

令和3年度 分担研究報告書
新型コロナウイルス治療薬 レムデシビル投与中母体からの母乳の
安全性に関する検討

研究分担者 和田 友香

（所属）国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター新生児科

研究要旨

新型コロナウイルスの感染拡大が進み母乳バンクのドナーミルクの安全性も危惧された。新型コロナウイルスは経母乳感染しないことが分かったが治療薬については情報がなかった。そのため国内で新型コロナウイルスの治療薬として承認されたレムデシビルの母乳中への移行、安全性について検討した。新型コロナウイルスに感染し、レムデシビルの投与を受けた授乳中の母親から母乳と血液検体を採取した。血中、母乳中レムデシビル濃度とレムデシビルの代謝物で活性を持つGS-441524濃度を測定した。レムデシビルの母乳/血漿比 (M/P : milk/plasma or serum ratio) は 0.089、相対的乳児投与量 (RID: relative infant dose) は 0.0070%であった。GS-441524 の M/P は 0.32, RID は 1.55%であった。母乳バンクのドナーにはドナーミルク送付毎に使用薬剤などを記載してもらっているが、レムデシビルは母乳中への移行量が極めて少ないため使用可能な薬剤に含めてよい可能性が示唆された。ただし 1 例だけの報告であるため十分とは言えず、さらなる症例の蓄積が必要である。

A. 研究目的

新型コロナウイルスの感染拡大が進み母乳バンクのドナーミルクの安全性も危惧された。母乳による HIV ウイルス感染の問題が明らかとなった時には世界中の母乳バンクが閉鎖された歴史があるため母乳バンクの安全性は常に大事な問題である。新型コロナウイルスに感染した母親からの母乳には生きて感染力がある状態で検出されたことはなく、新型コロナウイルスに対する特異交抗体が同定されている。新型コロナウイルスは経母乳感染しないことが分かったが治療薬については情報がなかった。そのため国内で新型コロナウイルスの治療薬として承認されたレムデシビルの母乳中への移行、安全性について検討することとした。

B. 研究方法

新型コロナウイルスに感染し、レムデシビルの投与を受けた授乳中の母親から母乳と血液検体を採取した。母親は 28 歳の初産婦で、在胎 38 週に 2758g の男児を出産した。産後 2 日目に発熱し、PCR (Polymerase chain reaction)

検査で陽性となり新型コロナウイルス感染症と診断された。その後呼吸器症状が悪化してレムデシビルの適応と判断された。

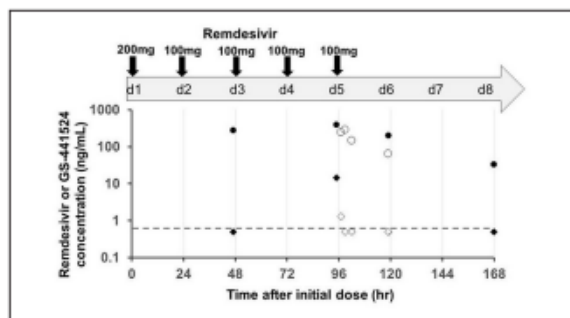
レムデシビルは初日に 200mg、2 日目から 5 日目は 100mg が投与された。感染症法に従い母子分離となったが母親は搾乳を続けていた。同意書取得後に血液を投与 3 日目と 5 日目の投薬直前と最終投与から 24 時間後、72 時間に採取した。母乳を投与 5 日目の投薬直前、投薬 1 時間後、3 時間後、6 時間後、24 時間後に採取した。レムデシビルは投与後に活性のある GS-441524 となるためこれも同時に測定した。測定には CAY30354; (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA)、HY-103586 (MedChemExpress, Monmouth Junction, NJ, USA) を用いた。

C. 研究結果

血中のレムデシビル濃度は 4 検体中 3 検体で検出感度未満であり、また 5 日目の投与前の濃度は 14.4ng/ml であった。母乳中のレムデシビルの濃度は 4 検体中 3 検体で検出感度未満であり、また 5 日目投与前 1 時間での濃

度は 1.29 ng/ml であった (図)。母乳/血漿比 (M/P : milk/plasma or serum ratio) は 0.089 であった。また相対的乳児投与量 (RID: relative infant dose) は 3 kg の乳児が毎日 160mg/kg の最大薬物濃度の母乳を飲んだとして計算しても 0.0070% と極めて低い値であった。

レムデシビルの代謝物である GS-441524 の血中の濃度は 33.1-389.9 ng/ml であった。母乳中の濃度は 13.50-284.9ng/ml であった。(図) 投与 5 日目の投薬直前と投薬 24 時間後の GS-441524 の血中濃度はそれぞれ 389.9 ng/ml および 201.1 ng/ml であった。母乳中濃度はそれぞれ 13.5 ng/ml, 64.34 ng/ml であった。GS-441524 についても同様に計算したところ M/P が 0.32, RID が 1.55% であった。



図：レムデシビル投与後の時間と血中、母乳中のレムデシビル濃度と GS-441524 濃度

D. 考察

本症例では実際には授乳されていないため、児のレムデシビルとその代謝物である GS-441524 の血中濃度や影響は不明である。ただし、レムデシビル 10 mg/日を 12 日間投与されたエボラ出血熱の新生児 (出生体重 2800 g) には副作用は認められなかったという報告がある (Dörnemann et al., 2017)。我々の結果はこの例よりもはるかに少ない量であり児に影響が出るとは考えにくいものであった。

E. 結論

母乳バンクのドナーにはドナーミルク送付毎に使用薬剤などを記載してもらっているが、レムデシビルは母乳中への移行量が少ないため使用可能な薬剤に含めてよい可能性が示唆された。ただし 1 例だけの報告であるため十分とは言えず、さらなる症例の蓄積が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Wada YS, Saito J, Hashii Y, Kishi T, Masayuki K, Kamiya T, Mizuno K. Remdesivir and Human Milk: A Case Study. *J Hum Lact. J Hum Lact.* 2022 Feb 21;8903344221076539. doi:10.1177/08903344221076539. Online ahead of print.

2) Saito J, Tachibana Y, Wada YS, Yakuwa N, Kawasaki H, Suzuki T, Sago H, Yamatan A, Murashim A. Transfer of antipsychotic drugs in cord blood and breast milk during pregnancy and lactation. *Breastfeed Med.* In press

3) 和田友香. 新生児の栄養と消化器疾患. *With NEO* vol. 35 no. 1 97-72. 2022

4) 和田友香. NICU における新型コロナウイルス感染症と搾母乳について. *NICU mate* 61:5, 2022

5) 和田友香. コロナ禍における出産・母乳育児. *家族と健康* 第 805 号. 一般社団法人 日本家族計画協会

6) 和田友香. 乳び胸水・乳び腹水. *小児内科* vol. 53 増刊号. 2021

7) 国立成育医療研究センター 新産科実践ガイド 左合治彦編集. 第 6 章 感染症. 8. HTLV-1. 2021 年 7 月出版

2. 学会発表

1) 和田友香：日本における母乳バンクの役割と必要性. 第 48 回母乳育児支援学習会 (日本ラクテーション・コンサルタント協会主催). (神戸→オンライン. 9 月 15~2021 年 5 月 5 日まで公開)

2) 和田友香: シンポジウム 日本の母乳バンク 現在と未来. 第 65 回日本新生児成育医学会・学術集会 2021 年 5 月

3) 和田友香: 第 4 回母乳バンクカンファレンス 新型コロナウイルスと母乳. 2021 年 5 月.

4) 和田友香：第4回母乳バンクカンファレンス 母乳バンク普及のための戦略 母乳バンク・もらい乳・経腸栄養のあり方に関するアンケート調査結果. 2021年5月.

5) 和田友香：第16回医師のための母乳育児支援セミナー. 母乳と薬（とくに精神・神経疾患の薬）について押さしておきたい知識. 2021年11月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他