



松本康弘の「極める！小児の服薬指導」

授乳婦にゾフルーザを投与しても大丈夫か？

2019/10/24

まだまだ暑い日が続く9月初旬、当薬局にインフルエンザの患者さんが2人やってきました。「え！」と思っていたら、9月12日の沖縄タイムスに、「沖縄でインフルエンザ流行警報 冬以外10年ぶり 子どもの感染が拡大」という記事がありました。今年は流行が早いのかな……と思っていたら、10月上旬に、国立感染症センターのウェブサイトにインフルエンザ流行レベルマップの掲載が始まりました。例年は11月に入ってからアップされるのですが、1カ月程度早まりました。何となく今シーズンは流行が早まる予感がします。

さて、昨シーズンはゾフルーザ（一般名バロキサビルマルボキシル）の処方の増加と、耐性ウイルスの問題が世間をにぎわしました。昨シーズンは当薬局でも、「医師に授乳中と伝えるのを忘れてゾフルーザが処方されたが、授乳中に服用しても大丈夫でしょうか？」という問い合わせがありました。

同薬の添付文書の授乳婦に関する項目には、「授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること（ヒト母乳中への移行は不明だが、ラットで乳汁中への移行が報告されている）」と書かれています。また、メーカーのホームページでも、「ゾフルーザは授乳婦への投与は可能ですか？」という問いに対して、「可能ですが、授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせてください」と書かれています。

ゾフルーザの乳汁移行性は、ヒトでのデータは公表されておらず、ラットで母乳移行が確認されています。同薬のインタビューフォームによれば、ラットでは投与24時間後には母乳移行と血中濃度がともに検出限界以下になっているので、服用翌日の授乳には心配ないのかなと思われました。しかし、ヒトでの血中半減期は 99.6 ± 19.6 時間ですので、ラットのデータをそのままヒトに当てはめることはできません。ただ、蛋白結合率が92.9～93.9%と高いので、母乳移行性は低いと思います。また、ゾフルーザは、小児を対象とした治験が行われたことも勘案し、当薬局では昨シーズンは、患者さんに対して、「神経質になり過ぎなくてよいし、断乳するほど厳密に避ける必要はありません」と説明していました。しかし、こう指導しながらも、何かはつきりしない、もやもやとした感じでした。

大分県「母乳と薬剤」研究会がゾフルーザの母乳移行性について情報提供

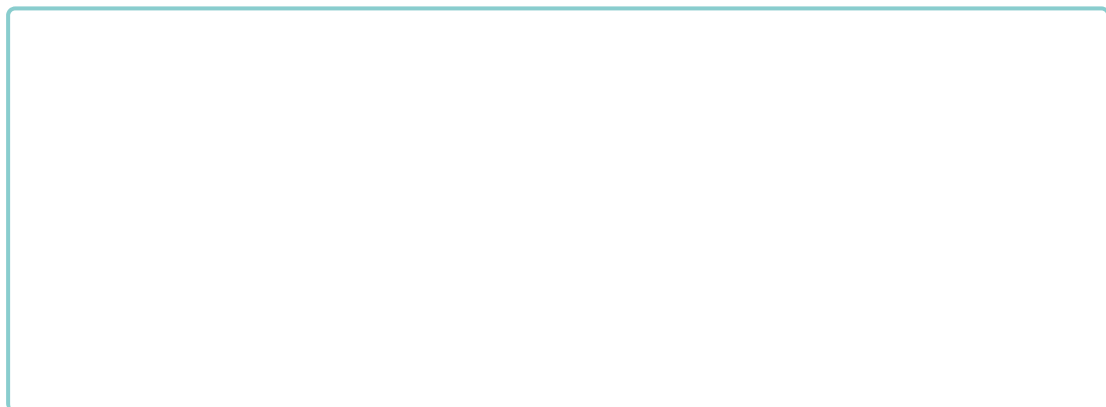
この問題に関して、2019年10月に、大分県薬剤師会から「パロキサビル マルボキシル（商品名ゾフルーザ錠）の授乳婦への投与について」というお知らせが、大分県下の薬局に配布されました。

この文章は、大分県産婦人科医会、大分県小児科医会、大分県医師会、大分県薬剤師会で組織した、大分県「母乳と薬剤」研究会が作成したものです。そこには、「大分県『母乳と薬剤』研究会では、ゾフルーザ服用中に母乳育児を過度に中断させる必要性はないと考えております」と書かれています。根拠となったのは、米国衛生研究所（NIH）の母乳と薬に関するデータベース「LactMed」です。このサイトで、授乳中のゾフルーザの服用について、「ヒトの母乳移行に関するデータはまだないものの、パロキサビル マルボキシルは93%が血漿蛋白と結合するため、恐らく母乳中にはほとんど移行しないものと推測される」と記載されていることから、同研究会ではこのような考えを表明することにしたようです。

また、同研究会では、母乳を介した乳児の薬剤曝露リスクを検討する際によく使う指標「相対的乳児薬物摂取量」（Relative Infant Dose : RID）も計算しました。ゾフルーザのデータが不十分なので、母乳移行性を計算するのに必要な各項目の値を多めに見積もっています。

例えば、ゾフルーザはpH5.6と弱酸性で蛋白結合性が高いので、M/P（母乳/血漿比）比は低く、1を超えることはないと考え、M/P比は1としています。また、最高血中濃度（Cmax）を24時間維持したと仮定して乳児薬剤摂取量を多めに見積もって計算しています。

同研究会では、こうした条件で計算しても、RIDは2～3%であり（詳細は下記に記載）、判断基準の目安である10%を下回ると推測され、母乳を介した薬剤曝露で乳児に用量依存的な副作用を起こす可能性は低いと考えられたこと、また、生後6カ月から服用可能な小児用製剤が開発中であることも含めて、今回の結論に至ったとしています。



相対的乳児薬物摂取量（Relative Infant Dose：RID）は乳児への曝露リスクを示す指標です。今回、「母乳と薬剤」研究会では下記の様に、RID値を推測しました。

$$\text{RID} = \frac{\text{乳児の摂取量 (mg/kg/日)}}{\text{母親の投与量 (mg/kg/日)}} \\ = \frac{\text{(M/P比} \times \text{血中濃度)}}{\text{(投与量} \div \text{母親の体重)}}$$

・**最高血中濃度**：インタビューフォームでは12～65歳の40mgの治験データからCmaxが102ng/mL/日なので、多めにとって**150ng/mL**としました。

・**M/P比**：ゾフルーザのM/Pは分かってませんが、ゾフルーザはpH5.6と弱酸性でタンパク結合性が高いのでM/P比は低いと考えられます。乳汁/血液の濃度比が1を超えることはないと思われるので、**1**としました。

・**乳児の母乳摂取量を150mL/kg/日とし、母親の体重が50kgと仮定しました**（ゾフルーザ錠20mgを2錠 [パロキサピルマルポキシルとして40mg] を服用と仮定）。

$$\text{RID} \leq \frac{150\text{ng/mL} \times 1 \times 150\text{mL/kg/日}}{40\text{mg/日} \div 50\text{kg}} = \frac{0.0225\text{mg/kg/日}}{0.8\text{mg/kg/日}} = 2.81\%$$

ただし、「母乳と薬剤」研究会では、2つの注意点を挙げています。

1) ヒトでの授乳移行に関するデータがないので、授乳婦へは安全性が高いとされているオセルタミビルリン酸塩（商品名タミフル他）、ザナミビル水和物（リレンザ）、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物（イナビル）を処方することを推奨します。

2) 授乳婦にゾフルーザを処方する場合は、ヒトでの母乳移行のデータがないことを説明し、本人が納得することが求められます。

今シーズンも耐性ウイルスの問題はありますが、1回の投与で治療が完了するゾフルーザは処方されると思います。授乳婦にゾフルーザが処方されたときには、上記の点を含めて医師と相談することが勧められます。

ただし、個人的には、新薬には未知の部分が多いので、授乳婦に対しては、使用経験が豊富な、従来からの抗インフルエンザ薬がお薦めかなと思います。また、日本小児科学会は2019年10月21日、「2019/2020シーズンのインフルエンザ治療指針」を発表し、小児で耐性ウイルスが出現しやすい可能性があることなどを受けて、「12歳未満の小児に対するゾフルーザの積極的な投与を推奨しない」とした提言をまとめました。このことを含めても授乳婦での服用は従来抗インフルエンザ薬が薦められると思います。

謝辞：今回のコラムを執筆するに当たって、「母乳と薬剤」研究会の世話人の多田貴彦先生（大分県薬剤師会、永富調剤薬局 [大分市]） のアドバイスをいただきました。

© 2006 -2019 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.