

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 2018 に準拠して作成

抗アレルギー点眼剤

エピナスチン塩酸塩点眼液

アレジオン®LX点眼液0.1%

ALESION®LX Ophthalmic Solution

剤形	点眼剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1mL 中エピナスチン塩酸塩 1mg 含有
一般名	和名: エピナスチン塩酸塩 (JAN) 洋名: Epinastine Hydrochloride (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2019年9月20日 薬価基準収載年月日: 2019年11月27日 販売開始年月日: 2019年11月27日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 参天製薬株式会社 提 携: 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	参天製薬株式会社 製品情報センター TEL: 0120-921-839 06-6321-7056 受付時間: 9時～17時(土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.santen.co.jp/medical-channel/

本IFは2019年9月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MRと略す)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医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988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IFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDAと略す)の医療用医薬品情報検索のページ

(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

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。

IF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。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(以下、薬機法と略す)に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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、その取り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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

(2018年10月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
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、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	- 7 -
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	7
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	8
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 臨床成績	8
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	15
2. 薬理作用	15
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	19
2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 母集団（ポピュレーション）解析	19

4. 吸収	20
5. 分布	- 20 -
6. 代謝	- 22 -
7. 排泄	23
8. トランスポーターに関する情報	23
9. 透析等による除去率	23
10. 特定の背景を有する患者	23
11. その他	23
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	24
2. 禁忌内容とその理由	24
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	24
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	24
5. 重要な基本的注意とその理由	24
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24
7. 相互作用	25
8. 副作用	25
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	- 26 -
10. 過量投与	26
11. 適用上の注意	26
12. その他の注意	26
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	27
2. 毒性試験	29
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	31
2. 有効期間	31
3. 包装状態での貯法	31
4. 取扱い上の注意	31
5. 患者向け資材	31
6. 同一成分・同効薬	31
7. 国際誕生年月日	31
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	31
9. 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
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32
11. 再審査期間	32
12. 投薬期間制限に関する情報	32
13. 各種コード	32
14. 保険給付上の注意	32
XI. 文献	
1. 引用文献	33
2. その他の参考文献	34
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	35
2. 海外における臨床支援情報	35
XIII. 備考	
その他の関連資料	36

略 語 表

なし(個別に各項目において解説する。)

I . 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アレジオン®LX点眼液0.1% (一般名:エピナスチン塩酸塩点眼液、以下、本剤)は、参天製薬株式会社(以下、参天製薬)が日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社より開発製造販売権を取得して臨床開発した、1日2回点眼の抗アレルギー点眼剤である。

本剤の有効成分であるエピナスチン塩酸塩は、ヒスタミンH₁受容体に結合して抗ヒスタミン作用を発揮するとともに、ヒスタミン等のメディエーター遊離抑制作用によりアレルギー性結膜炎に対して治療効果を発揮する。

エピナスチン塩酸塩を0.05%含有する点眼液は、海外ではELESTAT®、RELESTAT®及びPURIVIST®の製品名で、アメリカ、イギリス、フランスなど世界50カ国以上で承認されている(2019年5月現在)。日本においても「アレジオン®点眼液0.05%」として、「アレルギー性結膜炎」の効能・効果、「通常、1回1滴、1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼する。」の用法・用量で、参天製薬が2013年9月に製造販売承認を取得し、同年11月から販売している。

「アレルギー性結膜炎疾患診療ガイドライン(第2版)」¹⁾において、アレルギー性結膜炎の治療の中心は薬物療法とされ、第一選択薬は抗アレルギー点眼薬(メディエーター遊離抑制薬及びヒスタミンH₁受容体拮抗薬)とされており、2019年5月時点で、ヒスタミンH₁受容体拮抗薬は4成分、メディエーター遊離抑制薬は6成分が臨床使用されている。ヒスタミンH₁受容体拮抗薬の用法はすべて1日4回だが、アレルギー性結膜炎患者を対象としたアンケート調査²⁾では、「症状がないとき」、「夜寝る前」及び「日中忙しいとき」に点眼を忘れる傾向がみられ、また、小児における日中就学時の点眼治療は、薬剤管理と確実な点眼という観点から出来るだけ避けたほうがよい³⁾とされている。一方、季節性アレルギー性結膜炎患者を対象としたアンケート調査⁴⁾においても、点眼薬に対する期待として、「点眼回数が1日2回(朝、夕)」は43%、また「効果が長続きする」は64%の患者で、効果の持続化を望む意見が挙げられた。そこで参天製薬は、このような未充足ニーズを満たし、患者ごとに適した治療の選択肢が増えることは臨床上有益になると考え、高濃度化により効果に持続性を持たせたアレジオン®LX点眼液0.1%の開発に着手し、日本人アレルギー性結膜炎患者を対象とした臨床試験を実施した。その結果、アレルギー性結膜炎の眼そう痒感について、アレジオン®点眼液0.05%(1日4回点眼)に対する本剤1日2回点眼の非劣性が検証され(第III相CAC試験)、長期投与時の有効性及び安全性が確認された(第III相長期投与試験)。

これらの結果に基づき、2019年9月に「通常、1回1滴、1日2回(朝、夕)点眼する。」の用法・用量で製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. ヒスタミンH₁受容体拮抗作用(モルモット、*in vitro*)とメディエーター遊離抑制作用(ラット)を併せ持つ、日本で初めての1日2回持続性抗ヒスタミン点眼剤である。(VI-2.薬理作用 の項参照)
2. 第III相CAC試験(スギ花粉抗原を用いた結膜抗原誘発試験)において、アレルギー性結膜炎の眼そう痒感、結膜充血に対する改善効果について、プラセボに対する本剤1日2回点眼の優越性が検証された(p<0.001、t検定)。(V-5.臨床成績 の項参照)
3. アレルギー性結膜炎の眼そう痒感に対する改善効果について、0.05%製剤(1日4回点眼)に対する本剤1日2回点眼の非劣性が検証された。[両群間差95%信頼区間0.1(-0.07~0.23)、クロスオーバーデザインに基づく線形混合モデル]。(V-5.臨床成績 の項参照)
4. 第III相長期投与試験(環境試験、8週間点眼)において、有効性が確認された。(V-5.臨床成績 の項参照)
5. 本剤の臨床試験で安全性解析対象となった総症例189例において認められた副作用(本剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動を含む)は「結膜充血」1例(0.5%)であった。(VIII-8. 副作用 の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

1. 本剤は防腐剤を含有しないマルチドーズ型(多回使用型)点眼剤である。
2. pH 6.7～7.3、浸透圧比0.9～1.1であり、涙液に近い液性を示す。(IV-1.剤形 の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料, 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル, 参照先
RMP	無	(「I. 6. RMP」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	該当資料なし
最適使用推進ガイドライン	無	該当資料なし
保険適用上の留意事項通知	無	該当資料なし

(2019年11月27日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アレジオン® LX 点眼液 0.1%

(2) 洋名

ALESION® LX Ophthalmic Solution 0.1%

(3) 名称の由来

「アレジオン」は、病変(=lesion)を無くする(=A)という意味に由来する。

「LX」は、“Lasting extend”という造語に由来し、効果をさらに長く引き伸ばす“持続性”を意味している。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

エピナスチン塩酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法)

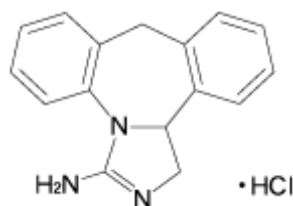
Epinastine Hydrochloride (JAN)

Epinastine (INN)

(3) ステム

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: $C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$

分子量: 285.78

5. 化学名(命名法)又は本質

(*R,S*)- 3-Amino-9,13b-dihydro-1*H*-dibenz[*c,f*]imidazo[1,5-*a*]azepine hydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

エピナスチン、塩酸エピナスチン

企業コード: WAL801CL

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	局方の溶解性表現
水	溶けやすい
メタノール	溶けやすい
エタノール(95)	溶けやすい
酢酸(100)	溶けやすい
アセトニトリル	溶けにくい

(3) 吸湿性

25℃/80%RH以上で吸湿性を示す。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点:約 270℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=11.4

(6) 分配係数

0.092 (n-オクタノール/水、pH7、20℃)

(7) その他の主な示性値

旋光性を示さない(ラセミ体)。

pH:水溶液(1→10)は3.0～5.5である。

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
長期保存試験	25℃/60%RH	60 ヶ月	ポリエチレン袋/ アルミラミネート袋/ ファイバードラム*	規格内
加速試験	40℃/75%RH	6 ヶ月	ポリエチレン袋/ アルミラミネート袋/ ファイバードラム*	規格内

*:紙製ドラム缶

3. 有効成分の確認試験法、定量法

<確認試験法>

(1) 紫外可視吸光度測定法

本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 塩化物の定性反応

硝酸銀溶液を加えるとき、白色の沈殿を生じる。沈殿を分取し、アンモニア溶液を加えるとき、沈殿は溶ける。

<定量法>

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区分

点眼剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明、無菌水性点眼剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH: 6.7～7.3

浸透圧比: 0.9～1.1

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	アレジオン LX 点眼液 0.1%
有効成分	1mL 中エピナスチン塩酸塩 1mg
添加剤	リン酸二水素ナトリウム水和物、リン酸水素ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、pH 調節剤

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物(合成中間体、副生成物)及び製剤由来分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃、40%RH	24ヵ月 (継続試験中)	最終製品 (箱入り)	規格内 ^{※1}
加速試験	40℃、25%RH以下	6ヵ月	最終製品 (箱入り)	規格内 ^{※1}
苛酷試験	光 D65蛍光ランプ 25℃、成り行き湿度	120万lx・hr ^{※4}	点眼容器 (シュリンクラベルあり、 箱・投薬袋なし)	規格内 ^{※2}
	温度 60℃	2ヵ月	最終製品 (箱入り)	規格内 ^{※3}

※1 測定項目：性状、確認試験、pH、浸透圧比、不溶性異物、不溶性微粒子、類縁物質、含量、無菌

※2 測定項目：性状、pH、浸透圧比、不溶性異物、類縁物質、含量

※3 測定項目：性状、pH、浸透圧比、不溶性異物、不溶性微粒子、類縁物質、含量

※4 総照度 120万lx・hr以上及び総近紫外放射エネルギー200W・hr/m²以上

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

—

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

プラスチック点眼容器：5mL×10本（投薬袋同梱）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

点眼容器本体(中栓がある場合は含む)：ポリエチレン、キャップ：ポリプロピレン、ラベル：ポリエチレンテレフタレート、
投薬袋：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

アレルギー性結膜炎

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、1回1滴、1日2回(朝、夕)点眼する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5-(4)検証的試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<評価資料>

試験名	試験デザイン (投与期間)	被験薬及び対照薬	対象及び症例数※	目的
第Ⅲ相 CAC 試験	無作為化 二重盲検比較 クロスオーバー (投与2回)	0.1%エビ [®] ナスチン塩酸塩 0.05%エビ [®] ナスチン塩酸塩 プラセボ [®]	無症状期の季節性アレ ルギー性結膜炎患者 68例	有効性の検証(プラセボ [®] に対する 優越性、0.05%製剤に対する 非劣性)、安全性の検討
第Ⅲ相 長期試験	オープンラベル (56日間)	0.1%エビ [®] ナスチン塩酸塩	アレルギー性結膜炎患者 121例	長期安全性及び有効性の評価

CAC: Conjunctival Allergen Challenge (抗原誘発)

※: 安全性解析対象集団における症例数

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

第Ⅲ相 CAC 試験：無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験（抗原誘発試験）⁵⁾

無症状期のアレルギー性結膜炎患者（68 例）を対象とし、本剤（0.1%エピナスチン塩酸塩）、プラセボ点眼液、あるいは 0.05%エピナスチン塩酸塩点眼液を 1 回 1 滴点眼した後に、スギ花粉抗原溶液で抗原誘発した。

その結果、本剤（1 日 2 回点眼相当）のプラセボ点眼液に対する優越性、0.05%エピナスチン塩酸塩点眼液（1 日 4 回点眼相当）に対する非劣性が検証された。

副作用は認められず、安全性に問題は認められなかった。

<目的>

無症状期のアレルギー性結膜炎患者における本剤（1 日 2 回点眼相当）のプラセボ点眼液に対する優越性、並びに 0.05%点眼液（1 日 4 回点眼相当）に対する非劣性の検証、及び安全性の検討

試験デザイン	無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験
対象	季節性アレルギー性結膜炎を有する眼科的に無症状の成人志願者（68 例）
試験方法	<p>スギ花粉抗原溶液を用い、予め患者ごとの至適抗原濃度を決定した後、置換ブロック法により2群〔A 群（0.05%エピナスチン点眼液先行群）、B 群（本剤先行群）〕に無作為に割付け、二重盲検下で2回の各来院につき、片眼1回ずつ（0.05%エピナスチン点眼液：抗原誘発4時間前、本剤：抗原誘発8時間前）、それぞれプラセボ又は実薬を点眼した。なお各来院で点眼する実薬は0.05%エピナスチン点眼液又は本剤のいずれかとするクロスオーバーデザインとした。</p> <p style="text-align: right;">*1: 抗原誘発 4 時間前 *2: 抗原誘発 8 時間前</p>
評価項目	<p>■ 有効性</p> <p>< 主要評価項目 ></p> <p>① 本剤のプラセボ点眼液に対する優越性の検証 1 回目の来院時における抗原誘発時の眼そう痒感スコア^{*1}及び結膜充血スコア^{*2} の3時点平均スコア^{*3}</p> <p>② 本剤の 0.05%エピナスチン塩酸塩点眼液に対する非劣性の検証 2 回の来院時における抗原誘発時の眼そう痒感スコア^{*1} の 3 時点平均スコア^{*3}</p> <p>< 主な副次評価項目 ></p> <p>③ 本剤と 0.05%エピナスチン塩酸塩点眼液との比較</p> <ul style="list-style-type: none"> ・抗原誘発時の結膜充血スコア^{*2}（3 時点平均スコア） ・抗原誘発時の眼そう痒感スコア^{*1}、結膜充血スコア^{*2}（3 時点別スコア） <p>※1: 眼そう痒感スコアは、0～4 の 5 段階で判定 ※2: 結膜充血スコアは、眼球結膜充血、眼瞼結膜充血（ともに 0～3 の 4 段階で判定）の合計スコアで判定 ※3: 眼そう痒感スコアは抗原誘発 3、5、10 分後の 3 時点に、結膜充血スコアは抗原誘発 5、10、20 分後の 3 時点に評価</p> <p>■ 安全性 有害事象、眼科的検査（眼圧測定、眼底検査）</p>

結果

■ 有効性

① 本剤のプラセボ点眼液に対する優越性の検証

点眼 8 時間後抗原誘発時の眼そう痒感スコア及び結膜充血スコア（被験者間比較、3 時点平均スコア）

	本剤	プラセボ点眼液	本剤－プラセボ点眼液 [95%信頼区間] t検定のP値
眼そう痒感スコア	0.4±0.6 (34)	2.0±0.7 (34)	-1.6 [-1.87~-1.27] P<0.001
結膜充血スコア	2.5±1.4 (34)	4.2±1.2 (34)	-1.7 [-2.30~-1.01] P<0.001

平均±標準偏差 ()内:例数

本剤は、点眼 8 時間後抗原誘発時の 3 時点の平均眼そう痒感スコア、及び結膜充血スコアを、プラセボ点眼液に比べ有意に抑制した。

② 本剤の 0.05%エピナスチン塩酸塩点眼液に対する非劣性の検証

本剤の点眼 8 時間後、または 0.05%点眼液の点眼 4 時間後の抗原誘発時の眼そう痒感スコア(被験者内比較、3 時点平均スコア)

	本剤 (1日2回点眼相当)	0.05%点眼液 (1日4回点眼相当)	本剤－0.05%点眼液 [95%信頼区間]
眼そう痒感スコア	0.4±0.5 (68)	0.3±0.4 (68)	0.1 [-0.07~0.23]

平均±標準偏差 ()内:例数

本剤(1日2回点眼相当)は、抗原誘発時の3時点平均眼そう痒感スコアにおいて、両群間の差(本剤－0.05%点眼液)の両側95%信頼区間の上限が非劣性マージンの0.5よりも小さかったことから、0.05%点眼液(1日4回点眼相当)に劣らない有効性を示した。

③ 本剤と0.05%エピナスチン塩酸塩点眼液の比較

本剤の点眼 8 時間後、または 0.05%点眼液の点眼 4 時間後の抗原誘発時の結膜充血スコア(被験者内比較、3 時点平均スコア)

	本剤 (1日2回点眼相当)	0.05%点眼液 (1日4回点眼相当)	本剤－0.05%点眼液 [95%信頼区間]
結膜充血スコア	2.5±1.3 (68)	2.5±1.2 (68)	0.0 [-0.36~0.36]

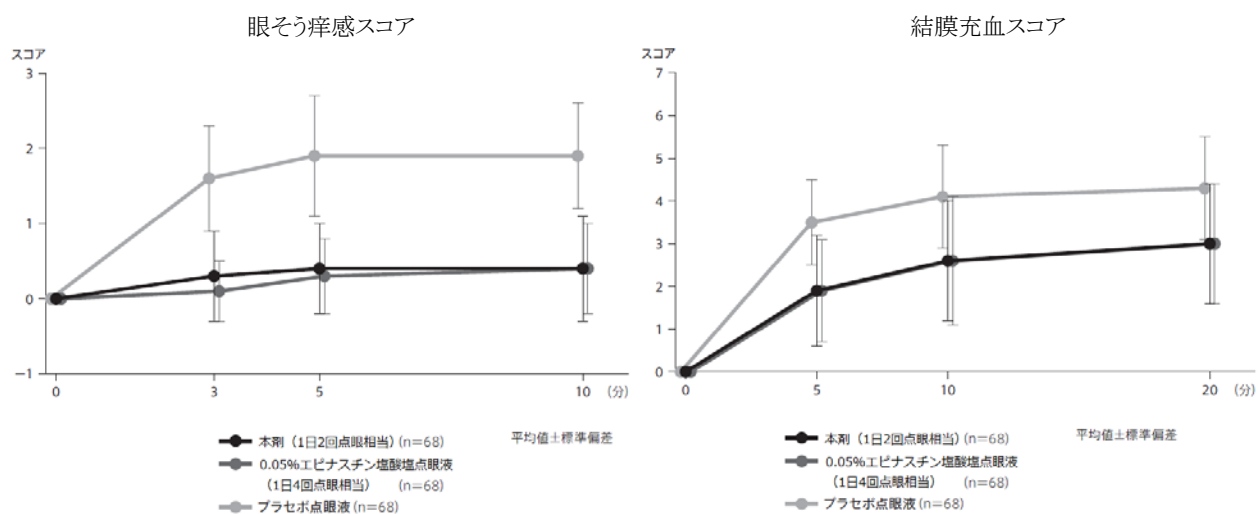
平均±標準偏差 ()内:例数

本剤(1日2回点眼相当)は、抗原誘発時の3時点平均結膜充血スコアにおいて、両群間の差(本剤－0.05%点眼液)の両側95%信頼区間の上限が非劣性マージンの0.5よりも小さかったことから、0.05%点眼液(1日4回点眼相当)に劣らない有効性を示した。

結果

■ 有効性

抗原誘発時の眼そう痒感スコア及び結膜充血スコア(被験者内比較、3時点別スコア)



本剤(1日2回点眼相当)は、抗原誘発時の3時点別の眼そう痒感スコア、及び結膜充血スコアにおいて、両群間の差(本剤-0.05%点眼液)の両側95%信頼区間の上限がいずれに時点においても非劣性マージンの0.5よりも小さかったことから、0.05%点眼液(1日4回点眼相当)に劣らない有効性を示した。

■ 安全性

いずれの投与群においても副作用は認められなかった。

2) 安全性試験

第Ⅲ相長期投与試験：オープンラベル試験（環境試験）⁶⁾

アレルギー性結膜炎患者（121例）を対象とし、本剤（0.1%エピナスチン塩酸塩点眼液）を1回1滴、1日2回（朝、夕）、8週間両眼に点眼した結果、本剤の長期点眼時における安全性、有効性が確認された。

目的：アレルギー性結膜炎患者における本剤の長期点眼時の安全性および有効性の検討

試験デザイン	多施設共同オープンラベル試験
対象	アレルギー性結膜炎患者（121例）
試験方法	本剤を1回1滴、1日2回（朝、夕）、8週間両眼に点眼
評価項目	<p>■有効性 ①自覚症状スコア^{※1}の経時推移、②他覚所見スコア^{※2}の経時推移</p> <p>※1：眼そう痒感、眼脂、流涙、異物感 来院ごとに、問診により来院前3日間に認められた各症状の平均を記録した 眼そう痒感は「0」から「4」の5段階で、その他は「0」から「3」の4段階で判定</p> <p>※2：眼瞼結膜（充血、腫脹、濾胞、巨大乳頭、乳頭）、眼球結膜（充血、浮腫）、輪部（Trantas斑、腫脹）、角膜（上皮障害） 来院ごとに、アレルギー性結膜炎診療ガイドラインにて推奨されている判定基準をもとに、細隙灯顕微鏡を用いて「0」から「3」の4段階で判定</p> <p>患者は点眼開始時、点眼開始後7日、14日、28日、42日、56日に来院</p> <p>■安全性 有害事象、臨床検査値、眼科的検査（細隙灯顕微鏡検査、眼圧測定、眼底検査、視力検査）</p>

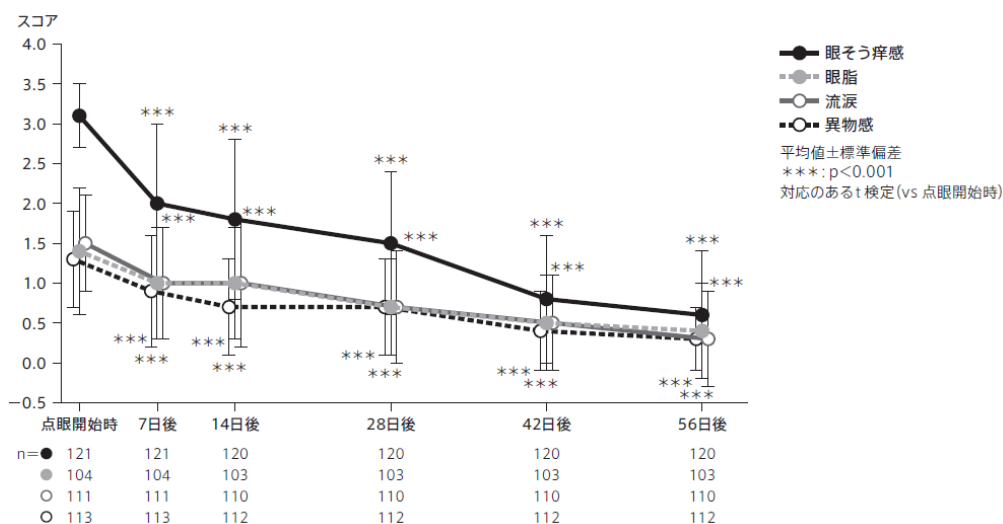
結果

■ 有効性

① 自覚症状スコアの経時推移

■ 自覚症状スコアの経時推移（眼そう痒感、眼脂、流涙、異物感）

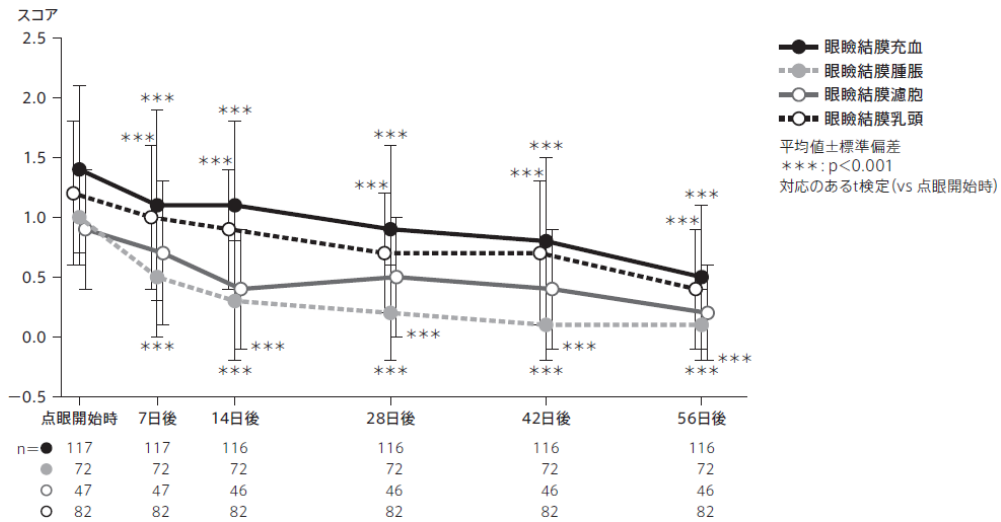
期間を通じた症状なし例を除く



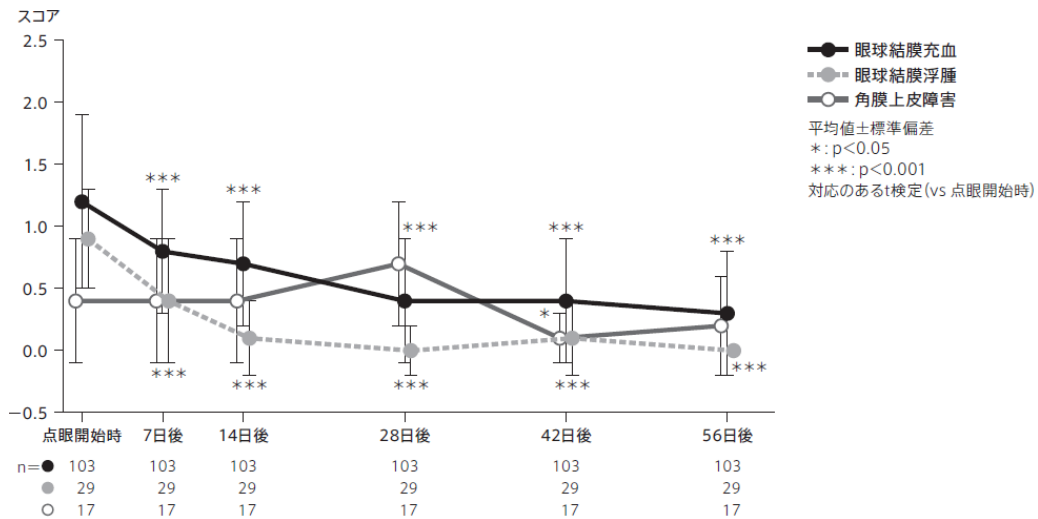
眼そう痒感スコアを含むすべての自覚症状スコアは、点眼開始後7日より、全ての評価時点において点眼開始時に比べて有意な減少を認めた。

② 他覚所見スコアの経時推移

■ 他覚所見スコアの経時推移 (眼瞼結膜充血、眼瞼結膜腫脹、眼瞼結膜濾胞、眼瞼結膜乳頭) 期間を通じた症状なし例を除く



■ 他覚所見スコアの経時推移 (眼球結膜充血、眼球結膜浮腫、角膜上皮障害) 期間を通じた症状なし例を除く



眼瞼結膜充血、腫脹、乳頭、眼球結膜充血及び浮腫は、点眼開始後7日より、眼瞼結膜濾胞は点眼開始後14日より、全ての評価時点において点眼開始時に比べて有意なスコアの減少を認めた。

角膜上皮障害は、点眼開始後42日に有意なスコアの減少を認めたが、その他の評価時点で有意な変動は認められなかった。

眼瞼結膜巨大乳頭、輪部 Trantas 斑、および輪部腫脹は、解析対象症例がなかった。

■ 安全性

副作用は、軽度の眼充血 0.8% (1/121 例) であった。

(5) 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(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

特になし

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

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、メキタジン、エメダスチンフマル酸塩、エバスチン、セチリジン塩酸塩、レボカバスチン塩酸塩、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、レボセチリジン塩酸塩、デスロラタジン、ピラスチン、ルパタジンフマル酸塩 等の抗ヒスタミン薬

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

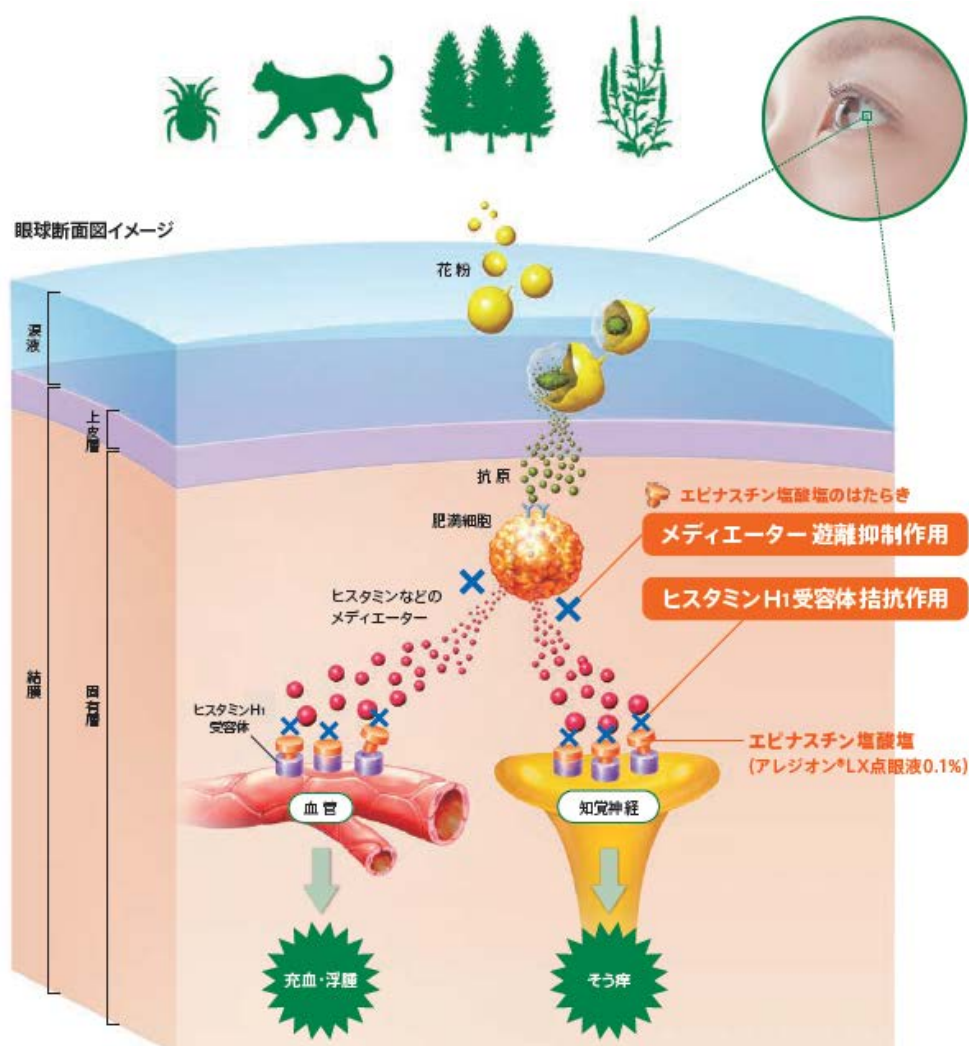
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

エピナスチン塩酸塩は、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用と肥満細胞からのヒスタミンなどのメディエーター遊離抑制作用の2つの作用を有し、アレルギー性結膜炎の眼そう痒感や充血などに対する治療効果を発揮する。^{7~10)}

受容体結合親和性 (*in vitro*)¹¹⁾

ヒスタミン H₁ 受容体を発現させた CHO 細胞において、エピナスチンはヒスタミン H₁ 受容体に対する高い親和性を示した。

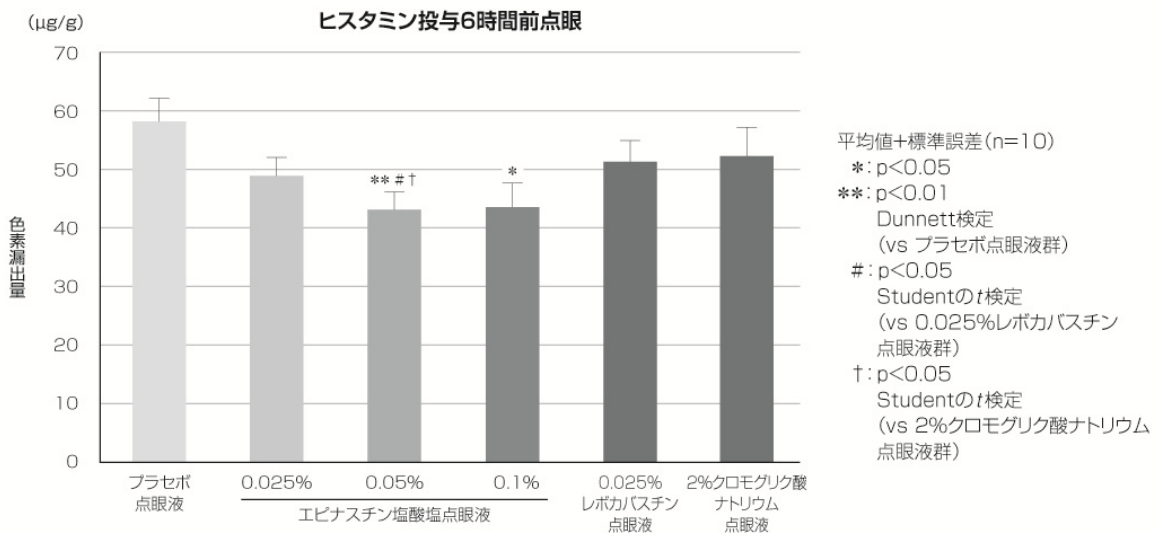
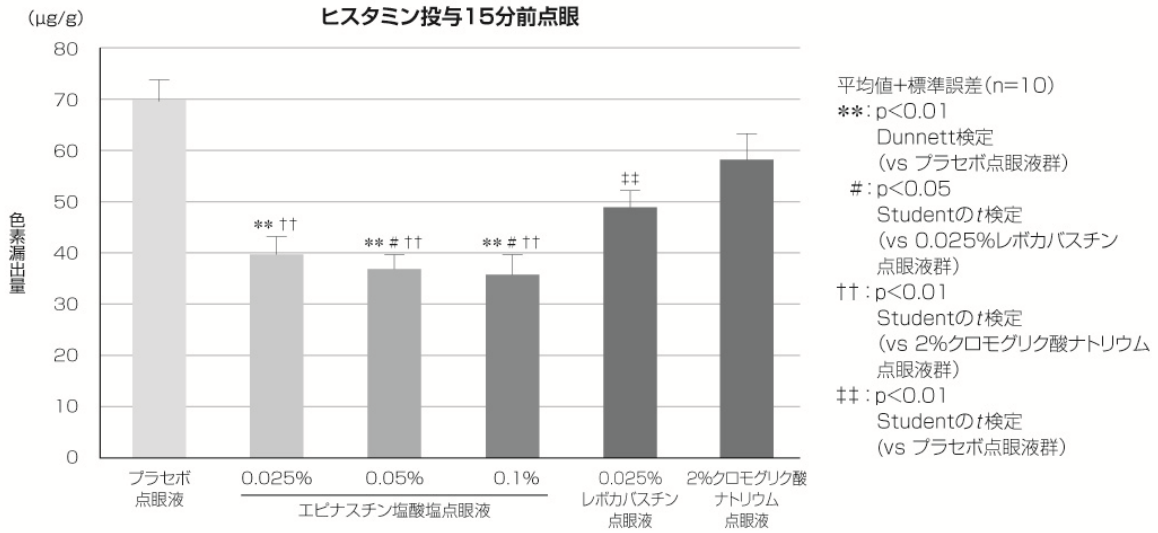


(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒスタミン誘発結膜炎モデルの血管透過性亢進に対する作用⁷⁾

モルモットに0.025%、0.05%及び0.1%エピナスチン塩酸塩点眼液を単回点眼したところ、ヒスタミン投与15分前点眼では0.025%以上、ヒスタミン投与6時間前点眼では0.05%以上の用量で、ヒスタミン誘発による結膜の血管透過性亢進を有意に抑制した。

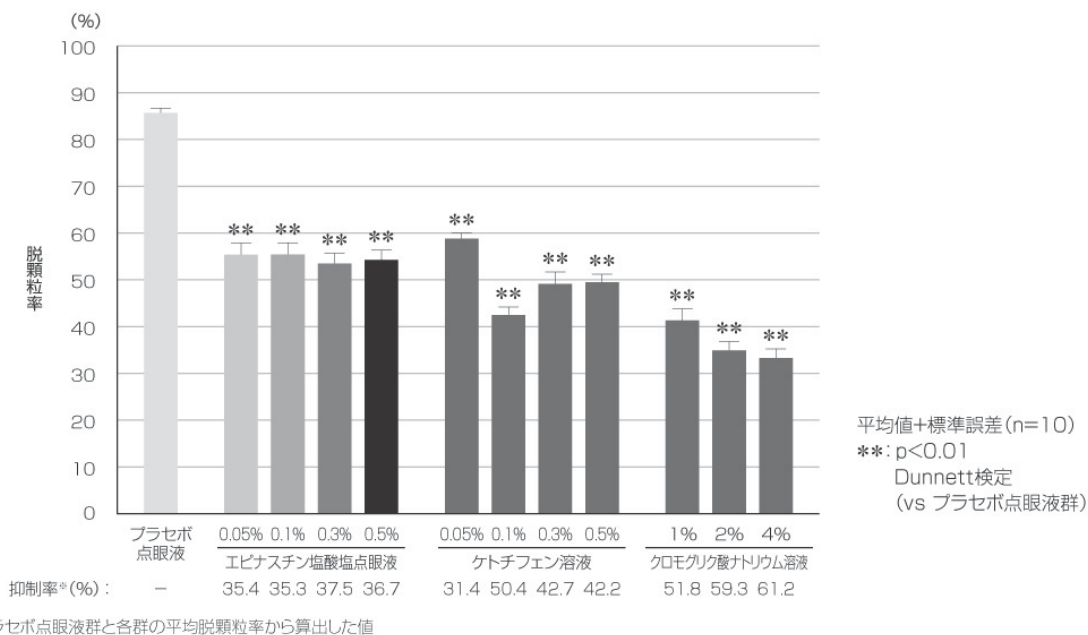
■ モルモットヒスタミン誘発結膜炎モデルの血管透過性亢進に対する作用



2) 受動感作アレルギー性結膜炎モデルの結膜肥満細胞の脱顆粒に対する作用⁸⁾

抗卵白アルブミン(Ovalbumin:OVA)血清で受動感作したラットに0.05%、0.1%、0.3%及び0.5%エピナスチン塩酸塩点眼液を2回点眼したところ、エピナスチン塩酸塩点眼液はすべての用量で、抗原誘発による結膜肥満細胞の脱顆粒を有意に抑制した。

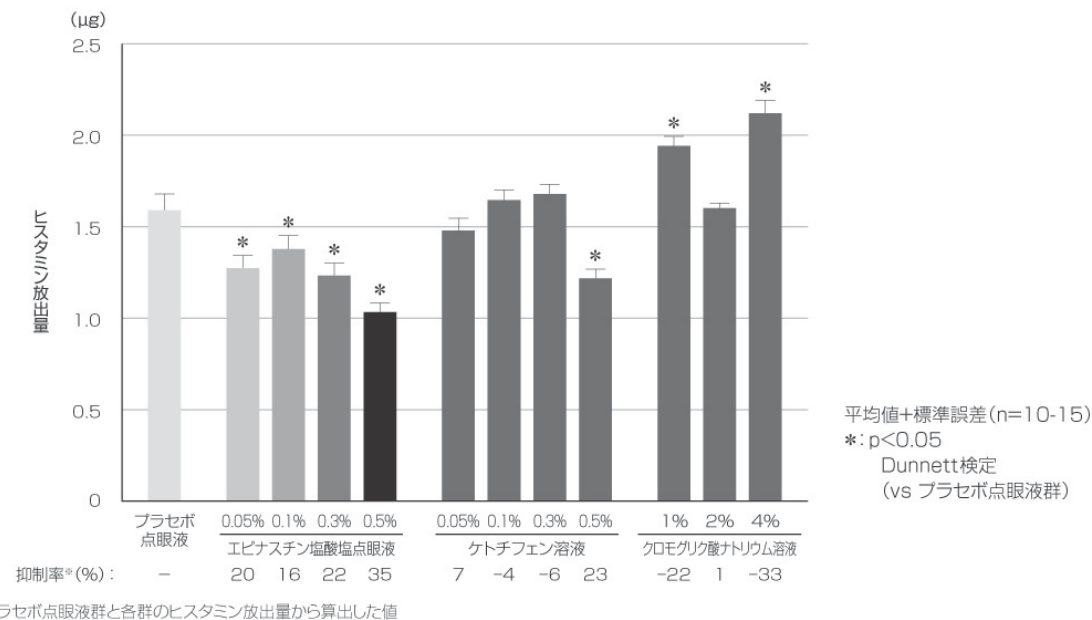
■ ラット受動感作アレルギー性結膜炎モデルの結膜肥満細胞の脱顆粒に及ぼす影響



3) 受動感作アレルギー性結膜炎モデルの摘出結膜からのヒスタミン遊離に対する作用⁹⁾

抗OVA血清で受動感作したラットに0.05%、0.1%、0.3%及び0.5%エピナスチン塩酸塩点眼液を2回点眼した後に結膜組織を摘出して抗原刺激を行ったところ、エピナスチン塩酸塩点眼液はすべての用量で、プラセボ点眼液点眼後の結膜組織に比べて、ヒスタミン遊離を有意に抑制した。

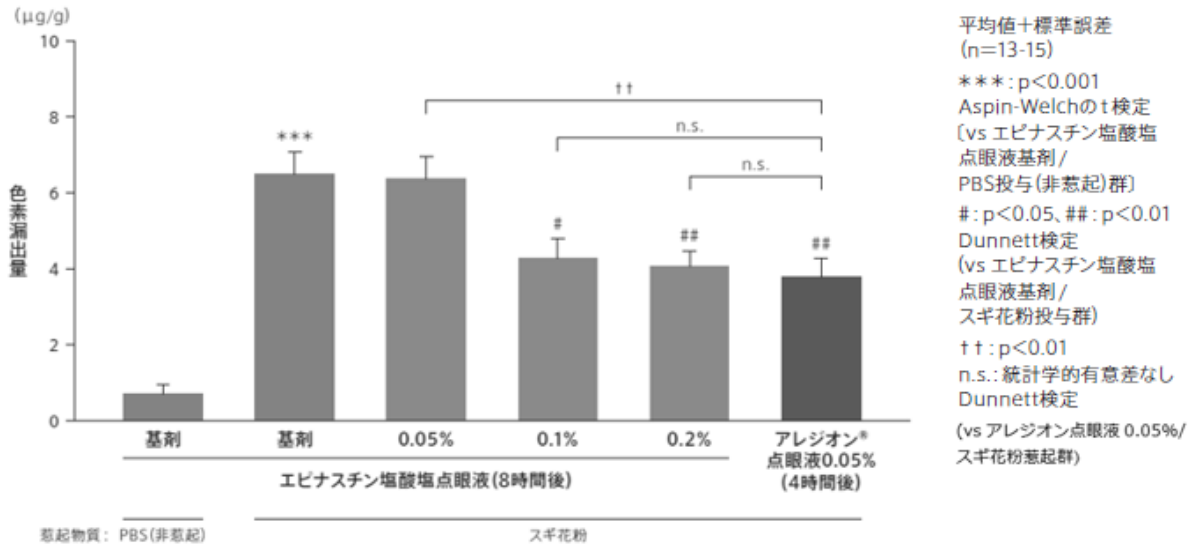
■ ラット受動感作アレルギー性結膜炎モデルの摘出結膜からのヒスタミン遊離に及ぼす影響



4) 能動感作アレルギー性結膜炎モデルの血管透過性に対する作用¹²⁾

スギ花粉含有水酸化アルミニウムゲルで能動感作したモルモットに 0.05%、0.1%及び 0.2%エピナスチン塩酸塩点眼液をスギ花粉抗原惹起 8 時間前に、アレジオン点眼液 0.05%をスギ花粉抗原惹起 4 時間前に単回点眼した。その結果、スギ花粉抗原惹起 8 時間前点眼では、0.1%以上の用量で結膜の血管透過性亢進を有意に抑制し、4 時間前点眼のアレジオン点眼液 0.05%との間に有意差はみられなかった。

■ モルモット能動感作アレルギー性結膜炎モデルの血管透過性亢進に対する作用



(3) 作用発現時間・持続時間

第Ⅲ相 CAC 試験において、本剤は点眼 8 時間後に抗原誘発した眼アレルギー症状に対しても有意な抑制効果が認められた。

(V-5-(4)-1) の項参照)

モルモットのヒスタミン誘発結膜血管透過性亢進に対して、0.025～0.1%エピナスチン塩酸塩点眼液は誘発15分前点眼により抑制効果を認め、0.05%以上の濃度ではその効果は誘発6時間前点眼においても認められ、持続することが示された。

(VI-2-(2)-1) の項参照)

モルモットの能動感作アレルギー性結膜炎モデルにおいて、0.1～0.2%エピナスチン塩酸塩点眼液は、点眼8時間後に抗原誘発した結膜の血管透過性亢進に対して有意な抑制効果が認められた。

(VI-2-(2)-4) の項参照)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度^{13) 14)}

健康成人男性(6例)の片眼に、プラセボ点眼液、0.1%、0.3%、または0.5%エピナスチン塩酸塩点眼液(漸増法)を、他眼に生理食塩液を1回2滴、単回点眼したとき、点眼後5、30分及び1時間の血漿中エピナスチン濃度は、すべての被験者の全測定時点で定量下限値(1ng/mL)未満であった。

また、健康成人男性(6例)の片眼に、0.3%エピナスチン塩酸塩点眼液を、他眼にプラセボ点眼液を1回2滴、1日4回、7日間反復点眼したとき、最終点眼後10分の血漿中エピナスチン濃度は、すべての被験者で定量下限値(1ng/mL)未満であった。

以上の結果より、エピナスチン塩酸塩点眼液の点眼による血中への移行はほぼないと考えられた。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、0.1%エピナスチン塩酸塩点眼液を1回1滴、1日2回(朝、夕)点眼である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

特になし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

＜ウサギ単回点眼＞¹⁵⁾

有色ウサギの片眼に0.3% エピナスチン塩酸塩点眼液50 μ Lを単回点眼したとき、血漿中エピナスチン濃度は、雄では点眼後1.2時間に、雌では点眼後1.3時間にC_{max}に達した。雌雄それぞれのC_{max}は、3.6ng/mL及び5.5ng/mLであった。また、ウサギ静脈内投与に対する点眼時のAUCの比は、雄で5.3%、雌で5.1%であった。点眼及び静脈内投与のいずれにおいても薬物動態パラメータに雌雄差は認められなかった。

＜ウサギ・サル反復点眼＞^{16) 17)}

白色ウサギ、及びサルの片眼に0.05%、0.1%、及び0.5%エピナスチン塩酸塩点眼液1滴(約35 μ L)を1日3回、6か月間反復点眼したとき、血漿中エピナスチン濃度のC_{max}及びAUCは点眼液濃度の増加に伴い増加した。また反復点眼による血漿中エピナスチン濃度のC_{max}及びAUCに大きな変動はなく、雌雄差も認められなかった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

＜ウサギ眼組織移行＞¹⁸⁾

白色ウサギの両眼に0.5% ¹⁴C-エピナスチン塩酸塩点眼液20 μ Lを単回点眼したとき、測定したすべての眼組織に放射能は分布した。眼組織中放射能濃度は、結膜、角膜、房水、毛様体、網膜、脈絡膜及び視神経が点眼後15分(最初の測定時点)、虹彩、硝子体及び強膜が点眼後1時間、水晶体が点眼後8時間にそれぞれC_{max}に達した。最も高い放射能が検出された眼組織は角膜で、次いで結膜、虹彩、毛様体、強膜、脈絡膜、房水、網膜、水晶体、視神経、硝子体の順であった。水晶体を除いた各眼組織からの消失は速やかであった。

＜サル眼組織移行＞^{19) 20)}

サルの両眼に0.05% ¹⁴C-エピナスチン塩酸塩点眼液35 μ Lを単回点眼したとき、眼瞼に最も高い放射能が分布し、次いで虹彩、結膜、角膜、強膜、毛様体の順で高濃度を示した。また、メラニン含有組織である虹彩、毛様体及び網脈絡膜からの放射能の経時的な減少は、点眼後24時間以内において認められなかった。

サルに0.05%¹⁴C-エピナスチン塩酸塩点眼液を単回点眼したときの組織中放射能濃度

組織	両眼投与時の組織中放射能濃度 (ng eq./g)					
	0.5hr	1hr	2hr	4hr	8hr	24hr
眼瞼	896.9	1088	1299	671.7	909.2	1001
下方球結膜	265.3	377.4	289.0	183.6	38.86	97.65
上方球結膜	502.1	167.6	358.1	124.3	56.40	136.3
角膜	257.9	229.3	318.4	314.6	56.84	146.6
強膜	61.74	83.85	92.27	44.67	30.20	33.47
房水	ND	ND	1.824	2.086	ND	ND
虹彩	NC	NC	NC	NC	88.31	1076
毛様体	6.227	9.882	30.02	22.79	14.23	85.13
水晶体	0.577	1.192	0.839	1.374	ND	1.878
硝子体	0.517	0.189	ND	0.058	ND	ND
網脈絡膜	7.863	3.900	12.71	9.272	13.55	21.71
視神経乳頭	1.387	1.002	6.194	ND	ND	1.424
涙腺	18.31	18.80	26.03	10.45	9.687	16.10
血漿	ND	0.217	0.440	0.377	0.295	ND

表中の数値は平均値を示す(眼組織はn=2、血漿はn=1)。

ND: 定量下限未満 NC: 組織重量を正確に測定できなかったため算出せず。

サルの両眼に0.05%¹⁴C-エピナスチン塩酸塩点眼液35μLを1日2回、7日間反復点眼したとき、放射能はメラニン含有組織である虹彩、毛様体、脈絡膜、及び外眼部組織である眼瞼、結膜、角膜、強膜に高濃度に分布した。なお、反復点眼後24時間における眼組織中放射能濃度は、単回点眼後24時間と比べて高値を示したが、サルに0.05%エピナスチン塩酸塩点眼液35μLを1日3回、6ヵ月間反復点眼した毒性試験において、点眼に起因した眼科学的变化は認められなかった。

サルに0.05%¹⁴C-エピナスチン塩酸塩点眼液を反復点眼したときの組織中放射能濃度

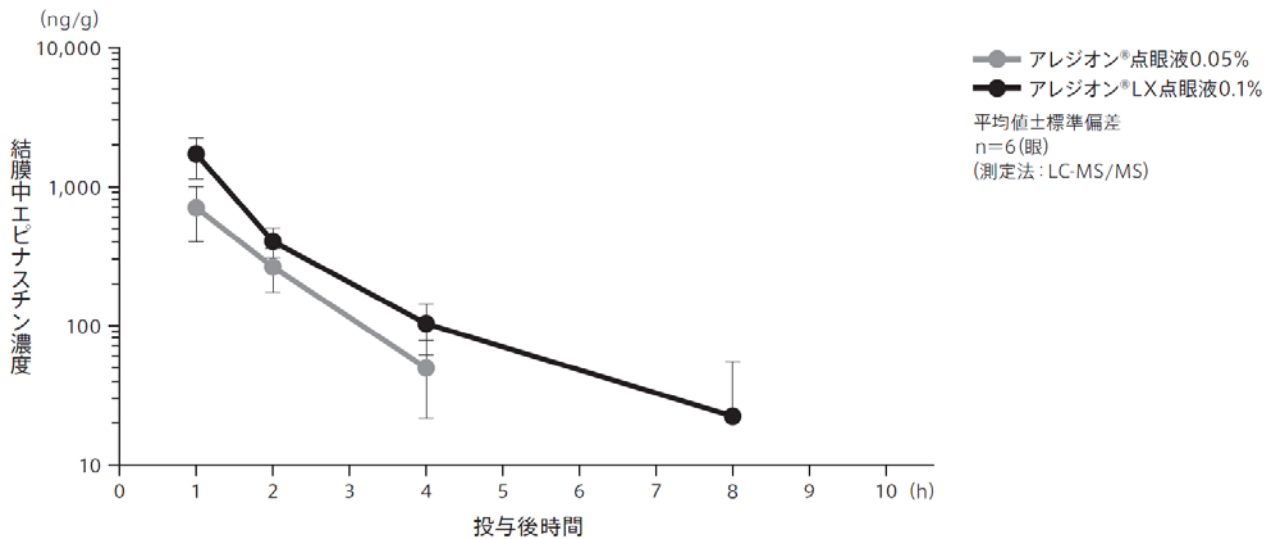
組織	両眼投与時の組織中放射能濃度 (ng eq./g)					
	1hr	2hr	6hr	12hr	24hr	48hr
眼瞼	5595	3569	4344	1762	1953	2407
下方球結膜	840.0	505.4	308.6	418.4	70.50	246.3
上方球結膜	599.7	449.5	161.2	461.3	96.67	214.3
角膜	224.8	369.1	75.76	110.0	51.64	83.46
強膜	93.69	193.6	74.86	194.3	137.5	179.5
房水	3.399	5.573	0.928	1.211	0.339	1.287
虹彩	19040	21000	3629	15510	766.3	12950
毛様体	256.8	431.8	189.7	383.8	219.9	312.0
水晶体	3.523	3.882	3.386	3.676	2.792	3.556
硝子体	0.753	0.959	0.762	0.286	0.302	0.247
脈絡膜	263.8	258.7	141.5	273.5	160.2	297.8
網膜	3.230	4.065	1.844	2.254	1.722	2.280
視神経乳頭	1.851	1.725	14.79	0.880	2.059	ND
涙腺	25.93	42.89	8.056	3.511	4.000	8.495
涙液	3005	2683	2411	798.9	1425	879.8
血漿	1.347	1.651	0.376	0.484	0.365	0.382
血液	1.154	1.281	0.296	0.367	ND	0.357

表中の数値は平均値を示す(眼組織はn=2、血液および血漿はn=1)。

ND: 定量下限未満

<ラット結膜組織移行>²¹⁾

ラットの両眼に0.05%、及び0.1%エピナスチン塩酸塩点眼液を単回点眼したときの結膜中エピナスチン濃度は、いずれの点眼においても最初の測定時点である点眼後1時間にC_{max}に到達し、その後時間経過とともに低下し、0.05%では点眼後8時間に定量下限未満(<8.7ng/g)となったが、0.1%では、点眼後8時間においても定量された。C_{max}は、0.05%で704ng/g、0.1%で1,717ng/g、AUC_{0-8h}は、0.05%で1,257ng・h/g、0.1%で2,686ng・h/gであった。



<メラニンに対する親和性 (*in vitro*) >²²⁾

ウシ眼球から調製したメラニンを用いて、¹⁴C-エピナスチン (0.1~30μM) のメラニンに対する親和性を*in vitro*で検討した結果、反応後24時間におけるメラニンへの結合率は57.6~89.7%であり、エピナスチンはメラニンに結合することが示された。サル点眼時の眼組織分布試験において、虹彩、毛様体及び網脈絡膜からの放射能の消失が緩慢であったのは、この親和性のためと考えられた。なお、エピナスチンのメラニンへの結合は可逆的であった。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

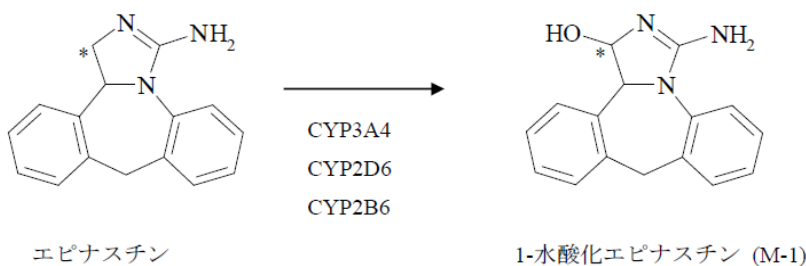
<ヒト静脈内及び経口投与>²³⁾

健康成人男性に¹⁴C-エピナスチンを静脈内あるいは経口投与した場合の尿中及び糞抽出物中の代謝物量を検討したところ、ほとんど未変化体であった(外国人データ)。

<*in vitro*>²⁴⁾

ヒト肝ミクロソームにおいて、エピナスチンの一部は代謝を受け、1-水酸化エピナスチンが生成したが、多くは未変化体のままであった。

エピナスチンの推定代謝経路



* 試験に使用した¹⁴C-エピナスチンの標識位置

<サル>²⁵⁾

サルに0.05%¹⁴C-エピナスチン塩酸塩点眼液を1日2回、7日間反復点眼したとき、上方球結膜、下方球結膜、角膜、強膜、虹彩、毛様体、脈絡膜、網膜及び涙液にエピナスチンが存在したが、いずれの眼組織でも代謝物は検出されなかった。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

エピナスチンは、体内に吸収された一部が肝臓において CYP3A4、CYP2D6 及び CYP2B6²⁶⁾ により水酸化され、1-水酸化エピナスチンを生成する。

(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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

<ヒト静脈内及び経口投与>²³⁾

健康成人男性に¹⁴C-エピナスチンを静脈内あるいは経口投与したとき、主に尿中及び糞中に排泄され、排泄率は、静脈内投与の場合、尿中:63.5%、糞中:33.8%、経口投与の場合、尿中:25.4%、糞中:70.4%であった(外国人データ)。

<ウサギ>¹⁸⁾

白色ウサギの両眼に0.5% ¹⁴C-エピナスチン塩酸塩点眼液20μLを単回点眼したとき、点眼後120時間までに投与した放射能の70.17%が糞中に排出され、主排泄経路は糞中であることが示された。尿中排泄率は26.79%であり、呼気中への排泄は0.62%であった。

白色ウサギに0.5% ¹⁴C-エピナスチン塩酸塩点眼液を単回点眼したときの尿、糞および呼気中排泄率

試料採取時間 (h)	累積排泄率(投与量に対する%)			総排泄率 (投与量に対する%)
	尿	糞	呼気	
0~24	23.51	41.47	0.44	65.42
0~48	25.89	60.81	0.55	87.25
0~72	26.50	67.39	0.60	94.49
0~120	26.79	70.17	0.62	97.58

表中の数値は平均値を示す(n=3)。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

特になし

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

<解説>

本剤の成分による過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があるため使用しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

8.1 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないよう注意すること。

<解説>

類薬の記載を参考に、本剤の効果が認められない場合に長期にわたり投与しないように記載した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠前及び妊娠初期試験(ラット:経口)では受胎率の低下が、器官形成期試験(ウサギ:経口)では胎児致死作用が、いずれも高用量で認められている²⁷⁾。

<解説>

本剤は妊産婦への使用経験がなく安全性が十分検討されていないことから記載した。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のみ投与を検討すること。なお、妊娠前及び妊娠初期試験(ラット:経口)では受胎率の低下が、器官形成期試験(ウサギ:経口)では胎児致死作用が、いずれも高用量で認められている。

<参考> X II-2. 海外における臨床支援情報 の項参照

(6) 授乳婦

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:経口)で乳汁中へ移行することが報告されている²⁸⁾。

<解説>

本剤は授乳中の女性への使用経験がなく安全性が十分検討されていないことから記載した。なお、動物実験(ラット:経口)で乳汁中へ移行することが報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

本剤は12歳未満の小児等を対象とした臨床試験を実施していないことから記載した。

<参考> X II-2. 海外における臨床支援情報 の項参照

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～1%未満	頻度不明
眼	結膜充血	刺激感、異物感、羞明、眼瞼炎、眼痛、流涙、点状角膜炎、そう痒感、眼脂

<解説>

結膜充血は本剤の臨床試験結果に基づき記載した。また、アレジオン点眼液 0.05%で報告されている副作用を頻度不明として記載した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・点眼に際しては、原則として仰臥位をとり、患眼を開瞼して結膜囊内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取ること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。

<解説>

- ・点眼剤の一般的な適用上の注意であることから記載した。点眼のとき、容器の先端が直接目に触れると、眼脂や雑菌等により薬液が汚染するおそれがある。薬液の汚染及び二次的な感染を防止するために記載した。
- ・点眼液は鼻涙管を経由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがある。閉瞼及び涙嚢部を圧迫して全身吸収を抑制することにより、全身性の副作用を防ぎ、また治療効果を高めるために記載した。
- ・点眼のとき、眼瞼にあふれた液をそのままにしておくと、皮膚に吸収されて感作される可能性がある。あふれた液は清潔なガーゼやティッシュでふき取るよう指導すること。
- ・他の点眼剤と併用する場合の一般的な適用上の注意であることから記載した。併用時の間隔が不十分な場合、先に点眼した薬剤が後から点眼した薬剤によって洗い流されてしまう。他の点眼剤と併用する場合には、相互に影響を与えないよう少なくとも5分以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床使用に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験^{29~36)}

試験項目		動物種	投与量/投与経路	特記すべき所見
一般症状、 中枢神経系 および 体性神経系	一般症状及び行動に及ぼす影響	マウス	1~100 mg/kg (経口投与)	影響しなかった
	自発運動量に及ぼす影響 (オープンフィールド法)	マウス	10~50 mg/kg (経口投与)	抑制した (ED ₅₀ =26.5 mg/kg)
	麻酔作用 (ヘキソバルビタール睡眠)	マウス	100, 300 mg/kg (経口投与)	300 mg/kg で睡眠時間を延長した
	抗痙攣作用 (最大電撃痙攣法)	マウス	10~50 mg/kg (経口投与)	影響しなかった
	抗痙攣作用 (ペンテトラゾール痙攣法)	マウス	10~50 mg/kg (経口投与)	影響しなかった
	鎮痛作用 (Writhing 法)	マウス	1~100 mg/kg (経口投与)	100 mg/kg でのみ抑制した インドメタシン10 mg/kg は著明に抑制した
	鎮痛作用 (熱板法)	マウス	1~100 mg/kg (経口投与)	100 mg/kg でのみ軽度の鎮痛作用を示した
体温に及ぼす影響	ウサギ	0.01~10 mg/kg (静脈内投与)	ほとんど影響しなかった	
自律神経、 平滑筋	摘出回腸 (アセチルコリン収縮)	モルモット	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁶ M (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁷ M でわずかに、10 ⁻⁶ M で著明にアセチルコリンの収縮を非競合的に抑制した
	摘出回腸 (バリウム収縮)	モルモット	10 ⁻⁶ ~10 ⁻³ M (<i>in vitro</i>)	バリウムの収縮は10 ⁻⁴ M でわずかに、10 ⁻³ M で著明に抑制された
	消化器に及ぼす影響 (腸管輸送能に対する作用: 炭末法)	マウス	1~100 mg/kg (経口投与)	影響しなかった
呼吸・ 循環器系	粘液線毛輸送機能に対する作用	ウズラ	3 mg/kg (筋肉内投与)	影響しなかった
	気道分泌液量に対する作用	ウサギ	3, 10 mg/kg (経口投与)	影響しなかった
	肺表面活性物質分泌に対する作用	ラット	10 ⁻⁵ M (<i>in vitro</i>)	肺胞Ⅱ型培養細胞からの ³ H-phosphatidylcholine 分泌に対し、影響しなかった
	鼻粘膜血行動態に対する作用	ウサギ	1,3 mg/kg (静脈内投与)	影響しなかった
	呼吸運動、血圧、心拍数、血流量、心電図に及ぼす影響	イヌ	0.01~10 mg/kg (静脈内投与)	1 mg/kg 以上で血圧は低下、心拍数は増加、また、呼吸数は一過性に増加した 10 mg/kg で後肢血流は増加、腎血流は減少、また心電図PQ 間隔及びQRS 群幅は延長した
	心電図への影響	ラット	1,3 mg/kg/h (静脈内投与)	血漿中濃度400 ng/mLでも影響しなかった
	心電図への影響	サル	3,10 mg/kg/h (静脈内投与)	血漿中濃度3600 ng/mLでも影響しなかった
	遅延整流カリウムチャンネルへの影響	ラット	3~1000μM (<i>in vitro</i>)	濃度依存的に抑制作用を示し、IC ₅₀ は145μM であった
	HERG チャンネルへの影響	アフリカツメガエル	10~1000μM (<i>in vitro</i>)	1000μM でも50%抑制しなかった

試験項目	動物種	投与量/投与経路	特記すべき所見	
水・電解質代謝	ラット	1~100 mg/kg (経口投与)	尿量, 電解質 (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻) 排泄量に影響しなかった	
その他	胃粘膜に及ぼす影響	ラット	1~100 mg/kg (経口投与)	10 及び100 mg/kg で胃損傷を形成した
	胃液分泌に及ぼす影響	ラット	1~100 mg/kg (皮下投与)	100 mg/kg で胃液分泌量を抑制した
	唾液分泌に及ぼす影響	イヌ	0.01~10 mg/kg (静脈内投与)	10 mg/kg でのみ一過性に減少した
	瞳孔径に及ぼす影響	ウサギ	1,10 mg/kg (静脈内投与)	影響しなかった
	局所麻酔作用 (浸潤麻酔)	モルモット	0.01~0.1% (皮内投与)	0.03~0.1%で抑制 0.1%では2%リドカインによる局所麻酔作用と同等の効力を示した
	局所麻酔作用 (表面麻酔角膜反射法)	ウサギ	0.1~1.0% (局所適用)	影響しなかった
	α-受容体遮断作用 (後肢灌流法)	イヌ	0.1~10 mg/kg (静脈内投与)	ノルアドレナリンによる灌流圧の増加を用量依存的に抑制した その効力はフェントラミンの1/10 程度であった
	α-受容体遮断作用 (頸動脈洞反射)	イヌ	0.01~10 mg/kg (静脈内投与)	1 mg/kg 以上で抑制した
	α-受容体遮断作用 (瞬膜)	ネコ	0.1~10 mg/kg (静脈内投与)	1 mg/kg 以上で節前, 節後神経刺激による収縮を軽度に抑制した その効力はフェントラミンの1/10 程度であった
	α-受容体遮断作用 (摘出血管:大動脈)	モルモット	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ M (<i>in vitro</i>)	ノルアドレナリン収縮を抑制した。効力はフェントラミンの1/23 であった pA ₂ =6.84 ヒスタミン収縮を抑制した pA ₂ =8.11
α-受容体遮断作用 (摘出輸精管)	モルモット	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁴ M (<i>in vitro</i>)	KCl 収縮に対しては影響しなかった ノルアドレナリン収縮に対しては10 ⁻⁷ M 以上で有意に抑制した フェントラミンは10 ⁻⁹ M 以上でノルアドレナリンによる収縮を抑制した	

(3) 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

点眼による毒性試験^{37) 38)}

動物種	投与量	主な所見	概略致死量
ウサギ	0.5%、1%、3%、5%点眼液 100 μ L/眼、単回点眼	<u>0.5%</u> :眼刺激性をほとんど認めず <u>1%</u> :極めて軽度かつ一過性の眼刺激性(結膜発赤、分泌物) (24時間後までに回復) <u>3%以上</u> :極めて軽度かつ一過性の眼刺激性(結膜発赤、浮腫、分泌物)(72時間後までに回復)	>5% (>2mg/kg [※])
ウサギ	0.5%、1%、3%、5%点眼液 50 μ L/眼/回、15回/日 1日点眼 (30分間隔)	<u>0.5%</u> :眼刺激性をほとんど認めず <u>1%</u> :極めて軽度かつ一過性の眼刺激性(結膜発赤、分泌物) (96時間後までに回復) <u>3%</u> :軽度かつ一過性の眼刺激性(結膜発赤、浮腫、分泌物、 角膜混濁)(120時間後までに回復) <u>5%</u> :高度の眼刺激性(結膜発赤、浮腫、分泌物、角膜混濁)	>5% (>15mg/kg [※])

※:ウサギの体重を2.5kgとした場合

経口及び静脈内投与による毒性試験

動物種	性	LD ₅₀ (mg/kg)	
		経口	静脈内
ラット ³⁹⁾	雄	314	17
	雌	192	22
イヌ	雌雄	>200	—

(2) 反復投与毒性試験

点眼による毒性試験^{40~43)}

投与期間	動物種	投与量	主な所見	無毒性量
4週間	ウサギ	0.1%、0.3%、0.5%点眼液 50 μ L/眼/回、6回/日 (45分間隔)	特記すべき所見なし	0.5% (0.6mg/kg/日 [※])
	ウサギ	0.3%、0.5%、1%点眼液 50 μ L/眼/回、4回/日 (2時間間隔)	<u>0.5%以上</u> :刺激性に対する一過性かつ順応性 の変化(下眼瞼結膜上皮細胞の過形成など)	0.3% (0.24mg/kg/日 [※])
13週間	ウサギ	0.1%、0.3%、0.5%点眼液 50 μ L/眼/回、3回/日 (2時間間隔)	<u>0.3%以上</u> :刺激性に対する一過性かつ順応性 の変化(下眼瞼結膜上皮細胞の過形成など)	0.1% (0.06mg/kg/日 [※])
		0.05%、0.1%、0.3%点眼液 50 μ L/眼/回、2回/日 (6時間間隔)	<u>0.3%</u> :わずかな眼刺激性	0.1% (0.04mg/kg/日 [※])
6ヵ月	ウサギ	0.05%、0.1%、0.5%点眼液 35 μ L/眼/回、3回/日 (3時間間隔)	特記すべき所見なし	0.5% (0.21mg/kg/日 [※])
	サル	0.05%、0.1%、0.5%点眼液 35 μ L/眼/回、3回/日 (3時間間隔)	特記すべき所見なし	0.5% (0.21mg/kg/日 [※])

※:ウサギおよびサルの体重を2.5kgとした場合

経口投与による毒性試験^{39) 44)}

投与期間	動物種	投与量	主な所見	無影響量
3ヵ月	ラット	4、25、150mg/kg/日	<u>25mg/kg/日</u> 以上：臨床検査値の軽度変動、唾液腺重量の軽度増加	4 mg/kg/日
	サル	1、8、60 mg/kg/日	<u>60mg/kg/日</u> ：流涎、嘔吐、下痢	8 mg/kg/日
12ヵ月	ラット	2、10、100mg/kg/日	<u>100mg/kg/日</u> ：体重増加抑制、唾液腺重量の軽度増加	10 mg/kg/日
	サル	1、8、60 mg/kg/日	<u>60mg/kg/日</u> ：流涎、嘔吐、下痢	8 mg/kg/日

(3) 遺伝毒性試験

試験方法・投与量	対象	結果
復帰突然変異試験 30～5000μg/プレート	ネズミチフス菌	遺伝毒性認めず
染色体異常試験 10～400μg/mL	ヒトリンパ球	
不定期DNA合成試験 0.1%点眼液(15分間隔で2回点眼)	ウサギ角膜上皮細胞	

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験²⁷⁾

親動物の生殖能、胎児に対する催奇形性及び出生児の発育、行動への影響は認められなかった。妊娠前及び妊娠初期投与試験では、120mg/kg/日で受胎率の軽度の低下が認められ、器官形成期投与試験(ウサギ)では、75 mg/kg/日で胎児致死作用が認められた。

試験	動物	投与方法	投与量	無影響量(mg/kg/日)
妊娠前および妊娠初期投与試験	ラット	経口	6、30、120mg/kg/日	親：30 F ₁ 胎児、F ₁ 出生児、F ₂ 胎児：120
器官形成期投与試験	ラット ラット ウサギ	経口	6、35、200mg/kg/日 6、30、120mg/kg/日 5、15、75 mg/kg/日	親：35、F ₁ 胎児：200 親：30、F ₁ 胎児、F ₁ 出生児、F ₂ 胎児：120 親：15、F ₁ 胎児：15
周産期及び授乳期投与試験	ラット	経口	6、30、120mg/kg/日	親：30、F ₁ 出生児、F ₂ 胎児：120

(6) 局所刺激性試験

(7) その他の特殊毒性

試験項目	試験方法・投与量	対象	結果
皮膚感作性	Buehler Test法 0.5%、1%、5%点眼液	モルモット	皮膚感作性認めず
光毒性	0.05%点眼液、5%溶液	モルモット	光毒性認めず
皮膚光感作性	0.05%点眼液、0.05%、5%溶液	モルモット	皮膚光感作性認めず
角膜上皮細胞障害性 ⁴⁵⁾	0.05%、0.1%点眼液	不死化ヒト角膜上皮細胞	統計学的に有意な差は認めず
眼刺激性	IX-2-(1)参照		

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤:該当しない

有効成分:劇薬

2. 有効期間

3年(安定性試験結果に基づく)

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

・患者向医薬品ガイド : なし

・くすりのしおり : あり

・その他の患者向け資材 : 服薬指導箋 (<https://www.santen.co.jp/medical-channel/tools/shizai/?from=glonavi>)

6. 同一成分・同効薬

アレジオン点眼液 0.05%(含量が異なる)

7. 国際誕生年月日

1994年4月1日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

承認年月日:2019年9月20日

承認番号:30100AMX00292

薬価基準収載年月日:2019年11月27日

販売開始年月日:2019年11月27日

9. 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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
1319762Q2024	1319762Q2024	126959801	622695901

14. 保険給付上の注意

設定されていない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン作成委員会:日本眼科学会雑誌, 114(10), 829, 2010【62433】
- 2) 中川やよい:あたらしい眼科,23,251(2006)【58863】
- 3) 中川やよい:アレルギーの臨床,24,899(2004)【57795】
- 4) 中川やよい:Prog. Med., 33, 2517(2013)【64035】
- 5) 社内資料:DE-114A 点眼液のアレルギー性結膜炎を対象とした二重盲検比較試験－第三相、検証的試験－【66286】
- 6) 社内資料:DE-114A 点眼液のアレルギー性結膜炎を対象とした長期投与試験－第三相－【66287】
- 7) 社内資料:モルモットにおける DE-114 点眼液のヒスタミン誘発アレルギー性結膜炎モデルに対する効果【63636】
- 8) 社内資料:Antiinflammatory activity. Effects on inflammatory cell accumulation and pathological findings in the conjunctivae of normal and allergic rats【63637】
- 9) 社内資料:Histamine release into the conjunctivae after antigen challenge in rats【63638】
- 10) 社内資料:マウス能動感作アレルギー性結膜炎モデルの血管透過性亢進に対する DE-114 点眼液の効果【63639】
- 11) Matsumoto Y. et al.:Pharmacology, 81, 266(2008)【64126】
- 12) 社内資料:モルモット能動感作アレルギー性結膜炎モデルに対する DE-114A 点眼液の効果【66288】
- 13) 社内資料:DE-114 点眼液 臨床第I相試験-単回投与試験-【63629】
- 14) 社内資料:DE-114 点眼液 臨床第I相試験-連続投与試験-【63630】
- 15) 社内資料:DE-114 0.3% ophthalmic solution / determination of pharmacokinetic parameters and bioavailability after: - a single instillation into the conjunctival sac of pigmented rabbit eyes, - a single intravenous administration in pigmented rabbits【63641】
- 16) 社内資料:DE-114: a 6-month ocular toxicity study in rabbits【63655】
- 17) 社内資料:DE-114: a 6-month ocular toxicity study in monkeys【63656】
- 18) 社内資料:Absorption, distribution and excretion of ¹⁴C-DE-114 after ophthalmic administration in rabbits【63642】
- 19) 社内資料:¹⁴C-DE-114 ocular tissue distribution studies in cynomolgus monkeys following a single ophthalmic administration【63643】
- 20) 社内資料:¹⁴C- DE-114 ocular tissue distribution studies in cynomolgus monkeys following repeated ophthalmic administration【63644】
- 21) 社内資料:ラットを用いた 0.05%、0.1、0.3 および 0.5% DE-114 点眼液点眼時の結膜中エピナスチン濃度推移【66284】
- 22) 社内資料:*In vitro* binding of ¹⁴C-epinastine to ocular bovine melanin【63645】
- 23) 社内資料:Epinastine clinical phase I study【66285】
- 24) 社内資料:Structure elucidation of human hepatic microsomal metabolite of epinastine【63646】
- 25) 社内資料:Metabolite profiles in ocular tissues of cynomolgus monkey following repeated ocular administrations of ¹⁴C-DE-114【63648】
- 26) Kishimoto W. et al.:Res.Commun.Mol.Pathol.Pharmacol.,98,273(1997)【63647】
- 27) Niggeschulze,A. et al.:応用薬理 41(4), 355(1991)【63667】
- 28) 大岩 陽子ほか:薬理と治療 1992; 20, 507【64429】
- 29) 甲斐広文他:応用薬理 1(6), 627(1991)【63657】
- 30) Tasaka,K. et al.:応用薬理 38(1), 53(1989)【63658】

- 31) Ohara,N. et al.:薬理と治療 20(1), 63(1992) 【63659】
- 32) Ohtani,H. et al.:J Pharm Pharmacol 49(4), 458(1997) 【63660】
- 33) Ohmura,T. et al.:Eur J Pharmacol 378(2), 169(1999) 【63661】
- 34) Ohtani,H. et al.:J Pharm Pharmacol 51(9), 1059(1999) 【63662】
- 35) Chachin,M. et al.:Eur J Pharmacol 374(3), 457(1999)【63663】
- 36) 恒成 一郎ほか:薬理と治療 20(1), 91(1992) 【63664】
- 37) 社内資料:塩酸エピナスチン(DE-114)のウサギにおける単回点眼による眼刺激性試験【63649】
- 38) 社内資料:塩酸エピナスチン(DE-114)のウサギにおける頻回点眼による眼刺激性試験【63650】
- 39) Nishikawa,J. et al.:応用薬理 42(2), 151(1991) 【63665】
- 40) 社内資料:4-Week local ocular tolerance study of DE-114 eye drops by instillation into the conjunctival sac of rabbits【63651】
- 41) 社内資料:4-Week local ocular tolerance study with DE-114 eye drops by instillation into the conjunctival sac of rabbits【63652】
- 42) 社内資料:13-Week local ocular tolerance study with DE-114 eye drops by instillation into the conjunctival sac of rabbits【63653】
- 43) 社内資料:Local ocular tolerance study with DE-114 eye drops in rabbits after repeated twice daily administration for 13 weeks and comparison to ketotifen with their irritating effects【63654】
- 44) Ganz,H. et al.:応用薬理 41(4), 347(1991) 【63666】
- 45) 社内資料:SV40不死化ヒト角膜上皮細胞(HCE-T)に対する0.05%及び0.1%エピナスチン塩酸塩の影響【66294】

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

0.1%製剤は、海外では発売されていない(2019年9月時点)

0.05%製剤は、海外ではELESTAT®やRELESTAT®及びPURIVIST®の製品名で、アメリカ、イギリス、フランスなど世界50ヵ国以上で承認されている(2019年5月現在)。

*上記品目については、ライセンス契約のない企業が販売している。

2. 海外における臨床支援情報

・妊娠に関する海外情報(FDA、オーストラリア分類)

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA(米国添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

設定されていない

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のみ投与すること。妊娠前及び妊娠初期試験(ラット:経口)では受胎率の低下が、器官形成期試験(ウサギ:経口)では胎児致死作用が、いずれも高用量で認められている。

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:経口)で乳汁中へ移行することが報告されている。

FDA: Pregnancy Category	C(2017年8月)
オーストラリア分類	該当資料なし

<参考:分類の概要>

FDA: Pregnancy Category

Category C: Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risk.

・小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国の添付文書 (2017年8月)	USE IN SPECIFIC POPULATIONS Pediatric Use: Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 2 years have not been established.
----------------------	---

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし