

抗ヒスタミン薬の母乳中の移行に関する研究

令和元年度（2020年）

岩佐千尋

目次

序章

.....	1
第1章 牛乳中のエピナスチン濃度の分析方法の検討.....	8
第1節 方法.....	9
第2節 結果.....	11
第3節 小括.....	14
第2章 エピナスチンのヒト母乳中への移行に関する検討.....	15
第1節 エピナスチンの母乳中、血漿中濃度の測定.....	17
第1項 方法.....	17
第2項 結果.....	17
第2節 エピナスチンの母乳移行の検討.....	22
第1項 方法.....	22
第2項 結果.....	23
第3節 小括.....	26
第3章 フェキソフェナジンのヒト母乳中への移行に関する検討.....	27
第1節 フェキソフェナジンの母乳中、血漿中薬物濃度の測定.....	29
第1項 方法.....	29
第2項 結果.....	29
第2節 フェキソフェナジンの母乳中への移行に関する検討.....	34
第1項 方法.....	34
第2項 結果.....	34
第3節 小括.....	36
第4章 抗ヒスタミン薬の母乳移行に関する検討.....	37
第1節 抗ヒスタミン薬の母乳移行に関する情報.....	38
第1項 方法.....	38
第2項 結果.....	39
第2節 薬物特性と母乳移行の実測値の比較.....	46
第1項 方法.....	46
第2項 結果.....	47
第3節 小括.....	50

総括	51
実験の部	54
謝辞	57
文献	58

序章

現在母乳育児が推奨されている背景として、親子間での愛着が形成されることや災害時に使用しやすいこと、人工栄養よりも安価であることなどのほか、母体側のメリットには、閉経前乳がんや子宮体がんなどのリスク減少など、母乳育児には母子共に様々なメリットがある。また哺乳児側のメリットには、免疫力向上、新生児突然死症候群の減少などがある¹⁻⁴⁾。一方、母乳育児を妨げる一因として母体の薬物治療が挙げられる^{5,6)}。授乳婦に抗生物質を処方した際、15%がその薬物を服用せず、7%が授乳を中止したことが報告されており、これは医師の授乳中の薬物使用に対する安全性の説明不足が要因として挙げられている⁷⁾。また産後1週間に90-99%の母親が何らかの薬物を投与され、その剤数は1人あたり2.1-3.6剤であることが報告されている⁸⁾。その種類の内訳は鎮痛剤が8割、次いで睡眠薬、抗菌薬などであった。

授乳中の母親が服用した薬物は、母乳中へ移行するとされている⁹⁾。しかし、その移行量は一般的に非常に少なく¹⁰⁾、また抗がん剤⁶⁾やヨウ素製剤^{11,12)}のような一部の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^{13,14)}。一般的に妊娠中の投薬による胎児への曝露よりも、母乳を介する薬物曝露は少ない⁶⁾。しかし医薬品添付文書（以下、添付文書）では、授乳中の使用を禁止とするものが多く、このことから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していたり、やむを得ず授乳を諦めていたりすることもある。授乳の中止は、適切な処置がされない場合は乳腺炎のリスクとなったり、授乳中止以降の母乳育児が再開困難になったりする場合もある。また服薬を中止した場合は、母体の健康を損なうことに繋がり得る。授乳の可否については、科学的な根拠に基づいて慎重に判断されるべきである。しかし授乳中の薬物に関する大規模な臨床研究は極めて困難であり、多くの研究において少数の症例で報告されているのが現状である¹⁵⁾。また、哺乳児への影響といった倫理的な問題のためか、多くの薬物でその母乳への移行量や哺乳児への影響が不明なことが多く見られる。

母乳中への薬物移行についての情報源の中には、ヒトでの実測データが不十分であるために、動物実験の結果に基づいて記載されていることも多い。しかし動物とヒトの母乳では、タンパク質や脂質の量といった母乳の性質なども異なる¹⁶⁾。そのため、動物実験のデータを基に結論づけることは、情報として不十分であると考えられる。しかし日本の添付文書には、動物実験の結果を基にして、「授乳を避ける」と記載されている薬剤も多い¹⁷⁾。このことは、臨床において現場の医師、薬剤師による授乳可否の判断を困難とさせている。添付文書は唯一の公的文書であることから、これに則った治療以外で起こった有害事象についての責任は医療従事者に負われる可能性もあり、授乳中の薬物治療が敬遠されることに繋がり、授乳の可否についてはヒトでの研究などから正確な情報を基に添付文書に掲載されるべきであると考ええる。

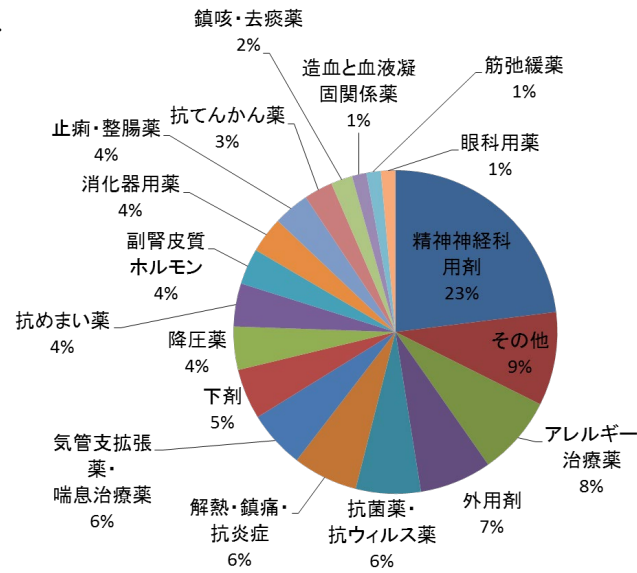
実際の母乳中への薬物の移行性が不明な場合、薬物動態パラメータから推測する方法が検討されているが¹⁸⁻²⁰⁾、乳児は成人とは異なる点が多く、薬物動態と大いに関係がある肝臓や腎臓の機能や血液脳関門の発達が未熟であったり、薬物の蓄積に影響する半減期が長い傾向にあったりするなど、小児における薬物動態を推測することは困難である。そのため予測できない部分で思わぬ作用がみられる可能性もあり、この観点からも実際のデータが入手できることが望まれる²¹⁾。

また、授乳中の薬物治療に関する情報源は、海外のものに頼らざるを得ないことも多い。特に主に日本のみで流通している薬剤では、授乳中の薬物治療に関する情報量が少なく、臨床場面でその投与可否についての判断が困難であることが多い。日本と海外では同じ成分の薬でも、剤形や承認用量が異なることも多い²²⁻²⁴⁾。また母乳成分には種差のみでなく人種差があるとされ、日本人での情報が必要とされている²⁵⁾。

千葉県済生会習志野病院（以下、当院）における授乳中の薬物使用に関する相談件数は、34 件 139 剤（調査期間：2011 年 6 月から 2013 年 5 月）、27 件 47 剤（調査期間：2016 年 6 月から 2018 年 6 月）であった。そのうちアレルギー疾患治療薬での相談例の割合はそれぞれ 8%、15%であり、これはどちらの期間においても相談件数の上位に位置してい

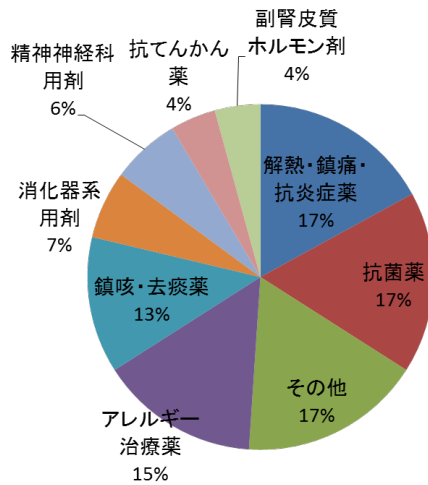
る。このことから、アレルギー疾患治療薬は授乳中に使用が懸念される薬効群であることがわかる (Fig. 1)。

A.



【調査期間:2011年6月～2013年5月】

B.



【調査期間:2016年6月～2018年6月】

Fig. 1 当院における授乳中の薬物使用に関する相談件数の内訳

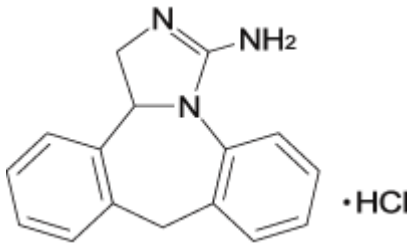
(当院における個別情報を著者が集計し、まとめた結果)

アレルギー疾患治療薬は、授乳婦においても繁用される薬剤である。そのうち抗ヒスタミン作用をもつ薬剤は、アレルギー疾患によく使用されている。解熱鎮痛剤などと異なり、長期間服用を必要とし得る薬効群でもある。海外において、838人の母乳栄養を受けている乳児で、94人の母親が医学的注意を必要としない小児の副作用を報告しており、そのうち抗ヒスタミン薬が9.4%であったという報告がある²⁶⁾。

授乳中の薬物治療の基本は、「必要な薬物のみを使用する」、「必要最低限の期間使用する」、「内服薬よりも外用剤を優先する」などである^{27,28)}。特にアレルギー疾患では、長期間の薬物治療が必要であり、また外用剤だけでは疾患のコントロールが出来ないことが多く、内服薬での治療が必要となるケースが多くみられる²⁹⁾。特に花粉症では花粉飛散開始と共に薬物治療を開始することが推奨されているため、より長期服用となりやすい³⁰⁾。

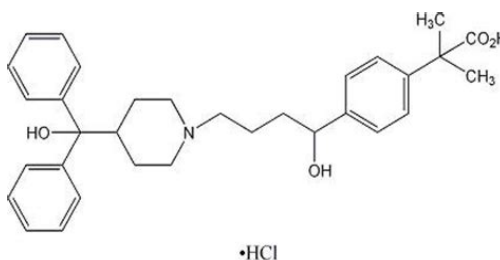
本研究では、抗ヒスタミン薬のうち、スイッチ OTC 薬として市販されており授乳中にも比較的入手しやすい、エピナスチン (EPN) (Fig.2)、フェキソフェナジン (FEX) (Fig.2) に着目した。これら 2 剤は、Fig.1 の調査期間において、アレルギー治療薬群の内でも相談件数は上位を占めており、これらの母乳移行性を明らかにすることで、医師や薬剤師、授乳婦に適切で安心できる情報を提供することが可能となると考えている。これを目的とし、母乳中の薬物移行の解析及び哺乳児の健康状態の評価を行った。

A

Structure		Molecular weight	592
		T _{max} (hr)	1.9 ± 1.4 [†]
		T _{1/2} (hr)	9.2 ± 1.7 [†]
		Vd (L)	592
IUPAC name	(<i>RS</i>)-3-amino-9,13b-dihydro-1 <i>H</i> -dibenz(c,f)imidazo(1,5-a)azepine	Bioavailability(%)	39.1
Protein binding(%)	64.2	<i>n</i> -Octanol/H ₂ O	9.2 × 10 ⁻²
Dissociation constant	p <i>K</i> _a 11.4		

[†] mean ± S.D., n=6

B

Structure		Molecular weight	538.12
		T _{max} (hr)	2.0
		T _{1/2} (hr)	26.6 ± 21.1 ⁺⁺
		Vd (L)	No information
IUPAC name	(<i>RS</i>)-3-amino-9,13b-dihydro-1 <i>H</i> -dibenz(c,f)imidazo(1,5-a)azepine	Bioavailability(%)	No information
Protein binding(%)	60 – 82	<i>n</i> -Octanol/H ₂ O	2.0
Dissociation constant	p <i>K</i> _a 4.25, 9.53		

⁺⁺mean ± S.D., n=117

MW : Molecular weight, T_{max} : Maximum concentration time, T_{1/2} : Biological half-life,

Vd : Volume of distribution

Fig.2 Chemical information of the target compounds in the present study.

A: Epinastine hydrochloride, B: Fexofenadine hydrochloride

薬物の母乳移行性については、代表的な指標として Milk/Plasma (M/P 比)と相対的乳児服用率(Relative infant dose, RID)がある³¹⁾。M/P 比は、薬物の血液と乳汁間の分泌特性の指標であり、1 を基準として、1 よりも大きい場合は乳汁移行性が高く、小さい場合は移行性が低い。M/P 比を使用する際には、授乳中の薬物使用の安全性を示す指標ではない点と、M/P 比だけからでは乳児の薬剤曝露の程度は推測できない点に留意する必要がある。一方 RID は、授乳により乳児が服用する薬物量を母親が服用する薬物量と比較するものである。10%が母乳移行の基準とされ 10%より少なければ、哺乳児に有害作用の発現は起こる可能性が低いとされている。しかし 10%より多い場合でも、経口吸収が悪い薬剤の場合は哺乳児への有害作用は考えにくい。このことは、RID で評価する場合の注意点と考えられる。母乳移行の指標については、それぞれ長所短所はあるが、同効薬の中で授乳中の薬物治療を選択する際に、これらの母乳移行の指標が有用な情報となる。

第 1 章では牛乳中の EPN の濃度の分析方法を検討した。次に第 2 章で EPN の、第 3 章では FEX のヒト母乳中への移行を検討した。M/P 比や RID が不明な場合は、薬物特性から母乳移行性を推測することがある。そのため、第 4 章ではこれまでの章で得たデータと脂溶性、蛋白結合率などといった薬物特性との比較を行い、EPN と FEX を含めた抗ヒスタミン薬の母乳移行について検討した。

第1章 牛乳中のエピナスチン濃度の分析方法の検討

EPN は、世界約 20 か国で承認または販売されている抗ヒスタミン薬である³²⁾。日本においては内服薬として広く使用されているが、母乳中の薬物移行の情報源の一つである Lactmed[®] (Drugs and Lactation Database) には、点眼薬の情報が記載されているのみである³³⁾。また添付文書は、ラットでの母乳中への移行を理由として「授乳を避ける」と記載されている³⁴⁾。ラットでの実験では、授乳中母ラットに ¹⁴C-エピナスチン塩酸塩 5mg/kg を経口投与した時、乳児胃内乳中への移行量は 48 時間後までに乳児 1 匹あたり母ラットへ投与した量の約 0.08%であった。

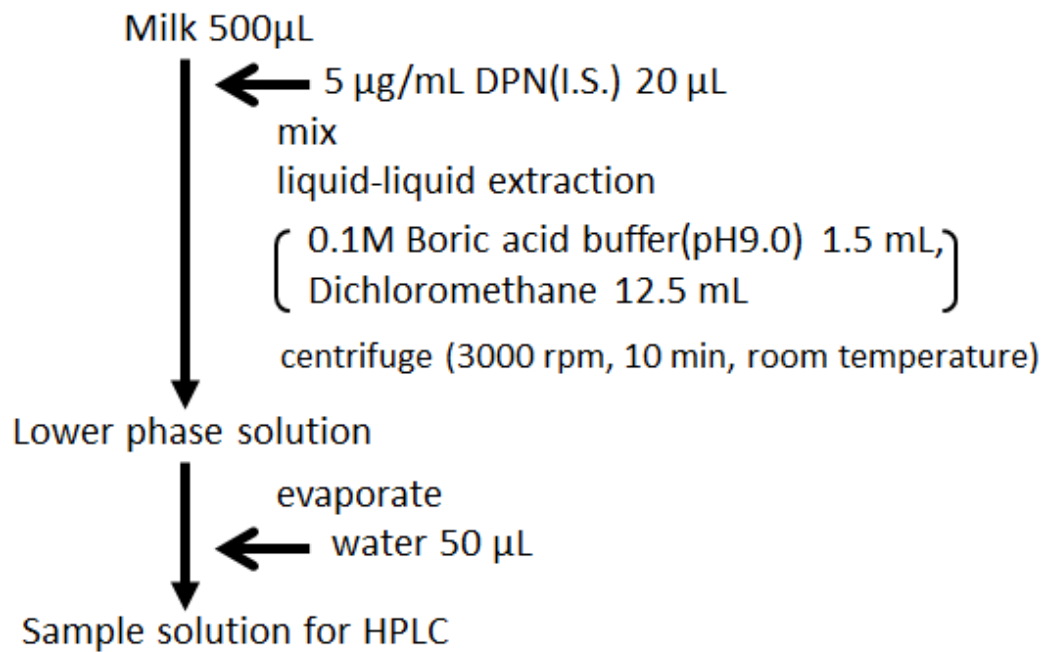
EPN は、入手のしやすさに加えて 1 日 1 回服用であるため利便性が高い。しかし現在のところ EPN のヒトでの母乳移行については明らかではない。母乳中への移行量を求めるためには母乳中の EPN の定量法の確立が必要と思われるが、ヒト母乳中の定量法については報告されていない。そこで、EPN の定量を行うために予試験試料に牛乳を使用して HPLC による EPN の定量法を検討した。

EPN については、現在までに血漿中の定量法がいくつか報告されている^{35,36)}。このうち、high-performance liquid chromatography (HPLC)を用いる方法³⁵⁾ (以下、従来法)では前処理法としてジクロロメタンを用いた液-液抽出が使用されているが回収率が低く、母乳中 EPN の定量にそのまま応用することは難しいことが考えられた。そこで、回収率の向上を目的として、ジクロロメタンの代わりに *n*-ヘキサン/酢酸-メタノールによる液-液分配を検討することとした (以下、本定量法)。

第1節 方法

まず、本定量法の検量線を作成し、次に牛乳試料を用いて従来法、本定量法の回収率を検討することとした。内標準物質としてジフェニドール (DPN) を用いた³⁵⁾。

A.



B.

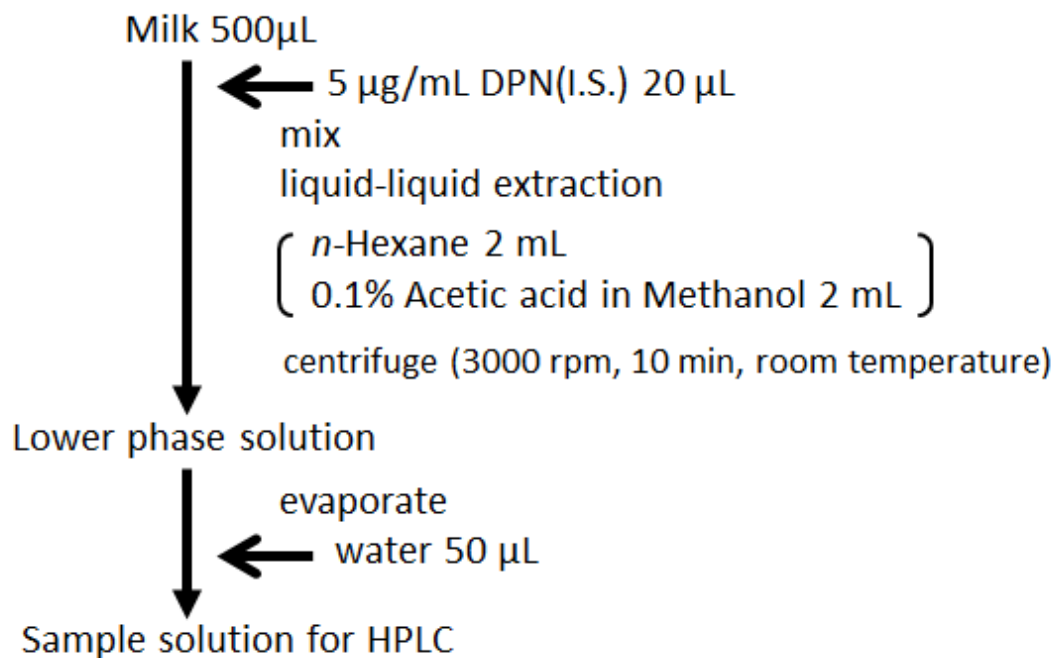


Fig.1-1 Pretreatment method of milk

A : Ohtani's method, B : method of this study.

第2節 結果

本定量法の検量線は、EPN 濃度 12 – 56 ng/mL の範囲において直線性を示した (Fig.1-2)。定量下限は 12 ng/mL であった。検量線のパラメータを Table 1-1 に示す。

また、再現性を 16、40、56 ng/mL で確認した結果、CV 値は順に±10.7、5.4、11.6% であった。

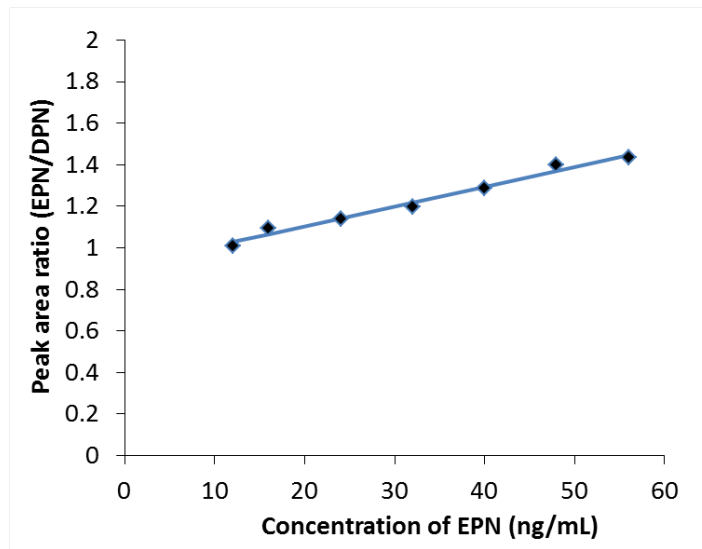


Fig.1-2 Calibration curve for EPN in method of this study.

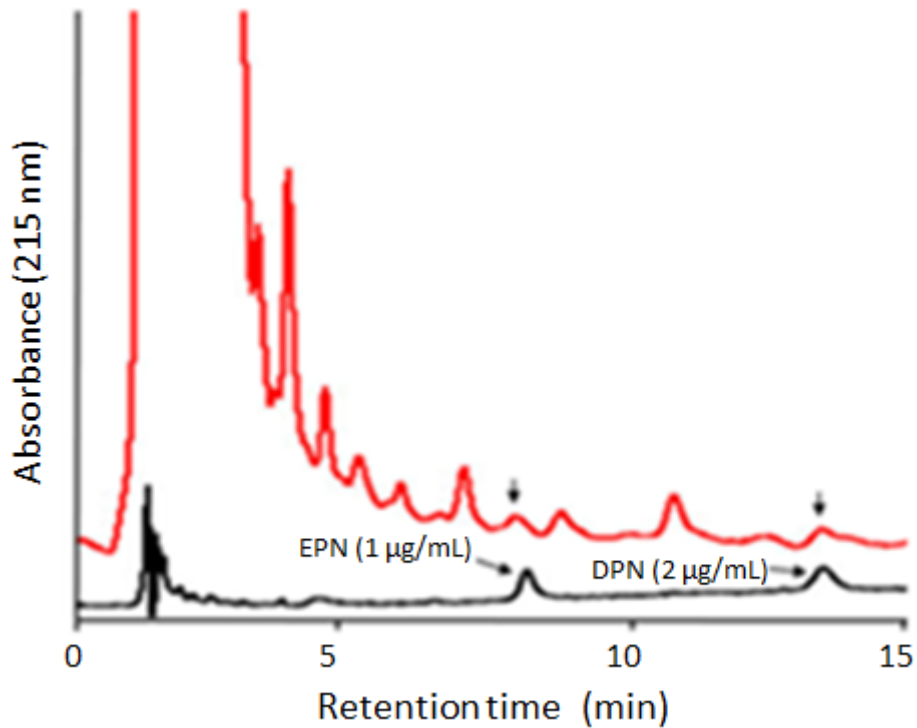
Table1 -1 Information of calibration curve for EPN

Slope	0.010
Intercept	0.914
Correlation coefficient (r_2)	0.982
Linearity range (ng/mL)	12.0 – 56.0
LOQ (ng/mL)	12.0

次に、従来法と本定量法の回収率を算出した。

従来法の回収率は、EPN 51.7%、DPN 47.4%であったが、本定量法ではそれぞれ 81.7%、79.1%に改善された。

EPN は牛乳中の夾雑物質の妨害を受けずに定量可能であった (Fig.1-3)。

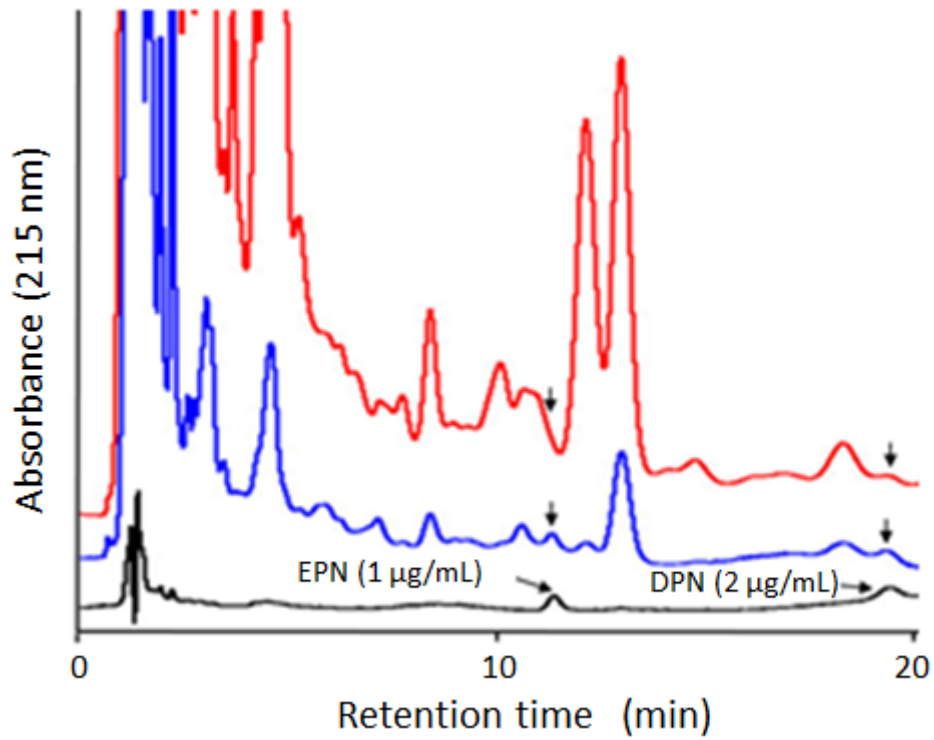


—: Commercial milk sample, —: EPN standard solution (1 µg/mL)

Fig.1-3 HPLC chromatogram for commercial milk.

Retention time : EPN : 8.2 min, DPN : 13.5 min

更に、本定量法をヒト母乳に対して用いた結果を Fig.1-4 に示す。ヒト母乳をそのまま本定量法に用いた場合、抽出困難であったが、20倍希釈すると抽出が可能となった。



- : Human breast milk sample, —: A sample diluted breast milk 20 times
- : EPN standard solution (1 µg/mL)

Fig.1-4 HPLC chromatogram of human milk.

第3節 小括

牛乳は血漿と比較して脂肪の含有量が多く、*n*-ヘキサンを用いることで効果的に脱脂することができた。また、EPNは塩基 ($pK_a=11.4$)³²⁾であり、酸性条件下で解離型となるので酢酸を加えることで極性の低い*n*-ヘキサン層への分配を低下させることが可能となった。

回収率は、EPN 81.7%、DPN 79.1%であったため、本定量法は母乳中EPN定量法として使用できることがわかった。

また、ヒト母乳について、本定量法を適用した結果、20倍に水で希釈することでEPNの濃度測定が可能となった。しかし、UV215 nmでは夾雑物質の影響を受け、マトリックスの効果を受けることが認められたため、より正確な定量にはLC/MSを用いることとした。

第 2 章 エピナスチンのヒト母乳中への移行に関する検討

第 1 章で確立した定量法を用い、LC/MS によりヒト母乳中、血漿中の EPN 濃度を測定した。得られた定量値から母乳移行の指標である M/P 比と RID を算出し、さらに哺乳児の健康状態を確認した。

被験試料を供与戴いた対象者は 7 例で、服用後 7 日の母乳と血液採取した。このうち 1 例は服用後 30 日の試料 (試料番号 3) であった。哺乳児血は 2 例入手できた (試料番号 2、7)。母乳は、服用 2、4、10 時間後に採取、血液は服用 2 時間後もしくは、10 時間後に採血を行った。

対象者の背景は Table 2-1 の通りである。

Table 2-1 Background information of seven volunteer nursing mothers taking EPN and their infants.

Sample number	1	2	3	4	5	6	7
Infant age (month)	21	4	9	4	4	9	7
Maternal age (year)	35	32	38	37	31	38	31
Breast milk intake	BM:BF 10:90	BM only	BM:BF 40:60	BM only	BM only	BM only	BM:IF 98:2
Symptom for EPN intake	allergic rhinitis	pollen allergy	pollen allergy	pollen allergy	pollen allergy	pollen allergy	pollen allergy
Infant body weight (kg)	10.8	6.8	8.5	5.4	8.1	9.0	7.0
Maternal body weight (kg)	52.0	65.0	52.0	48.0	62.0	46.0	50.0
Complications in infant	no	no	no	no	no	no	no
Congenital disease in infant	no	no	no	no	no	no	no
Concomitant oral medications taken by mother	no	no	no	no	no	no	no
Time of milk sampling (day)	7	7	30	7	7	7	7
Time of maternal blood sampling (hour after dose)	4	2	10	10	10	2	2

BF, baby food; BM, breast milk; EPN, epinastine; IF, infant formula.

第1節 エピナスチンの母乳中、血漿中濃度の測定

第1項 方法

母乳中、血漿中 EPN 濃度を測定した。

n-ヘキサン/酢酸-メタノール溶液による液-液分配で前処理を行い、LC/MS で測定した。

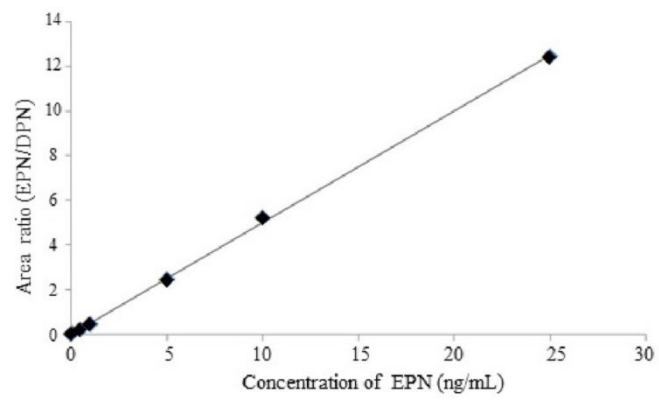
LC/MS の条件は既報に従った³⁷⁾。

第2項 結果

2-1 検量線

検量線は、母乳では 0.1 – 25 ng/mL、血漿では 0.5 – 50 ng/mL の範囲において直線性を示した (Fig.2-1, Table2-2)。定量下限は母乳 0.1 ng/mL、血漿 0.5 ng/mL であった。

A. Breast milk



B. Plasma

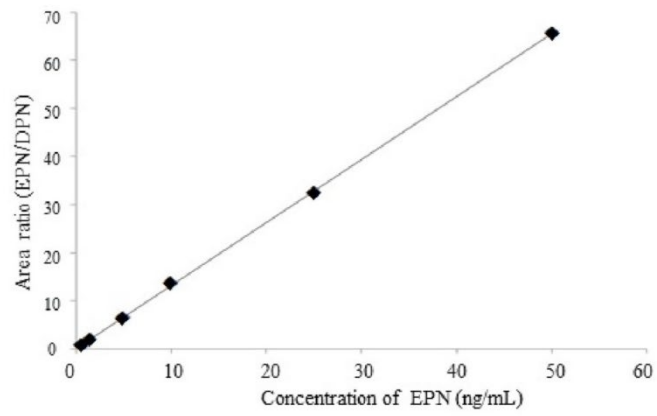


Fig.2-1 Calibration curve for EPN in breast milk and plasma.

Table 2-2 The information for EPN in breast milk and plasma.

A. Breast milk	
Slope	0.499
Intercept	0.008
Correlation coefficient (r_2)	1.000
Linearity range (ng/mL)	0.1 – 25.0
LOQ (ng/mL)	0.1
B. Plasma	
Slope	1.311
Intercept	0.066
Correlation coefficient (r_2)	1.000
Linearity range (ng/mL)	0.5 – 50.0
LOQ (ng/mL)	0.5

2-2 母乳及び血漿中 EPN 濃度

被験試料の血漿中 EPN 濃度は 8.3 – 14.9 ng/mL、母乳中 EPN 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 であった (Table 2-3)。哺乳児の血漿中 EPN 濃度は、2 例とも服用 2 時間後で得られた。検量線を外挿した結果、試料番号 2 の哺乳児では 0.0190 ng/mL、試料番号 7 の哺乳児では 0.0475 ng/mL と算出されたが、共に定量下限以下だった (Fig. 2-2)。

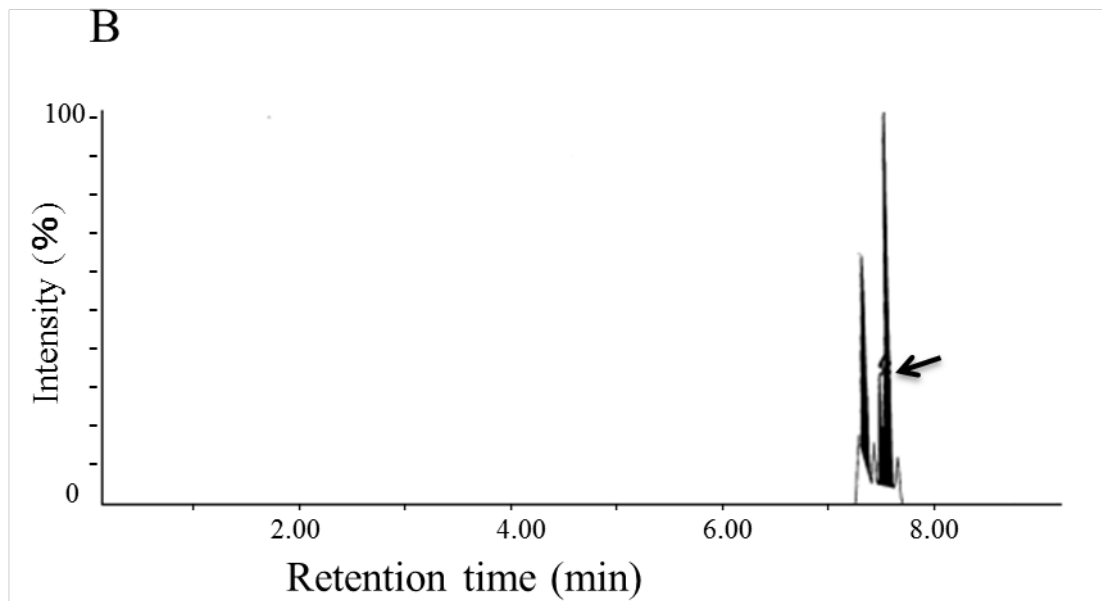
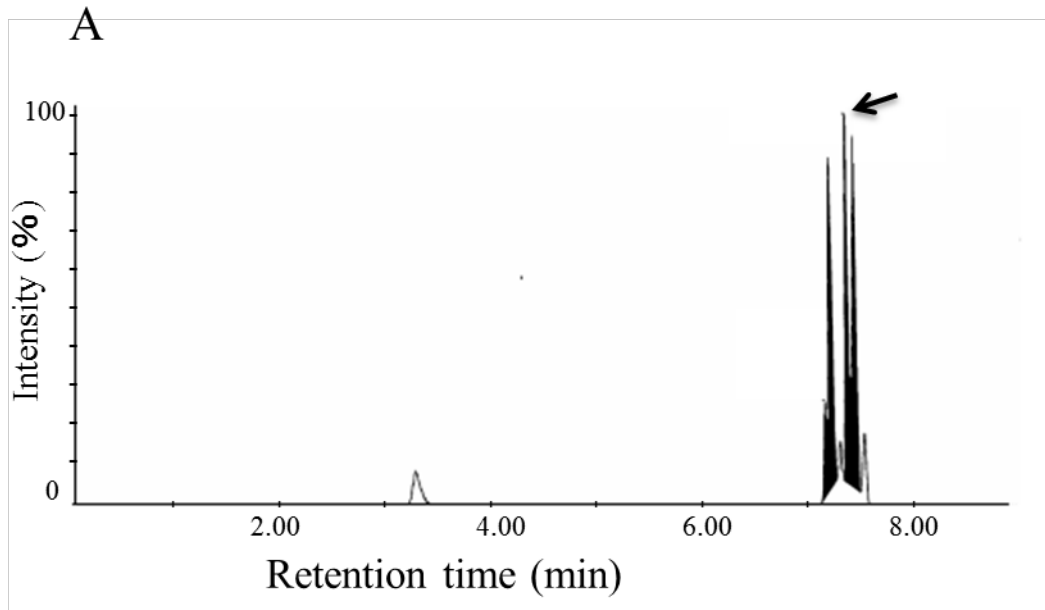


Fig. 2-2 LC/MS chromatogram for EPN in infant plasma.

A :The infant's mother is sample 2, B : The infant's mother is sample 7

Table 2-3 Concentration of EPN in human breast milk and maternal plasma at three different collection times after administration.

Sample No.	Concentration of EPN [†] (ng/mL)			
	In human breast milk			In maternal plasma
	after 2 h	after 4 h	after 10 h	
1	10.3 ± 1.3	9.1 ± 1.0	15.3 ± 2.2	8.2 ± 1.5 (after 4 h)
2	--- [‡]	18.7 ± 1.1	8.3 ± 0.4	9.5 ± 0.8 (after 2 h)
3	14.5 ± 1.4	63.8 ± 9.2	28.9 ± 3.3	8.5 ± 0.9 (after 10 h)
4	33.5 ± 1.0	45.2 ± 1.8	25.9 ± 1.2	11.1 ± 0.7 (after 10 h)
5	15.7 ± 0.2	38.2 ± 1.8	14.3 ± 2.8	9.3 ± 2.0 (after 10 h)
6	19.4 ± 0.8	22.7 ± 1.8	16.3 ± 1.4	8.3 ± 0.8 (after 2 h)
7	12.2 ± 0.7	19.1 ± 1.9	11.3 ± 0.2	14.9 ± 1.3 (after 2 h)

[†]Each value is expressed as the mean ± SD (the average of three replicate samples).

[‡]No data.

第2節 エピナスチンの母乳移行の検討

第1項 方法

第1節で測定した EPN 濃度の結果より、母乳移行の指標を算出した。

M/P 比、RID はそれぞれ以下の式を使用した²⁷⁾。

$$\text{M/P 比} = \text{母乳中薬物濃度} / \text{母親血漿中薬物濃度} \cdots \cdots (1)$$

$$\text{RID} = \text{乳児薬物摂取量 (mg/kg/d)} / \text{母親薬物摂取量 (mg/kg/d)} \times 100 \cdots (2)$$

また、乳児薬物摂取量は以下の通りとした。

$$\text{乳児薬物摂取量 (TID)} = \text{母乳中薬物濃度} \times \text{摂取母乳量 (150mL/kg/d)} \cdots (3)$$

母親の薬物治療による哺乳児への有害事象の有無を確認するため、母親に対し以下の項目についてアンケートを行った。

- ・どのくらいの期間、母乳育児をしていましたか。
- ・現在のお子さんの栄養状態は？（母乳、離乳食、その他）
- ・あなたが投薬治療を受けていた間、お子さんに気になる症状はみられましたか。
- ・お子さんの健康状態について、何か小児科医から指摘された事項はありますか。

第2項 結果

2-1 M/P 比及び RID の算出

第1節にて測定した EPN 濃度の結果から M/P 比と RID を算出した。その結果、M/P 比は、母乳及び血漿中 EPN 濃度を (1) の式に入れてそれぞれ算出した結果、0.82 - 3.39 であった (Table 2-4)。6 例中 5 例において、母乳移行の基準となる 1 よりも大きかった。

RID は、母乳中 EPN 濃度を (2) (3) の式に入れてそれぞれ算出した結果、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% であり (Table 2-4)、いずれも母乳移行の基準となる 10% よりも十分に低値であることが確認された。

Table 2-4 M/P ratios and RIDs calculated from analytical values obtained from seven volunteer nursing mothers.

Sample No.	M/P ratio	RID (%)		
		after 2 h	after 4 h	after 10 h
1	1.11	0.40	0.36	0.60
2	--- [†]	--- [†]	0.91	0.40
3	3.39	0.56	2.49	1.13
4	2.34	1.21	1.63	0.93
5	1.37	0.73	1.78	0.67
6	2.35	0.67	0.78	0.56
7	0.82	0.46	0.72	0.42

[†]No data. M/P, milk/plasma; RID, relative infant dose.

母乳移行量が一番多かった試料番号 3 において、哺乳児の 1 日の栄養摂取量のうち母乳摂取の割合は 40%であった。この時、最も母乳移行の高かった服用 4 時間後の RID は 2.49%であったが、これを母乳摂取割合で補正すると 1.00%となり、より低い値となった。

2-2 TID の算出と小児臨床用量との比較

2-1 で算出した M/P 比を用いて、TID を算出した。母乳中薬物濃度は各試料において最も高い値を使用した。M/P 比が算出できなかった試料番号 2 は、M/P 比を 1 とした。母乳摂取量で各々補正を行った。その結果、TID は 2.75 - 110.55 $\mu\text{g}/\text{d}$ であった (Table 2-5)。また、アレジオンドライシロップ®の添付文書を参考値として、各哺乳児の体重から小児薬用量を算出した。なお、添付文書の用法用量は、3 歳以上を対象とし、「0.25 ~ 0.5 mg/kg/日」としている。算出された参考値は、1.70 - 2.70 mg/d であった³⁸⁾。

今回得られたデータと比較し、TID は臨床薬用量に比べいづれも十分に低い値であった。

Table 2-5 TIDs calculated from analytical values obtained from seven volunteer nursing mothers.

Sample No.	TID (μg)	添付文書から算出した小児薬用量 (mg)
1	2.75	2.70
2	19.07	1.70
3	110.55	2.13
4	85.67	1.35
5	63.58	2.03
6	72.03	2.25
7	16.11	1.75

2-3 哺乳児の健康状態

本研究の対象者において、アンケート結果から、投薬期間中に哺乳児に気になる症状（傾眠傾向、体重減少など）は見られなかった。また、小児科医の診察が必要な症状などの哺乳児の健康被害は観察されなかった。

第3節 小括

第1章で確立した前処理法とLC/MSを用いて、EPNのヒト母乳中濃度を測定することができた。

その結果、M/P比が1例を除いて母乳に移行しやすい指標である1を上回った。このことからEPNは乳汁中へ移行しやすい薬物と考えられる。しかし、哺乳児の薬物摂取を考慮に入れたRIDは、最大で2.49%であり、母乳に移行しやすい指標とされる10%よりも低く、TIDが添付文書上小児薬用量よりも十分に低い値であったことから、哺乳児の曝露は少ないと考えられた。また、入手できた哺乳児血漿試料におけるEPNは定量下限以下であった。しかし、試料数が2と少なく、哺乳児血漿の試料数の増加が課題である。

今回の研究では健常人の単回投与のデータ³²⁾を参考とし、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ に該当する時間で試料を採取した。一般に、血漿と母乳中薬物濃度は平衡関係にあるとされる。しかし今回の結果では全試料において、母乳中の濃度ピークと思われる地点とずれていた。これは、EPNは脂溶性が低く³²⁾、母乳中への薬物の移行に時間がかかるためと考えられる³⁾。

以上の結果から、授乳中におけるEPNの使用は許容できることが示唆された。

第3章 フェキソフェナジンのヒト母乳中への移行に関する検討

FEX も EPN 同様、添付文書では「授乳回避」となっている³⁹⁾が、FEX を授乳中に服用した後に母乳中濃度を定量した報告はなく、テルフェナジンを授乳婦に投与した際、活性代謝物である FEX を測定した報告があるのみである⁴⁰⁾。そこで、FEX のヒト母乳中、血漿中の薬物濃度を測定し、M/P 比と RID を算出した。また、哺乳児の健康状態も確認した。

被験試料を供与戴いた対象者は 5 例で、服用後 7 日目の母乳と血液を入手した。哺乳児血は 1 例採取できた。母乳は服用 2、4、14-16 時間後に採取し、血液は服用 2 時間後もしくは、14-16 時間後に採取した。試料採取時間は FEX の T_{max} 、 $T_{1/2}$ を参考とした⁴¹⁾。

対象者の背景を Table 3-1 に記す。

Table 3-1 Background information of five volunteer nursing mothers taking FEX and their infants.

Sample number	1	2	3	4	5
Infant age (month)	11	21	10	5	4
Maternal age (year)	38	35	31	36	39
Breast milk intake	BM only	BM:BF 5:95	BM:BF 90:10	BM:IF 80:20	BM only
Symptom for FEX intake	pollen allergy	pollen allergy	pollen allergy	allergic rhinitis	allergic rhinitis
Infant body weight (kg)	9.5	10.5	9.0	7.6	5.8
Maternal body weight (kg)	46.0	50.0	50.0	48.0	53.0
Complications in infant	no	no	no	anemia	no
Congenital disease in infant	no	no	no	no	no
Concomitant oral medications taken by mother	no	no	no	no	no
Time of milk sampling (day)	7	7	7	7	7
Time of maternal blood sampling (hour after dose)	16	2	16	2	—†

BF, baby food; BM, breast milk; EPN, epinastine; IF, infant formula.

†No data.

第1節 フェキソフェナジンの母乳中、血漿中薬物濃度の測定

第1項 方法

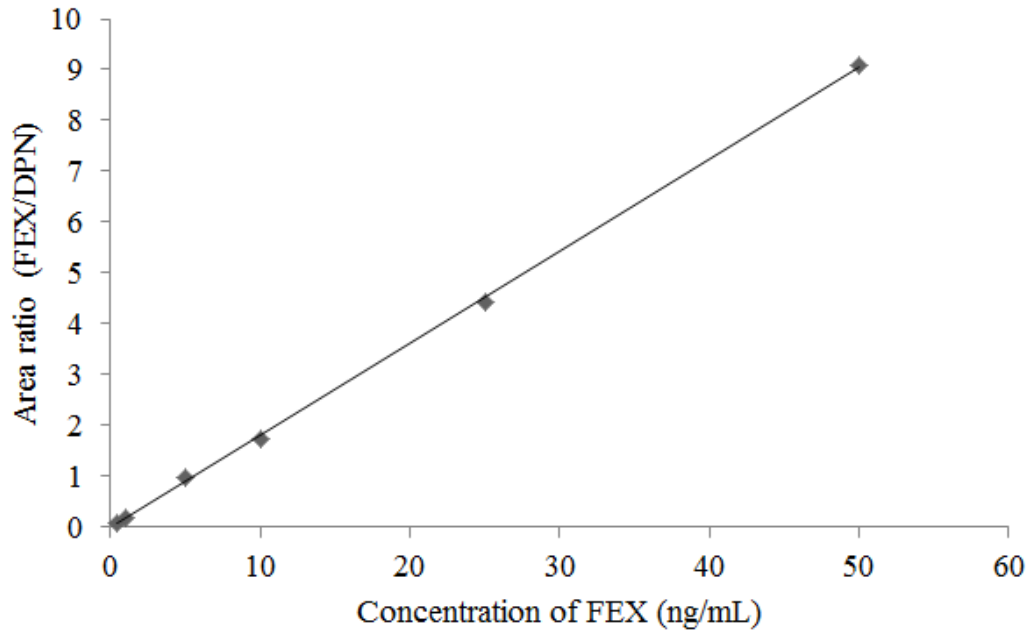
第2章と同様の方法を用いて、母乳中、血漿中 FEX 濃度を測定した。

第2項 結果

2-1 検量線

検量線は、血漿では 0.5 – 150.0 ng/mL、母乳では 0.5 – 50 ng/mL の範囲において直線性を示した (Fig. 3-1, Table 3-2)。定量下限は母乳、血漿共に 0.5 ng/mL であった。

A. Breast milk



B. Plasma

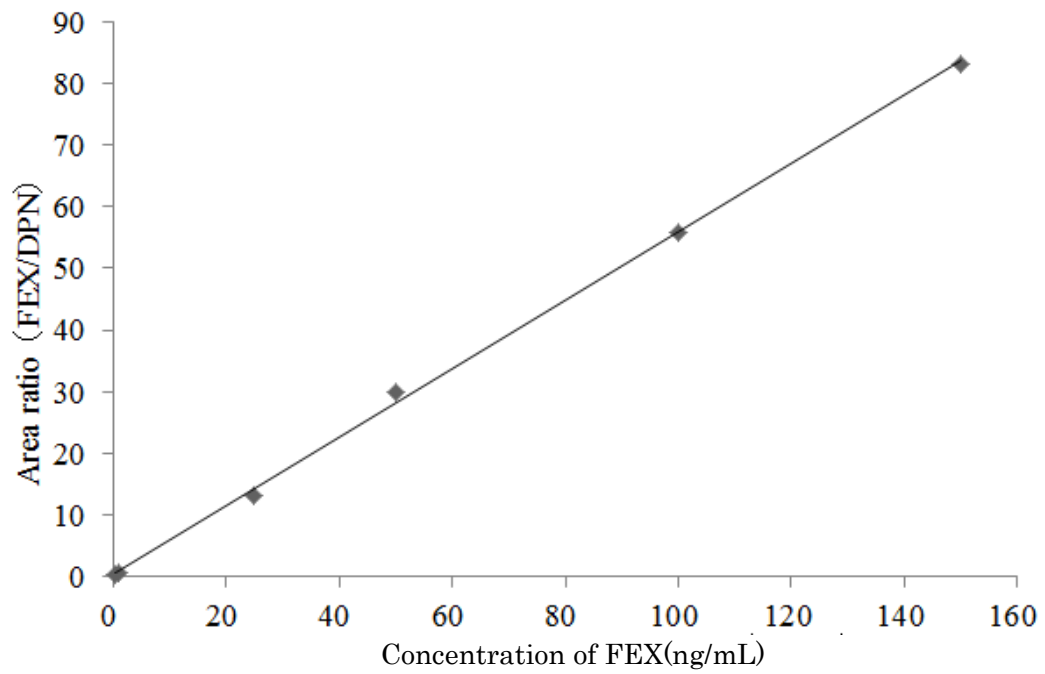


Fig. 3-1 Calibration curve and the information for FEX in breast milk and plasma.

Table 3-2 The information for FEX in breast milk and plasma.

A. Breast milk

Slope	0.182
Intercept	0.023
Correlation coefficient (r_2)	1.000
Linearity range (ng/mL)	0.5 – 50.0
LOQ (ng/mL)	0.5

B. Plasma

Slope	0.557
Intercept	0.223
Correlation coefficient (r_2)	1.000
Linearity range (ng/mL)	0.5 – 150.0
LOQ (ng/mL)	0.5

2-2 母乳及び血漿中 FEX 濃度

FEX を服用している母親 5 名の血漿中 FEX 濃度は 44.8 – 350.8 ng/mL、母乳中 FEX 濃度は服用 2 時間後 5.1 – 31.5 ng/mL、服用 4 時間後 7.7 – 29.1 ng/mL、服用 16 時間後 3.0 – 31.9 ng/mL であった (Table 3-3)。

Table 3-3 Concentration of FEX in human breast milk and maternal plasma at three different collection times after administration.

Sample No.	Concentration of FEX [†] (ng/mL)			
	In human breast milk			In maternal plasma
	after 2 h	after 4 h	after 16 h	
1	24.3 ± 1.1	26.0 ± 0.6	19.0 ± 0.6	343.8 ± 22.6 (after 16 h)
2	31.5 ± 2.1	29.1 ± 0.5	31.9 ± 0.9	285.3 ± 58.6 (after 2 h)
3	10.5 ± 0.9	7.9 ± 0.5	5.9 ± 0.2	44.8 ± 12.0 (after 16 h)
4	19.7 ± 0.1	7.7 ± 0.7	18.4 ± 0.4	350.8 ± 21.4 (after 2 h)
5	5.1 ± 0.5	13.2 ± 0.5	3.0 ± 0.1	---‡

[†]Each value is expressed as the mean ± SD (the average of three replicate samples).

[‡]No data.

哺乳児の血漿中 FEX 濃度は、服用 16 時間後で得られた。Fig. 3-2 に示すように、クロマトグラム上は検出できているが、定量下限以下となり、実際の値を出すのは難しかった。

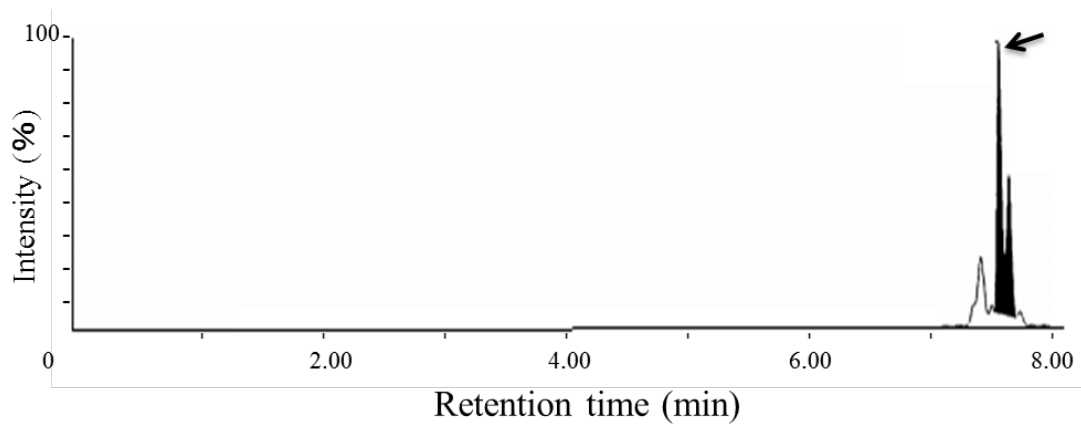


Fig. 3-2 LC/MS chromatogram of plasma in infant.

The infant's mother is sample 3.

第2節 フェキソフェナジンの母乳中への移行に関する検討

第1項 方法

第1節で測定した FEX 濃度より、M/P 比と RID を算出した。

第2項 結果

2-1 M/P 比及び RID の算出

M/P 比は、母乳及び血漿中 FEX 濃度を (1) の式に入れてそれぞれ算出した結果、0.06 – 0.23 となり、基準の 1 よりも低かった (Table 3-4)。

RID は、母乳中 FEX 濃度を (2) (3) の式に入れてそれぞれ算出した結果、服用 2 時間後 0.03 – 0.24%、服用 4 時間後 0.05 – 0.22%、服用 16 時間後 0.02 – 0.24% であり、いずれも基準値である 10% よりも低かった (Table 3-4)。

Table 3-4 M/P ratios and RIDs calculated from analytical values obtained from five volunteer nursing mothers.

Sample No.	M/P ratio	RID (%)		
		after 2 h	after 4 h	after 16 h
1	0.07	0.14	0.15	0.11
2	0.11	0.24	0.22	0.24
3	0.23	0.07	0.05	0.04
4	0.06	0.12	0.05	0.11
5	--- [†]	0.03	0.09	0.02

[†]No data. M/P, milk/plasma; RID, relative infant dose.

母乳移行量が一番多かった試料 2 において、哺乳児の 1 日の栄養摂取に対する母乳摂取の割合は 5%であった。この時、最も母乳移行の高かった服用 16 時間後の RID は 0.24%であったが、これを母乳の摂取割合で補正すると 0.01%となり、さらに低い値となった。

2-2 TID の算出と小児薬用量との比較

2-1 で算出した M/P 比を用いて、TID を算出した。母乳中薬物濃度は各試料において最も高い値を使用した。M/P 比が算出できなかった試料番号 5 は、M/P 比を 1 とした。母乳摂取量で各々補正を行った。その結果、TID は 1.01 – 11.48 $\mu\text{g}/\text{日}$ であった (Table 3-5)。また、アレグラドライシロップ®の小児薬用量は、「6 歳以上 2 歳未満で 1 回 15mg、1 日 2 回投与」とされている⁴¹⁾。

今回得られたデータと比較し、TID は小児薬用量に比べいずれも十分に低い値であった。

Table 3-5 TIDs calculated from analytical values obtained from five volunteer nursing mothers.

Sample No.	TID (μg)
1	2.59
2	2.76
3	2.93
4	1.01
5	11.48

2-3 哺乳児の健康状態

本研究の対象者において、アンケート結果から、投薬期間中に哺乳児に気になる症状（傾眠傾向、体重減少など）は見られなかった。また、小児科医の診察が必要な症状などの哺乳児の健康被害は観察されなかった。

第3節 小括

EPN と同じ定量法を用いて、FEX のヒト母乳中、血漿中濃度を測定することが可能だった。

本研究結果より、FEX の血漿中濃度は従来データと同程度の値であったが、母乳中濃度はいずれも低かった。また M/P 比、RID 共に基準とされている値よりもいずれの症例も極めて低い値となり、更に TID は小児臨床薬用量と比べていずれも十分に低い値であったことから、FEX は母乳移行が少ない薬であることが示唆された。

また、哺乳児の血漿からは FEX は検出されず、健康被害も認められなかった。

Lucas らはテルフェナジンの母乳移行性の検討で、テルフェナジンの活性代謝物である FEX の M/P 比を検討している⁴⁰⁾。今回の結果は、Lucas らの値である 0.21 ± 0.069 (mean \pm SD, n=4) と比べ、より低い値となった。このことは、外国人と比較し、日本人の母乳成分は脂肪が少ないとされていることが影響している可能性も考えられる。しかし今回の検討では十分に明らかに出来なかった。

以上の結果から、授乳中における FEX の使用が許容できることが示唆された。

第4章 抗ヒスタミン薬の母乳移行に関する検討

本章では、情報整理を目的として、あらためて抗ヒスタミン薬の母乳移行に関する情報の有無を文献検索し、前章で実際に測定したEPN、FEXの2剤に対して、実測値と薬物特性からみた母乳移行性を比較検討することとした。

抗ヒスタミン薬は、授乳期において使用されることが多い薬効群である。Mathersonは、産後1週間に服用した薬物のうち、3.4%でジフェンヒドラミンを服用していたと報告している⁸⁾。またオスロにおいて、クレマスチン、レボプロメタジンなどを授乳中に服用していたという報告⁴²⁾がある。本邦においても、妊娠と薬情報センターへの相談948件(2701剤)のうち7%がアレルギー疾患治療薬であり、また別の文献では授乳婦31例に薬物治療中の授乳により哺乳児に有害反応が発生し、そのうち10%がアレルギー疾患治療薬であったという報告⁴³⁾がある。

本研究で実際に測定したEPN、FEX以外にも、抗ヒスタミン薬は広く使用されている。対象薬剤の母乳中使用の情報がない、もしくは情報が乏しい場合、臨床現場では同効薬の情報や薬物動態パラメータなどを参考にして判断される。実測値と比較することで、今回対象とした2剤以外を授乳中に使用する際に、薬物特性がある程度の目安になるのか、参考となると考えている。

第1節 抗ヒスタミン薬の母乳移行に関する情報

抗ヒスタミン薬は第一世代、第二世代に分けられ、それぞれ薬理学的特性がある。現在医療用医薬品として販売されている抗ヒスタミン薬について、母乳移行に関する文献調査を行い、母乳移行について検討した。

第1項 方法

①抗ヒスタミン薬について、授乳中の使用に関する添付文書情報と文献情報を調査した。

調査方法は、以下の検索方法とキーワードを用いて情報収集を行った。

動物実験は除外して検索を行った。

尚、対象薬は、現在医療用医薬品として薬価基準に収載されている先発医薬品に限った。

・検索方法：Pubmed、Web of science、医中誌

・キーワード：(薬品名)、lactation

(薬品名)、breastfeeding

②添付文書の他、授乳中の薬物使用に関する以下の代表的な情報源にて、抗ヒスタミン薬の授乳中使用の評価を比較した。

・情報源：Drugs in Pregnancy and Lactation (以下、Briggs⁴⁴⁾)

Medications and mother's milk (以下、MMM⁴⁵⁾)

Lactmed³³⁾

なお、MMM の評価は次の通りである⁴⁵⁾。

- ・ L1...safest
- ・ L2...safer
- ・ L3...moderately safe
- ・ L4...possibly hazardous
- ・ L5...contraindicate

第2項 結果

調査対象の抗ヒスタミン薬は、第一世代、第二世代合わせて25剤であった。

①文献検索

文献検索の結果を Table 4-1、4-2 に示す。

添付文書には25剤のうち21剤において、使用上の注意の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項目に記載があった。これら21剤のうち、11剤で動物実験のデータを基にしていた。一方、4剤で無記載であった（表中 not listed で示す）。

Table 4-1 Description of the package insert of the first generation antihistamine drug and literature search results.

Group of antihistamine	Chemical name	Japanese package insert	Reference	
			Breast milk concentration reported or not.	There is information that mother used medicine during breastfeeding, or not.
Phenothiazine	Prometadine hydrochloride	not listed	-	-
	Alimemazine tartrate	not listed	-	-
Ethanolamine	Clemastine fumarate	Breastfeeding avoidance [Report of transition in milk]	Kok TH, 1982 ⁴⁶⁾ (1 Sample)	Matheson I,1990 ⁴²⁾
	Diphenhydramine hydrochloride	Breastfeeding avoidance [Report of infant coma]	-	Ito S,1993 ²⁶⁾ (12 Samples)
Propilamine	<i>d'</i> -Chlorpheniramine maleate	not listed	-	Ito S,1993 ²⁶⁾ (5 Samples)
Piperazine	Hydroxyzine hydrochloride	Breastfeeding avoidance [Transfer in human milk is unknown, but the central nervous suppression in neonatal nursing, of hypotonia report.]	-	•Soussan C,2014 ⁴⁷⁾ (8 Samples) •Marcellin L, 2015 ⁴⁸⁾
	Homochlorcyclizine hydrochloride	not listed	-	-
Piperidine	Cyproheptadine hydrochloride	Breastfeeding avoidance [Report of transition in human milk]	-	Davanzo R,2014 ⁴⁹⁾

- ; not reported.

Table 4-2 Description of the package insert of the second generation antihistamine drug and literature search results.

Group of antihistamine	Chemical name	Japanese package insert	Reference	
			Breast milk concentration reported or not.	There is information that mother used medicine during breastfeeding, or not.
Piperadine	Cetirizine hydrochloride	Breastfeeding avoidance[Safety unestablished]	-	-
	Levocetiridine hydrochloride	Breastfeeding avoidance[Report of transition in human milk](see cetiridine)	-	-
Diphenylmethane	Fexofenadine hydrochloride		-	So M,2010 ⁵¹⁾
	Ebastine		-	-
	Bepotastine besilate	Breastfeeding avoidance[Report of transition in rat milk]	-	-
Bicyclic group	Azelastine hydrochloride		-	-
	Emedastine difumarate		-	-
	Bilastine		-	-
	Oxatomide	Breastfeeding avoidance[Report of transition in dog milk]	-	-
Tricyclic group	Olopatadine hydrochloride	Breastfeeding avoidance[Report of transition in rat milk]	-	-
	Ketotifen fumarate		-	-
	Loratadine	Breastfeeding avoidance[Report of transition in human milk]	Hilbert J, 1988 ⁵⁰⁾ (6 Samples)	So M,2010 ⁵¹⁾
	Desloratadine		-	So M,2010 ⁵¹⁾
	Rupatadine	Breastfeeding avoidance[Report of transition in human milk](see desloratadine)	-	-
Tetracyclic group	Epinastine hydrochloride	Breastfeeding avoidance[Report of transition in rat milk]	-	-
Phenotiazine	Mequitazine		-	-
Others	Levocabastine	Breastfeeding avoidance[Report of transition in human milk]	-	-

- ; not reported.

クレマスチンは1症例のみの報告であり、RIDは5.2%と基準値よりも低く母乳への移行は少ないことが考察されていたが、哺乳児の傾眠、イライラ感などが報告されており、授乳中の使用に注意が必要とされている⁴⁶⁾。

ロラタジンは40 mgを服用した授乳婦6例にて、RIDは0.01%と母乳移行が可能であることを示唆する報告であるが、単回投与の結果であった⁵⁰⁾。なお、本邦におけるロラタジンの臨床用量は1日10mgである⁵²⁾。

②各種情報源の評価の比較

各種情報源の評価の比較を行った結果をTable 4-3、4-4に示す。

7剤の抗ヒスタミン薬において、どの情報源でも無記載であった(表中 not listed で示す)。また、情報源に記載はあるが、実測値がないまま評価されているケースが多かった(表中 n.d.で示す)。

Table 4-3 Comparison of sources of information on first generation antihistamines.

Group of antihistamine	Chemical name	Sources of information		
		MMM	Lactmed	Briggs
Phenotiazine	Prometadine hydrochloride	L3(n.d.)	Short-term is OK. (n.d.)	n.d. (probably compatible)
	Alimemazine tartrate	-	-	-
Ethanolamine	Clemastine fumarate	L4	Small doses and short-term are OK.	limited data (potential toxicity)
	Diphenhydramine hydrochloride	L2	Small doses and short-term are OK.	limited data(probably compatible)
Propilamine	<i>d</i> - Chlorpheniramine maleate	L3(n.d.)	Small doses and short-term are OK. (n.d.)	n.d. (probably compatible)
Piperadine	Hydroxyzine hydrochloride	L2	Small doses and short-term are OK. (n.d.)	n.d. (probably compatible)
	Homochlorcyclizine hydrochloride	-	-	-
Pyperidine	Cyproheptadine hydrochloride	L3(n.d.)	Shoud be avoid. (n.d.)	n.d. (probably compatible)

n.d. ; not determined.

- ; not listed.

Table 4-4 Comparison of sources of information on second generation antihistamines.

Group of antihistamine	Chemical name	Sources of information		
		MMM	Lactmed	Briggs
Piperadine	Cetirizine hydrochloride	-	Small doses and short-term are OK. (n.d.)	n.d. (probably compatible)
	Levocetiridine hydrochloride	L2(n.d.)	Small doses and short-term are OK. (n.d.)	n.d. (probably compatible)
Diphenylmethane	Fexofenadine hydrochloride	L2 (limited data)	Not be expected adverse effect in infant. (see terfenadine)	limited data (probably compatible)
	Ebastine	-	-	-
	Bepotastine besilate	-	(ophthalmic) n.d. (probably compatible)	(ophthalmic) n.d. (probably compatible)
	Azelastine hydrochloride	L3(n.d.)	(ophthalmic) n.d. (probably compatible)	(intranasal) n.d. (probably compatible)
Bicyclic group	Emedastine difumarate	L3(n.d.)	(ophthalmic) n.d. (probably compatible)	(ophthalmic) n.d. (probably compatible)
	Bilastine	-	-	-
	Oxatomide	-	-	-
	Olopatadine hydrochloride	L2(n.d.)	(ophthalmic) n.d. (probably compatible)	(ophthalmic) n.d. (probably compatible)
Tricyclic group	Ketotifen fumarate	L3(n.d.)	(ophthalmic) n.d. (probably compatible)	(ophthalmic) n.d. (probably compatible)
	Loratadine	L1	Not be expected adverse effect in infant.	limited data (probably compatible)
	Desloratadine	L2	Not be expected adverse effect in infant. (see loratadine)	limited data (probably compatible)
	Rupatadine	-	-	-
Tetracyclic group	Epinastine hydrochloride	L3(n.d.)	(ophthalmic) n.d. (probably compatible)	(ophthalmic) n.d. (probably compatible)
Phenotiazine	Mequitazine	-	-	-
Others	Levocabastine	L3(n.d.)	(ophthalmic) n.d. (probably compatible)	-

n.d. ; not determined.

- ; not listed.

第一世代の抗ヒスタミン薬は効果発現が速い一方、中枢神経系への移行性が高いという特徴をもつ。一方、第二世代の抗ヒスタミン薬は、中枢神経系への移行性が低く、傾眠などの副作用を起こしにくいという特徴がある^{52,53)}。しかし Briggs では第二世代に関しても哺乳児の症状観察を推奨している。具体的には、以下の通りである。

- ・セチリジン...傾眠
- ・レボセチリジン...傾眠やイライラ感
- ・オロパタジン...寒冷症候群、頭痛、咽頭炎
- ・ケトチフェン...傾眠、口渇、イライラ感

ケトチフェンは第二世代抗ヒスタミン薬の中でも中枢神経への移行性が高いことから痙攣の閾値を下げる可能性があり、また最も強力な鎮静作用があることから授乳中の使用は熟考した方がよいとされている⁵⁵⁾。

Me Moretti⁵⁶⁾は、カナダにおける授乳中の抗ヒスタミン薬の使用と哺乳児への影響について調査をしている。234 例中、有意な差はなかったものの、第一世代抗ヒスタミン薬 21% に比べ第二世代抗ヒスタミン薬 26% にイライラ感、傾眠等の軽度な反応を報告している。

実際の授乳中使用の症例がほとんどない中、情報源の評価は、剤形を理由としているものが多い。第二世代抗ヒスタミン薬において、Lactmed での評価掲載がある薬剤 12 剤のうち、7 剤が外用剤であることを理由とし、Briggs では、評価掲載 11 剤のうち、6 剤が外用剤である事を理由として、「授乳可能」と評価していた。

シプロヘプタジンは Lactmed においては「使用を避ける」評価であったが、Briggs では「おそらく授乳は可能」の評価であり、情報源により、情報評価が異なった。

第2節 薬物特性と母乳移行の実測値の比較

薬剤の母乳移行の情報がない場合、分子量、蛋白結合率など、薬物の性質から母乳中への移行のしやすさを推察することがある。具体的には、分子量が小さい、蛋白結合率が低い、脂溶性が高い薬剤は、母乳に移行しやすいとされている (Table 4-5) ⁶⁾。この他にも、分布容積が大きい場合は母乳中に蓄積しやすく、生物学的利用率が低い場合は母乳移行しにくい性質とされている。

Table 4-5 Relationship between breast milk transfer and drug characteristics.

	Easy to transfer to breast milk	Difficult to transfer to breast milk
Dissociation constant	Weak basic	Mild acidity
Lipid solubility	High	Low
Protein binding	Low	High
Molecular weight	200 >	200 <
T _{1/2}	Long	Short

第1項 方法

今回、実際に薬物濃度を測定して M/P 比と RID を算出した EPN、FEX について、薬物動態パラメータと実測値の比較を行った。薬物動態パラメータは、それぞれ医療用医薬品アレジオン錠®、アレグラ錠®の開発時の情報を参考とした ^{32,41)}。

第2項 結果

2-1 EPN

EPNは、分子量 285.77、蛋白結合率 64.2%、分配係数 9.2×10^{-2} (pH 7、*n*-オクタノール/水)、酸塩基解離度 pK_a 11.4 の特性をもつ (Table 4-6)。

Table 4-6 The characteristics of EPN 20mg³²⁾

Molecular weight	285.77	Bioavailability (%)	39.1
T _{max} (hr)	1.9 ± 1.4 [†]	<i>n</i> -Octanol / H ₂ O	9.2×10^{-2}
T _{1/2} (hr)	9.2 ± 1.7 [†]	Dissociation constant	pK_a 11.4
Vd (L)	592	Protein binding (%)	64.2

[†] mean ± S.D., n=6

蛋白結合率の低さや塩基性薬物であることなどを考慮すると、EPNは母乳中へ移行しやすい性質であると考えられる。一方、分子量の大きさや生物学的利用率の低さ、親水性であることに注目すると、全体として、母乳中へ移行しにくい性質と考えられる。EPNは蓄積性がないこと²⁹⁾から、今回は半減期については検討項目外とした。

第2章の結果より、母乳移行のしやすさを表すM/P比は0.82 - 3.39となり、母乳移行の基準となる1よりも高く、EPNの母乳中に移行し易いことが示唆された。しかし哺乳児への移行量を考慮した指標であるRIDは0.36 - 2.49%といずれも基準値の10%よりも低く、実際には哺乳児への移行量は少なかった。

2-2 FEX

FEX は、分子量 538.12、蛋白結合率 60–82%、分配係数 2.0 (pH 7、*n*-オクタノール/水)、酸塩基解離度 pK_a 4.25、9.53 の特性をもつ (Table 4-7)。

Table 4-7 The characteristics of FEX 60mg⁴¹⁾

Molecular weight	538.12	Bioavailability (%)	No
T _{max} (hr)	2.0	<i>n</i> -Octanol / H ₂ O	2.0
T _{1/2} (hr)	16.6 ± 21.1 [†]	Dissociation constant	pK_a 4.25、9.53
Vd (L)	No	Protein binding (%)	60–82

[†] mean ± S.D., n=117

分子量の大きさから考えると FEX は母乳中に移行しにくいと推察される。しかし脂溶性であることや、蛋白結合率が比較的低い薬物であり、また半減期が長いことを考えると母乳移行しやすいことが考えられる。

第 3 章の結果より、M/P 比は 0.06 – 0.23、RID は 0.02 – 0.24%と、共に基準値よりも低く、哺乳児への移行量はなかった。

2-3 EPN と FEX の比較

本研究で対象とした EPN。FEX の 2 剤の薬物特性と実測値を比較した (Table 4-8)。また、各薬剤の最高血中濃度 (C_{max}) を参考値として使用し、理論上の RID を算出し、今回得られた実測値 RID と比較した。M/P 比は、共に 1 として算出した。EPN の C_{max} は 36.4 ng/mL³²⁾、FEX は 278 ng/mL⁴¹⁾を使用した。

データが得られない薬物特性値があったため、全てを比較することはできなかった。薬物特性のみで 2 剤を比較した場合、EPN のほうが比較的母乳移行しやすいように思われた。しかし理論上 RID は EPN の方が小さかった。一方、実測値から算出した M/P 比、RID では、EPN のほうが FEX よりも母乳移行しやすいことを示していた。

2-1、2-2 のように、各薬剤内で薬物特性を検討する場合と、同効薬内など他剤間で薬物特性から母乳移行を比較検討する場合では、結果が異なることがあることが示された。

Table 4-8 Comparison between the characteristic of EPN and FEX.

	Molecular weight	Dissociation constant	Protein binding (%)	Lipid solubility	$T_{1/2}$ (hr)	M/P	RID	RID $-C_{max}^{++}$
EPN	285.77	pKa 11.4	64	Water solubility	9.2	0.82 — 3.31	0.36 — 2.49	1.4
Easy transfer to milk [†]	↑	↑	↑	↓	↓	↑	↑	↓
FEX	538.12	pKa 9.53	60—82	Lipid solubility	16.6	0.06 — 0.23	0.02 — 0.24	3.5

[†] ↑ : EPN > FEX, ↓ : FEX > EPN

⁺⁺RID calculated from C_{max} .

第3節 小括

文献検索から、抗ヒスタミン薬の授乳中の薬物使用に関する情報量が少ない事があらためて明確となった。特に母乳中の薬物濃度や M/P 比や RID のような母乳移行の指標を明記した報告は 2 剤のみだった。実際に母乳中薬物濃度を測定したものでも、症例数は少なく、授乳可否を結論づけるには不十分である可能性が考えられた。乳汁移行について、安全性を確保する目的であれば、より多くのサンプルが必要と考えられる。しかし一方では臨床でのサンプル採取数が限られるため、どの程度で普遍化した結果が示せるのかといった点は今後の課題だと考えている。

各種情報源の比較では、「授乳可能」と評価しながらも、実際の母乳移行の情報がないことによって「おそらく授乳可能」と評価しているケースが多かった。また情報源によって推奨の度合いが異なる場合もあり、使用する情報源により現場での判断が異なる可能性があることが推測された。

また海外の情報源では、国内発売の剤形と異なる事が評価に影響していることも明らかとなった。今回研究対象とした EPN も、Lactmed では点眼薬であることを理由として評価されていた。これらのことから、やはり本邦における授乳中の薬物使用の情報が必要であり、今回の研究は有用と考えられた。

薬物特性と実測値の比較において、今回の検討結果から、薬物特性だけでは母乳移行を推察するのが困難であり、本研究で実測値と比較できたこと、理論値からの RID と実測値からの RID が異なったことから、実測値から M/P 比や RID を算出して評価することの重要性がより明確となった。

しかし M/P 比は乳児の薬物曝露を考慮に入れておらず、また血漿中、母乳中の薬物濃度が常に平行しているわけではないため、RIDの方が臨床では重要性が高い。また、添付文書において小児薬用量の設定がある場合は、母乳移行の指標のみでなく TID と比較することも有用である。

総括

本研究では、第 1 章において牛乳中の EPN 濃度の定量法を確立した。第 2 章では、更に LC/MS によってヒト母乳中 EPN 濃度を測定し、M/P 比と RID を算出した。その結果、母乳中濃度は極めて微量であり、哺乳児の血漿では検出されなかった。また哺乳児の健康状態に有害事象は観察されなかった。第 3 章で EPN の定量法を使用して FEX の母乳中濃度を測定した結果、母乳移行が極めて少ないことや哺乳児への有害事象が見られなかったことを明らかとした。第 4 章では抗ヒスタミン薬全般の母乳移行についての文献的検討を行った。母乳移行に関する定量的な研究は少なかった。また EPN、FEX の薬物動態パラメータと実測値から算出された母乳移行の指標を比較したところ、薬物特性上は母乳移行しやすいと考えられた FEX は実際には母乳中に極めて低濃度で移行しており、薬物動態パラメータだけで母乳移行を推測するのが困難であると考えられた。

近年、様々な研究者により薬物の乳汁移行性を薬物動態パラメータなどの利用により表現できないかが検討されている⁵⁷⁻⁶²⁾。しかし未だに確定的なものは確立されていない。また計算式を提唱する際には、実測値と比較して算出された母乳移行の指標が正しいことを証明する必要がある。したがって計算式の適切さを証明するためには、実測値を得る必要がある。

さらに、母乳移行性のみでなく、哺乳児への毒性を考慮することが重要である。母乳移行の指標が基準値よりも低い場合においても、授乳を避けた方が良い場合もある。例えば筋弛緩剤のダントロレンは RID 7.9%と基準値以下であるが、その薬物の毒性を考慮すると特に長期使用や新生児などの場合には母乳は避けた方が良いとされる^{45,63)}。抗悪性腫瘍剤であるドキソルビシンは RID 2%という報告があるが、ほとんどの情報源において抗悪性腫瘍剤の毒性により、授乳中の投与は禁止としている。使用する際には、ドキソルビシン中止後適切な授乳中止期間を開ける事が望ましい⁶⁴⁾。またパーキンソン病治療薬として使用されているレボドパでは、RID は 1.65%と基準値よりも十分に低い値であるが、レボ

ドパは母乳産生抑制作用を持つ。そのため乳汁分泌が十分に確立されていない授乳期初期での使用は特に望ましくないとされる^{65,66}。一方、シメチジンは M/P 比が 5 以上という報告があり、母乳移行が高いことが知られている⁶⁷。これはトランスポーターの影響による⁶⁸。しかし薬物の毒性を考慮すると授乳中の使用は許容されるものと考えられる。抗てんかん薬のゾニサミドは M/P 比は 1 以下である事が報告されているが、RID は 30% 以上であることが同時に報告されている⁶⁹。また同じくラモトリギンについても、M/P 比は 1 以下であるが RID は 10% 以上となることが知られており^{69,70}、どちらも共に母乳を介して哺乳児への成分移行の可能性が懸念されている薬物である。これらの薬物は、哺乳児の血中濃度を測定することや哺乳児に傾眠などの有害作用がみられていないことを観察する必要性が推奨されてはいるものの、母乳育児を禁止するものではない。麻薬成分であるコデインは M/P 比 1.3 – 2.5、RID 0.6 – 8.1% とされており、母乳移行が少ないとされている。しかし、1 例ではあるが哺乳児の死亡例が報告されており、より慎重に授乳可否を検討される薬物の一つと考えられる。この症例では哺乳児死亡の原因として、母親が CYP2D6 の ultra-rapid-metabolizer であったことが理由とされている⁷¹。母乳移行の指標のみに捕らわれることなく、薬剤師として薬物の毒性なども考慮し、授乳可否を総合的に検討することも重要である。

本研究で明らかにしたように、理論値ではなくヒト母乳における実測値を測定し、哺乳児の臨床症状を観察することが重要である。授乳中の薬物療法全体の課題であるが、より幅広い対象において実測値を得ることは今後の課題である。現在、被検者からの試料の入手方法を検討している研究者もいる¹⁵。授乳中の薬物治療の研究において倫理面の次に問題になるのが試料の入手方法である。育児中にプロトコール通りに試料を採取することは、実際にはかなり難しい。実際、本研究においても指示通りに試料を採取できないケースがあった。特に哺乳児からの採血は難しかった。これは採血時の体動の多さや乳幼児採血の手技の難しさが影響したのみでなく、血漿は、遠心分離処理後、約 1/3 量になるため、血漿試料を 2 mL 必要とする場合は全血として約 6 mL 採取する必要がある。今後より多

くの実測値を入手するためには、母乳入手方法も併せて検討する必要があると考える。また、今回の研究では血漿試料を母乳試料と同時期に複数回採取することはできなかったため、血漿中薬物濃度と母乳中薬物濃度を経時的に比較することができなかった。

本研究により、EPN と FEX の 2 つの抗ヒスタミン薬において、授乳中の使用が許容できることが示唆された。実際に母乳中薬物濃度を定量したことで、理論値だけでは算出が困難な M/P 比、RID の値が明らかとなった。新生児時期における情報は今回入手出来なかったが、EPN、FEX 共に哺乳児への曝露が少ないことがわかった。従って、長期間使用することも多い薬剤において連続投与の実測値を得られたことは、今後医師への情報提供や患者への説明時に高い説得力を持つと考えられる。また EPN、FEX は医療機関へ受診せずに入手可能であるため、他の抗ヒスタミン薬よりも推奨しやすい。今回検討した 2 剤を比較すると、EPN に比べ FEX の方が母乳中濃度にピークが見られなかったことから、母乳のタイミングによることなしに服薬しやすく、また FEX は傾眠の副作用がないため⁷²⁾、FEX の方が授乳婦も使用しやすいと考えられ、抗ヒスタミン薬が必要な授乳婦への薬物治療には FEX が推奨しやすい。

これらのことは、今後の授乳中のアレルギー疾患における薬物治療へ貢献できるものと考えられる。

実験の部

第1章

試薬

Epinastine Hydrochloride は東京化成工業株式会社、DPN (1,1 - Diphenyl - 4 - piperidineno - 1 - butanol Hydrochloride) は東京化成工業株式会社のもを使用した。水は精製水を用いた。メタノールは特級のもを使用し、それ以外の試薬は一級品を使用した。

機械装置

HPLC のポンプは島津製作所製 LC-10AT VP、UV 検出器は島津製作所製 SPD-10AV VP、カラムオーブンは島津製作所製 CTD-10A VP、インテグレーターには Chromato-PRO (ラントタイムインスツルメンツ社) を使用した。

方法

EPN 塩酸塩は、水で溶解した。EPN 標準溶液を最終濃度がそれぞれ、0、12、16、24、32、40、48 および 56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となるように牛乳試料に添加した。内標準物質 DPN は、水を用いて 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度に調製した。

牛乳試料は市販のものを使用し、測定まで 0 ~ -25°Cにて冷凍保存した。

まず従来法として、牛乳試料 500 μL に内標準物質 DPN 20 μL を添加し、0.1 M ホウ酸緩衝液 (pH9.0) 1.5 mL、ジクロロメタン 12.5 mL を加えて、3000rpm で 10 分間遠心分離した後、下層を分取した。蒸発乾固したものに水 50 μL を加えて溶解し、HPLC 試料とした。

次に、本定量法として、牛乳試料 500 μL に DPN 20 μL を添加し、*n*-ヘキサン 2 mL、0.1%酢酸-メタノール溶液 2 mL をそれぞれ加えて、10 分間 (3000rpm) 遠心分離した後、下層を分取した。減圧留去した後残渣に水 50 μL を加えて溶解し、HPLC 用試料とした。

HPLC 条件は以下の通りである。

分析用カラムには Inertsil ODS-SP(150 \times 4.6mm, 5 μm , GL サイエンス製)を用いた。移動相にはメタノール/1%トリエチルアミン水溶液(pH4.5)(36:64)を用いた。流速 1.3 mL/min、カラム温度は 40 $^{\circ}\text{C}$ とした。

第 2 章

試薬

第 1 章と同じものを使用した。

機械装置

LC-MS は、LC 部に Waters 社製 ACQUITY I Class、質量分析部に Waters 社製 Xevo G2-S Q-ToF を用いた。

方法

n-ヘキサン/酢酸-メタノール溶液による液-液分配で前処理を行い、LC/MS で測定した。LC/MS の条件は既報に従った³⁷⁾。内標準物質には DPN を用いた。血漿及び母乳にそれぞれ EPN 標準品を添加して前処理を行った後に LC/MS で測定し、検量線を作成した。

EPN 塩酸塩は、水で溶解し、標準溶液を調製した。この EPN 標準溶液をヒト母乳試料に添加し、最終濃度 0、0.1、0.5、1、5、10 および 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となるように調製した。また、血漿試料は、0、0.5、1、5、10、25、50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となるように調製した。DPN 溶液は、水を用いて 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度に調製した。

被験者から同意を得た後、母乳、血液を得た。母乳は、測定まで -80°C で冷凍保存した。また、血液は、正中静脈からヘパリン入りの試験管へ 6mL 採取した後、直ちに遠心分離 (3000 rpm、6 min) し、血漿を分離した。血漿は測定まで -80°C で冷凍保存した。

母乳試料、血漿試料溶液 500 μL ずつにそれぞれ内標準物質 DPN 20 μL を添加し、*n*-ヘキサン 2 mL、0.1%酢酸-メタノール溶液 2 mL を加えて、3000rpm で 10 分間遠心分離した後、下層を分取した。減圧留去した後残渣にメタノール 200 μL を加えて溶解し、LC/MS 試料とした。LC/MS の測定条件は以下の通りである。

分析カラムには Waters ACQUITYUPLC®BEH(C18, 1.7 μm)を用いた。移動相は 0.1%ギ酸-水溶液/0.1%ギ酸-アセトニトリルを用いた。ESI positive ion mode のイオン化法を用いた。EPN のターゲットイオンは $m/z \rightarrow 250.134$ 、DPN は $m/z \rightarrow 310.217$ とした。

第 3 章

試薬

Fexofenadine Hydrochloride は東京化成工業株式会社のもので使用した。それ以外の試薬は第 1 章と同じものを使用した。

機械装置

第 2 章と同様である。

方法

第 2 章と同様に行った。

LC/MS の条件は EPN と同様である。

FEX のターゲットイオンは $m/z \rightarrow 538.12$ 、DPN は $m/z \rightarrow 310.217$ とした。

謝辞

本研究を行うに際して、終始ご指導とご鞭撻を賜りました日本大学薬学部薬物治療学研究室 林宏行 教授に深甚の謝意を表します。

定量法の確立に際し、ご協力とご指導を賜りました日本大学薬学部薬品分析学研究室 四宮一総教授、張替直輝准教授、在間一将助教に心より感謝を申し上げます。また、LC/MS 測定を行って下さいました本学薬学研究所分析センター 目鳥幸一博士に深く感謝致します。本研究に多大なるご協力を賜りました日本大学薬学部薬品分析学研究室卒業研究生 鈴木貴詞氏を始めとする学生の皆様に厚く御礼申し上げます。

更に、本研究遂行にあたり、多くのご指導、ご助言、ご協力を賜りました千葉県済生会 習志野病院 元薬剤部長 濱田潤先生、薬剤部長 田中嘉一先生に心より感謝を申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、血液、母乳採取等に多大なご協力をいただきました、千葉県済生会習志野病院小児科部長 多田弘子医師他、小児科医の先生方、小児科スタッフ、助産師スタッフの皆様に厚く御礼申し上げます。

本研究に際し、貴重な試料を提供戴きました協力者の皆様に心より感謝を申し上げます。

なお本研究は、本学部倫理審査委員会（審査番号 15-007）、千葉県済生会習志野病院倫理審査委員会（審査番号なし。承認日 2015 年 8 月 12 日）の承認を得て実施されたものであることを付記する。

文献

- 1) Ito, S., Lee, A., Drug excretion into breast milk—Overview. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2003, 55 (5), 617-627.
- 2) Breastfeeding and the use of human milk. American Academy of Pediatrics., Work Group on Breastfeeding., *Pediatr.*, 1997, 100 (6), 1035-1039.
- 3) Wilson, JT., Determinants and consequences of drug excretion in breast milk. *Drug Metab. Rev.*, 1983, 14 (4), 619-652.
- 4) Gartner. L.M., Morton, J., Lawrence, R.A., Naylor AJ, O'Hare D, Schanler RJ, Eidelman, A.I., Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatr.*, 2005, 115 (2), 496-506.
- 5) Bertino, E., Varalda, A., Di Nicola, P., Coscia, A., Occhi, L., Vagliano, L., Soldi, A., Perathoner, C., Drugs and breastfeeding: instructions for use. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, 2012, 25 Suppl 4, 78-80.
- 6) Anderson, P., Drug use during breast-feeding. *Clin. Pharm.*, 1991, 10 (8), 594-624.
- 7) Ito, S., Koren, G., Einarson, TR., Maternal noncompliance with antibiotics during breastfeeding. *Ann. Pharmacother.*, 1993, 27 (1), 40-42.
- 8) Matheson, I., Drugs taken by mothers in the puerperium. *Br. Med. J.*, 1985,(290), 1588.
- 9) Berlin, C.M., Briggs, G.G., Drugs and chemicals in human milk. *Semin. Fetal Neonatal Med.*, 2005, 10 (2), 149-159.
- 10) Berlin, CM., Drugs and chemicals: exposure of the nursing mother. *Pediatr. Clin. North Am.*, 1989, 36 (5), 1089-1097.
- 11) Danziger, Y., Pertzalan, A., Mimouni, M., Transient congenital hypothyroidism after topical iodine in pregnancy and lactation. *Arch. Dis. Child.*, 1987, 62 (3), 295-296.
- 12) Delange, F., Chanoine, J.P., Abrassart, C., Bourdoux, P., Topical iodine, breastfeeding,

- and neonatal hypothyroidism. *Arch. Dis. Child.*, 1988, 63 (1), 106-107.
- 13) Anderson, P.O., Manoguerra, A.S., Valdés, V. A., Review of adverse reactions in infants from medications in breastmilk. *Clin. Pediatr. (Phila)*, 2016, 55 (3), 236-244.
 - 14) Bailey, B., Ito, S., Breast-feeding and maternal drug use. *Pediatr. Clin. North America*, 1997, 44 (1), 41-54.
 - 15) 齊藤 順平, 八鍬 奈穂, 鈴木 朋, 中島 研, 村島 温子, 左合 治彦, 石川 洋一, 乾燥ろ紙を用いた母乳中の抗アレルギー薬 cetirizine・levocetirizine 測定系確立. *医療薬学*, 2016, 42 (10), 661-669.
 - 16) 片岡 啓, 各種哺乳動物の乳成分組成の比較. *岡山実験動物研究会報*, 1985, 3, 24-32.
 - 17) 水野 克己, アメリカ小児科学会方針宣言を読んで. *日本母乳哺育学会雑誌*, 2014, 8(1), 81-83.
 - 18) Tanoshima, R., Bournissen, F.G., Tanigawara, Y., Tanigawara, Y., Kristensen, J.H., Taddio, A., Ilett, K.F., Begg, E.J., Wallach, I., Ito, S., Population PK modelling and simulation based on fluoxetine and norfluoxetine concentrations in milk: a milk concentration-based prediction model. *Br. J Clin. Pharmacol.*, 2014, 78 (4), 918-928.
 - 19) Larsen, L.A., Ito, S., Koren, G., Prediction of milk/plasma concentration ratio of drugs. *Ann. Pharmacother.*, 2003, 37 (9), 1299-1306.
 - 20) Zhao, C.Y., Zhang, H.X., Zhang, X.Y., Zhang, R.S., Luan, F., Liu, M.C., Hu, Z.D., Fan, B.T., Prediction of milk/plasma drug concentration (MIP) ratio using support vector machine (SVM) method. *Pharm. Res.*, 2006, 23 (1), 41-48.
 - 21) 伊藤 真也, 小児および妊産婦の薬物治療の注意点. *臨床薬理*. 2013, 44 (3), 281-285.
 - 22) DAILYMED. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm> Accessed 11/25, 2018.
 - 23) European Public Assessment Reports (EPARs).
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines> Accessed 11/25, 2018.
 - 24) Electronic Medicines Compendium (EMC). <https://www.medicines.org.uk/EMC/>

Accessed 11/25, 2018.

- 25) 小林 俊二郎, 山村 淳一, 中塾 拓, 日本人の母乳成分の日内変動. 小児保健研究. 2011, 70 (3), 329-336.
- 26) Ito, S., Blajchman, A., Stephenson, M., Eliopoulos, C., Koren, G., Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. Am. J Obstet. Gynecol., 1993, 168 (5), 1393-1399.
- 27) Nordeng, H., Havnen, G.C., Spigset, O., Drug use and breastfeeding. Tidsskr. Nor. Laegeforen., 2012, 132 (9), 1089-1093.
- 28) Ostrea, E.M., Jr., Mantaring, J.B., 3rd, Silvestre, M.A., Drugs that affect the fetus and newborn infant via the placenta or breast milk. Pediatr. Clin. North Am., 2004, 51(3), 539-579, vii.
- 29) 鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー2016年版, 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, 2016.
- 30) コメディカルが知っておきたい花粉症の正しい知識と治療・セルフケア, 厚生労働科学研究, 2008.
- 31) 伊藤 直樹, 村島 温子, 母体の薬物療法と母乳育児支援. 新薬と臨牀, 2015,64(8), 911-915.
- 32) アレジオン錠 10mg, アレジオン錠 20mg インタビューフォーム. 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, 1994.
- 33) Lactmed. <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>. Accessed 8/20, 2017.
- 34) アレジオン錠 10mg, アレジオン錠 20mg 医薬品添付文書. 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, 1994.
- 35) Ohtani, H., Kotaki, H., Sawada, Y., Iga, T., Quantitative determination of epinastine in plasma by high-performance liquid chromatography. J Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl., 1996, 683 (2), 281-284.

- 36) Ghisleni, D.D., Steppe, M., Schapoval, E.E., Development and validation of liquid chromatographic and ultraviolet derivative spectrophotometric methods for determination of epinastine hydrochloride in coated tablets. *J AOAC Int.*, 2007, 90 (5), 1266-1271.
- 37) Do, J-A., Kim, J.Y., Choi, J.Y., Lee, J.H., Kim, H., Noh, E., Cho, S-H., Yoon, C-Y., Kim, W-S., Development of a LC-MS/MS method for simultaneous analysis of 20 antihistamines in dietary supplements. *Anal. Sci. Technol.*, 2015, 28 (2), 86-97.
- 38) アレジオンドライシロップ 1% 医薬品添付文書. . 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, 2015.
- 39) アレグラ錠 30mg, アレグラ錠 60mg, アレグラ OD 錠 60mg 医薬品添付文書. サノフィ株式会社, 2000.
- 40) Lucas, B.D., Purdy, C.Y., Scarim, S.K., Benjamin, S., Abel, S.R., Hilleman, D.E., Terfenadine pharmacokinetics in breast milk in lactating women. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1995, 57 (4), 398-402.
- 41) アレグラ錠 30mg, アレグラ錠 60mg, アレグラ OD 錠 60mg, アレグラドライシロップ 5%インタビューフォーム., サノフィ株式会社, 2000.
- 42) Matheson, I., Kristensen, K., Lunde, P.K., Drug utilization in breast-feeding women. A survey in Oslo. *Eur. J Clin. Pharmacol.*, 1990, 38 (5), 453-459.
- 43) 豊口禎子, 授乳婦の薬物療法時における乳児への影響. *医療薬学*, 2008, 34(11), 1037-1041.
- 44) Briggs, G.G., Freeman, R.K., Yaffe, S.J., *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk.* 10th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
- 45) Hale TW, Rowe HE., *Medications and Mothers' Milk* 2017. Springer Publishing,

2016.

- 46) Kok, T., Taitz, L.S., Bennett, M.J., Holt, D.W., Drowsiness due to clemastine transmitted in breast - milk. *Lancet*, 1982, 1 (8277), 914-915.
- 47) Soussan, C., Gouraud, A., Portolan, G., Jean-Pastor, M.J., Pecriaux, C., Montastruc, J.L., Damase-Michel, C., Lacroix, I., Drug-induced adverse reactions via breastfeeding: a descriptive study in the French Pharmacovigilance Database. *Eur. J Clin. Pharmacol.*, 2014, 70 (11), 1361-1366.
- 48) Marcellin, L., Chantry, A.A., Breast-feeding (part IV): Therapeutic uses, dietetic and addictions--guidelines for clinical practice. *J Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*, 2015, 44 (10), 1091-1100.
- 49) Davanzo, R., Bua, J., Paloni, G., Facchina, G., Breastfeeding and migraine drugs. *Eur. J Clin. Pharmacol.*, 2014, 70 (11), 1313-1324.
- 50) Hilbert, J., Radwanski, E., Affrime, M.B., Perentesis, G., Symchowicz, S., Zampaglione, N., Excretion of loratadine in human breast milk. *J Clin. Pharmacol.*, 1988, 28 (3), 234-239.
- 51) So, M., Bozzo, P., Inoue, M., Einarson, A., Safety of antihistamines during pregnancy and lactation. *Can. Fam. Physician*, 2010, 56 (5), 427-429.
- 52) クラリチン錠 10mg, クラリチンレディタブ錠 10mg 医薬品添付文書. バイエル薬品株式会社, 2017.
- 53) Lally, K., Golightly, LSG., Second-generation antihistamines – Actions and efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs*, 2005, 65 (3), 341-384.
- 54) Slater, J.W., Zechin, A.D., Haxby, D.G., Second-generation antihistamines – A comparative review. *Drugs*, 1999, 57 (1), 31-47.
- 55) 谷内 一, 櫻井 映, 岡村 信, 倉増 敦, 抗ヒスタミン薬の薬理学. 日本耳鼻咽喉科学会会報, 2009, 112 (3), 99-103.

- 56) Moretti, M.E., Liau-Chu, M., Taddio, A., Ito, S., Koren, G., Adverse events in breastfed infants exposed to anti-histamines in maternal milk. *Reprod. Toxicol.*, 1995, 9 (6), 587.
- 57) Begg, E., Atkinson, H., Duffull, S., Prospective evaluation of a model for the prediction of milk: plasma drug concentrations from physicochemical characteristics. *Br. J Clin. Pharmacol.*, 1992, 33 (5), 501-505.
- 58) Agatoovic-Kustrin, S., Tucker, I.G., Zecevic, M., Zivanovic, L.J., Prediction of drug transfer into human milk from theoretically derived descriptors. *Anal. Chim. Acta*, 2000, 418, 181-195.
- 59) Meskin, M.S., Lien, E.J., QSAR analysis of drug excretion into human breast milk. *J Clin. Pharm. Ther.*, 1985, 10 (3), 269-278.
- 60) Atkinson, U., Begg, E.J., Prediction of drug distribution into human milk from physicochemical characteristics. *Clin. Pharmacokinet.*, 1990, 18 (2), 151-167.
- 61) Atkinson, H.C., Begg, E.J., Relationship between human milk lipid-ultrafiltrate and octanol - water partition coefficients. *J Pharm. Sci.*, 1988, 77 (9), 796-798.
- 62) Fleishaker, J.C., Models and methods for predicting drug transfer into human milk. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2003, 55 (5), 643-652.
- 63) Fricker, R.M., Hoerauf, K.H., Drewe, J., Kress, H.G., Secretion of dantrolene into breastmilk after acute therapy of a suspected malignant hyperthermia crisis during cesarean section. *Anesthesiology*, 1998, 89 (4), 1023-1025.
- 64) Egan, P., Costanza, M.E., Dodion, P., Egorin, M., Bachur, N., Doxorubicin and cisplatin excretion into human milk. *Cancer Treat. Rep.*, 1985, 69 (12), 1387-1389.
- 65) Thulin, P.C., Woodward, W.R., Carter, J.H., Nutt, J.G., Levodopa in human breast milk: clinical implications. *Neurology*, 1998, 50 (6), 1920-1921.
- 66) Kaulhausen, H., Oney, T., Leyendecker, G., Inhibition of the renin--aldosterone axis and of prolactin secretion during pregnancy by L-dopa. *Br. J Obstet. Gynaecol.*, 1982,

- 89 (6), 483-488.
- 67) Somogyi, A., Gugler, R.. Cimetidine excretion into breast milk. *Br. J Clin. Pharmacol.*, 1979, 7 (6), 627-629.
- 68) Oo, C.Y., Kuhn, R.J., Desai, N., McNamara, P.J., Active transport of cimetidine into human milk. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1995, 58 (5), 548-555.
- 69) Hovinga, C.A., Pennell, P.B., Antiepileptic drug therapy in pregnancy II: fetal and neonatal exposure. *Int. Rev. Neurobiol.*, 2008, 83, 241-258.
- 70) 森田 真樹子, 米澤 淳, 森 美奈子, 田崎嘉一, 長屋 健, 千石 一雄, 松原 和夫,
ラモトリギン服用患者の母乳育児の 2 症例—母乳を介した乳児への移行性—。 *医療薬学*, 2013, 39 (8), 504-509.
- 71) Koren, G., Cairns, J., Chitayat, D., Gaedigk, A., Leeder, S.J., Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine - prescribed mother. *Lancet*, 2006, 368 (9536), 704.
- 72) Hindmarch, I., Shamsi, Z., Kimber, S., An evaluation of the effects of high - dose fexofenadine on the central nervous system: a double - blind, placebo - controlled study in healthy volunteers. *Clin. Exp. Allergy*, 2002, 32(1), 133-139.