

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

パタノール[®]点眼液0.1%

Patanol[®] Ophthalmic Solution 0.1%

オロパタジン塩酸塩点眼液

剤形	水性点眼液
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1mL中に日局オロパタジン塩酸塩1.1mg（オロパタジンとして1mg）を含有
一般名	和名：オロパタジン塩酸塩（JAN） 洋名：Olopatadine Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：2006年 7月26日 薬価基準収載年月日：2006年 9月15日 発売年月日：2006年10月 5日
開発・製造販売（輸入）・ 提携 販売会社名	販売提携：協和キリン株式会社 製造販売： ノバルティス 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	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：9:00～17:30（祝祭日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.novartis.co.jp/ 協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 受付時間 9：00～17：30（土・日・祝日および弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.kyowakirin.co.jp/

本IFは2019年7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、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

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

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	
II. 名称に関する項目		
1. 販売名	3	
2. 一般名	3	
3. 構造式又は示性式	3	
4. 分子式及び分子量	3	
5. 化学名（命名法）	3	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	
7. CAS登録番号	3	
III. 有効成分に関する項目		
1. 物理化学的性質	4	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	
3. 有効成分の確認試験法	5	
4. 有効成分の定量法	5	
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形	6	
2. 製剤の組成	6	
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	6	
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	
6. 溶解後の安定性	7	
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	
8. 溶出性	7	
9. 生物学的試験法	7	
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	
11. 製剤中の有効成分の定量法	8	
12. 力価	8	
13. 混入する可能性のある夾雑物	8	
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8	
15. 刺激性	8	
16. その他	8	
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	9	
2. 用法及び用量	9	
3. 臨床成績	9	
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	14	
2. 薬理作用	14	
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	17	
2. 薬物速度論的パラメータ	18	
3. 吸収	19	
4. 分布	20	
5. 代謝	22	
6. 排泄	24	
7. トランスポーターに関する情報	25	
8. 透析等による除去率	25	
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	26	
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	26	
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	26	
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	26	
5. 慎重投与内容とその理由	26	
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26	
7. 相互作用	27	
8. 副作用	27	
9. 高齢者への投与	30	
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	30	

目次

11. 小児等への投与	31	XII. 参考資料	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	31	1. 主な外国での発売状況	41
13. 過量投与	32	2. 海外における臨床支援情報	41
14. 適用上の注意	32	XIII. 備考	
15. その他の注意	32	その他の関連資料	42
16. その他	32		
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	33		
2. 毒性試験	35		
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	37		
2. 有効期間又は使用期限	37		
3. 貯法・保存条件	37		
4. 薬剤取扱い上の注意点	37		
5. 承認条件等	37		
6. 包装	37		
7. 容器の材質	37		
8. 同一成分・同効薬	37		
9. 国際誕生年月日	37		
10. 製造販売承認年月日及び 承認番号	37		
11. 薬価基準収載年月日	38		
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	38		
13. 再審査結果、再評価結果 公表年月日及びその内容	38		
14. 再審査期間	38		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	38		
16. 各種コード	38		
17. 保険給付上の注意	38		
XI. 文献			
1. 引用文献	39		
2. その他の参考文献	40		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

パタノール®点眼液0.1%は、オロパタジン塩酸塩を含有する点眼剤であり、米国アルコン社が協和発酵工業株式会社（現：協和キリン株式会社）よりライセンス供与を受け、抗アレルギー点眼剤として開発したものである。

有効成分のオロパタジン塩酸塩は、協和発酵工業株式会社（現：協和キリン株式会社）により開発され、選択的な抗ヒスタミン作用とともに化学伝達物質の遊離・産生抑制作用などの広範な薬理作用を有する。本邦においては、2000年12月に経口剤（販売名：アレロック®錠2.5・5）が成人に対し「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴うそう痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑）」に対する効能・効果で承認され、広く使用されている。

オロパタジン塩酸塩の上述の薬理作用から、点眼剤とした場合のアレルギー性結膜炎に対する臨床応用が期待された。

米国アルコン社で点眼剤としての基礎的検討を行ったのち、日本においてアレルギー性結膜炎の治療薬としての臨床試験が行われた。その結果、パタノール®点眼液0.1%はアレルギー性結膜炎に対して有用な薬剤であると判断され、2006年7月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) アレルギー性結膜炎への高い効果を発揮する。(P. 9-13参照)

臨床試験において、アレルギー性結膜炎によるそう痒感及び充血の症状改善が認められている。

(2) 選択的な抗ヒスタミン作用を示す (*in vitro*)。 (P. 14参照)

選択的なヒスタミンH₁受容体拮抗作用を主作用とし、ヒスタミン刺激によるヒト結膜上皮細胞からのインターロイキン-6及びインターロイキン-8の遊離・産生抑制作用を示す。

(3) 化学伝達物質遊離抑制作用を示す (*in vitro*)。 (P. 15、16参照)

ヒト結膜肥満細胞からヒスタミン等の化学伝達物質の遊離・産生抑制作用を示す。

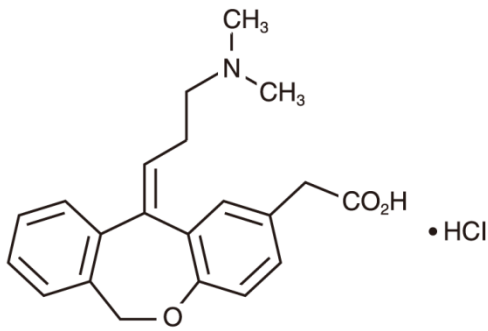
(4) 涙液に近い液性を有する。(P. 6参照)

パタノール®点眼液0.1%は、pH約7.0、浸透圧比0.9~1.1の点眼液である。

(5) 臨床検査値異常を含む副作用発現状況は下記のとおりであった。(P. 27-30参照)

- 承認時までの臨床試験において、安全性評価対象例803例中、39例(4.9%)に副作用が認められた。主な副作用は眼局所における眼痛17件(2.1%)であった。眼局所以外は頭痛2件(0.2%)、また、点眼前後で臨床検査の測定がなされた736例中、ALT(GPT)上昇2件(0.3%)が認められた(承認時)。
- 使用成績調査及び特定使用成績調査において、安全性評価対象例3,512例中、22例(0.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、眼刺激5件(0.1%)、眼痛5件(0.1%)、眼瞼炎3件(0.1%)、眼瞼浮腫3件(0.1%)、眼そう痒症2件(0.1%)等であった。なお、安全性評価対象例のうち、小児に対する投与例数721例中4例(0.6%)5件に副作用が認められた。その内訳は、1歳以上7歳未満が195例中0例、7歳以上15歳未満が526例中4例(0.8%)であった。また、その副作用の内訳は、眼瞼湿疹、眼刺激、眼痛、角膜炎、眼そう痒症の各1件であった(再審査終了時)。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	パタノール®点眼液 0.1%
(2) 洋名	Patanol® Ophthalmic Solution 0.1%
(3) 名称の由来	特になし
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	オロパタジン塩酸塩 (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Olopatadine Hydrochloride (JAN) Olopatadine (INN)
(3) ステム	-tadine : histamine-H ₁ receptor antagonists, tricyclic compounds 三環系H ₁ 受容体拮抗薬
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式 : C ₂₁ H ₂₃ NO ₃ · HCl 分子量 : 373.87
5. 化学名 (命名法)	{11-[(1 <i>Z</i>)-3-(Dimethylamino)propylidene]-6, 11-dihydrodibenzo[<i>b</i> , <i>e</i>]oxepin-2-yl} acetic acid monohydrochloride
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	治験番号 : ALO4943A
7. CAS登録番号	Olopatadine Hydrochloride: 140462-76-6 Olopatadine: 113806-05-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性

ギ酸に極めて溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

各種溶媒に対する溶解性（23℃）

溶媒	日本薬局方の表現
ギ酸	極めて溶けやすい
水	やや溶けにくい
エタノール（95）	やや溶けにくい
酢酸（100）	溶けにくい
アセトニトリル	極めて溶けにくい
無水酢酸	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない

各種pHのBritton-Robinson緩衝液に対する溶解性（20℃）

pH	溶解度（mg/mL）	pH	溶解度（mg/mL）
2.0	12.1	7.3	2.0
3.0	12.4	7.8	2.1
4.0	10.2	9.1	2.7
4.8	2.5	9.9	6.7
5.9	2.1		

(3) 吸湿性

25℃、相対湿度32.8～93%において重量増加率を測定した結果、吸湿性は示さなかった。

(4) 融点（分解点）、 沸点、凝固点

融点：約250℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1} = 4.18$ （カルボキシル基）、 $pK_{a2} = 9.79$ （3級アミノ基）

(6) 分配係数

測定法：フラスコシェイキング法（*n*-オクタノール/pH7.4緩衝溶液）

$\log P'_{OCT} = 0.3$

各pHにおける分配係数（約25℃）

pH	2	4	6	7.4	8	10	12
分配係数	-0.9	0.2	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3

(7) その他の主な 示性値

pH：水溶液（1→100）のpHは2.3～3.3であった。

旋光度：光学活性部位をもたないため、旋光性は示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	温度	湿度	光	保存形態	期間	結果
苛酷試験	温度	60℃		無色ガラス瓶 開栓	3ヵ月間	変化なし
	湿度	25℃	90%RH	無色ガラス瓶 開栓	3ヵ月間	変化なし
	光	25℃		1,000 ルクス シャーレ	3ヵ月間	3ヵ月間の保存で分解物がわずかに検出された。
長期保存試験	25℃	60%RH		ポリエチレン袋＋ 紙袋 密閉	42ヵ月間	変化なし
加速試験	40℃	75%RH		ポリエチレン袋＋ 紙袋 密閉	6ヵ月間	変化なし

RH: 相対湿度

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方 オロパタジン塩酸塩の「確認試験」による。

4. 有効成分の定量法

日本薬局方 オロパタジン塩酸塩の「定量法」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	区 別：水性点眼液 規 格：1mL中日局オロパタジン塩酸塩1.1mg（オロパタジンとして1mg） 外観及び性状：無色～微黄色澄明の無菌水性点眼液
(3) 製剤の物性	該当資料なし
(4) 識別コード	なし
(5) pH、浸透圧比、粘度、 比重、安定なpH域等	浸透圧比（生理食塩液に対する比）：0.9～1.1 pH：約7.0
(6) 無菌の有無	無菌製剤
2. 製剤の組成	
(1) 有効成分（活性成分） の含量	1mL中に日局オロパタジン塩酸塩1.1mg（オロパタジンとして1mg）を含有する。
(2) 添加物	日局ベンザルコニウム塩化物、無水リン酸一水素ナトリウム、pH調節剤、等張化剤
(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

5. 製剤の各種条件下における安定性

	温度	湿度	光	保存形態	期間	結果	
苛酷試験	光	25℃	40%RH	可視光 120万lx・h以上、 紫外線 200W・h/m ² 以上	透明ポリエチレン製容器	4週間	含量の低下が認められた。
					透明ポリエチレン製容器及び褐色ポリエチレン製袋	4週間	本製品、規格値と比較して全ての項目において相違がなかった。
					白色不透明ポリエチレン製容器	4週間	本製品、規格値と比較して全ての項目において相違がなかった。
凍結解凍 ^{a)}	-20℃、30℃ サイクル	-20℃：なりゆき 30℃：40±5%	暗所	透明ポリエチレン製容器	6週間	本製品、規格値と比較して全ての項目において相違がなかった。	
長期保存試験	25℃	40%RH	暗所	透明ポリエチレン製容器及び紙箱（直立保存）	168週間	本製品、規格値と比較して全ての項目において相違がなかった。	
	25℃	40%RH	暗所	透明ポリエチレン製容器及び紙箱（横倒し保存）	168週間	本製品、規格値と比較して全ての項目において相違がなかった。	
	4℃	35%RH	暗所	透明ポリエチレン製容器及び紙箱	168週間	本製品、規格値と比較して全ての項目において相違がなかった。	
加速試験	40℃	15%RH	暗所	透明ポリエチレン製容器及び紙箱	26週間	本製品、規格値と比較して全ての項目において相違がなかった。	

RH：相対湿度

a)：-20℃、30℃でそれぞれ1週間で1サイクルとして3サイクル実施

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	日本薬局方 オロパタジン塩酸塩の「確認試験」による。
11. 製剤中の有効成分の定量法	日本薬局方 オロパタジン塩酸塩の「定量法」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	安定性試験でみられた主なオロパタジン塩酸塩類縁物質（分解物）：N-オキシド体
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	反復点眼投与試験において、眼刺激性は認められなかった。 「IX. 非臨床試験に関する項目」2-(2)の項（P. 35）を参照
16. その他	該当資料なし

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

通常、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

該当しない

(2) 臨床効果

1) 後期第Ⅱ相試験（抗原誘発試験）¹⁾

無症状期のアレルギー性結膜炎患者147例を対象に、片眼にオロパタジン塩酸塩点眼液（0.01%群38例、0.05%群38例、0.1%群35例、0.15%群36例）、対眼にプラセボをそれぞれ1回1滴点眼し、点眼4時間後に抗原誘発を行った。抗原誘発5分後におけるそう痒感の平均スコアの0.1%オロパタジン塩酸塩点眼液群とプラセボ群との差と95%信頼区間は、-1.19 [-1.52, -0.85] であり、抗原誘発20分後における総合充血の平均スコアの0.1%オロパタジン塩酸塩点眼液群とプラセボ群との差と95%信頼区間は、-0.93 [-1.49, -0.37] であった。

注意：本剤は0.1%点眼液で承認されている。

用法・用量は「通常、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。

1) 社内資料：後期第Ⅱ相試験（抗原誘発試験2）

2) 第Ⅲ相比較試験：ケトチフェンフマル酸塩点眼液との比較²⁾

アレルギー性結膜炎患者247例を対象に、0.1%オロパタジン塩酸塩点眼液又は0.05%ケトチフェンフマル酸塩点眼液を両眼に1回2滴、1日4回（朝、昼、夕、就寝前）28日間点眼投与したところ、そう痒感及び充血の重症度点数において、0.1%オロパタジン塩酸塩点眼液は0.05%ケトチフェンフマル酸塩点眼液に劣らない有効性を示した。

2) 雑賀寿和：あたらしい眼科，23（10），1337 - 1352，2006

(3) 臨床薬理試験

第Ⅰ相試験（外国人データ）³⁾

健康成人男性10例を対象に、0.1%オロパタジン塩酸塩点眼液を両眼1回2滴、1日4回、7日間反復点眼し、眼局所及び全身に対する忍容性を検討した。

その結果、細隙灯顕微鏡所見、眼底所見及び視力、眼圧検査では、試験期間を通して全例に異常所見は認められなかった。また、副作用は認められず、臨床検査値に関しても、本剤と関連のある変動は認められなかったことから、本剤の忍容性は良好であることが確認された。

3) 社内資料：第Ⅰ相試験（1日4回点眼の安全性の検討）

(4) 探索的試験

1) 後期第Ⅱ相試験¹⁾

無症状期のアレルギー性結膜炎患者147例を対象に、片眼にオロパタジン塩酸塩点眼液（0.01%、0.05%、0.1%、0.15%）、対眼にプラセボをそれぞれ1回1滴点眼し、4時間後に抗原誘発を行い、至適用量を検討した。

その結果、オロパタジン塩酸塩点眼液の至適用量は、0.05%と0.1%の間であることが確認された。0.05%及び0.1%が、0.01%、0.15%のいずれと比較しても良好な成績だったが、0.05%と0.1%の間において統計学的な有意差は認められなかった。

注意：本剤は0.1%点眼液で承認されている。

用法・用量は「通常、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。

1) 社内資料：後期第Ⅱ相試験（抗原誘発試験 2）

(4) 探索的試験 (続き)

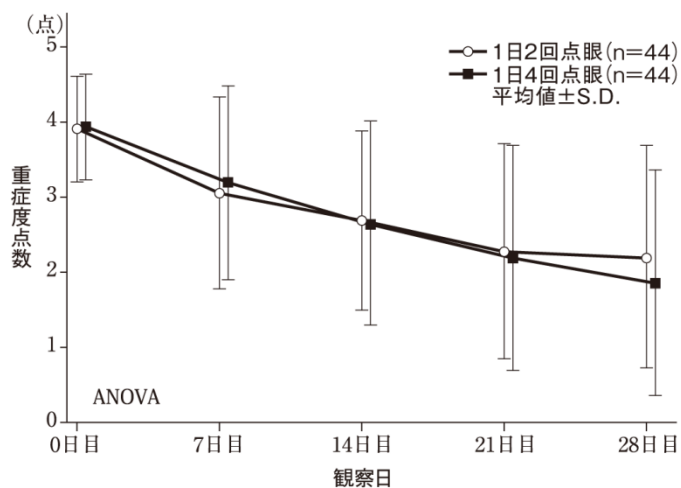
2) 1日の点眼回数の検討 (後期第Ⅱ相試験)⁴⁾

アレルギー性結膜炎患者88例を対象に、0.1%オロパタジン塩酸塩点眼液 (1日2回点眼及び1日4回点眼) の有効性を非盲検並行群間比較試験により検討した。

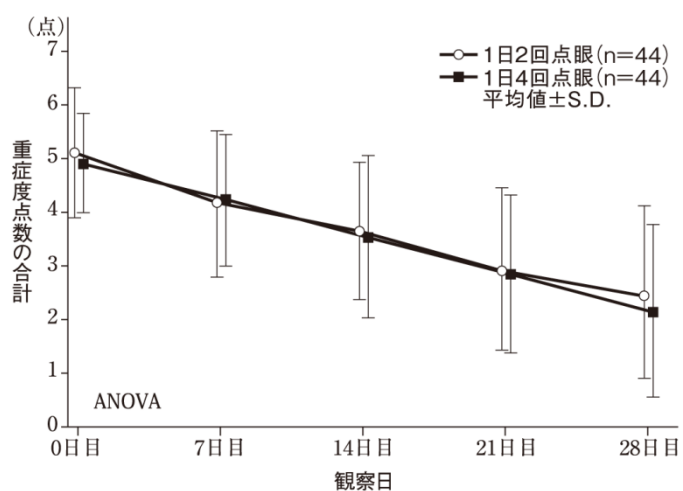
その結果、両群とも点眼期間の経過に伴い重症度点数が減少し、そう痒感、充血の改善が認められた。副作用発現率は両群に差は認められず、いずれも安全性が高いことが確認された。

以上の成績から、1日4回点眼が1日2回点眼よりも医療上の有益性が優ると判断し、1日4回点眼を至適用法とした。

▼そう痒感



▼充血



注意：本剤は0.1%点眼液で承認されている。

用法・用量は「通常、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) 雑賀寿和, 他: あたらしい眼科, 23 (10), 1325 - 1336, 2006

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

「(4) 探索的試験：用量反応探索試験」の項 (P. 9、10) を参照

2) 比較試験

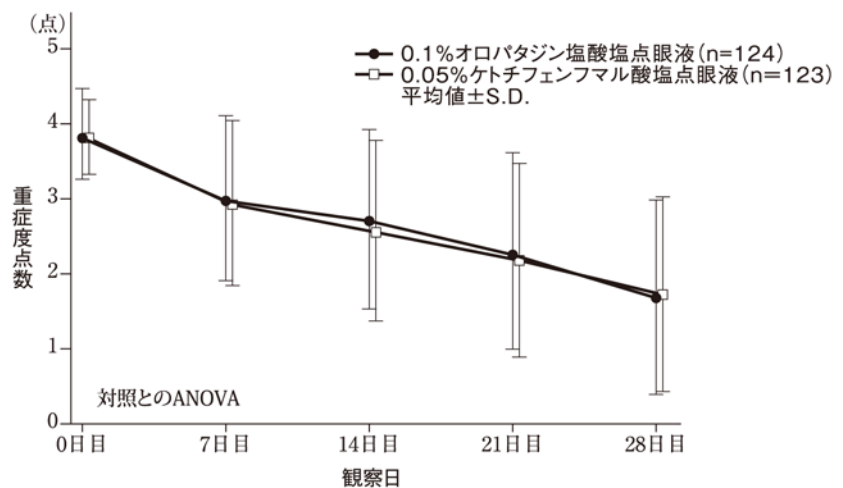
第Ⅲ相比較試験：ケトチフェンマル酸塩点眼液との比較²⁾

アレルギー性結膜炎患者247例を対象に、0.1%オロパタジン塩酸塩点眼液又は0.05%ケトチフェンマル酸塩点眼液を両眼に1回2滴、1日4回（朝、昼、夕及び就寝前）28日間点眼投与し、無作為化二重盲検並行群間比較試験を行った。

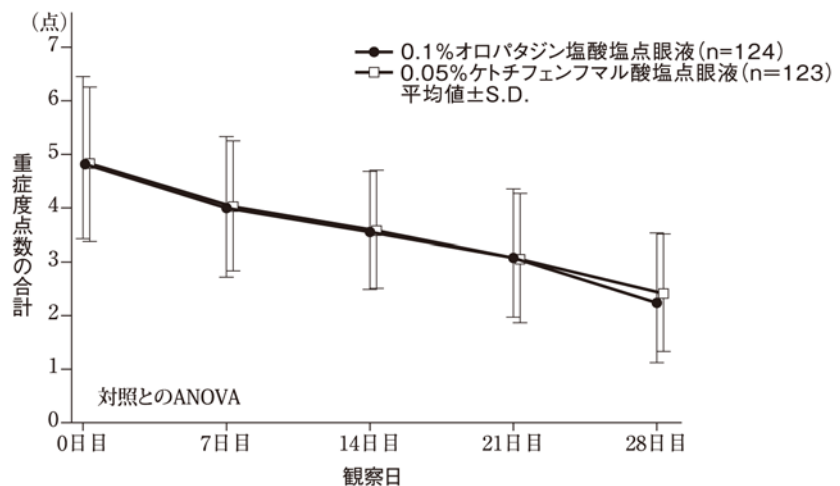
その結果、そう痒感及び充血の重症度点数において、0.1%オロパタジン塩酸塩点眼液は0.05%ケトチフェンマル酸塩点眼液に対し、統計学的に非劣性であることが検証された。

副作用発現率は0.1%オロパタジン塩酸塩点眼液群で4.8%（6/124例）、ケトチフェンマル酸塩点眼液群で20.3%（25/123例）であった。主な副作用は眼痛で、それぞれ2.4%（3/124例）、17.1%（21/123例）に認められた。

▼そう痒感



▼充血



2) 雑賀寿和：あたらしい眼科，23（10），1337 - 1352，2006

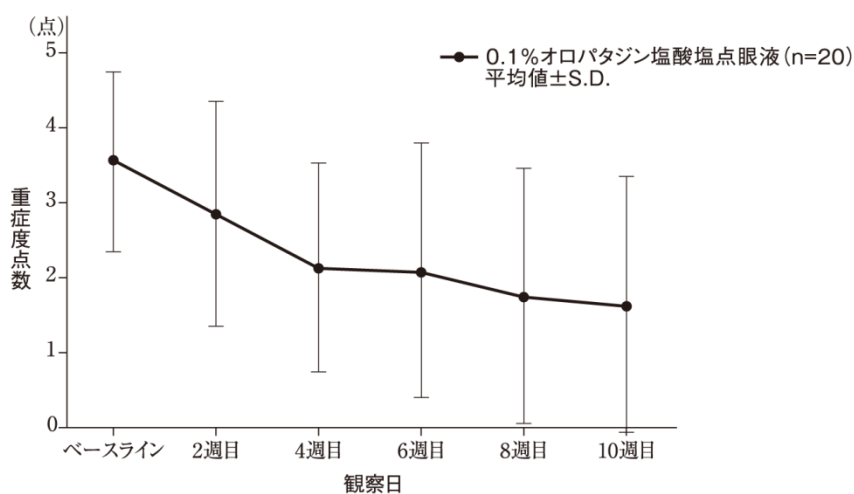
(5) 検証的試験 (続き)

3) 安全性試験 (長期投与試験)⁵⁾

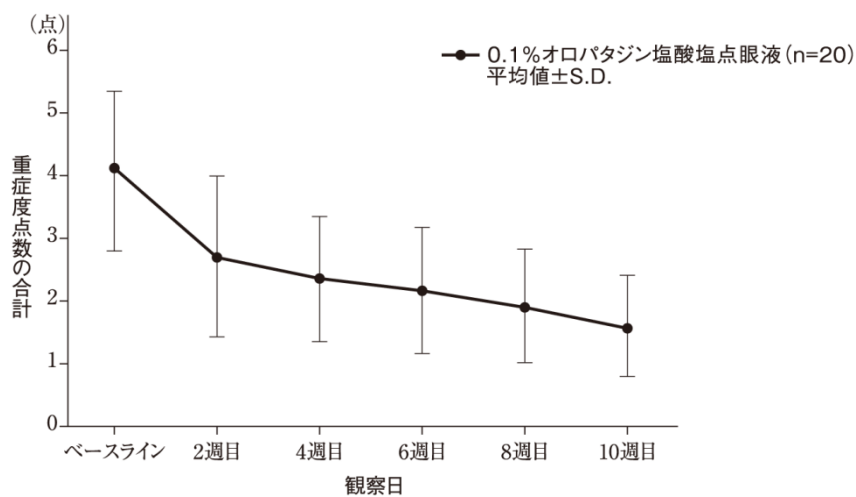
アレルギー性結膜炎患者20例を対象に0.1%オロパタジン塩酸塩点眼液を両眼1回1~2滴、1日4回 (朝、昼、夕及び就寝前)、10週間 (70日間) 点眼し、有効性及び安全性を非盲検試験により検討した。

その結果、そう痒感及び充血において、点眼期間の経過に伴い症状の改善が認められた。また、0.1%オロパタジン塩酸塩点眼液が投与された全例において有意な眼圧変動などの副作用は認められず、長期投与における安全性が示された。

▼そう痒感



▼充血



5) 雑賀寿和, 他: あたらしい眼科, 23 (11), 1501 - 1510, 2006

(5) 検証的試験（続き）

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）
使用成績調査結果

アレルギー性結膜炎症例を評価対象とした有効率は、91.2%（3,159／3,464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

ケトチフェンフマル酸塩、レボカバスチン塩酸塩、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、アンレキサノクス、ペミロラストカリウム、イブジラスト、アスタザノラスト水和物等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：眼結膜

作用機序：選択的なヒスタミンH₁受容体拮抗作用 (*in vitro*) を主作用とし、結膜上皮細胞からのインターロイキン-6、インターロイキン-8の遊離・産生抑制作用 (*in vitro*) を有する。更に肥満細胞からの化学伝達物質（ヒスタミン、トリプターゼ、プロスタグランジンD₂、TNF α ）の遊離・産生抑制作用 (*in vitro*) を有する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒスタミン受容体拮抗作用

(1) ヒスタミンH₁受容体親和性 (*in vitro* [ラット、モルモット組織])^{6), 7)}

ヒスタミンH₁受容体に対するオロパタジン塩酸塩の親和性を、モルモットあるいはラットの脳ホモジネートを用いて検討した。

オロパタジン塩酸塩のヒスタミンH₁受容体への親和性を示すKi値は、41.1±6.0nmol/Lであった。また、ヒスタミンH₁受容体結合の個別に行った追加試験の結果では、Ki値が59.0±4.5nmol/Lであったことから、ヒスタミンH₁受容体へのオロパタジン塩酸塩のKi値は41~59nmol/Lと考えられた。

(2) ヒスタミンH₁受容体選択性 (*in vitro* [ラット、モルモット組織])⁶⁾

ヒスタミンH₁、H₂及びH₃受容体に対するオロパタジン塩酸塩の拮抗作用を、モルモットあるいはラットの脳ホモジネートを用いて検討した。

オロパタジン塩酸塩は、ヒスタミンH₂受容体、ヒスタミンH₃受容体に比べ、ヒスタミンH₁受容体に対して高い選択性を示した。

化合物	ヒスタミン受容体サブタイプへの親和性 (Ki : nmol/L)			H ₁ 受容体選択性	
	H ₁	H ₂	H ₃	H ₂ に対する選択性	H ₃ に対する選択性
オロパタジン塩酸塩	41.1±6.0	43437±6257	171666±6774	1059	4177
ケトチフェンフマル酸塩	1.3±0.1	987±143	2500±281	759	1923
レボカバスチン塩酸塩	62.5±14.4	23500±4942	1937±336	376	31

(平均値±S. E.)

(3) IL-6及びIL-8遊離抑制作用 (*in vitro* [ヒト結膜上皮細胞])⁸⁾

ヒスタミン刺激によるヒト結膜上皮細胞からのインターロイキン-6 (IL-6) 及びインターロイキン-8 (IL-8) 遊離へ及ぼすオロパタジン塩酸塩の効果をレボカバスチン塩酸塩と比較検討した。

オロパタジン塩酸塩は、ヒスタミン刺激によるヒト結膜上皮細胞からのIL-6及びIL-8の遊離を抑制し、それぞれのIC₅₀値は5.5nmol/L、1.7nmol/Lであった。また、オロパタジン塩酸塩のIL-6、IL-8遊離抑制濃度 (IC₅₀値) は、ヒスタミンH₁受容体との結合濃度 (Ki値) よりも低かった。

薬剤	IC ₅₀ (nmol/L)		H ₁ 受容体結合能 (nmol/L)
	IL-6	IL-8	
オロパタジン塩酸塩	5.5	1.7	36.0
レボカバスチン塩酸塩	25.1	11.9	52.60

(2) 薬効を裏付ける
試験成績 (続き)

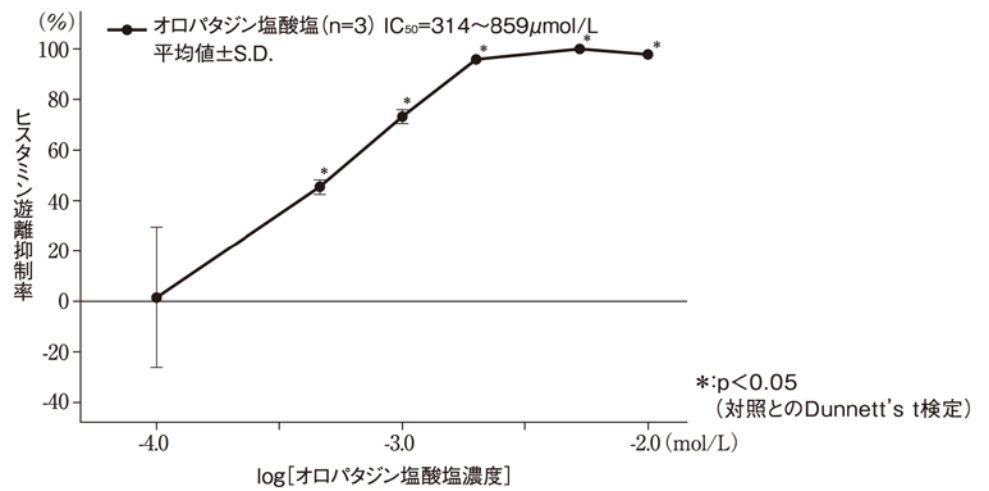
2) 抗アレルギー作用

(1) 化学伝達物質遊離抑制作用 (*in vitro* [ヒト結膜肥満細胞])⁹⁾

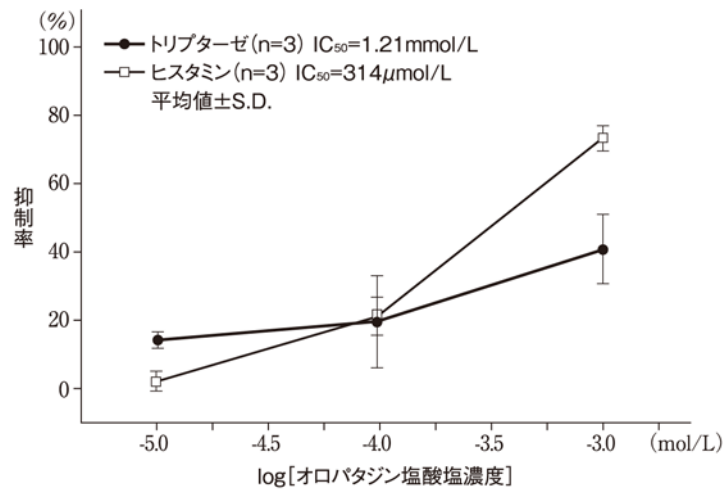
抗ヒトIgE抗体刺激によるヒト結膜肥満細胞からのヒスタミン、トリプターゼ、プロスタグランジンD₂遊離へ及ぼすオロパタジン塩酸塩の効果を検討した。

オロパタジン塩酸塩は、ヒト結膜肥満細胞からのヒスタミン、トリプターゼ、プロスタグランジンD₂遊離を濃度依存的に抑制し、それぞれのIC₅₀値は、314~859 μmol/L、1.21mmol/L、736 μmol/Lと算出された。

▼ヒスタミン遊離抑制作用

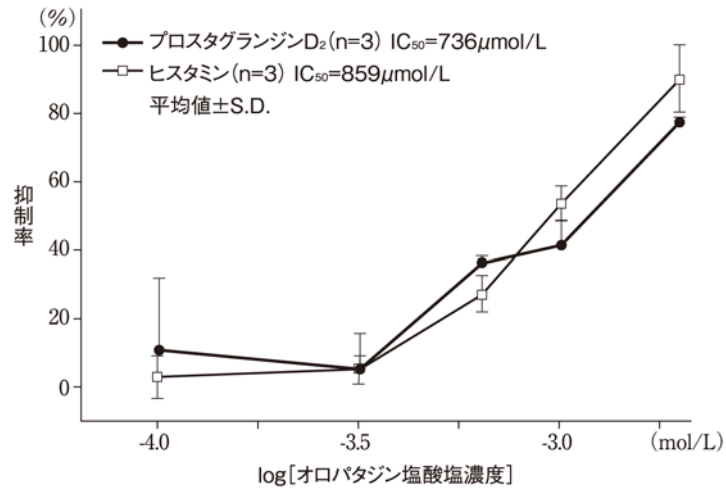


▼トリプターゼ遊離抑制作用



(2) 薬効を裏付ける
試験成績 (続き)

▼プロスタグランジンD₂遊離抑制作用



(2) TNF α 遊離抑制作用 (*in vitro* [ヒト結膜肥満細胞])¹⁰⁾

抗ヒトIgE抗体刺激によるヒト結膜肥満細胞からのTNF α 遊離へ及ぼすオロパタジン塩酸塩の効果を検討した。

オロパタジン塩酸塩は、TNF α 遊離を濃度依存的に抑制し (IC₅₀値: 13.1 μ mol/L)、3mmol/LでTNF α の遊離をほぼ無処置対照群と同程度まで抑制した。

3) 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 (モルモット)¹¹⁾

モルモットにオロパタジン塩酸塩 (0.00001~3%) または生理食塩水を点眼投与し、その1分~24時間後にヒスタミンを結膜嚢内に投与して結膜炎を誘発した。

オロパタジン塩酸塩は、モルモット結膜におけるヒスタミン誘発血管透過性亢進反応をいずれの処置時間においても有意かつ濃度依存的に抑制した (投与30分後のED₅₀値: 0.002%)。

(2) 抗原点眼投与モデル (即時型アレルギー) に対する効果 (モルモット)¹¹⁾

卵白アルブミンで受動感作したモルモットにオロパタジン塩酸塩を点眼投与し、30分後に抗原を点眼して結膜炎を誘発した。

オロパタジン塩酸塩は感作モルモットの抗原誘発による眼瞼と眼球結膜の充血及び膨疹を有意に抑制した (ED₅₀値: 0.017%)。

(3) 作用発現時間
・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間¹²⁾

アレルギー患者12例を対象に、0.1%オロパタジン塩酸塩点眼液を両眼に1回2滴、6時間ごとに（1日4回点眼）4日間反復点眼した。オロパタジン（未変化体）の4日目の最高血漿中濃度到達時間（ T_{max} ）の平均値は、1.23時間であった（外国人データ）。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康男性における血漿中濃度¹³⁾

健康男性9例を対象に、0.15%オロパタジン塩酸塩点眼液を両眼に1回2滴、1日2回、14日間点眼し、1、8、15日目のオロパタジン（未変化体）の血漿中濃度を測定した結果、全症例ともほとんどの時点で定量限界未満であった。

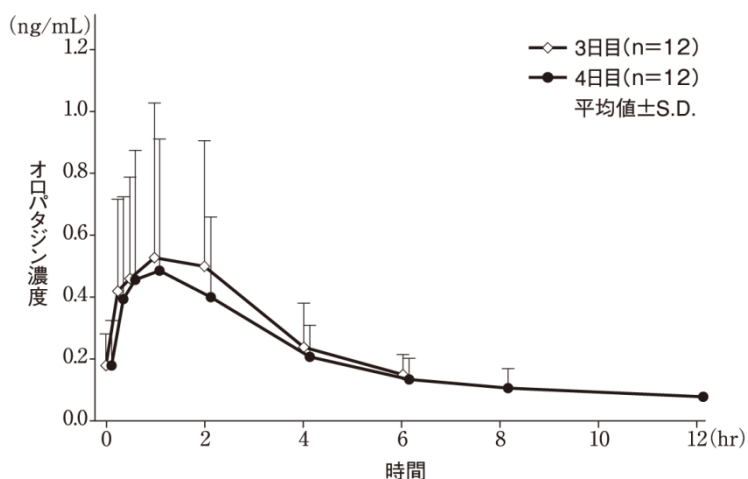
注意：本剤は0.1%点眼液で承認されている。

用法・用量は「通常、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) アレルギー患者における血漿中濃度（外国人データ）¹²⁾

アレルギー患者12例を対象に、0.1%オロパタジン塩酸塩点眼液を両眼に1回2滴、6時間ごとに（1日4回点眼）4日間反復点眼したときのオロパタジン（未変化体）の最高血漿中濃度（ C_{max} ）は、点眼開始3日目で $0.610 \pm 0.518 \text{ ng/mL}$ 、4日目で $0.520 \pm 0.416 \text{ ng/mL}$ （平均値 \pm S.D.）だった。この濃度はオロパタジン塩酸塩10mgを1日2回反復経口投与したときの約1/260であり、点眼投与における全身への移行は極めて少なかった（定量限界値は 0.05 ng/mL ）。

▼オロパタジン（未変化体）血漿中濃度推移



注意：本邦におけるオロパタジン塩酸塩の経口剤であるアレロック®錠の成人に対する用法・用量は、オロパタジン塩酸塩として1回5mg・朝及び就寝前の1日2回経口投与で承認されている。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度(続き)

▼オロパタジン（未変化体）の薬物動態パラメータ

点眼日	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₆ (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr) ^{*3}
3日目	1.21±0.62	0.610±0.518	2.07±1.46	算出できず
4日目	1.23±0.62	0.520±0.416	1.90±1.16 ^a	3.1±1.3
プール ^{*1}	1.22±0.50	0.565±0.463	1.95±1.28	検定せず
Paired t ^{*2} 検定	検定せず	p=0.0814	p=0.1249	検定せず

a : n=11 (平均値±S. D. n=12)
 *1 : 各被験者の3日目と4日目の血漿中濃度から各日のパラメータを算出し、両日のパラメータの平均値をその被験者のパラメータとして算出した。
 *2 : 3日目と4日目の比較
 *3 : 投与後12時間までの血漿中濃度が測定できた4日目のみ算出した

(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

点眼による該当資料なし
 <参考> ¹⁴⁾

経口剤の吸収速度定数

健康成人男性（摂食下）12例にオロパタジン塩酸塩10mgを単回経口投与したときの吸収速度定数Kaは2.95 (hr⁻¹) と算出された。その時の吸収ラグタイムは0.24時間であった。

注意：本邦におけるオロパタジン塩酸塩の経口剤であるアレロック®錠の成人に対する用法・用量は、オロパタジン塩酸塩として1回5mg・朝及び就寝前の1日2回経口投与で承認されている。

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考：ウサギ> ¹⁵⁾

ウサギにおける0.15%オロパタジン塩酸塩点眼液の単回点眼及び単回静脈内投与(0.1mg/kg)の血漿中薬物動態は以下の通りであった。AUC_{0-∞}値から算出した点眼投与時のバイオアベイラビリティは83%と推察された。

投与経路	投与量	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	Cl (L/hr/kg)	V _d (L/kg)	MRT (hr)	F ^a (%)
点眼	0.032mg/kg	0.56±0.31	10.2±5.0	12.9±1.2	0.81±0.17	-	-	NC	83±8
静注	0.1mg/kg	-	191 ^b ±26	48.5±7.4	0.67±0.09	2.10±0.36	2.06±0.64	0.662±0.034	-
静注	1.0mg/kg	-	1585 ^b ±350	538±42	0.66±0.04	1.89±0.11	1.79±0.20	0.571±0.071	-

NC：パラメータを算出しなかった

(平均値±S. D.)

-：パラメータを算出せず、又は当該投与経路に適用しない

a：バイオアベイラビリティ(0.1mg/kgの静注用量で標準化されたAUC値を標準化して算出した)

b：データの逆外挿に基づいたC₀の推定値

(4) 消失速度定数

点眼による該当資料なし

<参考> ¹⁴⁾

健康成人男性(摂食下)12例にオロパタジン塩酸塩10mgを単回経口投与したときの消失速度定数Kelは0.0716(hr⁻¹)と算出された。

(5) クリアランス

点眼による該当資料なし

<参考> ¹⁴⁾

健康成人男性(摂食下)12例にオロパタジン塩酸塩10mgを単回経口投与したときのクリアランスCl/Fは平均で19.33L/hrと算出された。

(6) 分布容積

点眼による該当資料なし

<参考> ¹⁶⁾

健康成人男性(摂食下)5例にオロパタジン塩酸塩10mgを単回経口投与したときの分布容積Vdβ/Fは平均で305Lと算出された。

(7) 血漿蛋白結合率

点眼による該当資料なし

<参考> ¹⁶⁾

健康成人男性(摂食下)6例に対する、オロパタジン塩酸塩10mgの単回経口投与後2時間及び12時間の血漿蛋白非結合率は、2時間後32.1%、12時間後34.4%であった。

注意：本邦におけるオロパタジン塩酸塩の経口剤であるアレロック®錠の成人に対する用法・用量は、オロパタジン塩酸塩として1回5mg・朝及び就寝前の1日2回経口投与で承認されている。

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット> ¹⁷⁾

絶食下の雄性ラットに¹⁴C-オロパタジン塩酸塩1mg/kg経口投与後の組織内放射能濃度を測定した。脳内放射能濃度は測定した組織の中で最も低く、そのC_{max}は血漿中放射能のC_{max}の約1/25であった。¹⁴C-オロパタジン塩酸塩は、血液-脳関門を比較的通過しにくいことが示唆された。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット> ¹⁸⁾

妊娠12日目及び19日目ラットに¹⁴C-オロパタジン塩酸塩1mg/kgを経口投与後、0.5時間、4時間及び24時間に各組織内放射能濃度を測定した。妊娠12日目において、投与後0.5時間では母体の血漿中放射能濃度に対する胎児内放射能濃度比は0.18と胎児移行性は低かった。母体では腎臓及び肝臓に血漿中より高い放射能が認められた。妊娠19日目において、胎児血漿及び各組織には母体の血漿中放射能濃度の0.07~0.38倍の放射能が検出されたが、胎児の組織内放射能濃度は母体の血漿中放射能濃度とほぼ平行に減少した。胎児の脳内放射能濃度は母体の脳内放射能濃度より高かった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット> ¹⁸⁾

授乳期のラットに¹⁴C-オロパタジン塩酸塩1mg/kgを経口投与後の乳汁中放射能濃度及び血漿中放射能濃度を測定した。乳汁中放射能は血漿中放射能より遅れて最高値を示し、そのAUC_{0-∞}は血漿中放射能のAUC_{0-∞}の約1.5倍であった。また、乳児の血漿中放射能濃度は投与後24時間に最高値を示した。

授乳期のラットに非標識オロパタジン塩酸塩1mg/kgを経口投与後の乳汁中及び血漿中濃度をRIA法により測定した。乳汁中未変化体濃度は、投与後0.25~24時間まで血漿中未変化体濃度の0.36~1.97倍を示した。乳汁中及び血漿中未変化体のAUC₀₋₂₄は、乳汁中及び血漿中放射能のAUC₀₋₂₄に対して、それぞれ66.3%及び74.5%であったことから、オロパタジン塩酸塩は未変化体として比較的高い乳汁移行性を示すと考えられた。

(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：ウサギ>

眼組織への移行¹⁹⁾

白色ウサギ及び有色ウサギの右眼に0.15%¹⁴C-オロパタジン塩酸塩点眼液を1滴(30 μ L)単回点眼投与し、各組織内の放射能濃度を測定した。¹⁴C-オロパタジン塩酸塩は、点眼後眼組織に速やかに移行し、ほとんどの組織で30分から1時間後までに最高濃度に達した。虹彩・毛様体及び脈絡膜におけるC_{max}は、有色ウサギの方が高く、半減期は有色ウサギの方が白色ウサギに比べて長かった。

▼0.15%¹⁴C-オロパタジン塩酸塩点眼液の眼組織内及び血漿中の薬物動態パラメータ (白色ウサギ)

組織	C _{max} (μ g eq/g)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-8hr} (ng eq·hr/g)
結膜	0.398 \pm 0.037	0.5	1.9	588
角膜	1.850 \pm 1.170	0.5	1.8	3254
房水	0.155 \pm 0.055	1	1.4	401
虹彩・毛様体	0.108 \pm 0.037	1	1.4	279
水晶体	0.0026 \pm 0.0008	2	9.0	16.2
脈絡膜	0.0219 \pm 0.0089	0.5	0.9	-
網膜	BLQ	-	-	-
硝子体液	BLQ	-	-	-
血漿	0.0033 \pm 0.0026	0.5	1.3	-

- : 採取されなかった組織又はデータから算出できなかったパラメータ値 (平均値 \pm S. D.)

BLQ : 定量限界未満

▼0.15%¹⁴C-オロパタジン塩酸塩点眼液の眼組織内及び血漿中の薬物動態パラメータ (有色ウサギ)

組織	C _{max} (μ g eq/g)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
房水	0.129 \pm 0.019	1	1.6
虹彩・毛様体	0.238 \pm 0.09	5	12.8
脈絡膜	0.055 \pm 0.016	1	15.6
網膜	0.008 \pm 0.004	0.5	-
血漿	0.008 \pm 0.003	1	-

- : 濃度が低く消失が速やかなため、推定できなかった (平均値 \pm S. D.)

5. 代謝

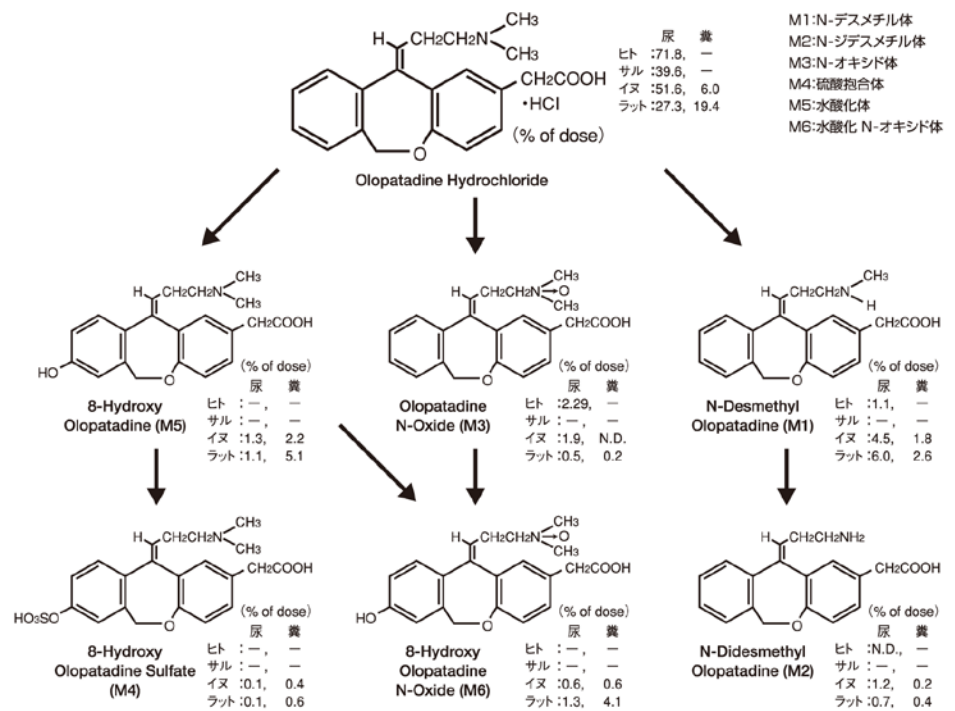
(1) 代謝部位及び代謝経路

点眼による該当資料なし

<参考> 14), 20), 21)

代謝部位：肝臓と推定される。

代謝経路：ヒト、サルにオロパタジン塩酸塩、イヌ、ラットに¹⁴C-オロパタジン塩酸塩を経口投与した時の主な推定代謝経路は、ジメチルアミノ・プロピリデン側鎖のN-脱メチル化とNの酸化、C-8でのジヒドロベンズ[b,e]オキセピン環の水酸化及びC-8水酸基の硫酸抱合化である。ヒトにおける主要代謝物は、N-デスメチル体とN-オキシド体である。



(2) 代謝に関与する酵素
(CYP450等)の
分子種

N-デスメチル体への代謝にはCYP3A4が関与することが示されているが、この分子種を阻害するイトラコナゾールとの薬力学的薬物相互作用は認められず、たとえ代謝阻害があっても大きな問題はないと考えられる。また、薬物代謝酵素誘導作用は認められなかった。

<参考：in vitro>²²⁾

ヒト肝ミクロゾームを用いてCYP1A2、2C8-9、2C19、2D6、2E1及び3A4のそれぞれの代表的な基質であるフェナセチン、トルブタミド、S-メフェニトイン、ブフラロール、クロルゾキサゾン、テストステロンの代謝に及ぼすオロパタジン塩酸塩の影響を検討した。それぞれの選択的阻害剤として、フラフィリン、スルファフェナゾール、トラニルシプロミン、キニジン、ジエチルジチオカルバメート及びケトコナゾールを用いて阻害効果をオロパタジン塩酸塩と比較した結果、これらのチトクローム分子種に関与する薬物代謝反応にオロパタジン塩酸塩は影響を及ぼさなかった。

(3) 初回通過効果の
有無及びその割合

点眼による該当資料なし

<参考>¹⁴⁾

ヒトに経口投与すると投与量の58.7～73.4%が未変化体として尿中に排泄されることから、吸収は良好でかつ代謝を受けにくい薬剤であることが示唆されている。

(4) 代謝物の活性の
有無及び比率²³⁾

ヒト結膜肥満細胞をN-オキシド体（オロパタジン塩酸塩の主な代謝物）で15分間処置した後、抗ヒトIgEで刺激し、ヒスタミン遊離を測定した。オロパタジンN-オキシド体は、0.2mmol/L以上の濃度において、有意に濃度依存的なヒスタミン遊離抑制を示した（IC₅₀：3.07mmol/L）。

またin vitroで行った受容体結合試験においてN-オキシド体は、ヒスタミンH₁受容体のみ結合し、10 μmol/Lの結合阻害率は87.12%であった。同様に代謝物であるN-デスメチル体のヒスタミンH₁受容体に対する10 μmol/Lの結合阻害率は96.31%であった。

(5) 活性代謝物の
速度論的パラメータ

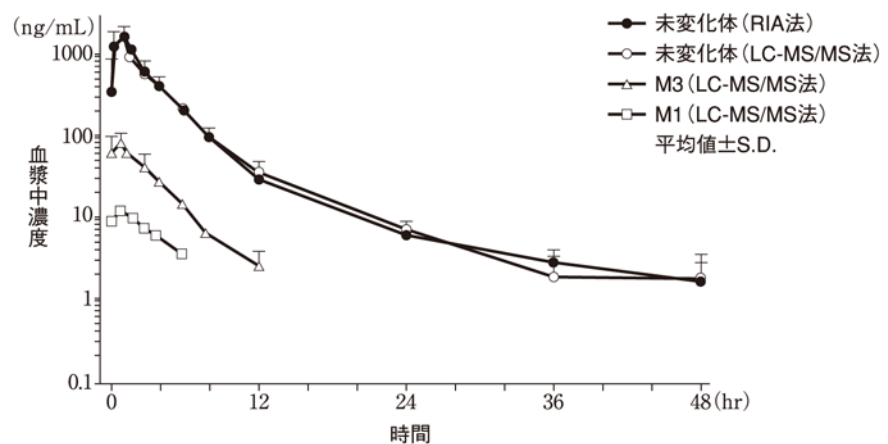
点眼による該当資料なし

<参考>²⁴⁾

健康成人男性にオロパタジン塩酸塩80mg経口投与後の未変化体、M1、M2、及びM3濃度を測定した。

M3及びM1濃度は未変化体濃度とおおむね平行に推移し、AUC比でそれぞれ未変化体の約7及び1%であった。M2濃度は検出限界未満であった。

▼血漿中薬物濃度の推移



▼薬物速度論的パラメータ

	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₆ (ng・hr/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	AUC ratio
未変化体	1.00±0.45	1522.85±314.14	3816±528	4382±637	-
M1	1.50±0.45	12.05±3.34	41±9	-	0.011±0.001
M3	1.42±0.20	85.38±17.84	-	289±57	0.066±0.006

-: 算出不能あるいは算出せず

(平均値±S. D.)

(n=6)

注意：本邦におけるオロパタジン塩酸塩の経口剤であるアレロック®錠の成人に対する用法・用量は、オロパタジン塩酸塩として1回5mg・朝及び就寝前の1日2回経口投与で承認されている。

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

点眼による該当資料なし

<参考>

経口投与において、主に尿中ならびに糞中に排泄される^{14), 25)}。

(2) 排泄率

点眼による該当資料なし

<参考>¹⁴⁾

オロパタジン塩酸塩5、10、20、40、80mgを健康成人男性に単回経口投与したとき、48時間までの未変化体の平均尿中累積排泄率は投与量の58.7～73.4%だった。

また、1回10mgを1日2回6日間、7日目に1回の計13回反復経口投与した場合も単回経口投与後の尿中排泄率と同程度だった。

注意：本邦におけるオロパタジン塩酸塩の経口剤であるアレロック®錠の成人に対する用法・用量は、オロパタジン塩酸塩として1回5mg・朝及び就寝前の1日2回経口投与で承認されている。

(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	オロパタジン塩酸塩はP糖タンパク質の基質となる可能性が示唆されている ²⁶⁾ 。
8. 透析等による除去率：血液透析	<p>点眼による該当資料なし</p> <p><参考>²⁷⁾</p> <p>オロパタジン塩酸塩10mgを血液透析患者に朝食後単回経口投与時の血漿中濃度推移をRIA法により測定し、薬物速度論的パラメータを求めた。</p> <p>血液透析患者を対象とした経口投与試験は透析日と非透析日の2回行われた。透析日試験の場合には投与直前から投与後4時間まで透析を行った。オロパタジン塩酸塩を透析日に経口投与後の血漿中濃度は非透析日に比べて投与後24時間値が有意に低かった ($p < 0.05$) が、その他の時点ではおおむね同値であった。オロパタジン塩酸塩を経口投与すると透析日では投与後1～4時間に、非透析日では2～8時間にC_{max}を示し、以後一相性に消失した。透析日及び非透析日の$AUC_{0-\infty}$は、透析日の方が0.87倍と有意に小さかった ($p < 0.05$)。</p> <p>注意：本邦におけるオロパタジン塩酸塩の経口剤であるアレロック[®]錠の成人に対する用法・用量は、オロパタジン塩酸塩として1回5mg・朝及び就寝前の1日2回経口投与で承認されている。</p>

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）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉

薬剤に対する過敏症は医療用医薬品に共通の注意事項である。

本剤の成分（有効成分、添加物）に対し過敏症の既往歴のある患者さんへの投与は避けること。

パタノール®点眼液 0.1%の成分

有効成分	日局オロパタジン塩酸塩
添加物	日局ベンザルコニウム塩化物、無水リン酸一水素ナトリウム、pH 調節剤、等張化剤

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

重要な基本的注意

1) 本剤はベンザルコニウム塩化物を含有するため、含水性ソフトコンタクトレンズを装用したまま点眼することは避けること。[「適用上の注意」の項参照]

〈解説〉

ベンザルコニウム塩化物を含有する点眼剤に共通の注意事項である。

本剤の添加物であるベンザルコニウム塩化物による過敏症が一般的に知られている。ソフトコンタクトレンズを装用したまま点眼すると、点眼剤に含まれているベンザルコニウム塩化物がソフトコンタクトレンズ内に吸着されるという報告があるため、ソフトコンタクトレンズを装用したまま本剤を点眼することは避けること。

6. 重要な基本的注意と
その理由及び処置方法
(続き)

重要な基本的注意

2) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないよう注意すること。

〈解説〉

本剤の効果が認められない場合に長期にわたり投与しないように設定した。承認時までに実施した臨床試験（長期投与試験）において、アレルギー性結膜炎患者を対象に1日4回、70日間（10週間）点眼し、そう痒感と眼瞼結膜充血及び眼球結膜充血の重症度を点数化して本剤の有効性の評価を行った。点眼開始後10週目まで点眼期間の経過に伴い重症度点数の減少、すなわち症状の改善が認められたが、重症度点数の減少は、点眼開始後4週目までが顕著であり、点眼開始後6週目以降は緩やかであった。⁵⁾

点眼開始4～6週間において改善傾向が認められない場合は、他の治療方法に切り替えることを検討すること。

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

副作用

承認時までの臨床試験において、安全性評価対象例803例中、39例（4.9%）に副作用が認められた。主な副作用は眼局所における眼痛17件（2.1%）であった。眼局所以外は頭痛2件（0.2%）、また、点眼前後で臨床検査の測定がなされた736例中、ALT（GPT）上昇2件（0.3%）が認められた（承認時）。

使用成績調査及び特定使用成績調査において、安全性評価対象例3,512例中、22例（0.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、眼刺激5件（0.1%）、眼痛5件（0.1%）、眼瞼炎3件（0.1%）、眼瞼浮腫3件（0.1%）、眼そう痒症2件（0.1%）等であった。なお、安全性評価対象例のうち、小児に対する投与例数721例中4例（0.6%）5件に副作用が認められた。その内訳は、1歳以上7歳未満が195例中0例、7歳以上15歳未満が526例中4例（0.8%）であった。また、その副作用の内訳は、眼瞼湿疹、眼刺激、眼痛、角膜炎、眼そう痒症の各1件であった（再審査終了時）。

〈解説〉

承認時までにアレルギー性結膜炎患者を対象に実施した臨床試験、市販後の使用成績調査及び特定使用成績調査において発現した副作用を記載した（P. 28-30参照）。

(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

その他の副作用

下記のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

	0.5～5%未満	0.5%未	頻度不明
眼	眼痛	角膜炎、そう痒症、眼刺激、眼瞼浮腫、眼の異常感、充血、眼瞼炎、眼脂、結膜濾胞、結膜出血、眼瞼湿疹、眼瞼紅斑、流涙増加、眼の異物感、眼部不快感、眼瞼障害	眼乾燥、眼瞼縁痂皮、霧視、眼瞼痛
精神神経		頭痛	味覚異常、めまい
肝 臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇	
その他		ヘマトクリット減少、尿中ブドウ糖陽性	接触性皮膚炎、口内乾燥、悪心、過敏症、咽喉乾燥

〈解説〉

頻度はパタノール®点眼液0.1%の臨床試験、使用成績調査及び特定使用成績調査で認められている副作用に基づいて記載した。

また、そう痒感通常、眼瞼に限定されるよりも眼部全体として認識されることが多いことから「眼瞼そう痒症」を「そう痒症」に変更した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

◇承認時

安全性評価症例数	803例
副作用発現症例数（発現率）	39例（4.9%）
副作用発現件数	51件

眼局所の副作用一覧

副作用名	発現件数(%) 43件	安全性評価例数
眼痛	17 (2.1)	803
角膜炎	8 (1.0)	
眼瞼そう痒症	4 (0.5)	
眼の異常感	3 (0.4)	
眼瞼浮腫	2 (0.2)	
眼脂	2 (0.2)	
結膜濾胞	1 (0.1)	
結膜出血	1 (0.1)	
眼瞼障害	1 (0.1)	
流涙増加	1 (0.1)	
眼充血	1 (0.1)	
結膜充血	1 (0.1)	
眼部不快感	1 (0.1)	

眼局所以外の副作用一覧

副作用名		発現件数(%) 8件	安全性評価例数
精神神経系	頭痛	2 (0.2)	803
肝臓	ALT(GPT)上昇	2 (0.3)	736
	AST(GOT)上昇	1 (0.1)	737
その他	尿中ブドウ糖陽性	1 (0.2)	584
	ヘマトクリット減少	1 (0.1)	728
	脳出血	1 (0.1)	803

(承認時)

※臨床検査値異常は点眼前後で各臨床検査の測定がなされた症例数を母数とした。

(4) 項目別副作用発現
頻度及び臨床検査
値異常一覧 (続き)

〈特記すべき副作用〉

『眼痛』

承認時までの国内の臨床試験において「眼痛」が最も高頻度に発現しているが、これは「点眼に伴う刺激感」に起因した症状である。

〈重篤な副作用〉

『脳出血』

重篤な副作用として血管障害（脳出血）が1件認められた。本剤の薬理作用及びヒトでの体内動態から全身に及ぼす影響は極めて少ないと考えられる。また、本剤は1996年より海外で市販されているが、同様の報告は認められていない。

症例内容：女性70歳代

卵巣嚢腫、子宮筋腫手術、大腸癌手術、及びめまいの既往歴を有し、本剤投与7日目にめまいを自覚。脳外科受診にて脳出血と診断され翌日入院。2日間のグリセオール静脈内投与により症状は改善した。原因究明のため、精密検査を実施したが、明らかな原因は特定できなかった。入院期間中、本剤は継続（15日間）したが、脳出血の再発、他の有害事象は認めなかった。

◇製造販売後調査（使用成績調査及び特定使用成績調査の累計）

製造販売後調査の安全性解析対象症例3,512例中、22例（0.63%）に副作用が認められた。副作用種類別では、「眼刺激」0.14%（5/3,512例）及び「眼痛」0.14%（5/3,512例）が最も多く、次いで「眼瞼炎」0.09%（3/3,512例）及び「眼瞼浮腫」0.09%（3/3,512例）であり、重篤な副作用は認められなかった。

調査施設数	616施設
調査症例数	3,512例
副作用等の発現症例数（発現率）	22例（0.63%）
副作用等の発現件数	31件

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（続き）

副作用等一覧
副作用等の種類

副作用等の種類	発現症例 (件数)率(%)	副作用等の種類	発現症例 (件数)率(%)
眼障害	22 (0.63)	眼充血	1 (0.03)
眼の異常感	1 (0.03)	*眼の異物感	1 (0.03)
眼瞼炎	3 (0.09)	結膜充血	1 (0.03)
*結膜炎	1 (0.03)	眼瞼そう痒感	1 (0.03)
*角膜びらん	1 (0.03)	眼そう痒感	2 (0.06)
*眼瞼湿疹	1 (0.03)	*潰瘍性角膜炎	1 (0.03)
*眼瞼紅斑	1 (0.03)	感染症および寄生虫症	1 (0.03)
眼刺激	5 (0.14)	*眼瞼毛包炎	1 (0.03)
眼痛	5 (0.14)	呼吸器、胸郭および縦郭障害	1 (0.03)
眼瞼浮腫	3 (0.09)	*鼻出血	1 (0.03)
角膜炎	1 (0.03)		

*：「使用上の注意」から予測できない副作用を示す。

ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 15.0に基づき、器官別大分類および基本語を用いて分類した。

(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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉

薬剤に対する過敏症は医療用医薬品に共通の注意事項である。

本剤の成分（有効成分、添加物）に対し過敏症の既往歴のある患者さんへの投与は避けること（P.26参照）。

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

1)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〉

承認時までに実施した臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人を対象とした試験は実施しておらず、また試験の対象から除外したため、使用経験がない。安全性が十分に検討されていないことから設定した。

(ア)ラット経口における妊娠前及び妊娠初期の投与試験では、オロパタジン塩酸塩400mg/kg投与群で母動物の一般状態の悪化が原因と考えられる受胎率の低下傾向が認められている。胎児においては400mg/kg投与群でも影響は認められなかった。²⁸⁾

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（続き）

(イ)ラット経口における胎児の器官形成期投与試験ではオロパタジン塩酸塩600mg/kg投与した群において、対照群に比べ胎児体重の低下が認められている。また内臓異常の頻度は200mg/kg以上投与した群で対照群と比較して上昇傾向がみられたものの、自然発生頻度の範囲内だった。²⁹⁾ウサギ経口における同様の試験ではオロパタジン塩酸塩400mg/kg投与群においても、胎児の発育に影響はみられず、催奇形性も認められなかった。³⁰⁾

(ウ)ラット経口における周産期及び授乳期投与試験では、母動物においてオロパタジン塩酸塩600mg/kg投与群で哺育期間中に摂餌量の減少及び体重増加抑制傾向が認められているが、妊娠期間、出生率の異常は認められなかった。また、出生児では体重増加抑制、4日生存率の低下、及び600mg/kg投与群において、離乳率の低下、膣開口の遅れが認められた以外は、他の発育・形成及び生殖能力に関する検査では異常は認められなかった。

2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット、経口）で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。]

〈解説〉

承認時まで実施した臨床試験では、授乳中の婦人を対象とした試験は実施しておらず、また試験の対象から除外したため、使用経験がない。安全性が十分に検討されていないことから設定した。

授乳期のラットにオロパタジン塩酸塩1mg/kgを経口投与後の乳汁中及び血漿中濃度を測定したところ、乳汁中未変化体濃度は、投与後24時間では血漿中未変化体濃度の1.97倍であり、乳汁中未変化体のAUC₀₋₂₄は（844.6ng・hr/mL）で血漿中未変化体のAUC₀₋₂₄（817.2ng・hr/mL）とほぼ等しく、比較的高い乳汁移行性を示した。¹⁸⁾

同じくラットにおいて乳汁移行との関連性は不明だが出生児の体重増加抑制が確認されている。

なお、病理組織学的検査より母動物の乳腺発育抑制が示唆されており、出生児体重増加抑制に関しては、哺乳期間中の乳腺の発育抑制が関与している可能性が考えられる。

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〉

承認時まで実施した臨床試験では低出生体重児及び新生児、乳児を投与対象とした試験を実施しておらず、また試験の対象から除外したため、使用経験がない。安全性が十分に検討されていないことから設定した。

なお、承認時までの臨床試験において、9歳から14歳までの6例の小児に本剤が投与されており、いずれの症例においても副作用は認められなかった。

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
点眼用にのみ使用すること。

2)投与时
患者に対し次の点に注意するよう指導すること。

(1) 点眼のとき、薬液が眼瞼皮膚等についた場合は、すぐにふき取ること。

(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こと。

(3) 本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物は、ソフトコンタクトレンズに吸着されることがあるので、点眼時はコンタクトレンズをはずし、10分以上経過後装用すること。

〈解説〉

1)投与経路

点眼剤の使用時における一般的な注意事項である。

本剤は点眼剤であるため、その他の投与経路には用いないこと。

2)投与时

(1) 点眼のとき、眼瞼にあふれた薬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おそれがある。あふれた薬液は清潔なガーゼやティッシュ等でふき取ること。

(2) 点眼時に容器の先端が眼や周囲の組織に触れると、眼脂や雑菌等により本剤が汚染され、細菌汚染された点眼剤の使用により眼に重篤な障害をもたらしたり、さらには視力障害を引き起こすおそれがある。

(3) ソフトコンタクトレンズを装用時にベンザルコニウム塩化物を含有するレボカバチン塩酸塩点眼液を点眼すると、ベンザルコニウム塩化物がレンズに吸着されるという報告がある。³¹⁾

また、0.01%ベンザルコニウム塩化物を含有するNaphcon-A®点眼液（0.3%フェニラミンマレイン酸塩と0.025%ナファゾリン塩酸塩を含有、国内未発売）を1週間点眼した被験者から集めたソフトコンタクトレンズを測定したところ、レンズを装用したまま点眼した群はレンズにベンザルコニウム塩化物が吸着されていたが、点眼時にレンズをはずし、点眼5分後に装用した群はベンザルコニウム塩化物の吸着量はほぼ0であったとの報告がある。著者らは結膜囊から点眼剤の排泄が遅い患者がいたとしても、点眼後10分おいてからレンズを装用するよう指導すれば、レンズへの吸着は防げると考察している。³²⁾

上記報告及び実際の臨床現場では涙液動態が正常でない患者が存在することを考慮して、ソフトコンタクトレンズは点眼時にははずし、10分以上経過してから装用することと設定した。

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」(P. 14-16)を参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験^{33) ~38)}

試験項目	動物種	投与経路	結果	
一般症状観察	マウス	経口	100mg/kgで呼吸数の増加、300mg/kgで鎮静、呼吸数増加、眼瞼下垂、筋緊張度の低下	
中枢神経系に及ぼす影響	自発運動量	マウス	経口	300mg/kgで自発運動量減少
	協調運動障害	マウス	経口	影響なし
	麻酔増強 (ペントバルビタール)	マウス	経口	影響なし
	抗痙攣 (ペンテトラゾール、電撃)	マウス	経口	影響なし
	鎮痛 (Phenyl benzoquinone writhing)	マウス	経口	影響なし
	正常体温	ラット	経口	300mg/kgで軽度体温低下
	自発脳波	ウサギ	静脈内	影響なし
	脳波覚醒反応	ウサギ	静脈内	影響なし
	脊髄反射	ネコ	静脈内	影響なし
	レセルピン誘発眼瞼下垂	マウス	経口	影響なし
	フィソスチグミン致死	マウス	経口	300mg/kgで1匹生存
	瞳孔径	マウス	経口	100, 300mg/kgで軽度拡大作用
	瞬膜収縮	ネコ	静脈内	影響なし
体性神経系に及ぼす影響	神経筋接合部 (前脛骨筋標本)	ウサギ	静脈内	影響なし
	(横膈膜神経筋標本)	ラット	<i>in vitro</i>	影響なし
	筋弛緩 (懸垂法、斜面法)	マウス	経口	影響なし
	局所麻酔 (表面麻酔)	モルモット	点眼	影響なし
(浸潤麻酔)	モルモット	皮内	影響なし	
自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響	摘出回腸 (自発運動)	ウサギ	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ mol/Lで抑制
	(アセチルコリン収縮) (ブラジキニン収縮) (セロトニン収縮) (ヒスタミン収縮)	モルモット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ mol/L以上で抑制 影響なし 3×10 ⁻⁶ mol/L以上で抑制 10 ⁻⁹ mol/L以上で抑制
	摘出子宮 (自発運動) (オキシトシン収縮)	ラット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ mol/Lで軽度に抑制 10 ⁻⁵ mol/L以上で抑制
	生体位子宮	ラット	静脈内	1, 5mg/kgで軽度抑制
	摘出輸精管 (ノルアドレナリン収縮)	モルモット	<i>in vitro</i>	3×10 ⁻⁵ mol/L以上で抑制

(3) 安全性薬理試験^{33) ~38)}
(続き)

(前頁からの続き)

試験項目	動物種	投与経路	結果	
呼吸・循環器系に及ぼす影響	呼吸、血圧、心拍数、血流量、心電図 (麻酔下)	イヌ	静脈内	5mg/kgで呼吸数と心拍数の増加、平均血圧の軽度な減少、心電図に対して影響なし
	心電図、心拍数、血圧 (無麻酔)	イヌ	経口	100mg/kgでQTcの延長と心拍数の増加 (△QT間隔の延長は認められない)
	itraconazoleと併用時の心電図、心拍数、血圧 (無麻酔)	イヌ	経口	心電図、心拍数、血圧に影響なし
	血流量 (大腿動脈) (腎動脈)	イヌ	静脈内	0.3mg/kgで減少、1及び5mg/kgで増加
		イヌ	静脈内	影響なし
	血圧反応 (アセチルコリン降圧) (ノルアドレナリン昇圧) (ヒスタミン降圧) (イソプロテレノール降圧) (アンジオテンシン昇圧)	イヌ	静脈内	影響なし
		イヌ	静脈内	0.3mg/kgで増強 0.1mg/kg以上で抑制 0.3mg/kg以上で増強 1mg/kgで影響なし
	心房標本	モルモット	<i>in vitro</i>	3×10^{-5} mol/L以上で収縮力を軽度増加
	右心室乳頭筋標本	モルモット	<i>in vitro</i>	2×10^{-4} mol/LでV _{max} を27%低下
単離心室筋細胞	モルモット	<i>in vitro</i>	影響なし	
消化器系に及ぼす影響	腸管輸送能 (炭末法)	マウス	経口	影響なし
	唾液分泌	マウス	経口	300mg/kgで抑制
水及び電解質代謝に及ぼす影響	尿量、尿中Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ 量	ラット	経口	30mg/kg以上で尿量の増加傾向、300mg/kgで尿中K ⁺ 排泄量増加
血液系に及ぼす影響	血液凝固	ウサギ	<i>in vitro</i>	影響なし
	溶血性	ヒト静脈血	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ g/mL以上で溶血

試験項目	動物種	投与経路	投与量	結果
オロパタジン塩酸塩及び ケトチフェンフェマル酸塩の <i>in vitro</i> での受容体結合特性		<i>in vitro</i>	1nmol/L～ 10μmol/L	ヒスタミンH ₁ 受容体のほかセロトニン2及びセロトニンの取り込み受容体において有意な相互作用が認められ、セロトニン2及びセロトニンの取り込み受容体IC ₅₀ 値はそれぞれ約1μmol/L及び10μmol/Lであった。しかし、オロパタジン塩酸塩は試験に用いた他の37種類の受容体に対し、有意な相互作用を示さなかった。
オロパタジン塩酸塩のクローンhERGチャネルに及ぼす影響	HEK293細胞	<i>in vitro</i>	0.3～ 7nmol/L	オロパタジン塩酸塩はhERGチャネルを阻害し、IC ₅₀ 値は1.1nmol/Lを示した。阻害は温度相関性ではなかった。テルフェナジンのIC ₅₀ 値は50～300nmol/Lである。

(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³⁹⁾

動物種		投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)	
			経口	静注
マウス	雄		1,150	-
	雌		1,830	-
ラット	雄		3,000~5,000	127.5
	雌		3,870	144.1
イヌ	雄		>5,000 ^a	300 ^a

a : 概略の致死量

(2) 反復投与毒性試験

点眼投与試験⁴⁰⁾

動物種	投与期間	投与量	結果
ウサギ	1ヵ月間	0、0.1、0.2%を右眼に2滴/4回/日又は0.2%を2滴/6回/日及び無処置	毒性が認められなかった最高用量：0.2%を2滴/6回/日
ウサギ	6ヵ月間	0、0.15、0.5、1.0%を右眼に2滴/4回/日及び無処置	毒性が認められなかった最高用量：1.0%を2滴/4回/日
サル	6ヵ月間	0、0.1、0.2、0.5%を右眼に2滴/4回/日及び無処置	毒性が認められなかった最高用量：0.5%を2滴/4回/日
ウサギ	1ヵ月間	不純物・分解物を含む0.1%オロパタジン塩酸塩を右眼に2滴/4回/日	眼又は全身毒性は認められない。

経口投与試験^{41) ~46)}

動物種	投与期間	投与量	結果
ラット	4週間	20、60、200、600mg/kg	60mg/kg以上で異常呼吸音。200mg/kg以上で流涙、体重増加抑制と摂餌量の減少、尿蛋白の増加。600mg/kgで瞳孔散大、被毛の汚れ、尿のpH低下、精囊及び前立腺の萎縮と重量減少、盲腸の膨満と重量増加、肝細胞の腫大及び淡明化。 無毒性量：20mg/kg
イヌ	4週間	2、10、50、250mg/kg	50mg/kg以上で嘔吐、瞳孔散大、鼻端の乾燥。250mg/kgで流涎及び雄で体重減少、摂餌量、飲水量の減少。250mg/kgで胆嚢の腫大。 無毒性量：10mg/kg
ラット	13週間	6、25、100、400mg/kg	400mg/kgで死亡。100mg/kg以上で異常呼吸音、陰嚢発赤、睾丸下垂等。25mg/kg以上で体重増加抑制と摂餌量の減少。400mg/kgでAl-P及びCh-Eの上昇とTGの減少、尿中Naの増加、前立腺の分泌物減少等。 無毒性量：6mg/kg
イヌ	13週間	0.6、10、40、160mg/kg	160mg/kgで雌1例死亡。40mg/kg以上で鼻端や口腔粘膜の乾燥、腎臓の肥大。 160mg/kgで散瞳、嘔吐、食欲不振、腎臓の尿細管上皮に脂肪変性等。 無毒性量：10mg/kg
ラット	52週間	1、10、100mg/kg	100mg/kgで異常呼吸音、体重増加抑制及び摂餌量の減少。Al-Pの上昇、尿中Naの増加等、肝細胞の空胞変性と小肉芽腫の例数増加。 無毒性量：10mg/kg
イヌ	52週間	0.6、5、40mg/kg	40mg/kgで鼻端や口腔粘膜の乾燥、雄では体重増加抑制が認められた。 無毒性量：5mg/kg

(3) 生殖発生
毒性試験²⁸⁾ ~³⁰⁾, ⁴⁷⁾

試験項目	動物種	投与経路	投与量	結果
妊娠前及び 妊娠初期投与	ラット	経口	6、50、400mg/kg	親動物：50mg/kg以上で散瞳、睾丸下垂、 400mg/kgで異常呼吸音、体重増加抑制、 摂食量の減少。受胎率の低下傾向、黄体 数、着床数、着床率の低下。交尾率異常な し。胎児：異常なし。
器官形成期 投与試験	ラット	経口	60、200、 600mg/kg	母動物：200mg/kg以上で異常呼吸音、摂 食量の減少。600mg/kgで瞳孔散大、体重 増加抑制。 胎児：600mg/kgで胎児体重の低下。催奇 形性なし。
	ウサギ	経口	25、100、 400mg/kg	母動物：400mg/kgで異常呼吸音と流涙。 胎児：異常なし。催奇形性なし。
周産期及び 授乳期投与試験	ラット	経口	2、4、6、20、60、 200、600mg/kg	母動物：20mg/kg以上で摂食量減少。 600mg/kgで体重増加抑制。 新生児：4mg/kg以上で体重増加抑制。次 世代の生殖能力異常なし。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性⁴⁸⁾

モルモットを用いたMaximization試験が実施され、75%及び100%のオロパタジン塩酸塩
を感作後に局所塗布した結果、遅延型接触過敏症を惹起しなかった。

2) 変異原性⁴⁹⁾ ~⁵¹⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常
試験、マウスを用いた小核試験により変異原性を検討したが、いずれの試験においても
変異原性は認められなかった。

3) がん原性⁵²⁾、⁵³⁾

マウスを用いて78週間のがん原性試験及びラットを用いて104週間のがん原性試験を実施
したところ、いずれの試験においても腫瘍性病変の発生増加はみられず、がん原性は認
められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	該当しない
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（包装に表示の使用期限内に使用すること。）
3. 貯法・保存条件	遮光、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	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. 14. 適用上の注意」の項（P. 32）を参照 くすりのしおり：有り（日本語・英語）
(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	パタノール®点眼液0.1%（5mL）：10本
7. 容器の材質	キャップ：ポリプロピレン ボトル：ポリエチレン 中栓：ポリエチレン ラベル：ポリスチレン
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：アレロック®錠2.5、5、アレロック®OD錠2.5、5、アレロック®顆粒0.5%（経口剤） 同効薬：ケトチフェンフマル酸塩、レボカバスチン塩酸塩、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、アンレキサノクス、ペミロラストカリウム、イブジラスト、アシタザノラスト水和物、エピナスチン塩酸塩等
9. 国際誕生年月日	1996年12月18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：2006年7月26日 承認番号：21800AMY10105000

11. 薬価基準収載年月日 2006年9月15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 再審査結果通知日：2015年12月24日
再審査結果：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。
14. 再審査期間 2006年7月26日～2012年7月25日（終了）
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 本剤は平成18年3月6日付厚生労働省告示第107号（改正：平成20年3月19日付厚生労働省告示第97号）「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。
16. 各種コード
- | 販売名 | 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード | HOT（9桁）番号 | レセプト電算コード |
|---------------|-------------------|-----------|-----------|
| パタノール®点眼液0.1% | 1319752Q1024 | 117678001 | 620004365 |
17. 保険給付上の注意 特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- | | 文献管理 No |
|--|------------|
| 1) 社内資料：後期第Ⅱ相試験（抗原誘発試験 2） | [20170241] |
| 2) 雑賀寿和：あたらしい眼科，23（10），1337 - 1352，2006 | [20161038] |
| 3) 社内資料：第Ⅰ相試験（1日4回点眼の安全性の検討） | [20170242] |
| 4) 雑賀寿和，他：あたらしい眼科，23（10），1325 - 1336，2006 | [20190166] |
| 5) 雑賀寿和，他：あたらしい眼科，23（11），1501 - 1510，2006 | [20190167] |
| 6) Sharif NA, et al. : J Ocul Pharmacol Ther, 12（4），401 - 407，1996 | [20161039] |
| 7) 社内資料：作用機序（ヒスタミン受容体拮抗作用） | [20170243] |
| 8) Yanni JM, et al. : Arch Ophthalmol, 117（5），643 - 647，1999 | [20161022] |
| 9) 社内資料：作用機序（ヒト結膜肥満細胞からの炎症性伝達物質遊離へ及ぼす影響） | [20170244] |
| 10) Cook EB, et al. : Ann Allergy Asthma Immunol, 84（5），504 - 508，2000 | [20161023] |
| 11) Yanni JM, et al. : J Ocul Pharmacol Ther, 12（4），389 - 400，1996 | [20161024] |
| 12) 社内資料：アレルギー患者における血中濃度 | [20170245] |
| 13) 社内資料：健康男性における血中濃度 | [20170246] |
| 14) 角尾道夫，他：基礎と臨床，29（16），4129 - 4147，1995 | [20190168] |
| 15) 社内資料：ウサギにおける全身薬物動態 | [20170247] |
| 16) 立石智則，他：臨床薬理，27（4），673 - 681，1996 | [20190169] |
| 17) 大石孝義，他：薬物動態，10（5），651 - 668，1995 | [20190170] |
| 18) 大石孝義，他：薬物動態，10（5），707 - 721，1995 | [20160897] |
| 19) 社内資料：ウサギにおける眼組織分布 | [20170248] |
| 20) 栗原隆，他：薬物動態，10（5），722 - 735，1995 | [20190171] |
| 21) 大石孝義，他：薬物動態，10（5），689 - 706，1995 | [20190172] |
| 22) Kajita J, et al. : Drug Metab. Dispos, 30（12），1504 - 1511，2002 | [20190173] |
| 23) 社内資料：代謝物がヒスタミン遊離・受容体結合に及ぼす影響 | [20170249] |
| 24) 協和キリン社内資料：藤田和浩，他：国内第Ⅰ相単回投与試験における代謝物の検討 | [20190319] |
| 25) 協和キリン社内資料：薬物動態試験（非臨床） | [20190322] |
| 26) Mimura N, et al. : Drug Metab. Pharmacokin, 23（2），106-114，2008 | [20190174] |
| 27) 越川昭三，他：腎と透析，42（1），107 - 114，1997 | [20190175] |
| 28) 納屋聖人，他：基礎と臨床，29（19），4803 - 4814，1995 | [20190176] |
| 29) 納屋聖人，他：基礎と臨床，29（19），4815 - 4839，1995 | [20190177] |
| 30) 納屋聖人，他：基礎と臨床，29（19），4841 - 4852，1995 | [20190178] |
| 31) Momose T, et al. : CLAO J, 23（2），96 - 99，1997 | [20161021] |
| 32) Christensen MT, et al. : CLAO J, 24（4），227 - 231，1998 | [20161037] |
| 33) 石井秀衛，他：薬理と臨床，5（8），1421 - 1440，1995 | [20190179] |
| 34) 石井秀衛，他：薬理と臨床，5（12），2155 - 2174，1995 | [20190180] |
| 35) Tanaka H, et al. : Gen Pharmacol, 27（2），337 - 340，1996 | [20190181] |
| 36) Kato Y, et al. : Jpn J Pharmacol, 70, 199 - 202，1996 | [20190182] |
| 37) 協和キリン社内資料：二藤眞明，他；心電図、心拍数に対するKW-4679の作用 | [20190320] |
| 38) 社内資料：一般薬理試験 | [20170250] |
| 39) 佐伯幸司，他：基礎と臨床，29（19），4727 - 4747，1995 | [20190183] |
| 40) 社内資料：反復点眼投与毒性試験（サル、ウサギ） | [20170251] |
| 41) 池上二郎，他：基礎と臨床，29（19），4749 - 4767，1995 | [20190184] |
| 42) 池上二郎，他：基礎と臨床，29（19），4769 - 4786，1995 | [20190185] |
| 43) 池上二郎，他：基礎と臨床，29（19），4787 - 4801，1995 | [20190186] |
| 44) 協和キリン社内資料：田中一三，他；KW-4679の反復投与毒性試験（ラット：4週） | [20190317] |
| 45) 協和キリン社内資料：池上二郎，他；KW-4679の反復投与毒性試験（イヌ：4週） | [20190313] |
| 46) 協和キリン社内資料：池上二郎，他；KW-4679の反復投与毒性試験（ラット：52週） | [20190314] |
| 47) 協和キリン社内資料：麻生直，他；KW-4679の周産期および授乳期投与試験（ラット） | [20190321] |
| 48) 社内資料：モルモットにおける抗原性試験 | [20170252] |
| 49) 協和キリン社内資料：田中一三，他；KW-4679の復帰変異試験 | [20190318] |
| 50) 協和キリン社内資料：田中一三，他；KW-4679の培養細胞を用いる染色体異常試験 | [20190316] |
| 51) 協和キリン社内資料：田中一三，他；KW-4679の骨髄小核試験（マウス） | [20190315] |

- 52) 協和キリン社内資料 : Mitchell DJ, 他 ; KW-4679のがん原性試験 (マウス) [20190311]
53) 協和キリン社内資料 : Mitchell DJ, 他 ; KW-4679のがん原性試験 (ラット) [20190312]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

パタノール®点眼液 0.1%は2019年6月現在、世界120ヵ国以上で承認されている。主要国の承認状況を下記に示す。

主な外国における承認状況

国名	販売名	承認年月	効能・効果	用法・用量
アメリカ	PATANOL	1996年12月	アレルギー性結膜炎の徴候及び症状の治療	1回1滴、1日2回、患眼へ点眼する（投与間隔は6～8時間とする）。
オーストラリア	PATANOL	2002年5月	季節性アレルギー性結膜炎の徴候及び症状の治療。 必要に応じて、14週までの投与期間とする。	1回1～2滴、1日2回、患眼へ点眼する（14週まで）。
デンマーク フランス イタリア オランダ スペイン スウェーデン イギリス	OPATANOL	2002年5月	季節性アレルギー性結膜炎の徴候及び症状の治療	1回1滴、1日2回、患眼の結膜嚢へ点眼する（8時間毎）。必要に応じて、4ヵ月までの投与期間とする。

(2019年6月現在)

注意：本剤の効能・効果は「アレルギー性結膜炎」、用法・用量は「通常、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. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

Pregnancy Category

オーストラリア：Category B1

注意：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とおりである。

- 1) 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。]
- 2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット、経口）で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。]

(2019年6月現在)

(2) 小児への投与に関する情報

出典	記載内容
PATANOL* アメリカの添付文書 (2018年4月)	Pediatric Use: Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 3 years have not been established.
イギリスのSPC* (2018年10月)	Paediatric patients: Opatanol may be used in paediatric patients three years of age and older at the same dose as in adults. The safety and efficacy of Opatanol in children aged under 3 years has not been established. No data are available.

注意：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とおりである。

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）。

*：本邦での用法・用量は、アメリカ、イギリスの1日2回点眼と異なり1日4回点眼で承認されている。

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

