

# 通常用量のレボセチリジン塩酸塩に 抵抗性の蕁麻疹に対する 増量投与の有効性に関する検討

三重大学大学院医学系研究科臨床医学系講座皮膚科学

山 中 恵 一  
尾 本 陽 一  
北 川 敬 之  
欠 田 成 人  
水 谷 仁

## 緒 言

日本皮膚科学会が2011年に発表した「蕁麻疹診療ガイドライン」<sup>1)</sup>では、蕁麻疹は「膨疹、すなわち紅斑を伴う一過性、限局性の浮腫が病的に出現する疾患」と定義され、「多くは痒みを伴う」と付記されている。またその病態については、「皮膚マスト細胞が何らかの機序により脱顆粒し、皮膚組織内に放出されたヒスタミンを始めとする化学伝達物質が皮膚微小血管と神経に作用」することで生じる「血管拡張（紅斑）、血漿成分の漏出（膨疹）、および痒み」とされる<sup>1,2)</sup>が、未知の部分も多く、症状の出現形態は多彩であり、その原因も多岐にわたると考えられている。よって蕁麻疹の治療では、蕁麻疹の発症機序、膨疹出現の誘因、臨床的特徴などを精査し、その原因の特定と除去が目標になるが、実臨床において遭遇する蕁麻疹の約70%は通常の間診および検査では原因を特定できない特発性の蕁麻疹であり<sup>3)</sup>、それが治療を難航させる一因となっている。

特発性の蕁麻疹は、皮疹に関する直接的原因ない

し誘因なく自発的に膨疹が出現するものと定義され、発症1カ月以内を急性蕁麻疹、1カ月以上経過したものを慢性蕁麻疹と呼ぶ<sup>1)</sup>。症状は基本的に毎日または毎日のように発症消退を繰り返す。また、特発性の蕁麻疹の背景および悪化因子については、感染、食物、疲労・ストレス、自己抗体などが挙げられているが、いずれの因子も病態の全容を説明できるものではないと考えられている<sup>1)</sup>。

蕁麻疹の治療では、病型を問わず原因・悪化因子の除去・回避と、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬（以下、抗ヒスタミン薬）を中心とする薬物療法が基本になる。一般に、原因・誘発・悪化因子を特定できる蕁麻疹においては、それらの除去・回避に力点が置かれ、治療が可能となる。また、そうした因子の特定が可能な蕁麻疹では抗ヒスタミン薬の効果が不十分であることが多いことも示唆されている<sup>1)</sup>。一方、特発性の蕁麻疹では、誘発・悪化因子を特定できないにもかかわらず、抗ヒスタミン薬の内服で症状出現を抑制・予防できることが多いため、抗ヒスタミン薬を中心とする薬物療法で疾患の鎮静化を図ることになる<sup>1)</sup>。

先のガイドラインに記された特発性の蕁麻疹の治療手順においても、急性と慢性を問わず、抗ヒスタミン薬の内服が推奨され、その際は非鎮静性の第二世代抗ヒスタミン薬が第一選択となっている。また、通常用量による治療で効果不十分の場合は、他の1～2種類の抗ヒスタミン薬の追加、変更、あるいは増量が考慮される<sup>1)</sup>。

通常用量の抗ヒスタミン薬で効果を得られない抵抗性蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の増量・倍量の効果については、国内の複数の試験で検討されており、掻痒の程度やQOLの有意な改善あるいは改善傾向が示されている<sup>3)~5)</sup>。また、欧州アレルギー臨床免疫学会議(EAACI)が2009年に発表した蕁麻疹の治療ガイドラインでは、難治性の慢性蕁麻疹に対して非鎮静性の経口抗ヒスタミン薬を最大4倍量まで増量することが推奨されており、レボセチリジンやデスロラタジン(国内未承認)などの増量効果も併せて報告されている<sup>6)</sup>。さらに、英国の蕁麻疹および血管性浮腫の診療ガイドラインには、利益がリスクを上回ると考えられれば、承認された推奨用量を超えて処方するのが一般的な診療であると記載されている<sup>7)</sup>。しかしながら、本邦のガイドラインに記されている「他の抗ヒスタミン薬への変更」と「同じ抗ヒスタミン薬の増量」との有効性の違いについては、十分な検討がなされておらず、その違いは明らかではない。

そこで筆者らは、特発性の蕁麻疹を有する患者を対象に、第二世代抗ヒスタミン薬の1つであるレボセチリジン塩酸塩(ザイザル<sup>®</sup>)の通常量投与で効果が不十分であった症例に対し、レボセチリジンの認可最高投与量である10 mg(倍量)の投与とオロパタジン塩酸塩10 mgへの切り替えを行い、その効果を比較検討したので報告する。

## 目 的

他抗ヒスタミン薬が効果不十分であった慢性蕁麻疹患者に対し、通常用量のレボセチリジン塩酸塩(以下、レボセチリジン)に切り替え、それが無効だった場合の増量効果について、レボセチリジン増量(10 mg)群とオロパタジン塩酸塩(以下、オロパタジン)10 mg切り替え群とで比較検討する。

なお、本研究はヘルシンキ宣言の倫理的原則を遵守するとともに、三重大学医学部研究倫理委員会

承認(#2291)を得て行った。

## 試 験 方 法

### 1. 対 象

#### 1) 選択基準

三重大学医学部附属病院皮膚科に通院中で、本臨床試験の登録に文書による同意を得られた15歳以上の慢性蕁麻疹患者を対象とした。その他の選択基準は、①試験登録時にレボセチリジン以外の抗ヒスタミン薬による治療の受療患者、②試験登録時の日中および夜間の症状スコアの合計が4以上、6以下、の2点である。(下記評価項目2参照)。

#### 2) 除外基準

- ① 感染症を伴う患者
- ② 光線療法および減感作療法を施行している患者
- ③ 自動車の運転等危険を伴う職業に従事している患者
- ④ 本研究開始前2週間以内にステロイド剤の内服または注射をした患者
- ⑤ 妊婦および妊娠している可能性のある患者および授乳中の患者
- ⑥ 肝疾患、腎疾患、心疾患等の重篤な合併症を有する患者
- ⑦ その他、医師が本調査に組み入れることが不相当と判断した患者

#### 3) 併用薬剤

本検討に影響を及ぼすと考えられる試験薬以外の抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬(内服)、ステロイド剤(内服および注射)の併用は禁止とした。ステロイド剤(外用)、非ステロイド系消炎鎮痛剤、精神安定剤、感冒剤、止痒剤および抗ヒスタミン作用・止痒作用が認められる他の薬剤(漢方薬を含む)の併用も、原則として禁止した。ただし、使用する場合、試験期間中はその薬剤の変更および用量の変更は不可とした。

### 2. 方 法

#### 1) 試験薬剤と投与方法

試験開始(visit 1)に当たり、登録時に使用中の抗ヒスタミン薬および薬剤の効果判定に影響を及ぼす可能性のある薬剤の投与を中止した。その後、全例にレボセチリジン5 mg 1日1回を2週間、就寝前に投与した(投与期間I)。

Table 1 瘙癢の程度の判定基準

スコア	日中の症状	夜間の症状
4点	いてもたってもいられないかゆみ	かゆくてほとんど眠れない
3点	かなりかゆくて、人前でもかく	かゆくて目が覚める
2点	時に手がゆき、軽くかく	かけば眠れる
1点	時にむずむずするが、かく程ではない	かかなくても眠れる
0点	ほとんど、痒みを感じない	ほとんどかゆみを感じない

投与期間 I の終了時 (visit 2) に、主治医による発斑症状の評価が不変もしくは悪化であった症例、あるいは患者満足度の評価が「やや不満」以下の症例を、無作為にレボセチリジン塩酸塩 10 mg への増量群とオロパタジンへの切り替え群の 2 群に分け、それぞれを 2 週間投与した。一方、症状の改善・鎮静を認めた症例は、レボセチリジン 5 mg 1 日 1 回を継続した。

## 2) 評価項目

### (1) 患者背景

調査開始前に患者イニシャル、性別、年齢、罹病期間、前治療薬剤・服用量・服用期間、アレルギー疾患の家族歴・既往歴、合併症などを調査する。

### (2) 有効性および安全性の評価項目

#### 《患者による評価》

調査期間中に患者が毎日記載した患者日誌に基づき評価を行う。

#### ① 瘙癢の程度 (日中と夜間、およびその合計のスコア)

- ・「瘙癢の程度の判定基準」(Table 1) により評価する。
- ・Visual analogue scale (VAS) を用いて評価する。

調査期間中 2 週間毎の来院時に、左端に「かゆみなし」(0)、右端に「耐えられないかゆみ」(100) と記載した 100 mm の線分の VAS を用いて患者が評価する。

#### ② QOL

患者満足度の 1 指標として、DLQI (Dermatology Life Quality Index) を用いて投与前、投与期間 I および II 終了時に QOL を調査する。

#### ③ 治療の患者満足度 (1: 大変満足～5: 非常に不満)

投与期間 I および II 終了時に調査する。

#### 《医師による評価》

##### ① 発斑の程度

調査期間中 2 週間毎の来院時に、医師が問診にて評価する。

0 (症状なし): 症状がない

1 (軽症): 見た目があまりひどくない (「盛り上がり」がわずかにみられ、「赤み」の存在が確認できる)

2 (中等症): 見た目がひどい (「盛り上がり」が確認でき、「赤み」が周囲と十分に区別できる)

3 (重症): 見た目がとてもひどい (「盛り上がり」が明らかであり、「赤み」が明確である)

##### ② 全般改善度判定

調査終了時に患者日誌および問診内容に基づき、瘙癢と発斑の状態の変化を下記の 5 段階で医師が評価する。

1: 著明改善 [瘙癢および発斑 (膨疹・紅斑) がいずれも消失するか、瘙癢が消失して発斑 (膨疹・紅斑) が著しく軽快]

2: 中等度改善 [瘙癢および発斑 (膨疹・紅斑) がいずれもかなり軽快]

3: 軽度改善 [瘙癢および発斑 (膨疹・紅斑) がいずれもやや軽快]

4: 不変 [瘙癢および発斑 (膨疹・紅斑) に変化が認められなかったもの]

5: 悪化 [瘙癢および発斑 (膨疹・紅斑) が悪化したもの]

##### ③ 安全性評価 (有害事象)

調査期間中に発現した有害事象について、その症状、程度、発現日、消失日、調査薬剤との関連性、処置、経過、転帰を記録し、投与期間 I および II 終了時に内容をまとめる。

##### ④ 試験終了時 (4 週間) に薬剤費に関するアンケート調査を実施する。

1: かゆみや湿疹が良くなったので、薬剤費につ

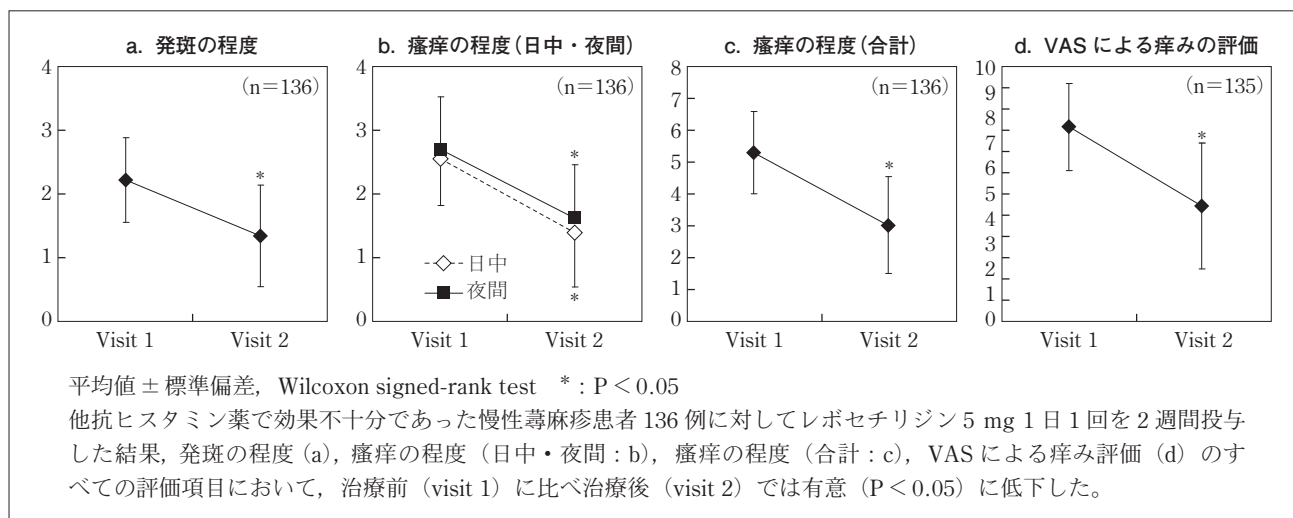


Fig. 1 他剤治療抵抗例に対するレボセチリジン 5 mg 1 日 1 回 2 週間投与の効果 (投与期間 I)

いては全く気にならない。

- 2: かゆみや湿疹が良くなったので, 薬剤費についてはそれほど気にならない。
- 3: かゆみや湿疹が良くなったが, 薬剤費については少し気になる。
- 4: かゆみや湿疹が良くなったが, 薬剤費についてはかなり気になる。
- 5: かゆみや湿疹が良くならなかったため, 薬剤費についてはかなり気になる。

### 3) 評価方法

#### (1) 主要評価項目

「瘙癢の程度」および「発斑の程度」の各々のスコアに関して, 薬剤投与前 (visit 1), 投与期間 I 終了時 (visit 2), 投与期間 II 終了時 (visit 3) の平均値, 標準誤差を算出し, 投与期間 I 終了時と投与期間 II 終了時について投与前との比較を Wilcoxon 検定により行う。

#### (2) 副次的評価項目

- ① 全般改善度について投与期間 I 終了時, 投与期間 II 終了時に, 「中等度改善」以上の患者の割合を算出する。
- ② 「患者満足度」に関して投与期間 I 終了時, 投与期間 II 終了時に, 「ほぼ満足」以上の患者の割合を算出する。
- ③ QOL スコアについて, 薬剤投与前, 投与期間 I 終了時, 投与期間 II 終了時の平均値, 標準誤差を算出する。投与期間 I 終了時と投与期間 II 終了時について投与前との比較を Wilcoxon 検定により行う。

### (3) 調査中止

高度の副作用および合併症の発現, 皮膚所見の悪化などにより調査の継続が不可能と判断される場合, またそれ以外に担当医により継続が困難と判断した場合は調査を中止する。

## 結 果

### 《投与期間 I》

2011 年 9 月 1 日から 2013 年 1 月 31 日までに三重大学医学部附属病院皮膚科に通院した慢性蕁麻疹患者のうち, 選択基準を満たした 136 例 (男性 64 例, 女性 72 例) を登録し, レボセチリジン 5 mg 1 日 1 回の投与を開始した。対象の平均年齢は  $53.9 \pm 19.0$  歳。

レボセチリジンの投与により, 発斑の程度の平均値は登録時 (ベースライン: visit 1) の  $2.3 \pm 0.7$  から 2 週間後 (visit 2) には  $1.4 \pm 0.8$  に有意に低下した (P < 0.05) (Fig. 1-a)。瘙癢の程度も, 日中は  $2.6 \pm 0.7$  から  $1.4 \pm 0.9$  に, 夜間も  $2.7 \pm 0.8$  から  $1.6 \pm 0.9$  に, 合計のスコアも  $5.3 \pm 1.3$  から  $3.0 \pm 1.5$  に, それぞれ有意に低下した (P < 0.05, P < 0.05, P < 0.05) (Fig. 1-b および Fig. 1-c)。VAS による評価も,  $7.5 \pm 1.7$  から  $4.5 \pm 2.5$  に有意に低下した (P < 0.05) (Fig. 1-d)。

### 《投与期間 II》

登録患者 136 例のうち, 96 例 (70.6%) が 2 週間の初期治療においては十分な症状の改善を得られなかった。これらの効果不十分例のうち, 投与薬の増量または切り替えに同意を得られた 93 例を無作為にレボセチリジン 10 mg 1 日 1 回の増量群 48 例

**Table 2** レボセチリジン増量およびオロパタジン切り替え試験 (投与期間II) 開始時の両群の患者背景

		レボセチリジン 増量群 (n = 48)	オロパタジン 切り替え群 (n = 45)	検 定 法
性 別	男 性	19 (39.6%)	25 (55.6%)	0.148 Fisher's exact test
	女 性	29 (60.4%)	20 (44.4%)	
年 齢		52.7 ± 19.1	60.4 ± 20.7	0.066 Student's t-test
発斑の程度		1.6 ± 0.7	1.8 ± 0.6	0.182 Wilcoxon rank sum test
瘙 痒	日中	1.8 ± 0.7	1.7 ± 0.6	0.601 Wilcoxon rank sum test
	夜間	2.0 ± 0.7	2.0 ± 0.5	0.479 Wilcoxon rank sum test
	合計	3.8 ± 1.0	3.7 ± 0.9	0.983 Wilcoxon rank sum test
VAS		5.5 ± 1.7	5.6 ± 1.8	0.505 Wilcoxon rank sum test
医師評価	悪 化 (1)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	0.252 Wilcoxon rank sum test
	不 変 (2)	2 ( 4.2%)	5 (11.1%)	
	軽度改善 (3)	19 (39.6%)	18 (40.0%)	
	中等度改善 (4)	22 (45.8%)	20 (44.4%)	
	著名改善 (5)	5 (10.4%)	2 ( 4.4%)	
	参 考 <sup>※</sup>	3.6 ± 0.7	3.4 ± 0.8	
患者満足度評価	不 満 (1)	0 ( 0%)	0 ( 0%)	0.351 Wilcoxon rank sum test
	やや不満 (2)	6 (12.5%)	7 (15.9%)	
	普 通 (3)	23 (47.9%)	22 (50.0%)	
	ほぼ満足 (4)	14 (29.2%)	15 (34.1%)	
	大変満足 (5)	5 (10.4%)	0 ( 0%)	
	参 考 <sup>※</sup>	3.4 ± 0.8	3.2 ± 0.7	

※選択肢を ( ) で得点化し計算, \* : P < 0.05 患者満足度評価 : オロパタジン切り替え群で欠損1名  
 オロパタジン切り替え群の平均年齢がやや高い傾向を認めたが, 性, 発斑の程度, 瘙痒の程度 VAS スコア, 医師による経過の評価, 患者満足度に両群間で有意な差はなかった。

と, オロパタジン 10 mg への切り替え群 45 例に割り付け, それぞれ 2 週間投与した。

レボセチリジン増量群およびオロパタジン切り替え群の患者背景は, オロパタジン切り替え群の平均年齢がやや高い傾向を認めたが, 性, 発斑の程度, 瘙痒の程度, VAS スコア, 医師による経過の評価, 患者満足度に両群間で差はなかった (Table 2)。

**1) 発斑の程度**

発斑の程度は, レボセチリジン増量群では増量開始時の 1.6 ± 0.7 から 2 週間後には 0.8 ± 0.6 となり, 0.8 ± 0.6 低下 (P < 0.05) した。オロパタジン切り替え群でも 1.8 ± 0.6 から 1.4 ± 0.7 へと, 0.4 ± 0.6 低下 (P < 0.05) したが, Δ レボセチリジン 2 倍量 (0.8 ± 0.6) と Δ オロパタジン (0.4 ± 0.6) の比較ではレボセチリジン増量群の低下度は有意に大きかった (P < 0.001) (Fig. 2-a)。

**2) 瘙痒の程度**

日中の瘙痒の程度は, レボセチリジン増量群では増量開始時の 1.8 ± 0.7 から 2 週間後には 0.6 ± 0.7 となり, 1.1 ± 0.7 低下 (P < 0.05) した。オロパ

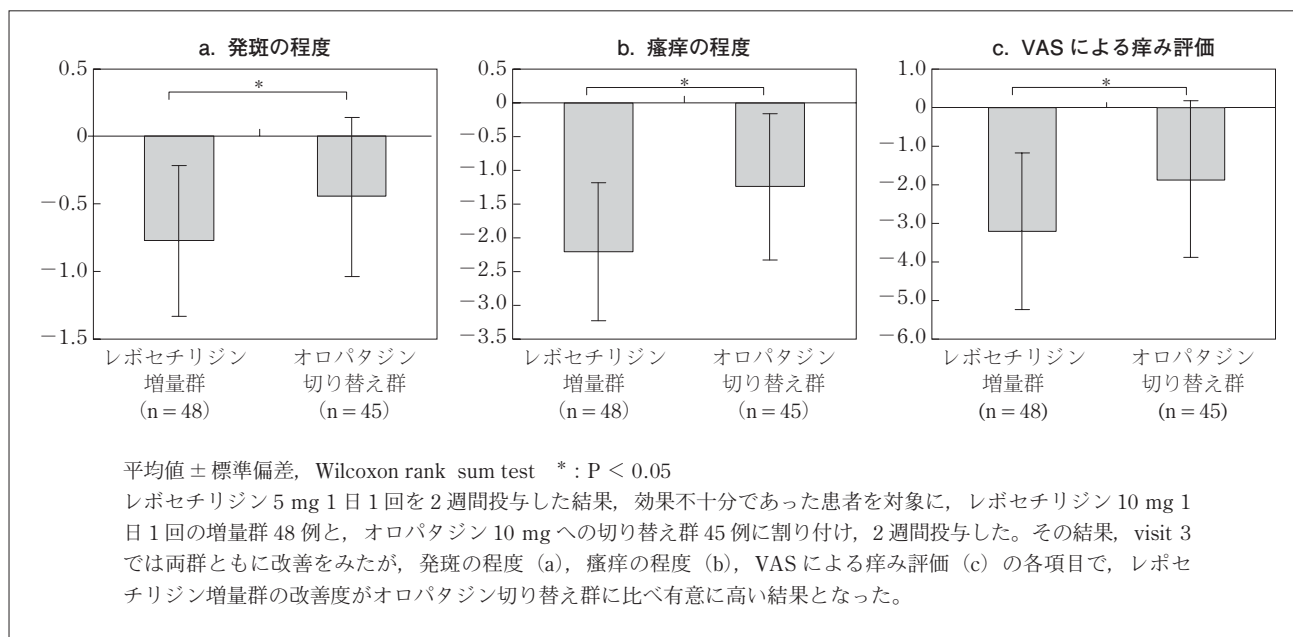
タジン切り替え群でも 1.7 ± 0.6 から 1.1 ± 0.7 に, 0.6 ± 0.7 低下 (P < 0.05) したが, レボセチリジン増量群の低下度は有意に大きかった (P < 0.001)。

夜間の瘙痒の程度も同様に, レボセチリジン増量群では 1.1 ± 0.6 低下 (2.0 ± 0.7 から 0.9 ± 0.6) (P < 0.05) し, オロパタジン切り替え群の 0.7 ± 0.7 (2.0 ± 0.5 から 1.3 ± 0.8) (P < 0.05) に比べて低下度は有意に大きかった (P = 0.004)。

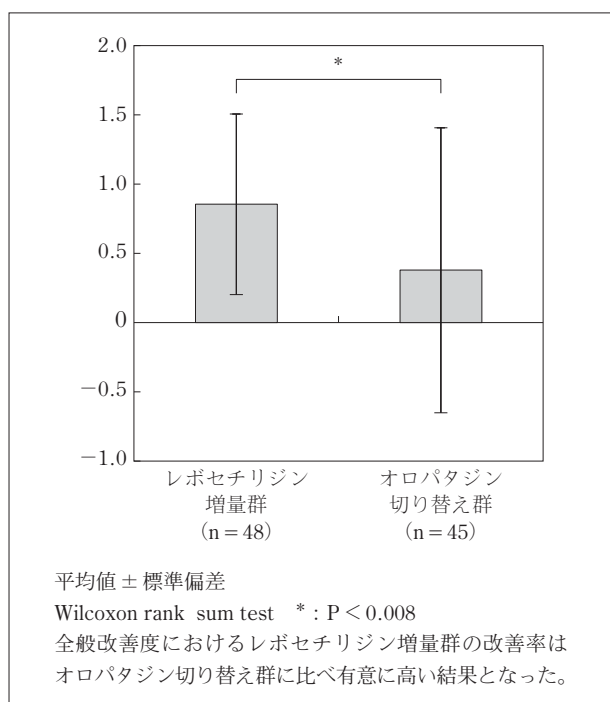
日中と夜間の合計スコアも, レボセチリジン増量群では 2.2 ± 1.0 低下 (3.8 ± 1.0 から 1.5 ± 1.1) (P < 0.05) し, オロパタジン切り替え群の 1.3 ± 1.1 (3.7 ± 0.9 から 2.4 ± 1.3) (P < 0.05) に比べて低下度は有意に大きかった (P < 0.001) (Fig. 2-b)。

**3) VAS スコア**

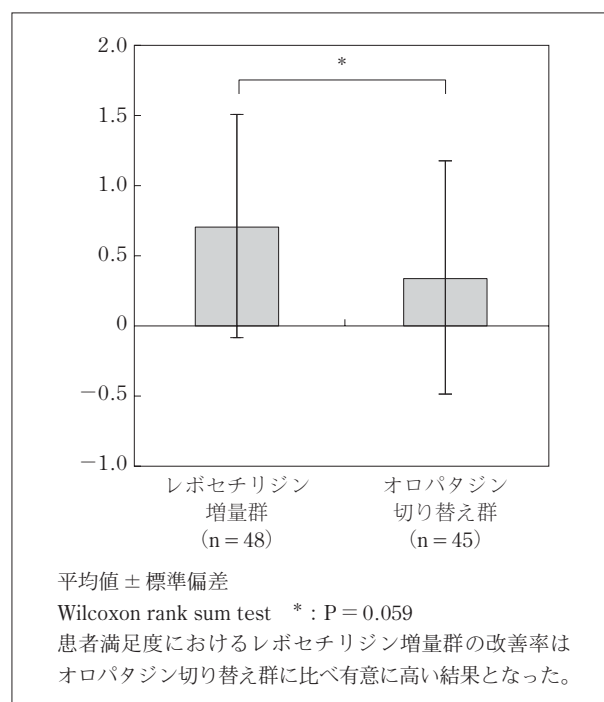
VAS による症状の改善度の評価では, レボセチリジン増量群では 3.2 ± 2.0 低下 (5.5 ± 1.7 から 2.2 ± 1.9) (P < 0.05) し, オロパタジン切り替え群の 1.9 ± 2.0 (5.6 ± 1.8 から 3.8 ± 2.0 (P < 0.05) に比べて低下度は有意に大きかった (P < 0.001) (Fig. 2-c)。



**Fig. 2** レボセチリジン 5 mg 1 日 1 回 2 週間投与に効果不十分例におけるレボセチリジン増量およびオロパタジン切り替え群 (投与期間 II) の改善度比較 (visit 3 - Visit 2)



**Fig. 3** 投与期間 II 終了時における全般改善度の比較 (Visit 3 - Visit 2)



**Fig. 4** 投与期間 II 終了時における患者満足度評価の比較 (Visit 3 - Visit 2)

#### 4) 全般改善度評価

医師による全般改善度では, 投与期間 II 開始時はレボセチリジン増量群  $3.6 \pm 0.7$ , オロパタジン切り替え群  $3.4 \pm 0.8$  で, 両群のスコアに差はなかったが, 試験終了時はレボセチリジン増量群が  $4.5 \pm 0.7$  ( $P < 0.05$ ) で, オロパタジン切り替え群の 3.8

± 1.0 に比べ改善度は有意に大きかった ( $P < 0.008$ ) (Fig. 3)。

#### 5) 患者満足度評価

患者による満足度評価では, 投与期間 II 開始時はレボセチリジン増量群  $3.4 \pm 0.8$ , オロパタジン切り替え群  $3.2 \pm 0.7$  で, 両群のスコアに差はなかつ

たが、試験終了時はレボセチリジン増量群が  $4.1 \pm 0.8$  ( $P < 0.05$ ) で、オロパタジン切り替え群の  $3.5 \pm 0.7$  に比べ改善度は有意に大きかった ( $P = 0.059$ ) (Fig. 4)。

#### 《薬剤費に関するアンケート調査》

レボセチリジン増量による薬剤費負担の増加に関してアンケート調査を実施した。結果は、増量群48例のうち「かゆみや湿疹が良くなったので、薬剤費については全く気にならない」26例(54.2%)、「かゆみや湿疹が良くなったので、薬剤費についてはそれほど気にならない」19例(39.6%)、「かゆみや湿疹が良くなったが、薬剤費については少し気になる」3例(6.2%)であった。なお、「かゆみや湿疹が良くなったが、薬剤費についてはかなり気になる」、あるいは「かゆみや湿疹が良くならなかったのに、薬剤費についてはかなり気になる」の両項目の選択はなかった。

#### 《安全性解析》

試験期間中、有害事象は認められなかった。

### 考 察

厚生労働省の国民生活基礎調査における1992～2010年の「性、年齢階級症状別有訴者率」では、発疹の有訴者率は平均18.5%と報告され<sup>8)</sup>、一般診療において遭遇する機会が多い疾患の1つであることが示唆された。その中で、蕁麻疹は主要な病態であり、田中らはその病型に関して、物理性蕁麻疹が10.0%、コリン性蕁麻疹が6.5%、外来物質による蕁麻疹が6.5%を占める一方で、残りの76.9%は明らかなき誘因なく生じる特発性の蕁麻疹であると報告している<sup>9)</sup>。特発性蕁麻疹に対する治療は、緒言で述べたように抗ヒスタミン薬が中心になるが、その著明改善率は20～50%とされ、効果不十分例が少なくないことも複数の検討で報告されている<sup>10)11)</sup>。さらに、蕁麻疹患者に対する満足度調査では、何らかの理由で治療に満足していない患者の割合は約70%との報告もあり<sup>12)</sup>、有効性の高い治療法の確立はきわめて重要な課題となっている。

蕁麻疹治療に関する国内外のガイドラインでは、抗ヒスタミン薬による治療の効果不十分例に対し、抗ヒスタミン薬の増量、あるいは他の抗ヒスタミン薬への変更を推奨している。今回検討したレボセチリジンは従来から用いられていたラセミ体であるセ

チリジンからヒスタミンレセプターへの結合の弱いL-エナンチオマーを除いたR-エナンチオマーであり、5 mg/日で有効性が確認されており、10 mg/日まで増量が可能な薬剤である。

従来から、治療抵抗性蕁麻疹への各種薬剤の変更や増量の効果が報告されている。他抗ヒスタミン薬で効果不十分な慢性蕁麻疹患者におけるロラタジンへの変更またはロラタジンの増量の効果を検討した高橋らの報告では<sup>3)</sup>、他の抗ヒスタミン薬からロラタジンに切り替えた2週間後では、症例の約30%の症例では効果不十分となり、ロラタジン増量となっている。ロラタジン投与4週間後ではVASは増量群と非増量群ともに低下傾向がみられたが、両者の間に有意差はなく、また両者間のVASの推移に有意な差は認められていなかった。このことは薬剤変更には有効性があるが、増量には有効性が少ないとする結果といえる。また、オロパタジンへの変更および増量を検討した新山らの検討では<sup>4)</sup>、オロパタジンの通常用量治療における無症状達成(著明改善)率は約60%で、抗ヒスタミン薬全般のそれに比べて良好な成績を示したが、効果不十分例に対する倍量までの増量試験における無症状達成率は約28%としている。また全症例における前治療のない例での無症状達成率が84.6%であったのに対して、前治療のある例での無症状達成率は42.1%であり、前治療無効例での有効性は低くなることを示している。

今回の検討で、他剤で効果不十分であった特発性慢性蕁麻疹患者に対し、レボセチリジン5 mg 1日1回投与(投与期間I)が発斑の程度および掻痒の程度を有意に改善したことは、他剤無効・不十分例の難治性慢性蕁麻疹患者に対するレボセチリジン5 mgへの切り替えの有用性が示唆されたことになる。また、増量試験(投与期間II)においては、レボセチリジン通常用量では効果不十分な症例に対し、レボセチリジン増量により発斑、掻痒ともに有意に低下しており、レボセチリジンでは保険適応内での増量により、難治例に対し改善が期待できることを明らかにした。また、増量試験ではピペラジン骨格のレボセチリジンに対して、骨格の異なる三環系のオロパタジンとの比較を行った。その結果、レボセチリジン増量群がオロパタジンへの切り替え群を上回る効果を示したことは、ガイドラインにも記

載されているように、通常用量で効果不十分である患者に対しては他剤への切り替えより同じ薬剤を増量するほうが、有用性が高い可能性が示唆されたと考えられる。ただし、本検討結果では、オロパタジン通常用量(10 mg/日)への切り替えも改善効果を示した。これについては、特発性蕁麻疹において、臨床現場で経験的に行われてきた効果不十分例への抗ヒスタミン薬の変更が一定の有効性を持つことを示したといえる。オロパタジンとの有効性の比較に関しては、今回の試験がオロパタジンの通常用量とレボセチリジンの倍量との比較であり、単純比較はできず、今後の課題として、オロパタジン通常用量での無効・効果不十分例に対し、オロパタジン増量群、レボセチリジン通常あるいは増量群への切り替え試験を行い、比較検討することで有効性を検証できる可能性がある。

今回の試験結果では、安全性解析において特に有害事象なく、レボセチリジン増量の認容性が確認された。過去にセチリジン20 mg/日への増量試験も有効性が報告されているが、一部の症例に眠気の問題が指摘されている<sup>5)</sup>。一方、今回のレボセチリジン10 mg/日の内服では有害事象が認められなかったことから、より認容性が高く、加えて症状改善というメリットが、増量による薬剤費の増加というデメリットを上回ることもアンケート調査で確認された。

以上のことを踏まえ、難治性特発性蕁麻疹に対しては、レボセチリジン増量の実臨床における有用な選択肢の1つとして期待される。

#### 利益相反

過去1年間に奨学寄付金・研究費を受領している企業・組織または団体としては、旭化成ファーマ株式会社、アヴィ合同会社、一般社団法人日本血液製剤機構、エーザイ株式会社、科研製薬株式会社、株式会社ベネシス、株式会社ポーラファルマ、協和発酵キリン株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、サノフィ・アベンティス株式会

社、大日本住友製薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社、帝人ファーマ株式会社、鳥居薬品株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、マルホ株式会社(アイウエオ順)である。

#### 文 献

- 1) 秀 道広, 他; 日本皮膚科学会蕁麻疹診療ガイドライン作成委員会: 蕁麻疹診療ガイドライン. 日皮会誌 **121**: 1339-1388, 2011.
- 2) 亀好良一, 他: 膨疹とその形成機序. 最新皮膚科学大系第3巻, pp. 186-195, 中山書店, 東京, 2002.
- 3) 高橋 仁, 他: 他抗ヒスタミン薬で効果不十分な慢性蕁麻疹患者に対するロラタジンの臨床的有用性の検討. 西日皮膚 **74**: 293-300, 2012.
- 4) 新山史朗, 他: オロパタジン塩酸塩(アレロック<sup>®</sup>)の慢性特発性蕁麻疹に対する増量効果の検討. Prog Med **30**: 2233-2237, 2010.
- 5) 大久保ゆかり, 他: 通常量のセチリジン塩酸塩に抵抗性の蕁麻疹に対する倍量投与の有効性およびQOLの検討. Prog Med **31**: 161-171, 2011.
- 6) Zuberbier T, et al: EAACI/GA<sup>2</sup> LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. Allergy **64**: 1427-1443. 2009.
- 7) Grattan C, et al: Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. Br J Dermatol **144**: 708-714, 2001
- 8) 厚生労働省「国民生活基礎調査」: 性, 年齢階級症状別有訴者率(1992~2010). <http://winet.nwec.jp/toukei/save/xls/L115070.xls>
- 9) 田中稔彦, 他: 広島大学皮膚科外来での蕁麻疹の病型別患者数. アレルギー **55**: 134-139, 2006.
- 10) Asero R, et al: Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. J Investig Allergol Clin Immunol **20**: 386-390, 2010.
- 11) Weller K, et al: H<sub>1</sub>-antihistamine up-dosing in chronic spontaneous urticaria: patients' perspective of effectiveness and side effects—a retrospective survey study. PLoS One **6**: e23931, 2011.
- 12) 森田栄伸: 抗ヒスタミン薬のポジショニング—蕁麻疹患者の満足度を高める薬剤の特徴—. 診療と新薬 **45**: 449-454, 2008.