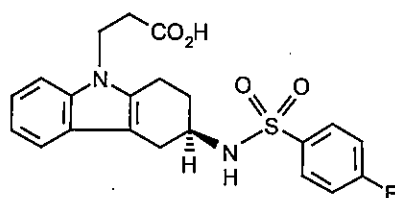


平成 12 年 1 月 21 日

## 審査報告書

[販売名]	ラマトロバン、バイナス錠 50mg、バイナス錠 75mg
[一般名]	ラマトロバン
[申請者名]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 8 年 10 月 30 日
[剤型・含量]	1 錠中ラマトロバンを 50mg、75mg を含有する製剤
[薬効分類名]	449 (その他の抗アレルギー用薬)
[申請区分]	医療用医薬品(1) (新有効成分含有医薬品)
[化学構造]	別紙
[審査担当部]	審査第二部
[調査会]	新医薬品第三調査会



ラマトロバンの化学構造式

化学名

日本名： (+)-(3*R*)-3-(4-フルオロベンゼンスルホンアミド)-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-プロピオン酸

英名： (+)-(3*R*)-3-(4-fluorobenzenesulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole-9-propionic acid

## 審査結果

平成12年1月18日

[販売名] ラマトロバン、バイナス錠 50mg、バイナス錠 75mg  
[一般名] ラマトロバン  
[申請者名] バイエル薬品株式会社  
[申請年月日] 平成8年10月30日

### [審査結果]

本品目はトロンボキサン A2 受容体拮抗作用を有するラマトロバンを有効成分として含有する製剤で、今回の承認申請資料からアレルギー性鼻炎に対する有効性・安全性が示されたと判断する。同時に申請された気管支喘息の効能・効果については、今回の提出資料からは十分な有効性の根拠が示されたとはいえず、申請者から気管支喘息を申請効能・効果から削除する旨が回答されている。

本薬の安全性については、その薬理作用（血小板凝集能の抑制）から出血等の副作用が懸念され、臨床試験においても薬理作用に基づくと考えられる検査値異常、並びに出血傾向に関する副作用が発現したが、その発現状況、頻度及び症状の程度からみて本薬の臨床的有用性を著しく損なうものではないと判断した。しかし、使用上の注意等により本件について情報提供を行うこと、及び市販後の使用成績調査においてこのような副作用等の発現状況を重点的に観察し、必要に応じて使用上の注意等の改訂を行うことは当然必要であり、医薬品医療機器審査センターは所要の指導等を行った。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] アレルギー性鼻炎  
[用法・用量] 通常、成人にはラマトロバンとして1回75mgを1日2回、朝食後及び夕食後（又は就寝前）に経口投与する。

## 審査報告 (1)

平成 11 年 12 月 16 日 作成

### 1. 品目の概要

[販売名]	ラマトロバン、バイナス錠 50mg、バイナス錠 75mg
[一般名]	ラマトロバン
[申請者名]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 8 年 10 月 30 日
[剤型・含量]	1 錠中ラマトロバンを 50mg、75mg を含有する製剤
[申請時効能・効果]	気管支喘息、アレルギー性鼻炎
[申請時用法・用量]	通常、成人にはラマトロバンとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後（又は就寝前）に経口投与する。

### 2. 提出された資料の概略及び審査の概略

（本品目については審査センターにおいて審査がなされている他、多くの部分については新医薬品第三調査会で審議されている）

#### イ. 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

本薬はいわゆるアラキドン酸カスケードにおけるトロンボキサン A<sub>2</sub>（以下 TXA<sub>2</sub> とする。）受容体拮抗作用を有する化合物である。独バイエル社が TXA<sub>2</sub> 拮抗作用及び血小板凝集抑制作用を指標としたスクリーニングを行い 1986 年に発見されている。

肥満細胞等の炎症性細胞は、抗原刺激を含む種々の刺激によりアラキドン酸からプロスタグランジン類、ロイコトリエン類、TX 類等の生理活性物質を産生するが、これらの生理活性物質を目標にした薬剤のいくつかは既に市販されている。TX については、TXA<sub>2</sub> 受容体拮抗薬であるセラトロダストが 1995 年に、経口の TXA<sub>2</sub> 合成酵素阻害剤としては塩酸オザグレルが 1989 年に、いずれも気管支喘息治療薬として承認されている。

独バイエル社において薬理作用、薬物動態、毒性試験等が実施された後、本邦のバイエル薬品株式会社が国内における開発を実施し、平成 8 年 10 月 30 日承認申請がなされた。

なお、

本薬は海外では承認されてい

ない（平成 11 年 12 月現在）。

なお、申請時の効能・効果は「気管支喘息、アレルギー性鼻炎」であったが、調査会審議において「本薬の気管支喘息に対する有用性を確認することは困難」とする見解が示された。これを踏まえて申請者より申請効能から気管支喘息を削除する旨の回答がなされている（経緯については臨床の項を参照のこと）。

## ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬の \_\_\_\_\_ がある。当初の申請資料は \_\_\_\_\_ を用いた試験薬を用いて作成・収集されたものであったが、 \_\_\_\_\_ た平成9年に \_\_\_\_\_ が発見された。申請者は \_\_\_\_\_ を原薬とするため、 \_\_\_\_\_ に係る物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料を追加提出している。また \_\_\_\_\_ を用いた錠剤と \_\_\_\_\_ を用いた錠剤の溶出挙動の同等性試験が行われている。

ラマトロバン \_\_\_\_\_ と \_\_\_\_\_ の化学構造は、各種スペクトルの確認により同一であることが確認された。 \_\_\_\_\_ の溶解性は \_\_\_\_\_ よりもやや低いが、他の物理的・化学的性質は同様であることが示された。

規格は、原薬（ \_\_\_\_\_ ）については、

\_\_\_\_\_ が設定されている。製剤については、 \_\_\_\_\_ が設定されている。

調査会では以下のような検討が行われ、規格値等の修正が行われた。

- (1) 原薬の \_\_\_\_\_、 \_\_\_\_\_ 及び \_\_\_\_\_ の規格値について設定されたレベルを下げるべきではないかと問うたところ、今般の測定結果及び独バイエル社における試験結果を踏まえると申請レベルの規格値で問題ないとの回答を得た。しかしながら、申請者主張の根拠を再度確認したところ、申請者より「原薬供給元である独バイエル社と再度検討を行った結果、調査会指摘のレベルに規格値を下げるのが適切と判断した」旨が回答された。
- (2) 原薬の規格に \_\_\_\_\_ を設定させた。
- (3) 原薬の \_\_\_\_\_ の幅を適切に変更させた。
- (4) 原薬の \_\_\_\_\_ の規格値を実測値に基づいて再設定させた。

## ハ. 安定性に関する資料

ラマトロバン原薬（ \_\_\_\_\_ ）は、苛酷試験では、温度、湿度及び光に対して安定であった。加速試験条件下（40度 75%RH）においては気密容器中6カ月間安定であり、長期保存試験条件下（25度 60%RH）では \_\_\_\_\_ で36カ月、 \_\_\_\_\_ では9カ月まで安定であるとの資料が提出された。なお、 \_\_\_\_\_ については長期保存試験が継続中である。

製剤は、 \_\_\_\_\_ 製剤ともに苛酷試験では高温、高湿度条件下で類縁物質の増加等が見られたが、光に対しては安定であった。比較すると \_\_\_\_\_ 製剤の方が \_\_\_\_\_ 製剤よりも安定であった。また、最終包装形態での加速試験では \_\_\_\_\_ 製剤ともに6カ月間安定であった。長期保存試験は \_\_\_\_\_ 製剤においては36カ月間の安定性が、 \_\_\_\_\_ 製剤では6カ月間の安定性が確認されている（ \_\_\_\_\_ 製剤については試験を継続中）。

以上の結果から、 \_\_\_\_\_ 製剤についても36カ月間の安定性が予測されるが、最終的には長期保存試験の結果を確認する必要があると判断されている。

## 二. 毒性に関する資料

急性毒性試験は、マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いて実施された。経口投与におけるマウス及びラットのLD<sub>50</sub>値は、雌雄共に1000mg/kg～1250mg/kgであり、静脈内投与ではマウスで704mg/kg（雄）及び630mg/kg～1000mg/kg（雌）、ラットで485mg/kg（雄）及び542mg/kg（雌）、ウサギのLD<sub>50</sub>値は経口投与では2500mg/kg～5000mg/kg、静脈内投与では100mg/kg～250mg/kg、イヌの概略の致死量は、経口投与では嘔吐のため算出不能、静脈内投与では、250mg/kg以上と推察された。

亜急性及び慢性毒性試験は、ラット13週間投与試験では、100mg/kg以上の投与群で体重増加抑制及び白血球百分率の変動等が認められたため、無毒性量は30mg/kg/日と推察された。イヌ13週間投与試験では、50mg/kg以上の投与群で血漿中のGPT及びGLDHの上昇等が見られたため無毒性量は10mg/kg/日と推察された。ラット6ヶ月間投与試験では、5000ppmで雄に体重増加抑制、雌に赤血球への影響が認められたため、無毒性量は1000ppmと推察された。イヌ12ヶ月間投与試験では、30mg/kg/日の投与量まで毒性学的な所見は認められなかった。

生殖発生毒性試験において、ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験(Seg. I)では、雄親動物100mg/kg投与群に体重増加抑制が認められた。雌親動物、胎児及び出生児は100mg/kgまで投与に起因した異常は認められなかった。従って本試験における無毒性量は、雄親動物で30mg/kg/日、雌親動物、胎児及び出生児で100mg/kg/日以上と推察された。ラット胎児の器官形成期試験(Seg. II)では、母動物に180mg/kgで体重増加抑制が認められたが、胎児及び出生児に対しては、180mg/kgまで投与に起因した異常は認められなかった。従って本試験における無毒性量は、母動物で60mg/kg/日、胎児及び出生児で180mg/kg/日以上と推察された。ウサギを用いた同試験では、母動物に30mg/kg以上で体重増加抑制が、100mg/kgで摂餌量減少が認められたが、胎児に対しては、100mg/kgまで投与に起因した異常は認められなかった。従って本試験における無毒性量は、母動物で10mg/kg/日、胎児で100mg/kg/日以上と推察された。ラット周産期及び授乳期投与試験(Seg. III)では、母動物及び胎児には200mg/kgまで影響は認められなかった。出生児に対しては、200mg/kg投与群で着床後死亡数の上昇が認められた。従って本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で200mg/kg/日以上、出生児で100mg/kg/日と推察された。

依存性試験は、本薬が依存形成が認められる化合物と化学構造が異なっている等の理由により実施されなかった。

抗原性試験は、マウス及びモルモットを用いて実施され、本薬が抗原性を有する可能性は低いと考えられた。

変異原性試験は、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卵巣及び肺線維芽由来細胞を用いた染色体異常試験、マウス小核試験、培養細胞を用いた前進突然変異試験及び不定期DNA合成試験が実施された。チャイニーズハムスター肺線維芽由来細胞を用いた染色体異常試験において構造異常誘発性を示したが、代謝活性化により不活化されたこと及び他の試験が陰性であったことから、本薬が生体内で変異原性を発現する可能性は低いものと考えられた。

がん原性試験は、マウス及びラットを用いて実施され、がん原性を有する可能性は低いと考えられた。

類縁物質、代謝物、強制劣化品の毒性について、これらの化合物の含量と本薬の臨床用量を考慮した場合、危惧されるべき毒性は低いものと考えられた。

#### ホ. 薬理作用に関する資料

鼻炎に対する本薬の抗アレルギー作用を示すため、抗原感作モルモットを用いた試験が実施されている。TXA<sub>2</sub>類似物質 U-46619 の吸入誘発鼻閉モデル、抗原感作アレルギー性鼻炎モデル、抗原誘発二相性鼻腔抵抗上昇モデルにおいて本薬は鼻腔抵抗上昇を抑制した。また、本薬は抗原誘発後のくしゃみ発作を抑制すること、鼻粘膜ヒスタミン過敏性の亢進を抑制すること、鼻粘膜における好酸球浸潤を抑制するとの試験結果が提出されている。

本薬の作用機序はアレルギー性鼻炎症状の発現に関与するメディエーターである TXA<sub>2</sub> の受容体での拮抗作用であると考えられる。この薬理作用はウサギ大動脈血管での U-46619 誘発血管収縮の拮抗試験及びモルモットでの U-46619 誘発鼻粘膜血管透過性亢進の抑制をみた試験で確認されている。

TXA<sub>2</sub> 受容体拮抗作用に関する試験として、*in vitro*において、ヒト及びウサギ血小板の TXA<sub>2</sub> 受容体への結合性が検討され、K<sub>i</sub> 値はヒト及びウサギ血小板において、それぞれ 10nM 及び 13nM であったほか、U-46619 誘発ヒト血小板凝集反応に対する抑制作用が認められている (*in vitro*)。また、U-46619 誘発モルモット気道収縮反応に対しても本薬 10mg/kg の経口投与後 6 時間まで抑制作用が持続したとしている。

その他の薬理作用を示す資料においては、*in vitro*で摘出気道平滑筋収縮抑制作用及び気道過敏性抑制作用が、*in vivo*でケミカルメディエーター誘発気道収縮反応抑制作用等が認められたとしている。

調査会では、本薬の薬理的、臨床的特徴について、類薬と比較して説明するよう求めたところ、従来の抗アレルギー薬とは異なる TXA<sub>2</sub> 受容体拮抗作用を有し、ヒトの鼻アレルギーにおける即時相及び遅発相での鼻閉症状を良く反映したモデルと考えられている抗原感作モルモット二相性鼻腔抵抗上昇モデルにおいて鼻腔抵抗上昇を類薬より強く抑制し、通年性鼻アレルギー患者を対象とした第Ⅲ相比較試験において鼻症状のうち特に「鼻閉」に対して対照薬より高い改善率を示したことから、鼻閉に対して高い効果を発揮するアレルギー性鼻炎の治療薬であると考えられるとの回答が提出されている。

類薬の副作用として劇症肝炎を生じたという報告があるが、本薬の安全性に関して類薬と比較してコメントするよう求めたところ、臨床試験における肝機能検査値の異常変動例の詳細を比較し、発現率については、本薬の方が類薬（セラトロダスト）よりもやや高値（本薬：6.0%、63/1057、セラトロダスト：3.4%、28/824）を示したものの、これらは比較的軽度なものであったこと、追

加参考資料として提出されたイヌ及びヒト肝細胞を用いた試験成績、ラットにおける免疫毒性を検討した試験成績及びトキシコキネティクスより算出した安全係数等から本薬による肝障害発生のリスクは低いと判断する旨の回答が提出された。調査会では、さらにその情報提供及び市販後における特別調査の必要性について申請者の意見を求めたところ、類薬（セラトロダスト）と本薬は薬効薬理上の共通の機序を有するが、化学構造式上では全く異なる基本骨格を持つこと、劇症肝炎の発症が TXA<sub>2</sub> 受容体拮抗作用に起因するものか否かが現時点では明らかにされていないことから、使用上の注意に新たに重大な副作用（類薬）の項を設けセラトロダストでの劇症肝炎の発症症例について記載する必要はないと考えている旨の回答が提出されている。しかし、本薬投与により肝機能検査値の異常変動が他の臨床検査項目と比べて比較的多くみられており、市販後調査において肝機能検査を重点調査項目に設定した使用成績調査及び長期使用に関する特別調査を実施する必要があると考えている旨の回答が提出されている（臨床の項も参考のこと）。

#### へ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

本薬の吸収・分布・代謝・排泄はラット、モルモット、イヌ及びヒトを用いて検討されている。

##### (1) 動物における成績

ラット、イヌ、モルモットに本薬を経口投与すると C<sub>max</sub> は投与後 1-2 時間に観察された。バイオアベイラビリティには種差が認められた。本薬は主に小腸で吸収されるとされる。ラット、イヌに本薬 1mg/kg を静脈内投与したとき血漿中未変化体濃度はほぼ二相性に減衰し、イヌにおける消失は遅く、これは、腸肝循環に関与する未変化体のグルクロン酸抱合体がより多く胆汁中に排泄されたからと推察された。ラットにおける本薬経口投与(1, 10mg/kg)後の薬物動態は線形であると考えられた。雌雄ラットにおける AUC、t<sub>1/2</sub> の性差は、代謝酵素活性の差によるものと推察された。

雄ラットに <sup>14</sup>C 標識体を経口投与すると、肝臓・腎臓・脂肪組織で血漿中濃度を上回った。本薬は血液脳関門を通過し難く、血液胎盤関門もほとんど通過しないと考えられた。本薬の血漿中非結合型分率は 1.7-4.7% と低く、血漿蛋白との高い結合性を示し、主な結合蛋白はアルブミンであるとされた。ヒト血漿中非結合型分率はフェニルブタゾン等の存在下で上昇し、また、本薬はワルファリン等の非結合型濃度を上昇したが、これらは臨床用量で得られる血漿中濃度より高濃度域でみられている。

本薬の主要代謝経路はいずれの動物でもカルボキシル基のグルクロン酸抱合化であった。また、副次代謝経路として酸化的代謝による水酸化が認められたが、主に CYP3A4 によることが示された。

本薬の主排泄経路は、動物種及び性別によらず胆汁を介した糞中と推察された。雌ラットでの尿中排泄率は雄動物よりも 3 倍高く、性差が認められた。ラットでは投与量の約 17% が腸肝循環により再吸収された。また、哺育中ラットに <sup>14</sup>C 標識体を経口投与したところ血漿中の 4-11 倍の放射能が乳汁中に認められたが、消失は血漿中よりも速く、また排泄率は投与総量の 1.7% と



量的に少なかった。

ラットへの反復経口投与（1日1回、21日間）時の血漿中放射能濃度は、単回投与時のデータから求めたシミュレーション値と良く一致し、定常状態には3回目投与までに到達することが示された。

## (2) ヒトにおける成績

健康成人において、本剤の相対的バイオアベイラビリティ（対水溶液）は80.3%であり、単回投与量25-150mgの範囲の薬物動態には線形性が認められた。食事によるバイオアベイラビリティの低下（AUC比で平均11.2%）は臨床的に問題とはならないと考えられた。反復投与時の薬物動態の変動及び蓄積性は認められていない。

ヒトにおける主要代謝経路はアシル型グルクロン酸抱合化であり、水酸化が副次代謝経路の一つであることが示唆された。尿中への総排泄量（未変化体及び代謝物）は投与量の約8%程度で、本薬は主として胆汁中排泄を介して糞中排泄されることが考えられた。

薬物動態スクリーニングにより予測された気管支喘息患者及び通年性鼻アレルギー患者の全身クリアランスは、それぞれ健康成人男子の49.9%、79.6%と低かった。気管支喘息患者で特に低いのは「65歳以上の高齢者」及び「テオフィリン併用例」が多いためと考えられた。

高齢者については、少数例の健康高齢男子による薬物動態試験では、本薬の薬物動態に非高齢者と大きな差がないとされた。しかし、患者を含む多数例において検討した薬物動態スクリーニングによる結果では、高齢者の全身クリアランスは非高齢者の78.9%であり、高齢者では本薬の血漿中濃度が高くなる可能性もあると考えられた。

肝機能低下例、腎機能低下例における検討では、薬物動態スクリーニングによる検討の結果、血清総ビリルビン値が高値になるほど本薬の全身クリアランスが低下することが示唆された。腎機能検査値による全身クリアランスの差はなかった。

## (3) 薬物相互作用

白人健康成人男子において本薬とジゴキシン、テオフィリン、マーロックスとの相互作用が検討され、ジゴキシン、マーロックスとの併用では臨床上問題は生じないものと考えられた。標準的薬物動態試験及び薬物動態スクリーニングの結果から、テオフィリンとの併用で本薬の血漿中濃度が高くなることが示唆された。

## (4) 製剤の生物学的同等性

錠の3製剤（25mg, 50mg, 75mg）は同等であると判断された。また75mg錠の錠と錠（申請製剤）も同等であると判断された。

調査会では、薬物動態スクリーニングで見いだされた本薬とテオフィリンの相互作用に関して、機構的な説明を行い、使用上の注意等への記載を検討することを求めたところ、薬物動態スクリーニングから、テオフィリン併用により本薬の全身クリアランスは非併用の61.3%に低下することが示唆されているが、この原因を明らかにするため、新たに *in vitro* 試験を実施し、代謝、分布（蛋白結合）及び吸収の側面から検討を行ったことが報告されている。ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝 CYP 発現系を用いた *in vitro* 代謝試験の結果より、本薬の代謝には CYP3A4 が関与し、テオフィリンとの代謝に関する相互作用の可能性は低いと考えるとの回答が提出されている。この試験成績は新たに概要に追記されている。また、蛋白結合及び吸収に関する相互作用の可能性についても低いと考えられ、テオフィリンとの相互作用の機構を明らかにすることは困難であるとの回答が提出されている。しかし、薬物動態スクリーニング及び外国人健康成人男子志願者を対象とした薬物相互作用の両試験において、テオフィリン併用による本薬の血中濃度の上昇が認められていることから、使用上の注意（案）の相互作用の項に「テオフィリンの併用により、本薬の血中濃度が上昇することがある。」との記載を行い、注意を喚起するとの回答が提出されている。

本薬 25mg 錠と 50mg 錠の生物学的同等性試験において、 $C_{max}$  についての検出力が同等性の基準を逸脱している点について説明を求めたところ、両製剤の  $C_{max}$  の差の 90% 信頼区間は  $\pm 20\%$  の範囲内であり、また、パラメータを対数変換した後に信頼区間を推定する方法においても両製剤の 90% 信頼区間が 80~125% の範囲内にあったことより、両製剤は生物学的に同等であると判断されるとの回答が提出されている。

## ト. 臨床試験に関する資料

国内臨床試験は健康成人延べ 69 例、鼻アレルギー患者延べ 757 例を対象に実施された。

第 I 相試験として、本薬の水溶液 (5-25mg) 及び錠剤 (25-150mg) の単回投与、75 mg、100mg 1 日 2 回 9 日間反復投与が実施された。軟便、軽度の頭痛が各々 1 例、フィブリノーゲンの低下・活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が 1 例、血清総ビリルビンの上昇が 4 例認められた。一過性かつ軽度の出血時間の延長が単回投与の 11 例で見られたが程度や頻度に用量依存性は認められず、反復投与での出血時間延長は認められなかった。高齢健康男子における 50mg 1 日 2 回 9 日間反復投与試験でも副作用は認められなかった。

前期第 II 相試験は、鼻閉を伴う中等症・重症の通年性鼻アレルギー患者 59 例を対象に、封筒法で 50mg/日、100mg/日、150mg/日（1 日 2 回、4 週間）の 3 用量の比較が行われ、最終全般改善度（中等度改善以上）はそれぞれ 47.1%、46.2%、72.7% であった。鼻閉に対してはそれぞれ 56.3%、54.5%、90.9% の改善率（改善以上）であった。眠気、水様性下痢等が見られたが、忍容性に問題は無いと判断された。

後期第 II 相試験では、鼻閉を伴う中等症・重症の通年性鼻アレルギー患者 251 例を対象とした本薬 50mg/日、100mg/日、150mg/日（1 日 2 回、4 週間）の 3 用量比較が二重盲検法により行われた。結果は、最終全般改善度（中等度改善以上）がそれぞれ 40.6%、45.8%、69.8% で、150mg/

日群と 50mg/日群、150mg/日群と 100mg/日群との間に有意差が認められ、また有意な用量相関性が認められた(Cochran-Mantel-Haenszel (以下 C-M-H とする))。症状別改善度では、くしゃみ、鼻汁で有意な用量相関性が認められているが、鼻閉では有意でない(C-M-H)。副作用及び臨床検査値異常の発現状況は 3 群間に違いは認められなかったことから、本薬の至適用量は 150mg/日 が妥当であると考えられた。

第Ⅲ相比較試験では、中等症・重症の通年性鼻アレルギー患者 203 例を対象に本薬 (150mg/日、1日2回) とテルフェナジン錠(120mg/日、1日2回)との比較が二重盲検法により行われた。最終全般改善度 (中等度改善以上) は本薬群 67.4%、テルフェナジン群 43.0%と本薬群が有意に高かった。症状別では、鼻閉について本薬群が有意に優る改善を示している。副作用発現率は本薬群 5.3%、テルフェナジン群 3.4%、臨床検査値の異常変動はそれぞれ 5.3%、6.7%であり、概括安全度においては両群間に有意差は見られなかった。

一般臨床試験 (ト-20) として、鼻閉を伴う通年性アレルギー患者 33 例を対象にピークフローメーターを用いて本薬の鼻閉に対する効果 (150mg/日、1日2回、4週間) が確認されている。本薬は鼻閉の程度を投与後有意に低下させた。

また、一般臨床試験 (ト-21) において、中等症・重症の通年性鼻アレルギー患者 37 例を対象に本薬の投与量を 200mg/日 (1日2回、4週間) としたところ、最終全般改善度は第Ⅲ相比較試験の結果と同程度であったが、副作用の発現率 11.4%、臨床検査値異常発現率 18.2%といずれも高くなった。

長期投与試験では、投与量 150mg/日 (必要に応じ 100mg/日に減量) で 24 週間の投与が行われている。副作用発現率は 8.7%(8/92)、内容は消化器症状が 10 件と最も多く、ついで皮膚・皮膚附属器症状が 2 件であった。臨床検査値異常は 6.5% (6/92) に GOT、GPT の上昇、総ビリルビンの上昇等が見られた。

さらに、本薬の薬理学的特徴を検討するための臨床薬理試験が実施されており、本薬はハウスダスト誘発後の鼻腔洗浄液中の好酸球の増加、炎症性メディエーター量、ヒスタミン等の増加を抑制することが示された。

初回調査会に提出された資料には、

- (1) 気管支喘息を対象とした後期第Ⅱ相試験においてプラセボとの比較が行われているが、ピークフロー値に関して、低用量群 (100mg/日)・高用量群 (150mg/日) のいずれの群もプラセボ群と差がみとめられず、本薬の有用性が不明であること、
- (2) 気管支喘息を対象とした前期第Ⅱ相試験において、いずれも主要評価項目である最終全般改善度と有用度に関して、150mg/日群が 100mg/日群よりも劣る結果であったこと、さらに気管支喘息を対象とした後期第Ⅱ相試験において、発作点数、治療点数、ピークフロー値の推移、患者の印象等に関して、プラセボ群、低用量群、高用量群の 3 群間に差がみとめられなかったことから、150mg/日を至適投与量とする根拠が明確ではないこと、
- (2) 気管支喘息を対象とした第Ⅲ相比較試験において、ピークフロー値、症状点数、治療点数

等が対照群（塩酸オザグレル投与群）と差がなく、また対照群の改善率（最終全般改善度の「中等度以上改善」）が後期第Ⅱ相試験のプラセボ群の改善率とほぼ同程度であること、

(3) 以上の三つの大きな問題点が有ると調査会より指摘され、「本薬の気管支喘息に対する有用性を証明するためには、用量反応関係を明確にし、申請用量が至適用量であることを示す資料及び気管支喘息治療における本薬の臨床的有用性を明らかにする資料の提出が必要であり、そのためには臨床試験の追加が必要と考える」との調査会見解が出された。

この見解に対して申請者は、気管支喘息の各臨床試験の成績については、調査会に指摘されたような種々の問題点があり、「最終全般改善度」においては後期第Ⅱ相試験で用量反応性がみられ、第Ⅲ相比較試験で対照薬に比し有意に優るものの、個々の評価項目（ピークフロー値、症状点数、治療点数、喘息点数など）では、用量反応性や対照薬との有意差がみとめられておらず、再現性・一貫性を欠く成績であったことは否めないとし、気管支喘息に対する臨床試験成績を再度、検討・考察し、最終的に全般改善度と個々の評価項目の推移が必ずしも一致せず、特に客観的なパラメータであるピークフロー値の推移で、明らかな用量反応性及び本薬とプラセボあるいは対照薬との間に有意差がみとめられなかったことを重要視し、今回の提出資料では本薬の気管支喘息に対する臨床的有用性を十分に示し得なかったと結論し、申請効能・効果から気管支喘息を削除するとの回答がなされ、調査会はこれを了承した。

調査会審議での主な指示事項は次のとおりであり、申請者から回答が提出されている。

(指示事項1)

本薬が *in vitro* において、生体内における強力な血小板凝集惹起物質である TXA<sub>2</sub> を拮抗的に阻害し、血小板凝集能を著明に抑制することから、臨床試験全体に関して、各試験で散見された鼻出血、紫斑、尿潜血、活性化部分トロンボプラスチン時間延長等の所見と第Ⅰ相試験でみられた出血時間延長の所見と血小板凝集抑制の薬理作用との因果関係についての考察を調査会は求めた。

これに対して申請者は臨床試験でみとめられた止血異常に関連すると考えられる副作用や臨床検査値異常は、何らかの原因により出血を来たした症例において、その止血過程に関与する複数要因の内のひとつである血小板凝集能を本薬が抑制したことにより発現した可能性が考えられると回答する一方で、それら止血異常と関連すると考えられる副作用や検査値異常はそのほとんどが軽度（月経延長と尿潜血（3+）陽性を来たした1例のみ中等度）であり、生体内における血小板凝集能以外の止血機構（血小板粘着能、凝固因子、血小板—血管壁相互作用など）の障害により、止血異常が発現するものと推察され、生体内の止血機構が正常な状態では、本薬や他の血小板凝集抑制作用を有する薬剤を投与しても、臨床的に問題となるような止血異常はきたさないと考えると回答した。

そこで調査会は、申請に用いられた臨床試験中で、血小板凝集能以外の止血機構の異常を示す所見があったのか、気管支喘息の長期投与試験で出血などの副作用が多く発現した理由等の説明・考察、並びに出血傾向に関する有害事象の頻度を非ステロイド性抗炎症剤との比較を求めると共に、出血傾向に十分留意し市販後調査を適切に行うよう指導した。

これに対して、気管支喘息長期投与試験における歯肉出血の発現例で本薬投与開始数ヶ月前より歯肉炎による出血がみられていた以外に、止血機構の異常をきたすような基礎疾患・合併症、ならびにそれを示す臨床検査所見はみとめておらず、また抗血小板薬、酸性非ステロイド性抗炎症薬、抗凝血薬の併用投与は無かったと申請者は回答するとともに、本薬の種々非臨床試験成績では *in vitro* でヒト血小板粘着能に本薬は影響を与えないこと及び長期投与により凝固・線溶系及び血小板数に影響は及ぼさないことは確認されており、また本薬の臨床試験対象全例における本薬投与前後の臨床検査値の変化を見ても、血小板数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間に有意な変動はみられていないことから、本薬が血小板凝集抑制以外の作用によって止血機構に影響を与えている可能性は低いと考えると回答する一方で、添付文書（案）の使用上の注意において1.慎重投与の項に「月経期間中の患者（出血を助長するおそれがある。）」との記載を、3.副作用の項の出血傾向の但し書きにおいて、「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。」の記載をそれぞれ追加すると回答した。

また本薬の臨床試験でみとめられた出血などの副作用、出血傾向に関する臨床検査値異常の発現例を個々に検討し、それら背景因子から、特に気管支喘息の長期投与試験でこれらの症状・所見がみられた原因を明らかにすることはできなかったものの、本薬の第Ⅰ相試験で反復投与により本薬の薬物動態に変動及び蓄積性は観察されておらず、血小板凝集抑制作用及びプロトロンビン時間や活性化部分トロンボプラスチン時間の延長は本薬の単回投与あるいは比較的短期間の投与でもみとめられていること、並びに鼻アレルギーを対象とした長期投与試験において出血あるいはこれら異常所見が全く観察されていないことなどから、出血傾向に関する副作用や臨床検査値異常は必ずしも長期投与により生じるものではないと考えると申請者は回答した。

さらに市販後調査に関しては、出血傾向に関する有害事象の有無を重点調査項目に設定した使用成績調査及び長期使用に関する特別調査を実施する予定であること、また医薬関係者からの自発報告、学会報告、文献報告その他研究報告等できる限り広く出血傾向に関連する有害事象の情報収集に努めるとの回答がなされている。

なお最近承認された非ステロイド性抗炎症剤（エトドラク、モフェゾラク、アンピロキシカム、ザルトプロフェン）の承認申請時にみられた出血傾向に関する副作用及び臨床検査値異常の発現頻度と本薬におけるそれを比較すると、申請者は本薬の頻度は高いものではなかったと主張しているが、審査センターは本薬における頻度は高いと判断している。

(指示事項 11②)

副作用のうち、眠気の発現率が鼻アレルギーの試験で気管支喘息の試験に比して多かったことから、その理由を調査会は尋ねた。

その原因は明らかとはならなかったが、最終的に添付文書(案)使用上の注意「3. 副作用」の項に精神神経系として眠気を記載し、眠気に関する注意を喚起するとの回答を申請者は行い、調査会はこれを了承した。

(指示事項 26)

類薬(TXA<sub>2</sub>受容体拮抗薬)であるセラトロダストにおいて市販後に副作用として劇症肝炎がみられたと報告(医薬品等安全性情報 No.147)があることから、本薬の安全性について調査会は尋ねた。

それに対して申請者は、本薬はセラトロダストとは全く異なる基本骨格を持つ化合物であり、種々の非臨床毒性試験の結果及びイヌの肝臓に対する無毒性量の投与2時間後の血漿中未変化体濃度がヒトの臨床用量投与時のC<sub>max</sub>の39~150倍であり、セラトロダストではそれがC<sub>max</sub>の場合で0.39~0.69倍、AUCで0.08~0.25倍と報告(薬理と治療 21(suppl.7):S1739-S1764, 1993)されており、本薬の安全係数の方が高いというトキシコキネティックスの成績を示すなどして、本薬の肝臓への影響はセラトロダストに比べて低いとの主張を行った。しかし一方で、本薬による肝機能検査値異常変動(2例の入院例があったが、いずれも倦怠感、黄疸などの自覚症状や他覚所見はみとめられていない)の発現率はセラトロダストの承認時までの臨床試験成績で見られた発現率より高かったため、添付文書(案)の使用上の注意に肝機能障害に関する記載をする旨の回答を行った。そこで調査会はさらに市販後における特別調査の必要性について申請者の見解を求めたところ、肝機能検査を重点調査項目に設定した市販後調査は実施するが、「肝障害のある患者」は添付文書(案)において慎重投与にあたるため、肝障害を有する患者のみを対象とした特別調査を実施することは困難であるとの回答を得ている。

(指示事項 9)

鼻アレルギーの効能に係わる臨床試験は全て通年性鼻アレルギーを対象として行われているにもかかわらず、申請効能・効果を季節性鼻アレルギーが含まれると思われる「アレルギー性鼻炎」と広く申請していることの妥当性を調査会が尋ねた。

それに対して申請者は、

- (1) 「通年性」と「季節性」はアレルギー性鼻炎を好発時期により分類したものであり、原因となる抗原が主に前者ではハウスダストやダニ、後者では花粉との違いはあるものの、どちらも鼻粘膜のI型アレルギー性疾患で、吸入性抗原の再侵入による抗原抗体反応に起因する化学伝達物質が誘因となり、くしゃみ、鼻漏、鼻閉のいわゆる3主徴とされる症状を来す点では、変わりがないとされていること、

- (2) また、薬物療法においても、日本アレルギー学会による「アレルギー性疾患治療ガイドライン」(アレルギー疾患治療ガイドライン(95年改訂版)「3.鼻アレルギー(含花粉症)の診断と治療」pp84-100, 牧野荘平(監修), ライフサイエンス・メディカ 1995)では「通年性」と「季節性」を区別することなく、ケミカルメデイエーター拮抗薬(抗ヒスタミン薬)、ケミカルメデイエーター遊離抑制薬、局所ステロイド薬あるいは点鼻血管収縮薬等の薬剤を重症度、病型に応じて選択し使用することが推奨されていること、
- (3) さらに本薬申請時(1996年10月)、過去2年間に承認された抗アレルギー薬4剤(エバスタチン、アステミゾール、スプラタスト、エピナスチン)は、いずれも「通年性鼻アレルギー」を対象として臨床試験が実施されており(エバスタチンのみスギ花粉症患者を対象とした第Ⅱ相試験の報告あり)、それらの効能・効果は全て「アレルギー性鼻炎」とされていることから、「アレルギー性鼻炎」との効能・効果設定は妥当である、

との回答が提出され、調査会はこれを了承している。

また通年性アレルギー性鼻炎の試験においてプラセボ群を設定しなかった理由の説明を調査会は求めた。

それに対して(1)従来から当該領域では併用薬の使用を原則として禁止し、治験薬の単独治療によって臨床評価が行われており、プラセボ投与群では無治療期間が5週間(対照観察期間1週間及び治験薬投与期間4週間)となるので、患者の同意取得が非常に困難である、(2)プラセボ投与群では、症状が改善せず、患者が勝手に服薬を中止することが考えられ、その場合脱落例が増加して薬効評価上好ましくない、(3)プラセボを対照としなくても、3用量群での二重盲検比較試験において本薬の臨床効果に有意な用量反応性が確認できれば、有効性の実証は可能であると考えられる、との3つを申請者は理由に挙げて、プラセボ投与群を対照としなかった妥当性を主張し、調査会はこれを了承した。

#### (指示事項10)

通年性鼻アレルギーに対する後期第Ⅱ相試験に関して、(1)症状別改善度、症状別スコアの推移、患者の印象では3群間に差を認める部分が少ないにもかかわらず最終全般改善度で150mg/日群が有意に高い改善率を示した理由、(2)改善率と患者の印象に用量による差がみられなかった理由を尋ね、(3)不採用率の偏りに関する考察、及び(4)50mg群と150mg群との最終全般改善度における差を鼻症状や鼻腔所見の成績を総合した説明を調査会は求めた。

(3)と(4)については申請者の説明を調査会は了承した。(1)、(2)については、最終全般改善度は鼻症状、鼻腔所見の推移から評価された症状別改善度、全般改善度の推移と患者の印象を総合的に判断したものであるため、各症例での個別評価項目の変化が必ずしも同じように主治医の総合的判断に反映されるわけではなく、そのため症状別に集計した場合の用量反応性と最終全般改善度の用量反応性が必ずしも一致しないこと、個別症状の変化パターン・各患者毎に重要であると考えられる症状に違いがあるために改善率と患者の印象に乖離が生じたとの回答を得ている。

(指示事項 11③)

通年性鼻アレルギーに対する第Ⅲ相試験に関して、テルフェナジン群で有用度等での解析除外例が多い理由を説明するよう求めた。

テルフェナジン群と本薬群との間で大きく異なる解析除外理由は、組み入れ基準違反及び臨床検査のプロトコル違反によるものであり、薬効との関連によって除外されたものではないとの回答を得た。プロトコル違反が生じないよう対策を取るとの申請者側の見解を得たことと、治療効果に直接関連した除外ではないと推察されたことからこの回答を了承した。

(指示事項 11④)

通年性鼻アレルギーに対する第Ⅲ相試験に関してテルフェナジンを対照とした臨床的同等性(非劣性)を検証すればよいとした根拠を尋ねたところ、第Ⅲ相試験計画当時、既承認の鼻アレルギー治療薬の中には本薬と類似の化学構造、同様の作用機序(TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用)を有する薬剤がなく、また、対照薬として選択したテルフェナジンに対する優越性を検証することは実施可能性の面から困難であると考えられたことから、有効性において臨床的同等性(非劣性)が検証され、更に副次的評価項目でテルフェナジンに対する優位性を示すことが出来れば本薬の通年性鼻アレルギーに対する臨床的有用性を立証しようと考えたとの回答を得、これを調査会は了承した。

### 3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査に対する審査センターの判断

本品目に係る適合性書面調査は実施されていない。(申請日：平成8年10月30日)

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 実地調査においては特に重大な逸脱等は認められず、GCP 適合と判断した。

### 4. 審査センターとしての総合評価

申請時の効能・効果から「気管支喘息」を削除し、新医薬品第三調査会から提出された指示事項等の回答に対する専門委員の意見を参考の上、特に問題がないと判断された場合に承認して差し支えないものとする。



## 審査報告 (2)

平成 12 年 1 月 18 日作成

本品目は新医薬品第三調査会にて審議されていたものであることから、専門協議においては主として次の点について検討が行われた。

### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬の塩化物、硝酸塩及び重金属の規格値については、専門委員の意見を踏まえ、最終的に設定された値で問題ないと審査センターは判断した。また、原薬の類縁物質の規格値、光学異性体の規格についても適切に設定されたと判断した。

### ト. 臨床試験に関する資料

#### 1. 本薬の止血異常に関連する副作用等について

本薬の止血異常に関連すると考えられる副作用や臨床検査値異常について、申請者からの回答が検討された。今般の臨床試験において紫斑、皮下出血等の副作用が見られた 6 症例及び出血傾向に関する検査値異常変動発現例 12 例について、基礎疾患の有無・合併症等の背景を踏まえて、本薬投与との因果関係、考えられる機序の考察がなされた。

副作用が生じた 6 症例は全て気管支喘息の症例(150mg/日)であり、1 例を除いて本剤の長期投与試験で見られた。これらの患者では PT・APTT の延長や血小板数の減少は見られず、凝固線溶系に影響を及ぼす併用薬は投与されていなかった。6 例全例でテオフィリンが併用されていた。検査値異常 (PT・APTT 延長、尿潜血陽性化) が生じた 12 例において、紫斑等の出血症状は認められなかった。止血異常をきたすような基礎疾患等はなく、影響を及ぼす併用薬は投与されていなかった。

申請者からは、これらの背景因子等から特に気管支喘息の長期投与試験で副作用が発現した理由を明らかにすることはできなかつたこと、テオフィリンの併用については、相互作用により本薬の血中濃度を高めた可能性はあるが、本薬のより高用量 200mg/日投与群で同様の副作用は認められておらず、併用との因果関係は明らかではないこと等が回答されている。専門委員からは、現時点では止血異常の副作用発現の原因は十分に明らかではないこと、検査値異常及び副作用の発現については重点調査項目として市販後調査を実施する必要があることとの意見が出された。審査センターは、申請者に使用上の注意に必要な注意喚起及び情報提供を行うこと、また、適切な市販後調査の実施を求めることとした上で、本件に係る申請者の回答を了承した。

## 2. 類薬に見られた劇症肝炎の副作用について

類薬のセラトロダストで市販後に劇症肝炎が見られたことについて、その発現機序は不明な点が多く発現の予測は困難であること、肝機能検査を重点調査項目とした市販後調査及び長期使用に関する特別調査を実施する予定であること、使用上の注意で「肝障害のある患者」は慎重投与としていることを主旨とする申請者からの回答を審査センターは了承した。

## 3. 患者の印象と症状別の改善度との間の乖離について（後期第Ⅱ相試験）

患者の印象と症状別改善度の乖離について、乖離が見られた症例の評価を個々に分析すると、患者の印象は主観的な要素が多く個人差が大きいこと、その結果主治医判定との乖離が生じたと考えられることと申請者は回答しており、審査センターは本回答を了承した。

## 4. 不採用例の偏りの結論への影響について（後期第Ⅱ相試験）

不適格例、中止・脱落例等の有無による解析結果への影響に関する検討結果が回答として提出され、不完全例の取扱いは結論に影響を及ぼさないと判断した。

審査センターは、承認して差し支えないものと判断した。

薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)]の第1の2(1)ウに該当する医薬品(平成12年3月10日承認)

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等(注3)	再審査期間(注1)	備考
ラマトロバン バイナス錠50mg バイナス錠75mg	バイエル薬品(株)	<p>(+)-(3R)-3-(4-フルオロベンゼンチンホアミド)-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-9-プロピオン酸</p> <p>(+)-(3R)-3-(4-fluorobenzenesulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole-9-propionic acid</p> <p>(一般的な名称:ラマトロバン ramatroban)</p> <p>1錠中、ラマトロバンを50mg又は75mg含有する錠剤</p> <p>効能・効果は「アレルギー性鼻炎」</p> <p>(その他のアレルギー用薬:449)</p>	6年	(注2)
規制区分			指定医薬品 要指示医薬品	

(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。