

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

抗アレルギー点眼剤

エピナスチン塩酸塩点眼液

アレジオン[®]点眼液0.05%

ALESION[®] Ophthalmic Solution

剤形	点眼剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1mL 中エピナスチン塩酸塩 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・販売開始年月日	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 販売開始年月日：2013年11月25日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：参天製薬株式会社 提携：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	参天製薬株式会社 製品情報センター TEL：0120-921-839 06-7664-8624 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 https://www.santen.co.jp/medical-channel/

本IFは2023年5月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)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・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、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を活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
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	6
12. その他	6
V. 治療に関する項目	7
1. 効能又は効果	7
2. 効能又は効果に関連する注意	7
3. 用法及び用量	7
4. 用法及び用量に関連する注意	7
5. 臨床成績	7
VI. 薬効薬理に関する項目	18
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	22
1. 血中濃度の推移	22
2. 薬物速度論的パラメータ	22
3. 母集団（ポピュレーション）解析	22
4. 吸収	23

5. 分布	23
6. 代謝	25
7. 排泄	25
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	27
7. 相互作用	28
8. 副作用	28
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	- 30 -
10. 過量投与	30
11. 適用上の注意	30
12. その他の注意	30
IX. 非臨床試験に関する項目	31
1. 薬理試験	31
2. 毒性試験	33
X. 管理的事項に関する項目	35
1. 規制区分	35
2. 有効期間	35
3. 包装状態での貯法	35
4. 取扱い上の注意	35
5. 患者向け資材	35
6. 同一成分・同効薬	35
7. 国際誕生年月日	35
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	35
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	35
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36
11. 再審査期間	36
12. 投薬期間制限に関する情報	36
13. 各種コード	36
14. 保険給付上の注意	36
X I. 文献	37
1. 引用文献	37
2. その他の参考文献	38
X II. 参考資料	39
1. 主な外国での発売状況	39
2. 海外における臨床支援情報	39
X III. 備考	41
1. 調剤・服薬指導に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	41
2. その他の関連資料	41

略 語 表

なし(個別に各項目において解説する)。

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アレジオン®点眼液0.05% (一般名: エピナスチン塩酸塩点眼液、以下、本剤) 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剤である。

本剤の有効成分であるエピナスチン塩酸塩はドイツバーリンガーインゲルハイム社により開発され、日本では日本バ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)とされていた。

一方、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、日本バ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確認され、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カ国以上で承認されている(2019年5月現在)。

2. 製品の治療学的特性

1. ヒスタミンH₁受容体拮抗作用(モルモット、*in vitro*)とメディエーター遊離抑制作用(ラット)を併せ持つ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第Ⅲ相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に対する優越性が検証された($p < 0.001$, t検定)。また、点眼4時間後抗原誘発時の眼そう痒感スコア(3時点平均スコア)について、本剤のオロパタジン点眼液に対する非劣性が検証された(95%信頼区間: $-0.21 \sim 0.08$ 、非劣性マージン0.5)。

(V.3臨床成績 の項参照)

3. 第Ⅲ相長期投与試験(環境試験)において、本剤の長期点眼時(1回1滴、1日4回、8週間点眼)における有効性が確認された。

(V.5.(4).1)有効性検証試験 の項参照)

4. 本剤の臨床試験で安全性解析対象となった総症例130例において認められた副作用(本剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動を含む)は眼刺激2件(1.5%)、眼の異物感1件(0.8%)、羞明1件(0.8%)であった。

(VIII.8副作用 の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

1. pH 6.7~7.3、浸透圧比0.9~1.1であり、涙液の液性(pH、浸透圧比)を参考に製剤設計した抗アレルギー点眼薬である。

(IV.1.(4)製剤の物性 の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

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®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)

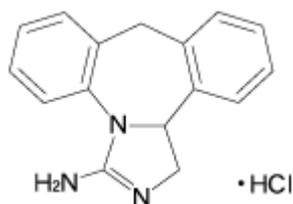
(2) 洋名(命名法)

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: 285.77

5. 化学名(命名法)又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

エピナスチン、塩酸エピナスチン

企業コード: DE-114、WAL801CL

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

25℃/80%RH以上で吸湿性を示す。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 約 270℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=11.4

(6) 分配係数

0.092 (n-オクタノール/水、pH7、20℃)

(7) その他の主な示性値

旋光性を示さない(ラセミ体)。 pH: 水溶液(1→10)は3.0～5.5である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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

*: 紙製ドラム缶

3. 有効成分の確認試験法、定量法

< 確認試験法 >

(1) 紫外可視吸光度測定法

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

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

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

(3) 塩化物の定性反応

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

< 定量法 >

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区分

点眼剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明、無菌水性点眼剤

(3) 識別コード

キャップ天面および側面に濃度表示あり

(4) 製剤の物性

pH: 6.7～7.3

浸透圧比: 0.9～1.1

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	アレジオン点眼液 0.05%
有効成分	1mL 中エピナスチン塩酸塩 0.5mg
添加剤	塩化ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム水和物、リン酸水素ナトリウム水和物、ホウ酸、エデト酸ナトリウム水和物、pH 調節剤

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

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

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃、40%RH	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	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}
	温度	60℃	2ヵ月	最終製品 (箱入り)	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

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(物理化学的変化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

プラスチック点眼容器：5mL×10本(投薬袋同梱)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

点眼容器：ポリエチレン、キャップ：ポリプロピレン、ラベル：ポリエチレンテレフタレート、投薬袋：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

アレルギー性結膜炎

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、1回1滴、1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼する。

(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、V.5.(4).1). ②比較試験 第Ⅲ相 CAC 試験(スギ花粉抗原を用いた結膜抗原誘発試験)、V.5.(4).2) 安全性試験 の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈評価資料〉

試験名	試験デザイン (投与期間)	被験薬及び対照薬	対象及び症例数※ 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%エピナスチン塩酸塩 0.3%エピナスチン塩酸塩 0.1%エピナスチン塩酸塩 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%エピナスチン塩酸塩 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%エピナスチン塩酸塩 0.05%エピナスチン塩酸塩 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%エピナスチン塩酸塩 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%エピナスチン塩酸塩 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%エピナスチン塩酸塩 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%エピナスチン塩酸塩	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%エピナスチン塩酸塩	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%エピナスチン塩酸塩	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%エピナスチン塩酸塩 プラセボ [*]	無症状期のアレルギー性 結膜炎患者 126例	有効性及び安全性 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%エピナスチン塩酸塩 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	有効性及び安全性 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) 臨床薬理試験

第Ⅰ相 単回点眼試験 および反復点眼試験⁵⁾⁶⁾

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。

(3) 用量反応探索試験

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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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）⁷⁾

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。

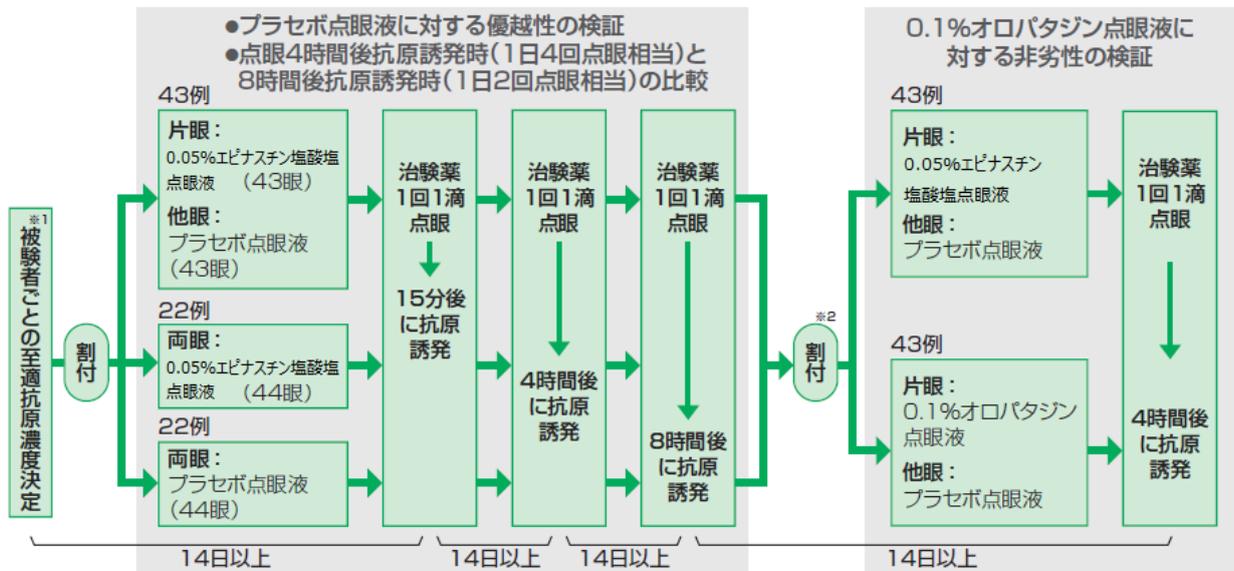
注) 本剤の承認されている濃度は、0.05%である。

第Ⅲ相 CAC 試験（スギ花粉抗原を用いた結膜抗原誘発試験）⁸⁾

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）]に無作為に割り付け、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）]に無作為に割り付け、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</p> <p>※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</p> <p>※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

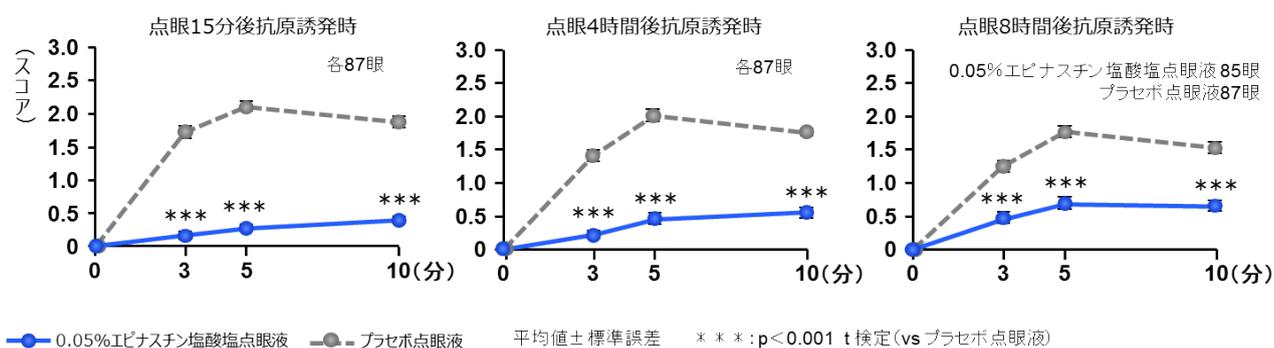
眼そう痒感スコア

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。

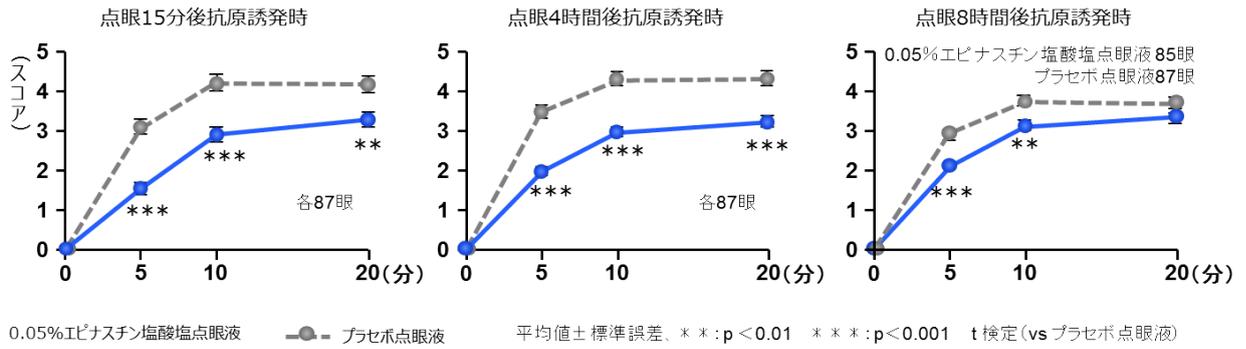
結膜充血スコア

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

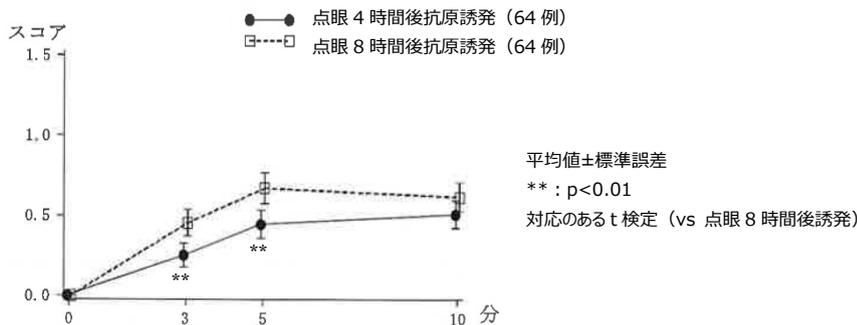
眼そう痒感スコア

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時間後抗原誘発一点眼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。

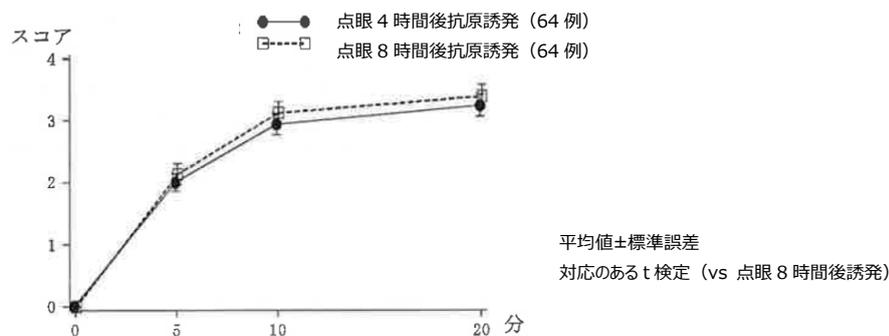
結膜充血スコア

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時間後抗原誘発一点眼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

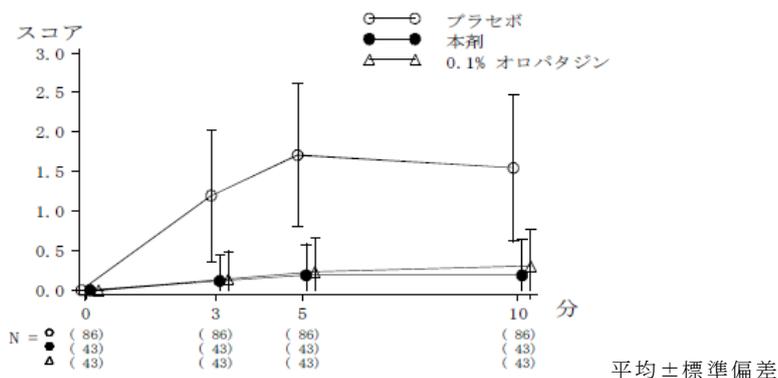
眼そう痒感スコア

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



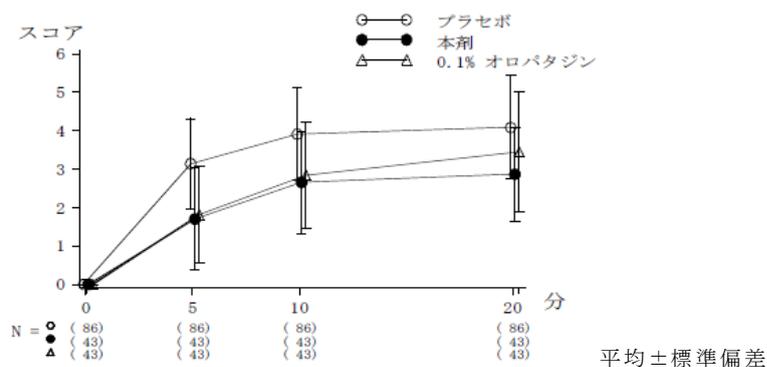
結膜充血スコア

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。

<参考>

第Ⅲ相試験外国参考(環境試験)⁹⁾

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。

2) 安全性試験

長期試験②(環境試験)¹⁰⁾

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

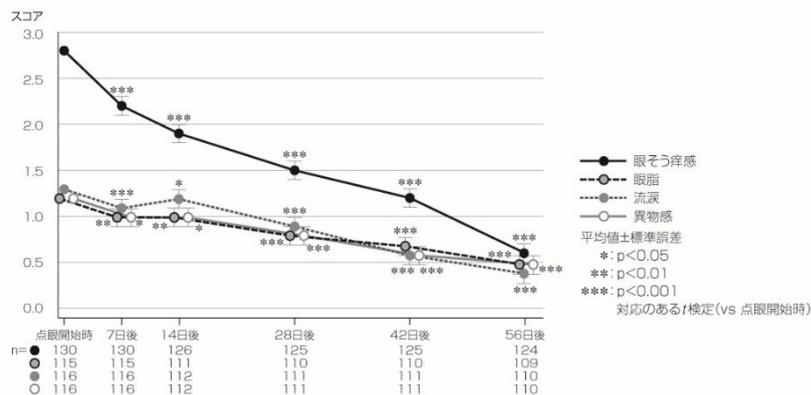
試験デザイン	多施設共同オープンラベル試験
対象	アレルギー性結膜炎患者(130例)
試験方法	本剤を1回1滴、1日4回(朝、昼、夕、就寝前)、8週間両眼に点眼
評価項目	<p>■有効性 ①自覚症状スコア^{※1}の経時推移、②他覚所見スコア^{※2}の経時推移、③QOL^{※3}の経時推移</p> <p>※1:眼そう痒感、眼脂、流涙、異物感 来院ごとに、問診により来院前3日間に認められた各症状の平均を記録した 眼そう痒感は「0」から「4」の5段階で、その他は「0」から「3」の4段階で判定</p> <p>※2:眼瞼結膜(充血、腫脹、濾胞、巨大乳頭、乳頭)、眼球結膜(充血、浮腫)、輪部(Trantas斑、腫脹)、角膜(上皮障害) 来院ごとに、アレルギー性結膜炎疾患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.1」¹¹⁾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

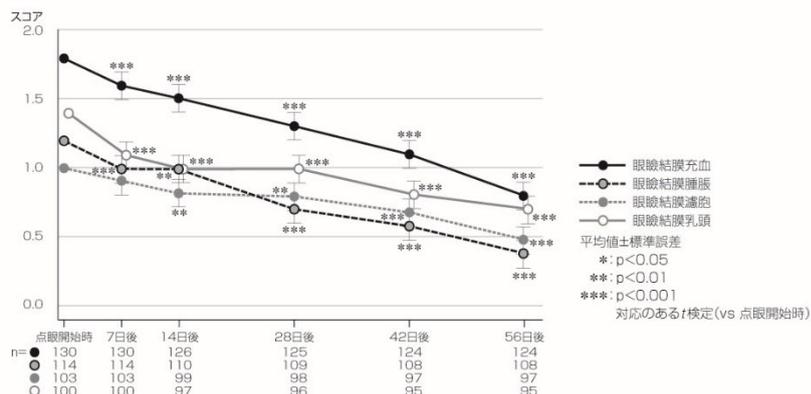
■ 自覚症状スコアの経時推移(眼そう痒感、眼脂、流涙、異物感)

期間を過ぎた症状なし例を除く

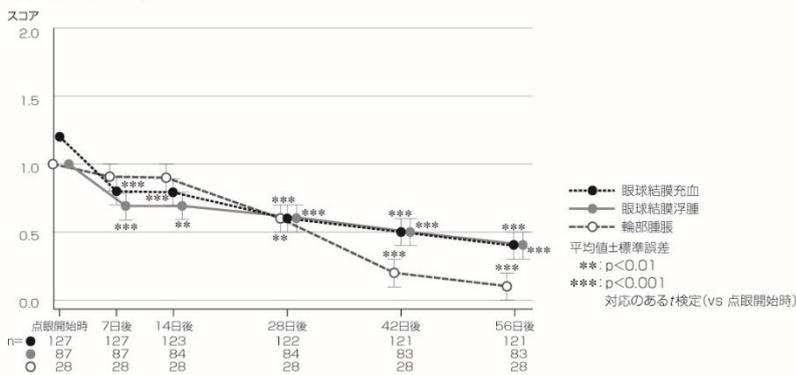


■ 他覚所見スコアの経時推移(眼瞼結膜充血、眼瞼結膜腫脹、眼瞼結膜濾胞、眼瞼結膜乳頭)

期間を過ぎ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。

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。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

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%)、眼脂及び眼の異物感が各 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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

特になし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ケトチフェンフマル酸塩、アゼラスチン塩酸塩、オキサトミド、メキタジン、エメダスチンフマル酸塩、エバスタチン、セチリジン塩酸塩、レボカバスタチン塩酸塩、ベポタスチンベシル酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、ロラタジン、レボセチリジン塩酸塩、デスロラタジン、ピラスチン、ルパタジンフマル酸塩 等の抗ヒスタミン薬

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

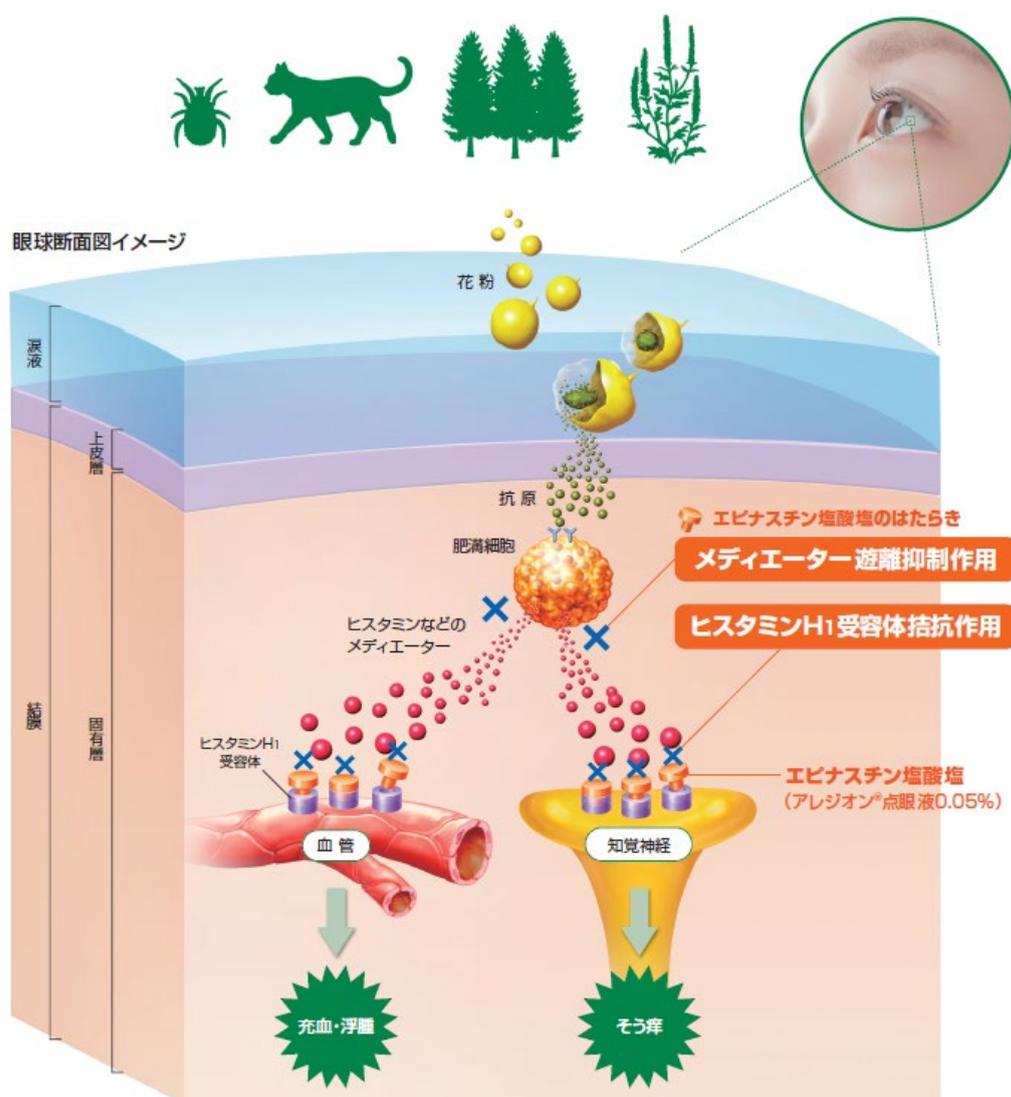
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

エピナスチン塩酸塩は、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⁾¹⁷⁾

ラット脳-膜標本を用いた受容体結合実験でヒスタミン H₁ 受容体に対する高い親和性を示した (*in vitro*)。また、ヒトヒスタミン H₁ 受容体を発現させた CHO 細胞において、エピナスチンはヒスタミン H₁ 受容体に対する高い親和性を示した。

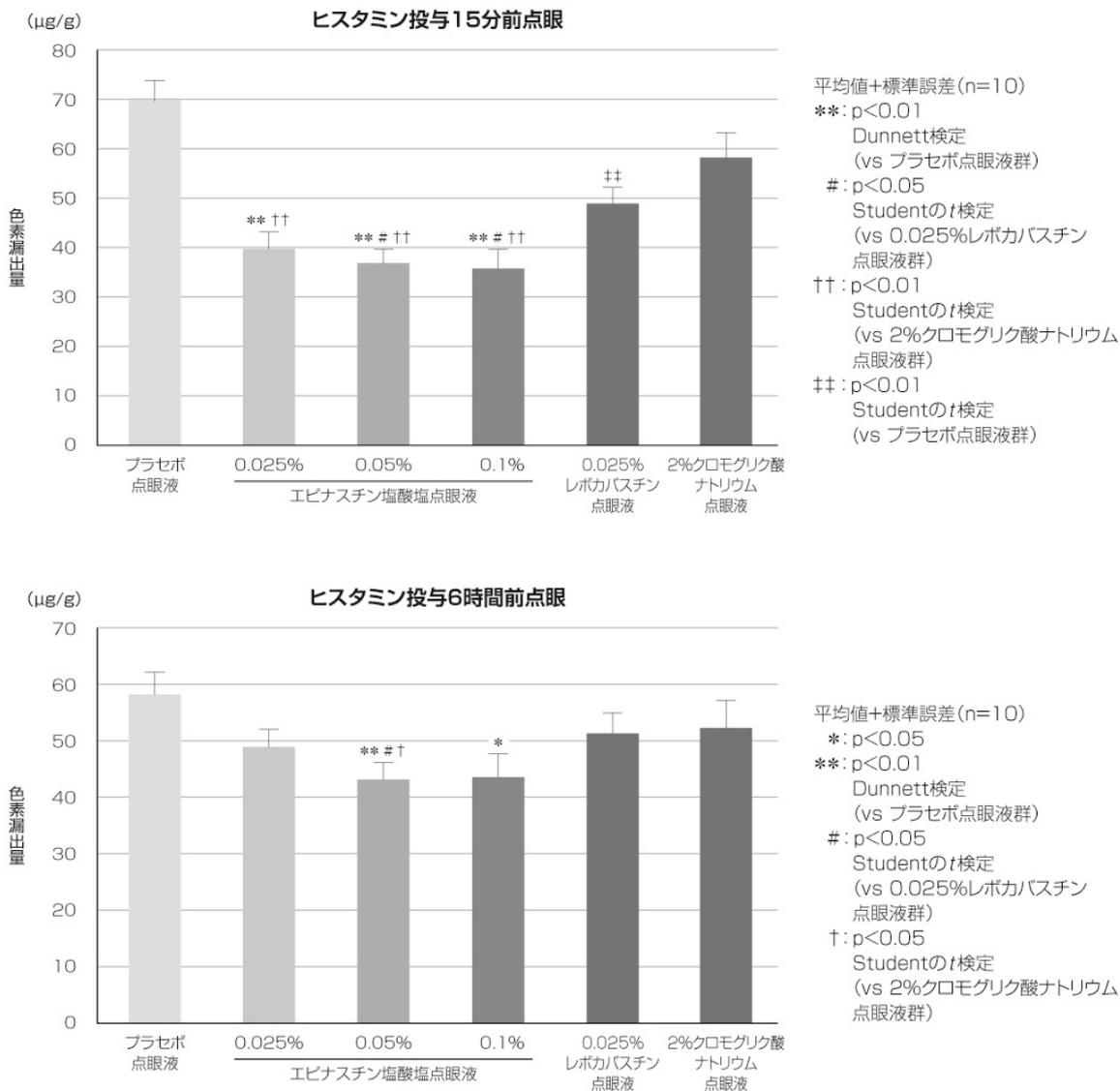


(2)薬効を裏付ける試験成績

1) ヒスタミン誘発結膜炎モデルの血管透過性亢進に対する作用¹²⁾

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

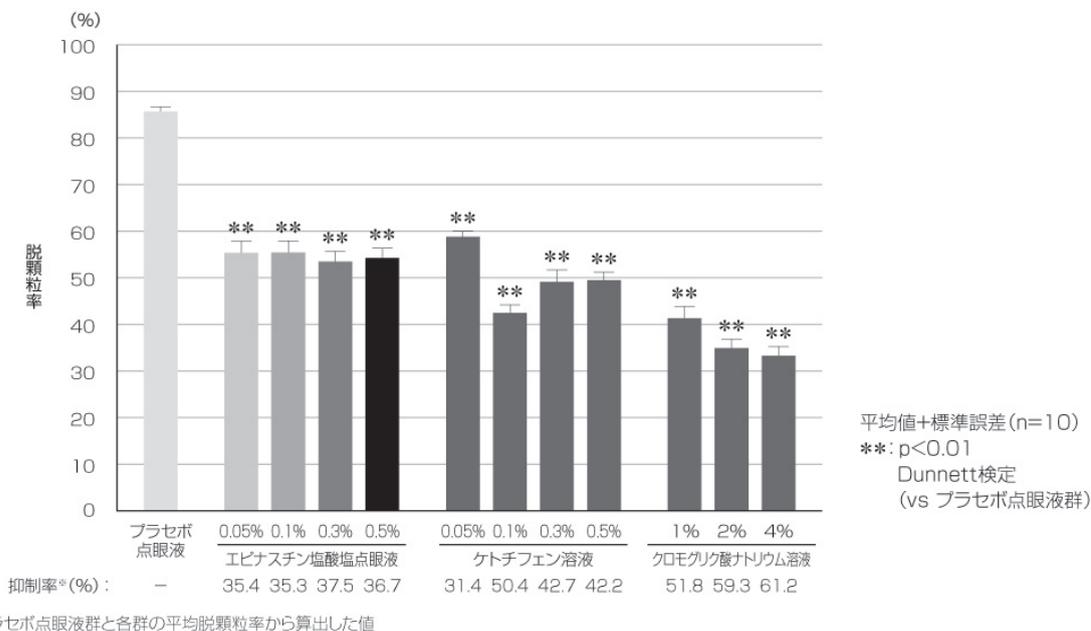
■ モルモットヒスタミン誘発結膜炎モデルの血管透過性亢進に対する作用



2) 受動感作アレルギー性結膜炎モデルの結膜肥満細胞の脱顆粒に対する作用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%及び0.5%エピナスチン塩酸塩点眼液を2回点眼したところ、エピナスチン塩酸塩点眼液はすべての用量で、抗原誘発による結膜肥満細胞の脱顆粒を有意に抑制した。

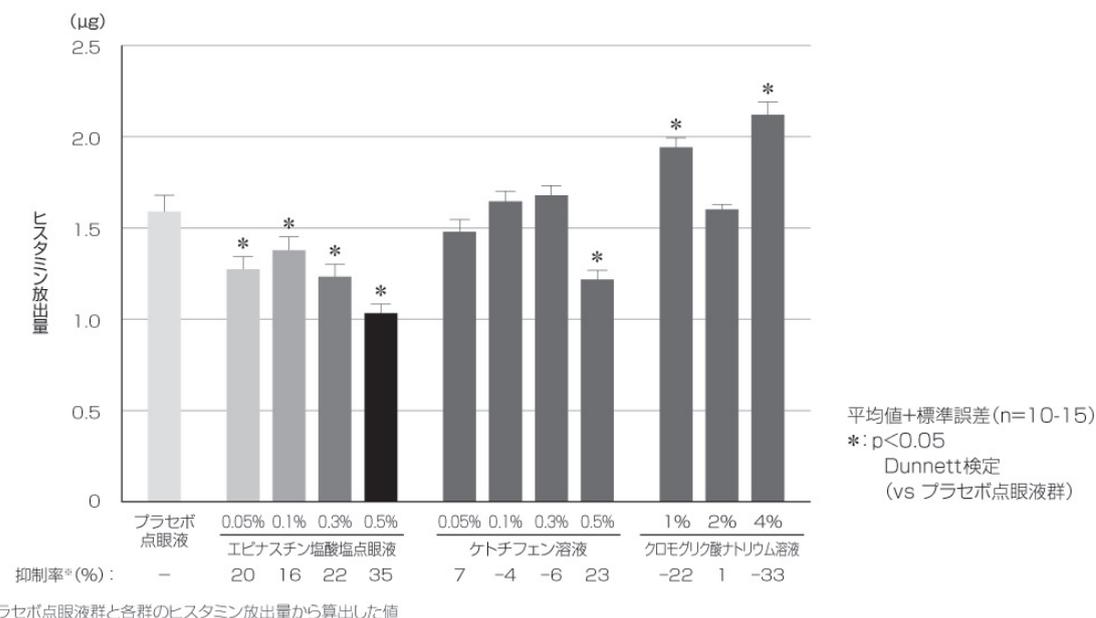
■ ラット受動感作アレルギー性結膜炎モデルの結膜肥満細胞の脱顆粒に及ぼす影響



3) 受動感作アレルギー性結膜炎モデルの摘出結膜からのヒスタミン遊離に対する作用¹⁴⁾

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

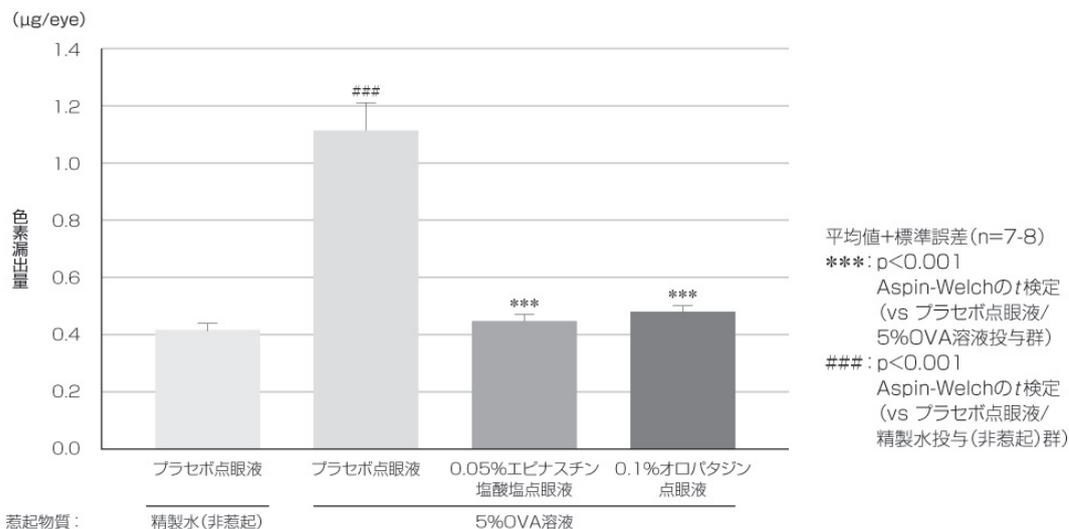
■ ラット受動感作アレルギー性結膜炎モデルの摘出結膜からのヒスタミン遊離に及ぼす影響



4) 能動感作アレルギー性結膜炎モデルの血管透過性に対する作用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.5.(4).1) の項参照)

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

(VI.2.(2).1) の項参照)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度⁵⁾⁶⁾

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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

特になし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

〈参考:ウサギ単回点眼〉¹⁸⁾

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

〈参考:ウサギ・サル反復点眼〉¹⁹⁾²⁰⁾

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

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

〈ウサギ眼組織移行〉²¹⁾

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

〈サル眼組織移行〉²²⁾²³⁾

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

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

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

表中の数値は平均値を示す(眼組織はn=2、血漿はn=1)。

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

サルの両眼に0.05%¹⁴C-エピナスチン塩酸塩点眼液35 μ Lを1日2回、7日間反復点眼したとき、放射能はメラニン含有組織である虹彩、毛様体、脈絡膜、及び外眼部組織である眼瞼、結膜、角膜、強膜に高濃度に分布した。なお、反復点眼後24時間における眼組織中放射能濃度は、単回点眼後24時間と比べて高値を示したが、サルに0.05%エピナスチン塩酸塩点眼液35 μ L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

(メラニンに対する親和性 (*in vitro*))²⁴⁾

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、毛様体及び網脈絡膜からの放射能の消失が緩慢であったのは、この親和性のためと考えられた。なお、エピナスチンのメラニンへの結合は可逆的であった。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

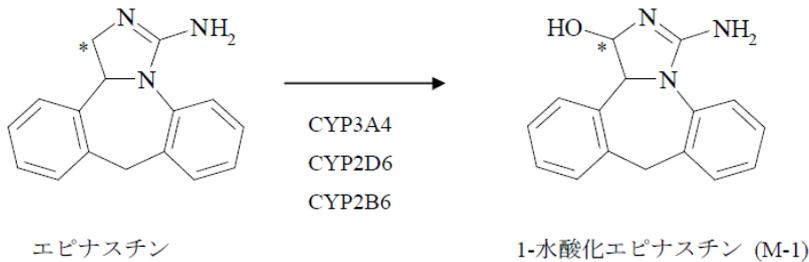
〈ヒト静脈内及び経口投与〉²⁵⁾

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

〈*in vitro*〉²⁶⁾

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

エピナスチンの推定代謝経路



* 試験に使用した¹⁴C-エピナスチンの標識位置

〈サル〉²⁷⁾

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

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

エピナスチンは、体内に吸収された一部が肝臓においてCYP3A4、CYP2D6及びCYP2B6²⁸⁾により水酸化され、1-水酸化エピナスチンを生成する。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

〈ヒト静脈内及び経口投与〉²⁵⁾

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

〈ウサギ〉²¹⁾

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、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、呼吸中への排泄は0.62%であった。

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

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

表中の数値は平均値を示す(n=3)。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

特になし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2.禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉

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

〔承認時より記載〕

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

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

〈解説〉

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

〔承認時より記載〕

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠前及び妊娠初期試験（ラット：経口）では受胎率の低下が、器官形成期試験（ウサギ：経口）では胎児致死作用が、いずれも高用量で認められている²⁹⁾。

〈解説〉

本剤は妊産婦への使用経験がなく安全性が十分検討されていないことから記載した。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与を検討すること。なお、妊娠前及び妊娠初期試験（ラット：経口）では受胎率の低下が、器官形成期試験（ウサギ：経口）では胎児致死作用が、いずれも高用量で認められている。

〔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

(6) 授乳婦

設定されていない

〈参考〉 XII.2 海外における臨床支援情報の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈解説〉

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

〔幼児：2016 年 5 月一部改訂、乳児：2021 年 2 月一部改訂、12 歳未満の小児等：2023 年 5 月改訂、低出生体重児、新生児：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

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。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1～5%未満	0.1～1%未満	頻度不明
眼	眼刺激	眼の異物感、羞明	眼瞼炎、眼痛、流涙、点状角膜炎、眼のそう痒感、結膜充血、眼脂

〈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：症例概要はXⅢ. 備考 の項参照〉

〔眼瞼炎：2014年8月改訂、そう痒感、結膜充血、眼脂：2017年11月改訂、眼刺激、眼の異物感、眼のそう痒感：2023年5月改訂、それ以外の副作用は承認時より記載〕

◆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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

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

〈解説〉

- ・点眼剤の一般的な適用上の注意であることから記載した。点眼のとき、容器の先端が直接目に触れると、眼脂や雑菌等により薬液が汚染するおそれがある。薬液の汚染及び二次的な感染を防止するために記載した。

〔承認時より記載〕

- ・点眼液は鼻涙管を經由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがある。閉眼及び涙嚢部を圧迫して全身吸収を抑制することにより、全身性の副作用を防ぎ、また治療効果を高めるために記載した。

〔2023年5月より記載〕

- ・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〕

- ・他の点眼剤と併用する場合の一般的な適用上の注意であることから記載した。併用時の間隔が不十分な場合、先に点眼した薬剤が後から点眼した薬剤によって洗い流されてしまう。他の点眼剤と併用する場合には、相互に影響を与えないよう少なくとも5分以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。

〔承認時より記載〕

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床使用に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験^{30~37)}

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、 および消化器系 平滑筋	摘出回腸 (アセチルコリン収縮)	モルモット	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁶ M (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁷ M でわずかに、10 ⁻⁶ M で著明にアセチルコリンの収縮を非競合的に抑制した
	摘出回腸 (バリウム収縮)	モルモット	10 ⁻⁶ ~10 ⁻³ M (<i>in vitro</i>)	バリウムの収縮は10 ⁻⁴ M でわずかに、10 ⁻³ M で著明に抑制された
	消化器に及ぼす影響 (腸管輸送能に対する作用:炭末法)	マウス	1~100 mg/kg (経口投与)	影響しなかった
呼吸・ 循環器系	粘液線毛輸送機能に対する作用	ウズラ	3 mg/kg (筋肉内投与)	影響しなかった
	気道分泌液量に対する作用	ウサギ	3, 10 mg/kg (経口投与)	影響しなかった
	肺表面活性物質分泌に対する作用	ラット	10 ⁻⁵ M (<i>in vitro</i>)	肺胞Ⅱ型培養細胞からの ³ H-phosphatidylcholine 分泌に対し、影響しなかった
	鼻粘膜血行動態に対する作用	ウサギ	1,3 mg/kg (静脈内投与)	影響しなかった
	呼吸運動, 血圧, 心拍数, 血流量, 心電図に及ぼす影響	イヌ	0.01~10 mg/kg (静脈内投与)	1 mg/kg 以上で血圧は低下、心拍数は増加、また、呼吸数は一過性に増加した 10 mg/kgで後肢血流は増加、腎血流は減少、また心電図PQ 間隔及びQRS 群幅は延長した
	心電図への影響	ラット	1,3 mg/kg/h (静脈内投与)	血漿中濃度400 ng/mLでも影響しなかった
	心電図への影響	サル	3,10 mg/kg/h (静脈内投与)	血漿中濃度3600 ng/mLでも影響しなかった
	遅延整流カリウムチャネルへの影響	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
	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
その他	胃液分泌に及ぼす影響	ラット	1~100 mg/kg (皮下投与)	100 mg/kg で胃液分泌量を抑制した
	唾液分泌に及ぼす影響	イヌ	0.01~10 mg/kg (静脈内投与)	10 mg/kg でのみ一過性に減少した
	瞳孔径に及ぼす影響	ウサギ	1,10 mg/kg (静脈内投与)	影響しなかった
	局所麻酔作用 (浸潤麻酔)	モルモット	0.01~0.1% (皮内投与)	0.03~0.1% で抑制 0.1% では2%リドカインによる局所麻酔作用と同等の効力を示した
	局所麻酔作用 (表面麻酔角膜反射法)	ウサギ	0.1~1.0% (局所適用)	影響しなかった
	α-受容体遮断作用 (後肢灌流法)	イヌ	0.1~10 mg/kg (静脈内投与)	ノルアドレナリンによる灌流圧の増加を用量依存的に抑制した その効力はフェントラミンの1/10 程度であった
	α-受容体遮断作用 (頸動脈洞反射)	イヌ	0.01~10 mg/kg (静脈内投与)	1 mg/kg 以上で抑制した
	α-受容体遮断作用 (瞬膜)	ネコ	0.1~10 mg/kg (静脈内投与)	1 mg/kg 以上で節前, 節後神経刺激による収縮を軽度に抑制した その効力はフェントラミンの1/10 程度であった
	α-受容体遮断作用 (摘出血管: 大動脈)	モルモット	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ M (<i>in vitro</i>)	ノルアドレナリン収縮を抑制した。効力はフェントラミンの1/23 であった pA ₂ =6.84 ヒスタミン収縮を抑制した pA ₂ =8.11
	α-受容体遮断作用 (摘出輸精管)	モルモット	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁴ M (<i>in vitro</i>)	KCl 収縮に対しては影響しなかった ノルアドレナリン収縮に対しては10 ⁻⁷ M 以上で有意に抑制した フェントラミンは10 ⁻⁹ M 以上でノルアドレナリンによる収縮を抑制した

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

点眼による毒性試験³⁸⁾³⁹⁾

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

※:ウサギの体重を2.5kgとした場合

経口及び静脈内投与による毒性試験

動物種	性	LD ₅₀ (mg/kg)	
		経口	静脈内
ラット ⁴⁰⁾	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^{41~44)}

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

※:ウサギおよびサルの体重を2.5kgとした場合

経口投与による毒性試験⁴⁰⁾⁴⁵⁾

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	25mg/kg/日以上：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	60mg/kg/日：流涎、嘔吐、下痢	8 mg/kg/日
12ヵ月	ラット	2、10、100mg/kg/日	100mg/kg/日：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	60mg/kg/日：流涎、嘔吐、下痢	8 mg/kg/日

(3) 遺伝毒性試験

試験方法・投与量	対象	結果
復帰突然変異試験 30～5000μg/プレート	ネズミチフス菌	遺伝毒性認めず
染色体異常試験 10～400μg/mL	ヒトリンパ球	
不定期DNA合成試験 0.05%点眼液(単回および4回点眼)	ウサギ角膜上皮細胞	

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験²⁹⁾

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

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

(6) 局所刺激性試験

IX-2-(1) 参照

(7) その他の特殊毒性

試験項目	試験方法・投与量	対象	結果
皮膚感作性	Buehler Test法 0.5%、1%、5%点眼液	モルモット	皮膚感作性認めず
光毒性	0.05%点眼液、5%溶液	モルモット	光毒性認めず
皮膚光感作性	0.05%点眼液、0.05%、5%溶液	モルモット	皮膚光感作性認めず

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤: 該当しない

有効成分: 劇薬

2. 有効期間

3年(安定性試験結果に基づく)

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

・患者向医薬品ガイド : なし

・くすりのしおり : あり

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

6. 同一成分・同効薬

アレジオン LX 点眼液 0.1% (含量が異なる)

本剤は先発医薬品であり、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1994年4月1日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

承認年月日: 2013年9月20日

承認番号: 22500AMX01802000

薬価基準収載年月日: 2013年11月19日

販売開始年月日: 2013年11月25日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

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)。

11. 再審査期間

6年:2013年9月20日～2019年9月19日(終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
1319762Q1028	1319762Q1028	122790101	622279001

14. 保険給付上の注意

設定されていない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン(第2版):日本眼科学会雑誌.2010;114:829-870 [62433]
- 2) 中川やよい:新薬と臨牀. 2011;60:149-165 [62544]
- 3) 山田裕子:小児科, 43 別冊. 2002:178-179 [59595]
- 4) 岡本茂樹:あたらしい眼科. 2000:17:1343-1346 [55436]
- 5) 社内資料:DE-114 点眼液臨床第 I 相試験-単回投与試験-(2013.9.20 承認、CTD2.7.6.1) [63629]
- 6) 社内資料:DE-114 点眼液 臨床第 I 相試験-連続投与試験(2013.9.20 承認、CTD2.7.6.2) [63630]
- 7) 社内資料: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-(2013.9.20 承認、CTD2.7.6.6) [63633]
- 8) Fujishima H, et al.: Ann Allergy Asthma Immunol. 2014; 113: 476-481 [64375]
- 9) Whitcup SM.et al: Clin.Ther. 2004;26:29-34 [63044]
- 10) 中川 やよい, 他:あたらしい眼科.2014;31:97-104 [63628]
- 11) 深川和己:日本眼科学会雑誌. 2012;116(5) :494-502 [63088]
- 12) 社内資料:モルモットのヒスタミン誘発による結膜炎モデルの血管透過性亢進に対する作用(2013.9.20 承認、CTD2.6.2.2) [63636]
- 13) 社内資料:正常又は受動感作アレルギー性結膜炎モデルラットの結膜肥満細胞の脱顆粒に対する作用(2013.9.20 承認、CTD2.6.2.2) [63637]
- 14) 社内資料: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対する作用(2013.9.20 承認、CTD2.6.2.2) [63638]
- 15) 社内資料:マウス能動感作アレルギー性結膜炎モデルの血管透過性亢進に対する作用(2013.9.20 承認、CTD2.6.2.2) [63639]
- 16) Fügner A, et al.: Arzneimittel-Forschung/Drug Research.1988; 38: 1446-1453 [63635]
- 17) Matsumoto Y. et al.: Pharmacology.2008; 81;266-274 [64126]
- 18) 社内資料:ウサギ単回投与試験(2013.9.20 承認、CTD2.6.4.3) [63641]
- 19) 社内資料:ウサギ反復投与試験(2013.9.20 承認、CTD2.6.4.3) [63655]
- 20) 社内資料:サル反復投与試験(2013.9.20 承認、CTD2.6.4.3) [63656]
- 21) 社内資料:ウサギ単回投与試験(2013.9.20 承認、CTD2.6.4.4) [63642]
- 22) 社内資料:サル単回投与試験(2013 年 9.20 承認、CTD2.6.4.4) [63643]
- 23) 社内資料:サル反復投与試験(2013.9.20 承認、CTD2.6.4.4) [63644]
- 24) 社内資料:In vitro におけるメラニンに対する親和性(2013.9.20 承認、CTD2.6.4.4) [63645]
- 25) 社内資料:Epinastine clinical phase I study [66285]
- 26) 社内資料:ヒト肝ミクロソームにおける in vitro 代謝物(2013.9.20 承認、CTD2.6.4.5) [63646]
- 27) 社内資料:サル反復点眼時の眼組織中代謝物(2013.9.20 承認、CTD2.6.4.5) [63648]
- 28) Kishimoto W, et al.: Res Commun Mol Pathol Pharmacol. 1997; 98: 273-292 [63647]
- 29) Niggeschulze A, et al.: 応用薬理. 1991; 41: 355-369 [63667]
- 30) 甲斐広文他: 応用薬理 1991;1:627-634 [63657]
- 31) Tasaka,K. et al.: 応用薬理 1989;38:53-62 [63658]
- 32) Ohara,N. et al.: 薬理と治療 1992;20:63-90 [63659]
- 33) Ohtani,H. et al.: J Pharm Pharmacol. 1997;49:458-462 [63660]
- 34) Ohmura,T. et al.: Eur J Pharmacol. 1999;378:169-175 [63661]
- 35) Ohtani,H. et al.: J Pharm Pharmacol. 1999;51:1059-1063 [63662]
- 36) Chachin,M. et al.: Eur J Pharmacol. 1999;374:457-460 [63663]

- 37) 恒成一郎ほか:薬理と治療 1992;20:91-95 [63664]
- 38) 社内資料:ウサギを用いた単回点眼による眼刺激性試験(2013.9.20 承認、CTD2.6.6.2) [63649]
- 39) 社内資料:ウサギを用いた頻回点眼による眼刺激性試験(2013.9.20 承認、CTD2.6.6.2) [63650]
- 40) Nishikawa,J. et al.:応用薬理 1991;42:151-166 [63665]
- 41) 社内資料:ウサギを用いた4週間反復点眼試験(1日6回)(2013.9.20 承認、CTD2.6.6.3) [63651]
- 42) 社内資料:ウサギを用いた4週間反復点眼試験(1日4回)(2013.9.20 承認、CTD2.6.6.3) [63652]
- 43) 社内資料:ウサギを用いた13週間反復点眼試験(1日3回)(2013.9.20 承認、CTD2.6.6.3) [63653]
- 44) 社内資料:ウサギを用いた13週間反復点眼試験(1日2回)(2013.9.20 承認、CTD2.6.6.3) [63654]
- 45) Ganz,H. et al.:応用薬理 1991;41:347-354 [63666]

2. その他の参考文献

日本薬局方解説書

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる

〔効能・効果〕 アレルギー性結膜炎

〔用法・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。

国名	販売名	効能効果	用法用量
韓国	Alesion 0.05%	季節性アレルギー性結膜炎の 治療、及び予防	成人及び青年(12歳以上)には、患眼に1回1滴、 1日2回点眼する。

(2023年6月時点)

2. 海外における臨床支援情報

・妊娠に関する海外情報(FDA、オーストラリア分類)

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米FDA分類等とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

設定されていない

米国の添付文書(2023年3月)

Epinastine Hydrochloride Ophthalmic Solution, 0.05%

Pregnancy

Teratogenic Effects. Pregnancy Category C

In an embryofetal developmental study in pregnant rats, maternal toxicity with no embryofetal effects was observed at an oral dose that was approximately 150,000 times the maximum recommended ocular human dose (MROHD) of 0.0014 mg/kg/day on a mg/kg basis. Total resorptions and abortion were observed in an embryofetal study in pregnant rabbits at an oral dose that was approximately 55,000 times the MROHD. In both studies, no drug-induced teratogenic effects were noted. Epinastine reduced pup body weight gain following an oral dose to pregnant rats that was approximately 90,000 times the MROHD. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, Epinastine HCl Ophthalmic Solution 0.05% should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Nursing Mothers

A study in lactating rats revealed excretion of epinastine in the breast milk. It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when Epinastine HCl Ophthalmic Solution 0.05% is administered to a nursing woman.

FDA : Pregnancy Category	C (2023 年 3 月)
オーストラリア分類	該当資料なし

<参考:分類の概要>

FDA : Pregnancy Category

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

・小児等に関する記載

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の記載は以下の通りであり、米国の添付文書および英国の SPC とは異なる。

<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.7 小児等</p> <p>12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
--

米国の添付文書(2023 年 3 月) [Epinastine Hydrochloride Ophthalmic Solution, 0.05%]
USE IN SPECIFIC POPULATIONS
Pediatric Use:
Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 2 years have not been established.

英国の SPC (2022 年 3 月) [Relestat 0.5 mg/ml eye drops]
Paediatric population
Frequency, type and severity of adverse reaction in adolescents \geq 12 years of age are expected to be the same as in adults.
There is limited experience in children aged 3-12 years regarding frequency, type and severity of adverse reactions.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬指導に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. 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	眼瞼炎、結膜炎 投与開始日： (投与中止日)	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。 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。 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。 中止3日後： 軽快、治ゆ。
併用薬：精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液				