

第二世代抗ヒスタミン薬(ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬) 一覧

一般名		アゼラスチン	エバスチン	エピナスチン	エメダスチン	オロパタジン	ケトチフェン	セチリジン	デスロラタジン
商品名		アゼプチン	エバステル	アレジオン	レミカット	アレロック	ザジテン	ジルテック	デザレックス
効能 効果	気管支喘息	○		○			○		
	アレルギー性鼻炎	○	○	○	○	○	○	○	○
	蕁麻疹・皮膚疾患	○	○	○	○	○	○	○	○
用法 用量	1 回用量(mg)	1-2	5-10	10-20	1-2	5	1	10	5
	制限量(mg)	-	-	-	-	-	-	20	-
	1 日投与回数(回)	2	1	1	2	2	2	1	1
用量 調節	CCr10-50ml/min	調節不要	調節不要	調節不要	減量推奨	2.5-5mg q12-24h	調節不要	別途記載	慎重投与
	CCr<10ml/mi					2.5mg q24h		禁忌	
	HD					2.5mg q24h			
吸収	BA(%)	95	-	39.1	46	75	50	70	-
	T _{max} (h)	4-6	4-6 (カレバスチンとして)	2	3.1	1	2	1.4	1.5-2.5
分布	蛋白結合(%)	80-84	97.4-97.7 (カレバスチンとして)	64	64.8	32	75	92	82.8-87.2
代謝	チトクロム P450	-	CYP2J2、CYP3A4	-	-	-	-	-	CYP1A1
	活性代謝物	×	カレバスチン	×	×	×	×	×	×
排泄	未変化体尿中排泄率(%)	2.5	0.1	25.4	3.6	63.0-71.8	1	50	1.7
	T _{1/2} (h)	16.5	13.8-15.3	9.2	7	8.75	22	7	19-23
妊婦	Drugs in Pregnancy and Lactation 11th	No Human data-Probably Compatible	未掲載	No Human data-Probably Compatible	未掲載	No Human data-Probably Compatible	No Human data-Probably Compatible	Limited Human Data-Animal Data Suggest Low Risk	No Human data-Animal Data Suggest Low Risk
	豪州 ADEC 基準	B3	未掲載	未掲載	未掲載	B1	B1	B2	B1
	妊娠と授乳							安全	未掲載
	添付文書	有益性投与	有益性投与	有益性投与	有益性投与	有益性投与	有益性投与	有益性投与	有益性投与
授乳	Drugs in Pregnancy and Lactation 11th	No Human data-Probably Compatible	未掲載	No Human data-Probably Compatible	未掲載	No Human data-Probably Compatible	No Human data-Probably Compatible	No Human data-Probably Compatible	Limited Human data-Probably Compatible
	Medications Mothers' Milk	L3 - No data-Probably compatible	未掲載	L3 - No data-Probably compatible	未掲載	L2 - No data-Probably compatible	L3 - No data-Probably compatible	L2 - No data-Probably compatible	L2 - Limited data-Probably compatible
	妊娠と授乳	安全						安全	未掲載
	添付文書	中止	中止	中止	中止	中止	中止	中止	中止
鎮静性		軽度鎮静性	非鎮静性	非鎮静性	未検証	非鎮静性	鎮静性	非鎮静性	未検証
自動車運転(添付文書)									-
市販薬の有無		○	○	○	×	×	○	○	×
備考					テープ剤あり (アレサガテープ)				ロラタジンの 活性代謝物

一般名		ビラスチン	フェキソフェナジン	フェキソフェナジン ブソイドエフェドリン	ベボタスチン	メキタジン	ルパタジン	レボセチリジン	ロラタジン
商品名		ビラノア	アレグラ	ディレグラ	タリオン	ゼスラン	ルパフィン	ザイザル	クラリチン
効能 効果	気管支喘息					○			
	アレルギー性鼻炎	○	○	○	○	○	○	○	○
	蕁麻疹・皮膚炎	○	○		○	○	○	○	○
用法 用量	1 回用量(mg)	20	60	2 錠	10	6	10	5	10
	制限量(mg)	-	-	-	-	-	20	10	-
	1 日投与回数(回)	1	2	2	2	2	1	1	1
用量 調節	CCr10-50ml/min	慎重投与	投与間隔 1-2 倍延長	調節不要	10mg q12-24h	調節不要	慎重投与	別途記載	10mg q24-48h
	CCr<10ml/mi		投与間隔 2 倍延長	1 錠 q12-24h	5-10mg q24h			禁忌	10mg q48h
	HD		60mg q24h	1 錠 q12-24h	5mg q24h				
吸収	BA(%)	60	35	Fex:35 PSE:-	82	-	2.3 (ルパタジンとして)	90	-
	T _{max} (h)	1	2.2	Fex:1.75 PSE:5	0.8-1.6	6.7	1	0.75-1	1.2-1.6 (未変化体)
分布	蛋白結合(%)	84-90	69.3	Fex:69.3 PSE79.4	55-56	60-80	98-99	92	96.8-97.9
代謝	チトクロム P450	-	-	-	-	CYP2D6	CYP3A4	-	CYP3A4
	活性代謝物	×	×	×	×	×	デスロラタジン	×	デスロラタジン
排泄	未変化体尿中排泄率(%)	66	11	Fex:11 PSE:46-96	76-88	0.46	1	77	0
	T _{1/2} (h)	10-13	7.7-13.8	Fex:15 PSE:6	2.4	30-40	4-8 (未変化体) 20-30 (デスロラタジン)	7-10	8.4 (未変化体) 28 (デスロラタジン)
妊婦	Drugs in Pregnancy and Lactation 11th	未掲載	No Human data-Animal Data Suggest Moderate Risk	Human Data Suggest Risk	No Human data-Probably Compatible	未掲載	未掲載	No Human data-Animal Data Suggest Low Risk	Limited Human data-Animal Data Suggest Low Risk
	豪州 ADEC 基準	未掲載	B2	B2	未掲載	未掲載	未掲載	B2	B1
	妊娠と授乳	未掲載					未掲載	安全	安全
授乳	添付文書	有益性投与	有益性投与	有益性投与	有益性投与	投与回避	投与回避	有益性投与	投与回避
	Drugs in Pregnancy and Lactation 11th	未掲載	Limited Human Data-Probably Compatible	Limited Human Data-Probably Compatible	No Human data-Probably Compatible	未掲載	未掲載	No Human data-Probably Compatible	Limited Human data-Probably Compatible
	Medications Mothers' Milk	未掲載	L2 - Limited data-Probably compatible	L3 - Limited data-Probably compatible	未掲載	未掲載	未掲載	L2 - No data-Probably compatible	L1 - Limited data-compatible
授乳	妊娠と授乳	未掲載	安全	安全			未掲載	安全	安全
	添付文書	中止	中止	中止	中止	中止	中止	中止	中止
鎮静性		非鎮静性	非鎮静性	非鎮静性	非鎮静性	軽度鎮静性	未検証	非鎮静性	非鎮静性
自動車運転(添付文書)		-	-	-					-
市販薬の有無		×	○	×	×	○	×	×	○
備考				妊娠初期(16 週まで)の 投与は避ける				セチリジンの R-エナンチオマー H ₁ 親和性 2 倍	

一般名(商品名)	CCr50-79ml/min	CCr30-49ml/min	CCr10-29ml/min
セチリジン(ジルテック)	10mg q24h	5mg q24h	5mg q48h
レボセチリジン(ザイザル)	2.5mg q24h	2.5mg q48h	2.5mg q72-96h

○妊娠・授乳中の抗ヒスタミン薬内服について

妊娠・授乳中の抗ヒスタミン薬投与はほぼ安全と考えられ、治療上必要とされる場合には、安全とされている薬剤を選択し投与しても良いとされる。

第二世代抗ヒスタミン薬の妊娠期の使用については、ロラタジンとセチリジンに関する安全性情報が多く、いずれも先天奇形の発生について否定的である。レボセチリジンに関する疫学研究はないが、ラセミ体であるセチリジンの光学異性体(R-エナンチオマー)であるため、セチリジンと同等の安全性であると考えられる。また、デスロラタジンに関しても疫学研究はないが、親化合物であるロラタジンの先天奇形発生は否定されており、活性代謝物であるデスロラタジンも安全であると推定される。テルフェナジンに関してはヒト妊婦への使用経験は限られるが、直接または間接的な胎児への影響は否定されており、その活性代謝物であるフェキソフェナジンの影響も少ないと考えられる。(テルフェナジンは心室性不整脈や重篤な QT 延長等の副作用のため、2001 年に販売中止された)

授乳中の使用についてはロラタジンについて検討された研究があり、授乳中への移行はわずかであったと報告されている。授乳児への影響は情報がなく不明であるが、第一世代抗ヒスタミン薬では中枢神経抑制作用による副作用(易刺激性、傾眠 等)が起こる可能性を考慮し、第二世代抗ヒスタミン薬を選択することが望ましい。国立成育医療研究センターのホームページ「授乳中に安全に使用できると考えられる薬(<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/lactation/druglist.html>)」にはジフェンヒドラミン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、ロラタジンが挙げられている。

参考資料における妊婦・授乳婦への投与に関する評価基準を下記に示す。各薬剤について、添付文書等や安全性に関する最新情報に基づき投与可否の判断をすることが重要である。

- Drug in Pregnancy and Lactation
 - No (Limited) Human Data-Probably Compatible**

妊娠：ヒト妊婦における使用経験がない、または限られているが、本薬剤の特徴から、胚や胎児にとって重大なリスクにならないことが示唆される。

授乳：ヒトにおけるデータがない、またはその量が限られている場合。入手可能なデータから、本薬剤は乳児にとって重大なリスクにならないことが示唆される。
 - No (Limited) Human Data-Animal Data Suggest Moderate Risk**

妊娠：ヒト妊婦における使用経験はない、または少数の妊娠曝露があり発達毒性と関連していない。本薬剤は、体表面積または AUC に基づいたヒト用量の 10 倍以下の用量で動物種の 1 種に発達毒性を引き起こす。
 - No (Limited) Human Data-Animal Data Suggest Low Risk**

妊娠：ヒト妊婦における使用経験はない、または少数の妊娠曝露があり発達毒性と関連していない。本薬剤は、体表面積または AUC に基づいたヒト用量の 10 倍以下の用量で研究された全動物種において発達毒性を引き起こさない。
 - Human (and Animal) Data Suggest Risk**

妊娠：同じクラスまたは同じ作用機序を有する 1 つまたは複数の薬剤のヒトデータ、および入手可能であれば動物の生殖データから、妊娠中に発達毒性リスクがある可能性が示唆される。通常、妊娠中の曝露は避けるべきだが、母体に薬剤投与が必要な場合にはリスクは許容されるかもしれない。
- 豪州 ADEC(Australian Drug Evaluation Committee)分類
 - B1** 妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験は限られるが、この薬による奇形やヒト胎児への直接/間接的有害作用の発生頻度増加は観察されていない。動物を用いた研究では、胎児への障害の発生が増加したという証拠は示されていない。
 - B2** 妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験は限られるが、この薬による奇形やヒト胎児への直接/間接的有害作用の発生頻度増加は観察されていない。動物を用いた研究は不十分または欠如しているが、入手しうるデータ胎児への障害の発生が増加したという証拠は示されていない。
 - B3** 妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験は限られるが、この薬による奇形やヒト胎児への直接/間接的有害作用の発生頻度増加は観察されていない。動物を用いた研究では、胎児への障害の発生が増えるという証拠が得られている。しかし、このことがヒトに関してもつ意義ははっきりしていない。
- Medications Mothers' Milk
 - L1 Compatible**

多くの授乳婦が使用するが、児への有害報告なし。対照比較試験でも児に対するリスクは示されず、乳児に害を与える可能性はほとんどない、又は、経口摂取しても吸収されない。
 - L2 Probably Compatible**

少数例の研究に限られるが、乳児への有害事象発生頻度増加の報告なし。また、リスクの可能性が増加する根拠はほとんどない。
 - L3 Probably Compatible**

授乳婦の対照比較試験はないが、児に不都合な影響が出る可能性がある、又は対照比較試験でごく軽微で危険性のない有害作用が示される可能性がある。潜在的な有益性が児の潜在的なリスクを上回る場合にのみ投与する。(論文等のデータがない新薬は安全性の程度にかかわらず自動的に L3 に分類される)
- 妊娠と授乳 改訂第 2 版
 - 安全** 疫学的な証拠が比較的豊富でほぼ安全に使用できると思われる薬。(授乳に関しては、疫学的な証拠がなくとも薬理学的にも、また臨床的な経験からもほぼ安全に使用できると思われるものは「安全」とした。)
 - 空欄** 疫学情報がないか極めて少なく安全性・危険性を理論的に推定するしかない薬。

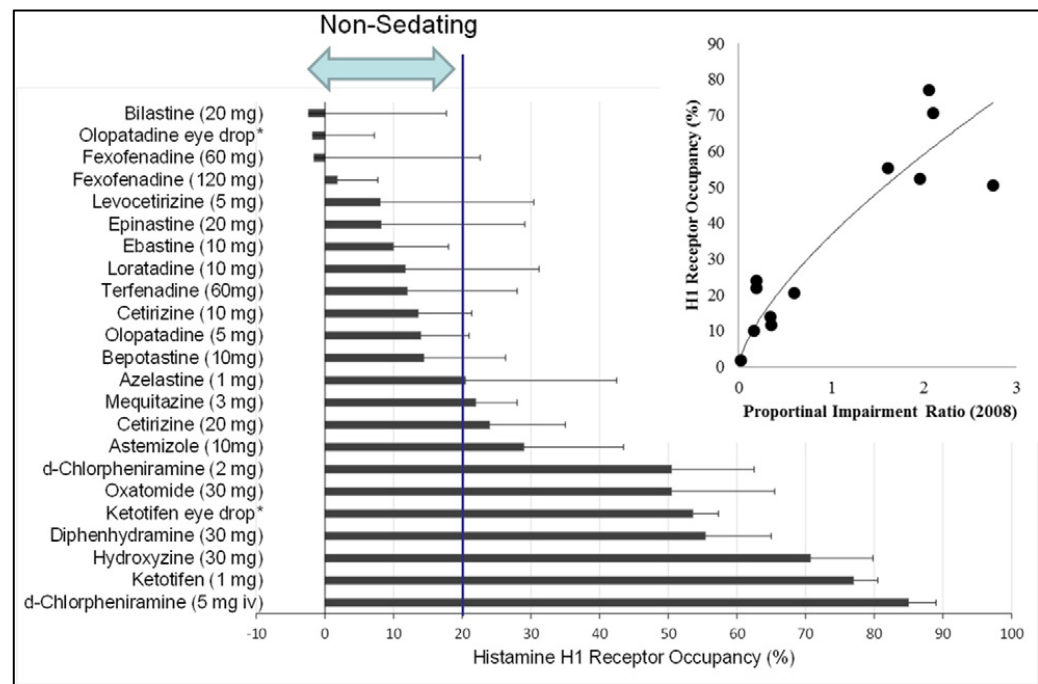
○抗ヒスタミン薬の鎮静性

抗ヒスタミン薬は、抗コリン作用や鎮静作用が比較的強い鎮静性抗ヒスタミン薬と、眠気、インペアード・パフォーマンス、倦怠感などが少ない非鎮静性抗ヒスタミン薬に分けられる。中枢のヒスタミン神経は覚醒時に強く興奮し、ヒスタミンを遊離することで、大脳皮質機能を強力に賦活させる。抗ヒスタミン薬が脳内の H₁ 受容体を 50%以上占拠することで鎮静作用が発現し、この鎮静作用の強さは脳内 H₁ 受容体占拠率に比例するといわれている。

中枢抑制作用に関しては、脳内 H₁ 受容体占拠率の程度により、50%以上を鎮静性、50-20%を軽度鎮静性、20%以下を非鎮静性と分類し、第二世代抗ヒスタミン薬は概ね 30%以下であることが示されている。鎮静性抗ヒスタミン薬や軽度鎮静性抗ヒスタミン薬はインペアード・パフォーマンスが起こりやすく、自動車運転や危険な作業には従事させない等、添付文書記載を参照し適切な患者指導を行う必要がある。

鎮静性および非鎮静性ともに治療効果には大きな差が見られないことから、非鎮静性抗ヒスタミン薬を選択することが推奨される。

※インペアード・パフォーマンス：眠気の自覚を伴わない集中力、判断力、作業能率等の低下



抗ヒスタミン薬の脳内 H₁ 受容体占拠率と鎮静性 (Pharmacol Ther. 2017 Oct;178:148-156.より)

[参考]

- 1) 大分県「母乳と薬剤」研究会. 母乳と薬ハンドブック 改訂第 3 版. 大分県地域保健協議会. 2017.
- 2) Gerald G. Briggs, et al. Drugs in Pregnancy and Lactation Eleventh Edition. Wolters Kluwer. 2017.
- 3) Thomas W. Hale, et al. *Hale's Medications & Mothers' Milk*. Springer Publishing Company. 2019.
- 4) 伊藤 真也, 他. 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳 改訂第 2 版. 南山堂. 2014.
- 5) 国立成育医療研究センターホームページ. 授乳中に安全に使用できると考えられる薬. [最終アクセス：2019 年 7 月 25 日]. (<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/lactation/druglist.html>)
- 6) Yanai K, et al. The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines. Pharmacol Ther. 2017 Oct;178:148-156. PMID: 28457804
- 7) 加藤 則人, 他. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018. 日皮会誌. 2018;128(12):2431-2502.
- 8) 平田 純生, 他. 透析患者への投薬ガイドブック -慢性腎臓病(CKD)の薬物治療- 改訂 3 版. じほう. 2017.
- 9) 各薬剤 添付文書、インタビューフォーム、審査結果報告書