

## アレルギー性疾患治療剤

日本薬局方

エメダスチンフマル酸塩徐放カプセル

**エメダスチン**フマル酸塩徐放カプセル**1mg**「トーフ」**エメダスチン**フマル酸塩徐放カプセル**2mg**「トーフ」

EMEDASTINE DIFUMARATE SR CAPSULES 1mg “TOWA”/ CAPSULES 2mg “TOWA”

貯 法：室温保存

有効期間：3年

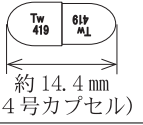
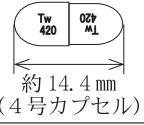
	カプセル1mg	カプセル2mg
承認番号	22900AMX00545	22900AMX00544
販売開始	2005年7月	

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

販売名	エメダスチンフマル酸塩徐放カプセル1mg「トーフ」	エメダスチンフマル酸塩徐放カプセル2mg「トーフ」
1カプセル中の有効成分	日局 エメダスチンフマル酸塩……………1mg	日局 エメダスチンフマル酸塩……………2mg
添加剤	精製白糖球状顆粒、ポビドン、タルク、エチルセルロース、クエン酸トリエチルカプセル本体：カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、黄色5号、赤色102号、ヒプロメロース	精製白糖球状顆粒、ポビドン、タルク、エチルセルロース、クエン酸トリエチルカプセル本体：カラギーナン、塩化カリウム、酸化チタン、ヒプロメロース

## 3.2 製剤の性状

販売名	エメダスチンフマル酸塩徐放カプセル1mg「トーフ」	エメダスチンフマル酸塩徐放カプセル2mg「トーフ」
性状・剤形	頭部が淡赤色、胴部が白色の不透明な硬カプセル剤であり、内容物は白色～微黄白色の顆粒	頭部及び胴部が白色の不透明な硬カプセル剤であり、内容物は白色～微黄白色の顆粒
識別コード	Tw419	Tw420
外形全長号数	 約14.4mm (4号カプセル)	 約14.4mm (4号カプセル)
質量(mg)	約161	約161

## 4. 効能又は効果

○アレルギー性鼻炎

○蕁麻疹

○湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、痒疹

## 6. 用法及び用量

通常、成人にはエメダスチンフマル酸塩として1回1～2mgを1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

高齢者では、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。[9.8参照]

## 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。

8.2 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。

8.3 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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

## 9.1.1 長期ステロイド療法を受けている患者

本剤投与によりステロイドの減量を図る場合には十分な管理下で徐々にすること。

## 9.3 肝機能障害患者

## 9.3.1 肝機能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。

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ラットにおいて胎児中への移行が認められている<sup>1)</sup>。

## 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。授乳期ラットにおいて乳汁中への移行が認められている<sup>1)</sup>。

## 9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。[7.参照]

## 10. 相互作用

## 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	

## 11. 副作用

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

## 11.2 その他の副作用

	5～10%未満	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気	倦怠・脱力感、頭痛・頭重感、頭がボーッとする、ふらつき	しびれ感、耳鳴、こわばり、皮膚感覚異常	舌のしびれ、一過性健忘
消化器	口渇、腹痛	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		
循環器				動悸、血圧上昇
過敏症			発疹、そう痒	
血液			白血球減少、血小板減少	
肝臓		AST上昇、ALT上昇、LDH上昇、 $\gamma$ -GTP上昇	総ビリルビン上昇、Al-P上昇、肝機能異常	黄疸
腎臓			尿蛋白、尿潜血、血尿、頻尿、尿量減少	
眼			眼のしょぼしょぼ感、眼痛	

	5~10%未満	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
その他			浮腫、苦味、鼻乾燥	息苦しさ、 月経異常、 胸痛、ほてり

注) 発現頻度は使用成績調査を含む。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。

## 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投与しないこと。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤は徐放性製剤であるため、薬剤をかみ砕かないで服用させること。

14.1.2 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ある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人5例にエメダスチンフマル酸塩徐放カプセル2mgを食後単回経口投与した場合、エメダスチンの最高血漿中濃度は1.26ng/mL、最高血漿中濃度到達時間は3.1時間、消失半減期は7.0時間であった。<sup>2)</sup>

#### 16.1.2 反復投与

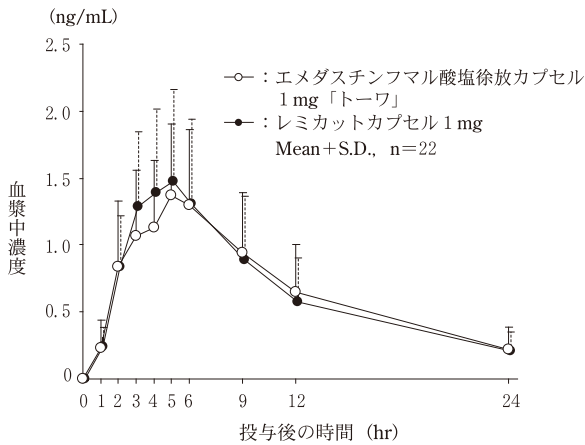
健康成人5例にエメダスチンフマル酸塩徐放カプセル2mgを1日2回14日間反復経口投与した場合、血漿中濃度は5回目で定常状態に達し、定常状態における平均最低血漿中濃度は0.96ng/mL、平均最高血漿中濃度は1.87ng/mLであった。<sup>2)</sup>

#### 16.1.3 生物学的同等性試験

##### 〈エメダスチンフマル酸塩徐放カプセル1mg「トーワ」〉

エメダスチンフマル酸塩徐放カプセル1mg「トーワ」とレミカットカプセル1mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1カプセル（エメダスチンフマル酸塩として1mg）健康成人男子に絶食及び食後単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>3)</sup>

#### (1) 絶食投与



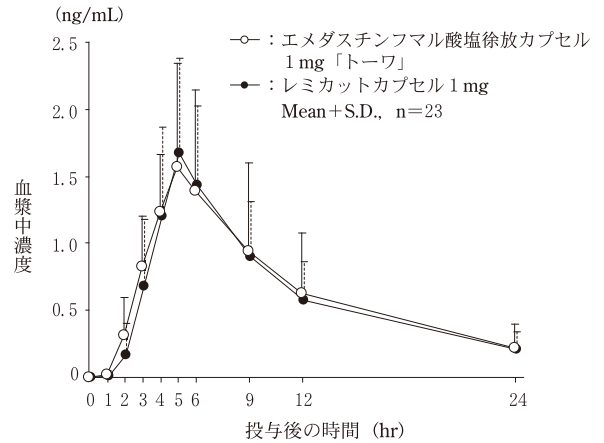
	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT* <sub>0-24</sub> (hr)
エメダスチンフマル酸塩徐放カプセル1mg「トーワ」	16.30 ± 8.10	1.381 ± 0.549	5.1 ± 0.4	7.03 ± 1.24	8.99 ± 0.49
レミカットカプセル1mg	16.12 ± 8.09	1.541 ± 0.672	4.4 ± 0.8	7.30 ± 0.85	8.58 ± 0.67

(Mean ± S.D., n=22)

※MRT: 平均血中滞留時間

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

## (2) 食後投与



	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT* <sub>0-24</sub> (hr)
エメダスチンフマル酸塩徐放カプセル1mg「トーワ」	15.63 ± 8.72	1.600 ± 0.759	4.7 ± 0.7	7.05 ± 1.18	9.14 ± 0.69
レミカットカプセル1mg	14.85 ± 6.83	1.710 ± 0.695	4.9 ± 0.7	7.15 ± 1.42	9.19 ± 0.71

(Mean ± S.D., n=23)

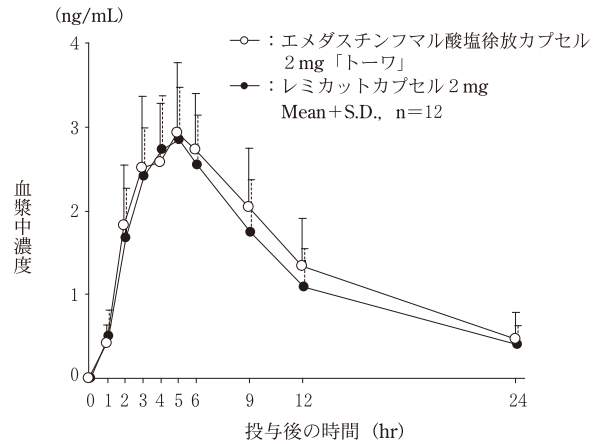
※MRT: 平均血中滞留時間

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

##### 〈エメダスチンフマル酸塩徐放カプセル2mg「トーワ」〉

エメダスチンフマル酸塩徐放カプセル2mg「トーワ」とレミカットカプセル2mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1カプセル（エメダスチンフマル酸塩として2mg）健康成人男子に絶食及び食後単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>4)</sup>

#### (1) 絶食投与



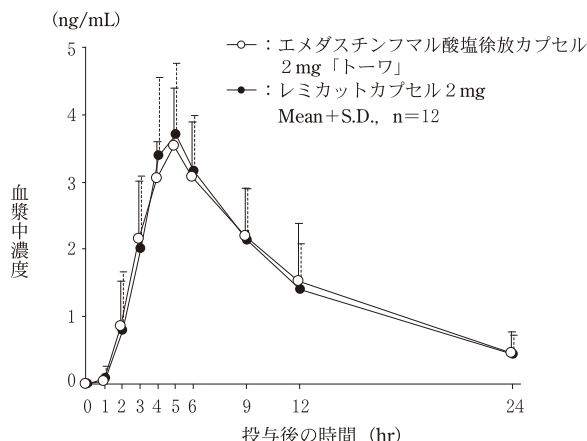
	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT* <sub>0-24</sub> (hr)
エメダスチンフマル酸塩徐放カプセル2mg「トーワ」	34.72 ± 11.66	2.960 ± 0.827	5.2 ± 0.4	7.05 ± 1.68	8.92 ± 0.65
レミカットカプセル2mg	31.08 ± 9.94	2.881 ± 0.636	4.7 ± 0.5	7.18 ± 1.38	8.60 ± 0.55

(Mean ± S.D., n=12)

※MRT: 平均血中滞留時間

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

## (2) 食後投与



	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT* <sub>0-24</sub> (hr)
エメダスチンフマル酸塩徐放カプセル2mg「トローワ」	36.67±12.56	3.663±0.736	4.4±0.8	6.57±1.30	9.05±0.73
レミカットカプセル2mg	35.75±13.80	3.888±1.021	4.7±0.5	6.30±1.37	8.89±0.54

(Mean±S.D., n=12)

\*MRT: 平均血中滞留時間  
血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

### 16.2 吸収

ラットに経口投与された<sup>14</sup>C-エメダスチンフマル酸塩は小腸から速やかに、かつほぼ完全に吸収された。<sup>5)</sup>

### 16.3 分布

#### 16.3.1 体組織への分布

ラットに経口投与された<sup>14</sup>C-エメダスチンフマル酸塩は特に肝臓及び腎臓に高い分布を認めたが、中枢系への移行は低かった。<sup>6)</sup>

#### 16.3.2 血清蛋白結合率

エメダスチンフマル酸塩のヒト血漿蛋白結合率は64.8%であった。<sup>7)</sup>

### 16.4 代謝

健康成人に経口投与したときのエメダスチンの主代謝経路はベンズイミダゾール環の水酸化とそれに引き続く抱合化であった。また、エメダスチンは主に肝臓において代謝された(ラット)。<sup>8), 9), 10)</sup>

### 16.5 排泄

健康成人5例にエメダスチンフマル酸塩徐放カプセル2mgを食後単回経口投与した場合、投与後24時間までに尿中へ排泄された未変化体及び代謝物の合計は投与量の約44.1%であった。未変化体は投与量の3.6%を示した。なお尿中への排泄率は、ラットで約30%、モルモットで約40%、イヌで約70%であり、ラットにおいて胆汁中排泄及び腸肝循環が認められた。<sup>2), 5), 8), 11)</sup>

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内総合臨床成績

アレルギー性鼻炎、じん麻疹(主に慢性)、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、痒疹患者958例を対象に、エメダスチンフマル酸塩を1日1~4mg<sup>注1)</sup>、7~93日間投与した臨床試験(二重盲検比較試験を含む)の成績は以下のとおりである。また、アレルギー性鼻炎、じん麻疹を対象とした二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められた。<sup>12)~20)</sup>

表 対象疾患別の改善率

対象疾患名	改善率 <sup>注2)</sup>	
	中等度改善以上	軽度改善以上
アレルギー性鼻炎	43.5% (111/255例)	83.1% (212/255例)
じん麻疹(主に慢性)	69.6% (272/391例)	85.4% (334/391例)
湿疹・皮膚炎	71.0% (115/162例)	88.3% (143/162例)
皮膚そう痒症	72.5% (66/91例)	91.2% (83/91例)
痒疹	74.6% (44/59例)	93.2% (55/59例)

注1) 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1~2mgを1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。」である。

注2) アレルギー性鼻炎、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、痒疹: 全般改善度を5段階で評価  
じん麻疹: 全般改善度を5段階又は7段階で評価

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体遮断作用と共に、抗原抗体反応に伴って起こる肥満細胞からのヒスタミンやロイコトリエンC<sub>4</sub>等のケミカルメディエーターの遊離を抑制することにより、アレルギー症状を緩和する。<sup>7)</sup>

### 18.2 抗アレルギー作用

モルモットでのアナフィラキシーショック及びモルモットやラットでのpassive cutaneous anaphylaxisを経口投与で抑制した。ラットでの実験的アレルギー性鼻炎を経口投与で抑制した。<sup>21), 22), 23)</sup>

### 18.3 抗ヒスタミン作用

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*)。モルモットでのヒスタミン致死及び血管透過性亢進に対して抑制作用を示した。<sup>24)</sup>

### 18.4 抗原抗体反応によるケミカルメディエーター遊離抑制作用

抗原抗体反応によるラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離反応、並びにヒト末梢白血球及び肺組織からのヒスタミン及びロイコトリエンC<sub>4</sub>遊離を濃度依存的に抑制した(*in vitro*)。モルモットpassive peritoneal anaphylaxisによるヒスタミン遊離に対して抑制作用を示した。<sup>21), 25), 26)</sup>

### 18.5 サブスタンスPによるヒスタミン遊離に対する抑制作用

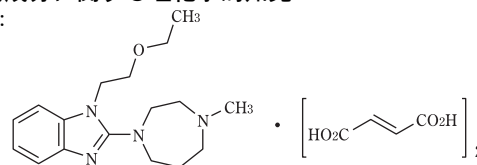
サブスタンスPによるラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離を低濃度から抑制した(*in vitro*)。このヒスタミン遊離抑制作用は、細胞内Ca貯蔵部位からのCa<sup>2+</sup>放出抑制作用及び細胞内へのCa<sup>2+</sup>の流入抑制作用による。<sup>26)</sup>

### 18.6 好酸球遊走阻止及び浸潤抑制作用

PAFによるモルモットの好酸球遊走を10<sup>-9</sup>M以上で濃度依存的に抑制した(*in vitro*)。PAF、ロイコトリエンB<sub>4</sub>によるヒトの好酸球遊走を10<sup>-8</sup>M以上で濃度依存的に抑制した(*in vitro*)。モルモット鼻アレルギーモデルにおいて、鼻粘膜への好酸球浸潤を経口投与で抑制した。<sup>27), 28), 29)</sup>

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

構造式:



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

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

分子式: C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O · 2C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量: 534.56

性状: 白色~微黄色の結晶性の粉末である。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。結晶多形が認められる。

融点: 149~152℃

## 22. 包装

〈エメダスチンフマル酸塩徐放カプセル1mg「トローワ」〉

100カプセル [10カプセル×10: PTP]

1000カプセル [10カプセル×100: PTP]

〈エメダスチンフマル酸塩徐放カプセル2mg「トローワ」〉

100カプセル [10カプセル×10: PTP]

1000カプセル [10カプセル×100: PTP]

## 23. 主要文献


- 1) 酒井孝範他: 薬物動態, 1987; 2: 147-154.
- 2) 中島重徳他: 基礎と臨床, 1989; 23: 5431-5440.
- 3) 社内資料: 生物学的同源性試験 (カプセル1mg)
- 4) 社内資料: 生物学的同源性試験 (カプセル2mg)
- 5) 酒井孝範他: 薬物動態, 1987; 2: 123-131.
- 6) 酒井孝範他: 薬物動態, 1987; 2: 133-145.
- 7) 第十八改正日本薬局方解説書, 2021; C-1066-1070.
- 8) 浜田司他: 薬物動態, 1990; 5: 871-881.
- 9) 粟田則男他: 薬学雑誌, 1989; 109: 318-328.
- 10) 和田幸雄他: 薬物動態, 1989; 4: 459-470.
- 11) 和田幸雄他: 薬物動態, 1989; 4: 471-480.
- 12) 奥田稔他: 耳鼻咽喉科展望, 1990; 33(補2): 113-131.
- 13) 奥田稔他: 耳鼻咽喉科展望, 1990; 33(補4): 543-565.
- 14) 石橋康正他: 臨床医薬, 1989; 5: 2291-2309.
- 15) 石橋康正他: 臨床医薬, 1994; 10: 1919-1935.
- 16) 石橋康正他: 臨床医薬, 1990; 6: 141-159.
- 17) KG-2413 研究班: 西日本皮膚科, 1995; 57: 325-334.

- 18) 堀尾武他. : 皮膚科紀要. 1989 ; 84 : 653-661.
- 19) 井階幸一他. : 皮膚科紀要. 1994 ; 89 : 737-747.
- 20) 計盛幸子他. : 臨床医薬. 1989 ; 5 : 2311-2320.
- 21) Fukuda T, et al. : Arzneimittelforschung. 1984 ; 34 : 805-810.
- 22) 齊藤忠之他. : 日本薬理学雑誌. 1987 ; 89 : 55-62.
- 23) 齊藤忠之他. : 基礎と臨床. 1989 ; 23 : 3145-3147.
- 24) Fukuda T, et al. : Arzneimittelforschung. 1984 ; 34 : 801-805.
- 25) Nishimura N, et al. : Immunopharmacol Immunotoxicol. 1987 ; 9 : 511-521.
- 26) Saito T, et al. : Jpn J Pharmacol. 1993 ; 62 : 137-143.
- 27) 松田直美他. : 薬理と治療. 1993 ; 21 : 1475-1478.
- 28) 齊藤忠之他. : 西日本皮膚科. 1993 ; 55 : 1081-1085.
- 29) 成田慎一郎他. : 耳鼻咽喉科臨床. 1996 ; 89 : 645-649.

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

東和薬品株式会社 学術部DIセンター

〒570-0081 大阪府守口市日吉町2丁目5番15号

 0120-108-932 FAX 06-7177-7379

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 製造販売元

**東和薬品株式会社**

大阪府門真市新橋町2番11号