

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業  
分担研究報告書

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン：妊娠中、授乳中の抗ヒスタミン薬内服の安全性に関するクリニカルクエスチョンに対する推奨文の作成

研究分担者 藤澤隆夫 国立病院機構三重病院 院長  
研究協力者 長尾みづほ 国立病院機構三重病院臨床研究部 室長

### 研究要旨

本研究の目的は、アトピー性皮膚炎の診療における意思決定に重要なクリニカルクエスチョン（CQ）の一つとして「妊娠・授乳中の抗ヒスタミン薬内服は安全か」という課題に対して、文献検索を行った。妊娠中の内服は第1世代抗ヒスタミン薬、第二世代抗ヒスタミン薬ともに症例対照研究または前向きコホート研究で催奇形性は認められなかった。授乳中の内服では母乳へ移行する薬物量の検討が行われたが、極めて少量であり、乳児への影響は否定的であった。ただし、第1世代の抗ヒスタミン薬では乳児の易刺激性、傾眠が一過性、軽度に認められたとの報告もあった。

そこで、「妊娠中の抗ヒスタミン薬投与はほぼ安全と考えられる。疫学的観察研究とそのメタアナリシスにより先天異常が増加しないことが示されている。ただし、多くの報告は第一世代抗ヒスタミン薬に関するものであり、第二世代抗ヒスタミン薬の報告はまだ少ない。授乳中の投与も安全と考えられる。母乳中に移行する薬物量は非常にわずかである。ただし、鎮静性の第一世代抗ヒスタミン薬が乳児の易刺激性や傾眠を引き起こす可能性を考慮して、第二世代抗ヒスタミン薬を選択することが望ましい。」と結論した。

#### A. 研究目的

本研究では、アトピー性皮膚炎の診療において意思決定を要する臨床課題の中から「妊娠・授乳中の抗ヒスタミン薬内服は安全か」という課題(クリニカルクエスチョン:CQ)について、臨床研究論文のシステマティックレビューを行い、推奨文を作成することで、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインの作成に資することを目的とした。

#### B. 研究方法

委員会で設定した課題の中の一つである「妊娠・授乳中の抗ヒスタミン薬内服は安全か」という課題に対して、PubMed や医学中央雑誌な

どのデータベースを用いて臨床研究文献を検索したのち、システマティックレビューを行い、エビデンスレベルの評価と統合で求められたエビデンス総体としてのエビデンスの強さと推奨の強さを決定した。

#### C. 研究結果

第一世代の抗ヒスタミン薬に関して、200,000人以上を対象としたメタアナリシス(症例対照研究または前向きコホート研究)では先天奇形の増加がなかった<sup>1</sup>。妊娠悪阻に対して投与される第1世代抗ヒスタミン薬について、プラセボ対照の介入試験が行われ、催奇形性リスクが否定された<sup>2</sup>。

第二世代の抗ヒスタミン薬に関しては、ロラタジンに関する報告が多いが、いずれも先天奇形の発生について否定的された。ロラタジンが尿道下裂のリスクであると報告されたことがあったが、その後、ロラタジンに曝露された2694人の男児と450413人の対照男児で行われたメタアナリシスで否定されている<sup>3</sup>。セチリジンについても先天奇形のリスクを否定する論文は多く、最近の前向きコホート研究でも胎児に対する有害事象は否定されている<sup>4</sup>。

授乳中に投与された第一世代抗ヒスタミン薬について、電話インタビューの調査において乳児の易刺激性や傾眠が少数みられたが、いずれも医療機関を受診する程度ではなかった<sup>5</sup>。通常投与量の4倍のロラタジン単回投与での母乳への分泌を測定した研究によると、哺乳量を考慮して、乳児が摂取すると想定される最大量は母親の通常1日量の1.1%程度であった<sup>6</sup>。フェキソフェナジンも同様の薬物動態の検討が行われ、母親の通常1日量の0.45%であった<sup>7</sup>。

1. Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol* 1997;14:119-24.
2. Koren G, Clark S, Hankins GD, et al. Maternal safety of the delayed-release doxylamine and pyridoxine combination for nausea and vomiting of pregnancy; a randomized placebo controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:59.
3. Schwarz EB, Moretti ME, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2008;31:775-88.
4. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2008;26:19-23.
5. Ito S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C,

Koren G. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *American journal of obstetrics and gynecology* 1993;168:1393-9.

6. Hilbert J, Radwanski E, Afrime MB, Perentesis G, Symchowicz S, Zampaglione N. Excretion of loratadine in human breast milk. *J Clin Pharmacol* 1988;28:234-9.
7. Lucas BD, Jr., Purdy CY, Scarim SK, Benjamin S, Abel SR, Hilleman DE. Terfenadine pharmacokinetics in breast milk in lactating women. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:398-402.

#### D. 考察

妊娠中の第1世代抗ヒスタミン薬内服による催奇形性は多くの研究があり、ほぼ否定されている。第2世代抗ヒスタミン薬では検討された薬剤はまだ多くないが、レボセチリジンはラセミ体であるセチリジンのR-エナンチオマー(光学異性体)であるので、基本的にセチリジンと同等の安全性と考えられる。テルフェナジン(QT延長の副作用のために製造中止となった)の活性代謝物であるフェキソフェナジンでも報告がないが、テルフェナジンに関しては催奇形性が否定されている。その他の第二世代抗ヒスタミン薬についての報告はないので、今後の研究が待たれる。

授乳中の投与では第二世代抗ヒスタミン薬が母乳に移行する薬物量はわずかであり、乳児に影響を及ぼすことはほぼ否定される。ただし、鎮静性のある第1世代抗ヒスタミン薬については一部報告があるので注意が必要である。

#### E. 結論

妊娠中、授乳中の抗ヒスタミン薬投与はほぼ安全であり、治療上必要とされる場合には(強いそう痒が母親のQOLを阻害して、生活に支障を来すなど)投与を妨げるものではない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

<論文発表>

1. 立元千帆, 長尾みづほ, 藤澤隆夫. 乳児アトピー性皮膚炎における鶏卵特異的 IgE 抗体価変化の診断的有用性. 日本小児アレルギー学会誌 2017; 31: 692-698.

<学会発表>

1. 藤澤隆夫 アトピー性皮膚炎 治療の勘どころ: ガイドライン 2015 を中心に 京

都小児科医会学術講演会 2017.6.3 京都市

2. 藤澤隆夫 シンポジウム「アレルギー疾患におけるバイオマーカー: 小児アトピー性皮膚炎を対象としたバイオマーカー」第66回日本アレルギー学会 2017.6.16 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他