

ル 5 mL) の全量を誤飲し 100 %体内に吸収されたとしても、体重 20 kg の幼児の場合 0.25 mg/kg に該当し、イヌで QTc 延長が認められた用量の 1/400 である。

以上より、本薬の点眼投与によりヒトで QTc 間隔に影響を及ぼす可能性は低いと考えられている。なお、本薬の経口剤 (アレロック錠) の承認申請資料において、本薬の一般薬理試験の結果が提出されており、本薬を臨床用量で使用し完全に吸収されたとしても、一般薬理試験で認められた作用を発現する曝露量に達しないと考えられることから、臨床用量で本薬を点眼投与した場合全身における有害事象を発現する可能性は低いと考えられた。

(3) 他の薬剤との薬力学的薬物相互作用

アレロック錠承認時の資料から、オロパタジンと他剤との薬力学的薬物相互作用を以下のように推察した。

オロパタジン経口投与で、CYP3A4 阻害剤として知られているイトラコナゾールと併用しても ECG プロファイルには特記すべき変化が認められなかったことから、肝代謝を阻害する薬物と本剤を併用しても、ヒトの安全性に影響を及ぼさないことが示唆される。また、経口剤申請に際して行われた一般薬理試験結果は、局所点眼後のオロパタジンがバルビツレート、カテコールアミン・セロトニン除去剤、抗コリンエステラーゼ薬、中枢神経系刺激剤と相互作用をほとんど示さないことを示唆している。また、ヒスタミン H₁ 受容体選択性が高く、他の受容体との強い結合性は示さなかったこと、または顕著な薬物動態学的相互作用もないと考えられることから、オロパタジン点眼液を点眼する際、全身における問題と考えられる薬力学的相互作用を引き起こす可能性は少ないと考えられる (へ項参照)。

<審査の概略>

機構は、本薬の薬理試験における薬効発現濃度と臨床濃度との関係について説明するように求め、申請者は以下のように回答した。

白色ウサギに本薬 0.15 % を単回点眼した結果 (へ-6)、主な作用組織である角膜及び結膜ではいずれも最初の測定時点である点眼 30 分後に最大濃度を示し、それぞれ 1.85 及び 0.40 µg/g であった。それらは *in vitro* 試験における 4.94 及び 1.06 µM に相当し、ヒト結膜肥満細胞からヒスタミン遊離を抑制する濃度に達していなかった。更に、臨床使用製剤は 0.1 % 溶液であり、臨床では 1 日 4 回点眼されるが各々の組織からの消失半減期は約 2 時間で、組織内の濃度上昇はほとんど期待できない。したがって、*in vitro* 試験とウサギの眼組織内濃度のデータから本薬がヒスタミンだけでなく、他の生理活性物質遊離阻害作用を有することは示せなかった。一方、アレルギー性結膜炎患者に本薬 0.1 % を 1 日 2 回 5 日間点眼することにより、結膜への抗原チャレンジ後の涙液中ヒスタミン濃度は有意に減少した (Leonardi A et al, *Clinical Therapeutics* 25: 2539-2552, 2003)。臨床製剤の本薬の濃度は約 2.6 mM であり、点眼直後では結膜部分はヒト結膜肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用の IC₅₀ (0.56 mM) より高濃度の本薬に曝露されることが生理活性物質遊離抑制作用の発現に影響した可能性が考えられる。また、類薬であるケトチフェンにおいてもヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用濃度に対し、ヒト結膜肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用濃度に本薬と同様に乖離が認められている。したがって、本薬は肥満細胞からの生理活性物質遊離抑制作用と

ヒスタミン受容体拮抗作用の2つの作用機序を有すると考えられた。

機構は、本薬の肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制濃度は、本薬のヒスタミン拮抗濃度の約1万倍の高濃度を必要とすること及び *in vivo* における抗原によるモルモット結膜における血管透過性亢進抑制も本薬の抗ヒスタミン作用で説明が可能であることから、本薬の臨床における有効性発現に関与している可能性は低いと考えられる。しかし、点眼直後では本薬が結膜の肥満細胞に高濃度で到達する可能性が否定できず、ヒト眼部における本薬のヒスタミン遊離抑制作用が認められていること、及び類薬であるケトチフェン点眼薬の薬理作用に肥満細胞からの生理活性物質遊離抑制作用が認められていることから、本薬を点眼した時、結膜肥満細胞のヒスタミンをはじめとする生理活性物質の遊離を抑制するとの申請者の回答を了承した。

機構は、本薬の反復点眼投与の有効性及び影響について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

ヒスタミン H₁ 受容体の up-regulation の検討は実施しなかったが、up-regulation が生じたとすると、抗ヒスタミン剤に対する効果の減弱や投与中止後のアレルゲンの再チャレンジによる症状悪化などの rebound 現象が誘発する可能性が考えられる。しかし、経口剤の開発の際、ラットに14日間反復経口投与し、PCA 反応を検討した試験結果（アレロック錠資料概要）から、反復投与した後に効果の減弱を示さないことから反復投与による影響は無いことが示唆された。

機構は、本薬と類似の薬理作用を有するケトチフェン等との薬理作用の相違について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は、ケトチフェンと同様に低濃度から H₁ 受容体阻害作用を示し、高濃度において肥満細胞からのヒスタミン遊離を抑制する。しかし、ケトチフェンでは濃度をより上昇させることにより肥満細胞からのヒスタミン遊離が惹起された。Brockman らは、ケトチフェンとオロパタジンの肥満細胞に対する作用の違いは両薬物の細胞膜リン脂質との相互作用の大きさにあると報告している（Brockman H et al, *Acta Ophthalmol Scand* 78: 10-15, 2000）。また、テルフェナジンやアステミゾール等の一部の抗ヒスタミン剤では I_{kr} を抑制し、QT 延長を示すことが知られているが、本薬の hERG 遺伝子導入細胞の I_{kr} の抑制について文献考察した結果、活動電位に対してもケトチフェンと大きな相違はなく、本薬の心臓に対する作用は他の H₁ 受容体阻害剤を上回ることはないと推察される。

機構は、本薬の薬理的有効性及び安全性のプロファイルがケトチフェンと比較して劣ることがなく、本薬が 10⁻² M の高濃度においても肥満細胞からのヒスタミン遊離を引き起こしていないことから、本薬がケトチフェンと比較して細胞膜との相互作用が少ないとする申請者の回答を了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、動物を対象とした成績として、ウサギにおける薬物動態（〜4）、反復経口投与後のイヌにおける薬物動態（〜5）、白色ウサギにおけるオロパタジンの眼組織分布（〜6）、有色ウサギにおけるオロパタジンの眼組織分布（〜7）が、日本人健康成人を対象とした成績として、0.15%オロパタジン点眼液 1日2回投与時の検討（〜8）、0.1%オロパタジン点眼液 1日4回投与

時の検討(〜追2)が提出された。薬物動態の検討には、非標識体及び ^{14}C 標識体を用いられた。非標識体を用いた試験は、ガスクロマトグラフィー/質量分析法(GC/MS法、定量限界 \blacksquare ng/mL(未変化体))あるいは高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法(LC/MS/MS法、定量限界 \blacksquare ng/mL(未変化体、M1、M3)、 \blacksquare ng/mL(M2))を用いて、 ^{14}C 標識化合物(本薬)を用いた試験は液体シンチレーションカウンターを用いて、バリデートした方法で測定が行われた。

(1) 非臨床薬物動態成績

1) 吸収(添付資料〜4、5)

雄性ウサギ(1群 n=4)に本薬0.1及び1.0 mg/kgを単回静脈内投与した時、未変化体の血漿中薬物濃度の $t_{1/2}$ はそれぞれ 0.67 ± 0.09 、 0.66 ± 0.04 時間、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ 48.5 ± 7.4 、 538 ± 42 ng \cdot hr/mLであり、0.1mg/kgでは4時間目、1mg/kgでは5時間目以降は血漿中に本薬(未変化体)は検出されなかった。

雄性ウサギ(n=4)に0.15%本薬点眼溶液を両眼に単回点眼投与(1滴 30 μL 、0.032 mg/kg)した時、未変化体の血漿中薬物濃度は、点眼 0.56 ± 0.31 時間後に C_{max} (10.2 ± 5.0 ng/mL)に達し、 $t_{1/2}$ は 0.81 ± 0.17 時間であり、本薬投与3〜4時間後以降は血漿中に本薬(未変化体)は検出されなかった。 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 12.9 ± 1.2 ng \cdot hr/mLであった。また、0.1 mg/kg静注時の $\text{AUC}_{0-\infty}$ から算出した本薬点眼投与時の生物学的利用率は $83\pm 8\%$ であった。

雄性イヌ(1群 n=3)に本薬(1 mg/kg/日)を単回静脈内投与した時、未変化体の血漿中薬物濃度の $t_{1/2}$ は 6.8 ± 2.0 時間、 $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ は 1960 ± 345 ng \cdot hr/mLであった。

雄性イヌ(1群 n=3)に本薬(5、40及び160 mg/kg/日)を14日間反復経口投与した時、投与初日における未変化体の血漿中薬物濃度は5、40及び160 mg/kg/日投与時にそれぞれ 1.3 ± 0.6 、 3.0 ± 2.6 、 4.7 ± 2.3 時間後に C_{max} (2950 ± 1140 、 18400 ± 10000 、 32300 ± 5000 ng/mL)に達し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 3.5 ± 0.5 、 3.4 ± 1.2 、 3.7 ± 2.3 時間であり、 $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ はそれぞれ 11900 ± 1380 、 96000 ± 13300 、 385000 ± 25400 ng \cdot hr/mLであった。また、反復投与14日目における未変化体の血漿中薬物濃度は5、40及び160 mg/kg/日投与時にそれぞれ 1.2 ± 0.8 、 3.0 ± 2.6 、 3.3 ± 2.3 時間後に C_{max} (2680 ± 1030 、 21800 ± 6330 、 46900 ± 8870 ng/mL)に達し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 7.9 ± 0.8 、 7.2 ± 1.8 、 5.9 ± 1.1 時間であり、 $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ はそれぞれ 11000 ± 2810 、 128000 ± 12800 、 479000 ± 57500 ng \cdot hr/mLであった。本薬の未変化体、代謝物の反復投与初日、7、11及び14日目の投与後1及び24時間後の血漿中濃度に日間差がみられなかったことから、初回投与後に血漿中濃度はほぼ定常状態に達するものと考えられ、反復投与により、本薬のクリアランスに影響を及ぼさないと考えられた。なお、雄性イヌの反復経口投与試験は、既承認のアロック錠の経口毒性試験時に用いられた用量での本薬の体内動態を検討するために行われた。

2) 分布(添付資料〜6、7、追3、参1)

雄性白色ウサギの右眼に ^{14}C 標識体(本薬)0.15%点眼溶液を1滴(30 μL)単回点眼投与し、眼組織内の放射能分布を測定した時、 ^{14}C 標識体(本薬)は速やかに眼内に移行し、点眼30分〜1時間後以内に最高濃度(角膜及び結膜の C_{max} はそれぞれ 1.85 μg eq/g及び 0.398 μg eq/g)に達し、後房組織においては、脈絡膜での濃度は角膜や結膜の $1/20\sim 1/80$ であり、網膜、硝子体液では定量限界未満であり、水晶体を除いた眼内組織の放射能の $t_{1/2}$ は、1〜2時間で、水晶体の $t_{1/2}$ は、9.0

時間であった。

雄性有色ウサギの右眼に ^{14}C 標識体 (本薬) 0.15 %点眼溶液を 1 滴 (30 μL) 単回点眼投与し、眼組織内の放射能分布を測定した時、虹彩・毛様体を除いた組織内濃度は点眼 0.5~1 時間後までに C_{max} に達し、虹彩・毛様体における C_{max} は約 5 時間の時点で認められ、組織内の最高濃度は 8ng eq/g (網膜) ~238 ng eq/g (虹彩・毛様体) の範囲であった。

3) 代謝 (添付資料へ-追参 1)

眼組織中における代謝に関しては検討されていないが、本薬は大部分が代謝されず、主に未変化体として尿中に排泄される (アレロック錠資料概要) こと、また、眼組織中での代謝は肝臓における代謝に比べ少ないと考えられることから、眼組織で本薬が代謝されたとしても、代謝の寄与は少ないと推察できると説明されている。なお、ヒトに本薬を経口投与した時の本薬の主要代謝物は、*N*-デスメチル体と *N*-オキシド体であり、*N*-脱メチル体の生成には主に CYP3A4 が関与し、*N*-オキシド体の生成には、フラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO)、主に FMO1 と FMO3 が関与している (アレロック錠資料概要)。

(2) 臨床薬物動態試験成績 (ヒトにおける成績)

1) 0.15 %オロパタジン点眼液 1 日 2 回投与時の検討 (添付資料へ-8)

国内在住日本人健康男性被験者 9 名を対象に本薬 0.15%点眼液を両眼に 1 回 2 滴、1 日 2 回、14 日間反復点眼した時、全症例の血漿中濃度は、ほとんどが定量限界 (■ ng/mL) 未満のため、薬物動態パラメータは算出できなかった。

2) 0.1 %オロパタジン点眼液 1 日 4 回投与時の検討 (添付資料へ-追 2)

米国 (ハワイ) 在住日本人アレルギー患者 12 名を対象に本剤 (0.1 %) を両眼に 1 回 2 滴 (1 滴約 30 μL) 6 時間毎に 4 日間反復点眼した時、3 日目及び 4 日目ともに血漿中濃度は点眼後速やかに上昇し、3 日目、4 日目でそれぞれ点眼 1.21 \pm 0.62、1.23 \pm 0.62 時間後に C_{max} (0.610 \pm 0.518、0.520 \pm 0.416 ng/mL) に達し、 $\text{AUC}_{0-6\text{hr}}$ はそれぞれ 2.07 \pm 1.46、1.90 \pm 1.16 ng \cdot hr/mL であった。本剤を反復点眼した時、3 日目には本薬の血漿中濃度が定常状態に達することが示唆された。

3) 薬物動態学的薬物相互作用

アレック錠承認時には、CYP 分子種 (1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4) に対する影響を検討した結果、検討した分子種に対する影響は認められなかった。また、本剤に薬物代謝酵素誘導作用はみられなかった。以上から、代謝を関した顕著な相互作用はなく、また、薬力学的薬物相互作用も認められず、本剤と他剤との問題となるような相互作用を引き起こす可能性は極めて低いものと考えられた (ホ項参照)。

<審査の概略>

(1) 非臨床薬物動態試験で反復点眼投与試験を実施しなかったことの妥当性について

機構は、ウサギを用いた試験で反復点眼投与試験を実施しなかったことの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、①ウサギを用いた単回点眼投与試験成績より、6 時間おきに 1 日 4 回反復点眼投与した場合、半減期 1 時間の水晶体以外の眼組織では定常状態時には約 2%程度の濃度上昇、半減期 9

時間の水晶体では約 2.7 倍上昇し、反復点眼投与時の水晶体濃度は約 7 ng 当量/g と予想されること、②ウサギ 1 ヶ月、6 ヶ月、サル 6 ヶ月反復点眼毒性試験成績（ニ-1、2、3）より、ウサギを用いた試験では角膜混濁がみられたが、ウサギで自然発生することが報告されており（Munger RJ et al., *Veterinary Ophthalmologists* 5, 177-181, 2002）、対照群や無処置群でもみられていること、結膜充血の発現頻度は点眼濃度、検査日にかかわらずほとんどの動物で観察され、投与期間に伴った発現頻度の上昇及び結膜充血平均スコアの上昇はみられていないこと、サルを用いた試験で投与期間中に特記すべき異常は観察されなかったことから、反復点眼により問題となるような眼組織内濃度の変化はないと推察されたと説明した。また、申請者は、第Ⅲ相比較試験（ト-8）において、本剤群の有害事象はいずれも重篤なものではなく、ケトチフェン点眼液群と比較して上回るものではないと考えられ、第Ⅲ相比較試験（ト-9）において本剤群の有害事象はほとんどが原疾患のアレルギー性結膜炎の症状に関連したものであり、プラセボ群の有害事象よりも上回るものではなかったことから、本剤反復投与による安全性は、大きな問題はないと考えると説明した。

（2）各臨床試験時の用法・用量における日本人の薬物動態と有効性、安全性について

申請者は、ハワイ在住日系人を対象に本剤の反復点眼投与試験を行っているが、国内在住日本人を対象とした試験と比し、反復投与期間、点眼液の濃度、1 日あたりの点眼回数等の試験条件が異なる理由について、機構は申請者に説明を求めた。

申請者は、①ハワイ在住日系人被験者を遺伝的同一性が担保されている日系 3 世までに限定されていること、食生活、生活習慣及び気候が結膜囊の容量や点眼剤の角膜透過性に影響すると考えられないということ、また、試験期間中試験実施医療機関に入院し、標準的な食事を半分以上摂取、過食の禁止、激しい運動の禁止等、被験者の食生活、生活環境は統一されていることから、内因性及び外因性要因により本剤点眼後の薬物動態には影響を及ぼさないと考えられること、②ハワイ在住日系人対象の試験において、本剤反復点眼した時、3 日目には本薬の血漿中濃度が定常状態に達することが示唆されたことから、反復投与期間の 14 日と 4 日の相違は問題がないと考えられること、以上より、ハワイでの臨床薬物動態試験成績を国内在住日本人の本剤反復点眼時の臨床薬物動態試験成績として用いることは妥当と考える旨を説明した。また、申請者は、本剤の承認申請時においては、1 日 4 回点眼時の安全性についての臨床試験成績があるため、1 日 4 回点眼時の臨床薬物動態試験は不要と考えていたが、審査の過程で、申請者は申請用法・用量での臨床薬物動態試験を実施することが必要と判断し、追加臨床試験を行った経緯についても説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験（ト-9、11）は点眼滴数が「1 回 1～2 滴」であり、他の国内臨床試験では「1 回 2 滴」と異なっている理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（ト-9、11）において、点眼滴数が「1 回 1～2 滴」とした理由は、類薬の点眼滴数の多くが「1 回 1～2 滴」であり、実際の臨床の場では、必ずしも 1 滴を確実に、結膜囊内に滴下できない場合もあることを想定し、用法は「1 回 1～2 滴」としたことを説明した。また、申請者は、①1 回の点眼でヒト結膜囊に収容される点眼液は 20～23 μL 程度と考えられており（徳田久弥、*日本医事新報* 3154：179）、本剤の 1 滴は約 30 μL であり、それ以上の滴下は治療学上意味がないと考えられること（新家真、*眼科診療プラクティス* 11:387-392, 1994）、②点眼液

による物理的な洗眼効果の可能性(稲田紀子、澤充, 新図説臨床眼科講座 3 巻 角結膜疾患:261-263, メジカルビュー社)が指摘されており、「1回2滴」の約60 μL が「1回1滴」の約30 μL よりも洗眼効果が高い可能性があることは否定できないものの、洗眼により眼表面から抗原を除去できたとしてもその効果は一時的なものであり、1滴の違いが臨床症状に対する持続的な効果の差となることは期待できないものと考えられること、③1回2滴の臨床試験成績の安全性において大きな問題は認められなかったこと、以上より、点眼滴数を「1回1~2滴」とした旨を説明した。

(3) 本剤に含まれている塩化ベンザルコニウムとソフトコンタクトレンズの吸着について

添付文書(案)において、本剤に含有される塩化ベンザルコニウムとソフトコンタクトレンズの吸着について、注意喚起がなされているが、この根拠について、機構は申請者に説明を求めた。

申請者は、①ソフトコンタクトレンズを装用時に塩化ベンザルコニウム(BAC)を含有する点眼剤を点眼すると、BACがレンズに吸着することが報告されていること(Momose T et al, *The CLAO Journal* 23/2: 96-99, 1997)、②0.01%BACを含有するNaphcon-A点眼液(0.3%マレイン酸フェニラミンと0.025%塩酸ナファゾリン)を1週間点眼した被験者のソフトコンタクトレンズのBACを測定したところ、コンタクトレンズを装用しながら点眼した時のレンズのBACの吸着量は $0.852 \pm 0.906 \mu\text{g}$ (平均値 \pm 標準偏差)であったのに対し、点眼5分後に装用したレンズのBACの吸着量は $0.008 \pm 0.036 \mu\text{g}$ (平均値 \pm 標準偏差)で、BACの吸着量はほぼ0であり、両群間に有意な差が認められた($p=0.0005$)こと(Christensen M et al, *The CLAO Journal* 24/4: 227-231, 1998)から、点眼後10分おいてからコンタクトレンズを装用するように指導すればレンズへの吸着は防げると考え、注意喚起を行った旨を説明した。

その他、申請者は、本剤の特殊集団等(高齢者、肝機能障害のある患者、腎機能障害のある患者等)における安全性については、本剤の海外の添付文書、既承認の本薬の経口剤の添付文書、国内の本薬の類薬の添付文書の注意喚起も考慮し、設定した旨を説明した。

機構は、以上の回答を了承し、また、特殊集団等(高齢者、肝機能障害のある患者、腎機能障害のある患者等)の安全性については現時点において、大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査の中においても確認が必要と考える。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

<提出された臨床試験成績の概略>

本申請では、日本人健康男性を対象とした第I相試験1(ト-1)及び第I相試験2(ト-5)、日本人アレルギー患者を対象とした第I相試験3(ト-追6)、前期第II相試験(ト-2)、後期第II相試験1(ト-3)、後期第II相試験2(ト-4)、後期第II相試験3(ト-6)、第III相比較試験1(ト-8)、第III相比較試験2(ト-9)及び長期試験(ト-11)及び日本人無症状期のアレルギー性結膜炎患者を対象とした抗原誘発試験、後期第II相試験4(ト-7)及び後期第II相試験5(ト-10)が提出された。その他、外国人無症状期のアレルギー性結膜炎患者を対象とした抗原誘発試験(ト-参1:C-06-10、ト-参2:C-06-58、及びト-参3:C-06-39)、外国人季節性アレルギー性結膜炎及び鼻閉併発アレルギー

ギー性結膜炎患者を対象としたプラセボ比較試験（ト-参4：C-06-16）及び外国人季節性アレルギー性結膜炎患者を対象とした塩酸レボカバスチン点眼液との比較試験（ト-参5：C-06-40）が参考資料として提出された。

（1）第Ⅰ相試験1（添付資料ト-1、ト-追1、ト-追7、～8：試験番号C-06-83<19■■年■■月～■■月>）

日本人健康男性（目標症例数10例）を対象に、本剤の眼局所及び全身に対する安全性及び血中への移行について検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤0.15%を両眼に1回2滴、1日2回（8時、20時）、14日間点眼投与と設定された（薬物動態はへ項参照）。

総投与症例数は9例であり、全例が安全性及び薬物動態の解析対象であった。

有害事象は、9例中2例に2件認められたが（両眼の痒痒感、フルオレセイン染色（角膜上皮障害）各1例）、いずれも本剤との関連性は否定された。なお、細隙灯顕微鏡所見、眼底所見、瞳孔反応、視力検査に異常所見は認められなかった。点眼前から終了時までの各測定日（1日目、4日目、8日目、終了時）における眼圧値は、4日目の右眼を除くすべての測定日で有意に低下したが、いずれも正常範囲内であり、安全性上問題ないと判断された。また、臨床検査値において、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤0.15%を14日間点眼したときの忍容性が確認されたと考える旨を説明した。

（2）前期第Ⅱ相試験（添付資料ト-2、ト-追8：試験番号C-06-37<19■■年■■月～19■■年■■月>）

日本人アレルギー性結膜炎患者及び春季カタル患者（目標症例35例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤0.1%を両眼に1回2滴、1日2回（朝、夕）28日間点眼投与、判定対象眼は、点眼開始時の重症度が重い方の眼、また、左右同程度の場合は右眼と設定された。

総投与症例の46例全例が、安全性解析対象であり、選択基準違反3例、除外基準違反2例、併用薬違反1例の計6例を除く40例が有効性解析対象とされた。なお、全例がアレルギー性結膜炎患者であった。

有効性について、自覚症状、細隙灯顕微鏡所見の変化を総合的に考慮した最終全般改善度（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の5段階で判定）における「中等度改善」以上の改善率は55.0%（22/40例）、「軽度改善」以上の改善率は87.5%（35/40例）であった。

有害事象は、8.7%（4/46例）5件に認められたが、死亡及び重篤な事象はなかった。本剤との関連性の否定できない有害事象（以下、副作用）は、4.3%（2/46例）3件に認められた（眼痛と点状表層角膜炎（中等度）1例、眼脂増悪（軽度）1例）。また、臨床検査値異常変動は認められなかった。終了時に尿潜血反応陽性の症例が2例認められたが、いずれもベースライン時も陽性の症例だった。

視力検査に異常所見は認められなかった。眼圧はベースラインと終了時の間で有意な変化は認められなかった。硝子体・眼底所見には異常変動はみられなかった。ベースライン及び終了時、1例に異常所見がみられたが、これは両眼に黄斑変性を合併していた症例である。

以上より申請者は、本剤 0.1 % はアレルギー性結膜炎に有用な薬剤であることが示唆され、さらに多数例での至適臨床用量の検討を要すると考えられたことを説明した。

(3) 後期第Ⅱ相試験 1 (添付資料ト-3、ト-追 2、ト-追 9: 試験番号 C-06-80<19■■年■■月~19■■年■■月>)

日本人アレルギー性結膜炎患者 (目標症例数各群 45 例、計 135 例) を対象に、本剤の至適用量を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤 0.005 %、0.025 %、又は 0.1 % を両眼に 1 回 2 滴、1 日 2 回 (朝、夕) 28 日間点眼投与、判定対象眼は、点眼開始時の重症度が重い方の眼、また、左右同程度の場合は右眼と設定された。

総登録症例 145 例のうち、再来院せず、同意撤回、治験薬投与遵守不良の 4 例 (0.1 % 群) を除く 141 例 (0.005 % 群 46 例、0.025 % 群 48 例、0.1 % 群 47 例) が安全性解析対象であり、さらに併用薬違反、選択基準違反、除外基準違反の 8 例を除いた 133 例 (0.005 % 群 43 例、0.025 % 群 44 例、0.1 % 群 46 例) が有効性解析対象とされた。

主要評価項目である自覚症状及び他覚所見の改善度を総合して評価された点眼終了時あるいは中止・脱落時における全般改善度[†]の「中等度改善」以上の改善率は 0.005 % 群で 53.7 % (22/41 例)、0.025 % 群で 55.8 % (24/43 例)、0.1 % 群で 67.4 % (31/46 例) であり、0.1 % 群が最も高い改善率を示したが、用量群間に統計学的な有意差は認められなかった (p=0.165、Cochran-Armitage 検定)。

有害事象は、0.005 % 群で 4.3 % (2/46 例)、0.025 % 群で 2.1 % (1/48 例)、0.1 % 群で 2.1 % (1/47 例) に認められたが、死亡及び重篤な事象はなかった。

副作用は、0.005 % 群及び 0.025 % 群で点眼直後の痛み (眼痛) 各 1 例、0.1 % 群で左眼異物感 1 例に認められたが、いずれも軽度であった。なお、点眼直後の痛みを発現した 2 例は点眼が中止された。その他、視力検査、水晶体混濁、眼底検査、臨床検査では、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤はアレルギー性結膜炎に対して有効かつ安全な薬剤であることが示唆されたが、至適用量についてはさらに検討を要すると考えられたと説明した。

(4) 後期第Ⅱ相試験 2 (添付資料ト-4、ト-追 10: 試験番号 C-06-44<19■■年■■月~20■■年■■月>)

痒痒感が中等度以上の日本人アレルギー性結膜炎患者 (目標症例数各群 65 例、計 195 例) を対象に、本剤の至適用量を再検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤 0.001 %、0.01 %、又は 0.1 % を両眼に 1 回 2 滴、1 日 2 回 (朝、夕) 14 日間点眼投与、判定対象眼は、ベースラインの痒痒感の程度が重い方の眼、痒痒感が同程度の場合は、その他の症状の程度が重い方の眼を評価の対象とし、ベースラインの痒痒感・症状の程度がともに左右同程度の場合は、右眼と設定された。

総登録症例 277 例のうち、GCP 違反症例、試験薬を点眼しなかった症例、再来院しなかった症例の 3 例を除く 274 例 (0.001 % 群 90 例、0.01 % 群 97 例、0.1 % 群 87 例) が安全性及び有効性の

[†] 「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の 6 段階で判定。

なお、「判定不能」とされた 3 例 (0.005%群 2 例、0.025%群 1 例) については、投与期間不足のため解析から除外された。

FAS (Full Analysis Set) 解析対象であり、中止・脱落、併用薬違反、選択基準違反、治験薬投与遵守不良、治験分担医師が被験者となった等の計 34 例 (除外理由に重複あり) を除いた 240 例 (0.001 %群 82 例、0.01 %群 81 例、0.1 %群 77 例) が有効性の PPS (Per Protocol Set) 解析対象とされた。

主要評価項目である PPS における終了時の瘙癢感の改善度 (中等度改善以上) は、0.001 %群 47.6 % (39/82 例)、0.01 %群 48.1 % (39/81 例)、0.1 %群 51.9 % (40/77 例) であり、用量の増加に伴い改善率は上昇したが、統計学的に有意な用量反応性は認められなかった ($p=0.292$ 、Cochran-Armitage 検定)。

有害事象は、0.001 %群で 13.3 % (12/90 例)、0.01 %群で 13.4 % (13/97 例)、0.1 %群で 17.2 % (15/87 例) に認められた。また、死亡例はなく、重篤な有害事象は、0.01 %群に食中毒 1 例、0.1 %群に脳出血 1 例が認められ、食中毒については本剤との因果関係が否定されているものの、脳出血については「多分なし」と判定されている。

副作用は、0.001 %群で 7.8 % (7/90 例)、0.01 %群で 3.1 % (3/97 例)、0.1 %群で 6.9 % (6/87 例) に認められたが、各投与群間に有意差は認められなかった ($p=0.339$ 、Fisher's exact test)。主な事象は、眼窩疼痛 5 例、角膜炎 3 例、眼の異物感 2 例であり、いずれも軽度であった。

眼科検査 (虹彩、眼底、水晶体混濁、硝子体混濁、眼圧、視力)、臨床検査では、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、主要評価項目について用量反応性は認められなかったが、C-94-80 試験と同様に 0.1 %群の改善率が最も高かったこと、安全性に関しては用量間に差がないことから、本剤の至適用量は 0.1 %と考える旨を説明した。

(5) 第 I 相試験 2 (添付資料ト-5 : 試験番号 C-06-32 <20 年 月 >)

日本人 (本人を含め、3 世代 (祖父母) 前まで日本人の家系である者) 健康成人男性 (目標症例数 10 例) を対象に、本剤の眼局所及び全身に対する安全性について検討するため、非盲検非対照試験が、米国 (ハワイ) にて実施された。用法・用量は、本剤 0.1 %を両眼 1 回 2 滴、1 日 4 回 (8 時、12 時、16 時、20 時) 7 日間点眼投与と設定された。

総投与症例数は 10 例であり、全例が安全性解析対象であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、10 例中 7 例に 11 件認められたが (血中トリグリセリド上昇 4 例、消化不良、眼痛、鼻炎、眼瞼浮腫、頭痛、血中コレステロール上昇、ざ瘡各 1 例)、いずれも本剤との因果関係はなしと判定された。また、死亡及び重篤な事象は認められなかった。また、臨床検査値、細隙灯顕微鏡所見、眼底所見、眼圧、視力検査に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人に本剤 0.1 %を 1 日 4 回の点眼投与においては眼局所及び全身ともに忍容性は良好であることから、アレルギー性結膜炎患者に 1 日 4 回点眼することは問題ないと考える旨を説明した。

(6) 後期第 II 相試験 3 (添付資料ト-6、ト-追 3 : 試験番号 C-06-41 <20 年 月 ~ 月 >)

日本人アレルギー性結膜炎患者 (目標症例数各群 20 例、計 40 例) を対象に、本剤の至適点眼

回数を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤 0.1 %を両眼に 1 回 2 滴、1 日 2 回 (BID 群：朝、夕) 又は 4 回 (QID 群：朝、昼、夕、就寝前) 28 日間点眼投与と設定された。

総投与症例数 88 例 (各群 44 例) 全例が有効性及び安全性評価の対象となった。

主要評価項目の 1 つである痒痒感の重症度点数 (データの欠測があった場合 LOCF (Last observation Carried Forward) により補填) は、QID 群において 14 日目以降の平均値及びプール (各観察日 7、14、21、28 日目をプールして算出した) した平均値において低値を示したが、両群の差の 95 %信頼区間は、いずれの観察日及びプールとも 0 を含んでおり統計学的な有意差は認められなかった。なお、痒痒感の重症度判定は、被験者にアレルギー日誌を配布して毎日の痒みの頻度を記録させ、受診日の過去 3 日間の痒みの頻度を点数化する方法で行われた。

表 痒痒感の推移 (単位：点)

投与群	プール	7 日目	14 日目	21 日目	28 日目
BID	2.55 [2.19, 2.92]	3.05 [2.64, 3.46]	2.69 [2.28, 3.10]	2.27 [1.86, 2.68]	2.20 [1.79, 2.61]
QID	2.47 [2.11, 2.84]	3.19 [2.78, 3.60]	2.65 [2.24, 3.06]	2.19 [1.78, 2.60]	1.86 [1.45, 2.27]
群間差 (BID-QID)	0.08 [-0.44, 0.60]	-0.15 [-0.73, 0.43]	0.05 [-0.54, 0.63]	0.08 [-0.50, 0.66]	0.34 [-0.24, 0.92]

最小二乗平均 (95 %信頼区間)；投与群、観察日、投与群と観察日の交互作用を固定効果、投与群にネストした症例を変量効果とした反復測定分散分析を用いた推定 (投与群と観察日の交互作用：p=0.193、F 検定)

もう一つの主要評価項目である充血の重症度合計点数 (LOCF) は、QID 群において 14 日目以降の平均値及びプールした平均値において低値を示したが、両群の差の 95 %信頼区間は、いずれの観察日及びプールとも 0 を含んでおり統計学的な有意差は認められなかった。なお、眼瞼及び眼球結膜充血の重症度判定は、評価の統一、標準化のために、日本眼科アレルギー研究会が作成した「アレルギー性結膜疾患の新しい臨床評価と重症度分類」(大野重昭他、*医薬ジャーナル*, 37, 1341-1349, 2001) を、さらに重症度を細分化して点数化し判定された。

表 充血の合計の推移 (単位：点)

投与群	プール	7 日目	14 日目	21 日目	28 日目
BID	3.30 [2.92, 3.67]	4.15 [3.72, 4.58]	3.62 [3.20, 4.05]	2.93 [2.50, 3.36]	2.49 [2.06, 2.92]
QID	3.19 [2.81, 3.56]	4.22 [3.79, 4.64]	3.52 [3.09, 3.95]	2.85 [2.42, 3.28]	2.16 [1.73, 2.59]
群間差 (BID-QID)	0.11 [-0.42, 0.64]	-0.07 [-0.67, 0.54]	0.10 [-0.50, 0.71]	0.08 [-0.53, 0.69]	0.33 [-0.28, 0.94]

最小二乗平均 (95 %信頼区間)；投与群、観察日、投与群と観察日の交互作用を固定効果、投与群にネストした症例を変量効果とした反復測定分散分析を用いた推定 (投与群と観察日の交互作用：p=0.466、F 検定)

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、BID 群で 70.5 % (31/44 例)、QID 群で 59.1 % (26/44 例) に認められたが、死亡及び重篤な事象はなかった。

副作用は、BID 群で 15.9 % (7/44 例)、QID 群で 9.1 % (4/44 例) と、BID 群に高率で認められ、主な事象は、眼局所では眼痛 < BID 群 6.8 % (3/44 例)、QID 群 2.3 % (1/44 例) >、眼瞼痒痒症 < BID 群 4.5 % (2/44 例)、QID 群 2.3 % (1/44 例) >、角膜炎 NOS < BID 群 2.3 % (1/44 例)、QID 群 2.3 % (1/44 例) >、結膜充血 < QID 群 2.3 % (1/44 例) >、眼瞼浮腫 < QID 群 2.3 % (1/44 例)

>、全身では、頭痛 NOS< BID 群 2.3 % (1/44 例) >のみであった。

眼科検査（水晶体混濁、硝子体混濁、虹彩、眼底、眼圧、視力）、並びに臨床検査値において、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、有効性では 2 群間に統計学的な有意差は認められなかったが、QID 群で低い重症度点数が認められ、安全性も両群間に差異は認められなかったことから、QID で第Ⅲ相試験に移行することに問題はないと考えた旨を説明した。

(7) 後期第Ⅱ相試験 4：抗原誘発試験 1（添付資料ト-7、ト-追 11：試験番号 C-06-35<20 年 月～ 月>）

無症状期のアレルギー性結膜炎の日本人（本人を含め、3 世代（祖父母）前まで日本人の家系である者）患者（目標症例数 50 例、片眼評価であるため、各群 50 眼計 100 眼）を対象に、本剤のプラセボに対する優越性の検証及び至適点眼回数を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国（カリフォルニア）にて実施された。用法・用量は、同一被験者の片眼に本剤 0.1 %、対眼にプラセボをそれぞれ 1 回 1 滴点眼し、点眼 8 時間後に抗原誘発を行う評価（8 時間評価）を 1 日 2 回点眼、又は点眼 4 時間後に抗原誘発を行う評価（4 時間評価）を 1 日 4 回点眼として設定した（2 つの点眼時間の検討は、同一被験者で 14±3 日間隔を空けて実施）。

総投与症例数 54 例（108 眼）全例が、安全性及び有効性の FAS 解析対象であり、両眼に同試験薬を点眼した 1 例を除く 53 例（106 眼）が PPS 解析対象であった。

主要評価項目の 1 つである抗原誘発 3 分後の FAS に対する痒感のスコアにおける本剤点眼群と対眼のプラセボ群との差（本剤群－プラセボ群の平均値±標準偏差 [95 %信頼区間]）は、4 時間評価で -0.96 ± 0.93 [-1.22, -0.70]、8 時間評価で -0.94 ± 0.93 [-1.20, -0.69] であった。また、いずれの誘発時間においても本剤群は有意に痒感を抑制した（いずれも $p < 0.0001$ 、対応のある t 検定）。なお、痒感のスコアは、0.0（なし）～4.0（耐え難いかゆみで眼を強くこする必要がある）を 0.5 の区切りで、被験者自身により評価された。

もう一つの主要評価項目である抗原誘発 20 分後の FAS に対する総合充血（結膜充血、強膜充血及び毛様充血、各充血の合計スコア）のスコアにおける本剤点眼群と対眼のプラセボ群との差（平均値±標準偏差 [95 %信頼区間]）は、4 時間評価で -0.86 ± 1.78 [-1.35, -0.36]、8 時間評価で -1.14 ± 2.32 [-1.78, -0.50] であった。また、いずれの誘発時間においても本剤群に有意な充血抑制効果が認められた（いずれも $p < 0.005$ 、対応のある t 検定）。なお、総合充血の各充血スコアは、0.0（なし）～4.0（極めて重度）を 0.5 の区切りで、細隙灯顕微鏡により判定された。

有害事象は、11.1 %（6/54 例）に認められたが（感染症 1 例、関節痛 1 例、鼻炎 1 例、咽頭炎 2 例、眼痒症 1 例）、いずれも本剤との因果関係はなしと判定された。また、死亡及び重篤な事象は認められなかった。また、視力、細隙灯顕微鏡所見、及び眼底所見に異常所見の発現した症例は認められなかった。

以上より申請者は、本剤はアレルギー性結膜炎に対しプラセボより有効であり、用法は 1 日 4 回が至適投与回数と考えられる旨を説明した。

(8) 第Ⅲ相比較試験 1（添付資料ト-8、ト-追 5、ト-追 12：試験番号 C-06-53<20 年 月～ 月>）

月>)

日本人アレルギー性結膜炎患者（目標症例数各群 110 例、計 220 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、0.05 %フマル酸ケトチフェン点眼液（ケトチフェン）を対照薬とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤 0.1 %又はケトチフェン 0.05 %を両眼に 1 回 2 滴、1 日 4 回（朝、昼、夕、就寝前）28 日間点眼投与と設定された。

総投与症例数 247 例（本剤群 124 例、ケトチフェン群 123 例）全例が、安全性評価のための対象集団（Safety）及び FAS 解析対象であり、治験薬投与遵守不良 1 例、中止・脱落 2 例を除く、244 例（本剤群 121 例、ケトチフェン群 123 例）が PPS 解析対象であった。

主要評価項目の 1 つである PPS における癢痒感の重症度点数は、両群とも経時的に減少し、プール（各観察日 7、14、21、28 日目をプールして算出した）の群間差（本剤群 - ケトチフェン群）の 95 %信頼区間が [-0.20, 0.31] となり、上限が事前に設定した非劣性限界値の+0.5 を下回ったことより、本剤群のケトチフェン群に対する非劣性が検証された。FAS 解析の結果においても同様の結果であった。

表 PPS における癢痒感の推移（単位：点）

投与群	プール	7 日目	14 日目	21 日目	28 日目
本剤	2.45 [2.27, 2.63]	3.03 [2.81, 3.25]	2.73 [2.51, 2.95]	2.33 [2.11, 2.56]	1.72 [1.50, 1.94]
ケトチフェン	2.40 [2.22, 2.58]	2.96 [2.74, 3.18]	2.61 [2.40, 2.83]	2.23 [2.01, 2.45]	1.78 [1.56, 2.00]
群間差	0.06 [-0.20, 0.31]	0.07 [-0.24, 0.38]	0.12 [-0.20, 0.43]	0.10 [-0.21, 0.41]	-0.06 [-0.37, 0.25]

最小二乗平均（95 %信頼区間）；投与群、観察日、投与群と観察日の交互作用を固定効果、投与群にネストした症例を変量効果とした反復測定分散分析を用いた推定（投与群と観察日の交互作用：p=0.631、F 検定）

もう一つの主要評価項目である PPS における眼瞼及び眼球結膜充血の重症度点数（充血の合計）は、両群とも経時的に減少し、プールの群間差の 95 %信頼区間が [-0.26, 0.27] となり、上限が事前に設定した非劣性限界値の+0.5 を下回ったことより、充血の重症度合計点数においても本剤群のケトチフェン群に対する非劣性が検証された。FAS 解析の結果においても同様の結果であった。

表 PPS における充血の合計の推移（単位：点）

投与群	プール	7 日目	14 日目	21 日目	28 日目
本剤	3.31 [3.13, 3.50]	4.04 [3.83, 4.25]	3.63 [3.42, 3.84]	3.23 [3.02, 3.44]	2.36 [2.15, 2.57]
ケトチフェン	3.31 [3.13, 3.50]	4.06 [3.85, 4.27]	3.64 [3.43, 3.84]	3.10 [2.89, 3.30]	2.45 [2.24, 2.66]
群間差	0.00 [-0.26, 0.27]	-0.02 [-0.32, 0.27]	-0.01 [-0.30, 0.29]	0.13 [-0.16, 0.43]	-0.09 [-0.38, 0.21]

最小二乗平均（95 %信頼区間）；投与群、観察日、投与群と観察日の交互作用を固定効果、投与群にネストした症例を変量効果とした反復測定分散分析を用いた推定（投与群と観察日の交互作用：p=0.248、F 検定）

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群で 38.7 %（48/124 例）、ケトチフェン群で 56.1 %（69/123 例）に認められ、本剤群で有意に低かった（p=0.008、Fisher's exact test）。なお、死亡及び重篤な事象はなかった。

副作用は、本剤群で 4.8 %（6/124 例）、ケトチフェン群で 20.3 %（25/123 例）に認められ、本