

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

経皮吸収型 アレルギー性鼻炎治療剤
エメダスチンフマル酸塩経皮吸収型製剤

アレサガ®テープ 4mg
アレサガ®テープ 8mg

ALLESAGA®Tapes 4mg/8mg

処方箋医薬品^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤	形	テープ剤	
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）		
規 格 ・ 含 量	アレサガ®テープ 4mg：1 枚中日局エメダスチンフマル酸塩 4mg アレサガ®テープ 8mg：1 枚中日局エメダスチンフマル酸塩 8mg		
一 般 名	和名：エメダスチンフマル酸塩（JAN） 洋名：Emedastine Fumarate（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日		アレサガ®テープ 4mg	アレサガ®テープ 8mg
	製造販売承認年月日	2018 年 1 月 19 日	2018 年 1 月 19 日
	薬価基準収載年月日	2018 年 4 月 18 日	2018 年 4 月 18 日
	販 売 開 始 年 月 日	2018 年 4 月 24 日	2018 年 4 月 24 日
製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：久光製薬株式会社		
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先			
問 い 合 わ せ 窓 口	久光製薬株式会社 お客様相談室 〒135-6008 東京都江東区豊洲三丁目 3 番 3 号 TEL. 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） 医療関係者向けホームページ https://www.hisamitsu-pharm.jp/product/		

®：登録商標

本 IF は 2021 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ

（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020年4月改訂）

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	1
3. 製品の製剤学的特性.....	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式.....	3
4. 分子式及び分子量.....	3
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質.....	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成.....	6
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装.....	7
11. 別途提供される資材類.....	7
12. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果.....	8
2. 効能又は効果に関連する注意.....	8
3. 用法及び用量.....	8
4. 用法及び用量に関連する注意.....	9
5. 臨床成績.....	9
VI. 薬効薬理に関する項目	28
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	28
2. 薬理作用.....	28
VII. 薬物動態に関する項目	31
1. 血中濃度の推移.....	31
2. 薬物速度論的パラメータ	34
3. 母集団（ポピュレーション）解析	34
4. 吸収	35
5. 分布	36
6. 代謝	38
7. 排泄	39
8. トランスポーターに関する情報.....	39
9. 透析等による除去率.....	39
10. 特定の背景を有する患者.....	39
11. その他.....	39
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	40
1. 警告内容とその理由.....	40
2. 禁忌内容とその理由.....	40
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由...40	
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由...40	
5. 重要な基本的注意とその理由	40
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	41
7. 相互作用.....	42
8. 副作用	42
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	44
10. 過量投与.....	44
11. 適用上の注意.....	44
12. その他の注意.....	44
IX. 非臨床試験に関する項目	45
1. 薬理試験.....	45
2. 毒性試験.....	47
X. 管理的事項に関する項目	50
1. 規制区分.....	50
2. 有効期間.....	50
3. 包装状態での貯法.....	50
4. 取扱い上の注意.....	50
5. 患者向け資材.....	50
6. 同一成分・同効薬.....	50
7. 国際誕生年月日	50
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	50
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	50
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	50
11. 再審査期間.....	51
12. 投薬期間制限に関する情報.....	51
13. 各種コード.....	51
14. 保険給付上の注意.....	51
XI. 文献	52
1. 引用文献.....	52
2. その他の参考文献.....	53
XII. 参考資料	54
1. 主な外国での発売状況.....	54
2. 海外における臨床支援情報.....	54
XIII. 備考	55
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	55
2. その他の関連資料.....	55

略語表

略語	略語内容
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	L-alanine: 2-oxoglutarate aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	L-aspartate: 2-oxoglutarate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC 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-∞}	0～∞までの血中濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性蛋白質
[¹⁴ C]	Carbon 14：C の放射性同位体
CAP-RAST 法	Capsulated hydrophilic carrier polymer Radioallergosorbent test：特異的 IgE 抗体測定法
ChE	cholinesterase：コリンエステラーゼ
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
DMBA	7,12-dimethylbenz[a]anthracene：7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセン
DNA	deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
EC	エメダスチンフマル酸塩カプセル
F ₂	second filial generation：第 2 世代
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
GPT	glutamic pyruvic transaminase：グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
[³ H]	Tritium：三重水素
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
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) 申請製剤：1 枚 (8cm ²) 中にエメダスチンフマル酸塩を 4mg 含有 1 枚 (16cm ²) 中にエメダスチンフマル酸塩を 8mg 含有
IC ₅₀	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
IgE	immunoglobulin E：免疫グロブリン E
JRQLQ	Japan Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire： 日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票
K _i	阻害定数
LD ₅₀	50% lethal dose：50%致死量
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
LOCF	last observation carried forward：最後に観測された値で欠測値を代用
MATE	multidrug and toxic compound extrusion protein：多剤・毒性化合物排出蛋白質
MDR	multidrug resistance-associated protein：多剤耐性関連蛋白質
N.A.	not applicable：該当せず
N.C.	not calculated：算出せず
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
PPS	per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
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 (λ _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

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アレサガ®テープはエメダスチンフマル酸塩を有効成分とする久光製薬株式会社（以下、当社）が開発した経皮吸収型製剤である。

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。1981年に鐘紡株式会社（現 クラシエ株式会社）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、皮膚そう痒症、痒疹」の効能・効果を取得している。

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、軽症例では病型を問わず、中等症例ではくしゃみ・鼻漏型で第一選択薬に挙げられており、重症例でもくしゃみ、鼻漏の症状が特に強い場合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¹⁾。

本邦における既承認の抗ヒスタミン薬の剤形は経口剤、点鼻剤又は注射剤のみであることから、経皮吸収型の新しいドラッグデリバリーシステム製剤は新たな治療の選択肢になり得ると考えた。

アレサガ®テープ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回の服薬で24時間安定した効果が期待できる。嚥下能力が低下した患者や誤嚥リスクのある患者へも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）、食事による投与タイミングの制限はないこと、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。

以上のことから、当社が保有する経皮吸収製剤化技術を用い、エメダスチンフマル酸塩を有効成分とする本剤の開発に着手し、本剤は2018年1月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- ① 世界で初めて承認された経皮吸収型アレルギー性鼻炎治療剤である。（当社調べ）
- ② 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相比較試験で本剤は、主要評価項目（検証的解析結果）である鼻症状合計スコアの期間平均値のベースラインからの変化量において、プラセボに対する優越性が検証された（4mg 群、8mg 群いずれも調整済み $p < 0.0001$ 、逐次型 Dunnett 検定）。（P.15 参照）
- ③ 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において、本剤は有効性評価期間を通じて、ベースライン時と比較し鼻症状合計スコアに改善傾向が認められた。（P.25 参照）
- ④ 1日1回貼付のテープ剤である。（P.8 参照）
- ⑤ 安全性
主な副作用として、適用部位紅斑 116 例（10.9%）、適用部位そう痒感 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。（P.43 参照）

3. 製品の製剤学的特性

- ① 経皮吸収型製剤のため食前後を問わず服薬を開始できる。（P.34 参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMP の概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
傾眠	なし	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 なし

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

(1) 和名

アレサガ[®]テープ 4mg

アレサガ[®]テープ 8mg

(2) 洋名

ALLESAGA[®] Tapes 4mg

ALLESAGA[®] Tapes 8mg

(3) 名称の由来

特になし

2．一般名

(1) 和名（命名法）

エメダスチンフマル酸塩（JAN）

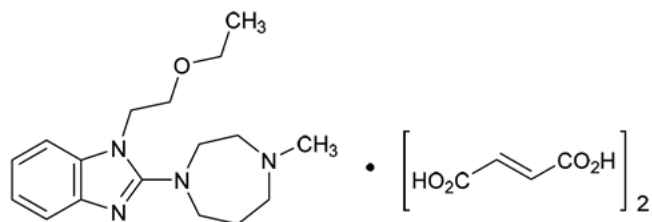
(2) 洋名（命名法）

Emedastine Fumarate（JAN）

(3) ステム

抗ヒスタミン剤：-astine

3．構造式又は示性式



4．分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₂₆N₄O・2C₄H₄O₄

分子量：534.56

5．化学名（命名法）又は本質

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

6．慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：HP-3060

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色の結晶性の粉末である²⁾。

(2) 溶解性

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²⁾。

(3) 吸湿性

20℃、12、33、54、75、84及び94%RHで30日間保存しても重量増加はなく、吸湿性は認められなかった³⁾。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：149～152℃²⁾

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.51 及び 8.48³⁾

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

結晶多形：結晶多形が認められる。

紫外可視吸収スペクトル：本品の塩酸溶液は280nm 及び 286nm 付近に吸収の極大を示す²⁾。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日本薬局方「エメダスチンフマル酸塩」による²⁾

(1) 紫外可視吸光度測定法

本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（ペースト法）

本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 薄層クロマトグラフィー

展開溶媒：イソプロピルエーテル／ギ酸／水混液（90：7：3）

薄層板：薄層クロマトグラフィー用シリカゲル（蛍光剤入り）

判定：展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線（主波長254nm）を照射するとき、試料溶液から得た原点以外のスポットと標準溶液から得たスポットのRf値は等しい。

定量法：日本薬局方「エメダスチンフマル酸塩」による²⁾

電位差滴定法

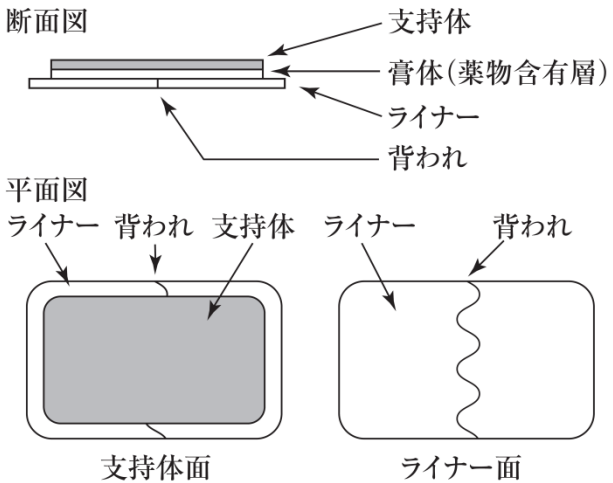
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

テープ剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	アレサガ [®] テープ4mg	アレサガ [®] テープ8mg
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	 断面図 支持体 膏体(薬物含有層) ライナー 背われ 平面図 ライナー 背われ 支持体 ライナー 背われ 支持体面 ライナー面	
大きさ	22.3mm×36.1mm	31.5mm×51.0mm
面積	8cm ²	16cm ²

(3) 識別コード

	アレサガ [®] テープ 4mg	アレサガ [®] テープ 8mg
識別コード	HP3204T	HP3208T
記載場所	箱、包装袋	箱、包装袋

(4) 製剤の物性

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アレサガ®テープ 4mg	アレサガ®テープ 8mg
有効成分	1 枚中 日局エメダスチンフマル酸塩 4mg	1 枚中 日局エメダスチンフマル酸塩 8mg
添加剤	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。	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物（合成中間体、副生成物）及び製剤由来分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

アレサガ®テープ 4mg・8mg

試験項目		保存条件	保存（包装）形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃／60%RH	複合フィルム※	36 カ月	規格内
加速試験		40℃／75%RH	複合フィルム※	6 カ月	規格内
苛 酷 試 験	熱	50℃／75%RH	複合フィルム※	3 カ月	規格内
		60℃／75%RH		2 カ月	規格外の定量値の低下を認めた。
	湿度	25℃／90%RH	未包装	1 カ月	規格内
		25℃／30%RH		1 カ月	規格内
	光	25℃／60%RH	未包装	120 万 lux・hr 以上 及び 200W・h/m ² 以上	規格外の類縁物質の増加を認めた。
			複合フィルム※	120 万 lux・hr 以上 及び 200W・h/m ² 以上	規格内

※複合フィルム：アルミニウムを主体とした複合フィルム袋である。

測定項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質他）、製剤均一性、粘着性、放出性、定量

残存量：約 35% 「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 4. 吸収」の項を参照のこと。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 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]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装袋：アルミニウムをベースとした複合フィルム袋

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

アレルギー性鼻炎

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

用法の設定経緯・根拠：

健康成人男性 12 例を対象に本剤の各用量（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 時間単回投与した第Ⅰ相単回投与試験（HP-3060-JP-01）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 であったことから、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 例を対象に本剤の各用量（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）反復投与した第Ⅰ/Ⅱ相反復投与試験/比較試験（HP-3060-JP-03）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。

これらのことから、本剤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、本剤 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第Ⅰ相投与部位検討試験（HP-3060-JP-02）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ことから、投与部位は胸部、上腕部、背部又は腹部とした。

用量の設定経緯・根拠：

第Ⅰ/Ⅱ相反復投与試験/比較試験（HP-3060-JP-03）の結果より、本剤 4 及び 8mg で有効性が期待できると考えられたため（「V. 5. (3)用量反応探索試験」の項参照）、季節性アレルギー性鼻炎患者 1,276 例を対象とした第Ⅲ相比較試験（HP-3060-JP-04）及び通年性アレルギー性鼻炎患者 247 例を第Ⅲ相長期投与試験（HP-3060-JP-05）において、本剤 4 及び 8mg を投与し、本剤の有効性及び安全性が確認された。

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、第Ⅰ/Ⅱ相反復投与試験/比較試験及び第Ⅲ相比較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、第Ⅰ/Ⅱ相反復投与試験/比較試験では本剤 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 に増量することが妥当であると判断した。

以上より、本剤の用法及び用量は「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。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験番号	開発相 試験名	試験デザイン	対象 登録例数	投与 期間	投与薬剤	貼付部位又は投与経路	有効性	安全性	薬物動態
HP-3060-JP-01	国内第Ⅰ相 単回投与試験	非盲検試験	健康成人 12 例	単回 24 時間	本剤 1.5mg 本剤 3mg 本剤 6mg 本剤 12mg 本剤 24mg	胸部		○	○
					エメダスチンフマル 酸塩カプセル 2mg	経口			
HP-3060-JP-02	国内第Ⅰ相 投与部位検討 試験	非盲検試験	健康成人 20 例	単回 24 時間	本剤 8mg	胸部 上腕部 背部 腰部 腹部		○	○
HP-3060-JP-03	国内第Ⅰ/Ⅱ相 反復投与試験/ 比較試験	ランダム化二重 盲検並行群間 比較試験	季節性アレルギー性 鼻炎患者 96 例	観察期：1 週間 (単盲検) 治療期：2 週間 (二重盲検)	プラセボ 本剤 4mg 本剤 8mg 本剤 12mg	胸部	○	○	○
HP-3060-JP-04	国内第Ⅲ相 比較試験	ランダム化二重 盲検並行群間 比較試験	季節性アレルギー性 鼻炎患者 1,276 例	観察期：1 週間 (単盲検) 治療期：2 週間 (二重盲検)	プラセボ 本剤 4mg 本剤 8mg	胸部 上腕部 背部 腹部	○	○	
					レボセチリジン塩酸 塩錠 5mg (参照薬)	経口			
HP-3060-JP-05	国内第Ⅲ相 長期投与試験	ランダム化非盲 検非対照試験	通年性アレルギー性 鼻炎患者 247 例	観察期：1 週間 (無治療) 12 週間以上 最長 52 週間	本剤 4mg 本剤 8mg	胸部 上腕部 背部 腹部	○	○	○

全て評価資料である。

1. 第 I 相単回投与試験 (HP-3060-JP-01) ⁴⁾

2. 第 I 相投与部位検討試験 (HP-3060-JP-02) ⁵⁾

3. 第 I / II 相反復投与試験 (HP-3060-JP-03) ⁶⁾

(3) 用量反應探索試驗

第 I / II 相比較試驗 (HP-3060-JP-03) ⁶⁾

注意：本剤の承認された1回用量は4又は8mgである。

主な登録基準	● 同意取得日の年齢が 20 歳以上 65 歳未満の者。 ● 2 年以上前から季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）の症状を有している者。 ● 同意取得時に実施した血清 IgE 抗体定量（スギ）の結果が陽性であった者。 ● 同意取得時及び本登録時にスギ花粉による鼻誘発テスト（花粉曝露）を実施し、鼻 3 症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）合計スコア^aが花粉曝露室入室前（入室前 15 分間の症状）と比較して 2 点以上上昇する者。 a : 12 時点（花粉曝露開始 15、30、45、60、75、90、105、120、135、150、165 及び 180 分後）の鼻 3 症状合計スコアを平均した。
主な除外基準	● 感染性鼻炎、血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎等、アレルギー性鼻炎以外の鼻炎を合併している者、アレルギー性鼻炎の症状を発現している者又は慢性副鼻腔炎を合併している者。 ● 鼻腔内の鼻閉症状に影響を及ぼすポリープやポリープ様所見を有する者。 ● アデノイド増殖症や形態異常（鼻中隔彎曲症、肥厚性鼻炎、後鼻孔閉鎖症）を合併しており、これらが鼻閉症状に影響を及ぼすと考えられる者。 ● 同意取得前 4 週間以降に上気道感染、急性副鼻腔炎、急性中耳炎等の感染症に罹患した者。 ● 同意取得時と比較し、本登録時の鼻誘発テスト（花粉曝露）による鼻 3 症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）合計スコアが 1 点以上減少した者。
試験方法	プラセボ投与による観察期 1 週間の後、本剤 4mg 又は本剤 4mg プラセボ、並びに本剤 8mg 又は本剤 8mg プラセボを各 1 枚、計 2 枚を 1 日 1 回、14 日間、24 時間おきに胸部へ投与した（二重盲検）。また、投与開始日、投与開始 8 及び 15 日目にスギ花粉による鼻誘発テストを実施し有効性を評価した^{注)}。
評価項目	【有効性】 主要評価項目：鼻 3 症状平均スコア [くしゃみ、鼻汁及び鼻閉の合計スコアの 12 時点（花粉曝露開始 15～180 分後）平均値] のベースライン（治療期用試験薬投与開始日）からの変化量 等 【安全性】 副作用の内容および発現率 等
評価方法	鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）は、患者が記載する「症状記録用紙」を基に評価した。 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）について、患者が各評価時点の花粉曝露前後（曝露直前、曝露開始後 15、30、45、60、75、90、105、120、135、150、165 及び 180 分）に評価し、花粉曝露開始後に得られた 12 ポイントのスコアの平均値により行った。
解析計画	有効性評価のための主要な解析対象集団は PPS とした。 主 解 析：治療期用試験薬投与 15 日目（LOCF）における鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量について、投与群及びベースライン値を独立変数、治療期用試験薬投与 15 日目（LOCF）における変化量を従属変数とした共分散分析を行い、プラセボ群と各被験薬群の対比較により群間差の最小二乗平均、95%信頼区間及び p 値を算出した。なお、多重性の調整は行わなかった。 副次解析：治療期用試験薬投与 8 日目における鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量について、主解析と同様の解析を行った。

注意：本剤の承認された 1 回用量は 4 又は 8mg である。

結果

有効性

主要評価項目である鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量について、共分散分析により検討した結果、投与開始 15 日目（LOCF）において、本剤 8mg 群はプラセボ群と比較して有意な減少が認められた（名目 $p=0.0185$ 、共分散分析）。

投与開始 15 日目（LOCF）において、本剤 4mg 群及び 12mg 群はプラセボ群と比較して有意な差は認められなかったものの、投与開始 8 日目の鼻 3 症状平均スコアのベースラインからの変化量では、本剤 4mg 群、8mg 群及び 12mg 群において有意な減少が認められた（本剤 4mg 群：名目 $p=0.0164$ 、8mg 群：名目 $p=0.0072$ 及び 12mg 群：名目 $p=0.0005$ 、共分散分析）。

これらの結果より、本剤のアレルギー性鼻炎に対する有効性が確認された。^{注)}

副作用

副作用の発現率は本剤 4mg 群 79.2%（19/24 例）、8mg 群 95.8%（23/24 例）、12mg 群 100%（24/24 例）、プラセボ群 54.2%（13/24 例）であった。いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に発現した副作用は、適用部位紅斑、適用部位丘疹、適用部位そう痒感であった。^{注)}

投与群	本剤 4mg 群	本剤 8mg 群	本剤 12mg 群	プラセボ群
安全性評価対象例数	24	24	24	24
副作用全体	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100.0)	13 (54.2)
治験薬投与部位	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100.0)	13 (54.2)
いずれかの投与群で発現が 2 例以上の副作用				
適用部位紅斑	19 (79.2)	23 (95.8)	24 (100.0)	13 (54.2)
適用部位丘疹	5 (20.8)	8 (33.3)	8 (33.3)	2 (8.3)
適用部位そう痒感	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)

例数 (%)

注意：本剤の承認された 1 回用量は 4 又は 8mg である。

(4) 検証の試験

1) 有効性検証試験

第Ⅲ相比較試験 (HP-3060-JP-04) ㉞

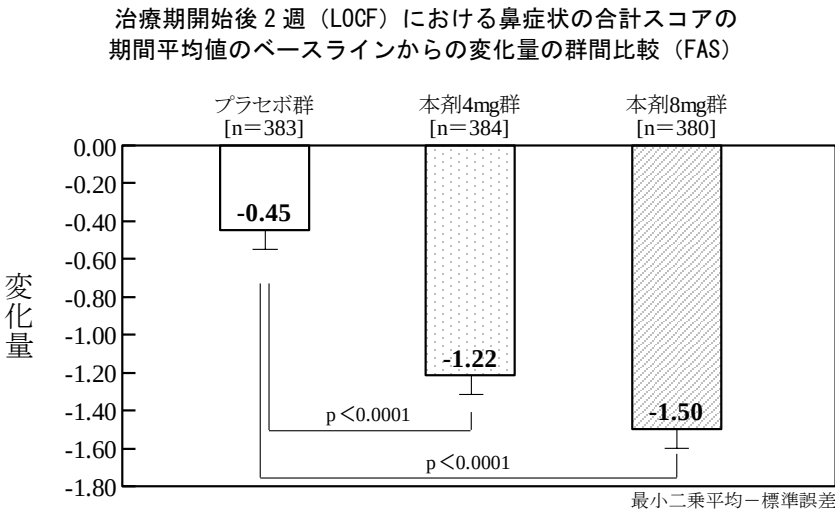
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験														
対象	季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）患者 1,276 例														
	投与群	有効性評価対象例（FAS）	安全性評価対象例												
	合計	1,273 例	1,275 例												
	プラセボ群	383 例	384 例												
	本剤 4mg 群	384 例	384 例												
	本剤 8mg 群	380 例	381 例												
	レボセチリジン塩酸塩錠 5mg 群（参照薬）	126 例※	126 例※												
※参照薬の位置づけとし、検証仮説を設定しないため 1/3 の症例数とした。															
主な登録基準	● 同意取得日の年齢が 16 歳以上 65 歳未満の外来患者。 ● 2 年以上前から季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）の症状を有しており、かつ季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）と診断された患者。 ● CAP-RAST 法による血清特異的 IgE 抗体検査（スギ）がスコア 3 以上、又は皮膚テスト（スギ）が程度 1+以上である患者。 ● 観察期間中にくしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉の全ての症状を有し、かつ観察期の最後の 3 日間における各症状の平均スコアの合計（鼻症状合計スコア※）が 4.0 点以上（少なくともくしゃみ発作又は鼻汁の症状は 2.0 点以上）である患者。 ● 観察期の最後の 3 日間全てにおける鼻閉スコアが 4 点未満である患者。 ※鼻症状合計スコア：鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）を 5 段階（各鼻症状スコア：0～4 点）で評価した際の合計スコア（0～12 点）														
主な除外基準	● 血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎等、アレルギー性鼻炎以外の鼻炎を合併している患者、又は副鼻腔炎を合併している患者。 ● スギ花粉以外の原因（重複）抗原を有しており、その抗原によって有効性評価に影響を及ぼすと考えられる患者。 ● 鼻腔内の鼻閉症状に影響を及ぼすポリープやポリープ様所見を有する患者。 ● アデノイド増殖症や形態異常（鼻中隔湾曲症、肥厚性鼻炎、後鼻孔閉鎖症）を合併しており、これらが鼻閉症状に影響を及ぼすと考えられる患者。 ● 減感作療法又は非特異的免疫療法中の患者（ただし、観察期開始時点で治療開始後 6 ヶ月以上が経過しており、維持療法に達している場合は該当しない）。														
試験方法	観察期 1 週間の後、本剤 4mg 群、本剤 8mg 群、プラセボ群、レボセチリジン塩酸塩錠 5mg 群を下図のようにランダムに割り付け、本剤 4mg、8mg は 1 日 1 回、1 回につき 1 枚を胸部、上腕部、背部又は腹部に 2 週間連日投与した。また、レボセチリジン塩酸塩錠 5mg は 1 日 1 回就寝前に 2 週間経口投与した。 P: プラセボ  本剤4mg (又はプラセボ)  本剤8mg (又はプラセボ)  レボセチリジン塩酸塩錠 5mg (又はプラセボ錠) <table><tr><th>観察期(1週間)</th><th>治療期(2週間)</th><th>投与群</th></tr><tr><td rowspan="4">    ランダム割り付け </td><td>    </td><td>プラセボ群 (n=384)</td></tr><tr><td>    </td><td>本剤4mg群 (n=384)</td></tr><tr><td>    </td><td>本剤8mg群 (n=382)</td></tr><tr><td>    </td><td><参照薬>レボセチリジン塩酸塩錠 5mg群 (n=126)</td></tr></table>			観察期(1週間)	治療期(2週間)	投与群	   ランダム割り付け	  	プラセボ群 (n=384)	  	本剤4mg群 (n=384)	  	本剤8mg群 (n=382)	  	<参照薬>レボセチリジン塩酸塩錠 5mg群 (n=126)
観察期(1週間)	治療期(2週間)	投与群													
   ランダム割り付け	  	プラセボ群 (n=384)													
	  	本剤4mg群 (n=384)													
	  	本剤8mg群 (n=382)													
	  	<参照薬>レボセチリジン塩酸塩錠 5mg群 (n=126)													

評価項目	【有効性】 主要評価項目（検証的解析項目）：鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの変化量 副次評価項目：鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の個別スコアの変化量、時間帯別のくしゃみ発作回数、擤鼻回数及び鼻閉スコアの変化量、日常生活の支障度の変化量 等 【安全性】 副作用の内容および発現率 等																														
評価方法	鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）、日常生活の支障度は、患者が記載する「症状日誌」を基に評価した。 患者による症状日誌の記載は、観察期開始時から治療期終了時（又は中止時）までの毎日とし、くしゃみ発作及び鼻汁については、「朝：起床してから 12 時まで」、「昼（1）：12 時から 15 時まで」、「昼（2）：15 時から 18 時まで」、「夜：18 時から翌朝起床まで」に 1 日を 4 区分し、鼻閉、日常生活の支障度については「朝」、「昼（12 時から 18 時まで）」、「夜」に 1 日を 3 区分し、「各鼻症状及び日常生活の支障度のスコア」に従って評価が行われた。 なお、鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）、日常生活の支障度の各評価時点のスコアは、期間平均値を用いた。 各鼻症状及び日常生活の支障度のスコア <table><tr><th>種類 \ 程度(スコア)</th><th>4</th><th>3</th><th>2</th><th>1</th><th>0</th></tr><tr><td>くしゃみ発作 (1 日の平均発作回数)</td><td>21 回以上</td><td>20～11 回</td><td>10～6 回</td><td>5～1 回</td><td>0</td></tr><tr><td>鼻汁 (1 日の平均擤鼻回数)</td><td>21 回以上</td><td>20～11 回</td><td>10～6 回</td><td>5～1 回</td><td>0</td></tr><tr><td>鼻閉</td><td>完全に つまっている</td><td>鼻づまりが とてもひどく、 かなりの時間、 口で呼吸する</td><td>鼻づまりが ひどく、時々、 口で呼吸する</td><td>口で呼吸は しないが 鼻づまりあり</td><td>鼻づまりなし</td></tr><tr><td>日常生活の 支障度</td><td>全く仕事 ができない</td><td>仕事 が手につか ないほど苦しい</td><td>3 と 1 の 中間</td><td>仕事にあまり 差し支えない</td><td>支障なし</td></tr></table>	種類 \ 程度(スコア)	4	3	2	1	0	くしゃみ発作 (1 日の平均発作回数)	21 回以上	20～11 回	10～6 回	5～1 回	0	鼻汁 (1 日の平均擤鼻回数)	21 回以上	20～11 回	10～6 回	5～1 回	0	鼻閉	完全に つまっている	鼻づまりが とてもひどく、 かなりの時間、 口で呼吸する	鼻づまりが ひどく、時々、 口で呼吸する	口で呼吸は しないが 鼻づまりあり	鼻づまりなし	日常生活の 支障度	全く仕事 ができない	仕事 が手につか ないほど苦しい	3 と 1 の 中間	仕事にあまり 差し支えない	支障なし
種類 \ 程度(スコア)	4	3	2	1	0																										
くしゃみ発作 (1 日の平均発作回数)	21 回以上	20～11 回	10～6 回	5～1 回	0																										
鼻汁 (1 日の平均擤鼻回数)	21 回以上	20～11 回	10～6 回	5～1 回	0																										
鼻閉	完全に つまっている	鼻づまりが とてもひどく、 かなりの時間、 口で呼吸する	鼻づまりが ひどく、時々、 口で呼吸する	口で呼吸は しないが 鼻づまりあり	鼻づまりなし																										
日常生活の 支障度	全く仕事 ができない	仕事 が手につか ないほど苦しい	3 と 1 の 中間	仕事にあまり 差し支えない	支障なし																										
解析計画	有効性評価のための主要な解析対象集団は FAS*とした。レボセチリジン塩酸塩錠 5mg 群のプラセボに対する優越性及び本剤のレボセチリジン塩酸塩錠 5mg 群に対する非劣性の検証は行わなかった。 ●主要評価項目 治療期開始後 2 週（LOCF）における期間平均値のベースラインからの変化量について、投与群、ベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により各投与群の最小二乗平均及び 95%信頼区間を算出した。プラセボ群に対する本剤の優越性を逐次型 Dunnett 検定により検証した。 各投与群の群間差について最小二乗平均及び 95%信頼区間を算出した。また、投与群ごとに各時点の期間平均値及びベースラインからの変化量の平均値±標準偏差の推移図を作成した。 ●副次評価項目 時間帯別のくしゃみ発作回数、擤鼻回数及び鼻閉スコアの変化量（主要評価項目と同様の解析を行った。ただし、Dunnett の多重比較法による多重性の調整は行わなかった。）																														

主要評価項目：鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの変化量
主解析（検証的解析結果）：治療期開始後 2 週（LOCF）における群間比較

FAS（レボセチリジン塩酸塩錠 5mg 群を含めない）における、治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の合計スコア変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は、プラセボ群で-0.45（-0.65～-0.25）、本剤 4mg 群で-1.22（-1.42～-1.01）、本剤 8mg 群で-1.50（-1.70～-1.30）であった。また、ベースラインからの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（95%信頼区間）は、本剤 4mg 群で-0.77（-1.02～-0.51）、本剤 8mg 群で-1.05（-1.30～-0.80）であった。

治療期開始後 2 週（LOCF）における鼻症状の合計スコア変化量について、本剤各投与群でプラセボ群と比較した結果、いずれの投与群でも統計学的に有意なスコアの低下が認められ（いずれも調整済み $p < 0.0001$ 、逐次型 Dunnett 検定）、プラセボ群に対する本剤各投与群の優越性が検証された。



投与群	鼻症状の合計スコア変化量の群間差 (vs.プラセボ)		
	最小二乗平均	95%信頼区間	調整済み p 値*
本剤 4mg 群	-0.77	-1.02～-0.51	p<0.0001
本剤 8mg 群	-1.05	-1.30～-0.80	p<0.0001

LOCF：治療期開始後 2 週のデータが欠測している場合、1 週のデータで欠測を補完した。
投与群、鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアのベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析。
有意水準両側 5%
*：逐次型 Dunnett 検定による調整

結果

主要評価項目：鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの変化量

副次解析：治療期開始後2週（LOCF）における群間比較

＜レボセチリジン塩酸塩錠 5mg 群（参照薬）を含む＞

FAS（レボセチリジン塩酸塩錠群を含む）において、治療期開始後2週（LOCF）における鼻症状の合計スコア変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は、プラセボ群で-0.44（-0.64～-0.24）、本剤 4mg 群で-1.20（-1.40～-1.00）、本剤 8mg 群で-1.49（-1.69～-1.29）、レボセチリジン塩酸塩錠群で-1.32（-1.65～-1.00）であった。

プラセボ群との最小二乗平均の差（95%信頼区間）は、本剤 4mg 群で-0.76（-1.02～-0.51）、本剤 8mg 群で-1.05（-1.30～-0.80）であり、本剤各投与群でプラセボ群と比較してスコアの低下が認められた（いずれも名目 $p < 0.0001$ 、共分散分析）。

治療期開始後2週（LOCF）における鼻症状の合計スコアの
期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較
＜レボセチリジン塩酸塩錠 5mg 群（参照薬）を含む＞（FAS）

投与群 [例数]	変化量			鼻症状の合計スコア変化量の群間差 (vs. プラセボ)		
	最小二乗 平均	標準 誤差	95% 信頼区間	最小二乗 平均	95% 信頼区間	名目 p 値
プラセボ群 [383]	-0.44	0.10	-0.64～-0.24	—	—	—
本剤 4mg 群 [384]	-1.20	0.10	-1.40～-1.00	-0.76	-1.02～-0.51	$p < 0.0001$
本剤 8mg 群 [380]	-1.49	0.10	-1.69～-1.29	-1.05	-1.30～-0.80	$p < 0.0001$

LOCF：治療期開始後2週のデータが欠測している場合、1週のデータで欠測を補完した。

投与群、鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアのベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析。

多重性の調整なし。有意水準両側 5%

※レボセチリジン塩酸塩錠 5mg 群（参照薬）[n=126] の変化量は以下の通りであった。

最小二乗平均±標準誤差：-1.32±0.17

95%信頼区間：-1.65～-1.00

注意：第Ⅲ相比較試験の結果は、参照薬と本剤との比較を示したものではない。

主要評価項目：鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの変化量

副次解析：治療期開始後1週における群間比較

FASにおいて、治療期開始後1週における鼻症状の合計スコア変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は、プラセボ群で-0.11（-0.28～0.07）、本剤 4mg 群で-1.21（-1.39～-1.03）、本剤 8mg 群で-1.46（-1.64～-1.28）、レボセチリジン塩酸塩錠 5mg 群で-1.44（-1.73～-1.15）であった。

プラセボ群との最小二乗平均の差（95%信頼区間）は、本剤 4mg 群で-1.11（-1.33～-0.88）、本剤 8mg 群で-1.35（-1.58～-1.12）であり、本剤各投与群でプラセボ群と比較してスコアの低下が認められた（いずれも名目 $p < 0.0001$ 、共分散分析）。

治療期開始後1週における鼻症状の合計スコアの期間平均値の
ベースラインからの変化量の群間比較（FAS）

投与群 [例数]	変化量			鼻症状の合計スコアの変化量の群間差 (vs. プラセボ)		
	最小二乗 平均	標準 誤差	95% 信頼区間	最小二乗 平均	95% 信頼区間	名目 p 値
プラセボ群 [383]	-0.11	0.09	-0.28～0.07	—	—	—
本剤 4mg 群 [384]	-1.21	0.09	-1.39～-1.03	-1.11	-1.33～-0.88	$p < 0.0001$
本剤 8mg 群 [380]	-1.46	0.09	-1.64～-1.28	-1.35	-1.58～-1.12	$p < 0.0001$

投与群、鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアのベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析。多重性の調整なし。有意水準両側 5%

※レボセチリジン塩酸塩錠 5mg 群（参照薬）[n=126] の変化量は以下の通りであった。

最小二乗平均±標準誤差：-1.44±0.15

95%信頼区間：-1.73～-1.15

注意：第Ⅲ相比較試験の結果は、参照薬と本剤との比較を示したものではない。

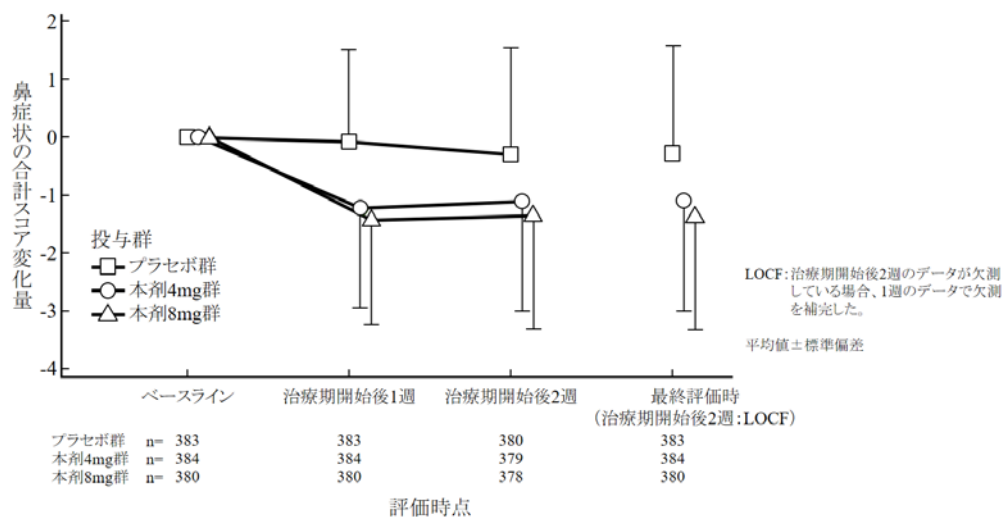
結果

主要評価項目：鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの変化量

副次解析：鼻症状の合計スコアのベースラインからの変化量の推移①

鼻症状合計スコアのベースラインからの変化量の推移において、治療期開始後 1 週、2 週、最終評価時（治療期開始後 2 週：LOCF）で評価したところ、本剤 4mg 群、8mg 群ともに治療期開始後 1 週より鼻症状の合計スコアの低下がみられた。治療期を通じてプラセボ群と比較して本剤 4mg 群、8mg 群でスコアの低下が大きかった。

各評価時点における鼻症状の合計スコアの期間平均値の
ベースラインからの変化量の推移図（FAS）

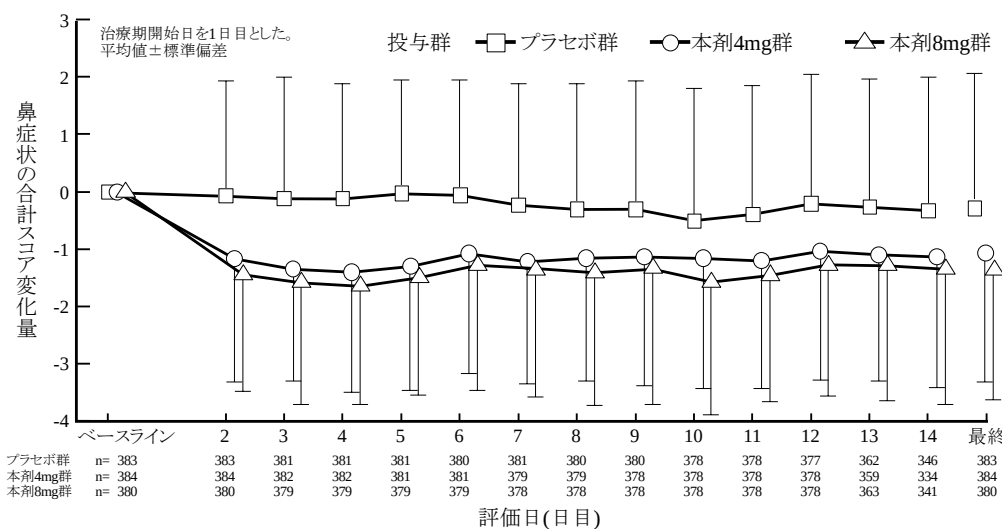


主要評価項目：鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの変化量

副次解析：鼻症状の合計スコアのベースラインからの変化量の推移②

各評価日における鼻症状の合計スコアは、本剤各投与群ともに投与翌日よりスコアの低下がみられた。

各評価日における鼻症状の合計スコアの期間平均値の
ベースラインからの変化量の推移図（FAS）



結果

副次評価項目：鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作）の変化量

治療期開始後2週（LOCF）における鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作）変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（95%信頼区間）は、本剤 4mg 群で-0.38（-0.48～-0.28）、本剤 8mg 群で-0.49（-0.59～-0.39）であり、本剤各投与群でプラセボ群と比較してスコアの低下が認められた（いずれも名目 $p < 0.0001$ 、共分散分析）。

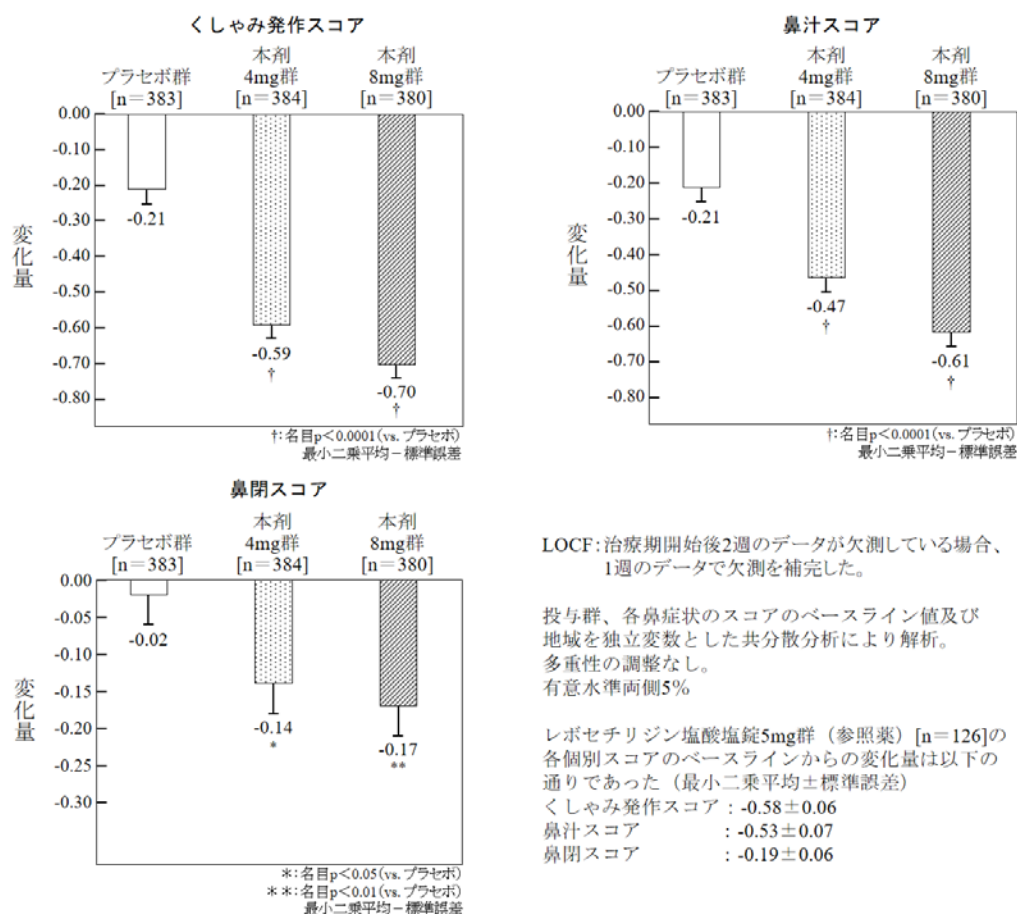
副次評価項目：鼻症状の個別スコア（鼻汁）の変化量

治療期開始後2週（LOCF）における鼻症状の個別スコア（鼻汁）変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（95%信頼区間）は、本剤 4mg 群で-0.27（-0.37～-0.16）、本剤 8mg 群で-0.40（-0.51～-0.30）であり、本剤各投与群でプラセボ群と比較してスコアの低下が認められた（いずれも名目 $p < 0.0001$ 、共分散分析）。

副次評価項目：鼻症状の個別スコア（鼻閉）の変化量

治療期開始後2週（LOCF）における鼻症状の個別スコア（鼻閉）変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（95%信頼区間）は、本剤 4mg 群で-0.12（-0.21～-0.03）、本剤 8mg 群で-0.15（-0.25～-0.06）であり、本剤各投与群でプラセボ群と比較してスコアの低下が認められた（それぞれ名目 $p = 0.0122$ 、名目 $p = 0.0010$ 、共分散分析）。

治療期開始後2週（LOCF）における鼻症状の個別スコアの期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）



注意：第Ⅲ相比較試験の結果は、参照薬と本剤との比較を示したものではない。

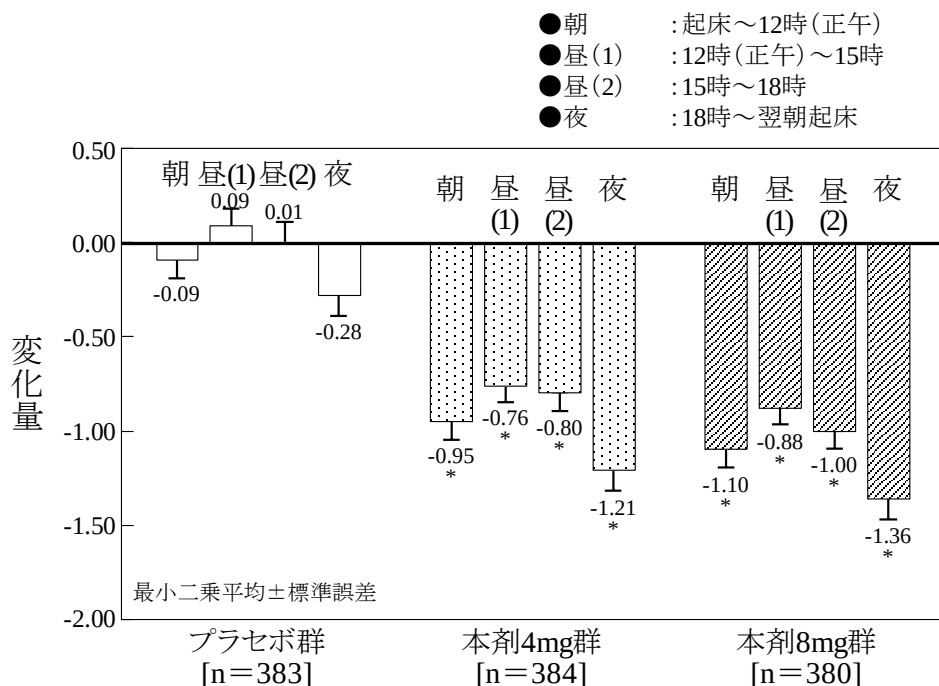
結果

副次評価項目：時間帯別のくしゃみ発作回数の変化量

治療期開始後2週（LOCF）におけるベースラインからの時間帯別のくしゃみ発作回数の変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（95%信頼区間）について、本剤 4mg 群では、朝-0.86（-1.09～-0.62）、昼（1）-0.85（-1.08～-0.62）、昼（2）-0.81（-1.07～-0.56）、夜-0.93（-1.20～-0.67）[いずれも名目 $p<0.0001$ 、共分散分析（以下同様）]、本剤 8mg 群では、朝-1.01（-1.25～-0.77）、昼（1）-0.98（-1.21～-0.74）、昼（2）-1.01（-1.26～-0.76）、夜-1.08（-1.35～-0.82）（いずれも名目 $p<0.0001$ ）であった。

本剤各投与群とも全ての時間帯でプラセボ群と比較してくしゃみ発作回数が有意に減少した。

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の
期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）



LOCF：治療期開始後2週のデータが欠測している場合、1週のデータで欠測を補完した。

投与群、各時間帯のくしゃみ発作回数のベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析。多重性の調整なし。有意水準両側5%

※レボセチリジン塩酸塩錠 5mg（参照薬）[n=126]の朝、昼(1)、昼(2)、夜の変化量は、以下の通りであった（最小二乗平均±標準誤差）

朝 : -0.83±0.16
 昼 (1) : -0.70±0.15
 昼 (2) : -0.74±0.16
 夜 : -1.02±0.17

注意：第Ⅲ相比較試験の結果は、参照薬と本剤との比較を示したものではない。

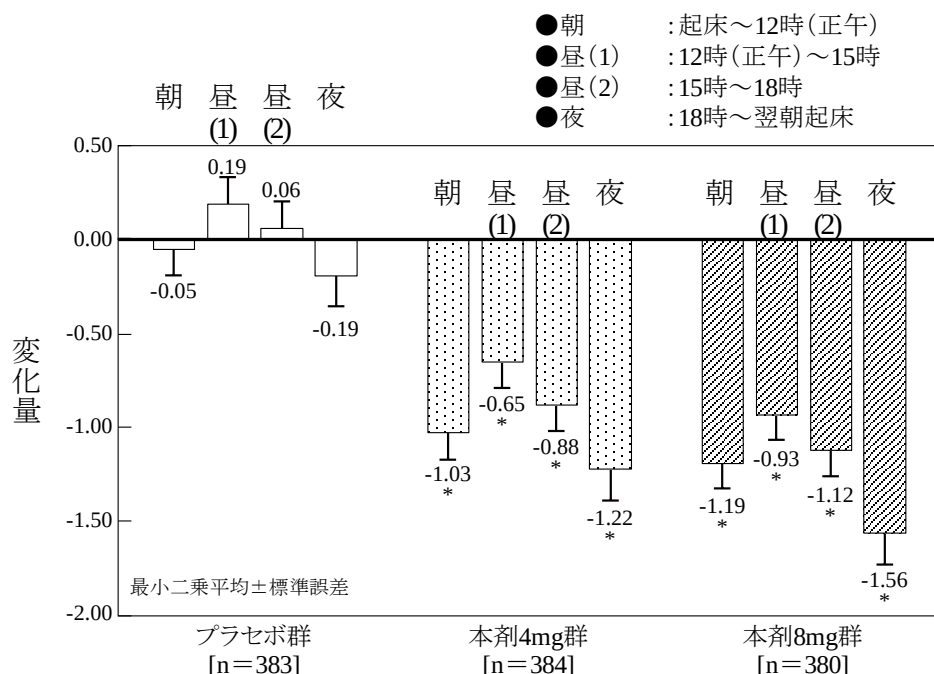
結果

副次評価項目：時間帯別の擤鼻回数の変化量

治療期開始後2週（LOCF）における時間帯別の擤鼻回数の変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（95%信頼区間）について、本剤 4mg 群では、朝-0.98（-1.34～-0.62）、昼（1）-0.84（-1.15～-0.52）、昼（2）-0.94（-1.29～-0.60）、夜-1.02（-1.44～-0.61）〔いずれも名目 $p<0.0001$ 、共分散分析（以下同様）〕、本剤 8mg 群では、朝-1.14（-1.50～-0.78）、昼（1）-1.12（-1.43～-0.80）、昼（2）-1.19（-1.53～-0.84）、夜-1.37（-1.78～-0.96）（いずれも名目 $p<0.0001$ ）であった。

本剤各投与群とも全ての時間帯でプラセボ群と比較して擤鼻回数が有意に減少した。

治療期開始後2週（LOCF）における時間帯別の擤鼻回数の
期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）



*：名目 $p<0.0001$ (vs.プラセボ)

LOCF：治療期開始後2週のデータが欠測している場合、1週のデータで欠測を補完した。

投与群、各時間帯の擤鼻回数のベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析。

多重性の調整なし。有意水準両側5%

※レボセチリジン塩酸塩錠 5mg（参照薬）[n=126]の朝、昼(1)、昼(2)、夜の変化量は、以下の通りであった（最小二乗平均±標準誤差）

朝：-0.86±0.23
 昼（1）：-0.64±0.21
 昼（2）：-0.80±0.23
 夜：-0.99±0.27

注意：第Ⅲ相比較試験の結果は、参照薬と本剤との比較を示したものではない。

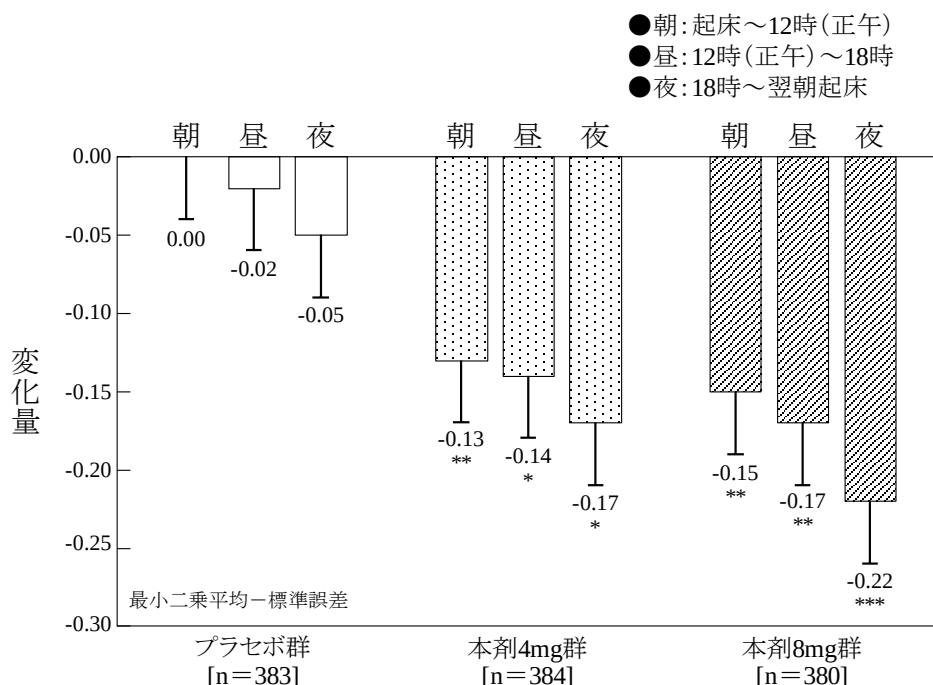
結果

副次評価項目：時間帯別の鼻閉スコアの変化量

治療期開始後2週（LOCF）における時間帯別の鼻閉スコアの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（95%信頼区間）について、本剤 4mg 群では、朝-0.13（-0.22～-0.04）、昼-0.12（-0.21～-0.03）、夜-0.12（-0.22～-0.03）[それぞれ名目 $p=0.0063$ 、名目 $p=0.0125$ 、名目 $p=0.0121$ 、共分散分析（以下同様）]、本剤 8mg 群では、朝-0.15（-0.24～-0.06）、昼-0.15（-0.24～-0.06）、夜-0.17（-0.27～-0.08）（それぞれ名目 $p=0.0017$ 、名目 $p=0.0016$ 、名目 $p=0.0004$ ）であった。

本剤各投与群とも全ての時間帯でプラセボ群と比較して鼻閉スコアが有意に低下した。

治療期開始後2週（LOCF）における時間帯別の鼻閉スコアの
期間平均値のベースラインからの変化量の群間比較（FAS）



*：名目 $p<0.05$ (vs.プラセボ) **：名目 $p<0.01$ (vs.プラセボ) ***：名目 $p<0.001$ (vs.プラセボ)

LOCF：治療期開始後2週のデータが欠測している場合、1週のデータで欠測を補完した。
投与群、各時間帯の鼻閉スコアのベースライン値及び地域を独立変数とした共分散分析により解析。
多重性の調整なし。有意水準両側5%

※レボセチリジン塩酸塩錠 5mg（参照薬）[n=126]の朝、昼(1)、昼(2)、夜の変化量は、以下の通りであった

（最小二乗平均±標準誤差）

朝：-0.19±0.06

昼：-0.22±0.06

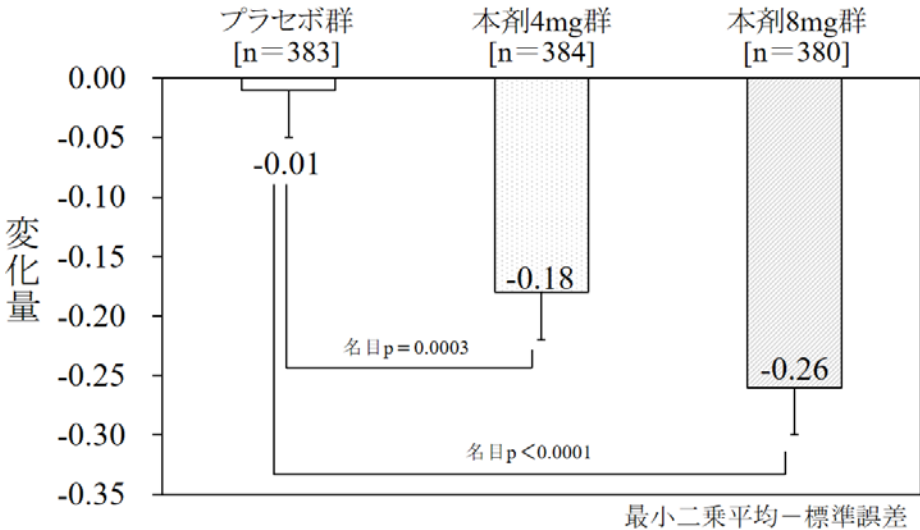
夜：-0.22±0.06

注意：第Ⅲ相比較試験の結果は、参照薬と本剤との比較を示したものではない。

副次評価項目：日常生活の支障度の変化量

治療期開始後2週（LOCF）における日常生活の支障度の変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差（95%信頼区間）は、本剤4mg群で-0.17（-0.26～-0.08）、本剤8mg群で-0.25（-0.34～-0.15）であり、本剤各投与群でプラセボ群と比較して日常生活の支障度の低下が認められた（それぞれ名目 $p=0.0003$ 、名目 $p<0.0001$ 、共分散分析）。

治療期開始後2週（LOCF）における日常生活の支障度の
期間平均値のベースラインからの変化量（FAS）



投与群	日常生活の支障度の変化量の群間差 (vs. プラセボ)		
	最小二乗平均	95%信頼区間	名目 p 値
本剤 4mg 群	-0.17	-0.26～-0.08	p=0.0003
本剤 8mg 群	-0.25	-0.34～-0.15	p<0.0001

LOCF：治療期開始後2週のデータが欠測している場合、1週のデータで欠測を補完した。
投与群、日常生活の支障度のベースライン及び地域を独立変数とした共分散分析により解析。
多重性の調整なし。有意水準両側5%
※レボセチリジン塩酸塩錠 5mg（参照薬）の変化量は、最小二乗平均（標準誤差）が-0.22±0.06であった。

注意：第Ⅲ相比較試験の結果は、参照薬と本剤との比較を示したものではない。

結果

副作用

副作用発現率は、本剤 4mg 群 11.2% (43/384 例)、本剤 8mg 群 14.2% (54/381 例)、レボセチリジン塩酸塩錠 5mg 群 11.9% (15/126 例) 及びプラセボ群 10.9% (42/384 例) であった。

本試験において重篤な副作用はなかった。

本試験において本剤 4mg 群、本剤 8mg 群、レボセチリジン塩酸塩錠 5mg 群では投与中止に至った副作用はなかった。プラセボ群において喘息、そう痒性皮疹が各 1 例認められた。

重症度別の副作用発現率は、本剤実薬群では軽度 11.9% (91/765 例)、中等度 0.7% (5/765 例)、高度 0.1% (1/765 例) であった。

副作用発現率

	プラセボ群	本剤 4mg 群	本剤 8mg 群
安全性評価対象例数	384	384	381
副作用全体	42 (10.9)	43 (11.2)	54 (14.2)
治験薬投与部位	27 (7.0)	20 (5.2)	24 (6.3)
いずれかの投与群で発現率が 2%以上の副作用			
傾眠	2 (0.5)	13 (3.4)	18 (4.7)
適用部位紅斑	19 (4.9)	15 (3.9)	19 (5.0)
適用部位そう痒感	15 (3.9)	9 (2.3)	10 (2.6)

例数 (%)

治験薬投与部位の副作用 1 ヶ所あたりの消失までの期間 (安全性解析対象集団、治験薬投与部位の副作用発現例)

	プラセボ群	本剤 4mg 群	本剤 8mg 群
治験薬投与部位の副作用例数	27	20	24
～1 日	4 (14.8)	3 (15.0)	2 (8.3)
1 日 < ～3 日	11 (40.7)	7 (35.0)	5 (20.8)
3 日 < ～1 週	6 (22.2)	3 (15.0)	7 (29.2)
1 週 < ～2 週	2 (7.4)	2 (10.0)	6 (25.0)
2 週 < ～1 ヶ月	3 (11.1)	3 (15.0)	3 (12.5)
1 ヶ月 <	1 (3.7)	2 (10.0)	1 (4.2)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数 (%)

2) 安全性試験

第Ⅲ相長期投与試験 (HP-3060-JP-05) ⁸⁾

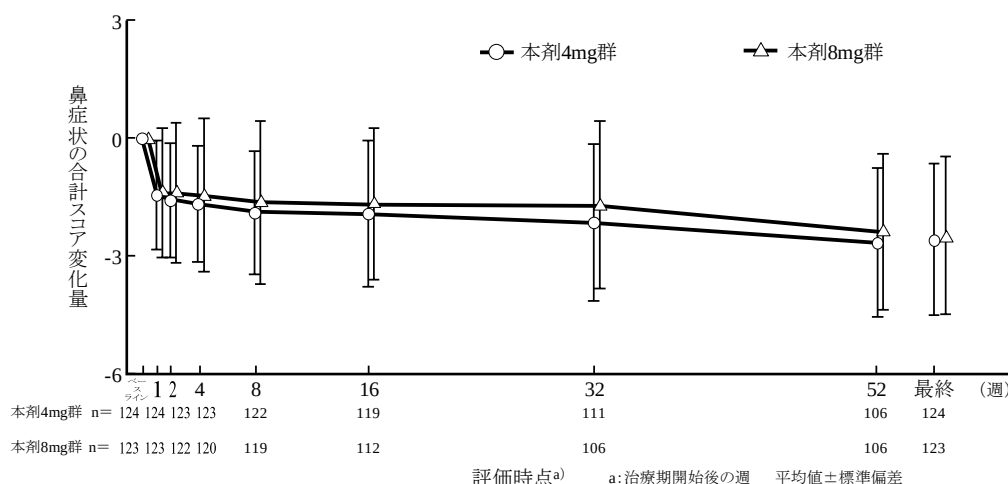
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、非盲検非対照試験		
対象	通年性アレルギー性鼻炎患者 247 例		
	投与群	有効性評価対象例 (FAS)	安全性評価対象例
	合計	247 例	247 例
	本剤 4mg 群	124 例	124 例
	本剤 8mg 群	123 例	123 例
主な登録基準	●同意取得日の年齢が 16 歳以上の外来患者。 ●2 年以上前から通年性アレルギー性鼻炎の症状を有しており、かつ通年性アレルギー性鼻炎と診断された患者。 ●①CAP-RAST 法による血清特異的 IgE 抗体検査 (ダニ又はハウスダスト) が 2 以上、又は皮膚テスト (ダニ又はハウスダスト) が 1+以上、②鼻誘発テスト (ハウスダスト)、③鼻汁好酸球数のうち、2 項目以上が陽性である患者。 ●観察期間中にくしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉の全ての症状を有し、かつ観察期の最後の 3 日間における各鼻症状の平均スコアの合計 (鼻症状合計スコア※) が 4.0 点以上である患者。 ※鼻症状合計スコア：鼻症状 (くしゃみ、鼻汁、鼻閉) を 5 段階 (各鼻症状スコア：0～4 点) で評価した際の合計スコア (0～12 点)		
主な除外基準	●血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎等、アレルギー性鼻炎以外の鼻炎を合併している患者、又は副鼻腔炎を合併している患者。 ●本登録から 12 週までの期間が飛散期にある花粉を原因 (重複) 抗原として有している患者。 ●鼻腔内の鼻閉症状に影響を及ぼすポリープやポリープ様所見を有する患者。 ●アデノイド増殖症や形態異常 (鼻中隔弯曲症、肥厚性鼻炎、後鼻孔閉鎖症) を合併しており、これらが鼻閉症状に影響を及ぼすと考えられる患者。 ●減感作療法又は非特異的免疫療法中の患者 (ただし、観察期開始時点で治療開始後 6 ヶ月以上が経過しており、維持療法に達している場合は該当しない)。		
試験方法	無治療による観察期 1 週間の後、本登録された患者を本剤 4mg 群又は本剤 8mg 群のいずれかに割り付け、1 日 1 回、1 回につき 1 枚を胸部、上腕部、背部又は腹部に 12 週間以上、最長 52 週間投与した。		
評価項目	【有効性】 主要評価項目：鼻症状 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉) の合計スコアの変化量 副次評価項目：鼻症状 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉) の個別スコアの変化量 QOL 調査 (JRQLQ) 等 【安全性】 副作用の内容および発現率 等		
評価方法	鼻症状 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉) は、患者が記載する「症状日誌」を基に評価した。症状日誌の記載は、観察期開始時から治療期終了時 (又は中止時) までの毎日とし、評価基準 (P.14「各鼻症状及び日常生活の支障度のスコア」) に従って評価が行われた。鼻症状 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉) のスコアは、期間平均値を用いた。 QOL 調査は、JRQLQ No.1 の調査票Ⅱを用い患者が評価した。調査は各評価時点 (ベースライン、治療期開始後 12、52 週) 及び最終評価時に行われた。		
解析計画	投与群別に各評価時点及び最終評価時のベースラインからの変化量について、記述統計量を算出した。		

結果

主要評価項目：鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの変化量

各評価時点における鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）の合計スコアの変化量（平均値）は、本剤 4mg 群で治療期開始後 1 週-1.44、2 週-1.56、4 週-1.67、12 週-2.11、24 週-1.75、36 週-2.36、52 週-2.65、最終評価時-2.59（以下同順）、本剤 8mg 群で-1.38、-1.41、-1.46、-1.60、-1.21、-2.00、-2.39、-2.47 であった。いずれの投与群でも、治療期開始後 1 週からスコア（平均値）の低下が認められ、その後、52 週まで本剤 4mg 群は-1.56～-2.68、本剤 8mg 群は-1.21～-2.48 の範囲でスコアの低下が維持した。

各評価時点における鼻症状の合計スコアの期間平均値の
ベースラインからの変化量の推移図（FAS）



評価項目	投与群	例数	ベースライン値	変化量 (最終投与時)
鼻症状の 合計スコア	本剤4mg群	124	6.45±1.81	-2.59±1.93
	本剤8mg群	123	6.35±1.58	-2.47±1.99

副次評価項目：鼻症状の個別スコア（くしゃみ発作）の変化量

各評価時点における鼻症状（くしゃみ発作）の個別スコアの変化量（平均値）は、本剤 4mg 群で治療期開始後 1 週-0.55、2 週-0.61、4 週-0.58、12 週-0.74、24 週-0.66、36 週-0.74、52 週-0.88、最終評価時-0.86（以下同順）、本剤 8mg 群で-0.49、-0.51、-0.56、-0.59、-0.41、-0.65、-0.71、-0.75 であった。いずれの投与群でも、治療期開始後 1 週からスコア（平均値）の低下が認められ、その後、52 週まで本剤 4mg 群は-0.58～-0.88、本剤 8mg 群は-0.41～-0.75 の範囲でスコアの低下が維持した。

副次評価項目：鼻症状の個別スコア（鼻汁）の変化量

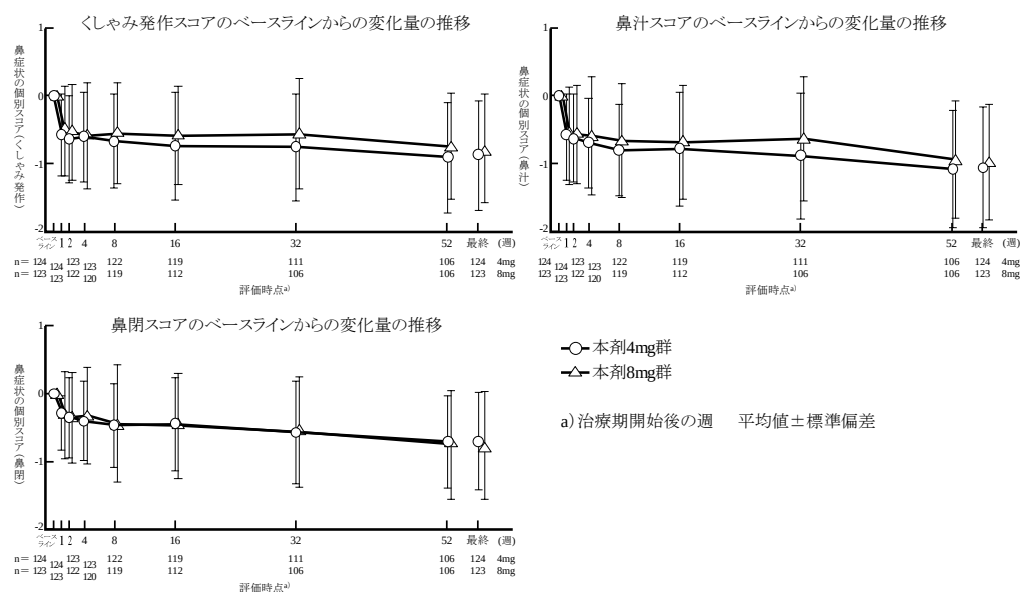
各評価時点における鼻症状（鼻汁）の個別スコアの変化量（平均値）は、本剤 4mg 群で治療期開始後 1 週-0.61、2 週-0.62、4 週-0.69、12 週-0.89、24 週-0.71、36 週-1.00、52 週-1.08、最終評価時-1.06（以下同順）、本剤 8mg 群で-0.59、-0.57、-0.59、-0.64、-0.47、-0.78、-0.94、-0.98 であった。いずれの投与群でも、治療期開始後 1 週からスコア（平均値）の低下が認められ、その後、52 週まで本剤 4mg 群は-0.62～-1.10、本剤 8mg 群は-0.47～-1.03 の範囲でスコアの低下が維持した。

副次評価項目：鼻症状の個別スコア（鼻閉）の変化量

各評価時点における鼻症状（鼻閉）の個別スコアの変化量（平均値）は、本剤 4mg 群で治療期開始後 1 週-0.28、2 週-0.33、4 週-0.39、12 週-0.48、24 週-0.39、36 週-0.62、52 週-0.69、最終評価時-0.68（以下同順）、本剤 8mg 群で-0.30、-0.33、-0.30、-0.38、-0.33、-0.57、-0.73、-0.75 であった。いずれの投与群でも、治療期開始後 1 週からスコア（平均値）の低下が認められ、その後、52 週まで本剤 4mg 群は-0.33～-0.70、本剤 8mg 群は-0.30～-0.73 の範囲でスコアの低下が維持した。

結果

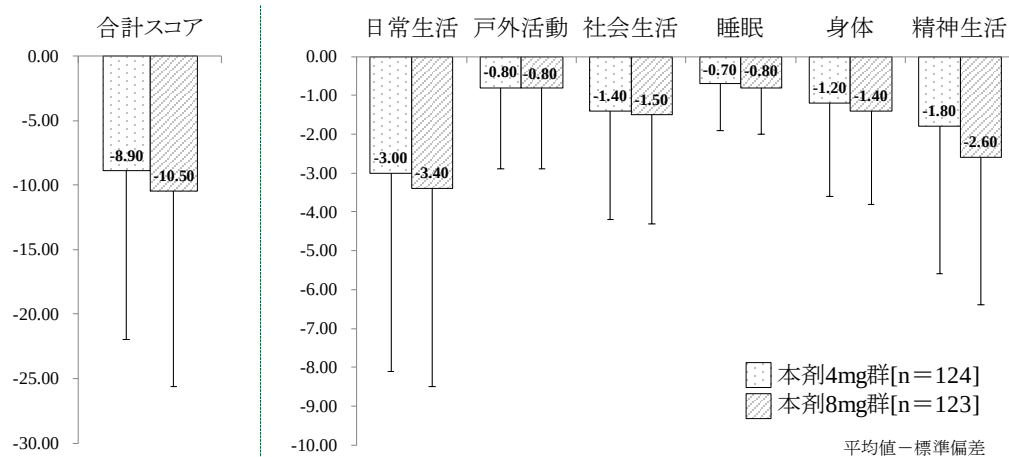
各評価時点における鼻症状の個別スコアの 期間平均値のベースラインからの変化量の推移 (FAS)



副次評価項目：QOL調査（JRQLQ）の変化量

治療期開始後52週及び最終評価時における合計スコア（QOL調査の質問1～17のスコアの合計値）の変化量（平均値）は、本剤4mg群で-9.4、-8.9、本剤8mg群で-11.2、-10.5であり、いずれの投与群でも合計スコアの低下がみられた。

各評価時点におけるQOL調査（JRQLQ）の合計スコア及び領域別スコアの ベースラインからの変化量



結果

副作用

副作用発現率は、本剤4mg群26.6%（33/124例）、本剤8mg群23.6%（29/123例）、本剤全用量群25.1%（62/247例）であった。

本試験において重篤な副作用はなかった。

本試験において投与中止に至った副作用は、本剤4mg群では、適用部位そう痒感2.4%（3/124例）、適用部位紅斑、色素沈着障害が各1.6%（2/124例）、本剤8mg群では、適用部位そう痒感、適用部位紅斑が各1.6%（2/123例）、傾眠が0.8%（1/123例）であった。

重症度別の副作用発現率は、本剤4mg群では軽度25.0%（31/124例）、中等度1.6%（2/124例）であり、高度はみられなかった。本剤8mg群では軽度21.1%（26/123例）、中等度2.4%（3/123例）であり、高度はみられなかった。本剤全用量群では軽度23.1%（57/247例）、中等度2.0%（5/247例）であり、高度はみられなかった。

副作用発現率

	本剤 4mg 群	本剤 8mg 群	本剤 全用量群合計
安全性評価対象例数	124	123	247
副作用全体	33 (26.6)	29 (23.6)	62 (25.1)
治験薬投与部位	25 (20.2)	22 (17.9)	47 (19.0)
いずれかの投与群で発現率が 2%以上の副作用			
適用部位紅斑	21 (16.9)	19 (15.4)	40 (16.2)
適用部位そう痒感	14 (11.3)	12 (9.8)	26 (10.5)
傾眠	8 (6.5)	13 (10.6)	21 (8.5)
色素沈着障害	5 (4.0)	0 (0.0)	5 (2.0)

例数 (%)

治験薬投与部位の副作用 1 ヲ所あたりの消失までの期間
(安全性解析対象集団、治験薬投与部位の副作用発現例)

	本剤 4mg 群	本剤 8mg 群
治験薬投与部位の副作用例数	25	22
～1 日	1 (4.0)	1 (4.5)
1 日<～3 日	8 (32.0)	12 (54.5)
3 日<～1 週	9 (36.0)	5 (22.7)
1 週<～2 週	0 (0.0)	1 (4.5)
2 週<～1 ヲ月	1 (4.0)	3 (13.6)
1 ヲ月<	6 (24.0)	0 (0.0)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)

例数 (%)

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査（終了）

アレルギー性鼻炎を有する高齢者及び非高齢者を対象とし、使用実態下における本剤の傾眠の発現状況を確認した。現在再審査申請中である。

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヒスタミンH₁受容体拮抗薬

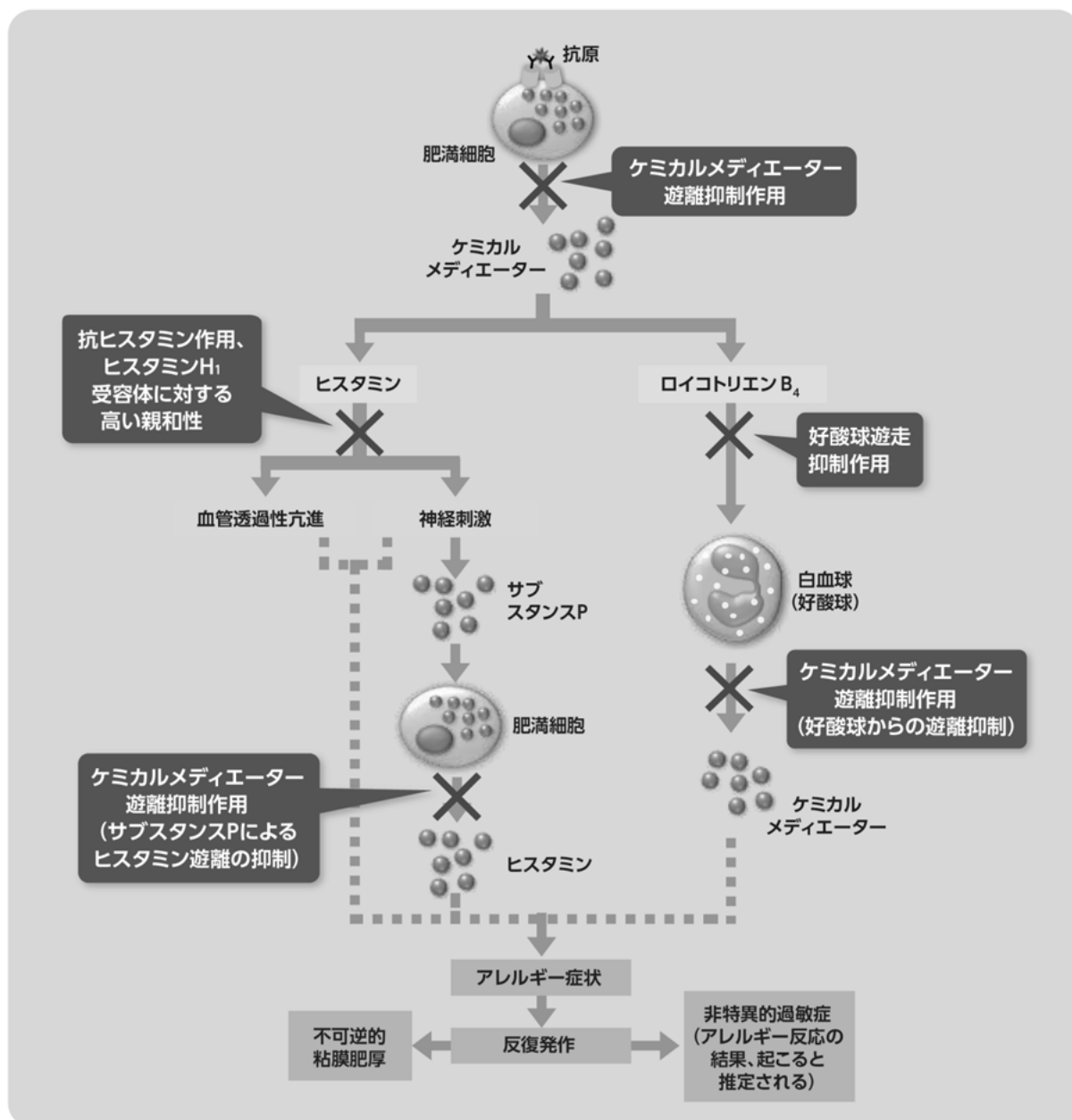
一般名：レボセチリジン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、ロラタジン、デスロラタジン、オロパタジン塩酸塩、ベポタスチンベシル酸塩、エピナスチン塩酸塩、ビラスチンなど

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

エメダスチンフマル酸塩（エメダスチン）は、抗ヒスタミン作用^{9,10}、ケミカルメディエーター遊離抑制作用^{11,12}、サブスタンス P によるヒスタミン遊離抑制作用¹²及び好酸球遊走・浸潤抑制作用¹³を有する。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. ヒスタミン受容体に対する結合親和性 (*in vitro*)¹⁴⁾

試験方法：モルモットの前脳から調製した細胞膜画分を用いてヒスタミンH₁受容体への[³H]ピリラミン結合及びヒスタミンH₂受容体への[³H]チオチジン結合に対するエメダスチンフマル酸塩のK_iを、ラットの前脳から調製した細胞膜画分を用いてヒスタミンH₃受容体への[³H] N-メチルヒスタミン結合に対するK_iをそれぞれ算出した。

試験結果：エメダスチンフマル酸塩のヒスタミンH₁受容体に対するK_i値は1.3nmol/Lであり、高い親和性を示した。一方、ヒスタミンH₂及びH₃受容体に対するK_i値は49,067及び12,430nmol/Lであり、ほとんど親和性を示さなかった。

	受容体	親和性 K _i 値 (nmol/L)
モルモット前脳	[³ H] ピリラミン結合 (H ₁ 受容体)	1.3
	[³ H] チオチジン結合 (H ₂ 受容体)	49,067
ラット前脳	[³ H] N-メチルヒスタミン結合 (H ₃ 受容体)	12,430

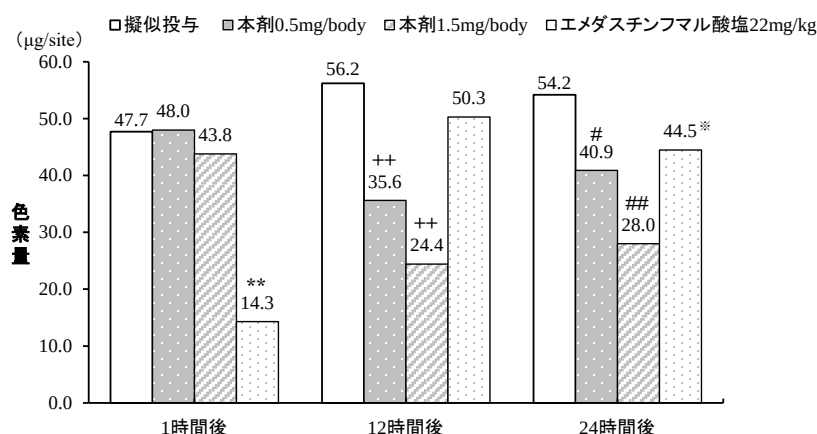
2. 抗ヒスタミン作用

1) ヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルに対する作用 (ラット)⁹⁾

試験方法：本剤0.5又は1.5mg/bodyをラット背部皮膚に1、12又は24時間経皮投与した。投与後、ヒスタミン皮内投与により惹起される血管透過性亢進に対する影響を、浸出する色素量を指標に評価した。また、エメダスチンフマル酸塩22mg/kgをヒスタミン投与の1又は12時間前に単回経口投与、もしくは12及び24時間前に2回経口投与したときの色素浸出量を評価した。

試験結果：本剤の経皮投与では、投与後1時間では色素量に影響を及ぼさなかったが、投与後12及び24時間において擬似投与群と比較して色素量の有意な低下を示し、その作用は用量依存であった。一方、エメダスチンフマル酸塩の経口投与では、投与後1時間において擬似投与群と比較して色素量の有意な低下が認められたが、投与後12時間及び24時間（12時間おき2回投与）では有意な変化は認められなかった。

ヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルに対する作用 (ラット)



平均値 (n=10)

※: 44mg/kg/day (22mg/kgを12時間おき2回投与)

** : p<0.01 vs. 擬似投与 1時間評価 (Dunnett type多重比較検定)

++ : p<0.01 vs. 擬似投与12時間評価 (Dunnett type多重比較検定)

: p<0.05、## : p<0.01 vs. 擬似投与24時間評価 (Dunnett type多重比較検定)

2) モルモット摘出回腸を用いた抗ヒスタミン作用 (*in vitro*)¹⁰⁾

試験方法：Hartley系雄性モルモットの回腸から1cmの切片を作製してorgan bath内に吊るし、ヒスタミン二塩酸塩、アセチルコリン塩酸塩、ブラジキニン及びセロトニンクレアチニン硫酸塩をそれぞれ540、550、100及び3000nmol/Lになるように添加したときの収縮を測定した。エメダスチンフマル酸塩及び抗ヒスタミン薬は各収縮惹起物質を添加する5分前にTyrode液に添加した。

試験結果：エメダスチンフマル酸塩はヒスタミン誘発収縮を濃度依存的に抑制し、そのIC₅₀は6.1nmol/Lであった。

一方、アセチルコリン誘発収縮、ブラジキニン誘発収縮及びセロトニン誘発収縮に対するIC₅₀はそれぞれ31、340及び9.8μmol/Lであった。

モルモット摘出回腸の各物質の誘発収縮に対する抑制作用

薬物 ^{a)}	モルモット摘出回腸の各物質の誘発収縮反応に対するIC ₅₀ (μmol/L) ^{b)}			
	ヒスタミン	アセチルコリン	ブラジキニン	セロトニン
エメダスチン	0.0061	31	340	9.8
クロルフェニラミン	0.012	13	55	29
ケトチフェン	0.0052	4.1	37	4.1
ジフェンヒドラミン	0.044	4.2	36	11
クレマスチン	0.029	1.5	7.3	1.4
アトロピン	N.A.	0.0091	N.A.	N.A.

a：評価には塩を用いているが、化合物の名称は遊離塩基として表記した。

b：3～5例の摘出回腸を用いて評価した。

N.A.：not applicable 該当せず

3. ケミカルメディエーター遊離抑制作用 (*in vitro*)

1) ヒト白血球におけるヒスタミン及びロイコトリエンC₄遊離抑制作用¹¹⁾

喘息患者の血液から分離した白血球にエメダスチンフマル酸塩を添加し、ダニ抗原を用いて刺激したときのヒスタミン及びロイコトリエンC₄遊離量を測定した。エメダスチンフマル酸塩は、ヒスタミン及びロイコトリエンC₄の遊離をそれぞれ0.1～3mmol/Lで濃度依存的に抑制した。

2) ラット肥満細胞におけるヒスタミン遊離抑制作用¹²⁾

ラットの腹腔から採取した肥満細胞にエメダスチンフマル酸塩を添加し、サブスタンスPを用いて刺激したときのヒスタミン遊離量を測定した。カルシウム存在下においてエメダスチンフマル酸塩は1nmol/L以上で有意なヒスタミン遊離抑制作用を示した。

4. 好酸球遊走抑制作用¹³⁾

健常人の血液から分離した好酸球を浮遊させた液をチャンバーの上室に、メンブレンフィルターを挟み、エメダスチンフマル酸塩及びロイコトリエンB₄混合液を下室に入れ、37℃、3時間インキュベートし、フィルターの80μmの深さまで遊走した好酸球数を計数した。エメダスチンフマル酸塩は10～10000nmol/Lの濃度で有意な好酸球遊走抑制作用を示した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

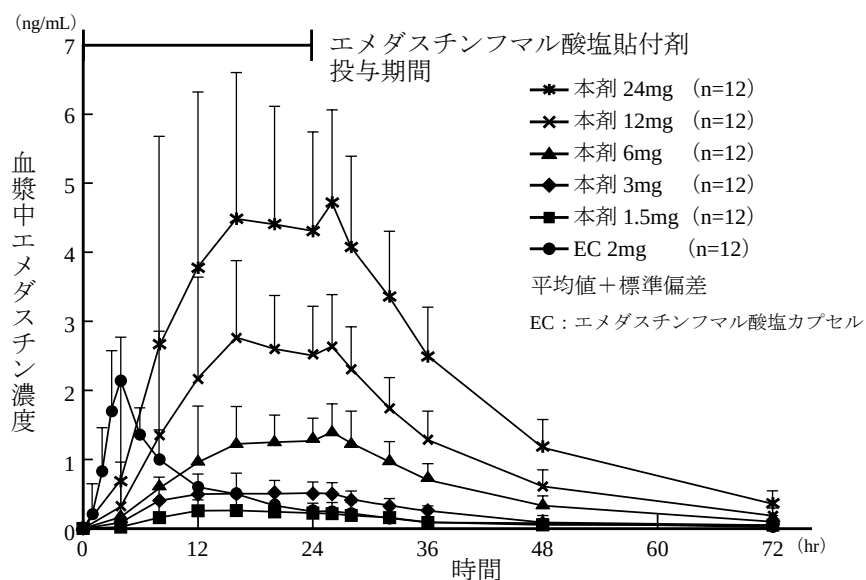
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1. 単回投与（健康成人）⁴⁾

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濃度の推移及び薬物動態パラメータ（ C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ ）は、下記のようにであった。



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
EC2mg (12)	2.29±0.703	19.4±8.10	20.5±8.48	4	7.62±1.68

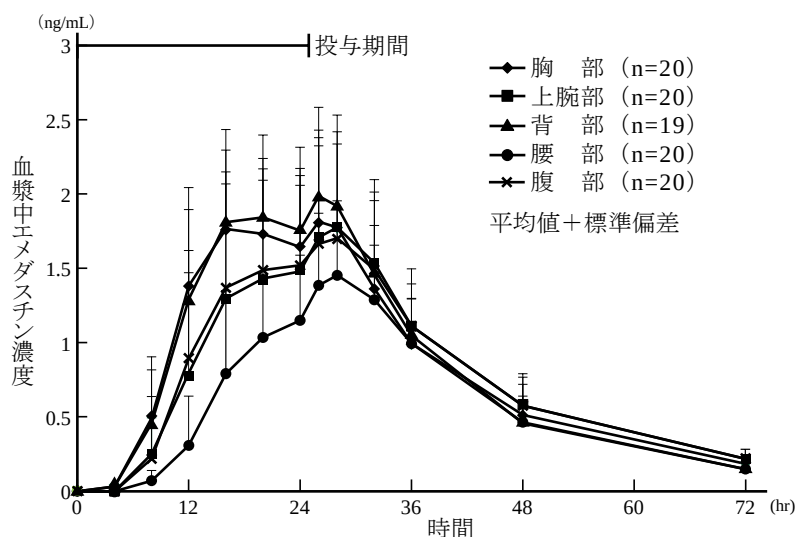
平均値±標準偏差

a：最頻値

注意：本剤の承認された1回用量は4又は8mgである。

2. 単回投与（健康成人）⁵⁾

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、腰部又は腹部に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。



各投与部位における薬物動態パラメータ

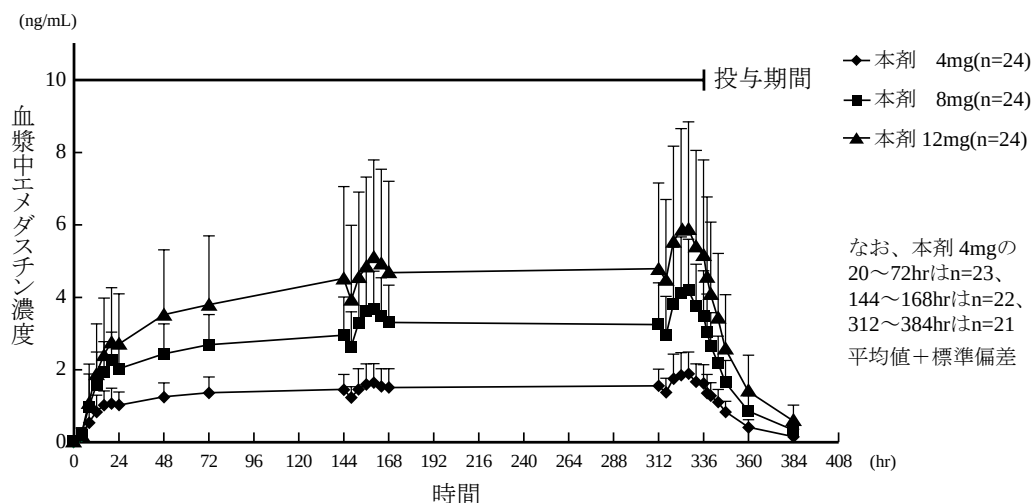
投与部位 (例数)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng · hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)
胸部 (20)	1.92 ± 0.542	57.6 ± 18.2	60.5 ± 18.8
上腕部 (20)	1.87 ± 0.681	55.1 ± 21.7	60.1 ± 22.2
背部 (19)	2.06 ± 0.601	59.5 ± 18.8	62.1 ± 19.6
腰部 (20)	1.50 ± 0.501	42.7 ± 14.7	46.9 ± 16.1
腹部 (20)	1.81 ± 0.634	55.0 ± 21.7	59.4 ± 22.5

平均値±標準偏差

注意：本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

3. 反復投与（季節性アレルギー性鼻炎患者）⁶⁾

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濃度の推移及び薬物動態パラメータ（C_{max}及びAUC₀₋₂₄）は、下記のようにであった。



なお、本剤4mgの
20～72hrはn=23、
144～168hrはn=22、
312～384hrはn=21
平均値±標準偏差

注意：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

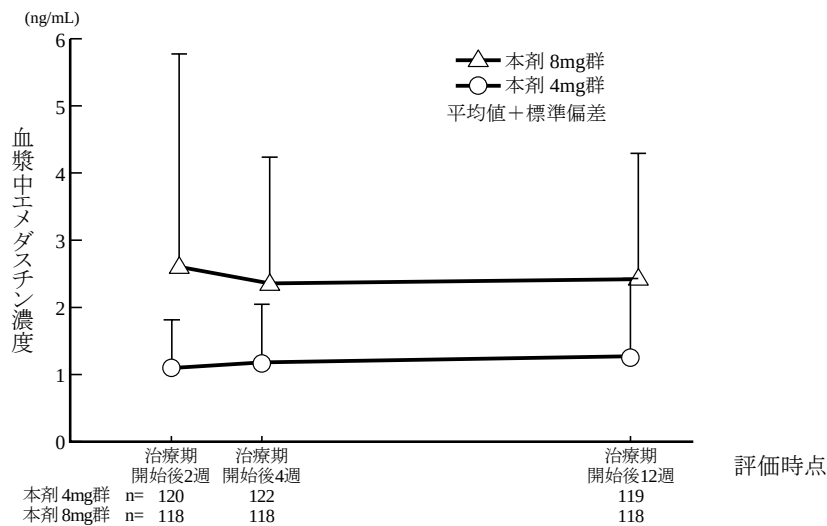
平均値±標準偏差

a: 最頻値

注意: 本剤の承認された1回用量は4又は8mgである。

4. 反復投与（通年性アレルギー性鼻炎患者）⁸⁾

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、本剤4及び8mgを12週間投与したとき、血漿中エメダスチン濃度の推移は下記のものであった。



各評価時点における血漿中エメダスチン濃度

投与群	評価時点	例数	血漿中エメダスチン濃度 (ng/mL)
4mg	治療期開始後2週	120	1.12±0.691
	治療期開始後4週	122	1.19±0.882
	治療期開始後12週	119	1.27±1.16
8mg	治療期開始後2週	118	2.60±3.17
	治療期開始後4週	118	2.36±1.87
	治療期開始後12週	118	2.42±1.87

平均値±標準偏差

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

<参考>

1. 食事の影響

本剤は経皮吸収型製剤であることから、食事の有無及び食事時間に配慮する必要はない。

2. 併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

1. 吸収部位

皮膚

2. 吸収率

投与量、貼付部位、投与期間によらず、推定薬物吸収率に違いは無かった¹⁵⁾。

使用済み治験薬中の薬物残存量から算出した推定薬物吸収率

試験名	投与量	投与部位	単回/反復		例数	推定薬物吸収率（％）
第Ⅰ相 単回投与試験	1.5mg	胸部	単回		12	71.8±5.3
	3mg				12	69.2±6.7
	6mg				12	69.3±5.2
	12mg				12	70.5±5.3
	24mg				12	67.2±8.3
第Ⅰ相 投与部位検討試験	8mg	胸部	単回		20	69.0±3.8
		上腕部			20	66.9±4.6
		背部			20	70.3±4.6
		腰部			20	72.9±2.6
		腹部			20	67.1±6.1
第Ⅰ/Ⅱ相 反復投与試験/比較試験	4mg	胸部	反復	投与1日目	23	64.3±5.0
				投与7日目	22	65.0±4.2
				投与14日目	21	65.9±3.9
	8mg		反復	投与1日目	24	65.4±5.4
				投与7日目	24	65.1±4.1
				投与14日目	24	65.2±4.8
	12mg		反復	投与1日目	24	64.3±6.4
				投与7日目	24	63.9±5.7
				投与14日目	24	64.8±5.7

平均値±標準偏差

注意：本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

3. 吸収の部位差⁵⁾

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。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞単回経皮投与後の組織中放射能濃度（ラット）¹⁶⁾

脳への移行性について血漿中放射能濃度に対する大脳中放射能濃度の比を算出した結果、投与後 8、24 及び 48 時間で、雄性ラットでは 0.63、0.75 及び 1.32、雌性ラットでは 0.58、0.54 及び 1.28 であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞

妊娠 19 日目のラットに^[14C]エメダスチンフマル酸塩 1mg/kg を単回経口投与したところ、胎児の組織の最高放射濃度は、投与後 2 時間に観察され、血液中放射能濃度を比較したとき、胎児は母体より低かった¹⁷⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞

^[14C]エメダスチンフマル酸塩を分娩後 11 日目の授乳ラットに 1mg/kg の用量で経口投与したときのエメダスチン及び代謝物の乳汁中への移行性が検討されている。乳汁中放射能濃度は、投与後 8 時間までは血漿中放射能濃度より低く、乳汁と血漿中の放射能濃度比は 0.21～0.81、投与後 24 時間では 4.55 であった。乳汁中放射能濃度は半減期約 16 時間で消失したことが報告されている¹⁷⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞単回経皮投与時の組織中放射能濃度（ラット）¹⁶⁾

Wistar 系雌雄ラットに[¹⁴C]エメダスチンフマル酸塩を 2mg/body の用量（平均投与量：雄 13.7mg/kg、雌 16.1mg/kg）で単回経皮投与したとき、組織中放射能濃度は雌雄ともにほとんどの組織で投与後 8 時間に最高濃度を示し、高い放射能濃度を示した組織（肝臓、腎臓及び投与部位皮膚）の血漿中放射能濃度に対する比は 6.77～10.16 倍、下垂体及び鼻粘膜は 2.83～6.06 倍であった。大脳及び小脳では 0.43～0.63 倍と血漿中放射能濃度より低かった。

各組織中放射能濃度を下表に示す。

組織中放射能濃度

組織	放射能濃度 (ng eq. of Emedastine base/mL or g)					
	雄 (n=3)					
	8hr	24hr	48hr	72hr	96hr	168hr
血漿	132.1±78.8 (1.00)	40.80±7.09 (1.00)	3.880±0.563 (1.00)	1.279±0.040 (1.00)	0.9074±0.2473 (1.00)	— (N.C.)
血液	91.28±48.46 (0.69)	28.29±5.16 (0.69)	2.912±0.458 (0.75)	1.123±0.091 (0.88)	1.080±0.122 (1.19)	— (N.C.)
大脳	83.56±15.76 (0.63)	30.57±4.22 (0.75)	5.127±0.311 (1.32)	2.051±0.223 (1.60)	0.9635±0.1182 (1.06)	— (N.C.)
小脳	66.71±12.14 (0.50)	20.49±1.83 (0.50)	2.135±0.221 (0.55)	0.5841±0.0218 (0.46)	0.3249±0.0128 (0.36)	— (N.C.)
下垂体	799.9±221.4 (6.06)	164.4±25.6 (4.03)	16.15±3.82 (4.16)	— (N.C.)	— (N.C.)	— (N.C.)
肝臓	940.2±342.0 (7.12)	506.4±125.1 (12.41)	151.1±18.7 (38.94)	91.20±9.62 (71.31)	69.12±15.90 (76.17)	26.54±2.30 (N.C.)
腎臓	1195±391 (9.05)	409.7±36.5 (10.04)	61.11±12.85 (15.75)	41.83±10.87 (32.71)	39.81±6.18 (43.87)	25.01±2.02 (N.C.)
皮膚	237.9±58.3 (1.80)	65.34±6.18 (1.60)	15.18±4.26 (3.91)	9.719±4.742 (7.60)	7.380±4.900 (8.13)	2.284±0.132 (N.C.)
投与部位 皮膚	894.0±85.9 (6.77)	977.3±148.3 (23.95)	835.4±273.5 (215.31)	615.7±269.1 (481.39)	611.3±375.9 (673.68)	280.0±28.6 (N.C.)
鼻粘膜	373.6±149.6 (2.83)	148.0±38.5 (3.63)	30.98±4.35 (7.98)	17.06±2.04 (13.34)	15.88±1.13 (17.50)	9.754±2.474 (N.C.)

組織	放射能濃度 (ng eq. of Emedastine base/mL or g)					
	雌 (n=3)					
	8hr	24hr	48hr	72hr	96hr	168hr
血漿	110.0±67.3 (1.00)	73.93±1.80 (1.00)	5.142±0.832 (1.00)	1.798±0.615 (1.00)	1.305±0.601 (1.00)	— (N.C.)
血液	72.82±43.20 (0.66)	48.60±1.41 (0.66)	3.552±0.417 (0.69)	1.366±0.393 (0.76)	1.141±0.230 (0.87)	— (N.C.)
大脳	64.10±24.09 (0.58)	39.64±3.81 (0.54)	6.583±0.530 (1.28)	2.982±0.745 (1.66)	1.497±0.198 (1.15)	— (N.C.)
小脳	47.75±17.87 (0.43)	24.60±3.20 (0.33)	2.514±0.351 (0.49)	0.8106±0.0198 (0.45)	0.4291±0.0190 (0.33)	— (N.C.)
下垂体	542.1±226.2 (4.93)	232.8±50.1 (3.15)	30.01±3.10 (5.84)	8.383±7.384 (4.66)	— (N.C.)	— (N.C.)
肝臓	1118±433 (10.16)	597.7±5.7 (8.08)	162.8±22.3 (31.66)	84.46±12.79 (46.97)	66.79±4.48 (51.18)	24.33±2.24 (N.C.)
腎臓	938.6±434.3 (8.53)	495.2±28.9 (6.70)	56.98±5.48 (11.08)	35.07±3.86 (19.51)	37.93±8.47 (29.07)	21.91±1.66 (N.C.)
皮膚	189.1±113.0 (1.72)	112.5±45.7 (1.52)	39.28±32.20 (7.64)	11.58±3.28 (6.44)	16.92±6.68 (12.97)	2.058±0.797 (N.C.)
投与部位 皮膚	787.6±114.9 (7.16)	579.9±127.2 (7.84)	292.0±107.7 (56.79)	369.1±112.5 (205.28)	297.8±158.0 (228.20)	218.6±40.8 (N.C.)
鼻粘膜	350.8±142.7 (3.19)	160.0±77.1 (2.16)	32.00±7.03 (6.22)	21.69±1.89 (12.06)	16.75±3.05 (12.84)	7.702±0.838 (N.C.)

平均値±標準偏差

—：検出されず

N.C.：算出せず

()：組織中放射能濃度 / 血漿中放射能濃度比

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

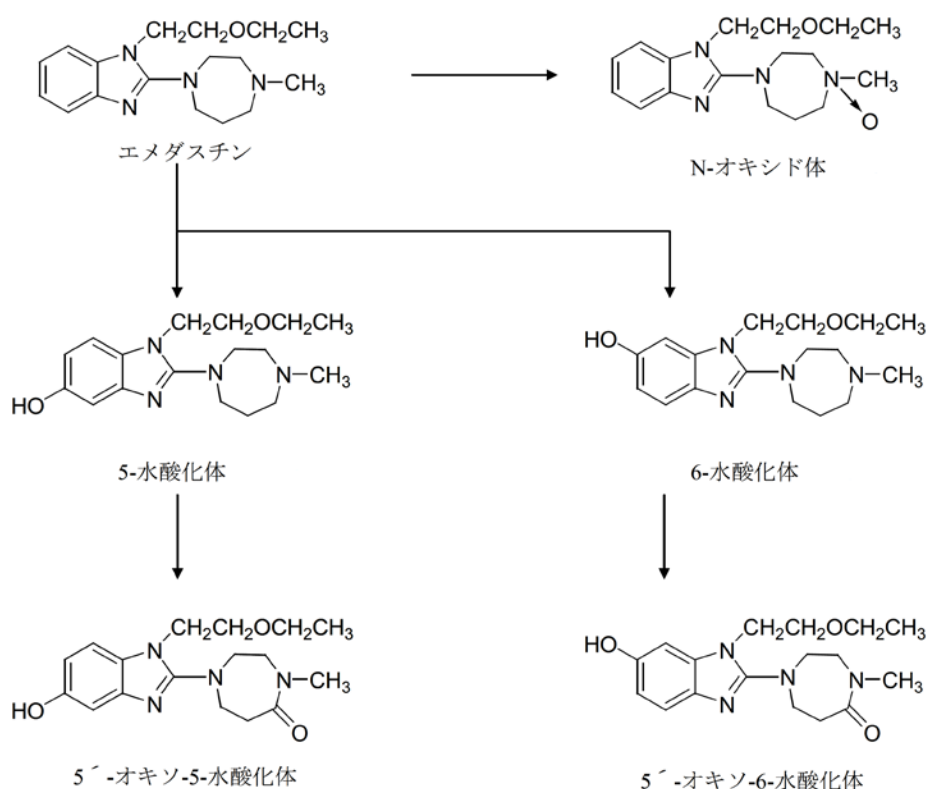
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

In vitro 代謝試験の結果から、エメダスチンがヒト皮膚で代謝される可能性は低いと考えられた¹⁸⁾。

エメダスチンのヒト及び動物での代謝経路は、①芳香環の水酸化及びそれに続くグルクロン酸抱合化、②1,4-ジアゼピン環の *N*-酸化及び *N*-脱メチル化、③1,4-ジアゼピン環 α 炭素の酸化、④ *N*-エトキシエチル側鎖の *O*-脱エチル化と推定されている^{19,20,21,22,23)}。

エメダスチンの主要代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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²⁴⁾。

ヒト肝ミクロソームを用いてエメダスチンの肝 P450 各分子種（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）に及ぼす酵素阻害の影響について検討した。その結果、いずれの分子種においてもエメダスチンの明らかな阻害作用は認められず IC₅₀ は 1mol/L 以上であった。また、時間依存的阻害を検討した結果、いずれの分子種においてもエメダスチン濃度 1mol/L まで阻害作用は認められなかった²⁵⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

経皮吸収型製剤のため、肝臓での初回通過効果を受けない。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

1. 排泄部位

主に糞中

2. 排泄率

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-水酸化体及び 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⁴⁾。以上のことから、エメダスチンは肝代謝型の薬物であると考えられる。

第 I 相単回投与試験の尿中エメダスチンの薬物動態パラメータ

投与量 (n=12)	エメダスチン		エメダスチンと代謝物の合算※	
	0～96時間までの 累積尿中排泄量 (mg)	0～96時間までの 累積尿中排泄率 (%)	0～96時間までの 累積尿中排泄量 (mg)	0～96時間までの 累積尿中排泄率 (%)
1.5mg	0.0251±0.00925	2.9±1.1	0.106±0.0517	12.4±6.0
3mg	0.0565±0.0185	3.3±1.1	0.235±0.0881	13.8±5.2
6mg	0.143±0.0358	4.2±1.0	0.524±0.136	15.3±4.0
12mg	0.298±0.0771	4.4±1.1	1.09±0.336	15.9±4.9
24mg	0.567±0.186	4.1±1.4	2.05±0.769	15.0±5.6

平均値±標準偏差

※エメダスチン及び 5-水酸化体、6-水酸化体並びにそれらの抱合体の合算

注意：本剤の承認された 1 回用量は 4 又は 8mg である。

8. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験の結果から、各トランスポーター（MDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、OAT1 及び OAT3）に対するエメダスチンの IC₅₀ は 200nmol/L 以上であった²⁶⁾。

また、各トランスポーター（MDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1）に対しエメダスチンの能動的な輸送は認められなかった²⁷⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

医療用医薬品に一般的な注意事項として設定した。

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者においては、本剤の貼付によって過敏症を起こす可能性があるため、使用しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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に十分注意すること。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。

8.2 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。

8.3 季節性の患者に使用する場合は、好発季節を考慮して、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。

8.4 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。

（解説）

8.1 国内臨床試験において、1,060 例中 52 例（4.9％）に眠気の副作用が発現した。（承認時）

本剤貼付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に十分注意すること。

8.2 本剤 8mg 使用時には、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いる。臨床試験においても本剤 4mg と比較し、本剤 8mg 使用時に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 使用時には十分に注意すること。

8.3 「鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—（改訂第 8 版）」¹⁾では「例年、強い花粉症症状を示す症例では初期療法を勧める。初期療法の開始時期は、使用する薬剤の効果発現に要する時間と、患者の例年の飛散花粉に対する過敏性を念頭において、第 2 世代抗ヒスタミン薬、抗ロイコトリエン薬、鼻噴霧用ステロイド薬は花粉飛散予測日または症状が少しでも現れた時点で開始する」旨が記載されているので、設定した。

8.4 本剤は、長期にわたり使用される可能性があるが、効果が認められないまま漫然と長期間使用されることのないよう注意すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 長期ステロイド療法を受けている患者

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。

(解説)

ステロイド治療を受けている患者では、ステロイドを減量することにより、症状のリバウンドや副作用症状があらわれることがあるため注意すること。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能異常があらわれるおそれがある。

(解説)

肝機能異常を有する患者では医薬品の副作用が発現しやすいため、患者の状態を観察しながら慎重に貼付すること。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。

(解説)

妊婦への使用経験はなく、安全性が確立していない。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

(解説)

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。（「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等への使用経験はなく、安全性が確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下している。

(解説)

一般に高齢者では肝機能、腎機能が低下していると考えられることから、高齢者への使用に注意すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
向精神薬 鎮静剤 催眠剤等 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。	

（解説）

中枢神経抑制作用を有する薬剤を併用すると相互に作用が増強され、眠気等がより起こりやすくなるため注意すること。また、アルコールにも中枢神経抑制作用があり、眠気等の副作用を増強するおそれがあることから、本剤貼付中は飲酒を避けるようにすること。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

頻度 種類	5%以上	0.1%以上 5%未満	頻度不明
皮膚	適用部位紅斑	適用部位そう痒感、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		ALT上昇、AST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	

（解説）

国内臨床試験において発現が認められた主な副作用を、5%以上、0.1%以上～5%未満の頻度別に記載した。また、貼付剤特有の副作用である適用部位皮膚炎、エメダスチンフマル酸塩経口剤の記載状況を参考に、注意すべき副作用を頻度不明として記載した。

◆副作用頻度一覧表

国内臨床試験での副作用発現状況（承認時）

解析対象例数	1060	
	発現例数	発現率（%）
全体	201	19.0
神経系障害	52	4.9
頭痛	1	0.1
傾眠	52	4.9
心臓障害	3	0.3
第一度房室ブロック	1	0.1
動悸	1	0.1
心室性期外収縮	1	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	0.2
鼻乾燥	2	0.2
胃腸障害	4	0.4
腹部不快感	1	0.1
腹痛	1	0.1
便秘	1	0.1
歯肉痛	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	8	0.8
湿疹	1	0.1
乏汗症	1	0.1
全身性皮疹	1	0.1
色素沈着障害	6	0.6
一般・全身障害および投与部位の状態	137	12.9
適用部位紅斑	116	10.9
適用部位そう痒感	48	4.5
適用部位発疹	2	0.2
熱感	1	0.1
倦怠感	3	0.3
口渇	4	0.4
適用部位丘疹	21	2.0
適用部位知覚低下	1	0.1
臨床検査	21	2.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	0.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	0.4
抱合ビリルビン増加	1	0.1
血中ビリルビン増加	1	0.1
血中コレステロール増加	2	0.2
血中クレアチニン増加	1	0.1
血中カリウム増加	1	0.1
血中尿酸増加	3	0.3
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.1
尿中血陽性	1	0.1
白血球数増加	1	0.1
血小板数増加	1	0.1
好中球百分率減少	3	0.3
リンパ球百分率増加	2	0.2
尿中蛋白陽性	1	0.1

（承認時までの臨床試験成績の集計、HP-3060-JP-03、HP-3060-JP-04、HP-3060-JP の本剤 4mg・8mg 投与群を併合）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

(解説)

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。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 使用する際には、ライナーを剥がして使用すること。

14.1.3 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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 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。

14.2.3 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。

14.3 薬剤投与中の注意

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。

(解説)

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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こと。

14.1.2 本剤の適切な使用方法を示した。

14.1.3 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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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²⁸⁾。

14.2.2 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。

14.2.3 本剤の副作用として、適用部位の紅斑、痒痒感、丘疹等が認められている。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注意すること。

14.3 薬剤投与中の注意

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、注意すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床使用に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

hERG 導入 CHO 細胞において、エメダスチンフマル酸塩はカリウム電流を濃度依存的に抑制し、IC₅₀ は 0.24μmol/L であった²⁹⁾。心血管系及び呼吸系に対して、本剤は 144mg/body (15.93mg/kg) までイヌの血圧、心拍数、心電図、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に影響しなかった³⁰⁾。

中枢神経系に対する影響を検討したマウスの一般症状及び行動観察において、エメダスチンフマル酸塩は 100 及び 300mg/kg (経口投与) で自発運動の抑制等を示したが、これらの症状は投与後 2～3 時間に消失した。また、100mg/kg で自発運動量の減少、酢酸ライジング反応の抑制を示した³¹⁾。さらに、ラットの脳波に対し 10 及び 20mg/kg (静脈内投与) で傾眠パターンを示した³²⁾。モルモット摘出右心房において、エメダスチンフマル酸塩は 1μg/mL 以上で拍動数を減少させ、100μg/mL で収縮力を低下させた³³⁾。自律神経系に対し、摘出回腸では各種化学物質による収縮反応の抑制、摘出輸精管ではエピネフリン誘発収縮の弱い促進、腸管及び子宮の自動運動の抑制等を示した³³⁾。その他、尿量及び尿中電解質の増加傾向、胃液及び胆汁分泌促進作用、腸管輸送の抑制作用等を示した³³⁾。

	試験項目	動物種／標本	投与経路	試験結果
中枢神経系	一般症状及び行動観察※	マウス	経口	10mg/kgで作用なし 30mg/kgで自発運動のわずかな抑制 100及び300mg/kgで自発運動抑制、散瞳及び体温低下 1000mg/kgで振戦、間代性痙攣及び強直性痙攣が認められ、全個体死亡
	自発運動量※	マウス	経口	10、30mg/kgで作用なし 100mg/kgで減少
	酢酸ライジング反応※	マウス	経口	10、30mg/kgで作用なし 100mg/kgで抑制
	闘争行動※	マウス	経口	30及び100mg/kgで作用なし
	運動協調性（回転棒法、懸垂法）※	マウス	経口	10～100mg/kgで作用なし
	抗痙攣作用（ペンテトラゾール、ストリキニーネ、最大電撃）※	マウス	経口	10～100mg/kgで作用なし
	オキシトレモリン誘発振戦※	マウス	経口	10～100mg/kgで作用なし
	フィゾスチグミン誘発致死※	マウス	経口	10、30及び100mg/kgで作用なし
	ヘキソバルビタール誘発睡眠※	マウス	経口	10～100mg/kgで作用なし
	レセルピン誘発体温低下※	マウス	経口	10、30mg/kgで作用なし 100mg/kgで体温低下を回復
	正常体温※	ラット	経口	10～100mg/kgで作用なし
	条件回避反応※	ラット	経口 静脈内	30、100mg/kgで作用なし 5、10及び20mg/kgで作用なし
	脳波※	ラット	静脈内	5mg/kgで明らかな行動及び脳波の変化なし 10、20mg/kgで鎮静及び海馬のシータ波消失
	脊髄反射（単シナプス反射、多シナプス反射）※	ラット	静脈内	10、20mg/kgで作用なし

※アレサガ®テープでの試験は実施していないため、エメダスチンフマル酸塩での試験結果（公表論文）を掲載。

	試験項目	動物種／標本	投与経路	試験結果
心 血 管 系	hERG電流	hERG導入CHO細胞	<i>in vitro</i>	0.03、0.1、0.3及び1μmol/LでhERG電流を濃度依存的に抑制（IC ₅₀ ：0.24μmol/L）
	血圧、心拍数及び心電図	イヌ	経皮	16、48及び144mg/body（1.78、5.30及び15.93mg/kg）で作用なし
	摘出右心房※	モルモット右心房	<i>in vitro</i>	0.1μg/mLで作用なし 1、10及び100μg/mLで拍動数減少、100μg/mLで収縮力低下
呼 吸 器 系	呼吸数、1回換気量及び分時換気量	イヌ	経皮	16、48及び144mg/body（1.78、5.30及び15.93mg/kg）で作用なし
自 律 神 経 系	摘出回腸※	モルモット回腸	<i>in vitro</i>	0.1及び1μg/mLで作用なし10及び100μg/mLで塩化バリウム及びニコチン誘発収縮を抑制
	摘出輸精管※	モルモット輸精管	<i>in vitro</i>	1～100μg/mLでエピネフリン誘発収縮に弱い促進作用
	腸管運動※	ウサギ十二指腸、空腸及び回腸	<i>in vitro</i>	1及び10μg/mLで作用なし 100μg/mLで自動運動を抑制
	子宮運動※	ラット子宮（非妊娠、妊娠前期及び妊娠後期）	<i>in vitro</i>	1及び10μg/mLで作用なし 100μg/mLで妊娠後期の子宮収縮の抑制及び収縮回数の増加
	終板電位※	ラット横隔膜神経	<i>in vitro</i>	10μmol/Lで作用なし 100μmol/Lで終板電位の振幅の減少 静止膜電位には作用なし
	活動電位※	ラット上頸神経節	<i>in vitro</i>	1μmol/Lで作用なし 10、50及び100μmol/Lで濃度依存的な振幅の減少（IC ₅₀ ：58μmol/L）
腎 / 泌 尿 器 系	尿量及び尿中電解質※	ラット	経口	10mg/kgで作用なし 30及び100mg/kgで尿量及び尿中電解質の増加傾向
胃 腸 管 系	胃液分泌※	ラット	十二指腸内	10mg/kgで作用なし 30mg/kgで分泌促進、100mg/kgで分泌抑制傾向
	胆汁分泌※	ラット	十二指腸内	3mg/kgで作用なし 10、30及び100mg/kgで用量依存的な分泌促進
	腸管輸送※	マウス	経口	10、30mg/kgで作用なし 100mg/kgで抑制
そ の 他	血小板凝集※	ウサギ多血小板血漿	<i>in vitro</i>	10及び100μg/mLでadenosine diphosphate誘発血小板凝集を弱く阻害 100μg/mLでコラーゲン誘発血小板凝集を強く阻害
	カラゲニン誘発足浮腫※	ラット	経口	10及び30mg/kgで作用なし 100mg/kgで足浮腫を抑制

※アレサガ®テープでの試験は実施していないため、エメダスチンフマル酸塩での試験結果（公表論文）を掲載。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

主要な中毒症状として、マウス及びラットでは自発運動の抑制、反応性亢進及び痙攣が、イヌでは呼吸促進、反応性亢進、運動失調及び痙攣が観察された。また、死亡直前にはいずれの動物でも著しい呼吸抑制が認められた。なお、皮下投与では、投与部位に炎症、浮腫、脱毛及び痂皮が観察された³⁴⁾。

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)
マウス	経口	625～5000	雄：2547 雌：2206
	静脈内	71～142	雄：101 雌：93
	皮下	420～1000	雄：712 雌：609
ラット	経口	840～2378	雄：2151 雌：1854
	静脈内	42～119	雄：72 雌：77
	皮下	420～1189	雄：666 雌：643
イヌ	経口	100～1000	雌雄：193

※アレサガ®テープでの試験は実施していないため、エメダスチンフマル酸塩での試験結果（公表論文）を掲載。

(2) 反復投与毒性試験

1. 4週間反復経皮投与毒性試験（ラット、イヌ）

ラットを用いた本剤の4週間反復経皮投与毒性試験及び4週間回復性試験では、投与部位の外観観察において、基剤対照群及び各本剤投与群の雌雄で紅斑がみられた。投与部位皮膚の病理組織学的検査において、基剤対照群及び各本剤投与群の雌雄で表皮の圧迫及び肥厚、皮脂腺の肥大がみられた。これらの変化は、基剤対照群と大きな差はなかったことから、製剤の投与（貼付及び剥離）による物理的刺激性も影響していると考えられた³⁵⁾。

イヌを用いた本剤の4週間反復経皮投与毒性試験では、投与部位の外観観察において、基剤対照群及び各本剤投与群の雌雄で紅斑及び丘疹がみられた。投与部位の病理組織学的検査では、基剤対照群及び各本剤投与群の雌雄で、軽微な表皮の肥厚、軽微又は軽度の表皮及び/又は真皮の炎症性細胞浸潤又は痂皮がみられた。投与部位の皮膚刺激性は、基剤対照群と大きな差はなかったことから、製剤の投与（貼付及び剥離）による物理的刺激性も影響していると考えられた³⁶⁾。

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	4週間+4週間回復	経皮（2カ所ローテーション）	4.5、9、18	雌雄：18
イヌ	4週間	経皮（2、4カ所ローテーション）	1、3、9	雌雄：9

2. エメダスチンフマル酸塩の4週間を超える反復経口投与毒性試験（ラット、イヌ）

ラットの3ヵ月間亜急性及び1年間慢性毒性試験では、50mg/kg/day以上の投与群で軽度な体重増加抑制、ChE値の低下、250mg/kg/day投与群でALT(GPT)値、ALP値及びLDH値の上昇が認められた^{37,38)}。

イヌの3ヵ月間亜急性及び1ヵ月間回復性試験並びに1年間慢性毒性試験では、45mg/kg/day以上の投与群で体重増加抑制、ALP値の上昇、肝臓の体重比重量の増加、肝細胞の滑面小胞体の増生、前立腺上皮の萎縮及び精巣重量の減少が認められた。なお、肝臓の所見は、薬物代謝酵素誘導作用に関連する所見と考えられた^{39,40)}。また、雄性生殖器の変化は、追加で実施されたイヌの1年間慢性毒性試験及び3ヵ月間回復性試験（経口、投与量：1、45mg/kg/day）では再現性が得られていないことから、毒性学的意義は低いと考えられた⁴¹⁾。

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	3ヵ月間	経口	10、50、250、1250	雌雄：10
	1年間	経口	1、3、10、50	
イヌ	3ヵ月間+1ヵ月間回復	経口	3、15、75	雌雄：15
	1年間	経口	1、3、15、45	

※アレサガ®テープでの試験は実施していないため、エメダスチンフマル酸塩での試験結果（公表論文）を掲載。

(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*, *in vivo*)⁴¹⁾

復帰突然変異試験、復帰突然変異試験 (改変)、マウスリンフォーマ TK 試験、不定期 DNA 合成試験、姉妹染色分体交換試験及びマウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験において、エメダスチンフマル酸塩に遺伝毒性は認められなかった。

※アレサガ®テープでの試験は実施していないため、エメダスチンフマル酸塩での試験結果 (公表論文) を掲載。

(4) がん原性試験

1. 中期皮膚発がん性試験 (マウス)⁴²⁾

マウスを用いた中期皮膚発がん性試験 (皮膚二段階発がん性試験法) において、イニシエーターである 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) を単回経皮投与後、エメダスチンフマル酸塩 (投与濃度: 2.5、5、10w/w%) を 19 週間反復経皮投与 (1 日 1 回開放塗布) した結果、エメダスチンフマル酸塩溶液 (10w/w%) の投与においても、前がん病変又は腫瘍性病変の発生に対する影響は認められず、皮膚発がんに対しプロモーション作用を示さないと判断された。

2. 長期がん原性試験 (マウス、ラット)⁴¹⁾

マウスを用いたエメダスチンフマル酸塩の 104 週間がん原性試験 (混餌、投与量: 雄 15.23～170.47mg/kg/日、雌 16.85～218.50mg/kg/日) 及び雌雄ラットを用いたエメダスチンフマル酸塩の 104 週間がん原性試験 (混餌、投与量: 雄 5.36～53.55mg/kg/日、雌 6.50～67.31mg/kg/日) において、両試験ともに皮膚を含めた全身臓器にエメダスチンフマル酸塩投与に起因する腫瘍形成は認められなかった。

※アレサガ®テープでの試験は実施していないため、エメダスチンフマル酸塩での試験結果 (公表論文) を掲載。

(5) 生殖発生毒性試験

1. 胚・胎児発生に関する試験 (ウサギ)⁴³⁾

母動物における毒性所見は、4mg/kg/day 投与群の強直性痙攣及び死亡、体重増加量及び摂餌量の有意な低値であった。胚・胎児発生に関する影響は認められなかった。母動物における一般毒性学的無毒性量は 1.6mg/kg/day、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に関する無毒性量は 4mg/kg/day と判断された。

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ウサギ	妊娠 6～18 日目 (13 日間)	皮下	0.64、1.6、4	母動物の一般毒性: 1.6 母動物の生殖機能及び胚・胎児発生: 4

2. 生殖発生毒性試験 (ラット)

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験⁴⁴⁾

雌雄ラット: 生殖機能に異常は認められなかった。

胎 児: 着床阻害作用、胎児致死作用及び胎児発育抑制作用は認められなかった。

2) 器官形成期投与試験⁴⁵⁾

母動物: 140mg/kg/day 投与群で散瞳及び流涎が散見され、体重の増加抑制が妊娠末期及び哺育期間中に認められた。また、40mg/kg/day 投与群でも軽度な体重増加抑制が妊娠末期に認められた。

胎 児: 140mg/kg/day 投与群で胎児死亡率の増加及び胎児体重の減少がみられたが、催奇形性は認められなかった。

新生児: 140mg/kg/day 投与群で出産児数の減少、尾の異常及び離乳後の軽度な体重増加抑制が観察されたが、その他の影響は認められなかった。

3) 周産期及び授乳期投与試験⁴⁶⁾

母動物: 140mg/kg/day 投与群で一過性の流涎、40mg/kg/day 以上の投与群で体重増加抑制が哺育期前半に認められたが、分娩及び哺育状態に異常は認められなかった。

新生児: 140mg/kg/day 投与群で哺育期後半に軽度な体重の増加抑制が認められたが、母動物においても体重増加抑制がみられていたため、母動物の一般状態の悪化が軽度ながら影響した可能性が考えられた。新生児の生存性、分化状態、一般機能、情動性、学習能及び生殖能にエメダスチンフマル酸塩投与に起因する影響は認められず、胎児 (F₂) の発生にも異常はなかった。

試験名	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無影響量 (mg/kg/日)
妊娠前・妊娠 初期投与試験	ラット	雄：交配前9週間、交配期間中 及び交配後剖検まで 雌：交配前2週間、交配期間中、 妊娠0～7日	経口	10、40、140	親動物の生殖機能：140 胎児の発育：140
器官形成期 投与試験	ラット	妊娠7～17日	経口	10、40、140	母動物：10 胎児：40 新生児：40
周産期及び授 乳期投与試験	ラット	妊娠17日～分娩後20日	経口	10、40、140	母動物：10 新生児：40

※アレサガ[®]テープでの試験は実施していないため、エメダスチンフマル酸塩での試験結果（公表論文）を掲載。

(6) 局所刺激性試験

1. 皮膚一次刺激性試験（ウサギ）⁴⁷⁾

本剤及び本剤プラセボを白色雄性ウサギの背部皮膚（健常皮膚及び損傷皮膚）に単回経皮投与（2.5cm×2.5cm、24時間）し、Draize基準により皮膚一次刺激性を評価した。その結果、本剤及び本剤プラセボの皮膚一次刺激指数は、それぞれ0.0及び0.2であったことから、本剤の皮膚反応は認められず、本剤プラセボは「弱い刺激物」と判断された。

2. 皮膚累積刺激性試験（ミニブタ）^{48,49)}

Göttingen系雌雄ミニブタを用いた13週間及び39週間皮膚累積刺激性試験では、本剤及び本剤プラセボを背部皮膚に反復経皮投与（1日1回、24時間、同一部位）し、皮膚累積刺激性を評価した。また、エメダスチンフマル酸塩溶液及びその媒体（生理食塩液：エタノール=1：1）を背部皮膚の別部位に反復経皮投与（1日1回、24時間閉塞塗布、同一部位）し、本剤及び本剤プラセボについては、背部皮膚のさらに別部位に、2日に1回の頻度で同一部位に反復経皮投与（24時間投与後に24時間休薬）した（計6部位/個体）。

その結果、本剤及び本剤プラセボ投与部位に軽微な累積刺激性は認められたものの、投与部位皮膚の肉眼的及び病理組織学的検査では重篤な所見は認められなかった。また、エメダスチンフマル酸塩溶液投与部位には累積刺激性は認められなかった。なお、本剤を2日に1回の頻度で投与した場合は、1日1回の頻度で投与した場合よりも皮膚累積刺激性は減弱したことから、同一部位への投与を避けることで皮膚刺激性は減弱すると考えられた。

3. 皮膚感作性試験（モルモット）⁵⁰⁾

Hartley系雌性モルモットを用いた本剤の皮膚感作性試験（Buehler法）において、皮膚感作性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1. 光安全性試験（モルモット）^{51,52)}

Hartley系雌性モルモットを用いたエメダスチンフマル酸塩の皮膚光毒性試験（Morikawa法）及び本剤の皮膚光感作性試験（Adjuvant and Strip法）において、いずれも陰性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 カ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：アレサガ[®]テープを使用されている方へ

「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：レミカットカプセル 1mg・2mg

同 効 薬：レボセチリジン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、ロラタジン、
ベポタスチンベシル酸塩、エピナスチン塩酸塩、ルパタジンはマル酸塩、デスロラタジン、
ビラスチン など

先発医薬品名：該当しない

一物二名称の製品名：該当しない

7. 国際誕生年月日

2018 年 1 月 19 日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アレサガ [®] テープ 4mg	2018 年 1 月 19 日	23000AMX00001000	2018 年 4 月 18 日	2018 年 4 月 24 日
アレサガ [®] テープ 8mg	2018 年 1 月 19 日	23000AMX00002000	2018 年 4 月 18 日	2018 年 4 月 24 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

6年：2018年1月19日～2024年1月18日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
アレサガ® テープ 4mg	4490700S1029	4490700S1029	126071701	622607101
アレサガ® テープ 8mg	4490700S2025	4490700S2025	126072401	622607201

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会: 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 2016 年版 (改訂第 8 版). ライフ・サイエンス; 2015. p. 66-70.
- 2) 第十七改正日本薬局方解説書. 廣川書店; 2016. C-1012-6.
- 3) 日本薬局方 医薬品情報 2016. (株)じほう; 2016. p. 141.
- 4) 久光製薬社内資料. アレサガ®テープ承認時評価資料, 第 I 相単回投与試験 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.7.6.1) .
- 5) 久光製薬社内資料. アレサガ®テープ承認時評価資料, 第 I 相投与部位検討試験 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.7.6.2) .
- 6) 久光製薬社内資料. アレサガ®テープ承認時評価資料, 第 I /II 相反復投与試験/比較試験 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.7.6.3) .
- 7) 久光製薬社内資料. アレサガ®テープ承認時評価資料, 第III相比較試験 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.7.6.4)
- 8) 久光製薬社内資料. アレサガ®テープ承認時評価資料, 第III相長期投与試験 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.7.6.5) .
- 9) 久光製薬社内資料. アレサガ®テープ承認時評価資料, 薬理試験 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.6.2.2) .
- 10) Fukuda T, et al.: *Arzneimittelforschung* 1984; 34(7): 801-5. (PMID: 6149754)
- 11) Nishimura N, et al.: *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1987; 9(4): 511-21. (PMID: 2449488)
- 12) Saito T, et al.: *Jpn J Pharmacol* 1993; 62(2): 137-43. (PMID: 7690432)
- 13) 斉藤忠之 ほか: *西日本皮膚科* 1993; 55(6): 1081-5.
- 14) Sharif NA, et al.: *J Ocul Pharmacol* 1994; 10(4): 653-64. (PMID: 7714409)
- 15) 久光製薬社内資料. アレサガ®テープ承認時評価資料, 臨床薬理試験 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.7.2) .
- 16) 久光製薬社内資料. アレサガ®テープ承認時評価資料, 組織分布試験 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.6.4.4.1) .
- 17) Sakai T, et al.: *薬物動態* 1987; 2(2): 147-54.
- 18) 久光製薬社内資料. アレサガ®テープ承認時評価資料, in vitro 代謝試験 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.6.4.5.3) .
- 19) 和田幸雄 ほか: *薬物動態* 1989; 4(4): 459-70.
- 20) 和田幸雄 ほか: *薬物動態* 1989; 4(4): 471-9.
- 21) 栗田則男 ほか: *薬学雑誌* 1989; 109(5): 318-28.
- 22) Hamada T, et al.: *薬物動態* 1990; 5(6): 871-81.
- 23) 和田幸雄 ほか: *薬学雑誌* 1990; 110(1): 40-8.
- 24) 石田光裕 ほか: *基礎と臨床* 1997; 31(10): 3089-93.
- 25) 久光製薬社内資料. アレサガ®テープ承認時評価資料, 代謝酵素阻害試験 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.6.4.7.1.1) .
- 26) 久光製薬社内資料. アレサガ®テープ承認時評価資料, トランスポーター阻害試験 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.6.4.7.2.2) .
- 27) 久光製薬社内資料. アレサガ®テープ承認時評価資料, トランスポーター基質試験 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.6.4.7.2.1) .
- 28) 久光製薬社内資料. アレサガ®テープ承認時評価資料, イヌ経皮及び静脈内投与後の血漿中濃度 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.6.4.3.1.4) .
- 29) 久光製薬社内資料. アレサガ®テープ承認時評価資料, エメダスチンフマル酸塩の hERG 電流に対する作用 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.6.2.4.1.1) .
- 30) 久光製薬社内資料. アレサガ®テープ承認時評価資料, HP-3060 の心血管系・呼吸系に対する作用 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.6.2.4.1.2) .
- 31) Saito T, et al.: *Arzneimittelforschung* 1988; 38(1): 66-9. (PMID: 2896509)
- 32) Tasaka K, et al.: *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1986; 280(2): 275-91. (PMID: 2872864)
- 33) Saito T, et al.: *Arzneimittelforschung* 1988; 38(2): 267-72. (PMID: 2897196)
- 34) 平川公昭 ほか: *応用薬理* 1990; 39(3): 209-14.
- 35) 久光製薬社内資料. アレサガ®テープ承認時評価資料, ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.6.6.3.1) .

- 36) 久光製薬社内資料. アレサガ®テープ承認時評価資料, イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.6.6.3.2) .
- 37) 平川公昭 ほか: 応用薬理 1990; 39: 215-29.
- 38) 平川公昭 ほか: 応用薬理 1990; 39: 269-83.
- 39) 平川公昭 ほか: 応用薬理 1990; 39: 231-68.
- 40) 平川公昭 ほか: 応用薬理 1990; 39: 285-317.
- 41) EMADINE Review documents, Pharmacology Review(s) (NDA 20-706).
- 42) 久光製薬社内資料. アレサガ®テープ承認時評価資料, マウス中期皮膚発がん性試験 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.6.6.5.1) .
- 43) 久光製薬社内資料. アレサガ®テープ承認時評価資料, ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.6.6.6.2.2) .
- 44) 金本勇 ほか: 応用薬理 1990; 39: 319-28.
- 45) 金本勇 ほか: 応用薬理 1990; 39: 329-42.
- 46) 金本勇 ほか: 応用薬理 1990; 39: 343-54.
- 47) 久光製薬社内資料. アレサガ®テープ承認時評価資料, ウサギ皮膚一次刺激性試験 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.6.6.7.1) .
- 48) 久光製薬社内資料. アレサガ®テープ承認時評価資料, ミニブタ 13 週間皮膚累積刺激性試験 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.6.6.7.2) .
- 49) 久光製薬社内資料. アレサガ®テープ承認時評価資料, ミニブタ 39 週間皮膚累積刺激性試験 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.6.6.7.3) .
- 50) 久光製薬社内資料. アレサガ®テープ承認時評価資料, モルモット皮膚感作性試験 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.6.6.7.4) .
- 51) 久光製薬社内資料. アレサガ®テープ承認時評価資料, モルモット皮膚光毒性試験 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.6.6.8.1.1) .
- 52) 久光製薬社内資料. アレサガ®テープ承認時評価資料, モルモット皮膚光感作性試験 (2018 年 1 月 19 日承認、CTD2.6.6.8.1.2) .

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤の海外での承認状況は以下の通りである。(2024 年 4 月時点)

国名	Thailand
会社名	Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc. 久光製薬株式会社
販売名	ALLESAGA® PATCH
剤形・規格	ALLESAGA® PATCH 4mg ALLESAGA® PATCH 8mg
発売年月	2024 年 3 月
効能又は効果	ใช้เพื่อบรรเทาอาการภูมิแพ้ アレルギー性鼻炎
用法及び用量	ขนาดยาที่แนะนำในผู้ใหญ่คือ แผ่นแปะที่มีปริมาณยาเอมีดาสทีน ไดฟูมาเรต 4 มิลลิกรัม บริเวณหน้าอก ต้นแขน แผ่นหลังหรือหน้าท้องและเปลี่ยนแผ่นแปะทุกๆ 24 ชั่วโมง อาจเพิ่มขนาดยาเป็น 8 มิลลิกรัม ตามอาการของผู้ป่วย 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。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ．備考

- 1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報
該当資料なし

- 2．その他の関連資料

[製品患者指導箋：アレサガ[®]テープ]

<https://www.hisamitsu-pharm.jp/medicalsupport/guidance/allesaga/>

