

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2013に準拠して作成

アレルギー性疾患治療剤
日本薬局方 ペミロラストカリウム錠
アレギサル[®]錠 5mg
アレギサル[®]錠 10mg
ALEGYSAL[®] tablets
日本薬局方 シロップ用ペミロラストカリウム
アレギサル[®]ドライシロップ 0.5%
ALEGYSAL[®] dry syrup

| | | |
|--------------------------------|---|--|
| 剤形 | アレギサル錠：素錠（割線入り） アレギサルドライシロップ：ドライシロップ剤 | |
| 製剤の規制区分 | 該当しない | |
| 規格・含量 | アレギサル錠 5mg：1錠中 日局 ペミロラストカリウム 5mg 含有 アレギサル錠 10mg：1錠中 日局 ペミロラストカリウム 10mg 含有 アレギサルドライシロップ 0.5%：1g 中日局ペミロラストカリウム 5mg 含有 | |
| 一般名 | 和名：ペミロラストカリウム 洋名：Pemirolast Potassium | |
| 製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日 | アレギサル錠 5mg | 製造販売承認年月日：1994年9月7日 薬価基準収載年月日：1994年12月9日 発売年月日：1994年12月13日 |
| | アレギサル錠 10mg | 製造販売承認年月日：1991年1月18日 薬価基準収載年月日：1991年3月15日 発売年月日：1991年3月15日 |
| | アレギサルドライシロップ 0.5% | 製造販売承認年月日：2008年9月10日 （販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2008年12月19日 （変更銘柄名での収載日） 発売年月日：1992年8月28日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売：ニプロ ES ファーマ株式会社 | |
| 医薬情報担当者の連絡先 | | |
| 問い合わせ窓口 | ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：06-6375-0177 医療関係者向けホームページ https://www.nipro-es-pharma.co.jp | |

本IFは2017年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

| | | | |
|-----------------------------|----|---------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 6 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 26 |
| 1. 開発の経緯 | 6 | 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 26 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 6 | 2. 薬理作用 | 26 |
| II. 名称に関する項目 | 7 | VII. 薬物動態に関する項目 | 28 |
| 1. 販売名 | 7 | 1. 血中濃度の推移・測定法 | 28 |
| 2. 一般名 | 7 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 30 |
| 3. 構造式又は示性式 | 7 | 3. 吸収 | 31 |
| 4. 分子式及び分子量 | 7 | 4. 分布 | 32 |
| 5. 化学名（命名法） | 8 | 5. 代謝 | 33 |
| 6. 慣用名，別名，略号，記号番号 | 8 | 6. 排泄 | 35 |
| 7. CAS 登録番号 | 8 | 7. トランスポーターに関する情報 | 35 |
| III. 有効成分に関する項目 | 9 | 8. 透析等による除去率 | 36 |
| 1. 物理化学的性質 | 9 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 37 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 10 | 1. 警告内容とその理由 | 37 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 11 | 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 37 |
| 4. 有効成分の定量法 | 11 | 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 37 |
| IV. 製剤に関する項目 | 12 | 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 37 |
| 1. 剤形 | 12 | 5. 慎重投与内容とその理由 | 37 |
| 2. 製剤の組成 | 13 | 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 37 |
| 3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 | 13 | 7. 相互作用 | 38 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | 14 | 8. 副作用 | 38 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | 15 | 9. 高齢者への投与 | 48 |
| 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化） | 15 | 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 | 48 |
| 7. 溶出性 | 15 | 11. 小児等への投与 | 48 |
| 8. 生物学的試験法 | 16 | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 48 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 17 | 13. 過量投与 | 48 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 17 | 14. 適用上の注意 | 48 |
| 11. 力価 | 17 | 15. その他の注意 | 49 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 17 | 16. その他 | 49 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 17 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 50 |
| 14. その他 | 17 | 1. 薬理試験 | 50 |
| V. 治療に関する項目 | 18 | 2. 毒性試験 | 51 |
| 1. 効能又は効果 | 18 | | |
| 2. 用法及び用量 | 18 | | |
| 3. 臨床成績 | 19 | | |

| | |
|--|----|
| X. 管理的事項に関する項目 | 53 |
| 1. 規制区分..... | 53 |
| 2. 有効期間又は使用期限..... | 53 |
| 3. 貯法・保存条件..... | 53 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点..... | 53 |
| 5. 承認条件等..... | 53 |
| 6. 包装..... | 53 |
| 7. 容器の材質..... | 54 |
| 8. 同一成分・同効薬..... | 54 |
| 9. 国際誕生年月日..... | 54 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号..... | 54 |
| 11. 薬価基準収載年月日..... | 55 |
| 12. 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..... | 55 |
| 13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日 及びその内容..... | 55 |
| 14. 再審査期間..... | 55 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報..... | 55 |
| 16. 各種コード..... | 55 |
| 17. 保険給付上の注意..... | 55 |
| | |
| X I. 文献 | 56 |
| 1. 引用文献..... | 56 |
| 2. その他の参考文献..... | 57 |
| | |
| X II. 参考資料 | 58 |
| 1. 主な外国での発売状況..... | 58 |
| 2. 海外における臨床支援情報..... | 59 |
| | |
| X III. 備考 | 60 |
| その他の関連資料..... | 60 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ペミロラストカリウムは、ピリドピリミジン骨格にテトラゾリル基を導入した化学構造を有し、マスト細胞、好酸球からの化学伝達物質の遊離を抑制する薬物である。気管支喘息に対する本剤の臨床用量は、ヒト肺組織を用いた薬効薬理試験の有効濃度を指標とし、これにヒトの薬物動態評価を加味して決定した。また、ヒト鼻粘膜擦過片からのロイコトリエン遊離抑制濃度も臨床血中濃度と一致しており、臨床的には気管支喘息並びにアレルギー性鼻炎に対し高い有用性が認められている。

錠 10mg は 1991 年 1 月 18 日に気管支喘息の効能・効果の承認を取得した。ドライシロップ 0.5% は 1992 年 7 月 3 日に気管支喘息の効能・効果の承認を得て、同時に錠 10mg に小児用量が設定された。また錠 5mg は 1994 年 9 月 7 日に気管支喘息、アレルギー性鼻炎の効能・効果の承認を取得し、同時に錠 10mg にアレルギー性鼻炎の効能・効果が追加された。更にドライシロップ 0.5% は 1999 年 2 月 24 日にアレルギー性鼻炎の効能・効果が追加され、その後 2008 年 9 月に販売名変更に伴う再承認を受け、2008 年 12 月に変更銘柄名で薬価収載された。

また、1991 年 1 月 18 日から 1997 年 1 月 17 日まで、ペミロラストカリウム製剤として 28,265 例の使用成績調査を実施し、1997 年 4 月に再審査申請を行った結果、1999 年 3 月、薬事法第 14 条 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2011 年 4 月には田辺製薬販売株式会社（現 ニプロ ES ファーマ株式会社）が田辺三菱製薬株式会社より移管を受け販売を開始した。

2017 年 10 月にニプロ ES ファーマ株式会社が田辺三菱製薬株式会社より製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 気管支喘息、アレルギー性鼻炎に対し、成人及び小児の用法・用量を有する薬剤である。
- (2) 気管支喘息に対して、アトピー型のみならず混合型にも高い改善効果を認める。
- (3) アレルギー性鼻炎患者の鼻閉に高い改善効果を認める。
- (4) マスト細胞からのケミカルメディエーター遊離を抑制する (*in vitro*)。
好酸球の遊走及びロイコトリエン C₄、Eosinophil Cationic Protein (ECP)、Eosinophil Protein X (EPX) の遊離を抑制する (*in vitro*)。
- (5) 錠剤は小型で、ドライシロップ剤は甘く飲みやすく、1 日 2 回の投与である。
- (6) 副作用の発現率は以下のとおりである。

〈錠剤〉

総症例数 19,665 例中 336 例 (1.71%) 449 件の副作用が報告されている。主な副作用は腹痛 38 件 (0.19%)、ALT(GPT)上昇 37 件 (0.19%)、眠気 33 件 (0.17%)、嘔気 29 件 (0.15%)、AST(GOT)上昇 22 件 (0.11%) 等であった。(再審査終了時)

〈ドライシロップ剤〉

総症例数 10,822 例中 61 例 (0.56%) 76 件の副作用が報告されている。主な副作用は AST(GOT)上昇 9 件 (0.08%)、嘔気 6 件 (0.06%)、ALT(GPT)上昇 5 件 (0.05%)、下痢 5 件 (0.05%) 等であった。(再審査終了時)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 :

アレギサル錠 5mg
アレギサル錠 10mg
アレギサルドライシロップ 0.5%

(2) 洋名 :

ALEGYSAL tablets 5mg
ALEGYSAL tablets 10mg
ALEGYSAL dry syrup 0.5%

(3) 名称の由来 :

アレルギー症状を取り去る希望をこめて、アレギサルと命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法) :

ペミロラストカリウム (JAN)

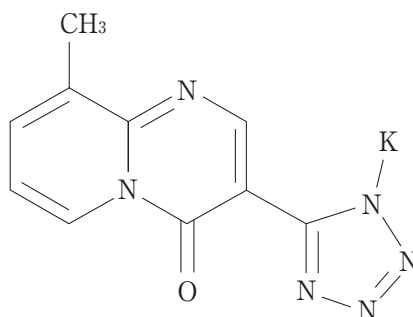
(2) 洋名 (命名法) :

Pemirolast Potassium (JAN)
Pemirolast (INN)

(3) ステム :

抗喘息薬又は抗アレルギー薬。但し、抗ヒスタミン薬として作用するものではない。:-ast

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{10}H_7KN_6O$

分子量 : 266.30

II. 名称に関する項目

5. 化学名 (命名法)

Monopotassium 5-(9-methyl-4-oxo-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-3-yl)-1*H*-tetrazol-1-ide
(IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

TBX (治験番号)

7. CAS 登録番号

69372-19-6 (Pemirolast)

100299-08-9 (Pemirolast Potassium)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

淡黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

水に溶けやすく，メタノールに溶けにくく，エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。
水酸化カリウム試液に溶ける。

| 溶媒 | 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL) | 「日局」による溶解性の表現 |
|------------|----------------------|---------------|
| 水 | 5.5～5.6 | 溶けやすい |
| メタノール | 135～136 | 溶けにくい |
| エタノール (95) | 654～658 | 溶けにくい |
| ジエチルエーテル | 10,000 以上 | ほとんど溶けない |

測定温度：20℃

(3) 吸湿性：

25℃における臨界相対湿度 (C.R.H.) は 57～65% に，40℃における C.R.H. は 53～67% に存在する。

(4) 融点 (分解点)，沸点，凝固点：

融点：約 322℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数：

pka=5.0 (テトラゾール基，吸光度法)

(6) 分配係数：

25℃におけるクロロホルムと各種 pH の緩衝液との間の分配係数

| pH | クロロホルム／緩衝液 |
|------|------------|
| 3.0 | 11 |
| 4.0 | 10 |
| 5.0 | 5.1 |
| 6.0 | 0.81 |
| 7.0 | 0.11 |
| 8.0 | 0.0096 |
| 9.0 | 0.0027 |
| 10.0 | 0 |
| 11.0 | 0 |

(緩衝液：pH3.0～11.0 のブリトン・ロビンソン緩衝液)

(7) その他の主な示性値：

吸光度：λ max 256～259nm 及び 356～359nm (水酸化カリウム溶液)

pH：水溶液 (1→100) の pH は 8.14～8.18 (日局「pH 測定法」による)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験の種類 | 保存条件 | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|----------|------------|----------------|---------------------|--------------------------|---|
| 長期保存試験*1 | 25℃, 60%RH | | ポリエチレン/アルミニウム袋 (二重) | 5年 | 変化なし |
| 苛酷試験 | 温度*2 | 40℃, 遮光 | 気密容器 | 6ヵ月 | 変化なし |
| | | 60℃, 遮光 | 気密容器 | 3ヵ月 | 変化なし |
| | 湿度*3 | 40℃, 53%RH, 遮光 | 開放容器 | 6ヵ月 | 変化なし |
| | | 40℃, 75%RH, 遮光 | 開放容器 | 6ヵ月 | 3ヵ月目より外観が淡黄色より黄白色に変化し約34%の吸湿を認めたが, 他の試験項目は変化なし。 |
| | 光*2 | 人工光*4 | 透明ガラス瓶 | 4週 | 溶状の変化 (白濁) が認められた。 |
| 室内散乱光 | | 透明ガラス瓶 | 1年 | 6ヵ月目より溶状の変化 (白濁) が認められた。 | |

*1. 試験項目: 性状, pH, 確認試験, 溶状, 薄層クロマトグラフィー (TLC), 不純物, 水分, 含量

*2. 試験項目: 性状, pH, 確認試験, 溶状, 薄層クロマトグラフィー (TLC), 含量

*3. 試験項目: 性状, pH, 確認試験, 溶状, 薄層クロマトグラフィー (TLC), 吸湿率, 含量

*4. 主波長 319nm を上方 50cm より照射

< 溶液状態での安定性 >

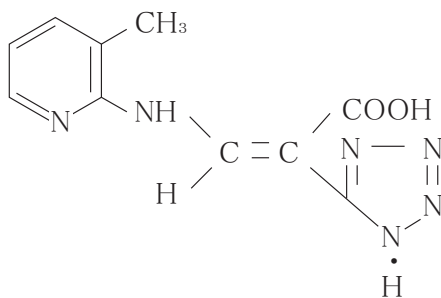
| 溶液 | 保存条件 | | 保存期間 | 結果 |
|-------|------|------|---|--|
| pH2 | 温度 | 40℃ | 7日 | 瞬時にペミロラストが析出するが, 他の分解物は認められなかった。 |
| pH4 | | 40℃ | 7日 | |
| pH7 | | 40℃ | 7日 | |
| pH8 | | 40℃ | 7日 | 変化なし |
| pH9 | | 40℃ | 7日 | |
| pH10 | | 40℃ | 7日 | 7日目に TBX-05 を認めた。 |
| pH11 | | 40℃ | 7日 | 1日目に TBX-05 を認め, 7日目には TBX-06 も認め含量残存率が低下した。 |
| pH12 | 40℃ | 7日 | 1日目より TBX-05 及び TBX-06 を認め, 含量残存率が低下した。 | |
| pH8.5 | 光 | 人工光* | 7日 | 3日目より微量の光分解物を認めた。 |

* 主波長 319nm を上方 50cm より照射

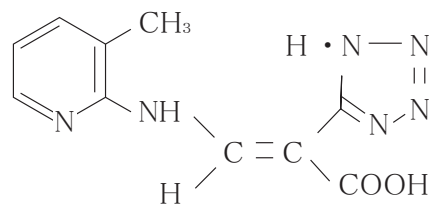
試験項目: 性状, 赤外吸収スペクトル, 薄層クロマトグラフィー (TLC), 含量残存率

[強制分解による生成物]

pH10 以上のアルカリ溶液中において生成した分解物は, 次の 2 種である。



TBX-05



TBX-06

3. 有効成分の確認試験法

日局「ペミロラストカリウム」の確認試験による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- (3) カリウム塩の定性反応（1）

4. 有効成分の定量法

日局「ペミロラストカリウム」の定量法による。

液体クロマトグラフィー







内標準溶液：アミノ安息香酸エチルのメタノール溶液（1→1000）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：260nm）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

| | アレギサール錠 5mg | | | アレギサール錠 10mg | | |
|---------------|---|---------------------|------------------|--|---------------------|------------------|
| 有効成分 (1錠中) | 日局 ペミロラストカリウム 5mg | | | 日局 ペミロラストカリウム 10mg | | |
| 性状・剤形 | 微黄白色～帯黄白色・ 素錠 (割線入り)・においなし・ わずかに苦い | | | 帯黄白色・素錠 (割線入り)・ においなし・わずかに苦い | | |
| 外形 |    | | |    | | |
| 規格 | 直径 (mm) 6.0 | 厚さ (mm) 約 2.4 | 重量 (mg) 90 | 直径 (mm) 6.5 | 厚さ (mm) 約 2.3 | 重量 (mg) 90 |
| | アレギサールドライシロップ 0.5% | | | | | |
| 有効成分 (1g中) | 日局 ペミロラストカリウム 5mg | | | | | |
| 性状・剤形 | 白色～微黄白色・シロップ (粒状)・においなし・甘い | | | | | |

(2) 製剤の物性 :

1) 錠剤

硬度 : 錠 5mg ; 49.0～58.8N

錠 10mg ; 39.2～49.0N

2) ドライシロップ 0.5%

粒度分布 : 日局「顆粒剤 (3) 粒度の試験」に従い試験を行うとき, これに適合する。

(3) 識別コード :

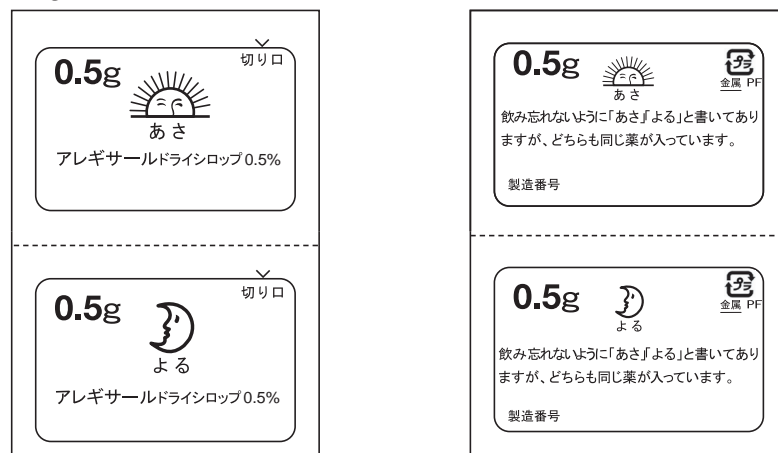
錠剤

錠 5mg :  227 錠剤に刻印

錠 10mg :  226 錠剤に刻印

ドライシロップ 0.5%

0.5g分包



(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

ドライシロップ 0.5% : 水溶液の pH7.0~8.0 (1→10)

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量 :

錠 5mg : 1 錠中 日局 ペミロラストカリウム 5mg 含有
錠 10mg : 1 錠中 日局 ペミロラストカリウム 10mg 含有
ドライシロップ 0.5% : 1g 中 日局 ペミロラストカリウム 5mg 含有

(2) 添加物 :

1) 錠 5mg, 錠 10mg

| | |
|-----|---|
| 添加物 | 乳糖水和物, 部分アルファー化デンプン, ヒドロキシプロピルセルロース, セルロース, 無水ケイ酸, ステアリン酸マグネシウム |
|-----|---|

2) ドライシロップ 0.5%

| | |
|-----|------------------|
| 添加物 | 白糖, クエン酸ナトリウム水和物 |
|-----|------------------|

(3) その他 :

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

ドライシロップ 0.5%は他剤と配合し液剤とした場合には, pH の変化により沈殿が生じることがあるので配合を避けること。

pH の低い薬剤との配合では, 配合直後より徐々に白濁物の析出が認められる。

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 錠 5mg

| 試験の種類 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|----------|------------|--------------------|------|------|
| 長期保存試験*1 | 25℃, 60%RH | PTP + アルミニウム袋 + 紙箱 | 3年 | 変化なし |
| 加速試験*2 | 40℃, 75%RH | PTP + アルミニウム袋 | 6ヵ月 | 変化なし |

*1. 試験項目：性状，確認試験，質量偏差試験，崩壊試験，含量

*2. 試験項目：性状，確認試験，薄層クロマトグラフィー (TLC)，崩壊試験，含量

(2) 錠 10mg

| 試験の種類 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 | |
|----------|------------------|------------------------|---------|---|--|
| 長期保存試験*1 | 25℃, 60%RH | PTP + アルミニウム袋 + 紙箱 | 3年 | 変化なし | |
| 加速試験*2 | 40℃, 75%RH | PTP + アルミニウム袋 | 6ヵ月 | 変化なし | |
| 苛酷試験*2 | 温度 40℃ | ポリエチレン瓶 (開放) | 6ヵ月 | 変化なし | |
| | 湿度 40℃, 75%RH | ポリエチレン瓶 (開放) | 6ヵ月 | 3ヵ月目にごくわずかに褐変し，6ヵ月目には黄色味退色しわずかに褐変した。3ヵ月目以降は痕跡程度の異種スポットを認めた (TLC)。 | |
| | 光 | 室温，人工光 (主波長 319nm) | ガラスシャーレ | 15日 | 5日目より照射面がごくわずかに黄変し，15日目に痕跡程度の異種スポットを認めた (TLC)。 |
| | | 室温，室内散乱光 (500~1,000lx) | ガラスシャーレ | 4週 | 痕跡程度の異種スポットを認めた (TLC)。 |

*1. 試験項目：性状，確認試験，質量偏差試験，崩壊試験，含量

*2. 試験項目：性状，確認試験，薄層クロマトグラフィー (TLC)，崩壊試験，含量

(3) ドライシロップ 0.5%

| 試験の種類 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|----------|-------------------------|------------------------|----------------|---|
| 長期保存試験*1 | 25℃, 60%RH | アルミニウムフィルム ヒートシール + 紙箱 | 3年 | 変化なし |
| | | ポリエチレン瓶 + 紙箱 | 3年 | 変化なし |
| 加速試験*2 | 40℃, 75%RH | 白色ポリエチレン瓶 | 6ヵ月 | 変化なし |
| 苛酷試験*2 | 40℃, 遮光 | ポリエチレン瓶 (開放) | 6ヵ月 | 変化なし |
| | 40℃, 75%RH | ポリエチレン瓶 (開放) | 6ヵ月 | 1ヵ月目以降吸湿による水分の増加がみられ，3ヵ月目以降部分的に弱い凝集を認めた。6ヵ月目に痕跡程度の異種スポットを認めた (TLC)。 |
| | 室温，白色蛍光灯 | ガラスシャーレ | 25日 (60万 lx・h) | 照射面がごくわずかに黄色味を帯びた。 |
| | 室温，近紫外線 蛍光灯 (主波長 360nm) | ガラスシャーレ | 7日 | 照射面がごくわずかに黄色味を帯びた。 |

*1. 試験項目：性状，確認試験，pH，純度試験，崩壊試験，含量

*2. 試験項目：性状，確認試験，pH，溶状，薄層クロマトグラフィー (TLC)，水分，含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

溶解後の安定性（ドライシロップ 0.5%）

ドライシロップ 0.5% 1g を水 10mL に溶かした水溶液の安定性試験の結果より、5℃、室温、40℃及び白色蛍光灯下に無色透明ポリ瓶で保存したところ、いずれも経時による若干の pH の低下傾向が認められたが、色、におい、結晶の析出及び不溶性異物（浮遊物）の発生等の性状の変化はなく、また、薄層クロマトグラフィー及び含量においても変化なく安定であった。（試験期間 21 日）。

一方、近紫外線蛍光灯（主波長 360nm）下においては、7 日目に溶液がわずかに黄色味を帯びる変化を認めたことから、光に対してわずかに不安定であり、遮光下保存が望ましいと考えられる。

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

「XIII. 備考」の項を参照。

7. 溶出性

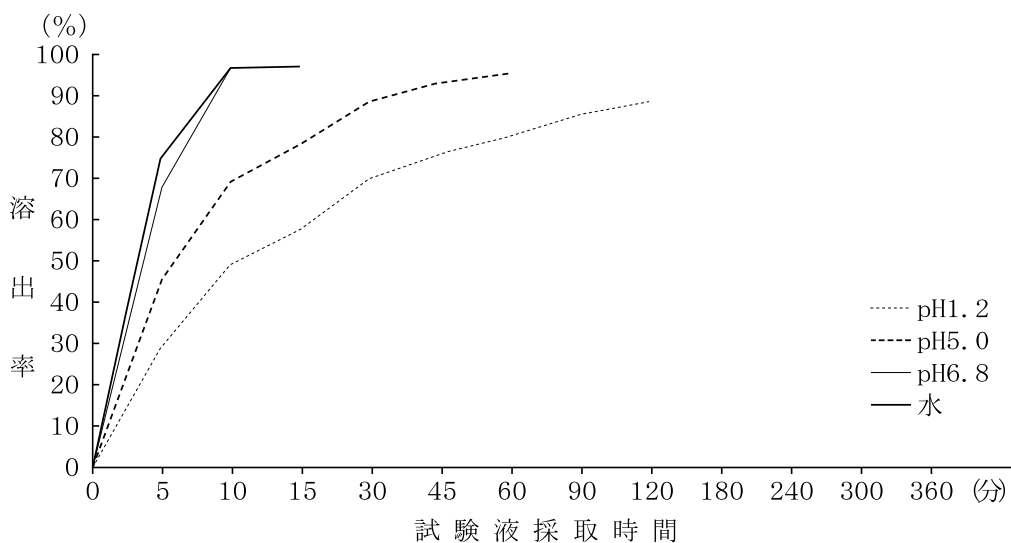
(1) 錠 5mg, 錠 10mg

日局「ペミロラストカリウム錠」の溶出性による。すなわち、試験液に pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、溶出率は次のとおりである。

| | 規定時間 | 溶出率 |
|--------|-------|-------|
| 錠 5mg | 45 分間 | 75%以上 |
| 錠 10mg | 60 分間 | 70%以上 |

アレギサール錠 5mg^{a)}

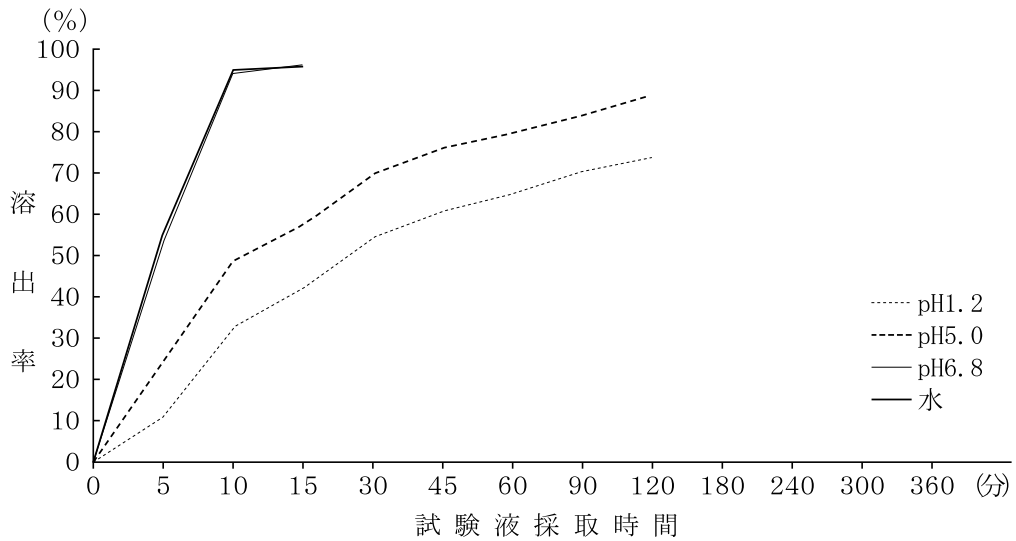
- 有効成分名：ペミロラストカリウム
- 剤形：錠剤
- 含量：5mg
- 試験液：pH1.2, pH5.0, pH6.8, 水
- 回転数：50 rpm
- 界面活性剤：使用せず



IV. 製剤に関する項目

アレギサル錠 10mg^{a)}

1. 有効成分名：ペミロラストカリウム
2. 剤形：錠剤
3. 含量：10mg
4. 試験液：pH1.2, pH5.0, pH6.8, 水
5. 回転数：50 rpm
6. 界面活性剤：使用せず

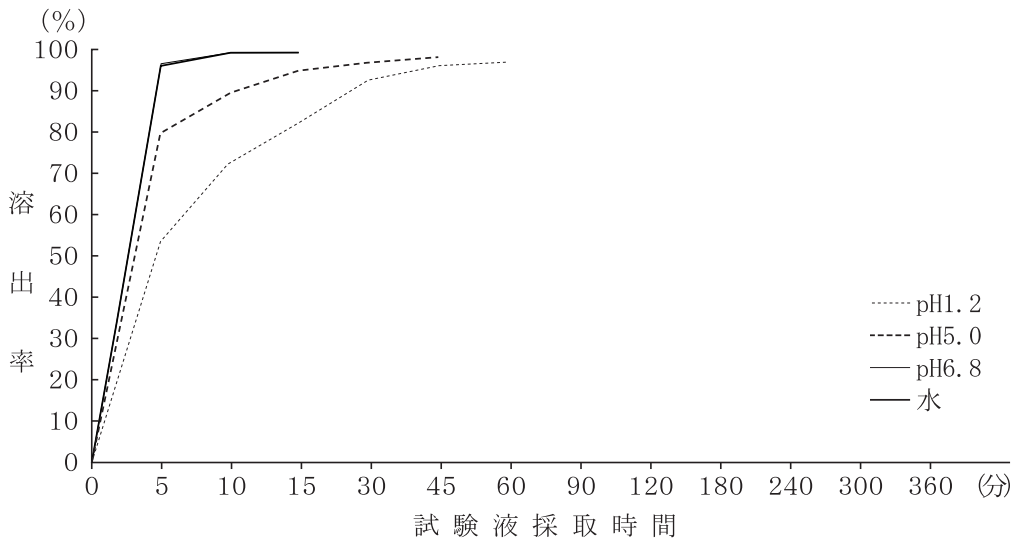


(2) ドライシロップ 0.5%

局外規「シロップ用ペミロラストカリウム」の溶出試験による。すなわち、試験液に pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 900mL を用い、日局「溶出試験法のパドル法」により、毎分 50 回転で試験を行うとき、15 分間の溶出率は 80% 以上である。

アレギサルドライシロップ 0.5%^{a)}

1. 有効成分名：ペミロラストカリウム
2. 剤形：ドライシロップ剤
3. 含量：5mg/g
4. 試験液：pH1.2, pH5.0, pH6.8, 水
5. 回転数：50 rpm
6. 界面活性剤：使用せず



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 錠 5mg, 錠 10mg

日局「ペミロラストカリウム錠」の確認試験による。

紫外可視吸光度測定法

(2) ドライシロップ 0.5%

日局「シロップ用ペミロラストカリウム」の確認試験による。

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

(1) 錠 5mg, 錠 10mg

日局「ペミロラストカリウム錠」の定量法による。

紫外可視吸光度測定法

(2) ドライシロップ 0.5%

日局「シロップ用ペミロラストカリウム」の定量法による。

紫外可視吸光度測定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

強制分解により生成する 2 種の化合物が考えられる。

Ⅲ.有効成分に関する項目-2 参照。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

気管支喘息，アレルギー性鼻炎

2. 用法及び用量

(1) アレギサー錠 5mg，アレギサー錠 10mg

気管支喘息

通常，成人にはペミロラストカリウムとして1回 10mg を1日 2回，朝食後及び夕食後（又は就寝前）に経口投与する。

小児においては，通常，下記の年齢別投与量を1回量とし，1日 2回，朝食後及び夕食後（又は就寝前）に経口投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減する。

| 年齢 | 1回投与量 |
|------------|--------------------|
| 5歳以上 11歳未満 | ペミロラストカリウムとして 5mg |
| 11歳以上 | ペミロラストカリウムとして 10mg |

アレルギー性鼻炎

通常，成人にはペミロラストカリウムとして1回 5mg を1日 2回，朝食後及び夕食後（又は就寝前）に経口投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減する。

(2) アレギサードライシロップ 0.5%

気管支喘息

通常，小児にはペミロラストカリウムとして1回 0.2mg/kg を1日 2回，朝食後及び就寝前に，用時溶解して経口投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減する。

年齢別の標準投与量は，通常，下記の用量を1回量とし，1日 2回朝食後及び就寝前に，用時溶解して経口投与する。

| 年齢 | 1回投与量 |
|------------|-----------------------------|
| 1歳以上 5歳未満 | 0.5g (ペミロラストカリウムとして 2.5mg) |
| 5歳以上 11歳未満 | 1.0g (ペミロラストカリウムとして 5.0mg) |
| 11歳以上 | 2.0g (ペミロラストカリウムとして 10.0mg) |

アレルギー性鼻炎

通常，小児にはペミロラストカリウムとして1回 0.1mg/kg を1日 2回，朝食後及び就寝前に，用時溶解して経口投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減する。

年齢別の標準投与量は，通常，下記の用量を1回量とし，1日 2回朝食後及び就寝前に，用時溶解して経口投与する。

| 年齢 | 1回投与量 |
|------------|------------------------------|
| 1歳以上 5歳未満 | 0.25g (ペミロラストカリウムとして 1.25mg) |
| 5歳以上 11歳未満 | 0.5g (ペミロラストカリウムとして 2.5mg) |
| 11歳以上 | 1.0g (ペミロラストカリウムとして 5.0mg) |

<用法に関する解説>

アレギサル錠 5mg, アレギサル錠 10mg : 「朝食後及び夕食後」又は「朝食後及び就寝前」の1日2回投与。

アレギサルドライシロップ 0.5% : 「朝食後及び就寝前」の1日2回投与。

(理由)

「朝食後及び夕食後」と「朝食後及び就寝前」の投与方法における臨床成績は、以下のとおりほぼ同等であった。(承認時。いずれも長期投与試験の症例を除く。)

1) 気管支喘息 (錠剤)

| | 20mg/日 (分2) | |
|----------------------|--------------------|------------------|
| | 朝食後・夕食後 | 朝食後・就寝前 |
| 最終全般改善度 (中等度改善以上) | 48.0% (146/304) | 48.1% (13/27) |

2) アレルギー性鼻炎 (錠剤)

| | 10mg/日 (分2) | |
|----------------------|--------------------|------------------|
| | 朝食後・夕食後 | 朝食後・就寝前 |
| 最終全般改善度 (中等度改善以上) | 51.1% (109/213) | 55.8% (24/43) |

気管支喘息では、夜間から早朝にかけて肺機能が低下し症状が悪化するので、気管支拡張剤などの対症薬は就寝前投与されることが多い。したがって、併用する上で就寝前投与が好ましい。

なお、副作用発現率は「朝食後及び夕食後」投与に比べ「朝食後及び就寝前」投与の方が高い傾向がみられた。(「VIII. 安全性 (使用上の注意等)」に関する項目-8-(5) 参照。)

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ :

該当しない

(2) 臨床効果^{1~22)} :

二重盲検比較試験を含む臨床試験における改善率は次のとおりであった。

1) 気管支喘息

| | 投与量 | 投与期間 | 中等度改善以上 (%) |
|-----------|-----------------------|--------|---------------------------------|
| 成人 | 20mg/日 (分2) | 4~6週 | 48.0 (159例/331例) |
| 小児 | 体重別に投与 ^{*2)} | 6週 | 64.5 (227例/352例) ^{*1)} |
| 長期投与 (成人) | 20mg/日 (分2) | 原則 24週 | 49.3 (37例/75例) |
| 長期投与 (小児) | 体重別に投与 ^{*2)} | 原則 24週 | 75.6 (34例/45例) ^{*1)} |

V. 治療に関する項目

2) アレルギー性鼻炎

| | 投与量 | 投与期間 | 中等度改善以上 (%) |
|--------------|----------------------|--------|------------------|
| 成人 | 10mg/日 (分2) | 4週 | 51.1 (116例/227例) |
| 小児 | 年齢別に投与 ^{※3} | 4週 | 59.7 (40例/67例) |
| 長期投与 (10歳以上) | 10mg/日 (分2) | 原則8週以上 | 72.7 (16例/22例) |

※1. 気管支喘息の小児のデータについては「改善」以上を示す

※2.

| 体重 | 1日投与量 (分2) |
|--------------|------------|
| 10kg以上19kg未満 | 5mg |
| 19kg以上38kg未満 | 10mg |
| 38kg以上60kg未満 | 20mg |

※3.

| 体重 | 1日投与量 (分2) |
|-----------|------------|
| 1歳以上5歳未満 | 2.5mg |
| 5歳以上11歳未満 | 5mg |
| 11歳以上 | 10mg |

- 1) 吉田 尚他：薬理と治療 1989；17 (3)：883-905
- 2) 吉田 尚他：薬理と治療 1989；17 (3)：907-931
- 3) 吉田 尚他：薬理と治療 1989；17 (3)：933-981
- 4) 岡安大仁他：新薬と臨牀 1989；38 (7)：1043-1056
- 5) 佐竹辰夫他：新薬と臨牀 1989；38 (7)：1058-1068
- 6) 山本正彦他：新薬と臨牀 1989；38 (7)：1070-1082
- 7) 馬場 實他：Progress in Medicine 1990；10 (9)：2229-2235
- 8) 根本紀夫他：小児科臨牀 1990；43 (11)：2467-2475
- 9) 三河春樹他：基礎と臨牀 1990；24 (15)：8093-8100
- 10) 馬場 實他：小児科臨牀 1991；44 (4)：1071-1093
- 11) 馬場 實他：小児科臨牀 1990；43 (11)：2477-2484
- 12) 三河春樹他：基礎と臨牀 1990；24 (15)：8085-8092
- 13) 市村登寿他：小児科臨牀 1991；44 (2)：401-407
- 14) 奥田 稔他：耳鼻咽喉科展望 1993；36 (2)：213-237
- 15) 奥田 稔他：耳鼻咽喉科展望 1993；36 (3)：377-401
- 16) 朝倉光司他：耳鼻と臨牀 1993；39 (3)：469-479
- 17) 石川 哮他：耳鼻と臨牀 1993；39 (3)：480-493
- 18) 馬場駿吉他：耳鼻咽喉科展望 1995；38 (5)：657-676
- 19) 滝島 任他：診療と新薬 1989；26 (7)：1091-1110
- 20) 吉田 尚他：診療と新薬 1989；26 (7)：1112-1131
- 21) 中島重徳他：診療と新薬 1989；26 (7)：1133-1146
- 22) 増田 游他：耳鼻と臨牀 1993；39 (3)：454-468

(3) 臨床薬理試験：

健康成人男子 34 名を対象に 1 回 2.5mg の単回投与から開始し、5、10、20、及び 40mg と逐次増量して、自他覚症状、理学的検査、眼検査、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固系検査、尿検査）、血中濃度、尿中濃度について検査し安全性を確認した後、反復投与試験を行った。

以下に単回投与試験及び反復投与試験の試験結果の要約を示す。

| | Step (投与日数) | 投与量 | 被験者数 | 結果 |
|---------------|----------------|--|--|--|
| 単回投与 (空腹時) | 1 | 2.5mg | 3 | 自他覚症状及び臨床検査に異常を認めなかった。 |
| | 2 | 5mg | 3 | |
| | 3 | 10mg | 3 | |
| | 4 | 20mg | 3 | |
| | 5 | 40mg | 3 | |
| 反復投与 (食後) | 1 (7日間) | 30mg (分3) 7日間 | 3 | 3例に FDP 値 (血液) の上昇を認めたが、その他の検査項目については、異常は認めなかった。 |
| | 2 (14日間) | ①低用量群 14日間 3mg (分3) 7日間 + 15mg (分3) 7日間 | 3 | 6例とも FDP 値の上昇は認めなかった。 1例に中性脂肪及び肝機能検査値の上昇を認めた。他は、異常は認めなかった |
| | | ②高用量群 14日間 7.5mg (分3) 7日間 + 30mg (分3) 7日間 | 3 | |
| 3 (7日間) | 30mg (分3) 7日間 | 10 | 10例とも肝機能検査値の上昇は認めなかった。 全ての検査項目について、異常は認めなかった。 | |

注) 本剤の承認されている用法・用量は以下のとおりである。
 気管支喘息 (成人) : 20mg/日 (分2)
 気管支喘息 (小児) : 0.4mg/kg/日 (分2)
 アレルギー性鼻炎 (成人) : 10mg/日 (分2)
 アレルギー性鼻炎 (小児) : 0.2mg/kg/日 (分2)
 なお、詳細については「V. 治療に関する項目-2」参照。

(4) 探索的試験：

気管支喘息 (成人)

アトピー型及び混合型の成人気管支喘息患者を対象とし、5mg/日 (分2) 投与群 30 例及び 20mg/日 (分2) 投与群 35 例に本剤を 4 週間投与した結果、総合評価では、最終全般改善度は「中等度改善」以上で 5mg 群 36.7% に対し、20mg 群の方が 54.3% と高い改善を示した。症状の改善においても 20mg 群の方が早期から改善が認められた。副作用は 20mg 群になく、5mg 群の 1 例に認められ、AST (GOT) の軽度上昇例であり、特に懸念すべきものではなかった。これらより成人気管支喘息に対する用量は 20mg/日 (分2) の方が 5mg/日 (分2) より望ましいと考えられた¹⁾。

1) 吉田 尚他：薬理と治療 1989 ; 17 (3) : 883-905

これを受けて、至適用量を検討する目的で 10mg/日 (分2) 投与群 67 例及び 20mg/日 (分2) 投与群 67 例に本剤を 6 週間投与し、群間比較試験を実施した結果、総合評価では最終全般改善度で 10mg 群は「中等度改善」以上 31.8%、20mg 群は 43.8% と 20mg 群は 10mg 群に比べ有意 (U 検定 : p < 0.05) に優れており、症状の改善も早期から認められた。副作

V. 治療に関する項目

用は両群とも 5 例ずつ認められ 20mg 群の便秘で中止した 1 例の他は両群とも特に懸念すべきものではなかった。これらより本剤の成人気管支喘息に対する至適用量は「20mg/日（分 2）」と考えられた²⁾。

2) 吉田 尚 他：薬理と治療 1989；17（3）：907-931

注) 本剤の気管支喘息（成人）に対し、承認されている用法・用量は 20mg/日（分 2）である。なお、詳細については「V.治療に関する項目-2」参照。

気管支喘息（小児）

アトピー型及び混合型の小児気管支喘息患者を対象とし、体重が 30kg 未満の患児のうち 53 例には本剤を 5mg/日（分 2）、55 例には 10mg/日（分 2）、また体重 30kg 以上の患児のうち 34 例には 10mg/日（分 2）、38 例には 20mg/日（分 2）を 6 週間投与し、至適用量を検討した。用量別に 5 つのグループに分け有用率を検討した結果、「極めて有用」及び「有用」以上については 0.350~0.449mg/kg/日（分 2）が最も高い有用率を示した。これらより本剤の小児気管支喘息に対する至適用量は「0.350~0.449mg/kg/日（分 2）」であると考えられた²³⁾。

23) 三河春樹 他：小児科臨床 1990；43（8）：1785-1799

注) 本剤の小児気管支喘息に対し、承認されている用法・用量は 0.4mg/kg/日（分 2）である。なお、詳細については「V.治療に関する項目-2」参照。

アレルギー性鼻炎（成人）

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とし、5mg/日（分 2）投与群 65 例、10mg/日（分 2）投与群 69 例及び 20mg/日（分 2）投与群 71 例に本剤を 4 週間投与した結果、最終全般改善度は「中等度改善」以上で 10mg/日（分 2）投与群 58.5%、20mg/日（分 2）投与群で 56.9%であり、5mg/日（分 2）投与群 34.4%に比べ有意に優れていた。

副作用は 5mg/日（分 2）投与群 3 例、20mg/日（分 2）投与群 3 例に認め、10mg/日（分 2）投与群では認められなかったが、3 群間に有意差はみられなかった。これらより本剤のアレルギー性鼻炎（成人）に対する至適用量は「10mg/日（分 2）」と考えられた¹⁴⁾。

14) 奥田 稔 他：耳鼻咽喉科展望 1993；36（2）：213-237

注) 本剤のアレルギー性鼻炎（成人）に対し、承認されている用法・用量は、10mg/日（分 2）である。なお、詳細については「V.治療に関する項目-2」参照。

アレルギー性鼻炎（小児）

小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とし、0.4mg/kg/日（分 2）投与群 40 例及び 0.2mg/kg/日（分 2）投与群 30 例に本剤を 4 週間投与した結果、最終全般改善度では両群間に有意差はなく「著明改善」は 0.2mg/kg/日（分 2）投与群 21.1%、0.4mg/kg/日（分 2）投与群 22.2%で「中等度改善」以上は 0.2mg/kg/日（分 2）投与群 60.5%、0.4mg/kg/日（分 2）投与群 70.4%であった。副作用は 0.2mg/kg/日（分 2）投与群で 1 例に認められたが 0.4mg/kg/日（分 2）投与群では認められなかった。

これらより本剤のアレルギー性鼻炎（小児）に対する至適用量は「0.2mg/kg/日（分 2）」と考えられた¹⁸⁾。

18) 馬場駿吉 他：耳鼻咽喉科展望 1995；38（5）：657-676

注) 本剤のアレルギー性鼻炎（小児）に対し、承認されている用法・用量は 0.2mg/kg/日（分 2）である。なお、詳細については「V.治療に関する項目-2」参照。

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

気管支喘息（成人）

成人気管支喘息に対して本剤 20mg/日及び対照薬を用いて、対照観察期間を 2 週間、その後 6 週間を試験薬投与期間とし、二重盲検比較試験を実施し、本剤の有効性が認められた³⁾。

3) 吉田 尚 他：薬理と治療 1989；17 (3)：933-981

気管支喘息（小児）

小児気管支喘息に対して 1 包中に本剤 2.5mg, 5mg, 10mg を含有するドライシロップ剤及び対照薬を用いて対照観察期間を 2 週間、その後 6 週間を試験薬投与期間とし、二重盲検比較試験を実施し、本剤の有効性が認められた¹⁰⁾。

10) 馬場 實 他：小児科臨床 1991；44 (4)：1071-1093

アレルギー性鼻炎（成人）

アレルギー性鼻炎に対して本剤 10mg/日及び対照薬を用いて、対照観察期間を 1 週間、その後 4 週間を試験薬投与期間とし、二重盲検比較試験を実施し、本剤の有効性が認められた¹⁵⁾。

15) 奥田 稔 他：耳鼻咽喉科展望 1993；36 (3)：377-401

3) 安全性試験：

気管支喘息（成人）

本剤、1 回 10mg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後（又は就寝前）に平均 21.7 週間投与したところ、副作用は 75 例中 1 例（1.33%）にヘモグロビン量の軽度減少と Al-P の軽度上昇を認めた^{19~21)}。

19) 滝島 任 他：診療と新薬 1989；26 (7)：1091-1110

20) 吉田 尚 他：診療と新薬 1989；26 (7)：1112-1131

21) 中島重徳 他：診療と新薬 1989；26 (7)：1133-1146

気管支喘息（小児）

本剤を下記の体重別投与量に従い、1 日 2 回朝食後及び就寝前に平均 23.0 週間投与したところ、副作用は 45 例中 1 例（2.22%）に軽度の嘔吐を認めた^{11,12)}。

| 体重 | 1 日投与量 |
|-----------------|--------|
| 10kg 以上 19kg 未満 | 2.5mg |
| 19kg 以上 38kg 未満 | 5mg |
| 38kg 以上 60kg 未満 | 10mg |

11) 馬場 實 他：小児科臨床 1990；43 (11)：2477-2484

12) 三河春樹 他：基礎と臨床 1990；24 (15)：8085-8092

V. 治療に関する項目

アレルギー性鼻炎（成人）

本剤，1回5mgを1日2回，朝食後及び夕食後に原則として8週間，可能な場合は最長24週間投与したところ，副作用は37例中3例（8.11％）に認められた。その内容は，胃部不快感，胃腸障害（胃のもたれ），皮疹の各1例であった²²⁾。

22)増田 游他：耳鼻と臨床1993；39（3）：454-468

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）：

使用成績調査

1991年1月18日～1997年1月17日までの使用成績調査における有効性対象症例，気管支喘息（錠剤）7,425例，気管支喘息（ドライシロップ剤）6,137例，アレルギー性鼻炎（錠剤）2,364例の調査の結果，全般改善度は以下のとおりであった。

気管支喘息（錠剤）の全般改善度

| 著明改善 | 改善 | やや改善 | 不変 | 悪化 | 小計 | 判定不能 | 未記載 | 合計 |
|------------------|------------------|------------------|---------|----|-------|------|-----|-------|
| 1,621 (22.2%) | 3,342 (67.9%) | 1,608 (89.9%) | 692 | 47 | 7,310 | 92 | 23 | 7,425 |
| | | | (10.1%) | | | | | |
| 改善率：()内，累積% | | | 無効率 | | | | | |

気管支喘息（ドライシロップ剤）の全般改善度

| 著明改善 | 改善 | やや改善 | 不変 | 悪化 | 小計 | 判定不能 | 未記載 | 合計 |
|------------------|------------------|------------------|--------|----|-------|------|-----|-------|
| 1,279 (21.3%) | 2,868 (69.2%) | 1,344 (91.6%) | 464 | 37 | 5,992 | 122 | 23 | 6,137 |
| | | | (8.4%) | | | | | |
| 改善率：()内，累積% | | | 無効率 | | | | | |

アレルギー性鼻炎（錠剤）の全般改善度

| 著明改善 | 改善 | やや改善 | 不変 | 悪化 | 小計 | 判定不能 | 未記載 | 合計 |
|----------------|------------------|----------------|--------|----|-------|------|-----|-------|
| 548 (23.7%) | 1,135 (72.8%) | 496 (94.2%) | 120 | 14 | 2,313 | 45 | 6 | 2,364 |
| | | | (5.8%) | | | | | |
| 改善率：()内，累積% | | | 無効率 | | | | | |

有効性に影響を与えると考えられる要因について検討した結果，気管支喘息（錠剤）で年齢，小児・高齢者の区分，入院・外来の区分，重症度，罹病期間，合併症，併用療法，1日投与回数，総投与量，投与期間，併用薬の有無及び併用薬の種類12項目で，気管支喘息（ドライシロップ剤）では年齢，入院・外来の区分，重症度，罹病期間，合併症，併用療法の種類，併用薬の有無及び併用薬の種類8項目で，無効率に有意差を認めた。

無効率に有意差を認めた項目について検討したが，年齢が高い程，また，重症例及び罹病期間の長い症例の無効率が高いなど，想定される結果であった。

アレルギー性鼻炎（錠剤）の調査では，重症度，罹病期間，合併症，1日投与回数，総投与量及び投与期間の6項目で無効率に有意差を認めた。

無効率に有意差を認めた項目について検討したが，軽症例で無効率が高かった以外は，想定される結果であった。

特定使用成績調査，製造販売後臨床試験は実施していない。

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：
該当しない

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

従来、抗アレルギー薬として括られていたが、作用機序の違いから現在は以下のように分類されている。なお、アレギサルはメディエーター遊離抑制薬に分類されている。

(1) メディエーター遊離抑制薬

クロモグリク酸ナトリウム (DSCG)、トラニラスト、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、タザノラスト

(2) ヒスタミン H₁-拮抗薬

ケトチフェン、アゼラスチン、オキサトミド、メキタジン、エメダスチン、エピナスチン、エバスチン、セチリジン、ベポタスチン、フェキソフェナジン、オロパタジン

(3) トロンボキサン阻害薬

(1) トロンボキサン A₂ 合成酵素阻害薬 オザグレル

(2) トロンボキサン A₂ 拮抗薬 セラトロダスト、ラマトロバン

(4) ロイコトリエン拮抗薬

プラナルカスト、ザフィルルカスト、モンテルカスト

(5) Th₂ サイトカイン阻害薬

スプラタスト

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

マスト細胞等からのケミカルメディエーター遊離を抑制する。その機序は、次のとおりである。

1) イノシトールリン脂質代謝抑制作用 (*in vitro*)^{24, 25)}

細胞内情報伝達機構の初期段階に作用し、抗原刺激によるイノシトール 3 リン酸、1,2-ジアシルグリセロール、ホスファチジン酸の産生を抑制する。

また、同時にアラキドン酸遊離も阻害する (ラット腹腔マスト細胞, RBL-2H3 細胞)。

2) 細胞外 Ca²⁺の流入と、細胞内貯蔵部位からの Ca²⁺の遊離を阻害する (ラット腹腔マスト細胞) (*in vitro*)^{26, 27)}。

3) ホスホジエステラーゼ阻害作用により、細胞内 c-AMP 濃度を上昇させる (ラット肺組織及び腹腔浸出細胞) (*in vitro*)²⁸⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) ケミカルメディエーター遊離に対する作用 (*in vitro*)

① ヒト肺組織からの抗原によるケミカルメディエーター遊離抑制作用²⁹⁾

ヒスタミン及び SRS-A 遊離を 10⁻⁶M より濃度依存的に抑制した。

② 鼻アレルギー患者鼻粘膜上皮擦過片からの抗原によるケミカルメディエーター遊離抑制作用³⁰⁾

ヒスタミン及びロイコトリエン遊離をそれぞれ 10⁻⁶M より濃度依存的に抑制した。

- ③ ヒト好酸球からの A23187*によるケミカルメディエーター遊離抑制作用³¹⁾
 ロイコトリエン C₄ 遊離を 10⁻⁶M より、ECP (Eosinophil Cationic Protein) 遊離を 10⁻⁵M より濃度依存的に抑制した。
 * A23187 :
 実験的に好酸球を活性化させる因子の一つで、細胞内 Ca²⁺を増加させて非特異的に脱顆粒を引き起こす。
- ④ ヒト好酸球からの GM-CSF 及び PAF による EPX (Eosinophil Protein X) 遊離抑制作用³²⁾
 EPX 遊離を 10⁻⁶M より濃度依存的に抑制した。
- ⑤ ヒト末梢白血球からの抗原刺激によるヒスタミン遊離抑制作用²⁹⁾
 10⁻⁴M より濃度依存的にヒスタミン遊離を抑制し、その IC₅₀ は 3×10⁻³M であった。
- ⑥ ラット腹腔浸出細胞 (PEC) からのケミカルメディエーター遊離抑制作用^{28, 33)}
 抗原刺激によるヒスタミン遊離を 10⁻¹⁰~10⁻⁷g/mL の低濃度で濃度依存的に抑制し (IC₅₀ = 5.1×10⁻⁹g/mL), また、10⁻⁸g/mL より濃度依存的に PAF の産生、遊離を抑制した。Compound48/80 によるヒスタミン遊離に対しても 10⁻⁹g/mL から濃度依存的に抑制し、その抑制は 10⁻⁶g/mL でプラトーに達した。
- 2) ヒト好酸球遊走に対する作用 (*in vitro*)³⁴⁾
 PAF (血小板活性化因子) による好酸球遊走を 10⁻⁶M より濃度依存的に抑制した。
- 3) 受身皮膚アナフィラキシー (PCA) に対する作用³⁵⁾
- ① ラット 48 時間 homologous PCA
 抗原誘発と同時に静脈内に、また、抗原投与 5 分前に経口投与したところ用量依存的に抑制し、ID₅₀ はそれぞれ 7 及び 27µg/kg であった。
- ② ラット 3 時間 homologous PCA
 抗原誘発と同時に静脈内に、また、抗原投与 5 分前に経口投与したところ用量依存的に抑制し、ID₅₀ はそれぞれ 6 及び 107µg/kg であった。
- ③ モルモット 8 日間 homologous PCA
 抗原誘発と同時に静脈内に、また、抗原投与 2 時間前に経口投与したところ用量依存的に抑制し、ID₅₀ はそれぞれ 0.92 及び 6.8mg/kg であった。
- 4) 実験的喘息に対する作用
- ① ラット実験的喘息³⁶⁾
 抗原誘発 1 分前の静脈内投与及び 60 分前の経口投与により、静脈内投与では 10µg/kg, 経口投与では 0.1mg/kg より用量依存的に気道収縮を抑制した。
- ② モルモット実験的喘息³⁷⁾
 抗原誘発 3 分前の静脈内投与、誘発 2 時間及び 8 時間前の経口投与により、静脈内投与では 2.5mg/kg, 経口投与では 50mg/kg より用量依存的な喘息症状の改善を認めた。
- 5) ラット実験的アレルギー性鼻炎に対する作用³⁸⁾
 抗原誘発 60 分前の経口投与において、鼻粘膜血管透過性亢進を 0.1mg/kg より抑制した。
- (3) 作用発現時間・持続時間 :
 該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

1) 成人（錠剤）³⁹⁾

5mg 単回経口投与時：投与後 1.0 時間（健康成人男子 3 名）

10mg 単回経口投与時：投与後 1.7 時間（健康成人男子 3 名）

2) 小児（ドライシロップ剤）⁴⁰⁾

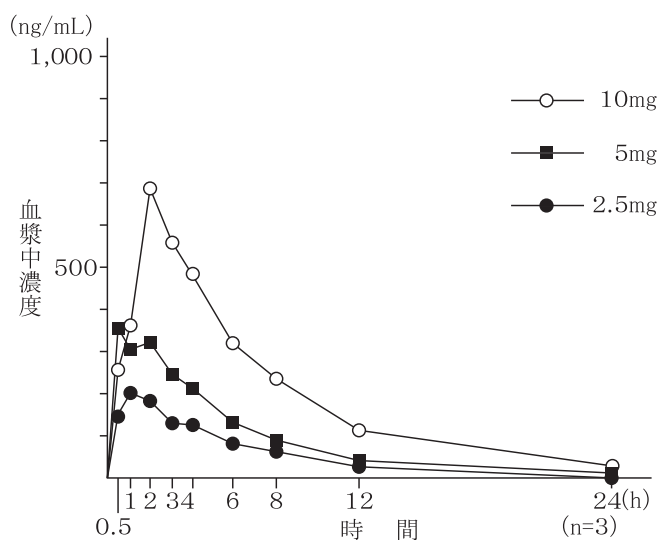
0.2mg/kg 単回経口投与時：投与後 1.5 時間（気管支喘息児 6 名）

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 成人（錠剤）

① 単回経口投与³⁹⁾

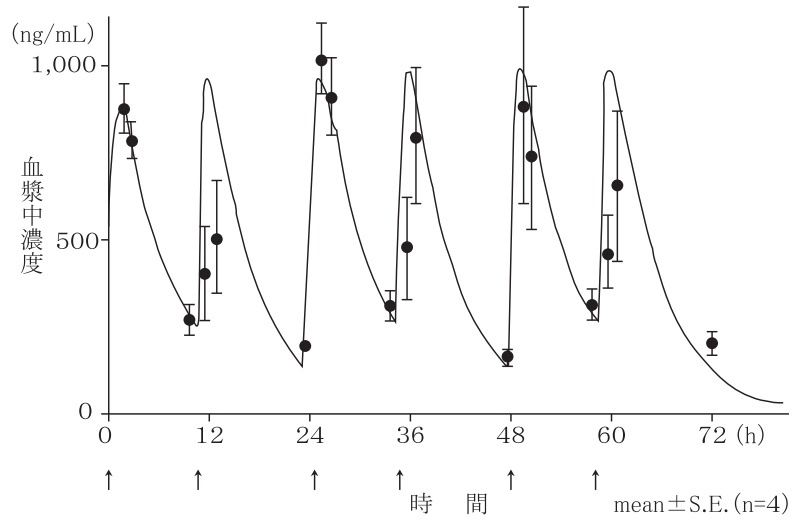
健康成人男子に、ペミロラストカリウム 2.5、5 及び 10mg を単回経口投与（空腹時）した場合、血漿中濃度はそれぞれ投与後 1.2、1.0 及び 1.7 時間で最高（231、416 及び 723ng/mL）に達し、以後半減期は 4.99、4.31 及び 4.74 時間で減少した。



| 投与量 (単回投与) | Cmax (ng/mL) | tmax (h) | t _{1/2} (h) | AUC (ng · h/mL) |
|---------------|-----------------|-------------|-------------------------|--------------------|
| 2.5mg | 231 | 1.2 | 4.99 | 1,463 |
| 5mg | 416 | 1.0 | 4.31 | 2,279 |
| 10mg | 723 | 1.7 | 4.74 | 5,020 |

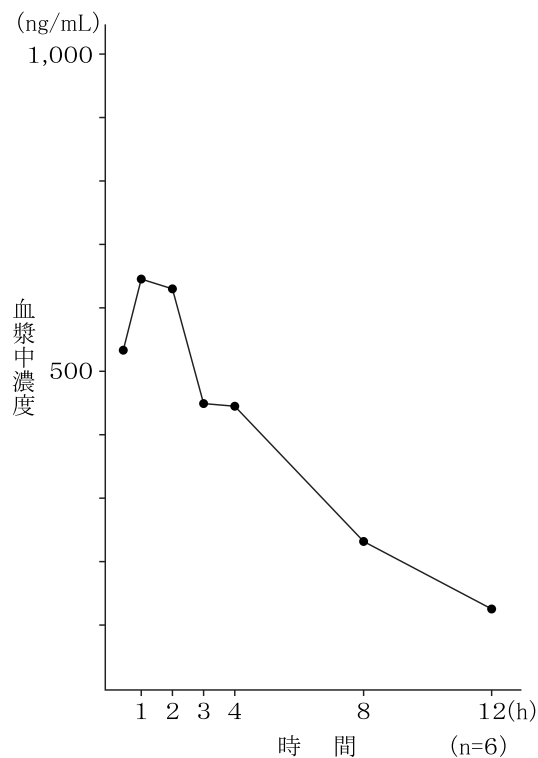
② 反復経口投与⁴¹⁾

健康成人男子に、ペミロラストカリウムを反復投与（1回 10mg を朝は軽食後，夕は一般食後の1日2回，3日間経口投与）した場合，最低血漿中濃度は2日目より定常状態に達した。



2) 小児（ドライシロップ剤）⁴⁰⁾

気管支喘息児（7～13歳）にペミロラストカリウム 0.2mg/kg を単回経口投与した場合，血漿中濃度は投与後 1.5 時間で最高（682ng/mL）に達し，以後半減期 4.12 時間で減少した。



| 投与量 (mg/kg) | Cmax (ng/mL) | tmax (h) | t _{1/2} (h) | AUC (ng · h/mL) |
|-------------|--------------|----------|----------------------|-----------------|
| 0.2 | 682 | 1.5 | 4.12 | 5,278 |

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 中毒域：

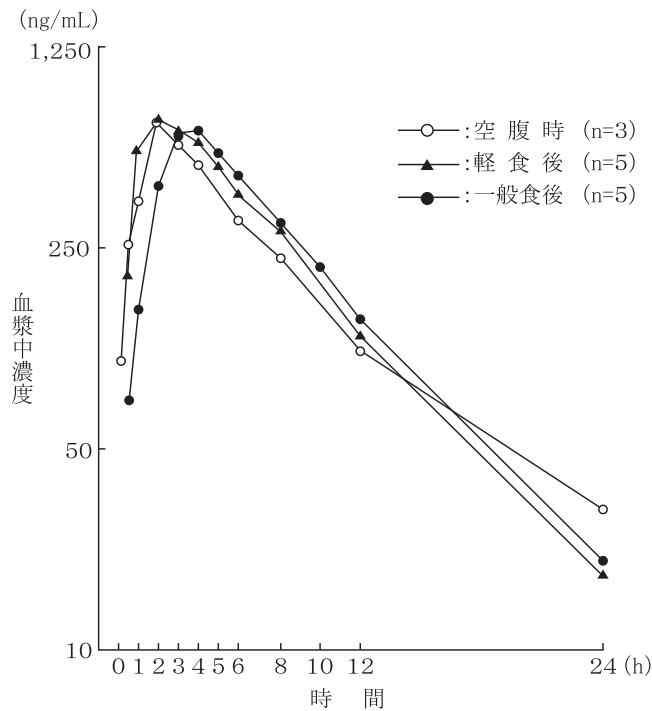
該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

<単回経口投与での食事の影響⁴¹⁾>

健康成人男子に、ペミロラストカリウム 10mg を空腹時、軽食後及び一般食後に投与し、食事の影響を比較検討した。

その結果、一般食後の血漿中濃度推移は空腹時に比べ tmax に遅れがみられ、食事の影響が認められたが軽食後ではほぼ同様な推移を示した。



| 投与条件 | Cmax (ng/mL) | tmax (h) | t _{1/2} (h) | AUC _{0-∞} (ng · h/mL) |
|------|--------------|----------|----------------------|--------------------------------|
| 空腹時 | 723 | 1.7 | 3.2 | 5,017 |
| 軽食後 | 696 | 2.2 | 3.7 | 5,569 |
| 一般食後 | 701 | 3.4 | 3.3 | 5,318 |

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

1-コンパートメントモデル^{39, 40)}

(2) 吸収速度定数 :

1) 健康成人 (錠剤) ³⁹⁾5mg 単回経口投与時 : $K_a = 0.494h^{-1}$ (n=2)10mg 単回経口投与時 : $K_a = 0.686h^{-1}$ (n=3)2) 気管支喘息児 (ドライシロップ剤) ⁴⁰⁾0.2mg/kg 単回経口投与時 : $K_a = 1.813h^{-1}$ (n=3)(3) バイオアベイラビリティ ^{42, 43)} :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

ラット及びイヌにペミロラストカリウム (ラットでは ¹⁴C-標識化合物を使用) を単回経口投与したとき, 消化管から速やかに吸収され, それぞれ投与後 10 分及び 26 分で最高血中濃度に達した。消失半減期はラットで 0.31 時間 (α 相), イヌでは 0.8 時間であった。

ラットでの推定吸収率は 98.5% であり, イヌにおける絶対的バイオアベイラビリティは約 70% であった。

(4) 消失速度定数 :

1) 健康成人 (錠剤) ³⁹⁾5mg 単回経口投与時 : $K_{el} = 0.163h^{-1}$ (n=2)10mg 単回経口投与時 : $K_{el} = 0.151h^{-1}$ (n=3)2) 気管支喘息児 (ドライシロップ剤) ⁴⁰⁾0.2mg/kg 単回経口投与時 : $K_{el} = 0.203h^{-1}$ (n=6)

(5) クリアランス :

該当資料なし

(6) 分布容積 :

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率 ⁴⁴⁾ :

96% (結合蛋白はアルブミンと考えられる)

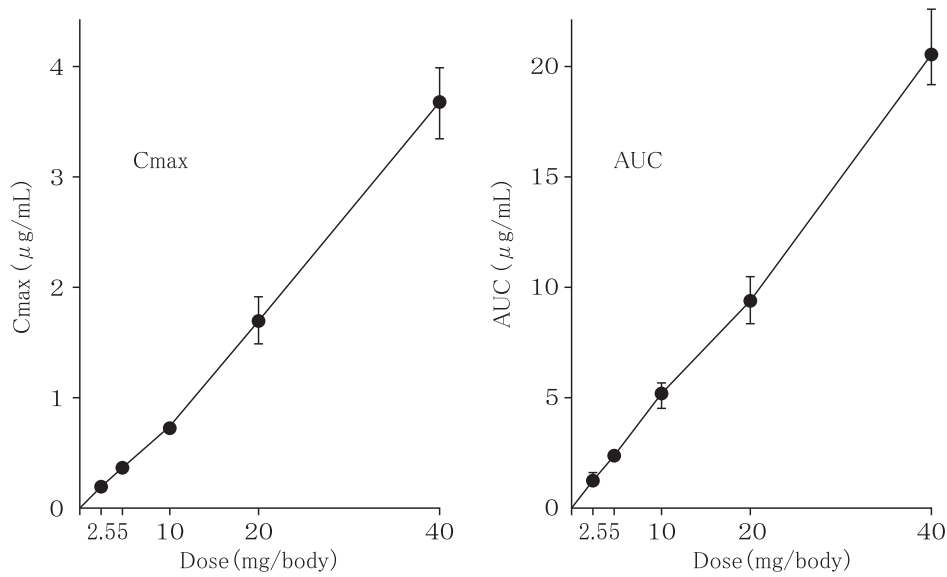
3. 吸収 ³⁹⁾

健康成人男子 14 名にペミロラストカリウム 2.5, 5, 10, 20 及び 40mg/body (いずれの投与量群も被験者 3 名) を単回経口投与 (空腹時) した場合, 血漿中濃度は, 投与後 1.0~1.7 時間で最高に達し, 以後 4~5 時間の半減期で消失した。

C_{max} 及び AUC は 2.5~40mg/body の範囲で投与量に比例して増加した。

また, 尿中排泄率も投与後 12 時間までに 70% 以上, 24 時間までに 80% 以上を示すことから, 消化管からの吸収は良好であると考えられた。

VII. 薬物動態に関する項目



投与量と Cmax 及び AUC との相関

注) 本剤の承認されている用法・用量は以下のとおりである。

気管支喘息 (成人) : 20mg/日 (分 2)

気管支喘息 (小児) : 0.4mg/kg/日 (分 2)

アレルギー性鼻炎 (成人) : 10mg/日 (分 2)

アレルギー性鼻炎 (小児) : 0.2mg/kg/日 (分 2)

なお、詳細については「V. 治療に関する項目-2」参照。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性⁴²⁾ :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

ラットに ¹⁴C-ペミロラストカリウムを単回経口投与した。脳内放射能濃度を投与 10 分後、1 時間後、3 時間後、24 時間後に測定したところ、10 分後の濃度が最も高く、大脳 4.99、小脳 5.45 (いずれも相対値*) であり全血中濃度の約 1/13 であった。

* 放射能濃度の結果については各実験系における投与放射能をそろえるために相対値 (F 値) として表現した。

換算式は次のとおりである。

$$F \text{ 値} (\%) = \frac{\text{試料中放射能 (dpm)} / \text{試料重 (g)}}{\text{投与放射能 (dpm)} / \text{体重 (g)}} \times 100$$

(2) 血液-胎盤関門通過性⁴²⁾ :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

妊娠 18 日目のラットに ¹⁴C-ペミロラストカリウムを単回経口投与した。胎児中の放射能濃度は投与 1 時間後が最も高く、8.49 (相対値*) であり、母獣全血中濃度の約 2/7 であった。胎児中の放射能濃度は、母獣の血中濃度と比べて常に低く、胎盤通過性は低いと考えられた。

* 放射能濃度の結果については各実験系における投与放射能をそろえるために相対値 (F 値) として表現した。

換算式は次のとおりである。

$$F \text{ 値} (\%) = \frac{\text{試料中放射能 (dpm)} / \text{試料重 (g)}}{\text{投与放射能 (dpm)} / \text{体重 (g)}} \times 100$$

(3) 乳汁への移行性⁴²⁾ :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

¹⁴C-ペミロラストカリウムを母獣 (ラット) に投与後、乳汁中の放射能濃度及び母獣全血中濃度を測定したところ以下のとおりであった (相対値*)。乳汁中濃度は 3 時間後に最高となり、母獣全血中濃度の約 2.7 倍であった。

| | 1 時間後 | 3 時間後 | 6 時間後 | 24 時間後 |
|---------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| 乳汁中濃度 | 2.05 ± 2.66 | 25.11 ± 5.92 | 12.32 ± 1.93 | 4.05 ± 0.77 |
| 母獣全血中濃度 | 13.11 ± 0.67 | 9.25 ± 1.36 | 8.56 ± 0.67 | 1.07 ± 0.41 |

(平均値 ± S.D., n=3)

* 放射能濃度の結果については各実験系における投与放射能をそろえるために相対値 (F 値) として表現した。換算式は次のとおりである。

$$F \text{ 値} (\%) = \frac{\text{試料中放射能 (dpm)} / \text{試料重 (g)}}{\text{投与放射能 (dpm)} / \text{体重 (g)}} \times 100$$

(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⁴²⁾ :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

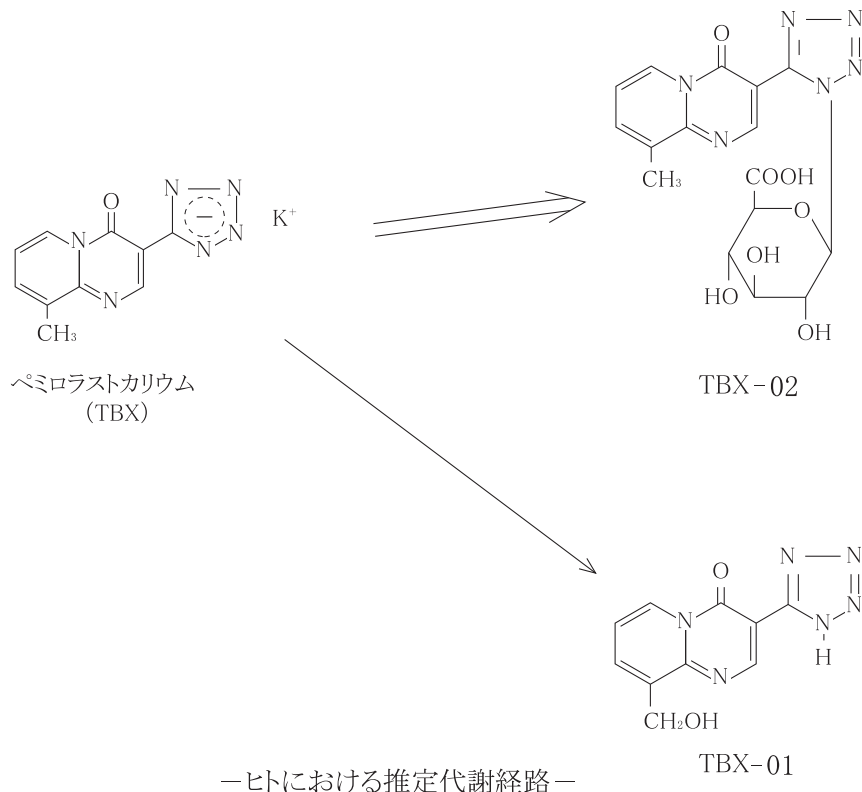
ラットに ¹⁴C-ペミロラストカリウムを単回経口投与したとき、投与 10 分後に血漿、肝臓、腎臓、膀胱、尿道及び消化管で高い分布がみられた。時間の経過とともに、組織中濃度はいずれも血漿中濃度と同様な推移で減少した。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{40, 45)} :

ヒト尿中の主要代謝物はグルクロン酸抱合体の TBX-02 であり、TBX-01 及び未変化体も少量認められた。なお、血漿中では大部分が未変化体として存在し、TBX-01 及び TBX-02 の血漿中濃度は、未変化体の 1/100 以下であった。

VII. 薬物動態に関する項目



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 :

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 :

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率^{46, 47)} :

代謝物 TBX-01 及び TBX-02 の抗アレルギー作用を, ラット 48 時間 homologous PCA (静脈内投与) により検討したところ, その効力はそれぞれ未変化体の約 1/10 及び約 1/500 以下であった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ⁴⁵⁾ :

TBX-01 : t_{max} (h) = 2, $t_{1/2}$ (h) = 約 4 (40mg 単回投与時)^{注)}

注) 本剤の承認されている用法・用量は以下のとおりである。

気管支喘息 (成人) : 20mg/日 (分 2)

気管支喘息 (小児) : 0.4mg/kg/日 (分 2)

アレルギー性鼻炎 (成人) : 10mg/日 (分 2)

アレルギー性鼻炎 (小児) : 0.2mg/kg/日 (分 2)

なお, 詳細については「V.治療に関する項目-2」参照。

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

主として尿中

(2) 排泄率：

1) 単回投与時

健康成人男子に、10mg を単回経口投与したときの尿中排泄は速やかで、投与後 24 時間までに投与量の 83.5% が排泄された。なお、尿中への排泄は、投与後 10~12 時間でほぼ終了した⁴⁵⁾。

気管支喘息児に、0.2mg/kg 単回経口投与した場合、投与後 12 時間までに投与量の 71.3% が尿中に排泄された。この値は成人における投与後 12 時間までの尿中排泄率とほぼ同じであった⁴⁰⁾。

尿中代謝物排泄率（単回投与時）

(% of dose)

| 被験者（投与量） | 時間（h） | ペミロラスト カリウム | TBX-01 | TBX-02 | 合計 |
|---------------|-------|----------------|---------|----------|-----------|
| 成人（10mg/body） | 0~12 | 1.6±0.8 | 4.8±2.0 | 65.2±2.9 | 71.6±2.3 |
| 成人（10mg/body） | 0~24 | 1.7±0.8 | 5.4±2.2 | 76.4±0.7 | 83.5±3.3 |
| 小児（0.2mg/kg） | 0~12 | 2.2±0.9 | 4.5±1.8 | 64.6±8.1 | 71.3±10.1 |

mean±S.E. (n=3)

2) 反復投与時

健康成人男子に 1 回 10mg, 1 日 3 回, 7 日間反復経口投与したとき、24 時間ごとの各代謝物の排泄率は投与期間中変動せず、尿中総排泄率は 82.6% を示し、単回投与時の値とよく類似していた。

したがって、反復投与による代謝の変動及び体内蓄積性は、ほとんどないと考えられた⁴⁵⁾。

尿中代謝物排泄率（反復投与時）

(% of dose)

| 被験者（投与量） | 時間（h） | ペミロラスト カリウム | TBX-01 | TBX-02 | 合計 |
|---------------------------|----------------------|----------------|---------|----------|----------|
| 成人（10×3×7 ¹⁾ ） | 1~8day ²⁾ | 1.3±0.7 | 7.1±0.4 | 74.2±1.5 | 82.6±1.3 |

1) 反復投与：10mg/回×3 回/日×7 日^{注)}

mean±S.E. (n=3)

2) 最終投与後 14 時間までに排泄された尿試料

注) 本剤の承認されている用法・用量は以下のとおりである。

気管支喘息（成人）：20mg/日（分 2）

気管支喘息（小児）：0.4mg/kg/日（分 2）

アレルギー性鼻炎（成人）：10mg/日（分 2）

アレルギー性鼻炎（小児）：0.2mg/kg/日（分 2）

なお、詳細については「V.治療に関する項目-2」参照

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

8. 透析等による除去率
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

該当しない（現段階では定められていない）

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には使用しないこと）

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

- (1) 動物実験（ラット）で大量投与により，胎児発育遅延が報告されている。
「IX.非臨床試験に関する項目-2-(3)」参照。
- (2) 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に再度投与すると重篤な過敏症を起こす可能性がある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない（現段階では定められていない）

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない（現段階では定められていない）

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない（現段階では定められていない）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は，気管支拡張剤，ステロイド剤，抗ヒスタミン剤等と異なり，すでに起こっている発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので，このことは患者に十分説明しておく必要がある。
- (2) 気管支喘息患者に本剤を投与中，大発作をみた場合は，気管支拡張剤あるいはステロイド剤を投与する必要がある。
- (3) 長期ステロイド療法を受けている患者で，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。
- (4) 本剤の使用によりステロイド維持量を減量し得た患者で，本剤の投与を中止する場合は，原疾患再発のおそれがあるので，注意すること。
- (5) 本剤を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。
- (6) 本剤の使用により効果が認められない場合には，漫然と長期にわたり投与しないよう注意すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<解説>

(1)～(4)及び(6)本剤は抗ヒスタミン作用を持たない経口抗アレルギー剤であり，同種同効品であるトラニラスト，アンレキサノクス及びレピリナストの「使用上の注意」を参考に設定した。

(5)アレルギー性鼻炎の効能追加時に，同種同効薬であるトラニラストの使用上の注意を参考に追記した。

記載内容の背景，処置方法等詳しくは，「喘息予防・管理ガイドライン 2009」（監修：社団法人日本アレルギー学会 喘息ガイドライン専門部会，協和企画）及び「鼻アレルギー診療ガイドライン-通年性鼻炎と花粉症-2009年版（改訂第6版）」（鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会，ライフサイエンス）を参照されたい。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない（現段階では定められていない）

(2) 併用注意とその理由：

該当しない（現段階では定められていない）

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

<錠剤>

総症例数 19,665 例中 336 例（1.71%）449 件の副作用が報告されている。主な副作用は腹痛 38 件（0.19%），ALT(GPT)上昇 37 件（0.19%），眠気 33 件（0.17%），嘔気 29 件（0.15%），AST(GOT)上昇 22 件（0.11%）等であった。（再審査終了時）

<ドライシロップ剤>

総症例数 10,822 例中 61 例（0.56%）76 件の副作用が報告されている。主な副作用は AST(GOT)上昇 9 件（0.08%），嘔気 6 件（0.06%），ALT(GPT)上昇 5 件（0.05%），下痢 5 件（0.05%）等であった。（再審査終了時）

(2) 重大な副作用と初期症状：

該当しない（現段階では定められていない）

(3) その他の副作用：

| 種類 \ 頻度 | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 |
|--------------------|----------|--------------------------------|
| 過敏症 ^{注1)} | | 発疹，痒痒，蕁麻疹，浮腫（顔面，四肢等），湿疹，顔面潮紅等 |
| 精神神経系 | 眠気 | 倦怠感，頭痛，頭がボーッとする |
| 消化器 | 腹痛，嘔気 | 下痢，口渇，便秘，食欲不振，胸やけ，胃もたれ感，嘔吐，口内炎 |
| 血液 | | 貧血，血小板増加等 |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 種類 \ 頻度 | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 |
|--------------------|------------------------|--------------------|
| 肝臓 | ALT(GPT)上昇, AST(GOT)上昇 | γ-GTP 上昇, AI-P 上昇等 |
| 腎臓 | | 蛋白尿, BUN 上昇 |
| 泌尿器 ^{注2)} | | 頻尿, 血尿等の膀胱炎様症状 |
| その他 | | 全身関節痛, 鼻腔乾燥感, 鼻痛 |

注1) このような場合には、投与を中止すること。
 注2) このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

承認時までの調査（気管支喘息，アレルギー性鼻炎等の開発時，未承認効能を含む）及び市販後の使用成績調査（1991年1月18日～1997年1月17日まで）において得られた成績を示す（再審査終了時）。

なお，臨床検査値異常変動の発現頻度については，検査症例数ではなく，安全性評価対象例数を母数として算出。

| 時期 | 錠剤 | | | ドライシロップ剤 | | | 合計 |
|----------|----------|-----------------------------|--------|----------|----------------------------|--------|--------|
| | 承認時までの調査 | 使用成績調査(1991.1.18-1997.1.17) | 小計 | 承認時までの調査 | 使用調査成績(1992.7.3-1997.1.17) | 小計 | |
| 調査施設数 | 264 | 1,935 | 2,199 | 74 | 885 | 959 | 3,158 |
| 調査症例数 | 1,676 | 17,989 | 19,665 | 546 | 10,276 | 10,822 | 30,487 |
| 副作用発現症例数 | 73 | 263 | 336 | 9 | 52 | 61 | 397 |
| 副作用発現件数 | 97 | 352 | 449 | 9 | 67 | 76 | 525 |
| 副作用発現症例率 | 4.36% | 1.46% | 1.71% | 1.65% | 0.51% | 0.56% | 1.30% |

| 器官別大分類 | 例数表示（発現率） |
|--------|-----------|
| 副作用名 | 例数表示（発現率） |

| 副作用の種類 | 副作用発現症例（件数）率（%） | | | | | | 合計 |
|------------|-----------------|-----------------------------|----------|----------|----------------------------|---------|----------|
| | 錠剤 | | | ドライシロップ剤 | | | |
| | 承認時までの調査 | 使用成績調査(1991.1.18-1997.1.17) | 小計 | 承認時までの調査 | 使用成績調査(1992.7.3-1997.1.17) | 小計 | |
| 皮膚・皮膚付属器障害 | 8(0.48) | 39(0.22) | 47(0.24) | 2(0.37) | 5(0.05) | 7(0.06) | 54(0.18) |
| 発疹 | 4(0.24) | 13(0.07) | 17(0.09) | 0 | 2(0.02) | 2(0.02) | 19(0.06) |
| 紅斑性発疹 | 2(0.12) | 0 | 2(0.01) | 0 | 0 | 0 | 2(0.01) |
| 掻痒 | 2(0.12) | 17(0.09) | 19(0.10) | 1(0.18) | 0 | 1(0.01) | 20(0.07) |
| 蕁麻疹 | 0 | 3(0.02) | 3(0.02) | 1(0.18) | 3(0.03) | 4(0.04) | 7(0.02) |
| 湿疹 | 1(0.06) | 4(0.02) | 5(0.03) | 0 | 0 | 0 | 5(0.02) |
| 爪変色 | 0 | 2(0.01) | 2(0.01) | 0 | 0 | 0 | 2(0.01) |
| 皮膚変色 | 0 | 2(0.01) | 2(0.01) | 0 | 0 | 0 | 2(0.01) |
| 光線過敏性皮膚疹 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 脱毛 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 筋・骨格系障害 | 1(0.06) | 0 | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 全身関節痛 | 1(0.06) | 0 | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 副作用の種類 | 副作用発現症例（件数）率（％） | | | | | | 合計 |
|----------------|-----------------|-----------------------------|-----------|----------|----------------------------|----------|-----------|
| | 錠剤 | | | ドライシロップ剤 | | | |
| | 承認時までの調査 | 使用成績調査(1991.1.18-1997.1.17) | 小計 | 承認時までの調査 | 使用成績調査(1992.7.3-1997.1.17) | 小計 | |
| 中枢・末梢神経系障害 | 4(0.24) | 19(0.11) | 23(0.12) | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 24(0.08) |
| 頭痛 | 4(0.24) | 9(0.05) | 13(0.07) | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 14(0.05) |
| めまい | 0 | 4(0.02) | 4(0.02) | 0 | 0 | 0 | 4(0.01) |
| 立ちくらみ | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 手指しびれ | 0 | 3(0.02) | 3(0.02) | 0 | 0 | 0 | 3(0.01) |
| 手指感覚異常 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 意識異常 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 偏頭痛 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 自律神経系障害 | 0 | 6(0.03) | 6(0.03) | 0 | 0 | 0 | 6(0.02) |
| 動悸 | 0 | 4(0.02) | 4(0.02) | 0 | 0 | 0 | 4(0.01) |
| 発赤 | 0 | 2(0.01) | 2(0.01) | 0 | 0 | 0 | 2(0.01) |
| その他の特殊感覚障害 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 苦み | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 精神障害 | 9(0.54) | 29(0.16) | 38(0.19) | 0 | 3(0.03) | 3(0.03) | 41(0.13) |
| 眠気 | 7(0.42) | 26(0.14) | 33(0.17) | 0 | 2(0.02) | 2(0.02) | 35(0.11) |
| 頭がボーっとする（思考異常） | 2(0.12) | 1(0.01) | 3(0.02) | 0 | 0 | 0 | 3(0.01) |
| 睡眠障害 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 2(0.01) |
| 浮遊感 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 消化管障害 | 37(2.21) | 73(0.41) | 110(0.56) | 5(0.92) | 12(0.12) | 17(0.16) | 127(0.42) |
| 腹痛 | 14(0.84) | 24(0.13) | 38(0.19) | 1(0.18) | 1(0.01) | 2(0.02) | 40(0.13) |
| 嘔気 | 6(0.36) | 23(0.13) | 29(0.15) | 2(0.37) | 4(0.04) | 6(0.06) | 35(0.11) |
| 下痢 | 5(0.30) | 6(0.03) | 11(0.06) | 1(0.18) | 4(0.04) | 5(0.05) | 16(0.05) |
| 口渇 | 4(0.24) | 9(0.05) | 13(0.07) | 0 | 0 | 0 | 13(0.04) |
| 咽喉乾燥 | 0 | 2(0.01) | 2(0.01) | 0 | 0 | 0 | 2(0.01) |
| 唾液減少 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 便秘 | 5(0.30) | 4(0.02) | 9(0.05) | 0 | 0 | 0 | 9(0.03) |
| 食欲不振 | 0 | 6(0.03) | 6(0.03) | 0 | 2(0.02) | 2(0.02) | 8(0.03) |
| 胸やけ | 1(0.06) | 6(0.03) | 7(0.04) | 0 | 0 | 0 | 7(0.02) |
| 胃もたれ感 | 1(0.06) | 2(0.01) | 3(0.02) | 0 | 0 | 0 | 3(0.01) |
| 嘔吐 | 1(0.06) | 3(0.02) | 4(0.02) | 1(0.18) | 1(0.01) | 2(0.02) | 6(0.02) |
| 口内炎 | 2(0.12) | 0 | 2(0.01) | 0 | 0 | 0 | 2(0.01) |
| 口角炎 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 2(0.01) |
| 胃炎 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 胃腸症状 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 肝臓・胆管系障害 | 18(1.07) | 40(0.22) | 58(0.29) | 2(0.37) | 11(0.11) | 13(0.12) | 71(0.23) |
| ALT(GPT)上昇 | 13(0.78) | 24(0.13) | 37(0.19) | 0 | 5(0.05) | 5(0.05) | 42(0.14) |
| AST(GOT)上昇 | 9(0.54) | 13(0.07) | 22(0.11) | 2(0.37) | 7(0.07) | 9(0.08) | 31(0.10) |
| γ-GTP 上昇 | 2(0.12) | 16(0.09) | 18(0.09) | 0 | 0 | 0 | 18(0.06) |
| 肝機能異常 | 0 | 3(0.02) | 3(0.02) | 0 | 3(0.03) | 3(0.03) | 6(0.02) |
| ビリルビン値上昇 | 0 | 4(0.02) | 4(0.02) | 0 | 0 | 0 | 4(0.01) |
| 高ビリルビン血症 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 肝内胆汁うっ滞 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 代謝・栄養障害 | 3(0.18) | 9(0.05) | 12(0.06) | 0 | 6(0.06) | 6(0.06) | 18(0.06) |
| Al-P 上昇 | 3(0.18) | 7(0.04) | 10(0.05) | 0 | 4(0.04) | 4(0.04) | 14(0.05) |
| LDH 上昇 | 0 | 2(0.01) | 2(0.01) | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 3(0.01) |
| 低血糖 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 1(0.003) |
| 血管（心臓外）障害 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 下肢冷感 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 副作用の種類 | 副作用発現症例（件数）率（％） | | | | | | 合計 |
|-------------------|-----------------|-----------------------------|----------|----------|----------------------------|---------|----------|
| | 錠剤 | | | ドライシロップ剤 | | | |
| | 承認時までの調査 | 使用成績調査(1991.1.18-1997.1.17) | 小計 | 承認時までの調査 | 使用成績調査(1992.7.3-1997.1.17) | 小計 | |
| 呼吸器系障害 | 2(0.12) | 8(0.04) | 10(0.05) | 0 | 2(0.02) | 2(0.02) | 12(0.04) |
| 喀痰増加 | 0 | 3(0.02) | 3(0.02) | 0 | 0 | 0 | 3(0.01) |
| 鼻腔乾燥感 | 1(0.06) | 1(0.01) | 2(0.01) | 0 | 0 | 0 | 2(0.01) |
| くしゃみ発作 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 1(0.003) |
| 鼻汁 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 1(0.003) |
| 咳 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 2(0.01) |
| 気管支痙攣悪化 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 喘鳴 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 咽頭不快感 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 呼吸困難 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 1(0.003) |
| 鼻痛 | 1(0.06) | 0 | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 赤血球障害 | 1(0.06) | 7(0.04) | 8(0.04) | 0 | 2(0.02) | 2(0.02) | 10(0.03) |
| ヘモグロビン減少 | 1(0.06) | 4(0.02) | 5(0.03) | 0 | 2(0.02) | 2(0.02) | 7(0.02) |
| ヘマトクリット値減少 | 0 | 3(0.02) | 3(0.02) | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 4(0.01) |
| 赤血球減少 | 0 | 3(0.02) | 3(0.02) | 0 | 0 | 0 | 3(0.01) |
| 貧血 | 0 | 2(0.01) | 2(0.01) | 0 | 0 | 0 | 2(0.01) |
| 白血球・網内系障害 | 0 | 5(0.03) | 5(0.03) | 0 | 2(0.02) | 2(0.02) | 7(0.02) |
| 白血球増多 | 0 | 2(0.01) | 2(0.01) | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 3(0.01) |
| 好酸球増多 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 2(0.01) |
| 白血球減少 | 0 | 2(0.01) | 2(0.01) | 0 | 0 | 0 | 2(0.01) |
| 血小板・出血凝血障害 | 1(0.06) | 2(0.01) | 3(0.02) | 0 | 3(0.03) | 3(0.03) | 6(0.02) |
| 血小板増加 | 1(0.06) | 0 | 1(0.01) | 0 | 3(0.03) | 3(0.03) | 4(0.01) |
| 血小板減少 | 0 | 2(0.01) | 2(0.01) | 0 | 0 | 0 | 2(0.01) |
| 泌尿器系障害 | 1(0.06) | 24(0.13) | 25(0.13) | 0 | 8(0.08) | 8(0.07) | 33(0.11) |
| 蛋白尿 | 1(0.06) | 7(0.04) | 8(0.04) | 0 | 3(0.03) | 3(0.03) | 11(0.04) |
| 血尿 | 0 | 8(0.04) | 8(0.04) | 0 | 2(0.02) | 2(0.02) | 10(0.03) |
| BUN 上昇 | 0 | 7(0.04) | 7(0.04) | 0 | 2(0.02) | 2(0.02) | 9(0.03) |
| 血中クレアチニン上昇 | 0 | 5(0.03) | 5(0.03) | 0 | 0 | 0 | 5(0.02) |
| 尿検査異常 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 頻尿 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 1(0.003) |
| 女性生殖器障害 | 0 | 3(0.02) | 3(0.02) | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 4(0.01) |
| 月経異常 | 0 | 3(0.02) | 3(0.02) | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 4(0.01) |
| 一般的全身障害 | 3(0.18) | 28(0.16) | 31(0.16) | 0 | 2(0.02) | 2(0.02) | 33(0.11) |
| 倦怠感 | 2(0.12) | 13(0.07) | 15(0.08) | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 16(0.05) |
| 胸痛 | 0 | 6(0.03) | 6(0.03) | 0 | 0 | 0 | 6(0.02) |
| 浮腫 | 0 | 3(0.02) | 3(0.02) | 0 | 0 | 0 | 3(0.01) |
| 顔面浮腫 | 0 | 3(0.02) | 3(0.02) | 0 | 0 | 0 | 3(0.01) |
| 四肢浮腫 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 脱力感 | 0 | 3(0.02) | 3(0.02) | 0 | 0 | 0 | 3(0.01) |
| 無力症 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 顔面潮紅 | 1(0.06) | 0 | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| ほてり | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| アレルギー悪化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 1(0.003) |
| 状態悪化（喘息状態） | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 熱感 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 0 | 0 | 0 | 1(0.003) |
| 抵抗機構系障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 1(0.003) |
| ヘルペスウイルス感染症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) | 1(0.003) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：

1) 用法別の副作用発現頻度比較（承認時。いずれも長期投与試験の症例を除く。）

| | 朝食後・夕食後投与 | 朝食後・就寝前投与 | 合計 |
|-------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| 20mg/日 (気管支喘息：成人) | 3.76% (12/319) | 6.25% (2/32) | 3.99% (14/351) |
| 10mg/日 (アレルギー性鼻炎：成人) | 5.19% (12/231) | 12.8% (6/47) | 6.47% (18/278) |
| 合計 | 4.36% (24/550) | 10.1% (8/79) | 5.09% (32/629) |

2) 副作用発現率の比較（承認時及び使用成績調査）

| | | 承認時までの調査 | 使用成績調査* |
|---------------------|----|-------------------|----------------------|
| 気管支喘息 (錠剤) | 成人 | 3.95% (21/531) | 1.60% (101/6,315) |
| | 小児 | 0% (0/144) | 0.54% (6/1,103) |
| 気管支喘息 (ドライシロップ剤) | | 1.50% (6/400) | 0.46% (28/6,138) |
| アレルギー性鼻炎 (錠剤) | | 5.99% (27/451) | 1.44% (34/2,364) |

* 錠剤：1991.1.18～1997.1.17 ドライシロップ剤：1992.7.3～1997.1.17

使用成績調査における副作用発現症例率は，承認時までの調査に比し低かった。この理由として，承認時までの調査と市販後調査との調査方法の違い（市販後調査の判定が甘い）による見かけ上の変動や本剤の使用法の浸透などが考えられる。小児では自覚的な症状を訴える力が弱いことから，小児（ドライシロップ剤）の発現率が低いものと考えられた。

3) 器官別副作用発現例数（使用成績調査）

| | 気管支喘息 (錠剤) | | 気管支喘息 (ドライシロップ剤) | | アレルギー性鼻炎 (錠剤) | |
|------------|---------------|----|---------------------|----|------------------|----|
| | 例数（率） | 順位 | 例数（率） | 順位 | 例数（率） | 順位 |
| 消化管障害 | 30 (0.40%) | 1 | 9 (0.15%) | 1 | 12 (0.51%) | 2 |
| 皮膚・皮膚付属器障害 | 19 (0.26%) | 2 | 3 (0.05%) | 3 | 1 (0.04%) | 6 |
| 一般的全身障害 | 16 (0.22%) | 3 | 2 (0.03%) | 7 | 1 (0.04%) | 6 |
| 肝臓・胆管系障害 | 15 (0.20%) | 4 | 4 (0.07%) | 2 | 2 (0.08%) | 4 |
| 中枢・末梢神経系障害 | 11 (0.15%) | 5 | 0 | — | 3 (0.13%) | 3 |
| 精神障害 | 7 (0.09%) | 6 | 3 (0.05%) | 3 | 13 (0.55%) | 1 |

(最も調査例数及び副作用発現症例数の多い気管支喘息（錠剤）の上位5位とアレルギー性鼻炎（錠剤）の1位である精神障害について示した。)

消化管障害が各調査に共通して多くみられた。アレルギー性鼻炎（錠剤）における精神障害13例中12例は眠気（0.51%）であり，承認用量が2倍量である気管支喘息（錠剤）の眠気の発現率0.08%（6例）に比べて高い値を示しているが，承認時までの調査においても同様の傾向がみられている。

4) 背景別副作用発現状況（使用成績調査）

① 気管支喘息（錠剤）

| 患者背景要因 | | 症例数 | 副作用発現 | | 検定結果 |
|-----------|-----------------|-------|-------|--------|-----------|
| | | | 症例数 | 症例率 | |
| 性別 | 男 | 3,954 | 51 | 1.29% | NS |
| | 女 | 3,462 | 53 | 1.53% | |
| | 未記載 | 9 | 3 | 33.33% | |
| 年齢 | 9歳以下 | 481 | 2 | 0.42% | P = 0.035 |
| | 10～19歳 | 1,046 | 7 | 0.67% | |
| | 20～29歳 | 699 | 14 | 2.00% | |
| | 30～39歳 | 695 | 9 | 1.29% | |
| | 40～49歳 | 880 | 18 | 2.05% | |
| | 50～59歳 | 1,113 | 22 | 1.98% | |
| | 60～69歳 | 1,227 | 20 | 1.63% | |
| | 70歳以上 | 1,277 | 15 | 1.17% | |
| | 未記載 | 7 | 0 | 0.00% | |
| 小児 高齢者 | 14歳以下 | 1,103 | 6 | 0.54% | P = 0.008 |
| | 15～64歳 | 4,463 | 78 | 1.75% | |
| | 65歳以上 | 1,852 | 23 | 1.24% | |
| | 未記載 | 7 | 0 | 0.00% | |
| 重症度 | 軽症 | 3,616 | 50 | 1.38% | NS |
| | 中等症 | 3,321 | 48 | 1.45% | |
| | 重症 | 478 | 9 | 1.88% | |
| | 未記載 | 10 | 0 | 0.00% | |
| 合併症 | なし | 4,132 | 50 | 1.21% | NS |
| | あり | 3,287 | 57 | 1.73% | |
| | 未記載 | 6 | 0 | 0.00% | |
| 総投与量 | 600mg未満 | 353 | 53 | 15.01% | P < 0.001 |
| | 600～900mg未満 | 1,143 | 8 | 0.70% | |
| | 900～1,200mg未満 | 1,195 | 7 | 0.59% | |
| | 1,200～1,800mg未満 | 1,514 | 8 | 0.53% | |
| | 1,800～2,400mg未満 | 896 | 10 | 1.12% | |
| | 2,400～3,000mg未満 | 546 | 5 | 0.92% | |
| | 3,000mg以上 | 1,733 | 15 | 0.87% | |
| 未記載 | 45 | 1 | 2.22% | | |
| 投与期間 | 4週間未満 | 153 | 47 | 30.72% | P < 0.001 |
| | 4～6週間未満 | 299 | 10 | 3.34% | |
| | 6週間～2ヵ月未満 | 2,121 | 11 | 0.52% | |
| | 2～3ヵ月未満 | 1,509 | 8 | 0.53% | |
| | 3～4ヵ月未満 | 919 | 10 | 1.09% | |
| | 4～6ヵ月未満 | 961 | 5 | 0.52% | |
| | 6～12ヵ月未満 | 1,004 | 9 | 0.90% | |
| | 12ヵ月以上 | 415 | 6 | 1.45% | |
| | 未記載 | 44 | 1 | 2.27% | |

注) 層別解析データは使用成績調査資料のアレギサールとしての集計

「気管支喘息（錠剤）」での有意差の認められた項目の説明

年齢、小児・高齢者の区分、総投与量及び投与期間の4項目で有意差を認めた。年齢、小児・高齢者の区分での差は、小児では自覚的な症状を訴える力が弱いことに起因すると考えられた。また、総投与量が少なく、投与期間の短い群の発現率が高いことから、副作用発現により早期に投与を中止した症例の影響が考えられる。なお、6ヵ月以上の長期使用症例に特有の副作用の有無について検討した結果、長期使用例にのみ認めた副作用は15例中5例であった。皮膚変色・爪変色の2例は軽度で継続投与可能であり、白血球減少の2例は軽度で継続投与中に回復した。中等度の肝内胆汁うっ滞の症例も休薬により回復しており、併用薬の関与も疑われるものであった。その他の副作用においても重篤なものはみられなかった。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

② 気管支喘息（ドライシロップ剤）

| 患者背景要因 | | 症例数 | 副作用発現 | | 検定結果 |
|-------------|-----------------|-------|-------|-------|-----------|
| | | | 症例数 | 症例率 | |
| 性別 | 男 | 3,835 | 18 | 0.47% | NS |
| | 女 | 2,283 | 10 | 0.44% | |
| | 未記載 | 20 | 0 | 0.00% | |
| 年齢 | 1歳未満 | 90 | 1 | 1.11% | NS |
| | 1～3歳未満 | 1,090 | 4 | 0.37% | |
| | 3～7歳未満 | 3,186 | 10 | 0.31% | |
| | 7～15歳未満 | 1,733 | 12 | 0.69% | |
| | 15歳以上 | 35 | 1 | 2.86% | |
| | 未記載 | 4 | 0 | 0.00% | |
| 入院・外来 区分 | 入院 | 65 | 2 | 3.08% | P = 0.007 |
| | 外来 | 5,174 | 23 | 0.44% | |
| | 外来・入院 | 883 | 3 | 0.34% | |
| | 未記載 | 16 | 0 | 0.00% | |
| 重症度 | 軽症 | 2,484 | 14 | 0.56% | NS |
| | 中等症 | 3,275 | 10 | 0.31% | |
| | 重症 | 362 | 4 | 1.10% | |
| | 未記載 | 17 | 0 | 0.00% | |
| 合併症 | なし | 3,173 | 9 | 0.28% | P = 0.038 |
| | あり | 2,959 | 19 | 0.64% | |
| | 未記載 | 6 | 0 | 0.00% | |
| 総投与量 | 300mg未満 | 874 | 10 | 1.14% | NS |
| | 300～600mg未満 | 1,695 | 5 | 0.29% | |
| | 600～900mg未満 | 1,015 | 4 | 0.39% | |
| | 900～1,200mg未満 | 586 | 2 | 0.34% | |
| | 1,200～1,800mg未満 | 697 | 2 | 0.29% | |
| | 1,800mg以上 | 1,245 | 5 | 0.40% | |
| 投与期間 | 4週間未満 | 121 | 10 | 8.26% | P < 0.001 |
| | 4～6週間未満 | 178 | 1 | 0.56% | |
| | 6週間～2ヵ月未満 | 1,068 | 1 | 0.09% | |
| | 2～3ヵ月未満 | 1,315 | 5 | 0.38% | |
| | 3～4ヵ月未満 | 793 | 5 | 0.63% | |
| | 4～6ヵ月未満 | 937 | 1 | 0.11% | |
| | 6～12ヵ月未満 | 979 | 4 | 0.41% | |
| | 12ヵ月以上 | 722 | 1 | 0.14% | |
| | 未記載 | 25 | 0 | 0.00% | |

注) 層別解析データは使用成績調査資料のアレギサールとしての集計

「気管支喘息（ドライシロップ剤）」での有意差の認められた項目の説明

入院・外来の区分、合併症及び投与期間の3項目で有意差を認めた。入院・外来の区分での差は、症例数のバラツキによるものと考えられた。合併症の有無では、合併症あり群の発現率が高く有意差を認めた。有意差を認めた理由は不明であるが、合併症の関与が疑われるもの以外、合併症なし群と種類、性質の異なる副作用はみられなかった。

また、錠剤の場合と同様に投与期間の短い群の発現率が有意に高く、有意差は認めないものの総投与量の少ない群の発現率が高いことから、副作用による投与中止例の影響と考えられた。

③ アレルギー性鼻炎（錠剤）

| 患者背景要因 | | 症例数 | 副作用発現 | | 検定結果 |
|--------------|-----------------|-------|-------|--------|-----------|
| | | | 症例数 | 症例率 | |
| 性別 | 男 | 1,111 | 9 | 0.81% | P = 0.016 |
| | 女 | 1,252 | 25 | 2.00% | |
| | 未記載 | 1 | 0 | 0.00% | |
| 年齢 | 9歳以下 | 110 | 1 | 0.91% | NS |
| | 10～19歳 | 398 | 3 | 0.75% | |
| | 20～29歳 | 381 | 6 | 1.57% | |
| | 30～39歳 | 430 | 8 | 1.86% | |
| | 40～49歳 | 386 | 9 | 2.33% | |
| | 50～59歳 | 283 | 4 | 1.41% | |
| | 60～69歳 | 233 | 2 | 0.86% | |
| | 70歳以上 | 142 | 1 | 0.70% | |
| | 未記載 | 1 | 0 | 0.00% | |
| 小児 高齢者 | 14歳以下 | 327 | 2 | 0.61% | NS |
| | 15～64歳 | 1,807 | 30 | 1.66% | |
| | 65歳以上 | 229 | 2 | 0.87% | |
| | 未記載 | 1 | 0 | 0.00% | |
| 重症度 | 軽症 | 556 | 6 | 1.08% | NS |
| | 中等症 | 1,476 | 21 | 1.42% | |
| | 重症 | 319 | 5 | 1.57% | |
| | 未記載 | 13 | 2 | 15.38% | |
| 合併症 | なし | 1,807 | 24 | 1.33% | NS |
| | あり | 551 | 9 | 1.63% | |
| | 未記載 | 6 | 1 | 16.67% | |
| * 投与量 一日 | 5mg未満 | 1 | 0 | 0.00% | P < 0.001 |
| | 5～10mg未満 | 94 | 6 | 6.38% | |
| | 10mg以上 | 2,269 | 28 | 1.23% | |
| | 未記載 | 0 | 0 | 0.00% | |
| * 投与回数 一日 | 2回未満 | 109 | 7 | 6.42% | P < 0.001 |
| | 2～3回未満 | 2,222 | 27 | 1.22% | |
| | 3回以上 | 28 | 0 | 0.00% | |
| | 未記載 | 5 | 0 | 0.00% | |
| 総投与量 | 300mg未満 | 540 | 21 | 3.89% | P < 0.001 |
| | 300～600mg未満 | 943 | 7 | 0.74% | |
| | 600～900mg未満 | 392 | 3 | 0.77% | |
| | 900～1,200mg未満 | 186 | 1 | 0.54% | |
| | 1,200～1,800mg未満 | 127 | 0 | 0.00% | |
| | 1,800mg以上 | 158 | 2 | 1.27% | |
| | 未記載 | 18 | 0 | 0.00% | |
| 投与期間 | 4週間未満 | 340 | 17 | 5.00% | P < 0.001 |
| | 4～6週間未満 | 644 | 8 | 1.24% | |
| | 6週間～2ヵ月未満 | 545 | 4 | 0.73% | |
| | 2～3ヵ月未満 | 380 | 2 | 0.53% | |
| | 3～4ヵ月未満 | 184 | 0 | 0.00% | |
| | 4～6ヵ月未満 | 124 | 1 | 0.81% | |
| | 6～12ヵ月未満 | 106 | 0 | 0.00% | |
| | 12ヵ月以上 | 23 | 2 | 8.70% | |
| | 未記載 | 18 | 0 | 0.00% | |

注) 層別解析データは使用成績調査資料のアレギサールとしての集計

* 用法・用量については「Ⅴ. 治療に関する項目-2」参照。

「アレルギー性鼻炎（錠剤）」での有意差の認められた項目の説明

性別、1日投与量、1日投与回数、総投与量及び投与期間の5項目で有意差を認めた。性別では女性の発現率が高く有意差を認めたことから、副作用の内訳を検討した。その結果、女性では消化管障害の副作用が多い傾向がみられた。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

男女別の副作用症状の内訳

| | 男性 | 女性 |
|------------|------------------|--|
| 副作用発現症例率 | 0.81% (9/1,111) | 2.00% (25/1,252) |
| 副作用発現件数率 | 0.90% (10/1,111) | 2.32% (29/1,252) |
| 器官別大分類 | 副作用の種類 (件数) | |
| 皮膚・皮膚付属器障害 | — | 皮疹 (1) |
| 中枢・末梢神経系障害 | 偏頭痛 (1) | 意識異常 (1), 頭痛 (1) |
| 精神障害 | 眠気 (5) | 眠気 (7), 睡眠障害 (1) |
| 消化管障害 | 嘔吐 (1), 食欲不振 (1) | 胃不快感 (3), 口渇 (2), 胃もたれ感 (1), 便秘 (1), 胃炎 (1), 嘔気 (1), 下痢 (1), 胸やけ (1), 腹痛 (1), 胃痛 (1) |
| 肝臓・胆管系障害 | ALT(GPT)上昇 (1) | AST(GOT)上昇 (1), γ -GTP 上昇 (1) |
| 呼吸器系障害 | 鼻腔乾燥感 (1) | 喘鳴 (1) |
| 女性生殖器障害 | — | 月経不順 (1) |
| 一般的全身障害 | — | 倦怠感 (1) |

1日投与量（平均）では5～10mg未満の発現率が高く、1日投与回数（平均）では2回未満の発現率が高く、それぞれ有意差を認めた。副作用発現症例について検討した結果、副作用発現により1日10mg、分2投与から1日5mg、分1投与に減量した症例の影響と考えられた。

総投与量、投与期間で有意差を認めた原因は、気管支喘息（錠剤、ドライシロップ剤）の場合と同様で、副作用発現により早期に投与を中止した症例の影響と考えられた。なお、投与期間12ヵ月以上の発現率も8.70% (2/23) と高かったが、いずれも本剤以外に併用薬、合併症の関与が疑われる症例であった。

5) 特別な背景を有する患者における調査概要

使用成績調査（アレキサールとしての集計）の中から該当する症例を抽出し、検討した。

① 小児等への使用症例

a. 気管支喘息（錠剤）、アレルギー性鼻炎（錠剤）

14歳以下の小児に投与された症例は気管支喘息（錠剤）で、1,103例、アレルギー性鼻炎（錠剤）で327例であった。いずれの調査においても小児における副作用発現率は成人、高齢者に比べ低かった。

b. 気管支喘息（ドライシロップ剤）

本剤は小児を対象とする製剤であり、6,138例中6,099例（99.4%）が14歳以下の小児に投与されていた。14歳以下の小児における副作用発現率は15歳以上に比べ低率であった。また、承認時において使用経験のなかった1歳未満の患者への投与例は90例であった。副作用は8ヵ月の乳児において合併するアトピー性皮膚炎（卵アレルギー）の悪化をみた1例のみであった。

② 高齢者への使用症例（気管支喘息（錠剤）、アレルギー性鼻炎（錠剤））

気管支喘息（錠剤）、アレルギー性鼻炎（錠剤）のいずれの調査においても高齢者（65歳以上）における副作用発現率は1.24% (23/1,852) 及び0.87% (2/229) と成人（15～64歳）における発現率1.75% (78/4,463) 及び1.66% (30/1,807) に比

べ低かった。また、高齢者における副作用症例はいずれの副作用も継続投与可能か、投与中止あるいは休薬により回復・軽快しており重篤なものではなかった。気管支喘息（錠剤）の調査における器官別副作用発現症例率を高齢者と当該調査全体で比較すると、高齢者では泌尿器系障害の発現率が高かった。しかし、泌尿器系障害の発現した5例中、本剤投与を中止したのは中等度の血尿を認めた1例のみで、他の4例（BUN上昇3例、血中クレアチニン上昇1例）の副作用は軽度で継続投与可能なものであった。

③ 妊婦・授乳婦への使用症例（気管支喘息（錠剤）、アレルギー性鼻炎（錠剤））

a. 妊婦

妊婦に投与された症例は、気管支喘息（錠剤）で5例、アレルギー性鼻炎（錠剤）ではみられなかった。5例において母体に副作用が発現した症例はなかった。なお、妊娠経過中、分娩時所見及び新生児の生下時所見等に関する追跡調査は行っていない。

b. 授乳婦

授乳婦に投与された症例は、気管支喘息（錠剤）で5例、アレルギー性鼻炎（錠剤）で1例計6例であった。6例において母体に副作用が発現した症例はなかった。なお、乳児に対する調査は行っていない。

④ 肝機能障害を有する患者への使用症例

肝機能障害を有する患者に投与された症例は気管支喘息（錠剤）で113例、気管支喘息（ドライシロップ剤）で3例、アレルギー性鼻炎（錠剤）で6例であった。気管支喘息（錠剤）の調査では肝疾患合併例における発現率がその他の合併症及び合併症なしに比べ高く有意差を認めた。しかし、気管支喘息（ドライシロップ剤）及びアレルギー性鼻炎（錠剤）の調査では副作用はみられなかった。

気管支喘息（錠剤）の調査で副作用を認めた5例中3例の副作用は肝機能検査値異常であったが、いずれも軽度で継続投与可能なものであった。また、本剤との因果関係についても肝疾患あるいは併用薬の関与が疑われ、因果関係は不確実と判定されていた。

⑤ 腎機能障害を有する患者への使用症例

腎機能障害を有する患者に投与された症例は気管支喘息（錠剤）で22例、気管支喘息（ドライシロップ剤）で3例、アレルギー性鼻炎（錠剤）で1例であった。腎疾患合併例において副作用はみられなかった。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

| | | | | | | | | | | | |
|---|----|----------|-------------------------------|--------|--------------------|--|--|-------------------------------|--|--|--|
| <p>禁忌（次の患者には投与しないこと）＜抜粋＞ (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> | | | | | | | | | | | |
| <p>副作用＜抜粋＞</p> | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <tr> <td style="text-align: center;">種類</td> <td style="text-align: center;">頻度</td> <td style="text-align: center;">0.1～5%未満</td> <td style="text-align: center;">0.1%未満</td> </tr> <tr> <td colspan="2">過敏症^{注1)}</td> <td></td> <td>発疹，癢痒，蕁麻疹，浮腫（顔面，四肢等），湿疹，顔面潮紅等</td> </tr> </table> | 種類 | 頻度 | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 過敏症 ^{注1)} | | | 発疹，癢痒，蕁麻疹，浮腫（顔面，四肢等），湿疹，顔面潮紅等 | | | |
| 種類 | 頻度 | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | | | | | | | | |
| 過敏症 ^{注1)} | | | 発疹，癢痒，蕁麻疹，浮腫（顔面，四肢等），湿疹，顔面潮紅等 | | | | | | | | |
| <p>注1) このような場合には、投与を中止すること</p> | | | | | | | | | | | |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用があらわれた場合は減量（例えば半量）又は休薬するなど注意すること。

<解説>

市販後の使用成績調査において、高齢者（65歳以上）と成人（15～64歳）の副作用発現率に有意差はみられなかったが、器官別副作用発現症例率において高齢者では泌尿器系の副作用の発現率が高かった。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-8-(5) 参照。）

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。〔動物実験（ラット）で大量投与により、胎児発育遅延が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔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>

「IX. 非臨床試験に関する項目-2-(3)」及び「VII. 薬物動態に関する項目-4-(3)」参照。

11. 小児等への投与

低出生体重児，新生児に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない。）

<解説>

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-8-(5) 参照。）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

適用上の注意

(1) 調製時：

ドライシロップは他剤と配合し液剤とした場合には、pHの変化により沈殿が生じることがあるので配合を避けること。

(2) 薬剤交付時：

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

<解説>

(1)「XⅢ. 備考」の項参照。

(2) PTP シートの誤飲により、鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されており、誤飲を防止するため、平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」に準拠して設定した。

15. その他の注意

該当しない（現段階では定められていない）

16. その他

該当しない

Ⅹ. 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」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験⁴⁸⁾：

| 試験項目 | | 使用動物 | 投与経路 (投与量 mg/kg) | 実験結果 |
|---------|---------------------|-----------------------|--|--|
| 中枢神経系 | 発熱体温 (ビール酵母誘発) | Wistar 系雄性ラット | 経口 (1, 10, 100) | 1mg/kg 以上で明らかな解熱作用 |
| | 自発運動量 (Animex 法) | ICR 系雄性マウス | 経口 (1, 10, 100) | 10mg/kg 以上で軽度一過性に抑制 |
| | 脳波 (急性) | 日本白色種雄性ウサギ | 静脈内 (0.1, 1, 20) | 1mg/kg でごく軽度の徐波化作用。なお、テオフィリンとの併用では、単に両者の作用が相互に弱められる傾向がみられ、イソプロテレノールとの併用では併用による影響はみられなかった。 |
| 呼吸・循環器系 | 呼吸・血圧・心拍数・血流量 | 雌雄雑犬 (ペントバルビタール麻酔) | 静脈内 (0.01, 0.1, 1, 20) | 1mg/kg 以上で軽度一過性の呼吸数の減少、血圧降下、心拍数及び大腿動脈血流量を増加。なおテオフィリン及びイソプロテレノールと併用してもそれらの血圧等呼吸循環系に対する反応性に影響を及ぼさなかった。 |
| | | | 十二指腸内 (10, 100) | 影響なし |
| | 摘出心房標本 | Hartley 系雄性モルモット | マグヌス槽内に添加 (10^{-6} ~ 10^{-3} g/mL) | 10^{-5} g/mL 以上で濃度依存性に拍動数及び収縮力を増加。 |
| 体性神経系 | 局所麻酔作用 (角膜反射) | Hartley 系雄性モルモット | 点眼 (0.1, 1%) | 影響なし |
| | 横隔膜神経筋標本 | Wistar 系雄性ラット | マグヌス槽内に添加 (10^{-8} ~ 10^{-3} g/mL) | 10^{-5} g/mL で神経及び筋刺激による収縮を増強。 |
| 自律神経系 | 摘出回腸 | 日本白色種雄性ウサギ | マグヌス槽内に添加 (10^{-7} ~ 10^{-3} g/mL) | 10^{-5} g/mL 以上で濃度依存的に収縮力を増強。 |
| | | Hartley 系雄性モルモット | | 10^{-4} g/mL 以上でコリン作動性神経を介すると考えられる回腸収縮作用を発現。 |

| 試験項目 | | 使用動物 | 投与経路 (投与量 mg/kg) | 実験結果 |
|-------|--|----------------------|--|--|
| 自律神経系 | 静止筋 | Hartley 系雄性 モルモット | マグヌス槽内に添加 (10^{-5} ~ 10^{-3} g/mL) | 10^{-5} g/mL 以上で濃度依存的に筋緊張を低下。 |
| | アセチルコリン収縮 (10^{-6} g/mL) ヒスタミン収縮 (10^{-6} g/mL) セロトニン収縮 (10^{-7} g/mL) BaCl ₂ 収縮 (5×10^{-4} g/mL) | | | いずれのアゴニスト収縮に対しても、 10^{-5} g/mL 以上で濃度依存的に弛緩作用を発現。 |
| | 摘出血管 (ノルアドレナリン収縮, 10^{-6} M) | | | Wistar 系雄性ラット |
| | 生体位子宮 自発運動 | Wistar 系雄性ラット | 静脈内 (0.01, 0.1, 1) | 0.1mg/kg 以上で抑制 (非妊娠, 妊娠) |

<参考>

本薬のヒトにおける主要代謝物である TBX-02 は、ラット、イヌ、モルモット及びウサギを対象とした実験で、中枢神経系、呼吸・循環器系及び自律神経系に対して影響を及ぼさなかった。

(4) その他の薬理試験：

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{49~53)}：

LD₅₀ 値

(mg/kg)

| 動物種 | 性 | 経口 | 皮下 | 静脈内 | 腹腔内 |
|-------|---|---------|-----|-----|-----|
| マウス | ♂ | 1,317 | 566 | 220 | 533 |
| | ♀ | 1,185 | 543 | 283 | 511 |
| ラット | ♂ | 755 | 430 | 372 | — |
| | ♀ | 687 | 474 | 389 | — |
| 幼若ラット | ♂ | 862 | — | — | — |
| | ♀ | 1,118 | — | — | — |
| ビーグル犬 | ♂ | > 6,000 | — | — | — |

<一般症状及び剖検所見>

マウス、ラットの試験においては、いずれの投与経路においても一般症状及び剖検所見に性差は認められなかった。いずれの投与経路においても自発運動の減少、あるいは鎮静状態、強直性痙攣が発現し死亡していることから大量投与により神経系に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

生存例では、これらの症状はほとんどの例で投与翌日から 2 日後に回復しており、可逆性の変化であった。剖検所見は、経口投与での胃・腸管の出血、皮下投与での皮下出血、静脈投与での肺出血で、それぞれの投与部位に相当する器官であることから、直接あるいは間接的に本剤が関与しているものと思われた。

幼若ラットの試験では流涎、自発運動の低下、腹臥姿勢及び呼吸深大などの変化を認め、死亡例では更に痙攣などを認めた。剖検所見では肺の赤色化を認め、組織検査において肺胞拡張、うっ血、出血及び血管周囲の浮腫を認めたことから、死亡原因は呼吸不全の可能性が考えられた。また、胃腺部の潰瘍形成も散見された。

IX. 非臨床試験に関する項目

ビーグル犬の試験では 600mg/kg 以上投与群の全例に嘔吐を、2 例中 1 例に軽度の流涎を認めたと、死亡例は認めなかった。

(2) 反復投与毒性試験：

1) 亜急性毒性試験

ビーグル犬に 10, 50 及び 150mg/kg/日を 13 週間経口投与したところ、50mg/kg 以上において軟便、嘔吐がみられ、150mg/kg では自発運動の減少、摂餌量、摂水量及び体重の一過性の減少などが認められた。これらの変化は 5 週間の回復試験において回復しない項目もみられたが、異常な変化は認められなかった。無影響量は 10mg/kg/日と考えられた⁵⁴⁾。

2) 慢性毒性試験

ビーグル犬に 2, 10, 50 及び 75mg/kg/日を 52 週間経口投与したところ、50mg/kg 以上において、嘔吐、クレアチニンの増加傾向がみられ、75mg/kg では軟便、肝のうっ血及び肝細胞の空胞化が認められた。無影響量は 10mg/kg/日と考えられた⁵⁵⁾。

(3) 生殖発生毒性試験^{56~59)}：

妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット）、器官形成期投与試験（ラット、ウサギ）、並びに周産期及び授乳期投与試験（ラット）において（ラット；0, 10, 50, 250, 400mg/kg 経口、ウサギ；0, 5, 10, 50, 150mg/kg 経口）、ラットにおける大量投与（250mg/kg 以上）で母体の中毒症状に起因して胎児発育遅延が認められたが、生殖能力への影響、催奇形性作用及び遺伝的影響は認められなかった。ウサギでは 150mg/kg で体重及び摂餌量の減少及び流産が認められたが、胎児の発育抑制作用及び催奇形作用は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性：

1) 抗原性⁶⁰⁾

ウサギの PCA 反応及び PHA 反応、モルモットの全身アナフィラキシー反応、PCA 反応及びシュルツディール反応により検討したが、抗原性は認められなかった。

2) 変異原性^{61, 62)}

復帰変異試験、染色体異常試験及び小核試験により検討したが、変異原性は認められなかった。

3) 癌原性^{63, 64)}

マウスの 18 ヶ月及びラットの 24 ヶ月経口投与試験において、癌原性は認められなかった。

4) その他^{65, 66)}

ラットにペミロラストカリウムの大量（150mg/kg/日以上）を長期投与した時、雄のみに膀胱結石が生成する。この成分は、ラットの尿中主代謝物である TBX-01 に Ca が結合した(TBX-01)₂Ca であるが、TBX-01 の尿中排泄率に性差が認められないことから、尿道の構造的な相違が性差の原因と考えられる。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

- (1) 製剤：該当しない
- (2) 有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：錠 5mg, 錠 10mg, ドライシロップ 0.5%のいずれも 3 年
(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

遮光保存, 室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

- 1) 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法-（1）及び 14. 適用上の注意」の項を参照のこと。
- 2) 患者用の使用説明書
くすりのしおり：あり

(3) 調剤時の留意点について：

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

- (1) アレギサール錠 5mg：100 錠（10 錠×10）,
500 錠（10 錠×50）
- (2) アレギサール錠 10mg：100 錠（10 錠×10）,
500 錠（10 錠×50）
- (3) アレギサールドライシロップ 0.5%：100g（0.5g×200 包）,
100g, 500g

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

錠 5mg, 錠 10mg

PTP 包装 : PTP (ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔) + アルミニウム袋 (アルミニウムラミネートフィルム) + 紙箱

ドライシロップ 0.5%

瓶 : ポリエチレン瓶, 金属キャップ + 紙箱

分包 : アルミニウムポリエチレンラミネート袋 + 紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 :

ペミラストン錠・ドライシロップ (アルフレッサファーマ)

同効薬 :

(1) メディエーター遊離抑制薬

クロモグリク酸ナトリウム (DSCG), トラニラスト, アンレキサノクス, レピリナスト, イブジラスト, タザノラスト

(2) ヒスタミン H₁-拮抗薬

ケトチフェン, アゼラスチン, オキサトミド, メキタジン, エメダスチン, エピナスチン, エバスチン, セチリジン, ベポタスチン, フェキソフェナジン, オロパタジン

(3) トロンボキサン阻害薬

1) トロンボキサン A₂ 合成酵素阻害薬オザグレル

2) トロンボキサン A₂ 拮抗薬セラトロダスト, ラマトロバン

(4) ロイコトリエン拮抗薬

プラナルカスト, ザフィルルカスト, モンテルカスト

(5) Th₂ サイトカイン阻害薬

スプラタスト

9. 国際誕生年月日

1991 年 1 月 18 日 (国内開発)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

| 販売名 | 承認年月日 | 承認番号 |
|-------------------------|----------------------------------|------------------|
| アレギサール錠 5mg | 1994 年 9 月 7 日 | 20600AMZ01417000 |
| アレギサール錠 10mg | 1991 年 1 月 18 日 | 20300AMZ00034000 |
| アレギサールドライシロップ 0.5% | 2008 年 9 月 10 日 (販売名変更に伴う再承認) | 22000AMX02065000 |
| アレギサールドライシロップ (旧販売名) | 1992 年 7 月 3 日 | (04AM) 0897 |

11. 薬価基準収載年月日

| 販売名 | 薬価基準収載年月日 |
|------------------------|--|
| アレギサル錠 5mg | 1994 年 12 月 9 日 |
| アレギサル錠 10mg | 1991 年 3 月 15 日 |
| アレギサルドライシロップ 0.5% | 2008 年 12 月 19 日 (変更銘柄名での収載日) |
| アレギサルドライシロップ (旧販売名) | 1992 年 8 月 28 日 (2009 年 8 月 31 日経過措置期間終了) |

12. 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

錠 10mg : 1992 年 7 月 3 日 (気管支喘息の小児用量)
 1994 年 9 月 7 日 (アレルギー性鼻炎)
 ドライシロップ 0.5% : 1999 年 2 月 24 日 (アレルギー性鼻炎)

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日 : 1999 年 3 月 3 日
 内容 : 薬事法第 14 条第 2 項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

- (1) 錠 5mg : 1994 年 9 月 7 日～1997 年 1 月 17 日 (終了)
- (2) 錠 10mg : 1991 年 1 月 18 日～1997 年 1 月 17 日 (終了)
- (3) ドライシロップ 0.5% : 1992 年 7 月 3 日～1997 年 1 月 17 日 (終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬 (あるいは投与) 期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

| 販売名 | HOT (9 桁) 番号 | 厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード | レセプト電算コード |
|-------------------|--------------|-----------------------|-----------|
| アレギサル錠 5mg | 109528905 | 4490011F2028 | 610406401 |
| アレギサル錠 10mg | 109526505 | 4490011F1021 | 614490001 |
| アレギサルドライシロップ 0.5% | 109530205 | 4490011R1079 | 620008585 |

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 吉田 尚 他 : 薬理と治療 1989 ; 17 (3) : 883-905
- 2) 吉田 尚 他 : 薬理と治療 1989 ; 17 (3) : 907-931
- 3) 吉田 尚 他 : 薬理と治療 1989 ; 17 (3) : 933-981
- 4) 岡安大仁 他 : 新薬と臨牀 1989 ; 38 (7) : 1043-1056
- 5) 佐竹辰夫 他 : 新薬と臨牀 1989 ; 38 (7) : 1058-1068
- 6) 山本正彦 他 : 新薬と臨牀 1989 ; 38 (7) : 1070-1082
- 7) 馬場 實 他 : Progress in Medicine 1990 ; 10 (9) : 2229-2235
- 8) 根本紀夫 他 : 小児科臨牀 1990 ; 43 (11) : 2467-2475
- 9) 三河春樹 他 : 基礎と臨牀 1990 ; 24 (15) : 8093-8100
- 10) 馬場 實 他 : 小児科臨牀 1991 ; 44 (4) : 1071-1093
- 11) 馬場 實 他 : 小児科臨牀 1990 ; 43 (11) : 2477-2484
- 12) 三河春樹 他 : 基礎と臨牀 1990 ; 24 (15) : 8085-8092
- 13) 市村登寿 他 : 小児科臨牀 1991 ; 44 (2) : 401-407
- 14) 奥田 稔 他 : 耳鼻咽喉科展望 1993 ; 36 (2) : 213-237
- 15) 奥田 稔 他 : 耳鼻咽喉科展望 1993 ; 36 (3) : 377-401
- 16) 朝倉光司 他 : 耳鼻と臨牀 1993 ; 39 (3) : 469-479
- 17) 石川 哮 他 : 耳鼻と臨牀 1993 ; 39 (3) : 480-493
- 18) 馬場駿吉 他 : 耳鼻咽喉科展望 1995 ; 38 (5) : 657-676
- 19) 滝島 任 他 : 診療と新薬 1989 ; 26 (7) : 1091-1110
- 20) 吉田 尚 他 : 診療と新薬 1989 ; 26 (7) : 1112-1131
- 21) 中島重徳 他 : 診療と新薬 1989 ; 26 (7) : 1133-1146
- 22) 増田 游 他 : 耳鼻と臨牀 1993 ; 39 (3) : 454-468
- 23) 三河春樹 他 : 小児科臨牀 1990 ; 43 (8) : 1785-1799
- 24) H.Fujimiya et al. : Int.Arch.Allergy Appl.Immunol. 1991 ; 96 : 62-67
- 25) H.Fujimiya et al. : Jpn.J.Allergol. 1994 ; 43 (2) : 142-151
- 26) ペミロラストカリウムの薬効薬理に関わる資料 1 (ラット腹腔肥満細胞の ⁴⁵Ca 取り込みに対する TBX の作用) (社内資料)
- 27) ペミロラストカリウムの薬効薬理に関わる資料 2 (TBX の抗アレルギー作用に関する検討-肥満細胞内 Ca⁺⁺に対する作用-) (社内資料)
- 28) Y.Yanagihara et al. : Jpn.J.Pharmacol. 1988 ; 48 (1) : 103-112
- 29) 川島敏男 他 : アレルギー 1988 ; 37 (7) : 438-447
- 30) 大塚博邦 他 : 薬理と治療 1992 ; 20 (10) : 4081-4087
- 31) T.Kawashima et al. : Int. Arch.Allergy Immunol. 1994 ; 103 : 405-409
- 32) N.Yamashita et al. : Allergology International 1999 ; 48 : 37-42
- 33) T.Kawashima et al. : Pharmacometrics 1993 ; 46 (4) : 265-271
- 34) 松井秀樹 : 炎症 1992 ; 12 (5) : 467-473
- 35) Y.Yanagihara et al. : Jpn.J.Pharmacol. 1988 ; 48 (1) 91-101
- 36) TBX の抗アレルギー作用に関する検討-ラットアナフィラキシー性気道収縮反応に対する作用- (社内資料)
- 37) Y.Yanagihara et al. : Jpn.J.Pharmacol. 1989 ; 51 (1) : 83-132
- 38) 鈴木義裕 他 : 応用薬理 1992 ; 44 (6) : 675-678

- 39) 金原美穂子 他：薬理と治療 1990；18（3）：1035-1040
- 40) 黒沼忠由樹 他：診療と新薬 1990；27（10）：1961-1965
- 41) TBX の血漿中濃度と尿中排泄に及ぼす食事の影響（社内資料）
- 42) 百瀬裕子 他：薬理と治療 1989；17（4）：1215-1229
- 43) 中村 昭 他：薬理と治療 1990；18（3）：1017-1023
- 44) 金原美穂子 他：薬理と治療 1990；18（3）：1049-1050
- 45) 金原美穂子 他：薬理と治療 1990；18（3）：1041-1047
- 46) TBX の代謝物および分解物の薬理学的研究（社内資料）
- 47) TBX の代謝物 TBX-02 の薬理学的研究（社内資料）
- 48) 二宮健二 他：薬理と治療 1989；17（4）：1249-1279
- 49) TBX のマウスを対象にした急性毒性試験（社内資料）
- 50) TBX のラットを対象にした急性毒性試験（社内資料）
- 51) TBX のビーグルにおける経口投与-急性毒性試験-（社内資料）
- 52) TBX の幼若ラットを対象とした経口投与における急性毒性試験（社内資料）
- 53) TBX の代謝物および分解物のマウスにおける急性毒性試験（社内資料）
- 54) 永田良一 他：薬理と治療 1989；17（4）：1153-1181
- 55) 永田良一 他：薬理と治療 1989；17（4）：1183-1204
- 56) 石田 茂 他：薬理と治療 1990；18（3）：893-920
- 57) 島津 宏 他：薬理と治療 1990；18（3）：921-958
- 58) 長島吉和 他：薬理と治療 1990；18（3）：1003-1015
- 59) 石田 茂 他：薬理と治療 1990；18（3）：959-1001
- 60) TBX の抗原性試験（社内資料）
- 61) 馬場克行 他：薬理と治療 1989；17（4）：1205-1213
- 62) TBX のラットを用いた小核試験（社内資料）
- 63) TBX のマウスを用いた混餌法による 18 ヶ月癌原性試験（社内資料）
- 64) TBX のラットを用いた混餌法による 24 ヶ月癌原性試験（社内資料）
- 65) TBX 連続投与によるラット泌尿器系におよぼす影響（社内資料）
- 66) TBX のラットにおける高投与量での尿中排泄（社内資料）

2. その他の参考文献

- a) 日本公定書協会 編：医療用医薬品 品質情報集（オレンジブック），薬業日報社 2002；13：128-131

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は韓国で発売されている。

なお、本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

【効能・効果】

気管支喘息，アレルギー性鼻炎

【用法・用量】

(1) アレキサール錠 5mg，アレキサール錠 10mg

気管支喘息

通常，成人にはペミロラストカリウムとして1回10mgを1日2回，朝食後及び夕食後（又は就寝前）に経口投与する。

小児においては，通常，下記の年齢別投与量を1回量とし，1日2回，朝食後及び夕食後（又は就寝前）に経口投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減する。

| 年齢 | 1回投与量 |
|-----------|-------------------|
| 5歳以上11歳未満 | ペミロラストカリウムとして5mg |
| 11歳以上 | ペミロラストカリウムとして10mg |

アレルギー性鼻炎

通常，成人にはペミロラストカリウムとして1回5mgを1日2回，朝食後及び夕食後（又は就寝前）に経口投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減する。

(2) アレキサールドライシロップ 0.5%

気管支喘息

通常，小児にはペミロラストカリウムとして1回0.2mg/kgを1日2回，朝食後及び就寝前に，用時溶解して経口投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減する。

年齢別の標準投与量は，通常，下記の用量を1回量とし，1日2回朝食後及び就寝前に，用時溶解して経口投与する。

| 年齢 | 1回投与量 |
|-----------|---------------------------|
| 1歳以上5歳未満 | 0.5g（ペミロラストカリウムとして2.5mg） |
| 5歳以上11歳未満 | 1.0g（ペミロラストカリウムとして5.0mg） |
| 11歳以上 | 2.0g（ペミロラストカリウムとして10.0mg） |

アレルギー性鼻炎

通常，小児にはペミロラストカリウムとして1回0.1mg/kgを1日2回，朝食後及び就寝前に，用時溶解して経口投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減する。

年齢別の標準投与量は，通常，下記の用量を1回量とし，1日2回朝食後及び就寝前に，用時溶解して経口投与する。

| 年齢 | 1回投与量 |
|-----------|----------------------------|
| 1歳以上5歳未満 | 0.25g（ペミロラストカリウムとして1.25mg） |
| 5歳以上11歳未満 | 0.5g（ペミロラストカリウムとして2.5mg） |
| 11歳以上 | 1.0g（ペミロラストカリウムとして5.0mg） |

韓国での発売状況

| | |
|-------|--|
| 販売名 | ALEGYSAL |
| 会社名 | Hyundai Pharmaceutical Co., Ltd. |
| 発売年 | 錠 5mg/錠 10mg 2004 年 10 月, ドライシロップ剤 2004 年 12 月 |
| 剤形・規格 | 錠剤・5mg, 10mg/ドライシロップ剤・0.5% |
| 効能・効果 | 気管支喘息, 通年性アレルギー性鼻炎 |
| 用法・用量 | 日本における用法・用量と同様 |

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

その他の関連資料

＜アレギサールドライシロップ（旧販売名）の配合変化試験＞

本資料は、アレギサールドライシロップを他剤と混和した時のアレギサールドライシロップの物理化学的安定性を試験したものであり、他剤の物理化学的安定性については検討していない。記載した薬剤の中にはアレギサールドライシロップと用法等が異なる薬剤もあるので、他剤との併用に際しては各薬剤の添付文書を確認すること。

(1) 試験方法

日本薬学会病院薬局協議会の報告に準拠して実施した。

(2) 配合方法

アレギサールドライシロップの3～4歳児相当の1日常用量1gに対し、各種配合剤も同様の小児の1日常用量を配合量とした。

固体状態の試験の場合は、アレギサールドライシロップ1gに対して各薬剤の配合量をそれぞれ通常の調剤方法により混合した。

溶液状態の試験の場合は、アレギサールドライシロップ1gを水10mLに溶かしシロップとしたものに対し、各薬剤の配合量を配合剤がシロップの場合はそのまま、固体状態の場合は水10mLを加えてシロップとして配合した。

(3) 保存条件

固体状態の場合：20℃，75%RH，遮光

溶液の場合：20℃，遮光

(4) 観察期間

配合直後，1，2，4，7，10及び14日後

(5) 観察項目

固体状態の場合：外観変化（色調，形状），重量変化率，含量

溶液の場合：外観変化・性状，pH，含量，再分散性（懸濁型シロップとの配合品について実施）

※含量の測定は性状において明らかに配合変化が認められた試料について実施。

(6) 判定基準

調剤技術委員会制定の「散剤の配合変化試験法」及び「内用液剤の配合変化試験基準の作成」を参考とし判断基準を設定した。

| | |
|---------|---|
| 外観変化・性状 | －：変化が認められないもの ±：変化の有無が疑わしいもの ＋：明らかに変化が認められるもの |
| 重量変化率 | －：いずれかの単味剤より重量変化が小さい場合 ＋：両単味剤より重量変化が明らかに大きい場合 |
| pH | －：両単味剤のpH変化の範囲内のもの ＋：いずれかの単味剤のpH変化の範囲を超えるもの |
| 含量 | －：残存率の低下を認めないもの ＋：明らかに残存率の低下を認めるもの |
| 再分散性 | －： $n \leq 9$ の場合 ＋： $n > 10$ で、単味剤のn数より多い場合 |

*nは倒立法に基づき実施し、懸濁液が均質に分散するまでの回数

(7) 結果

1) 固体状態の場合

20°C, 75%RH 保存の各配合品及び単味剤はいずれも外観, においの変化は認められなかった。

なお, 30°C, 92%RH 保存では, アレギサードライシロップ単味において7日目以降, 凝集, 湿潤化傾向が, また, イノリン散との配合品で10日目以降, 黄色味の増強及び一部液化がみられたため, 保存場所等の注意が必要と考えられた。

2) 溶液の場合

pH が低い薬剤との配合では, 配合直後より徐々に白濁物の析出が認められたが, これは配合により試料 pH が酸性側に移行し, 不溶性のペミロラストが析出したものである。

固体状態の場合 (20°C, 75%RH, 遮光)

| 薬剤名 | | 配合量 (g) | | 直後 | 1日 | 2日 | 4日 | 7日 | 10日 | 14日 | 判定 |
|----------------|---------------|---------|----|----|----|----|----|----|-----|-----|----|
| アレギサードライシロップ | | 1.0 | 単味 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 抗生物質 | ケフレックスシロップ用細粒 | 6.0 | 単味 | — | — | — | — | — | — | — | |
| | | | 配合 | — | — | — | — | — | — | — | |
| | エリスロシンドライシロップ | 6.0 | 単味 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | | | 配合 | — | — | — | — | — | — | — | |
| ミオカマイシンドライシロップ | 4.8 | 単味 | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| | | 配合 | — | — | — | — | — | — | — | | |
| 抗ヒスタミン剤 | ペリアクチン 100 倍散 | 0.4 | 単味 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | | | 配合 | — | — | — | — | — | — | — | |
| 気管支拡張剤 | ベラチンドライシロップ | 0.6 | 単味 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | | | 配合 | — | — | — | — | — | — | — | |
| | メブチン顆粒 | 0.5 | 単味 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | | | 配合 | — | — | — | — | — | — | — | |
| | イノリン散 | 0.3 | 単味 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | | | 配合 | — | — | — | — | — | — | — | |
| アトックドライシロップ | 1.5 | 単味 | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| | | 配合 | — | — | — | — | — | — | — | | |
| テオドール G | 1.5 | 単味 | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| | | 配合 | — | — | — | — | — | — | — | | |
| 鎮咳去痰剤 | ムコダイン細粒 | 1.0 | 単味 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | | | 配合 | — | — | — | — | — | — | — | |
| | ビスルボン細粒 | 0.2 | 単味 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | | 配合 | — | — | — | — | — | — | — | | |
| アスピリン散 | 0.3 | 単味 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | | 配合 | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| 副腎ホルモン剤 | リンデロン散 | 2.0 | 単味 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | | | 配合 | — | — | — | — | — | — | — | |
| 解熱鎮痛消炎剤 | ボンタール細粒 | 0.3 | 単味 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | | | 配合 | — | — | — | — | — | — | — | |

※ 薬剤名は試験実施当時 (1990 年 3~7 月) の販売名である。

※ 観察期間の判定は, 外観変化について記載。

ⅩⅢ. 備考

溶液の場合 (20°C, 遮光)

| 薬剤名 | | 配合量 | | 直後 | 1日 | 2日 | 4日 | 7日 | 10日 | 14日 | 判定 | | | 備考 |
|----------------|---------------|--------|----|----|----|----|----|----|-----|-----|----|----|-------|-------|
| | | | | | | | | | | | 性状 | pH | 再分散性 | |
| アレギサールドライシロップ | | 1.0g | 単味 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| 抗生物質 | ケフレックスシロップ用細粒 | 6.0g | 単味 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | | 配合 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | エリスロシンドライシロップ | 6.0g | 単味 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | | 配合 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| ミオカマイシンドライシロップ | 4.8g | 単味 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | 配合 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 抗ヒスタミン剤 | ペリアクチンシロップ | 10.0mL | 単味 | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | 白濁物析出 |
| | | | 配合 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - | |
| 気管支拡張剤 | ベラチンドライシロップ | 0.6g | 単味 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 白濁物析出 |
| | | | 配合 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | メプチンシロップ | 10.0mL | 単味 | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | 白濁物析出 |
| | | | 配合 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - | |
| | ブリカニールシロップ | 8.0mL | 単味 | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | 白濁物析出 |
| | | | 配合 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - | |
| | イノリンシロップ | 3.0mL | 単味 | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | 白濁物析出 |
| 配合 | | | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - | | |
| アトックドライシロップ | 1.5g | 単味 | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | 白濁物析出 | |
| | | 配合 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - | | |
| ベロテックシロップ | 12.0mL | 単味 | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | 白濁物析出 | |
| | | 配合 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - | | |
| 鎮咳去痰剤 | ムコダインシロップ 5% | 9.6mL | 単味 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | ビスルボンシロップ | 5.0mL | 単味 | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | 白濁物析出 |
| | | | 配合 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - | |
| アスベリンシロップ | 5.5mL | 単味 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | 配合 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 副腎ホルモン剤 | リンデロンシロップ | 20.0mL | 単味 | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | 白濁物析出 |
| | | | 配合 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - | |
| 解熱鎮痛消炎剤 | ポントールシロップ | 9.6mL | 単味 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | | | 配合 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

※ 薬剤名は試験実施当時 (1990年3~7月) の販売名である。

※ 観察期間の判定は、外観変化・性状について記載。

※ 再分散性：斜線は試験を未実施。白濁物の析出した検体の判定基準は、n ≤ 9 の場合；-, n > 10 の場合；+とした。