健康成人における抗ヒスタミン薬の中枢抑制作用に関する研究 —オロパタジン・フマル酸ケトチフェン・フェキソフェナジンの比較—

脇 坂 真 美^{*1,*2} 宋 一 大^{*3,*4} 田ヶ谷 浩 邦^{*5}
 藤 田 朋 恵^{*4,*6} 前 田 実 花^{*4} 野 村 今 日 子^{*4}
 小 林 真 美^{*4} 山 本 明 子^{*4} 坂 本 泰 理^{*1,*3}
 田 中 理 英 子^{*1} 熊 谷 雄 治^{*1,*4}

Studies on Central Depressant Actions of Antihistamines in Healthy Adults —Comparison of Olopatadine, Ketotifen Fumarate and Fexofenadine—

Mami WAKISAKA^{*1,*2}, Ildae SONG^{*3,*4}, Hirokuni TAGAYA^{*5}, Tomoe FUJITA^{*4,*6}, Mika MAEDA^{*4}, Kyoko NOMURA^{*4}, Mami KOBAYASHI^{*4}, Akiko YAMAMOTO^{*4}, Yasutoshi SAKAMOTO^{*1,*3}, Rieko TANAKA^{*1} and Yuji KUMAGAI^{*1,*4}

^{*1} Kitasato University School of Medicine, Kitasato Clinical Research Center, Japan

^{*2} PAREXEL International Corp., Japan

^{*3} Kitasato University Graduate School of Medical Sciences, Japan

^{*4} Kitasato University Hospital Clinical Trial Center, Japan

^{*5} Department of Health Science, School of Allied Health Sciences Kitasato University, Japan

^{*6} Department of Pharmacology, Kitasato University School of Medicine, Japan

The aim of the present trial was to compare the sedative effects of second generation antihistamines in healthy adult male volunteers. This randomized, double-blind, cross-over clinical trial compared the effects of single doses of olopatadine 5 mg, ketotifen fumarate 1.38 mg, fexofenadine 60 mg, and placebo on psychomotor function in 15 healthy male subjects who gave written informed consent for participation in the study. For each sedative, sleep latency time was measured using the multiple sleep latency test (MSLT); and psychomotor function was measured by thresholds of critical flicker fusion (CFF), the digit symbol substitution test (DSST), and a Straight line Analog Rating Scale (LARS). Measurements were performed before and 2, 5, and 8h after drug administration. The differences between the drugs and placebo were analyzed by repeated analysis of variance (ANOVA) and paired t-tests as appropriate. Intergroup differences in baseline values of all parameters were not significant. Ketotifen induced the shortest sleep latency at 2h ($p=0.03$ vs. fexofenadine, $p=0.03$ vs. olopatadine) and 5h ($p=0.04$ vs. fexofenadine) after administration. Ketotifen also showed the most prolonged recognition (CFF down) at 2h ($p<0.001$ vs. fexofenadine, $p=0.03$ vs. olopatadine) and 8h ($p=0.01$ vs. fexofenadine). Olopatadine showed a more prolonged recognition than fexofenadine at 2h ($p=0.03$). Ketotifen induced the greatest decline in concentration and cognitive function at 8h ($p=0.03$) according to DSST. The drugs affected objective psychomotor function without causing subjective symptoms as shown by no significant differences in LARS score. The study indicates that the extent of impaired performance, an important adverse drug reaction, may differ even among second generation antihistamines.

Key words: impaired performance, antihistamines, psychomotor function, randomized cross-over trial

Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2015; 46(5): 243-248

緒 論

抗ヒスタミン薬はアレルギー疾患の治療薬として広く使用されているが、鎮静性の副作用を引き起こすことが知られている。抗ヒスタミン薬による中枢抑制作用は、薬剤が脳内に移行し H_1 受容体に結合することで発現すると考え

られており、一般に第2世代の抗ヒスタミン薬は脳内移行が少ないため眠気などの中枢抑制作用が少ないと考えられている。しかし、薬物により脳内移行の程度が異なるため、同じ第2世代であっても、中枢抑制作用の強さは異なり、それらの程度は薬剤によってさまざまである。この違いは、脳内 H_1 受容体のサブタイプによるものと考えられていた

^{*1} 北里大学医学部附属臨床研究センター ^{*2} (現) パレクセル・インターナショナル株式会社臨床開発部 ^{*3} 北里大学大学院医療系研究科 ^{*4} 北里大学病院臨床試験センター ^{*5} 北里大学医療衛生学部健康科学科精神保健学 ^{*6} 北里大学医学部薬理学

著者連絡先：熊谷雄治 北里大学医学部附属臨床研究センター 〒252-0374 相模原市南区北里 1-15-1

E-mail: kuma-guy@za2.so-net.ne.jp

投稿受付 2015 年 5 月 20 日, 第2稿受付 2015 年 7 月 14 日, 掲載決定 2015 年 7 月 17 日

ISSN 0388-1601 Copyright: ©2015 the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics (JSCPT)

Table 1 選択基準・除外基準

選択基準
1) 本試験への参加を志願する文書同意能力のある者 2) 同意取得時の年齢が20歳以上40歳未満の男性 3) 体重が50 kg以上100 kg未満でかつ、BMIが18 kg/m ² 以上27 kg/m ² 未満の者 4) 診察、理学検査および臨床検査等から試験担当医師が健康上問題ないと判断した者
除外基準
1) オロパタジン、フマル酸ケトチフェン、フェキソフェナジンに対し過敏症の既往歴のある者 2) 治療を必要とする腎疾患・肝疾患を有する者 3) てんかんまたはその既往歴のある者 4) 心電図のQTcF間隔が460 msec以上の者 5) 医薬品、またはセントジョーンズワートを含む健康食品を試験薬の投与前14日間以内に服用した者 6) グレープフルーツを含む飲食物を試験薬の投与前7日間以内に飲用した者 7) 過去3カ月以内に他の治験および臨床試験に参加した者 8) 過去1カ月以内に200 mL以上、過去3カ月以内に400 mL以上の献血をした者 9) 梅毒血清反応、HIV抗原・抗体、HBs抗原、HCV抗体が陽性である者 10) 睡眠/覚醒サイクルが不規則である者 11) 睡眠時無呼吸の疑いのある者 12) スクリーニング時における脳波所見が、MSLT検査に適さない者 13) 薬物乱用者または尿中薬物検査において陽性反応が認められた者、アルコール依存が疑われる者 14) その他、試験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した者

が、現在では薬剤の脳内移行の程度によるものと考えられ、先行研究¹⁾においても脳内移行と眠気に関連関係があることが報告されている。抗ヒスタミン薬の脳内移行は分子量、脂溶性などの物理化学的性質と、血液脳関門に存在する薬剤トランスポーター等によって規定されている²⁾。一般に分子量が小さく、脂溶性であるものの移行性が高く、P糖タンパク質などのくみ出しトランスポーターの基質である薬剤は移行性が低い。第2世代の抗ヒスタミン薬はその物理化学的性質に加え、くみ出しトランスポーターの基質であるものが多く、このことが第1世代と第2世代の抗ヒスタミン薬の中樞抑制作用の相違に関与しているとされている³⁾。つまり、第1世代の抗ヒスタミン薬は第2世代のものより脳内移行が大きく、鎮静作用が強く発現する。たとえば、 α -クロルフェニラミン2 mgの投与により、ウイスキーシングル3杯分(約90 mL)と同等の中樞抑制作用があるとされており、米国の多くの州では抗ヒスタミン薬服用時の自動車の運転を禁止している⁴⁾。一方で、第2世代の抗ヒスタミン薬は中樞抑制作用は少ないものの、自覚さ

れない精神運動機能の低下、「インペアード・パフォーマンス」をきたすものがあることが知られている。インペアード・パフォーマンスは患者の自覚がないことが問題であり、作業効率の低下や事故の可能性の増大など、重大な結果をもたらす可能性があるため、治療を行ううえで問題となっている^{5,6)}。しかし、同じ第2世代に属する抗ヒスタミン薬であっても、このインペアード・パフォーマンスの程度にはかなり違いがあると考えられている。今回用いるオロパタジン、フマル酸ケトチフェン、フェキソフェナジンは一般診療において、科を問わずよく処方されている薬剤である。これらは、スイッチOTCとして広く使用されている薬剤である。今回この3つの薬剤によるインペアード・パフォーマンスに相違があるかを検討するために、朝1回投与後の精神運動機能測定を行い比較検討した。

方 法

1. 対 象

本研究参加前に、文書による同意を得られた健康成人男子志願者16名を対象とした。すべての被験者は研究担当医師によるスクリーニング検査にて選択基準・除外基準に基づき適格性を判断された(Table 1)。対象症例数の設定は、先行研究^{7,8)}によるとPrimary Endpointである反復睡眠潜時検査(MSLT)の健康成人の平均睡眠潜時は11.5±5分、正常値カットオフは8分未満とされていることから、それを基にPowerを0.8、Alphaを0.5とし算出した。なお、対象症例数の計算はPASS (NCSS, LLC)を用いて行った。

2. 研究デザイン

本研究は、ランダム化プラセボ対照二重盲検4wayクロスオーバー試験とし、被験者は1群4名4群に割り付けられ、計4回の試験日に、オロパタジン5 mg、フマル酸ケトチフェン1.38 mg(ケトチフェンとして1 mg)、フェキソフェナジン60 mgおよびプラセボのいずれかを単回投与された(Figure 1)。被験者は試験薬の服用10時間以上前となる試験薬の投与前日から北里大学東病院に入院し、試験薬剤投与日のスケジュールがすべて終了した後に退院した。

入院は全4期、各1泊2日で、I期からIV期まで順にオロパタジン5 mg、フマル酸ケトチフェン1.38 mg、フェキソフェナジン60 mg、プラセボいずれかの投与を行った。各試験薬はブラインド用カプセルに充填し、プラセボには乳糖を充填した同じカプセルを用いた。投与にあたっては朝空腹時に水150 mLで服用した。各期のウォッシュアウト期間は1週間以上とした。試験期間中に他の薬剤や薬物動態に影響する食品等を摂取した被験者はいなかった。

3. 眠気・精神運動機能の評価

日中の眠気の評価にはMSLT⁹⁾を用いた。MSLTは被験

Figure 1 被験者登録チャート

者に脳波測定用電極を装着し、部屋を暗くした状態で就床させ、20分間脳波を記録し、就床から入眠までの時間を測定した。MSLTは、定量的な評価のために、I期入院日および各期薬剤投与2時間後、5時間後、8時間後に行った。

精神運動機能の評価には臨界フリッカー融合（CFF）、Digit Symbol Substitution 試験（DSST）を用いた。CFFは高速度で点滅している光源が光り続ける、あるいは光り続けている光源が点滅しはじめると感じられる周波数を求めるものであり、中枢神経系（CNS）の統合機能を反映するものである。具体的には一辺1cmの黒い正方形領域内に配置された4個の発光ダイオードの点滅を1m離れたところから凝視し、融像からフリッカー（点滅）およびフリッカーから融像となる周波数閾値（Hz）を、各々4回測定した。DSSTは注意能力・認知機能を反映するものである。9個の異なる図形（シンボル）と1～9の数字が対となって示されており、その下に不規則に並んだシンボルがどの数字にあたるかを書き込んでいくことにより測定するものである。これを90秒間行い、正しく回答できた数字の個数を測定する。

精神運動機能評価項目はスクリーニング時、各期薬剤投

与2時間後、5時間後、8時間後に行った。これらに加えて、自覚的鎮静感を測定するために、不安、抑うつ、鎮静に関する直線アナログ評価尺度（LARS：Straight line Analog Rating Scale）をスクリーニング時、投与前日、投与1時間前、投与2時間後、5時間後、8時間後に行った。また、主観的な眠気評価としてスクリーニング時にスタンフォード眠気尺度（SSS）の測定を行った。なお、スクリーニングを受けたボランティアには、スクリーニング時にCFF、DSST、LARSに対する説明を行い、理解力不足によるデータの偏りを防ぐために、各テストを試験的に実施し、被験者の理解力評価を併せて行った。

4. 倫理的配慮

本試験は、北里大学医学部・病院倫理委員会の承認（C倫11-720）を受けた後に、ヘルシンキ宣言（2013年、ブラジル改訂）に基づく倫理の原則および臨床研究に関する倫理指針（2008年7月31日、厚生労働省）に従い、本試験実施計画書を遵守して実施した。症例報告書の作成、被験者のデータの取り扱い等については、スクリーニングのみの被験者を含め、被験者氏名やイニシャルは使用せず、被験

Table 2 健康成人における各薬剤投与後の睡眠潜時 (MSLT)

	2 hours after administration	5 hours after administration	8 hours after administration
Olopatadine	58 ± 27	6 ± 65	-2 ± 54
Ketotifen	-66 ± 35	-136 ± 70	-44 ± 126
Fexofenadine	62 ± 45	-17 ± 60	22 ± 31
<i>P</i> value (by ANOVA)	**	0.05	0.78

Value given as mean ± standard error (Sec).

The data were analyzed by repeated-measure ANOVA and paired t-test where appropriate (adjusted p-value by Bonferroni's method). **p<0.01

Table 3 健康成人における各薬剤投与後の上向き臨界フリッカー融合 (CFF) 閾値

	Baseline	2 hours after administration	5 hours after administration	8 hours after administration
Olopatadine	0.66 ± 0.66	0.23 ± 0.33	-0.03 ± 0.33	-0.23 ± 0.36
Ketotifen	0.35 ± 0.53	-0.66 ± 0.42	-0.57 ± 0.34	-0.7 ± 0.35
Fexofenadine	0.58 ± 0.46	0.11 ± 0.29	0.13 ± 0.26	-0.09 ± 0.34
<i>P</i> value (by ANOVA)	0.81	0.10	0.20	0.40

Value given as mean ± standard error (Hz).

The data were analyzed by repeated-measure ANOVA.

者識別コードを用いプライバシーの保護に配慮した。

5. 統計解析

5.1. 解析対象

参加者 16 名のうち 1 名は、試験開始直前の体調不良により不参加となったため、全試験薬の投与を受けたすべての被験者 (15 名) を解析対象とした。

5.2. 解析方法

各測定値につき、記述統計量を用いて要約した。代表値としては平均値を用い、標準誤差を付記した。薬剤間の相違については、プラセボに対する各薬剤の差を測定時ごとに反復測定分散分析を行った。その後、有意差が認められた項目については、paired t-test を用いて多重比較を行った。なお、多重性の補正は Bonferroni 法を用いて行った。すべての解析は、JMP11 (SAS Institute Inc.) および R version 3.1.1 を用いて行った。

結 果

1. 薬剤投与後の各評価指標の変化

すべての評価指標において薬剤投与前のベースライン値は 3 薬剤とも有意差は認められなかった。MSLT については測定実施上の制限のために、スクリーニング時の値をベースラインとして用いたため、各群のベースライン値は共通であった。MSLT では、投与 2 時間後においてケトチフェンはフェキソフェナジンおよびオロパタジンに比べ、有意な睡眠潜時の短縮を認めた ($p=0.03$, $p=0.03$)。投与

5 時間後においてもケトチフェンはフェキソフェナジンに比べ有意な睡眠潜時の短縮を認めた ($p=0.04$) (Table 2)。

CFF については光源の点滅周波数を低下させて行った場合の閾値が投与 2 時間後においてケトチフェンはフェキソフェナジンおよびオロパタジンに比べ、有意な低下を認めた ($p=0.03$, $p<0.0001$)。また、フェキソフェナジンに比べオロパタジンにおいても有意な低下を認めた ($p=0.03$)。投与 8 時間後においてもケトチフェンはフェキソフェナジンに比べ有意な低下を認めた ($p=0.01$)。光源の点滅周波数を上昇させて行った場合の閾値においては、各薬剤間において有意な差は認められなかった (Table 3, 4)。

2. 薬剤投与後の自覚鎮静感

DSST については、投与 8 時間後において、ケトチフェンはフェキソフェナジンに比べ有意な精神運動機能の低下を認めた ($p=0.01$) (Table 5)。

LARS についてはいずれの薬剤においても有意な差は認められなかった (Table 6)。

3. 有害反応

いずれの薬剤についても臨床問題となる有害反応はみられなかった。

考 察

本研究では、MSLT および CFF において、ケトチフェンではオロパタジンおよびフェキソフェナジンに比べて投与

Table 4 健康成人における各薬剤投与後の下向き臨界フリッカー融合 (CFF) 閾値

	Baseline	2 hours after administration	5 hours after administration	8 hours after administration
Olopatadine	0.59 ± 0.38	-0.53 ± 0.35	-0.58 ± 0.31	-0.62 ± 0.23
Ketotifen	0.57 ± 0.39	-1.85 ± 0.45	-1.25 ± 0.49	-1.47 ± 0.40
Fexofenadine	1.03 ± 0.51	0.76 ± 0.37	-1.54 ± 1.67	-0.05 ± 0.29
<i>P</i> value (by ANOVA)	0.44	<0.0001	0.80	0.002

Value given as mean ± standard error (Hz).

The data were analyzed by repeated-measure ANOVA and paired t-test where appropriate (adjusted p-value by Bonferroni's method).

**p<0.01

Table 5 健康成人における各薬剤投与後の精神運動機能検査 (DSST) 正解数

	Baseline	2 hours after administration	5 hours after administration	8 hours after administration
Olopatadine	-0.8 ± 5.3	1.33 ± 1.33	-1.0 ± 1.75	0.93 ± 0.95
Ketotifen	-1.06 ± 1.26	-1.07 ± 1.42	-1.4 ± 1.22	-2.0 ± 1.03
Fexofenadine	-1.2 ± 1.63	1.07 ± 1.11	-0.6 ± 1.0	1.4 ± 0.81
<i>P</i> value (by ANOVA)	0.97	0.17	0.87	0.01

Value given as mean ± standard error.

The data were analyzed by repeated-measure ANOVA and paired t-test where appropriate (adjusted p-value by Bonferroni's method).

**p<0.01

Table 6 健康成人における各薬剤投与後の直線アナログ評価尺度 (LARS)

	Baseline	2 hours after administration	5 hours after administration	8 hours after administration
Olopatadine	-1.23 ± 2.86	0.17 ± 1.12	-0.1 ± 1.05	0.37 ± 0.47
Ketotifen	1.37 ± 0.99	2.27 ± 3.28	0.67 ± 3.07	2.0 ± 2.86
Fexofenadine	-2.8 ± 2.79	0 ± 1.41	1.43 ± 0.94	-0.3 ± 0.70
<i>P</i> value (by ANOVA)	0.25	0.71	0.86	0.64

Value given as mean ± standard error (mm).

The data were analyzed by repeated-measure ANOVA.

後有意な精神運動機能の低下が認められた。これは、本研究で用いた薬剤の脳内移行の程度はケトチフェン、オロパタジン、フェキソフェナジンの順に高いことが報告されており^{10,11)}、脳内移行の程度が高いケトチフェンにおいて、その影響から判断能力の低下がみられたものと考えられた。本研究において、フェキソフェナジンでは、他剤に比べ各測定項目に有意な精神運動機能の低下は認められなかった。これは、これまで報告されているとおり、フェキソフェナジンは、P糖タンパク質の基質であり、脳内移行率が低く¹²⁻¹⁴⁾、中枢抑制作用が少ないためであると考えられた。そのことから、薬剤の脳内移行の程度が精神運動機能低下への大きな要因であると考えられた。一方、オロパタジンはCFFにおいて、投与2時間後にフェキソフェナジンに比べ有意な判断能力の低下を認めた。オロパタジンとフェキソフェナジン投与後の眠気評価を行った先行研

究では、オロパタジンはフェキソフェナジンと比較して脳内移行率が高く、フェキソフェナジンに比べオロパタジンのほうが有意に眠気を誘発する報告¹⁵⁾もあり、本研究においても、わずかながら同様の傾向が見られた。本研究ではあらかじめ個体間変化が大きいことが予測されていたため、各被験者が3薬剤およびプラセボの4処置を受けるクロスオーバーデザインを用いて、検出力の向上を試みたが、薬理反応の個体差変化に対し、検討した症例数の不足により、正確な変化を捉えることができなかった可能性も考えられた。しかし、オロパタジンおよびフェキソフェナジン投与後の精神運動機能に大きな変化がない一方で、脳内移行が大きいケトチフェンについては精神運動機能の変化が認められており、ある程度の検出力があったものとも考えられた。また、本研究はクロスオーバーデザインであるため、薬剤の持ち越し効果による影響も考えられるが、フェ

キソフェナジン, オロパタジン, ケトチフェンの除去半減期はそれぞれ約 14 時間, 約 9 時間, 約 7 時間であり, ウォッシュアウト期間を 1 週間以上とすることで, それぞれ約 12 半減期分, 約 18 半減期分, 約 25 半減期分にあたり, 持ち越し効果はほとんどなく, データへの影響はないと考えられた。

自覚鎮静感の評価では, 薬剤間変化に有意な差が見られず, 自覚症状がなかったにもかかわらずケトチフェンにおいては, MSLT および CFF において精神運動機能の低下がみられていた。このことから, 鎮静作用の自覚がなくとも, 客観的評価による睡眠潜時や中枢神経系の統合機能への影響があり, 薬剤によっては, その影響の程度が異なると考えられた。そのことから, 同じ第 2 世代の抗ヒスタミン薬であってもインペアード・パフォーマンスの出方に相違があることが示唆された。インペアード・パフォーマンスは生活に及ぼす危険性や不都合が大きいにもかかわらず^{5,6)}, その症状に対し自覚がないことが大きな問題点である。そのため, インペアード・パフォーマンスは重要な薬物有害反応であり, 薬剤ごとに評価されるべきである。しかし, その評価は自覚症状による主観的評価では困難であるため, 本研究で行ったような客観的指標によるインペアード・パフォーマンスの評価が有用であると考えられた。

結 論

本研究結果では, ケトチフェンは自覚的な眠気は見られなかったものの, MSLT による睡眠潜時は他剤に比べ投与 2 時間, 5 時間で大きく短縮しており, とくに日中の眠気に関してリスクがありうるものと思われた。また, ケトチフェンおよびオロパタジンにおいても, 自覚症状がないにもかかわらず, 統合的な中枢機能を反映する CFF についても反応低下がみられたことから, 自覚されていないインペアード・パフォーマンスの存在が示唆された。

Conflict of Interest

熊谷雄治は, サノフィ株式会社の依頼より, 講演を行った。他の著者は開示すべき利益相反関係はない。

謝辞

本試験の実施にご協力いただいた北里大学東病院臨床試験センターの皆様へ感謝申し上げます。またご参加いただいた被験者の皆様にも感謝いたします。

文 献

- 1) Yanai K, Okamura N, Tagawa M, Itoh M, Watanabe T. New findings in pharmacological effects induced by antihistamines: from PET studies to knock-out mice. *Clin Exp Allergy*. 1999; **29** Suppl 3: 29-36; discussion 7-8.
- 2) 大槻純男, 堀里子, 寺崎哲也. 血液脳関門の薬物透過と排出の分子機構: 中枢支援防御システム. *日本薬理学雑誌*. 2003; **122**(1): 55-64.
- 3) Obradovic T, Dobson GG, Shingaki T, Kungu T, Hidalgo JJ. Assessment of the first and second generation antihistamines brain penetration and role of P-glycoprotein. *Pharm Res*. 2007; **24**(2): 318-27.
- 4) 熊谷雄治, Hindmarch I. 【痒みの対策とインペアード・パフォーマンス】インペアード・パフォーマンス 薬による二日酔い, 臨床免疫・アレルギー科. 2008; **50**(1): 52-8.
- 5) Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; **120**(2): 381-7.
- 6) Betts T, Markman D, Debenham S, Mortiboy D, McKevitt T. Effects of two antihistamine drugs on actual driving performance. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984; **288**(6413): 281-2.
- 7) Arand D, Bonnet M, Hurwitz T, Mitler M, Rosa R, Sangal RB. The clinical use of the MSLT and MWT. *Sleep*. 2005; **28**(1): 123-44.
- 8) Littner MR, Kushida C, Wise M, Davila DG, Morgenthaler T, Lee-Chiong T, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep*. 2005; **28**(1): 113-21.
- 9) Thorpy MJ. The clinical use of the Multiple Sleep Latency Test. The Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. *Sleep*. 1992; **15**(3): 268-76.
- 10) Yanai K, Tashiro M. The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: an insight from human positron emission tomography studies. *Pharmacol Ther*. 2007; **113**(1): 1-15.
- 11) Hindmarch I, Shamsi Z. Antihistamines: models to assess sedative properties, assessment of sedation, safety and other side-effects. *Clin Exp Allergy*. 1999; **29** Suppl 3: 133-42.
- 12) Tashiro M, Sakurada Y, Iwabuchi K, Mochizuki H, Kato M, Aoki M, et al. Central effects of fexofenadine and cetirizine: measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H₁-receptor occupancy using 11C-doxepin positron emission tomography. *J Clin Pharmacol*. 2004; **44**(8): 890-900.
- 13) Ridout F, Hindmarch I. The effects of acute doses of fexofenadine, promethazine, and placebo on cognitive and psychomotor function in healthy Japanese volunteers. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; **90**(4): 404-10.
- 14) Boyle J, Eriksson M, Stanley N, Fujita T, Kumagai Y. Allergy medication in Japanese volunteers: treatment effect of single doses on nocturnal sleep architecture and next day residual effects. *Curr Med Res Opin*. 2006; **22**(7): 1343-51.
- 15) 森脇真一, 幾井宣行, 遠藤由紀子, 大津詩子, 落合宏司, 清原忠彦ほか. 慢性蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の有用性および QOL 改善効果の検討 塩酸フェキソフェナジン, 塩酸オロパタジンの比較試験を試みて. *PROGRESS IN MEDICINE*. 2008; **28**(7): 1789-93.