

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  
特定使用成績調査中間報告（日本産科婦人科学会より）

平成 22 年 11 月 22 日

厚生労働省  
医薬食品局  
安全対策課長 俵木 登美子 殿

社団法人 日本産科婦人科学会  
理事長 吉村 泰典



拝啓 時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は本学会の活動に格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、本学会は昨年末から抗インフルエンザ薬の妊婦ならびに出生児に対する安全性に対して客観的な評価を行う調査を行ってまいりましたが、このたび中間報告を添付の如くとりまとめましたので、報告申し上げます。

今後ともご指導のほどよろしくお願い申し上げます。

敬具

添付資料: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中間報告



社団法人 日本産科婦人科学会

〒113-0033 東京都文京区本郷2丁目3番9号 ツインビュー御茶の水ビル3階  
TEL : 03-5842-5452 FAX : 03-5842-5470 E-mail : nissanfu@jsog.or.jp

## 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中間報告

新型インフルエンザ (A/H1N1) は 2009 年に世界的な大流行を引き起こし、妊婦に肺炎等が合併しやすく、死亡のリスクが高いことが海外から報告された。これらの報告を受け、日本産科婦人科学会では「妊娠している婦人もしくは授乳中の婦人に対する新型インフルエンザ(H1N1)感染に対する対応 (Q&A)」を 2009 年 5 月に作成し、以後改定を加えてきた。Q&A では妊婦の新型インフルエンザ感染が確認された場合、早期の抗インフルエンザ薬の服用を勧めている。また内科医とも協力し適切な対応をとっていただいた。その結果、表 1 (PDF 77KB) に示す如く日本では妊婦の重症例も少なく、また一人の母体死亡も出さなかった。これは他国に比べて 2 日以内の抗ウイルス薬の使用率が高いこと、ワクチン接種率が高いこともその要因であろうと推察される (表 2 (PDF 45KB))。

これまでのところ抗インフルエンザ薬を妊婦が服用しても重篤な副作用は報告されていないが、症例数は不十分である。ついては、本学会は昨年末から抗インフルエンザ薬の妊婦ならびに出生児に対する安全性に対して、客観的に評価を行うための調査を行った。この度、調査の中間解析を行ったのでその成果を報告する。

### I. 抗インフルエンザ薬の投与時期と投与薬 (表 3 (PDF 74KB))

今回、中間解析で詳細を検討できた 163 例中、147 例 (90.2%) がタミフルを投与されており、リレンザの投与は 15 例 (9.2%)、投与薬不明が 1 例であった。日本産科婦人科学会の Q&A (8 月改定) で抗インフルエンザ薬としてタミフルを推奨したからタミフル投薬剤が多かったのかもしれない。また少数例ではあるがタミフルの催奇性について大きな問題はなさそうだとの論文 (林昌洋他、日病薬誌 45:547-550, 2009) が掲載されたからかもしれない。

### II. 抗インフルエンザ薬投与時期と胎児・新生児異常との関連

#### 1) タミフルの影響

表 3、表 4 に示すように、絶対的過敏期にタミフルが 14 例処方され、3 例の異常 (流産 2 例: いずれも妊娠 6 週、早産 1 例: 妊娠 36 週) であった。参考までに林らが報告した絶対過敏期のタミフル投与例 43 例を追加すると、57 症例中心室中隔欠損 (VSD) 1 例、流産 3 例、早産 1 例となった (表 4 (PDF 113KB))。

相対的過敏期でのタミフル投与は 13 例であり、1 例に軽度の新生児黄疸を認めたのみであった。林らの 2 例を加えた 15 例でも 1 例の新生児黄疸を認めるのみであった。

比較的過敏期ではタミフル投与が 15 例に行われたが、早産 (妊娠 32 週) 1 例、新生児仮死 2 例、微熱 1 例であった。

妊娠中期 (16-28 週) では 58 例にタミフルが処方され、8 例の異常が報告された。内訳は VSD 1 例、顔貌異常・両側多合指症 1 例、新生児黄疸 2 例、低血糖 1 例、早産 (妊娠 36 週) 1 例、皮下腫瘤 1 例であった。

妊娠後期にタミフル 44 例が処方され、児の異常として聴力検査再調査 1 例であった。

## 2) リレンザの影響

リレンザは相対過敏期に3例、比較過敏期に3例、妊娠中期に6例、妊娠後期に3例処方されたが、胎児新生児異常は認めなかった。

## III. 総括

絶対過敏期にタミフルが投与された14例中2例(14.3%)に流産を認めたが、自然流産率の15%にほぼ一致しており、タミフルの影響とは考えにくい。また早産も妊娠36週でありタミフルの影響とは考え難い。相対的過敏期、比較的過敏期におけるタミフルの影響についても重篤なものはなかった。妊娠中期に投与した際、2例の奇形が認められた(VSD1例、顔貌異常・両側多指症1例)が、タミフルとの因果関係は服薬時期から考え、否定的である。また妊娠後期でのタミフル投与例での異常(聴力検査再調査)も1例のみで因果関係は不明である。

リレンザ使用15例では、いずれの症例も異常を認めなかった。

今後、さらに多くの症例を集積し、かつ児の2歳時までのフォローアップが必要であるが、現時点での妊婦インフルエンザ感染例に対するタミフル投与、リレンザ吸入につき、特に制限を必要とするような副作用は認められなかった。このため新型インフルエンザ感染に対応するQ&Aも変更せず、継続とする。

平成22年11月

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  
評価委員

齋藤 滋 (富山大学)  
海野 信也 (北里大学)  
水上 尚典 (北海道大学)  
中井 章人 (日本医科大学)  
久保 隆彦 (成育医療研究センター)

# 表1 妊婦H1N1インフルエンザ感染の重症例と死亡者数

国名	入院患者数	重症者数	死亡者数
日本	181	肺炎 17 ICU収容 2 (1.1%)	0
USA	509	ICU収容 115 (22.6%)	30
	?	+165 (計280)	56 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">                     妊娠初期 4人                      妊娠中期 15人                      妊娠初期 36人                      1人は不明                 </div>
カナダ	265	ICU収容 31 (11.7%)	4
ギリシャ	?	ICU収容 13	1
オーストラリア/ニュー ジーランド	?	ICU収容 64	7 (4例死産、3例新生児死亡)
ブラジル	525	?	66
南アフリカ	88	?	25
イギリス	?	?	10
フランス	111	ICU収容40	3
トルコ	?	?	40

表2 妊婦H1N1インフルエンザ感染のリスクと  
抗ウイルス薬使用頻度、ワクチン接種後の国際比較

	日本	アメリカ	カナダ	オーストラリア
母体死亡(人)	0	56	4	7
入院患者(妊婦／一般)	0.5-1倍*	5倍	7倍	7.4倍
抗ウイルス薬 使用率	95%	85%		81%
2日内の使用率	88%	43%		
ワクチン接種	67%**	13%		

\*厚生労働省(全入院患者中妊婦0.42%:人口に占める妊婦の割合0.9%)

\*\*北海道大学調査

表3 抗インフルエンザ薬の投与時期と胎児・新生児異常との関連

	タミフル投与例		リレンザ投与例		投与薬不明	
	対象患者数	胎児・新生児異常	対象患者数	胎児・新生児異常	対象患者数	胎児・新生児異常
妊娠初期						
無影響期(0~27日)(0-3週)	0	0	0	0		
絶対過敏感期(28~50日)(4-7週)	14	3	0	0		
相対過敏感期(51~84日)(8-12週)	13	1	3	0		
比較過敏感期(85~112日)(13-16週)	15	4	3	0		
小計	42	8	6	0		
妊娠中期(16-28週)	58	8	6	0	1	1
妊娠後期(29週-)	44	1	3	0	0	0
不明	3	0	0	0	0	0
合計	147	17	15	0	1	1

表4 タミフル投与症例の児の異常との関連性

妊娠初期	児の異常		
	今回の調査	林らの調査 <sup>1)</sup>	総計
無影響期(0~27日)(0-3週)	0	0/20	0/20
絶対過敏期(28~50日)(4-7週)	3/14	2/43 (VSD 1例, 流産1例) (流産2例(ともに妊娠6週)、早産(妊娠36週)1例)	5/57 (VSD1例、流産3例) 早産1例
相対過敏期(51~84日)(8-12週)	1/13	0/2	1/15 (新生児黄疸1例)
比較過敏期(85~112日)(13-16週)	4/15	0/0	4/15 (早産1例、微熱1例) 新生児仮死2例
小計	8/42	2/65	10/107
妊娠中期(16-28週) *(妊娠中期は14週以降とすることがあるが、ここでは比較的過敏期以降の16週とした)	8/60 (妊婦不明2例含む)	0	8/60
妊娠後期(29週-)	1/44		1/44
服用時期不明	0/3		0/3
総計	17/149	2/65	19/214

VSD 1例  
顔貌異常、両側多合指症1例  
黄疸2例  
低血糖1例  
早産(妊娠36週)1例  
皮下腫瘍1例

(<sup>1)</sup> 林昌洋 他 日病業誌 45:547-550, 2009 )



## References

- 1) Alicia M. Siston et al. Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Virus Illness Among Pregnant Women in the United States. *JAMA*. 2010;303(15):1517-1525
- 2) A Fine et al. 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) in Pregnant Women Requiring Intensive Care — New York City, 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. March 26, 2010.59(11):321-326
- 3) KA Ritger et al. 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infections — Chicago, Illinois, April–July 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2009,58(33):913-918
- 4) Australian Government Department of Health and Ageing. Australian influenza surveillance report. No. 26, 2010
- 5) New South Wales public health network. Progression and impact of the first winter wave of the 2009 pandemic H1N1 influenza in New South Wales, Australia. *Euro Surveill*. 2009;14(42):pii=19365.  
Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19365>
- 6) Fielding JE et al. Pandemic H1N1 influenza surveillance in Victoria, Australia, April – September, 2009. *Euro Surveill*. 2009;14(42):pii=19368.
- 7) Public Health Agency of CANADA: FluWatch. April 11 to April 17, 2010 (Week 15)
- 8) P Efstathiou et al. Deaths and Hospitalizations Related to 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) — Greece, May 2009–February 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2010,59(22):682-686
- 9) Pebody RG et al. Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and mortality in the United Kingdom: risk factors for death, April 2009 to March 2010. *Euro Surveill*. 2010;15(20):pii=19571.
- 10) Oliveira WK et al on behalf of the Surveillance Team for the pandemic influenza A(H1N1) 2009 in the Ministry of Health.. Pandemic H1N1 influenza in Brazil: Analysis of the first 34,506 notified cases of influenza-like illness with severe acute respiratory infection (SARI). *Euro Surveill*. 2009;14(42):pii=19362.
- 11) Archer BN et al. Interim report on pandemic H1N1 influenza virus infections in South Africa, April to October 2009: Epidemiology and factors associated with fatal cases. *Euro Surveill*. 2009;14(42):pii=19369.
- 12) Gómez J et al. Pandemic influenza in a southern hemisphere setting: the experience in Peru from May to September, 2009. *Euro Surveill*. 2009;14(42):pii=19371.
- 13) Pedroni E et al. Chilean Task Force for study of Pandemic Influenza A (H1N1). Outbreak of 2009 pandemic influenza A(H1N1), Los Lagos, Chile, April–June 2009. *Euro Surveill*. 2010;15(1):pii=19456.
- 14) Fuhrman C et al. Severe hospitalised 2009 pandemic influenza A(H1N1) cases in France, 1 July–15 November 2009. *Euro Surveill*. 2010;15(2):pii=19463.
- 15) Gre'gory Dubar et al. for the French Registry on 2009 A/H1N1v during pregnancy. French Experience of 2009 A/H1N1v Influenza in Pregnant Women. *PLoS ONE* 2010;5(10) e13112.
- 16) Mustafa Baki. Pandemic influenza situation update in Turkey. *J Infect Dev Ctries* 2010 4: 124-125.