

## 審査報告書

令和 6 年 1 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名] 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  
[申 請 者] 参天製薬株式会社  
[申請年月日] 令和 5 年 3 月 27 日  
[剤形・含量] 1 g 中にエピナスチン塩酸塩 5 mg を含有するクリーム剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (5) 新剤形医薬品  
[特 記 事 項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第四部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のアレルギー性結膜炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] アレルギー性結膜炎  
[用法及び用量] 通常、適量を 1 日 1 回上下眼瞼に塗布する。

## 審査報告 (1)

令和 5 年 11 月 30 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販 売 名] 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  
[申 請 者] 参天製薬株式会社  
[申請年月日] 令和 5 年 3 月 27 日  
[剤形・含量] 1 g 中にエピナスチン塩酸塩 5 mg を含有するクリーム剤

[申請時の効能・効果] アレルギー性結膜炎  
[申請時の用法・用量] 通常、適量を 1 日 1 回塗布する。

## [目 次]

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....                | 2  |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....                       | 2  |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                  | 4  |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                | 4  |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                     | 5  |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... | 7  |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....          | 8  |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....         | 16 |
| 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....                        | 16 |
| 10. その他 .....                                        | 16 |

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

アレジオン眼瞼クリーム 0.5%（以下、「本剤」）の有効成分であるエピナスチン塩酸塩（以下、「本薬」）は、独国ベーリンガーインゲルハイム社により創製された、ヒスタミン  $H_1$  受容体拮抗薬である。本薬を有効成分とする点眼剤は 50 以上の国又は地域で承認され、本邦においては、アレジオン点眼液 0.05% は 2013 年に、アレジオン LX 点眼液 0.1% は 2019 年に、アレルギー性結膜炎の効能・効果で、それぞれ 1 日 4 回及び 1 日 2 回の用法・用量にて、申請者が製造販売承認を取得している。また、日本ベーリンガーインゲルハイム社によって、本薬を有効成分とする経口剤も製造販売承認を取得している。

アレルギー性結膜炎の薬物治療における第一選択薬はヒスタミン  $H_1$  受容体拮抗薬又はメディエーター遊離抑制薬を含む抗アレルギー点眼薬とされ（日眼会誌 2021; 125: 741-85）、1 日 4 回又は 1 日 2 回点眼の用法で使用されている。本薬を 0.5% 含有するクリーム剤である本剤は、眼瞼皮膚を透過して作用部位にエピナスチンを送達することで、1 日 1 回投与で有効性が維持でき、点眼動作が困難又は小児等の点眼に介助が必要な患者でも適切な投与が可能となる剤形を目指して開発が進められた。

本剤の臨床開発は、本邦において 20 年 月より開始され、今般、国内臨床試験成績に基づき、製造販売承認申請が行われた。なお、海外において本剤の開発は行われていない。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

原薬のエピナスチン塩酸塩は、 により MF 登録番号 として MF に登録されている。

#### 2.1.1 特性

原薬は白色又は微黄白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点（分解点）、 及び結晶多形について検討されている。原薬には、 2 種類の結晶形 が認められているが、実生産における製造方法では のみが生成される。

原薬の化学構造については、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル、IR、NMR ( $^1H$ -及び  $^{13}C$ -NMR) 及び粉末 X 線回折により確認されている。

#### 2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

#### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（塩化物、IR）、純度試験（酸又はアルカリ、類縁物質〔HPLC〕）、乾燥減量、強熱残分及び定量法（電位差滴定法）が設定されている。

#### 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

| 試験名    | 基準ロット     | 温度  | 湿度     | 保存形態           | 保存期間  |
|--------|-----------|-----|--------|----------------|-------|
| 長期保存試験 | 実生産 3 ロット | 25℃ | 60% RH | ポリエチレン袋＋アルミニウム | 18 カ月 |
| 加速試験   | 実生産 3 ロット | 40℃ | 75% RH | バリア袋＋ファイバードラム  | 6 カ月  |

以上より、原薬のリテスト期間は、ポリエチレン袋及びアルミニウムバリア袋に入れ、これをファイバードラムで室温保存するとき、18 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 18 カ月まで継続予定である。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、原薬 0.5%を含有する 100g クリームである。製剤には、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混合物、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、1,3-ブチレングリコール、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、塩化ナトリウム及び精製水が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は受入れ試験、調製、充填、包装、表示、試験及び保管からなる工程により製造される。なお、100g が重要工程とされ、工程管理項目が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 2）。

- 重要品質特性の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく重要工程パラメータの特定

表 2 製剤の管理戦略の概要

| 重要品質特性        | 管理方法          |
|---------------|---------------|
| 含量            | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 同一性           | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 類縁物質          | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 1,3-ブチレングリコール | 製造方法          |
| 粘度            | 製造方法、規格及び試験方法 |

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、純度試験（類縁物質〔HPLC〕）、粘度及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 3 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、100g アルミニウムチューブ包装品は光に安定であった。

表 3 製剤の安定性試験

| 試験名    | 基準ロット     | 温度  | 湿度     | 保存形態          | 保存期間  |
|--------|-----------|-----|--------|---------------|-------|
| 長期保存試験 | 実生産 3 ロット | 25℃ | 60% RH | アルミニウムチューブ+紙箱 | 18 カ月 |
| 加速試験   | 実生産 3 ロット | 40℃ | 75% RH | アルミニウムチューブ+紙箱 | 6 カ月  |

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、アルミニウムチューブ包装品を紙箱に入れて室温保存するとき、30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 30 カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MFに係る資料がMF登録者から別途提出されており、機構においてMFに関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、本薬クリームของヒスタミン惹起結膜炎モデルに対する血管透過性亢進抑制作用を検討した試験の成績が提出された。なお、本薬の薬効薬理及び安全性薬理については、既承認の本薬経口剤、0.05%点眼剤及び0.1%点眼剤の承認時に評価済みであるとされ、前述以外の効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績は提出されていない。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 ヒスタミン惹起結膜炎モデルにおける血管透過性亢進抑制作用 (CTD 4.2.1.1.1)

雄性モルモット（各群 $\blacksquare$ 例）への本薬（0.005、0.05又は0.5%）クリーム若しくは基剤の塗布24時間後（1日1回塗布のトラフ時相当）又は既承認の本薬0.1%点眼剤若しくは生理食塩水の点眼8時間後（1日2回点眼のトラフ時相当）に $\blacksquare$ %ヒスタミン溶液を点眼することで結膜炎を惹起させたヒスタミン惹起結膜炎モデルを用いて、ヒスタミン誘発血管透過性亢進に対する抑制作用が検討された<sup>1)</sup>。

本薬（0.005、0.05又は0.5%）クリームは、基剤を上回る用量依存的なヒスタミン誘発血管透過性亢進抑制作用を示し、また、本薬0.5%クリームは、既承認の本薬0.1%点眼剤と同等以上のヒスタミン誘発血管透過性亢進抑制作用を示した。

## 3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、1日1回塗布のトラフ時に相当する塗布24時間後において、本薬0.5%クリームのアレルギー性結膜炎に対する効果は期待し得ると判断した。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収及び分布に関する資料として、ウサギ単回眼瞼塗布時の試験成績が提出された。なお、本申請は新剤形に係るものであるが、その他の非臨床薬物動態試験に関する資料は、既承認の本薬経口剤、0.05%点眼剤及び0.1%点眼剤の承認時に評価済みであるとされ、前述以外の試験成績は提出されていない。

血漿、房水及び眼組織ホモジネート中本薬濃度はLC-MS/MS（定量下限：0.05 ng/mL〔血漿〕、0.1 ng/mL〔房水〕、5 ng/mL〔眼瞼ホモジネート〕、0.05 ng/mL〔その他の眼組織ホモジネート〕）により測定された。なお、本薬濃度はエピナスチン（フリー体）としての濃度を示す。

### 4.1 吸収 (CTD 4.2.2.2.1)

雄性ウサギの両眼上下眼瞼皮膚に本薬0.5%クリームを各部位15  $\mu$ L単回塗布したときの各組織中本薬濃度の推移及び薬物動態パラメータは表4及び表5のとおりであった。なお、本薬0.005及び0.05%クリームを同様に単回塗布したときの24時間後の血漿中本薬濃度はいずれも定量下限未満であった。

<sup>1)</sup> 血管透過性の亢進抑制作用は、 $\blacksquare$ %ヒスタミン溶液又は生理食塩水の点眼 $\blacksquare$ 前に $\blacksquare$ %エバンスブルー溶液を静脈内投与し、 $\blacksquare$ %ヒスタミン溶液又は生理食塩水の点眼 $\blacksquare$ 後に眼球及び眼瞼組織を摘出し、組織中への色素漏出量（ $\mu$ g/g）から評価された。

表4 本薬0.5%クリーム単回塗布時の組織中本薬濃度の推移

|       | 投与後時間 (h)               |                         |                         |           |                      |           |                         |
|-------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------|----------------------|-----------|-------------------------|
|       | 2                       | 4                       | 8                       | 24        | 72                   | 168       | 336                     |
| 眼瞼結膜  | 61.0±75.9               | 63.8±38.5               | 109±74                  | 87.3±26.4 | 7.41±2.94            | 4.84±4.39 | 1.31±1.93 <sup>a)</sup> |
| 眼球結膜  | 15.7±13.6 <sup>a)</sup> | 162±217                 | 8.05±6.61               | 2.28±0.97 | 2.10±1.34            | 8.03±2.84 | 2.85±3.33 <sup>a)</sup> |
| 角膜    | 1.95±2.29 <sup>a)</sup> | 4.34±7.41 <sup>a)</sup> | 1.86±1.61 <sup>a)</sup> | —         | —                    | —         | —                       |
| 房水    | —                       | —                       | —                       | —         | —                    | —         | —                       |
| 虹彩毛様体 | —                       | —                       | 1.35±0.30               | —         | —                    | —         | —                       |
| 血漿    | 0.0567                  | 0.155                   | 0.296                   | 0.175     | 0.0360 <sup>a)</sup> | —         | —                       |
| 眼瞼    | 113±45                  | 167±23                  | 122±25.9                | 78.7±13.4 | 46.7±12.2            | 42.0±19.2 | 35.1±11.2               |

血漿：2例の平均値、血漿以外：2例計4眼の平均値±標準偏差、—：半数を超える値が定量下限未満となり算出せず

ng/g（眼瞼結膜、眼球結膜、角膜、虹彩毛様体）、μg/g（眼瞼）、ng/mL（房水、血漿）

a) 定量下限（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〕、0.05 ng/mL〔血漿〕）未満の値を0として計算

表5 本薬0.5%クリームを単回塗布したときの組織中薬物動態パラメータ

|      | C <sub>max</sub> | T <sub>max</sub> | T <sub>1/2</sub>      | AUC <sub>all</sub> | AUC <sub>inf</sub>         |
|------|------------------|------------------|-----------------------|--------------------|----------------------------|
| 眼瞼結膜 | 109 ng/g         | 8 h              | 103 h                 | 5,480 ng·h/g       | 5,670 ng·h/g               |
| 眼球結膜 | 162 ng/g         | 4 h              | 1,540 h <sup>a)</sup> | 2,120 ng·h/g       | 8,430 ng·h/g <sup>a)</sup> |
| 血漿   | 0.296 ng/mL      | 8 h              | 21.1 h                | 11.8 ng·h/mL       | 11.2 ng·h/mL               |

測定時点あたり2例（血漿）又は2例計4眼（眼瞼結膜及び眼球結膜）の平均値を用いて算出

a) 消失相の決定係数（R<sup>2</sup>）が0.9未満のため参考値として算出

## 4.2 分布（CTD 4.2.2.3.2）

全身麻酔下の雄性ウサギの両眼下眼瞼皮膚に本薬0.5%クリームを各眼15 μL単回塗布したときの4時間後における各組織中本薬濃度は表6のとおりであった。塗布4時間時点の組織中本薬濃度は、塗布部位に近い下眼瞼結膜で一番高く、拡散して各眼組織へ分布することが示唆された。

表6 本薬0.5%クリームを単回塗布したときの4時間後における組織中本薬濃度（ng/g）

|      |    |                           |
|------|----|---------------------------|
| 眼瞼結膜 | 下側 | 26.4±8.79                 |
|      | 上側 | 2.52±2.00 <sup>a)</sup>   |
| 眼球結膜 | 下側 | 1.74±1.17 <sup>a)</sup>   |
|      | 上側 | 0.925±0.720 <sup>a)</sup> |

3例計6眼の平均値±標準偏差

a) 定量下限（3.23 ng/g〔眼瞼結膜〕、1.12 ng/g〔眼球結膜〕）未満の値を0として計算

## 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、眼瞼塗布後の本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験に関する資料として、反復投与毒性試験、がん原性試験及び局所刺激性試験の成績が提出された。点眼時及び全身投与時の本薬の毒性プロファイルについては、既承認の本薬経口剤、0.05%点眼剤及び0.1%点眼剤の承認時に評価済みであるとされ、前述以外の毒性試験成績は提出されていない。また、今般実施された試験では投与部位及びその周辺関連組織の毒性評価が行われ、全身毒性評価は行われていない。なお、特に記載のない限り、動物を用いた試験における投与では、対照として本剤の基剤<sup>2)</sup>が用いられた。

<sup>2)</sup> 本剤から有効成分であるエピナスチン塩酸塩のみを除いたクリーム



## 5.1 反復投与毒性試験

ウサギ、ミニブタ及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験が実施された。本薬クリーム又は基剤を眼瞼又は背部皮膚へ反復塗布した際の毒性所見として、本薬クリーム及び基剤のいずれの投与群においても、カニクイザルの眼瞼に塗布したときには結膜に、ミニブタの背部皮膚に塗布したときには投与部位に、それぞれ刺激性に関連した異常所見が認められた（表 7）。

表 7 反復投与毒性試験成績の概略

| 試験系                       | 投与経路 | 投与期間                                | 用量 (%)         | 主な所見 <sup>a)</sup>                                                                                                                                                                                             | 無毒性量 (mg/kg/日) | 添付資料 CTD  |
|---------------------------|------|-------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|
| 雄性<br>カニクイザル              | 眼瞼   | 2 週間<br>(1 回/日)                     | 0、0.5、<br>0.75 | 【本薬クリーム】<br>≥0.5：結膜発赤・浮腫<br><br>【基剤】<br>結膜発赤・浮腫                                                                                                                                                                | —              | 4.2.3.2.1 |
| 雄性<br>ウサギ (JW)            | 経皮   | 2 週間<br>(1 回/日)                     | 0、0.5、<br>0.75 | 【本薬クリーム】<br>なし<br><br>【基剤】<br>なし                                                                                                                                                                               | —              | 4.2.3.2.2 |
| 雌雄<br>ミニブタ<br>(Göttingen) | 経皮   | 13 週間<br>(1 回/日)                    | 0、0.5、<br>0.75 | 【本薬クリーム】<br>≥0.5：投与部位真皮浮腫 <sup>b)</sup> (雌)<br>0.75：投与部位真皮浮腫 <sup>b)</sup> (雄)<br>0.5：投与部位皮膚上皮過形成 <sup>b)</sup> (雌)<br><br>【基剤】<br>投与部位皮膚紅斑 (雄)、投与部位上皮痂皮・過形成 <sup>b)</sup> 、投与部位真皮浮腫・炎症性細胞浸潤 <sup>b)</sup> (雌) | —              | 4.2.3.2.3 |
| 雄性<br>ミニブタ<br>(Göttingen) | 経皮   | 39 週間<br>(1 回/日)<br>＋<br>回復<br>4 週間 | 0、0.5、<br>0.75 | 【本薬クリーム】<br>≥0.5：投与部位皮膚紅斑・浮腫・上皮痂皮・びらん／潰瘍・過形成 <sup>b)</sup> ・真皮浮腫・炎症性細胞浸潤 <sup>b)</sup><br><br>【基剤】<br>投与部位皮膚紅斑・浮腫・上皮痂皮・びらん／潰瘍・過形成 <sup>b)</sup> 、投与部位真皮浮腫・炎症性細胞浸潤 <sup>b)</sup><br><br>回復性あり                   | —              | 4.2.3.2.4 |

a) 一般状態、体重、摂餌量及び投与局所の評価を実施

b) 病理組織学的検査所見

## 5.2 がん原性試験

マウスを用いた経皮投与による中期発がん性試験が実施された（表 8）。本薬クリーム投与による皮膚発がん性は認められなかった。本薬 0.75%クリーム投与で扁平上皮乳頭腫の発生が認められたが、発がんイニシエーターである DMBA 単独投与でも同程度の発生が認められ（Cancer Lett 1997; 114: 183-4、Carcinogenesis 2001; 22: 1837-41）、試験施設の背景値の範囲内であることから、偶発的な所見と判断された。非腫瘍性病変として、本薬 0.75%クリーム投与で表皮肥厚が認められた。

表 8 マウスを用いた中期発がん性試験成績の概略

| 試験系          | 投与経路 | 投与期間          | 主な病変              | 性    | 用量 (%)  |      |             | 非発がん量 (%) | 添付資料 CTD |
|--------------|------|---------------|-------------------|------|---------|------|-------------|-----------|----------|
|              |      |               |                   |      | DMBA+基剤 |      | DMBA+本薬クリーム |           |          |
|              |      |               |                   | 0    |         | 0.5  | 0.75        |           |          |
|              |      |               |                   | 雌 20 |         | 雌 20 | 雌 20        |           |          |
| 雌性マウス (CD-1) | 経皮   | 19 週間 (1 回/日) | 皮膚腫瘍性／前腫瘍性病変      |      |         | 0.75 | 4.2.3.4.2.1 |           |          |
|              |      |               | 表皮過形成             | 雌    | 0       |      |             | 0         | 0        |
|              |      |               | 扁平上皮乳頭腫           | 雌    | 0       |      |             | 0         | 1        |
|              |      |               | 角化棘細胞腫            | 雌    | 0       |      |             | 0         | 0        |
|              |      |               | 他所所見              |      |         |      |             |           |          |
|              |      |               | 生存率 (%)           | 雌    | 100     |      |             | 95        | 100      |
|              |      |               | 0.75 : 表皮肥厚発生頻度上昇 |      |         |      |             |           |          |

### 5.3 局所刺激性試験

本剤が眼に入った際の眼刺激性を評価するため、ウサギを用いて本薬 0.5%クリームを点入したときの局所刺激性が評価された (表 9)。本薬クリーム及び基剤を点眼時に刺激性が認められたが、その程度について本薬クリーム及び基剤との間で差異は認められなかった。なお、本薬クリーム及び基剤を点入後に洗眼した場合には、本薬クリーム及び基剤のいずれにおいても局所刺激性は認められなかった。

表 9 局所刺激性試験成績の概略

| 試験系       | 試験方法                                                                                                     | 試験成績                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 添付資料 CTD  |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 雄ウサギ (JW) | 右眼に本薬 0.5%クリーム又は基剤を 3、10 及び 30 mg/eye (約 3、10 及び 30 $\mu$ L/eye) の用量で単回点入し、無洗眼又は点入 30 秒後に洗眼したときの局所刺激性を観察 | <p>【無洗眼】</p> <p><u>本薬 0.5%クリーム</u></p> <p>≥ 3 mg/eye : 眼瞼結膜発赤、球結膜発赤</p> <p>≥ 10 mg/eye : 分泌物、眼瞼結膜浮腫、虹彩充血<sup>a)</sup></p> <p>30 mg/eye : 瞬膜発赤</p> <p><u>基剤</u></p> <p>≥ 3 mg/eye : 眼瞼結膜発赤、球結膜発赤、瞬膜発赤</p> <p>≥ 10 mg/eye : 分泌物、眼瞼結膜浮腫</p> <p>【洗眼時】</p> <p><u>本薬 0.5%クリーム及び基剤</u> 所見なし</p> | 4.2.3.6.1 |

a) 10 mg/eye のみ

## 5.R 機構における審査の概略

### 5.R.1 局所刺激性について

機構は、本薬クリームをカニクイザルの眼瞼又はミニブタの皮膚へ反復投与した際に認められた刺激性 (5.1 項参照) について、その種類及び程度は基剤投与時に認められた所見と同様であることから、基剤の刺激性に起因すると考えるが、本剤をヒトの眼瞼へ投与した場合の刺激性に対する安全性については、7.R.3 項で議論する。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中本薬濃度は LC-MS/MS (定量下限 : 25 pg/mL) により測定された。なお、本薬濃度はエピナスチン (フリー体) としての濃度を示す。



## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 国内第Ⅰ／Ⅱ相試験（CTD 5.3.3.1.1、5.3.3.1.2：0114B01LT 試験〔2019年12月～2020年12月〕）

本試験は、4つのコホート<sup>3)</sup>で構成され、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各8例に本剤又は本薬0.05%クリーム30mgを片眼の上下眼瞼皮膚に単回塗布したコホート2及び3における血漿中本薬濃度は、いずれの測定時点<sup>4)</sup>においても定量下限未満であった。また、健康成人に本剤又は本薬0.05%クリーム30mgを両眼の上下眼瞼皮膚に1日1回7日間反復塗布したコホート4における血漿中本薬濃度は、本剤投与群の6例中2例の投与5日目以降を除き、いずれの測定時点<sup>5)</sup>においても定量下限未満であった。本剤投与群の6例中2例では投与5日目の塗布前から本薬が検出され、両被験者における投与7日目の最高血漿中本薬濃度はそれぞれ46.7及び55.9 pg/mLであった。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、本剤投与後に認められた最高血漿中本薬濃度は既承認の本薬経口剤を承認用量・用法で投与したとき<sup>6)</sup>と比較して十分低値であることも踏まえ、本剤の臨床使用において、臨床薬理の観点から新たな懸念は示されていないと判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表10に示す試験成績が提出された。

表10 有効性及び安全性に関する主な臨床試験

| 相 | 試験名         | 実施地域 | 対象患者             | 登録例数          | 用法・用量の概略                                                          | 主な評価項目     |
|---|-------------|------|------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------|------------|
| Ⅲ | 101140202LT | 国内   | 無症状期のアレルギー性結膜炎患者 | 30            | 片眼の上下眼瞼皮膚に本剤30mg、僚眼の上下眼瞼皮膚にプラセボ30mgをそれぞれ単回塗布                      | 有効性<br>安全性 |
| Ⅲ | 101140203LT | 国内   | アレルギー性結膜炎患者      | ① 124<br>② 62 | ① 本剤30mgを1日1回両眼の上下眼瞼皮膚に8週間反復塗布<br>② 既承認0.1%点眼剤を1回1滴1日2回両眼に8週間反復点眼 | 安全性<br>有効性 |

## 7.1 第Ⅲ相試験

### 7.1.1 国内第Ⅲ相CAC試験（CTD 5.3.5.1.1：101140202LT試験〔2022年5月～2022年7月〕）

無症状期のアレルギー性結膜炎患者（表11）（目標例数30例<sup>7)</sup>を対象に、プラセボに対する本剤の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重遮蔽比較試験が実施された。

<sup>3)</sup> コホート1：健康成人20例を対象に、パッチテスト・光パッチテストにより、本薬（0.05又は0.5%）クリームの皮膚刺激性が検討された。

コホート2：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例を対象に、片眼の上下眼瞼皮膚に本薬0.05%クリーム30mgを、僚眼の上下眼瞼皮膚にプラセボ30mgを単回塗布したときの安全性、薬物動態及び有効性が検討された。

コホート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8例を対象に、片眼の上下眼瞼皮膚に本剤クリーム30mgを、僚眼の上下眼瞼皮膚にプラセボ30mgを単回塗布したときの安全性、薬物動態及び有効性が検討された。

コホート4：健康成人18例（各群6例）を対象に、本剤、本薬0.05%クリーム又はプラセボ30mgを1日1回両眼上下眼瞼皮膚に反復塗布したときの安全性及び薬物動態が検討された。

<sup>4)</sup> 塗布1、2、4、6、8、12、24、36及び48時間後に測定

<sup>5)</sup> 1日目の塗布1、2、4、6、8、12及び24時間後、5及び6日目の塗布前及び塗布8時間後、7日目の塗布前及び塗布1、2、4、6、8、12、24、36及び48時間後に測定

<sup>6)</sup> 健康成人に本薬20mgを単回経口投与したときの最高血漿中本薬濃度は36.4±6.8 ng/mL（「アレジオン錠10及び同錠20」医薬品インタビューフォーム 第8版、2023年6月改訂）

<sup>7)</sup> 主要評価項目である抗原誘発時の3時点の平均眼そう痒感スコアの本剤投与眼とプラセボ投与眼の群間差（標準偏差）を1.0（0.5）、平均結膜充血スコアの本剤投与眼とプラセボ投与眼の群間差（標準偏差）を1.0（1.6）とそれぞれ仮定したとき、有意水準両側5%の下、90%の検出力を確保するために必要な例数は5例及び29例と算出され、目標例数は30例と設定された。

表 11 主な選択・除外基準

|          |                                                                                                         |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ＜主な選択基準＞ |                                                                                                         |
| 1.       | 同意取得時に 20 歳以上 65 歳未満                                                                                    |
| 2.       | スクリーニング開始時までにアレルギー性結膜炎を発症したことがあり、スクリーニング開始時の血清抗原特異的 IgE 抗体測定でスギ花粉に対して陽性                                 |
| 3.       | スクリーニング開始時から終了時まで両眼とも抗原誘発前に眼そう痒感及び結膜充血の症状・所見を認めず、抗原誘発により両眼ともアレルギー反応（眼そう痒感スコア 2 以上、眼球結膜充血スコア 2 以上）が認められる |
| ＜主な除外基準＞ |                                                                                                         |
| 1.       | 外眼部若しくは前眼部の炎症性眼疾患（春季カタル、アトピー性角結膜炎、眼瞼炎等）又はドライアイを合併している                                                   |
| 2.       | アレルギー性結膜炎以外の治療を要する眼疾患を有する                                                                               |
| 3.       | 本試験での評価に影響を及ぼす可能性のある眼瞼の異常が認められる（皮膚疾患、重度の眼瞼下垂等）                                                          |
| 4.       | スクリーニング期開始前 3 年以内にアレルギー性鼻炎等で減感作療法又は変調療法を行ったことがある                                                        |
| 5.       | 治験期間中にコンタクトレンズ（治療用ソフトコンタクトレンズを含む）の装用を必要とする                                                              |

用法・用量は、片眼の上下眼瞼皮膚に本剤 30 mg、僚眼の上下眼瞼皮膚にプラセボ 30 mg を単回塗布し、治験薬塗布 24 時間後に、スクリーニング期に予め検討された患者ごとの至適濃度のスギ花粉抗原溶液を点眼することと設定された。

無作為化<sup>8)</sup>され、治験薬が 1 回以上投与された 30 例全例が、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

中止例は認められなかった。

有効性の主要評価項目である抗原誘発時の 3 時点<sup>9)</sup>の平均眼そう痒感スコア及び平均結膜充血スコア（定義は 10 項参照）は表 12 のとおりであり、本剤群<sup>10)</sup>とプラセボ群<sup>11)</sup>との比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

表 12 抗原誘発時の 3 時点<sup>9)</sup>の平均眼そう痒感スコア及び平均結膜充血スコア（FAS）

|                                                        | 本剤群<br>(30 眼)                   | プラセボ群<br>(30 眼) |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| 3 時点の平均眼そう痒感スコア                                        | 0.71±0.75 (30)                  | 1.83±0.99 (30)  |
| プラセボ群との差 [95%CI] <sup>a)</sup><br>p 値 <sup>a),b)</sup> | -1.12 [-1.56, -0.69]<br><0.0001 |                 |
| 3 時点の平均結膜充血スコア                                         | 2.34±1.58 (30)                  | 2.89±1.47 (30)  |
| プラセボ群との差 [95%CI] <sup>a)</sup><br>p 値 <sup>a),b)</sup> | -0.54 [-0.95, -0.14]<br>0.0097  |                 |

平均値±標準偏差（評価眼数）、本剤群：本剤投与眼、プラセボ群：プラセボ投与眼

a) 投与群を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデル

b) 有意水準両側 5%

有害事象は、認められなかった。

### 7.1.2 国内長期投与試験（CTD 5.3.5.1.2：101140203LT 試験〔2022 年 2 月～2022 年 8 月〕）

アレルギー性結膜炎患者（表 13）（目標例数 180 例〔本剤群 120 例、既承認 0.1%点眼剤群 60 例〕）を対象に、本剤の安全性、有効性等を検討するため、実薬対照無作為化非遮蔽比較試験が実施された。

<sup>8)</sup> 左右眼の本剤又はプラセボへの割付は、置換ブロック法により等確率で無作為に割り付けた。

<sup>9)</sup> 眼そう痒感スコアの評価時点は抗原点眼後 3、5 及び 10 分とされ、結膜充血スコアの評価時点は抗原点眼後 5、10 及び 20 分とされた。

<sup>10)</sup> 本剤投与眼

<sup>11)</sup> プラセボ投与眼

表 13 主な選択基準

## &lt;主な選択基準&gt;

1. 同意取得時に 12 歳以上で、アレルギー性結膜炎に特有な臨床症状がある
2. 治験薬投与期（以下「治療期」）開始時の来院前 3 日間（来院日を含む）に認められた眼そう痒感の平均が両眼ともに中等度以上、かつ治療期開始時に眼そう痒感が両眼ともに中等度以上である
3. 治療期開始前 2 年以内の検査で、I 型アレルギー検査陽性であることが確認できる

## &lt;主な除外基準&gt;

1. 外眼部若しくは前眼部の炎症性眼疾患（春季カタル、アトピー性角結膜炎、眼瞼炎等）又はドライアイを合併している
2. アレルギー性結膜炎以外の治療を必要とする眼疾患を有する
3. 本試験での評価に影響を及ぼす可能性のある眼瞼の異常が認められる（皮膚疾患、重度の眼瞼下垂等）
4. 治療期開始前 3 年以内にアレルギー性鼻炎等で減感作療法又は変調療法を行ったことがある
5. 試験期間中にコンタクトレンズの装用を必要とする

用法・用量は、本剤 30 mg を両眼の上下眼瞼皮膚に 1 日 1 回塗布又は既承認 0.1%点眼剤を 1 回 1 滴 1 日 2 回（朝、夕）両眼に点眼することと設定され、投与期間は 8 週間とされた。

無作為化<sup>12)</sup>され、治験薬が 1 回以上投与された 186 例（本剤群 124 例、既承認 0.1%点眼剤群 62 例）全例が、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

中止例は、本剤群 0.8%（1/124 例〔有害事象及び被験者の不安〕）、既承認 0.1%点眼剤群 1.6%（1/62 例〔同意撤回〕）に認められた。

有害事象は、本剤群 12.1%（15/124 例）、既承認 0.1%点眼剤群 9.7%（6/62 例）に認められ、主な有害事象は表 14 のとおりであった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

副作用は、本剤群 1.6%（2/124 例〔眼瞼そう痒症、眼瞼そう痒症／眼瞼紅斑各 1 例〕）に認められた。

以上より、本試験の主要な目的とされた長期投与時の安全性について、特段の懸念は認められなかった。

表 14 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

| 事象名      | 本剤群<br>(124 例) | 既承認 0.1%点眼剤群<br>(62 例) |
|----------|----------------|------------------------|
| 発熱       | 3 (2.4)        | 0                      |
| COVID-19 | 2 (1.6)        | 1 (1.6)                |
| 眼瞼そう痒症   | 2 (1.6)        | 0                      |

例数 (%)

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について、以下のように説明している。

アレルギー性結膜炎に対する本剤の有効性の検証を目的とした無症状期のアレルギー性結膜炎患者を対象とした 101140202LT 試験（CAC 試験）及び長期投与時の安全性等の検討を目的としたアレルギー性結膜炎患者を対象とした 101140203LT 試験の成績を中心とした臨床データパッケージを構築し、日本人アレルギー性結膜炎患者における有効性及び安全性を評価することは可能と判断している。

101140202LT 試験（CAC 試験）及び 101140203LT 試験（長期投与試験）における「対象患者及び試験デザイン」及び「用法・用量」については、以下のように設定することとした。

#### ● 対象患者及び試験デザインについて

本剤の検証的試験である 101140202LT 試験は、アレルゲン飛散状況等の外部要因の影響を受けず、同

<sup>12)</sup> 本剤群又は既承認 0.1%点眼剤群への割付は、置換ブロック法により 2 : 1 の割付比で無作為に割り付けた。

一条件下で本剤のプラセボに対する有効性が確認できることから、既承認の 0.05%点眼剤及び 0.1%点眼剤の承認申請時に実施した 2 つの臨床試験<sup>13)</sup>と同様、無症状期の成人アレルギー性結膜炎患者を対象とした CAC 試験のデザインで実施することとした。

また、本剤を環境下で長期塗布したときの安全性及び有効性を検討する 101140203LT 試験では、既承認の 0.05%点眼剤及び 0.1%点眼剤と同様、本剤の投与対象には小児も含める計画としていたため、同意取得や治験薬塗布のコンプライアンスを考慮し、12 歳以上の小児及び成人のアレルギー性結膜炎患者を対象とすることとした。また、当該試験における投与期間は、既承認 0.05%点眼剤の使用成績調査において、平均投与期間は 43.2 日であり、約 7 割の患者で投与期間が 60 日以内であったことを踏まえ、8 週間を設定することとした。

## ● 用法・用量について

外用剤の塗布量は一般に 1 FTU（人差し指の第一関節までの量〔約 500 mg〕）が成人の手のひら 2 枚分の面積（約 260 cm<sup>2</sup>）に塗る量の目安とされていること、片眼上下眼瞼皮膚の面積が約 12 cm<sup>2</sup>であること等を考慮し、片眼あたりの塗布量は 30 mg と設定することとした。別途実施した第 I / II 相試験（0114B01LT 試験）では、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、片眼の上下眼瞼皮膚に本薬 0.05%クリーム又は本剤 30 mg が、僚眼の上下眼瞼皮膚にプラセボ 30 mg が単回塗布され、それぞれの平均眼そう痒感スコア及び平均結膜充血スコアは表 15 のとおりであり、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、本剤は本薬 0.05%クリームと比較して高い抑制効果が示された。以上を踏まえ、第 III 相試験における本剤の用法・用量は、片眼あたり上下眼瞼皮膚に本剤 30 mg を塗布する設定とされた。

表 15 抗原誘発時の 3 時点<sup>9)</sup>の平均眼そう痒感スコア及び平均結膜充血スコア（0114B01LT 試験、有効性解析対象集団）

|                 | 本薬 0.05%クリーム群<br>(8 眼) | プラセボ群<br>(8 眼) | 本剤群<br>(8 眼)   | プラセボ群<br>(8 眼) |
|-----------------|------------------------|----------------|----------------|----------------|
| 3 時点の平均眼そう痒感スコア | 0.63±0.65 (8)          | 1.17±0.87 (8)  | 0.71±0.38 (8)  | 1.92±0.15 (8)  |
| プラセボ群との差        | -0.54±1.08 (8)         |                | -1.21±0.40 (8) |                |
| 3 時点の平均結膜充血スコア  | 2.50±1.81 (8)          | 3.00±0.62 (8)  | 1.67±1.43 (8)  | 3.00±0.71 (8)  |
| プラセボ群との差        | -0.50±1.58 (8)         |                | -1.33±1.23 (8) |                |

平均値±標準偏差（評価眼数）、本薬 0.05%クリーム群：本薬 0.05%クリーム投与眼、本剤群：本剤投与眼、プラセボ群：プラセボ投与眼

機構は、申請者の説明を了承し、これらの設定に基づく 101140202LT 試験及び 101140203LT 試験の成績に基づき、アレルギー性結膜炎に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

## 7.R.2 有効性について

申請者は、アレルギー性結膜炎に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

無症状期のアレルギー性結膜炎患者を対象とした 101140202LT 試験において、主要評価項目である抗原誘発時の 3 時点<sup>9)</sup>の平均眼そう痒感スコア及び平均結膜充血スコアのいずれの評価項目についても、本剤群<sup>10)</sup>とプラセボ群<sup>11)</sup>との比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された（7.1.1 項参照）。

また、評価時点別の眼そう痒感スコア及び結膜充血スコアは表 16 のとおりであり、いずれの評価項目及び評価時点においてもプラセボ群<sup>11)</sup>と比較して本剤群<sup>10)</sup>で一貫してスコアが低値であった。

<sup>13)</sup> 01141101 試験（平成 25 年 7 月 10 日付け審査報告書「アレジオン点眼液 0.05%」参照）及び 0114A01LT 試験（令和元年 7 月 11 日付け審査報告書「アレジオン LX 点眼液 0.1%」参照）



表 16 評価時点別の眼そう痒感スコア及び結膜充血スコア (101140202LT 試験、FAS)

| 評価項目      | 評価時点       | 本剤群<br>(30 眼)  | プラセボ群<br>(30 眼) |
|-----------|------------|----------------|-----------------|
| 眼そう痒感スコア  | 抗原点眼 3 分後  | 0.57±0.82 (30) | 1.40±1.10 (30)  |
|           | 抗原点眼 5 分後  | 0.70±0.84 (30) | 2.03±1.13 (30)  |
|           | 抗原点眼 10 分後 | 0.87±0.94 (30) | 2.07±1.20 (30)  |
| 結膜充血スコア   | 抗原点眼 5 分後  | 1.43±1.52 (30) | 2.00±1.53 (30)  |
|           | 抗原点眼 10 分後 | 2.53±1.76 (30) | 3.23±1.63 (30)  |
|           | 抗原点眼 20 分後 | 3.07±1.74 (30) | 3.43±1.48 (30)  |
| 眼瞼結膜充血スコア | 抗原点眼 5 分後  | 0.50±0.82 (30) | 0.60±0.89 (30)  |
|           | 抗原点眼 10 分後 | 0.87±1.07 (30) | 1.07±1.14 (30)  |
|           | 抗原点眼 20 分後 | 1.10±1.06 (30) | 1.17±1.05 (30)  |
| 眼球結膜充血スコア | 抗原点眼 5 分後  | 0.93±0.91 (30) | 1.40±0.93 (30)  |
|           | 抗原点眼 10 分後 | 1.67±0.88 (30) | 2.17±0.75 (30)  |
|           | 抗原点眼 20 分後 | 1.97±0.96 (30) | 2.27±0.74 (30)  |

平均値±標準偏差 (評価眼数)、本剤群：本剤投与眼、プラセボ群：プラセボ投与眼

アレルギー性結膜炎患者を対象とした 101140203LT 試験における、全体集団及び病型別の有効性評価項目 (定義は 10 項参照) の結果は表 17 のとおりであった。101140203LT 試験は、非遮蔽下の評価であるが、季節性及び通年性のいずれの病型においても、本剤 1 日 1 回投与により、眼そう痒感スコアを含む自覚症状スコア及び他覚所見スコアである結膜充血スコアの低下傾向が認められ、その程度は参照群である既承認 0.1%点眼剤群と同程度であった。

表 17 各有効性評価項目の成績 (101140203LT 試験、FAS)

| 評価項目          | 評価時点                | 全体集団           |                            | 季節性アレルギー性結膜炎  |                            | 通年性アレルギー性結膜炎  |                            |
|---------------|---------------------|----------------|----------------------------|---------------|----------------------------|---------------|----------------------------|
|               |                     | 本剤群<br>(124 例) | 既承認 0.1%<br>点眼剤群<br>(62 例) | 本剤群<br>(74 例) | 既承認 0.1%<br>点眼剤群<br>(37 例) | 本剤群<br>(50 例) | 既承認 0.1%<br>点眼剤群<br>(25 例) |
| 眼そう痒感<br>スコア  | ベースライン              | 2.9±0.4 (124)  | 2.9±0.5 (62)               | 3.0±0.4 (74)  | 3.0±0.5 (37)               | 2.8±0.4 (50)  | 2.8±0.6 (25)               |
|               | 8 日目 <sup>a)</sup>  | -0.8±0.9 (123) | -0.8±0.8 (61)              | -0.7±0.9 (74) | -0.6±0.7 (36)              | -1.0±0.9 (49) | -1.0±0.9 (25)              |
|               | 15 日目 <sup>a)</sup> | -1.3±0.9 (124) | -1.3±0.8 (62)              | -1.1±0.9 (74) | -1.1±0.8 (37)              | -1.4±0.9 (50) | -1.6±0.8 (25)              |
|               | 29 日目 <sup>a)</sup> | -1.7±0.9 (123) | -1.6±0.9 (61)              | -1.5±0.9 (74) | -1.4±0.9 (36)              | -1.9±0.8 (49) | -1.9±0.9 (25)              |
|               | 43 日目 <sup>a)</sup> | -2.1±0.8 (123) | -2.0±0.8 (61)              | -2.1±0.8 (74) | -2.0±0.8 (36)              | -2.0±0.8 (49) | -2.1±0.8 (25)              |
|               | 57 日目 <sup>a)</sup> | -2.5±0.7 (123) | -2.5±0.7 (61)              | -2.7±0.6 (74) | -2.7±0.7 (36)              | -2.3±0.7 (49) | -2.2±0.7 (25)              |
| 眼瞼結膜<br>充血スコア | ベースライン              | 1.5±0.6 (124)  | 1.4±0.6 (62)               | 1.4±0.6 (74)  | 1.4±0.6 (37)               | 1.6±0.5 (50)  | 1.4±0.5 (25)               |
|               | 8 日目 <sup>a)</sup>  | -0.3±0.5 (123) | -0.3±0.5 (61)              | -0.3±0.5 (74) | -0.2±0.6 (36)              | -0.4±0.5 (49) | -0.3±0.5 (25)              |
|               | 15 日目 <sup>a)</sup> | -0.5±0.6 (124) | -0.5±0.6 (62)              | -0.4±0.6 (74) | -0.5±0.6 (37)              | -0.6±0.6 (50) | -0.6±0.6 (25)              |
|               | 29 日目 <sup>a)</sup> | -0.7±0.7 (123) | -0.6±0.7 (61)              | -0.6±0.7 (74) | -0.6±0.7 (36)              | -0.8±0.6 (49) | -0.7±0.6 (25)              |
|               | 43 日目 <sup>a)</sup> | -0.8±0.7 (123) | -0.8±0.7 (61)              | -0.7±0.6 (74) | -0.7±0.7 (36)              | -1.0±0.7 (49) | -0.9±0.5 (25)              |
|               | 57 日目 <sup>a)</sup> | -1.1±0.7 (123) | -0.9±0.6 (61)              | -1.1±0.7 (74) | -0.9±0.7 (36)              | -1.1±0.6 (49) | -1.0±0.5 (25)              |
| 眼球結膜<br>充血スコア | ベースライン              | 1.1±0.5 (124)  | 1.2±0.6 (62)               | 1.0±0.6 (74)  | 1.1±0.6 (37)               | 1.1±0.4 (50)  | 1.2±0.4 (25)               |
|               | 8 日目 <sup>a)</sup>  | -0.3±0.5 (123) | -0.4±0.6 (61)              | -0.3±0.5 (74) | -0.4±0.6 (36)              | -0.3±0.5 (49) | -0.4±0.5 (25)              |
|               | 15 日目 <sup>a)</sup> | -0.4±0.6 (124) | -0.5±0.6 (62)              | -0.4±0.6 (74) | -0.4±0.7 (37)              | -0.5±0.7 (50) | -0.6±0.5 (25)              |
|               | 29 日目 <sup>a)</sup> | -0.6±0.6 (123) | -0.7±0.6 (61)              | -0.6±0.6 (74) | -0.6±0.7 (36)              | -0.7±0.7 (49) | -0.8±0.4 (25)              |
|               | 43 日目 <sup>a)</sup> | -0.8±0.6 (123) | -0.8±0.7 (61)              | -0.8±0.6 (74) | -0.7±0.8 (36)              | -0.8±0.6 (49) | -0.9±0.4 (25)              |
|               | 57 日目 <sup>a)</sup> | -1.0±0.6 (123) | -1.0±0.6 (61)              | -1.0±0.6 (74) | -0.9±0.7 (36)              | -1.0±0.5 (49) | -1.0±0.2 (25)              |
| 眼脂スコア         | ベースライン              | 1.0±0.7 (124)  | 1.0±0.8 (62)               | 0.9±0.7 (74)  | 1.1±0.9 (37)               | 1.1±0.7 (50)  | 1.0±0.8 (25)               |
|               | 8 日目 <sup>a)</sup>  | -0.2±0.5 (123) | -0.2±0.6 (61)              | -0.2±0.5 (74) | -0.1±0.6 (36)              | -0.2±0.6 (49) | -0.2±0.6 (25)              |
|               | 15 日目 <sup>a)</sup> | -0.3±0.6 (124) | -0.3±0.6 (62)              | -0.3±0.6 (74) | -0.1±0.6 (37)              | -0.4±0.5 (50) | -0.5±0.5 (25)              |
|               | 29 日目 <sup>a)</sup> | -0.5±0.7 (123) | -0.5±0.7 (61)              | -0.4±0.7 (74) | -0.4±0.6 (36)              | -0.6±0.7 (49) | -0.6±0.8 (25)              |
|               | 43 日目 <sup>a)</sup> | -0.6±0.7 (123) | -0.7±0.8 (61)              | -0.7±0.7 (74) | -0.7±0.8 (36)              | -0.5±0.7 (49) | -0.6±0.7 (25)              |
|               | 57 日目 <sup>a)</sup> | -0.8±0.7 (123) | -0.9±0.8 (61)              | -0.9±0.7 (74) | -1.0±0.9 (36)              | -0.8±0.8 (49) | -0.8±0.8 (25)              |
| 流涙スコア         | ベースライン              | 1.1±0.8 (124)  | 1.1±0.8 (62)               | 1.2±0.8 (74)  | 1.2±0.8 (37)               | 0.9±0.7 (50)  | 0.9±0.8 (25)               |
|               | 8 日目 <sup>a)</sup>  | -0.2±0.7 (123) | -0.2±0.6 (61)              | -0.2±0.7 (74) | -0.1±0.5 (36)              | -0.2±0.6 (49) | -0.2±0.8 (25)              |
|               | 15 日目 <sup>a)</sup> | -0.4±0.7 (124) | -0.2±0.6 (62)              | -0.4±0.7 (74) | -0.2±0.6 (37)              | -0.3±0.6 (50) | -0.4±0.7 (25)              |
|               | 29 日目 <sup>a)</sup> | -0.6±0.7 (123) | -0.5±0.7 (61)              | -0.7±0.8 (74) | -0.5±0.6 (36)              | -0.5±0.6 (49) | -0.6±0.8 (25)              |
|               | 43 日目 <sup>a)</sup> | -0.7±0.8 (123) | -0.6±0.8 (61)              | -0.9±0.8 (74) | -0.7±0.8 (36)              | -0.5±0.7 (49) | -0.6±0.8 (25)              |
|               | 57 日目 <sup>a)</sup> | -1.0±0.7 (123) | -1.0±0.9 (61)              | -1.2±0.8 (74) | -1.2±0.8 (36)              | -0.7±0.6 (49) | -0.7±0.9 (25)              |

| 評価項目       | 評価時点                | 全体集団           |                            | 季節性アレルギー性結膜炎  |                            | 通年性アレルギー性結膜炎  |                            |
|------------|---------------------|----------------|----------------------------|---------------|----------------------------|---------------|----------------------------|
|            |                     | 本剤群<br>(124 例) | 既承認 0.1%<br>点眼剤群<br>(62 例) | 本剤群<br>(74 例) | 既承認 0.1%<br>点眼剤群<br>(37 例) | 本剤群<br>(50 例) | 既承認 0.1%<br>点眼剤群<br>(25 例) |
| 異物感<br>スコア | ベースライン              | 1.1±0.7 (124)  | 1.1±0.7 (62)               | 1.1±0.7 (74)  | 1.0±0.8 (37)               | 1.0±0.6 (50)  | 1.2±0.6 (25)               |
|            | 8 日目 <sup>a)</sup>  | -0.3±0.6 (123) | -0.3±0.6 (61)              | -0.3±0.6 (74) | -0.2±0.5 (36)              | -0.3±0.6 (49) | -0.3±0.6 (25)              |
|            | 15 日目 <sup>a)</sup> | -0.4±0.6 (124) | -0.4±0.7 (62)              | -0.3±0.6 (74) | -0.2±0.6 (37)              | -0.5±0.5 (50) | -0.6±0.7 (25)              |
|            | 29 日目 <sup>a)</sup> | -0.5±0.7 (123) | -0.5±0.8 (61)              | -0.5±0.8 (74) | -0.3±0.8 (36)              | -0.6±0.7 (49) | -0.7±0.6 (25)              |
|            | 43 日目 <sup>a)</sup> | -0.6±0.7 (123) | -0.7±0.7 (61)              | -0.7±0.7 (74) | -0.7±0.9 (36)              | -0.6±0.7 (49) | -0.7±0.5 (25)              |
|            | 57 日目 <sup>a)</sup> | -0.9±0.7 (123) | -0.9±0.8 (61)              | -1.0±0.7 (74) | -0.9±0.9 (36)              | -0.8±0.6 (49) | -0.9±0.6 (25)              |

平均値±標準偏差 (例数)

a) ベースラインからの変化量

また、101140203LT 試験に組み入れられた小児 (12～18 歳、11 例) 及び高齢者 (65 歳以上、7 例) の患者数は限られており、結果解釈には注意が必要なものの、成人 (19～64 歳、168 例) 同様に、本剤 1 日 1 回塗布により、既承認 0.1%点眼剤群と同程度の眼そう痒感スコア、眼瞼結膜充血スコア及び眼球結膜充血スコアの低下傾向が認められており<sup>14)</sup>、年齢にかかわらず本剤の有効性は期待できると考えられる。

以上より、本剤のアレルギー性結膜炎に対する有効性は示されたと考えられる。

機構は、以下のように考える。

101140202LT 試験において、主要評価項目である抗原誘発時の 3 時点の平均眼そう痒感スコア及び平均結膜充血スコアについてプラセボに対する本剤の優越性が検証され、副次評価項目である各評価項目の評価時点別の成績においても一貫してプラセボと比較して本剤の投与によりスコアが低値であった。101140203LT 試験は、非遮蔽下で行われた試験であり、結果の解釈に注意が必要ではあるが、年齢や病型 (季節性及び通年性) によらず、本剤 1 日 1 回投与において、参照群として設定された既承認 0.1%点眼剤群と有効性評価項目の結果に大きな違いは認められなかった。

以上より、本剤のアレルギー性結膜炎に対する有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

### 7.R.3 安全性及び製造販売後の安全対策について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。

101140203LT 試験並びに既承認の 0.05%点眼剤及び 0.1%点眼剤の長期投与試験における安全性の概要は表 18、主な有害事象は表 19 のとおりであった。

<sup>14)</sup> 年齢別の各スコアの推移 [平均値±標準偏差 (例数) (2 例以下は個別値) : ベースライン時、投与 57 日目 (以下、同順) ] は以下のとおり。

眼そう痒感スコアの推移

12 歳～18 歳 : 本剤群 [2.9±0.6 (9)、0.4±0.7 (9)]

19 歳～64 歳 : 本剤群 [2.9±0.4 (113)、0.4±0.5 (112)]

65 歳以上 : 本剤群 [いずれも 3 (2)、0 及び 1 (2)]

既承認 0.1%点眼剤群 [3 及び 4 (2)、いずれも 0 (2)]

既承認 0.1%点眼剤群 [2.9±0.6 (55)、0.4±0.5 (54)]

既承認 0.1%点眼剤群 [3.0±0.0 (5)、0.4±0.6 (5)]

眼瞼結膜充血スコアの推移

12 歳～18 歳 : 本剤群 [1.7±0.5 (9)、0.3±0.5 (9)]

19 歳～64 歳 : 本剤群 [1.5±0.6 (113)、0.4±0.6 (112)]

65 歳以上 : 本剤群 [いずれも 2 (2)、いずれも 0 (2)]

既承認 0.1%点眼剤群 [いずれも 2 (2)、いずれも 1 (2)]

既承認 0.1%点眼剤群 [1.4±0.6 (55)、0.4±0.6 (54)]

既承認 0.1%点眼剤群 [1.2±0.8 (5)、0.4±0.6 (5)]

眼球結膜充血スコアの推移

12 歳～18 歳 : 本剤群 [1.0±0.5 (9)、0.0±0.0 (9)]

19 歳～64 歳 : 本剤群 [1.1±0.6 (113)、0.1±0.4 (112)]

65 歳以上 : 本剤群 [いずれも 1 (2)、いずれも 0 (2)]

既承認 0.1%点眼剤群 [1 及び 2 (2)、いずれも 0 (2)]

既承認 0.1%点眼剤群 [1.2±0.6 (55)、0.2±0.4 (54)]

既承認 0.1%点眼剤群 [0.8±0.5 (5)、0.2±0.5 (5)]



本剤と既承認の 0.05%点眼剤及び 0.1%点眼剤における有害事象及び副作用の発現割合は同様であり、安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。

101140203LT 試験の本剤投与により認められた副作用（眼瞼そう痒症、眼瞼そう痒症／眼瞼紅斑各 1 例）について、いずれも眼瞼に発現しているため、本剤の製剤特性による影響が否定できないものの、その発現割合は低く、認められた事象はいずれも軽度で、投与中又は治験中止後に無治療で回復した。また、両事象とも既承認の 0.05%点眼剤及び 0.1%点眼剤の市販後において副作用として報告されていることも踏まえると、本剤特有の安全性上の懸念を示唆するものではなく、現時点では、非臨床試験において懸念が示された本剤投与による局所刺激性（5.R.1 項参照）が臨床使用にあたって大きな安全性上の懸念となることを強く示唆する成績は得られていない。

表 18 長期投与試験における安全性の概略

|              | 101140203LT 試験 |                  | 既承認 0.1%点眼剤<br>長期投与試験 <sup>a)</sup> | 既承認 0.05%点眼剤<br>長期投与試験 <sup>b)</sup> |
|--------------|----------------|------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
|              | 本剤群            | 既承認 0.1%<br>点眼剤群 |                                     |                                      |
| 例数           | 124            | 62               | 121                                 | 130                                  |
| 有害事象         | 15 (12.1)      | 6 (9.7)          | 18 (14.9)                           | 22 (16.9)                            |
| 重篤な有害事象      | 0              | 0                | 0                                   | 0                                    |
| 投与中止に至った有害事象 | 0              | 0                | 0                                   | 1 (0.8)                              |
| 副作用          | 2 (1.6)        | 0                | 1 (0.8)                             | 3 (2.3)                              |
| 死亡           | 0              | 0                | 0                                   | 0                                    |

例数 (%)

a) 0114A02LT 試験、b) 01141102 試験

表 19 長期投与試験における主な有害事象（いずれかの試験又は群で 2 例以上認められたもの）

|          | 101140203LT 試験 |                  | 既承認 0.1%点眼剤<br>長期投与試験 <sup>a)</sup> | 既承認 0.05%点眼剤<br>長期投与試験 <sup>b)</sup> |
|----------|----------------|------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
|          | 本剤群            | 既承認 0.1%<br>点眼剤群 |                                     |                                      |
| 例数       | 124            | 62               | 121                                 | 130                                  |
| 発熱       | 3 (2.4)        | 0                | 0                                   | 0                                    |
| COVID-19 | 2 (1.6)        | 1 (1.6)          | 0                                   | 0                                    |
| 眼瞼そう痒症   | 2 (1.6)        | 0                | 0                                   | 0                                    |
| 上咽頭炎     | 1 (0.8)        | 0                | 5 (4.1)                             | 9 (6.9)                              |
| 頭痛       | 1 (0.8)        | 0                | 3 (2.5)                             | 1 (0.8)                              |
| 関節痛      | 0              | 1 (1.6)          | 2 (1.7)                             | 0                                    |
| 口角口唇炎    | 0              | 0                | 3 (2.5)                             | 0                                    |
| 点状角膜炎    | 0              | 0                | 0                                   | 3 (2.3)                              |
| 眼刺激      | 0              | 0                | 0                                   | 2 (1.5)                              |
| 目の異物感    | 0              | 0                | 0                                   | 2 (1.5)                              |

例数 (%)

a) 0114A02LT 試験、b) 01141102 試験

また、101140203LT 試験における本剤の年齢別の安全性プロファイルは表 20 のとおりであり、低年齢及び高齢患者における検討例数は限られているものの、年齢により有害事象の発現傾向が大きく異なる傾向は認められなかった。

表 20 101140203LT 試験における年齢別の有害事象発現割合（安全性解析対象集団）

|              | 12～18 歳  | 19～64 歳   | 65 歳以上   |
|--------------|----------|-----------|----------|
| 例数           | 9        | 113       | 2        |
| 有害事象         | 1 (11.1) | 13 (11.5) | 1 (50.0) |
| 重篤な有害事象      | 0        | 0         | 0        |
| 投与中止に至った有害事象 | 0        | 0         | 0        |
| 副作用          | 0        | 2 (1.8)   | 0        |
| 死亡           | 0        | 0         | 0        |

例数 (%)

また、12歳未満の小児患者における安全性も含め既承認 0.05%点眼剤の市販後安全性情報において特段の安全性上の懸念は示唆されていない（令和 2 年 10 月 2 日付け再審査報告書「アレジオン点眼液 0.05%」参照）。

以上より、既承認の 0.05%点眼剤及び 0.1%点眼剤で実施されている安全対策と同様の対策を実施することにより、アレルギー性結膜炎患者における本剤の安全性リスクは管理可能と考えられる。

機構は、以下のように考える。

アレルギー性結膜炎患者における本剤の安全性プロファイルについて、これまでに実施された臨床試験結果から安全性に大きな問題は認められておらず、既承認の 0.05%点眼剤及び 0.1%点眼剤投与時の安全性プロファイルと比較して、現時点で新たな懸念は示唆されていない。また、101140203LT 試験の本剤群において、投与部位に認められた副作用（眼瞼そう痒症、眼瞼そう痒症／眼瞼紅斑各 1 例）の発現状況及び症状の程度、並びに既承認の 0.05%点眼剤及び 0.1%点眼剤における当該事象の発現状況を踏まえると、非臨床試験で認められた局所刺激性（5.R.1 項参照）が臨床使用において大きな安全性上の懸念となる可能性を強く示唆する成績は得られていない。加えて、既承認 0.05%点眼剤の市販後安全性情報から特段の安全性上の懸念は示唆されていないことも踏まえ、本剤の投与にあたっては、既承認の 0.05%点眼剤及び 0.1%点眼剤における既知の副作用の発現に留意し、同様の安全対策を引き続き実施することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、提出された臨床試験成績及び現在のアレルギー性結膜炎に対する治療体系を踏まえると、本剤は、アレルギー性結膜炎に対して本邦で使用されている既承認 0.1%点眼剤を含むヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗点眼薬と同様の臨床的位置付けの薬剤になるものと想定され、本薬によるアレルギー性結膜炎治療において投与回数に係る新たな治療選択肢を提供するものと考ええる。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.5 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.2 項、7.R.3 項及び 7.R.4 項における検討から、本剤の効能・効果を申請のとおりに「アレルギー性結膜炎」と設定することは適切と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.6 用法・用量について

機構は、提出された資料、7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討から、101140202LT 及び 101140203LT 試験で設定された用法・用量での本剤のアレルギー性結膜炎患者に対する有効性が確認され、安全性は許容可能と考えられたことから、本剤 1 日 1 回投与の用法・用量を設定することは可能と考える。

ただし、本剤は眼瞼に塗布することで効果を発揮する薬剤であることから、本剤が適切に使用されるよう、申請用法・用量（通常、適量を 1 日 1 回塗布する）から「通常、適量を 1 日 1 回上下眼瞼に塗布

する」等に用法・用量を変更することが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のアレルギー性結膜炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、アレルギー性結膜炎における治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

## 10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法及び評価項目の定義は以下のとおりである。なお、両眼とも同一薬剤が投与された 101140203LT 試験においては、治験薬投与前の眼そう痒感スコアの高い眼（左右が同値の場合は右眼）が有効性評価対象とされた。

| 項目        | 定義                                                                                                                                 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 眼そう痒感スコア  | 被験者が眼そう痒感を、0（所見なし）、1（時々かゆみがある）、2（持続的にかゆみがある）、3（持続的にかゆみがあり、眼をこすりたい。ただし、被験者の日常作業は妨げられない程度）、4（我慢できない程度〔被験者の日常作業が妨げられるようなかゆみ〕）で評価したスコア |
| 結膜充血スコア   | 眼瞼結膜充血スコアと眼球結膜充血スコアを合計したスコア                                                                                                        |
| 眼瞼結膜充血スコア | 医師が眼瞼結膜充血を、0（所見なし）、1（眼瞼の一部に数本の血管拡張がある）、2（眼瞼結膜全体〔上・下〕に多数の血管拡張がある）、3（眼瞼結膜全体〔上・下〕の発赤で、個々の血管の識別不能）で評価したスコア                             |
| 眼球結膜充血スコア | 医師が眼球結膜充血を、0（所見なし）、1（数本の血管拡張がある）、2（多数の血管拡張がある）、3（全体の血管が拡張して白眼の存在がわかりにくい）で評価したスコア                                                   |
| 眼脂スコア     | 被験者が眼脂を、0（ほとんどない）、1（眼脂が粘つく感じ）、2（眼脂が多くて拭う必要あり）、3（多量に出て朝、瞼がくっついている）で評価したスコア                                                          |
| 流涙スコア     | 被験者が流涙を、0（涙は出ない）、1（涙つぽい）、2（涙が出てときどき拭う必要あり）、3（涙があふれてほほに流れる）で評価したスコア                                                                 |
| 異物感スコア    | 被験者が異物感を、0（ない）、1（ときどきゴロゴロする）、2（ゴロゴロするが努力すれば眼が開けられる）、3（たえずゴロゴロして眼が開けられない）で評価したスコア                                                   |

以上

## 審査報告 (2)

令和 6 年 1 月 10 日

### 申請品目

[販 売 名] 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  
[申 請 者] 参天製薬株式会社  
[申請年月日] 令和 5 年 3 月 27 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性、安全性、製造販売後の安全対策、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、安全性、製造販売後の安全対策、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 本剤の適正な投与時期（入浴や洗顔の直前に本剤を使用しないこと等）や他の眼局所適用製剤と本剤を併用する場合の注意（投与順、投与間隔等）等、本剤の適正使用のために必要な情報を提供することが重要である。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本剤の適正使用のために必要な情報提供を行うよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

### 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] アレルギー性結膜炎

(申請時より変更なし)

[用法・用量] 通常、適量を 1 日 1 回 上下眼瞼に 塗布する。

(申請時より下線部追加)

以上

## [略語等一覧]

| 略語                 | 英語                                               | 日本語                    |
|--------------------|--------------------------------------------------|------------------------|
| AUC                | Area under concentration-time curve              | 濃度－時間曲線下面積             |
| AUC <sub>all</sub> | AUC from time zero up to the last sampling point | 投与開始時点から最終測定時点までの AUC  |
| AUC <sub>inf</sub> | AUC from time zero up to infinity                | 投与後 0 時間から無限大時間までの AUC |
| CAC                | Conjunctival allergen challenge                  | 結膜抗原誘発                 |
| CI                 | Confidence interval                              | 信頼区間                   |
| C <sub>max</sub>   | Maximum concentration                            | 最高濃度                   |
| DMBA               | 7,12-Dimethylbenz [a] anthracene                 | 7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセン  |
| FAS                | Full analysis set                                | 最大の解析対象集団              |
| FTU                | Finger tip unit                                  | －                      |
| HPLC               | High performance liquid chromatography           | 高速液体クロマトグラフィー          |
| IgE                | Immunoglobulin E                                 | 免疫グロブリン E              |
| IR                 | Infrared absorption spectrum                     | 赤外吸収スペクトル              |
| LC-MS/MS           | Liquid chromatograph-tandem mass spectrometry    | 液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法  |
| MF                 | －                                                | 原薬等登録原簿                |
| NMR                | Nuclear magnetic resonance spectrum              | 核磁気共鳴スペクトル             |
| RH                 | Relative humidity                                | 相対湿度                   |
| T <sub>1/2</sub>   | Elimination half-life                            | 消失半減期                  |
| T <sub>max</sub>   | Time to reach maximum concentration              | 最高濃度到達時間               |
| 機構                 | －                                                | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構      |
| 本剤                 | －                                                | アレジオン眼瞼クリーム 0.5%       |
| 本薬                 | －                                                | エピナスチン塩酸塩              |