

抗インフルエンザウイルス薬投与時の妊婦の安全性について

(中外製薬株式会社及びグラクソスミスクライン株式会社提出資料)

1. 新型インフルエンザ流行以降におけるタミフル投与時の妊婦の安全性について

1) 2009年の流行時期におけるインフルエンザ罹患妊婦の治療実態調査

2009年9月から11月までの期間で、全国の産婦人科医師にインフルエンザに罹患した妊婦に関する治療実態調査への協力を求め、1005例のインフルエンザ罹患妊婦について情報を入手。うち793例にタミフルが投与され、調査期間中、副作用報告はなかった。

2) 妊婦へのタミフル投与情報に関する調査

インフルエンザに罹患した妊婦にタミフルを投与した際の安全性情報をより積極的に収集する目的で、MRによる日頃の情報収集活動に加え、Web（インターネット）を介して直接全国の産婦人科医師から情報提供頂いている。

2009年9月以降にタミフルの投与を受けた妊婦の情報が、2010年7月15日現在、450例報告され、うち4例で副作用の報告があった。詳細は以下のとおり。

投与時 年齢	タミフル投与目的	副作用名	妊娠転帰	児の状態	タミフル投与 開始時 妊娠週数
30代	治療（型不明）	嘔吐、顔面発疹(タミフル内服後に出現、副作用かどうかは不明)	正常出産	正常	23
20代	予防	低体温(34.4℃)	正常出産	正常	26
20代	治療（A型）	嘔吐、下痢	データなし	データなし	10
20代	治療（型不明）	嘔吐	データなし	データなし	12

また出生時の情報は、妊婦450例中243例で報告され、うち17例に出生時異常があった。16/17例では医師によって薬剤との因果関係が否定されたが、1/17例は因果関係が否定できないものであった。詳細は以下のとおり。

投与時 年齢	タミフル投与 目的	副作用 の有無	妊娠転帰	児の状態	タミフルとの 因果関係	タミフル投与 開始時 妊娠週数
20代	治療（A型）	無	吸引分娩＋クリステル 圧出法	正常	否定できる	26
20代	治療（A型）	無	正常出産	高ビリルビン血症、 5日目 T-Bil 16.8	否定できる	39
30代	治療（A型）	無	子宮内胎児死亡	-	否定できない	6
20代	治療（A型）	無	正常出産	21 trisomy	否定できる	34
30代	治療（A型）	無	帝王切開	低出生体重児、敗 血症、麻痺性イレ ウス	否定できる	34
10代	治療（A型）	無	流産	胞状奇胎	否定できる	6
30代	治療（A型）	無	帝王切開	新生児仮死	否定できる	37
30代	予防	無	内服前に前期破水 のため早産	正常	否定できる	36
20代	予防	無	正常出産	新生児黄疸	否定できる	26
30代	予防	無	死産	口唇口蓋裂 (2009/8/28タミフ ル内服前より確認 済み)	否定できる	34
20代	予防	無	32週1日 早産	正常	否定できる	25
30代	予防	無	妊娠19週6日の健診 でIUFDと診断された	IUFD	否定できる	15
30代	予防	無	早産、自然分娩	正常	否定できる	22
20代	予防	無	双胎前期破水、妊娠 22週2日早産	一児死産、一児早 期新生児死亡	否定できる	14
30代	予防	無	弛緩出血	正常	否定できる	32
30代	予防	無	妊娠36週0日破水に て早産	正常	否定できる	28
10代	投与目的不明	無	妊娠高血圧症、鉗子 分娩	MAS	否定できる	34

タミフルとの因果関係が否定できない症例については、「子宮内胎児死亡が確認されたのは妊娠9週4日と、無投薬でも生じうる時期である」との担当医コメントを得ている。

なお、本情報は自発報告によるものであるため、有害事象の発現頻度については不明である。

3) 抗インフルエンザウイルス薬投与妊婦の出産と小児に対する特定使用成績調査

日本産科婦人科学会の協力の下、2009年10月から2010年12月までの期間でインフルエンザに罹患した妊婦の投薬状況、投薬時の有害事象、出産時の有害事象及び出生児への影響等について、製造販売後調査（特定使用成績調査）として調査中。2010年7月15日現在の収集情報は以下のとおり。

【施設登録状況】

	施設数 (施設)
調査参加可能施設数	607
契約済施設数	40
契約不可能先施設数	25
登録票入手済施設数	10

【有害事象】

登録数(症例)	投与目的			インフルエンザ罹患/ 抗インフルエンザ薬 投与中 有害事象	妊娠転帰(正常出産以外)		新生児 異常有	奇形児	
	治療	予防	不明		帝王切開※	自然流産※			
タミフル	38	15	22	1	0	4	1	5	0
リレンザ	3	3	0	0	0	0	0	0	0
投薬不明	1	0	0	1	0	0	0	1	0
合計	42	15	22	2	0	4	1	6	0

※いずれも薬剤との因果関係無

【新生児異常有の詳細】

使用薬剤	異常の詳細(医師記載名)	薬剤との 因果関係	妊娠週数 (薬剤投与時又はイン フルエンザ発症時)
タミフル	small VSD(+)	無	18
タミフル	生後3日間、微熱	無	16
タミフル	極小未熟児	無	15
タミフル	低血糖	無	23
タミフル	新生児黄疸(軽度)	無	11
投薬不明	記載なし*	未記入	18

*異常「有」にチェックされているが詳細の記載なし

4) まとめ

以上より、タミフルの妊婦での投与については、現時点までには、特段の安全性の懸念は示されていない。また、これまでに得られている海外での情報と矛盾するものではない。今後も引き続き情報収集を行っていく所存である。

2. 新型インフルエンザ流行以降におけるリレンザ投与時の妊婦の安全性について

1) 2009-2010 シーズン新型インフルエンザに対する妊婦投与時の安全性に関する市販後調査

2009年11月から2010年3月までの期間に全国の医療機関26施設においてリレンザが処方された患者を全例登録する調査を実施した。妊婦を含めて1,575例の患者登録があり、副作用は4例5件※（意識レベルの低下（1件）、異常行動（2件）、嘔吐（1件）、下痢（1件））報告された。※：1例で2件みられた副作用は、嘔吐、下痢。

1,575例中妊婦への投与は75例確認されており、この75例において副作用は認められなかった。妊娠の結果が確認できているのは27例であり、自然分娩22例、誘発分娩1例、帝王切開4例であった。27例の出生児の状況は、正常児が25例、異常がみられた児は2例であった。異常が見られた児の1例目は、新生児一過性頻呼吸および気胸が報告され、2例目は、口唇口蓋裂が報告された。当該2例の症例概要を以下に記す。

●「新生児一過性頻呼吸」、「気胸」の症例

本症例は、妊娠24週にインフルエンザの予防のため本剤（10mg/日、投与期間不明）を投与した30歳代の母親から、妊娠37週、帝王切開で生まれた男児（体重2,580g）であった。出生時に「新生児一過性頻呼吸」、「気胸」がみられたため、他院へ搬送となった。他院にて胸腔穿刺施行後、呼吸症状は改善し、生後8日目に退院となった。報告医は、母親に投与された本剤との関連性を「否定できない」とした。

●「口唇口蓋裂」の症例

本症例は、妊娠16週にインフルエンザ感染症治療のため本剤（20mg/日、5日間）を投与した20歳代の母親から妊娠38週、自然分娩で生まれた男児（体重2,760g）であった。出生時に「口唇口蓋裂」がみられた。報告医は、本剤の投与が妊娠16週であるため、母親に投与された本剤との関連性を「否定できる」とした。