

効能・効果・用法・用量・使用上の注意(案)及びその設定根拠

アレジオン錠の承認された効能・効果、用法・用量は次のとおりである。

効能・効果

気管支喘息、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚瘙痒症、痒疹、瘙痒を伴う尋常性乾癬

用法・用量

1. 気管支喘息、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚瘙痒症、痒疹、瘙痒を伴う尋常性乾癬

通常、成人には塩酸エピナスチンとして1回20mgを1日1回経口投与する。

2. アレルギー性鼻炎

通常、成人には塩酸エピナスチンとして1回10～20mgを1日1回経口投与する。

1. 効能・効果(案)及びその設定根拠

1.1. 効能・効果(案)

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

1.2. 設定根拠

以下の試験結果等に基づいて効能・効果(案)を設定した。

(1)アレルギー性鼻炎

小児におけるアレルギー性鼻炎は、成人と同様に典型的なI型アレルギー反応であり、その治療には抗ヒスタミン作用を有する抗アレルギー剤が第一選択薬として用いられている。成人において、アレジオン錠はアレルギー性鼻炎の承認を取得しており、その小児用製剤としてアレジオンドライシロップ1%(以下、「WAL-DS」という)においても小児アレルギー性鼻炎で二重盲検法による後期第Ⅱ相試験^{ト-1)}で、小児用量を検討した。

後期第Ⅱ相試験では、2.5mgから10mgまでのいずれの投与量においても日記の鼻症状別点数に有意な改善が認められたが、有効性、安全性ともに用量相関性は見られなかった。

第Ⅲ相二重盲検比較試験^{ト-2)}はフマル酸ケトチフェン(以下、「KET-DS」という)を対照薬として実施した。4～15歳の通年性アレルギー性鼻炎患児を対象に、体重14kg以上24kg未満の患児にはWAL-DS1回5mgを1日1回またはKET-DS1回0.6mgを1日2回、体重24kg以上の患児にはWAL-DS1回10mgを1日1回またはKET-DS1回1.0mgを1日2回、それぞれ2週間投与した。主要評価項目である医師判定による鼻症状(くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉)別重症度スコア合計の変化量(投与後値-投与前値)において、投与前値を共変量にした時のWAL-DSとKET-DS間の最小二乗平均の差は0.13±0.22であり、その95%信頼区間は-0.31～0.57であった。同等性限界Δ=1と設定しており、WAL-DSはKET-DSと比べて劣らないこと(非劣性)が確認された。副作用発現率はWAL-DSで11.54%，KET-DSで13.70%であり、同程度であった。以上のことから、本剤の効能・効果としてアレルギー性鼻炎を設定した。

(2)皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

湿疹・皮膚炎等における末梢性の瘙痒はヒスタミンが最も重要な起痒物質として知られており、抗ヒスタミン作用を有する抗アレルギー剤は各種皮膚疾患の止痒効果を得るために広く使用されている。アレジオン錠は蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚瘙痒症、痒疹、瘙痒を伴う尋常性乾癬の適応症で承認を取得している。錠剤の開発時には、湿疹・皮膚炎で一般臨床試験(非盲検非対照試験)として2試験^{1,2)}が実施されている。これら2試験においてアトピー性皮膚炎を除く湿疹・皮膚炎群に対する有効率(最終全般改善度における中等度改善以上)は、それぞれ74.4%(86例中64例)および72.0%(25例中18例)で、アトピー性皮膚炎に対する有効率はそれぞれ63.9%(36例中23例)および68.8%(16例中11例)であり、両疾患間の有効率に差はみられなかった(それぞれp=0.3487, p=0.6618 : χ²検定)。

小児における瘙痒性皮膚疾患の第Ⅲ相試験は、小児における湿疹・皮膚炎の代表的な疾患であり、日本皮膚科学会で疾患の定義・診断基準が確立されているアトピー性皮膚炎を対象として、第Ⅲ相二重盲検比較試験および12週間投与での一般臨床試験を実施した。対象疾患の診断は日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎の定義・診断基準」に基づいて行い、二重盲検比較試験での有効性は、成人でも用いられている瘙痒の程度を主要評価項目とした。

第Ⅲ相二重盲検比較試験^{ト-3)}は、KET-DSを対照薬としてWAL-DSの有効性・安全性について二重盲検比較試験で検討した。2～15歳のアトピー性皮膚炎患児を対象に、体重14kg以上24kg未満の患児にはWAL-DS1回10mgを1日1回またはKET-DS1回0.6mgを1日2回、24kg以上の患児にはWAL-DS1

回 20 mg を 1 日 1 回または KET-DS 1 回 1.0 mg を 1 日 2 回、それぞれ 4 週間投与した。主要評価項目である瘙痒の程度(投与 4 週後)において、変化量(投与後値 - 投与前値)の投与前値を共変量にした時の最小二乗平均の差は -0.15 ± 0.10 であり、その 95% 信頼区間は、 $-0.35 \sim 0.06$ であった。同等性限界 $\Delta = 0.5$ と設定しており、WAL-DS の KET-DS に対する非劣性が確認された。副作用発現率は WAL-DS で 10.71%，KET-DS で 28.21% であった。抗ヒスタミン作用のある抗アレルギー薬に特徴的にみられる傾眠・倦怠感の副作用発現率については WAL-DS で 7.14%，KET-DS で 20.51% であり Mantel-Haentzel オッズ比は 0.30、その 95% 信頼区間はそれぞれ 0.11～0.81 であり、WAL-DS における傾眠・倦怠感の副作用の発現は KET-DS の 1/10～4/5 倍であると推定された。

12 週間投与での一般臨床試験^{ト-4)} は、アトピー性皮膚炎患児を対象として WAL-DS の 12 週間投与での安全性・有効性を検討した。2～15 歳の患児を対象に、体重 14 kg 以上 24 kg 未満の患児には WAL-DS 1 回 10 mg を 1 日 1 回、24 kg 以上の患児には WAL-DS 1 回 20 mg を 1 日 1 回それぞれ 12 週間投与した。副作用発現率は 1.61% で、傾眠が投与 8～12 週目に 1 例にみられた。瘙痒の程度は 4 週目、8 週目、12 週目のいずれの時点においても投与前と比べて有意な改善が認められた。

以上のように、湿疹・皮膚炎の代表的疾患としてアトピー性皮膚炎で有効性・安全性が確認されたことから、本剤の効能・効果として湿疹・皮膚炎を設定した。さらに、承認審査の過程において「皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒」に改めた。

(3) 莖麻疹

本剤は、承認申請時までに蕁麻疹における臨床試験を実施していないが、以下の点を考慮して効能効果に設定することは妥当であると考えた。

1) 莖麻疹と皮膚疾患（アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒の発症機序の違いから類推される本剤の有効性及び安全性

蕁麻疹の起痒物質はヒスタミンが主体であるのに対し、アトピー性皮膚炎においては、ヒスタミン以外のサイトカインや神経ペプチドも関連していると考えられている。薬理学的な観点からは、本薬の止痒効果の機序は蕁麻疹とアトピー性皮膚炎に伴う瘙痒とで異なる可能性は少なく、瘙痒の発現に対するヒスタミンの関与の割合が小さいと考えられるアトピー性皮膚炎より、蕁麻疹に対して、より有効性が期待できるものと考えられる。

2) 成人と小児の蕁麻疹の共通点から考えられる外挿の可能性

成人と小児の蕁麻疹の違いは、小児では慢性蕁麻疹が多く、急性蕁麻疹が多いことであるが、慢性蕁麻疹と急性蕁麻疹ではその発生機序および治療法に区別はないものと思われる。また、多くの蕁麻疹は原因を明らかにすることができない特発性蕁麻疹で、原因によらず、その病態は皮膚局所における肥満細胞の脱顆粒により遊離する化学伝達物質、主にヒスタミンにより生じる疾患であり、治療の主体は肥満細胞の脱顆粒の防止やヒスタミンのブロックが主体となっている。

アトピー性皮膚炎を代表疾患とする瘙痒を伴う皮膚疾患と蕁麻疹の痒みの原因としては、アトピー性皮膚炎においては、ヒスタミン以外の他のサイトカインや神経ペプチドもある程度関係していると考えられているが、蕁麻疹およびアトピー性皮膚炎のいずれにおいても、主な痒みのケミカルメディエーターはヒスタミンであり、抗ヒスタミン薬が痒みの治療の主体であることに変わりはない。このことから、蕁麻疹においては病態の発生機序、治療主体に成人と小児の区別はなく、錠剤での成績を小児に外挿することは十分可能であると思われる。

3) アトピー性皮膚炎を対象とした小児臨床試験成績から考えられる蕁麻疹に対する有効性及び安全性

本剤は小児アトピー性皮膚炎に対する有効性が認められており、本剤のプロファイルから、痒みの発現に対するヒスタミンの関与の割合が高い小児蕁麻疹に対しては、同等以上の止痒効果があるものと推察される。

本薬の錠剤（WAL801CL 錠）申請時の臨床試験を総合すると、瘙痒の程度/投与 2 週間後の変化量は、慢性蕁麻疹を対象とした第Ⅲ相比較試験では -2.14 ± 0.11 (平均土標準誤差、N=110) であったのに対し、湿疹・皮膚炎群を対象とした一般臨床試験では、 -1.79 ± 0.08 (平均土標準誤差、N=166) と、ヒスタミンの関与が大きい蕁麻疹において、より顕著な瘙痒の程度の変化量が認められた。本剤の小児アトピー性皮膚炎を対象とした第Ⅲ相比較試験では瘙痒の程度の変化量は、成人での湿疹・皮膚炎群、慢性蕁麻疹を対象とした成績より若干小さい値を示したが、対照薬（フルマ酸ケトフェンドライシロップ）より数値で上回り、非劣性が示された。安全性に関しては、本薬の錠剤（WAL801CL 錠）の臨床試験は、15 歳以上の成人を対象として実施されており、低年齢層での蕁麻疹に対する安全性成績としては、10 歳、13 歳、14 歳の慢性蕁麻疹患者にそれぞれ 1 名投与されたのみであったが、いずれも副作用はみられなかった。

以上のことから、本剤の効能・効果を「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒」と設定した。

2. 用法・用量(案)及びその設定根拠

2.1. 用法・用量(案)

(1)アレルギー性鼻炎

通常、小児には1日1回0.025～0.05 g/kg(塩酸エピナステチンとして0.25～0.5 mg/kg)を用時溶解して経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

ただし、1日投与量はドライシロップとして2 g(塩酸エピナステチンとして20 mg)を超えないこと。
年齢別の標準投与量は、通常、下記の用量を1日量とし、1日1回用時溶解して経口投与する。

年齢	標準体重	1日用量
3歳以上 7歳未満	14kg 以上 24kg 未満	0.5～1 g (塩酸エピナステチンとして 5～10 mg)
7歳以上	24kg 以上	1～2 g (塩酸エピナステチンとして 10～20 mg)

(2) 蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

通常、小児には1日1回0.05 g/kg(塩酸エピナステチンとして0.5 mg/kg)を用時溶解して経口投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。

ただし、1日投与量はドライシロップとして2 g(塩酸エピナステチンとして20 mg)を超えないこと。
年齢別の標準投与量は、通常、下記の用量を1日量とし、1日1回用時溶解して経口投与する。

年齢	標準体重	1日用量
3歳以上 7歳未満	14kg 以上 24kg 未満	1 g (塩酸エピナステチンとして 10 mg)
7歳以上	24kg 以上	2 g (塩酸エピナステチンとして 20 mg)

2.2. 設定根拠

2.2.1. 用法について

小児においても成人と同様に1日1回投与での有用性が期待されたことから、小児通年性アレルギー性鼻炎における第III相二重盲検比較試験^{ト-2)}および小児アトピー性皮膚炎における第III相二重盲検比較試験^{ト-3)}において、KET-DS(1日2回投与)を対照薬としてWAL-DS(1日1回投与)の有効性・安全性を検討した。その結果、両試験ともに有効性でWAL-DSの非劣性が確認され、安全性に特に問題はみられなかった。

したがって、WAL-DSの1日投与回数は1回が適切であると考えられた。

2.2.2. 用量について

小児におけるWAL-DSの有効性・安全性を検証するためにKET-DSを対照薬として、小児通年性アレルギー性鼻炎患児を対象にした第III相二重盲検比較試験^{ト-2)}および小児アトピー性皮膚炎における第III相二重盲検比較試験^{ト-3)}を実施した。KET-DSの投与量は添付文書の記載にしたがった。

なお、アレジオン錠での成人のアレルギー性鼻炎の用量検討試験³⁾において1日1回10 mg投与時と1日1回20 mg投与時の有効性は同程度であり、第III相二重盲検比較試験⁴⁾では1日1回10 mg投与での有効性は対照薬との間に差がなかった。このことから、成人のアレルギー性鼻炎に対する承認用量は1日1回10～20 mgとされている。また、成人の瘙痒性皮膚疾患に対するアレジオン錠の承認用量は1日1回20 mgである。

(1)アレルギー性鼻炎

1) 臨床試験における投与量

小児通年性アレルギー性鼻炎における第III相二重盲検比較試験^{ト-2)}では、WAL-DSの投与量は表-1に示したとおり体重24 kg以上の患児にはアレジオン錠の承認用量の下限である1回10 mg、体重14 kg以上24 kg未満の患児にはその半量である1回5 mgを投与し、有効性でKET-DSとの非劣性が検証され、安全性に差はみられなかった(参照：概要ト-54～93頁)。

すなわち、WAL-DSの投与量として、体重24 kg以上の患児において1回10 mg、体重14 kg以上24 kg

未満の患児において 1 回 5 mg は、有効かつ安全な投与量であると考えられた。

表 - 1 . 第 相二重盲検比較試験における患児の体重区分と用法・用量

	WAL-DS	KET-DS
体重 24 kg 以上	1 回 10 mg 1 日 1 回	1 回 1.0 mg 1 日 2 回
体重 14 kg 以上 24 kg 未満	1 回 5 mg 1 日 1 回	1 回 0.6 mg 1 日 2 回

2) 患児あたりの投与量

小児通年性アレルギー性鼻炎における第Ⅲ相二重盲検比較試験^{ト-2)} の結果を受け、申請用量を検討した。臨床試験での投与量(体重14 kg以上24 kg未満の患児には1回5 mg、体重24 kg以上の患児には1回10 mg)をAL錠(成人)の下限用量(10 mg)と比較すると、体重14 kg以上24 kg未満の患児では1/2量、体重24 kg以上の患児では同量となる。しかし、医療現場において、成人に主に処方されているAL錠の上限用量(20 mg)と比較した場合、体重14 kg以上24 kg未満の患児では1/4量、体重24 kg以上の患児では1/2量となる。疾患によって用量が異なることについて、医療現場での混乱を招くことはないと考えられることから、安全性の面で問題がみられなければ医療現場での処方時の利便性にも配慮した方がよいと考えた。さらに、小児におけるアレルギー疾患は、アトピー性皮膚炎およびアレルギー性鼻炎が順を追って発症する場合や、両疾患を併発している場合など様々なケースを考慮した場合、疾患による用量の相違がない方が理想的であると考えた。

なお、すべての疾患を併合した集団では、7歳以上、24 kg以上の患児に20 mgを投与した際、および3歳以上7歳未満、14 kg以上24 kg未満の患児に10 mgを投与した際の安全性には特に問題がないと考えられた(参照：表ト-161)。

また、AL錠申請時のアレルギー性鼻炎の臨床試験に組み入れられた12～15歳の患児における有効性は成人(16歳以上)と同程度(参照：表ト-136(1))で、11～15歳の患児 99例中10 mg投与が58例、20 mg投与が32例(参照：表ト-207)で、副作用は1回10 mgが投与された1例(倦怠感)のみにみられた(参照：表ト-208)。なお、全疾患の臨床試験に組み入れられた10～15歳の患児 115例でも副作用は当該1例のみであった。

さらに、AL錠の市販後調査に組み入れられた6～15歳のアレルギー性鼻炎の患児 126例(10 mg: 35例、20 mg: 90例、40 mg: 1例)において、副作用は10 mgが投与された1例(皮膚炎NOS)のみだった(参照：概要ト-248～249頁)。なお、全疾患の臨床試験に組み入れられた5～15歳の患児254例(10 mg: 62例、20 mg: 189例、40 mg: 3例)では当該1例を含む10 mgが投与された2例(皮膚炎NOS、傾眠)のみであった。

これらのことから、24 kg以上の患児に20 mg、14 kg以上24 kg未満の患児に10 mgの投与により、有効性は期待でき、安全性には特に問題がないと考えられることから、医療現場での利便性を考慮して、次の用量を設定することは妥当であると考えた。

また、医療現場での投与量設定の簡便性を考慮して、年齢別の平均体重(「国民衛生の動向」2001年第48巻第9号)をもとに、体重を年齢に読み替え、年齢で区分して標準的な投与量を設定した。すなわち、7歳児の平均体重は約24 kg、3歳児は約14 kgであることから、7歳以上の患児において1回10 mg、年齢3歳以上7歳未満の患児において1回5 mgとし体重で区分した投与量に併記することとした。

3歳以上7歳未満の患児への投与に対する安全性について(参照：概要ト-231～232頁)

小児通年性アレルギー性鼻炎の臨床試験^{ト-1, 2)} に参加した7歳未満で WAL-DS 1回 5 mg が投与された患児は、有効性評価対象例で 5 例(参照：表ト-135)、安全性評価対象例で 6 例(参照：表ト-161)と少なかった。

この理由としては、アレルギー性鼻炎の発症がアトピー性皮膚炎や気管支喘息等の他のアレルギー疾患と比較して遅く、低年齢の患児が比較的少ないことが考えられた。すなわち、小児におけるアレルギー疾患の発症年齢は、アトピー性皮膚炎では約9割が2歳までに、気管支喘息では9割弱が6歳までに発症しているが、アレルギー性鼻炎はこれより遅れて発症すると報告されており、7歳までに約3割である⁵⁾。

また、低年齢のアレルギー性鼻炎患児は、耳鼻咽喉科よりもむしろ小児科を受診することが多いと推測されていたが、当該試験では鼻アレルギー診療ガイドライン⁶⁾ に則った診断・評価を行う必要があったため、鼻鏡検査が実施可能である耳鼻咽喉科において試験を実施した。このことも低年齢の症例数に影響したものと考えられる。

さらに、一般的に小児における臨床試験では、低年齢になるほど代諾者からの同意取得が困難であり、当該試験においてもその影響があったものと考える。

なお、前述の小児の薬物動態における PPK 解析^{ヘ-18)} では、成人と小児の薬物動態に基本的な違いはない

く、被験者の体重を考慮して投与量を設定することにより、体重の少ない小児においても成人と同程度の曝露量に調整できることが示唆されており、体重で区分した時の症例数は、体重 14 kg 以上 24 kg 未満で WAL-DS 1 回 5 mg が投与された有効性評価対象例は 13 例(参照：表ト－135)，安全性評価対象例は 15 例(参照：表ト－161)であり、体重 24 kg 以上で WAL-DS 1 回 10 mg が投与された患児での有効性・安全性と同程度であった。

また、表-2 にアレルギー性鼻炎患児およびアレルギー性鼻炎を合併していた患児に発現した有害事象および副作用発現率を示す。小児アトピー性皮膚炎^{ト-3, 4)}の試験(計 146 例)および小児気管支喘息^{参ト-1, 2)}の試験(計 160 例)において、アレルギー性鼻炎を合併していた患児 110 例中、7 歳未満の患児は 41 例、7 歳以上の患児は 69 例であった。有害事象発現率はそれぞれ 60.98% および 59.42% で同程度であった。副作用発現率は 9.76% および 5.80% であり、その内容は 7 歳未満の患児では傾眠 2 件、頭痛 NOS1 件、BUN 増加 1 件、味覚異常(苦み)1 件、7 歳以上の患児では傾眠 2 件、鼻出血 1 件、味覚異常(苦み)1 件であった。

表 - 2 . アレルギー性鼻炎患児およびアレルギー性鼻炎を合併していた患児の有害事象・副作用

		アレルギー性鼻炎患児		アレルギー性鼻炎を合併していた患児		
症例数		有害事象	副作用	症例数	有害事象	副作用
		例数 (%)	例数 (%)		例数 (%)	例数 (%)
合計		213	93 (43.66)	19 (8.92)	110	66 (60.00)
年齢	7歳未満	9	4 (44.44)	2 (22.22)	41	25 (60.98)
	7歳以上	204	89 (43.63)	17 (8.33)	69	41 (59.42)
体重	24 kg未満	24	11 (45.83)	1 (4.17)	48	29 (60.42)
	24 kg以上	189	82 (43.39)	18 (9.52)	62	37 (59.68)
						8 (7.27)
						4 (9.76)
						4 (5.80)
						3 (6.25)
						5 (8.06)

さらに、小児アトピー性皮膚炎および小児気管支喘息の有害事象および副作用の特徴は、小児通年性アレルギー性鼻炎と大きく異なることから(参照：表ト－157)，すべての疾患を併合した集団で小児通年性アレルギー性鼻炎における安全性は推測できると考えられる。すなわち、7 歳未満に WAL-DS 1 回 5 mg が投与された患児は 54 例で、有害事象発現率は 51.85%，副作用発現率は 7.41% であり、7 歳以上で WAL-DS 1 回 10 mg が投与された患児での発現率と同程度であった(参照：表ト－161)。

3) 単位体重あたりの投与量(換算投与量)

患児の年齢別体重には幅があり、同じ年齢であったとしても個々の患児によって体重は異なることから、投与量を設定するにあたっては個々の患児の体重をも加味する必要があると考えられる。また、小児アトピー性皮膚炎における一般臨床試験^{ト-4)}において検討された小児の薬物動態における PPK 解析^{ヘ-18)}の結果から、成人と小児の薬物動態に基本的な違いはなく、被験者の体重を考慮して投与量を設定することにより、体重の少ない小児においても成人と同程度の曝露量に調整できることが示唆されている(参照：概要ヘ-42～44 頁)。これらのことから、体重で区分した投与量が必要であると考え、単位体重あたりの投与量(換算投与量)を設定した。

すなわち、小児通年性アレルギー性鼻炎における第Ⅲ相二重盲検比較試験^{ト-2)}に参加した患児の換算投与量の平均は 0.273 mg/kg であり、推奨換算投与量は治療現場での簡便性を考慮して 0.25 mg/kg を設定しても問題ないと考えた(参照：概要ト－77～79 頁)。

4) 湿疹・皮膚炎に対する投与量との整合性について

小児通年性アレルギー性鼻炎を対象に実施した臨床試験では有効性・安全性における本剤の用量相関性はみられず、体重 14 kg 以上 24 kg 未満の患児には 1 回 5 mg、体重 24 kg 以上の患児には 1 回 10 mg で KET-DS との非劣性が検証されている。一方、小児アトピー性皮膚炎では体重 14 kg 以上 24 kg 未満の患児には 1 回 10 mg、体重 24 kg 以上の患児には 1 回 20 mg で KET-DS との非劣性が検証されている。これらの結果のように投与量は両疾患で異なっている。

成人のアレルギー性鼻炎においては、瘙痒性皮膚疾患の至適用量(1 回 20 mg)の半量である 1 回 10 mg 投与で対照薬アゼラスチンとの同等性が検証されている⁴⁾が、後期第Ⅱ相試験³⁾および一般臨床試験⁷⁾での 1 回 20 mg 投与の安全性を踏まえて承認用量は 1 回 10～20 mg と設定され、最大投与量を瘙痒性皮膚疾患の用量と同量にして医療現場の利便性が図られている。

小児通年性アレルギー性鼻炎で 7 歳以上(体重 24 kg 以上)の患児に WAL-DS 1 回 20 mg を投与した臨床試験は実施していないが、すべての疾患を併合した集団(参照：表ト－161)のうち、7 歳以上の患児で WAL-DS 1 回 20 mg が投与された 115 例における有害事象発現率は 48.70%，副作用発現率は 6.96%，24 kg

以上の患児で WAL-DS 1 回 20 mg が投与された 118 例における有害事象発現率は 48.31%，副作用発現率は 6.78% であり，7 歳以上で WAL-DS 1 回 10 mg が投与された患児および 24 kg 以上で WAL-DS 1 回 10 mg が投与された患児における有害事象および副作用の発現率と同程度であった。また，3 歳以上 7 歳未満の患児で WAL-DS 1 回 10 mg が投与された 64 例における有害事象発現率は 57.81%，副作用発現率は 7.81%，体重 14 kg 以上 24 kg 未満の患児で WAL-DS 1 回 10 mg が投与された 85 例における有害事象発現率は 56.47%，副作用発現率は 5.88% であり，3 歳以上 7 歳未満で WAL-DS 1 回 5 mg が投与された患児および体重 14 kg 以上 24 kg 未満で WAL-DS 1 回 5 mg が投与された患児における発現率と同程度であった。

アレジオン錠申請時のアレルギー性鼻炎の臨床試験では、表-3 に示したように 15 歳以下の患児が組み入れられていた。これらの患児のうち，1 回 20 mg が投与された 15 歳以下(12 歳以上)の患児 28 例の鼻症状別重症度スコアの合計の変化量は -1.44 ± 1.19 であり，16 歳以上における変化量 -1.58 ± 1.98 と同程度であった(参照：表ト-136)。なお，1 回 20 mg が投与された 15 歳以下(12 歳以上)の患児 32 例には副作用はみられなかった。

表 - 3. アレジオン錠 申請時の臨床試験に組み入れられた
アレルギー性鼻炎の患児(15 歳以下)/安全性解析対象例

年齢(歳)	1回5 mg	1回10 mg	1回20 mg	計
11	-	2	-	2
12	3	12	6	21
13	1	17	14	32
14	4	12	7	23
15	1	15	5	21
計	9	58	32	99

さらに，アレジオン錠の使用成績調査では，表-4 に示したとおり 6~15 歳のアレルギー性鼻炎患児 125 例にアレジオン錠が投与された。投与量の内訳は，1 回 10 mg が 35 例，1 回 20 mg が 90 例であり，これらの患児では副作用はみられなかった。

表 - 4. アレジオン錠の使用成績調査に組み入れられた
アレルギー性鼻炎の患児(15 歳以下)/安全性解析対象例

年齢	1回10 mg	1回20 mg*	合計
3	-	-	-
4	-	-	-
5	-	-	-
6	2	2	4
7	-	-	-
8	4	1	5
9	3	2	5
10	3	3	6
11	2	7	9
12	3	15	18
13	9	21	30
14	4	16	20
15	5	23	28
計	35	90	125

* : 1 回 10 mg 1 日 2 回(1 日量 20 mg)が投与された
4 例を含む

以上のことから，小児通年性アレルギー性鼻炎においても小児アトピー性皮膚炎と同量の WAL-DS を投与しても有効性が期待でき，安全性には特に問題ないと推察された。

また，アトピー性皮膚炎およびアレルギー性鼻炎における塩酸エピナステインに対する成人と小児の反応は，成人において対照薬との同等性を検証した用量および小児において非劣性を検証した用量において同様であった(参照：表ト-136, 139)ことから，医療現場での利便性を考慮し，アレルギー性鼻炎に対する用量を，7 歳以上(体重 24 kg 以上)の患児で 10~20 mg, 3 歳以上 7 歳未満(体重 14 kg 以上 24 kg 未満)の患児で 5~10 mg と幅のある設定にすることは妥当と考えた。これに伴い，単位体重あたりの投与量についても 0.25~0.5 mg/kg と設定する。ただし，単位体重あたりの投与量 0.5 mg/kg から患児の投与量を算出した場合，体重 40 kg を超える患児の投与量は 20 mg を超える。これは成人用量を超え，WAL-DS における臨床試験において安全性を確認していない用量であることから，患児の安全性を考慮して，1 日投与量と

して 20 mg を超えないこととした。

(2) 莽麻疹、皮膚疾患(湿疹、皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒

1) 臨床試験における投与量

小児アトピー性皮膚炎における第Ⅲ相二重盲検比較試験^{ト-3)}では、WAL-DS の投与量は表-5 に示したとおり体重 24 kg 以上の患児にはアレジオン錠の承認用量である 1 回 20 mg、体重 14 kg 以上 24 kg 未満の患児にはその半量である 1 回 10 mg を投与し、有効性で KET-DS との非劣性が検証された。なお、有害事象および副作用の発現率に差はみられなかったが、抗ヒスタミン剤で特徴的な傾眠・倦怠感の有害事象および副作用の発現では差がみられた(参照:概要ト-94~124 頁)。

すなわち、WAL-DS の投与量として、体重 24 kg 以上の患児において 1 回 20 mg、体重 14 kg 以上 24 kg 未満の患児において 1 回 10 mg が妥当であると考えられた。

表-5. 第Ⅲ相二重盲検比較試験における患児の体重区分と用法・用量

	WAL-DS	KET-DS
体重 24 kg 以上	1 回 20 mg 1 日 1 回	1 回 1.0 mg 1 日 2 回
体重 14 kg 以上 24 kg 未満	1 回 10 mg 1 日 1 回	1 回 0.6 mg 1 日 2 回

2) 患児あたりの投与量

前述の小児アトピー性皮膚炎における第Ⅲ相二重盲検比較試験^{ト-3)}の結果を受け、体重 24 kg 以上の患児において 1 回 20 mg、体重 14 kg 以上 24 kg 未満の患児において 1 回 10 mg とした。また、医療現場での投与量設定の簡便性を考慮して、年齢別の平均体重(「国民衛生の動向」2001 年第 48 卷 第 9 号)をもとに年齢を併記することとし、7 歳児の平均体重は約 24 kg、3 歳児は約 14 kg であることから、7 歳以上の患児において 1 回 20 mg、年齢 3 歳以上 7 歳未満の患児において 1 回 10 mg とした。

3) 単位体重あたりの投与量(換算投与量)

患児の年齢別体重には幅があり、同じ年齢であったとしても個々の患児によって体重は異なることから、投与量を設定するにあたっては個々の患児の体重をも加味する必要があると考えられる。また、小児アトピー性皮膚炎における一般臨床試験^{ト-4)}において検討された小児の薬物動態における PPK 解析^{ヘ-18)}の結果から、成人と小児の薬物動態に基本的な違いではなく、被験者の体重を考慮して投与量を設定することにより、成人と同程度の曝露量に調整できることが示唆されている(参照:概要ヘ-42~44 頁)。このことから、単位体重あたりの投与量(換算投与量)を設定した。

すなわち、小児アトピー性皮膚炎における第Ⅲ相二重盲検比較試験^{ト-3)}に参加した患児の換算投与量の平均は 0.521 mg/kg であり、推奨換算投与量は治療現場での簡便性を考慮して 0.5 mg/kg を設定しても問題ないと考えた(参照:概要ト-115~117 頁)。

ただし、単位体重あたりの投与量 0.5 mg/kg から患児の投与量を算出した場合、体重 40 kg を超える患児の投与量は 20 mg を超える。これは成人用量を超え、WAL-DS における臨床試験において安全性を確認していない用量であることから、患児の安全性を考慮して、1 日投与量として 20 mg を超えないこととした。

引用文献

- 久木田 淳ほか. WAL801CL(epinastine)錠の湿疹・皮膚炎群、痒疹群および皮膚瘙痒症に対する臨床試験. 臨床医薬 1992; 8(1): 73-86.
- WAL801CL 臨床研究班. WAL801CL(epinastine)錠の瘙痒性皮膚疾患に対する臨床効果. 皮膚 1992; 34(1): 105-118.
- 奥田 稔ほか. WAL801CL(epinastine)錠の通年性鼻アレルギーに対する臨床後期第Ⅱ相試験－至適用量検討試験－. 耳鼻咽喉科展望 1992; 35 補4: 269-288.
- 奥田 稔ほか. WAL801CL(epinastine)錠の通年性鼻アレルギーに対する臨床評価－Azelastine hydrochloride を対照薬とした二重盲検比較試験－. 耳鼻咽喉科展望 1992; 35 補4: 289-312.
- 馬場 実. アレルギーマーチとは. In:馬場 実. アレルギーマーチの臨床. メディカルレビュー社, 1992; 12-13.
- 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症－改訂第3版: ライフサイエンスメディカ; 1999
- 遠藤朝彦ほか. 鼻アレルギーに対する WAL801CL(塩酸 Epinastine)の長期投与による臨床的検討. 耳鼻咽喉科展望 1992; 35 補6: 447-467.

3. 使用上の注意(案)及びその設定根拠

非臨床試験および臨床試験成績に基づき設定した。本剤と同一の有効成分を含有するアレジオン錠および国内の抗アレルギー剤の添付文書の記載も参考にした。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

設定根拠 :

成人でアレジオン錠の成分に対する過敏症と思われる副作用が報告されていることから、本剤にも同様の設定をした。

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

肝障害又はその既往歴のある患者

〔肝障害が悪化又は再燃することがある。〕

設定根拠 :

錠剤の投与において肝機能障害の副作用が報告されていることから、本剤にも同様の設定をした。

重要な基本的注意

- (1)眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には危険を伴う機械の操作に注意させること。また、保護者に対しても注意を与えること。
- (2)本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。
- (3)本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

設定根拠 :

(1)本剤の臨床試験成績ならびに錠剤および同種同効品の使用上の注意を参考に設定した。

(2)錠剤および同種同効品の使用上の注意に準じて設定した。

(3)長期投与がなされないよう使用方法に関する注意喚起として設定した。

副作用

臨床試験での調査例 519 例中副作用が報告された症例は 39 例(7.51%)であった。主な副作用は眠気 15 件(2.89%)等であった。

錠剤(参考)

臨床試験及び市販後の使用成績調査での調査症例 8,443 例中副作用が報告された症例は 263 例(3.12%)であった。主な副作用は眠気 102 件(1.21%), 口渴 28 件(0.33%), 倦怠感 27 件(0.32%), 胃部不快感 17 件(0.20%), 嘔気 15 件(0.18%)等であった。また、臨床検査値においては特に一定の傾向を示す変動は認められていない(再審査終了時)。

設定根拠 :

国内の臨床試験成績に基づいて記載した。

副作用の集計にあたって、用語はすべて MedDRA 4.0 基本語で統一したが、使用上の注意の設定では錠剤での副作用と用語の整合性をとるため、報告された用語をもとに次のように読み替えた。

MedDRA 4.0 基本語	使用上の注意に記載した語
傾眠	眠気

また、参考として錠剤の投与でみられた副作用についても記載した。

重大な副作用

1)肝機能障害、黄疸(頻度不明)^{注)}

AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTP, Al-P, LDH の上昇等の肝機能障害(初期症状：全身倦怠感, 食欲不振, 発熱, 嘔気・嘔吐等), 黄疸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, 投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

2)血小板減少(頻度不明)^{注)}

血小板減少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。

注) 塩酸エピナスチン錠の投与による自発報告のため, 頻度不明。

設定根拠 :

1)肝機能障害、黄疸

錠剤の投与において肝機能障害の副作用が報告されていることから, 本剤にも同様の設定をした。

2)血小板減少

錠剤の投与において血小板減少の副作用が報告されていることから, 本剤にも同様の設定をした。

その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には, 症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明 ^{注3)}
過敏症 ^{注1)}		顔面浮腫	浮腫(手足等), 発疹, 莽麻疹, かゆみ, そう痒性紅斑
精神神経系	眠気, 頭痛	倦怠感, 不快気分	めまい, 不眠, 悪夢, しびれ感, 頭がボーッとした感じ
消化器		腹痛, 腹鳴, 下痢, 嘔気, 咽頭痛, 嘔吐	胃部不快感, 口渴, 口内炎, 食欲不振, 胃重感, 胃もたれ感, 便秘, 口唇乾燥感, 腹部膨満感
呼吸器		鼻出血, 鼻閉	呼吸困難, 去痰困難
肝臓		肝機能障害, ALT(GPT)上昇	
腎臓	尿蛋白	BUN 上昇, 尿中赤血球, 尿中白血球陽性	
泌尿器 ^{注2)}			頻尿, 血尿等の膀胱炎様症状, 尿閉
循環器			心悸亢進
血液 ^{注2)}		白血球数減少	血小板減少, 白血球数増加
眼		眼痛	
その他	にがみ		女性型乳房, 乳房腫大, 月経異常, ほてり, 味覚低下, 胸痛

その他の副作用の注意

注 1) 発現した場合には, 投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

注 2) 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。

注 3) 塩酸エピナスチン錠の投与による自発報告等のため, 頻度不明。

設定根拠 :

本剤の臨床試験で発現した副作用に加え, アレジオン錠において報告され, 使用上の注意に記載済の副作用をその他の副作用(頻度不明)に設定した。

高齢者への投与

高齢者では肝・腎機能が低下していることが多く, 吸収された本剤は主として腎臓から排泄されることから, 定期的に副作用・臨床症状(発疹, 口渴, 胃部不快感等)の観察を行い, 異常が認められた場合には, 減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

設定根拠 :

錠剤の使用上の注意に準じて記載した。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、妊娠前及び妊娠初期試験(ラット)では受胎率の低下が、器官形成期試験(ウサギ)では胎児致死作用が、いずれも高用量で認められている。]
- (2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で母乳中へ移行することが報告されている。]

設定根拠：

錠剤の使用上の注意に準じて記載した。

小児等への投与

- (1)低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。[低出生体重児、新生児、乳児には使用経験がない。]
- (2)小児気管支喘息に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

設定根拠：

- (1)低出生体重児、新生児、乳児には使用経験がないため、注意が必要であると考え設定した。
- (2)本剤の小児気管支喘息の開発は終了しておらず、有効性及び安全性は確立していないため。

適用上の注意

- (1)調製時：本剤は用時調製の製剤であるので、調製後の保存は避け、水に溶かした後は速やかに使用すること。やむをえず保存を必要とする場合は、冷蔵庫内に保存し、できるかぎり速やかに使用すること。
- (2)配合変化

本剤は、他剤と配合した場合に、本剤の含量低下等の変化が認められているので、原則として他剤との配合は行わないこと。

設定根拠：

- (1)WAL-DS を精製水に溶解した後、25°Cにおいて溶液での安定性が保持される期間は1日(24時間)であった。本剤の使用方法の徹底を促すことが重要であると考え設定した。
- (2)配合変化が認められる薬剤があることから、注意が必要であると考え設定した。

その他の注意

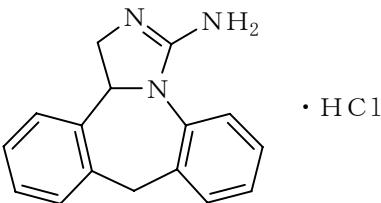
成人に錠剤を空腹時投与した場合は食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されている。(アレルギー性鼻炎患児に対しては就寝前投与、湿疹・皮膚炎の代表的疾患であるアトピー性皮膚炎患児に対しては朝食後投与で有効性、安全性が確認されている。)

設定根拠：

本薬は1日1回投与の薬剤であり、患者の状態に応じて医療現場では投与時期が選択されることになる。しかし、成人に錠剤を投与した際に食事の影響が報告されていることから、投与時期の目安として有効性、安全性が確認された臨床試験の投与方法を示すこととした。なお、食事の影響は小児では検討されていない。

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

[現 行]

化学名・別名	(±)-3-アミノ-9,13b-ジヒドロ-1H-ジベンズ[c, f]イミダゾ[1, 5-a]アゼピン (別名:エピナスチン)、その塩類及びそれらの製剤			
構造式				
効能・効果	気管支喘息、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚瘙痒症、痒疹、瘙痒を伴う尋常性乾癬			
用法・用量	<p>1. 気管支喘息、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚瘙痒症、痒疹、瘙痒を伴う尋常性乾癬： 通常、成人には塩酸エピナスチンとして1回20mgを1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>2. アレルギー性鼻炎： 通常、成人には塩酸エピナスチンとして1回10～20mgを1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>			
劇薬等の指定	劇薬	原体・塩類・製剤（ただし、1錠又は一包中エピナスチンとして17.45mg ¹⁾ 以下を含有するもの、1mL中1.745mg ²⁾ 以下を含有する内用液剤を除く。）	指定	原体・塩類・製剤
市販名及び有効成分・分量	<p>原体： 塩酸エピナスチン 製剤： アレジオン錠 10（1錠中塩酸エピナスチン10mg含有） アレジオン錠 20（1錠中塩酸エピナスチン20mg含有） アレジオン内服液 0.2%（1mL中塩酸エピナスチン2mg含有）</p>			
毒性	急性	LD50 (mg/kg)	経口 静脈	
		ラット ♂	314 17	
		♀	192 22	
		イヌ♂、♀	>200 —	
	亜急性	動物種 投与期間	投与経路	投与量 最大無影響量 主な所見
				(mg/kg/日) (mg/kg/日)
		ラット 3ヶ月	経口	4,25,150 4 唾液腺重量の増加、GPT、尿素窒素値の増加
		サル 3ヶ月	経口	1,8,60 8 流涎、嘔吐、下痢
	慢性	動物種 投与期間	投与経路	投与量 最大無影響量 主な所見
				(mg/kg/日) (mg/kg/日)
		ラット 12ヶ月	経口	2,10,100 10 体重増加抑制、唾液腺重量の増加
		サル 12ヶ月	経口	1,8,60 8 流涎、嘔吐、下痢
副作用	副作用発現率	161/2,326 = 6.9 %		
	副作用の種類	件数		
	眠気	66	頭痛	9
	口渴	19	胃部不快感	7
	全身倦怠感	17	GPT上昇	6 等
会社	ベーリンガーイングルハイムコーポレーションイーストアジア株式会社 原体：輸入 日本ベーリンガーイングルハイム株式会社 製剤：輸入・製造			

¹⁾塩酸エピナスチンとして20mgに相当²⁾塩酸エピナスチンとして2mgに相当

[追加]

化学名・別名																									
構造式																									
効能・効果	<p>1. アレルギー性鼻炎 通常、小児には1日1回0.025~0.05g/kg(塩酸エピナステチンとして0.25~0.5mg/kg)を用時溶解して経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。 ただし、1日投与量はドライシロップとして2g(塩酸エピナステチンとして20mg)を超えないこと。 年齢別の標準投与量は、通常、下記の用量を1日量とし、1日1回用時溶解して経口投与する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>標準体重</th> <th>1日用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3歳以上7歳未満</td> <td>14kg以上24kg未満</td> <td>0.5~1g(塩酸エピナステチンとして5~10mg)</td> </tr> <tr> <td>7歳以上</td> <td>24kg以上</td> <td>1~2g(塩酸エピナステチンとして10~20mg)</td> </tr> </tbody> </table>				年齢	標準体重	1日用量	3歳以上7歳未満	14kg以上24kg未満	0.5~1g(塩酸エピナステチンとして5~10mg)	7歳以上	24kg以上	1~2g(塩酸エピナステチンとして10~20mg)												
年齢	標準体重	1日用量																							
3歳以上7歳未満	14kg以上24kg未満	0.5~1g(塩酸エピナステチンとして5~10mg)																							
7歳以上	24kg以上	1~2g(塩酸エピナステチンとして10~20mg)																							
用法・用量	<p>2. 莽麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症)に伴うそう痒 通常、小児には1日1回0.05g/kg(塩酸エピナステチンとして0.5mg/kg)を用時溶解して経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。 ただし、1日投与量はドライシロップとして2g(塩酸エピナステチンとして20mg)を超えないこと。 年齢別の標準投与量は、通常、下記の用量を1日量とし、1日1回用時溶解して経口投与する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>標準体重</th> <th>1日用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3歳以上7歳未満</td> <td>14kg以上24kg未満</td> <td>1g(塩酸エピナステチンとして10mg)</td> </tr> <tr> <td>7歳以上</td> <td>24kg以上</td> <td>2g(塩酸エピナステチンとして20mg)</td> </tr> </tbody> </table>				年齢	標準体重	1日用量	3歳以上7歳未満	14kg以上24kg未満	1g(塩酸エピナステチンとして10mg)	7歳以上	24kg以上	2g(塩酸エピナステチンとして20mg)												
年齢	標準体重	1日用量																							
3歳以上7歳未満	14kg以上24kg未満	1g(塩酸エピナステチンとして10mg)																							
7歳以上	24kg以上	2g(塩酸エピナステチンとして20mg)																							
劇薬等の指定	劇薬		指定																						
市販名及び有効成分・分量	原体： 塩酸エピナステチン 製剤： アレジオンドライシロップ 1% (1g中塩酸エピナステチン 10mg 含有)																								
毒性	<p>急性 最小致死量 (mg/kg) 経口 幼若ラット 80</p> <table> <thead> <tr> <th>反復投与</th> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量</th> <th>無毒性量</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>(mg/kg/日)</td> <td>(mg/kg/日)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>幼若ラット</td> <td>4週間</td> <td>経口</td> <td>4,10,30</td> <td>4</td> <td>苦悶様症状、体重増加抑制、心臓重量減少、肝臓重量減少</td> </tr> </tbody> </table>				反復投与	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見					(mg/kg/日)	(mg/kg/日)			幼若ラット	4週間	経口	4,10,30	4	苦悶様症状、体重増加抑制、心臓重量減少、肝臓重量減少
反復投与	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見																			
				(mg/kg/日)	(mg/kg/日)																				
	幼若ラット	4週間	経口	4,10,30	4	苦悶様症状、体重増加抑制、心臓重量減少、肝臓重量減少																			
副作用	<p>小児 副作用発現率 39 / 519 = 7.51 % 副作用の種類 例数</p> <table> <tbody> <tr> <td>眠気</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>にがみ</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>尿蛋白</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>3 等</td> </tr> </tbody> </table>				眠気	15	にがみ	4	尿蛋白	4	頭痛	3 等													
眠気	15																								
にがみ	4																								
尿蛋白	4																								
頭痛	3 等																								
会社	日本ベーリンガーイングルハイム株式会社																								