

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 2013 に準拠して作成

抗アレルギー点眼剤

アレジオン[®]点眼液0.05%

ALESION[®] Ophthalmic Solution 0.05%

エピナスチン塩酸塩点眼液

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 0.5mg 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・発売年月日	製造販売承認年月日:2013年9月20日 薬価基準収載年月日:2013年11月19日 発売年月日:2013年11月25日
開発・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 06-7664-8624 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2021年2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、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.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、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IF記載要領 2008 が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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 2013」(以下、「IF記載要領 2013」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 2013」は、平成 25 年 10 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 2013」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 2013」においては、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ある。

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。

(2013年4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・製剤学的特性 -----1

II. 名称に関する項目

- 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

- 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 -----3
- 3. 有効成分の確認試験法 -----3
- 4. 有効成分の定量法 -----3

IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤形 -----4
- 2. 製剤の組成 -----4
- 3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 -----4
- 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 -----4
- 5. 製剤の各種条件下における安定性 -----5
- 6. 溶解後の安定性 -----5
- 7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) -----5
- 8. 溶出性 -----5
- 9. 生物学的試験法 -----5
- 10. 製剤中の有効成分の確認試験法 -----5
- 11. 製剤中の有効成分の定量法 -----5
- 12. 力価 -----5
- 13. 混入する可能性のある夾雑物 -----5
- 14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器
に関する情報 -----5
- 15. 刺激性 -----5
- 16. その他 -----5

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 -----6
- 2. 用法及び用量 -----6
- 3. 臨床成績 -----6

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 ----- 18
- 2. 薬理作用 ----- 18

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法 ----- 22
- 2. 薬物速度論的パラメータ ----- 22
- 3. 吸収 ----- 23
- 4. 分布 ----- 23
- 5. 代謝 ----- 25
- 6. 排泄 ----- 26
- 7. トランスポーターに関する情報 ----- 26
- 8. 透析等による除去率 ----- 26

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 ----- 27
- 2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む) ----- 27
- 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と
その理由 ----- 27
- 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と
その理由 ----- 27
- 5. 慎重投与内容とその理由 ----- 27
- 6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 ----- 27
- 7. 相互作用 ----- 27
- 8. 副作用 ----- 28
- 9. 高齢者への投与 ----- 30
- 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ----- 30
- 11. 小児等への投与 ----- 30
- 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ----- 31
- 13. 過量投与 ----- 31
- 14. 適用上の注意 ----- 31
- 15. その他の注意 ----- 31
- 16. その他 ----- 31

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験 ----- 32
- 2. 毒性試験 ----- 34

X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分-----	36
2.有効期間又は使用期限-----	36
3.貯法・保存条件-----	36
4.薬剤取扱い上の注意点-----	36
5.承認条件等-----	36
6.包装-----	36
7.容器の材質-----	36
8.同一成分・同効薬-----	36
9.国際誕生年月日-----	36
10.製造販売承認年月日及び承認番号-----	36
11.薬価基準収載年月日-----	36
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-----	36
13.再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容-----	37
14.再審査期間-----	37
15.投薬期間制限医薬品に関する情報-----	37
16.各種コード-----	37
17.保険給付上の注意-----	37

X I . 文献

1.引用文献-----	38
2.その他の参考文献-----	39

X II . 参考資料

1.主な外国での発売状況-----	40
2.海外における臨床支援情報-----	40

X III . 備考

1.その他の関連資料-----	41
-----------------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アレジオン®点眼液0.05%は、ヒスタミンH₁受容体拮抗作用およびメディエーター遊離抑制作用を有する抗アレルギー点眼薬である。

本剤の有効成分であるエピナスチン塩酸塩はドイツパーリンガーインゲルハイム社により開発され、日本では日本パーリンガーインゲルハイム株式会社より1994年にアレジオン®錠10およびアレジオン®錠20が、2005年にアレジオン®ドライシロップ1%が発売され臨床使用されている。

「アレルギー性結膜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およびヒスタミンH₁受容体拮抗薬)とされている。しかし、抗アレルギー点眼薬に対する反応には個人差があり、花粉症もしくは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⁾によると、抗アレルギー点眼薬単剤による治療効果の総合的な満足度は十分とは言えない。また、点眼時にしばしば認められる眼刺激感により患者のコンプライアンスが低下する可能性も指摘されているなど、医療ニーズが十分満たされているわけではない³⁾⁴⁾。

参天製薬は、アレルギー性結膜炎治療の新たな選択肢として、日本パーリンガーインゲルハイム株式会社より本剤を導入し、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結果、アレルギー性結膜炎に伴う眼そう痒感および充血などの症状に対する有効性および安全性が認められ、2013年9月、製造販売承認を取得した。

なお、エピナスチン塩酸塩点眼液は、海外ではELESTAT®やRELESTAT®およびPURIVIST®の製品名で、アメリカ、イギリス、フランスなど世界50カ国で承認されている(2019年5月現在)。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

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)を併せ持つ抗アレルギー点眼薬である。
(VI-2. 薬理作用 の項参照)
2. スギ花粉抗原を用いたCAC試験(conjunctival allergen challenge test; 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、充血に対する優れた改善効果が認められた。
(V-3. 臨床成績 の項参照)
3. 長期投与試験において有効性と安全性が確認された。
(V-3. 臨床成績 の項参照)
4. 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)
5. 副作用発現率は、承認時までの調査: 2.3%(3/130例)、使用成績調査(再審査終了時): 1.32%(52/3,928例)であった。
(VIII-8. 副作用 の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アレジオン®点眼液 0.05%

(2) 洋名

Alesion® ophthalmic solution 0.05%

(3) 名称の由来

病変(=lesion)を無くする(=A)という意味に由来する。

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)

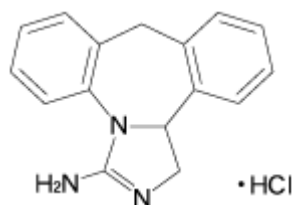
Epinastine Hydrochloride (JAN)

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)

(R,S)- 3-Amino-9,13b-dihydro-1H-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: DE-114、WAL801CL

7. CAS登録番号

108929-04-0(塩酸塩)

80012-43-7(フリー体)

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*	変化なし
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*	変化なし

*: 紙製ドラム缶

3. 有効成分の確認試験法

(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。

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

点眼

(2) 剤形の区別、外観及び性状

剤形:水性点眼液

規格:1mL 中エピナスチン塩酸塩 0.5mg を含有する。

性状:無色澄明の液である。

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

包装を識別する情報:キャップ天面および側面に濃度表示あり

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH:6.7~7.3

浸透圧比:0.9~1.1

(6) 無菌の有無

無菌製剤である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1mL 中エピナスチン塩酸塩 0.5mg を含有する。

(2) 添加物

添加物として、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素ナトリウム水和物、ホウ酸、塩化ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和物、pH 調節剤を含有する。

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤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℃、40%RH	36ヵ月	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	温度	60℃	2ヵ月	最終製品 (箱入り)	規格内 ^{※2}
	光	25℃	120万 lx・hr ^{※3}	点眼容器 (シュリンクラベルあり、 箱・投薬袋なし)	規格内 ^{※2}

※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、無菌、含量

※2 測定項目：性状、pH、浸透圧比、不溶性異物、含量

※3 総照度 120 万 lx・hr 以上および総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m² 以上

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

—

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の
確認試験法

紫外可視吸光度測定法 紫外可視吸収スペクトル
本品と標準品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。

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

12. カ価

該当しない

13. 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。

14. 注意が必要な容器・外観が
特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

IX-2. 毒性試験の項参照

16. その他

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. 用法及び用量	通常、1回1滴、1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼する。
3. 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 ^{※1}	目的
第Ⅰ相 単回点眼試験	無作為化二重盲検 群間比較 (単回)	0.5%エビ [®] ナスチン塩酸塩 0.3%エビ [®] ナスチン塩酸塩 0.1%エビ [®] ナスチン塩酸塩 プラセボ [®] 生理食塩液	健康成人男性 6例に漸増法	安全性および 薬物動態の検討
第Ⅰ相 反復点眼試験	無作為化二重盲検 群間比較 (7日間)	0.3%エビ [®] ナスチン塩酸塩 プラセボ [®]	健康成人男性 6例	安全性および 薬物動態の検討
前期第Ⅱ相 CAC 試験	無作為化二重盲検 群間比較 クロスオーバー (投与3回)	0.025%エビ [®] ナスチン塩酸塩 0.05%エビ [®] ナスチン塩酸塩 プラセボ [®]	無症状期のアレルギー性 結膜炎患者 40例	至適濃度の検討
後期第Ⅱ相試験	無作為化二重盲検 群間比較 (14日間)	0.025%エビ [®] ナスチン塩酸塩 プラセボ [®]	アレルギー性結膜炎患者 342例	用法の検討
第Ⅲ相試験	無作為化二重盲検 群間比較 (15日間)	0.025%エビ [®] ナスチン塩酸塩 プラセボ [®]	アレルギー性結膜炎患者 248例	有効性の検証 (プラセボ [®] 対照)
第Ⅲ相 CAC 試 験	無作為化二重盲検 群間比較 (投与4回)	0.05%エビ [®] ナスチン塩酸塩 プラセボ [®] 0.1%オロパタジン	無症状期のアレルギー性 結膜炎患者 87例 ^{※2} 86例 ^{※3}	有効性の検証 (プラセボ [®] 、実薬対照)
長期試験①	オープンラベル (70日間)	0.025%エビ [®] ナスチン塩酸塩	アレルギー性結膜炎患者 61例	長期安全性の評価
長期試験②	オープンラベル (56日間)	0.05%エビ [®] ナスチン塩酸塩	アレルギー性結膜炎患者 130例	長期安全性および 有効性の評価

<参考資料>

第Ⅱ相試験 外国参考	オープンラベル (8日間)	0.05%エビ [®] ナスチン塩酸塩	アレルギー性結膜炎患者 14例	薬物動態の検討
第Ⅲ相 CAC 試 験 外国参考	無作為化二重盲検 群間比較 (投与2回)	0.05%エビ [®] ナスチン塩酸塩 プラセボ [®]	無症状期のアレルギー性 結膜炎患者 126例	有効性および安全性 の検討
第Ⅲ相試験 外国参考	無作為化二重盲検 群間比較 (8週間)	0.05%エビ [®] ナスチン塩酸塩 プラセボ [®] 0.05%レボ [®] カバスタチン	アレルギー性結膜炎患者 298例	有効性および安全性 の検討

CAC: Conjunctival Allergen Challenge

※1: 安全性解析対象集団における症例数

※2: プラセボ[®]点眼液との比較

※3: 0.1%オロパタジン点眼液との比較

(2) 臨床効果

1. 第Ⅲ相CAC試験(スギ花粉抗原を用いた結膜抗原誘発試験)⁵⁾

1) 無症状期のアレルギー性結膜炎患者(87例)を対象に、3群(両眼本剤、片眼本剤/他眼プラセボ点眼液、両眼プラセボ点眼液)に無作為に割付け、各眼に各点眼液を1回1滴点眼した。各点眼液点眼4時間後にスギ花粉抗原溶液を点眼し、症状について評価した。その結果、本剤はプラセボ点眼液に比較して、眼そう痒感スコアおよび結膜充血スコアを有意に抑制した。

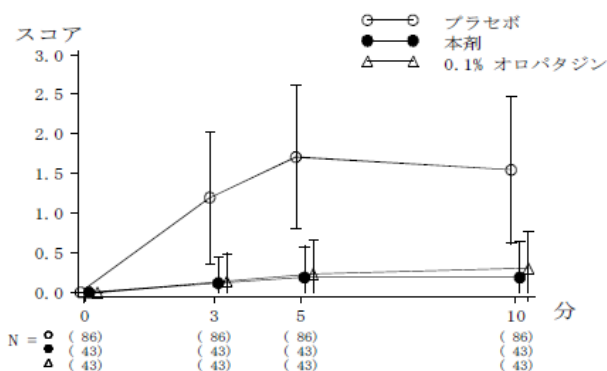
点眼4時間後に抗原誘発を行ったときの眼そう痒感スコアおよび結膜充血スコア(眼単位比較、3時点*平均スコア)

	本剤 (87例)	プラセボ (87例)	群間差 [95%信頼区間] P値
眼そう痒感スコア	0.4±0.7	1.7±0.7	-1.3 [-1.52, -1.11] P<0.001
結膜充血スコア	2.7±1.1	4.1±1.5	-1.3 [-1.71, -0.92] P<0.001

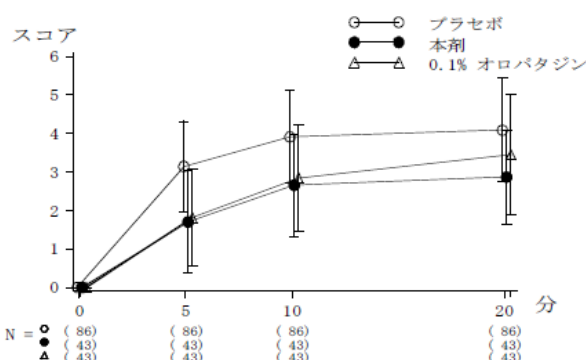
(平均±標準偏差)

※: 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

2) 無症状期のアレルギー性結膜炎患者(86例)を対象に、2群(片眼本剤/他眼プラセボ点眼液、片眼0.1%オロパタジン点眼液/他眼プラセボ点眼液)に無作為に割付け、各眼に各点眼液を1回1滴点眼した。各点眼液点眼4時間後にスギ花粉抗原溶液を点眼し、症状について評価した結果、本剤の有効性は0.1%オロパタジン点眼液と同程度であった。



点眼4時間後に抗原誘発を行ったときの眼そう痒感スコア
(3時点*別スコア、平均±標準偏差)



点眼4時間後に抗原誘発を行ったときの結膜充血スコア
(3時点*別スコア、平均±標準偏差)

※: 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

2. 長期試験②(環境試験)

アレルギー性結膜炎患者(130例)を対象に、環境下で本剤を1回1滴、1日4回(朝、昼、夕方、就寝前)8週間点眼する非盲検非対照試験(長期投与試験)を実施した結果、眼そう痒感スコア(平均値±標準偏差)はベースライン 2.8 ± 0.5 (130例)、7日目 2.2 ± 0.9 (130例)、14日目 1.9 ± 1.0 (126例)、28日目 1.5 ± 0.9 (125例)、42日目 1.2 ± 0.9 (125例)、56日目 0.6 ± 0.7 (124例)であった⁶⁾。なお、アレルギー性結膜炎患者を対象に環境下で実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験では、有効性についてプラセボに対する優越性は示されなかった。

5) Fujishima H. et al.: Ann. Allergy Asthma Immunol., 113, 476(2014)

6) 中川やよい: あたらしい眼科, 31, 97(2014)

(3) 臨床薬理試験

第I相 単回点眼試験 および反復点眼試験^{7) 8)}

健康成人男性(6例に漸増法、計24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を、他眼に生理食塩液を1回2滴、単回点眼した。その結果、4例に「角膜のわずかなびらん(因果関係多分なし)」がエピナスチン塩酸塩点眼液、生理食塩液ともに認められ、「頭痛(因果関係多分なし)」および「苦味(因果関係あり)」の自覚症状が各1例に認められたが、いずれも軽度であった。また臨床検査、生理学的検査において薬剤に起因する異常変動は認められなかった。

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日間反復点眼した結果、「軽度の角膜びらん(因果関係多分なし)」が1例(両眼)に認められ、「軽度の頭痛(因果関係多分なし)」1例、「一時的な軽度のしみる・ひりひりする(因果関係あり)」4例(0.3%エピナスチン塩酸塩点眼液4例、プラセボ点眼液1例)の自覚症状が認められた。また臨床検査、生理学的検査において薬剤に起因する異常変動は認められなかった。

以上の結果より、エピナスチン塩酸塩点眼液の安全性および忍容性は良好であると考えられた。

注) 本剤の承認されている濃度は、0.05%である。

7) DE-114 点眼液 臨床第I相試験-単回投与試験-, 社内資料

8) DE-114 点眼液 臨床第I相試験-連続投与試験-, 社内資料

(4) 探索的試験

前期第II相 CAC 試験(スギ花粉抗原を用いた結膜抗原誘発試験)

無症状期のアレルギー性結膜炎患者(40例)を対象とし、片眼に0.025%、または0.05%エピナスチン塩酸塩点眼液、他眼にプラセボ点眼液を点眼した後に、スギ花粉抗原溶液で抗原誘発した。

その結果、0.025%および0.05%エピナスチン塩酸塩点眼液はプラセボ点眼液と比較し、眼そう痒感スコアを有意に抑制したが、0.025%、0.05%の両濃度間では有意差は認められなかった。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

後期第Ⅱ相試験(環境試験)

アレルギー性結膜炎患者(342例)を対象とし、0.025%エピナスチン塩酸塩点眼液を1回1滴、1日2回(朝、夕)もしくは1日4回(朝、昼、夕、就寝前)、またはプラセボ点眼液を1回1滴、1日4回、14日間両眼に点眼した。その結果、眼そう痒感スコア変化量について、3群間に用量相関性は認められなかった。

注)本剤の承認されている濃度は、0.05%である。

2) 比較試験

第Ⅲ相試験(環境試験)⁹⁾

季節性アレルギー性結膜炎患者(248例)を対象とし、0.025%エピナスチン塩酸塩点眼液、またはプラセボ点眼液を1回1滴、1日4回(朝、昼、夕、就寝前)、15日間両眼に点眼した。

その結果、眼そう痒感平均スコアについて、両群間に有意差は認められなかった。

注)本剤の承認されている濃度は、0.05%である。

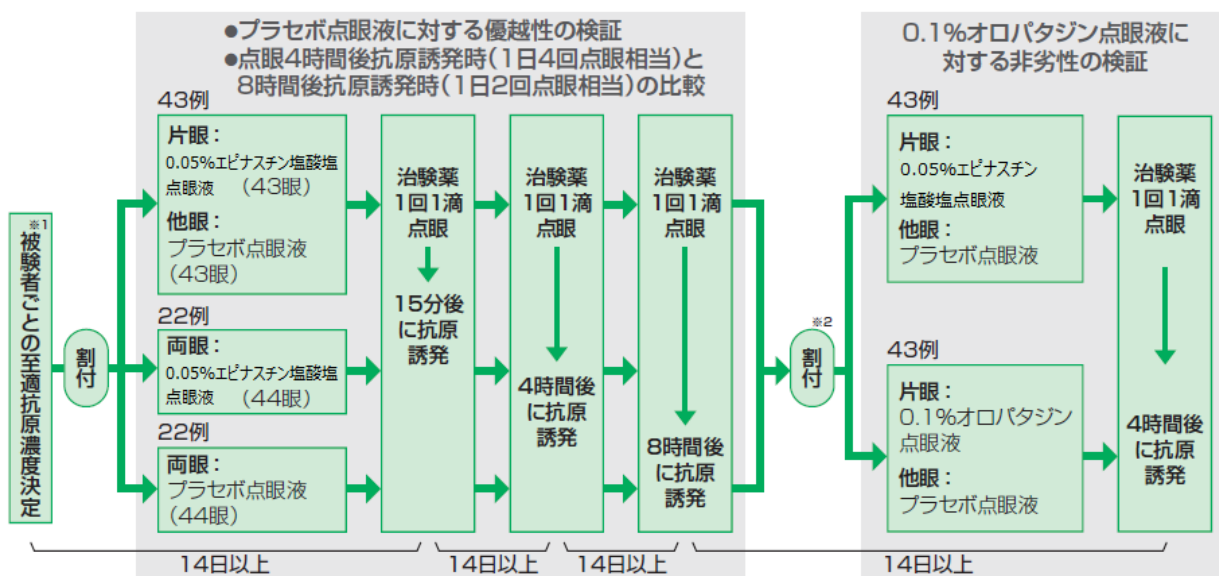
- 9) 季節性アレルギー性結膜炎に対する DE-114 点眼液のプラセボを対照にした二重盲検比較試験-臨床第Ⅲ相試験-, 社内資料

第Ⅲ相 CAC 試験(スギ花粉抗原を用いた結膜抗原誘発試験)⁵⁾

無症状期のアレルギー性結膜炎患者(87例)を対象とし、本剤(0.05%エピナスチン塩酸塩)、プラセボ点眼液、あるいは0.1%オロパタジン点眼液を点眼した後に、スギ花粉抗原溶液で抗原誘発した(下図)。

その結果、眼そう痒感スコアおよび結膜充血スコアについて、本剤のプラセボ点眼液に対する優越性、0.1%オロパタジン点眼液に対する非劣性が検証された。

試験デザイン



※1: 7日以上の間隔をあけ2回実施(検討、確認)した。

※2: 中止した1例を除く86例を無作為に2群に割り付けた。

<主目的>

無症状期のアレルギー性結膜炎患者における本剤のプラセボ点眼液に対する優越性および安全性の検証

<副次目的>

本剤の1日2回点眼相当と1日4回点眼相当の比較、および0.1%オロパタジン点眼液に対する非劣性の検証

試験デザイン	無作為化二重盲検比較試験
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(87例)
試験方法	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、対象を3群[片眼本剤・他眼プラセボ点眼液(43例)、両眼本剤(22例)、両眼プラセボ点眼液(22例)]に無作為に割付け、各点眼液1回1滴点眼15分後、4時間後(1日4回点眼に相当)、8時間後(1日2回点眼に相当)に抗原溶液を点眼 治験を中止した1名を除く86例を2群[片眼本剤・他眼プラセボ点眼液(43例)、片眼0.1%オロパタジン点眼液・他眼プラセボ点眼液(43例)]に無作為に割付け、各点眼液1回点眼4時間後に抗原溶液を点眼
評価項目	<p>■有効性</p> <p><主要評価項目></p> <p>本剤のプラセボ点眼液に対する優越性の検証</p> <p>1. 点眼4時間後抗原誘発時の眼そう痒感スコア^{※1}および結膜充血スコア^{※2}の3時点平均スコア^{※3}</p> <p><主な副次評価項目></p> <p>本剤とプラセボ点眼液の比較</p> <p>2. 抗原誘発時の眼そう痒感スコア^{※1}および結膜充血スコア^{※2}</p> <p>①点眼15分後、および8時間後抗原誘発時の3時点平均スコア^{※3}</p> <p>②点眼15分後、4時間後、および8時間後抗原誘発時の3時点別スコア^{※3}</p> <p>本剤点眼後から抗原誘発までの時間による比較</p> <p>3. 点眼4時間後、および点眼8時間後抗原誘発時の眼そう痒感スコア^{※1}および結膜充血スコア^{※2}</p> <p>③3時点平均スコア^{※3}</p> <p>④3時点別スコア^{※3}</p> <p>本剤の0.1%オロパタジン点眼液に対する非劣性の検証</p> <p>4. 点眼4時間後抗原誘発時の眼そう痒感スコア^{※1}および結膜充血スコア^{※2}</p> <p>⑤3時点平均スコア^{※3}</p> <p>⑥3時点別スコア^{※3}</p> <p>※1:0~4の5段階で判定 ※2: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、臨床検査値、眼科的検査</p>

結果

■ 有効性

本剤のプラセボ点眼液に対する優越性の検証

1. 点眼 4 時間後抗原誘発時の眼そう痒感スコアおよび結膜充血スコアの 3 時点平均スコア（眼単位）

	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±0.7 (87)	1.7±0.7 (87)	-1.3 [-1.52～-1.11] P<0.001
結膜充血スコア	2.7±1.1 (87)	4.1±1.5 (87)	-1.3 [-1.71～-0.92] P<0.001

平均±標準偏差 ()内:眼数

本剤は、点眼 4 時間後抗原誘発時の 3 時点平均眼そう痒感スコア、およ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。

本剤とプラセボ点眼液の比較

2. 抗原誘発時の眼そう痒感スコアおよび結膜充血スコア

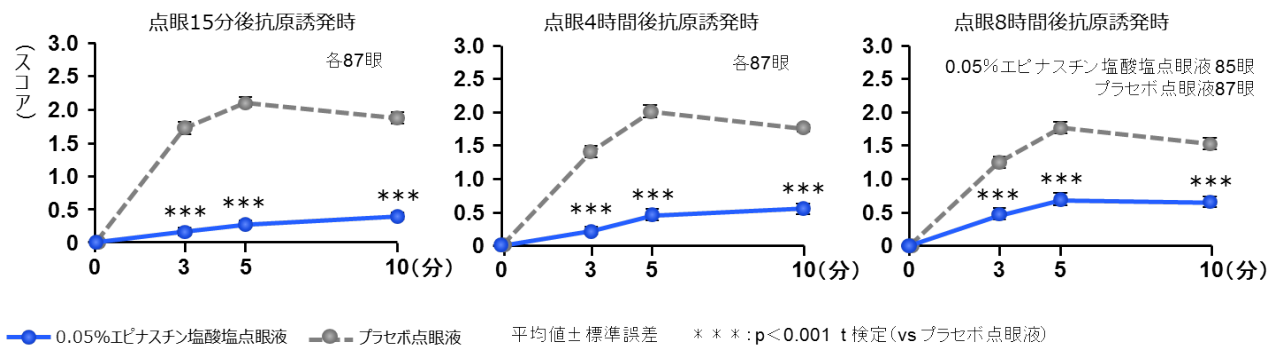
眼そう痒感スコア

① 点眼 15 分後、および 8 時間後抗原誘発時 (3 時点平均スコア、眼単位)

抗原誘発時期	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
点眼 15分後	0.3±0.1 (87)	1.9±0.1 (87)	-1.6±0.1 [-1.79～-1.44] P<0.001
点眼 8時間後	0.6±0.1 (85)	1.5±0.1 (87)	-0.9±0.1 [-1.12～-0.70] P<0.001

平均±標準誤差 ()内:眼数

② 点眼 15 分後、4 時間後、および 8 時間後抗原誘発時 (3 時点別スコア、眼単位)



本剤は、点眼 15 分後および 8 時間後抗原誘発時の 3 時点平均眼そう痒感スコアを、プラセボ点眼液に比べ有意に抑制した。また点眼 15 分後、4 時間後および 8 時間後抗原誘発時のすべての定時点において、本剤は眼そう痒感スコアを、プラセボ点眼液に比べ有意に抑制した。

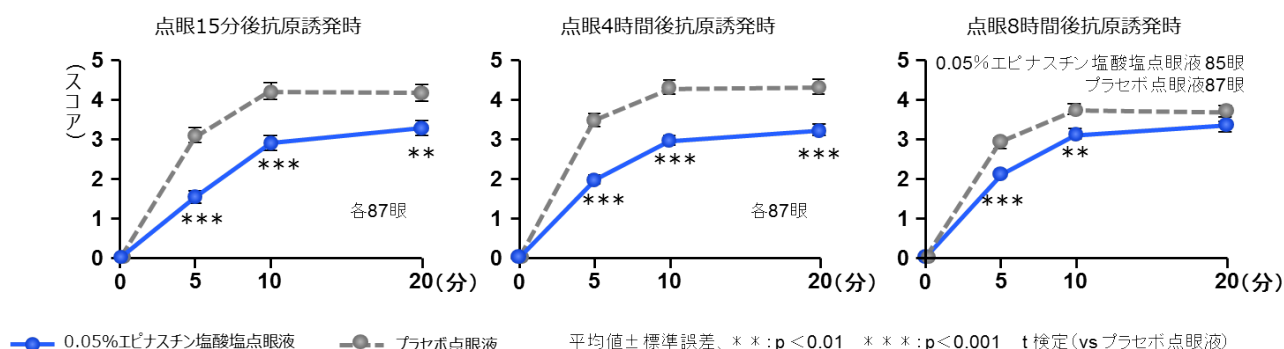
結膜充血スコア

① 点眼 15 分後、および 8 時間後抗原誘発時の 3 時点平均スコア (眼単位)

抗原誘発時期	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
点眼 15分後	2.6±0.2 (87)	3.9±0.2 (87)	-1.2±0.3 [-1.74~-0.75] P<0.001
点眼 8時間後	2.9±0.1 (85)	3.5±0.1 (87)	-0.6±0.2 [-0.99~-0.20] P=0.003

平均±標準誤差 ()内:眼数

② 点眼 15 分後、4 時間後、および 8 時間後抗原誘発時の 3 時点別スコア (眼単位)



本剤は、点眼 15 分後および 8 時間後抗原誘発時の 3 時点平均結膜充血スコアを、プラセボ点眼液に比べ有意に抑制した。また点眼 8 時間後抗原誘発時の 20 分後を除くすべての測定時点において、本剤は結膜充血スコアを、プラセボ点眼液に比べ有意に抑制した。

本剤点眼後から抗原誘発までの時間による比較

3. 点眼 4 時間後、および点眼 8 時間後抗原誘発時の眼そう痒感スコアおよび結膜充血スコア

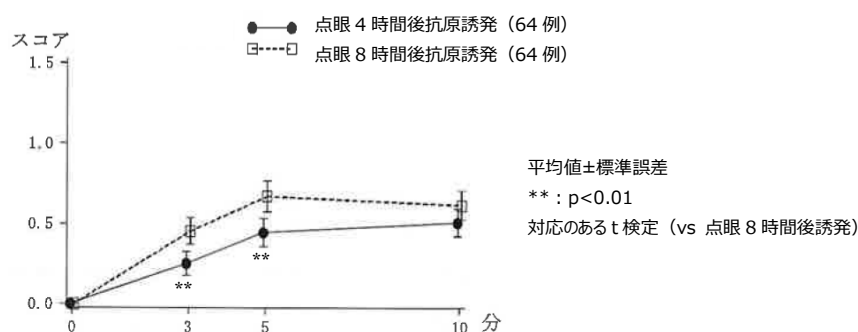
眼そう痒感スコア

③ 3 時点平均スコア (人単位)

点眼4時間後 抗原誘発 (1日4回点眼相当)	点眼8時間後 抗原誘発 (1日2回点眼相当)	点眼8時間後抗原誘発-点眼4時間後抗原誘発 [95%信頼区間] 対応のあるt検定のP値
0.4±0.1 (64)	0.6±0.1 (64)	0.2±0.1 [0.07~0.29] P=0.002

平均±標準誤差 ()内:例数

④ 3 時点別スコア (人単位)



3 時点平均眼そう痒感スコアについて、点眼 4 時間後抗原誘発時は 8 時間後抗原誘発時に比べ有意に低値を示した。また抗原誘発 3、5 分後の眼そう痒感スコアについて、点眼 4 時間後抗原誘発時は 8 時間後抗原誘発時に比べ有意に低値を示した。

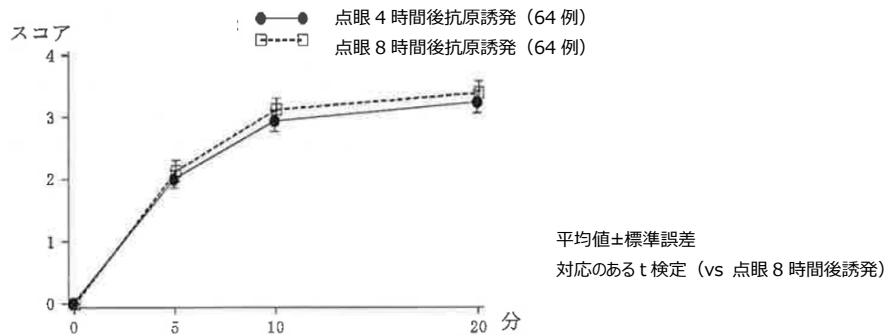
結膜充血スコア

③ 3 時点平均スコア (人単位)

点眼4時間後 抗原誘発 (1日4回点眼相当)	点眼8時間後 抗原誘発 (1日2回点眼相当)	点眼8時間後抗原誘発 - 点眼4時間後抗原誘発 [95%信頼区間] 対応のあるt検定のP値
2.7±0.1 (64)	2.9±0.2 (64)	0.2±0.1 [-0.12~0.43] P=0.259

平均±標準誤差 ()内:例数

④ 3 時点別スコア (人単位)



3 時点平均結膜充血スコアについて、点眼 4 時間後抗原誘発時と 8 時間後抗原誘発時に有意差は認められなかった。またいずれの測定時点の結膜充血スコアについても、点眼 4 時間後抗原誘発時と 8 時間後抗原誘発時に有意差は認められなかった。

本剤の 0.1%オロパタジン点眼液に対する非劣性の検証

4. 点眼 4 時間後抗原誘発時の眼そう痒感スコアおよび結膜充血スコア

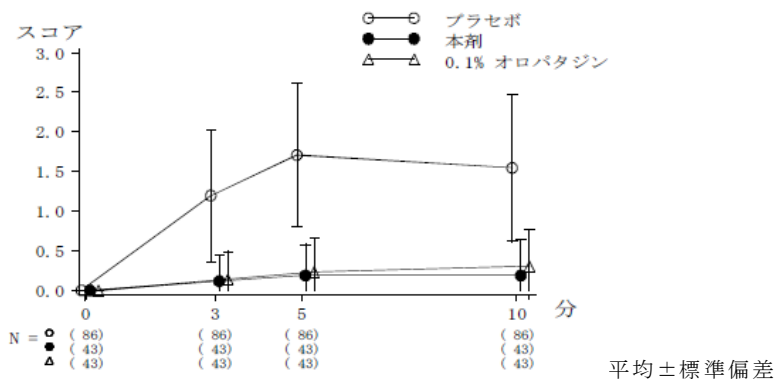
眼そう痒感スコア

⑤ 3 時点平均スコア

プラセボ点眼液	本剤	0.1%オロパタジン 点眼液	本剤-0.1%オロパタジン点眼液 [95%信頼区間]
1.5±0.8 (86)	0.2±0.3 (43)	0.2±0.3 (43)	-0.1 [-0.21~0.08]

平均±標準偏差 ()内:例数 非劣性マージン:0.5

⑥ 3 時点別スコア



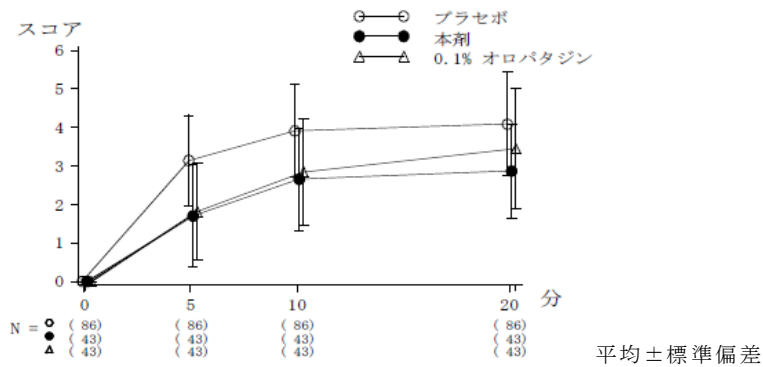
結膜充血スコア

⑤ 3 時点平均スコア

プラセボ点眼液	本剤	0.1%オロパタジン点眼液	本剤-0.1%オロパタジン点眼液 [95%信頼区間]
3.7±1.1 (86)	2.4±1.2 (43)	2.7±1.3 (43)	-0.3 [-0.81~0.22]

平均±標準偏差 ()内:例数 非劣性マージン:0.5

⑥ 3 時点別スコア



眼そう痒感スコア、および結膜充血スコアともに、両群間の差の 95%信頼区間の上限はあらかじめ設定した非劣性マージンの 0.5 よりも小さく、本剤の 0.1%オロパタジン点眼液に対する非劣性が検証された。

■ 安全性

いずれの群においても、副作用、重篤な有害事象、および因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は認められなかった。また、眼科的検査において問題となる変動は認められなかった。

5) Fujishima H. et al.: Ann. Allergy Asthma Immunol., 113, 476 (2014)

< 参考 >

第Ⅲ相試験外国参考(環境試験)¹⁰⁾

季節性アレルギー性結膜炎患者(298例)を対象とし、0.05%エピナスチン塩酸塩点眼液、0.05%レボカバスチン点眼液、あるいはプラセボ点眼液を1回1滴、1日2回、8週間両眼に点眼した。

その結果、眼そう痒感平均スコアについて、0.05%エピナスチン塩酸塩点眼液の0.05%レボカバスチン点眼液に対する非劣性、およびプラセボ点眼液に対する優越性が示された。

注)本剤の承認されている用法用量は、「通常、1回1滴、1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼する。」である。

10) Whitcup SM. et al: Clin. Ther., 26, 29 (2004)

3) 安全性試験

長期試験②(環境試験)⁶⁾

アレルギー性結膜炎患者(130例)を対象とし、本剤(0.05%エピナスチン塩酸塩点眼液)を1回1滴、1日4回(朝、昼、夕、就寝前)、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

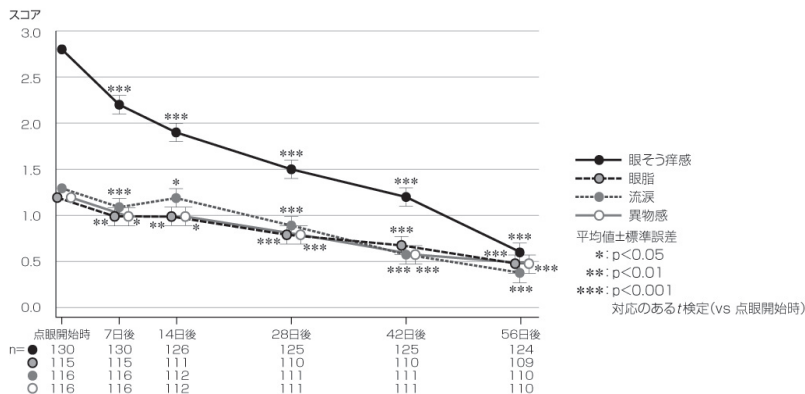
試験デザイン	多施設共同オープンラベル試験
対象	アレルギー性結膜炎患者(130例)
試験方法	本剤を1回1滴、1日4回(朝、昼、夕、就寝前)、8週間両眼に点眼
評価項目	<p>■有効性 ①自覚症状スコア^{※1}の経時推移、②他覚所見スコア^{※2}の経時推移、③QOL^{※3}の経時推移</p> <p>※1:眼そう痒感、眼脂、流涙、異物感 来院ごとに、問診により来院前3日間に認められた各症状の平均を記録した眼そう痒感は「0」から「4」の5段階で、その他は「0」から「3」の4段階で判定</p> <p>※2:眼瞼結膜(充血、腫脹、濾胞、巨大乳頭、乳頭)、眼球結膜(充血、浮腫)、輪部(Trantas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>※3:来院ごとに、「日本アレルギー性結膜炎疾患標準 QOL 調査票(JACQLQ) Ver.1¹¹⁾」に記入した患者は点眼開始時、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</p>

結果

■ 有効性

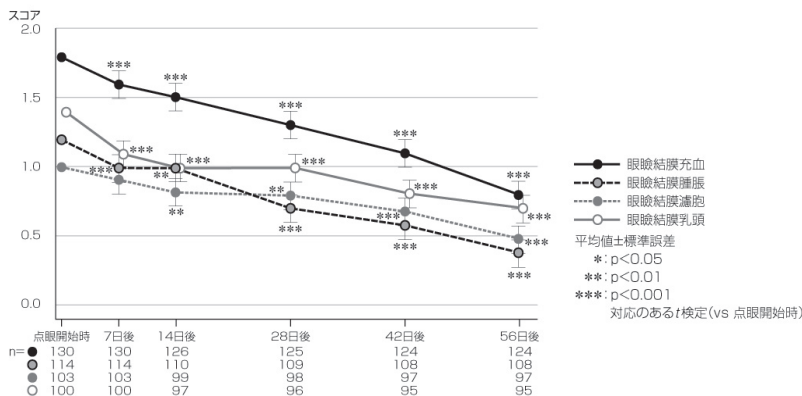
■ 自覚症状スコアの経時推移(眼そう痒感、眼脂、流涙、異物感)

期間を通じた症状なし例を除く

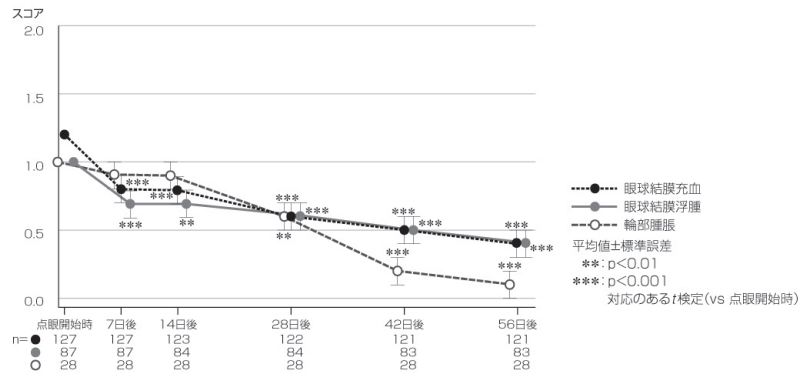


■ 他覚所見スコアの経時推移(眼瞼結膜充血、眼瞼結膜腫脹、眼瞼結膜濾胞、眼瞼結膜乳頭)

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、輪部腫脹)
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について、点眼開始 7 日後より有意なスコアの減少を認め、点眼期間の経過に伴い減少が認められた。

眼球結膜充血および眼瞼結膜充血を含む他覚所見スコアの多くは、点眼開始 7 日後より有意なスコアの減少を認め、点眼期間の経過に伴い減少が認められた。

角膜上皮障害スコアは、点眼開始 7 日後に上昇が認められたが、その後上昇することなく試験終了時点では 0 になった。この角膜上皮障害スコアの変動は、有害事象等の影響(本剤との因果関係なし)によるものと判定された。

③ QOL の経時推移

日常生活の支障度スコアおよび総括的状态スコアは、点眼開始 14 日後までスコアは増加傾向を示したものの、その後は減少し、点眼開始 42 日後より有意なスコアの減少を認めた。

■ 安全性

副作用は 130 例中 3 例(2.3%)に認められた。その内訳は「眼刺激感」2 件(1.5%)、「眼の異物感」および「羞明」各 1 件(0.8%)であり、いずれも軽度であった。なお因果関係が否定できない臨床検査値異常変動、眼科的検査における問題となる変動は認められなかった。

6) 中川やよい:あたらしい眼科,31, 97(2014)

11) 深川和己:日本眼科学会雑誌,116(5)494(2012)

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)

使用成績調査(再審査終了時)

使用実態下における本剤使用時の副作用の発生状況、特に重要な未知の副作用、安全性又は有効性に影響を与えると考えられる要因を検討する使用成績調査(観察期間:本剤投与開始後 12 週間)を 2013 年 12 月~2016 年 11 月の期間で実施し、429 施設から 3,937 例の調査票が収集された。

解析対象症例 3,928 例における副作用発現症例率は 1.32%(52/3,928 例)であり、主な副作用は、眼瞼炎 12 件(0.31%)、眼刺激 9 件(0.23%)、眼脂及び目の異物感が各 6 件(0.15%)等であった。

解析対象症例 3,928 例において自覚症状(眼そう痒感は 4 点満点、眼脂、流涙、異物感の 3 項目は各 3 点満点)及び他覚所見(眼瞼結膜の充血・腫脹・濾胞・乳頭、眼球結膜の充血・浮腫の 6 項目、各 3 点満点)スコアの推移を検討した。本剤投与開始時の自覚症状スコアの平均値±標準偏差は、眼そう痒感 2.1±0.9、眼脂 0.7±0.8、流涙 0.5±0.8、異物感 0.8±0.8 であり、いずれも本剤投与後のすべての時点において、有意な低下が認められた(p<0.001、対応のある t 検定)。本剤投与開始時の他覚所見スコアの平均値±標準偏差は、眼瞼結膜・充血 1.4±0.8、眼瞼結膜・腫脹 0.7±0.8、眼瞼結膜・濾胞 0.8±0.8、眼瞼結膜・乳頭 0.7±0.8、眼球結膜・充血 1.0±0.8、眼球結膜・浮腫 0.5±0.7 であり、いずれも本剤投与後のすべての時点において、有意な低下が認められた(p<0.001、対応のある t 検定)。

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. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群

ケ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、レボカバステチン塩酸塩、ベボ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

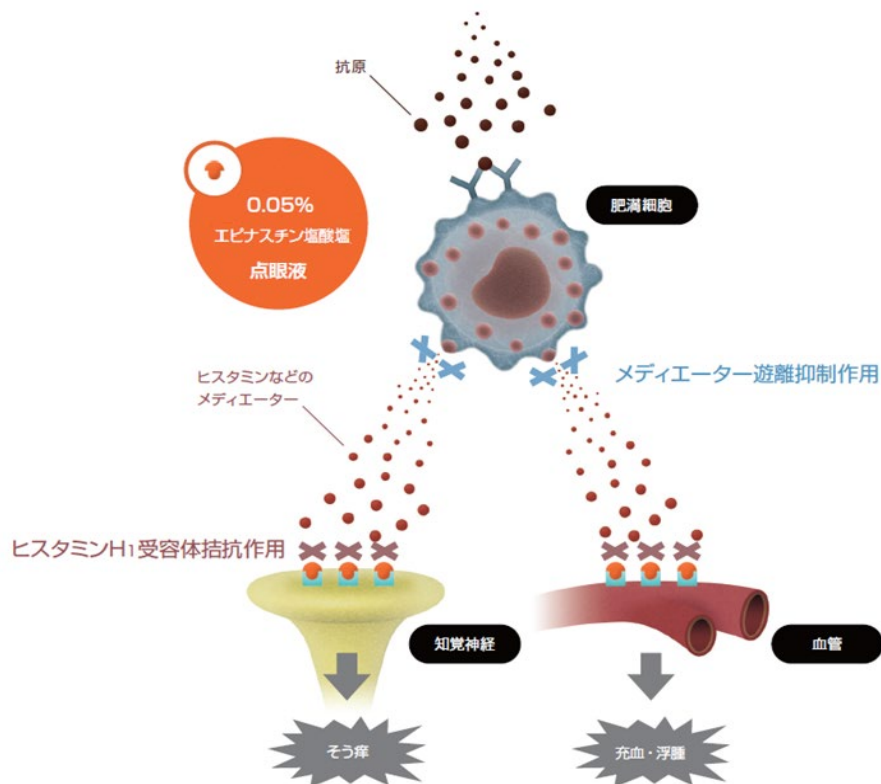
2. 薬理作用

(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。^{12~15)}

受容体結合実験 (*in vitro*)¹⁶⁾

ラット脳-膜標本を用いた受容体結合実験 (*in vitro*) でヒスタミン H₁ 受容体に対する高い親和性を示した。

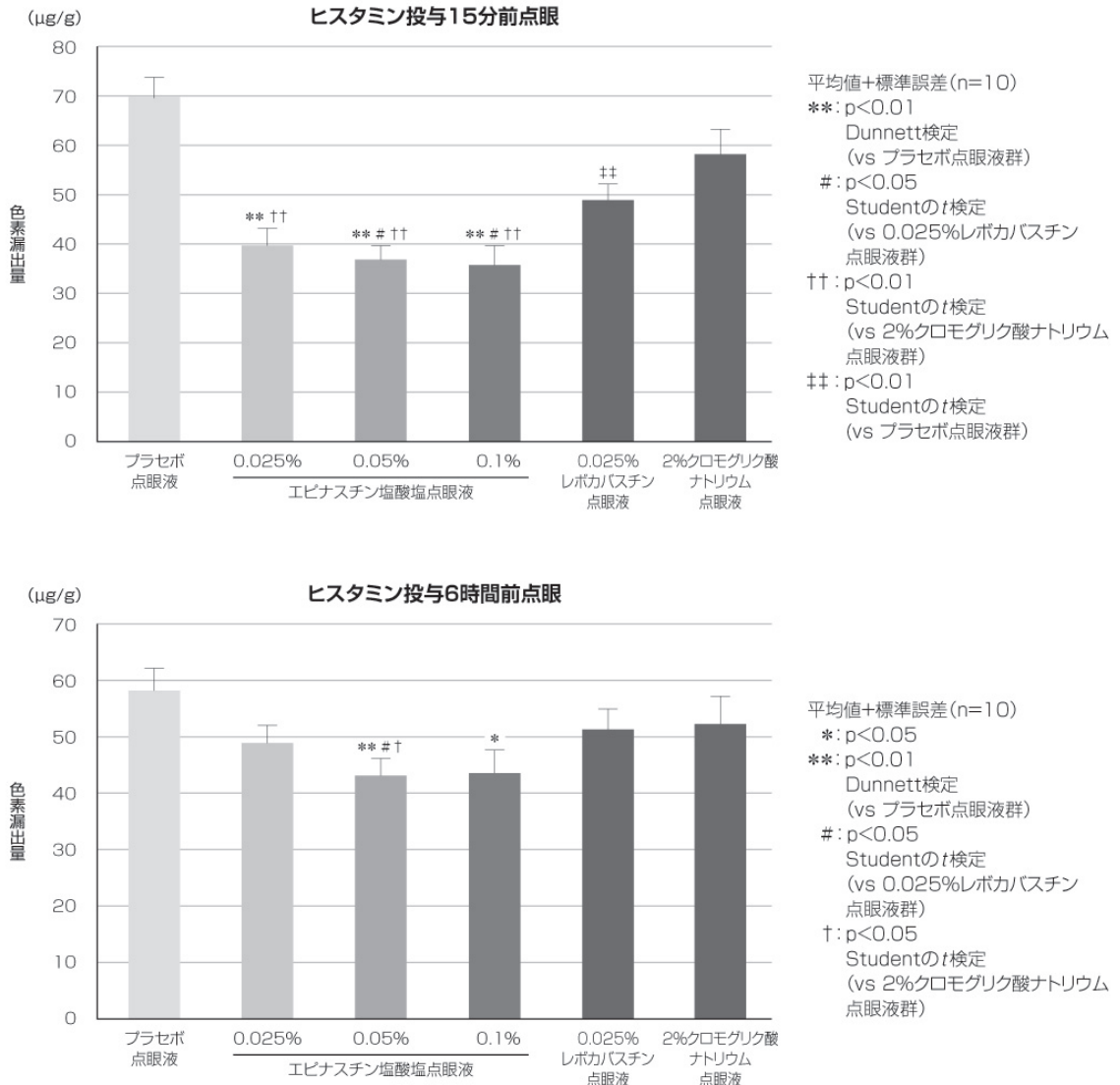


(2) 薬効を裏付ける試験成績

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¹²⁾

モルモットに0.025%、0.05%および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。

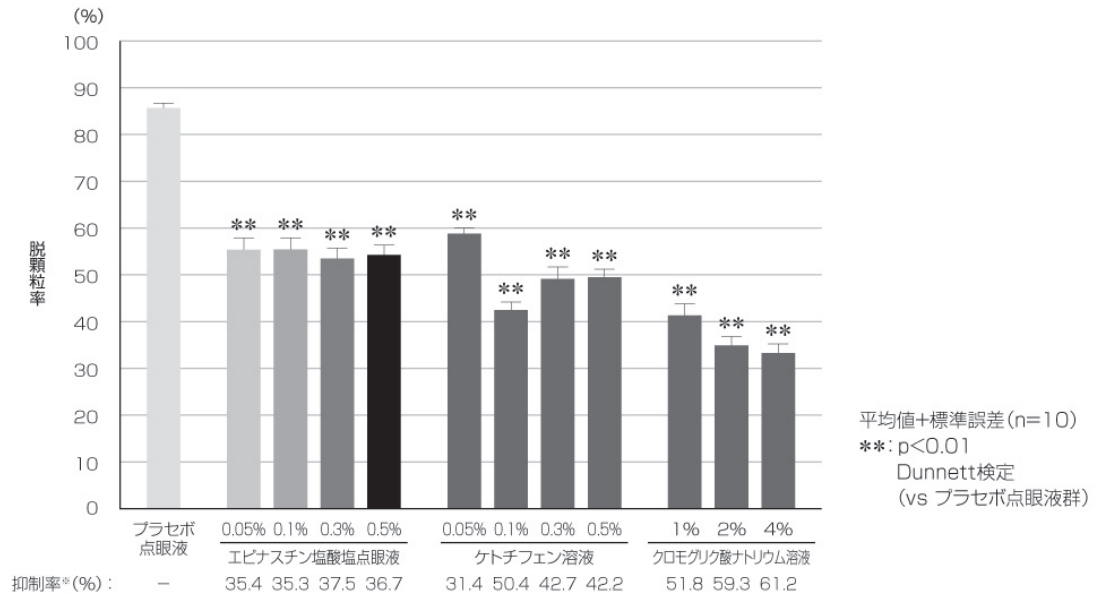
■ モルモットヒスタミン誘発結膜炎モデルの血管透過性亢進に対する効果



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¹³⁾

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%および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。

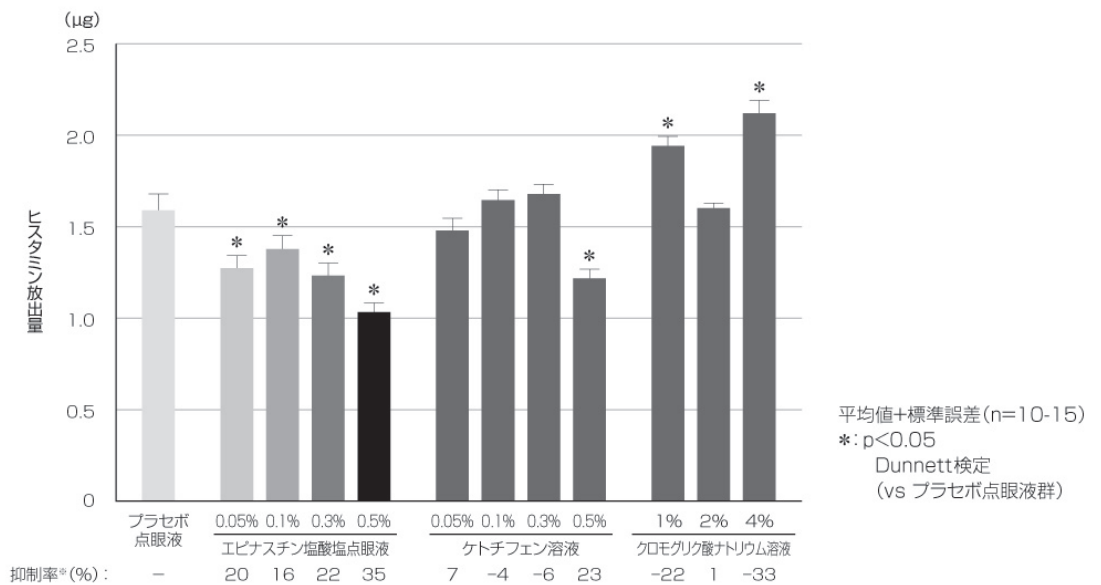
■ ラット受動感作アレルギー性結膜炎モデルの結膜肥満細胞の脱顆粒に及ぼす影響



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¹⁴⁾

抗OVA血清で受動感作したラットに0.05%、0.1%、0.3%および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。

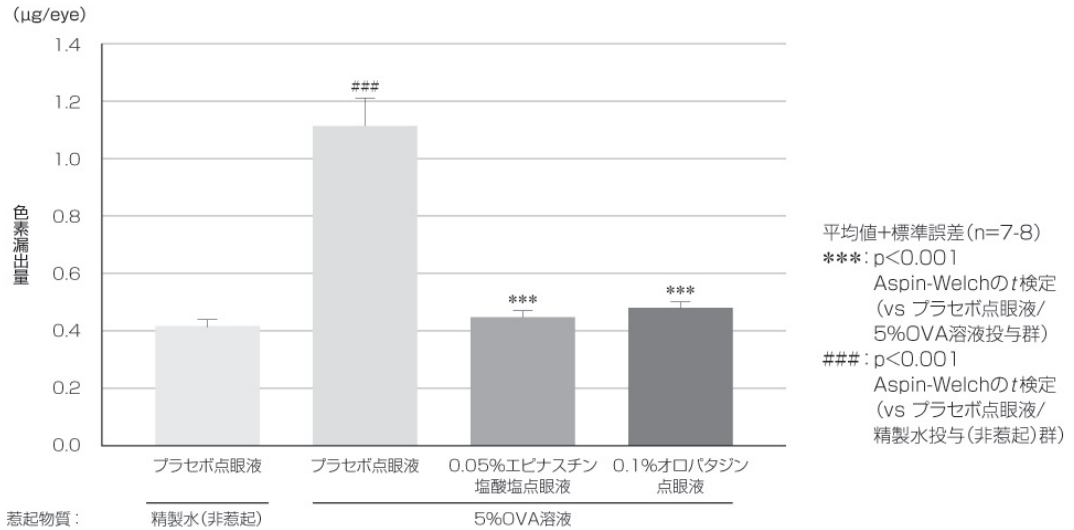
■ ラット受動感作アレルギー性結膜炎モデルの摘出結膜からのヒスタミン遊離に及ぼす影響



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¹⁵⁾

OVA 含有水酸化アルミニウムゲルで能動感作したマウスに 0.05%エピナスチン塩酸塩点眼液を単回点眼したところ、抗原誘発による結膜の血管透過性亢進を有意に抑制した。

■ 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効果



(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 15 分後に抗原誘発した眼アレルギー症状を有意に抑制し、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-3-(5)-2) 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)

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

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

4.46±2.87hr (海外データ)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度^{7) 8)}

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分および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、0.05%エピナスチン塩酸塩点眼液を1回1滴、1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼である。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(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

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

<参考:ウサギ単回点眼>¹⁷⁾

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および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。点眼およ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。

<参考:ウサギ・サル反復点眼>¹⁸⁾¹⁹⁾

白色ウサギ、およびサルの片眼に0.05%、0.1%、および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ヵ月間反復点眼したとき、血漿中エピナスチン濃度のC_{max}および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}およびAUCに大きな変動はなく、雌雄差も認められなかった。

4. 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

<参考:ウサギ眼組織移行>²⁰⁾

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、脈絡膜および視神経が点眼後15分(最初の測定時点)、虹彩、硝子体および強膜が点眼後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。

<参考:サル眼組織移行>²¹⁾²²⁾

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、毛様体およ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、およ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

<参考:メラニンに対する親和性 (*in vitro*) >²³⁾

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(0.1~30 μ M)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、毛様体およ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。

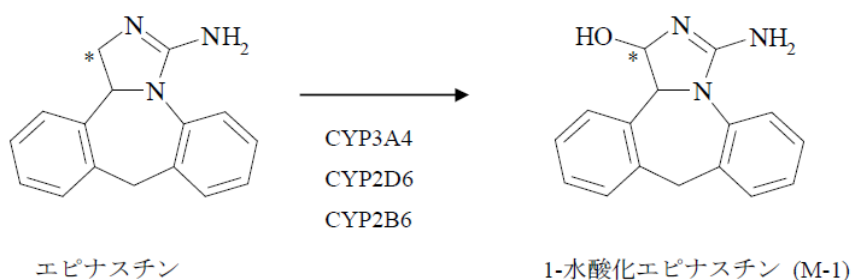
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考:*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

<参考: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、網膜およ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(CYP450等)の分子種

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 および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比率

該当資料なし

(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-(2) の項参照

(2) 排泄率

<参考:ウサギ>²⁰⁾

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)。

(3) 排泄速度

Ⅶ-6-(2) の項参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 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(特に設定されていない)
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;">〔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</div> <p><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。</p> <p style="text-align: right;">〔承認時より記載〕</p>
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(特に設定されていない)
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(特に設定されていない)
5. 慎重投与内容とその理由	該当しない(特に設定されていない)
6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">重要な基本的注意 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。</div> <p><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。</p> <p style="text-align: right;">〔承認時より記載〕</p>
7. 相互作用	(1) 併用禁忌とその理由 該当しない(特に設定されていない) (2) 併用注意とその理由 該当しない(特に設定されていない)

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内長期投与試験において、安全性解析対象130例中3例(2.3%)に副作用(臨床検査値異常変動を含む)が認められた。副作用は、眼刺激感2件(1.5%)、眼の異物感1件(0.8%)、羞明1件(0.8%)であった。(承認時)使用成績調査において、総症例3,928例中52例(1.32%)に副作用が認められた。主な副作用は、眼瞼炎12件(0.31%)、眼刺激感9件(0.23%)、眼脂6件(0.15%)、眼の異物感6件(0.15%)等であった。なお、小児に対する使用例数1,100例中11例(1.00%)に副作用が認められた。その内訳は、7歳未満が376例中2例(0.53%)、7歳以上15歳未満が724例中9例(1.24%)であり、その主な副作用は、眼刺激感4件、眼瞼炎4件等であった。(再審査終了時)

<解説>

国内の承認時までの臨床試験及び使用成績調査の副作用発現状況(再審査終了時、集計期間:2013年12月~2016年11月)に基づき記載した。

[承認時より記載、2016年5月一部改訂、2017年11月一部改訂、2021年2月一部改訂]

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない(特に設定されていない)

(3) その他の副作用

その他の副作用

副作用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。

頻度 種類	頻度不明	0.1~5%未満
眼	眼瞼炎、眼痛、流涙、点状角膜炎、そう痒感、結膜充血、眼脂	刺激感、異物感、羞明

発現頻度は承認時までの臨床試験の結果に基づき算出した。

<解説>

国内の承認時までの臨床試験及び市販後の副作用発現状況に基づき記載した。

副作用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。

[眼瞼炎:2014年8月より記載、
そう痒感、結膜充血、眼脂:2017年11月より記載、
それ以外の副作用は承認時より記載]
<眼瞼炎の症例概要はXⅢ.備考の項参照>

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

◆副作用(臨床検査値異常変動を含む)発現状況一覧表(再審査終了時)

	承認時迄の状況	使用成績調査
調査施設数	3	422
調査症例数	130	3928
副作用等の発現症例数	3	52
副作用等の発現件数	4	76
副作用等の発現症例率	2.31%	1.32%
副作用等の種類	発現症例数(%)	
神経系障害	-	3(0.08)
浮動性めまい	-	1(0.03)
味覚異常	-	1(0.03)
片頭痛	-	1(0.03)
眼障害	3(2.31)	50(1.27)
眼の異常感	-	3(0.08)
調節障害	-	1(0.03)
眼精疲労	-	1(0.03)
眼瞼炎	-	12(0.31)
アレルギー性眼瞼炎	-	1(0.03)
白内障	-	1(0.03)
霰粒腫	-	1(0.03)
結膜浮腫	-	1(0.03)
アレルギー性結膜炎	-	1(0.03)
角膜びらん	-	1(0.03)
眼脂	-	6(0.15)
眼刺激	2(1.54)	9(0.23)
眼痛	-	2(0.05)
眼瞼浮腫	-	3(0.08)
角膜炎	-	1(0.03)
流涙増加	-	2(0.05)
眼充血	-	4(0.10)
羞明	1(0.77)	1(0.03)
点状角膜炎	-	2(0.05)
霧視	-	2(0.05)
視力障害	-	1(0.03)
眼の異物感	1(0.77)	6(0.15)
結膜充血	-	2(0.05)
眼瞼そう痒症	-	1(0.03)
眼そう痒症	-	4(0.10)
眼瞼痛	-	1(0.03)
眼瞼障害	-	2(0.05)
マイボーム腺機能不全	-	1(0.03)

副作用の種類(副作用名)はICH国際医薬用語集 日本語版MedDRA/J ver.19.1の基本語を使用した。

(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

[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>

VIII-2. 禁忌内容とその理由 の項 <解説>参照

[承認時より記載]

9. 高齢者への投与

該当しない(特に設定されていない)

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。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。]
- 2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[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。]

<解説>

- 1) 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。

[承認時より記載]

<参考> XII-2. 海外における臨床支援情報 の項参照

- 2) 本剤は授乳中の婦人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。

[承認時より記載]

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、幼児に対する安全性は確立していない(低出生体重児、新生児に対しては使用経験がない。乳児、幼児に対しては使用経験が少ない)。

<解説>

本剤は低出生体重児、新生児への使用経験がなく、乳児、幼児への使用経験が少ないことより、安全性が十分検討されていないことから記載した。

なお、使用成績調査(再審査終了時、集計期間:2013年12月～2016年11月)において、7歳未満の小児への使用例は376例で、その副作用発現症例率は0.53%(2/376例)であった。1歳未満の症例は4例(2月齢1例、9月齢2例及び10月齢1例)含まれていたが、いずれの症例も副作用はみられなかった。

〔幼児:2016年5月一部改訂、乳児:2021年2月一部改訂、
低出生体重児、新生児:承認時より記載〕

<参考> X II-2. 海外における臨床支援情報 の項参照

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない(特に設定されていない)

13. 過量投与

該当しない(特に設定されていない)

14. 適用上の注意

適用上の注意

- 1) 投与経路:点眼用にのみ使用すること。
- 2) 投与時:
 - (1) 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よう指導すること。
 - (2) 点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取るよう指導すること。
 - (3) 他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。

<解説>

1)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。

本剤は点眼剤であるので、その他の投与経路では用いないようにすること。

〔承認時より記載〕

2)薬剤交付時の患者さんへの指導事項を記載した。

(1)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。

〔承認時より記載〕

(2)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。

〔承認時より記載〕

(3)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分間以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。

〔承認時より記載〕

15. その他の注意

該当しない(特に設定されていない)

16. その他

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^{27)~34)}

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、 消化器系	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	尿量, 尿中ナトリウム, カリウム, 塩素イオンの測定	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	

(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

点眼による毒性試験^{35) 36)}

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 100μL/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 50μL/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

経口およ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 ³⁷⁾	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^{38)~41)}

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 50μL/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 50μL/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 50μL/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 50μL/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 35μL/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 35μL/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^{37) 42)}

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) 生殖発生毒性試験⁴³⁾

親動物の生殖能、胎児に対する催奇形性および出生児の発育、行動への影響は認められなかった。妊娠前およ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

(4) その他の特殊毒性

試験項目	試験方法・投与量	対象	結果
遺伝毒性	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 0.05%点眼液(単回および4回点眼)	ウサギ角膜上皮細胞	
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
眼刺激性	IX-2-(1)参照		

13. 再審査結果、再評価結果
公表年月日及びその内容

2020年12月9日(再審査結果通知 薬生薬審発1209第1号)
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
第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない(効能・効果、用
法・用量等、承認内容に変更はない)。

14. 再審査期間

6年:2013年9月20日～2019年9月19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 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
(10本入) 1227901010101	1319762Q1028	622279001

17. 保険給付上の注意

特になし

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:新薬と臨床, 60, 149(2011)【62544】
- 3) 山田裕子:小児科, 43 別冊, 178(2002)【59595】
- 4) 岡本茂樹:あたらしい眼科, 17, 1343(2000)【55436】
- 5) Fujishima H. et al.: Ann.Allergy Asthma Immunol.,113,476(2014)【64375】
- 6) 中川やよい:あたらしい眼科,31, 97(2014)【63628】
- 7) DE-114 点眼液 臨床第 I 相試験-単回投与試験-, 社内資料【63629】
- 8) DE-114 点眼液 臨床第 I 相試験-連続投与試験-, 社内資料【63630】
- 9) 季節性アレルギー性結膜炎に対する DE-114 点眼液のプラセボを対照にした二重盲検比較試験-臨床第 III 相試験-, 社内資料【63633】
- 10) Whitecup SM. et al.: Clin. Ther.,26,29(2004)【63044】
- 11) 深川和己:日本眼科学会雑誌, 116(5), 494(2012)【63088】
- 12) 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, 社内資料【63636】
- 13) Antiinflammatory activity. Effects on inflammatory cell accumulation and pathological findings in the conjunctivae of normal and allergic rats, 社内資料【63637】
- 14) Histamine release into the conjunctivae after antigen challenge in rats, 社内資料【63638】
- 15) 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, 社内資料【63639】
- 16) Matsumoto Y. et al.: Pharmacology, 81, 266(2008)【64126】
- 17) 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, 社内資料【63641】
- 18) DE-114: a 6-month ocular toxicity study in rabbits, 社内資料【63655】
- 19) DE-114: a 6-month ocular toxicity study in monkeys, 社内資料【63656】
- 20) Absorption, distribution and excretion of ¹⁴C-DE-114 after ophthalmic administration in rabbits, 社内資料【63642】
- 21) ¹⁴C-DE-114 ocular tissue distribution studies in cynomolgus monkeys following a single ophthalmic administration, 社内資料【63643】
- 22) ¹⁴C- DE-114 ocular tissue distribution studies in cynomolgus monkeys following repeated ophthalmic administration, 社内資料【63644】
- 23) *In vitro* binding of ¹⁴C-epinastine to ocular bovine melanin, 社内資料【63645】
- 24) Structure elucidation of human hepatic microsomal metabolite of epinastine, 社内資料【63646】
- 25) Metabolite profiles in ocular tissues of cynomolgus monkey following repeated ocular administrations of ¹⁴C-DE-114, 社内資料【63648】
- 26) Kishimoto W. et al.: Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.,98,273(1997)【63647】
- 27) 甲斐広文他:応用薬理 1(6), 627(1991)【63657】

- 28) Tasaka, K. et al.: 応用薬理 38(1), 53(1989) 【63658】
- 29) Ohara, N. et al.: 薬理と治療 20(1), 63(1992) 【63659】
- 30) Ohtani, H. et al.: J Pharm Pharmacol 49(4), 458(1997) 【63660】
- 31) Ohmura, T. et al.: Eur J Pharmacol 378(2), 169(1999) 【63661】
- 32) Ohtani, H. et al.: J Pharm Pharmacol 51(9), 1059(1999) 【63662】
- 33) Chachin, M. et al.: Eur J Pharmacol 374(3), 457(1999)【63663】
- 34) 恒成 一郎ほか: 薬理と治療 20(1), 91(1992) 【63664】
- 35) 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, 社内資料【63649】
- 36) 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, 社内資料【63650】
- 37) Nishikawa, J. et al.: 応用薬理 42(2), 151(1991) 【63665】
- 38) 4-Week local ocular tolerance study of DE-114 eye drops by instillation into the conjunctival sac of rabbits, 社内資料【63651】
- 39) 4-Week local ocular tolerance study with DE-114 eye drops by instillation into the conjunctival sac of rabbits, 社内資料【63652】
- 40) 13-Week local ocular tolerance study with DE-114 eye drops by instillation into the conjunctival sac of rabbits, 社内資料【63653】
- 41) 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, 社内資料【63654】
- 42) Ganz, H. et al.: 応用薬理 41(4), 347(1991) 【63666】
- 43) Niggeschulze, A. et al.: 応用薬理 41(4), 355(1991) 【63667】

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない(発売されていない)

エピナスチン塩酸塩点眼液は、海外では ELESTAT[®]や RELESTAT[®]および 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

(1) 妊婦に関する海外情報(FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米 FDA 分類とは異なる。

〔使用上の注意〕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。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。]
- 2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[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 (2020 年 6 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: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

〔使用上の注意〕小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない(低出生体重児、新生児に対しては使用経験がない。乳児、幼児に対しては使用経験が少ない)。

米国の添付文書 (2020 年 4 月)	<p>USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>Pediatric Use: Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 2 years have not been established.</p>
-------------------------	---

XIII. 備考

1. その他の関連資料

◎その他の副作用の症例の概要

【眼瞼炎】

患者		1日投与量 投与期間	副作用
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
女・ 50代	アレルギー性結 膜炎 (ドライアイ)	両眼1回 1日間	<p>眼瞼炎、結膜炎</p> <p>投与開始日： ドライアイに対して両眼に精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を1滴投与。その1～2分後、両眼に本剤1滴投与。直後より、両眼瞼の発赤、かゆみが出現。ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム・フラジオマイシン硫酸塩軟膏を両眼瞼に塗布。</p> <p>中止翌日： 両眼の発赤、充血、かゆみはやや軽快。ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム・フラジオマイシン硫酸塩軟膏を朝・夕2回塗布。</p> <p>中止2日後： 両眼の発赤、充血、かゆみはやや軽快。ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム・フラジオマイシン硫酸塩軟膏を朝・夕2回塗布。</p> <p>中止3日後： 軽快、治ゆ。</p>
併用薬：精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液			