

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

持続性・経眼瞼アレルギー性結膜炎治療剤
エピナスチン塩酸塩眼瞼クリーム

アレジオン[®]眼瞼クリーム0.5%
ALESION[®] Eyelid Cream

剤形	クリーム剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1g 中エピナスチン塩酸塩 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：2024 年 3 月 26 日 薬価基準収載年月日：2024 年 5 月 22 日 販売開始年月日：2024 年 5 月 22 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 2024 年 3 月作成の電子添文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。


(01)14987084319545
アレジオン眼瞼クリーム0.5%

「添文ナビ(アプリ)」を使って GS1 バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文を閲覧いただけます。

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	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	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	16
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 薬理作用	16
VII. 薬物動態に関する項目	20
1. 血中濃度の推移	20
2. 薬物速度論的パラメータ	20
3. 母集団（ポピュレーション）解析	20
4. 吸収	20

5. 分布	21
6. 代謝	- 23 -
7. 排泄	23
8. トランスポーターに関する情報	24
9. 透析等による除去率	24
10. 特定の背景を有する患者	24
11. その他	24
VII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	25
1. 警告内容とその理由	25
2. 禁忌内容とその理由	25
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25
5. 重要な基本的注意とその理由	25
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	25
7. 相互作用	26
8. 副作用	26
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	- 27 -
10. 過量投与	27
11. 適用上の注意	27
12. その他の注意	27
VIII. 非臨床試験に関する項目	28
1. 薬理試験	28
2. 毒性試験	30
IX. 管理的事項に関する項目	32
1. 規制区分	32
2. 有効期間	32
3. 包装状態での貯法	32
4. 取扱い上の注意	32
5. 患者向け資材	32
6. 同一成分・同効薬	32
7. 国際誕生年月日	32
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	32
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	32
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	33
11. 再審査期間	33
12. 投薬期間制限に関する情報	33
13. 各種コード	33
14. 保険給付上の注意	33
X I. 文献	34
1. 引用文献	34
2. その他の参考文献	35
X II. 参考資料	36
1. 主な外国での発売状況	36
2. 海外における臨床支援情報	36
X III. 備考	38
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	38
2. その他の関連資料	38

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®眼瞼クリーム0.5%（一般名：エピナスチン塩酸塩眼瞼クリーム、以下、本剤）は、抗アレルギー点眼薬を中心とするアレルギー性結膜炎治療において新たな治療選択肢を提供するために参天製薬株式会社（以下、参天製薬）が開発した、1日1回眼周囲（上下眼瞼）に塗布するアレルギー性結膜炎治療剤である。

「アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン（第3版）」^{A)}では、アレルギー性結膜炎治療の第一選択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。

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

エピナスチン塩酸塩を0.05%含む点眼液は、2023年1月までに世界50カ国以上で承認されており、日本においても「アレジオン®点眼液0.05%」として、「アレルギー性結膜炎」の効能・効果、「通常、1回1滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。」の用法・用量で、参天製薬が2013年9月に製造販売承認を取得し、同年11月から販売している。

さらに、参天製薬では高濃度化により効果に持続性を持たせた「アレジオン®LX点眼液0.1%」を開発し、「通常、1回1滴、1日2回（朝、夕）点眼する。」の用法・用量で2019年9月に製造販売承認を取得し、同年11月に販売を開始している。

アレルギー性結膜炎では、かゆみを感じた際に目を擦る物理的的刺激もかゆみの増悪因子となる^{B)}。そこで、発症期間中はかゆみの有無にかかわらず用法を遵守し、結膜中薬物濃度を維持することで、目のかゆみの発生頻度減少を目指した点眼治療が提唱されている^{C)}。なお、ヒスタミンH₁受容体拮抗薬の用法は、1日2回または1日4回となっている（2024年2月時点）。

参天製薬では、患者のより一層の用法遵守を期待して、1日1回の投与で終日にわたり有効性を維持でき、また点眼が困難であるアレルギー性結膜炎患者が容易に、そして適切に投与するための新しい剤形として、眼瞼皮膚に塗布することでエピナスチンが眼瞼を通過して結膜で持続的に作用する「アレジオン®眼瞼クリーム0.5%」の開発に着手した。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の眼そう痒感および結膜充血について、プラセボ眼瞼クリームに対する本剤1日1回投与の優越性が検証され（第Ⅲ相CAC試験）、長期投与時の安全性および有効性が確認された（第Ⅲ相長期投与試験）ことから、2024年3月に「通常、適量を1日1回上下眼瞼に塗布する。」の用法・用量で製造販売承認を取得した。

A) アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン（第3版）：日本眼科学会雑誌.2021；125：741-785

B) Raizman MB. et al.: Ophthalmology, 2000；107：2158-2161

C) Fukushima A. et al.: Adv. Ther., 2022；39：5568-5581

2. 製品の治療学的特性

1. 世界で初めての1日1回眼周囲（上下眼瞼）へ塗布するクリームタイプのアレルギー性結膜炎治療剤である。
1日1回、投与部位に直接触れながら塗布することで、アレルギー性結膜炎に対する治療効果を発揮する。
2. 本剤を眼瞼皮膚に塗布したとき、有効成分であるエピナスチンは眼瞼皮膚を通過して眼球・眼瞼結膜に分布し、塗布後24時間においてもエピナスチンが検出された（ウサギ）。

（Ⅶ.5.(5)その他の組織への移行性 の項参照）

3. 第Ⅲ相CAC試験（スギ花粉抗原を用いた結膜抗原誘発試験）において、アレルギー性結膜炎の平均眼そう痒感スコアおよび平均結膜充血スコアをプラセボ眼瞼クリームに比べて有意に抑制したことから、本剤のプラセボ眼瞼クリームに対する優越性が検証された（ $p < 0.0001$ 、線形混合効果モデル）。

（Ⅴ.5.(4).1)有効性検証試験 の項参照）

4. 第Ⅲ相長期投与試験（環境試験）において、本剤の長期投与時（1日1回、8週間）における安全性および有効性が確認された。

（Ⅴ.5.(4).2)安全性試験 の項参照）

5. 主な副作用は、眼瞼そう痒症および眼瞼紅斑であった（0.1～5%未満）。

（Ⅷ.8 副作用 の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料， 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル，参照先
RMP	無	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料	無	該当資料なし
最適使用推進ガイドライン	無	該当資料なし
保険適用上の留意事項通知	無	該当資料なし

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® 眼瞼クリーム 0.5%

(2) 洋名

ALESION® Eyelid Cream 0.5%

(3) 名称の由来

「アレジオン」は、病変(=lesion)を無くする(=A)という意味に由来する。「眼瞼クリーム」は、眼周囲(上下眼瞼)に塗るということに由来している。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

エピナスチン塩酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法)

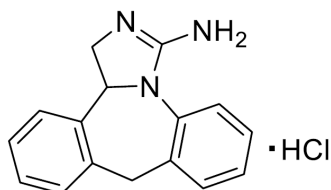
Epinastine Hydrochloride (JAN)

epinastine (INN)

(3) ステム

抗ヒスタミン剤: -astine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₁₆H₁₅N₃・HCl

分子量: 285.77

5. 化学名(命名法)又は本質

(±)-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: STN1011402

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色又は微黄白色の粉末である。

(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
ジクロロメタン	やや溶けにくい
アセトニトリル	溶けにくい

(3) 吸湿性

24℃/45%RH付近でわずかな重量変化(吸湿)を認め、24℃/75%RH付近では大幅な重量変化(吸湿)が認められた。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 276℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

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	18 ヶ月	ポリエチレン袋/ アルミバリア袋/ 繊維製又はプラスチック 製気密容器	規格内
加速試験	40℃/75%RH	6 ヶ月		規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

<確認試験法>

(1) 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。

(2) 塩化物の定性反応

本品の水溶液(1→50)は塩化物の定性反応(2)を呈する。

<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

クリーム剤

(2) 製剤の外観及び性状

白色～淡黄白色のクリーム剤

(3) 識別コード

該当しない

(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	アレジオン眼瞼クリーム 0.5%
有効成分	1g 中エピナスチン塩酸塩 5mg
添加剤	濃グリセリン、スクワラン、軽質流動パラフィン、パラフィン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、サラシミツロウ、縮合リシノレイン酸ポリグリセリル、エデト酸ナトリウム水和物、2-メルカプトベンズイミダゾール、塩化ナトリウム、pH 調節剤

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

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

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果※
長期保存試験	25℃、60% RH	18 ヶ月 (継続試験中)	最終製品 (箱入り)	規格内
加速試験	40℃、75% RH	6 ヶ月	最終製品 (箱入り)	規格内
苛酷試験 (温度)	50℃	2週	アルミチューブ	規格外 (粘度の増加が認められた)

※ 測定項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、粘度、含量

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

2g チューブ入×10 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

チューブ：アルミニウム、キャップ：ポリプロピレン

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、適量を1日1回上下眼瞼に塗布する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.5.(2) 臨床薬理試験」「V.5.(4) 検証的試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<評価資料>

試験名	試験デザイン (投与期間)	被験薬及び 対照薬	対象及び症例数※	目的
第I/II相 試験	Cohort 1: 無作為化、評価者遮蔽験 (単回)	・0.05%、0.5%エピナスチン 塩酸塩眼瞼クリーム ・プラセボ ・白色ワセリン ・無処置 (単回、背部)	健康成人 20例	皮膚刺激性および 安全性の検討
	Cohort 2: 無作為化、二重遮蔽 (単回)	・0.05%エピナスチン塩酸塩 眼瞼クリーム (単回、片眼瞼) ・プラセボ (単回、他眼瞼)	スギ花粉抗原誘発によりア レルギー反応が認められる 健康成人 8例	有効性、安全性、薬物 動態の検討
	Cohort 3: 無作為化、二重遮蔽 (単回)	・0.5%エピナスチン塩酸塩 眼瞼クリーム (単回、片眼瞼) ・プラセボ (単回、他眼瞼)	スギ花粉抗原誘発によりア レルギー反応が認められる 健康成人 8例	有効性、安全性、薬物 動態の検討
	Cohort 4: 無作為化、二重遮蔽 (7日間)	・0.05% エピナスチン塩酸 塩眼瞼クリーム ・0.5% エピナスチン塩酸塩 眼瞼クリーム ・プラセボ (1日1回、両眼瞼)	健康成人 18例(各群6例)	安全性、薬物動態の 検討

第Ⅲ相 CAC 試験	無作為化、二重遮蔽 (単回)	・0.5%エピナスチン塩酸塩 眼瞼クリーム (単回、片眼瞼) ・プラセボ (単回、他眼瞼)	無症状期の アレルギー性結膜炎患者 30例	プラセボに対する 優越性の検証、安 全性の検討
第Ⅲ相 長期試験	無作為化、オープンラベル (8週間)	・0.5%エピナスチン塩酸塩 眼瞼クリーム (1日1回、両眼瞼) ・0.1%エピナスチン塩酸塩 点眼液 (1日2回朝・夕、両眼)	アレルギー性結膜炎患者 186例	長期投与時の安全 性および有効性の 検討
後期第Ⅲ相 試験	無作為化、オープンラベ ル、クロスオーバー (2週間×2期)	・0.5%エピナスチン塩酸塩 眼瞼クリーム (1日1回、両眼瞼) ・0.1%エピナスチン塩酸塩 点眼液 (1日2回朝・夕、両眼)	アレルギー性結膜炎患者 50例	利便性および安全 性の検討

CAC: Conjunctival Allergen Challenge (抗原誘発)

※: 安全性解析対象集団における症例数

(2) 臨床薬理試験

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験¹⁾

本試験は4つのCohortで構成されている。

Cohort 1: 健康成人に、0.05%又は0.5%エピナスチン塩酸塩眼瞼クリーム、プラセボ、白色ワセリン、無処置(空パッチ)を1回約20 µL、背部(左右)に単回塗布し、パッチテスト及び光パッチテストにより検討した結果、皮膚刺激性はないと考えられた。また、副作用は0.5%エピナスチン塩酸塩眼瞼クリーム投与部位に認められた紅斑1件のみであった。

Cohort2及び3: スギ花粉抗原誘発によりアレルギー反応が認められる健康成人の片眼の上下眼瞼に、0.05%又は0.5%エピナスチン塩酸塩眼瞼クリームを1回約30 µL(エピナスチン塩酸塩としてそれぞれ15又は150 µg/眼)を単回塗布した結果、いずれの投与群(0.05%群、0.5%群: 各8例)でもすべての測定時点(塗布後1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48時間)において血漿中エピナスチン濃度は定量下限(25.0pg/mL)未満であった。

Cohort4: 健康成人の両眼の上下眼瞼に、同様に1日1回、7日間反復塗布した結果、0.05%群ではすべての被験者(6例)において、すべての測定時点(第1日: 塗布後1, 2, 4, 6, 8, 12及び24時間、第5, 6日: 塗布前、及び塗布後8時間、第7日: 塗布前、及び塗布後1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48時間)で血漿中エピナスチン濃度は定量下限(25.0pg/mL)未満であった。0.5%群では、6例中2例で第5日の塗布前から血漿中エピナスチンが定量され、第7日の最高血漿中濃度はそれぞれ55.9 pg/mL及び46.7 pg/mLであった。この値は安全性及び忍容性が確認されている既承認製剤のエピナスチン塩酸塩20 mg錠を経口投与したときの最高血漿中濃度である36.4 ng/mLと比較して十分低い。従って、0.05%及び0.5%エピナスチン塩酸塩眼瞼クリームを眼瞼塗布後の全身曝露は内服薬と比較して僅かであり、全身における安全性上の懸念はないと考えられた。

Cohort2, 3及び4では副作用は認められなかった。

注) 本剤が承認されている濃度は0.5%である。

Cohort 2及び3: スギ花粉抗原誘発によりアレルギー反応が認められる健康成人に、スクリーニング期において被験者毎の至適抗原濃度を決定した後、片眼瞼ずつ0.05%/0.5%エピナスチン塩酸塩眼瞼クリーム又はプラセボを塗布し、有効性を検討した。

その結果、0.05%及び0.5%エピナスチン塩酸塩眼瞼クリーム(1日1回、上下眼瞼、単回塗布)の塗布後25時間の抗原誘発時の3時点の平均スコアのプラセボとの差は、0.05%エピナスチン塩酸塩眼瞼クリーム群では眼そう痒感が -0.54 ± 1.083 ($P=0.2000$)、結膜充血が -0.50 ± 1.584 ($P=0.4015$)であったのに対し、0.5%エピナスチン塩酸塩眼瞼クリーム群では眼そう痒感が -1.21 ± 0.396 ($P=0.0001$)、結膜充血が -1.33 ± 1.234 ($P=0.0185$)であった。眼そう痒感スコア及び結膜充血スコアのいずれにおいても、0.5%エピナスチン塩酸塩眼瞼クリームはプラセボに対する有意差が示され、0.5%エピナスチン塩酸塩眼瞼クリームは0.05%エピナスチン塩酸塩眼瞼クリームと比較して高い抑制効果を示した。

(3) 用量反応探索試験

V.5.(2) 臨床薬理試験 の項参照

(4) 検証的試験

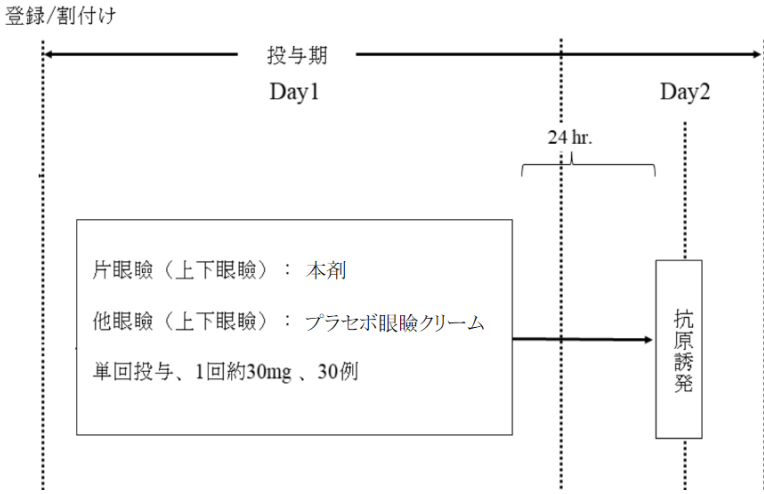
1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相 CAC 試験：無作為化二重遮蔽比較試験（抗原誘発試験）²⁾

無症状期のアレルギー性結膜炎患者（30 例）を対象に、片眼瞼に本剤、他眼瞼にプラセボ眼瞼クリームを無作為に割付け、各眼瞼（上下眼瞼）に 1 回約 30mg 単回塗布した。塗布 24 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、眼そう痒感スコア及び結膜充血スコアにおいて、本剤のプラセボ眼瞼クリームに対する優越性が検証された。副作用は認められなかった。

目的：無症状期のアレルギー性結膜炎患者における本剤のプラセボ眼瞼クリームに対する優越性及び安全性の検討

試験デザイン	無作為化二重遮蔽比較試験
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（30 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、置換ブロック法により片眼瞼：本剤/他眼瞼：プラセボ眼瞼クリームに無作為に割付け、二重遮蔽下で1回約30mg、上下眼瞼に単回塗布し、24時間後に抗原誘発した。  登録/割付け 投与期 Day1 24 hr. Day2 片眼瞼（上下眼瞼）：本剤 他眼瞼（上下眼瞼）：プラセボ眼瞼クリーム 単回投与、1回約30mg、30例 抗原誘発
評価項目	■有効性 〈主要評価項目〉 ① 本剤のプラセボ眼瞼クリームに対する優越性の検証 抗原誘発時の眼そう痒感スコア※¹及び結膜充血スコア※²（3時点平均スコア※³） 〈副次評価項目〉 ② 本剤とプラセボ眼瞼クリームの比較 ・抗原誘発時の眼そう痒感スコア※¹、結膜充血スコア※²（3時点別スコア） ・抗原誘発時の眼球結膜充血スコア、眼瞼結膜充血スコア（3時点平均スコア、3時点別スコア） ※1：眼そう痒感スコアは、0～4の5段階で判定 ※2：結膜充血スコアは、眼球結膜充血、眼瞼結膜充血（ともに0～3の4段階で判定）の合計スコアで判定 ※3：眼そう痒感スコアは抗原誘発3、5、10分後の3時点に、結膜充血スコアは抗原誘発5、10、20分後の3時点に評価 ■安全性 有害事象及び副作用、眼科的検査（眼圧測定、眼底検査）

結果

■ 有効性

① 本剤のプラセボ眼瞼クリームに対する優越性の検証

塗布 24 時間後抗原誘発時の眼そう痒感スコア及び結膜充血スコア（眼単位比較、3 時点平均スコア）

	本剤 ^{注1)}	プラセボ眼瞼クリーム ^{注1)}	本剤－プラセボ眼瞼クリーム [95%信頼区間] P値 ^{注2)}
眼そう痒感スコア	0.71±0.75 (30)	1.83±0.99 (30)	-1.12 [-1.56, -0.69] P<0.0001
結膜充血スコア	2.34±1.58 (30)	2.89±1.47 (30)	-0.54 [-0.95, -0.14] P=0.0097

注1) 各群の記述統計量 平均±標準偏差(眼数)

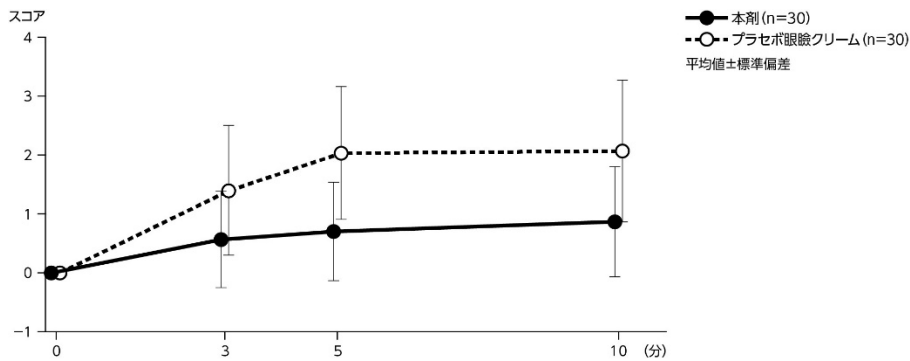
注2) 被験者を変量効果とした線形混合効果モデル 有意水準両側 5%

本剤は、塗布 24 時間後抗原誘発時の 3 時点の平均眼そう痒感スコア、及び結膜充血スコアを、プラセボ眼瞼クリームに比べ有意に抑制した。

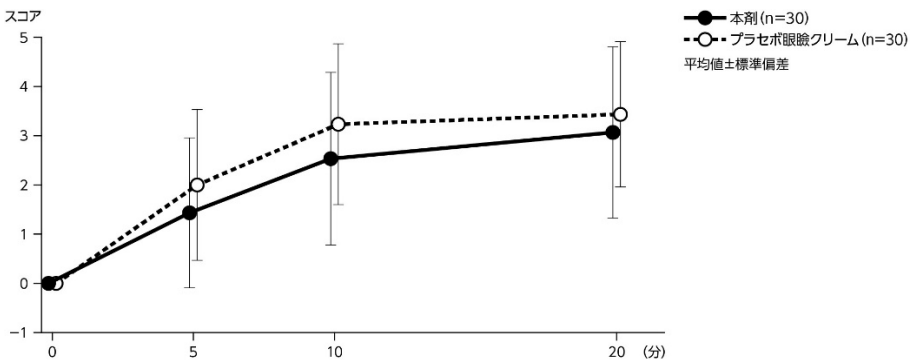
② 本剤とプラセボ眼瞼クリームの比較

・塗布 24 時間後抗原誘発時の眼そう痒感スコア及び結膜充血スコア(眼単位比較、3 時点別スコア)

眼そう痒感スコア



結膜充血スコア



塗布 24 時間後抗原誘発時の 3 時点 (3、5、10 分後) 別の眼そう痒感スコアのすべての時点において、両群間の差の 95% 信頼区間 (-1.315 ~ -0.352、-1.855 ~ -0.811、-1.704 ~ -0.696) の上限は 0 を下回った。また、3 時点 (5、10、20 分後) 別の結膜充血スコアにおいては、20 分後を除き、両群間の差の 95% 信頼区間 (-0.929 ~ -0.204、-1.172 ~ -0.228、-0.943 ~ 0.209) の上限は 0 を下回った。

・塗布 24 時間後抗原誘発時の眼球結膜充血スコア及び眼瞼結膜充血スコア (眼単位比較、3 時点平均スコア)

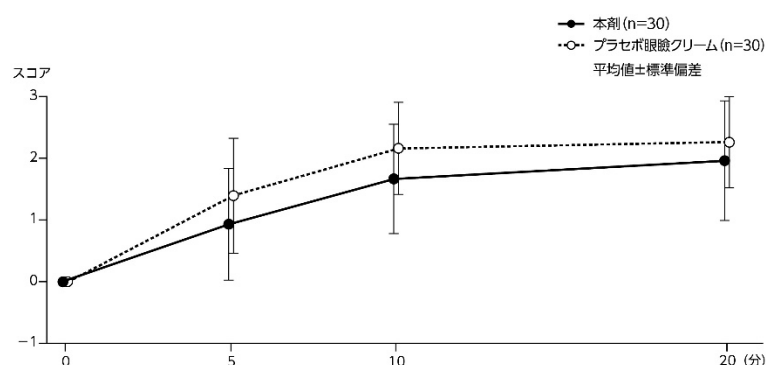
	本剤	プラセボ眼瞼クリーム	本剤－プラセボ眼瞼クリーム [95%信頼区間]
眼球結膜充血スコア	1.52±0.838 (30)	1.94±0.706 (30)	-0.42 [-0.651, -0.194]
眼瞼結膜充血スコア	0.82±0.921 (30)	0.94±0.987 (30)	-0.12 [-0.320, 0.075]

平均±標準偏差 (眼数)

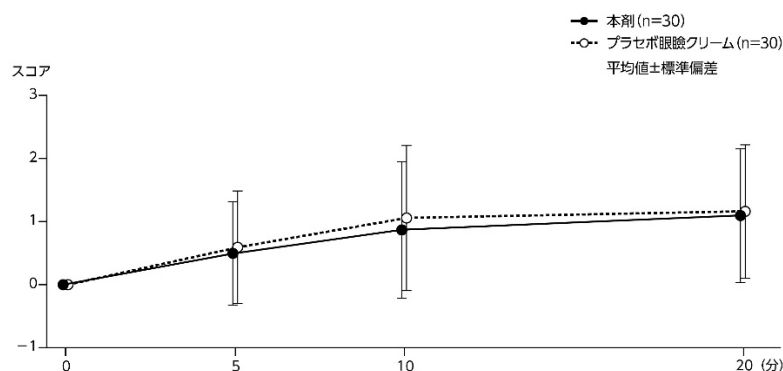
両群間の差 (本剤、プラセボ) の両側 95%信頼区間は、平均眼球結膜充血スコアが -0.651 ~ -0.194、平均眼瞼結膜充血スコアが -0.320 ~ 0.075 で、平均眼球結膜充血スコアの信頼区間の上限は 0 を下回った。

・塗布 24 時間後抗原誘発時の眼球結膜充血スコア及び眼瞼結膜充血スコア (眼単位比較、3 時点別スコア)

眼球結膜充血スコア



眼瞼結膜充血スコア



塗布 24 時間後抗原誘発時の 3 時点 (5、10、20 分後) 別の眼球結膜充血スコアにおいては、20 分後を除き、両群間の差の 95%信頼区間 (-0.701 ~ -0.232、-0.806 ~ -0.194、-0.656 ~ 0.056) の上限は 0 を下回った。また、3 時点 (5、10、20 分後) 別の眼瞼結膜充血スコアの各時点においては、両群間の差の 95%信頼区間はそれぞれ、-0.279 ~ 0.079、-0.428 ~ 0.028、-0.343 ~ 0.210 であった。

■ 安全性

いずれの塗布群においても副作用は認められなかった。

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相長期試験：無作為化オープンラベル試験（環境試験）³⁾

アレルギー性結膜炎患者（186例）を対象とし、本剤は片眼（上下眼）あたり1回約30mgを1日1回、8週間両眼に塗布、参考群として設定された0.1%エピナスチン塩酸塩点眼液は1回1滴を1日2回（朝・夕）、8週間両眼に点眼した。

その結果、本剤は投与後早期より有効性を示し、8週間にわたり有効性は維持され、その効果は減弱しないことが確認された。

自覚症状スコアにおいては、塗布開始8日目以降、すべての評価時点において塗布開始時に比べて有意な減少を認め（ $p < 0.01$ 、対応のあるt検定）、他覚所見スコアにおいては、眼瞼結膜充血、眼瞼結膜腫脹、眼球結膜充血及び眼球結膜浮腫は塗布開始8日目以降、眼瞼結膜濾胞及び眼瞼結膜乳頭は塗布開始15日目以降、すべての評価時点において1日目に比べて有意なスコアの減少を認めた（ $p < 0.05$ 、対応のあるt検定）。

副作用は本剤群124例中2例（1.6%）に認められ、眼瞼そう痒症1.6%（2/124例）、眼瞼紅斑0.8%（1/124例）であった。

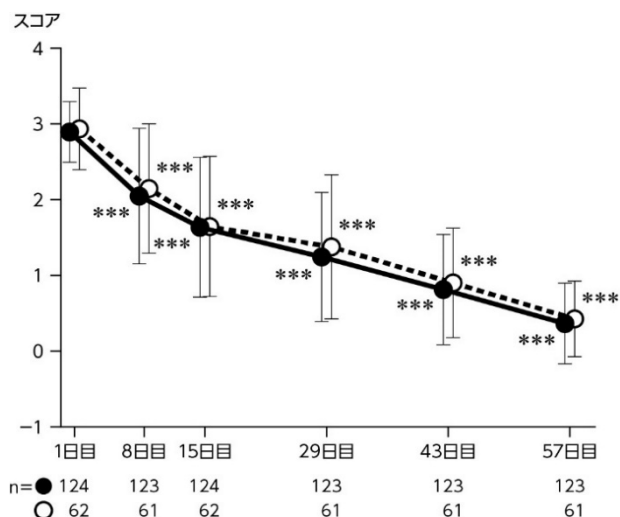
目的：アレルギー性結膜炎患者における本剤の長期塗布時の安全性および有効性の検討

試験デザイン	多施設共同無作為化オープンラベル試験
対象	アレルギー性結膜炎患者（186例）
試験方法	本剤を片眼（上下眼）あたり1回約30mg、1日1回、8週間、両眼に塗布 参考群として、0.1%エピナスチン塩酸塩点眼液を1回1滴、1日2回（朝・夕）、8週間両眼に点眼
評価項目	■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 ※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 ※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 患者は塗布・点眼開始日（1日目）、8日目、15日目、29日目、43日目、57日目に来院 ■安全性 有害事象及び副作用、眼科的検査（細隙灯顕微鏡検査、眼瞼観察、眼圧測定、眼底検査、視力検査）、臨床検査値 ■その他 使用感等のアンケート 57日目または試験中止時に、アレルギー性結膜炎治療に関する選択式アンケート調査を実施のうえ、各薬剤の使用感等を評価した。
結果（次ページへ続く）	

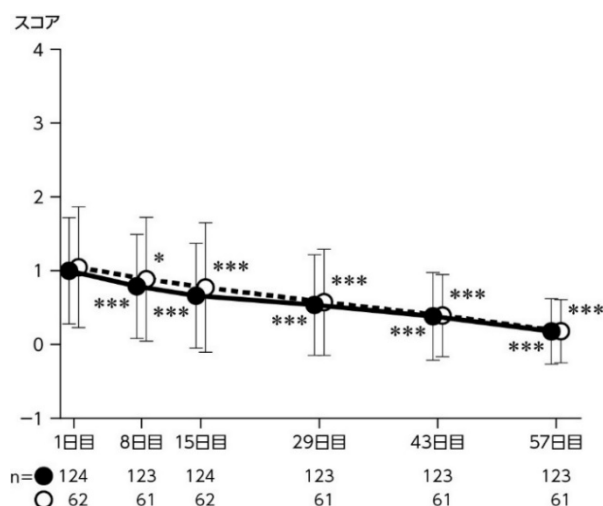
■ 有効性

① 自覚症状スコアの経時推移

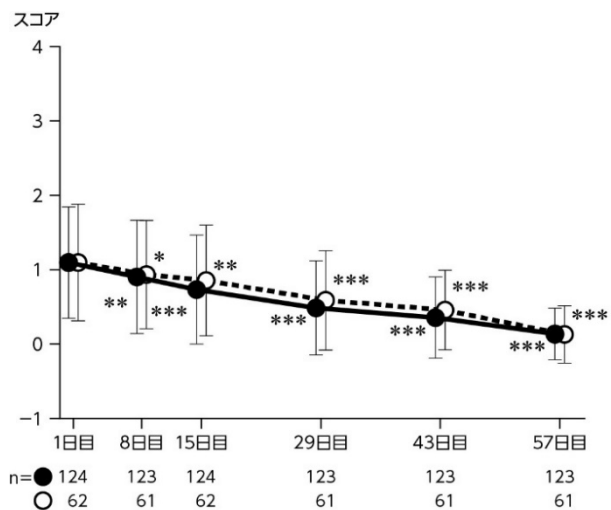
眼そう痒感



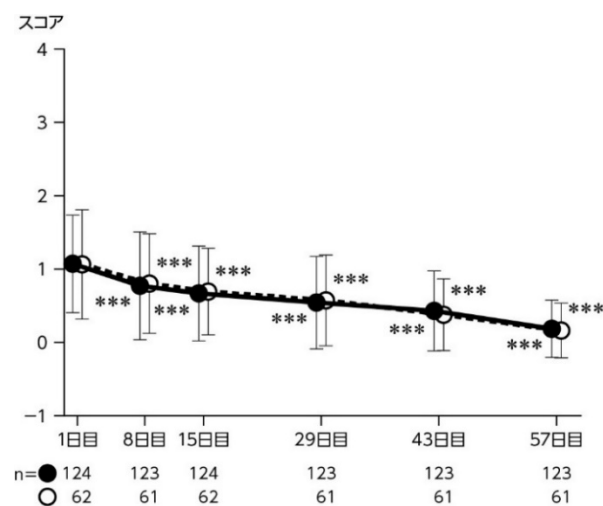
眼脂



流涙



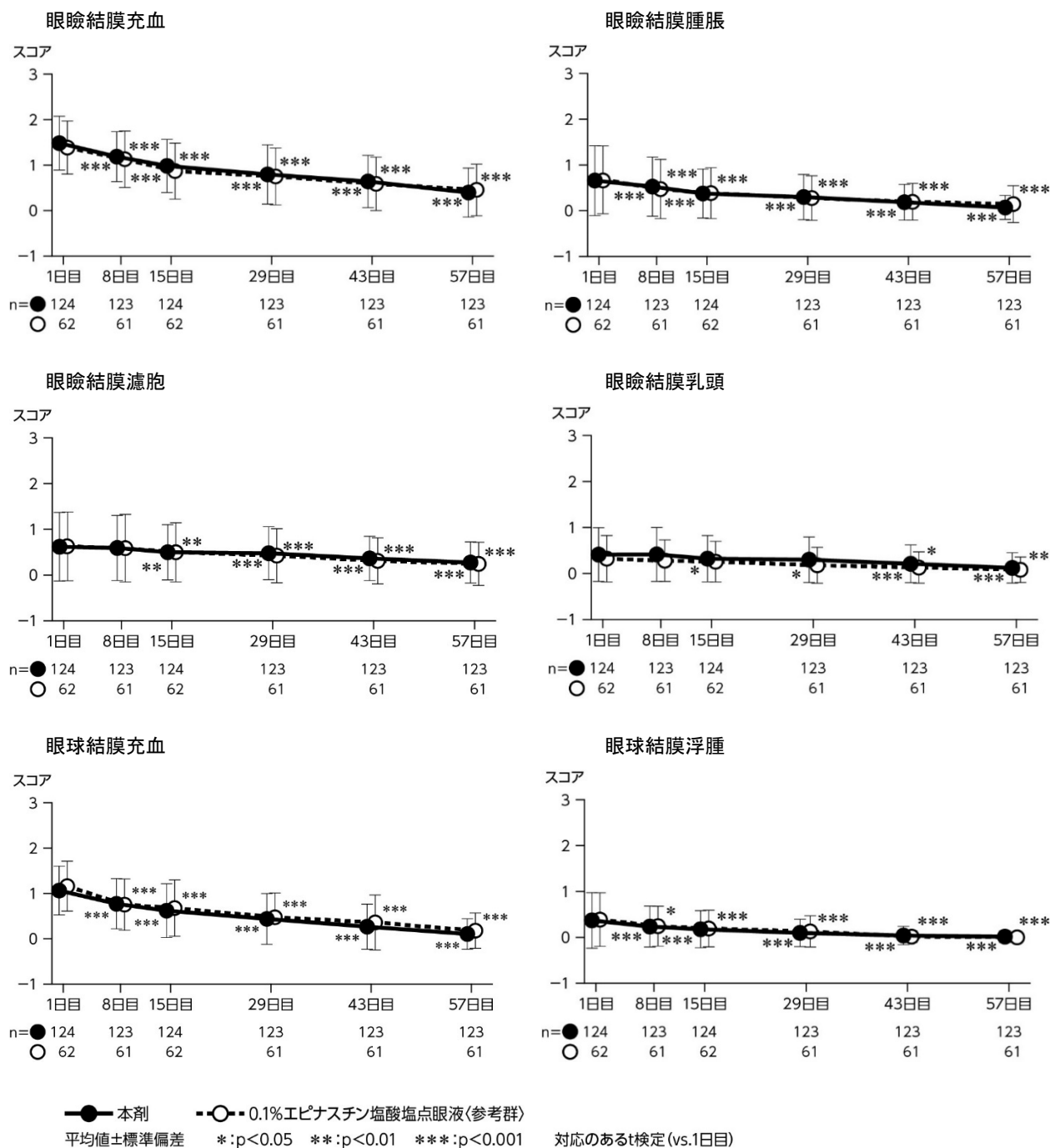
異物感



—●— 本剤 -○- 0.1%エピナスチン塩酸塩点眼液(参考群)
 平均値±標準偏差 *:p<0.05 **:p<0.01 ***:p<0.001 対応のあるt検定 (vs.1日目)

本剤群の眼そう痒感スコアを含むすべての自覚症状スコアは、塗布開始 8 日目以降、全ての評価時点において塗布開始時に比べて有意な減少を認めた。

② 他覚所見スコアの経時推移



本剤群の眼瞼結膜充血及び腫脹、眼球結膜充血及び浮腫は、塗布開始 8 日目以降、眼瞼結膜濾胞及び乳頭は塗布開始 15 日目以降、全ての評価時点において塗布開始時に比べて有意なスコアの減少を認めた。眼瞼結膜巨大乳頭、輪部 (Trantas 斑、腫脹)、および角膜上皮障害は、塗布開始時平均 0.0 で経時変化は認められなかった。

■ 安全性

副作用は本剤群 124 例中 2 例 (1.6%) に認められ、眼瞼そう痒症 1.6% (2/124 例)、眼瞼紅斑 0.8% (1/124 例)であった。0.1%エピナスチン塩酸塩点眼液群 62 例には副作用は認められなかった。

■ 使用感等のアンケート

本剤を8週間使用後、使用感等に関するアンケート調査を行った結果、毎日タイミングを守って使い続けるのに負担が少ない薬として、本剤(1日1回の眼科用クリーム剤)を選択した患者の割合*は62.9%(78例/124例)であった。また、確実に適切な投与部位への投薬が「容易」あるいは「やや容易」と回答した患者は96.0%(119例/124例)であり、総合的に「とても使いやすい」あるいは「やや使いやすい」と回答した患者は90.3%(112例/124例)であった。

*:「これまで使っていた医療用の抗アレルギー点眼剤と、1日1回塗布の眼科用クリーム剤とでは、毎日タイミングを守って続ける場合、どちらのお薬が生活の中で負担が少ないお薬だと思いますか?」という質問に対し、「1日1回の眼科用クリーム剤」または「どちらかと言えば1日1回の眼科用クリーム剤」と回答した患者の割合。

(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

〈参考〉小児、アレジオンLX点眼液0.1%

特定使用成績調査⁴⁾

12歳未満の小児に対するアレジオンLX点眼液0.1%の有効性及び安全性を検討した特定使用成績調査において、総症例329例の年齢内訳は、1歳未満1例、1歳以上4歳未満33例、4歳以上7歳未満117例、7歳以上12歳未満178例であった。

■安全性

副作用は認められなかった(0/329例)。

■有効性

眼そう痒感スコア(平均値±標準偏差)はベースライン 2.4 ± 0.9 (323例)、投与2週 0.8 ± 0.9 (187例)、投与4週 0.9 ± 0.9 (158例)、投与8週 0.8 ± 0.8 (92例)、投与12週 0.6 ± 0.8 (80例)であった。眼瞼結膜充血スコア(平均値±標準偏差)はベースライン 1.5 ± 0.8 (320例)、投与2週 0.5 ± 0.7 (190例)、投与4週 0.5 ± 0.6 (153例)、投与8週 0.5 ± 0.7 (92例)、投与12週 0.4 ± 0.6 (79例)であった。眼球結膜充血スコア(平均値±標準偏差)はベースライン 1.2 ± 0.8 (324例)、投与2週 0.3 ± 0.6 (190例)、投与4週 0.3 ± 0.6 (159例)、投与8週 0.4 ± 0.7 (91例)、投与12週 0.2 ± 0.5 (77例)であった。

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

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、ビラスチン、ルパタジンフマル酸塩 等の抗ヒスタミン薬

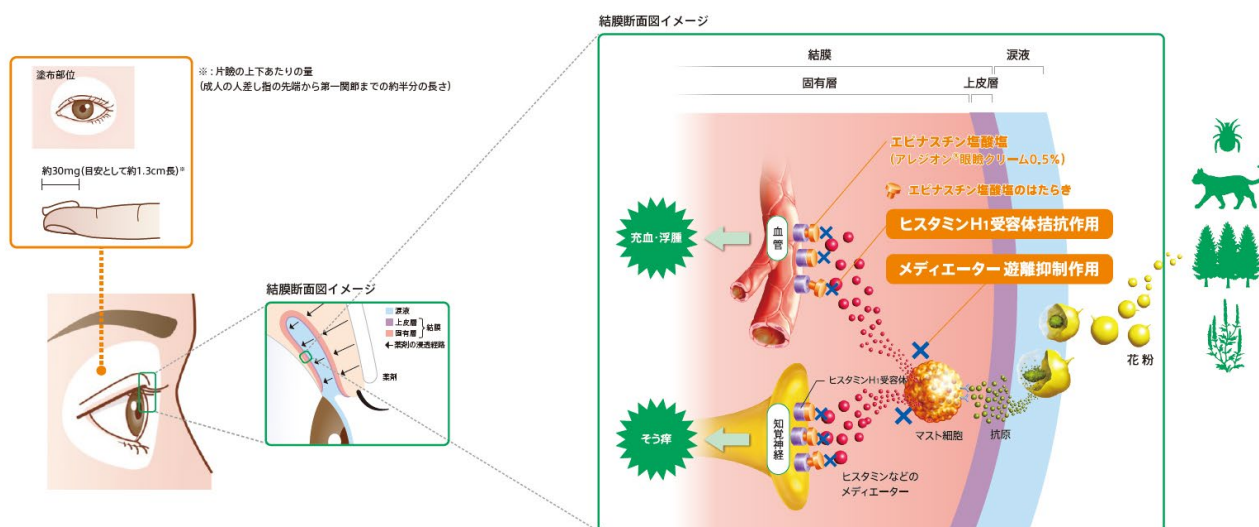
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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 H_1 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^{5~9)}。

本剤を眼瞼皮膚に塗布したとき、有効成分であるエピナスチンは眼瞼皮膚を通過し、作用部位である眼瞼結膜・眼球結膜に分布すると考えられる^{10) 11)}。



受容体結合親和性 (*in vitro*)^{5) 12)}

ラット脳-膜標本を用いた受容体結合実験でヒスタミン H_1 受容体に対する高い親和性を示した。

また、ヒトヒスタミン H_1 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 H_1 受容体に対する高い親和性を示した。

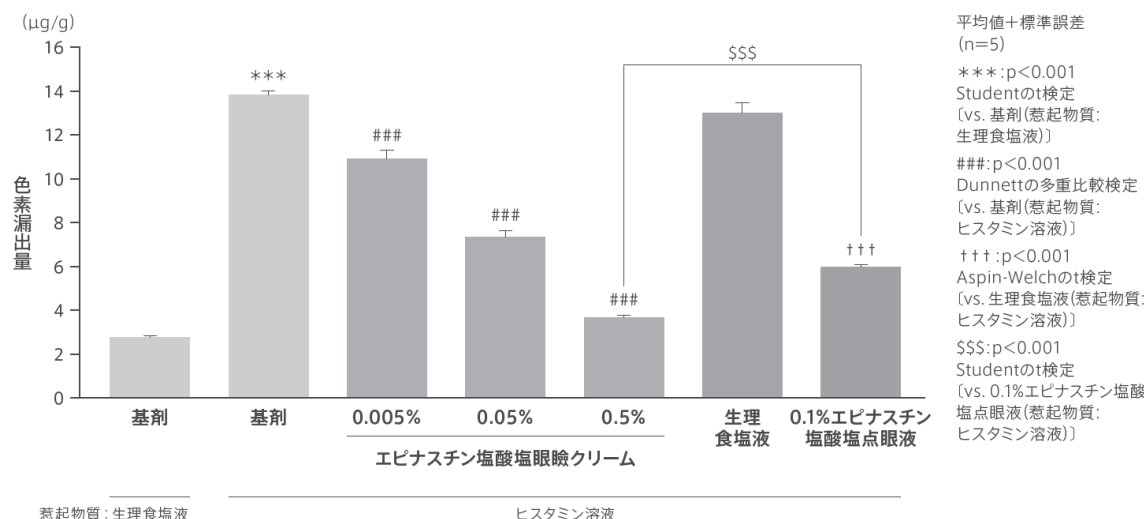
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒスタミン誘発結膜炎モデルの血管透過性亢進に対する作用⁷⁾

クリーム剤投与群では、ヒスタミン誘発の24時間前に、基剤、0.005%、0.05%及び0.5%エピナスチン塩酸塩眼瞼クリームをモルモットの右眼瞼の上下皮膚に単回塗布した。点眼投与群では、ヒスタミン誘発の8時間前に、生理食塩液又は0.1%エピナスチン塩酸塩点眼液をモルモットの右眼に単回点眼した。

その結果、0.005%以上の用量のエピナスチン塩酸塩眼瞼クリーム群は、基剤群と比べて、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、用量依存的に抑制効果が高まった。さらに、0.5%エピナスチン塩酸塩眼瞼クリーム群は、0.1%エピナスチン塩酸塩点眼液群と比べて、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。

■ 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 (モルモット)

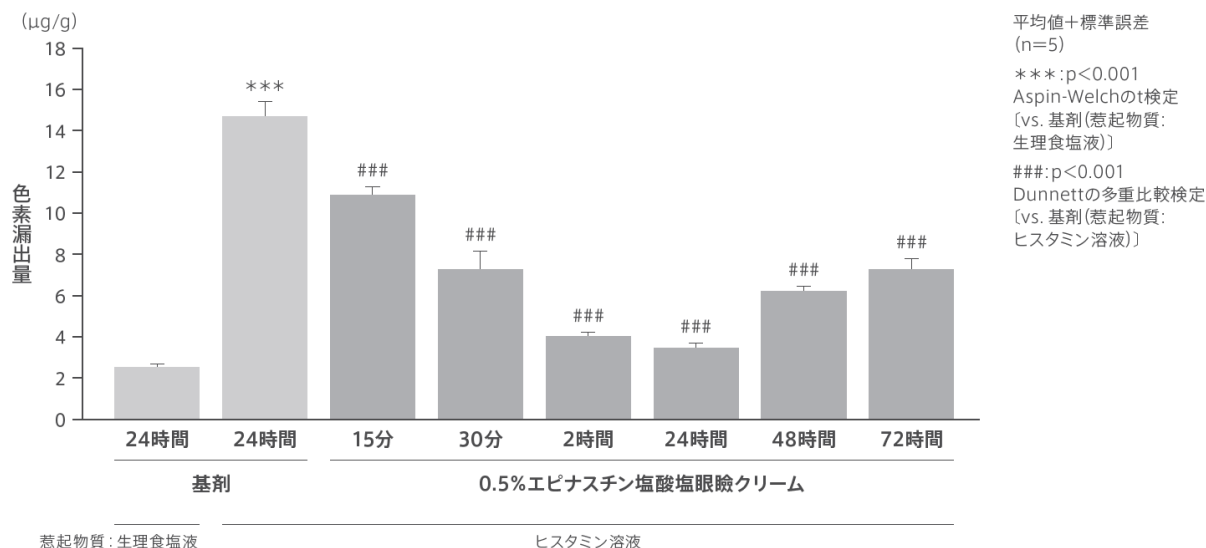


2) ヒスタミン誘発結膜炎モデルの血管透過性亢進に対する作用発現時間・持続時間⁷⁾

ヒスタミン誘発の15分、30分、2時間、24時間、48時間及び72時間前に、基剤又は0.5%エピナスチン塩酸塩眼瞼クリームをモルモットの右眼瞼の上下皮膚に単回塗布した。

その結果、0.5%エピナスチン塩酸塩眼瞼クリームはすべての時点で基剤群と比べて、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。

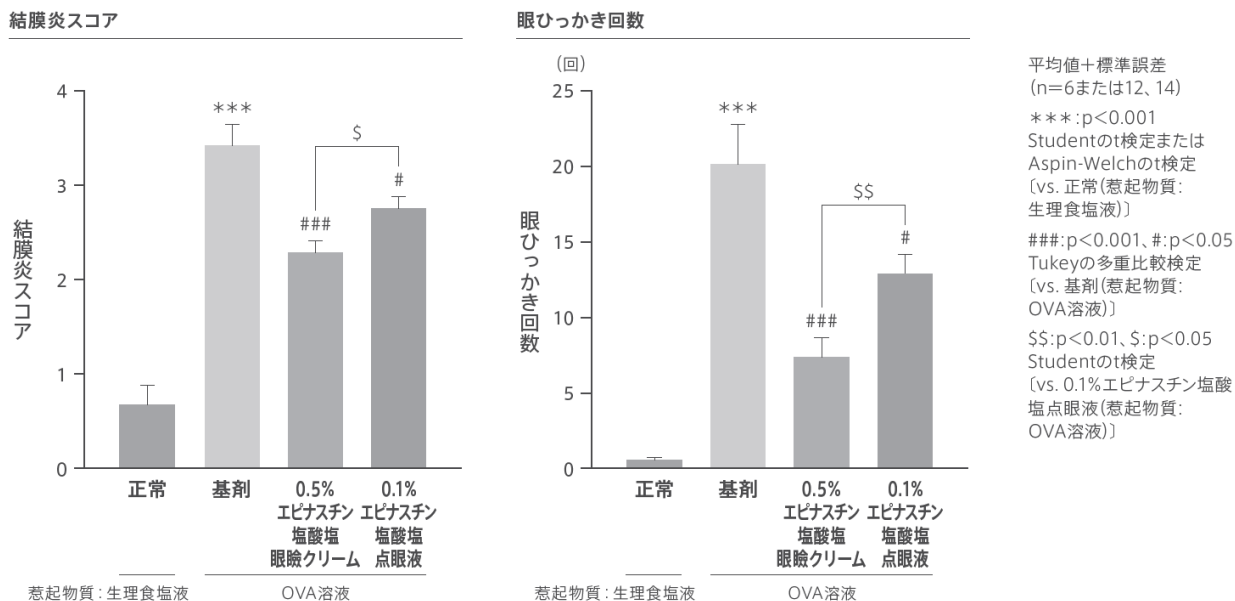
■ ヒスタミン誘発結膜炎モデルの血管透過性亢進に対する作用 (モルモット)



3) 能動感作アレルギー性結膜炎モデルにおける抗アレルギー作用⁷⁾

卵白アルブミン (Ovalbumin: OVA) 含有水酸化アルミニウムゲルで能動感作したモルモットに、クリーム剤投与群では、基剤又は0.5%エピナスチン塩酸塩眼瞼クリームを抗原誘発24時間前に、両眼瞼の上下皮膚に単回塗布した。点眼投与群では、0.1%エピナスチン塩酸塩点眼液を抗原誘発8時間前に、モルモットの両眼に単回点眼した。その結果、0.5%エピナスチン塩酸塩眼瞼クリーム群及び0.1%エピナスチン塩酸塩点眼液群は、基剤群と比べて、抗原誘発による結膜炎スコア及び眼ひっかかり回数を有意に抑制した。さらに、0.5%エピナスチン塩酸塩眼瞼クリーム群は、0.1%エピナスチン塩酸塩点眼液群と比べて、抗原誘発による結膜炎スコア及び眼ひっかかり回数を有意に抑制した。

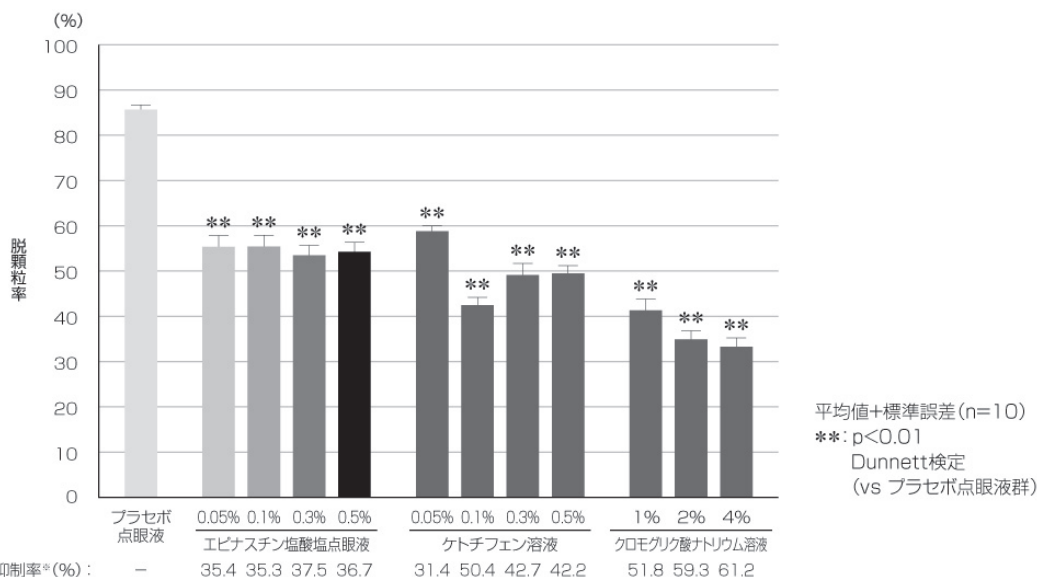
■ 能動感作アレルギー性結膜炎モデルにおける抗アレルギー作用 (モルモット)



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

抗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

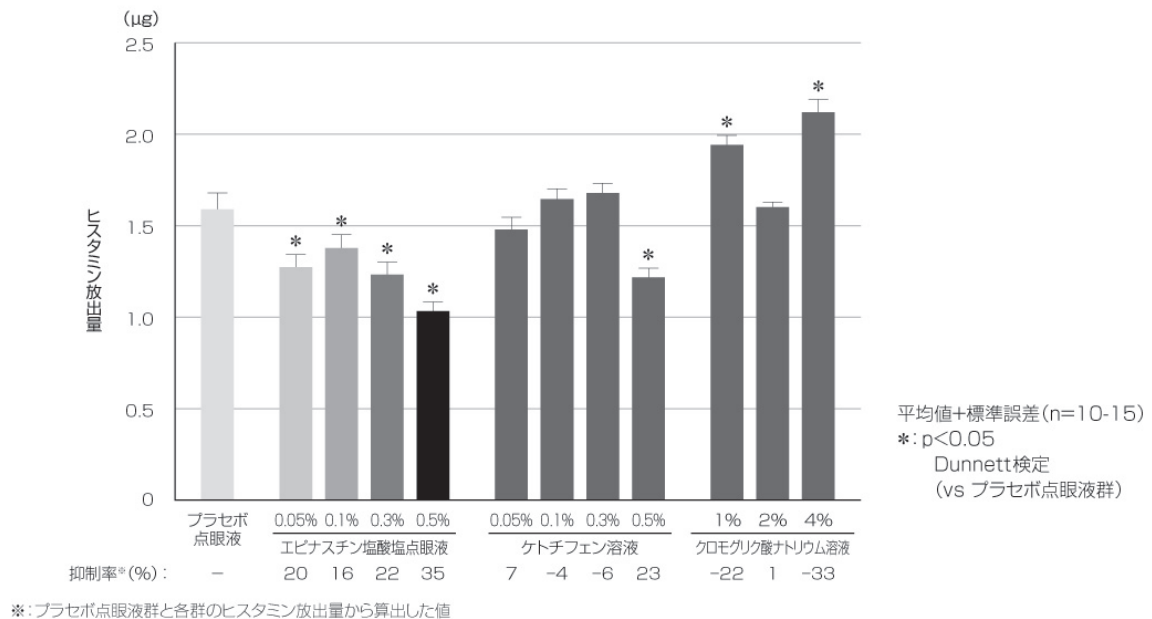


※: プラセボ点眼液群と各群の平均脱顆粒率から算出した値

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

抗 OVA 血清で受動感作したラットに 0.05%、0.1%、0.3%及び 0.5%エピナスチン塩酸塩点眼液を 2 回点眼した後、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



(3) 作用発現時間・持続時間

第Ⅲ相 CAC 試験において、本剤は塗布 24 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)有効性検証試験 の項参照)

モルモットのヒスタミン誘発結膜炎モデルにおいて、0.005～0.5%エピナスチン塩酸塩眼薬クリームは、塗布24時間後に結膜の血管透過性亢進に対して有意な抑制効果が認められた。

(VI.2.(2).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 の項参照)

モルモットのヒスタミン誘発結膜炎モデルにおいて、0.5%エピナスチン塩酸塩眼薬クリームは、塗布15分、30分、2時間、24時間、48時間及び72時間後に結膜の血管透過性亢進に対して有意な抑制効果を認め、持続することが示された。

(VI.2.(2).2)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発現時間・持続時間 の項参照)

モルモットの能動感作アレルギー性結膜炎モデルにおいて、0.5%エピナスチン塩酸塩眼薬クリームは、塗布 24 時間後に抗原誘発した結膜炎スコア及び眼ひっかき回数に対して有意な抑制効果が認められた。

(VI.2.(2).3)能動感作アレルギー性結膜炎モデルにおける抗アレルギー作用 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

V.5.(2) 臨床薬理試験 の項参照

(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

眼周囲に毛刈りを施した白色ウサギの両眼の上下眼瞼皮膚に、0.005%、0.05%及び0.5%エピナスチン塩酸塩眼瞼クリームを片眼あたり30μL単回塗布し（各時点2例）、0.5%は塗布後14日まで、0.005%及び0.05%は塗布後24時間の血漿中エピナスチン濃度を測定した。その結果、0.5%エピナスチン塩酸塩眼瞼クリーム塗布後の平均血漿中エピナスチン濃度は、塗布後8時間にC_{max}を示した後減少した。また、塗布後7日以降は全測定時点で定量下限（0.0500ng/mL）未満であった。0.005%及び0.05%エピナスチン塩酸塩眼瞼クリーム塗布後24時間の血漿中エピナスチン濃度は、いずれも定量下限（0.0500ng/mL）未満であった¹³⁾。

0.5%エピナスチン塩酸塩眼瞼クリームをウサギ眼瞼単回塗布後の血漿中エピナスチン濃度の薬物動態パラメータ

$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{all} (ng・h/mL)	AUC_{inf} (ng・h/mL)
0.296	8	21.1	11.8	11.2

測定時点あたり2個体の血漿中濃度の平均値を用いて計算

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

単回・上下眼瞼塗布時の眼組織移行(ウサギ)¹³⁾

眼周囲に毛刈りを施した白色ウサギの両眼の上下眼瞼皮膚に、0.5%エピナスチン塩酸塩眼瞼クリームを片眼あたり30 μ L単回塗布したときの眼組織(眼瞼結膜、眼球結膜、角膜、房水及び虹彩毛様体)中エピナスチン濃度を測定した。

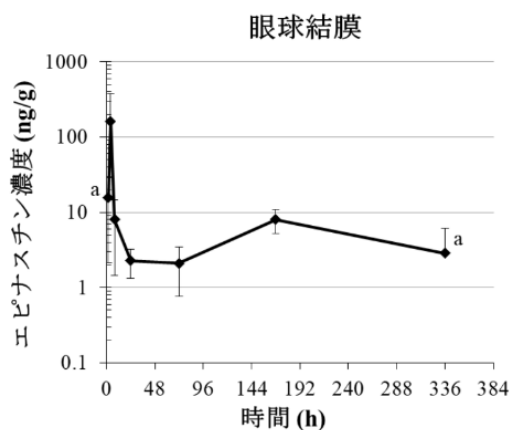
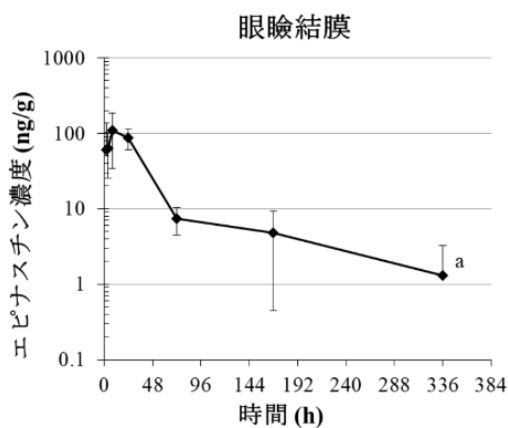
その結果、眼瞼結膜中濃度は、塗布後8時間に $C_{\max}$ (109ng/g)に達したのち、緩やかに減少した。塗布後24時間の値は、 $C_{\max}$ の約80%(87.3 ng/g)であった。

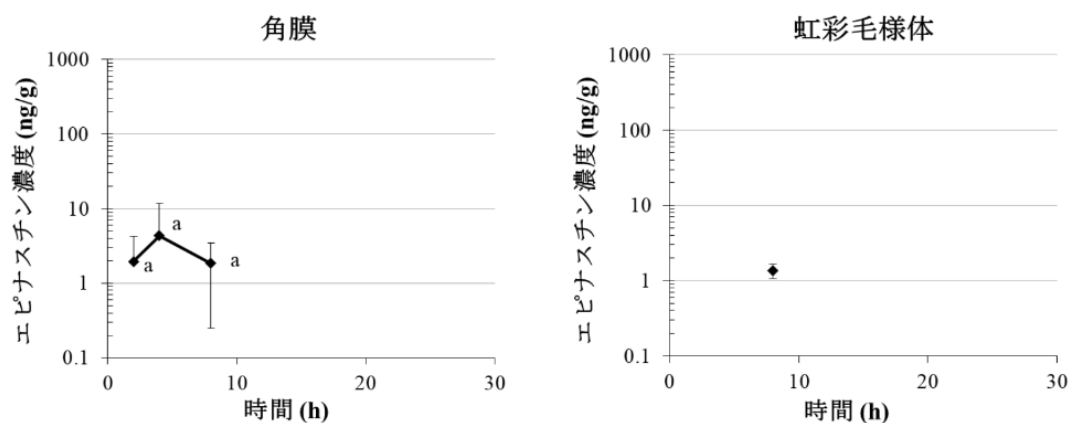
眼球結膜中濃度は、塗布後4時間に $C_{\max}$ (162ng/g)に達したのち、塗布後8時間で8.05ng/gまで減少したものの、塗布後24時間～14日では2.10~8.03 ng/gの間で推移した。

角膜中及び虹彩毛様体中濃度は、それぞれ塗布後4時間及び8時間に $C_{\max}$ (4.34 ng/g及び1.35 ng/g)を示し、塗布後24時間までに定量下限(角膜:0.771 ng/g 及び虹彩毛様体:1.00 ng/g)未満となった。

房水中濃度はすべての測定時点で定量下限(0.100 ng/mL)未満であった。

ウサギに0.5%エピナスチン塩酸塩眼瞼クリームを単回眼瞼塗布したときの眼組織中エピナスチン濃度





各値は平均値及び標準偏差を示す (n=4眼)

a 定量下限未満の値をゼロとして計算。なお、平均組織重量を用いて計算した定量下限値はそれぞれ 1.55 ng/g (眼瞼結膜)、0.716 ng/g (眼球結膜)、0.771 ng/g (角膜)、1.00 ng/g (虹彩毛様体)

半数を超える値が定量下限未満の時点は図に非表示

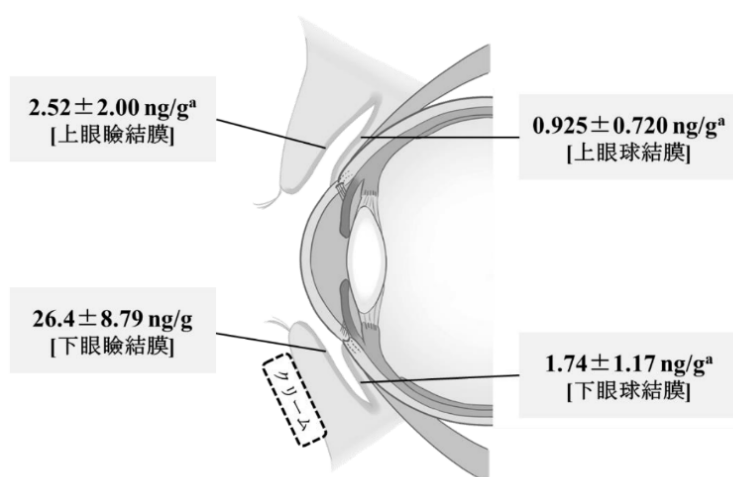
単回・下眼瞼塗布時の眼組織移行 (全身麻酔下ウサギ)¹³⁾

眼周囲に毛刈りを施した白色ウサギの両眼の下眼瞼皮膚に、全身麻酔下で、0.5% エピナスチン塩酸塩眼瞼クリームを片眼あたり15 μ L 単回塗布したときの塗布後4時間における眼組織 (上下眼瞼結膜及び上下眼球結膜) 中エピナスチン濃度を測定した。

その結果、投与部位に最も近い下眼瞼結膜中濃度は26.4 ng/gであり、上眼瞼結膜中濃度の2.52 ng/gと比較して約10倍高い値を示した。眼球結膜中濃度は、下部で1.74 ng/g、上部で0.925 ng/gであった。

以上より、下眼瞼皮膚に塗布されたエピナスチンは、皮膚を通過することにより下部眼瞼結膜へ到達し、その後、眼表面を拡散して眼球結膜および上眼瞼結膜へ分布すると考えられた。

全身麻酔下ウサギに0.5%エピナスチン塩酸塩眼瞼クリームを単回下眼瞼塗布したときの塗布後4時間における眼組織中エピナスチン濃度



各値は平均値 (標準偏差) を示す (n=6眼)

a: 定量下限未満の値をゼロとして計算。平均組織重量を用いて計算した定量下限値はそれぞれ3.23 ng/g (眼瞼結膜) 及び1.12 ng/g (眼球結膜)。

メラニンに対する親和性 (*in vitro*)¹⁴⁾

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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

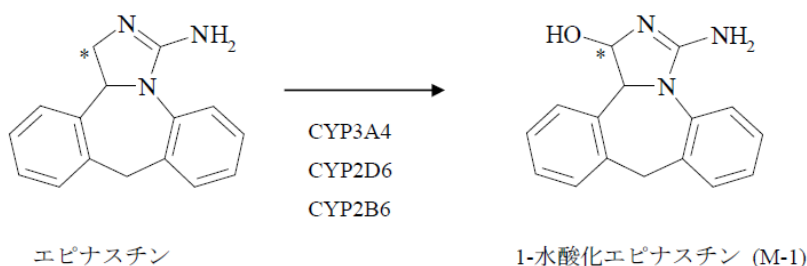
〈ヒト静脈内及び経口投与〉¹⁵⁾

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*〉¹⁶⁾

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

(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 CYP2B6¹⁷⁾ 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〉¹⁵⁾

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)。

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ので使用しないこと。

〔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¹⁸⁾。

〈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。

〔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

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注)}
眼	眼瞼そう痒症、 眼瞼紅斑	結膜充血、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、眼脂

注) エピナスチン塩酸塩点眼液で認められた副作用である。

〈解説〉

眼瞼そう痒症、眼瞼紅斑は本剤の臨床試験結果に基づき記載した。また、アレジオン点眼液 0.05% 及びアレジオン LX 点眼液 0.1% で報告されている副作用を頻度不明として記載した。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。

〔承認時より記載〕

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。

- ・片眼あたり約30mg（目安として約1.3cm長）を指先に取り、眼周囲（上下眼瞼）に塗布すること。
- ・眼周囲（上下眼瞼）に塗布する製剤であるため、眼の中に入れて使用しないこと。眼に入った場合は、直ちに水で洗い流すこと。
- ・他の眼局所製剤（点眼剤、眼軟膏剤等）を併用する場合には、本剤を最後に使用することが望ましい。
- ・塗布直後の入浴・洗顔は避けること。

〈解説〉

- ・可能な限り一定量を使用できるよう目安量を記載した。
- ・一般的な注意事項として記載した。
- ・一部点眼剤や眼軟膏は使用後、眼からあふれた液や軟膏をふき取るように指導するため、先に眼周囲に本剤を塗布した場合、本剤からエピナスチンが投与部位の皮膚に吸収される前に、眼瞼皮膚に付着した点眼液や眼軟膏とともに本剤もふき取られ、十分な効果が得られない可能性があるため、記載した。
- ・塗布直後に入浴・洗顔を行うことで、本剤からエピナスチンが投与部位の皮膚に吸収される前に洗い流される可能性があるため、記載した。

〔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^{19～26)}

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 (ヘキシバルビタール睡眠)	マウス	100, 300 mg/kg (経口投与)	300 mg/kg で睡眠時間を延長した
	抗痙攣作用 (最大電撃痙攣法)	マウス	10～50 mg/kg (経口投与)	影響しなかった
	抗痙攣作用 (ペンテトラゾール痙攣法)	マウス	10～50 mg/kg (経口投与)	影響しなかった
	鎮痛作用 (Writhing 法)	マウス	1～100 mg/kg (経口投与)	100 mg/kg でのみ抑制した インドメタシン10 mg/kg は著明に抑制した
	鎮痛作用 (熱板法)	マウス	1～100 mg/kg (経口投与)	100 mg/kg でのみ軽度の鎮痛作用を示した
	体温に及ぼす影響	ウサギ	0.01～10 mg/kg (静脈内投与)	ほとんど影響しなかった
自律神経、平滑筋	摘出回腸 (アセチルコリン収縮)	モルモット	10 ⁻⁹ ～10 ⁻⁶ M (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁷ M でわずかに、10 ⁻⁶ M で著明にアセチルコリンの収縮を非競合的に抑制した
	摘出回腸 (バリウム収縮)	モルモット	10 ⁻⁶ ～10 ⁻³ M (<i>in vitro</i>)	バリウムの収縮は10 ⁻⁴ M でわずかに、10 ⁻³ M で著明に抑制された
	消化器に及ぼす影響 (腸管輸送能に対する作用:炭末法)	マウス	1～100 mg/kg (経口投与)	影響しなかった
呼吸・循環器系	粘液線毛輸送機能に対する作用	ウズラ	3 mg/kg (筋肉内投与)	影響しなかった
	気道分泌液量に対する作用	ウサギ	3, 10 mg/kg (経口投与)	影響しなかった
	肺表面活性物質分泌に対する作用	ラット	10 ⁻⁵ M (<i>in vitro</i>)	肺胞Ⅱ型培養細胞からの ³ H-phosphatidylcholine 分泌に対し、影響しなかった
	鼻粘膜血行動態に対する作用	ウサギ	1, 3 mg/kg (静脈内投与)	影響しなかった
	呼吸運動、血圧、心拍数、血流量、心電図に及ぼす影響	イヌ	0.01～10 mg/kg (静脈内投与)	1 mg/kg 以上で血圧は低下、心拍数は増加、また、呼吸数は一過性に増加した 10 mg/kgで後肢血流は増加、腎血流は減少、また心電図PQ 間隔及びQRS 群幅は延長した
	心電図への影響	ラット	1, 3 mg/kg/h (静脈内投与)	血漿中濃度400 ng/mLでも影響しなかった
	心電図への影響	サル	3, 10 mg/kg/h (静脈内投与)	血漿中濃度3600 ng/mLでも影響しなかった
	遅延整流カリウムチャネルへの影響	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	$10^{-8} \sim 10^{-5} \text{M}$ (<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 $\text{pA}_2 = 6.84$ ヒスタミン収縮を抑制した $\text{pA}_2 = 8.11$
	α -受容体遮断作用 (摘出輸精管)	モルモット	$10^{-8} \sim 10^{-4} \text{M}$ (<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 ($p < 0.01$, 対応のある t 検定) 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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

眼瞼及び背部塗布による毒性試験^{27～30)}

投与期間	動物種	塗布部位	塗布量	主な所見
2週間	サル	片眼眼瞼	0.5%、0.75%、基剤クリーム 30μL/眼/回、1回/日	特記すべき所見なし
2週間	ウサギ	背部 (正常皮膚及び擦過傷を加えた皮膚、 2.5×2.5 cm)	0.5%、0.75%、基剤クリーム 約30μL/部位/回、1回/日	特記すべき所見なし
13週間	ブタ	背部 (正常皮膚、 2.5×2.5 cm)	0.5%、0.75%、基剤クリーム 約30μL/部位/回、1回/日	基剤：塗布部位に一時的にごく軽度の紅斑が認められた 0.5%、0.75%：特記すべき所見なし 全塗布群：病理組織学的検査で皮膚刺激症状に関連する所見が認められた
39週間				全塗布群：塗布後6ヵ月前後から、塗布部位にごく軽度から中等度の紅斑やごく軽度の浮腫などの刺激症状が認められたが塗布終了後速やかに回復した 病理組織学的検査で皮膚刺激症状に関連する所見が認められた

点眼による毒性試験^{31～34)}

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)	0.5%以上：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)	0.3%以上：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)	0.3%：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^{35) 36)}

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

(3) 遺伝毒性試験

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

(4) がん原性試験³⁷⁾

投与期間	動物種	塗布部位	塗布量	結果
19 週間	マウス	背部皮膚	0.5%、0.75%、基剤クリーム 60μL/部位/回、1 回/日	皮膚発がんプロモーション作用は認められなかった

(5) 生殖発生毒性試験¹⁷⁾

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)
妊娠前及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³⁸⁾

試験項目	試験方法・投与量	対象	結果
眼刺激性	0.5%クリーム、基剤クリーム(3、10及び30 mg/眼) 単回点眼	ウサギ	0.5%及び基剤クリームともに3 mg/眼以上で結膜充血等の軽度の眼刺激症状が認められた点眼後、直ちに洗眼した場合、眼刺激症状は認められなかった

(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

2 年 6 ヶ月 (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 : 服薬指導箋等 (<https://www.santen.co.jp/medical-channel/tools/shizai/?from=glonavi>)

6. 同一成分・同効薬

アレジオン点眼液 0.05%、アレジオン LX 点眼液 0.1% (剤形が異なる)

7. 国際誕生年月日

1994 年 4 月 1 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

承認年月日 : 2024 年 3 月 26 日

承認番号 : 30600AMX00109000

薬価基準収載年月日 : 2024 年 5 月 22 日

販売開始年月日 : 2024 年 5 月 22 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
1319762N1021	1319762N1021	129655601	622965501

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) 社内資料: DE-114B 眼科用クリーム of 健康成人を対象とした皮膚刺激性試験及び単回・反復投与試験－第Ⅰ/Ⅱ相、臨床薬理試験－〔66893〕
- 2) 社内資料: 0.5% STN1011402 眼科用クリーム of アレルギー性結膜炎を対象とした二重遮蔽比較試験－第Ⅲ相、検証的試験－〔66895〕
- 3) 社内資料: 0.5% STN1011402 眼科用クリーム of アレルギー性結膜炎を対象としたオープンラベル長期投与試験－第Ⅲ相－〔66896〕
- 4) 青木寛奈ほか: 薬理と治療 2021; 49(12):2059-2068 〔66579〕
- 5) Fügner A, et al.: Arzneimittel-Forschung/Drug Research.1988; 38: 1446-1453 〔63635〕
- 6) 社内資料: モルモットにおける DE-114 点眼液 of 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 (2013.9.20 承認、アレジオン点眼液 0.05% CTD2.6.2.2) 〔63636〕
- 7) Ogura N. et al.: J. Ocul. Pharmacol. Ther., 2024; 40: 173-180 〔66897〕
- 8) 社内資料: Antiinflammatory activity. Effects on inflammatory cell accumulation and pathological findings in the conjunctivae of normal and allergic rats (2013.9.20 承認、アレジオン点眼液 0.05% CTD2.6.2.2) 〔63637〕
- 9) 社内資料: Histamine release into the conjunctivae after antigen challenge in rats (2013.9.20 承認、アレジオン点眼液 0.05% CTD2.6.2.2) 〔63638〕
- 10) 社内資料: エピナスチンクリーム製剤をウサギ眼瞼塗布後の眼瞼皮膚内エピナスチン分布_Laser-microdissection (LMD) を用いた評価 〔66922〕
- 11) 社内資料: 質量分析イメージング法を用いたエピナスチンクリーム製剤ウサギ眼瞼塗布後の眼瞼切片におけるエピナスチン組織分布評価 〔66923〕
- 12) Matsumoto Y. et al.: Pharmacology. 2008;81:266-274 〔64126〕
- 13) 社内資料: ウサギにおけるエピナスチン塩酸塩眼科用クリーム of 眼瞼皮膚単回塗布時の眼組織分布及び吸収 〔66894〕
- 14) 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、アレジオン点眼液 0.05% CTD2.6.4.4) 〔63645〕
- 15) 社内資料: Epinastine clinical phase I study 〔66285〕
- 16) 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、アレジオン点眼液 0.05% CTD2.6.4.5) 〔63646〕
- 17) Kishimoto, W. et al.: Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. 1997; 98: 273-292 〔63647〕
- 18) Niggeschulze A, et al.: 応用薬理 1991; 41: 355-369 〔63667〕
- 19) 甲斐広文他: 応用薬理 1991; 1: 627-634 〔63657〕
- 20) Tasaka, K. et al.: 応用薬理 1989; 38: 53-62 〔63658〕
- 21) Ohara, N. et al.: 薬理と治療 1992; 20: 63-90 〔63659〕
- 22) Ohtani, H. et al.: J Pharm Pharmacol. 1997; 49: 458-462 〔63660〕
- 23) Ohmura, T. et al.: Eur J Pharmacol. 1999; 378: 169-175 〔63661〕
- 24) Ohtani, H. et al.: J Pharm Pharmacol. 1999; 51: 1059-1063 〔63662〕
- 25) Chachin, M. et al.: Eur J Pharmacol. 1999; 374: 457-460 〔63663〕
- 26) 恒成一郎ほか: 薬理と治療 1992; 20: 91-95 〔63664〕
- 27) 社内資料: サルを用いた 2 週間反復眼瞼投与毒性試験 〔66912〕
- 28) 社内資料: ウサギを用いた 2 週間反復背部投与毒性試験 〔66910〕
- 29) 社内資料: ミニブタを用いた 13 週間反復背部投与毒性試験 〔66914〕
- 30) 社内資料: ミニブタを用いた 39 週間反復背部投与毒性試験 〔66915〕

- 31) 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、アレジオン点眼液 0.05% CTD2.6.6.3) [63651]
- 32) 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、アレジオン点眼液 0.05% CTD2.6.6.3) [63652]
- 33) 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、アレジオン点眼液 0.05% CTD2.6.6.3) [63653]
- 34) 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、アレジオン点眼液 0.05% CTD2.6.6.3) [63654]
- 35) Nishikawa,J. et al.: 応用薬理 1991;42:151-166 [63665]
- 36) Ganz,H. et al.: 応用薬理 1991;41:347-354 [63666]
- 37) 社内資料:マウスを用いた塗布による中期発がん性試験 [66913]
- 38) 社内資料:ウサギを用いた点眼による眼刺激性試験 [66911]

2. その他の参考文献

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(発売していない)(2024年3月時点)

0.05%点眼剤は、海外で発売されている。

2. 海外における臨床支援情報

・妊娠に関する海外情報(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」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。なお、日本の電子添文に「9.6 授乳婦」の項は設定されていない。

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。

米国の添付文書(2023年11月)*

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 is administered to a nursing woman.

※Epinastine Hydrochloride Ophthalmic Solution, 0.05%

FDA: Pregnancy Category	C*(2023年11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」の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書および英国の SPC とは異なる。

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

米国の添付文書(2023年11月)※
USE IN SPECIFIC POPULATIONS Pediatric Use: Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 2 years have not been established. ※Epinastine Hydrochloride Ophthalmic Solution, 0.05%

英国の SPC (2022年1月)※
Posology Paediatric population The safety and efficacy in children ≥ 12 years has been established in clinical trials. Relestat may be used in adolescents (12 years of age and older) at the same dosage as in adults. The safety and efficacy of Relestat in children aged less than 3 years have not been established. No data are available. There are limited data on the safety in children aged 3-12 years described in section 5.1. Pharmacodynamic properties Paediatric population A 6-week, randomised, double-masked, vehicle controlled study (2:1) involving 96 ocular-wise non- symptomatic, healthy children aged 3-12 years, indicated that Relestat was well tolerated and did not identify any significant differences between the groups for any safety variable. Treatment related reactions were conjunctival follicles (6.3% in both epinastine and vehicle-treated subjects) and conjunctival hyperaemia (1.6% of epinastine treated subjects and none in the vehicle group). Safety and efficacy in patients ≥ 12 years has been established in clinical trials. ※Relestat 0.5 mg/ml eye drops

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

該当資料なし