

アレルギー性疾患治療剤
メキタジン小児用シロップ

ニポラジン®小児用シロップ0.03%

NIPOLAZIN® Syrup 0.03% for pediatric

貯法：室温保存
有効期間：3年承認番号 22000AMX00674
販売開始 1997年6月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 1 本剤の成分、フェノチアジン系化合物及びその類似化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2 閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
- 3 下部尿路に閉塞性疾患のある患者[抗コリン作用により排尿困難等を起こすことがある。]

3. 組成・性状

3.1 組成

| 販売名 | 有効成分 | 添加剤 |
|-------------------|--------------------|--|
| ニポラジン小児用シロップ0.03% | 1mL中メキタジン(日局)0.3mg | D-ソルビトール、無水クエン酸、無水リン酸一水素ナトリウム、β-シクロデキストリン、無水エタノール、香料 |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | 色・剤形 | におい・味 | pH |
|-------------------|----------------|-------------|---------|
| ニポラジン小児用シロップ0.03% | 無色～微黄色の澄明な濃稠の液 | 芳香があり、味は甘い。 | 5.6～6.1 |

4. 効能又は効果

- 気管支喘息
- アレルギー性鼻炎
- じん麻疹
- 皮膚疾患に伴うそう痒(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)

6. 用法及び用量

〈気管支喘息〉

通常小児1回メキタジンとして0.12mg/kgを1日2回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

〈アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)〉

通常小児1回メキタジンとして0.06mg/kgを1日2回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

年齢別の標準投与量は、通常、下記の用量を1回量とする。

| 年齢 | 標準体重 | シロップ1回投与量 mL (メキタジンとして mg) | |
|-------------|---------------|-------------------------------|--------------------------|
| | | 気管支喘息 | アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒 |
| 1歳以上 2歳未満 | 8kg以上 12kg未満 | 4mL(1.2mg) | 2mL(0.6mg) |
| 2歳以上 4歳未満 | 12kg以上 17kg未満 | 6mL(1.8mg) | 3mL(0.9mg) |
| 4歳以上 7歳未満 | 17kg以上 25kg未満 | 8mL(2.4mg) | 4mL(1.2mg) |
| 7歳以上 11歳未満 | 25kg以上 40kg未満 | 12mL(3.6mg) | 6mL(1.8mg) |
| 11歳以上 16歳未満 | 40kg以上 | 20mL(6.0mg) | 10mL(3.0mg) |

8. 重要な基本的注意

- 1 本剤の投与により眠気を催すことがあるので、保護者に対し注意を与えること。また、高年齢の小児に対し本剤投与中には危険を伴う機械操作や遊戯などを行わないよう十分注意を与えること。
- 2 小児では一般に自覚症状を訴える能力が欠けるので、投与にあたっては保護者に対し患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに主治医に連絡する等適切な処置をするよう注意を与えること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 開放隅角緑内障の患者

抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。

9.2 腎機能障害患者

長期投与例で臨床検査値異常としてBUN上昇がみられることがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

低出生体重児及び新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---|-------------------------------|
| 中枢神経抑制剤(バルビツール酸誘導体、麻酔剤、麻薬性鎮痛剤、鎮静剤、精神安定剤等)フェノバルビタール等 | 眠気等があらわれることがあるので、減量するなど注意すること。 | 本剤の中枢神経抑制作用により、作用が増強されることがある。 |
| 抗コリン作用を有する薬剤(三環系抗うつ剤、MAO阻害剤等)イミプラミン塩酸塩、ブチルスコポラミン臭化物等 | 口渇、排尿困難等があらわれることがあるので、減量するなど注意すること。 | 本剤の抗コリン作用により、作用が増強されることがある。 |
| メキサレン | 光線過敏症を起こすおそれがある。 | これらの薬剤は光線感受性を高める作用を有する。 |
| アルコール | 眠気等があらわれることがあるので、アルコール含有清涼飲料水等の摂取に注意すること。 | 本剤の中枢神経抑制作用により、作用が増強されることがある。 |

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

血圧低下、呼吸困難、咽頭浮腫、蕁麻疹、嘔気等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

AST、ALT、ALP等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。また、劇症肝炎の報告がある。

11.1.3 血小板減少(頻度不明)

11.2 その他の副作用

| | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------|----------|---------------|-------------------------------|
| 過敏症 | | 発疹、光線過敏症 | |
| 肝臓 | | AST、ALTの上昇 | 黄疸 |
| 血液 | | 好中球減少 | 血小板減少 |
| 精神神経系 | 眠気 | 倦怠感 | ふらふら感、頭痛、めまい、興奮 |
| 消化器 | 下痢 | 嘔吐、口渇、食欲不振、胃痛 | 胃部不快感、便秘、腹痛 |
| 循環器 | | 心悸亢進 | 胸部苦悶感 |
| 泌尿器 | | | 排尿困難 |
| その他 | | 味覚異常 | 浮腫、視調節障害、顔面潮紅、咽頭痛、月経異常、口内しびれ感 |

注) 発現頻度は使用成績調査を含む。

13. 過量投与

13.1 症状

眠気、悪心、嘔吐、軽度の抗コリン作用性障害がみられる。

13.2 処置

必要に応じ補助呼吸又は人工呼吸、抗痙攣剤を投与する。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

本剤は甘みがあるので、誤飲を避けるため、保護者に対し保管及び取扱いについて十分注意を与えること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験(ラット)でメラニンに対する親和性が認められている。また、他のフェノチアジン系化合物の長期投与又は大量投与により角膜・水晶体の混濁、網膜・角膜の色素沈着が報告されているので注意すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

小児患者に0.12mg/kg (n=7)を食後1回経口投与した場合の薬動学的パラメーターは以下の通りであった¹⁾。

| C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | AUC _{0→24} (ng・hr/mL) | T _{1/2} (α) (hr) | T _{1/2} (β) (hr) |
|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 5.10±0.41 | 4.86±0.40 | 67.04±8.56 | 5.81±1.19 | 23.3±3.59 |

C_{max}、T_{max}は実測値、AUC_{0→24}は台形法、T_{1/2}(α)、(β)は2-コンパートメントモデルより算出(平均±標準誤差)

16.3 分布

幼若ラット(3週齢)に¹⁴C-メキタジン5mg/kgを経口投与した場合、放射能の分布は、肺、肝、副腎に高く、肺中の未変化体濃度は血漿中の約50倍(4時間後)であった²⁾。

16.4 代謝

小児患者に経口投与した場合、尿から未変化体の他に3種類の代謝物(SO、NO、モノ水酸化体)とグルクロン酸抱合体が確認されている¹⁾。

16.5 排泄

小児患者に経口投与した場合、24時間以内に投与量の12.6%が尿中へ排泄される¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(気管支喘息)

17.1.1 国内臨床試験(オキサトミドを対照とした比較試験)

15歳以下の小児気管支喘息患者201例を対象に、メキタジンシロップ(0.20~0.31mg/kg/日³⁾)又はオキサトミドドライシロップ(0.83~1.30mg/kg/日)を1日2回6週間経口投与した結果、改善例数(中等度改善以上)は下表の通りであった。副作用は、メキタジンシロップ群では認められなかった³⁾。

注)本剤の承認用量は、「通常小児1回メキタジンとして0.12mg/kgを1日2回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。」である。

| 投与群 | 有効性 | | 安全性 | |
|--------|------------------|----------------------|------------------|----------------|
| | 解析対象例数 (187例) | 改善例数(%) (中等度改善以上) | 解析対象例数 (192例) | 副作用発現例数 (%) |
| メキタジン | 88 | 67(76.1) | 91 | 0(0) |
| オキサトミド | 99 | 55(55.6) | 101 | 2(2.0) |

(アレルギー性鼻炎)

17.1.2 国内臨床試験(フマル酸クレマスチンシロップとの比較試験)

15歳以下の通年性アレルギー性鼻炎患者203例を対象に、メキタジンシロップ^{注)}又はクレマスチンシロップを1日2回1週間経口投与した結果、改善例数(中等度改善以上)は下表の通りであった。副作用は、メキタジンシロップ群では認められなかった⁴⁾。

注)本剤の承認用量は、「通常小児1回メキタジンとして0.12mg/kgを1日2回経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。」である。

| 投与群 | 有効性 | | 安全性 | |
|--------|------------------|----------------------|------------------|----------------|
| | 解析対象例数 (181例) | 改善例数(%) (中等度改善以上) | 解析対象例数 (199例) | 副作用発現例数 (%) |
| メキタジン | 94 | 52(55.3) | 101 | 0(0) |
| クレマスチン | 87 | 39(44.8) | 98 | 1(1.0) |

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

抗原抗体反応に伴って起こる肥満細胞からのヒスタミンやロイコトリエンC₄・D₄などのケミカルメディエーターの遊離を抑制すると共に、これらの作用に拮抗することにより、アレルギー症状を緩和する。

18.2 ケミカルメディエーター拮抗作用

18.2.1 ヒスタミン、ロイコトリエン、アセチルコリンによるモルモット摘出回腸・気管筋・肺実質収縮、ブラディキニン、セロトニンによるモルモット摘出回腸収縮、PAF(血小板活性化因子)によるモルモット摘出気管筋収縮、プロスタグランジンF_{2α}によるモルモット摘出肺実質収縮を抑制する⁵⁻⁸⁾(*in vitro*)。

18.2.2 抗ヒスタミン作用

ヒスタミン致死を長時間防御する⁵⁾(マウス)。

18.3 ケミカルメディエーター遊離抑制作用

ラット腹腔細胞、ヒト肺、ヒト白血球からのヒスタミン及びヒト肺、ヒト白血球からのロイコトリエンの遊離を抑制する(*in vitro*)。これらの遊離抑制作用の機序の一部としてホスホジエステラーゼ活性の阻害(*in vitro*)、Ca²⁺流入阻害(*in vitro*)等の関与が考えられている^{7,8)}。

18.4 抗アレルギー作用

18.4.1 遊離メディエーターに対する作用

感作モルモット肺切片からの遊離メディエーターによる回腸収縮反応を抑制する⁶⁾(*in vitro*)。

18.4.2 局所アナフィラキシー反応に対する作用

homologous PCA反応を長時間抑制する^{6,9)}(ラット)。

18.4.3 全身アナフィラキシー反応に対する作用

能動的及び受動的全身アナフィラキシー反応を抑制する⁶⁾(モルモット)。

18.4.4 抗喘息作用

抗原の静注又は吸入により誘発される実験的喘息を抑制する⁹⁾(モルモット)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

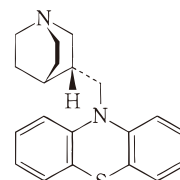
一般的名称: メキタジン(Mequitazine)

化学名: 10-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylmethyl]-10H-phenothiazine

分子式: C₂₀H₂₂N₂S

分子量: 322.47

化学構造式:



及び鏡像異性体

- 性 状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。
メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。
メタノール溶液(1→50)は旋光性を示さない。
光によって徐々に着色する。
- 融 点：146～150℃

20. 取扱い上の注意

- 20.1 本剤は防腐剤を添加していないので、他の容器に分割して使用する場合には、微生物汚染等を考慮して取扱いに注意すること。
- 20.2 本剤は強い光にあたると着色することがあるので、他の容器に分割して使用する場合には、取扱いに注意すること。
- 20.3 使用期限内であっても、開栓後はなるべく速やかに使用すること。

22. 包装

100mL [ガラス瓶(褐色)、液ダレ防止キャップ1個添付]
500mL [ガラス瓶(褐色)、液ダレ防止キャップ1個添付]

23. 主要文献

- 1) 佐々木聖 他：基礎と臨床. 1993；27：1003-1013
- 2) 横山信治 他：基礎と臨床. 1992；26：5261-5275
- 3) 三河春樹 他：小児科臨床. 1993；46：967-982
- 4) 奥田 稔 他：耳鼻咽喉科展望. 1993；36：515-532
- 5) 藤村 一 他：日本薬理学雑誌. 1981；78：279-289
- 6) 藤村 一 他：日本薬理学雑誌. 1981；78：291-303
- 7) 河野茂勝 他：日本薬理学雑誌. 1988；92：145-157
- 8) Tasaka, K. et al. : Arzneimittel Forschung. 1990；40：1092-1097
- 9) 河野茂勝 他：日本薬理学雑誌. 1988；92：159-165

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

alfresa アルフレッサ ファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目2番9号

®登録商標