

新型0.5%依匹斯汀眼睑乳膏治疗过敏性结膜炎的安全性和有效性：一项III期临床试验

原文标题：Safety and efficacy of a novel 0.5% epinastine topical eyelid cream in allergic conjunctivitis: a phase 3 trial

Japanese Journal of Ophthalmology (2024) 68:651–659; Hiroshi Fujishima (鹤见大学齿学部眼科学) ; Jun Shoji (日本大学医学部)

摘要

目的：日本过敏性结膜炎患病率很高，需要新型、易用的预防性治疗选择。本研究评估了新开发的0.5%依匹斯汀眼睑乳膏预防过敏性结膜炎发生的安全性和有效性。

研究设计：这是一项在日本开展的单中心、双盲、患者内随机对照的III期临床试验，入组对象为20–65岁无症状的季节性过敏性结膜炎成人患者。

方法：在结膜过敏原激发试验（CAC）后，将符合条件患者的左右眼随机分配，一眼局部外用0.5%依匹斯汀乳膏（每次约30 mg），另一眼外用安慰剂乳膏（均涂抹于上、下眼睑外侧皮肤）。治疗后评估症状严重程度直至24小时。主要疗效终点为各眼的平均眼部瘙痒和结膜充血严重程度评分；安全性终点包括不良事件（AE）和药物不良反应（ADR）。

结果：共纳入30例患者（60只眼）。与安慰剂相比，0.5%依匹斯汀眼睑乳膏在治疗后24小时降低了平均眼部瘙痒评分（最小二乘均数差±标准误：-1.12±0.214； $p<0.0001$ ）和平均结膜充血评分（-0.54±0.197； $p=0.0097$ ）。0.5%依匹斯汀眼睑乳膏耐受性良好，未报告任何AE或ADR。

结论：凭借其创新的给药途径，0.5%依匹斯汀眼睑乳膏提供了一种方便易用、每日一次的治疗选择，可预防季节性过敏性结膜炎的发作。

关键词：过敏性结膜炎·结膜充血·依匹斯汀·眼部瘙痒·眼用乳膏

引言

过敏性结膜炎是一组由常年性和季节性超敏反应引起的疾病，与I型超敏反应相关，伴有主观和客观症状[1–3]。最常见的类型是季节性过敏性结膜炎，这是一种由季节性接触空气传播抗原引起的非增殖性疾病，以结膜充血、瘙痒和眼部分泌物为特征[1–3]。

过敏性结膜炎的全球患病率因地区差异很大，但在日本尤其高[4]，最近估计为48.7%[5]。在该研究中，日本最常见的过敏性结膜炎类型是季节性过敏性结膜炎（估计患病率45.4%），其中明确由日本柳杉和扁柏花粉引起者占37.4%[5]。虽然过敏性结膜炎很少造成结构性损伤或永久性视力丧失，但它是一种沉重的疾病负担，会对日常活动、情绪健康和整体生活质量产生负面影响[6]。

国际指南认可过敏性结膜炎的阶梯式管理方法[7]，从过敏原识别与回避、非药物措施，到针对较重症患者的药物治疗[1, 2, 8–10]。抗过敏滴眼液是一线治疗，包括组胺H1受体拮抗剂（如左卡巴斯汀、依美斯汀）、肥大细胞稳定剂（如色甘酸钠、洛度沙胺）和双效药物（如依匹斯汀、酮替芬）[1–3, 8, 9]。他克莫司或吡美莫司可用于特应性皮炎患者眼睑皮肤的治疗[7]。

在日本，多数抗过敏滴眼液的推荐给药频率为每日2–4次；然而许多过敏性结膜炎患者仅在症状发作后按需使用这些药物[11, 12]。滴眼液点眼可能有困难，特别是当患者出现视野缺损、感觉不适，或在给药后立即将滴眼液瓶碰到眼睛时[13–15]。多项研究证明，与按需使用相比，预防性使用（无论有无症状均按标签规定规律使用）抗过敏药物治疗过敏性结膜炎具有获益，包括改善症状缓解、炎症控制和生活质量[12, 16]，从而缓解现有症状（如有）并降低未来加重的频率。

除了将抗过敏药物重新定位为过敏性结膜炎的长期治疗策略之外，日本仍存在未满足的临床需求，即需要一种易用、每日一次给药和/或局部外用的制剂，以便于预防性使用并最大限度提高治疗依从性[17]。依匹斯汀是一种兼具H1受体拮抗和肥大细胞稳定作用的双效药物，既往研究已证实0.05%依匹斯汀滴眼液在过敏性结膜炎患者中耐受性良好，可改善眼部瘙痒和结膜充血症状，作用持续时间≥4–8小时[18–21]。基于依匹斯汀滴眼液在眼部的确切疗效，我们推测其作为眼睑外侧皮肤外用制剂同样有效。由于目前尚无以经眼睑透皮吸收、作用于结膜为目的而开发的外用乳膏剂型，因而开发了0.5%依匹斯汀眼睑乳膏（开发代号STN1011402），作为涂抹于上、下眼睑以预防过敏性结膜炎的治疗选择。这一创新给药途径使依匹斯汀透过眼睑皮肤递送至结膜并发挥疗效[22]。

本项III期研究旨在非花粉季期间招募的日本季节性过敏性结膜炎患者中，评估0.5%依匹斯汀眼睑乳膏的安全性和有效性。

材料与amp;方法

研究设计

这是一项在有季节性过敏性结膜炎病史的患者中开展的0.5%依匹斯汀眼睑乳膏III期、双盲、患者内随机、安慰剂对照试验。研究于2022年5月13日至7月12日在日本东京的一家临床中心（北里大学北里研究所医院）进行。研究遵循2013年修订版《赫尔辛基宣言》的伦理原则以及日本《药品医疗器械法》和《药物临床试验质量管理规范》省令所规定的标准开展。机构审查委员会在试验开始前审查并批准了研究方案，所有患者均签署了参加试验的书面知情同意书。本研究已在日本临床试验注册中心注册（JRCT ID：jRCT2031220074，网址：<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220074>）。

研究人群

符合条件的患者为20–65岁、有季节性过敏性结膜炎病史的无症状成人。关键排除标准包括：眼表或眼前节合并炎症性眼病或干眼；近期眼内手术（筛选前≤90天）；或近期泪小点封闭治疗（筛选前≤30天）。筛选前≤28天接受过口服皮质类固醇治疗，或筛选前≤7天接受过抗过敏药物、H1受体拮抗剂或非甾体抗炎药治疗的患者也被排除。本研究的其他入选与排除标准见表1。

表1 研究入选与排除标准

类别	标准内容
纳入标准	年龄20–65岁
纳入标准	有过敏性结膜炎病史，且血清抗原特异性IgE抗体检测日本柳杉花粉过敏阳性
纳入标准	双眼抗原激发前无眼部瘙痒或结膜充血的状况或体征
纳入标准	双眼抗原激发后出现过敏反应（眼部瘙痒评分≥2且球结膜充血评分≥2）
排除标准	眼表或眼前节炎症性眼病（如春季角结膜炎、特应性角结膜炎、睑缘炎）或干眼
排除标准	需要接受过敏性结膜炎以外治疗的眼科疾病
排除标准	可能影响本研究评估的眼睑异常（如皮肤病、重度上睑下垂）
排除标准	筛选期开始前≤90天有眼内手术史（包括激光治疗）
排除标准	筛选期开始前≤30天接受过以封闭泪小点为目的的治疗（如泪小点栓子植入、手术性泪点封闭）
排除标准	研究期间计划使用禁用的合并药物或联合治疗（用于治疗抗原激发相关症状的药物除外）

类别	标准内容
排除标准	筛选期开始前≤7天使用过皮质类固醇（口服药除外）、抗过敏药物、H1受体拮抗剂、非甾体抗炎药、免疫抑制剂、血管收缩剂和/或具有结膜炎适应症的中草药（头面部以外部位的皮肤外用给药除外）
排除标准	筛选期开始前≤28天有口服皮质类固醇使用史
排除标准	筛选期开始前≤3年接受过过敏原免疫治疗（如针对过敏性鼻炎）
排除标准	研究期间需要佩戴隐形眼镜（包括治疗性软性隐形眼镜）
排除标准	筛选期开始前≤90天参加过其他临床试验和/或接受过研究药物
排除标准	既往参加过0.5%依匹斯汀眼脸乳膏的临床试验（未使用研究药物的患者除外）
排除标准	妊娠、哺乳、可能妊娠（包括妊娠试验阳性）、试验期间计划妊娠，或试验期间无法采取适当避孕措施者

研究流程

筛选期

研究包括≥22天的筛选期，随后为2天的治疗期（图1）。符合条件的患者在签署书面知情同意后≤30天内进入筛选期；若筛选期在同意日期后>30天才开始，则重新签署书面知情同意书。

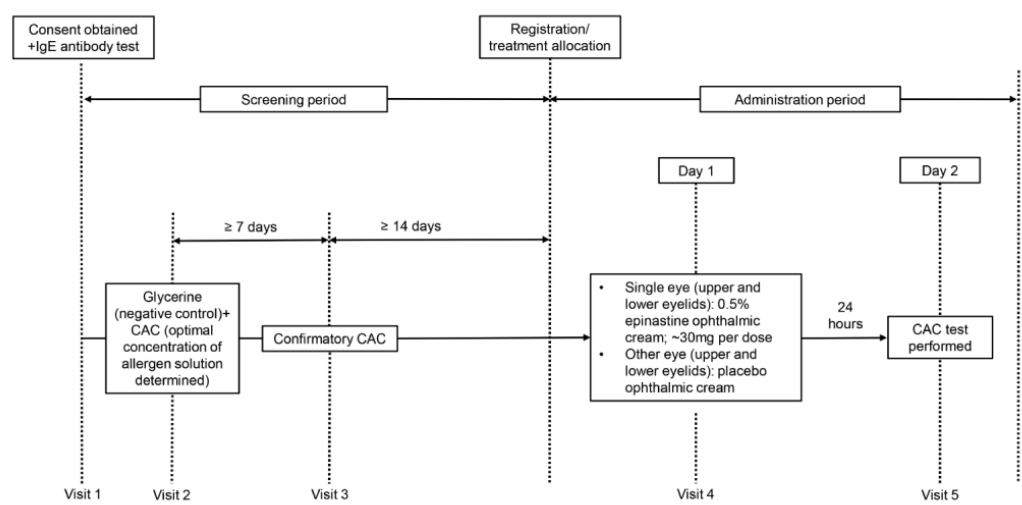


图1 临床试验设计，显示患者访视和治疗期。CAC，结膜过敏原激发；IgE，免疫球蛋白E。

在筛选期开始时（访视1），采用血清抗原特异性免疫球蛋白E（IgE）抗体检测对患者进行日本柳杉花粉过敏检测；检测阴性者被排除出研究。在访视2（治疗期开始前21天），进行结膜过敏原激发（CAC）试验，以确定诱发过敏性结膜炎症状所需的过敏原溶液最佳浓度。

CAC试验前，配制含日本柳杉花粉提取物的过敏原溶液（25倍、50倍、100倍和200倍稀释液）以及含甘油的阴性对照溶液（25倍稀释液）（鸟居药品株式会社）。所有稀释过敏原溶液均含甘油。在访视2，每只眼滴入一滴阴性对照溶液（不含过敏原），出现结膜炎症反应的患者被排除出研究。

在访视3（治疗期开始前14天），使用访视2确定的最佳过敏原浓度进行确认性CAC试验。双眼抗原激发后，分别在3、5和10分钟评估眼部瘙痒严重度，在5、10和20分钟评估球结膜充血严重度。若每眼的眼部瘙痒和球结膜充血严重度评分均≥2分，则确认最佳过敏原浓度。在整个筛选期内，要求患者在CAC试验前无眼部瘙痒或结膜充血的体征或症状；抗原激发后双眼眼部瘙痒和球结膜充血严重度评分无法达到≥2分

的患者被排除出研究。

治疗期

在治疗期第1天（访视4），每位患者的左右眼被随机分配接受0.5%依匹斯汀眼睑乳膏（约30 mg）[23]或安慰剂（不含盐酸依匹斯汀的基质乳膏）。采用区组大小为4的置换区组法将眼随机分配至研究乳膏组或安慰剂组。由于本研究为双盲研究，研究乳膏和安慰剂包装于完全相同的软管中，患者和研究者均不知晓每眼的治疗分配。

在访视4，研究医生指导患者将单剂量（以约1.3 cm长的乳膏为准）0.5%依匹斯汀眼睑乳膏/安慰剂乳膏挤于指尖，涂抹于指定眼的眼周区域（上、下眼睑外侧皮肤）。在治疗期第2天（访视5；涂抹研究乳膏和安慰剂后24小时），使用筛选期确定的最佳过敏原浓度对每眼进行CAC试验。抗原激发后按访视3的方法评估眼部瘙痒、球结膜和睑结膜充血的严重程度（表2）。

表2 过敏性结膜炎症状严重程度评分定义[20]

症状	评分	定义
眼部瘙痒a	0	无
眼部瘙痒a	1	间歇性瘙痒
眼部瘙痒a	2	持续性瘙痒
眼部瘙痒a	3	重度瘙痒，有抓挠欲望，但不影响日常活动
眼部瘙痒a	4	致残性瘙痒，影响日常活动
球结膜充血b	0	无
球结膜充血b	1	球结膜部分区域有数条扩张血管
球结膜充血b	2	整个球结膜有多条扩张血管
球结膜充血b	3	整个球结膜发红，单条血管难以分辨
睑结膜充血b	0	无
睑结膜充血b	1	睑结膜部分区域有数条扩张血管
睑结膜充血b	2	整个睑结膜（上、下）有多条扩张血管
睑结膜充血b	3	整个睑结膜（上、下）发红，单条血管难以分辨

注：a 眼部瘙痒评分基于患者评估；b 结膜充血评分基于裂隙灯显微镜检查所见。

结局指标

主要疗效终点为治疗期第2天（治疗用药后24小时，与预期的每日一次给药一致）每眼的3时间点平均眼部瘙痒评分（抗原激发后3、5和10分钟评分的平均值）和3时间点平均结膜充血评分（球结膜与睑结膜充血评分之和；抗原激发后5、10和20分钟的平均值）。次要疗效终点包括治疗期第2天期间随时间变化的平均眼部瘙痒、结膜充血、睑结膜充血和球结膜充血评分。通过在单次涂抹研究乳膏和安慰剂24小时后进行CAC试验来评估治疗效果。安全性终点包括治疗期间不良事件（AE）和药物不良反应（ADR）的发生率和严重程度，以及整个筛选期和治疗期的眼压（IOP）和眼底镜检查评估。

统计分析

估计30例患者（60只眼）的样本量可为证明0.5%依匹斯汀眼睑乳膏在主要终点上优于安慰剂提供90%的检验效能。该样本量的计算基于以下假设：眼部瘙痒和结膜充血评分的均值±标准差（SD）差值分别为1.0±0.5和1.0±1.6，采用配对t检验，I类错误率5%，检验效能90%。

基线人口统计学和临床特征（访视1测量）基于意向治疗（ITT）人群，采用描述性统计（均值、SD、中位数、范围、患者数和/或比例，视情况而定）进行汇总。疗效分析基于全分析集（FAS），定义为所有随机化、接受过≥1次研究乳膏或安慰剂且有疗效数据的患者。

主要疗效终点采用最小二乘（LS）均数、标准误（SE）、均数差和95%置信区间（CI）进行汇总；次要疗效终点采用均值和SD汇总。主要终点分析基于FAS数据，采用线性混合效应模型，以治疗为固定效应、患者为随机效应。

安全性分析人群包括所有接受过≥1次研究乳膏或安慰剂且有安全性数据的患者。安全性通过按治疗组对AE、ADR、IOP和眼底镜检查结果进行描述性汇总来评估。AE和ADR采用《监管活动医学词典》（MedDRA）词表术语编码，按首选术语和系统器官分类汇总。统计分析采用SAS 9.4或更高版本，疗效分析采用双侧显著性水平 $\alpha=0.05$ 。

结果

研究人群

共有30例有季节性过敏性鼻炎病史的患者签署书面知情同意书，完成筛选期并被随机分配至每眼接受研究乳膏或安慰剂（ITT人群）。全部30例患者均接受了≥1次研究乳膏或安慰剂（图2）。筛选期开始时，患者平均年龄±SD为43.7±9.9岁，17/30（57%）为男性；按研究设计，全部30例患者日本柳杉花粉过敏检测均为阳性（表3）。

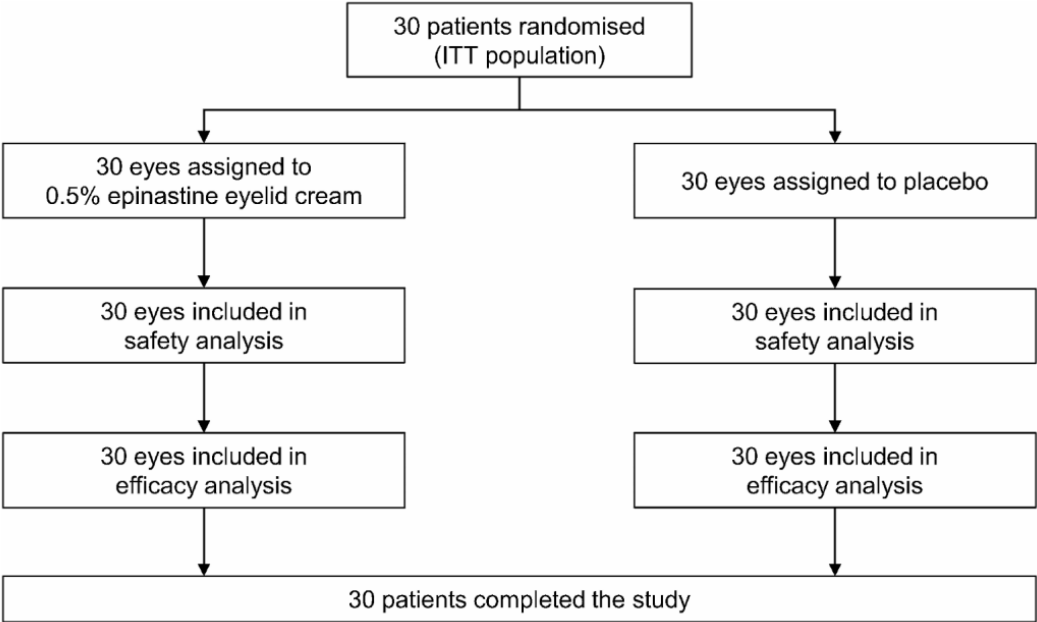


图2 患者人群流程图。ITT，意向治疗。

表3 基线患者人口统计学和临床特征

基线特征	ITT人群 (N=30)
年龄，岁a：均值±SD	43.7±9.9
中位数（最小值，最大值）	42 (25, 63)
年龄段a，n (%)：20–29岁	2 (6.7)
30–39岁	8 (26.7)
40–49岁	12 (40.0)
50–59岁	6 (20.0)
60–64岁	2 (6.7)
性别a，n (%)：女	13 (43.3)
男	17 (56.7)
日本种族a，n (%)	30 (100.0)
血清抗原特异性IgE抗体a，n (%)：日本柳杉	30 (100.0)
屋尘	8 (26.7)

基线特征	ITT人群 (N=30)
粉尘螨（屋尘螨）	8 (26.7)
普通豚草	3 (10.0)
日本扁柏	23 (76.7)
最佳过敏原浓度b, n (%): 200倍稀释	8 (26.7)
100倍稀释	7 (23.3)
50倍稀释	10 (33.3)
25倍稀释	5 (16.7)

注：缩写：IgE，免疫球蛋白E；ITT，意向治疗；SD，标准差。a 访视1（筛选期开始）测量；b 访视2（治疗期前21天）测量，访视3（治疗期前14天）确认。

0.5%依匹斯汀眼睑乳膏的疗效

治疗期第2天（涂抹研究乳膏和安慰剂后24小时），CAC试验显示0.5%依匹斯汀眼睑乳膏在降低抗原激发后平均眼部瘙痒和结膜充血严重度评分方面优于安慰剂（表4）。0.5%依匹斯汀治疗眼的LS均数±SE眼部瘙痒评分（3、5和10分钟的平均值）较安慰剂治疗眼显著降低（ 0.71 ± 0.160 vs. 1.83 ± 0.160 ；差值 -1.12 ± 0.214 ； $p<0.0001$ ）。同样，0.5%依匹斯汀眼睑乳膏治疗眼的LS均数±SE结膜充血评分（5、10和20分钟的平均值）显著低于安慰剂组（ 2.34 ± 0.278 vs. 2.89 ± 0.278 ；差值 -0.54 ± 0.197 ； $p=0.0097$ ）。

表4 第2天抗原激发后的平均眼部瘙痒和结膜充血严重度评分

指标	0.5%依匹斯汀治疗眼 (n=30)	安慰剂治疗眼 (n=30)
抗原激发后眼部瘙痒评分a: LS均数±SE	0.71 ± 0.160	1.83 ± 0.160
差值±SE	-1.12 ± 0.214	—
95% CI	$-1.559, -0.686$	—
P值	<0.0001	—
抗原激发后结膜充血评分b: LS均数±SE	2.34 ± 0.278	2.89 ± 0.278
差值±SE	-0.54 ± 0.197	—
95% CI	$-0.947, -0.142$	—
P值	0.0097	—

注：缩写：CI，置信区间；LS，最小二乘；SE，标准误。统计检验采用线性混合效应模型。a 第2天抗原激发后3、5和10分钟的平均值；b 第2天抗原激发后5、10和20分钟的平均值。

在次要终点分析中，第2天抗原激发后3、5和10分钟的眼部瘙痒评分（图3a）均数差分别为-0.83（95% CI -1.315, -0.352）、-1.33（95% CI -1.855, -0.811）和-1.20（95% CI -1.704, -0.696）；抗原激发后5、10和20分钟的结膜充血评分（图3b）均数差分别为-0.57（95% CI -0.929, -0.204）、-0.70（95% CI -1.172, -0.228）和-0.37（95% CI -0.943, -0.209）。5、10和20分钟的球结膜充血评分（图4a）均数差分别为-0.47（95% CI -0.701, -0.232）、-0.50（95% CI -0.806, -0.194）和-0.30（95% CI -0.656, 0.056）；5、10和20分钟的脸结膜充血评分（图4b）均数差分别为-0.10（95% CI -0.279, 0.079）、-0.20（95% CI -0.428, 0.028）和-0.07（95% CI -0.343, 0.210）。当分别考虑这些评分时，0.5%依匹斯汀眼睑乳膏降低结膜充血严重度的作用主要由依匹斯汀治疗眼的球结膜充血评分低于安慰剂治疗眼所驱动。

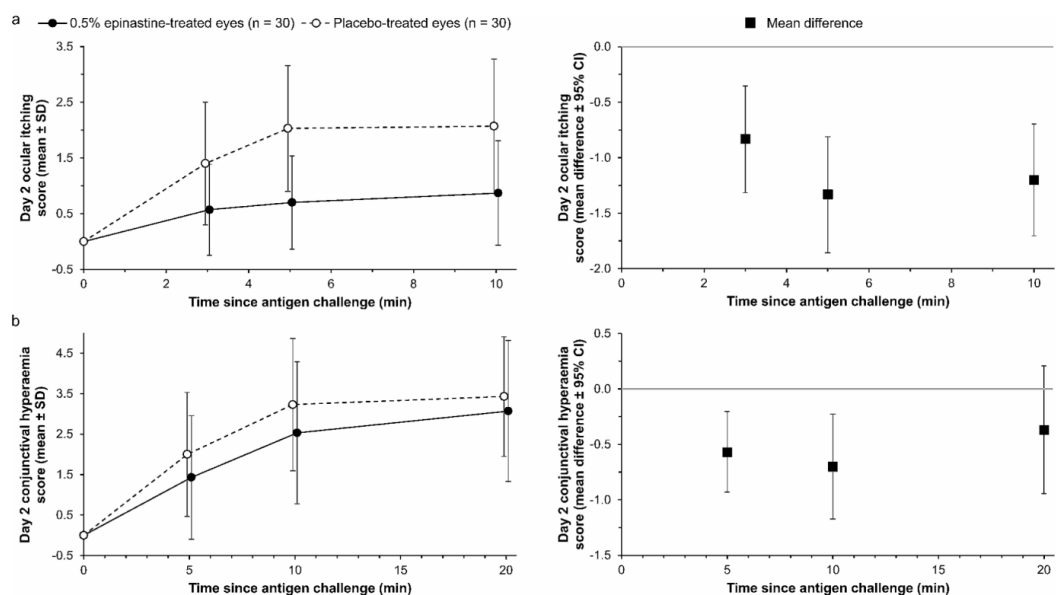


图3 抗原激发数据：依匹斯汀治疗眼与安慰剂治疗眼的平均(a)眼部瘙痒评分和(b)结膜充血评分。实心圆和空心圆分别代表各时间点依匹斯汀治疗眼和安慰剂治疗眼的评分；(a)和(b)右侧带实心方块的图表示各时间点依匹斯汀治疗眼与安慰剂治疗眼评分的均数差。CI，置信区间；SD，标准差。

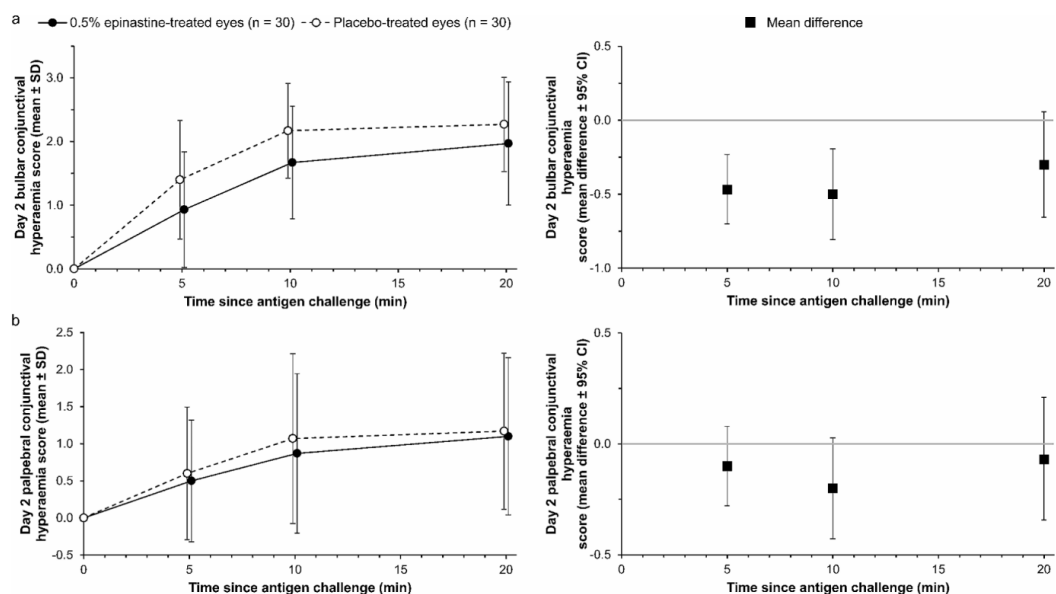


图4 抗原激发数据：依匹斯汀治疗眼与安慰剂治疗眼的平均(a)球结膜充血评分和(b)睑结膜充血评分。实心圆和空心圆分别代表各时间点依匹斯汀治疗眼和安慰剂治疗眼的评分；(a)和(b)右侧带实心方块的图表示各时间点依匹斯汀治疗眼与安慰剂治疗眼评分的均数差。CI，置信区间；SD，标准差。

0.5%依匹斯汀眼脸乳膏的安全性

本研究中，0.5%依匹斯汀眼脸乳膏在所有患者中耐受性良好。治疗期间未观察到任何严重程度AE或ADR。整个研究期间的IOP和眼底镜检查评估未发现涂抹0.5%依匹斯汀眼脸乳膏或安慰剂后有临床意义的变化。

讨论

本项依匹斯汀0.5%眼脸外用乳膏III期研究所显示的获益，与已发表的过敏性结膜炎患者使用0.05%或0.1%依匹斯汀滴眼液的试验结果一致，后者显示治疗耐受性良好，并在过敏原暴露后显著降低眼部瘙痒和结膜充血严重度[18–21, 24]。在一项环境试验中，依匹斯汀滴眼液每日给药2次、持续8周[18]；而在CAC研究中，依匹斯汀在抗原激发前15分钟或4–8小时滴眼[19–21]。综合来看，这些研究发现依匹斯汀滴眼液表现出≥4–8小时的持续治疗效果（相当于每日2–4次给药）[18–21]。相比之下，0.5%依匹斯汀眼脸乳膏在涂

抹于上、下眼睑外侧皮肤后24小时仍表现出持续的治疗效果。这些数据提示该研究乳膏具有延长的作用持续时间，可缓解过敏性结膜炎症状。除每日一次给药的便利性外，0.5%依匹斯汀眼睑乳膏还因相对容易涂抹于眼睑外侧皮肤（而非点眼入眼的困难）而具有适用性，并可用作过敏性结膜炎的预防性用药。

本研究采用CAC试验评估0.5%依匹斯汀眼睑乳膏的疗效。CAC试验是作为过敏性结膜炎环境研究的替代方法（而非完全替代）而开发的[13, 25]。CAC试验相对环境研究的优势包括：能在受控环境中重现过敏性结膜炎的体征和症状、抗原激发后症状短暂，以及通过双侧给予研究药物和对照药/安慰剂提供高水平的内部对照[13, 25]。另一方面，环境试验可在最贴近真实临床诊疗的环境中研究眼部抗过敏药物的有效性[13, 25]。与本研究结果相印证，每日一次0.5%依匹斯汀眼睑乳膏在过敏性结膜炎患者中连续给药8周时显示出持续疗效，自给药第1周起即观察到眼部瘙痒和结膜充血评分显著降低，且未发现安全性问题。该研究以0.1%依匹斯汀滴眼液（每日2次滴眼）为参照；两种制剂的疗效和安全性相似，且患者认为0.5%依匹斯汀眼睑乳膏比0.1%依匹斯汀滴眼液更易使用、涂抹更方便、负担更轻[24, 26]。依匹斯汀0.5%眼睑乳膏已在日本获批用于治疗 and 预防过敏性结膜炎；这种易用的外用剂型可能对觉得滴眼液给药负担重的人群以及手部灵巧度有困难者特别有益[24, 27]。

本研究的局限性包括：仅在单次用药后评估安全性和有效性（未评估连续每日给药）；未考虑主观结局（如使用便利性、美容接受度）；以及未将0.5%依匹斯汀眼睑乳膏与目前代表标准治疗的抗过敏滴眼液进行直接比较[1, 2, 8–10]。这些局限性可由未来研究解决，包括正在进行的III期环境试验，该试验将评估0.5%依匹斯汀眼睑乳膏每日一次、连续8周用于约180例过敏性结膜炎患者[26]。

本研究的一个关键优势在于，它是首个在代表日本最常见过敏性结膜炎类型的人群中评估每日一次外用眼用乳膏（含已知抗过敏药物依匹斯汀）的研究[5]。尽管既往研究评估了每日一次奥洛他定[28]、阿卡他定[29]和比拉斯汀[30]滴眼液在过敏性结膜炎患者中的疗效，但这些治疗选择目前在日本尚不可用。此外，其中一些研究采用16小时CAC试验评估有效性[28–33]，提示这些药物可能无法提供完整的24小时症状控制（如睡眠期间）。无论如何，滴眼液给药的困难和不适可能导致点眼技术不佳、剂量不足或漏用、感染风险增加以及治疗获益降低[14, 15, 34]；而可轻松涂抹于眼睑的外用眼用乳膏可避免上述所有问题。因此，结合其相对易用的特点，本研究结果提示0.5%依匹斯汀眼睑乳膏是模拟过敏性结膜炎患者一种方便、安全、有效的治疗选择。

总之，本项III期研究达到了降低眼部瘙痒和结膜充血严重度的主要终点。将0.5%依匹斯汀眼睑乳膏涂抹于上、下眼睑外侧皮肤后长达24小时内，其优效于安慰剂乳膏，提示其适用于季节性过敏性结膜炎患者的每日一次使用。此外，0.5%依匹斯汀眼睑乳膏在本研究情境下显示了可接受的安全性特征，未报告AE、ADR或眼部评估中有临床意义的变化。综合这些数据提示，0.5%依匹斯汀眼睑乳膏凭借其创新给药途径，或可填补过敏性结膜炎长期预防领域对一种方便、易用、每日一次抗过敏药物的未满足临床需求。建议未来开展研究以进一步开发依匹斯汀0.5%眼用乳膏。

致谢

研究资助方（参天制药株式会社）参与了研究设计、数据收集/分析/解读及报告撰写。作者感谢参天制药株式会社的Yuko Tone、Rie Ishii和Toshihiro Ikeda对研究设计与实施、统计分析和结果解读的贡献，感谢参天制药株式会社日本医学事务部成员对本文内容开发（包括讨论部分）的贡献。作者还感谢inScience Communications（Springer Healthcare）的Karina Hamilton-Peel博士（CMPP）撰写本文提纲及后续初稿，以及inScience Communications（Springer Healthcare）的Nireeshnee Ramchundar博士协助投稿后的修改。该医学写作协助由参天制药株式会社资助。

资金支持：本研究及本文撰写的编辑协助由参天制药株式会社资助。

利益冲突：H. Fujishima——向作者所在机构提供的研究基金（参天）、研究资助（White Medical、Kobayashi）、咨询费（参天）、讲课费（参天、Senju、大冢）、专家证言报酬（参天、Kobayashi）；J. Shoji——向作者所在机构提供的研究基金（参天）、咨询费（参天）、讲课费（参天、Senju、AbbVie、Rohto Nitten）。

参考文献

1. Miyazaki D, Fukushima A, Uchio E, Shoji J, Namba K, Ebihara N, et al. Executive summary: Japanese guidelines for allergic conjunctival diseases 2021. *Allergol Int.* 2022;71:459–71.
2. Japanese society of ophthalmic allergy clinical practice guideline development committee. Clinical practice guidelines for allergic conjunctival diseases (3rd edition). *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2021;125:741–85. (in Japanese).
3. Dupuis P, Prokopich CL, Hynes A, Kim H. A contemporary look at allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16:5.
4. Miyazaki D, Fukagawa K, Okamoto S, Fukushima A, Uchio E, Ebihara N, et al. Epidemiological aspects of allergic conjunctivitis. *Allergol Int.* 2020;69:487–95.
5. Miyazaki D, Fukagawa K, Fukushima A, Fujishima H, Uchio E, Ebihara N, et al. Air pollution significantly associated with severe ocular allergic inflammatory diseases. *Sci Rep.* 2019;9:18205.
6. Zhang SY, Li J, Liu R, Lao HY, Fan Z, Jin L, et al. Association of allergic conjunctivitis with health-related quality of life in children and their parents. *JAMA Ophthalmol.* 2021;139:830–7.
7. Bielory L, Delgado L, Katelaris CH, Leonardi A, Rosario N, Vichyanoud P. ICON: diagnosis and management of allergic conjunctivitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2020;124:118–34.
8. Varu DM, Rhee MK, Akpek EK, Amescua G, Farid M, Garcia-Ferrer FJ, et al. Conjunctivitis preferred practice pattern. *Ophthalmology.* 2019;126:94–169.
9. Leonardi A, Silva D, Perez Formigo D, Bozkurt B, Sharma V, Allegri P, et al. Management of ocular allergy. *Allergy.* 2019;74:1611–30.
10. Chan VF, Yong AC, Azuara-Blanco A, Gordon I, Safi S, Lingham G, et al. A systematic review of clinical practice guidelines for infectious and non-infectious conjunctivitis. *Ophthalmic Epidemiol.* 2022;29:473–82.
11. Fukagawa K, Kishimoto H, Shoji J, Fukushima A, Hori Y. Effects of the compliance of anti-histamine ophthalmic solutions on quality of life in patients with seasonal allergic conjunctivitis using web questionnaire. *Allergy Pract.* 2019;39:825–37. (in Japanese).
12. Fukushima A, Miyazaki D, Kishimoto H, Ebihara N, Proactive Study Group. Efficacy of proactive topical antihistamine use in patients with seasonal allergic conjunctivitis. *Adv Ther.* 2022;39:5568–81.
13. Abelson MB, Loeffler O. Conjunctival allergen challenge: models in the investigation of ocular allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2003;3:363–8.
14. Stone JL, Robin AL, Novack GD, Covert DW, Cagle GD. An objective evaluation of eyedrop instillation in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:732–6.
15. Tatham AJ, Sarodia U, Gatrad F, Awan A. Eye drop instillation technique in patients with glaucoma. *Eye (Lond).* 2013;27:1293–8.
16. Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Sodium cromoglycate eye drops: regular versus as needed use in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;94:36–43.
17. Carr W, Schaeffer J, Donnenfeld E. Treating allergic conjunctivitis: a once-daily medication that provides 24-hour symptom relief. *Allergy Rhinol (Providence).* 2016;7:107–14.

18. Whitcup SM, Bradford R, Lue J, Schiffman RM, Abelson MB. Efficacy and tolerability of ophthalmic epinastine: a randomized, double-masked, parallel-group, active- and vehicle-controlled environmental trial in patients with seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Ther.* 2004;26:29–34.
19. Abelson MB, Gomes P, Crampton HJ, Schiffman RM, Bradford RR, Whitcup SM. Efficacy and tolerability of ophthalmic epinastine assessed using the conjunctival antigen challenge model in patients with a history of allergic conjunctivitis. *Clin Ther.* 2004;26:35–47.
20. Fujishima H, Ohashi Y, Takamura E. Efficacy of epinastine hydrochloride ophthalmic solution in allergic conjunctivitis by conjunctival cedar pollen allergen challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:476–81.
21. Tagawa Y, Namba K, Nakazono Y, Iwata D, Ishida S. Evaluating the efficacy of epinastine ophthalmic solution using a conjunctivitis allergen challenge model in patients with birch pollen allergic conjunctivitis. *Allergol Int.* 2017;66:338–43.
22. Mochizuki T, Hata T, Mori N, Yamazaki T, Noto T, Mano H. Trans-eyelid distribution of epinastine to the conjunctiva following eyelid application in rabbits. *Jpn J Ophthalmol* Published Online May. 2024;25. <https://doi.org/10.1007/s10384-024-01070-6>.
23. Alesion eyelid cream. Package insert. Santen pharmaceutical Co., Ltd. 2024. (in Japanese) https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1319762N1021_1_01
24. Shoji J, Fujishima H. Open-label long-term administration study of epinastine hydrochloride eyelid cream 0.5% in patients with allergic conjunctivitis: Phase III. *Ganka.* 2024;66:267–78. (in Japanese).
25. Abelson MB. Comparison of the conjunctival allergen challenge model with the environmental model of allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand.* 1999;77:38–42.
26. National Institute of Public Health. Phase 3 study of STN1011402 ophthalmic cream in patients with allergic conjunctivitis. 2022. https://rctportal.niph.go.jp/en/detail?trial_id=jRCT2031210639. Accessed March 21, 2023.
27. Santen pharmaceutical Co., Ltd. Santen obtains manufacturing and marketing approval in Japan for Alesion® eyelid cream (epinastine hydrochloride), a new treatment for allergic conjunctivitis. 2024. https://www.santen.com/en/news/2024/2024_1/20240326. Accessed April 15, 2024.
28. Torkildsen G, Narvekar A, Bergmann M. Efficacy and safety of olopatadine hydrochloride 0.77% in patients with allergic conjunctivitis using a conjunctival allergen-challenge model. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1703–13.
29. Greiner JV, Edwards-Swanson K, Ingeman A. Evaluation of alcaftadine 0.25% ophthalmic solution in acute allergic conjunctivitis at 15 minutes and 16 hours after instillation versus placebo and olopatadine 0.1%. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:87–93.
30. Gomes PJ, Ciolino JB, Arranz P, Hernández G, Fernández N. Bilastine 0.6% preservative-free eye drops, a once-daily treatment for allergic conjunctivitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2023;34.
31. Gomes PJ, Ciolino JB, Arranz P, Hernández G, Fernández N. Efficacy of once-daily ophthalmic bilastine for the treatment of allergic conjunctivitis: a dose-finding study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2023;33:271–80.

32. Ciolino JB, McLaurin EB, Marsico NP, et al. Effect of alcaftadine 0.25% on ocular itch associated with seasonal or perennial allergic conjunctivitis: a pooled analysis of two multicenter randomized clinical trials. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:765–72.

33. McLaurin EB, Marsico NP, Ackerman SL, et al. Ocular itch relief with alcaftadine 0.25% versus olopatadine 0.2% in allergic conjunctivitis: pooled analysis of two multicenter randomized clinical trials. *Adv Ther*. 2014;31:1059–71.

34. Spencer SKR, Shulruf B, McPherson ZE, Zhang H, Lee MB, Francis IC, et al. Factors affecting adherence to topical glaucoma therapy: a quantitative and qualitative pilot study analysis in Sydney, Australia. *Ophthalmol Glaucoma*. 2019;2:86–93.