

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

抗アレルギー点眼剤
 日本薬局方 ペミロラストカリウム点眼液
アレギサル[®]点眼液0.1%
Alegysal[®]ophthalmic solution 0.1%

剤形	点眼剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1mL中ペミロラストカリウム1mg含有
一般名	和名：ペミロラストカリウム (JAN) 洋名：Pemirolast Potassium (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2007年7月10日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年12月21日（販売名変更による） 発売年月日：1995年4月24日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：参天製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室 TEL：0120-921-839 06-6321-7056 受付時間：9時～17時（土・日・祝日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.santen.co.jp/medical-channel/

本IFは2013年7月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp> にてご確認ください。

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 判、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もあり、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、今後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

- 1. 開発の経緯 -----1
- 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 -----1

II. 名称に関する項目

- 1. 販売名 -----2
- 2. 一般名 ----- 2
- 3. 構造式又は示性式 -----2
- 4. 分子式及び分子量 -----2
- 5. 化学名(命名法) -----2
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 -----2
- 7. CAS 登録番号 -----2

III. 有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質 -----3
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性 -----4
- 3. 有効成分の確認試験法 -----4
- 4. 有効成分の定量法 -----4

IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤形 -----5
- 2. 製剤の組成 -----5
- 3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 -----5
- 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 -----5
- 5. 製剤の各種条件下における安定性 -----5
- 6. 溶解後の安定性 -----6
- 7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) -----6
- 8. 溶出性 -----6
- 9. 生物学的試験法 -----6
- 10. 製剤中の有効成分の確認試験法 -----6
- 11. 製剤中の有効成分の定量法 -----6
- 12. 力価 -----6
- 13. 混入する可能性のある夾雑物 -----6
- 14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器
に関する情報 -----6
- 15. 刺激性 -----6
- 16. その他 -----6

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 -----7
- 2. 用法及び用量 -----7
- 3. 臨床成績 -----7

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 ----- 16
- 2. 薬理作用 ----- 16

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法 ----- 18
- 2. 薬物速度論的パラメータ ----- 18
- 3. 吸収 ----- 19
- 4. 分布 ----- 19
- 5. 代謝 ----- 20
- 6. 排泄 ----- 20
- 7. トランスポーターに関する情報 ----- 21
- 8. 透析等による除去率 ----- 21

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 ----- 22
- 2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む) ----- 22
- 3. 効能・効果に関連する使用上の注意と
その理由 ----- 22
- 4. 用法・用量に関連する使用上の注意と
その理由 ----- 22
- 5. 慎重投与内容とその理由 ----- 22
- 6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 ----- 22
- 7. 相互作用 ----- 22
- 8. 副作用 ----- 22
- 9. 高齢者への投与 ----- 26
- 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ----- 26
- 11. 小児等への投与 ----- 26
- 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ----- 26
- 13. 過量投与 ----- 26
- 14. 適用上の注意 ----- 27
- 15. その他の注意 ----- 27
- 16. その他 ----- 27

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験 ----- 28
- 2. 毒性試験 ----- 28

X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分-----	31
2.有効期間又は使用期限-----	31
3.貯法・保存条件-----	31
4.薬剤取扱い上の注意点-----	31
5.承認条件等-----	31
6.包装-----	31
7.容器の材質-----	31
8.同一成分・同効薬-----	31
9.国際誕生年月日-----	31
10.製造販売承認年月日及び承認番号-----	32
11.薬価基準収載年月日-----	32
12.効能・効果追加、用法・用量変更追加等 の年月日及びその内容-----	32
13.再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容-----	32
14.再審査期間-----	32
15.投薬期間制限医薬品に関する情報-----	32
16.各種コード-----	32
17.保険給付上の注意-----	32

X I . 文献

1.引用文献-----	33
2.その他の参考文献-----	34

X II . 参考資料

1.主な外国での発売状況-----	35
2.海外における臨床支援情報-----	35

X III . 備考

1.その他の関連資料-----	37
-----------------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ペミロラスタカリウムは、1978年米国ブリistol・マイヤーズ スクイブ社により合成されたピリドピリミジン骨格を有する抗アレルギー剤である。アレルギー反応の引き金となる肥満細胞膜のイノシトールリン脂質代謝を阻害することにより、ケミカルメディエーターの遊離を初期段階から抑制し、より高い活性とより高い安全性のある物質を種々探求した結果得られたものである。

本邦においては、錠剤、ドライシロップが気管支喘息、アレルギー性鼻炎を対象に承認、販売されている。

参天製薬(株)は、1987年よりブリistol・マイヤーズ スクイブ(株)と共同で点眼液の開発を開始し、ペミロラスタカリウムの眼科領域への適応の可能性について検討を行った。その結果、アレルギー性結膜炎、春季カタルに対しての高い有用性が確認され、同一処方の同一製剤を参天製薬(株)はアレキサール点眼液、ブリistol・マイヤーズ スクイブ(株)はペミラストーン点眼液として申請し、1995年1月20日に承認され、2005年1月に再審査結果が公示された。

2007年12月、アレキサール点眼液は「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について(平成16年6月2日付薬食発第0602009号)」に基づき、販売名をアレキサール点眼液0.1%に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 1日2回の点眼で効果を示し、良好なコンプライアンスが期待できる。

(V-3. 臨床成績 の項参照)

2. そう痒感・結膜充血などの眼アレルギー症状を早期より改善。

(V-3. 臨床成績 の項参照)

3. 抗アレルギー作用が強く(ラット、モルモット)、優れた局所滞留性により作用が持続(ウサギ)。

(VI-2. 薬理作用、VII-4. 分布 の項参照)

4. 好酸球、好中球の遊走・活性化を抑制(モルモット、ヒト(in vitro))

(VI-2. 薬理作用 の項参照)

5. 副作用発現率は1.21%(59/4,894例)であった【承認時までの審査:

2.50%(16/639例)、使用成績調査・特別調査(再審査終了時):1.01%(43/4,255例)】。

(VIII-8. 副作用 の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アレギサル®点眼液 0.1%

(2) 洋名

Alegysal® ophthalmic solution 0.1%

(3) 名称の由来

アレルギー症状を取り去ることから命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ペミロラストカリウム (JAN)

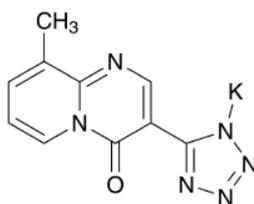
(2) 洋名 (命名法)

Pemirolast Potassium (JAN)

(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

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

略号: TBX

コード番号: DE-068

7. CAS登録番号

100299-08-9

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。においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性

溶媒	局方の溶解性表現
水	溶けやすい
メタノール	溶けにくい
エタノール(99.5)	極めて溶けにくい
水酸化カリウム試薬	溶ける
イソプロパノール	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

臨界相対湿度 53～67% (40℃における)

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点: 322℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=5.0

(6) 分配係数

本品の25℃におけるクロロホルムと各種 pH 溶液との分配係数を測定した。本品は pH9 以上では、水層に存在し、pH8 以下では pH の低下に伴い、ペミロラストカリウムは遊離酸となってクロロホルム層に移行した。

分配係数(クロロホルム/緩衝液)

PH	3	4	5	6	7	8	9	10	11
分配係数	11	10	5.1	0.81	0.11	0.0096	0.0027	0	0

(7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル:

吸収極大波長 256～259nm 及び 356～359nm

吸収極小波長 242～245nm 及び 276～279nm

pH: 平均値 8.16 (8.14～8.18)

吸光度: $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (357nm) = 664 (662～666)

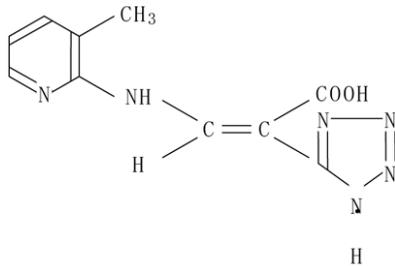
2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間 (試験実施時期)	結果		
長期保存試験	室温、遮光、気密	36ヵ月	変化なし		
苛酷状態試験	固体	40℃、遮光、気密	6ヵ月	変化なし	
		60℃、遮光、気密	3ヵ月	変化なし	
		40℃、53%RH ^{a)} 、遮光	6ヵ月	変化なし	
		40℃、75%RH ^{b)} 、遮光	6ヵ月 (1,2,3,6ヵ月)	3ヵ月目以降、約34%の吸湿を示し、外観上黄白色に変化した。	
		人工光 ^{c)} 、気密	4週間(1,2,4週間)	4週目の溶状において白濁が認められた。	
	溶液	40℃、遮光	室内散乱光、気密	12ヵ月 (3,6,9,12ヵ月)	6ヵ月目以降の溶状において白濁が認められた。
			1週間(1,3,7日)	pH=2	試験開始時、白色の懸濁(ペミロラスト)を認めた。
				pH=4	試験開始時、白色の懸濁(ペミロラスト)を認めた。
				pH=7	試験開始時、白色の懸濁(ペミロラスト)を認めた。
				pH=8	変化なし
pH=9	変化なし				
pH=10	7日目に薄層クロマトグラフ上に分解物を認めた。				
pH=11	1日目より、薄層クロマトグラフ上に分解物及び残存率の低下を認めた。				
pH=12	3日目より薄層クロマトグラフ上に微量の分解物を認めた。				
人工光 ^{c)} 、pH8.5	1週間(1,3,7日)	3日目より薄層クロマトグラフ上に微量の分解物を認めた。			

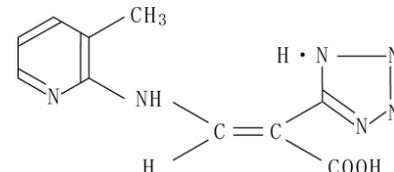
- a) 調湿剤: 臭化カリウム
 b) 調湿剤: 塩化カリウム
 c) 東芝健康蛍光灯 FL-20E(20W, 主波長319nm)、試料上方50cmより照射

強制分解による生成物

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。



(Z)-3-(3-メチル-2-ピリジルアミノ)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)アクリル酸



(E)-3-(3-メチル-2-ピリジルアミノ)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)アクリル酸

3. 有効成分の確認試験法

日局「ペミロラストカリウム」による

4. 有効成分の定量法

日局「ペミロラストカリウム」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 投与経路
点眼
- (2) 剤形の区別、外観及び性状
剤形:水性点眼液
規格:1mL 中ペミロラストカリウム 1mg を含有する。
性状:無色澄明の液である。
- (3) 製剤の物性
該当資料なし
- (4) 識別コード
該当しない
- (5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等
pH:7.5~8.5
浸透圧比:0.7~0.9
- (6) 無菌の有無
無菌製剤である。

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成分）の含量
1mL 中ペミロラストカリウム 1mg を含有する。
- (2) 添加物
添加物として、ベンザルコニウム塩化物(防腐剤)、リン酸二水素ナトリウム(緩衝剤)、濃グリセリン(等張化剤)、リン酸水素ナトリウム水和物(緩衝剤)を含有する。
- (3) 添付溶解液の組成及び容量
該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃、60%RH	36 ヶ月	最終製品 (箱入り)	変化なし※1
加速試験		40℃、75%RH	6 ヶ月	最終製品 (箱入り)	変化なし※1
苛酷試験	温度	50℃	7日間	最終製品 (箱入り)	変化なし※2
	光	5℃、1000 lx	60万 lx・hr	ラベルなし (投薬袋、箱なし)	変化なし※3

※1 測定項目:性状、確認試験、pH、浸透圧比、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、含量、類縁物質

※2 測定項目:性状、pH、浸透圧比、含量

※3 測定項目:性状、確認試験、pH、浸透圧比、不溶性異物、含量

6. 溶解後の安定性	該当しない
7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当資料なし
8. 溶出性	該当しない
9. 生物学的試験法	該当しない
10. 製剤中の有効成分の 確認試験法	日局「ペミロラストカリウム点眼液」による
11. 製剤中の有効成分の定量法	日局「ペミロラストカリウム点眼液」による
12. 力価	該当しない
13. 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-2. 有効成分の各種条件下における安定性 の項参照)
14. 注意が必要な容器・外観が 特殊な容器に関する情報	該当しない
15. 刺激性	Ⅸ-2-(4)-5) の項参照
16. その他	

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

アレルギー性結膜炎、春季カタル

2. 用法及び用量

通常、1回1滴、1日2回(朝、夕)点眼する

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^{5)～11)}

二重盲検試験を含む臨床試験でアレルギー性結膜炎及び春季カタルの患者(513例)に対する臨床成績は以下のとおりであった。

疾患名	有効例数/効果判定例数	有効率(%)
アレルギー性結膜炎	302/441	68.5
春季カタル	45/72	62.5
合計	347/513	67.6

5)北野周作, 他: 日本眼科紀要, 42(3):367(1991)

6)北野周作, 他: あたらしい眼科, 7(11):1657(1990)

7)高村悦子, 他: あたらしい眼科, 10(2):333(1993)

8)北野周作, 他: 日本眼科紀要, 42(2):201(1991)

9)北野周作, 他: 眼科臨床医報, 85(6):1612(1991)

10)北野周作, 他: 日本眼科紀要, 42(4):532(1991)

11)北野周作, 他: あたらしい眼科, 10(2):323(1993)

(3) 臨床薬理試験

第I相 1日点眼試験 および 第I相 1週間連続点眼試験¹²⁾

健康成人(5例に漸増法、計15例)の片眼に、0.05%、0.1%及び0.5%ペミロラストカリウム点眼液を1回2滴、1日4回、1日間点眼した。また、健康成人(6例)の片眼に、0.5%ペミロラストカリウム点眼液を1回2滴、1日4回、1週間連続点眼した。その結果、両試験ともに眼科他覚所見には全く異常が認められず、自覚症状において、0.1%及び0.5%濃度で刺激感、そう痒感、重量感及び異物感が認められたが、いずれも軽微で、点眼時の一過性のものであった。臨床検査、一般理学的検査にも臨床上特に問題となる変動は認められなかった。また、血漿中薬物濃度及び尿中排泄量から推察すると、連続点眼による蓄積性はないと考えられた。

以上の結果より、0.5%までのペミロラストカリウム点眼液の1回2滴、1日4回、1週間連続点眼時の安全性、忍容性が確認された。

12)抗アレルギー点眼剤(TBX点眼液)の第1相臨床試験, 社内資料
注)本剤の承認されている用法・用量は、0.1%ペミロラストカリウム点眼液を1回1滴、1日2回点眼である。

(4) 探索的試験

第Ⅱ相試験（至適濃度の検討）⁵⁾

アレルギー性結膜炎および春季カタル患者（計 231 例）を対象とし、0.1%あるいは0.25%ペミロラストカリウム点眼液を1回1滴、1日4回、2週間（アレルギー性結膜炎）、あるいは4週間（春季カタル）点眼した結果、両度は同程度の有効性、安全性を示し、総合的には低濃度の0.1%が至適濃度であると考えられた。

目的：アレルギー性結膜炎および春季カタル患者における有効性、安全性ならびに至適濃度に関する検討

試験デザイン	多施設共同オープン試験																																																							
対象	アレルギー性結膜炎患者（195例）、および春季カタル患者（36例）																																																							
試験方法	0.1%あるいは0.25%ペミロラストカリウム点眼液を1回1滴、1日4回、2週間（アレルギー性結膜炎）、あるいは4週間（春季カタル）点眼																																																							
評価項目	<p>①全般改善度（自覚症状^{※1}、他覚所見^{※2}から評価）、②概括安全度、③有用度（全般改善度、概括安全度などから判定）</p> <p>※1：そう痒感、羞明、流涙、眼脂、異物感、眼痛 ※2：眼球結膜（充血、浮腫）、眼瞼結膜（充血、ろ泡、乳頭）、角膜病変（びまん性表層角膜炎、びらん、潰瘍）、輪部病変</p>																																																							
結果	全般改善度	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>薬剤</th> <th>著明改善</th> <th>改善</th> <th>やや改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>判定不能</th> <th>計(例)</th> <th>検定(Wilcoxon)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">アレルギー性結膜炎</td> <td>0.1%</td> <td>19 (73%)*</td> <td>32</td> <td>10</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>6</td> <td>76</td> <td rowspan="2">U₀=-0.0131 N.S.</td> </tr> <tr> <td>0.25%</td> <td>21 (70%)*</td> <td>29</td> <td>11</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>73</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">春季カタル</td> <td>0.1%</td> <td>0 (44%)*</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>11</td> <td rowspan="2">U₀=-1.1337 N.S.</td> </tr> <tr> <td>0.25%</td> <td>2 (24%)*</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>19</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">*:判定不能を除いた改善率 N.S.:有意差なし</p> <p>アレルギー性結膜炎、春季カタルともに、両群間に有意差は認められなかった。</p>										薬剤	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計(例)	検定(Wilcoxon)	アレルギー性結膜炎	0.1%	19 (73%)*	32	10	6	3	6	76	U ₀ =-0.0131 N.S.	0.25%	21 (70%)*	29	11	6	4	2	73	春季カタル	0.1%	0 (44%)*	4	3	1	1	2	11	U ₀ =-1.1337 N.S.	0.25%	2 (24%)*	2	4	5	4	2	19
			薬剤	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計(例)	検定(Wilcoxon)																																													
		アレルギー性結膜炎	0.1%	19 (73%)*	32	10	6	3	6	76	U ₀ =-0.0131 N.S.																																													
0.25%	21 (70%)*		29	11	6	4	2	73																																																
春季カタル	0.1%	0 (44%)*	4	3	1	1	2	11	U ₀ =-1.1337 N.S.																																															
	0.25%	2 (24%)*	2	4	5	4	2	19																																																
結果	概括安全度	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">薬剤</th> <th colspan="4">副作用</th> <th rowspan="2">計(例)</th> <th rowspan="2">検定(Wilcoxon)</th> </tr> <tr> <th>なし</th> <th>軽度</th> <th>中等度</th> <th>重度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.1%</td> <td>105</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>109</td> <td rowspan="2">U₀=1.4709 N.S.</td> </tr> <tr> <td>0.25%</td> <td>121</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>122</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">N.S.:有意差なし</p> <p>両群の副作用発現率に有意差は認められなかった。</p> <p>0.1%群で4例（角膜びらん、眼瞼皮膚炎・球結膜の充血、眼痛、および眼瞼腫脹）、0.25%群で1例（眼瞼炎）に副作用が認められたが、いずれも中止あるいは継続点眼により、治癒あるいは軽減した。</p>									薬剤	副作用				計(例)	検定(Wilcoxon)	なし	軽度	中等度	重度	0.1%	105	2	2	0	109	U ₀ =1.4709 N.S.	0.25%	121	0	1	0	122																						
		薬剤	副作用				計(例)	検定(Wilcoxon)																																																
			なし	軽度	中等度	重度																																																		
0.1%	105	2	2	0	109	U ₀ =1.4709 N.S.																																																		
0.25%	121	0	1	0	122																																																			
結果	有用度	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>薬剤</th> <th>きわめて有用</th> <th>有用</th> <th>やや有用</th> <th>有用と思われない</th> <th>使用に耐えない</th> <th>判定不能</th> <th>計(例)</th> <th>検定(Wilcoxon)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">アレルギー性結膜炎</td> <td>0.1%</td> <td>19 (71%)*</td> <td>32</td> <td>14</td> <td>6</td> <td>1</td> <td>6</td> <td>78</td> <td rowspan="2">U₀=0.2613 N.S.</td> </tr> <tr> <td>0.25%</td> <td>23 (69%)*</td> <td>27</td> <td>13</td> <td>9</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>74</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">春季カタル</td> <td>0.1%</td> <td>0 (45%)*</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>11</td> <td rowspan="2">U₀=-0.0253 N.S.</td> </tr> <tr> <td>0.25%</td> <td>2 (35%)*</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>8</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>19</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">*:判定不能を除いた有用率 N.S.:有意差なし</p> <p>アレルギー性結膜炎、春季カタルともに、両群間に有意差は認められなかった。</p>										薬剤	きわめて有用	有用	やや有用	有用と思われない	使用に耐えない	判定不能	計(例)	検定(Wilcoxon)	アレルギー性結膜炎	0.1%	19 (71%)*	32	14	6	1	6	78	U ₀ =0.2613 N.S.	0.25%	23 (69%)*	27	13	9	0	2	74	春季カタル	0.1%	0 (45%)*	5	1	5	0	0	11	U ₀ =-0.0253 N.S.	0.25%	2 (35%)*	4	3	8	0	2	19
			薬剤	きわめて有用	有用	やや有用	有用と思われない	使用に耐えない	判定不能	計(例)	検定(Wilcoxon)																																													
		アレルギー性結膜炎	0.1%	19 (71%)*	32	14	6	1	6	78	U ₀ =0.2613 N.S.																																													
0.25%	23 (69%)*		27	13	9	0	2	74																																																
春季カタル	0.1%	0 (45%)*	5	1	5	0	0	11	U ₀ =-0.0253 N.S.																																															
	0.25%	2 (35%)*	4	3	8	0	2	19																																																

5) 北野周作, 他: 日本眼科紀要, 42(3):367(1991)

第Ⅱ相試験（至適点眼回数の検討）⁶⁾

アレルギー性結膜炎患者（101例）を対象とし、0.1%ペミロラストカリウム点眼液を1回1滴、1日2回、あるいは1日4回2週間点眼した結果、1日2回点眼でも1日4回点眼とほぼ同等の満足な治療効果が期待できると考えられた。

目的：アレルギー性結膜炎患者における有効性、安全性ならびに至適点眼回数に関する検討

試験デザイン	多施設共同オープン試験																																						
対象	アレルギー性結膜炎患者（101例）																																						
試験方法	0.1%ペミロラストカリウム点眼液を1回1滴、1日2回あるいは1日4回、2週間点眼																																						
評価項目	①全般改善度（自覚症状 ^{※1} 、他覚所見 ^{※2} から評価）、②概括安全度、③有用度（全般改善度、概括安全度などから判定） ※1：そう痒感、羞明、流涙、眼脂、異物感、眼痛 ※2：眼球結膜（充血、浮腫）、眼瞼結膜（充血、ろ胞、乳頭）、角膜病変（びまん性表層角膜炎、びらん、潰瘍）、輪部病変																																						
結果	全般改善度	<table border="1"> <thead> <tr> <th>点眼回数</th> <th>著明改善</th> <th>改善</th> <th>やや改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> <th>判定不能</th> <th>計(例)</th> <th>検定(Wilcoxon)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">1日2回</td> <td>11</td> <td>10</td> <td rowspan="2">7</td> <td rowspan="2">7</td> <td rowspan="2">4</td> <td rowspan="2">1</td> <td rowspan="2">40</td> <td rowspan="4">U₀=-0.4094 N.S.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">(54%)*</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">1日4回</td> <td>12</td> <td>9</td> <td rowspan="2">5</td> <td rowspan="2">7</td> <td rowspan="2">3</td> <td rowspan="2">1</td> <td rowspan="2">37</td> </tr> <tr> <td colspan="2">(58%)*</td> </tr> </tbody> </table>							点眼回数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計(例)	検定(Wilcoxon)	1日2回	11	10	7	7	4	1	40	U ₀ =-0.4094 N.S.	(54%)*		1日4回	12	9	5	7	3	1	37	(58%)*		
		点眼回数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	計(例)	検定(Wilcoxon)																													
		1日2回	11	10	7	7	4	1	40	U ₀ =-0.4094 N.S.																													
(54%)*																																							
1日4回	12	9	5	7	3	1	37																																
	(58%)*																																						
*:判定不能を除いた改善率 N.S.:有意差なし 両群間に有意差は認められなかった。																																							
結果	概括安全度	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">点眼回数</th> <th colspan="3">副作用</th> <th rowspan="2">計(例)</th> <th rowspan="2">検定(Wilcoxon)</th> </tr> <tr> <th>なし</th> <th>軽度</th> <th>中等度</th> <th>重度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">1日2回</td> <td rowspan="2">52</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td rowspan="2">53</td> <td rowspan="4">—</td> </tr> <tr> <td colspan="3">(2%)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">1日4回</td> <td rowspan="2">48</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td rowspan="2">48</td> </tr> <tr> <td colspan="3">(0%)</td> </tr> </tbody> </table>				点眼回数	副作用			計(例)	検定(Wilcoxon)	なし	軽度	中等度	重度	1日2回	52	1	0	0	53	—	(2%)			1日4回	48	0	0	0	48	(0%)							
		点眼回数	副作用				計(例)	検定(Wilcoxon)																															
			なし	軽度	中等度	重度																																	
1日2回	52	1	0	0	53	—																																	
		(2%)																																					
1日4回	48	0	0	0	48																																		
		(0%)																																					
1日2回点眼群で軽度副作用1例（眼瞼炎）が認められたが、抗生物質眼軟膏により3日後には治癒した。																																							
結果	有用度	<table border="1"> <thead> <tr> <th>点眼回数</th> <th>きわめて有用</th> <th>有用</th> <th>やや有用</th> <th>有用と思われない</th> <th>使用に耐えない</th> <th>判定不能</th> <th>計(例)</th> <th>検定(Wilcoxon)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">1日2回</td> <td>10</td> <td>11</td> <td rowspan="2">7</td> <td rowspan="2">11</td> <td rowspan="2">0</td> <td rowspan="2">1</td> <td rowspan="2">40</td> <td rowspan="4">U₀=-0.4894 N.S.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">(54%)*</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">1日4回</td> <td>12</td> <td>9</td> <td rowspan="2">5</td> <td rowspan="2">10</td> <td rowspan="2">0</td> <td rowspan="2">1</td> <td rowspan="2">37</td> </tr> <tr> <td colspan="2">(58%)*</td> </tr> </tbody> </table>							点眼回数	きわめて有用	有用	やや有用	有用と思われない	使用に耐えない	判定不能	計(例)	検定(Wilcoxon)	1日2回	10	11	7	11	0	1	40	U ₀ =-0.4894 N.S.	(54%)*		1日4回	12	9	5	10	0	1	37	(58%)*		
		点眼回数	きわめて有用	有用	やや有用	有用と思われない	使用に耐えない	判定不能	計(例)	検定(Wilcoxon)																													
		1日2回	10	11	7	11	0	1	40	U ₀ =-0.4894 N.S.																													
(54%)*																																							
1日4回	12	9	5	10	0	1	37																																
	(58%)*																																						
*:判定不能を除いた有用率 N.S.:有意差なし 両群間に有意差は認められなかった。																																							

6) 北野周作, 他: あたらしい眼科, 7(11):1657(1990)

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

追加第Ⅱ相試験（至適濃度の検討）⁷⁾

アレルギー性結膜炎患者（25例）を対象とし、0.1%あるいは0.01%ペミロラストカリウム点眼液を1回1滴、1日2回、2週間点眼した結果、0.1%が至適濃度であると考えられた。

目的：アレルギー性結膜炎患者における有効性、安全性ならびに至適濃度に関する検討

試験デザイン	多施設共同二重盲検群間比較試験										
対象	アレルギー性結膜炎患者（25例）										
試験方法	0.1%あるいは0.01%ペミロラストカリウム点眼液を1回1滴、1日2回、2週間点眼										
評価項目	<p>①全般改善度（自覚症状^{※1}、他覚所見^{※2}、結膜のブラッシュサイトロジーによる好中球の割合などから評価）、②概括安全度、③有用度（全般改善度、概括安全度から判定）</p> <p>※1：そう痒感、羞明、流涙、眼脂、異物感、眼痛など ※2：眼球結膜（充血、浮腫）、眼瞼結膜（充血、ろ泡、乳頭）、角膜病変（びまん性表層角膜炎、びらん、潰瘍）、輪部病変など</p>										
結果	全般改善度	薬剤	きわめて良好	良好	やや良好	不良	きわめて不良	計（例）	検定		
									Wilcoxon	χ^2	
										「きわめて良好」	「良好」以上
	0.1%	5 (75%)	4	2	1	0	12	U ₀ =1.9349†	$\chi^2=4.444$ 0.1% > 0.01%*	$\chi^2=2.812$ 0.1% > 0.01%†	
0.01%	0 (38%)	3	4	1	0	8					
*:p<0.05 †:p<0.1											
<p>良好率（「良好」以上）は、0.1%の群が0.01%群より優れる傾向が認められた(p=0.053)。「きわめて良好」と判定されたものは、0.1%群が0.01%群より有意に多かった(p=0.035)。また、結膜のブラッシュサイトロジーにおける好中球の割合は、0.01%群に比べ0.1%群で有意に低かった（14日目、p=0.002、対応なしのt検定）。</p>											
	概括安全度	0.1%群（14例）、0.01%群（11例）ともに副作用は認められなかった。									
	有用度	薬剤	きわめて有用	有用	やや有用	有用と思われない	使用に耐えない	計（例）	検定		
									Wilcoxon	χ^2	
										「きわめて有用」	「有用」以上
	0.1%	5 (75%)	4	2	1	0	12	U ₀ =1.9349†	$\chi^2=4.444$ 0.1% > 0.01%*	$\chi^2=2.812$ 0.1% > 0.01%†	
0.01%	0 (38%)	3	4	1	0	8					
*:p<0.05 †:p<0.1											
<p>有用率（「有用」以上）は、0.1%群の方が0.01%群より優れる傾向が認められた(p=0.053)。「きわめて有用」と判定されたものは、0.1%群が0.01%群より有意に多かった(p=0.035)。</p>											

7) 高村悦子, 他: あたらしい眼科, 10(2):333(1993)

第Ⅲ相試験（至適点眼回数の検討）⁸⁾

アレルギー性結膜炎および春季カタル患者（計 90 例）を対象とし、0.1%ペミロラストカリウム点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回あるいは 1 日 4 回、2 週間（アレルギー性結膜炎）、あるいは 4 週間（春季カタル）点眼した結果、1 日 2 回の点眼でも 1 日 4 回の点眼と同程度の治療効果が期待できることが示唆された。

目的：アレルギー性結膜炎および春季カタル患者における有効性、安全性ならびに至適点眼回数に関するより客観的な検討

試験デザイン	多施設共同群間比較試験（封筒法）																																																							
対象	アレルギー性結膜炎患者（81 例）、および春季カタル患者（9 例）																																																							
試験方法	0.1%ペミロラストカリウム点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回あるいは 1 日 4 回、2 週間（アレルギー性結膜炎）、あるいは 4 週間（春季カタル）点眼																																																							
評価項目	①全般改善度（自覚症状 ^{*1} 、他覚所見 ^{*2} などから評価）、②概括安全度、③有用度（全般改善度、概括安全度から判定） ※1:そう痒感、羞明、流涙、眼脂、異物感、眼痛など ※2:眼球結膜（充血、浮腫）、眼瞼結膜（充血、ろ泡、乳頭）、角膜病変（びまん性表層角膜炎、びらん、潰瘍）、輪部病変など																																																							
結果	全般改善度	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>点眼回数</th> <th>きわめて良好</th> <th>良好</th> <th>やや良好</th> <th>不良</th> <th>きわめて不良</th> <th>判定不能</th> <th>計（例）</th> <th>検定（Wilcoxon）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">アレルギー性結膜炎</td> <td>1日2回</td> <td>7 (68%)*</td> <td>16</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>0</td> <td>6</td> <td>40</td> <td rowspan="2">U₀=-0.2690 N.S.</td> </tr> <tr> <td>1日4回</td> <td>4 (71%)*</td> <td>16</td> <td>8</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>6</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">春季カタル</td> <td>1日2回</td> <td>0 (67%)*</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>4</td> <td rowspan="2">U₀=0.1972 N.S.</td> </tr> <tr> <td>1日4回</td> <td>0 (50%)*</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">*:判定不能を除いた良好率 N.S.:有意差なし</p> <p>アレルギー性結膜炎、春季カタルともに、両群間に有意差は認められなかった。</p>										点眼回数	きわめて良好	良好	やや良好	不良	きわめて不良	判定不能	計（例）	検定（Wilcoxon）	アレルギー性結膜炎	1日2回	7 (68%)*	16	5	6	0	6	40	U ₀ =-0.2690 N.S.	1日4回	4 (71%)*	16	8	0	0	6	34	春季カタル	1日2回	0 (67%)*	2	0	1	0	1	4	U ₀ =0.1972 N.S.	1日4回	0 (50%)*	2	2	0	0	0	4
			点眼回数	きわめて良好	良好	やや良好	不良	きわめて不良	判定不能	計（例）	検定（Wilcoxon）																																													
アレルギー性結膜炎	1日2回	7 (68%)*	16	5	6	0	6	40	U ₀ =-0.2690 N.S.																																															
	1日4回	4 (71%)*	16	8	0	0	6	34																																																
春季カタル	1日2回	0 (67%)*	2	0	1	0	1	4	U ₀ =0.1972 N.S.																																															
	1日4回	0 (50%)*	2	2	0	0	0	4																																																
結果	概括安全度	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">点眼回数</th> <th colspan="4">副作用</th> <th rowspan="2">判定不能</th> <th rowspan="2">計（例）</th> <th rowspan="2">検定（Wilcoxon）</th> </tr> <tr> <th>なし</th> <th>軽度</th> <th>中等度</th> <th>重度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1日2回</td> <td>37 (95%)</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>6</td> <td>45</td> <td rowspan="2">U₀=0.0871 N.S.</td> </tr> <tr> <td>1日4回</td> <td>41 (95%)</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>45</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">N.S.:有意差なし</p> <p>両群の副作用発現率に有意差は認められなかった。</p> <p>副作用は、1日2回点眼群で2例（眼瞼発赤、違和感・刺激感）、1日4回点眼群で2例（眼瞼縁炎、刺激感）に認められた。</p>									点眼回数	副作用				判定不能	計（例）	検定（Wilcoxon）	なし	軽度	中等度	重度	1日2回	37 (95%)	1	1	0	6	45	U ₀ =0.0871 N.S.	1日4回	41 (95%)	1	1	0	2	45																			
		点眼回数	副作用				判定不能	計（例）	検定（Wilcoxon）																																															
なし	軽度		中等度	重度																																																				
1日2回	37 (95%)	1	1	0	6	45	U ₀ =0.0871 N.S.																																																	
1日4回	41 (95%)	1	1	0	2	45																																																		
結果	有用度	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>薬剤</th> <th>きわめて有用</th> <th>有用</th> <th>やや有用</th> <th>有用と思われない</th> <th>使用に耐えない</th> <th>判定不能</th> <th>計（例）</th> <th>検定（Wilcoxon）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">アレルギー性結膜炎</td> <td>1日2回</td> <td>7 (65%)*</td> <td>15</td> <td>6</td> <td>6</td> <td>0</td> <td>6</td> <td>40</td> <td rowspan="2">U₀=0.1234 N.S.</td> </tr> <tr> <td>1日4回</td> <td>3 (67%)*</td> <td>17</td> <td>8</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">春季カタル</td> <td>1日2回</td> <td>0 (67%)*</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>4</td> <td rowspan="2">U₀=-0.1972 N.S.</td> </tr> <tr> <td>1日4回</td> <td>0 (50%)*</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">*:判定不能を除いた有用率 N.S.:有意差なし</p> <p>アレルギー性結膜炎、春季カタルともに、両群間に有意差は認められなかった。</p>										薬剤	きわめて有用	有用	やや有用	有用と思われない	使用に耐えない	判定不能	計（例）	検定（Wilcoxon）	アレルギー性結膜炎	1日2回	7 (65%)*	15	6	6	0	6	40	U ₀ =0.1234 N.S.	1日4回	3 (67%)*	17	8	2	0	4	34	春季カタル	1日2回	0 (67%)*	2	0	1	0	1	4	U ₀ =-0.1972 N.S.	1日4回	0 (50%)*	2	2	0	0	0	4
			薬剤	きわめて有用	有用	やや有用	有用と思われない	使用に耐えない	判定不能	計（例）	検定（Wilcoxon）																																													
アレルギー性結膜炎	1日2回	7 (65%)*	15	6	6	0	6	40	U ₀ =0.1234 N.S.																																															
	1日4回	3 (67%)*	17	8	2	0	4	34																																																
春季カタル	1日2回	0 (67%)*	2	0	1	0	1	4	U ₀ =-0.1972 N.S.																																															
	1日4回	0 (50%)*	2	2	0	0	0	4																																																

8) 北野周作, 他: 日本眼科紀要, 42(2):201(1991)

第Ⅲ相試験（至適点眼回数の検討）⁹⁾

アレルギー性結膜炎および春季カタル患者（計 95 例）を対象とし、0.1%ペミロラトカリウム点眼液を 1 回 1 滴、1 日 3 回あるいは 1 日 4 回、2 週間（アレルギー性結膜炎）あるいは 4 週間（春季カタル）点眼した結果、1 日 3 回点眼と 1 日 4 回点眼は同程度の治療効果が期待できることが示唆された。

目的：アレルギー性結膜炎および春季カタル患者における有効性、安全性ならびに至適点眼回数に関するより客観的な検討

試験デザイン	多施設共同群間比較試験（封筒法）																																				
対象	アレルギー性結膜炎患者（94 例）、および春季カタル患者（1 例）																																				
試験方法	0.1%ペミロラトカリウム点眼液を 1 回 1 滴、1 日 3 回あるいは 1 日 4 回、2 週間（アレルギー性結膜炎）あるいは 4 週間（春季カタル）点眼																																				
評価項目	<p>①全般改善度（自覚症状^{※1}、他覚所見^{※2} などから評価）、②概括安全度、③有用度（全般改善度、概括安全度から判定）</p> <p>※1：そう痒感、羞明、流涙、眼脂、異物感、眼痛など</p> <p>※2：眼球結膜（充血、浮腫）、眼瞼結膜（充血、ろ胞、乳頭）、角膜病変（びまん性表層角膜炎、びらん、潰瘍）、輪部病変など</p>																																				
結果	全般改善度	<table border="1"> <thead> <tr> <th>点眼回数</th> <th>きわめて良好</th> <th>良好</th> <th>やや良好</th> <th>不良</th> <th>きわめて不良</th> <th>判定不能</th> <th>計（例）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">1日3回</td> <td>11</td> <td>16</td> <td rowspan="2">10</td> <td rowspan="2">2</td> <td rowspan="2">0</td> <td rowspan="2">5</td> <td rowspan="2">44</td> </tr> <tr> <td colspan="2">(69%)*</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">1日4回</td> <td>10</td> <td>14</td> <td rowspan="2">3</td> <td rowspan="2">4</td> <td rowspan="2">2</td> <td rowspan="2">8</td> <td rowspan="2">41</td> </tr> <tr> <td colspan="2">(73%)*</td> </tr> </tbody> </table>							点眼回数	きわめて良好	良好	やや良好	不良	きわめて不良	判定不能	計（例）	1日3回	11	16	10	2	0	5	44	(69%)*		1日4回	10	14	3	4	2	8	41	(73%)*		検定（Wilcoxon）
		点眼回数	きわめて良好	良好	やや良好	不良	きわめて不良	判定不能	計（例）																												
		1日3回	11	16	10	2	0	5	44																												
(69%)*																																					
1日4回	10	14	3	4	2	8	41																														
	(73%)*																																				
<p>*：判定不能を除いた良好率 N.S.：有意差なし</p> <p>アレルギー性結膜炎において、両群間に有意差は認められなかった。</p> <p>（春季カタル 1 例は判定不能であったため、表はアレルギー性結膜炎のみの結果である。）</p>							U ₀ =0.0358 N.S.																														
結果	概括安全度	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">点眼回数</th> <th colspan="4">副作用</th> <th rowspan="2">判定不能</th> <th rowspan="2">計（例）</th> <th rowspan="2">検定（Wilcoxon）</th> </tr> <tr> <th>なし</th> <th>軽度</th> <th>中等度</th> <th>重度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1日3回</td> <td>45 (98%)</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>48</td> <td rowspan="2">U₀=0.6230 N.S.</td> </tr> <tr> <td>1日4回</td> <td>42 (95%)</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>47</td> </tr> </tbody> </table>				点眼回数	副作用				判定不能	計（例）	検定（Wilcoxon）	なし	軽度	中等度	重度	1日3回	45 (98%)	1	0	0	2	48	U ₀ =0.6230 N.S.	1日4回	42 (95%)	1	1	0	3	47					
		点眼回数	副作用				判定不能	計（例）	検定（Wilcoxon）																												
			なし	軽度	中等度	重度																															
1日3回	45 (98%)	1	0	0	2	48	U ₀ =0.6230 N.S.																														
1日4回	42 (95%)	1	1	0	3	47																															
<p>N.S.：有意差なし</p> <p>両群の副作用発現率に有意差は認められなかった。</p> <p>副作用は、1 日 3 回点眼群で 1 例（眼瞼縁の痛み）、1 日 4 回点眼群で 2 例（充血、眼瞼炎）に認められた。</p>																																					
結果	有用度	<table border="1"> <thead> <tr> <th>点眼回数</th> <th>きわめて有用</th> <th>有用</th> <th>やや有用</th> <th>有用と思われない</th> <th>使用に耐えない</th> <th>判定不能</th> <th>計（例）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">1日3回</td> <td>11</td> <td>15</td> <td rowspan="2">11</td> <td rowspan="2">2</td> <td rowspan="2">0</td> <td rowspan="2">5</td> <td rowspan="2">44</td> </tr> <tr> <td colspan="2">(67%)*</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">1日4回</td> <td>10</td> <td>14</td> <td rowspan="2">3</td> <td rowspan="2">7</td> <td rowspan="2">0</td> <td rowspan="2">7</td> <td rowspan="2">41</td> </tr> <tr> <td colspan="2">(71%)*</td> </tr> </tbody> </table>							点眼回数	きわめて有用	有用	やや有用	有用と思われない	使用に耐えない	判定不能	計（例）	1日3回	11	15	11	2	0	5	44	(67%)*		1日4回	10	14	3	7	0	7	41	(71%)*		検定（Wilcoxon）
		点眼回数	きわめて有用	有用	やや有用	有用と思われない	使用に耐えない	判定不能	計（例）																												
		1日3回	11	15	11	2	0	5	44																												
(67%)*																																					
1日4回	10	14	3	7	0	7	41																														
	(71%)*																																				
<p>*：判定不能を除いた有用率 N.S.：有意差なし</p> <p>両群間に有意差は認められなかった。</p> <p>（春季カタル 1 例は判定不能であったため、表はアレルギー性結膜炎のみの結果である。）</p>							U ₀ =0.1279 N.S.																														

9) 北野周作，他：眼科臨床医報，85(6)：1612(1991)

第Ⅲ相試験（追加試験）¹¹⁾

アレルギー性結膜炎および春季カタル患者（計 120 例）を対象とし、0.1% ペミロラストカリウム点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回、2 週間（アレルギー性結膜炎）あるいは 4 週間（春季カタル）点眼した結果、良好な治療効果を示した。

目的：アレルギー性結膜炎および春季カタル患者における有効性、安全性の検討

試験デザイン	多施設共同オープン試験																														
対象	アレルギー性結膜炎患者（85 例）、および春季カタル患者（35 例）																														
試験方法	0.1% ペミロラストカリウム点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回、2 週間（アレルギー性結膜炎）あるいは 4 週間（春季カタル）点眼																														
評価項目	<p>①全般改善度（自覚症状^{※1}、他覚所見^{※2} などから評価）、②概括安全度、③有用度（全般改善度、概括安全度から判定）</p> <p>※1：そう痒感、羞明、流涙、眼脂、異物感、眼痛など</p> <p>※2：眼球結膜（充血、浮腫）、眼瞼結膜（充血、ろ胞、乳頭）、角膜病変（びまん性表層角膜炎、びらん、潰瘍）、輪部病変など</p>																														
結果	全般改善度	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>きわめて良好</th> <th>良好</th> <th>やや良好</th> <th>不良</th> <th>きわめて不良</th> <th>判定不能</th> <th>計（例）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アレルギー性結膜炎</td> <td>29 (76%)*</td> <td>19</td> <td>7</td> <td>8</td> <td>0</td> <td>6</td> <td>69</td> </tr> <tr> <td>春季カタル</td> <td>8 (67%)*</td> <td>14</td> <td>4</td> <td>7</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>33</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">*: 判定不能を除いた良好率</p>							きわめて良好	良好	やや良好	不良	きわめて不良	判定不能	計（例）	アレルギー性結膜炎	29 (76%)*	19	7	8	0	6	69	春季カタル	8 (67%)*	14	4	7	0	0	33
		きわめて良好	良好	やや良好	不良	きわめて不良	判定不能	計（例）																							
	アレルギー性結膜炎	29 (76%)*	19	7	8	0	6	69																							
春季カタル	8 (67%)*	14	4	7	0	0	33																								
概括安全度	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">副作用</th> <th rowspan="2">判定不能</th> <th rowspan="2">計（例）</th> </tr> <tr> <th>なし</th> <th>軽度</th> <th>中等度</th> <th>重度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アレルギー性結膜炎</td> <td>83 (98%)</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>85</td> </tr> <tr> <td>春季カタル</td> <td>35 (100%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>35</td> </tr> </tbody> </table> <p>副作用は、アレルギー性結膜炎群で 2 例（眼脂の増加・眼瞼の粘着感、異物感・充血）に認められた。</p>							副作用				判定不能	計（例）	なし	軽度	中等度	重度	アレルギー性結膜炎	83 (98%)	2	0	0	0	85	春季カタル	35 (100%)	0	0	0	0	35
	副作用				判定不能	計（例）																									
	なし	軽度	中等度	重度																											
アレルギー性結膜炎	83 (98%)	2	0	0	0	85																									
春季カタル	35 (100%)	0	0	0	0	35																									
有用度	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>きわめて有用</th> <th>有用</th> <th>やや有用</th> <th>有用と思われない</th> <th>使用に耐えない</th> <th>判定不能</th> <th>計（例）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アレルギー性結膜炎</td> <td>28 (73%)*</td> <td>20</td> <td>7</td> <td>11</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>69</td> </tr> <tr> <td>春季カタル</td> <td>8 (67%)*</td> <td>14</td> <td>4</td> <td>7</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>33</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">*: 判定不能を除いた有用率</p>							きわめて有用	有用	やや有用	有用と思われない	使用に耐えない	判定不能	計（例）	アレルギー性結膜炎	28 (73%)*	20	7	11	0	3	69	春季カタル	8 (67%)*	14	4	7	0	0	33	
	きわめて有用	有用	やや有用	有用と思われない	使用に耐えない	判定不能	計（例）																								
アレルギー性結膜炎	28 (73%)*	20	7	11	0	3	69																								
春季カタル	8 (67%)*	14	4	7	0	0	33																								

11) 北野周作, 他: あたらしい眼科, 10(2): 323(1993)

2) 比較試験

第Ⅲ相比較試験（クロモグリク酸ナトリウム点眼液との比較）¹⁰⁾

アレルギー性結膜炎および春季カタル患者（計 264 例）を対象とし、0.1% ペミロラストカリウム点眼液、あるいは 2%クロモグリク酸ナトリウム点眼液を 1 回 1～2 滴、1 日 4 回、2 週間（アレルギー性結膜炎）あるいは 4 週間（春季カタル）点眼した結果、両剤でほぼ同等の治療効果が期待できることが示唆された。

目的：アレルギー性結膜炎および春季カタル患者における有効性、安全性ならびに有用性に関する検討

試験デザイン	多施設共同二重盲検群間比較試験										
対象	アレルギー性結膜炎患者（205 例）、および春季カタル患者（59 例）										
試験方法	0.1% ペミロラストカリウム点眼液（TBX）、あるいは 2%クロモグリク酸ナトリウム点眼液（DSCG）を 1 回 1～2 滴、1 日 4 回 2 週間点眼（春季カタルは 4 週間点眼）										
評価項目	<p>①全般改善度（自覚症状※1、他覚所見※2 などから評価）、②概括安全度、③有用度（全般改善度、概括安全度から判定）</p> <p>※1：そう痒感、羞明、流涙、眼脂、異物感、眼痛など</p> <p>※2：眼球結膜（充血、浮腫）、眼瞼結膜（充血、ろ胞、乳頭）、角膜病変（びまん性表層角膜炎、びらん、潰瘍）、輪部病変など</p>										
結果	全般改善度		薬剤	きわめて良好	良好	やや良好	不良	きわめて不良	判定不能	計（例）	検定（Wilcoxon）
		アレルギー性結膜炎	TBX	19 (67%)*	39	19	8	2	9	96	U ₀ =-0.065 N.S.
			DSCG	15 (68%)*	38	19	6	0	20	98	
春季カタル	TBX	7 (60%)*	5	4	3	1	8	28	U ₀ =-0.533 N.S.		
	DSCG	3 (61%)*	11	6	3	0	3	26			
*:判定不能を除いた良好率 N.S.:有意差なし											
アレルギー性結膜炎、春季カタルともに、両群間に有意差は認められなかった。											
結果	概括安全度		薬剤	副作用				判定不能	計（例）	検定（Wilcoxon）	
		アレルギー性結膜炎	TBX	なし	軽度	中等度	重度	5	101	U ₀ =2.407 TBX>DSCG *	
			DSCG	95 (99%)	1	0	0	9	104		
春季カタル	TBX	26 (96%)	1	0	0	3	30	U ₀ =0.000 N.S.			
	DSCG	87 (92%)	5	3	0	0	29				
*:p<0.05 N.S.:有意差なし											
アレルギー性結膜炎では、TBX 群の方が DSCG 群に比し、副作用発現頻度が有意に低かった（p=0.02）。春季カタルでは、両群間に有意差は認められなかった。											
副作用は、TBX 群で 2 例（結膜浮腫、眼刺激感）、DSCG 群で 9 例（眼刺激感、眼痛、眼瞼腫脹、眼瞼発赤、眼脂、充血 等）に認められた。											
結果	有用度		薬剤	きわめて有用	有用	やや有用	有用と思われない	使用に耐えない	判定不能	計（例）	検定（Wilcoxon）
		アレルギー性結膜炎	TBX	19 (67%)*	39	19	10	0	9	96	U ₀ =0.561 N.S.
			DSCG	15 (63%)*	35	21	9	0	18	98	
春季カタル	TBX	7 (60%)*	5	4	4	0	8	28	U ₀ =-0.748 N.S.		
	DSCG	3 (58%)*	11	6	4	0	2	26			
*:判定不能を除いた有用率 N.S.:有意差なし											
アレルギー性結膜炎、春季カタルともに、両群間に有意差は認められなかった。											

3) 安全性試験

該当資料なし

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

1995年4月24日～1998年4月23日に本剤の使用成績調査を実施した。安全性解析対象症例中における副作用発現症例率は0.90%（34/3758例）であった（Ⅷ-8 の項参照）。

特別調査：長期使用に関する調査

標準観察期間を3ヵ月とする長期使用に関する特別調査を実施した。安全性解析対象症例（320例）における副作用発現症例率は1.88%（6/320例）であり、承認時迄の臨床試験の副作用発現症例率2.50%（16/639例）と比較して有意な差は認められなかった。また、使用成績調査の副作用発現症例率0.90%（34/3758例）と比較しても有意な差は認められなかった。主な副作用の種類は、眼刺激（症状）2件であり、長期使用において副作用の種類に特徴的なものは認められなかった。副作用発現までの平均投与期間は43.2日であった。

アレルギー性結膜炎の有効性解析対象症例（303例）における有効率は87.5%（265/303例）であった。春季カタルについては症例数が3例と少ないため有効性検討からは除外した。

特別調査：春季カタル症例に関する調査

第1回、第2回使用成績調査の結果、春季カタルの収集症例数が少なかったことから、春季カタルのみを対象とした特別調査を実施した。安全性解析対象症例（177例）における副作用発現症例率は1.69%（3/177例）であり、承認時迄の臨床試験の副作用発現症例率2.50%（16/639例）と比較して有意な差は認められなかった。また、使用成績調査の副作用発現症例率0.90%（34/3758例）と比較しても有意な差は認められなかった。主な副作用の種類は、眼刺激（症状）2件であり、春季カタル症例において副作用の種類に特徴的なものは認められなかった。

有効性解析対象症例（175例）における有効率は84.6%（148/175例）であった。

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

クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、イブジラスト、レボカバスチン塩酸塩、ケトチフェンフマル酸塩、トラニラスト、オロパタジン塩酸塩、アシタザノラスト水和物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位

点眼により眼瞼結膜、眼球結膜、角膜前部、強膜などの外眼部組織、並びに房水、虹彩・毛様体及び網脈絡膜などの前眼部組織へ移行する。

作用機序

- a) 肥満細胞膜のリン脂質代謝阻害によりケミカルメディエーターの遊離を抑制する(ラット、*in vitro*)^{13), 14)}。
- b) ヒト肺組織、ヒト末梢白血球、ヒト鼻粘膜、ラット肺組織、ラット腹腔浸出細胞、モルモット肺組織からの抗原あるいは抗IgE抗体刺激によるヒスタミン、SRS-A等の遊離を強く抑制する^{15)~20)}。
- c) ヒト好酸球の PAF 刺激による遊走を抑制する。また、ヒト好酸球からのロイコトリエン C4、ECP 遊離を抑制する^{15)~20)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 実験的アレルギー性結膜炎抑制作用

1. 血管透過性亢進抑制作用²¹⁾

ラット 48hr homologous PCA 反応を結膜に応用したI型アレルギーモデルに対して、点眼投与で濃度依存的な効果を示し、0.1%以上の濃度ではほぼ完全な抑制作用を示した。点眼でのED₅₀値は0.01%で、効力的にはケトチフェンと同程度、アンレキサノクスの約 10 倍、クロモグリク酸ナトリウムの約 100 倍以上強いものであった。

動物種	投与方法	濃度(%)	抑制率%			
			ペミロラストカリウム	DSCG	アンレキサノクス	ケトチフェン
ラット	点眼 ^{注1)}	0.001	7.6	—	—	36.5
		0.01	50.4(55.6)	—	6.5	49.3
		0.1	92.4(88.5)	—	54.7	77.2
		1.0	— (94.7)	9.5	76.6	—

DSCG: クロモグリク酸ナトリウム

注 1) アレルギー惹起 15 分及び5分前に 10 μ L を点眼 ()内は別実験の結果を示す

2. 白血球遊走抑制作用²²⁾

モルモット 48hr homologous PCA 反応を結膜に応用した I 型アレルギーモデルに対して、0.001%以上で有意な好酸球遊走抑制作用を示し、その作用は 0.01%でプラトーになった。0.01%ペミロラストカリウムの効果は 2.0%クロモグリク酸ナトリウムとほぼ同程度で 0.1%ケチフェンよりもやや強かった。また好中球に対しても 0.01%以上で有意な遊走抑制作用を示し、1.0%ペミロラストカリウムの好中球遊走抑制作用は 2.0%クロモグリク酸ナトリウムとほぼ同程度で、0.1%ケチフェンよりもやや強かった。

動物種	投与方法	濃度 (%)	抑制率 %			
			ペミロラストカリウム	DSCG	アンレキサノス	ケチフェン
モルモット	点眼 ^{注2)}	好酸球				
		0.001	41.0	—	—	—
		0.01	69.2	—	—	—
		0.1	70.5	—	—	55.2
		1.0	73.1	—	—	—
		2.0	—	67.4	—	—
		好中球				
		0.001	23.0	—	—	—
		0.01	37.5	—	—	—
		0.1	43.2	—	—	41.9
		2.0	—	67.2	—	—

DSCG:クロモグリク酸ナトリウム

注 2) アレルギー惹起2日前より1日4回、惹起当日は惹起 15 分前、惹起 1、3及び5時間後に 10 μ l を点眼

3. 効果持続性²³⁾

ウサギの受動感作アレルギー性結膜炎モデルにおいて、抗原投与前 (0.5~24時間) に0.1%ペミロラストカリウム及び2.0%クロモグリク酸ナトリウムを投与し炎症部位の血管透過性亢進抑制効果を検討した。その結果0.1%ペミロラストカリウムは点眼2時間後で約60%の最高抑制率を示した後、有意な抑制効果が12時間後まで維持された。一方、クロモグリク酸ナトリウムでは0.5時間後で約60%の有意な抑制率を示したが、その後6時間後まで抑制傾向を示したものの、統計学的に有意差はみられず、12時間後には抑制効果は完全に消失した。

(3) 作用発現時間・持続時間

VI-2-(2)-1)-3 の項参照

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

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

点眼後 1 時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度¹²⁾

1) 1日点眼試験

健康成人男子5名に0.1%及び0.5%ペミロラストカリウム点眼液を1回2滴、1日4回点眼した結果、血漿中ペミロラスト濃度は0.1%、0.5%ともに点眼1時間後に最高値(0.1%:約3ng/mL、0.5%:約10ng/mL)を示した後、半減期3~6時間で消失した。

2) 1週間連続点眼試験

健康成人男子6名に0.5%ペミロラストカリウム点眼液の1週間連続点眼試験(1回2滴、1日4回点眼)を行ったところ、点眼1日目と7日目の血漿中ペミロラスト濃度変化のパターンには類似性が認められ、点眼1時間後に最高値(1日目:約15ng/mL、7日目:約17ng/mL)を示した後、緩やかに減少した。最終点眼の35時間後には、ペミロラストは検出限界(1.0ng/mL)以下となっている。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、0.1%ペミロラストカリウム点眼液を1回1滴、1日2回点眼である。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(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²⁴⁾

96% (結合蛋白はアルブミンと考えられる)

3. 吸収

4. 分布

主に結膜、角膜より眼内に移行する。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

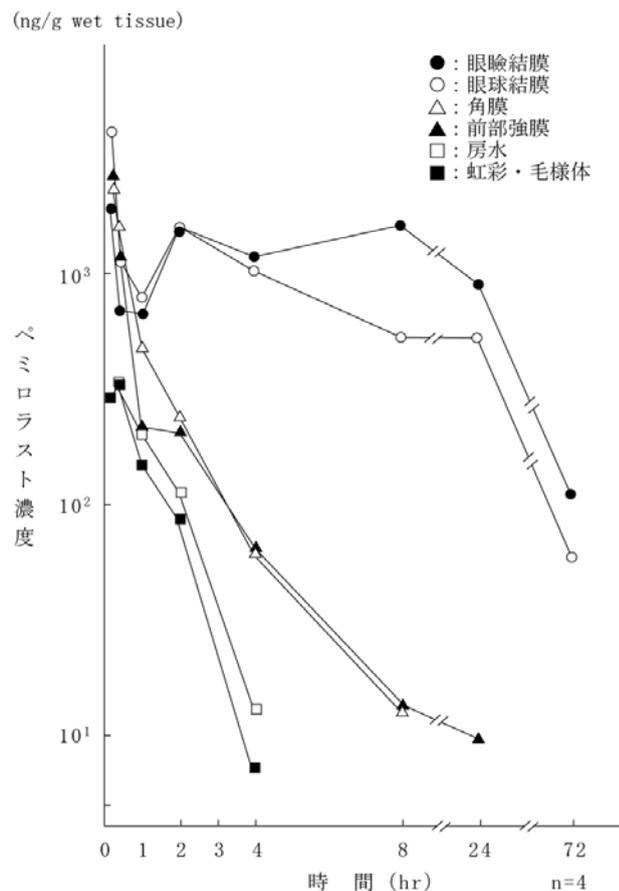
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考>

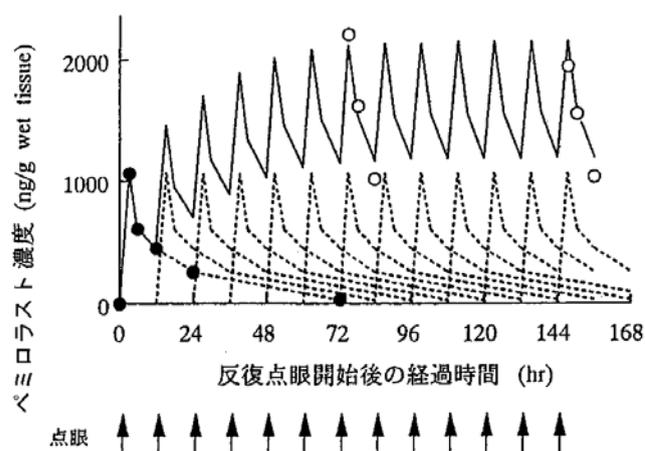
単回投与後のウサギ眼組織中濃度²⁵⁾

0.1%ペミロラストカリウム点眼液50 μ Lをウサギに点眼したときの眼組織中ペミロラスト濃度は、結膜、角膜及び前部強膜などの外眼部では内眼部と比べて高い値を示した。角膜及び前部強膜でのペミロラスト濃度は経時的に低下したが、結膜では滞留性があり、点眼24時間後でも十分薬効を期待できる濃度を維持した。房水及び虹彩・毛様体では点眼30分後に、網脈絡膜では15～30分後に最大となり、8時間以後では痕跡程度となった。水晶体、硝子体への移行はわずかであった。血漿では、点眼15分後にわずかに検出されたが4時間後では検出限界以下となった。



反復点眼後のウサギ眼組織中濃度

0.1%ペミロラストカリウム点眼液 50 μ L をウサギに 12 時間毎に 7 及び 13 回反復点眼した後、眼球結膜中ペミロラスト濃度の時間的推移を検討した。その結果、7 及び 13 回反復点眼後の眼球結膜中ペミロラスト濃度は、単回点眼後の眼球結膜中ペミロラスト濃度推移からの予測値にほぼ一致し、ペミロラストカリウムは反復点眼において蓄積性はないものと考えられた。



点線: 単回点眼後のペミロラスト濃度推移
実線: 単回点眼後のペミロラスト濃度 (予測値)
● : 単回点眼後のペミロラスト濃度 (実測値)
○ : 反復点眼後のペミロラスト濃度 (実測値)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(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

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路¹²⁾

0.1%ペミロラストカリウム点眼液の1日点眼試験(1回2滴、1日4回)では、点眼日の24時間尿に約52 μ gのペミロラストが排泄されたが、点眼翌日の24時間尿中ペミロラストは検出限界(10ng/mL)以下であった。本剤は点眼後速やかに尿中に排泄されたことから、全身への影響あるいは蓄積性はないものと考えられた。

	(2) 排泄率
	Ⅶ-6-(1) の項参照
	(3) 排泄速度
	Ⅶ-6-(1) の項参照
7. トランスポーターに関する 情報	該当資料なし
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(特に設定されていない) |
| 2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む) | 該当しない(特に設定されていない) |
| 3. 効能・効果に関連する
使用上の注意とその理由 | 該当しない(特に設定されていない) |
| 4. 用法・用量に関連する
使用上の注意とその理由 | 該当しない(特に設定されていない) |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 該当しない(特に設定されていない) |
| 6. 重要な基本的注意とその理由
及び処置方法 | 該当しない(特に設定されていない) |
| 7. 相互作用 | (1) 併用禁忌とその理由
該当しない(特に設定されていない)
(2) 併用注意とその理由
該当しない(特に設定されていない) |
| 8. 副作用 | (1) 副作用の概要 |

承認時

総症例639例中、副作用が認められたのは16例(2.50%)であった。主な副作用は眼瞼炎4件(0.63%)、眼刺激感4件(0.63%)、結膜充血3件(0.47%)等であった。

再審査終了時

市販後の使用成績調査及び特別調査(長期使用に関する調査、春季カタル症例に関する調査)における総症例4,255例中、副作用が認められたのは43例(1.01%)であった。主な副作用は眼刺激感16件(0.38%)、眼瞼炎9件(0.21%)、眼瞼そう痒感5件(0.12%)、眼脂5件(0.12%)、結膜充血5件(0.12%)等であった。

<解説>

承認時迄の調査、及び再審査終了時の使用成績調査、特別調査(長期使用に関する調査及び春季カタル症例に関する調査)における副作用発現状況に基づいて記載した。

〔2005年3月改訂〕

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない(特に設定されていない)

(3) その他の副作用

その他の副作用 副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。		
頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
種類		
過敏症	眼瞼炎	眼瞼皮膚炎
眼	結膜充血、刺激感、眼脂、 そう痒感	結膜炎

<解説>

承認時迄の調査、及び使用成績調査、特別調査(長期使用に関する調査及び春季カタル症例に関する調査)における副作用発現状況及び医師からの自発報告に基づいて記載した。発現頻度は承認時迄の調査、及び再審査終了時の使用成績調査、特別調査の結果に基づいている。総症例4,894例中に認められた副作用発現件数は以下の通り。

過敏症

眼瞼炎:13件(0.27%) [1995年11月追加改訂]

眼瞼皮膚炎(接触皮膚炎):2件(0.04%) [1995年11月追加改訂]

眼

結膜充血:8件(0.16%) [1995年11月追加改訂]

刺激感:20件(0.41%) [承認時より記載]

眼脂:6件(0.12%) [1999年6月追加改訂]

そう痒感(眼瞼そう痒感):5件(0.10%) [1999年6月追加改訂]

結膜炎:1件(0.02%) [1999年6月追加改訂]

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

◆ 副作用一覧表(再審査終了時社内集計)

	承認時迄 の状況 (%)	市販後の調査			小計	合計
		使用成績 調査(%)	長期使用に関 する調査(%)	春季カタル症例に 関する調査(%)		
調査症例数	639	3,758	320	177	4,255	4,894
副作用発現症例数	16(2.50)	34(0.90)	6(1.88)	3(1.69)	43(1.01)	59(1.21)
副作用発現件数	20	45	7	3	55	75
副作用の種類	副作用の種類別発現件数(%)					
接触(性)皮膚炎	1(0.16)	1(0.03)	—	—	1(0.02)	2(0.04)
眼瞼そう痒感	—	5(0.13)	—	—	5(0.12)	5(0.10)
角膜疱疹(ヘルペス)	—	1(0.03)	—	—	1(0.02)	1(0.02)
びまん性表層角膜炎	—	2(0.05)	—	—	2(0.05)	2(0.04)
角膜びらん	1(0.16)	2(0.05)	—	—	2(0.05)	3(0.06)
眼のしょぼしょぼ(感)	—	1(0.03)	—	—	1(0.02)	1(0.02)
眼の異物感	2(0.31)	—	1(0.31)	—	1(0.02)	3(0.06)
眼内異和感	1(0.16)	—	—	—	—	1(0.02)
眼痛	—	1(0.03)	1(0.31)	—	2(0.05)	2(0.04)
結膜炎	—	1(0.03)	—	—	1(0.02)	1(0.02)
眼刺激(症状)	4(0.63)	12(0.32)	2(0.63)	2(1.13)	16(0.38)	20(0.41)
眼脂	1(0.16)	5(0.13)	—	—	5(0.12)	6(0.12)
結膜充血	3(0.47)	3(0.08)	1(0.31)	1(0.56)	5(0.12)	8(0.16)
結膜浮腫	1(0.16)	—	1(0.31)	—	1(0.02)	2(0.04)
流涙	—	1(0.03)	—	—	1(0.02)	1(0.02)
眼瞼炎	4(0.63)	8(0.21)	1(0.31)	—	9(0.21)	13(0.27)
眼窩部不快感	—	1(0.03)	—	—	1(0.02)	1(0.02)
眼瞼発赤	1(0.16)	—	—	—	—	1(0.02)
眼瞼腫脹	1(0.16)	1(0.03)	—	—	1(0.02)	2(0.04)

(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

◆ 背景因子別・副作用の発現頻度一覧表(使用成績調査社内集計)

患者背景別要因		症例数	副作用発現		
			症例数	件数	症例率(%)
性	男	1,254	10	13	0.80
	女	2,504	24	32	0.96
年齢	15歳未満	1,017	7	11	0.69
	15～30歳未満	832	6	7	0.72
	30～50歳未満	708	7	8	0.99
	50～65歳未満	565	4	6	0.71
	65歳以上	636	10	13	1.57
小児	出生後4週未満	0	—	—	—
	4週～1歳未満	0	—	—	—
	1～7歳未満	237	4	6	1.69
	7～15歳未満	780	3	5	0.38
	15歳以上	2,741	27	34	0.99
高齢者	65歳未満	3,122	24	32	0.77
	65歳以上	636	10	13	1.57
使用理由	アレルギー性結膜炎	3,693	34	45	0.92
	春季カタル	45	0	0	0.00
	その他	20	0	0	0.00
重症度与度前	軽度	1,717	15	21	0.87
	中等度	1,936	19	24	0.98
	重度	105	0	0	0.00
病態	季節性	1,109	4	4	0.36
	非季節性	1,037	9	10	0.87
	不明・未記載	1,612	21	31	1.30
アレルギー薬剤ア	無	3,458	30	41	0.87
	有	87	4	4	4.60
	不明・未記載	213	0	0	0.00
与本剤投	無	2,653	20	24	0.75
	有	972	12	19	1.23
	不明・未記載	133	2	2	1.50
合併症	無	1,872	11	12	0.59
	有	1,727	20	29	1.16
	眼疾患	1,129	16	23	1.42
	結膜疾患	87	1	1	1.15
	眼瞼疾患	241	2	4	0.83
	角膜疾患	130	2	2	1.54
	結膜・眼瞼・角膜重複疾患	33	1	3	3.03
	涙器・涙道疾患	70	1	1	1.43
	その他	724	11	18	1.52
	全身疾患	791	6	8	0.76
	肝疾患	21	0	0	0.00
腎疾患	11	1	1	9.09	
皮膚疾患	197	1	1	0.51	
鼻疾患	475	4	6	0.84	
その他	202	2	2	0.99	
不明・未記載	159	3	4	1.89	
投一回平均回数均	2回未満	12	0	0	0.00
	2回	3,234	32	43	0.99
	2回超	507	2	2	0.39
	不明	5	0	0	0.00
併用薬剤	無	1,349	13	16	0.96
	有	2,408	21	29	0.87
	点眼剤	2,148	19	27	0.88
	フルオロメロン	1,235	11	15	0.89
	その他のステロイド剤	309	2	4	0.65
	抗アレルギー剤	13	0	0	0.00
	オフロキサシン	218	2	2	0.92
	その他の抗生物質等	166	3	3	1.81
	非ステロイド消炎剤	126	1	2	0.79
	その他	508	9	16	1.77
	点眼剤以外	370	2	2	0.54
抗アレルギー剤	281	1	1	0.36	
ステロイド剤	94	1	1	1.06	
その他	102	1	1	0.98	
不明・未記載	1	0	0	0.00	
療併用法用	無	3,729	34	45	0.91
	有	23	0	0	0.00
	不明・未記載	6	0	0	0.00

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

該当しない(特に設定されていない)

<参考>

使用成績調査の結果では、65歳以上の高齢者の副作用発現症例率は1.57%(10/636例)であり、65歳未満の副作用発現症例率0.77%(24/3122例)と比較し有意差は認められなかった。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]

<解説>

妊産婦への使用経験がなく、安全性が確立されていないことから記載した。

[承認時より記載]

<参考>

使用成績調査の結果では、妊婦4例において副作用の発現は認められなかった。また、出生児の状態等につき追跡調査を行った結果、2例に出産後に来院があり、産婦、出生児とも異常は認められなかった。他の症例の追跡調査も試みたが詳細状況は不明であった。

XII-2. 海外における臨床支援情報 の項参照

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

<解説>

低出生体重児、新生児、乳児への使用経験がなく、安全性が確立されていないことから記載した。

[承認時より記載]

<参考>

使用成績調査の結果では、15歳未満の小児の副作用発現症例率は0.69%(7/1017例)であり、15歳以上の副作用発現症例率0.99%(27/2741例)と比較し有意差は認められなかった。なお、低出生体重児、新生児、乳児については使用の情報は得られなかった。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない(特に設定されていない)

13. 過量投与

該当しない(特に設定されていない)

14. 適用上の注意

- 1) 投与経路:点眼用のみ使用すること。
- 2) 投与時:
 - (1) 点眼した時に液が眼瞼皮膚等についた場合は、すぐにふき取るよう指導すること。
 - (2) 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意するよう指導すること。

<解説>

1)点眼剤の一般的な適用上の注意であることから記載した。

本剤は点眼剤であるので、その他の投与経路では用いないようにすること。

〔承認時より記載〕

2)薬剤交付時の患者さんへの指導事項を記載した。

(1)点眼のとき、眼瞼にあふれた液をそのままにしておくと、皮膚に吸収されて感作される可能性がある。あふれた液は清潔なガーゼやティッシュでふき取ること。

〔1995年11月追加改訂〕

(2)点眼のとき、容器の先端が直接目に触れると眼脂や雑菌等により薬液が汚染するおそれがある。薬液の汚染および二次的な感染を防止するために記載した。

〔承認時より記載、1999年3月一部変更〕

15. その他の注意

該当しない(特に設定されていない)

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 角膜知覚反応に及ぼす影響（局所麻酔作用）²⁶⁾

点眼でのモルモット角膜知覚反応に対する影響を検討した結果（10 μ L \times 4回）、本剤（0.1%）は瞬目反射回数に影響を及ぼさなかった。

2) 瞳孔径に及ぼす影響（散瞳作用）²⁷⁾

点眼でのウサギ瞳孔径に対する影響を検討した結果（50 μ L \times 4回）、本剤（0.1%）は瞳孔径に対して影響を及ぼさなかった。

3) 全身及びin vitroでの作用²⁸⁾

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌを用いて中枢神経系、呼吸循環器系、体性神経系、自律神経系、その他に及ぼす影響について検討した結果、臨床上特に問題となるような著明な作用は認められなかった。

(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^{29)~32)}

動物	観察期間	性	LD50 (mg/kg)			
			経口	皮下	静脈内	腹腔内
マウス	7日間	雄	1,317	566	220	—
		雌	1,185	543	283	—
	14日間	雄	—	—	—	533
		雌	—	—	—	511
ラット	7日間	雄	755	430	372	—
		雌	687	474	389	—
幼若ラット	14日間	雄	862	—	—	—
		雌	1,118	—	—	—
イヌ	14日間	雄	>6,000	—	—	—

投与方法：注射用蒸留水に溶解または懸濁して投与

投与液量：マウス：p.o.=25mL/kg, s.c.=10mL/kg, i.v.=5mL/kg, i.p.=20mg/kg

ラット：p.o.=25mL/kg, s.c.=10mL/kg, i.v.=5mL/kg

幼若ラット：p.o.=25mL/kg

イヌ：p.o.=20mL/kg

動物：マウス：Crj:CD-1系、5週齢、♂♀1群各10匹

ラット：Crj:CD系、5週齢、♂♀1群各10匹

幼若ラット：Crj:CD系、3週齢、♂♀1群各10匹

イヌ：6~7ヵ月齢、♂1群2頭

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性^{33), 34)}

動物	投与量	無影響量	一般症状
ラット	5,10,50,250mg/kg 13週 p.o., 5週間 休薬	10mg/kg	流涎、軟便、歩行異常 250mg/kg群:雄2例死亡、肝および泌尿 器系への影響と貧血傾向 雄:TBX-01由来の膀胱結石、膀胱上皮 の変化
イヌ	10,50,150mg/kg 13週 p.o., 5週間 休薬	10mg/kg	嘔吐、食欲廃絶、雌雄各2匹の全身症 状が悪化、死亡あるいは切迫屠殺した。 また軽度のERGの変化、貧血傾向およ び精巣への影響あり

*変化の多くは最高用量で認められ、休薬により回復あるいは回復傾向を示した。

慢性毒性^{35), 36)}

動物	投与量	無影響量	一般症状
ラット	2,10,50,150mg/kg 52週p.o.	10mg/kg	薬物と関連した一般症状の変化及び死 亡は雌雄ともに認められなかった。 肝への軽度の影響と雄の膀胱に結石及 び上皮の変化がみられた。精巣の間細 胞過形成の発現頻度の増加が認めら れた。
イヌ	2,10,50,75mg/kg 52週p.o.	10mg/kg	嘔吐、肝への軽微な影響あり、腎への 軽度な影響が示唆された。

(3) 生殖発生毒性試験^{37)~ 40)}

試験	動物	投与方法	結果
妊娠前および 妊娠初期投与試験	ラット	p.o. 0,10,50,250,400 mg/kg	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 形性作用及び遺伝学的影響は認められな かった。
器官形成期投与 試験	ラット ウサギ	p.o. 0,10,50,250,400 mg/kg	ウサギでは体重及び摂餌量の減少、流産 が認められたが、胎児の発育、内臓及び骨 格に薬物の影響は認められなかった。
周産期及び 授乳期投与試験	ラット	p.o. 0,10,50,250,400 mg/kg	

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性⁴¹⁾

ウサギのPCA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結果、抗原性は認められな
かった。

2) 変異原性^{42), 43)}

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結果、
変異原性は認められなかった。

3) 癌原性^{44), 45)}

マウス、ラットで検討した結果、催腫瘍性は認められなかった。

4) 皮膚感作性⁴⁶⁾

Maximization試験により検討したが、皮膚感作性は認められなかった。

5) 眼刺激性

ウサギを用いた下記点眼毒性試験において、眼刺激性及び眼毒性は認められなかった^{1)~4)}。

試験	動物	使用薬剤	投与方法	成績
局所刺激性試験1	ウサギ 1群5羽	0.1% ペミロラストカリウム点眼液 (pH 8.0) 0.5% ペミロラストカリウム点眼液 (pH 8.0) 1.0% ペミロラストカリウム点眼液 (pH 8.0)	1回1滴、 1日10回点眼	眼刺激性及び眼障害性認められず
局所刺激性試験2	ウサギ 1群7羽	0.1% ペミロラストカリウム点眼液 (pH 7.8、保存品)	1回1滴、 1日10回点眼	眼刺激性及び眼障害性認められず
1カ月点眼毒性試験	ウサギ 1群10羽	0.1% ペミロラストカリウム点眼液 (pH 8.0) 0.5% ペミロラストカリウム点眼液 (pH 8.0) 1.0% ペミロラストカリウム点眼液 (pH 8.0)	1回1滴、 1日4回、 1カ月間点眼	眼刺激性、眼障害性及び眼の病理組織学的変化認められず
3カ月点眼毒性試験	ウサギ 1群10羽	0.1% ペミロラストカリウム点眼液 (pH 8.2)	1回1滴、 1日4回、 3カ月間点眼	眼刺激性、眼障害性ならびに眼及び全身の病理組織学的変化認められず

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤:該当しない 有効成分:該当しない
2. 有効期間又は使用期限	使用期限:3年(安定性試験結果に基づく)
3. 貯法・保存条件	気密容器、室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	(1) 薬局での取扱い上の留意点について 特になし (2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等) Ⅷ-14. 適用上の注意 の項参照 ・患者向医薬品ガイド : 無し ・くすりのしおり : 有り (3) 調剤時の留意点について 特になし
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	プラスチック点眼容器 5mL×5本、5mL×10本、5mL×50本
7. 容器の材質	本 体 : ポリエチレン キャップ : ポリプロピレン ラ ベ ル : ポリエチレンテレフタレート 投 薬 袋 : ポリエチレン 箱 : 紙
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬:ペミラストン錠5mg/10mg、アレギサール錠5mg/10mg ペミラストンドライシロップ 0.5%、 アレギサールドライシロップ 0.5% 同 効 薬:クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、イブジラスト*、レボカ バスチン塩酸塩*、ケトチフェンフマル酸塩*、トラニラスト*、オ ロパタジン塩酸塩*、アシタザノラスト水和物*、シクロスポリン **、タクロリムス水和物** *効能・効果はアレルギー性結膜炎のみ **効能・効果は春季カタル(抗アレルギー剤が 効果不十分な場合)のみ
9. 国際誕生年月日	1991年1月18日(日本)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	製造承認年月日	承認番号
アレギサル点眼液 0.1%	2007年7月10日	21900AMX00989000
旧販売名	アレギサル点眼液	1995年1月20日 (07AM)第0004号

11. 薬価基準収載年月日

アレギサル点眼液 0.1%	2007年12月21日
旧販売名	アレギサル点眼液
	1995年3月17日

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

2005年1月13日(再審査結果通知 薬食発第0113001号)
薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない(効能・効果、用法・用量等、承認内容に変更はない)。

14. 再審査期間

1995年1月20日～2001年1月19日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

HOT 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
(5本入) 1022414010104	1319735Q1071	620006373
(10本入) 1022414010105		
(50本入) 1022414010106		

17. 保険給付上の注意

特になし

X I . 文 献

1 . 引用文献

- 1) TBX点眼液のウサギにおける眼刺激性試験, 社内資料【50079】
- 2) TBX点眼液の1ヵ月点眼における眼刺激性試験, 社内資料【50080】
- 3) 壬生寛之, 他:基礎と臨床, 24(5):2659(1990)【50081】
- 4) TBX点眼液保存品のウサギにおける眼刺激性試験, 社内資料【50082】
- 5) 北野周作, 他:日本眼科紀要, 42(3):367(1991)【50095】
- 6) 北野周作, 他:あたらしい眼科, 7(11):1657(1990)【50096】
- 7) 高村悦子, 他:あたらしい眼科, 10(2):333(1993)【50100】
- 8) 北野周作, 他:日本眼科紀要, 42(2):201(1991)【50098】
- 9) 北野周作, 他:眼科臨床医報, 85(6):1612(1991)【50099】
- 10) 北野周作, 他:日本眼科紀要, 42(4):532(1991)【50097】
- 11) 北野周作, 他:あたらしい眼科, 10(2):323(1993)【50101】
- 12) 抗アレルギー点眼剤(TBX点眼液)の第I相臨床試験, 社内資料【50094】
- 13) H.FUJIMIYA, et al.:Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 96(1):62(1991)【50116】
- 14) H.FUJIMIYA, et al.:Jpn. J. Allergol., 43(2):142(1994)【50119】
- 15) Y.YANAGIHARA, et al.:Japan. J. Pharmacol., 48:103(1988)【50103】
- 16) 川島敏男, 他:アレルギー, 37(7):438(1988)【50104】
- 17) T.KAWASHIMA, et al.:Pharmacometrics, 46(4):265(1993)【50118】
- 18) 大塚博邦, 他:薬理と治療, 20(10):4081(1992)【50236】
- 19) 松井秀樹:炎症, 12(5):467(1992)【50117】
- 20) T.KAWASHIMA, et al.:Int. Arch. Allergy Immunol., 103(4):405(1994)【50131】
- 21) 壬生寛之, 他:日本眼科紀要, 41(5):867(1990)【50083】
- 22) アレルギー性結膜炎(モルモットPCA反応)における細胞遊走に対するTBXの効果, 社内資料【50085】
- 23) 澤健治郎:あたらしい眼科, 12(10):1565(1995)【50142】
- 24) 金原美穂子:薬理と治療, 18(3):1049(1990)【50165】
- 25) 山口秀文, 他:日本眼科紀要, 41(11):2095(1990)【50090】
- 26) TBX点眼液の角膜知覚反応への影響、社内資料【50088】
- 27) TBX点眼液の瞳孔への影響、社内資料【50089】
- 28) 二宮健二, 他:薬理と治療, 17(4):1249(1989)【50115】
- 29) TBXのマウスを対象にした急性毒性試験, 社内資料【50121】
- 30) TBXの幼若ラットを対象にした経口投与における急性毒性試験, 社内資料【50123】
- 31) TBXのラットを対象にした急性毒性試験, 社内資料【50122】
- 32) TBXのビーグルにおける経口投与急性毒性試験, 社内資料【50139】
- 33) TBXのラットにおける13週間経口投与による亜急性毒性試験および回復試験, 社内資料【50124】
- 34) 永田良一, 他:薬理と治療, 17(4):1153(1989)【50108】
- 35) TBXのラットにおける52週間経口投与による慢性毒性試験, 社内資料【50125】
- 36) 永田良一, 他:薬理と治療, 17(4):1183(1989)【50109】

- 37) 石田 茂, 他: 薬理と治療, 18(3):893(1990)【50110】
- 38) 島津 宏, 他: 薬理と治療, 18(3):921(1990)【50111】
- 39) 長島吉和, 他: 薬理と治療, 18(3):1003(1990)【50112】
- 40) 石田 茂, 他: 薬理と治療, 18(3):959(1990)【50113】
- 41) TBXの抗原性試験, 社内資料【50126】
- 42) 馬場克行, 他: 薬理と治療, 17(4):1205(1989)【50114】
- 43) TBXのラットを用いた小核試験, 社内資料【50127】
- 44) TBXのマウスを用いた混餌法による18ヵ月癌原性試験, 社内資料【50128】
- 45) TBXのラットを用いた混餌法による24ヵ月癌原性試験, 社内資料【50129】
- 46) TBX のモルモットにおけるマキシマイゼーション試験, 社内資料【50078】

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能・効果：アレルギー性結膜炎、春季カタル

用法・用量：通常、1回1滴、1日2回（朝、夕）点眼する

(2015年2月現在)

国名	販売名	会社名	発売年	規格	効能効果	用法用量
中国	研立双 (Alegysal)	参天製薬(中国)有限公司	1997年	1mg/mLx5mL	国内承認どおり	国内承認どおり
韓国	Alegysal	Taejoon Pharm. Co., Ltd.	1998年			
フィリピン	Alegysal	Croma Medic Inc.	1999年			
ベトナム	Alegysal	DKSH Vietnam Co., Ltd.	2000年			
タイ	Pemirox	Diethelm Keller Logistics Limited	2003年			
インドネシア	Alegysal	PT. Ferron Par Pharmaceuticals	2003年		アレルギー性 結膜炎	
台湾	炎即爽 (Alegysal)	大明産業股份有限公司	2004年			
香港	Pemirox	Hong Kong Medical Supplies Ltd	2005年			

国名	米国
販売名	Alamast
会社名	Vistakon Pharmaceuticals LLC
発売年	2000年
剤形・規格	0.1% Ophthalmic solution
効能効果	アレルギー性結膜炎に起因する眼そう痒感の予防に効果を示す。治療に対する症状の緩和(そう痒感の減少)は投与後数日間で見られるが、しばしばより長期の治療を要する(最長4週間)ことがある。
用法用量	対象疾患眼に、1～2滴ずつ、1日4回点眼する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米FDA分類とは異なる。

〔使用上の注意〕妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]

FDA: Pregnancy Category	C(2007年9月)
オーストラリア分類	該当資料なし

<参考:分類の概要>

FDA: Pregnancy Category

Category C: Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risk.

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

〔使用上の注意〕 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

米国の添付文書 (2007年9月)	PRECAUTIONS Pediatric Use: Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 3 years have not been established.
----------------------	---

XⅢ. 備考

1. その他の関連資料

特になし