

乳児への安全性情報に基づく授乳婦に対する片頭痛治療薬の  
投与選択に関する文献的調査

千葉直子<sup>1</sup>, 林 愛歌<sup>2</sup>, 三浦果奈<sup>2</sup>, 千葉健史<sup>2,3\*</sup>

**Antimigraine drug recommendations for nursing women based on infant safety information**

Naoko Chiba<sup>1</sup>, Aika Hayashi<sup>2</sup>, Kana Miura<sup>2</sup>, Takeshi Chiba<sup>2,3\*</sup>

This study investigated recommendations for nursing women receiving migraine therapy in the context of infant safety. We surveyed seven migraine abortive agents (sumatriptan, zolmitriptan, eletriptan, rizatriptan, naratriptan, ergotamine, and lasmiditan) and seven preventive agents (lomeridine hydrochloride, dimetotiazine mesylate, sodium valproate, propranolol hydrochloride, galcanezumab, fremanezumab, and erenumab). We investigated whether infant safety information was included in the package inserts (PI), interview forms, Drugs and Lactation Database (LactMed), and Drugs in Pregnancy and Lactation (DPL). In addition, we extracted specific parameters such as milk to plasma ratio (M/P ratio) and blood drug concentration from drug information materials to estimate the relative infant dose (RID) for each agent. Out of the seven migraine abortive agents investigated, safety information obtained from the LactMed and DPL showed the highest infant safety for eletriptan. No preventive agents were aggressively recommended to nursing women in the context of infant safety. However, our findings show that sodium valproate and propranolol hydrochloride can be recommended for nursing women provided that health professionals adequately explain risks. Additionally, we found that insufficient information on infant safety was provided in the PI, DPL, and LactMed of lasmiditan, galnanezumab, fremanezumab, and erenumab. In future, clinical studies to provide additional information on infant safety for lasmiditan, galnanezumab, fremanezumab, and erenumab should be conducted.

**Key words:** Migraine, Drug safety information, Breastfeeding, Nursing women,  
Infant drug safety

Received September 13, 2022; Accepted October 24, 2022

---

<sup>1</sup> Naoko Chiba 銀座薬局

<sup>2</sup> Aika Hayashi, Kana Miura, Takeshi Chiba 北海道科学大学薬学部 臨床薬剤学分野

<sup>3</sup> Takeshi Chiba 北海道科学大学北の大地ライフサイエンス研究所

\* 連絡先：北海道科学大学薬学部 臨床薬剤学分野 千葉健史

〒006-8585 北海道札幌市手稲区前田7条15丁目4-1

Tel: 011-676-8565 Fax: 011-676-8666

E-mail: chiba-t@hus.ac.jp (又は, chiba0816@gmail.com)

## 1. 緒 言

母乳育児は、母子双方に対して多くのメリットがあることが分かっている。乳児に対しては、乳児突然死症候群 (SIDS) のリスク低減<sup>1)</sup>、下気道感染症<sup>2)</sup>や喘息<sup>3)</sup>の罹患率低下といった短期的効果に加え、成人期の肥満<sup>4)</sup>や糖尿病<sup>5)</sup>のリスク低減、認知機能の促進<sup>6)</sup>等の生涯にわたって続くような長期的効果もあることが報告されている。また、母親へのメリットとしては、分娩後のうつ病予防効果<sup>7)</sup>や、乳がんや卵巣がんの発症率の低下<sup>8,9)</sup>等をもたらすことが報告されている。一方、母乳育児は、社会にも経済的効果をもたらすことが知られている。海外の調査によれば、6ヶ月間の完全母乳栄養と、少なくとも2歳までの母乳育児継続という世界保健機関 (WHO) および国連児童基金 (UNICEF) の推奨に従って、全ての乳児に対して母乳育児を行った場合、毎年 595,379 人の乳幼児の死亡、974,566 人の小児肥満、98,243 人の乳がん、卵巣がんおよび糖尿病による死亡を防止できるとされている<sup>10)</sup>。また、最適な母乳育児をしないことによる母子双方に対する健康への悪影響は、医療費の増加をもたらすだけでなく、人的資本の減少による経済生産性の低下を引き起こし、これに伴う経済損失は、年間 3413 億ドルに相当すると報告されている<sup>10)</sup>。

片頭痛は、頭痛発作により日常生活や社会生活に支障を来す疾患である<sup>11)</sup>。主な症状には、拍動性・片側性の頭痛や、悪心・嘔吐、めまい、光・音過敏、閃輝暗点等の随伴症状がある<sup>11)</sup>。日本における片頭痛の有病率は、男性 3.6%、女性 12.9%と、女性の有病率が男性に比べて 3.6 倍高く、特に 20~40 代の妊娠可能年齢の女性で高いとされている<sup>12)</sup>。また、ス

トレスや精神的緊張、疲れなどが片頭痛の誘発因子となることが知られており、身体的、あるいは精神的ストレスを受けやすい授乳期の女性が、片頭痛に罹患する症例も散見されている<sup>13,14)</sup>。

片頭痛における薬物治療は、急性期治療と予防治療に分けられる。日本において、急性期治療 (発作治療) に適応を有する薬剤としては、5つのトリプタン系製剤 (スマトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン臭化水素酸塩、リザトリプタン安息香酸塩、ナラトリプタン塩酸塩)、エルゴタミン製剤、ディタン系製剤のラスミジタンがある。また、予防治療には、Ca 拮抗薬のロメリジン塩酸塩、抗セロトニン作用を有するジメトチアジンメシル酸塩、抗てんかん薬のバルプロ酸ナトリウム、β 遮断薬のプロプラノロール塩酸塩、抗カルシトニン遺伝子関連ペプチド (Calcitonin gene-related peptide : CGRP) 抗体製剤 (ガルガネズマブ、フレマネズマブ)、抗 CGRP 受容体抗体製剤 (エレヌマブ) が用いられている。しかしながら、これまでに、片頭痛の発作治療および予防治療を受けながらも母乳育児の継続を希望する授乳婦に対して、乳児への安全性の観点から、どの薬剤の投与が推奨されるべきなのかを調査した報告はなく、頭痛診療ガイドライン<sup>15)</sup>においても詳細な記載は認められない。

本研究では、日本で承認されている片頭痛治療薬に焦点をあて、臨床現場の薬剤師が簡便に入手可能な情報源と、乳児への安全性評価の指標の一つである相対的乳児薬物投与量 (Relative Infant Dose; RID) の両者を利用し、各薬剤の乳児への安全性を評価するとともに、片頭痛治療を受けながらも母乳育児の継続を希望する授乳婦に対して、どの薬剤が選択されるべきなのかを考察することを目的とした。

## 2. 方法

### 1. 対象薬剤

日本において、片頭痛の発作治療および予防治療に適応を有する薬剤を調査対象とした。発作治療の対象薬剤については、5つのトリプタン製剤（スマトリプタン（SUM）、ゾルミトリプタン（ZOL）、エレクトリプタン臭化水素酸塩（ELE）、リザトリプタン安息香酸塩（RIZ）、ナラトリプタン塩酸塩（NAR））、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・アンチピリン配合剤（以下、エルゴタミン製剤）、ラスミジタンコハク酸塩（LAS）とした。また、予防治療の対象薬剤については、ロメリジン塩酸塩、ジメトチアジンメシル酸塩、バルプロ酸ナトリウム、プロプラノロール塩酸塩、2つ抗CGRP抗体製剤（ガルガネズマブ、フレマネズマブ）、抗CGRP受容体抗体製剤のエレヌマブとした。なお、複数の剤形がある製剤については、錠剤のみを調査対象とした。

片頭痛の発作治療および予防治療に適応を有する各薬剤の作用機序、用法・用量、その他の特徴等を表1および表2に示した。

### 2. 情報源および資料

本調査では、臨床現場の薬剤師が活用し、かつ容易に入手可能であるものとして、3つの資料および情報源を用いた。1つ目は、医薬品医療機器総合機構のホームページから入手可能な医療用医薬品添付文書（添付文書）・インタビューフォーム（IF）・承認申請時の審査報告書（審査報告書）の資料（以下、添付文書/IF/審査報告書）、2つ目は、米国国立医学図書館が運営する無料で利用可能なデータベースであるLactMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>)、3つ目は、乳児への安全性評価に基

づく授乳婦への投与可否に関する情報が記載され、世界的に多くの専門家に利用されている書籍のDrug in Pregnancy and Lactation 12<sup>th</sup> edition（Wolters Kluwer社、以下DPL）とした。なお、DPLで用いられている乳児への安全性に関する評価基準を表3に示した。

### 3. RIDの算出

RIDは、母親の薬物投与量に対する乳児の薬物摂取量の割合を示した値であり、薬物が母乳を介して乳児へ及ぼす影響を判断する際の指標となっている<sup>16)</sup>。RIDが10%未満を示す薬物であれば、一般的に乳児への安全性が高いと判断される<sup>16)</sup>。調査対象薬剤のRIDは、以下の式を用いて算出した。

$$\text{RID} = \frac{\text{M/P比} \times \text{母親の血漿中薬物濃度} (\mu\text{g/mL}) \times \text{体重あたりの乳児の1日母乳摂取量} (\text{mL/kg} \cdot \text{日})}{(\%) \text{ 体重あたりの母親の1日薬物摂取量} (\text{mg/kg} \cdot \text{日}) \times 1000} \times 100$$

なお、上記式内のパラメータ情報の抽出条件は、以下の通りとした。「M/P比（母乳中薬物濃度と母親の血漿中薬物濃度の比）」は、各薬剤の添付文書/IF/審査報告書の中の記載内容をもとに、その最大値を計算に用いた。もし、上記資料にM/P比の記載が無ければ、LactMed、あるいはDPLに記載されている情報を用いた。

「母親の血漿中薬物濃度」については、添付文書/IF/審査報告書の中から、健常成人、あるいは片頭痛患者等に対して当該薬剤の適応用量に基づいて投与された際の最高血中濃度（Cmax）値を計算に用いた。ただし、発作治療薬については単回投与時のCmax値を、予防治療薬については反復投与時のCmax値を用いた。なお、添付文書/IF/審査報告書の中に、該当情報が無かった場合は、PubMedおよび医中誌webを用いて該当情報の抽出を試みた。また、「体重あたりの乳児の1日母乳摂取量」は、

表1 日本で承認されている片頭痛の発作治療に用いられる薬剤の主な特徴

商品名	トリプタン系			エルゴタミン製剤		デイトン系
	スマトリプタン (SUM)	ゾルミトリプタン (ZOL)	エレトリプタン (ELE)	リザトリプタン 安息香酸塩 (RIZ)	ナラトリプタン 塩酸塩 (NAR)	
イミグラン®など	ゾーミツグ®など	レルパックス®など	マクスアルト®など	アマージ®など	クラアミン®	レイボー®
錠, 点鼻, 皮下注	錠, RM錠	錠	錠, RPD錠	錠	配合錠	錠
用法・用量 (初期投与量)	1回 50mgを経口 1回 20mgを点鼻 1回 3mgを皮下注	1回 2.5mgを経口	1回 10mg	1回 2.5mg	エルゴタミン酒石酸塩として, 1回 1mg	1回 100mg
作用機序	5-HT <sub>1B/1D</sub> 受容体に結合し, 頭蓋内外の血管の収縮と, 三叉神経からの起炎性ペプチドの放出抑制					
Tmax (hr)	1.8 (錠)	未変化体: 3.00 (錠) N-脱メチル体: 3.00 (錠)	1	1.0 (錠)	2.68	2.5 (エルゴタミン)
t <sub>1/2</sub>	2.2 (錠)	未変化体: 2.40 (錠) N-脱メチル体: 2.35 (錠)	3.2	1.6 (錠)	5.05	6.5 (エルゴタミン)
頭痛診療のガイドラインでの位置づけ <sup>15)</sup>	Group 1 (有効)	Group 1 (有効)	Group 1 (有効)	Group 1 (有効)	Group 1 (有効)	Group 1 (有効)

選択的に 5-HT<sub>1F</sub> 受容体に結合し, 中枢における疼痛シグナルの伝達抑制と, 三叉神経からの炎症や疼痛伝達に関わる神経伝達物質の放出抑制

側頭動脈及び後頭動脈の拍動や振幅を減少

表 2 日本で承認されている片頭痛の発作予防治療に用いられる薬剤の主な特徴

商品名	ロメリジン塩酸塩	ジメチアジン メシル酸塩	バルプロ酸 ナトリウム	プロプラノロール 塩酸塩	ガルカネズマ ブ	フレマ ネズマブ	エレヌマブ
商品名	ミグシス®	ミグリステン®	デパケン®R、セレニ カ®など	インデラル®など	エムガルテイ ®	アジヨビ®	アイモビーグ®
剤形	錠	錠	錠, R 顆粒, 細粒, シロップ	錠	皮下注	皮下注	皮下注
用法・用量 (初回投与量)	1回 5mg を 1 日 2 回	1 日 20mg を 1 日 3 回	【デパケン®Rとして】 1 日 400～800mg を 1～2 回に分けて	1 日 20～30mg を 2 回～3 回に分け て	初回に 240mg, 以降は 1 か月 間隔で 120mg を皮下投与	225mg を 4 週間に 1 回 又は 675mg を 12 週間に 1 回 皮下投与	70mg を 4 週間に 1 回 皮下投与
作用機序	Ca 拮抗薬	抗セロニン作用に より頭蓋血管の血 管を収縮させること で頭痛発作の発症 を抑制する	脳内 GABA 濃度、ドパ ミン濃度を上昇させ、 脳内の抑制系の賦活 作用をもたらす。	β 遮断薬	内因性 CGRP に選択的に結合する ことで、CGRP 活性を阻害する(モノク ローナル抗体)	CGRP 受容体に直接 作用し、CGRP 受容体 シグナルの伝達を阻 害(モノクロナーナル抗 体)	
頭痛診療ガイドライン での位置づけ <sup>15)</sup>	Group 2 (ある程度有効)	Group 2 (ある程度有効)	Group 1 (有効)	Group 1 (有効)	Group 1 (有効)	Group 1 (有効)	Group 1 (有効)

表3 DPLによる乳児への安全性に関する評価基準

COMPATIBLE	母乳中へ移行する薬物量が、乳児に対して臨床的影響がある量ではないか、あるいは、授乳中の母親が服用したとしても、乳児に対して毒性を引き起こさないかと推測される。
HOLD BREASTFEEDING	薬物が母乳中へ移行するか不明。授乳は母親の治療が完了するまで控えるべき。
NO (LIMITED) HUMAN DATA -PROBABLY COMPATIBLE	ヒト試験のデータが存在しないか、あるいは非常に少ない。しかし、利用可能なデータにより、乳児に対して重大なリスクを示さないと考えられる。
NO (LIMITED) HUMAN DATA -POTENTIAL TOXICITY	ヒト試験のデータが存在しないか、あるいは非常に少ない。薬物の特性から考えて、乳児に対して臨床的に重大なリスクを引き起こすと推測されるため、授乳は推奨されない。
HUMAN DATA SUGGEST -POTENTIAL TOXICITY	ヒト試験のデータにより、乳児へのリスクが示唆されている。一般的に、薬物の服用中は、授乳を避けたほうが良い。薬物によっては、使用を短期間にとどめることで授乳可能となるが、その場合は乳児の状態を注意深く観察する必要がある。
NO (LIMITED) HUMAN DATA -POTENTIAL TOXICITY (MOTHER)	ヒト試験のデータが存在しないか、あるいは非常に少ない。薬物の特性から考えて、母親に対して重大なリスクを引き起こすと推測されるため、授乳は推奨されない。
CONTRAINDICATED	ヒトでの使用経験の有無にかかわらず、様々なデータにより、乳児に対して重篤なリスクを引き起こすと推測されるか、薬物の適応となる母体の状態により、授乳は禁忌である。

※ 各評価基準の内容は、原文を著者らが訳し、日本語で表記した。



平均的な母乳摂取量とされる 150 mL/kg・日<sup>16)</sup>を用いた。

さらに、「体重あたりの母親の1日薬物摂取量 (mg/kg・日)」は、母親の1日薬物摂取量と、母親の体重に関する情報から算出した。すなわち、母親の1日薬物摂取量には、各薬剤の添付文書の用法・用量に記載された初回投与量を用い、母親の体重は、日本人女性の平均出産年齢 (30.7 歳)<sup>17)</sup>とその年齢に該当する日本人女性の平均体重に関する情報から 54.3kg<sup>18)</sup>とし、これらの値を RID の算出に用いた。

### 3. 結果

#### 1. 発作治療薬の情報源・資料を用いた乳児への安全性情報に関する調査 (表 4)

7 つの発作治療薬の乳児への安全性情報について、添付文書/IF/審査報告書, LactMed, および DPL を用いて調査した結果を表 4 に示した。

エルゴタミン製剤の添付文書/IF/審査報告書には、ヒト母乳中への移行を理由に、授乳婦への投与を避けることや、やむを得ず投与する場合は投与を中止する旨の記載があったものの、乳児への安全性に関する情報の記載は無かった。また、その他の薬剤についても、添付文書/IF/審査報告書の中に、乳児への安全性情報に関する情報の記載は無かった。

LactMed の記載をみると、LAS を除く、全ての薬剤について、授乳婦への使用経験に基づく乳児への安全性に関する情報の記載があった。特に、トリプタン系製剤に関しては、いずれも少数の集積症例に基づく評価ではあったが、NAR を除く全てのトリプタン系製剤で、ヒト母乳への移行量が少ないこと、乳児への悪

影響はおそらく無い旨の記載がなされていた。また、NAR では、新生児や早産児の場合は、代替薬への変更を推奨する旨の記載があった。一方、エルゴタミン製剤は、主成分のエルゴタミンが乳児へ悪影響を与える可能性があり、母乳産生量も減少させる可能性があるとの理由から、授乳婦へ投与した場合の授乳は禁忌とされていた。さらに、LAS に関しては、授乳婦への使用経験に基づくデータが無いものの、NAR 同様に、生後ある程度経過した乳児であれば、悪影響が起きる可能性は少ないこと、新生児や早産児の場合は、代替薬への変更を推奨する旨の記載があった。

DPL では、ELE のみが授乳可能 (Compatible) に位置づけられ、SUM に関しては、少数のヒト試験に基づく結果から、おそらく授乳可能 (Probable Compatible) と評価されていた。また、ZOL, RIZ, および NAR に関しては、参考となるヒト試験データが無く、あくまで乳児への影響は不明としていたものの、おそらく授乳可能 (Probable Compatible) と評価されていた。エルゴタミン製剤については、LactMed と同様に、授乳婦に投与した場合の授乳は禁忌とされていた。一方、LAS については、参考となるヒト試験データが無く、あくまで乳児への影響は不明としていたものの、乳児へ悪影響を及ぼす可能性がある (Potential Toxicity) と評価されていた。

#### 2. 予防治療薬の情報源・資料を用いた乳児への安全性情報に関する調査 (表 5)

8 つの予防治療薬の乳児への安全性情報について、添付文書/IF/審査報告書, LactMed, および DPL を用いて調査した結果を表 5 に示した。全ての薬剤において、添付文書/IF/審査報

表 4 資料・情報源を用いた乳児への安全性に関する調査結果（発作治療薬）

	添付文書/IF/審査報告書	LactMed	DPL
SUM	未記載 (ヒト母乳中へ移行)	▶ ヒト母乳への移行量は少ないため、おそらく乳児への悪影響は無 い。	Limited Human Data -Probably Compatible (RIDは3.5%であり、母乳を介した乳児の摂取量は少量)
ZOL	未記載 (未変化体および活性代謝異物の両 者とも、ラット乳汁中へ移行)	▶ ヒト母乳への移行量は少ないため、生後2ヶ月以上の乳児では、 おそらく悪影響無い。 ▶ プロプラノロールとの併用で、母乳への移行量が増加し、母乳を介 した乳児の摂取量も増加する可能性あり。	No human data -Probably Compatible (分子量287から考えておそらく母乳中に移行すると予想 されるが、乳児への影響は不明)
ELE	未記載 (ヒト母乳中へ移行)	ヒト母乳への移行量は少ないため、おそらく乳児への悪影響は無 い。	Compatible (母乳中へ移行量はごく少量であることから、授乳可能)
RIZ	未記載 (ラット乳汁中へ移行)	ヒト母乳への移行量は少ないため、おそらく乳児への悪影響は無 い。	No Human Data- Probably Compatible (分子量269から考えておそらく母乳中に移行すると予 想されるが、乳児への影響は不明)
NAR	未記載 (ラット乳汁中へ移行)	▶ 1名の授乳婦(授乳1ヶ月目)への投与例があり、平均母乳中薬 物濃度は12.8 µg/mLであった。 ▶ 生後、ある程度経過した乳児であれば、おそらく悪影響無い。 ▶ 新生児、早産児の場合には代替薬への変更が望ましい。	No Human Data- Probably Compatible (分子量336から考えておそらく母乳中に移行すると予想 されるが、乳児への影響は不明)
エルゴタミン製剤	未記載 (ただし、授乳婦への投与を避ける こと、やむを得ず投与する場合は、 授乳を中止する旨の記載あり) (ヒト母乳中へ移行)	エルゴタミン：乳児に悪影響を与える可能性があり、母乳産生量 を減少させる可能性があるため授乳禁忌。 カフェイン：乳児に悪影響を与える可能性があり。 アンチピリン：乳児への悪影響の可能性は低い。	エルゴタミン:Contraindicated(禁忌) (乳児に対して、嘔吐、下痢、痙攣などの有害事象の報告 あり)
ダイタム系	未記載 (ラット乳汁中へ移行)	▶ 授乳婦への投与例が無いが、生後、ある程度経過した乳児であ れば、おそらく悪影響無い。 ▶ 新生児、早産児の場合には代替薬への変更が望ましい。	No Human Data-Potential Toxicity (ラスマジタンの分子量(約436)から考えて、ヒト母乳へ の移行が予想される)



表 5 資料・情報源を用いた乳児への安全性情報に関する調査結果（予防治療薬）

	添付文書/IF /審査報告書	LactMed	DPL
ロメリジン塩酸塩	未記載 (ラット乳汁中へ移行)	未記載	未記載
ジメトチアジン メシル酸塩	未記載 (乳汁移行性に関する データなし)	未記載	未記載
バルプロ酸 ナトリウム	未記載 (ヒト母乳中へ移行)	乳児へ悪影響を及ぼす可能性は低い が、黄疸や肝障害の兆候がないか監視する 必要あり。	Limited Human Data - Potential Toxicity (乳児に血小板減少症、貧血、赤血球 増加症などの有害事象の報告あり)
プロプラノロール 塩酸塩	未記載 (ヒト母乳中へ移行)	乳児へ悪影響を及ぼす可能性は低い。 (乳児への有害事象の報告なし)	Limited Human Data-Potential Toxicity (乳児の徐脈や低血糖などの症状を観 察する必要がある)
ガルカネズマブ	未記載 (ヒト母乳中へ移行が 予想される)	乳児の状態に注意しながら授乳可能 (授乳婦へ投与した際のデータがない)	No Human Data-Probably Compatible (母乳移行性は不明であるが、分子量情 報(148,000)より、母乳移行の可能性は 低く、乳児の腸管からも吸収されないと 予想される)
フレマネズマブ	未記載 (ヒト母乳中へ移行が 予想される)	乳児の状態に注意しながら授乳可能 (授乳婦へ投与した際のデータがない)	No Human Data-Probably Compatible (母乳移行性は不明であるが、分子量情 報(148,000)より、母乳移行の可能性は 低く、乳児の腸管からも吸収されないと 予想される)
エレヌマブ	未記載 (ヒト母乳中へ移行が 予想される)	乳児の状態に注意しながら授乳可能 (授乳婦へ投与した際のデータがない)	No Human Data-Probably Compatible (母乳移行性は不明であるが、分子量情 報(150,000)より、母乳移行の可能性は 低く、乳児の腸管からも吸収されないと 予想される)

告書には、乳児への安全性に関する情報の記載は無かった。また、ロメリジン塩酸塩およびジメトチアジンメシル酸塩に関しては、LactMed および DPL のどちらにも、薬剤自体の記載が無く、今回用いた情報源・資料では、乳児への安全性情報を入手することはできなかった。

一方、バルプロ酸ナトリウムおよびプロプラノロール塩酸塩に関しては、LactMed では、どちらも乳児へ悪影響を及ぼす可能性は低いとされていたが、DPL では、どちらも乳児へ毒性を示す可能性がある旨 (Potential Toxicity) の記載がなされていた。また、ガルカネズマブ、フレマネズマブ、およびエレヌマブに関して

は、いずれも添付文書/IF/審査報告書には、ヒト母乳中への移行が予想されるとの記載がなされていたが、その一方で LactMed および DPL では、授乳婦への投与に基づく試験データは無いとしながらも、高分子量であることから母乳中へ移行する可能性は低いこと、もし母乳移行したとしても乳児の腸管から吸収される可能性は低い旨の記載がなされていた。

### 3. 算出RIDによる評価（表6、表7）

発作治療薬および予防治療薬のRIDの算出に必要なパラメータ情報と、それらのパラメータを用いて算出したRIDを表6および表7にそれぞれ示した。なお、前述した乳児への安

表6 RIDの算出に必要なパラメータの調査結果と算出RID(発作治療薬)

	M/P比	母親の 血漿中薬物濃度 (ng/mL)	体重当たりの 乳児の 1日母乳摂取 量 (mL/kg・日)	母親の 1回薬物摂取 量 (mg/日)	母親の体 重(kg)	算出RID (%)
	4.9 (ヒトデータ, DPLより)	32.6 (添付文書より)		50		2.60
トリ プタ ン系	4.3 (ラットデータ, 未変化体 及びその代謝物を含む放 射能濃度として, IFより)	5.23:未変化体 3.51:N-脱メチ ル体 (IFより)		2.5		7.33:未変 化体* 4.92:N-脱 メチル体*
	0.25 (ヒトデータ, DPLより)	38.9 (添付文書より)	150	20	54.3	0.40
	6.0 (ラットデータ, IFより)	20.3 (添付文書より)		10		9.92*
	3.64 (ラットデータ, 審査報告 書より)	5.62 (添付文書より)		2.5		6.66*
ダイ タン 系	3.84 (ラットデータ, IFより)	122 (添付文書より)		100		3.82*

※ラットのM/Pに基づく参考RID値

表7 RIDの算出に必要なパラメータの調査結果と算出RID(予防治療薬)

	M/P比	母親の 血漿中薬物濃度 (µg/mL)	体重当たりの 乳児の1日母乳摂 取量(mL/kg・日)	母親の 1日薬物摂取量 (mg/日)	母親の 体重 (kg)	算出RID (%)
ロメリジン塩酸塩	未記載	0.0143 <sup>19)</sup>		10		算出不可
ジメチアジンメル 酸塩	未記載	未記載 (単回, 反復投 与結果ともにな し)		60		算出不可
バルプロ酸ナトリ ウム	0.06 (ヒトデータ, IFより)	50.1 <sup>20)</sup>		800		3.07
プロプラノロール 塩酸塩	1.5 (ヒトデータ, DPLより)	0.057 (IFより)	150	30	54.3	2.32
ガルカネズマブ	未記載	32.9 (添付文書より)		240		算出不可
フレマネズマブ	未記載	67.9 (IFより)		225		算出不可
エレヌマブ	未記載	9.63 (IFより)		70		算出不可

全性情報に関する調査において、全ての情報源・資料で授乳禁忌と評価されていたエルゴタミン製剤については、本評価の対象外とした。

発作治療薬に関して、全ての薬剤の適応用量に基づく母親の血漿中薬物濃度に該当する情報は、添付文書/IF/審査報告書から得ることが可能であった。また、SUMおよびELEのM/P比に関する情報は、添付文書/IF/審査報告書から得ることは出来なかったが、ヒト試験に基づくM/P比がDPLから入手可能であり、その情報をもとに算出されたRIDは、それぞれ2.60および0.40であった。また、RIZ, NAR, およびLASに関しては、今回用いた情報源のいずれにも、ヒト試験に基づくM/P比のデータは無かった。しかしながら、添付文書/IF/審査報告書の中に、放射能標識した各薬剤をラットに投与した際の乳汁中および血漿中放射能濃度に基づくM/P比の記載があり、それらを用いて算出したRIZ, NAR, およびLASのRIDは、それぞれ9.92, 6.66, および3.82であった。一方、ZOLに関しては、未変化体だけでなく、代謝物のN-脱メチル体も薬理効果を担っていることを考慮し、両者のRIDを算出することとした。ただし、ZOLのM/P比は、上記3剤（RIZ, NAR, LAS）と同様に、ヒト試験に基づくデータは無く、ラットにおける乳汁中および血漿中の放射能濃度に基づくデータのみが添付文書/IF/審査報告書から得られ、加えて、そのM/P比は、未変化体とN-脱メチル体の両者を含む放射能濃度（未変化体とN-脱メチル体が区別されていない濃度）として、1つの値（4.3）のみが示されていた。このことから、未変化体およびN-脱メチル体のRIDの算出には、どちらにも同じ値（4.3）を用いることとし、その結果、得られたRIDは、それぞれ7.33および4.92であった。

予防治療薬に関して、ロメリジン塩酸塩、ジ

メトチアジンメシル酸塩、ガルガネズマブ、フレマネズマブ、およびエレヌマブのM/P比に関する情報は、今回用いた情報源・資料のいずれにも無かった。一方、バルプロ酸ナトリウムのM/P比に関する情報は、ヒト試験に基づくデータが添付文書/IF/審査報告書から得られたものの、片頭痛に対する適応用量（400～800mg/日）の反復投与による母親の血漿中薬物濃度に該当する情報は、今回用いた情報源・資料のいずれにも無かった。そこで、医中誌Webによる情報抽出を試みたところ、健常成人における800mg/日での反復投与時における定常状態の血漿中濃度の情報が得られ、この情報を用いてバルプロ酸ナトリウムのRIDを算出したところ、3.07という値が得られた。また、プロプラノロール塩酸塩に関しては、DPLの中にヒト試験に基づくM/P比の情報があり、片頭痛の適応用量に基づく母親の血漿中薬物濃度に該当する情報も添付文書/IF/審査報告書から得ることが可能であり、これらの情報をもとに算出されたRIDは、2.32であった。

#### 4. 考 察

厚生労働省による平成27年度乳幼児栄養調査によると、近年の日本における授乳期の栄養方法は、母乳栄養の割合が増加しており、妊娠期間中に母乳育児を希望する女性の割合も同調査に参加した妊婦全体の9割を超えることが報告されている<sup>21)</sup>。また、近年、母乳育児の母子双方に対するメリットのエビデンスも集積されてきていることから、母乳育児の重要性に関する認識が高まっている。

本調査の目的は、片頭痛の発作治療、あるいは予防治療を受けながらも、母乳育児の継続を希望する授乳婦に対して、乳児への安全性の観点から、どの薬剤が投与されるべきな

のかを評価することである。加えて、我々は、特別な手法や知識を使ってその評価を行うのではなく、一般の薬剤師が日常業務で活用し、かつ容易に入手可能な情報源や資料を用いて種々評価を試みることで、片頭痛治療薬の乳児への安全性情報に関する充実性の現状把握と、現場薬剤師への有益な情報提供に繋がるのではないかと考え、本調査を実施した。

一方、本調査の中で取り挙げた RID は、乳児への安全性を評価する指標の一つとして汎用されているが、あくまで母親の薬物摂取量に対する乳児の薬物摂取量の割合を表したものであり、乳児に対する毒性の強さを示すものではない。事実、アテノロールは、RID が 10%未満 (5.6%) を示しているにも関わらず、乳児に対してチアノーゼや徐脈などの有害事象が発生したことが報告されている<sup>16)</sup>。また、RID の算出に用いられる M/P 比は、薬物摂取後、常に一定の値を示すものではないため、被験者からの母乳や血液試料の採取のタイミングが、算出 RID へ大きく影響を与えることも知られている<sup>16)</sup>。また、乳児の体調や、成長度合い、育児環境に応じて変化すると考えられる母乳摂取量も、実際の測定が困難であるため、一般的に、RID の算出には定数 (150 mL/kg・日) が用いられている。これらのことは、M/P 比等のパラメータを用いて算出された RID のみでは、母親が服用した薬剤の乳児への安全性を適正に評価することは不可能であり、ヒト試験の結果等を含めた複数の情報を用いた総合的な判断が、乳児への安全性評価には必要であることを示唆している。

本調査において、LactMed および DPL から得られたヒト試験に基づく乳児への安全性情報と、算出 RID の情報から、発作治療薬の中では、ELE が乳児への安全性が最も高い薬剤であると考えられた。また、トリプタン系で

ある ELE は、頭痛治療ガイドラインにおいて、急性期治療薬の中でも有効とされる薬効グループの Group 1 に位置づけられていることから、授乳継続を希望する授乳婦に対して優先的に推奨できる薬剤であると考えられた。また、ELE と同じトリプタン系の SUM に関しても、LactMed や DPL のヒト試験に基づく乳児への安全性情報と、算出 RID を考慮し、ELE に続いて、安全性が高い薬剤であると考えられた。一方、残りのトリプタン系製剤である ZOL, RIZ, および NAR に関しては、LactMed や DPL では、おそらく乳児へ悪影響を及ぼさないと評価されており、各薬剤の算出 RID も 10%を下回る結果となった。しかしながら、この算出 RID は、あくまでラットの M/P 比に基づいて算出された値であり、ヒト試験に基づく値ではないことを考慮すると、現段階において、これら 3 剤と、SUM との優劣については評価できないと考えられた。

LAS に関しては、ヒト試験に基づく乳児への安全性に関する情報が無いことや、算出 RID もラットの M/P 比に基づく値のみしか得られなかったことから、現段階において、LAS の乳児への安全性を評価することは出来ないと考えられた。LAS は、トリプタン系の使用が禁忌である血管障害のリスクを持つ患者にも安全に使用可能な薬剤であり<sup>22)</sup>、トリプタン系と同様に、頭痛治療ガイドラインの中でも、Group 1 に位置づけられている急性期治療薬である (表 1)<sup>15)</sup>。また、中枢への移行性も高いことから、末梢神経系と中枢神経系への両者の作用を介して、効率の良い疼痛緩和をもたらす薬剤でもある (表 1)<sup>22)</sup>。このように、LAS は、トリプタン系に比べて優れた臨床的メリットを有する薬剤であるにも関わらず、今回の調査では、一般的に入手可能な情報源・資料からの情報のみでは、母乳育児を希

望する授乳婦に対して、乳児への安全性に関する情報を十分に提供できる状況にはないということが分かった。

予防治療薬に関して、本調査では、ロメリジン塩酸塩およびジメトチアジンメシル酸塩については、今回用いた情報源・資料からは、乳児への安全性に関する情報は全く得られず、RID も算出できないことが分かった。また、頭痛診療ガイドラインにおいて、予防治療薬の中でも有効とされる薬効グループの Group 1 に位置づけられているバルプロ酸ナトリウムおよびプロプラノロール塩酸塩に関しては、両薬剤とも LactMed と DPL の間で、乳児への安全性に関する評価内容が異なるという結果が得られ（LactMed ではおそらく乳児へ悪影響は無し、DPL では乳児へ悪影響を与える可能性あり）、その一方で、ヒトの M/P 比に基づく算出 RID は、いずれも 10%を下回る結果となった。これらの情報から、バルプロ酸ナトリウムおよびプロプラノロール塩酸塩を服用する女性が授乳継続を希望する場合には、本人に対して、授乳継続のリスクとベネフィットの情報を十分に提供した上で、乳児の状態を十分に監視しながら授乳を行うよう指導する必要があると考えられた。

一方、バルプロ酸ナトリウムやプロプラノロール塩酸塩と同様に、予防治療薬の Group 1 に位置づけられているガルガネズマブ、フレマネズマブ、およびエレヌマブは、いずれもヒト母乳中への移行は確認されていないものの、LactMed および DPL の両者において、3 剤すべて、おそらく授乳可能と評価されていた。血液中の薬物は、母乳産生を担う乳腺上皮細胞を介して母乳中へ移行することが知られており、その移行経路は、乳腺上皮細胞の細胞間隙を通過する傍細胞経路か、あるいは細胞の中を通る経細胞経路のどちらかであると考

えられている<sup>23)</sup>。また、このような移行経路をたどるため、一般的には分子量が大きい薬物ほど母乳へは移行しにくく、特に 1000 ダルトンを越える薬物（例えば、インスリンやヘパリンなど）に関しては、ほとんど母乳移行しないとされている<sup>23)</sup>。ガルガネズマブ、フレマネズマブ、およびエレヌマブの分子量は、いずれも 15,000 前後であることを考慮すると、これら 3 剤の母乳移行量は、極めて少ないものと推測できる。さらに、ガルガネズマブ、フレマネズマブ、およびエレヌマブは、いずれも 1 ヶ月あるいは 3 ヶ月の間隔で皮下投与することで効果が期待される製剤であり、このことは、これら 3 剤が、他の予防薬に比べて患者負担を軽減し、コンプライアンス向上に寄与する可能性を示唆している。しかしながら、現段階においては、3 剤全てについて、ヒト試験に基づく乳児への安全性に関するデータが全く無いことから、乳児への安全性に関する情報を十分に提供できる状況にはないということが明らかとなった。今後、ヒト母乳移行に関する情報（ex.母乳移行の有無、ヒト M/P 比など）を充実させ、それらの情報をもとに、乳児への安全性を評価できるような情報の整備をしていく必要があると考えられた。

片頭痛の急性期治療では、トリプタン系やディタン系薬剤の他に、アセトアミノフェンや非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）などの鎮痛薬や、随伴症状の悪心・嘔吐を抑制するための制吐薬が使用されることがある<sup>15)</sup>。鎮痛薬の中では、アセトアミノフェンが、LactMed において乳児への安全性が高い薬剤であること、DPL では授乳可能（compatible）と評価されている。また、制吐薬の中では、メトクロプラミドが、LactMed において乳児に悪影響に及ぼす可能性が低いこと、DPL では



授乳可能 (compatible) と評価されている。本研究では、あくまで片頭痛に適応を有する薬剤に焦点をあて、各薬剤の乳児への安全性に関する調査を行ったが、今後、NSAIDs や他の制吐薬を含めた片頭痛治療に用いられる可能性がある薬剤についても同様の調査を行い、包括的な乳児への安全性情報の評価を行っていく必要があると考えられた。

結論として、片頭痛の発作治療を受けながらも、母乳育児の継続を希望する授乳婦に対して薬剤を選択する場合、乳児への安全性の観点から判断すると、現段階においては、ELE の選択が推奨されると考えられた。また、予防治療薬に関しては、現段階では、積極的に推奨できる薬剤は無いが、授乳婦への十分な情報提供がなされた上で、バルプロ酸ナトリウムおよびプロプラノロール塩酸塩の投与選択は可能であると考えられた。一方、ディタン系薬剤の LAS、抗 CGRP 抗体製剤のガルガネズマブとフレマネズマブ、抗 CGRP 受容体抗体製剤のエレヌマブは、片頭痛の発作治療あるいは予防治療において、大きな臨床的メリットがあるにも関わらず、現段階では、乳児への安全性に関する評価は不可能であり、今後、乳児への安全性評価に必要な情報の充実へ向けた臨床研究等の取り組みが必要と考えられた。

### 利益相反

開示すべき利益相反はない。

### 謝 辞

本研究は、JSPS 科研費 22K11810 の助成を受けて実施された。

### 引用文献

- 1) Ip S, Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, DeVine D, Trikalinos T, Lau J. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*, 153, 1-186 (2007).
- 2) Quigley MA, Carson C, Sacker A, Kelly Y. Exclusive breastfeeding duration and infant infection. *Eur J Clin Nutr*, 70, 1420-1427 (2016).
- 3) Dogaru CM, Nyffenegger D, Pescatore AM, Spycher BD, Kuehni CE. Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*, 179, 1153-1167 (2014).
- 4) Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Horton S, Krasevec J, Murch S, Sankar MJ, Walker N, Rollins NC; Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet Breastfeeding Series Group. Lancet*, 387, 475-490 (2016).
- 5) Horta BL, de Lima NP. Breastfeeding and Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Diab Rep*, 19, 1 (2019).
- 6) Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*, 104, 14-19 (2015).
- 7) Figueiredo B, Dias CC, Brandão S, Canário C, Nunes-Costa R. Breastfeeding and postpartum depression: state of the art review. *J Pediatr (Rio J)*, 89, 332-338 (2013).
- 8) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of



- individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*, **360**, 187-195 (2002).
- 9) Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, Taneja S, Bhandari N, Rollins N, Bahl R, Martines J. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*, **104**, 96-113 (2015).
- 10) Walters DD, Phan LTH, Mathisen R. The cost of not breastfeeding: global results from a new tool. *Health Policy Plan*, **34**, 407-417 (2019).
- 11) 石崎公都子. 頭痛診療 update—基礎・臨床の最新情報— 特論 トリプタン系, ditan系薬, 日本臨床, **80**, 328-334 (2022).
- 12) Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia*, **17**, 15-22 (1997).
- 13) 立岡 悠, 成瀬玉枝, 立岡良久, 片頭痛病態の理解と薬物療法の最前線 片頭痛の予防・治療戦略! いつ・どこの患者に・どの薬剤を・どう使う?! 片頭痛の予防療法, 薬局, **72**, 2770-2776 (2021).
- 14) Wojnar-Horton RE, Hackett LP, Yapp P, Dusci LJ, Paech M, Ilett KF. Distribution and excretion of sumatriptan in human milk. *Br J Clin Pharmacol*, **41**, 217-221 (1996).
- 15) 日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会監修. 頭痛診療のガイドライン 2021, [https://www.jhsnet.net/pdf/guideline\\_2021.pdf](https://www.jhsnet.net/pdf/guideline_2021.pdf) 2022年8月4日アクセス
- 16) Verstegen RHJ, Anderson PO, Ito S, Infant drug exposure via breast milk. *Br J Clin Pharmacol*, online ahead of print. Review (2020).
- 17) 厚生労働省「授乳・離乳の支援ガイド」改定に関する研究会, 授乳・離乳の支援ガイド, 2019年3月 <https://www.mhlw.go.jp/content/000640086.pdf>. 2022年4月27日アクセス
- 18) 厚生労働省, 令和元年国民健康・栄養調査報告, 令和2年12月, <https://www.mhlw.go.jp/content/000710991.pdf>. 2022年7月27日アクセス
- 19) 酒井孝範, 川島恒男, 里見 収, 粟田則男. ロメリジンの健常男性被験者におけるファーマコキネティクス, 薬理と治療, **22**, 4657-4662 (1994).
- 20) 青田知路, 上杉 憲, 銘苅高範, 小嶋 純, 川合博幸, 田中孝典, 東 純一. 1日1回経口投与の新規バルプロ酸ナトリウム徐放錠 (NIK-317) の日本人健康成人男子における薬物動態—反復投与試験—, 臨床薬理, **35**, p187S (2004).
- 21) 平成27年度乳幼児栄養調査, 厚生労働省, <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11900000-Koyoukintoujidoukateikyoku/0000134207.pdf>. 2022年7月27日アクセス
- 22) 松森保彦. 片頭痛 病態の理解と薬物療法の最前線 片頭痛薬物療法のあたら菜潮流! 新薬の最新エビデンス セロトニン5-HT1F受容体アゴニスト (ditan系薬). 薬局, **72**, 2806-2810 (2021).
- 23) 加藤育子著, 水野克己・永田 智・清水敏明監修, 母乳育児ハンドブック chapter 4, 東京医学社, 東京, 2022, p39-57.