

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 2018（2019年更新版）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点眼液

ゼペリン[®]点眼液0.1%

ZEPELIN[®] OPHTHALMIC SOLUTION

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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：2000年11月17日
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2023年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	10. 特定の背景を有する患者	21
1. 開発の経緯	1	11. その他	21
2. 製品の治療学的特性	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22
3. 製品の製剤学的特性	1	1. 警告内容とその理由	22
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	2. 禁忌内容とその理由	22
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	22
6. RMPの概要	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	22
II. 名称に関する項目	3	5. 重要な基本的注意とその理由	22
1. 販売名	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22
2. 一般名	3	7. 相互作用	23
3. 構造式又は示性式	3	8. 副作用	23
4. 分子式及び分子量	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
5. 化学名（命名法）又は本質	3	10. 過量投与	24
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	11. 適用上の注意	24
III. 有効成分に関する項目	4	12. その他の注意	24
1. 物理化学的性質	4	IX. 非臨床試験に関する項目	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	1. 薬理試験	25
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	2. 毒性試験	26
IV. 製剤に関する項目	6	X. 管理的事項に関する項目	29
1. 剤形	6	1. 規制区分	29
2. 製剤の組成	6	2. 有効期間	29
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	3. 包装状態での貯法	29
4. 力価	6	4. 取扱い上の注意	29
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	5. 患者向け資材	29
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	6. 同一成分・同効薬	29
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	7. 国際誕生年月日	29
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	29
9. 溶出性	7	9. 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	29
10. 容器・包装	7	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	29
11. 別途提供される資材類	8	11. 再審査期間	29
12. その他	8	12. 投薬期間制限に関する情報	29
V. 治療に関する項目	9	13. 各種コード	29
1. 効能又は効果	9	14. 保険給付上の注意	30
2. 効能又は効果に関連する注意	9	XI. 文献	31
3. 用法及び用量	9	1. 引用文献	31
4. 用法及び用量に関連する注意	9	2. その他の参考文献	31
5. 臨床成績	9	XII. 参考資料	32
VI. 薬効薬理に関する項目	14	1. 主な外国での発売状況	32
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14	2. 海外における臨床支援情報	32
2. 薬理作用	14	XIII. 備考	32
VII. 薬物動態に関する項目	18	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たっての参考情報	32
1. 血中濃度の推移	18	2. その他の関連資料	32
2. 薬物速度論的パラメータ	18		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	18		
4. 吸収	19		
5. 分布	19		
6. 代謝	20		
7. 排泄	20		
8. トランスポーターに関する情報	21		
9. 透析等による除去率	21		

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。アシタザノラストは、弊社で開発し1990年9月に製造承認を取得したI型アレルギー反応を抑制する気管支喘息治療剤タザレストカプセル（現在は販売終了）の有効成分であるタザノラストの主要代謝物であり、タザノラストの活性代謝物の検討から薬効が明らかになった化合物である。経口剤として開発されたタザノラストと比較して、アシタザノラストは水溶液中で化学的に安定であり、局所用剤として有用である可能性が考えられたため、1987年から点眼剤として開発に着手した。

アシタザノラスト水和物は、ラット腹腔肥満細胞及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及びロイコトリエンD₄の遊離抑制が確認された。さらに、ラット及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、結膜浮腫などの自覚症状、他覚所見を改善する。
(V. 5. 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）及び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及びロイコトリエン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（改善以上）は69.0%（145/210例）であった（承認時における集計）。
(V. 5. (7) その他の項参照)
- (4) 主な副作用として眼刺激、眼痛、眼瞼浮腫などがあらわれることがある。
(VIII. 8. (2) その他の副作用の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	—
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

I. 概要に関する項目

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

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)

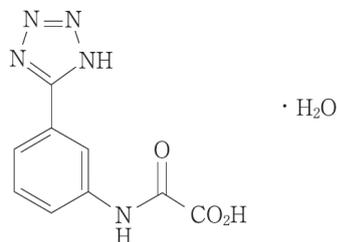
(2) 洋名(命名法)

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)又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: WP-871

III. 有効成分に関する項目

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。においはなく、弱い苦味及び酸味がある。

(2) 溶解性

溶媒	日本薬局方の溶解度表記
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	溶けやすい
メタノール	溶けにくい
エタノール(99.5)	溶けにくい
水	極めて溶けにくい
アセトン	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない

各種pH溶液に対する溶解性 (37°C)

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°C付近から徐々に黄変し、270°C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°C)

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。

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	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）	規格内	
苛酷試験	温度	40°C、暗所	6 ヶ月	無色ガラス瓶（密栓）	規格内
		60°C、暗所	2 ヶ月		
	湿度	40°C、75%RH、暗所	6 ヶ月	無色ガラス瓶（開栓）	規格内
		40°C、90%RH、暗所			
	光	20°C、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）	規格内
		20°C、近紫外線蛍光灯下 0.35mW/cm ²	24 時間		

測定項目：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

(2) 原薬の水溶液（0.1%）

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	20°C、白色蛍光灯下 1000Lx	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. 5. 混入する可能性のある夾雑物の項参照

測定項目：性状、pH、分解物の探索、含量、分解物定量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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

判定：参照スペクトルと比較するとき、同一波長に同様の強度の吸収を認める。

定量法

中和滴定法（水酸化ナトリウム試液を加えて溶かし、過量の水酸化ナトリウムを塩酸試液で滴定。指示薬：フェノールフタレイン試液）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

点眼剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色の水性の液

(3) 識別コード

キャップの色：淡緑色半透明

キャップ天面：



(4) 製剤の物性

pH：4.5～6.0

浸透圧比：0.8～1.3

(5) その他

無菌製剤である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	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）
添加剤	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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

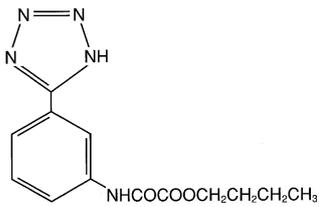
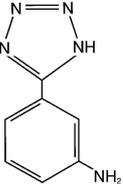
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 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	

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

測定項目：性状、確認試験*、pH、浸透圧比、無菌試験**、不溶性異物試験、含量

*：長期保存試験のみ実施

**：長期保存試験、加速試験のみ実施

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

プラスチック点眼容器：5mL×5本、5mL×10本

IV. 製剤に関する項目

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ボトル：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

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

1滴：約41 μ L

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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

1回1～2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

アレルギー性結膜炎及び春季カタルの患者に、0.1%及び0.01%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週間点眼した後期第Ⅱ相臨床試験で有意な用量反応が認められたこと、0.1%アシタザノラスト水和物点眼液と2%クロモグリク酸ナトリウム点眼液を1回1～2滴、1日4回、28日点眼した二重盲検比較試験により2%クロモグリク酸ナトリウム点眼液に対する非劣性が示されたことから、本剤の用法・用量は0.1%にて1回1～2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）と設定された。（V. 5. (4) 検証的試験の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 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Ⅰ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 及び 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)

*：最終全般改善度例数には含まれない。

V. 治療に関する項目

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あった。他覚所見では軽微な眼瞼結膜充血が認められた。その他外眼部及び前眼部に対する検査、一般理学検査及び臨床検査においても異常変動は認められなかつた⁵⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、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、自覚症状として刺激感が5例に認められたが、一過性の軽度のものであった。他覚所見では眼瞼結膜充血が1例に認められたが、軽微な症状であった。その他外眼部及び前眼部に対する検査、一般理学検査及び臨床検査においても異常変動は認められなかつた⁵⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、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。

(3) 用量反応探索試験

試験名	前期第Ⅱ相試験 ⁶⁾
目的	有効性、安全性の検討
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及び春季カタルの患者 107 例 (0.1%群 54 例[6 例]、0.3%群 53 例[9 例]) うち解析対象症例 97 例 (0.1%群 49 例[6 例]、0.3%群 48 例[9 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）及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薬効の判定に支障をきたす他の眼疾患（緑内障、感染性結膜炎、トラコーマ等）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・結膜下注射）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	0.1%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）原則として4週間点眼
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] 副作用の有無等を評価した。
結果	[有効性] 最終全般改善度における改善率（改善以上）は、0.1%群で68.8%（33/48例）、0.3%群で63.8%（30/47例）であり、両群間に有意差は認められなかつた（ χ^2 検定及びMann-WhitneyのU検定）。 [安全性] 副作用は0.1%群で49例中2例（4.1%）、0.3%群で48例中4例（8.3%）に認められ、その内訳は0.1%群で刺激感・結膜浮腫1例、しみる感じ1例、0.3%群でかゆみ1例、しみる感じ2例、頭痛・不眠1例であり、そのうち頭痛・不眠の1例が投与中止に至つた。重篤な副作用は認められなかつた。

注) 本剤の承認された効能又は効果は「アレルギー性結膜炎」、承認された用法及び用量は、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) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験

試験名	後期第Ⅱ相試験 ⁷⁾
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及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）及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] 副作用及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] 最終全般改善度及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 検定及び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 検定及びMann-WhitneyのU検定）に高かった。

注) 本剤の承認された効能又は効果は「アレルギー性結膜炎」、承認された用法及び用量は、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

アレルギー性結膜炎及び春季カタル^{注)}の患者182例を対象に、本剤と2%クロモグリク酸ナトリウム点眼液を1回1～2滴、1日4回、28日点眼した二重盲検比較試験の結果、アレルギー性結膜炎における最終全般改善度（改善以上）は本剤群で66.7%（52/78例）、クロモグリク酸ナトリウム点眼液群で53.9%（48/89例）であり、本剤の2%クロモグリク酸ナトリウム点眼液に対する非劣性が示された。本剤群の副作用発現頻度は3.5%（3/86例）で、しみる等の眼刺激感2例、充血1例であった⁸⁾。

注) 本剤の承認された効能又は効果は、「アレルギー性結膜炎」である。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

試験名	長期投与試験 ⁹⁾
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及び春季カタルに対する長期投与による有効性、安全性及び有用性の検討
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）及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）及び春季カタル患者のうち、I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及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、全般改善度及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%であった。春季カタルは4例中3例が改善以上であった。 [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。

（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又は効果は「アレルギー性結膜炎」、承認された用法及び用量は、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。

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査

本剤の使用実態下における副作用発生状況の把握、未知の副作用の検出、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を把握すると共に、特別調査、市販後臨床試験の必要性の有無を確認することを目的として実施された。

目標症例数：3,000例（回収症例数：3,160例、564施設）

調査期間：平成12年9月～平成15年9月

安全性

安全性解析対象症例3,078例において副作用発現率は1.2%（36/3,078例、41件）であった。

器官別大分類別における主な副作用は、眼障害33例（1.1%）38件（内訳：眼刺激10件、眼瞼炎5件、眼痛及び眼瞼浮腫各4件、結膜充血3件、結膜浮腫、点状角膜炎及び角膜びらん各2件等）であった。また本調査において重篤な副作用は認められなかった。

安全性（副作用発現率）に影響を及ぼす要因として、入院・外来の区別、病態別、眼既往歴の有無別、眼合併症の有無別、前治療薬の有無別、総投与量別、使用期間別、有害事象の有無別で有意差が認められたが、新たな対応が必要となるような特段の問題点は認められなかった。

有効性

有効性解析対象症例 2,337 例において改善率*は 90.4% (2,113/2,337 例) であった。

有効性(無効率**)に影響を及ぼす要因について、安全性と同様に検討が行われた。その結果、投与前重症度、病態別(季節性・非季節性)、副作用歴の有無別、前治療薬の有無別、総投与量別、有害事象の有無別で有意差が認められたが、新たな対応が必要となるような特段の問題点は認められなかった。

*改善率(%): 担当医師により、臨床経過などから総合的に判断した全般改善度を「改善、不変、悪化、判定不能」の3段階4区分で評価し、判定不能を除いた症例数に対する「改善」例の割合

**無効率(%)=100-改善率(%)

特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者(小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者)について、使用成績調査として収集された症例より抽出し、各々安全性、有効性が検討された。その結果、新たな対応が必要となるような特段の問題点は認められなかった。なお、妊産婦に対する使用例はなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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例) であった^{6)・9)} (承認時における集計)。

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、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

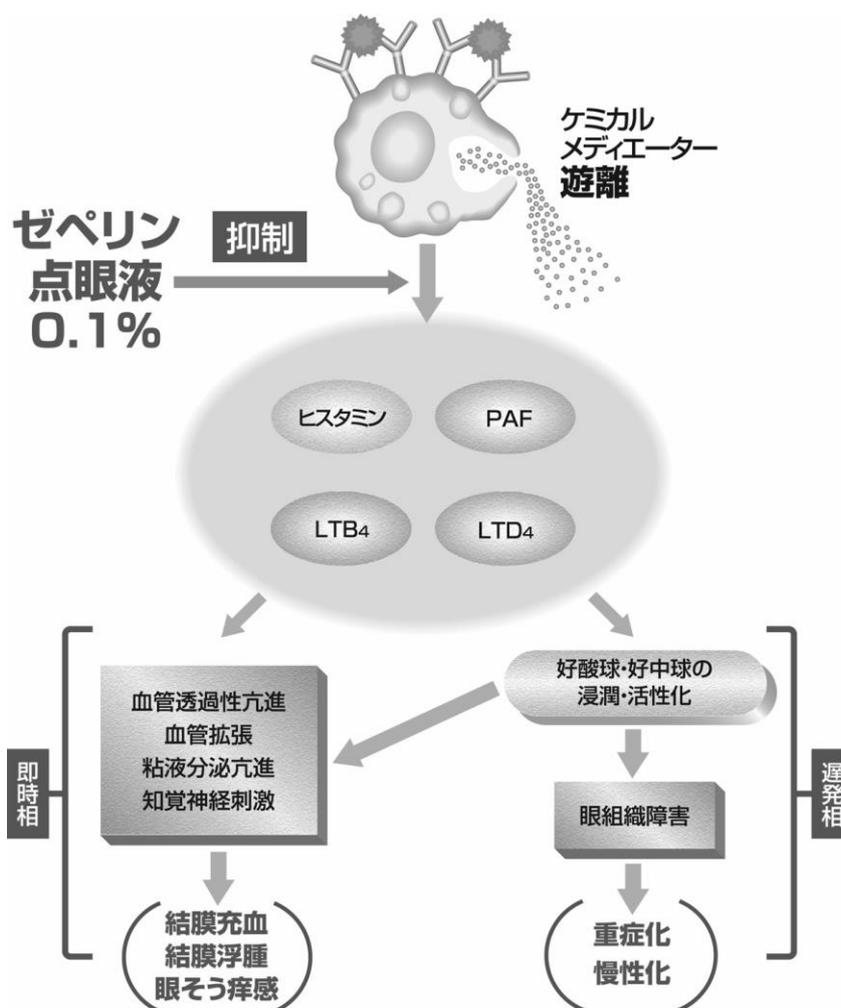
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

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トール代謝回転亢進及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）及びロイコトリエン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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

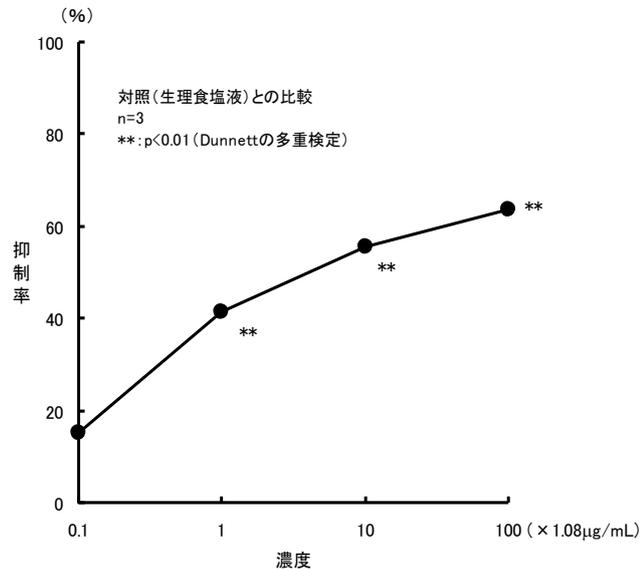
1) 化学伝達物質遊離抑制作用

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)

感作ラット腹腔肥満細胞浮遊液への抗原刺激によって上清中に遊離されたヒスタミン量を測定

した結果、アシタザノラスト水和物は濃度依存的に肥満細胞からのヒスタミンの遊離を抑制した。

ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離に対する抑制作用

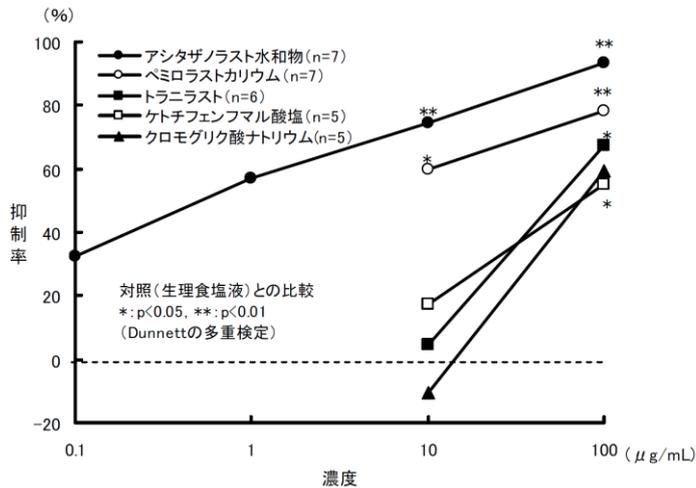


承認時評価資料

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*)

感作ラット腹腔肥満細胞浮遊液への抗原刺激によって上清中に遊離されたPAF量を測定した結果、アシタザノラスト水和物は0.1~100μg/mLにおいて濃度依存的に肥満細胞からのPAFの遊離を抑制した。

ラット腹腔肥満細胞からのPAF遊離に対する抑制作用



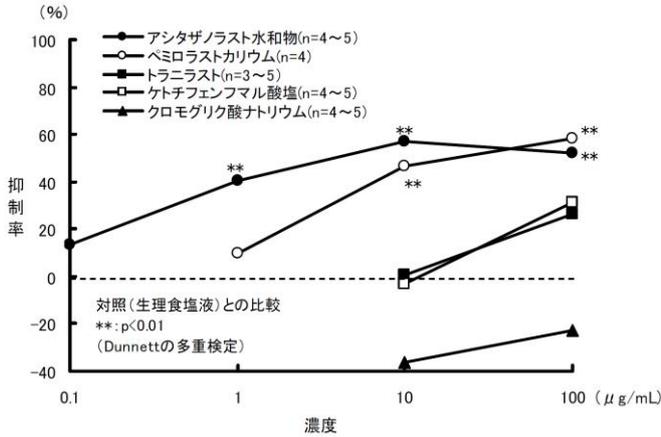
承認時評価資料

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*)

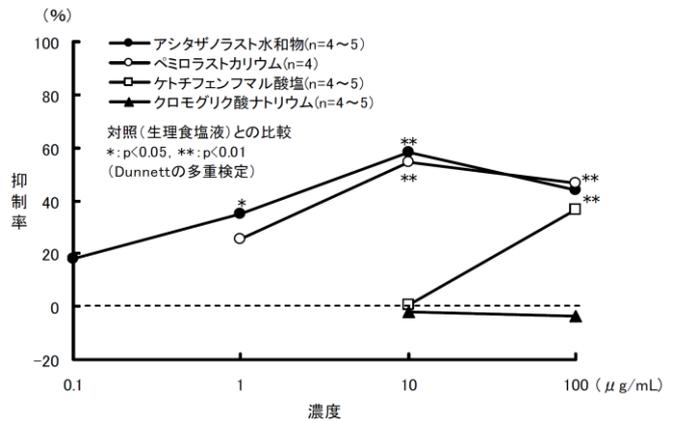
感作モルモット肺切片浮遊液への抗原刺激によって上清中に遊離されたロイコトリエンB₄ (LTB₄) 及びロイコトリエンD₄ (LTD₄) 量を測定した結果、アシタザノラスト水和物は0.1~10μg/mLにおいて濃度依存的に肺切片からのLTB₄及びLTD₄の遊離を抑制した。

VI. 薬効薬理に関する項目

モルモット肺切片からのLTB₄遊離に対する抑制作用



モルモット肺切片からのLTD₄遊離に対する抑制作用



承認時評価資料

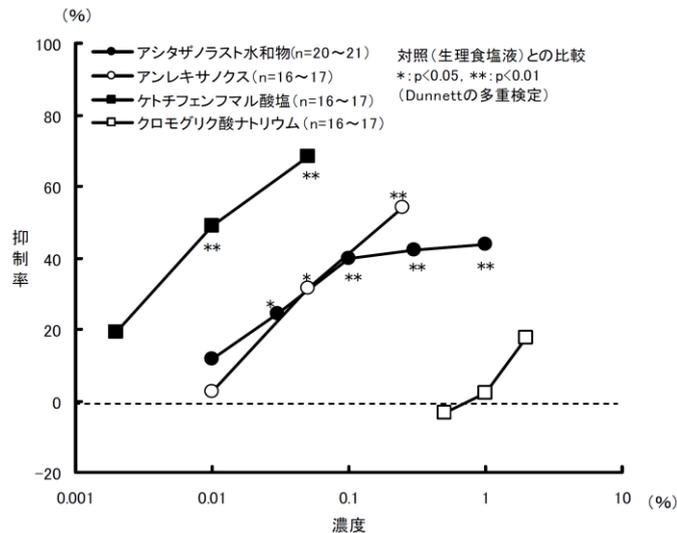
2) 実験的アレルギー性結膜炎に対する作用

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 分前及び 5 分前に両眼に 10μL ずつ点眼したところ、0.01~0.1%において濃度依存的に色素漏出を抑制し、0.1%における抑制率は 42.5%であり、最大かつ有意な抑制作用を示した。

また、抗Ovalbumin血清で感作したラットに各種濃度に調製したアシタザノラスト水和物又は種々の抗アレルギー薬を10μLずつ両眼に点眼した後、抗原と色素を含む生理食塩水を静脈内投与してアレルギー性結膜炎を惹起させた。結膜炎惹起30分後に結膜における漏出色素量を測定した結果、アシタザノラスト水和物は0.01~0.1%において濃度依存的に色素漏出を抑制し、0.1~1%において抑制効果は一定となった。

抗Ovalbumin血清感作ラット実験的アレルギー性結膜炎に対する作用

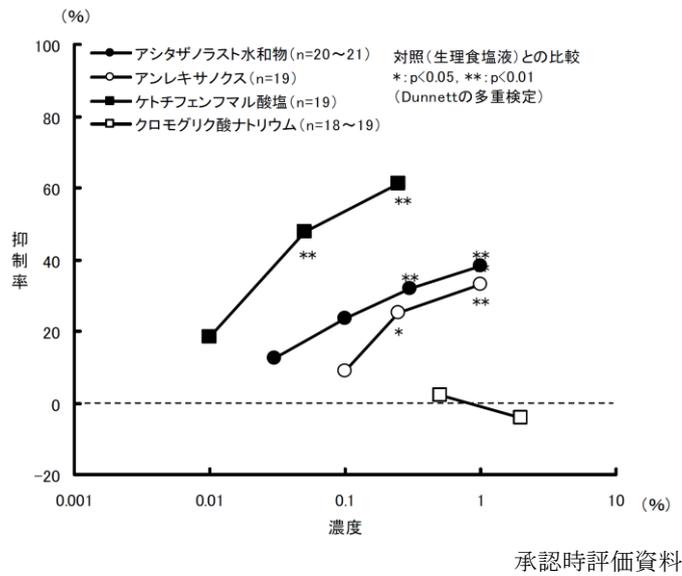


承認時評価資料

② 実験的アレルギー性結膜炎に対する作用 (モルモット)

感作モルモットに各種濃度に調製したアシタザノラスト水和物又は種々の抗アレルギー薬を10μL ずつ両眼に点眼した後、色素を静脈内投与し、さらに抗原を点眼してアレルギー性結膜炎を惹起させた。結膜炎惹起 30 分後に結膜における漏出色素量を測定した結果、アシタザノラスト水和物は 0.03~1%において濃度依存的に色素漏出を抑制し、0.3 及び 1%で有意な抑制作用が認められた。

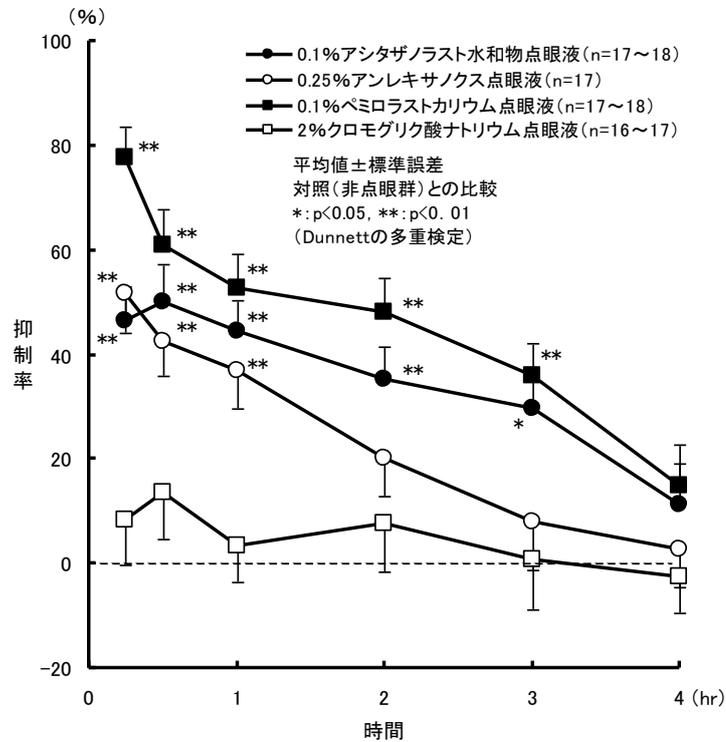
モルモット実験的アレルギー性結膜炎に対する作用



③実験的アレルギー性結膜炎に対する作用持続性 (ラット)

感作ラットに 0.1%アシタザノラスト水和物点眼液又は種々の抗アレルギー薬を 10 μ L ずつ点眼した後、15分、30分、1時間、2時間、3時間又は4時間後に抗原と色素を含む生理食塩液を静脈内投与してアレルギー性結膜炎を惹起させた。結膜炎惹起30分後に結膜における漏出色素量を測定した結果、いずれの点眼液も点眼15~30分後に最も高い色素漏出抑制率を示し、その後経時的に抑制率は低下した¹⁰⁾。

ラット実験的アレルギー性結膜炎に対する作用持続性



(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 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⁵⁾。

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⁵⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

<参考：家兎>

単回点眼後の血液・血漿中濃度

1% ¹⁴C-アシタザノラスト水和物点眼液（無水物換算：0.93%）を1回 50μL 点眼後の血液中放射能濃度（アシタザノラスト換算）は、点眼2分後に最高濃度 41.9ng/mL を示して減少し、1時間後までの半減期は19分であった。その後、血液中濃度は再び上昇し点眼6時間後において 39.7ng/mL を示し、以後半減期 2.4 時間で減少した。点眼 24 時間後には検出限界以下となった。

血漿中濃度は、血液中とほぼ同様に推移し、点眼直後から1時間後まで半減期 20 分で減少し、その後上昇した後、6 時間以降半減期 2.4 時間で減少した¹¹⁾。

点眼投与後の2番目のピークは点眼投与されたアシタザノラストが鼻涙管を經由して鼻腔からさらに経口的に移行し、消化管吸収された結果と考えられた¹¹⁾。

5. 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点眼後の組織内分布は、投与眼球の組織、口腔、鼻腔、肺、食道、腎臓及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、投与眼球の眼瞼、眼球強膜、外眼筋及び結膜では2%以下であり、他の組織はいずれも検出限界以下となった¹¹⁾。

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、眼瞼結膜、眼球強膜、房水、虹彩毛様体及び眼瞼が高く、眼瞼結膜、血液及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の32%を示したが、他の組織は3%以下となった¹¹⁾。

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を1日2回1週間反復点眼した。1、5、9、13回反復点眼後6時間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、眼瞼及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。眼瞼及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

VII. 薬物動態に関する項目

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¹²⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

¹⁴C-アシタザノラスト 2.1、8.6 及び 21 μ mol/L での *in vitro* における血漿蛋白との結合率は、以下のとおりであった¹³⁾。

動物種	結合率 (%)		
	2.1 μ mol/L	8.6 μ mol/L	21 μ mol/L
ヒト	95.6 \pm 0.3	95.8 \pm 0.2	95.5 \pm 0.1
ラット	81.0 \pm 0.3	82.2 \pm 0.4	81.2 \pm 0.7
イヌ	63.3 \pm 0.6	63.5 \pm 0.7	63.9 \pm 0.7

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

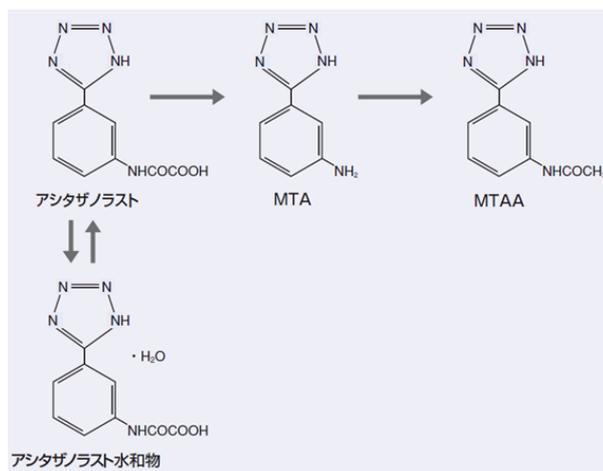
該当資料なし

<参考：家兔>

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時間及び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%及び27.7%認められた。MTAA及び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¹¹⁾。

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(CYP等)の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

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時間までの尿及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¹¹⁾。

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及び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¹¹⁾。

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0.05mg（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¹²⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

設定されていない

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9. 5妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(6) 授乳婦

9. 6授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9. 7小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。なお、臨床試験において小児等（低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児）に使用された40症例（最低年齢は6歳）に副作用等の発現は認められなかった。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～3%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		眼瞼皮膚炎、眼瞼炎	接触性皮膚炎
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	

(解説)

臨床試験及び使用成績調査の結果に基づき記載した。

◆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
調査症例数	374	3,078
副作用等の発現症例数	9	36
副作用等の発現件数	15	41
副作用等の発現症例率	2.41%	1.17%
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)
眼刺激	8 (2.14)	10 (0.32)
眼痛	2 (0.53)	4 (0.13)
眼瞼浮腫	1 (0.27)	4 (0.13)
眼瞼炎 ^{注3)}	—	5 (0.16)
結膜浮腫	1 (0.27)	2 (0.06)
結膜充血	—	3 (0.10)
眼充血	1 (0.27)	1 (0.03)
点状角膜炎	—	2 (0.06)
角膜びらん	—	2 (0.06)
流涙増加	2 (0.53)	—
角膜炎	—	1 (0.03)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

眼瞼そう痒症	—	1 (0.03)
眼そう痒症	—	1 (0.03)
霧視	—	1 (0.03)
視力低下	—	1 (0.03)
感染症及び寄生虫症	—	1 (0.03)
麦粒腫	—	1 (0.03)
神経系障害	—	1 (0.03)
浮動性めまい	—	1 (0.03)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	—	1 (0.03)
アレルギー性鼻炎	—	1 (0.03)

注1) MedDRA/J ver.9.0 の PT（基本語）で集計

注2) SOC（器官別大分類）は症例数、PT は件数で集計

注3) MedDRA/J ver.9.0 にて眼瞼皮膚炎は眼瞼炎と読み替え、眼瞼炎と合わせて集計した
（内訳：眼瞼皮膚炎 3 件、眼瞼炎 2 件）。

（再審査終了時集計）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・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。
- ・患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・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。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。

（解説）

- ・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される可能性がある。
- ・閉瞼及び涙嚢部の圧迫を行うことにより、薬液の鼻涙管への流出による鼻粘膜からの吸収を防ぎ、全身性の副作用発現の可能性を軽減するとともに、治療効果を高めるためである。
- ・液が眼瞼皮膚等についたままにしておくと、皮膚に吸収されて感作される可能性がある。
- ・複数の点眼剤を短い間隔で点眼すると、初めに点眼した薬剤が後から点眼した薬剤によって結膜嚢から洗い流され、薬剤の有効性が低下する可能性がある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

一般薬理作用一覧表¹⁴⁾⁻¹⁷⁾

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 で軽度ないらだち及び自発運動亢進	
	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	13.5~53.9	影響なし
		中脳網様体刺激による覚醒反応			[12.5~50.0] (mg/kg)	影響なし
	脊髄反射	無処置ラット	麻酔ラット	静脈内	0.32 [0.3] (mg/kg)	影響なし
					1.08 [1.0] (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
3.23 [3.0] (mg/kg)						
10.8 [10.0] (mg/kg)						
脊髄ラット	麻酔ラット	静脈内	10.8 [10.0] (mg/kg)	影響なし		
呼吸・ 循環器系	呼吸、血圧、心拍数及び総頸動脈血流量	麻酔イス	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)	麻酔イス	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>	$1.08 \times 10^{-5} \sim 1.08 \times 10^{-3}$ [$10^{-5} \sim 10^{-3}$] (g/mL)	アセチルコリン、ヒスタミン及びセロトニン収縮に対して影響なし	

IX. 非臨床試験に関する項目

試験項目		動物種	投与経路	投与量	結果
その他	水及び電解質代謝	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	

*：投与量をその他の試験と同様にアシタザノラスト水和物に換算した。

文献に記載されているアシタザノラスト無水物の投与量を [] に併記している。

(3) 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及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¹⁸⁾。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¹⁸⁾。

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) 及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) ^{19) 20)}

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

(2) 反復投与毒性試験

点眼投与による毒性試験^{21) 22)}

動物種	期間	投与方法	結果	無影響量
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)、基剤及び生理食塩液を2時間ごとに1日4回、1回の点眼量は50μL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、50μL/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50μL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、50μL/回)

他の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 又は無影響量
ラット (雌雄)	3 ヶ月	タザノラスト 360、530、800 及び 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。	無影響量： 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 及び 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。	無毒性量： 16mg/kg/日 (1 回/日)

(3) 遺伝毒性試験

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 (*in vitro*、*in vivo*)²⁵⁾。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

各生殖発生毒性試験²⁶⁾⁻³⁰⁾

試験項目	動物種	投与経路	投与量	結果	無影響量
妊娠前及び 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及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 及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：1200mg/kg/日投 与群において中軸骨格系 の異常が認められた。 出生仔：75 及び 1200mg/kg 投与群の雄における切 歯芽の萌出時期の早期化、 75 及び 300mg/kg 投 与群の雄での体重増加抑 制、300mg/kg 投与群の 雄の水迷路試験における エラー数の減少、1200mg/kg の雌における所要時間の 延長、エラー数の増加、 並びに妊娠期間の延長が 認められた。	母動物 ：75mg/kg (1 回/日) 次世代動物 ：300mg/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 及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 られなかった。	母動物 ：400mg/kg/日 胚・胎仔 ：1200mg/kg/日
周産期及び 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 加抑制及び摂餌量の一時 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、授乳及び 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 に軽度の体重低下を示した。	母動物 ：75mg/kg 次世代動物 ：1200mg/kg
周産期及び 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：分娩及び新生仔 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。	

承認時評価資料

IX. 非臨床試験に関する項目

(6) 局所刺激性試験

1) 瞬目反応試験 (家兔)

白色家兔 (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及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³¹⁾。

2) 1日15回点眼投与試験 (家兔)

白色家兔 (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、0.1%以上の群で分泌物の排出亢進が、2.5%群の1例でごく軽微な眼瞼結膜充血が認められたが、いずれも翌日までに消失した。角膜上皮に対する障害はみられなかった³¹⁾。

(7) 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及び蛋白質 (モルモット血清アルブミン) とアシタザノラスト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) 代謝物急性毒性試験 (ラット)

ラット (雄) にアシタザノラスト水和物の代謝物であるMTAA及びMTAを腹腔内投与した結果、両代謝物において死亡例が1800mg/kg以上で認められた。一般状態においては、両代謝物で自発運動の減少、腹臥姿勢が認められた³³⁾。

被験物質	動物種 (性)	LD ₅₀ (mg/kg)
MTAA	ラット (雄)	2117
MTA	ラット (雄)	2033

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：該当しない（処方箋医薬品以外の医薬品である）
有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年6ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

本剤は先発医薬品であり、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2000年9月22日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2000年9月22日	21200AMZ00559000	2000年11月17日	2000年11月17日

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

6年：2000年9月22日～2006年9月21日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 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	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ゼペリン点眼液0.1%	1319745Q1024	1319745Q1024	113645601	660443014

X. 管理的事項に関する項目

14. 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) 中村 健 他：眼科臨床医報. 1993 ; 87 : 1519-1526
- 6) 増田寛治郎 他：臨床医薬. 1995 ; 11 : 139-150
- 7) 増田寛次郎 他：臨床医薬. 1995 ; 11 : 151-163
- 8) 増田寛次郎 他：臨床医薬. 1997 ; 13 : 4547-4561
- 9) 小暮 文雄 他：臨床医薬. 1997 ; 13 : 4563-4576
- 10) わかもと製薬株式会社 社内資料 [ラットのアレルギー性結膜炎に対する作用持続性]
- 11) 江角凱夫 他：基礎と臨床. 1995 ; 29 : 673-688
- 12) 江角凱夫 他：基礎と臨床. 1995 ; 29 : 689-696
- 13) 江角凱夫 他：基礎と臨床. 1989 ; 23 : 451-458
- 14) 内藤 聡 他：応用薬理. 1995 ; 49 : 331-343
- 15) 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]
- 16) 福田英臣 他：応用薬理. 1988 ; 36 : 401-407
- 17) 松川英彦 他：基礎と臨床. 1989 ; 23 : 459-490
- 18) 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]
- 19) 穴井真紀子 他：応用薬理. 1995 ; 49 : 111-114
- 20) 大森正士 他：応用薬理. 1995 ; 49 : 231-234
- 21) 山根重孝 他：応用薬理. 1995 ; 49 : 115-127
- 22) 前田康行 他：応用薬理. 1995 ; 49 : 129-161
- 23) 木口雅夫 他：基礎と臨床. 1989 ; 23 : 17-51
- 24) 大森正士 他：応用薬理. 1995 ; 49 : 235-256
- 25) 澁谷 徹 他：医薬品研究. 1995 ; 26 : 87-97
- 26) 釜田 悟 他：基礎と臨床. 1989 ; 23 : 255-264
- 27) 森田泰信 他：基礎と臨床. 1989 ; 23 : 265-281
- 28) 橋本 豊 他：基礎と臨床. 1989 ; 23 : 295-301
- 29) 橋本 豊 他：基礎と臨床. 1989 ; 23 : 283-294
- 30) 田内清憲 他：基礎と臨床. 1989 ; 23 : 303-317
- 31) 山根重孝 他：応用薬理. 1995 ; 49 : 105-110
- 32) 唐澤良夫 他：基礎と臨床. 1995 ; 29 : 697-704
- 33) 島村和位 他：基礎と臨床. 1989 ; 23 : 107-130

2. その他の参考文献

第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店, 2021

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
効能又は効果	アレルギー性結膜炎
用法及び用量	1回1滴、1日4回点眼する。
規格・容量	0.1% 5mL

(2023年8月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし