

貯法：室温保存
有効期間：3年

オキサトミドドライシロップ小児用2%「ツルハラ」

Oxatomide Dry Syrup for Pediatric 「TSURUHARA」

承認番号	22600AMX00143000
販売開始	1998年7月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1g中 オキサトミド 20mg
添加剤	白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ジメチルポリシロキサン、モノステアリン酸グリセリン、ソルビタンセスキオレイン酸エステル

3.2 製剤の性状

剤形	白色の細粒
におい	なし
味	甘い

4. 効能又は効果

- 気管支喘息
- アトピー性皮膚炎
- 蕁麻疹
- 痒疹

6. 用法及び用量

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。

8. 重要な基本的注意

（効能共通）

8.1 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。

8.2 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。

（気管支喘息）

8.3 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 長期ステロイド療法を受けている患者

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。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害又はその既往歴のある患者

肝機能障害が悪化又は再燃するおそれがある。 [11.1.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。 [2.2 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（イヌ）で乳汁移行が認められている。 [16.3.3 参照]

9.7 小児等

過量投与を避けること。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。 [13.1 参照]

9.8 高齢者

肝機能が低下していることが多い。本剤は、主として肝臓で代謝される。

10. 相互作用

10.2 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。

11. 副作用

次の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.5%）、黄疸（頻度不明）
AST、ALT、 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。 [9.3 参照]

11.1.2 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

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ることがある。

11.1.3 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）（頻度不明）

11.1.4 血小板減少（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
錐体外路症状 ^{注)}		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	
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

注) 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。

（頻度は錠剤とドライシロップの合計。使用成績調査の結果を含む。）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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¹⁾。 [18. 参照]

13. 過量投与

13.1 症状

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。 [9.7 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 他の液シロップ剤との混合

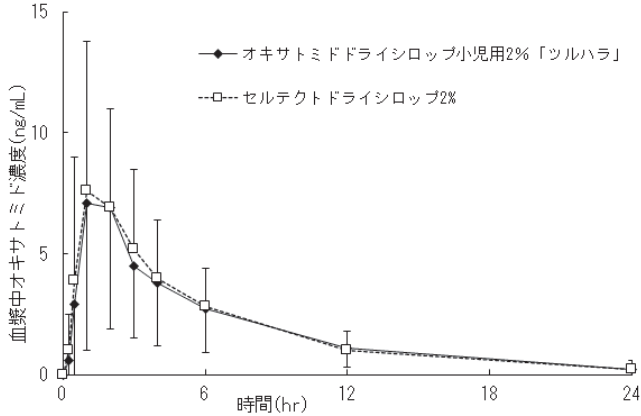
本剤は、他の液シロップ剤と混合した場合に分散性が低下するので、配合しないこと。正確な用量調整が困難である。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

オキサトミドドライシロップ小児用2%「ツルハラ」とセルテクトドライシロップ2%を、クロスオーバー法によりそれぞれ1.5g（オキサトミド30mg）を健康成人男子（オキサトミドドライシロップ小児用2%「ツルハラ」の承認されている用法・用量は小児のみ）に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.8）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された²⁾。



血漿中オキサトミドの薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
オキサトミドドライシロップ小児用2%「ツルハラ」	46.0 ±31.8	8.7 ±5.9	1.6 ±0.8	5.5
セルテクトドライシロップ2%	46.8 ±30.4	9.0 ±5.7	1.5 ±0.7	4.5

(Mean ± S.D., n=16)

血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.3 分布

16.3.1 体組織への分布

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時間にほとんどの組織で検出限界以下となった³⁾。

16.3.2 血液－胎盤関門通過性

妊娠ラットに¹⁴C-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⁴⁾。

16.3.3 母乳中への移行性

分娩後のイヌに¹⁴C-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時間以内に得られほぼ同程度のレベルを示した⁴⁾。 [9.6 参照]

16.4 代謝

16.4.1 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⁵⁾。

16.4.2 *in vitro*試験において、オキサトミドの代謝には、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^{6)、7)}。

16.5 排泄

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96時間までに尿中に投与量の40.1%、糞中に54.0%が排泄された⁵⁾（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<気管支喘息>

17.1.1 国内臨床試験

14歳以下の気管支喘息患者を対象に、オキサトミドドライシロップ1mg/kg/日（分2）、4週間経口投与した結果、有効率は59.2%（45/76、改善以上）であった⁸⁾。

オキサトミドドライシロップが投与された症例（89例）のうち3例（3.4%）に副作用が発現した。眠気2例（2.2%）、血尿1例（1.1%）であった。

<アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、痒疹>

17.1.2 国内臨床試験

14歳以下のアトピー性皮膚炎、蕁麻疹及び痒疹患者を対象に、オキサトミドドライシロップ0.4～1.9mg/kg/日（分2）、2週間経口投与した結果、有効率（有効以上）はアトピー性皮膚炎67.5%（158/234）、蕁麻疹89.0%（81/91）、痒疹・色素性蕁麻疹76.9%（10/13）であった⁹⁾。

オキサトミドドライシロップが投与された症例（344例）のうち7例（2.0%）に副作用が発現した。眠気4例（1.2%）、下痢2例（0.6%）、咳1例（0.3%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

細胞内カルシウム制御作用、ケミカルメディエーターの遊離抑制作用及びケミカルメディエーター拮抗作用によりアレルギー症状を抑制する。

[12. 参照]

18.2 細胞内カルシウム制御作用

オキサトミドは、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、オキサトミド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¹⁰⁾。

18.3 ケミカルメディエーターの遊離抑制作用

オキサトミド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オキサトミドは、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^{10) -13)}。

18.4 ケミカルメディエーター拮抗作用

オキサトミドのロイコトリエン、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、オキサトミドは抑制作用を示した^{14) -16)}。

18.5 実験的アレルギー反応の抑制効果

オキサトミドは、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^{12)、17)、18)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：オキサトミド（Oxatomide）

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

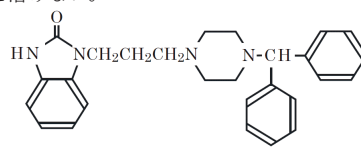
分子式：C₂₇H₃₀N₄O

分子量：426.55

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

酢酸（100）又はクロロホルムに溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



融点：155～161℃

22. 包装

バラ [ボトル、乾燥剤]：100g、500g

23. 主要文献

- 1) 足立満ほか：新薬と臨床.1984; 33 (8) : 1127-1129
- 2) 社内資料：生物学的同等性試験
- 3) 柴田邦彦ほか：薬理と治療.1984; 12 (9) : 3887-3903
- 4) Michiels M, et al.: Oyo Yakuri.1984; 28 (2) : 357-374
- 5) Meuldermans W, et al.: Xenobiotica.1984; 14 (6) : 445-462
- 6) Goto A, et al.: Biol Pharm Bull.2004; 27 (5) : 684-690
- 7) Goto A, et al.: Biol Pharm Bull.2005; 28 (2) : 328-334
- 8) 中村孝ほか：小児科臨床.1985; 38 (2) : 423-435
- 9) 山本一哉ほか：日小皮会誌.1984; 3 (1) : 317-327
- 10) Tasaka k, et al.:Int Arch Allergy Appl Immunol.1987;83(4):348-353
- 11) Manabe H, et al.:Int Arch Allergy Appl Immunol.1988;87(1):91-97
- 12) 大森健守ほか：日薬理誌.1982; 80 (3) : 251-260
- 13) Kosaka Y, et al.: Agents Actions.1987; 21 (1-2) : 32-37
- 14) Ohmori K, et al.:Arch Int Pharmacodyn Ther.1985;275(1):139-150
- 15) 大森健守ほか：日薬理誌.1983; 81 (5) : 399-409
- 16) Nijkamp FP, et al.:Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.1989;340(1):111-118
- 17) 大森健守ほか：日薬理誌.1982; 80 (6) : 481-493
- 18) 藤井一元ほか：日平滑筋雑誌.1983; 19 (1) : 47-54

24. 文献請求先及び問い合わせ先

鶴原製薬株式会社 医薬情報部
〒563-0036 大阪府池田市豊島北1丁目16番1号
TEL : 072-761-1456 (代表) FAX : 072-760-5252

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

鶴原製薬株式会社

大阪府池田市豊島北1丁目16番1号