

審議結果報告書

平成 23 年 8 月 30 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ムコスタ点眼液UD2%

[一 般 名] レバミピド

[申 請 者] 大塚製薬株式会社

[申請年月日] 平成22年10月20日

[審 議 結 果]

平成 23 年 8 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は6年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書 (2)

平成 23 年 9 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

[販 売 名] ムコスタ点眼液 UD2%
[一 般 名] レバミピド
[申 請 者 名] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 10 月 20 日
[審 査 結 果]

平成 23 年 8 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、部会委員より、後期第Ⅱ相試験の結果を踏まえた第Ⅲ相試験における本剤の用量設定の根拠をより明確にすべきとの指摘を受けたことに伴い、平成 23 年 8 月 4 日付の本品目の審査報告書を以下のように訂正する。なお、訂正による審査結果の変更はない。

記

22 ページ 上から 7 行目を次表のように訂正する。

訂正前	訂正後
以上より申請者は、主要評価項目である FCS スコアの変化量について、本剤 1%群及び 2%群においてプラセボ群と比較して有意な改善効果が認められたこと、点眼開始時の FCS スコア別の部分集団解析において、1%群及び 2%群の FCS スコアの変化量（平均値±標準偏差）は、点眼開始時の FCS スコアの高い 10～15 の集団ではそれぞれ -4.8 ± 2.5 （15 例）及び -5.9 ± 2.5 （15 例）であり、2%群における FCS スコアの変化量が 1%群を上回ったこと、いずれの群においても安全性に問題は認められなかったことから、第Ⅲ相試験における本剤の用量として 2%が妥当であると判断した旨を説明した。	以上より申請者は、主要評価項目である FCS スコアの変化量について、 <u>明らかな用量反応性は認められていないものの</u> 、本剤 1%群及び 2%群においてプラセボ群と比較して有意な改善効果が認められたこと、点眼開始時の FCS スコア別の部分集団解析において、 <u>点眼開始時の FCS スコアが高い 10～15 の集団では、点眼終了時の FCS スコアの実測値（平均値±標準偏差）はそれぞれ 6.9 ± 3.2（15 例）及び 5.5 ± 3.2（15 例）であり、FCS スコアが 4～6 の集団（実測値はそれぞれ $2.3 \pm 1.8 < 53$ 例> 及び $2.1 \pm 1.9 < 53$ 例>）、7～9 の集団（実測値はそれぞれ $4.1 \pm 2.5 < 35$ 例> 及び $3.7 \pm 2.4 < 34$ 例>）よりも高かったが、10～15 の集団においても 1%に比べ 2%の本剤の点眼によりスコアをさらに低下でき、正常範囲に近づけられる可能性が示されたこと、FCS スコアが 10～15 のように角膜に非常に多くの障害があり、通常、薬物治療のみではドライアイの寛解に至ることは困難なことが多い重症度の高い患者において、より大きなスコアの改善が得られ</u>

ることは臨床的意義があると考えられたこと、
また、いずれの群においても安全性に問題は認められなかったことから、第Ⅲ相試験における本剤の用量として 2%が妥当であると判断した旨を説明した。

(下線部訂正)

審査報告書

平成 23 年 8 月 4 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ムコスタ点眼液 UD2%
[一 般 名]	レバミピド
[申 請 者 名]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 10 月 20 日
[剤形・含量]	1 mL 中にレバミピド 20 mg を含有する点眼剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 23 年 8 月 4 日

[販 売 名] ムコスタ点眼液 UD2%
[一 般 名] レバミピド
[申 請 者 名] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 10 月 20 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤のドライアイに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、安全性については、現時点では特段の問題はないものと考えるが、使用実態下での安全性等については製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] ドライアイ
[用法・用量] 通常、1回1滴、1日4回点眼する。

審査報告 (1)

平成 23 年 6 月 27 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ムコスタ点眼液 UD2%
[一 般 名]	レバミピド
[申 請 者 名]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 10 月 20 日
[剤形・含量]	1 mL 中にレバミピド 20 mg を含有する点眼剤
[申請時効能・効果]	ドライアイ
[申請時用法・用量]	通常、1 回 1 滴、1 日 4 回点眼する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるレバミピド（本薬）は、薬理作用として胃粘液（ムチン）増加作用を持つキノリノン誘導体であり、本邦において、本薬の経口剤（ムコスタ錠 100 mg、同顆粒 20%）は胃潰瘍、胃炎（急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期）の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善に係る効能・効果で承認されている。

ドライアイは、眼不快感や視機能異常を伴う、様々な要因による涙液及び角結膜上皮の慢性疾患である。現在のところ根治的療法はなく、薬物治療としては、人工涙液やヒアルロン酸ナトリウム（HA）点眼液等が用いられており、既存の点眼液で十分な効果が得られない患者に対しては、自己血清の点眼や涙点プラグ挿入術、涙点閉鎖術等の外科的処置が行われている。ドライアイは、涙液量もしくは涙液の安定性の低下により引き起こされ、角結膜におけるムチン減少は涙液層の不安定化をもたらすと考えられているが、本薬は、眼ムチンに対しても増加作用を示したことから、ドライアイに対する新たな点眼剤として開発が進められた。

本邦においては、ドライアイに対する本剤の臨床開発は 20 年 月より開始され、今般、国内臨床試験成績から有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請が行われた。

なお、海外において本薬の点眼剤が承認されている国はないが、米国において 20 年 月現在開発中である。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬は、日本薬局方収載品である「レバミピド」であり、申請者が製造販売しているムコスタ錠 100 mg 及び同顆粒 20%の原薬と同一であるが、本剤の製造に使用する原薬の製造工程には、 の 及び の管理項目が追加されている。

(2) 製剤

製剤は、原薬 2%を含有する懸濁性点眼剤であり、原薬、懸濁化剤（ポリビニルアルコール〈部分けん化物〉）、緩衝剤（クエン酸ナトリウム水和物）、等張化剤、pH 調節剤、溶剤からなり、ポリエチレン製点眼容器を容器及び施栓系とする。添加物はいずれも日局及び薬添規収載品であり、新添加物は使用されていない。

本剤は、原薬が難水溶性であることから懸濁性点眼液として開発されている。原薬の懸濁化剤として日局及び薬添規収載品を検討した結果、ポリビニルアルコール（部分けん化物）が選択され、また、原薬の [] 及び [] の安定性に基づき他の添加剤の濃度が設定された。なお、本剤は 1 回使い切り製剤として設計されたことから、[] は含まれていない。

製剤の物理化学的性質として、[]、[]、[] 及び懸濁液の再分散性について検討されている。再分散性評価については、本剤を正置、[]、[] 及び [] にて静置後、[]¹もしくは [] [] により再分散させた後の [] が測定され、[] にて保存した場合は、いずれの再分散方法においても、[] の低下傾向が認められ、その傾向は [] により再分散させた場合はより顕著であった。以上より、本剤は正置にて保管し、使用時の分散方法は [] が適切であるとされている。

本剤の製造工程は、第一工程（ [] 工程）、第二工程（ [] 工程）、第三工程（ [] 工程）、第四工程（ [] 工程）、第五工程（ [] 工程）、第六工程（ [] 工程）、第七工程（包装・表示・保管・試験工程）からなる。第 [] 工程、第 [] 工程、第 [] 工程及び第 [] 工程が重要工程とされ、管理項目及び管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状（肉眼観察）、確認試験（HPLC、紫外可視吸光度測定法）、pH、不溶性微粒子、無菌試験、含量（HPLC）が設定されている。なお、審査の過程において、含量の規格値は [] ~ [] %に変更され、[] に代わり粒度が、規格及び試験方法として設定された。また、[] []、類縁物質については検討されたものの、規格及び試験方法として設定されていない。なお、[] [] については、製剤化工程では [] 工程でのみ [] が [] することから、[] 中の [] を管理することで担保可能と判断されている。

製剤の安定性については、実生産スケールで製造された既存容器製品（開発段階で使用されていた容器であり、以下、旧容器製品と記載）のロットを使用して、アルミピロー包装した状態で長期保存試験（30℃/35%RH、正置、36 ヶ月）、加速試験（40℃/20%RH、正置、6 ヶ月）、苛酷試験（高温度<60℃/湿度調節せず、正置、3 ヶ月>）、苛酷試験（低温度<5℃/湿度調節せず、正置、6 ヶ月>）が実施され、アルミピロー包装なしの条件下において、苛酷試験（高温度<60℃/湿度調節せず、正置、1 ヶ月>）、苛酷試験（低湿度<30℃/35%RH、正置、3 ヶ月>）、苛酷試験（低湿度<25℃/40%RH、正置、3 ヶ月>）、苛酷試験（高温度・低湿度<40℃/20%RH、正置、3 ヶ月>）、苛酷試験（光<総照度 120 万 lx・h 以上及び総近紫外放射エネルギー200W・h /m² 以上、水平置>）、使用時試験（30℃/35%RH、正置、3 ヶ月）が実施された。また、実生産スケールで製造された新容器の製品（市販用製剤の形状及び包装形態であり、以下、新容器製品と記載する。なお、当該変更は「医薬品等の容器に関する承認申請上の取扱いについ

¹ 点眼容器の下部を持ち薬液充てん部をしっかりと指で [] 回はじく方法。

て」(平成4年12月22日薬審第832号)の範囲内である。)のロットを使用して、アルミピロー包装した状態で長期保存試験(30°C/35%RH、正置、12ヵ月)、加速試験(40°C/20%RH、正置、6ヵ月)、苛酷試験(高温度<60°C/湿度調節せず、正置、3ヵ月>)、苛酷試験(低温度<5°C/湿度調節せず、正置、6ヵ月>)が実施され、アルミピロー包装なしの条件下において、苛酷試験(高温度<60°C/湿度調節せず、正置、2週間>)、苛酷試験(低湿度<25°C/40%RH、正置、3ヵ月>)、苛酷試験(高温度・低湿度<40°C/20%RH、正置、3ヵ月>)、苛酷試験(光<総照度120万lx・h以上及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上、水平置>)、使用時試験(30°C/35%RH、正置、3ヵ月)が実施された。長期保存試験では、最終的に規格及び試験方法として設定された測定項目に加え、 、類縁物質、 、 が測定項目とされた。

旧容器製品の長期保存試験(30°C)においては、pHの低下(程度)、含量の上昇傾向が認められた。また、加速試験、苛酷試験(高温度)においてはpHの低下が認められ、苛酷試験(高温度)では2ヵ月でpHが規格外となったが、水分損失を含むその他の試験項目については明確な変化はなかった。また、アルミピロー包装のない状態での高温度、高温度・低湿度及び光の苛酷条件において、品質に影響する変化が認められたことから、本剤はアルミピロー包装による水分損失の防止及び遮光の必要があるとされている。なお、旧容器製品の長期保存試験の結果から36ヵ月まで安定であること、また、新容器製品と旧容器製品の12ヵ月までの長期保存試験及び6ヵ月の加速試験の結果は同様の推移であったことから、市販用製剤である新容器製品の貯法及び有効期間は、室温で36ヵ月と設定された。また、再分散性の評価より、貯法に「点眼口を上向きにして保管すること」が追加された。なお、新容器製品の長期保存試験は ヵ月まで実施される予定である。

<審査の概略>

機構は、本剤は では保存しないとされており、輸送や保存時等にも注意する必要があると考えられることから、保存条件についてどのような注意喚起を予定しているのか説明するよう求めた。

申請者は、本剤の直接容器は小さいため注意喚起を表示できる箇所がないが、アルミ包装(二次包装)、個装箱包装(三次包装)及び輸送箱包装(最外装)に注意喚起の表示を記載すること、また、患者が持ち運ぶ際に使用する携帯袋にも、点眼口を下向きにして保存しない旨の注意喚起を記載すると説明した。

機構は、本剤の使用時における分散方法については することとされているが、具体的な方法について患者に分かりやすく情報提供することを検討するよう求めた。

申請者は、本剤に添付する患者用携帯袋において、具体的な分散方法の図を記載し、添付文書には「本剤は懸濁液のため、使用の際には、薬剤を分散させるために、点眼容器の下部を持ち丸くふくらんだ部分をしっかりとはじく」旨を記載すると説明した。

機構は、以上の回答を了承し、製剤の規格及び試験方法、貯法及び有効期間を妥当と判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、培養ヒト角膜上皮細胞におけるムチン増加作用、培養ウサギ角膜上皮細胞における増殖促進作用、正常動物及びドライアイモデル動物における角膜及び結膜ムチン増加作用、

結膜ゴブレット細胞増加作用、角膜及び結膜障害に対する作用が検討された。副次的薬理試験として、ウサギを用いた眼圧及び瞳孔径に対する影響が検討された。なお、安全性薬理試験については経口剤の製造販売承認申請時に一般薬理試験として検討されており、新たな試験は実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 角膜上皮細胞を用いたムチン増加作用メカニズムの検討

① ムチン産生促進作用 (4.2.1.1-1)

培養ヒト角膜上皮細胞を本薬 10^{-8} ~ 10^{-4} mol/L 存在下で 24 時間培養後に、培養上清中及び細胞中の糖タンパク (ムチン) 量を Enzyme-linked lectin assay (ELLA) 法により測定したところ、本薬の濃度依存的に培養上清中のムチン量が増加し、 10^{-7} mol/L 以上の濃度でコントロール (培養液のみ) 群と比べて有意な差が認められた。また、細胞中のムチン量は 10^{-6} mol/L 以上の濃度でコントロール群と比べて有意に増加した。

② ムチン遺伝子発現増加作用 (4.2.1.1-2)

培養ヒト角膜上皮細胞を本薬 10^{-5} mol/L 存在下で 3、6 又は 12 時間培養後に、膜結合型ムチン遺伝子 (MUC1、4 及び 16) の発現量を RT-PCR により測定したところ、基準遺伝子として用いた β -actin の発現量を 1 としたときの倍率で示した MUC1、4 及び 16 の発現量は、本薬添加前では 1.10、1.05 及び 1.01 であり、本薬添加 3、6 及び 12 時間後の MUC1 はそれぞれ 1.91、1.86 及び 1.20 に、MUC4 はそれぞれ 1.09、1.45 及び 1.17 に増加したが、MUC16 はそれぞれ 0.88、0.86 及び 0.67 であり発現量の増加は認められなかった。また、本薬 10^{-5} mol/L 存在下で 24 時間培養後の培養上清中及び細胞内のムチン量は、コントロール (培養液のみ) 群と比べて有意に増加した。

③ ムチン産生に対する CGRP 受容体阻害剤の影響 (4.2.1.1-3)

培養ヒト角膜上皮細胞を本薬 10^{-5} mol/L、Calcitonin gene-related peptide (CGRP) 10^{-6} mol/L 又は CGRP 受容体阻害剤である CGRP (8-37) 10^{-6} mol/L 存在下で 24 時間培養したところ、CGRP (8-37) は本薬及び CGRP による培養上清中及び細胞内のムチン量の増加を有意に抑制した。申請者は、ヒト角膜上皮細胞において CGRP 受容体が発現していることが報告されており (Tran MT et al. *J Immuno.* 164: 4307-4312, 2000)、本薬によるムチンの産生には CGRP 受容体の関与が考えられる旨を説明している。

④ 培養ウサギ角膜上皮細胞増殖促進作用 (4.2.1.1-4)

培養ウサギ角膜上皮細胞を本薬 10^{-8} ~ 10^{-4} mol/L 存在下で 3 日間培養したところ、培養ウサギ角膜上皮細胞数は 10^{-5} mol/L 以上の濃度でコントロール (培養液のみ) 群と比べて有意に増加した。

2) ムチン増加作用

① ウサギ正常眼における眼表面ムチン増加作用

i) 結膜に対する作用 (用量反応性の検討) (4.2.1.1-5)

雌性白色ウサギ (各群 8 例) の両眼に本薬 0.1、0.3、1 又は 3% を 1 回 50 μ L、1 日 6 回 14 日間及び 15 日目に 1 回点眼した後、結膜と 0.1% アルシアンブルー溶液を反応させ、結膜ムチン様物質の指標として

アルシアンブルー色素の組織重量当たりの結合量を測定した（アルシアンブルー色素結合法）ところ、結膜ムチン様物質は1及び3%の濃度で基剤群と比べて有意に増加した。

ii) 結膜に対する作用（点眼回数の検討）（4.2.1.1-6）

雌性白色ウサギ（各群6例）の両眼に本薬1%を1回50 µL、1日2、4又は6回を14日間及び15日目に1回点眼し、アルシアンブルー色素結合法により結膜ムチン様物質量を測定したところ、結膜ムチン様物質は1日4回以上の点眼で非点眼群と比べて有意に増加し、その作用は1日4回以上で最大に達した。

iii) 結膜に対する作用（点眼期間の検討）（4.2.1.1-7）

雌性白色ウサギ（各群7~8例）の両眼に本薬1%を1回50 µL、1日4回、3、7、14、28又は56日間及びその翌日に1回点眼し、アルシアンブルー色素結合法により結膜ムチン様物質量を測定したところ、結膜ムチン様物質は14日間以上の点眼期間で非点眼群と比べて有意な増加を示し、14日間以上の点眼期間で最大に達した。

iv) 結膜に対する作用（作用持続期間の検討）（4.2.1.1-8）

雌性白色ウサギ（各群8例）の両眼に本薬1%を1回50 µL、1日4回14日間及び15日目に1回点眼した後、7、14、28又は42日間休薬し、アルシアンブルー色素結合法により結膜ムチン様物質量を経時的に測定したところ、結膜ムチン様物質は14日間の反復点眼後に非点眼群と比べて有意に増加し、さらに休薬後7日目まで有意差が認められたが、休薬後14日目以降は非点眼群と同程度まで減少した。

v) 角膜に対する作用（4.2.1.1-9）

雌性白色ウサギ（各群10例）の片眼に本薬1%を1回50 µL、1日6回14日間及び15日目に1回点眼し、アルシアンブルー色素結合法により角膜ムチン様物質量を測定したところ、角膜ムチン様物質は基剤群と比べて有意に増加した。

② ウサギN-アセチルチス테인処置眼における眼表面ムチン増加作用

i) 結膜に対する作用（用量反応性の検討）（4.2.1.1-10）

N-アセチルチス테인を処置しムチン様物質を減少させた雌性白色ウサギ（各群8例）の両眼に本薬0.1、0.3又は1%を1回50 µL、1日6回14日間及び15日目に1回点眼し、アルシアンブルー色素結合法により結膜ムチン様物質量を測定したところ、結膜ムチン様物質は0.3%以上の濃度で基剤群と比べて有意に増加し、1%の濃度で正常眼と同程度となった。

ii) 結膜に対する作用（点眼回数の検討）（4.2.1.1-12）

N-アセチルチス테인処置した雌性白色ウサギ（各群8例）の両眼に本薬1%を1回50 µL、1日2、4又は6回14日間及び15日目に1回点眼し、アルシアンブルー色素結合法により結膜ムチン様物質量を測定したところ、結膜ムチン様物質は1日4回以上の点眼で非点眼群と比べて有意に増加し、その作用は1日6回の点眼で最大に達した。

iii) 結膜に対する作用 (点眼期間の検討) (4.2.1.1-13)

N-アセチルシステイン処置した雌性白色ウサギ (各群 6 例) の両眼に本薬 1% を 1 回 50 μ L、1 日 6 回、3、7 又は 14 日間及びその翌日に 1 回点眼し、アルシアンブルー色素結合法により結膜ムチン様物質量を測定したところ、結膜ムチン様物質は 14 日間の点眼により基剤群と比べて有意に増加した。

iv) 結膜に対する作用 (ヒアルロン酸ナトリウム点眼液との作用比較) (4.2.1.1-14)

N-アセチルシステイン処置した雌性白色ウサギ (各群 8 例) の両眼に本薬 1% 又は 0.1% HA 点眼液を 1 回 50 μ L、1 日 6 回 14 日間及び 15 日目に 1 回点眼し、アルシアンブルー色素結合法により結膜ムチン様物質量を測定したところ、本薬群の結膜ムチン様物質は基剤群及び HA 群と比べて有意に増加した。

v) 角膜に対する作用 (4.2.1.1-15)

N-アセチルシステイン処置した雌性白色ウサギ (各群 10 例) の片眼に本薬 1% を 1 回 50 μ L、1 日 6 回 14 日間及び 15 日目に 1 回点眼し、アルシアンブルー色素結合法により角膜ムチン様物質量を測定したところ、角膜ムチン様物質は基剤群と比べて有意に増加した。

vi) 角膜、結膜及び涙液ムチンに対する作用 (4.2.1.1-16)

N-アセチルシステイン処置した雌性白色ウサギ (各群 10 例) の右眼に本薬 1% を 1 回 50 μ L、1 日 6 回 14 日間及び 15 日目に 1 回点眼し、ゲルろ過と ELLA 法を組み合わせせた方法により角膜、結膜及び涙液のムチン量を測定したところ、角膜及び結膜のムチン量は基剤群と比べて有意に増加した。涙液中のムチン量は N-アセチルシステイン処置により減少せず、本薬群のムチン量は基剤群と同程度であった。

3) ウサギ正常眼における結膜ゴブレット細胞増加作用

① 用量反応性の検討及び涙液量に対する作用 (4.2.1.1-17)

雌性白色ウサギ (各群 7~8 例) の両眼に本薬 0.1、0.3、1 又は 3% を 1 回 50 μ L、1 日 6 回 14 日間及び 15 日目に 1 回点眼した後、インプレッションサイトロジー法により結膜ゴブレット細胞を採取し、Periodic acid Schiff (PAS) 染色したところ、結膜ゴブレット細胞数は 0.3% 以上の濃度で基剤群と比べて有意に増加し、0.3% 以上の濃度で最大に達した。また、シルマーテスト第 1 法変法により涙液量を測定したところ、本薬群の涙液量は基剤群と比べて増加傾向を示したものの、用量依存性はなく、いずれの本薬群でも基剤群と有意な差は認められなかった。

② 点眼期間及び作用持続期間の検討 (4.2.1.1-18)

雌性白色ウサギ (各群 8 例) の両眼に本薬 1% を 1 回 50 μ L、1 日 6 回、7、14、28 又は 56 日間及びその翌日に 1 回点眼したところ、結膜ゴブレット細胞数は 14 日間以上の点眼期間で非点眼群と比べて有意な増加を示し、14 日間以上の点眼期間で最大に達した。また、両眼に本薬 1% を 1 回 50 μ L、1 日 6 回 14 日間及び 15 日目に 1 回点眼した後、7、14 又は 28 日間休薬し、結膜ゴブレット細胞数を経時的に測定したところ、結膜ゴブレット細胞数は 14 日間の反復点眼後に非点眼群と比べて有意に増加し、さらに休薬後 7 日目まで有意差が認められたが、休薬後 27 日目以降は正常眼と同程度まで減少した。

4) 角膜及び結膜障害に対する作用

① 送風による角膜障害に対する作用 (4.2.1.1-19)

送風（ヘアードライヤーからの室温の風を10分間送風）により角膜障害を惹起させた雌性白色ウサギ（各群10例）両眼に本薬1%又は0.1%HA点眼液を1回50 µL、1日6回、角膜障害作製の前後各14日間点眼したところ、角膜障害作製後1日目において、角膜障害の指標であるローズベンガル染色スコアは、生理食塩液群及びHA群と比べて本剤群で有意に低かった。同じく角膜障害の指標であるフルオレセイン染色スコアについては、有意差は認められなかったが、本薬群のスコアは生理食塩液群及びHA群と比べて低値であった。

② N-アセチルシステインによる角結膜障害に対する作用 (4.2.1.1-20)

N-アセチルシステイン処置した雌性白色ウサギ（各群20例）の両眼に本薬1%を1回50 µL、1日6回（ただし1日目は4回）14日間及び15日目に1回点眼したところ、角膜及び結膜障害の指標であるローズベンガル染色スコアの投与前後の差は、角膜及び結膜のいずれにおいても基剤群と比べて有意に大きかった。

③ N-アセチルシステインによる角膜バリア機能障害に対する作用 (4.2.1.1-21)

N-アセチルシステイン処置した雌性白色ウサギ（各群6例）の左眼に本薬1%、右眼に基剤をそれぞれ1回50 µL、1日6回14日間及び15日目に1回点眼したところ、角膜バリア機能の指標である角膜へのフルオレセイン取り込み量は基剤投与眼と比べて本薬投与眼で有意に低く、本薬投与眼の取り込み量は正常眼（非点眼群、3例）と同程度であった。

(2) 副次的薬理試験

1) 眼圧及び瞳孔径に対する影響 (4.2.1.2-1)

雌性白色ウサギ（各群6例）の右眼に本薬1、3及び6%を1回50 µL、単回点眼並びに1日6回14日間及び15日目に1回反復点眼したところ、眼圧及び瞳孔径に対する影響は点眼24時間後（反復点眼試験では最終点眼の24時間後）まで認められなかった。

<審査の概略>

機構は、本薬の非臨床試験成績及び文献等を整理した上で、ドライアイに対する本薬の作用機序を考察するよう求めた。

申請者は、本薬の投与により培養ウサギ角膜上皮細胞数が増加したこと（4.2.1.1-4）、培養ヒト角膜上皮細胞において膜結合型ムチン遺伝子（MUC1及びMUC4）の発現量、細胞内及び培養上清中のムチン量が増加したこと（4.2.1.1-1～2）、及び角結膜上皮細胞の膜結合型ムチンが切り離され、涙液中に浮遊することが報告されていること（Govindarajan B et al., *Exp Eye Res.* 90: 655-663, 2010）から、本薬は角膜上皮細胞の増殖及び膜結合型ムチンの産生を亢進させ、その結果、涙液中ムチンが増加すると考えられることを説明した。また、本薬の投与によりウサギの結膜ゴブレット細胞数が増加したこと（4.2.1.1-17）、及び培養ラット結膜ゴブレット細胞において遊離型ムチン分泌が増加し（Rios JD et al., *Exp Eye Res.* 86: 629-636, 2008）、結膜ゴブレット細胞数が増加することが報告されていること（Rios JD et al., *Cornea.* 25: 573-581, 2006）から、本薬は増殖した結膜ゴブレット細胞からの遊離型ムチンの分泌についても亢進させることが示唆されたと説明した。

機構は、提出された資料及び回答より、本薬のムチン産生促進作用は示されており、ドライアイに対する薬理効果は説明可能と判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料として、ラット、ウサギ及びイヌにおける点眼又は経口投与時の試験成績が提出された。また、ウサギ及びイヌに反復点眼時のトキシコキネティクス試験の成績が提出された。薬物動態の検討には、本薬及び本薬の標識体 (^{14}C 標識体) が用いられ、血漿、血清及び組織内の本薬未変化体及び代謝物濃度は、高速液体クロマトグラフィー/蛍光検出法 (HPLC/FL 法) を用いて定量された (未変化体及び代謝物の定量下限: 10 ng/mL <ラット血漿中濃度>、 5 ng/mL <ウサギ及びイヌ血清中濃度>)。また、組織中放射能は液体シンチレーションカウンター (定量下限: バックグラウンド値の 2 倍) 及び高速液体クロマトグラフィー/フローシンチレーション法を用いて定量された。なお、薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値で示している。

(1) 吸収

1) 単回及び 1 日頻回投与試験 (4.2.2.2-1、4.2.2.3-1~4.2.2.3-2)

雄性ラット (3 例) の両眼に本薬 6% を単回点眼 (各眼 $10\text{ }\mu\text{L}$ 、 1.2 mg/匹) したときの血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータ³は、 C_{max} : 34.0 ng/mL 、 t_{max} : 3 時間、 $\text{AUC}_{0-10\text{h}}$: $189.8\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$: 7.28 時間であった。

ラット (雌雄各 3 例) の両眼に本薬 1 又は 6% を 6 回 (1 時間間隔) 点眼 (各眼 $10\text{ }\mu\text{L}$ 、それぞれ 1.2 及び 7.2 mg/匹/日) したとき、本薬 6% 群における 6 回点眼後の血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータは、雌雄それぞれで、 C_{max} : 293.9 及び 356.7 ng/mL 、 t_{max} : とともに最終点眼後 0.5 時間、 $\text{AUC}_{0-15\text{h}}$: 2108 及び $1736\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$: 3.30 及び 3.60 時間であり、本薬 6% を 6 回点眼したときの血漿中本薬濃度は単回投与に比較して高かった。

雄性ウサギ (白色及び有色各 3 例) の両眼に ^{14}C 標識体 1% を単回点眼 (各眼 $50\text{ }\mu\text{L}$ 、 1 mg/匹) したときの血漿中放射能濃度の薬物動態パラメータは、白色及び有色ウサギそれぞれで C_{max} : 36 及び 42 ng eq/mL 、 t_{max} : 0.25 及び 4 時間、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$: 219 及び $578\text{ ng eq}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$: 7.77 及び 5.25 時間であった。また、血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータは、白色及び有色ウサギでそれぞれ、 C_{max} : 30.2 及び 35.7 ng/mL 、 t_{max} : 0.25 及び 4 時間、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$: 262 及び $488\text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$: 13.1 及び 5.21 時間であり、放射能濃度とほぼ等しかった。なお、白色及び有色ウサギのいずれにおいても、点眼後 0.25 及び 4 時間に血漿中放射能濃度及び血漿中本薬濃度のピークが認められ、申請者は、鼻腔粘膜からの吸収及び鼻腔を經由して移行した一部の薬物の消化管からの吸収に起因している可能性があると考えしている。

2) 反復投与試験 (4.2.2.3-3、4.2.3.2-1~4.2.3.2-4)

雄性有色ウサギ (3 例) の片眼に ^{14}C 標識体 2% を 1 回 $50\text{ }\mu\text{L}$ 、1 日 4 回 (4 時間間隔) 3 週間反復点眼 (4 mg/匹/日) したとき、点眼 1 日、1 週目及び 3 週目のそれぞれ 4 回点眼後の血漿中放射能濃度の薬物

³ C_{max} : 最高濃度、 t_{max} : 最高濃度到達時間、 AUC : 濃度-時間曲線下面積、 $t_{1/2}$: 消失半減期

動態パラメータは、 C_{max} : 65.43、70.14 及び 100.0 ng eq./mL、 t_{max} : 0.25、0.17 及び 0.25 時間、 AUC_{0-12h} : 445.8、539.2 及び 735.4 ng eq.·h/mL、 $t_{1/2}$: 8.844、13.66 及び 6.227 時間であった。

有色ウサギ（雌雄各 3～4 例）の片眼に本薬 1、3 又は 6%を 1 回 50 μ L、1 日 6 回（1 時間間隔）4 週間又は 26 週間反復点眼したとき、本薬 1（3 mg/匹/日）、3（9 mg/匹/日）及び 6%（18 mg/匹/日）群における 4 週間点眼後の C_{max} は雄でそれぞれ 79、121 及び 297 ng/mL、雌でそれぞれ 100、220 及び 319 ng/mL、 AUC_{0-24h} は雄でそれぞれ 866、1521 及び 3300 ng·h/mL、雌でそれぞれ 966、2760 及び 5104 ng·h/mL、26 週間点眼後の C_{max} は雄でそれぞれ 88、312 及び 365 ng/mL、雌でそれぞれ 136、236 及び 436 ng/mL、 AUC_{0-24h} は雄でそれぞれ 969、2574 及び 4320 ng·h/mL、雌でそれぞれ 1617、3306 及び 4836 ng·h/mL であり、血清中本薬濃度の C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加する傾向を示したが、投与量と比例した増加ではなかった。また、明らかな性差及び反復投与による血清中濃度の増加は認められなかった。

ビーグル犬（雄雌各 3～4 例）の片眼に本薬 1、3 又は 6%を 1 回 50 μ L、1 日 6 回（1 時間間隔）4 週間あるいは 39 週間反復点眼したとき、本薬 1（3 mg/匹/日）、3（9 mg/匹/日）及び 6%（18 mg/匹/日）群における 4 週間点眼後の C_{max} は雄でそれぞれ 12、18 及び 30 ng/mL、雌でそれぞれ <5、31 及び 28 ng/mL、 AUC_{0-24h} は雄でそれぞれ 55、81 及び 234 ng·h/mL、雌でそれぞれ NC⁴、225 及び 256 ng·h/mL、39 週間点眼後の C_{max} は雄でそれぞれ 2、12 及び 28 ng/mL、雌でそれぞれ 7、30 及び 42 ng/mL、 AUC_{0-24h} は雄でそれぞれ 2、56 及び 205 ng·h/mL、雌でそれぞれ 34、231 及び 333 ng·h/mL であった。血清中本薬濃度の C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加する傾向を示したが、投与量と比例した増加ではなかった。また、明らかな性差及び反復投与による血清中濃度の増加は認められなかった。

(2) 分布

1) 眼組織分布試験 (4.2.2.3-1～4.2.2.3-3、参考資料 4.2.2.3-4)

雄性白色ウサギ（3 例）の両眼に ¹⁴C 標識体 1%を単回点眼（各眼 50 μ L、1 mg/匹）したとき、組織内放射能濃度は結膜が最も高い濃度を示し、次いで瞬膜及び角膜が高濃度であった。放射能は迅速な眼内分布を示し、結膜、瞬膜、角膜、網膜/脈絡膜、虹彩、強膜、毛様体及び硝子体では点眼後 15 分に C_{max} に達した。視神経及び房水では点眼後 2 時間に、水晶体では点眼後 4 時間に C_{max} に達した。点眼後 24 時間には、血液、硝子体及び房水中には放射能は検出されなかった。

雄性有色ウサギ（3 例）の両眼に ¹⁴C 標識体 1%を単回点眼（各眼 50 μ L、1 mg/匹）したとき、虹彩及び網膜/脈絡膜においては点眼後 7 日においても、毛様体においては点眼後 14 及び 28 日においても放射能が認められた。虹彩、毛様体及び網膜/脈絡膜における点眼後 24 時間までの放射能濃度の $t_{1/2}$ は 10～13 時間であり、白色ウサギの $t_{1/2}$ 5～6 時間よりも長かった。

雄性有色ウサギ（1 例）の片眼に ¹⁴C 標識体 2%を 1 回 50 μ L、1 日 4 回（4 時間間隔）3 週間反復点眼（4 mg/匹/日）したときの定量的オートラジオグラフィにおいて、投与初日、1 及び 3 週間目の各 4 回点眼後の角膜及び結膜は高い放射能濃度を示し、 C_{max} は結膜で 2.410～16.88 μ g eq. /g tissue、角膜で 3.343～18.26 μ g eq. /g tissue であった。各投与日の 4 回目点眼後の角膜及び結膜内放射能濃度は、投与初日が最も高く、投与期間の延長に伴う組織内濃度の増加は認められなかった。一方、投与 3 週間目には、虹彩及び毛様体は投与初日より高い放射能が認められ、投与期間の延長に伴って組織内濃度が増加する傾向が認められた。虹彩からの減衰は緩やかであった。瞬膜内濃度は投与期間を通じて高い値を示した。オートラジオ

⁴ すべての測定時点で定量限界（5 ng/mL）未満のため未算出。

オグラム上には、水晶体、強膜、網膜/脈絡膜、視神経、硝子体、房水には投与期間を通じて放射能は認められなかった。また最終投与2週間後には、いずれの眼組織からも放射能は消失した。

2) 血球移行率 (4.2.2.3.1-1~4.2.2.3-2)

雄性白色及び有色ウサギ (各3例) の両眼に ^{14}C 標識体 1% を単回点眼 (各眼 50 μL 、1 mg/匹) したとき、それぞれの血液中濃度の C_{max} は対応する血漿中濃度の 56 及び 55% であった。

(3) 代謝

1) ウサギ点眼時の血漿及び眼組織中代謝物 (4.2.2.4-1、4.2.2.3-1~4.2.2.3-2、参考資料 4.2.2.4-2)

雄性白色ウサギ (3例) に ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中には代謝物として主に OPC-22285 (8位水酸化体) 及び OPC-12959 (6位水酸化体) が認められた。

雄性有色ウサギ (3例) の両眼に ^{14}C 標識体 1% を単回点眼 (各眼 50 μL 、1 mg/匹) したとき、点眼後 0.25 及び 1 時間の結膜及び角膜に未変化体が多く存在し、虹彩/毛様体、網膜/脈絡膜、強膜、房水、水晶体及び硝子体にも未変化体が検出されたが、代謝物はこれらの眼組織内及び房水中には検出されなかった。また、雄性有色及び白色ウサギ (各3例) の両眼に ^{14}C 標識体を単回点眼 (各眼 50 μL 、1 mg/匹) したとき、血漿中未変化体濃度は放射能濃度とほぼ等しく (本項 (1) 1) 参照)、血漿中では未変化体が主な成分であった。

2) ヒト肝ミクロソームにおける *in vitro* 代謝物 (5.3.2.2-1)

ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.1~2 mmol/L) を反応させたとき、代謝物 OPC-22285 が主として生成し、他に OPC-12959 の生成が認められた。OPC-22285 の生成速度は CYP3A4 の阻害剤であるトロレアンドマイシン及び CYP3A4 の抗体によってのみ阻害されたことから、ヒト肝ミクロソームにおける本薬の代謝には CYP3A4 が主に関与することが示唆された。

3) 発現系ヒトチトクローム P450 における *in vitro* 代謝物 (5.3.2.2-2)

発現系ヒトチトクローム P450 と本薬 (0.05~2 mmol/L) を反応させたとき、CYP3A4 によって OPC-22285 及び OPC-12959 の生成が認められた。他の発現系チトクローム P450 では代謝物の生成は認められず、本薬の代謝には CYP3A4 が主に関与することが示唆された。

本薬は CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 のいずれのチトクローム P450 代謝活性に対しても 500 $\mu\text{mol/L}$ の濃度まで、最大約 16% の阻害率しか示さず、阻害作用は弱いと考えられた。さらに、CYP2C9 による NSAIDs (diclofenac、naproxen) の代謝活性に対し、本薬は 500 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で最大 27.8% の阻害率を示し、阻害作用は弱いと考えられた。一方、CYP3A4 による本薬から代謝物 OPC-22285 への代謝活性に対して、NSAIDs である diclofenac、nabumetone、ibuprofen、indomethacin、naproxen、piroxicam 及び aspirin は 1000 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で最大 63.7% の阻害作用を示したが、その作用は NSAIDs の臨床上的での血中濃度 (10~30 $\mu\text{mol/L}$) を考慮すると临床上問題となる可能性は低いと考えられた。

<審査の概略>

機構は、ウサギ単回点眼試験において、本薬がメラニンと結合することが推察されており、また、ウサギ反復点眼試験において、投与期間の延長に伴い虹彩及び毛様体の組織内濃度が増加する傾向にあっ

たことを踏まえ、本薬のメラニン含有組織における安全性について、毒性及び臨床試験成績等にも言及した上で詳細に説明するよう求めた。

申請者は、 ^{14}C 標識体 1%を有色ウサギに単回点眼したときの試験成績より、 $t_{1/2}$ が長いことから、本薬はメラニンに結合していると推察されるものの、メラニンを含有する虹彩、毛様体、網膜/脈絡膜の放射能濃度は白色ウサギと同程度であり、有色ウサギにおいて、投与後 7 日目の虹彩及び網膜/脈絡膜の放射能濃度はそれぞれの C_{\max} の 0.6 及び 13.4%まで、投与後 28 日目の毛様体の放射能濃度は C_{\max} の 8.0%まで減衰したことから、組織に分布した薬物のうちメラニンへ結合した量は少ないと考えられること、また、 ^{14}C 標識体 2%を有色ウサギに反復点眼したときの試験成績より、メラニンを含有する虹彩及び毛様体では、初日の C_{\max} に比べて 3 週目は 1.5~3.4 倍に上昇していたことから、本薬の反復投与によりメラニンに結合した薬物が累積することが考えられるものの、有色ウサギを用いた 4 及び 26 週間反復投与毒性試験（1、3 及び 6%、1 日 6 回点眼）及びイヌを用いた 4 及び 39 週間反復投与毒性試験（1、3 及び 6%、1 日 6 回点眼）のいずれにおいても、前眼部刺激性評価で虹彩に刺激性変化は認められず、病理組織学的検査でもメラニン含有組織を含む眼組織に被験物質に起因する異常は認められなかったことを説明した。さらに、臨床試験（日本人ドライアイ患者を対象とした第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験及び長期投与試験の併合。以下、国内 4 試験併合データ）では、メラニンを含有する虹彩、毛様体、網膜/脈絡膜に係る有害事象として、本剤 0.5%群で虹彩炎が 0.1% (1/670 例)、本剤 2%群で網膜出血が 0.4% (3/670 例)、糖尿病性網膜症、視神経乳頭出血及び網膜静脈閉塞がそれぞれ 0.1% (1/670 例) に認められたものの、発現率は低く、視神経乳頭出血以外の有害事象は治験薬との因果関係が否定されていることから、本剤の臨床使用において、メラニン含有組織における安全性が問題となる可能性は低いと考えられることを説明した。

機構は、以上の説明を了承し、メラニン含有組織に対する本薬の結合が予想されるものの、臨床予定濃度においては、当該結合に起因した安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、局所刺激性試験及びその他の試験（皮膚感作性試験及び光毒性試験）が実施された。

(1) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験については、有色ウサギにおける 4 週間及び 26 週間反復点眼毒性試験及びイヌにおける 4 週間及び 39 週間反復点眼毒性試験が実施された。有色ウサギにおける 26 週間投与試験では主な所見として 3%以上の投与群で流涙及び眼瞼皮膚炎、6%投与群で軽度な局所刺激性（結膜充血及び分泌物）及び眼瞼皮膚炎に伴う二次的な変化と考えられる結膜炎、下顎リンパ節炎、骨髄の顆粒球系細胞の増生及び血液学的検査値の変化（好中球数及びグロブリンの増加）が認められており、無毒性量は 3%と判断されている。眼瞼皮膚炎については、被験物質及び流涙などによる被毛の濡れに対する動物の擦りや引っ掻き行動などの物理的刺激によるものと考えられており、本薬投与による毒性所見とは判断されていない。イヌにおける試験では本薬投与による影響は認められず、無毒性量は 6%と判断されている。

1) 有色ウサギにおける4週間反復点眼毒性試験 (4.2.3.2-1)

雌雄有色ウサギ (Dutch 種) に本薬 0 (基剤)、1、3 及び 6% が、右眼に 50 µL/回、1日6回 (1時間間隔)、4週間点眼された。3%以上の投与群において、結膜充血、分泌物及び流涙が認められたが、Kay and Calandra の分級評価基準 (Kay JH and Calandra JC. *J Soc Cosmet Chem.* 13: 281-289, 1962) において 3%群では”nonirritating”、6%群では”practically nonirritating”に分類されるものであることから、毒性学的に意義のある所見とは判断されていない。また、3%以上の投与群において、病理組織学的検査で眼瞼皮膚炎が認められたが、流涙による被毛の濡れに対する動物の擦りや引っ掻き行動などの物理的刺激が原因と考えられること、またウサギでは被毛の継続的な濡れによって湿性皮膚炎が発生することが報告されており (斉藤久美子 うさぎ学入門 インターズー 1997 ; p116)、被毛の濡れ自体も一因と考えられることから、本薬投与による毒性所見とは判断されていない。なお、いずれの所見も4週間の休薬により回復又は回復傾向が認められた。以上の結果より、無毒性量は6%と判断されている。

2) 有色ウサギにおける26週間反復点眼試験 (4.2.3.2-2)

雌雄有色ウサギ (Dutch 種) に本薬 0 (基剤)、1、3 又は 6% が、右眼に 50 µL/回、1日6回 (1時間間隔)、26週間点眼された。3%以上の投与群において、4週間反復点眼試験 (本項 (1) 1) 参照) に比べて流涙の頻度が増加し、結膜充血及び分泌物、眼瞼皮膚の疎毛並びに病理組織学的検査では眼瞼皮膚炎及び結膜炎が認められ、さらに6%投与群では眼瞼皮膚の脱毛、下顎リンパ節炎及び骨髄の顆粒球系細胞の増生並びに血液学的検査で好中球数及びグロブリンの増加が認められた。眼科学的検査で認められた結膜充血及び分泌物の所見は、Kay and Calandra の分級評価基準において3%投与群の雌雄及び6%投与群の雄では”practically nonirritating”、6%投与群の雌では”minimally irritating”に分類された。3%以上の投与群において認められた結膜炎及び6%投与群で認められた病理組織学的所見及び血液学的検査値の変化は、すべて眼瞼皮膚炎に関連した所見であると考えられている。眼瞼の疎毛及び脱毛並びに眼瞼皮膚炎については、本薬による被毛の濡れに対する動物の擦りや引っ掻き行動等が原因と考えられること、また眼瞼皮膚炎については、被毛の濡れ自体も一因と考えられることから、本薬投与による毒性所見とは判断されていない。なお、いずれの所見も4週間の休薬により回復または回復傾向が認められた。以上の結果より、無毒性量は3%と判断されている。

3) イヌにおける4週間反復点眼試験 (4.2.3.2-3)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (基剤)、1、3 又は 6% が、右眼に 50 µL/回、1日6回 (1時間間隔)、4週間点眼された。眼毒性評価及び全身毒性評価において、本薬投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。以上の結果より、無毒性量は6%と判断されている。

4) イヌにおける39週間反復点眼試験 (4.2.3.2-4)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (基剤)、1、3 又は 6% が、右眼に 50 µL/回、1日6回 (1時間間隔)、39週間点眼された。眼毒性評価及び全身毒性評価において、本薬投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。以上の結果より、無毒性量は6%と判断されている。

(2) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.2-1)

本薬の経口剤の承認申請時に種々の遺伝毒性試験が既に実施されていたが、哺乳類細胞 (チャイニー

ズハムスター卵巣由来細胞、以下「CHO 細胞」)を用いた染色体異常試験において、代謝活性化条件下で 463 µg/mL 以上の濃度で染色体異常が認められたことを踏まえ、哺乳類培養細胞 (マウスリンパ腫細胞)を用いた前進突然変異試験及び単回点眼後の白色ウサギ角膜上皮細胞を用いた不定期 DNA 合成試験が実施された。哺乳類培養細胞 (チミジンキナーゼ遺伝子ヘテロ欠損マウスリンパ腫 L5178Y 細胞)を用いた前進突然変異試験 (4.2.3.3.1-1) では、本薬 232~3710 µg/mL までの濃度で検討した結果、3710 µg/mL (10 nmol/L) で細胞毒性が認められたものの、ラット S9 添加による代謝活性化の有無にかかわらず遺伝子変異は誘発されなかった。またウサギ角膜上皮細胞を用いた不定期 DNA 合成試験 (4.2.3.3.2-1) では本薬 0 (基剤)、2 又は 6%を雄性白色ウサギ (各 3 例) の左眼に 0.1 mL 単回点眼 2 時間後に角膜を摘出し、単離した角膜上皮細胞に ³H-チミジンを取り込ませて DNA 損傷性を検討した結果、DNA 損傷性は認められなかった。

(3) 局所刺激性試験

有色ウサギにおける眼一次刺激性試験及び苛酷条件保存品の有色ウサギにおける眼一次刺激性試験が実施され、本薬は 6%までの濃度で眼刺激性はなく、苛酷条件保存品についても眼刺激性はないものと判断されている。

1) 有色ウサギにおける眼一次刺激性試験 (4.2.3.6-1~2)

雄性有色ウサギ (Dutch 種) に本薬 0 (基剤)、1、3 又は 6%が、右眼に 100 µL/回、1 時間間隔で 6 回及び 30 分間隔で 15 回点眼され、最終点眼 1、3、24、48 及び 72 時間後に Draize 法による前眼部肉眼観察及び細隙灯顕微鏡による観察並びに最終点眼 24 時間後にフルオレセイン染色による角膜障害性の観察が実施された。本薬 3%、15 回点眼群の 1/3 例で最終点眼 3 時間後に結膜分泌物が認められたものの、Kay and Calandra の分級評価基準において”practically nonirritating”であった。本試験において、その他の異常は認められなかったことから、本薬は 6%までの濃度では有色ウサギの眼粘膜に対する急性の刺激性はないものと判断されている。

2) 苛酷条件保存品の有色ウサギにおける眼一次刺激性試験 (4.2.3.6-3)

雄性有色ウサギ (Dutch 種) に本薬 1 又は 2%の苛酷条件保存品 (温度 40°C、湿度 75%の条件下で 6 ヶ月間保存) が、右眼に 100 µL/回、30 分間隔で 15 回点眼され、最終点眼 1、3、24、48 及び 72 時間後に Draize 法による前眼部肉眼観察及び細隙灯顕微鏡による観察並びに最終点眼 24 時間後にフルオレセイン染色による角膜障害性の観察が実施された。本試験において、眼刺激性は認められなかった。

(4) その他の毒性試験

その他の毒性試験として、モルモットにおける皮膚感作性試験 (Maximization Test 法) 及び光毒性試験 (Morikawa 法) が実施された。本薬は 6%までの濃度では皮膚感作性及び光毒性を示さなかった。

1) モルモットにおける皮膚感作性試験 (4.2.3.7.7-1)

雄性モルモット (Hartley 系) に本薬 0 (基剤)、1、3 又は 6%単独又はフロインド完全アジュバントとの混合液が皮内投与され、1 週間後に本薬を閉塞貼付して感作を行い、さらに最終感作の約 2 週間後に本薬が閉塞貼付された。その結果、皮膚反応は認められず、本薬は 6%までの濃度では皮膚感作性を示さな

いと判断されている。

2) モルモットにおける光毒性試験 (4.2.3.7.7-2)

雄性モルモット (Hartley 系) に本薬 0 (基剤)、1、3 又は 6% が単回開放塗布され、塗布 30 分後から紫外線 A 波 (UVA) が 10 J/cm^2 照射された。紫外線照射前、照射 24、48 及び 72 時間後に背部の皮膚反応 (紅斑及び痂皮形成並びに浮腫形成) を Draize 法によって観察及び判定した結果、UVA 照射の影響による皮膚反応は認められず、本薬は 6% までの濃度では光毒性を示さないと判断されている。

<審査の概略>

(1) 遺伝毒性について

機構は、本薬投与による遺伝毒性のリスクについて説明するよう求めた。

申請者は、本薬の経口剤の製造承認申請時に実施された CHO 細胞を用いた染色体異常試験の代謝活性化条件下において、本薬 2% (20 mg/mL) よりも低濃度の $463 \mu\text{g/mL}$ 以上の濃度において染色体異常を示したものの、本申請にあたり実施したマウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験においては、染色体異常が誘発された用量範囲 ($463 \sim 3710 \mu\text{g/mL}$) で代謝活性化の有無にかかわらず遺伝子変異が誘発されず (<提出された資料の概略> (2) 参照)、臨床予定製剤である本薬 2% 及び製剤として調製可能な最大濃度である本薬 6% を単回点眼した白色ウサギ角膜上皮細胞を用いた不定期 DNA 合成試験においても DNA 損傷性は認められなかったこと (<提出された資料の概略> (2) 参照) を説明した。さらに申請者は、① 細菌を用いた復帰変異試験において遺伝毒性は認められず、ラット及びイヌにおける 52 週間反復経口投与毒性試験、マウス及びラットを用いた 2 年間混餌投与がん原性試験、ラット及び白色ウサギを用いた生殖発生毒性試験において、いずれの最高投与量においても明らかな毒性は認められなかったこと (ムコスタ錠 100 mg/ムコスタ顆粒 20% 医薬品インタビューフォーム 改訂第 10 版 2010 年 12 月) から、本薬及びその代謝物は典型的な遺伝毒性物質とは異なると考えられたこと、② 本薬 1% をウサギに単回点眼し、眼組織での代謝物検索を行ったところ、いずれの代謝物も検出限界以下であったこと ((ii) 薬物動態試験成績の概要<提出された資料の概略> (3) 1) 参照) から、ヒトへの本薬点眼時にも本薬の代謝物が眼組織で産生される可能性は低いと考えられること、③ ^{14}C 標識体 2% を有色ウサギに反復点眼し、眼組織内分布を検討した結果、組織内放射濃度の最高値は瞬膜における初回点眼 15 分後の $142.8 \mu\text{g eq./g tissue}$ であったが、投与 4 時間後には $12.67 \mu\text{g eq./g tissue}$ となり速やかな低下が認められたこと ((ii) 薬物動態試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 参照) から、ヒトへの点眼時においても染色体異常を誘発した最低用量 $463 \mu\text{g/mL}$ が眼組織内に滞留することはないと推察されることを踏まえると、臨床予定濃度である本薬 2% のヒトへの点眼時において生体内で遺伝毒性作用を示す可能性は極めて低いと考える旨を説明した。

機構は、毒性学的観点からは以上の回答を概ね了承し、遺伝毒性に関しては、臨床使用上は特段の懸念はないと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の薬物動態に関する評価資料として、健康成人を対象とした第 I 相単回点眼試験 (037E-001<5.3.3.1-1>)、第 I 相反復点眼試験 (037E-001<5.3.3.1-2>) 及びドライアイ患者を対象とした第 II 相試験 (037E-002<5.3.5.1-1>) の成績が提出された。血漿中及び尿中の未変化体及び代謝物は液体クロマトグラフ/タンデム質量分析計を用いて定量された (未変化体及び代謝物の定量下限: 0.0300 ng/mL<血漿中濃度>、0.100 ng/mL<尿中濃度>)。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示されている。

(1) 健康成人を対象とした試験

1) 第 I 相単回点眼試験 (5.3.3.1-1: 037E-001<20 年 月~20 年 月>)

日本人健康成人男性 (24 例<各ステップ本剤群 6 例、プラセボ群 2 例>) を対象としたプラセボ対照無作為化単盲検試験において、本剤 0.5、1 又は 2%を両眼に各 1 滴ずつ単回点眼したときの本薬の薬物動態が検討された。薬物動態パラメータは表 1 のとおりであり、血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24h} ともに用量比例性は認められなかった。

代謝物 (OPC-22285 及び OPC-12959) の血漿中濃度はいずれも定量下限 (0.0300 ng/mL) 未満であった。点眼後 24 時間までの OPC-22285 の尿中排泄率の平均値は 0.03~0.09%であったが、OPC-12959 はほとんどの被験者で尿中から検出されなかった。

表 1 日本人健康成人男性に本薬を単回点眼した時の薬物動態パラメータ

本薬濃度	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	尿中排泄量(ng)	尿中排泄率(%)
0.5%	0.96 ± 0.54	5.45 ± 3.58	6.00 ± 8.92	10.26	56103 ± 20807	11.22 ± 4.16
1%	1.00 ± 0.68	4.71 ± 1.56	4.17 ± 4.02	5.64 ± 3.03	58607 ± 24810	5.86 ± 2.48
2%	0.79 ± 0.48	5.55 ± 2.39	1.83 ± 1.17	11.34 ± 4.76	79084 ± 28893	3.95 ± 1.44

平均値又は平均値±標準偏差、尿中排泄量及び尿中排泄率は点眼後 24 時間までの値から算出。

2) 第 I 相反復点眼試験 (5.3.3.1-2: 037E-001<20 年 月~20 年 月>)

日本人健康成人男性 (12 例<本剤群 6 例、プラセボ群 6 例>) を対象としたプラセボ対照無作為化単盲検試験において、本剤 2%を両眼に 1 日 4 回 (3 時間ごと)、14 日間反復点眼したときの本薬の薬物動態が検討された。薬物動態パラメータは表 2 のとおりであり、14 日目の 4 回点眼後の C_{max} 、 AUC_{0-15h} 、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ は 1 日目の 4 回点眼後に比べて大きな差異は認められなかった。2 日目から 14 日目までのその日の初回点眼前の血漿中本薬濃度は 0.25~0.70 ng/mL の範囲であり、反復点眼による血漿中本薬濃度の上昇は認められなかった。

代謝物は、OPC-22285 が 2 例で検出され、血漿中濃度は最高 0.05 ng/mL であった。OPC-12959 の血漿中濃度はすべての時点で定量下限 (0.0300 ng/mL) 未満であった。1 回目の点眼から 24 時間までの OPC-22285 の尿中排泄率の平均値は 1 日目と 14 日目でそれぞれ 0.021%及び 0.023%であったが、OPC-12959 はほとんどの被験者で尿中から検出されなかった。

表 2 日本人健康成人男性に本薬 2%を反復点眼した時の各測定日 4 回点眼後の薬物動態パラメータ

時期	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-15h} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	尿中排泄量(ng)	尿中排泄率(%)
1 日目	2.18 ± 1.03	10.30 ± 6.09	1.08 ± 0.49	5.19 ± 1.34	206601 ± 112904	2.58 ± 1.41
14 日目	1.66 ± 0.64	13.48 ± 4.74	1.33 ± 0.75	10.64 ± 10.19	263515 ± 88425	3.29 ± 1.11

平均値±標準偏差、尿中排泄量及び尿中排泄率は 1 回目の点眼から 24 時間までの値から算出。 $t_{1/2}$ は 4 例、その他は 6 例。

(2) ドライアイ患者を対象とした試験

1) 第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1: 037E-002<20 年 月~20 年 月>)

日本人ドライアイ患者 (290 例) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 0.5、1 又は 2%を両眼に 1 日 4 回 (約 4~5 時間ごと)、12 週間点眼したときの本薬の薬物動態が検討された。点眼開始 12 週後に測定した血漿中本薬濃度⁵ (薬物動態解析症例 17~19 例) は、0.5、1 及び 2%でそれぞれ 2.13、4.39 及び 2.19 ng/mL 以下であった。

<審査の概略>

機構は、コンタクトレンズへの薬物の吸着について説明し、コンタクトレンズ着用時の点眼により安全性に影響を及ぼす可能性について考察するよう求めた。

申請者は、被験液⁶100 µL (本薬の実測値として約 1700 µg) にハードコンタクトレンズ又はソフトコンタクトレンズを 1 時間以上浸したときの本薬の吸着量及び吸着後の放出量を測定したところ、ソフトコンタクトレンズのみで吸着が認められたものの、その吸着量は 26~92 µg、放出後の残留量は 3~66 µg であり、被験液中の本薬量に比べると僅かであること、また、コンタクトレンズを 30 回繰り返し本剤に浸したときのレンズの物理的性質 (形状及び外観、固さ・もろさ等) への影響を検討したところ、1 種類のソフトコンタクトレンズにおける含水率のわずかな低下を除き、コンタクトレンズの物理的性質への影響はなかったことから、ソフトコンタクトレンズ着用時の点眼が本薬の安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる旨を説明した。なお、添付文書等においては、ソフトコンタクトレンズ着用時の点眼により、眼に違和感を感じた際には眼科医に相談するよう注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上の回答を概ね了承するものの、含水性ソフトコンタクトレンズを装着したドライアイ患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、レンズへの吸着が本剤の有効性及び安全性に与える影響は不明であることから、製造販売後調査においてソフトコンタクトレンズ着用時の有効性及び安全性を確認する必要があると考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

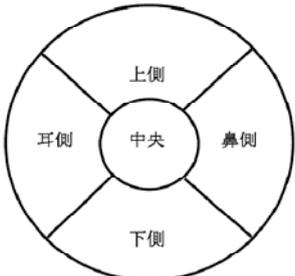
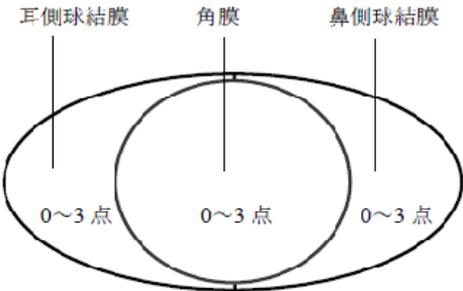
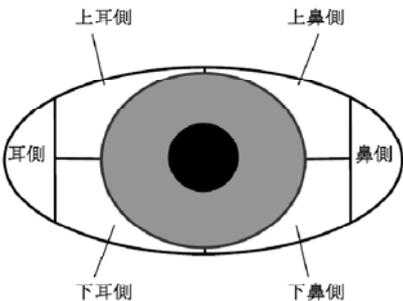
有効性及び安全性の評価資料として、ドライアイ患者を対象とした第Ⅱ相試験 (037E-002<5.3.5.1-1>)、後期第Ⅱ相試験 (037E-001<5.3.5.1-2>)、第Ⅲ相試験 (037E-001<5.3.5.1-3>) 及び長期投与試験 (037E-002<5.3.5.2-1、5.3.5.2-2>) の成績が提出された。また、安全性の評価資料として、健康成人を対象にした第Ⅰ相単回点眼試験 (037E-001<5.3.3.1-1>) 及び第Ⅰ相反復点眼試験 (037E-001<5.3.3.1-2>) の成績が提出された。

なお、ドライアイ患者を対象とした各臨床試験における、フルオレセイン角膜染色 (Fluorescein Corneal Staining、FCS) スコア及びリサミングリーン結膜染色 (Lissamine Green Conjunctival Staining、LGCS) スコアのスコアリングについては、図 1 のように、NEI/Industry Workshop の報告 (Lemp MA. *CLAO J.* 21: 221-232, 1995) によるスコアリング法が用いられた。

⁵ 最終点眼日において時間を決めず、各被験者毎に 1 回の血漿中濃度が測定された。

⁶ 点眼後、涙液による希釈を考慮し、本剤とリン酸塩緩衝塩化ナトリウム試液 (pH 7.4) を 4:1 の割合で混合した液。

図1 臨床試験とドライアイ診断基準とのスコアリング方法の比較

本剤の臨床試験	2006年ドライアイ診断基準
<p>FCS：角膜のそれぞれ分画は0～3点、最大15点。</p> 	<p>角膜・結膜あわせて最大9点。</p> 
<p>LGCS：結膜のそれぞれの分画は0～3点、最大18点。</p> 	

右眼のみを示す。左眼も同様。

(1) 健康成人を対象とした試験

1) 第I相単回点眼試験 (5.3.3.1-1: 037E-001<2000年 月～2000年 月>)

日本人健康成人男性（目標症例数24例<各ステップ本剤群6例、プラセボ群2例>）を対象に、本剤の単回点眼時における安全性及び薬物動態の検討を目的として、プラセボ対照無作為化単盲検試験が実施された（薬物動態は「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤0.5%（ステップ1）、1%（ステップ2）、2%（ステップ3）又はプラセボを、両眼に1滴ずつ、単回点眼することとされた。

総投与症例24例（各ステップ本剤群6例、プラセボ群2例）全例が安全性解析対象とされた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は本剤0.5%群1例（味覚異常1例）、1%群2例（味覚異常、味覚異常/眼そう痒症各1例）、2%群2例（味覚異常2例）、プラセボ群0例に認められ、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」とされたが、すべて軽度であり無処置にて回復した。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

2) 第I相反復点眼試験 (5.3.3.1-2: 037E-001<2000年 月～2000年 月>)

日本人健康成人男性（目標症例数12例<本剤群6例、プラセボ群6例>）を対象に、本剤の反復点眼時における安全性及び薬物動態の検討を目的として、プラセボ対照無作為化単盲検試験が実施された（薬物動態は「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤2%又はプラセボを、両眼に1回1滴ずつ、1日4回点眼することとされ、投与期間は14日間とされた。

総投与症例12例（本剤群6例、プラセボ群6例）全例が安全性解析対象とされた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は認められなかった。

(2) ドライアイ患者を対象とした試験

1) 第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: 037E-002<20 年 月～20 年 月>）

ドライアイ患者⁷（目標症例数 280 例<各群 70 例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態は「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、非臨床薬物動態試験成績から、本薬 1%を 1 日 4 回点眼することで角膜内の本薬濃度をほぼ有効濃度に維持できると考えられたこと、*in vivo* 薬理試験において、本薬 1%はウサギの N-アセチルシステイン障害眼に対して 1 日 6 回の点眼回数で角膜ムチン量を、1 日 4 回以上の点眼回数で結膜ムチン量を有意に増加させたこと等から、本剤 0.5、1、2%又はプラセボを、両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 4 回点眼することとされ、投与期間は 12 週間とされた。

総投与症例 290 例（本剤 0.5%群 72 例、1%群 72 例、2%群 74 例、プラセボ群 72 例）全例が安全性解析対象及び有効性の主たる解析対象である FAS（Full Analysis Set）とされた。

有効性の主要評価項目である FCS スコアの点眼終了時のベースライン値からの変化量（Last Observation Carried Forward、LOCF）（平均値±標準偏差）は、本剤 0.5%群 -2.8 ± 2.3 、1%群 -3.1 ± 2.6 、2%群 -2.1 ± 2.8 、プラセボ群 -2.6 ± 2.7 であり、もう一つの主要評価項目である主訴スコア⁸の点眼終了時のベースライン値からの変化量（LOCF）（平均値±標準偏差）は、本剤 0.5%群 -1.2 ± 1.1 、1%群 -1.4 ± 1.0 、2%群 -1.3 ± 1.1 、プラセボ群 -1.3 ± 0.9 であった。いずれの項目についても用量反応性はみられなかった。

有害事象は、本剤 0.5%群 63.9%（46/72 例）、1%群 61.1%（44/72 例）、2%群 74.3%（55/74 例）、プラセボ群 61.1%（44/72 例）に認められた。死亡例がプラセボ群 1 例（心不全）に認められ、その他の重篤な有害事象は本剤 0.5%群 1 例（背部痛）、2%群 2 例（人工骨頭関節脱臼、半月板障害）、プラセボ群 1 例（肝新生物）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本剤 0.5%群 1 例（背部痛 1 例）、1%群 6 例（そう痒性皮疹、眼乾燥、眼そう痒症、頭痛、眼痛、味覚異常各 1 例）、2%群 9 例（眼瞼炎 2 例、眼脂/眼充血、流涙増加、アレルギー性結膜炎、味覚異常、結膜炎、眼痛、潰瘍性角膜炎各 1 例）、プラセボ群 1 例（肝新生物 1 例）に認められ、このうち 0.5%群の背部痛、2%群の結膜炎、潰瘍性角膜炎、プラセボ群の肝新生物以外の事象は、治験薬との因果関係が否定されなかった。プラセボ群の肝新生物以外の事象の転帰は軽快又は回復であった。

副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）は、本剤 0.5%群 27.8%（20/72 例）、1%群 33.3%（24/72 例）、2%群 41.9%（31/74 例）、プラセボ群 16.7%（12/72 例）に認められ、いずれかの群で 3%以上の発現が認められた事象は味覚異常（本剤 0.5%群 15.3%<11/72 例>、1%群 20.8%<15/72 例>、2%群 25.7%<19/74 例>、プラセボ群 1.4%<1/72 例>）、眼刺激（本剤 0.5%群 5.6%<4/72 例>、1%群 2.8%<2/72 例>、2%群 2.7%<2/74 例>、プラセボ群 4.2%<3/72 例>）、眼そう痒症（本剤 0.5%群 4.2%<3/72 例>、1%群 4.2%<3/72 例>、2%群 2.7%<2/74 例>、プラセボ群 1.4%<1/72 例>）、眼脂（本剤 0.5%

⁷ ①ドライアイに関連した眼の自覚症状が 20 ヶ月以上前から発現しており、通常の治療により十分な効果がないもの、②主訴（患者が最も不快とする眼症状）のスコア 2 以上、③FCS スコア 4 以上、LGCS スコア 5 以上、シルマーテスト（5 分値）7 mm 以下、④両眼とも矯正視力 0.2 以上の患者

⁸ 異物感、乾燥感、羞明、眼痛及び霧視の 5 つの中から、患者が最も不快とする眼症状を主訴とし、主訴の程度は検査前日の最悪の程度として、次の基準で評価された。0：症状なし、1：弱い症状あり、2：中くらいの症状あり、3：強い症状あり、4：非常に強い症状あり

群 0.0%<0/72 例>、1%群 0.0%<0/72 例>、2%群 4.1%<3/74 例>、プラセボ群 1.4%<1/72 例>)であった。

申請者は、用量反応性が認められなかった原因として、涙液量が比較的多い患者層が影響している可能性が考えられたため、選択基準であるシルマーテスト 7 mm 以下を日本のドライアイ診断基準に合わせて 5 mm 以下とし、除外基準である「涙点プラグを 30 日以内に挿入」及び「涙点閉鎖術を 12 ヶ月以内に実施」を「涙点プラグを挿入している患者」及び「涙点閉鎖術を行った患者」と変更して探索的解析を行ったところ、FCS スコアで本剤 1%群、LGCS スコアで 1%群及び 2%群の有効性が示唆されたことから、以降の国内試験は上記のように涙液に関する選択・除外基準を変更し、また、本剤単独での有効性を適切に評価するため、人工涙液の併用を不可として実施したことを説明した。

2) 後期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-2: 037E-001<20 年 月~20 年 月>)

ドライアイ患者⁹ (目標症例数 300 例<各群 100 例>) を対象に、本剤の有効性に関する用量反応性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照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 1、2%又はプラセボを、両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 4 回点眼することとされ、投与期間は 4 週間とされた。

総投与症例 308 例 (本剤 1%群 103 例、2%群 102 例及びプラセボ群 103 例) 全例が安全性解析対象及び有効性の主な解析対象である FAS とされた。

有効性の主要評価項目である FCS スコアの点眼終了時のベースライン値からの変化量 (LOCF) は表 3 のとおりであり、主要解析である対比検定の結果、統計学的有意差が認められた。また、主要評価項目の副次解析の一つとしてプラセボ群と本剤群の群間比較が行われ、表 3 のとおり、いずれの本剤群においてもプラセボ群と比べ有意な改善が認められた (主要解析と副次解析との間の多重性は考慮されていない)。

表 3 点眼終了時の FCS スコアの変化量 (LOCF) のプラセボ群との比較 (FAS)

投与群	例数	変化量 (平均値±標準偏差)	検定結果
プラセボ群	103	-1.8±2.0	対比検定* p<0.001 プラセボ群との対比較** (Dunnett's t-test) 1%群 : p<0.001、2%群 : p<0.001
1%群	103	-3.5±2.2	
2%群	102	-3.7±2.4	

* : 主要解析。対比係数は、プラセボ群から順に(1 0 -1)。

** : 副次解析。

有害事象は、本剤 1%群 29.1% (30/103 例)、2%群 30.4% (31/102 例) 及びプラセボ群 27.2% (28/103 例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例 (肺炎) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本剤 1%群 3 例 (眼刺激、悪心、細菌性結膜炎各 1 例)、2%群 1 例 (潰瘍性角膜炎 1 例) 及びプラセボ群 6 例 (細菌性結膜炎 2 例、眼

⁹ ①ドライアイに関連した眼の自覚症状が 20 ヶ月以上前から発現しており、通常の治療により十分な効果がないもの、②ドライアイ関連眼症状 (異物感、乾燥感、羞明、眼痛及び霧視) のいずれかのスコアが 2 以上、③FCS スコア 4 以上、LGCS スコア 5 以上、シルマーテスト (5 分値) 5 mm 以下、④両眼とも矯正視力 0.2 以上の患者。

験炎、角膜びらん、上強膜炎、虹彩炎各 1 例) に認められ、1%群の眼刺激及び悪心は治験薬との因果関係が否定されなかった。プラセボ群の虹彩炎以外の事象の転帰は、回復又は軽快であった。

副作用は、本剤 1%群 17.5% (18/103 例)、2%群 18.6% (19/102 例)、プラセボ群 7.8% (8/103 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上の発現が認められた事象は、味覚異常 (本剤 1%群 13.6% < 14/103 例 >、2%群 15.7% < 16/102 例 >、プラセボ群 1.0% < 1/103 例 >)、眼刺激 (本剤 1%群 2.9% < 3/103 例 >、2%群 2.0% < 2/102 例 >、プラセボ群 3.9% < 4/103 例 >) であった。

以上より申請者は、主要評価項目である FCS スコアの変化量について、本剤 1%群及び 2%群においてプラセボ群と比較して有意な改善効果が認められたこと、点眼開始時の FCS スコア別の部分集団解析において、1%群及び 2%群の FCS スコアの変化量 (平均値±標準偏差) は、点眼開始時の FCS スコアの高い 10~15 の集団ではそれぞれ -4.8±2.5 (15 例) 及び -5.9±2.5 (15 例) であり、2%群における FCS スコアの変化量が 1%群を上回ったこと、いずれの群においても安全性に問題は認められなかったことから、第Ⅲ相試験における本剤の用量として 2%が妥当であると判断した旨を説明した。

3) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3: 037E- -001 < 20 年 月~20 年 月 >)

ドライアイ患者¹⁰ (目標症例数 180 例 < 各群 90 例 >) を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、0.1% HA 点眼液を対照とした無作為化並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 2%を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 4 回点眼、又は 0.1%HA 点眼液を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 6 回点眼することとされ、投与期間は 4 週間とされた。

総投与症例 188 例 (本剤群 93 例及び HA 群 95 例) 全例が安全性解析対象及び有効性の主な解析対象である FAS とされた。

有効性の主要評価項目は点眼終了時の FCS スコア及び LGCS スコアのベースライン値からの変化量 (LOCF) とされ、FCS スコア変化量について本剤群の HA 群に対する非劣性が検証された場合に、LGCS スコア変化量について本剤群の優越性の検討を行うこととされた。非劣性限界値 (FCS スコア平均変化量の群間差 [本剤群-HA 群]) は、0.1% HA 点眼液の第Ⅲ相試験と本剤の後期第Ⅱ相試験より推定された FCS 変化量 (プラセボ群 -1.8、HA 群 -3.0 及び本剤群 -3.7) に基づき、プラセボ群と HA 群との FCS スコア変化量の群間差 1.2 の 1/3 である 0.4 と設定された。FCS スコアの変化量は表 4 のとおりであり、群間差の 95%信頼区間の上限値が非劣性限界値 0.4 を下回ったため、本剤群の HA 群に対する非劣性が検証された。また、LGCS スコアの変化量は表 5 のとおりであり、本剤群の HA 群に対する優越性が検証された (p<0.001、t 検定)。

表 4 FCS スコアの変化量 (FAS)

	本剤群	HA 群
例数	93	95
平均値±標準偏差	-3.7±2.5	-2.9±1.8
HA 群との差 [95%信頼区間]	-0.9 [-1.47, -0.24]	

¹⁰ 2006 年ドライアイ診断基準に基づきドライアイと診断され、①ドライアイに関連した眼の自覚症状が 20 ヶ月以上前から発現しており、通常の治療により十分な効果がないもの、②ドライアイ関連眼症状 (異物感、乾燥感、羞明、眼痛及び霧視) のいずれかのスコアが 2 以上、③FCS スコア 4 以上、LGCS スコア 5 以上、シルマーテスト (5 分値) 5 mm 以下、④両眼ともに矯正視力 0.2 以上の患者。

表5 LGCS スコアの変化量 (FAS)

	本剤群	HA 群
例数	93	95
平均値±標準偏差	-4.5±3.2	-2.4±2.5
p 値 (t 検定)	<0.001	

有害事象は、本剤群 29.0% (27/93 例)、HA 群 20.0% (19/95 例) に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤群 1 例 (口渇 1 例)、HA 群 3 例 (胸部不快感、眼そう痒症、眼瞼浮腫各 1 例) に認められ、このうち HA 群の胸部不快感以外の事象は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも軽度で、転帰は回復であった。

副作用は、本剤群 16.1% (15/93 例)、HA 群 4.2% (4/95 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上の発現が認められた事象は、味覚異常 (本剤群 9.7% <9/93 例>、HA 群 0.0% <0/95 例>)、視力障害 (本剤群 2.2% <2/93 例>、HA 群 0.0% <0/95 例>)、眼痛 (本剤群 0.0% <0/93 例>、HA 群 2.1% <2/95 例>)、白血球数減少 (本剤群 2.2% <2/93 例>、HA 群 0.0% <0/95 例>) であった。

4) 長期投与試験 (5.3.5.2-1、5.3.5.2-2: 037E-002 <20 年 月 ~ 20 年 月>)

ドライアイ患者¹¹ (目標症例数 153 例) を対象に、本剤の長期点眼時の安全性及び有効性の検討を目的として、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 2%を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 4 回点眼することとされ、投与期間は 52 週間とされた。

総投与症例 154 例全例が安全性解析対象及び有効性解析対象とされた。

有効性の評価項目である FCS スコアのベースライン値からの変化量 (平均値±標準偏差) は、4 週時 -2.7±2.4 (149 例)、28 週時 -4.1±2.8 (135 例) 52 週時 -4.6±2.6 (127 例) であり、LGCS スコアのベースライン値からの変化量 (平均値±標準偏差) は、4 週時 -3.3±3.2 (149 例)、28 週時 -5.7±4.0 (135 例)、52 週時 -6.0±3.7 (127 例) であった。

有害事象は、81.8% (126/154 例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、6 例 (乳癌 2 例、関節痛、甲状腺機能低下症、大腿骨骨折、外科的血管シャント各 1 例) に認められたが、治験薬との因果関係はいずれも否定された。投与中止に至った有害事象は、14.3% (22/154 例) に認められ、このうち 12 例 (味覚異常 6 例、霧視 2 例、眼部不快感、目の異物感、視力低下、結膜炎各 1 例) では治験薬との因果関係が否定されなかったが、視力低下以外の事象の転帰は回復であった。

副作用は、23.4% (36/154 例) に認められた。2%以上の発現が認められた事象は、味覚異常 13.6% (21/154 例)、霧視 3.2% (5/154 例)、眼刺激 2.6% (4/154 例) であった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

1) 本剤の有効性評価の妥当性について

¹¹ 2006 年ドライアイ診断基準に基づきドライアイと診断され、①ドライアイ関連眼症状 (異物感、乾燥感、羞明、眼痛及び霧視) のいずれかのスコアが 2 以上、②FCS スコア 3 以上、LGCS スコア 5 以上、シルマーテスト (5 分値) 5 mm 以下又は涙液層破壊時間が 5 秒以下、④両眼ともに矯正視力 0.2 以上の患者。

機構は、本剤の臨床試験で用いた FCS スコア及び LGCS スコアのスコアリング方法について、その設定根拠及び妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、ドライアイの病態を把握するためには、角膜上皮障害の発生部位に注意する必要がある、部位ごとの評価も重要とされていること(大橋裕一. 点状表層角膜症. 角膜クリニック 第2版. 東京: 医学書院. 36-43, 2003)、ドライアイの角膜上皮障害は、症状の改善過程で角膜上方から下方へ向かって治癒していくことが報告されており(横井則彦. ドライアイの EBM. 臨眼 55: 72-85, 2001)、治療効果の推移を把握することは重要と考えられることを踏まえ、本剤の臨床試験で用いた、NEI/Industry Workshop の報告に従ったスコアリング部位をより細分化した方法は、角結膜上皮障害の程度の変化をより適確に捉えられる、ドライアイの病態に即したスコアリング方法であると考えを説明した。また申請者は、第Ⅲ相試験では、NEI/Industry Workshop の報告に従ったスコアに加え、2006 年ドライアイ診断基準(島崎潤、あたらしい眼科 24: 181-184, 2007)でもスコアをつけており、NEI/Industry Workshop の報告に従ったスコアで選択基準の最低スコアである FCS スコアが 4、LGCS スコアが 5 で、合計が 9 の場合には、2006 年ドライアイ診断基準のスコアは 3 あるいは 4 となるため、組み入れられた症例はいずれも 2006 年ドライアイ診断基準(角結膜の染色スコア 9 点満点中 3 点以上)を満たしていたことを説明した。

機構は、以上の回答を了承し、本剤の臨床試験で用いた FCS スコア及び LGCS スコアのスコアリング方法については妥当であると判断した。

また機構は、本剤で特徴的に認められる有害事象である味覚異常が、被験者及び評価者の盲検性に影響を及ぼし、有効性の評価にバイアスが生じた可能性について、見解を説明するよう求めた。

申請者は、本剤群で最も高頻度に見られる有害事象である味覚異常は、本剤の有効成分であるレバミピド自体の苦味に起因すると考えられ、臨床試験の実施にあたって、同意説明文書及び治験薬概要書には本剤で味覚異常(苦味)が多く発現することを記載していたため、味覚異常の発現が、被験者及び評価者の盲検性に影響を及ぼした可能性は否定できないと考える旨を説明した。しかしながら、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の本剤2%群の FCS スコア及び LGCS スコアを味覚異常の発現の有無別に集計した結果は表 6 のとおりであり、両試験ともに味覚異常なしの集団の有効性の結果は、全体の結果と大きな違いが認められなかったことから、味覚異常の発現は有効性の結果の解釈に影響を及ぼさなかったと考える旨を説明した。

表 6 味覚異常の発現の有無別の有効性評価項目の点眼終了時のベースライン値からの変化量 (LOCF)

	後期第Ⅱ相試験			第Ⅲ相試験		
	全体	味覚異常		全体	味覚異常	
		なし	あり		なし	あり
FCS スコア	-3.7±2.4 (102)	-3.9±2.5 (86)	-2.9±1.2 (16)	-3.7±2.5 (93)	-3.8±2.5 (84)	-3.1±2.6 (9)
LGCS スコア	-4.5±2.9 (102)	-4.8±2.9 (86)	-2.9±2.2 (16)	-4.5±3.2 (93)	-4.7±2.9 (84)	-2.6±4.6 (9)

平均値±標準偏差

機構は、味覚異常の発現が有害事象として評価者である医師に伝わることにより盲検性に影響を及ぼした可能性は否定できないものの、各染色スコアは治験依頼者が提供したスコア基準写真に従い判定さ

ており比較的客観性が高いと考えられること、味覚異常の発現による本剤の有効性評価におけるバイアスは有効性の過大評価につながると考えられるが、味覚異常ありの集団における結果は味覚異常なしの集団の結果よりやや劣る傾向であり、懸念されるような成績は得られていないことを踏まえ、味覚異常が本剤の臨床試験における有効性の結果の解釈に大きな影響を及ぼした可能性は低いと考える。

さらに機構は、米国第Ⅲ相試験（37E-201、37E-202）¹²では2試験ともにプラセボに対する本剤の有効性が検証されていないことから、国内外の試験成績が異なる結果となった原因について説明するよう求めた。

申請者は、米国の第Ⅲ相試験2試験はいずれもプラセボ対照試験であり、投与期間が異なるものの、ほぼ同じデザインであること、国内第Ⅱ相試験は米国試験を参考に立案したが、有効性の主要評価項目で用量反応性が認められなかったことから、国内後期第Ⅱ相試験ではデザインを変更し、国内第Ⅲ相試験は国内後期第Ⅱ相試験とほぼ同じデザインで実施したことを説明した。

その上で申請者は、① [redacted] [redacted] について、[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] となっており、[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] も対象としていたこと、② [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] も対象としていたこと、③ [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] ないこと、④ [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] こと等の要因が複合的に影響し、本邦と米国の試験結果が異なると考えている旨を説明した。

機構は、国内外の試験成績の差異に関する申請者の説明は論理的には理解できること、海外第Ⅲ相試験を参考としたデザインにより実施された国内第Ⅱ相試験において期待する成績が得られなかったことを踏まえ、上記の考察と同様の考え方にに基づきデザインを変更して実施された国内後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験においては本剤の有効性が認められていることを勘案すると、米国第Ⅲ相試験における結果は、本剤の有効性を否定するものではないと判断した。

以上を踏まえ、機構は、日本人ドライアイ患者における本剤の有効性は示されていると判断した。

¹² 2つの試験は投与期間が異なるもののほぼ同様のデザインであり、①6ヵ月以上前からドライアイ症状があり、②点眼開始前7日間の主訴の平均スコアが2以上、③シルマーテスト（5分値）がスクリーニング時7mm以下、点眼開始時9mm以下、④FCSスコア4以上、LGCSスコア5以上、⑤両眼ともに矯正視力0.6 logMAR以上のドライアイ患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験である。目標症例数は740例（本剤1%群180例、2%群280例、プラセボ群280例）、主要評価項目は投与12週時の他覚所見（FCSスコア）及び自覚症状（主訴の程度）とされた。投与期間は、37E-201試験は26週間、37E-202試験は52週間とされた。

2) 涙液分泌減少型のドライアイに対する本剤の有効性について

機構は、本剤の作用機序はムチン産生促進作用であり、涙液分泌促進作用を持たないこと、また、涙液分泌減少型のドライアイを呈するシェーグレン症候群 (SS) 症例の成績は非 SS 症例の成績より劣る傾向がみられることを踏まえ、涙液分泌が極端に減少している患者においても本剤の有効性が期待できるのか説明するよう求めた。

申請者は、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の本剤 2%群において、シルマーテストの点眼開始時の値別 (0~1、2~3 及び 4~5 mm) の FCS スコア及び LGCS スコアの変化量は表 7 のとおりであり、シルマーテストの点眼開始時の値別で、スコアの変化量に大きな違いは認められなかったことから、本剤が涙液分泌促進作用を持たないことが臨床的有用性に与える影響は少なく、涙液の分泌がほとんどないような患者に対しても本剤は有効であると考える旨を説明した。

表 7 シルマーテストの点眼開始時の値別の FCS スコア及び LGCS スコアの点眼終了時のベースライン値からの変化量 (LOCF)

	0~1 mm		2~3 mm		4~5 mm	
	プラセボ群	本剤 2%群	プラセボ群	本剤 2%群	プラセボ群	本剤 2%群
後期第Ⅱ相試験						
例数	38	32	31	34	34	36
FCS スコア	-2.2±2.2	-3.4±2.5	-1.7±1.6	-3.9±2.7	-1.5±2.1	-3.8±1.9
LGCS スコア	-2.5±2.7	-4.6±3.1	-2.5±3.3	-4.7±2.9	-0.9±2.8	-4.3±2.7
第Ⅲ相試験						
	HA0.1%群	本剤 2%群	HA0.1%群	本剤 2%群	HA0.1%群	本剤 2%群
例数	36	31	32	33	27	29
FCS スコア	-3.1±1.8	-3.6±2.2	-2.7±1.8	-4.2±2.7	-2.7±1.6	-3.3±2.5
LGCS スコア	-2.2±2.7	-3.7±2.4	-2.1±2.7	-5.3±3.6	-3.0±2.0	-4.5±3.3

平均値±標準偏差

また申請者は、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の SS 症例と非 SS 症例での FCS スコア及び LGCS スコアの結果は表 8 のとおりであり、後期第Ⅱ相試験では、SS 症例の成績が非 SS 症例に比べ劣る傾向がみられるが、これは、SS 症例のプラセボ効果が非 SS 症例に比べて高かったことが主な要因と考えられ、SS 症例においても各染色スコアの変化量は本剤群がプラセボ群を上回っていること、また上述のように、シルマーテストの点眼開始時の値別の部分集団解析結果において、シルマーテストの値によらず有効性が期待できることが示唆されていることを踏まえると、SS 症例における涙液分泌減少型のドライアイに対しても本剤は有効であると考える旨を説明した。

表 8 SS 症例及び非 SS 症例の FCS スコア及び LGCS スコアの点眼終了時のベースライン値からの変化量 (LOCF)

	後期第Ⅱ相試験				第Ⅲ相試験			
	SS 症例		非 SS 症例		SS 症例		非 SS 症例	
	プラセボ群	本剤 2%群	プラセボ群	本剤 2%群	HA0.1%群	本剤 2%群	HA0.1%群	本剤 2%群
例数	17	14	86	88	17	17	78	76
FCS スコア	-2.4±2.0	-3.1±2.5	-1.7±2.0	-3.8±2.3	-2.5±1.8	-3.4±2.2	-2.9±1.7	-3.8±2.5
LGCS スコア	-3.3±3.0	-4.4±2.7	-1.7±2.9	-4.6±2.9	-2.1±1.8	-3.7±3.8	-2.5±2.6	-4.7±3.0

平均値±標準偏差

機構は、涙液分泌が極端に減少している患者においても本剤が有効性を示すとする申請者の説明を概ね了承するものの、臨床試験から得られている情報は限られており、本剤が涙液分泌促進作用を持たないことによる臨床的有用性への影響について結論づけることは困難であることから、製造販売後調査において、引き続き情報を収集すべきと考える。

3) HA 点眼液に対する臨床的位置付け等について

機構は、ドライアイ治療における本剤の位置付けについて申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、ドライアイ治療における既承認薬との比較について、以下のように説明した。HA 点眼液との比較については、第Ⅲ相試験において FCS スコアでは本剤群の HA 点眼液群に対する非劣性が検証されており、LGCS スコアでは有意な改善が認められていることに加え、ドライアイ関連眼症状¹³のうち、異物感スコアのベースライン値からの変化量 (LOCF、平均値±標準偏差) (本剤 2%群: $-1.4 \pm 1.0 < 69$ 例>、0.1%HA 点眼液群: $-1.0 \pm 0.8 < 68$ 例>)、眼痛スコアのベースライン値からの変化量 (LOCF、平均値±標準偏差) (本剤 2%群: $-1.5 \pm 1.0 < 50$ 例>、0.1%HA 点眼液群: $-1.0 \pm 1.0 < 58$ 例>) においても、それぞれ有意な改善が認められた。ジクアホソルナトリウム点眼液との比較については、ジクアホソルナトリウム点眼液の審査報告書によると、第Ⅲ相試験の FCS スコアでは、ジクアホソルナトリウム群の HA 点眼液群に対する非劣性が検証されているが、自覚症状では明確な改善を示した症状はみられていないことを踏まえると、本剤の効果は、ジクアホソルナトリウム点眼液より特に自覚症状の改善効果において優れていると考えられる。以上の既存薬との比較より、本剤はドライアイ治療の第一選択薬の位置付けになると考えられ、また、本剤で効果不十分な患者に対しては、既承認薬との併用も選択肢になり得ると考える。

機構は、本剤が類薬と同等以上の位置付けとなるとの申請者の主張を否定するものではないが、自覚症状の改善効果については、第Ⅲ相試験において検証的な解析として設定されておらず、HA 点眼液群とのスコア差について、得られた数値上の差異の臨床的意義を論じることはできないと考えられること、さらに、ジクアホソルナトリウム点眼液との比較については、両薬剤を直接比較した臨床試験はなく、かつ両薬剤の試験間で自覚症状の評価方法も統一されていないことを勘案すると、他剤に対する本剤の優位性が明確に示されたとは言えないと考える。既承認薬との使い分けについては、今後、各薬剤の有効性及び安全性データを集積した上で、さらに検討していくことが望ましいと考える。また、既承認薬との併用時の有効性及び安全性については、臨床試験においては検討されていないことから、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

(2) 安全性について

申請者は、本剤投与時の有害事象の発現状況について以下のように説明している。

短期投与試験 (第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の併合) の本剤群合計で最も高頻度に認められた有害事象は、味覚異常 (本剤群合計 16.3% < 84/516 例>、プラセボ群 1.1% < 2/175 例>) であり、次いで鼻咽頭炎 (本剤群合計 9.7% < 50/516 例>、プラセボ群 10.9% < 19/175 例>) であった。短期投与試験の本剤群合計で比較的良好にみられた眼障害は、眼そう痒症 (本剤群合計 3.9% < 20/516 例>、プラセボ群 0.6% < 1/175 例>) 及び眼刺激 (本剤群合計 2.9% < 15/516 例>、プラセボ群 4.6% < 8/175 例>) であった。また、霧視が本剤群のみで認められた (本剤群合計 0.8% < 4/516 例>、プラセボ群 0.0% < 0/175 例>)。長期投与試験においても、味覚異常及び鼻咽頭炎が高頻度にみられ、発現頻度はそれぞれ 13.6% (21/154 例) 及び 22.1% (34/154 例) であった。長期投与試験で比較的良好にみられた眼障害は、結膜出血

¹³ ドライアイ関連眼症状の程度は、0: 症状なし、1: 弱い症状あり、2: 中くらいの症状あり、3: 強い症状あり、4: 非常に強い症状ありの 5 段階で評価された。

5.2% (8/154 例)、アレルギー性結膜炎 5.2% (8/154 例)、睫毛乱生 5.2% (8/154 例)、結膜炎 4.5% (7/154 例)、眼刺激 3.9% (6/154 例)、眼瞼炎 3.2% (5/154 例)、眼脂 3.2% (5/154 例)、霧視 3.2% (5/154 例)、結膜充血 3.2% (5/154 例)、眼痛 2.6% (4/154 例)、視力低下 2.6% (4/154 例)、角膜障害 2.6% (4/154 例)であった。短期投与試験及び長期投与試験において、本剤群で比較的良好に認められた有害事象に重篤なものはなく、重症度はすべて軽度～中等度であった。

短期投与試験及び長期投与試験のいずれかの点眼群において、2%以上の頻度で認められた副作用は表9のとおりであった。

表9 短期投与試験及び長期投与試験のいずれかの点眼群において2%以上の頻度でみられた副作用

事象名	短期投与試験					長期投与試験	
	プラセボ群	本剤0.5%群	本剤1%群	本剤2%群	本剤群合計	0.1%HA群	本剤2%群
	175例	72例	175例	269例	516例	95例	154例
眼刺激	7 (4.0)	4 (5.6)	5 (2.9)	4 (1.5)	13 (2.5)	1 (1.1)	4 (2.6)
眼痛	1 (0.6)	0	2 (1.1)	2 (0.7)	4 (0.8)	2 (2.1)	0
霧視	0	0	1 (0.6)	2 (0.7)	3 (0.6)	0	5 (3.2)
眼そう痒症	1 (0.6)	3 (4.2)	4 (2.3)	4 (1.5)	11 (2.1)	1 (1.1)	1 (0.6)
血中コレステロール増加	0	2 (2.8)	0	0	2 (0.4)	0	0
血中カリウム増加	0	2 (2.8)	3 (1.7)	0	5 (1.0)	0	0
味覚異常	2 (1.1)	11 (15.3)	29 (16.6)	44 (16.4)	84 (16.3)	0	21 (13.6)
頭痛	0	2 (2.8)	1 (0.6)	1 (0.4)	4 (0.8)	0	0

例数 (%)

1) 味覚異常と関連する事象について

機構は、本剤の臨床試験で高頻度に認められている味覚異常について、その程度や持続時間などを詳細に説明した上で、忍容性に及ぼす影響について考察するよう求めた。

申請者は、味覚異常について、ドライアイ患者を対象とした国内4試験併合データにおいて、本剤群合計の味覚異常の発現率は15.7% (105/670例)であり、各用量における発現率は本剤0.5%群15.3% (11/72例)、1%群16.6% (29/175例)、2%群15.4% (65/423例)と用量依存性はみられないこと、また、味覚異常による投与中止例は1.2% (8/670例)であり、重症度は本剤2%群の中等度の1例¹⁴を除いてすべて軽度で、いずれも転帰は回復であったことを説明した。また、味覚異常の持続時間については、長期投与試験でモニタリングにより14例の持続時間を調査した結果、患者により持続時間は5分から6時間程度までと大きく異なるものの、14例中12例 (85.7%)が1時間以内に消失していたことを説明した。

さらに機構は、海外臨床試験において悪心が比較的多くみられていることを踏まえ、悪心や食欲不振等の消化器症状の発現と味覚異常との関連性を考察するよう求めた。

申請者は、米国で実施した第II相試験 (37E-002)、第III相26週試験 (37E-201)及び第III相52週試験 (37E-202)の併合 (以下、米国3試験併合データ)における結果において、味覚異常を発現した症例には、味覚異常を発現しなかった症例に比べ、上腹部痛、下痢、口内乾燥、胃食道逆流性疾患及び悪心の発現が高率にみられたこと、また、国内4試験併合データにおいても味覚異常の有無別に消化器症状の有害事象数を検討したところ、味覚異常を発現した症例には、味覚異常を発現しなかった症例

¹⁴ 長期投与試験で発現した1例。治験薬の投与中止後に回復している。

に比べ、腹部不快感及び悪心の発現が高率にみられたことから、これらの消化器症状の有害事象は、味覚異常が要因であることは否定できないと考える旨を説明した。

機構は、本剤による味覚異常について、現在までに得られている情報からは、本剤の忍容性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えるものの、その発現は比較的多く、鼻涙管を通った本剤が悪心等の消化器症状の誘因となっている可能性も否定できないことから、製造販売後調査において、味覚異常及び関連する可能性のある消化器症状の発現状況については引き続き情報を収集する必要があると考える。

2) 眼局所の有害事象について

機構は、臨床試験で本剤群にのみ特徴的に認められた霧視について、その程度及び持続時間、本剤により考え得る発現機序を説明するよう求めた。

申請者は、国内4試験併合データにおいて、本剤群で霧視が発現したのは9例でいずれも軽度であり、1例を除き治験薬点眼開始日と同一日に発現していたこと、治験薬点眼終了日と同一日に回復したのは6例、治験薬点眼終了日より前に回復したのは3例であったことから、霧視の多くは点眼開始時に発現し、点眼終了とともに回復していたことを説明した。

また、米国3試験併合データにおいて、本剤群で霧視が発現したのは56例であり、その程度は高度0.3% (3/1097例)、中等度0.7% (8/1097例) 及び軽度4.1% (45/1097例) であったこと、56例中31例で治験薬点眼初日に霧視が発現していたこと、米国で霧視を発現した4例の症例報告書に、霧視が2分から10分持続することが記載されていたことを説明した。以上より、本剤が白色の懸濁液であり、点眼したとき目の前が白くなることが霧視の発現の原因と考えられ、点眼ごとに繰り返し発現する可能性があると考えられること、また、本剤が鼻涙管から流出すれば回復すると考えられることから、その発現は一過性のものであると考える旨を説明した。なお、申請者は、臨床試験において副作用として霧視が認められたことを踏まえ、添付文書において点眼後の機械類の操作や自動車等の運転に対する注意喚起を行う予定であることを併せて説明した。

機構は、本剤による霧視のほとんどは軽度で点眼終了後に回復が認められていることから、現時点では大きな問題はないと考えるが、症例により10分程度までの持続が認められている例もあることから、添付文書において霧視についての情報提供及び点眼後の機械類の操作や自動車等の運転に対する注意喚起を行うことは重要であり、製造販売後調査においては、霧視の発現状況についても情報を収集する必要があると考える。

また、機構は、その他の眼局所の有害事象について、そのほとんどは軽度であり現時点で大きな懸念はないと考えるが、使用実態下での安全性についてはさらに検討が必要であると考え。さらに、臨床試験では検討されなかった眼手術に起因して発症した症例、アレルギー性結膜炎を合併する症例等、さまざまな背景を有する患者での安全性についても、製造販売後調査において十分に検討する必要があると考える。

(3) シェーグレン症候群及びブスティーブンス・ジョンソン症候群に伴うドライアイ患者での有効性及び

安全性について

申請者は、SS 及びステューブンス・ジョンソン症候群 (SJS) における成績について、以下のように説明している。

SS については、国内臨床試験で 162 例 (第Ⅱ相試験 86 例<0.5%群 32 例、1%群 27 例、2%群 27 例>、後期第Ⅱ相試験 33 例<1%群 19 例、2%群 14 例>、第Ⅲ相試験 17 例、長期投与試験 26 例) が本剤群に組み入れられた。後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の SS 症例と非 SS 症例での FCS スコア及び LGCS スコアの結果は表 8 (「(1) 有効性について 2) 涙液分泌減少型のドライアイに対する本剤の有効性について」の項参照) のとおりであった。安全性について、本剤群の SS 症例で 2%以上の頻度で発現した有害事象について非 SS 症例と比較したところ、SS 症例では非 SS 症例より眼痛 (SS 症例 3.7%<6/162 例>、非 SS 症例 0.8%<4/508 例>) 及び眼そう痒症 (SS 症例 7.4%<12/162 例>、非 SS 症例 2.0%<10/508 例>) の発現率が高く、結膜炎 (SS 症例 3.1%<5/162 例>、非 SS 症例 1.0%<5/508 例>) 及び味覚異常 (SS 症例 20.4%<33/162 例>、非 SS 症例 14.2%<72/508 例>) の発現率は高い傾向が認められた。これらの事象の重症度については、眼痛で 2 例 (いずれも SS 症例)、結膜炎で 1 例 (非 SS 症例)、味覚異常で 1 例 (非 SS 症例) が中等度であったが、それ以外はすべて軽度であった。

SJS については、国内長期投与試験において 5 例が組み入れられた。有効性については、FCS スコアの点眼 52 週後の点眼開始時からの変化量は、5 例でそれぞれ-8、-7、0、-3 及び 1 であり、5 例中 3 例のスコアに改善が認められた。また、LGCS スコアの点眼 52 週後の点眼開始時からの変化量は、5 例でそれぞれ-6、-8、0、-4 及び-1 であり、5 例中 4 例のスコアに改善が認められた。

安全性については、SJS 患者に特徴的な有害事象は認められず、重症度については 1 例で認められた中等度の外科的血管シャントを除きいずれも軽度であり、転帰はいずれも軽快又は回復であった。

機構は、SS については、各試験において一定数の症例が組み入れられており、後期第Ⅱ相試験においては非 SS 症例よりプラセボ群との比較において劣る傾向がみられるものの、各染色スコアの変化量はプラセボ群よりも本剤群で大きく、第Ⅲ相試験においては SS 症例と非 SS 症例とで各染色スコアの変化量に大きな乖離はないことから、有効性は期待できるものと考ええる。また、SJS については臨床試験に組み入れられた症例は 5 例のみであるものの、本疾患の稀少性を鑑みると患者の組み入れが非常に困難であることは理解でき、FCS スコアについては 5 例中 3 例、LGCS スコアについては 5 例中 4 例で改善が認められ、全体集団の成績と大きな乖離はないと考えられることから、一定の有効性は期待できるものと考ええる。国内試験においては、SS 及び SJS の安全性プロファイルについて全体集団との乖離はみられず、現時点では臨床上大きな問題はないと考えるが、いずれも検討された症例数は限られていることから、製造販売後調査において、引き続きこれらの症例における安全性及び有効性に関する情報を収集する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果を「ドライアイ」とすることに問題はないと考えるが、現在ドライアイという用語が広く一般社会に浸透してきており、2006 年ドライアイ診断基準において定義されている様々な要因による涙液及び角結膜上皮の慢性疾患という病態でなく、単に眼の乾燥傾向のみを指し示す場合にもドライアイと呼称される場合が考えられることから、本剤の投与対象となるドライアイについては、診断基準により診断された症例となることを明確にするため、効能・効果関連注意の項に、涙液異常に

伴う角結膜上皮障害が認められ、ドライアイと診断された患者に使用する旨の注意喚起を行う必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、ドライアイに対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。ドライアイ患者に対し、本剤は新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。安全性については、現時点で特段の問題はないものと考え、製造販売後調査において引き続き検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 8 月 4 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ムコスタ点眼液 UD2%
[一 般 名]	レバミピド
[申 請 者 名]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 10 月 20 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 製造販売後調査等について

機構は、本剤については比較的長期の使用も想定されることから、使用実態下における安全性情報等の収集並びに長期投与時の安全性及び有効性についても検討が可能な製造販売後調査を計画するよう求めた。

申請者は、長期投与例における安全性及び有効性も含めて検討できるよう観察期間を 1 年間とする長期特定使用成績調査を実施し、臨床試験で本剤投与により発現が認められた味覚異常及び味覚異常と関連する可能性のある消化器症状並びに霧視の発現状況を中心に、使用実態下での安全性及び有効性について検討すること、また、臨床試験では検討されていない、コンタクトレンズ装用や併用薬による安全性及び有効性への影響についても検討すること等を説明した。

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.1-1、5.3.3.1-2、5.3.5.1-2、5.3.5.1-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 6 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	ドライアイ
[用法・用量]	通常、1 回 1 滴、1 日 4 回点眼する。