

## 論文審査の結果の要旨

氏名:岩佐千尋

博士の専攻分野の名称:博士(薬学)

論文題名:抗ヒスタミン薬の母乳中の移行に関する研究

審査委員:(主査) 教授 林 宏行

(副査) 教授 四宮 一穂 教授 福岡 憲泰

現在、母乳育児が推奨されているが、その背景には親子間での愛着形成や哺乳時の免疫保持などのメリットがあげられている。一方、母乳育児を妨げる一因に母体の薬物治療がある。多くの薬物が母乳中に移行するとされるが、その量は一般的にごく微量であり、抗がん剤など細胞毒性を有する薬物以外は哺乳児への影響はほとんどないとされている。しかし、医薬品の添付文書には、授乳中の使用を禁止するものが多く、医師の授乳中止指示や処方回避、また、母親が授乳を優先して服薬中止を選択するケースが多い。しかし、母乳禁止とする多くの根拠は実際の母乳中薬物濃度ではなく、理論値や動物実験の結果に起因している。そこで、本論文では、授乳婦で汎用される薬剤である抗アレルギー剤に注目し、その母乳移行を実際のヒトの母乳と血漿中濃度および哺乳児の血漿中濃度を定量することにより明らかにした。

### 第1章 牛乳中における抗アレルギー剤エピナスチン(以下、EPN)の定量法の検討

母乳中への EPN の移行量を求めるためには乳汁中での定量が必要となる。しかしその定量法は報告されていない。そこで、予試験試料として牛乳を用い、*n*-ヘキサン/メタノールによる液-液分配を用いた前処理を行い、HPLC による EPN の定量法について検討した。内標準物質にはジフェニドール(DPN)を用いた。その結果、牛乳試料からの EPN の回収率は 81.7%となり、報告されている血漿からの回収率である 51.7%よりも高い値が得られた。また、EPN は牛乳中の夾雑物質の妨害を受けずに検出され、前処理を含めて作成した検量線は、EPN 濃度として臨床用量で報告されている範囲内にある 12–56 ng/mL において直線性を示した。

### 第2章 EPN のヒト母乳中への移行に関する検討

第1章で確立した前処理法と共に感度、選択性を向上させるため、分析装置に LC/MS を用いてヒト母乳中および血漿中の EPN 濃度を測定した。また、哺乳児の血漿中濃度も同様に測定し、その健康状態を確認した。さらに、得られた濃度から母乳移行の指標である milk plasma ratio (M/P 比)、relative infant dose (RID) を算出した。なお、M/P 比は母乳中の薬物濃度を母体血漿濃度で除した値をいい、1 未満であれば薬物の母乳移行は少ないとされる。また、RID は、相対的乳児摂取量をいい、乳児が母乳を介して 1 日に摂取する体重当たりの薬物量 (mg/kg/日)を示し、母親の体重当たりの 1 日投与量(mg/kg/日)で除した式で求められ、一般的に RID が 10% 未満の薬物では、哺乳児には安全と考えられている。

対象としたヒト母体試料は 7 例で、服用後 7 日目以降に採取した母乳および血液を用いた。ただし、このうち 1 例は服用後 30 日の試料であった。また、哺乳児血液は 2 例が得られた。母乳試料は、EPN 服用後 2、4、10 時間後に採取、血液は服用 2、10 時間後に採取した。測定された EPN の母乳中濃度は、服用 2 時間後 10.3–33.5 ng/mL、服用 4 時間後 9.1–63.8 ng/mL、服用 10 時間後 8.3–28.9 ng/mL で、血漿中濃度は服用 2 時間後 8.3–14.9 ng/mL、服用 10 時間後 9.3–11.1 ng/mL であった。添付文書では血漿中 EPN の  $t_{max}$  は約 1.8 時間とされている。しかし、本測定結果では母乳中濃度のピークは約 4 時間後であり、これは、EPN の脂溶性が低いために母乳移行に時間を要したためと考えられた。一方、哺乳児の血漿中 EPN 濃度は定量下限以下であり、健康被害は観察されなかった。母乳および血漿中 EPN 濃度から求めた M/P 比は 0.82–3.39 であり、RID は服用 2 時間後 0.40–1.21%、服用 4 時間後 0.36–2.49%、服用 10 時間後 0.42–1.13%であった。EPN の M/P 比は 1 を超える場合があり、EPN は母乳中に移行しやすい薬剤と考えられた。しかし、RID の最大値は 2.49%であり、安全域の基準とされる 10%を下回ったことから、哺乳児には EPN はごく僅かに移行することが示唆された。これらの結果から、授乳中の EPN の使用は許容できるものと考えられた。

### 第3章 FEX のヒト母乳中への移行に関する検討

EPN に続き、抗アレルギー剤として常用されるフェキソフェナジン(FEX)の母乳移行について EPN と同様に検討した。EPN の定量法を用い、FEX のヒト母乳中、血漿中の薬物濃度を測定し、M/P 比、RID を算出した。さらに、哺乳児の血漿中濃度を測定し、その健康状態を確認した。対象としたヒト母体試料は 5 例で、FEX 服用後 7 日目の母乳と血液を用いた。哺乳児は 1 例が得られた。母乳試料は服用 2、4、14–16 時間後、血液は服用 2 時間後または 14–16 時間後に採取した。

血漿および母乳に FEX 標準試料を添加して前処理を行い、LC/MS により定量して得られた検量線は、母乳では 0.5–50 ng/mL、血漿では 0.5–150.0 ng/mL、の範囲において直線性を示した。FEX の母乳中濃度は 3.0–31.9 ng/mL、血漿中濃度は 44.8–350.8 ng/mL であった。一方、哺乳児の血漿中濃度は、定量下限以下であり、健康被害は観察されなかった。母乳および血漿中 FEX 濃度より算出された M/P 比は 0.06–0.23、RID は 0.02–0.24 % であった。以上の結果より、FEX のヒト母乳中への移行はわずかであり、RID も低値であった。そのため、授乳中における FEX の使用は許容できるものと考えられた。

これまで数多くの抗ヒスタミン作用を持つ抗ヒスタミン剤が開発され、中枢移行性などの点から第一世代、第二世代などに分類されている。現在使用されている抗ヒスタミン剤は中枢移行の少ない EPN、FEX が汎用されている。薬剤の母乳移行について具体的な母乳濃度の測定情報がない場合は、薬剤の分子量、蛋白結合率などから母乳移行を推察する場合がある。EPN は分子量(285.77)、蛋白結合率(64.2%)、分配係数( $9.2 \times 10^{-2}$  (pH 7、*n*-オクタノール/水))、酸解離定数(p*K*<sub>a</sub>) 11.4 などといった特性をもつ。蛋白結合率の低さや塩基性薬物であることから母乳に移行しやすい薬物と考えられるが、親水性であることを考えると母乳に移行しにくいとも考えられる。本研究の結果でも EPN の M/P 比は高値であったことから、EPN は母乳に移行しやすい薬物であることが確かめられた。また、RID は安全域とされる 10% よりも十分に低く、哺乳児の暴露は少ないことが明らかとなった。一方、FEX は、分子量(538.12)、蛋白結合率(69.4%)、分配係数 2.0 (pH 7、*n*-オクタノール/水)、酸解離定数(p*K*<sub>a</sub>) 4.25、9.53 などのパラメーターをもつ。FEX の脂溶性は比較的高く、蛋白結合率は低い薬物であり、母乳移行は高いものと推察される。しかし本研究の結果では、FEX の M/P 比、RID 値はともに低値を示し、母乳への移行も少なく、哺乳児の暴露も少ないことが明らかとなった。本研究の結果は、母乳中に移行する薬物濃度や哺乳児への実際の暴露量は、現在用いられているパラメーターだけで推察するのは困難であることを示している。従って、母乳中の薬物移行や哺乳児の薬物暴露は、実際の薬物濃度を測定して哺乳児への影響を検討することが重要である。

#### 総括

本研究は、抗アレルギー剤を服用中の母体から母乳および血液を採取し、その母乳中および血漿中濃度を測定し、母乳への移行について検討した。また、哺乳児の血液も採取し、その血漿中濃度を測定した。その結果、EPN と FEX において、母乳中への移行は認められるものの、哺乳児への暴露は僅かであることを明らかにした。なお、本研究で検討した 2 剤を比較すると、EPN に比べ FEX の方が母乳移行が少ないことが示唆されたため、抗ヒスタミン薬が必要な授乳婦への薬物治療には FEX が推奨できるものと考えられた。

本研究の成果は、EPN および FEX を実際にヒト母体および哺乳児試料から定量し、授乳中の使用が許容できることを示した点にあり、今後の授乳中のアレルギー疾患における薬物治療に貢献できるものと考えられる。

よって本論文は、博士(薬学)の学位を授与されるに値するものと考えられる。

以 上

令和 2 年 1 月 23 日