



青島周一の「医療・健康情報を読み解く」

## 花粉症に対する抗ヒスタミン薬の使い分け

2018/3/23

2016年にビラスチン（商品名ビラノア）とデスロラタジン（デザレックス）、2017年にはルパタジンフマル酸塩（ルパフィン）が薬価収載され、季節性アレルギー性鼻炎に適応を持つ第2世代経口抗ヒスタミン薬（以下、抗ヒスタミン薬）の選択肢はかなり広がった。今回は、アレルギー性鼻炎に対する抗ヒスタミン薬の使い分けに関して考察してみたい。



### 抗ヒスタミン薬の特徴を整理すると…

同クラスの薬剤を比較する場合、まずは薬剤の特徴の違いに応じて分類していく方法が一般的だろう。抗ヒスタミン薬であれば、鎮静作用が強いのか弱いのか、あるいは1日1回投与か2回投与か。こうした分類に必要な情報は、添付文書やインタビューフォームから入手できる。

表1は我が国で市販されている抗ヒスタミン薬の基本的特徴の概要を、インタビューフォームから抜き出し、販売開始年順に並べたものだ。これを見ながら抗ヒスタミン薬の使い分けを考えると、やはり有効性（抗ヒスタミン作用以外の付加価値）、作用時間（1日1回投与か否か）、非鎮静性か否か（インペアードパフォーマンス低下への影響）という点が、薬剤間の特徴を決定付けるポイントになるだろう。

| 販売<br>開始年 | 先発品商品名<br>(一般名)        | 特徴<br>(インタビューフォームより一部抜粋)                                                                                                                                            |
|-----------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1998年     | ジルテック<br>(セチリジン塩酸塩)    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・速く、強く、長く、選択的なヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗作用を示す</li> <li>・アレルギー反応の遅発相における好酸球遊走を臨床用量で抑制する</li> </ul>                             |
| 1996年     | エバステル<br>(エバスチン)       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・高濃度でヒスタミン遊離抑制作用が認められている</li> <li>・作用が持続的</li> </ul>                                                                         |
| 2000年     | アレグラ<br>(フェキソフェナジン塩酸塩) | <ul style="list-style-type: none"> <li>・脳へ移行しにくく、中枢抑制作用が弱い</li> <li>・ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗作用だけでなく、各種ケミカルメディエーター遊離抑制作用、炎症性サイトカイン遊離抑制作用、好酸球遊走抑制作用などを示す</li> </ul> |
| 2002年     | クラリチン<br>(ロラタジン)       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・日常活動への影響は少ない</li> <li>・H<sub>1</sub> 受容体拮抗作用の他、ヒスタミン遊離抑制作用、ロイコトリエン C<sub>4</sub> 遊離抑制作用等を有する</li> </ul>                     |
| 2010年     | ザイザル<br>(レボセチリジン塩酸塩)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・セチリジンの半量で同様の臨床効果</li> <li>・セチリジンの R-エナンチオマー</li> <li>・投与早期より抗ヒスタミン作用を発揮し、24 時間安定した効果が持続</li> </ul>                          |
| 2016年     | ピラノア<br>(ピラスチン)        | <ul style="list-style-type: none"> <li>・脳内移行のほとんどない非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬</li> <li>・1日1回の投与で効果が持続（ただし空腹時投与）</li> </ul>                                                     |
| 2016年     | デザレックス<br>(デスロラタジン)    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・非鎮静性で長時間作用型の第二世代抗ヒスタミン薬</li> <li>・1日1回投与で食事に関係なく服用できる</li> </ul>                                                            |
| 2017年     | ルパフィン<br>(ルパタジンフマル酸塩)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・抗ヒスタミン作用と抗血小板活性化因子 (PAF) 作用を有する新しい治療薬</li> </ul>                                                                            |

表1 我が国で使用されている主な抗ヒスタミン薬の発売年とその特徴

とはいえ、薬理学的作用機序や薬物動態学的な情報だけでは、こうしたポイントの差異を論じることがなかなか難しい。異論もあるかもしれないが、例えばアレグラ（一般名フェキソフェナジン塩酸塩）とクラリチン（ロラタジン）の違いは一体何か。1日の投与回数が異なるという違いは確かにあるが、薬理学的作用機序の違いから、臨床的な有効性や安全性の差異を論じることができるだろうか。あるいは、ザイザル（レボセチリジン塩酸塩）とジルテック（セチリジン塩酸塩）はどうだろうか。「ザイザルはセチリジンのエナンチオマーだというのが、だから何なのだ」と、突っ込みたくなる。

ルパフィン（ルパタジンフマル酸塩）については、抗ヒスタミン作用と抗血小板活性化因子 (PAF) 作用の2つの作用を有する新しい治療薬とうたわれているが、既存の薬剤よりも優れた効果があると本当に言えるのだろうか。一般に「新しい薬剤」と聞くと、何とも優れた薬剤のように思えるが、ルパタジンは2001年7月にスペインで承認されて以降、世界80カ国以上で承認されている薬剤である。海外で既に10年以上前に発売されている薬が、たまたま最近日本で発売されたにすぎない。

## ピラスチンは抗ヒスタミン薬の理想形？

鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会「アレルギー診療ガイドライン 一 通年性鼻炎と花粉症— 2016 年版（改訂第 8 版）」<sup>1)</sup> では、理想の抗ヒスタミン薬とし

て、(1) 速効性があり効果が持続する、(2) 副作用(眠気、作業効率の低下など)が少ない、(3) 長期投与ができる(安全性)、投与回数が1日1~2回でアドヒアランスがよい——といった特徴が挙げられている。

こうした中で、ビラスチンのインタビューフォームには(1)~(3)を全て満たす薬剤との記載があり、まさに抗ヒスタミン薬の理想形ともいえる印象を受ける。日本での研究ではないが、アレルギー性鼻炎および蕁麻疹に対する最適な第2世代抗ヒスタミン薬の選択について、アジア諸国の皮膚科、耳鼻咽喉科の医師10人を対象に実施されたアンケート調査<sup>2)</sup>でも、ビラスチンは高く評価されている。

では、実際のところ、その臨床的な有効性、安全性はどれほどのものなのだろうか。ビラスチンの有効性・安全性について検討した主なランダム化比較試験としては、【論文1】~【論文3】が報告されている。

【論文1】 Okubo K, et al.Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with perennial allergic rhinitis: A multicenter,randomized,double-blind, placebo-controlled,parallel-group phase III study.Allergol Int.2017;66:97-105. PMID : 27421817

【論文2】 Bachert C,et al.Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients.Allergy.2009;64:158-65. PMID : 19132976

【論文3】 Kuna P,et al.Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized,double-blind,parallel-group study.Clin Exp Allergy.2009;39:1338-47.PMID : 19438584

いずれもプラセボとビラスチンのほか、既存の抗ヒスタミン薬の3群で有効性、安全性を比較した二重盲検ランダム化比較試験である。プラセボに比べてアレルギー性鼻炎の総症状スコアの改善が見られるのは当たり前であるが、既存の抗ヒスタミン薬と比べた場合はどうだったのか、表2にこれらの試験結果の概要をまとめる。

|        | 対象患者              | 比較薬剤           | 有効性               | 安全性                           | PMID              |
|--------|-------------------|----------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|
| アレグラ   | 通年性アレルギー性鼻炎患者765人 | フェキソフェナジン120mg | 総症状スコア平均差はほぼ同等    | 傾眠はピラスチン0.8%<br>フェキソフェナジン0.4% | 【論文1】<br>27421817 |
| デザレックス | 季節性アレルギー性鼻炎721人   | デスロラタジン5mg     | 総症状スコアの曲線下面積はほぼ同等 | 緊急処置が必要な有害事象の発生率はほぼ同等         | 【論文2】<br>19132976 |
| ジルテック  | 季節性アレルギー性鼻炎683人   | セチリジン10mg      | 総症状スコアの曲線下面積はほぼ同等 | 傾眠はピラスチンで1.8%<br>セチリジンで7.5%   | 【論文3】<br>19438584 |

表2 既存の抗ヒスタミン薬と比較したピラスチンの有効性・安全性（プラセボ対照3群比較二重盲検ランダム化比較試験データより作成） ← **ビラノア**

セチリジンとの比較において、ピラスチンの鎮静作用は確かに弱いかもしれない。健常ボランティアを対象とした研究においても、ピラスチンは眠気を引き起こすことなく、また複雑な作業のパフォーマンスも低下させないことが報告されている。<sup>3)</sup>

とはいえ、一般的に非鎮静性にカテゴライズされる抗ヒスタミン薬（ロラタジン、フェキソフェナジンなど）と比べて、ピラスチンがより優れているかと問われれば、その差はあってもごくわずかでしかないという答えが妥当であろう。

1日1回投与でよいピラスチンは、服薬アドヒアランスの面でアドバンテージがある。ただし、食事の影響を受けるため空腹時に服用する必要があり、患者によってはむしろ服薬アドヒアランス低下を招く一因になるかもしれない。

## 論文情報を生かす薬剤師の視点

アレルギー性鼻炎の治療において、その有効性に優れているのは鼻噴霧用ステロイドである<sup>4~6)</sup>。また、同薬に抗ヒスタミン薬を上乗せしても、症状改善効果の増強は示されていない。<sup>7)</sup>

最初から鼻噴霧用ステロイドを使うのであれば、非鎮静性の抗ヒスタミン薬はどれを選んでもその有効性・安全性は大差ないといえる（むしろ鼻噴霧用ステロイド単独で十分かもしれない）。後は後発医薬品が発売されているか否か、つまりコストの問題や、用法に違いを見いだせる程度であろう。

最後に1つ、薬剤の分類において参考となる面白い定理を紹介したい。

その名も「醜いアヒルの子定理 (the theorem of the ugly duckling)」である。“醜いアヒルの子”とは、ハンス・クリスチャン・アンデルセンの童話に由来しているものだが、この定理は「2つの物件の区別がつくような、しかし、有限個の述語が与えられたとき、その2つの物件の共有する述語の数は、その2つの物件の選び方によらず一定である」と定式化されている。<sup>8,9)</sup>

ということか。

例えば、醜いアヒルの子を含む  $n$  匹のアヒルがいるとする。このとき、醜いアヒルの子と普通のアヒルの子の類似性は、任意の2匹の普通のアヒルの子の間の類似性と同じになることが数学的に証明されている。つまり、醜いアヒルの子と普通のアヒルの子は、普通のアヒルの子同士と同程度に類似しており、醜いアヒルの子も普通のアヒルの子も、それほど大きな相違がある2者ではない、ということになる。

「醜いアヒルの子は普通のアヒルの子とは違う」と感じるのは、両者に共通する「鳥類」という特徴には全く関心を向けず、「体色・体型」という点にのみ関心を向けて、差異があるように認識しているからなのだ。数学的、論理的観点からすれば、あらゆる二物は、同じ度合いの類似性を持っており、これはまた関心がない二物は同じであるということと同義である。そして、しばしば関心のないところにこそ重要なものがあったりする。

では、抗ヒスタミン薬に「醜いアヒルの子定理」を適用すると、どうなるだろうか。

例えば、ビラスチンの特徴と、デスロラタジンの特徴の類似性は、ルパタジンの特徴とデスロラタジンの特徴の類似性と同程度ということになろう。従って、ビラスチンもルパタジンもそれほど大きな違いはないと言える。薬剤の使い分けにおいて、醜いアヒルの子定理を適用すると、「どれもこれも大差なし」という結論に至る。

この定理は、認識対象から、ある特徴を選び出すだけでは、対象を複数のクラスに分けることは不可能であることを鮮やかに示している。薬理学的作用の特徴や、薬物動態学的特徴のみによる薬剤のクラス分けは厳密には不可能である。分類とは常に恣意性をまといっており、それはまた、ある種の思想と言って差し支えない。

とはいっても、鎮静性の抗ヒスタミン薬と、非鎮静性の抗ヒスタミン薬は傾眠の発生頻度が違うなど、実際は差異を感じることも多々あるわけで、臨床現場においては、「どれでも同じ」と結論することに違和感を抱くかもしれない。

では、非鎮静性と言われる抗ヒスタミン薬の使い分けに絞って考えてみるとどうだろうか。

今回紹介したエビデンスも踏まえれば、醜いアヒルの子定理が示しているように、どれを使っても大差ないと考えても良いように思う。「どれでもいい」と言うとは何となく投げやりな感じだが、「どれでもいい」というのは臨床判断において、割と大事な要素である。「どれでもいい」からこそ、「抗ヒスタミン薬の理想形」などという言説に惑わされることなく、患者のライフスタイルやコスト面など、患者の思いを否定しない薬剤選択が可能だからだ。

#### 【参考文献】

- 1) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会編「鼻アレルギー診療ガイドライン-通年性鼻炎と花粉症- 2016年版」
- 2) Clin Mol Allergy.2017;15:19. PMID:29118675
- 3) Aerosp Med Hum Perform.2016;87:622-7. PMID:27503042
- 4) BMJ.1998;317:1624-9. PMID:9848901
- 5) Ann Allergy Asthma Immunol.2002;89:479-84 PMID:12452206
- 6) Am J Respir Med.2003;2:55-65. PMID:14720022
- 7) Ann Allergy Asthma Immunol.2008;100:264-71. PMID:18426147
- 8) 渡辺 慧「認識とパタン」（岩波新書、1978）
- 9) 醜いアヒルの子の定理の妥当性については賛否あるが、興味のある方は以下のサイトを参考にするとよい。  
小野山敬一.類似性と「みにくいアヒルの子の定理」