

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

ダレン[®]カプセル1mg

ダレン[®]カプセル2mg

DAREN[®] Capsules 1mg, 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	ダレンカプセル 1mg : 1 カプセル中 日本薬局方エメダスチンフマル酸塩 1mg ダレンカプセル 2mg : 1 カプセル中 日本薬局方エメダスチンフマル酸塩 2mg
一般名	和名：エメダスチンフマル酸塩 洋名：Emedastine Fumarate
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： MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.msd.co.jp/hcp/home.aspx

本 IF は 2013 年 5 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、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

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 判、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
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
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	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	6
5. 調製法及び溶解後の安定性	6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
7. 溶出性	6
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	7
14. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	8
VI. 薬効薬理に関する項目	12
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12

2. 薬理作用	12
VII. 薬物動態に関する項目	14
1. 血中濃度の推移・測定法	14
2. 薬物速度論的パラメータ	15
3. 吸収	16
4. 分布	16
5. 代謝	17
6. 排泄	18
7. 透析等による除去率	18
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
1. 警告内容とその理由	19
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	19
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
5. 慎重投与内容とその理由	19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
7. 相互作用	20
8. 副作用	21
9. 高齢者への投与	25
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25
11. 小児等への投与	25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
13. 過量投与	25
14. 適用上の注意	25
15. その他の注意	25
16. その他	25
IX. 非臨床試験に関する項目	26
1. 薬理試験	26
2. 毒性試験	28
X. 管理的事項に関する項目	30
1. 規制区分	30
2. 有効期間又は使用期限	30
3. 貯法・保存条件	30
4. 薬剤取扱い上の注意点	30
5. 承認条件等	30
6. 包装	30
7. 容器の材質	30
8. 同一成分・同効薬	30
9. 国際誕生年月日	31
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	31
11. 薬価基準収載年月日	31

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	31
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	31
14. 再審査期間	31
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
16. 各種コード	31
17. 保険給付上の注意	31
 XI. 文 献	 32
1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	33
 XII. 参考資料	 34
1. 主な外国での発売状況	34
2. 海外における臨床支援情報	34
 XIII. 備 考	 35
その他の関連資料	35

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エメダスチンフマル酸塩は、1981 年、鐘紡株式会社（現クラシエホールディングス）で抗アレルギー薬を目的としたスクリーニングにより見出された新規なベンズイミダゾール誘導体である。

1982 年から動物を用いて安全性を確認し、1985 年から本邦で臨床試験に着手した。

1986 年からは日本チバガイギー株式会社（現ノバルティスファーマ株式会社）が加わり、共同開発が進められた。

臨床試験の結果、アレルギー性鼻炎および蕁麻疹に対して有効性が認められ、1993 年 4 月に製造承認を得た。

その後、1993 年 7 月に日本チバガイギー株式会社の製造承認は興和株式会社に承継された。

また、1993 年 7 月から追加効能取得のための試験が開始され、1996 年 9 月に湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症、痒疹の効能・効果を追加取得した。

1999 年、鐘紡株式会社新薬事業の移譲に伴い、日本オルガノン株式会社に承継された。

2008 年 7 月、日本オルガノン株式会社のシェリング・プラウ株式会社（現 MSD 株式会社）への統合に伴い、シェリング・プラウ株式会社に承継された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 抗アレルギー作用と抗ヒスタミン作用を示す（モルモット）。

(2) サブスタンス P によるヒスタミン遊離を抑制する（*in vitro*、ラット）。

(3) 好酸球の遊走（*in vivo*、ヒト）および浸潤（モルモット）を抑制する。

(4) アレルギー性鼻炎のくしゃみ、鼻汁、鼻閉を改善する。

(5) 蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症、痒疹のかゆみ及び皮疹に対して改善効果がある。

(6) 承認時およ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%）であった。

〔再審査終了時〕

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：ダレン®カプセル 1mg

ダレン®カプセル 2mg

(2) 洋名：DAREN® CAPSULES 1mg

DAREN® CAPSULES 2mg

(3) 名称の由来：Drug for Allergy, Rapid Effect, Nonesuch！！

(アレルギーの薬、速やかな効果、比類なきもの！！)

上記英文字の下線で示した頭文字をとって命名した。

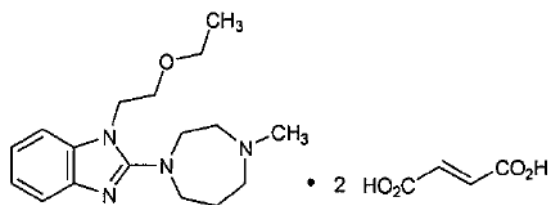
2. 一般名

(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：抗ヒスタミン薬（-astine）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₂₆N₄O₄・2C₄H₄O₄

分子量：534.56

5. 化学名（命名法）

1-(2-Ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-1H-benzoimidazole difumarate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：KG-2413

7. CAS登録番号

87233-61-2 (Emedastine)

87233-62-3 (Emedastine Fumarate)

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

(測定温度：20℃)

溶 媒	溶解度 (g/mL)
水	0.246
メタノール	7.35×10^{-2}
エタノール (99.5)	1.68×10^{-2}
酢酸 (100)	9.71×10^{-3}
n-オクタノール	1.90×10^{-3}
酢酸エチル	2.5×10^{-4}
アセトン	2.4×10^{-4}
クロロホルム	1.8×10^{-4}
無水ジエチルエーテル	$<1 \times 10^{-4}$
シクロヘキサン	$<1 \times 10^{-4}$
ヘキサン	$<1 \times 10^{-4}$

(3) 吸湿性

20℃、相対湿度 12、33、54、75、84 および 94% 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。

(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 および 8.48

(6) 分配係数

n-オクタノール/緩衝液

測定温度：20℃

水層	Britton-Robinson の緩衝液 (イオン強度 μ = 約 0.4)				日局 第 1 液	日局 第 2 液	水
pH	3.0	6.0	9.0	12.0	1.3	6.8	6.1
分配係数	0.01	0.25	∞	∞	0.01	1.26	0.03

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存状態	結果
室温	36 ヶ月	密栓・褐色ガラス瓶	変化なし
40℃	6 ヶ月	密栓・褐色ガラス瓶	変化なし
50℃	3 ヶ月	密栓・褐色ガラス瓶	変化なし
40℃・75%RH	6 ヶ月	開栓・褐色ガラス瓶	変化なし
室温・室内散光	6 ヶ月	密栓・無色ガラス瓶	変化なし

3. 有効成分の確認試験法（日本薬局方参照）

1) 紫外可視吸光度測定法

2) 赤外吸収スペクトル測定法（ペースト法）

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用シリカゲル（蛍光剤入り）

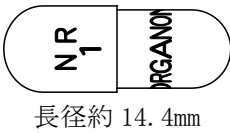
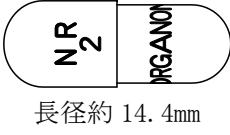
4. 有効成分の定量法（日本薬局方参照）

電位差滴定法（非水滴定法）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	剤形 (色・形状)	外形 (識別コード)	重さ (mg) 号数
ダレンカプセル 1mg	硬カプセル キャップ 白 ボディ 白	 長径約 14.4mm	195 4 号
ダレンカプセル 2mg	硬カプセル キャップ 白 ボディ 白	 長径約 14.4mm	195 4 号

(2) 製剤の物性

カプセルの内容物は白色の顆粒状で、においはない。

本剤は速放顆粒と遅放顆粒の 1 : 3 の混合物からなる硬カプセル剤である。遅放顆粒の溶出は消化管内 pH に依存しない。

(3) 識別コード

販売名	本体 (カプセル)	一次包装 (PTP) の記号	
		シート本体	シート耳部
ダレン® カプセル 1mg	NR1 ORGANON	(表) NR1	DAREN CAPSULES 1mg
		(裏) ダレン 1mg	
ダレン® カプセル 2mg	NR2 ORGANON	(表) NR2	DAREN CAPSULES 2mg
		(裏) ダレン 2mg	

(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

ダレン®カプセル 1mg : 1 カプセル中 日本薬局方エメダスチンフマル酸塩 1mg 含有

ダレン®カプセル 2mg : 1 カプセル中 日本薬局方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、

その他 3 成分

カプセル本体 : ラウリル硫酸ナトリウム

(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

各種条件下における安定性

販売名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
ダレン®カプセル 1mg	室温	6 ヶ月	PTP アルミニウム袋	変化なし
	40℃、75%RH	6 ヶ月	PTP アルミニウム袋	変化なし
	40℃、75%RH	4 ヶ月	ポリエチレン製瓶（密栓）	変化なし
ダレン®カプセル 2mg	室温	36 ヶ月	PTP アルミニウム袋	変化なし
	40℃	6 ヶ月	PTP アルミニウム袋	変化なし
	25℃、75%RH	6 ヶ月	ガラス瓶（開栓）	変化なし
	室内散光	6 ヶ月	PTP	変化なし
	40℃、75%RH	6 ヶ月	PTP アルミニウム袋	変化なし
	40℃、75%RH	4 ヶ月	ポリエチレン製瓶（密栓）	変化なし

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）

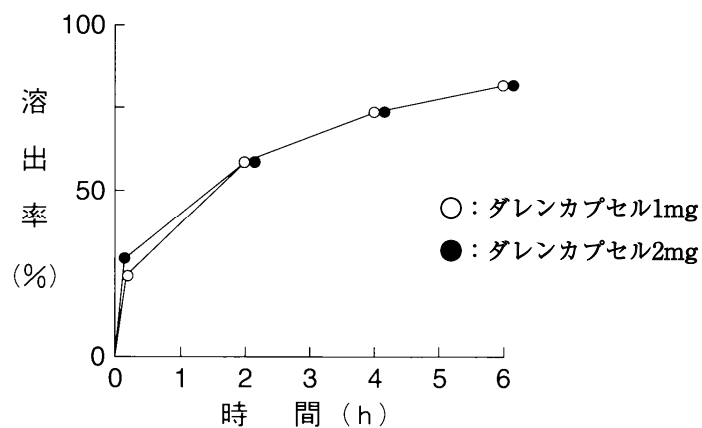
該当資料なし

7. 溶出性

試験法：日局一般試験法 溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。

条 件：回転数 100rpm

試験液 日局崩壊試験法第1液



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（日本薬局方参照）

- 1) ドラージェンドルフ試液による呈色反応（だいだい色）
- 2) 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法（日本薬局方参照）

液体クロマトグラフ法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

原薬の固体状態での長期保存試験及び熱、湿度、光などの苛酷試験により分解物の生成は認められない。（TLC 法及び HPLC 法による）

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、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症、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。

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 ^{1,2)}	43.5（111例/255例）	83.1（212例/255例）
蕁麻疹（主に慢性） ³⁾	69.6（272例/391例）	85.4（334例/391例）
湿疹・皮膚炎 ⁴⁾	71.0（115例/162例）	88.3（143例/162例）
皮膚掻痒症 ⁴⁾	72.5（66例/91例）	91.2（83例/91例）
痒疹 ⁴⁾	74.6（44例/59例）	93.2（55例/59例）

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

健常成人1群5例に対して本剤2mgあるいは8mgの単回投与及び本剤2mgの1日2回14日間連続投与の結果、血圧、脈拍、体温、聴打診、心電図及び臨床検査値に異常を認めなかった。自覚症状では2mg単回投与群において脱力感、眠気が1例ずつ、8mg単回投与群に眠気3例、口渇2例が、また、2mg14日間連続投与群で倦怠感2例、眠気1例が認められた。8mg投与群の1例で眠気が持続したが、それ以外はいずれも一過性であった。以上の結果から、本剤は安全性および忍容性に問題がないものと判断された⁵⁾。

注）本剤の承認されている用法・用量は1回1～2mg、1日2回である。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

慢性蕁麻疹83例を対象に、本剤1mgあるいは2mgを朝食後および就寝前の1日2回、2週間投与したところ、全般的有用度（有用以上）は2mg/日群で51.4%、4mg/日群で63.9%であった（両群間に有意差なし）。その結果から、本剤2mg/日投与及び4mg/日投与とも有用であると判断された³⁾。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

通年性アレルギー性鼻炎 187 例を対象に、本剤 0.5mg (1mg/日)、1mg (2mg/日) あるいは 2mg (4mg/日) を朝食後および就寝前の 1 日 2 回、2 週間投与の二重盲検比較試験を実施した。その結果、最終全般改善度において高投与量群ほど改善率が上昇する傾向が見られた。

副作用は、2mg/日群で 13.6%、4mg/日群で 16.9%にみられたが重篤なものはなかった。以上の成績より、本剤の通年性アレルギー性鼻炎に対する至適用量は 4mg/日であると判断された¹⁾。

注) 本剤の承認されている用法・用量は 1 回 1～2mg、1 日 2 回である。

2) 比較試験

アレルギー性鼻炎

通年性アレルギー性鼻炎 219 例を対象に、本剤 2mg あるいはアゼラスチン塩酸塩 1mg (対照薬) を 1 日 2 回、2 週間投与の二重盲検比較試験を実施した。最終全般改善度は、両群に有意差はないものの本剤の改善率が高かった。一方、副作用の発現頻度は同等であった。以上の成績より、本剤はアレルギー性鼻炎の治療薬として有用であると判断された²⁾。

蕁麻疹

慢性蕁麻疹 400 例を対象に、本剤 1mg (2mg/日)、本剤 2mg (4mg/日) あるいはケトチフェン 1mg (対照薬) を 1 日 2 回、2 週間投与の 3 群による二重盲検比較試験を実施した。その結果、最終全般改善度は、3 群間に有意差は認められないものの本剤 4mg/日群の改善率が最も高かった。一方、副作用の発現頻度は 3 群間で有意差は認められないものの、本剤 2mg/日群の発現率が本剤 4mg/日群や対照薬群に比べ低かった。以上の成績より、慢性蕁麻疹に対して、本剤の 2mg/日、4mg/日投与はケトチフェンと同等の有用性を有し、4mg/日が至適用量と判断された⁶⁾。

3) 安全性試験

慢性蕁麻疹 398 例を対象に本剤 1～2mg を 1 日 2 回長期に投与して、その有効性と安全性について検討した。投与期間は最長 485 日、平均 70 日であった。その結果、全般改善度の改善率は経時的に上昇し、安全性にも問題はなかった⁷⁾。

4) 効能追加のための試験

湿疹・皮膚炎群 126 例、痒疹群 40 例、皮膚掻痒症 64 例を対象に本剤 2mg を 1 日 2 回、2 週間投与した結果、湿疹・皮膚炎群、痒疹群、皮膚掻痒症に対する有用性が確かめられた⁴⁾。

5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療の使用

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）

1993 年 9 月～1998 年 8 月の 5 年間調査を実施し、1,024 施設から 7,731 例を収集した。

副作用は、安全性解析対象症例 6,831 例中 441 例（6.46%）に発現し、主な副作用として眠気が 5.62%、倦怠（感）が 0.50%、もうろう状態が 0.12%、口渇が 0.12%であった。承認時と比較して、副作用発現率の減少が認められたが、副作用等の種類において特に相違は認められなかった。

有効性は、有効性解析対象症例 6,222 例について使用理由毎に検討した。無効率（最終全般改善度の 5 段階評価（著明改善、改善、やや改善、不変、悪化）で「不変」または「悪化」の割合）は、蕁麻疹で 7.55%（105/1,390）、アレルギー性鼻炎で 4.56%（85/1,862）、湿疹・皮膚炎で 6.62%（153/2,311）、皮膚掻痒症で 7.37%（33/448）、痒疹で 9.00%（19/211）であり、承認時と比較して無効率の減少が認められた。

特別調査

(1) 小児のアトピー性皮膚炎に対する調査

37 施設から 232 例を収集した。安全性解析対象症例 191 例中、副作用は 10 例（5.2%）にみられたが、主な副作用は「眠気」であり、重篤なものはなかった。有効性については、最終全般改善度で「改善」以上が 75.7%と高い改善率を示した。

(2) 高齢者の掻痒性皮膚疾患に対する調査

44 施設から 365 例を収集した。安全性解析対象症例 313 例中、副作用は 17 例（5.4%）にみられたが、主な副作用は「眠気」、「倦怠（感）」および「頭痛」であり、重篤なものはなかった。有効性については、最終全般改善度で「改善」以上が 83.3%と高い改善率を示した。

(3) 妊産婦に対する調査

担当 MR が定期訪問している施設を対象に、結果として妊産婦に使用された症例を収集した。調査対象は、本剤発売日以降、1998 年 10 月 31 日までに分娩があった症例とした。調査が可能であった 11,208 施設で 178 例の妊産婦への本剤の使用が確認され、調査表回収症例は 147 例、安全性解析対象症例は 143 例であった。

安全性に関する調査は「妊娠中の妊婦および胎児」「新生児（出生時）」「分娩後の母体および出生児（出生 4 週後、出生 3 ヶ月後、出生 1 年後）」について行ったが、いずれの調査時期および対象においても、副作用が発現した症例はなかった。

(4) アレルギー性鼻炎に対する長期投与に関する調査

投与期間 4 週間以上と設定し、110 施設から 423 例を収集した。安全性解析対象症例 338 例中、副作用は 39 例（11.54%）にみられた。主な副作用は「眠気」で 33 件（9.76%）にみられ、その他、口渇、こわばり、血尿、頭痛などがみられたが、いずれも重篤なものではなかった。各評価時期における「改善」以上の割合（改善率）は、2 週、4 週、6 週、8 週、10 週でそれぞれ 48.3%、64.7%、72.6%、83.3%、81.0%であり、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た。

(5)慢性蕁麻疹に対する長期投与に関する調査

投与期間 8 週間以上と設定し、116 施設から 398 例を収集した。安全性解析対象症例 332 例中、副作用は 44 例（13.25%）にみられた。重篤な副作用はなく、主な副作用は「眠気」で 37 例（11.14%）にみられ、その他、倦怠（感）、ふらつき、脱力（感）、胃重感、口渇などがみられた。各評価時期における「改善」以上の割合（改善率）は、2 週、4 週、6 週、8 週でそれぞれ 63.4%、72.9%、80.7%、84.9%であり、投与期間が長くなるに従い改善率の上昇が認められた。

市販後臨床試験

該当資料なし

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

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

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、ベポタスチンベシル酸、フェキソフェナジン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、ロラタジンなど

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

下記の薬理作用によりアレルギー症状を改善する。

- ・抗アレルギー作用
- ・抗ヒスタミン作用
- ・ケミカルメディエーター遊離抑制作用
- ・サブスタンス P によるヒスタミン遊離抑制作用
- ・好酸球遊走阻止・浸潤抑制作用

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗アレルギー作用

本剤はモルモットの I 型アレルギー反応（アナフィラキシーショック⁸⁾ および PCA⁹⁾）に対し、経口投与で用量依存的な抑制作用を示した。

薬剤名	ED ₅₀ (mg/kg, p. o.)	
	アナフィラキシーショック	PCA
エメダスチンフマル酸塩	0.023	0.0017
クロルフェニラミンマレイン酸塩	0.68	0.066
ケトチフェンフマル酸塩	0.036	0.0041

また、ラットの実験的アレルギー性鼻炎を経口投与で用量依存的に抑制した¹⁰⁾。

薬剤名	ED ₅₀ (mg/kg, p. o.)
エメダスチンフマル酸塩	4.6
クロルフェニラミンマレイン酸塩	27.5
ケトチフェンフマル酸塩	11.0

2) 抗ヒスタミン作用¹¹⁾

本剤は、ヒスタミンによるモルモット摘出回腸収縮反応を低濃度で抑制した (*in vitro*)。また、モルモットのヒスタミン致死及び血管透過性亢進を経口投与で用量依存的に抑制した (*in vivo*)。

薬剤名	摘出回腸収縮	ヒスタミン致死	血管透過性亢進
	IC ₅₀ (10 ⁻⁹ M)	ED ₅₀ (mg/kg, p. o.)	
エメダスチンフマル酸塩	6.1	0.0044	0.0037
クロルフェニラミンマレイン酸塩	12	0.173	0.0995
ケトチフェンフマル酸塩	5.2	0.013	0.0139

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

本剤は、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を $3 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-3} \text{M}$ で濃度依存的に抑制した (*in vitro*)⁸⁾。また、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 ($1 \times 10^{-4} \sim 3 \times 10^{-3} \text{M}$) に抑制した (*in vitro*)¹²⁾。

本剤は、モルモット passive peritoneal anaphylaxis に対して 0.03mg/kg の経口投与で有意な抑制作用を示した (*in vivo*)¹³⁾。

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¹³⁾

本剤は、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 10^{-9}M から抑制した (*in vivo*)。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^{2+} 放出抑制作用及び細胞内への Ca^{2+} の流入抑制作用による。

5) 好酸球遊走阻止及び浸潤抑制作用

本剤は、PAF によるモルモット好酸球の遊走に対して 10^{-9}M 以上の濃度（対照としたケトチフェンフマル酸塩は 10^{-7}M 以上の濃度で抑制）で抑制作用を示した (*in vitro*)¹⁴⁾。また、PAF あるいはロイコトリエン B_4 によるヒト好酸球の遊走に対して 10^{-8}M 以上の濃度（対照としたケトチフェンフマル酸塩および塩酸アゼラスチンは 10^{-6}M 以上の濃度で抑制）で抑制作用を示した (*in vitro*)¹⁵⁾。

本剤は、モルモット鼻アレルギーモデルにおいて、抗原刺激した鼻粘膜への好酸球浸潤を 1mg/kg 経口投与で抑制した (*in vivo*)¹⁶⁾。

(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

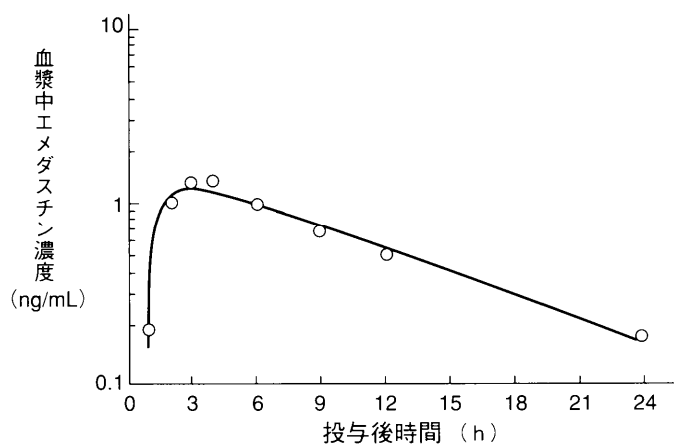
(2) 最高血中濃度到達時間

健常成人5例にダレン®カプセル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ときの T_{max} は3.1時間であった⁵⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与⁵⁾

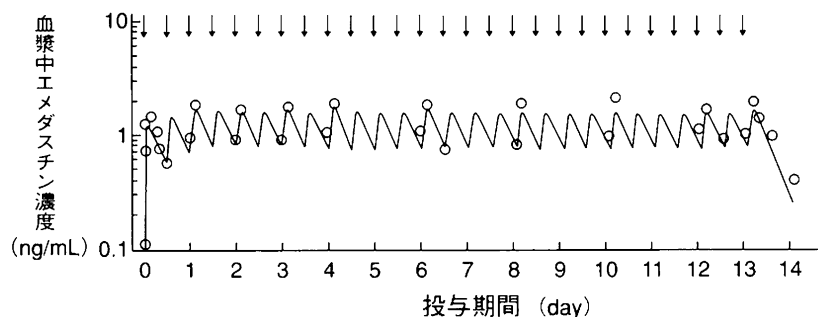
健常成人5例にダレン®カプセルをエメダスチンフマル酸塩として2mg 食後単回経口投与したときの血漿中エメダスチン濃度は下図のとおりである。



T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0 \sim \infty}$ (ng·hr/mL)
3.1	1.26	7.0	15.7

2) 反復経口投与⁵⁾

健康成人 5 例にダレン®カプセルをエメダスチンフマル酸塩として 2mg、12 時間おきに 27 回（14 日間）反復経口投与したとき、エメダスチンの血漿中濃度は 5 回目で定常状態に達し、0.96～1.87ng/mL で推移した。また、初回投与時と最終投与後の消失半減期に差を認めず、体内に蓄積する傾向はないと考えられた。



[○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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと。

(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

1 コンパートメントオープンモデル⁵⁾

(2) 吸収速度定数

1.29 hr⁻¹（健康成人にエメダスチンフマル酸塩 2mg を食後単回経口投与）⁵⁾

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

0.099 hr⁻¹（健康成人にエメダスチンフマル酸塩 2mg を食後単回経口投与）⁵⁾

(5) クリアランス

72 L/hr（健康成人にエメダスチンフマル酸塩 2mg を食後単回経口投与）⁵⁾

(6) 分布容積

V/F : 725.0 L (健康成人にエメダスチンフマル酸塩 2mg を食後単回経口投与)⁵⁾

(V : 分布容積、F : 吸収率)

(7) 血漿蛋白結合率

¹⁴C-エメダスチンフマル酸塩のヒト血漿蛋白との結合率は 64.8%であった (*in vitro*)¹⁷⁾。

その主要な結合蛋白は α_1 -酸性糖蛋白であると推察された¹⁸⁾。

3. 吸収

ヒトでの該当資料なし

<参考>

ラットあるいはモルモットに ¹⁴C-エメダスチンフマル酸塩を経口投与すると、腸管からほぼ完全に吸収された¹⁹⁾。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

ヒトでの該当資料なし

<参考>

ラットに ¹⁴C-エメダスチンフマル酸塩 1mg/kg を経口投与すると、脳内濃度は 15 分後に最高値に達し、その濃度は血漿中濃度の約 6%であった²⁰⁾。

(2) 血液—胎盤関門通過性

ヒトでの該当資料なし

<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 を経口投与した時の胎仔中放射能は低かった。母獣血液中濃度に対する胎仔血液中濃度比は 30 分後で 0.15、2 時間後で 0.83 であった²¹⁾。

(3) 乳汁への移行性

ヒトでの該当資料なし

<参考>

授乳期のラットに ¹⁴C-エメダスチンフマル酸塩 1mg/kg を経口投与すると、乳汁中放射能濃度は投与 8 時間後までは血漿中濃度より低かったが、24 時間後では血漿中濃度より約 4 倍高くなり、乳汁中への移行が認められた。なお、乳汁中放射能の半減期は約 16 時間であった²¹⁾。

(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

ヒトでの該当資料なし

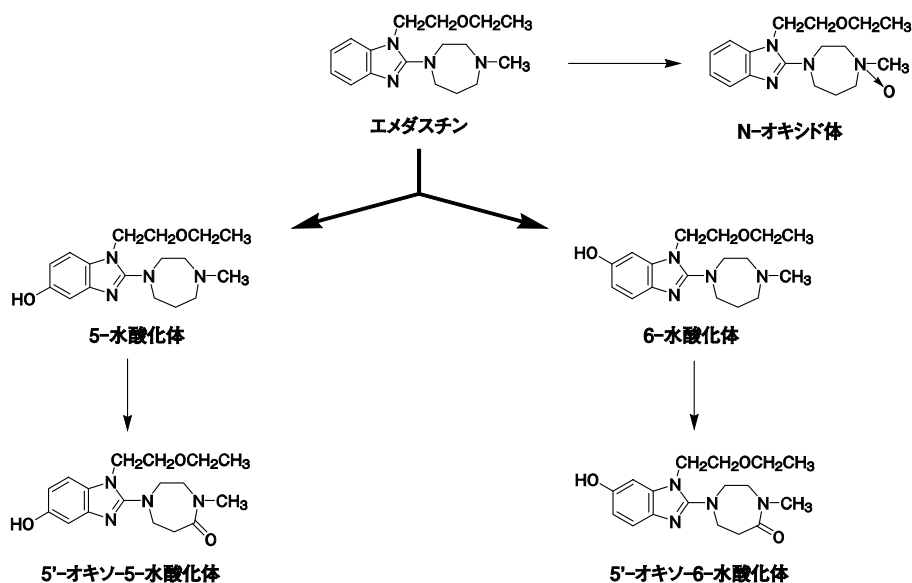
<参考>

ラットに ^{14}C -エメダスチンフマル酸塩 1mg/kg を経口投与すると、ほとんどの組織において、放射能は投与 15 分後に最高値に達した。腸管及び肝臓が他の組織に比較して高い濃度を示し、投与 15 分後の時点において投与量の約 20% が肝臓に見出された²⁰⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主代謝経路はベンズイミダゾール環の 5-及び 6-水酸化とそれに引き続く抱合化であった。また、1, 4-ジアゼピン環のオキシ化及び N-オキシド化も確認された²²⁾。



ヒトにおけるエメダスチンの主要代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

エメダスチンフマル酸塩は、主に CYP1A2、CYP2E1 および CYP3A4 によって代謝される²³⁾。

(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

5-水酸化体はヒスタミン H_1 レセプターに対してエメダスチンの 21% の親和性を示した。他の代謝物はいずれも 2% 以下の親和性であった²⁴⁾。

(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

健康成人にダレン®カプセル（エメダスチンフマル酸塩として 2mg）を食後経口投与すると、尿中排泄率及び排泄速度は 3～6 時間で最高値を示した。投与 24 時間後までに尿中へ排泄された未変化体及び代謝物の合計は 44.1%であった。また、投与量の 3.6%が未変化体として排泄された^{5, 22)}。

＜参考＞

1) 単回投与^{19, 25)}

ラット、モルモット及びイヌに ¹⁴C-エメダスチンフマル酸塩（ラット 1mg/kg、モルモット及びイヌ 2mg/kg）を経口投与したときの排泄率を下表に示す。

動物種	放射能の排泄率（投与 96 時間後まで）	
	尿中	糞中
ラット	30.7%	65.3%
モルモット	39.0%	58.9%
イヌ	67%	29%

2) 反復投与²⁰⁾

ラットに ¹⁴C-エメダスチンフマル酸塩 1mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与すると、尿及び糞中への排泄率は 7 日間で定常状態に達した。尿及び糞中への排泄の比率は反復投与により変化せず、最終投与後 96 時間後の累積排泄率は尿中 31.1%、糞中に 67.3%で、全投与量に対し 98.4%が排泄された。

3) 胆汁中排泄¹⁹⁾

胆管にカニューレを施したラットに ¹⁴C-エメダスチンフマル酸塩 1mg/kg を経口投与すると、投与 24 時間後までに投与量の 88.5%が胆汁中に排泄された。なお、この時の尿中排泄率は 10.9%であった。プールした胆汁を別のラットの十二指腸内に投与すると、放射能の約 70%が再吸収されたことから、腸肝循環の存在が示唆された。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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。〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には**自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させない**よう十分注意すること。更に、日常生活に支障がみられる場合があるので、本剤投与に際してはこのことを患者に十分説明しておくこと。
- (2) 4mg/日投与は、2mg/日投与に比して高度の眠気を惹起する可能性が高いので留意すること。
- (3) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイドの減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。
- (4) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。

〔解説〕

- (2) 効能追加のために実施した試験で、高度な眠気の副作用は 4mg/日投与で 267 例中 8 例に発現し、2mg/日投与（73 例で高度な眠気発現なし）より高い発現率であった。
- (3) ステロイドの投与を急に減量することは症状の増悪やショック等をきたす危険が考えられる。

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。	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。

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%)、 γ -GTP 上昇 (0.10%) 等であった。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〕

(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

	副作用の頻度			
	頻度不明	5～10%未満	0.1～5%未満	0.1%未満
精神神経系	舌のしびれ、一過性健忘	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
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 ^{注1)}				発疹、瘙痒
血液				白血球減少、血小板減少
肝臓 ^{注2)}	黄疸		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇	総ビリルビン上昇、ALP 上昇、肝機能異常
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	息苦しさ、月経異常、胸痛、ほてり			浮腫、苦味、鼻乾燥

注 1) 投与を中止すること。

注 2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

対象 \ 時期	承認時迄の調査*	使用成績調査**	合計***
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 件 数	334	872	1,206
副 作 用 発 現 症 例 率	17.08%	6.13%	7.34%

副作用の種類	副作用発現件数（発現症例率%）		
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)
癢 痒	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
発 疹	2 (0.13)	3 (0.02)	5 (0.04)
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)
こ わ ば り	1 (0.06)	—	1 (0.01)
ろ れ つ が ま わ ら な い	—	1 (0.01)	1 (0.01)
頭 が ボ ー ツ と す る	3 (0.19)	11 (0.09)	14 (0.10)
皮 膚 感 覚 異 常	3 (0.19)	—	3 (0.02)
頭 痛 ・ 頭 重 感	6 (0.38)	10 (0.08)	16 (0.11)
し び れ 感	3 (0.19)	6 (0.05)	9 (0.06)
ふ ら つ き	7 (0.45)	11 (0.09)	18 (0.13)
自律神経系障害	13 (0.83)	20 (0.16)	33 (0.23)
口 渇	13 (0.83)	20 (0.16)	33 (0.23)
視 覚 障 害	2 (0.13)	4 (0.03)	6 (0.04)
眼 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)
その他の特殊感覚障害	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)

副作用の種類	副作用発現件数（発現症例率％）		
消化管障害	28 (1.78)	31 (0.25)	59 (0.42)
悪心・嘔吐	7 (0.45)	5 (0.04)	12 (0.08)
口角炎	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
下痢	1 (0.06)	2 (0.02)	3 (0.02)
胃もたれ感	3 (0.19)	2 (0.02)	5 (0.04)
食欲不振	3 (0.19)	2 (0.02)	5 (0.04)
舌炎	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
腹痛	5 (0.32)	15 (0.13)	20 (0.14)
胃部不快感	7 (0.45)	4 (0.03)	11 (0.08)
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)
肝機能異常	—	1 (0.01)	1 (0.01)
A S T（G O T）上昇	—	2 (0.02)	2 (0.01)
A L T（G P T）上昇	1 (0.06)	2 (0.02)	3 (0.02)
総ビリルビン上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
γ - G T P 上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
代謝・栄養障害	1 (0.06)	2 (0.02)	3 (0.02)
A l - P 上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
L D H 上昇	1 (0.06)	2 (0.02)	3 (0.02)
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	—	5 (0.04)	5 (0.04)
喀痰排出困難	1 (0.06)	—	1 (0.01)
白血球・網内系障害		1 (0.01)	1 (0.01)
白血球減少	—	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)
尿潜血	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
尿黄染	—	1 (0.01)	1 (0.01)
尿量減少	—	2 (0.02)	2 (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)
浮腫	—	5 (0.04)	5 (0.04)
体重増加	—	1 (0.01)	1 (0.01)
疲労・易疲労感	—	2 (0.02)	2 (0.01)
倦怠・脱力感	27 (1.72)	59 (0.47)	86 (0.61)
熱感	—	1 (0.01)	1 (0.01)

*：追加効能に対する調査も含む

**：エメダスチンフマル酸塩として実施された使用成績調査

ダレン®及びレミカット®（興和株式会社）の合算値

＊、＊＊、＊＊＊：器官別大分類の集計は副作用発現症例数で行い、各副作用名の集計は副作用発現件数で行った
(MSD 株式会社集計)

臨床検査値異常一覧表

項目			承認時までの調査*			承認時までの調査及び 使用成績調査**の合計			
			調査例数	発現件数	発現率(%)	調査例数	発現件数	発現率(%)	
一般血液	赤血球数		1,222	1	0.08	13,821	1	0.01	
	白血球数		1,223	8	0.65	13,822	9	0.07	
	ヘモグロビン		1,222	0	0.00	13,821	0	0.00	
	ヘマトクリット		1,221	0	0.00	13,820	0	0.00	
	白血球分画	好中球	桿状＋分節	369	1	0.27	12,968	1	0.01
			桿状	765	0	0.00	13,364	0	0.00
			分節	774	0	0.00	13,373	0	0.00
		リンパ球		1,160	3	0.26	13,759	3	0.02
		好酸球		1,150	7	0.61	13,749	7	0.05
		好塩基球		1,129	0	0.00	13,728	0	0.00
		単球		1,146	0	0.00	13,745	0	0.00
血小板数		1,152	3	0.26	13,751	3	0.02		
血液生化学	総蛋白		1,158	0	0.00	13,757	0	0.00	
	A/G比		748	2	0.27	13,347	2	0.01	
	総ビリルビン		1,151	6	0.52	13,750	7	0.05	
	AST (GOT)		1,215	20	1.65	13,814	22	0.16	
	ALT (GPT)		1,215	27	2.22	13,814	29	0.21	
	Al-P		1,179	5	0.42	13,778	6	0.04	
	LDH		1,153	16	1.39	13,752	18	0.13	
	γ-GTP		1,078	12	1.11	13,677	13	0.10	
	BUN		1,171	2	0.17	13,770	2	0.01	
	クレアチニン		1,160	0	0.00	13,759	0	0.00	
尿	蛋白		1,105	6	0.54	13,704	6	0.04	
	糖		1,105	1	0.09	13,704	1	0.01	
	ウロビリノーゲン		1,085	4	0.37	13,684	4	0.03	
	潜血		996	7	0.70	13,595	8	0.06	
	沈渣	赤血球	386	2	0.52	12,985	2	0.02	
		白血球	383	0	0.00	12,982	0	0.00	

*：臨床検査値の異常変動で本剤との因果関係が否定できないものの件数（承認時までの調査では必ずしも副作用として取り扱われていない）。

母数は当該項目の検査を行った症例数。

**：臨床検査値の異常変動で本剤との因果関係が否定できないものの件数（使用成績調査ではすべて副作用として取り扱われている）。

母数は当該項目の検査実施の有無にかかわらず、使用成績調査の全調査症例数（12,599例）。

(MSD 株式会社集計)

(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

該当資料なし

9. 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

- (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。]。

11. 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。]。

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投与しないこと。

13. 過量投与

該当資料なし

14. 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。]。

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当資料なし

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

Ⅱ～Ⅳ型アレルギー反応に対する作用⁹⁾

型	試験方法	動物種	試験成績
Ⅱ型	免疫溶血反応	ヒツジ赤血球	特異的な作用なし
	Forssman 反応	モルモット	作用なし
Ⅲ型	アルサス反応	ウサギ	初期相を 30mg/kg 経口投与で抑制
Ⅳ型	塩化ピクリル誘発遅延皮膚反応 (PC-DTH)	マウス	30mg/kg 経口投与で抑制

(3) 安全性薬理試験

中枢神経系、呼吸及び循環器系、消化器系、摘出平滑筋、末梢神経系、血液系等について検討し、以下の試験項目においてエメダスチンフマル酸塩の作用が認められた²⁶⁻³⁰⁾。

試験項目		動物・材料	投与経路	試験成績
中枢神経系	自発運動量	マウス	p. o.	10、30mg/kg で作用なし。 100mg/kg で抑制。
	鎮痛作用マウス (酢酸ライシング)	マウス	p. o.	10、30mg/kg で作用なし。 100mg/kg で抑制。
	レセルピン誘発体温下降	マウス	p. o.	10、30mg/kg で作用なし。 100mg/kg で抑制。
	自発脳波	ラット	i. v.	10、20mg/kg で海馬のシータ波消失。
呼吸及び循環器系	呼吸、血圧、心拍数、 心電図	イヌ	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。
消化器系	胃液分泌	ラット	i. d. (十二指腸内投与)	30mg/kg で分泌促進。 100mg/kg で分泌抑制傾向。
	胆汁分泌	ラット	i. d. (十二指腸内投与)	10～100mg/kg で用量依存的な分泌促進作用。
	小腸輸送能	マウス	p. o.	10、30mg/kg で作用なし。 100mg/kg で抑制作用。

試験項目		動物・材料	投与経路	試験成績
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	in vitro	$10^{-6} \sim 10^{-4}$ g/mL で濃度依存的な抑制作用。
	輸精管収縮 (エピネフリン)	モルモット 輸精管	in vitro	$10^{-6} \sim 10^{-4}$ 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	in vitro	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	in vitro	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	上頸神経節の活動電位	ラット 上頸神経節	in vitro	$10^{-5} \sim 10^{-4}$ M で濃度依存的な抑制作用。
	神経筋接合部 (終板電位)	ラット 横隔膜神経 －横隔膜標本	in vitro	10^{-4} M で抑制。
血液系	血小板凝集 (ADP 及びコラーゲン誘発凝集)	ウサギ 血小板	in vitro	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。
その他	尿量及び尿中電解質	ラット	p. o.	30、100mg/kg で尿量並びに尿中 Na^+ 及び 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	p. o.	10、30mg/kg で作用なし。 100mg/kg で抑制作用。
	気道分泌	New Zealand White 種 ウサギ	i. v.	3mg/kg で作用なし。 10mg/kg で抑制。
	気管線毛運動	ハト	i. v.	0.3、3mg/kg で作用なし。

(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

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

中毒症状としては、自発運動の抑制、反応性亢進、痙攣であった³¹⁾。

(2) 反復投与毒性試験

ラットに 10、50、250 及び 1,250mg/kg を 3 カ月間経口投与した結果、50mg/kg 以上で ChE の低下、肝臓、精巣重量の増加、250mg/kg で ALT (GPT)、Al-P、LDH の上昇と小葉中心性の肝細胞腫大がみられた。無影響量は 10mg/kg と判断された³²⁾。

イヌに 3、15 及び 75mg/kg を 3 カ月間経口投与した結果、75mg/kg で呼吸促迫、運動失調、自発運動の抑制、痙攣、流涎、体重増加抑制及び摂餌量、飲水量の低下、Al-P の上昇、死亡がみられた。無影響量は 15mg/kg と考えられた³³⁾。

ラットに 1、3、10 及び 50mg/kg を 1 年間経口投与した結果、50mg/kg で体重増加抑制、精巣及び肝臓重量の増加、小葉中心性の肝細胞腫大及び ChE の低下が認められた。無影響量は 10mg/kg と考えられた³⁴⁾。

イヌに 1、3、15 及び 45mg/kg を 1 年間経口投与した結果、45mg/kg で呼吸促迫、反応性亢進、体重増加抑制、Al-P 上昇、肝臓重量の増加、精巣重量の減少及び肝臓の滑面小胞体の増生が認められた。無影響量は 15mg/kg と考えられた³⁵⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

ラットに 10、40、140mg/kg を、ウサギに 3、15、75mg/kg を経口投与し、以下の結果を得た。

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験³⁶⁾

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

2) 器官形成期投与試験³⁷⁾

ラットでは 40mg/kg 以上の投与で母動物の体重増加が抑制された。140mg/kg で死亡胎仔数の増加及び胎仔体重低下、出生率の低下並びに新生仔の尾椎体の異形成、離乳仔の軽度な体重増加抑制がみられたが、催奇形性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、胎仔へ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³⁸⁾

ラットでは 40mg/kg 以上の投与で母動物の体重増加が抑制されたが、分娩及び哺育への影響はみられなかった。140mg/kg の投与で哺乳仔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³⁹⁾

ラットで依存性形成は認められなかった。

2) 抗原性⁴⁰⁾

(1) モルモットを免疫した場合

エメダスチンフマル酸塩またはエメダスチンフマル酸塩-BSA（ウシ血清アルブミン）によりモルモットを感作した。全身アナフィラキシー試験、能動性皮膚アナフィラキシー試験、寒天ゲル内沈降反応、受身ラテックス凝集反応でエメダスチンフマル酸塩の抗体産生を示唆する結果は得られなかった。

(2) マウスを免疫した場合

エメダスチンフマル酸塩またはエメダスチンフマル酸塩-BSA と水酸化アルミニウムゲルとによりマウスを感作した結果、エメダスチンフマル酸塩またはエメダスチンフマル酸塩-EA（卵アルブミン）のいずれの誘発においてもラット受身皮膚アナフィラキシー反応は惹起されなかった。

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。

4) 癌原性

マウス及びラットを用いてエメダスチンフマル酸塩の経口投与（混餌法）による 2 年間の癌原性試験を行った結果、腫瘍発現率の上昇、腫瘍発現の早期化及びまれな腫瘍の発生は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ダレン®カプセル 1mg 該当しない

ダレン®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

2. 有効期間又は使用期限

使用期間：3 年

使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること。

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

4. 薬剤取り扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項を参照のこと。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ダレン®カプセル 1mg： 100 カプセル（PTP10 カプセル×10）
500 カプセル（PTP10 カプセル×50）
1,000 カプセル（PTP10 カプセル×100）

ダレン®カプセル 2mg： 100 カプセル（PTP10 カプセル×10）
500 カプセル（PTP10 カプセル×50）
1,000 カプセル（PTP10 カプセル×100）

7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分：レミカット®カプセル、エメロミン®カプセル

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、ベポタスチンベシル酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、ロラタジンほか

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

1993 年 4 月 2 日

ダレン®カプセル 1mg：20500AMZ00147000

ダレン®カプセル 2mg：20500AMZ00148000

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・効果追加年月日：1996 年 9 月 9 日

追加取得した効能・効果：湿疹・皮膚炎、皮膚癢痒症、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

内容：カテゴリー I（承認の通り有用性が認められる）と判断された。

14. 再審査期間

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

販売名	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
ダレン®カプセル 1mg	109536404	4490013M1020	614490025
ダレン®カプセル 2mg	109538804	4490013M2026	614490026

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 稔ほか：耳鼻咽喉科展望，**33**，113-131（1990）
- 2) 奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科展望，**33**，543-565（1990）
- 3) 石橋康正ほか：臨床医薬，**5**，2291-2309（1989）
- 4) 石橋康正ほか：臨床医薬，**10**，1919-1935（1994）
- 5) 中島重徳ほか：基礎と臨床，**23**，5431-5440（1989）
- 6) 石橋康正ほか：臨床医薬，**6**，141-159（1990）
- 7) 原田昭太郎：臨床医薬，**12**，4123-4139（1996）
- 8) Fukuda, T., et al. : *Arzneim. -Forsch.*, **34**, 805-810（1984）
- 9) 斉藤忠之ほか：日本薬理学雑誌，**89**，55-62（1987）
- 10) 斉藤忠之ほか：基礎と臨床，**23**，3145-3147（1989）
- 11) Fukuda, T., et al. : *Arzneim. -Forsch.*, **34**, 801-805（1984）
- 12) Nishimura, N., et al. : *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, **9**, 511-521（1987）
- 13) Saito, T., et al. : *Jpn. J. Pharmacol.*, **62**, 137-143（1993）
- 14) 松田直美ほか：薬理と治療，**21**，1475-1478（1993）
- 15) 斉藤忠之ほか：西日本皮膚科，**55**，1081-1085（1993）
- 16) 成田慎一郎ほか：耳鼻咽喉科臨床，**89**，645-649（1996）
- 17) 社内資料
- 18) Sakai, T., et al. : *J. Pharmacobio-Dyn.*, **11**, 262-267（1988）
- 19) 酒井孝範ほか：薬物動態，**2**，123-137（1987）
- 20) 酒井孝範ほか：薬物動態，**2**，133-152（1987）
- 21) 酒井孝範ほか：薬物動態，**2**，147-158（1987）
- 22) 浜田 司ほか：薬物動態，**5**，871-881（1990）
- 23) 石田光裕ほか：基礎と臨床，**31**，3089-3093（1997）
- 24) 浜田 司ほか：薬学雑誌，**109**，474-479（1989）
- 25) 和田幸雄ほか：薬物動態，**4**，471-480（1989）
- 26) Saito, T., et al. : *Arzneim. -Forsch.*, **38**，66-99（1988）
- 27) Tasaka, K., et al. : *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **280**，275-291（1986）
- 28) Saito, T., et al. : *Arzneim. -Forsch.*, **38**，267-272（1988）
- 29) Fukuda, T., et al. : *Arzneim. -Forsch.*, **34**，816-818（1984）
- 30) 宮田 健ほか：基礎と臨床，**22**，3457-3469（1988）
- 31) 平川公昭ほか：応用薬理，**39**，209-214（1990）
- 32) 平川公昭ほか：応用薬理，**39**，215-229（1990）
- 33) 平川公昭ほか：応用薬理，**39**，231-268（1990）
- 34) 平川公昭ほか：応用薬理，**39**，269-283（1990）
- 35) 平川公昭ほか：応用薬理，**39**，285-317（1990）
- 36) 金本 勇ほか：応用薬理，**39**，319-328（1990）
- 37) 金本 勇ほか：応用薬理，**39**，329-342（1990）
- 38) 金本 勇ほか：応用薬理，**39**，343-354（1990）
- 39) 社内資料

40) 社内資料

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

エメダスチンフマル酸塩は、1997 年 12 月に Alcon 社が FDA より点眼剤として製造承認を取得して以来、欧米各国で発売されている。

外国における発売状況

国名	販売名	会社名	発売年	剤形含量	効能効果	用法・用量
米国	Emadine	Alcon	1998 年	点眼剤 0.05%	アレルギー性 結膜炎	成人および小児（3 歳以上） に対し、0.05%液 1 滴を 1 日 4 回まで
欧州	Emadine	Alcon	1999 年	点眼剤 0.05%	アレルギー性 結膜炎	成人および小児（3 歳以上） に対し、0.05%液 1 滴を 1 日 4 回まで

欧州：イギリス、フランス、ドイツ、オーストリア、オランダ、イタリア、スペイン他

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