# アレサガテープ 4mg
# アレサガテープ 8mg
# に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、久光製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

久光製薬株式会社

# アレサガテープ 4mg
# アレサガテープ 8mg

1.5

## 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

久光製薬株式会社

目　次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 5
1.5.1　起原又は発見の経緯 5
1.5.2　開発の経緯 5
1.5.2.1　製剤設計 8
1.5.2.2　品質に関する試験 8
1.5.2.3　非臨床試験の経緯 8
1.5.2.4　臨床試験の経緯 10
1.5.3　特長及び有用性 14
1.5.3.1　製剤的特長 14
1.5.3.2　臨床試験結果より期待される臨床的有用性 14
1.5.4　参考文献 15

略号一覧

| 略号 | 省略していない表現又は定義 |
|---|---|
| HP-3060 | エメダスチンフマル酸塩を 1cm$^2$ あたり 0.5mg 含有（0.5mg/cm$^2$）するテープ剤（総称）<br>申請製剤：<br>1 枚（8cm$^2$）中にエメダスチンフマル酸塩を 4mg 含有<br>1 枚（16cm$^2$）中にエメダスチンフマル酸塩を 8mg 含有 |
| [$^{14}$C]HP-3060 | $^{14}$C 標識体エメダスチンフマル塩酸塩を 1cm$^2$ あたり 0.5mg 含有（0.5mg/cm$^2$）するテープ剤 |

| 略号 | 省略していない表現又は定義 |
|---|---|
| $AUC_{0-24}$ | 0～24 時間までの血中濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{0-t}$ | 0～t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積 |
| $AUC_{0-\infty}$ | 0～∞までの血中濃度-時間曲線下面積 |
| CHO 細胞 | chinese hamster ovary 細胞：チャイニーズハムスター卵巣細胞 |
| $C_{max}$ | 単回又は反復投与時における最高血中濃度 |
| CYP | cytochrome P450：チトクローム P450 |
| FAS | full analysis set：最大の解析対象集団 |
| HepG2 細胞 | human hepatocellular carcinoma cells：ヒト肝癌由来細胞株 |
| hERG | human ether-a-go-go related gene：ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子 |
| $IC_{50}$ | 50% inhibitory concentration：50%阻害濃度 |
| JRQLQ | Japan Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire：日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票 |
| LOCF | last observation carried forward：最後に観測された値で欠測値を代用 |
| QOL | quality of life：生活の質 |
| $t_{1/2}$ | log 濃度-時間曲線における終末相の傾き（$\lambda_z$）から算出した消失半減期 |
| TK | toxicokinetics：トキシコキネティクス |
| $t_{max}$ | 最高血中濃度到達時間 |

用語の定義一覧

| 用語 | 定義 |
|---|---|
| 01 試験 | 健康成人を対象とした単回投与試験<br>（治験実施計画書番号：HP-3060-JP-01） |
| 02 試験 | 健康成人を対象とした薬物動態試験－投与部位の検討－<br>（治験実施計画書番号：HP-3060-JP-02） |
| 03 試験 | 季節性アレルギー性鼻炎を有する成人男女を対象とした反復投与試験<br>（治験実施計画書番号：HP-3060-JP-03） |
| 04 試験 | 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ランダム化二重盲検並行群間比較試験<br>（治験実施計画書番号：HP-3060-JP-04） |
| 05 試験 | 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<br>（治験実施計画書番号：HP-3060-JP-05） |

## 1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1　起原又は発見の経緯

エメダスチンフマル酸塩は、benzimidazole 誘導体の中からスクリーニングされた化合物で、アレルギー反応による肥満細胞からのケミカルメディエーター遊離抑制作用と、抗ヒスタミン作用を併せ持つ塩基性の抗アレルギー剤である[1)]。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）において抗アレルギー剤を目的としたスクリーニングにより見出された。臨床試験の結果、「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹」に対して有効性が認められ、本邦において経口剤として 1993 年に製造承認を得ており、その後 1996 年に「湿疹・皮膚炎、皮膚瘙痒症、痒疹」の効能・効果を取得している。また、1997 年以降、欧米において点眼剤が製造、販売されている[2,3)]。

アレルギー性鼻炎に対する薬物治療として、抗ヒスタミン作用を有する薬剤が広く使用されている。中でもエメダスチンフマル酸塩を含む第 2 世代抗ヒスタミン薬は、通年性アレルギー性鼻炎の治療において、軽症例に対しては病型を問わず、中等症例に対してはくしゃみ・鼻漏型で第一選択薬として挙げられており、重症例に対してもくしゃみ、鼻漏の症状が特に強い場合には、鼻噴霧用ステロイド薬と第 2 世代抗ヒスタミン薬を併用することとされている。また、季節性アレルギー性鼻炎（花粉症）の治療においても、重症度や病型に応じて広く第 2 世代抗ヒスタミン薬の使用が推奨されている[4)]。

理想的な抗ヒスタミン薬の条件として、(1) 速効性があり、効果が持続する、(2) 副作用（眠気、作業効率の低下など）が少ない、(3) 長期投与ができる（安全性）、投与回数が 1 日 1～2 回でアドヒアランスが良い、等のポイントが挙げられている[4)]。一方、季節性アレルギー性鼻炎（花粉症）患者を対象とした満足度調査では、第 2 世代抗ヒスタミン薬治療に対して 65%の患者が「何らかの不満があった」と回答し、うち 66%が「効果に不満」、次いで 14%が「眠気に不満」と回答している[5)]。これらのことより、第 2 世代抗ヒスタミン薬に対してもさらなる効果や副作用低減が期待されている。

本剤は経皮吸収型製剤であることから、血漿中薬物濃度を維持することが可能であり 1 日 1 回服薬で 24 時間安定した効果が期待できる。また、嚥下能力が低下した患者や誤嚥リスクのある患者へも安全に投与可能であること、患者の服薬状況が家族及び介護者にも目視で確認できること（貼付忘れや過剰投与の防止）及び服薬回数が 1 日 1 回であることによる服薬アドヒアランス向上などが期待できる。

以上のような従来の抗ヒスタミン薬にない利点を有する HP-3060 を用いて非臨床試験を行い、その後本剤の臨床的有用性を検討すべく臨床開発に着手した。なお、[redacted]

### 1.5.2　開発の経緯

本剤の開発の経緯を図 1.5-1 に示した。




図 1.5-1　開発の経緯図（続く）




図 1.5-1　開発の経緯図（続き）

### 1.5.2.1　製剤設計

HP-3060 の製剤設計は、当社が保有する経皮吸収製剤化技術を用いることにより、単位面積あたりの皮膚透過性が高く、さらに入浴等の生活習慣及び 1 日の生活サイクルも考慮し 1 日 1 回の用法に適する経皮吸収型製剤の確立を目的とした。

### 1.5.2.2　品質に関する試験

本剤の安定性については、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日、医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日、薬審第 422 号）に基づき、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、湿度、光照射）を実施した。加速試験及び長期保存試験の途中結果に基づき、有効期間を「36 ヵ月」と設定した。なお、現在も長期保存試験を継続中である。

### 1.5.2.3　非臨床試験の経緯

本剤及び既承認の経口剤において、いずれの有効成分もエメダスチンフマル酸塩であり、生体内ではエメダスチンとして作用している。そのため、一部の非臨床試験に関しては、エメダスチンフマル酸塩の公表文献等に基づき評価した。

#### 1.5.2.3.1　薬理試験

エメダスチンフマル酸塩のヒスタミン受容体に対する作用を公表文献に基づき評価した。エメダスチンフマル酸塩は、モルモット又はラットの前脳を用いた受容体結合試験においてヒスタミン $H_1$ 受容体に対して高い親和性を示し、ヒスタミン $H_2$ 及び $H_3$ 受容体にはほとんど親和性を示さなかった。また、モルモットの摘出回腸において濃度依存的にヒスタミン誘発収縮を抑制し、その抑制作用はアセチルコリン、ブラジキニン及びセロトニン誘発収縮に対する抑制作用よりも強かった。HP-3060 を経皮投与したときの抗ヒスタミン作用を、ラットヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルを用いて検討した。HP-3060 はヒスタミン皮内投与による血管透過性の亢進を用量に依存して抑制し、投与 24 時間後も効果を示した。

エメダスチンフマル酸塩又は HP-3060 を用いて安全性薬理試験を実施した。エメダスチンフマル酸塩は hERG 導入 CHO 細胞においてカリウム電流（hERG 電流）を濃度依存的に抑制し、$IC_{50}$ は 0.24μmol/L であった。一方、イヌの心血管系及び呼吸系に対して、HP-3060 の経皮投与は 144mg/body（15.93mg/kg）まで血圧、心拍数、心電図、呼吸機能に影響を及ぼさなかった。

#### 1.5.2.3.2　薬物動態試験

本剤の非臨床薬物動態試験として、主に経皮投与後の吸収、分布及び排泄について検討し、代謝は肝細胞やヒト皮膚ミクロソーム等を用いた *in vitro* 試験にて検討した。

ラット及びイヌに HP-3060 を経皮投与したときのエメダスチンの吸収プロファイルは、経口投与に比べ血漿中濃度の立ち上がりは緩徐であり、投与中は血漿中濃度が持続した。

ラット及びイヌに HP-3060 を反復経皮投与したとき、血漿中エメダスチン濃度の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、いずれも用量に比例した増加を示し、明らかな性差は認められなかった。

ラットに[$^{14}$C]HP-3060 を単回経皮投与したときの放射能は標的組織である鼻粘膜を含め全身に広く分布し、肝臓や腎臓及び投与部位皮膚において高い放射能濃度を示した。製剤剥離後の各組織の放射能濃度は血漿と同様な消失を示したが、投与部位皮膚の放射能濃度の消失は緩徐であった。また、同一箇所への反復経皮投与において、各組織における放射能濃度は投与 7 日目までにおおよそ定常状態になると推察された。

エメダスチンの代謝に関わる CYP 分子種を公表文献に基づき評価した。ヒト CYP 分子種を発現させた HepG2 細胞を用いた *in vitro* 試験の結果、反応液中のエメダスチンは CYP1A2、2E1 及び 3A4 において減少し、エメダスチンの代謝はこれら複数の CYP 分子種が関与すると考えられた。

ヒト皮膚ミクロソームを用いた *in vitro* 試験でエメダスチンの代謝は認められず、皮膚に残留した放射能の大部分は未変化体として存在すると考えられた。

ラットに[$^{14}$C]HP-3060 を単回経皮投与したときの放射能の排泄経路は尿糞中排泄であり、糞中への排泄は胆汁を介したものと考えられた。

*In vitro* 試験結果より、エメダスチンの代謝酵素及びトランスポーターに対する阻害作用は小さく、薬物間相互作用の可能性は低いと考えられた。

#### 1.5.2.3.3　毒性試験

本剤の非臨床安全性評価を目的として、HP-3060 を用いてラット及びイヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験、ウサギ皮膚一次刺激性試験、ミニブタ 13 及び 39 週間皮膚累積刺激性試験、モルモット皮膚感作性試験及びモルモット皮膚光感作性試験を実施し、エメダスチンフマル酸塩を用いてマウス中期皮膚発がん性試験、ウサギ生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）及びモルモット皮膚光毒性試験を実施した。単回投与毒性試験については、エメダスチンフマル酸塩の経口、静脈内及び皮下投与による毒性評価が公表文献により報告されているため、試験は実施しなかった。また、医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月）及び医薬品[redacted]（20[redacted]年[redacted]月）を行い、以下に示す助言を得た。

医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月）：

[redacted]と考える。ただし、[redacted]必要がある。また、[redacted]と考える。

[redacted]必要となる。[redacted]と考える。

医薬品[redacted]（20[redacted]年[redacted]月）：

[redacted]適切である。なお、[redacted]

[redacted]と考える。

これらの助言を踏まえ、4 週間を超える反復投与毒性試験、長期がん原性試験及びラット生殖発生毒性試験は実施せず、エメダスチンフマル酸塩の毒性試験の公表文献等をもとに再評価した。なお、これらの公表文献等の毒性試験については TK が実施されていなかったため、各動物種を用いた単回又は反復投与 TK 試験を実施し、得られた成績と臨床用量における曝露量を踏まえたうえで、それらの試験成績を再評価した。

反復投与毒性試験では、ラット及びイヌを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験において、貼付可能な最大面積を投与した場合においても HP-3060 投与に起因する全身毒性は認められなかった。同投与量における最終投与日の血漿中エメダスチン曝露量は、HP-3060 を用いた臨床試験（03 試験）での 8mg 反復投与時の投与 14 回目の血漿中エメダスチン曝露量に対して、$C_{max}$ で 8.4～12 倍、$AUC_{0\text{-}24}$ で 7.1～10 倍であった。

がん原性試験では、マウスを用いた中期皮膚発がん性試験において、皮膚腫瘤の増加は認められず、皮膚発がんプロモーション作用は検出されなかった。

生殖発生毒性試験では、ウサギを用いた生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）において、胚・胎児発生に影響はみられなかった。

局所刺激性試験では、ウサギ皮膚一次刺激性試験において、皮膚刺激性は認められなかった。ラット及びイヌを用いた 4 週間反復経皮投与毒性試験における投与部位の観察並びにミニブタを用いた 13 及び 39 週間皮膚累積刺激性試験において、軽微な皮膚刺激性は認められたものの、病理組織学的検査では重篤な所見は認められなかった。モルモット皮膚感作性試験において、皮膚感作性は認められなかった。

その他、皮膚光毒性及び皮膚光感作性は認められなかった。

### 1.5.2.4　臨床試験の経緯

#### 1.5.2.4.1　第Ⅰ相試験

##### 1.5.2.4.1.1　健康成人を対象とした単回投与試験（01 試験）

健康成人男性 12 例を対象に HP-3060 の各用量(エメダスチンフマル酸塩としてそれぞれ 1.5、3、6、12 及び 24mg 含有）を胸部に 24 時間単回投与した際の薬物動態について、エメダスチンフマル酸塩カプセル（エメダスチンフマル酸塩として 2mg 含有）を対照に検討した。また、HP-3060 の安全性について検討した。

その結果、HP-3060 の用量間（1.5～24mg）において、$C_{max}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$に関して線形性が確認された。HP-3060 投与時の $t_{max}$（最頻値）は 16 又は 26hr、$t_{1/2}$（平均値）は 11.7～13.8hr であり、いずれもエメダスチンフマル酸塩カプセル［$t_{max}$（最頻値）: 4hr、$t_{1/2}$（平均値）: 7.62hr］経口投与と比較して HP-3060 の吸収及び消失は緩やかであると考えられた。

また、HP-3060 1.5～24mg を 24 時間単回投与した際の安全性に大きな問題はみられなかった。

##### 1.5.2.4.1.2　健康成人を対象とした薬物動態試験－投与部位の検討－（02 試験）

健康成人男性 20 例を対象に HP-3060 8mg を 5 群 5 期クロスオーバー法により、同一被験者の胸部、上腕部、背部、腰部及び腹部にそれぞれ 24 時間単回投与した際の薬物動態及び安全性につい

て比較検討した。

HP-3060 8mg を腰部へ投与したときの $C_{max}$、$AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-\infty}$は、胸部、上腕部、背部及び腹部へ投与したときよりも低かった。HP-3060 8mg を各投与部位へ投与したときの $t_{max}$（最頻値）は 16 又は 28hr、$t_{1/2}$（平均値）は 12.0～15.8hr であった。HP-3060 のエメダスチンフマル酸塩の推定薬物吸収率は、いずれの投与部位においても大きな違いはないと考えられた。また、HP-3060 8mg を胸部、上腕部、背部、腰部又は腹部に 24 時間単回投与した際の安全性に大きな問題はみられなかった。

これらのことから、第Ⅲ相試験における投与部位は、胸部、上腕部、背部又は腹部とした。

### 1.5.2.4.2　第Ⅰ / Ⅱ相試験

#### 1.5.2.4.2.1　季節性アレルギー性鼻炎を有する成人男女を対象とした反復投与試験（03 試験）

季節性アレルギー性鼻炎患者 96 例（24 例 × 4 群）を対象に HP-3060 の各用量（エメダスチンフマル酸塩としてそれぞれ 4、8 及び 12mg 含有）を胸部に 1 日 1 回 14 日間（2 週間）反復投与した際の薬物動態及び安全性を検討した。また、プラセボを対照に各用量の有効性を確認した。

HP-3060 反復投与時の血漿中エメダスチンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ は、4～12mg 間で投与量にほぼ比例して増加することが確認された。

有効性の主要評価項目である鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの変化量を共分散分析により検討した結果、治療期開始後 2 週（LOCF）において、HP-3060 8mg 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意なスコアの低下が認められた。HP-3060 4mg 群及び 12mg 群では治療期開始後 2 週（LOCF）においてプラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。治療期開始後 1 週の鼻症状の合計スコアの変化量では、いずれの HP-3060 投与群においてもプラセボ群と比較して統計学的に有意なスコアの低下が認められた。これらの結果より、HP-3060 のアレルギー性鼻炎に対する有効性が確認された。

安全性について、1 日 1 回 14 日間（2 週間）反復投与において、投与量の増加に伴って治験薬投与部位の有害事象発現率が上昇する傾向がみられたが、各投与群とも安全性に大きな問題はみられなかった。主な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上の患者に発現）は、適用部位紅斑、適用部位丘疹、適用部位そう痒感、下痢、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。下痢は HP-3060 8mg 群のみでみられたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加はプラセボ群のみでみられた。なお、抗ヒスタミン薬に特徴的な有害事象（倦怠感、口渇、傾眠）は、いずれの投与群においてもみられなかった。

### 1.5.2.4.3　治験相談

20[redacted]年[redacted]月に医薬品[redacted]相談を行い、以下の助言を得た。

[redacted]

[redacted]可能である。

[redacted]

[redacted]と考える。
[redacted]
[redacted]必要がある。なお、[redacted]
[redacted]可能である。
[redacted]
[redacted]と考える。
[redacted]
[redacted]
[redacted]と考える。
[redacted]
[redacted]すべきである。
[redacted]
[redacted]
[redacted]必要ではない。

以上の助言を踏まえ、第Ⅲ相比較試験（04 試験）及び第Ⅲ相長期投与試験（05 試験）を計画し、実施した。

#### 1.5.2.4.4　第Ⅲ相試験

##### 1.5.2.4.4.1　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ランダム化二重盲検並行群間比較試験（04 試験）

季節性アレルギー性鼻炎患者 1276 例を対象とした 04 試験では、HP-3060 4、8mg 又はプラセボを 2 週間投与した際の鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの変化量を指標とし、HP-3060 の有効性を検証した。また、治験期間中に発現した有害事象の内容及び頻度より、安全性を検討した。加えて、HP-3060 の有効性及び安全性について、レボセチリジン塩酸塩 5mg 錠を対照に比較検討した。なお、レボセチリジン塩酸塩群は検証仮説を設定せず参照薬の位置付けとした。

FAS 採用例は 1273 例（プラセボ群 383 例、HP-3060 4mg 群 384 例、8mg 群 380 例、レボセチリジン塩酸塩群 126 例）であった。有効性の主要評価項目である鼻症状の合計スコア変化量は、FAS での治療期開始後 2 週（LOCF）において、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意なスコアの低下が認められ、プラセボ群に対する HP-3060 各投与群の優越性が検証された。また、HP-3060 各投与群の合計スコアの変化量は、レボセチリジン塩酸塩群と同程度であった。

時間帯別のくしゃみ発作回数、擤鼻回数、鼻閉スコアは、FAS での治療期開始後 2 週（LOCF）において、いずれの評価項目でも全ての時間帯で HP-3060 各投与群ともにプラセボ群と比較して回数の減少又はスコアの低下が認められ、1 日を通して有効な効果が持続した。また、くしゃみ発作回数、擤鼻回数の変化量について、時間帯ごとに HP-3060 各投与群とレボセチリジン塩酸塩群を比較したところ、HP-3060 では各投与群とも特に夜の時間帯でレボセチリジン塩酸塩群より

も回数の減少が大きかった。患者を対象にアンケート調査した「患者調査」では、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともにレボセチリジン塩酸塩群と比較して 1 日のうちで「効き目が切れた」と感じた患者の割合が低かった。以上を踏まえ、HP-3060 の効果の持続性が示唆された。

安全性解析対象集団は 1275 例（プラセボ群 384 例、HP-3060 4mg 群 384 例、8mg 群 381 例、レボセチリジン塩酸塩群 126 例）であった。治療期において、有害事象発現率は、プラセボ群 15.4%（59/384 例）、HP-3060 4mg 群 13.8%（53/384 例）、8mg 群 18.1%（69/381 例）及びレボセチリジン塩酸塩群 13.5%（17/126 例）であった。また、因果関係が否定できない有害事象（副作用）発現率は、プラセボ群 10.9%（42/384 例）、HP-3060 4mg 群 11.2%（43/384 例）、8mg 群 14.2%（54/381 例）及びレボセチリジン塩酸塩群 11.9%（15/126 例）であった。

抗ヒスタミン薬に特徴的な有害事象（倦怠感、口渇、傾眠）のうち、傾眠の発現率は、プラセボ群 0.5%（2/384 例）、HP-3060 4mg 群 3.4%（13/384 例）、8mg 群 4.7%（18/381 例）及びレボセチリジン塩酸塩群 1.6%（2/126 例）であった。倦怠感、口渇の発現はほとんどみられなかった（0～0.5%）。

投与部位の皮膚症状（治験薬投与部位の有害事象）の発現率は、プラセボ群 7.0%（27/384 例）、HP-3060 4mg 群 5.2%（20/384 例）、8mg 群 6.3%（24/381 例）及びレボセチリジン塩酸塩群 4.8%（6/126 例）であり、いずれの投与群においても大きな違いはみられなかった。HP-3060 各投与群における皮膚症状は、大部分が適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位丘疹といった貼付剤で一般的にみられる皮膚症状であり、投与部位の皮膚症状発現例の大部分（HP-3060 4mg 群：75.0%、8mg 群：83.3%）が 2 週間以内に短期間で消失した。全て軽度と判定され、大部分が無治療で治験薬の投与継続が可能であった。

#### 1.5.2.4.4.2　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（05 試験）

通年性アレルギー性鼻炎患者 247 例を対象に HP-3060 4 又は 8mg を 12 週間以上（最長 52 週間）投与した際の HP-3060 の安全性、有効性及び薬物動態を検討した。

安全性解析対象集団は 247 例（HP-3060 4mg 群 124 例、8mg 群 123 例）であった。有害事象発現率は HP-3060 4mg 群 60.5%（75/124 例）、8mg 群 61.0%（75/123 例）であった。また、因果関係が否定できない有害事象（副作用）発現率は、HP-3060 4mg 群 26.6%（33/124 例）、8mg 群 23.6%（29/123 例）であった。重症度別の有害事象発現率を検討した結果、大部分が軽度であった。さらに、発現時期別の発現率を検討した結果、遅発性に発現率が上昇する有害事象はみられなかった。

抗ヒスタミン薬に特徴的な有害事象（倦怠感、口渇、傾眠）のうち、傾眠の発現率は、HP-3060 4mg 群 6.5%（8/124 例）、8mg 群 10.6%（13/123 例）であり、HP-3060 8mg 群でやや高かった。倦怠感、口渇の発現率は、各投与群とも 2%未満であった。

投与部位の皮膚症状（治験薬投与部位の有害事象）の発現率は、HP-3060 4mg 群 20.2%（25/124 例）、8mg 群 17.9%（22/123 例）であり、各投与群とも大きな違いはみられなかった。各投与群とも大部分が軽度の適用部位紅斑、適用部位そう痒感といった貼付剤で一般的にみられる皮膚症状であり、投与部位の皮膚症状発現例の大部分（HP-3060 4mg 群：72.0%、8mg 群：81.7%）が 1 週間以内に短期間で消失した。

HP-3060 を最長 52 週間投与した際の安全性に大きな問題はみられなかった。

FAS 採用例は 247 例（HP-3060 4mg 群 124 例、8mg 群 123 例）であった。各投与群とも治療期開始後 1 週から鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの低下が認められ、その後、52 週までスコアの低下が維持した［52 週における変化量 : HP-3060 4mg 群-2.65、8mg 群-2.39、最終評価時（治療期開始後 52 週又は終了時 / 中止時）の変化量 : HP-3060 4mg 群-2.59、8mg 群-2.47］。

鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作スコア、鼻汁スコア、鼻閉スコア）、日常生活の支障度及び日常生活、戸外行動、社会生活、睡眠、身体、精神生活の 6 領域を調査した QOL 調査（JRQLQ）においても、同様に改善が認められた。

また、治療期開始後 2、4 及び 12 週において、血漿中エメダスチン濃度に大きな違いは認められず、投与量に応じて血漿中濃度が高くなることが確認された。

### 1.5.3 特長及び有用性

#### 1.5.3.1 製剤的特長

本剤は経皮吸収型製剤であることから、既承認のアレルギー性鼻炎治療薬（経口剤）と比較して、以下の剤形上のメリットを有する。

・経口剤の投与が困難である嚥下能力が低下した患者や誤嚥リスクのある患者へ安全に投与することが可能である。
・患者の服薬状況が家族及び介護者にも目視で確認できる（貼付忘れや過剰投与の防止）。
・服薬回数が 1 日 1 回であることにより、服薬アドヒアランス向上が期待できる。
・経口剤では「食後に経口投与する」と制限されている[6, 7]ものもあるが、本剤は食事による投与タイミングの制限はない。
・副作用発現時には、製剤を剥離することで容易に投与を中止できる。
・経口剤において問題となっている PTP 包装シートごと服用するという誤飲が回避できる。

#### 1.5.3.2 臨床試験結果より期待される臨床的有用性

(1) 本剤は抗ヒスタミン作用を有しており、アレルギー性鼻炎に対して優れた効果を示し、症状緩和に有効である。また、患者の QOL 改善に貢献する。

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象として実施したプラセボ対照二重盲検比較試験（04 試験）において、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群における鼻症状の合計スコアがプラセボ群と比較して統計学的に有意に低下した。また、本剤の臨床的位置付けを確認するために、アレルギー性鼻炎に対する治療薬として汎用されている抗ヒスタミン薬であるレボセチリジン塩酸塩 5mg 錠（参照薬）を対照に有効性を検討したところ、HP-3060 各投与群の有効性はレボセチリジン塩酸塩群と同程度であることが確認された。

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として実施した長期投与試験（05 試験）においても、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群における鼻症状の合計スコアが投与前よりも低下し、長期投与した際の効果は減弱することなく持続した。

日常生活の支障度のスコアは 04 試験及び 05 試験のいずれの試験でも投与前と比較して低下がみられた。また、05 試験において、日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ）の日常生

活、戸外行動、社会生活、睡眠、身体及び精神生活の全ての項目が投与前よりも改善しており、HP-3060 によるアレルギー性鼻炎の症状緩和は患者の QOL 改善に貢献すると考えられた。

(2) 本剤は経皮吸収型製剤であり、長時間安定した血漿中濃度を保つため、既承認のアレルギー性鼻炎の適応を有する薬剤よりも 24 時間にわたり安定した効果が長期間維持される。

健康成人を対象とした臨床薬理試験（01 試験及び 02 試験）、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床薬理試験（03 試験）において 24 時間安定した血漿中濃度を保つこと、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（05 試験）において長期間にわたり血漿中濃度が維持することが確認された。

04 試験において、時間帯別のくしゃみ発作回数、擤鼻回数、鼻閉スコアは、いずれの評価項目でも全ての時間帯で HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともにプラセボ群と比較して回数の減少又はスコアの低下が認められた。特に、HP-3060 8mg 群の治療期開始後 2 週（LOCF）における時間帯別のくしゃみ発作回数、擤鼻回数の変化量は、いずれの時間帯でもベースライン値から 1 回前後低下し、1 日を通して強い効果が持続した。また、くしゃみ発作回数、擤鼻回数の変化量について、時間帯ごとに HP-3060 各投与群とレボセチリジン塩酸塩群を比較したところ、HP-3060 各投与群とも特に夜の時間帯でレボセチリジン塩酸塩群よりも回数の減少が大きかった。その他の時間帯においても回数の減少はレボセチリジン塩酸塩群と比較して同程度か、やや大きかった。患者を対象にアンケート調査した「患者調査」では、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともにレボセチリジン塩酸塩群と比較して 1 日のうちで「効き目が切れた」と感じた患者の割合が低かった。

以上のことから、本剤は既承認のアレルギー性鼻炎の適応を有する薬剤よりも 24 時間にわたり安定した効果が長期間維持されると考えられた。

これらの製剤的特長及び臨床試験の成績に基づいた臨床的有用性に関するデータをもって、以下の内容にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

【申請品目】
アレサガテープ 4mg
アレサガテープ 8mg

【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 4mg 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 8mg に増量できる。

### 1.5.4　参考文献

1)　遠藤朝彦. フマル酸エメダスチン（レミカット®カプセル，ダレン®カプセル）のアレルギー性鼻炎に対する長期投与の臨床的調査－多施設参加によるオープン・スタディー. 耳鼻咽喉

科展望 1997; 40: 231-45.
2) MSD 株式会社: ダレンカプセル 1mg, 同カプセル 2mg 医薬品インタビューフォーム. 改訂第 8 版, 2013.
3) 興和株式会社: レミカットカプセル 1mg, 同カプセル 2mg 医薬品インタビューフォーム. 改訂第 5 版, 2013.
4) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 第 5 章 治療. 鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症－ 2016 年版（改訂第 8 版）. 東京: ライフ・サイエンス; 2015. p. 36-82.
5) 今野昭義, 久保伸夫. 花粉症治療における第 2 世代抗ヒスタミン薬の患者満足度と受療意識の向上－大規模花粉症患者アンケート調査からみた薬剤選択－. Progress in Medicine 2008; 28: 2285-96.
6) 興和株式会社: レミカットカプセル 1mg, 同カプセル 2mg 添付文書. 改訂第 5 版, 2013.
7) バイエル薬品株式会社: クラリチン錠 10mg, 同レディタブ錠 10mg 添付文書. 改訂第 15 版, 2015.

# アレサガテープ 4mg
# アレサガテープ 8mg

1.6

外国における使用状況等に関する資料

久光製薬株式会社

## 1.6　外国における使用状況等に関する資料

2017 年 9 月末現在、外国において本剤の販売、開発はいずれも行われていない。

# アレサガテープ 4mg
# アレサガテープ 8mg

1. 7

同種同効品一覧表

久光製薬株式会社

## 1.7　同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表（続く）

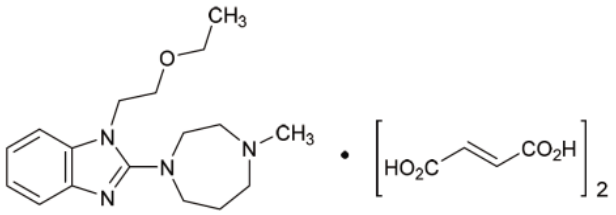
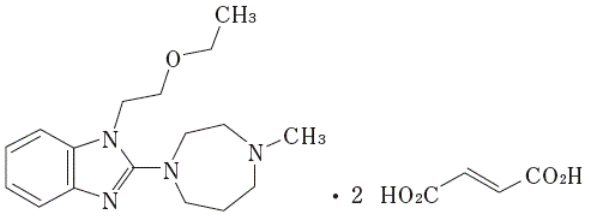
| 一般的名称 | エメダスチンフマル酸塩 | エメダスチンフマル酸塩 |
|---|---|---|
| 販　売　名<br>（会社名） | アレサガテープ 4mg、アレサガテープ 8mg<br>（久光製薬株式会社） | レミカットカプセル 1mg、レミカットカプセル 2mg<br>（興和株式会社） |
| 承認年月日 | | 1993 年 4 月 2 日 |
| 再評価年月日<br>再審査年月日 | | －<br>2003 年 3 月 26 日結果公表 |
| 規 制 区 分 | | － |
| 化学構造式 |  |  |
| 剤形・含量 | テープ剤 : 1 枚（8cm$^2$ あるいは 16 cm$^2$）中にエメダスチンフマル酸塩 4mg あるいは 8mg 含有 | カプセル剤 : 1 カプセル中にエメダスチンフマル酸塩 1mg あるいは 2mg 含有 |
| 効能・効果 | アレルギー性鼻炎 | アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚瘙痒症、痒疹 |
| 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 4mg 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 8mg に増量できる。 | 通常、成人にはエメダスチンフマル酸塩として 1 回 1～2mg を 1 日 2 回、朝食後及び就寝前に経口投与する。 |
| 使用上の注意 | **【禁忌】（次の患者には使用しないこと）**<br>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 | |

表 1.7-1　同種同効品一覧表（続く）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>エメダスチンフマル酸塩</td><td>エメダスチンフマル酸塩</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>

**使用上の注意**

**1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）**

肝障害又はその既往歴のある患者［肝機能異常があらわれるおそれがある。］

**2. 重要な基本的注意**

(1) 眠気を催すことがあるので、本剤使用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。更に、日常生活に支障がみられる場合があるので、本剤使用に際してはこのことを患者に十分説明しておくこと。

(2) 本剤 4mg 使用時と比べ、本剤 8mg 使用時には眠気の発現率が高い傾向があるため、眠気等の発現に特に注意すること。

(3) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤使用によりステロイドの減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。

(4) 本剤を季節性の患者に使用する場合は、好発季節を考えて、その直前から使用を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。

(5) 本剤の使用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使用しないように注意すること。

**3. 相互作用**

**［併用注意］（併用に注意すること）**

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>向精神薬<br>　鎮静剤<br>　催眠剤等<br>抗ヒスタミン剤</td><td>相互に作用を増強するおそれがある。</td><td rowspan="2">本剤の中枢神経抑制作用により、作用が増強されると考えられる。</td></tr>
<tr><td>アルコール</td><td>本剤の中枢神経系での副作用（主に眠気）を増強するおそれがある。</td></tr>
</table>

</td><td>

**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）**

肝障害又はその既往歴のある患者〔肝機能異常があらわれるおそれがある。〕

**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。更に、日常生活に支障がみられる場合があるので、本剤投与に際してはこのことを患者に十分説明しておくこと。

(2) 4mg/日投与は、2mg/日投与に比して高度の眠気を惹起する可能性が高いので留意すること。

(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の減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。

(4) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。

**3. 相互作用**

**併用注意（併用に注意すること）**

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>向精神薬<br>　鎮静剤<br>　催眠剤等<br>抗ヒスタミン剤</td><td>相互に作用を増強するおそれがある。</td><td rowspan="2">本剤の中枢神経抑制作用により、作用が増強されると考えられる。</td></tr>
<tr><td>アルコール</td><td>本剤の中枢神経系での副作用（主に眠気）を増強するおそれがある。</td></tr>
</table>

</td></tr>
</table>

表 1.7-1　同種同効品一覧表（続く）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>エメダスチンフマル酸塩</td><td>エメダスチンフマル酸塩</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>

**4. 副作用**

国内臨床試験において、1,060 例中 201 例（19.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、適用部位紅斑 116 例（10.9%）、適用部位瘙痒感 48 例（4.5%）、適用部位丘疹 21 例（2.0%）及び眠気 52 例（4.9%）等であった。（承認時）

<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>0.1%以上 5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>適用部位紅斑</td><td>適用部位瘙痒感、適用部位丘疹、適用部位色素沈着、適用部位発疹</td><td>適用部位皮膚炎</td></tr>
<tr><td>精神神経</td><td></td><td>眠気</td><td>脱力感、頭痛・頭重感、頭がボーッとする、ふらつき</td></tr>
<tr><td>肝臓注)</td><td></td><td>ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇</td><td>LDH 上昇、γ-GTP 上昇</td></tr>
<tr><td>泌尿器・腎臓</td><td></td><td>血中尿酸増加</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>好中球減少、リンパ球増加</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>口渇</td><td>腹痛</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感、血中コレステロール増加、鼻乾燥</td><td></td></tr>
</table>

注）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。

</td><td>

**4. 副作用**

承認時及び市販後の使用成績調査の症例 14,168 例中 1,040 例（7.34%）に副作用がみられた。主な副作用は眠気（6.30%）、倦怠・脱力感（0.61%）、口渇（0.23%）、腹痛（0.14%）、ふらつき（0.13%）、頭痛・頭重感（0.11%）、頭がボーッとする（0.10%）等であった。臨床検査値の変動は ALT（GPT）上昇（0.21%）、AST（GOT）上昇（0.16%）、LDH 上昇（0.13%）、γ-GTP 上昇（0.10%）等であった。

次のような副作用症状が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、男女別にみると女性の副作用症状発現率が高かった。（再審査終了時）

<table>
<tr><th></th><th>5%～10%未満</th><th>0.1%～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>眠気</td><td>倦怠・脱力感、頭痛・頭重感、頭がボーッとする、ふらつき</td><td>しびれ感、耳鳴、こわばり、皮膚感覚異常</td><td>舌のしびれ、一過性健忘</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>口渇、腹痛</td><td>悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、胃もたれ感、腹部膨満感、下痢、便秘</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td></td><td>動悸、血圧上昇</td></tr>
<tr><td>過敏症※</td><td></td><td></td><td>発疹、瘙痒</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>白血球減少、血小板減少</td><td></td></tr>
</table>

</td></tr>
</table>

表 1.7-1　同種同効品一覧表（続く）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>エメダスチンフマル酸塩</td><td>エメダスチンフマル酸塩</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>5%～10%未満</td><td>0.1%～5%未満</td><td>0.1%未満</td><td>頻度不明</td></tr>
<tr><td>肝臓※※</td><td></td><td>AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇</td><td>総ビリルビン上昇、Al-P 上昇、肝機能異常</td><td>黄疸</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td></td><td>尿蛋白、尿潜血、血尿、頻尿、尿量減少</td><td></td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td></td><td>眠のしょぼしょぼ感、眼痛</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>浮腫、苦味、鼻乾燥</td><td>息苦しさ、月経異常、胸痛、ほてり</td></tr>
</table>
※　症状があらわれた場合には、投与を中止すること。<br>※※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。<br><br>5. 高齢者への投与<br>一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に使用すること。<br><br>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与<br>(1) 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使用すること。［妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。］</td><td>5. 高齢者への投与<br>副作用の発現に注意し、1 回 1mg から投与するなどの配慮をすること。〔一般に高齢者では生理機能が低下している。〕<br><br>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与<br>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</td></tr>
</table>

表 1.7-1　同種同効品一覧表（続く）

| 一般的名称 | エメダスチンフマル酸塩 | エメダスチンフマル酸塩 |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | (2) 授乳中の女性には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。］<br><br>**7. 小児等への投与**<br>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］<br><br>**8. 臨床検査結果に及ぼす影響**<br>本剤はアレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する前は本剤を使用しないこと。<br><br>**9. 適用上の注意**<br>**貼付部位**<br>(1) 創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて貼付すること。<br>(2) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。<br>(3) 本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。<br>**貼付時**<br>(1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。<br>(2) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。<br>(3) 本剤は 1 日毎に貼り替えるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましい。<br>**貼付期間中**<br>本剤が途中ではがれ落ちた場合は、直ちに新たな本剤を貼付すること。また、次の貼り替え予定時間には新たな本剤に貼り替えること。 | (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕<br><br>**7. 小児等への投与**<br>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。<br><br>**8. 臨床検査結果に及ぼす影響**<br>本剤はアレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する前は本剤を投与しないこと。<br><br>**9. 適用上の注意**<br>(1) 服用時：本剤は徐放剤のため、かまずにそのまま服用すること。<br>(2) 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている） |

表 1.7-1　同種同効品一覧表（続き）

| 一般的名称 | エメダスチンフマル酸塩 | エメダスチンフマル酸塩 |
|---|---|---|
| 添付文書の作成年月 | | 2013 年 8 月改訂（第 5 版） |
| 備　　考 | | |

表 1.7-2　同種同効品一覧表（続く）

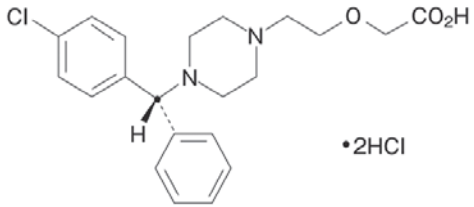
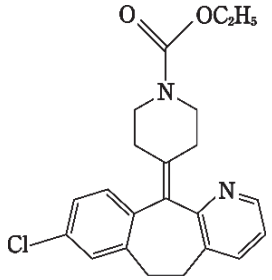
| 一般的名称 | レボセチリジン塩酸塩 | ロラタジン |
|---|---|---|
| 販　売　名<br>（会社名） | ザイザル錠 5mg<br>ザイザルシロップ 0.05%<br>（グラクソ・スミスクライン株式会社） | クラリチン錠 10mg<br>クラリチンレディタブ錠 10mg<br>クラリチンドライシロップ 1%<br>（バイエル薬品株式会社） |
| 承認年月日 | ザイザル錠 5mg：2010 年 10 月 27 日<br>ザイザルシロップ 0.05%：2014 年 1 月 17 日 | クラリチン錠 10mg：2002 年 7 月 5 日<br>クラリチンレディタブ錠 10mg：2004 年 2 月 27 日<br>クラリチンドライシロップ 1%：2007 年 10 月 19 日 |
| 再評価年月日<br>再審査年月日 | －<br>再審査期間中（～2018 年 10 月 26 日） | －<br>成人：2014 年 3 月 24 日結果公表<br>小児：2015 年 9 月 17 日結果公表 |
| 規 制 区 分 | 処方箋医薬品 | － |
| 化学構造式 |  |  |
| 剤形・含量 | 錠剤：1 錠中にレボセチリジン塩酸塩 5mg 含有<br>シロップ剤：1mL 中にレボセチリジン塩酸塩 0.5mg 含有 | 錠剤：1 錠中にロラタジン 10mg 含有<br>ドライシロップ剤：1g 中にロラタジン 10mg 含有 |
| 効能・効果 | 〔成人〕<br>アレルギー性鼻炎<br>蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症<br>〔小児〕<br>アレルギー性鼻炎<br>蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒 | アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒 |

表 1.7-2　同種同効品一覧表（続く）

| 一般的名称 | レボセチリジン塩酸塩 | ロラタジン |
|---|---|---|
| 用法・用量 | **錠剤：**<br>〔成人〕<br>通常、成人にはレボセチリジン塩酸塩として 1 回 5mg を 1 日 1 回、就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は 1 日 10mg とする。<br>〔小児〕<br>通常、7 歳以上 15 歳未満の小児にはレボセチリジン塩酸塩として 1 回 2.5mg を 1 日 2 回、朝食後及び就寝前に経口投与する。<br><br>**シロップ剤：**<br>〔成人〕<br>通常、成人には 1 回 10mL（レボセチリジン塩酸塩として 5mg）を 1 日 1 回、就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は 1 日 20mL（レボセチリジン塩酸塩として 10mg）とする。<br>〔小児〕<br>通常、6 ヵ月以上 1 歳未満の小児には 1 回 2.5mL（レボセチリジン塩酸塩として 1.25mg）を 1 日 1 回経口投与する。<br>通常、1 歳以上 7 歳未満の小児には 1 回 2.5mL（レボセチリジン塩酸塩として 1.25mg）を 1 日 2 回、朝食後及び就寝前に経口投与する。<br>通常、7 歳以上 15 歳未満の小児には 1 回 5mL（レボセチリジン塩酸塩として 2.5mg）を 1 日 2 回、朝食後及び就寝前に経口投与する。 | **錠剤：**<br>成人：通常、ロラタジンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。<br>小児：通常、7 歳以上の小児にはロラタジンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。<br><br>**ドライシロップ剤：**<br>成人：通常、ロラタジンとして 1 回 10mg（ドライシロップとして 1g）を 1 日 1 回、食後に用時溶解して経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。<br>小児：通常、3 歳以上 7 歳未満の小児にはロラタジンとして 1 回 5mg（ドライシロップとして 0.5g）、7 歳以上の小児にはロラタジンとして 1 回 10mg（ドライシロップとして 1g）を 1 日 1 回、食後に用時溶解して経口投与する。 |

表 1.7-2　同種同効品一覧表（続く）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>レボセチリジン塩酸塩</th><th>ロラタジン</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞<br>腎障害患者では、血中濃度半減期の延長が認められ、血中濃度が増大するため、クレアチニンクリアランスに応じて、下記のとおり投与量の調節が必要である（「薬物動態」の項参照）。<br>なお、クレアチニンクリアランスが 10mL/min 未満の患者への投与は禁忌である。<br>成人患者の腎機能に対応する用法・用量の目安（外国人データ）<br><table><tr><td></td><td colspan="4">クレアチニンクリアランス（mL/min）</td></tr><tr><td></td><td>≧80</td><td>50～79</td><td>30～49</td><td>10～29</td></tr><tr><td>推奨用量</td><td>5mg を<br>1 日に 1 回</td><td>2.5mg を<br>1 日に 1 回</td><td>2.5mg を<br>2 日に 1 回</td><td>2.5mg を週に 2 回<br>（3～4 日に 1 回）</td></tr></table>腎障害を有する小児患者では、各患者の腎クリアランスと体重を考慮して、個別に用量を調整すること。</td><td>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞<br>錠剤：<br>レディタブ®錠 10mg は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ（水なし）でも服用可能であるが、口腔粘膜から吸収されることはないため、水なしで服用した場合は唾液で飲み込むこと。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）<br>(1) 本剤の成分又はピペラジン誘導体（セチリジン、ヒドロキシジンを含む）に対し過敏症の既往歴のある患者<br>(2) 重度の腎障害（クレアチニンクリアランス 10mL/min 未満）のある患者［高い血中濃度が持続するおそれがある。］<br><br>使用上の注意<br>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>(1) 腎障害のある患者［高い血中濃度が持続するおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）］<br>(2) 肝障害のある患者［高い血中濃度が持続するおそれがある。］<br>(3) 高齢者［高い血中濃度が持続するおそれがある。（「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）］<br>(4) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者［痙攣を発現するおそれがある。］</td><td>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】<br>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br><br>使用上の注意<br>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>(1) 肝障害のある患者［ロラタジンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）］<br>(2) 腎障害のある患者［ロラタジン及び活性代謝物 descarboethoxyloratadine（DCL）の血漿中濃度が上昇するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）］<br>(3) 高齢者（「高齢者への投与」及び【薬物動態】の項参照）</td></tr>
</table>

表 1.7-2　同種同効品一覧表（続く）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>レボセチリジン塩酸塩</td><td>ロラタジン</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
2. 重要な基本的注意<br>
(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。<br>
(2) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。<br>
(3) 本剤の使用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。<br><br>
3. 相互作用<br>
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>テオフィリン</td><td>セチリジン[注1)]塩酸塩との併用により、テオフィリンの薬物動態に変化はないが、セチリジン[注1)]塩酸塩の曝露量の増加が報告されている。</td><td>機序は明らかではないが、セチリジン[注1)]塩酸塩のクリアランスが 16%減少する。</td></tr>
<tr><td>リトナビル</td><td>セチリジン[注1)]塩酸塩との併用により、セチリジン[注1)]塩酸塩の曝露量の増加（40%）及びリトナビルの曝露量のわずかな変化（-11%）が報告されている。</td><td>リトナビルによりセチリジン[注1)]塩酸塩の腎排泄が阻害される可能性が考えられる。</td></tr>
<tr><td>中枢神経抑制剤<br>アルコール</td><td>中枢神経系に影響を与える可能性があるため、中枢神経抑制剤あるいはアルコールと併用する際は注意すること。</td><td>中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。</td></tr>
</table>
</td><td>
2. 重要な基本的注意<br>
(1) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。<br>
(2) 本剤の使用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。<br><br>
3. 相互作用<br>
ロラタジンから活性代謝物（DCL）への代謝には CYP3A4 及び CYP2D6 の関与が確認されている。<br>
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>エリスロマイシン、シメシジン</td><td>ロラタジン及び活性代謝物（DCL）の血漿中濃度の上昇が認められるので、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。（【薬物動態】の項参照）</td><td>薬物代謝酵素（CYP3A4、CYP2D6）阻害作用を有する医薬品との併用により、ロラタジンから活性代謝物（DCL）への代謝が阻害され、ロラタジンの血漿中濃度が上昇する。［活性代謝物（DCL）の血漿中濃度が上昇する機序は不明］</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 1.7-2　同種同効品一覧表（続く）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>レボセチリジン塩酸塩</th><th>ロラタジン</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ピルシカイニド塩酸塩水和物</td><td>セチリジン注 1)塩酸塩との併用により、両剤の血中濃度が上昇し、ピルシカイニド塩酸塩水和物の副作用が発現したとの報告がある。</td><td>機序は明らかではない。</td></tr>
</table>
注 1) ラセミ体であるセチリジンの R-エナンチオマーがレボセチリジンである。<br><br>
4. 副作用<br>
錠剤：<br>
レボセチリジンは、ラセミ体であるセチリジンの R-エナンチオマーである。国内において、レボセチリジン塩酸塩の有効性、安全性を検証する臨床試験は行われていない。<br>
＜レボセチリジン塩酸塩の海外における試験＞<br>
〔成人〕<br>
アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹を対象とした 9 つの海外臨床試験において、レボセチリジン塩酸塩 5mg を投与した総調査症例 1292 例中 207 例（16.0%）に副作用が報告された。その主なものは、傾眠 67 例（5.2%）、頭痛 42 例（3.3%）、疲労 39 例（3.0%）であった。（承認時）
</td><td>
4. 副作用<br>
＜成人＞<br>
クラリチン®錠 10mg 承認時までの臨床試験で、副作用は 1,653 例中 173 例（10.5%）に認められた。主なものは、眠気 105 件（6.4%）、倦怠感 23 件（1.4%）、腹痛 15 件（0.9%）、口渇 15 件（0.9%）、嘔気・嘔吐 9 件（0.5%）であった。<br>
また、臨床検査値の異常変動は 1,482 例中 72 例（4.9%）に認められた。主なものは、ALT（GPT）上昇 13 件（0.9%）、AST（GOT）上昇 10 件（0.7%）であった。<br>
製造販売後調査（使用成績調査及び特別調査）では 7,049 例中 110 例（1.6%）に副作用が認められた。主なものは、眠気 52 件（0.7%）、腹痛 7 件（0.1%）、口渇 6 件（0.1%）、便秘 5 件（0.1%）であった。［再審査終了時］<br>
製造販売後臨床試験では 104 例中 5 例（4.8%）に副作用が認められた。主なものは、眠気 2 件（1.9%）であった。［再審査終了時］
</td></tr>
</table>

表 1.7-2　同種同効品一覧表（続く）

| 一般的名称 | レボセチリジン塩酸塩 | ロラタジン |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | ＜セチリジン塩酸塩の国内における試験及び調査＞<br>〔成人〕<br>セチリジン塩酸塩の承認時までの成人を対象とした調査 1396 例中 189 例（13.5%）に副作用又は臨床検査値の異常変動が認められた。副作用は 1396 例中 140 例（10.0%）にみられ、主なものは眠気 84 例（6.0%）、倦怠感 12 例（0.9%）、口渇 9 例（0.6%）、嘔気 7 例（0.5%）であった。また、主な臨床検査値の異常変動は AST（GOT）上昇 1.4%（17/1182 例）、ALT（GPT）上昇 1.5%（18/1181 例）、好酸球増多 0.8%（9/1114 例）、総ビリルビン上昇 0.5%（6/1133 例）であった。<br>成人を対象とした市販後の使用成績調査 5759 例（小児 163 例を含む）中 207 例（3.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は眠気 149 件（2.6%）、倦怠感 9 件（0.2%）、口渇 9 件（0.2%）、浮動性めまい 8 件（0.1%）、頭痛 6 件（0.1%）等であった。（セチリジン塩酸塩の再審査終了時）<br>〔小児〕<br>セチリジン塩酸塩ドライシロップの承認時までの小児を対象とした臨床試験 602 例中 25 例（4.2%）に臨床検査値異常変動を含む副作用が認められた。主なものは ALT（GPT）上昇 8 例（1.3%）、眠気 6 例（1.0%）であった。<br><br>**シロップ剤：**<br>レボセチリジンは、ラセミ体であるセチリジンの *R*-エナンチオマーである。国内の成人において、レボセチリジン塩酸塩の有効性、安全性を検証する臨床試験は行われていない。 | ＜小児＞<br>用法･用量の追加承認時までの小児臨床試験で、副作用は 197 例中 10 例（5.1%）に認められた。主なものは、眠気 7 件（3.6%）、腹痛 2 件（1.0%）であった。<br>また、臨床検査値の異常変動は 197 例中 6 例（3.0%）に認められた。主なものは、ALT（GPT）上昇 2 件（1.0%）、AST（GOT）上昇 2 件（1.0%）であった。<br>特定使用成績調査では 774 例中 6 例（0.8%）に副作用が認められた。主なものは、発疹 2 件（0.3%）であった。［再審査終了時］<br>製造販売後臨床試験では 157 例中 6 例（3.8%）に副作用が認められた。主なものは、白血球増多 2 件（1.3%）であった。［再審査終了時］ |

表 1.7-2　同種同効品一覧表（続く）

| 一般的名称 | レボセチリジン塩酸塩 | ロラタジン |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | ＜レボセチリジン塩酸塩の海外における試験＞<br>〔成人〕<br>アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹を対象とした 9 つの海外臨床試験において、レボセチリジン塩酸塩 5mg を投与した総調査症例 1292 例中 207 例（16.0%）に副作用が報告された。その主なものは、傾眠 67 例（5.2%）、頭痛 42 例（3.3%）、疲労 39 例（3.0%）であった。（ザイザル錠承認時）<br>＜レボセチリジン塩酸塩の国内における試験＞<br>〔小児〕<br>生後 6 ヵ月以上 2 歳未満のアレルギー性鼻炎又は皮膚疾患に伴うそう痒を有する小児を対象とした臨床試験 60 例中、副作用は認められなかった。（承認時）<br>＜セチリジン塩酸塩の国内における試験及び調査＞<br>〔成人〕<br>セチリジン塩酸塩錠の承認時までの成人を対象とした調査 1396 例中 189 例（13.5%）に副作用又は臨床検査値の異常変動が認められた。副作用は 1396 例中 140 例（10.0%）にみられ、主なものは眠気 84 例（6.0%）、倦怠感 12 例（0.9%）、口渇 9 例（0.6%）、嘔気 7 例（0.5%）であった。また、主な臨床検査値の異常変動は AST（GOT）上昇 1.4%（17/1182 例）、ALT（GPT）上昇 1.5%（18/1181 例）、好酸球増多 0.8%（9/1114 例）、総ビリルビン上昇 0.5%（6/1133 例）であった。<br>成人を対象とした市販後の使用成績調査 5759 例（小児 163 例を含む）中 207 例（3.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は眠気 149 件（2.6%）、倦怠感 9 件（0.2%）、口渇 9 件（0.2%）、浮動性めまい 8 件（0.1%）、頭痛 6 件（0.1%）等であった。（セチリジン塩酸塩の再審査終了時） | |

表 1.7-2　同種同効品一覧表（続く）

| 一般的名称 | レボセチリジン塩酸塩 | ロラタジン |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | 〔小児〕<br>セチリジン塩酸塩ドライシロップの承認時までの小児を対象とした臨床試験 602 例中 25 例（4.2%）に臨床検査値異常変動を含む副作用が認められた。主なものは ALT（GPT）上昇 8 例（1.3%）、眠気 6 例（1.0%）であった。<br><br>**(1) 重大な副作用**<br>1) **ショック、アナフィラキシー**（頻度不明[注2)]）：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、血圧低下、蕁麻疹、発赤等）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し、適切な処置を行うこと。<br>2) **痙攣**（頻度不明[注2)]）：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。<br>3) **肝機能障害**（0.6%）、**黄疸**（頻度不明[注2)]）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH、Al-P の上昇等の肝機能障害（初期症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気等）、黄疸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。<br>4) **血小板減少**（頻度不明[注2)]）：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し、適切な処置を行うこと。<br>注 2) 海外でのレボセチリジン塩酸塩の自発報告のみで認められている副作用については頻度不明とした。 | **(1) 重大な副作用**<br>**1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）**：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、チアノーゼ、呼吸困難、血圧低下、血管浮腫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。<br>**2) てんかん（頻度不明）**：てんかんの既往のある患者で本剤投与後に発作があらわれたとの報告があるので使用に際しては十分な問診を行うこと。<br>**3) 痙攣（頻度不明）**：痙攣があらわれることがあるので、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。<br>**4) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）**：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P、LDH、ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸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。 |

表 1.7-2　同種同効品一覧表（続く）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>レボセチリジン塩酸塩</td><td>ロラタジン</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>(2) その他の副作用<br>次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、副作用発現頻度についてはセチリジン塩酸塩の発現状況に基づき記載した。
<table>
<tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>眠気、倦怠感</td><td>頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感</td><td>不眠、振戦、抑うつ、激越、攻撃性、傾眠、疲労、無力症、睡眠障害、錯感覚、幻覚、自殺念慮、失神、健忘注3)、不随意運動注3)、意識消失注3)</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>口渇、嘔気、食欲不振</td><td>胃不快感、下痢、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、便秘、口唇乾燥感、嘔吐、味覚異常、口内炎</td><td>腹部膨満感、食欲亢進</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>動悸、血圧上昇、不整脈（房室ブロック注3)、期外収縮、頻脈、発作性上室性頻拍注3)、心房細動）</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td>好酸球増多注3)</td><td>好中球減少、リンパ球増多注3)、白血球増多、白血球減少、単球増多注3)、血小板増加注3)、血小板減少注3)</td><td></td></tr>
</table>
(2) その他の副作用<br>次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>1%以上</th><th>0.1～1%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>眠気</td><td>倦怠感、めまい、頭痛</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>咽頭痛、鼻の乾燥感</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>腹痛、口渇、嘔気・嘔吐</td><td>下痢、便秘、口唇乾燥、口内炎</td><td>胃炎</td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹</td><td>蕁麻疹、紅斑、そう痒</td><td>発赤</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td></td><td></td><td>脱毛</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ビリルビン値上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td>蛋白尿、BUN 上昇</td><td></td><td>尿閉</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>動悸、頻脈</td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 1.7-2　同種同効品一覧表（続く）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>レボセチリジン塩酸塩</td><td>ロラタジン</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹、蕁麻疹、浮腫、かぶれ、そう痒感、血管浮腫</td><td>多形紅斑、薬疹</td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td>結膜充血、霧視</td><td>視覚障害、眼球回転発作注3)</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、総ビリルビン上昇</td><td>Al-P 上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>腎臓・泌尿器</td><td></td><td>尿蛋白注3)、BUN 上昇、尿糖注3)、ウロビリノーゲンの異常注3)、頻尿、血尿注3)</td><td>排尿困難、尿閉、遺尿注3)</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>耳鳴、月経異常、胸痛、ほてり、息苦しさ</td><td>関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、咳嗽、体重増加、筋肉痛、呼吸困難</td></tr>
</table>
注 3) セチリジン塩酸塩でのみ認められている副作用。<br><br>
5. 高齢者への投与<br>
本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、低用量（例えば 2.5mg）から投与を開始するなど慎重に投与すること。異常が認められた場合は減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと（「薬物動態」の項参照）。
</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>1%以上</th><th>0.1～1%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>好酸球増多、白血球減少、好中球減少、単球増多、リンパ球減少、白血球増多、リンパ球増多、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、好塩基球増多、血小板減少、好中球増多</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>尿糖</td><td>眼球乾燥、耳鳴、難聴、ほてり、浮腫（顔面・四肢）、味覚障害、月経不順、胸部不快感</td><td>不正子宮出血、胸痛</td></tr>
</table>
5. 高齢者への投与<br>
一般に高齢者では生理機能（肝、腎等）が低下しており、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、慎重に投与すること。(【薬物動態】の項参照)
</td></tr>
</table>

表 1.7-2　同種同効品一覧表（続く）

| 一般的名称 | レボセチリジン塩酸塩 | ロラタジン |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | **6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**<br>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。［動物実験（ラット）で胎盤を通過することが報告されている。］<br>(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［セチリジン[注 1)]塩酸塩において、ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。］<br>注 1) ラセミ体であるセチリジンの *R*-エナンチオマーがレボセチリジンである。<br><br>**7. 小児等への投与**<br>**錠剤：**<br>低出生体重児、新生児、乳児又は 7 歳未満の小児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験はない）。<br><br>**シロップ剤：**<br>低出生体重児、新生児又は 6 ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験はない）。<br><br>**8. 臨床検査結果に及ぼす影響**<br>本剤は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する 3～5 日前より本剤の投与を中止することが望ましい。 | **6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**<br>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与を避けることが望ましい。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物試験（ラット、ウサギ）で催奇形性は認められないが、ラットで胎児への移行が報告されている。］<br>(2) 授乳中の婦人には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。［ヒト母乳中への移行が報告されている。（【薬物動態】の項参照）］<br><br>**7. 小児等への投与**<br>**錠剤：**<br>(1) 3 歳以上 7 歳未満の小児に対しては、ロラタジンドライシロップ 1%を投与すること。<br>(2) 低出生体重児、新生児、乳児又は 3 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］<br><br>**ドライシロップ剤：**<br>低出生体重児、新生児、乳児又は 3 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］<br><br>**8. 臨床検査結果に及ぼす影響**<br>本剤は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する 3～5 日前より本剤の投与を中止すること。 |

表 1.7-2　同種同効品一覧表（続く）

| 一般的名称 | レボセチリジン塩酸塩 | ロラタジン |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | **9. 過量投与**<br>徴候、症状：本剤の過量投与により傾眠傾向があらわれることがある。特に小児では激越、落ち着きのなさがあらわれることがある。<br>処置：必要に応じ対症療法を行うこと。本剤の特異的な解毒剤はなく、また本剤は透析で除去されない。<br><br>**10. 適用上の注意**<br>**錠剤：**<br>薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ | **9. 過量投与**<br>徴候、症状：海外において、過量投与（40mg から 180mg）により眠気、頻脈、頭痛が報告されている。<br>処置：一般的な薬物除去法（胃洗浄、活性炭投与等）により、本剤を除去する。また、必要に応じて対症療法を行う。なお、本剤は血液透析によって除去できない。<br><br>**10. 適用上の注意**<br>**(1) 錠 10mg**<br>薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］<br>**(2) レディタブ®錠 10mg**<br>1) 薬剤交付時：以下の点について指導すること。<br>a. ブリスターシートから取り出して服用すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］<br>b. 吸湿性を有するため、使用直前にブリスターシートから取り出すこと。<br>c. ブリスターシートからの取り出しは、裏のシートを剥がした後、爪を立てずに指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。レディタブ®錠は錠剤と比べて性質上柔らかく、割れることがあるので、シートを剥がさずに押し出さないこと。<br>2) 服用時：舌の上で瞬時に崩壊するので、唾液のみ（水なし）で服用可能である。ただし、寝たままの状態では水なしで服用しないこと。 |

表 1.7-2　同種同効品一覧表（続き）

| 一般的名称 | レボセチリジン塩酸塩 | ロラタジン |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | | **ドライシロップ剤：**<br>調整時：用時調整して用いる製剤であるため、調整後は速やかに使用すること。 |
| 添付文書の作成年月 | ザイザル錠 5mg：2017 年 2 月改訂（第 6 版）<br>ザイザルシロップ 0.05%：2017 年 2 月改訂（第 3 版） | クラリチン錠 10mg、同レディタブ錠 10mg：2017 年 1 月改訂（第 16 版）<br>クラリチンドライシロップ 1%：2017 年 1 月改訂（第 9 版） |
| 備　　考 | 第Ⅲ相比較試験対照薬 | |

表 1.7-3　同種同効品一覧表（続く）

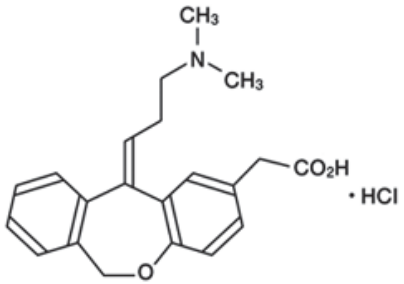
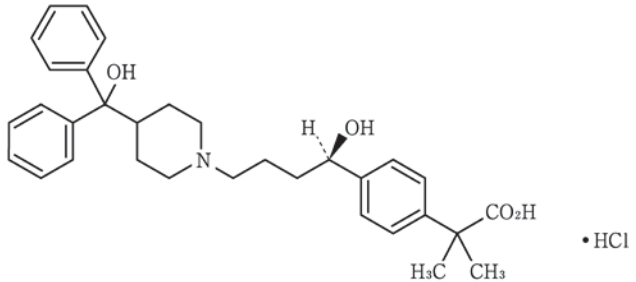
| 一般的名称 | オロパタジン塩酸塩 | フェキソフェナジン塩酸塩 |
|---|---|---|
| 販　売　名<br>（会社名） | アレロック錠 2.5、アレロック錠 5<br>アレロック OD 錠 2.5、アレロック OD 錠 5<br>アレロック顆粒 0.5%<br>（協和発酵キリン株式会社） | アレグラ錠 30mg、アレグラ錠 60mg<br>アレグラ OD 錠 60mg<br>アレグラドライシロップ 5%<br>（サノフィ株式会社） |
| 承認年月日 | アレロック錠 2.5、アレロック錠 5：2000 年 12 月 22 日<br>アレロック OD 錠 2.5、アレロック OD 錠 5：2010 年 5 月 10 日<br>アレロック顆粒 0.5%：2011 年 7 月 1 日 | アレグラ錠 30mg：2006 年 10 月 20 日<br>アレグラ錠 60mg：2000 年 9 月 22 日<br>アレグラ OD 錠 60mg：2010 年 12 月 14 日<br>アレグラドライシロップ 5%：2014 年 1 月 17 日 |
| 再評価年月日<br>再審査年月日 | －<br>アレロック錠 2.5、同錠 5（成人）：2009 年 12 月 21 日結果公表<br>アレロック錠 2.5、同錠 5、同 OD 錠 2.5、同 OD 錠 5、同顆粒 0.5%（7 歳以上の小児）：2015 年 9 月 17 日結果公表<br>アレロック顆粒 0.5%（2 歳以上 7 歳未満の小児）：2017 年 3 月 30 日結果公表 | －<br>アレグラ錠 30mg、同錠 60mg：2011 年 9 月 29 日（成人）<br>2013 年 4 月 4 日（小児；7 歳以上）<br>アレグラドライシロップ 5%（小児；6 ヵ月以上 7 歳未満）：<br>再審査期間中（～2018 年 1 月 16 日） |
| 規 制 区 分 | － | － |
| 化学構造式 |  | <br>及び鏡像異性体 |
| 剤形・含量 | 錠剤：1 錠中に日局オロパタジン塩酸塩 2.5mg あるいは 5mg 含有<br>顆粒剤：1g 中に日局オロパタジン塩酸塩 5mg 含有 | 普通錠：1 錠中に日局フェキソフェナジン塩酸塩 30mg あるいは 60mg 含有<br>OD 錠：1 錠中に日局フェキソフェナジン塩酸塩 60mg 含有<br>ドライシロップ剤：1g 中に日局フェキソフェナジン塩酸塩 50mg 含有 |

表 1.7-3　同種同効品一覧表（続く）

| 一般的名称 | オロパタジン塩酸塩 | フェキソフェナジン塩酸塩 |
|---|---|---|
| 効能・効果 | 成人：アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑）<br>小児：アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚瘙痒症）に伴う瘙痒 | アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒 |
| 用法・用量 | **錠剤：**<br>成人：通常、成人には 1 回オロパタジン塩酸塩として 5mg を朝及び就寝前の 1 日 2 回経口投与する。<br>なお、年齢、症状により適宜増減する。<br>小児：通常、7 歳以上の小児には 1 回オロパタジン塩酸塩として 5mg を朝及び就寝前の 1 日 2 回経口投与する。<br><br>**顆粒剤：**<br>成人：通常、成人には 1 回オロパタジン塩酸塩として 5mg（顆粒剤として 1g）を朝及び就寝前の 1 日 2 回経口投与する。<br>なお、年齢、症状により適宜増減する。<br>小児：通常、7 歳以上の小児には 1 回オロパタジン塩酸塩として 5mg（顆粒剤として 1g）を朝及び就寝前の 1 日 2 回経口投与する。<br>通常、2 歳以上 7 歳未満の小児には 1 回オロパタジン塩酸塩として 2.5mg（顆粒剤として 0.5g）を朝及び就寝前の 1 日 2 回経口投与する。 | **錠剤：**<br>通常、成人にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 60mg を 1 日 2 回経口投与する。<br>通常、7 歳以上 12 歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 30mg を 1 日 2 回、12 歳以上の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 60mg を 1 日 2 回経口投与する。<br>なお、症状により適宜増減する。<br><br>**ドライシロップ剤：**<br>＜成人＞<br>通常、成人にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 60mg（ドライシロップとして 1.2g）を 1 日 2 回、用時懸濁して経口投与する。なお、症状により適宜増減する。<br>＜小児＞<br>通常、12 歳以上の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 60mg（ドライシロップとして 1.2g）、7 歳以上 12 歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 30mg（ドライシロップとして 0.6g）を 1 日 2 回、用時懸濁して経口投与する。なお、症状により適宜増減する。<br>通常、2 歳以上 7 歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 30mg（ドライシロップとして 0.6g）、6 ヵ月以上 2 歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として 1 回 15mg（ドライシロップとして 0.3g）を 1 日 2 回、用時懸濁して経口投与する。 |

表 1.7-3　同種同効品一覧表（続く）

| 一般的名称 | オロパタジン塩酸塩 | フェキソフェナジン塩酸塩 |
|---|---|---|
| 用法・用量 | **＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**<br>**OD 錠：**<br>本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からは吸収されないため、唾液又は水で飲み込むこと。［「適用上の注意」の項参照］ | **＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**<br>**OD 錠：**<br>OD 錠は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。［「9. 適用上の注意」の項参照］ |
| 使用上の注意 | **【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**<br>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br><br>**使用上の注意**<br>**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**<br>1) 腎機能低下患者［高い血中濃度が持続するおそれがある。「薬物動態」の項参照］<br>2) 高齢者［「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照］<br>3) 肝機能障害のある患者［肝機能障害が悪化するおそれがある。］<br><br>**2. 重要な基本的注意**<br>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。<br>2) 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。<br>3) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。<br>4) 本剤の使用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。 | **【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**<br>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br><br>**使用上の注意**<br>**1. 重要な基本的注意**<br>(1) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。<br>(2) 本剤の使用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。 |

表 1.7-3　同種同効品一覧表（続く）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>オロパタジン塩酸塩</td><td>フェキソフェナジン塩酸塩</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td></td><td>2. 相互作用<br>併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）</td><td>本剤の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。[【薬物動態】の項参照]</td><td>水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムが本剤を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。</td></tr>
<tr><td>エリスロマイシン</td><td>本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。[【薬物動態】の項参照]</td><td>P 糖蛋白の阻害による本剤のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。</td></tr>
</table>
3. 副作用<br>＜成人＞<br>アレロック錠（普通錠）の承認時及び使用成績調査・特別調査（長期使用調査）において 9,620 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 1,056 例（発現率 11.0%）で、1,402 件であった。<br>主な副作用は眠気 674 件（7.0%）、ALT（GPT）上昇 68 件（0.7%）、倦怠感 53 件（0.6%）、AST（GOT）上昇 46 件（0.5%）、口渇 36 件（0.4%）等であった。（再審査終了時）</td><td>3. 副作用<br>錠剤：<br>＜成人＞<br>国内・外の臨床試験において、総症例 6,809 例（国内 1,060 例、海外 5,749 例）中、1,093 例（16.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は頭痛 310 例（4.6%）、眠気 158 例（2.3%）、嘔気 83 例（1.2%）等であった。（効能・効果追加承認時）<br>使用成績調査及び特別調査において、総症例 3,876 例中、61 例（1.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気 19 例（0.5%）、腹痛 8 例（0.2%）、めまい、倦怠感各 5 例（各 0.1%）等であった。（再審査終了時）</td></tr>
</table>

表 1.7-3　同種同効品一覧表（続く）

| 一般的名称 | オロパタジン塩酸塩 | フェキソフェナジン塩酸塩 |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | ＜小児＞<br>国内臨床試験（普通錠及び顆粒）及び特定使用成績調査（普通錠、OD 錠及び顆粒）において 4,413 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 210 例（発現率 4.8%）で、231 件であった。<br>主な副作用は眠気 149 件（3.4%）、ALT（GPT）上昇 20 件（0.5%）、AST（GOT）上昇 9 件（0.2%）、白血球増多 7 件（0.2%）、嘔気 4 件（0.1%）等であった。（再審査終了時） | ＜小児＞<br>国内臨床試験において、総症例 158 例中、13 例（8.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気 5 例（3.2%）、ALT（GPT）上昇 3 例（1.9%）、γ-GTP 上昇 2 例（1.3%）、喘息増悪 2 例（1.3%）等であった。（用法・用量追加承認時）<br>使用成績調査において、総症例 3,313 例中、23 例（0.69%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気 6 例（0.18%）、腹痛 2 例（0.06%）、胃腸炎 2 例（0.06%）等であった。<br>4 週間を超える長期投与症例 174 例において副作用は認められなかった。<br>製造販売後臨床試験において、総症例 304 例中、10 例（3.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は AST（GOT）上昇 5 例（1.6%）、ALT（GPT）上昇 2 例（0.7%）等であった。（再審査終了時）<br>なお、比較試験において副作用の発現率にはプラセボとの差はなかった。<br>「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、成人の効能・効果追加承認時までの国内外の臨床試験、小児の用法・用量追加承認時までの国内臨床試験及び製造販売後調査等（使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験）の結果を合わせて算出した。<br><br>**ドライシロップ剤：**<br>＜小児＞<br>ドライシロップ剤の国内臨床試験において、総症例 212 例中、2 例（0.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、眠気 1 例（0.5%）、白血球減少 1 例（0.5%）であった。（承認時）<br>錠剤の国内臨床試験において、総症例 158 例中、13 例（8.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気 5 例（3.2%）、ALT（GPT）上昇 3 例（1.9%）、γ-GTP 上昇 2 例（1.3%）、喘息増悪 2 例（1.3%）等であった。（用法・用量追加承認時） |

表 1.7-3　同種同効品一覧表（続く）

| 一般的名称 | オロパタジン塩酸塩 | フェキソフェナジン塩酸塩 |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | | 錠剤の使用成績調査において、総症例 3,313 例中、23 例（0.69%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気 6 例（0.18%）、腹痛 2 例（0.06%）、胃腸炎 2 例（0.06%）等であった。4 週間を超える長期投与症例 174 例において副作用は認められなかった。製造販売後臨床試験において、総症例 304 例中、10 例（3.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は AST（GOT）上昇 5 例（1.6%）、ALT（GPT）上昇 2 例（0.7%）等であった。（再審査終了時）<br>＜成人＞<br>錠剤の国内・外の臨床試験において、総症例 6,809 例（国内 1,060 例、海外 5,749 例）中、1,093 例（16.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は頭痛 310 例（4.6%）、眠気 158 例（2.3%）、嘔気 83 例（1.2%）等であった。（効能・効果追加承認時）<br>錠剤の使用成績調査及び特別調査において、総症例 3,876 例中、61 例（1.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気 19 例（0.5%）、腹痛 8 例（0.2%）、めまい、倦怠感各 5 例（各 0.1%）等であった。（再審査終了時） |
| | **1) 重大な副作用**<br>**劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）**：劇症肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH、Al-P の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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。 | **(1) 重大な副作用**<br>**1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明[注 1)]）**…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、呼吸困難、血圧低下、意識消失、血管浮腫、胸痛、潮紅等の過敏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。<br>**2) 肝機能障害、黄疸（頻度不明[注 1)]）**…AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P、LDH の上昇等の肝機能障害、黄疸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。 |

表 1.7-3　同種同効品一覧表（続く）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>オロパタジン塩酸塩</td><td>フェキソフェナジン塩酸塩</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>

**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。

<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症注)</td><td></td><td>紅斑等の発疹</td><td>浮腫（顔面・四肢等）、瘙痒、呼吸困難</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>眠気</td><td>倦怠感、口渇、頭痛・頭重感、めまい</td><td>集中力低下、しびれ感</td><td>不随意運動（顔面・四肢等）</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>腹部不快感、腹痛、下痢、嘔気</td><td>便秘、口内炎・口角炎・舌痛、胸やけ、食欲亢進</td><td>嘔吐</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>肝機能異常〔ALT（GPT）、AST（GOT）、LDH、γ-GTP、Al-P、総ビリルビン上昇〕</td><td></td><td></td></tr>
</table>

</td><td>

**3) 無顆粒球症（頻度不明注 1)）、白血球減少（0.2%注 2)）、好中球減少（0.1%未満注 2)）**…無顆粒球症、白血球減少、好中球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し、適切な処置を行うこと。

注 1) 錠剤の自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

注 2) 発現頻度はドライシロップ及び錠剤において認められた副作用の合計。

**(2) その他の副作用**

<table>
<tr><th></th><th>頻度不明注 3)</th><th>0.1～5%未満注 4)</th><th>0.1%未満注 4)</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛、眠気、疲労、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏</td><td>悪夢、睡眠障害、しびれ感</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>嘔気、嘔吐、口渇、腹痛、下痢、消化不良</td><td>便秘</td></tr>
<tr><td>過敏症注 1)</td><td>血管浮腫</td><td>そう痒</td><td>蕁麻疹、潮紅、発疹</td></tr>
<tr><td>肝臓注 2)</td><td></td><td>AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>腎臓・泌尿器</td><td>排尿困難</td><td></td><td>頻尿</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>動悸、血圧上昇</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>呼吸困難、味覚異常、浮腫、胸痛、月経異常</td></tr>
</table>

注 1) 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。

注 2) このような異常があらわれた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

</td></tr>
</table>

表 1.7-3　同種同効品一覧表（続く）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>オロパタジン塩酸塩</td><td>フェキソフェナジン塩酸塩</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>白血球増多、好酸球増多、リンパ球減少</td><td>白血球減少、血小板減少</td><td></td></tr>
<tr><td>腎臓・泌尿器</td><td></td><td>尿潜血</td><td>BUN 上昇、尿蛋白陽性、血中クレアチニン上昇、頻尿、排尿困難</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>動悸、血圧上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>血清コレステロール上昇</td><td>尿糖陽性、胸部不快感、味覚異常、体重増加、ほてり</td><td>月経異常、筋肉痛、関節痛</td></tr>
</table>
注）　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。<br><br>
4. 高齢者への投与<br>
高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。<br><br>
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与<br>
1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］<br>
2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。］</td><td>注 3) 錠剤の自発報告において認められている副作用のため頻度不明。<br>
注 4) 発現頻度はドライシロップ及び錠剤において認められた副作用の合計。<br><br>
4. 高齢者への投与<br>
高齢者では腎機能が低下していることが多く、腎臓からも排泄される本剤では血中濃度が上昇する場合があるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。<br><br>
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与<br>
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］<br>
(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。］</td></tr>
</table>

表 1.7-3　同種同効品一覧表（続く）

| 一般的名称 | オロパタジン塩酸塩 | フェキソフェナジン塩酸塩 |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | **6. 小児等への投与**<br>**錠剤：**<br>低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。<br><br>**顆粒剤：**<br>低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。<br><br>**7. 臨床検査結果に及ぼす影響**<br>本剤の投与は、アレルゲン皮内反応を抑制し、アレルゲンの確認に支障を来すので、アレルゲン皮内反応検査を実施する前は本剤を投与しないこと。 | **6. 小児等への投与**<br>**錠剤：**<br>低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。［使用経験が少ない。］<br><br>**ドライシロップ剤：**<br>低出生体重児、新生児又は 6 ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］<br><br>**7. 臨床検査結果に及ぼす影響**<br>本剤は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する 3～5 日前から本剤の投与を中止すること。<br><br>**8. 過量投与**<br>過量投与に関する報告は限られており、外国での過量服用症例報告には用量が不明な症例が多いが、最も高用量を服用した 2 例（1800～3600mg）では、症状はないかあるいはめまい、眠気及び口渇が報告されている。過量投与例においては、吸収されずに残っている薬物を通常の方法で除去すること及びその後の処置は対症的、補助的療法を検討すること。なお、本剤は血液透析によって除去できない。 |

表 1.7-3　同種同効品一覧表（続く）

| 一般的名称 | オロパタジン塩酸塩 | フェキソフェナジン塩酸塩 |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | **8. 適用上の注意**<br>**普通錠：**<br>1) 薬剤交付時<br>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］<br>2) 薬剤分割時<br>分割したときは遮光下に保存すること。<br><br>**OD 錠：**<br>1) 薬剤交付時<br>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］<br>2) 服用時<br>本剤は舌の上にのせ、唾液を浸潤させて、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。<br><br>**9. その他の注意**<br>因果関係は明らかではないが、アレロック錠（普通錠）を投与中に心筋梗塞の発症がみられた症例が報告されている。 | **9. 適用上の注意**<br>**(1) アレグラ錠 30mg、錠 60mg**<br>薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するように指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］<br>**(2) アレグラ OD 錠 60mg**<br>1) 薬剤交付時：以下の点について、指導すること。<br>a. ブリスターシートから取り出して服用すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］<br>b. ブリスターシートからの取り出しは、裏面のシートを完全に剥がした後、錠剤を取り出すこと。OD 錠は錠剤と比べて性質上柔らかく、割れることがあるので、裏面のシートを剥がさずに押し出さないこと。<br>c. 欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。<br>d. 吸湿性を有するため、服用直前にブリスターシートから取り出すこと。<br>2) 服用時：<br>a. 本剤は舌の上にのせ唾液を浸潤させ、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。<br>b. 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。<br><br>**ドライシロップ剤：**<br>調製時：本剤は用時調製の製剤であるので、調製後の保存は避け、水に懸濁後は速やかに使用すること。 |

表 1.7-3　同種同効品一覧表（続き）

| 一般的名称 | オロパタジン塩酸塩 | フェキソフェナジン塩酸塩 |
|---|---|---|
| 添付文書の作成年月 | アレロック錠 2.5、同錠 5：2017 年 4 月改訂（第 19 版）<br>アレロック OD 錠 2.5、同 OD 錠 5：2017 年 4 月改訂（第 8 版）<br>アレロック顆粒 0.5%：2017 年 4 月改訂（第 5 版） | アレグラ錠 30mg、同錠 60mg、同 OD 錠 60mg：2013 年 5 月改訂（第 16 版）<br>アレグラドライシロップ 5%：2015 年 10 月改訂（第 2 版） |
| 備　　考 | | |

表 1.7-4　同種同効品一覧表（続く）

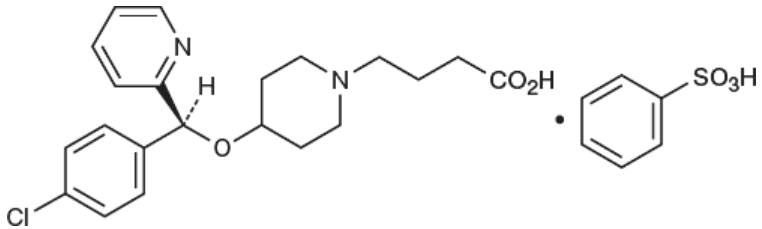
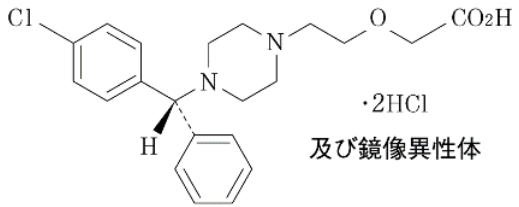
| 一般的名称 | ベポタスチンベシル酸塩 | セチリジン塩酸塩 |
|---|---|---|
| 販　売　名<br>（会社名） | タリオン錠 5mg、タリオン錠 10mg<br>タリオン OD 錠 5mg、タリオン OD 錠 10mg<br>（田辺三菱製薬株式会社） | ジルテック錠 5、ジルテック錠 10<br>ジルテックドライシロップ 1.25%<br>（ユーシービージャパン株式会社） |
| 承認年月日 | タリオン錠 5mg、タリオン錠 10mg：2000 年 7 月 3 日<br>タリオン OD 錠 5mg、タリオン OD 錠 10mg：2007 年 3 月 14 日 | ジルテック錠 5、ジルテック錠 10：1998 年 6 月 30 日<br>ジルテックドライシロップ 1.25%：2005 年 10 月 21 日 |
| 再評価年月日<br>再審査年月日 | －<br>成人：2010 年 6 月 29 日結果公表<br>小児：再審査期間中（～2019 年 5 月 25 日） | －<br>成人：2008 年 10 月 3 日結果公表<br>小児：2016 年 6 月 24 日結果公表 |
| 規 制 区 分 | － | － |
| 化学構造式 |  |  |
| 剤形・含量 | 普通錠：1 錠中に日局ベポタスチンベシル酸塩 5mg あるいは 10mg 含有<br>OD 錠：1 錠中に日局ベポタスチンベシル酸塩 5mg あるいは 10mg 含有 | 錠剤：1 錠中に日局セチリジン塩酸塩 5mg あるいは 10mg 含有<br>ドライシロップ剤：1g 中に日局セチリジン塩酸塩 12.5mg 含有 |
| 効能・効果 | ＜成人＞<br>アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙痒症）<br>＜小児＞<br>アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚瘙痒症）に伴う瘙痒 | 〔成人〕<br>アレルギー性鼻炎<br>蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症<br>〔小児〕<br>アレルギー性鼻炎<br>蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒 |
| 用法・用量 | ＜成人＞<br>通常、成人にはベポタスチンベシル酸塩として 1 回 10mg を 1 日 2 回経口投与する。<br>なお、年齢、症状により適宜増減する。 | **錠剤：**<br>〔10mg 錠〕<br>通常、成人にはセチリジン塩酸塩として 1 回 10mg を 1 日 1 回、就寝前に経口投与する。<br>なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は 1 日 20mg とする。 |

表 1.7-4　同種同効品一覧表（続く）

| 一般的名称 | ベポタスチンベシル酸塩 | セチリジン塩酸塩 |
|---|---|---|
| 用法・用量 | ＜小児＞<br>通常、7 歳以上の小児にはベポタスチンベシル酸塩として 1 回 10mg を 1 日 2 回経口投与する。<br><br>**＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞**<br>**OD 錠**<br>本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ（水なし）でも服用可能であるが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。 | 〔5mg 錠〕<br>〔成人〕<br>通常、成人にはセチリジン塩酸塩として 1 回 10mg を 1 日 1 回、就寝前に経口投与する。<br>なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は 1 日 20mg とする。<br>〔小児〕<br>通常、7 歳以上 15 歳未満の小児にはセチリジン塩酸塩として 1 回 5mg を 1 日 2 回、朝食後及び就寝前に経口投与する。<br><br>**ドライシロップ剤：**<br>〔成人〕<br>通常、成人には 1 回 0.8g（セチリジン塩酸塩として 10mg）を 1 日 1 回、就寝前に用時溶解して経口投与する。<br>なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は 1 日 1.6g（セチリジン塩酸塩として 20mg）とする。<br>〔小児〕<br>通常、2 歳以上 7 歳未満の小児には 1 回 0.2g（セチリジン塩酸塩として 2.5mg）を 1 日 2 回、朝食後及び就寝前に用時溶解して経口投与する。<br>通常、7 歳以上 15 歳未満の小児には 1 回 0.4g（セチリジン塩酸塩として 5mg）を 1 日 2 回、朝食後及び就寝前に用時溶解して経口投与する。<br><br>**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**<br>腎障害患者では、血中濃度半減期の延長が認められ、血中濃度が増大するため、クレアチニンクリアランスに応じて、下表のとおり投与量の調節が必要である（「薬物動態」の項参照）。<br>なお、クレアチニンクリアランスが 10mL/min 未満の患者への投与は禁忌である。 |

表 1.7-4　同種同効品一覧表（続く）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ベポタスチンベシル酸塩</td><td>セチリジン塩酸塩</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td></td><td>成人患者の腎機能に対応する用法・用量の目安（外国人データ）
<table>
<tr><td></td><td colspan="4">クレアチニンクリアランス（mL/min）</td></tr>
<tr><td></td><td>≧80</td><td>50～79</td><td>30～49</td><td>10～29</td></tr>
<tr><td>推奨用量</td><td>10mg を<br>1 日 1 回</td><td>10mg を<br>1 日 1 回</td><td>5mg を<br>1 日 1 回</td><td>5mg を<br>2 日に 1 回</td></tr>
</table>
腎障害を有する小児患者では、各患者の腎クリアランスと体重を考慮して、個別に用量を調整すること。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）<br>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br><br>使用上の注意<br>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度を上昇させることがある。また、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、低用量（例えば 1 回量 5mg）から投与するなど慎重に投与し、異常が認められた場合は減量、休薬するなど適切な処置を行う。〕<br><br>2. 重要な基本的注意<br>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を操作する際には注意させること。〔「臨床成績」の項 2 参照〕</td><td>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）<br>(1) 本剤の成分又はピペラジン誘導体（レボセチリジン、ヒドロキシジンを含む）に対し過敏症の既往歴のある患者<br>(2) 重度の腎障害（クレアチニンクリアランス 10mL/min 未満）のある患者［高い血中濃度が持続するおそれがある。］<br><br>使用上の注意<br>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br>(1) 腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）〕<br>(2) 肝障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕<br>(3) 高齢者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。（「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）〕<br>(4) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣を発現するおそれがある。〕<br><br>2. 重要な基本的注意<br>(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。</td></tr>
</table>

表 1.7-4　同種同効品一覧表（続く）

| 一般的名称 | ベポタスチンベシル酸塩 | セチリジン塩酸塩 |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | 2) 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の減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。<br>3) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。<br>4) 本剤の使用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。 | (2) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。<br>(3) 本剤の使用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。<br><br>**3. 相互作用**<br>**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 |
|---|---|---|
| テオフィリン | 併用により、テオフィリンの薬物動態に変化はないが、本剤の曝露量の増加が報告されている。 | 機序は明らかではないが、本剤のクリアランスが 16%減少する。 |
| リトナビル | 併用により、本剤の曝露量の増加（40%）及びリトナビルの曝露量のわずかな変化（-11%）が報告されている。 | リトナビルにより本剤の腎排泄が阻害される可能性が考えられる。 |
| 中枢神経抑制剤<br>アルコール | 中枢神経系に影響を与える可能性があるため、中枢神経抑制剤あるいはアルコールと併用する際は注意すること。 | 中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。 |
| ピルシカイニド塩酸塩水和物 | 併用により両剤の血中濃度が上昇し、ピルシカイニド塩酸塩水和物の副作用が発現したとの報告がある。 | 機序は明らかではない。 |

表 1.7-4　同種同効品一覧表（続く）

| 一般的名称 | ベポタスチンベシル酸塩 | セチリジン塩酸塩 |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | **3. 副作用**<br>＜成人＞<br>臨床試験（治験〔普通錠〕）：総症例 1,446 例中、副作用が報告されたのは 137 例（9.5%）であり、その主なものは、眠気 83 件（5.7%）、口渇 16 件（1.1%）、悪心 12 件（0.8%）、胃痛 7 件（0.5%）、下痢 7 件（0.5%）、胃部不快感 6 件（0.4%）、倦怠感 4 件（0.3%）、嘔吐 4 件（0.3%）等であった。また、臨床検査値異常として本剤との因果関係が疑われたものは、総症例 1,225 例中 64 例（5.2%）で、主なものは、ALT（GPT）上昇 1,209 例中 25 件（2.1%）、尿潜血 1,020 例中 11 件（1.1%）、γ-GTP 上昇 1,130 例中 10 件（0.9%）、AST（GOT）上昇 1,210 例中 8 件（0.7%）等であった。<br>使用成績調査〔普通錠〕（承認時～再審査期間終了時）：総症例 4,453 例中、副作用が報告されたのは 89 例（2.0%）であり、その主なものは、眠気 59 件（1.3%）等であった。<br>＜小児＞<br>小児特定使用成績調査〔普通錠〕[1]：小児患者（5 歳以上～15 歳未満）1,316 例中、副作用が報告されたのは 14 例（1.1%）であり、その主なものは眠気 5 件（0.4%）、口渇 2 件（0.2%）、蕁麻疹 2 件（0.2%）等であった。<br>臨床試験（治験〔普通錠〕）：第Ⅲ相試験における小児患者（7 歳以上 15 歳以下）615 例中、副作用が報告されたのは 14 例（2.3%）であった。その主なものは、眠気 5 件（0.8%）、肝機能検査異常 2 件（0.3%）、AST（GOT）上昇 2 件（0.3%）等であった。 | **4. 副作用**<br>〔成人〕<br>ジルテック錠の承認時までの成人を対象とした調査 1,396 例中 189 例（13.5%）に副作用又は臨床検査値の異常変動が認められた。副作用は 1,396 例中 140 例（10.0%）にみられ、主なものは眠気 84 例（6.0%）、倦怠感 12 例（0.9%）、口渇 9 例（0.6%）、嘔気 7 例（0.5%）であった。また、主な臨床検査値の異常変動は AST（GOT）上昇 1.4%（17/1,182 例）、ALT（GPT）上昇 1.5%（18/1,181 例）、好酸球増多 0.8%（9/1,114 例）、総ビリルビン上昇 0.5%（6/1,133 例）であった。<br>ジルテック錠の成人を対象とした市販後の使用成績調査 5,759 例（小児 163 例を含む）中 207 例（3.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は眠気 149 件（2.6%）、倦怠感 9 件（0.2%）、口渇 9 件（0.2%）、浮動性めまい 8 件（0.1%）、頭痛 6 件（0.1%）等であった。（ジルテック錠再審査終了時）<br>〔小児〕<br>ジルテックドライシロップの承認時までの小児を対象とした臨床試験 602 例中 25 例（4.2%）に臨床検査値異常変動を含む副作用が認められた。主なものは ALT（GPT）上昇 8 例（1.3%）、眠気 6 例（1.0%）であった。<br>小児を対象とした市販後の特定使用成績調査 3,157 例中 42 例（1.3%）に副作用が認められた。主な副作用は傾眠 22 件（0.7%）であった。（ジルテック錠 5 及びドライシロップ 1.25%再審査終了時）<br><br>**(1) 重大な副作用**<br>**1) ショック、アナフィラキシー**（頻度不明[注)]）<br>ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、血圧低下、蕁麻疹、発赤等）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し、適切な処置を行うこと。 |

表 1.7-4　同種同効品一覧表（続く）

| 一般的名称 | ベポタスチンベシル酸塩 | セチリジン塩酸塩 |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | 副作用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) 痙攣**（0.1%未満）<br>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。<br>**3) 肝機能障害、黄疸**（頻度不明[注)]）<br>AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH、Al-P の上昇等の肝機能障害（初期症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気等）、黄疸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。<br>**4) 血小板減少**（頻度不明[注)]）<br>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し、適切な処置を行うこと。<br><br>**(2) その他の副作用**<br>次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止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 |
|---|---|---|---|
| 血液 | | 白血球数増加、白血球数減少、好酸球増多 | |
| 精神神経系 | 眠気、倦怠感 | 頭痛、頭重感、めまい | |
| 消化器 | 口渇、悪心、胃痛、胃部不快感、下痢 | 口内乾燥、舌炎、嘔吐、腹痛 | 便秘 |
| 過敏症 | 発疹 | 腫脹、蕁麻疹 | |
| 肝臓 | AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP の上昇 | LDH、総ビリルビンの上昇 | |

| | 0.1%～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明[注)] |
|---|---|---|---|
| 精神神経系 | 眠気、倦怠感 | 頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感 | 不眠、振戦、抑うつ、激越、攻撃性、無力症、錯感覚、幻覚、不随意運動、意識消失、健忘、自殺念慮、悪夢 |
| 消化器 | 口渇、嘔気、食欲不振 | 胃不快感、下痢、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、便秘、口唇乾燥感、嘔吐、味覚異常、口内炎 | 腹部膨満感、食欲亢進 |

表 1.7-4　同種同効品一覧表（続く）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ベポタスチンベシル酸塩</td><td>セチリジン塩酸塩</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>尿潜血</td><td>尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン</td><td>尿量減少、排尿困難、尿閉</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>月経異常</td><td>浮腫、動悸、呼吸困難、しびれ、味覚異常</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>0.1%～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明[注)]</th></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>動悸、血圧上昇、不整脈（房室ブロック、期外収縮、頻脈、発作性上室性頻拍、心房細動）</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td>好酸球増多</td><td>好中球減少、リンパ球増多、白血球増多、白血球減少、単球増多、血小板増加、血小板減少</td><td></td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹、蕁麻疹、浮腫、かぶれ、そう痒感、血管浮腫</td><td>多形紅斑</td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td>結膜充血、霧視</td><td>眼球回転発作</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、総ビリルビン上昇</td><td>Al-P 上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>腎臓・泌尿器</td><td></td><td>尿蛋白、BUN 上昇、尿糖、ウロビリノーゲンの異常、頻尿、血尿</td><td>排尿困難、遺尿、尿閉</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>耳鳴、月経異常、胸痛、ほてり、息苦しさ</td><td>関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、咳嗽、体重増加、筋肉痛</td></tr>
</table>
注）　市販後の自発報告等又は外国での報告のため頻度不明。
</td></tr>
</table>

表 1.7-4　同種同効品一覧表（続く）

| 一般的名称 | ベポタスチンベシル酸塩 | セチリジン塩酸塩 |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | **4. 高齢者への投与**<br>本剤は、主として腎臓から排泄されるが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので注意すること。<br><br>**5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**<br>1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立しておらず、また、動物実験で胎児への移行が認められている。〕<br>2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず本剤を投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕<br><br>**6. 小児等への投与** [1)]<br>低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。 | **5. 高齢者への投与**<br>本剤は、主として腎臓から排泄される（「薬物動態」の項参照）が、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、低用量（例えば 5mg）から投与を開始するなど慎重に投与し、異常が認められた場合は減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。<br><br>**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**<br>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔動物実験（ラット）で胎盤を通過することが報告されている。〕<br>(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。〕<br><br>**7. 小児等への投与**<br>**錠剤：**<br>(1) 2 歳以上 7 歳未満の小児に対してはセチリジン塩酸塩ドライシロップ 1.25%を投与すること。<br>(2) 低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験が少ない）。<br><br>**ドライシロップ剤：**<br>低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験が少ない）。 |

表 1.7-4　同種同効品一覧表（続く）

| 一般的名称 | ベポタスチンベシル酸塩 | セチリジン塩酸塩 |
|---|---|---|
| 使用上の注意 | | **8. 臨床検査結果に及ぼす影響**<br>本剤は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する 3～5 日前より本剤の投与を中止することが望ましい。<br><br>**9. 過量投与**<br>徴候、症状：本剤の過量投与により錯乱、散瞳、落ち着きのなさ、鎮静、傾眠、昏迷、尿閉があらわれることがある。<br>処置：必要に応じ対症療法を行うこと。本剤の特異的な解毒剤はなく、また本剤は透析で除去されない。 |
| | **7. 適用上の注意**<br>**普通錠：**<br>薬剤交付時：<br>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕<br><br>**OD 錠：**<br>(1) 薬剤交付時：<br>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕<br>(2) 服用時：<br>1) 本剤は舌の上にのせ唾液を浸潤させると唾液のみで崩壊するので、水なしで服用することが可能である。また、水で服用することも可能である。<br>2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。 | **10. 適用上の注意**<br>**錠剤：**<br>薬剤交付時<br>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。） |

表 1.7-4　同種同効品一覧表（続き）

| 一般的名称 | ベポタスチンベシル酸塩 | セチリジン塩酸塩 |
|---|---|---|
| 添付文書の作成年月 | タリオン錠 5mg、同錠 10mg：2017 年 10 月改訂（第 16 版）<br>タリオン OD 錠 5mg、同 OD 錠 10mg：2017 年 10 月改訂（第 8 版） | ジルテック錠 5、同錠 10：2016 年 10 月改訂（第 25 版）<br>ジルテックドライシロップ 1.25%：2016 年 10 月改訂（第 25 版） |
| 備　　考 | | |

表 1.7-5　同種同効品一覧表（続く）

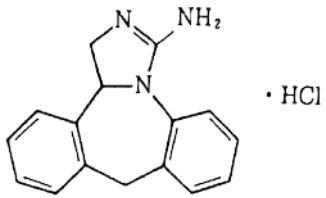
| | |
|---|---|
| 一般的名称 | エピナスチン塩酸塩 |
| 販　売　名<br>（会社名） | アレジオン錠 10、アレジオン錠 20<br>（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社） |
| 承認年月日 | アレジオン錠 10、アレジオン錠 20：1994 年 4 月 1 日 |
| 再評価年月日<br>再審査年月日 | －<br>2003 年 1 月 17 日結果公表 |
| 規 制 区 分 | － |
| 化学構造式 |  |
| 剤形・含量 | 錠剤：1 錠中にエピナスチン塩酸塩 10mg あるいは 20mg 含有 |
| 効能・効果 | 気管支喘息<br>アレルギー性鼻炎<br>蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚瘙痒症、痒疹、瘙痒を伴う尋常性乾癬 |
| 用法・用量 | **1. 気管支喘息、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚瘙痒症、痒疹、瘙痒を伴う尋常性乾癬**：<br>通常、成人にはエピナスチン塩酸塩として 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。<br>なお、年齢、症状により適宜増減する。<br>**2. アレルギー性鼻炎**：<br>通常、成人にはエピナスチン塩酸塩として 1 回 10～20mg を 1 日 1 回経口投与する。<br>なお、年齢、症状により適宜増減する。 |

表 1.7-5　同種同効品一覧表（続く）

| 一般的名称 | エピナスチン塩酸塩 |
|---|---|
| 使用上の注意 | **【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**<br>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者<br><br>**使用上の注意**<br>**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**<br>肝障害又はその既往歴のある患者<br>［肝障害が悪化又は再燃することがある。］<br><br>**2. 重要な基本的注意**<br>(1) 本剤は、気管支拡張剤、ステロイド剤などと異なり、すでに起こっている喘息発作や症状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説明しておく必要がある。<br>(2) 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の減量をはかる場合は、十分な管理下で徐々に行うこと。<br>(3) 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注意させること。<br>(4) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。<br>(5) 本剤の使用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。<br><br>**3. 副作用**<br>臨床試験及び市販後の使用成績調査での調査症例 8,443 例中副作用が報告された症例は 263 例（3.12%）であった。<br>主な副作用は眠気 102 件（1.21%）、口渇 28 件（0.33%）、倦怠感 27 件（0.32%）、胃部不快感 17 件（0.20%）、嘔気 15 件（0.18%）等であった。また、臨床検査値においては特に一定の傾向を示す変動は認められていない（再審査終了時）。 |

表 1.7-5　同種同効品一覧表（続く）

| 一般的名称 | エピナスチン塩酸塩 |
|---|---|
| 使用上の注意 | **(1) 重大な副作用**<br>**1) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）**：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P、LDH の上昇等の肝機能障害（初期症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気・嘔吐等）、黄疸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。<br>**2) 血小板減少（頻度不明）**：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、異常行動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。<br><br>**(2) その他の副作用**<br>以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 |

| | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| 過敏症[注1)] | | 浮腫（顔面、手足等）、発疹、蕁麻疹、かゆみ、瘙痒性紅斑 | |
| 精神神経系 | 眠気、倦怠感、頭痛 | めまい、不眠、悪夢、しびれ感、頭がボーッとした感じ | 幻覚、幻聴 |
| 消化器 | 嘔気、胃部不快感、腹痛、口渇 | 口内炎、食欲不振、嘔吐、胃重感、胃もたれ感、下痢、便秘、口唇乾燥感、腹部膨満感 | |
| 腎臓 | | 蛋白尿 | |
| 泌尿器[注2)] | | 頻尿、血尿等の膀胱炎様症状、尿閉 | |

表 1.7-5　同種同効品一覧表（続く）

| 一般的名称 | エピナスチン塩酸塩 |
|---|---|

使用上の注意

| | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| 循環器 | | 心悸亢進 | |
| 呼吸器 | | 呼吸困難、去痰困難、鼻閉 | |
| 血液[注 2)] | | 白血球数増加 | 血小板減少 |
| その他 | | 月経異常、ほてり、にがみ、味覚低下、胸痛 | 女性型乳房、乳房腫大 |

注 1) 発現した場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
注 2) 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。

**4. 高齢者への投与**

高齢者では肝・腎機能が低下していることが多く、吸収された本剤は主として腎臓から排泄されることから、定期的に副作用・臨床症状（発疹、口渇、胃部不快感等）の観察を行い、異常が認められた場合には、減量（例えば 10mg/日）又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

**5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、妊娠前及び妊娠初期試験（ラット）では受胎率の低下が、器官形成期試験（ウサギ）では胎児致死作用が、いずれも高用量で認められている。］

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。］

表 1.7-5　同種同効品一覧表（続き）

| | |
|---|---|
| 一般的名称 | エピナスチン塩酸塩 |
| 使用上の注意 | **6. 小児等への投与**<br>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。<br><br>**7. 適用上の注意**<br>薬剤交付時<br>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）<br><br>**8. その他の注意**<br>本剤を空腹時投与した場合は食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されている。（気管支喘息及びアレルギー性鼻炎に対しては就寝前投与、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚瘙痒症、痒疹、瘙痒を伴う尋常性乾癬に対しては食後投与で有効性及び安全性が確認されている。） |
| 添付文書の作成年月 | アレジオン錠 10、同錠 20：2011 年 9 月改訂（第 8 版） |
| 備　　考 | |

最新の添付文書を参照のこと。

# アレサガテープ 4mg
# アレサガテープ 8mg

1.8

## 添付文書（案）

久光製薬株式会社

目　次

1.8　添付文書（案）.....4
1.8.1　効能・効果（案）及びその設定根拠.....4
1.8.1.1　効能・効果（案）.....4
1.8.1.2　効能・効果（案）の設定根拠.....4
1.8.2　用法・用量（案）及びその設定根拠.....4
1.8.2.1　用法・用量（案）.....4
1.8.2.2　用法・用量（案）の設定根拠.....4
1.8.3　効能・効果に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠.....7
1.8.4　用法・用量に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠.....7
1.8.5　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....7
1.8.5.1　警告.....7
1.8.5.2　禁忌.....7
1.8.5.3　原則禁忌.....7
1.8.5.4　慎重投与.....7
1.8.5.5　重要な基本的注意.....8
1.8.5.6　相互作用.....8
1.8.5.7　副作用.....9
1.8.5.8　高齢者への投与.....9
1.8.5.9　妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....10
1.8.5.10 小児等への投与.....10
1.8.5.11 臨床検査結果に及ぼす影響.....10
1.8.5.12 過量投与.....10
1.8.5.13 適用上の注意.....11
1.8.5.14 その他の注意.....11
1.8.6　参考文献.....12
1.8.7　添付文書（案）.....12

略号一覧

| 略号 | 省略していない表現又は定義 |
|---|---|
| HP-3060 | エメダスチンフマル酸塩を 1cm$^2$ あたり 0.5mg 含有（0.5mg/cm$^2$）するテープ剤（総称）<br>申請製剤：<br>1 枚（8cm$^2$）中にエメダスチンフマル酸塩を 4mg 含有<br>1 枚（16cm$^2$）中にエメダスチンフマル酸塩を 8mg 含有 |

| 略号 | 省略していない表現又は定義 |
|---|---|
| FAS | full analysis set：最大の解析対象集団 |
| JRQLQ | Japan Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire：日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票 |
| LOCF | last observation carried forward：最後に観測された値で欠測値を代用 |
| QOL | quality of life：生活の質 |
| $t_{max}$ | 最高血中濃度到達時間 |

用語の定義一覧

| 用語 | 定義 |
|---|---|
| 01 試験 | 健康成人を対象とした単回投与試験<br>（治験実施計画書番号：HP-3060-JP-01） |
| 02 試験 | 健康成人を対象とした薬物動態試験－投与部位の検討－<br>（治験実施計画書番号：HP-3060-JP-02） |
| 03 試験 | 季節性アレルギー性鼻炎を有する成人男女を対象とした反復投与試験<br>（治験実施計画書番号：HP-3060-JP-03） |
| 04 試験 | 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ランダム化二重盲検並行群間比較試験<br>（治験実施計画書番号：HP-3060-JP-04） |
| 05 試験 | 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<br>（治験実施計画書番号：HP-3060-JP-05） |

## 1.8　添付文書（案）

### 1.8.1　効能・効果（案）及びその設定根拠

#### 1.8.1.1　効能・効果（案）

| |
|---|
| アレルギー性鼻炎 |

#### 1.8.1.2　効能・効果（案）の設定根拠

アレルギー性鼻炎患者における本剤の臨床試験成績から効能・効果（案）を設定した。

季節性アレルギー性鼻炎患者 1276 例を対象とした 04 試験では、HP-3060 4、8mg 又はプラセボを 2 週間投与した際の鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの変化量を指標とし、本剤の有効性を検証した。有効性の主要評価項目である鼻症状の合計スコア変化量の最小二乗平均は、FAS での治療期開始後 2 週（LOCF）において、プラセボ群で-0.45、HP-3060 4mg 群で-1.22、8mg 群で-1.50 であった。HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意なスコアの低下が認められ、プラセボ群に対する HP-3060 各投与群の優越性が検証された（いずれも調整済み $p < 0.0001$、逐次型 Dunnett 検定）。副次評価項目である鼻症状の個別スコア、時間帯別のくしゃみ発作回数、擤鼻回数及び鼻閉スコア並びに日常生活の支障度においても、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群はともにプラセボ群に対し改善が認められた（2.5.4.3.2 参照）。

通年性アレルギー性鼻炎患者 247 例を対象とした 05 試験では、HP-3060 4 又は 8mg を 12 週間以上（最長 52 週間）投与した際の本剤の安全性及び有効性を検討した。最終評価時（治療期開始後 52 週又は終了時 / 中止時）の鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの変化量（平均値）は HP-3060 4mg 群及び 8mg 群でそれぞれ-2.59 及び-2.47 であり、いずれの投与群でも治療期開始後 1 週からスコアの低下が認められ、その後、52 週までスコアの低下が維持した。鼻症状の個別スコア、日常生活の支障度及び QOL 調査（JRQLQ）においても、同様に改善が認められた（2.5.4.3.3 参照）。

以上より、本剤は、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 04 試験の結果から鼻症状の合計スコアにおいてプラセボ群に対する優越性が検証された。また、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 05 試験においても持続した改善効果が認められた。このことから、本剤の効能・効果（案）は「アレルギー性鼻炎」と設定した。

### 1.8.2　用法・用量（案）及びその設定根拠

#### 1.8.2.1　用法・用量（案）

| |
|---|
| 通常、成人にはエメダスチンフマル酸塩として 1 回 4mg 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 8mg に増量できる。 |

#### 1.8.2.2　用法・用量（案）の設定根拠

本剤の用法・用量（案）はアレルギー性鼻炎患者及び健康成人における臨床試験成績から設定

した。

(1) 用法の検討

健康成人男性12例を対象にHP-3060の各用量(エメダスチンフマル酸塩としてそれぞれ1.5、3、6、12及び24mg含有）を胸部に24時間単回投与した01試験において、血漿中エメダスチン濃度の $t_{max}$（最頻値）は16又は26hrであった（2.5.3.3.1.1参照)。そのため、投与間隔を16～26時間とすることで反復投与時に高い血漿中エメダスチン濃度を維持させることができると考えた。入浴等の生活習慣及び1日の生活サイクルも考慮し、以降の臨床試験では投与間隔を24時間とした際の薬物動態、有効性及び安全性を検討した。

季節性アレルギー性鼻炎患者96例を対象にHP-3060の各用量(エメダスチンフマル酸塩としてそれぞれ4、8及び12mg含有）又はプラセボを胸部に14日間（2週間）反復投与した03試験において、24時間安定した血漿中エメダスチン濃度が得られた。さらに、投与7回目と14回目の血漿中エメダスチン濃度はほぼ同様の値を示し、濃度推移もほぼ同様であったことから、反復投与においても安定した血漿中濃度を示すことが確認された（2.5.3.3.2.1参照)。

これらのことから、HP-3060 投与時に安定した血漿中濃度を保つことを意図した用法として 1日1回の投与が適切であると判断した。

健康成人男性20例を対象に5群5期クロスオーバー法により、HP-3060 8mgを同一被験者の胸部、上腕部、背部、腰部及び腹部にそれぞれ24時間単回投与した際の薬物動態を検討した02試験において、胸部、上腕部、背部及び腹部へ投与した際の血漿中エメダスチン濃度に大きな差はみられなかった。一方、腰部へ投与したときの血漿中エメダスチン濃度は、胸部、上腕部、背部及び腹部へ投与したときよりも低かった。安全性において、発現した有害事象はいずれも軽度であり無治療で消失しており、HP-3060 8mgを胸部、上腕部、背部、腰部又は腹部に24時間単回投与した際の安全性に大きな問題はみられなかった。

よって、投与部位は胸部、上腕部、背部又は腹部とした（2.5.3.3.1.2参照)。

(2) 用量の検討

季節性アレルギー性鼻炎患者96例を対象とした03試験の結果から、治療期開始後2週(LOCF)の鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの変化量において、HP-3060 8mg群でプラセボ群との統計学的な有意差が認められた（$p = 0.0185$、共分散分析、多重性の調整なし)。HP-3060 4mg群ではプラセボ群との統計学的な有意差は認められなかったものの（2.5.4.3.1参照)、各評価時点における鼻症状の合計スコアの推移にHP-3060 4mg群及び8mg群の間で大きな違いはなかった（2.7.6.3.4.11参照)。安全性について、1日1回14日間（2週間）反復投与において投与量の増加に伴って治験薬投与部位の有害事象発現率が上昇する傾向がみられたが、各投与群とも安全性に大きな問題はみられなかった（2.5.5.2参照)。

03試験の結果より、HP-3060 4及び8mgで有効性が期待できると考えられたため、季節性アレルギー性鼻炎患者1276例を対象とした04試験では、HP-3060 4、8mg又はプラセボを2週間投与した。FASでの治療期開始後2週（LOCF）の鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコア

の変化量について、共分散分析により検討した結果、プラセボ群との変化量の最小二乗平均の差（95%信頼区間）は、HP-3060 4mg 群-0.77（-1.02～0.51）及び 8mg 群-1.05（-1.30～0.80）であり、いずれの投与群でもプラセボ群と比較して統計学的に有意なスコアの低下が認められ、プラセボ群に対する HP-3060 4mg 群及び 8mg 群の優越性が検証された（HP-3060 4mg 群：調整済み $p < 0.0001$、8mg 群：調整済み $p < 0.0001$、逐次型 Dunnett 検定）（2.5.4.3.2 参照）。安全性においては、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともに大きな問題はみられなかった（2.5.5.2 参照）。

通年性アレルギー性鼻炎患者 247 例を対象とした 05 試験では、HP-3060 4 又は 8mg を 12 週間以上（最長 52 週間）投与した。その結果、各投与群とも治療期開始後 1 週から鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの低下が認められ、その後、52 週までスコアの低下が維持した（52 週における変化量：HP-3060 4mg 群-2.65、8mg 群-2.39、最終評価時の変化量：HP-3060 4mg 群-2.59、8mg 群-2.47）（2.5.4.3.3 参照）。安全性において、HP-3060 4mg 群及び 8mg 群ともに大きな問題はみられなかったものの、抗ヒスタミン薬に特徴的な有害事象である傾眠の発現率が、HP-3060 8mg 群の方がやや高かった（2.5.5.2 参照）。05 試験にて薬物動態を検討したところ、HP-3060 8mg 群の定常状態における血漿中エメダスチン濃度は HP-3060 4mg 群のおおむね 2 倍であった。また、治療期開始後 2、4 及び 12 週で血漿中エメダスチン濃度に大きな違いはなく、HP-3060 投与時は長期間にわたり血漿中エメダスチン濃度が維持されることを確認した（2.5.3.3.2.2 参照）。

これらの臨床試験より、本剤は 4 及び 8mg でプラセボに対して統計学的に有意な鼻症状スコアの低下を示し、長期間にわたり効果を持続することが可能であり、安全性に大きな問題はないことが示された。

本剤 4 及び 8mg の有効性及び安全性が示されたものの、投与量に比例して血漿中エメダスチン濃度が増加することが確認されたことから、不必要な曝露を避けるために本剤の開始用量及び維持用量は 4mg が適切であると考えられた。なお、03 試験及び 04 試験における有効性は 4mg よりも 8mg の方がわずかに大きく、03 試験では HP-3060 8mg 群でのみプラセボ群との統計学的な有意差が認められたことから、4mg で効果が不十分であっても 8mg に増量することで十分な効果が認められる患者が存在すると考えられた。

よって、本剤の開始用量及び維持用量は 4mg とし、症状に応じて 8mg まで増量することが妥当であると判断した。

以上より、本剤の用法・用量（案）は「通常、成人にはエメダスチンフマル酸塩として 1 回 4mg 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 8mg に増量できる。」と設定した。

### 1.8.3　効能・効果に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠

| 効能・効果に関連する使用上の注意（案） | 効能・効果に関連する<br>使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| 設定しない。 | 設定する根拠となる情報はない。 |

### 1.8.4　用法・用量に関連する使用上の注意（案）及びその設定根拠

| 用法・用量に関連する使用上の注意（案） | 用法・用量に関連する<br>使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| 設定しない。 | 設定する根拠となる情報はない。 |

### 1.8.5　使用上の注意（案）及びその設定根拠

#### 1.8.5.1　警告

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| 設定しない。 | 設定する根拠となる情報はない。 |

#### 1.8.5.2　禁忌

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| （次の患者には使用しないこと）<br>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 | 臨床試験において副作用として過敏症が発現していないものの、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者が使用した場合、過敏症を発現する可能性があることから設定した。 |

#### 1.8.5.3　原則禁忌

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| 設定しない。 | 設定する根拠となる情報はない。 |

#### 1.8.5.4　慎重投与

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| （次の患者には慎重に使用すること）<br>肝障害又はその既往歴のある患者［肝機能異常があらわれるおそれがある。］ | 臨床試験において副作用として肝機能異常が発現しており、エメダスチンフマル酸塩カプセルにおいても注意喚起されていることから設定した。 |

### 1.8.5.5　重要な基本的注意

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| (1) 眠気を催すことがあるので、本剤使用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。更に、日常生活に支障がみられる場合があるので、本剤使用に際してはこのことを患者に十分説明しておくこと。 | (1) 臨床試験において副作用として眠気が発現しており、エメダスチンフマル酸塩カプセルにおいても注意喚起されていることから設定した。 |
| (2) 本剤 4mg 使用時と比べ、本剤 8mg 使用時には眠気の発現率が高い傾向があるため、眠気等の発現に特に注意すること。 | (2) 本剤 8mg を使用したときには、エメダスチンフマル酸塩の経口剤を超える曝露量となることが示唆されており、臨床試験においても本剤 4mg と比較し、本剤 8mg で眠気の発現率が高い傾向が認められていることから、本剤 8mg 投与時には特に注意が必要であると考え、設定した。 |
| (3) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤使用によりステロイドの減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。 | (3) アレルギー性鼻炎患者の中には、ステロイドを使用している患者もいることから、ステロイドを減量する場合の注意喚起をするために設定した [1]。 |
| (4) 本剤を季節性の患者に使用する場合は、好発季節を考えて、その直前から使用を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。 | (4) 季節性の患者の本剤の使用時期について設定した [1]。 |
| (5) 本剤の使用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使用しないように注意すること。 | (5) 本剤使用により効果が認められないにもかかわらず、本剤を長期にわたり使用することは適切ではないため設定した。 |

### 1.8.5.6　相互作用

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| 併用注意（併用に注意すること） | 臨床試験において副作用として相互作用が発現していないものの、エメダスチンフマル酸塩カプセルにおいて注意喚起されていることから、併用注意として設定した。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 向精神薬<br>鎮静剤<br>催眠剤等<br>抗ヒスタミン剤 | 相互に作用を増強するおそれがある。 | 本剤の中枢神経抑制作用により、作用が増強されると考えられる。 |
| アルコール | 本剤の中枢神経系での副作用（主に眠気）を増強するおそれがある。 | |

### 1.8.5.7　副作用

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| 国内臨床試験において、1,060 例中 201 例（19.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、適用部位紅斑 116 例（10.9%）、適用部位瘙痒感 48 例（4.5%）、適用部位丘疹 21 例（2.0%）及び眠気 52 例（4.9%）等であった。（承認時） | 本剤の臨床試験における副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現頻度に基づき設定した。<br><br>注）の設定について<br>慎重投与に「肝障害又はその既往歴のある患者［肝機能異常があらわれるおそれがある。］」と設定していることから、肝臓に関連する副作用については特に注意喚起が必要であると考え、設定した。 |

| | 5%以上 | 0.1%以上 5%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| 皮膚 | 適用部位紅斑 | 適用部位瘙痒感、適用部位丘疹、適用部位色素沈着、適用部位発疹 | 適用部位皮膚炎 |
| 精神神経 | | 眠気 | 脱力感、頭痛・頭重感、頭がボーッとする、ふらつき |
| 肝臓[注)] | | ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇 | LDH 上昇、γ-GTP 上昇 |
| 泌尿器・腎臓 | | 血中尿酸増加 | |
| 血液 | | 好中球減少、リンパ球増加 | |
| 消化器 | | 口渇 | 腹痛 |
| その他 | | 倦怠感、血中コレステロール増加、鼻乾燥 | |

注）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。

### 1.8.5.8　高齢者への投与

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| 一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に使用すること。 | 臨床試験では、高齢者の使用において、副作用発現率が著しく高い等の報告はなかったが、一般に高齢者では肝機能及び腎機能が低下していると考えられており、注意喚起するために設定した。 |

### 1.8.5.9　妊婦、産婦、授乳婦等への投与

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| (1) 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使用すること。[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。]<br><br>(2) 授乳中の女性には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。] | 妊婦、産婦、授乳婦への使用経験はなく、安全性は確立していない。さらにエメダスチンフマル酸塩の動物実験（ラット）で乳汁への移行が報告されている[2)]ことから、注意喚起するために設定した。 |

### 1.8.5.10　小児等への投与

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。] | 小児における使用経験はなく、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していないことから、注意喚起するために設定した。 |

### 1.8.5.11　臨床検査結果に及ぼす影響

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| 本剤はアレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する前は本剤を使用しないこと。 | 抗ヒスタミン作用は、抗原－抗体反応を抑制するので、皮内反応の結果が正しく判定されない可能性があるため設定した。 |

### 1.8.5.12　過量投与

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| 設定しない。 | 設定する根拠となる情報はない。 |

### 1.8.5.13　適用上の注意

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| **貼付部位**<br>(1) 創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて貼付すること。 | **貼付部位**<br>(1) 非臨床試験において損傷皮膚に本剤を貼付したとき、健常皮膚に比べ吸収が上昇したため設定した（2.6.4.3.1.4 参照）。 |
| (2) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。 | (2) 本剤は経皮的に吸収され効果を発揮するため、十分に皮膚と密着させる必要があることから設定した。 |
| (3) 本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。 | (3) 本剤の副作用として、適用部位の紅斑、そう痒感、丘疹等が認められており、同一箇所に繰り返し貼付することにより、皮膚症状が発現する可能性が高いため設定した。 |
| **貼付時**<br>(1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。 | **貼付時**<br>(1) 本剤の安定性は包装袋に入った状態で確認していることから、開封後は速やかに使用するよう注意喚起するために設定した。 |
| (2) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。 | (2) 本剤の適切な使用方法を示すために設定した。 |
| (3) 本剤は 1 日毎に貼り替えるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましい。 | (3) 本剤は 1 日（約 24 時間）毎に貼り替えて使用する薬剤であるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましいと考え設定した。 |
| **貼付期間中**<br>本剤が途中ではがれ落ちた場合は、直ちに新たな本剤を貼付すること。また、次の貼り替え予定時間には新たな本剤に貼り替えること。 | **貼付期間中**<br>本剤が途中ではがれ落ちた場合は、効果が減弱する可能性があることから、注意喚起するために設定した。 |

### 1.8.5.14　その他の注意

| 使用上の注意（案） | 使用上の注意（案）の設定根拠 |
|---|---|
| 設定しない。 | 設定する根拠となる情報はない。 |

### 1.8.6　参考文献

1) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 第 5 章 治療. Ⅲ. 治療法の選択. 鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症－ 2016 年版（改訂第 8 版）. 東京: ライフ・サイエンス; 2015. p. 66-70.

2) Sakai T, Takahashi H, Hamada T, Awata N, Watanabe J. The biological fate of 1-(2-ethoxyethyl) -2-(4-methyl-1-homopiperazinyl)benzimidazole difumarate (KB-2413)　III Transfer to fetus and milk in rats. 薬物動態 1987; 2: 147-54.

### 1.8.7　添付文書（案）

201〇年〇月作成（第 1 版）

◆貯　　法：室温保存（遮光した気密容器）
◆使用期限：36 カ月（包装に表示の使用期限内に使用すること）

| | |
|---|---|
| 日本標準商品分類番号 | 87449 |
| 承認番号 | |
| 薬価収載 | 薬価基準未収載 |
| 販売開始 | |

経皮吸収型 アレルギー性鼻炎治療剤

# アレサガ®テープ 4mg
# アレサガ®テープ 8mg

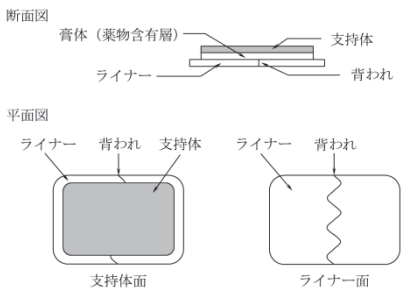
処方箋医薬品[注)]

ALLESAGA®TAPE
エメダスチンフマル酸塩経皮吸収型製剤

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

**【禁忌】**（次の患者には使用しないこと）
**本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者**

## 【組成・性状】

| 販 売 名 | アレサガテープ 4mg | アレサガテープ 8mg |
|---|---|---|
| 有効成分 | エメダスチンフマル酸塩 | |
| 有効成分含量 | 本剤 1 枚中に日局エメダスチンフマル酸塩 4mg を含有する。 | 本剤 1 枚中に日局エメダスチンフマル酸塩 8mg を含有する。 |
| 添 加 物 | 脂環族飽和炭化水素樹脂、ジブチルヒドロキシトルエン、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、流動パラフィン、その他 1 成分を含有する。 | |
| 外観・性状 | 淡褐色～褐色のテープ剤で、膏体面は透明のライナーで覆われている。 | |
| 外　形（模式図） |  | |
| 大 き さ | 22.3mm × 36.1mm | 31.5mm × 51.0mm |
| 面　積 | 8cm$^2$ | 16cm$^2$ |
| 識別コード | HP3204T | HP3208T |

## 【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 4mg 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 8mg に増量できる。

## 【使用上の注意】

**1. 慎重投与**（次の患者には慎重に使用すること）

肝障害又はその既往歴のある患者［肝機能異常があらわれるおそれがある。］

**2. 重要な基本的注意**

(1) 眠気を催すことがあるので、本剤使用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。更に、日常生活に支障がみられる場合があるので、本剤使用に際してはこのことを患者に十分説明しておくこと。

(2) 本剤 4mg 使用時と比べ、本剤 8mg 使用時には眠気の発現率が高い傾向があるため、眠気等の発現に特に注意すること。

(3) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤使用によりステロイドの減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。

(4) 本剤を季節性の患者に使用する場合は、好発季節を考えて、その直前から使用を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。

(5) 本剤の使用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使用しないように注意すること。

**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 |
|---|---|---|
| **向精神薬**<br>鎮静剤<br>催眠剤等<br>**抗ヒスタミン剤** | 相互に作用を増強するおそれがある。 | 本剤の中枢神経抑制作用により、作用が増強されると考えられる。 |
| **アルコール** | 本剤の中枢神経系での副作用（主に眠気）を増強するおそれがある。 | |

**4. 副作用**

国内臨床試験において、1,060 例中 201 例（19.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、適用部位紅斑 116 例（10.9%）、適用部位瘙痒感 48 例（4.5%）、適用部位丘疹 21 例（2.0%）及び眠気 52 例（4.9%）等であった。（承認時）

| 種類＼頻度 | 5%以上 | 0.1%以上 5%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|
| 皮膚 | 適用部位紅斑 | 適用部位瘙痒感、適用部位丘疹、適用部位色素沈着、適用部位発疹 | 適用部位皮膚炎 |
| 精神神経 | | 眠気 | 脱力感、頭痛・頭重感、頭がボーッとする、ふらつき |
| 肝臓注) | | ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇 | LDH 上昇、γ-GTP 上昇 |
| 泌尿器・腎臓 | | 血中尿酸増加 | |
| 血液 | | 好中球減少、リンパ球増加 | |
| 消化器 | | 口渇 | 腹痛 |
| その他 | | 倦怠感、血中コレステロール増加、鼻乾燥 | |

注） 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。

**5. 高齢者への投与**

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に使用すること。

**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

(1) 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使用すること。［妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。］

(2) 授乳中の女性には使用しないことが望ましいが、やむを得ず使用する場合には授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。］

**7. 小児等への投与**

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］

**8. 臨床検査結果に及ぼす影響**

本剤はアレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する前は本剤を使用しないこと。

**9. 適用上の注意**

**貼付部位**

(1) 創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて貼付すること。

(2) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。

(3) 本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。

**貼付時**

(1) 本剤を使用するまでは包装袋を開封せず、開封後は速やかに貼付すること。

(2) 本剤を使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。

(3) 本剤は 1 日毎に貼り替えるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましい。

**貼付期間中**

本剤が途中ではがれ落ちた場合は、直ちに新たな本剤を貼付すること。また、次の貼り替え予定時間には新たな本剤に貼り替えること。

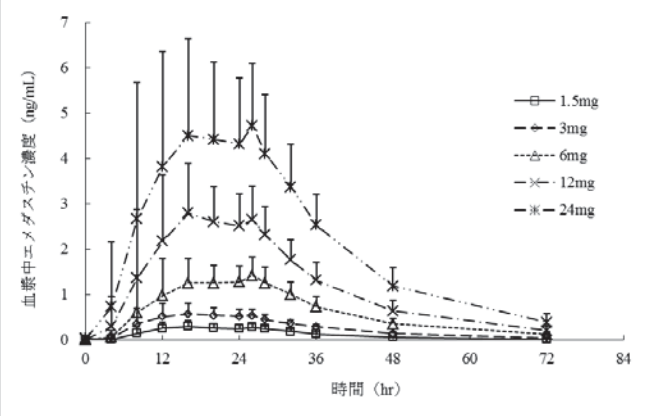
## 【薬物動態】

**1. 血中濃度**

**(1) 単回投与（健康成人）** [1)]

健康成人男性 12 例に本剤（エメダスチンフマル酸塩として 1.5、3、6、12 及び 24mg）を胸部に 24 時間単回投与したとき、血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータ（$C_{max}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）は、1.5～24mg において線形性が確認された。

注）本剤の承認された 1 回用量は 4 又は 8mg である。




**血漿中エメダスチン濃度推移**
**（平均値 + 標準偏差、12 例）**

**薬物動態パラメータ**

| 投与量（例数） | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-t}$ (ng･hr/mL) | $AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL) | $t_{max}$ a) (hr) | $t_{1/2}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1.5mg (12) | 0.320 ± 0.112 | 8.48 ± 3.03 | 9.15 ± 2.97 | 26 | 11.7 ± 3.19 |
| 3mg (12) | 0.642 ± 0.235 | 18.4 ± 5.44 | 19.3 ± 5.41 | 16, 26 | 13.2 ± 2.00 |
| 6mg (12) | 1.59 ± 0.567 | 43.8 ± 13.2 | 46.2 ± 13.1 | 26 | 13.8 ± 2.29 |
| 12mg (12) | 3.09 ± 1.01 | 86.4 ± 25.3 | 90.5 ± 24.9 | 16 | 13.0 ± 2.47 |
| 24mg (12) | 5.43 ± 1.89 | 156 ± 53.3 | 164 ± 52.7 | 26 | 13.0 ± 2.84 |

**平均値 ± 標準偏差**

a) 最頻値

**(2) 単回投与（健康成人）** [2)]

健康成人男性 20 例に本剤（エメダスチンフマル酸塩として 8mg）を胸部、上腕部、背部、腹部又は腰部に 24 時間単回投与したとき、投与部位間における $AUC_{0-t}$ の幾何平均値の比の推定値は、胸部に対して上腕部で 0.930、背部で 1.000、腹部で 0.923、腰部で 0.740 であった。腰部へ投与したときの $AUC_{0-t}$ は、胸部、上腕部、背部及び腹部へ投与したときよりも低かった。

**(3) 反復投与（季節性アレルギー性鼻炎患者）** [3)]

季節性アレルギー性鼻炎患者に本剤（エメダスチンフマル酸塩として 4、8 及び 12mg）を胸部に 1 日 1 回 14 日間反復投与したとき、血漿中エメダスチンの薬物動態パラメータ（$C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$）は、4～12mg 間で投与量にほぼ比例して増加することが確認された。また、血漿中エメダスチン濃度は投与後 7 日目までに定常状態に到達した。

注）本剤の承認された 1 回用量は 4 又は 8mg である。

**投与 1、7 及び 14 日目の薬物動態パラメータ**

| | 投与量（例数） | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-24}$ (ng･hr/mL) | $t_{max}$ a) (hr) | $t_{1/2}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 日目 | 4mg (23) | 1.16 ± 0.419 | 16.3 ± 7.54 | 20 | - |
| | 8mg (24) | 2.32 ± 0.832 | 31.7 ± 14.9 | 20 | - |
| | 12mg (24) | 2.94 ± 1.49 | 38.8 ± 24.1 | 20 | - |
| 7 日目 | 4mg (22) | 1.80 ± 0.579 | 36.0 ± 10.9 | 16 | - |
| | 8mg (24) | 3.98 ± 1.18 | 79.5 ± 23.8 | 12 | - |
| | 12mg (24) | 5.49 ± 2.62 | 112 ± 57.1 | 16 | - |
| 14 日目 | 4mg (21) | 2.03 ± 0.641 | 40.6 ± 12.3 | 12, 16 | 15.5 ± 2.36 |
| | 8mg (24) | 4.42 ± 1.40 | 88.8 ± 30.3 | 12, 16 | 15.5 ± 1.59 |
| | 12mg (24) | 6.28 ± 2.86 | 128 ± 62.1 | 12 | 16.2 ± 2.83 |

**平均値 ± 標準偏差**

a) 最頻値

## 2. 分布

**(1) 組織分布（参考：ラット）** [4, 5)]

[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩含有経皮吸収型製剤をラットに単回経皮投与したときの組織中放射能濃度は、ほとんどの組織で投与後 8 時間に最高濃度を示し、肝臓、腎臓及び投与部位皮膚が最も高く、次いで脳下垂体及び鼻粘膜で高かった。一方、大脳及び小脳の放射能濃度は血漿に比べ低かった。投与部位皮膚を除く各組織からの放射能の消失は速やかであった。また、反復経皮投与したときの組織中放射能濃度は、投与 7 回目までにほぼ定常状態に達した。投与部位皮膚の組織中放射能濃度は、いずれの投与回においても他の組織より高い放射能濃度を示した。

**(2) 胎児・乳汁移行（参考：ラット）** [6)]

[$^{14}$C]エメダスチンフマル酸塩を妊娠ラットに単回経口投与したとき、胎児中へ放射能の移行が認められた。また、授乳期ラットにおいては乳汁中への移行が認められた。

## 3. 代謝（参考：*in vitro*） [7, 8)]

エメダスチンは主に肝臓で代謝され、皮膚における代謝は認められなかった。エメダスチンの代謝には CYP1A2、2E1 及び 3A4 が関与することが報告されている。

## 4. 排泄 [1)]

健康成人男性 12 例に本剤（エメダスチンフマル酸塩として 1.5、3、6、12 及び 24mg）を胸部に 24 時間単回投与したとき、投与開始後 0～96 時間のエメダスチン及びエメダスチンと代謝物（6-水酸化体、5-水酸化体及び各抱合体）の合計の累積尿中排泄率の平均値は 2.9～4.4%及び 12.4～15.9%であった。

# 【臨床成績】

## 1. 二重盲検比較試験 [9)]

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に本剤（エメダスチンフマル酸塩として 4 又は 8mg）を 1 日 1 回 2 週間投与した結果、主要評価項目である鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの変化量において、プラセボ群に対し有意な改善効果が認められた。

**二重盲検比較試験における鼻症状合計スコアの変化量**

| 投与群（例数） | 投与前値 | 最終評価時 | 変化量 | プラセボに対する差 a)（95%CI） | |
|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ群（383） | 6.45 ± 1.63 | 6.16 ± 2.03 | -0.29 ± 1.86 | － | － |
| 4mg 群（384） | 6.56 ± 1.65 | 5.46 ± 1.98 | -1.10 ± 1.89 | -0.77 (-1.02～-0.51) | $p < 0.0001$ b) |
| 8mg 群（380） | 6.47 ± 1.61 | 5.12 ± 2.13 | -1.35 ± 1.98 | -1.05 (-1.30～-0.80) | $p < 0.0001$ b) |

**平均値 ± 標準偏差**

a) 投与群及び投与前値並びに地域を独立変数とした共分散分析

b) 逐次型 Dunnett 検定による調整済み p 値（有意水準両側 5%）

**2. 長期投与試験** [10)]

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に本剤(エメダスチンフマル酸塩として 4 又は 8mg) を 1 日 1 回、最長 52 週間投与した結果、主要評価項目である鼻症状(くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉) の合計スコアの変化量において、投与開始後 1 週からスコアの低下が認められ、その後、52 週までスコアの低下が維持した。

**長期投与試験における鼻症状合計スコアの変化量**

| 投与群 (例数) | 投与前値 | 最終評価時 | 変化量 |
|---|---|---|---|
| 4mg 群 (124) | 6.45 ± 1.81 | 3.86 ± 1.99 | -2.59 ± 1.93 |
| 8mg 群 (123) | 6.35 ± 1.58 | 3.88 ± 1.84 | -2.47 ± 1.99 |

**平均値 ± 標準偏差**

## 【薬効薬理】

**1. 抗ヒスタミン作用**

本剤はラットヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルにおいて単回投与後 24 時間まで抗ヒスタミン作用を示し、その作用は用量依存的であった [11)]。

エメダスチンフマル酸塩はヒスタミンによるモルモット摘出回腸収縮反応を抑制した (*in vitro*) [12)]。

**2. ヒスタミン受容体に対する親和性 (*in vitro*)** [13)]

モルモット及びラット前脳を用いた結合試験において、エメダスチンフマル酸塩はヒスタミン $H_1$ 受容体に高い親和性を示し、ヒスタミン $H_2$ 及び $H_3$ 受容体にはほとんど親和性を示さなかった。

**3. ケミカルメディエーター遊離抑制作用 (*in vitro*)** [14, 15)]

ヒト白血球において、エメダスチンフマル酸塩はダニ抗原刺激によるヒスタミン及びロイコトリエン $C_4$ の遊離を抑制した。またラット腹腔肥満細胞において、サブスタンス P によるヒスタミン遊離を抑制した。

**4. 好酸球遊走抑制作用 (*in vitro*)** [16)]

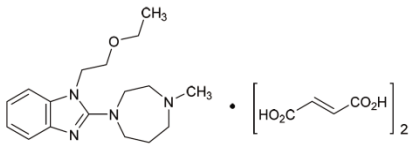
エメダスチンフマル酸塩はロイコトリエン $B_4$ によるヒト好酸球の遊走を抑制した。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

**一般名**:エメダスチンフマル酸塩(Emedastine Fumarate) (JAN)

**化学名**: 1-(2-Ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-1*H*-benzimidazole difumarate

**構造式**:



**分子式**: $C_{17}H_{26}N_4O \cdot 2C_4H_4O_4$

**分子量**: 534.56

**性　状**: 本品は白色～微黄色の結晶性の粉末である。本品は水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくく、酢酸 (100) に溶けにくい。本品は結晶多形が認められる。

**融　点**: 149～152℃

## 【包装】

アレサガテープ 4mg : 70 枚 (1 枚 / 1 袋 × 70 袋)

アレサガテープ 8mg : 70 枚 (1 枚 / 1 袋 × 70 袋)

## 【主要文献】


1) 久光製薬社内資料 (第 I 相単回投与試験)
2) 久光製薬社内資料 (第 I 相投与部位検討試験)
3) 久光製薬社内資料 (第 I/II 相反復投与試験)
4) 久光製薬社内資料 (ラット単回投与試験)
5) 久光製薬社内資料 (ラット反復投与試験)
6) Sakai, T., et al.: 薬物動態 1987; 2: 147-154.
7) 久光製薬社内資料 (*in vitro* 代謝試験)
8) 石田光裕 他: 基礎と臨床 1997; 31: 3089-3093.
9) 久光製薬社内資料 (第 III 相比較試験)
10) 久光製薬社内資料 (第 III 相長期投与試験)
11) 久光製薬社内資料 (ラットヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルを用いた薬効評価)
12) Fukuda, T., et al.: Arzneimittelforschung 1984; 34: 801-805.
13) Sharif, NA., et al.: J. Ocul. Pharmacol. 1994; 10: 653-664.
14) Nishimura, N., et al.: Immunopharmacol. Immunotoxicol. 1987; 9: 511-521.
15) Saito, T., et al.: Jpn. J. Pharmacol. 1993; 62: 137-143.
16) 斉藤忠之 他: 西日本皮膚科 1993; 55: 1081-1085.


## 【文献請求先】

主要文献欄に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。


久光製薬株式会社　学術部　お客様相談室

〒100-6330　東京都千代田区丸の内二丁目 4 番 1 号

フリーダイヤル 0120-381332

FAX. (03)5293-1723

受付時間／9:00－17:50 (土日・祝日・会社休日を除く)


---


製造販売元

**久光製薬株式会社**

〒841-0017　鳥栖市田代大官町 408 番地

# アレサガテープ 4mg
# アレサガテープ 8mg

1.9

一般的名称に係る文書

久光製薬株式会社

## 1.9　一般的名称に係る文書

一般的名称は、以下のとおりである（昭和 62 年 6 月 25 日 薬審 1 第 16 号、平成 19 年 8 月 6 日 薬食審査発第 0806001 号）。

日本名：エメダスチンフマル酸塩

英　名：Emedastine Fumarate

# アレサガテープ 4mg
# アレサガテープ 8mg

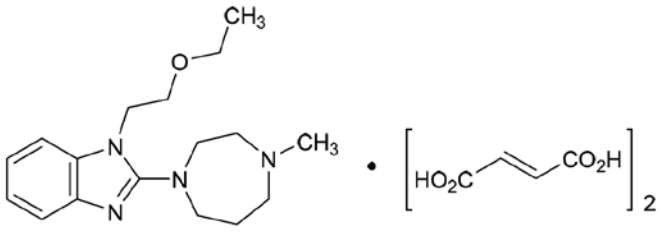
1.10

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

久光製薬株式会社

# 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

［現行］

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="2">１－（２－エトキシエチル）－２－（ヘキサヒドロ－４－メチル－１，４－ジアゼピン－１－イル）ベンズイミダゾール（別名エメダスチン）、その塩類及びそれらの製剤</td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="2">アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚瘙痒症、痒疹</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="2">通常、成人にはエメダスチンフマル酸塩として 1 回 1～2mg を 1 日 2 回、朝食後及び就寝前に経口投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>劇　薬</td><td>原体・塩類・製剤（ただし、1 カプセル中エメダスチンとして 1.14mg*以下を含有するものを除く）</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・含量</td><td colspan="2">原体：フマル酸エメダスチン<br>製剤：レミカットカプセル 1mg（1 カプセル中エメダスチンフマル酸塩 1mg 含有）<br>レミカットカプセル 2mg（1 カプセル中エメダスチンフマル酸塩 2mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒　　性</td><td colspan="2">急性<br>
<table>
<tr><td>動物種</td><td></td><td colspan="3">$LD_{50}$（mg/kg）</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>経口</td><td>皮下</td><td>静脈</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>♂</td><td>2547</td><td>712</td><td>101</td></tr>
<tr><td></td><td>♀</td><td>2206</td><td>609</td><td>93</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>♂</td><td>2151</td><td>666</td><td>72</td></tr>
<tr><td></td><td>♀</td><td>1854</td><td>643</td><td>77</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>♂♀</td><td>193</td><td>－</td><td>－</td></tr>
</table>
亜急性<br>
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量（mg/kg/日）</td><td>最大無影響量（mg/kg/日）</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>3 箇月</td><td>経口</td><td>10, 50, 250, 1250</td><td>10</td><td>ChE の低下、GPT、AlP、A/G 比、LDH、BUN、$Ca^{2+}$、P 及び $K^{+}$の上昇</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>3 箇月</td><td>経口</td><td>3, 15, 75</td><td>15</td><td>自発運動抑制、反応性亢進などの急性症状の発現、体重増加抑制、AlP の上昇、TG の低下</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

＊エメダスチンフマル酸塩として 2mg に相当

<table>
<tr><td>毒　　性</td><td>慢性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量（mg/kg/日）</th><th>最大無影響量（mg/kg/日）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>1 年</td><td>経口</td><td>1, 3, 10, 50</td><td>10</td><td>体重増加抑制、ChE の低下、精巣の相対重量の増加、肝細胞の腫大</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>1 年</td><td>経口</td><td>1, 3, 15, 45</td><td rowspan="2">15</td><td rowspan="2">AlP の上昇、雄の肝臓相対重量の増加、肝細胞の滑面小胞体の増生、精巣実重量の減少、前立腺上皮の萎縮</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>1 年 + 回復期間 3 箇月</td><td>経口</td><td>0.3, 1, 3, 45</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副　作　用</td><td>副作用発現率　192 / 1229 = 15.6%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>件数</th></tr>
<tr><td>眠気</td><td>155</td></tr>
<tr><td>倦怠感</td><td>19</td></tr>
<tr><td>口渇</td><td>9</td></tr>
<tr><td>胃部不快感</td><td>6</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>4 等</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会　　社</td><td>興和株式会社</td></tr>
</table>

［追加］

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>アレルギー性鼻炎</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人にはエメダスチンフマル酸塩として 1 回 4mg 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 8mg に増量できる。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び<br>有効成分・分量</td><td>製剤：アレサガテープ 4mg（1 枚 8cm$^2$ 中エメダスチンフマル酸塩 4mg 含有）<br>アレサガテープ 8mg（1 枚 16cm$^2$ 中エメダスチンフマル酸塩 8mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒　　性</td><td>反復投与毒性<br>
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量（mg/kg/day）</th><th>無毒性量（mg/kg/day）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4 週＋4 週回復</td><td>経皮</td><td>0, 4.5, 9, 18</td><td>18</td><td>［全身性］<br>全身毒性を示唆する所見なし<br>［適用部位皮膚］<br>紅斑、表皮肥厚及び皮脂腺の肥大</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>4 週</td><td>経皮</td><td>0, 1, 3, 9</td><td>9</td><td>［全身性］<br>全身毒性を示唆する所見なし<br>［適用部位皮膚］<br>紅斑、丘疹、表皮肥厚、炎症性細胞浸潤及び痂皮</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副　作　用</td><td>副作用発現率　181 / 1060 = 17.1%　　臨床検査異常発現率　21 / 1060 = 2.0%<br>
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>件数</th><th>臨床検査異常の種類</th><th>件数</th></tr>
<tr><td>適用部位紅斑</td><td>116</td><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>7</td></tr>
<tr><td>傾眠</td><td>52</td><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>4</td></tr>
<tr><td>適用部位そう痒感</td><td>48</td><td>血中尿酸増加</td><td>3</td></tr>
<tr><td>適用部位丘疹</td><td>21 等</td><td>好中球百分率減少</td><td>3 等</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会　　社</td><td>久光製薬株式会社</td></tr>
</table>

# アレサガテープ 4mg
# アレサガテープ 8mg

1.12

## 添付資料一覧

久光製薬株式会社

## 1.12　添付資料一覧

### 第3部（モジュール3）：品質に関する文書

### 3.2　データ又は報告書

| 添付資料番号 | 表題 | 著者、試験実施場所 | 試験実施期間 | 掲載誌 | 評価 / 参考 |
|---|---|---|---|---|---|
| **3.2.S　原薬** | | | | | |
| 3.2.S | 原薬 | 久光製薬株式会社 | | | 評価 |
| **3.2.P　製剤** | | | | | |
| 3.2.P.1 | 製剤及び処方 | 久光製薬株式会社 | | | 評価 |
| 3.2.P.2 | 製剤開発の経緯 | 久光製薬株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 3.2.P.3 | 製造 | 久光製薬株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 3.2.P.4 | 添加剤の管理 | 久光製薬株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 3.2.P.5 | 製剤の管理 | 久光製薬株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 3.2.P.6 | 標準品又は標準物質 | 久光製薬株式会社 | | | 評価 |
| 3.2.P.7 | 容器及び施栓系 | 久光製薬株式会社 | | | 評価 |
| 3.2.P.8 | 安定性 | 久光製薬株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>（継続中） | | 評価 |
| **3.2.A　その他** | | | | | |
| 3.2.A | その他 | 久光製薬株式会社 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |

**3.2.R　各極の要求資料**

該当資料なし

### 3.3 参考文献

| 添付資料番号 | 表題、著者、掲載誌 |
|---|---|
| 3.3-1 | 平成26年12月5日新医薬品記載整備等簡易相談結果要旨（受付番号：簡整34）. |
| 3.3-2 | 平成28年1月22日新医薬品記載整備等簡易相談結果要旨（受付番号：簡整170）. |
| 3.3-3 | Iemura R, Hori M, Ohtaka H. Syntheses of the metabolites of 1-(2-ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1*H*-1,4-diazepin-1-yl)-1*H*-benzimidazole difumarate (KG-2413) and related compounds. Chem Pharm Bull 1989; 37: 962-6. |
| 3.3-4 | 一般財団法人化学物質評価研究機構：2物質の*in silico* 変異原性評価（試験番号947-15-K-0196）. 2016. |

**第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書**

**4.2　試験報告書**

| 添付資料番号 | 表題 | 著者、試験実施場所 | 試験実施期間 | 掲載誌 | 評価 / 参考 |
|---|---|---|---|---|---|
| **4.2.1　薬理試験** | | | | | |
| 4.2.1.1　効力を裏付ける試験 | | | | | |
| 4.2.1.1-1 | ラットヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルを用いたHP-3060の薬効評価 | 久光製薬株式会社 筑波研究所 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.1.2　副次的薬理試験 | | | | | |
| | 該当資料なし | | | | |
| 4.2.1.3　安全性薬理試験 | | | | | |
| 4.2.1.3-1 | Effects of emedastine difumarate on hERG currents | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.1.3-2 | HP-3060の心血管系・呼吸系に及ぼす影響 | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験 | | | | | |
| | 該当資料なし | | | | |
| **4.2.2　薬物動態試験** | | | | | |
| 4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書 | | | | | |
| 4.2.2.1-1 | Bioanalytical method validation and stability study for determination of emedastine in mouse (ICR) plasma by LC/MS/MS | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.2.1-2 | Bioanalytical method partial validation for determination of emedastine in mouse (B6C3F1) plasma by LC/MS/MS | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.2.1-3 | Bioanalytical method validation and stability study for the determination of emedastine in rat plasma by LC/MS/MS | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.2.1-4 | Partial validation for the determination of emedastine in F344 rat plasma by LC/MS/MS | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.2.1-5 | Bioanalytical method validation and stability study for the determination of emedastine in rabbit plasma by LC/MS/MS | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.2.1-6 | Bioanalytical method validation and stability study for the determination of emedastine in dog plasma by LC/MS/MS | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.2.2　吸収 | | | | | |
| 4.2.2.2-1 | Pharmacokinetic study of oral administration of emedastine difumarate and percutaneous administration of HP-3060 patch to rats | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.2.2-2 | Pharmacokinetic study of emedastine difumarate in rats after single subcutaneous or intravenous administration | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |

| 添付資料番号 | 表題 | 著者、試験実施場所 | 試験実施期間 | 掲載誌 | 評価 / 参考 |
|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.2.2-3 | Pharmacokinetics study of single percutaneous administration of [$^{14}$C]-HP-3060 patch to rats | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.2.2-4 | Pharmacokinetic study of single intravenous administration of emedastine difumarate and percutaneous administration of HP-3060 patch to dogs | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.2.3　分布 | | | | | |
| 4.2.2.3-1 | Pharmacokinetics study of repeated percutaneous administration of [$^{14}$C]-HP-3060 patch to rats | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.2.4　代謝 | | | | | |
| 4.2.2.4-1 | *In vitro* metabolism study of [$^{14}$C]emedastine difumarate | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.2.4-2 | Identification of enzymes involved in glucuronidation of 5-hydroxyemedastine and 6-hydroxyemedastine | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.2.5　排泄 | | | | | |
| | 該当資料なし | | | | |
| 4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床） | | | | | |
| 4.2.2.6-1 | Inhibitory effects of emedastine difumarate on drug metabolizing enzyme activities in human liver microsomes | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.2.6-2 | *In vitro* studies on emedastine difumarate transport of MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 and OCT1 | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.2.6-3 | *In vitro* inhibitory effects of emedastine difumarate on the transport activity | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.2.7　その他の薬物動態試験 | | | | | |
| | 該当資料なし | | | | |
| **4.2.3　毒性試験** | | | | | |
| 4.2.3.1　単回投与毒性試験 | | | | | |
| | 該当資料なし | | | | |
| 4.2.3.2　反復投与毒性試験 | | | | | |
| 4.2.3.2-1 | A 4-week repeated dose percutaneous toxicity study of HP-3060 patch in rats followed by a 4-week recovery period | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.3.2-2 | A four-week repeated dose percutaneous toxicity study of HP-3060 patch in dogs | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |

| 添付資料番号 | 表題 | 著者、試験実施場所 | 試験実施期間 | 掲載誌 | 評価 / 参考 |
|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.3　遺伝毒性試験 | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | |
| 4.2.3.4　がん原性試験 | | | | | |
| 4.2.3.4.1　長期がん原性試験 | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | |
| 4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験 | | | | | |
| 4.2.3.4.2-1 | A 4-week repeated dose range finding study for a medium-term skin carcinogenesis bioassay of emedastine fumarate in mice | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 参考 |
| 4.2.3.4.2-2 | A medium-term skin carcinogenesis bioassay of emedastine fumarate in mice | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.3.4.3　その他の試験 | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | |
| 4.2.3.5　生殖発生毒性試験 | | | | | |
| 4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | |
| 4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験 | | | | | |
| 4.2.3.5.2-1 | A 7-day repeated dose subcutaneous study of emedastine fumarate in non-pregnant rabbits | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 参考 |
| 4.2.3.5.2-2 | A preliminary study for effects of emedastine fumarate on embryo-fetal development by subcutaneous administration in pregnant rabbits | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 参考 |
| 4.2.3.5.2-3 | Reproductive and developmental toxicity study of emedastine fumarate in rabbits by subcutaneous administration - Study for effects on embryo-fetal development - | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | |
| 4.2.3.5.4　新生児を用いた試験 | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | |
| 4.2.3.6　局所刺激性試験 | | | | | |
| 4.2.3.6-1 | A primary skin irritation study of HP-3060 patch in rabbits | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.3.6-2 | A 13-week cumulative skin irritation study of HP-3060 patch in minipigs | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.3.6-3 | A 39-week cumulative skin irritation and 4-week recovery study of HP-3060 patch in minipigs | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |

| 添付資料番号 | 表題 | 著者、試験実施場所 | 試験実施期間 | 掲載誌 | 評価 / 参考 |
|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.6-4 | A skin sensitization study of HP-3060 patch in guinea pigs | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |

4.2.3.7　その他の毒性試験

4.2.3.7.1　抗原性試験

該当資料なし

4.2.3.7.2　免疫毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験

該当資料なし

4.2.3.7.4　依存性試験

該当資なし

4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.6　不純物の毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.7　その他の試験

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 4.2.3.7.7-1 | A skin phototoxicity study of emedastine fumarate in guinea pigs | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.3.7.7-2 | A skin photosensitization study of HP-3060 patch in guinea pigs | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.3.7.7-3 | Toxicokinetic study of emedastine fumarate in mice after single oral dose | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.3.7.7-4 | Toxicokinetics study of a single oral administration of emedastine difumarate to F344 rats | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.3.7.7-5 | Toxicokinetics study of a single oral administration of emedastine difumarate to SD pregnant rats | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.3.7.7-6 | Toxicokinetics study of a single oral administration of emedastine difumarate to dogs | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |
| 4.2.3.7.7-7 | Toxicokinetics study of a repeat oral administration of emedastine difumarate to SD rats | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 |

4.3　参考文献

| 添付資料番号 | 表題、著者、掲載誌 |
|---|---|
| 4.3-1 | 遠藤朝彦. フマル酸エメダスチン（レミカット®カプセル, ダレン®カプセル）のアレルギー性鼻炎に対する長期投与の臨床的調査－多施設参加によるオープン・スタディー. 耳鼻咽喉科展望 1997; 40: 231-45. |
| 4.3-2 | 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 第1章 定義・分類. 鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症－ 2016年版（改訂第8版）. 東京: ライフ・サイエンス; 2015. p. 2-5. |
| 4.3-3 | 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 第3章 発症のメカニズム. 鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症－ 2016年版（改訂第8版）. 東京: ライフ・サイエンス; 2015. p. 16-8. |
| 4.3-4 | Fukuda T, Morimoto Y, Iemura R, Kawashima T, Tsukamoto G, Ito K. Effect of 1-(2-ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl)-benzimidazole difumarate (KB-2413), a new antiallergic, on chemical mediators. Arzneimittelforschung 1984; 34: 801-5. |
| 4.3-5 | Nishimura N, Ito K, Tomioka H, Yoshida S. Inhibition of chemical mediator release from human leukocytes and lung in vitro by a novel antiallergic agent, KB-2413. Immunopharmacol Immunotoxicol 1987; 9: 511-21. |
| 4.3-6 | Saito T, Hagihara A, Igarashi N, Matsuda N, Yamashita A, Ito K, et al. Inhibitory effects of emedastine difumarate on histamine release. Jpn J Pharmacol 1993; 62: 137-43. |
| 4.3-7 | Spangler DL, Brunton S. Efficacy and central nervous system impairment of newer-generation prescription antihistamines in seasonal allergic rhinitis. South Med J 2006; 99: 593-9. |
| 4.3-8 | Sharif NA, Su SX, Yanni JM. Emedastine: a potent, high affinity histamine $H_1$-receptor-selective antagonist for ocular use: receptor binding and second messenger studies. J Ocul Pharmacol 1994; 10: 653-64. |
| 4.3-9 | 斉藤忠之, 高路　修, 山田　悟, 森田栄伸, 山本昇壯. モルモットおよびヒト好酸球遊走に対するEmedastine Difumarateの作用. 西日本皮膚科 1993; 55: 1081-5. |
| 4.3-10 | Saito T, Fukuda T, Sukamoto T, Yoshidomi M, Morimoto Y, Shimohara K, et al. General pharmacology of 1-(2-ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl) benzimidazole difumarate. 1st communication: Effects on the central nervous system. Arzneimittelforschung 1988; 38: 66-9. |
| 4.3-11 | Tasaka K, Kamei C, Katayama S, Kitazumi K, Akahori H, Hokonohara T. Comparative study of various $H_1$-blockers on neuropharmacological and behavioral effects including 1-(2-ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl)benzimidazole difumarate (KB-2413), a new antiallergic agent. Arch Int Pharmacodyn Ther 1986; 280: 275-91. |
| 4.3-12 | Saito T, Fukuda T, Tajima S, Sukamoto T, Yamashita A, Kanazawa T, et al. General pharmacology of 1-(2-ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl) benzimidazole difumarate. 2nd communication: Effects on the circulation and the other systems. Arzneimittelforschung 1988; 38: 267-72. |
| 4.3-13 | 斉藤忠之, 伊藤敬三, 塗本精一. KG-2413のラット実験的アレルギー性鼻炎に対する作用. 基礎と臨床 1989; 23: 3145-7. |
| 4.3-14 | EMADINE® Review documents, Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s) (NDA 20-706). |
| 4.3-15 | Sakai T, Takahashi H, Hamada T, Awata N, Watanabe J. The biological fate of 1-(2-ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl)benzimidazole difumarate (KB-2413)  I Absorption and excretion after oral administration to rats and guinea pigs. 薬物動態 1987; 2: 123-31. |
| 4.3-16 | Sakai T, Hamada T, Awata N, Watanabe J. Interspecies differences in pharmacokinetics of an antiallergic agent, 1-(2-ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1,4-diazepin-1-yl)benzimidazole difumarate (KG-2413) after intravenous administration to rats, guinea pigs and dogs. Chem Pharm Bull 1989; 37: 753-6. |
| 4.3-17 | Sakai T, Takahashi H, Hamada T, Awata N, Watanabe J. The biological fate of 1-(2-ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl)benzimidazole difumarate (KB-2413)  III Transfer to fetus and milk in rats. 薬物動態 1987; 2: 147-54. |

| 添付資料番号 | 表題、著者、掲載誌 |
|---|---|
| 4.3-18 | 和田幸雄, 高橋秀之, 浜田　司, 酒井孝範, 川島恒男, 栗田則男. 抗アレルギー薬1-(2-ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1*H*-1,4-diazepin-1-yl)-1*H*-benzimidazole difumarate（KG-2413）のラットおよびモルモットにおける代謝. 薬物動態 1989; 4: 459-70. |
| 4.3-19 | 和田幸雄, 浜田　司, 酒井孝範, 川島恒男, 栗田則男. 抗アレルギー薬1-(2-ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1*H*-1,4-diazepin-1-yl)-1*H*-benzimidazole difumarate（KG-2413）のイヌにおける吸収, 代謝および排泄. 薬物動態 1989; 4: 471-80. |
| 4.3-20 | 栗田則男, 高橋秀之, 能海和宣, 酒井孝範, 浜田　司. 抗アレルギー薬1-(2-ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1*H*-1,4-diazepin-1-yl)-1*H*-benzimidazole difumarate（KG-2413）のラットにおける代謝物の同定. 薬学雑誌 1989; 109: 318-28. |
| 4.3-21 | Hamada T, Awata N. Metabolism of a new antiallergic agent, emedastine difumarate, in human. 薬物動態 1990; 5: 871-81. |
| 4.3-22 | 和田幸雄, 浜田　司, 川島恒男, 栗田則男. 抗アレルギー薬フマル酸エメダスチンのラット及びモルモットにおける*in vitro* 代謝. 薬学雑誌. 1990; 110: 40-8. |
| 4.3-23 | 石田光裕, 岩本成一, 坂本文夫, 田井中　均. 抗アレルギー薬フマル酸エメダスチンの代謝に関与するヒトP450分子種. 基礎と臨床 1997; 31: 3089-92. |
| 4.3-24 | Sakai T, Hamada T, Awata N, Watanabe J. Pharmacokinetics of an antiallergic agent, 1-(2-ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1*H*-1,4-diazepin-1-yl)-1*H*-benzimidazole difumarate (KG-2413) after oral administration: interspecies differences in rats, guinea pigs and dogs. J Pharmacobio-Dyn 1989; 12: 530-6. |
| 4.3-25 | Sakai T, Hamada T, Awata N, Watanabe J. Binding of 1-(2-ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1,4-diazepin-1-yl)benzimidazole difumarate (KG-2413) to serum or plasma proteins in man, guinea pig and rat. J Pharmacobio-Dyn 1988; 11: 262-7. |
| 4.3-26 | 浜田　司, 川島恒男, 栗田則男. 高速液体クロマトグラフィー/ラジオレセプターアッセイによるヒト血漿中の抗アレルギー薬, フマル酸エメダスチン（KG-2413）, の選択的高感度定量. 薬学雑誌 1989; 109: 749-54. |
| 4.3-27 | EMADINE® Review documents, Pharmacology Review(s) (NDA 20-706). |
| 4.3-28 | Sakai T, Takahashi H, Hamada T, Awata N, Watanabe J. The biological fate of 1-(2-ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl)benzimidazole difumarate (KB-2413) II Distribution after single and multiple oral administration to rats. 薬物動態 1987; 2: 133-45. |
| 4.3-29 | 平川公昭, 海野　隆, 荻野文雄, 武部秀太郎, 飯野哲夫, 鮫島秀暢ほか. Emedastine Difumarate（KG-2413）のビーグル犬3ヵ月間経口投与による亜急性毒性試験ならびに回復試験. 応用薬理 1990; 39: 231-68. |
| 4.3-30 | 平川公昭, 海野　隆, 鮫島秀暢, 荻野文雄, 武部秀太郎, 飯野哲夫ほか. Emedastine Difumarate（KG-2413）のビーグル犬1年間経口投与による慢性毒性試験. 応用薬理 1990; 39: 285-317. |
| 4.3-31 | 平川公昭, 鮫島秀暢, 海野　隆, 荻野文雄, 武部秀太郎, 飯野哲夫ほか. Emedastine Difumarate（KG-2413）のマウス・ラット・イヌにおける急性毒性試験. 応用薬理 1990; 39: 209-14. |
| 4.3-32 | 平川公昭, 鮫島秀暢, 海野　隆, 荻野文雄, 武部秀太郎, 飯野哲夫ほか. Emedastine Difumarate（KG-2413）のラット3ヵ月間経口投与による亜急性毒性試験. 応用薬理 1990; 39: 215-29. |
| 4.3-33 | 平川公昭, 海野　隆, 鮫島秀暢, 荻野文雄, 武部秀太郎, 飯野哲夫ほか. Emedastine Difumarate（KG-2413）のラット1年間経口投与による慢性毒性試験. 応用薬理1990; 39: 269-83. |
| 4.3-34 | 金本　勇, 横井義之, 光森達博, 福西克弘, 永野正紀, 前川健郎ほか. Emedastine Difumarate（KG-2413）のラットにおける生殖試験 妊娠前および妊娠初期投与試験. 応用薬理 1990; 39: 319-28. |
| 4.3-35 | 金本　勇, 横井義之, 光森達博, 福西克弘, 永野正紀, 塗本精一. Emedastine Difumarate（KG-2413）のラットにおける生殖試験 器官形成期投与試験. 応用薬理 1990; 39: 329-42. |

| 添付資料番号 | 表題、著者、掲載誌 |
|---|---|
| 4.3-36 | 金本　勇, 横井義之, 光森達博, 福西克弘, 前川健郎, 塗本精一. Emedastine Difumarate（KG-2413）のラットにおける生殖試験 周産期および授乳期投与試験. 応用薬理 1990; 39: 343-54. |
| 4.3-37 | Remmer H. Induction of drug metabolizing enzyme system in the liver. Euro J clin Pharmacol 1972; 5: 116-36. |
| 4.3-38 | 吉田　緑, 梅村隆志, 小島弘幸, 井上　薫, 高橋美和, 浦丸直人ほか. 化学物質のリスク評価における肝肥大の取扱いの基本的考え方. 食衛誌 2015; 56: 42-8. |

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.3　臨床試験報告書

| 添付資料番号 | 表題 | 著者、試験実施場所 | 試験実施期間 | 掲載誌 | 評価 / 参考 | 申請電子データ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **5.3.1　生物薬剤学試験報告書** | | | | | | |
| 5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.1.3　*In Vitro -In Vivo* の関連を検討した試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書 | | | | | | |
| 5.3.1.4-1 | Bioanalytical method validation and stability study for the determination of emedastine in human plasma by LC/MS/MS | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 | |
| 5.3.1.4-2 | Bioanalytical method validation and stability study for the determination of emedastine and its metabolites in human urine by LC/MS/MS | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 | |
| **5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書** | | | | | | |
| 5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.2.2-1 | *In vitro* metabolism study of [$^{14}$C]emedastine difumarate | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 | |
| 5.3.2.2-2 | Identification of enzymes involved in glucuronidation of 5-hydroxyemedastine and 6-hydroxyemedastine | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 | |
| 5.3.2.2-3 | Inhibitory effects of emedastine difumarate on drug metabolizing enzyme activities in human liver microsomes | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 | |
| 5.3.2.2-4 | *In vitro* studies on emedastine difumarate transport of MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 and OCT1 | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 | |
| 5.3.2.2-5 | *In vitro* inhibitory effects of emedastine difumarate on the transport activity | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 | |
| 5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | |
| **5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書** | | | | | | |
| 5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.3.1-1 | HP-3060の単回投与試験 | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 | なし |
| 5.3.3.1-2 | HP-3060の薬物動態試験－投与部位の検討－ | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 | なし |

| 添付資料番号 | 表題 | 著者、試験実施場所 | 試験実施期間 | 掲載誌 | 評価 / 参考 | 申請電子データ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | |
| **5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書** | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | |
| **5.3.5　有効性及び安全性試験報告書** | | | | | | |
| 5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.5.1-1 | 季節性アレルギー性鼻炎を有する成人男女を対象としたHP-3060の反復投与試験 | [redacted] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 | なし |
| 5.3.5.1-2 | 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたHP-3060のプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験 | [redacted]ほか<br>計21施設 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 | あり |
| 5.3.5.2　非対照試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.5.2-1 | 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたHP-3060の長期投与試験 | [redacted]ほか<br>計11施設 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | | 評価 | あり |
| 5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書 | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | |
| 5.3.5.4　その他の臨床試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | |
| **5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書** | | | | | | |
| 該当資料なし | | | | | | |
| **5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録** | | | | | | |
| 5.3.7.1 | 症例一覧表 | 久光製薬株式会社 | | | 評価 | |
| 5.3.7.2 | 副作用が観察された症例の一覧表 | 久光製薬株式会社 | | | 評価 | |
| 5.3.7.3 | 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表 | 久光製薬株式会社 | | | 評価 | |
| 5.3.7.4 | 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 | 久光製薬株式会社 | | | 評価 | |
| 5.3.7.5 | 臨床検査値の変動を適切に示した図表 | 久光製薬株式会社 | | | 評価 | |

## 5.4　参考文献

| 添付資料番号 | 表題、著者、掲載誌 |
|---|---|
| 5.4-1 | 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 第1章 定義・分類. 鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症－ 2016年版（改訂第8版）. 東京: ライフ・サイエンス; 2015. p. 2-5. |
| 5.4-2 | 奥田　稔. 1 アレルギー性鼻炎の概念. 鼻アレルギー－基礎と臨床－. 改訂版. 大阪: 医薬ジャーナル社; 2005. p. 16-21. |
| 5.4-3 | 川内秀之. 総論: QOL障害の程度に応じたアレルギー性鼻炎治療を. 日本医事新報 2015; 4734: 20-1. |
| 5.4-4 | 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 第2章 疫学. 鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症－ 2016年版（改訂第8版）. 東京: ライフ・サイエンス; 2015. p. 8-13. |
| 5.4-5 | 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 第3章 発症のメカニズム. 鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症－ 2016年版（改訂第8版）. 東京: ライフ・サイエンス; 2015. p. 16-8. |
| 5.4-6 | 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 第5章 治療. 鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症－ 2016年版（改訂第8版）. 東京: ライフ・サイエンス; 2015. p. 36-82. |
| 5.4-7 | 今野昭義, 久保伸夫. 花粉症治療における第2世代抗ヒスタミン薬の患者満足度と受療意識の向上－大規模花粉症患者アンケート調査からみた薬剤選択－. Progress in Medicine 2008; 28: 2285-96. |
| 5.4-8 | 遠藤朝彦. フマル酸エメダスチン（レミカット®カプセル，ダレン®カプセル）のアレルギー性鼻炎に対する長期投与の臨床的調査－多施設参加によるオープン・スタディー. 耳鼻咽喉科展望 1997; 40: 231-45. |
| 5.4-9 | MSD株式会社: ダレンカプセル1mg, 同カプセル2mg医薬品インタビューフォーム. 改訂第8版, 2013. |
| 5.4-10 | 興和株式会社: レミカットカプセル1mg, 同カプセル2mg医薬品インタビューフォーム. 改訂第5版, 2013. |
| 5.4-11 | EMADINE® Review documents, Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s) (NDA 20-706). |
| 5.4-12 | 平川公昭, 海野　隆, 荻野文雄, 武部秀太郎, 飯野哲夫, 鮫島秀暢ほか. Emedastine Difumarate（KG-2413）のビーグル犬3ヵ月間経口投与による亜急性毒性試験ならびに回復試験. 応用薬理 1990; 39: 231-68. |
| 5.4-13 | 平川公昭, 海野　隆, 鮫島秀暢, 荻野文雄, 武部秀太郎, 飯野哲夫ほか. Emedastine Difumarate（KG-2413）のビーグル犬1年間経口投与による慢性毒性試験. 応用薬理 1990; 39: 285-317. |
| 5.4-14 | Herranz U, Rusca A, Assandri A. Emedastine-ketoconazole: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther 2001, 39: 102-9. |
| 5.4-15 | Sakai T, Hamada T, Awata N, Watanabe J. Binding of 1-(2-ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1,4-diazepin-1-yl)benzimidazole difumarate (KG-2413) to serum or plasma proteins in man, guinea pig and rat. J Pharmacobio-Dyn 1988; 11: 262-7. |
| 5.4-16 | 粟田則男, 高橋秀之, 能海和宣, 酒井孝範, 浜田　司. 抗アレルギー薬1-(2-ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1*H*-1,4-diazepin-1-yl)-1*H*-benzimidazole difumarate（KG-2413）のラットにおける代謝物の同定. 薬学雑誌 1989; 109: 318-28. |
| 5.4-17 | Hamada T, Awata N. Metabolism of a new antiallergic agent, emedastine difumarate, in human. 薬物動態 1990; 5: 871-81. |

| 添付資料番号 | 表題、著者、掲載誌 |
|---|---|
| 5.4-18 | 石田光裕, 岩本成一, 坂本文夫, 田井中　均. 抗アレルギー薬フマル酸エメダスチンの代謝に関与するヒトP450分子種. 基礎と臨床 1997; 31: 3089-92. |
| 5.4-19 | MSD株式会社: ダレンカプセル1mg, 同カプセル2mg添付文書. 改訂第7版, 2013. |
| 5.4-20 | 社団法人日本腎臓学会, 編著. 1 CKDの定義，診断，重症度分類. CKD診療ガイド2012. 第1版. 東京: 東京医学社; 2012. p. 1-4. |
| 5.4-21 | Malmstrom K, Schwartz J, Reiss TF, Sullivan TJ, Reese JH, Jauregui L, et al. Effect of montelukast on single-dose theophylline pharmacokinetics. Am J Ther 1998; 5: 189-95. |
| 5.4-22 | 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 第5章 治療. Ⅲ 治療法の選択. 鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー 2013年版（改訂第7版）. 東京: ライフ・サイエンス; 2013. p. 60-3. |
| 5.4-23 | Guidance for Industry. Allergic rhinitis: Clinical development programs for drug products. Draft guidance. FDA. April 2000. |
| 5.4-24 | 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 第1章 定義，分類. Ⅰ 定義と病名. 鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー 2013年版（改訂第7版）. 東京: ライフ・サイエンス; 2013. p. 2. |
| 5.4-25 | 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 第4章 検査・診断. Ⅲ 分類. 5. QOLによる評価（患者満足度を含む）. 鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー 2013年版（改訂第7版）. 東京: ライフ・サイエンス; 2013. p. 27-9. |
| 5.4-26 | 神崎　晶, 橋口一弘, 若林健一郎, 藤岡正人, 末松潔親, 大久保公裕. OHIO Chamberにおけるスギ・ヒノキ科花粉連続曝露に対するベポタスチンベシル酸塩OD錠の効果. 新薬と臨牀 2011; 60: 2216-29. |
| 5.4-27 | サノフィ株式会社: アレグラ錠30mg, 同錠60mg, 同OD錠60mg医薬品インタビューフォーム. 改訂第20版, 2014. p. 20. |
| 5.4-28 | シェリング・プラウ株式会社: クラリチン錠10mg申請資料概要. p. 526-60. |
| 5.4-29 | 興和株式会社: レミカットカプセル1mg, 同カプセル2mg添付文書. 改訂第5版, 2013. |
| 5.4-30 | バイエル薬品株式会社: クラリチン錠10mg, 同レディタブ錠10mg添付文書. 改訂第15版, 2015. |