

貯 法：室温保存
有効期間：36カ月

	アレサガテープ4mg	アレサガテープ8mg
承認番号	23000AMX00001000	23000AMX00002000
販売開始	2018年4月	

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

処方箋医薬品^{注)}

アレサガテープ 4mg

アレサガテープ 8mg

ALLESAGA® Tapes

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

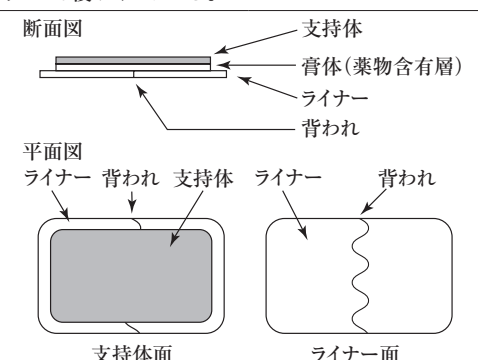
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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ルエーテル、スチレン・イソブレン・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。	

3.2 製剤の性状

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		
大きさ	22.3mm×36.1mm	31.5mm×51.0mm
面積	8cm ²	16cm ²
識別コード	HP3204T	HP3208T

4. 効能又は効果

アレルギー性鼻炎

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。

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。

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

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。

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。

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。

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。

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。

9.8 高齢者

一般に、生理機能が低下している。

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

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

種類	頻度	5%以上	0.1%以上5%未満	頻度不明
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	

12. 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。

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

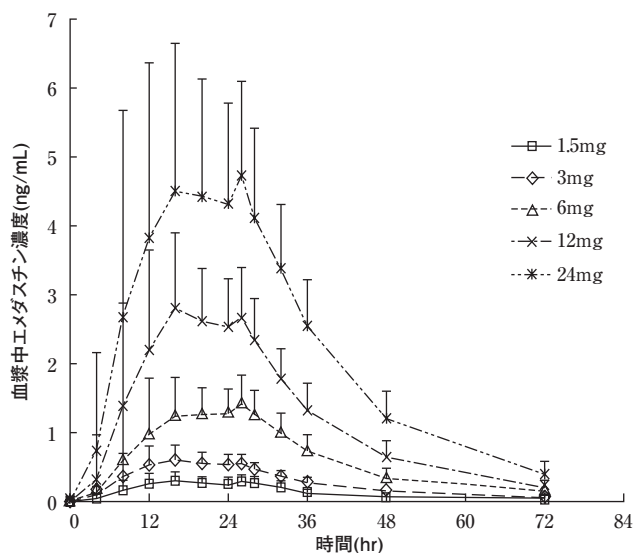
途中ではがれ落ちた場合は、直ちに新たな本剤を貼付すること。また、次の貼り替え予定時間には新たな本剤に貼り替えること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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)^(注)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-t} 及び $AUC_{0-\infty}$)は、1.5~24mgにおいて線形性が確認された⁽¹⁾。



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

16.1.2 反復投与

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^(注))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⁽²⁾。

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

16.2 吸収

16.2.1 単回投与

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⁾。

16.3 分布

16.3.1 組織分布

[¹⁴C]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^(4,5)。

16.3.2 胎児・乳汁移行

[¹⁴C]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⁶⁾。

16.4 代謝

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^{7,8)} (*in vitro*)。

16.5 排泄

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)¹²⁾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¹⁾。

注)本剤の承認された1回用量は4又は8mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(二重盲検比較試験)

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⁹⁾。

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Dunnnett検定による調整済みp値(有意水準両側5%)

副作用発現頻度は本剤4mg群で11.2%(43/384例)、本剤8mg群で14.2%(54/381例)であった。主な副作用は、本剤4mg群で適用部位紅斑3.9%(15/384例)、傾眠3.4%(13/384例)、適用部位そう痒感2.3%(9/384例)等、本剤8mg群で適用部位紅斑5.0%(19/381例)、傾眠4.7%(18/381例)、適用部位そう痒感2.6%(10/381例)等であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(長期投与試験)

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¹⁰⁾。

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

副作用発現頻度は本剤4mg群で26.6%(33/124例)、本剤8mg群で23.6%(29/123例)であった。主な副作用は、本剤4mg群で適用部位紅斑16.9%(21/124例)、適用部位そう痒感11.3%(14/124例)、傾眠6.5%(8/124例)、色素沈着障害4.0%(5/124例)等、本剤8mg群で適用部位紅斑15.4%(19/123例)、傾眠10.6%(13/123例)、適用部位そう痒感9.8%(12/123例)等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エメダスチンフマル酸塩は、抗ヒスタミン作用^{11, 12)}、ケミカルメディエーター遊離抑制作用^{13, 14)}、サブスタンスPによるヒスタミン遊離抑制作用¹⁴⁾及び好酸球遊走・浸潤抑制作用¹⁵⁾を有する。

18.2 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¹²⁾ (*in vitro*)。

18.3 ヒスタミン受容体に対する親和性

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H₁受容体が高い親和性を示し、ヒスタミンH₂及びH₃受容体にはほとんど親和性を示さなかった¹⁶⁾ (*in vitro*)。

18.4 ケミカルメディエーター遊離抑制作用

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C₄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^{13, 14)} (*in vitro*)。

18.5 好酸球遊走抑制作用

エメダスチンフマル酸塩はロイコトリエンB₁によるヒト好酸球の遊走を抑制した¹⁵⁾ (*in vitro*)。

19. 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

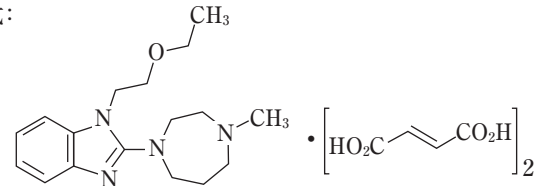
(Emedastine Fumarate) (JAN)

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

分子式:C₁₇H₂₆N₄O·2C₄H₄O₄

分子量:534.56

構造式:



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℃

21. 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。

22. 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〕

23. 主要文献

- 1) 久光製薬社内資料. 第Ⅰ相単回投与試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2.2.1).
- 2) 久光製薬社内資料. 第Ⅰ/Ⅱ相反復投与試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2.2.2).
- 3) 久光製薬社内資料. 第Ⅰ相投与部位検討試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2.2.1).
- 4) 久光製薬社内資料. ラット単回投与試験(2018年1月19日承認、CTD2.6.4.4.1).
- 5) 久光製薬社内資料. ラット相反復投与試験(2018年1月19日承認、CTD2.6.4.4.1).
- 6) Sakai T, et al.: 薬物動態 1987; 2(2): 147-54.
- 7) 久光製薬社内資料. *in vitro*代謝試験(2018年1月19日承認、CTD2.6.4.5.3).
- 8) 石田光裕 ほか: 基礎と臨床 1997; 31(10): 3089-93.
- 9) 久光製薬社内資料. 第Ⅲ相比較試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.3.2.2).
- 10) 久光製薬社内資料. 第Ⅲ相長期投与試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.3.2.3).

- 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(2018年1月19日承認、CTD2.6.2.2).
- 12) Fukuda T, et al.: Arzneimittelforschung 1984; 34(7): 801-5.
- 13) Nishimura N, et al.: Immunopharmacol Immunotoxicol 1987; 9(4): 511-21.
- 14) Saito T, et al.: Jpn J Pharmacol 1993; 62(2): 137-43.
- 15) 齊藤忠之 ほか: 西日本皮膚科 1993; 55(6): 1081-5.
- 16) Sharif NA, et al.: J Ocul Pharmacol 1994; 10(4): 653-64.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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)

26. 製造販売業者等

26.1 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