

アレルギー性疾患治療剤

セルテクト[®]ドライシロップ 2%

CELTECT[®] Dry Syrup 2%
オキサトミドドライシロップ

承認番号	21900AMX01298
薬価収載	2007年12月
販売開始	1987年 6月
再審査結果	1994年 9月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

【組成・性状】

1. 組成

有効成分	1g中オキサトミド20mg
添加物	グリセリン脂肪酸エステル、日局軽質無水ケイ酸、シリコーン樹脂、ソルビタン脂肪酸エステル、日局白糖、日局ヒドロキシプロピルセルロース

(本剤1g中に日局白糖約960mgを含有する。)

2. 製剤の性状

外 観	におい	味	識別記号
白色・粉末を含む 微細な粒子	無臭	甘味	KH011 (分包シートに表示)

(本剤は、用時水で懸濁して服用するシロップ剤である。)

【効能・効果】

気管支喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、痒疹

【用法・用量】

通常、小児には1回オキサトミドとして0.5mg/kg(ドライシロップとして25mg/kg)を用時水で懸濁して、朝及び就寝前の1日2回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回最高用量はオキサトミドとして0.75mg/kg(ドライシロップとして37.5mg/kg)を限度とする。

【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) 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おそれがある。〕
- 2) 幼児〔小児等への投与〕の項参照

2. 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自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。
- 2) 本剤は気管支拡張剤並びに全身性ステロイド剤と異なり、既に起こっている喘息発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、このことは患者に十分注意しておく必要がある。
- 3) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。
- 4) 本剤により、末梢血中好酸球が増加することがあるので、このような場合には経過観察を十分に行うこと。

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
アルコール性飲料 中枢神経抑制剤 麻薬性鎮痛剤、 鎮静剤、催眠剤等	眠気、倦怠感等が強 くあらわれるおそ れがある。	相加的に作用する。

4. 副作用

〈小児〉

主としてドライシロップによる承認時及び使用成績調査において、4,094例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は65例(発現率1.6%)で、74件であった。

主な副作用は眠気37件(0.9%)、下痢4件(0.1%)、AST(GOT)上昇4件(0.1%)、ALT(GPT)上昇2件(0.05%)、肝機能障害2件(0.05%)等であった。(再審査終了時)

〈成人〉

主として錠剤による承認時及び使用成績調査において、8,188例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は625例(発現率7.6%)で、788件であった。

主な副作用は眠気394件(4.8%)、倦怠感43件(0.5%)、AST(GOT)上昇31件(0.4%)、ALT(GPT)上昇39件(0.5%)、肝機能障害6件(0.07%)、口渇29件(0.4%)等であった。(再審査終了時)

1) 重大な副作用

(1) **肝炎、肝機能障害(0.5%)、黄疸**: AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ビリルビン、Al-P、LDHの著しい上昇等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸(初期症状: 全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気・嘔吐等)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) **ショック、アナフィラキシー**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、全身紅潮、咽頭・喉頭浮腫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。

※※(3) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**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。

(4) **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

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。また、錐体外路症状が発現した場合には、必要に応じて抗パーキンソン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
錐体外路症状		硬直(口周囲、四肢)、 眼球偏位、 後屈頸、攣縮、 振戦	
過敏症	発疹	浮腫(顔面、手足等)	
内分泌		月経障害、 乳房痛	女性化乳房
精神神経系	眠気、倦怠感、 口渇	頭痛・頭重、 めまい・ふらつき・ 立ちくらみ、 しびれ感	

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
泌尿器			膀胱炎様症状 (頻尿、排尿痛、 血尿、残尿感等)、 排尿困難
消化器	嘔気・嘔吐、 胃部不快感、 下痢	便秘、胃痛、 腹痛、食欲不振、 食欲亢進、 にがみ、 腹部不快感、 口内炎、 舌のあれ	
循環器		動悸	
その他	好酸球増多	ほてり、鼻出血	発熱

(頻度は錠剤とドライシロップの合計)

5. 高齢者への投与

本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験(ラット)で口蓋裂、合指症、指骨の形成不全等の催奇形作用が報告されている。〕
- 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(イヌ)で乳汁移行が認められている。〕

7. 小児等への投与

幼児(特に2歳以下)において錐体外路症状が発現するおそれがあるため、過量投与を避けること。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響¹⁾

本剤の投与は、アレルギー皮内反応を抑制し、アレルギーの確認に支障を来すので、アレルギー皮内反応検査を実施する前は本剤を投与しないこと。

9. 過量投与

頸部硬直等の錐体外路症状、痙攣、意識障害、傾眠、血圧低下、洞性徐脈、縮瞳等が発現した例があるので、過量に服用した場合には、支持・対症療法等適切な処置を行うこと。

10. 適用上の注意

他の液シロップ剤との混合

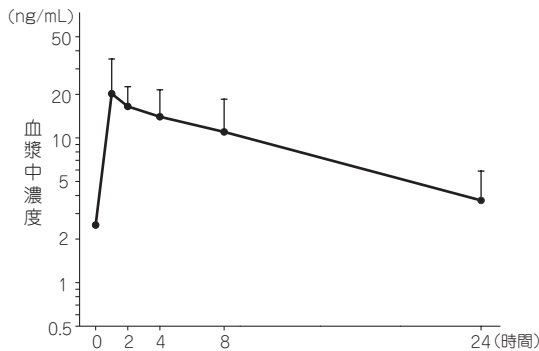
本剤は、他の液シロップ剤と混合した場合に分散性が低下するので、配合しないこと(正確な用量調整が困難である)。

【薬物動態】

1. 吸収

単回投与²⁾

患児(3~10歳)5名にセルテクトドライシロップ(オキサトミドとして1mg/kg)を経口投与した場合の血漿中未変化体濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。



薬物動態パラメータ

C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} * (hr)	AUC _{0~24hr} (ng·hr/mL)
24.2±12.1	2.0±1.2	9.6	226.3±89.5

*n=1

mean±S.D.

2. 分布

● 体組織への分布(参考:ラットでのデータ³⁾)

ラットに¹⁴C-オキサトミド10mg/kgを経口投与した場合、投与後30分で、肝臓、腎臓、腸間膜リンパ節、肺、副腎の順で高い分布を示し、投与後1,2及び6時間においても上記組織で高い放射活性が認められたが、24時間では放射能の残存する組織は少なく、96時間にはほとんどの組織で検出限界以下となった。

● 通過性・移行性(参考:ラット、イヌでのデータ⁴⁾)

血液-胎盤関門通過性	妊娠ラットに ¹⁴ C-オキサトミド10mg/kgを経口投与した結果、胎児内濃度は胎盤中濃度の1/4~1/5であり、母体に投与した量の0.08%であった。
母乳中への移行性	分娩後のイヌに ¹⁴ C-オキサトミド10mg/kgを経口投与し、乳汁への移行性を検討した結果、血漿中及び乳汁中の放射能の最高値は投与後1~2時間以内には得られれば同程度のレベルを示した。

● 血漿蛋白結合率(*in vitro*)⁵⁾

93.3~98.7% (27ng/mL~2.4μg/mL)

3. 代謝

1) ヒトで確認された代謝経路は、piperazine及びbenzimidazoloneのN位の酸化的脱アルキル化及びbenzimidazoloneの芳香環水酸化である。

なお、benzimidazoloneの芳香環6位が水酸化され生じる代謝物はオキサトミドと同程度の薬理活性を有する。

(参考:ベルギーでの試験成績)⁶⁾

2) *in vitro*試験において、本剤の代謝には、肝チトクロームP-450(主にCYP 3A4、また2D6)が関与することが示された。^{7) 8)}

4. 排泄(参考:ベルギーでの試験成績)⁶⁾

健康成人に¹⁴C-オキサトミド60mgを経口投与した場合、放射能は投与後24時間までに、尿中に投与量の36.5%、糞中に50.3%が排泄された。投与後96時間では尿及び糞中に投与量の94.2%が排泄された。

【臨床成績】

承認時まで実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験成績の概要は次のとおりである。

〈小児〉(ドライシロップによる試験成績)^{9) 10)}

1. 気管支喘息

国内44施設で実施された試験での有効率は、60.8%(87/143)であった。また、二重盲検比較試験において有用性が確認されている。

2. アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、痒疹

国内13施設で実施された一般臨床試験での有効率は、アトピー性皮膚炎67.8%(158/233)、蕁麻疹88.9%(80/90)、痒疹81.8%(9/11)であった。

〈成人〉(参考:錠剤による試験成績)^{11) ~13)}

1. アレルギー性鼻炎

国内44施設で実施された試験での有効率は、56.8%(92/162)であった。また、二重盲検比較試験において有用性が確認されている。

2. 蕁麻疹

国内67施設で実施された試験での有効率は、65.0%(293/451)であった。また、二重盲検比較試験において有用性が確認されている。

3. 皮膚癢痒症

国内29施設で実施された試験での有効率は71.4%(137/192)であった。また、二重盲検比較試験において有用性が確認されている。

4. 湿疹・皮膚炎、痒疹

国内27施設で実施された一般臨床試験における湿疹・皮膚炎に対する有効率は71.1%(165/232)、痒疹に対する有効率は57.1%(12/21)であった。

なお、成人の気管支喘息に対しては、本剤の有用性を十分に確認する成績が得られていない。

【薬効薬理】

1. 細胞内カルシウム制御作用¹⁴⁾

本剤は、アレルギー反応によって誘発される細胞内カルシウム濃度の上昇を抑制する作用、いわゆる細胞内カルシウム制御作用を有することが、ラット腹腔肥満細胞を用いた実験で確認されている。このカルシウム制御作用により、本剤はアレルギー反応性細胞におけるケミカルメディエーターの遊離抑制作用を発現するものと考えられている。なお、心筋細胞内へのカルシウム流入を抑制する作用は弱い。

2. ケミカルメディエーターの遊離抑制作用^{14) ~17)}

本剤のヒスタミン遊離抑制作用が、ラット腹腔肥満細胞、ヒト白血球、アナフィラキシー反応時のラット皮膚を用いた実験で確認されている。また、ロイコトリエンの遊離抑制が、ヒト肺、ヒト白血球、ヒト好中球、ヒト好酸球、ラット腹腔肥満細胞を用いた実験で確認されている。更に、ロイコトリエンについて本剤は、その合成酵素である5-lipoxygenaseに対する阻害作用を示すことが認められている。

3. ケミカルメディエーター拮抗作用^{18)~20)}

本剤のロイコトリエン、ヒスタミン、セロトニン、アセチルコリン、ブラディキニンに対する拮抗作用が、ラット皮膚、モルモットの摘出回腸、摘出気管支を用いた実験で確認されている。また、血小板活性化因子(PAF)によるモルモット気道抵抗上昇に対しても、本剤は抑制作用を示した。

4. 実験的アレルギー反応の抑制効果^{16) 21) 22)}

本剤は、アレルギー反応のモデルである、抗原投与時のモルモット気道収縮反応、抗原投与時のイヌ気管縮小反応、ラット受身皮膚アナフィラキシー反応、モルモット摘出回腸及び気管のシュルツ・デール反応等を抑制する。

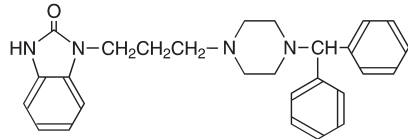
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オキサトミド Oxatomide

化学名：1-[3-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinyl] propyl]-2-benzimidazol-2(3H)-one

分子式：C₂₇H₃₀N₄O = 426.55

化学構造式：



性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

溶解性：氷酢酸又はクロロホルムに溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、エーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約155～161℃

分配係数：logP_{oct} = 2.98

測定法：フラスコシェイキング法
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液

※※【包装】

セルテクトドライシロップ2%：[分包] 0.25g×200包、0.5g×100包
[バラ] 100g、500g

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉	〈文献請求No.〉
1) 足立 満, 他：新薬と臨床, 33 , (8), 1127, (1984)	007-277
2) 社内資料：平尾敬男, 他：小児における単回経口投与時の血漿中未変化体濃度推移	
3) 柴田邦彦, 他：薬理と治療, 12 , (9), 3887, (1984)	007-767
4) Michiels M., et al.：応用薬理, 28 , (2), 357, (1984)	007-295
5) 社内資料：稲葉和久, 他：ヒト血漿中蛋白結合	
6) Meuldermans W., et al.：Xenobiotica, 14 , (6), 445, (1984)	007-287
7) Goto A., et al.：Biol. Pharm. Bull., 27 , (5), 684, (2004)	017-101
8) Goto A., et al.：Biol. Pharm. Bull., 28 , (2), 328, (2005)	017-102
9) 中村 孝, 他：小児科臨床, 38 , (2), 423, (1985)	007-291
10) 山本一哉, 他：日小皮会誌, 3 , (1), 317, (1984)	007-292
11) 奥田 稔, 他：耳展, 27 , (補3), 386, (1984)	007-288
12) 西山茂夫, 他：皮膚, 25 , (1), 125, (1983)	007-289
13) 野波英一郎, 他：西日本皮膚科, 45 , (6), 1042, (1983)	007-290
14) Tasaka K., et al.：Int. Archs. Allergy appl. Immun., 83 , 348, (1987)	007-930
15) Manabe H., et al.：Int. Archs. Allergy appl. Immun., 87 , 91, (1988)	007-279
16) 大森健守, 他：日薬理誌, 80 , (3), 251, (1982)	007-280
17) Kosaka Y., et al.：Agents and Actions, 21 , (1), 32, (1987)	007-926
18) Ohmori K., et al.：Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 275 , (1), 139, (1985)	008-273
19) 大森健守, 他：日薬理誌, 81 , (5), 399, (1983)	007-283
20) Nijkamp F. P., et al.：Arch. Pharmacol., 340 , (1), 111, (1989)	009-978
21) 大森健守, 他：日薬理誌, 80 , (6), 481, (1982)	007-284
22) 藤井一元, 他：日平滑筋誌, 19 , (1), 47, (1983)	007-285

※※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

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。

協和発酵キリン株式会社 <すり相談窓口>

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

フリーダイヤル 0120-850-150

電話 03 (3282) 0069 FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00～17:30 (土・日・祝日および弊社休日を除く)

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

EI