

審査報告書

平成 19 年 11 月 28 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	①ベルエムピ ED カプセル、ベルエムピ EM カプセル、 新ベルエムピカプセル、ピロガン EM カプセル、 エピテシン、アルダム ②アルガードタイムストック、 アルガード抗アレルギーカプセル、 ロート抗アレルギーカプセル、アルガード EM カプセル、 アルソリュート、アルサージ、アルガードカプセル Z
[一般名]	エメダスチンフマル酸塩
[申請者]	①クラシエ製薬株式会社 ②ロート製薬株式会社
[申請年月日]	平成 14 年 4 月 26 日
[申請区分]	一般用医薬品 区分 (2)
[特記事項]	特になし
[審査担当部]	一般薬等審査部

審査結果

平成 19 年 11 月 28 日作成

[販売名]	①ベルエムピ ED カプセル、ベルエムピ EM カプセル、 新ベルエムピカプセル、ピロガン EM カプセル、 エピテシン、アルダム ②アルガードタイムストック、 アルガード抗アレルギーカプセル、 ロート抗アレルギーカプセル、アルガード EM カプセル、 アルソリュート、アルサージ、アルガードカプセル Z
[一般名]	エメダスチンフマル酸塩
[申請者]	①クラシエ製薬株式会社 ②ロート製薬株式会社
[申請年月日]	平成 14 年 4 月 26 日
[成分・分量]	1 日量 2 カプセル中エメダスチンフマル酸塩 2mg

[審査結果]

医薬品医療機器審査センター及び医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで一般用医薬品として承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付すことが適当であると判断した。

- [効能・効果] 花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり
じんましん、湿疹・かぶれによる次の症状の緩和：皮膚のはれ、かゆみ
- [用法・用量] 成人（15 歳以上）1 回 1 カプセル、1 日 2 回、朝食後及び就寝前に服用する。
ただし、鼻炎の症状に用いる場合は 1 週間、皮膚の症状に用いる場合は 3 日間服用しても症状の改善がみられない場合には服用を中止し、医師又は薬剤師に相談すること。

承認条件

承認後、少なくとも 3 年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告

平成 19 年 11 月 28 日

1. 品目の概要

[販売名]	①ベルエムピ ED カプセル、ベルエムピ EM カプセル、 新ベルエムピカプセル、ピロガン EM カプセル、 エピテシン、アルダム ②アルガードタイムストック、 アルガード抗アレルギーカプセル、 ロート抗アレルギーカプセル、アルガード EM カプセル、 アルソリュート、アルサージ、アルガードカプセル Z
[申請者]	①クラシエ製薬株式会社 ②ロート製薬株式会社
[申請年月日]	平成 14 年 4 月 26 日
[成分・分量]	1 日量 2 カプセル中エメダスチンフマル酸塩 2mg
[申請時の効能・効果]	じんましん、湿疹・皮膚炎、かゆみ、アレルギー性鼻炎
[申請時の用法・用量]	成人（15 歳以上）1 回 1 カプセル、1 日 2 回、朝食後及び就寝前に服用する。

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本品目については、一般用医薬品専門協議における議論を踏まえ、医薬品医療機器審査センター及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）において審査がなされた。なお、本専門協議の専門委員からは、本品について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤は、医療用医薬品として「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚瘙癢症、痒疹」に広く用いられてきたアレルギー用薬エメダスチンフマル酸塩を有効成分とするスイッチ OTC である。本成分は、鐘紡株式会社（現クラシエ製薬株式会社、以下、鐘紡）において、benzimidazole 誘導体の抗アレルギー剤を目的としたスクリーニングから見出され、著明な抗ヒスタミン作用とケミカルメディエーター遊離抑制作用に着目し開発されたものであり、1990 年にアレルギー性鼻炎及び蕁麻疹を適応症として、鐘紡より原体及び製剤の製造承認、日本チバガイギー株式会社より製剤の製造承認が申請され、1993 年に承認された。なお、同年に日本チバガイギー株式会社の承認は興和株式会社に承継されている。1994

年に湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症、痒疹の適応症の追加を目的とした一部変更承認申請を行い、1996年に承認された。その後、鐘紡の原体及び製剤の製造承認は1999年に日本オルガノン株式会社に承継されている。2003年に再審査結果が通知され、承認の効能・効果、用法・用量に変更はないとされた。

申請者は、本品の開発の経緯を次のように述べている。

本成分は生物学的半減期が約3時間と比較的短いため、医療用開発時に徐放化製剤とし、持続的な効果を示す薬剤として開発されたものである。アレルギー性疾患は一般的に長時間にわたって症状を呈することが多く、夜間の症状悪化により睡眠障害をもたらす場合もあることから、長時間作用型の本製剤は一般用医薬品としても有用と考える。また、一般用のアレルギー性疾患治療薬は、クロルフェニラミンマレイン酸塩等の抗ヒスタミン薬が多く、本製剤によって一般生活者のセルフメディケーションの選択肢を広げることが可能と考えられた。

なお、医療用では2mg/日と4mg/日の用量が設定されているが、一般用医薬品では最小有効量である2mg/日で申請されている。

エメダスチンフマル酸塩は鐘紡による国内開発品であり、日本における承認が医療用経口剤として初めての承認であった。アジアや欧州では、既に多様な抗アレルギー薬が上市されている状態であり、市場導入を行ってもシェアの獲得が難しいと考えられたことから、積極的な海外展開は行われなかった。なお、経口剤が韓国において、0.05%点眼薬が米国及び欧州において医療用医薬品として承認されている。

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は医療用医薬品「ダレンカプセル 1mg」と同一処方・分量の製剤であるため、規格及び試験方法は医療用の承認内容を基として設定された。

機構は、製剤を製造する際に[]が使用されていることから、[]として規格を設定できないか検討を求めたところ、設定すると回答された。また、定量法について、[]を用いない試験法を検討するよう求めたところ、設定すると回答された。さらに、平成19年3月27日付薬食審査発第0327003号通知「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験（案）等について」に基づき溶出試験が変更された。その他、15局に対応した記載整備等が行われている。設定された規格及び試験方法については実測値等より妥当であると判断した。

ハ. 安定性に関する資料

本項については、医療用医薬品申請時に提出された各試験成績より通常の保存状態で3年間以上安定であると考えられた。新たな試験は行われていない。

二. 毒性に関する資料

本項についても、医療用医薬品申請時の資料概要中に試験結果等がまとめられており、新たな試験は実施されていない。

ホ. 薬理作用に関する資料

本項についても、医療用医薬品申請時の資料概要中に試験結果等がまとめられており、新たな試験は実施されていない。

ヘ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

本項についても、医療用医薬品申請時の資料概要中に試験結果等がまとめられており、新たな試験は実施されていない。

ト. 臨床試験に関する資料

本項については、医療用医薬品申請時の資料がまとめられているほか、重篤な副作用について使用成績調査、特別調査及び副作用・感染症自発報告等より考察が行われている。

臨床試験については、一般用医薬品では対象を15歳以上とすることから、2mg/日投与による試験成績のうち、有効性評価で15歳未満の症例が除外された。さらに、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症、痒疹については、一般用医薬品の対象となりうる「軽症（軽度）」及び「中等症（中等度）」を対象とした結果が示された。以下にそれらの結果をまとめる。

蕁麻疹については、用量設定試験、二重盲検試験、一般臨床試験が実施されている。それぞれの総症例40例、133例、49例のうち、解析対象症例29例、96例、40例における有効率（「中等度改善」以上）は65.5%（19/29）、63.5%（61/96）、77.5%（31/40）であった。副作用発現率は37.5%（15/40）、18.9%（24/127）、16.3%（8/49）で、その主な症状は眠気であり、重篤なものは認められなかった。他に臨床検査値の異常変動が15件21例に認められたが、特に臨床的に問題となるものはなかった。

湿疹・皮膚炎の一般臨床試験の総症例39例のうち、解析対象症例30例における有効率（「中等度改善」以上）は70.0%（21/30）、副作用発現率は2.9%（1/35）であり、その症状は眠気であった。

痒疹の一般臨床試験の総症例16例のうち、解析対象症例10例における有効率（「中等度改善」以上）は60.0%（6/10）であった。副作用が認められた症例はなかった。

皮膚掻痒症の一般臨床試験の総症例22例のうち、解析対象症例17例における有効率（「中等度改善」以上）は70.6%（12/17）、副作用発現率は13.6%（3/22）であり、症状としては眠気、倦怠感、胃重感、ふらつき感が認められた。臨床検査値では、本剤との因果関係を否定できない血小板減少が1件認められたが、それに伴う症状はみられず、その後回復している。

アレルギー性鼻炎を対象とした用量設定試験における総症例 60 例のうち、解析対象症例 40 例における有効率（「中等度改善」以上）は 45.0%（18/40）、副作用発現率は 13.6%（8/59）であり、その主な症状は眠気であった。

機構は、アレルギー性鼻炎に対する有効率が他の疾患と比較し低いと思われることから、有効性に関する見解を求めた。申請者は、アゼラスチン塩酸塩をはじめとする同種同効薬の臨床試験結果等を示し、本製剤はこれらと同程度の効果を有すると考えたと回答し、機構はこれを了承した。

使用成績調査での評価対象症例 6,831 例における副作用発現率は 6.46%（441/6,831）であり、その主な副作用は眠気、全身倦怠感（倦怠（感）を含む）、もうろう状態、口渇で、承認時までの結果と比較し、副作用発現率の減少が認められたが、その種類に相違は認められなかった。

使用成績調査等より得られた重篤な副作用では、腸炎、肝内胆汁うっ滞、呼吸困難、尿閉、膀胱炎、無尿、顔面浮腫、ショック（状態）が各 1 例あったが、いずれも回復又は軽快している。

機構は、添付文書に記載されていないショック（状態）について、注意喚起等の対応を行う必要はないか照会した。申請者は、自発報告の内容から本剤による副作用である可能性は否定できないものの、現在までに報告されているのは 1 例のみであり、現時点では使用上の注意への記載の必要はないと考えるが、薬局・薬店に対し情報提供を行い、製造販売後調査において情報収集に努めると回答した。機構はこれを了承した。

◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

効能・効果について

本剤は、「ダレンカプセル 1mg」と同一の製剤であることから、申請時の効能・効果は医療用製剤の「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症、痒疹」を基本に、「皮膚掻痒症、痒疹」を一般生活者にわかりやすい「かゆみ」に読み替えて設定されていた。

機構は、「アレルギー性鼻炎」等、疾患名での設定の妥当性について説明を求めた。申請者は、本製剤は疾患そのものを治療するものではなく、症状を緩和するものであると考えられることから、同種同効薬である一般用アゼラスチン塩酸塩製剤等の効能・効果にあわせると回答し、「アレルギー性鼻炎」を「花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり」に、「じんましん、湿疹・皮膚炎、かゆみ」を「じんましん、湿疹・かぶれによる次の症状の緩和：皮膚のはれ、かゆみ」に変更し、機構はこれを了承した。

用法・用量について

医療用（2mg/日）と同じ用法・用量が設定されている。

また、次の「使用上の注意について」で述べるとおり、「鼻炎の症状に用いる場合は1週間、皮膚の症状に用いる場合は3日間服用しても症状の改善がみられない場合には服用を中止し、医師又は薬剤師に相談すること。」が追記された。

機構は、本用法・用量は妥当であると判断した。

使用上の注意について

使用上の注意は、既承認のアレルギー用薬、平成13年3月15日日薬連発第215号「製造（輸入）承認基準の制定されていない一般用医薬品の添付文書等に記載する使用上の注意についての自主申し合わせの件」及び医療用製剤の添付文書を参考に設定されている。

機構は、「相談すること」の「5～6日間服用しても症状がよくなる場合」について、その服用期間の根拠を求めたところ、臨床試験においては最初の評価が服用開始1週間となっていること、使用しても症状が改善されない場合には出来るだけ早く受診勧奨等を行うことが重要と考えることから、一般用アゼラスチン塩酸塩製剤等にならない「鼻炎の症状に用いる場合は1週間、皮膚の症状に用いる場合は3日間服用しても症状の改善がみられない場合」との記載に変更すると回答された。機構はさらに、皮膚の症状に用いる場合に3日間で効果の判断が可能であるか考察を求めた。申請者は、使用成績調査の使用期間別改善度で、使用期間3日以内の改善率（ $\blacksquare\%$ （ \blacksquare ））は、4日以上（ $\blacksquare\%$ （ \blacksquare ））と同程度の改善率を示していることから、3日間で効果の判断は可能と考えると回答した。機構は、用法・用量欄にも同様に設定すべきでないか照会したところ、設定すると回答された。

機構は、併用禁忌の薬剤に、皮膚疾患に対するアレルギー用薬も記載すべきでないか検討を求めたところ、申請者は記載すると回答した。また、アルコールについても副作用増強の可能性があることから、服用時は飲酒しない旨が追記された。

機構は、本剤の対象疾患以外に誤用されないよう検討を求めたところ、申請者は、他のアレルギー用薬を参考に、「相談すること」に「鼻炎の場合でアレルギー性鼻炎か、かぜによる鼻炎かわからない人。または、皮膚の症状が「じんましん、湿疹・かぶれ」によるものか虫さされや化膿等他の原因によるものかわからない人」、「アトピー性皮膚炎、またはアトピー素因があると診断を受けた人」、「気管支喘息の診断を受けた人」を追記すると回答した。

機構は、「授乳中の人」は禁忌とすべきでないか見解を求めたところ、申請者は医療用医薬品添付文書の記載を参考に、「してはいけないこと」に「授乳中の方は本剤を服用しないか、本剤を服用する場合は授乳を避けること。（動物実験で乳汁中への移行が認められている。）」を設定すると回答した。

機構は以上の回答を了承した。

3. 総合評価

以上のような検討を行った結果、総合機構は提出された申請内容について、以下の効能・効果、用法・用量において本品を承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付することが適当であると判断した。

[効能・効果] 花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり
じんましん、湿疹・かぶれによる次の症状の緩和：皮膚のはれ、かゆみ

[用法・用量] 成人（15歳以上）1回1カプセル、1日2回、朝食後及び就寝前に服用する。

ただし、鼻炎の症状に用いる場合は1週間、皮膚の症状に用いる場合は3日間服用しても症状の改善がみられない場合には服用を中止し、医師又は薬剤師に相談すること。

承認条件

承認後、少なくとも3年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。