

貯法：室温保存

有効期間：3年

承認番号 21900AMZ00021000

販売開始 2007年7月

ロイコトリエン受容体拮抗剤
 ー 気管支喘息・アレルギー性鼻炎治療剤 ー
 プランルカスト水和物ドライシロップ

プランルカスト DS10% 「日医工」

Pranlukast DS

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	プランルカスト DS10% 「日医工」
有効成分	1g中 プランルカスト水和物 100mg
添加剤	白糖、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、香料

3.2 製剤の性状

販売名	プランルカスト DS10% 「日医工」
剤形	シロップ用剤
色調・性状	白色～微黄色 顆粒状のドライシロップで、芳香があり、味は甘い。

4. 効能又は効果

- 気管支喘息
- アレルギー性鼻炎

6. 用法及び用量

通常、小児にはプランルカスト水和物として1日量7mg/kg（ドライシロップとして70mg/kg）を朝食後および夕食後の2回に分け、用時懸濁して経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。1日最高用量はプランルカスト水和物として10mg/kg（ドライシロップとして100mg/kg）とする。ただし、プランルカスト水和物として成人の通常の用量である450mg/日（ドライシロップとして4.5g/日）を超えないこと。
 体重別の標準投与量は、通常、下記の用量を1回量とし、1日2回、朝食後および夕食後に経口投与する。

体 重	ドライシロップ1回量
12kg以上18kg未満	0.5g（プランルカスト水和物として50mg）
18kg以上25kg未満	0.7g（プランルカスト水和物として70mg）
25kg以上35kg未満	1.0g（プランルカスト水和物として100mg）
35kg以上45kg未満	1.4g（プランルカスト水和物として140mg）

8. 重要な基本的注意

（気管支喘息）

8.1 本剤は気管支拡張剤、ステロイド剤等と異なり、すでに起きている喘息発作を緩解する薬剤ではないので、このことは患者に十分説明しておく必要がある。

8.2 本剤を投与中、大発作をみた場合は、気管支拡張剤あるいはステロイド剤を投与する必要がある。

（効能共通）

8.3 本剤投与によりステロイド維持量を減量し得た患者で、本剤の投与を中止する場合は、原疾患再発のおそれがあるので注意すること。

8.4 本剤を含めロイコトリエン拮抗剤使用時にChurg-Strauss症候群様の血管炎を生じたとの報告がある。これらの症状は、おおむね経口ステロイド剤の減量・中止時に生じている。本剤使用時は、特に好酸球数の推移及びびびれ、四肢脱力、発熱、関節痛、肺の浸潤影等の血管炎症状に注意すること。

8.5 他のロイコトリエン拮抗剤を投与した患者で、因果関係は明らかではないがうつ病、自殺念慮、自殺及び攻撃的行動を含む精神症状が報告されているので、本剤の投与にあたっては患者の状態を十分に観察すること。

8.6 本剤投与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。特に、小児の通年性アレルギー性鼻炎については、臨床試験において、本剤群のプラセボ群に対する優越性は示されなかったため、患者の状態を観察し、有益性が認められない場合には漫然と投与しないこと。[17.1.6 参照]

8.7 小児では一般に自覚症状を訴える能力が劣るので、本剤の投与に際しては、保護者等に対し、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の適切な処置をするように注意を与えること。

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の減量をはかる場合は十分な管理下で徐々にすること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

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。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

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
主にCYP3A4によって代謝される薬剤	本剤及びこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤は <i>in vitro</i> 試験でCYP3A4により代謝され、これらの薬剤の代謝を競合的に阻害するとの報告がある。
CYP3A4を阻害する薬剤 イトロコナゾール エリスロマイシン 等	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	<i>in vitro</i> 、 <i>in vivo</i> 試験でこれらの薬剤により本剤の代謝が阻害されるとの報告がある。

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 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

血圧低下、意識障害、呼吸困難、発疹等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。

11.1.2 白血球減少（頻度不明）

白血球減少（初期症状：発熱、咽頭痛、全身倦怠感等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

11.1.3 血小板減少（頻度不明）

血小板減少（初期症状：紫斑、鼻出血、歯肉出血等の出血傾向）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

11.1.4 肝機能障害

黄疸、AST・ALTの著しい上昇等を伴う肝機能障害（頻度不明）があらわれることがある。

11.1.5 間質性肺炎、好酸球性肺炎

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増加等を伴う間質性肺炎、好酸球性肺炎（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.6 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中ミオグロビン上昇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。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.2 その他の副作用

	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、蕁麻疹等	多形滲出性紅斑、そう痒等	
精神神経系	眠気	めまい、頭いれん、興奮、頭痛	不眠、しびれ、ふるえ、不安、味覚異常
消化器	嘔気、嘔吐、下痢	胃部不快感、腹痛、便秘、口内炎	食欲不振、胸やけ、腹部膨満感、舌炎、舌しびれ
循環器		潮紅	不整脈（頻脈・心房細動・期外収縮等）、動悸
肝臓	AST・ALTの上昇等	ビリルビン上昇	アルカリホスファターゼ上昇
筋骨格系			関節痛、筋肉痛、四肢痛、こわばり、CK上昇
泌尿器	尿潜血、蛋白尿	頻尿、BUN上昇	尿量減少、排尿障害
その他		出血、発熱、咽頭痛、喉頭異常感、好酸球増多、尿沈渣陽性	胸部絞扼感、浮腫、脱毛、倦怠感、生理不順、乳房腫脹・硬結、乳房痛、女性化乳房、トリグリセリド上昇、口渇、耳鳴

注）：発現頻度は使用成績調査を含む。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 母集団薬物動態（PPK）解析

(1) 小児気管支喘息患者22例と健康成人6例（計175時点）を対象としたPPK解析により求めた吸収速度定数（ka）は0.493hr⁻¹、みかけの分布容積（Vd/F）は1.53L/kg、成人の経口クリアランス（CL/F）は1.14L/hr/kg、小児のCL/Fは1.81L/hr/kgであり、CL/Fは小児の方が成人より1.59倍大きかった¹。

(2) 小児気管支喘息患者22例と小児アレルギー性鼻炎患者76例（計192時点）を対象としたPPK解析の結果、CL/Fに影響を及ぼす共変量として年齢が認められ、3歳、7歳、14歳のCL/Fは、それぞれ1.77、1.47、0.944L/hr/kgと推定された。その他の共変量（性別、気管支喘息の罹患、アレルギー性鼻炎の罹患、気管支喘息とアレルギー性鼻炎の併発、総ビリルビン値の異常、血清クレアチニンの異常、テオフィリンの併用）は、CL/Fに影響を及ぼさなかった²、³。

16.1.2 生物学的同等性試験

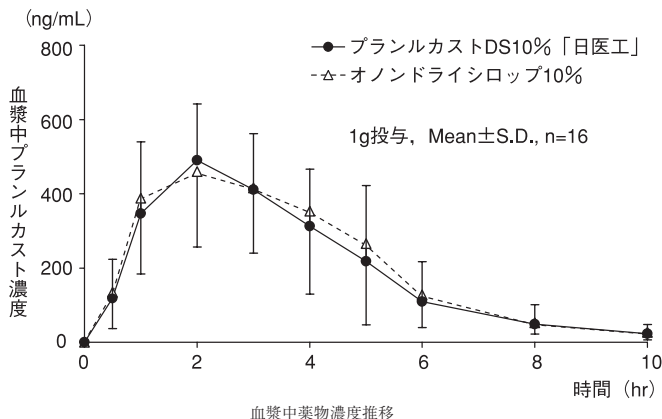
ブランカストDS10%「日医工」及びオノンドライシロップ10%を、クロスオーバー法によりそれぞれ1g（ブランカスト水和物として100mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中ブランカスト濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁴。

（注意：本品は小児用製剤であり、承認用法は食後投与である。）

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₀ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ブランカストDS10%「日医工」	2036±634	577±137	2.38±1.09	1.72±0.44
オノンドライシロップ10%	2177±832	569±165	2.69±1.40	1.76±0.43

(1g投与、Mean±S.D., n=16)



血漿中濃度並びにAUC、Cmax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

ヒト血清に対する蛋白結合率は99.7~99.8%であり、その主結合蛋白はアルブミンである（*in vitro*、限外ろ過法）⁵。

16.4 代謝

ブランカスト水和物は主として肝薬物代謝酵素チトクロームP450（CYP3A4）で代謝される（*in vitro*）⁶。

16.5 排泄

健康成人5例にブランカストカプセル225mgを食後に単回経口投与すると、投与後72時間までに尿中及び糞中にそれぞれ投与量の0.24%及び98.9%が排泄される。血漿中、尿中及び糞中の主要代謝物は水酸化体で、尿中排泄物の大部分はそのグルクロン酸抱合体である⁷。

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 国内二重盲検比較試験（小児）

小児の気管支喘息に対する二重盲検比較試験において、ブランカストドライシロップの有効性が認められている。また、喘息症状の軽減、併用治療剤の減量、肺機能の改善効果が認められている⁸。

17.1.2 国内二重盲検比較試験（成人）

成人気管支喘息に対する二重盲検比較試験において、ブランカストカプセルの有効性が認められている。また、喘息症状の軽減、併用治療剤の減量、肺機能の改善効果が認められている⁹。

17.1.3 国内臨床試験（成人）

成人気管支喘息に対する二重盲検比較試験を含むブランカストカプセルでの臨床試験において、改善以上と判定された症例は334例中217例（65.0%）である⁹、¹⁵。

（アレルギー性鼻炎）

17.1.4 国内二重盲検比較試験（小児）

小児の通年性アレルギー性鼻炎患者（4~14歳）に対する二重盲検比較試験において、最終評価時の鼻症状合計スコアの変化量（1群63~67例）について、ブランカスト群のプラセボ群に対する優越性は示されなかった¹⁶。また、小児の季節性アレルギー性鼻炎患者（通年性アレルギー性鼻炎合併を含む）（10~14歳）に対する二重盲検クロスオーバー比較試験（花粉曝露試験）において、花粉曝露室退室後の鼻腔通気度の曲線下面積（36例）について、ブランカスト群のプラセボ群に対する優越性は示されなかった¹⁷。なお、小児の季節性アレルギー性鼻炎¹⁸、¹⁹及び成人の通年性アレルギー性鼻炎²⁰に対する有効性に加えて、成人と小児のブランカストの血中濃度の類似性²¹等より、小児の通年性アレルギー性鼻炎に対する有効性は認められると考えられている。[86 参照]

17.1.5 国内二重盲検比較試験（成人）

小児の通年性アレルギー性鼻炎に対するブランカストカプセルでの二重盲検比較試験において、病型別の改善率は鼻閉を含む病型では61.2%（79/129例）、鼻閉を含まない病型では54.5%（12/22例）である。また、症状別の改善率は鼻閉では71.8%（94/131例）、鼻汁では60.3%（76/126例）、くしゃみでは54.4%（68/125例）である²⁰。

17.1.6 国内臨床試験（成人）

成人アレルギー性鼻炎に対する二重盲検比較試験を含むブランカストカプセルでの臨床試験において、改善以上と判定された症例は358例中235例（65.6%）である²²。

17.1.7 国内第Ⅲ相一般臨床試験（成人）

ブランカストカプセル単独群とブランカストカプセルに他の抗アレルギー剤を併用した群との直接比較は行ってない。一方、ブランカストカプセルに他の抗アレルギー剤を併用した群とブランカストカプセル以外の抗アレルギー剤単独群との封筒法による群間比較試験において、改善以上と判定された症例は併用群で26例中19例（73.1%）、単独群で20例中6例（30.0%）である²³。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブランカストは気管支喘息の基本的病態形成に深く関与しているロイコトリエンの受容体に選択的に結合してその作用に拮抗し、気道収縮反応、気道の血管透過性亢進、気道粘膜の浮腫及び気道過敏性の亢進を抑制し、気管支喘息患者の臨床症状及び肺機能を改善させる。

また、ブランカストは鼻閉、鼻汁、くしゃみを三大主徴とするアレルギー性鼻炎の特徴的病態の成立に重要な役割を演じていることが示唆されているロイコトリエンの受容体に選択的に結合してその作用に拮抗し、鼻腔通気抵抗上昇、好酸球浸潤を伴う鼻粘膜浮腫、鼻粘膜過敏性を抑制し、さらに鼻粘膜過敏性抑制作用を介して間接的に、ヒスタミン、アセチルコリン及びその他の非特異的な刺激によるくしゃみや鼻汁等の臨床症状を改善する。

18.2 薬理作用

18.2.1 ロイコトリエン（LT）受容体拮抗作用

成熟モルモット肺膜分画及び成熟モルモット鼻粘膜膜分画において、LTC₄、LTD₄、LTE₄の受容体に選択的に結合してその作用に拮抗する。また、ヒスタミン、アセチルコリン及びセロトニン等には拮抗作用を示さず、アラキドン酸代謝酵素にもほとんど影響を与えない（*in vitro*）²⁴、²⁵。幼若及び成熟モルモット肺膜分画のLTC₄、LTD₄、LTE₄の受容体に選択的に結合してその作用に拮抗し、その阻害定数値は両動物間ではほぼ同等であった（*in vitro*）²⁶。

18.2.2 気道収縮抑制作用

(1) 成人気管支喘息患者にブランカストカプセルを経口投与すると、LTC₄、LTD₄吸入による気道収縮反応を抑制する⁹。

(2) 成人気管支喘息患者にブランカストを経口投与すると、抗原吸入による即時型喘息反応及び遅発型喘息反応を抑制する⁹。

(3) 成人気管支哮喘型喘息患者の気道収縮反応を抑制する²⁷。

(4) 幼若及び成熟の感作モルモットの抗原誘発気道収縮を経口投与で抑制する²⁶、²⁸。

(5) 幼若及び成熟のモルモット、ヒトの摘出気道平滑筋のLTC₄、LTD₄による収縮を抑制する（*in vitro*）²⁴、²⁹。

18.2.3 気道過敏性抑制作用

(1) 成人気管支喘息患者にブランカストカプセルを経口投与すると、メサコリンに対する気道過敏性を改善する³⁰。

(2) 成熟モルモットの抗原吸入によるアセチルコリン又はヒスタミンの気道過敏性の亢進を経口投与で、またLTによるヒスタミンの気道過敏性の亢進を静脈内投与で抑制する²⁸、³¹、³²。

18.2.4 気道の血管透過性及び粘膜浮腫の抑制作用（抗炎症作用）

(1) 成熟モルモットの抗原誘発による気道の血管透過性の亢進を経口投与で抑制する³³。

(2) 成熟モルモットのLTC₄、LTD₄による気道粘膜の浮腫形成を静脈内投与で抑制する³²。

18.2.5 肺機能の改善作用

(1) 成人気管支喘息患者にブランカストカプセルを経口投与すると、努力性呼吸1秒量及び最大呼気流量を改善する⁹、¹⁰。

(2) 小児気管支喘息患者にブランカストを経口投与すると、最大呼気流量を改善する⁸。

18.2.6 鼻腔通気抵抗上昇抑制作用

(1) 成人通年性アレルギー性鼻炎患者にブランカストカプセルを経口投与すると、抗原鼻誘発による鼻腔通気抵抗の上昇を抑制する³⁴。

(2) 幼若及び成熟の感作モルモットの抗原誘発による鼻腔通気抵抗の上昇を経口投与で抑制する³⁵、³⁶。

(3) 幼若及び成熟のモルモットのLTD₄による鼻腔通気抵抗の上昇を経口投与で抑制する³⁷。

18.2.7 好酸球浸潤を伴う鼻粘膜浮腫の抑制作用

成熟の感作モルモットの抗原誘発による好酸球浸潤を伴う鼻粘膜の浮腫を経口投与で抑制する³⁵。

18.2.8 鼻粘膜過敏性抑制作用

成熟の感作モルモットの抗原誘発によるヒスタミンに対するくしゃみ反応の増強を経口投与で抑制する³⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：フランルカスト水和物 (Pranlukast Hydrate)

化学名：N-[4-Oxo-2(1H-tetrazol-5-yl)-4H-chromen-8-yl]-4-(4-phenylbutyloxy)benzamide hemihydrate

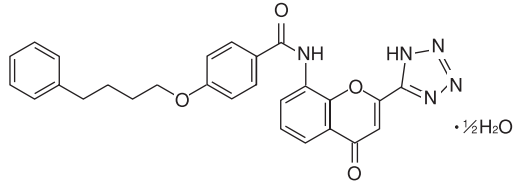
分子式：C₂₇H₂₆N₅O₄ · 1/2H₂O

分子量：490.51

性状：白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

エタノール (99.5) に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



融点：約233℃ (分解)

22. 包装

100g [プラスチックボトル；バラ；乾燥剤入り]

23. 主要文献

- 1) Inoue R., et al.: Allergol. Int. 2003; 52: 213-218
- 2) Nakade S., et al.: Drug Metab. Pharmacokin. 2006; 21: 133-139
- 3) PPK解析 (オノンドライシロップ：2011年12月22日承認、申請資料概要2.7.2.3)
- 4) 社内資料：生物学的同等性試験
- 5) 石堂雅恒 他：薬物動態. 1993; 8: 49-66
- 6) 松本一郎 他：現代医療. 1999; 31 (増IV) : 2936-2943
- 7) 中島光好 他：臨床医薬. 1993; 9 (Suppl.1) : 3-29
- 8) 三河春樹 他：臨床医薬. 1997; 13: 423-456
- 9) 宮本昭正 他：医学のあゆみ. 1993; 164: 225-247
- 10) 宮本昭正 他：臨床医薬. 1993; 9 (Suppl.1) : 71-107
- 11) 宮本昭正 他：臨床医薬. 1993; 9 (Suppl.1) : 53-70
- 12) 佐竹辰夫 他：臨床医薬. 1993; 9 (Suppl.1) : 159-184
- 13) 長野準 他：臨床医薬. 1993; 9 (Suppl.1) : 185-207
- 14) 宮本昭正 他：臨床医薬. 1993; 9 (Suppl.1) : 109-129
- 15) 岸本進 他：臨床医薬. 1993; 9 (Suppl.1) : 131-158
- 16) 〈小児アレルギー性鼻炎〉第Ⅱ相二重盲検比較試験成績 (オノンドライシロップ：2011年12月22日承認、申請資料概要2.5.4.4、2.7.6.3)
- 17) 〈小児アレルギー性鼻炎〉第Ⅲ相二重盲検比較試験成績① (オノンドライシロップ：2011年12月22日承認、申請資料概要2.5.4.4、2.7.6.2)
- 18) 〈小児アレルギー性鼻炎〉第Ⅲ相二重盲検比較試験成績② (オノンドライシロップ：2011年12月22日承認、申請資料概要2.5.4.4)
- 19) 若林健一郎 他：Allergy Asthma Proc. 2012; 33: 102-109
- 20) 奥田稔 他：耳鼻と臨床. 1998; 44: 47-72
- 21) 小児のアレルギー性鼻炎患者における本剤の薬物動態について (オノンドライシロップ：2011年12月22日承認、申請資料概要2.7.3.4.3)
- 22) 〈アレルギー性鼻炎〉臨床成績集計 (オノンカプセル：2000年1月18日承認、申請資料概要ト臨床試験)
- 23) 朝倉光司 他：臨床医薬. 1997; 13: 2951-2973
- 24) Obata T., et al.: Jpn. J. Pharmacol. 1992; 60: 227-237
- 25) Fujita M., et al.: Jpn. J. Pharmacol. 1997; 75: 355-362
- 26) 竹田博史 他：薬理と治療. 1997; 25: 373-381
- 27) 田村 弦 他：臨床医薬. 1993; 9 (Suppl.1) : 217-220
- 28) Nakagawa N., et al.: Eur. J. Pharmacol. 1993; 235: 211-219
- 29) Yamaguchi T., et al.: Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 146: 923-929
- 30) Fujimura M., et al.: Respir. Med. 1993; 87: 133-138
- 31) 中河直樹 他：基礎と臨床. 1992; 26: 5251-5254
- 32) 淀縄 聡 他：日胸疾会誌. 1992; 30: 302-309
- 33) Obata T., et al.: Life Sci. 1992; 51: 1577-1583
- 34) 今野昭義 他：臨床医薬. 1997; 13: 1921-1939
- 35) 藤田 学 他：薬理と治療. 1997; 25: 1379-1386
- 36) 鼻腔通気抵抗上昇抑制作用① (オノンドライシロップ：2011年12月22日承認、申請資料概要2.6.2)
- 37) 鼻腔通気抵抗上昇抑制作用② (オノンドライシロップ：2011年12月22日承認、申請資料概要2.6.2)
- 38) 鼻粘膜過敏性抑制作用 (オノンドライシロップ：2011年12月22日承認、申請資料概要2.6.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日医工株式会社 お客様サポートセンター
〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21
TEL (0120) 517-215
FAX (076) 442-8948

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

**日医工株式会社**
NICHIKO 富山市総曲輪1丁目6番21