

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成

アレルギー性疾患治療剤

## アレジオン<sup>®</sup>ドライシロップ 1% Alesion<sup>®</sup> Dry Syrup 1%

(エピナスチン塩酸塩製剤)

® = 登録商標

剤形	ドライシロップ剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	ドライシロップ 1% : 1 g 中エピナスチン塩酸塩として 10 mg 含有
一般名	和名 : エピナスチン塩酸塩 洋名 : Epinastine Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	2005年1月19日 2005年3月18日 2005年3月23日
開発・製造販売・ 提携・販売会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DI センター TEL : 0120-189-779 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.bij-kusuri.jp/">http://www.bij-kusuri.jp/</a>

本 IF は 2015 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師を

はじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「IF 記載要領 2008」により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

①「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販 売 名	2
(1) 和 名	2
(2) 洋 名	2
(3) 名称の由来	2
2. 一 般 名	2
(1) 和 名 (命名法)	2
(2) 洋 名 (命名法)	2
(3) ステム	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化 学 名 (命名法)	2
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
(1) 外観・性状	3
(2) 溶 解 性	3
(3) 吸 湿 性	3
(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点	3
(5) 酸塩基解離定数	3
(6) 分配係数	3
(7) その他の主な示性値	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4

IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
(1) 剤形の区別, 規格及び性状	5
(2) 製剤の物性	5
(3) 識別コード	5
(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等	5
2. 製剤の組成	6
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	6
(2) 添加物	6
(3) その他	6
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	7
7. 溶出性	8
8. 生物学的試験法	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	9
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	9
14. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	11
(1) 臨床データパッケージ (2009 年 4 月以降承認品目)	11
(2) 臨床効果	11
(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験	12
(4) 探索的試験: 用量反応探索試験	12
(5) 検証的試験	12
(6) 治療的使用	15
VI. 薬効薬理に関する項目	16
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 薬理作用	16
(1) 作用部位・作用機序	16
(2) 薬効を裏付ける試験成績	16
(3) 作用発現時間・持続時間	18

VII. 薬物動態に関する項目	19
1. 血中濃度の推移・測定法	19
(1) 治療上有効な血中濃度	19
(2) 最高血中濃度到達時間	19
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	19
(4) 中毒域	20
(5) 食事・併用薬の影響	21
(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因	21
2. 薬物速度論的パラメータ	21
(1) コンパートメントモデル	21
(2) 吸収速度定数	21
(3) バイオアベイラビリティ	21
(4) 消失速度定数	21
(5) クリアランス	22
(6) 分布容積	22
(7) 血漿蛋白結合率	22
3. 吸　　収	22
4. 分　　布	22
(1) 血液－脳関門通過性	22
(2) 血液－胎盤関門通過性	23
(3) 乳汁への移行性	23
(4) 髄液への移行性	23
(5) その他の組織への移行性	23
5. 代　　謝	23
(1) 代謝部位及び代謝経路	23
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	23
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	23
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	23
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	23
6. 排　　泄	24
(1) 排泄部位及び経路	24
(2) 排　泄　率	24
(3) 排泄速度	24
7. 透析等による除去率	24

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
1. 警告内容とその理由	25
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	25
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	25
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	25
5. 慎重投与内容とその理由	25
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26
7. 相互作用	26
(1) 併用禁忌とその理由	26
(2) 併用注意とその理由	26
8. 副作用	27
(1) 副作用の概要	27
(2) 重大な副作用と初期症状	27
(3) その他の副作用	28
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	29
(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	32
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	32
9. 高齢者への投与	32
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	32
11. 小児等への投与	33
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
13. 過量投与	33
14. 適用上の注意	33
15. その他の注意	34
16. その他	34
IX. 非臨床試験に関する項目	35
1. 薬理試験	35
(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）	35
(2) 副次的薬理試験	35
(3) 安全性薬理試験	35
(4) その他の薬理試験	37
2. 毒性試験	38
(1) 単回投与毒性試験	38
(2) 反復投与毒性試験	38
(3) 生殖発生毒性試験	38
(4) その他の特殊毒性	39

X. 管理的事項に関する項目	40
1. 規制区分	40
2. 有効期間又は使用期限	40
3. 貯法・保存条件	40
4. 薬剤取扱い上の注意点	40
(1) 薬局での取り扱いについて	40
(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	40
5. 承認条件等	40
6. 包装	40
7. 容器の材質	40
8. 同一成分・同効薬	41
9. 国際誕生年月日	41
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	41
11. 薬価基準収載年月日	41
12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	41
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	41
14. 再審査期間	41
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	41
16. 各種コード	41
17. 保険給付上の注意	41
XI 文献	42
1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	43
XII 参考資料	44
1. 主な外国での発売状況	44
2. 海外における臨床支援情報	44
XIII 備考	45
その他の関連資料	45



## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

エピナスチン塩酸塩は、1975年にドイツ ベーリンガーインゲルハイム社により合成されたアレルギー性疾患治療剤である。日本においては、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、痒疹、そう痒を伴う尋常性乾癬の治療薬として、1994年4月にアレジオン<sup>®</sup>錠10及びアレジオン<sup>®</sup>錠20として製造・輸入承認を取得し、同年6月から販売している。

小児の各種アレルギー疾患の治療に用いられる抗アレルギー薬としてはケトチフェンフマル酸塩、メキタジンを成分とする製剤がすでに承認されており、治療効果が得られている。エピナスチン塩酸塩は、作用持続時間が長く、中枢神経系に対する作用が弱いという性質を有する。そのため、小児での服薬コンプライアンスに影響する1日の投与回数を錠剤と同様に1回にすることができ、また、学校等で集団生活を送る小児に対して学習や運動の妨げになる副作用を減らすことができると期待されたため、小児への適用を検討し開発が進められた。その結果、アレジオン<sup>®</sup>ドライシロップ製剤を開発し、アレルギー性鼻炎、皮膚疾患に伴うそう痒に対して有効性と安全性が確認され、2005年1月にアレジオン<sup>®</sup>ドライシロップ1%として承認された。

また、2007年11月に製剤処方内容を一部変更した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 小児の皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒、アレルギー性鼻炎の諸症状を改善する。

[効能・効果：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]

2. 優れた抗ヒスタミン作用を有する。（ラット）
3. 脳内に移行しにくい。（ラット）
4. 小児用抗アレルギー薬では、初めての1日1回投与のドライシロップ製剤である。
5. 副作用

承認時国内臨床試験において、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。

使用成績調査ならびに特定使用成績調査（小児蕁麻疹を有する患者に対する調査）での調査例3,328例中副作用が報告された症例は28例（0.84%）であった。主な副作用は眠気3件（0.09%）、にがみ3件（0.09%）、嘔気3件（0.09%）等であった。15歳未満の安全性集計対象は3,306例であり、年齢区分別の副作用発現頻度は、1歳未満で42例中0例（0.00%）、1歳以上2歳未満で94例中1例（1.06%）、2歳以上3歳未満で158例中2例（1.27%）、3歳以上8歳未満で2,399例中15例（0.63%）、8歳以上15歳未満が613例中10例（1.63%）であった。（再審査終了時）

なお、重大な副作用としては肝機能障害、黄疸（頻度不明）、血小板減少（頻度不明）が報告されている。

## II. 名称に関する項目

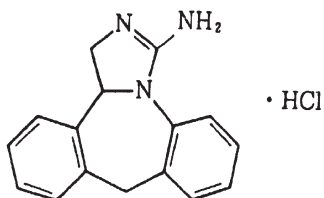
### 1. 販売名

- (1) 和名 アレジオン®ドライシロップ 1%
- (2) 洋名 Alesion® Dry Syrup 1%
- (3) 名称の由来 病変 (=lesion) を無くする (=A) という意味に由来する。

### 2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) エピナスチン塩酸塩 (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Epinastine Hydrochloride (JAN)  
Epinastine (INN)
- (3) ステム 抗ヒスタミン剤: -astine

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

$C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$  : 285.77

### 5. 化学名 (命名法)

(英名) (±)-3-amino-9,13b-dihydro-1*H*-dibenz [*c, f*] imidazo [1,5-*a*] azepine hydrochloride

(日本名) (±)-3-アミノ-9,13b-ジヒドロ-1*H*-ジベンズ [*c, f*] イミダゾ [1,5-*a*] アゼピン塩酸塩

(IUPAC)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

エピナスチン, 塩酸エピナスチン  
アレジオン®ドライシロップ 1% 治験番号: WAL801CLDS

### 7. CAS 登録番号

80012-43-7

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

## (1) 外観・性状

白色～微黄色の粉末で、においはなく、味は苦い。

## (2) 溶解性

溶 媒 名	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	溶 解 性
水	5.5～7.5	溶 け や す い
メ タ ノ ー ル	2.5～7.0	
エ タ ノ ー ル ( 9 5 )	4.5～9.5	
酢 酸 ( 1 0 0 )	1.5～2.0	
ア セ ト ニ ト リ ル	182～187	溶 け に く い

## (3) 吸湿性

25℃, 75% RH 以上で、高湿度になるほど吸湿した。

## (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点 : 約 270℃ (分解)

## (5) 酸塩基解離定数

pKa : 11.4 (吸光度法)

## (6) 分配係数

$9.2 \times 10^{-2}$  (pH7, n-オクタノール/水)

## (7) その他の主な示性値

旋光性は認められない。(本品はラセミ体である。)

pH : 水溶液 (1→10) は 3.0～5.5 である。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

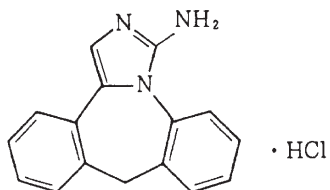
#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温（散光下）	36 ヶ月	褐色瓶 密栓	安定であった
50℃（暗所）	3 ヶ月	瓶，密栓	
25℃，75% RH（暗所）	12 ヶ月	瓶，開栓	黄色に着色した
40℃，75% RH（暗所）	6 ヶ月		
キセノンフェードメータ （40℃付近）	180 万 lx・hr	無色瓶 密栓	黄色に着色した

安定性試験による主な生成物

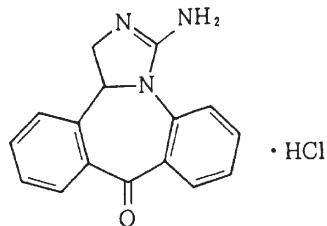
WAL 1097 CL

3-amino-9*H*-dibenz [*c, f*]  
imidazo [1,5-*a*] azepine  
hydrochloride



WAL 1725 CL

3-amino-1,13*b*-dihydro-9*H*-  
dibenz [*c, f*] imidazo [1,5-*a*]  
azepin-9-one hydrochloride



#### 3. 有効成分の確認試験法

- (1) 呈色反応：ドラーゲンドルフ反応による。
- (2) 紫外吸収スペクトル：波長 261～265nm に吸収の極大を示す。
- (3) 赤外吸収スペクトル：波数 1662cm<sup>-1</sup>，1588cm<sup>-1</sup>，1554cm<sup>-1</sup>，774cm<sup>-1</sup> 及び 760cm<sup>-1</sup> 付近に吸収を認める。（臭化カリウム錠剤法）
- (4) 塩化物の定性反応 (2) を呈す。

#### 4. 有効成分の定量法

本品を乾燥し，その約 0.3g を精密に量り，無水酢酸・氷酢酸混液（7：3）70mL に溶かし，0.1N 過塩素酸で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い，補正する。

0.1N 過塩素酸 1mL = 28.577mg C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub> · HCl

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状

商品名	剤形・性状	におい	味	pH
アレジオン® ドライシロップ 1%	ドライシロップ剤 白色～帯黄白色の顆粒 状の粉末	ヨーグルト様	甘い	本品約 2 g に水 10 mL を加えて振 り混ぜ、十分に分散した液の pH は約 6.5 である。

(2) 製剤の物性

1) かさ密度：約 0.5 g/mL





2) 安息角：約 36°

3) 粒度分布：

	$\geq 500 \mu\text{m}$	$\geq 250 \mu\text{m}$	$\geq 125 \mu\text{m}$	$\geq 63 \mu\text{m}$	$< 63 \mu\text{m}$
累積%	2	18	81	97	100

4) 逃避率：該当資料なし

(3) 識別コード

商品名	包装資材 (分包)	
	表	裏
アレジオン®ドライシロップ 1% 0.5 g 分包	アレジオン®ドライシロップ 1% 5 mg/0.5 g  Boehringer Ingelheim	Alesion® Dry Syrup 1% 5 mg/0.5 g  Boehringer Ingelheim
アレジオン®ドライシロップ 1% 1 g 分包	アレジオン®ドライシロップ 1% 10 mg/1 g  Boehringer Ingelheim	Alesion® Dry Syrup 1% 10 mg/1g  Boehringer Ingelheim

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等  
該当しない

## 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ドライシロップ 1% : 1g 中エピナスチン塩酸塩として 10mg を含有する。

(2) 添加物

エリスリトール, アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物), ヒドロキシプロピルセルロース, サッカリンナトリウム水和物, 含水二酸化ケイ素, グリチルリチン酸モノアンモニウム, フマル酸一ナトリウム, 無水リン酸一水素ナトリウム, 香料

(3) その他

該当しない

## 3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 4. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果
加速試験	40℃ 75% R.H. 暗所	6ヵ月	0.5 g 分包品 1 g 分包品 100 g 瓶 (乾燥剤入り) 250 g 瓶 (乾燥剤入り)	1. 外観 2. 水分含量 3. 純度試験 (HPLC 法) 4. 含量 5. 溶出試験	いずれの測定項目も規格内であった。
長期保存試験	25℃ 60% R.H. 暗所	36ヵ月	0.5 g 分包品 1 g 分包品 100 g 瓶 (乾燥剤入り) 250 g 瓶 (乾燥剤入り)		いずれの測定項目も規格内であった。
苛酷試験	温度 50℃ 暗所	1ヵ月	無包装 (0.25 g*分包品) 1 g 分包品 100 g 瓶 (乾燥剤入り) 250 g 瓶 (乾燥剤入り)		いずれの測定項目も規格内であった。
	湿度 25℃ 93% R.H. 暗所	1ヵ月	(0.25 g*分包品) 1 g 分包品 100 g 瓶 (乾燥剤入り) 250 g 瓶 (乾燥剤入り)		いずれの測定項目も規格内であった。
			無包装		外観の変化, 含量の減少及び水分含量の増加が認められた。 その他の測定項目については, 規格内であった。
	光 キセノンランプ (約 25℃)	1.2×10 <sup>6</sup> lx・hr	(0.25 g*分包品) 1 g 分包品 100 g 瓶 (乾燥剤入り) 250 g 瓶 (乾燥剤入り)		いずれの測定項目も規格内であった。
無包装			類縁物質の増加が認められた。 その他の測定項目については, 規格内であった。		

\*0.25 g 分包品の販売はありません。包装形態は, 0.5 g, 1 g と同じです。

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結果
25℃ 暗所	28日	5 g を精製水 100 mL に溶解	1. 外観 2. 純度試験 (HPLC 法)	2 日目に外観変化 (白濁) がみられた。 その他の測定項目については, 規格内であった。
5℃ 暗所	28日	5 g を精製水 100 mL に溶解	3. 含量	いずれの測定項目も規格内であった。

## 6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

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。

配合変化試験の結果は「Ⅷ. 備考」の「アレジオン®ドライシロップの配合変化試験」(P. 45~50)を参照のこと。

### 7. 溶出性

15分以内に85%以上溶出した。(パドル法(第2法), 水900 mL, 毎分50回転, 液体クロマトグラフィー)

### 8. 生物学的試験法

該当しない

### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー:

試料溶液及び標準溶液から得たそれぞれのスポットのRf値は等しい。

### 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより試験を行う。

操作条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 210 nm)

カラム: 内径4 mm, 長さ12.5 cmのステンレス管に4 μmの液体クロマトグラフィー用オクタヒルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度: 30℃付近の一定温度

移動相: 1-ブタンスルホン酸ナトリウム1 gに水を加えて1000 mLとし, 薄めたリン酸(1→10)でpH 3.2に調整する。この液800 mLにアセトニトリル200 mLを加える。

流量: エピナスチンの保持時間が約13分になるように調整する。

### 11. カ 価

該当しない

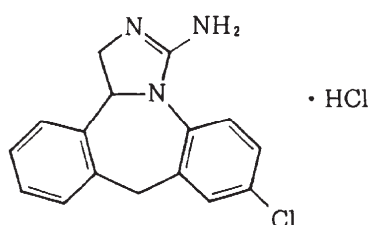


## 12. 混入する可能性のある夾雑物

原薬製造工程中に混入が予想される類縁物質として、また、安定性試験により生成した類縁物質として、下記化合物が検出された。  
(測定法：HPLC 法)

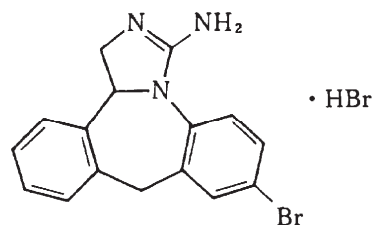
WAL 1092 CL

3-amino-7-chloro-9,13b-dihydro-1*H*-dibenz [*c, f*] imidazo [1,5-*a*] azepine hydrochloride



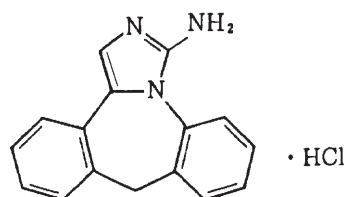
WAL 1783 Br

3-amino-7-bromo-9,13b-dihydro-1*H*-dibenz [*c, f*] imidazo [1,5-*a*] azepine hydrobromide



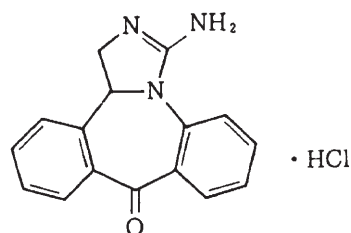
WAL 1097 CL

3-amino-9*H*-dibenz [*c, f*] imidazo [1,5-*a*] azepine hydrochloride



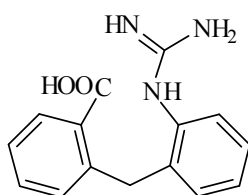
WAL 1725 CL

3-amino-1,13b-dihydro-9*H*-dibenz [*c, f*] imidazo [1,5-*a*] azepin-9-one hydrochloride



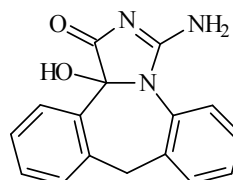
WAL 2003

2-(*o*-guanidino-benzyl) benzoic acid



WAL 1853

3-amino-13*b*-hydroxy-9*H*-dibenz [*c, f*] imidazo [1,5-*a*] azepine-1-one



## 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

## 14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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

### 2. 用法及び用量

#### 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（エピナスチン塩酸塩として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（エピナスチン塩酸塩として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	14 kg以上24 kg未満	0.5～1 g（エピナスチン塩酸塩として5～10 mg）
7歳以上	24 kg以上	1～2 g（エピナスチン塩酸塩として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（エピナスチン塩酸塩として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（エピナスチン塩酸塩として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	14 kg以上24 kg未満	1 g（エピナスチン塩酸塩として10 mg）
7歳以上	24 kg以上	2 g（エピナスチン塩酸塩として20 mg）

## 3. 臨床成績

## (1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)

該当しない

## (2) 臨床効果

## 1. アレルギー性鼻炎

国内 21 施設で二重盲検比較試験 (解析対象 74 例) が実施された。医師判定による鼻症状別重症度スコア (くしゃみ発作, 鼻汁, 鼻閉の重症度を各々0~3 の4段階とした<sup>a)</sup>) の合計を主要評価項目とし, その変化量を2週間投与により評価した。本試験の結果から, 本剤のケトチフェンフマル酸塩に対する非劣性が検証された (同等性限界  $\Delta=1$ )。<sup>1)</sup>

a) 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—

医師判定による鼻症状別重症度スコアの合計

		エピナスチン塩酸塩 ドライシロップ	ケトチフェンフマル酸塩 ドライシロップ	計
解析対象例数		74	68	142
投与前値	平均値±SD	5.31 ± 1.07	5.41 ± 1.22	5.36 ± 1.14
投与2週時		3.92 ± 1.41	3.84 ± 1.46	3.88 ± 1.43
投与前値からの 変化量		-1.39 ± 1.56	-1.57 ± 1.29	-1.48 ± 1.43
投与群間の差	最小二乗平均値 ±SE	-1.42 ± 0.15		
	95%信頼区間	0.13 ± 0.22		
		-0.31 ~ 0.57		

## 2. 皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎, 皮膚そう痒症) に伴うそう痒

(1) 国内 11 施設で二重盲検比較試験 (解析対象 78 例) が実施された。医師判定によるそう痒の程度 (0: なし~4: 最重症の5段階) を主要評価項目とし, その変化量を4週間投与により評価した。本試験の結果から, 本剤のケトチフェンフマル酸塩に対する非劣性が検証された (同等性限界  $\Delta=0.5$ )。<sup>2)</sup>

医師判定によるそう痒の程度

		エピナスチン塩酸塩 ドライシロップ	ケトチフェンフマル酸塩 ドライシロップ	計
解析対象例数		78	69	147
投与前値	平均値±SD	2.60 ± 0.52	2.58 ± 0.58	2.59 ± 0.55
投与4週時		1.64 ± 0.62	1.78 ± 0.66	1.71 ± 0.64
投与前値からの 変化量		-0.96 ± 0.76	-0.80 ± 0.76	-0.88 ± 0.76
投与群間の差	最小二乗平均値 ±SE	-0.95 ± 0.07		
	95%信頼区間	-0.15 ± 0.10		
		-0.35 ~ 0.06		

(2) 国内 12 施設で一般臨床試験（投与期間 12 週間，解析対象 62 例）が実施された。医師判定によるそう痒の程度（0：なし～4：最重症の 5 段階）の変化量（投与後値－投与前値）は，投与 4 週時 $-0.83 \pm 0.74$ ，投与 8 週時 $-1.00 \pm 0.70$ ，投与 12 週時 $-1.21 \pm 0.70$ であり，いずれの時期においても有意に改善した。<sup>3)</sup>

3. 使用成績調査ならびに小児蕁麻疹を有する患者に対する調査

国内 797 施設で使用成績調査ならびに小児蕁麻疹を有する患者に対する調査が実施され，15 歳未満の安全性集計対象 3,306 例が集積された。副作用発現頻度は，1 歳未満で 42 例中 0 例（0.00%），1 歳以上 2 歳未満で 94 例中 1 例（1.06%），2 歳以上 3 歳未満で 158 例中 2 例（1.27%），3 歳以上 8 歳未満で 2,399 例中 15 例（0.63%），8 歳以上 15 歳未満が 613 例中 10 例（1.63%）であった。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

① アレルギー性鼻炎の場合

小児通年性アレルギー性鼻炎患児を対象として，用量反応性を検討した。年齢 5～15 歳（体重 20～70 kg）の患児 137 例を対象に，エピナスチン塩酸塩ドライシロップ 2.5 mg，5 mg または 10 mg を 1 日 1 回，2 週間投与した。日記の鼻症状別点数（くしゃみ点数，鼻汁点数，鼻閉点数）及びその合計では，用量反応性が認められなかった。しかし，いずれの投与量群においても，投与前値に比べ有意な差を認めた<sup>4)</sup>。

4) 小谷 保之：社内資料

② 蕁麻疹，皮膚疾患（湿疹・皮膚炎，皮膚そう痒症）に伴うそう痒の場合  
該当資料なし

注）本剤の承認されている用法・用量は以下の通りである。

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（エピナスチン塩酸塩として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（エピナスチン塩酸塩として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	14 kg 以上 24 kg 未満	0.5～1 g（エピナスチン塩酸塩として5～10 mg）
7歳以上	24 kg 以上	1～2 g（エピナスチン塩酸塩として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（エピナスチン塩酸塩として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（エピナスチン塩酸塩として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	14 kg 以上 24 kg 未満	1 g（エピナスチン塩酸塩として10 mg）
7歳以上	24 kg 以上	2 g（エピナスチン塩酸塩として20 mg）

2) 比較試験

① アレルギー性鼻炎の場合

小児通年性アレルギー性鼻炎患児を対象に，エピナスチン塩酸塩ドライシロップとケトチフェンフマル酸塩ドライシロップを2週間経口投与し，有効性及び安全性を二重盲検法で検討した。年齢4～15歳（体重14.5～65 kg）の患児151例に，体重14 kg以上24 kg未満の場合にはエピナスチン塩酸塩ドライシロップ1回5 mg 1日1回またはケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ1回0.6 mg 1日2回，24 kg以上の場合にはエピナスチン塩酸塩ドライシロップ1回10 mg 1日1回またはケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ1回1.0 mg 1日2回を投与した。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）別重症度スコアの合計（投与2週後）において，エピナスチン塩酸塩ドライシロップのケトチフェンフマル酸塩ドライシロップに対する非劣性が確認された。また，副作用発現率は，エピナスチン塩酸塩ドライシロップ11.54%，ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ13.70%であった。以上のように，エピナスチン塩酸塩ドライシロップは有効性においてケトチフェンフマル酸塩ドライシロップと非劣性が確認され，安全性において特に問題はみられなかった。<sup>1)</sup>

1) 奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科臨床 補冊 114, 1, 2004

② 蕁麻疹，皮膚疾患（湿疹・皮膚炎，皮膚そう痒症）に伴うそう痒の場合

アトピー性皮膚炎患児を対象に，エピナスチン塩酸塩ドライシロップとケトチフェンフマル酸塩ドライシロップを4週間経口投与し，有効性及び安全性を二重盲検法で検討した。年齢2～15歳（体重14～82 kg）の患児162例に，体重14 kg以上24 kg未満の場合にはエピナスチン塩酸塩ドライシロップ1回10 mg 1日1回またはケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ1回0.6 mg 1日2回，24 kg以上の場合にはエピナスチン塩酸塩ドライシロップ1回20 mg 1日1回またはケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ1回1.0 mg 1日2回を投与した。主要評価項目であるそう痒の程度（投与4週後）において，エピナスチン塩酸塩ドライシロップのケトチフェンフマル酸塩ドライシロップに対する非劣性が確認された。また，副作用発現率ではエピナスチン塩酸塩ドライシロップ10.71%，ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ28.21%であった。抗ヒスタミン作用を有する薬剤に特徴的な有害事象である，傾眠・倦怠感の副作用発現率は，エピナスチン塩酸塩ドライシロップ7.14%，ケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ20.51%であった。以上のように，エピナスチン塩酸塩ドライシロップは有効性においてケトチフェンフマル酸塩ドライシロップと非劣性が確認され，安全性において特に問題はみられず，傾眠・倦怠感の発現はケトチフェンフマル酸塩ドライシロップと比べ低かった。<sup>2)</sup>

2) 中川 秀己ほか：西日本皮膚科 66(1)，60，2004

3) 安全性試験

① アレルギー性鼻炎の場合

該当資料なし

② 蕁麻疹，皮膚疾患（湿疹・皮膚炎，皮膚そう痒症）に伴うそう痒の場合

アトピー性皮膚炎患児に対する12週間投与における安全性及び有効性を検討した。年齢2～15歳（体重14.1～68 kg）の患児62例を対象に，体重14 kg以上24 kg未満の場合にはエピナスチン塩酸塩ドライシロップ1回10 mg 1日1回，24 kg以上の場合にはエピナスチン塩酸塩ドライシロップ1回20 mg 1日1回12週間投与した。有害事象並びに副作用の発現率は56.45%（62例中35例）及び1.61%（62例中1例）であった。主な有害事象（発現率3%以上）は発熱，毛包炎，伝染性軟属腫，鼻咽頭炎，節足動物刺傷，血中カリウム増加，頭痛 NOS，傾眠，喘息 NOS，痒瘡 NOS，面皰，挫傷であった。発現時期毎の有害事象発現率は，4週未満で27.42%（62例中17例），4週以上8週未満で24.19%（62例中15例），8週以上12週未満で19.35%（62例中12例），12週以上で2.22%（45例中1例）で，投与期間が長くなるにつれて発現率は増加しなかった。また，投与期間別で特徴的な有害事象は認められなかった。有害事象として報告された臨床検査の異常は，4～8週のALT（GPT）増加が1例，8～12週のAST（GOT）増加が1例，血中カリウム増加が1例，さらに12週以上の血中カリウム増加が1例であり，これら以外の異常については投与前から原疾患または合併症により異常値を示していたか生理的変動の範囲等であり，有害事象とは判断されなかった。副作用は傾眠の1例（1.61%）で，8～12週目に発現し，試験期間の終了に伴い試験薬の投与を中止した後に回復した<sup>3)</sup>。

3) 中川 秀己ほか：臨床医薬 19(11)，1307，2003

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

エバスタチン，アゼラスチン塩酸塩，セチリジン塩酸塩，フェキソフェナジン塩酸塩，オキサトミド，テルフェナジン，エメダスチンフマル酸塩，ケトチフェンフマル酸塩，メキタジン等のヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬

### 2. 薬理作用

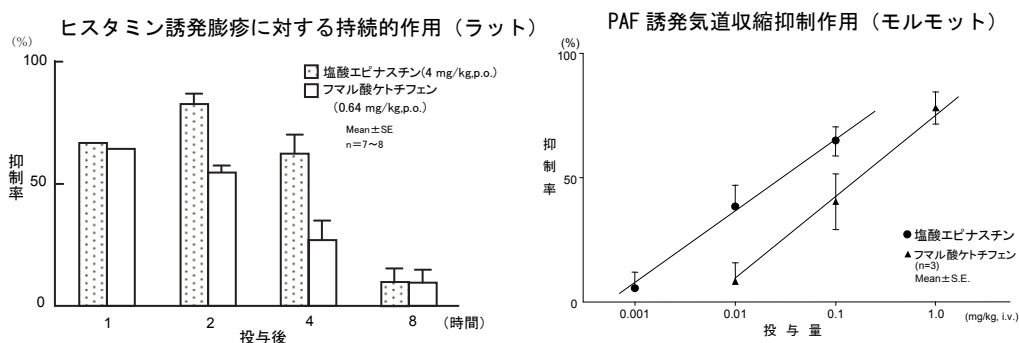
#### (1) 作用部位・作用機序

エピナスチン塩酸塩は選択的ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗作用を主作用とし、ロイコトリエン C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>)、血小板活性化因子 (PAF)、セロトニン、ブラジキニン等のメディエーターに対する抗メディエーター作用とヒスタミン、SRS-A、PAF のメディエーター遊離抑制作用を發揮する。さらに、インターロイキン (IL)-6、IL-8 等の炎症性サイトカインの産生、遊離や好酸球の遊走・接着分子の発現などに対する抑制作用を有する。

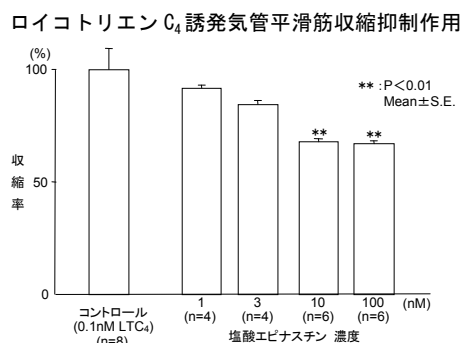
#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗メディエーター作用

- ヒスタミン<sup>5,7)</sup>、PAF<sup>6)</sup>、セロトニン (10~100 μg/kg, i. v., ED<sub>50</sub>: 25 μg/kg)<sup>7)</sup>及びブラジキニン (1 mg/kg, p. o. で有意に抑制)<sup>8)</sup>誘発による気管支痙攣を抑制した (ラット, モルモット)。

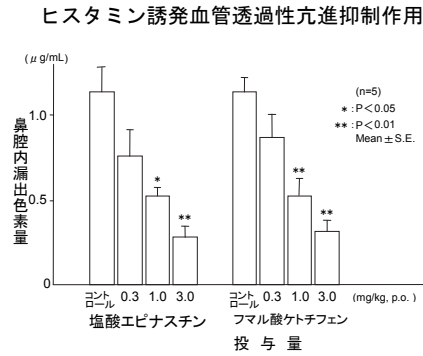


- 摘出気管平滑筋を用いた試験で、ヒスタミン<sup>7)</sup>、LTC<sub>4</sub><sup>6)</sup>及びセロトニン<sup>7)</sup>誘発収縮を抑制した (pA<sub>2</sub>: ヒスタミン9.1, セロトニン7.8, *in vitro*, モルモット)。





- ・ヒスタミン誘発による鼻腔の血管透過性亢進を抑制した (0.3~3 mg/kg, p. o., ラット<sup>6)</sup>)。



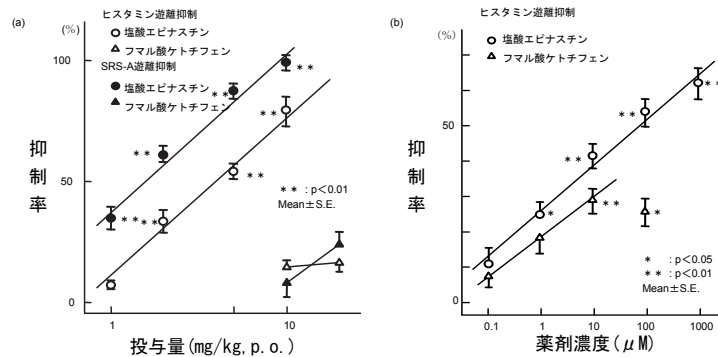
- ・ヒスタミン誘発皮膚膨疹を抑制した (1~10 mg/kg, p. o., ラット<sup>5)</sup>)。
- ・セロトニン誘発足蹠浮腫を抑制した (2.5~10 mg/kg, p. o., ラット<sup>7)</sup>)。
- ・ヒスタミン誘発による気管の粘液線毛輸送機能の低下を抑制した (3 mg/kg, i. m., *ex vivo*, ラット<sup>9)</sup>)。

## 2) メディエーター産生・遊離抑制作用

- ・抗原刺激による肺切片からのヒスタミン及び SRS-A 遊離を抑制した (1~10 mg/kg, p. o., *ex vivo*, モルモット<sup>10)</sup>)。抗原刺激による肺切片からのヒスタミン遊離を抑制した<sup>10)</sup> (0.1~1000 μM, *in vitro*, モルモット<sup>10)</sup>)。

(a) モルモット肺切片からの抗原誘発ヒスタミン, SRS-A 遊離に対する作用 (*ex vivo*)

(b) モルモット肺切片からの抗原誘発ヒスタミン遊離に対する作用 (*in vitro*)



- ・抗原, compound 48/80 及びカルシウムイオノフォア (A23187) 刺激による腹腔内肥満細胞からのヒスタミン遊離をそれぞれ抑制した (1~100 μM, *in vitro*, ラット<sup>10)</sup>)。
- ・カルシウムイオノフォア (A23187) 刺激による PAF 産生・遊離を抑制した (3~100 μM, *in vitro*, ヒト多核球<sup>11)</sup>)。

## 3) アレルギー反応に対する作用

- ・PCA 反応を抑制した (0.5~5 mg/kg, p. o., ラット<sup>10)</sup>)。
- ・Shultz-Dale 反応を抑制した (1~10 nM, *in vitro*, モルモット<sup>6)</sup>)。

(Shultz-Dale 反応: モルモットを卵白アルブミンで感作後, 回腸を摘出し, 抗原添加により, 収縮させる。)

VI. 薬効薬理に関する項目

4) 実験的炎症に対する作用

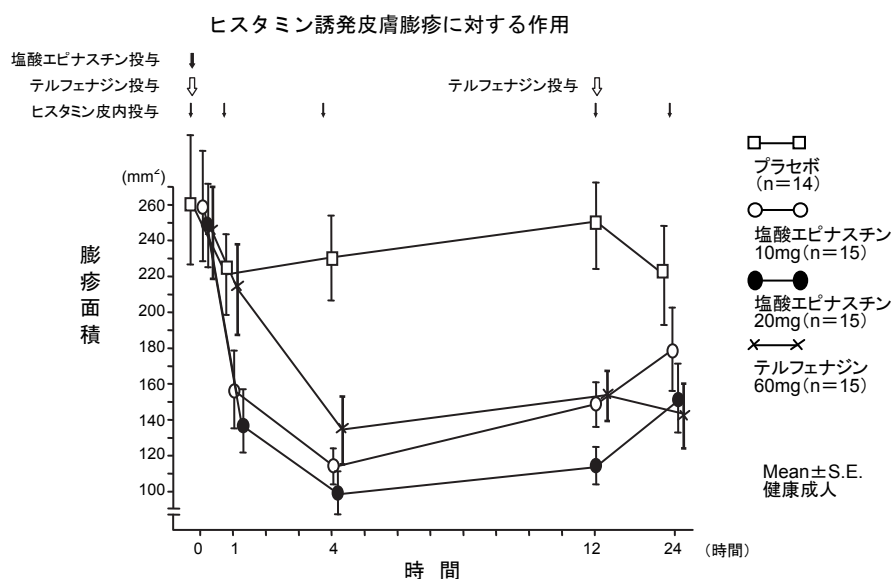
デキストラン誘発足蹠浮腫 (0.4~10 mg/kg, p.o.), カラゲニン誘発足蹠浮腫 (2~50 mg/kg, p.o.) を抑制した (ラット<sup>12)</sup>)。

5) 作用持続時間の検討

ヒスタミン誘発膨疹に対し 50%以上の抑制が, ケトチフェンフマル酸塩は 2 時間以上, エピナスチン塩酸塩は 4 時間以上持続した (4 mg/kg, p.o. (ED<sub>50</sub>の 2 倍量), ラット<sup>5, 7)</sup>)。

6) ヒスタミン誘発皮膚膨疹抑制作用 (ヒト)

健康成人におけるヒスタミン誘発の皮膚膨疹をアレジオン<sup>®</sup>錠 1 日 1 回 10 mg, 20 mg の経口投与で, 投与 24 時間後においてもプラセボに比し, 有意に抑制した<sup>13)</sup>。



投与 1 時間後	エピナスチン塩酸塩 10 mg, 20 mg > プラセボ, テルフェナジン		P ≤ 0.001
投与 4 時間後	エピナスチン塩酸塩	20 mg > プラセボ, テルフェナジン	P ≤ 0.01
		10 mg > プラセボ	P < 0.05
投与 12 時間後	エピナスチン塩酸塩	20 mg > プラセボ, テルフェナジン	P ≤ 0.001
		10 mg > プラセボ	P < 0.05
投与 24 時間後 テルフェナジン 12 時間後に 2 回目の投与	エピナスチン塩酸塩 10 mg, 20 mg > プラセボ		P < 0.05

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移・測定法

## (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

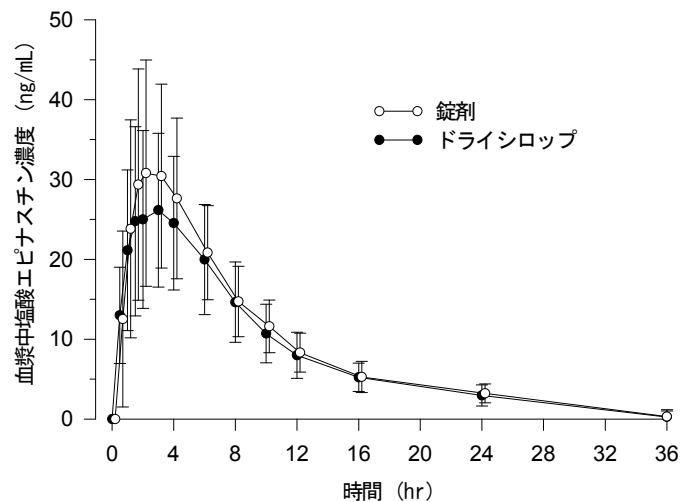
## (2) 最高血中濃度到達時間

3.1 時間 (健康成人男子 18 名にアレジオン<sup>®</sup>ドライシロップ 2.0 g (エピナスチン塩酸塩として 20 mg) を投与した場合)<sup>14)</sup>

## (3) 臨床試験で確認された血中濃度

## 1) 健康成人への投与 (単回投与)

健康成人男子 18 名にクロスオーバー法によりアレジオン<sup>®</sup>ドライシロップ 2.0 g (エピナスチン塩酸塩として 20 mg), またはアレジオン<sup>®</sup>錠 20 mg 1 錠を空腹時単回経口投与した。ドライシロップ投与後の  $C_{max}$  は 28.12 ng/mL,  $t_{max}$  は 3.1 時間,  $t_{1/2}$  は 8.09 時間であり, ドライシロップ投与後の  $C_{max}$  は錠剤投与後に比べ 17.5%低かったものの, 両製剤の AUC には有意差が認められなかった<sup>14)</sup>。



健康成人男子に空腹時に塩酸エピナスチン 20 mg 錠または 1%ドライシロップ (塩酸エピナスチンとして 20 mg) を経口投与したときの血漿中濃度推移 (平均値±SD, n=18)

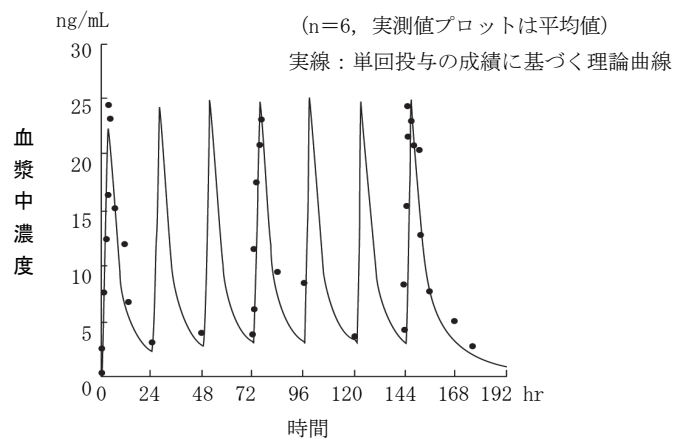
投与群	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-36hr}$ (ng·hr/mL)
エピナスチン 20 mg 錠	18	34.11±12.56	2.6±1.3	8.68±2.78	312.76±97.23
1%ドライシロップ	18	28.12±10.93	3.1±1.3	8.09±1.19	288.25±103.30

(n=18, Mean±S. D.)

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2) 健康成人への投与（反復投与）

健康成人男子にアレジオン<sup>®</sup>錠 20 mg を 1 日 1 回 7 日間食後反復経口投与したとき、蓄積傾向は認められなかった<sup>15)</sup>。



健康成人男子における血漿中濃度の推移（反復投与）

### 3) 小児への投与

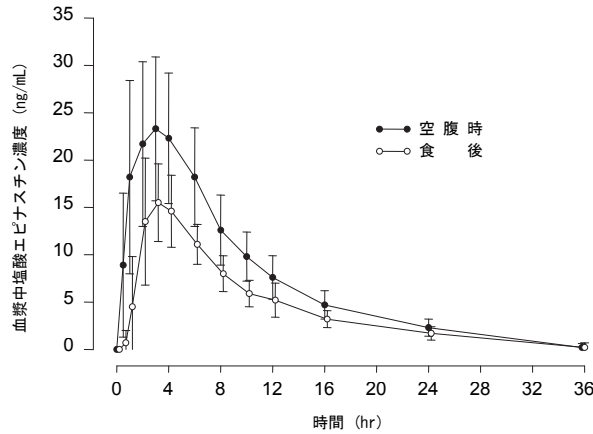
健康成人男子及び小児から得られた血漿中濃度値を用いて母集団薬物動態解析を行った結果、エピナスチン塩酸塩の薬物動態は体重の影響を受けるが、年齢の影響を受けないことが示された。この結果から、体重を考慮すれば成人と小児の薬物動態に違いはないことが示された<sup>16)</sup>。

### (4) 中毒域

該当資料なし

## (5) 食事・併用薬の影響

健康成人男子 16 名に、アレジオン<sup>®</sup>錠 20 mg を空腹時または食後に経口投与したとき、血漿中濃度は、両投与でともに投与後約 3 時間で最大値に達し、以後減衰した。食後投与での  $C_{max}$  は空腹時投与の約 67% に低下し、AUC は約 62% に減少した<sup>17)</sup>。



健康成人男子にエピナスチン 20 mg を空腹時と食後に経口投与したときの血漿中濃度推移 (平均値±S.D., n=16)

## (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1) コンパートメントモデル

該当資料なし

## (2) 吸収速度定数

該当資料なし

## (3) バイオアベイラビリティ

39.1% (参考: 外国人でのデータ<sup>18)</sup>)

健康成人男子 6 名にエピナスチン塩酸塩を単回静脈内投与、並びに単回経口投与し、バイオアベイラビリティを求めた。

## (4) 消失速度定数

4.74 h<sup>-1</sup> (Kel: 体外に出る消失速度定数) (参考: 外国人でのデータ<sup>18)</sup>)

健康成人男子 6 名にエピナスチン塩酸塩を 3 分間持続単回静脈内投与し、消失速度定数を求めた。

(5) クリアランス

841.5 mL/min (参考：外国人でのデータ<sup>18)</sup>)

健康成人男子 6 名にエピナスチン塩酸塩を 3 分間持続単回静脈内投与し、クリアランスを求めた。

(6) 分布容積

$V_d (\gamma) = 592 \text{ L}$  ( $\gamma$  相の分布容積) (参考：外国人でのデータ<sup>18)</sup>)

健康成人男子 6 名 (平均体重 72.2 kg) にエピナスチン塩酸塩を 3 分間持続単回静脈内投与し、分布容積を求めた。

(7) 血漿蛋白結合率

64.2% (*in vitro*) (参考：外国人でのデータ<sup>18)</sup>)

健康成人男子 6 名の血清に <sup>14</sup>C-エピナスチン塩酸塩を添加し血漿蛋白結合率を測定した。

### 3. 吸 収

吸収率：39.9% (参考：外国人でのデータ<sup>18)</sup>)

健康成人男子 6 名にエピナスチン塩酸塩を単回静脈内投与、並びに単回経口投与し、吸収率を求めた。

### 4. 分 布

ラットに <sup>14</sup>C-エピナスチン塩酸塩 5 mg/kg (臨床用量の 15~30 倍量：体重 60 kg の場合) を単回経口投与した時の組織内濃度は、投与後 30 分及び 3 時間においては消化管、肝臓、腎臓、腸間膜リンパ節、膵臓及び副腎で高かった。また、脳への移行はわずかであった。投与後 48 時間では肝臓以外の組織ではほとんど消失していた<sup>19)</sup>。

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし (ヒト)

中枢神経系へはほとんど移行しない。(参考：動物実験)

ラットに <sup>14</sup>C-エピナスチン塩酸塩 5 mg/kg (臨床用量の 15~30 倍量：体重 60 kg の場合) を単回経口投与し、全身オートラジオグラフィーで放射能分布を検討したところ中枢神経系への分布はほとんどみられなかった<sup>19)</sup>。

脳内へはほとんど移行しない<sup>20)</sup>。(参考：臨床薬理試験)

健康成人にエピナスチン塩酸塩 20 mg を経口投与し PET<sup>※</sup>を用いて脳内の H<sub>1</sub> 受容体への影響を検討したところ、脳内 H<sub>1</sub> 受容体への <sup>14</sup>C-ドキセピンの結合にはほとんど影響を示さなかった<sup>20)</sup>。

※ PET [ポジトロン・エミッション・トモグラフィー：ポジトロン核種で標識された化合物を生体内に投与し、その化合物の位置情報をポジトロンカメラにて非侵襲的に測定し、画像化する方法である]

## (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし（ヒト）

胎仔へ移行する。（参考：動物実験）

妊娠中のラットに  $^{14}\text{C}$ -エピナスチン塩酸塩 5 mg/kg（臨床用量の 15～30 倍量：体重 60 kg の場合）を単回経口投与した時の胎仔内の濃度は投与後 3 時間で最高となったが、母体血中濃度の約 1/2 であった<sup>21)</sup>。

## (3) 乳汁への移行性

該当資料なし（ヒト）

乳汁中へ移行する。（参考：動物実験）

授乳中の母ラットに  $^{14}\text{C}$ -エピナスチン塩酸塩 5 mg/kg（臨床用量の 15～30 倍量：体重 60 kg の場合）を経口投与した時の乳児胃内乳汁中への移行量は、48 時間後までに乳児 1 匹あたり母ラットへ投与した量の約 0.08% であった<sup>21)</sup>。

## (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性

ラットにおいて消化管以外に肝臓、腎臓、腸間膜リンパ節、脾臓、副腎、子宮、卵巣で濃度が高く、胸腺、皮膚、血液、骨格筋、精巣、眼球、脳では濃度が低かった<sup>19)</sup>。

## 5. 代 謝

## (1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人男子にエピナスチン塩酸塩を経口投与した場合の尿及び糞抽出物中の代謝物量を検討したところ、ほとんどが未変化体であった。（参考：外国人でのデータ<sup>18)</sup>）

## (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

エピナスチンはほとんど代謝されないが、わずかな代謝物の生成に CYP3A4, CYP2D6, CYP2B6 の関与が示唆された<sup>22)</sup>。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

エピナスチン塩酸塩を経口投与時の吸収率（39.9%）は、バイオアベイラビリティ（39.1%）とほぼ等しかった。（参考：外国人でのデータ<sup>18)</sup>）

## (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

## (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排 泄

### (1) 排泄部位及び経路

健康成人男子にエピナスチン塩酸塩を経口投与した場合、主に尿中及び糞中に排泄される。(参考：外国人データ<sup>18)</sup>)

### (2) 排 泄 率

健康成人男子にエピナスチン塩酸塩を経口投与した場合、尿中への排泄率は 25.4%、糞中への排泄率は 70.4%であった。(参考：外国人データ<sup>18)</sup>)

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

18.2% (透析患者<sup>23)</sup>)

### (3) 直接血液灌流

該当資料なし



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

**【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

（解説）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与すべきでないと考えられる。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

**慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- 1) 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]
- 2) フェニルケトン尿症の患者 [本剤は 1g 中 100mg のアスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）を含有する。]

（解説）

- 1) の解説：アレジオン<sup>®</sup>錠において肝機能障害や黄疸の発現が報告されており、本剤においても肝障害が悪化又は再燃することが考えられる。
- 2) の解説：アスパルテーム（アスパルチルフェニルアラニンメチルエステル（L-aspartyl-L-phenylalanine methyl ester））は体内でフェニルアラニン、アスパラギン酸、メタノールに分解され代謝される。しかし、フェニルケトン尿症の患者はフェニルアラニンの代謝が障害されるため、設定した。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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、好発季節を考慮して、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。

（解説）

- (1) の解説：中枢抑制作用が弱く、眠気の発現率は2.89%（承認時）であり、また、アレジオン<sup>®</sup>錠において、自動車運転中の運転操作等の生理機能への影響はプラセボと同等であることが確認されている<sup>24),25)</sup>が、患者個人の状態により眠気を催すことがあるので投薬に際しては、危険を伴う機械の操作について患者及び保護者に対して注意を喚起する。
- (2) の解説：アレジオン<sup>®</sup>錠の投与をスギ花粉の飛散初期に開始した症例群では、本格飛散後に投与を開始した症例群に比較して、症状が有意に軽度に推移したとの文献報告<sup>26),27)</sup>がある。また、『アレルギー疾患治療ガイドライン』や『鼻アレルギー診療ガイドライン』でも初期治療の有用性が記載されている。
- (3) の解説：アレジオン<sup>®</sup>錠及び同種同効品の使用上の注意に準じ設定した。本剤を使用しても効果が認められない場合には、漫然と投与しないように注意する。  
本剤では小児アトピー性皮膚炎患児62例を対象に12週間投与における安全性と有効性を検討する国内臨床試験が実施された。そう痒の程度は、4週時、8週時、12週時で投与前値と比較して、有意な改善が認められ、副作用としては、傾眠が1例に認められた。  
現時点では、本剤を12週間以上投与し、安全性と有効性を検証したデータがないので、本剤の効果が認められなかった場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

## 7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由  
該当しない
- (2) 併用注意とその理由  
該当しない

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

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。

使用成績調査ならびに特定使用成績調査 (小児蕁麻疹を有する患者に対する調査) での調査例 3,328 例中副作用が報告された症例は 28 例 (0.84%) であった。主な副作用は眠気 3 件 (0.09%), ながみ 3 件 (0.09%), 嘔気 3 件 (0.09%) 等であった。15 歳未満の安全性集計対象は 3,306 例であり, 年齢区分別の副作用発現頻度は, 1 歳未満で 42 例中 0 例 (0.00%), 1 歳以上 2 歳未満で 94 例中 1 例 (1.06%), 2 歳以上 3 歳未満で 158 例中 2 例 (1.27%), 3 歳以上 8 歳未満で 2,399 例中 15 例 (0.63%) 8 歳以上 15 歳未満が 613 例中 10 例 (1.63%) であった。(再審査終了時)

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 1) 肝機能障害, 黄疸 (頻度不明)<sup>注)</sup>

AST (GOT), ALT (GPT),  $\gamma$ -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)<sup>注)</sup>

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なうこと。

注) エピナスチン塩酸塩錠の投与による自発報告のため, 頻度不明。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 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。

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明 <sup>注3)</sup>
過敏症 <sup>注1)</sup>		顔面浮腫，発疹，蕁麻疹，かゆみ	浮腫（手足等），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，幻覚，幻聴
消化器	嘔気	腹痛，腹鳴，下痢，咽頭痛，嘔吐，便秘	胃部不快感，口渇，口内炎，食欲不振，胃重感，胃もたれ感，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		肝機能異常，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 <sup>注2)</sup>			頻尿，血尿等の膀胱炎様症状，尿閉
循環器			心悸亢進
血 液 <sup>注2)</sup>		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

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) エピナスチン塩酸塩錠の投与による自発報告等のため、頻度不明。

## (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

本剤の承認時までの国内臨床試験による調査結果

安全性評価対象例数	519	
副作用等発現症例数	39	
副作用等発現件数	50	
副作用等発現症例率(%)	7.51	
副作用等の種類別発現例数, 件数 (率(%))		
眼障害	1	(0.19)
眼痛	1	(0.19)
胃腸障害	5	(0.96)
腹痛	2	(0.39)
腸雑音異常	1	(0.19)
下痢	1	(0.19)
嘔気	1	(0.19)
咽喉頭疼痛	1	(0.19)
嘔吐	1	(0.19)
全身障害及び投与局所様態	2	(0.39)
倦怠感	2	(0.39)
肝胆道系障害	1	(0.19)
肝機能異常	1	(0.19)
臨床検査	11	(2.12)
ALT (GPT) 増加	2	(0.39)
血中乳酸脱水素酵素減少	1	(0.19)
血中尿素増加	2	(0.39)
白血球数減少	1	(0.19)
尿中白血球陽性	2	(0.39)
尿中赤血球	1	(0.19)
尿中蛋白陽性	3	(0.58)
神経系障害	21	(4.05)
味覚異常	4	(0.77)
頭痛	3	(0.58)
傾眠 (眠気)	15	(2.89)
精神障害	1	(0.19)
不快気分	1	(0.19)
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害	3	(0.58)
鼻出血	2	(0.39)
鼻閉塞	1	(0.19)
皮膚及び皮下組織障害	1	(0.19)
顔面浮腫	1	(0.19)

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

<参考> アレジオン®錠の項目別副作用発現頻度 (再審査終了時)

副作用の種類	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
調査施設数	438	1,071	1,509
調査症例数	2,326	6,117	8,443
副作用等発現症例数	161	102	263
副作用等発現件数	205	127	332
副作用等発現症例率	6.92	1.67	3.12
副作用等の種類	副作用等の種類別発現例数, 件数 (率 (%))		
皮膚・皮膚付属器障害	10例(0.43)	6例(0.10)	16例(0.19)
そう痒性紅斑	1(0.04)	1(0.02)	2(0.02)
顔面紅斑	—	1(0.02)	1(0.01)
湿疹	—	1(0.02)	1(0.01)
蕁麻疹	2(0.09)	1(0.02)	3(0.04)
かゆみ	1(0.04)	—	1(0.01)
そう痒感	—	1(0.02)	1(0.01)
発疹	2(0.09)	2(0.03)	4(0.05)
皮膚疹	1(0.04)	—	1(0.01)
薬疹	2(0.09)	—	2(0.02)
* 掌の皮むけ	1(0.04)	—	1(0.01)
中枢・末梢神経系障害	16例(0.69)	8例(0.13)	24例(0.28)
頭痛	9(0.39)	1(0.02)	10(0.12)
頭重(感)	1(0.04)	—	1(0.01)
上唇しびれ感	1(0.04)	—	1(0.01)
手指しびれ(感)	—	1(0.02)	1(0.01)
手のしびれ	1(0.04)	—	1(0.01)
めまい	3(0.13)	4(0.07)	7(0.08)
ふらつき(感)	1(0.04)	—	1(0.01)
頭がボーッとした感じ	1(0.04)	2(0.03)	3(0.04)
視覚障害	1例(0.04)	—	1例(0.01)
* 目の奥の痛み	1(0.04)	—	1(0.01)
その他の特殊感覚障害	2例(0.09)	—	2例(0.02)
物の味がなくなる	1(0.04)	—	1(0.01)
口のにがみ	1(0.04)	—	1(0.01)
精神障害	69例(2.97)	37例(0.60)	106例(1.25)
眠気	66(2.84)	36(0.59)	102(1.21)
不眠(症)	2(0.09)	—	2(0.02)
不眠の増悪	—	1(0.02)	1(0.01)
悪夢	1(0.04)	—	1(0.01)
消化管障害	53例(2.28)	35例(0.57)	88例(1.04)
アフタ性口内炎	—	1(0.02)	1(0.01)
* イレウス	—	1(0.02)	1(0.01)
嘔気	4(0.17)	3(0.05)	7(0.08)
悪心	4(0.17)	—	4(0.05)
吐き気	—	1(0.02)	1(0.01)
むかつき	—	1(0.02)	1(0.01)
むかつき(ムカムカする)	2(0.09)	—	2(0.02)
嘔吐	—	2(0.03)	2(0.02)
下痢	3(0.13)	—	3(0.04)
口内乾燥感	2(0.09)	1(0.02)	3(0.04)
口渇	19(0.82)	6(0.10)	25(0.30)
胃もたれ(感)	2(0.09)	2(0.03)	4(0.05)
心窩部もたれ	1(0.04)	—	1(0.01)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	時期	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
食欲不振	振	4(0.17)	1(0.02)	5(0.06)
腹痛	痛	2(0.09)	3(0.05)	5(0.06)
胃不快	感	7(0.30)	10(0.16)	17(0.20)
胃痛	痛	2(0.09)	1(0.02)	3(0.04)
上腹部痛	痛	1(0.04)	—	1(0.01)
胃重感	感	1(0.04)	—	1(0.01)
便秘	秘	2(0.09)	4(0.07)	6(0.07)
腹部膨満感	感	1(0.04)	2(0.03)	3(0.04)
口唇乾燥感	感	1(0.04)	1(0.02)	2(0.02)
肝臓・胆管系障害		6例(0.26)	4例(0.07)	10例(0.12)
黄疸	疸	1(0.04)	—	1(0.01)
AST上昇	上	5(0.21)	4(0.07)	9(0.11)
ALT上昇	上	6(0.26)	2(0.03)	8(0.09)
ビリルビン値上昇	上	1(0.04)	1(0.02)	2(0.02)
* γ-GTP上昇	上	—	1(0.02)	1(0.01)
代謝・栄養障害		1例(0.04)	4例(0.07)	5例(0.06)
ALP上昇	上	1(0.04)	—	1(0.01)
LDH上昇	上	—	4(0.07)	4(0.05)
心・血管障害（一般）		—	1例(0.02)	1例(0.01)
* 高血圧		—	1(0.02)	1(0.01)
心拍数・心リズム障害		5例(0.21)	3例(0.05)	8例(0.09)
* 心房性期外収縮		—	1(0.02)	1(0.01)
心悸亢進・動悸		5(0.21)	—	5(0.06)
動悸		—	2(0.03)	2(0.02)
呼吸器系障害		3例(0.13)	2例(0.03)	5例(0.06)
* 上咽頭痛		—	1(0.02)	1(0.01)
呼吸困難		1(0.04)	—	1(0.01)
* 喘鳴の増悪		—	1(0.02)	1(0.01)
鼻閉		1(0.04)	—	1(0.01)
痰のつまる感じ		1(0.04)	—	1(0.01)
白血球・網内系障害		1例(0.04)	4例(0.07)	5例(0.06)
* 好酸球増多（症）		—	1(0.02)	1(0.01)
* 白血球減少（症）		—	1(0.02)	1(0.01)
白血球増多（症）		—	2(0.03)	2(0.02)
白血球数増加		1(0.04)	—	1(0.01)
泌尿器系障害		2例(0.09)	2例(0.03)	4例(0.05)
蛋白尿		1(0.04)	—	1(0.01)
尿閉		1(0.04)	1(0.02)	2(0.02)
頻尿		—	1(0.02)	1(0.01)
女性生殖（器）障害		1例(0.04)	—	1例(0.01)
月経不順		1(0.04)	—	1(0.01)
一般的全身障害		21例(0.90)	11例(0.18)	32例(0.38)
顔面浮腫		—	2(0.03)	2(0.02)
眼瞼浮腫		—	1(0.02)	1(0.01)
胸痛		1(0.04)	—	1(0.01)
倦怠（感）		—	4(0.07)	4(0.05)
気分不良		3(0.13)	1(0.02)	4(0.05)
全身倦怠（感）		17(0.73)	1(0.02)	18(0.21)
不快感		—	1(0.02)	1(0.01)
ほてり		1(0.04)	—	1(0.01)
* CRP陽性		—	1(0.02)	1(0.01)

\*：現行添付文書・使用上の注意から予測できない副作用・感染症

（社内集計）

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度  
該当資料なし
- (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法  
該当資料なし

### 9. 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，口渇，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。

（解説）本剤は小児に対する用法・用量で承認された薬剤であるが，アレジオン<sup>®</sup>錠が嚥下困難な高齢者に対して投与される可能性もあることから，高齢者への投与についてアレジオン<sup>®</sup>錠の使用上の注意に準じて記載した。

一般に，高齢者では加齢の影響により生理機能が低下していることが多いので，血中濃度の上昇による副作用発現の可能性が考えられる。本剤は吸収された後，主として腎臓から排泄されることから，高齢者への本剤の投与にあたって異常が認められた場合には投与量を適宜減量するか，休薬するなど適切な処置を行うことが望まれる。

### 10. 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。]

（解説）

- (1) の解説：本剤は小児用として開発された薬剤であるが，アレジオン<sup>®</sup>錠の使用上の注意に準じて記載した。  
胎盤・胎児への移行性が認められたが，本剤は胎児への蓄積性はないものと考えられた。
- (2) の解説：本剤は乳汁中に移行すると考えられる。



## 11. 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，新生児には使用経験がない。乳児には使用経験は少ない。「副作用」の項参照]
- (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。

(解説)

(1)の解説：これまでに低出生体重児，新生児，乳児を対象とした試験は実施していない。

(2)の解説：本剤は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。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

該当資料なし

## 14. 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。やむを得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。

(解説)

配合変化試験の結果は「XIII. 備考」の「アレジオン®ドライシロップの配合変化試験」(P. 45～50)を参照のこと。

配合が予測される薬剤のうち，固体状態 28 品目，液体状態 67 品目について，各条件下において配合・保存し，配合直後及び 1 日後の含量及び外観変化を測定した。

## 15. 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。)

(解説)

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。

## 16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 一般症状，中枢神経系及び体性神経系に対する作用<sup>28,29)</sup>

高用量で自発運動の抑制 ( $ED_{50}=26.5$  mg/kg, p. o.)，睡眠時間の延長 (300 mg/kg, p. o.) 及び鎮痛作用 (100 mg/kg, p. o.) を示した。しかし，痙攣，体温，及び脳波には影響を及ぼさなかった。従って，本剤は中枢神経系に対してほとんど影響しないものと思われる（マウス，ウサギ）。

	動物種 (n)	投与量 / 投与経路	試験成績	文献
一般症状及び行動に及ぼす影響	マウス (3)	1~100 mg/kg, p. o.	影響しなかった。	29
自発運動量に及ぼす影響 (オープンフィールド法)	マウス (8)	10~50 mg/kg, p. o.	抑制した ( $ED_{50}=26.5$ mg/kg)。	28
麻酔作用 (ヘキソバルビタール睡眠)	マウス (6~10)	100, 300 mg/kg, p. o.	300 mg/kg で睡眠時間を延長した。	29
抗痙攣作用 (最大電撃痙攣法)	マウス (8)	10~50 mg/kg, p. o.	影響しなかった。	28
抗痙攣作用 (ペンテトラゾール痙攣法)	マウス (8)	10~50 mg/kg, p. o.	影響しなかった。	
鎮痛作用 (Writhing 法)	マウス (8)	1~100 mg/kg, p. o.	100 mg/kg でのみ抑制した。インドメタシン 10 mg/kg は著明に抑制した。	29
鎮痛作用 (熱板法)	マウス (8)	1~100 mg/kg, p. o.	100 mg/kg でのみ軽度の鎮痛作用を示した。	
体温に及ぼす影響	ウサギ (3)	0.01~10 mg/kg, i. v.	ほとんど影響しなかった。	

2) 自律神経，平滑筋及び消化器系に対する作用<sup>29)</sup>

摘出回腸のアセチルコリン収縮及びバリウム収縮を高濃度（それぞれ  $10^{-6}$ M,  $10^{-3}$ M）で非競合的に抑制したが，腸管輸送能（1~100 mg/kg, p. o.）には影響を及ぼさなかった（モルモット，マウス）。

	動物種 (n)	投与量 / 投与経路	試験成績	文献
摘出回腸 (アセチルコリン収縮)	モルモット (9)	$10^{-9}$ ~ $10^{-6}$ M <i>in vitro</i>	$10^{-7}$ M でわずかに， $10^{-6}$ M で著明にアセチルコリンの収縮を非競合的に抑制した。	29
摘出回腸 (バリウム収縮)	モルモット (9)	$10^{-6}$ ~ $10^{-3}$ M <i>in vitro</i>	バリウムの収縮は $10^{-4}$ M でわずかに， $10^{-3}$ M で著明に抑制された。	
消化器に及ぼす影響 (腸管輸送能に対する作用) (炭末法)	マウス (8)	1~100 mg/kg, p. o.	影響しなかった。	

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 3) 呼吸, 循環器系に対する作用<sup>9, 29~34)</sup>

- ・粘液線毛輸送機能 (3 mg/kg, i. m., ウズラ *ex vivo*), 気道分泌液量及び肺表面活性物質の分泌には影響を及ぼさなかった (3, 10 mg/kg, p. o., ウサギ *ex vivo*, 10  $\mu$ M *in vitro*).
- ・鼻粘膜血行動態にはほとんど影響を及ぼさなかった (1, 3 mg/kg, i. v., ウサギ).
- ・血圧を低下させ, 心拍数を増加, 呼吸数を一過性に増加させた (1 mg/kg, i. v. 以上). また, 10 mg/kg, i. v. で後肢血流を増加させ, 腎血流を減少させた (イヌ).
- ・臨床濃度より高い血漿中濃度においても, 心電図への影響は認められなかった (ラット 400 ng/mL, サル 3600 ng/mL). また, 遅延整流カリウムチャネル, HERG チャネルに対し高用量でもほとんど影響は認められなかった (それぞれ IC<sub>50</sub> 145  $\mu$ M, 1 mM でも 50%抑制しない *in vitro*).

	動物種 (n)	投与量 / 投与経路	試験成績	文献
粘液線毛輸送機能に対する作用	ウズラ (6)	3 mg/kg, i. m.	粘液線毛輸送機能に対して, 影響しなかった。	9
気道分泌液量に対する作用	ウサギ (5~7)	3, 10 mg/kg, p. o.	気道分泌液量に対して, 影響しなかった。	
肺表面活性物質分泌に対する作用	ラット (4)	10 <sup>-5</sup> M <i>in vitro</i>	肺胞 II 型培養細胞からの [ <sup>3</sup> H]-phosphatidylcholine 分泌に対し影響しなかった。	
鼻粘膜血行動態に対する作用	ウサギ (3~5)	1, 3 mg/kg, i. v.	単独では鼻粘膜血行動態に影響しなかった。	34
呼吸, 循環器系に対する作用 (呼吸運動, 血圧, 心拍数, 血流量, 心電図に及ぼす影響)	イヌ (5~10)	0.01~10 mg/kg, i. v.	1 mg/kg 以上で血圧は低下, 心拍数は増加, また, 呼吸数は一過性に増加した。10 mg/kg 以上で後肢血流は増加, 腎血流は減少した。また心電図 PQ 間隔及び QRS 群幅は延長した。	29
心電図への影響	ラット (4~5)	1, 3 mg/kg/h, i. v.	臨床濃度より高い血漿中濃度である 400 ng/mL で影響しなかった。	30
心電図への影響	サル (5)	3, 10 mg/kg/h, i. v.	臨床濃度より高い血漿中濃度である 3600 ng/mL で影響しなかった。	31
遅延整流カリウムチャネルへの影響	ラット (5~6)	3~1000 $\mu$ M, <i>in vitro</i>	濃度依存的に抑制作用を示し, IC <sub>50</sub> は 145 $\mu$ M であった。	32
HERG チャネルへの影響	アフリカツメガエル (5)	10~1000 $\mu$ M, <i>in vitro</i>	1000 $\mu$ M でも 50%抑制しなかった。	33

### 4) 水及び電解質代謝に及ぼす影響<sup>29)</sup>

尿量, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>排泄量に影響を及ぼさなかった (1~100 mg/kg, p. o., ラット)。

	動物種 (n)	投与量 / 投与経路	試験成績	文献
水及び電解質代謝に及ぼす影響 (尿量, 尿中ナトリウム, カリウム, 塩素イオンの測定)	ラット (8)	1~100 mg/kg, p. o.	尿量, 電解質 (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> ) 排泄量に影響しなかった。	29

5) その他<sup>29,34)</sup>

- ・高用量の経口投与（10 mg/kg）で胃損傷を形成し，皮下投与（100 mg/kg）で胃液分泌を抑制したが，唾液分泌及び瞳孔径には影響を及ぼさなかった（ラット，イヌ，ウサギ）。また，浸潤麻酔作用を示したが，角膜反射にほとんど影響を及ぼさず，表面麻酔作用は示さなかった（モルモット，ウサギ）。
- ・後肢血流，摘出血管，輸精管におけるノルアドレナリンの反応，頸動脈洞反射及び瞬膜の収縮を抑制し，フェントラミンより弱い $\alpha$ -受容体遮断作用を示した（イヌ，ネコ，ラット，モルモット）。

	動物種 (n)	投与量 / 投与経路	試験成績	文献
胃粘膜に及ぼす影響	ラット (8)	1~100 mg/kg, p. o.	10及び100 mg/kgで胃損傷を形成した。	29
胃液分泌に及ぼす影響	ラット (8~9)	1~100 mg/kg, s. c.	100 mg/kgで胃液分泌量を抑制した。	
唾液分泌に及ぼす影響	イヌ (4)	0.01~10 mg/kg, i. v.	10 mg/kgでのみ，一過性に減少した。	
瞳孔径に及ぼす影響	ウサギ (3)	1, 10 mg/kg, i. v.	影響しなかった。	
局所麻酔作用 (浸潤麻酔)	モルモット (13)	0.01~0.1% 皮内投与	0.03~0.1%で抑制。0.1%では2%リドカインによる局所麻酔作用と同等の効力を示した。	
局所麻酔作用 (表面麻酔角膜反射法)	ウサギ (13)	0.1~1.0% 局所適用	影響しなかった。	
$\alpha$ -受容体遮断作用 (後肢灌流法)	イヌ (10)	0.1~10 mg/kg, i. v.	ノルアドレナリンによる灌流圧の増加を用量依存的に抑制した。その効力はフェントラミンの1/10程度であった。	
$\alpha$ -受容体遮断作用 (頸動脈洞反射)	イヌ (9)	0.01~10 mg/kg, i. v.	1 mg/kg以上で抑制した。	
$\alpha$ -受容体遮断作用 (瞬膜)	ネコ (6)	0.1~10 mg/kg, i. v.	1 mg/kg以上で節前，節後神経刺激による収縮を軽度抑制した。その効力はフェントラミンの1/10程度であった。	
$\alpha$ -受容体遮断作用 (摘出血管：大動脈)	モルモット (7~13)	$10^{-8}$ ~ $10^{-5}$ M <i>in vitro</i>	ノルアドレナリン収縮を抑制した。効力はフェントラミンの1/54であった。 pA <sub>2</sub> =6.48 ヒスタミン収縮を抑制した。 pA <sub>2</sub> =8.11	34
$\alpha$ -受容体遮断作用 (摘出輸精管)	モルモット (5)	$10^{-8}$ ~ $10^{-7}$ M <i>in vitro</i>	KCl収縮に対しては影響しなかった。ノルアドレナリン収縮に対しては $10^{-7}$ M以上で有意に抑制した。フェントラミンは $10^{-9}$ M以上でノルアドレナリンによる収縮を抑制した。	29

## (4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

## (1) 単回投与毒性試験

・成熟動物の LD<sub>50</sub> (mg/kg) 値は下表のとおりである。

動物	投与経路		経口	静注
	♂	♀		
ラット <sup>35)</sup>	♂		314	17
	♀		192	22
イヌ <sup>36)</sup>	♂		>200	—
	♀		>200	—

・幼若ラット<sup>37)</sup> (雌雄) における最小致死量は 80 mg/kg であった。

## (2) 反復投与毒性試験

## ラット及びサル (3 ヶ月間反復投与)

ラット<sup>35)</sup>に 4, 25 及び 150 mg/kg/日を, サル<sup>38)</sup>に 1, 8 及び 60 mg/kg/日を 3 ヶ月間経口投与した。成熟ラットでは 25 mg/kg/日以上投与群で臨床検査値に軽度の変動がみられ, 唾液腺重量が軽度に増加したが, 病理組織学的にはいずれの臓器にも変化はなかった。サルでは 60 mg/kg/日投与で流涎, 嘔吐, 下痢がみられたが他に特記すべき変化はなかった。なお, 無毒性量は, ラットでは 4 mg/kg/日, サルでは 8 mg/kg/日であった。また, これらの変化は休薬後, 成熟ラットでは 6 週間で回復又は回復傾向を示し, サルでは 8 週間で正常に回復した。

## ラット及びサル (12 ヶ月間反復投与)

ラット<sup>35)</sup>に 2, 10 及び 100 mg/kg/日を, サル<sup>38)</sup>に 1, 8 及び 60 mg/kg/日を 12 ヶ月間経口投与した。ラットでは, 100 mg/kg/日の投与群で体重増加の抑制と軽度の唾液腺重量の増加がみられたが, 他に特記すべき変化はなかった。サルでは 60 mg/kg/日の投与群で流涎, 嘔吐, 下痢がみられたが, 他に特記すべき変化はなかった。なお, 無毒性量は, ラットでは 10 mg/kg/日, サルでは 8 mg/kg/日であった。

## 幼若ラット (4 週間反復投与)

幼若ラット<sup>39)</sup>に 4, 10, 30 mg/kg/日を 4 週間経口投与した。体重増加抑制に起因する心臓及び肝臓重量の減少がみられたが, 病理組織学的変化は認められなかった。また, 成熟ラットでみられた臨床検査値の変動及び唾液腺重量増加も認められなかった。無毒性量は 4 mg/kg/日であった。

## (3) 生殖発生毒性試験

妊娠前及び妊娠初期投与試験 (ラット<sup>40)</sup>), 胎児の器官形成期投与試験 (ラット<sup>40)</sup>, ウサギ<sup>40)</sup>), 周産期及び授乳期投与試験 (ラット<sup>40)</sup>)をそれぞれ経口投与により実施した結果, 胎児に対する催奇形性及び出生児の発育, 行動への影響は認められなかった。なお, 妊娠前及び妊娠初期投与試験では受胎率の軽度の減少が 120 mg/kg/日で認められた。また, 胎児器官形成期投与試験 (ウサギ) では胎児致死作用が 75 mg/kg/日で認められた。

## (4) その他の特殊毒性

## 抗原性試験

モルモット、ウサギ及びマウスにおける試験で、抗原性は認められなかった<sup>41)</sup>。

## 変異原性試験

ネズミチフス菌<sup>42)</sup>を用いた復帰突然変異試験で、TA1538 株で弱い陽性反応が認められたが、その他は陰性であった<sup>43)</sup>。また、*in vitro*の染色体異常試験<sup>44, 45)</sup>で弱陽性がみられたが、一定の傾向を示す結果ではなかった。*in vivo*の染色体異常試験(ハムスター<sup>46)</sup>)、小核試験(マウス<sup>47)</sup>)及び不定期 DNA 合成試験(ラット<sup>48)</sup>)は全て陰性であった。以上の結果を総合的に判断すると、本剤がヒトにおいて変異原性をきたす可能性はないものと考えられる。

## がん原性試験

マウス<sup>49)</sup>に 18 ヶ月間、ラット<sup>50)</sup>に 24 ヶ月間経口投与した試験で薬物に起因すると考えられるがん原性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：該当しない

有効成分：劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

アレジオン<sup>®</sup>ドライシロップ：使用期限 3 年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

アレジオン<sup>®</sup>ドライシロップ：遮光保存

開封後湿気に注意

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

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。やむを得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) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

分包：0.5 g×100 包, 1 g×100 包

瓶：100 g, 250 g

### 7. 容器の材質

分包：アルミ複合フィルム

瓶（乾燥剤入り）：

100 g 瓶：ポリエチレンボトル, ポリエチレンキャップ

250 g 瓶：ポリエチレンボトル, ポリプロピレンキャップ



**8. 同一成分・同効薬**

同一成分：アレジオン<sup>®</sup>錠

同効薬：エバスチン，アゼラスチン塩酸塩，セチリジン塩酸塩，フェキソフェナジン塩酸塩，オキサトミド，エメダスチンフマル酸塩，ケトチフェンフマル酸塩，メキタジン 等

**9. 国際誕生年月日**

1994年4月1日

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

アレジオン<sup>®</sup>ドライシロップ：2005年1月19日 21700AMZ00009000

**11. 薬価基準収載年月日**

アレジオン<sup>®</sup>ドライシロップ：2005年3月18日

**12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容**

該当しない

参考

処方内容の変更（承認日：2007年11月21日）

**13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**14. 再審査期間**

アレジオン<sup>®</sup>ドライシロップ：2005年1月19日～2009年1月18日

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による投与期間の制限は設けられていない。

**16. 各種コード**

	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 コード
アレジオンドライシロップ1%	116617001	4490014R1021	620002476

**17. 保険給付上の注意**

該当しない

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科臨床 補冊 114, 1, 2004
- 2) 中川 秀己ほか：西日本皮膚科 66(1), 60, 2004
- 3) 中川 秀己ほか：臨床医薬 19(11), 1307, 2003
- 4) 小谷 保之：社内資料
- 5) Fügner, A. et al : Arzneimittelforschung 38(10), 1446, 1988
- 6) Kamei, C. et al : Immunopharmacology & Immunotoxicology 14(1 & 2), 207, 1992
- 7) Fügner, A. et al : 社内資料
- 8) Misawa, M. et al : Arzneimittelforschung 41(11), 1145, 1991
- 9) 甲斐 広文ほか：応用薬理 41(6), 627, 1991
- 10) Tasaka, K. et al : 応用薬理 39(4), 365, 1990
- 11) Mita, H. et al : Arzneimittelforschung 45(1), 36, 1995
- 12) 河野 茂勝ほか：応用薬理 42(2), 189, 1991
- 13) Schilling, J.C. et al : International Journal of Clinical Pharmacology Therapy and Toxicology 28(12), 493, 1990
- 14) 浦江 明憲：社内資料
- 15) 東 純一ほか：臨床医薬 8(Suppl. 1), 3, 1992
- 16) Sarashina, A. et al : Br. J. Clin. Pharmacol. 59(1), 43, 2005
- 17) 前田 彰ほか：社内資料
- 18) Häselbarth, V. et al : 社内資料
- 19) 大岩 陽子ほか：薬理と治療 20(2), 483, 1992
- 20) Yanai, K. et al : Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology 17(Suppl. C), 64, 1995
- 21) 大岩 陽子ほか：薬理と治療 20(2), 507, 1992
- 22) Kishimoto, W. et al : Research Communication in Molecular Pathology and Pharmacology 98(3), 273, 1997
- 23) 村上 彰ほか：新薬と臨牀 48(10), 1372, 1999
- 24) 麻生 勤ほか：臨床薬理 23(2), 507, 1992
- 25) 杉山 健志ほか：神経精神薬理 18(3), 205, 1996
- 26) 遠藤 朝彦ほか：耳鼻咽喉科展望 38(6), 800, 1995
- 27) 松田 孝一ほか：耳鼻と臨床 43(1), 82, 1997
- 28) Tasaka, K. et al : 応用薬理 38(1), 53, 1989
- 29) Ohara, N. et al : 薬理と治療 20(1), 63, 1992
- 30) Ohtani, H. et al : The Journal of pharmacy and pharmacology 49, 458, 1997
- 31) Ohmura, T. et al : European Journal of Pharmacology 378, 169, 1999
- 32) Ohtani, H. et al : The Journal of pharmacy and pharmacology 51, 1059, 1999
- 33) Chachin, M. et al : European Journal of Pharmacology 374, 457, 1999
- 34) 恒成 一郎ほか：薬理と治療 20(1), 91, 1992
- 35) Nishikawa, J. et al : Pharmacometrics 42(2), 151, 1991

- 36) Ganz, H. et al : 社内資料
- 37) Honma, M. et al : 社内資料
- 38) Ganz, H. et al : Pharmacometrics 41(4), 347, 1991
- 39) Honma, M. et al : 社内資料
- 40) Niggeschlze, A. et al : Pharmacometrics 41(4), 355, 1991
- 41) 秦野研 : 社内資料
- 42) Ellenberger, J. et al : 社内資料
- 43) Ellenberger, J. et al : 社内資料
- 44) Miltenburger, HG. : 社内資料
- 45) Holmstrom, M. et al : 社内資料
- 46) Holmstrom, M. : 社内資料
- 47) Ellenberger, J. : 社内資料
- 48) Cifone, MA. : 社内資料
- 49) Hewett, C. et al : 社内資料
- 50) Hewett, C. et al : 社内資料

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

外国では、エピナスチン塩酸塩の小児用ドライシロップ剤は発売されていない。  
なお錠剤は、全世界約 20 カ国で承認または販売されている。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備 考

## その他の関連資料

**アレジオン®ドライシロップ 1%配合変化試験**

## ＜試験方法＞

## 1. 要旨

アレジオン®ドライシロップ 1%の他剤との配合変化試験を実施した。

## 2. 保存条件

室温，1日間。

## 3. 配合方法

アレジオン®ドライシロップの一回投与量約 0.5 g（エピナスチン塩酸塩に換算して約 5 mg）に対して，各配合薬剤の添付文書に示された 1 日の標準小児用量（3 歳児：体重 15 kg 換算）を加え，混合した。なお，配合薬剤に小児用量の規定がないものについては，Augsberger-I 式から求めた。

Augsberger-I 式：小児薬用量 =  $(15 \times 1.5 + 10) \div 100 \times$  成人量

- ・効能・効果が複数あり，用量についても 2 種類以上指示されている場合は，少ない方の用量を採用した。
- ・“n～m 回（ $n < m$ ）に分割投与”とある場合は，n 回として，一日投与量を求めた。
- ・“一回 n～m mL（あるいは g,  $n < m$ ）を投与する”とある場合は，n mL（あるいは g）とした。
- ・“6 時間毎に投与する”とある場合は，一日 3 回投与とみなした。

## A. アレジオン®ドライシロップが固体状態でのドライシロップ剤との配合変化試験

アレジオン®ドライシロップの 1 回投与量約 0.5 g に配合薬剤の 1 日の標準小児用量（3 歳児：体重 15 kg 換算）を加え，混合した。

なお，コントロールはアレジオン®ドライシロップの 0.5 g とした。

## B. アレジオン®ドライシロップが液体状態でのドライシロップ剤との配合変化試験

アレジオン®ドライシロップ 1 回投与量約 0.5 g に配合薬剤の 1 日の標準小児用量（3 歳児：体重 15 kg 換算）を加え，精製水 10 mL に溶かした。溶けない場合はさらに精製水を 10 mL 加えて溶かした。なお，精製水を 20 mL 加えても溶けない場合は懸濁下で試験を行った。

なお，コントロールはアレジオン®ドライシロップの 1 回投与量約 0.5 g を精製水 10 mL に溶かした。

## C. アレジオン®ドライシロップが液体状態でのシロップ剤との配合変化試験

アレジオン®ドライシロップ 1 回投与量約 0.5 g に配合薬剤の 1 日の標準小児用量（3 歳児：体重 15 kg 換算）を加えて混合した後，精製水を加えて 10 mL とした。配合薬剤の 1 日の標準小児用量が 10 mL を超える場合は精製水を加えず，1 日の標準小児用量にアレジオン®ドライシロップを溶かした。

なお，コントロールはアレジオン®ドライシロップの 1 回投与量約 0.5 g を精製水 10 mL に溶かした。

4. 試験項目及び測定回数

試験項目：外観，含量

測定回数：各 1 回

5. 試験方法

(1) 外観

日本薬局方通則に従い，本品を観察した。また，保存後にも観察し，イニシャルからの変化の有無を調査した。

(2) 含量

液体クロマトグラフ法によりそれぞれ 3 回ずつ試験を行い，試料溶液及び標準溶液のエピナスチンのピーク面積の平均値  $A_1$  及び  $A_5$  を求めた。含量が規格値（93～107%）を外れたとき，不適とした。

\* なお，配合変化表中，薬剤名に\*マークのある製剤との配合については，含量測定に際して試料を抽出する際に以下の方法を用いた。

試料全量に 0.1mol/L 塩酸試液：メタノール混液（1：1）を加えて正確に 50mL とした。溶液を遠心分離（10,000rpm×5 分）後，メンブランフィルターでろ過し，ろ液を試料溶液とした。

<表中の注釈の解説>

注 1) 配合直後に，変化があったので試験を中止した

注 2) ピークが重なり測定不可

注 3) 旧製剤での配合変化試験で，配合直後に変化のあった薬剤については，新製剤での配合変化試験は行なわなかった。（表中のデータは，旧製剤のデータ）

## &lt;試験結果&gt;

試験の状態	配合薬剤	保存条件	定 量		外 観
			直 後	1 日	1 日後
液体	アクディーム細粒 10%*	室温・散光	104.8	94.3	変化なし
固体	アクディーム細粒 10%*	室温・散光	98.4	97.6	変化なし
液体	アストミンシロップ	室温・散光	101.1	100.6	変化なし
液体	アスベリンシロップ	室温・散光	91.0	92.6	変化なし
液体	アタラックスPシロップ	室温・散光	95.1	97.0	変化なし
液体	アトックドライシロップ	室温・散光	95.9	102.9	変化なし
固体	アトックドライシロップ	室温・散光	101.5	98.6	変化なし
液体	アリメジンシロップ	室温・散光	97.7	99.4	変化なし
液体	アレギサールドライシロップ	室温・散光	95.4	102.6	変化なし
固体	アレギサールドライシロップ	室温・散光	98.1	92.6	変化なし
液体	局アンモニアウイキョウ精	室温・散光	98.0	102.1	変化なし
液体	イノリンシロップ	室温・散光	97.4	97.9	変化なし
液体	ウイントマイロンシロップ	室温・散光	114.1	110.5	変化なし
液体	エリスロシンドライシロップ	室温・散光	93.6	99.4	変化なし
固体	エリスロシンドライシロップ	室温・散光	96.4	91.1	変化なし
液体	オノンドライシロップ*	室温・散光	96.4	98.9	変化なし
固体	オノンドライシロップ*	室温・散光	98.5	94.2	変化なし
液体	オラスポアドライシロップ <sup>注3)</sup>	室温・散光	90.3	試験中止 <sup>注1)</sup>	
固体	オラスポアドライシロップ <sup>注3)</sup>	室温・散光	91.0	試験中止 <sup>注1)</sup>	
液体	カナマイシンシロップ	室温・散光	98.4	92.8	変化なし
液体	カナマイシンドライシロップ	室温・散光	91.7	98.4	変化なし
固体	カナマイシンドライシロップ	室温・散光	92.8	94.7	変化なし
液体	強力セキールシロップ*	室温・散光	97.6	102.6	変化なし
液体	クラリスドライシロップ小児用*	室温・散光	115.6	125.9	変化なし
固体	クラリスドライシロップ小児用*	室温・散光	125.8	120.1	変化なし

XIII. 備 考

試験の状態	配合薬剤	保存条件	定 量		外 観
			直 後	1 日	1 日後
液体	クロダミンシロップ	室温・散光	95.7	96.7	変化なし
液体	クロロマイセチンパルミテート液 <sup>注3)</sup>	室温・散光	82.7	試験中止 <sup>注1)</sup>	
液体	ケフレックスシロップ用細粒	室温・散光	90.8	95.4	変化なし
固体	ケフレックスシロップ用細粒	室温・散光	95.2	92.6	変化なし
液体	ザジテンシロップ <sup>注3)</sup>	室温・散光	111.2	試験中止 <sup>注2)</sup>	
液体	ザジテンドライシロップ <sup>注3)</sup>	室温・散光	105.5	試験中止 <sup>注2)</sup>	
固体	ザジテンドライシロップ <sup>注3)</sup>	室温・散光	105.5	試験中止 <sup>注2)</sup>	
液体	ジョサマイシロップ <sup>注3)</sup>	室温・散光	74.6	試験中止 <sup>注1)</sup>	
液体	ジョサマイドライシロップ	室温・散光	96.8	98.6	変化なし
固体	ジョサマイドライシロップ	室温・散光	98.7	96.6	変化なし
液体	セキコデシロップ	室温・散光	97.3	95.4	変化なし
液体	ゼスランシロップ	室温・散光	104.7	98.0	変化なし
液体	局セネガシロップ	室温・散光	95.8	96.6	変化なし
液体	セルテクトドライシロップ	室温・散光	98.7	96.6	変化なし
固体	セルテクトドライシロップ	室温・散光	98.5	93.4	変化なし
液体	セレストアミンシロップ	室温・散光	99.8	89.4	変化なし
液体	タベジール1%散	室温・散光	98.3	100.0	変化なし
固体	タベジール1%散	室温・散光	99.7	92.8	変化なし
液体	タベジールシロップ	室温・散光	99.1	98.7	変化なし
液体	テオドールシロップ <sup>注3)</sup>	室温・散光	87.2	試験中止 <sup>注1)</sup>	
液体	テオドールドライシロップ 20%*	室温・散光	99.6	107.4	変化なし
固体	テオドールドライシロップ 20%*	室温・散光	103.3	103.4	変化なし
液体	デカドロンエリキシル*	室温・散光	95.8	99.9	変化なし
液体	トランサミンシロップ	室温・散光	99.3	103.4	変化なし
液体	ナウゼリンドライシロップ	室温・散光	97.9	97.8	変化なし



試験の状態	配合薬剤	保存条件	定 量		外 観
			直 後	1 日	1 日後
固体	ナウゼリンドライシロップ	室温・散光	94.8	94.9	変化なし
液体	ニフランシロップ	室温・散光	103.9	103.0	変化なし
液体	パナシッドシロップ <sup>注3)</sup>	室温・散光	34.3	試験中止 <sup>注1)</sup>	
液体	バナンドライシロップ <sup>注3)</sup>	室温・散光	87.5	試験中止 <sup>注1)</sup>	
固体	バナンドライシロップ <sup>注3)</sup>	室温・散光	88.2	試験中止 <sup>注1)</sup>	
液体	ビクシンドライシロップ	室温・散光	102.8	108.4	変化なし
固体	ビクシンドライシロップ	室温・散光	99.5	93.3	変化なし
液体	ビスルボンシロップ	室温・散光	102.0	101.8	変化なし
液体	ファンギゾンシロップ <sup>注3)</sup>	室温・散光	88.6	試験中止 <sup>注1)</sup>	
液体	ブリカニールシロップ	室温・散光	98.9	100.7	変化なし
液体	フロモックス小児用細粒 100mg*	室温・散光	96.5	105.8	変化なし
固体	フロモックス小児用細粒 100mg*	室温・散光	99.2	102.2	変化なし
液体	プロチンシロップ <sup>注3)</sup>	室温・散光	40.2	試験中止 <sup>注1)</sup>	
液体	ベネトリンシロップ	室温・散光	101.8	106.7	変化なし
液体	ベネンシロップ <sup>注3)</sup>	室温・散光	128.6	試験中止 <sup>注2)</sup>	
液体	ベラチンドライシロップ	室温・散光	95.4	99.6	変化なし
固体	ベラチンドライシロップ	室温・散光	98.0	97.1	変化なし
液体	ペリアクチンシロップ	室温・散光	104.3	100.8	変化なし
液体	ベロテックシロップ	室温・散光	99.6	100.0	変化なし
液体	ホスミシンドライシロップ 200	室温・散光	95.1	101.4	変化なし
固体	ホスミシンドライシロップ 200	室温・散光	103.8	92.0	変化なし
液体	ポララミンシロップ	室温・散光	100.5	101.5	変化なし
液体	ポンターールシロップ <sup>注3)</sup>	室温・散光	72.2	試験中止 <sup>注1)</sup>	
液体	ミオカマイシンドライシロップ 200*	室温・散光	98.5	105.2	変化なし
固体	ミオカマイシンドライシロップ 200*	室温・散光	97.3	101.3	変化なし

XIII. 備 考

試験の状態	配合薬剤	保存条件	定 量		外 観
			直 後	1 日	1 日後
液体	ムコサールドライシロップ 1.5%	室温・散光	97.5	99.3	変化なし
固体	ムコサールドライシロップ 1.5%	室温・散光	98.0	102.7	変化なし
液体	ムコソルバンシロップ	室温・散光	97.6	107.9	変化なし
液体	ムコダイン細粒*	室温・散光	99.0	101.9	変化なし
固体	ムコダイン細粒*	室温・散光	97.0	95.7	変化なし
液体	ムコダインシロップ 5%*	室温・散光	102.3	101.1	変化なし
液体	ムコダイン DS*	室温・散光	102.5	99.9	変化なし
固体	ムコダイン DS*	室温・散光	103.6	92.8	変化なし
液体	メイアクト小児用細粒*	室温・散光	98.0	102.9	変化なし
固体	メイアクト小児用細粒*	室温・散光	95.9	100.1	変化なし
液体	メジコンシロップ	室温・散光	101.0	104.4	変化なし
液体	メプチンシロップ 5 μg/mL	室温・散光	104.2	100.1	変化なし
液体	ライトゲンシロップ T	室温・散光	98.6	100.4	変化なし
液体	リカマイシンドライシロップ 200 <sup>注3)</sup>	室温・散光	86.7	試験中止 <sup>注1)</sup>	
固体	リカマイシンドライシロップ 200 <sup>注3)</sup>	室温・散光	86.7	試験中止 <sup>注1)</sup>	
液体	リザベンドライシロップ <sup>注3)</sup>	室温・散光	83.7	試験中止 <sup>注1)</sup>	
固体	リザベンドライシロップ <sup>注3)</sup>	室温・散光	83.7	試験中止 <sup>注1)</sup>	
液体	ラックビー微粒 N*	室温・散光	97.0	102.1	変化なし
固体	ラックビー微粒 N	室温・散光	97.5	103.3	変化なし
液体	レフトーゼシロップ 0.5%	室温・散光	98.6	99.6	変化なし

インタビューフォームの作成・改訂年月

2005年 1月作成

2005年 3月改訂

2005年 8月改訂

2007年 11月改訂

2009年 8月改訂

2011年 9月改訂

2012年 4月改訂

2015年 1月改訂

【資料請求先】

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号

ThinkPark Tower

フリーダイヤル：0120-189-779, FAX：0120-189-255

(受付時間) 9:00～18:00 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)