

【オランダ Lareb】

COVID-19 ワクチン:接種後に授乳婦の乳汁分泌が減少

Decreased milk supply during breastfeeding after COVID-19 vaccination

News

通知日:2022/04/07

https://www.lareb.nl/media/yokpyn2a/signals_2022_suppressed-lactation-after-covid-19-vaccination.pdf

(抜粋)

◇背景

これまでに、欧州医薬品庁(EMA)はSARS-CoV-2に対する能動免疫として5種類のCOVID-19ワクチン(BioNTech社/Pfizer社[‘Comirnaty’], Moderna社[‘SpikeVax’], AstraZeneca社[‘Vaxzevria’], Janssen社製品、およびNovavax社[‘Nuvaxovid’])を承認している¹⁾。BioNTech/PfizerおよびModernaのワクチンはいずれもウイルスのスパイク(S)タンパク質をコードするmRNAワクチンであるが、AstraZenecaおよびJanssenの製品はアデノウイルスベクターを使用したワクチン、Novavaxの製品はタンパク質ベースのワクチンである。すべてのCOVID-19ワクチンがモニタリング強化^Aの対象となっている²⁻⁶⁾。

オランダで最も広く接種されているワクチンは、Pfizer/BioNTechの[‘Comirnaty’]である⁷⁾。このワクチンは、SARS-CoV-2感染によるCOVID-19を予防する能動免疫を適応として12歳以上を対象に承認されている²⁾。[‘Comirnaty’]は、2020年12月21日に欧州で登録された²⁾。

2020年のオランダの生児出生数は約170,000人であった⁸⁾。2018年には、オランダ国内の出産女性の76%が新生児への授乳(混合母乳または完全母乳)を開始した⁹⁾。母乳には多くの栄養素が含まれていることから、WHOは生後6カ月間の完全母乳育児を推奨している¹⁰⁾。授乳のベネフィットとして、神経行動学的なベネフィット、乳児の胃腸機能にとって最適であること、抗体(疾病予防手段)の移行、ならびに死亡および入院の減少などがいくつかの研究で示されている¹¹⁾。

授乳中の母乳量減少は、授乳を早期終了する最も一般的な理由である。母乳量の減少には、母体のストレス、肥満、子癇前症、高血圧、糖尿病、ある種の医薬品などいくつかの要因が関与し得る¹²⁾。

今回の有害事象シグナルでは、2021年12月31日までにLareb^Bに提出されたCOVID-19ワクチン接種後の授乳婦での乳汁分泌減少に関する全報告の概要を示す。

◇Larebへの報告

2021年12月31日までにLarebは、「乳汁分泌抑制(suppressed lactation)」(PT^C)の個別症例の報告を194件(重複例を除く)受けた。表1にこれらの症例の概要を示す。

^A モニタリング強化(additional monitoring)は、特定の医薬品に関わる医薬品有害反応(ADR)報告を促すことを主な目的としている。モニタリング強化対象医薬品リストは、毎月EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC)がレビューし、EMAのウェブサイトで公表される。詳しくはNIHS 医薬品安全性情報 [Vol.11 No.12\(2013/06/06\)R01](#) を参照。

^B Netherlands Pharmacovigilance Centre

^C MedDRA の Preferred Term(基本語)

表1:オランダにおけるCOVID-19ワクチン接種後の授乳婦での乳汁分泌減少報告症例の概要

ワクチンの種類	Comirnaty	Vaxzevria	SpikeVax	Janssen vaccine	合計
報告件数(n)	172	3	16	3	194
その他の全身作用の報告					
あり	106	3	13	3	125
なし	66	0	3	0	69
発現までの日数の中央値	1.0(n=168)	1.5(n=2)	1.0(n=15)	1.0(n=3)	1.0(n=188)
発現までの日数					
1日未満	43	0	2	1	46
1~2日	103	2	10	1	116
3~7日	15	0	2	0	17
7日超	7	0	1	1	9
不明	4	1	1	0	6
持続日数の中央値	4.0(n=57)	1.0(n=1)	7.0(n=5)	10(n=2)	4.0(n=65)
持続日数*					
1~2日	8	1	0	0	9
3~6日	31	0	1	1	33
7~10日	11	0	4	0	15
11~14日	7	0	0	1	8
不明	115	2	11	1	129
負担感(burden)の平均スコア ^D	3.9(n=168)	2.5(n=2)	4.1(n=16)	4.0(n=3)	3.9(n=189)
負担感					
全くない(=1)	1	0	0	0	1
少しある(=2)	14	1	2	1	18
かなりある(=3)	46	1	2	0	49
多い(=4)	48	0	4	0	52
非常に多い(=5)	59	0	8	2	69
自発報告によるワクチン接種前と比較した接種後の母乳量					
25%未満	28	0	4	0	32
25~50%	32	0	0	1	33
50~75%	7	0	2	0	9
75~100%	0	0	0	0	0
不明	105	3	10	2	120
乳児の年齢の中央値(週)	8(n=87)	—	11(n=11)	12(n=1)	8(n=99)
平均妊娠期間(週)	39.7(n=100)	—	40.9(n=11)	40.4(n=1)	39.9(n=112)

*副反応の持続日数は、報告時に回復していたと報告した女性のみ判明している。

◇オランダ妊娠薬物レジストリ

オランダ妊娠薬物レジストリ(Dutch Pregnancy Drug Register)のMoeders van Morgenに登録された女性計163人が、授乳中に少なくとも1回のワクチン接種を受けたと報告した。授乳婦が受けたワクチン接種は計185回であり、22人が2回のワクチン接種を受けたと報告した。女性たちに対し、授乳とワクチン接種の時期が重なったことで母乳や乳児への影響を感じたか否かについて具体的な質問を行った。乳汁分泌への影響は、5人の女性(重複を除く)から7回(3.8%)報告された(うち2人は授乳中に2回接種を受けていた)。7例中2例で、発熱、疲労、筋肉痛、関節痛など全身性の有害事象も報告された。明確な母乳量減少があったと回答したのは2人のみ(3例)で、他の4例については、ワクチン接種の影響は詳細に報告されていなかった。出産からワクチン接種までの日数の中央値は出産後33(範囲:12~63)日であった。174例(94.1%)では、影響は報告されていなかった。

^D 5段階評価の Likert scale(リッカート尺度)

◇他の情報源

◇製品概要

COVID-19ワクチンの製品概要 (SmPC)^Eに授乳中の乳汁分泌減少は記載されていない²⁻⁶⁾。

◇使用状況に関するデータ

表3:オランダにおけるCOVID-19ワクチン別接種回数の概要¹³⁾

	接種開始日	2021年12月26日時点の接種回数
Comirnaty	2021年1月6日	20,366,466
Vaxzevria	2021年1月25日	2,780,112
SpikeVax	2021年2月12日	3,816,581
Janssenワクチン	2021年4月21日	867,096

◇文 献

4報の論文に、ワクチン接種後に授乳婦の乳汁分泌が減少した症例(自発報告による症状)が記載されている。

Kachikisらの研究では、合計で、339人の女性(5.0%)が初回接種後24時間以内に、434人の女性(7.2%)が2回目接種後に母乳量が減少したと報告している。授乳の中断については、初回接種後は155人(2.3%)、2回目接種後では130人(2.2%)で報告されていた¹⁴⁾。Golanらの研究では、mRNA COVID-19ワクチンを接種した50人の女性について、初回接種後に1人(2%)、2回目接種後に1人(2%)で母乳量が減少したと報告している¹⁵⁾。mRNAワクチンを2回接種した女性180人を対象としたBertrandらの研究で、Pfizerワクチンの初回接種後に9人(7.3%)、2回目接種後に9人(8.0%)が、母乳量が減少したと報告している。Modernaワクチンの初回接種後に6人(11.5%)、2回目接種後に11人(23.4%)で母乳量が減少したと報告している。また、Pfizerワクチンの初回接種後に4人(3.3%)、Modernaワクチンの初回および2回目接種後に、それぞれ4人(3.6%)および3人(6.4%)で母乳量が増加したと報告している。いずれの症例でも、72時間以内に母乳量が通常に戻った¹⁶⁾。McLaurin-Jiangらの研究では、258人(6.0%)がCOVID-19ワクチン接種後に母乳量が減少し、一方168人(3.9%)では母乳量が増加したと報告している¹⁷⁾。また、Pfizerワクチンを接種した授乳婦88人を対象とした別の発表論文では、ワクチン接種後に母乳量の変化はなかったと報告している¹⁸⁾。

◇機 序

COVID-19ワクチン接種後における乳汁分泌減少への直接的な機序は、文献からは見いだされなかった。しかし、ストレスが乳汁分泌に影響を及ぼし得ることは知られている。ストレス状況下では、ホルモンのコルチゾールが分泌され、プロラクチンを抑制する。プロラクチンは乳汁産生に必要なホルモンである¹⁹⁾。女性は、ワクチンの安全性に関する懸念からストレスを感じることもある。また、同時に報告されている全身性の有害事象が乳汁分泌に影響している可能性もあり、この現象は他の疾患の場合にもみられている。

◇データベース

個別症例安全性報告 (ICSR^F) を収載したWHOのグローバルデータベースであるVigiBaseにおいて、

^E Summary of Product Characteristics

^F individual case safety report

COVID-19ワクチン接種後に授乳婦の母乳量が減少した症例は計675例特定された(2022年2月4日時点のデータセットによる)²⁰⁾。この症例数には、オランダからの報告も含まれている。報告の多く(513件)は、BioNTech/Pfizerの[‘Comirnaty’]に関連するものであった。

◇考察および結論

オランダLarebは、2021年12月31日までに、COVID-19ワクチン接種に関連した授乳婦での乳汁分泌減少の報告を194件受けた。多くの報告は、Pfizer/BioNTechのワクチン[‘Comirnaty’]に関するものであった。しかしながら、このワクチンをはるかに多くの人に接種されている。ほぼすべての報告(99.5%)は、消費者または他の非医療従事者からであった。

症例の多くで、症状発現までの日数は1~2日間であった。報告時には回復していたと記載していた女性65人における副反応の持続日数の中央値は4日間、これまでの文献で示された期間よりも長かった。Bertrandらの文献では、すべての症例で72時間以内に乳汁分泌が通常に戻ったと述べている。Larebへの報告症例で持続日数が長いのは、症例が重症であるほど自発的に報告されることが多いためと考えられる。

74例から乳汁分泌の減少量に関する情報が得られ、そのうち73%では客観的に測定されていた。症例の87.8%で、乳汁分泌はワクチン接種前の50%未満に減少した。20人の女性が、乳汁分泌量の減少のために授乳を完全に止めたと報告した。5段階評価のリッカート尺度を用いて、副反応に対する負担感(burden)について女性に質問した。授乳中の女性はこの副反応に強い負担を感じており、負担感の平均スコアは3.9で、36.5%の女性が最高スコアの5と評価した。

また症例の64.4%で、頭痛、疲労、筋肉痛、倦怠感、発熱、悪寒、関節痛、悪心など他の全身性の有害事象も報告されていた。乳汁分泌減少に全身性の有害事象の発生が関与している可能性がある。ストレス(ワクチンの安全性に関する懸念)や他の疾患が乳汁分泌減少に影響を及ぼすことがあることは知られており、この副反応の発現に他の全身性副反応が関与している可能性は否定できない。

いくつかの文献には、COVID-19ワクチン接種後の母乳量減少は、初回接種後で2~11%、2回目接種後で2~23%の範囲でみられると記載されている。オランダ妊娠薬物レジストリでは、発生率は3.8%となっている。しかしながら、全員が母乳への影響について明確に記載していたわけではないため、すべての女性が乳汁分泌減少を経験したかどうかは確かではないことに留意すべきである。

COVID-19ワクチンの接種後に授乳婦の母乳量が減少した症例報告にもとづき、因果関係を否定することはできないため、さらなる調査が必要である。この潜在的な副反応は授乳婦にとって大きな負担となる可能性がある。授乳婦に情報を提供するため、さらなる知見が重要である。

本シグナルは2022年3月31日時点の検出である。それ以降に他の情報が得られるようになった可能性がある。公式のSmPCを含む最新情報については、オランダ医薬品評価委員会(MEB)のウェブサイト^Gを参照すること。

文献および関連資料

- 1) European Medicines Agency. COVID-19 vaccines: authorised. (access date 28-1-2022)

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorized>

^G <https://www.cbg-meb.nl/>

- 2) European SPC of COVID-19 vaccine BioNTech/Pfizer (Comirnaty®). (version date 2-6-2021)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf
- 3) European SPC of COVID-19 vaccine Moderna. (version date 11-6-2021)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf
- 4) European SPC of COVID-19 vaccine AstraZeneca (Vaxzevria®). (version date 26-5-2021)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-ast-razeneca-epar-product-information_en.pdf
- 5) European SPC of COVID-19 vaccine Janssen. (version date 7-5-2021)
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen#product-information-section>
- 6) European SPC of COVID-19 vaccine Novavax
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_nl.pdf
- 7) Ministerie van VWS. Coronavirus dashboard. Version date dataset 28-11-2021 (accessed 06-12-2021)
- 8) CBS. Birth; key figures.
<https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/en/dataset/37422eng/table?ts=1642667211022>. Updated 8 September 2021. Accessed 28 January 2022.
- 9) Volksgezondheid en zorg. Borstvoeding: cijfers & context.
<https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/borstvoeding/cijfers-context/huidige-situatie#node-aa-ntal-vrouwen-dat-borstvoeding-geeft>. Accessed 28 January 2022.
- 10) World Health Organization. Breastfeeding. https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_1. Accessed 03-02-2022.
- 11) UpToDate. Infant benefits of breastfeeding.
https://www.uptodate.com/contents/infant-benefits-of-breastfeeding?topicRef=4996&source=see_link. Accessed 03-02-2022.
- 12) UpToDate. Common problems of breastfeeding and weaning.
<https://www.uptodate.com/contents/common-problems-of-breastfeeding-and-weaning>. Accessed 03-02-2022.
- 13) Ministerie van VWS. Coronavirus dashboard. Version date dataset 03-02-2022 (accessed 03-02-2022).
- 14) Kachikis A, Englund JA, Singleton M, Covelli I, Drake AL, Eckert LO. Short-term Reactions Among Pregnant and Lactating Individuals in the First Wave of the COVID-19 Vaccine Rollout. *JAMA network open*. 2021;4(8):e2121310.
 ※NIHS新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報「[COVID-19ワクチン接種第一陣での妊婦および授乳婦における短期の副反応\(リサーチレター\)](#)」
- 15) Golan Y, Prahl M, Cassidy AG, Gay C, Wu AHB, Jigmeddagva U, et al. COVID-19 mRNA Vaccination in Lactation: Assessment of adverse effects and transfer of anti-SARS-CoV2 antibodies from mother to

child. *medRxiv*. 2021.

- 16) Bertrand K, Honerkamp-Smith G, Chambers C. Maternal and child outcomes reported by breastfeeding women following mRNA COVID-19 vaccination. *Breastfeed Med*. 2021;16(9).
- 17) McLaurin-Jiang S, Garner CD, Krutsch K, Hale TW. Maternal and Child Symptoms Following COVID-19 Vaccination Among Breastfeeding Mothers. *Breastfeed Med*. 2021.
- 18) Low JM, Lee LY, Mei Ng YP, Zhong Y, Amin Z. Breastfeeding mother-child clinical outcomes after COVID-19 vaccination. *MedRxiv*. 2021.
- 19) Milani GP, Porro A, Agostoni C, Gianni ML. Breastfeeding during a Pandemic. *Ann Nutr Metab*. 2022 Feb 17:1-9.
- 20) Uppsala Monitoring Centre (UMC) . VigiBase. Version date dataset 26-09-2021 (accessed 04-02-2022)

参考情報

NIHS「新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報」ウェブサイト の「妊婦・授乳婦へのワクチン接種の有効性・安全性」を参照。

<https://www.nihs.go.jp/dig/covid19/prg.html>

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【文献情報】[Vol.19 No.18 \(2021/09/02\) L09](#)「COVID-19 ワクチン接種第一陣での妊婦および授乳婦における短期の副反応(リサーチレター)」