

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

アレルギー性結膜炎治療剤<アシタザノラスト水和物>製剤

ゼペリン[®]点眼液0.1%

ZEPELIN[®] 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中アシタザノラスト水和物1.08mg (アシタザノラストとして1.0mg)
一般名	和名：アシタザノラスト水和物 (JAN) 洋名：Acitazanolast Hydrate (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：2000年9月22日 薬価基準収載年月日：2000年11月17日 発売年月日：2000年11月17日
開発・製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：わかもと製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	わかもと製薬株式会社 メディカルインフォメーション TEL：03-3279-0379 FAX：03-3279-1272 医療関係者向けホームページ： https://www.wakamoto-pharm.co.jp/

本IFは2017年9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、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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應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、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	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	19
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	19
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	19
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	19
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	19
5. 化学名(命名法)	2	8. 副作用	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 高齢者への投与	20
7. CAS登録番号	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与	21
1. 物理化学的性質	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	21
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	21
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	21
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	21
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	22
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	22
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	5	2. 毒性試験	23
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	X. 管理的事項に関する項目	26
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	1. 規制区分	26
6. 溶解後の安定性	6	2. 有効期間又は使用期限	26
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	3. 貯法・保存条件	26
8. 溶出性	6	4. 薬剤取扱い上の注意点	26
9. 生物学的試験法	6	5. 承認条件等	26
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	6. 包装	26
11. 製剤中の有効成分の定量法	6	7. 容器の材質	26
12. 力価	6	8. 同一成分・同効薬	26
13. 混入する可能性のある夾雑物	7	9. 国際誕生年月日	26
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
15. 刺激性	7	11. 薬価基準収載年月日	27
16. その他	7	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	27
V. 治療に関する項目	8	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27
1. 効能又は効果	8	14. 再審査期間	27
2. 用法及び用量	8	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
3. 臨床成績	8	16. 各種コード	27
VI. 薬効薬理に関する項目	13	17. 保険給付上の注意	27
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13	XI. 文献	28
2. 薬理作用	13	1. 引用文献	28
VII. 薬物動態に関する項目	15	2. その他の参考文献	28
1. 血中濃度の推移・測定法	15	XII. 参考資料	29
2. 薬物速度論的パラメータ	15	1. 主な外国での発売状況	29
3. 吸収	16	2. 海外における臨床支援情報	29
4. 分布	16	XIII. 備考	30
5. 代謝	17		
6. 排泄	18		
7. トランスポーターに関する情報	18		
8. 透析等による除去率	18		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゼペリン点眼液0.1%は、アシタザノラスト水和物を有効成分とするアレルギー性結膜炎治療剤である。「タザレストカプセル」[有効成分：タザノラスト]は弊社にて製造承認取得（1990年9月）した気管支喘息治療剤（現在は販売終了）で、経口投与によってI型アレルギー反応抑制作用を持つ。タザレストカプセルの体内薬物動態試験および代謝物の薬効検討において、タザノラストの抗アレルギー作用発現本体はその主要代謝物であるアシタザノラストと考えられた。

アシタザノラストは水溶液中で化学的に安定であり、局所用剤としての可能性が考えられ、1987年よりアシタザノラストの抗アレルギー点眼剤として開発に着手した。水和物とすることにより安定したアシタザノラスト水和物が得られた。

アシタザノラスト水和物は、ラット腹腔肥満細胞およびモルモット肺切片を用いた*in vitro*試験において、抗原抗体反応に基づく肥満細胞からの血小板活性化因子（PAF）、ヒスタミン、ロイコトリエンB₄およびロイコトリエンD₄の遊離抑制が確認された。さらに、ラットおよびモルモットの実験的アレルギー性結膜炎に対してアシタザノラスト水和物の点眼投与により、血管透過性亢進抑制作用を有することが確認された。

アレルギー性結膜炎に対する有用性が確認され、2000年9月承認を取得し、同年11月発売に至った。6年間の再審査期間を経て2010年3月に再審査結果通知を受け、再審査を終了した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) アレルギー性結膜炎によるそう痒感、結膜充血、結膜浮腫などの自・他覚症状を改善する。
(V-3.臨床成績の項参照)
- (2) ラット腹腔肥満細胞からの血小板活性化因子（PAF）、ヒスタミンの遊離を抑制する（*in vitro*）。また、モルモット肺切片からのロイコトリエンB₄、ロイコトリエンD₄の遊離を抑制する（*in vitro*）。
(VI-2.薬理作用の項参照)
- (3) アレルギー性結膜炎を対象とした比較試験を含む臨床試験210例における最終全般改善度の改善率は（改善以上）は69.0%（145/210例）であった（承認時における集計）。
(V-3.臨床成績の項参照)
- (4) 申請時臨床試験において374例中9例（2.41%）に副作用が認められた。主な副作用として眼刺激8件（2.14%）、眼痛2件（0.53%）、流涙増加2件（0.53%）が認められた。（承認時における集計）
市販後の使用成績調査において副作用集計の対象となった3,078例中36例（1.17%）に副作用が認められた。主な副作用として眼刺激10件（0.32%）、眼瞼炎（眼瞼皮膚炎を含む）5件（0.16%）、眼痛4件（0.13%）、眼瞼浮腫4件（0.13%）、結膜充血3件（0.10%）が認められた。（再審査終了時における集計）
(VIII-8.副作用の項参照)

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゼペリン点眼液0.1%

(2) 洋名

ZEPELIN OPHTHALMIC SOLUTION 0.1%

(3) 名称の由来

開発当初の有効成分名「ゼペノラスト水和物」から命名
注) 承認された有効成分名は「アシタザノラスト水和物」である

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

アシタザノラスト水和物 (JAN)

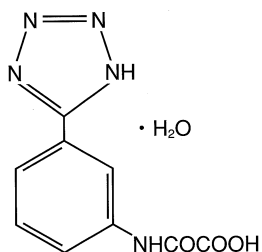
(2) 洋名(命名法)

Acitazanolast Hydrate (JAN)

(3) ステム

抗ヒスタミン薬とは異なる作用機序の抗喘息薬もしくは抗アレルギー薬：-ast

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₉H₇N₅O₃·H₂O

分子量：251.20

5. 化学名(命名法)

3'-(1H-Tetrazol-5-yl)oxanilic acid monohydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：WP-871

7. CAS登録番号

114607-46-4 (アシタザノラスト)

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末で、においはなく、弱い苦味及び酸味がある。

(2) 溶解性

N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく、水又はアセトンに極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

各種pH溶液に対する溶解性 (37℃)

pH	溶解性 (w/v %)
1.17	0.0081
1.89	0.021
2.36	0.041
2.68	0.076
2.83	0.11
3.25	0.30
3.33	0.37
3.39	0.38
3.50	0.49
3.60	0.59
3.65	0.69

(3) 吸湿性

相対湿度15～90%においては乾燥減量値に大きな変化は認められず、吸湿性も示さなかったが、相対湿度100%においては吸湿性を示した。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

日局融点測定法第1法により測定した結果、210℃付近から徐々に黄変し、270℃付近で急激な褐変(分解)がみられた。

(5) 酸塩基解離定数

pKa=1.72 (溶解度法により算出)

(6) 分配係数

オクタノール／水分配係数 (25℃)

pH	1.3	2.0	3.1	4.1	5.1	6.1
分配係数	7.7	4.2	0.5	0.02	0	0

(7) その他の主な示性値

本品1.0gに水50mLを加え、5分間振り混ぜた後ろ過し、そのpHを測定するとき2.5～3.5である。

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

(1) 原薬の固体状態

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、乾燥減量、強熱残分、分解物の探索、含量、分解物定量、透過率*
*光安定性試験のみ実施

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	室温、25～86%RH、暗所	42 ヶ月	無色ガラス瓶 (密栓)	規格に適合	
苛酷試験	温度	40℃、暗所	6 ヶ月	無色ガラス瓶 (密栓)	規格に適合
		60℃、暗所	2 ヶ月		
	湿度	40℃、75%RH、暗所	6 ヶ月	無色ガラス瓶 (開栓)	規格に適合
		40℃、90%RH、暗所			
	光	20℃、 白色蛍光灯下 1000Lx	60 万 Lx・hr	無色ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニリデン 製フィルムで覆う)	規格に適合
		20℃、 近紫外線蛍光灯下 0.35mW/cm ²	24 時間		

(2) 原薬の水溶液 (0.1%)

試験項目：性状、pH、分解物の探索、含量、分解物定量

試験	保存条件	pH	保存期間	保存形態	結果
苛酷試験	温度	4	4 ヶ月	無色アンプル	1 ヶ月より経過的にアシタザノラストの分解物 (MTA [※]) を認めた。
		7			2 ヶ月まで規格内 (1 ヶ月経過時よりアシタザノラストの分解物 (MTA [※]) を認めた)。
		9			1 ヶ月より経過的にアシタザノラストの分解物 (MTA [※]) を認めた。
	光	4	60 万 Lx・hr		規格内
		7			20 万 Lx・hr まで規格内。 (40 万 Lx・hr よりアシタザノラストの分解物 (MTA [※]) を認めた。)
		9			

※「Ⅳ.13. 混入する可能性のある夾雑物」の項参照

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 芳香族第一アミンの定性反応
- (2) 吸光度測定法 (吸収極大波長：239～243nm)
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法

4. 有効成分の定量法

中和滴定法

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

剤形の区別：点眼剤

外観及び性状：無色澄明の液

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

キャップの色：淡緑色半透明

キャップ天面：



(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：4.5～6.0

浸透圧比：0.8～1.3（生理食塩液に対する比）

(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中にアシタザノラスト水和物1.08mg（アシタザノラストとして1.0mg）を含有

(2) 添加物

モノエタノールアミン、イプシロン-アミノカプロン酸、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール、プロピレングリコール、ポリソルベート80、pH調節剤

(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

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

[長期保存試験¹⁾、加速試験²⁾、苛酷試験^{3) 4)}]

試験項目：性状、確認試験*、pH、浸透圧比、無菌試験、不溶性異物試験、含量

*：長期保存試験のみ

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃、24～97%RH、 暗所	42 ヶ月	プラスチック製 点眼容器	規格に適合
加速試験		40℃、75%RH、暗所	6 ヶ月		規格に適合
苛酷 試験	温度	40℃、暗所	6 ヶ月		経時的な pH 低下および水分透過 による含量増加（規格内）
		60℃、暗所	30 日		経時的な pH 低下および水分透過 による含量増加（規格内）
	湿度	25℃、30%RH、暗所	6 ヶ月		規格に適合
		25℃、90%RH、暗所			
	光	20℃ 白色蛍光灯下 1000Lx	120 万 Lx・hr		規格に適合
		20℃ 近紫外線蛍光灯下 0.35mW/cm ²	24 時間		

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

- (1) 芳香族第一アミンの定性反応
- (2) 吸光度測定法（吸収極大波長：239～243nm）
- (3) 薄層クロマトグラフィー

11. 製剤中の有効成分の定量法

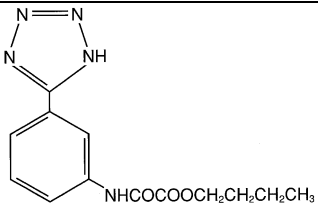
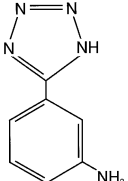
液体クロマトグラフィー

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性のある類縁物質は以下のとおりである

化学名	略号	構造式
butyl 3'-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)oxanilate	MTB	
3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)aniline	MTA	

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

該当資料なし

16. その他

該当しない

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

2. 用法及び用量

1回1～2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分		試験デザイン (投与期間)	対象	被験薬・総症例数 (対照薬・総症例数)	概要
第一相試験	短期点眼試験	二重盲検 群間比較 (1日間)	健康成人男子 12例	0.01%アシタザノラスト水和物・6例 0.1%アシタザノラスト水和物・6例 1.0%アシタザノラスト水和物・6例 (生理食塩液・6例)	安全性の検討
	反復点眼試験	二重盲検 群間比較 (1週間)		1.0%アシタザノラスト水和物・6例 (生理食塩液・6例)	安全性の検討
前期第II相試験		オープン群間 比較 (28日間)	アレルギー性結膜炎 患者682例 および 春季カタル患者 26例	0.1%アシタザノラスト水和物・54例 [6例] ^{注)} 0.3%アシタザノラスト水和物・53例 [9例]	有効性、安全性の検討
後期第II相試験		オープン 群間比較 (28日間)		0.01%アシタザノラスト水和物・80例 [1例] 0.1%アシタザノラスト水和物・83例 [1例]	至適濃度の検討
第III相比較試験		二重盲検 群間比較 (28日間)		0.1%アシタザノラスト水和物・98例 [3例] (2%クロモグリク酸ナトリウム・103例 [2例])	有効性、安全性、有用性の検討 (実薬対照)
長期投与試験		オープン (12週間以上)		0.1%アシタザノラスト水和物・29例 [4例]	長期安全性の評価
用法検討試験	被験薬1日2回 点眼と1日4回 点眼の比較	オープン 群間比較 (28日間)		0.1%アシタザノラスト水和物 ・被験薬2回群 51例 [0例] ・被験薬4回群 54例 [0例]	有効性、安全性、有用性の検討
	被験薬1日2回 点眼と対照薬1 日4回点眼の比較	オープン 群間比較 (28日間)		0.1%アシタザノラスト水和物 ・被験薬2回群 50例 [0例] (2%クロモグリク酸ナトリウム ・対照薬4回群 53例 [0例])	有効性、安全性、有用性の検討 (実薬対照)

注) []は春季カタル患者の例数

申請後に春季カタルを適応疾患とする妥当性について再検討した結果、有効性を確認するための十分な症例を得ることができなかつたことを踏まえ、春季カタルは申請効能から除外することとした。

(2) 臨床効果

アレルギー性結膜炎を対象とした比較試験を含む臨床試験210例における最終全般改善度の改善率（改善以上）は、69.0%（145/210）であった⁵⁾⁸⁾（承認時における集計）。

5) 増田寛治郎 他：臨床医薬. 1995；11（1）：139－150

6) 増田寛次郎 他：臨床医薬. 1995；11（1）：151－163

7) 増田寛次郎 他：臨床医薬. 1997；13（17）：4547－4561

8) 小暮 文雄 他：臨床医薬. 1997；13（17）：4563－4576

(3) 臨床薬理試験

1) 短期点眼試験

健康成人男子6例を対象に0.01%、0.1%又は1.0%アシタザノラスト水和物点眼液を1回2滴、1日4回点眼した結果、自覚症状として刺激感が認められたがいずれも一過性で試験遂行に支障を来たすものではなかった。他覚所見では軽微な眼瞼結膜充血が認められたが試験遂行に支障を来たすものではなく、また軽微もしくは軽度な眼瞼結膜充血が認められたが一過性の生理的変化と考えられた。その他外眼部および前眼部に対する検査、一般理学検査および臨床検査においても異常変動は認められなかった⁹⁾。

9) 中村 健 他：眼科臨床医報. 1993 ; 87 (7) : 1519-1526

注) 本剤の承認された用法・用量は、0.1%製剤を「1回1~2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。」である。

2) 反復点眼試験

健康成人男子6例を対象に1.0%アシタザノラスト水和物点眼液を1回2滴、1日4回、7日間点眼した結果、刺激感が5例に、眼瞼結膜充血が1例に認められたが、刺激感は一過性の軽度のものであり、また眼瞼結膜充血は軽微な症状であった。その他臨床上問題となるような特記すべき眼障害は認められなかった。一般理学検査および臨床検査においても異常変動は認められなかった⁹⁾。

9) 中村 健 他：眼科臨床医報. 1993 ; 87 (7) : 1519-1526

注) 本剤の承認された用法・用量は、0.1%製剤を「1回1~2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。」である。

(4) 探索的試験

アレルギー性結膜炎および春季カタルの患者97例を対象に0.1%又は0.3%アシタザノラスト水和物点眼液を1回1滴、1日4回（朝、昼、夕、夜）、4週間点眼し、至適濃度、有効性および安全性を検討した。その結果、改善度、安全性、有用性のいずれにおいても両群間に有意な差は認められなかったことにより、アシタザノラスト水和物点眼液の臨床至適濃度は0.1%以下であることが示唆された⁵⁾。

5) 増田寛治郎 他：臨床医薬. 1995 ; 11 (1) : 139-150

注) 本剤の承認された効能・効果は「アレルギー性結膜炎」、承認された用法・用量は、0.1%製剤を「1回1~2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。」である。

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

試験名	後期第Ⅱ相試験
目的	アシタザノラスト水和物点眼液の至適濃度の検討
試験デザイン	オープン、群間比較
対象	アレルギー性結膜炎および春季カタルの患者141例（0.01%群69例 [1例]、0.1%群72例 [1例]） []：春季カタル患者の例数
主な登録基準	アレルギー性結膜炎（花粉症を含む）および軽度の春季カタルと診断された患者のうち、Ⅰ型アレルギーの関与が明らかな患者
主な除外基準	①薬効判定に支障をきたす他の眼疾患（緑内障、感染性結膜炎など）を併発している患者 ②副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の継続投与が避けられない患者 ③治験開始前1週間以内に副腎皮質ステロイド薬（点眼）あるいは2週間以内に副腎皮質ステロイド薬（内服・注射）による治療の既往がある患者 ④減感作療法、非特異的変調療法を実施中の患者 ⑤妊婦、授乳婦又は妊娠の可能性のある患者 ⑥自覚症状の把握ができない就学以前の患者 ⑦その他、治験担当医師が不適と判断した患者
試験方法	0.01%又は0.1%アシタザノラスト水和物点眼液を1回1滴、1日4回（朝、昼、夕、夜）、原則として4週間点眼
主要評価項目	[有効性] 試験終了時に自覚症状、他覚所見の症状別改善度の経過を総合的に勘案し、最終全般改善度を5段階（著明改善、改善、やや改善、不変、悪化）で評価した。 [安全性] 副作用および臨床検査成績に基づき、概括安全度を5段階で判定した。 [有用性] 最終全般改善度および概括安全度の評価成績を総合的に勘案し、5段階で判定した。
結果	[有効性] 最終全般改善度における改善率（改善以上）は、0.01%群で40.3%（27/67）、0.1%群で68.6%（48/70）であり、0.1%群は0.01%群と比較して有意に高い改善率を示した（ $p < 0.01$ 、 χ^2 検定およびMann-WhitneyのU検定）。 [安全性] 副作用は0.01%群で69例中3例（4.3%）、0.1%群で72例中1例（1.4%）に認められ、その内訳は0.01%群で眼瞼・結膜浮腫1例、しみる感じ1例、角膜びらん1例、0.1%群で異物感1例であり、そのうち0.01%群の眼瞼・結膜浮腫1例が投与中止に至った。重篤な副作用は認められなかった。 [有用性] 有用率（「有用」以上）は0.01%群で39.7%、0.1%群で68.6%であり、0.1%群が有意（ $p < 0.01$ 、 χ^2 検定およびMann-WhitneyのU検定）に優れていた。

6) 増田寛次郎 他：臨床医薬，1995；11（1）：151－163

注) 本剤の承認された効能・効果は「アレルギー性結膜炎」、承認された用法・用量は、0.1%製剤を「1回1～2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。」である。

2) 比較試験

試験名	第Ⅲ相比較試験
目的	アシタザノラスト水和物点眼液のアレルギー性結膜炎（花粉症を含む）および軽度の春季カタルに対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価
試験デザイン	多施設二重盲検群間比較
対象	アレルギー性結膜炎および春季カタル患者182例（アシタザノラスト水和物群86例 [3例]、クロモグリク酸ナトリウム群96例 [2例]） []：春季カタル患者の例数
主な登録基準	アレルギー性結膜炎および春季カタルと診断された患者のうち、I型アレルギーの関与が明らかな患者
主な除外基準	① コンタクトレンズを装用している患者 ② 接触アレルギーと診断される患者またはそれを合併する患者 ③ 薬効の判定に支障をきたす他の眼疾患（緑内障、感染性結膜炎等）を併発している患者 ④ 副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の継続投与が避けられない患者 ⑤ 治験開始前1週間以内に副腎皮質ステロイド薬（点眼）あるいは2週間以内に副腎皮質ステロイド薬（内服・注射）による治療の既往がある患者 ⑥ 減感作療法、非特異的変調療法を実施中の患者 ⑦ 妊婦、授乳婦又は妊娠の可能性のある患者 ⑧ 自覚症状の把握ができない就学以前の患者 ⑨ その他、治験担当医師が不適と判断した患者
試験方法	アシタザノラスト水和物点眼液0.1%およびクロモグリク酸ナトリウム点眼液2%を1回1～2滴、1日4回（朝、昼、夕、就寝前）、原則として28日間点眼
主要評価項目	[有効性] 試験終了時に自覚症状、他覚所見の症状別改善度の経過を総合的に勘案し、最終全般改善度を5段階（著明改善、改善、やや改善、不変、悪化）で評価した。 [安全性] 副作用および臨床検査値異常変動を総合的に勘案し、概括安全度を5段階で判定した。 [有用性] 最終全般改善度および概括安全度の評価成績を総合的に勘案し、5段階で判定した。
結果	[有効性] 最終全般改善度における改善率（改善以上）は、アシタザノラスト群で64.2%、クロモグリク酸ナトリウム群で53.9%であった。U検定および χ^2 検定で有意差はなかった。両群の改善率について同等性検定を実施した結果、アシタザノラスト群はクロモグリク酸ナトリウム群と同等であることが示された（ $p=0.0033, 90\%$ 信頼区間法）。 [安全性] 概括安全度における安全率は、アシタザノラスト群で96.5%、クロモグリク酸ナトリウムで94.8%であり、両群間に有意差は認められなかった。副作用はアシタザノラスト群で3例「しみる、眼痛」「しみる」「充血」に、クロモグリク酸ナトリウム群で5例「しみる感じ」、「眼痛（点眼時）」、「疼痛」、「しみる」、「しみる感じ」に発現した。 [有用性] 有用度において、有用率（「有用」以上）はアシタザノラスト群で62.7%、クロモグリク酸ナトリウム群で51.6%であり、両群間に有意差は認められなかった。

7) 増田寛次郎 他：臨床医薬，1997；13（17）：4547－4561

注) 本剤の承認された効能・効果は「アレルギー性結膜炎」である。

V. 治療に関する項目

3) 安全性試験

試験名	長期投与試験
目的	アシタザノラスト水和物点眼液のアレルギー性結膜炎および春季カタルに対する長期投与による有効性、安全性および有用性の検討
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（花粉症を含む）および春季カタルの患者29例 [4例] うち解析対象症例24例 [4例] []: 春季カタル患者の例数
主な登録基準	アレルギー性結膜炎（花粉症を含む）および春季カタル患者のうち、1型アレルギーの関与が明らかな患者
試験方法	アシタザノラスト水和物点眼液を1回1滴、1日4回（朝、昼、夕、夜）、原則として12週間以上、24週間を目標に点眼
評価項目	[有効性] 投与終了時に自覚症状、他覚所見の症状推移を総合的に勘案し、全般改善度を5段階（著明改善、改善、やや改善、不変、悪化）で評価した。 [安全性] 投与期間中に発現した随伴症状および臨床検査値異常変動を総合的に勘案し、5段階で評価した。 [有用性] 投与終了時に、全般改善度および概括安全度を勘案し、5段階で評価した。
結果	[有効性] 最終全般改善度における改善率（改善以上）は、花粉性結膜炎（10例）において70.0%、通年性アレルギー性結膜炎（10例）において80.0%、春季カタル（4例）において75.0%であった。 [安全性] 随伴症状が認められた症例はなかった。概括安全度においては全例が副作用なしと判断された。 [有用性] 「有用」以上の有用率は、75.0%であった。

8) 小暮 文雄 他：臨床医薬. 1997 ; 13 (17) : 4563-4576
(一部承認時評価資料の内容を含む)

注) 本剤の承認された効能・効果は「アレルギー性結膜炎」、承認された用法・用量は0.1%製剤を「1日1～2滴、1日4回（朝、昼、夕、就寝前）点眼する。」である。

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)

使用成績調査における安全性解析対象症例 3,078 例中、有効性解析対象症例 2,337 例において、改善率（改善以上）は 90.4% (2,113/2,337 例) であった。

副作用発現率については「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」8-（4）を参照

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

該当資料なし

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

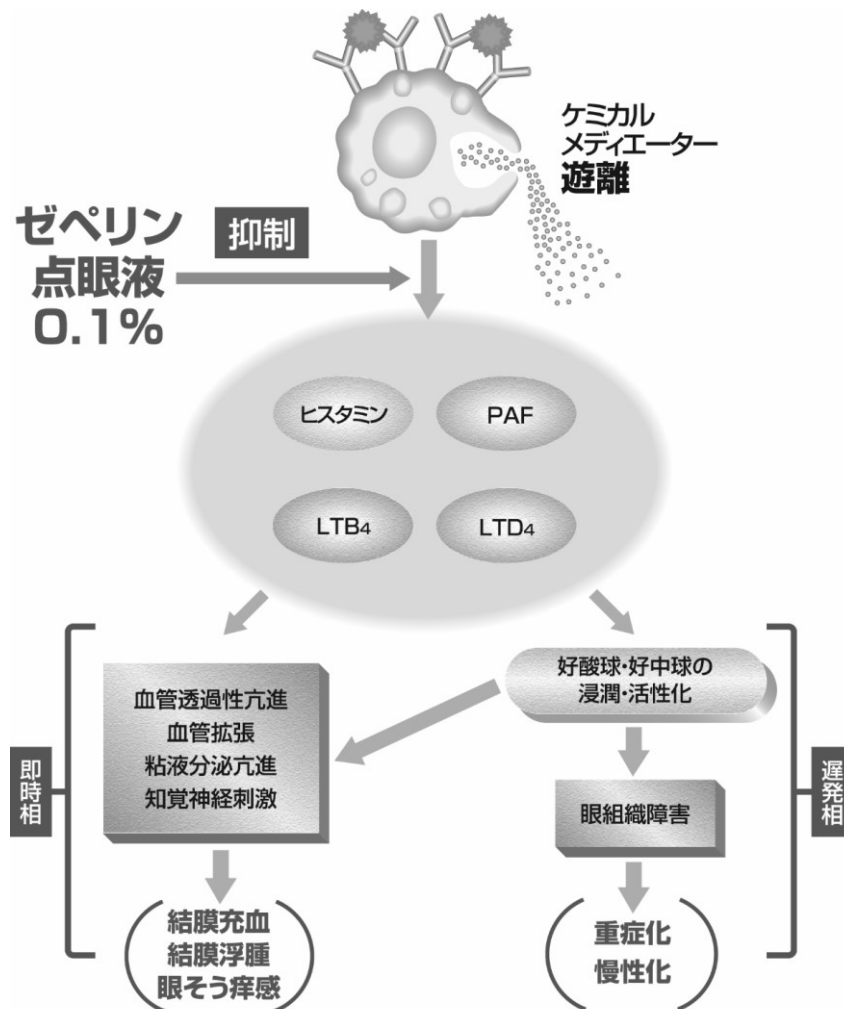
クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、トラニラスト、ペミロラストカリウム、ケトチフェンフマル酸塩、イブジラスト、オロパタジン塩酸塩、エピナスチン塩酸塩等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：結膜組織

作用機序：肥満細胞刺激後の細胞内情報伝達系の初期反応のうち、細胞膜のフォスファチジルイノシール代謝回転亢進および細胞内カルシウムイオン濃度上昇を抑制することにより、肥満細胞からのヒスタミン、血小板活性化因子（PAF）およびロイコトリエンB₄・D₄の遊離を抑制し、抗アレルギー作用を発揮する。



PAF：血小板活性化因子、LTB₄：ロイコトリエンB₄、LTD₄：ロイコトリエンD₄

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 化学伝達物質遊離抑制作用

① 肥満細胞からのヒスタミン遊離に対する抑制作用 (*in vitro*)

アシタザノラスト水和物は、抗原刺激によるラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離を濃度依存的に抑制した¹⁰⁾。

② 肥満細胞からの血小板活性化因子(PAF)遊離に対する抑制作用 (*in vitro*)

アシタザノラスト水和物は、抗原刺激によるラット腹腔肥満細胞からのPAF遊離を濃度依存的に抑制した¹¹⁾。

③ 肺切片からのロイコトリエンB₄及びロイコトリエンD₄遊離に対する抑制作用 (*in vitro*)

アシタザノラスト水和物は、抗原刺激によるモルモット肺切片からのロイコトリエンB₄・D₄遊離を濃度依存的に抑制した¹¹⁾。

2) 実験的アレルギー性結膜炎に対する作用

① 実験的アレルギー性結膜炎に対する作用(ラット)

抗 DNP-Ascaris 血清で感作したラットに、0.01～1.0%アシタザノラスト水和物点眼液をアレルギー性結膜炎惹起 15 分前および 5 分前に両眼に 10 μ L ずつ投与したところ、結膜の血管透過性亢進を濃度依存的に抑制を示し、0.01～0.1%で有意な抑制作用が認められた¹²⁾。

② 実験的アレルギー性結膜炎に対する作用(モルモット)

抗 Ovalbumin 血清で感作したモルモットに、0.01～1.0%アシタザノラスト水和物点眼液をアレルギー性結膜炎惹起 15 分前および 5 分前に両眼に 10 μ L ずつ投与したところ、結膜の血管透過性亢進を濃度依存的に抑制を示し、0.03～0.1%で有意な抑制作用が認められた¹²⁾。

(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

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 短期点眼試験

健康成人男子6例を対象とし、0.01%、0.1%又は1.0%アシタザノラスト水和物点眼液を1回2滴、1日4回点眼し、最終点眼30分後の血漿中アシタザノラスト濃度を測定した結果、全例で検出限界値（0.02 μ g/mL）以下であった⁹⁾。

2) 反復点眼試験

健康成人男子6例を対象とし、1.0%アシタザノラスト水和物点眼液を1回2滴、1日4回7日間点眼し、最終点眼30分後の血漿中アシタザノラスト濃度を測定した結果、全例で検出限界値（0.02 μ g/mL）以下であった⁹⁾。

(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

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

VII. 薬物動態に関する項目

(7) 血漿蛋白結合率

タザノラストのエステル加水分解物である¹⁴C-MTCC（タザノラストの代謝物*であるアシタザノラスト）0.5～5μg/mlの*in vitro*における血漿蛋白との結合率は、以下の通りであった¹³⁾。

	結合率 (%)		
	0.5 μg/ml	2μg/ml	5 μg/ml
ヒト	95.6±0.3	95.8±0.2	95.5±0.1

* : 5 (1) <参考>参照

3. 吸収

該当資料なし

<参考：家兎>

雄性ウサギに¹⁴C-アシタザノラスト 0.5mg（無水物換算）/head点眼後の血漿中放射能濃度は、投与後2分および6時間にそれぞれ74.2 および66.1ng eq/mlの二峰性を示し、投与後2分から1時間までは半減期20分、6時間から12時間までは半減期2.4時間で消失し、24時間には検出限界以下となった¹⁴⁾。

4. 分布

(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

該当資料なし

<参考：家兎>

1) 単回点眼後の組織内分布

雄性ウサギに¹⁴C-アシタザノラスト0.5mg（無水物換算）/head点眼後の組織内放射能分布は、投与組織、口腔、鼻腔、肺、食道、腎臓および消化管に高かった。投与後96時間では非投与眼球の眼瞼が最高濃度の19%を示したが、他の組織はいずれも2%以下となった¹⁴⁾。

2) 単回点眼後の眼組織内分布

雄性ウサギに¹⁴C-アシタザノラスト0.05mg（無水物換算）/head点眼後の組織内放射能分布は、投与眼球の角膜、眼球結膜、眼瞼強膜、房水、虹彩毛様体および眼瞼が高く、眼瞼結膜、血液および外眼筋は血漿と同程度あるいはそれより低濃度であった。投与後24時間では投与眼球の眼瞼が最高濃度32%を示したが、他の組織は3%以下となった¹⁴⁾。

3) 反復点眼後の組織内分布

雄性ウサギに¹⁴C-アシタザノラスト0.05mg（無水物換算）/headの割合で1日2回、13回反復点眼後の組織内放射能分布は、眼瞼を除き投与回数に伴う顕著な濃度変化は認められなかった。13回投与後の眼瞼の濃度は1回投与後の4.8倍であった。反復投与後の組織内濃度推移を単回投与と比較すると、眼瞼および眼瞼結膜以外の組織では顕著な差は認められなかった。眼瞼および眼瞼結膜は単回投与と比較して高濃度に推移し、薬効面での効果の持続性が期待された。13回投与後168時間では眼瞼は24時間の濃度と同程度であった。他の組織はすべて検出限界以下となった¹⁵⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

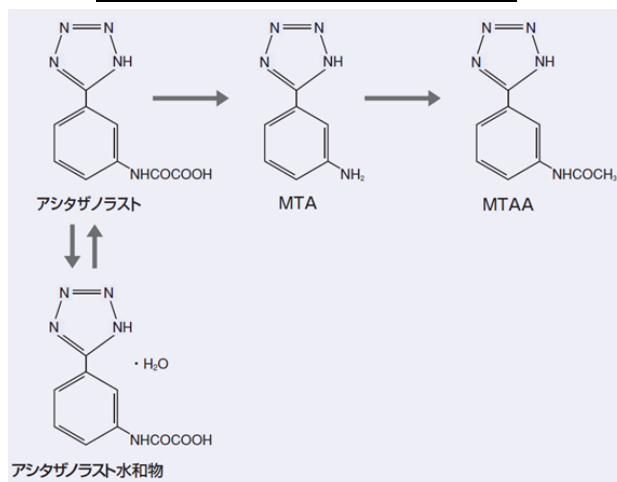
該当資料なし

<参考：家兎>

1) アシタザノラストの代謝

雄性ウサギに¹⁴C-アシタザノラスト0.5mg（無水物換算）/head点眼したとき、5分、1時間および6時間後の血漿中にはいずれも未変化体（アシタザノラスト）が94.3%、55.2%および27.7%認められた。MTAAおよびMTAは点眼5分後では検出されなかったものの経時的に増加し、6時間後にはMTAAが61.8%、MTAが4.1%認められた¹⁴⁾。24時間後までの蓄尿中には未変化体（アシタザノラスト）が70%を占め、MTAAは23%、MTAは5%であった¹⁴⁾。

アシタザノラストの主要代謝経路



(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

VII. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主要排泄経路は尿中排泄であると考えられる。

<参考:家兎>

1) 単回点眼後の尿中及び糞中排泄

雄性ウサギに¹⁴C-アシタザノラスト0.5mg（無水物換算）/headを点眼投与後96時間までの尿および糞中にはそれぞれ投与放射エネルギーの95.4%、4.1%が排泄された¹⁴⁾。

雄性ウサギに¹⁴C-アシタザノラスト0.5mg（無水物換算）/headを点眼投与後5分、1および6時間の血漿中には未変化体がそれぞれ117、29、9ng/ml認められた。点眼投与後24時間までに排泄された尿中では未変化体が投与量の47.4%認められた¹⁴⁾。

2) 反復点眼後の尿中及び糞中排泄率

雄性ウサギに¹⁴C-アシタザノラスト0.5mg（無水物換算）/headで1日2回、最高13回反復点眼投与したとき、13回投与後168時間までに尿中に累積投与量の89.6%、糞中に4.8%が排泄され、1回投与とほぼ同様の排泄パターンであったことにより、反復投与による排泄への影響は少ないものと考えられた¹⁵⁾。

(2) 排泄率

該当資料なし

(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

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

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

該当しない

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

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

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

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

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

申請時における臨床試験において374例中9例(2.41%)に副作用が認められた。主な副作用として眼刺激8件(2.14%)、眼痛2件(0.53%)、流涙増加2件(0.53%)が認められた。(承認時における集計)

市販後の使用成績調査において副作用集計の対象となった3,078例中36例(1.17%)に副作用が認められた。主な副作用として眼刺激10件(0.32%)、眼瞼炎(眼瞼皮膚炎を含む)5件(0.16%)、眼痛4件(0.13%)、眼瞼浮腫4件(0.13%)、結膜充血3件(0.10%)が認められた。(再審査終了時における集計)

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

	頻度不明	0.1%~3%未満	0.1%未満
過敏症*	接触性皮膚炎		眼瞼皮膚炎、眼瞼炎
眼		眼刺激、眼痛、眼瞼浮腫	結膜浮腫、結膜充血、眼充血、角膜炎、流涙増加、眼そう痒症

*このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時期	承認時	使用成績調査	合計
調査症例数	374	3,078	3,452
副作用等の発現症例数	9	36	45
副作用等の発現件数	15	41	56
副作用等の発現症例率	2.41%	1.17%	1.30%
副作用等の種類 ^{注1)}	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%) ^{注2)}		
眼障害	9 (2.41)	33 (1.07)	42 (1.22)
眼刺激	8 (2.14)	10 (0.32)	18 (0.52)
眼痛	2 (0.53)	4 (0.13)	6 (0.17)
眼瞼浮腫	1 (0.27)	4 (0.13)	5 (0.14)
眼瞼炎	—	5 (0.16)	5 (0.14)
結膜浮腫	1 (0.27)	2 (0.06)	3 (0.09)
結膜充血	—	3 (0.10)	3 (0.09)
眼充血	1 (0.27)	1 (0.03)	2 (0.06)
点状角膜炎	—	2 (0.06)	2 (0.06)
角膜びらん	—	2 (0.06)	2 (0.06)
流涙増加	2 (0.53)	—	2 (0.06)
角膜炎	—	1 (0.03)	1 (0.03)
眼瞼そう痒症	—	1 (0.03)	1 (0.03)
眼そう痒症	—	1 (0.03)	1 (0.03)
霧視	—	1 (0.03)	1 (0.03)
視力低下	—	1 (0.03)	1 (0.03)
感染症及び寄生虫症	—	1 (0.03)	1 (0.03)
麦粒腫	—	1 (0.03)	1 (0.03)
神経系障害	—	1 (0.03)	1 (0.03)
浮動性めまい	—	1 (0.03)	1 (0.03)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	—	1 (0.03)	1 (0.03)
アレルギー性鼻炎	—	1 (0.03)	1 (0.03)

注1) MedDRA/J ver.9.0 の PT (基本語) で集計

(再審査終了時集計)

注2) SOC (器官別大分類) は症例数、PT は件数で集計

(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

該当資料なし

(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

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及び授乳中の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。[妊娠中及び授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立していない。]

11. 小児等への投与

小児等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)

本剤の臨床試験での安全性評価対象症例374例中、小児等(低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児)での使用例は40例(最低年齢は6歳)で副作用の発現はなかったが、使用経験が少なく安全性が確立されていないことからこのように設定した。

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

- (1) 投与経路 点眼用のみ使用すること。
- (2) 薬剤交付時 次のことを患者へ指導すること。
 - 1) 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こと。
 - 2) 点眼のとき、液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取ること。
 - 3) 他の点眼剤を併用する場合には、5分間以上の間隔をあけて点眼すること。

(解説)

- (1) 本剤は点眼用剤であり、他の投与経路には使用しない。
- (2) 容器の先端が直接目に触れることで容器内に細菌等が流入し、点眼剤が汚染される可能性がある。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当資料なし

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

一般薬理作用一覧表¹⁶⁾⁻¹⁹⁾

試験項目		動物種	投与経路	投与量	結果	
一般症状・ 中枢神経系	一般症状 (Irwin 多次元観察法)	マウス	静脈内	30~300 (mg/kg)	100mg/kg で軽度ないらだちおよび 自発運動亢進	
	一般行動 (Irwin 多次元観察法一部 変法)		経口投与	81~810 (mg/kg)	投与後 30~240 分に触反応の軽度 減弱、81mg/kg で投与後 240 分で一 過性のうずくまり姿勢、243mg/kg で軽度のいらだち、810mg/kg でう ずくまり姿勢および眼瞼下垂が認 められた	
	自発運動量 (回転かご法)		マウス	静脈内	30~300 (mg/kg)	影響なし
	麻酔 作用	協力作用 (Barbital 睡眠)	マウス	静脈内	30~300 (mg/kg)	影響なし
		増強作用 (Hexobarbit 睡眠)				300mg/kg で増強傾向
		拮抗作用 (Hexobarbit 睡眠)				影響なし
	痙攣 作用	抗痙攣	マウス	静脈内	30~300 (mg/kg)	影響なし
		痙攣協力				影響なし
	痛覚に対する作用 (酢酸 Writhing 法)		マウス	静脈内	30~300 (mg/kg)	300mg/kg で鎮痛傾向
	正常体温 (直腸体温法)		ラット	静脈内	10~300 (mg/kg)	影響なし
	脳波	自発脳波	不動化ラット	静脈内	12.5~50.0 (mg/kg)	影響なし
		中脳網様体刺激に よる覚醒反応				影響なし
	脊髄 反射	無処置ラット	麻酔ラット	静脈内	0.3 (mg/kg)	影響なし
1.0~10 (mg/kg)					単シナプス反射はわずかに増強傾 向、多シナプス反射は軽度抑制	
	脊髄ラット	麻酔ラット	静脈内	10(mg/kg)	影響なし	

試験項目		動物種	投与経路	投与量	結果
呼吸・循環器系	呼吸、血圧、心拍数および総頸動脈血流量	麻酔イヌ	静脈内	0.1(mg/kg)	影響なし
				0.3(mg/kg)	呼吸数に影響なし、血圧は一過性に下降、心拍数は一過性に減少、血流量は減少
				1~100(mg/kg)	呼吸数は一過性に増加、血圧は一過性に下降、心拍数は一過性に減少、血流量は減少
	心電図 (ECG)	麻酔イヌ	静脈内	0.1(mg/kg)	影響なし
				0.3~100(mg/kg)	R-R 間の延長
自律神経系・平滑筋	消化管輸送能 (炭末輸送能)	マウス	静脈内	30~300(mg/kg)	影響なし
	摘出回腸 (マグヌス法)	モルモット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ (g/mL)	作用なし
その他	水および電解質代謝	ラット	静脈内	30~300(mg/kg)	尿量、Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ 、pH いずれに対しても影響なし
	局所麻酔	モルモット	点眼	0.1~3%	影響なし
眼	網膜電位図 (ERG)	麻酔ラット	点眼	0.3~3%	影響なし
	眼圧 (IOP)	ウサギ	点眼	0.3、1%	影響なし
				3%	低下
	瞳孔径	ウサギ	点眼	0.3~3%	影響なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

注) アシタザノラストは、タザノラストの代謝物である。

タザノラストをラットおよび家兎に経口投与した場合、血漿中にはタザノラスト*はほとんど認められず、大部分は代謝物のアシタザノラストであった²⁰⁾。また、アシタザノラスト水和物を経口投与した場合の血漿中アシタザノラスト濃度は、等モル量のタザノラストを投与した場合よりも低い値であった²⁰⁾。

以上より、タザノラストの試験成績からアシタザノラスト水和物の結果を推測することが可能と考えられ、亜急性毒性試験 (ラット) および生殖発生毒性については、タザノラストのデータを用いた。

*タザノラスト：気管支喘息治療剤 (カプセル剤) として承認 (現在は販売終了)。

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg) ^{21) 22)}

動物種 (性)		投与経路		
		経口	腹腔内	静脈内
ラット	(雄)	>4000	1927	—
	(雌)	>4000	1300~2197	
イヌ	(雄)	—	—	>1500

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

点眼投与による毒性試験²³⁾²⁴⁾

動物種	期間	投与方法	結果	無毒性量
ウサギ (雄)	4週間 (28日間)	アシタザノラスト水和物点眼液 (0.2mg、1.0mg、5.0mg/日)、基剤お よび生理食塩液を2時間ごとに1日 4回、1回の点眼量は50 μ Lとした。	アシタザノラスト水和 物点眼液に起因すると 考えられる異常は認め られなかった。	5.0mg/日 (4回/日、50 μ L/回)
ウサギ (雌雄)	3ヵ月間(91 日又は92日 間)	アシタザノラスト水和物点眼液 (0.2mg、1.0mg、5.0mg/日)、基剤又 は生理食塩液を2時間ごとに1日4 回、1回の点眼量は50 μ Lとした。	アシタザノラスト水和 物点眼液に起因すると 考えられる異常は認め られなかった。	5.0mg/日 (4回/日、50 μ L/回)

他の投与による毒性試験²⁵⁾²⁶⁾

動物種	期間	投与方法	結果	無毒性量
ラット (雌雄)	3ヵ月	タザノラスト 360、530、800 および 1200mg/kg/日を、1日1回経口投与 した。	タザノラストに起因する とみられる変化は認めら れなかった。	1200mg/kg/日 (1回/日)
イヌ (雌雄)	4週間 (28日間)	アシタザノラスト水和物 16、62.5、 250 および 1000mg/kg/日を、1日1 回静脈内投与した。	62.5mg/kg/日以上において 一過性の嘔吐あるいは流 涎がみられた。	16mg/kg/日 (1回/日)

(3) 生殖発生毒性試験

各生殖発生毒性試験²⁷⁻³¹⁾

試験項目	動物種	投与経路	投与量	結果	無影響量
妊娠前 および 妊娠初期 投与試験	ラット (雌雄)	経口	タザノラスト 120、378、 1200mg/kg/日 雌：交配 14 日前～妊娠 7 日目まで投与 雄：交配 63 日前～交配日 まで投与	いずれの用量においても生殖 機能および胎仔への影響は認 められなかった。	1200mg/kg/日 (1回/日)
胎仔器官 形成期 投与試験	ラット (雌)	経口	タザノラスト 75、300、 1200mg/kg/日、妊娠 7 日～ 17 日まで (11 日間) 投与	母動物：300mg/kg/日以上の投 与で体重の増加抑制および摂 餌量の抑制が認められた。 1200mg/kg/日投与群において 妊娠末期に至るまで摂餌量の 抑制が認められた。 胎仔：異常は認められず、催奇 形性は誘発されないものと考え られる。 出生仔：影響は認められなかつ た。	母動物 ：75mg/kg (1回/日) 胎仔、出生仔 ：1200mg/kg (1回/日)
	ウサギ (雌)	経口	タザノラスト 133、400、 1200mg/kg/日、妊娠 6 日～ 18 日まで (13 日間) 投与	母動物：1200mg/kg/日の投与で 体重増加の抑制および摂餌量 の抑制が認められ、3例の途中 死亡が観察された。 胚・胎仔：影響は認められなかつ た。	母動物 ：400mg/kg/日 胚・胎仔 ：1200mg/kg/日

試験項目	動物種	投与経路	投与量	結果	無影響量
周産期 および 授乳期 投与試験	ラット (雌)	経口	タザノラスト 75、300、 1200mg/kg/日を妊娠 17 日 ～出産後 21 日まで投与	母動物：300mg/kg/日以上 の投与で体重の増加抑制 および摂餌量の一時的な 低下が、1200mg/kg/日 では軟便あるいは流涎等 の変化が一部の母動物で 断続的に認められた。母 動物の分娩、授乳および 哺育状態はいずれの用量 においても異常は認めら れなかった。 出生仔：300mg/kg 以上 の投与で離乳後の育成期 に軽度な低下を示した。	母動物 出生仔 ：75mg/kg
周産期 および授乳 期投与試験 (乳母哺育 試験)	ラット (雌)	経口	タザノラスト 0mg/kg (溶 媒対照群)、1200mg/kg/日 を妊娠 17 日～出産後 21 日まで投与	母動物：分娩および新生 仔に対して影響を及ぼさ ず、乳母哺育条件下にお ける乳汁分泌量、仔の吸 乳力は共に正常と認めら れた。 出生仔：影響と考えられ るような変化は観察され なかった。	母動物の妊娠、 分娩、哺育並び に出生仔の発 育、成長および 生殖機能のい ずれに対しても 影響を及ぼさ ない

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験(モルモット)

モルモットに 0.1% アシタザノラスト水和物点眼液を 1 日 4 回 (2 時間ごと) に計 80 回点眼し、0.1%、1% アシタザノラスト水和物点眼液および蛋白質 (モルモット血清アルブミン) との共有結合物で点眼誘発したが、いずれのモルモットにおいてもアレルギー反応は出現せず、アシタザノラスト水和物の眼局所における抗原性は有さないものと考えられた³²⁾。

2) 変異原性試験 (*in vitro*, *in vivo*)

細菌を用いた復帰変異試験、チャイニーズ・ハムスター由来の培養細胞を用いた染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験を実施した結果、いずれの試験でもアシタザノラスト水和物による変異原性は認められなかった³³⁾。

3) 眼刺激性試験

① 瞬目反応試験 (家兎)

白色家兎 (雄) にアシタザノラスト水和物点眼液 (0.02%、0.1%、0.5%、2.5%)、基剤ならびに生理食塩液をそれぞれ 50 μ L 点眼し、点眼直後から 1 分間の瞬目回数を測定した結果、アシタザノラスト水和物点眼液群および基剤群は生理食塩液群と比較して平均瞬目回数の増加が認められたものの、用量相関性がみられないことから基剤によるものであり、アシタザノラスト水和物とは考えられなかった³⁴⁾。

② 1 日 15 回点眼投与試験 (家兎)

白色家兎 (雄) にアシタザノラスト水和物点眼液 (0.02%、0.1%、0.5%、2.5%)、基剤ならびに生理食塩液を 1 回 50 μ L、30 分ごとに 1 日 15 回、1 日間点眼した結果、角膜上皮に対する障害はみられなかった。アシタザノラスト水和物点眼液の刺激性はきわめて軽微なものと同推察された³⁴⁾。

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

使用期間：3年6ヵ月

3. 貯法・保存条件

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) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

・「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目-14. 適用上の注意」の項参照

・くすりのしおり：有り

(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

5mL×5本、5mL×10本、5mL×50本

7. 容器の材質

本体：ポリプロピレン

中栓：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

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、トラニラスト、ペミロラストカリウム、
ケトチフェンフマル酸塩、イブジラスト、オロパタジン塩酸塩、エピナスチン塩酸塩 他

9. 国際誕生年月日

2000年9月22日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2000年9月22日

承認番号：21200AMZ00559

11. 薬価基準収載年月日

2000年11月17日

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

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

再審査結果公表年月日：2010年3月24日

内容：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

14. 再審査期間

6年 [2000年9月22日～2006年9月21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
ゼペリン点眼液 0.1%	113645601	1319745Q1024	660443014

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI 文献

1. 引用文献

- 1) わかもと製薬株式会社 社内資料 [長期保存試験]
- 2) わかもと製薬株式会社 社内資料 [加速試験]
- 3) わかもと製薬株式会社 社内資料 [苛酷試験]
- 4) わかもと製薬株式会社 社内資料 [苛酷試験 (光)]
- 5) 増田寛治郎 他：臨床医薬. 1995 ; 11 (1) : 139-150
- 6) 増田寛次郎 他：臨床医薬. 1995 ; 11 (1) : 151-163
- 7) 増田寛次郎 他：臨床医薬. 1997 ; 13 (17) : 4547-4561
- 8) 小暮 文雄 他：臨床医薬. 1997 ; 13 (17) : 4563-4576
- 9) 中村 健 他：眼科臨床医報. 1993 ; 87 (7) : 1519-1526
- 10) 橋本光正 他：日本薬理学会誌. 1990 ; 95 (4) : 159-166
- 11) 橋本光正 他：呼吸. 1993 ; 12 (4) : 484-489
- 12) 豊田好洋 他：基礎と臨床. 1995 ; 29 (4) : 907-913
- 13) 江角凱夫 他：基礎と臨床. 1989 ; 23 (1) : 451-458
- 14) 江角凱夫 他：基礎と臨床. 1995 ; 29 (3) : 673-688
- 15) 江角凱夫 他：基礎と臨床. 1995 ; 29 (3) : 689-696
- 16) 内藤 聡 他：応用薬理. 1995 ; 49 (3) : 331-343
- 17) わかもと製薬株式会社 社内資料 (一般薬理試験：局所麻酔作用の検討)
- 18) 福田英臣 他：応用薬理. 1988 ; 36 (5) : 401-407
- 19) 松川英彦 他：基礎と臨床. 1989 ; 23 (1) : 459-490
- 20) わかもと製薬株式会社 社内資料 [動物におけるTazanolast及びアシタザノラスト水和物の大量経口投与後の血漿中薬物濃度に関する資料]
- 21) 穴井真紀子 他：応用薬理. 1995 ; 49 (2) : 111-114
- 22) 大森正士 他：応用薬理. 1995 ; 49 (3) : 231-234
- 23) 山根重孝 他：応用薬理. 1995 ; 49 (2) : 115-127
- 24) 前田康行 他：応用薬理. 1995 ; 49 (2) : 129-161
- 25) 木口雅夫 他：基礎と臨床. 1989 ; 23 (1) : 17-51
- 26) 大森正士 他：応用薬理. 1995 ; 49 (3) : 235-256
- 27) 釜田 悟 他：基礎と臨床. 1989 ; 23 (1) : 255-264
- 28) 森田泰信 他：基礎と臨床. 1989 ; 23 (1) : 265-281
- 29) 橋本 豊 他：基礎と臨床. 1989 ; 23 (1) : 295-301
- 30) 橋本 豊 他：基礎と臨床. 1989 ; 23 (1) : 283-294
- 31) 田内清憲 他：基礎と臨床. 1989 ; 23 (1) : 303-317
- 32) 唐澤良夫 他：基礎と臨床. 1995 ; 29 (3) : 697-704
- 33) 澁谷 徹 他：医薬品研究. 1995 ; 26 (2) : 87-97
- 34) 山根重孝 他：応用薬理. 1995 ; 49 (2) : 105-110

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書：廣川書店(2016)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	大韓民国
販売名	Allercool Eye drop 0.1%
会社名	HANMI Pharm.Co.,Ltd.
発売年	2004 年
効能・効果	アレルギー性結膜炎
用法・用量	1 回 1 滴、1 日 4 回点眼する。

(2019年12月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

