

貯法：室温保存

有効期間：3年

承認番号 30300AMX00114000

販売開始 2021年6月

抗アレルギー点眼剤
エピナスチン塩酸塩点眼液

エピナスチン塩酸塩点眼液0.05%「日点」

Epinastine Hydrochloride Ophthalmic Solution

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エピナスチン塩酸塩点眼液0.05%「日点」
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

3.2 製剤の性状

販売名	エピナスチン塩酸塩点眼液0.05%「日点」
pH	6.7~7.3
浸透圧比	0.9~1.1
性状	無色澄明、無菌水性点眼剤

4. 効能又は効果

アレルギー性結膜炎

6. 用法及び用量

通常、1回1滴、1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼する。

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。

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¹⁾。

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。

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。

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

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分以上間隔を空けてから点眼すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男性6例に0.3%エピナスチン塩酸塩点眼液を片眼に1回2滴²⁾、1日4回7日間反復点眼したときの血漿中エピナスチン濃度は、最終点眼後10分において、すべての被験者で定量下限(1ng/mL)未満であった²⁾。

注)本剤が承認されている濃度は0.05%であり、用法・用量は1回1滴、1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼である。

16.3 分布

サル(両眼)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、¹⁴C濃度は主に外眼部組織で高く、眼瞼、虹彩、結膜、角膜、強膜、毛様体の順であった。また、メラニン含有組織である虹彩、毛様体及び網脈絡膜中¹⁴C濃度の経時的な減少は、点眼後24時間以内において認められなかった³⁾。

16.4 代謝

- 健康成人男性に経口投与した場合の尿及び糞抽出物中の代謝物を検討したところ、ほとんど未変化体であった(外国人データ)⁴⁾。
- エピナスチンの代謝にCYP3A4、CYP2D6及びCYP2B6の関与が示唆された(*in vitro*)⁵⁾。

16.5 排泄

健康成人男性に経口投与したとき、主に尿中及び糞中に排泄され、排泄率はそれぞれ25.4%及び70.4%であった(外国人データ)⁶⁾。

16.8 その他

エピナスチン塩酸塩点眼液0.05%「日点」は、アレジオン点眼液0.05%の分析結果に基づき添加剤の種類及び含量(濃度)がアレジオン点眼液0.05%と同一となるよう処方設計を行ったものであり、pH、粘度、浸透圧などの物理化学的性質が近似することから、生物学的に同等とみなされた。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(抗原誘発試験)

(1)無症状態のアレルギー性結膜炎患者(87例)を対象に、3群(両眼0.05%エピナスチン塩酸塩点眼液、片眼0.05%エピナスチン塩酸塩点眼液/他眼プラセボ点眼液、両眼プラセボ点眼液)に無作為に割付け、各眼に各点眼液を1回1滴点眼した。各点眼液点眼4時間後にスギ花粉抗原溶液を点眼し、症状について評価した。その結果、0.05%エピナスチン塩酸塩点眼液はプラセボ点眼液に比較して、眼そう痒感スコア及び結膜充血スコアを有意に抑制した。

表1. 点眼4時間後に抗原誘発を行ったときの眼そう痒感スコア及び結膜充血スコア(眼単位比較、3時点平均スコア)

	0.05%エピナスチン塩酸塩点眼液	プラセボ点眼液	群間差 [95%信頼区間] 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(眼数)

(2)無症状態のアレルギー性結膜炎患者(86例)を対象に、2群(片眼0.05%エピナスチン塩酸塩点眼液/他眼プラセボ点眼液、片眼0.1%オロパタジン点眼液/他眼プラセボ点眼液)に無作為に割付け、各眼に各点眼液を1回1滴点眼した。各点眼液点眼4時間後にスギ花粉抗原溶液を点眼し、症状について評価した結果、0.05%エピナスチン塩酸塩点眼液の

有効性は0.1%オロパタジン点眼液と同程度であった。

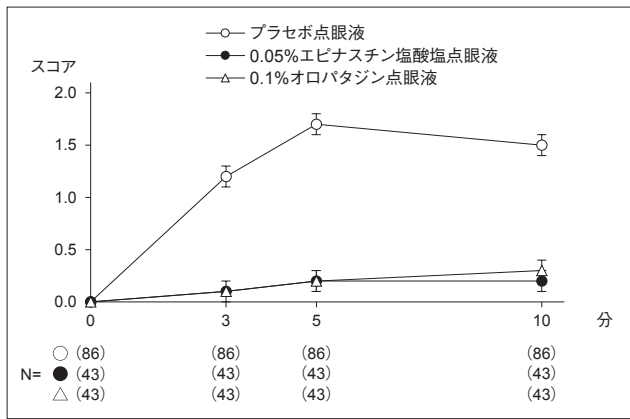


図1. 点眼4時間後に抗原誘発を行ったときの眼そう痒感スコア(被験者間比較、3時点別スコア、平均±標準誤差)

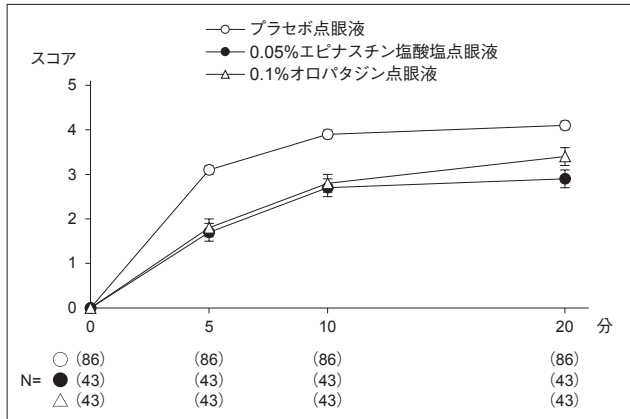


図2. 点眼4時間後に抗原誘発を行ったときの結膜充血スコア(被験者間比較、3時点別スコア、平均±標準誤差)

治験期間を通じて、副作用は認められなかった^{7)~9)}。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(環境試験)

アレルギー性結膜炎患者(130例)を対象に、環境下で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、就寝前)8週間点眼する非盲検非対照試験(長期投与試験)を実施した結果、眼そう痒感スコア(平均値±標準偏差)はベースライン 2.8 ± 0.5 (130例)、7日目 2.2 ± 0.9 (130例)、14日目 1.9 ± 1.0 (126例)、28日目 1.5 ± 0.9 (125例)、42日目 1.2 ± 0.9 (125例)、56日目 0.6 ± 0.7 (124例)であった。

副作用は2.3%(3/130例)に認められ、眼刺激1.5%(2/130例)、眼の異物感0.8%(1/130例)及び羞明0.8%(1/130例)であった^{8)、10)}。

なお、アレルギー性結膜炎患者を対象に環境下で実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験では、有効性についてプラセボに対する優越性は示されなかった¹¹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エピナスチン塩酸塩は、ヒスタミン H_1 受容体拮抗作用を主作用とし、更に肥満細胞からのメディエーター遊離抑制作用を有する^{12)~15)}。

18.2 抗ヒスタミン作用

- ・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(*in vitro*)¹²⁾。
- ・モルモットでのヒスタミン誘発による結膜の血管透過性亢進を抑制した¹³⁾。

18.3 メディエーター遊離抑制作用

ラットのアレルギー性結膜炎モデルで肥満細胞の脱顆粒及びヒスタミンの遊離を抑制した^{14)、15)}。

18.4 実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する効果

マウスのアレルギー性結膜炎モデルで結膜の血管透過性亢進を抑制した¹⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：エピナスチン塩酸塩(Epinastine Hydrochloride)

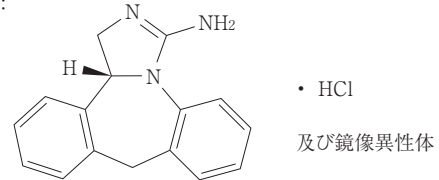
化学名：(R,S)-3-Amino-9,13b-dihydro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepine hydrochloride

分子式： $C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$

分子量：285.77

性状：白色～微黄色の結晶性の粉末である。水、エタノール(99.5)、メタノール又は酢酸(100)に溶けやすい。

構造式：



22. 包装

プラスチック点眼容器 5mL×5本、5mL×10本

23. 主要文献

- 1) Niggeschulze A, et al. : 応用薬理. 1991 ; 41 : 355-369
- 2) 第Ⅰ相反復点眼試験(アレジオン点眼液0.05% : 2013年9月20日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 3) サル単回投与試験(アレジオン点眼液0.05% : 2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.4.4)
- 4) 代謝(アレジオンドライシロップ1% : 2005年1月19日承認、申請資料概要へ.3.1.3)
- 5) Kishimoto W, et al. : Res Commun Mol Pathol Pharmacol. 1997 ; 98 : 273-292
- 6) 排泄(アレジオンドライシロップ1% : 2005年1月19日承認、申請資料概要へ.3.1.4)
- 7) Fujishima H, et al. : Ann Allergy Asthma Immunol. 2014 ; 113 : 476-481
- 8) 有効性及び安全性試験成績の概要(アレジオン点眼液0.05% : 2013年9月20日承認、審査報告書)
- 9) 第Ⅲ相CAC試験(01141101)(アレジオン点眼液0.05% : 2013年9月20日承認、申請資料概要2.7.6.7)
- 10) 中川やよい 他 : あたらしい眼科. 2014 ; 31 : 97-104
- 11) 第Ⅲ相試験(N801-DFT)(アレジオン点眼液0.05% : 2013年9月20日承認、申請資料概要2.7.6.6)
- 12) Fügner A, et al. : Arzneimittel-Forschung/Drug Research. 1988 ; 38 : 1446-1453
- 13) 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(アレジオン点眼液0.05% : 2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 14) 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(アレジオン点眼液0.05% : 2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 15) 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(アレジオン点眼液0.05% : 2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 16) 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(アレジオン点眼液0.05% : 2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ロートニッテン株式会社 医薬情報問合せ窓口
〒457-0038 名古屋市南区桜本町40番地の2
TEL : 0120-691-910 FAX : 052-823-9115

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ROHTO ロートニッテン株式会社
名古屋市南区桜本町40番地の2