

抗インフルエンザ薬の授乳の可否

今回は薬局薬剤師向けの学習会資料を作る中で見つけた日経D I という雑誌のクイズ(2018年12月号)からの話題です。生後6ヶ月の乳児とその母親が共にA型インフルエンザと診断されて、二人にタミフルドライシロップとタミフルカプセルが処方されました。完全母乳で育てている母親が母乳からタミフルの成分が赤ちゃんに移行してタミフルの過剰投与にならないかを心配しています。さてこの時、あなたはどのように考え、どのような指導を母親にしますか?という問題です。すでにこのクイズを見られた方はもうお分かりでしょうが、授乳しても問題無いですよというのが正解になります。

1) 授乳の可否の判断で利用されるRIDについて

既に本ニュース151号(2015年)で菅野彊先生の「添付文書の読み方10の鉄則」の話題に触れた際に紹介しているのですが、RIDとは相対的乳児薬物摂取量(Relative Infant Dose)の略名で、母親の体重あたりの1日薬物摂取量に対する乳児の体重あたりの1日薬物摂取量の割合で次式になります。

$$RID(\%) = \frac{\text{乳児薬物摂取量}(\text{ng/kg/日})}{\text{母親薬物摂取量}(\text{ng/kg/日})} \times 100$$

一般にRIDが10%以下であれば、授乳しても安全とされています。

2) しかし、そう簡単ではないRIDの計算

RIDの式の分母は、母親の体重と処方箋内容さえ分かれば簡単に計算できます。一方の分子の方はどうでしょうか?分子の乳児薬物摂取量は次式の内容になり、その値を知る必要がでてきます。

乳児薬物摂取量 = (a) 母親血漿中濃度 × (b) M/P比 × (c) 1日当たりの哺乳量

- (a) 母親血漿中濃度: 安全性を考慮して添付文書の薬物動態に記載された最高血中濃度を当てはめます。
- (b) M/P比: 母乳中濃度(M)と母親の血漿中濃度(P)の比になりますが、添付文書やインタビューフォームをみても掲載されていない場合が多いため、母乳とくすり等の専門書や愛知県薬剤師会が公開している「妊娠・授乳と薬(2012年)」、製薬会社等で確認する必要があります。あるいはM/P比を5と最大に見積もって計算する方法もあります(菅野彊監修,薬物動態マスター術2版157p)。
- (c) 1日当たりの哺乳量: 乳児の1日あたりの平均哺乳量は150mL/kgになります。
- ☛ 容易に分かると思いますが、分子の数値は他人のデータの流用になりますから、RIDはあくまでも参考値と考えることになります。それでもRIDが10%よりかなり小さい値ならば安全に授乳ができると考えて良いと思われます。

3) 今回の問題例では(該当の雑誌を見れば分かるのですが、あえて記載します)

母親: 体重 55kg 処方 タミフルカプセル75 1日2カプセル 分2朝夕食後 5日分

乳児: 体重 7.5kg 処方 タミフルDS3% 1日1.5g 分2朝夕授乳時 5日分

手順としては①RIDを計算して母親だけが服用した際の授乳の安全性を判断します。そして②母乳から移行する薬物量と乳児の薬物量を比べて見て、過剰投与になるかどうかを判断します。

①RIDの計算

分母はタミフル150mg(1日分)÷55kg(体重)=2.73mg/kg/日 となります。

分子を計算するには2)項で示した a)、b)、c)を知る必要があります。そこでタミフルのインタビューフォームを調べてみます。すると外国人データですが、**乳児の薬物摂取量は0.012mg/kg/日**と出ているではありませんか！手間が省けるのでこれを利用しましょう、

$RID = (0.012 \div 2.73) \times 100 = 0.44\%$ となり、**基準値の10%**を大きく下回っており、母親だけがタミフルを飲んで授乳しても問題がないことが分かります。

②過剰投与になるのか

母乳から乳児に移行する1日薬物量は $0.012 \text{ (mg/日/kg)} \times 7.5 \text{ (kg 体重)} = 0.09 \text{ mg}$ です。これは**DS換算**にすると**0.003g**になり乳児の処方量**1.5g**のわずか**0.2%**に過ぎません。こうして結論の**過剰投与にはならない**となります。

4) では他の抗インフルエンザ薬の授乳の可否はどうなのでしょう

そこで添付文書やインタビューフォームを見てみました。タミフルでは幸運にも(?)、外国人データですが人での乳児投与量の値が出ていましたが、他の抗インフルエンザ薬では動物の試験データしかなく、具体的なM/P比が掲載されているのは2剤のみでした(下記表参照)。

商品名 (成分名)	授乳の 可否	試験		M/P	RID (%)	参 考
		対象	経路			
タミフル Cap (オセルタミビル)	継続又 は中止	人	経口	>1	0.5	乳児投与量 0.012mg/kg/日、母体重 60kg とした時の RID(外国人データ)
イナビル吸入 (ラニナビル)	継続又 は中止	ラット	静注	>1	—	M/P の具体値は無し。吸入剤で局所作用 に限定。愛薬会 [※] では使用可と判断。
ゾフルーザ錠 (バロキサビル)	避ける	ラット	経口	—	—	M/P の具体値は無し。乳汁移行し濃度推 移は血漿濃度と同様とされる。
リレンザ吸入 (ザナミビル)	避ける	ラット	静注	19 ⇒9	—	投与後6時間⇒24時間の M/P を示す。 外用薬のため愛薬会では使用可と判断。
ラピアクタ注 (ペラミビル)	継続又 は中止	ラット	静注	0.1~ 0.5	—	M/P は Cmax で0.1、AUC で0.5

※)愛薬会：愛知県薬剤師会発行「妊娠・授乳と薬；対応手引き 2012年」の内容より

授乳の可否は各添付文書に記載されている内容で「継続又は中止」は「治療の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」を意味し、「避ける」は「授乳を避けさせること」を意味しています。

- ・人でのデータを明確にし、かつRIDの値も出している薬はタミフル経口のみでした。
- ・「継続又は中止」の薬は基本的に**授乳ができる**と解釈でき、タミフル経口、イナビル吸入、ラピアクタ注は授乳婦にも安全に利用できるかと解釈できるでしょう。
- ・「避ける」扱いの**ゾフルーザ経口**は具体的な動物試験のデータも無いのですが、まだ新しい薬でもあり避ける扱いになっているのだと考えられます。
- ・同じく「避ける」扱いの**リレンザ吸入**は静注の動物試験ですが**M/P比がかなり高く**推移しています。吸入薬という性質上実際の吸収量は少ないと考えられ、安全に利用できると思われるかもしれませんが、添付文書にこだわるならば、他の「継続または中止」の薬を選択するのが無難かもしれません。
- ・このようにRIDを計算する際に必要な**M/P比は動物の値しか**得られない場合も多く、あえて動物の値を使わざるをえない場合もあるでしょうし、2)-bで紹介した**最大5**と見積もる手もあるでしょう(今回調べたリレンザの19や9の値が5より大きいのが私にはひっかかりましたが)。(終わり)