塩酸エピナスチン(アレジオン[®]ドライシロップ1%) の薬理学的特性および臨床効果

大村 剛史¹⁾, 川寄 哲雄²⁾

要約：塩酸エピナスチンは、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薬である。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、皮膚掻痒症、痒疹、掻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[®]錠10およびアレジオン[®]錠20として輸入承認を取得し、同年6月から販売している。その後、小児への適用のためドライシロップ製剤の開発が進められ、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症）に伴う掻痒の適応症にて2005年1月にアレジオン[®]ドライシロップ1%として承認された。本薬は選択的ヒスタミンH₁受容体拮抗作用を主作用とし、ロイコトリエンC₄(LTC₄)、血小板活性化因子(PAF)、セロトニン等に対する抗メディエーター作用と肥満細胞からのメディエーター（ヒスタミン、SRS-A(LTs)、PAFなど）の遊離抑制作用を有しており、アレルギー性鼻炎やアトピー性皮膚炎などに効果を示すと考えられている。また、種々の病態モデル（皮膚炎モデル、皮膚掻痒モデルおよび鼻炎モデルなど）で効果を示すことが明らかとなっている。臨床試験においては、アレルギー性鼻炎およびアトピー性皮膚炎患児において、ケトチフェンドライシロップとの非劣性が検証された。また、安全性にも特に問題はみられなかった。さらにアトピー性皮膚炎患児に12週間投与し、掻痒に対する有効性と安全性が確認された。また、中枢への作用が少ないことは非臨床ならびに臨床試験において明らかとなっている。以上のように、本剤の抗ヒスタミン作用は強力で、その作用発現は速く作用持続も長い小児用製剤として初めての1日1回の用法を持つドライシロップ製剤であ

る。また、本剤は選択的ヒスタミンH₁受容体作用を有するが、従来の抗ヒスタミン作用を有する小児用のドライシロップ剤とは異なり中枢移行性が少なく、中枢抑制作用の少ない特性を有する。

はじめに

近年、大気汚染、住環境の変化、高栄養食の摂取増加などに伴いアレルギー性疾患患者が増加している。特に小児のアレルギー性疾患では、アレルギーマーチの変化があげられる。一般的には、乳児期にはアトピー性皮膚炎が発症し、幼児期にはアレルギー性気管支喘息が、さらに学童期にはアレルギー性鼻炎が発症すると考えられている。しかし最近では、アレルギー性鼻炎や花粉症の低年齢化により、喘息に先立ちアレルギー性鼻炎が発症するなど、小児のアレルギー疾患も変わりつつある。したがって、小児におけるアレルギー性鼻炎(1)やアトピー性皮膚炎の治療の重要性が増してきている。

アレルギー性鼻炎の症状において最も重要であると考えられているケミカルメディエーターはヒスタミンであり、その関与が高いことが報告されており、治療における抗ヒスタミン薬の重要性は明らかである(2-4)。また、小児アトピー性皮膚炎の治療においても、抗ヒスタミン薬は痒みの軽減と掻破による悪化を予防する目的に使用されている。アレルギー性鼻炎と同様に痒みを引き起こすケミカルメディエーターの中で最も重要なものの1つはヒスタミンであり、その痒みを抑えるのが抗ヒスタミン薬である。また、ヒスタミン以外のケミカルメディエーターや神経ペプチドなどもアレルギー性鼻炎やアトピー性皮膚炎の原因として考えら

キーワード：塩酸エピナスチン、抗ヒスタミン薬、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社¹⁾ 川西医薬研究所、²⁾ 医薬開発本部 開発企画部
(〒666-0193 兵庫県川西市矢間 3-10-1)

e-mail: ohmura@kaw.boehringer-ingelheim.com

原稿受領日：2005年10月12日、会誌編集員会依頼原稿

Title: Pharmacological and clinical profile of epinastine hydrochloride (Alesion[®] Dry Syrup 1%).

Author: Tsuyoshi Ohmura, Tetsuo Kawasaki

図1 塩酸エピナスチンの構造式

れているため、これらの小児アレルギー性疾患の薬物治療も、成人に準じて抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬の内服が行われている。

小児の各種アレルギー疾患の治療に用いられる抗ヒスタミン薬としてフマル酸ケトチフェン、メキタジンなどを成分とする製剤がすでに承認されており、明らかな治療効果が得られている。塩酸エピナスチン（図1）は、これらの薬剤に比して、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日の投与回数を成人と同様に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おいて学習や運動の妨げになる眠気等の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ドライシロップ製剤の開発が進められた。その結果、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症）に伴う掻痒の適応症にて2005年1月にアレジオン[®]ドライシロップ1%として承認された。

本稿では、塩酸エピナスチンのアレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎に対する作用を中心に、中枢への作用が少ないという薬理学的特性ならびに臨床試験成績を示す。

I 薬理学的特性

1. アレルギー性鼻炎に対する作用

アレルギー性鼻炎は、花粉や埃などの吸入性抗原の吸入により、体内に抗原特異的IgE抗体が産生されることがから始まる。次に、再び同様の抗原曝露が起こると激しいアナフィラキシー反応が生じる。アレルギー性鼻炎の場合には、この抗原-抗体反応により生じた肥満細胞からのケミカルメディエーター遊離により連発性のくしゃみ発作や大量の鼻汁が引き起こされ、その後時間の経過とともに血管透過性の亢進、血管拡張ならびに血流うっ滞などを起こす。その結果、局所循環障害、浮腫、腺房の膨大、細胞浸潤などによる粘膜の腫張が起こり、鼻閉を起こす(2)。

表1 マウスにおけるヒスタミンH₁受容体拮抗薬のin vivoにおけるヒスタミン拮抗作用

薬 物	ID ₅₀	
	mg/kg, p.o	(95%CL)
エピナスチン	0.41	(0.20-0.85)
ロラタジン	0.46	(0.08-2.53)
セチリジン	0.11	(0.08-0.17)
エバスチン	0.60	(0.31-1.19)
アステミゾール	0.22	(0.12-0.39)
テルフェナジン	0.71	(0.08-6.07)

CL：信頼区間。（文献9より改変）

抗原を点鼻すると、肥満細胞からヒスタミン、プロスタグランジン等が数分以内に鼻腔内液中に漏出してくることが報告されており(2)、アレルギー性鼻炎の症状を引き起こす主要なメカニズムは肥満細胞から遊離されるこれらのケミカルメディエーターである。それらのうち、最も関与が大きいと考えられているのはヒスタミンであり、その関与は約半分であると考えられている(3)。次に重要と考えられるロイコトリエン(LT)は、鼻汁ならびに鼻閉に重要であり(3)。さらに、鼻汁や鼻閉に対する血小板活性化因子(PAF)の関与についても報告されている(4,5)。

そこで、アレルギー性鼻炎に対する塩酸エピナスチンの作用機序について、ヒスタミンに対する作用とそれ以外の作用に分けて概説する。

1) ヒスタミン

ヒスタミンは鼻粘膜の三叉神経を刺激し、くしゃみを惹起する直接的かつ重要なメディエーターであり、鼻汁分泌においても重要である。本薬は強力な抗ヒスタミン作用(in vitro: IC₅₀=9.8 nM (受容体結合実験)(6), IC₅₀=36 nM (モルモット回腸)(7), in vivo: ED₅₀=0.85 mg/kg, p.o. (実験的鼻炎モデル)(8), ED₅₀=0.41 mg/kg, p.o. (表1)(9))を有し、さらに速い作用発現(9)ならびに長時間の作用(10,11)を示す。したがって、本薬は主要な作用機序である抗ヒスタミン作用によりアレルギー性鼻炎の症状であるくしゃみ、鼻汁を投与後速やかに改善し、さらにその作用は持続する。また、ヒスタミンが鼻閉に関与することは鼻腔内抵抗上昇や鼻腔内容積減少などを指標とした実験系によって明らかとなっており(12)、本薬は鼻閉の症状に対しても効果を示す。このことから、本薬はアレルギー性鼻炎に関与の高いと考えられるヒスタミンの作用を阻害することによりくしゃみ、鼻汁、鼻閉の3大症状を抑制する。

2) ケミカルメディエーター（ヒスタミン以外）

抗原-抗体反応により、ヒスタミンだけでなくLT

図2 マウス皮膚血管透過性に対するエピナスチン、テルフェナジンおよびフェキソフェナジンの影響
溶媒投与群に対して、** $P < 0.01$.

やPAFなどのケミカルメディエーターが肥満細胞から遊離し、鼻粘膜のレセプターに結合し鼻汁分泌や鼻閉を引き起こすことが知られている(4)。本薬は、これらのメディエーターに対して以下の2つの作用機序により働き、アレルギー性鼻炎を改善する。

①ケミカルメディエーターに対する拮抗作用：モルモットにおいて引き起こされるPAFによる気管支収縮に対する抑制作用(in vivo: ED_{50})は、0.116 mg/kg, p.o. (未公表データ)と抗ヒスタミン作用(ED_{50} = 0.047 mg/kg, p.o.) (6)に近い用量で効果を示す。また、ヒト白血球を用いた試験において、本薬はPAFの産生ならびに遊離を抑制することが明らかである(13)。このことから、本薬はPAFによって引き起こされる作用を抑制することも作用機序の1つである。

②肥満細胞からのケミカルメディエーター遊離抑制作用：ヒトの皮膚肥満細胞(14)、ラットの腹腔肥満細胞(6, 15)において、ヒスタミンやLTやケミカルメディエーターの遊離に対して抑制作用を示すことが報告されている。また、モルモットを用いた能動感作肺切片においても、LTの遊離を抑制することが明らかとされている(ED_{50} = 1.37 mg/kg, p.o.) (15)。これらの試験で観察された本薬の作用が、アレルギー性鼻炎に対する抑制作用の機序の1つである。

以上のことから、本薬は抗ヒスタミン作用によりアレルギー性鼻炎の症状を抑制するとともに、PAFによって引き起こされる作用の抑制や肥満細胞からのケミカルメディエーターの遊離抑制により症状が改善する。

2. 皮膚掻痒に対する作用

アトピー性皮膚炎において掻痒は重要な臨床症状であると考えられている。また、アトピー性皮膚炎に認

められる多くの皮疹は、痒みのための掻破行動によって二次的に修飾され、痒み-掻破-皮膚炎の悪化-痒み-掻破...という悪循環を起こしている(16-18)。さらに、強度の痒みは睡眠を妨げるため日常生活にも支障をきたす。したがって、痒みを制御することは、皮膚症状の悪化だけでなく患者の苦痛を軽減する観点からきわめて重要である。アトピー性皮膚炎のような皮膚の炎症部位において生じる痒みの直接的あるいは間接的に関与する可能性があるメディエーターが明らかとなっている(16-18)。

これらのうち、アトピー性皮膚炎における痒みの原因に関与すると考えられている代表的なメディエーターに対する本薬の作用について概説する。

1) ヒスタミン

ヒスタミンを皮内に注射すると蕁麻疹で見られる発赤、浮腫、腫脹が誘発される。また臨床的にも抗ヒスタミン薬が蕁麻疹に有効であることから、ヒスタミンはI型アレルギー反応の形成に重要な生体内物質である(19, 20)。このことから、蕁麻疹における痒みの原因がヒスタミンにある可能性が高い。また、蕁麻疹だけでなく、アトピー性皮膚炎における痒みの主要原因物質の1つもヒスタミンであると考えられており、アトピー性皮膚炎の患者では抗ヒスタミン薬の投与により止痒効果が認められている。また、アトピー性皮膚炎治療のガイドラインにおいても抗ヒスタミン薬はステロイド外用剤の補助療法として使用することが示されている(20)。本薬の主要な作用機序はアレルギー性鼻炎の項において記載したように、抗ヒスタミン作用であり、アトピー性皮膚炎の痒みに対しても明らかな効果を示す。さらに、その作用の効果発現ならびに持続性については、マウス皮膚血管透過性に対する作用(7, 9)(図2, 表1)やボランティアでのヒスタミン誘発膨疹反応における抑制作用を経時的に観察し明らか

図3 ヒト背部皮膚におけるヒスタミン (100 mg/mL) 誘発膨疹に対する各種ヒスタミンH₁ 受容体拮抗薬の作用の時間推移 (文献 11 より改変)

とされている (図3) (10, 11).

2) ケミカルメディエーター (ヒスタミン以外)

皮膚疾患の痒みの原因としては肥満細胞の脱顆粒により遊離されるケミカルメディエーター (PGE₂, PAF, LTB₄ 等) も考えられている (17, 18). したがって、肥満細胞からのケミカルメディエーターの遊離抑制あるいはケミカルメディエーターにより引き起こされる作用の阻害により、皮膚疾患における掻痒感抑制される。本薬は *in vitro* における検討で、ヒト皮膚肥満細胞 (14) やラットの肥満細胞 (6, 15) からのメディエーターの遊離抑制作用を示すことが明らかとなっており、その作用は *in vivo* においても確認されている。したがって、抗ヒスタミン作用による止痒効果に加えて、これらケミカルメディエーターによる掻痒誘発作用を抑制することにより、アレルギー性鼻炎と同様に効果を示す。

3) ニューロペプチド

近年、臨床研究においてサブスタンス P の血漿中濃度とアトピー性皮膚炎患者の皮膚炎の指標の間には有意な相関があることが報告されている (21). このことはサブスタンス P がアトピー性皮膚炎において重要な役割を果たしている可能性を示唆している。さらに、動物実験においても、サブスタンス P が痒みだけでなく、皮膚炎においても重要な役割があることが明らかとなってきている (22).

稲垣らは本薬 (3 および 10 mg/kg, p.o.) がサブスタンス P によって引き起こされた痒みを有意に抑制することを明らかにしている (23). この実験系においては、セチリジンやテルフェナジンなどの他の抗ヒスタミン薬では効果が認められないこと (10 mg/kg,

p.o. での検討) (23), ならびにこの試験に用いた動物はヒスタミン非感受性マウスであることから、本薬が抗ヒスタミン作用以外の作用機序によって掻痒抑制効果を示す可能性が考えられる。

この作用は、肥満細胞からのケミカルメディエーターの遊離抑制作用あるいはサブスタンス P 拮抗作用による可能性が考えられ、本薬の痒みに対する作用の一部にサブスタンス P を介する痒みを抑制する機序が関与していると考えられる。

4) セロトニン

セロトニンはヒスタミンよりは弱いものの痒みを引き起こす生体内物質であることが明らかとなっている (24). また、抗セロトニン薬のオンダンセトロン (5-HT₃ 受容体拮抗薬) が胆汁うっ滞肝障害と慢性腎不全患者における痒みに対して効果を示すことが明らかである (25). このことから、セロトニンは痒みを引き起こすメディエーターの 1 つであると考えられる。本薬はヒスタミン受容体に対する親和性 (IC₅₀=9.8 nM) (6) に比べると弱いものの、比較的強いセロトニン受容体に対する親和性 (5-HT₃: K_i=159±29 nM) (26) あるいはセロトニン拮抗作用 (pA₂=7.8) (未公表データ) を有していることから、アトピー性皮膚炎における止痒効果の一部に抗セロトニン作用による可能性も考えられる。

以上のことから、本薬は、主要な作用機序である抗ヒスタミン作用により痒みを抑制するとともに、肥満細胞からのケミカルメディエーターの遊離抑制やサブスタンス P やセロトニンを介する痒みの抑制が塩酸エピナスチンの作用機序に関与していると考えられる。

3. 中枢に対する作用

亀井ら(27)は、50 mg/kg, p.o. までの用量を用い、ラットの右前頭葉皮質における脳波測定に加え筋電図測定を実施し、睡眠導入潜時に対する本薬の作用を検討している。結果、本薬は50 mg/kg, p.o. の用量の投与においても、眠気の発現の指標になると考えられる睡眠導入潜時に対して有意な作用は示さない。主薬効を発現する用量(0.85 ~ 2.3 mg/kg, p.o. (6, 8, 15))と比較し20倍以上の高用量の本薬を投与しても睡眠導入潜時に影響を与えないことから、臨床においても眠気を生じる可能性は少ないと考えられる。また、亀井らは同じ論文でラットを用いた行動薬理学的検討を実施している。本薬(50 mg/kg, p.o.)は能動的回避反応に対しても影響を示さない。能動的回避反応の反応潜時遅延は、認知機能障害あるいは移動しようとする機能の障害によって起こるため、ヒトの倦怠感に関連した行動であると考えられている。眠気や倦怠感がしばしば日常生活における認知および精神運動作業を障害する事が報告されており(28, 29)、実際に静穏性の抗ヒスタミン薬の服用により交通事故等の重大な事故が引き起こされていることが報告されている。そこで認知機能に対する薬剤の影響を検討する実験モデルである放射状迷路(ラット)を用いて、記憶の獲得ならびに記憶の再生に対する本薬の作用が検討された(30)。本薬は50 mg/kg, p.o. の投与においてもこれらに影響を与えず、対照薬として用いたジフェンヒドラミンならびにピリラミンとは異なり、空間認識に対しても影響を与えないことが報告されている(30)。

以上の薬理実験結果から、本薬は主薬効発現用量の20倍以上の用量の投与でも、眠気、倦怠感、認知機能の指標である睡眠導入潜時、能動的回避反応ならびに空間認識に対する影響が少ないことが明らかとなっており、臨床において中枢作用が少ないことが示唆される。

なお、本薬の中枢神経系に対する作用が少ないことは、既に実施された臨床研究によっても明らかにされている。中枢のH₁受容体(小脳)と末梢のH₁受容体(肺)への各種抗ヒスタミン薬(H₁受容体拮抗薬)の親和性には差が認められていないことから(31)、抗ヒスタミン薬により発現する鎮静作用などの中枢における作用は、脳への薬剤の移行によって引き起こされることが考えられている(32, 33)。このことから、脳への薬剤移行性の検討により、抗ヒスタミン薬の中枢に対する副作用予測が可能である。谷内ら(34, 35)は、H₁受容体拮抗作用を有するドキシペンの(11)C標識

表2 ヒト脳内におけるヒスタミンH₁受容体占拠率

抗ヒスタミン薬	H ₁ 受容体占拠率* (%)
エピナスチン (20 mg)	8.2 ± 20.9
テルフェナジン (60 mg)	12.1 ± 16.3
アゼラスチン (1 mg)	20.3 ± 22.1
メキタジン (3 mg)	22.2 ± 5.5
アステミゾール (10 mg)	28.7 ± 15.0
エバスチン (10 mg)	31.8
オキサトミド (30 mg)	50.5 ± 15.1
D-クロルフェニラミン (2 mg)	76.6 ± 4.8
ケトチフェン (1 mg)	76.8 ± 3.8

薬を服用していない対照を0%として投与された抗ヒスタミン薬が、何%の前頭葉のH₁受容体を占拠したかを示している。*: 平均 ± S.D. (文献34より改変)

リガンドとPositron Emission Tomography(PET)を用いた脳内への薬剤移行性の非侵襲的測定法を報告している。この方法を用いた薬剤のヒスタミンH₁受容体占拠率と臨床において発現した眠気の頻度には相関が認められていることから(35)、脳内のヒスタミンH₁受容体占拠率により、抗ヒスタミン薬の中枢作用を推察できる。当試験では、静穏作用の認められるクロルフェニラミンやフマル酸ケトチフェンは臨床投与用量で70%以上のH₁受容体占拠率を示すことが報告されている。一方、本薬はH₁受容体の有意な占拠を示さず(8.2 ± 20.9%)、他の非静穏性抗ヒスタミン薬に分類されるテルフェナジン(12.1 ± 16.3%)、アステミゾール(28.7 ± 15.0%)、エバスチン(31.8%)等とほぼ同様の占拠率を示していた(表2)。この結果は、臨床においても本薬は脳内移行が少ないために眠気などの中枢作用を引き起こしにくいことを示唆している(34)。

II 臨床試験成績

ドライシロップ剤の開発は、当初小児気管支喘息から開発に着手した。

成人用製剤である錠剤と生物学的同等性が確認された0.5%ドライシロップ(未公表データ)を小児気管支喘息患児を対象に有効性および安全性の予備的検討と製剤の味の印象を調査する前期第二相試験(未公表データ)を実施した。年齢2 ~ 7歳(体重13 ~ 21 kg)の患児21例を対象に、0.5%ドライシロップ1回5 mg 1日1回4週間投与した。有害事象は嘔吐NOSが1例、臨床検査値異常変動として1例に白血球数増加および尿沈渣陽性がみられたが、治験薬との因果関係は否定された。塩酸エピナスチン1回5 mg(0.238 ~ 0.385 mg/kg)1日1回の投与で、安全性に特に問題はみられなかった。なお、有効性は成人と同程度で

あり、製剤の味の調査結果についても良好な結果を得た。

その後、新しい甘味料を使用して、味を改良した1%ドライシロップ(1g中に塩酸エピナスチンとして10mg含有:以後WAL-DSと略す)を開発したことから、健康成人男子を対象にWAL-DS20mgと塩酸エピナスチン錠(以後WAL錠と略す)20mgとの生物学的利用性試験を実施した(未公表データ)。WAL-DSとWAL錠における $C_{\max}$ およびAUCの両製剤間の平均値の差は、それぞれWAL錠の20%以内であった。分散分析の結果、AUCは同等であったが、 $C_{\max}$ は製剤間で差が認められ、WAL-DSの生物学的利用率はWAL錠よりやや低かった。しかしながら、塩酸エピナスチンは、1日1回投与で有効性を示す薬剤であり、臨床効果は一時的な血漿中濃度の高さ($C_{\max}$)よりも、体内に存在した薬物量(AUC)により依存するものと考えられ、臨床効果の面では両製剤間に大きな差はないものと推察した。従って以後、患児におけるWAL-DSの用法・用量を検討するにあたり、成人でのWAL錠の用法・用量を参考とし、臨床試験を実施した。

(1) 小児通年性アレルギー性鼻炎を対象とした後期第II相試験(未公表データ)

小児通年性アレルギー性鼻炎の至適用量を検討するため、年齢5～15歳(体重20～70kg)の患児137例を対象に、二重盲検法によりWAL-DS2.5mg、5mgまたは10mgを1日1回2週間投与した。主要評価項目は、患児または患児保護者によるアレルギー日記の鼻症状(くしゃみ、鼻汁、鼻閉)点数の合計で評価した。

日記の鼻症状別点数のうち、くしゃみ点数($P=0.8344$)、鼻汁点数($P=0.1818$)、鼻閉点数($P=0.6178$)および主要評価項目であるこれら鼻症状の合計($P=0.3079$)のいずれも、用量反応性は認められなかった。しかし、日記の鼻症状別点数の合計において最小二乗平均値での変化量(95%信頼区間)は2.5mgで -5.06 ($-7.71 \sim -2.42$)、5mgで -4.62 ($-7.08 \sim -2.15$)および10mgで -3.23 ($-5.61 \sim -0.85$)であり、いずれの投与量群においても投与前値に対して有意な改善が認められた。治験薬投与後の有害事象(臨床検査値の異常変動を含む)発現率は42.96%(135例中58例)、副作用発現率は7.41%(135例中10例)であった。投与量群ごとの有害事象発現率は2.5mgで36.59%(41例中15例)、5mgで47.83%(46例中22例)、10mg群で43.75%(48例中21例)であり、用量反応性はなかった(Cochran-Armitage

検定 $P=0.5208$)。投与群ごとの副作用発現率は、2.5mgで7.32%(41例中3例)、5mgで10.87%(46例中5例)、10mgで4.17%(48例中2例)で、用量反応性はなかった(Cochran-Armitage検定 $P=0.5380$)。また、重篤な有害事象はみられなかった。

(2) 小児気管支喘息を対象とした後期第II相試験(36)

前記の治験と同時期に、小児気管支喘息での至適用量を検討するため、年齢3～14歳(体重15～78.4kg)の患児139例を対象に、WAL-DS5mgから20mgを1日1回、6週間投与する後期第II相試験を二重盲検法で実施した。

投与開始後の有害事象発現率は、体重換算投与量0.26mg/kg未満で57.89%(38例中22例)、0.26mg/kg以上0.42mg/kg未満で77.08%(48例中37例)、0.42mg/kg以上で62.26%(53例中33例)であった。副作用発現率は、0.26mg/kg未満で2.63%(38例中1例)、0.26mg/kg以上0.42mg/kg未満で12.50%(48例中6例)、0.42mg/kg以上で5.66%(53例中3例)であり、有害事象・副作用ともに3群間で用量反応性はみられなかった。有効性は、発作点数は治験薬投与前と比較して有意に減少し、ピークフロー値も治験薬投与前と比較して有意に改善した。一方、治療点数はほぼ一定であった。しかし、投与量群間の用量反応性はみられなかった。

小児通年性アレルギー性鼻炎および小児気管支喘息を対象とした後期第II相試験では、投与前後で有意な改善がみられたが、用量群間での用量反応性は認められず、WAL-DSの推奨投与量の設定はできなかった。これらの試験結果から、その後の試験デザインおよびデータパッケージについて、医薬品機構(現在の医薬品医療機器総合機構)の第II相試験終了時相談を受け、次の見解を得た。

①小児アレルギー性鼻炎において、抗ヒスタミン薬の領域で用量反応関係を示すことは極めて困難であることは理解でき、これまで得られたデータの範囲では至適用量の議論に結論は得られないと思われる。既存薬との比較試験を実施して非劣性を検証し、その用量の妥当性を検証することが能率的と思われる。

②湿疹・皮膚炎については、仮に設定した科学的に妥当と思われる小児用量の妥当性を示し、本剤の有効性および安全性が既存薬と比較して非劣性であることを検証する第III相比較試験を実施することが順当かつ必要と思われる。

これらの相談結果に基づいて、これまでの成人並びに小児での治験成績を参考に、小児用製剤として広く使用されているフマル酸ケトチフェンドライシロップ

図4 医師判定による鼻症状別重症度スコアの合計の平均変化量 (LSMean ± SE) の推移 (PPS)
(文献 38 より改変)

(以後 KET-DS と略す) を対照薬として、耳鼻科領域では奥田らのガイドライン(37)にしたがって小児通年性アレルギー性鼻炎を対象とした第 III 相比較試験を、皮膚科領域では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た第 III 相比較試験を計画した。また、抗ヒスタミン作用を有する抗アレルギー剤は、通常長期連用されることは少なく、小児アトピー性皮膚炎の患児でも3ヵ月程度であることから、安全性の検討を目的に、小児アトピー性皮膚炎患児を対象に12週間投与の試験を計画した。これらの治験実施計画書(案)について、医薬品機構の個別相談を受けた。WAL-DSの用法・用量は、これまでの小児の試験成績で20 mg 投与まで安全性に問題がみられなかったこと、投与前後で有効性がみられたことおよびこれまでの成人の試験結果を

参考に設定した。

なお、小児気管支喘息については、プラセボおよび既存薬を対照とし、肺機能を指標とした検証試験が必要となると考えられる。今後、成人で肺機能を指標とした臨床試験を実施し、それらの成績を踏まえて改めて検討することにした。

(3) 小児通年性アレルギー性鼻炎を対象とした第III相二重盲検比較試験(38)

小児通年性アレルギー性鼻炎患児に対する WAL-DSの有効性および安全性を、KET-DSを対照とした二重盲検比較(非劣性)試験において検討した。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WAL-DS1回5 mg 1日1回またはKET-DS1回0.6 mg 1日2回、24 kg以上の場合にはWAL-DS1回10 mg 1日1回またはKET-DS1回1.0 mg 1日2回、それぞれ2週間投与した。主要評価項目は鼻アレルギー日記と鼻鏡検査などの診察に基づく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週間後)とし、同等性限界は、これまでの成人並びに小児でのアレルギー性鼻炎の成績を基に当局と協議し、 $\Delta=1.0$ と設定した。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の変化量(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(SE)は0.13(0.22)、その95%信頼区間は-0.31～0.57であった。このことから、WAL-DSのKET-DSに対する非劣性が検証された(表3、図4)。副次評価項目である各々の医師判定による鼻症状別の各重症度スコア、日記の鼻症状別の各点数とその合計およびアレルギー性鼻炎の重症

表3 医師判定による鼻症状別重症度スコアの合計 (PPS)

PPS による解析対象例数		エピナスチン	ケトチフェン	合 計
		74	68	142
基準値	Mean ± SD	5.31 ± 1.07	5.41 ± 1.22	5.36 ± 1.14
投与 2 週時		3.02 ± 1.41	3.84 ± 1.46	3.88 ± 1.43
基準値からの変化量		− 1.39 ± 1.56	− 1.57 ± 1.29	− 1.48 ± 1.43
	LSMean ± SE	− 1.42 ± 0.15	− 1.55 ± 0.16	
投与群間の差		0.13 ± 0.22		
95%信頼区間		− 0.31 ~ 0.57		

Mean：平均値，LSMean：最小二乗平均値，SD：標準偏差，SE：標準誤差。
エピナスチン：塩酸エピナスチンドライシロップ，ケトチフェン：フマル酸ケトチフェンドライシロップ。(文献 38 より改変)

図5 掻痒の程度の平均変化量 (LSMean ± SE) の推移
(文献 39 より改変)

度においても, WAL-DS は KET-DS と同程度の有効性を示した。

投与開始後の有害事象発現率は, WAL-DS 44.87% (95%信頼区間 33.59 ~ 56.56%), KET-DS 34.25% (95%信頼区間 23.53 ~ 46.28%) であった。また, 副作用発現率は, WAL-DS 11.54% (95%信頼区間 5.41 ~ 20.78%), KET-DS 13.70% (95%信頼区間 6.77 ~ 23.75%) であり同程度であった。

抗ヒスタミン薬で特徴的な傾眠・倦怠感の有害事象発現率は, WAL-DS 7.69% (95%信頼区間 2.88 ~ 15.99%), KET-DS 9.59% (95%信頼区間 3.94 ~ 18.76%), 副作用発現率は WAL-DS 5.13% (95%信頼区間 1.41 ~ 12.61%), KET-DS 8.22% (95%信頼区間 3.08 ~ 17.04%) であった。

以上, WAL-DS は小児通年性アレルギー性鼻炎において KET-DS と非劣性が検証され, 安全性に特に問題はみられなかった。

また, 今回の治験に参加した患児で, 有効性のみられた患児の単位体重あたりの投与量と有害事象の発現率を踏まえて, 単位体重あたりの投与量を 0.25 mg/kg と設定した。

(4) 小児アトピー性皮膚炎を対象とした第III相二重盲検比較試験 (39)

小児における掻痒性皮膚疾患の第 III 相試験として小児アトピー性皮膚炎患児を対象に KET-DS を対照薬として, 二重盲検比較 (非劣性) 試験を実施した。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 WAL-DS 1 回 10 mg 1 日 1 回または KET-DS 1 回 0.6 mg 1 日 2 回, 24 kg 以上の場合には WAL-DS 1 回 20 mg 1 日 1 回または KET-DS 1 回 1.0 mg 1 日 2 回, それぞれ 4 週間投

与した。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, 有効性は, 成人でも用いられている掻痒の程度を主要評価項目とした。同等性限界は, 成人での試験成績に基づき当局と協議し $\Delta = 0.5$ と設定した。掻痒の程度の変化量 (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 (SE) 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 (表 4, 図 4)。このことから WAL-DS の KET-DS に対する非劣性が検証された。副次評価項目である掻痒の程度 (投与 2 週後), 皮疹の程度においても WAL-DS は KET-DS と同程度の有効性を示した。

投与開始後の有害事象発現率は WAL-DS 44.05% (95%信頼区間 33.22 ~ 55.30%), KET-DS 48.72% (95%信頼区間 37.23 ~ 60.31%), 副作用発現率では WAL-DS 10.71% (95%信頼区間 5.02 ~ 19.37%), KET-DS 28.21% (95%信頼区間 18.59 ~ 39.53%) であった。抗ヒスタミン薬で特徴的な傾眠・倦怠感の有害事象発現率は WAL-DS 8.33% (95%信頼区間 3.42 ~ 16.42%), KET-DS 25.64% (95%信頼区間 16.42 ~ 36.79%) であり, WAL-DS の KET-DS に対するオッズ比の 95%信頼区間が 0.10 ~ 0.67 であったことから WAL-DS の傾眠・倦怠感 は KET-DS の 1/10 ~ 2/3 倍程度であると推定された。また, 同じく副作用発現率は WAL-DS 7.14% (95%信頼区間 2.67 ~ 14.90%), KET-DS 20.51% (95%信頼区間 12.20 ~ 31.16%) であり, オッズ比の 95%信頼区間が 0.11 ~ 0.81 であったことから副作用においては WAL-DS の傾眠・倦怠感 は KET-DS の 1/9 ~ 4/5 倍程度であると推定された。

以上, WAL-DS は有効性において KET-DS 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 KET-DS と比べ低かった。

また, 今回の治験に参加した患児で, 有効性のみられた患児の単位体重あたりの投与量と有害事象の発現率を踏まえて, 単位体重あたりの投与量を 0.5 mg/kg と設定した。

(5) 小児アトピー性皮膚炎を対象とした一般臨床試験 (40)

小児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およ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 WAL-DS 1 回 10 mg 1 日 1 回, 24 kg 以上の場合には WAL-DS 1 回 20 mg 1 日 1 回 12 週間投与した。

投与開始後の有害事象発現率は 56.45% で, 4 週未満で 27.42% (62 例中 17 例), 4 週以上 8 週未満で

図6 掻痒の程度の平均変化量 (Mean ± SD) の推移／投与4, 8, 12週時
(文献40より改変)

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)であった。このうち, 副作用は傾眠の1例(1.61%)で, 8～12週目に発現した。有害事象は, おもに4週目までに発現し, 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, 問題となる有害事象や副作用はみられなかった。

患児における血漿中濃度の大部分は, 健康成人男子

における血漿中濃度と同程度であった。

掻痒の程度の変化量 (SD) は, 4週目時点で-0.83 (0.74), 8週目時点で-1.00 (0.70), 12週目時点で-1.21 (0.70)であり, いずれの時点においても投与前値と比較して有意に改善が認められた (図6)。

以上, 小児通年性アレルギー性鼻炎および小児アトピー性皮膚炎において, WAL-DSは1日1回投与でKET-DSとの間で非劣性が検証され, 安全性において特に問題はみられなかった。

(6) WAL-DSの有害事象並びに副作用

WAL-DSの安全性解析対象例数は小児通年性アレルギー性鼻炎213例, 小児アトピー性皮膚炎146例, 小児気管支喘息160例の合計519例であった。全試験での有害事象発現率は49.90% (259例/519例)で, 主な有害事象は鼻咽頭炎16.38% (85例), 発熱8.48% (44例), 頭痛6.55% (34例), 鼻出血4.62% (24例), 傾眠4.05% (21例)などであった。副作用発現率は7.51% (39例/519例)で, 主な副作用は傾眠2.89% (15例)であった。重篤な副作用はみられなかった。

(7) 適応症について

本剤は, 「アレルギー性鼻炎, 蕁麻疹, 皮膚疾患 (湿疹・皮膚炎, 皮膚掻痒症) に伴う掻痒」の適応症で承認を得た。アレジオン®錠開発時には, 蕁麻疹で検証試験(41)を実施し, その他の皮膚疾患は, 一般臨床

表4 投与2, 4週時の掻痒の程度

		塩酸エピナスチン ドライシロップ群	フマル酸ケトチフェン ドライシロップ群	TOTAL
PPS 解析対象例数		78	69	147
基準値 [Mean ± SD]		2.60 ± 0.52	2.58 ± 0.58	2.59 ± 0.55
投与2週時	観測値 [Mean ± SD]	1.81 ± 0.70	1.91 ± 0.78	1.86 ± 0.74
	基準値からの変化量 [Mean ± SD]	-0.79 ± 0.74	-0.67 ± 0.76	-0.73 ± 0.75
	基準値からの変化量 [LSMean ± SE]	-0.79 ± 0.08	-0.67 ± 0.08	
	投与群間の差 [LSMean ± SE]	-0.12 ± 0.12		
	投与群間の差の95%信頼区間	-0.34～0.11		
投与4週時	観測値 [Mean ± SD]	1.64 ± 0.62	1.78 ± 0.66	1.71 ± 0.64
	基準値からの変化量 [Mean ± SD]	-0.96 ± 0.76	-0.80 ± 0.76	-0.88 ± 0.76
	基準値からの変化量 [LSMean ± SE]	-0.95 ± 0.07	-0.81 ± 0.08	
	投与群間の差 [LSMean ± SE]	-0.15 ± 0.10		
	投与群間の差の95%信頼区間	-0.35～0.06		

Mean: 平均値, LSMean: 最小二乗平均値, SD: 標準偏差, SE: 標準誤差。(文献39より改変)

試験（非盲検非対照試験）を実施した(42,43)．薬理的には，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．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搔痒とで異なる可能性は少なく，搔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，より効果が期待できるものと考えられた．また，一般的に小児では慢性蕁麻疹は少なく，ほとんどが急性蕁麻疹患児であり，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大きな区別はないと考えられた．これらのことから湿疹・皮膚炎の代表疾患であるアトピー性皮膚炎で検証試験(38)，一般臨床試験(39)を実施し，皮膚科領域の「蕁麻疹，皮膚疾患（湿疹・皮膚炎，皮膚搔痒症）に伴う搔痒」の適応症を得た．

本剤は，1日1回投与で有効性が確認され，中枢抑制作用の少ない抗ヒスタミン薬として，今後臨床の現場で広く使用されることが期待される

文 献

- 1) 馬場廣太郎. 診断と治療. 2001;89:1682-1690.
- 2) Naclerio RM, et al. Am Rev Respir Dis. 1983;128:597-602.
- 3) Howarth PH, et al. Allergy. 2000;55 Suppl 64:7-16.
- 4) 目沢朗憲. 日耳鼻. 1998;91:1444-1450.
- 5) Misawa M. Jpn J Pharmacol. 1988;48:15-22.
- 6) Fuegner A, et al. Arzneimittelforschung. 1988;38:1446-1453.
- 7) 大村剛史, 他. 医学と薬学. 2001;45:445-450.
- 8) Kamei C, et al. Immunopharmacol Immunotoxicol. 1992;14:

- 207-218.
- 9) Komune K, et al. Res Commun Pharmacol Toxicol. 1999;4:55-66.
- 10) Furue M, et al. J Dermatol Sci. 2001;25:59-63.
- 11) Grant JA, et al. Allergy. 1999;54:700-707.
- 12) Nakamoto S, et al. 1997;11:85-89.
- 13) Mita H, et al. Arzneimittelforschung. 1995;45:36-40.
- 14) Amon U, et al. Inflamm Res. 2000;49:112-116.
- 15) Tasaka K, et al. Pharmacometrics. 1990;39:365-373.
- 16) Wahlgren CF. J Dermatol. 1999;26:770-779.
- 17) Correale CE, et al. Am Fam Physician. 1999;60:1191-1198.
- 18) Hagermark O. Skin Pharmacol. 1992;5:1-8.
- 19) 山本昇荘, 他. MB Derma. 1998;30:25-33.
- 20) 川島眞, 他. 日本皮膚科学会編「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン」日本皮膚科学会. アトピー性皮膚炎治療ガイドライン作成委員会.
- 21) Toyoda M, et al. Br J Dermatol. 2002;147:71-79.
- 22) Inagaki N, et al. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 2001;14:87-96.
- 23) Inagaki N, et al. Eur J Pharmacol. 2000;400:73-79.
- 24) Thomsen JS, et al. Acta Derm Venereol. 2001;81:250-254.
- 25) Ashmore SD, et al. Am J Kidney Dis. 2000;35:827-831.
- 26) Christopher JM. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:522-530.
- 27) 亀井千晃, 他. 薬理と治療. 2002;30:91-95.
- 28) Goetz DW, et al. Ann Allergy. 1991;67:448-454.
- 29) Hindmarch I, et al. Clin Exp Allergy. 1999;29 Suppl 3:133-142.
- 30) Chen Z, et al. Acta Pharmacol Sin. 2001;22:609-613.
- 31) Ter Laak AM, et al. Eur J Pharmacol. 1993;232:199-205.
- 32) 渡邊建彦. 日薬理誌. 2001;118:159-169.
- 33) Yanai K, et al. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 1995;17 Suppl C:64-69.
- 34) 谷内一彦. 医学のあゆみ. 1997;180:107-111.
- 35) 谷内一彦. 鼻アレルギーフロンティア. 2001;1:60-63.
- 36) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会（代表：奥田稔）. 「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.
- 37) 三河春樹, 他. 臨床医薬. 2005;21:63-88.
- 38) 奥田稔, 他. 耳鼻臨床. 2004;補 114:1-21.
- 39) 塩酸エビナスチンドライシロップ小児アトピー性皮膚炎研究会（中川秀己）. 西日本皮膚科. 2004;66:60-79.
- 40) 原田昭太郎, 他. 臨床医薬. 2003;19:1307-1325.
- 41) 久木田淳, 他. 臨床医薬. 1991;7:2303-2320.
- 42) 久木田淳, 他. 臨床医薬. 1992;8 Suppl 1: 73-86.
- 43) 秋元隆道. 皮膚. 1992;34:105-118.

著者プロフィール

川崎 哲雄（かわさき てつお）

日本ベーリンガーインゲルハイム(株)医薬開発本部開発企画部，免疫・アレルギーグループマネージャー，薬剤師・薬学修士.

◇1981年4月 日本ベーリンガーインゲルハイム社に入社．薬事部門，社長室を経て'91年から臨床開発部門に所属し，主にアレルギー，呼吸器系薬剤の新薬開発に携わる．

大村 剛史（おおむら つよし）

日本ベーリンガーインゲルハイム(株)西医薬研究所，プロジェクトコーディネーショングループ，医学博士.

◇1983年3月 京都薬科大学薬学部卒業，'83年4月～'96年1月 東洋紡績(株)医薬研究所 薬理グループに所属．'89年から福井医科大学（現 福井大学）薬理学教室に研究員として所属，'95年 医学博士．'96年より日本ベーリンガーインゲルハイム 薬理学部へ所属し，アレルギーならびに呼吸器系薬剤の新薬開発に携わる．本年2月より現職．