.
20. Myles N, Newall H, Ward H, Large M. Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. *Aust N Z J Psychiatry.* 2013;47(11):1002-12.
21. Bérard A, Ramos E, Rey E, Blais L, St-André M, Oraichi D. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2007;80(1):18-27.
22. Lassen D, Ennis ZN, Damkier P. First-Trimester Pregnancy Exposure to Venlafaxine or Duloxetine and Risk of Major Congenital Malformations: A Systematic Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;118(1):32-6.
23. Smit M, Dolman KM, Honig A. Mirtazapine in pregnancy and lactation - A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(1):126-35.
24. Winterfeld U, Klinger G, Panchaud A, Stephens S, Arnon J, Malm H, et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to mirtazapine: a multicenter,

- prospective study. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(3):250-9.
25. Gentile S. Tricyclic antidepressants in pregnancy and puerperium. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(2):207-25.
  26. McElhatton PR, Garbis HM, Eléfant E, Vial T, Bellemin B, Mastroiacovo P, et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reprod Toxicol*. 1996;10(4):285-94.
  27. Einarson A, Bonari L, Voyer-Lavigne S, Addis A, Matsui D, Johnson Y, et al. A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy. *Can J Psychiatry*. 2003;48(2):106-10.
  28. Einarson A, Choi J, Einarson TR, Koren G. Incidence of major malformations in infants following antidepressant exposure in pregnancy: results of a large prospective cohort study. *Can J Psychiatry*. 2009;54(4):242-6.
  29. Xing D, Wu R, Chen L, Wang T. Maternal use of antidepressants during pregnancy and risks for adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2020;137:110231.
  30. Eke AC, Saccone G, Berghella V. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Bjog*. 2016;123(12):1900-7.
  31. Chang Q, Ma XY, Xu XR, Su H, Wu QJ, Zhao YH. Antidepressant Use in Depressed Women During Pregnancy and the Risk of Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Cohort Studies. *Front Pharmacol*. 2020;11:659.
  32. Vlenterie R, van Gelder M, Anderson HR, Andersson L, Broekman BFP, Dubnov-Raz G, et al. Associations Between Maternal Depression, Antidepressant Use During Pregnancy, and Adverse Pregnancy Outcomes: An Individual Participant Data Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2021;138(4):633-46.
  33. Jarde A, Morais M, Kingston D, Giallo R, MacQueen GM, Giglia L, et al. Neonatal Outcomes in Women With Untreated Antenatal Depression Compared With Women Without Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(8):826-37.
  34. Kautzky A, Slamanig R, Unger A, Höflich A. Neonatal outcome and adaption after in utero exposure to antidepressants: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2022;145(1):6-28.
  35. Biffi A, Cantarutti A, Rea F, Locatelli A, Zanini R, Corrao G. Use of antidepressants during pregnancy and neonatal outcomes: An umbrella review

- of meta-analyses of observational studies. *J Psychiatr Res.* 2020;124:99-108.
36. Zhao X, Liu Q, Cao S, Pang J, Zhang H, Feng T, et al. A meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) use during prenatal depression and risk of low birth weight and small for gestational age. *J Affect Disord.* 2018;241:563-70.
  37. Hendrick V, Stowe ZN, Altshuler LL, Hwang S, Lee E, Haynes D. Placental passage of antidepressant medications. *Am J Psychiatry.* 2003;160(5):993-6.
  38. Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, Sirota L, Klinger G. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(2):173-6.
  39. Nörby U, Forsberg L, Wide K, Sjörs G, Winbladh B, Källén K. Neonatal Morbidity After Maternal Use of Antidepressant Drugs During Pregnancy. *Pediatrics.* 2016;138(5).
  40. 五石圭司. 【周産期医療の向上を目指して-予知・予防・治療とシステムの最前線-[新生児編]】治療の進歩 肺高血圧症の治療. *母子保健情報.* 2010(62):57-61.
  41. 日本循環器学会. 肺高血圧症治療ガイドライン(2017年改訂版) [Available from: [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/10/JCS2017\\_fukuda\\_h.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/10/JCS2017_fukuda_h.pdf) (last accessed on 30 November 2022)].
  42. Grigoriadis S, Vonderporten EH, Mamisashvili L, Tomlinson G, Dennis CL, Koren G, et al. Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2014;348:f6932.
  43. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CYX, Sim WS, Lim DY, Yeo WS. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: An Update Meta-Analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(3):331-8.
  44. Masarwa R, Bar-Oz B, Gorelik E, Reif S, Perlman A, Matok I. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors and risk for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(1):57.e1-.e13.
  45. Laporte S, Chapelle C, Caillet P, Beyens MN, Bellet F, Delavenne X, et al. Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: A meta-analysis of observational studies. *Pharmacol Res.* 2017;118:19-32.
  46. Roose SP, Rutherford BR. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and

- Operative Bleeding Risk: A Review of the Literature. *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36(6):704-9.
47. Hoirisch-Clapauch S, Nardi AE, Gris JC, Brenner B. Are the antiplatelet and profibrinolytic properties of selective serotonin-reuptake inhibitors relevant to their brain effects? *Thromb Res.* 2014;134(1):11-6.
  48. Palmsten K, Hernández-Díaz S, Huybrechts KF, Williams PL, Michels KB, Achtyes ED, et al. Use of antidepressants near delivery and risk of postpartum hemorrhage: cohort study of low income women in the United States. *Bmj.* 2013;347:f4877.
  49. Lupattelli A, Spigset O, Koren G, Nordeng H. Risk of vaginal bleeding and postpartum hemorrhage after use of antidepressants in pregnancy: a study from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(1):143-8.
  50. Bruning AH, Heller HM, Kieviet N, Bakker PC, de Groot CJ, Dolman KM, et al. Antidepressants during pregnancy and postpartum hemorrhage: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;189:38-47.
  51. Mezzacappa A, Lasica PA, Gianfagna F, Cazas O, Hardy P, Falissard B, et al. Risk for Autism Spectrum Disorders According to Period of Prenatal Antidepressant Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2017;171(6):555-63.
  52. Zhou XH, Li YJ, Ou JJ, Li YM. Association between maternal antidepressant use during pregnancy and autism spectrum disorder: an updated meta-analysis. *Mol Autism.* 2018;9:21.
  53. Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Acar S, Sozmen K. Maternal SSRI discontinuation, use, psychiatric disorder and the risk of autism in children: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(12):2798-806.
  54. Vega ML, Newport GC, Bozhdaraj D, Saltz SB, Nemeroff CB, Newport DJ. Implementation of Advanced Methods for Reproductive Pharmacovigilance in Autism: A Meta-Analysis of the Effects of Prenatal Antidepressant Exposure. *Am J Psychiatry.* 2020;177(6):506-17.
  55. Leshem R, Bar-Oz B, Diav-Citrin O, Gbaly S, Soliman J, Renoux C, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs) During Pregnancy and the Risk for Autism spectrum disorder (ASD) and Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the Offspring: A True Effect or a Bias? A Systematic Review & Meta-Analysis. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(6):896-906.

56. Jiang HY, Peng CT, Zhang X, Ruan B. Antidepressant use during pregnancy and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the children: a meta-analysis of cohort studies. *Bjog*. 2018;125(9):1077-84.
57. Man KKC, Chan EW, Ip P, Coghill D, Simonoff E, Chan PKL, et al. Prenatal antidepressant exposure and the risk of attention-deficit hyperactivity disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;86:1-11.
58. Suarez EA, Bateman BT, Hernández-Díaz S, Straub L, Wisner KL, Gray KJ, et al. Association of Antidepressant Use During Pregnancy With Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. *JAMA Intern Med*. 2022.
59. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, Oberlander TF, Dell DL, Stotland N, et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009;31(5):403-13.
60. 日本うつ病学会気分障害の治療ガイドライン作成委員会. 日本うつ病学会治療ガイドライン II. うつ病(DSM-5)／大うつ病性障害 2016 [Available from: <https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/20190724.pdf> (last accessed on 30 November 2022)].
61. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, Nonacs R, Newport DJ, Viguera AC, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA*. 2006;295(5):499-507.