

**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 2008 に準拠して作成

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

**レミカット<sup>®</sup>カプセル 1mg**  
**レミカット<sup>®</sup>カプセル 2mg**  
REMICUT<sup>®</sup> CAPSULE 1mg・CAPSULE 2mg

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	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 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
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・ 発売年月日	製造販売承認年月日：1993年4月2日 薬価基準収載年月日：1993年5月28日 発売年月日：1993年8月5日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：興和株式会社 販売提携：興和創薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先 電話番号・FAX番号	TEL： FAX：
問い合わせ窓口	興和株式会社 くすり相談センター 電話 0120-508-514 03-3279-7587 受付時間 9:00～17:00（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.kowa.co.jp/product/">https://medical.kowa.co.jp/product/</a>

本 IF は 2019 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

## 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師を

はじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### **[IF の発行]**

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### **3. IF の利用にあたって**

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	化合物群	22
1. 開発の経緯	1	2. 薬理作用	22
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	VII. 薬物動態に関する項目	28
II. 名称に関する項目	2	1. 血中濃度の推移・測定法	28
1. 販売名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	29
2. 一般名	2	3. 吸収	29
3. 構造式又は示性式	2	4. 分布	30
4. 分子式及び分子量	2	5. 代謝	31
5. 化学名（命名法）	2	6. 排泄	32
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	7. 透析等による除去率	32
7. CAS 登録番号	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	33
III. 有効成分に関する項目	3	1. 警告内容とその理由	33
1. 物理化学的性質	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	33
3. 有効成分の確認試験法	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	33
4. 有効成分の定量法	3	5. 慎重投与内容とその理由	33
IV. 製剤に関する項目	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	33
1. 剤形	4	7. 相互作用	33
2. 製剤の組成	4	8. 副作用	34
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	9. 高齢者への投与	38
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	38
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	11. 小児等への投与	38
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
7. 溶出性	5	13. 過量投与	38
8. 生物学的試験法	5	14. 適用上の注意	39
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5	15. その他の注意	39
10. 製剤中の有効成分の定量法	5	16. その他	39
11. 力価	5	IX. 非臨床試験に関する項目	40
12. 混入する可能性のある夾雑物	6	1. 薬理試験	40
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	6	2. 毒性試験	41
14. その他	6	X. 管理的事項に関する項目	43
V. 治療に関する項目	7	1. 規制区分	43
1. 効能又は効果	7	2. 有効期間又は使用期限	43
2. 用法及び用量	7	3. 貯法・保存条件	43
3. 臨床成績	7	4. 薬剤取扱い上の注意点	43
VI. 薬効薬理に関する項目	22		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は			

5. 承認条件等	43
6. 包装	43
7. 容器の材質	43
8. 同一成分・同効薬	43
9. 国際誕生年月日	43
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	43
11. 薬価基準収載年月日	43
12. 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	44
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	44
14. 再審査期間	44
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	44
16. 各種コード	44
17. 保険給付上の注意	44
<b>XI. 文献</b>	45
1. 引用文献	45
2. その他の参考文献	46
<b>XII. 参考資料</b>	47
1. 主な外国での発売状況	47
2. 海外における臨床支援情報	47
<b>XIII. 備考</b>	48
その他の関連資料	48

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

レミカットカプセル<sup>注</sup>は、benzimidazole 誘導体の中からスクリーニングされた抗アレルギー薬であり、抗アレルギー作用と抗ヒスタミン作用、好酸球遊走阻止、浸潤抑制作用を有することによりアレルギー性炎症を抑制することが、動物試験並びに *in vitro* 試験において示された。

臨床試験において、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹に対し優れた改善効果を示し、1993年4月に承認を取得し、1993年5月に薬価収載された。

その後、湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症、痒疹に関する効能・効果の追加が1996年9月に承認され、2003年3月に再審査結果が通知されている。

注) 本剤及び本剤の有効成分は、エメダスチンフマル酸塩徐放カプセル及びエメダスチンフマル酸塩として日本薬局方に収載されている(第十六改正第一追補より)。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 優れた抗アレルギー作用 [PCA 反応抑制] と抗ヒスタミン作用 [ヒスタミン誘発血管透過性亢進の抑制] を示した (モルモット)。 (22 頁参照)

(2) サブスタンス P によるヒスタミン遊離を抑制した (*in vitro*)。 (24 頁参照)

(3) PAF、LTB<sub>4</sub> 刺激による好酸球の遊走 (*in vitro*) 及び鼻アレルギーモデルにおける好酸球の浸潤 (モルモット) を抑制した。 (25 頁参照)

(4) アレルギー性鼻炎を対象とした臨床試験・調査において、くしゃみ、鼻汁、鼻閉に対して優れた改善効果が示された。 (7、18 頁参照)

(5) 蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症、痒疹を対象とした臨床試験において、かゆみ及び皮疹に対して優れた改善効果が示された。 (10 頁参照)

(6) 承認時及び市販後の使用成績調査での副作用は調査症例 14,168 例中 1,040 例 (7.34%) に認められた。

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%)、 $\gamma$ -GTP 上昇 (0.10%) 等であった。(再審査終了時) (34 頁参照)

## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1) 和名

レミカット<sup>®</sup>カプセル 1mgレミカット<sup>®</sup>カプセル 2mg

## (2) 洋名

Remicut<sup>®</sup> Capsule 1mgRemicut<sup>®</sup> Capsule 2mg

## (3) 名称の由来

なし

## 2. 一般名

## (1) 和名 (命名法)

エメダスチンフマル酸塩 (JAN) (フマル酸エメダスチン : JAN 旧名称)

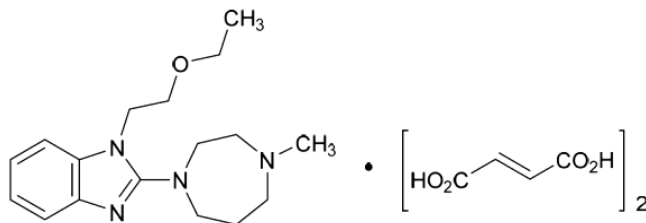
## (2) 洋名 (命名法)

Emedastine Fumarate (JAN)

## (3) ステム

antihistaminics (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 :  $C_{17}H_{26}N_4O \cdot 2C_4H_4O_4$ 

分子量 : 534.56

## 5. 化学名 (命名法)

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

別名 : フマル酸エメダスチン

治験番号 : KG-2413

## 7. CAS 登録番号

87233-62-3

## 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) 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。

#### (3) 吸湿性

認められない。

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：149～152℃

#### (5) 酸塩基解離定数

pKa=4.51 及び 8.48

#### (6) 分配係数

n-オクタノール/水（緩衝液）間の分配係数（20℃）を以下の表に示す。

水層	Britton-Robinson の緩衝液 (イオン強度 $\mu$ =約 0.4)				日局第1液	日局第2液	水
	pH	3.0	6.0	9.0			
分配係数	0.01	0.25	$\infty$	$\infty$	0.01	1.26	0.03

#### (7) その他の主な示性値

pH=3.65 (0.2%水溶液)

結晶多形：結晶多形が認められる。

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期安定性	室温	3年	褐色ガラス瓶（密栓）	変化なし
苛酷試験	50℃	3ヵ月	褐色ガラス瓶（密栓）	変化なし
	40℃	6ヵ月	褐色ガラス瓶（密栓）	変化なし
	40℃, 75%RH	6ヵ月	褐色ガラス瓶（開栓）	変化なし
	室内散光	6ヵ月	無色透明ガラス瓶（密栓）	変化なし

試験項目：性状（色及びにおい）、確認試験、乾燥減量、融点、含量、溶状、類縁物質

### 3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「エメダスチンフマル酸塩」の確認試験法による。

### 4. 有効成分の定量法

日本薬局方「エメダスチンフマル酸塩」の定量法による。



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形


#### (1) 剤形の区別、規格及び性状


製品名	色	剤形	カプセル
レミカットカプセル 1mg	キャップ 白 ボディ 白 内容物 白色顆粒	硬カプセル (直径 5.3mm、長さ 14.5mm、 重量 195mg)	4 号
レミカットカプセル 2mg	キャップ 白 ボディ 白 内容物 白色顆粒	硬カプセル (直径 5.3mm、長さ 14.5mm、 重量 195mg)	4 号

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

レミカットカプセル 1mg :  501

レミカットカプセル 2mg :  502

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

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

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

#### (2) 添加物

トウモロコシデンプン、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、ステアリン酸 Mg、ラウリル硫酸 Na、ゼラチン

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 4. 製剤の各種条件下における安定性

製剤	試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
カプセル 1mg	長期安定性	室温	PTP+アルミ袋	3年	変化なし（規格範囲内）	
	加速試験	40°C, 75%RH	PTP+アルミ袋	6ヵ月	変化なし（規格範囲内）	
カプセル 2mg	長期安定性	室温	PTP+アルミ袋	3年	変化なし（規格範囲内）	
	加速試験	40°C, 75%RH	PTP+アルミ袋	6ヵ月	変化なし（規格範囲内）	
	苛酷試験	温度	40°C	PTP+アルミ袋	6ヵ月	変化なし（規格範囲内）
		湿度	25°C, 75%RH	ガラス瓶/開栓	6ヵ月	変化なし（規格範囲内）
		光	室内散光	PTP	6ヵ月	変化なし（規格範囲内）

試験項目 室温条件 : 性状、溶出性、含量、粒度試験

室温条件以外 : 性状、確認試験、溶出性、崩壊性、含量、類縁物質

レミカットカプセル 1mg/2mg の貯法は気密容器、室温保存、使用期限は製造後 3 年である。（「X. 管理的事項に関する項目」参照）

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 7. 溶出性

以下の溶出規格に適合する。

（方法）日局溶出試験法（パドル法）による。

条件：回転数 50rpm

試験液 水

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
1mg	60分	15～45%
	90分	35～65%
	6時間	75%以上
2mg	30分	10～40%
	90分	35～65%
	6時間	75%以上

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日本薬局方「エメダスチンフマル酸塩徐放カプセル」の確認試験法による。

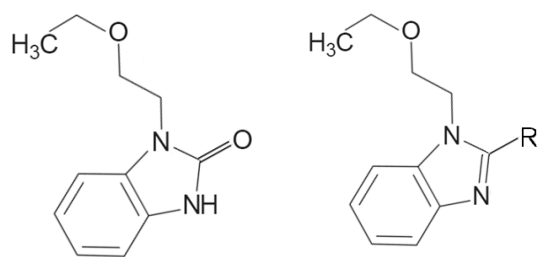
## 10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方「エメダスチンフマル酸塩徐放カプセル」の定量法による。

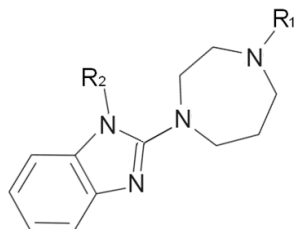
## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物



R=Cl or NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-CH<sub>3</sub>



R<sub>1</sub>=CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> or R<sub>1</sub>=CH=CH<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> or R<sub>1</sub>=CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub>=H

## 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚癢痒症、痒疹

### 2. 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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当しない

#### (2) 臨床効果

二重盲検比較試験を含む958例についての成績は以下のとおりである。また、アレルギー性鼻炎、蕁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>1) 2) 3) 4)</sup>

対象疾患名	改善率	
	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)	83.1% (212/255)
蕁麻疹（主に慢性）	69.6% (272/391)	85.4% (334/391)
湿疹・皮膚炎	71.0% (115/162)	88.3% (143/162)
皮膚癢痒症	72.5% (66/91)	91.2% (83/91)
痒疹	74.6% (44/59)	93.2% (55/59)

1) 奥田 稔他：耳鼻咽喉科展望, 33 補 2. 113 (1990)

2) 奥田 稔他：耳鼻咽喉科展望, 33 補 4. 543 (1990)

3) 石橋康正他：臨床医薬, 5. 2291 (1989)

4) 石橋康正他：臨床医薬, 10. 1919 (1994)

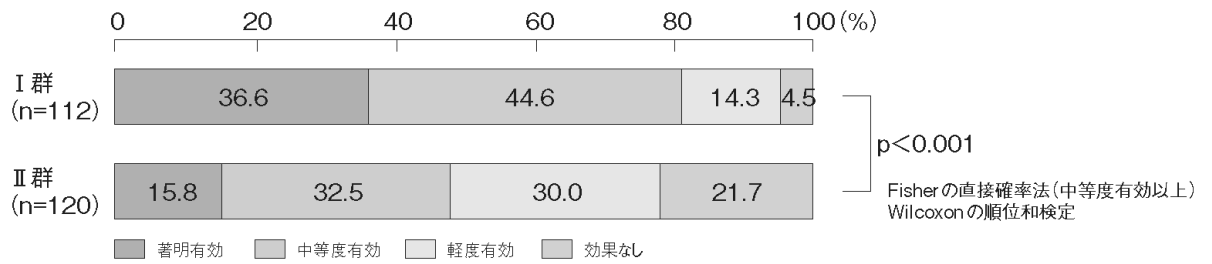
#### <参考①>季節性アレルギー性鼻炎（スギ花粉症）に対する臨床試験<sup>5)</sup>

スギ花粉症患者290例/45施設を対象に、花粉飛散前から飛散後期を通じてエメダスチンフマル酸塩として4mg/日を経口投与した群（I群）と、花粉飛散前・飛散初期にプラセボ、飛散中期・後期にはエメダスチンフマル酸塩として4mg/日を経口投与した群（II群）の2群に分け、各群1日2回、朝食後及び就寝前に1回1カプセルを経口投与し、その有効性及び安全性を多施設共同二重盲検比較試験により検討した。

	飛散前	飛散初期	飛散中期	飛散後期
I群	レミカットカプセル4mg/日			
II群	プラセボ		レミカットカプセル4mg/日	

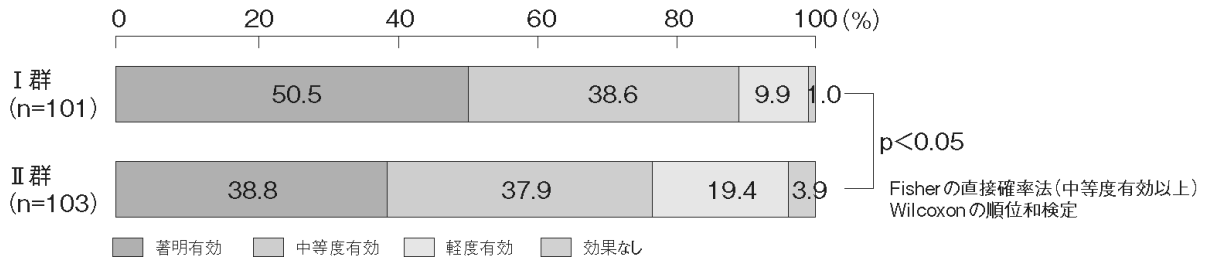
花粉飛散初期での有効率（中等度有効以上）はI群81.2%、II群48.3%であり、I群が有意に高かった（ $p<0.001$ 、Fisherの直接確率法（中等度有効以上）及びWilcoxonの順位和検定）。花粉飛散中期・後期での有効率（中等度有効以上）についても、I群89.1%、II群76.7%であり、I群が有意に高かった（ $p<0.05$ 、Fisherの直接確率法（中等度有効以上）及びWilcoxonの順位和検定）。

花粉飛散初期での有効率



奥田の分類に基づいて観察項目の程度を判定し(眼症状については下表参照)、投与前後の症状の推移から4段階で評価

花粉飛散中期・後期での有効率



奥田の分類に基づいて観察項目の程度を判定し(眼症状については下表参照)、投与前後の症状の推移から4段階で評価

観察項目

アレルギー性の診断：皮内反応、鼻汁中好酸球数

鼻 症 状：くしゃみ発作 (1日の発作回数)、鼻漏 (1日の擤鼻回数)、鼻閉、日常生活の支障度

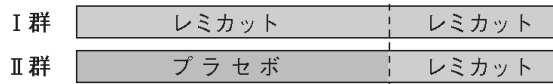
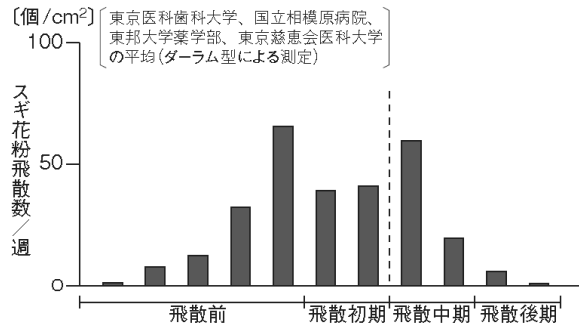
眼 症 状：眼のかゆみ、流涙

鼻 内 所 見：下甲介粘膜の腫脹、水性分泌量、鼻汁好酸球数

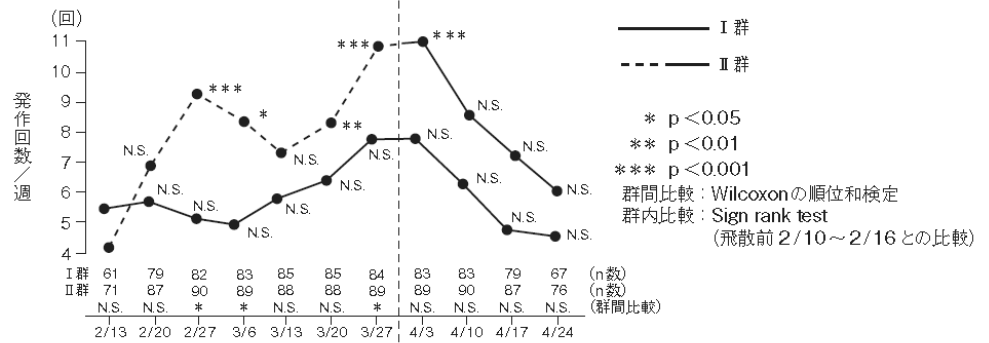
眼症状判定基準

種類 \ 程度	+++	++	+	-
眼のかゆみ	苦しくて我慢できない	+++と+の間	あまり大したことはない	症状なし
流涙	あふれる	+++と+の間	時々たまる	症状なし

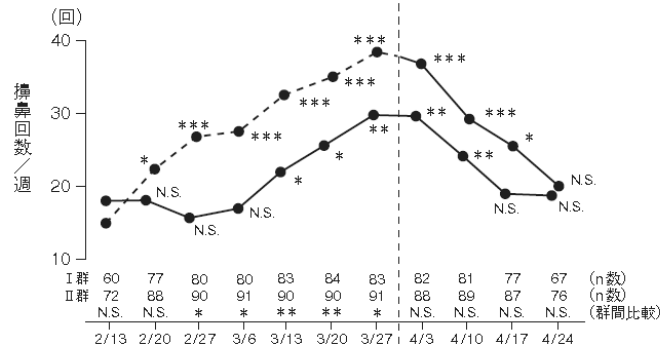
各症状の推移



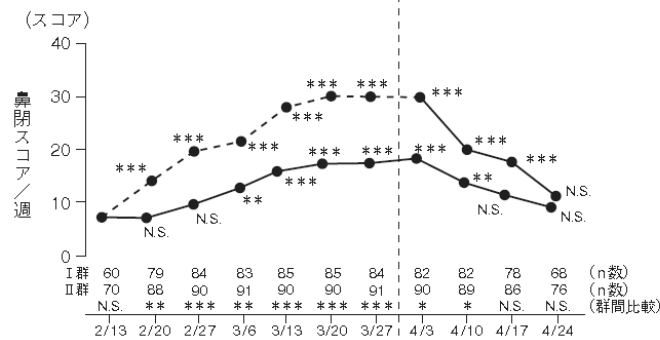
くしゃみ



鼻汁



鼻閉



観察日(平成6年)

花粉飛散前・初期における副作用は145例中25例(17.2%)31件にみられ、主な副作用は眠気20件、口渇2件であった。花粉飛散中期・後期においては232例中32例(13.8%)32件にみられ、主な副作用は眠気29件であった。

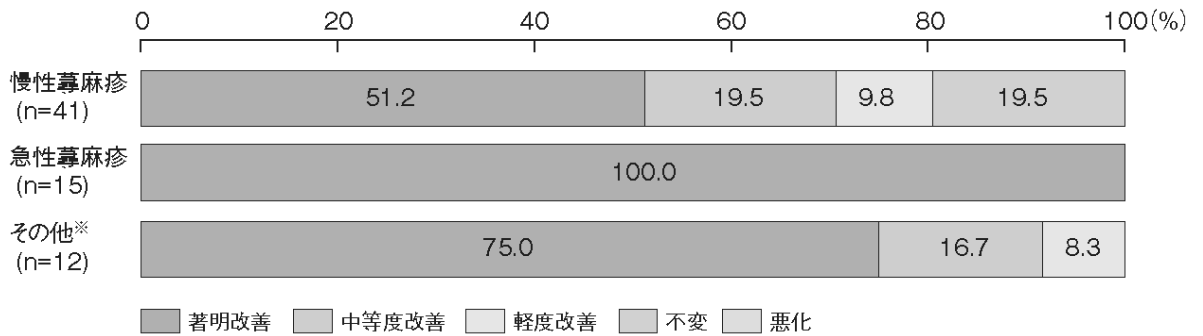
5) 奥田 稔他:耳鼻咽喉科臨床,88.797(1995)

<参考②>各種蕁麻疹に対する臨床試験（第Ⅲ相試験）<sup>6)</sup>

慢性蕁麻疹及びその他の蕁麻疹患者 68 例（慢性：41 例、急性：15 例、その他※：12 例）を対象に、エメダスチンフマル酸塩として 2 又は 4mg/日を 1 日 2 回、朝食後及び就寝前に 2 週間経口投与した（1mg/日に減量した 2 例を含む）。

主治医判定による最終全般改善度の改善率（中等度改善以上）は、慢性蕁麻疹では 70.7%、急性蕁麻疹では 100.0%であった。

最終全般改善度



レミカットカプセル投与前後での痒疹並びに発斑（膨疹、紅斑）の症状の推移から5段階で評価

副作用は 10 例（14.7%）10 件にみられ、その内訳は眠気が 9 件、腹痛が 1 件であった（1mg/日投与例も含む）。投与中止に至った副作用は 1 例、腹痛が認められた。

※寒冷蕁麻疹（3 例）、温熱蕁麻疹（2 例）、人工蕁麻疹（5 例）、コリン性蕁麻疹（1 例）、クイケンケ浮腫（1 例）

注）本剤の用法・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。

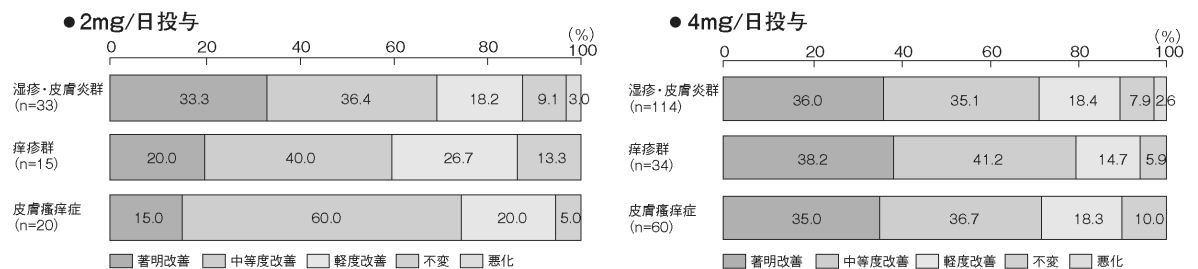
6) 堀尾 武他：皮膚科紀要, 84. 653 (1989)

<参考③>湿疹・皮膚炎、皮膚癢痒症、痒疹に対する臨床試験<sup>4) 7)</sup>

湿疹・皮膚炎群、痒疹群及び皮膚癢痒症の患者 73 例/10 施設を対象にエメダスチンフマル酸塩として 2mg/日を、228 例/42 施設を対象にエメダスチンフマル酸塩として 4mg/日を各 1 日 2 回、朝食後及び就寝前に 2 週間経口投与した。

最終全般改善度の改善率（中等度改善以上）は、2mg/日投与では湿疹・皮膚炎群 69.7%、痒疹群 60.0%、皮膚癢痒症 75.0%、4mg/日投与では湿疹・皮膚炎群 71.1%、痒疹群 79.4%、皮膚癢痒症 71.7%であった。

最終全般改善度



試験最終日に痒疹及び皮膚の程度を試験開始日と比較して5段階で評価

## 疾患別最終全般改善度

## ●2mg/日投与

疾患群	疾患名	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	中等度改善以上
湿疹・皮膚炎群	急性湿疹	2	1	0	0	0	3/3
	慢性湿疹	1	3	4	2	1	4/11
	アトピー性皮膚炎	4	5	2	1	0	9/12
	貨幣状湿疹	0	1	0	0	0	1/1
	皮脂欠乏性湿疹	4	2	0	0	0	6/6
痒疹群	急性痒疹	0	0	1	1	0	0/2
	亜急性痒疹	2	1	1	0	0	3/4
	慢性痒疹	1	5	2	1	0	6/9
皮膚癢痒症	全身性皮膚癢痒症	3	11	3	1	0	14/18
	局所性皮膚癢痒症	0	1	1	0	0	1/2

(例数)

試験最終日に痒痒及び皮疹の程度を試験開始日と比較して5段階で評価

## ●4mg/日投与

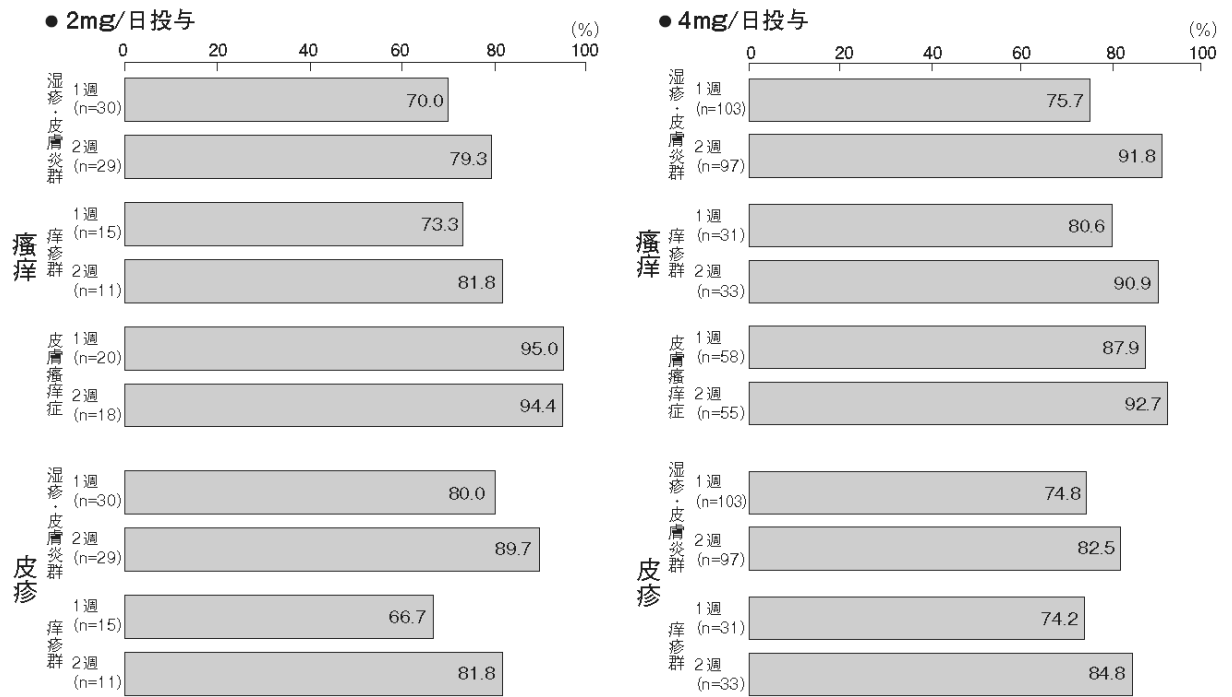
疾患群	疾患名	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	中等度改善以上
湿疹・皮膚炎群	急性湿疹	4	5	2	0	0	9/11
	慢性湿疹	10	4	6	1	0	14/21
	接触皮膚炎	5	1	0	1	0	6/7
	アトピー性皮膚炎	9	19	8	5	3	28/44
	貨幣状湿疹	1	2	1	0	0	3/4
	脂漏性皮膚炎	4	0	1	1	0	4/6
	皮脂欠乏性湿疹	6	7	3	1	0	13/17
	神経皮膚炎	0	1	0	0	0	1/1
	陰囊湿疹	1	0	0	0	0	1/1
	家婦湿疹	0	1	0	0	0	1/1
	掻破性湿疹	1	0	0	0	0	1/1
痒疹群	急性痒疹	4	1	1	0	0	5/6
	亜急性痒疹	4	5	0	1	0	9/10
	慢性痒疹	5	8	4	1	0	13/18
皮膚癢痒症	全身性皮膚癢痒症	14	19	8	3	0	33/44
	局所性皮膚癢痒症	7	3	3	3	0	10/16

(例数)

試験最終日に痒痒及び皮疹の程度を試験開始日と比較して5段階で評価



症状別改善度



癢疹及び皮膚疹の程度について観察し、それらの重症度を5段階に分けて、投与前後で重症度が1段階以上改善をみたものを「改善」として評価  
 癢疹の重症度は次表を参考に判定

癢疹の重症度

程度	日中の症状	夜間の症状
+++ 激烈（高度）なかゆみ	いてもたってもいられない痒み。掻いてもおさまらず、ますます痒くなり仕事も勉強も手につかない。	痒くてほとんど眠れず、しょっちゅう掻いているが、掻くとますます痒みが強くなる。
++ 中等度のかゆみ	かなり痒く、人前でも掻く。痒みのためイライラし、たえず掻いている。	痒くて目が覚める。ひと掻きすると一応眠るが、無意識のうちに眠りながら掻く。
+ 軽度のかゆみ	時に手がゆき、軽く掻く程度で一応おさまり、あまり気にならない。	多少痒みがあるが、掻けばおさまる。痒みのために目が覚めるようなことはない。
± 軽微なかゆみ	時にむずむずするが、特に掻かなくても我慢できる。	就寝時わずかに痒いが、特に意識して掻くほどではない。よく眠れる。
- 症状なし	ほとんどあるいは全く痒みを感じない。	ほとんどあるいは全く痒みを感じない。

副作用は2mg/日投与では73例中4例（5.5%）5件にみられ、主な副作用は眠気2件、4mg/日投与では228例中63例（27.6%）75件にみられ、主な副作用は眠気55件、倦怠感、口渴各4件であった。投与中止に至った副作用は4mg/日投与で8例、眠気が認められ、2mg/日投与で1例認められた。

- 4) 石橋康正他：臨床医薬, 10. 1919 (1994)
- 7) 井階幸一他：皮膚科紀要, 89. 737 (1994)

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

①単回投与試験<sup>8)</sup>

健康成人10例を対象にエメダスチンフマル酸塩として2mg及び8mgを単回経口投与した結果、いずれの投与量群でも血圧、脈拍、体温、聴打診、心電図に変化は認められず、臨床検査でも問題となる異常変動は認められなかった。自覚症状では2mg群において脱力感、眠気の訴えが各1例ずつ、8mg群において眠気3例、口渴2例の訴えがあったが、8mg群に発現した眠気1例以外はいずれも一過性であった。

注) 本剤の用法・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。

②反復投与試験<sup>8)</sup>

健康成人5例を対象にエメダスチンフマル酸塩として2mgを1日2回、2週間連続経口投与した結果、血圧、脈拍、体温、聴打診、心電図に変化は認められず、臨床検査でも問題となる異常変動は認められなかった。自覚症状では倦怠感2例、眠気1例の訴えがあった。以上、本試験の成績において本剤は安全性に問題が認められず、1日2回投与製剤として使用し得るものと判断された。

8) 中島重徳他：基礎と臨床, 23. 5431 (1989)

## (4) 探索的試験：用量反応探索試験

・アレルギー性鼻炎<sup>1)</sup>

通年性アレルギー性鼻炎に対する用量探索試験（第II相試験）

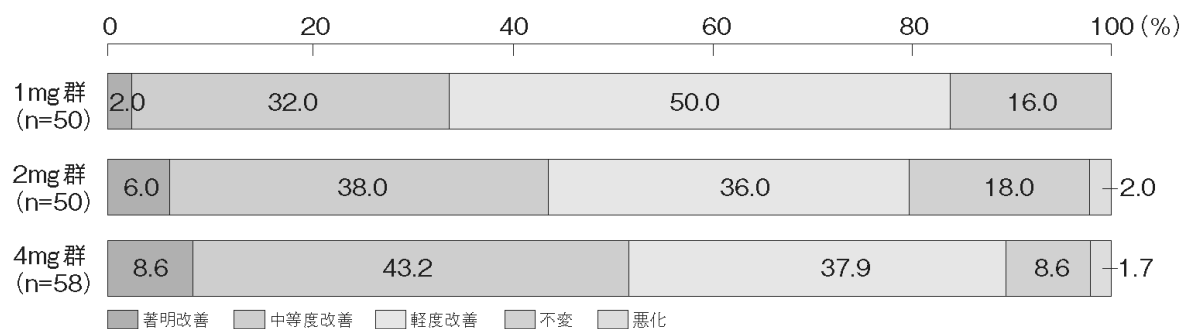
試験の目的	通年性アレルギー性鼻炎に対する有効性、安全性並びに至適用量の検討
試験デザイン	二重盲検法、群間比較法
対象	通年性アレルギー性鼻炎患者181例/28施設
投与方法	エメダスチンフマル酸塩として1mg/日、2mg/日及び4mg/日の3群に分け、各群1日2回、朝食後及び就寝前に2週間経口投与した。
評価項目	主治医判定による最終全般改善度（自覚症状、他覚所見の症状別改善度及び鼻アレルギー日記、患者の印象を総合して試験終了時に5段階で評価）、概括安全度及び全般的有用度等（最終全般改善度及び概括安全度を総合的に判断して5段階で評価）並びに自覚症状別改善度（投薬第1週目及び第2週目の自覚症状及び他覚所見の推移から症状別効果判定基準に従って評価）を評価した。

## 試験結果

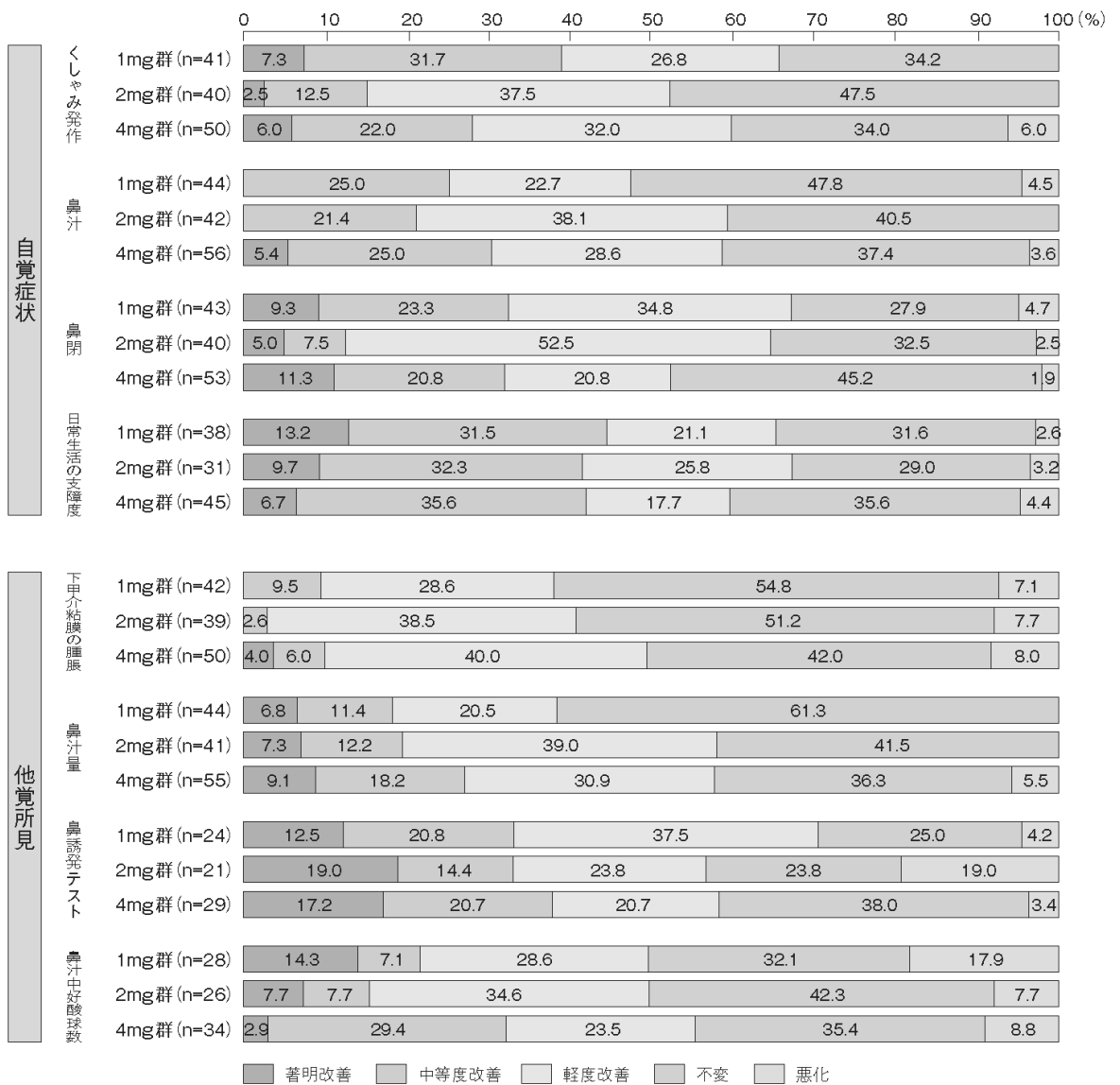
全般的有用度の有用率（かなり有用以上）は、1mg/日投与群34.0%、2mg/日投与群42.3%、4mg/日投与群45.0%となり、投与量増加に伴い有用率が高くなった。通年性アレルギー性鼻炎に対する至適用量は4mg/日と判断された。

副作用は1mg/日投与群57例ではみられず、2mg/日投与群では59例中8例（13.6%）10件、4mg/日投与群では65例中11例（16.9%）13件にみられ、主な副作用は眠気であり、2mg/日投与群に5例、4mg/日投与群に7例認められた。副作用の程度は、高度と判定されたものは2mg/日投与群に1例みられ、重篤なものはなかった。また投与中止に至った副作用は2mg/日投与群に4例、4mg/日投与群に2例認められた。

## 最終全般改善度



症状別改善度



自覚症状判定基準

程度	+++	++	+	-
症状の種類				
くしゃみ発作 <sup>注1)</sup>	11回以上	6~10回	1~5回	0
鼻汁 <sup>注2)</sup>	11回以上	6~10回	1~5回	0
鼻閉	鼻閉が非常に強く、口呼吸が1日のうちかなりの時間あり	鼻閉が強く、口呼吸が1日のうち時々あり	口呼吸は全くないが、鼻閉あり	なし
日常生活の支障度	仕事を手につかないほど苦しい	+++と+の間	仕事にあまり差支えない	支障なし

注1) 1日の平均発作回数 注2) 1日の平均擤鼻回数

他覚所見判定基準

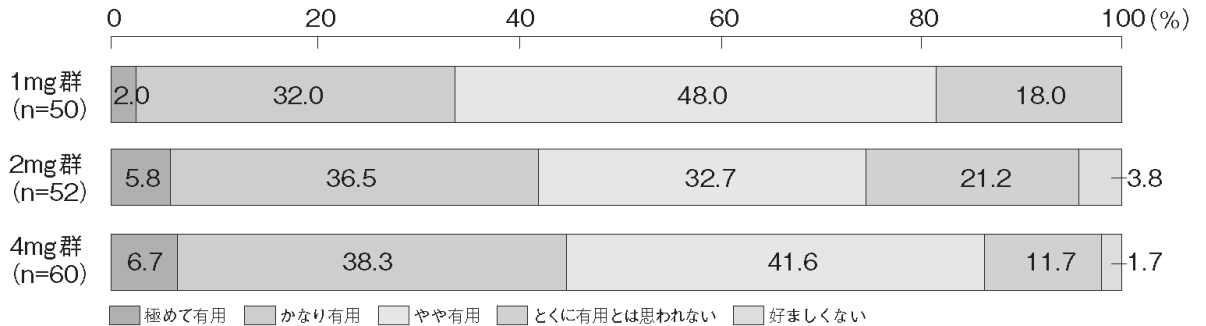
程度	+++	++	+	-
症状の種類				
下甲介粘膜の腫脹	中甲介みえず	+++と+の間	中甲介中央までみえる	なし
鼻汁量	充満	+++と+の間	付着程度	なし
鼻誘発テスト <sup>注)</sup>	症状3つ (特にくしゃみ6回以上)	症状3つ	症状2つ	症状なし
鼻汁中好酸球数	群在	+++と+の間	弱拡で目につく程度	なし

注) 3症状: ①くしゃみ発作・鼻癢痒感 ②下甲介粘膜の腫脹蒼白 ③水性分泌

症状別効果判定基準

判定	症状・所見の変化
著明改善	+++ → -, ++ → -
中等度改善	+++ → +, + → -
軽度改善	+++ → ++, ++ → +
不変	+++ → +++, ++ → ++, + → +
悪化	++ → +++, + → ++, + → +++, - → +, - → ++, - → +++

全般的有用度



注) 本剤の用法・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。

1) 奥田 稔他：耳鼻咽喉科展望, 33 補 2. 113 (1990)

・慢性蕁麻疹<sup>3)</sup>

慢性蕁麻疹に対する用量探索試験 (第II相試験)

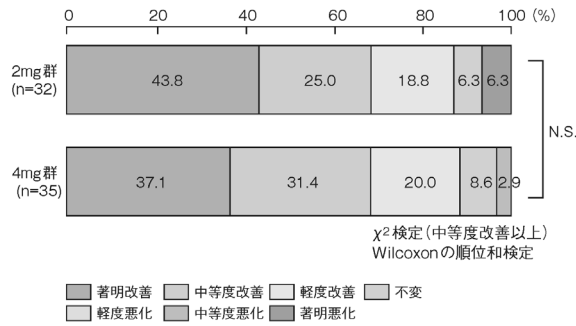
試験の目的	慢性蕁麻疹に対する有効性、安全性、有用性及び至適用量の検討
試験デザイン	封筒法による群間比較法
対象	慢性蕁麻疹患者 83 例/7 施設
投与方法	エメダスチンフマル酸塩として 2mg/日及び 4mg/日の 2 群に分け、各群 1 日 2 回、朝食後及び就寝前に 2 週間経口投与した。
評価項目	主治医判定による最終全般改善度 (治療開始時の皮膚症状と比較して、全般改善度の推移を考慮して 7 段階で評価)、概括安全度 (治療期間中に発現した副作用及び臨床検査の成績を総合的に判断して 4 段階で評価) 及び全般的有用度 (最終全般改善度及び概括安全度を総合的に判断して 7 段階で評価) 等を評価した。安全性として副作用等を評価した。

試験結果

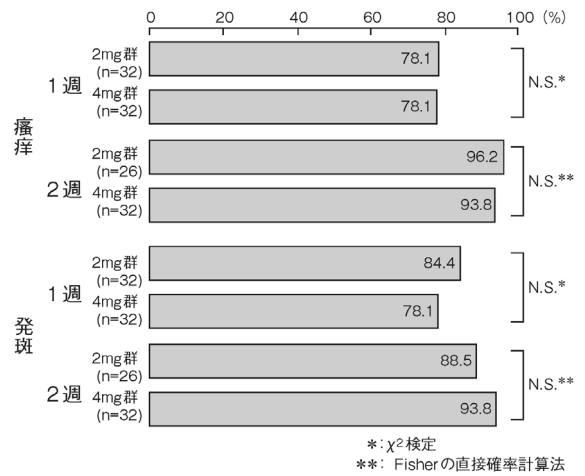
全般的有用度の有用率 (有用以上) は 2mg/日投与群では 51.4%、4mg/日投与群では 63.9%で両群間に有意差は認められなかったことにより、慢性蕁麻疹に対し、2mg/日、4mg/日投与群とも有用であることが示唆された。

副作用は 2mg/日投与群では 40 例中 15 例 (37.5%) 20 件にみられ、主な副作用は眠気 10 件、倦怠感 4 件、嘔気 2 件であり、4mg/日投与群では 43 例中 11 例 (25.6%) 14 件にみられ、主な副作用は眠気 10 件、倦怠感 3 件であった。重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は、2mg/日投与群で 4 例 (眠気、倦怠感、発疹、嘔気/胃のもたれ各 1 例) 認められた。

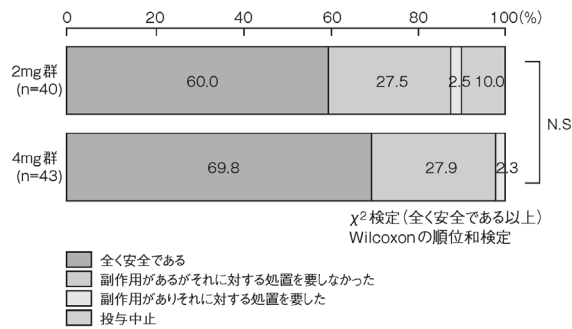
最終全般改善度



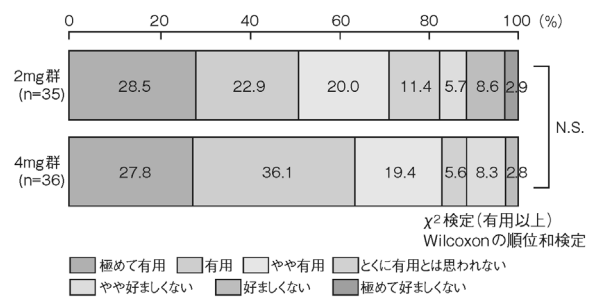
症状別改善度



概括安全度



全般的有用度



3) 石橋康正他：臨床医薬, 5. 2291 (1989)

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

・アレルギー性鼻炎<sup>2)</sup>

通年性アレルギー性鼻炎患者 219 例を対象にエメダスチンフマル酸塩として 2mg (107 例)、アゼラスチン 1mg (112 例) を 1 日 2 回、2 週間経口投与し多施設二重盲検群間比較試験を行った。その結果、最終全般改善度及び副作用発現頻度について両群間に差は認められなかった。主な副作用症状は両群とも眠気であった。以上の結果よりエメダスチンがアレルギー性鼻炎の治療薬としてアゼラスチンと同様、有用な薬剤であると判断された。

2) 奥田 稔他：耳鼻咽喉科展望, 33 補 4. 543 (1990)

・慢性蕁麻疹<sup>9)</sup>

慢性蕁麻疹患者 400 例を対象にエメダスチンフマル酸塩として 1mg (133 例)、2mg (133 例) 又はケトチフェンとして 1mg (134 例) を 1 日 2 回、2 週間経口投与し 3 群による多施設二重盲検比較試験を実施した。その結果、最終全般改善度及び副作用発現頻度について 3 群間に有意差は認められなかった ( $\chi^2$  検定)。主な副作用症状は眠気、倦怠感といった中枢神経症状であった。以上の結果よりエメダスチンフマル酸塩の 2mg/日、4mg/日投与はケトチフェンと同等の有用性を有し、至適用量としては 4mg/日が適当と判断された。

9) 石橋康正他：臨床医薬, 6. 141 (1990)

## 3) 安全性試験

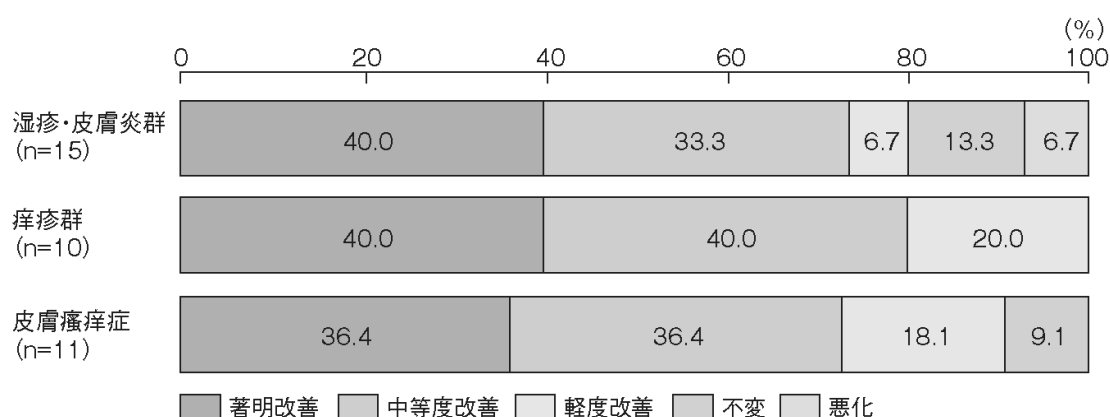
湿疹・皮膚炎、皮膚癢痒症、痒疹に対する4週間以上投与における臨床成績<sup>10)</sup>

試験の目的	湿疹・皮膚炎群、痒疹群及び皮膚癢痒症に対する長期投与での有効性及び安全性等の検討
試験デザイン	オープン試験
対象	湿疹・皮膚炎群、痒疹群及び皮膚癢痒症の患者 39 例/7 施設
投与方法	エメダスチンフマル酸塩として4mg/日を1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与した。平均投与日数は37日間であり、最長は93日間であった。
評価項目	全般改善度（癢痒及び皮疹の程度の推移をもとに5段階で評価）等を評価した。安全性として副作用等を評価した。

## 試験結果

最終全般改善度の改善率（中等度改善以上）は湿疹・皮膚炎群 73.3%、痒疹群 80.0%、皮膚癢痒症 72.7%であった。

## 最終全般改善度



副作用は9例（23.1%）11件にみられ、その内訳は眠気7件、ふらつき、気分不良、外耳道の違和感、下肢の倦怠感各1件であった。投与中止に至った副作用は5例（眠気2例、外耳道の違和感、眠気/下肢の倦怠感、ふらつき/気分不良各1例）認められた。

10) KG-2413 研究班：西日本皮膚科, 57. 325 (1995)

## 4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

（レミカットカプセル 1mg/2mg として実施された使用成績調査等）

## ①使用成績調査

## ・安全性

使用成績調査における安全性解析対象症例 5,768 例の副作用発現症例率は、5.74% (331/5,768) で承認時の副作用発現症例率 17.08% (268/1,569) に比し、副作用発現症例率は減少したが、副作用の種類別発現状況に相違は認められなかった。

副作用症状別にみると、主な副作用は眠気が 5.03% (290/5,768)、倦怠(感)が 0.22% (13/5,768)、ふらつき(感)が 0.12% (7/5,768)、口渇が 0.10% (6/5,768) であった。

要因別（性、年齢、使用理由、重症度、合併症、併用薬、1日投与量、投与期間）に副作用の発現状況を層別解析した結果、性、年齢（小児、高齢者）、抗ヒスタミン剤、副腎ホルモン剤併用の有無で差が見られた。

### ・有効性

無効率を層別解析することにより、有効性に及ぼす要因を検討した。

アレルギー性鼻炎の無効率（最終全般改善度が不変又は悪化の割合）は 4.00%（63/1,574）であった。

要因別（性、年齢、合併症、併用薬）に無効率を層別解析した結果、合併症の喘息の有無別で有群が無群に比し高かった。

蕁麻疹の無効率は 6.45%（65/1,007）であった。要因別（性、年齢、合併症、併用薬）に無効率の検討を行ったが差はみられなかった。

湿疹・皮膚炎、皮膚癢痒症、痒疹の無効率は 5.41%（142/2,627）であった。要因別（性、年齢、合併症、併用薬）に無効率を層別解析した結果、合併症の有無別と個々の併用薬の有無別で差が見られた。

以上、使用成績調査において、本剤の安全性・有効性に関し、特記すべき問題点は認められなかった。

### ②特定使用成績調査（特別調査）

#### ・アレルギー性鼻炎に対する長期投与に関する調査<sup>11)</sup>

アレルギー性鼻炎患者 423 例を対象にエメダスチンフマル酸塩として 1 回 1mg～2mg を 1 日 2 回、4 週間以上経口投与した。その結果、4 週間後評価症例 132 例での「改善」以上の改善率は 66.7%、最終投与時評価症例 158 例では 75.9%であった。投与 8 週までは投与期間が長くなるにつれ改善率の上昇が認められ、10 週間においても 8 週間とほぼ同等の改善率を維持していた。

安全性については、安全性解析対象症例 338 例のうち 39 例に、43 件の副作用がみられ、副作用発現症例率は 11.54%であった。主な副作用は、眠気で 33 件（9.76%）みられ、その他、口渇、こわばり（手指）、血尿、もうろう状態、頭痛、蛋白尿、背（部）痛、便秘、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇が各 1 件（0.30%）みられたが、いずれも重篤なものではなかった。

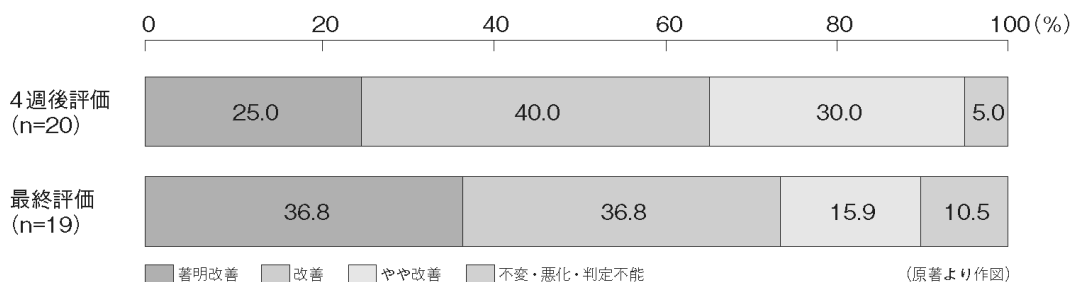
11) 遠藤朝彦：耳鼻咽喉科展望, 40. 231（1997）

（一部承認申請資料を含む）

#### ・通年性アレルギー性鼻炎に対する長期投与に関する調査<sup>12)</sup>

通年性アレルギー性鼻炎患者（有効性解析対象症例 26 例、安全性解析対象症例 33 例）を対象に、エメダスチンフマル酸塩として 2 又は 4mg/日を 1 日 2 回、朝食後及び就寝前に 8 週間経口投与した。その結果、症状別改善度における改善率（改善以上）は、くしゃみ発作が 48.0%、鼻汁が 53.9%、鼻閉が 56.0%であった。時期別改善度における改善率（改善以上）は、2 週間後が 41.7%であり、4 週間後、6 週間後及び 8 週間後がそれぞれ 66.7%、68.8%、76.9%であった。また全般改善度における改善率（改善以上）は 73.6%であった。

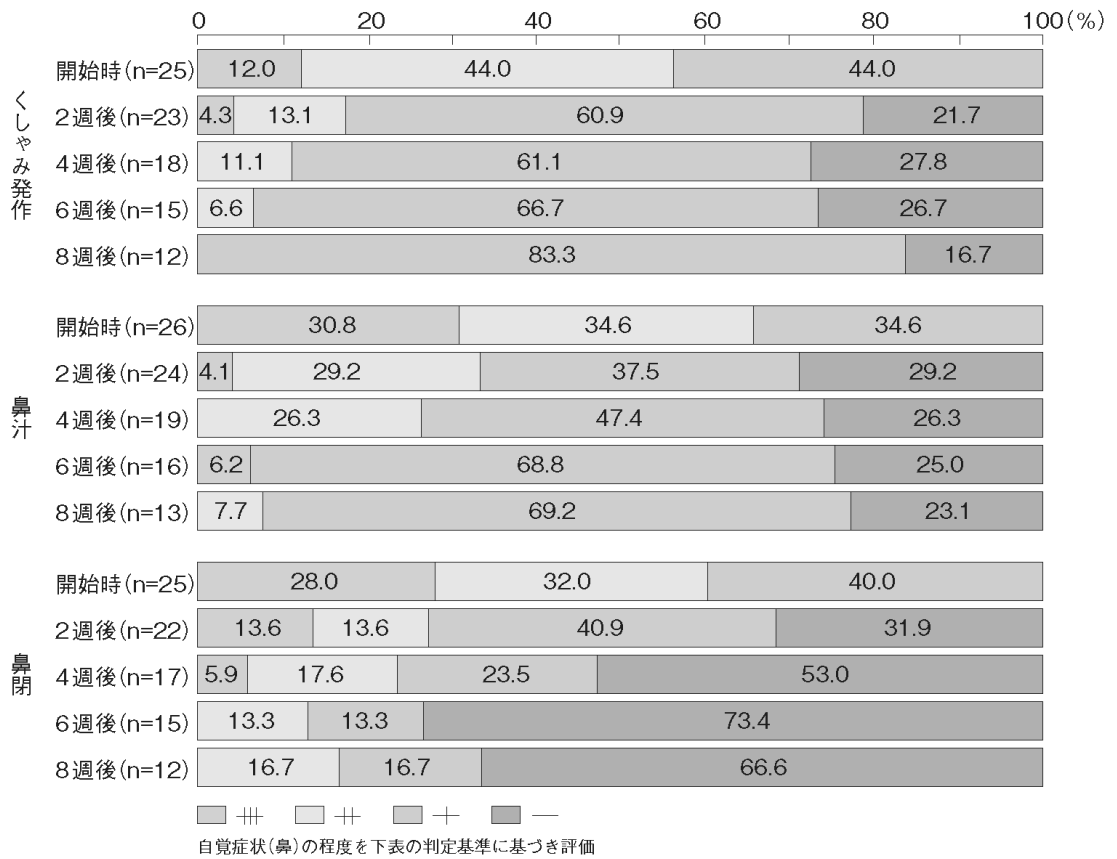
#### 全般改善度



投与 4 週間後及び投与終了後に 5 段階で評価  
なお、改善度が判定できない場合は判定不能とした。

本臨床成績は再審査申請に用いたデータに基づき作成された。

症状別重症度の推移

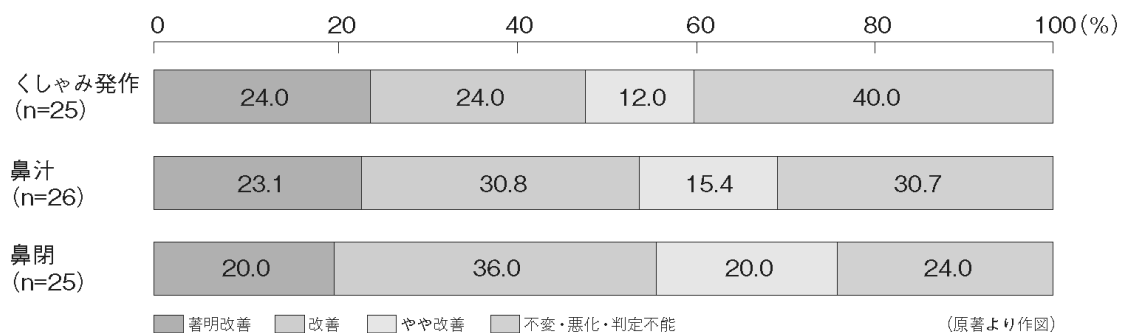


自覚症状(鼻)判定基準

程度	+++	++	+	-
症状の種類				
くしゃみ発作 <sup>注1)</sup>	11回以上	6~10回	1~5回	0
鼻汁 <sup>注2)</sup>	11回以上	6~10回	1~5回	0
鼻閉	鼻閉が非常に強く、口呼吸が1日のうちかなりの時間あり	鼻閉が強く、口呼吸が1日のうち時々あり	口呼吸は全くないが、鼻閉あり	なし

注1) 1日の平均発作回数 注2) 1日の平均擤鼻回数

症状別改善度



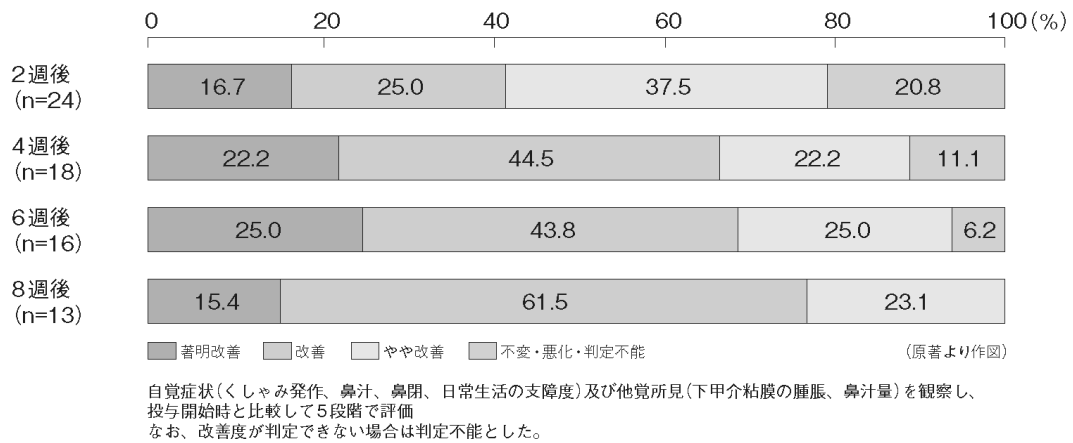
自覚症状(鼻)について、投与開始時に対する投与終了時(2~8週後)の改善度を下表の判定基準に基づき評価  
なお、改善度が判定できない場合は判定不能とした。

症状別効果判定基準

判定	症状の程度の変化
著明改善	+++ → -, ++ → -
改善	+++ → +, + → -
やや改善	+++ → ++, ++ → +
不変	+++ → +, ++ → ++
悪化	++ → +, + → ++, + → +, - → +, - → ++, - → +++



時期別改善度



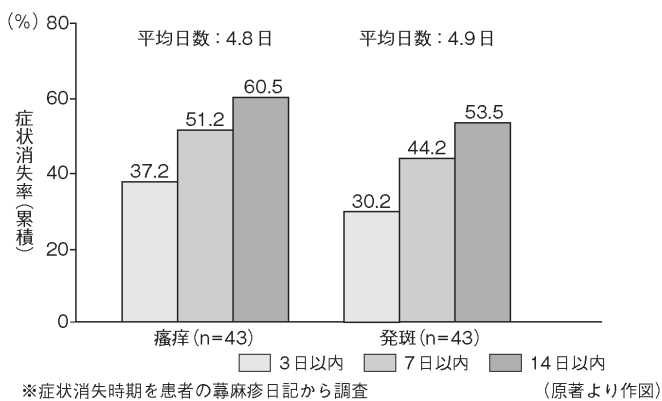
副作用は33例中6例(18.2%)6件に認められ、その内訳は眠気5件、胃痛が1件であった。また投与中止に至った副作用は1例、眠気が認められた。

12) 石川 哮他：耳鼻と臨床, 45. 375 (1999)

・慢性蕁麻疹に対する調査(症状消失率の推移、再発抑制効果)<sup>13)</sup>

慢性蕁麻疹患者45例を対象にエメダスチンフマル酸塩として4mg/日を1日2回、朝食後及び就寝前に2週間経口投与した。その結果、14日以内に症状が消失した症例の割合は、痒疹において60.5%、発斑において53.5%であった。また、14日以内に痒疹・発斑が消失した19例について、投与終了後1週間までの再発の有無を調査したところ、12例(63.2%)では症状の再発が認められなかった。

投与後2週間までの症状消失率の推移\*



投与終了後1週間以内の再発状況

	内訳	例数
再発例	1日で再発	1例(5.3%)
	3日で再発	5例(26.2%)
	7日で再発	1例(5.3%)
非再発例	1週間で再発しなかった例	12例(63.2%)

副作用は45例中8例(17.8%)9件にみられ、その内訳は眠気5件、下痢2件、胃部不快感、悪心が各1件であった。投与中止に至った副作用は6例(眠気4例、胃部不快感、悪心/下痢各1例)認められた。

13) 中川浩一他：皮膚, 38. 104 (1996)

・慢性蕁麻疹に対する長期投与に関する調査<sup>14)</sup>

慢性蕁麻疹患者398例を対象にエメダスチンフマル酸塩として2又は4mg/日を1日2回、8週間以上経口投与した。その結果、最終全般改善度について「著明改善」と判定された症例は49.8%(162/325)、「改善以上」と判定された症例は82.2%(267/325)であった。経時的全般改善度では、投与期間が長くなるに従い改善率の上昇がみられた。

安全性については、安全性解析対象症例332例のうち44例(13.25%)に、55件の副作用がみられた。重篤な副作用はなく、主な副作用は眠気37件(11.14%)であった。その他、倦怠(感)が5件(1.51%)、ふらつき(感)が2件(0.60%)、脱力(感)、胸部不快感、胃重感、口内乾

燥、口渇、下痢、便秘、浮腫、白血球減少（症）、AST（GOT）の上昇及びALT（GPT）の上昇が各1件（0.30%）みられた。投与中止に至った副作用は眠気2件、倦怠感1件であった。

14) 原田昭太郎：臨床医薬, 12. 4123 (1996)

・湿疹・皮膚炎、痒疹及び皮膚癢痒症に対する長期投与調査<sup>15)</sup>

湿疹・皮膚炎、痒疹及び皮膚癢痒症患者364例を対象にエメダスチンフマル酸塩として2又は4mg/日を1日2回、8週間以上経口投与した。その結果、最終全般改善度における「改善」以上の改善率は72.7%（224/308）、「やや改善」を含めた場合は90.3%（278/308）であった。安全性については、安全性解析対象症例318例において有害事象は14例にみられた。このうち、因果関係が否定されず副作用と判断されたのは12例、13件で、副作用発現症例率は3.77%（12/318）であった。主な副作用は、眠気3.14%（10/318）であり、その他、胸痛、好酸球増多（症）、LDH上昇が各1件（0.31%）認められたが、いずれも重篤なものではなかった。投与中止に至った副作用は7例（眠気5例、胸痛、好酸球増多/LDH上昇各1例）認められた。

15) 原田昭太郎他：臨床医薬, 15. 1663 (1999)

・高齢者の癢痒性皮膚疾患に対する調査<sup>16) 17) 18) 19)</sup>

高齢者の癢痒性皮膚疾患患者221例を対象にエメダスチンフマル酸塩として2又は4mg/日を1日2回、4週間以上経口投与した。その結果、最終全般改善度における「改善」以上の改善率は、71.6%（139/194）となり、承認時における癢痒性皮膚疾患に対する中等度改善以上の改善率72.1%（225/312）と同等の成績であった。

安全性については、安全性解析対象症例196例のうち15例に、16件の副作用がみられ、副作用発現症例率は7.65%であった。これは承認時における65歳以上の副作用発現症例率14.36%（27/188）より低い値であった。主な副作用は眠気で11件（5.61%）みられ、その他に、ふらつき（感）が2件（1.02%）、紅斑性発疹、嘔気、口渇が各1件（0.51%）みられた。重篤な副作用は認められなかった。

16) 出光俊郎他：薬理と治療, 28. 81 (2000)

17) 西岡和恵他：西日本皮膚科, 62. 255 (2000)

18) 米元康蔵他：西日本皮膚科, 62. 366 (2000)

19) 池谷敏彦他：西日本皮膚科, 62. 686 (2000)

③製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

実施していない。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

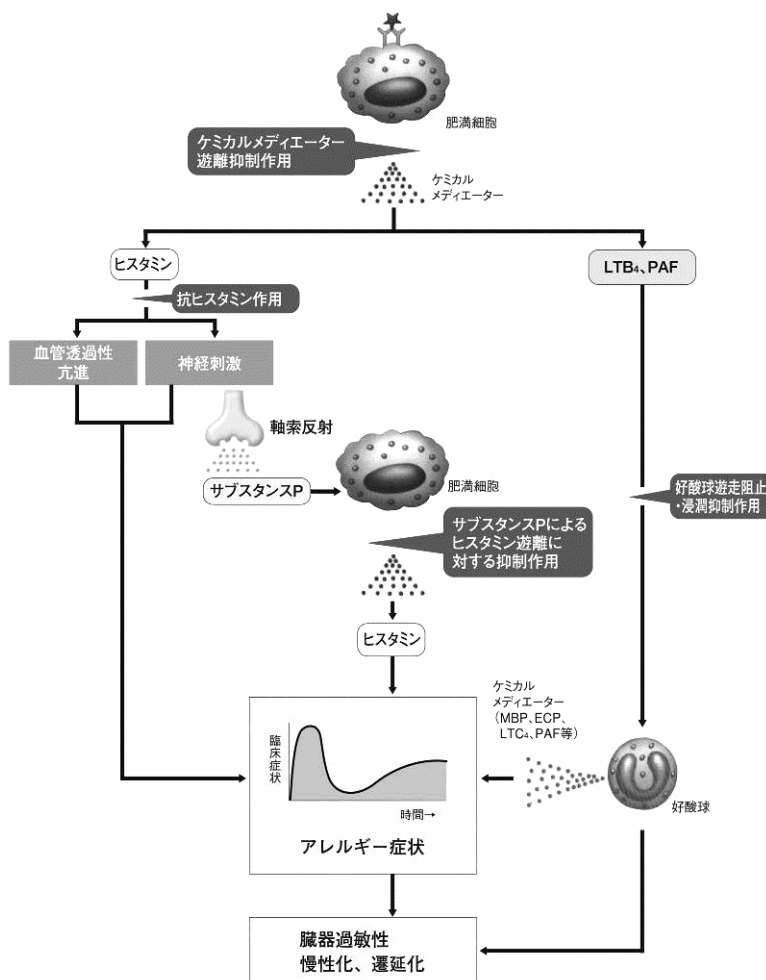
## 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヒスタミン H<sub>1</sub> 拮抗薬

## 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<sup>20)</sup>、ケミカルメディエーター遊離抑制作用<sup>21)</sup>、サブスタンス P によるヒスタミン遊離抑制作用<sup>21)</sup> 及び好酸球遊走・浸潤抑制作用を有する<sup>22)</sup>。ケミカルメディエーター遊離抑制作用の機序としては、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。



## (2) 薬効を裏付ける試験成績

## 1. 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 (PCA) を経口投与で抑制した<sup>23) 24)</sup>。

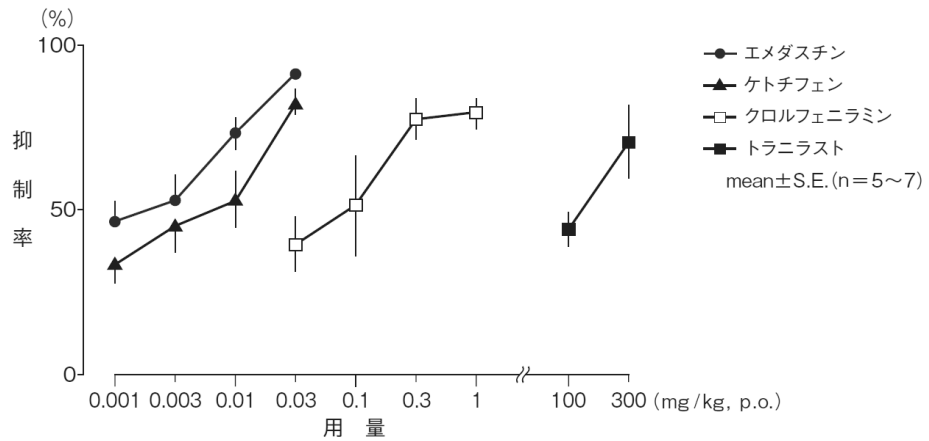
ラットでの実験的アレルギー性鼻炎を経口投与で抑制した<sup>25)</sup>。

●PCA（同種受身皮膚アナフィラキシー）反応の抑制（モルモット）<sup>24)</sup>

モルモットの背部に感作モルモットの血清を皮内注射し、8日後に薬剤を経口投与した。投与後、抗原を含むエバンスブルー溶液を静注し、皮内の色素漏出量を測定した。

エメダスチンフマル酸塩は低用量で抑制作用 (ED<sub>50</sub> : 0.0017mg/kg, p.o.) を示した。

## ＜モルモット 8 日間 homologous PCA に対する作用＞



## 2. 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を示した (*in vivo*)<sup>20)</sup>。

●ヒスタミン誘発血管透過性亢進の抑制 (モルモット)<sup>20)</sup>

モルモットにおけるヒスタミン誘発血管透過性に対する効果を検討した。各薬剤を経口投与後にエバンスブルー溶液を静注し、直後にヒスタミンを皮内注射した。注射後、色素の漏出量を測定した。

その結果、エメダスチンフマル酸塩は血管透過性の亢進を抑制 ( $ED_{50}$ : 0.0037mg/kg, p.o.) した。

## ＜ヒスタミン誘発血管透過性亢進に対する作用＞

薬物	用量 (mg/kg, p.o.)	抑制率 (%) mean $\pm$ S.E. (n=5)	$ED_{50}$ (mg/kg, p.o.) <sup>※</sup> (95%信頼限界)
エメダスチン	0.001	11.6 $\pm$ 22.0	0.0037 (0.0019—0.0062)
	0.003	54.7 $\pm$ 7.5**	
	0.01	74.8 $\pm$ 7.8***	
	0.03	97.2 $\pm$ 0.9***	
ケトチフェン	0.01	31.2 $\pm$ 11.5	0.0139 (0.0059—0.023)
	0.03	78.8 $\pm$ 4.5***	
	0.1	99.5 $\pm$ 0.5***	
	0.3	99.7 $\pm$ 0.3***	
クロルフェニラミン	0.03	12.0 $\pm$ 15.3	0.0995 (0.0434—0.176)
	0.1	68.1 $\pm$ 8.8**	
	0.3	71.7 $\pm$ 16.6**	
	1.0	99.7 $\pm$ 0.2***	

\*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

※ $ED_{50}$  値は用量反応曲線より算出

コントロール (生理食塩液) との比較

Student's t-test

## 3. 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<sup>23)</sup>、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  $C_4$  遊離を濃度依存的に抑制した (*in vitro*)<sup>26)</sup>。モルモット passive peritoneal anaphylaxis (PPA) によるヒスタミン遊離に対して抑制作用を示した (*in vivo*)<sup>21)</sup>。

●ロイコトリエン C<sub>4</sub>遊離抑制作用 (*in vitro*)<sup>26)</sup>

材料		結果
抗原抗体	ヒト白血球 <sup>a)</sup>	10 <sup>-4</sup> ~3×10 <sup>-3</sup> Mにおいて濃度依存的に遊離を抑制。
反応	ヒト肺組織 <sup>b)</sup>	3×10 <sup>-5</sup> ~3×10 <sup>-3</sup> Mにおいて濃度依存的に遊離を抑制。

a) 室内塵に感作されている喘息患者から得た白血球に各被験薬を10分間作用させ、その後ダニ抗原で刺激し、遊離したロイコトリエン C<sub>4</sub>をラジオイムノアッセイ (RIA) にて測定した。

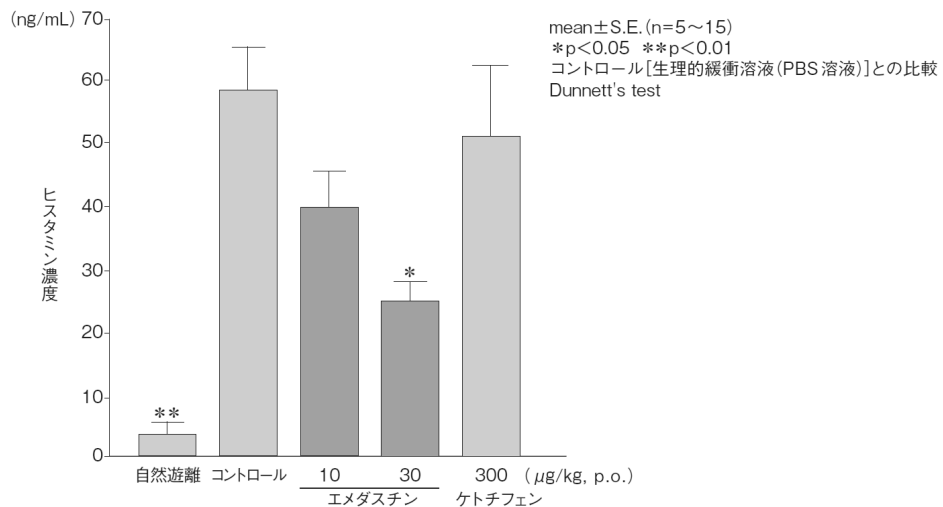
b) ヒト肺組織片をヒト IgE 骨髄腫血清で受動感作後、各被験薬を10分間作用させ、ウサギ抗ヒト IgE 血清で刺激し、遊離したロイコトリエン C<sub>4</sub>を RIA にて測定した。

●PPA (同種受身腹腔アナフィラキシー) 反応におけるヒスタミン遊離の抑制 (モルモット)<sup>21)</sup>

モルモットに感作モルモットの血清を腹腔内注射し、7日後に薬剤を経口投与した。薬剤投与後に抗原を静注し、その後に腹腔内液中のヒスタミン濃度を測定した。

エメダスチンフマル酸塩は30μg/kgで有意なヒスタミン遊離抑制作用を示した。

＜モルモット PPA に対するエメダスチンフマル酸塩及びケトチフェンの作用＞



## 4. 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>21)</sup>。

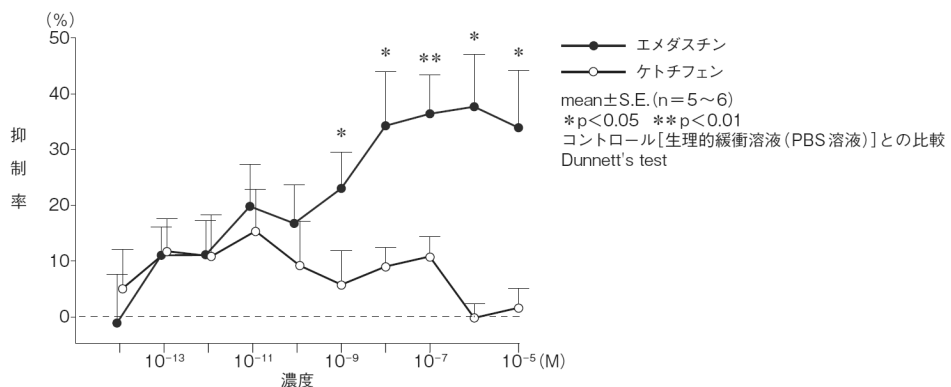
●サブスタンス P によるヒスタミン遊離の抑制 (*in vitro*)<sup>21)</sup>

細胞外 Ca<sup>2+</sup>存在下において、ラット腹腔肥満細胞に被検薬を添加後、サブスタンス P を作用させ、遊離したヒスタミン量を測定した。

その結果、エメダスチンフマル酸塩は10<sup>-9</sup>Mより有意なヒスタミン遊離抑制作用を示した。また、細胞外 Ca<sup>2+</sup>非存在下においても、同様な結果が得られた。

＜細胞外 Ca<sup>2+</sup>存在下におけるサブスタンス P によるラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離に対する

エメダスチンフマル酸塩及びケトチフェンの作用＞



## 5.好酸球の遊走阻止作用

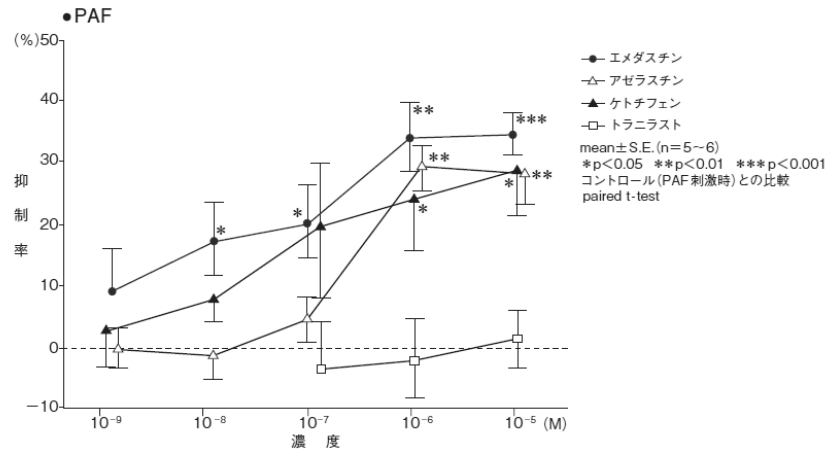
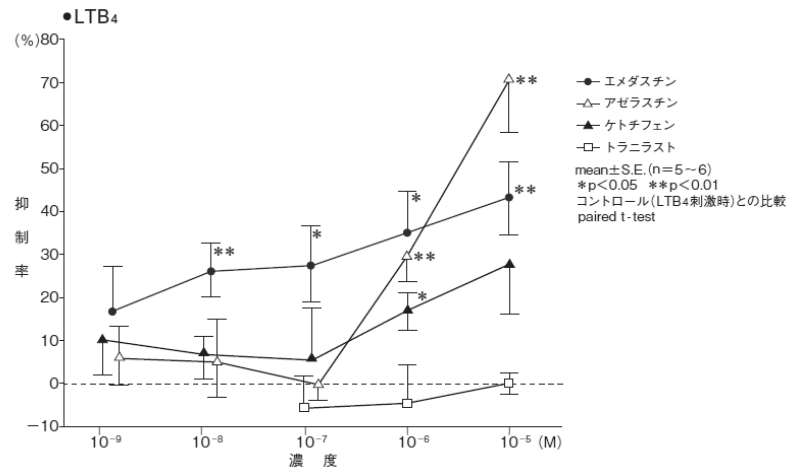
PAF（血小板活性化因子）によるモルモットの好酸球遊走を  $10^{-9}$ M 以上で濃度依存的に抑制した (*in vitro*)<sup>27)</sup>。PAF、ロイコトリエン B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) によるヒトの好酸球遊走を  $10^{-8}$ M 以上で濃度依存的に抑制した (*in vitro*)<sup>22)</sup>。

●PAF、LTB<sub>4</sub> 刺激時の好酸球遊走の阻止 (*in vitro*)<sup>22)</sup>

PAF、LTB<sub>4</sub> 刺激時のヒト好酸球遊走に対する作用を検討した。

エメダスチンフマル酸塩は  $10^{-8}$ M より好酸球遊走阻止作用を示した。

## &lt;PAFによる好酸球遊走に対する作用&gt;

<LTB<sub>4</sub>による好酸球遊走に対する作用>

## 6.鼻アレルギーモデルへの効果

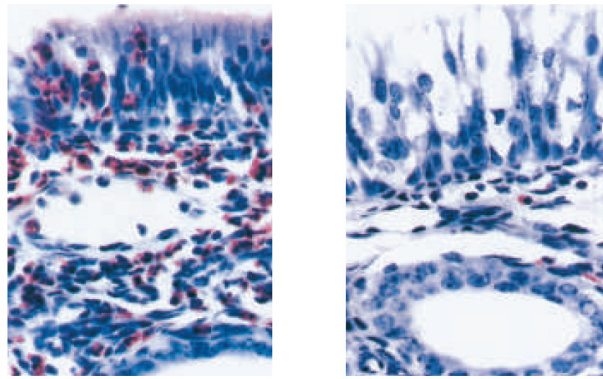
モルモット鼻アレルギーモデルにおいて、鼻粘膜への好酸球浸潤を経口投与で抑制した<sup>28)</sup>。

●鼻粘膜への好酸球浸潤の抑制 (モルモット)<sup>28)</sup>

モルモット鼻アレルギーモデルにおいて、エメダスチンフマル酸塩 1.0mg/kg を経口投与、その 30 分後に抗原を点鼻してアレルギー反応を起こし、4 時間後の鼻粘膜への好酸球浸潤に及ぼす影響を検討した。

その結果、エメダスチンフマル酸塩は鼻粘膜への好酸球の浸潤を抑制した。

＜鼻粘膜への好酸球浸潤に対するエメダスチンフマル酸塩の効果＞



コントロール

エメダスチン投与

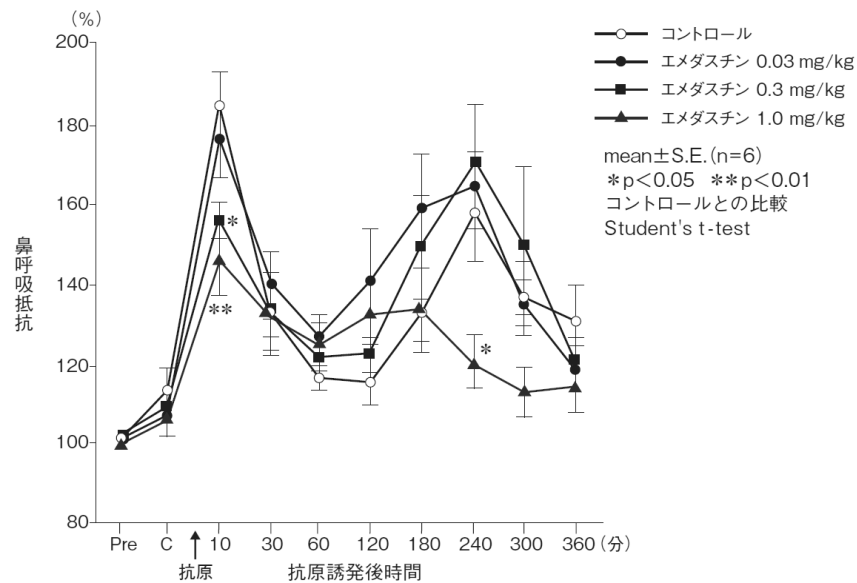
(抗原誘発 4 時間後)

〈赤く染まっているのが好酸球 (ルナ染色)〉

●鼻呼吸抵抗上昇の抑制 (モルモット)<sup>28)</sup>

モルモット鼻アレルギーモデルにおいて、エメダスチンフマル酸塩を経口投与、その 30 分後に抗原を点鼻してアレルギー反応を起こし、鼻呼吸抵抗に及ぼす影響を検討した。その結果、エメダスチンフマル酸塩 1.0mg/kg は 2 相性 (即時相及び遅発相) の鼻呼吸抵抗の上昇を抑制した。

＜抗原誘発後の鼻呼吸抵抗上昇に対するエメダスチンフマル酸塩の効果＞



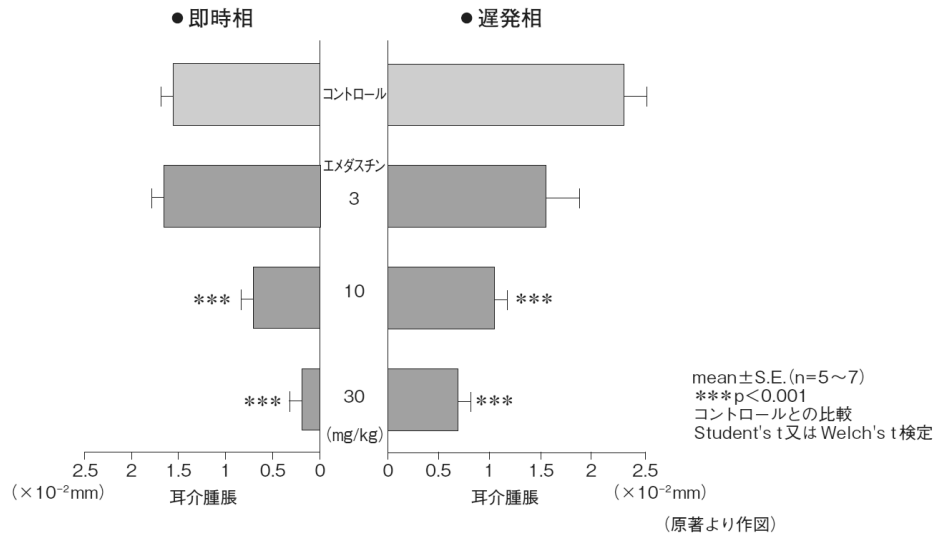
(Pre: 抗原誘発前、C: 生理食塩液点鼻 10 分後)

7. アレルギー性皮膚炎モデルへの効果

●耳介腫脹の抑制 (マウス)<sup>29)</sup>

マウスモノクローナル抗体で受動感作したマウスにエメダスチンフマル酸塩を経口投与し、1 時間後に抗原を両耳介に塗布してアレルギー反応を惹起した。抗原塗布から 1 時間後 (即時相) と 24 時間後 (遅発相) に耳介の厚さを測定し、耳介腫脹に及ぼす影響を検討した。エメダスチンフマル酸塩は、即時相及び遅発相のいずれにおいても、10mg/kg より耳介腫脹を有意に抑制した。

<耳介腫脹に及ぼすエメダスチンフマル酸塩の効果>



(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・測定法

## (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## (2) 最高血中濃度到達時間

3.1 時間 [「VII.1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照]

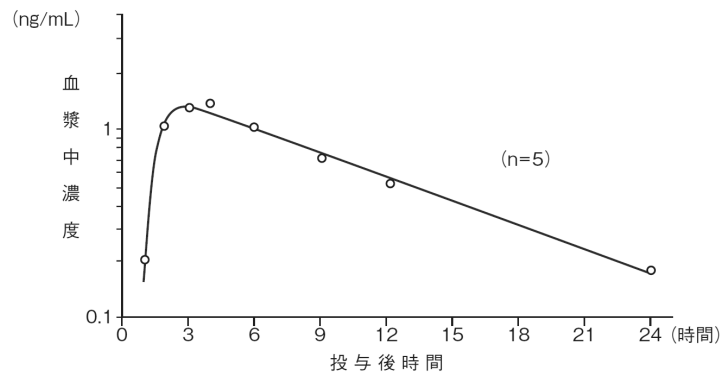
## (3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与時<sup>8)</sup>

健康成人男子 5 名に、本剤をエメダスチンフマル酸塩として 2mg 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。

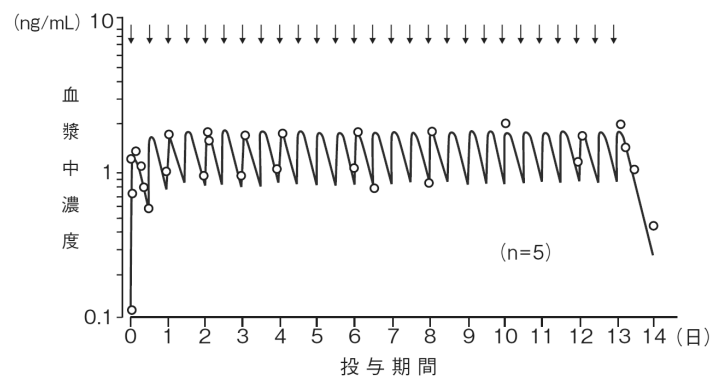
また、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-∞</sub>) は 15.7ng・hr/mL であった。

<単回経口投与時の血漿中濃度>

2) 反復投与時<sup>8)</sup>

健康成人男子 5 名に、本剤をエメダスチンフマル酸塩として 2mg 12 時間毎 27 回 (14 日間) 連続経口投与した場合、血漿中濃度は 5 回投与で定常状態に達し、0.96~1.87ng/mL であった。

<連続経口投与時の血漿中濃度>



[○は実測値を、また曲線はシミュレーション曲線を示す。]

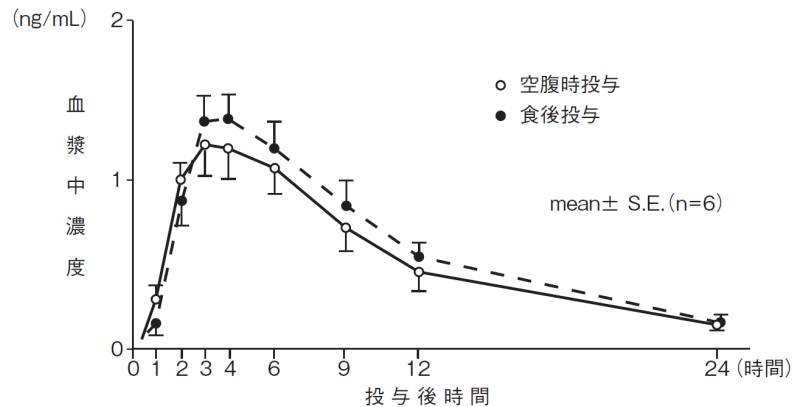
## (4) 中毒域

該当資料なし

## (5) 食事・併用薬の影響

健康成人男子6名に、本剤をエメダスチンフマル酸塩として2mg 空腹時及び食後に経口投与し、クロスオーバー法で比較した場合、最高血漿中濃度及び濃度曲線下面積は食後投与の方がわずかに高かった。しかし、その差は10%程度であった（承認時評価資料）。

## &lt;血漿中濃度に及ぼす食事の影響&gt;



## (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数<sup>8)</sup>

1.29hr<sup>-1</sup> (エメダスチンフマル酸塩 2mg を単回経口投与)

(3) バイオアベイラビリティ<sup>30)</sup>

計算値より生物学的利用率は46%と推定された。

(4) 消失速度定数<sup>8)</sup>

0.099hr<sup>-1</sup> (エメダスチンフマル酸塩 2mg を単回経口投与)

(5) クリアランス<sup>8)</sup>

72L/hr (エメダスチンフマル酸塩 2mg を単回経口投与)

(6) 分布容積<sup>8)</sup>

V/F: 725.0L (エメダスチンフマル酸塩 2mg を単回経口投与)  
(V: 分布容積、F: 吸収率)

(7) 血漿蛋白結合率<sup>31)</sup>

64.8% (*in vitro*、ヒト血漿蛋白)

## 3. 吸収

該当資料なし

## &lt;参考：ラット&gt;

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。また腸肝循環が認められた<sup>32)</sup>。

## 4. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

#### <参考：ラット>

ラットに<sup>14</sup>C-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、15分後に最高濃度に達し、脳内濃度は血漿中濃度の6%であった<sup>33)</sup>。

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

#### <参考：ラット>

妊娠19日目のラットに<sup>14</sup>C-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能濃度は、投与後2時間に観察され、母体血液中に対する比は0.83であった<sup>34)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

#### <参考：ラット>

分娩後11日目の授乳期ラットに<sup>14</sup>C-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、投与後8時間まで乳汁中濃度は血漿中濃度より低かった。投与後24時間における乳汁中濃度は、血漿中濃度より約4倍高く、乳汁への移行が認められた。乳汁中濃度の消失半減期は16時間であった<sup>34)</sup>。

### (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：ラット>

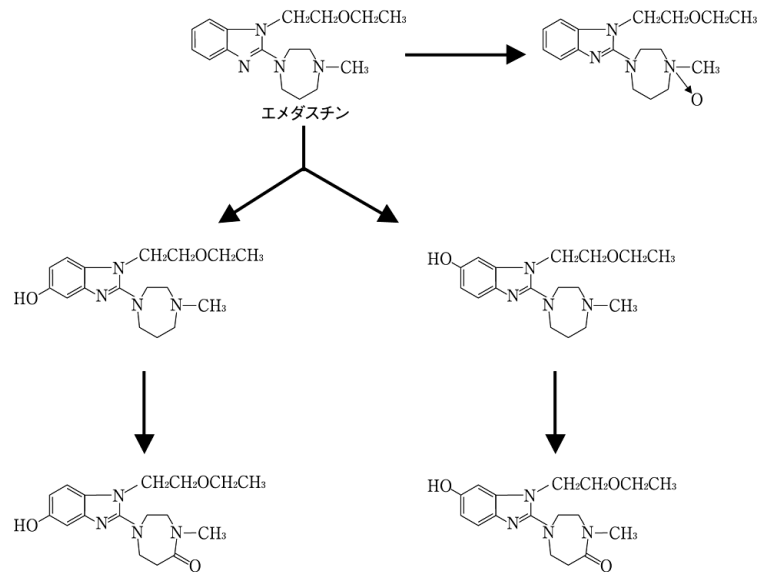
ラットに<sup>14</sup>C-エメダスチンフマル酸塩 1mg/kg を単回経口投与し、組織中濃度を調べた結果、ほとんどの組織において、放射能の最高濃度は投与後0.25時間に認められた。投与後0.25時間では腸管及び肝臓が、他の組織に比べ高い放射能濃度を示した。この時、投与量の20%が肝臓に認められ、脾臓、腎臓及び肺の放射能濃度も比較的高かった<sup>33)</sup>。

## 5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>30)</sup>

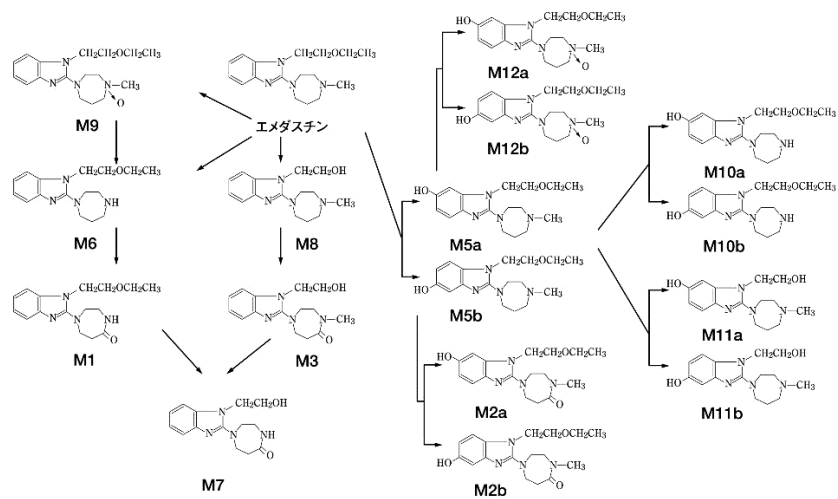
健康成人男子にエメダスチンフマル酸塩を経口投与した場合の主代謝経路はベンズイミダゾール環の水酸化ほか（下図参照）とそれに引き続く抱合化であった。

## &lt;エメダスチンの主要代謝経路&gt;



## &lt;参考：ラット&gt;

主に肝臓において代謝される。推定代謝経路を下図に示す<sup>35) 36)</sup>。



M1	N-脱メチル-5'-オキシ体
M2a	6-水酸化-5'-オキシ体
M2b	5-水酸化-5'-オキシ体
M3	N-脱エチル-5'-オキシ体
M4	未同定
M5a	6-水酸化体
M5b	5-水酸化体
M6	N-脱メチル体
M7	N-脱メチル-脱エチル-5'-オキシ体

M8	脱エチル体
M7	N-オキシド体
M10a	6-水酸化-N-脱メチル体
M10b	5-水酸化-N-脱メチル体
M11a	6-水酸化-脱エチル体
M11b	5-水酸化-脱エチル体
M12a	6-水酸化-N-オキシド体
M12b	5-水酸化-N-オキシド体

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種<sup>37)</sup>

ヒト P450 を発現させた HepG2 細胞を用いた *in vitro* 代謝実験を行った結果、エメダスチンフマル酸塩の代謝に関与する分子種は CYP1A2、CYP2E1 及び CYP3A4 であることが示唆された。複数の分子種で代謝されることから、併用薬剤の代謝阻害に起因する薬物相互作用を受けにくいと考えられる。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率<sup>38)</sup>

5-水酸化体及び N-脱メチル体がヒスタミン H<sub>1</sub> レセプターに対してそれぞれエメダスチンの 21% 及び 29% の親和性を示したが、他の代謝物は 2% 以下であった。

## (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

## (1) 排泄部位及び経路

「VII.6. (3) 排泄速度」の項参照

## (2) 排泄率

「VII.6. (3) 排泄速度」の項参照

## (3) 排泄速度

健康成人男子 5 名に、本剤をエメダスチンフマル酸塩として 2mg 食後単回経口投与した場合、投与後 24 時間までに尿中に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% であった<sup>8) 30)</sup>。

## &lt;参考：ラット&gt;

ラットに <sup>14</sup>C-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、96 時間までに尿中に 30.7%、糞中に 65.3% が排泄された<sup>32)</sup>。

## 7. 透析等による除去率

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

該当しない

## 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

該当しない

## 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

## 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

## 5. 慎重投与内容とその理由

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。〕

(解説)

臨床試験で肝機能に関する臨床検査値異常変動がみられたため設定した。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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、好発季節を考慮して、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。

(解説)

- (1) 臨床試験で副作用として発現したため設定した。類薬に共通した注意である。
- (2) 承認時及び効能追加時の臨床試験でみられた副作用から設定した。
- (3) 類薬に共通した注意である。
- (4) 1995年12月自主改訂に基づく（スギ花粉症を対象とした二重盲検試験<sup>5)</sup>の成績に基づき追記した）。

## 7. 相互作用

## (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

## (2) 併用注意とその理由

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。	

(解説)

1995年12月自主改訂に基づく（本剤での報告はなかったが、相互作用により中枢神経抑制作用に起因する副作用を増強する可能性が考えられることから追加した）。

## 8. 副作用

## (1) 副作用の概要

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%）、 $\gamma$ -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）
--

(解説)

1996年9月効能追加に伴う改訂及び1999年10月自主改訂（再審査に伴う改訂）に基づく。

## (2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

## (3) その他の副作用

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、痒痒	
血液			白血球減少、血小板減少	
肝臓**		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）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	
そ の 他			浮腫、苦味、鼻乾燥	息苦しさ、月経異常、胸痛、ほてり

※症状があらわれた場合には、投与を中止すること。  
 ※※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。

(解説)

脱力感、下痢、動悸、頻尿、浮腫：1995年12月自主改訂に基づく（副作用報告集積による）。  
 頭重感、胃もたれ感、腹部膨満感、白血球減少、血小板減少：1996年9月効能追加に伴う改訂に基づく。

こわばり、皮膚感覚異常、舌のしびれ、一過性健忘、便秘、血圧上昇、痒痒、肝機能異常、黄疸、尿量減少、眼のしょぼしょぼ感、眼痛、苦味、鼻乾燥、息苦しさ、月経異常、胸痛、ほてり：1999年10月自主改訂に基づく（再審査に伴う改訂）。

上記以外の項目：臨床試験で副作用、臨床検査値異常変動として発現したことに基づく。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時まで	使用成績調査※	計
調査症例数	1,569	12,599	14,168
副作用発現症例数	268	772	1,040
副作用発現症例率	17.08%	6.13%	7.34%

(再審査終了時)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時まで	使用成績調査※	計
皮膚・皮膚付属器障害	3 (0.19)	5 (0.04)	8 (0.06)
湿疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
かゆみ	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
発疹	1 (0.06)	—	1 (0.01)
皮疹	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
薬疹	—	2 (0.02)	2 (0.01)
筋・骨格系障害	1 (0.06)	—	1 (0.01)
関節痛	1 (0.06)	—	1 (0.01)
中枢・末梢神経系障害	23 (1.47)	37 (0.29)	60 (0.42)
平衡障害	1 (0.06)	—	1 (0.01)
肩こり	1 (0.06)	—	1 (0.01)
ろれつがまわらない	—	1 (0.01)	1 (0.01)
もうろう状態	3 (0.19)	11 (0.09)	14 (0.10)
顔面感覚異常	1 (0.06)	—	1 (0.01)
口周囲感覚異常	1 (0.06)	—	1 (0.01)
皮膚刺痛 (感)	1 (0.06)	—	1 (0.01)
頭痛	4 (0.25)	7 (0.06)	11 (0.08)
頭重 (感)	2 (0.13)	3 (0.02)	5 (0.04)
しびれ (感)	—	2 (0.02)	2 (0.01)
手指のしびれ (感)	—	2 (0.02)	2 (0.01)
手足のしびれ (感)	3 (0.19)	1 (0.01)	4 (0.03)
下肢しびれ (感)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
めまい	1 (0.06)	—	1 (0.01)
ふらつき (感)	6 (0.38)	9 (0.07)	15 (0.11)
ふらふら (感)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
めまい感	—	1 (0.01)	1 (0.01)



副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時まで	使用成績調査※	計
自律神経系障害	13 (0.83)	20 (0.16)	33 (0.23)
口内乾燥	1 (0.06)	2 (0.02)	3 (0.02)
咽喉乾燥	—	3 (0.02)	3 (0.02)
口渇	10 (0.64)	14 (0.11)	24 (0.17)
口渇感	2 (0.13)	—	2 (0.01)
口唇乾燥	—	1 (0.01)	1 (0.01)
視覚障害	2 (0.13)	4 (0.03)	6 (0.04)
目のしょぼしょぼ (感)	1 (0.06)	3 (0.02)	4 (0.03)
眼痛	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
聴覚・前庭障害	3 (0.19)	1 (0.01)	4 (0.03)
耳鳴	2 (0.13)	1 (0.01)	3 (0.02)
耳の障害	1 (0.06)	—	1 (0.01)
その他の特殊障害	1 (0.06)	2 (0.02)	3 (0.02)
苦味	1 (0.06)	2 (0.02)	3 (0.02)
精神障害	220 (14.02)	674 (5.35)	894 (6.31)
眠気	219 (13.96)	674 (5.35)	893 (6.30)
思考減退	1 (0.06)	—	1 (0.01)
集中力低下	1 (0.06)	—	1 (0.01)
消化器障害	28 (1.78)	31 (0.25)	59 (0.42)
嘔気	3 (0.19)	2 (0.02)	5 (0.04)
悪心	2 (0.13)	3 (0.02)	5 (0.04)
むかつき	1 (0.06)	—	1 (0.01)
嘔吐	1 (0.06)	—	1 (0.01)
口角炎	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
下痢	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
軟便	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胃もたれ感	2 (0.13)	—	2 (0.01)
胸やけ	1 (0.06)	2 (0.02)	3 (0.02)
食欲不振	1 (0.06)	2 (0.02)	3 (0.02)
食思不振	1 (0.06)	—	1 (0.01)
食欲減退	1 (0.06)	—	1 (0.01)
舌炎	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
腹痛	2 (0.13)	7 (0.06)	9 (0.06)
胃不快感	7 (0.45)	3 (0.02)	10 (0.07)
胃痛	1 (0.06)	7 (0.06)	8 (0.06)
心窩部不快感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
腹部不快感	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
胃重感	1 (0.06)	—	1 (0.01)
便秘	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
腹部膨満感	2 (0.13)	—	2 (0.01)
舌苔	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胃腸症状	1 (0.06)	—	1 (0.01)
肝臓・胆管系障害	1 (0.06)	4 (0.03)	5 (0.04)
肝機能障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
AST (GOT) 上昇	—	2 (0.02)	2 (0.01)
ALT (GPT) 上昇	1 (0.06)	2 (0.02)	3 (0.02)
血清ビリルビン上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
γ-GTP 上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
代謝・栄養障害	1 (0.06)	2 (0.02)	3 (0.02)
Al-P 上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
LDH 上昇	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
血清 LDH 上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
呼吸器系障害	2 (0.13)	6 (0.05)	8 (0.06)
咽頭違和感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
咽頭閉塞感	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
鼻乾燥	—	3 (0.02)	3 (0.02)
鼻閉	—	1 (0.01)	1 (0.01)
鼻閉増強	—	1 (0.01)	1 (0.01)
喀痰排出困難	1 (0.06)	—	1 (0.01)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時まで	使用成績調査※	計
白血球・網内系障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
白血球減少 (症)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
泌尿器系障害	3 (0.19)	6 (0.05)	9 (0.06)
血尿	1 (0.06)	—	1 (0.01)
顕微鏡的血尿	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
尿黄染	—	1 (0.01)	1 (0.01)
乏尿	—	1 (0.01)	1 (0.01)
尿量減少	—	1 (0.01)	1 (0.01)
頻尿	1 (0.06)	3 (0.02)	4 (0.03)
一般的全身障害	27 (1.72)	64 (0.51)	91 (0.64)
顔面浮腫	—	2 (0.02)	2 (0.01)
眼瞼浮腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
体重増加	—	1 (0.01)	1 (0.01)
疲労	—	1 (0.01)	1 (0.01)
易疲労感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
倦怠 (感)	16 (1.02)	34 (0.27)	50 (0.35)
気分不良	1 (0.06)	2 (0.02)	3 (0.02)
全身倦怠 (感)	9 (0.57)	16 (0.13)	25 (0.18)
浮腫	—	2 (0.02)	2 (0.01)
脱力 (感)	1 (0.06)	7 (0.06)	8 (0.06)
熱感	—	1 (0.01)	1 (0.01)

※エメダスチンフマル酸塩で行われた使用成績調査の合計

(実施期間：平成5年9月～平成10年12月)

#### 臨床検査値の項目別異常変動発現件数及び発現率

項目		調査例数	発現件数	発現率 (%)		
一般血液	赤血球数	1222	1	0.08		
	白血球数	1223	8	0.65		
	ヘモグロビン	1222	—	—		
	ヘマトクリット	1221	—	—		
	白血球分画	好中球	桿状+分節	369	1	0.27
			桿状	765	—	—
			分節	774	—	—
		リンパ球	1160	3	0.26	
		好酸球	1150	7	0.61	
		好塩基球	1129	—	—	
単球		1146	—	—		
血小板数	1152*	3	0.26			
血液生化学	総蛋白	1158	—	—		
	A/G比	748	2	0.27		
	総ビリルビン	1151	6	0.52		
	AST (GOT)	1215	20	1.65		
	ALT (GPT)	1215*	27	2.22		
	Al-P	1179	5	0.42		
	LDH	1153	16	1.39		
	γ-GTP	1078*	12	1.11		
	BUN	1171*	2	0.17		
	クレアチニン	1160	—	—		
尿	蛋白	1105	6	0.54		
	糖	1105	1	0.09		
	ウロビリノーゲン	1085	4	0.37		

項 目		調査例数	発現件数	発現率 (%)	
尿	潜血	996	7	0.70	
	沈渣	赤血球	386	2	0.52
		白血球	383	—	—

\*：投与後値がなく、投与中値にて異常変動ありと判定された症例を含む。（承認時集計）

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

副作用

過敏症\*：発疹、瘙痒（0.1%未満）

※症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

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。〕

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。〕
- (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。〕

(解説)

(1) 1997年4月25日付厚生省薬務局長通知 薬発第607号に基づく。

(2) 1997年4月25日付厚生省薬務局長通知 薬発第607号の他、ラットでの試験結果に基づく（「Ⅶ.4. (3) 乳汁への移行性」の項参照）。

11. 小児等への投与

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（使用経験が少ない）。

(解説)

1997年4月25日付厚生省薬務局長通知 薬発第607号に基づく。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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。

(解説)

本剤のアレルギー皮内反応抑制試験で、皮内反応を抑制することが確認されている。

13. 過量投与

該当しない

## 14. 適用上の注意

## 適用上の注意

- (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。
- (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)

(解説)

- (1) 本剤が徐放性製剤であることによる留意事項である。
- (2) 1996 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号に基づく。(日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項)

## 15. その他の注意

該当しない

## 16. その他

該当しない

## 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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験<sup>39) 40) 41)</sup>

試験項目	動物、材料（例数）	投与経路	試験結果
中枢神経系	行動観察	マウス（n=3）	p.o. 10mg/kg で作用なし。30mg/kg で自発運動が軽度に減少。100、300mg/kg で自発運動は減少し、散瞳、体温下降が認められたがこれらの症状は2～3時間後には消失。1000mg/kg では投与10分後に振戦、間代性けいれん及び強直性けいれんを起し、全例が死亡。
	自発運動量	マウス（n=8）	p.o. 10、30mg/kg で作用なし。100mg/kg で抑制。
	闘争反応	マウス（n=8）	p.o. 30、100mg/kg で作用なし。
	筋弛緩作用（回転棒法、懸垂法）	マウス（n=5）	p.o. 10～100mg/kg で作用なし。
	抗けいれん作用（ペンテトラゾール、ストリキニーネ、最大電撃）	マウス（n=10）	p.o. 10～100mg/kg で作用なし。
	鎮痛作用（酢酸 writhing）	マウス（n=10）	p.o. 10、30mg/kg で作用なし。100mg/kg で抑制。
	オキソトレモリン誘発振戦及び流涎	マウス（n=10）	p.o. 10～100mg/kg で作用なし。
	フィソスチグミン誘発致死	マウス（n=10）	p.o. 10～100mg/kg で作用なし。
	麻酔増強作用（ヘキソバルビタール）	マウス（n=10）	p.o. 10～100mg/kg で作用なし。
	レセルピン誘発体温下降	マウス（n=8）	p.o. 10、30mg/kg で作用なし。100mg/kg で抑制。
	正常体温	ラット（n=7 or 8）	p.o. 10～100mg/kg で作用なし。
	条件回避反応	ラット（n=6 or 7）	p.o. 30、100mg/kg で作用なし。
		ラット（n=5）	i.v. 5～20mg/kg で作用なし。
	脊髄反射（単シナプス反射、多シナプス反射）	ラット（n=5）	i.v. 10、20mg/kg で作用なし。
	自発脳波	ウサギ（n=6）	i.v. 1、5mg/kg で作用なし。
ラット（n=5）		i.v. 10、20mg/kg で海馬のシータ波消失。	
脳波覚醒反応	ウサギ（n=3 or 4）	i.v. 5mg/kg で作用なし。	
呼吸及び循環器系	呼吸、血圧、心拍数、心電図	イヌ（n=3）	i.v. 呼吸に対しては0.3、1mg/kg で作用なし。3mg/kg で一過性の抑制。血圧、心拍数に対しては0.3～3mg/kg で軽度ではあるが用量依存的な低下作用。心電図に対しては0.3～3mg/kg で作用なし。
		イヌ（n=4）	i.d. 30mg/kg で血圧、心拍数を軽度に抑制したが、心電図には作用なし。
	摘出心臓灌流	モルモット心臓（n=5）	<i>in vitro</i> 3μg/heart では作用なし。30μg/heart では心拍数抑制。
	摘出右心房	モルモット右心房（n=3～5）	<i>in vitro</i> 10 <sup>-6</sup> ～10 <sup>-4</sup> g/mL で拍動数を低下させ、10 <sup>-4</sup> g/mL で収縮力を低下させた。
	H <sub>2</sub> 受容体拮抗作用	モルモット右心房（n=3）	<i>in vitro</i> 10 <sup>-6</sup> 、3×10 <sup>-6</sup> g/mL で作用なし。
耳介血管灌流	ウサギ耳介（n=3）	<i>in vitro</i> 0.1～10μg/ear で作用なし。	

試験項目		動物、材料 (例数)	投与経路	試験結果
消化器系	胃液分泌	ラット (n=5~7)	i.d.	30mg/kg で分泌促進。100mg/kg で分泌抑制傾向。
	胆汁分泌	ラット (n=6 or 7)	i.d.	10~100mg/kg で用量依存的な分泌促進作用。
	小腸輸送能	マウス (n=10)	p.o.	10、30mg/kg で作用なし。100mg/kg で抑制作用。
摘出平滑筋	回腸収縮 (塩化バリウム、ニコチン)	モルモット回腸 (n=3 or 4)	<i>in vitro</i>	$10^{-6} \sim 10^{-4}$ g/mL で濃度依存的な抑制作用。
	輸精管収縮 (アドレナリン)	モルモット輸精管 (n=6)	<i>in vitro</i>	$10^{-6} \sim 10^{-4}$ g/mL で軽度に収縮増強。
	腸管自動運動	ウサギ十二指腸、空腸、回腸 (n=1~3)	<i>in vitro</i>	$10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ g/mL で作用なし。 $10^{-4}$ g/mL で抑制作用。
	子宮自動運動 (非妊娠、妊娠前期、妊娠後期)	ラット子宮 (n=3 or 4)	<i>in vitro</i>	$10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ g/mL で作用なし。 $10^{-4}$ g/mL で妊娠後期の子宮の収縮抑制作用及び収縮頻度増加作用。
末梢神経系	瞬膜収縮 (上頸交感神経節前線維電気刺激及びアドレナリン (i.v.) 刺激)	ネコ (n=4 or 5)	i.v.	1、3mg/kg で作用なし。
	上頸神経節の活動電位	ラット上頸神経節 (n=3)	<i>in vitro</i>	$10^{-5} \sim 10^{-4}$ M で濃度依存的な抑制作用。
	神経筋接合部 (坐骨神経電気刺激) (終板電位)	ラット (n=3)	i.v.	0.1~3mg/kg で作用なし。
		ラット横隔膜神経-横隔膜標本 (n=3 or 9)	<i>in vitro</i>	$10^{-4}$ M で抑制。
	末梢神経活動電位	ウシガエル坐骨神経 (n=4 or 6)	<i>in vitro</i>	$5 \times 10^{-4}$ M で作用なし。
	局所麻酔作用 (角膜反射)	モルモット (n=5)	滴下	4%で作用なし。
血液系	血液凝固 (プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間)	ラット (n=5)	p.o.	10~100mg/kg で作用なし。
	血糖値	ラット (n=5)	p.o.	10~100mg/kg で作用なし。
	血小板凝集 (ADP 及びコラーゲン誘発凝集)	ウサギ血小板 (n=3)	<i>in vitro</i>	ADP 凝集に対し $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ g/mL で軽度の抑制作用。コラーゲン凝集に対し $10^{-4}$ g/mL で抑制作用。
	溶血反応	ウサギ赤血球 (n=6)	<i>in vitro</i>	$10^{-6} \sim 10^{-4}$ g/mL で作用なし。
その他	尿量及び尿中電解質	ラット (n=6)	p.o.	30、100mg/kg で尿量並びに尿中 $\text{Na}^+$ 及び $\text{Cl}^-$ に対して増加傾向。
	抗炎症作用 (カラゲニン足浮腫)	ラット (n=5 or 6)	p.o.	10、30mg/kg で作用なし。100mg/kg で抑制作用。

マウス：ddY 系雄性、ラット：Wistar 系雌雄性、モルモット：Hartley 系雄性、ウサギ：日本白色種雄性、ネコ：雑種雌雄性、イヌ：雑種雌雄性

(一部承認申請資料を含む)

#### (4) 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<sup>42)</sup>

動物種	性別	LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)		
		経口投与	皮下投与	静脈内投与
マウス	雄	2,547	712	101
	雌	2,206	609	93
ラット	雄	2,151	666	72
	雌	1,854	643	77
イヌ	雌雄	193	—	—

**(2) 反復投与毒性試験**・亜急性毒性<sup>43) 44)</sup>

ラットに3ヵ月経口投与した結果、50mg/kg以上でChEの低下、250mg/kgでALT(GPT)、Al-P、LDHの上昇がみられた。無影響量は10mg/kgと考えられた。

イヌに3ヵ月経口投与した結果、75mg/kgで体重増加抑制、Al-Pの上昇が認められ、無影響量は15mg/kgと考えられた。

・慢性毒性<sup>45) 46)</sup>

ラットに1年間経口投与した結果、50mg/kgで体重増加抑制及びChEの低下がみられ、無影響量は10mg/kgと考えられた。

イヌに1年間経口投与した結果、45mg/kgで体重増加抑制、Al-P上昇、精巣重量の減少がみられ、無影響量は15mg/kgと考えられた。

**(3) 生殖発生毒性試験**1.妊娠前・妊娠初期投与試験<sup>47)</sup>

ラットにおいて雌雄親動物の生殖機能及び胎児の発育への影響は、140mg/kg経口投与においても認められなかった。

2.胎児器官形成期投与試験<sup>48)</sup>

ラットでは40mg/kg以上の経口投与で母動物の体重増加が抑制された。140mg/kgで死亡胎児数の増加及び胎児体重低下、出生率の低下並びに離乳児の適度な体重増加抑制がみられたが、催奇形作用は認められなかった。ウサギでは75mg/kgで流産及び母動物の死亡が各1例みられたが、胎児への影響は認められなかった。

3.周産期・授乳期投与試験<sup>49)</sup>

ラットにおいて40mg/kg以上の経口投与で母動物の体重増加が抑制された。分娩及び哺育への影響はみられなかった。140mg/kgの投与で哺乳児の体重増加が抑制されたが、生後の成長及び発達への影響は認められなかった。

**(4) その他の特殊毒性**

## 1.依存性

ラットで依存性形成は認められなかった。(承認時評価資料)

## 2.抗原性

モルモット及びマウスにおける試験において抗原性は認められなかった。(承認時評価資料)

## 3.変異原性

微生物を用いた復帰変異試験、哺乳動物の培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において、変異原性は認められなかった。(承認時評価資料)

## 4.癌原性

マウス及びラットにおける試験において癌原性は認められなかった。(承認時評価資料)

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤（レミカットカプセル 1mg/カプセル 2mg）

該当しない

有効成分（エメダスチンフマル酸塩）

劇薬\*

\*劇薬指定はエメダスチン、その塩類及びそれらの製剤。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。

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示（製造後 3 年）

### 3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

該当資料なし

#### (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII.14.適用上の注意」の項参照

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

レミカットカプセル 1mg	PTP：100 カプセル、500 カプセル、1000 カプセル
レミカットカプセル 2mg	PTP：100 カプセル、500 カプセル、1000 カプセル

### 7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：ケトチフェンフマル酸塩、アゼラスチン塩酸塩、オキサトミド、エピナスチン塩酸塩、エバスチン、セチリジン塩酸塩

### 9. 国際誕生年月日

1993 年 4 月 2 日

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	承認年月日	承認番号
レミカットカプセル 1mg	1993 年 4 月 2 日	(05AM) 144
レミカットカプセル 2mg		(05AM) 145

### 11. 薬価基準収載年月日

1993 年 5 月 28 日



## 12. 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

## 効能・効果の追加

1996年9月9日付

湿疹・皮膚炎、皮膚瘙癢症、痒疹

## 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2003年3月26日

再審査結果：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない

## 14. 再審査期間

6年

1993年4月2日～1999年4月1日（終了）

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 16. 各種コード

	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
レミカットカプセル 1mg	109537102	4490013M1038	614490027
レミカットカプセル 2mg	109539502	4490013M2034	614490028

## 17. 保険給付上の注意

該当しない

# XI . 文献

## 1. 引用文献

- 1) 奥田 稔他 : 耳鼻咽喉科展望, **33** 補 2. 113 (1990)
- 2) 奥田 稔他 : 耳鼻咽喉科展望, **33** 補 4. 543 (1990)
- 3) 石橋康正他 : 臨床医薬, **5**. 2291 (1989)
- 4) 石橋康正他 : 臨床医薬, **10**. 1919 (1994)
- 5) 奥田 稔他 : 耳鼻咽喉科臨床, **88**. 797 (1995)
- 6) 堀尾 武他 : 皮膚科紀要, **84**. 653 (1989)
- 7) 井階幸一他 : 皮膚科紀要, **89**. 737 (1994)
- 8) 中島重徳他 : 基礎と臨床, **23**. 5431 (1989)
- 9) 石橋康正他 : 臨床医薬, **6**. 141 (1990)
- 10) KG-2413 研究班 : 西日本皮膚科, **57**. 325 (1995)
- 11) 遠藤朝彦 : 耳鼻咽喉科展望, **40**. 231 (1997)
- 12) 石川 哮他 : 耳鼻と臨床, **45**. 375 (1999)
- 13) 中川浩一他 : 皮膚, **38**. 104 (1996)
- 14) 原田昭太郎 : 臨床医薬, **12**. 4123 (1996)
- 15) 原田昭太郎他 : 臨床医薬, **15**. 1663 (1999)
- 16) 出光俊郎他 : 薬理と治療, **28**. 81 (2000)
- 17) 西岡和恵他 : 西日本皮膚科, **62**. 255 (2000)
- 18) 米元康蔵他 : 西日本皮膚科, **62**. 366 (2000)
- 19) 池谷敏彦他 : 西日本皮膚科, **62**. 686 (2000)
- 20) Fukuda, T. et al. : *Arzneimittelforschung*, **34**. 801 (1984)
- 21) Saito, T. et al. : *Jpn. J. Pharmacol.*, **62**. 137 (1993)
- 22) 斉藤忠之他 : 西日本皮膚科, **55**. 1081 (1993)
- 23) Fukuda, T. et al. : *Arzneimittelforschung*, **34**. 805 (1984)
- 24) 斉藤忠之他 : 日本薬理学雑誌, **89**. 55 (1987)
- 25) 斉藤忠之他 : 基礎と臨床, **23**. 3145 (1989)
- 26) Nishimura, N. et al. : *Immunopharmacol. and Immunotoxicol.*, **9**. 511 (1987)
- 27) 松田直美他 : 薬理と治療, **21**. 1475 (1993)
- 28) 成田慎一郎他 : 耳鼻咽喉科臨床, **89**. 645 (1996)
- 29) Inagaki, N. et al. : *Life Sciences*, **63**. 145 (1998)
- 30) 浜田 司他 : 薬物動態, **5**. 871 (1990)
- 31) Sakai, T. et al. : *J. Pharmacobio-Dyn.*, **11**. 262 (1988)
- 32) 酒井孝範他 : 薬物動態, **2**. 123 (1987)
- 33) 酒井孝範他 : 薬物動態, **2**. 133 (1987)
- 34) 酒井孝範他 : 薬物動態, **2**. 147 (1987)
- 35) 栗田則男他 : 薬学雑誌, **109**. 318 (1989)
- 36) 和田幸雄他 : 薬物動態, **4**. 459 (1989)
- 37) 石田光裕他 : 基礎と臨床, **31**. 3089 (1997)
- 38) 浜田 司他 : 薬学雑誌, **109**. 474 (1989)
- 39) Tasaka, K. et al. : *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **280**. 275 (1986)
- 40) Saito, T. et al. : *Arzneimittelforschung*, **38**. 66 (1988)
- 41) Saito, T. et al. : *Arzneimittelforschung*, **38**. 267 (1988)
- 42) 平川公昭他 : 応用薬理, **39**. 209 (1990)
- 43) 平川公昭他 : 応用薬理, **39**. 215 (1990)

- 
- 44) 平川公昭他 : 応用薬理, 39. 231 (1990)
  - 45) 平川公昭他 : 応用薬理, 39. 269 (1990)
  - 46) 平川公昭他 : 応用薬理, 39. 285 (1990)
  - 47) 金本 勇他 : 応用薬理, 39. 319 (1990)
  - 48) 金本 勇他 : 応用薬理, 39. 329 (1990)
  - 49) 金本 勇他 : 応用薬理, 39. 343 (1990)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

