

承認内容の要旨

一般名： イブジラスト
販売名： ケタス点眼液
アイビナール点眼液

承認取得者名： 杏林製薬株式会社
萬有製薬株式会社

承認日： 平成 12 年 1 月 18 日

効能・効果：

アレルギー性結膜炎（花粉症を含む）

調査報告書

平成11年7月12日
新医薬品第三調査会

調査	一般名	イブジラスト
品目	販売名	ケタス点眼液、アイビナール点眼液
製造承認を申請した会社名	杏林製薬株式会社、萬有製薬株式会社	
調査の概要 <p>本薬は有効成分としてイブジラストを 0.01%含有する点眼剤である。原薬は杏林製薬株式会社で開発され、カプセル剤が気管支喘息等を効能・効果として平成元年 1 月に承認されている。今回、「アレルギー性結膜炎（花粉症を含む）」を効能・効果として、杏林製薬株式会社及び萬有製薬株式会社より点眼剤の製造承認申請がなされた。なお、平成 11 年 10 月現在、点眼剤として海外では承認されていない。</p> <p>原薬は平成元年に承認済みのケタス末を使用する。</p> <p>製剤の「規格及び試験方法」については、過剰仕込みの妥当性、1℃における溶解状態、含量低下が容器への吸着であることの根拠、ヒドロキシエチルセルロースを添加する製剤設計の根拠等についてコメントを求め、回答を了承し、「規格及び試験方法」は、適切に設定されたものと判断した。</p> <p>製剤の「安定性」については、粘度の低下、重量変動とそれが定量値におよぼす影響等についてコメントを求め、回答を了承し、最終包装形態で室温、2年間安定であることを確認した。</p> <p>本薬の全身に対する安全性評価は、経口製剤の開発時に実施されているため、点眼剤の安全性評価については、眼刺激性試験と局所適用における抗原性試験を実施した。</p> <p>ウサギを用いた眼刺激性試験において、1日8回点眼投与試験では、0.01%イブジラスト点眼液又は基剤を右眼に、陰性対照として生理食塩水を左眼に1時間間隔で投与したが、眼刺激症状及び角膜異常のいずれも認められなかった。4週間連続点眼投与試験では、右眼に0.01%イブジラスト点眼液又は対照として基剤あるいは0.25%アンレキサノクス点眼液を、左眼に陰性対照として生理食塩水をそれぞれ1回1滴、1日4回（2時間間隔）で連続点眼したが、眼刺激症状及び角膜異常のいずれも認められなかった。13週間及び27週間連続点眼投与試験では、左眼に0.01%イブジラスト点眼液又は対照として基剤を、右眼には陰性対照として生理食塩水をそれぞれ1回1滴、1日4回（2時間間隔）で連続点眼したが、眼に対して刺激性及び障害性を示さず、また、全身に対する影響もないと判断した。</p>		

抗原性試験は、モルモットを用いた maximization test により検討したが、イブジラストは皮膚感作性を保持しないと推察した。

本薬の効力を裏付ける試験では、アレルギー性結膜炎モデル動物を用いた検討が行われ、抗アレルギー作用が認められた。その効力はクロモグリク酸ナトリウムより強かった。本薬の作用機序については、好酸球や好中球の遊走抑制、肥満細胞の脱顆粒抑制等が示唆された。

調査会では、本薬の効力を裏付ける試験に用量依存性が認められないこと及び臨床用量との関連性について説明を求めた。その後、より低用量域における追加試験が行われ、本薬の用量依存的な作用の発現が確認され、有効用量は臨床における有効用量の範囲内であることが示されたので、回答を了承した。

本薬の吸収・分布・代謝・排泄は、ウサギ、モルモット及びヒトにおいて検討された。

本薬はウサギに点眼後、結膜嚢内に滞留することが示された。血清への移行は小さく、1時間後では検出限界以下であった。また、眼組織内分布については、外眼部（角膜、眼瞼、結膜）及び前眼部（眼房水、虹彩・毛様体）に高い分布を示し、内眼部（網膜・脈絡膜・硝子体）への移行は低かった。放射能標識体を反復点眼後の各組織への蓄積・残留は認められなかった。メラニン含有組織への蓄積・残留は認められなかった。また反復点眼後はほとんどが尿中に排出され、尿糞中への累積排泄率は約90%であった。

健康人に本薬（0.01%）点眼後の血清中濃度は検出限界以下であった。

調査会においては、資料概要中に実際の投与絶対量の併記が求められた。またウサギに本薬点眼後の尿中排泄率が87%と高い値を示す割には、血清中濃度が低い理由についてコメントが求められたが、本薬は点眼後速やかに吸収され、各組織に分布するために血清中濃度が低いことが示された。さらに本薬の代謝及び尿中での代謝物の割合についての記述が求められ、尿中放射能をHPLCで分画後の各代謝物の排泄率が示された。調査会ではこれらの回答を了承した。

臨床試験は、健康成人男子30例及び通年性アレルギー性結膜炎・花粉症及び春季カタル患者の合計726例を対象として行われた。しかしながら、GCP特別調査結果を踏まえて、杏林製薬（株）による当該会社担当全症例についてデータの信頼性を確認するための調査を行っている。その結果、後期第Ⅱ相試験で7例、及び第Ⅲ相試験で3例が原資料が確認できない、又は原資料はあるが治験の事実が確認できないことから解析から除外された。

第Ⅰ相試験は、健康成人を対象に、試験眼（片眼）に対して0.005%および0.01%のイブジラスト点眼薬を各6例に1回2滴、その反対眼にプラセボ点眼薬を1回2滴、1日4回点眼し、左右眼で二重盲検試験を行った。さらに、同様の方法で2週間連続投与試験を行った。いずれの試験においても、安全性の上で点眼時の刺激感及び異物感を認めた計4例のほかには眼局所及び全身状態に問題となる所見は認められなかった。

前期第Ⅱ相試験は、本薬0.01%製剤を通年性アレルギー性結膜炎、春季カタルの症例には1回2滴、1日4回、4週間投与、花粉症の症例には2週間投与を行い、有効性及び安全性を予備的に検討した。その結果、全般改善度が中等度以上のものが70.3%（71例/101例）であり、安全性で

は眼局所の副作用が 8.7% (10 例/115 例) にみられたが、全身症状及び検査値の異常を示すものはなかった。

後期第Ⅱ相試験は、通年性アレルギー性結膜炎、花粉症及び春季カタルの症例に 0.001%、0.005% 及び 0.01% 製剤を使用し、二重盲検法にて用量検索試験を行った結果、全般改善度で 0.01% 群は 0.001% 群と比較して有意に優れ、副作用では、3 群に差がみられなかったことから 0.01% が至適用量と考えられた。

第Ⅲ相比較試験は、通年性アレルギー性結膜炎、花粉症及び春季カタルの症例を対象に 0.01% の本薬を用い、2% クロモグリク酸ナトリウム点眼薬を対照薬とした比較試験を実施した結果、本薬の有効性は対照薬と同等（非劣性）であることが 10% ハンディキャップ方式で検証され、安全度に関しては両群同程度で、全身性の副作用も少ないことからⅠ型アレルギー関与の眼アレルギー性疾患の治療薬として有用であると考えた。

安全性については、副作用の主なもの、かゆみ、点眼後充血、結膜充血の増強、眼瞼腫脹、刺激感など眼局所でしかも一過性のものが主であり、全身的には重大な副作用は認められなかった。

調査会では、全ての臨床試験において、用法・用量を 1 回 2 滴、1 日 4 回とした根拠、第Ⅱ相、第Ⅲ相試験の実施施設数が多かった理由と判定基準の統一性等について指摘がなされた。これらに対して、用法・用量設定については、非臨床試験における眼滞留性を考慮すると 4 時間程度の間隔での点眼が適切と判断されること、1 回 2 滴とすることで点眼液を結膜嚢内に確実に行き渡らせることが可能であること等の回答がなされた。（ただし、その後特別部会の審議により、1 回 1～2 滴に変更した。）また、実施施設数と判定基準については、花粉症等の患者数を十分に確保するため割付を少数単位で設定したこと、症状別改善度に基づく判定基準はプロトコル上に定められていること等の回答がなされた。調査会は以上の回答を了承した。なお、当初の申請効能は「アレルギー性結膜炎、花粉症、春季カタル」とされていたが、春季カタルに対しては、症例が 10 例と少なかったことから、申請効能から自主的に削除されている。また、第Ⅲ相試験で対照薬として用いられたクロモグリク酸ナトリウム点眼液の承認されている効能・効果は「アレルギー性結膜炎、春季カタル」であり「花粉症」の効能は承認されていない。しかしながら、花粉症を主とする季節性アレルギー性結膜炎に繁用されているクロモグリク酸ナトリウム点眼液との非劣性が証明されたことを踏まえ、本薬の効能・効果は「アレルギー性結膜炎（花粉症を含む）」が適切と判断した。

調査会では、以上のような審議を踏まえ、使用上の注意を整備した上で本薬を承認して差し支えないとの結論に達したので、特別部会に上程することとした。なお、製剤は毒薬及び劇薬に該当しない。

販売名	申請会社	有効成分又は本質、薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備考
ケタス点眼液 アイビナル点眼液	杏林製薬(株) 委託者：萬有製薬㈱ 受託者：杏林製薬㈱	1ml中、イブゾロン0.1mgを含有する点眼剤 新投与経路医薬品 (点眼：従来は経口投与) 効能・効果は 「アレルギー性結膜炎(花粉症を含む)」 (眼科用剤：131)	6年 規制区分 指定医薬品	

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。