

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2008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
ペミラстон[®]点眼液0.1%
 PEMILASTON[®] Ophthalmic Solution 0.1%

剤 形	点眼剤
製剤の規制区分	なし
規格・含量	1mL中「日本薬局方」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：2006年 8月 9日（販売名変更） 薬価基準収載年月日：2006年12月 8日（販売名変更） 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：アルフレッサ 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	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ http://www.alfresa-pharma.co.jp/medical_login.html

本IFは2013年2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、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認下さい。

I F 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、I F と略す）の位置付け並びにI F 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I F 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、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新たなI F 記載要領が策定された。

2. I F とは

I F 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I F 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I F 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。

【I F の様式】

- ① 規格はA 4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。
- ② I F 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「I F 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。

【I F の作成】

- ① I F 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。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのI F 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2008」（以下、「I F 記載要領2008」と略す）により作

成された I F 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（P D F）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I F の発行]

- ①「 I F 記載要領2008」は、平成21年4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、「 I F 記載要領2008」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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、 P D F 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、医療機関での I T 環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の I F 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、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、 I F 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、 I F 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、 I F 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

I F 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。 I F 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、 I F 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。

(2008年9月)

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整法..... 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. 調製法及び溶解後の安定性..... 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..... 7
12. 力価..... 7
13. 混入する可能性のある夾雑物..... 7
14. 治療上注意が必要な容器に関する情報..... 7
15. 刺激性..... 7
16. その他..... 7

V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果.....	8
2. 用法及び用量.....	8
3. 臨床成績.....	8
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.....	10
2. 薬理作用.....	10
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法.....	12
2. 薬物速度論的パラメータ.....	12
3. 吸収.....	12
4. 分布.....	12
5. 代謝.....	14
6. 排泄.....	14
7. 透析等による除去率.....	14
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.....	15
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む).....	15
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	15
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	15
5. 慎重投与内容とその理由.....	15
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	15
7. 相互作用.....	15
8. 副作用.....	15
9. 高齢者への投与.....	18
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	18
11. 小児等への投与.....	18
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	18
13. 過量投与.....	18
14. 適用上の注意.....	18
15. その他の注意.....	19
16. その他.....	19

IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験.....	20
2. 毒性試験.....	20
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分.....	22
2. 有効期間又は使用期限.....	22
3. 貯法・保存条件.....	22
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	22
5. 承認条件等.....	22
6. 包装.....	22
7. 容器の材質.....	22
8. 同一成分・同効薬.....	22
9. 国際誕生年月日.....	22
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	22
11. 薬価基準収載年月日.....	22
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.....	22
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	23
14. 再審査期間.....	23
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	23
16. 各種コード.....	23
17. 保険給付上の注意.....	23
X I . 文献	
1. 引用文献.....	24
2. その他の参考文献.....	25
X II . 参考資料	
1. 主な外国での発売状況.....	26
2. 海外における臨床支援情報.....	26
X III . 備考	
その他の関連資料.....	27

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、1978年米国ブリストル・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。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ(株)は、1987年より参天製薬(株)と共同で点眼液の開発を開始し、ペミロラスト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、同一処方剤の同一製剤をブリストル・マイヤーズ スクイブ(株)はペミラストン点眼液、参天製薬(株)はアレギサル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。

ペミラストン点眼液は「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、販売名をペミラストン点眼液0.1%に変更し、2006年12月薬価収載された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 初めての1日2回の抗アレルギー点眼剤。
2. アレルギー性結膜炎、春季カタルに優れた効果。
3. 副作用発現率は1.21%(59/4,894例)で、主な副作用は眼刺激感0.41%(20/4,894例)、眼瞼炎0.27%(13/4,894例)等であった(承認時及び再審査終了時)。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ペミラストン®点眼液 0.1%

(2) 洋名

PEMILASTON® Ophthalmic Solution 0.1%

(3) 名称の由来

一般名ペミロラストカリウムより命名

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ペミロラストカリウム (JAN)

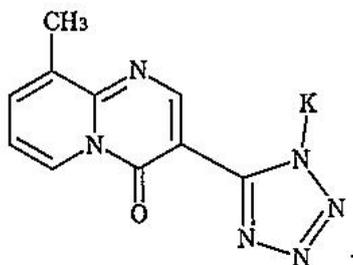
(2) 洋名 (命名法)

Pemirolast Potassium (JAN)

(2) ステム (stem)

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

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₀H₇KN₆O

分子量 : 266.30

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : TBX

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。

(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	表現	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量
水	溶けやすい	5.5~5.6mL
メタノール	溶けにくい	140mL
エタノール (95)	溶けにくい	650~660mL
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない	10000mL 以上

(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：約 322℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

$pK_a = 5.0$

(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)

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(3, 6, 12, 18, 24, 30, 36ヵ月)	変化なし	
苛酷試験	固体状態	40℃、遮光、気密	6ヵ月(1, 2, 3, 6ヵ月)	変化なし	
		60℃、遮光、気密	3ヵ月(1, 2, 3ヵ月)	変化なし	
		40℃、53%RH ^{a)} 、遮光	6ヵ月(1, 2, 3, 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。	
		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。	
	溶液状態	40℃、遮光	pH=2	1週間(1, 3, 7日)	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留率の低下を認めた。		
pH=12					
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。

3. 有効成分の確認試験法

「日本薬局方」ペミロラストカリウムの確認試験法による

- (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

「日本薬局方」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

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、規格及び性状

剤形：水性点眼液

規格：1mL 中「日本薬局方」ペミロラストカリウム 1mg 含有

性状：無色澄明、無菌水性点眼液

(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

点眼液の pH：7.5～8.5

浸透圧比：0.7～0.9(0.9w/v%塩化ナトリウム溶液に対する比)

(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「日本薬局方」ペミロラストカリウム 1mg を含有

(2) 添加物

濃グリセリン、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物

(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

1) 長期保存時の安定性

A 法(室温、暗所、36 ヶ月)、B 法(25℃、75%RH、暗所、24 ヶ月)による安定性試験を行った結果、pH のわずかな低下が認められたが、その他の試験項目について保存による変化は認められず、本剤は安定であった。

●A 法(室温、暗所、36 ヶ月)

試験項目	保存期間			
	開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
性状	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液	無色澄明の液
確認試験	(+)	(+)	(+)	(+)
pH	8.1～8.2	7.9	7.9	7.9
浸透圧比	0.80～0.82	0.81～0.82	0.82～0.84	0.82
不溶性異物試験	適合	適合	適合	適合
無菌試験	適合	—	—	適合
含量(残存率)%	100	100.6～100.8	99.0～100.2	100.7～101.2

●B法(25°C、75%RH、暗所、24ヵ月)

試験項目	保存期間 開始時	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月
性状 確認試験	無色澄明の液 (+)	無色澄明の液 (+)	無色澄明の液 (+)	無色澄明の液 (+)
pH	8.1 ~8.2	7.9	7.9	7.9
浸透圧比	0.80~0.82	0.81~0.82	0.81	0.82~0.83
不溶性異物試験	適合	適合	適合	適合
無菌試験	適合	適合	—	—
含量(残存率)%	100	99.1~99.3	99.8~100.6	99.8~100.7

2) 苛酷条件下の安定

① 温度、湿度に対する安定性

40°C、75%RH、暗所、6ヵ月間の安定性試験を行った結果、ペミロラストカリウムの含量及びpHのわずかな低下が認められたが、規格範囲内であり、安定であった。

試験項目	保存期間 開始時	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状 確認試験	無色澄明の液 (+)	無色澄明の液 (+)	無色澄明の液 (+)	無色澄明の液 (+)
pH	8.1 ~8.2	8.0	7.9	7.8 ~7.9
浸透圧比	0.80~0.82	0.80~0.81	0.81	0.83~0.84
不溶性異物試験	適合	適合	適合	適合
無菌試験	適合	—	—	適合
含量(残存率)%	100	98.7~99.4	99.6~99.9	98.3~98.6

② 光に対する安定性

蛍光灯(1000lx)下で積算照度 60 万 lx・hr まで光安定性試験を行った結果、ペミロラストカリウム含量の低下が認められたが、規格範囲内であり安定であった。

試験項目	経時条件 開始時	30万 lx・hr	60万 lx・hr
性状 確認試験	無色澄明の液 (+)	無色澄明の液 (+)	無色澄明の液 (+)
pH	7.9	7.9	7.9
浸透圧比	0.84~0.85	0.85	0.85
不溶性異物試験	適合	適合	適合
無菌試験	適合	適合	適合
含量(残存率)%	100	97.1~97.4	96.7~97.0

6. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

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

「日本薬局方」ペミロラストカリウム点眼液の確認試験法による紫外可視吸光度測定法

11. 製剤中の有効成分の定量法

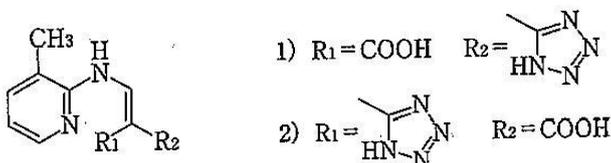
「日本薬局方」ペミロラストカリウム点眼液の定量法による
液体クロマトグラフィー

12. カ価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

想定される主な分解物は2種である。



14. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

15. 刺激性

ウサギを用いた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ヵ月点眼毒性 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ヵ月間点眼	眼刺激性、眼障害性 及び眼の病理組織学 的变化認められず
3ヵ月点眼毒性 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ヵ月間点眼	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

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 (2009年4月以降承認品目)

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

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

健常成人6名を対象として0.05%、0.1%及び0.5%の3濃度で第I相臨床試験を実施した結果、ペミロラストカリウム点眼液は0.5%の濃度まで安全であることが示唆された。

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。

1) 1日点眼試験¹²⁾

0.05%ペミロラストカリウム点眼液から投与を開始し、順次濃度をあげた1日点眼試験(1回2滴、4回点眼)では、0.1%及び0.5%ペミロラストカリウム点眼液で軽微な刺激感、そう痒感、重量感及び異物感が認められたが、いずれも点眼時の一過性(点眼後2~3分間で消失)のものであった。

2) 1週間連続点眼試験¹²⁾

0.5%で実施した1週間連続点眼試験(1回2滴、1日4回点眼)でも、眼科他覚所見には全く異常を認められず、臨床検査、一般理学的検査にも临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。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

1) 至適濃度の検討⁵⁾

0.1%及び0.25%ペミロラストカリウム点眼液を用いて、花粉症を含むアレルギー性結膜炎患者195例及び春季カタル患者36例を対象として第II相臨床試験(至適濃度の検討)が実施された。両疾患に対して0.1%及び0.25%ペミロラストカリウム点眼液はともに優れた臨床効果を示し、有効性、安全性および有用性において両群間に差は認められなかった。

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。

2) 至適点眼回数⁶⁾の検討

アレルギー性結膜炎患者101例を対象として0.1%ペミロラストカリウム点眼液を1回1滴、1日2回(朝、夕)あるいは1回1滴、1日4回(朝、昼、夕及び夜)の点眼したところ、有効性、安全性、有用性及び患者の印象において両群間に差が認められず、0.1%ペミロラストカリウム点眼液は1日2回点眼でもほぼ満足のいく治療効果が期待できることが示唆された。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

① 至適濃度の検討⁷⁾

アレルギー性結膜炎患者 25 例を対象とした 0.1%及び 0.01%ペミロラストカリウム点眼液を用いた二重盲検比較試験においては、0.01%に比して 0.1%ペミロラストカリウム点眼液の有効性が優れる傾向 ($p < 0.1$, χ^2 検定) が認められ、0.1%では結膜のブラッシュサイトロジーによる好中球の割合を 0.01%に比して有意に抑制した ($p < 0.01$, 14 日目, t 検定)。このことより、本剤の至適濃度は 0.1%であると考えられた。

② 至適点眼回数の検討^{8),9)}

0.1%ペミロラストカリウム点眼液 1 回 1 滴、1 日 2 回(朝、夕)点眼と 1 回 1 滴、1 日 4 回(朝、昼、夕及び夜)点眼の比較及び 1 回 1 滴、1 日 3 回(朝、昼、夕)点眼と 1 回 1 滴、1 日 4 回(朝、昼、夕及び夜)点眼の比較をアレルギー性結膜炎及び春季カタル患者 (計 185 例) を対象に第Ⅲ相臨床試験(封筒法)にて実施した。有効性、安全性及び有用性において両試験とも両群間に有意差が認められず、0.1%ペミロラストカリウム点眼液は 1 日 2 回点眼でも十分な治療効果が得られることを確認した。

2) 比較試験¹⁰⁾

花粉症を含むアレルギー性結膜炎及び春季カタル患者 (計 264 例) を対象とし、0.1%ペミロラストカリウム点眼液の有効性、安全性及び有用性を確認するため、2%クロモグリク酸ナトリウム点眼液を対照薬とし二重盲検法による比較試験を実施したところ、対照薬と同等の効果を示し、本剤の有用性が確認された。

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)

① 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%(34/3,758 例)であった。(Ⅷ-8. 副作用の項参照)

② 特別調査: 長期使用に関する調査

標準観察期間を 3 ヶ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 ($n=320$) 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%(34/3,758 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 ($n=303$) 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。

③ 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 ($n=177$ 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。

有効解析対象症例 ($n=175$) 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. 薬理学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 (DSCG)、アンレキサノクス、ケトチフェンフマル酸塩、トラニラスト、イブジラスト、レボカバチン塩酸塩、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：

- 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)}。
- 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)~23)}。
- 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 遊離を抑制するほか、モルモット好酸球からの EPO、活性酸素遊離を抑制する^{15)~23)}。

(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

a) 血管透過性亢進抑制作用²⁴⁾

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 (DSCG) 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%			
			ヘミロスタカリウム	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**	

**：p < 0.01

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

b) 白血球遊走抑制作用²⁵⁾

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%DSCG とほぼ同程度で 0.1%ケト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%DSCG とほぼ同程度で、0.1%ケト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	アンレキサノクス	ケトチフェン
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*
1.0	63.4**	—	—	—		
2.0	—	67.2**	—	—		

* : p < 0.05, ** : p < 0.01

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 10µl を点眼

c) 効果持続性²⁶⁾

ウサギの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%DSCG 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、DSCG 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)c) 効果持続性」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

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

点眼 1 時間後

(3) 臨床試験で確認された血中濃度¹²⁾

1) 1 日点眼試験

健常成人男子 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

健常成人男子 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) コンパートメントモデル

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

該当資料なし

3. 吸収

主に結膜、角膜より眼内に移行する。

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

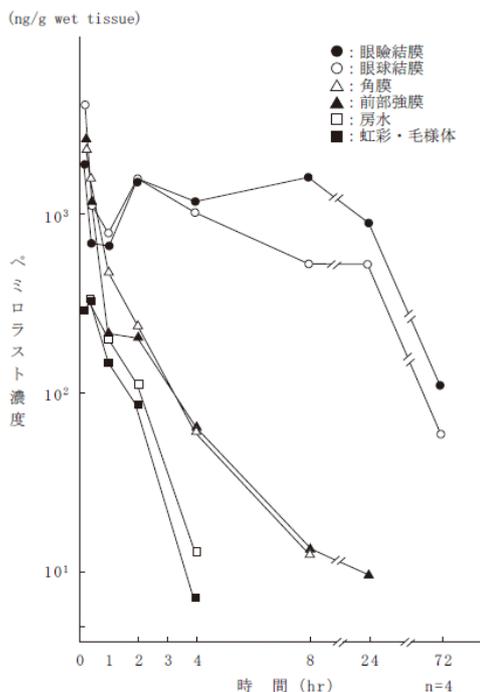
該当資料なし

(6) その他の組織への移行性

<参考>

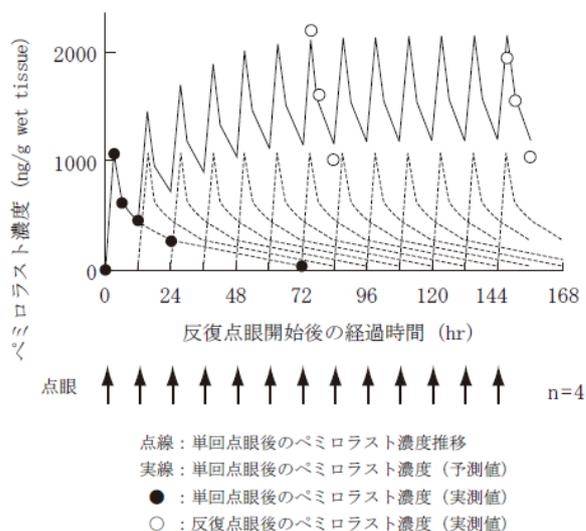
◇単回投与後のウサギ眼組織中濃度²⁷⁾

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²⁸⁾

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。



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)排泄部位及び経路」参照

(3) 排泄速度

「VII-6(1)排泄部位及び経路」参照

7. 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

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。

1) 重大な副作用と初期症状

該当しない

2) その他の副作用

種類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
	過敏症 ^{注)}	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	

注) 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。

(2) 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（再審査結果 2005年1月現在）

	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)
眼内違和感	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)

(3) 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（使用成績調査社内資料）

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
投与前重症度	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
薬剤アレルギー歴	無	3,458	30	41	0.87
	有	87	4	4	4.60
	不明・未記載	213	0	0	0.00
本剤投与開始前治療歴	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	
一日平均投与回数	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

患者背景別要因		症例数	副作用発現		
			症例数	件数	症例率 (%)
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
	フルオロメトロン	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	
併用療法	無	3,729	34	45	0.91
	有	23	0	0	0.00
	不明・未記載	6	0	0	0.00

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

眼瞼炎、眼瞼皮膚炎が発現することがあるので、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。

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。]

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)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

(1) 投与経路

点眼用にのみ使用すること。

(2) 投与時

- 1) 点眼した時に液が眼瞼皮膚等についた場合には、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)

- (2) 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ため、あふれた液は清潔なティッシュ等でふき取ってください。
- 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。薬液の汚染及び二次的な感染を防止するために記載した。

15. その他の注意
該当しない

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)²⁹⁾

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)³⁰⁾

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³¹⁾

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、自立神経系、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³²⁾⁻³⁵⁾

動物	観察期間	性	LD50(95%信頼限界) 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^{36), 37)}

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^{38), 39)}

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^{40)~43)}

試験	動物	投与法	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, 400mg/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, 400mg/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, 400mg/kg	

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性⁴⁴⁾

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^{45), 46)}

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^{47), 48)}

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⁴⁹⁾

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

5) 眼刺激性¹⁾⁻⁴⁾

ウサギを用いた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。
(「IV-15 刺激性」参照)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ペミラストン点眼液 0.1% なし
有効成分：日本薬局方 ペミロラストカリウム なし

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

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

特になし

(2) 薬剤交付時の注意（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」参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

5mL×10

7. 容器の材質

容器：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ペミラストン錠 5mg/10mg、アレギサル錠 5mg/10mg、
ペミラストンドライシロップ 0.5%、アレギサルドライシロップ 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、
ケトチフェンフマル酸塩、トラニラスト、レボカバスチン塩酸塩、オロパタ
ジン塩酸塩、アシタザノラスト水和物

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

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
ペミラストン点眼液 0.1% (旧販売名 ペミラストン点眼液)	2006年8月9日 (1995年1月20日)	21800AMX10726000

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日
ペミラストン点眼液 0.1% (旧販売名 ペミラストン点眼液)	2006年12月8日 (1995年3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

2005年1月13日（薬食発第0113001号）

薬事法第14条第2項各号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

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
ペミラストン点眼液 0.1%	1022421020101	1319735Q1063	620004828

17. 保険給付上の注意

特になし

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 疋田光史, 他: TBX 点眼液のウサギにおける眼刺激性試験, 社内資料
- 2) 疋田光史, 他: TBX 点眼液の1ヵ月点眼における眼刺激性試験, 社内資料
- 3) 壬生寛之, 他: 基礎と臨床, 24(5): 2659(1990)
- 4) 疋田光史, 他: 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
- 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)
- 12) 原 二郎, 他: 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
- 13) H. FUJIMIYA, et al.: Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 96(1): 62(1991)
- 14) H. FUJIMIYA, et al.: Jpn. J. Allergol., 43(2): 142(1994)
- 15) Y. YANAGIHARA, et al.: Japan. J. Pharmacol., 48: 103(1988)
- 16) 川島敏男, 他: アレルギー, 37(7): 438(1988)
- 17) 川島敏男, 他: 日胸疾患会誌, 29: 312(1991)
- 18) T. KAWASHIMA, et al.: 応用薬理, 46(4): 265(1993)
- 19) 川島敏男, 他: TBX のモルモット肺組織およびラット腹腔浸出細胞からの化学伝達物質遊離抑制作用, 社内資料
- 20) 大塚博邦, 他: 薬理と治療, 20(10): 4081(1992)
- 21) 松井秀樹: 炎症, 12(5): 467(1992)
- 22) T. KAWASHIMA, et al.: Int. Arch. Allergy Immunol., 103(4): 405(1994)
- 23) 高田秀之, 他: アレルギー, 41(8): 1187(1992)
- 24) 壬生寛之, 他: 日本眼科紀要, 41(5): 867(1990)
- 25) 疋田光史, 他: 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
- 26) 澤健治郎: あたらしい眼科, 12(10): 1565(1995)
- 27) 山口秀文, 他: 日本眼科紀要, 41(11): 2095(1990)
- 28) 高階秀男, 他: ウサギにおける 0.1%TBX 点眼液反復点眼後の眼内移行, 社内資料
- 29) 疋田光史, 他: TBX 点眼液の角膜知覚反応への影響, 社内資料
- 30) 疋田光史, 他: TBX 点眼液の瞳孔への影響, 社内資料
- 31) 二宮健二, 他: 薬理と治療, 17(4): 1249(1989)
- 32) 上野 柁, 他: TBX のマウスを対象にした急性毒性試験, 社内資料
- 33) 諸橋鉄男, 他: 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
- 34) 上野 柁, 他: TBX のラットを対象にした急性毒性試験, 社内資料
- 35) 永田良一, 他: TBX のビーグルにおける経口投与急性毒性試験, 社内資料
- 36) 大高忠彦, 他: 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
- 37) 永田良一, 他: 薬理と治療, 17(4): 1153(1989)
- 38) 細川常通, 他: 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
- 39) 永田良一, 他: 薬理と治療, 17(4): 1183(1989)
- 40) 石田 茂, 他: 薬理と治療, 18(3): 893(1990)
- 41) 島津 宏, 他: 薬理と治療, 18(3): 921(1990)
- 42) 長島吉和, 他: 薬理と治療, 18(3): 1003(1990)
- 43) 石田 茂, 他: 薬理と治療, 18(3): 959(1990)
- 44) 長谷川隆司, 他: TBX の抗原性試験, 社内資料
- 45) 馬場克行, 他: 薬理と治療, 17(4): 1205(1989)
- 46) 馬場克行, 他: TBX のラットを用いた小核試験, 社内資料

- 47) 加藤正信, 他: 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
- 48) 武田量雄, 他: 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
- 49) 須田 浩, 他: 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

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書

第十七改正日本薬局方第一追補解説書

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。

商品名	国名	会社名
Alamast	アメリカ	Vistakon Pharmaceuticals, LLC.
Alegysal	台湾	大明産業股份有限公司
	韓国	Taejoon Pharm. Co., Ltd.
	フィリピン	Croma Medic Inc.
	インドネシア	PT Ferron Par Pharmaceuticals
	香港	Hong Kong Medical Supplies Ltd.
Pemirox	タイ	Diethelm keller Logistics Limited

(2011年12月現在)

国名	アメリカ
会社名	Vistakon Pharmaceuticals, LLC.
販売名	Alamast
剤形・規格	0.1% Ophthalmic solution
発売年	2000年
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

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。]

	分類
FDA : Pregnancy Category	C

FDA : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

XⅢ. 備考

その他の関連資料