

論文の内容の要旨

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

序章

現在母乳育児が推奨されている背景として、母乳育児には親子間での愛着形成や哺乳児では免疫保持など、母子ともに様々なメリットがあげられる。一方、母乳育児を妨げる一因として、母体の薬物治療がある。多くの薬物が母乳中に移行するが、その量は一般的に非常に少なく、また抗がん剤やヨウ素製剤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。しかし、医薬品添付文書では、授乳中の使用を禁止とするものが多く、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したり、やむを得ず授乳を諦めたりすることもある。授乳の中止は、乳腺炎等のリスクもあり、服薬中止の場合は母体の健康を損なうことに繋がりうる。授乳中の薬物治療に関し、母乳中への薬物移行については、動物実験を基にしたものも多く、ヒトでの情報はほとんどない。

一方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。これらの薬剤は、医薬品添付文書では「授乳回避」と記載されており、このことは臨床現場の医師、薬剤師による授乳可否の判断を困難とさせている。

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)、フェキソフェナジン (FEX) に着目し、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。

薬物の母乳移行性については、代表的な指標として Milk/Plasma (MP 比) と相対的乳児薬物摂取量 (Relative infant dose, RID) がある。MP 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。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。これらの指標については、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。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。MP 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 EPN 濃度の分析方法の検討

EPN のヒト母乳中への移行は明らかではない。母乳中への移行量を求めるためには乳汁中の EPN の定量が必要となるが、定量法の報告はない。そこで本章では予試験試料に牛乳を用い、*n*-ヘキサン/メタノールによる液-液分配を用いた前処理法と HPLC による EPN の定量法を検討した。内標準物質にはジフェニドール (DPN) を用いた。

今回検討した前処理法による牛乳からの EPN の回収率は 81.7% であり、血漿で報告されている従来法を用いた場合よりも高い回収率が得られた。また EPN は牛乳中の夾雑物質の妨害を受けずに検出された (Fig.1)。前処理法を含めて作成した検量線は、16 - 56 ng/mL において直線性を示した (Fig.2)。ヒト母乳について本定量法を適応した結果、20 倍希釈により EPN 濃度測定が可能であった。ヒト母乳中の EPN に対する吸光度を用いた簡便な定量法が確立できた。

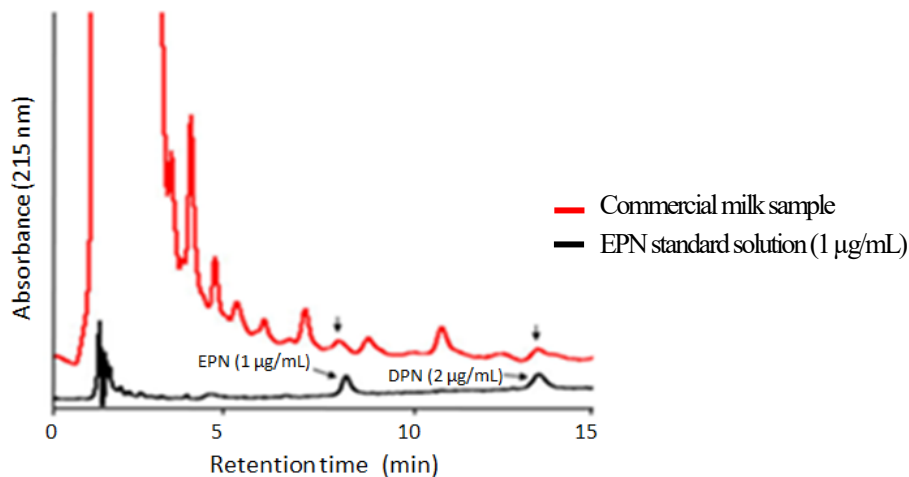


Fig.1 HPLC chromatogram of commercial milk.

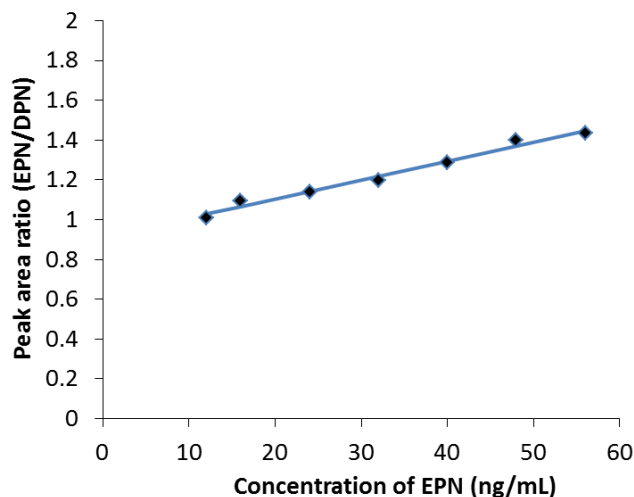


Fig.2 Calibration curve for EPN in method of this study.

第2章 EPNのヒト母乳中への移行に関する検討

第1章で確立した定量法を用い、より正確な定量のため LCMS を用いてヒト母乳中、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 MP 比と RID を算出し、さらに哺乳児の健康状態を確認した。対象者は7例で服用後7日の試料を入手した。うち1例は服用後30日の試料だった。哺乳児血は2例入手できた。母乳試料は、服用2、4、10時間後に搾乳、血漿試料は服用2時間後もしくは、10時間後に採血を行った。

第1節 EPNの母乳中、血漿中濃度の測定

内標準物質に DPN を使用し、内標準法を用いて母乳中、血漿中 EPN 濃度を測定した。*n*-ヘキサン/メタノールによる液-液分配で前処理を行い、LCMS にて測定を行った。ブランクの血漿及び母乳から作成した標準試料を前処理して測定し、検量線を作成したところ、血漿では 0.5 – 50 ng/mL、母乳では 0.1 – 25 ng/mL の範囲において直線性を示した (Fig.3)。服用している母親の血漿中 EPN 濃度は 8.3 – 14.9 ng/mL、母乳中 EPN 濃度は 8.3 – 63.8 ng/mL であった。血漿中に比べ、母乳中濃度の方が高い傾向がみられた。一方、哺乳児の血漿中 EPN 濃度は、0.0190 ng/mL、0.0475 ng/mL と 2 例共定量下限以下であり、哺乳児に有害作用を起こす量の EPN は検出されなかった。

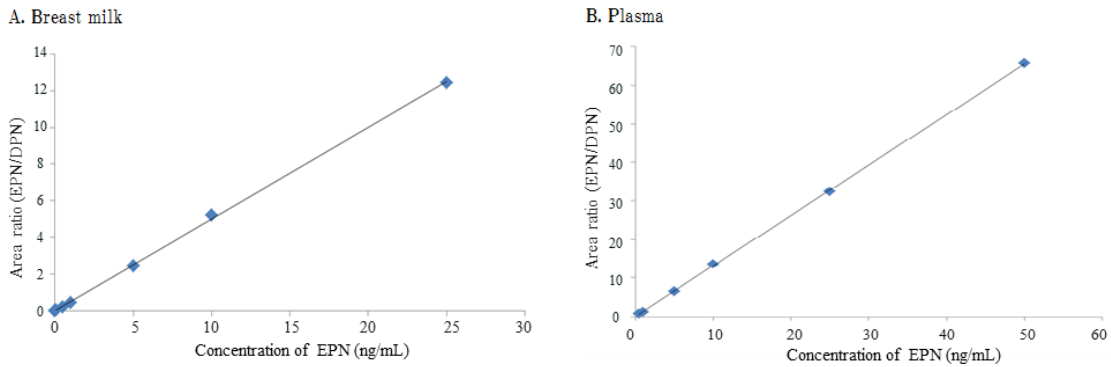


Fig.3 LC/MSによるEPNの検量線

第2節 EPNの母乳移行の検討

第1節で測定したEPN濃度の結果より、MP比、RIDを算出した。算出したMP比は0.82 - 3.39であった。MP比が算出可能だった6例中5例においては基準となる1よりも大きく、母乳中への移行のしやすさが示唆された。一方RIDは0.36 - 2.49%であり、これはRIDの基準となる10%よりも十分に低値で、哺乳児のEPN暴露は少ないと考えられた。また本研究の対象哺乳児において傾眠傾向、体重減少、専門医の診察が必要な症状などといった健康被害は観察されなかった。以上より、EPNは乳汁中へ移行しやすいと考えられるが、哺乳児へ健康被害を与える量のFEXは移行しないことがわかった。これらのことから、授乳中における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

本章ではFEXを対象とし、母乳移行について検討した。本剤は添付文書では「授乳回避」となっている。第2章の定量法を利用し、FEXのヒト母乳中、血漿中の薬物濃度を測定し、MP比、RIDを算出することとした。また、哺乳児の健康状態も確認した。

対象者は5例で、服用後7日目の試料を入手した。哺乳児血は1例入手できた。母乳試料は服用2、4、14～16時間後に搾乳、血漿試料は服用2時間後もしくは、14～16時間後に採血を行った。

第1節 FEXの母乳中、血漿中薬物濃度の測定

EPNと同様の定量法で測定を行った。検量線を作成したところ、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 (Fig4)。母親の血漿中FEX濃度は44.8 - 350.8 ng/mL、母乳中FEX濃度は3.0 - 31.9 ng/mLであった。母乳中からは血漿に比べると十分に低い濃度のFEXが検出された。一方、哺乳児の血漿中FEX濃度は、検出下限以下だった。

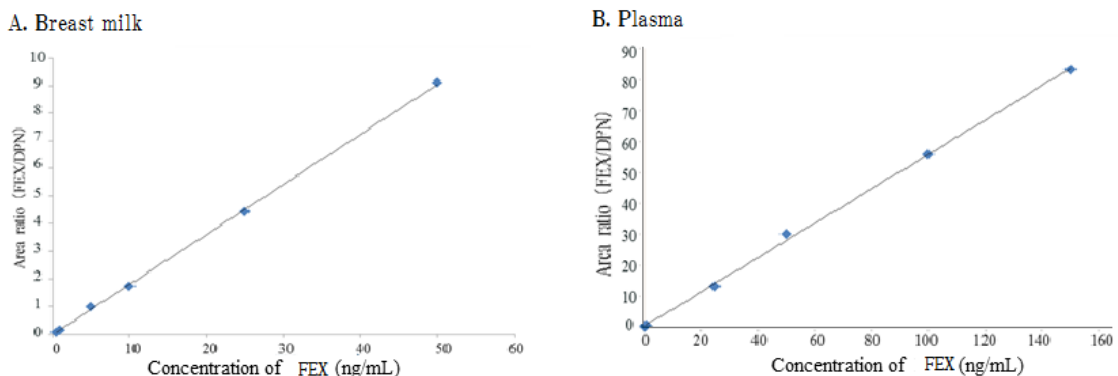


Fig.4 LC/MSによるFEXの検量線

第2節 FEXの母乳移行の検討

第1節で測定したFEX濃度の結果より、MP比、RIDを算出した。算出可能であった4例のMP比は0.06 - 0.23であり、基準となる1よりも低かった。またRIDは0.02 - 0.24%であり、こちらも基準となる

10%よりも低かった。また本研究の対象者においては、哺乳児の健康被害（傾眠傾向、体重減少、専門医の診察が必要な症状など）は観察されなかった。以上の結果より、FEXはヒト母乳中への移行がわずかであり、哺乳児へはほぼ移行しないことが明らかとなった。これらのことから、授乳中における FEX の使用が許容できるものと考えられた。

第4章 抗ヒスタミン薬の母乳移行に関する検討

第1節 抗ヒスタミン薬の母乳移行に関する情報

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。

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MP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のも、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。

第2節 薬物特性と母乳移行の実測値の比較

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 といった特性を持つ。蛋白結合率が低いことや塩基性薬物であることなどを考慮すると、母乳中へ移行しやすい性質であると考えられるが、親水性であることに注目すると母乳中へ移行しにくい性質であると予測される。第2章の結果より、MP比は確かに1よりも高く、母乳中への移行のしやすさを示唆した。しかし哺乳児への移行量を考慮した指標である RID は 10%よりも低く、実際にも哺乳児血からは定量下限以下だった。

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)、酸塩基解離度 pK_a 4.25、9.53 といった特性をもつ。脂溶性が比較的高く、蛋白結合率は比較的低いことなどを考慮すると、母乳中へ移行しやすい性質であると考えられる。第3章の結果より、実際にはMP比、RID共にそれぞれの基準値よりも低く、哺乳児への移行量は少ない結果となった。また哺乳児血からも定量下限以下だった。

これらの検討結果は、薬物特性だけでは母乳移行を推察するのが困難であることを示しており、本研究で実測値と比較できたことにより、実測値からMP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。

総括

本研究では、第1章において牛乳中のEPN濃度の測定について、その定量法を確立した。第2章では、更にLCMSによってヒト母乳中EPN濃度を測定し、MP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、哺乳児血からは検出されなかった。また哺乳児の健康状態においても有害事象が観察されなかったことを明らかとした。第3章でEPNの定量法を使用して母乳中FEX濃度を測定し、母乳移行が極めて少ないことや哺乳児への有害事象は認められなかったことを明らかにした。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。その結果、母乳移行に関する定量的な研究は少なかった。また薬物動態パラメーターと実測値から算出された母乳移行の指標を比較してみると、薬物特性上は母乳移行しやすいFEXは、実際には母乳移行は極めて低濃度であり、薬物特性だけで母乳移行を推測するのは困難であると考えられた。

したがって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することが重要であることが改めて示された。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ける実測値を得ることなどは今後の課題である。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、理論値だけでは得られないMP比、RIDの値が明らかとなった。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。本研究結果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。