

審議結果報告書

平成 29 年 11 月 20 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] アレサガテープ4mg、同テープ8mg
[一般名] エメダスチンフマル酸塩
[申請者名] 久光製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 12 月 16 日

[審議結果]

平成 29 年 11 月 6 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 6 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 29 年 10 月 17 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] ①アレサガテープ 4 mg、②同テープ 8 mg
[一般名] エメダスチンフマル酸塩
[申請者] 久光製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 12 月 16 日
[剤形・含量] ①1 枚 (22.3 mm×36.1 mm) 中にエメダスチンフマル酸塩 4 mg を含有するテープ剤
②1 枚 (31.5 mm×51.0 mm) 中にエメダスチンフマル酸塩 8 mg を含有するテープ剤
[申請区分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のアレルギー性鼻炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。また、製造販売後の調査等を実施し、臨床試験での検討例数が限られる高齢者における安全性等について、さらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

アレルギー性鼻炎

[用法及び用量]

通常、成人にはエメダスチンフマル酸塩として 1 回 4 mg を胸部、上腕部、背部又は腹部のいずれかに貼付し、24 時間毎に貼り替える。なお、症状に応じて 1 回 8 mg に増量できる。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成29年9月19日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①アレサガテープ 4 mg、②同テープ 8 mg
[一般名] エメダスチンフマル酸塩
[申請者] 久光製薬株式会社
[申請年月日] 平成28年12月16日
[剤形・含量] ①1枚(22.3 mm×36.1 mm)中にエメダスチンフマル酸塩 4 mgを含有するテープ剤
②1枚(31.5 mm×51.0 mm)中にエメダスチンフマル酸塩 8 mgを含有するテープ剤

[申請時の効能・効果] アレルギー性鼻炎

[申請時の用法・用量] 通常、成人にはエメダスチンフマル酸塩として1回4 mgを胸部、上腕部、背部又は腹部のいずれかに貼付し、24時間毎に貼り替える。なお、症状に応じて1回8 mgまで増量できる。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....8
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略12
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....15
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....26
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....27

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

エメダスチンフマル酸塩（以下、「本薬」）は、1981年に鐘紡株式会社（現クラシエホールディングス株式会社）により創製されたヒスタミン_{H1}受容体拮抗薬である。本邦では、本薬を有効成分とする経口剤（レミカットカプセル及びダレンカプセル）が1993年に「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹」、1996年に「湿疹・皮膚炎、皮膚瘙癢症、痒疹」の効能・効果で承認されている。

本薬の経口剤は1日2回の投与が必要であることから、1日1回貼付の薬剤を臨床現場に提供することを目指して、本薬の経皮吸収型製剤（以下、「本剤」）の開発が進められた。

本邦において、本剤の開発は20[]年[]月より開始され、今般、国内臨床試験の成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。2017年8月現在、本剤は、海外において承認されていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のエメダスチンフマル酸塩は日本薬局方収載品であり、[]により原薬等登録原簿登録番号[]として原薬等登録原簿に登録されている。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1枚（8 cm² [22.3 mm×36.1 mm] 又は16 cm² [31.5 mm×51.0 mm]）中に原薬4 mg 又は8 mg を含有し、有効成分を含む膏体、支持体及びライナーから成るテープ剤である。製剤の膏体には、脂環族飽和炭化水素樹脂、流動パラフィン、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、[]、[]、ジブチルヒドロキシルエンが添加剤として含まれ、支持体には[]、ライナーにはポリエチレンテレフタレートセパレータが使用されている。

2.2.2 製造方法

製剤は、[]、[]、[]、[]、包装からなる工程により製造される。なお、[]、[]、[]及び[]工程が重要工程と設定され、それぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、粘着性（[]）、放出性〔[]（HPLC）〕及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は、表1のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表1 製剤の安定性試験

試験名	製剤	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	4 mg 製剤	パイロット3ロット	25℃	60%RH	複合フィルム ^{a)} 包装	24 カ月
	8 mg 製剤	パイロット3ロット				
加速試験	4 mg 製剤	パイロット3ロット	40℃	75%RH		6 カ月
	8 mg 製剤	パイロット3ロット				

RH：相対湿度

a) 外側から内側へ [] /アルミニウム/[] で構成されている。

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号）に基づき、複合フィルム（ [] /アルミニウム/[] ）に包装し、室温保存するとき、36カ月と設定された。なお、長期保存試験は36カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の新添加剤に係る検討結果等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、外用又は経皮吸収型製剤において使用前例のない新添加剤である [] が使用されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料から、上記の新添加剤の規格及び試験方法並びに安定性について、特段の問題はないものと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、提出された資料から、上記の新添加剤について今回の投与経路において安全性上の問題が生じる可能性は低く、本剤における当該添加剤の使用に特段の問題はないものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、ヒスタミン誘発血管透過性亢進に対する作用を検討した試験成績が提出された。安全性薬理試験として、心血管系、呼吸系に対する影響を検討した試験成績等が提出された。なお、特に記載のない限り、本薬の投与量はエメダスチンフマル酸塩としての用量を記載し、薬理的パラメータは平均値を示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ヒスタミンによる血管透過性亢進モデルに対する作用（CTD4.2.1.1-1）

ラットに本薬を経口又は経皮投与したときのヒスタミン誘発血管透過性亢進に対する作用が検討された。本薬 0.5 mg/cm² を含有するテープ剤¹⁾（以下、「本薬テープ剤」）0.5 及び 1.5 mg の単回経皮投与は、投与 1 時間後にはヒスタミン 50 µg 皮内投与による色素漏出を抑制しなかったが、投与 12 及び 24 時間

¹⁾ 基剤の組成は申請製剤と同一（2.2.1 参照）である。

後には抑制した。また、本薬 22 mg/kg を経口投与したときの色素漏出抑制作用は、投与 1 時間後に認められたものの、投与 12 及び 24 時間後（12 時間おきに 2 回投与）には認められなかった。

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 hERG 電流に対する影響（CTD4.2.1.3-1）

hERG 遺伝子が導入されたチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて、hERG 電流に対する本薬の影響がホールセルパッチクランプ法により検討された。本薬 0.03、0.1、0.3 及び 1.0 $\mu\text{mol/L}$ は、それぞれ hERG 電流を 9.0、30.2、56.7 及び 78.6%抑制した。IC₅₀ は 0.24 $\mu\text{mol/L}$ と推定され、これは本剤 8 mg をアレルギー性鼻炎患者に 1 日 1 回 14 日間反復投与したときのエメダスチンの C_{max} 4.42 ng/mL（0.0146 $\mu\text{mol/L}$ ）の 16.4 倍であった。

3.2.2 心血管系及び呼吸系に対する影響（CTD4.2.1.3-2）

イヌに本薬テープ剤 0（基剤）、16、48 又は 144 mg を単回経皮投与（24 時間貼付）したとき、いずれの群においても、拡張期血圧、収縮期血圧、平均血圧、心拍数、心電図検査項目（PQ 間隔、QRS 時間、QT 間隔及び補正 QT 間隔）、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量への影響は認められなかった。なお、イヌに本薬 144 mg を経皮投与したときの C_{max} 72.8 ng/mL は、本剤 8 mg をアレルギー性鼻炎患者に 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの C_{max} 4.42 ng/mL の 16.5 倍であった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績より、本薬を経皮投与したときの抗ヒスタミン作用は示されており、ヒスタミンが関与すると考えられるアレルギー性鼻炎に対する本薬の効果は期待できると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用に関する資料として、マウス、ラット及びイヌを用いた経口、経皮及び静脈内投与時の試験成績が提出された。薬物動態の検討には、本薬の ¹⁴C 標識体又は非標識体を用いられた。血漿中の本薬濃度は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法により測定された（定量下限：0.1 ng/mL）。生体試料中の放射能は、液体シンチレーションカウンター又は HPLC/放射能検出法により測定された。

なお、特に記載のない限り、本薬の投与量はエメダスチンフマル酸塩としての用量を示し、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD4.2.2.2-1~4）

ラット又はイヌに本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。

表2 本薬の¹⁴C 標識体又は非標識体を単回投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _∞ (ng·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V _d (L/kg)	BA (%)
ラット	経皮	0.5 mg/body	雄 5 例	3.8 ± 3.9	8.4 ± 9.0	3.4 ± 1.0	45.1 ± 31.3	12,600 ± 14,300 ^{b)}	64.9 ± 70.6 ^{c)}	43.1 ^{d)}
		1.5 mg/body		5.3 ± 5.1	12.0 ± 4.0	7.3 ± 1.8	92.9 ± 75.2	15,100 ± 9,300 ^{b)}	170 ± 122 ^{e)}	30.9 ^{d)}
		2 mg/body ^{a)}	雄 3 例	67.1 ± 6.2 ^{e)}	10.0 ± 0.0	5.6 ± 0.7	1,500 ± 100 ^{f)}	4,760 ± 305	39.0 ± 7.3	—
			雌 3 例	48.7 ± 7.4 ^{e)}	11.3 ± 1.2	7.7 ± 1.9	1,290 ± 170 ^{f)}	5,544 ± 718	62.6 ± 22.9	—
	経口	44 mg/kg ^{g)}	雄 5 例	403 ± 129	0.6 ± 0.2 ^{b)}	1.0 ± 0.2	443 ± 188	64,300 ± 26,000	89.2 ± 35.1	15.4 ^{d)}
	静脈内	1 mg/kg	雄 3 例	103 ± 11 ^{j)}	—	0.9 ± 0.0	65.4 ± 4.0	8,670 ± 510	10.8 ± 0.1	—
雌 3 例			114 ± 12 ^{j)}	—	0.8 ± 0.1	73.3 ± 13.0	7,860 ± 1,270	9.2 ± 1.6	—	
イヌ	経皮	1 mg/kg	雄 3 例	2.8 ± 1.1	20.7 ± 9.2	12.9 ± 6.1	55.1 ± 22.4	11,300 ± 3,700	230 ± 152	28.7 ^{d)}
	経皮 ^{k)}	1 mg/kg		8.4 ± 0.9	4.0 ± 0.0	4.7, 25.2 ^{b)}	115, 132 ^{b)}	4,910, 4,280 ^{b)}	33.1, 156 ^{b)}	64.6 ^{d)}
	静脈内	1 mg/kg ^{m)}		314 ± 88 ^{j)}	—	1.1 ± 0.1	340 ± 81	3,040 ± 640	5.0 ± 1.4	—

平均値又は平均値±標準偏差、—：データなし、BA：絶対的バイオアベイラビリティ

a) ¹⁴C 標識体本薬を投与し、血中放射能濃度からパラメータを算出、b) mL/h、c) L、d) 経皮投与時の AUC_∞/静脈内投与時の AUC_∞ (それぞれ投与用量で調整)、e) ng eq./mL、f) ng eq.·h/mL、g) 22 mg/kg を 12 時間おきに 2 回投与、h) 初回投与時の t_{max}、i) 経口投与時の AUC_∞/静脈内投与時の AUC_∞ (それぞれ投与用量で調整)、j) C_{min}、k) 角質を剥離した損傷皮膚部位へ貼付、l) 2 例、m) エメダスチンとして 1 mg/kg。

4.1.2 反復投与試験 (CTD4.2.3.2-1、4.2.3.2-2、4.2.3.4.2-1)

マウス、ラット及びイヌに本薬を反復経皮投与したときの薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。

表3 本薬を反復経皮投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	投与量	測定時期	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{24h} (ng·h/mL)
マウス	2.5 w/w% ^{a)}	初回投与	雌 3 例 ^{b)}	28.9	2	113
		4 週目		62.7	2	226
	5 w/w% ^{a)}	初回投与		40.1	2	300
		4 週目		81.2	2	490
	10 w/w% ^{a)}	初回投与		81.3	2	486
		4 週目		119	2	1,050
ラット	4.5 mg/kg/day	初回投与	雄 3 例	0.2 ± 0.1	24.0, 24.0 ^{c)}	1.7 ± 1.9
			雌 3 例	1.4 ± 0.7	24.0 [24.0, 24.0]	17.1 ± 8.0
		4 週目	雄 3 例	16.9 ± 5.6	8.0 [4.0, 8.0]	255 ± 98
			雌 3 例	11.3 ± 2.0	4.0 [2.0, 8.0]	177 ± 29
	9 mg/kg/day	初回投与	雄 3 例	1.6 ± 1.4	24.0 [24.0, 24.0]	26.6 ± 24.3
			雌 3 例	3.8 ± 1.4	24.0 [12.0, 24.0]	52.3 ± 31.6
		4 週目	雄 3 例	25.4 ± 5.9	8.0 [8.0, 8.0]	408 ± 94
			雌 3 例	20.9 ± 5.5	8.0 [4.0, 8.0]	323 ± 48
	18 mg/kg/day	初回投与	雄 3 例	1.4 ± 1.2	24.0 [12.0, 24.0]	20.7 ± 19.7
			雌 3 例	30.5 ± 26.2	12.0 [8.0, 24.0]	459 ± 387
		4 週目	雄 3 例	37.4 ± 11.2	8.0 [8.0, 8.0]	628 ± 188
			雌 3 例	37.1 ± 6.7	8.0 [8.0, 8.0]	628 ± 112
イヌ	1 mg/kg/day	初回投与	雄 3 例	4.3 ± 2.0	12.0 [4.0, 24.0]	59.4 ± 26.2
			雌 3 例	3.9 ± 2.1	8.0 [8.0, 24.0]	59.9 ± 32.0
		4 週目	雄 3 例	4.6 ± 1.3	8.0 [4.0, 8.0]	85.0 ± 18.4
			雌 3 例	6.3 ± 1.1	4.0 [4.0, 8.0]	98.7 ± 14.2
	3 mg/kg/day	初回投与	雄 3 例	13.2 ± 3.0	8.0 [8.0, 24.0]	203 ± 85
			雌 3 例	10.7 ± 1.0	8.0 [8.0, 12.0]	186 ± 9
		4 週目	雄 3 例	22.0 ± 3.7	8.0 [4.0, 8.0]	345 ± 82
			雌 3 例	20.7 ± 4.9	4.0 [2.0, 4.0]	348 ± 16
	9 mg/kg/day	初回投与	雄 3 例	41.1 ± 19.2	8.0 [8.0, 12.0]	582 ± 156
			雌 3 例	27.6 ± 3.5	12.0 [8.0, 24.0]	487 ± 88
		4 週目	雄 3 例	52.7 ± 16.4	4.0 [4.0, 8.0]	902 ± 155
			雌 3 例	44.5 ± 9.3	4.0 [4.0, 8.0]	831 ± 125

平均値又は平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [最小値、最大値]

a) それぞれの濃度の溶液 (溶媒：コーン油) を 1 日 1 回 100 μL 塗布した。

b) 3 例の平均血漿中濃度から C_{max}、t_{max} 及び AUC_{24h} を算出。

c) 2 例。

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD4.2.2.2-3、4.2.2.3-1)

雌雄ラット（雌雄各3例）に¹⁴C標識体2mgを単回経皮投与（24時間貼付）したとき、投与開始8時間後までに放射能は全身に分布し、放射能濃度は肝臓や腎臓で高く、次いで投与部位皮膚、下垂体、鼻粘膜、皮膚の順で高く、大脳及び小脳の放射能濃度は血漿より低かった。投与168時間後には、各組織において認められた最高放射能濃度と比較して、投与部位の皮膚では約30%、その他の組織では3%以下に減少した。また、組織中放射能の分布プロファイルに性差は認められなかった。

雄性ラット（3例）に¹⁴C標識体0.5mgを1日1回7日間反復経皮投与（1回24時間貼付）したときの総放射能の組織分布が検討された。初回投与24時間後と比較して、最終投与24時間後では、投与部位皮膚で約4倍、肝臓で約2倍の放射能濃度が認められたが、その他の組織では明らかな蓄積は認められず、最終投与168時間後には、最終投与24時間後と比較して全ての組織で40%以下に減少した。

4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD4.2.2.2-3)

雌雄ラットに¹⁴C標識体2mgを単回経皮投与（24時間貼付）したとき、血漿タンパク結合率は、投与8時間後で24.4～26.5%、投与48時間後で27.6～27.1%であった。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 試験

4.3.1.1 ヒトの肝及び皮膚ミクロソームを用いた試験 (CTD5.3.2.2-1)

ヒトの肝ミクロソーム又は皮膚ミクロソームを¹⁴C標識体5μmol/Lとインキュベートしたとき、ヒト皮膚ミクロソームでは代謝物は検出されず、ヒト肝ミクロソームでは、主代謝物である6-水酸化体の他、*N*-脱メチル体、5-水酸化体、*N*-オキシド体、脱エチル体等の8種類の代謝物が検出された。

4.3.1.2 代謝に関与するUGT分子種の同定 (CTD5.3.2.2-2)

各種ヒトUGT分子種（1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7及び2B15）の遺伝子組換えタンパク質と本薬の5-水酸化体又は6-水酸化体をインキュベートしたとき、5-水酸化体ではUGT1A1、1A3、1A9及び2B15存在下で、6-水酸化体ではUGT1A1、1A3、1A9、2B7及び2B15存在下で、グルクロン酸抱合体が検出された。

4.4 排泄

4.4.1 尿糞中排泄 (CTD4.2.2.2-3)

雌雄ラットに¹⁴C標識体2mgを単回経皮投与（24時間貼付）したとき、投与168時間後までに尿又は糞中に排泄された放射能累積排泄率は表4のとおりであった。

表4 本薬 ¹⁴C 標識体単回経皮投与時の尿又は糞中への放射能累積排泄率 (ラット)

測定試料	投与後からの採取時間 (h)	排泄率 ^{b)} (% of dose)	
		雄 3 例	雌 3 例
尿 ^{a)}	24	17.0 ± 6.8	15.2 ± 1.2
	48	22.7 ± 7.4	22.0 ± 1.5
	168	23.6 ± 7.2	22.9 ± 1.3
糞	24	16.0 ± 4.0	11.4 ± 1.8
	48	23.3 ± 4.2	18.6 ± 1.7
	168	24.3 ± 4.1	19.5 ± 1.9

平均値 ± 標準偏差

a) ケージ洗浄液を含む試料。

b) 24 時間貼付後の製剤に、雄で 42.8 ± 7.9%、雌で 49.3 ± 3.5%の放射能が残存。

4.5 薬物動態学的薬物相互作用

4.5.1 各種代謝酵素に対する阻害作用 (CTD5.3.2.2-3)

ヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4)、ヒト UGT 分子種 (1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7) 及びヒトフラビン含有モノオキシゲナーゼ 3 の酵素活性に対する本薬の阻害作用が検討され、いずれの酵素活性に対しても本薬の IC₅₀ は 1 μmol/L 以上であった。申請者は、本剤 8 mg を日本人アレルギー性鼻炎患者に 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの本薬の C_{max} は 4.42 ng/mL (0.0146 μmol/L) であり、本薬による CYP との相互作用が臨床的に問題となる阻害が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

4.5.2 トランスポーター

4.5.2.1 トランスポーターによる輸送に関する検討 (CTD5.3.2.2-4)

Caco-2 細胞、BCRP を発現させた MDCK 細胞単層膜又は OATP1B1、OATP1B3 若しくは OCT1 を発現させた HEK293 細胞を用いて、トランスポーターによる本薬の輸送が検討された。本薬 (2 及び 6 μmol/L) の efflux ratio は、Caco-2 細胞で 1.01、BCRP 発現細胞単層膜で 0.93~0.99 であり、本薬は P-gp 及び BCRP の基質ではないことが示唆された。また、宿主細胞である HEK293 細胞に対する本薬 (0.3 及び 1 μmol/L) の OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 発現細胞における取込み量比は、それぞれ 0.88~1.13、0.79~1.20 及び 1.29~1.59 であり、本薬は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないこと、また、OCT1 の基質ではあるものの、その寄与は小さいことが示唆された。

4.5.2.2 トランスポーターに対する阻害作用 (CTD5.3.2.2-5)

Caco-2 細胞、BCRP を発現させた MDCK 細胞単層膜又は OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、OAT1 若しくは OAT3 を発現させた HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターに対する本薬の阻害作用が検討された結果、表 5 のとおりであった。申請者は、本剤 8 mg を日本人アレルギー性鼻炎患者に 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの本薬の C_{max} は 4.42 ng/mL (0.0146 μmol/L) であり、臨床的に問題となる阻害が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

表5 本薬のトランスポーター阻害作用

	検討濃度 (nmol/L)	阻害率 (%)	IC ₅₀ (nmol/L)
P-gp	1.5~200	-13.8~13.8	>200
BCRP	1.5~200	-12.0~13.9	>200
OATP1B1	1.5~200	-0.5~6.8	>200
OATP1B3	1.5~200	1.4~14.4	>200
OCT1	1.5~200	3.1~6.7	>200
OCT2	1.5~200	-25.2~8.4	>200
MATE1	1.5~200	-7.9~13.6	>200
MATE2-K	1.5~200	-9.4~12.3	>200
OAT1	1.5~200	-4.1~14.7	>200
OAT3	1.5~200	7.4~29.7	>200

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬を経皮投与したときの生体内挙動について一定の把握は可能であり、本薬を経皮投与した際に特段の懸念は示されていないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、反復投与毒性試験、局所刺激性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、その他の毒性試験（皮膚感作性試験及び皮膚光感作性試験）等の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、投与量はエメダスチンフマル酸塩としての用量を記載する。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていない。ラット及びイヌを用いた4週間反復経皮投与毒性試験（5.2.1及び5.2.2参照）の初回投与時の結果に基づき、経皮投与時の概略の致死量はラットでは18 mg/kg超、イヌでは9 mg/kg超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた4週間反復経皮投与毒性試験が実施された。ラットで異常は認められず、イヌでは肝臓重量の増加及び投与部位における限局性壊死が認められた。ラット及びイヌに本薬テープ剤を4週間反復投与した場合の無毒性量（ラット：18 mg/kg/日、イヌ：9 mg/kg/日）における本薬の血漿中曝露量²⁾(C_{max}及びAUC_{24h})は、ラットで37.3 ng/mL及び628 ng・h/mL、イヌで48.6 ng/mL及び867 ng・h/mLであり、アレルギー性鼻炎患者に本剤8 mgを反復投与したときの本薬の血漿中曝露量³⁾(C_{max}:4.42 ng/mL、AUC_{24h}:88.8 ng・h/mL)と比較してラットでは8.4及び7.1倍、イヌでは11及び9.8倍であった。

なお、本剤8 mgの1日1回14日間反復貼付した時の本薬曝露量は、本薬経口剤の既承認用量(4 mg/日)を反復投与したときの本薬の推定血漿中曝露量(C_{max}:2.97 ng/mL、AUC_{24h}:43.2 ng・h/mL)の1.5倍及び2.1倍であるものの、以下の点から本剤を長期間投与したときの、本薬の全身曝露に伴う安全性上の懸念は低いと考える旨を申請者は説明している。

- 本薬をラット及びイヌに1年間反復経口投与した試験で軽度の毒性所見（体重増加抑制、流涎、肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞の肥大等）が認められた最小投与量（ラット：50 mg/kg/日、イヌ：15 mg/kg/日）における本薬の血漿中曝露量（AUC_{24h}）は、ラットでは859~2,280 ng・h/mL、イヌでは

²⁾ 雌雄の平均値。

³⁾ HP-3060-JP-03試験における本剤8 mg反復投与時の投与14日目の血漿中本薬曝露量。

657 ng·h/mL であり（応用薬理 1990; 39: 215-317）、アレルギー性鼻炎患者に本剤 8 mg を反復投与したときの本薬の血漿中曝露量³⁾（AUC_{24h} : 88.8 ng·h/mL）と比較してラットでは 9.7~26 倍、イヌでは 7.4 倍であったこと。

- 本剤投与時に 2%以上の発現率が認められた副作用は、適用部位の紅斑、そう痒感、丘疹など適用部位の事象を除き、本薬の経口剤で認められた事象と同様であったこと。

5.2.1 ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験（CTD4.2.3.2-1）

雌雄ラットにプラセボ（本薬を含有しないテープ剤）、本薬テープ剤 4.5、9 又は 18 mg/kg/日 が 4 週間反復経皮投与⁴⁾され、一部の個体では 4 週間の休薬期間が設定された。いずれの本薬群においても一般状態、体重等、本薬の全身曝露に起因する異常は認められなかった。投与部位ではプラセボ群を含む全ての群に表皮の圧迫痕、肥厚、皮脂腺の肥大が認められたが、プラセボ群と本薬群で所見の発現頻度及び程度は同様であった。以上より、無毒性量は 18 mg/kg/日と判断された。

5.2.2 イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験（CTD4.2.3.2-2）

雌雄イヌにプラセボ（本薬を含有しないテープ剤）、本薬テープ剤 1、3 又は 9 mg/kg/日 が 4 週間反復経皮投与⁵⁾された。9 mg/kg/日群では肝臓重量の増加が認められた。投与部位における表皮の肥厚、表皮又は真皮内の炎症性細胞浸潤等の発現頻度及び程度について、本薬群の間で同様であったが、9 mg/kg/日群では投与部位における軽微~軽度の限局性壊死及び軽度の限局的潰瘍が認められた。9 mg/kg/日群で認められた肝臓重量の増加は病理組織学的所見を伴わず、毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。また、本試験で用いられた本薬テープ剤の貼付面積当たりの本薬濃度は同一⁶⁾であり、3 mg/kg/日以下の群で投与部位の壊死及び潰瘍は認められていないことから、9 mg/kg/日群で認められた投与部位所見は貼付面積の増大による物理的刺激（刈剃毛処置や製剤投与・剥離）の増加に起因した所見であると申請者は説明している。以上より、無毒性量は 9 mg/kg/日と判断された。

5.3 遺伝毒性試験

本申請に際し、新たな試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本剤の投与部位である皮膚における発がん性を評価する目的でマウス中期皮膚発がん性試験が実施され、本薬投与による腫瘍性病変は認められなかった。なお、本薬の全身曝露に伴う諸臓器のがん原性の懸念について、申請者は以下の通り説明している。

- 本薬経口投与時の無発がん量に相当する用量⁷⁾（マウス：170 mg/kg/日、ラット：50 mg/kg/日）における血漿中曝露量（マウス：1,060~2,410 ng·h/mL、ラット：886~1,670 ng·h/mL）は臨床使用時（本剤 8 mg 投与時）の血漿中本薬曝露量と比較してマウスでは 12~27 倍及びラットでは 10~19 倍であること等から、本剤投与時に全身曝露に伴うがん原性の懸念は低いと考える。

⁴⁾ 背部皮膚の左右 2 カ所へ交互に投与された。

⁵⁾ 背部皮膚の左右 2 又は 4 カ所へローテーションで投与された。

⁶⁾ 本薬テープ剤の貼付面積の違いに基づき投与用量が調整された。

⁷⁾ EMADINE Review documents, Pharmacology Review (NDA20-706)

5.4.1 マウス中期皮膚発がん性試験 (CTD4.2.3.4.2-2)

雌性マウスの背部皮膚に発がんイニシエータである 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene が単回経皮投与され、その 7 日後より本薬 0 (溶媒：コーン油)、2.5、5 又は 10%溶液が 1 日 1 回又は陽性対照 (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate) が週 2 回、19 週間経皮投与された。本薬群において一般状態、体重への影響は認められなかった。腫瘍性病変として、10%群では投与 12 週以降及び投与 20 週以降、各 1/20 例に 2 mm 未満の皮膚腫瘍が認められた。これらの皮膚腫瘍は病理組織学的検査において、いずれも扁平上皮乳頭腫 (2/20 例) と判断された。また、血管腫 (1/20 例) が認められた。非腫瘍性病変として、本薬 5% 以上の群では表皮の肥厚、真皮における細胞浸潤が認められた。陽性対照群では、投与 7 週以降より皮膚腫瘍が認められ、投与終了時には全例 (17/17 例) で皮膚腫瘍が認められた。これらの腫瘍は病理組織学的検査において、扁平上皮過形成 (4/17 例)、扁平上皮乳頭腫 (17/17 例) 又は角化棘細胞腫 (4/17 例) と判断された。申請者は、10%群で認められた皮膚腫瘍は、以下の点から本薬の皮膚発がんプロモーション作用に起因する腫瘍ではないと考える旨を説明している。

- 腫瘍の発生頻度、個数及び大きさについて、溶媒群と陽性対照群との間で統計学的に有意な差が認められた一方、10%群と溶媒群との比較において統計学的に有意な差は認められなかったこと。
- 本薬群で認められた腫瘍の発生頻度は、試験実施施設における扁平上皮乳頭腫及び血管腫の背景データ (0~11%及び0~5%) の範囲内であり、本剤群で認められた腫瘍径は投与終了まで 2 mm 未満であり、増大が認められなかったこと。
- 5%群で認められた表皮の肥厚は有棘細胞の増加に起因する変化であり、前腫瘍性病変として認められる、偏在した核の分裂像、核の多形性、角化過程における規則性の消失等の所見 (毒性病理組織学 2000; 22 章: 539-57) は認められなかったこと。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬のウサギを用いた胚・胎児発生試験が実施され、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生への影響は認められなかった。また、ラットを用いた報告において、雌雄受胎能、初期胚発生への本薬の影響は認められず、胚・胎児発生に対する影響として胎児死亡率の増加及び胎児体重の減少、新生児に対する影響として尾椎体の形成異常及び軽度な体重増加抑制が認められている (応用薬理 1990; 39: 319-54)。胚・胎児発生に対する無毒性量 (ラット経口投与時: 140 mg/kg/日、ウサギ皮下投与時: 4 mg/kg/日) における本薬の血漿中曝露量 (C_{max} 及び AUC_{24h}) はラットで 2,030 ng/mL 及び 6,090 ng·h/mL、ウサギで 489 ng/mL 及び 1,070 ng·h/mL であり、アレルギー性鼻炎患者に本剤 8 mg を反復投与したときの本薬の血漿中曝露量³⁾ (C_{max} : 4.42 ng/mL、 AUC_{24h} : 88.8 ng·h/mL) と比較して、ラットで 460 及び 69 倍、ウサギで 110 及び 12 倍であった。

5.5.1 ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験 (CTD4.2.3.5.2-3)

妊娠ウサギに本薬 0 (溶媒：生理食塩液)、0.64、1.6 又は 4 mg/kg/日が妊娠 6 日から妊娠 18 日目まで反復皮下投与された。母動物では 4 mg/kg/日群で死亡例、体重減少又は体重増加抑制、摂餌量の減少が認められた。胚胎児に異常は認められなかった。以上より無毒性量は母動物に対して 1.6 mg/kg/日、胚・胎児発生に対して 4 mg/kg/日と判断された。

5.6 局所刺激性試験

5.6.1 ウサギ皮膚一次刺激性試験 (CTD4.2.3.6-1)

雌性ウサギの背部皮膚(健常及び損傷)に 6.25 cm²の本薬テープ剤又はプラセボ(本薬を含有しないテープ剤)が単回経皮投与(24 時間貼付)され、皮膚一次刺激性が評価された。本薬テープ剤投与部位に皮膚反応は認められず、本薬テープ剤は刺激性を有しないと判断された。

5.6.2 ミニブタ 13 週間皮膚累積刺激性試験 (CTD4.2.3.6-2)

雌雄ミニブタの背部皮膚(6 部位/匹)に、6.25 cm²の本薬テープ剤又はプラセボ(本薬を含有しないテープ剤)が 1 日又は 2 日に 1 回、本薬 0 (溶媒:生理食塩液とエタノールの 1:1 混合液)又は 10%溶液が 1 日 1 回、13 週間反復経皮投与された。本薬テープ剤又は及びプラセボが 1 日 1 回投与された部位では、紅斑、痂皮形成等の皮膚反応が投与回数に応じて増強する傾向が認められ、投与 51 日以降に減弱が認められた。病理組織学的所見(表皮肥厚、細胞間浮腫、炎症性細胞浸潤、軽微なびらん/潰瘍等)の程度は、本薬テープ剤とプラセボの間で同様であった。本薬テープ剤又はプラセボが 2 日に 1 回投与された部位、並びに本薬 0 又は 10%溶液が投与された部位では、一部の個体で軽度の皮膚反応が認められた。

申請者は、本薬自体に皮膚累積刺激性はないものの、本薬テープ剤及びプラセボはともに軽微な皮膚累積刺激性を有すると考える旨を説明している。

5.6.3 ミニブタ 39 週間皮膚累積刺激性試験 (CTD4.2.3.6-3)

雌雄ミニブタの背部皮膚(6 部位/匹)に、6.25 cm²の本薬テープ剤又はプラセボ(本薬を含有しないテープ剤)が 1 日又は 2 日に 1 回、本薬 0 (溶媒:生理食塩液とエタノールの 1:1 混合液)又は 10%溶液が 1 日 1 回、39 週間反復経皮投与され、一部の個体では 4 週間の休薬期間が設定された。本薬テープ剤又はプラセボが 1 日 1 回投与された部位では、紅斑、痂皮形成等の皮膚反応が投与回数に応じて増強する傾向が認められ、投与 53~56 日以降は減弱と増強を繰り返した。病理組織学的所見(表皮肥厚、細胞間浮腫、炎症性細胞浸潤、軽微なびらん/潰瘍等)の程度について、本薬テープ剤とプラセボの間で同様であった。なお、休薬期間終了時に皮膚反応は認められず、回復性が認められた。本薬テープ剤又はプラセボが 2 日に 1 回投与された部位、並びに本薬 0 又は 10%溶液が投与された部位では、一部の個体で軽度の皮膚反応が認められた。

申請者は、13 週間反復投与試験の結果と比較して皮膚反応及び病理組織学的所見の程度は同程度であり、本薬テープ剤又はプラセボを 39 週間反復投与した時の皮膚累積刺激性は軽微と考える旨を説明している。

5.7 その他の毒性試験 (CTD4.2.3.6-4、4.2.3.7.7-1、4.2.3.7.7-2)

雌性モルモットを用いて本薬テープ剤の Buehler 法に準じた皮膚感作性試験、Adjuvant and Strip 法に準じた皮膚光感作性試験並びに本薬の Morikawa 法に準じた皮膚光毒性試験が実施され、本薬テープ剤は皮膚感作性及び皮膚光感作性を有しないと判断され、本薬についても皮膚光毒性を有しないと判断された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本剤の臨床使用に際し毒性学的観点から特段の問題はないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、健康成人を対象とした国内試験（CTD5.3.3.1-1、5.3.3.1-2）、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内試験（CTD5.3.5.1-1）、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内試験（CTD5.3.5.2-1）の成績等が提出された。

血漿中本薬濃度は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（定量下限：0.02 ng/mL）により測定された。なお、特に記載のない限り、投与量はエメダスチンフマル酸塩としての用量を示し、薬物動態パラメータ及び測定値は平均値、平均値+標準偏差又は平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 貼付剤とカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティを検討した試験（CTD5.3.3.1-1:HP-3060-JP-01試験〔2011年12月～2012年12月〕）

健康成人（男性12例）を対象とした非盲検6処置6期クロスオーバー試験において、本剤1.5、3、6、12、24 mgを胸部に単回経皮投与（24時間貼付）又は本薬2 mgカプセルを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表6、血漿中本薬濃度推移は図1のとおりであった。

表6 本剤又は本薬カプセル単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	薬物吸収割合 ^{a)} (%)
1.5 mg	12	0.3 ± 0.1	18 [12, 28]	8.5 ± 3.0	9.2 ± 3.0	11.7 ± 3.2	106 ± 45.6	71.8 ± 5.3
3 mg		0.6 ± 0.2	16 [8, 26]	18.4 ± 5.4	19.3 ± 5.4	13.2 ± 2.0	96.2 ± 30.0	69.2 ± 6.7
6 mg		1.6 ± 0.6	23 [8, 32]	43.8 ± 13.2	46.2 ± 13.1	13.8 ± 2.3	80.4 ± 27.0	69.3 ± 5.2
12 mg		3.1 ± 1.0	16 [8, 32]	86.4 ± 25.3	90.5 ± 24.9	13.0 ± 2.5	82.7 ± 30.1	70.5 ± 5.3
24 mg		5.4 ± 1.9	23 [8, 32]	156 ± 53.3	164 ± 52.7	13.0 ± 2.8	93.6 ± 35.6	67.2 ± 8.3
2 mg カプセル		2.3 ± 0.7	4 [2, 4]	19.4 ± 8.1	20.5 ± 8.5	7.6 ± 1.7	62.0 ± 20.1	—

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値〔最小値、最大値〕

a) 投与終了後の製剤中の本薬残存量から算出。

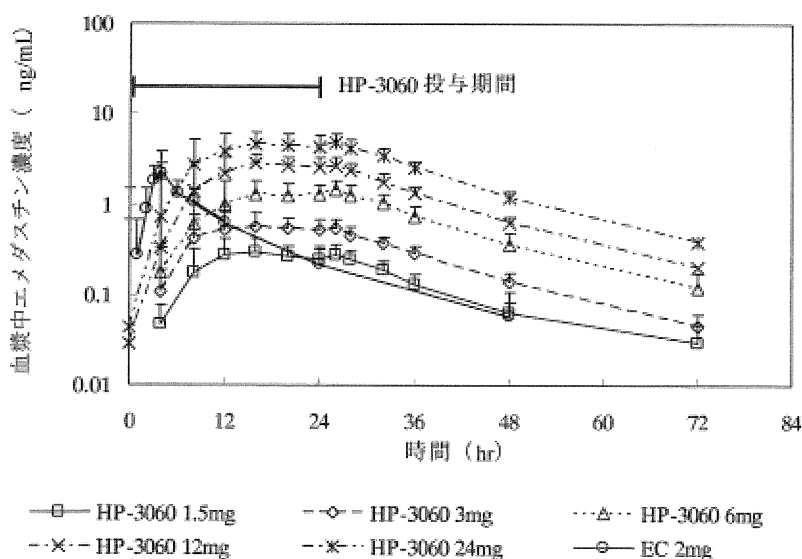


図1 血漿中本薬濃度の経時推移（平均値+標準偏差、HP-3060：本剤、EC：エメダスチンフマル酸塩カプセル）

本薬 2 mg カプセル剤に対する本剤各投与量における薬物動態パラメータの幾何平均値の比は表 7 のとおりであり、本薬 2 mg カプセルの単回投与に相当する本剤の投与量は、 C_{max} で 8.8~10.9 mg、 AUC_{∞} で 2.6~3.3 mg と算出された。

表 7 本薬 2 mg カプセル剤に対する本剤の薬物動態パラメータの幾何平均値の比 (推定値 [90% CI])

投与量	C_{max}	AUC_{∞}
1.5 mg	0.14 [0.12, 0.16]	0.45 [0.40, 0.51]
3 mg	0.27 [0.24, 0.32]	0.96 [0.85, 1.09]
6 mg	0.68 [0.59, 0.79]	2.31 [2.04, 2.61]
12 mg	1.33 [1.16, 1.53]	4.51 [3.99, 5.11]
24 mg	2.32 [2.02, 2.67]	8.06 [7.13, 9.13]

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 貼付部位検討試験 (CTD5.3.3.1-2 : HP-3060-JP-02 試験 [20■■年■■月~■■月])

健康成人 (男性 20 例) を対象とした非盲検 5 処置 5 期クロスオーバー試験において、本剤 8 mg を胸部、上腕部、背部、腰部又は腹部に単回経皮投与 (24 時間貼付) したときの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。本剤を腰部へ投与したときの C_{max} 及び AUC_{∞} は、胸部、上腕部、背部及び腹部へ投与したときと比較して低い傾向が認められたことから、本剤の臨床開発では胸部、上腕部、背部及び腹部が貼付部位として選択された。

表 8 貼付部位別薬物動態パラメータ

投与部位	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	薬物吸収割合 ^{a)} (%)
胸部	20	1.9 ± 0.5	26 [12, 28]	57.6 ± 18.2	60.5 ± 18.8	13.3 ± 1.8	82.5 ± 28.1	69.0 ± 3.8
上腕部	20	1.9 ± 0.7	28 [16, 32]	55.1 ± 21.7	60.1 ± 22.2	15.8 ± 2.7	86.3 ± 34.0	66.9 ± 4.6
背部	19	2.1 ± 0.6	26 [16, 28]	59.5 ± 18.8	62.1 ± 19.6	12.0 ± 1.4	83.2 ± 36.3	70.3 ± 4.6
腰部	20	1.5 ± 0.5	28 [16, 32]	42.7 ± 14.7	46.9 ± 16.1	14.5 ± 3.3	107 ± 34.7	72.9 ± 2.6
腹部	20	1.8 ± 0.6	28 [16, 32]	55.0 ± 21.7	59.4 ± 22.5	14.9 ± 2.1	89.2 ± 39.2	67.1 ± 6.1

平均値 ± 標準偏差、 t_{max} は中央値 [最小値, 最大値]

a) 投与終了後の製剤中の本薬残存量から算出。

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 国内第 I/II 相試験 (CTD5.3.5.1-1 : HP-3060-JP-03 試験 [20■■年■■月~■■月])

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 4、8 又は 12 mg を胸部に 1 日 1 回 24 時間、14 日間貼付したときの薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。また、最終剥離後の $t_{1/2}$ は、本剤 4 mg、8 mg 及び 12 mg 群でそれぞれ 15.5 ± 2.4、15.5 ± 1.6 及び 16.2 ± 2.8 時間であった。

表9 季節性アレルギー性鼻炎患者の本剤反復経皮投与時の薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)			AUC _{24h} (ng·h/mL)			t _{max} (h)		
	1日目	7日目	14日目	1日目	7日目	14日目	1日目	7日目	14日目
4 mg	1.2 ± 0.4 (23)	1.8 ± 0.6 (22)	2.0 ± 0.6 (21)	16.3 ± 7.5 (23)	36.0 ± 10.9 (22)	40.6 ± 12.3 (21)	20 [8, 24] (23)	16 [4, 24] (22)	16 [8, 24] (21)
8 mg	2.3 ± 0.8 (24)	4.0 ± 1.2 (24)	4.4 ± 1.4 (24)	31.7 ± 14.9 (24)	79.5 ± 23.8 (24)	88.8 ± 30.3 (24)	20 [8, 24] (24)	16 [8, 24] (24)	14 [8, 24] (24)
12 mg	2.9 ± 1.5 (24)	5.5 ± 2.6 (24)	6.3 ± 2.9 (24)	38.8 ± 24.1 (24)	112 ± 57.1 (24)	128 ± 62.1 (24)	20 [12, 24] (24)	16 [4, 24] (24)	14 [4, 24] (24)

平均値 ± 標準偏差 (例数)、t_{max} は中央値 [最小値, 最大値]

6.2.2.2 国内長期投与試験 (CTD5.3.5.2-1 : HP-3060-JP-05 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした無作為化非盲検非対照試験において、本剤 4 又は 8 mg を胸部、上腕部、背部又は腹部に 1 日 1 回 24 時間、12 週間以上 (最大 52 週間) 反復投与したときの血漿中本薬濃度は表 10 のとおりであった。

表 10 通年性アレルギー性鼻炎患者の本剤反復投与時の血漿中本薬濃度

投与量	血漿中本薬濃度 (ng/mL)		
	投与 2 週目	投与 4 週目	投与 12 週目
4 mg	1.1 ± 0.7 (120)	1.2 ± 0.9 (122)	1.3 ± 1.2 (119)
8 mg	2.6 ± 3.2 (118)	2.4 ± 1.9 (118)	2.4 ± 1.9 (118)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 肝機能障害又は腎機能障害を有する患者に対する注意喚起について

申請者は、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者に対する注意喚起について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験 (HP-3060-JP-05 試験) における、肝機能障害又は腎機能障害の程度別の血漿中本薬濃度は表 11 のとおりであり、肝機能障害又は腎機能障害の有無による血漿中本薬濃度への明かな影響は認められておらず、本剤を肝機能障害又は腎機能障害を有する患者に投与した際の曝露量の著しい増加は想定されないと考える。なお、本剤の臨床試験において肝機能異常が認められたことを踏まえ、既承認の本薬カプセル剤と同様、肝障害又はその既往歴のある患者は添付文書の慎重投与の項に設定する予定であり、更なる注意喚起の必要性は低いと考える。

表 11 肝機能障害又は腎機能障害程度別の血漿中本薬濃度の推移 (HP-3060-JP-05 試験)

肝機能障害の程度 ^{b)}	投与用量で調節した血漿中本薬濃度 ^{a)} (ng/mL)		
	グレード 0	グレード 1	グレード 2
投与開始 2 週後	1.3 ± 1.3 (209)	0.8 ± 0.4 (22)	0.9 ± 0.8 (7)
4 週時	1.2 ± 0.9 (210)	1.1 ± 0.8 (23)	0.8 ± 0.8 (7)
12 週時	1.3 ± 1.0 (209)	0.9 ± 1.0 (21)	0.9 ± 0.8 (7)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	90 以上	60 以上 90 未満	30 以上 60 未満
2 週時	1.0 ± 0.6 (101)	1.4 ± 1.5 (133)	1.0 ± 0.2 (4)
4 週時	1.1 ± 0.9 (102)	1.3 ± 0.9 (134)	1.0 ± 0.6 (4)
12 週時	1.2 ± 0.8 (101)	1.3 ± 1.2 (132)	1.1 ± 0.6 (4)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 8 mg 群の患者データは 2 で除した調整値を用いて集計。

b) 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」 (平成 4 年 6 月 29 日付け薬安第 80 号) に基づき分類。

機構は、申請者の説明を了承するものの、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者における本剤の投与経験は限られることから、これらの患者における安全性について、製造販売後も引き続き情報収集する必要があると考える。

6.R.2 本剤の QT 間隔に対する影響について

申請者は、本剤の Thorough QT/QTc 試験成績は得られていないものの、以下の理由から、本剤が QT 間隔に対して影響を及ぼす可能性は低い旨を説明している。

- ・ 本剤 8 mg を反復経皮投与したときに推定される遊離型エメダスチンの C_{max} は、hERG 電流抑制に対する本薬の IC_{50} の 46.8 倍低く、またイヌにおいて QTc を含む心電図パラメータに対して影響を及ぼさなかった 144 mg/body 投与時の C_{max} の 16.5 倍低く、一定の安全域が確保されていることが示唆されていること (3.2 の項参照)。
- ・ イヌ 4 週間反復投与毒性試験、イヌ 13 週間及び 1 年間反復投与毒性試験において、心電図への影響は認められなかったこと (5.2 の項参照)。
- ・ HP-3060-JP-01 試験の本剤 24 mg 単回投与、HP-3060-JP-03 試験の本剤 12 mg 反復投与、HP-3060-JP-05 試験の本剤 8 mg 反復投与において、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に異常は認められなかったこと (CTD5.3.3.1-1、5.3.5.1-1 及び 5.3.5.2-1)。
- ・ 本剤の臨床試験において、治験薬投与に起因すると考えられる心血管系事象は認められなかったこと。

機構は、非臨床試験の成績、臨床試験におけるバイタルサイン及び 12 誘導心電図への本剤の影響、心血管系有害事象の発現状況等を踏まえ、本剤が QT 間隔に対して影響する可能性は低く、特段の注意喚起は不要と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 12 に示す 3 試験の成績が提出された。

表 12 提出された主な評価資料

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	HP-3060-JP-03 試験	I/II	季節性アレルギー性鼻炎患者	96 例	本剤 4、8、12 mg 又はプラセボを胸部に 1 日 1 回 2 週間反復貼付	有効性 安全性 PK
		HP-3060-JP-04 試験	III	季節性アレルギー性鼻炎患者	1,276 例	本剤 4、8 mg、プラセボを 1 日 1 回 2 週間反復貼付又はレボセチリジン塩酸塩 5 mg を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与	有効性 安全性
		HP-3060-JP-05 試験	III	通年性アレルギー性鼻炎患者	247 例	本剤 4 又は 8 mg を 1 日 1 回 12 週間以上 (最長 52 週間) 反復貼付	安全性 有効性

7.1 第 I/II 相試験 (CTD5.3.5.1-1 : HP-3060-JP-03 試験 [20■■年■■月～■■月])

20 歳以上 65 歳未満のスギ花粉による季節性アレルギー性鼻炎患者⁸⁾ (目標例数 96 例 [各群 24 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

⁸⁾ 同意取得時及び観察期間終了時の抗原誘発テストにより、3 鼻症状平均スコアが 2 点以上増加することが確認された患者。

用法・用量は、本剤 4 mg、8 mg、12 mg 又はプラセボを胸部に 1 日 1 回 2 週間反復貼付することとされた。

無作為化された 96 例（4 mg 群 24 例、8 mg 群 24 例、12 mg 群 24 例、プラセボ群 24 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。このうち有効性データがない 4 mg 群の 2 例及び治験実施計画から逸脱した 4 mg 群、8 mg 群及びプラセボ群各 1 例を除いた 91 例が PPS とされ、PPS が有効性解析対象集団とされた。中止例は 4 例に認められ、中止理由は、同意撤回 3 例（4 mg 群 2 例、プラセボ群 1 例）、有害事象 1 例（4 mg 群）であった。

有効性の主要評価項目は、抗原曝露室におけるスギ花粉曝露 15～180 分後に測定された、3 鼻症状スコア⁹⁾を平均した 3 鼻症状平均スコアと設定され、投与 15 日目の 3 鼻症状平均スコアのベースラインからの変化量は表 13 のとおりであった。

表 13 3 鼻症状平均スコアの変化量 (PPS、LOCF)

	4 mg 群 (21 例)	8 mg 群 (23 例)	12 mg 群 (24 例)	プラセボ群 (23 例)
ベースライン ^{a)}	3.58 ± 0.98	3.36 ± 1.21	4.38 ± 1.49	4.14 ± 1.45
投与 15 日目 ^{b)}	1.99 ± 1.08	1.75 ± 1.03	2.37 ± 1.72	2.97 ± 1.47
ベースラインからの変化量	-1.59 ± 1.34	-1.61 ± 1.50	-2.01 ± 1.64	-1.17 ± 1.55
プラセボとの群間差 [95% CI]	-0.77 [-1.55, 0.01]	-0.93 [-1.70, -0.16]	-0.70 [-1.44, 0.05]	
p 値 ^{c), d)}	p=0.0519	p=0.0185	p=0.0669	

平均値±標準偏差

- a) 治験薬投与開始前に抗原曝露したときの 3 鼻症状平均スコア
 b) 投与 15 日目に抗原曝露したときの 3 鼻症状平均スコア
 c) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル
 d) 多重性は調整されていない

有害事象は、4 mg 群 83.3% (20/24 例)、8 mg 群 95.8% (23/24 例)、12 mg 群 100% (24/24 例)、プラセボ群 66.7% (16/24 例) に認められ、主な有害事象は表 14 のとおりであった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、4 mg 群 1 例（多形紅斑）に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。副作用は、4 mg 群 79.2% (19/24 例)、8 mg 群 95.8% (23/24 例)、12 mg 群 100% (24/24 例) 及びプラセボ群 54.2% (13/24 例) に認められた。

表 14 いずれかの本剤群で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	4 mg 群 (24 例)	8 mg 群 (24 例)	12 mg 群 (24 例)	プラセボ群 (24 例)
適用部位紅斑	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100)	13 (54.2)
適用部位丘疹	5 (20.8)	8 (33.3)	8 (33.3)	2 (8.3)
適用部位そう痒感	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)
下痢	0	2 (8.3)	0	0

例数 (%)

7.2 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1-2 : HP-3060-JP-04 試験 [20 年 月～20 年 月])

16 歳以上 65 歳未満のスギ花粉による季節性アレルギー性鼻炎患者¹⁰⁾ (目標例数 1,000 例 [4 mg 群 300 例、8 mg 群 300 例、プラセボ群 300 例、レボセチリジン群 100 例]) を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。患者の選択基準は、観察期間にくしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉の各症状を有し、観察期の最後の 3 日間の各鼻症状スコアの平均

⁹⁾ くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉をそれぞれ 0 (症状なし) ～4 (非常に重い) で評価し、合計したスコア。

¹⁰⁾ 2 年以上季節性アレルギー性鼻炎 (スギ花粉症) の症状を有し、スギによる皮膚テスト又は血清スギ特異的 IgE 抗体検査が陽性の患者。

(表 15 参照) の合計が 4.0 以上、くしゃみ発作スコア又は鼻汁スコアの平均が 2.0 以上、かつ鼻閉スコアの平均が 4.0 未満であることと設定された。

表 15 各鼻症状スコアの基準

スコア	0	1	2	3	4
くしゃみ発作 (1日の発作回数)	0回	1～5回	6～10回	11～20回	21回以上
鼻汁 (1日の鼻をかんだ回数)	0回	1～5回	6～10回	11～20回	21回以上
鼻閉 ^{a)}	なし	鼻づまりがあるが、口呼吸するほどではない	鼻づまりがあり、時々、口呼吸する	鼻づまりがあり、かなりの時間、口呼吸する	1日を通して鼻がつまっている

a) 朝、昼、夜の鼻閉症状スコアを平均して1日の鼻閉症状スコアを算出。

用法・用量は、本剤 4 mg、8 mg 又はプラセボ（基剤）を胸部、上腕部、背部又は腹部¹¹⁾に 1日 1回 2週間反復貼付し、プラセボ（錠剤）又はレボセチリジン塩酸塩 5 mg を 1日 1回 2週間反復経口投与することとされた。

無作為化された 1,276 例（4 mg 群 384 例、8 mg 群 382 例、プラセボ群 384 例、レボセチリジン群 126 例）のうち、治験薬が投与されなかった 8 mg 群 1 例を除いた 1,275 例が安全性解析対象集団とされ、有効性データがない 8 mg 群及びプラセボ群各 1 例を除いた 1,273 例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は 4 mg 群 1.3% (5/384 例)、8 mg 群 1.0% (4/382 例)、プラセボ群 1.8% (7/384 例)、レボセチリジン群 0.8% (1/126 例) に認められ、中止理由は同意撤回 12 例（4 mg 群 4 例、8 mg 群 3 例、プラセボ群 4 例、レボセチリジン群 1 例）及び有害事象 5 例（4 mg 群 1 例、8 mg 群 1 例、プラセボ群 3 例）であった。

有効性について、主要評価項目である、投与 2 週時の平均 3 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）合計スコアのベースラインからの変化量は表 16 のとおりであり、4 mg 群又は 8 mg 群とプラセボ群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 4 mg 及び 8 mg の優越性が検証された。

表 16 平均 3 鼻症状合計スコアの変化量 (FAS、LOCF)

	4 mg 群 (384 例)	8 mg 群 (380 例)	プラセボ群 (383 例)	レボセチリジン群 (126 例)
ベースライン ^{a)}	6.56 ± 1.65	6.47 ± 1.61	6.45 ± 1.63	6.55 ± 1.65
投与 2 週時 ^{b)}	5.46 ± 1.98	5.12 ± 2.13	6.16 ± 2.03	5.33 ± 1.84
ベースラインからの変化量	-1.10 ± 1.89	-1.35 ± 1.98	-0.29 ± 1.86	-1.22 ± 1.95
プラセボとの群間差 [95% CI] ^{c)} p 値 ^{d)}	-0.77 [-1.02, -0.51] p<0.0001	-1.05 [-1.30, -0.80] p<0.0001		

平均値 ± 標準偏差

a) 投与開始前 3 日間の平均値

b) 投与 7 日後～13 日後の平均値（投与 2 週時のデータが欠測している場合、投与 1 日後～6 日後の平均値で補完）

c) 投与群、地域及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル（レボセチリジン群のデータは用いられていない）

d) 逐次型 Dunnett 検定により多重性を調整

¹¹⁾ 原則として前日と異なる箇所へ投与することとされた。

有害事象は、4 mg 群 13.8% (53/384 例)、8 mg 群 18.1% (69/381 例)、プラセボ群 15.4% (59/384 例)、レボセチリジン群 13.5% (17/126 例) に認められ、主な有害事象は表 17 のとおりであった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象は、プラセボ群 2 例 (蕁麻疹、喘息/そう痒性皮疹) に認められ、喘息/そう痒性皮疹については、治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

副作用は、4 mg 群 11.2% (43/384 例)、8 mg 群 14.2% (54/381 例)、プラセボ群 10.9% (42/384 例)、レボセチリジン群 11.9% (15/126 例) に認められた。

表 17 いずれかの本剤群で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	4 mg 群 (384 例)	8 mg 群 (381 例)	プラセボ群 (384 例)	レボセチリジン群 (126 例)
適用部位紅斑	15 (3.9)	19 (5.0)	19 (4.9)	4 (3.2)
傾眠	13 (3.4)	18 (4.7)	2 (0.5)	2 (1.6)
適用部位そう痒感	9 (2.3)	10 (2.6)	15 (3.9)	3 (2.4)
ALT 増加	4 (1.0)	3 (0.8)	0	2 (1.6)
鼻咽頭炎	3 (0.8)	7 (1.8)	7 (1.8)	1 (0.8)
AST 増加	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (1.6)
適用部位丘疹	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
尿中血陽性	2 (0.5)	2 (0.5)	0	3 (2.4)
白血球数増加	1 (0.3)	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.8)
血中尿酸増加	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	0
リンパ球百分率減少	0	4 (1.0)	5 (1.3)	0
好中球百分率増加	0	3 (0.8)	2 (0.5)	0
好中球百分率減少	0	3 (0.8)	1 (0.3)	0

例数 (%)

7.3 長期投与試験 (CTD5.3.5.2-1 : HP-3060-JP-05 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

16 歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者¹²⁾ (目標例数 200 例 [各群 100 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 4 mg 又は 8 mg 1 枚を胸部、上腕部、背部又は腹部¹¹⁾に 1 日 1 回貼付することとされ、投与期間は 12 週間以上、最長 52 週間と設定された。患者の選択基準は、観察期間にくしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉の各症状を有し、観察期の最後 3 日間の各鼻症状スコアの平均 (表 15 参照) の合計が 4.0 以上であることと設定された。

無作為化された 247 例 (4 mg 群 124 例、8 mg 群 123 例) 全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。12 週までの中止例は、4 mg 群 2.4% (3/124 例)、8 mg 群 5.7% (7/123 例) に認められ、中止理由は同意撤回 6 例 (4 mg 群 2 例、8 mg 群 4 例) 及び有害事象 4 例 (4 mg 群 1 例、8 mg 群 3 例) であった。

有効性について、各評価週時における平均 3 鼻症状合計スコアのベースラインからの変化量は表 18 のとおりであった。

¹²⁾ 2 年以上通年性アレルギー性鼻炎の症状を有し、①皮膚テスト (ダニ又はハウスダスト) 又は血清特異的 IgE 抗体検査 (ダニ又はハウスダスト) ②鼻誘発テスト (ハウスダスト) ③鼻汁好酸球数のうち 2 項目以上が陽性の患者。

表 18 平均 3 鼻症状合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

評価時期	4 mg 群	8 mg 群
ベースライン (投与開始 3 日前の平均値)	6.45 ± 1.81 (124)	6.35 ± 1.58 (123)
1 週後 (投与 1~6 日後の平均値)	-1.44 ± 1.39 (124)	-1.38 ± 1.63 (123)
2 週後 (投与 7~13 日後の平均値)	-1.56 ± 1.46 (123)	-1.41 ± 1.75 (122)
4 週後 (投与 21~27 日後の平均値)	-1.67 ± 1.48 (123)	-1.46 ± 1.98 (120)
8 週後 (投与 49~55 日後の平均値)	-1.89 ± 1.59 (122)	-1.62 ± 2.05 (119)
16 週後 (投与 105~111 日後の平均値)	-1.92 ± 1.87 (119)	-1.69 ± 1.91 (112)
32 週後 (投与 217~223 日後の平均値)	-2.16 ± 2.01 (111)	-1.71 ± 2.13 (106)
52 週後 (投与 357~363 日後の平均値)	-2.65 ± 1.89 (106)	-2.39 ± 1.98 (106)
最終評価時	-2.59 ± 1.93 (124)	-2.47 ± 1.99 (123)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

投与 12 週時までの有害事象は、4 mg 群 36.3% (45/124 例)、8 mg 群 38.2% (47/123 例) に認められ、主な有害事象は表 19 のとおりであった。死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、4 mg 群 1.6% (2/124 例、顔面麻痺、胃腸炎各 1 例)、8 mg 群 0.8% (1/123 例、胆嚢炎) に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、4 mg 群 2.4% (3/124 例、適用部位そう痒感/適用部位紅斑、適用部位そう痒感/色素沈着障害、顔面麻痺各 1 例)、8 mg 群 3.3% (4/123 例、適用部位そう痒感/適用部位紅斑 2 例、傾眠、胆嚢炎各 1 例) に認められた。

副作用は 4 mg 群 20.2% (25/124 例)、8 mg 群 21.1% (26/123 例) に認められた。

表 19 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象
(投与 12 週時まで、安全性解析対象集団)

事象名	4 mg 群 (124 例)	8 mg 群 (123 例)
鼻咽頭炎	18 (14.5)	23 (18.7)
適用部位紅斑	13 (10.5)	13 (10.6)
適用部位そう痒感	8 (6.5)	8 (6.5)
傾眠	8 (6.5)	13 (10.6)
適用部位丘疹	2 (1.6)	2 (1.6)
口渇	2 (1.6)	1 (0.8)
咽頭炎	2 (1.6)	0
ALT 増加	2 (1.6)	0
顔面麻痺	2 (1.6)	0
色素沈着障害	2 (1.6)	0
倦怠感	0	2 (1.6)

例数 (%)

投与 52 週までに、有害事象は 4 mg 群 60.5% (75/124 例)、8 mg 群 61.0% (75/123 例) に認められ、主な有害事象は表 20 のとおりであった。死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は 4 mg 群 1.6% (2/124 例、顔面麻痺、胃腸炎各 1 例)、8 mg 群 0.8% (1/123 例、胆嚢炎) に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、4 mg 群 4.8% (6/124 例、適用部位そう痒感/適用部位紅斑 2 例、適用部位そう痒感/色素沈着障害、色素沈着障害、顔面麻痺、予定外妊娠各 1 例)、8 mg 群 4.9% (6/123 例、適用部位そう痒感/適用部位紅斑 2 例、傾眠、胆嚢炎、予定外妊娠、喘息各 1 例) に認められた。

副作用は 4 mg 群 26.6% (33/124 例)、8 mg 群 23.6% (29/123 例) に認められた。

表 20 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象
(投与 52 週時まで、安全性解析対象集団)

事象名	4 mg 群 (124 例)	8 mg 群 (123 例)
鼻咽頭炎	32 (25.8)	39 (31.7)
適用部位紅斑	21 (16.9)	19 (15.4)
適用部位そう痒感	14 (11.3)	12 (9.8)
傾眠	8 (6.5)	13 (10.6)
色素沈着障害	5 (4.0)	0
白血球数増加	4 (3.2)	3 (2.4)
咽頭炎	4 (3.2)	0
リンパ球百分率減少	3 (2.4)	4 (3.3)
好中球百分率増加	3 (2.4)	2 (1.6)
ALT 増加	3 (2.4)	2 (1.6)
頭痛	3 (2.4)	0
腹部不快感	3 (2.4)	0
インフルエンザ	2 (1.6)	4 (3.3)
上気道の炎症	2 (1.6)	3 (2.4)
γ-GTP 増加	2 (1.6)	3 (2.4)
適用部位丘疹	2 (1.6)	2 (1.6)
咳嗽	2 (1.6)	2 (1.6)
口渇	2 (1.6)	1 (0.8)
AST 増加	2 (1.6)	1 (0.8)
背部痛	2 (1.6)	1 (0.8)
顔面麻痺	2 (1.6)	0
上部腹痛	2 (1.6)	0
胃腸炎	1 (0.8)	3 (2.4)
内リンパ水腫	1 (0.8)	2 (1.6)
予定外妊娠	1 (0.8)	2 (1.6)
齲歯	0	6 (4.9)
節足動物刺傷	0	3 (2.4)
胃食道逆流性疾患	0	2 (1.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (1.6)
喘息	0	2 (1.6)
湿疹	0	2 (1.6)
倦怠感	0	2 (1.6)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、第Ⅲ相試験の本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

健康成人を対象とした臨床薬理試験 (HP-3060-JP-01 及び HP-3060-JP-02 試験)、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第 I/II 相試験 (HP-3060-JP-03 試験、以下 03 試験) において、本剤の 1 日 1 回投与により、用量によらず 24 時間安定した血漿中本薬濃度が得られた (6.1.1 参照)。しかしながら、03 試験成績から、本剤 12 mg を 1 日 1 回 2 週間反復投与したときの AUC_{24h} は、ラットを用いた反復経口投与毒性試験における無影響量 (10 mg/kg/日) 投与時の AUC_{24h} と比較して 0.4~1.2 倍であり、本剤の臨床用量として 12 mg は適切ではないと考えた。したがって、第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量として、4 mg 及び 8 mg の 1 日 1 回投与と設定した。

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相試験 (HP-3060-JP-04 試験、以下、04 試験) では、主要評価項目である投与 2 週時の平均 3 鼻症状合計スコアのベースラインからの変化量について、プラセボに対する本剤 4 mg 及び 8 mg の優越性が検証され、レボセチリジン塩酸塩と比較して有効性が大きく異なる傾向は示唆されなかった (表 16 参照)。また、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした長期投

与試験（HP-3060-JP-05 試験、以下、05 試験）では、4 mg 群、8 mg 群ともに、有効性評価期間を通じて、ベースライン時と比較して鼻症状スコアの合計に改善傾向が認められている（表 18 参照）。

以上より、本剤 4 mg 及び 8 mg 投与によるアレルギー性鼻炎に対する有効性は期待できると考えた。

機構は、以下のよう考える。

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 04 試験でプラセボに対する本剤 4 mg 及び 8 mg の優越性が検証されていること、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 05 試験で有効性評価期間を通して症状の改善傾向が認められていること、また、季節性アレルギー性鼻炎と通年性アレルギー性鼻炎では原因抗原の違いはあるものの症状の発現機序及び病態に大きな違いはなく、抗ヒスタミン薬は季節性アレルギー性鼻炎と通年性アレルギー性鼻炎のいずれに対しても使用されていることから（鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版）、季節性及び通年性アレルギー性鼻炎に対する本剤 4 mg 及び 8 mg の 1 日 1 回投与の有効性は期待できると判断した。

7.R.2 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。

主要な臨床試験である 04 及び 05 試験における安全性の概要は表 21 のとおりであった。本剤群では、プラセボ群及びレボセチリジン群と比較して、傾眠の発現率が高い傾向が認められたが、抗ヒスタミン薬に特徴的な事象である倦怠感や口渇等の発現率はいずれの本剤群においても 2%未満であった（7.2、7.3 の項参照）。

表 21 安全性の概要（04 及び 05 試験）

試験名	04 試験				05 試験	
	4 mg 群 (384 例)	8 mg 群 (381 例)	プラセボ群 (384 例)	レボセチリジン群 (126 例)	4 mg 群 (124 例)	8 mg 群 (123 例)
有害事象	53 (13.8)	69 (18.1)	59 (15.4)	17 (13.5)	75 (60.5)	75 (61.0)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)
中止に至った有害事象	0	0	2 (0.5)	0	6 (4.8)	6 (4.9)
副作用	43 (11.2)	54 (14.2)	42 (10.9)	15 (11.9)	33 (26.6)	29 (23.6)
投与期間 (日)	14.0 [2, 16]	14.0 [1, 16]	14.0 [2, 16]	14.0 [4, 16]	364.0 [2, 371]	363.0 [1, 370]

例数 (%）、投与期間は中央値 [最小値, 最大値]

機構は、本剤の薬理作用、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえ、以下に示す事象について検討を行った。

7.R.2.1 精神・神経系事象について

申請者は、傾眠を含む精神・神経系事象の発現状況について、以下のように説明している。

04 及び 05 試験において、精神障害 (SOC) に分類される事象は認められず、神経系障害 (SOC) に分類される事象の発現率は表 22 及び 23 のとおりであった。

傾眠の発現率は、プラセボ群及びレボセチリジン群と比較して本剤群で高い傾向が認められ、曝露期間で調整された傾眠の発現率（発現件数/1,000 人・日）は、04 試験（4 mg 群：2.50、8 mg 群：3.52）及び 05 試験（4 mg 群：0.20、8 mg 群：0.36）と¹³⁾、8 mg 群の発現率は 4 mg 群より高い傾向が認められた。なお、

¹³⁾ 04 試験：4 mg 群 5,208 人・日、8 mg 群 5,111 人・日、05 試験：4 mg 群 39,030 人・日、8 mg 群 36,616 人・日。

04 及び 05 試験の本剤群で認められた傾眠（計 52 例）の多くは軽度であり、中等度の事象は 3 例（4 mg 1 例、8 mg 2 例）に認められた。

神経系障害（SOC）のうち、重篤な事象は 05 試験で 4 mg 群 1 例（顔面神経麻痺）に認められ、投与中止に至ったが、治験薬との因果関係は否定された。この他、投与中止に至った事象として 05 試験の 8 mg 群 1 例に傾眠（中等度）が認められたが、発現日の翌日に消失している。

以上より、臨床試験において、プラセボ群と比較して本剤群では傾眠の発現が高率に認められていることから、本薬経口剤と同様、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注意喚起する必要があると考える。

表 22 神経系障害（SOC）に分類される有害事象の発現状況（04 試験）

事象名	4 mg 群 (384 例)	8 mg 群 (381 例)	プラセボ群 (384 例)	レボセチリジン群 (126 例)
傾眠	13 (3.4)	18 (4.7)	2 (0.5)	2 (1.6)
頭痛	0	1 (0.3)	0	1 (0.8)
体位性めまい	0	1 (0.3)	0	0
例数 (%)				

表 23 神経系障害（SOC）に分類される有害事象の発現状況（05 試験）

事象名	4 mg 群 (124 例)	8 mg 群 (123 例)
傾眠	8 (6.5)	13 (10.6)
頭痛	3 (2.4)	0
顔面麻痺	2 (1.6)	0
頸腕症候群	0	1 (0.8)
浮動性めまい	0	1 (0.8)
例数 (%)		

機構は、以下のように考える。

04 試験では、プラセボ群やレボセチリジン群と比較して、本剤群の傾眠の発現率は高い傾向が認められている。また、発現頻度は低いものの、中等度の傾眠の発現も認められている。さらに、本剤投与時の曝露量は本薬経口剤投与時の曝露量を上回ることが示唆されていること（6.1.1 参照）も踏まえ、本薬経口剤における注意喚起も参考に、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ことや、傾眠の発現により日常生活に支障がみられることがある等の注意喚起を行うことが適切である。また、傾眠の発現状況については、製造販売後の調査等において引き続き情報収集し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要があると考える。

7.R.2.2 投与部位反応について

申請者は、本剤貼付に伴う投与部位反応の発現状況について、以下のように説明している。

04 及び 05 試験において、投与部位に認められた有害事象¹⁴⁾は表 24 及び 25 のとおりであった。主な事象は、適用部位紅斑、適用部位そう痒感等であり、貼付剤において一般的に認められる事象であった。本剤 4 mg 群、8 mg 群及びプラセボ群の間で投与部位反応の発現率に明確な差は認められなかったことから、認められた投与部位反応は本剤に含まれる基剤に起因した可能性があると考えられる。

¹⁴⁾ 治験担当医師により、有害事象の発現部位が治験薬投与部位と判定された事象を集計。04 及び 05 試験においては有害事象に関する症例報告書に「発現部位」を設定しており、有害事象の発現部位の項目が「治験薬投与部位」であった事象を集計。

04 及び 05 試験の本剤群で認められた投与部位反応の多くは軽度であり、中等度の事象は 05 試験の 4 mg 群 2 例（色素沈着障害及び適用部位紅斑/適用部位そう痒感）、8 mg 群 2 例（適用部位紅斑/適用部位そう痒感、全身性皮疹）に認められた。また、表 26 に示すとおり、多くの事象は 1 週間以内に消失し、1 カ月以上遷延した事象も 04 試験で 4 mg 群 2 例（適用部位紅斑及び適用部位丘疹）、8 mg 群 1 例（適用部位紅斑）、05 試験で 4 mg 群 6 例（色素沈着障害 5 例、適用部位そう痒感 3 例、適用部位紅斑 1 例）に認められたが、いずれの事象も最終的には軽快又は消失した。

05 試験における投与部位反応の累積発現率は図 2 のとおりであり、長期投与に伴い発現が増加する傾向は認められなかった。

以上より、本剤の臨床使用において投与部位反応の発現が大きな問題となる可能性は低いと考えるが、本剤貼付による皮膚刺激を避けるために貼付箇所を毎回変更することや、外用剤にかぶれやすい患者や皮膚疾患を有する患者に本剤を適用する際には十分注意するよう注意喚起する。

表 24 投与部位の有害事象発現率（04 試験、安全性解析対象集団）

事象名	4 mg 群 (384 例)	8 mg 群 (381 例)	プラセボ群 (384 例)	レボセチリジン群 (126 例)
適用部位紅斑	15 (3.9)	19 (5.0)	19 (4.9)	4 (3.2)
適用部位そう痒感	9 (2.3)	10 (2.6)	15 (3.9)	3 (2.4)
適用部位丘疹	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
適用部位発疹	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
色素沈着障害	1 (0.3)	0	0	0
適用部位知覚低下	0	1 (0.3)	0	0
適用部位湿疹	0	0	1 (0.3)	0

例数 (%)

表 25 投与部位の有害事象発現率（05 試験、安全性解析対象集団）

事象名	4 mg 群 (124 例)	8 mg 群 (123 例)
適用部位紅斑	21 (16.9)	19 (15.4)
適用部位そう痒感	14 (11.3)	12 (9.8)
色素沈着障害	5 (4.0)	0
適用部位丘疹	2 (1.6)	2 (1.6)
全身性皮疹	0	1 (0.8)
適用部位発疹	0	1 (0.8)
湿疹	0	1 (0.8)

例数 (%)

表 26 投与部位反応の持続期間

	1カ所あたりの持続期間			
	1週間以内	1週間超2週間以内	2週間超1カ月以内	1カ月超
04 試験				
4 mg 群	適用部位紅斑 (11) 適用部位そう痒感 (7) 適用部位丘疹 (1) 適用部位発疹 (1)	適用部位紅斑 (1) 色素沈着障害 (1)	適用部位紅斑 (2) 適用部位そう痒感 (2)	適用部位紅斑 (1) 適用部位丘疹 (1)
8 mg 群	適用部位紅斑 (11) 適用部位そう痒感 (5) 適用部位丘疹 (1) 適用部位知覚低下 (1)	適用部位紅斑 (4) 適用部位そう痒感 (4) 適用部位丘疹 (1)	適用部位紅斑 (3) 適用部位そう痒感 (1)	適用部位紅斑 (1)
プラセボ群	適用部位紅斑 (15) 適用部位そう痒感 (12) 適用部位発疹 (1) 適用部位湿疹 (1)	適用部位紅斑 (2) 適用部位そう痒感 (1)	適用部位紅斑 (1) 適用部位そう痒感 (2) 適用部位発疹 (1)	適用部位紅斑 (1)
05 試験				
4 mg 群	適用部位紅斑 (17) 適用部位そう痒感 (10) 適用部位丘疹 (2)	適用部位紅斑 (2)	適用部位紅斑 (1) 適用部位そう痒感 (1)	適用部位紅斑 (1) 適用部位そう痒感 (3) 色素沈着障害 (5)
8 mg 群	適用部位紅斑 (16) 適用部位そう痒感 (11) 適用部位丘疹 (2) 湿疹 (1) 全身性皮疹 (1)	適用部位紅斑 (2)	適用部位紅斑 (1) 適用部位そう痒感 (1) 適用部位発疹 (1)	0

事象 (例数)

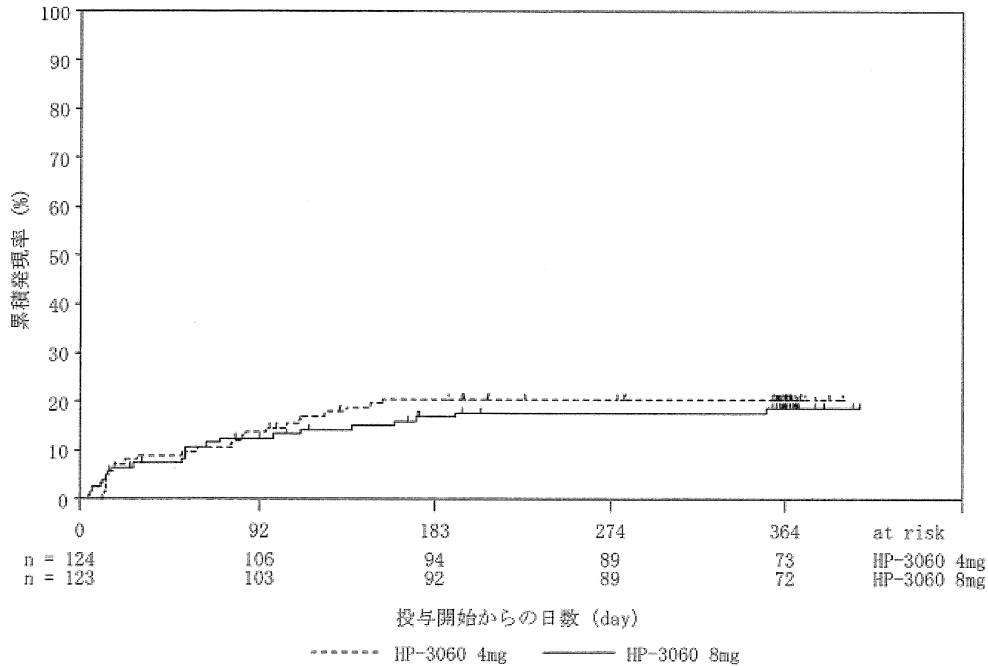


図 2 投与部位反応の累積発現率曲線 (05 試験、安全性解析対象集団)

機構は、以下のように考える。

臨床試験で認められた投与部位反応の重症度は多くが軽度であり、中等度の事象を発現した症例では全例が休薬後に回復していることを踏まえると、本剤投与による投与部位反応は臨床上許容できると判断する。また、申請者の説明のとおり、皮膚刺激を避けるための貼付方法や、皮膚症状の発現しやすい患

者への適用に際しての留意点等について注意喚起することは適当と考えるが、注意喚起の内容については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.3 高齢者における安全性について

申請者は、高齢者における安全性について、以下のように説明している。

05 試験に参加した 65 歳以上の患者における有害事象の発現率は、4 mg 群 66.7% (2/3 例、傾眠、動悸各 1 例) 及び 8 mg 群 40.0% (2/5 例、適用部位紅斑/変形性関節症、発疹/適用部位発疹各 1 例) であった。少数例での検討であることから高齢者における安全性について結論付けることは困難であるが、本薬経口剤の高齢者での使用について、国内外の公表文献において、特段の安全性上の問題は指摘されていない。また、本薬経口剤の湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症を有する 65 歳以上の患者を対象とした特定使用成績調査において、2%以上に認められた副作用は眠気 5.6% (11/196 例) のみであり、承認時までに認められた眠気 14.0% (219/1,569 例) の発現率を上回るものではなかった (薬理と臨床 2000; 28: 81-9、西日皮膚 2000; 62: 255-60 等)。

以上より、高齢者において本剤投与時の安全性に特段の問題はないと考えるが、高齢者は一般に生理機能が低下していることから、慎重に使用する旨の注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

現時点では、高齢者において本剤投与時の安全性リスクが高まる可能性は示唆されていないものの、高齢者では生理機能が低下していることにより副作用の発現率が高くなる可能性も考えられることから、高齢患者には慎重に投与する必要がある。また、本剤の高齢患者での検討例数は極めて限られていることから、高齢者の安全性について、製造販売後の調査等において引き続き情報収集し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要がある。

7.R.3 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

臨床試験において、アレルギー性鼻炎に対する本剤の有効性は示されており、本剤群とレボセチリジン群の間で有効性が大きく異なる傾向は認められなかった (7.R.1 参照)。また、安全性についても臨床上懸念となる事象は認められなかった (7.R.2 参照)。そのため、本剤は従来の抗ヒスタミン薬と同様の臨床的位置付けの新たな治療の選択肢となることが期待される。

機構は、本剤はアレルギー性鼻炎に対する治療薬の選択肢の一つと考える。

7.R.4 効能・効果について

機構は、提出された資料、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果について、申請のとおり「アレルギー性鼻炎」と設定することは可能と判断した。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

有効性について、04 試験において、プラセボに対する本剤 4 mg 及び 8 mg の優越性が検証されている (7.2 参照)。また、04 試験の平均 3 鼻症状合計スコアのベースラインからの変化量は 4 mg 群より 8 mg 群で大きい傾向にあり (7.2 参照)、探索的な解析ではあるものの、最終評価時に軽症と考えられる鼻症状合計スコア 3 点未満を達成した患者割合は 4 mg 群 9.1% (35/384 例)、8 mg 群 15.8% (60/380 例) であったことから、本剤 8 mg の有効性は 4 mg より高い可能性が示唆された。さらに、05 試験において、投与 52 週後まで、本剤 4 mg 及び 8 mg の有効性は維持されていた (7.3 参照)。

安全性について、本剤 4 mg 群及び 8 mg 群のいずれも大きな懸念は示されていないが、本剤 8 mg 群では本剤 4 mg 群と比較して傾眠の発現率について高い傾向が認められている (7.R.2 参照)。

したがって、本剤投与時の傾眠の発現リスクを低減するため、本剤 4 mg の 1 日 1 回投与を通常用量とし、患者の症状に応じて、1 回 8 mg の投与も可能となるよう設定することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。

04 試験において、プラセボに対する本剤 4 mg 及び 8 mg の優越性が検証され、8 mg 群の有効性は 4 mg 群と比較して高い傾向が認められている (7.2 参照)。一方、04 試験及び 05 試験のいずれにおいても、本剤 8 mg 群では 4 mg 群と比べて傾眠の発現率が高い傾向が認められ、その発現率は既承認の類薬と比較しても高い傾向が認められたこと等を勘案すると (7.R.2 参照)、本剤投与時の傾眠の発現リスクを低減するため、本剤の曝露量は必要最小限の用量から使用を開始することが適切である。したがって、申請者の説明のとおり、本剤 4 mg 1 日 1 回を通常用量とし、患者の症状に応じて 1 回 8 mg を使用可能な設定とすることが適切である。

以上より、用法・用量を下記のとおり整備することが適切と判断するが、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したい。

<用法・用量>

通常、成人にはエメダスチンフマル酸塩として 1 回 4 mg を胸部、上腕部、背部又は腹部のいずれかに貼付し、24 時間毎に貼り替える。なお、症状に応じて 1 回 8 mg に増量できる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の使用実態下において、本剤の使用実態下における安全性及び有効性を確認することを目的とした製造販売後の調査を実施すること等を予定している。

機構は、「6.R.1 肝機能障害又は腎機能障害を有する患者に対する注意喚起について」及び「7.R.2 安全性について」の項における検討のとおり、本剤の臨床試験での検討例数が限られている肝機能障害患者、腎機能障害患者及び高齢者の安全性等について、製造販売後の調査において更に検討する必要があると考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・ 監査証明書の未作成（一部の実施医療機関に対する監査）

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のアレルギー性鼻炎患者に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断した。本品目は、アレルギー性鼻炎の治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。臨床試験成績等より、本剤の安全性に特段の問題は認められていないが、製造販売後の調査等において、使用実態下での本剤の安全性について更に検討する必要がある。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 10 月 17 日

申請品目

[販 売 名] アレサガテープ 4 mg、同テープ 8 mg
[一 般 名] エメダスチンフマル酸塩
[申 請 者] 久光製薬株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 12 月 16 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、効能・効果、用法・用量について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.4 効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」）に関する機構の判断を支持するという専門委員の意見に加え、以下の意見も出された。

- ・本剤は、本薬を有効成分とする経口剤と比較し、投与 1 回あたり長時間曝露されることから、安全性の配慮に関して、臨床現場への適切な情報提供が必要と考える。

機構は、以上の点について申請者に対応を求め、申請者は適切に臨床現場に情報提供することを説明し、機構はこれを了承した。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、高齢者等における安全性、特に傾眠の発現傾向について、製造販売後の調査で検討すべきと考える。

機構は、上記の検討を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 27 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 28 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。

機構は、以上の点について製造販売後の調査で検討するよう申請者に求め、申請者は、表 29 のとおり、アレルギー性鼻炎患者を対象に、観察期間 4 週間、安全性解析対象症例として 282 例（うち高齢者 141

例) を目標例数とする特定使用成績調査を実施し、臨床試験での検討例数が限られる高齢者における安全性等について検討する旨を説明した。

表 27 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 傾眠	なし	なし
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下におけるアレルギー性鼻炎に対する有効性		

表 28 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 特定使用成績調査	なし

表 29 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における、高齢者及び非高齢者の傾眠の発現状況を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	アレルギー性鼻炎患者
観察期間	4 週間
予定症例数	安全性解析対象症例として 282 例（うち高齢者 141 例）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重点調査項目：傾眠 ・ 患者背景（年齢、合併症、前治療等） ・ 本剤の貼付状況 ・ 併用薬剤/併用療法 ・ 有害事象

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新投与経路医薬品であることから、再審査期間は 6 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

アレルギー性鼻炎

[用法・用量]

通常、成人にはエメダスチンフマル酸塩として 1 回 4 mg を胸部、上腕部、背部又は腹部のいずれかに貼付し、24 時間毎に貼り替える。なお、症状に応じて 1 回 8 mg にまで増量できる。

(申請時より取消線削除、下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

〔略語等一覧〕

略語	英語	日本語
ALT	L-alanine: 2-oxoglutarate aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	L-aspartate: 2-oxoglutarate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration - time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	—	見かけの全身クリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
hERG	Human Ether-a-go-go Related Gene	—
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
LOCF	Last observation carried forward	最後に観測された値で欠測値を代用
MATE	Multidrug and toxic compound extrusion protein	多剤・毒性化合物排出タンパク質
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
QTc	Corrected QT	補正 QT
SOC	System organ class	器官別大分類
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン 2 リン酸グルクロン酸転移酵素
V _d	Volume of distribution	分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	アレサガテープ
本薬	—	エメダスチンフマル酸塩