

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

持続性選択H₁受容体拮抗剤
日本薬局方 エバスチン錠
エバステル[®]錠5mg
エバステル[®]錠10mg
日本薬局方 エバスチン口腔内崩壊錠
エバステル[®]OD錠5mg
エバステル[®]OD錠10mg
EBASTEL[®] Tablets, OD Tablets

| | |
|---------------------------------|--|
| 剤形 | エバステル錠5mg/錠10mg : フィルムコート錠 エバステルOD錠5mg/OD錠10mg : 素錠（口腔内崩壊錠） |
| 製剤の規制区分 | 該当しない |
| 規格・含量 | エバステル錠5mg : 1錠中日局エバスチン5mg エバステル錠10mg : 1錠中日局エバスチン10mg エバステルOD錠5mg : 1錠中日局エバスチン5mg エバステルOD錠10mg : 1錠中日局エバスチン10mg |
| 一般名 | 和名：エバスチン 洋名：Ebastine |
| 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 エバステル錠5mg/錠10mg : 1996年4月16日 エバステルOD錠5mg/OD錠10mg : 2005年2月23日 薬価基準収載年月日 エバステル錠5mg/錠10mg : 1996年6月14日 エバステルOD錠5mg/OD錠10mg : 2005年7月8日 販売開始年月日 エバステル錠5mg/錠10mg : 1996年6月24日 エバステルOD錠5mg/OD錠10mg : 2005年7月11日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：住友ファーマ株式会社 提携：アルミラル, S.A. |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 https://sumitomo-pharma.jp |

本IFは2022年4月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://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て、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

| | |
|-----------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 |
| 1. 開発の経緯 | 1 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 1 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 1 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 1 |
| 6. RMP の概要 | 1 |
| II. 名称に関する項目 | 2 |
| 1. 販売名 | 2 |
| 2. 一般名 | 2 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 | 2 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 2 |
| III. 有効成分に関する項目 | 3 |
| 1. 物理化学的性質 | 3 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 3 |
| 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 | 6 |
| 4. 力価 | 6 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 6 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 7 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 8 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 8 |
| 9. 溶出性 | 8 |
| 10. 容器・包装 | 8 |
| 11. 別途提供される資材類 | 9 |
| 12. その他 | 9 |
| V. 治療に関する項目 | 10 |
| 1. 効能又は効果 | 10 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 10 |
| 3. 用法及び用量 | 10 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 10 |
| 5. 臨床成績 | 10 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 13 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 13 |
| 2. 薬理作用 | 13 |

| | |
|--------------------------------------|----|
| 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 | 22 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 23 |
| 4. 吸収 | 23 |
| 5. 分布 | 23 |
| 6. 代謝 | 24 |
| 7. 排泄 | 25 |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 25 |
| 9. 透析等による除去率 | 25 |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 25 |
| 11. その他 | 25 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 26 |
| 1. 警告内容とその理由 | 26 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 26 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 26 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 26 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 26 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 26 |
| 7. 相互作用 | 27 |
| 8. 副作用 | 28 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 32 |
| 10. 過量投与 | 32 |
| 11. 適用上の注意 | 32 |
| 12. その他の注意 | 32 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 33 |
| 1. 薬理試験 | 33 |
| 2. 毒性試験 | 34 |
| X. 管理的事項に関する項目 | 36 |
| 1. 規制区分 | 36 |
| 2. 有効期間 | 36 |
| 3. 包装状態での貯法 | 36 |
| 4. 取扱い上の注意 | 36 |
| 5. 患者向け資材 | 36 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 36 |
| 7. 国際誕生年月日 | 36 |
| 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 | 36 |
| 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 | 36 |
| 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 | 37 |
| 13. 各種コード | 37 |
| 14. 保険給付上の注意 | 37 |
| XI. 文献 | 38 |
| 1. 引用文献 | 38 |

| | |
|--------------------------------------|----|
| 2. その他の参考文献..... | 38 |
| XII. 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 |
| XIII. 備考..... | 40 |
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報..... | 40 |
| 2. その他の関連資料..... | 40 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エバスチンはスペインのアルミラル・プロデスファーマ（現：アルミラル，S.A.）で開発されたヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用を主体とするアレルギー性疾患治療剤である。

エバスチンはスペインにおいて 1989 年 12 月に承認され、発売されている。

本邦では、1987 年から基礎試験が実施され、その結果を受けて、1989 年から第 I 相試験が、1989 年から 1993 年にかけて慢性蕁麻疹及び通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第 II 相試験及び第 III 相比較試験が実施された。また、皮膚疾患に伴う痒疹を有する患者及びアレルギー性鼻炎症状を有するスギ花粉症患者を対象とした一般臨床試験、慢性蕁麻疹及び通年性アレルギー性疾患患者を対象とした長期投与試験が実施された。その結果、本剤は、1 日 1 回投与での蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙癢症）及びアレルギー性鼻炎に対する有効性及び安全性が確認され、1996 年にエバステル錠として承認され、同年 6 月から販売している。

その後、当社では、今後の高齢化社会に対応した高齢者における服用のしやすさや、高齢者層以外も含めたコンプライアンスの向上に焦点をあてた製剤検討を行い、本剤の口腔内崩壊錠であるエバステル OD 錠の製剤化に成功した。

エバステル OD 錠は、服用時の口腔内からの吸収がないこと、及び従来のエバステル錠との生物学的同等性が確認され、2005 年 2 月に承認され、同年 7 月から販売している。

本剤は、1996 年のエバステル錠承認時に 6 年間の再審査期間指定を受け、市販後調査を実施した。

再審査結果は、2005 年 3 月に公示され、承認事項（効能又は効果、用法及び用量）に対する有用性が確認されている。

2. 製品の治療学的特性

(1) 生体内で活性体カレバスチンとなり選択的なヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用を示す。

また、高濃度でヒスタミン遊離抑制作用が認められている（*in vitro*）。（「VI-2. 薬理作用」の項参照）

(2) 作用が持続的であり、1 日 1 回投与での有効性が認められている。（「VI-2-(3) 作用発現時間・持続時間」の項参照）

(3) 臨床試験において、慢性蕁麻疹（改善率 75%）、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙癢症（改善率 71%）、アレルギー性鼻炎（通年性アレルギー性鼻炎（改善率 54%）、スギ花粉症（改善率 50%））の改善が認められている。（「V-5-(7) その他」の項参照）

(4) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、肝機能障害、黄疸が報告されている。（「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

エバステル OD 錠は、水なしでも服用できる口腔内崩壊錠である。（「VII-1-(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

- ・服用困難・嚥下困難が存在する患者に対して有用
- ・水なしで服用できるため、服用する場所を選ばない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

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

エバステル錠 5mg
エバステル錠 10mg
エバステル OD 錠 5mg
エバステル OD 錠 10mg

(2) 洋名

EBASTEL Tablets, OD Tablets

(3) 名称の由来

主成分 Ebastine による。
OD は「Orally Disintegrating (崩壊する) Tablet」による。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エバスチン (JAN)

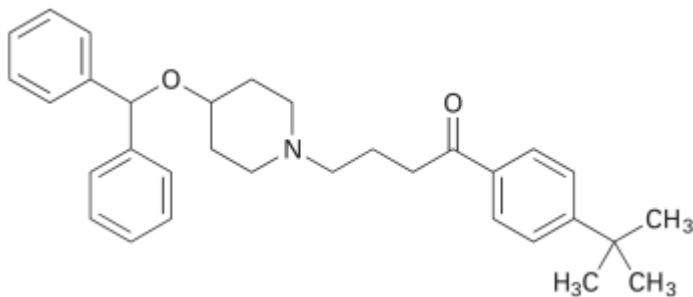
(2) 洋名 (命名法)

Ebastine (JAN、INN)

(3) ステム

抗ヒスタミン薬 : -astine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₃₂H₃₉NO₂
分子量 : 469.66

5. 化学名 (命名法) 又は本質

1-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl]-4-[4-(diphenylmethoxy)piperidin-1-yl]butan-1-one (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : LAS-90 (エバステル錠)
LAS-90P (エバステル OD 錠)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。光によって徐々に帯黄白色となる。

(2) 溶解性

(測定温度：室温)

| 溶媒 | 添付文書の記載 | 本薬 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL) |
|---------|----------|-----------------------------|
| 酢酸(100) | 溶けやすい | 5 |
| メタノール | やや溶けやすい | 29 |
| エタノール | やや溶けにくい | 70 |
| 水 | ほとんど溶けない | 10,000 以上 |

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない (25℃、23～98%RH、4 週間)。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：84～87℃

(5) 酸塩基解離定数

(エバスチン、中和滴定法) pKa=8.78

(参考：カレバスチン) pKa₁=4.8、pKa₂=9.3

(6) 分配係数

(エバスチン)

クロロホルム/水系溶媒、室温：4.2×10³ (pH2.0)、5.0×10³ (pH3.0)、8.4×10³ (pH4.0)、8.4×10³ (pH5.0)

(7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル (λ_{max})：253nm (濃度 1.25mg/100mL、メタノール)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目：性状、確認試験、融点、類縁物質、乾燥減量、含量

| 試験区分 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 | |
|------------|-------------------------|----------------|-----------|----------------------|------|
| 長期 保存試験 | 室温 (9～28℃)、 29～78%RH | 褐色ガラス瓶 (密栓) | 36ヵ月 | 変化なし | |
| 苛酷 試験 | 温度 | 褐色ガラス瓶 (密栓) | 12ヵ月 | 変化なし | |
| | | | 50℃ | 6ヵ月 | 変化なし |
| | 湿度 | 褐色ガラス瓶 (開栓) | 6ヵ月 | 25℃、93%RH | 変化なし |
| | | | | 40℃、75%RH | |
| 光 | 20℃、蛍光灯 (8,000lx) | シャーレ | 120万lx・hr | 着色変化、含量低下、 類縁物質増加 | |

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「エバスチン」による。

定量法

日局「エバスチン」による。


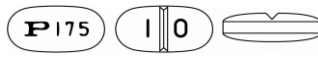
IV. 製剤に関する項目



1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコート錠、素錠（口腔内崩壊錠）

(2) 製剤の外観及び性状

| 販売名 | エバステル錠 5mg | | | エバステル錠 10mg | | |
|------|---|--------|--------|---|--------|--------|
| 色・剤形 | 白色のフィルムコート錠 | | | 白色の割線入りフィルムコート錠 | | |
| 外形 |  | | |  | | |
| 大きさ | 直径(mm) | 厚さ(mm) | 重さ(mg) | 短・長径(mm) | 厚さ(mm) | 重さ(mg) |
| | 約 6.1 | 約 3.1 | 約 83 | 約 5.1・ 約 10.1 | 約 3.1 | 約 135 |

| 販売名 | エバステル OD 錠 5mg | | | エバステル OD 錠 10mg | | |
|------|--|--------|--------|--|--------|--------|
| 色・剤形 | うすい紅色の素錠 （口腔内崩壊錠） | | | 白色の割線入り素錠 （口腔内崩壊錠） | | |
| 外形 |  | | |  | | |
| 大きさ | 直径(mm) | 厚さ(mm) | 重さ(mg) | 直径(mm) | 厚さ(mm) | 重さ(mg) |
| | 約 6.5 | 約 2.4 | 約 100 | 約 8 | 約 3.1 | 約 200 |

(3) 識別コード

エバステル錠 5mg : P174 [本体、PTP に記載]

エバステル錠 10mg : P175 [本体、PTP に記載]

エバステル OD 錠 5mg : P177 [本体、PTP に記載]

エバステル OD 錠 10mg : P178 [本体、PTP に記載]

(4) 製剤の物性

崩壊時間：

エバステル OD 錠 方法：日本薬局方一般試験法 崩壊試験法（補助盤使用）
結果：OD 錠 5mg、OD 錠 10mg とともに 30 秒以内に崩壊した。

(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 | エバステル錠 5mg | エバステル錠 10mg |
|------|---|------------------|
| 有効成分 | 1 錠中日局エバスチン 5mg | 1 錠中日局エバスチン 10mg |
| 添加剤 | 乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク | |

| | | |
|------|--|--|
| 販売名 | エバステル OD 錠 5mg | エバステル OD 錠 10mg |
| 有効成分 | 1 錠中日局エバステチン 5mg | 1 錠中日局エバステチン 10mg |
| 添加剤 | D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、タウマチン、カルミン、ステアリン酸マグネシウム、プロピレングリコール、バニリン、香料 | D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、タウマチン、ステアリン酸マグネシウム |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

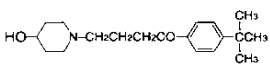
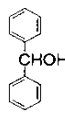
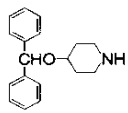
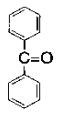
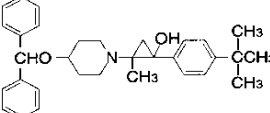
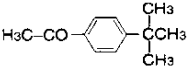
3. 添付溶解液の組成及び容量

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

| 構 造 式 | 略 号 |
|---|-------|
|  | C-I |
|  | C-II |
|  | D-I |
|  | D-II |
|  | D-III |
|  | D-IV |

6. 製剤の各種条件下における安定性

エバステル錠 5mg

試験項目：性状、含量、溶出試験、確認試験

| 試験区分 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 |
|--------|--------------|------------------|----------------------|------------------------|
| 長期保存試験 | 25℃、10～68%RH | PTP/ アルミラッピング | 36ヵ月 | 変化なし |
| 加速試験 | 40℃、75%RH | | 6ヵ月 | |
| 苛酷試験 | 温度 | ポリエチレン瓶 (開栓) | 3ヵ月 | 性状： 2ヵ月で白色から帯赤白色に着色 |
| | | | 2ヵ月 | 性状： 1ヵ月で白色から帯赤白色に着色 |
| | 湿度 | | 6ヵ月 | 変化なし |
| | | | 3ヵ月 | |
| | 光 | | 20℃、蛍光灯 (8,000lx) | |

エバステル錠 10mg

試験項目：性状、含量、溶出試験*、確認試験*

| 試験区分 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 |
|--------|-----------|------------------|------|------|
| 長期保存試験 | 室温 | PTP/ アルミラッピング | 36ヵ月 | 変化なし |
| 加速試験 | 40℃、75%RH | | 6ヵ月 | |

*：加速試験のみ

エバステル OD 錠 5mg

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、崩壊試験、溶出試験、含量

| 試験区分 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 |
|--------|-------------------------------|------------------|-----------|-------------------------------------|
| 長期保存試験 | 25℃、60%RH | PTP/ アルミラッピング | 36ヵ月 | 経時的変化なし |
| 加速試験 | 40℃、75%RH | | 6ヵ月 | |
| 苛酷試験 | 温度 | シャーレ (開放) | 3ヵ月 | 性状： 1ヵ月で部分的に褐色に着色 |
| | | | 3ヵ月 | 性状： 1ヵ月で光沢減少、膨張 3ヶ月で部分的に白色に着色 |
| | 湿度 | | 25℃、93%RH | 120万lx・hr |
| 光 | 25℃、 D65蛍光ランプ (3,000lx) | | | |

試験項目：性状、含量、類縁物質、溶出試験、崩壊試験、硬度

| | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 |
|-----|------|--------|------|------|
| 無包装 | 湿度 | 瓶 (開栓) | 3ヵ月 | 変化なし |

試験項目：性状、類縁物質

| | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 | |
|-----------|------|-----------------------|------|-----------|------|
| 内袋 開封後 | 光 | D65蛍光ランプ (3,000lx) | PTP | 120万lx・hr | 変化なし |

エバステル OD 錠 10mg

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、崩壊試験、溶出試験、含量

| 試験区分 | | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 |
|--------|----|-----------------------------|------------------|-----------|-----------------------------------|
| 長期保存試験 | | 25℃、60%RH | PTP/ アルミラッピング | 36ヵ月 | 経時的変化なし |
| 加速試験 | | 40℃、75%RH | | 6ヵ月 | |
| 苛酷試験 | 温度 | 50℃ | シャーレ (開放) | 3ヵ月 | 性状： 1ヵ月で部分的に黄色に着色 含量：3ヵ月で低下 |
| | | 60℃ | | | |
| | 湿度 | 25℃、93%RH | | 3ヵ月 | 性状：1ヵ月で光沢減少、膨張 |
| | 光 | 25℃、 D65蛍光灯 (3,000lx) | | 120万lx・hr | 性状：部分的に黄色に着色 含量：低下 |

試験項目：性状、含量、類縁物質、溶出試験、崩壊試験、硬度

| | | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 |
|-----|----|-----------|------|------|------|
| 無包装 | 湿度 | 25℃、75%RH | シャーレ | 3ヵ月 | 変化なし |

試験項目：性状、含量、類縁物質

| | | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 |
|-----------|---|---------|------|-----------|------|
| 内袋 開封後 | 光 | 3,000lx | PTP | 120万lx・hr | 変化なし |

試験項目：性状、含量、類縁物質

| | | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 |
|-----|---|---------------------------|------------------|------|-------------|
| 分割後 | 光 | 照度、温湿度： 成り行き、 室内散光下 | 無色ガラスシャーレ | 14日 | 類縁物質：14日で増加 |
| | | 温湿度： 成り行き、遮光 | シャーレ (アルミ箱遮光) | 30日 | 変化なし |

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局「エバステル錠」及び「エバステル錠口腔内崩壊錠」に適合する。

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

〈エバステル錠 5mg〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

〈エバステル錠 10mg〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

〈エバステル OD 錠 5mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]

〈エバステル OD 錠 10mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

エバステル錠 5mg、錠 10mg

| 包装 | 容器 | 材質 |
|--------|------|---------------------------------------|
| PTP 包装 | PTP | ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔 |
| | 内袋 | ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレン・アルミニウム箔ラミネートフィルム |
| バラ包装 | 瓶 | ポリエチレン |
| | キャップ | ポリプロピレン |

エバステル OD 錠 5mg、OD 錠 10mg

| 包装 | 容器 | 材質 |
|--------|-----|---------------------------------------|
| PTP 包装 | PTP | ポリ塩化ビニル*、アルミニウム箔 |
| | 内袋 | ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレン・アルミニウム箔ラミネートフィルム |

*：紫外線吸収剤ブレンドフィルムを使用

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- | |
|--|
| 4. 効能又は効果 ○蕁麻疹 ○湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚癢痒症 ○アレルギー性鼻炎 |
|--|

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

- | |
|--|
| 6. 用法及び用量 通常、成人には、エバスタチンとして1回5～10mgを1日1回経口投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。 |
|--|

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5-(3)用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

- | |
|---|
| 7. 用法及び用量に関連する注意 高齢者では、1日1回5mgから投与するなど注意すること。 [9.8 参照] |
|---|

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

健康成人男性40例(延べ53例)を対象に単回及び反復投与試験が実施された。本剤5mg、10mg、20mg、40mgの空腹時単回投与試験ならびに20mgの食後単回投与試験において、安全性の面で特に問題となる所見は認められなかった¹⁾。次いで1回20mg又はプラセボ、1日1回7日間反復投与試験(入院下での行動制限)が実施された。20mg群に体重増加を伴うトリグリセライドの上昇(4件)、AST(1件)、ALT(3件)の軽度上昇が認められた。入院下での行動制限の影響が考えられたため1回10mg、20mg及びプラセボ、1日1回14日間反復投与試験(投与開始前日から1日目及び14日目から15日目のみ入院下での行動制限)が追加実施された。プラセボ群の5例中1例にASTの軽度上昇が認められたが、本剤の10mg群、20mg群で肝機能検査値を含め安全性で問題となる所見は認められなかった²⁾。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、エバスタチンとして1回5～10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

(3) 用量反応探索試験

慢性蕁麻疹(総投与例74例)を対象に、有効性、安全性及び有用性の予備的検討で、5mg、10mgならびに20mg1日1回1週間投与試験が実施された。最終全般改善度の改善率は5mg群が66.7%、10mg群が69.6%、20mg群が87.5%であった。安全性で特に問題となる所見は認められず、1日1回5mg、10mgならびに20mg投与での有効性、安全性及び有用性が示唆された³⁾。

通年性アレルギー性鼻炎(総投与例30例)を対象に、有効性、安全性及び有用性の予備的検討で、5mg、10mgならびに20mg1日1回2週間投与試験が実施された。最終全般改善度の改善率は5mg群が54.5%、10mg群が75.0%、20mg群が63.6%であった。副作用及び臨床検査値の異常は認められず、1日1回5mg、10mgならびに20mg投与での有効性、安全性及び有用性が示唆された⁴⁾。

注) 本剤の蕁麻疹、アレルギー性鼻炎に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人には、エバスタチンとして1回5～10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

(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

慢性蕁麻疹（総投与例 206 例）を対象に、5mg、10mg ならびに 20mg 1 日 1 回 1 週間投与で用量設定のための二重盲検比較試験が実施された。最終全般改善度の改善率は 5mg 群が 67.2%、10mg 群が 74.2%、20mg 群が 69.2% であり、10mg 群が高かったが 3 用量群間に有意差はみられなかった。

安全性で 3 用量群間に差は認められず、有用率は 5mg 群が 55.9%、10mg 群が 71.0%、20mg 群が 63.1% であった。本結果から安全性の上で 10mg が過量投与とは考えられず、本剤の 10mg は妥当な用量であると判断された。慢性蕁麻疹に対する第Ⅲ相比較試験の用量としては 10mg が選択され、この用量は有効性と安全性の面から至適用量の範囲内であると考えられた⁵⁾。

通年性アレルギー性鼻炎（総投与例 182 例）を対象に 5mg、10mg ならびに 20mg 1 日 1 回 2 週間投与で用量設定のための二重盲検比較試験が実施された。最終全般改善度の改善率は 5mg 群が 50.0%、10mg 群が 42.6%、20mg 群が 48.8% であり、3 用量群間に有意差は認められなかった。副作用発現割合はそれぞれ 1.7%、7.5%、9.3%、概括安全度の安全率はそれぞれ 98.3%、90.6%、88.9% であり、5mg の安全性が高く、有用率はそれぞれ 47.9%、41.7%、44.2% であった。改善率からみて 5mg 以上の用量で効果が期待できると考えられた。安全性の評価において、副作用発現割合は用量の低下とともに低率となり、5mg の高い安全性が示唆され、十分な安全性が確保されているものと考えられた。本結果から、本剤の用量を 1 日 1 回 5mg とすることは妥当であると判断され、通年性アレルギー性鼻炎に対する第Ⅲ相比較試験の用量として 1 日 1 回 5mg が選択された⁶⁾。

注) 本剤の蕁麻疹、アレルギー性鼻炎に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人には、エバスタチンとして1回5～10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

② 比較試験

慢性蕁麻疹（総投与例 260 例）を対象に、本剤 10mg 1 日 1 回及びケトチフェンフマル酸塩 1 回 1mg 1 日 2 回投与で、投与期間 2 週間の二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた⁷⁾。

通年性アレルギー性鼻炎（総投与例 210 例）を対象に、本剤 5mg 1 日 1 回投与及びケトチフェンフマル酸塩 1 回 1mg 1 日 2 回投与で、投与期間 4 週間の二重盲検比較試験を実施し、同等の有用性が認められた⁸⁾。

2) 安全性試験

慢性蕁麻疹（総投与例 88 例）を対象に安全性の検討を主体とした長期投与試験が実施された。用法及び用量は本剤の至適用量である 1 回 10mg 1 日 1 回と設定され、8 週間投与された。最終全般改善度の改善率は 86.2% であった。投与期間が長期におよぶ症例で、副作用及び臨床検査値異常変動の発現頻度が高くなることはなく、安全性で問題となる所見は認められなかった⁹⁾。

通年性アレルギー性鼻炎（総投与例 56 例）を対象に安全性の検討を主体とした長期投与試験が実施された。用法及び用量は本剤の至適用量である 1 回 5mg 1 日 1 回投与と設定され、8 週間投与された。最終全般改善度の改善率は 62.3% であり、副作用及び臨床検査値の異常変動は認められなかった¹⁰⁾。

(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

① 使用成績調査^{11,12)}

安全性解析対象症例の副作用発現割合は 2.2%（147/6,813 例）であった。主な副作用の種類は、眠気、胃不快感、口渇、頭痛、めまいであった。

小児（15 歳未満）・成人（15 歳～64 歳）・高齢者（65 歳以上）別の副作用発現割合は、小児 1.7%（6/352 例）、成人 2.2%（112/5,034 例）、高齢者 2.0%（29/1,427 例）であった。

成人に発現した主な副作用は眠気 56 件、口渇 10 件、胃部不快感 9 件等、高齢者に発現した主な副作用は胃部不快感 6 件、眠気 5 件、口渇 4 件等、小児に発現した副作用は眠気 5 件、発疹 1 件であった。

有効性の判定は主治医による最終判定時の全般改善度（著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の 5 段階）で評価し、改善率は（著明改善＋改善）/有効性集計対象で算出した。有効性集計対象の 6,707 例の改善率は 82.2%（5,514/6,707 例）であった。使用理由別の改善率は、アレルギー性鼻炎 81.7%（2,327/2,848 例）、蕁麻疹 84.0%（837/997 例）、湿疹・皮膚炎 83.6%（2,009/2,402 例）、痒疹 71.9%（87/121 例）、皮膚瘙癢症 74.9%（254/339 例）であった。

なお、使用成績調査における最高齢は 105 歳、最年少は 4 歳であった。

注）本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、エバステンとして 1 回 5～10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

②市販後臨床試験

a)PET 試験¹³⁾

健康成人男性 6 例に本剤 10mg 又はクロルフェニラミン 2mg を無作為に 1 回経口投与する 2 期の交叉試験を行い、PET (Positron Emission Tomography) 検査による脳内ヒスタミン H₁ 受容体占拠率を検討した。脳内ヒスタミン H₁ 受容体占拠率は、エバステンではクロルフェニラミンより有意 (Dunnett 検定、P<0.01) に低値であった。

b)認知機能試験¹⁴⁾

健康成人男性 12 例にエバステル 10mg、クロルフェニラミン 2mg、クロルフェニラミン 6mg 又はプラセボをそれぞれ 1 回経口投与する 4 期の交叉試験を行い、タキストスコープを用いた視覚刺激の弁別反応課題により認知機能への影響を検討した。プラセボと同様にエバステルは認知機能に影響を及ぼさなかった。

c)心電図試験

アレルギー性皮膚疾患及びアレルギー性鼻炎の患者を対象として、エバステル 1 日 5mg 又は 10mg を 2 週間（可能な症例においては最長 8 週間）投与し、心電図に及ぼす影響 (QTc の変動：投与前と投与後の差が 76msec を超える症例の有無) を検討した。

心電図評価 (258 例) では、いずれの評価時点 (投与 1 週後 254 例、投与 2 週後 249 例、投与 3～8 週後 133 例) においても異常変動は認められず、また、QTc が 500msec を超える症例も認められなかった。安全性評価 (266 例) では、軽度の QTc の延長が 12 例に認められたが、76msec の変動幅及び 500msec を超えるものではなかった。

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

国内臨床試験

エバステル錠（普通錠）の二重盲検比較試験⁵⁻⁸⁾及び一般臨床試験^{3,4,9,10,15-17)}における有効性についての承認用量における評価症例数は 934 例であり、これらの臨床成績は次のとおりである。

| 対象疾患 | 改善率 |
|----------------------------------|--------------------------------|
| 慢性じん麻疹 | 75% (277/369) |
| 湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症 | 71% (188/264) |
| アレルギー性鼻炎 通年性アレルギー性鼻炎 スギ花粉症 | 54% (137/253) 50% (24/ 48) |

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

エピナスチン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、ケトチフェンフマル酸塩、セチリジン塩酸塩、ロラタジン、オキサトミド、ベボタスチンベシル酸塩、アゼラスチン塩酸塩等
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

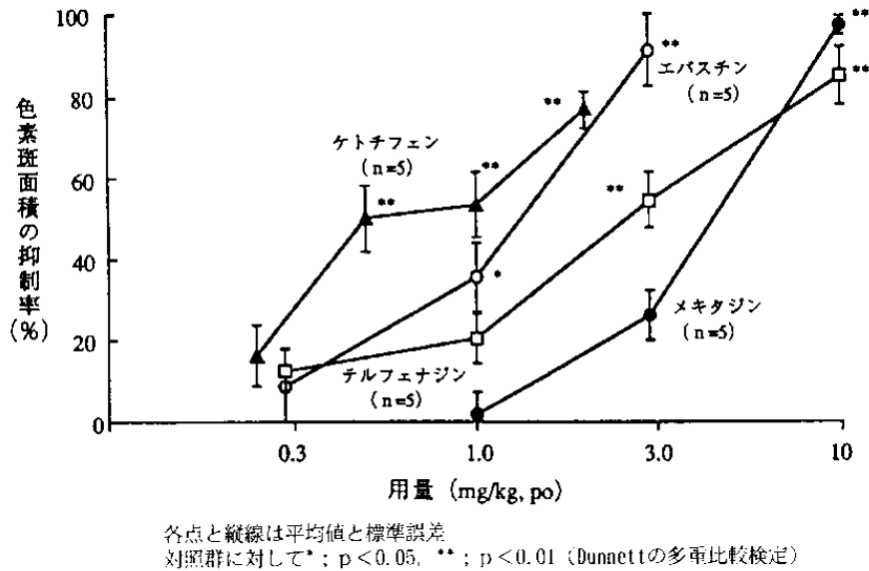
本剤のアレルギー反応に対する抑制作用は、主代謝物であるカレバスチンによる末梢性のヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用を主体とする。また、高濃度でヒスタミン遊離抑制作用も認められる (*in vitro*)。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒスタミン誘発皮膚反応の抑制作用 (ラット) ^{18,19)}

ラットの背部にヒスタミンを皮下投与することにより惹起される色素斑形成に対する作用を検討した。薬物はヒスタミン投与の1時間前に経口投与した。

エバスチンは0.3~3.0mg/kgにて用量依存的な色素漏出に対する抑制作用を示し(ED₅₀: 1.10mg/kg)、その効力は、テルフェナジン (ED₅₀: 2.37mg/kg)、メキタジン (ED₅₀: 3.79mg/kg) 及びケトチフェン (ED₅₀: 0.73mg/kg) のそれぞれ約2.2倍、3.4倍及び0.7倍であった。(図VI-1)

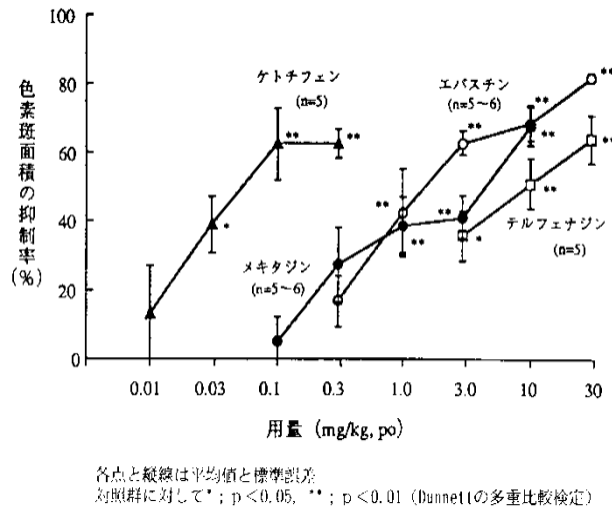


図VI-1 ラットにおけるヒスタミン誘発皮膚反応の抑制作用

2)受動皮膚アナフィラキシー (PCA) の抑制作用 (モルモット) 18,19)

①単回投与

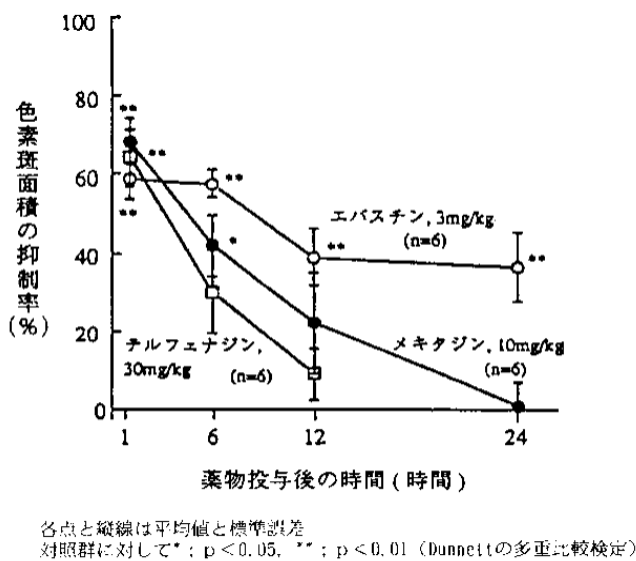
受動感作したモルモットに抗原を含むエバンスブルー溶液を静脈内投与することによる皮膚の色素斑形成に対する作用を検討した。薬物は抗原投与の1時間前に経口投与した。エバスチンは、0.3~30mg/kgにて色素漏出に対する用量依存的な抑制作用を示し (ED₅₀: 2.17 mg/kg)、その効力は、テルフェナジン (ED₅₀: 9.37mg/kg)、メキタジン (ED₅₀: 3.08mg/kg) 及びケトチフェン (ED₅₀: 0.05mg/kg) のそれぞれ 4.3 倍、1.4 倍及び 0.02 倍であった。(図 VI-2)



図VI-2 モルモットにおける同種受動皮膚アナフィラキシーの抑制作用
—単回投与—

②作用持続

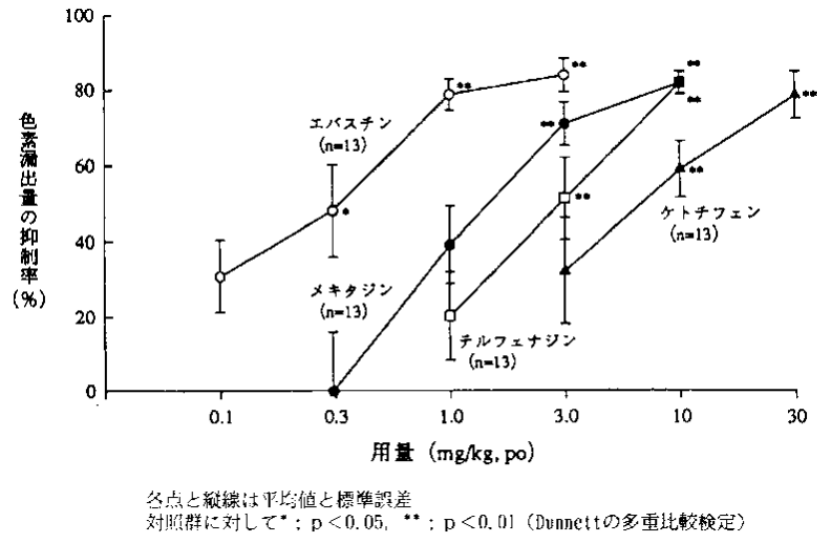
エバスチンは 3mg/kgにて色素漏出に対する抑制作用を示し、有意な効果は24時間持続した。(図 VI-3)



図VI-3 モルモットにおける同種受動皮膚アナフィラキシーの抑制作用
—作用持続—

3) 実験的アレルギー性鼻炎の抑制作用 (ラット) ^{18,19)}

受動感作ラットを麻酔下で気管切開し、鼻腔内を灌流後、色素を静脈内投与した。抗原溶液を 10 分間さらに生理食塩液のみを 30 分間鼻腔内を灌流し、鼻吻より流出する灌流液中への色素漏出に対する作用を検討した。薬物は抗原灌流の 1 時間前に経口投与した。エバスチンは、0.1~3.0mg/kg にて累積色素漏出量に対する用量依存的な抑制作用を示し (ED₅₀ : 0.29mg/kg)、その効力は、テルフェナジン (ED₅₀ : 2.97mg/kg)、メキタジン (ED₅₀ : 1.87mg/kg) 及びケトチフェン (ED₅₀ : 6.82mg/kg) のそれぞれ約 10 倍、6 倍及び 24 倍であった。(図 VI-4)

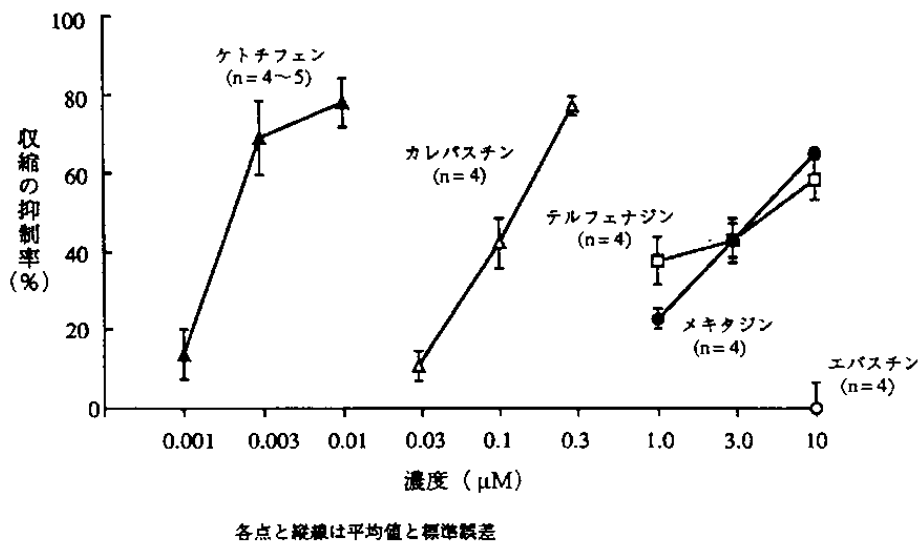


図VI-4 ラットにおける実験的アレルギー性鼻炎の抑制作用

4) ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用 ^{18,19)}

① モルモット摘出気管標本におけるヒスタミン誘発収縮の抑制作用 (*in vitro*)

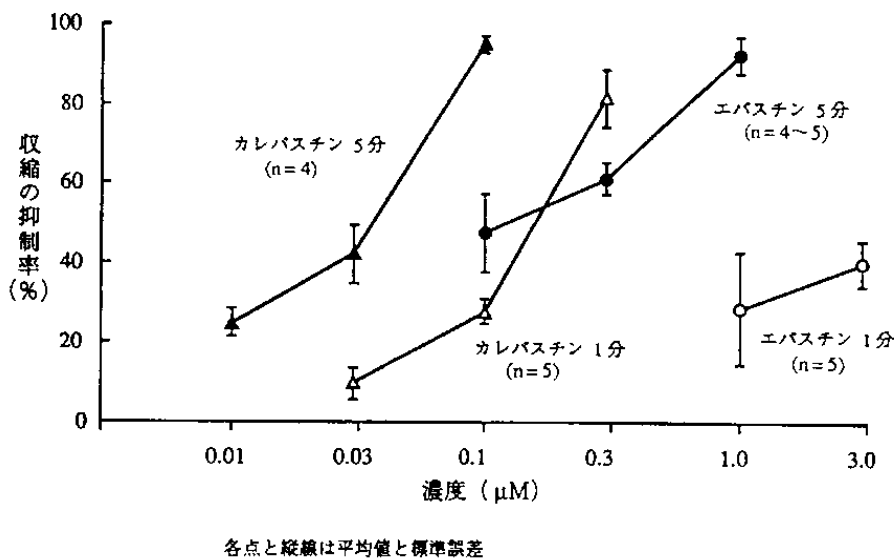
エバスチンは 10μM (溶解限界) の濃度でヒスタミン誘発収縮を抑制しなかったが、エバスチンの活性代謝物であるカレバスチンは 0.03~0.3μM にて濃度依存的に抑制し、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用を示した。カレバスチンの効力 (IC₅₀ : 0.12μM) は、テルフェナジン (IC₅₀ : 約 4.8μM) 及びメキタジン (IC₅₀ : 4.5μM) の約 40 倍、ケトチフェン (IC₅₀ : 0.0025μM) の約 0.02 倍であった。(図 VI-5)



図VI-5 モルモットの摘出気管標本におけるヒスタミン誘発収縮の抑制作用

②モルモット摘出回腸標本におけるヒスタミン誘発収縮の抑制作用 (*in vitro*)

作用時間 1 分あるいは 5 分で、エバスタチンはヒスタミン誘発収縮を抑制した (作用時間 5 分後の IC_{50} : $0.14\mu M$)。エバスタチンの活性代謝物であるカレバスタチンは $0.01\sim 0.3\mu M$ にて濃度依存的に抑制し、ヒスタミン H_1 受容体拮抗作用を示した (作用時間 5 分後の IC_{50} : $0.027\mu M$)。なお、この条件下でエバスタチン $1\mu M$ 添加時の回腸組織中には代謝により生成したカレバスタチンが $66ng/g$ (湿重量) 存在することより、エバスタチンでみられたヒスタミン誘発収縮抑制作用は、回腸標本とのインキュベート中にエバスタチンより代謝生成したカレバスタチンによるもの考えられている。(図 VI-6)

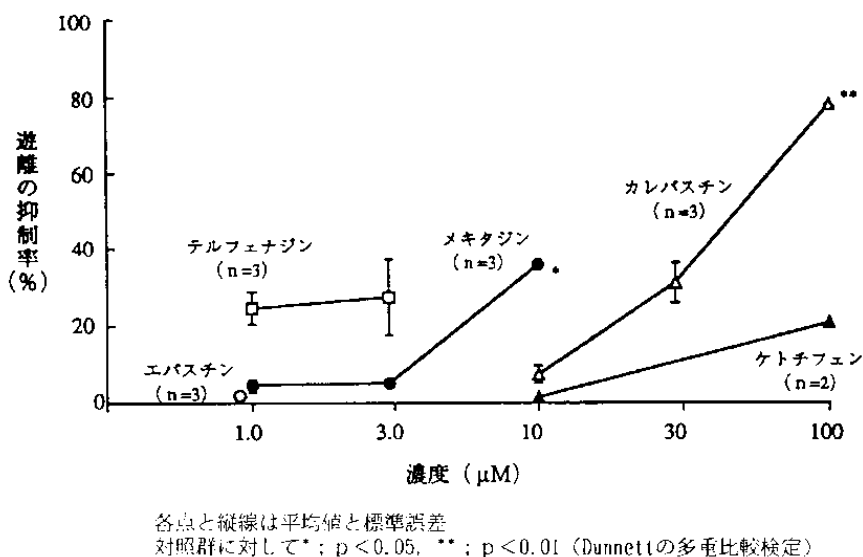


図VI-6 モルモットの摘出回腸標本におけるヒスタミン誘発収縮の抑制作用

5)ヒスタミン遊離抑制作用^{18,19)}

①感作ラット腹腔肥満細胞からの抗原誘発ヒスタミン遊離抑制作用 (*in vitro*)

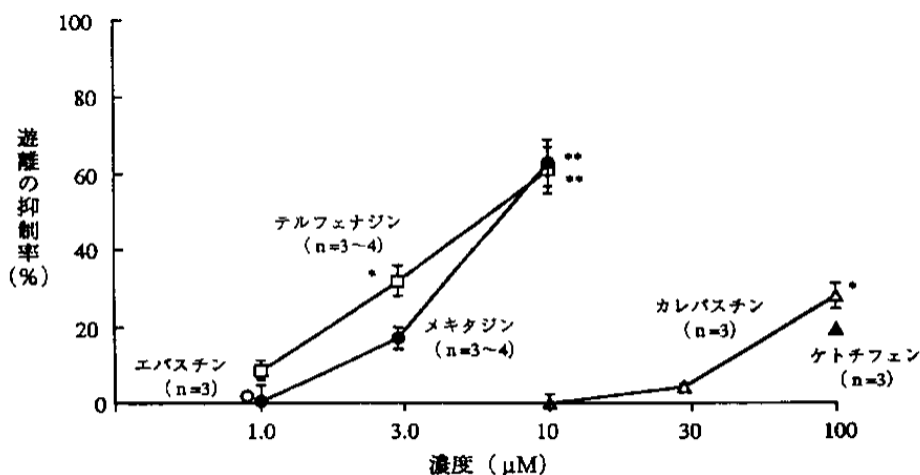
エバスタチンは $1\mu M$ の濃度で抗原誘発ヒスタミン遊離に対する抑制作用を示さなかったが、カレバスタチンは $10\sim 100\mu M$ にて濃度依存的な抑制作用を示した。(図 VI-7)



図VI-7 感作ラット腹腔肥満細胞からの抗原誘発ヒスタミン遊離の抑制作用

②ヒト末梢血好塩基球からの抗ヒト IgE 抗体誘発ヒスタミン遊離抑制作用 (*in vitro*)

エバスチンは、1 μ M の濃度で抗ヒト IgE 抗体誘発ヒスタミン遊離に影響を与えなかったが、カレバ
スチンは、100 μ M にて有意な抑制作用を示した。(図 VI-8)



各点と縦線は平均値と標準誤差
対照群に対して* : p < 0.05, ** ; p < 0.01 (Dunnnettの多重比較検定)

図VI-8 ヒト末梢血好塩基球からの抗ヒトIgE抗体誘発ヒスタミン遊離の抑制作用

6)モルモット及びラット脳シナプトソームにおける受容体結合試験 (*in vitro*)¹⁹⁾

エバスチンは 0.15~0.3 μ M の濃度 (IC₅₀ 値) でヒスタミン H₁ 及びセロトニン 5-HT₂ 受容体結合の
阻害作用を示したが、その他の受容体結合に対しては 1 μ M で阻害しなかった。
カレバスチンは、より強いヒスタミン H₁ 受容体結合の阻害作用を示したが、その他の受容体結合に
対しては 1 μ M で阻害しなかった。(表 VI-1)

表 VI-1 各種受容体結合に対する作用

| 受容体の種類 | IC ₅₀ 値 (μM) | |
|-------------------------|-------------------------|--------|
| | エバスチン | カレバスチン |
| ヒスタミン-H ₁ | 0.15 | 0.023 |
| アドレナリン- α_1 | >1 | >1 |
| アドレナリン- β_1 | >1 | >1 |
| ドーパミン-D ₂ | >1 | >1 |
| セロトニン-5-HT ₂ | 0.31 | >1 |
| ムスカリン | >1 | >1 |

7)その他の作用

①健康ヒト末梢血から分離した T 細胞及びマクロファージの各種機能への影響 (*in vitro*)^{20,21)}

a)Th2 タイプのサイトカイン産生抑制作用及び T 細胞増殖抑制作用

エバスチン (1~10 μ M) 、カレバスチン (10~100 μ M) は、抗 CD3 抗体と種々の補助活性化因子
で刺激された健康ヒト末梢血 T 細胞に対して、Th1 サイトカイン (IL-2、IFN γ) の産生に影響を
及ぼさず、Th2 サイトカイン (IL-4、IL-5) の産生を用量依存的に抑制した。さらに、エバスチ
ンとカレバスチンは、ともに用量依存的な T 細胞増殖抑制作用を示した。

b)炎症性サイトカイン産生抑制作用

エバスチン (1~10 μ M) 、カレバスチン (10~100 μ M) は、上記の活性化 T 細胞あるいは LPS
刺激によるマクロファージからの炎症性サイトカイン (IL-6、TNF α) の産生に対して、用量依存
的な抑制作用を示した。

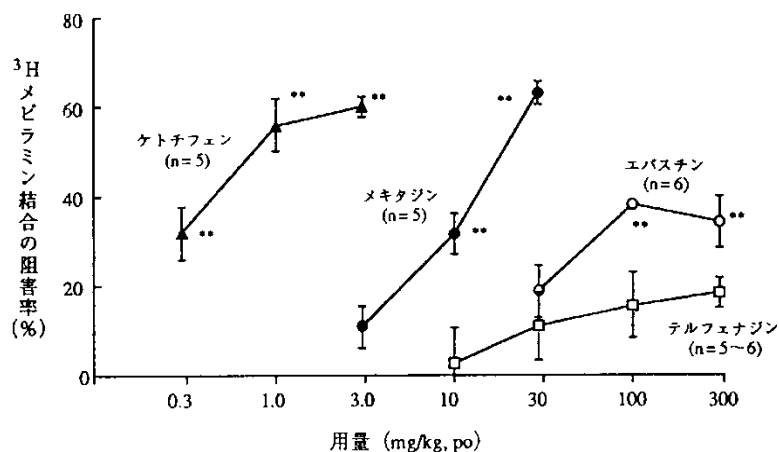
c)T 細胞の遊走反応

エバスチン (0.1~10 μ M) 、カレバスチン (1~100 μ M) は、PHA 刺激による T 細胞の遊走反応

に対して用量依存的な抑制作用を示した。

②脳におけるヒスタミン H₁ 受容体結合の阻害作用 (ラット) 18,19)

エバスチンは、30~300mg/kg の経口投与にて、³H-メピラミン結合の阻害作用を示し、100mg/kg 以上の用量で有意差が認められた。(図 VI-9)



各点と縦線は平均値と標準誤差
 対照群に対して ** ; p < 0.01 (Dunnettの多重比較検定)

図VI-9 ³H-メピラミンのラット脳ヒスタミンH₁受容体結合の阻害作用

③ヒスタミン H₂ 受容体拮抗作用

a)ヒスタミン誘発気道狭窄 (H₁ 受容体を介する反応) 及び頻脈 (H₂ 受容体を介する反応) に対する作用 (モルモット)

エバスチン 1mg/kg の静脈内投与は、ヒスタミンによる気道狭窄をほぼ完全に抑制したが、頻脈には影響を与えず、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗作用を示さなかった。

b)灌流胃におけるディマプリット刺激胃酸分泌に対する作用 (ラット)

ディマプリット投与により、流出液の pH は 6.8 から 3~4 に低下したが、エバスチンは 1~3mg/kg の静脈内持続注入にて、ディマプリットによる胃酸分泌亢進に影響を与えなかった。一方、シメチジンは 2~4mg/kg にてディマプリットによる反応を明確に抑制した。

④抗コリン作用 18,19)

モルモット摘出気管標本におけるアセチルコリン誘発収縮に対する作用 (in vitro)

エバスチンは 10μM の濃度でアセチルコリン誘発気管収縮を抑制せず、カレバスチンにも著明な作用は認められなかった。(表 VI-2)

表 VI-2 モルモットの摘出気管標本におけるアセチルコリン誘発収縮に対する作用-ヒスタミン誘発収縮に対する作用との比較-

| 薬物 | IC ₅₀ 値 (μM) | | I / II |
|---------|-------------------------|-----------------------------------|--------|
| | 抗コリン作用 (I) | ヒスタミン H ₁ 受容体拮抗作用 (II) | |
| エバスチン | >10 | >10 | - |
| カレバスチン | 約 140 | 0.12 | 約 1167 |
| テルフェナジン | >10 | 約 4.8 | - |
| メキタジン | 4.6 | 4.5 | 1 |
| ケトチフェン | 9.2 | 0.0025 | 3680 |

⑤抗セロトニン作用

セロトニン誘発気道狭窄に対する作用 (モルモット)

エバスチンは、10mg/kg の経口投与にてセロトニン誘発気道狭窄発現時間の延長作用及び気道狭窄の抑制作用を示さなかった。

8)臨床薬理²²⁾

健康成人男性(12例)を対象としたヒスタミン誘発皮内反応試験において、エバスチン 5 mg、10mg の経口投与で、膨疹及び紅斑を用量依存的に抑制し、投与後 24 時間においてもプラセボに比し有意に抑制した (Tukey 型多重比較、 $p<0.001$)。

(3)作用発現時間・持続時間²²⁾

作用発現時間：投与後 4 時間 (ヒスタミン誘発皮内反応試験)

作用持続時間：投与後 4~24 時間 (ヒスタミン誘発皮内反応試験)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

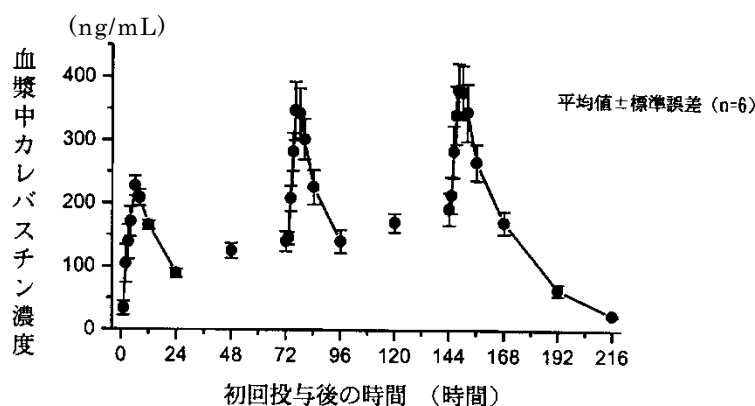
活性代謝物カレバスチンの薬物動態学的パラメータは、「VII-1-(2)-3)」の項参照(参考)²³⁾

エバスチンは、経口投与後、初回通過効果を強く受け、ほとんどがカレバスチンに代謝される。健康成人男性にエバステル錠（普通錠）5mg（5例）、10mg、20mg^{注)}及び40mg^{注)}（各6例）を空腹時1回経口投与後、未変化体であるエバスチンは、40mg^{注)}投与1時間後にのみ14ng/mLが検出された。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、エバスチンとして1回5~10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

2) 反復投与²³⁾

健康成人男性6例にエバステル錠（普通錠）20mg^{注)}を1日1回7日間反復投与したとき、すべての時点で未変化体は血漿中に検出されなかった。平均血漿中カレバスチン濃度は、投与4日目より定常状態となり、半減期15時間で低下した。また、投与7日目の投与後24時間までのAUCは6,432ng・h/mLで、初回投与後無限大時間までのAUC5,418ng・h/mLと差がみられなかった。（図VII-1）



図VII-1 健康成人男性におけるエバスチン20mg1日1回7日間反復経口投与時の血漿中カレバスチン濃度の推移（HPLC法で測定）

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、エバスチンとして1回5~10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

3) エバステル錠（普通錠）とエバステル OD 錠（口腔内崩壊錠）との生物学的同等性^{24,25)}

エバステル錠5mg、錠10mg（普通錠）及びエバステル OD 錠5mg、OD 錠10mg（口腔内崩壊錠）のクロスオーバー法による同等性試験において、それぞれ生物学的に同等であることが確認されている。（表VII-1、2、図VII-2、3）

表 VII-1 普通錠 5mg と OD 錠 5mg の薬物動態学的パラメータ

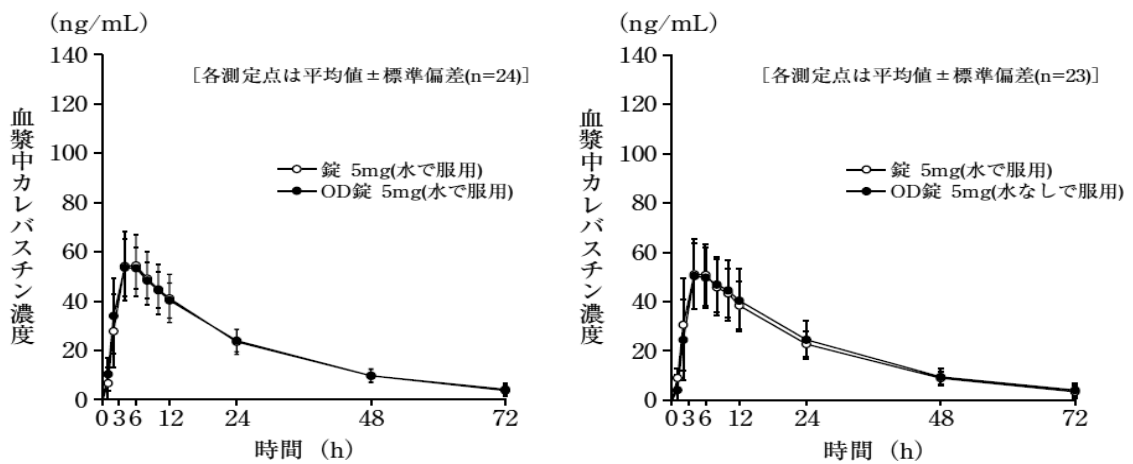
| 投与製剤 | 投与例数 | T _{max} (h) | C _{max} (ng/mL) | t _{1/2} (h) | AUC ₀₋₇₂ (ng・h/mL) |
|----------------------|------|----------------------|--------------------------|----------------------|-------------------------------|
| 普通錠 5mg (水で服用) | 47 | 4.9±1.2 | 55.6±13.1 | 18.3±2.7 | 1,405±330 |
| OD 錠 5mg (水で服用) | 24 | 4.8±1.2 | 56.3±9.4 | 18.6±2.4 | 1,451±268 |
| OD 錠 5mg (水なしで服用) | 23 | 5.7±2.1 | 53.4±14.5 | 18.1±2.6 | 1,417±406 |

(健康成人男性、空腹時 1 回投与、測定対象：活性代謝物カレバスタチン、平均値±標準偏差)

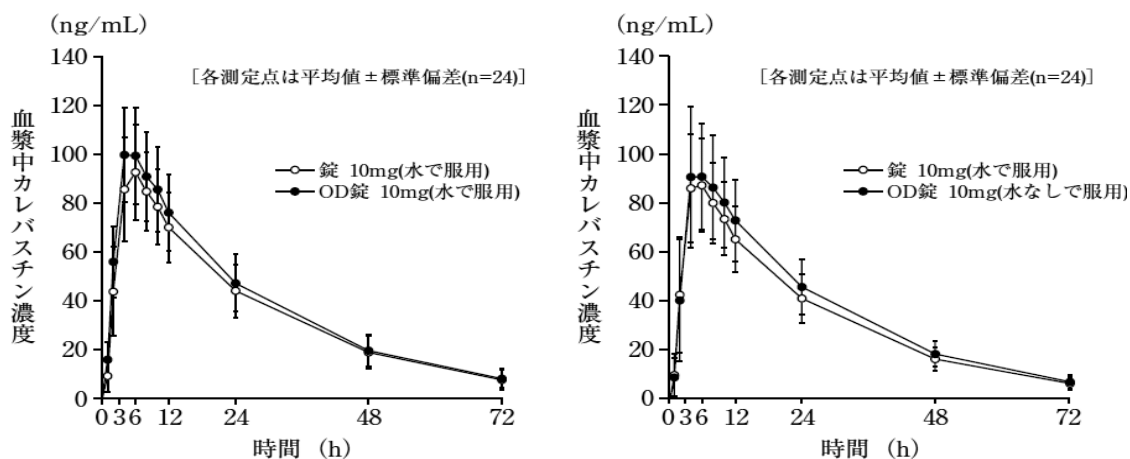
表 VII-2 普通錠 10mg と OD 錠 10mg の薬物動態学的パラメータ

| 投与製剤 | 投与例数 | T _{max} (h) | C _{max} (ng/mL) | t _{1/2} (h) | AUC ₀₋₇₂ (ng・h/mL) |
|-----------------------|------|----------------------|--------------------------|----------------------|-------------------------------|
| 普通錠 10mg (水で服用) | 48 | 5.2±1.1 | 93.7±20.0 | 18.5±2.6 | 2,492±571 |
| OD 錠 10mg (水で服用) | 24 | 4.9±1.0 | 103.9±21.1 | 18.8±3.0 | 2,817±639 |
| OD 錠 10mg (水なしで服用) | 24 | 5.3±1.3 | 97.7±26.5 | 17.6±1.7 | 2,630±632 |

(健康成人男性、空腹時 1 回投与、測定対象：活性代謝物カレバスタチン、平均値±標準偏差)



図VII-2 普通錠5mgとOD錠5mg単回投与時の血漿中カレバスタチン濃度の推移



図VII-3 普通錠10mgとOD錠10mg単回投与時の血漿中カレバスチン濃度の推移

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響²³⁾

1) 食事の影響

健康成人男性各6例にエバステル錠（普通錠）20mg^{註)}を空腹時（1晩絶食）及び食後30分に単回経口投与し、血漿中カレバスチン濃度を測定したところ、空腹時投与群と比較して、食後投与群の平均血漿中濃度は若干高く推移し、 C_{max} 及びAUCはともに1.2倍高かったが、統計学的有意差は認められなかった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、エバスチンとして1回5~10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

2) 併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

モデルに依存しない解析により算出

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数²³⁾

$k_e=0.0476hr^{-1}$ （健康成人男性、空腹時5mg投与、測定対象：活性代謝物カレバスチン）

$k_e=0.0460hr^{-1}$ （健康成人男性、空腹時10mg投与、測定対象：活性代謝物カレバスチン）

(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

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

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

バイオアベイラビリティ：該当資料なし

吸収部位：主として小腸上部（特に十二指腸、空腸）（ラット）²⁶⁾

吸収率：約 90%（ラット）²⁶⁾

（参考：エバステル OD 錠の口腔粘膜からの吸収）²⁷⁾

健康成人男性 8 例にエバステル OD 錠（口腔内崩壊錠）10mg を口腔内で崩壊後、唾液とともに服用したとき（服用時）、又は口腔内に 3 分間滞留させ、飲み込まずに唾液とともに回収したとき（口腔内滞留時）のカレバステチンの血漿中濃度からバイオアベイラビリティを算出して口腔内粘膜からの吸収の有無を検討した。

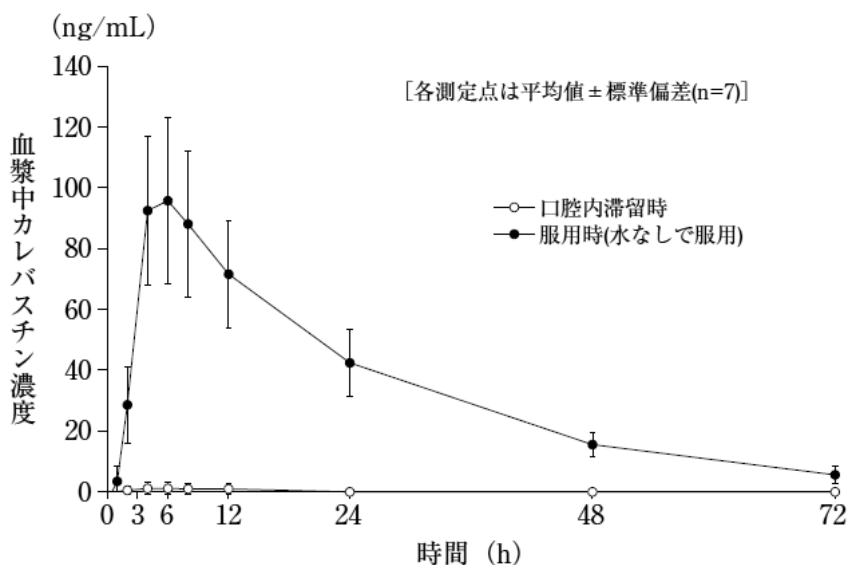
口腔内滞留時のエバステチン回収率は 99.1%であり、OD 錠を溶解した標準溶液の回収率（99.4%）を対照として得られたみかけの吸収率は 0.3%であった。血漿中にエバステチンは検出されず、主代謝物カレバステチンの、服用時に対する口腔内滞留時の相対的なバイオアベイラビリティは 0.6%であった。

以上から、OD 錠を口腔内に 3 分間滞留させたときの口腔内粘膜吸収は、ほとんど無視できる程度であると考えられた。（表 VII-3、図 VII-4）

表 VII-3 OD 錠 10mg 服用時と口腔内滞留時の薬物動態学的パラメータ

| 投与製剤 | 例数 | C _{max} (ng/mL) | AUC ₀₋₇₂ (ng・h/mL) | 回収時/服用時 (%) |
|----------|----|--------------------------|-------------------------------|-------------|
| 服用時（水なし） | 7 | 98.0±26.8 | 2,448±585 | 0.6±1.0 |
| 口腔内滞留時 | 7 | 1.2±2.1 | 16.0±28 | |

（健康成人男性、測定対象：活性代謝物カレバステチン、平均値±標準偏差）



図VII-4 OD錠10mg服用時と口腔内滞留時の血漿中カレバステチン濃度の推移

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

ラットに ¹⁴C-標識エバステチン 2mg/kg を単回経口投与したときの脳組織内放射能濃度は、投与後 1 及び 4 時間で 0.01µg eq/g であった²⁶⁾。

(2) 血液—胎盤関門通過性

妊娠 19 日目のラットに ^{14}C -標識エバスチン 2mg/kg を単回経口投与し、胎児等における放射能濃度及び回収率を測定した。投与後 1 時間の胎児中濃度は母体血漿中濃度の約 $1/4$ であり、投与後 24 時間には測定信頼限界以下にまで低下した。全身オートラジオグラフィーによっても、投与後 24 時間の胎児中に放射能はほぼ検出されなかった²⁶⁾。

(3) 乳汁への移行性

授乳期ラット（分娩 14 日目）に ^{14}C -標識エバスチン 2mg/kg を単回経口投与後の乳汁中放射能濃度は投与後 2 時間に $C_{\text{max}} 210\text{ng eq/mL}$ （血漿中濃度の 1.0 倍）に達し、以後、血漿中濃度と同様に半減期約 2 時間で低下した²⁶⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率^{23,26)}

エバスチン：99.9%以上（*in vitro*、ヒト血清、平衡透析法）

カレバスチン：97.4~97.7%（*in vitro*、ヒト血漿、限外ろ過法）

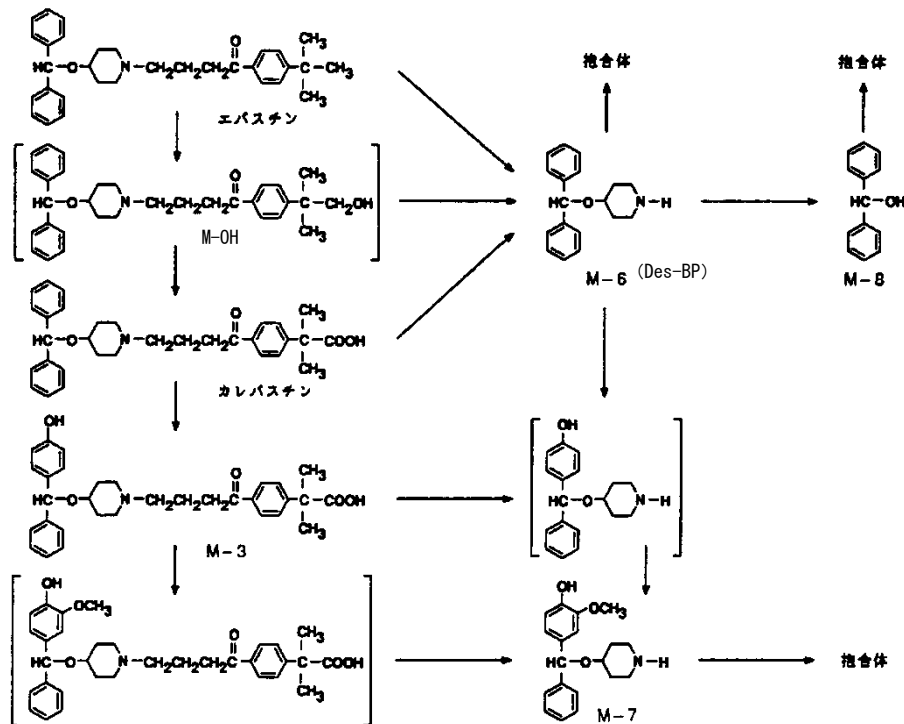
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

（参考）

代謝部位：主として小腸、肝臓

代謝経路：エバスチンは *tert*-ブチル基の逐次酸化でカルボン酸体であるカレバスチンに代謝され、さらに、フェニル基の 4 位の水酸化とそれに続く 3 位のメトキシ化、酸化の N-脱アルキル化、エーテル結合の切断及び抱合を受けることが認められている（外国人データ）。



図VII-5 エバスチンのヒトにおける推定代謝経路

(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率²⁸⁻³¹⁾

エバスチンの初発主要代謝経路は *tert*-ブチル基の水酸化と酸化的 N-脱アルキル化であり、ともに小腸が主たる代謝臓器であると考えられている。

未変化体から活性代謝物カレバスチンへの代謝は、小腸においては主として CYP2J2 が、肝臓においては CYP3A4 以外に CYP2J2 等が関与していることが報告されている。また、未変化体の酸化的 N-脱アルキル化には、小腸・肝臓ともに CYP3A4 が関与することが報告されている。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果を強く受ける。

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率¹⁸⁾

エバスチンの主代謝物カレバスチンは、末梢ヒスタミン H₁ 受容体に対する選択的な拮抗作用及びヒスタミン遊離抑制作用を有し、アレルギー反応を抑制する。（「VI-2-(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路

尿中及び糞便中

(2)排泄率

健康成人男性に 5mg 1 回経口投与したときの尿中排泄率（0～72h）は、エバスチンが投与量の 0.1%、カレバスチンが投与量の 1.7%であった。また、10mg 1 回経口投与したときの尿中排泄率は、エバスチン 0.0%、カレバスチン 1.8%であった²³⁾。

（健康成人男性、1 回経口投与）

| 投与量 (mg) | 試料採取時間 (h) | 尿中排泄率（投与量に対する%） | |
|-------------|---------------|-----------------|--------|
| | | エバスチン | カレバスチン |
| 5 | 0～72 | 0.1 | 1.7 |
| 10 | 0～72 | 0.0 | 1.8 |

また、エバスチン(methoxy-¹⁴C) 10mg を 1 回経口投与後、放射能は 72 時間までの尿中に投与量の 63%、48 時間までの糞便中に投与量の 16%が排泄された（外国人データ）。

(3)排泄速度

「VII-7-(2)排泄率」の項参照

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

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

一般に、一度過敏症を起こした患者では、再投与によりさらに強いアレルギー反応があらわれる場合がある。このような理由から、エバスチンで過去に過敏症を起こしたことのある患者には、その症状の軽重を問わず、再投与は避けなければならない。

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

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に注意させること。

〈アレルギー性鼻炎〉

8.2 季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。

（解説）

8.1 本剤は抗ヒスタミン作用を有し、眠気の副作用が認められていることから設定した。

なお、承認までの臨床試験、使用成績調査及び市販後臨床試験（総症例 8,349 例）における眠気の発現割合は 1.7%であった。

8.2 日本アレルギー学会「アレルギー疾患治療ガイドライン」95 年改訂版を参考として設定した。

（参考）

本剤をスギ花粉の本格的な飛散前又は飛散初期から投与を開始した症例群では、花粉飛散後から投与を開始した症例群に比べ、改善率が高い、花粉飛散のピーク時における症状が軽度に抑えられた等の結果が得られた報告がある³²⁻³⁵⁾。また、季節前の初期治療法として、ケミカルメディエーター遊離抑制薬、第二世代抗ヒスタミン薬を花粉飛散の 1~2 週間前より投与、大量の飛散が予想される場合は 2~3 週間前より投与を紹介する報告がある³⁶⁾。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 長期ステロイド療法を受けている患者

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

（解説）

ステロイドの急激な減量や中断は、症状の増悪やショック等生命の危険性があると考えられるので設定した。

(2) 腎機能障害患者
設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 肝機能障害又はその既往歴のある患者
肝機能異常があらわれるおそれがある。

(解説)

臨床試験において、肝機能検査に異常値の出現が認められているため設定した。

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(解説)

「IX-2-(5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

(解説)

「VII-5-(3) 乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

「V-5-(6)-1)-①」の項参照

(8) 高齢者

9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら投与すること。一般に生理機能が低下している。[7.参照]

(解説)

本剤の薬物動態試験で血漿中カレバスチン濃度推移について、 T_{max} の延長を除き C_{max} 、AUC は高齢者（65～77 歳）と非高齢者（21～29 歳）で差はみられなかった³⁷⁾。また、臨床試験においても高齢者で特に問題点は認められていない³⁸⁾。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、1 日用量の最低用量である 1 日 1 回 5mg から投与することとした。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として代謝酵素 CYP2J2 及び CYP3A4 で代謝される。 [16.4.3 参照]

(解説)

「VII-6-(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」の項参照

(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

| 10.2 併用注意（併用に注意すること） | | |
|-------------------------|---|-------------------------|
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| エリスロマイシン [16.7.1 参照] | 本剤の代謝物カレバステチンの血漿中濃度が約 2 倍に上昇することが報告されている。 | カレバステチンの代謝が抑制されると考えられる。 |
| イトラコナゾール | 本剤の代謝物カレバステチンの血漿中濃度が上昇することが報告されている。 | |
| リファンピシン | 本剤の代謝物カレバステチンの血漿中濃度が低下することが報告されている。 | カレバステチンの代謝が促進されると考えられる。 |

(解説)

○エリスロマイシン

健康成人男性にエバスチン 1 日 1 回 10mg を 14 日間投与し、途中 8 日目よりエリスロマイシン 1 日 4 回、計 1200mg を 7 日間併用した際に、血漿中に未変化体は検出されなかったが、活性代謝物であるカレバステチンの血漿中濃度 (C_{max}) が単独投与時の約 2 倍に上昇し、 $t_{1/2}$ の延長が認められた。このことから、エリスロマイシンによるカレバステチンの代謝阻害が示唆された³⁹⁾。

エリスロマイシン併用時の薬物動態³⁹⁾

(健康成人男性 8 例にエバスチン 10mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与、8 日目よりエリスロマイシン 1,200mg/日を併用経口投与)

| 測定日 | カレバステチン | | | |
|-----------------------|-------------------|---------------|---------------|-------------------------------|
| | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (h) | $t_{1/2}$ (h) | AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL) |
| 試験 7 日目 (単独投与最終日) | 244±15 | 5±1 | 17.2±0.4 | 4,092±181 |
| 試験 14 日目 (併用投与最終日) | 514±27 | 5±1 | 21.6±0.9 | 9,492±581 |

平均値±標準誤差

○イトラコナゾール、リファンピシン

エバスチンとこれら薬剤との併用により、カレバステチンの体内動態が有意に変化(イトラコナゾール併用の場合はカレバステチンの $t_{1/2}$ が延長、リファンピシン併用の場合はカレバステチンの $t_{1/2}$ が短縮、血漿中濃度 (C_{max}) が低下)すると報告されている⁴⁰⁾。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)

血圧低下、呼吸困難、喉頭浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)

AST、ALT、LDH、 γ -GTP、ALP、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | | | |
|--------------|--------|---------------|-------------|---|
| | 1%以上 | 0.1～1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
| 過敏症 | | | | 発疹、浮腫、じん麻疹 |
| 循環器 | | | 動悸 | 血圧上昇 |
| 精神神経系 | 眠気、倦怠感 | | 頭痛、めまい、しびれ感 | 不眠 |
| 消化器 | 口渇 | 胃部不快感、鼻・口腔内乾燥 | 下痢、舌炎 | 嘔気・嘔吐、腹痛 |
| 肝臓 | | | | AST、ALT、LDH、 γ -GTP、ALP、ビリルビンの上昇 |
| 泌尿器 | | | | 排尿障害、頻尿 |
| その他 | | 胸部圧迫感 | ほてり | 好酸球増多、体重増加、月経異常、脱毛、味覚異常、BUNの上昇、尿糖 |

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況

| | 承認時までの 臨床試験 | 使用成績調査 | 市販後 臨床試験* |
|---------------|---------------------|----------|--------------|
| 調査施設数 | 65 | 1,015 | 13 |
| 調査症例数 | 1,270 | 6,813 | 266 |
| 副作用等の発現症例数 | 85 | 147 | 27 |
| 副作用等の発現件数 | 107 | 177 | 41 |
| 副作用等の発現割合 | 6.69% | 2.16% | 10.15% |
| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現割合（件数）（%） | | |
| <皮膚・皮膚付属器障害> | - | 6(0.09) | - |
| 蕁麻疹 | - | 2(0.03) | - |
| かゆみ | - | 1(0.01) | - |
| 発疹 | - | 2(0.03) | - |
| 薬疹 | - | 1(0.01) | - |
| <中枢・末梢神経系障害> | 3(0.24) | 21(0.31) | - |
| 頭痛 | 1(0.08) | 9(0.13) | - |
| 頭重（感） | - | 2(0.03) | - |
| 舌しびれ | - | 1(0.01) | - |
| 頭部しびれ感 | 1(0.08) | 2(0.03) | - |
| めまい | 1(0.08) | 8(0.12) | - |
| ふらつき（感） | - | 2(0.03) | - |
| <その他の特殊感覚器障害> | - | 1(0.01) | - |
| 苦味 | - | 1(0.01) | - |
| <精神障害> | 64(5.04) | 69(1.01) | 16(6.02) |
| 眠気 | 64(5.04) | 66(0.97) | 16(6.02) |
| 興奮 | - | 1(0.01) | - |
| 不眠（症） | - | 2(0.03) | - |
| 悪夢 | - | 2(0.03) | - |
| <消化器障害> | 19(1.50) | 37(0.54) | 6(2.26) |
| 嘔気 | - | 2(0.03) | - |
| 下痢 | 1(0.08) | 2(0.03) | 1(0.38) |
| 口内炎 | - | - | 1(0.38) |
| 口内乾燥 | 1(0.08) | 1(0.01) | - |
| 咽喉乾燥 | - | 1(0.01) | - |
| 口唇乾燥 | - | - | 1(0.38) |
| 口渇 | 13(1.02) | 14(0.21) | 3(1.13) |
| 舌炎 | 1(0.08) | - | - |
| 胸やけ | - | 1(0.01) | - |
| 腹痛 | - | 1(0.01) | - |
| 胃不快感 | 4(0.31) | 15(0.22) | - |
| 胃痛 | - | 1(0.01) | - |
| 便秘 | - | - | 1(0.38) |

副作用発現状況（続き）

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現割合（件数）（％） | | |
|--------------|---------------------|----------|---------|
| <肝臓・胆管系障害> | - | 3(0.04) | 7(2.63) |
| 肝障害 | - | - | 1(0.38) |
| AST (GOT) 上昇 | - | 1(0.01) | 4(1.50) |
| ALT (GPT) 上昇 | - | 2(0.03) | 6(2.26) |
| γ-GTP 上昇 | - | 1(0.01) | 1(0.38) |
| <代謝・栄養障害> | - | 4(0.06) | - |
| LDH 上昇 | - | 2(0.03) | - |
| 血清総蛋白上昇 | - | 1(0.01) | - |
| トリグリセリド上昇 | - | 1(0.01) | - |
| <心拍数・心リズム障害> | 1(0.08) | 4(0.06) | - |
| 動悸 | 1(0.08) | 4(0.06) | - |
| <呼吸器系障害> | 1(0.08) | 3(0.04) | 1(0.38) |
| 咽頭そう痒感 | - | 1(0.01) | - |
| 咳 | - | 1(0.01) | - |
| 鼻乾燥 | 1(0.08) | 2(0.03) | 1(0.38) |
| <白血球・網内系障害> | - | 6(0.09) | 2(0.75) |
| 好酸球増多（症） | - | 3(0.04) | - |
| 単球増多（症） | - | 1(0.01) | - |
| 白血球減少（症） | - | 2(0.03) | 2(0.75) |
| <泌尿器系障害> | - | 2(0.03) | - |
| 乏尿 | - | 1(0.01) | - |
| BUN 低下 | - | 1(0.01) | - |
| <一般的全身障害> | 17(1.34) | 12(0.18) | 3(1.13) |
| さむけ | - | 1(0.01) | - |
| 顔面浮腫 | - | 1(0.01) | - |
| 顔面腫脹 | - | 1(0.01) | - |
| 胸部異常感 | - | 1(0.01) | - |
| 胸部圧迫感 | 2(0.16) | - | - |
| 胸部痛 | - | 1(0.01) | - |
| 体重増加 | - | 2(0.03) | - |
| 寝汗 | - | 1(0.01) | - |
| 倦怠（感） | 15(1.18) | 2(0.03) | 3(1.13) |
| 全身倦怠（感） | - | 1(0.01) | - |
| 浮腫 | - | 1(0.01) | - |
| ほてり | - | 1(0.01) | - |
| 顔のほてり | 1(0.08) | - | - |

太字は器官別大分類による症例数（％）

*：心電図試験（アレルギー性皮膚疾患ならびにアレルギー性鼻炎の患者におけるエバステルの心電図に及ぼす影響について検討した市販後臨床試験）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤はアレルギー皮内反応を抑制するため、アレルギー皮内反応検査を実施する前は、本剤を投与しないこと。

(解説)

I型アレルギーは、アレルギーの侵入により、最終的にヒスタミンなどの化学伝達物質が遊離することにより発現する。そのため、I型アレルギー検査法である皮内試験は、抗ヒスタミン作用により偽陰性を示す。したがって、本検査前には抗ヒスタミン作用を有する薬剤を休薬する必要がある。なお、IV型アレルギー検査として実施する遅延型皮内反応は、抗ヒスタミン剤には影響されない。

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

〈製剤共通〉

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈OD錠〉

14.1.2 本剤は舌の上のせて唾液を湿潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

(解説)

14.1.2 本剤のOD錠は、口腔内に投与すると速やかに崩壊し、唾液とともに容易に飲み込むことができる口腔内崩壊錠である。

本剤のOD錠は、口腔粘膜吸収はほとんどないことが確認されている²⁷⁾。(「VII-4. 吸収」の項参照)

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) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用

エバスチン 300mg/kg の高用量経口投与により、マウスで一般症状の変化を示し、100mg/kg で協調運動能、300mg/kg で酢酸 writhing を抑制した。また、ラットでのバルビタール酸誘発睡眠を増強したが、その他の項目に対しては本薬によると考えられる著明な作用を示さなかった。

2) 自律神経系に対する作用

エバスチンは 0.3mg/kg 以上の静脈内投与で、麻酔ネコでのヒスタミン誘発降圧反応を有意に抑制した (Student's t-test, $p < 0.05$)。また麻酔ネコでの頸部交感神経電気刺激誘発瞬膜収縮反応を 3mg/kg の静脈内投与で有意に抑制した (Student's t-test, $p < 0.05$) が、両側頸動脈閉塞昇圧反応や迷走神経電気刺激誘発心拍数減少反応及びヒスタミン以外の作動薬による反応に対する作用は、いずれも軽度であった。

3) 呼吸・循環器系に対する作用

エバスチンは 1mg/kg の高用量静脈内投与で、麻酔イヌ及びネコの血圧を下降させ、心拍数を 3mg/kg で減少させた。また、大腿動脈や腎動脈血流量をそれぞれ 3 及び 1mg/kg で減少させた。ウサギ耳介動脈標本での Ca^{2+} 誘発収縮反応を $1 \times 10^{-6}M$ 、モルモット摘出心房標本での自発収縮を $1 \times 10^{-5}M$ でそれぞれ抑制した。しかし、経口投与では 30 又は 100mg/kg でイヌ及びラットの血圧に作用を示さず、ラットの心拍数を 100mg/kg で有意に増加させた (Student's t-test, $p < 0.05$)。

4) 消化器系及び平滑筋に対する作用

エバスチンは 30mg/kg の経口投与で、マウスの小腸輸送能を抑制し、ウサギ摘出回腸や非妊娠ラット摘出子宮の自発収縮を $1 \times 10^{-6}M$ で抑制したが、胃液及び胃酸分泌やエタノール潰瘍には作用を示さなかった。

5) 血液系に対する作用

エバスチンは 20mg/kg 経口投与で、マウスでのセロトニンによる血小板凝集を抑制したが、ADP による凝集や血液凝固系には作用しなかった。

6) 腎機能に対する作用

生理食塩液負荷ラットの尿中 K^{+} 排泄をエバスチン 100mg/kg の経口投与で有意に減少 (Dunnett, $p \leq 0.05$) し、 Na^{+}/K^{+} 比の増加が 300mg/kg の経口投与で有意に認められた (Dunnett, $p \leq 0.01$) が、尿量には作用が認められなかった。

(3) その他の薬理試験

1) 活性主代謝物カレバスチンの一般薬理作用

エバスチンの活性主代謝物であるカレバスチンは、麻酔ネコでのヒスタミン誘発降圧反応を 0.1mg/kg 以上の静脈内投与で有意に抑制 (Student's t-test, $p < 0.05$) し、モルモット摘出回腸でのヒスタミン誘発収縮反応を $1 \times 10^{-8}M$ 以上で抑制した。一方、これらの強い抗ヒスタミン作用とは対照的に、他の一般薬理作用は、極めて弱いか、若しくは作用が認められないものであった。すなわち、カレバスチンは 3mg/kg の静脈内投与で麻酔イヌ及びネコにおける血圧及び心拍数に影響しなかった。

また、麻酔ネコにおいて 3mg/kg の静脈内投与によりノルアドレナリン昇圧反応は増強されたが、頸部交感神経電気刺激誘発瞬膜収縮反応、両側頸動脈閉塞昇圧反応、迷走神経電気刺激誘発心拍数減少反応、アドレナリンあるいはチラミン誘発昇圧反応、アセチルコリン誘発降圧反応及びウサギ耳介動脈の Ca^{2+} 誘発収縮反応に対して特記すべき有意な作用を示さなかった (Student's t-test)。

モルモット摘出回腸セロトニン収縮反応が $1 \times 10^{-6}M$ 以上の高濃度で抑制されたが、ウサギ摘出回腸や非妊娠ラット摘出子宮の自発収縮及び血液凝固系に対しては $1 \times 10^{-5}M$ 以上の高濃度で作用を示さなかった。

2) 心機能に対する作用

① モルモット摘出乳頭筋の活動電位に対する作用 (*in vitro*)⁴¹⁾

エバスチン及びカレバスチンは $3 \times 10^{-6}M$ でモルモット摘出乳頭筋の活動電位に影響しなかった。

②心電図に対する作用（イヌ）

- ・麻酔イヌ
 エバスチンは 0.1 及び 0.3mg/kg 静脈内投与で心電図に影響しなかったが、1mg/kg では QT 間隔を 7%延長させ、QTc 間隔 (QT/√RR) を 6%延長させた。カレバスチンは 1mg/kg まで作用を示さなかった。
- ・覚醒イヌ
 エバスチンは 30mg/kg 及び 100mg/kg 1 日 1 回 7 日間の反復経口投与で PR 間隔や QT 間隔に影響しなかった。
- ・エリスロマイシンとの併用
 覚醒イヌにエバスチン 30mg/kg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、8 日目よりエリスロマイシン 100mg/kg 1 日 2 回 7 日間併用経口投与したとき、PR 及び QT 間隔に影響は認められなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

| 動物種・性 | | LD ₅₀ (mg/kg) | | |
|-----------------------------|---|--------------------------|--------|--------|
| | | 腹腔内 | 皮下 | 経口 |
| マウス ⁴²⁾ (ICR) | ♂ | 402 | >5,000 | >5,000 |
| | ♀ | 715 | >5,000 | >5,000 |
| ラット ⁴²⁾ (SD) | ♂ | 496 | >5,000 | >5,000 |
| | ♀ | 630 | >5,000 | >5,000 |
| イヌ | ♂ | - | - | >600 |
| | ♀ | - | - | >600 |

(2) 反復投与毒性試験

エバスチンをラットに 3、30 及び 300mg/kg/日、ビーグル犬に 10、30 及び 100→150mg/kg/日を 13 週間経口投与した試験で、ラット 300mg/kg/日群において、体重増加の抑制、血小板数の増加、血清中 GPT の上昇及びトリグリセリドの低下ならびに肺の灰白色斑が雌雄に、摂餌量の減少、尿量の増加、尿中 Na、K 及び Cl 排泄量の増加、網赤血球率の上昇、プロトロンビン時間の短縮、血清中 ALP 及び無機リンの上昇ならびに肺重量の増加が雄に、血清中の GOT 上昇が雌に認められた。また、組織学的には肺胸腔及び腸間膜リンパ節への泡沫細胞の集簇が認められた。イヌの 100→150mg/kg/日群において、嘔吐及び体重増加の抑制が認められた。

亜急性毒性試験の無毒性量はラット 30mg/kg/日、イヌ 30mg/kg/日であった。

エバスチンをラットに 1.5、15 及び 150mg/kg/日、ビーグル犬に 1.5、15 及び 150→90→60mg/kg/日を 52 週間経口投与した試験で、ラットの 150mg/kg/日群において、体重増加の抑制、摂餌量の増加、尿量の増加及び尿比重の低下、肺の灰白色斑及び肺重量の増加が雌雄に、血清中トリグリセリド及びリン脂質の低下が雄に、血清中 ALP 活性の上昇が雌に認められた。また、組織学的には肺胸腔への泡沫細胞の集簇が雌雄に、雌に卵巣の黄体欠如と嚢胞形成が認められた。イヌの 150→90→60mg/kg/日群において、一般状態への影響、体重及び摂餌量の減少が雌雄に、肝臓重量の増加、胸腺重量の減少、腎臓重量の増加が雄に、脾臓重量の減少が雌に認められた。病理組織学的には胸腺の萎縮及びリンパ節の軽度なリンパ球変性が認められた。

慢性毒性試験の無毒性量は、ラット 15mg/kg/日⁴³⁾、イヌの雄 15mg/kg/日、雌 1.5mg/kg/日であった。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞 CHL/IU を用いた染色体異常試験、マウス小核試験で変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

マウス及びラットにおいてがん原性を検討した結果、腫瘍の発生とその種類に対して、投与に関連した変化は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験(15、50 及び 150mg/kg/日)において、親動物の毒性量 150mg/kg/日 で生殖能力及び胎児の発生に影響は認められなかった⁴⁴⁾。

ラットの器官形成期投与試験(30、100 及び 300mg/kg/日)において、100mg/kg/日 で異常は認められず、母動物の毒性量 300mg/kg/日 では、胎児体重の低値と出生児の体重増加の抑制がみられたが、その他には胎児及び出生児に影響は認められず、催奇形性は認められなかった⁴⁵⁾。

ウサギの器官形成期投与試験(30、60 及び 120mg/kg/日)において、母動物の毒性量 120mg/kg/日 で 1 例が死亡し、他の 1 例に流産がみられたが、胎児への影響はなく、催奇形性は認められなかった。

ラットの周産期及び授乳期投与試験(20、60 及び 200mg/kg/日)では、20mg/kg/日 で異常はなく、母動物の毒性量 60mg/kg/日 でも出生児に影響は認められなかった。母動物の毒性量 200mg/kg/日 では出生児の体重増加の抑制、摂餌量の減少及び膈開口の遅延がみられたが、その他には母動物の妊娠、分娩、哺育、出生児の行動及び機能発達に影響は認められなかった⁴⁶⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

モルモット、マウス、ウサギの抗原性試験において抗原性は認められなかった。

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：該当しない

2. 有効期間

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

20. 取扱い上の注意

〈OD錠〉

アルミピロー開封後は遮光して保存すること。

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

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：後発品あり

同効薬：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、セチリジン塩酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、ベポタスチンベシル酸塩、ロラタジン等

7. 国際誕生年月日

1996年1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

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|----------------|------------|---------------|------------|------------|
| エバステル錠 5mg | 1996年4月16日 | 20800AMZ00691 | 1996年6月14日 | 1996年6月24日 |
| エバステル錠 10mg | 1996年4月16日 | 20800AMZ00692 | 1996年6月14日 | 1996年6月24日 |
| エバステル OD錠 5mg | 2005年2月23日 | 21700AMZ00149 | 2005年7月8日 | 2005年7月11日 |
| エバステル OD錠 10mg | 2005年2月23日 | 21700AMZ00150 | 2005年7月8日 | 2005年7月11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

再審査結果通知年月日：2005年3月17日

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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

エバステル錠 5mg/錠 10mg : 6年 1996年4月16日～2002年4月15日（終了）

エバステル OD錠 5mg/OD錠 10mg : 該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT (9桁) 番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|--------------|---------------------------|---------------------|-------------|----------------------|
| エバステル錠5mg | 4490019F1028 | 4490019F1028 | 109551701 | 610409335 |
| エバステル錠10mg | 4490019F2024 | 4490019F2024 | 109552401 | 610409336 |
| エバステルOD錠5mg | 4490019F3020 | 4490019F3020 | 116729002 | 620002659 |
| エバステルOD錠10mg | 4490019F4027 | 4490019F4027 | 116730602 | 620002660 |

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1)中島光好ほか: 臨床医薬. 1994; 10 (Suppl. 1) : 3-21
- 2)中島光好ほか: 臨床医薬. 1994; 10 (Suppl. 1) : 23-41
- 3)久木田 淳ほか: 臨床医薬. 1994; 10 (Suppl. 1) : 43-53
- 4)馬場駿吉ほか: 臨床医薬. 1994; 10 (Suppl. 1) : 113-124
- 5)久木田 淳ほか: 臨床医薬. 1994; 10 (Suppl. 1) : 55-72
- 6)馬場駿吉ほか: 臨床医薬. 1994; 10 (Suppl. 1) : 125-145
- 7)久木田 淳ほか: 臨床医薬. 1994; 10: 895-912
- 8)馬場駿吉ほか: 臨床医薬. 1994; 10: 1143-1162
- 9)久木田 淳ほか: 臨床医薬. 1994; 10 (Suppl. 1) : 89-102
- 10)馬場駿吉ほか: 臨床医薬. 1994; 10 (Suppl. 1) : 177-188
- 11)蜂谷啓之ほか: 臨床と研究. 2006; 83: 469-484
- 12)蜂谷啓之ほか: 臨床医薬. 2003; 19: 1029-1046
- 13)Tagawa M., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2001; 52: 501-509 (PMID: 11736858)
- 14)Tagawa M., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2002; 53: 296-304 (PMID: 11874393)
- 15)久木田 淳ほか: 臨床医薬. 1994; 10 (Suppl. 1) : 73-88
- 16)馬場駿吉ほか: 臨床医薬. 1994; 10 (Suppl. 1) : 163-176
- 17)馬場駿吉ほか: 臨床医薬. 1994; 10 (Suppl. 1) : 147-161
- 18)薬王郁久ほか: 日本薬理学雑誌. 1994; 103: 121-135
- 19)薬王郁久ほか: 臨床医薬. 1996; 12: 953-972
- 20)森本幾夫: アレルギー. 2003; 52: 1039-1047
- 21)Nori M., et al.: Clin. Exp. Allergy. 2003; 33: 1544-1554 (PMID: 14616867)
- 22)久木田 淳ほか: 臨床医薬. 1994; 10 (Suppl. 1) : 103-111
- 23)Yamaguchi T., et al.: Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1994; 44: 59-64 (PMID: 7907873)
- 24)社内資料: 錠 5mg と OD 錠 5mg の同等性試験
- 25)社内資料: 錠 10mg と OD 錠 10mg の同等性試験
- 26)Fujii T., et al.: Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1994; 44: 527-538 (PMID: 7912071)
- 27)社内資料: OD 錠の口腔粘膜からの吸収
- 28)Hashizume T., et al.: Drug Metab. Dispos. 1998; 26: 566-571 (PMID: 9616193)
- 29)宮崎 亀: Progress in Medicine. 1998; 18: 2896-2901
- 30)橋爪孝典: Progress in Medicine. 2003; 23: 282-287
- 31)Hashizume T., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002; 300: 298-304 (PMID: 11752129)
- 32)荻野 敏ほか: 臨床医薬. 1997; 13: 5523-5533
- 33)石光亮太郎ほか: 臨床医薬. 1997; 13: 5535-5545
- 34)石光亮太郎: Progress in Medicine. 1998; 18: 2902-2906
- 35)吉田博一: Progress in Medicine. 2000; 20: 138-141
- 36)寺田修久ほか: 医薬ジャーナル. 2002; 38: 3279-3285
- 37)中村 幹ほか: 臨床医薬. 1994; 10: 1995-2002
- 38)Huang MY., et al.: Am J Ther. 1998; 5: 153-158 (PMID: 10099053)
- 39)長澤紘一ほか: 臨床医薬. 1995; 11: 1213-1226
- 40)Shon J-H., et al.: J. Clin. Pharmacol. 2010; 50: 195-204 (PMID: 19841159)
- 41)Kii Y., et al.: Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1996; 331: 59-73 (PMID: 8896711)
- 42)安場正子ほか: 薬理と治療. 1994; 22: 1143-1151
- 43)豊沢かおるほか: 薬理と治療. 1994; 22: 1153-1178
- 44)青木泰啓ほか: 薬理と治療. 1994; 22: 1179-1192
- 45)青木泰啓ほか: 薬理と治療. 1994; 22: 1193-1215
- 46)青木泰啓ほか: 薬理と治療. 1994; 22: 1217-1239

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は米国、英国では販売されていない。(2023年10月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

2. その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元
住友ファーマ株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間／月～金 9:00～17:30(祝・祭日を除く)
<https://sumitomo-pharma.jp/>