

## 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

1. 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  
定使用成績調査第2回目報告  
(社団法人日本産科婦人科学会提供資料)  
【1ページ】
2. タミフル投与時の妊婦の安全性について  
(中外製薬株式会社提出資料)  
【13ページ】
3. リレンザの妊婦投与時の安全性について  
(グラクソ・スミスクライン株式会社提出資料)  
【20ページ】

平成 23 年 3 月 2 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、本学会は一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、このたび第 2 回目報告を添  
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  
査第 2 回目報告



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 (第2回目報告 2011.2)

### 要旨

2009年-2010年に新型インフルエンザ(A/H1N1)の世界的大流行が起こった。妊婦は重症化しやすく、諸外国からの報告では死亡率も高かったことから日本産科婦人科学会は妊婦に対し、早期の予防的ならびに治療的抗インフルエンザ薬服用を勧めている。我が国では新型インフルエンザによる妊婦死亡は現在のところ認められず大きな成果をあげている。また抗インフルエンザ薬の発症後48時間以内服用は重症化防止に貢献することが強く示唆されている。

妊娠中に抗インフルエンザ薬投与を受けた859例について妊娠予後を解析した。タミフル投与が778例(89.1%)、リレンザ投与77例(8.8%)、タミフルとリレンザ併用投与4例(0.5%)であった。タミフル投与例、リレンザ投与例とも流産、死産、早産、低出生体重児、胎児発育不全(FGR)児を増加させず、また妊娠初期の薬剤投与によっても心形態異常やその他の形態異常リスクは特段に増加させなかった。妊娠中期、後期にタミフルもしくはリレンザを投与しても現在のところ重大な問題点は指摘されなかった。

このため現時点では妊婦インフルエンザ感染例に対するタミフル投与、リレンザ吸入については特に制限を必要とするような副作用は認められず、投与の有益性が危険性を上回ると結論する。ただし他の抗インフルエンザ薬(ラピアクタ、イナビル)についての安全性については使用例がなく今回のデータからは知見が得られなかった。

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しての新型インフルエンザ(A/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(A/H1N1)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日以内の抗インフルエンザ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)。

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。そのため厚生労働省安全対策課長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することが求められ、日本産科婦人科学会に要請があった。中間報告として平成22年11月に163例の解析データを報告した。この度、症例を集積し2回目の中間解析を行ったのでその成果を報告する。本調査は抗インフルエンザ薬を処方された妊婦より出生した児のフォローアップも含まれるが、今回の報告は妊婦ならびに出生した児の情報のみに限る。

## 調査方法

2009年10月以降にインフルエンザに罹患した妊婦及び抗インフルエンザ薬を予防投与された妊婦を対象とした。日本産科婦人科学会からの施設登録表調査に協力できると回答した医療機関に依頼した（なお本調査は中外製薬と日本産科婦人科学会が共同で実施した）。本研究には参加した産科施設数は399施設であり、今回対象となった分娩は2009年10月1日～2010年12月31日に起こったものである。出産後、分娩施設を退院するまでに観察された調査項目（妊娠・分娩転帰、産科合併症、新生児情報等）を分娩施設職員が記載し、本研究事務局まで郵送した。児に関しては1カ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、18ヶ月、24ヶ月までフォローアップされる予定であるが、今回の報告にそれらの情報は含まれていない。なお妊婦ならびに新生児の調査にあたっては個人情報流出しないよう連結可能匿名化して管理した。調査については各施設担当医が説明し同意が得られた症例のみ登録した。なお本調査については富山大学倫理委員会での承認を得ている。

胎児発育不全は板橋らの報告（日本小児科学会新生児委員会．新しい在胎期間別出生時体格標準値の導入について．日本小児科学会雑誌 2010； 114:1271-1293）に基づき、10パーセンタイル値をカットオフ値と定めた。

### I. 抗インフルエンザ薬の投与時期と投与薬（表3）

今回、中間解析で詳細を検討できた症例は887例であった。投与目的として485例（54.6%）が治療投与、355例（40.0%）が予防投与、3例（0.3%）が予防投与から治療へ変更され、44例が未記載であった。このうち、産褥期に処方された4例、治療薬なし7例、投与薬不明3例を除く873例中、778例（89.1%）がタミフルを投与されており、リレンザの投与は77例（8.8%）、タミフル・リレンザの投与4例（0.5%）、抗インフルエンザ薬以外の薬剤の投与は14例（1.6%）であった。日本産科婦人科学会のQ&A（2010年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2010年11月の中間報告において少数例だがタミフルの安全性に関するデータを掲載し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に示すように、絶対的過敏期（妊娠4-7週）にタミフルが59例に処方され、10例の異常が報告された（表4、表5）。報告された異常の内訳及び延べ症例数は、流産3例（5.1%）（妊娠8週1例、妊娠10週1例、妊娠14週1例）、早産3例（5.1%）（いずれも妊娠36週）、低出生体重児4例（36週早産1例、正期産3例）（6.8%）であった。一般的に流産は約15%に、FGRは約10%に生じ、2008年の日本のデータでは早産は5.8%、低出生体重児は9.6%であることから、タミフル投与群のこれらの発症率は異常値ではない。胎児形態異常として無脾症候群1例（1.7%）を認めた。

相対的過敏期（8-12週）でのタミフル投与は99例であり、13例の異常が報告された（表4、表5）。報告された異常の内訳及び延べ症例数は、早産4例（4.0%）（いずれも36週）、低出生体重児4例（4.0%）（いずれも正期産）、胎児発育不全（FGR）1例（妊娠38週）であった。胎児形態異常は心房中隔欠損・左肺静脈狭窄合併1例（1.0%）のみであった。その他の新生児異常として早産による呼吸障害1例（妊娠36週）、網膜出血1例（39週低出生体重児）、嘔吐1例、鼠径ヘルニア1例、高ビリルビン血症1例、敗血症疑い1例であった。

比較的過敏期（13-16週）ではタミフル投与が87例に行われ、15例の異常が報告された（表4、表5）。報告された異常の内訳及び延べ症例数は、早産7例（妊娠22週1例、妊娠31週1例、妊娠32週1例、妊娠36週4例）、出生体重1000g未満児1例（妊娠22週）、出生体重1000g～1499g児1例（妊娠32週）、出生体重2000g～2499g児6例（早産1例、正期産5例）、胎児発育不全（FGR）2例（早産1例、正期産1例）であった。心形態異常は0例で小外表異常として耳ろう孔1例を認めた。その他の異常として、低血糖1例、白質軟化症1例、高ビリルビン血症1例、微熱1例であった。

妊娠中期（16-28週）では277例にタミフルが処方され、57例の新生児異常が報告された（表4、表5）。異常と報告された新生児の内訳は早産22例（7.9%）（妊娠31週：2例、妊娠34週：4例、妊娠35週：2例、妊娠36週：14例）であった。なお1例は妊娠20週でタミフルが処方され妊娠36週で死産となった。低出生体重児は30例（早産11例、正期産19例）（10.8%）、胎児発育不全（FGR）は10例（早産1例、正期産9例）（3.6%）に認めたが、これらの発生率も特に問題となる値ではなかった。心形態異常はファロー四徴症（34週6日、FGR、1686g）1例、心内膜床欠損と多指症合併（37週、FGR、2205g）1例、心室中隔欠損2例、心房中隔欠損1例、心雑音2例認め、計7例（2.5%）とやや高率であったが、16週以降のタミフル服用であるため薬剤服用と心形態異常の因果関係は否定的であると委員会は評価した。その他の形態異常として口蓋裂1例、顔貌異常・チアノーゼ・両多合指症1例、多指症（心内膜床欠損症と合併）1例を認めた。したがって、形態異常児は計9例（3.2%）となった。その他の新生児異常として高ビリルビン血症6例、新生児感染症3例、低血糖1例、皮下腫瘍1例、水泡1例、難聴1例、計13例（4.7%）であったが、タミフル投与と関連性の高い副作用は抽出できなかった。

妊娠後期にタミフル250例が処方され37例の新生児異常が報告された（表4、表5）。異常と報告された新生児症例の内訳は早産9例（妊娠34週1例、妊娠35週2例、妊娠36週6例）、低出生体重児22例（早産5例、正期産17例）、胎児発育不全（FGR）14例（すべて正期産児）であった。心形態異常は5例（ASD・VSD・2尖大動脈弁1例、VSD1例、総肺静脈還流異常1例、大血管転移1例、心雑音1例）であった。その他の形態異常として3例（二分脊椎1例、脳梁欠損1例、水頭症・クルーゼン病1例）であった。その他の新生児異常として4例（早産、FGR児で呼吸障害・高ビリルビン血症・血小板減少1例、聴力障害1例、呼吸障害によるチアノーゼ1例、発熱1例）であった。妊娠後期症例においても心形態異常率が2.0%と若干の高値を認めたが、妊娠後期にはす

に胎児循環器系は出来上がっており、タミフルとの因果関係は否定的である。

以上総括すると妊娠初期のタミフル投与により流産率、心形態異常、その他の形態異常は増加せず、また早産、低体重出生児、胎児発育不全児も増加しなかった。妊娠中期、後期のタミフル投与により死産は1例（妊娠20週にタミフル投与、妊娠36週5日に死産でタミフルとの因果関係は不明）に認められるのみで、特段の異常は認められなかった。

## 2) リレンザの影響

リレンザは絶対的過敏期（4-7週）に4例、相対的過敏期（8-12週）に16例に対して処方されたが、胎児新生児異常は認めなかった（表5、表6）。

比較的過敏期（13-16週）に13例処方され、1例に低出生体重児（妊娠37週）が報告された。

妊娠中期にリレンザが28例に対して処方され、2例の新生児異常が報告された。異常と報告された新生児症例の内訳は、早産・低出生体重児・新生児呼吸窮迫症候群1例（妊娠24週）、早産・低出生体重児1例（妊娠35週）であった。

妊娠後期に16例処方され、4例の新生児異常が報告された。異常と報告された新生児症例の内訳は早産1例（妊娠36週）、早産・低出生体重児・低血糖1例（妊娠33週）、副腎腫瘍1例（妊娠39週）、高ビリルビン血症1例（妊娠39週）であった。

## III. 総括

表4に示すとおり、タミフルが投与された778例において、低出生体重児が71例（9.1%）、早産が46例（5.9%）、胎児発育不全（FGR）が27例（3.5%）認められ、自然発生率とほぼ同等であった。心形態異常は14例（1.8%）に認められたが、16週までに処方された250例中では2例（0.8%）であり、スウェーデンのデータ（Reprod Toxicol 2003;17:255-261）の0.9%とほぼ一致している。しかし、日本の先天異常モニタリングセンターの心臓関連の先天異常率（0.56%）より（<http://www.icbdsrj.jp/2006data.html>）若干高い。以上より、タミフルによる心形態異常については直ちに注意喚起が必要なレベルではないが、引き続き注視していく必要があると考えられた。

絶対的過敏期にタミフルが投与された59例中3例（5.1%）に流産を認めたが、自然流産率の15%より低く、タミフルの影響とは考えにくい。相対的過敏期に1例の心形態異常（ASD）、比較的過敏期に1例の形態異常（耳ろう孔）、妊娠中期に9例の形態異常（VSD2例、心雑音2例、ASD1例、ファロー四徴1例、心内膜床欠損症・多指症1例、口蓋裂1例、顔貌異常・両側多合指症1例）と1例の死産を認め、また妊娠後期に8例の形態異常（ASD・VSD・2尖大動脈弁1例、心雑音1例、総肺静脈還流異常症1例、大血管転移1例、VSD1例、二分脊椎1例、けいれん・脳梁欠損1例、水頭症・クルーゼン病1例）が認められたが、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。

表6に示すとおり、リレンザ使用77例では、早産4例(5.2%)、低出生体重児4例(5.2%)、胎児発育不全(FGR)1例(1.3%)等が認められたが、自然発生率よりむしろ低率であった。今後は、集積した症例の分析、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(A/H1N1)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。このため評価委員会はタミフルならびにリレンザの妊婦に対する投与に関し有益性が危険性を上回ると結論する。このため新型インフルエンザ感染(A/H1N1)に対応するQ&Aも変更せず、継続とする。なお他の抗インフルエンザ薬(ラピアクタ、イナビル)についての安全性については、使用例がなく今回のデータからは知見が得られなかった。

平成23年2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	(国立成育医療研究センター)

表1 妊婦新型インフルエンザ(A/H1N1)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
中国北京	?	14	2



表2 妊婦新型インフルエンザ(A/H1N1)感染のリスクと  
抗インフルエンザ薬使用頻度、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 ニュージーランド
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		抗インフルエンザ薬 以外の薬剤		タミフル・リレンザ 投与症例		治療薬剤なし		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	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(0-3週)	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
絶対過敏期(4-7週)	59	10	4	0	1	0	0	0	1	0	0	0
相対過敏期(8-12週)	99	13	16	0	0	0	0	0	1	0	0	0
比較過敏期(13-16週)	87	15	13	1	2	1	1	0	1	0	1	1
小計	250	40	33	1	3	1	1	0	3	0	1	1
妊娠中期(16-28週)	277	57	28	2	7	4	2	0	2	0	0	0
妊娠後期(29週-)	250	37	16	4	4	3	1	1	2	0	1	0
不明	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
合計	778	134	77	7	14	8	4	1	7	0	3	1

## 表4 タミフル投与時期と胎児・新生児異常との関連

	流産	死産	早産	低出生体重児 (2500g未満児)	胎児発育不全 (FGR)	心形態異常	その他の形態 異常	その他の新生 児異常
無影響期	0/5(0%)	—	1/5(20%)	1/5(20%)	0/5	0/5(0%)	0/5	0/5
絶対過敏期	3/59(5.1%)	—	3/59(5.1%)	4/59(6.8%)	0/59	1/59(1.7%)	0/59	0/59
相対過敏期	0	—	4/99(4.0%)	4/99(4.0%)	1/99(1.0%)	1/99(1.0%)	0/99	6/99(6.1%)
比較過敏期	0	—	7/87(8.0%)	10/87(11.5%)	2/87(2.3%)	0/87	1/87(1.1%)	4/87(4.6%)
小計	3/250(0.4%)	—	15/250(6.0%)	19/250(7.6%)	3/250(1.2%)	2/250(0.8%)	1/250(0.4%)	10/250(4.0%)
妊娠中期	—	1/277(0.02%)	22/277(7.9%)	30/277(10.8%)	10/277(3.6%)	7/277(2.5%)	3/277(1.1%)*	12/277(4.3%)
妊娠後期	—	0/250(0%)	9/250(3.6%)	22/250(8.8%)	14/250(5.6%)	5/250(2.0%)	3/250(1.2%)	4/250(1.6%)
総計	3/250(0.4%)	1/627(0.16%)	46/778(5.9%)	71/778(9.1%)	27/778(3.5%)	14/778(1.8%)	7/778(0.9%)	26/778(3.3%)

\*1例は心奇形と重複

表5 抗インフルエンザ薬投与例でのその他の奇形とその他の異常の内訳

投与薬剤	イベント発生時期	その他の奇形とその他の異常	集計用_新生児異常の詳細
タミフル	相対的過敏期	その他の異常	早産(36w4d)、呼吸障害
			低出生体重児(39w1d 2394g)、網膜出血
			嘔吐
			鼠径ヘルニア
			高ビリルビン血症
	比較的過敏期	その他の異常	一過性多呼吸 敗血症うたがい
			早産・低出生体重児(36w0d 2424g)、低血糖
			早産・低出生体重児(31w1d 1794g)、白質軟化症
			高ビリルビン血症
			微熱
	妊娠中期	その他の奇形 その他の異常	両耳ろう孔
			IUGR、低出生体重児(39w3d 2124g)、高ビリルビン血症
			早産・極低出生体重児(31w4d 1398g)、胎便イレウス、高ビリルビン血症
			高ビリルビン血症
			高ビリルビン血症
高ビリルビン血症			
高ビリルビン血症			
新生児感染症			
新生児感染症			
新生児感染症			
妊娠後期	その他の異常	低血糖	
		低出生体重児(38w2d 2494g)、皮下腫瘍	
		水泡性のう胞	
		低出生体重児(37w1d 2272g)、難聴	
		顔貌異常 チアノーゼ 両多合指症	
妊娠後期	その他の奇形	口蓋裂	
		IUGR、低出生体重児(37w2d 2205g)、心内膜床欠損症、多指症	
		早産・低出生体重児(34w0d 2352g)、呼吸障害、高ビリルビン血症、血小板減少(2万/mm <sup>3</sup> )	
		聴力障害	
		一過性呼吸障害(チアノーゼ SPO <sub>2</sub> 90)	
妊娠後期	その他の奇形	発熱(37.8~38°C)	
		二分脊椎	
		けいれん 脳梁欠損	
		水頭症 クルーゾン病	
		早産・低出生体重児(24w3d 662g)、新生児呼吸窮迫症候群	
リレンザ	妊娠中期	その他の異常	低血糖、早産児・低出生体重児(33w0d 2244g)
	妊娠後期	その他の異常	左副腎腫瘍
抗インフルエンザ薬以外の薬剤のみ	妊娠中期	その他の異常	高ビリルビン血症
			早産、一過性多呼吸、高ビリルビン血症(36w5d)
	妊娠後期	その他の異常	先天性股関節脱臼
			IUGR(37w4d 2276g、羊水混濁、胎便吸引症候群(MAS))
			低出生体重児 RSウイルス感染 双胎第1子、早産児(35w6d 2230g)
			低出生体重児、RSウイルス感染 双胎第2子、早産児(35w6d 2176g)

## 表6 リンザ投与時期と胎児・新生児異常との関連

	流産	早産	低出生体重児 (2500g未満児)	胎児発育不全 (FGR)	心形態異常	その他の形態 異常	その他の新生 児異常
無影響期	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
絶対過敏期	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
相対過敏期	0/16	0/16	0/16	0/16	0/16	0/16	0/16
比較過敏期	0/13	0/13	1/3(7.7%)	0/13	0/13	0/13	0/13
小計	0/33	0/33	1/33(3.0%)	0/33	0/33	0/33	0/33
妊娠中期	-	2/28(7.1%)	2/28(7.1%)	1/28(3.6%)	0/28	0/28	0/28
妊娠後期	-	2/16(12.5%)	1/16(6.3%)	0/16	0/16	0/16	3/16(18.8%)
総計	0/75(0%)	4/77(5.2%)	4/77(5.2%)	1/77(1.3%)	0/77(0%)	0/77(0%)	3/77(3.9%)

## 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に関する自発報告収集

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、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（自発報告）頂いた。

2010年1月25日から2010年末までの期間に、タミフルの投与を受けた妊婦の情報が、490例報告され、うち329例の出生時転帰情報が報告された。

投与時に副作用報告があったのは4例であった。出生時転帰情報で有害事象報告があったのは14例で、うちタミフルとの因果関係があるかもしれないとされたのは1例であった。タミフルを投与された妊婦の背景と有害事象等の詳細は以下のとおり。

#### タミフル投与目的と投与時の妊婦の年代

投与目的	人数	比率	年代	人数	比率
A型治療	207	42.2%	10代	17	3.5%
B型治療	0	0.0%	20代	184	37.6%
型不明治療	43	8.8%	30代	243	49.6%
予防投与	228	46.5%	40代	9	1.8%
投与目的不明	12	2.4%	年代不明	37	7.6%
計	490	100.0%	計	490	100.0%

#### タミフル投与時の副作用発現状況

投与目的	年代	副作用名	タミフルとの因果関係	タミフル投与時期
A型治療	20代	嘔吐、下痢	あり	10週
型不明治療	20代	嘔吐	あり	12週
型不明治療	30代	嘔吐、顔面発疹	あり*1	24週
予防投与	20代	低体温（34.4℃）	あり	27週

\*1)「タミフル内服後に出現、副作用かどうかは不明」との担当医コメントあり

### 出生時の転帰で報告された妊婦の有害事象等

投与目的	年代	妊婦転帰	妊婦の有害事象等	タミフルとの 因果関係	タミフル投 与時期
A型治療	10代	流産	胞状奇胎	なし	7週
A型治療	20代	その他	吸引分娩+クリステル圧出法	なし	26週
A型治療	20代	その他	他医に転医	なし	9週
A型治療	30代	流産	子宮内胎児死亡	あるかもしれ ない*2	7週
A型治療	40代	その他	3月12日ブラジルへ帰国(3月8日診察)	なし	5週
予防投与	20代	その他	32週1日 早産	なし	26週
予防投与	20代	その他	双胎前期破水、妊娠22週2日早産	なし	14週
予防投与	30代	流産	妊娠19週6日の健診でIUIDと診断され た	なし	16週
予防投与	30代	その他	早産、自然分娩	なし	23週
予防投与	30代	その他	弛緩出血	なし	33週
予防投与	30代	その他	妊娠36週0日破水にて早産	なし	28週
予防投与	30代	その他	死産	なし	35週
予防投与	30代	その他	内服前に前期破水のため早産	なし	36週
投与目的不明	10代	その他	妊娠高血圧症、鉗子分娩	なし	35週

\*2)「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あり

### 出生時の転帰で報告された出生児の有害事象

投与目的	年代	妊婦転帰	出生児の有害事象	タミフルとの 因果関係	タミフル投 与時期
A型治療	10代	流産	胞状奇胎	なし	7週
A型治療	20代	正常出産	高ビリルビン血症、5日目 T-Bil 16.8	なし	40週
A型治療	20代	正常出産	21trisomy	なし	34週
A型治療	30代	帝王切開	新生児仮死	なし	38週
A型治療	30代	帝王切開	低出生体重児、敗血症、麻痺性イレウス	なし	35週
A型治療	30代	正常出産	硬膜下血腫	なし	不明
型不明治療	10代	正常出産	心室性期外収縮、新生児黄疸	なし	11週
予防投与	20代	正常出産	新生児黄疸	なし	27週
予防投与	20代	その他	一児死産、一児早期新生児死亡	なし	14週
予防投与	30代	流産	IUID(点状軟骨異形成症)	なし	16週
予防投与	30代	その他	口唇口蓋裂(2009/8/28タミフル内服前 より確認済み)	なし	35週
投与目的不明	10代	その他	MAS	なし	35週

### 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

(調査実施者：中外製薬)

中外製薬は、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)として調査中である。

2011年2月1日現在の収集情報は以下のとおりである。

契約施設数：399施設

妊婦症例：957例

胎児・新生児症例：887例

表 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		抗インフルエンザ薬以 外の薬剤のみ		タミフル・リレン ザ投与症例		治療薬剤なし		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	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(0-3週)	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
絶対的過敏期(4-7週)	59	10	4	0	1	0	0	0	1	0	0	0
相対的過敏期(8-12週)	99	13	16	0	0	0	0	0	1	0	0	0
比較的過敏期(13-16週)	87	15	13	1	2	1	1	0	1	0	1	1
小計	250	40	33	1	3	1	1	0	3	0	1	1
妊娠中期(16-28週)	277	57	28	2	7	4	2	0	2	0	0	0
妊娠後期(29週-)	250	37	16	4	4	3	1	1	2	0	1	0
不明	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
合計	778	134	77	7	14	8	4	1	7	0	3	1



表 タミフル投与時期と胎児・新生児異常との関連

	流産/死産	早産	低出生体重児 (2500g未満児)	子宮内胎児 発育遅延 (IUGR)	心奇形	その他の奇形	その他の異常
無影響期	0/5	1/5 (20%)	1/5 (20%)	0/5	0/5	0/5	0/5
絶対的過敏期	3/59 (5.1%)	3/59 (5.1%)	4/59 (6.8%)	0/59	1/59 (1.7%)	0/59	0/59
相対的過敏期	0/99	4/99 (4.0%)	4/99 (4.0%)	1/99 (1.0%)	1/99 (1.0%)	0/99	6/99 (6.1%)
比較的過敏期	0/87	7/87 (8.0%)	10/87 (11.5%)	2/87 (2.3%)	0/87	1/87 (1.1%)	4/87 (4.6%)
小計	3/250 (1.2%)	15/250 (6.0%)	19/250 (7.6%)	3/250 (1.2%)	2/250 (0.8%)	1/250 (0.4%)	10/250 (4.0%)
妊娠中期	1/277 (0.4%)	22/277 (7.9%)	30/277 (10.8%)	10/277 (3.6%)	7/277 (2.5%)	3/277 (1.1%)*	13/277 (4.7%)
妊娠後期	0/250	9/250 (3.6%)	22/250 (8.8%)	14/250 (5.6%)	5/250 (2.0%)	3/250 (1.2%)	4/250 (1.6%)
総計	4/778 (0.5%)	46/778 (5.9%)	71/778 (9.1%)	27/778 (3.5%)	14/778 (1.8%)	7/778 (0.9%)	27/778 (3.5%)

表 リレンザ投与時期と胎児・新生児異常との関連

	流産	早産	低出生体重児 (2500g未満児)	子宮内胎児 発育遅延 (IUGR)	心奇形	その他の奇形	その他の異常
無影響期	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
絶対的過敏期	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
相対的過敏期	0/16	0/16	0/16	0/16	0/16	0/16	0/16
比較的過敏期	0/13	0/13	1/13 (7.7%)	0/13	0/13	0/13	0/13
小計	0/33	0/33	1/33 (3.0%)	0/33	0/33	0/33	0/33
妊娠中期	0/28	2/28 (7.1%)	2/28 (7.1%)	1/28 (3.6%)	0/28	0/28	0/28
妊娠後期	0/16	2/16 (12.5%)	1/16 (6.3%)	0/16	0/16	0/16	3/16 (18.8%)
総計	0/77 (0%)	4/77 (5.2%)	4/77 (5.2%)	1/77 (1.3%)	0/77 (0%)	0/77 (0%)	3/77 (3.9%)

表 抗インフルエンザ薬投与例でのその他の奇形とその他の異常の内訳（タミフル）

イベント発生時期	その他の奇形とその他の異常	集計用_新生児異常の詳細	
相対的過敏期	その他の異常	早産(36w4d)、呼吸障害	
		低出生体重児(39w1d 2394g)(女児 不明)、網膜出血	
		嘔吐	
		鼠径ヘルニア	
		高ビリルビン血症	
		一過性多呼吸 敗血症うたがい	
比較的過敏期	その他の異常	早産・低出生体重児(36w0d 2424g)(女児 不明)、低血糖	
		早産・低出生体重児(31w1d 1794g)(男児 経産)、白質軟化症	
		高ビリルビン血症	
		微熱	
	その他の奇形	両耳ろう孔	
妊娠中期	その他の異常	IUGR、低出生体重児(39w3d 2124g)(女児 不明)、高ビリルビン血症	
		早産・極低出生体重児(31w4d 1398g)(男児 不明)、胎便イレウス、高ビリルビン血症	
		高ビリルビン血症	
		高ビリルビン血症	
		高ビリルビン血症	
		高ビリルビン血症	
		新生児感染症	
		新生児感染症	
		新生児感染症	
		低血糖	
		低出生体重児(38w2d 2494g)(男児 不明)、皮下腫瘍	
		水泡性のう胞	
		低出生体重児(37w1d 2272g)(男児 不明)、難聴	
			その他の奇形
			口蓋裂
		IUGR、低出生体重児(37w2d 2205g)(男児 不明)、心内膜床欠損症、多指症	
妊娠後期	その他の異常	早産・低出生体重児(34w0d 2352g)(男児 不明)、呼吸障害、高ビリルビン血症、血小板減少(2万/mm <sup>3</sup> )	
		聴力障害	
		一過性呼吸障害(チアノーゼ SP02 90)	
		発熱(37.8~38℃)	
		その他の奇形	二分脊椎
			けいれん 脳梁欠損
		水頭症 クルーゼン病	

表 抗インフルエンザ薬投与例でのその他の奇形とその他の異常の内訳（リレンザ）

イベント発生時期	その他の奇形とその他の異常	集計用_新生児異常の詳細
妊娠中期	その他の異常	早産・低出生体重児(24w3d 662g)(男児 不明)、新生児呼吸窮迫症候群
妊娠後期	その他の異常	低血糖、早産児・低出生体重児(33w0d 2244g)(男児 不明)
		左副腎腫瘍
		高ビリルビン血症

表 抗インフルエンザ薬投与例でのその他の奇形とその他の異常の内訳（抗インフルエンザ薬以外の薬剤のみ）

イベント発生時期	その他の奇形とその他の異常	集計用_新生児異常の詳細
妊娠中期	その他の異常	早産、一過性多呼吸、高ビリルビン血症（36w5d） 先天性股関節脱臼
妊娠後期	その他の異常	IUGR（37w4d 2276g）（男児 不明）、羊水混濁、胎便吸引症候群（MAS） 低出生体重児 RS ウイルス感染 双胎第1子、早産児（35w6d 2230g）（女児 不明） 低出生体重児、RS ウイルス感染 双胎第2子、早産児（35w6d 2176g）（女児 不明）

以上の結果を、中外製薬とは独立した本調査評価委員会\*が評価した結果は、以下のとおりである。

表「タミフル投与時期と胎児・新生児異常との関連」に示すとおり、タミフルが投与された778例において、低出生体重児が71例（9.1%）、早産が46例（5.9%）、子宮内胎児発育遅延（IUGR）が27例（3.5%）認められ、自然発生率とほぼ同等であった。心奇形は14例（1.8%）に認められたが、妊娠初期では250例中2例（0.8%）であり、スウェーデンのデータ（Reprod Toxicol 2003:17:255-261）の0.9%とほぼ一致しているが日本の先天異常モニタリングセンターの心臓関連の先天異常率（0.56%）より（<http://www.icbdsrj.jp/2006data.html>）若干高い。以上より、タミフルによる奇形については直ちに注意喚起が必要なレベルではないが、引き続き注視していく必要があると考えられた。

絶対的過敏期にタミフルが投与された59例中3例（5.1%）に流産を認めたが、自然流産率の15%より低く、タミフルの影響とは考えにくい。相対的過敏期に1例の奇形（ASD）、比較的過敏期に1例の奇形（耳ろう孔）、妊娠中期に1例の死産、9例の奇形（VSD2例、心雑音2例、ASD1例、ファロー四徴1例、心内膜床欠損症・多指症1例、口蓋裂1例、顔貌異常・両側多合指症1例）また妊娠後期に8例の奇形（ASD・VSD・2尖大動脈弁1例、心雑音1例、総肺静脈還流異常症1例、大血管転移1例、VSD1例、二分脊椎1例、けいれん・脳梁欠損1例、水頭症・クルーゾン病1例）が認められたが、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。

表「リレンザ投与時期と胎児・新生児異常との関連」に示すとおり、リレンザ使用77例では、早産4例（5.2%）、低出生体重児4例（5.2%）、子宮内胎児発育遅延（IUGR）1例（1.3%）等が認められたが、自然発生率よりむしろ低率であった。今後は、集積した症例の分析、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（A/H1N1）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。

このため評価委員会はタミフルならびにリレンザの妊婦に対する投与に関し有益性が危険性を上回ると結論する。

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。なお他のイ

ンフルエンザ薬（ラピアクタ、イナビル）についての安全性については、使用例がなく今回のデータからは知見が得られなかった。

中外製薬では、今後も引き続き情報収集を行っていく所存である。

なお、中間報告後に開催された症例検討会\*\*において、心雑音、呼吸障害、新生児感染症、新生児黄疸等、先天性疾患の判断が難しい症例、具体的な疾患名記載が無かった症例については、再調査・追跡調査の結果で改めて評価することとなっている。

#### 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。

\* 評価委員会：本調査は、中外製薬が厚生労働省の通知（薬食安発 0904 第 1 号）を受け実施しているが、調査の対象となる周産期症例の評価は、専門医による評価が必要である。中外製薬は、専門家である日本産科婦人科学会に協力を依頼したところ、日本産科婦人科学会が選任した評価委員で構成される評価委員会が設立された。評価委員会は、収集した調査票情報から、中外製薬が作成した症例一覧表を基に、客観的な視点で評価を実施している。なお、主治医が「異常無し」と報告した症例であっても、評価委員会で「異常あり」と評価された場合は、異常例として扱っている。

\*\* 症例検討会：評価委員会は、通常、中外製薬が提出する症例一覧表に基づいて評価を行っているが、調査票には調査項目欄以外（欄外記載等）にも、重要な情報が記載されていることがある。特に、主治医から「新生児に異常あり」と報告された児に対しては、薬剤の影響を評価する必要がある。このため、評価委員による症例検討会を開催し、調査票の内容を 1 例ずつ確認し、胎児異常によるものか、出産時の異常に伴うものかの評価をしている。

## リレンザの妊婦投与時の安全性について

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28例であり、自然分娩23例、誘発分娩1例、帝王切開4例であった。28例の出生児の状況は、正常児が26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。

（平成22年8月25日安全対策調査会で報告済）