

# 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（2019 年更新版）に準拠して作成

アレルギー性疾患治療剤

## アレジオン<sup>®</sup>錠10 アレジオン<sup>®</sup>錠20 Alesion<sup>®</sup> Tablets 10・20

（エピナスチン塩酸塩製剤）

®=登録商標

剤形	錠10・20：フィルムコート錠
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	錠10：1錠中エピナスチン塩酸塩として10mg含有 錠20：1錠中エピナスチン塩酸塩として20mg含有
一般名	和名：エピナスチン塩酸塩 洋名：Epinastine Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	1994年4月1日 1994年5月27日 1994年6月15日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	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	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター TEL：0120-189-779 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.bij-kusuri.jp/">https://www.bij-kusuri.jp/</a>

本 IF は 2022 年 10 月 改訂 の 電子化 された 添付 文書 （電子 添文） の 記載 に 基づき 改訂 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。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—（2020年4月改訂）

## 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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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）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）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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に記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
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
(1) 承認条件	2
(2) 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	3
1. 販 売 名	3
(1) 和 名	3
(2) 洋 名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一 般 名	3
(1) 和 名 (命名法)	3
(2) 洋 名 (命名法)	3
(3) ステム	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	4
1. 物理化学的性質	4
(1) 外観・性状	4
(2) 溶 解 性	4
(3) 吸 湿 性	4
(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点	4
(5) 酸塩基解離定数	4
(6) 分配係数	4
(7) その他の主な示性値	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	5

IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
(1) 剤形の区別	6
(2) 剤形の外観及び性状	6
(3) 識別コード	6
(4) 製剤の物性	6
(5) その他	6
2. 製剤の組成	6
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6
(2) 電解質等の濃度	6
(3) 熱量	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
(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	8
(2) 包装	8
(3) 予備容量	8
(4) 容器の材質	8
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
(1) 用法及び用量の解説	10
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	10
(1) 臨床データパッケージ	10
(2) 臨床薬理試験	10
(3) 用量反応探索試験	11
(4) 検証的試験	12
(5) 患者・病態別試験	13
(6) 治療的使用	14
(7) その他	17

VI. 薬効薬理に関する項目	18
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 薬理作用	18
(1) 作用部位・作用機序	18
(2) 薬効を裏付ける試験成績	18
(3) 作用発現時間・持続時間	21
VII. 薬物動態に関する項目	22
1. 血中濃度の推移	22
(1) 治療上有効な血中濃度	22
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	22
(3) 中毒域	23
(4) 食事・併用薬の影響	23
2. 薬物速度論的パラメータ	24
(1) 解析方法	24
(2) 吸収速度定数	24
(3) 消失速度定数	24
(4) クリアランス	24
(5) 分布容積	24
(6) その他	24
3. 母集団（ポピュレーション）解析	24
(1) 解析方法	24
(2) パラメータ変動要因	24
4. 吸収	24
5. 分布	25
(1) 血液－脳関門通過性	25
(2) 血液－胎盤関門通過性	25
(3) 乳汁への移行性	25
(4) 髄液への移行性	25
(5) その他の組織への移行性	25
(6) 血漿蛋白結合率	25
6. 代謝	26
(1) 代謝部位及び代謝経路	26
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	26
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	26
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	26
7. 排泄	26
8. トランスポーターに関する情報	26
9. 透析等による除去率	26
10. 特定の背景を有する患者	26
11. その他	26

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	27
1. 警告内容とその理由	27
2. 禁忌内容とその理由	27
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	27
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27
5. 重要な基本的注意とその理由	27
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28
(1) 合併症・既往歴等のある患者	28
(2) 腎機能障害患者	28
(3) 肝機能障害患者	28
(4) 生殖能を有する者	28
(5) 妊婦	28
(6) 授乳婦	28
(7) 小児等	29
(8) 高齢者	30
7. 相互作用	30
(1) 併用禁忌とその理由	30
(2) 併用注意とその理由	30
8. 副作用	30
(1) 重大な副作用と初期症状	30
(2) その他の副作用	31
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
10. 過量投与	34
11. 適用上の注意	34
12. その他の注意	34
(1) 臨床使用に基づく情報	34
(2) 非臨床試験に基づく情報	34
IX. 非臨床試験に関する項目	35
1. 薬理試験	35
(1) 薬効薬理試験	35
(2) 安全性薬理試験	35
(3) その他の薬理試験	35
2. 毒性試験	36
(1) 単回投与毒性試験	36
(2) 反復投与毒性試験	36
(3) 遺伝毒性試験	36
(4) がん原性試験	36
(5) 生殖発生毒性試験	36
(6) 局所刺激性試験	36
(7) その他の特殊毒性	36

X. 管理的事項に関する項目	37
1. 規制区分	37
2. 有効期間	37
3. 包装状態での貯法	37
4. 取扱い上の注意	37
5. 患者向け資材	37
6. 同一成分・同効薬	37
7. 国際誕生年月日	37
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	37
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	37
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	38
11. 再審査期間	38
12. 投薬期間制限に関する情報	38
13. 各種コード	38
14. 保険給付上の注意	38
XI. 文 献	39
1. 引用文献	39
2. その他の参考文献	40
XII. 参考資料	41
1. 主な外国での発売状況	41
2. 海外における臨床支援情報	41
XIII. 備 考	42
1. 調剤・服薬支援に際しての臨床判断を行うにあたっての参考情報	42
(1) 粉碎	42
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	42
2. その他の関連資料	42



## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

エピナスチン塩酸塩は、1975年にドイツ ベーリンガーインゲルハイム社により合成されたアレルギー性疾患治療剤である。抗ヒスタミン作用とアレルギー反応に関与する細胞のケミカルメディエーターの遊離抑制作用を持つことから本薬のアレルギー性疾患に対する有効性が示唆され、また、血液脳関門を通過しにくく、中枢神経系に対する作用が弱い化合物であることが推察された。

アレジオン<sup>®</sup>錠について日本においては外国の非臨床並びに臨床試験成績から、経口投与により気管支喘息、アレルギー性鼻炎、そう痒性皮膚疾患に対する有用性が期待出来たため開発に着手し、非臨床並びに臨床試験を実施した。その結果、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、そう痒性皮膚疾患に対して、有効性・安全性が確認された。また、本剤投与による連続加算試験、数字記号置換試験による中枢への影響、及び自動車の運転操作並びに運転中の生理機能への影響はプラセボと同程度であることが確認された。

アレジオン<sup>®</sup>内服液は、2002年10月より発売したが、2007年4月に販売を中止した。

### 2. 製品の治療学的特性

エピナスチン塩酸塩は抗ヒスタミン作用のほか、ロイコトリエン C<sub>4</sub>、PAF（血小板活性化因子）、ブラジキニン等に対する抗メディエーター作用と、ヒスタミン、SRS-A のメディエーター遊離抑制作用を持ち、中枢抑制作用がプラセボと同等であり、しかも1日1回の経口投与が可能なアレルギー性疾患治療剤である。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

アレジオン<sup>®</sup>錠の臨床試験は、気管支喘息、通年性アレルギー性鼻炎、そう痒性皮膚疾患に対し、総計2,372例について実施され、承認された効能又は効果、用法及び用量における臨床成績は次の通りであった。（承認時）

投 与 対 象	有効例数／効果判定例数	有効率（中等度改善以上）
気 管 支 喘 息	133／283	47.0%
通年性アレルギー性鼻炎	195／409	47.7%
そう痒性皮膚疾患	610／822	74.2%

本剤について、臨床試験及び市販後の使用成績調査での調査症例 8,443 例中副作用が報告された症例は263例（3.12%）であった。

主な副作用は眠気102件（1.21%）、口渇28件（0.33%）、倦怠感27件（0.32%）、胃部不快感17件（0.20%）、嘔気15件（0.18%）等であった。また、臨床検査値においては特に一定の傾向を示す変動は認められていない（再審査終了時）。

重大な副作用は肝機能障害、黄疸、血小板減少であった。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

**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材, 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル, 参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

**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

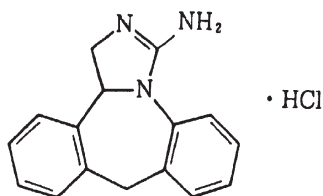
## 1. 販売名

- (1) 和名 アレジオン<sup>®</sup>錠 10  
アレジオン<sup>®</sup>錠 20
- (2) 洋名 Alesion<sup>®</sup> Tablets 10  
Alesion<sup>®</sup> Tablets 20
- (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 不明

## 3. 構造式又は示性式



## 4. 分子式及び分子量

$C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$  : 285.78

## 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(英名) (±)-3-amino-9,13b-dihydro-1*H*-dibenz [*c, f*] imidazo [1,5-*a*] azepine hydrochloride

(日本名) (±)-3-アミノ-9,13b-ジヒドロ-1*H*-ジベンズ [*c, f*] イミダゾ [1,5-*a*] アゼピン 塩酸塩

(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  
アレジオン<sup>®</sup>錠 治験番号: WAL801, 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～微黄色の粉末で、においはなく、味は苦い。

##### (2) 溶解性

溶媒名	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	溶解性
水	5.5～7.5	溶けやすい
メタノール	2.5～7.0	
エタノール (95)	4.5～9.5	
酢酸 (100)	1.5～2.0	
アセトニトリル	182～187	溶けにくい

##### (3) 吸湿性

25℃, 75% RH 以上で、高湿度になるほど吸湿した。

##### (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 (吸光度法)

##### (6) 分配係数

$9.2 \times 10^{-2}$  (n-オクタノール/水, pH7)

##### (7) その他の主な示性値

旋光性は認められない。(本品はラセミ体である。)

pH: 水溶液 (1→10) は 3.0～5.5 である。

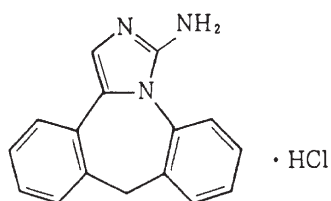
2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温（散光下）	36 ヶ月	褐色瓶 密栓	規格内
50℃（暗所）	3 ヶ月	瓶，密栓	
25℃，75% RH（暗所）	12 ヶ月	瓶，開栓	黄色に着色した
40℃，75% RH（暗所）	6 ヶ月		
キセノンフェードメータ （40℃付近）	180 万 lx・hr	無色瓶 密栓	黄色に着色した

安定性試験による主な生成物

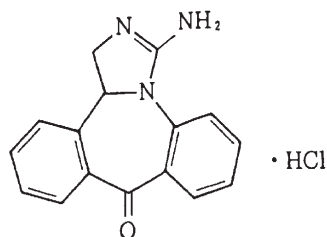
WAL 1097 CL

3-amino-9*H*-dibenz [*c, f*]  
imidazo [1,5-*a*] azepine  
hydrochloride



WAL 1725 CL

3-amino-1,13b-dihydro-9*H*-  
dibenz [*c, f*] imidazo [1,5-*a*]  
azepin-9-one hydrochloride



3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法：

- (1) 呈色反応：ドラーゲンドルフ反応による。
- (2) 紫外吸収スペクトル：波長 261～265nm に吸収の極大を示す。
- (3) 赤外吸収スペクトル：波数 1662cm<sup>-1</sup>，1588cm<sup>-1</sup>，1554cm<sup>-1</sup>，774cm<sup>-1</sup>及び 760cm<sup>-1</sup>付近に吸収を認める。（臭化カリウム錠剤法）
- (4) 塩化物の定性反応（2）を呈す。

定量法：

本品を乾燥し，その約 0.3g を精密に量り，無水酢酸／酢酸（100）混液（7：3）70mL に溶かし，0.1mol/L 過塩素酸で滴定する（電位差滴定法）。同様の方法で空試験を行い，補正する。

0.1mol/L 過塩素酸 1mL = 28.578mg C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>・HCl

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形





## (1) 剤形の区別

フィルムコート錠

## (2) 剤形の外観及び性状

商品名	剤形・色調	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)	平面	側面
アレジオン <sup>®</sup> 錠 10	白色～微黄色の フィルムコート錠	6.0	2.8	0.088		
アレジオン <sup>®</sup> 錠 20		8.0	3.2	0.175		

## (3) 識別コード

商品名	薬剤本体		包装資材 (PTP シート)	
	識別コード	表示部位	表	裏
アレジオン <sup>®</sup> 錠 10	1P 	平面	Alesion10mg 1P	アレジオン 10mg  Boehringer Ingelheim
アレジオン <sup>®</sup> 錠 20	2P 	平面	Alesion20mg 2P	アレジオン 20mg  Boehringer Ingelheim

## (4) 製剤の物性

該当しない

## (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	アレジオン錠 10	アレジオン錠 20
有効成分	1錠中エピナスチン塩酸塩 10mg	1錠中エピナスチン塩酸塩 20mg
添加剤	軽質無水ケイ酸, ポビドン K25, ステアリン酸マグネシウム, 乳糖水和物, トウモロコシデンプン, ヒプロメロース, アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー, マクロゴール 6000, タルク, 酸化チタン, シリコーン樹脂	

## (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. カ 価

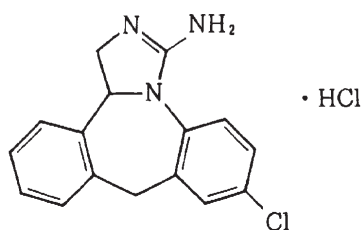
該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬製造工程中に混入が予想される類縁物質として、また、安定性試験により生成した類縁物質として、下記化合物が検出された。(測定法：HPLC 法)

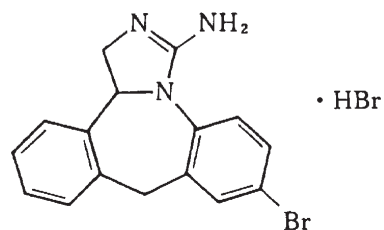
WAL 1092 CL

3-amino-7-chloro-9,13b-dihydro-1*H*-dibenz [*c, f*] imidazo [1,5-*a*] azepine hydrochloride



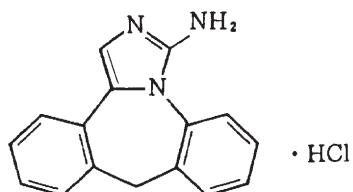
WAL 1783 Br

3-amino-7-bromo-9,13b-dihydro-1*H*-dibenz [*c, f*] imidazo [1,5-*a*] azepine hydrobromide



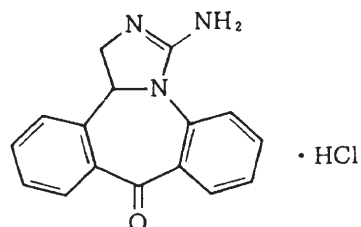
WAL 1097 CL

3-amino-9*H*-dibenz [*c, f*] imidazo [1,5-*a*] azepine hydrochloride



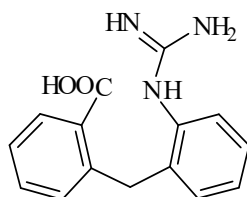
WAL 1725 CL

3-amino-1,13b-dihydro-9*H*-dibenz [*c, f*] imidazo [1,5-*a*] azepin-9-one hydrochloride



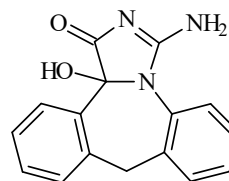
WAL 2003

2-(*o*-guanidino-benzyl) benzoic acid



WAL 1853

3-amino-13*b*-hydroxy-9*H*-dibenz [*c, f*] imidazo [1,5-*a*] azepine-1-one



#### IV. 製剤に関する項目

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	測定項目	結 果
40℃ 75% RH	3 ヶ月	PTP*をアルミ ピロー包装	1. 性状 (外観) 2. 崩壊試験 3. 類縁物質 4. 含量	いずれの測定項目も規格内であった。
	6 ヶ月			
25℃ 60～70% RH (室温**)	36 ヶ月	PTP*をアルミ ピロー包装		いずれの測定項目も規格内であった。
30℃ 70% RH	36 ヶ月	PTP*をアルミ ピロー包装		いずれの測定項目も規格内であった。
25℃ 75% RH (暗所)	3 ヶ月	瓶, 開栓		いずれの測定項目も規格内であった。
	12 ヶ月			性状(外観)が微だいたい色～淡だいたい色に着色した。その他の測定項目については規格内であった。
50℃ (暗所)	3 ヶ月	瓶, 密栓	性状(外観)が淡黄色～だいたい色に着色した。その他の測定項目については, 規格内であった。	
キセノンフェードメータ (40℃付近)	1.8×10 <sup>6</sup> lx・hr	褐色瓶, 密栓	いずれの測定項目も規格内であった。	

\*PTP：ポリ塩化ビニル及びポリ塩化ビニリデンの複合シート，アルミ箔

\*\*安定性試験ガイドライン（H6. 4. 21 薬新薬 30）の長期試験における室温条件に相当

### 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）

該当資料なし

### 9. 溶出性

30分以内に100%溶出した。（パドル法（日局溶出試験第2法），水，900mL，毎分50回転，UV法）

### 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

該当資料なし

(2) 包 装

アレジオン<sup>®</sup>錠 10：100 錠（10 錠×10） PTP， 300 錠（10 錠×30） PTP

アレジオン<sup>®</sup>錠 20：100 錠（10 錠×10） PTP， 300 錠（10 錠×30） PTP

700 錠（14 錠×50） PTP， 1000 錠（10 錠×100） PTP

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP（ポリ塩化ビニル，ポリ塩化ビニリデンの複合シート／アルミ箔）



**11. 別途提供される資材類**

該当しない

**12. その他**

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

○気管支喘息

○アレルギー性鼻炎

○じん麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、痒疹、そう痒を伴う尋常性乾癬

### 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

#### 6. 用法及び用量

〈気管支喘息、じん麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、痒疹、そう痒を伴う尋常性乾癬〉

通常、成人にはエピナスチン塩酸塩として1回20mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈アレルギー性鼻炎〉

通常、成人にはエピナスチン塩酸塩として1回10～20mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3)用量反応探索試験」の項を参照すること。

### 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

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

健康成人6名に対してエピナスチン塩酸塩10～40mgを単回経口投与したところ、10mg投与群で1例が眠気、20mg投与群で1例が頭のふらつきと眠気、40mg投与群で1例が頭痛を訴えたが、いずれも軽度で一過性のものであった。他覚所見においては異常が認められず、理学所見、心電図、聴力検査、クレペリンテスト及び臨床検査においても特記すべき異常は認められなかった。

また、健康成人6名に対してエピナスチン塩酸塩20mgを1日1回及び1日2回7日間連続経口投与したところ、1日1回投与群において1例が口渇及び鼻粘膜乾燥感を訴えたが、軽度で一過性のものであった。1日2回投与群では自覚症状もなく、いずれの群においても他覚所見の異常は認められず、理学所見、心電図、聴力検査、眼科検査、クレペリンテスト及び臨床検査においても特記すべき異常は認められなかった<sup>1)</sup>。

## (3) 用量反応探索試験

## 1) 気管支喘息の場合

成人気管支喘息患者 205 例を対象にエピナスチン塩酸塩 10mg 又は 20mg を 1 日 1 回もしくは 20 mg を 1 日 2 回 4 週間経口投与し、有効性、安全性及び有用性の用量関係を封筒法で検討した。有効性、安全性、有用性のいずれにおいても 3 群間に有意差はなかったが、成人気管支喘息に対する用法及び用量としては 10mg もしくは 20mg を 1 日 1 回投与が適当であると推察された<sup>2)</sup>。

## 2) アレルギー性鼻炎の場合

通年性アレルギー性鼻炎患者 183 例を対象にエピナスチン塩酸塩 5mg, 10mg, 20mg のいずれかを 1 日 1 回 2 週間経口投与し、有効性、安全性及び有用性の用量関係を封筒法で検討した。有効性、安全性において 3 群間に有意差はなかったが、有用性において傾向差がみられ、用量との相関関係がみられた。アレルギー性鼻炎に対する本剤の用法及び用量としては 10mg もしくは 20mg を 1 日 1 回投与が適当であると推察された<sup>3)</sup>。

## 3) じん麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、痒疹、そう痒を伴う尋常性乾癬の場合

慢性じん麻疹患者 259 例を対象にエピナスチン塩酸塩 5mg, 10mg, 20mg のいずれかを 1 日 1 回もしくは 20mg を 1 日 2 回 7 日間経口投与し、有効性、安全性及び有用性の用量関係を封筒法で検討した。治療効果については 4 群間に傾向差がみられ、用量との相関関係がみられたが、安全性については 4 群間に有意差はなかった。有用度においても用量との相関関係がみられた。慢性じん麻疹に対する本剤の用法及び用量としては 10mg もしくは 20mg を 1 日 1 回投与が適当であると推察された<sup>4)</sup>。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下の通りである。

1. 気管支喘息、じん麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、痒疹、そう痒を伴う尋常性乾癬：通常、成人にはエピナスチン塩酸塩として 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
2. アレルギー性鼻炎：通常、成人にはエピナスチン塩酸塩として 1 回 10～20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 気管支喘息の場合

<無作為化並行用量反応試験>

成人気管支喘息患者 200 例を対象にエピナスチン塩酸塩 10mg 又は 20mg を 1 日 1 回 6 週間経口投与し、有効性、安全性及び有用性を二重盲検法で検討した。有効性、安全性、有用性のいずれにおいても 2 群間に有意差はなかったが、成人気管支喘息に対する本剤の用法及び用量としては 20mg の 1 日 1 回投与が適当であると推察された<sup>5)</sup>。

<比較試験>

成人気管支喘息患者 226 例を対象にエピナスチン塩酸塩 20mg 1 日 1 回とケトチフェン 1mg 1 日 2 回を 10 週間経口投与し、有効性、安全性及び有用性を二重盲検法で比較した。エピナスチン塩酸塩はケトチフェンと比較し有効性、有用性で有意に優れ、安全性において同等との成績が得られた。本剤は成人気管支喘息に対し、有用性の高い薬剤であると考えられた<sup>6)</sup>。

② アレルギー性鼻炎の場合

<無作為化並行用量反応試験>

通年性アレルギー性鼻炎患者 194 例を対象にエピナスチン塩酸塩 10mg 又は 20mg を 1 日 1 回 2 週間経口投与し、有効性、安全性及び有用性を二重盲検法で検討した。有効性、安全性、有用性のいずれにおいても有意差はなかったが、アレルギー性鼻炎に対する本剤の用法及び用量としては 10mg の 1 日 1 回投与が適当であると推察された<sup>7)</sup>。

<比較試験>

通年性アレルギー性鼻炎患者 222 例を対象にエピナスチン塩酸塩 10mg 1 日 1 回とアゼラスチン 1mg 1 日 2 回を 2 週間経口投与し、有効性、安全性及び有用性を二重盲検法で比較した。エピナスチン塩酸塩はアゼラスチンと比較し有効性、安全性において同等との成績が得られ、有用性において優れる傾向がみられた。本剤は通年性アレルギー性鼻炎に対し、有用性の高い薬剤であると考えられた<sup>8)</sup>。

③ じん麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、痒疹、そう痒を伴う尋常性乾癬の場合

<無作為化並行用量反応試験>

慢性じん麻疹患者 177 例を対象にエピナスチン塩酸塩 10mg 又は 20mg を 1 日 1 回 2 週間経口投与し、有効性、安全性及び有用性を二重盲検法で検討した。有効性は 20mg 投与群で高い傾向がみられたが、安全性、有用性においては有意差はなかった。慢性じん麻疹に対する本剤の用法及び用量としては 20mg の 1 日 1 回投与が適当であると推察された<sup>9)</sup>。

<比較試験>

慢性じん麻疹患者 249 例を対象にエピナスチン塩酸塩 20mg 1 日 1 回とケトチフェン 1mg 1 日 2 回を 2 週間経口投与し、有効性、安全性及び有用性を二重盲検法で比較した。エピナスチン塩酸塩はケトチフェンと比較し有効性、有用性において同等との成績が得られ、安全性において有意に優れるとの成績が得られた。本剤は慢性じん麻疹に対し、有用性の高い薬剤であると考えられた<sup>10)</sup>。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下の通りである。

1. 気管支喘息、じん麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、痒疹、そう痒を伴う尋常性乾癬：通常、成人にはエピナスチン塩酸塩として 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. アレルギー性鼻炎:通常,成人にはエピナスチン塩酸塩として1回10~20mgを1日1回経口投与する。  
なお,年齢,症状により適宜増減する。

## 2) 安全性試験

### ① 気管支喘息の場合

成人気管支喘息患者70例を対象にエピナスチン塩酸塩10mg又は20mg1日1回を最長60週間にわたり経口投与し,長期投与における有効性,安全性,及び有用性を検討した。本剤は長期投与においても安全性が高く,成人気管支喘息に対し有用な薬剤であると考えられた<sup>11)</sup>。

成人気管支喘息患者20例を対象にエピナスチン塩酸塩20mg1日1回を最長32週間にわたり経口投与し,長期投与における有効性,安全性,及び有用性を検討した。本剤は長期投与においても安全性が高く,成人気管支喘息に対し有用な薬剤であると考えられた<sup>12)</sup>。

### ② アレルギー性鼻炎の場合

通年性アレルギー性鼻炎38例を対象にエピナスチン塩酸塩10mg又は20mg1日1回を最長16週間にわたり経口投与し,長期投与における有効性,安全性及び有用性を検討した。本剤は通年性アレルギー性鼻炎に対し有用な薬剤であると考えられた<sup>13)</sup>。

通年性アレルギー性鼻炎31例を対象にエピナスチン塩酸塩10mg1日1回を最長10週間にわたり経口投与し,長期投与における有効性,安全性及び有用性を検討した。本剤は通年性アレルギー性鼻炎に対し,有用性の高い薬剤であると考えられた<sup>14)</sup>。

### ③ じん麻疹,湿疹・皮膚炎,皮膚そう痒症,痒疹,そう痒を伴う尋常性乾癬の場合

慢性じん麻疹患者64例を対象にエピナスチン塩酸塩20mg1日1回を8週間経口投与し,長期投与における有効性,安全性及び有用性を検討した。本剤は慢性じん麻疹に対し長期投与において有効性,安全性及び有用性の優れた薬剤であると考えられた<sup>15)</sup>。

## (5) 患者・病態別試験

気管支喘息,アレルギー性鼻炎,じん麻疹,湿疹・皮膚炎,皮膚そう痒症,痒疹,そう痒を伴う尋常性乾癬の場合

いずれの場合も該当資料なし

(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

① 使用成績調査<sup>16)</sup>

気管支喘息, アレルギー性鼻炎, じん麻疹, 湿疹・皮膚炎, 皮膚そう痒症, 痒疹, そう痒を伴う尋常性乾癬を調査対象とし, アレジオン<sup>®</sup>錠新規投与開始例を連続して登録センターに登録する連続調査方式によるプロスペクティブな調査を行った。1,102 施設から 7,151 例を収集し, 安全性解析対象 6,117 例, 有効性解析対象 6,085 例について検討した。

	使用理由 <sup>注1)</sup> 別副作用発現率 (副作用発現症例数/解析症例数 (%))	調査対象疾患別有効症例率 <sup>注2)</sup> (有効症例数/解析症例数 (%))
気管支喘息	15/ 671 (2.24%)	527/ 640 (82.3%)
アレルギー性鼻炎	34/1,666 (2.04%)	1,440/1,629 (88.4%)
じん麻疹	13/ 991 (1.31%)	856/ 953 (89.8%)
湿疹・皮膚炎	24/1,994 (1.20%)	1,750/1,901 (92.1%)
皮膚そう痒症	9/ 515 (1.75%)	449/ 499 (90.0%)
痒疹	2/ 141 (1.42%)	108/ 134 (80.6%)
そう痒を伴う尋常性乾癬	6/ 198 (3.03%)	163/ 189 (86.2%)

また, 特別な背景を有する患者に関する事項として, 高齢者, 腎機能障害・肝機能障害を有する患者に関して検討した。

高齢患者（65歳以上）に関する調査結果

安全性					
年齢	症例数	副作用発現例数	副作用発現件数	副作用発現率 (%)	$\chi^2$ 検定
16~64歳	4,354	78	91	1.79	N.S.
65歳~	1,509	22	35	1.46	
有効性					
使用理由 <sup>注1)</sup>	年齢	解析症例数	有効症例数	有効症例率 (%)	$\chi^2$ 検定
気管支喘息	16~64歳	427	347	81.3	N.S.
	65歳~	180	153	85.0	
アレルギー性鼻炎	16~64歳	1,314	1,150	87.5	p<0.05
	65歳~	189	177	93.7	
そう痒性皮膚疾患	16~64歳	2,478	2,226	89.8	N.S.
	65歳~	1,102	1,013	91.9	

注1) 使用理由が複数ある場合は, 各使用理由別に重複集計した。

注2) 改善, 不変, 悪化のうち改善と判定された症例を集計した。

小児患者（15歳以下）<sup>注3)</sup>に関する調査結果

安全性					
年齢	症例数	副作用発現例数	副作用発現件数	副作用発現率 (%)	$\chi^2$ 検定
～15歳 <sup>注4)</sup>	254	2	2	0.79	N.S.
16～64歳	4,354	78	91	1.79	
有効性					
使用理由 <sup>注1)</sup>	年齢	解析症例数	有効症例数	有効症例率 (%)	$\chi^2$ 検定
気管支喘息	～15歳	33	27	81.8	N.S.
	16～64歳	427	347	81.3	
アレルギー性鼻炎	～15歳	126	113	89.7	N.S.
	16～64歳	1,314	1,150	87.5	
そう痒性皮膚疾患	～15歳	96	87	90.6	N.S.
	16～64歳	2,478	2,226	89.8	

N.S. : 有意差なし

## 腎機能障害を有する患者に関する調査結果

安全性					
腎機能障害	症例数	副作用発現例数	副作用発現件数	副作用発現率 (%)	$\chi^2$ 検定
有	63	0	0	0.00	N.S.
無	5,970	100	125	1.68	
有効性					
使用理由 <sup>注1)</sup>	腎機能障害	解析症例数	有効症例数	有効症例率 (%)	$\chi^2$ 検定
気管支喘息	有	4	2	50.0	N.S.
	無	635	524	82.5	
アレルギー性鼻炎	有	6	6	100	N.S.
	無	1,616	1,428	88.4	
そう痒性皮膚疾患	有	51	44	86.3	N.S.
	無	3,558	3,225	90.6	

注1) 使用理由が複数ある場合は、各使用理由別に重複集計した。

注3) 添付文書における小児の規定は15歳未満である。

注4) 最若齢は5歳であった。

## V. 治療に関する項目

### 肝機能障害を有する患者に関する調査結果

安全性					
肝機能障害	症例数	副作用発現例数	副作用発現件数	副作用発現率 (%)	$\chi^2$ 検定
有	139	6	12	4.32	p<0.05
無	5,894	94	113	1.59	
有効性					
使用理由 <sup>注1)</sup>	肝機能障害	解析症例数	有効症例数	有効症例率 (%)	$\chi^2$ 検定
気管支喘息	有	21	16	76.2	N. S.
	無	618	510	82.5	
アレルギー性鼻炎	有	14	12	85.7	N. S.
	無	1,608	1,422	88.4	
そう痒性皮膚疾患	有	98	84	85.7	N. S.
	無	3,511	3,185	90.7	

N. S. : 有意差なし

注1) 使用理由が複数ある場合は、各使用理由別に重複集計した。

#### ② 特別調査（長期使用に関する調査）

気管支喘息、通年性アレルギー性鼻炎、慢性じん麻疹を調査対象とし、アレジオン<sup>®</sup>錠新規投与開始例のうち、本剤の長期投与が可能と考えられた症例の調査を行った。798例を収集し、投与開始日以降来院しなかった症例93例と重複症例1例を除外した704例について安全性と、観察期間未達成223例を除外した481例について有効性を検討した。観察期間は、気管支喘息は12週以上、通年性アレルギー性鼻炎、慢性じん麻疹は8週以上とした。

安全性解析対象704例のうち、副作用は10例/12件に発現し、副作用発現率は1.42%であった。長期使用時に特徴的な副作用の発現は認められず、副作用の半数が4週以内で発現しており、比較的早期に発現するものと考えられた。

有効性に関しては、いずれの使用理由においても効果の減弱は認められず、長期使用において安定した効果を示した。

#### 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

気管支喘息、アレルギー性鼻炎、じん麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、痒疹、そう痒を伴う尋常性乾癬の場合

いずれの場合も該当資料なし



## (7) その他

アレジオン®錠について、気管支喘息，通年性アレルギー性鼻炎，じん麻疹，湿疹・皮膚炎，皮膚そう痒症，痒疹，そう痒を伴う尋常性乾癬に対し，国内延べ438施設，総計2,372例に二重盲検比較試験を含む臨床試験<sup>2~15, 17~23)</sup>が実施された。

なお，承認された効能又は効果，用法及び用量における臨床試験成績は次の通りであった。

投 与 対 象	有効例数／効果判定例数 (中等度改善以上)	有 効 率 (中等度改善以上)
気管支喘息	133／283	47.0%
通年性アレルギー性鼻炎	195／409	47.7%
そう痒性皮膚疾患 (合 計)	610／822	74.2%
じん麻疹	314／385	81.6%
湿疹・皮膚炎	125／179	69.8%
皮膚そう痒症	72／97	74.2%
痒疹	59／91	64.8%
そう痒を伴う尋常性乾癬	40／70	57.1%

## 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

エバスタチン，アゼラスチン塩酸塩，オロパタジン塩酸塩，セチリジン塩酸塩，フェキソフェナジン塩酸塩，オキサトミド，エメダスチンフマル酸塩，ケトチフェンフマル酸塩，ベポタスチンベシル酸塩，メキタジン，ロラタジン等のヒスタミン $H_1$ 受容体拮抗薬

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は，最新の電子添文を参照すること。

## 2. 薬理作用

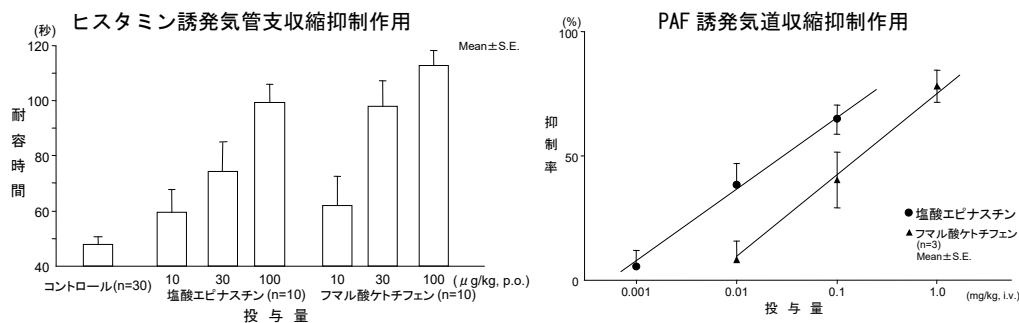
## (1) 作用部位・作用機序

エピナスチン塩酸塩は選択的ヒスタミン $H_1$ 受容体拮抗作用を主作用とし，ロイコトリエン $C_4$  (LTC $_4$ )，血小板活性化因子 (PAF)，セロトニン，ブラジキニン等のメディエーターに対する抗メディエーター作用とヒスタミン，SRS-A，PAF のメディエーター遊離抑制作用を發揮する。さらに，インターロイキン-6 (IL-6)，IL-8等の炎症性サイトカインの産生，遊離や好酸球の遊走・接着分子の発現などに対する抑制作用を有する。

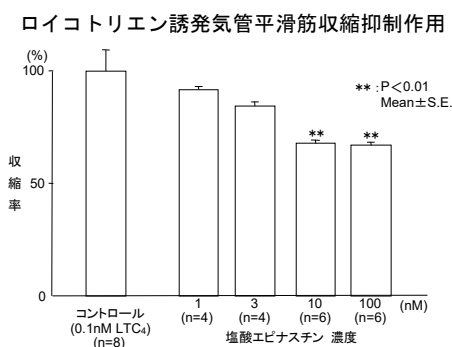
## (2) 薬効を裏付ける試験成績

## 1) 抗メディエーター作用

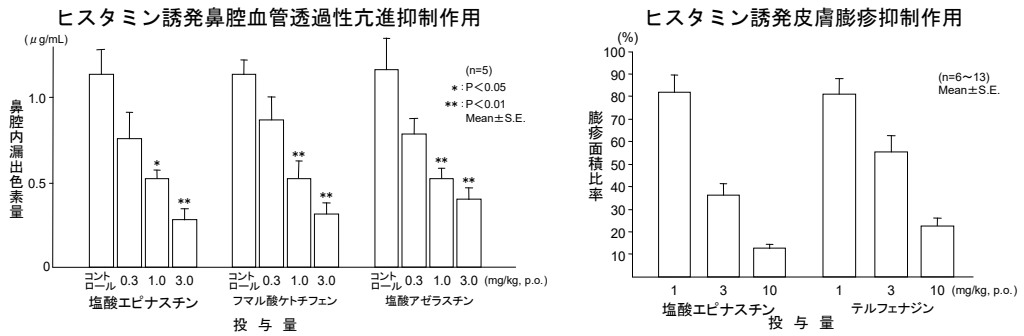
- ・ヒスタミン (モルモット<sup>24)</sup>)，PAF (モルモット<sup>25)</sup>)，セロトニン (10~100  $\mu$ g/kg i.v.，ED50 : 25  $\mu$ g/kg) (ラット<sup>26)</sup>) 及びブラジキニン (1mg/kg p.o.で有意に抑制) (モルモット<sup>27)</sup>) 誘発による気管支痙攣を抑制した。



- ・モルモット摘出気管平滑筋を用いた試験で，ヒスタミン<sup>26)</sup>，LTC $_4$ <sup>25)</sup> 及びセロトニン<sup>26)</sup> 誘発収縮を抑制した (pA $_2$  : ヒスタミン 9.1，セロトニン 7.8，in vitro)。



- ・ヒスタミン誘発による気管の粘液線毛輸送機能の低下を抑制した (3mg/kg i.m.，ウズラ<sup>28)</sup> ex vivo)。
- ・ヒスタミン誘発による鼻腔の血管透過性亢進を抑制した (0.3~3mg/kg p.o.，ラット<sup>25)</sup>)。
- ・ヒスタミン誘発皮膚膨疹を抑制した (1~10mg/kg p.o.，ラット<sup>24)</sup>)。



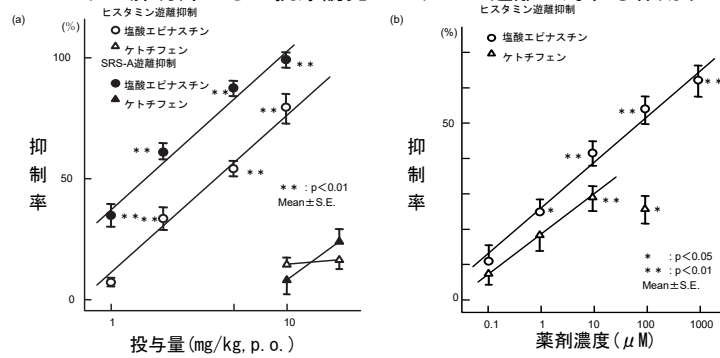
・セロトニン誘発足蹠浮腫を抑制した (2.5~10mg/kg p.o., ラット<sup>26)</sup>)。

2) メディエーター産生・遊離抑制作用

・抗原刺激による肺切片からのヒスタミン及びSRS-A遊離を抑制した (1~10mg/kg, ex vivo, モルモット<sup>29)</sup>)。抗原刺激による肺切片からのヒスタミン遊離を抑制した (0.1~1000 μM, in vitro, モルモット<sup>29)</sup>)。

(a) モルモット肺切片からの抗原誘発ヒスタミン, SRS-A遊離に対する作用(ex vivo)

(b) モルモット肺切片からの抗原誘発ヒスタミン遊離に対する作用(in vitro)



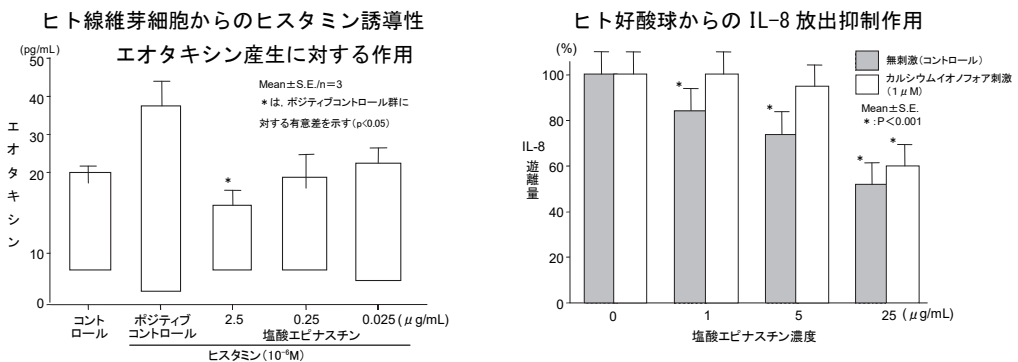
・抗原, compound 48/80 及びカルシウムイオノフォア (A23187) 刺激による腹腔内肥満細胞からのヒスタミン遊離をそれぞれ抑制した (1~100 μM, in vitro, ラット<sup>29)</sup>)。

・カルシウムイオノフォア (A23187) 刺激による多核球からの PAF 産生・遊離を抑制した (3~100 μM, in vitro, ヒト<sup>30)</sup>)。

3) 炎症性サイトカイン産生・遊離抑制作用 (エオタキシン, IL-4, IL-6, IL-8)

・線維芽細胞からのヒスタミン誘導性エオタキシン産生を抑制した (2.5 μg/mL, in vitro, ヒト<sup>31)</sup>)。

・無刺激及びカルシウムイオノフォア刺激による末梢血由来の好酸球からの IL-8 遊離を抑制した (1~25 μg/mL, in vitro, アトピー性皮膚炎患者<sup>32)</sup>)。



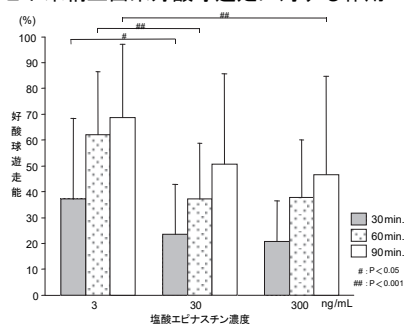
## VI. 薬効薬理に関する項目

- ・抗原刺激による末梢血由来の単核球における IL-4 mRNA 発現を抑制した ( $1\mu\text{M}$ , in vitro, 気管支喘息患者<sup>33)</sup>。
- ・抗原刺激による末梢血由来の単核球の IL-6, IL-1 $\beta$  産生を抑制した ( $10\mu\text{M}$ , in vitro, アトピー性皮膚炎患者<sup>34)</sup>。

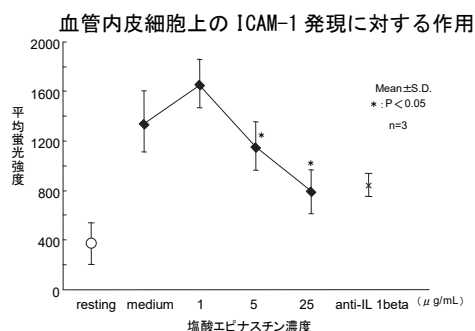
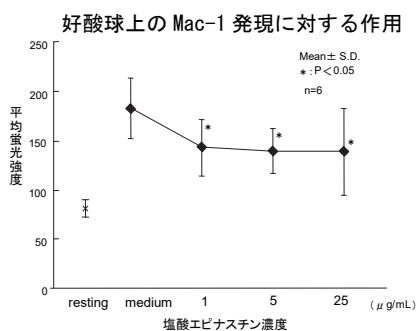
### 4) 好酸球遊走, 接着分子発現抑制作用

- ・末梢血由来の好酸球の遊走を抑制した (3~300ng/mL, in vitro, アトピー性皮膚炎患者<sup>35)</sup>。

ヒト末梢血由来好酸球遊走に対する作用



- ・IL-5 刺激による末梢血由来の好酸球における接着分子 CD11b 発現を抑制した (3~300ng/mL, in vitro, アトピー性皮膚炎患者<sup>36)</sup>。
- ・PAF 刺激による好酸球上の接着分子 Mac-1, ならびに IL-1 $\beta$  刺激による血管内皮細胞上の接着分子 ICAM-1 の発現を抑制し, IL-1 $\beta$  刺激による血管内皮細胞に対する好酸球の接着を抑制した (1~25 $\mu\text{g/mL}$ , in vitro, ヒト<sup>37)</sup>。



### 5) アレルギー反応に対する作用

- ・PCA 反応を抑制した (0.5~5mg/kg p. o., ラット<sup>29)</sup>。
- ・Shultz-Dale 反応を抑制した (1~10nM in vitro<sup>25)</sup>。

(Shultz-Dale 反応: モルモットを卵白アルブミンで感作後, 回腸を摘出し, 抗原添加により, 収縮させる。)

### 6) 実験的病態モデルに対する作用

- ・抗原刺激による気管支痙攣を抑制した (0.03~0.2mg/kg i. v., ラット<sup>26)</sup>, 0.5~5mg/kg p. o., モルモット<sup>29)</sup>。
- ・連続投与により抗原刺激後のアセチルコリン気道過敏を抑制した (10mg/kg p. o., ラット<sup>38)</sup>。

7) 実験的炎症に対する作用

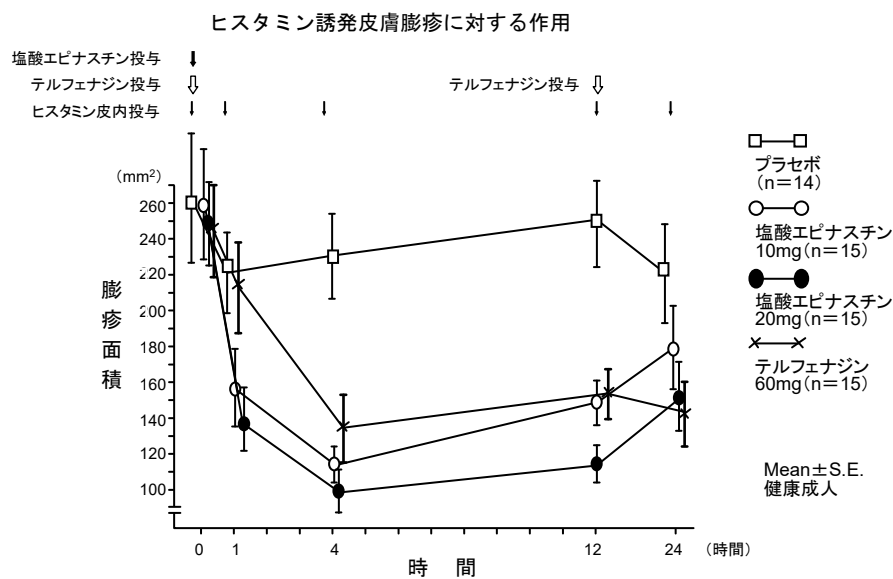
デキストラン誘発足蹠浮腫 (0.4~10mg/kg p.o.), カラゲニン誘発足蹠浮腫 (2~50mg/kg p.o.) を抑制した (ラット<sup>39)</sup>。

8) 作用持続時間の検討

ヒスタミン誘発膨疹に対し 50%以上の抑制が, ケトチフェンは 2 時間以上, エピナスチンは 4 時間以上持続した (4mg/kg p.o. (ED<sub>50</sub> の 2 倍量), ラット<sup>24, 26)</sup>。

9) ヒスタミン誘発皮膚膨疹抑制作用 (ヒト)

ヒスタミン誘発皮膚膨疹を 1 日 1 回 10mg, 20mg の経口投与で, 投与 24 時間後においてもプラセボに比し, 有意に抑制した (健康成人<sup>40)</sup>。



投与 1 時間後	エピナスチン塩酸塩 10 mg, 20 mg > プラセボ, テルフェナジン	P ≤ 0.001
投与 4 時間後	エピナスチン塩酸塩 20 mg > プラセボ, テルフェナジン	P ≤ 0.01
	10 mg > プラセボ	P < 0.05
投与 12 時間後	エピナスチン塩酸塩 20 mg > プラセボ, テルフェナジン	P ≤ 0.001
	10 mg > プラセボ	P < 0.05
投与 24 時間後 テルフェナジン 12 時間後に 2 回目の投与	エピナスチン塩酸塩 10 mg, 20 mg > プラセボ	P < 0.05

(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

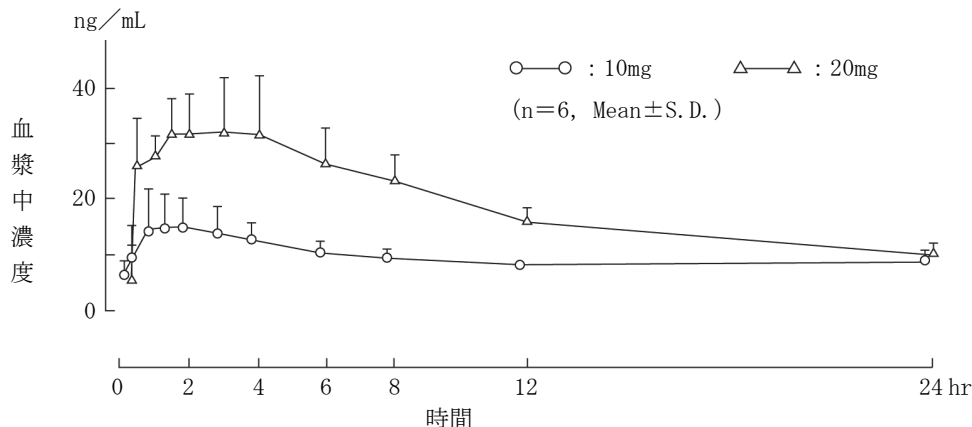
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人への投与（単回投与）

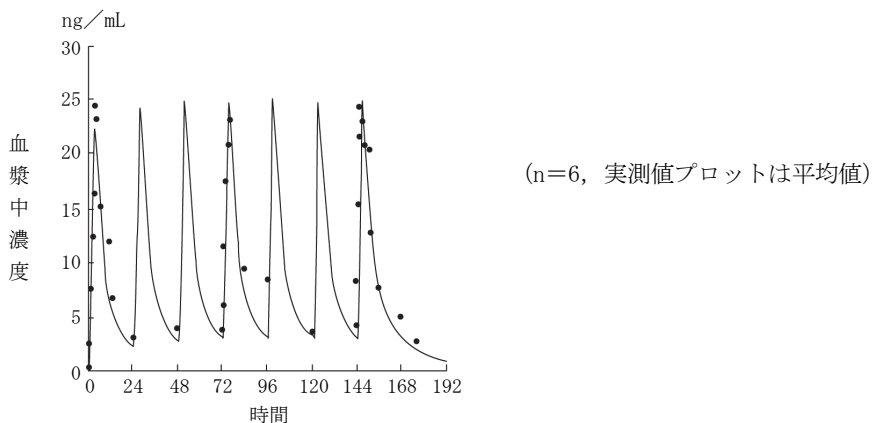
健康成人男子にアレジオン®錠を空腹時単回経口投与し、血漿中濃度を HPLC 法で測定したとき、血漿中濃度は 1.8～1.9 時間で最高濃度に達し、血漿中濃度半減期は 9.2～11.4 時間であった<sup>22)</sup>。



健康成人男子における血漿中濃度の推移（単回投与）

2) 健康成人への投与（反復投与）

健康成人男子にアレジオン®錠 20mg を 1 日 1 回 7 日間食後反復経口投与したとき、血漿中濃度は単回投与時の成績に基づく理論曲線とほぼ一致して推移し、蓄積傾向は認められなかった<sup>22)</sup>。



健康成人男子における血漿中濃度の推移（反復投与）

## 3) 通常用量での血中濃度

健康成人男子 6 名にアレジオン<sup>®</sup>錠 10, 20mg を空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下の通りであった<sup>22)</sup>。

Dose (mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
10	16.5 ± 5.4	1.8 ± 0.8	265.3 ± 49.7	11.4 ± 3.8
20	36.4 ± 6.8	1.9 ± 1.4	467.7 ± 122.9	9.2 ± 1.7

(n=6, Mean ± S. D.)

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下の通りである。

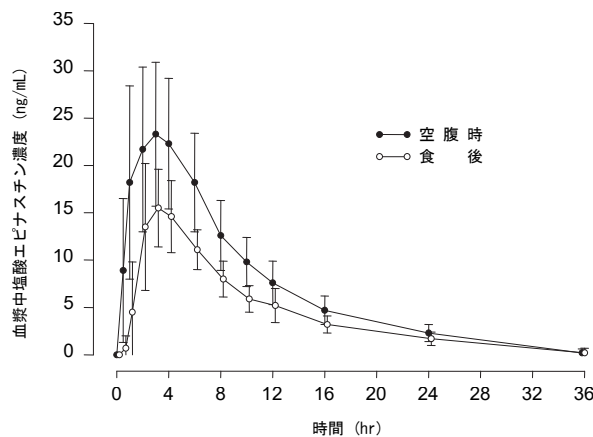
1. 気管支喘息, じん麻疹, 湿疹・皮膚炎, 皮膚そう痒症, 痒疹, そう痒を伴う尋常性乾癬: 通常, 成人にはエピナスチン塩酸塩として 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。
2. アレルギー性鼻炎: 通常, 成人にはエピナスチン塩酸塩として 1 回 10~20mg を 1 日 1 回経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

## (3) 中毒域

該当資料なし

## (4) 食事・併用薬の影響

健康成人男子 16 名に, アレジオン<sup>®</sup>錠 20mg を空腹時又は食後に経口投与したとき, 血漿中濃度は, 両投与でともに投与後約 3 時間で最大値に達し, 以後減衰した。食後投与での C<sub>max</sub> は空腹時投与の約 67% に低下し, AUC は約 62% に減少した<sup>41)</sup>。



健康成人男子にエピナスチン 20 mg を空腹時と食後に経口投与したときの血漿中濃度推移 (平均値 ± S.D., n=16)

## 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

4.74 h<sup>-1</sup> (Kel : 体外に出る消失速度定数) (参考 : 外国人でのデータ<sup>42)</sup>)

健康成人男子6名に本剤を3分間持続単回静脈内投与し、消失速度定数を求めた。

### (4) クリアランス

841.5mL/min (参考 : 外国人でのデータ<sup>42)</sup>)

健康成人男子6名に本剤を3分間持続単回静脈内投与し、クリアランスを求めた。

### (5) 分布容積

Vd (γ) = 592L (γ相の分布容積) (参考 : 外国人でのデータ<sup>42)</sup>)

健康成人男子6名 (平均体重72.2kg) に本剤を3分間持続単回静脈内投与し、分布容積を求めた。

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

### (1) 解析方法<sup>43)</sup>

健康成人男子を対象として実施された5治験62名の被験者から得られた1331時点の血漿中濃度データとアトピー性皮膚炎患児を対象として実施された1治験62名から得られた179時点の血漿中濃度データを併合し、NONMEMプログラム(version V)により母集団薬物動態解析を行った。

### (2) パラメータ変動要因<sup>43)</sup>

経口クリアランスに食事の状態と剤形 (錠剤又はドライシロップ) 及び体重, 中心コンパートメントの分布容積に食事の状態及び体重, 吸収ラグタイムに食事の状態が変動要因として認められた。剤形は変動要因の1つとして認められたが, 錠剤投与時に対するドライシロップ投与時の経口クリアランスの比は1.06あり, その影響の程度は小さいことが示された。一方, 年齢(成人と小児の差)による経口クリアランス, 中心コンパートメントの分布容積及び末梢コンパートメントの分布容積の違いは認められなかった。

## 4. 吸 収

吸収率 : 39.9% (参考 : 外国人でのデータ<sup>42)</sup>)

健康成人男子6名に本剤を単回静脈内投与, 並びに単回経口投与し, 吸収率を求めた。

バイオアベイラビリティ

39.1% (参考 : 外国人でのデータ<sup>42)</sup>)

健康成人男子6名に本剤を単回静脈内投与, 並びに単回経口投与し, バイオアベイラビリティを求めた。



## 5. 分 布

ラットに<sup>14</sup>C-エピナスチン塩酸塩 5mg/kg (臨床用量の15~30倍量:体重60kgの場合)を単回経口投与した時の組織内濃度は、投与後30分及び3時間においては消化管、肝臓、腎臓、腸間膜リンパ節、脾臓及び副腎で高かった。また、脳への移行はわずかであった。投与後48時間では肝臓以外の組織ではほとんど消失していた<sup>44)</sup>。

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし (ヒト)

中枢神経系へはほとんど移行しない。(参考:動物実験)

ラットに<sup>14</sup>C-エピナスチン塩酸塩 5mg/kg (臨床用量の15~30倍量:体重60kgの場合)を単回経口投与し、全身オートラジオグラフィーで放射能分布を検討したところ中枢神経系への分布はほとんどみられなかった<sup>44)</sup>。

脳内へはほとんど移行しない<sup>45)</sup>。(参考:臨床薬理試験)

健康成人にエピナスチン塩酸塩20mgを経口投与しPET\*を用いて脳内のH<sub>1</sub>受容体への影響を検討したところ、脳内H<sub>1</sub>受容体への<sup>11</sup>C-ドキセピンの結合にはほとんど影響を示さなかった<sup>45)</sup>。

※ PET [ポジトロン・エミッション・トモグラフィー:ポジトロン核種で標識された化合物を生体内に投与し、その化合物の位置情報をポジトロンカメラにて非侵襲的に測定し、画像化する方法である]

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし (ヒト)

胎仔へ移行する。(参考:動物実験)

妊娠中のラットに<sup>14</sup>C-エピナスチン塩酸塩 5mg/kg (臨床用量の15~30倍量:体重60kgの場合)を単回経口投与した時の胎仔内の濃度は投与後3時間で最高となったが、母体血中濃度の約1/2であった<sup>46)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし (ヒト)

乳汁中へ移行する。(参考:動物実験)

授乳中の母ラットに<sup>14</sup>C-エピナスチン塩酸塩 5mg/kg (臨床用量の15~30倍量:体重60kgの場合)を経口投与した時の乳児胃内乳汁中への移行量は、48時間後までに乳児1匹あたり母ラットへ投与した量の約0.08%であった<sup>46)</sup>。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし (ヒト)

ラットにおいて消化管以外に肝臓、腎臓、腸間膜リンパ節、脾臓、副腎、子宮、卵巣で濃度が高く、胸腺、皮膚、血液、骨格筋、精巣、眼球、脳では濃度が低かった<sup>44)</sup>。

### (6) 血漿蛋白結合率

64.2% (in vitro) (参考:外国人でのデータ<sup>42)</sup>)

健康成人男子6名の血清に<sup>14</sup>C-エピナスチン塩酸塩を添加し血漿蛋白結合率を測定した。

## 6. 代 謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人男子に経口投与した場合の尿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。(参考：外国人でのデータ<sup>42)</sup>)

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

エピナスチンはほとんど代謝されないが、わずかな代謝物の生成に CYP3A4, CYP2D6, CYP2B6 の関与が示唆された<sup>47)</sup>。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

経口投与の吸収率 (39.9%) は、経口投与のバイオアベイラビリティ (39.1%) とほぼ等しかった。(参考：外国人でのデータ<sup>42)</sup>)

### (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

### (1) 排泄部位及び経路

健康成人男子に経口投与した場合、主に尿中及び糞中に排泄される。(参考：外国人データ<sup>42)</sup>)

### (2) 排 泄 率

健康成人男子に経口投与した場合、尿中への排泄率は 25.4%、糞中への排泄率は 70.4%であった。(参考：外国人データ<sup>42)</sup>)

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

ヒト P-gp を過剰発現させた LLC-GA5-COL150 細胞を用いた *in vitro* 試験系において、エピナスチンは P-gp の基質であった<sup>48)</sup>。

## 9. 透析等による除去率

血液透析

18.2% (透析患者<sup>49)</sup>)

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

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

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）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与すべきでないと考えられる。

## 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

〈効能共通〉

8.1 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注意させること。

8.2 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に注意すること。

〈気管支喘息〉

8.3 気管支拡張剤、ステロイド剤などと異なり、すでに起こっている喘息発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、このことは患者に十分説明しておく必要がある。

〈アレルギー性鼻炎〉

8.4 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）

8.1：中枢抑制作用が弱く、眠気の発現率は2.84%（承認時）であり、また、自動車運転中の運転操作等の生理機能への影響はプラセボと同等であることが確認されている<sup>50,51</sup>が、患者個人の状態により眠気を催すことがあるので投薬に際しては、自動車の運転等危険を伴う機械の操作について患者に対して注意を喚起する。

8.2, 8.3：同種同効品を参考に設定した。

8.4：本剤の投与をスギ花粉の飛散初期に開始した症例群では、本格飛散後に投与を開始した症例群と比較して、症状が有意に軽度に推移し<sup>52,53</sup>、初期治療の有用性が報告されている。

## 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

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 長期ステロイド療法を受けている患者

本剤投与によりステロイドの減量をはかる場合は、十分な管理下で徐々に行うこと。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

肝機能障害又はその既往歴のある患者は、肝障害が悪化又は再燃することがある。

（解説）

本剤において肝機能障害や黄疸の発現が報告されており、肝障害が悪化又は再燃することが考えられることから設定した。

### (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のみ投与すること。妊娠前及び妊娠初期試験（ラット）では受胎率の低下が、器官形成期試験（ウサギ）では胎児致死作用が、いずれも高用量で認められたとの報告がある。

（解説）

本剤の妊婦あるいは産婦への投与は検討されていないため、安全性は確立していないことから記載した。なお、妊娠前及び妊娠初期試験（ラット）では受胎率の低下が、器官形成期試験（ウサギ）では胎児致死作用が、いずれも高用量で認められている。（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」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）で乳汁中へ移行することが報告されている。

（解説）

本剤の授乳婦への投与は検討されていないため、安全性は確立していないことから記載した。なお、動物実験（ラット）において乳汁中へ移行することが認められていることから、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、授乳を中止すること。（「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

（解説）

小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性及び有効性が確立されていないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

定期的に副作用・臨床症状（発疹、口渇、胃部不快感等）の観察を行い、異常が認められた場合には、減量（例えば 10mg/日）又は休薬するなど適切な処置を行うこと。高齢者では肝・腎機能が低下していることが多く、吸収された本剤は主として腎臓から排泄される。

（解説）

一般に、高齢者では加齢の影響により生理機能が低下していることが多いため、血中濃度の上昇による副作用発現の可能性が考えられる。本剤は吸収された後、主として腎臓から排泄されることから、高齢者への本剤の投与にあたっては観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は休薬など適切な処置を行うこと。

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、A1-P、LDH の上昇等の肝機能障害（初期症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気・嘔吐等）、黄疸があらわれることがある。

11.1.2 血小板減少（頻度不明）

（解説）

11.1.1：国内外市販後、本剤の投与により「肝障害、黄疸」が発現したとの報告があることから、注意喚起をするために記載した（厚生労働省医薬安全局安全対策課事務連絡/平成 12 年 8 月 23 日付）。

11.1.2：国内外市販後、本剤の投与により「血小板減少」が発現したとの報告があることから、注意喚起をするために記載した（厚生労働省医薬安全局安全対策課事務連絡/平成 13 年 11 月 28 日付）。

## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	じん麻疹、かゆみ、そう痒性紅斑	浮腫（顔面、手足等）
精神神経系	眠気、倦怠感、頭痛、めまい	不眠、悪夢、しびれ感、頭がボーッとした感じ	幻覚、幻聴
消化器	嘔気、食欲不振、胃部不快感、胃もたれ感、腹痛、下痢、口渇	嘔吐、胃重感、便秘、口唇乾燥感、腹部膨満感	口内炎
腎臓		蛋白尿	
泌尿器		尿閉	頻尿、血尿等の膀胱炎様症状
循環器	心悸亢進		
呼吸器		呼吸困難、去痰困難、鼻閉	
血液		白血球数増加	血小板減少
その他		月経異常、ほてり、にがみ、味覚低下、胸痛	女性型乳房、乳房腫大

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用の種類	承認時迄の調査	使用成績調査				使用成績調査の累計	合計
		第1回	第2回	第3回			
		平成6年6月15日～平成7年6月14日	平成7年6月15日～平成8年6月14日	平成8年6月15日～平成9年6月14日			
調査施設数	438	564	407	313	1,071	1,509	
調査症例数	2,326	2,927	1,789	1,401	6,117	8,443	
副作用等発現症例数	161	61	21	20	102	263	
副作用等発現件数	205	75	27	25	127	332	
副作用等発現症例率	6.92	2.08	1.17	1.43	1.67	3.12	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現例数, 件数 (率 (%))						
皮膚・皮膚付属器障害	10例(0.43)	1例(0.03)	2例(0.11)	3例(0.21)	6例(0.10)	16例(0.19)	
そう痒性紅斑	1(0.04)	—	1(0.06)	—	1(0.02)	2(0.02)	
顔面紅斑	—	—	1(0.06)	—	1(0.02)	1(0.01)	
湿疹	—	—	—	1(0.07)	1(0.02)	1(0.01)	
じん麻疹	2(0.09)	—	—	1(0.07)	1(0.02)	3(0.04)	
かゆみ	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.01)	
そう痒感	—	—	1(0.06)	—	1(0.02)	1(0.01)	
発疹	2(0.09)	1(0.03)	—	1(0.07)	2(0.03)	4(0.05)	
皮疹	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.01)	
葉疹	2(0.09)	—	—	—	—	2(0.02)	
* 手掌の皮むけ	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.01)	
中枢・末梢神経系障害	16例(0.69)	6例(0.20)	—	2例(0.14)	8例(0.13)	24例(0.28)	
頭痛	9(0.39)	1(0.03)	—	—	1(0.02)	10(0.12)	
頭重(感)	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.01)	
上嘴唇しびれ感	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.01)	
手指しびれ(感)	—	1(0.03)	—	—	1(0.02)	1(0.01)	
手のしびれ	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.01)	
めまい	3(0.13)	2(0.07)	—	2(0.14)	4(0.07)	7(0.08)	
ふらつき(感)	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.01)	
頭がボーッとした感じ	1(0.04)	2(0.07)	—	—	2(0.03)	3(0.04)	
視覚障害	1例(0.04)	—	—	—	—	1例(0.01)	
* 目の奥の痛み	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.01)	
その他の特殊感覚障害	2例(0.09)	—	—	—	—	2例(0.02)	
物の味がなくなる	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.01)	
口のにがみ	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.01)	
精神障害	69例(2.97)	22例(0.75)	7例(0.39)	8例(0.57)	37例(0.60)	106例(1.25)	
眠気	66(2.84)	21(0.72)	7(0.39)	8(0.57)	36(0.59)	102(1.21)	
不眠(症)	2(0.09)	—	—	—	—	2(0.02)	
不眠の増悪	—	1(0.03)	—	—	1(0.02)	1(0.01)	
悪夢	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.01)	
消化管障害	53例(2.28)	21例(0.72)	8例(0.45)	6例(0.43)	35例(0.57)	88例(1.04)	
アフタ性口内炎	—	—	—	1(0.07)	1(0.02)	1(0.01)	
* イレウス	—	1(0.03)	—	—	1(0.02)	1(0.01)	
嘔気	4(0.17)	3(0.10)	—	—	3(0.05)	7(0.08)	
悪心	4(0.17)	—	—	—	—	4(0.05)	
吐き気	—	1(0.03)	—	—	1(0.02)	1(0.01)	
むかつき	—	1(0.03)	—	—	1(0.02)	1(0.01)	
むかつき(ムカムカする)	2(0.09)	—	—	—	—	2(0.02)	
嘔吐	—	2(0.07)	—	—	2(0.03)	2(0.02)	
下痢	3(0.13)	—	—	—	—	3(0.04)	
口内乾燥感	2(0.09)	1(0.03)	—	—	1(0.02)	3(0.04)	
口渇	19(0.82)	4(0.14)	1(0.06)	1(0.07)	6(0.10)	25(0.30)	
胃もたれ(感)	2(0.09)	1(0.03)	—	1(0.07)	2(0.03)	4(0.05)	
心窩部もたれ	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.01)	



## (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 ー続きー

副作用の種類	承認時迄の調査	使用成績調査				使用成績調査の累計	合計
		第1回	第2回	第3回			
		平成6年6月15日～ 平成7年6月14日	平成7年6月15日～ 平成8年6月14日	平成8年6月15日～ 平成9年6月14日			
食欲不振	4(0.17)	1(0.03)	—	—	1(0.02)	5(0.06)	
腹痛	2(0.09)	2(0.07)	—	1(0.07)	3(0.05)	5(0.06)	
胃不快感	7(0.30)	2(0.07)	6(0.33)	2(0.14)	10(0.16)	17(0.20)	
胃痛	2(0.09)	—	1(0.06)	—	1(0.02)	3(0.04)	
上腹部痛	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.01)	
胃重感	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.01)	
便秘	2(0.09)	2(0.07)	1(0.06)	1(0.07)	4(0.07)	6(0.07)	
腹部膨満感	1(0.04)	2(0.07)	—	—	2(0.03)	3(0.04)	
口唇乾燥感	1(0.04)	—	—	1(0.07)	1(0.02)	2(0.02)	
肝臓・胆管系障害	6例(0.26)	2例(0.07)	1例(0.06)	1例(0.07)	4例(0.07)	10例(0.12)	
黄疸	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.01)	
A S T 上昇	5(0.21)	2(0.07)	1(0.06)	1(0.07)	4(0.07)	9(0.11)	
A L T 上昇	6(0.26)	—	1(0.06)	1(0.07)	2(0.03)	8(0.09)	
ビリルビン値上昇	1(0.04)	—	1(0.06)	—	1(0.02)	2(0.02)	
* γ-G T P 上昇	—	1(0.03)	—	—	1(0.02)	1(0.01)	
代謝・栄養障害	1例(0.04)	4例(0.14)	—	—	4例(0.07)	5例(0.06)	
A l - P 上昇	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.01)	
L D H 上昇	—	4(0.14)	—	—	4(0.07)	4(0.05)	
心・血管障害(一般)	—	—	1例(0.06)	—	1例(0.02)	1例(0.01)	
* 高血圧	—	—	1(0.06)	—	1(0.02)	1(0.01)	
心拍数・心リズム障害	5例(0.21)	2例(0.07)	1例(0.06)	—	3例(0.05)	8例(0.09)	
* 心房性期外収縮	—	—	1(0.06)	—	1(0.02)	1(0.01)	
心悸亢進・動悸	5(0.21)	—	—	—	—	5(0.06)	
動悸	—	2(0.07)	—	—	2(0.03)	2(0.02)	
呼吸器系障害	3例(0.13)	2例(0.07)	—	—	2例(0.03)	5例(0.06)	
* 上咽頭痛	—	1(0.03)	—	—	1(0.02)	1(0.01)	
呼吸困難	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.01)	
* 喘鳴の増悪	—	1(0.03)	—	—	1(0.02)	1(0.01)	
鼻閉	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.01)	
痰のつまる感じ	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.01)	
白血球・網内系障害	1例(0.04)	4例(0.14)	—	—	4例(0.07)	5例(0.06)	
* 好酸球増多(症)	—	1(0.03)	—	—	1(0.02)	1(0.01)	
* 白血球減少(症)	—	1(0.03)	—	—	1(0.02)	1(0.01)	
白血球増多(症)	—	2(0.07)	—	—	2(0.03)	2(0.02)	
白血球数増加	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.01)	
泌尿器系障害	2例(0.09)	1例(0.03)	—	1例(0.07)	2例(0.03)	4例(0.05)	
蛋白尿	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.01)	
尿閉	1(0.04)	1(0.03)	—	—	1(0.02)	2(0.02)	
頻尿	—	—	—	1(0.07)	1(0.02)	1(0.01)	
女性生殖(器)障害	1例(0.04)	—	—	—	—	1例(0.01)	
月経不順	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.01)	
一般的全身障害	21例(0.90)	7例(0.24)	3例(0.17)	1例(0.07)	11例(0.18)	32例(0.38)	
顔面浮腫	—	—	2(0.11)	—	2(0.03)	2(0.02)	
眼瞼浮腫	—	—	1(0.06)	—	1(0.02)	1(0.01)	
胸痛	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.01)	
倦怠(感)	—	4(0.14)	—	—	4(0.07)	4(0.05)	
気分不良	3(0.13)	1(0.03)	—	—	1(0.02)	4(0.05)	
全身倦怠(感)	17(0.73)	1(0.03)	—	—	1(0.02)	18(0.21)	
不快感	—	—	—	1(0.07)	1(0.02)	1(0.01)	
ほてり	1(0.04)	—	—	—	—	1(0.01)	
* C R P 陽性	—	1(0.03)	—	—	1(0.02)	1(0.01)	

\*：現行添付文書・使用上の注意から予測できない副作用・感染症

(社内集計)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 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

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ある。

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

空腹時投与した場合は食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されている。気管支喘息及びアレルギー性鼻炎に対しては就寝前投与、じん麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、痒疹、そう痒を伴う尋常性乾癬に対しては食後投与で有効性及び安全性が確認されている。

(解説)

成人に本剤を投与した際の薬物動態について食事の影響が報告されていることから設定した。

(「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項を参照すること。)

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

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」参照

## (2) 安全性薬理試験

## 1) 一般症状，中枢神経系及び体性神経系に対する作用

本剤は高用量で自発運動の抑制 ( $ED_{50}=26.5\text{mg/kg}$ , p. o., マウス<sup>54)</sup>), 睡眠時間の延長 ( $300\text{mg/kg}$ , p. o., マウス<sup>55)</sup>) 及び鎮痛作用 ( $100\text{mg/kg}$ , p. o., マウス<sup>55)</sup>) を示した。しかし、痙攣 (マウス<sup>54)</sup>), 体温 (ウサギ<sup>55)</sup>), 及び脳波 (ラット<sup>54)</sup>) には影響を及ぼさなかった。従って、エピナスチンは中枢神経系に対してほとんど影響しないものと思われる。

## 2) 自律神経，平滑筋及び消化器系に対する作用

本剤は摘出回腸のアセチルコリン収縮及びバリウム収縮を高濃度 (それぞれ  $10^{-6}\text{M}$ ,  $10^{-3}\text{M}$ , モルモット<sup>55)</sup>) で非競合的に抑制したが，腸管輸送能には影響を及ぼさなかった ( $1\sim 100\text{mg/kg}$ , p. o., マウス<sup>55)</sup>)。

## 3) 呼吸，循環器系に対する作用

ヒスタミンによる気管の粘液線毛輸送機能の低下を抑制した用量では，正常の粘液線毛輸送機能に影響を及ぼさなかった ( $3\text{mg/kg}$ , i. m., ex vivo, ウズラ<sup>28)</sup>)。また，気道分泌液量 ( $3\sim 10\text{mg/kg}$ , p. o., ウサギ<sup>28)</sup>) 及び肺表面活性物質の分泌 ( $10\mu\text{M}$ , in vitro, ラット肺胞II型初代培養細胞<sup>28)</sup>) には影響を及ぼさなかった。

血圧を低下させ，心拍数を増加，呼吸数を一過性に増加させた ( $1\text{mg/kg}$ , i. v. 以上, イヌ<sup>55)</sup>)。また，後肢血流を増加させ，腎血流を減少させた ( $10\text{mg/kg}$ , i. v., イヌ<sup>55)</sup>)。

臨床濃度より高い血漿中濃度においても心電図への影響は認められなかった ( $400\text{ng/mL}$ , ラット<sup>56)</sup>,  $3600\text{ng/mL}$ , サル<sup>57)</sup>)。また，遅延整流カリウムチャネル ( $IC_{50} : 145\mu\text{M}$ , in vitro, ラット<sup>58)</sup>), HERG チャネルに対し高用量でもほとんど影響は認められなかった ( $1\text{mM}$ , in vitro, で  $10\%$ 抑制<sup>59)</sup>)。鼻粘膜血行動態にはほとんど影響を及ぼさなかった ( $0.1\sim 10\text{mg/kg}$ , i. v., ウサギ<sup>60)</sup>)。

## 4) 水及び電解質代謝に及ぼす影響

尿量,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ 排泄量に影響を及ぼさなかった ( $1\sim 100\text{mg/kg}$ , p. o., ラット<sup>55)</sup>)。

## 5) その他

高用量 ( $10\text{mg/kg}$ , p. o., ラット<sup>55)</sup>) で胃損傷を形成し，皮下投与 ( $100\text{mg/kg}$ , s. c., ラット<sup>55)</sup>) で胃液分泌を抑制したが，唾液分泌 ( $10\text{mg/kg}$ , i. v., イヌ<sup>55)</sup>) 及び瞳孔径 ( $10\text{mg/kg}$ , i. v., ウサギ<sup>55)</sup>) には影響を及ぼさなかった。また，浸潤麻酔作用 (モルモット<sup>55)</sup>) を示したが，角膜反射にほとんど影響を及ぼさず，表面麻酔作用は示さなかった (ウサギ<sup>55)</sup>)。

後肢血流 (イヌ<sup>55)</sup>), 摘出血管 (ラット<sup>55)</sup>), 輸精管 (モルモット<sup>55)</sup>) におけるノルアドレナリンの反応，頸動脈洞反射 (イヌ<sup>55)</sup>) 及び瞬膜の収縮 (ネコ<sup>55)</sup>) を抑制し，フェントラミンより弱い  $\alpha$ -受容体遮断作用を示した (イヌ, ネコ, ラット, モルモット)。

## (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

LD<sub>50</sub> (mg/kg)

動物	投与経路		経口	静注
	♂	♀		
ラット <sup>61)</sup>	♂		314	17
	♀		192	22
イヌ <sup>62)</sup>	♂		>200	—
	♀		>200	—

## (2) 反復投与毒性試験

ラット<sup>61)</sup>に4, 25及び150mg/kg/日を、サル<sup>61)</sup>に1, 8及び60mg/kg/日を3ヵ月間経口投与した。ラットでは25mg/kg/日以上投与群で臨床検査値に軽度の変動がみられ、唾液腺重量が軽度増加したが、病理組織学にはいずれの臓器にも変化はなかった。サルでは60mg/kg/日投与で流涎、嘔吐、下痢がみられたが他に特記すべき変化はなかった。なお、無毒性量は、ラットでは4mg/kg/日、サルでは8mg/kg/日であった。また、これらの変化は休薬後、ラットでは6週間で回復又は回復傾向を示し、サルでは8週間で正常に回復した。

ラット<sup>61)</sup>に2, 10及び100mg/kgを、サル<sup>63)</sup>に1, 8及び60mg/kg/日を12ヵ月間経口投与した。ラットでは、100mg/kg/日の投与群で体重増加の抑制と軽度の唾液腺重量の増加がみられたが、他に特記すべき変化はなかった。サルでは60mg/kg/日の投与群で流涎、嘔吐、下痢がみられたが、他に特記すべき変化はなかった。なお、無毒性量は、ラットでは10mg/kg/日、サルでは8mg/kg/日であった。

## (3) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌<sup>64)</sup>を用いた復帰突然変異試験で、TA1538株で弱い陽性反応が認められたが、他の菌株では陰性であった<sup>65)</sup>。また、他のin vitro試験及びin vivo試験では全て陰性であった。

## (4) がん原性試験

経口投与による試験で薬物に起因すると考えられるがん原性は認められなかった(マウス<sup>66)</sup>, ラット<sup>67)</sup>)。

## (5) 生殖発生毒性試験

妊娠前及び妊娠初期投与試験(ラット<sup>68)</sup>), 胎児の器官形成期投与試験(ラット<sup>62)</sup>, ウサギ<sup>62)</sup>), 周産期及び授乳期投与試験(ラット<sup>68)</sup>)をそれぞれ経口投与により実施した結果、雌雄動物の生殖能、胎児に対する催奇形性及び新生児の発育、行動への影響は認められなかった。なお、妊娠前及び妊娠初期投与試験では受胎率の軽度の減少が120mg/kg/日で認められた。また、胎児器官形成期投与試験(ウサギ)では胎児致死作用が75mg/kg/日で認められた。

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性

抗原性試験

モルモット、ウサギ及びマウスにおける試験で、抗原性は認められなかった<sup>69)</sup>。

**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

**3. 包装状態での貯法**

室温保存

**4. 取扱い上の注意****20. 取扱い上の注意**

アルミピロー開封後はなるべく早く使用すること。

**5. 患者向け資材**

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

**6. 同一成分・同効薬**

同一成分：アレジオン®ドライシロップ，アレジオン®点眼液，アレジオン®LX点眼液

同 効 薬：エバスチン，アゼラスチン塩酸塩，オロパタジン塩酸塩，セチリジン塩酸塩，フェキソフェナジン塩酸塩，オキサトミド，エメダスチンフマル酸塩，ケトチフェンフマル酸塩，ベポタスチンベシル酸塩，メキタジン，ロラタジン等

**7. 国際誕生年月日**

1994年4月1日（日本）

**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**

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アレジオン® 錠10	1994年4月1日	20600AMY00129000	1994年5月27日	1994年6月15日
アレジオン® 錠20	1994年4月1日	20600AMY00130000	1994年5月27日	1994年6月15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

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：2003年1月17日

再審査結果：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないものと判定された。

### 11. 再審査期間

6年：1994年4月1日～2000年3月31日（終了）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による投与期間の制限は設けられていない。

### 13. 各種コード

販売名	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
アレジオン <sup>®</sup> 錠10	4490014F1025	4490014F1025	109540102	614490029
アレジオン <sup>®</sup> 錠20	4490014F2021	4490014F2021	109541802	614490030

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 東 純一ほか：臨床医薬 1992 ; 8(Suppl. 1) : 3-24.
- 2) 瀧島 任ほか：臨床医薬 1992 ; 8(Suppl. 1) : 97-126.
- 3) 奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科展望 1992 ; 35(補 2) : 61-79.
- 4) 久木田 淳ほか：臨床医薬 1992 ; 8(Suppl. 1) : 25-41.
- 5) 瀧島 任ほか：臨床医薬 1992 ; 8(Suppl. 1) : 157-84.
- 6) 瀧島 任ほか：臨床医薬 1992 ; 8(1) : 169-97.
- 7) 奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科展望 1992 ; 35(補 4) : 269-88.
- 8) 奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科展望 1992 ; 35(補 4) : 289-312.
- 9) 久木田 淳ほか：臨床医薬 1992 ; 8(Suppl. 1) : 43-57.
- 10) 久木田 淳ほか：臨床医薬 1991 ; 7(10) : 2303-20.
- 11) 吉田 稔ほか：臨床医薬 1992 ; 8(Suppl. 1) : 185-214.
- 12) 三浦 一樹ほか：臨床医薬 1992 ; 8(Suppl. 1) : 215-31.
- 13) 遠藤 朝彦ほか：耳鼻咽喉科展望 1992 ; 35(補 6) : 447-67.
- 14) 高坂 知節ほか：耳鼻咽喉科展望 1992 ; 35(補 5) : 409-22.
- 15) 久木田 淳ほか：臨床医薬 1992 ; 8(Suppl. 1) : 59-71.
- 16) 畔取 康浩ほか：新薬と臨牀 2005 ; 54(5) : 495-539.
- 17) 谷口 幸彦ほか：臨床医薬 1992 ; 8(Suppl. 1) : 127-38.
- 18) 須甲 松信ほか：臨床医薬 1992 ; 8(Suppl. 1) : 139-45.
- 19) 宮本 昭正ほか：臨床医薬 1992 ; 8(Suppl. 1) : 147-55.
- 20) 久木田 淳ほか：臨床医薬 1992 ; 8(Suppl. 1) : 73-86.
- 21) 吉川 邦彦ほか：皮膚 1992 ; 34 (1) : 105-18.
- 22) 宮内 俊次ほか：西日本皮膚 1992 ; 54(1) : 143-52.
- 23) 増谷 衛ほか：臨床医薬 1992 ; 8(Suppl. 1) : 87-95.
- 24) Fügner A. *et al.* : Arzneimittelforschung. 1988 ; 38(10) : 1446-53. (PMID: 2461715)
- 25) Kamei C. *et al.* : Immunopharmacol Immunotoxicol. 1992 ; 14(1-2) : 207-18. (PMID: 1350791)
- 26) Fügner A. *et al.* : 社内資料
- 27) Misawa M. *et al.* : Arzneimittelforschung. 1991 ; 41(11) : 1145-9. (PMID: 1725697)
- 28) 甲斐 広文ほか：応用薬理 1991 ; 41(6) : 627-34.
- 29) Tasaka K. *et al.* : 応用薬理 1990 ; 39(4) : 365
- 30) Mita H. *et al.* : Arzneimittelforschung. 1995 ; 45(1) : 36-40. (PMID: 7893266)
- 31) Bae Sangjae ほか：薬理と治療 2002 ; 30(2) : 97-102.
- 32) Kohyama T. *et al.* : Biochem Biophys Res Commun. 1997 ; 230 (1) : 125-8. (PMID: 9020026)
- 33) Nakagawa T. *et al.* : Int Arch Allergy Immunol. 1997 ; 113 (1-3) : 321-2. (PMID: 9130564)
- 34) 小嶋 幸夫ほか：日本皮膚科学会誌 1996 ; 106(4) : 395-402.
- 35) 松倉 正治ほか：皮膚 1997 ; 39(3) : 344-8.
- 36) 山崎 文恵ほか：皮膚 2000 ; 42(6) : 551-6.
- 37) 相良 博典：アレルギー科 2001 ; 12(6) : 587-92.
- 38) Misawa M. *et al.* : Arzneimittelforschung. 1991 ; 41(12) : 1277-80. (PMID: 1687721)

- 39) 河野 茂勝ほか：応用薬理 1991 ; 42(2) : 189-95.
- 40) Schilling JC. *et al.* : Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1990 ; 28(12) : 493-7. (PMID: 1982280)
- 41) 前田 彰ほか：社内資料
- 42) Häselbarth V. *et al.* : 社内資料
- 43) Sarashina A. *et al.* : Br J Clin Pharmacol. 2005 ; 59(1) : 43-53. (PMID: 15606439)
- 44) 大岩 陽子ほか：薬理と治療 1992 ; 20(2) : 483-506.
- 45) Yanai K. *et al.* : Methods Find Exp Clin Pharmacol. 1995 ; 17(Suppl. C) : 64-9. (PMID: 8750798)
- 46) 大岩 陽子ほか：薬理と治療 1992 ; 20(2) : 507-25.
- 47) Kishimoto W. *et al.* : Res Commun Mol Pathol Pharmacol. 1997 ; 98(3) : 273-92. (PMID: 9485522)
- 48) : Ishiguro N. *et al.* : Drug Metab Dispos. 2004 ; 32(5) : 519-24. (PMID: 15100174)
- 49) 村上 彰ほか：新薬と臨牀 1999 ; 48(10) : 1372-83.
- 50) 麻生 勤ほか：臨床薬理 1992 ; 23(2) : 507-14.
- 51) 杉山 健志ほか：神経精神薬理 1996 ; 18(3) : 205-13.
- 52) 遠藤 朝彦ほか：耳鼻咽喉科展望 1995 ; 38(6) : 800-17.
- 53) 松田 孝一ほか：耳鼻と臨床 1997 ; 43(1) : 82-94.
- 54) Tasaka K. *et al.* : Pharmacometrics. 1989 ; 38(1) : 53-62.
- 55) Ohara N. *et al.* : 薬理と治療 1992 ; 20(1) : 63-90.
- 56) Ohtani H. *et al.* : J pharm pharmacol. 1997 ; 49 (4) : 458-62. (PMID: 9232548)
- 57) Ohmura T. *et al.* : Eur J Pharmacol. 1999 ; 378 (2) : 169-75. (PMID: 10478629)
- 58) Ohtani H. *et al.* : J pharm pharmacol. 1999 ; 51 (9) : 1059-63. (PMID: 10528990)
- 59) Chachin M. *et al.* : Eur J Pharmacol. 1999 ; 374 (3) : 457-60. (PMID: 10422790)
- 60) 恒成 一郎ほか：薬理と治療 1992 ; 20(1) : 91-5.
- 61) Nishikawa J. *et al.* : Pharmacometrics. 1991 ; 42(2) : 151-66.
- 62) Ganz H. *et al.* : 社内資料
- 63) Ganz H. *et al.* : Pharmacometrics. 1991 ; 41(4) : 347-54.
- 64) Ellenberger J. *et al.* : 社内資料
- 65) Ellenberger J. *et al.* : 社内資料
- 66) Hewett C. *et al.* : 社内資料
- 67) Hewett C. *et al.* : 社内資料
- 68) Niggeschulze A. *et al.* : Pharmacometrics. 1991 ; 41(4) : 355-69.
- 69) 秦野研：社内資料

## 2. その他の参考文献

該当資料なし



## XII 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない。(2022年9月現在)

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備 考

### 1. 調剤・服薬支援に際しての臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

個別に照会すること。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

【資料請求先】

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号

ThinkPark Tower

フリーダイヤル：0120-189-779, FAX：0120-189-255

(受付時間) 9:00～18:00 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)