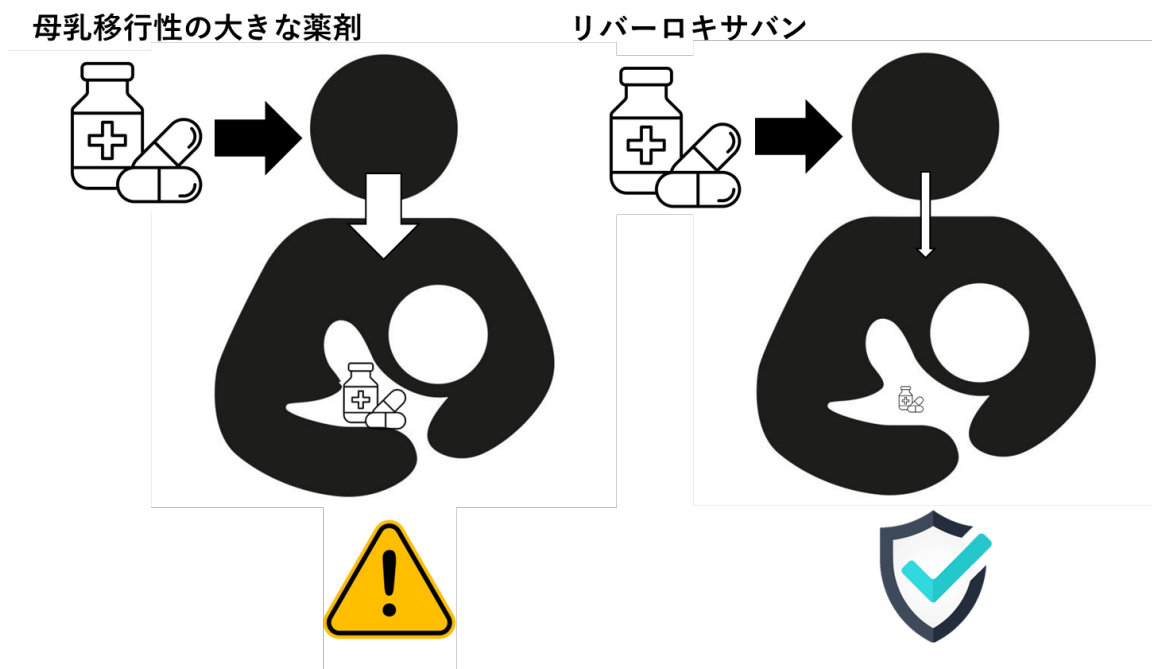


授乳婦でのリバーロキサバン内服の安全性

—母乳薬物移行性及び乳児曝露量の測定解析—

概要

エコノミークラス症候群として知られる静脈血栓塞栓症は、抗凝固療法とよばれる治療が行われます。一方で、授乳婦では母乳を介した乳児への薬剤暴露が心配されます。授乳婦に現在よく使用されるワルファリンは、頻回の採血が必要となり、授乳婦にとって大きな負担となります。近年、これに替わる負担の少ない新しい薬剤が登場しましたが、これらの薬剤は授乳を介して乳児に影響する可能性も否定できず、安全性が確立していませんでした。今回、京都大学医学部附属病院 循環器内科 山下侑吾助教、尾野亘同教授、薬剤部 平大樹講師らの研究グループは、新しい薬剤であるリバーロキサバン服用中の2名の授乳婦を対象に、母体の血中薬物濃度および母乳中薬物濃度に加えて、乳児の血中薬物濃度を測定し、薬物動態モデル解析に基づいた検証を行いました。結果、乳児血中からはリバーロキサバンは検出されず、薬物動態のプロファイルからは、リバーロキサバンは授乳婦に対して安全に投与可能であることが示されました。今後、授乳婦に同薬剤を安心して使用する事も可能となり、その意義は大きいと考えられます。本研究成果は、2024年4月5日に米国の国際学術誌「Thrombosis Research」にオンライン掲載されました。



1. 背景

静脈血栓塞栓症¹は、女性の方にとっては妊娠から出産の経過に於いて発症の危険性が高まる事が知られております。そして、重症例では時として致死的となるため、周産期の女性にとっては、注意すべき合併症の一つです。一般的には、静脈血栓塞栓症を発症された患者さんは、抗凝固療法²とよばれる血液の凝固を抑制し血の塊（血栓）を消失させる治療が行われます。一方で、周産期は、妊婦から胎児への薬剤暴露や、授乳婦の母乳を介した乳児への薬剤暴露などが心配されます。現在、授乳期には、比較的安全性が確立していると考えられる内服薬であるワルファリン³もしくは注射薬であるヘパリン類が抗凝固療法として使用されています。ただし、ワルファリンは薬の効き程度を調整するために頻回の採血などが必要となり、またヘパリン類は毎日の注射が必要となり、授乳婦にとっては大変な負担となります。近年では、内服薬としてワルファリンに替わる新しい機序の薬剤（直接型経口抗凝固薬⁴）が登場しましたが、これらでは頻回の採血などが不要となり、授乳婦への負担軽減という点では大きなメリットがあると考えられます。しかしながら、これらの薬剤は、授乳を介して乳児に影響する可能性も否定できず、これまで使用される事はほとんどありませんでした。直接型経口抗凝固薬の中で、リバーロキサバンとよばれる内服薬は、授乳婦にとっても安全性が高い可能性が報告されていましたが、授乳による乳児への薬物暴露が本当に安全であるのかは不明な点が多い状況でした。

2. 研究手法・成果

今回、我々はリバーロキサバン服用中の2名の授乳婦を対象に、母体の血中薬物濃度および母乳中薬物濃度に加えて、乳児の血中薬物濃度を測定し、薬物動態モデル解析に基づいた検証を行い、リバーロキサバンを内服した授乳婦による乳児への授乳が安全に行えるかどうかを明らかにする事を目的としました。

2症例ともにリバーロキサバン内服直前、および内服2時間後の母体血液及び母乳サンプルを採集し、授乳は内服2時間後に実施し、授乳2時間後に乳児の血液検体を採取しました。血漿中及び母乳中のリバーロキサバン濃度を測定し、母体及び乳児の血中リバーロキサバン動態を薬物動態モデルにより解析しました。結果、母体血中及び母乳中薬物濃度は、リバーロキサバン内服直前ではそれぞれ6.7～16.2 ng/mL及び1.9～4.7 ng/mLであり、内服2時間後ではそれぞれ151.0～167.4 ng/mL及び39.0～59.5 ng/mLでありました。一方、乳児血中からはリバーロキサバンは検出されませんでした。また、いずれの乳児においても3ヶ月後までのフォローアップ期間において出血等の副作用は観察されませんでした。推定された母乳中/母体血漿中濃度比⁵は0.27～0.32であり、相対的乳児投与量⁶は0.82%～1.27%と十分に低値であり、リバーロキサバンは授乳婦に対して安全に投与可能であることが示唆されました。また、母乳中濃度から算出した1日あたりの乳児薬物摂取量は0.0018～0.0031 mg/kg/dayであり、小児患者を対象としたリバーロキサバンの臨床試験における投与量（0.5～1.05 mg/kg/day）と比較しても1%未満と極めて低く、安全性に対する懸念は極めて低い事が分かりました。さらに、母乳中濃度が高値の状態でも1日8回授乳（授乳量150 mL/kg/day）を想定した高曝露条件でのシミュレーションを行っても、5日間の連続授乳を行っても乳児血中におけるリバーロキサバン濃度は定量限界（2.5 ng/mL）以下で維持されることが示されました。これらの結果は、授乳婦に対するリバーロキサバン投与による乳児への曝露は限定的であることを示唆し、リバーロキサバンの投与が安全な治療選択肢の一つとなり得る事が明らかとなりました。

3. 波及効果、今後の予定

今回の検討により、授乳婦へのリバーロキサバンの投与の安全性は高い事が示されたため、今後、授乳婦に同薬剤を安心して使用する事も可能となり、授乳婦への薬剤投与に関する大きな負担の軽減となり、その意義

は大変大きいと考えられます。一方で、今回の検討結果は、2名の患者における検証であり、さらに多くの患者さんで検証を行う事も重要であると考えられます。今後、多数の施設が参画するより大規模な研究を行う事も検討しております。

4. 研究プロジェクトについて

今回の検証は、京都大学医学部附属病院の循環器内科、産科婦人科、小児科および薬剤部での合同での取り組みであり、多くの関連専門家が協力して行いました。

<用語解説>

1. 静脈血栓塞栓症：静脈血栓塞栓症は肺塞栓症と深部静脈血栓症からなる静脈に出来た血の塊（血栓）の病気ですが、近年では地震の際の車中泊に危険性が高まるエコノミークラス症候群としてもよく知られています。
2. 抗凝固療法：生体内では、必要時以外には血液が固まらない（凝固）ですが、何らかの理由により異常が生じると血液が凝固し血の塊（血栓）が生じます。生じた血栓の治療のためには、凝固を抑制するため、抗凝固療法が行われます。
3. ワルファリン：内服薬による抗凝固療法として広く使用されている。効き目が人により大きく異なり個人差が大きいため、頻回に採血を行い、その用量を調整する必要があります。また、食事や他薬剤の影響を受けやすい特徴があります。
4. 直接型経口抗凝固薬：ワルファリンに替わる新しい抗凝固療法の内服薬として2010年以降に様々な種類の薬剤が登場しました。ワルファリンと異なり、効き目の個人差が比較的少ないため固定用量での内服となり、頻回の採血が不要であり、また食事や他薬剤の影響を比較的受けにくいとされています。
5. 母乳中/母体血漿中濃度比：母体の血液中の薬剤の母乳中への移行の程度を表し、低いほど、母乳中への移行が少ない安全性の高い薬剤と考えられます。
6. 相対的乳児投与量：低値ほど、乳児への薬物移行を介した推定投与量が少ない事を意味し、10%以下であれば、比較的安全性が高いと考えられています。

<研究者のコメント>

周産期に静脈血栓塞栓症を合併した患者さんには、従来は、産後の新生児のケアに大変な授乳期にワルファリンを用いる事が多く、頻回の病院受診や採血が必要となるため医療従事者側としても大変心苦しい所もありました。今回の検討結果により、リバーロキサバンが授乳婦に比較的安全に使用できる事が示されたため、客観的なデータとともに安心して患者さんにその選択肢を提示できる事が出来、現場の医療従事者としては大変大きな意義があると考えています。今回、善意の想いで御協力頂いた2名の授乳婦の患者さんにも厚く御礼申し上げます。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Potential treatment option of rivaroxaban for breastfeeding women: A case series

(授乳期の女性へのリバーロキサバンによる治療の可能性：ケースシリーズ報告)

著者：Yugo Yamashita, Daiki Hira, Makiko Morita, Yurie Katsube, Masahito Takakura, Hiroko Tomotaki, Seiichi Tomotaki, Wei Xiong, Hiroki Shiomi, Takahiro Horie, Satoshi Ueshima, Tomoyuki Mizuno, Tomohiro Terada, Koh Ono

掲載誌：Thromb Res. 2024;237:141-144. DOI：10.1016/j.thromres.2024.04.003.