

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

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	点眼剤
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・販売開始年月日	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 販売開始年月日：2006年10月5日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売元：協和キリン株式会社 製造販売（輸入）：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：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://drs-net.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・祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.kyowakirin.co.jp/

本IFは2023年1月改訂の添付文書（電子添文）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。

専用アプリ「添文ナビ®」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



0114987057522477

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・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、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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、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。

I F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	(4) 容器の材質	7
I-1. 開発の経緯	1	IV-11. 別途提供される資材類	7
I-2. 製品の治療学的特性	1	IV-12. その他	7
I-3. 製品の製剤学的特性	1	V. 治療に関する項目	8
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	V-1. 効能又は効果	8
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	V-2. 効能又は効果に関連する注意	8
(1) 承認条件	1	V-3. 用法及び用量	8
(2) 流通・使用上の制限事項	1	(1) 用法及び用量の解説	8
I-6. RMPの概要	1	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	8
II. 名称に関する項目	2	V-4. 用法及び用量に関連する注意	8
II-1. 販売名	2	V-5. 臨床成績	9
(1) 和名	2	(1) 臨床データパッケージ	9
(2) 洋名	2	(2) 臨床薬理試験	9
(3) 名称の由来	2	(3) 用量反応探索試験	9
II-2. 一般名	2	(4) 検証的試験	11
(1) 和名 (命名法)	2	1) 有効性検証試験	11
(2) 洋名 (命名法)	2	2) 安全性試験	12
(3) ステム (stem)	2	(5) 患者・病態別試験	12
II-3. 構造式又は示性式	2	(6) 治療的使用	12
II-4. 分子式及び分子量	2	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	12
II-5. 化学名 (命名法) 又は本質	2	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	14
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(7) その他	14
III. 有効成分に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	15
III-1. 物理化学的性質	3	VI-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15
(1) 外観・性状	3	VI-2. 薬理作用	15
(2) 溶解性	3	(1) 作用部位・作用機序	15
(3) 吸湿性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	15
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	3	(3) 作用発現時間・持続時間	17
(5) 酸塩基解離定数	3	VII. 薬物動態に関する項目	18
(6) 分配係数	3	VII-1. 血中濃度の推移	18
(7) その他の主な示性値	3	(1) 治療上有効な血中濃度	18
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	18
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(3) 中毒域	20
IV. 製剤に関する項目	5	(4) 食事・併用薬の影響	20
IV-1. 剤形	5	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	20
(1) 剤形の区別	5	(1) 解析方法	20
(2) 製剤の外観及び性状	5	(2) 吸収速度定数	20
(3) 識別コード	5	(3) 消失速度定数	20
(4) 製剤の物性	5	(4) クリアランス	20
(5) その他	5	(5) 分布容積	20
IV-2. 製剤の組成	5	(6) その他	20
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加 剤	5	VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	20
(2) 電解質等の濃度	5	(1) 解析方法	20
(3) 熱量	5	(2) パラメータ変動要因	20
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	5	VII-4. 吸収	21
IV-4. 力価	5	VII-5. 分布	21
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	5	(1) 血液-脳関門通過性	21
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	6	(2) 血液-胎盤関門通過性	21
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	6	(3) 乳汁への移行性	21
IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	6	(4) 髄液への移行性	21
IV-9. 溶出性	6	(5) その他の組織への移行性	22
IV-10. 容器・包装	6	(6) 血漿蛋白結合率	22
(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	6	VII-6. 代謝	23
(2) 包装	6		
(3) 予備容量	6		

(1) 代謝部位及び代謝経路	23	準収載年月日、販売開始年月日	36
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	23	X-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	36
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 ..	23	X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	24	X-11. 再審査期間	36
VII-7. 排泄	24	X-12. 投薬期間制限に関する情報	36
VII-8. トランスポーターに関する情報	24	X-13. 各種コード	36
VII-9. 透析等による除去率	24	X-14. 保険給付上の注意	36
VII-10. 特定の背景を有する患者	24	XI. 文献	37
VII-11. その他	24	X I-1. 引用文献	37
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25	X I-2. その他の参考文献	38
VIII-1. 警告内容とその理由	25	XII. 参考資料	39
VIII-2. 禁忌内容とその理由	25	X II-1. 主な外国での発売状況	39
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ..	25	X II-2. 海外における臨床支援情報	40
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ..	25	XIII. 備考	42
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	25	X III-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	42
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ..	25	(1) 粉碎	42
(1) 合併症・既往歴等のある患者	25	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	42
(2) 腎機能障害患者	25	X III-2. その他の関連資料	42
(3) 肝機能障害患者	25		
(4) 生殖能を有する者	25		
(5) 妊婦	26		
(6) 授乳婦	26		
(7) 小児等	26		
(8) 高齢者	26		
VIII-7. 相互作用	27		
(1) 併用禁忌とその理由	27		
(2) 併用注意とその理由	27		
VIII-8. 副作用	27		
(1) 重大な副作用と初期症状	27		
(2) その他の副作用	27		
VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響	30		
VIII-10. 過量投与	30		
VIII-11. 適用上の注意	30		
VIII-12. その他の注意	30		
(1) 臨床使用に基づく情報	30		
(2) 非臨床試験に基づく情報	30		
IX. 非臨床試験に関する項目	31		
IX-1. 薬理試験	31		
(1) 薬効薬理試験	31		
(2) 安全性薬理試験	31		
(3) その他の薬理試験	32		
IX-2. 毒性試験	33		
(1) 単回投与毒性試験	33		
(2) 反復投与毒性試験	33		
(3) 遺伝毒性試験	34		
(4) がん原性試験	34		
(5) 生殖発生毒性試験	35		
(6) 局所刺激性試験	35		
(7) その他の特殊毒性	35		
X. 管理的事項に関する項目	36		
X-1. 規制区分	36		
X-2. 有効期間	36		
X-3. 包装状態での貯法	36		
X-4. 取扱い上の注意	36		
X-5. 患者向け資材	36		
X-6. 同一成分・同効薬	36		
X-7. 国際誕生年月日	36		
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基			

略語表

略語	省略していない表現 (英)	略語内容
ADEC	Australian Drug Evaluation Committee	オーストラリア医薬品評価委員会
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to t)	血漿中濃度-時間曲線下面積 (0 時間から投与後時間 t まで)
Ch-E	cholinesterase	コリンエステラーゼ
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ED ₅₀	median effective dose	50%有効量
EU	European Union	欧州連合
F ^a	-	吸収率
hERG	human Ether-a-go-go-Related Gene	—
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%抑制濃度
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IL-	Interleukin	インターロイキン
LC-MS/MS	Liquid Chromatograph - Mass Spectrometry	液体クロマトグラフ質量分析
LD ₅₀	median lethal dose	50%致死濃度、半数致死濃度
MRT	Mean Residence Time	平均滞留時間
NOS	not otherwise specified	—
OD錠	Orally Disintegrating	口腔内崩壊錠
RIA法	radioimmunoassay	ラジオイムノアッセイ
S.D.	standard deviation	標準偏差
TG	triglyceride	トリグリセリド
T _{1/2}	elimination half life	消失半減期
T _{max}	time to reach the maximum drug concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間
TNF α	Tumor Necrosis Factor	ティー・エヌ・エフ・アルファ

I. 概要に関する項目

I-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、じん麻疹、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）」に対する効能又は効果で承認され、現在では小児に適応を拡大している。また、口腔内崩壊（販売名：アレロック®OD錠 2.5・5）や顆粒剤（販売名：アレロック®顆粒 0.5%）も承認されている。

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。

I-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及び充血症状に対して、改善効果を発揮する。
（「V-5.臨床成績（4）検証的試験」の項参照）
- (2) 選択的な抗ヒスタミン作用を示す（*in vitro*）。
（「VI-2.薬理作用（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (3) 化学伝達物質遊離抑制作用を示す（*in vitro*）。
（「VI-2.薬理作用（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

I-3. 製品の製剤学的特性

pH 約 7.0、浸透圧比 0.9～1.1 の点眼液である。
（「IV-1.（4）製剤の物性」の項参照）

I-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
医薬品リスク管理計画 (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	

I-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
- (2) 流通・使用上の制限事項 該当しない

I-6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

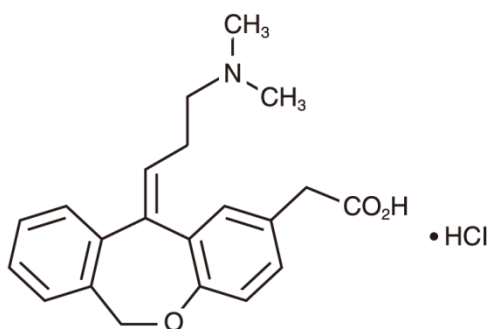
II-1. 販売名

- (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

II-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 (stem) -tadine : histamine-H1receptor antagonists, tricyclic compounds
三環系 H1 受容体拮抗薬
- (The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names(INN) for pharmaceutical substances 2018(Stem Book 2018)参照)

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び 分子量

分子式 : $C_{21}H_{23}NO_3 \cdot HCl$
分子量 : 373.87

II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

{11-[(1*Z*)-3-(Dimethylamino)propylidene]-6,11-dihydrodibenzo[*b,e*]oxepin-2-yl}acetic acid monohydrochloride (IUPAC)

II-6. 慣用名、別名、 略号、記号番号

治験番号 : ALO4943A

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-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°C)

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°C)

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°C、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°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa1 = 4.18 (カルボキシル基)、pKa2 = 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)
logP'OCT = 0.3

各 pH における分配係数 (約 25°C)

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。

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名	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箇月間	規格内
	湿度	25℃	90% RH		無色ガラス瓶 開栓	3箇月間	規格内
	光	25℃		白色蛍 光灯 1,000 ルクス	シャーレ	3箇月間	3箇月間の保 存で分解物が わずかに検出 された。(規 格内)
長期保 存試験	25℃	60% RH		ポリエチレン 袋+紙袋密閉	42箇月間	規格内	
加速 試験	40℃	75% RH		ポリエチレン 袋+紙袋密閉	6箇月間	規格内	

試験項目：外観、確認試験、pH、類縁物質、乾燥減量、含量

RH: 相対湿度

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

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。

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

IV-1. 剤形

- | | |
|---------------|--------------------------------------|
| (1) 剤形の区別 | 点眼剤 |
| (2) 製剤の外観及び性状 | 無色～微黄色澄明の無菌水性点眼液である。 |
| (3) 識別コード | 該当しない |
| (4) 製剤の物性 | 浸透圧比（生理食塩液に対する比）：0.9～1.1
pH：約 7.0 |
| (5) その他 | 該当しない |

IV-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。
添加剤：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 |
| (2) 電解質等の濃度 | 該当しない |
| (3) 熱量 | 該当しない |

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 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

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	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。(規格外)
					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	規格内
					白色不透明ポリエチレン製容器	4週間	規格内
	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	規格内
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	規格内	
	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	規格内	
	4℃	35%RH	暗所	透明ポリエチレン製容器及び紙箱	168週間	規格内	
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	規格内	

a) : -20℃、30℃でそれぞれ1週間を1サイクルとして3サイクル実施

RH : 相対湿度

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

IV-9. 溶出性

該当しない

IV-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

5mL×10本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

IV-11. 別途提供される資材
類

該当しない

IV-12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

4. 効能又は効果 アレルギー性結膜炎

(解説)

オロパタジン塩酸塩は、IgE 受容体を介した肥満細胞からのヒスタミン等の化学伝達物質の遊離抑制作用とヒスタミンH₁受容体に対する選択的拮抗作用の両作用を有することから、アレルギー性結膜炎に対する臨床応用が検討された。抗原誘発試験である海外後期第Ⅱ相試験¹⁾や、ケトチフェンマル酸塩を対照とした第Ⅲ相比較試験²⁾などの臨床試験において、有効性及び安全性が確認された。また、長期継続点眼試験⁵⁾でも臨床上問題となる所見及び事象の発現はなく、長期投与における高い忍容性が確認された。以上の臨床成績に基づき、効能又は効果を「アレルギー性結膜炎」とした。

V-2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

(解説)

・0.1%の用量について

海外後期第Ⅱ相試験¹⁾において、0.01%、0.05%、0.1%、0.15%で本剤の至適用量を検討した結果、そう痒感に対し0.05%と0.15%の用量間に有意な差が認められ（ $p=0.0324$ ）、総合充血に対し0.01%と0.1%の用量間に有意な差（ $p=0.0159$ ）が認められたことから、本剤の至適用量は0.05%と0.1%の間であることが確認された。この2用量間に有意差は認められなかったが、0.1%群に最も高い改善率を認めた。安全性においては臨床的に問題となる事象は認められず、低用量と差異のないことが認められた。以上より、本剤の至適用量を0.1%とした。

・1日4回の用法について

本邦において開発初期に行われた臨床試験では、点眼回数は米国と同様に1日2回点眼の用法で行われたが、臨床現場の医師の見解を調査したところ、季節性アレルギー性結膜炎は、そう痒感を頻発するため点眼回数が多い方が有用ではないかという意見が多勢であった。そこで1日2回点眼と1日4回点眼の点眼回数検討試験⁴⁾を実施した結果、有効性はいずれの症状も点眼期間の経過とともに1日4回点眼群が1日2回点眼群より低い重症度点数を示したが、両群間に統計的有意差は認められなかった。安全性においては1日2回点眼と差異がなかった。一般的には1日2回の用法が好ましいと考えられるが、そう痒感と充血を頻発する季節性アレルギー性結膜炎では頻回点眼の可能な薬剤のほうが医療上の必要性が高いと判断し、本剤の至適用法として1日4回を選択した。

・1回の点眼滴数について

1回1滴での臨床試験は実施されておらず、また、点眼液が確実に結膜嚢内に滴下されるよう配慮して、1回の点眼滴数を1～2滴とした。

V-4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 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) 用量反応探索試験

1) 海外後期第 II 相試験 (抗原誘発試験 2) ¹⁾

無症状期の日本人アレルギー性結膜炎患者 147 例を対象に海外で実施した後期第 II 相試験において、片眼にオロパタジン塩酸塩点眼液 (0.01%38 例、0.05%38 例、0.1%35 例、0.15%36 例)、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った。

そう痒感に対し、0.05%と 0.15%で用量間に有意な差が認められ ($p=0.0324$)、総合充血に対し、0.01%と 0.1%に有意な差 ($p=0.0159$) が認められたことから、4 用量の反応性は 0.05%~0.1%でプラトーに到達し、至適用量は 0.05%と 0.1%の間であることが確認された。

抗原誘発 5 分後におけるそう痒感の平均スコアの 0.1%群 (本剤群) 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本剤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。

本剤投与群 35 例 (安全評価対象例) で副作用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。

用法及び用量は「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。

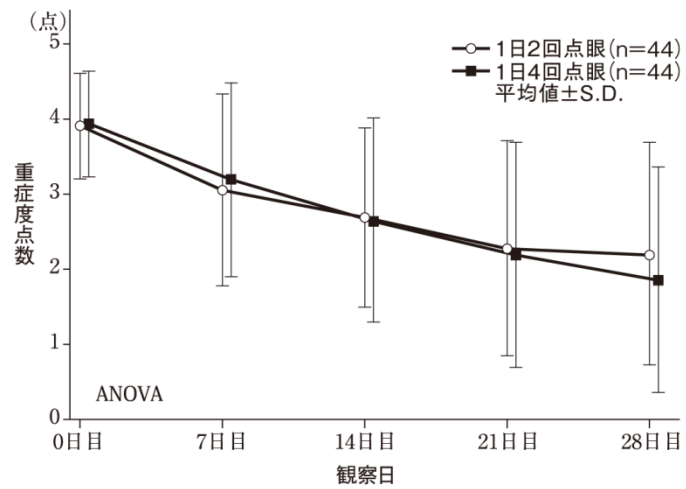
2) 後期第 II 相試験 (1 日の点眼回数の検討) ⁴⁾

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。

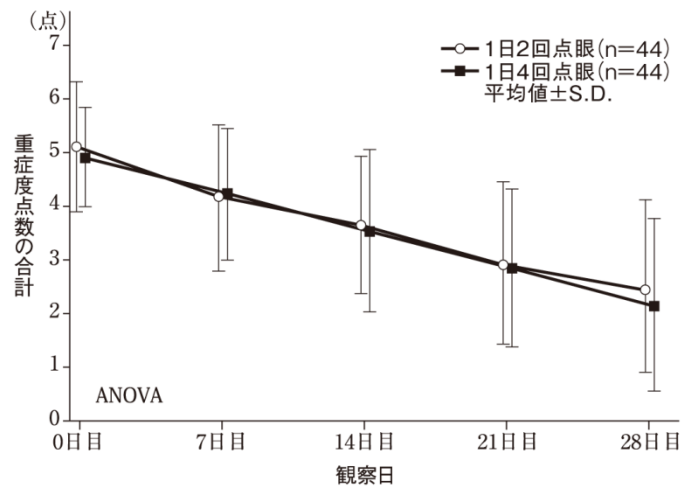
その結果、両群とも点眼期間の経過に伴い重症度点数が減少し、そう痒感、充血の改善が認められた。副作用発現率は両群に差は認められず、いずれも安全性が高いことが確認された。

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。
 用法及び用量は「通常、1回1～2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。」

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

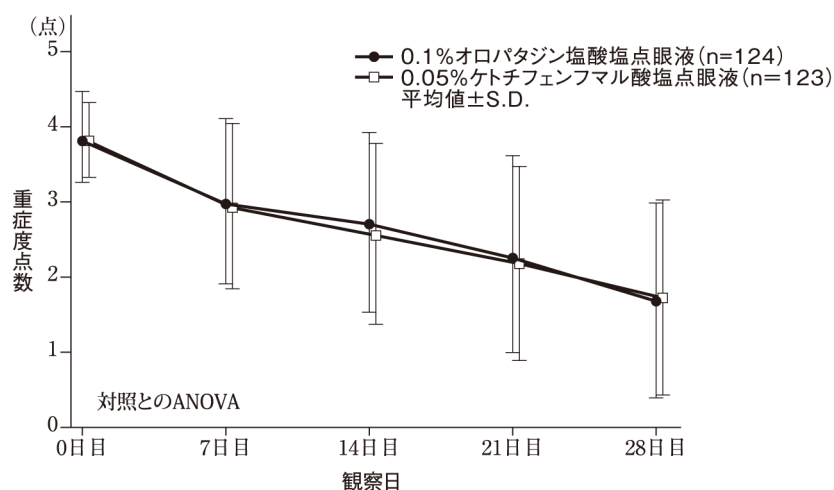
国内第Ⅲ相比較試験

ケトチフェンフマル酸塩点眼液を対照薬とした二重盲検並行群間比較試験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。

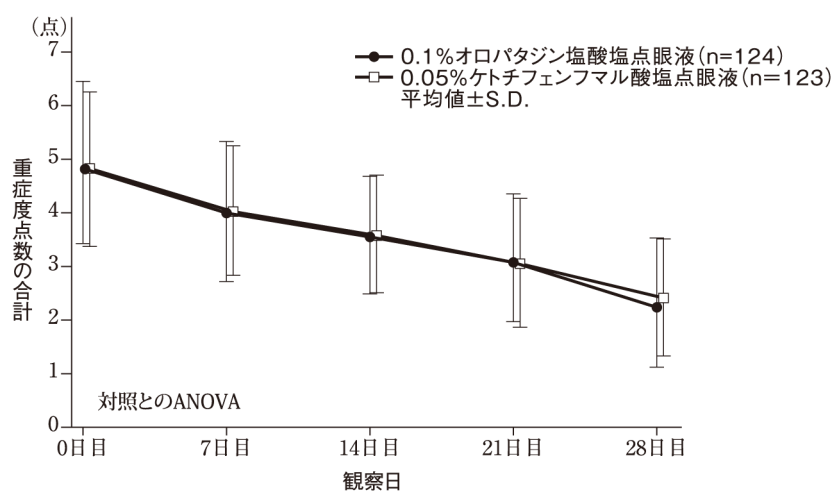
その結果、そう痒感及び充血の重症度点数において、0.1%オロパタジン塩酸塩点眼液は 0.05%ケトチフェンフマル酸塩点眼液に対し、統計学的に非劣性であることが検証された。

副作用発現頻度は 0.1%オロパタジン塩酸塩点眼液群で 4.8%（6/124 例）、ケトチフェンフマル酸塩点眼液群で 20.3%（25/123 例）であった。0.1%オロパタジン塩酸塩点眼液群の副作用は眼痛 2.4%（3/124 例）、角膜炎 NOS 0.8%（1/124 例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1.6%（2/124 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 0.8%（1/124 例）であった。

▼そう痒感



▼充血

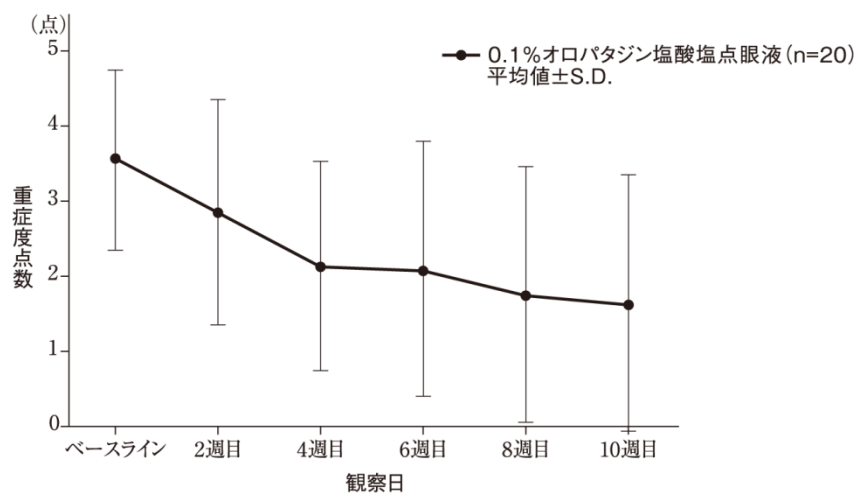


2) 安全性試験

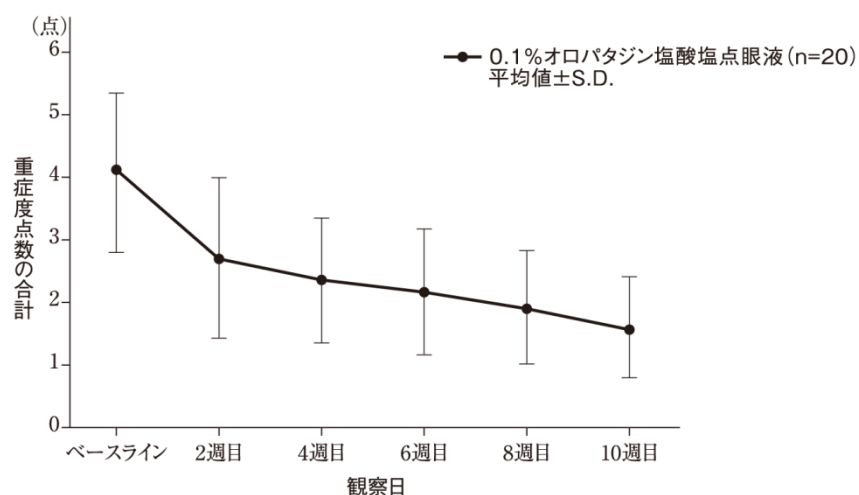
安全性試験（長期投与試験）⁵⁾

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) 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

アレルギー性結膜炎患者を対象とした使用成績調査（終了）

調査目的	アレルギー性結膜炎患者を対象として、日常診療下における本剤の安全性及び有効性を確認する。
調査デザイン	中央登録方式
対象患者（必要な時のみ）	アレルギー性結膜炎患者
症例数	調査票回収症例数5,156例（目標症例数3,000例）
調査期間等	調査期間：平成19年11月～平成22年12月、観察期間：4週間
主な調査結果	<p>安全性：収集された5,156例から、計1,644例（初診以降来院せず1,629例、本剤未投与4例、契約締結日以前に投与開始11例）を除いた3,512例が安全性解析対象とした。安全性解析対象3,512例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は0.6%（21例30件）であった。投与期間、患者背景等が異なるが、本調査における副作用発現率は、承認時までの臨床試験における副作用発現率4.9%（39/803例）を上回る傾向は認められなかった。器官別大分類別における副作用と発現率は、「眼障害」0.6%（21例28件）、並びに「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」各0.03%（各1例1件）であり、発現した主な基本語別の事象は、眼刺激及び眼痛各0.1%（各5例5件）、眼瞼炎及び眼瞼浮腫各0.1%（各3例3件）、並びに眼そう痒症0.1%（2例2件）であった。発現した事象はいずれも非重篤であり、転帰はほとんどの例で回復又は軽快であった。安全性に影響を及ぼす背景因子について検討した結果、副作用歴の有無別において、有の副作用発現率は5.3%（3/57例）であり、無の副作用発現率は0.5%（16/3,254例）であった。</p> <p>有効性：安全性解析対象症例から計48例（登録違反37例、適応外使用10例、有効性未記載1例）を除いた3,464例が有効性解析対象とされた。有効性は、担当医師により投与4週後又は投与終了・中止時に本剤投与開始前の自覚症状及び他覚的所見と比較し、「有効、無効、判定不能」で評価された。総合評価による有効率（「有効」の割合）は、91.2%（3,159例）であった。一方、承認時までの臨床試験における有効性は、全般改善度が「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化」の5段階で評価され、全般改善度による有効率（「軽度改善」以上の割合）は82.7%（339/410例）であり、発現率の異なる傾向が認められた。</p> <p>特別な背景を有する患者については、収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性が検討された。</p> <p>小児（15歳未満）：安全性解析対象症例として721例が収集された。小児の副作用発現率は0.6%（4例）であり、成人（15歳以上65歳未満）及び高齢者（65歳以上）の副作用発現率0.5%（11/2,086例）及び0.9%（6/705例）と比較して大きな相違は認められなかった。また、有効性解析対象症例として704例が収集され、総合評価による有効率は91.6%（645例）であった。一方、成人及び高齢者の有効率は90.9%（1,873/2,061例）及び91.7%（641/699例）であった。</p> <p>高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として705例が収集された。上述のとおり、高齢者の副作用発現率（0.9%）は小児及び成人の副作用発現率と比較して大きな相違は認められなかった。また、有効性解析対象症例として699例が収集され、上述のとおり、総合評価による有効率は91.7%であった。</p> <p>妊産婦：安全性及び有効性解析対象症例として4例が収集された。妊産婦の症例に副作用は認められなかった。なお、出生状況に関する情報が得られた1例について、出生児に異常は認められなかった。他の3例について、出生状況に関する情報は不明であった。また、総合評価による有効率は50.0%（2例）であった。</p> <p>肝機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例として6例が収集された。肝機能障害を有する患者に副作用は認められなかった。また、総合評価による有効率は100%（6例）であった。</p>

アレルギー性結膜炎患者を対象とした特定使用成績調査（長期使用に関する調査）（終了）

調査目的	アレルギー性結膜炎患者を対象として、日常診療下における本剤の長期使用例での安全性及び有効性を確認する。
調査デザイン	中央登録方式
対象患者（必要な時のみ）	アレルギー性結膜炎患者
症例数	調査票回収症例数245例（目標症例数200例）
調査期間等	調査期間：平成 19 年 11 月～平成 22 年 12 月、観察期間：12週間
主な調査結果	<p>安全性：収集された 245 例から本剤投与開始 5 週目以降の臨床経過が観察されていない 13 例を除外した 232 例が安全性解析対象とされた。安全性解析対象症例 232 例における副作用発現率は 0.9%（2 例 3 件）であった。投与期間、患者背景等が異なるが、本調査における副作用発現率は、承認時までの臨床試験における副作用発現率 4.9%を上回る傾向は認められなかった。本調査において発現した副作用は器官別大分類別の「眼障害」のみで、内訳は角膜びらん、眼瞼紅斑及び眼瞼浮腫各 1 例 1 件であった。発現した事象はいずれも非重篤で、転帰は回復であった。部分集団間で副作用発現率が異なる傾向が認められた背景因子はなかった。</p> <p>特別な背景を有する患者については、安全性解析対象症例として、小児（15 歳以下）49例、高齢者（65 歳以上）71 例及び肝機能障害を有する患者 1 例が収集された。小児及び肝機能障害を有する患者には副作用は認められなかった。高齢者の副作用発現率は 2.8%（2 例 3 件）であり、発現した事象は角膜びらん、眼瞼浮腫及び眼瞼紅斑各 1 例 1 件であった。</p> <p>有効性：安全性解析対象症例から計 6 例（適応外使用 5 例12、登録違反 1 例）を除いた 226 例が有効性解析対象とされた。担当医師により投与 12 週後又は投与終了・中止時に本剤投与開始前の自覚症状及び他覚的所見と比較し、使用成績調査の有効性と同様に評価された（「2-2 有効性」の項参照）。総合評価による有効率（「有効」の割合）は 97.8%（221 例）であった。</p> <p>特別な背景を有する患者については、有効性解析対象症例として、小児（15 歳以下）46例、高齢者（65 歳以上）71 例及び肝機能障害を有する患者 1 例が収集された。総合評価による有効率は、小児 100%（46 例）、高齢者 97.2%（69 例）及び肝機能障害を有する患者 100%（1 例）であった。</p>

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

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-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、レボカバステチン塩酸塩、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、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

VI-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 ± 6.0 nmol/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 ± 4.5 nmol/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 ~ 59 nmol/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
レボカバステチン塩酸塩	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テ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 5.5 nmol/L、1.7 nmol/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
レボカバステチン塩酸塩	25.1	11.9	52.60

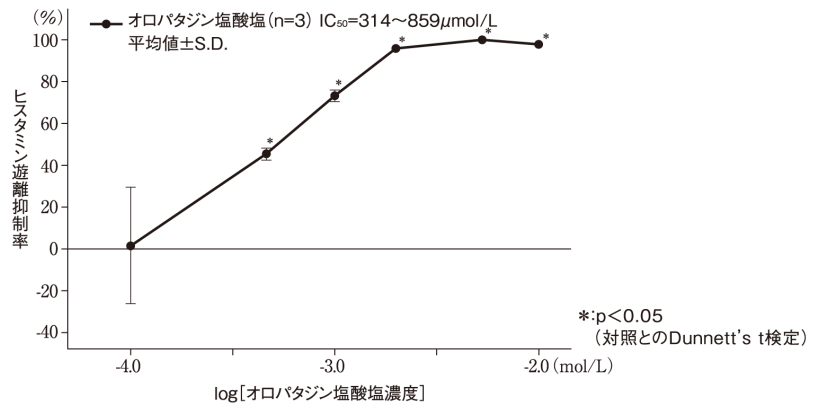
2) 抗アレルギー作用

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

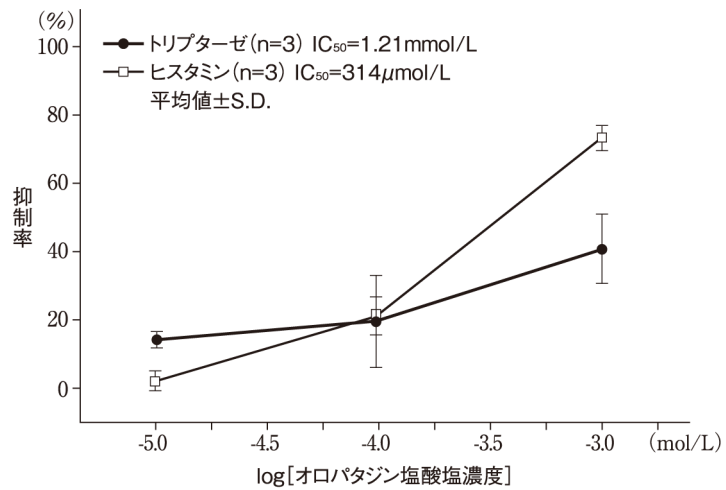
抗ヒト IgE 抗体刺激によるヒト結膜肥満細胞からのヒスタミン、トリプターゼ、プロスタグランジン D₂ 遊離へ及ぼすオロパタジン塩酸塩の効果を検討した。

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 μ mol/L、1.21mmol/L、736 μ mol/L と算出された。

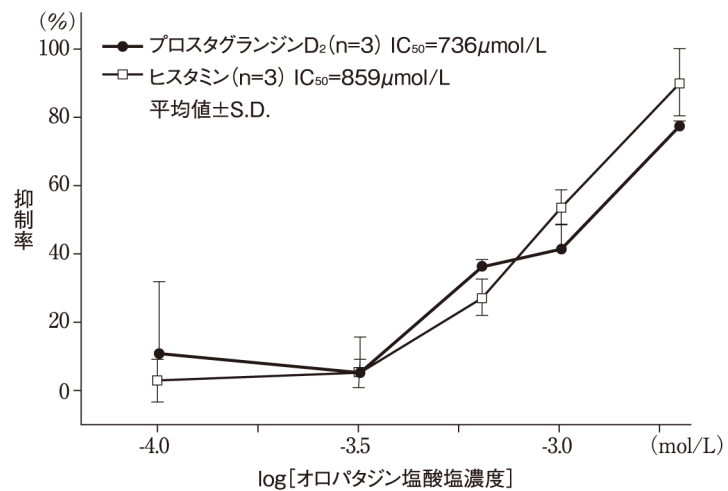
▼ヒスタミン遊離抑制作用



▼トリプターゼ遊離抑制作用



▼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

VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な
血中濃度

該当資料なし

(2) 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。

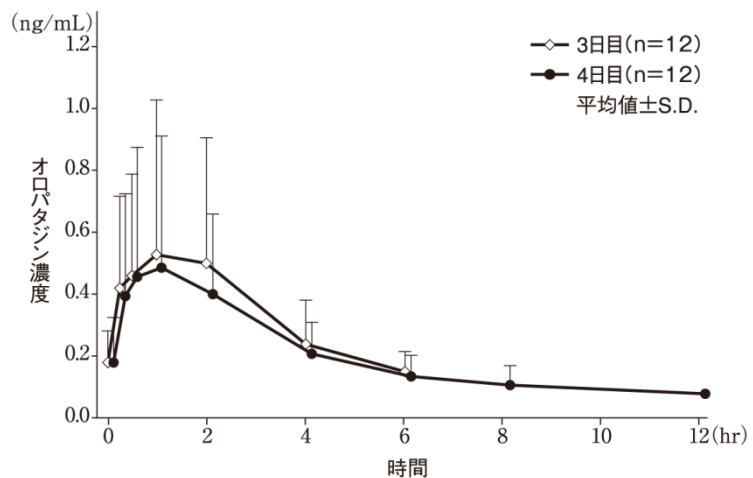
注意：本剤は0.1%点眼液で承認されている。

用法及び用量は「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及び用量は、1回オロパタジン塩酸塩として5mgを朝及び就寝前の1日2回経口投与で承認されている。

▼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

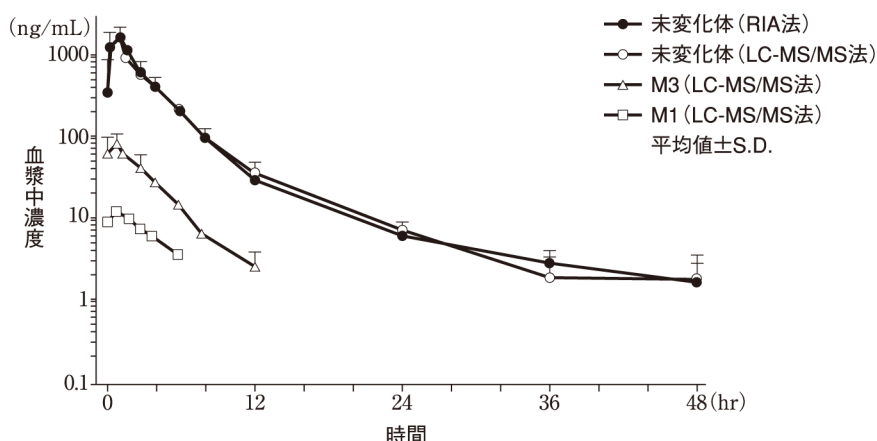
<参考>

活性代謝物の速度論的パラメータ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及び用量は、1回オロパタジン塩酸塩として5mgを朝及び就寝前の1日2回経口投与で承認されている。

(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
VII-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	<p>点眼による該当資料なし <参考> 14)</p> <p>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 K_a は $2.95 \text{ (hr}^{-1}\text{)}$ 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。</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及び用量は、1回オロパタジン塩酸塩として 5mg を朝及び就寝前の1日2回経口投与で承認されている。</p>
(3) 消失速度定数	<p>点眼による該当資料なし <参考> 14)</p> <p>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 K_{el} は $0.0716 \text{ (hr}^{-1}\text{)}$ と算出された。</p>
(4) クリアランス	<p>点眼による該当資料なし <参考> 14)</p> <p>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。</p>
(5) 分布容積	<p>点眼による該当資料なし <参考> 16)</p> <p>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 $V_d \beta / F$ は平均で 305L と算出された。</p>
(6) その他	該当資料なし
VII-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

VII-4. 吸収

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、1.0mg/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	0.032 mg/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

VII-5. 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 μL) 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} (ng eq/g)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-8hr} (ng eq·hr/g)
結膜	398±37	0.5	1.9	588
角膜	1850±1170	0.5	1.8	3254
房水	155±55	1	1.4	401
虹彩・毛様体	108±37	1	1.4	279
水晶体	2.6±0.80	2	9.0	16.2
脈絡膜	21.9±8.9	0.5	0.9	—
網膜	BLQ	—	—	—
硝子体液	BLQ	—	—	—
血漿	3.3±2.6	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±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} (ng eq/g)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
房水	129±19	1	1.6
虹彩・毛様体	238±90	5	12.8
脈絡膜	55±16	1	15.6
網膜	8±4	0.5	—
血漿	8±3	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±S.D.)

(6) 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及び用量は、1 回オロパタジン塩酸塩として 5mg を朝及び就寝前の 1 日 2 回経口投与で承認されている。

VII-6. 代謝

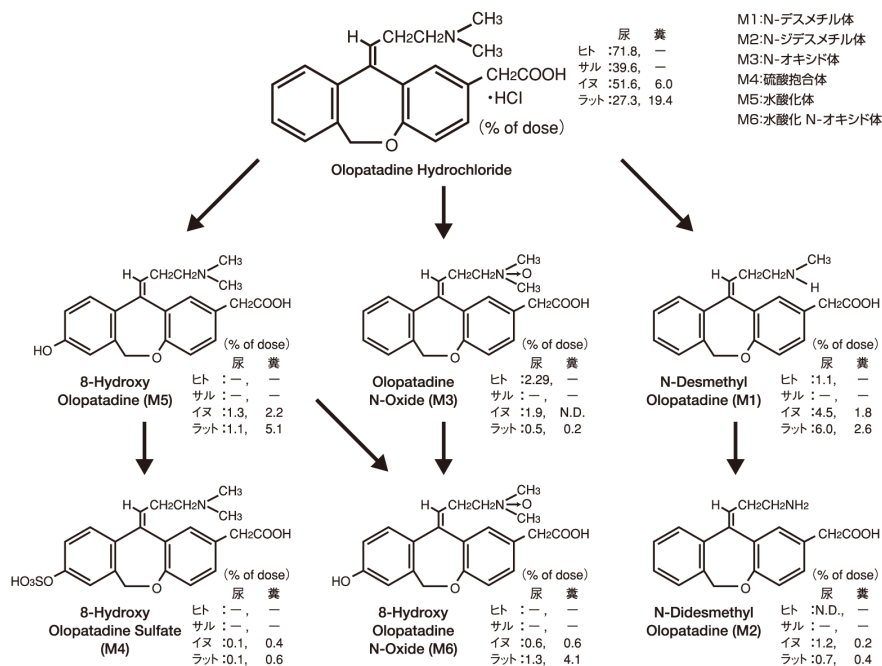
(1) 代謝部位及び代謝経路

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-オキシンド体である。



(2) 代謝に関する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率	<p>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）。</p> <p>また <i>in vitro</i> 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²³⁾。</p>
VII-7. 排泄	<p>(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)}。</p> <p>(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。</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及び用量は、1 回オロパタジン塩酸塩として 5mg を朝及び就寝前の 1 日 2 回経口投与で承認されている。</p>
VII-8. トランスポーターに関する情報	<p>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⁾。</p>
VII-9. 透析等による除去率	<p>点眼による該当資料なし <参考：血液透析>²⁷⁾ 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。 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（<i>p</i><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-∞} は、透析日の方が 0.87 倍と有意に小さかった（<i>p</i><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及び用量は、1 回オロパタジン塩酸塩として 5mg を朝及び就寝前の 1 日 2 回経口投与で承認されている。</p>
VII-10. 特定の背景を有する患者	<p>該当資料なし</p>
VII-11. その他	<p>特になし</p>

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由	設定されていない				
VIII-2. 禁忌内容とその理由	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p> </div> <p>〈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、添加剤）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> <p>パタノール®点眼液 0.1%の成分</p> <table border="1"> <tr> <td>有効成分</td> <td>日局オロパタジン塩酸塩</td> </tr> <tr> <td>添加剤</td> <td>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</td> </tr> </table>	有効成分	日局オロパタジン塩酸塩	添加剤	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
有効成分	日局オロパタジン塩酸塩				
添加剤	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				
VIII-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				
VIII-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				
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>8. 重要な基本的注意 8.1 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。</p> </div> <p>〈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。</p>				
VIII-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. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

〈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女性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⁾

(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⁴⁷⁾。

(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。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〉

承認時までに実施した臨床試験では、授乳中の女性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。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈解説〉

承認時までに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。

(8) 高齢者

設定されていない

Ⅷ-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

Ⅷ-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

	0.5～5% 未満	0.5%未満	頻度不明
眼	眼痛	角膜炎、そう痒症、眼刺激、眼瞼浮腫、目の異常感、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、目の異物感、眼部不快感、眼瞼障害	眼乾燥、眼瞼縁痂皮、霧視、眼瞼痛
精神神経系		頭痛	味覚異常、めまい
肝臓		ALT上昇、AST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

注) 使用成績調査及び特定使用成績調査を含む。

〈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、そう痒感は通常、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。

【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。

〈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

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)		

*：「注意事項等情報」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。

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

設定されていない

VIII-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。
- ・患眼を開眼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉眼して涙嚢部を圧迫させた後、開眼すること。
- ・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。
- ・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〉

- ・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。
- ・涙嚢部の圧迫を行うことにより、本剤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、眼内移行を増加させ本剤の有効性を高めることができると考えられる。
- ・一般的に、点眼するとその薬剤は結膜嚢に溜まる。複数の点眼剤を短い間隔で点眼すると、初めに点眼された薬剤が後に点眼された薬剤により、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考えられる。本剤の他に点眼剤を併用する場合には、5分以上間隔をあける必要がある。
- ・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ス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。著者らは結膜嚢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。

VIII-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

IX-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

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 (パンテトラゾール、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
	(横隔膜神経標本)	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) (オキソトシン収縮)	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

(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フェンフマル酸塩の <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チャンネルに及ぼす影響	HEK293細胞	<i>in vitro</i>	0.3～7nmol/L	オロパタジン塩酸塩はhERGチャンネルを阻害し、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。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種		投与経路		LD ₅₀ (mg/kg)	
		経口	静注	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、600 mg/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、陰囊発赤、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) 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^{49) ~51)}。

(4) がん原性試験

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^{52), 53)}。

(5) 生殖発生毒性試験

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、辜丸下垂、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。

(6) 局所刺激性試験

反復点眼投与毒性試験で局所刺激性が評価可能であるため実施しなかった。

(7) その他の特殊毒性

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。

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	該当しない										
X-2. 有効期間	3年										
X-3. 包装状態での貯法	室温保存										
X-4. 取扱い上の注意	<p>20. 取扱い上の注意 外箱開封後は、遮光して保存すること。</p> <p>本剤の有効成分オロパタジン塩酸塩は光に対して不安定である。 「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照</p>										
X-5. 患者向け資材	<p>患者向医薬品ガイド：無し くすりのしおり：有り その他の患者向け資料：「パタノール®点眼液 0.1%を使用される方へ」 (※最新情報は、ノバルティスファーマの医療関係者向けサイト Dr's Net https://www.dr-s-net.novartis.co.jp/dr/medical_tool/information2/pat/ 参照)</p>										
X-6. 同一成分・同効薬	<p>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、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</p>										
X-7. 国際誕生年月日	1996年12月18日 (米国)										
X-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	<p>製造販売承認年月日：2006年7月26日 承認番号：21800AMY10105000 薬価基準収載年月日：2006年9月15日 販売開始年月日：2006年10月5日</p>										
X-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										
X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	<p>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。</p>										
X-11. 再審査期間	2006年7月26日～2012年7月25日 (終了)										
X-12. 投薬期間制限に関する情報	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。										
X-13. 各種コード											
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">販売名</th> <th style="width: 20%;">厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード</th> <th style="width: 20%;">個別医薬品コード (YJコード)</th> <th style="width: 20%;">HOT (13桁) 番号</th> <th style="width: 25%;">レセプト電算 処理コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>パタノール® 点眼液0.1%</td> <td>1319752Q1024</td> <td>1319752Q1024</td> <td>1176780010101</td> <td>620004365</td> </tr> </tbody> </table>		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 (13桁) 番号	レセプト電算 処理コード	パタノール® 点眼液0.1%	1319752Q1024	1319752Q1024	1176780010101	620004365
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 (13桁) 番号	レセプト電算 処理コード							
パタノール® 点眼液0.1%	1319752Q1024	1319752Q1024	1176780010101	620004365							
X-14. 保険給付上の注意	該当しない										

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|--|------------|
| 1) 社内資料：後期第Ⅱ相試験（抗原誘発試験 2）（2006年7月26日承認、申請資料概要ト-1(10)） | [20170241] |
| 2) 社内資料：第Ⅲ相試験1ーフマル酸ケトチフェン点眼液との比較ー（C-06-53試験）（2006年7月26日承認、申請資料概要ト-1(8)） | [20220104] |
| 3) 社内資料：第Ⅰ相試験（1日4回点眼の安全性の検討）（2006年07月26日承認、申請資料概要ト-1(5)） | [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 (PMID : 8951676) | [20161039] |
| 7) 社内資料：作用機序（ヒスタミン受容体拮抗作用）（2006年07月26日承認、申請資料概要ホ-3） | [20170243] |
| 8) Yanni JM, et al. : Arch Ophthalmol, 117 (5), 643 - 647, 1999 (PMID: 10326962) | [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）（2006年7月26日承認、申請資料概要ホ-2） | [20170244] |
| 10) Cook EB, et al. : Ann Allergy Asthma Immunol, 84 (5), 504 - 508, 2000 (PMID: 10831003) | [20161023] |
| 11) Yanni JM, et al. : J Ocul Pharmacol Ther, 12 (4), 389 - 400, 1996 (PMID: 8951675) | [20161024] |
| 12) 社内資料：アレルギー患者における血中濃度（2006年7月26日承認、申請資料概要へ-4(2)） | [20170245] |
| 13) 社内資料：健康男性における血中濃度（2006年07月26日承認、申請資料概要へ-4(1)） | [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（2006年07月26日承認、申請資料概要へ-3(1)） | [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（2006年7月26日承認、申請資料概要へ-3 (2)） | [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 (PMID: 12433826) | [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（2006年7月26日承認、申請資料概要ホ-3(3)～(5)） | [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. Pharmacokinet, 23(2), 106-114, 2008 (PMID: 18445990) | [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 (PMID: 9108973) [20161021]
- 32) Christensen MT, et al. : CLAO J, 24 (4), 227 - 231, 1998 (PMID: 9800062) [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 (PMID: 8919653) [20190181]
- 36) Kato Y, et al. : Jpn J Pharmacol, 70, 199 - 202, 1996 (PMID: 8866759) [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 (2006年7月26日承認、申請資料概要ホ-4) [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) (2006年7月26日承認、申請資料概要ニ-1(1)) [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 (2006年7月26日承認、申請資料概要ニ-3(1)) [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]

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

XII-1. 主な外国での発売状況

2019年6月現在、パタノール®点眼液 0.1%は120カ国で承認されている。なお、本邦における効能又は効果、用法及び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。

4. 効能又は効果
アレルギー性結膜炎

6. 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。

主要国における承認状況（2022年10月現在）

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。なお、米国では1998年1月に医療用医薬品で承認されたが、2020年2月にFDAよりOTC（Over The Counter）医薬品として承認され、「PATADAY 0.1%、PATADAY0.2%」という製品名でALCON LABS INCにより販売されている。

国名	オーストラリア
販売名	PATANOL0.1%
剤形・規格	Eye drops, solution, 1mL/5mL
販売企業名	Novartis
承認年月	2002年5月
効能又は効果	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。
用法及び用量	1回1～2滴、1日2回、患眼へ点眼する（14週まで）。

（2021年1月改訂）

国名	EU
販売名	OPATANOL
剤形・規格	Eye drops, solution, 5mL
販売企業名	Novartis
承認年月	2002年5月 (Date of first authorisation)
効能又は効果	季節性アレルギー性結膜炎の徴候及び症状の治療
用法及び用量	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。

（2022年8月改訂）

注意：本剤の効能又は効果は「アレルギー性結膜炎」、用法及び用量は「通常、1回1～2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。」であり、国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

X II-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

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、EU の添付文書や豪 ADEC 分類とは異なる。

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。

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。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。

出典	記載内容
EU の添付文書 (2022 年 8 月改訂)	<p>Pregnancy, breast-feeding and fertility</p> <p>If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before using this medicine.</p> <p>You should not use Opatanol if you are breast-feeding, ask your doctor for advice before using this medicine.</p>
オーストラリアの 添付文書 (2021 年 1 月改訂)	<p>Use in pregnancy – Pregnancy Category B1</p> <p>Studies in animals with olopatadine have shown reproductive toxicity following systemic administration. Olopatadine was not teratogenic in rats and rabbits at oral doses of 600 mg/kg and 400 mg/kg, respectively (> 90,000 and > 60,000 times the maximum recommended ocular human use level, respectively). Given that animal studies are not always predictive of human responses, and that no adequate and well controlled studies in pregnant women have been performed, it should be carefully considered whether the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the embryo or foetus.</p> <p>Use in lactation</p> <p>Olopatadine has been identified in the milk of nursing rats following oral administration. Rat pups of mothers administered olopatadine orally at greater than 4 mg/kg/day showed (625 times - but not at 312 times - the maximum recommended ocular human use level demonstrated) reduced body weight gain during the nursing period. It is not known whether topical ocular administration could result in sufficient systemic absorption to produce detectable quantities of olopatadine/metabolites in human breast milk. Patients should be informed that antihistamines may affect the milk production of a nursing mother. PATANOL Eye Drops should be used with caution in breastfeeding woman.</p>

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B1 (2021年1月時点)

<参考>オーストラリアの分類：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

2) 小児等への投与に関する情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、EUの添付文書及びオーストラリアの添付文書とは異なる。

9.7 小児等 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。
--

出典	記載内容
EUの添付文書* (2022年8月改訂)	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.
オーストラリアの添付文書 (2021年1月改訂)	Paediatric Use Safety and effectiveness have not been established in children below 3 years of age.

XIII. 備考

XIII-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) 粉碎	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
XIII-2. その他の関連資料	「X-5.患者向け資材」の項参照

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1