

アレルギー性疾患治療剤

ニポラジン[®]小児用細粒0.6%

(メキタジン小児用細粒)

NIPOLAZIN[®] Fine Granules 0.6% for pediatric

貯法：遮光・気密容器、室温保存
使用期限：外箱等に表示

承認番号	21300AMZ00195000
薬価収載	2001年7月
販売開始	2001年7月
再審査結果	2005年1月

【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。]

【組成・性状】

ニポラジン小児用細粒0.6%	
成分・含量	1g中「日本薬局方」メキタジン6mg
添加物	D-マンニトール、タルク、ヒプロメロース、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、香料、バニリン、エチルバニリン、アラビアゴム末、デキストリン
性状	白色～微黄白色の散剤(細粒)で、芳香があり、味は甘い。

【効能・効果】

気管支喘息、アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う掻痒(湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症)

【用法・用量】

[気管支喘息の場合]

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、皮膚疾患に伴う掻痒(湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症)の場合]

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	細粒1回投与量 g (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、皮膚疾患に伴う掻痒
1歳以上 2歳未満	8kg以上 12kg未満	0.2g (1.2mg)	0.1g (0.6mg)
2歳以上 4歳未満	12kg以上 17kg未満	0.3g (1.8mg)	0.15g (0.9mg)
4歳以上 7歳未満	17kg以上 25kg未満	0.4g (2.4mg)	0.2g (1.2mg)
7歳以上 11歳未満	25kg以上 40kg未満	0.6g (3.6mg)	0.3g (1.8mg)
11歳以上 16歳未満	40kg以上	1g (6.0mg)	0.5g (3.0mg)

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 腎障害のある患者[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。]

※(2) 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。]

2. 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。

3. 相互作用

[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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	口渴、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。
メトキサレン	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。

4. 副作用

ニポラジンシロップ及びゼスランシロップ(共同開発品目)、総症例9,417例中、52例(0.55%)に副作用が認められた。その主なものは、眠気15件(0.16%)、下痢10件(0.11%)、発疹8件(0.09%)等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

- ※1) ショック、アナフィラキシー(頻度不明)：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、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。
2) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P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。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。
3) 血小板減少(頻度不明)：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。

(2) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	――	発疹、光線過敏症	――
肝臓 ^{注2)}	――	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	黄疸
血液 ^{注1)}	――	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、口渴、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1) 発現した場合には投与を中止すること。

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し、適切な処置を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤は、小児用製剤である。

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
(2) 授乳婦に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)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児(使用経験がない)及び乳児(使用経験が少ない)に対する安全性は確立していない。

7. 過量投与

徴候、症状：誤って過量服用したときに眠気、悪心、嘔吐、軽度の抗コリン作用性障害がみられる。

処置：通常、早期には催吐、胃洗浄を行う。必要に応じて補助呼吸又は人工呼吸、抗痙攣剤を投与する。

8. その他の注意

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。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

小児患者に、メキタジンシロップをメキタジンとして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。

Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0→24} (ng·hr/mL)	Tl/2(α) (hr)	Tl/2(β) (hr)
5.10±0.41	4.86±0.40	67.04±8.56	5.81±1.19	23.3±3.59

Cmax、Tmax、AUC_{0→24}は実測値、Tl/2(α)、(β)は2-コンパートメントモデルより算出(平均土標準誤差)

2. 代謝¹⁾

メキタジンシロップを小児患者に経口投与した場合、尿から未変化体の他に代謝物として3種類の遊離体(SO、NO、モノ水酸化体)及びグルクロン酸抱合体が確認されている。

3. 排泄¹⁾

メキタジンシロップを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。

(参考)²⁾

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、血液中放射能は約4時間後に最高濃度に達し(0.2 μg/mL)、その後α相4.2時間、β相27時間の半減期で消失した。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。主排泄経路は胆汁を介する糞中排泄であり、尿中への放射能排泄は約20%であった。

4. 生物学的同等性³⁾

メキタジン小児用細粒0.6%とメキタジンシロップの生物学的同等性試験を12名の健康成人男子を対象として行った結果、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

【臨床成績】

メキタジンシロップの比較試験及び一般臨床試験で検討された臨床試験の概要は次のとおりである⁴⁻⁹⁾。

疾患名	有効率(中等度改善以上)
気管支喘息	75.4%(92/122)
アレルギー性鼻炎	59.1%(81/137)
じん麻疹	100%(13/13)
湿疹・皮膚炎群	80.7%(88/109)

【薬効薬理】

1. ケミカルメディエーター拮抗作用¹⁰⁻¹³⁾

(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、ブラジキニン、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(in vitro)。

(2)抗ヒスタミン作用

ヒスタミン致死を長時間防御する(マウス)。

2. ケミカルメディエーター遊離抑制作用^{12,13)}

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、Ca²⁺流入阻害等の関与が考えられている(in vitro)。

3. 抗アレルギー作用^{11,14)}

(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を抑制する(in vitro)。

(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(ラット)。

(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(モルモット)。

(4)抗喘息作用

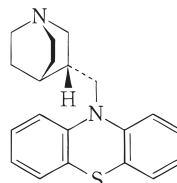
抗原の静注又は吸入により誘発される実験的喘息を抑制する(モルモット)。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メキタジン(Mequitazine)

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

構造式：



及び鏡像異性体

分子式：C₂₀H₂₂N₂S

分子量：322.47

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°C

分配係数：3.79(pH6.98、水-シクロヘキサン系)

【包装】

100g(瓶)

【主要文献】

- 1) 佐々木聖 他：基礎と臨床 27, 1003(1993)
- 2) 横山信治 他：基礎と臨床 26, 5261(1992)
- 3) アルフレッサ ファーマ(株)：メキタジン小児用細粒0.6%及びメキタジンシロップの生物学的同等性に関する資料(社内資料)
- 4) 三河春樹 他：小児科臨床 46, 983(1993)
- 5) 三河春樹 他：小児科臨床 46, 967(1993)
- 6) 奥田 稔 他：耳鼻咽喉科展望 33(補5), 637(1990)
- 7) 奥田 稔 他：耳鼻咽喉科展望 36, 515(1993)
- 8) 木村俊次 他：西日本皮膚科 55, 507(1993)
- 9) 須貝哲郎 他：基礎と臨床 27, 1081(1993)
- 10) 藤村 一 他：日本薬理学雑誌 78, 279(1981)
- 11) 藤村 一 他：日本薬理学雑誌 78, 291(1981)
- 12) 河野茂勝 他：日本薬理学雑誌 92, 145(1988)
- 13) Tasaka, K. et al. : Arzneimittelforschung/Drug Res 40, 1092(1990)
- 14) 河野茂勝 他：日本薬理学雑誌 92, 159(1988)

※【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

alfresa

製造販売元 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