

プロムフェナクナトリウム「センジュ」
プロナック点眼液
(プロムフェナクナトリウム 水和物)
に関する資料

千寿製薬株式会社

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
千寿製薬株式会社にあります。

目 次

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
2. 特徴及び有用性	10
3. 特許状況	10
4. 外国における使用状況	11
5. 一般的名称	11
6. 同種同効品一覧表	11
7. 本剤の安全性について	14

ロ. 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法

1. 構造決定及び物理的化学的性質	19
総括	19
(1) 構造決定	20
(2) 物理的化学的性質	26
2. 規格及び試験方法	38
(1) AHR-10282B原薬	38
(2) AHR-10282B点眼液	54
3. 製剤設計	61

ハ. 安定性

総括	62
1. AHR-10282B原薬の安定性	64
2. AHR-10282B点眼液の安定性	78

二. 毒性

総括	91
1. 急性毒性	96
2. 亜急性及び慢性毒性	97
3. 生殖・発生毒性	108
4. 抗原性	118
5. 変異原性	120
6. がん原性	123
7. 点眼投与試験	130
8. その他	135

木. 薬理作用

1. 効力を裏付ける試験	139
総括	139
(1) 効力を裏付ける薬理試験	142
(2) 作用機序	153
(3) 代謝物の効力についての薬理試験	159
2. 一般薬理試験	160
総括	160

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄

総括	164
1. 被験物質及びその定量法	168
2. 動物における成績	169
3. ヒト（経口投与）における成績	187

ト. 臨床試験

総括	193
1. 臨床試験成績	196
(1) 第I相試験	196
(2) 前期第II相試験	198
(3) 後期第II相試験	217
(4) 第III相比較試験	248
(5) 第III相一般臨床試験	274
(6) 高齢者に対する臨床試験成績のまとめ	293
2. 臨床試験成績のまとめ	296
(1) 有効性のまとめ	296
(2) 安全性のまとめ	296
3. 効能・効果・用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠	302
(1) 効能・効果及びその設定根拠	302
(2) 用法・用量及びその設定根拠	303
(3) 使用上の注意（案）及びその設定根拠	304
◎ 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	305

*より詳細な目次はイ～トの各章に掲げた。

イ. 経緯

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
2. 特徴及び有用性	10
3. 特許状況	10
4. 外国における使用状況	11
5. 一般的名称	11
6. 同種同効品一覧表	11
7. 本剤の安全性について	14

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

(1) 起原又は発見の経緯

A. H. Robins社（米国、現Wyeth-Ayerst社）は、非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）の開発を目的として、一連の2-amino-3-benzoylphenylacetic acid（amfenac）誘導体を新規に種々合成し、炎症のメディエーターであるプロスタグランジンの生成を強力に阻害する誘導体の検索を行った。これらのうち、期待する薬理活性を持つ化合物としてプロムフェナクナトリウム水和物（AHR-10282B）を見出し、開発を開始した。米国において、Wyeth-Ayerst社が経口カプセル剤をFDAに1994年

に申請し、1997年7月付で承認を取得し同日発売した。しかしながら、発売後、適応外使用において死亡及び重篤な肝障害などを含む副作用が発生したため、1998年6月自主的に販売を中止した（「7. 本剤の安全性について」P.14～18参照）。なお、現在のところ日本において内服剤は開発されていない。

プロスタグランジンは全身のみならず、眼炎症においても重要なメディエーターのひとつに挙げられている。現在、これらの眼炎症に対しては副腎皮質ステロイド薬（ステロイド）あるいはNSAIDの点眼液が一般的に用いられている。ステロイド点眼液はホスホリパーゼA₂の活性を阻害し、アラキドン酸の遊離を抑制することにより優れた抗炎症作用を有するものの、眼圧上昇や創傷治癒の遅延等の副作用が危惧されている。また、ステロイドには遊離されたアラキドン酸に対する拮抗作用がないことから、生成したプロスタグランジンによる術後のフィブリン形成に対してはステロイドのみでは十分な抑制効果が得られず、特に術後炎症においては、これまでにもNSAIDの有用性が報告されている^{1～5)}。

近年の白内障手術における術後炎症は、手術手技の進歩に加え眼内灌流液や術中の粘弾性物質の使用及び眼内レンズの材質の改良に加えNSAID点眼液の併用により、以前と比較すると軽症化しており、その結果、施設によっては日帰り手術も施行されつつある。しかし、むしろ入院期間の短縮や通院加療に伴い、術後管理、術後炎症に対する治療がより重要になってきていることも事実であり、より抗炎症作用の強い薬剤が求められている^{4), 5)}。

現在、承認されている代表的なNSAID点眼液としては、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム及びプラノプロフェン点眼液が挙げられる。インドメタシンやジクロフェナクナトリウムは対象疾患が白内障の術後炎症に限定されており、また前者は油性点眼液であるための使用感の問題が、後者においては冷所保存という問題がある。一方、プラノプロフェン点眼液は水性点眼液で、術後炎症のみならず外眼部炎症や前部ぶどう膜炎に対しても幅広い効能を取得している。このため、臨床の場で最も汎用されているNSAID点眼液であり、既に再審査を終了し、その有効性、安全性につ

- 1) 松下卓郎ほか：水晶体囊外摘出術と超音波乳化吸引術における術中の縮瞳と術後炎症に対するインドメタシン点眼の効果。日眼会誌 87: 431-436, 1983.
- 2) 北野周作ほか：術後炎症に対するプラノプロフェン（Y-8004）点眼液の効果と至適濃度の検討。眼臨 79: 425-431, 1985.
- 3) 北野周作ほか：前部ぶどう膜炎に対する0.1%Pranoprofen（Y-8004）点眼液の臨床的評価—Inactive Placeboとの二重盲検比較試験—。眼臨 82: 706-714, 1988.
- 4) 三宅謙作ほか：後房レンズ挿入術後のFibrin反応の成因と治療。眼科手術 1: 153-160, 1988.
- 5) 三宅謙作ほか：水晶体超音波乳化吸引・後房型眼内レンズ移植術に対するジクロフェナックナトリウム点眼液の臨床的評価—二重盲検比較試験による検討—。あたらしい眼科 6: 449-460, 1989.

いての評価を得ている。しかし、その全般的な抗炎症作用は、ステロイド点眼液と比較すると、外眼部炎症（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎等の眼球の外界に接した部位に発現した炎症の総称）や前部ぶどう膜炎では劣っているのも事実である。

これらのことから、現在市販されているNSAID点眼液よりも強い抗炎症作用を有し、なおかつステロイド点眼液よりも全身ならびに眼局所における安全性の高いNSAID点眼液の開発が望まれているのが現状である。

そこで今回、プラノプロフェン点眼液にかわるNSAID点眼液として、室温保存可能な水性点眼液で、より臨床効果が期待できる本剤の開発を計画した。また、本剤の開発を進めて行く条件として、プラノプロフェン点眼液を上回る抗炎症効果を有することが考えられた。

その結果、一連の臨床試験において、本剤は1日2回点眼で、前眼部の炎症性疾患である術後炎症に対し、プラノプロフェン点眼液の1日4回点眼よりも有意($p<0.01$)に優れた効果を示し、前房内での炎症所見の指標となる前房蛋白及びレーザーフレアセルメーターによる前房内フレアの値に対しても、プラノプロフェン点眼液よりも有意($p<0.01$)に抑制した。また、外眼部炎症性疾患に対しても、自覚症状及び他覚的所見のスコア合計で示される概括重症度をプラノプロフェン点眼液よりも有意($p<0.0125$)に改善させた。

以上のとおり、本剤は術後炎症並びに外眼部炎症に対して、1日2回点眼で優れた抗炎症作用を示しており、プラノプロフェン点眼液よりも優れた治療薬になりうるものと考え、積極的に各医療機関に情報を提供し、本剤に置き換えていく予定である。

(2) 開発の経緯

当社では、AHR-10282Bの強いプロスタグランジン生成阻害作用に着目し、Wyeth-Ayerst社よりAHR-10282Bの眼科領域における実施権を得、本点眼液の開発を試みた。

AHR-10282Bの全身における各種試験は、Wyeth-Ayerst社においてより開始された。また、AHR-10282B点眼液の各種試験は、当社においてより施した。

・構造決定、物性、規格及び試験方法

化学構造の確認、各種物性の解明を行い、原薬並びに点眼液の規格及び試験方法を設定した。

・安定性試験

原薬において加速試験及び長期保存試験から3年間安定であることを推定し、また、点眼液でも加速試験及び長期保存試験から3年間安定であることを推定した。

・薬効薬理試験

ラット、マウス、イヌを用いた経口投与による抗炎症作用、鎮痛作用及び解熱作用において、インドメタシンより強力な作用が認められた。また、ウサギ眼虹彩からのプロスタグランジン生成を抑制し、点眼投与では、ラット急性結膜炎、ウサギ前房穿刺、ウサギぶどう膜炎の各眼炎症モデルにおいて、プラノプロフェンより強力な抗炎症効果が認められた。

・安全性試験

亜急性及び慢性毒性試験では経口投与時の無毒性量はラット及びサルでそれぞれ0.05mg/kg/day及び3 mg/kg/dayであり、主な共通所見は胃腸管障害であった。生殖・発生毒性試験では、経口投与時の無毒性量はラットで0.06mg/kg/dayであった。ウサギ、ラットでの催奇形性は認められなかった。変異原性試験は陰性であり、がん原性は認められなかった。また、点眼投与による毒性試験では、0.5%点眼液をウサギに4週間連続点眼してもなんら障害性を示さなかった。

・薬物動態

経口投与では、ラット血漿中濃度は投与後1時間に最高濃度を示した後、速やかに消失した。また、ラット、サルにおける各臓器・組織からの消失は速やかで、特に高い貯留性を示す組織は認められず、主な排泄経路はラットでは糞中、サルでは尿中であった。

以上の基礎試験より、AHR-10282B点眼液は、眼炎症疾患の治療剤として有望な薬剤であると考え、より臨床試験を開始した。

・第Ⅰ相試験

健康成人男子14名の片眼に0.1又は0.2%点眼液を2滴点眼（他眼は無処置）し、点眼後24時間まで観察したところ、自覚症状及び他覚的所見に異常は認められなかった。次に、1回2滴、1日4回の点眼を28日間行ったところ、点眼時刺激感、一過性の眼瞼結膜発赤等を認めたが、通常の点眼剤で散見される範囲の変化であり、他に特記すべき症状は認められなかった。また、視力、瞳孔径、眼圧、他覚的所見、ERG、血圧、脈拍及び血液一般検査において異常は認められなかった。点眼後のAHR-10282Bの血中濃度は0.1%群、0.2%群ともいずれの測定時点においても検出限界(50ng/mL)以下であり、全身への影響はほとんどないと考えられた。

・前期第Ⅱ相試験

本剤の開発を進めて行く条件として、すでに臨床的に有用性が確立しているプラノプロフェン点眼液を上回る抗炎症作用を有していることが挙げられる。そこで、臨床試験の初期の段階で本剤の臨床上の相対的な位置づけを探索的に検討するために、術後炎症に対する0.1%点眼液の有効性と安全性を、プラノプロフェン点眼液を対照薬として封筒法により比較検討した。両薬剤とも1回1滴、1日4回、2週間点眼した。

本試験計画の設定根拠は以下のとおり。

- ① ラット急性結膜炎浮腫モデルに対する抑制効果、ウサギ前房穿刺前後の房水蛋白濃度抑制効果において、本剤は0.1%以下の濃度で濃度依存的な抗炎症効果を認めたことから、臨床推定有効濃度として0.1%濃度が示唆された。
- ② 非臨床試験での点眼毒性試験において、0.5%濃度の1回2滴、1日9回、4週間点眼で特記すべき障害は認められなかった。

- ③ 臨床第Ⅰ相試験において、0.2%濃度の1回2滴、1日4回、28日間点眼による眼局所並びに全身に対する影響はみられず、安全性に問題はないと考えた。
- ④ 対照薬であるプラノプロフェン点眼液は同じ作用機序のNSAIDで、既に外眼部及び前眼部の炎症性疾患に対する効能を取得しており、臨床的に最も汎用されている。
- ⑤ 眼科領域における炎症性疾患としては、外眼部の炎症と前房内（前眼部）に発現する眼内炎に大別される。外眼部では点眼液の濃度がそのまま薬効に反映されるが、前房内では眼内への薬剤の移行性が薬効を左右し、臨床効果に影響を及ぼすと考えられる。このため対象疾患としては、プロスタグラランジンが関与した眼内の代表的な炎症性疾患である術後炎症を設定するのが妥当と考えた。
- ⑥ 封筒法による比較試験は、有害事象が発現した場合もその発現頻度や薬剤との因果関係が判断しやすく、有害事象に対する早急な対応が可能であるため、前期第Ⅱ相試験の段階での比較試験の方法として妥当と考えた。

その結果、担当医判定の有効率は、本剤点眼群で58.3%（35/60）、プラノプロフェン点眼群で41.5%（22/53）であり、また、委員会判定〔炎症所見の客観的な評価を行うためレーザーフレアセルメーターにより測定した前房蛋白（フレア値）量の推移に基づく判定基準による判定〕での有効率は、本剤点眼群で75.9%（22/29）、プラノプロフェン点眼群で40.0%（10/25）と、いずれも本剤点眼群の方が有意に優れていた。副作用は認められず、また、血液一般検査及び生化学的検査においても異常は認められなかった。

・後期第Ⅱ相試験（点眼回数の検討）

NSAID点眼液に共通した特異的な副作用として角膜上皮障害が報告されており、臨床ではその副作用を回避する手段として、角膜上皮障害の兆候が見られたときには点眼回数を減らす等の方法が用いられている。そこで、前期第Ⅱ相試験において有用性が示唆された0.1%濃度での1日4回点眼と2回点眼の比較により、点眼回数を減らすことによる抗炎症効果への影響と副作用の軽減の可能性について検討するために、術後炎症に対する0.1%点眼液の至適点眼回数について、封筒法により比較検討した。

本試験計画の設定根拠は以下のとおり。

- ① ウサギぶどう膜炎モデルを対象とした非臨床試験において、0.1%濃度の1日4回点眼と2回点眼はほぼ同等の抗炎症作用が認められた。
- ② 非臨床試験での点眼毒性試験において、0.4%濃度の1回1滴、1日4回、13週間点眼で、眼局所及び全身に及ぼす影響はみられなかった。
- ③ 前期第Ⅱ相試験の術後炎症において、本剤は0.1%濃度の1日4回点眼でプラノプロフェン点眼液の1日4回点眼よりも有意に優れた臨床効果を示したことから、本剤の点眼回数を減らしてもプラノプロフェン点眼液と同等以上の抗炎症効果を有する可能性が示唆された。

- ④ 第Ⅰ相試験及び前期第Ⅱ相試験において、1日4回点眼で特記すべき副作用は報告されておらず、1日の点眼回数を減じることによって、更に安全性が高まる可能性が考えられた。
- ⑤ 対象疾患をプロスタグランジンの関与が明らかな手術侵襲に伴う眼内炎症である術後炎症とすることにより、本剤の抗炎症効果がより明確に評価できると考えた。

その結果、担当医判定及び委員会判定のいずれにおいても4回点眼と2回点眼の臨床効果には認められなかった。担当医判定の有効率は、4回点眼群58.8%（30/51）、2回点眼群59.3%（32/54）であった。副作用は2回点眼群ではなく4回点眼群の3例に角膜上皮障害あるいは黄斑部浮腫が認められたが、いずれの場合も中等度で問題となるものではなかった。これらのことより、本剤の点眼回数を4回から2回にすることによって抗炎症効果は減弱することなく、またNSAID点眼液特有の角膜上皮障害の副作用発現を軽減できたことから、本剤の点眼回数は2回/日が妥当であると判断した。

・後期第Ⅱ相試験（至適濃度の検討）

前相の点眼回数の検討結果から示唆された用法を基に、本剤の臨床有効濃度を設定するために、術後炎症に対する0.01%、0.1%、0.2%点眼液の有効性と安全性並びに至適濃度を、比較試験により検討した。

本試験計画の設定根拠は以下のとおり。

- ① 点眼回数の検討結果から、本剤の用法として1日2回点眼の妥当性が示唆された。
- ② 術後炎症と同じ条件の非臨床試験モデルであるウサギ前房穿刺後の房水蛋白濃度に対する抑制効果を検討した結果、本剤は0.1%以上の濃度で房水蛋白濃度の上昇をほぼ完全に抑制したことから、臨床推定有効濃度は0.1%以上と考えた。
- ③ 低濃度群としては、同じ非臨床試験において0.01%濃度がプラノプロフェン点眼液とほぼ同等の抗炎症作用を示したことから、臨床の場における本剤の最低有効濃度としては0.01%濃度が妥当と考えた。
- ④ 高濃度群としては、非臨床試験において0.1%濃度とほぼ同等の抗炎症作用を示し、第Ⅰ相試験において安全性には問題ないと考えられた0.2%濃度を設定した。
- ⑤ 0.1%濃度については、前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験（点眼回数の検討）において、その有用性が示唆された。

その結果、担当医判定において、0.2%群及び0.1%群は0.01%群に対して有意に優れた臨床効果を示し、0.2%群と0.1%群には有意な差は認められなかった。担当医判定の有効率は、0.2%群85.5%（59/69）、0.1%群90.1%（64/71）、0.01%群63.9%（46/72）であった。今回得られた0.01%群の63.9%の改善率は、直接的な比較はできないものの、インドメタシン及びジクロフェナクナトリウム点眼液の添付文書に記載されている術後炎症に対する有効率が各々65.3%、58.0%であることから、0.01%群は既存のNSAID点眼液に近い抗炎症効果を有することと同時に、本剤の

0.1%群が既存のNSAID点眼液より優れた臨床効果を示すことが示唆された。副作用は0.2%群に角膜びらんが1例、0.1%群に角膜上皮剥離及び角膜びらんが各1例、0.01%群に角膜びらん・角膜浮腫が1例に認められた。これらのことより、本剤の至適濃度は0.1%が妥当であると判断した。

・第Ⅲ相試験（眼内レンズ挿入術後炎症 二重盲検法）

後期第Ⅱ相試験として実施した点眼回数及び至適濃度の検討結果から示唆された本剤の用法・用量の妥当性を検証するため、術後炎症に対する0.1%点眼液（2回/日）の有効性と安全性を、現在臨床の場で最も汎用されているプラノプロフェン点眼液（4回/日）を対照薬として二重盲検法により比較検討した。

本試験計画の設定根拠は以下のとおり。

- ① 後期第Ⅱ相試験として実施した点眼回数及び至適濃度の検討結果から、本剤の用法・用量として0.1%濃度の1日2回点眼の妥当性が示唆された。
- ② 第Ⅲ相試験に至るまでの各臨床試験の有効率に乖離が見られているが、その原因是、前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験（点眼回数の検討）の担当医判定が臨床所見全般の推移に基づく5段階判定であったのに対し、後期第Ⅱ相試験（至適濃度の検討）以降の担当医判定は前房蛋白の消退に基づく4段階判定としたため、これらの判定基準の違いによる影響と考えられた。

後期第Ⅱ相試験（至適濃度の検討）で用いた前房蛋白の消退に基づく判定基準は、前期第Ⅱ相試験の結果を踏まえた上で、後期第Ⅱ相試験（点眼回数の検討）の結果を基に検討し設定した判定基準であり、本剤の作用機序に基づく抗炎症効果をより客観的に評価するための判定基準と考えられる。そのため、この後期第Ⅱ相試験（至適濃度の検討）で用いた判定基準で、臨床第Ⅲ相試験としてプラノプロフェン点眼液との二重盲検法により本剤の有効性を検証することにした。

その結果、担当医及び委員会判定のいずれにおいても本剤点眼群は1日2回点眼でプラノプロフェン点眼群の1日4回点眼に対して有意に優れた臨床効果を示した。担当医判定の有効率は、本剤点眼群83.8%（88/105）、プラノプロフェン点眼群67.6%（71/105）であった。さらに、前房蛋白（フレア）値に着目すると、術後1日目に比較して術後3日目以降、本剤投与群はプラノプロフェン点眼群に比して有意な低値を示したことから、術後炎症に対し術後3日目の比較的早い段階から優れた抗炎症効果が発現しているものと考えた。副作用は、本剤点眼群に球結膜充血が1例、プラノプロフェン点眼群に虹彩炎及び角膜浮腫が各1例認められた。

・第Ⅲ相試験（外眼部炎症 二重盲検法）

術後炎症を対象として設定された用法・用量により、外眼部炎症に対する0.1%点眼液の有効性と安全性を検証するために、本剤と同じ作用機序を有し、外眼部炎症性疾患に対しても効能を取得しているプラノプロフェン点眼液の1日4回点眼を対照として、二重盲検法により比較検討した。

本試験計画の設定根拠は以下のとおり。

- ① ラット急性結膜炎モデルを対象とした非臨床試験において、本剤の臨床推定有効濃度として0.1%濃度が示唆された。
- ② 術後炎症と外眼部炎症とでは炎症の発現部位の違いはあるものの、共通の起炎物質としてプロスタグランジンの関与が示唆されている。
- ③ 後期臨床第Ⅱ相試験として術後炎症を対象に実施した点眼回数及び至適濃度の検討結果から0.1%濃度の本剤の1回1滴、1日2回点眼の有用性が示唆された。
- ④ プロスタグランジンの主たる産生部位は、外眼部炎症では薬剤が直接作用しやすい結膜であるのに対し、術後炎症では薬剤の抗炎症作用のみならず、眼内への薬剤の移行性が薬効にも影響を及ぼすと考えられるため、術後炎症で設定された用法・用量を用いて外眼部炎症に対する有用性を検証することは可能と考えた。

その結果、担当医判定において、本剤点眼群はプラノプロフェン点眼群に対して同等性が $\Delta = 10\%$ で検証された。担当医判定の有効率*は、本剤点眼群63.4%（59/93）、プラノプロフェン点眼群54.7%（52/95）であった。外眼部炎症性疾患の自覚症状及び他覚的所見のスコア合計で示される概略重症度は、プラノプロフェン点眼液よりも有意（ $p < 0.0125$ ）に改善させた。副作用は、本剤点眼群に眼瞼炎増悪1例、眼瞼縁炎1例、充血・濾胞悪化1例、点眼時刺激1例、点眼時眼痛**3例、プラノプロフェン点眼群に点眼時刺激1例、点眼時眼痛**2例が認められた。

・第Ⅲ相試験（外眼部炎症 オープン試験）

比較臨床試験だけでは、申請に必要と考えられる疾患別の症例数を確保することは困難と考え、外眼部炎症に対する0.1%点眼液の有効性と安全性を一般臨床試験により検討した。

その結果、有効率は60.9%（14/23）であった。副作用は角膜びらん1例、搔痒感1例、眼瞼炎1例が認められた。

以上に示すように、本剤は術後炎症並びに外眼部炎症に対して、1日2回点眼で対照薬であるプラノプロフェン点眼液の1日4回点眼と同等以上の臨床効果が確認され、製剤的にも室温保存の水性点眼液であることから、眼科領域における炎症性疾患に対する薬物療法の選択性を更に広げるとともに患者のコンプライアンスの面からも有用な治療薬になりうるものと考えられた。また、安全性については、特に重篤な副作用は認められなかった。

*術後炎症程度の有効性を示さなかった理由として、外眼部炎症には種々の疾患が存在し、プロスタグランジン以外の起炎物質が関係した病態が存在すること、また、術後炎症に対する評価が炎症の強度を客観的指標としての前房蛋白の推移に基づいて実施したのに対し、外眼部炎症においては臨床所見のスコア合計の推移に基づいて新たに設定した厳しい判定基準で評価したことが考えられた。

**担当医師は本剤の副作用ではなく、点眼時の使用感として扱っていた「点眼時の痛み、眼痛」を副作用「点眼時眼痛」として取り扱った。

上記のことから、今回以下の内容で製造承認申請を行った。

申請品目：プロナック点眼液

申請区分：1-(1)新有効成分含有医薬品

効能・効果：外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法〔眼瞼炎、結膜炎、強膜炎（上強膜炎を含む）、術後炎症〕

用法・用量：通常、1回1～2滴、1日2回点眼する。

2. 特徴及び有用性

AHR-10282Bはプロスタグランジンの生成を強力に阻害する作用を持つ薬剤である。

AHR-10282B点眼液の特徴及び有用性を以下に示す。

(1) 非臨床試験からみた特徴及び有用性

- 1) AHR-10282B点眼液は、ウサギ13週間点眼毒性試験において何ら毒性を示さず、また、角膜上皮剥離後の上皮修復にも影響を及ぼさなかった。(P.131、132)
- 2) AHR-10282B点眼液は、ラット急性結膜浮腫、ウサギ前房穿刺、ウサギ虹彩レーザー照射、ウサギぶどう膜炎の各種眼炎症動物モデルにおいて、対照薬プラノプロフェン点眼液よりも強い抗炎症効果を示すことが確認された。(P.142～152)
- 3) AHR-10282B点眼液は、ウサギ点眼投与において、薬剤の治療部位である角膜、結膜及び前眼部に高い移行性を示した。また、眼組織への蓄積性は認められなかった。(P.173、174、182、183)

(2) 臨床試験からみた特徴及び有用性

- 1) 本剤は、前眼部の炎症性疾患である術後炎症に対し、1日2回点眼で、対照薬であるプラノプロフェン点眼液の1日4回点眼よりも有意($p<0.01$)に優れた効果を示し、前房内での炎症所見の指標となる前房蛋白及びレーザーフレアセルメーターによる前房内フレアに対しても、プラノプロフェン点眼液と比較し、有意($p<0.01$)な抑制を示した。(P.248～261)
- 2) 本剤は外眼部炎症性疾患の自覚症状及び他覚的所見のスコア合計で示される概括重症度を、プラノプロフェン点眼液よりも有意($p<0.0125$)に改善した。(P.261～273)

以上の結果から、本剤は術後炎症並びに外眼部炎症性疾患に対して、既存のプラノプロフェン点眼液に代わるNSAID点眼薬になりうるものと考えた。また、プラノプロフェン点眼液の点眼回数が4回であるのに対し、本剤は点眼回数が2回になることで、患者のコンプライアンスの向上と副作用の軽減も示唆されており、臨床的に有用性の高い薬剤になるものと考えた。

3. 特許状況

4. 外国における使用状況

米国においてWyeth-Ayerst社は内服剤の開発を行い、1994年

経口カプセル剤をFDAに申請した。

1997年7月 日付で短期間（通常は10日以内）の急性疼痛を効能・効果（最大用量150mg/日）として、「DURACT」の販売名で承認を取得し同日発売した。

発売後、適応外使用において死亡及び重篤な肝障害などを含む副作用が発生したため、1998年6月 日自動的に販売を中止した（「7. 本剤の安全性について」P.14～18参照）。

なお、海外において点眼液としての開発は行われていない。

5. 一般的名称

一般的名称については、平成7年2月20日に一般名申請を行い、平成7年4月14日開催の医薬品名称調査会において、次のとおり一般的名称（JAN）が決定され、薬研第32号（平成7年5月30日）にて通知された。

一般的名称

英 名：bromfenac sodium hydrate

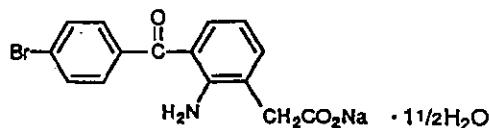
日本名：ブロムフェナクナトリウム 水和物

化 学 名

英 名：sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate sesquihydrate

日本名：2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム $1\frac{1}{2}$ 水和物

化学構造式



分 子 式： $C_{15}H_{11}BrNNaO_3 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$

分 子 量：383.17

また、bromfenacはINN（List26、1986）として決定され、bromfenac sodiumはUSAN（1986）に収載されている。なお、INNはフリ一体として収載されており、bromfenac sodium hydrate（JAN）とbromfenac sodium（USAN）は同一物質である。

6. 同種同効品一覧表

7. 本剤の安全性について

本剤の主薬であるAHR-10282Bの経口剤「DURACT」は、Wyeth-Ayerst社が米国において1997年7月日にFDAより製造販売承認を取得し、同日発売した。しかし、「短期間（通常は10日以内）の急性疼痛」が「DURACT」の適応であるにもかかわらず、発売後、適応期間を超えた長期にわたって投与された患者に稀ではあるが肝障害に伴う死亡、劇症肝炎、黄疸及び肝機能異常などの副作用が出現した。

このため、Wyeth-Ayerst社は「DURACT」が10日以内の適正使用がなされば有効かつ安全であるとしながらも、長期間使用での肝障害に伴う有害事象の発生を危惧し、

1998年6月 「DURACT」の販売を自主的に中止することを決定した。

「DURACT」による肝障害に関連した有害事象は、1997年7月の発売から1998年6月の発売中止までの期間（発行された処方箋数は約250万件）、MedWatch等によりWyeth-Ayerst社から米国FDAに全部で48例報告された。そのうち、「DURACT」との因果関係が認められた副作用症例は26例で、内訳は死亡3例、肝移植に至った肝障害8例、肝炎・肝不全などの肝障害14例及び肝機能検査値異常1例であった。

千寿製薬は「DURACT」の発売後Wyeth-Ayerst社からFDAに報告された副作用情報を入手し、国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センターに治験薬の副作用報告を行っていたが、「DURACT」の発売中止を受けて、入手した副作用情報をもとに独自に「DURACT」の安全性について検討するとともに、本剤については実施された臨床試験の結果を再検討し、その安全性評価を行った。

(1) 「DURACT」による副作用と本剤の安全性との関連について

1) 「DURACT」による肝障害の原因について

NSAIDによる肝障害に伴う副作用は現在までに数多く報告されているが、その中で米国における「ジクロフェナク」及び「スリンダク」による副作用については、FDAへの自発報告から更に各症例の詳細な追跡調査を行うことによって、肝障害の発生機序の解明が試みられている^{1~3)}。その結果、両薬剤の場合とも副作用の発生頻度が著しく低いことから、その副作用は薬物固有の内在性中毒（intrinsic toxicity）に起因するのではなく、特異体質（idiosyncrasy）に起因するとされている。さらに、特異体質での肝障害については、得られた臨床症状、発症時期、肝機能検査値による臨床生化学的パターンから、過敏症（hypersensitivity）による場合（「スリンダク」）と代謝異常（metabolic abnormality）による場合（「ジクロフェナク」）に分類される（表イー2）。また、過敏症による肝障害は濃度非依存的な障害を引き起こす反応であるが、代謝異常による肝障害は低頻度で存在（または欠損）する特定酵素による代謝産物が引き起こす濃度依存的な反応であるとされており⁴⁾、このことが長期投与により副作用を出現する機序となっている。

-
- 1) Zimmerman HJ : Drug hepatotoxicity : Spectrum of clinical lesions. Drug reactions and the liver 35-53, 1981.
 - 2) Banks AL et al : Diclofenac-associated hepatotoxicity : Analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions. Hepatology 22, 820-827, 1995.
 - 3) Tarazi EM et al : Sulindac-associated hepatic injury : Analysis of 91 cases reported to the Food and Drug Administration. Gastroenterology 104, 569-574, 1993.
 - 4) Castell JV et al, The use of cultured hepatocytes to investigate the mechanisms of drug hepatotoxicity. Cell Biol Toxicol 13, 331-338, 1997.

表イー2 薬物肝障害分類表

特異体質のタイプ	メカニズム	発症までの期間	臨床特性	再投与後の反応
過敏症	アレルギー	1～5週間	発疹・発熱・好酸球增多症	即時的
代謝異常	肝毒性を有する代謝物の産生	1週間～12ヶ月	—	遅延的

H.J.Zimmerman¹⁾ の論文より抜粋、一部改変

「ジクロフェナク」及び「スリンダク」の詳細な追跡調査結果と比較して、「DURACT」による副作用26症例の発生頻度、臨床症状、発症時期及び臨床生化学的パターンについて検討したところ（表イー3、イー4）、いずれも「ジクロフェナク」に類似し、特に過敏症の特徴である「発疹、発熱、好酸球增多症」の3大臨床症状の発現率は「スリンダク」とは大きく異なっており、また、それら3症状が同時に見られた症例は1例も認められなかった。これらのことから、「DURACT」による肝障害の原因は「ジクロフェナク」と同じく、代謝異常を伴う特異体質によると考えられた。

表イー3 各薬剤が引き起こした肝障害の特徴

薬 剤	例数	臨床症状			発現率		生化学的パターン ^{*1}			
		発熱	発疹	好酸球增多	4週迄	8週迄	肝細胞性障害型	胆汁うっ滞型() ^{*2}	混合型	不定型
スリンダク	91	55%	48%	35%	48%	78%	25%	50% (21%)	12%	13%
ジクロフェナク	180	9%	3%	4%	24%	48%	54%	8% (4%)	12%	26%
プロムフェナク 『DURACT』	26 (13) ^{*3}	8%	4%	4%	8%	27%	69%	8% (0%)	23%	0%

* 1 : 生化学的パターン (正常値をGOP又はGPTは40IU、ALPは105IUとして、パターン化した。)

GOP又はGPT値上昇率 (倍数)	アルカリホスファターゼ(ALP)値上昇率(倍数)	
	<正常値×3	>正常値×3
>正常値×8	肝細胞性障害型	混合型
<正常値×8	不 定 型 (黄疸なしかつビリルビン値2.4mg/dL未満) 胆汁うっ滞型 (黄疸あり又はビリルビン値2.4mg/dL以上)	胆汁うっ滞型

* 2 : 胆汁うっ滞型中、ALPが>正常値×3の症例の%を示す。

* 3 : 検査値が示されていた症例数

表イー4 『ジクロフェナク』及び『DURACT』の有害事象(肝障害)発生頻度

薬 剤 名 (調査時期)	『ジクロフェナク』 (1988.1～1991.6)	『DURACT』 (1997.7～1998.6)
投与処方箇数	2,030万 ²⁾	250万 ⁵⁾
有害事象例数 (発生頻度%)	434 (0.0021%)	48 (0.0019%)
薬物に関連する症例数 (発生頻度%)	180 (0.0009%)	26 (0.0010%)

5) 平成11年1月25日開催 新薬第三部調査会提出資料「プロナック点眼液」の安全性について、『DURACT』販売中止レター

そこで、肝障害誘発性の強いものを特定するために、未変化体及び代謝物を用いて肝細胞毒性を調べた。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験で検出された 3 種の既知代謝物 (AHR-10240、AHR-11652 及び (土)-WAY-127537) と未変化体を、HepG2 細胞株に曝露したところ、AHR-10240 及び (土)-WAY-127537 が未変化体よりも低濃度で強い障害性を示すことがわかった (表イー 5)。このことから、「DURACT」でみられた肝障害に、AHR-10240 及び (土)-WAY-127537 が関与し、これらの肝臓中濃度が上昇したときに肝障害が誘発された可能性が考えられた。

なお、AHR-10282B の推定代謝経路 から考えて、この濃度上昇の原因として、(1) 未変化体から AHR-10240 へ、または AHR-10240 から (土)-WAY-127537 もしくは (土)-compound A への変換に関与する代謝酵素について遺伝多型があったこと、また、(2)(1) の経路に関与する代謝酵素において、他剤との併用または反復投与により酵素誘導または酵素阻害が誘発されたことの 2 つの可能性が考えられる。

表イー 5 AHR-10282B とその代謝物を HepG2 細胞に 2 日間曝露したときの細胞への影響

群	細胞数 (cell $\times 10^6$ /mL)	GPT (IU $\times 10^{-8}$ /cell)	GOT (IU $\times 10^{-8}$ /cell)	LDH (IU $\times 10^{-8}$ /cell)
無処置	1.28 \pm 0.13	0.9 \pm 0.2	7.6 \pm 2.5	30.0 \pm 22.7
ジクロフェナク AHR-10282B	140 μM	0.87 \pm 0.13***,##	2.3 \pm 1.5*	28.4 \pm 10.4***,##
	140 μM	1.15 \pm 0.09*	1.2 \pm 0.4	11.2 \pm 2.1*
AHR-10240	3 μM	1.25 \pm 0.19	0.7 \pm 0.4	7.6 \pm 2.2*
	15 μM	0.89 \pm 0.11***,##	2.3 \pm 0.3***,##	34.1 \pm 9.9***,##
AHR-11652 (土)-WAY-127537	15 μM	1.31 \pm 0.15*	0.9 \pm 0.2	11.8 \pm 6.1
	15 μM	1.18 \pm 0.22**	1.7 \pm 1.4	36.6 \pm 37.3*
				136.7 \pm 154.9

n=6、値は平均値 \pm 標準偏差

無処置群に対する有意差： * : p<0.05、 ** : p<0.01 (Student's t-test, 1 side)

140 μM AHR-10282B群に対する有意差： # : p<0.05、 ## : p<0.01 (Student's t-test, 2 sides)

AHR-10282Bの濃度 : 140 μM……ヒトに 50mg を単回経口投与したときの肝臓中濃度を、カニクイザルにおける分布試験の成績から推定・設定した。

3 μM……ヒトにプロナック点眼液を投与時の肝臓中濃度を前述の通り推定・設定した。

AHR-10282Bの代謝物の濃度 : 15 μM……*in vitro* 代謝試験の結果、未変化体が全体の 89% を占めた。このことから、経口投与時の肝臓における濃度の 11% 全てが各代謝物でみたされたと仮定して設定した。

2) 血中濃度について

代謝異常による肝障害は濃度依存的な反応と考えられることから、薬物の血中濃度が重要な因子となるため、「DURACT」及び本剤投与後の血中濃度について検討した。

臨床第 I 相試験結果から、「DURACT」では、¹⁴C-AHR-10282B 50mg 経口投与での最大血中濃度は 2,910~7,170ng 当量/mL であり、本剤での AHR-10282B の血中濃度は検出限界 (50ng/mL) 以下であった。本剤を 1 回 1 滴、1 日 2 回両眼に点眼すると、1 日の最大点眼量は AHR-10282B として 0.2mg である。点眼投与したすべてが経口的に吸収されたとして、経口投与のデータから推定した血中濃度は 11.6~28.6ng/mL であり、経口投与の 1/250 以下と著しく低い量であることからも本剤により肝障害が発生する可能性は、「DURACT」とは異なり、極めて低いことが示唆される。

3) 「DURACT」の副作用と本剤の安全性との関連について

「DURACT」と同様の代謝異常による副作用が発生すると考えられる「ジクロフェナク」について、経口剤の副作用と点眼剤の安全性との関連を文献調査（1985年から1998年まで）により検討した。その結果、点眼剤による副作用は58件が報告されていたが、肝障害を含む全身的な副作用の報告は皆無であった。しかし、経口剤では、「DURACT」と同様、死亡を含む重篤な肝障害による副作用が報告されている。この「ジクロフェナク」の例からも本剤による肝障害の可能性は極めて低いと考えられる。

(2) 本剤の肝機能に及ぼす影響について—臨床試験結果からの再検討

既に実施された本剤の臨床試験において、担当医師が本剤との因果関係を示唆した臨床検査値異常は1例も認められなかつたが、「DURACT」の副作用報告をふまえ、あらためて本剤の投与と肝機能検査異常値発現との関連性について振り返り調査を行つた。治験全症例数1040例のうち、肝機能検査を行つていた症例数は本剤点眼群266例、プラノプロフェン点眼群93例、合計359例（約35%）であった。

これら359例の肝機能検査値のうち、GOT、GPT値について薬剤投与前後で比較すると、GOT値においては本剤点眼群、プラノプロフェン点眼群ともに有意差は認められなかつたが、GPT値では両群とも有意差が認められた（表イー6、右端列の合計参照）。また、これらの症例を、本剤の臨床試験の特徴（眼内レンズ挿入術後炎症、外眼部炎症・前部ぶどう膜炎に対して実施した）である手術群（277例）、非手術群（82例）に分けてGOT、GPT値について検討した（表イー6）。

その結果、GOT値は手術群において本剤の投与前後で有意差が認められたが、非手術群では有意差は認められなかつた。また、GPT値は手術群において本剤点眼群及びプラノプロフェン点眼群の投与前後で有意差が認められたが、非手術群では両群ともに有意差は認められなかつた。

表イー6 薬剤投与前後におけるGOT値及びGPT値（薬剤投与前後間の有意差検定）

			手術群	非手術群	合計
GOT	本剤 点眼液群	投与前	21.2±11.7 (199)	19.2± 8.7 (65)	20.7±11.1 (264)
	投与後	22.3±11.4 (200)	*	18.0± 5.3 (66)	n.s.
プラノプロ フェン 点眼液群	投与前	22.2± 8.5 (76)	18.4± 5.0 (16)	21.5± 8.1 (92)	n.s.
	投与後	23.6±15.0 (77)	18.3± 4.6 (16)	22.7±13.9 (93)	n.s.
合計	投与前	21.5±10.9 (275)	19.0± 8.1 (81)	20.9±10.4 (356)	+
	投与後	22.7±12.5 (277)	*	18.1± 5.2 (82)	21.6±11.4 (359)
GPT	本剤 点眼液群	投与前	16.3±10.0 (198)	15.6± 9.3 (65)	16.2± 9.8 (263)
	投与後	19.1±12.3 (199)	*	14.7± 7.4 (66)	n.s.
プラノプロ フェン 点眼液群	投与前	18.0±11.6 (76)	20.5±17.4 (16)	18.4±12.7 (92)	*
	投与後	23.4±26.7 (77)	*	19.8±15.1 (16)	n.s.
合計	投与前	16.8±10.5 (274)	16.6±11.4 (81)	16.7±10.7 (355)	*
	投与後	20.3±17.6 (276)	*	15.7± 9.5 (82)	19.2±16.2 (358)

対応のあるt検定 * : p<0.05、+ : 0.05<p<0.10、n.s. : 有意差なし

注：単位はIU、() 内は例数を示す

この原因としては手術群において、抗生素など全身併用薬使用例が69%あり、非手術群の11%に対して有意に多いこととの関連が考えられた。そこで、359症例を全身併用薬使用の有無に分けて薬剤投与前後のGOT、GPT値について検討した（表イー7）。その結果、「併用薬あり」群では本剤点眼群のGOT値は投与前に比べて投与後が高い傾向が見られ、GPT値は投与前後で有意差が認められた。一方、「併用薬あり」群のプラノプロフェン点眼群のGOT値は投与前後で有意差ではなく、GPT値は投与前に比べて投与後が高い傾向が見られた。「併用薬なし」群ではいずれの点眼液群においても投与前後でGOT、GPT両値とも有意差は認められなかった。

表イー7 併用薬の有無におけるGOT値及びGPT値（薬剤投与前後間の有意差検定）

			併用薬あり	併用薬なし	
GOT	本剤 点眼液群	投与前	21.8±12.0 (139)	+	19.5±9.9 (125)
		投与後	22.9±11.8 (139)		19.5±8.3 (127)
	プラノプロ フェン 点眼液群	投与前	22.2±8.5 (62)	n.s.	20.2±7.3 (30)
		投与後	24.2±15.9 (62)		19.6±8.1 (31)
GPT	本剤 点眼液群	投与前	16.8±10.5 (139)	*	15.4±9.0 (124)
		投与後	19.8±12.8 (139)		16.0±9.0 (126)
	プラノプロ フェン 点眼液群	投与前	18.3±11.7 (62)	+	18.6±14.9 (30)
		投与後	24.3±28.9 (62)		19.8±14.8 (31)

対応のあるt検定 * : p<0.05, + : 0.05<p<0.10, n.s. : 有意差なし

注：単位はIU、() 内は例数を示す。

これらのことより、投与後におけるGOT、GPTの有意な増加は、本剤の投与によるというよりも術後に全身投与された併用薬が要因と考えられた。従って、点眼でのAHR-10282B投与により肝機能異常を起こす可能性は、肝機能酵素の測定値から極めて低いと考えられた。

以上のことから、本剤の投与は「DURACT」の投与により見られたような重篤な肝障害を発生する可能性は極めて低いと考える。

四. 規格及び試験方法

四. 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法

1. 構造決定及び物理的化学的性質	19
総括	19
(1) 構造決定	20
(2) 物理的化学的性質	26
2. 規格及び試験方法	38
(1) AHR-10282B原薬	38
(2) AHR-10282B点眼液	54
3. 製剤設計	61

四. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法

【製剤の組成・性状等】

1. 組 成

本剤は1mL中にブロムフェナクナトリウム水和物1mgを含有する。添加物として、ホウ酸、ホウ砂、乾燥亜硫酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、ポビドン、ポリソルベート80及び塩化ベンザルコニウムを含む。

2. 性 状

黄色澄明の液

3. pH

8.0~8.6

4. 貯法及び有効期間

室温、2年

【有効成分に関する理化学的所見】

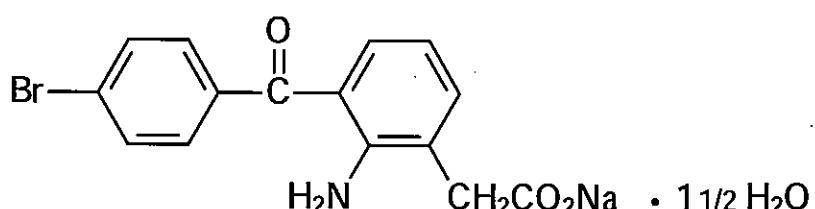
1. 一般名：ブロムフェナクナトリウム 水和物

2. 化学名：sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate sesquihydrate

3. 分子式： $C_{15}H_{11}BrNNaO_3 \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$

4. 分子量：383.17

5. 構造式：



6. 性状：本品は黄色～橙色の結晶性の粉末で、においはない。

本品は水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、無水エタノールに溶けにくく、アセトニトリル又はエーテルにほとんど溶けない。

八. 安定性

八. 安定性

総括	62
1. AHR-10282B原薬の安定性	64
(1) 試験条件及び試験方法	64
(2) 試験結果及び考察	64
1) 長期保存試験	64
2) 加速試験	65
3) 苛酷試験	65
2. AHR-10282B点眼液の安定性	78
(1) 試験条件及び試験方法	78
(2) 試験結果及び考察	78
1) 長期保存試験	78
2) 加速試験	79
3) 苛酷試験	79
4) 分解物の検索	79

八. 安定性

1. 原 薬 (プラスチック製バッグで内袋包装し、ファイバー製容器保存)

試験		保存条件	保存期間	結果
長期保存試験		25°C、暗所	36カ月	変化なし。
加速試験		40°C 75%RH、暗所	6カ月	変化なし。
苛酷試験	温度	51°C	3カ月	水分含量が減少した。
	光	500ルクス	3カ月	含量が若干低下し、総類縁物質量が増加した。

2. 製 剤 (プラスチック製容器保存)

試験		保存条件	保存期間	結果
長期保存試験		25°C 60%RH、暗所	24カ月	経時的に含量の低下が認められ、分解生成物*が増加した。
加速試験		40°C 75%RH、暗所	6カ月	経時的に含量の低下が認められ、分解生成物*が増加した。
苛酷試験(光)		白色蛍光灯下 (120万Lux・hr)		変化なし。

* : 分解生成物の毒性については、本品を強制的に劣化させ、前眼部刺激性試験及び経口投与毒性試験により、未劣化品に比べて毒性が高くないことを確認している。(安全性の項を参照)

二. 毒性

二. 毒 性

総

括

毒性試験の概要を表二-1に示した。

表二-1 毒性試験一覧表

試験項目	試験系	投与(処置) 経路、期間	投与量 (mg/kg/day) 又は処置濃度	試験結果 (mg/kg/day)	実施施設
急性毒性	ラット カニクイザル	経口 経口	12.5, 25, 50 250, 500, 1000	概略の致死量 概略の致死量	約25 1000以上
亜急性	ラット アカゲザル	経口、13週間 経口、13週間	0.1, 0.5, 2.5 15, 45, 135	無毒性量 無毒性量	0.1 45
慢性毒性	ラット ラット カニクイザル	経口、6ヶ月 経口、12ヶ月 経口、12ヶ月	0.05, 0.3, 0.6 0.05, 0.3, 0.6 3, 10, 30	無毒性量 無毒性量 無毒性量	0.3 0.05 3
生殖に及ぼす影響	Seg. I Seg. II Seg. III	ラット ラット ウサギ ラット	経口 経口 経口 経口	0.06, 0.3, 0.9 0.06, 0.3, 0.9 1.0, 2.5, 7.5 0.06, 0.3, 0.9	無毒性量 無毒性量 無毒性量 無毒性量
抗原性	モルモット マウス	皮下、1週間 間隔で5回 (+FCA) 腹腔内、隔週 1回、計3回 (+Alum)	0.1mg/匹 1.0mg/匹 0.005mg/匹 0.05 mg/匹	PCA陽性 PHA, ACA陰性 ASA陽性 PCA陰性	(財)食品薬品安全センター
変異原性	復帰突然変異 染色体異常 小核試験	サルモネラ菌大腸菌 CHO細胞 マウス	直接法 代謝活性化法 直接受法 代謝活性化法 経口、単回	156.3~5000 μ g/plate 200~500 μ g/mL 250~1500 μ g/mL 50, 167, 500	陰性 陰性 陰性
がん原性	マウス ラット	経口、2年間 経口、24ヶ月	0.2, 1.0, 5.0 0.05, 0.3, 0.6	陰性 陰性	Southern Research Institute*
点眼投与試験	点眼毒性 角膜上皮修復に及ぼす影響	ウサギ ウサギ	点眼、4週間 点眼、13週間 点眼、5日間	0.5% 0.1, 0.2, 0.4% 0.2%	毒性変化なし 毒性変化なし 影響なし
その他	劣化品の局所刺激性	ウサギ	劣化品、16回 点眼液及び劣化品、4, 16回	0.1% 0.1%	ごく軽度の角膜上皮障害あり 4回投与で刺激性なし、16回投与でごく軽度の角膜上皮障害あり
	劣化品の急性毒性 代謝物の急性毒性	ラット ラット	経口 経口	0.1%, 0.5, 1.0, 2.0mL/100g 4, 20, 100mg/kg	劣化による毒性の増強なし 代謝物による毒性の増強なし

* : 実施施設国名 - IRDC (International research and development corporation) : 米国ミシガン州
Hazleton : 米国メリーランド州

Southern Research Institute : 米国アラバマ州

なお、上記施設において実施した試験は1979年に発効した21 CFR 58 Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studiesに準拠して実施された。

本剤の臨床適用経路は点眼であるが、プロムフェナクナトリウムの毒性評価にあたっては、点眼投与ではなく、経口投与により行った。これは、点眼投与により毒性試験を実施した場合、投与液量の制限から毒性学的特性を明らかに出来ないためである。プロムフェナクナトリウムについては米国で内服剤として既に承認されており、in vivo毒性試験は経口投与で実施して毒性学的特性を明らかにしている。本剤のin vivoの毒性評価は抗原性試験及び点眼投与試験を除き、プロムフェナクナトリウムの経口投与による試験成績で行った。これらの経口投与試験で明らかとされた毒性学的特性に加え、点眼投与試験と抗原性試験によりin vivo毒性を評価することが可能であると判断した。

ラット24ヵ月間慢性毒性及びがん原性試験（ラット12ヵ月間投与試験を含む）、サル12ヵ月間投与試験、ラット受胎能及び一般生殖能試験及びマウス2年間がん原性試験は、投与期間中に用量変更を行っている。これは過度に毒性が発現し評価の支障となったり、毒性プロファイルを明らかにできないことを回避するためである。その結果、用量変更は毒性評価を妥当なものにしたと判断した。

本剤の臨床適用経路は点眼であり、ウサギを用いた局所刺激試験において短期頻回点眼投与により角膜上皮障害が認められたが、この変化は回復性が確認されている。また、経口及び点眼投与の薬物動態学的知見並びに既存の類似医薬品の反復経口投与毒性試験の回復性試験成績から、本剤の臨床適用にあたっての安全性評価は可能と判断した。なお、回復性を示す病変の程度を特定するための試験成績から粘膜の壊死、びらんなどの軽度の変化であれば回復性を示すことが確認された。

生殖・発生毒性試験においては出生児の離乳後の発育に及ぼす影響について評価されていない。しかし、本剤の臨床適用経路が点眼であること、及び経口・点眼投与の薬物動態学的知見並びに既存の類似医薬品の試験成績から、本剤は点眼投与ではヒト出生児の離乳後の発育に対して影響を及ぼさないと判断し、出生児に対する毒性評価は実施しなかった。

急性毒性

プロムフェナクナトリウムの経口投与による概略の致死量は、ラットではおおよそ25mg/kg、また、カニクイザルでは1000mg/kg以上であった。急性毒性変化として、ラットにおいては出血性の消化管障害が認められた。また、カニクイザルにおいては催吐作用が示唆された。

亜急性・慢性毒性

(1) ラット13週間投与試験

最高用量群（2.5mg/kg）に腸管毒性に起因する高い死亡率が認められ、小腸粘膜の肥厚、壊死、穿孔、漿膜瘻着、腸間膜リンパ節の腫大等の肉眼的変化と壊死性潰瘍形成、腸間膜リンパ節炎及び腹膜炎等の病理組織学的変化が認められた。中間用量群（0.5mg/kg）の少数例においても盲腸炎が認められたため、無毒性量は0.1mg/kg/dayと考えられた。

(2) サル13週間投与試験

最高用量（135mg/kg）群において胃腸管病変による死亡が認められた。同群の他の動物にも胃、回腸、結腸の炎症と回腸のリンパ管拡張といった胃腸管病変が認められた。無毒性量は45mg/kgと考えられた。

(3) ラット6カ月間投与試験

第25週に死亡した最高用量群（0.6mg/kg）の雄1例の剖検において、空腸の穿孔及び腹腔内における混濁液貯留（腹膜炎）が認められた。無毒性量は0.3mg/kg/dayと考えられた。

(4) ラット12カ月間投与試験

最高用量（0.6mg/kg）群の雌の生存率が試験37週から52週に低下した。中間用量群（0.3mg/kg）群の雌において腹膜炎及び腺胃の炎症が、最高用量群の雌雄において胃腸管の炎症、空腸壁全域の壊死及び腎乳頭壊死等が認められた。無毒性量は0.05mg/kg/dayと考えられた。

(5) サル12カ月間投与試験

最高用量（30mg/kg）群及び中間用量（10mg/kg）群の死亡例各1例においてプロムフェナクナトリウムに起因すると考えられる病理学的所見が認められた。本試験における無毒性量は47週間投与した3mg/kg/dayと考えられた。

生殖・発生毒性

(1) ラット受胎能及び一般生殖能試験（Segment I）

雄親動物への投与ではいずれの用量においても一般状態、体重、授胎能及び一般生殖能に対する影響は認められなかった。

雌親動物への投与では、いずれの用量においても一般状態、性周期、受胎率及び黄体数に対する影響は認められなかった。しかし、最高用量（0.9mg/kg）群及び中間用量（0.3mg/kg）群で体重増加抑制がみられ、さらに最高用量群では消化管障害による死亡及び母動物に対する毒性の影響と考えられる着床後胚損失率の増加が認められた。以上の結果から、親動物に対する一般毒性学的無毒性量は雄では0.9mg/kg/day、雌では0.06mg/kg/day、生殖能に対する無毒性量は雄では0.9mg/kg/day、雌では0.3mg/kg/dayと考えられた。

(2) 催奇形性試験（Segment II）

1) ラットにおける試験

いずれの用量においても妊娠動物の一般状態、体重、剖検所見（黄体数及び着床数を含む）、及び胎児の着床後死亡率、生存数、死亡数、体重、性比、外形、内臓、骨格所見に異常は認められなかった。以上の結果から、妊娠動物及び胎児に対する無毒性量はともに0.9mg/kg/dayと考えられた。

2) ウサギにおける試験

最高用量（7.5mg/kg）群において体重増加抑制傾向、消化管障害による死亡及び着床後死亡率の軽度増加がみられた。しかし、いずれの用量においても胎児の体重、性比、外形、内臓及び骨格所見に異常はみられなかった。以上の結果から、妊娠動物及び胎児に対する無毒性量は2.5mg/kg/dayと考えられた。

(3) ラット周産期及び授乳期試験 (Segment III)

いずれの用量においても妊娠期間、分娩、哺育行動及び出生児の生存能に異常は認められなかった。しかし、中間用量(0.3mg/kg)群において軟便及び体重増加抑制が、さらに最高用量(0.9mg/kg)群において下腹部・四肢の汚れ、眼・皮膚の蒼白化、消化管障害による死亡及び母動物に対する毒性の影響と考えられる出生児の体重増加抑制がみられた。以上の結果から、母動物に対する無毒性量は0.06mg/kg/day、出生児に対する無毒性量は0.3mg/kg/dayと考えられた。

依存性

依存性試験については、一般薬理試験及び亜急性・慢性毒性試験結果からプロムフェナクナトリウムに依存性を示唆する結果はみられなかつたため実施しなかつた。

抗原性

プロムフェナクナトリウムに抗原性が認められたが、その程度は弱いものであった。

変異原性

プロムフェナクナトリウムに変異原性は認められなかつた。

がん原性

マウス及びラットでプロムフェナクナトリウムにがん原性は認められなかつた。

点眼投与試験

(1) 点眼毒性

1) ウサギ4週間点眼毒性試験

0.5%プロムフェナクナトリウム点眼液を1日9回、4週間点眼した結果、異常は認められなかつた。

2) ウサギ13週間点眼毒性試験

0.1、0.2及び0.4%プロムフェナクナトリウム点眼液を1日4回、13週間点眼した結果、いずれの濃度においても異常は認められなかつた。

(2) 角膜上皮修復に及ぼす影響 (ウサギ角膜上皮修復性試験)

0.5%プロムフェナクナトリウム点眼液はウサギ角膜上皮剥離眼の上皮修復に何ら影響を与えたなかつた。

(3) 劣化品局所刺激性 (ウサギ劣化品前眼部刺激性試験)

0.1%プロムフェナクナトリウム点眼液劣化品をウサギに対して30分間隔で16回点眼投与することにより刺激性を検討した結果、ごく軽度の角膜上皮障害がみられた。しかし、この変化は正常品を同じ条件で投与しても認められ、3時間間隔の4回点眼投与では認められなかつことから、劣化による変化ではなく、過度(30分間隔で16回点眼)に投与したことによるものと考えられた。なお、上述の変化は翌日には回復した。

その他

(1) 劣化品の急性毒性

プロムフェナクナトリウム点眼液劣化品及びプロムフェナクナトリウム点眼液を単回経口投与した結果、劣化によって生じる反応生成物の増加により、消化管障害の増強あるいは消化管障害以外の毒性が発現することはなかった。

(2) 代謝物の急性毒性

プロムフェナクナトリウムの4種の代謝物、AHR-10240、AHR-11652、AHR-11665、WAY-127039及びプロムフェナクナトリウムを単回腹腔内投与した結果、プロムフェナクナトリウムの毒性は代謝により増強されることはなかった。

1. 急性毒性

(1) ラット急性毒性試験

SD系ラットを用いた経口投与による急性毒性試験の結果を表二-2に示した。

プロムフェナクナトリウムをラットに単回投与した場合の急性毒性変化として出血性の消化管障害（皮膚の蒼白化、腹腔内諸器官の線維性癒着、小腸粘膜の潰瘍等）が認められた。本試験条件下ではラットに対するプロムフェナクナトリウムの概略の致死量は雌雄ともにおよそ25mg/kgであると結論した。

表二-2 ラット急性毒性試験成績

動物種・系統・週齢・性・体重	SD系ラット (Charles River CD [®])、5週齢、♂134~147g ♀119~133g		
投与経路・投与方法	原末を基剤（リン酸緩衝液、pH8.4）に溶解し、ラット用ゾンデを用いて10mL/kgの容量で強制経口投与した。		
投与量 (mg/kg) ^a	12.5	25	50
動物数	♂5 ♀5	♂5 ♀5	♂5 ♀5
死亡数	0 0	2 1	3 3
一般状態	皮膚の蒼白化、削瘦	皮膚の蒼白化、削瘦、自発運動の減少、低体温、腹部膨満、尿による下腹部の汚れ	
体重	↓ (投与4日後)		
剖検	腹腔内諸器官の線維性癒着、小腸粘膜の潰瘍		

a : 無水プロムフェナクナトリウムとしての投与量、↓ : 減少

(2) サル急性毒性試験

カニクイザルを用いた経口投与による急性毒性試験の結果を表二-3に示した。

プロムフェナクナトリウムを雄カニクイザルに単回投与した場合の急性毒性変化として催吐作用が示唆された。本試験条件下では雄カニクイザルにおける概略の致死量は1000mg/kg以上であると結論した。

表二-3 サル急性毒性試験成績

動物種・年齢・性・体重	カニクイザル、3~6年齢、♂4.27~4.70kg		
投与経路・投与方法	原末を基剤（リン酸緩衝液、pH8.4）に溶解し、経鼻胃内ゾンデを用いて胃内に10mL/kgの容量で投与した。		
投与量 (mg/kg) ^a	250	500	1000
動物数	♂2	♂2	♂2
死亡数	0	0	0
一般状態	嘔吐	嘔吐、自発運動低下	嘔吐 ^b 、摂餌減少
体重	—	—	—

a : 無水プロムフェナクナトリウムとしての投与量

b : 1例において吐物中に血液の混入がみられた。

— : 特記すべき所見なし

2. 亜急性及び慢性毒性

(1) ラット13週間投与試験

SD系ラットにプロムフェナクナトリウムを0.1、0.5及び2.5mg/kg/dayの投与量で13週間連続経口投与した試験の結果を表二-4に示した。

投与量設定の根拠：雌性ラットを用いた単回投与試験（0、1、3.16、6.81、10、14.7、21.5、31.6、46.4、100、316、1000mg/kg）の結果、剖検において10mg/kg以上の用量で腸管壁の肥厚及びうっ血、腸管癒着、腹腔内に血液様液体の貯留がみられた。以上の結果に基づいて、投与量を0.1、0.5及び2.5mg/kg/dayに設定した。

腸管毒性に起因する高い死亡率が2.5mg/kg群に認められた。同群において小腸粘膜肥厚、壞死、穿孔、漿膜癒着、腸間膜リンパ節の腫大、腹膜炎等の肉眼的変化及び腸炎、壞死性潰瘍形成、小腸、大腸の壞死、腸間膜リンパ節炎、腹膜炎といった病理組織学的変化が認められ、これらはプロムフェナクナトリウムに起因する毒性変化と考えられた。0.5mg/kg群の少數例においてもプロムフェナクナトリウムに起因する病理組織学的変化（盲腸炎）が認められた。

以上の結果より、本試験における無毒性量は0.1mg/kg/dayと考えられた。

表二-4 ラット13週間投与試験成績

動物種・系統・週齢・性・体重	SD系ラット (Charles River CD®)、5週齢、♂120～142g ♀ 90～105g			
投与経路・投与方法	原末を基剤（リン酸緩衝液、pH8.4）に溶解し、胃ゾンデを用いて投与容量10mL/kgで強制経口投与した。			
投与量 (mg/kg/day) ^a	対照	0.1	0.5	2.5
動 物 数	♂15 ♀15	♂15 ♀15	♂15 ♀15	♂15 ♀15
死 亡 数	—	—	—	♂12 ♀12
一 般 状 態	—	—	—	運動性低下、糞便異常、腹部膨満、肛門部の黄色の汚れ、眼瞼下垂、蒼白化、瀕死等
体 重	—	—	—	增加抑制 ♂：投与期間を通じて ♀：投与8週目まで
摂 餌 量	—	—	—	↓(投与初期より)
眼 科 学 的 検 查	—	—	—	—
血 液 学 的 検 查	—	—	—	WBC↑、RBC↓
血 液 生 化 学 的 検 查	—	—	—	TP↓、ALB↓、K↑
尿 検 查	—	—	—	—
剖 検	—	—	—	小腸粘膜の肥厚、壞死、穿孔、漿膜癒着、腸間膜リンパ節腫大、腹膜炎
臓 器 重 量	—	—	—	♂：脾臓↑、♀：肝臓↑
病 理 組 織 学 的 検 查	—	—	盲腸炎	腸炎、壞死性潰瘍、小腸及び大腸の壞死、腸間膜リンパ節炎、腹膜炎
無 毒 性 量	0.1mg/kg/day			

a : 無水プロムフェナクナトリウムとしての投与量

— : 特記すべき所見なし、↑ : 増加、↓ : 減少

検定方法 : Dunnettの多重比較

(2) サル13週間投与試験

アカゲザルにプロムフェナクナトリウムを15、45及び135mg/kg/dayの投与量で13週間連続経口投与した試験の結果を表二-5に示した。

投与量選択の根拠：雌雄各1匹のアカゲザルを用いて、5、10、20、40、80、160及び320mg/kg/dayの用量で、段階的に投与（最長14日間）する予備試験を行った。160mg/kg/dayまでの用量において意義ある所見はなかった。320mg/kg/dayの用量では体重減少、摂餌不良、嘔吐及び、流涎が認められた。この試験での結果に基づき、投与量を15、45及び135mg/kg/dayに設定した。

135mg/kg/dayの用量においてプロムフェナクナトリウムに起因すると考えられる死亡が雌1例に認められた。病理組織学的検査において、同群の他の動物にも胃、回腸、結腸の炎症と回腸リンパ管拡張といった胃腸管病変が認められた。また、同群では赤血球沈降速度の上昇及び血清アルブミンの低下も認められた。これらの変化は胃腸管に対するプロムフェナクナトリウムの直接的な影響並びにその結果生じた潰瘍及び炎症から二次的に生じたものと考えられた。45mg/kg群においても嘔吐が認められたが、病理組織学的に何ら異常所見は認められなかつたことより、本変化はプロムフェナクナトリウム投与の影響であるが、毒性ではないと判断した。以上のことより、本試験における無毒性量は45mg/kg/dayであると考えられた。

表二-5 サル13週間投与試験成績

動物種・性・体重	アカゲザル、♂6.5~9.2kg、♀4.1~6.3kg			
投与経路・投与方法	原末を基剤（リン酸緩衝液、pH8.4）に溶解し、カテーテルを用いて投与容量3mL/kgで強制経口投与した。対照群には基剤を同様に投与した。			
投与量(mg/kg/day) ^a	対 照	15	45	135
動 物 数	♂3 ♀3	♂3 ♀3	♂3 ♀3	♂3 ♀3
死 亡 数	0 0	0 0	0 0	0 1
薬剤に起因する死亡	該当なし	0 0	0 0	0 1
一 般 状 態	—	—	嘔吐	嘔吐 死亡例：活動性低下、虚脱、削瘦、食欲不振、皮温低下
体 重・眼 科 学 的 検 査	—	—	—	—
身 体 検 査	—	—	—	死亡例：昏睡、脱水、削瘦、歯茎蒼白、口周囲の汚れ、心音聴取困難、緩徐でとぎれとぎれの呼吸、四肢皮温低下
心 電 図	—	—	—	—
血 液 学 的 検 査	—	—	—	ESR↑
血 液 化 学 的 検 査	—	—	—	Alb↓
尿 検 査・剖 檢・臓 器 重 量	—	—	—	—
病 理 組織 学 的 検 査	—	—	—	♀：胃・回腸・結腸の炎症、回腸リンパ管拡張
無 毒 性 量	45mg/kg/day			

a：無水プロムフェナクナトリウムとしての投与量

—：特記すべき所見なし、↑：増加、↓：減少

検定方法：Dunnettの多重比較

(3) ラット 6 カ月間投与試験

SD系ラットにプロムフェナクナトリウムを0.05、0.3及び0.6mg/kg/dayの投与量で24カ月間経口投与した試験の6カ月経過時の結果について表二-6に示した。

投与量選択の根拠：13週間毒性試験（0.1、0.5及び2.5mg/kg/day）の結果、0.5mg/kg群の雄1例及び雌3例において、病理組織学的に盲腸炎が認められ、投与期間中、2.5mg/kg群で腸管の潰瘍形成及び腹膜炎のために、雌雄各12例が死亡した。上記13週間毒性試験の死亡及び病理学的所見に基づいて、投与量を0.05、0.3及び0.6mg/kg/dayに設定した。

第25週に死亡した0.6mg/kg群の雄1例の剖検において、空腸の穿孔及び腹腔内における混濁液貯留（腹膜炎）が認められた。12カ月以降の観察において同様の肉眼的病理所見及び病理組織学的所見が認められており、この所見はプロムフェナクナトリウムの投与に関連すると考えられた。その他、各群雌雄各10匹の6カ月投与後の剖検では何ら異常は認められなかった。

以上の結果より、プロムフェナクナトリウムの6カ月間投与による無毒性量は0.6mg/kg群における胃腸管毒性に基づき、0.3mg/kg/dayであると考えられた。

表二-6 ラット 6 カ月間投与試験成績^a

動物種・系統・週齢・性・体重	SD系ラット (Charles River CD [®])、6週齢、♂166~213g ♀130~170g					
投与経路・投与方法	原来を基剤（リン酸緩衝液、pH8.4）に溶解し、胃ゾンデを用いて投与容量10mL/kgで強制経口投与した。対照1及び対照2群には基剤を同様に投与した。					
投与量 (mg/kg/day) ^b	対照1	対照2	0.05	0.3	0.6	
動 物 数	♂70 ♀70	♂70 ♀70	♂70 ♀70	♂70 ♀70	♂70 ♀70	
死 亡 数 ^c	2 0	1 1	2 0	2 1	3 1	
薬剤に起因する死亡	該当なし	該当なし	0 0	0 0	1 0	
6カ月経過時の計画屠殺数	10 10	10 10	10 10	10 10	10 10	
一般状態・体重・摂餌量・眼科学的検査・血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査	—	—	—	—	—	
剖 検	—	—	—	—	—	計画屠殺例：— 死亡例：空腸の穿孔、腹腔内混濁液貯留（腹膜炎）
臓 器 重 量	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—	—	計画屠殺例：— 死亡例：空腸、回腸及び結腸腸間膜リンパ節の炎症
無 毒 性 量	0.3mg/kg/day					

a : 24カ月間慢性毒性及びがん原性試験－6カ月中間報告

b : 無水プロムフェナクナトリウムとしての投与量

c : 0.6mg/kg/dayの♂1例を除き、プロムフェナクナトリウム投与群の8例の所見については用量に依存して発現例数が増える傾向を示す所見はなく、いずれもプロムフェナクナトリウム投与との関連性はないものと判断した。対照群の4例を含む12例の群別の死因（不明は病理所見を含む）は以下の通りである。

対照1（♂2例）：肝臓壊死（♂）、不明（♂、肺軽度うっ血、軽度亜急性肺炎）

対照2（♂1例、♀1例）：悪性リンパ腫（♂）、投与過誤（♀）

0.05mg/kg（♂2例）：不明（♂、肺うっ血、前立腺腫大）、不明（♂、肺うっ血、前胃・腺胃・回腸・盲腸・結腸ガス膨満、腺胃粘膜変色、陰茎腫大）

0.3mg/kg（♂2例、♀1例）：不明（♂、肺軽度うっ血）、投与過誤（♂、♀）

0.6mg/kg（♂2例、♀1例）：腎障害（♂、♀）、不明（♂、軽度亜急性肺炎、腎臓軽度空胞化）

—：特記すべき所見なし

検定方法：Dunnettの多重比較

(4) ラット12ヵ月間投与試験

SD系ラットにプロムフェナクナトリウムを0.05、0.3及び0.6mg/kg/dayの投与量で24ヵ月間経口投与した試験の12ヵ月経過時の結果について表二-7に示した。

投与量設定の根拠：6ヵ月間投与試験と同じ。なお、高用量については、6ヵ月間投与試験に引き続き0.6mg/kg/dayを投与していたが、毒性が認められなかつたため、毒性発現を期待して試験27週から投与量を1.25倍量である0.75mg/kg/dayに上げた。この投与量でも毒性が認められなかつたため、更に36週から投与開始時の1.5倍量である0.9mg/kg/dayに上げた。しかし、死亡の増加が認められたことから、46週から投与開始時の投与量0.6mg/kg/dayに減じた。

試験37週から52週に対照群と比較して0.6mg/kg群の雌の生存率が低下した。0.3mg/kg群の雌において腹膜炎（計画屠殺例）及び腺胃の炎症（死亡例）が、0.6mg/kg群の雌雄（死亡及び計画屠殺例）において胃腸管の炎症（壊死性又は非壊死性）、空腸壁全域の壊死及び腎乳頭壊死等のプロムフェナクナトリウムに起因すると考えられる病理組織学的変化が認められた。その他、腹膜炎及び腸間膜リンパ節炎が認められたが、腸管壁の炎症の二次的影響と考えられた。0.3及び0.6mg/kg群における胃腸管毒性、並びに0.6mg/kg群における腎毒性に基づき、12ヵ月間投与による無毒性量は0.05mg/kg/dayと判断した。

表二-7 ラット12カ月間投与試験成績^a

動物種・系統・週齢・性・体重	SD系ラット(Charles River CD [®])、6週齢、♂166～213g ♀130～170g				
投与経路・投与方法	原末を基剤(リン酸緩衝液、pH8.4)に溶解し、胃ゾンデを用いて投与容量10mL/kgで強制経口投与した。対照1及び対照2群には基剤を同様に投与した。				
投与量(mg/kg/day) ^b	対照1	対照2	0.05	0.3	0.6 ^c
動物数	♂60 ♀60	♂60 ♀60	♂60 ♀60	♂60 ♀60	♂60 ♀60
死亡数 ^d (12カ月の累計)	4 0	6 4	8 0	6 2	5 10
薬剤に起因する死亡	該当なし	該当なし	0 0	0 1	2 6
12カ月経過時の計画屠殺数	10 10	10 10	10 10	10 10	10 10
一般状態・体重・摂餌量・眼科学的検査・血液学的検査・血液化学的検査・尿検査	—	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—	小腸及び大腸の粘膜びらん、壊死、潰瘍、膿瘍、腹腔内漿膜癒着(腹膜炎)
臓器重量	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	計画屠殺例: 腹膜炎 死亡例: 腺胃の炎症	胃腸管の炎症、空腸壁全域の壊死、腹膜炎、腸間膜リンパ節の炎症、腎乳頭壊死、慢性腎症
無毒性量	0.05mg/kg/day				

a : 24カ月慢性毒性及びがん原性試験-12カ月中間報告

b : 無水プロムフェナクナトリウムとしての投与量

c : 0.6mg/kg/dayでは毒性が発現しなかったため、試験27週から0.75mg/kg/dayに增量した。この用量でも毒性が発現しなかったため試験36週からさらに增量し、0.9mg/kg/dayとした。しかし、死亡例がでたため、試験46週から0.6mg/kg/dayに減量した。

d : 投与7カ月から12カ月の間に死亡したプロムフェナクナトリウム投与群22例のうち0.3mg/kg/day群の雌1例、0.6mg/kg群の雄1例、雌6例を除く、14例の所見については用量に依存して発現例数が増える傾向を示す所見はなく、いずれもプロムフェナクナトリウム投与との関連性はないものと判断した。対照群の10例を含む24例の死因(不明は病理所見を含む)は以下の通りである。

対照1(♂2例) : 不明(♂胸腔貯留液、肺うっ血等)、悪性星状膠細胞癌(♂)

対照2(♂5例、♀3例) : 線維肉腫(♂)、不明(♂、肝臓類洞軽度うっ血)、不明(♂、肺軽度うっ血、包皮腺軽度膿瘍・炎症)、不明(角膜軽度混濁、肺軽度うっ血、肝臓類洞軽度うっ血)、悪性リンパ腫(♂)、不明(♀、肺白色結節、リンパ節腫大、皮膚膿瘍・潰瘍、肺・リンパ節・乳腺悪性混合腫、脾臓腫大・髓外造血亢進等)、投与過誤(♀)、不明(♀、腹部ガス膨満、肺軽度黄色結節、軽度肺炎)

0.05mg/kg(♂6例) : 不明(♂、十二指腸黄色結節・拡張、肺うっ血、頸下リンパ節過形成)、不明(♂、肺軽度うっ血、リンパ節軽度腫大・過形成)、不明(♂、肺軽度うっ血、下垂体赤色点、腺胃赤色点、軽度肺炎)、悪性リンパ腫(♂)、不明(♂、軽度角膜混濁、肺気腫、肺赤色点)、不明(♂、心臓軽度変色、空腸粘膜赤色点、肺軽度うっ血・赤色点、頸下リンパ節軽度腫大・過形成、縦隔リンパ節軽度うっ血、眼瞼浮腫、腺胃粘膜びらん、軽度肺炎、軽度眼瞼炎)

0.3mg/kg(♂4例) : 不明(♂、角膜軽度血管新生)、投与過誤(♂)、不明(♂、軽度慢性腎症)、不明(♂、異常なし)

0.6mg/kg(♂1例、♀3例) : 骨格筋出血(♂)、不明(♀、肝臓変色・空泡化、腸間膜リンパ節うっ血、腺胃潰瘍)、肝炎(♀)、肝臓腹膜炎(♀)

— : 特記すべき所見なし

検定方法 : Dunnettの多重比較

(5) サル12ヵ月間投与試験

カニクイザルにプロムフェナクナトリウムを3、10及び30mg/kg/dayの投与量で12ヵ月間経口投与した試験の結果について表二-8に示した。

投与量設定の根拠：雌雄各2匹のカニクイザルを用いて135mg/kg/dayの用量で、6週間の予備試験を行った。試験期間中死亡例はなかったが、嘔吐、散発的な摂餌不良の他、下痢、軟便が認められ、全例に軽度から中等度の体重減少が、4例中3例においてプロムフェナクナトリウムに関連する胃腸管障害が肉眼的に認められた。これらの結果及び15、45、135mg/kg/dayの用量で実施したアカゲザルにおける13週間投与試験での無毒性量は45mg/kg/dayと考えられたことに基づいて、カニクイザルにおける12ヵ月間毒性試験の投与量として10、30及び90mg/kg/dayを選択した。しかし、90mg/kg群は嘔吐が激しく、試験3週の初めに休薬した後、試験6週から本群の投与量を10mg/kg/dayから公比約3で減じた3mg/kg/dayに変更し、10mg/kg/dayが中用量、30mg/kg/dayが高用量となるように設定した。

試験期間中に死亡した30mg/kg群の1例では、腸管潰瘍、小腸（十二指腸、空腸）及び大腸（盲腸、結腸）の炎症並びに腹膜炎が認められ、明らかにプロムフェナクナトリウムに関連するものであった。10mg/kg群の死亡例において腸重積とその結果生じた空腸壞死が認められた。腸重積は通常腸管刺激の結果として起こることから、プロムフェナクナトリウム投与に関連したものと考えられた。試験開始から試験3週の初めに90mg/kg/dayを投与し、休薬後の試験6週から52週までの計47週間3mg/kg/dayを投与した動物においてはいずれの検査においても異常はなく、対照群との間に差は認められなかった。10及び30mg/kg/dayの用量でプロムフェナクナトリウムに関連した死亡及び胃腸管障害がみられたことより、本試験における無毒性量は47週間投与した3mg/kg/dayと判断した。

表二-8 サル12カ月間投与試験成績

動物種・性・体重	カニクイザル、♂2.2~4.0kg ♀1.6~2.9kg			
投与経路・投与方法	原末を基剤(リン酸緩衝液、pH8.4)に溶解し、カテーテルを用いて投与容量3mL/kgで強制経口投与した。対照群には基剤を同様に投与した。			
投与量(mg/kg/day) ^a	対照	90/ ^b 3	10	30
投与開始時の動物数	♂8 ♀8	♂8 ♀8	♂8 ♀8	♂8 ♀8
6カ月経過時の死亡数	0 1	0 0	0 1	1 0
6カ月経過時の計画屠殺数	4 3	4 4	4 3	3 4
6カ月経過時の試験継続数	4 4	4 4	4 4	4 4
7カ月から12カ月終了時に おける死亡数	0 0	0 0	0 1	0 0
総死亡数 ^c	0 1	0 0	0 2	1 0
薬剤に起因する死亡	該当なし	0 0	0 1	1 0
一般状態	—	嘔吐(♂8♀8) 下痢(♂4♀3)、 (90mg/kg/day を投与中)	下痢(♀3、試験27 週以降) 死亡例：摂餌不良、 活動性低下、虚脱	嘔吐(♀5、試験27 週以降) 死亡例：摂餌不良、 活動性低下、虚脱
体重	—	↓ (90mg/kg/dayを 投与中)	—	増加抑制(♂)
摂餌量	—	↓(♂4♀6) (90mg/kg/dayを 投与中)	—	—
眼科学的検査・心電図	—	—	—	—
血液学的検査・血液化学的検査・尿検査 ^d	—	—	—	—
剖検	—	—	計画屠殺例：— 死亡例：腸重積、空腸壞死	計画屠殺例：— 死亡例：腸管の潰瘍、腹膜炎
臓器重量	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	計画屠殺例：— 死亡例：空腸壞死	計画屠殺例：— 死亡例：十二指腸・空腸・盲腸・結腸炎症、腹膜炎
無毒性量	3mg/kg/day			

a:無水プロムフェナクリウムとしての投与量

b:90mg/kg投与群は嘔吐が激しく試験3週に投与を中止、試験6週から3mg/kg/dayで投与を再開

c:本試験期間中に死亡が4例みられたが、10mg/kg群の雌1例、30mg/kg群の雄1例を除き、他の2例の死因は特定できなかった。この2例の所見は以下の通りである。これらの2例のうち、10mg/kg群の所見については高用量群ではみられていない所見であり、本剤との関連性はないものと判断した。

対照群(雌1例、試験90日に死亡):軽度の慢性気管炎

10mg/kg群(雄1例、試験271日に死亡):摂餌不良及び活動性低下、膀胱の好酸球浸潤(軽度)

d:90/3mg/kg群は血液学的検査、血液化学的検査、尿検査を試験3週にも実施した。

—:特記すべき所見なし、↓:減少

検定方法:Dunnettの多重比較

(6) 回復性

プロムフェナクナトリウムの経口投与反復毒性試験において、1) 点眼投与時に考えられる変化については回復性が検討されていること、さらに2)、3) に述べる理由から、本剤の臨床適用にあたっての安全性評価は可能と判断し、回復性を評価していなかった。しかし、どの程度の病変ならば可逆性であるのかを確認するため、4) ラット消化管障害の回復試験を実施し、可逆性を示す程度を特定した。

- 1) ウサギを用いた試験で点眼投与により認められる異常は角膜上皮障害（短期頻回投与、30分間隔で16回、本剤の用法は1日2回）であり、この変化は回復性が確認されている。4週間及び13週間の反復点眼投与毒性試験では、眼局所ならびに全身に対する毒性変化は何ら認められていない。従って、臨床適用経路である点眼投与における回復性については評価されている。
- 2) 臨床試験における血中への移行量を測定した結果は、いずれの試験においても検出限界(50ng/mL)以下であり、プロムフェナクナトリウムはほとんど全身暴露に及ばないと考えられる。しかも、本剤(0.1%)を用法・用量に従って使用したときの絶対投与量は約3 μg/kg(ヒト体重を60kgとして)であるが、この用量は感受性の高い種であるラットの慢性毒性の無毒性量(50 μg/kg)よりも低くなっている。したがって、経口投与時にみられたような全身性の毒性変化の発現は低いと考えられる。ちなみに、13週間の点眼投与試験でのウサギ1個体への絶対投与量は約0.8mg/kg/day(0.4%点眼剤を1回あたり両眼に1滴ずつ、1日4回投与、ウサギ体重を2kgとした場合)となる。この試験では臨床使用濃度の2倍の点眼液(0.2%)を2倍の頻度でウサギに投与しているが、何ら毒性変化は認められていない。
- 3) 経口投与による反復投与毒性試験から明らかとなつた毒性は、消化管障害と腎障害である。このうち症状としてまず観察される変化は消化管障害である。この消化管障害はプロムフェナクナトリウムがシクロオキシゲナーゼを非選択的に阻害し、粘膜細胞保護や胃酸分泌抑制などの生理機能の維持に必要なプロスタグランジンの生成も抑制するために引き起こされると考えられる。つまり、消化管障害は薬剤の直接的作用によるものではなく酵素阻害による2次的な変化であり、同種薬理作用を持つ他剤の情報から、回復性に関する知見を得られると考えられる。プロムフェナクナトリウムはその化学構造からアリール酢酸系非ステロイド抗炎症剤に分類され、類似医薬品として表二-9に示す14種の薬剤が挙げられる¹⁾。文献検索(TOXLINE: 1965~1995年、MEDLINE: 1981~1995年)等によりそれらの亜急性、慢性毒性試験を調査した結果、これらの薬剤はプロムフェナクナトリウムと同様に消化管障害が認められている。このうち、回復性について検討された薬剤ではいずれも休薬により回復性を示す報告がなされている。したがって、プロムフェナクナトリウムに起因する消化管障害についても類似医薬品の情報から回復性を示すことが推察される。

1) 水島 裕、宮本昭正：非ステロイド抗炎症薬、今日の治療薬'96、水島裕、宮本昭正、南江堂、東京：207-233、1996。

表二-9 アリール酢酸系非ステロイド抗炎症剤による消化管障害に対する回復性

薬 剤	文 献	動 物 種	所 見
アセメタシン	公表論文 ²⁻⁴⁾	ラット、イヌ	「休薬で回復あるいは回復傾向」
アルクロフェナック	公表論文 ⁵⁾	イヌ	回復性に関する記述なし
アンフェナクナトリウム	公表論文 ^{6,7)}	ラット、ウサギ、イヌ	回復性に関する記述なし
インドメタシン	添付文書	ラット等 ^a	回復性に関する記述なし
インドメタシンファルネシル	公表論文 ⁸⁾	ラット	「休薬により回復性を示した」
エトドラク	公表論文 ⁹⁻¹¹⁾	ラット、イヌ	「回復傾向ないしは良好な回復」
ジクロフェナクナトリウム	公表論文 ¹²⁾	ラット	回復性に関する記述なし
トルメチンナトリウム	公表論文 ¹³⁾	ラット	回復性に関する記述なし
スリンダク	添付文書	ラット	回復性に関する記述なし
ナブメトン	公表論文 ¹⁴⁾	ラット、サル	「休薬により回復」
フェルビナクエチル	なし	—	—
フェンブフェン	公表論文 ¹⁵⁾	ラット、イヌ	回復性に関する記述なし
マレイン酸プログルメタシン	公表論文 ¹⁶⁻¹⁸⁾	ラット、イヌ	「休薬により消失」
モフェゾラク	公表論文 ¹⁹⁻²²⁾	ラット、イヌ	「回復ないし回復傾向」

a : マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、サル、ニワトリ、ブタ等

- 2) 鶴田 強, 青木泰道, 大久保正人: Acemetacin (K-708) のラットにおける経口亜急性毒性試験, 応用薬理, 22, 665-683, 1981.
- 3) 田中雅弘, 堀下奉史, 加藤 靖: Acemetacin (K-708) のイヌにおける経口亜急性毒性試験, 応用薬理, 22, 685-708, 1981.
- 4) 鶴田 強, 青木泰道, 大久保正人: Acemetacin (K-708) のラットにおける経口慢性毒性試験, 応用薬理, 22, 787-807, 1981.
- 5) 桶口 守, 高橋和雄, 遠藤信夫: Alclofenacに関する毒性研究 イヌにおける慢性毒性試験, 応用薬理, 7, 1125-1148, 1973.
- 6) 佐々木斎, 小滝益三, 横田正幸: Amfenac Sodium (AHR-5850) の毒性学的研究(第2報) 一ラット及びウサギにおける亜急性毒性試験一, 薬理と治療, 12, 475-527, 1984.
- 7) 佐々木斎, 小滝益三, 横田正幸: Amfenac Sodium (AHR-5850) の毒性学的研究(第3報) 一ラット及びイヌにおける慢性毒性試験一, 薬理と治療, 12, 529-565, 1984.
- 8) 宮川英一, 本岡 覚, 小倉一晃: Indometasin Farnesilの毒性試験<第2報> 一ラットにおける経口投与による亜急性毒性試験及び回復性試験一, 薬理と治療, 17, 21-47, 1977.
- 9) 鶯見信好, 秋月誠一, 藤本正次: Etodolacのラットにおける3ヵ月経口亜急性毒性試験, 並びに1ヵ月回復試験, 応用薬理, 40, 491-513, 1990.
- 10) 鶯見信好, 内本啓史, 藤本正次: Etodolacのイヌにおける3ヵ月経口亜急性毒性試験並びに1ヵ月回復試験, 応用薬理, 40, 515-560, 1990.
- 11) 鶯見信好, 藤本正次, 倭谷武治: Etodolacのラットにおける12ヵ月経口亜急性毒性試験並びに2ヵ月回復試験, 応用薬理, 40, 561-597, 1990.
- 12) 渡辺信夫, 中井 徹, 高島俊行: GP45840の毒性学的研究, 基礎と臨床, 6, 1521-1526, 1972.
- 13) 安山雅子, 近藤有子, 太田栄子: トルメチンナトリウムの毒性学的研究(第3報) 一ラットにおける慢性毒性試験一, 基礎と臨床, 11, 1117-1129, 1977.
- 14) 西岡佳隆, KF Rivett, TL Hardy: ナブメトンの毒性試験(第2報), 基礎と臨床, 22, 2953-2973, 1988.
- 15) HF Bolte, AV Koralek, CE Traitor: Toxicology Studies of Fenbufen, Arzneim-Forsch, 30, 721-725, 1980.
- 16) 井上博之, 山本利男, 中島まさか: Proglumetacin maleateの毒性試験(第2報), ラット経口投与による亜急性毒性試験, 応用薬理, 33, 1-30, 1987.
- 17) 山下和正, 丸伝 章, 須藤晴雄: Proglumetacin maleateのイヌ経口投与による急性及び亜急性毒性試験, 応用薬理, 32, 403-432, 1986.
- 18) 中野茂樹, 林 泰司, 入村兼司: Proglumetacin maleateのラット経口投与による慢性毒性試験, 応用薬理, 33, 31-57, 1986.
- 19) 新保幸太郎, 竹内雅也, 岡崎修三: Mofezolac (N-22) のラット経口投与による3ヵ月間亜急性毒性試験及び1ヵ月間回復試験, J Toxicol Sci, 15, Suppl II, 11-41, 1990.
- 20) 新保幸太郎, 竹内雅也, 木口雅夫: Mofezolac (N-22) のイヌ経口投与による3ヵ月間亜急性毒性試験及び1ヵ月間回復試験, J Toxicol Sci, 15, Suppl II, 11-43, 1990.
- 21) 佐藤喜代隆, 古川浩美, 那須雄三: Mofezolac (N-22) のラットにおける52週間経口投与慢性毒性試験及び5週間回復試験, J Toxicol Sci, 15, Suppl II, 77-109, 1990.
- 22) 大久保満伸, 勝田寿寛, 増永昭彦: Mofezolac (N-22) のイヌ経口投与による52週間慢性毒性試験及び5週間回復試験, J Toxicol Sci, 15, Suppl II, 111-149, 1990.

4) ラット消化管障害の回復試験

SD系ラットにプロムフェナクナトリウムを1.5及び2.5mg/kg/dayの用量で最長4週間反復経口投与し、その後2あるいは4週間の回復期間を設け、消化管障害の回復性を検討した試験結果について表二-10に示した。

投与量設定の根拠：高用量は13週間投与試験と同じ2.5mg/kg/dayに、低用量は毒性変化の用量相関性を検討するために1.5mg/kg/dayに設定した。

2.5mg/kg群では雌3例が投与8日目までに死亡し、さらに雌雄各1例を切迫屠殺した。これらの例では自発運動の減少、皮膚の蒼白化、腹部膨満、削瘦、体温低下あるいは尿による下腹部の汚れ、摂餌量の減少及び体重の増加抑制がみられた。その他の例においては一般状態、体重、摂餌量に特に異常は認められなかった。

便潜血検査において2.5mg/kg群では早期に出血性の消化管障害に起因する強い陽性反応がみられ、1.5mg/kg群でも投与2週目前後から強い陽性反応がみられたが、休薬後はいずれの群においても陽性反応は低下し、1.5mg/kg群ではより早く回復する傾向がみられた。

眼科学的検査及び尿検査ではいずれの群においてもプロムフェナクナトリウム投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

血液学的検査ではプロムフェナクナトリウム投与群で、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の低値がみられた。これらの変化はいずれも出血性消化管障害を反映したものと考えられた。血液化学的検査ではプロムフェナクナトリウム投与群で消化管からの吸収阻害によるものと考えられる総たんぱく、アルブミンあるいはA/G比の低値がみられたが、いずれの項目も回復期間終了時には回復した。

剖検では2.5mg/kg群の死亡例及び切迫屠殺例において消化管を中心とした腹腔内器官の癒着、小腸の白色結節、壞死巣、腹水貯留等の出血性消化管障害を示唆する異常がみられた。その他のプロムフェナクナトリウム投与群においても消化管に出血性の障害がみられたが、死亡及び切迫屠殺例と比べ、その程度は軽度であり、回復期間終了時には回復した。

病理組織学的検査ではプロムフェナクナトリウム投与群において回腸を中心とした消化管に粘膜の壞死、びらん、潰瘍、線維性漿膜炎、漿膜面における肉芽形成などがみられ、脾臓の髄外造血等を伴う例がみられたが、休薬により回復した。

プロムフェナクナトリウム投与群でみられた脾臓重量の高値は、病理組織学的検査でみられた髄外造血を反映した変化であり、消化管の壞死、びらん及び潰瘍等に伴う出血に対する代償性の変化と考えられた。

以上の結果より、本試験条件下では、プロムフェナクナトリウムはラットに消化管障害を誘発するが、その障害は休薬により回復する可逆的な変化であることが示された。

表二-10 ラット消化管障害の回復試験成績

動物種・系統・週齢・性・体重	SD系ラット (Charles River CD®)、5週齢、♂121~143g ♀107~123g		
投与経路・投与方法 投与期間・回復期間	原末を基剤 (リン酸緩衝液、pH8.4) に溶解し、胃ゾンデを用いて投与容量10mL/kgで最長4週間強制経口投与し、2及び4週間の回復期間を設けた。対照群には基剤を同様に投与し、同様に回復期間を設けた。		
投与量 (mg/kg/day) ^a	対 照	1.5	2.5
動 物 数	♂15 ♀15	♂15 ♀15	♂15 ♀15
死 亡 数	0 0	0 0	1 4
一 般 状 態	—	—	生存例：— 死亡例：自発運動の減少、皮膚の蒼白化、腹部膨満、削瘦、体温低下、尿による下腹部の汚れ
体 重	—	增加抑制傾向 (♀2、投与3週目)	生存例：— 死亡例：增加抑制 (♂1、♀3、投与1週目)
摂 飼 量	—	—	生存例：↓ (♀1) 死亡例：↓ (♂1、♀3、投与1週目)
便 潜 血 検 査	—	陽 性 (投与24日目以降、回復8日目以降対照群と差なし)	陽 性 (投与7日目以降、回復22日目以降対照群と差なし)
眼 科 学 的 検 査	—	—	—
血 液 学 的 検 査	—	RBC、Ht、Hb ↓ (投与終了時)	
血 液 化 学 的 検 査	—	TP、ALB、A/G ↓ (投与終了時)	
尿 検 查	—	—	—
剖 檢	—	出血性消化管障害(投与終了時)	死亡例：腹腔内器官癒着、小腸白色結節、壞死巣、腹水貯留
臓 器 重 量	—	脾 臓↑	
病 理 組 織 学 的 検 査	—	消化管粘膜壊死、びらん、潰瘍、線維性漿膜炎、漿膜面における肉芽組織形成	
回 復 性	投与期間中にみられた生存例の所見は回復性を示した。		

a : 無水プロムフェナクナトリウムとしての投与量

— : 特記すべき所見なし、↑ : 増加、↓ : 減少

検定方法 : Dunnettの多重比較 (投与期間中の体重及び摂餌量)

(7) 腸管障害の種差について

ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験成績において毒性発現の量に種差がみられている。この点について本剤による腸管障害の発現機序は、シクロオキシゲナーゼを非選択的に阻害するために、粘膜保護作用を有するプロスタグランジンの生成が抑制されるためと考えられる。つまり、薬理作用に起因する2次的な反応であり、代謝により薬理作用が減弱することから、未変化体が関与していると考えられる。この障害がラットで強く発現しているが、ラットでは糞からの排泄の割合がカニクイザルよりも多く、腸管に多く分布していることが推察され、これが原因の一つと考えられる。

3. 生殖・発生毒性

生殖・発生毒性試験はGuidelines for Reproduction Studies for Safety Evaluation of Drugs for Human Use (1966) に準拠して評価した。

(1) ラット受胎能及び一般生殖能試験 (Segment I)

SD系ラットにプロムフェナクナトリウムを0.06、0.3、0.9mg/kg/dayの投与量で雌雄親動物に投与した試験結果について表二-11、12に示した。

投与量設定の根拠：ラット13週試験（0、0.1、0.5、2.5mg/kg/day）において2.5mg/kg群で30例中24例が死亡したが、0.5mg/kg群では組織学的に僅かな病変を認めるのみであった。

この結果に基づき1.5mg/kg/dayを高用量として、以下、0.3及び0.06mg/kg/dayを設定した。しかし、1.5mg/kg/dayで死亡例がでたため、投与29日目から高用量を0.9mg/kg/dayに変更した。

SD系ラット雄親動物へのプロムフェナクナトリウム投与（第1期試験）では、いずれの用量においてもプロムフェナクナトリウムに起因すると考えられる死亡はなく、一般状態、体重、受胎能及び一般的生殖能に対する影響は認められなかった。

雌親動物へのプロムフェナクナトリウム投与（第2期試験）では、高用量群において3例が1.5mg/kg/day投与時に、4例が0.9mg/kg/day投与時に死亡した。死亡例の剖検では主として腸管の潰瘍、瘻着あるいは腹腔内器官の瘻着等の消化管障害が認められた。中用量群において妊娠期間の延長傾向がみられたが、この変化は1例での延長が反映されたものであり、用量に依存した変化ではないことから、プロムフェナクナトリウム投与に起因するものではないと考えられた。また、同群の妊娠13日剖検例において着床数に有意な増加が認められた。しかし、同群の出産例では減少傾向が認められ、再現性のない変化であることから、プロムフェナクナトリウム投与に起因するものではないと考えられた。高用量群において分娩中に2例死亡したが、非ステロイド性抗炎症剤は妊娠後期のラットに特に強い毒性を示すことが知られており、生存動物では分娩障害を示唆する所見は認められていないことから、分娩に対するプロムフェナクナトリウム投与の影響ではないと考えられた。なお、剖検の結果、胎児はいずれも生存していた。また、胚及び出生児の観察では高用量群において着床後の胚死亡の増加がみられたが、母動物に対する毒性が影響したものと考えられた。性周期、受胎能及び黄体数に対する影響は、いずれの用量においても認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下では親動物に対する一般毒性学的無毒性量は雄では0.9mg/kg/day、雌では0.06mg/kg/day、生殖能に対する無毒性量は雄では0.9mg/kg/day、雌では0.3mg/kg/dayと考えられた。

表二-11 ラット受胎能及び一般生殖能試験成績（第1期試験：雄投与、雌無処置）

動物種・系統・性・日齢・体重		SD系ラット(Charles River COBS® CD®) ♂：60日齢、244～279g(投与開始時)、♀：82日齢、218～255g			
投与経路・投与方法・投与期間		原末を基剤(リン酸緩衝液、pH8.4)に溶解し、胃ゾンデを用いて投与容量10mL/kgで、交配前60日から交配期間終了まで雄に強制経口投与した。対照群には基剤を同様に投与した。			
投与量(mg/kg/day) ^a		対照	0.06	0.3	0.9/1.5 ^b
親動物♂	動物数	20	20	20	20
	死亡数	1	2	1	1
	薬剤に起因する死亡	該当なし	0	0	0
	一般状態・体重	—	—	—	—
	授胎率(%)	95.0	89.5	90.0	89.5
	剖検	—	—	—	—
親動物♀	動物数	妊娠13日剖検 10	10	10	10
	自然分娩	10	10	10	10
	死亡数	0	0	0	0
	一般状態・体重	—	—	—	—
	受胎率(%)	95.0	95.0	90.0	100
	着床数 ^c	13.9	14.5	14.9	13.4
胎児	黄体数 ^c	14.6	15.2	15.6	15.8
	妊娠期間(日)	21.9	21.6	21.8	21.5
	剖検	—	—	—	—
	着床前損失率(%) ^c	4.8	4.6	4.3	15.2
	着床後損失率(%) ^c	5.0	4.1	6.0	8.2
	出生率(%)	90.3	97.1	100	100
出生児	4日生存率(%)	100	98.5	99.2	100
	体重	—	—	—	—
無毒性量		親動物♂：0.9mg/kg/day、生殖能：0.9mg/kg/day			

a：無水プロムフェナクナトリウムとしての投与量

b：投与29日に1.5mg/kg/dayから0.9mg/kg/dayに変更

c：妊娠13日目の子宮検査における値

—：特記すべき所見なし

検定方法：Mann-Whitney U検定、Dunnettの多重比較、Fisherの直接確率法

表二-12 ラット受胎能及び一般生殖能試験成績（第2期試験：雄無処置、雌投与）

動物種・系統・性・日齢・体重		SD系ラット (Charles River COBS® CD®) ♂：85日齢、315～356g (投与開始時)、♀：85日齢、193～228g			
投与経路・投与方法・投与期間		原末を基剤 (リン酸緩衝液、pH8.4) に溶解し、胃ゾンデを用いて投与容量10mL/kgで、交配前14日から妊娠13日あるいは授乳21日まで雌に強制経口投与した。対照群には基剤を同様に投与した。			
投与量 (mg/kg/day) ^a		対照	0.06	0.3	0.9/1.5 ^b
親動物♂	動物数	10	10	10	10
	死亡数	0	0	0	0
	一般状態・体重	—	—	—	—
	授胎率 (%)	100	90.0	90.0	100
	剖検	—	—	—	—
親動物♀	妊娠13日剖検	10	10	10	10
	自然分娩	10	10	10	10
	死亡数	2	0	0	7
	薬剤に起因する死亡	該当なし	0	0	7
	一般状態	—	—	—	—
	体重	—	—	増加抑制 (授乳期間)	増加抑制 (授乳期間)
	性周期	—	—	—	—
	受胎率 (%)	84.2	75.0	85.0	93.8
	着床数 ^c	12.7	12.9	14.4*	13.0
	黄体数 ^c	14.0	14.6	15.1	13.7
	妊娠期間(日)	21.9	21.9	22:8	22.2
	分娩	—	—	—	分娩中に2例 死亡 ^d
	剖検	—	—	—	死亡例： 腸管の潰瘍・癒着、 腹腔内器官の癒着
胎児	着床前胚損失率 (%) ^c	9.5	12.0	5.0	5.2
	着床後胚損失率 (%) ^c	7.9	3.9	6.1	16.5
出生児	出生率 (%)	98.8	96.7	94.2	94.0
	4日生存率 (%)	96.2	100	95.9	100
	体重	—	—	—	—
無毒性量		親動物♀ : 0.06mg/kg/day、生殖能 : 0.3mg/kg/day			

a : 無水ブロムフェナケナトリウムとしての投与量

b : 投与29日に1.5mg/kg/dayから0.9mg/kg/dayに変更

c : 妊娠13日目の子宮検査における値

d : 各々2児を出産後死亡したが、剖検の結果、胎児は生存

— : 特記すべき所見なし

* : 対照群と比較して有意差あり；<0.05、

検定方法 : Mann-Whitney U検定、Dunnettの多重比較、Fisherの直接確率法

(2) 催奇形性試験 (Segment II)

1) ラットにおける試験

SD系ラットにプロムフェナクナトリウムを0.06、0.3、0.9mg/kg/dayの投与量で器官形成期に投与した試験結果について表二-13に示した。

投与量設定の根拠：ラット受胎能及び一般生殖能試験（0、0.06、0.3、0.9mg/kg/day）の結果から高用量群を0.9mg/kg/day以上にすれば死亡例が出現すると考えられたため、0.9mg/kg/dayを高用量として、以下、ラット受胎能及び一般生殖能試験と同様の用量を設定した。

妊娠動物の観察ではいずれの群においても死亡はみられなかった。一般状態、体重及び剖検所見（黄体数、着床数を含む）についてはいずれの群においてもプロムフェナクナトリウムに起因すると考えられる異常はみられなかった。胎児の観察では、着床後死亡率、胎児生存率、体重、性比、外形、内臓及び骨格所見に異常はみられなかった。

以上の結果から、本試験条件下では妊娠動物及び胎児に対する無毒性量はともに0.9mg/kg/dayであると判断した。

表二-13 ラット催奇形性試験成績

動物種・系統・週齢	SD系ラット (Charles River COBS® CD®)、14週齢				
投与経路・投与方法 ・投与期間	原末を基剤（リン酸緩衝液、pH8.4）に溶解し、妊娠6～15日にゾンデを用いて投与量10mL/kgで強制経口投与した。対照群には基剤を同様に投与した。				
投与量 (mg/kg/day) ^a	対 照	0.06	0.3	0.9	
動 物 数 ^b	24	25	23	24	
死 亡 数	0	0	0	0	
薬剤に起因する死亡	該当なし	0	0	0	
流 産 数	0	0	0	0	
一般 状 態 ・ 体 重	—	—	—	—	
黄 体 数	15.7	15.6	15.1	15.3	
着 床 数	13.9	14.3	14.4	14.5	
剖 檢	—	—	—	—	
母動物	着床後死亡率 (%)	5.4	5.0	6.6	5.8
	生 存 胎 児 数	13.1	13.6	13.5	13.6
	死 亡 胎 児 数	0.8	0.7	1.0	0.8
	性 比 (♂/♀)	1.20	1.19	0.79	1.04
	体 重 (g)	3.4	3.3	3.5	3.5
胎 児	頻 度 (%)	1.0	0.3	0.3	0.3
	異 常 型	口唇裂(1)、口蓋裂(1)、巨舌(1)等	湾曲肋骨(1)	小眼球(1)	水頭(1)
無 毒 性 量	母動物、胎児ともに0.9mg/kg/day				

a : 無水プロムフェナクナトリウムとしての投与量

b : 妊娠末期剖検動物数

— : 特記すべき所見なし

検定方法 : Mann-Whitney U検定、Dunnettの多重比較、Fisherの直接確率法

2) ウサギにおける試験

ダッチ種ウサギにプロムフェナクナトリウムを1.0、2.5、7.5mg/kg/dayの投与量で器官形成期に投与した試験結果について表二-14に示した。

投与量設定の根拠：予備試験（0、0.1、0.25、0.5、1.0、2.5mg/kg/day）の結果、妊娠動物及び胎児発生への影響が認められなかつことより、毒性発現を期待して予備試験の最高用量の3倍量である7.5mg/kg/dayを高用量に、以下、2.5及び1.0mg/kg/dayを設定した。

妊娠動物の観察では、7.5mg/kg群で1例の死亡がみられ、剖検では胃及び腸管に出血がみられた。2.5mg/kg群では1例に流産がみられたが、頻度あるいは用量に依存しないことから、自然発生と判断した。体重については7.5mg/kg群では増加抑制傾向がみられたが、2.5及び1.0mg/kg群では対照群との間に差はみられなかつた。剖検所見（黄体数及び着床数を含む）については死亡例に消化管障害がみられた以外に異常はみられなかつた。胎児の観察では、対照群に比べて7.5mg/kg群で胎児死亡の軽度な増加がみられた。本用量は母動物に対する毒性量であり、その影響が胎児死亡に関与しているものと考えられた。生存胎児の体重、性比、外形、内臓及び骨格所見についてはいずれの群においてもプロムフェナクナトリウムに起因すると考えられる異常はみられなかつた。

以上の結果から、本試験条件下では妊娠動物及び胎児に対する無毒性量は2.5mg/kg/dayであると判断した。

表二-14 ウサギ催奇形性試験成績

動物種（品種）・月齢	ウサギ（ダッチ種）、6～7カ月齢			
投与経路・投与方法・投与期間	原末を基剤（リン酸緩衝液、pH8.4）に溶解し、妊娠6～18日にゾンデを用いて投与量10mL/kgで強制経口投与した。対照群には基剤を同様に投与した。			
投与量（mg/kg/day） ^a	対 照	1.0	2.5	7.5
動 物 数 ^b	15	16	15	16
死 亡 数	0	0	0	1
薬剤に起因する死亡	該当なし	0	0	1
流 産 数	0	0	1	0
一 般 状 態	—	—	—	—
体 重	—	—	—	増加抑制傾向
黄 体 数	9.7	10.7	12.5	10.4
着 床 数	6.5	6.3	7.1	6.3
剖 檢	—	—	—	死亡例：消化管障害
着床後死亡率（%）	19.4	10.9	22.0	32.6
生 存 胎 児 数	5.3	5.6	5.6	4.3
死 亡 胎 児 数	1.3	0.7	1.6	2.1
性 比（♂／♀）	0.95	0.65	1.08	1.13
体 重（g）	33.5	35.0	34.3	35.4
異 常 型	頻度（%）	5.0	12.1	11.3
		椎体異常(2)等	胸骨癒合(2)、椎体異常(5)等	頭部ドーム状(3)、水頭(2)、椎骨異常(2)等
無 毒 性 量	妊娠動物、胎児ともに2.5mg/kg/day			

a : 無水プロムフェナクナトリウムとしての投与量

b : 妊娠動物数

— : 特記すべき所見なし

検定方法：Mann-Whitney U検定、Dunnettの多重比較、Fisherの直接確率法

(3) ラット周産期及び授乳期試験 (Segment III)

SD系ラットにプロムフェナクナトリウムを0.06、0.3、0.9mg/kg/dayの投与量で周産期及び授乳期に投与した試験結果について表二-15に示した。

投与量設定の根拠：ラット受胎能及び一般生殖能試験（0、0.06、0.3、0.9mg/kg/day）の結果から高用量群を0.9mg/kg/day以上にすれば死亡例が出現することが考えられたため、0.9mg/kg/dayを高用量として、以下、ラット受胎能及び一般生殖能試験と同様の用量を設定した。

母動物の観察では、0.9mg/kg群で主として軟便、下腹部及び四肢の汚れ、眼及び皮膚の蒼白化がみられ、分娩中あるいは分娩後に7例が死亡した。これら死亡例の主たる剖検所見は消化管障害であった。0.3mg/kg群では授乳期間中に軟便がみられた。体重については対照群に比べて0.3及び0.9mg/kg群では授乳期間中に増加抑制がみられた。剖検では0.9mg/kg群の死亡例で主として腸の癒着、潰瘍あるいは穿孔が、生存例では腸の黄褐色の結節、弛緩あるいは腸間膜の結節がみられた。妊娠期間、分娩、哺育行動及び着床痕数についてはいずれの群においてもプロムフェナクナトリウムに起因すると考えられる異常はみられなかった。出生児の観察では、対照群に比べて0.9mg/kg群で死産児数の増加、生後4日までの生存率及び離乳率の低下がみられたが、母動物の死亡後屠殺した出生児を除くと対照群との間に有意な差はなく、プロムフェナクナトリウムは出生児の生存能に影響を及ぼさないと考えられる。体重については対照群0.9mg/kg群では生後14及び21日の測定時に低値がみられた。本用量では母動物に消化管障害がみられており、この母動物に対する影響が出生児の体重増加抑制に関与したものと考えられる。離乳時の剖検ではいずれの群においてもプロムフェナクナトリウム投与に起因すると考えられる異常はみられなかった。

以上の結果から、本試験条件下では母動物に対する無毒性量は0.06mg/kg/day、出生児に対する無毒性量は0.3mg/kg/dayであると判断した。

表二-15 ラット周産期及び授乳期試験成績

動物種・系統・週齢	SD系ラット (Charles River COBS® CD®)、14週齢			
投与経路・投与方法・投与期間	原末を基剤 (リン酸緩衝液、pH8.4) に溶解し、妊娠15日から授乳20日目までゾンデを用いて投与量10mL/kgで強制経口投与した。対照群には基剤を同様に投与した。			
投与量 (mg/kg/day) ^a	対 照	0.06	0.3	0.9
動 物 数	22	25	25	24
母動物	死 亡 数	0	0	0
	薬剤に起因する死亡	該当なし	0	0
	一 般 状 態	—	—	軟便 (授乳期間) 軟便、下腹部・四肢の汚れ、眼球・皮膚の蒼白化
	体 重	—	—	増加抑制 (授乳期間) 増加抑制 (授乳期間)
	妊娠期間(日)	21.8	22.0	22.1
	分 娩	—	—	分娩中に1例死亡
	剖 檢	—	—	腸黃褐色結節・弛緩、腸間膜結節 死亡例：腸管癒着、腸潰瘍、穿孔
出生児	出 产 率 (%)	100	100	100
	出 生 率 (%)	98.7	98.5	98.5
	4 日 生 存 率 (%)	99.7	97.0 ^{*b}	98.5
	性 比 (♂/♀) ^c	1.00	0.99	1.12
	体 重	—	—	增加抑制
	外 形 頻 度 (%)	0.0	0.0	0.3
	異 常 型	※	※	無尾(1) ※
無 毒 性 量	母動物：0.06mg/kg/day、出生児：0.3mg/kg/day			

a : 無水ブロムフェナケナトリウムとしての投与量

b : この減少は非常に軽度であり、意味のある減少とは考えない。

c : 生後21日における値

— : 特記すべき所見なし

* : 対照群と比較して有意差あり ; p<0.05

検定方法 : Mann-Whitney U検定、Dunnettの多重比較、Fisherの直接確率法

※ : 該当なし

(4) 出生児に及ぼす影響

プロムフェナクナトリウムの経口投与生殖・発生毒性試験においては出生児の離乳後の発育に及ぼす影響について評価されていないが、本剤の臨床適用経路が点眼であり、経口及び点眼投与の薬物動態学的知見並びに既存の類似医薬品の試験成績からみて、本剤は点眼投与ではヒト出生児の離乳後の発育に対して影響を及ぼさないと判断し、出生児に対する毒性評価は実施しなかった。

1) 本剤のラット受胎能及び一般生殖能試験（第2期試験）と催奇形成試験のいずれにおいても、最高用量である0.9mg/kg群で出生児の離乳までの検査で異常を認めなかった。周産期及び授乳期試験では0.9mg/kg群で出生児の体重増加抑制を認めたが、母動物に対する毒性の影響を受けたものと考えられた。なお、0.3mg/kg/dayまでの用量では出生児に対して何ら影響を認めなかった。つまり、妊娠期間中及び授乳期間中に暴露された本剤は、離乳までの出生児に対して影響しないことが明らかとなった。

ラットを用いた薬物動態試験では胎児血漿中薬物濃度は母動物の約7分の1、また、乳汁中の薬物濃度は母体血漿中の約5分の1であった（表二-16）。また、本剤の0.1%濃度の点眼剤を用法用量（1回1滴、1日2回）に従いヒト両眼に適用したときの1日の暴露量は、約3μg/kg（0.2mg/body、ヒト体重を約60kgとしたとき）となる。第I相臨床試験において0.2%濃度の点眼液を1回2滴、1日1回、片眼に点眼したとき、測定された血漿中薬物濃度は、いずれの時点においても検出限界（50ng/mL）以下であった（表二-16）。

従って、本剤を妊娠中あるいは授乳中に点眼投与した場合の血中濃度とラットでの薬物動態試験の結果とを考慮すると、胎児あるいは出生児は暴露を受けないか、あるいは極めて微量しか暴露されないことになり、本剤は点眼投与ではヒト出生児の離乳後の発育に対して影響を及ぼさないと考えられた。

表二-16 ラット及びヒト薬物動態試験における組織中薬物濃度測定結果

動物種	投与経路	投与量	臓器	C _{max}
妊娠ラット	経 口	0.9mg/kg	血漿 親動物	3897ng·eq/mL
			胎 児	517ng·eq/mL
雌ラット	経 口	2.35mg/kg	胎盤 親動物 胎 児	500ng·eq/g 208ng·eq/g
ヒ ト	点 眼	約3μg/kg	血 漿 乳 汁	10600ng·eq/mL 2100ng·eq/mL
			血 漿	50ng/mL以下

2) 既存の類似医薬品の情報

プロムフェナクナトリウムに類似する既存の医薬品（アリール酢酸系の非ステロイド抗炎症薬）として表二-17に示す14種の薬剤が挙げられる¹⁾。その中で、文献情報が入手困難なもの、つまり、生殖・発生に関する資料が製造・販売会社内の資料となっているものや、文献検索による調査（TOXILINE：1965年～1995年、MEDLINE：1981年～1995年）でも検索されなかったものを除いて出生児に関する試験成績をまとめた。いずれの化合物も母動物に対して本剤と同じく消化管障害を示しており、その用量においても出生児の発育になんら影響がみられていない。

すなわち、母動物に対し毒性変化を示さない投与量（本剤を用法・用量に従いヒトに点眼したときの投与量：約3μg/kg）では本剤は出生児に対しては毒性作用を示さないことが推察される。

表二-17 既存の類似医薬品の出生児に及ぼす影響

薬 剂	文 献	動物種	所 見*
アセメタシン	公表論文 ^{2, 3)}	ラット	母動物：消化管障害 出生児：毒性変化なし
アルクロフェナック	添付文書	—	出生児に関する記載なし
アンフェナクナトリウム	公表論文 ^{4, 5)}	ラット	母動物：消化管障害 出生児：毒性変化なし
インドメタシン	添付文書	マウス	出生児：毒性変化なし
		ラット	出生児：毒性変化なし
インドメタシンファルネシル	公表論文 ^{6, 7)}	ラット	母動物：消化管障害 出生児：毒性変化なし
エトドラグ	公表論文 ^{8, 9)}	ラット	母動物：消化管障害 出生児：毒性変化なし
ジクロフェナクナトリウム	公表論文 ¹⁰⁾	ラット	母動物：体重増加抑制 出生児：毒性変化なし
トルメチンナトリウム	添付文書	ラット	次世代の一般症状、行動、生殖機能及び剖検所見に異常なし
スリンドダク	添付文書	マウス	母動物：妊娠期間の延長 出生児：成長、発達（行動も含む）及び繁殖能に影響は認められなかった
ナブメトン	公表論文 ^{11, 12)}	ラット	母動物：消化管障害 出生児：毒性変化なし
フェルビナクエチル	なし	—	—
フェンブフェン	添付文書	ラット	児獣の行動及び生殖能力等に異常なし
マレイン酸プログルメタシン	公表論文 ^{13, 14)}	ラット	母動物：消化管障害 出生児：毒性変化なし
モフェゾラク	公表論文 ^{15, 16)}	ラット	母動物：消化管障害 出生児：毒性変化なし

*：出生児に関する所見は離乳後の発育・行動や生殖能力に対する影響を記載

文 献

- 1) 水島裕、宮本昭正：非ステロイド抗炎症薬、今日の治療薬'96、水島裕、宮本昭正、南江堂、東京：207-233, 1996.
- 2) 古賀照二、太田陸雄、青木泰道：Acemetacin (K-708) の生殖試験ラットにおける胎仔の器官形成期投与試験、応用薬理 22: 765-776, 1981.
- 3) 青木泰道、古賀照二、太田陸雄：Acemetacin (K-708) の生殖試験ラットにおける周産期及び授乳期投与試験、応用薬理 22: 777-786, 1981.
- 4) 蓼部勝、浅岡宏泰、森口政英：Amfenac sodiumの生殖試験（第2報）ラットの胎仔器官形成期における経口投与試験、応用薬理 30: 127-143, 1985.
- 5) 蓼部勝、浅岡宏泰、森口政英：Amfenac sodiumの生殖試験（第3報）ラットの周産期及び授乳期における経口投与試験、応用薬理 30: 185-201, 1985.

（欄外注釈は）次ページにつづく

(5) 生殖・発生毒性総括

プロムフェナクナトリウムのラット及びウサギに対する毒性は非ステロイド抗炎症剤に共通してみられる腸管の潰瘍形成などの消化管障害であり、この発現機序はプロスタグランジン合成に関するシクロオキシゲナーゼを阻害するためと考えられる。この作用はラットで強く、ウサギ、マウスの順に弱くなる傾向があることが知られており^{*1)}、さらに非妊娠ラットに比べ妊娠後期のラットで強く発現することが知られている。

プロムフェナクナトリウムのラット及びウサギの生殖発生毒性試験の結果からは、親動物に消化管障害が発現する投与量はラットでは0.9mg/kg/日、ウサギでは7.5mg/kg/日と考えられる。しかし、ラットに対しては同じ投与量であってもSegment I 及びIII試験では消化管障害が発現するものの、Segment II 試験では障害がみられなかった。従って、障害の発現には投与期間及び妊娠ステージの関与が示唆される。すなわち、非妊娠ラットでは0.9mg/kg/日を2週間以上経口投与することにより消化管障害が惹起されるが、妊娠末期のラットでは同量(0.9mg/kg/日)を投与した場合、その障害を起こす作用は増強され投与後約1週間から消化管障害による死亡が発現すると考えられる。また、妊娠ウサギでは7.5mg/kg/日を13日間投与することにより消化管障害が惹起され死亡が発現している。

胎児死亡数は母動物に消化管障害のみられたラットSegment I 及びウサギSegment II の0.9mg/kg/日では増加しているが、母動物に消化管障害が見られなかったラットSegment II では0.9mg/kg/日において対照群との間に差はみられていない。また、出生児については分娩後死亡した母動物の出生時の体重は離乳時まで生存した母動物の出生児の体重に比べて低値を示している。

これらの成績から着床後胚死亡の増加及び出生児の体重増加抑制の原因はいずれも本剤の母動物に対する消化管障害作用の影響と推察した。

* 1) Kawai, K. : Toxicological study of 6-chloro-5-cyclohexylindan-1-carboxylic acid (TAI-284). Pharmacometrics, 3 : 333-358 (1973).

前頁の続き

- 6) 近藤專治, 岡田文弘, 近藤公考 : Indometacin Farnesilの生殖試験<第2報> ラットにおける経口投与による器官形成期投与試験一. 薬理と治療 17 : 63-85, 1989.
- 7) 岡田文弘, 西村 修, 近藤公考 : Indometacin Farnesilの生殖試験<第4報> ラットにおける経口投与による周産期及び授乳期投与試験一. 薬理と治療 17 : 97-116, 1989.
- 8) 二宮博徳, 秋月誠一, 近藤純一 : Etodolacの生殖試験(第2報) ラットにおける胎児器官形成期投与試験. 応用薬理 40 : 657-671, 1990.
- 9) 二宮博徳, 秋月誠一, 近藤純一 : Etodolacの生殖試験(第3報) ラットにおける周産期及び授乳期投与試験. 応用薬理 40 : 673-686, 1990.
- 10) 翠川 修, 姜 一龍, 足達敏博 : 妊娠ラットに投与されたSodium 0-(2, 6-dichoroanilino)-phenylacetateのラット胎仔の発生及び生後発育に及ぼす影響. 基礎と臨床 6 : 1637-1681, 1972.
- 11) 西岡佳隆, Keith F. Rivett, Terry L. Hardy : ナブメトンの毒性試験(第2報). 基礎と臨床 22 : 19-39, 1988.
- 12) 藤井登志之, 加藤洋一, 藤木芳勝 : ナブメトンの毒性試験(第3報). 基礎と臨床 22 : 41-50, 1988.
- 13) 川西宏明, 小山洋一, 竹島 勉 : Proglumetacin maleateの生殖試験(第3報) ラット経口投与による器官形成期投与試験. 応用薬理 32 : 1017-1038, 1986.
- 14) 川西宏明, 田内清憲, 東川国男 : Proglumetacin maleateの生殖試験(第4報) ラット経口投与による周産期及び授乳期投与試験. 応用薬理 32 : 1017-1038, 1986.
- 15) 逆野 黙, 歯黒重樹, 古川茂典 : Mofezolac (N-22) の生殖・発生毒性試験(第2報) ラット経口投与による胎仔器官形成期投与試験一. The journal toxicological sciences 15 : 165-208, 1990.
- 16) 山北 修, 小井田雅弘, 四宮充普 : Mofezolac (N-22) の生殖・発生毒性試験(第4報) ラット経口投与による周産期及び授乳期投与試験一. The journal toxicological sciences 15 : 219-237, 1990.

4. 抗原性

本試験は医薬品GLP基準（昭和57年3月31日、薬発第313号、昭和63年10月5日、薬発870号）に従って実施した。

モルモット及びマウス抗原性試験

モルモットはHartley系を用いてPCA、PHA、ASA及びACA反応を検討し、その結果を表二-18に示した。マウスはBALB/c系及びC3H/He系の2系統を用いて異種ラットPCA反応を検討し、その結果を表二-19に示した。

モルモットのPCA試験において疑陽性反応が、ASA試験においても陽性反応が認められたが、総合的に判断すると観察された反応は軽度であり、その頻度も低くプロムフェナクナトリウムのモルモットにおける抗原性は弱いものと考えられた。PHA試験において凝集価1の反応が散見されたが、血清の希釈段階が低いところでは血清の他成分によるものと思われる非特異的な凝集反応が認められることがある^{1,2)}ことより、これらの反応はプロムフェナクナトリウムに特異的な抗原抗体反応によるものではないと判断した。また、マウスのPCA試験ではプロムフェナクナトリウムに特異的な抗体の産生は認められなかった。

以上のことより、本試験条件下においてはプロムフェナクナトリウムは抗原性を有するが、その程度は弱いものと考えられた。

表二-18 モルモット抗原性試験成績

群	免疫方法 ¹⁾	誘発抗原 ²⁾	PCA反応		ASA反応		ACA反応
			(陽性動物数/検査動物数)		PHA反応	ACA反応	
I	AHR-10282B 0.1mg/body	AHR-10282B	0/6	—	0/6	0/5	
		AHR-10282B-GSA	0/6	0/6	0/6	0/5	
		GSA	0/6	0/6	—	0/5	
II	AHR-10282B 1.0mg/body	AHR-10282B	0/6	—	1/6 ³⁾	0/5	
		AHR-10282B-GSA	0/6	0/6	0/6	0/5	
		GSA	0/6	1/6	—	0/5	
III	AHR-10282B+FCA 0.1mg/body	AHR-10282B	0/6	—	0/6	0/6	
		AHR-10282B-GSA	0/6	1/6	0/6	0/6	
		GSA	0/6	0/6	—	0/6	
IV	AHR-10282B+FCA 1.0mg/body	AHR-10282B	1/6 ³⁾	—	1/6	0/6	
		AHR-10282B-GSA	0/6	0/6	1/6	0/6	
		GSA	0/6	0/6	—	0/6	
V	生理食塩液+FCA	AHR-10282B	0/6	—	0/6	0/5	
		AHR-10282B-GSA	0/6	1/6	0/6	0/5	
		GSA	0/6	1/6	—	0/5	
VI	OVA+FCA 0.1mg/body	OVA	6/6	6/6	6/6	5/5	

1) 1週間間隔で5回、皮下投与

2) PCA反応及びASA反応での誘発投与量(静脈内投与)；AHR-10282B 5mg/body、AHR-10282B-GSA 1mg/body、GSA 1mg/body、OVA 1mg/body

ACA反応での誘発投与量(皮内投与)；AHR-10282B 0.01、0.1mg/site、AHR-10282B-GSA 0.25mg/site、GSA 0.25mg/site、OVA 0.05mg/site

3) 疑陽性

—：検討せず

1) 小友 進、竹下紀美子 他:D-Penicillamineの抗原性の検討、応用薬理、19(4) 641-649, 1980.

2) 原田 稔、竹内三津男 他:Cefamandoleの抗原性、Chemotherapy, 27(S-5) 627-633, 1979.

表二-19 マウス抗原性試験成績

群	免疫方法 ¹⁾	誘発抗原 ²⁾	異種ラットPCA反応(陽性数/検査数)	
			BALB/C系	C3H/He系
I ^a V ^b	AHR-10282B+Alum 0.005mg/body	AHR-10282B	0/6	0/6
		AHR-10282B-RSA	0/6	0/6
		RSA	0/6	0/6
II ^a VI ^b	AHR-10282B+Alum 0.05mg/body	AHR-10282B	0/6	0/6
		AHR-10282B-RSA	0/6	0/6
		RSA	0/6	0/6
III ^a VII ^b	生理食塩液+Alum	AHR-10282B	0/6	0/6
		AHR-10282B-RSA	0/6	0/6
		RSA	0/6	0/6
IV ^a VIII ^b	OVA+Alum 0.01mg/body	OVA	6/6	6/6

1) 隔週1回、計3回、腹腔内投与

2) 誘発投与量(静脈内投与); AHR-10282B 5mg/body、AHR-10282B-RSA 1mg/body、RSA 1mg/body、OVA 1mg/body

a: BALB/c系、b: C3H/He系

略号一覧表

略号	内容
PCA	受動的皮膚アナフィラキシー反応
PHA	受動的ヒツジ赤血球凝集反応
ASA	能動的全身アナフィラキシー反応
ACA	能動的皮膚アナフィラキシー反応
FCA	Freund の完全アジュバンド
OVA	卵黄アルブミン
GSA	モルモット血清アルブミン
Alum	水酸化アルミニウムゲル
RSA	ラット血清アルブミン

5. 変異原性

(1) 復帰突然変異試験

サルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験結果について表二-20に示した。

用量設定の根拠：5～5000 µg/プレートの用量で濃度設定試験を実施した結果、生育阻害が非代謝活性化法のTA98、TA100、TA1535及びTA1537並びに代謝活性化法の全菌株において5000 µg/プレートでみられた。よって非代謝活性化法及び代謝活性化法ともに最高用量を5000 µg/プレートとし、以下公比2で6段階を設定した。

各試験菌株の被験物質処理群において代謝活性化の有無にかかわらず、プレートあたりの復帰変異コロニー数が各陰性対照の2倍以上に増加しなかった。

以上の結果から、本試験条件下ではブロムフェナクナトリウムは遺伝子突然変異性を有しないと判断した。

表二-20 細菌を用いた復帰突然変異試験成績

代謝活性化	試験物質	用 量 (µg/プレート)	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
無	AHR-1282B	陰性対照	—	131, 151	9, 19	55, 46	18, 29	15, 7
		156.3	142, 149	13, 13	60, 61	19, 18	7, 5	
		312.5	153, 160	15, 8	60, 62	24, 16	7, 8	
		625	151, 143	13, 7	60, 51	20, 16	6, 6	
		1250	107, 129	19, 21	51, 50	15, 14	7, 6	
		2500	114, 93	11, 4	42, 50	12, 8	5, 4	
		5000	5*, 19*	0*, 0*	34, 34	0*, 6*	1*, 0**	
	陽性対照 ^a	AF-2	ENNG	ENNG	AF-2	9AA		
		用量(µg/プレート)	0.01	5	2	0.1	80	
		コロニー数/プレート	436, 456	904, 864	847, 757	529, 503	311, 371	
有	AHR-1282B	陰性対照	—	138, 128	13, 11	63, 52	21, 24	7, 8
		156.3	121, 113	8, 16	51, 55	29, 21	6, 10	
		312.5	131, 112	14, 14	47, 66	26, 33	6, 6	
		625	115, 119	8, 9	42, 47	21, 23	3, 7	
		1250	91, 112	10, 5	44, 27	23, 19	7, 2	
		2500	97, 88	8, 4	26, 27	12, 11	1*, 1*	
		5000	69*, 26*	0**, 1*	25*, 17*	3*, 8*	1*, 0*	
	陽性対照 ^a	2AA	2AA	2AA	2AA	2AA	2AA	
		用量(µg/プレート)	1	2	10	0.5	2	
		コロニー数/プレート	1605, 1547	279, 287	522, 564	467, 424	426, 378	

各群プレートを2枚ずつ使用した。数値はそれぞれのプレートの測定値を示す。

a : 陽性対照物質の略称

AF-2 : 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-furyl)acrylamide

ENNG : N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

9AA : 9-Aminoacridine

2AA : 2-Aminoanthracene

* : プレート上のバックグラウンドの菌の生育が陰性対照群のそれと比較して明らかに阻害されているもの

** : プレート上のバックグラウンドの菌の生育が被験物質により阻害され、バックグラウンドの菌が死滅し、肉眼的に微小コロニーを認めるもの

(2) 染色体異常試験

チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いた染色体異常試験結果について表ニ-21に示した。

用量設定の根拠:濃度0.167~5010μg/mLについて用量設定試験を行った。直接法においては501μg/mL以上で完全な細胞毒性が認められ、167μg/mLで重度の細胞周期遅延が認められたが、50.1μg/mLでは細胞周期遅延は認められなかったことより、直接法では処理濃度を200、300、400及び500μg/mLとし、処理時間を20時間とした。また、代謝活性化法においては1670μg/mL以上で完全な細胞毒性が認められたが、それより低い濃度では細胞周期遅延は認められなかったことより、代謝活性化法では処理濃度を250、500、750、1000及び1500μg/mLとし、処理時間を10及び20時間とした。

検討した濃度において、染色体異常を有する細胞出現頻度及び細胞当たりの染色体異常頻度の有意な増加は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下においてプロムフェナクナトリウムは、代謝活性化系の有無にかかわらず、CHO細胞における染色体異常誘発性に関して陰性であると考えられた。

表ニ-21 哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験成績

使 用 細 胞		チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞				
直 接 法						
処 理 時 間		20時間				
陽 性 対 照 薬		マイトマイシンC				
試 験 群 構 成		陰性対照群	陽性対照群	AHR-10282B群		
用 量 (μg/mL)	—	0.080	200	300	400	500
試 験 成 績	染色体異常細胞の出現頻度 (%)	0.0	52.0*	1.5	2.0	0.5
	細胞当たりの染色体異常頻度 (%)	1.0	108.0	2.0	2.0	1.0
代 謝 活 性 法						
処 理 時 間		10時間				
陽 性 対 照 薬		シクロホスファミド				
試 験 群 構 成		陰性対照群	陽性対照群	AHR-10282B群		
用 量 (μg/mL)	—	50.0	250	500	750	1000
試 験 成 績	染色体異常細胞の出現頻度 (%)	1.0	40.0*	1.0	0.0	2.0
	細胞当たりの染色体異常頻度 (%)	1.0	64.0	1.0	0.0	2.0
処 理 時 間		20時間				
陽 性 対 照 薬		シクロホスファミド				
試 験 群 構 成		陰性対照群	陽性対照群	AHR-10282B群		
用 量 (μg/mL)	—	10.0	500	750	1000	1500
試 験 成 績	染色体異常細胞の出現頻度 (%)	1.5	28.0*	0.0	0.0	1.5
	細胞当たりの染色体異常頻度 (%)	2.0	56.0	0.0	0.0	2.0

* : 陰性対照群に対して有意差有り、p<0.01

検定方法: Fisherの直接確率法

(3) マウス小核試験

マウスを用いた小核試験結果について表二-22に示した。

用量設定の根拠：単回投与によるin vivo小核試験における投与量を決定するために、各群8週齢の雌雄各3匹のICRマウスにプロムフェナクナトリウムを250、500、1000、1500及び2000mg/kgの用量で、10mL/kgの投与容量で単回強制経口投与し3日後に生存例を安樂死させた。72時間の観察期間中に、雄5例（500、1000及び2000mg/kg群の各1例、並びに1500mg/kg群の各2例）及び雌6例（250mg/kg群の1例、1000mg/kg群の3例及び1500mg/kg群の2例）が死亡した。その他の生存例全例は、観察期間中、異常なかった。以上の結果より、投与量を50、167及び500mg/kgに設定した。

本試験条件下において、プロムフェナクナトリウムは骨髄多染性赤血球中における小核を有意に増加させることはなく、マウス骨髄小核試験は陰性と判断された。

表二-22 げつ歯類を用いた小核試験成績

動物種・系統 週齢・性・体重	マウス (ICR)、8.5週齢 ♂28.9~39.4g ♀23.8~30.3g										
使用動物数	120匹（雌雄各5匹/群、うち雌雄各5匹の計10匹は高用量群の死亡動物を代替するため500mg/kgを投与し、全例使用した。）										
投与経路	ゾンデによる経口投与										
投与回数	1回										
標本染色方法	May-Gruenwald・Giemsa二重染色法										
陽性対照薬	シクロホスファミド										
試験群構成	陰性対照群		陽性対照群		AHR-10282B群						
投与量(mg/kg)	-		80		50		167		500		
性	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	
標本作成時期	24時間										
試験成績	小核を有する多染性赤血球出現頻度(%)	0.10	0.14	1.66*	1.22*	0.10	0.08	0.10	0.10	0.14	0.06
	全赤血球に対する多染性赤血球出現頻度(%)	46	41	59	45	61	45	46	36	43	39
標本作成時期	48時間										
試験成績	小核を有する多染性赤血球出現頻度(%)	-	-	-	-	0.06	0.04	0.06	0.05	0.08	0.15
	全赤血球に対する多染性赤血球出現頻度(%)	-	-	-	-	34	65	42	53	53	44
標本作成時期	72時間										
試験成績	小核を有する多染性赤血球出現頻度(%)	-	-	-	-	0.04	0.02	0.06	0.08	0.20	0.10
	全赤血球に対する多染性赤血球出現頻度(%)	-	-	-	-	39	53	47	69	27	70

* : 陰性対照群に対して有意差有り、p<0.05

検定方法: Tukey法

- : 実施せず

6. がん原性

(1) マウス 2年間がん原性試験

ICRマウスにプロムフェナクナトリウムを0.2、1.0及び5.0/7.5mg/kg/dayの用量で経口投与した2年間のがん原性試験結果について表二-23及び24に示した。

投与量設定の根拠：マウスを用いて、0.05, 0.125, 0.30, 0.75, 2.0, 5.0, 12.5及び30mg/kg/dayの投与量で各群雌雄各5匹を使用し、8週間の投与量設定試験を行った。その結果、最高用量の30mg/kg/dayで全例が死亡したことから、その絶対量1680mg/kg (30mg/kg×56日) を728日（104週）で割った値2.3mg/kg/dayが最大耐量と推定された。また、0.30mg/kg以上の用量で脾臓の腫大が認められたことから、投与期間が2年間であることを勘案し、本試験の投与量は、5.0mg/kg/dayを高用量に、以下公比5で減じて1.0mg/kg/dayを中心用量に、0.2mg/kg/dayを低用量に設定した。しかし、高用量群において5.0mg/kg/day投与で毒性が認められなかつたため、毒性発現を期待して試験184日から投与量を1.5倍量である7.5mg/kg/dayに上げた。

1.0mg/kg群の雌及び5.0/7.5mg/kg群の雌雄において死亡数がわずかに増加したが、統計学的に有意ではなかった。病理組織学的検査により5.0/7.5mg/kg群で胃腺部の潰瘍、胃粘膜の亜急性炎症が認められ、プロムフェナクナトリウムの直接的な影響と考えられた。また、小葉中心性に肝細胞核のわずかな腫大が認められ、この変化は末梢性貧血とともに続発する組織の酸素欠乏といった変化に関係したものと考えられた。他の用量群において生物学的に意義のある病理学的变化は認められなかつた。5.0/7.5mg/kg群において、体重増加量の軽度の減少（雌のみ）及び赤血球値の軽度から中等度の低下（雌雄）が認められ、これは胃の病変の二次的影響と考えられた。以上の結果より、最高用量（5.0/7.5mg/kg）での胃腸管病変の所見から本試験におけるプロムフェナクナトリウムの無毒性量は1.0mg/kg/dayと考えられた。

検討したいずれの用量においても対照群と比較して腫瘍発生例数に差はなく、がん原性は認められなかつた。

表二-23 マウス 2年間がん原性試験成績

動物種・系統・週齢・性・体重	ICRマウス、6週齢、♂23～31g ♀20～26g				
投与経路・投与方法	粉末を基剤（リン酸緩衝液、pH8.4）に溶解し、ゾンデを用いて投与容量10mL/kgで強制経口投与した。				
投与量 (mg/kg/day) ^a	対照1	対照2	0.2	1.0	5.0/7.5 ^b
動 物 数	♂60 ♀60	♂60 ♀60	♂60 ♀60	♂60 ♀60	♂60 ♀60
死 亡 数	21 29	21 30	23 32	22 35	28 32
一 般 状 態	逆立ち被毛				
体 重	—	—	—	—	↓(♀)
剖 檢	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—	胃潰瘍、胃粘膜の亜急性炎症、肝細胞の軽度腫大

a : 無水プロムフェナクナトリウムとしての投与量

b : 5.0mg/kgでは毒性が発現しなかつたため、184日目に投与量を7.5mg/kgに変更した。

— : 特記すべき所見なし、↓ : 減少

検定方法 : Wilcoxonの順位和検定、Fisher LSD法

表二-24 マウス2年間がん原性試験における諸臓器の腫瘍発現例数

投与量 (mg/kg/day)		対照1 ♂ ♀		対照2 ♂ ♀		0.2 ♂ ♀		1.0 ♂ ♀		5.0/7.5 ♂ ♀	
腫瘍発生例数		41	42	20	31	29	26	25	23	29	35
副腎皮質	腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	悪性リンパ腫(混合型)	1	2	1	6	0	3	0	3	0	3
副腎髄質	悪性リンパ腫(混合型)	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1
	良性褐色細胞腫	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0
	悪性褐色細胞腫	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
骨	骨肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨 髓	悪性リンパ腫(混合型)	0	2	1	3	2	3	0	2	1	3
	血管肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
脳	悪性リンパ腫(混合型)	0	2	0	2	0	1	0	1	0	0
胆 囊	悪性リンパ腫(混合型)	1	2	0	2	1	1	0	0	0	1
心 脏	悪性リンパ腫(混合型)	1	2	1	1	0	4	1	1	0	0
	横紋筋肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
十二指腸	腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
空 腸	腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性リンパ腫(混合型)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
回 腸	悪性リンパ腫(混合型)	0	0	0	2	1	0	0	0	1	0
盲 腸	悪性リンパ腫(混合型)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	神経鞘腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
直 腸	悪性リンパ腫(混合型)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	線維性組織球腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
ランゲルハンス島	腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腎 脏	悪性リンパ腫(混合型)	2	9	1	7	4	6	2	3	3	4
	移行上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肝 脏	血管肉腫	4	1	1	2	2	1	1	1	1	2
	肝細胞腺腫	8	1	14	5	10	0	11	0	10	6
	肝細胞癌	4	0	4	0	7	0	6	0	6	0
	悪性リンパ腫(混合型)	2	9	3	9	4	5	5	7	3	7
	血管腫	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0
	良性伊東細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肺	肺胞気管支腺腫	15	6	2	3	8	1	5	4	12	7
	肺胞気管支癌	6	4	2	2	5	3	4	4	2	5
	悪性リンパ腫(混合型)	2	10	2	9	2	6	1	6	3	5
下顎リンパ節	悪性リンパ腫(混合型)	3	7	2	6	3	6	1	3	2	4
	線維肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腸間膜リンパ節	悪性リンパ腫(混合型)	4	12	2	8	4	8	3	4	2	8
	血管腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
その他のリンパ節	悪性リンパ腫(混合型) (縦隔洞)	2	9	2	9	3	8	1	4	3	6
リンパ系	悪性リンパ腫(混合型)	4	19	2	14	4	10	5	9	5	13
乳腺	悪性リンパ腫(混合型)	0	3	0	0	0	1	0	0	0	1
	腺表皮癌	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺癌	0	2	0	0	0	3	0	3	0	2
	筋上皮腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
胰臓	悪性リンパ腫(混合型)	0	6	1	2	0	4	1	4	1	0
上皮小体	腺腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
下垂体	下垂体前葉腺腫	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1
	悪性リンパ腫(混合型)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
唾液腺	悪性リンパ腫(混合型)	2	3	2	3	0	2	0	0	3	2
皮膚	悪性リンパ腫(混合型)	1	2	0	2	0	2	1	0	0	0
	基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	血管肉腫	0	1	1	0	1	0	1	1	0	1

- : 検査せず

表二-24 マウス 2年間がん原性試験における諸臓器の腫瘍発現例数 (つづき)

投与量 (mg/kg/day)		対照1 ♂♀		対照2 ♂♀		0.2 ♂♀		1.0 ♂♀		5.0/7.5 ♂♀	
腫瘍発生例数		41	42	20	31	29	26	25	23	29	35
皮膚	良性粘液腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	線維肉腫	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0
	皮脂腺癌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脾臓	悪性リンパ腫(混合型)	3	10	2	9	4	6	3	5	3	7
	血管肉腫	1	2	0	3	0	1	0	3	0	0
	血管腫	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0
前胃	悪性リンパ腫(混合型)	1	0	0	3	0	1	0	1	0	0
	偏平上皮乳頭腫	0	1	0	0	1	1	2	0	0	0
腺胃	悪性リンパ腫(混合型)	1	0	2	6	0	4	0	4	1	2
	腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
胸腺	悪性リンパ腫(混合型)	2	12	2	10	2	7	0	3	2	7
甲状腺	濾胞細胞腺腫	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0
	悪性リンパ腫(混合型)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
膀胱	悪性リンパ腫(混合型)	2	4	0	6	0	5	0	0	0	3
	線維性組織球腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
視神経	悪性リンパ腫(混合型)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
座骨神経	悪性リンパ腫(混合型)	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0
大腿筋	血管肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性リンパ腫(混合型)	2	1	0	3	0	2	0	1	0	1
脊髄	悪性リンパ腫(混合型)	1	2	0	1	0	1	0	0	1	0
精巣上体	悪性リンパ腫(混合型)	1	N	2	N	1	N	2	N	1	N
前立腺	悪性リンパ腫(混合型)	1	N	0	N	2	N	1	N	0	N
精囊腺	悪性リンパ腫(混合型)	1	N	2	N	0	N	1	N	0	N
精巣	間細胞腺腫	9	N	0	N	0	N	1	N	4	N
	間細胞癌	0	N	0	N	0	N	0	N	0	N
	血管肉腫	1	N	0	N	0	N	0	N	1	N
包皮腺	悪性リンパ腫(混合型)	0	N	—	N	0	N	1	N	0	N
卵巣	血管腫	N	2	N	3	N	0	N	0	N	0
	悪性リンパ腫(混合型)	N	4	N	3	N	4	N	3	N	4
	腺腫	N	0	N	1	N	1	N	0	N	1
	血管肉腫	N	0	N	1	N	1	N	0	N	0
子宮	間質性ポリープ	N	4	N	1	N	0	N	0	N	1
	間質性肉腫	N	3	N	3	N	2	N	0	N	3
	血管腫	N	3	N	1	N	1	N	0	N	0
	悪性リンパ腫(混合型)	N	8	N	3	N	2	N	4	N	4
	神經鞘腫	N	1	N	0	N	0	N	0	N	0
	血管肉腫	N	1	N	0	N	4	N	2	N	1
	線維性組織球腫	N	1	N	0	N	0	N	0	N	1
陰核腺	腺癌	N	0	N	1	N	0	N	0	N	0
	悪性リンパ腫(混合型)	N	0	N	0	N	0	N	1	N	0
腸間膜	偏平上皮乳頭腫	N	0	N	1	N	0	N	0	N	0
	悪性リンパ腫(混合型)	1	7	2	3	—	2	1	2	1	1
	血管肉腫	0	1	0	1	—	1	0	0	0	0
耳	線維肉腫	0	1	0	0	—	0	0	0	0	0
	偏平上皮乳頭腫	0	0	—	0	0	1	0	0	0	0
ハーダー腺	腺腫	0	1	—	—	—	—	—	—	0	0
脛	ポリープ	N	—	N	1	N	—	N	—	N	—

N:該当臓器なし —:検査せず

(2) ラット24カ月間慢性毒性及びがん原性試験

SD系ラットにプロムフェナクナトリウムを0.05、0.3及び0.6mg/kg/dayの用量で経口投与した24カ月間のがん原性試験結果について表二-25～28に示した。なお、表二-25～27には、腫瘍が認められた臓器についてのみ記載した。

投与量設定の根拠：13週間毒性試験（0.1、0.5及び2.5mg/kg/day）の結果、0.5mg/kg群の雄1例及び雌3例において、病理組織学的に盲腸炎が認められ、投与期間中、2.5mg/kg群で腸管の潰瘍形成及び腹膜炎のために雌雄各12例が死亡した。この結果に基づいて、投与量を0.05、0.3及び0.6mg/kg/dayに設定した。高用量の0.6mg/kg群で毒性が認められなかったため、試験27週から毒性発現を期待して投与量を1.25倍量である0.75mg/kg/dayに上げた。この投与量でも毒性が認められなかっただため、さらに36週から投与開始時の1.5倍量である0.9mg/kg/dayに上げた。しかし、死亡の増加が認められたことから、46週から投与開始時の投与量0.6mg/kg/dayに減じた。

0.6mg/kg群の雄で24カ月目に生存率の低下が認められたが、その他の投与群において有意な変化は認められなかつた。0.3及び0.6mg/kg群における肉眼的所見は、腸管粘膜の肥厚、びまん性のうっ血、膿瘍、漿膜癒着、憩室形成及び結節であった。0.6mg/kg群ではさらに腸管粘膜のびらん、壊死、潰瘍、浮腫及び腸間膜リンパ節の腫大が認められた。0.3及び0.6mg/kg群における病理組織学的所見は腸管の炎症（壊死性又は非壊死性）、空腸全域の壊死、腹膜炎、腸間膜リンパ節の炎症及び軽度の腎乳頭壊死であった。このようにプロムフェナクナトリウムは消化管障害を引き起こすが、投与群においては回腸及び直腸に平滑筋腫、腺腫が散発的にみられたのみで、胃及びその他の消化管には腫瘍が認められなかつた。他の臓器においても対照群と比較して腫瘍発生率に差はなく、がん原性は認められなかつた。

表二-25 ラット慢性毒性及びがん原性試験成績（24カ月終了時）

動物種（系統）・週齢・性・体重	SD系ラット（Charles River CD [®] ）、6週齢、♂166～213g ♀130～170g					
投与経路・投与方法	原末を基剤（リン酸緩衝液、pH8.4）に溶解し、ゾンデを用いて投与容量10mL/kgで強制経口投与した。対照1及び2群には基剤を同様に投与した。					
投与量（mg/kg/day） ^a	対照1	対照2	0.05	0.3	0.6 ^b	
動物数	♂50 ♀50	♂50 ♀50	♂50 ♀50	♂50 ♀50	♂50 ♀50	
死亡数	33 29	26 26	27 26	27 26	37 30	
一般状態・体重	—	—	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—	腸粘膜肥厚、びまん性うっ血、膿瘍、漿膜癒着、憩室形成、結節 腸粘膜びらん・壊死・潰瘍・浮腫、腸間膜リンパ節腫大	
病理組織学的検査	—	—	—	—	腸管の炎症、腹膜炎、腸間膜リンパ節炎、軽度腎乳頭壊死 空腸壊死、腸間膜リンパ節腫瘍	

a : 無水プロムフェナクナトリウムとしての投与量

b : 0.6mg/kg/dayでは毒性が発現しなかつたため、27週から0.75mg/kg/dayに增量した。この用量でも毒性が発現しなかつたため、36週からさらに增量し0.9mg/kg/dayとした。しかし、死亡例がでたため、46週から0.6mg/kg/dayに減量した。

— : 特記すべき所見なし

検定方法 : Dunnettの多重比較

表二-26 ラット24ヵ月間がん原性試験における諸臓器の腫瘍発生例数（6ヵ月時）

投与量 (mg/kg/day)	対照1		対照2		0.05	0.3	0.6	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
腫瘍発生例数	0	0	1	0	0	0	1	0
血液リンパ網状系	—	—	1	—	—	—	—	—
皮膚	角化棘細胞腫	0	0	—	—	—	1	—
	— : 検査せず							

表二-27 ラット24ヵ月間がん原性試験における諸臓器の腫瘍発生例数（12ヵ月時）

投与量 (mg/kg/day)	対照1		対照2		0.05	0.3	0.6	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
腫瘍発生例数	1	1	4	1	1	2	1	1
脳	悪性神経膠星状細胞腫	1	0	—	—	—	—	0
腎臓	尿細管腺腫	0	0	0	0	0	0	1
肝臓	肝細胞癌	0	0	1	0	0	0	0
網状リンパ系	悪性リンパ腫 (リンパ球性)	—	—	2	—	1	—	—
乳腺	腺腫	0	0	—	0	—	1	0
	線維腺腫	0	0	—	0	—	0	0
	混合型悪性腫瘍	0	0	—	1	—	0	0
皮膚	角化棘細胞腫	0	0	0	0	—	1	—
	線維肉腫	0	0	1	0	—	0	—
子宮	ポリープ	N	1	N	—	N	1	N
	N : 該当臓器なし	— : 検査せず						

表二-28 ラット24カ月間がん原性試験における諸臓器の腫瘍発生例数

投与量 (mg/kg/day)		対照1		対照2		0.05		0.3		0.6	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
腫瘍発生例数		37	47	34	31	30	46	29	41	35	32
副腎皮質	皮質腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	皮質癌	0	0	1	2	0	2	0	1	1	1
副腎髄質	褐色細胞腫	7	0	1	0	0	0	0	0	2	1
	悪性褐色細胞腫	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0
骨	骨腫	0	0	—	0	1	0	—	—	0	0
	骨肉腫	0	0	—	0	0	1	—	—	0	0
脳	乏枝神経膠腫	1	0	0	0	0	—	0	0	0	0
	悪性顆粒細胞腫	0	0	0	0	1	—	0	0	0	0
盲腸	平滑筋腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
回腸	腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	平滑筋腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腎臓	脂肪腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿細管腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
肝臓	血管腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	胆管腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞腺腫	0	1	1	0	2	1	1	0	0	1
	肝細胞癌	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0
腸間膜 リンパ節	血管腫	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
リンパ系	線維球性肉腫	—	1	0	0	1	2	—	1	1	1
	悪性リンパ腫 (リンパ球性)	—	1	0	1	0	0	—	0	0	1
	混合型悪性リンパ腫	—	1	1	0	0	0	—	0	0	0
	单核球性白血病	—	1	0	0	0	0	—	0	0	0
乳腺	腺腫	0	6	0	2	0	0	0	0	0	0
	線維腺腫	0	21	0	13	2	18	0	12	0	20
	線維腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腺癌	0	10	0	5	2	7	0	12	0	5
	混合型悪性腫瘍	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0
卵巢	良性顆粒膜細胞腫瘍	N	0	N	0	N	2	N	0	N	0
	卵胞膜腫	N	0	N	0	N	0	N	1	N	0
口腔組織	乳頭癌	—	—	—	—	0	—	1	—	—	—
膵臓	腺腫	0	0	0	—	1	0	0	0	0	0
	膵島細胞腺腫	1	1	2	—	2	0	1	0	2	2
	島細胞癌	0	0	0	—	0	0	0	1	0	0
副甲状腺	腺腫	0	0	2	—	0	0	1	0	0	0

N:該当臓器なし -:検査せず

表二-28 ラット24カ月間がん原性試験における諸臓器の腫瘍発生例数(つづき)

投与量(mg/kg/day)		対照1		対照2		0.05		0.3		0.6	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	腫瘍発生例数	37	47	34	31	30	46	29	41	35	32
下垂体	腺腫	24	37	20	24	16	36	20	30	25	18
	頭蓋咽頭腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺癌	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
包皮腺	腺腫	0	N	0	N	0	N	0	N	1	N
精囊腺	平滑筋肉腫	0	N	0	N	0	N	1	N	0	N
皮膚	線維腫	1	0	6	1	3	1	3	0	1	0
	血管腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	角化棘細胞腫	3	0	7	0	6	0	1	0	1	0
	脂肪腫	1	0	1	1	2	0	1	0	1	0
	粘液腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	神經線維腫	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	乳頭腫	5	1	1	0	3	0	2	0	0	0
	皮脂腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	毛囊上皮腫	0	0	2	0	0	0	1	1	2	0
	線維肉腫	1	0	1	1	0	2	0	0	1	0
	血管肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	神經線維肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0
	肉腫(不明)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹腔	脂肪腫	0	1	0	0	0	0	—	0	0	0
	線維肉腫	0	0	1	0	0	0	—	0	0	0
	平滑筋肉腫	0	0	0	0	2	0	—	0	0	0
	肉腫(不明)	0	0	0	0	0	0	—	1	0	0
尾部	線維腫	1	—	—	0	—	—	0	0	0	0
胸腔	脂肪肉腫	—	1	—	—	0	—	—	0	—	0
脾臓	血管肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腺胃	腺癌	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
精巢	良性間細胞腫	2	N	2	N	1	N	1	N	3	N
甲状腺	濾胞細胞腺腫	2	0	1	0	0	0	0	0	2	1
	傍濾胞細胞腺腫	3	2	2	0	0	0	0	1	5	0
	濾胞細胞癌	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0
子宮	腺腫	N	0	N	1	N	0	N	0	N	1
	平滑筋腫	N	1	N	0	N	0	N	0	N	0
	ポリープ	N	3	N	2	N	3	N	0	N	1
	腺癌	N	1	N	0	N	0	N	0	N	0
子宮頸部	線維腫	N	0	N	0	N	0	N	1	N	0
	平滑筋腫	N	0	N	0	N	1	N	0	N	0
	ポリープ	N	0	N	0	N	0	N	0	N	1
	平滑筋肉腫	N	0	N	0	N	0	N	0	N	1

N:該当臓器なし -:検査せず

7. 点眼投与試験

(1) 点眼毒性

1) ウサギ 4週間点眼毒性試験

ウサギに0.5%プロムフェナクナトリウム点眼液及び生理食塩液を1日9回、4週間連日点眼投与した試験結果について表二-29に示した。

前眼部の肉眼観察、フルオレセイン染色による角膜染色斑の観察、走査型電子顕微鏡による角膜上皮及び内皮の観察及び瞳孔径、眼圧の測定において異常は認められなかった。

以上の結果より、0.5%プロムフェナクナトリウム点眼液の4週間連続点眼において各観察測定項目になんら異常は認められなかった。

表二-29 ウサギ 4週間点眼毒性試験成績

動物種(品種)・性・体重	ウサギ(日本白色種)、♂2.34~2.87kg	
投与経路・投与方法	1時間間隔で1日9回、両眼に2滴(約0.1mL)ずつ4週間点眼投与した。なお、対照群には生理食塩液を同様に投与した。	
点眼液濃度(%)	対照	0.5
動物数	5	5
死亡数	0	0
一般状態・体重	—	—
眼科学的検査 肉眼観察 フルオレセイン染色による 角膜障害度の観察 瞳孔径の測定 眼圧測定	—	—
病理組織学的検査 走査型電子顕微鏡による角膜 上皮及び内皮の観察	—	—

— : 特記すべき所見なし

検定方法:t-検定(体重)、対応のあるt-検定(瞳孔径及び眼圧)

2) ウサギ13週間点眼毒性試験

ウサギに0.1、0.2及び0.4%プロムフェナクナトリウム点眼液及び生理食塩液を1日4回、13週間連日点眼投与した試験結果について表二-30に示した。

一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び病理組織学的検査においてプロムフェナクナトリウム投与に起因した変化は認められなかった。角膜についても透過型及び走査型電子顕微鏡による検査を実施したが、プロムフェナクナトリウム投与による影響はみられなかった。

以上の結果より、本試験条件下では0.1、0.2及び0.4%プロムフェナクナトリウム点眼液いずれも眼に対する局所刺激性はなく、また、全身に及ぼす影響もないと考えられた。

表二-30 ウサギ13週間点眼毒性試験成績

動物種（品種）・月齢・性・体重	ウサギ（日本白色種）、2～3カ月齢、♂2.01～2.33kg			
投与経路・投与方法	3時間間隔で1日4回、両眼に1滴（約0.05mL）ずつ13週間点眼投与した。なお、対照群には生理食塩液を同様に投与した。			
点眼液濃度（%）	対照	0.1	0.2	0.4
動 物 数	6	6	6	6
死 亡 数	0	0	0	0
一般状態・体重・摂餌量・眼科学的検査・血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査・剖検・臓器重量	—	—	—	—
眼病理組織学的検査 光 学 顕 微 鏡 検 查 透過型電子顕微鏡検査 走査型電子顕微鏡検査	—	—	—	—

—：特記すべき所見なし

検定方法：Dunnettの多重比較

(2) 角膜上皮修復に及ぼす影響

ウサギ角膜上皮修復性試験

ステロイド性抗炎症点眼液はウサギ角膜上皮剥離眼の上皮修復を遅らせることが報告されている。プロムフェナクナトリウム点眼液は非ステロイド性抗炎症点眼液であるが、炎症により眼組織に損傷がある場合にも使用される可能性が高く、その際に損傷の自然治癒に悪影響を及ぼさないことが望ましい。そこでウサギ角膜上皮剥離眼に0.2%プロムフェナクナトリウム点眼液を点眼し、その修復に及ぼす影響を検討した結果を表二-31に示す。

0.2%プロムフェナクナトリウム点眼液投与眼の修復の速度は、対照の生理食塩液投与眼と差はなく影響は認められなかった。また、修復完了後の角膜上皮について病理組織学的評価を行ったが、対照眼と差はなく影響は認められなかった。

以上の結果より0.2%プロムフェナクナトリウム点眼液はウサギ角膜上皮剥離眼の上皮修復に何ら影響を与えないものと判断した。

表二-31 ウサギ角膜上皮修復性試験成績

動物種(品種)・性・体重		ウサギ(日本白色種)、♂2.05~2.27kg	
投与経路・投与方法		角膜上皮の剥離日には剥離1時間後から、1時間間隔で6回、翌日以降は1時間間隔で1日8回合計5日間、1回1滴(約0.05mL)ずつ点眼瓶でウサギの片眼に0.2%プロムフェナクナトリウム点眼液を、反対眼には対照として生理食塩液を点眼した。	
角膜上皮剥離方法		替刃メスを用いて角膜輪部より1mmのリング状領域を残し、その内側の角膜上皮を剥離した。	
投与眼及び例数		対照眼(6例)	投与眼(6例)
角膜上皮	未修復率 ^a (%)	剥離6時間後	94.3
		2日後	48.1
		3日後	9.4
		4日後	0.2
		5日後	0
	病理組織学的検査		—

a : 剥離直後の剥離面積を100としたときの未修復面積の百分率

— : 特記すべき所見なし

検定方法 : 対応のあるt-検定

(3) 劣化品局所刺激性

1) ウサギ劣化品前眼部刺激性試験

ウサギに0.1%プロムフェナクナトリウム点眼液劣化品(100℃、90時間保存、残存率84.8%)を30分間隔で1日16回点眼し、前眼部刺激性を検討した試験結果について表二-32に示した。

前眼部肉眼観察では何ら異常は認められなかった。また、角膜染色斑については第16回点眼後の観察で、劣化品を点眼した5眼中3眼で角膜全体に及ぶ点状の染色斑が認められた。しかし、これらの点状染色斑は点眼の翌日には回復しており、障害としては極めて軽度であると考えられた。

以上の結果より、0.1%プロムフェナクナトリウム点眼液劣化品は30分間隔の頻回点眼により角膜上皮に軽度の障害を引き起こしたが、翌日には回復する程度であった。

表二-32 ウサギ劣化品前眼部刺激性試験成績

動物種(品種)・性・体重		ウサギ(日本白色種)、♂2.09~2.16kg	
投与経路・投与方法		1回2滴(約0.1mL)を30分間隔で16回、右眼に0.1%プロムフェナクナトリウム点眼液劣化品を、左眼に生理食塩液を点眼投与した。	
投与眼及び例数		投与眼(右眼、5例)	対照眼(左眼、5例)
一般状態		—	—
眼 科 学 的 検 査	前眼部の肉眼観察	—	—
	フルオレセインによる角膜染色斑の観察	点状染色斑(3眼)	—

—：特記すべき所見なし

2) ウサギ劣化品前眼部刺激性試験（その2）

ウサギに0.1%プロムフェナケナトリウム点眼液（以下正常品）とその劣化品（100℃、90時間保存、残存率81.0%）を3時間間隔で1日4回あるいは30分間隔で1日16回点眼し、前眼部刺激性を検討した試験結果について表二-33に示した。

16回投与群では劣化の有無に関わらず、充血や分泌物が各1眼で、また、フルオレセインによる角膜染色斑の観察でも16回投与群の正常品投与眼の1眼及び劣化品投与眼の2眼において点状染色斑の増加が認められた。4回投与眼では両点眼液とともに何ら異常は認められなかった。

以上の結果より、正常品及び劣化品は投与回数を増すと前眼部に対する刺激性が軽度に認められるものの、その程度に差はなく、劣化させたことによる刺激性の増強はないものと判断した。また、4回点眼であれば刺激性はないと考えられた。

なお、16回点眼で正常品でも観察された異常については、4週間点眼試験（1時間間隔9回/日）、13週間点眼試験（3時間間隔4回/日）で認められておらず、短期に頻回点眼したことによる急性の反応であると考えられた。更に、翌日には回復する程度で、1時間間隔の1日9回までの投与では異常がないことから、臨床での使用において危惧するものではないと判断した。

表二-33 ウサギ劣化品前眼部刺激性試験（その2）成績

動物種（品種）・性・体重	ウサギ（日本白色種）、♂1.74～2.00kg			
投与経路・投与方法	各群の右眼に新鮮品あるいは劣化品を、左眼に生理食塩液を1回2滴（約0.1mL）、3時間間隔で4回あるいは30分間隔で16回点眼投与した。			
群構成	4回点眼		16回点眼	
	正常品	劣化品	正常品	劣化品
動物数	5	5	5	5
一般状態	—	—	—	—
眼科学的検査	前眼部の肉眼観察	—	—	充血（1眼） 充血、分泌物（1眼）
	フルオレセインによる角膜染色斑の観察	—	—	点状染色斑（1眼） 点状染色斑（2眼）

*：被験物質を投与した右眼の所見を示す。なお、生理食塩液を点眼投与した左眼には全く異常は認められなかった。認められた異常は翌日には回復した。

—：特記すべき所見なし

8. その他

(1) ラット劣化品急性毒性試験

SD系ラットに0.1%プロムフェナクナトリウム点眼液劣化品及び0.1%プロムフェナクナトリウム点眼液を0.5、1及び2mL/100gの投与用量で単回経口投与し、その毒性を調べた試験結果について表二-34に示した。

投与量設定の根拠：プロムフェナクナトリウム点眼液の臨床での用法・用量は0.1%濃度を1回1滴、1日2回で点眼投与することを予定している。その時のプロムフェナクナトリウム点眼液の暴露量としては、両眼に適用したとして3μL/kgとなる（1滴を50μL、ヒト体重を60kgとして）。本試験では、臨床での暴露量の1000倍以上の量である0.5mL/100gを低投与量とした。しかし、低投与量群においてプロムフェナクナトリウムの単回投与での毒性変化が期待できる量（12.5mg/kg：単回経口投与試験の低用量群）に達しないことから、投与容量を1及び2mL/100g（点眼液の場合、プロムフェナクナトリウムとしての投与量はそれぞれ10及び20mg/kg）とする群を設定し、大量投与に努めた。なお、劣化品（対表示率46.4%）では0.5、1及び2mL/100gはプロムフェナクナトリウムとしての投与量は約2.25、4.5及び9mg/kgに相当することが確認された。

点眼液2mL/100g群では、雌雄各4例が、点眼液1mL/100g群では雌1例が死亡した。点眼液0.5mL/100g群及び劣化品群では死亡はみられなかった。

死亡例では全例で皮膚の蒼白化、自発運動の減少、削瘦及び体重減少あるいは増加抑制がみられた。点眼液2及び1mL/100g群の生存例及び点眼液0.5mL/100g群においても死亡例と同傾向の変化がみられたが、その程度は用量の低下とともに軽減した。劣化品2mL/100g群においても、同傾向の変化がみられたが、その程度は、一般状態、体重ともに点眼液0.5mL/100g群よりは強く、点眼液1mL/100g群よりは弱かった。劣化品2mL/100g群のプロムフェナクナトリウムとしての投与量は約9mg/kgであり、点眼液1mL/100g群（プロムフェナクナトリウムとして10mg/kg）よりもやや低いことから、同群でみられた変化は劣化品中のプロムフェナクナトリウム未変化体により発現したものと考えられた。劣化品1及び0.5mL/100g群では、少数例で一過性の黒色便及び皮膚の蒼白化がみられた以外に異常はみられなかった。

剖検では、点眼液2mL/100g群の全例ならびに1mL/100g群死亡した雌1例及び生存例の各1例で、腹腔内器官の癒着、腸管の灰白色から褐色巣、腸管内容物の黒色化あるいは暗赤色化等の消化管障害によると考えられる異常がみられたが、点眼液0.5mL/100g群及び劣化品群ではいずれの例においても異常はみられなかった。

以上の結果より、劣化によって生じる反応生成物の増加により、消化管障害の増強あるいは消化管障害以外の毒性が発現することはなく、むしろ軽減すると考えられた。

表二-34 ラット劣化品急性毒性試験成績

動物種・系統・週齢・性・体重	SD系ラット (Charles River CD®)、5週齢、♂121~143g ♀107~123g						
投与経路・投与方法	点眼液及び点眼液劣化品を胃ゾンデを用いて投与容量0.5、1あるいは2 mL/100gで単回強制経口投与した。対照群には注射用水を投与容量2 mL/100gで同様に投与した。						
投与群	対照	点眼液			点眼液劣化品		
投与容量 (mL/100g)	0	0.5	1	2	0.5	1	2
プロムフェナクナトリウムとしての投与量 (mg/kg)*	0	5	10	20	約2.25	約4.5	約9
動物数	♂5 ♀5	♂5 ♀5	♂5 ♀5	♂5 ♀5	♂5 ♀5	♂5 ♀5	♂5 ♀5
死亡数	0 0	0 0	0 1	4 4	0 0	0 0	0 0
一般状態	—	皮膚蒼白化、黒色便	皮膚蒼白化、削瘦、腹部膨満等 死亡例：自発運動減少等	皮膚蒼白化、黒色便	皮膚蒼白化、黒色便、腹部膨満	皮膚蒼白化、黒色便、腹部膨満	皮膚蒼白化、黒色便、腹部膨満
体重	—	增加抑制傾向	增加抑制 死亡例：↓	—	—	—	增加抑制傾向
剖検	—	—	腹腔内器官癒着、腸管灰白色から褐色 巣、腸管内容物の黒色化あるいは暗赤色化等	—	—	—	—

—：特記すべき所見なし、↓：減少

*：劣化品については投与後の分析の結果、対表示率46.4%から換算した。

検定方法：Dunnettの多重比較（体重）、Exact rank sum test（剖検、評価段階付き）、Fisher検定（剖検、評価段階なし）

(2) ラット代謝物急性毒性試験

プロムフェナクナトリウムの代謝物及び分解物の急性毒性をプロムフェナクナトリウムと比較するために、以下の試験を行った。

SD系ラットにプロムフェナクナトリウム及び4種の代謝物、AHR-10240、AHR-11652、AHR-11665及びWAY-127039を4、20及び100mg/kgの用量で単回腹腔内投与し、急性毒性を調べるとともに毒性を比較した試験結果について表二-35に示した。

投与量設定の根拠：予備試験においてプロムフェナクナトリウム100mg/kg群で雄の1/2例、雌の2/2例が死亡したことより、確実に毒性徴候の出現が予想される100mg/kgを高用量とした。また、発現する毒性に明らかな用量依存性が期待される投与量として、中及び低用量を公比5で20及び4mg/kgと設定した。他の被験物質についても毒性変化を量的に比較するために同投与量を設定した。

プロムフェナクナトリウムの代謝物であるAHR-10240、AHR-11652、AHR-11665及びWAY-127039は、2週間の観察期間中、いずれの例においても死亡はみられず、一般状態にも異常はみられなかった。また、体重ではAHR-10240、AHR-11665及びWAY-127039の100mg/kg群の数例で投与後1日目に体重減少がみられた以外に特記すべき変化はみられず、剖検でも被験物質投与に起因すると考えられる毒性変化はみられなかった。

プロムフェナクナトリウムの100mg/kg群では雄3例、雌4例が、20mg/kg群では雄2例、雌1例が死亡した。100及び20mg/kg群の死亡例では剖検で腹腔内器官の癒着、腹水、小腸内容物の黒褐色または暗赤色化、小腸内容物のうっ滞、大腸内容物の減少などの消化管障害によると考えられる異常がみられ、生存例の観察終了時の剖検では4mg/kg群を含めて軽度ではあるが死亡例と同様な傾向がみられた。一般状態観察では、プロムフェナクナトリウムの全ての群で上述の消化管障害による出血に起因すると考えられる皮膚の蒼白化及び黒色便がみられ、少数例を除き、投与後1及び4日目に体重減少がみられた。100及び20mg/kg群では、一般状態観察で、腹部膨満、自発運動の減少、削瘦等もみられた。

プロムフェナクナトリウムの代謝物4種のうち、AHR-10240、AHR-11665及びWAY-127039投与群において投与後1日目に体重減少のみがみられたが、本変化は明らかな消化管障害が認められたプロムフェナクナトリウム投与群でも認められていることから、代謝物が消化管に対して影響した結果生じたものと考えられた。

以上の結果より、本試験条件下では、プロムフェナクナトリウムの代謝物の毒性は100mg/kgにおいても、プロムフェナクナトリウムの4mg/kgよりも軽度であることから、プロムフェナクナトリウムの毒性は代謝により増強されることはないと考えられた。

表二-35 ラット代謝物急性毒性試験成績

動物種・系統・週齢・性・体重	SD系ラット (Charles River CD [®])、5週齢、♂123~143g ♀107~129g				
投与経路・投与方法	原末を0.5%CMC-Na水溶液にプロムフェナクナトリウムは溶解、4種の代謝物は懸濁し、ディスポーザブル注射針及び注射筒を用いて投与容量10mL/kg単回腹腔内投与した。				
被験物質	プロムフェナクナトリウム	AHR-10240	AHR-11652	AHR-11665	WAY-127039
投与量 (mg/kg) ^a	4, 20, 100	4, 20, 100	4, 20, 100	4, 20, 100	4, 20, 100
動物数	各投与量 ♂♀各5例	各投与量 ♂♀各5例	各投与量 ♂♀各5例	各投与量 ♂♀各5例	各投与量 ♂♀各5例
死亡数	100mg/kg群♂3、♀4 20mg/kg群♂2、♀1 4mg/kg群♂0、♀0	0	0	0	0
一般状態	皮膚蒼白化、腹部膨満、自発運動減少、削瘦、黒色便	—	—	—	—
体重	↓ (投与後1、4日目)	↓ (100mg/kg群、 投与後1日目)	—	↓ (100mg/kg群、 投与後1日目)	↓ (100mg/kg群、 投与後1日目)
剖検	腹腔内器官癒着、腹水、小腸内容物うっ滞、大腸内容物減少、小腸内容物黒褐色または暗赤色化	—	—	—	—

^a : プロムフェナクナトリウム及びWAY-127039は無水物としての投与量

— : 特記すべき所見なし、↓ : 減少

検定方法 : 対照群がないため、なし

木 藥 理 作 用

ホ. 薬理作用

1. 効力を裏付ける試験	139
総括	139
(1) 効力を裏付ける薬理試験	142
1) ラット急性結膜浮腫に対する抑制効果	142
2) ウサギ前房穿刺後の房水蛋白濃度増加及び縮瞳に対する抑制効果	143
3) ウサギ虹彩レーザー照射後の房水蛋白濃度増加に対する抑制効果	146
4) ウサギ実験的ぶどう膜炎に対する効果	147
(2) 作用機序	153
1) ウサギ虹彩毛様体PGs生合成阻害作用	153
2) シクロオキシゲナーゼ阻害作用	154
3) シクロオキシゲナーゼ1及び2阻害作用の選択性	154
4) 血小板凝集抑制作用	155
5) PGE ₁ 拮抗作用	156
6) PGF ₂ α拮抗作用	156
7) ヒスタミン、セロトニン、アセチルコリン拮抗作用	157
8) SRS-A産生抑制作用	157
(3) 代謝物の効力についての薬理試験	159
1) マウスPBQ腹部収縮試験	159
2. 一般薬理試験	160
総括	160
(1) 一般薬理作用	161
(2) 考察	162

ホ. 薬理作用

1. 効力を裏付ける試験

総括

プロムフェナクナトリウムの薬効薬理試験をモルモット、ラット、マウス、ウサギ、イヌ及びウシを用いて検討した（表ホー1、2）。その結果、本点眼剤が眼局所炎症モデルにおいて優れた抗炎症作用を有し、その主たる作用機序はシクロオキシゲナーゼ阻害作用に基づく、プロスタグランジン（以下PGと略記する）などのメディエーターを介する炎症反応の阻害によるものであることを明らかにした。また、プロムフェナクナトリウム代謝物の薬理活性は極めて軽微なものであり薬効への寄与は少ないものと考えられた。

同種同効薬との比較については、主として、シクロオキシゲナーゼ阻害作用を持つプラノプロフェンあるいはインドメタシンとの比較を行った。プロムフェナクナトリウム点眼液はラット急性結膜浮腫において、プラノプロフェン点眼液を上回る抑制効果を示した。ウサギ前房穿刺による房水蛋白增加抑制においては、プラノプロフェン点眼液の8.1倍、インドメタシン点眼液の4.1倍以上の効力を示した。同モデル縮瞳においては、プラノプロフェンを上回る抑制効果を示した。ウサギ虹彩レーザー照射による房水蛋白增加抑制においては、プラノプロフェン点眼液の約10倍の効力を示した。慢性的眼炎症モデルであるウサギ実験的ぶどう膜炎モデルに対してプロムフェナクナトリウム点眼液は1日4回点眼で有意な抑制効果を示し、その効果は1日2回に点眼回数を減じても維持された。それに対してプラノプロフェン点眼液は1日4回点眼では有意な効果は認められたが、1日2回点眼では効果は認められなかった。

プロムフェナクナトリウムはその強力なPG合成阻害作用により急性眼炎症モデルに対し点眼投与で強い抑制効果を示し、慢性眼炎症モデルに対しては1日2回の点眼投与でも1日4回と同様の抑制効果を示した。

以上のことからプロムフェナクナトリウム点眼液は種々の結膜炎、術後炎症をはじめ多くの眼炎症の治療に1日2回点眼でも有効な薬剤となりうると考えられた。

表ホー1 効力を裏付ける試験成績一覧表

試験項目 投与経路又は適用方法	動物種	用 量 (% : 濃度)	試験成績	
			プロムフェナクナトリウム	プラノプロフェン
眼局所抗炎症作用	1. アラキドン酸 急性結膜浮腫	ラット 5 μL 点眼 0.02% ～0.2%	0.05%以上で有意な抑制 (0.1%で抑制率44%)	0.02%以上で有意な抑制 (0.1%で抑制率40%)
	2. カラゲニン 急性結膜浮腫	ラット 5 μL 点眼 0.02% ～0.2%	0.02%以上で有意な抑制 (0.05, 0.1及び0.2%でほぼ 同等の抑制率45%)	0.02%以上で有意な抑制 (0.1%で抑制率31%)
	3. 前房穿刺後の 房水蛋白・縮瞳	ウサギ 50 μL 点眼 0.0025% ～0.2%	濃度依存的, 0.0025%以上で有意な抑制 (0.1%で抑制率93%) ED_{50} : 0.0054%	抑制効果あり (0.1%で抑制率79%) ED_{50} : 0.0437%
	4. 虹彩レーザー照射 後の房水蛋白	ウサギ 50 μL 点眼 0.005% ～0.2%	濃度依存的, 0.01%以上で有意な抑制 (0.1%で抑制率88%)	抑制効果あり (0.1%で抑制率48%)
	5. BSAぶどう膜炎	ウサギ 50 μL 点眼 0.02% ～0.2% 1) 1日2回 2) 1日4回	1) 濃度依存的, 0.02%以上で有意な抑制 (0.1%で抑制率59%) 2) 0.02～0.2%で有意な抑制 (抑制率55～59%)	1) 抑制傾向あり 2) 抑制効果あり (0.1%で抑制率46%)

表ホー1 効力を裏付ける試験成績一覧表(つづき)

試験項目 投与経路又は適用方法		動物種	用 量 (% : 濃度)	試験成績	
作用機序	6.虹彩毛様体 PGs生合成	ウサギ 毛様体	~10 ⁻⁵ M	プロムフェナクナトリウム 濃度依存的な抑制 $IC_{50} : 1.1 \times 10^{-6}$ M	プラノプロフェン $IC_{50} : 11.9 \times 10^{-6}$ M
	7.シクロオキシゲナーゼ阻害作用	ウシ 精囊	~10 ⁻⁷ M	$IC_{50} : 7.5 \times 10^{-8}$ M	実施せず
	8.シクロオキシゲナーゼ選択性の阻害作用	ヒト単球 由来rCOX	~10 ⁻⁸ M	COX1 $IC_{50} : 5.1 \times 10^{-9}$ M COX2 $IC_{50} : 4.0 \times 10^{-9}$ M	実施せず
	9.血小板凝集抑制作用 1)コラーゲン凝集 2)アラキドン酸凝集 3)ADP凝集	ウサギ 血漿	1) ~1.0 μM 2) ~0.6 μM 3) ~1000 μM	1) 濃度依存的, $IC_{50} : 4.1 \times 10^{-7}$ M 2) 濃度依存的, $IC_{50} : 3.8 \times 10^{-7}$ M 3) 作用なし	1) 濃度依存的, $IC_{50} : 3.9 \times 10^{-5}$ M 2) 濃度依存的, $IC_{50} : 3.7 \times 10^{-5}$ M 3) 作用なし
	10.PGE ₁ 拮抗作用 p.o. 腹部収縮	マウス	3.16mg/kg	作用なし	実施せず
	11.PGF _{2α} 拮抗作用 (マグヌス法)	ラット 子宮	~10 ⁻⁵ M	作用なし	実施せず
	12.Hist., 5-HT, ACh 拮抗作用(マグヌス法)	モルモット 回腸	~10 ⁻⁴ M	作用なし	実施せず
	13.SRS-A産生 抑制作用	感性モルモット 肺組織	~10 ⁻³ M	濃度依存的, (抑制率: 10 ⁻³ Mで 53.4%)	実施せず (アンレキサノクス 10 ⁻⁴ M で抑制率 74.2%)

表ホー2 プロムフェナクナトリウムの経口投与における薬効薬理試験
及び代謝物薬効試験一覧表

試験項目	動物種	投与量・投与方法	試験方法	試験成績
抗炎作用	エバンスブルー・カラゲニン胸膜炎法	ラット 0.03~0.4mg/kg 経口投与	薬剤投与1時間後、麻酔下で37°Cに加温した0.075%エバンスブルー及び0.025%カラゲニン混合液3mLを胸腔内に投与した。5時間後に屠殺し、胸腔内浸出液量を測定し、対照群と比較して抑制率を求めた。	プロムフェナクナトリウムは、胸膜浸出反応を用量依存的に抑制し、その効力は5時間、17時間でそれぞれインドメタシンの7.5及び20.0倍強力であった。
	カラゲニン足蹠浮腫法	ラット 0.8mg/kg 経口投与	薬剤投与1時間後、1%カラゲニン溶液0.1mLを右後肢の足蹠表面に注射した。足蹠容量をカラゲニン投与前及び3時間後に測定し、その差を浮腫として対照群と比較し、抑制率を求めた。	プロムフェナクナトリウムは0.8mg/kg用量でインドメタシン4.0mg/kg用量と同等の効果が得られた。
	アジュバント関節炎法	ラット 0.0032~0.316mg/kg 経口投与	雌性ラットの右後肢にアジュバントとして鉱物油に懸濁した1.5% <i>Mycobacterium butyricum</i> 懸濁液0.05mLを接種し、18日目に関節炎を発症した動物を選び、薬剤を18日から28日まで投与した。効果の比較は、両側の後肢容量の炎症惹起前との差をもって行った。	プロムフェナクナトリウムは足蹠浮腫を用量依存的に抑制し、その効力は、インドメタシンの約4倍強力であった。
解熱作用	ビール酵母発熱試験法	ラット 0.8mg/kg 経口投与	発熱性物質として15%ビール酵母水性懸濁液10mL/kgを皮下投与した。薬剤は注射18時間後に投与した。直腸温度は、薬剤投与直前の値を初期値とし、経時的に測定評価した。	プロムフェナクナトリウムは高体温ラットに対して、0.8mg/kg用量でインドメタシン4.0mg/kg用量と同等の解熱作用を示した。正常体温を低下させることはなかった。

表ホー2 プロムフェナクナトリウムの経口投与における薬効薬理試験
及び代謝物薬効試験一覧表 (つづき)

試験項目	動物種	投与量・投与方法	試験方法	試験成績
鎮痛作用	アセチルコリン腹部収縮法	マウス 0.032~3.16mg/kg 経口投与	薬剤投与後、10、20あるいは300分に誘発剤として臭化アセチルコリン 6 mg/kg を腹腔内投与した。誘発剤投与後3分間観察し、腹部収縮が認められない場合に鎮痛作用陽性とした。	プロムフェナクナトリウムは前処置時間10分、20分及び300分においてそれぞれゾメピラックの3.7倍、6.5倍及び2.9倍強力であり、スプロフェンの3.4倍、6.6倍及び44.2倍であった。
	ブジキニン反応法	イヌ 0.0032~0.316mg/kg 経口投与	薬剤投与後、30、60及び120分に発痛物質であるブジキニンを留置腹腔カニューレにより投与した。ブジキニンは0.002 μg用量から10分間隔で4倍ずつ增量し、侵害受容反応を起こすまで投与した。	プロムフェナクナトリウムはブジキニンに対する反応を用量依存的に抑制した。その効力は、ゾメピラックの5.8倍強力であった。
	尾部クリップ法	マウス 3.16mg/kg 経口投与	薬剤投与20分後に動脈クリップを用いて尾根部をはさみ、30秒以内にそのクリップを噛まなければ鎮痛作用陽性とした。	プロムフェナクナトリウムに有意な効果は認められなかった。
	フェニルベンゾキノン腹部収縮法	マウス プロムフェナクナトリウム 0.01~1.0mg/kg (1) AHR-10240 (2) AHR-11665 (3) AHR-11652 (4) WAY-127039 10、30、100mg/kg 腹腔内投与	薬剤投与後、10分に誘発剤としてフェニルベンゾキノン 3 mg/kg を腹腔内投与した。誘発剤投与後15分間観察し、腹部収縮が認められない場合に鎮痛作用陽性とした。	プロムフェナクナトリウムは代謝物(1)~(3)に対してそれぞれ350、660及び460倍強力であった。(4)については(3)と同程度の活性強度であった。

(1) 効力を裏付ける薬理試験

1) ラット急性結膜浮腫に対する抑制効果

[方 法]

ラットに薬剤 5 μLを両眼に点眼し、15分後に 2 %アラキドン酸あるいは 1 %カラゲニン 0.05mLを上眼瞼結膜に注射した。その 4 時間後にラットを屠殺し、頭皮を眼瞼に向かって剥離し眼瞼縁に沿って浮腫部位を切離し、その重量を測定した。結膜浮腫に対する薬剤の抑制効果は、生理食塩液を点眼した対照群に対する抑制率で示した。

[成 績]

アラキドン酸注射による対照群の結膜浮腫の重量は 74.8mg であった。プロムフェナクナトリウムは結膜浮腫を 0.02～0.1%までは濃度に依存して抑制し、統計学的に有意な用量反応関係（直線回帰検定、 $p=0.0005$ ）が認められ、0.1%濃度の抑制率は 44% であった。プラノプロフェン及びデキサメタゾンも濃度に依存した抑制効果を示し、0.1%濃度における抑制率はそれぞれ 40 及び 31% であった（図ホー1）。

カラゲニン注射による対照群の結膜浮腫の重量は 97.3mg であった。プロムフェナクナトリウムは結膜浮腫を有意に抑制し、0.05、0.1及び0.2%濃度の効果はほぼ同等で、抑制率は約 45% であった。プラノプロフェンは濃度に依存した抑制効果を示し、0.1%濃度における抑制率は 31% であった。デキサメタゾンは 0.02 と 0.1%ともほぼ同等の効果を示し、抑制率は約 45% であった（図ホー2）。

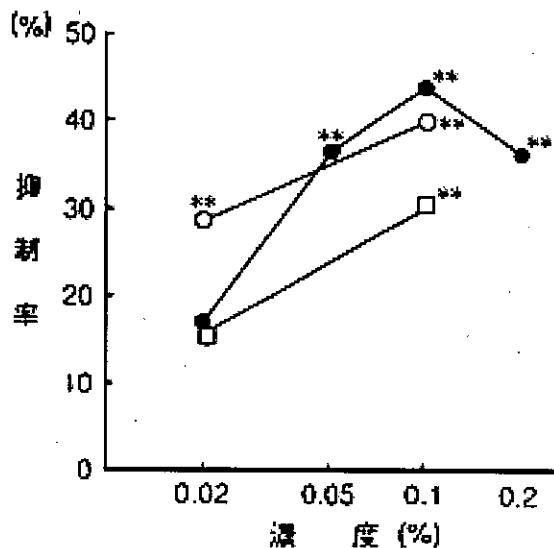
なお、両モデルにおけるプロムフェナクナトリウムの最大抑制率が約 45% であったことについては、アラキドン酸結膜浮腫のモデルでは、プロムフェナクナトリウムやプラノプロフェンなど非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）のシクロオキシゲナーゼ活性阻害作用により、アラキドン酸のシクロオキシゲナーゼ系代謝経路による PG、トロンボキサン A₂ 等ケミカルメディエーターの産生を抑制するが、リポキシゲナーゼ系代謝経路で産生されるロイコトリエン等の作用や代謝過程で生じる活性酸素などは抑制できることによると考えられた^{1), 2)}。また、カラゲニンによる結膜浮腫のモデルでは、初期にはヒスタミンやセロトニンが、次いで PG と ブラジキニンが関与するとの報告があり³⁾、NSAID やステロイド剤は、初期相には影響を及ぼさず、後期相を強く抑制する⁴⁾ためと考えられた。

1) 小河貴裕ら：ラット実験的結膜炎に対する Pranoprofen 点眼液の抗炎症作用。眼紀 33 : 1244-1251, 1982.

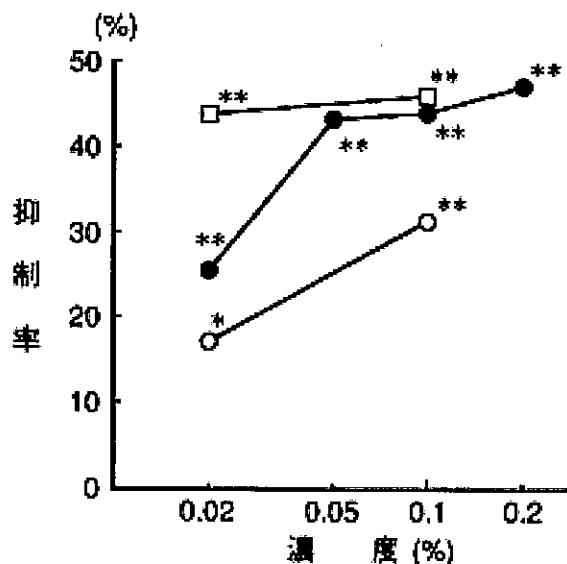
2) 山川良治：アラキドン酸カスケード。22 やさしい眼の細胞・分子生物学。眼科診療プラクティス : 64-69, 1996.

3) Di Rosa H et al : Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats indifferent sites by carrageenan and turpentine. J Path 104 : 15-29, 1971.

4) Nakamura H and Shimizu M : Japan J Pharmacol 24 : 393, 1974.



図ホー1 ラットアラキドン酸結膜浮腫に対するプロムフェナクナトリウム(●)、
プラノプロフェン(○)及びデキサメタゾン(□)の抑制効果
値は平均値($n=10$)を示す。
対照群との有意差: **; $p < 0.01$ (Dunnettの多重比較)



図ホー2 ラットカラゲニン結膜浮腫に対するプロムフェナクナトリウム(●)、
プラノプロフェン(○)及びデキサメタゾン(□)の抑制効果
値は平均値($n=10$)を示す。
対照群との有意差: *; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$ (Dunnettの多重比較)

2) ウサギ前房穿刺後の房水蛋白濃度増加及び縮瞳に対する抑制効果

[方 法]

ウサギの両眼に散瞳剤を点眼し、さらに前房フィブリン抑制のためヘパリンを静脈内投与した。その30分後に眼局所表面麻酔下で30G針付きシリンジにより経角膜的に屈曲穿刺で前房水を $100 \mu\text{L}$ 採取した。薬剤は前房穿刺の1時間前に片眼に $50 \mu\text{L}$ 点眼し、反対眼には生

理食塩液を点眼し対照眼とした。前房内蛋白濃度は、前房フレアーをレーザーフレアーセルメーターで経時的に3時間後まで測定し、蛋白濃度に換算した。薬剤の抑制効果は対照眼に対する抑制率で示した。

瞳孔径は一次房水穿刺直前と最大縮瞳反応を示す穿刺5分後に、室内灯下(約900ルクス)で電子デジタルノギスを用いて測定した。縮瞳反応は、最小瞳孔径を2mmと仮定し、穿刺前の瞳孔径をD₀、穿刺後をD_t、最小径をD_{min}とし、

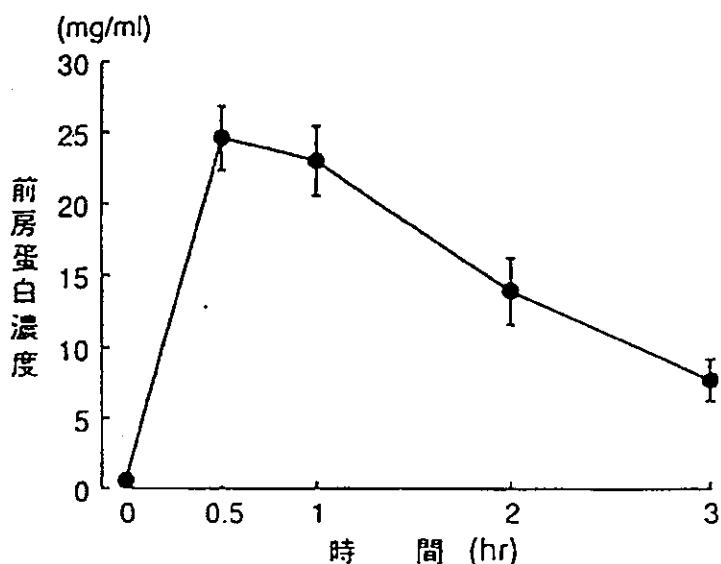
$$\% \text{ response} = (D_0 - D_t) / (D_0 - D_{\min}) \times 100$$

で求めた。5分後の縮瞳に対する薬剤の抑制効果は、対照眼に対する抑制率で示した。

[成績]

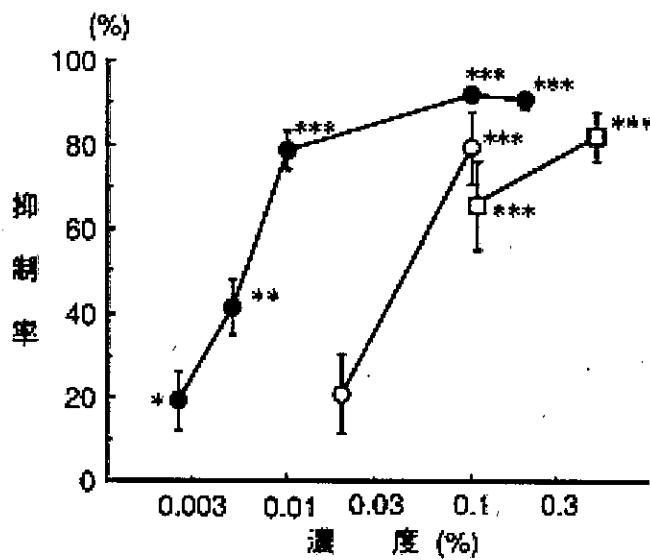
対照眼の平均房水蛋白濃度は前房穿刺30分後で25mg/mLと最大に達し、それ以降減少し、3時間後には約7mg/mLとなった(図ホー3)。プロムフェナクナトリウム0.0025、0.005、0.01、0.1及び0.2%の房水蛋白濃度に対する抑制率はそれぞれ19、41、79、93及び91%で、濃度に依存した有意な抑制効果を示した。また、典型的なシグモイドの用量反応曲線を示し、0.1%群の方が0.01%群より有意(Student's t検定、p=0.004)に強い抑制効果を示した*。プラノプロフェンは、0.1%濃度では抑制率79%で有意な効果を示したが、0.02%では有意な効果は認められなかった。インドメタシンでは0.1、0.5%ともに有意な抑制効果を示し、抑制率はそれぞれ66及び82%であった。プロムフェナクナトリウムの50%有効濃度(ED₅₀)は0.0054%で、プラノプロフェンより8.1倍、インドメタシンより4.1倍以上強い効果を示した(図ホー4)。

プロムフェナクナトリウムは前房穿刺後5分の縮瞳を0.1%まで濃度依存的に抑制し、0.1%濃度の抑制率は69%であった。プラノプロフェンは、0.1%濃度では抑制率69%で有意な効果を示したが、0.02%では有意な効果は認められなかった。インドメタシンでは0.1、0.5%ともにほぼ同じ抑制効果を示し、抑制率は76~80%であった(図ホー5)。

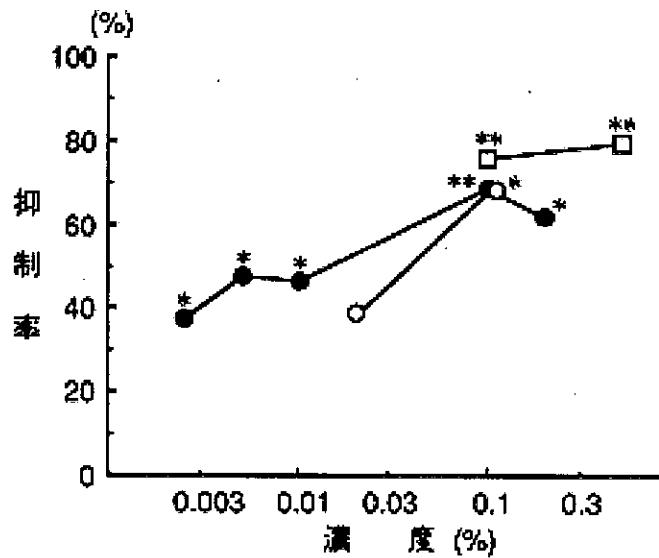


図ホー3 ウサギ前房穿刺後の房水蛋白濃度の推移
値は平均値±標準誤差(n=10)を示す。

*: 本試験の用量反応関係から、0.1%の効力が例えば0.05%を下回ることはないと考えるが、0.01~0.1%の間に投与群を設定していなかったため、0.05%で効力が頭うちとなった可能性も否定できない。



図ホー4 ウサギ前房穿刺後の房水蛋白濃度増加に対するブロムフェナクナトリウム(●)、
プラノプロフェン(○)及びインドメタシン(□)の抑制効果
値は平均値土標準誤差($n=10$)を示す。
対照眼との有意差: *; $p<0.05$, **; $p<0.01$, ***; $p<0.001$ (t-検定)



図ホー5 ウサギ前房穿刺5分後の縮瞳に対するブロムフェナクナトリウム(●)、
プラノプロフェン(○)及びインドメタシン(□)の抑制効果
値は平均値($n=10$)を示す。
対照眼との有意差: *; $p<0.05$, **; $p<0.01$ (t-検定)

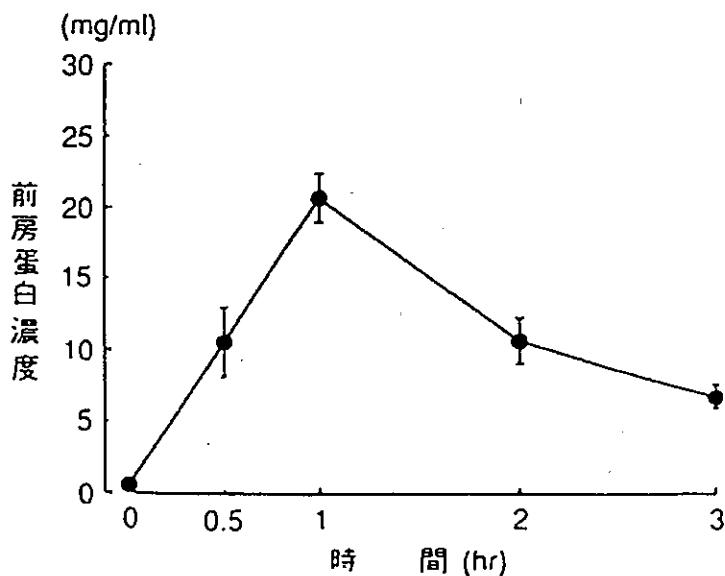
3) ウサギ虹彩レーザー照射後の房水蛋白濃度増加に対する抑制効果

[方 法]

ウサギの前房フィブリン抑制のためヘパリンを静脈内投与した。その30分後に、両眼に対してアルゴンレーザーを照射した。照射条件は、スポットサイズ $200\text{ }\mu\text{m}$ 、時間 0.1 sec 、出力 0.5 W とし、虹彩輪部から $2\sim 3\text{ mm}$ の部位を等間隔で6か所照射した。薬剤はレーザー照射の1時間前に、片眼に $50\text{ }\mu\text{L}$ 点眼し、反対眼には生理食塩液を点眼し対照眼とした。前房内蛋白濃度は、前房フレアーアーマーをレーザーフレアーセルメーターで経時的に3時間後まで測定し、蛋白濃度に換算した。薬剤の抑制効果は対照眼に対する抑制率で示した。

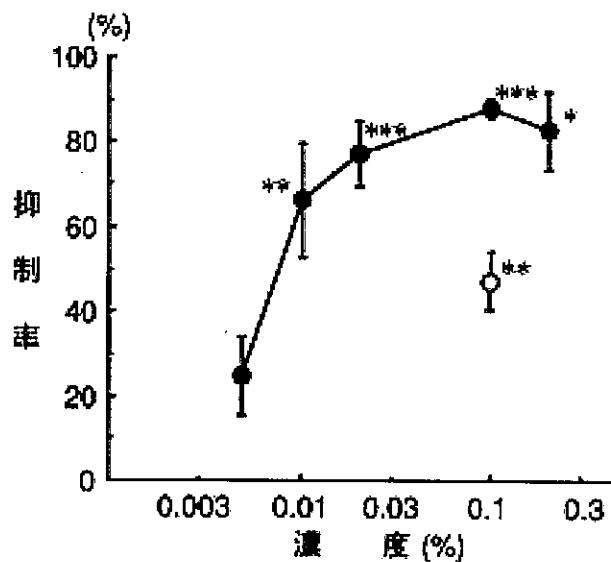
[成 績]

対照眼の平均房水蛋白濃度は虹彩レーザー照射後1時間で 21 mg/mL と最大に達し、それ以降減少し、3時間後には約 7 mg/mL となった(図ホー6)。プロムフェナクナトリウム 0.005 、 0.01 、 0.02 、 0.1 及び 0.2% の房水蛋白濃度に対する抑制率はそれぞれ 25 、 66 、 77 、 88 及び 83% で、 $0.005\sim 0.1\%$ において濃度依存的に房水蛋白濃度の増加を抑制し、 0.01% 以上の濃度で有意な効果を示した。また、統計学的にも有意な用量反応関係(直線回帰検定、 $p=0.006$)が認められ、 0.1% 群の方が 0.02% 群より強い抑制傾向(Student's t検定、 $p=0.092$)を示した*。 0.1% プラノプロフェンの抑制率は 48% であった(図ホー7)。



図ホー6 ウサギ虹彩レーザー照射後の房水蛋白濃度の推移
値は平均値土標準誤差 ($n=6$) を示す。

* : P.144欄外参照



図ホー7 ウサギ虹彩レーザー照射後の房水蛋白濃度増加に対するブロムフェナクナトリウム(●)、プラノプロフェン(○)の抑制効果
値は平均値±標準誤差(n=6)を示す。
対照眼との有意差: * ; p<0.05, ** ; p<0.01, *** ; p<0.001 (t-検定)

4) ウサギ実験的ぶどう膜炎に対する効果

[方 法]

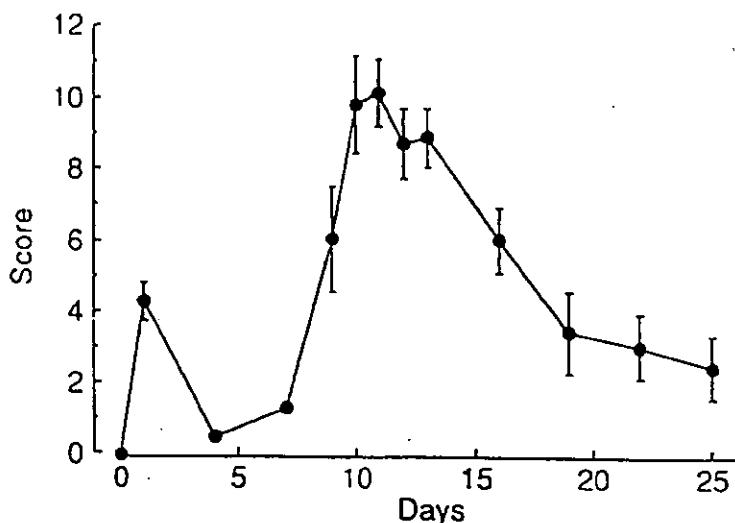
体重約2kgの雄性白色ウサギを用いた。実験的ぶどう膜炎を惹起するために、生理食塩液に溶解し、無菌的に調製したウシ血清アルブミン（以下、BSAと略記）の10%溶液0.1mLを、眼局所表面麻酔下で両眼の硝子体中央部に注入した。眼炎症症状の観察は連日、あるいは隔日の初回点眼前に行い、採点基準（表ホー3）に従って採点評価した。薬剤投与は、BSA液の硝子体注入の翌日から行い、対照群には生理食塩液を、また各薬剤投与群にはおのおのの被検薬剤を点眼した。1日の点眼回数により2群設定し、1日2回では09:00と18:00に、1日4回では09:00、12:00、15:00と18:00に1回50μLをウサギの両眼に実験終了日まで連日点眼した。

表ホー3 ウサギぶどう膜炎症状の採点基準

	採点
外 眼 部	
A) 角 膜	
ぐもりがない(正常)	0
やや不透明(虹彩の細部は明瞭に見える)	1
中等度不透明(虹彩の細部はやや不透明)	2
かなり不透明(虹彩の細部は見えなく、からうじて瞳孔の大きさが識別される)	3
不透明(虹彩は見えない)	4
B) 結 膜	
i) 眼瞼結膜発赤度	
充血なし	0
粘膜は極めて軽度の赤味を帯び眼縁の血管の軽度の拡張が認められる	1
正常をこえて明らかに充血、粘膜の赤味の度合は明瞭となり怒張いちじるしいもの	2
粘膜の赤味が非常にいちじるしくなり末端の血管の走行がやや不明瞭	3
極度の充血を示し慢性の牛肉様発赤を示す	4
ii) 眼瞼結膜浮腫	
膨潤なし	0
わずかに浮腫の傾向が認められる程度	0.5
正常以上にいくらかの膨潤	1
明らかに膨潤して、眼瞼の一部外反を伴う	2
膨潤して眼瞼の約半分を閉じている	3
膨潤して眼瞼の約半分から完全に閉じている	4
iii) 球結膜発赤度	
充血なし	0
角膜周囲の血管のやや拡張する程度	1
正常をこえて明らかに充血	2
著明な充血	3
極度の充血	4
iv) 分 泌 物	
分泌物なし	0
正常と異なる多少の量(正常動物の内眼角に見られる少量のものを除く)	1
分泌物があり、眼瞼と眼瞼に接する毛を濡らしている	2
分泌物があり、眼瞼の毛と眼の周囲のかなりの区域を濡らしている	3
内 眼 部	
C) 虹 彩	
i) 充血の程度	
正 常	0
やや充血	1
中等度充血	2
著明な充血	3
ii) 形態変化	
正 常	0
幾分形態変化がみられる(正常以上の襞、膨潤、縮瞳など)	1
明らかな形態変化がみられる(正常以上の襞、膨潤、縮瞳など)	2
D) 前房混濁	
正 常	0
やや混濁(瞳孔縁は明瞭に見える)	1
中等度混濁(瞳孔縁はやや不透明)	2
著明な混濁(瞳孔縁は不明瞭あるいは蓄膿が認められる)	3

〔成 績〕

対照群の眼炎症症状の推移を図ホー8に示した。



図ホー8 ウサギぶどう膜炎症状の推移
値は平均±標準誤差 ($n=10$) を示す。

① 1日4回点眼による効果

外眼部と内眼部及び両方の合計点を図ホー9に、各項目別の採点と合計点を表ホー4に示した。

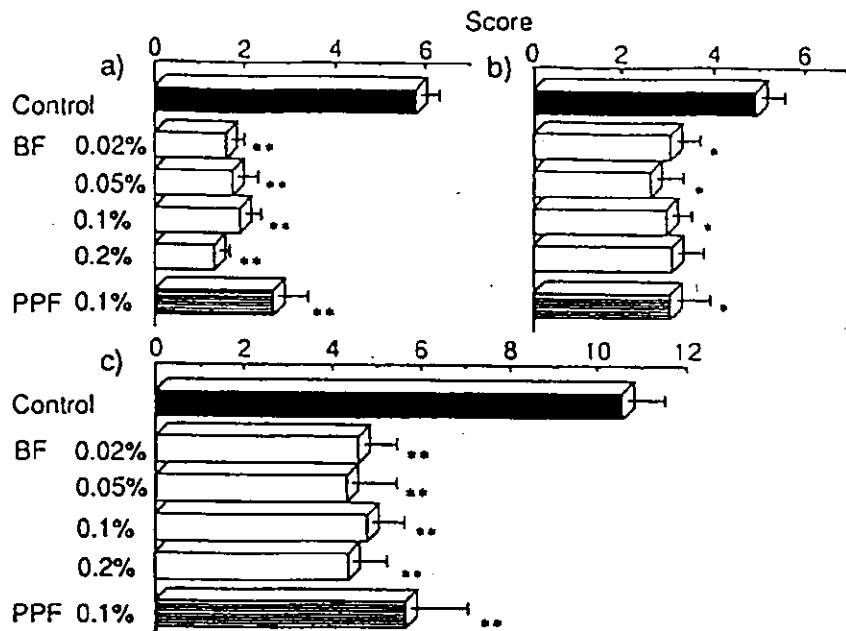
a) 外 眼 部

対照群では全例に著明な眼瞼結膜充血及び球結膜充血と軽度の角膜混濁、分泌物がみられ、数例に眼瞼結膜浮腫が認められた。これに対して0.02~0.2%プロムフェナクナトリウムはすべての項目において有意に炎症症状を同程度に抑制し、抑制率は67~78%であった。0.1%プラノプロフェンもすべての項目において有意に炎症症状を抑制し、抑制率は約53%であった。

b) 内 眼 部

対照群では著明な虹彩の充血及び軽度の虹彩形態変化と前房混濁が認められた。これに対してプロムフェナクナトリウムは虹彩の充血及び形態変化を有意に抑制し、0.02~0.2%の抑制率は37~46%であった。0.1%プラノプロフェンは虹彩の充血を有意に抑制し、抑制率は約38%であった。

以上、外眼部と内眼部の採点を合計して各薬剤の効果をみた。プロムフェナクナトリウムは濃度に依存した抑制効果は示さず、0.02~0.2%濃度の抑制率はほぼ同じ程度で55~59%であった。0.1%プラノプロフェンの抑制率は約46%であった。



図示-9 ウサギぶどう膜炎に対するブロムフェナクナトリウム(BF)及び

プラノプロフェン(PPF)の1日4回点眼による抑制効果

a: 外眼部炎症, b: 内眼部炎症, c: 外内眼部炎症の合計。

値は平均値±標準誤差(n=10)を示す。

対照群との有意差: *; p<0.05, **; p<0.01(Dunnettの多重比較)

表示-4 ウサギぶどう膜炎に対するブロムフェナクナトリウム及び
プラノプロフェンの1日4回点眼による抑制効果

症 状	生 食	Bromfenac sodium(%)				Pranoprofen(%)	
		0.02	0.05	0.1	0.2		
a) 外眼部							
角 膜 混 濁	0.8 ± 0.1	0.1 ± 0	**	0.2 ± 0.1 **	0.1 ± 0.1 **	0 **	
眼瞼結膜充血	1.5 ± 0.2	0.3 ± 0.1	**	0.4 ± 0.1 **	0.4 ± 0.1 **	0.2 ± 0.1 **	
眼瞼結膜浮腫	0.5 ± 0.1	0.1 ± 0	**	0.1 ± 0	**	0	
球結膜充血	2.5 ± 0.1	1.2 ± 0.2	**	1.2 ± 0.2 **	1.4 ± 0.2 **	1.1 ± 0.2 **	
分 泌 物	0.5 ± 0.1	0	**	0	**	0	
合計点	5.8 ± 0.4	1.6 ± 0.3	**	1.8 ± 0.5	**	1.3 ± 0.2	**
							2.7 ± 0.6 **
b) 内眼部							
前 房 混 濁	1.1 ± 0.2	0.9 ± 0.2		0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2
虹 彩 充 血	2.4 ± 0.2	1.3 ± 0.2	**	1.1 ± 0.2	**	1.4 ± 0.2 *	1.2 ± 0.2 **
虹彩形態変化	1.4 ± 0.2	0.7 ± 0.2	**	0.5 ± 0.2	**	0.6 ± 0.2 *	0.9 ± 0.2
合計点	4.8 ± 0.5	3.0 ± 0.5	*	2.6 ± 0.6	*	2.9 ± 0.4	*
外内眼部合計点	10.6 ± 0.8	4.6 ± 0.8	**	4.3 ± 1.0	**	4.8 ± 0.7	**
							5.7 ± 1.3 **

値は平均±標準誤差(n=10)を示す。対照群との有意差: *; p<0.05, **; p<0.01(Dunnettの多重比較)

② 1日2回点眼による効果

外眼部と内眼部及び両方の合計点を図表-10に、各項目別の採点と合計点を表ホー5に示した。

a) 外 眼 部

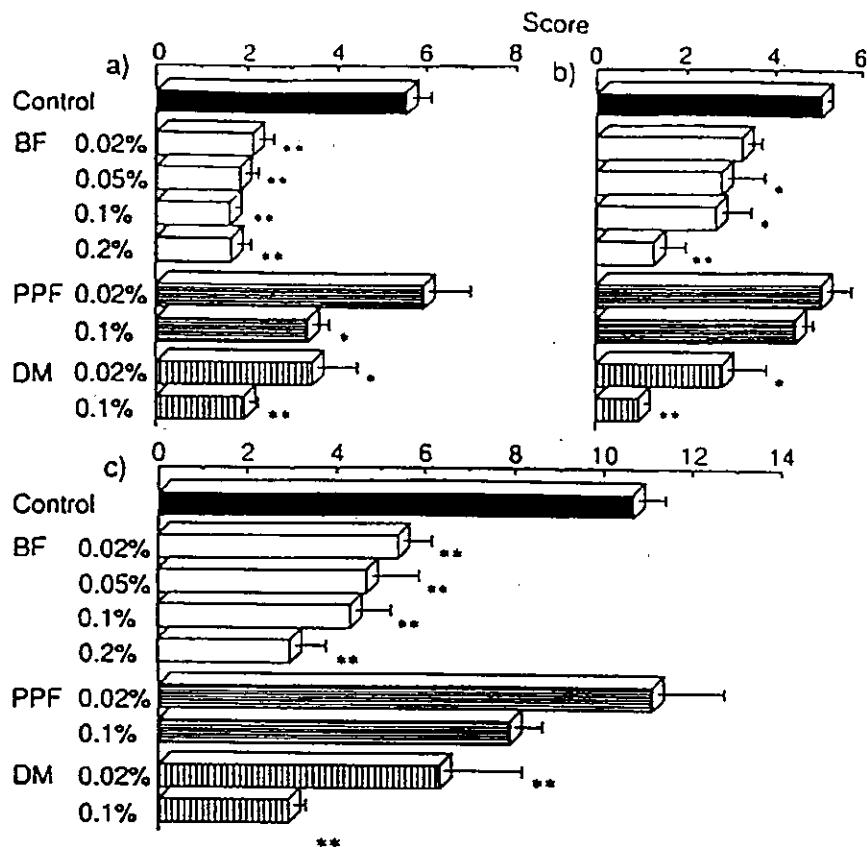
対照群では全例に著明な眼瞼結膜充血及び球結膜充血と軽度の角膜混濁がみられ、数例に眼瞼結膜浮腫が認められた。これに対してプロムフェナクナトリウムの0.02、0.05、0.1及び0.2%は、ほぼすべての項目において有意に炎症症状を抑制し、抑制率はそれぞれ62、65、71及び69%であった。また、プラノプロフェンは0.02%では効果が認められなかったが、0.1%では眼瞼結膜浮腫、球結膜の充血を有意に抑制し、抑制率は38%であった。デキサメタゾンの0.02%は眼瞼結膜浮腫、球結膜の充血を有意に抑制し、抑制率は36%であった。0.1%では分泌物以外の炎症症状を有意に抑制し、抑制率は64%であった。

b) 内 眼 部

対照群では著明な虹彩の充血及び軽度の虹彩形態変化と前房混濁が認められた。これに対してプロムフェナクナトリウムの0.02、0.05、0.1及び0.2%では虹彩の充血及び形態変化を濃度に依存して有意に抑制し、抑制率はそれぞれ35、45、47及び75%であった。デキサメタゾンの0.02%は虹彩の充血及び形態変化を有意に抑制し、抑制率は45%であった。0.1%でも虹彩の充血及び形態変化を有意に抑制し、抑制率は80%であった。

外眼部と内眼部の採点を合計して各薬剤の効果を比較したところ、プロムフェナクナトリウムは濃度に依存した有意な抑制効果を示し、0.02、0.05、0.1及び0.2%濃度の抑制率はそれぞれ49、56、59及び72%であった。プラノプロフェンは0.02%では全く抑制効果を示さず、0.1%の抑制率は26%であったが有意な効果ではなかった。デキサメタゾンは0.02及び0.1%濃度共に有意な抑制効果を示し、抑制率はそれぞれ41及び73%であった。

以上、プロムフェナクナトリウム点眼液はプラノプロフェン点眼液と異なり1日4回点眼を2回に減じても効果が維持された。臨床においてはプラノプロフェンは1日4回点眼が必要であるが、プロムフェナクナトリウム点眼液は1日2回でも抗炎症作用が期待できる。



図ホー10 ウサギぶどう膜炎に対するブロムフェナクナトリウム (BF)、
プラノプロフェン (PPF) 及びデキサメタゾン (DM) の1日
2回点眼による抑制効果

a : 外眼部炎症, b : 内眼部炎症, c : 外内眼部炎症の合計。

値は平均値土標準誤差 ($n=10$) を示す。

対照群との有意差 : * ; $p<0.05$, ** ; $p<0.01$ (Dunnettの多重比較)

表ホー5 ウサギぶどう膜炎に対するブロムフェナクナトリウム及び
プラノプロフェンの1日2回点眼による抑制効果

症 状	生 食	Bromfenac sodium (%)				Pranoprofen (%)		Dexamethasone (%)				
		0.02	0.05	0.1	0.2	0.02	0.1	0.02	0.1			
a) 外眼部												
角 膜 混 濁	0.4±0.2	0.1±0.1	0.1±0.1	0	**	0	**	0.8±0.2	0.2±0.1	0.2±0.1	0	**
眼瞼結膜充血	1.7±0.1	0.7±0.1**	0.4±0.1**	0.6±0.1**	0.6±0.2**	1.9±0.4	1.3±0.2	1.3±0.3	0.4±0.1**			
眼瞼結膜浮腫	0.6±0.1	0	**	0	**	0	**	0.5±0.1	0.2±0.1**	0.3±0.2*	0	**
球結膜充血	2.6±0.1	1.3±0.3**	1.3±0.2**	1.0±0.1**	1.1±0.2**	2.8±0.2	1.9±0.1*	1.6±0.3**	1.4±0.1**			
分 泌 物	0.2±0.1	0	**	0	**	0	**	0.1±0.1	0	**	0.1±0.1	0.1±0.1
合計点	5.5±0.5	2.1±0.4**	1.9±0.3**	1.6±0.1**	1.7±0.3**	6.0±0.9	3.4±0.4*	3.5±0.9*	2.0±0.2**			
b) 内眼部												
前 房 混 濁	0.8±0.1	1.3±0.3	0.9±0.3	0.8±0.3	0.6±0.3	1.1±0.2	0.9±0.1	0.6±0.2	0.3±0.1			
虹 彩 充 血	2.6±0.1	1.0±0.2**	1.1±0.3**	1.0±0.2**	0.5±0.2**	2.5±0.2	2.1±0.1	1.5±0.5**	0.5±0.1**			
虹彩形態変化	1.6±0	1.0±0.1	0.8±0.3*	0.9±0.3*	0.2±0.2**	1.5±0.3	1.5±0.1	0.8±0.2**	0.2±0.1**			
合計点	5.1±0.1	3.3±0.3	2.8±0.9*	2.7±0.7*	1.3±0.6**	5.1±0.6	4.5±0.3	2.8±0.9*	1.0±0.2**			
外内眼部合計点	10.6±0.6	5.4±0.6**	4.7±1.1**	4.3±0.8**	3.0±0.7**	11.1±1.5	7.9±0.6	6.3±1.7**	2.9±0.3**			

値は平均土標準誤差 ($n=10$) を示す。対照群との有意差 : * ; $p<0.05$, ** ; $p<0.01$ (Dunnettの多重比較)

(2) 作用機序

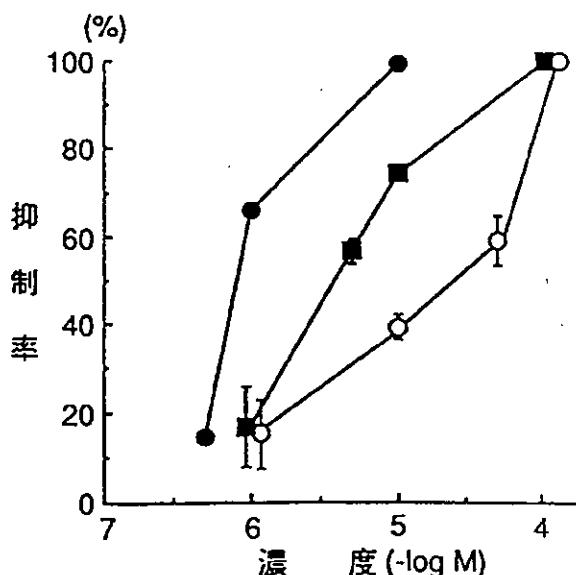
1) ウサギ虹彩毛様体PGs生合成阻害作用

[方 法]

虹彩毛様体から得た酵素液に試験薬剤とアラキドン酸等を添加して反応させた。これにエチルエーテルを加え振盪し、PGsを抽出した。定量は、ラット胃底部条片を用いたマグヌス法にて合成PGE₂の標準曲線からPGs量を算出した。

[成 績]

ウサギ虹彩毛様体でのPGs生合成に対してプロムフェナクナトリウムは用量に依存した阻害作用を示した。プロムフェナクナトリウム及びインドメタシン、プラノプロフェンの50%阻害濃度 (IC_{50}) はそれぞれ1.1、4.2及び $11.9 \mu M$ で、プロムフェナクナトリウムはインドメタシンより3.8倍、プラノプロフェンより10.9倍強力であった(図ホ-11)。



図ホ-11 家兎虹彩毛様体でのPGs生合成に対するプロムフェナクナトリウム(●)、
プラノプロフェン(○)及びインドメタシン(■)の阻害作用
値は平均値±標準誤差(n=3)を示す。

2) シクロオキシゲナーゼ阻害作用

[方 法]

シクロオキシゲナーゼ酵素源としてウシ精囊腺ミクロソームを用い、アラキドン酸からのPGE₂の産生を指標にプロムフェナクナトリウムのシクロオキシゲナーゼに対する阻害活性を検討した。

[成 績]

IC₅₀値を表ホー6に示した。プロムフェナクナトリウムの活性はインドメタシンの約12倍であった。

表ホー6 ウシ精囊由来シクロオキシゲナーゼ阻害作用

薬 剂	IC ₅₀ (M)	効力比
インドメタシン	6.5×10^{-7}	1
プロムフェナクナトリウム	7.5×10^{-8}	11.5

3) シクロオキシゲナーゼ1及び2阻害作用の選択性

[方 法]

無処置及びLPS刺激したヒト単球からそれぞれシクロオキシゲナーゼ1及び2(COX1及びCOX2と略す)cDNAをクローニングし、バキュロウイルスを用いSf9細胞に遺伝子導入した。72時間培養したCOX1及びCOX2遺伝子導入細胞からそれぞれミクロソーム画分を調整した(rhCOX1及びrhCOX2と略す)。rhCOX1又はrhCOX2希釈液にフェノール(5 mM)及びプロムフェナクナトリウム(0.03~30nM)を添加し37°Cでインキュベートした。30分後にヘマチン(1.25 μM)を添加し、さらにその1分後にアラキドン酸(30 μM)を加えて反応させた。反応開始35秒後にSnCl₂塩酸溶液を加えて反応を停止し、生成したPGH₂をPGF_{2α}に変換した。反応液中のPGF_{2α}をEIA法により定量し、COX1及びCOX2酵素活性をそれぞれ求めた。

[成 績]

COX1及びCOX2活性に対するプロムフェナクナトリウムの阻害効果を表ホー7に示した。プロムフェナクナトリウムは用量に依存した阻害効果をrhCOX1及びrhCOX2両方に示した。プロムフェナクナトリウムのrhCOX1及びrhCOX2に対するIC₅₀値はそれぞれ5.1nM及び4.0nMであった。プロムフェナクナトリウムのCOX1又はCOX2に対する選択性は認められなかった。

表ホー7 rhCOX1及びrhCOX2におけるプロムフェナクナトリウムの阻害効果

rhCOX1		阻害率(%)		
プロムフェナクナトリウム(nM)		実験1	実験2	
0.03		2.6	8.1	IC_{50} (nM)
0.3		20.6	16.5	
3		32.9	30.5	
30		89.8	87.2	
		(信頼限界 2.4 及び 9.2)		
rhCOX2		阻害率(%)		
プロムフェナクナトリウム(nM)		実験1	実験2	実験3
0.03		2.6	-10.9	-20.8
0.3		20.6	-23.9	2.5
3		32.9	20.0	35.7
30		89.8	87.9	87.1
		(信頼限界 1.9 及び 9.4)		

4) 血小板凝集抑制作用

[方 法]

3.8%クエン酸ナトリウム1.5mLに対して血液をウサギ心臓採血により13.5mL採取し混和した。これを、遠心(200×g, 10min)し、上清を多血小板血漿(Platelet Rich Plasma, PRPと略す)とし、血小板数を 6×10^5 個/mm³に調製した。

PRP 250 μLに試験薬剤25 μLを加え、37°Cで2分間インキュベートした後、凝集剤(①コラーゲン2~10 μg/mL, ②アラキドン酸80~120 μM, ③アデノシン-5'-二磷酸:ADPと略す:20 μM)25 μLを加えて自動血小板凝集測定装置により凝集を観察し、試験薬剤のかわりにそれぞれの基剤溶液を添加したときの凝集率から抑制率を求めた。

[成 績]

① コラーゲン凝集に対する作用 (PG生合成系関与の凝集反応)

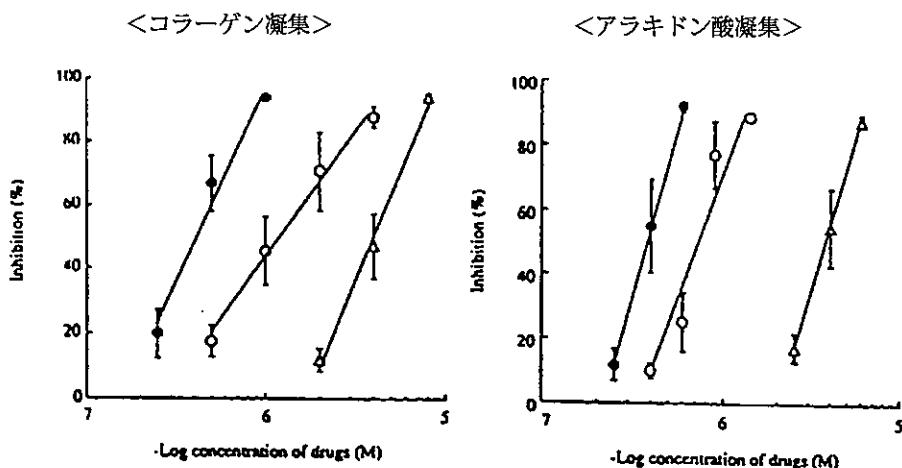
コラーゲン凝集に対する各薬剤の抑制効果を図ホー12に示した。プロムフェナクナトリウムは0.25 μMから用量に依存した凝集抑制がみられ、1 μMではほぼ完全に凝集を抑制した。インドメタシンは0.5 μMから4 μM、プラノプロフェンは2 μMから8 μMで用量依存的な凝集抑制効果を示した。各薬剤の IC_{50} は、プロムフェナクナトリウムが0.41 μM、インドメタシンが1.2 μM、プラノプロフェンでは3.9 μMであった。

② アラキドン酸凝集に対する作用 (PG生合成系関与の凝集反応)

アラキドン酸凝集に対する各薬剤の抑制効果を図ホー12に示した。プロムフェナクナトリウムは0.25 μMから用量に依存した凝集抑制がみられ、0.6 μMではほぼ完全に凝集を抑制した。インドメタシンは0.4 μMから1.4 μM、プラノプロフェンは2.5 μMから6 μMで用量依存的な凝集抑制効果を示した。各薬剤の IC_{50} は、プロムフェナクナトリウムが0.38 μM、インドメタシンが0.74 μM、プラノプロフェンでは3.7 μMであった。

③ ADP凝集に対する作用 (PG生合成系に関与しない凝集反応)

ADP凝集に対してプロムフェナクナトリウム、インドメタシン及びプラノプロフェンは、1 mMにおいても、凝集抑制はみられなかった。



図示-12 ウサギ血小板のコラーゲン凝集及びアラキドン酸凝集に対する
プロムフェナクナトリウム(●)、インドメタシン(○)及び
プラノプロフェン(△)の抑制効果
値は平均値±標準誤差(コラーゲン凝集(n=6)、アラキドン酸凝集(n=7))
を示す。

5) PGE₁拮抗作用

① マウスPGE₁腹部収縮試験

[方 法]

体重20～30gの雄性マウスを用いた。試験薬剤は31.6 μg/kgのPGE₁の腹腔内投与の20分前に経口投与した。PGE₁は10%エチルアルコール水溶液に溶解した。PGE₁投与直後のマウスを、伏せた1リットルビーカー内で腹部収縮の有無を10分間観察した。PGに対する反応性がない場合を活性ありとした。

[成 績]

PGE₁腹腔内投与後、70%のマウスで腹部収縮を起こした。プロムフェナクナトリウム3.16mg/kg投与群に抑制効果はなかったが、ペチジン20mg/kg投与群は腹部収縮を完全に抑制した。

6) PGF₂α拮抗作用

① ラット摘出子宮収縮試験

[方 法]

通気した37°CのKrebs-Hensleit液を充たしたマグヌス槽に、ラット摘出子宮を懸垂し、PGF₂α (10^{-20} ～ 10^{-15} M)による収縮反応をアイソトニックトランスデューサーを介して測定し、用量反応曲線を得た。安定化後、プロムフェナクナトリウムを添加し、子宮の自発運動に対する影響を検討した。5分後、PGF₂αを添加し、用量反応がプロムフェナ

クナトリウムによって影響を受けるか否かを検討した。

〔成 績〕

プロムフェナクナトリウムは 10^{-5} M濃度で子宮の自発運動に対し影響を及ぼさず、PGF₂αで誘発される収縮に拮抗することもなかった。

7) ヒスタミン、セロトニン、アセチルコリン拮抗作用

① モルモット摘出回腸収縮試験

〔方 法〕

通気した37℃のTyrode液を充たしたマグヌス槽に、モルモット摘出回腸を懸垂し、作動薬による収縮反応をアイソトニックトランスデューサーを介して測定し、用量反応曲線を得た。作動薬は、ヒスタミン、セロトニンは 10^{-8} Mから、アセチルコリンは 10^{-10} Mから最大収縮が得られるまで添加した。安定化後、プロムフェナクナトリウムを 10^{-4} M添加し、再度作動薬の濃度を上げて収縮反応を誘発し、添加前後の反応変化の有無を検討した。

〔成 績〕

プロムフェナクナトリウムは 10^{-4} M濃度でモルモット摘出回腸を弛緩させることはなく、また、ヒスタミン、セロトニンあるいはアセチルコリンによる収縮に対し拮抗作用を示さなかった。

8) SRS-A産生抑制作用

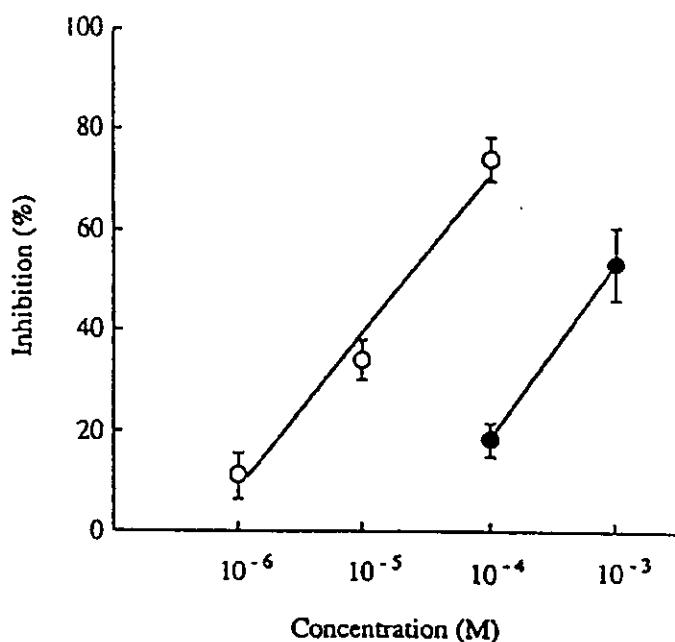
① 能動感作モルモット肺組織におけるSRS-A生成に対する作用

〔方 法〕

能動感作モルモットの肺組織を、約0.5mm角の均質な切片に調製分取し、抗原を添加してSRS-Aを誘導した。試験薬剤は抗原添加の5分前に添加し、そのSRS-A誘導に及ぼす影響を遊離SRS-A量をもって評価した。SRS-A定量はモルモット摘出回腸を用いたバイオアッセイ（マグヌス法）により行った。

〔成 績〕

試験薬剤の各濃度と抑制率を図ホー13に示した。アンレキサノクスは 10^{-6} 、 10^{-5} 及び 10^{-4} M濃度で抑制率が11.1、34.1及び74.2%と用量に依存した効果を示し、 10^{-4} M濃度に有意な抑制効果が認められた。それに対して、プロムフェナクナトリウムは 10^{-4} 及び 10^{-3} M濃度で抑制率が18.3及び53.4%と用量に依存した効果を示し、 10^{-3} M濃度で有意な抑制効果が認められたものの、その効果はアンレキサノクスに比べると弱いものであった。



図ホ-13 能動感作モルモット肺組織におけるSRS-A生成に対する
プロムフェナクナトリウム(●)及びアンレキサノクス(○)
の作用

値は平均値±標準誤差(プロムフェナクナトリウム(n=3)、
アンレキサノクス(n=6))を示す。

[まとめ及び考察]

プロムフェナクナトリウムは、上記の作用機序検討試験の結果、炎症効果器の受容体拮抗により効果を発現するのではないことが判明した。本薬剤は、主にシクロオキシゲナーゼを介するプロスタグランジン系の炎症メディエーター生合成阻害により抗炎症効果を発現するものと考えられた。

(3) 代謝物の効力についての薬理試験

1) マウスPBQ腹部収縮試験

[方 法]

体重20～28gの雄性マウスを用いた。試験薬剤の投与は刺激物質であるフェニルベンゾキノン (PBQ: 3 mg/kg) の腹腔内投与10分前に実施した。マウスは、PBQ投与直後、個体別に観察可能なケージ内で腹部収縮の有無を15分間観察した。試験薬剤はPBQに対する反応性がない場合を活性ありとした。

[成 績]

プロムフェナクナトリウム (AHR-10282B) とその代謝物4種 (AHR-10240、AHR-11665、AHR-11652、WAY-127039) の効果は、表ホー8に示した。ED₅₀値は、プロムフェナクナトリウムの0.057mg/kgに対して、AHR-10240が20.0mg/kg、AHR-11665が37.5mg/kg、AHR-11652が26.0mg/kgであった。WAY-127039については用量相関がとれず、算出不能であったが、その活性強度はAHR-11652と同程度であった。

表ホー8 プロムフェナクナトリウムとその代謝物の
マウスPBQ腹部収縮に及ぼす影響

試 験 薬 剤	ED ₅₀ (mg/kg)
プロムフェナクナトリウム	0.057
AHR-10240	20.0
AHR-11665	37.5
AHR-11652	26.0
WAY-127039	算出不能

[まとめ及び考察]

代謝物活性はプロムフェナクナトリウムの約350～670分の1程度で極めて弱いものであり、薬効への寄与は少ないものと考えられた。

2. 一般薬理試験

総括

プロムフェナクナトリウムの一般薬理試験として一般症状及び行動、中枢神経系、平滑筋、消化器系、呼吸・循環器系、水及び電解質代謝に及ぼす影響を検討し、成績を表ホー9にまとめた。プロムフェナクナトリウムはその主たる薬理作用に関連すると考察される鎮痛作用、静脈内投与時の一過性血圧上昇及び電解質代謝に対する影響は認められたが、その他、臨床上問題となるような作用は認められなかった。

表ホー9 プロムフェナクナトリウムの一般薬理作用一覧表

試験項目		動物種 (n)	適用経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
一般症状・中枢神経系	1. 一般症状及び行動に及ぼす影響	マウス(6)	経口	10、30、100	作用なし。
	2. 自発運動量に及ぼす影響	マウス(10)	経口	10、30、100	作用なし。
	3. 正常体温に及ぼす影響	ラット(6)	経口	10、30、100	作用なし。
	4. hexobarbital睡眠に対する作用	マウス(10)	経口	10、30、100	作用なし。
	5. 抗痙攣作用(pentetrazol法及び最大電撃痙攣法)	マウス(10)	経口	10、30、100	作用なし。
	6. 痙攣誘発作用(pentetrazol法及び電撃痙攣法)	マウス(10)	経口	10、30、100	閾値以下の電撃又はpentetrazolとの併用で作用なし。
	7. 鎮痛作用(酢酸ライジング法)	マウス(10)	経口	1、3、10、30、100	3mg/kg以上で鎮痛作用。
自律神経系・平滑筋	8. 摘出回腸の自動運動に及ぼす影響(マグヌス法)	ウサギ(3)	摘出組織に添加	10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} Mを添加	作用なし。
	9. 摘出回腸の各種spasmogen(アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム)収縮に及ぼす影響(マグヌス法)	モレモット(3)	摘出組織に添加	10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} Mを添加	各spasmogen収縮に対し作用なし。
呼吸循環器系	10. 平均呼吸数、平均血圧収縮期血圧、拡張期血圧、平均心拍数、平均大腿動脈血流量及び心電図に及ぼす影響	イヌ(3)	静脈内	1、3、10	10mg/kgの投与では収縮期血圧、平均血圧及び拡張期血圧の上昇と大腿動脈血流量の増加が認められた。
消化器系	11. 小腸輸送能に及ぼす影響(炭末法)	マウス(10)	経口	10、30、100	作用なし。
水及び電解質代謝	12. 水及び電解質代謝に及ぼす影響(尿量尿中 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 排泄量の測定)	ラット(6)	経口	0.01、0.1、1、10、30、100	0.01及び0.1mg/kgの投与で影響は認められなかった。1及び3mg/kgの投与で尿量及び尿中電解質(Na^+ 、 K^+ 、 Cl^-)の減少が認められた。10及び100mg/kgの投与では尿量及び尿中 Na^+ 及び Cl^- の減少が認められた。30mg/kgの投与では尿量及び尿中電解質排泄量に影響は認められなかった。

(1) 一般薬理作用

1) 一般症状及び行動に及ぼす影響

プロムフェナクナトリウムの10、30、100mg/kg群では異常な症状及び行動は認められなかった。また、プロムフェナクナトリウムの10、30、100mg/kg投与では睡眠（正向反射の消失）及び痙攣の発現は認められなかった。

2) 中枢神経系に及ぼす影響

① 自発運動量に及ぼす影響

プロムフェナクナトリウムの10、30、100mg/kg群では投与後240分まで自発運動量に影響は認められなかった。

② 正常体温に及ぼす影響

プロムフェナクナトリウムの10、30、100mg/kg群では投与後240分まで正常体温に影響は認められなかった。

③ hexobarbital睡眠に及ぼす影響

プロムフェナクナトリウムの10、30、100mg/kg群では睡眠時間に影響は認められなかった。

④ 抗痙攣作用

a) pentetrazol法

プロムフェナクナトリウムの10、30、100mg/kg群ではpentetrazol投与により間代性痙攣、強直性屈曲及び伸展痙攣の発現とそれに伴う死亡がみられたが、その程度は媒体（0.5% Tween80）群と同程度であった。

b) 最大電撃痙攣法

プロムフェナクナトリウムの10、30、100mg/kg群では最大電撃により強直性屈曲及び伸展痙攣の発現とそれに伴う死亡がみられたが、その程度は媒体（0.5% Tween80）群と同程度であった。

⑤ 痙攣誘発作用

a) pentetrazol法

プロムフェナクナトリウムの10、30、100mg/kg群では閾値以下のpentetrazol 41mg/kgの併用で間代性痙攣、強直性痙攣の誘発とそれに伴う死亡の発現は認められなかった。

b) 電撃痙攣法

プロムフェナクナトリウムの10、30、100mg/kg群では閾値以下の電撃の併用では強直性痙攣の誘発とそれに伴う死亡の発現は認められなかった。

⑥ 鎮痛作用（酢酸ライジング法）

プロムフェナクナトリウムの1mg/kg群では媒体（0.5% Tween80）群と同程度の腹部収縮回数が認められた。しかし、3、10、100mg/kg投与群では媒体群と比較して腹部収縮回数の有意な減少が認められた。

3) 平滑筋に及ぼす影響

① 摘出回腸の自動運動に及ぼす影響

媒体（生理食塩液）及びプロムフェナクナトリウムの 10^{-7} M、 10^{-6} M、 10^{-5} Mの添加では全例（3例）で自動運動波形に影響はみられず、3例の収縮波高の平均値でも影響は認められなかった。

② 摘出回腸の各種spasmogen収縮に及ぼす影響

媒体（生理食塩液）及びプロムフェナクナトリウムの 10^{-7} M、 10^{-6} M、 10^{-5} Mの添加では全例（3例）でアセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウム収縮波形に影響はみられず、3例の収縮波高の平均値でも影響は認められなかった。

4) 呼吸循環器系に及ぼす影響

媒体（生理食塩液）及びプロムフェナクナトリウムの1及び3mg/kg群では投与後60分まですべてのパラメータに変化は認められなかった。プロムフェナクナトリウムの10mg/kg群では媒体群と比較して収縮期血圧、平均血圧及び拡張期血圧の上昇（投与1分後で有意）と大腿動脈血流量の増加（投与後5分で有意）がみられたが、脈拍数及び心電図波形、平均呼吸数には変化は認められなかった。

5) 消化器系に及ぼす影響（炭末法）

プロムフェナクナトリウムの10、30、100mg/kg群では胃腸管内輸送能に影響は認められなかった。

6) 水及び電解質代謝に及ぼす影響

プロムフェナクナトリウムの0.01及び0.1mg/kg群では尿量及び尿中電解質（ Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- ）排泄量に影響は認められなかった。しかし、1及び3mg/kg群では媒体（0.5% Tween80）群と比較して尿量及び尿中電解質（ Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- ）排泄量の有意な減少が認められた。また、10及び100mg/kg群では媒体群と比較して尿量及び尿中電解質（ Na^+ 、 Cl^- ）排泄量の有意な減少が認められた。なお、30mg/kgでは尿量及び尿中電解質排泄量に影響は認められなかった。

（2）考 察

プロムフェナクナトリウムは3、10、30及び100mg/kgの経口投与で酢酸ライジング法において鎮痛作用が認められた。この鎮痛作用はプロムフェナクナトリウムの主な薬理作用であることから、無作用量は1mg/kgと他の試験項目よりかなり低用量であった。

呼吸・循環器系において、10mg/kgの静脈内投与で投与後に一過性の収縮期、平均及び拡張期血圧の上昇と大腿動脈血流量の増加が認められた。しかし、このような血圧上昇は同種同効品であるモフェゾラクでもみられていることから、この変化は同様の薬理作用を有する薬物での共通の性質であると考えられた。なお、モフェゾラクは経口投与で無麻酔イヌでの呼吸循環器系に対してほとんど影響を及ぼさず、臨床上問題となるような作用は認められなかった。

水及び電解質代謝に対して、1及び3mg/kgの経口投与で尿量と尿中Na⁺、K⁺及びCl⁻排泄量の減少が、10及び100mg/kgの経口投与で尿量及び尿中Na⁺及びCl⁻排泄量の減少がそれぞれ認められた。しかし、種々の非ステロイド抗炎症薬をラットに投与すると急性的なNa⁺排泄の抑制により尿量が減少することが報告されている。従って、これらの変化はプロムフェナクナトリウムと同様の薬理作用を有する非ステロイド性抗炎症薬の共通の性質と考えられる。

以上、プロムフェナクナトリウムの一般薬理作用を検討したが、臨床上問題となるような作用は認められなかった。

ヘ. 吸收、分布、代謝及び排泄

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄

総 括	164
1. 被験物質及びその定量法	168
(1) 標識体	168
(2) 非標識体	168
2. 動物における成績	169
(1) 吸 収	169
(2) 分 布	173
(3) 代 謝	181
(4) 排 泌	183
(5) そ の 他	185
3. ヒト（経口投与）における成績	187
(1) 血漿中放射能濃度	187
(2) 血球への分配	187
(3) 代謝物の検索	188
(4) 尿及び糞への排泄	190
(5) 線形性	190
(6) 薬物相互作用	191

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄

総括

本剤の臨床適用経路は点眼であるが、ブロムフェナクナトリウム（以下AHR-10282Bとする）の分布、代謝及び排泄の評価にあたっては、主に経口投与で行った。これは、点眼投与を実施した場合、投与量に制限があるため点眼投与のみで体内動態を明らかにするのは困難なためである。そこで、全身での薬物の分布、代謝及び排泄はその血中濃度に依存すると考えられており、本剤の体内動態はウサギを用いた眼組織への分布及び血中濃度より、経口投与での成績と合わせて、全身での分布、代謝及び排泄が予測可能であるものと判断し、以下の試験を実施した。

1. 動物における成績

(1) 吸 収

AHR-10282Bを絶食した雄ラットに経口投与したのちの血漿中濃度は、投与後1時間に最高濃度 (C_{max}) を示した後、速やかに消失した。また、摂食時の血漿中放射能の C_{max} 及び血漿中濃度曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) は絶食時の各々43及び60%であった。

(2) 分 布

雄ウサギに¹⁴C-AHR-10282Bを点眼投与したのちの眼組織中濃度は、薬剤の治療部位である角膜及び結膜で高値に存在した。点眼後72時間では、水晶体を除く全ての眼組織で検出限界以下であった。血漿中濃度は点眼後30分に C_{max} を示した後、速やかに消失した。

雄ラットに¹⁴C-AHR-10282Bを経口投与したのちの臓器・組織内濃度は、胃腸管、膀胱、肝臓及び腎臓で高かった。各臓器・組織からの消失は速く、また特に高い貯留性を示す組織は認められなかった。雌ラットにおいても雄ラットと同様の分布を示した。

妊娠28日目の雌ラットに¹⁴C-AHR-10282Bを経口投与したときの胎児の胎盤及び血漿中の放射能は各々母体のそれらに比べて低く推移した。

(3) 代 謝

雌雄ラットに経口投与したのちの血漿、排泄物及び胆汁中の代謝物を検索した結果、血漿中はAHR-10282Bが大部分を占め、代謝物はAHR-11665のみであった。尿中は、AHR-11665が主要代謝物で、他にAHR-10282B、WAY-127039及びAHR-11665の抱合体が認められた。糞中は、AHR-11665とその抱合体のみであった。胆汁中は、AHR-10282BとAHR-11665が大部分を占めた。雌雄アカゲザルを用いた試験では、血漿中はAHR-10282Bが大部分を占め、尿中ではcompound V及びAHR-11652が認められ、ラットとは異なることから、本薬剤の代謝に種差があることが推察された。また、カニクイザルの尿中では、AHR-10240と(±)-WAY-127537及び(±)-compound Aのグルクロン酸抱合体が認められた。

雄ウサギに¹⁴C-AHR-10282Bを点眼投与したのちの血漿及び前房水中の代謝物を検索した結果、血漿及び前房水中にはいずれもAHR-10282Bが7~8割を占めた。代謝物については、AHR-11665、WAY-127039、AHR-10240及びAHR-11652が検出された。

(4) 排 泄

雄ラットに¹⁴C-AHR-10282Bを経口投与したとき、96時間までに尿中に26.6%、糞中に55.1%の放射能が排泄されたことから、投与した薬剤のほとんどが短時間で排泄されると考えら

れた。雌ラットでも同様で、ラットにおける主要排泄経路は糞中であった。一方、雄カニクイザルに経口投与したとき、投与後36時間までに尿中に53.4%、糞中に8.4%の放射能が排泄され、主要排泄経路に種差が認められた。雄アカゲザルでも雄カニクイザルと同様な傾向を示した。

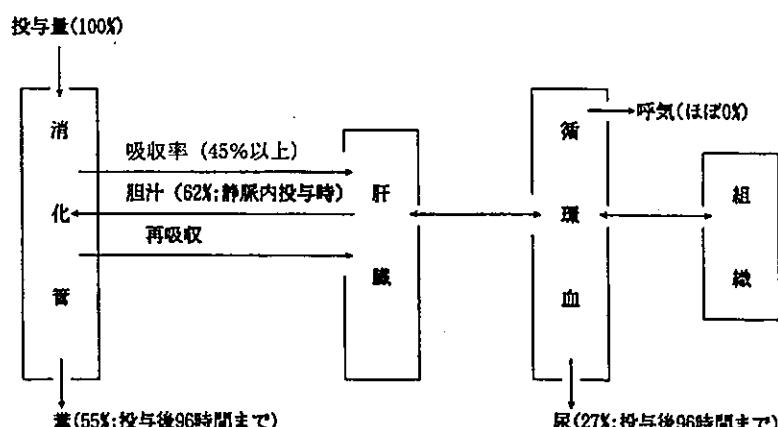
分娩後2週間の雌ラットに¹⁴C-AHR-10282Bを経口投与したのちの乳汁中放射能は、最高濃度を示した6時間後でも血漿中放射能濃度の25%であり、その消失は血漿中放射能と同様に速やかであった。血漿タンパクとの結合は、いずれの動物種でも95%以上と高かったが、非結合率としてみると、イヌとヒトで同様の結果であった。

(5) 肝薬物代謝酵素系に対する作用

マウスに0.2、1、5及び7.5mg/kgの用量で7日間経口投与したとき、肝チトクロムP-450の活性には影響しなかった。また、フェノバルビタール前処置後のラットに腹腔内投与したとき、肝及び腎臓における還元型グルタチオン濃度を有意に低下させたが、その変化はわずかで生理的に影響のない程度であった。

(6) メラニン親和性

AHR-10282Bとメラニンに高親和性である塩酸プロカインのメラニンへの結合量を比較したところ、AHR-10282Bは塩酸プロカインの約1/8の結合量であった。



雄ラットのデータに基づいた。

図ヘー1 ラットにおける生体内動態

2. ヒトにおける成績

ヒトの血漿中濃度は、経口投与後速やかに上昇し、投与後1時間に最高濃度を示した。血球への分配に関して、投与後の血液中放射能と血漿中放射能の比(B/P)は投与後0.25~6時間で0.15~0.32と低値で、ほぼ一定の値を示したことから、血中有形成分への取り込みは僅かで、また蓄積が起こらないことが推察された。排泄に関して、投与後4日間の排泄物中濃度を調べた結果、尿中に82.5%、糞中に13.2%と主要代謝経路は尿であった。代謝に関して、血漿中及び尿中の代謝物を検索した結果、主要代謝物は血漿中ではAHR-10282Bの抱合体で、尿中ではAHR-10240の他、(±)-WAY-127537及び(±)-compound Aのグルクロン酸抱合体が認められた。

表へー1 吸収、分布、代謝、排泄に関する試験一覧表

A. 被験物質

試験項目
ラベル体の合成及び分析に関する試験

B. 動物における成績

試験項目	動物種 又はヒト	投与経路	被験物質	投与量*
(1) 吸収				
1) 血漿中濃度	ラット(雄) マウス カニクイザル (雄)	経口	AHR-10282B AHR-10282B AHR-10282B	0.6 mg/kg/day 7.5 mg/kg/day 3 mg/kg/day
2) 線形性	マウス	経口	AHR-10282B	1, 5, 7.5 mg/kg
3) 吸收率	ラット(雄) ラット(雄) カニクイザル (雄)	静脈内 経口 静脈内 経口	¹⁴ C-AHR-10282B AHR-10282B AHR-10282B	1 mg/kg 1 mg/kg 1 mg/kg 1 mg/kg
4) 食餌の影響	ラット(雄) カニクイザル (雄)	経口	AHR-10282B AHR-10282B	1 mg/kg 15 mg/kg
(2) 分布				
1) 臓器・組織内濃度	ウサギ(雄) ラット (雄、雌) カニクイザル (雄、雌) アカゲザル (雄、雌)	点眼 経口	¹⁴ C-AHR-10282B ¹⁴ C-AHR-10282B ¹⁴ C-AHR-10282B ¹⁴ C-AHR-10282B	0.05 mg/eye (水和物として) 2 mg/kg 3 mg/kg 15 mg/kg
2) 全身オートラジオグラフィー	ラット (雄、雌)	経口 静脈内	¹⁴ C-AHR-10282B	1.5 mg/kg/day
3) 血球への分配	ラット(雄)	経口	¹⁴ C-AHR-10282B	0.6, 6 mg/kg
4) 血漿タンパクとの結合	マウス(雄) ラット(雄) イヌ(雄) カニクイザル アカゲザル (雄) ヒト(男)	in vitro	¹⁴ C-AHR-10282B	1.4, 10, 53 μg/mL
5) 胎盤・胎仔への移行	ラット(雌)	経口	¹⁴ C-AHR-10282B	0.9 mg/kg

表ヘー1 吸収、分布、代謝、排泄に関する試験一覧表（つづき）

試験項目	動物種 又はヒト	投与経路	被験物質	投与量
(3) 代謝 1) 代謝物の検索同定	ラット (雄、雌)	静脈内	¹⁴ C-AHR-10282B	3 mg/kg
	ラット(雌)	経口	¹⁴ C-AHR-10282B	2.35 mg/kg
	ラット (雄、雌)	経口	¹⁴ C-AHR-10282B	6 mg/kg
	アカゲザル (雄、雌)	経口	¹⁴ C-AHR-10282B	15, 45 mg/kg
	カニクイザル (雌)	経口	AHR-10282B	30 mg/kg
	ウサギ(雄)	点眼	¹⁴ C-AHR-10282B	0.5 mg/eye (水和物として)
(4) 排泄 1) 尿及び糞への排泄	ラット (雄、雌)	経口	¹⁴ C-AHR-10282B	0.6 mg/kg
	ラット (雄、雌)	経口	¹⁴ C-AHR-10282B	0.6 mg/kg
	カニクイザル (雄、雌)	経口	¹⁴ C-AHR-10282B	3 mg/kg
	アカゲザル (雄)	経口	¹⁴ C-AHR-10282B	15 mg/kg
	ラット(雄)	静脈内	¹⁴ C-AHR-10282B	3 mg/kg
	ラット(雌)	経口	¹⁴ C-AHR-10282B	2.35 mg/kg
(5) その他 1) 肝薬物代謝酵素系に対する作用	マウス(雄)	経口	AHR-10282B	0.2, 1.5, 7.5 mg/kg
	ラット(雄)	腹腔内	AHR-10282B	40 mg/kg
	—	in vitro	AHR-10282B	1 mM

C. ヒトにおける成績

試験項目	被験者	投与経路	被験物質	投与量
(1) 血漿中濃度				
(2) 血球への分配				
(3) 代謝物の検索				
(4) 尿及び糞中排泄				
(5) 線形性	健常男子	経口	¹⁴ C-AHR-10282B	50 mg
(6) 薬物相互作用	健常人	経口	AHR-10282B	25, 50, 75 mg
	健常男子	経口	AHR-10282B	150 mg/day

*投与量は特記しない限り脱水物量として表記した。

1. 被験物質及びその定量法

(1) 標識体

1) 被験物質

AHR-10282B標識体 (^{14}C -AHR-10282B) は 蒸留水、
生理食塩液又は点眼液基剤に溶解して用いた。また、必要に応じて非標識体AHR-10282Bで
の希釈を行った。なお、比放射能及び放射化学的純度は表へ一 2 に示した。

表へ一 2 ^{14}C -AHR-10282Bの比放射能及び放射化学的純度

ロット番号	非放射能($\mu\text{Ci}/\text{mg}$)	放射化学的純度(%)	入手先
80477-52-1	30.78	>94.5%	A. H. Robins
81101-129	24.98	>99.1%	A. H. Robins
CF96438	85.0	>99.4%	Amersham

2) 定量法

試料調製後、液体シンチレーションカウンターにて放射能を測定した。また定量限界は、
ウサギにおける点眼後の眼組織移行試験は0.1ng/g or mLで、他の試験では30ng/g or mL
であった。

(2) 非標識体

1) 被験物質

AHR-10282Bを蒸留水又は生理食塩液に溶解したものを用いた。

2) 定量分析法

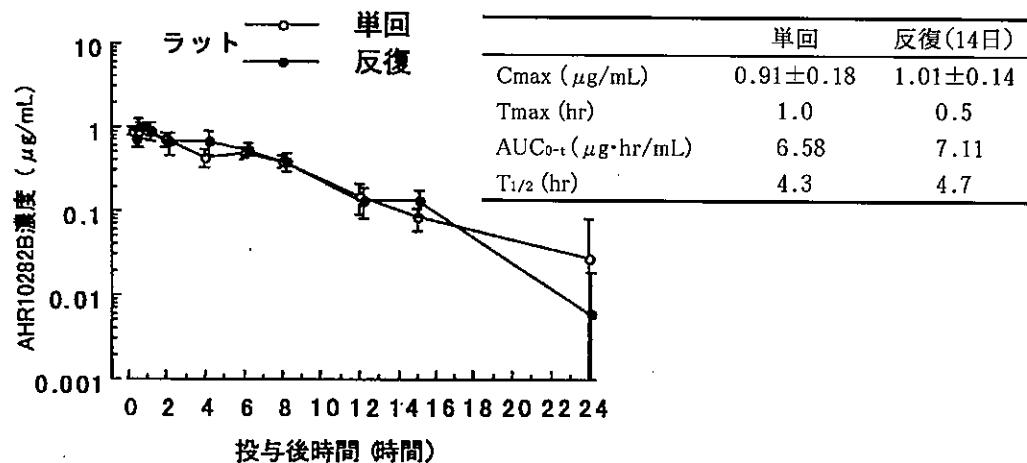
高速液体クロマトグラフ法で行った。また、この方法による定量限界は30ng/mLであった。

2. 動物における成績

(1) 吸 収

1) 血漿中濃度

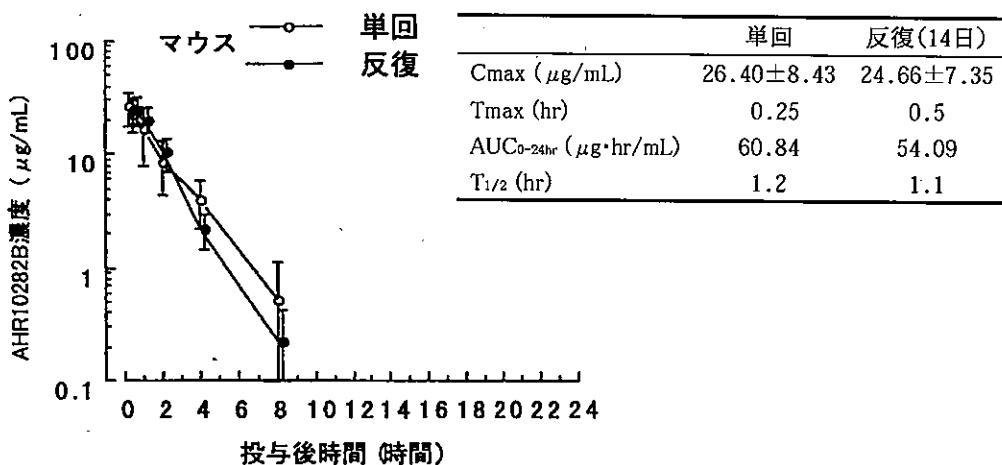
絶食した雄ラットにAHR-10282Bを0.6mg/kgの用量で経口投与したのちの血漿中濃度は、投与後1時間に最高濃度 (C_{max}) $0.91 \mu\text{g/mL}$ を示した後速やかに減少し、投与後24時間には $0.03 \mu\text{g/mL}$ を示した。血漿中濃度曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) は $6.58 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であった。また、同用量を1日1回14日間反復経口投与したのちの血漿中濃度は、投与後0.5時間に C_{max} $1.01 \mu\text{g/mL}$ を示し、投与後24時間では $0.01 \mu\text{g/mL}$ を示した。 $AUC_{0-24\text{hr}}$ は $7.11 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であった。AHR-10282Bは単回及び反復経口投与での血漿中濃度が同様に推移することから、反復投与による蓄積は起こらず、また薬物代謝酵素の誘導も起こらないことが推察された。また、マウスを用いた試験でも単回投与と反復投与の血漿中濃度はラットに類似した傾向を示したが、雄カニクイザルを用いた試験では、反復投与における $AUC_{0-24\text{hr}}$ は単回投与における $AUC_{0-24\text{hr}}$ と比べて有意に増加した。しかし4例中1例の C_{max} ($12.33 \mu\text{g/mL}$) 及び $AUC_{0-24\text{hr}}$ ($5.73 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$) が高値を示したため、単回投与と反復投与で統計上有意な差が見られたと考えられることから、カニクイザルにおいても単回投与と反復投与の血漿中の濃度推移はラットと類似した傾向を示すと考えられた(図ヘー3～5)。



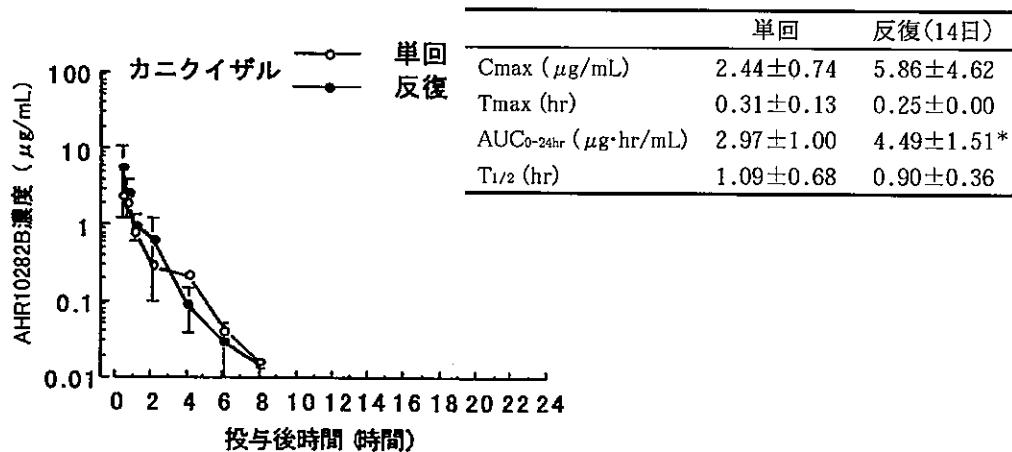
図ヘー3 ラットにAHR-10282B (0.6mg/kg) を単回または反復投与したときの血漿中濃度

平均値又は平均値土標準偏差、1時点5例で時点毎に使用動物は異なる。

$t=\infty$ (単回) 又は24hr (反復)。



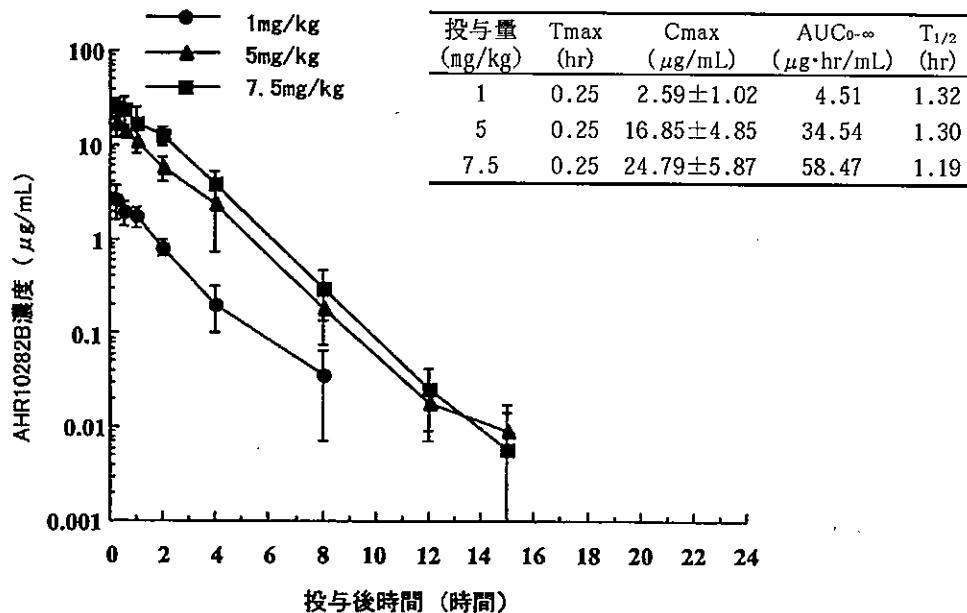
図へー4 マウスにAHR-10282B (7.5mg/kg) を単回または反復投与したときの
血漿中濃度
平均値又は平均値±標準偏差、1時点5例で時点毎に使用動物は異なる。



図へー5 カニクイザルにAHR-10282B (3 mg/kg) を単回または反復投与したときの
血漿中濃度
n=4、平均値±標準偏差、* : p<0.05 (paired t-test)

2) 線形性

マウスにAHR-10282Bを1、5及び7.5mg/kgの用量で単回経口投与したのちの血漿中濃度を測定した。AHR-10282BのC_{max}及びAUC_{0-∞}は5及び7.5mg/kg投与群で用量の増加に比例して上昇した。1mg/kg投与群ではAUCが中及び高用量投与群から予測されるよりも低い値を示した。C_{max}が用量にはほぼ比例して増加し、T_{max}も全ての用量でほぼ同じであり、また全ての用量で消失半減期がほぼ同じであることから、用量増加は本薬の吸収及び消失プロファイルに影響しないと考えられる。1mg/kg投与群でAUCが低い値を示したのは、より高用量投与したときよりも早期に定量限界を下回ったことなどの要因によると考えられた。よって、AHR-10282Bの経口投与後の血漿中薬物動態は、線形性が維持されていると考えられた(図ヘ-6)。



図ヘ-6 マウスにAHR-10282B (1、5、7.5mg/kg) を単回投与したのちの血漿中濃度
平均値又は平均値±標準偏差、1時点8例で時点毎に使用動物は異なる。

3) 吸收率

絶食した雄ラットに¹⁴C-AHR-10282B又はAHR-10282Bを1 mg/kgの用量で静脈内又は経口投与したのちの血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-∞}) は各々56.11 μg · eq · hr/mL又は24.46 μg · hr/mLであり、この結果から吸収率は44.6%以上と推定された。雄カニクイザルを用いた試験でも同様の結果(43.0%)であった。

4) 食餌の影響

絶食又は摂食した雄ラットにAHR-10282Bを1 mg/kgの用量で経口投与し、血漿中濃度を比較した。その結果、絶食ラットのC_{max}及びAUC_{0-∞}が標準飼料を与えたラットよりも有意に高く、各々2.4倍及び1.7倍であった(表へ-3)。雄カニクイザルを用いた試験でもラットと同様の結果が得られた(表へ-4)。また、標準、高脂肪、高蛋白あるいは高炭水化物飼料を与えた雄ラットの血漿中薬物動態を比較したところ、高脂肪及び高炭水化物飼料を与えたラットと標準飼料を与えたラットに差はなかったが、高蛋白飼料を与えたラットのC_{max}及びAUC_{0-∞}は有意に高く、各々2.3倍及び1.8倍であった(表へ-3)。

以上、生物学的利用率(BA)は食餌により減少するものの、飼料中の蛋白質含量が高い場合にはBAの減少が起こらない可能性が示唆された。この高蛋白食での現象は、蛋白が胃内pHを低く維持して非解離型薬物の割合を上昇させたことなどによる可能性が考えられた。なお、点眼投与の場合には主に鼻涙管を介して全身循環に入ると考えられていることから¹⁾、このような食餌の影響は起こりにくいと推察された。

表へ-3 絶食及び高脂肪、高蛋白、高炭水化物あるいは標準飼料を与えた雄ラットにAHR-10282Bを1 mg/kgの用量で経口投与したときの薬物動態

	絶食	標準飼料	高脂肪	高蛋白	高炭水化物
C _{max} (μg/mL)	5.03±2.46*	2.14±0.84	2.19±1.39	4.92±1.78*	1.71±1.32
T _{max} (hr)	0.5	1	.1	0.5	1
AUC _{0-∞} (μg · hr/mL)	24.46*	14.76	17.27	25.83*	13.84
T _{1/2} (hr)	4.3	5.1	4.8	3.6	4.7

値は平均値又は平均値±標準偏差、1時点5例で時点毎に使用動物は異なる
標準飼料群に対する有意差；* : p<0.05 (Student のt検定)

表へ-4 絶食又は標準飼料を与えた雄カニクイザルにAHR-10282Bを15mg/kgの用量で経口投与したときの薬物動態

	絶食	摂食(標準飼料)
C _{max} (μg /mL)	85.1±3.15	29.0±22.0
T _{max} (hr)	0.42±0.17	0.21±0.08
AUC _{0-∞} (μg · hr/mL)	100.55±28.4	53.59±28.18

n=4、値は平均値±標準偏差

1) Lee, V.H.L. et al : Review : Topical ocular drug delivery : Recent developments and future challenges. J. Ocul. Pharmacol. 2(1), 67-108, 1986.

(2) 分 布

1) 臓器・組織内濃度

① ウサギにおける点眼後の眼組織移行

雄性白色ウサギに¹⁴C-AHR-10282B点眼液を両眼結膜囊内に0.05mg/50 μL/eye（水和物として）の用量で単回点眼投与したのちの各眼組織、血液、血漿及び肝臓中の放射能濃度を、投与後72時間まで測定した。各眼組織中放射能濃度は本薬剤の治療部位である角膜及び結膜で高かった。消失については、眼組織では血漿と同様の推移を示し、投与後72時間では水晶体を除く他の眼組織はすべて検出限界以下であり、特に高い貯留性を示す眼組織は認められなかった（表へー5）。

また、同用量を1日1回、最高21回反復点眼投与したとき、血漿中放射能濃度は21回投与までにほぼ定常状態になるものと考えられた。また、各眼組織及び肝臓における分布も組織/血漿中放射能濃度比に大きな変化がないことから、反復投与による特定組織への蓄積性はなく、すべての測定組織が21回投与までにほぼ定常状態になるものと考えられた（表へー6）。消失については、最終投与後168時間で約半数の組織で低レベルの放射能が認められたが、その中でも特に水晶体及び肝臓では消失が遅く、投与後8時間での値の各々37%及び21%認められた。このように、反復投与後の眼組織からの放射能の消失は単回投与と比較して緩慢であったものの、放射能は確実に減少したことから、特定組織への残留性はないものと考えられた（表へー7）。

表へー5 雄ウサギに¹⁴C-AHR-10282B点眼液を単回点眼投与したときの薬物動態

組織	放射能濃度(ng eq. of AHR-10282B/g or mL)									
	15分後	30分後	1時間後	2時間後	4時間後	8時間後	12時間後	24時間後	48時間後	72時間後
角 膜	4443.2 ±2416.0	1690.4 ±155.2	1780.0 ±371.9	2012.9 ±877.0	792.5 ±167.6	362.9 ±117.2	145.7 ±79.8	14.1 ±7.5	2.4 ±1.0	N.D.
結 膜	1697.8 ±974.7	817.1 ±174.0	546.9 ±323.1	742.1 ±384.8	235.6 ±71.3	62.0 ±9.6	58.7 ±13.6	13.7 ±13.1	2.8 ±1.2	N.D.
外 眼 筋	81.5 ±82.8	69.2 ±19.3	17.9 ±0.8	80.0 ±108.8	29.7 ±7.8	6.1 ±6.1	14.9 ±22.4	N.D.	N.D.	N.D.
前 部 強 膜	1850.7 ±1466.6	823.2 ±274.6	484.0 ±107.9	729.8 ±370.9	264.2 ±27.7	44.6 ±11.7	21.2 ±8.2	7.6 ±4.7	1.3 ±0.3	N.D.
後 部 強 膜	36.1 ±35.6	54.3 ±27.2	31.4 ±10.1	113.0 ±100.0	54.3 ±8.8	9.3 ±4.1	15.8 ±19.6	1.1 ±0.9	N.D.	N.D.
虹 彩・毛 様 体	115.7 ±48.0	225.4 ±23.9	88.2 ±28.3	96.7 ±58.8	75.8 ±32.5	28.3 ±20.1	20.2 ±7.6	7.9 ±4.3	1.7 ±0.8	N.D.
前 房 水	8.5 ±5.8	95.4 ±29.0	57.0 ±16.0	116.0 ±71.3	43.7 ±13.7	18.7 ±8.8	5.8 ±2.6	3.8 ±3.4	N.D.	N.D.
水 晶 体	1.7 ±1.3	7.2 ±4.3	0.7 ±0.2	1.8 ±1.0	1.8 ±0.7	1.3 ±0.8	1.4 ±0.4	0.8 ±0.5	0.8 ±0.4	0.5 ±0.1
硝 子 体	2.3 ±2.0	4.1 ±2.2	1.3 ±1.3	2.4 ±2.5	0.5 ±0.2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
網・脈絡膜	26.9 ±3.5	37.0 ±18.6	20.7 ±4.0	22.4 ±3.7	27.5 ±6.1	5.3 ±4.2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
肝 臓	25.1 ±2.3	33.3 ±6.3	21.7 ±6.4	16.7 ±3.8	12.8 ±0.9	4.9 ±1.3	3.3 ±1.6	2.1 ±1.4	N.D.	N.D.
血 液	45.1 ±16.8	71.7 ±29.2	19.2 ±7.5	9.2 ±2.2	7.8 ±2.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
血 漿	76.3 ±28.9	113.2 ±48.4	31.2 ±13.3	15.2 ±3.8	12.7 ±3.3	1.9 ±0.6	1.1 ±0.3	N.D.	N.D.	N.D.

n=3、値は平均値±標準偏差、N.D.は検出限界以下を示す。

表へ－6 雄ウサギに¹⁴C-AHR-10282B点眼液を単回又は反復点眼投与後24時間の臓器・組織内濃度

組織	放射能濃度(ng eq. of AHR-10282B/g or mL)			
	1回	7回	14回	21回
角膜	14.1±7.5	12.1±1.8	18.9±2.7	14.3±4.7
結膜	13.7±13.1	15.4±5.4	17.7±7.0	12.3±1.3
外眼筋	N.D.	1.1±0.7	1.7±1.1	1.2±0.4
前部強膜	7.6±4.7	5.8±0.9	7.8±2.6	6.1±1.3
後部強膜	1.1±0.9	1.3±0.4	1.5±0.4	1.8±0.5
虹彩・毛様体	7.9±4.3	4.9±1.1	9.3±5.0	9.9±4.1
前房水	3.8±3.4	N.D.	N.D.	N.D.
水晶体	0.8±0.5	2.5±0.2	3.1±0.9	3.2±0.5
硝子体	N.D.	N.D.	N.D.	0.1±0.0
網・脈絡膜	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
肝臓	2.1±1.4	4.1±0.7	5.0±0.5	4.9±1.4
血液	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
血漿	N.D.	0.9±0.1	1.2±0.3	1.3±0.3

n=3、値は平均値±標準偏差、N.D.は検出限界以下を示す。

表へ－7 雄ウサギに¹⁴C-AHR-10282B点眼液を21回反復点眼投与したときの薬物動態

組織	放射能濃度(ng eq. of AHR-10282B/g or mL)			
	8時間後	24時間後	72時間後	168時間後
角膜	295.5±64.7	14.3±4.7	3.0±0.6	1.9±0.3
結膜	82.9±16.2	12.3±1.3	5.0±1.5	3.5±0.8
外眼筋	5.9±1.3	1.2±0.4	N.D.	N.D.
前部強膜	59.9±25.2	6.1±1.3	2.7±0.9	1.5±0.2
後部強膜	14.9±5.2	1.8±0.5	1.2±0.3	1.0±0.2
虹彩・毛様体	25.6±7.8	9.9±4.1	N.D.	N.D.
前房水	12.8±5.0	N.D.	N.D.	N.D.
水晶体	3.5±0.9	3.2±0.5	2.1±1.0	1.3±1.0
硝子体	0.5±0.3	0.1±0.0	N.D.	N.D.
網・脈絡膜	7.2±3.9	N.D.	N.D.	N.D.
肝臓	9.6±1.3	4.9±1.4	3.6±1.6	2.0±1.1
血液	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
血漿	3.0±0.7	1.3±0.3	0.8±0.1	N.D.

n=3、値は平均値±標準偏差、N.D.は検出限界以下を示す。

② ラットにおける経口投与後の臓器・組織内移行

雌雄ラットに¹⁴C-AHR-10282Bを2 mg/kg単回経口投与したのちの臓器・組織内放射能濃度を測定した。ほとんどの組織は投与後5時間に最高濃度を示し、胃腸管で高い放射能が認められ、次いで膀胱、肝臓、腎臓、前立腺、甲状腺の順であった。他の組織では血漿中放射能濃度と同程度もしくはそれ以下であった。ほとんどの臓器及び組織内放射能濃度は、投与後12時間以降、血漿中放射能に対応して消失し、特に高い蓄積性を示す臓器は認められなかった。また、雌雄に差はなかった（表へー8）。

③ サルにおける経口投与後の臓器・組織内移行

雌雄カニクイザル及びアカゲザルに¹⁴C-AHR-10282Bを単回経口投与したのちの臓器・組織内放射能濃度についても、ラットとほぼ同様の結果であった（表へー9）。

表へー8 雌雄ラットに¹⁴C-AHR-10282Bを経口投与したときの臓器・組織内分布

組 織	¹⁴ C-AHR-10282B(μg·eq./g tissue)					
	0.5hr(雄/雌)	1hr(雄/雌)	5hr(雄/雌)	12hr(雄/雌)	24hr(雄/雌)	48hr(雄/雌)
副 腎	1.11 / 2.02	1.97 / 2.13	2.05 / 2.43	1.03 / 1.85	0.481 / 0.599	0.233 / 0.285
膀 胱	0.920 / 1.55	4.68 / 3.00	9.62 / 3.97	3.03 / 3.16	0.920 / 0.865	0.382 / 0.279
骨 髓	0.436 / 0.533	0.440 / 0.585	0.539 / 0.642	0.297 / 0.399	0.093 / 0.169	0.038 / 0.090
脳	0.133 / 0.219	0.222 / 0.308	0.297 / 0.340	0.117 / 0.172	0.027 / 0.052	0.018 / 0.022
眼	0.183 / 0.255	0.300 / 0.349	0.550 / 0.508	0.225 / 0.317	0.086 / 0.161	0.052 / 0.082
脂 肪 組 織	0.382 / 0.343	0.508 / 0.552	0.593 / 0.695	0.440 / 0.516	0.306 / 0.435	0.215 / 0.201
心 臓	0.754 / 0.829	0.830 / 0.973	0.974 / 1.05	0.567 / 0.665	0.138 / 0.248	0.078 / 0.096
腎 臓	4.87 / 5.98	6.00 / 5.13	4.87 / 6.53	2.20 / 3.64	0.589 / 1.13	0.282 / 0.425
肝 臓	1.64 / 1.72	2.77 / 2.13	4.78 / 3.86	3.87 / 2.92	1.79 / 1.17	1.61 / 0.572
肺	0.846 / 0.981	0.938 / 1.13	1.14 / 1.37	0.675 / 0.856	0.222 / 0.348	0.115 / 0.145
リ ン パ 液	0.493 / 0.802	1.26 / 0.854	1.16 / 1.25	0.691 / 1.29	0.480 / 0.493	0.181 / 0.243
筋 肉	0.238 / 0.344	0.373 / 0.403	0.365 / 0.417	0.204 / 0.309	0.073 / 0.099	0.038 / 0.044
脾 臓	0.508 / 0.638	0.62 / 0.767	0.769 / 1.03	0.396 / 0.640	0.159 / 0.295	0.091 / 0.138
松 果 体	ND / ND	9.30 / ND	4.20 / 25.6	ND / ND	ND / ND	ND / ND
皮 膚(無色素)	0.501 / 0.691	0.775 / 0.655	0.822 / 0.844	0.504 / 0.940	0.185 / 0.461	0.110 / 0.142
皮 膚(有色素)	0.717 / 0.836	0.764 / 0.746	0.887 / 1.27	0.640 / 0.860	0.208 / 0.289	0.114 / 0.166
脾 臓	0.302 / 0.422	0.353 / 0.421	0.417 / 0.546	0.223 / 0.355	0.072 / 0.143	0.037 / 0.059
胸 腺	0.273 / 0.342	0.329 / 0.462	0.439 / 0.471	0.229 / 0.325	0.068 / 0.106	0.027 / 0.057
甲状腺+副甲状腺	2.92 / 2.01	4.35 / 3.12	3.14 / 2.30	2.05 / 2.25	0.597 / 1.91	0.29 / 0.363
副 睾 丸	0.375 / —	0.575 / —	1.03 / —	0.612 / —	0.245 / —	0.12 / —
前 立 腺	1.02 / —	2.64 / —	1.27 / —	1.30 / —	0.563 / —	0.34 / —
精 囊	0.480 / —	1.05 / —	0.933 / —	0.690 / —	0.254 / —	0.08 / —
睾 丸	0.133 / —	0.293 / —	0.626 / —	0.314 / —	0.073 / —	0.03 / —
精 管	0.969 / —	1.87 / —	2.58 / —	1.79 / —	0.627 / —	0.49 / —
卵 巢	— / 1.64	— / 2.36	— / 2.74	— / 1.28	— / 0.695	— / 0.275
子 宮	— / 1.04	— / 1.17	— / 2.07	— / 0.947	— / 0.395	— / 0.123
胃	15.5 / 19.7	11.5 / 9.15	3.37 / 3.39	0.870 / 0.423	0.204 / 0.408	0.13 / 0.133
胃 内 容 物	35.9 / 49.9	43.0 / 40.1	20.7 / 23.1	1.05 / 0.242	0.501 / 0.698	1.26 / 0.387
小 腸	1.21 / 2.05	2.57 / 3.48	3.75 / 3.86	4.47 / 2.50	0.747 / 0.802	0.27 / 0.680
小 腸 洗 液	1.65 / 2.91	2.98 / 3.80	7.83 / 6.11	7.13 / 3.36	1.04 / 1.40	0.57 / 1.12
盲 腸・大 腸	0.201 / 0.378	0.454 / 0.444	2.15 / 1.57	6.30 / 4.53	1.54 / 1.72	0.57 / 0.654
盲 腸・大 腸 洗 液	0.142 / 0.284	0.238 / 0.207	8.25 / 5.87	23.2 / 16.4	3.09 / 2.82	1.57 / 2.18
全 血	2.01 / 2.14	1.97 / 2.28	2.21 / 2.64	1.33 / 2.01	0.374 / 0.660	0.16 / 0.273
血 漿	3.37 / 3.54	3.28 / 3.84	3.64 / 4.76	2.19 / 3.30	0.637 / 1.12	0.27 / 0.480

各時間 n=3、値は平均値、ND：検出されず、—：測定せず

表へー9 雌雄カニクイザル及びアカゲザルに¹⁴C-AHR-10282Bを経口投与したときの臓器・組織内分布

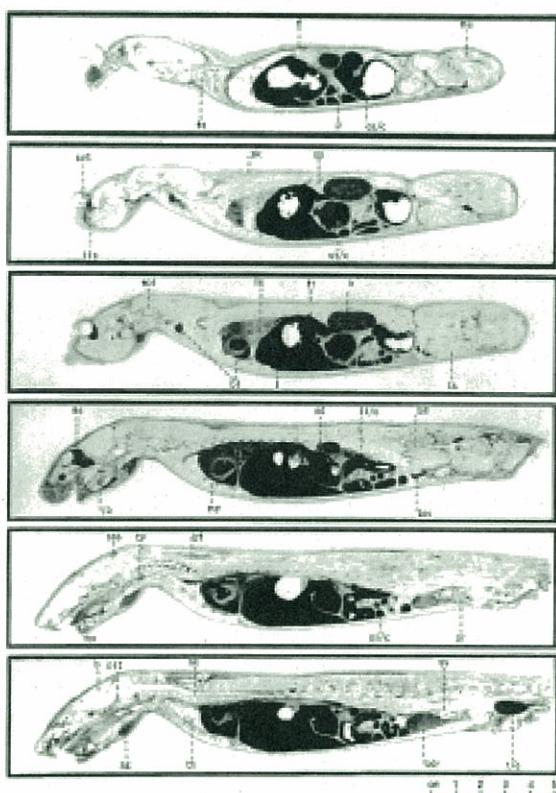
組 織	¹⁴ C-AHR-10282B(μg·eq./g tissue)					
	カニクイザル(3mg/kg)			アカゲザル(15mg/kg)		
	0.5hr(雄/雌)	4hr(雄/雌)	36hr(雄/雌)	0.5hr(雄/雌)	4hr(雄/雌)	36hr(雄/雌)
皮膚	0.052 / 0.544	0.535 / 0.432	0.049 / 0.051	0.846 / 2.55	ND / 1.25	ND / 0.207
眼・水晶体・左	ND / ND	ND / 0.135	ND / ND	ND / ND	ND / ND	0.277 / 0.426
眼・水晶体・右	ND / ND	ND / 0.080	ND / ND	0.550 / 13.5	ND / 0.145	ND / ND
眼・網強膜・左	0.074 / 1.12	3.16 / 0.858	0.059 / 0.076	3.27 / 12.5	2.69 / 2.07	0.203 / 0.297
眼・網強膜・右	0.114 / 1.02	0.785 / 0.792	0.029 / 0.087	4.60 / 6.03	2.68 / 2.55	0.249 / ND
眼・前房水・左	ND / ND	ND / ND	ND / ND	ND / ND	ND / ND	ND / ND
眼・前房水・右	ND / ND	ND / ND	ND / ND	ND / ND	ND / ND	ND / ND
眼・硝子体・左	ND / ND	ND / ND	ND / ND	ND / ND	ND / ND	ND / ND
眼・硝子体・右	ND / ND	ND / ND	ND / ND	ND / ND	ND / ND	ND / ND
眼・虹彩・左	0.020 / 0.366	0.539 / 0.468	0.033 / 0.043	ND / 5.21	1.93 / 0.861	ND / ND
眼・虹彩・右	0.048 / 0.517	0.403 / 0.624	0.015 / 0.048	5.24 / 0.735	0.804 / ND	ND / ND
脳皮質	ND / 0.554	0.595 / 0.616	ND / ND	2.08 / 4.64	1.46 / 1.76	ND / ND
大脳	ND / 0.608	0.525 / 0.611	ND / ND	1.94 / 5.79	1.22 / 1.19	ND / ND
小脳	0.082 / 0.622	0.509 / 0.585	0.017 / 0.021	2.33 / 5.79	1.20 / 1.26	ND / ND
脳幹	0.085 / 0.634	0.699 / 0.775	0.025 / 0.030	0.851 / 5.98	1.65 / 2.22	ND / ND
前頭葉	0.088 / 0.692	0.519 / 0.569	0.018 / 0.018	1.13 / 6.25	1.37 / 1.27	ND / ND
松果体	1.13 / ND	3.19 / ND	ND / ND	ND / 8.35	2.43 / ND	ND / 2.68
甲状腺・副甲状腺	0.242 / 1.45	0.326 / 1.20	0.027 / 0.034	2.96 / 7.37	0.773 / 1.05	ND / 0.239
胸腺	0.151 / 0.955	0.361 / 0.420	0.032 / 0.042	3.27 / 18.4	0.738 / 1.98	ND / ND
肺	0.439 / 3.95	0.696 / 0.622	ND / 0.070	11.5 / 26.5	1.88 / 1.26	ND / ND
心臓	0.270 / 2.54	0.543 / 0.492	0.495 / ND	7.16 / 19.7	1.18 / 1.31	ND / ND
肝胆汁	5.37 / 9.20	3.05 / 5.22	0.279 / 0.266	105 / 110	6.81 / 6.84	1.28 / 1.05
胆囊	1.81 / 9.08	205 / 164	44.8 / 99.1	1020 / 269	527 / 845	142 / 197
脾臓	1.76 / 5.96	45.2 / 54.4	6.91 / 16.0	188 / 136	54.1 / 87.9	16.7 / 47.9
胃	0.222 / 1.27	0.374 / 0.479	ND / ND	1.37 / 51.9	0.910 / 1.01	ND / ND
胃液	118 / 80.7	1.06 / 3.39	0.058 / 0.066	397 / 582	37.9 / 18.3	ND / ND
小腸	15.9 / 25.1	0.243 / 0.953	ND / ND	403 / 304	127 / 173	ND / ND
小腸洗液	2.58 / 4.27	4.44 / 10.5	0.331 / 0.560	30.4 / 91.5	9.04 / 22.0	ND / 0.762
大腸・盲腸	0.867 / 0.466	5.38 / 10.7	0.203 / 0.373	36.4 / 176	25.7 / 118	ND / 0.527
大腸・盲腸洗液	0.917 / 1.24	4.20 / 1.88	0.567 / 0.546	3.58 / 37.8	5.38 / 9.52	0.602 / 0.231
腎臓	0.155 / 0.121	9.62 / 4.47	6.35 / 10.7	0.236 / 4.52	23.1 / 32.7	8.79 / 5.36
副腎	5.10 / 21.8	3.77 / 9.65	0.231 / 0.257	116 / 165	12.0 / 20.8	ND / 0.499
リンパ節	0.389 / 2.61	0.703 / 0.853	0.039 / 0.036	2.40 / 22.2	2.55 / 2.31	ND / 0.333
膀胱	0.344 / 1.44	0.415 / 0.617	0.031 / 0.030	4.88 / 66.7	1.47 / 2.65	ND / ND
筋肉	0.310 / 2.11	0.601 / 0.848	ND / ND	8.79 / 137	1.71 / 7.91	ND / ND
筋膜	1.03 / 45.8	1.40 / 5.75	0.228 / 0.202	45.5 / 49.1	4.40 / 14.4	0.941 / 0.932
筋骨	ND / 0.579	0.250 / 0.284	ND / ND	1.27 / 6.11	0.621 / 0.836	ND / ND
脂肪組織	0.159 / 0.462	1.08 / 0.422	ND / ND	0.507 / 22.6	1.47 / 3.09	ND / ND
精巢	0.086 / 0.698	0.639 / 0.904	0.038 / 0.020	3.13 / 17.2	2.64 / 3.83	ND / ND
前立腺	ND / NA	0.414 / NA	ND / NA	1.73 / NA	1.05 / NA	ND / NA
精囊	0.236 / NA	0.400 / NA	0.087 / NA	6.20 / NA	1.60 / NA	ND / NA
精管	0.216 / NA	0.500 / NA	0.118 / NA	3.38 / NA	2.18 / NA	ND / NA
精巢上体	0.118 / NA	0.585 / NA	0.025 / NA	2.60 / NA	ND / NA	0.144 / NA
卵巣	0.127 / NA	0.461 / NA	0.030 / NA	3.46 / NA	1.08 / NA	ND / NA
子宫	NA / 1.06	NA / 0.747	NA / 0.026	NA / 10.1	NA / 0.696	NA / ND
全血	NA / 1.94	NA / 0.617	NA / 0.036	NA / 20.5	NA / 1.58	NA / ND
血漿	0.664 / 6.12	0.314 / 0.401	0.022 / 0.024	19.3 / 73.4	1.23 / 1.53	0.0851 / 0.0594
	1.06 / 9.74	0.457 / 0.587	0.031 / 0.032	35.4 / 117	2.06 / 2.39	0.142 / 0.114

各時間 n=3、値は平均値、ND：検出されず、NA：測定せず

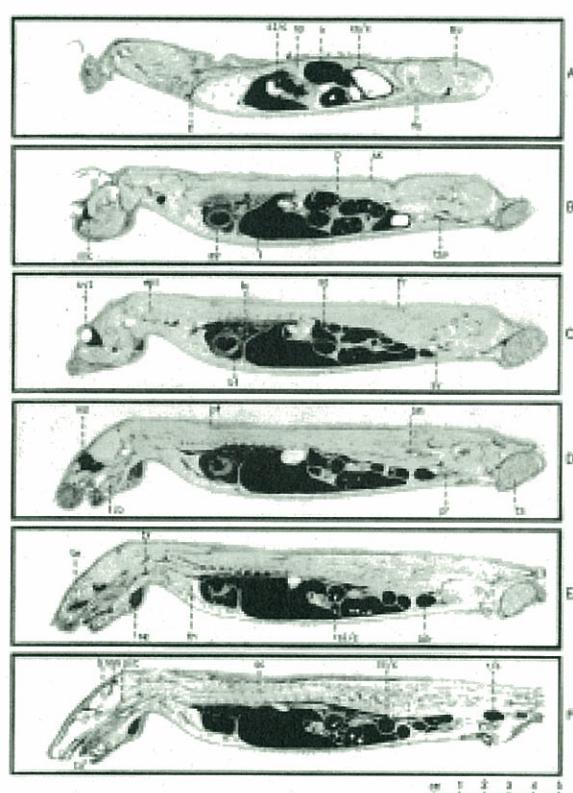
2) 全身オートラジオグラフィー

雌雄ラットに¹⁴C-AHR-10282Bを1.5mg/kg/dayの用量で7日間反復経口投与したのちの全身オートラジオグラムを作成し、投与後1～48時間の放射能の分布並びに推移を観察した。投与後の吸収は速く、投与後3～7時間にはほとんどの組織に移行していた。放射能は胃腸管、肝臓及び腎臓で高値に認められ、血液、筋肉、大動脈壁、ハーダー腺、唾液腺、ぶどう膜及び他の腺組織に広く分布した。投与後48時間ではそれまでの時点と同様の黒化傾向を示したが、その程度はかなり低かった(図ヘ-7)。

投与後1時間



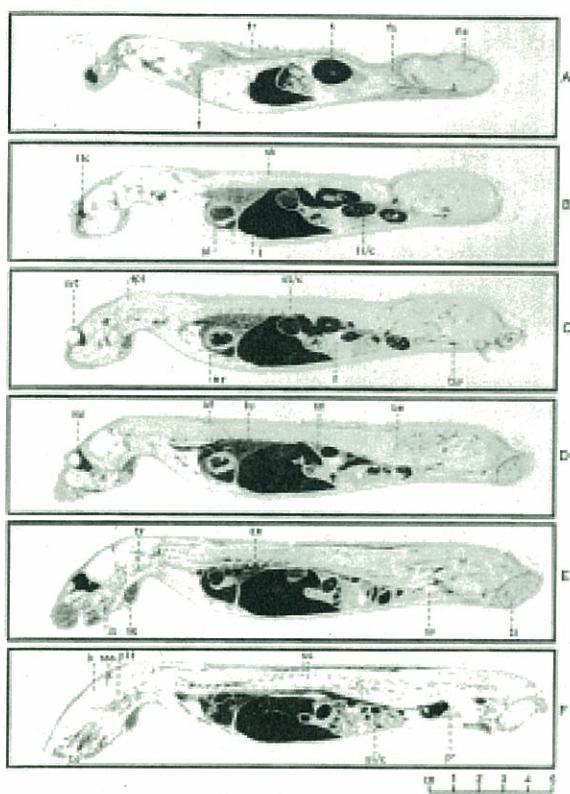
投与後3時間



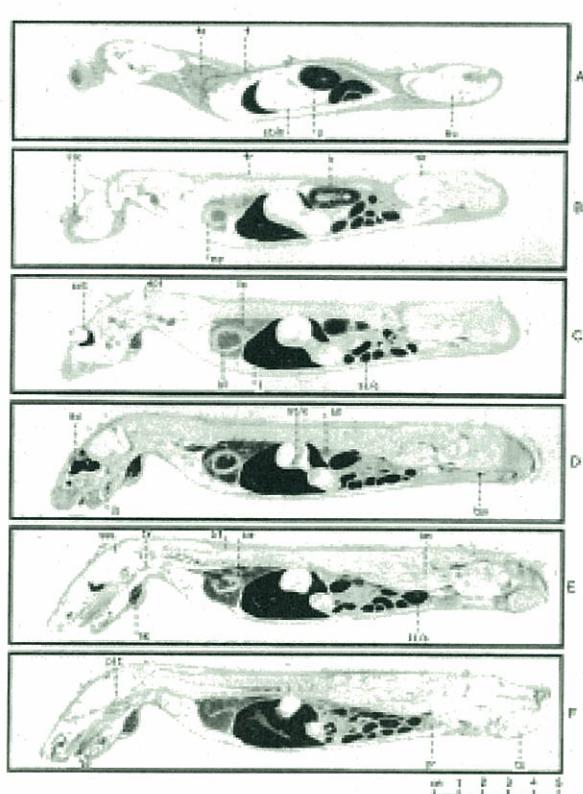
図ヘ-7 ¹⁴C-AHR-10282Bを雄ラットに反復経口投与したときの全身オートラジオグラム(1)

ad	副腎	ilc	眼窩内涙腺	sc	脊髓
aw	大動脈壁	jb	顎骨	sg	唾液腺
b	脳	k	腎臓	si/c	小腸内容物
bdr	膀胱	l	肝臓	sk	皮膚
bf	褐色脂肪	li/c	大腸内容物	sp	脾臓
bl	血液	lu	肺	sss	上矢状静脈洞
bm	骨髓	mu	筋肉	st/c	胃内容物
ca/c	盲腸内容物	my	心筋	st/m	胃液
ed	副睾丸	p	臍臓	sv	精嚢
epi	筋外膜	pit	下垂体	tav	睾丸動脈及び静脈
f	筋織	pr	前立腺	te	歯
fa	脂肪	psg	耳下唾液腺	th	胸腺
fr	毛皮	r/c	直腸内容物	to	舌
Hd	ハーダー腺			ts	睾丸
				ty	甲状腺
				uvt	ぶどう膜

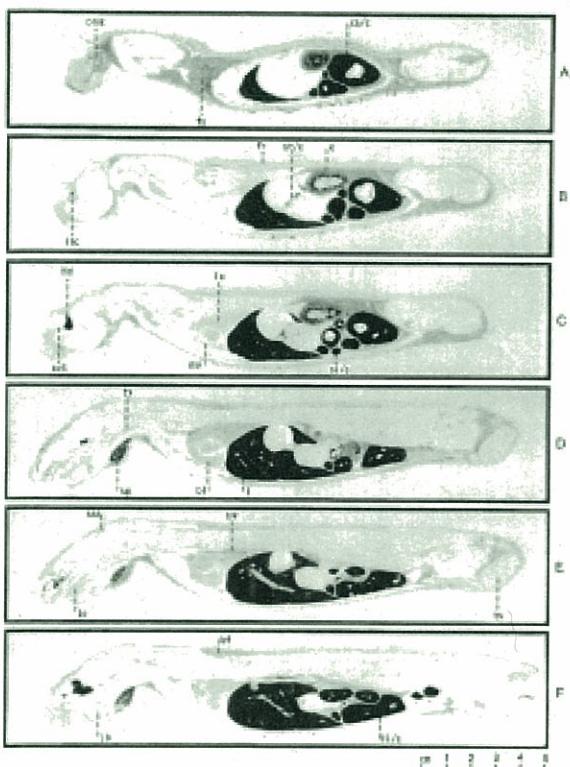
投与後 7 時間



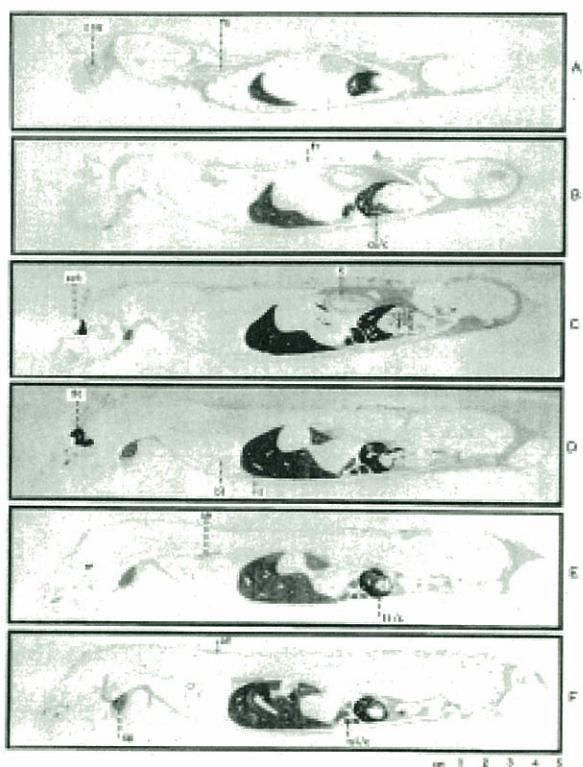
投与後 12 時間



投与後 24 時間



投与後 48 時間



図ヘー7 ^{14}C -AHR-10282Bを雄ラットに反復経口投与したときの全身オートラジオグラム(2)

3) 血球への分配

雄ラットに¹⁴C-AHR-10282Bを経口投与したのちの血液中放射能と血漿中放射能の比 (B/P) を算出した。投与後0.1~48時間のB/Pは0.5~0.6の範囲にあり、時間の経過に伴う増加は認められなかった(表へ-10)。このことから、血中有形成分への蓄積が起こらないことが推察された。

表へ-10 雄ラットに¹⁴C-AHR-10282Bを経口投与したときの血液中放射能と血漿中放射能の比 (B/P)

B/P	0.1	0.25	0.5	1	3	5	7	12	24	48	(hr)
	0.52	0.55	0.54	0.51	0.53	0.56	0.58	0.55	0.50	0.60	

n=3、値は血液中放射能と血漿中放射能の平均値より算出

4) 血漿タンパクとの結合

AHR-10282Bの各雄動物種及びヒト血漿に対する血漿タンパク結合率をin vitroにて平衡透析法により測定した。各動物種とも非常に高い血漿タンパク結合率(>95%)を示し、わずかな濃度依存性が認められた。しかし非結合率でみると、ヒトでの非結合率はイヌと同様であったが、他の全ての動物種に比べて有意に低かった(表へ-11)。

表へ-11 各種雄動物及びヒト血漿でのタンパク非結合率

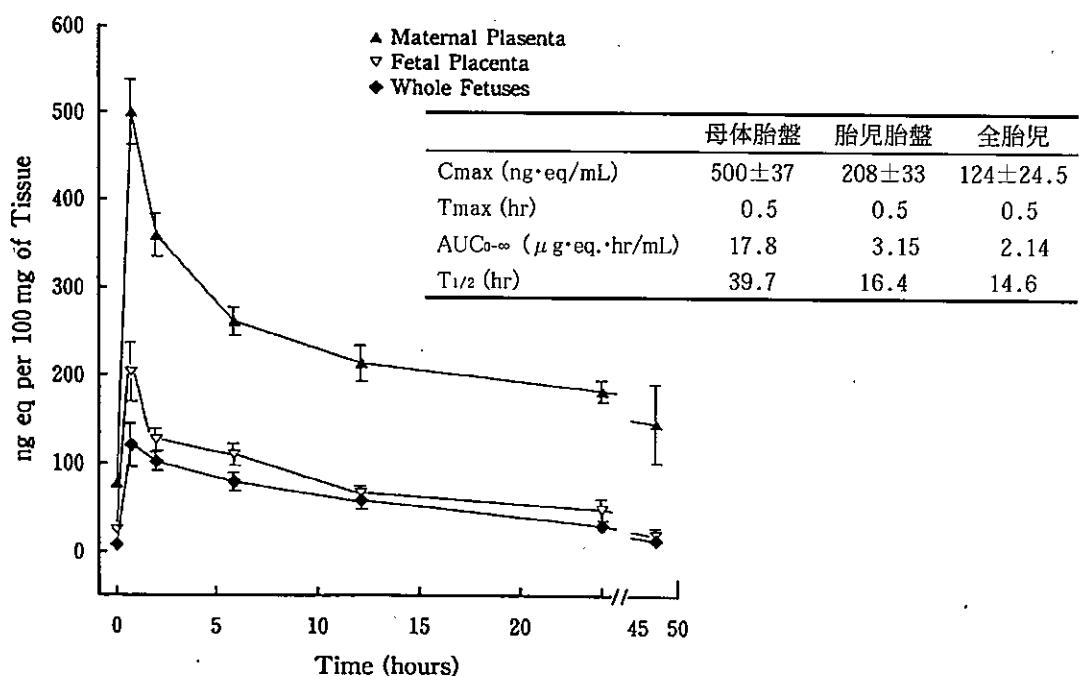
血漿中放射能濃度 ($\mu\text{g.eq. of}$ AHR10282B/mL)	結合率(%)						
	(非) 結合率(%)	マウス*	ラット*	イヌ	カニクイザル*	アカゲザル*	ヒト
1.4	97.49±0.40 (2.51±0.40)	99.52±0.03 (0.48±0.03)	99.80±0.05 (0.19±0.02)	99.59±0.03 (0.41±0.03)	99.67±0.04 (0.33±0.04)	99.84±0.01 (0.16±0.01)	
9.8~10.1	97.26±0.79 (2.74±0.79)	99.51±0.03 (0.49±0.03)	99.80±0.04 (0.20±0.04)	99.57±0.02 (0.43±0.02)	99.67±0.04 (0.33±0.04)	99.84±0.01 (0.16±0.01)	
50.5~53.2	96.73±0.77 (3.27±0.77)	99.41±0.04 (0.59±0.03)	97.78±0.04 (0.22±0.04)	99.52±0.03 (0.48±0.03)	99.65±0.04 (0.36±0.04)	99.79±0.03 (0.21±0.03)	

n=5(カニクイザルはn=3)、値は平均値±標準偏差

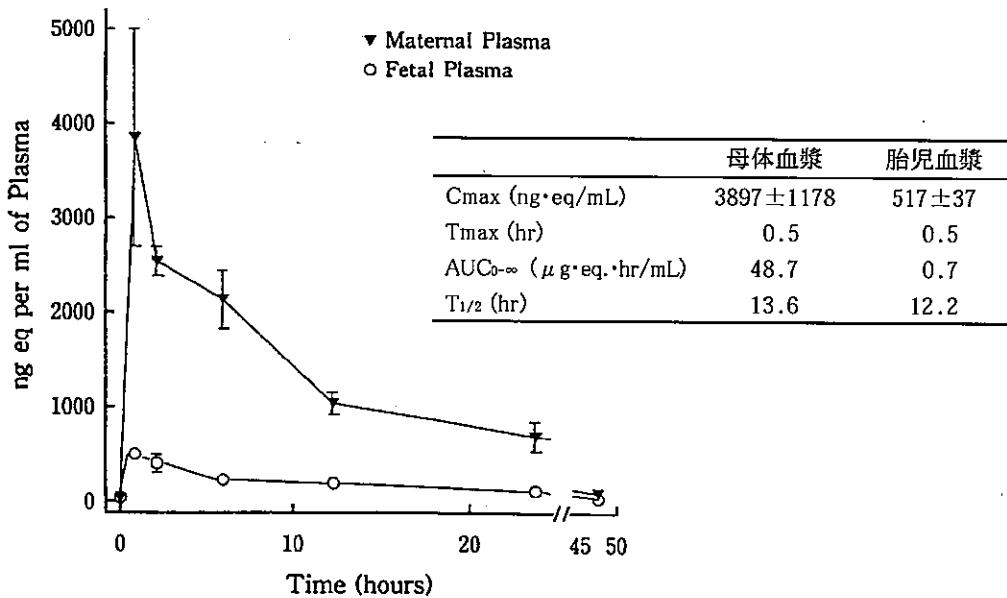
非結合率の最高用量での比較；ヒトとの有意差；* : p≤0.05 (Student のt検定)

5) 胎盤・胎仔への移行

妊娠28日目の雌ラットに¹⁴C-AHR-10282Bを0.9mg/kgの用量で単回経口投与したのちの、母体及び胎児の胎盤及び血漿中の濃度を測定した。母体及び胎児とともに、投与後0.5時間に最高濃度を示し、胎盤中最高濃度は母体で500ng·eq/g、胎児で208ng·eq/gを示し、血漿中最高濃度は母体で3897ng·eq/mL、胎児で517ng·eq/mLを示したのち、各々消失した。胎盤及び血漿中濃度は母体の方が高濃度に推移した(図へ-8、9)。



図へー8 妊娠28日目の雌ラットに¹⁴C-AHR-10282Bを単回経口投与したときの母体及び胎児の胎盤中濃度
値は平均値±標準偏差、1時点4例で時点毎に使用動物は異なる。



図へー9 妊娠28日目の雌ラットに¹⁴C-AHR-10282Bを単回経口投与したときの母体及び胎児の血漿中濃度
値は平均値±標準偏差、1時点4例で時点毎に使用動物は異なる。

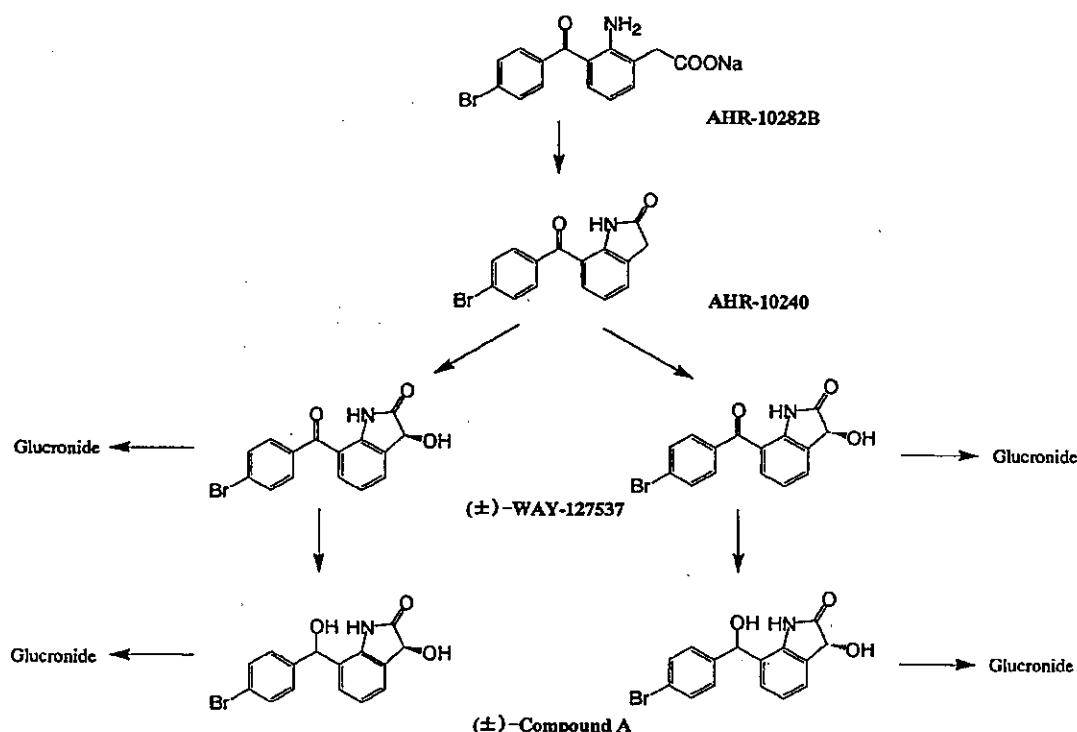
(3) 代謝

1) 代謝物の検索同定

ラットに¹⁴C-AHR-10282Bを単回経口又は静脈内投与したのちの血漿、尿及び糞中代謝物を検索同定した。血漿中はAHR-10282Bが大部分を占め、代謝物はAHR-11665のみ検出された。尿中は主要代謝物であるAHR-11665の他に、AHR-10282B、WAY-127039及びAHR-11665の抱合体が認められた。糞中はAHR-11665とその抱合体のみが認められた。胆汁中ではAHR-10282B、AHR-11665、AHR-10240及びそれらの抱合体が大部分を占めた。

アカゲザルに¹⁴C-AHR-10282Bを経口投与したのちの血漿及び尿中の代謝物を検索同定したところ、血漿中にはAHR-10282Bが大部分を占め、尿中では主要代謝物であるcompound V及びAHR-11652の塩基加水分解物(WAY-127039)の他に、AHR-10282B、AHR-11665及びcompound IIIが認められた。

カニクイザルに¹⁴C-AHR-10282Bを経口投与したのちの尿中の代謝物を検索同定した。尿中にはAHR-10240、(+)-WAY-127537並びに(-)-WAY-127537のグルクロロン酸抱合体と、(+)-compound A、(-)-compound Aのグルクロロン酸抱合体と推定される2種の代謝物(合計5種)が認められた。この結果はヒトと同様であった。カニクイザル及びヒトでの推定代謝経路を図へ-10に示す。



図へ-10 AHR-10282Bの推定代謝経路(カニクイザル及びヒト)

2) 代謝物組成

白色ウサギに¹⁴C-AHR-10282Bを単回点眼投与したのちの血漿及び前房水中の代謝物を検索した。血漿及び前房水中にはいずれも未変化体が7~8割を占めた。従って、眼球組織の分布は、ほぼ未変化体の分布を反映していると考えられた。代謝物については、AHR-10282Bのcarboxymethyl基が酸化されてbenzoic acid誘導体に変換されたAHR-11665及びその前駆体であるWAY-127039、また分子内環化して2-oxyindole誘導体に変換されたAHR-10240及びisatine誘導体のAHR-11652がそれぞれ検出された(表へ-12、図へ-11)。

表へ-12 白色ウサギに¹⁴C-AHR-10282B点眼液を単回点眼投与したときの
血漿及び前房水中代謝物濃度の経時的推移

- 血 漿 -

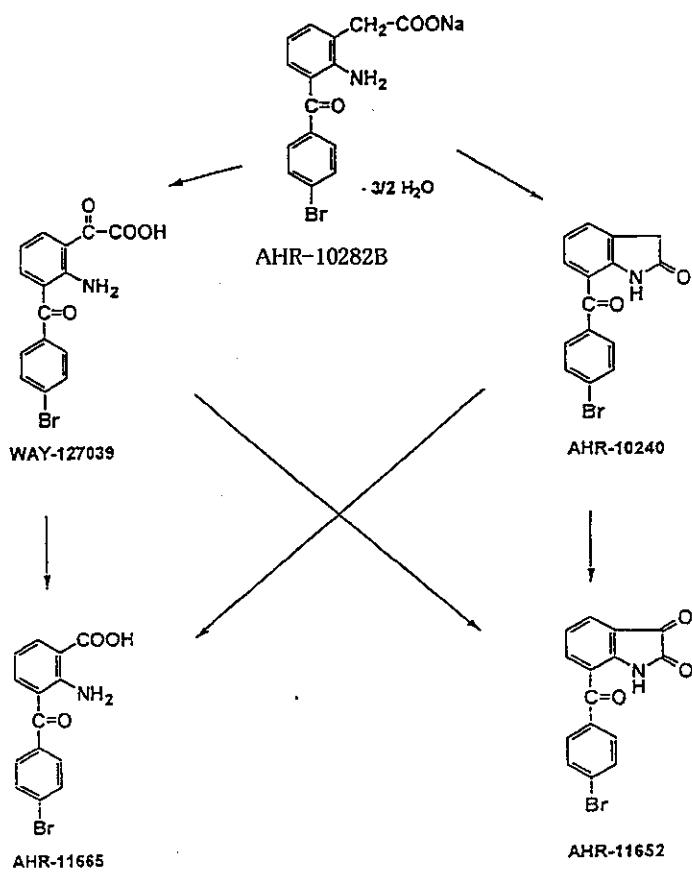
代謝物	時 間		
	1 時間後	2 時間後	4 時間後
AHR-10282B	25.4±11.5	11.7±3.1	9.9±2.9
AHR-10240	0.2±0.1	0.1±0.1	0.1±0.0
AHR-11652	0.8±0.2	0.6±0.2	0.4±0.1
AHR-11665	0.9±0.4	0.5±0.2	0.6±0.0
WAY-127039	0.3±0.1	0.1±0.1	0.1±0.1
1RaP 1	0.5±0.1	0.3±0.1	0.2±0.1
1RaP 2	0.4±0.3	0.2±0.0	0.2±0.1
1RaP 3	0.6±0.2	0.3±0.0	0.2±0.1
origin	0.4±0.1	0.4±0.1	0.3±0.1
合 計	31.2±13.2	15.2±3.7	12.7±3.3

n=3、値は平均値±標準偏差
1RaP 1, 1RaP 2, 1RaP 3 は未知代謝物

- 前房水 -

代謝物	時 間		
	1 時間後	2 時間後	4 時間後
AHR-10282B	42.5±17.4	96.5±68.5	32.9±14.1
AHR-10240	0.5±0.2	0.4±0.4	0.4±0.4
AHR-11652	0.6±0.4	1.2±0.4	0.5±0.4
AHR-11665	3.4±0.5	3.1±1.8	1.5±0.8
WAY-127039	0.4±0.4	0.7±0.1	0.3±0.5
origin	0.8±0.2	0.4±0.5	0.4±0.5
合 計	57.1±16.1	116.0±71.3	43.7±13.7

n=3、各値は平均値±標準偏差



図ヘー11 AHR-10282Bの推定代謝経路（ウサギ）

(4) 排泄

1) 尿及び糞への排泄

雌雄ラットに¹⁴C-AHR-10282Bを0.6mg/kgの用量で単回経口投与したときの尿及び糞中の排泄率を調べた。雄ラットにおいて、投与後96時間までに投与放射能のうち82.2%が糞及び尿中に排泄され、このうち尿中は26.6%であった。つまり、全排泄のうち糞より67.6%が排泄されることから、主要代謝経路は糞中であることがわかった。また、雌ラットでも同様であった（表ヘー13）。

雌雄カニクイザルに¹⁴C-AHR-10282Bを3mg/kgの用量で経口投与したときの尿及び糞中の排泄率を調べた。雄カニクイザルでは投与後36時間までに排泄された放射能は74.6%であり、このうち尿中は71.7%であった。尿中に排泄された放射能のうちの大部分が投与後12時間までに回収された。また雌カニクイザルでも同様であった（表ヘー14）。

雄アカゲザルに¹⁴C-AHR-10282Bを15mg/kgの用量で経口投与したときの尿及び糞中の排泄率を調べた。雄アカゲザルでは投与後72時間までに排泄された放射能は49.4%であり、このうち尿中は61.7%であった。尿中に排泄された放射能のうちの大部分が投与後48時間までに回収された（表ヘー15）。このことからカニクイザル及びアカゲザルにおける主要排泄経路は尿中であることが分かり、ラットとサルの排泄経路に種差が認められた。

表へ-13 雌雄ラットに¹⁴C-AHR-10282Bを0.6mg/kgの用量で
単回経口投与したときの尿糞中排泄率

時間(hr)									ケージ 洗浄液	合計
	0	0-4	0-8	0-12	0-24	0-48	0-72	0-96		
尿	雄	BQL	NE	NE	14.01	21.60	25.09	26.09	26.64	雄
	雌	BQL	6.44	6.44	17.07	24.76	28.38	29.11	29.53	0.46
糞	雄	BQL	NE	NE	10.76	41.75	51.40	53.79	55.10	雌
	雌	BQL	NE	NE	4.10	35.32	45.45	48.17	49.04	0.58

n=3、BQL=定量限界以下、NE=排泄物なし
値は投与量に対する累積回収率(%)

表へ-14 雌雄カニクイザルに¹⁴C-AHR-10282Bを3mg/kgの用量で
経口投与したときの尿糞中排泄率

時間(hr)				ケージ 洗浄液	合計
	0-12	0-24	0-36		
尿	雄	37.19	48.99	53.44	雄
	雌	37.08	40.29	44.91	12.75 74.55
糞	雄	<0.10	2.87	8.36	雌
	雌	0.10	5.34	5.66	3.41 53.98

n=1
値は投与量に対する累積回収率(%)

表へ-15 雄アカゲザルに¹⁴C-AHR-10282Bを15mg/kgの用量で
単回経口投与したときの尿糞中排泄率

時間(hr)							ケージ 洗浄液	合計
	0	0-6	0-12	0-24	0-48	0-72		
尿	BQL	15.7	19.2	23.5	28.7	30.5		
糞	BQL	0.3	3.4	10.1	14.2	17.1	1.8	49.4

n=2、BQL=定量限界以下
値は投与量に対する累積回収率(%)
(補足)排泄物中の回収率が低かったため、最終投与から180日後に2頭のサルを屠殺し、諸組織内の放射能を測定したところ、全ての組織において放射能濃度は定量限界以下であった。

2) 胆汁排泄

胆管カニューレを施した雄ラットに¹⁴C-AHR-10282Bを3mg/kgの用量で静脈内投与したとき、投与後24時間までに投与量の62.0%が胆汁中に、22.3%が尿中で排泄された。

3) 乳汁への移行

分娩後2週間の授乳期ラットに¹⁴C-AHR-10282Bを2.35mg/kgの用量で単回経口投与したものの乳汁及び血漿中の放射能を測定した。血漿中放射能のC_{max}は投与後1時間にC_{max} 10.6 μg · eq/mLを示し、以後12時間まで速やかに消失した。乳汁中放射能は投与後6時間にC_{max} 2.1 μg · eq/mL（血漿中濃度の25%）を示し、各測定時点における血漿中放射能に対する割合は乳汁中の方が低く、乳汁中での濃縮が起こらないことが分かった（表へ-16）。

表へー16 授乳期ラットに¹⁴C-AHR-10282Bを単回経口投与したときの母体血漿中及び乳汁中濃度

Time(hr)	¹⁴ C-AHR-10282B 濃度(μg · eq/mL)	
	乳 汁	血 漿
1	1.7 ± 0.36	10.6 ± 1.02
3	1.5 ± 0.00	9.2 ± 0.16
6	2.1 ± 0.54	8.5 ± 0.59
8	1.9 ± 0.18	5.9 ± 0.74
12	1.1 ± 0.41	5.8 ± 0.76

n=3又は4、値は平均値±標準偏差

(5) その他の

1) 肝薬物代謝酵素系に対する作用

a) 肝チトクロムP-450濃度及び酵素活性

雄マウスにAHR-10282Bを0.2、1.0、5.0及び7.5mg/kgの用量で1日1回、7日間反復投与したのちの、肝薬物代謝酵素チトクロムP-450のタンパク中濃度及び酵素活性(ethoxy及びpentoxyresorufin O-dealkylase活性)への影響を検討した。いずれの用量群においても、基剤投与群との差がなかったことから、AHR-10282Bを経口投与することによるチトクロムP-450系への影響はないと考えられた(表へー17)。従って、ヒトにAHR-10282Bを1日1回経口投与する場合、7.5mg/kgまではチトクロムP-450が関与する薬物相互作用を誘発しない可能性が示唆された。

表へー17 AHR-10282Bを7日間反復投与したときのチトクロムP-450のタンパク中濃度及び酵素活性

	肝タンパク中 P-450 濃度 (nmole/mg)	Ethoxy resorufin (nmole/min/mg)	Pentoxy resorufin (nmole/min/mg)
基 剤	0.81 ± 0.12	0.040 ± 0.011	0.019 ± 0.006
AHR-10282B 0.2mg/kg	0.93 ± 0.13	0.041 ± 0.004	0.029 ± 0.011
1.0mg/kg	0.89 ± 0.14	0.044 ± 0.011	0.024 ± 0.012
5.0mg/kg	0.75 ± 0.04	0.035 ± 0.011	0.025 ± 0.010
7.5mg/kg	0.77 ± 0.14	0.022 ± 0.005	0.016 ± 0.007
フェノバルビタール	1.75 ± 0.19*	0.571 ± 0.055*	1.514 ± 0.384*

n=5又は6、値は平均値±標準偏差

基剤投与群に対する有意差；* : P<0.05 (Dunnett法による多重比較)

b) 肝及び腎グルタチオン濃度への影響

前処置として1日1回、3日間フェノバルビタール(75mg/kg/day:誘導酵素活性)あるいは生理食塩水(1mL/kg/day:ベースライン酵素活性)を腹腔内投与した雄ラットにAHR-10282B(40mg/kg)、サリチル酸ナトリウム(800mg/kg)あるいは生理食塩水(1mL/kg)を単回腹腔内投与したのちの還元型グルタチオン(GSH)濃度を測定した。その結果、投与後14時間に肝及び腎臓の両方でGSH濃度レベルを有意に低下させたが、その変化はわずかで生理的に影響のない程度であった(表へー18)。

表へ-18 ラットでの肝及び腎臓のグルタチオン濃度への影響

時 間	生理食塩液-生理食塩液		生理食塩液-サリチル酸ナトリウム		生理食塩液-AHR-10282B		フェノバリピタル-生理食塩液		フェノバリピタル-AHR-10282B	
	GSH 肝 (μ mole)	GSH 腎 (μ mole)								
20 min	5.91 ± 1.62	3.12 ± 0.38	6.92 ± 1.22	2.71 ± 0.40	7.08 ± 2.09	3.27 ± 0.43	7.02 ± 1.34	3.37 ± 0.34	7.15 ± 1.02	3.42 ± 0.42
40 min	5.72 ± 1.88	3.38 ± 0.44	5.87 ± 1.78	2.78 ± 0.64	5.62 ± 2.05	3.18 ± 0.40	7.21 ± 2.37	3.36 ± 0.49	6.83 ± 2.32	3.27 ± 0.29
70 min	5.90 ± 1.42	3.30 ± 0.37	6.94 ± 1.85	3.00 ± 0.25	6.06 ± 2.01	3.29 ± 0.11	6.63 ± 2.03	3.52 ± 0.37	6.65 ± 1.99	3.45 ± 0.22
2 hr	5.63 ± 1.57	3.32 ± 0.19	6.92 ± 1.38	3.38 ± 0.50	4.78 ± 1.61	3.07 ± 0.32	6.86 ± 1.30	3.53 ± 0.41	6.73 ± 2.10	3.04 ± 0.28
3.5 hr	5.17 ± 0.88	3.25 ± 0.24	5.50 ± 1.04	4.00 ± 0.54	5.14 ± 1.63	3.10 ± 0.22	6.00 ± 1.10	3.46 ± 0.31	6.74 ± 0.86	3.63 ± 0.53
5.5 hr	4.66 ± 1.24	3.47 ± 0.14	5.08 ± 0.45	4.09 ± 0.38	4.56 ± 1.17	3.38 ± 0.29	6.11 ± 1.27	3.59 ± 0.10	6.81 ± 1.53	3.77 ± 0.34
10 hr	4.03 ± 0.77	2.99 ± 0.13	4.20 ± 0.50	3.60 ± 0.41	3.89 ± 0.45	2.78 ± 0.27	5.12 ± 0.54	3.34 ± 0.44	4.65 ± 0.67	3.04 ± 0.08
14 hr	6.30 ± 0.81	3.32 ± 0.30	6.98 ± 1.28	3.92 ± 0.23	4.54* ± 0.77	2.77* ± 0.21	5.94 ± 0.45	3.31 ± 0.28	4.80* ± 0.63	2.99* ± 0.13
25 hr	5.37 ± 1.25	3.42 ± 0.27	8.05 ± 1.06	4.07 ± 0.30	5.08 ± 0.35	3.07 ± 0.36	6.66 ± 1.53	3.51 ± 0.33	5.68 ± 0.58	3.14 ± 0.41

n=5、値は平均値±標準偏差

生理食塩液-生理食塩液群に対する有意差；* : p<0.025 (2元配置分散分析)

2) メラニンへの親和性 (メラニン高親和性の塩酸プロカインとの比較)

メラニン10mgにリン酸緩衝液を用いて調整した 1 mmol/L AHR-10282B液又は 1 mmol/L 塩酸プロカイン液10mLを加え、37°Cで24時間インキュベートしたのち、メラニンと各薬剤の結合量を比較した。その結果、塩酸プロカインは580.6nmol/mgメラニンで、添加量に対する結合率は58.1%であったのに対し、AHR-10282Bは74.0nmol/mgメラニンで、添加量に対する結合率は7.4%で、塩酸プロカインの約1/8であった。

3. ヒト（経口投与）における成績

(1) 血漿中放射能濃度

健常な男性（米国人）に¹⁴C-AHR-10282Bを50mgの用量で経口投与したのち、血漿中放射能濃度について検討した。吸収は速く、投与後1.0±0.5時間にC_{max} 4.87 μg·eq/mLを示したのち徐々に減少した。また、AUC_{0-∞}は12.5 μg·eq/mLであった（表へ-19）。

表へ-19 健常な男性に¹⁴C-AHR-10282Bを50mgの用量で
単回経口投与したときの薬物動態

被験者番号	C _{max} (μg·eq/mL)	T _{max} (hr)	AUC (μg·eq·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1	2.91	2.00	13.70	5.09
2	4.98	1.00	15.10	4.89
3	4.53	0.75	9.68	5.10
4	3.02	1.00	9.44	4.53
5	6.63	0.50	12.78	3.72
6	7.17	0.75	14.30	3.89
平均値±標準偏差	4.87±1.78	1.00±0.52	12.5±2.40	4.54±0.61

(2) 血球への分配

健常な男性（米国人）に¹⁴C-AHR-10282Bを50mgの用量で経口投与したのち、血球への分配について検討した。血液中放射能と血漿中放射能の比（B/P）は、投与後0.25～6時間で0.15～0.32を示し、時間の経過に伴った差はなく、ほぼ一定の値を示した。血液中放射能は投与後12時間に消失したのに対し、血漿中放射能は投与後48時間後に消失した。このことから、血中有形成分への取り込みは僅かで、また蓄積が起こらないことが推察された（表へ-20）。

表へ-20 健常な男性に¹⁴C-AHR-10282Bを50mgの用量で
経口投与したときの血液中及び血漿中濃度

時間 (hr)	μg·eq/mL		全血/血漿
	全 血	血 漿	
0.0	0.00	0.00	NA
0.25	0.24±0.34	1.33±2.42	0.20±0.21
0.50	0.38±0.31	2.40±2.26	0.16±0.06
0.75	0.60±0.42	3.44±2.35	0.17±0.03
1.0	0.85±0.67	3.49±1.28	0.23±0.11
2.0	0.77±0.80	2.28±0.73	0.32±0.26
3.0	0.23±0.12	1.34±0.48	0.17±0.05
4.0	0.16±0.13	0.98±0.41	0.15±0.07
6.0	0.06±0.06	0.46±0.13	0.19±0.04
8.0	0.01±0.02	0.29±0.07	NA
12.0	BDL	0.16±0.04	NA
24.0	BDL	0.07±0.02	NA
48.0	BDL	BDL	NA
72.0	BDL	BDL	NA
96.0	BDL	BDL	NA

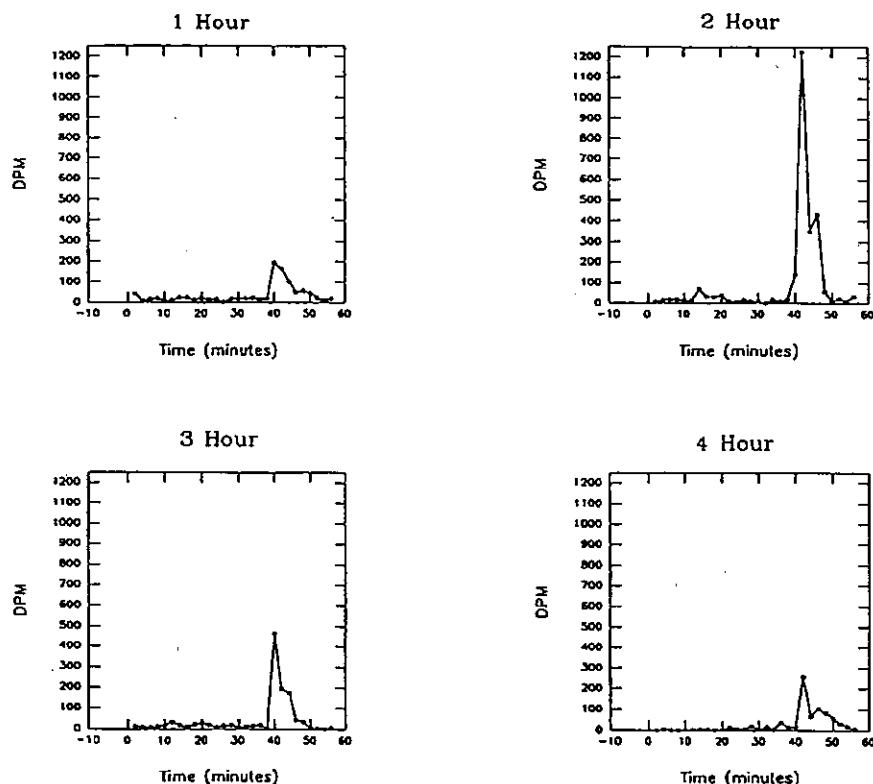
n=6, 値は平均値±標準誤差

BDL：定量可能限界以下

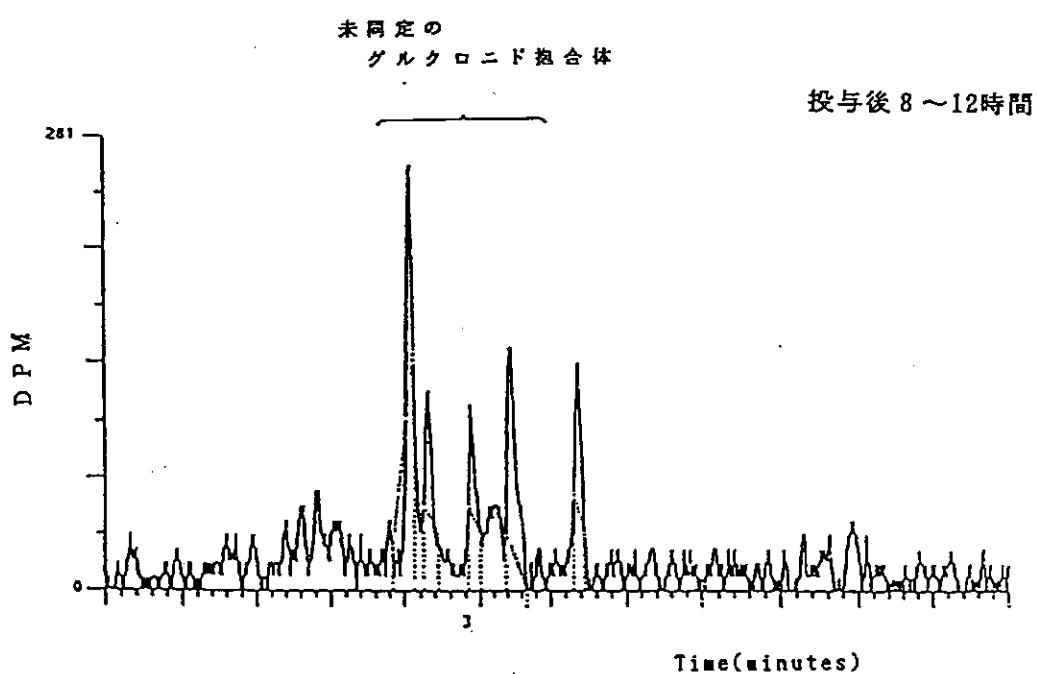
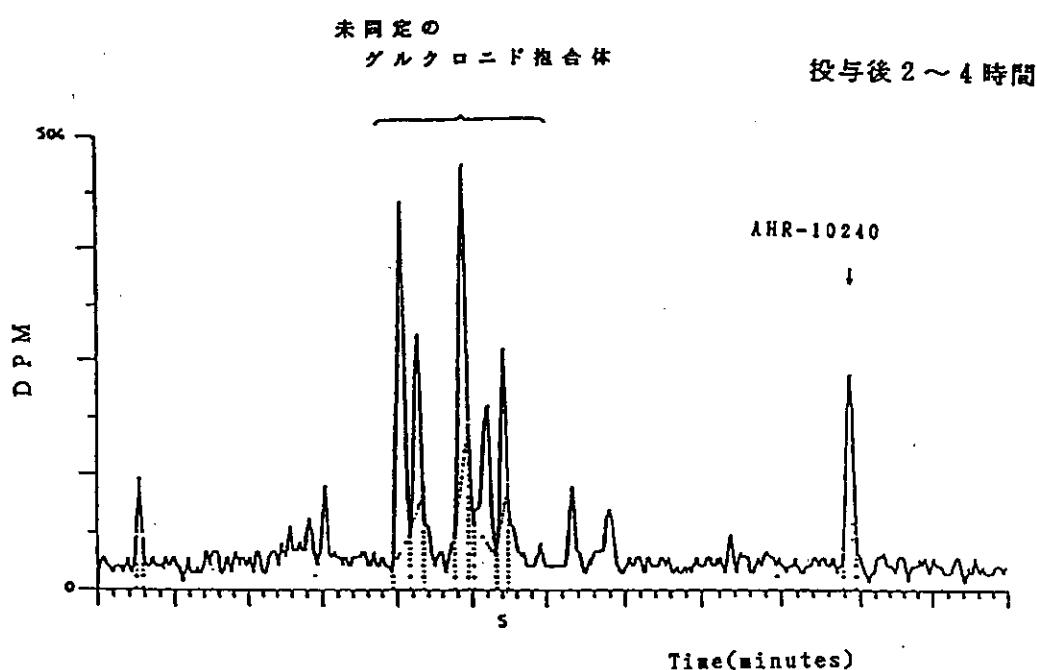
NA：計算不可能

(3) 代謝物の検索

健常な男性（米国人）に¹⁴C-AHR-10282Bを50mgの用量で経口投与したのち、血漿及び尿中代謝物の検索を行った。投与後1～4時間の血漿中代謝物をHPLCを用いて調べたところ、全ての被験者においてほとんどAHR-10282Bのみであった（図へ-12）。また、投与後1～4時間の尿中には全ての被験者においてAHR-10240が検出され、投与後2～12時間ではグルクロン酸抱合体と思われる4種の未同定の代謝物が認められた（図へ-13）。カニクイザルでも同様の結果で、推定代謝経路を図へ-10に示した。すなわち、AHR-10282Bは投与後の血漿中ではほとんど未変化体として存在し、その後AHR-10240から(±)-WAY-127537、(±)-compound A、(±)-WAY-127537または(±)-compound Aのグルクロン酸抱合体へと代謝・排泄されることが予測された。



図へ-12 健常な男性に¹⁴C-AHR-10282Bを50mgの用量で経口投与したときの血漿中HPLCプロファイル



図ヘー13 健常な男性に¹⁴C-AHR-10282Bを50mgの用量で経口投与したときの
尿中HPLCプロファイル

(4) 尿及び糞への排泄

健常な男性（米国人）に¹⁴C-AHR-10282Bを50mgの用量で経口投与したものの、尿及び糞への排泄について検討した。投与後4日間の尿及び糞中への排泄は、各々82.5及び13.2%で、主要排泄経路は尿であることが分かった。尿中の放射能は投与後8時間までにほぼ回収され、糞への排泄が急速に行われる事が推察された。また、投与後96時間までに投与量の95.7%が排泄されることが確認された（表へ-21）。

表へ-21 健常な男性に¹⁴C-AHR-10282Bを50mgの用量で経口投与したときの尿糞中排泄率

— 尿 —

	投与量に対する割合(%)								合計
	0-2	2-4	4-8	8-12	12-24	24-48	48-72	72-96 (hr)	
平均値	23.3	26.2	17.1	5.5	6.6	3.0	0.6	0.2	82.5
士	士	士	士	士	士	士	士	士	士
標準偏差	5.5	2.4	5.0	2.0	2.2	1.1	0.2	0.1	7.3

n=4

— 糞 —

	投与量に対する割合(%)				合計
	1日目	2日目	3日目	4日目	
平均値	1.5	3.4	7.8	0.5	13.2
士	士	士	士	士	士
標準偏差	2.0	3.3	8.1	0.1	6.2

n=4

(5) 線形性

健常人（男性6名、女性6名）にAHR-10282Bを25、50及び75mg/bodyの用量で単回投与し、AHR-10282Bの血漿中濃度を測定した。 T_{max} は全ての用量でほぼ同じ値を示し、 C_{max} 及びAUCは投与量に比例して増加した¹⁾（表へ-22）。

表へ-22 ヒトに経口投与したときのAHR-10282Bの薬物動態と投与量の関係

投与量(mg/body)	C_{max} (μ g/mL)	T_{max} (min)	$AUC_{0-\infty}$ (μ g·hr/mL)
25	3.49±1.65	52±27	240±85
50	5.29±2.23	47±27	339±120
75	8.81±3.45	42±15	596±165

平均値±標準偏差 (n=12)

1) P.Hogger and P.Rohdewald, Pharmacokinetics of Bromfenac in Healthy Subjects after Single Oral Administration of Three Different Doses, Arzneim.-Forsch./Drug Res. 43 (11), Nr.10' (1993):1114-1118

(6) 薬物相互作用

AHR-10282B及び6種の薬剤（メトレキサート²⁾、フルファリン³⁾、シメチジン⁴⁾、グリブライド⁵⁾、フェニトイイン⁶⁾、ジゴキシン⁷⁾）を各々の対象患者に経口投与したときの血漿中薬物動態を調べ、AHR-10282Bとの薬物相互作用について検討した。その結果、AHR-10282BはジゴキシンのAUCを20%増加させ、T_{max}を約3倍に増加させたほかは、6種の薬剤の各薬物動態パラメータを変化させなかった。またこれら6種の薬剤を併用したとき、AHR-10282BのC_{max}及びAUCは増減し、最大±60%未満の変化であった（表ヘ-23）。本薬の点眼液をヒトに点眼したとき、血中濃度は検出限界（50ng/mL）以下である（表ト-2）。経口投与で安全性が確認されている50mg用量ではC_{max}が2.8～4.9 μg/mL、AUCが4.7～8.7 μg·hr/mLであることから、点眼したときの血中濃度が60%増加しても、薬物相互作用に起因する毒性の発現はないと考えられた。

表ヘ-23 ヒトにAHR-10282Bとメトレキサート、フルファリン、シメチジン、グリブライド、フェニトイインまたはジゴキシンを併用して経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

・メトレキサート（投与量：メトレキサート7.5～15mg/日、AHR-10282B 50mg×3/日）

投与・測定薬剤/併用薬剤	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-t} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
メトレキサート	0.59±0.31	1.3±0.4	2.08±1.06	3.0±0.5
メトレキサート/AHR-10282B	0.59±0.34	1.1±0.4	2.19±1.03	3.3±0.8
AHR-10282B	4.89±2.16	0.7±0.4	8.72±4.27	1.4±0.3
AHR-10282B/メトレキサート	4.15±1.60	1.1±0.5	9.09±2.15	1.3±0.3

n=8-9(メトレキサート服用の慢性関節リウマチ患者、平均年齢54±8歳、平均体重76±16kg)、

値は平均値±標準偏差、t=24hr(メトレキサート)又は8 hr(AHR-10282B)

試験は9日間行いメトレキサートは1日目と8日目に、またAHR-10282Bは4～9日目に投与した。

・フルファリン（投与量：フルファリン6.8±1.9mg/日、AHR-10282B 50mg×3/日）

投与・測定薬剤/併用薬剤	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-t} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
フルファリン	2.04±0.53	1.6±0.8	33.7±7.7	—
フルファリン/AHR-10282B	2.22±0.70	1.7±1.2	35.3±8.2	—
AHR-10282B	3.96±1.29	0.8±0.4	5.62±2.01	1.1±0.2
AHR-10282B/フルファリン	4.75±1.82	0.9±0.9	6.29±1.68	1.2±0.2

n=15-26(健常人、平均年齢28±6歳、平均体重75±9kg)、値は平均値±標準偏差、—：未計算

t=24hr(フルファリン)又は8 hr(AHR-10282B)

試験は3期に分けて実施し、第1期に3日間AHR-10282Bを、第2期に10日以上フルファリンを単独投与し、また第3期に10日間両剤を併用投与した。

・シメチジン（投与量：シメチジン800mg/日、AHR-10282B 50mg×3/日）

投与・測定薬剤/併用薬剤	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-t} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
シメチジン	1.98±0.53	1.52±0.84	8.33±1.53	2.8±0.9
シメチジン/AHR-10282B	1.94±0.43	1.66±1.10	8.52±1.35	2.7±0.7
AHR-10282B	2.78±0.95	0.91±0.61	4.73±1.97	1.5±0.6
AHR-10282B/シメチジン	4.43±1.45	0.74±0.35	5.71±2.23	1.6±0.3

n=24(健常人、平均年齢28±9歳、平均体重77±11kg)、値は平均値±標準偏差

t=24hr(シメチジン)又は8 hr(AHR-10282B)

試験は3期に分けて実施し、単独又は併用投与は各々4日間行った。

表へ-23 ヒトにAHR-10282Bとメトトレキサート、ワルファリン、シメチジン、グリブライド、フェニトインまたはジゴキシンを併用して経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ（つづき）

・グリブライド（投与量：グリブライド 10mg/日、AHR-10282B 50mg×3/日）

投与・測定薬剤/併用薬剤	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-t} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
グリブライド	221.7±72.63	3.8±2.0	1696±515	—
グリブライド/AHR-10282B	221.9±95.02	4.4±1.8	1686±634	—
AHR-10282B/グリブライド	1.04±0.91	1.3±0.5	1.97±1.26	1.4±0.6

n = 12(健常人、平均年齢 36-64 歳、平均体重 69-111kg)、値は平均値±標準偏差、—：未計算
t = 24hr(グリブライド)又は 6 hr(AHR-10282B)

試験は 3 期に分けて実施し、単独又は併用投与は 3 日間行った。

・フェニトイン（投与量：フェニトイン 300mg/日、AHR-10282B 50mg×3/日）

投与・測定薬剤/併用薬剤	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-t} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
フェニトイン	11.85±3.29	5.5±2.8	245.0±74.5	—
フェニトイン/AHR-10282B	12.86±3.57	5.8±3.1	270.9±85.2	—
AHR-10282B	4.80±1.65	0.7±0.2	6.61±1.41	1.5±0.5
AHR-10282B/フェニトイン	2.77±1.52	0.8±0.5	3.79±1.38	1.2±0.3

n = 12(健常人、平均年齢 27±7 歳、平均体重 74±9kg)、値は平均値±標準偏差、—：未計算
t = 24hr(フェニトイン)又は 8 hr(AHR-10282B)

試験は 3 期に分けて実施し、第 1 期に 4 日間プロムフェナクを、第 2 期に最長 14 日間フェニトインを単独投与し、第 3 期に両剤を併用投与した。

・ジゴキシン（投与量：ジゴキシン 0.25mg/日、AHR-10282B 50mg×3/日）

投与・測定薬剤/併用薬剤	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-t} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
ジゴキシン	0.0017±0.0008	3.7±6.5	0.0179±0.0085	—
ジゴキシン/AHR-10282B	0.0020±0.0009	1.3±0.5	0.0214±0.0108	—
AHR-10282B/ジゴキシン	3.73±1.98	1.08±0.36	7.75±2.72	1.3±0.3

n = 12 (ジゴキシン服用患者、平均年齢 65±7 歳、平均体重 75±14kg)、値は平均値±標準偏差
t = 24hr(ジゴキシン)又は 8 hr(AHR-10282B)

心拍数、PR-間隔、QRS-間隔及びQT-時間は併用によって変化しなかった。

試験は 9 日間行い、ジゴキシン及び AHR-10282B を 2~9 日目に併用投与した。

- 2) Kavita Gumbhr-Shah et al., Lack of Interaction Between Bromfenac and Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis, *J Rheumatol* 1996; 23: 984-9
- 3) J.M. Korth-Bradley et al., A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the potential interaction between bromfenac and warfarin in normal volunteers : final report, Wyeth-Ayerst社レポート
- 4) J.M. Korth-Bradley et al., A pharmacokinetic evaluation of the potential interaction between bromfenac and cimetidine in normal volunteer : final report, Wyeth-Ayerst社レポート
- 5) Joseph P. Boni, et al., The Influence of Bromfenac on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Responses to Glyburide in Diabetic Subjects, *Pharmacotherapy* 1997; 17(4) : 783-790
- 6) Kavita Gumbhr-Shah et al., Evaluation of Pharmacokinetic Interaction Between Bromfenac and Phenytoin in Healthy Males, *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 160-168
- 7) J.M. Korth-Bradley et al., The effect of bromfenac on serum digoxin concentrations : final report, Wyeth-Ayerst社レポート

ト. 臨 床 試 驗

ト. 臨 床 試 験

総 括	193
1. 臨床試験成績	196
(1) 第Ⅰ相試験	196
(2) 前期第Ⅱ相試験	198
(3) 後期第Ⅱ相試験	217
1) 至適用法・用量設定試験その1.（点眼回数の検討）	217
2) 至適用法・用量設定試験その2.（至適濃度の検討）	230
3) 術前投与試験	245
(4) 第Ⅲ相比較試験	248
1) 術後炎症に対する二重盲検比較試験	248
2) 外眼部炎症に対する二重盲検比較試験	261
(5) 第Ⅲ相一般臨床試験	274
1) 外眼部炎症に対する試験	274
2) 前部ぶどう膜炎に対する試験	280
(6) 高齢者に対する臨床試験成績のまとめ	293
2. 臨床試験成績のまとめ	296
(1) 有効性のまとめ	296
(2) 安全性のまとめ	296
3. 効能・効果・用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠	302
(1) 効能・効果及びその設定根拠	302
(2) 用法・用量及びその設定根拠	303
(3) 使用上の注意（案）及びその設定根拠	304

略号一覧表

略号(略称)	内 容
PG	プロスタグランジン
AHR	プロムフェナクナトリウム 水和物
PPF	プラノプロフェン
IM	インドメタシン
ステロイド	副腎皮質ステロイド
NSAIDs	非ステロイド性抗炎症薬
ECCE	囊外適出術
KPE	ケルマン超音波白内障破碎吸引術
IOL	眼内レンズ
ERG	網膜電図
COX	シクロオキシゲナーゼ
RA	慢性関節リウマチ
BRVO	網膜静脈分枝閉塞症
HTLV-1	成人T細胞白血病ウイルスタイプ-1
pc	フォトンカウント/msec

ト. 臨床試験

総括

臨床試験の概要を表ト-1に示した。

表ト-1 臨床試験一覧表

試験区分		試験の種類	対象	症例数	用法用量 ¹⁾	投与期間	代表施設名及び施設数	治験期間
第I相	単回投与	単盲検試験	健常人	14	0.1%、0.2% 1回	単回投与	公立学校共済組合近畿中央病院 眼科	
	反復投与				0.1%、0.2% 1日4回	4週間		
前期第II相		封筒法による比較試験 (対照薬:PPF)	前部ぶどう膜炎・術後炎症	160(内対照薬投与73含む)	0.1% 1日4回	2週間	東京大学医学部 眼科 他 計9施設	
後期第II相	用法用量設定試験	封筒法による比較試験	術後炎症	116	0.1% 1日4回、 1日2回	2週間	東京大学医学部 眼科 他 計4施設	
		濃度	比較試験 ²⁾	術後炎症	228	0.01、0.1、 0.2% 1日2回	2週間	東京大学医学部 眼科 他 計16施設
第III相	術前投与試験	オープン試験	IOL挿入術施行患者	96	0.1% 術前30~240分 の間に1回	単回投与	湖山会眼科三宅 病院、多根記念 眼科病院	
第III相	比較試験	二重盲検による比較試験 (対照薬:PPF)	術後炎症	232(内対照薬投与116含む)	0.1% 1日2回	2週間	東京大学医学部 眼科 他 計22施設	
		二重盲検による比較試験 (対照薬:PPF)	外眼部炎症	222(内対照薬投与111含む)	0.1% 1日2回	2週間	東京大学医学部 眼科 他 計31施設	
一般臨床		オープン試験	外眼部炎症	29	0.1% 1日2回	2週間	社会福祉法人同 愛記念病院眼科 他 計5施設	
		オープン試験	前部ぶどう膜炎	51	0.1% 1日2回	2週間	東京大学医学部 眼科 他 計13施設	
		オープン試験 (長期投与)	前部ぶどう膜炎	17	0.1% 1日2回	~13週間	東京大学医学部 眼科 他 計6施設	

1) 1回の投与量は第I相試験では2滴、それ以外は1滴である。

2) 本剤は黄色透明で、薬剤濃度に依存した色調を呈するため、褐色容器に充填することにより外観上識別不能にした上で、無作為割付を行い二重盲検法に準じて実施したが、二重盲検とはせず比較試験とした。

AHRの外眼部及び前眼部の炎症性疾患に対する有効性と安全性について検討した。

(1) 第Ⅰ相試験

先に実施した非臨床試験の結果より、AHRの臨床有効濃度は0.1%～0.2%と推定された。そこで、第Ⅰ相試験として0.1%、0.2%濃度製剤の1回2滴点眼による単回投与試験を行い、即時性の反応に対する安全性を確認した後、1日4回、4週間の反復投与試験を行った。

単回投与試験においては、自他覚所見に異常は認められなかった。反復投与試験においては、点眼時刺激感と一過性の眼瞼結膜発赤等の外眼部所見を認めたが、外眼部所見の変化は無処置眼にも発現していることから、生理的あるいは通常の点眼でみられる範囲の変化と判断した。血液学的検査においては、血色素の有意な上昇を認めたが、正常範囲内の変動であった。視力、瞳孔径、眼圧、ERG、血圧、脈拍についても、特記すべき変化は認めなかった。

また、点眼後のAHRの血中濃度は、いずれの測定時点においても検出限界(50ng/mL)以下であった。

(2) 前期第Ⅱ相試験

前期第Ⅱ相試験では、術後炎症、前部ぶどう膜炎*を対象に0.1%の1日4回2週間投与による試験を実施した。なお、本剤の抗炎症効果を相対的に検討するため、同一の作用機序を有し、術後炎症のみならず外眼部炎症や前部ぶどう膜炎に対しても幅広い効能を取得し、すでに臨床的有用性が確立されているPPF点眼液を対照薬とし、本剤の濃度は基礎試験から臨床的推定有効濃度として示唆された0.1%に設定して比較検討した。

担当医判定での累積改善率は術後炎症において、PPFの41.5% (22/53)に対し、AHRは58.3% (35/60)と有意に優れた臨床効果を示した。また、炎症所見の客観的な評価を行うため判定委員会においてレーザーフレアセルメーターにより測定した前房蛋白(フレア値)量の推移に基づく判定基準を設定した。その結果、術後炎症においては、AHRはPPFに対し有意に優れた臨床効果を示し、本剤の抗炎症効果を示唆する結果であった。安全性については、薬剤に起因すると考えられる副作用はなく、眼圧及び血液検査に対しても特記すべき変動を認めなかった。

(3) 後期第Ⅱ相試験

前期第Ⅱ相試験の結果を踏まえ、術後炎症を対象に至適用法・用量の検討を行った。

1) 点眼回数の検討

まず、前期第Ⅱ相試験において0.1%濃度の1日4回点眼でPPFよりも有意に優れた臨床効果を示したことから、0.1%AHRの1日2回点眼と4回点眼による比較試験を行った。全般改善度(担当医判定)及び委員会判定のいずれにおいても2回点眼と4回点眼の臨床効果に有意な差はなく、4回点眼群の全般改善度58.8% (30/51)に対し、2回点眼群は59.3% (32/54)であった。一方、副作用の発現率は4回点眼群の5.2% (3/58)に対し、2回点眼群では副作用はなく(0/58)、4回点眼群の方が2回点眼群よりも副作用の発現率は高い傾向を示した($p_0 = 0.0793$)。以上の結果から、本剤の点眼回数は1日2回が妥当と考えた。

2) 至適濃度の検討

臨床推定有効濃度である0.1%に、高濃度として第Ⅰ相試験において安全性を確認した0.2%を、低濃度として非臨床試験において0.1%PPF点眼液と同程度の抗炎症効果がみられた0.01%を加えた3群による比較試験を行った。なお、担当医判定は、客観性と統一性をはかるため、

細隙灯顕微鏡による前房蛋白所見の推移を指標とした判定基準を設定し、これに基づき判定した。

担当医判定による全般有効度は、0.01%の63.9%（46/72）に対し、0.1%は90.1%（64/71）、0.2%は85.5%（59/69）を示し、0.1%及び0.2%は0.01%に比べ有意に優れた臨床効果を認めた。フレア値の推移に基づく委員会判定においては、0.2%は0.01%に比べ有意に優れた臨床効果を認めた。0.1%では有意な差を示すまでには至らなかったものの、0.1%と0.2%の間に有意な差はなかった（ $p_0=0.5431$ ）。安全性については、重篤な副作用はみられず、角膜上皮障害が0.01%で1例、0.1%で2例、0.2%で1例発現したが、濃度依存性はみられなかった。

以上の結果から、本剤の眼局所炎症性疾患に対する用法・用量としては0.1%濃度の1日2回点眼が妥当と判断した。

また、IOL挿入術施行患者を対象に術前単回投与による術中の散瞳維持作用及び術後合併症についてオープン試験で検討した。しかし、本試験においては主要評価指標である散瞳維持作用について十分な測定結果が得られなかった。なお、本剤に起因すると考えられる副作用はみられなかった。

（4）第Ⅲ相比較試験

後期第Ⅱ相試験までの結果で得られた0.1%の1日2回点眼による本剤の抗炎症作用を更に客観的に評価するため、臨床的に最も頻用されているNSAIDs点眼液である0.1%PPFを対照薬として、多施設二重盲検法により比較検討した。

術後炎症に対する担当医判定による累積有効率はPPFの67.6%（71/105）に対し、AHRは83.8%（88/105）と有意に優れた臨床効果を示した。また、委員会判定での累積有効率においてもPPFの60.3%（47/78）に対し、AHRは76.2%（64/84）と有意に優れた臨床効果を示した。副作用発現率は、PPF 1.8%（2/112）、AHR 0.9%（1/114）であった。

外眼部炎症性疾患（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎・上強膜炎）に対する累積有効率は、PPFの54.7%（52/95）に対し、AHRは63.4%（59/93）であったが、有意な差は認めなかった（ $p_0=0.7158$ ）。しかし、同等性検定において、本剤はPPFに対し同等性が $\Delta=10\%$ で検証された。副作用発現率はPPF 2.9%（3/105）、AHR 6.9%（7/102）であった。なお、担当医師は本剤の副作用でなく、点眼時の使用感として取り扱っていた「点眼時の痛み、眼痛」（PPF群2例、AHR群3例）を副作用「点眼時眼痛」として取り扱った。

（5）第Ⅲ相一般臨床試験

外眼部炎症及び前部ぶどう膜炎*に対する本剤の有効性及び安全性を一般臨床試験により検討した。

外眼部炎症（眼瞼炎1例、結膜炎20例、強膜炎・上強膜炎2例）における累積有効率は60.9%（14/23）であり、副作用は26例中角膜びらん、搔痒感、眼瞼炎各1例の計3例（11.5%）で、重篤な所見は認めなかった。

以上の結果から、0.1%AHR点眼液は外眼部及び前眼部の炎症性疾患〔眼瞼炎、結膜炎、強膜炎（上強膜炎を含む）、術後炎症〕に対して優れた有効性と安全性を有する薬剤であると考えられた。

*：前部ぶどう膜炎に対する本剤の臨床的有用性は示唆されたものの、本剤の用法・用量である2回/日点眼による他剤との比較試験を行っていないことから、前部ぶどう膜炎に対する本剤の臨床的有用性の検証が完全ではなかったものと考え、「前部ぶどう膜炎」を本剤の効能・効果としては設定しなかった。

1. 臨床試験成績

(1) 第Ⅰ相試験

AHR点眼液の第Ⅰ相試験として単回投与による即時性の反応に対する安全性を確認後、引き続き反復投与試験を実施した。試験の方法及び成績を表ト-2に示す。

表ト-2 第Ⅰ相試験の方法及び成績

項目	内容																																																																																																																																								
治験の目的	AHR点眼液の眼局所及び全身に対する安全性を健常人において検討するとともに、血中への移行性を確認する。																																																																																																																																								
試験の種類	単盲検法																																																																																																																																								
対象	健常成人男子。ただし、下記の者は除外する。 (1) コンタクトレンズを装用している者 (2) 18歳未満の者 (3) 投与1週間前の採血による血液一般検査・血液生化学的検査で異常が認められた者 (4) その他担当医師が除外すべきと判断する者																																																																																																																																								
例数	14例																																																																																																																																								
使用薬剤	0.1%AHR点眼液、0.2%AHR点眼液																																																																																																																																								
用法・用量	単回投与：片眼に1回2滴点眼。 反復投与：単回投与を行った翌日から1回2滴、1日4回、4週間連続して点眼。																																																																																																																																								
検査・観察項目	自覚症状：眼脂、充血、流涙、羞明、搔痒感、眼痛、異物感、乾燥感、点眼時の刺激感 他覚的所見：眼科一般検査（視力、瞳孔径、眼圧）、角膜所見（フルオレセイン染色、びまん性表層角膜炎（SPK）、びらん）、結膜所見（眼瞼結膜発赤度、球結膜発赤度、浮腫、濁胞、乳頭増殖）、眼瞼所見（紅斑、腫脹）、前房所見、前眼部写真撮影、一般理学検査（血圧、脈拍数）、ERG、血液学的検査〔血液一般検査（赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数）、血液生化学的検査（GOT、GPT、LDH、AIP、γ-GTP、総ビリルビン、総コレステロール、中性脂肪、尿素窒素、クレアチニン）〕、血中のAHR濃度																																																																																																																																								
検査・観察時期	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">検査項目</th> <th rowspan="2">時期 点眼開始前</th> <th colspan="2">単回投与</th> <th colspan="5">反復投与</th> <th rowspan="2">終了 7日後</th> </tr> <tr> <th>6 hr</th> <th>24hr</th> <th>3日</th> <th>7日</th> <th>14日</th> <th>21日</th> <th>28日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>自覚症状</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td colspan="5">2日目より毎日</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>眼科一般検査</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>角膜所見</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>結膜所見</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>眼瞼所見</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>前房所見</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>前眼部写真撮影</td> <td>○</td> <td>(○)</td> <td>(○)</td> <td>(○)</td> <td>(○)</td> <td>(○)</td> <td>(○)</td> <td>(○)</td> <td>(○)</td> </tr> <tr> <td>一般理学検査</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>ERG</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>(○)</td> </tr> <tr> <td>血液学的検査</td> <td>○¹⁾</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>血中AHR濃度</td> <td>○</td> <td>○²⁾</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○³⁾</td> <td></td> <td></td> <td>○⁴⁾</td> </tr> </tbody> </table>										検査項目	時期 点眼開始前	単回投与		反復投与					終了 7日後	6 hr	24hr	3日	7日	14日	21日	28日	自覚症状	○	○	○	2日目より毎日					○	眼科一般検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	角膜所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○	結膜所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○	眼瞼所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○	前房所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○	前眼部写真撮影	○	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	一般理学検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	ERG	○								(○)	血液学的検査	○ ¹⁾					○			○	血中AHR濃度	○	○ ²⁾				○ ³⁾			○ ⁴⁾
検査項目	時期 点眼開始前	単回投与		反復投与					終了 7日後																																																																																																																																
		6 hr	24hr	3日	7日	14日	21日	28日																																																																																																																																	
自覚症状	○	○	○	2日目より毎日					○																																																																																																																																
眼科一般検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																
角膜所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																
結膜所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																
眼瞼所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																
前房所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																
前眼部写真撮影	○	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)	(○)																																																																																																																																
一般理学検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○																																																																																																																																
ERG	○								(○)																																																																																																																																
血液学的検査	○ ¹⁾					○			○																																																																																																																																
血中AHR濃度	○	○ ²⁾				○ ³⁾			○ ⁴⁾																																																																																																																																

○：必須実施項目

1)：点眼開始1週間前に実施

2)：点眼後15分、30分、1時間、2時間に測定

3)：2回点眼後4時間に測定

4)：点眼終了後16時間に測定し、その後1回点眼して1時間後、4時間後に測定

(○)：異常が認められた時の実施

表ト-2 第Ⅰ相試験の方法及び成績(つづき)

項目	内容
解析方法	【実施計画書に記載の解析方法】 なし 【試験終了後、用いた解析方法】 眼圧、瞳孔径、血圧、脈拍数、血液生化学検査の薬剤投与前後の変化について対応のあるt検定を実施した。なお、有意水準は両側5%とした。
治験総括医師	東京大学医学部眼科学教室 増田寛次郎 教授
実施施設	公立学校共済組合 近畿中央病院眼科
治験期間	

薬剤濃度及び用法・用量の設定根拠は以下のとおりである。

- ・非臨床試験において0.0025%から0.1%濃度の範囲で用量依存的な効果を認め、0.2%は0.1%とほぼ同程度の効果を示したことから、臨床的推定有効濃度として0.1%が示唆された(P.142~145、147~152)。
- ・家兎での点眼毒性試験において0.5%濃度の1日9回、4週間連続点眼で特記すべき障害性は認めなかった(P.130)。

試験成績

<単回投与>いずれの濃度も即時性の反応は示さなかった。

<反復投与>

自覚症状：点眼時の刺激感が0.1%群で7例中2例、0.2%群で7例中3例に認めた。

他覚的所見：眼科一般検査（視力、瞳孔径、眼圧）、ERG、血圧、脈拍において本剤に起因すると考えられる変動は認めなかった。

眼局所においては、一過性の眼瞼結膜発赤等の外眼部所見を認めたが、通常の点眼剤で散見される範囲の変化であり、特異的あるいは薬剤濃度に依存した所見は認めなかった。

血液学的検査において、0.2%群の28日目の血色素が統計学的に有意な上昇を示したが、正常範囲内の変動であった（血色素15.9g/dL→17.0g/dL）（表ト-3）。

<血中AHR濃度>

いずれの測定時点においても検出限界（50ng/mL）以下であった。

表ト-3 第I相試験における臨床検査のまとめ

検査項目	群	総投与症例	実施例数	実施率	投与前	投与後	対応のあるt検定
WBC	AHR	14	14	100	6050±1490	6093±1862	n.s.
RBC	AHR	14	14	100	494±39	500±43	n.s.
Hgb	AHR	14	14	100	15.6±1.1	16.4±1.2	p _b =0.0004**
Hct	AHR	14	14	100	45.8±2.9	45.4±3.2	n.s.
Plt	AHR	14	14	100	21.8±3.8	22.6±3.9	n.s.
GOT	AHR	14	14	100	16.1±4.1	16.9±3.4	n.s.
GPT	AHR	14	14	100	11.8±6.5	13.1±6.7	n.s.
ALP	AHR	14	14	100	137.2±26.9	143.5±29.0	n.s.
γ-GTP	AHR	14	14	100	16.8±9.3	17.4±7.3	n.s.
LDH	AHR	14	14	100	325.9±40.7	326.4±40.0	n.s.
T-chol	AHR	14	14	100	180.9±30.0	182.1±36.1	n.s.
TG	AHR	14	14	100	70.9±30.8	117.0±77.2	p _b =0.0452*
BUN	AHR	14	14	100	12.0±2.6	11.8±2.3	n.s.
CRE	AHR	14	14	100	1.0±0.1	1.1±0.1	p _b =0.0275*

*: p<0.05 **: p<0.001、n.s.:有意差なし

AHRは0.1及び0.2%濃度

Hgb:有意差はあるものの正常値内の変動であり臨床的に問題ないと判断した。

TG:有意差はあるものの正常値内の変動であり臨床的に問題ないと判断した。

CRE:有意差はあるものの正常値内の変動であり臨床的に問題ないと判断した。

以上の結果より、0.1%及び0.2%AHR点眼液は、健常人において臨床上問題となる所見やステロイド薬で危惧されるような眼圧に対する影響はみられなかったことから、臨床第II相試験に移行することは妥当と判断した。

(2) 前期第II相試験

臨床第I相試験に引き続き、前部ぶどう膜炎及び術後炎症を対象に0.1%AHR点眼液の有効性と安全性を検討するため、効能・効果に前部ぶどう膜炎、術後炎症を有する0.1%PPF点眼液を対照薬とした比較試験を実施した。試験の概要を表ト-4に示す。

表ト-4 前期第II相試験の方法

項目	内 容
治 験 の 目 的	前部ぶどう膜炎、術後炎症に対する0.1%AHR点眼液の有効性及び安全性を0.1%PPF点眼液と比較検討する。
試 験 の 種 類	封筒法による比較試験*1
対 象 疾 患	IOL挿入術後炎症、前部ぶどう膜炎（外傷性炎症を含む軽度～中等度の虹彩炎、虹彩毛様体炎を有する患者） 選択基準：術後1日目のフレア値が100～200pcを目安とする。 除外基準：1) 投与前1週間以内にステロイド薬（経口、注射、点眼）、免疫抑制薬、コルヒチンが投与された患者 2) 妊婦及び妊娠している可能性のある患者 3) 重篤な合併症を有する患者で、医師が対象として不適当と判断した患者
対 象 眼	片眼。ただし、両眼疾患の場合は症状の強い眼を、同等の場合は右眼を対象眼とした。
目 標 症 例 数 及 び 設 定 根 拠	1) 目標症例数：前部ぶどう膜炎各群36例、術後炎症各群54例 計180例
使 用 薬 劑	0.1%AHR点眼液 0.1%PPF点眼液
用 法 ・ 用 量	1回1滴、1日4回点眼。ただし、IOL挿入術の場合は術後1日目より投与した。
薬 劑 の 割 付	あらかじめ社内で薬剤の無作為割付を行い、担当医は患者の受診順に割付表が封印された封筒を開封し、指定された薬剤を投与した。
投 与 期 間	原則として2週間

*1 0.1%AHR点眼液は黄色澄明の液であるのに対し、0.1%PPF点眼液は無色澄明の液であるため封筒法により実施した。

表ト-4 前期第II相試験の方法(つづき)

項目	内容																																		
併用薬及び併用療法	術中の縮瞳防止のための術前のIM点眼及び術後の虹彩癒着防止又は検査のためのアトロピン等の散瞳薬並びに原因疾患に対する抗菌薬は必要に応じて可としたが、ステロイド薬、NSAIDs等の他の抗炎症薬の全身並びに局所投与は不可とした。																																		
検査・観察項目	1) 自覚症状及び他覚的所見(表ト-5) 2) レーザーフレアセルメーター ^{*2} による前房内のフレア値(pc)・セル数(個/0.075mm ³)の測定 3) 視力・眼圧 4) 血液学的検査: 血液一般検査(赤血球数、白血球数、血色素、ヘマトクリット、血小板数)・血液生化学検査(GOT、GPT、Al-P、γ-GTP、LDH、総コレステロール、中性脂肪、BUN、クレアチニン)																																		
検査・観察時期	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">検査項目</th> <th colspan="4">時期</th> </tr> <tr> <th>本剤投与前</th> <th>3(±1)日目</th> <th>7(±2)日目</th> <th>14(±3)日目 又は投与終了時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>自覚症状</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>他覚的所見</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>レーザーフレアセルメーター</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>視力・眼圧</td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>血液学的検査</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> </tbody> </table> <p>○: 必須実施項目</p>	検査項目	時期				本剤投与前	3(±1)日目	7(±2)日目	14(±3)日目 又は投与終了時	自覚症状	○	○	○	○	他覚的所見	○	○	○	○	レーザーフレアセルメーター	○	○	○	○	視力・眼圧	○		○	○	血液学的検査	○			○
検査項目	時期																																		
	本剤投与前	3(±1)日目	7(±2)日目	14(±3)日目 又は投与終了時																															
自覚症状	○	○	○	○																															
他覚的所見	○	○	○	○																															
レーザーフレアセルメーター	○	○	○	○																															
視力・眼圧	○		○	○																															
血液学的検査	○			○																															
評価方法及び評価基準	1) 有効性 全般改善度: レーザーフレアセルメーターによる前房内所見の改善度及び臨床所見全般(担当医判定)の推移を基に、著明改善(自覚症状及び他覚的所見が1週間で消失)、改善(自覚症状及び他覚的所見が2週間で消失)、やや改善(自覚症状及び他覚的所見が2週間でやや消失)、不变(自覚症状及び他覚的所見に変化が見られない)、悪化(自覚症状及び他覚的所見が悪化)の5段階で評価した。 評価時期: 投与後1週及び2週 委員会判定 ^{*3} : 判定委員会において判定基準を検討したうえで評価することとした。 評価時期: 術後炎症では術後3日目、前部ぶどう膜では投与後2週 なお、効果判定は担当医判定を主判定とし、委員会判定は参考とする。																																		
	2) 安全性 概括安全度: 副作用なし、副作用は起きたが継続投与可能(処置なし)、副作用は起きたが継続投与可能(処置あり)、副作用のため投与中止(処置なし)、副作用のため投与中止(処置あり)の5段階で評価した。 評価時期: 投与終了後																																		
	3) 有用性 全般有用度: 全般改善度、概括安全度から総合的に判断し、極めて有用、有用、やや有用、有用と思わない、好ましくないの5段階で評価した。 評価時期: 投与終了後																																		
解析方法	<p>【実施計画書に記載の解析方法】 なし 【試験終了後、用いた解析方法】 データの性質に応じて、χ^2検定、Fisherの直接確率計算、Pearsonの相関係数、Mann-WhitneyのU検定、対応のあるt検定、対応のないt検定、分散分析、一般化拡張Mantel-Haenzel検定等の統計的手法により、群間の比較を行った。なお、有意水準は両側5%とし、10%の場合は傾向ありとし、臨床的意義を考慮して評価、解析した。</p>																																		
治験総括医師	東京大学医学部眼科学教室 増田寛次郎 教授																																		
代表施設名及び施設数	東京大学医学部眼科 他 計9施設																																		
治験期間	1989年12月～1990年12月																																		

*2 レーザーフレアセルメーターは、眼の前房の炎症状態(房水蛋白の増加や炎症細胞の出現)を定量化できる眼科臨床検査機器であり、1988年4月に厚生省の認可を受けた。本機器の原理は、前房中に微量なヘリウムネオンレーザー光を照射し、その散乱光(フレア強度測定)や反射光(細胞数測定)を検出しパーソナルコンピューターで数値化するもので、測定単位はフレア強度がフォトンカウント/msec、細胞数が個/0.075mm³で表される。本機器を用いる利点は、非接触かつほぼ無侵襲で短時間にフレア強度や細胞数が数量化されることであるが、細胞数の測定については測定ウィンドウが小さいために精度の問題があると言われている。本剤の臨床試験は、レーザーフレアセルメーターの発売後約1年半経過した1989年12月から開始したが、薬効評価において本格的にこの機器を使用したのは本試験が初めてである。

*3 レーザーフレアセルメーターにより測定したフレア値の推移に基づく統一判定基準は試験終了後、判定委員会において作成した。判定は基準作成後実施した。

表ト-5 自覚症状及び他覚的所見の観察項目、観察基準

観察項目		観察基準
自覚症状	眼痛	- : 症状を認めない ± : 軽度の症状が認められる + : 中等度の症状が認められる ++ : 強度の症状が認められる +++ : 特に強度の症状が認められる
	羞明	
	霧視	
	異物感	
	涙流	
	前房微塵 ^{*1}	- : 微塵を認めない ± : 1視野で数個の微塵が認められる + : 1視野で20個程度の微塵が認められる ++ : 1視野で40個程度の微塵が認められる +++ : 多数の微塵あるいは前房蓄膿が認められる
他覚的所見	前房蛋白 ^{*1} (フレア)	- : 蛋白を認めない ± : 微量の混濁が認められる + : 混濁を認めるも、虹彩紋理は明確に観察できる ++ : 混濁のため、虹彩紋理の観察がやや困難 +++ : 強い混濁あるいはフィブリンの析出が認められる
	毛様充血 角膜後面沈着物	- : 症状を認めない ± : 軽度の症状が認められる + : 中等度の症状が認められる ++ : 強度の症状が認められる +++ : 特に強度の症状が認められる
	虹彩後癒着 ^{*2}	
	角膜所見 ^{*2}	- : 症状を認めない ± : 点状のフルオレセイン染色が認められる + : 角膜びらんが認められる ++ : 角膜上皮剥離が認められる +++ : 角膜潰瘍が認められる

*1 細隙灯顕微鏡の条件：スリット高1.0mm スリット幅0.3mm 角度30°

電圧7.5V 倍率16 フィルターなし 前房中央部1視野にて観察する

*2 虹彩後癒着及び角膜所見の臨床経過については、効果判定基準から除外する

薬剤濃度及び用法・用量の設定根拠は以下のとおりである。

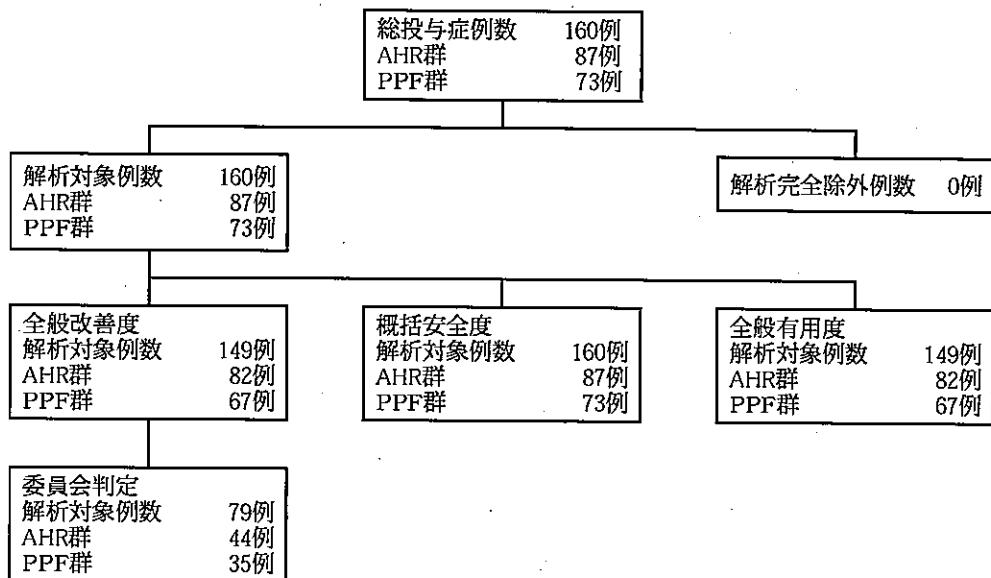
- ・ラット急性結膜浮腫モデルに対する抑制効果(0.02%～0.2%)、ウサギ前房穿刺後の房水蛋白濃度增加抑制効果(0.0025%～0.2%)、ウサギ実験的ぶどう膜炎(0.02～0.2%)に対する効果において、本剤は0.1%以下の濃度で濃度依存的な抗炎症効果を認めたことから、臨床推定有効濃度として0.1%が示唆された(P.142～152)。
- ・臨床第I相試験において0.1%及び0.2%濃度の1回2滴、1日4回、4週間点眼で眼局所並びに全身に特記すべき異常所見を認めず、0.1%及び0.2%濃度での本剤の1回2滴、1日4回、4週間点眼における安全性が示唆された。

以上の非臨床試験の結果から、本剤の臨床至適濃度は0.1%と推測され、臨床第I相試験においても特記すべき副作用は認められなかったことから、臨床推定濃度と考えられる0.1%濃度の臨床の場における抗炎症作用と臨床的な薬効の位置づけを探索的に検討するとともに、レーザーフレアセルメーターによる新しい評価方法の確立を目的として、本臨床試験を計画した。

なお、試験方法としては、同種・同効薬であるPPF点眼液を対照薬とし、有害事象等が発現しても投与群が早急に把握できる封筒法による比較臨床試験とした。

① 症例の内訳

総投与症例160例*の症例の内訳を図ト-1、不採用例の内訳を表ト-6に示す。実施計画書不遵守事項の取り扱いについては判定委員会において検討した結果（表ト-7-1～3）、総投与症例160例（AHR群87例、PPF群73例）のうち、11例（AHR群5例、PPF群6例）を効果判定不適格症例と判断し、概括安全度のみの解析対象例とした。また、委員会判定解析対象例**は79例（AHR群44例、PPF群35例）であった。



図ト-1 症例の内訳

表ト-6 不採用例数とその理由

投与群	AHR群	PPF群	計	全般改善度	委員会判定	概括安全度	全般有用度
不採用例数	43	38	81	11	81	0	11
内訳	開始時よりステロイド薬投与	4	2	6	×	×	○、 ×
	開始時より抗PG薬投与	1	1	2	×	×	○ ×
	対象疾患外	0	1	1	×	○	×
	術直後ステロイド注投与	0	1	1	×	○	×
	炎症強く中止	0	1	1	×	○	×
	E値未測定	術後1日目 術後3日目 術後1、3(14)日目	17 2 19	10 7 15	27 9 34	○ ○ ○	○ ○ ○

○：採用 ×：不採用

*：本治験の目標症例数は統計学的な考慮は行わず、1施設20例（前部ぶどう膜炎8例及び術後炎症12例）の9施設180例と設定していたが、症例を集積するうちに抗炎症作用とレーザーフレアセルメーターによる測定値から新しい評価方法として探索的に評価できることと判断し、160例集積できた時点で終了した。

**：担当医効果判定適格症例のうちレーザーフレアセルメーターの測定が未実施あるいは所定の時期に実施されていない症例を除いた症例を委員会判定解析対象例とした。

表ト-7-1 治験実施計画書不遵守事項*の取り扱い一覧表（解析対象例）

違反内容	総症例数			薬剤群				症例の採否			
	AHR 87	PPF 73	計 160	全般改善度	概括安全度	全般有用度	委員会判定				
レーザーフラセルメーター未測定	19	15	34	○	○	○	×				
術中合併症	4	1	5	○	○	○	○				
重篤な合併症	2	1	3	○	○	○	○				
投与期間不足	0	1	1	×	○	×	×				
血液検査未実施	47	28	75	—	—	—	—				
視力検査未実施	16	22	38	—	—	—	—				
眼圧検査未実施	20	23	43	—	—	—	—				
併用薬違反*1	5	4	9	×	○	×	×				
併用薬違反*2	14	21	35	○	○	○	○				

*1 ステロイド、抗PG薬 *2 ステロイド薬の順用及び消炎酵素薬

○：実施計画書の不遵守ではあるが解析対象症例としての採用症例

×：解析対象症例としての不採用症例

—：本剤の効果判定に直接的な影響を及ぼさない事項

表ト-7-2 治験実施計画書不遵守事項一覧表
(全般改善度、全般有用度解析対象例)

違反内容	総症例数		
	AHR 82	PPF 67	計 149
投与期間超過(18日～)	7	5	12
細隙灯観察未実施	3日±1	11	4
	7日±2(+1)	10	4
	14日±3	19	12
レーザーフラセルメーター未測定	投与前	38	32
	3日±1	40	34
	7日±2(+1)	48	39
	14日±3	46	48

*：本試験をはじめ後期第Ⅱ相試験（点眼回数の検討、至適濃度の検討）、第Ⅲ相比較試験（術後炎症、外眼部炎症）及び第Ⅲ相一般臨床試験（外眼部炎症、前部ぶどう膜炎）における治験実施計画書不遵守について（各試験の当該ページP.220、234、251、265、276、284）

被験者の同意取得の要請や治験実施計画書の遵守依頼についてモニタリングを実施していたが、治験実施計画書遵守状況に関して具体的に確認を行っておらず、実施計画書不遵守に対する認識が不十分であった。現在、治験の品質保証及び品質管理システムについてSOPに定め、SOPを遵守することにより治験の質の確保に努めている。今後さらに徹底して品質保証及び品質管理を実施するよう努める。

表ト-7-3 治験実施計画書不遵守事項とその採否理由一覧表

プロトコール違反内容	症例の採否			症例採否理由	
	有効性	安全性	有用性		
レザーフラセミーテー未測定	投与前 3±1日 7±2(+1)日 14±3日	○	○	○	担当医判定は臨床所見全般より評価を行うため有効性、安全性とともに採用
術中合併症	前房出血、後囊破裂、虹彩脱出、虹彩損傷	○	○	○	前房内所見の評価が可能のため有効性、安全性とともに採用
重篤な合併症	偽落屑症候群	○	○	○	前房内所見の評価が可能のため有効性、安全性とともに採用
投与期間不足	症状が強いため中止	×	○	×	治験薬剤中止時の評価が不可能のため安全性のみ採用
血液検査未実施	投与前後の採血未実施	○	○	○	担当医判定に影響のない項目のため有効性、安全性とともに採用
視力検査未実施	投与前後の測定未実施	○	○	○	担当医判定に影響のない項目のため有効性、安全性とともに採用
眼圧検査未実施	投与前後の測定未実施	○	○	○	担当医判定に影響のない項目のため有効性、安全性とともに採用
併用薬違反	メロド ⁺ 薬、非メロド ⁺ 薬	×	○	×	併用薬剤・併用処置の基準に抵触するため安全性のみ採用
	メロド ⁺ 薬併用(治験途中)	○	○	○	ステロイド薬併用前までの所見について評価
	非メロド ⁺ 薬順用	○	○	○	効果判定に影響ない程度と考え、有効性、安全性とともに採用
	非対象眼にメロド ⁺ 使用 消炎酵素薬	○	○	○	効果判定に影響ないと考え有効性、安全性とともに採用 効果判定に影響ない薬剤と考え、有効性、安全性とともに採用
投与期間超過	18日以上投与	○	○	○	効果判定可能なため有効性、安全性とともに採用
細隙灯顕微鏡観察未実施	3±1日 7±2(+1)日 14±3日	○	○	○	担当医判定は臨床所見全般より評価を行うため有効性、安全性とともに採用

*前部ぶどう膜炎の委員会判定の採否は、担当医判定採用例について下記の事項に該当するものは不採用とした。

- ・投与開始前または投与2週目のフレア値が測定されていないもの（投与開始前と投与2週目のフレア比により判定を行うため）。
- IOL挿入術後炎症の委員会判定の採否は、担当医判定採用例について下記の事項に該当するものは不採用とした。
- ・術後1日目または術後3日目のフレア値が測定されていないもの（術後1日目と術後3日目のフレア比により判定を行うため）。

② 患者背景*

効果判定解析対象例149例の前部ぶどう膜炎及び術後炎症の患者背景を表ト-8-1、2に示す。術後炎症の投与期間の分布においてPPF群は7日以内に投与を中止した症例が多くAHR群との間に有意な差を示したが、その他の背景には偏りは認めなかった。PPF群がAHR群よりも有意に短い投与日数となった原因は、PPF群においては術後早期の段階で症状の改善が得られず、他の療法に変更された症例が多く含まれていたためである。

また、投与期間が3週間(21日+3日)を超えて投与された症例は、前部ぶどう膜炎において56日間1例(AHR群)、60日間1例(PPF群)、100日間1例(PPF群)の3例、術後炎症においては25日間1例(AHR群)の計4例であり、超過投与された経緯は以下のとおりであった。

[前部ぶどう膜炎 3例]

AHR群の56日間投与された症例は、初診時所見として霧視(+)、前房内細胞(++)、前房内蛋白(+)を呈し、点眼17日後には霧視(+)、前房内細胞(±)に軽快し、この時点で評価され治験を終了すべきであったが、本剤の単独投与により2週間で症状が軽快したことから継続投与され、56日後に症状はほぼ覚解し、霧視(±)を残すのみとなり投与が打ち切られた。

*当時は治験薬投与前の因子(年齢、性別、基礎疾患・合併症等)と治験薬投与後の因子(投与期間、併用薬剤等)を合わせて患者背景として取り扱っており、比較試験においては薬剤群間に偏りがみられた項目について、Mantel-Haenzel等の手法を用いて、効果判定に及ぼす影響を検討していた。本試験以降の試験についても同様に取り扱っている。
なお、現在は、患者背景として集計する項目は、治験薬投与前の因子のみであり、治験薬投与後の因子については、必要であれば層別等の処理を行ったのち、集計・解析を行うことにしている。

PPF群の60日間投与された症例は、初診時所見として霧視（+）、異物感（+）、前房内細胞（±）、前房内蛋白（±）、毛様充血（±）を呈し、点眼14日後には前房内細胞（±）、前房内蛋白（±）、毛様充血（±）に軽快し、この時点で評価され、その後の効果を期待され継続投与、点眼21日後には前房内細胞（±）に軽快、60日間継続投与された。

PPF群の100日間投与された症例は、初診時所見として霧視（+）、前房内細胞（+）、毛様充血（+）を呈し、点眼16日後には前房内細胞（±）に軽快、この時点で評価が行われ、PPFの投与により炎症のコントロールが可能であったこと及びPPFが既に市販されていることから、引き続き継続投与され、100日後に全ての所見は消失し、投与が中止された。

[術後炎症 1例]

AHR群の25日間投与された症例は、術後3日目の所見として異物感（±）、前房内細胞（+）、前房内蛋白（+）、毛様充血（±）、角膜所見（±）を呈し、点眼14日後、前房内細胞（±）に軽快し、この時点で評価され、若干所見が認められたため引き続き継続投与された。

なお、いずれの症例においても、超過投与されているものの、担当医判定基準に従い2週後（14日+3日）に効果判定されているため、投与期間の超過による全般改善度への影響は認められないと考えられた。

表ト-8-1 患者背景 (前部ぶどう膜炎)

		投与群	AHR群 (例数)	PPF群 (例数)	計	検定
背景因子		計	22	14	36	
性別	男女		6 16	6 8	12 24	$p_0=0.4715$ n.s.* ¹
年齢	~19歳		0	1	1	$p_0=0.4738$ n.s.* ²
	20 ~ 29歳		6	6	12	
	30 ~ 39歳		3	1	4	
	40 ~ 49歳		3	2	5	
	50 ~ 59歳		2	1	3	
	60 ~ 69歳		7	1	8	
	70 ~ 79歳		1	1	2	
	80 ~ 歳		0	1	1	
	min ~ max		20~76	16~83	16~83	
	平均		46.0	40.1	—	
診断名	〔内因性〕		19	13	32	$p_0=1.0000$ n.s.* ³
	内訳	アトピー性 サルコイドーシス ペーチェット病 原因不明	1 3 2 13	0 1 0 12	1 4 2 25	
	〔外因性〕		3	1	4	
	内訳	コンタクトレンズ装用過多 外傷 外傷性虹彩炎+前房出血	2 1 0	0 0 1	2 1 1	
	入院・外来	入院 外来	2 20	0 14	2 34	$p_0=0.5111$ n.s.* ¹
	基礎疾患・合併症	なし あり	12 10	10 4	22 14	$p_0=0.4847$ n.s.* ¹
	既往歴	なし あり	15 7	9 5	24 12	$p_0=1.0000$ n.s.* ¹
	前治療薬(ステロイド)	なし あり	18 4	13 1	31 5	$p_0=0.6283$ n.s.* ¹
	前治療薬(その他)	なし あり	19 3	11 3	30 6	$p_0=0.6582$ n.s.* ¹
	併用薬剤(重複回答)	なし あり	10 12	6 8	16 20	$p_0=1.0000$ n.s.* ¹
併用薬剤(重複回答)	内訳 散瞳剤	ミドリンP ミドリンP注 アトロビン 計	7 1 7 15	3 0 4 7	10 1 11 22	
		タリビッド エコリシン 計	4 0 4	1 1 2	5 1 6	
		その他	5	3	8	
		計	15	7	22	
		計	4	2	6	
	併用処置	なし あり	22 0	14 0	36 0	
		経過	急性期 慢性期	20 2	12 2	$p_0=0.6340$ n.s.* ¹
		ステロイド 緑内障	なし あり	20 2	14 0	$p_0=0.5111$ n.s.* ¹
		投与期間	~3日 4~7日 8~14日 15~日	4 4 10 4	2 4 5 3	$p_0=0.8650$ n.s.* ²
		min ~ max	2~56	1~100	1~100	
		平均	12.6	19.4	—	

*1 Fisherの直接確率計算 *2 χ^2 検定 *3 Fisherの直接確率計算(内因性と外因性の間で検定)

n.s.:有意差なし

表ト-8-2 患者背景（術後炎症）

背景因子		投与群 計	AHR群 (例数)	PPF群 (例数)	計	検定
性別	男女	60	53	113		
年齢	～39歳 40～49歳 50～59歳 60～69歳 70～79歳 80～89歳 90～歳	22 38 0 2 8 22 14 13 1	20 33 0 2 9 18 20 4 0	42 71 0 4 17 40 34 17 1	p ₀ =1.0000 n.s.* ¹	
	min～max 平均	45～93 69.7	41～86 67.3	41～93 —		
入院・外来	入院 外来	60 0	53 0	113 0		
術中合併症	なし あり	56 4	52 1	108 5	p ₀ =0.3686 n.s.* ¹	
基礎疾患・合併症	なし あり	41 19	39 14	80 33	p ₀ =0.6789 n.s.* ¹	
既往歴	なし あり	51 9	45 8	96 17	p ₀ =1.0000 n.s.* ¹	
術式	E C C E K P E	45 15	35 18	80 33	p ₀ =0.3091 n.s.* ¹	
術前抗P G 剤	なし あり	25 35	19 34	44 69	p ₀ =0.5662 n.s.* ¹	
前治療薬 (ステロイド)	なし あり	60 0	53 0	113 0		
併用薬剤* ³	なし あり	0 60	0 53	0 113		
	散瞳剤	ミドリンP サイプレジン アトロビン 計	40 1 0 41	33 0 1 34	73 1 1 75	
	内抗菌剤	タリビッド エコリシン トプラシン D'ケシダール(ノフロ) L'ケラール(ケラール) その他 計	31 5 12 7 16 28 99	23 9 9 7 14 31 93	54 14 21 14 30 59 192	
	詫 (重複回答)	リンデロン リンデロン点 リンデロン内 リンデロン注 デカドロン注 計	0 1 0 0 0 1	1 1 1 1 1 5	1 2 1 1 1 6	
	* ³ ステロイド剤	アドナ アルサルミン ダイアモックス その他 計	12 10 10 5 37	12 10 10 14 46	24 20 20 19 83	
	その他					

表ト-8-2 患者背景（術後炎症）（つづき）

背景因子	投与群 計	AHR群 (例数)	PPF群 (例数)	計	検定
		60	53	113	
併用処置	なし あり	60 0	52 1	112 1	$p_0=0.4690$ n.s.* ¹
ステロイド 緑内障	なし あり	60 0	53 0	113 0	
投与期間	～2日 3～7日 8～14日 15～日	3 3 45 9	11 10 25 7	14 13 70 16	$p_0=0.0030^{* * 2}$
	min～max 平均	0～25 12.1	1～23 8.8	0～23 —	

*1 Fisherの直接確率計算 *2 χ^2 検定n.s. : 有意差なし、 * : $p < 0.05$

*3 術中の細胞防止のための術前のIM点眼、及び術後の虹彩瘻着防止又は検査のためのアトロビン等の散瞳薬、並びに原因疾患に対する抗菌薬は必要に応じて可とし、ステロイド薬、NSAIDs等の他の抗炎症薬の全身並びに局部投与は不可としたが、本剤の効果に影響を及ぼす併用薬が本剤投与の途中で使用された場合であっても、併用開始直前の症状所見で本剤の効果判定が可能であった症例は採用した。

③ 有効性

a) 全般改善度（担当医判定）

解析対象例149例の前部ぶどう膜炎（AHR群22例、PPF群14例）及び術後炎症（AHR群60例、PPF群53例）の全般改善度を表ト-9に示す。前部ぶどう膜炎に対する累積改善率はPPF群の35.7%（5/14）に対し、AHR群は45.5%（10/22）であった。一方、術後炎症に対する累積改善率はPPF群の41.5%（22/53）に対し、AHR群は58.3%（35/60）で、AHR群はPPF群よりも有意に優れた臨床効果を示した。

表ト-9 全般改善度

診断名	投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	累積改善率 (改善以上)	U検定
前部 ぶどう膜炎	AHR群	6 (27.3)	4 (18.2)	6 (27.3)	4	2	22	10/22 (45.5)	$Z_0=1.2954$ $p_0=0.1952$ n.s.
	PPF群	1 (7.1)	4 (28.6)	2 (14.3)	5	2	14	5/14 (35.7)	
術後炎症	AHR群	11 (18.3)	24 (40.0)	19 (31.7)	4	2	60	35/60 (58.3)	$Z_0=3.0254$ $p_0=0.0025^*$
	PPF群	4 (7.5)	18 (34.0)	10 (18.9)	8	13	53	22/53 (41.5)	

n.s. : 有意差なし、 * : $p < 0.05$ 、 () 内は %

また、表ト-7-2の患者背景（術後炎症）の投与期間の分布において薬剤群間に有意な差（ $p_0=0.0030$ ）がみられたため、投与期間で層別した薬剤の全般改善度（担当医判定）について一般化拡張Mantel-Haenszel検定を行った。結果は、以下に示す通り、投与期間は薬剤の全般改善度（担当医判定）に影響を与えていないと考えられた。

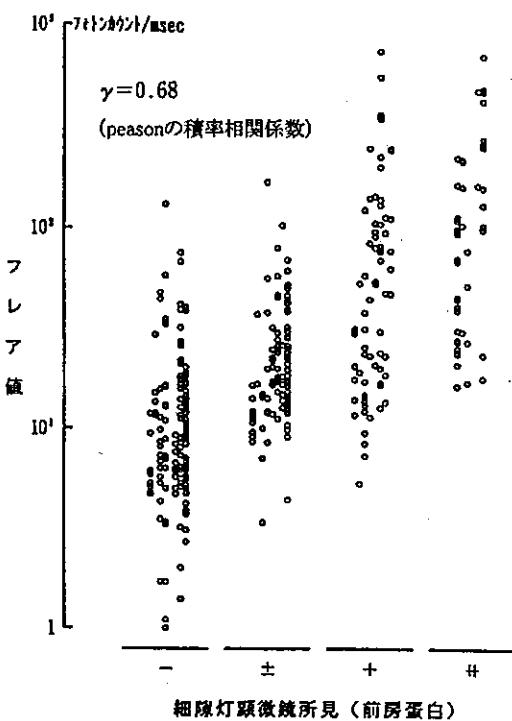
(GE/M-H) $\chi^2_0=0.1009$ (df=1) $p_0=0.7507$ n.s.

b) 細隙灯顕微鏡所見及びレーザーフレアセルメーター所見

細隙灯顕微鏡による前房所見とレーザーフレアセルメーターによるフレア値及びセル数との関係を図ト-2、3に示す。

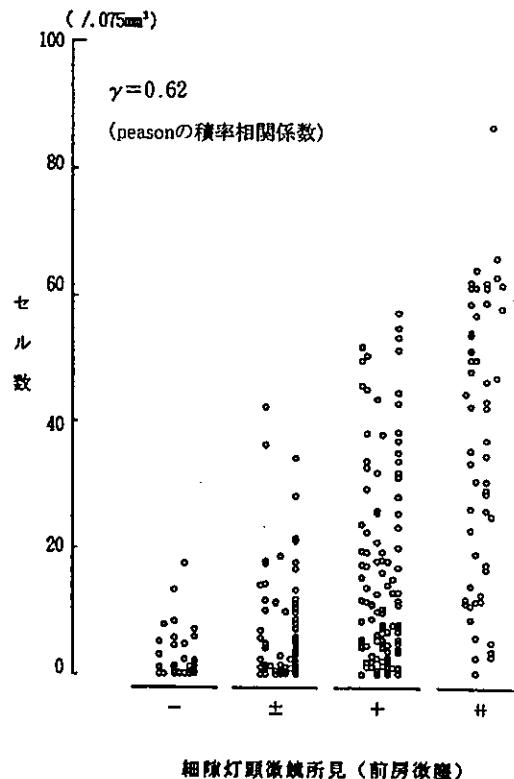
これまで前眼部炎症の評価は、主として細隙灯顕微鏡による前房所見に基づき行っているが、客観性や定量性の点で問題も少なくない。近年、これらの欠点を補うため、非侵襲的に前房内のフレア強度を測定し、前房内の蛋白濃度を定量化できるレーザーフレアセルメーターが開発され、その有用性が報告されている^{1,2,3)}。

今回の試験において細隙灯顕微鏡による前房蛋白と対数変換したフレア値との間に相関を認めたことから、フレア値の測定結果は血液房水柵の破壊に伴う前房内の炎症所見を数値として客観的に評価しうるものと考えた。一方、セル数については細胞からの光の乱反射が不均一であることや測定面積が 0.075mm^2 と前房内の限局した部位での測定であることから、信頼性は低いと言われているが、今回の試験においては、セル数と前房微塵との間にも良好な相関関係を認めた。しかしながら、細胞の遊走に関してはアラキドン酸カスケードのなかでもlipoxygenaseが関与していると言われており、本剤の作用機序であるCOXの活性阻害作用を臨床的に評価して行く上では前房微塵、セル数の変動は参考的指標とし、前房蛋白及びフレア値を主たる指標とした評価が妥当と考えた。



図ト-2 細隙灯顕微鏡による前房蛋白所見と
レーザーフレアセルメーターによるフレア値との相関

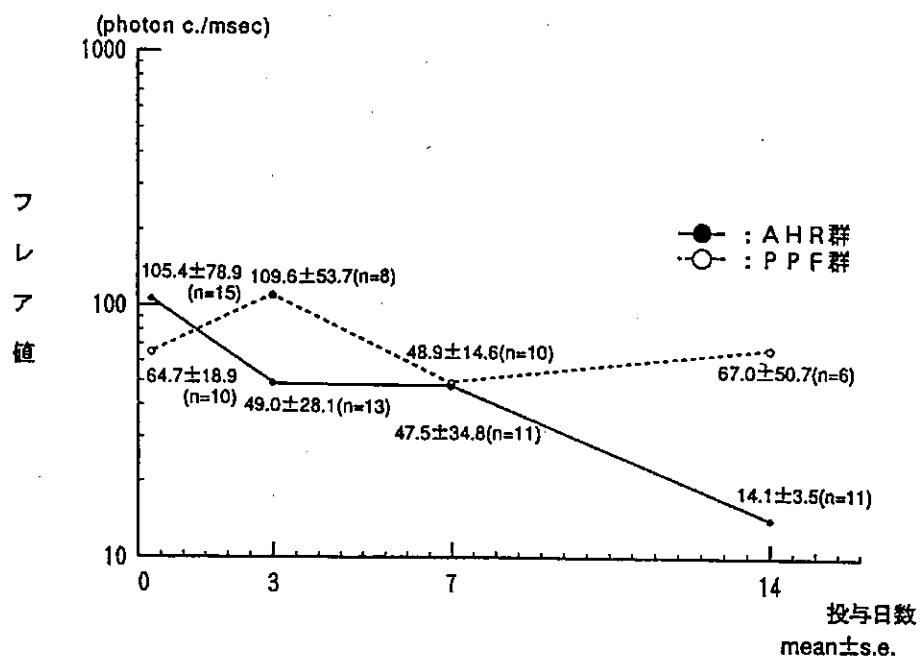
- 1) 澤 充：前房蛋白及び前房細胞測定法と装置。臨眼41: 1139-1143, 1987.
- 2) 増田寛次郎：前眼部炎症の定量的測定。眼紀39: 1113-1117, 1988.
- 3) Sawa, M., Tsurimaki, Y., et al: New quantitative method to determine protein concentration and cell number in aqueous *in vivo*. Jpn. J. Ophthalmol. 32: 132-142, 1988.



図ト－3 細隙灯顕微鏡による前房微塵所見と
レーザーフレアセルメーターによるセル数との相関

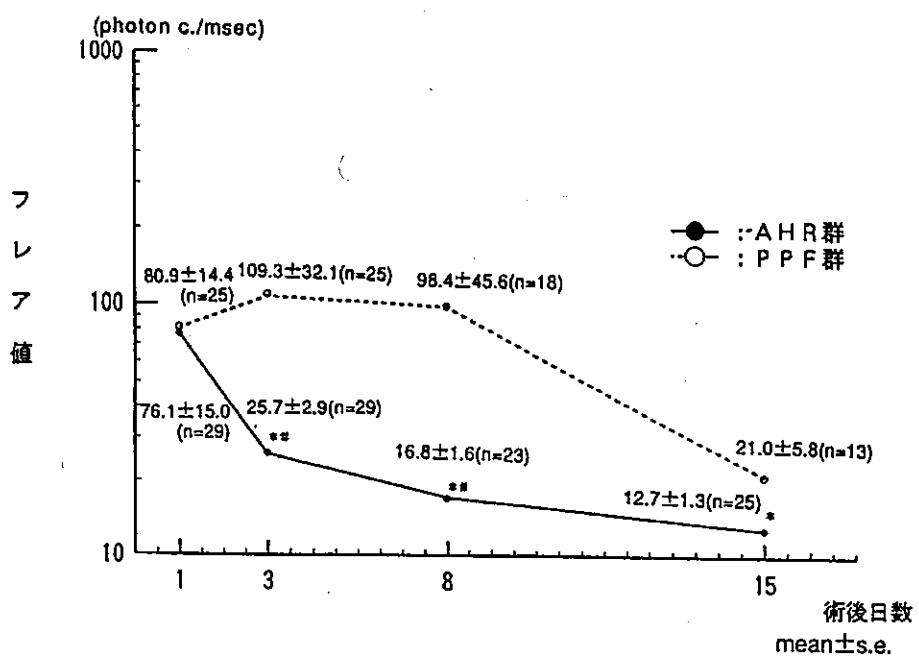
c) フレア値の推移

前部ぶどう膜炎及び術後炎症におけるフレア値の推移を図ト－4－(1)、(2)に示す。前部ぶどう膜炎におけるPPF群の平均フレア値の推移は、投与前の 64.7 ± 18.9 pcに対し投与14日目には 67.0 ± 50.7 pcを示したが、AHR群においては投与前の 105.4 ± 78.9 pcに対し投与14日目には 14.1 ± 3.5 pcと漸減した。一方、術後炎症におけるPPF群の平均フレア値は術後1日目の 80.9 ± 14.4 pcに対し術後3日目は 109.3 ± 32.1 pcと増加傾向を示したが、AHR群では術後1日目の 76.1 ± 15.0 pcから術後3日目には 25.7 ± 2.9 pcと有意な減少を示した。また、両群間のフレア値を比較すると、術後3日目及び8日目のAHR群のフレア値は、PPF群よりも有意な低値を示した。



群内・期間比較（投与前との比較）Dunn modulus (5 %), $p < 0.0083$ (対応のある t 検定)
時期別・群間比較 (AHR vs PPF) Dunn modulus (5 %), $p < 0.0125$ (対応のない t 検定)

図ト-4-(1) 前部ぶどう膜炎におけるフレア値の変化



* : 群内・期間比較（術後 1 日目との比較）Dunn modulus (5 %), $p < 0.0083$ (対応のある t 検定)
: 時期別・群間比較 (AHR vs PPF) Dunn modulus (5 %), $p < 0.0125$ (対応のない t 検定)

図ト-4-(2) 術後炎症におけるフレア値の変化

d) フレア比の推移

AHR群及びPPF群のフレア比の推移を表ト-10-1、2に示す。前部ぶどう膜炎におけるPPF群の平均フレア比は、投与7日目に投与前の7倍、14日目には25倍の増加を示したのに対し、AHR群においては徐々にではあるが改善を示した。一方、術後炎症においてもPPF群の術後3日目の平均フレア比は、術後1日目を上回る値を示したが、AHR群では術後3日目及び8日目にはPPF群と比較して有意な改善を認めた。

表ト-10-1 前部ぶどう膜炎のフレア比 (F_t/F_0) の推移

投与日数 投与群	3 日	7 日	14 日
AHR (例数)	0.98±0.23(n=13)	0.91±0.27(n=11)	0.77±0.17(n=11)
PPF (例数)	29.14±28.36(n=8)	7.69±7.06(n=10)	25.60±25.22(n=6)

* : 時期別・群間比較 (AHR vs PPF) Dunn modulus (5 %),
 $p<0.0125$ (対応のないt検定) (平均±s.e.)

表ト-10-2 術後炎症のフレア比 (F_t/F_0) の推移

術後日数 投与群	3 日	8 日	15 日
AHR (例数)	0.57±0.07*(n=29)	0.42±0.06*(n=23)	0.33±0.05(n=25)
PPF (例数)	1.30±0.23 (n=25)	1.29±0.34 (n=18)	0.48±0.09(n=13)

* : 時期別・群間比較 (AHR vs PPF) Dunn modulus (5 %),
 $p<0.0125$ (対応のないt検定) (平均±s.e.)

e) 委員会判定

通常、術後の炎症の推移は細隙灯顕微鏡観察による前房蛋白、前房微塵の程度をグレード化する半定量的な方法で評価されている。本試験においては試験開始前に、レーザーフレアセルメーターによる測定結果の推移について、retrospectiveな評価方法の検討を行い客観的な統一判定基準を設定することとし、試験終了後の世話人会において判定基準を検討した。判定基準の設定に際しては、同じ非ステロイドのインドメタシン点眼液を投与した場合のデータの推移、あるいは前房内にフィブリンが形成される際の特徴的なフレア値の推移等の過去の経験的なデータと、今回得られた臨床試験におけるレーザーフレアセルメーターの測定値を基に検討を行い、フレア値の推移（フレア比）に基づく下記の統一判断基準を設定した。

＜統一判定基準＞

- 1) 著効: $F_t \leq 0.50$
- 2) 有効: $0.50 < F_t \leq 0.75$
- 3) 無効: $0.75 < F_t \leq 1.00$
- 4) 悪化: $1.00 < F_t$

F_t : フレア値の比

前部ぶどう膜炎においては本剤投与前(F_0)と投与14日目(F_{14})の比 $F_t = F_{14}/F_0$
 術後炎症については術後1日目(F_1)と3日目(F_3)の比 $F_t = F_3/F_1$

解析対象例79例の前部ぶどう膜炎（AHR群15例、PPF群10例）及び術後炎症（AHR群29例、PPF群25例）の臨床効果を表ト-11に示す。前部ぶどう膜炎に対する累積有効率はPPF群の

70.0% (7/10) に対し、AHR群は53.3% (8/15) で、PPF群の方がAHR群より高い有効率を示した。なお、この理由として、AHR群に正常域と考えられるフレア値内での変動で、判定基準に基づき「悪化」と判定された症例があったことが考えられた。

一方、術後炎症に対してはPPF群の40.0% (10/25) に対し、AHR群は75.9% (22/29) で、AHR群はPPF群よりも有意に優れた臨床効果を示した。担当医判定における「改善」以上はAHR群とPPF群で各々58.3%、41.5%、「やや改善」以上で90.0%、60.4%であり、両判定は比較的相關していると考えられた。また、このことから、本判定は炎症反応に対する客観的な評価判定の一つになると考えられた。

なお、前部ぶどう膜炎は、その成因がPGのみならず、種々の免疫系が関与しており、原疾患や症例により炎症の程度が大きく異なるため、担当医による評価や術後炎症に対する評価と異なった結果になったものと考える*。

表ト-11 委員会判定

診断名	投与群	著効	有効	無効	悪化	計	累積有効率 (有効以上)	U検定
前部 ぶどう膜炎	AHR群	6 (40.0)	2 (13.3)	1	6	15	8/15 (53.3)	$Z_0 = -0.1173$ $p_0 = 0.9066$ n.s
	PPF群	3 (30.0)	4 (40.0)	0	3	10	7/10 (70.0)	
術後炎症	AHR群	14 (48.3)	8 (27.6)	4	3	29	22/29 (75.9)	$Z_0 = 2.9085$ $p_0 = 0.0036^*$
	PPF群	5 (20.0)	5 (20.0)	4	11	25	10/25 (40.0)	

n.s. : 有意差なし、* : $p < 0.05$ 、()内は%

④ 安全性

a) 概括安全度

解析対象例160例（AHR群87例、PPF群73例）において担当医が認めた副作用は1例もなかった（表ト-12）。

また、眼圧についても特記すべき変動は認めなかった。

解析対象例のうち、血液検査を実施した98例（AHR群59例、PPF群39例）においては、検査項目によっては正常値を逸脱する症例 [GOT (AHR: 5/55, PPF: 5/39), GPT (AHR: 3/55, PPF: 10/39), AL-P (AHR: 2/52, PPF: 0/39), γ -GTP (AHR: 4/52, PPF: 7/39), BUN (AHR: 5/52, PPF: 4/34), クレアチニン (AHR: 2/52, PPF: 0/35)]が散見されたが、本剤に起因すると考えられる変動はなかった（表ト-14-1、ト-14-2）。

表ト-12 概括安全度

投与群	副作用なし	副作用あり				計	
		継続投与可能		投与中止			
		処置なし	処置あり	処置なし	処置あり		
AHR群	87 (100)	0	0	0	0	87	
PPF群	73 (100)	0	0	0	0	73	

()内は%

*前部ぶどう膜炎の発生には、プロスタグランジンの関与以外にアラキドン酸カスケードのもう一つの系であるリポキシゲナーゼ系の代謝物であるロイコトリエンの関与が示唆されている。そのため、前部ぶどう膜炎においては単に眼局所のシクロオキシゲナーゼの活性を阻害し、プロスタグランジンの合成を抑制するだけでは、抗炎症効果が十分に得られず、前部ぶどう膜炎に対する効果が、炎症の発生機序がより明確な術後炎症に対する効果に比し低くなったと考えられる。

b) 隨伴症状

隨伴症状の内訳について、術後炎症は表ト-13-1に、前部ぶどう膜炎は表ト-13-2に示した。

表ト-13-1 隨伴症状一覧表（術後炎症）

No.	群	症 状*1	程度*2	発症 発現日 (投与後)	症状経過 (発現後)	本剤の投与 (中止理由)	処置	「因果関係なし」とした理由*3
1	PPF	虹彩後癒着	+	開始日	1日後II	中止（炎症が強いため）	あり	理由①
2	PPF	虹彩後癒着 硝子体出血	不明 ±	開始日 開始日	詳細不明	中止 (硝子体出血のため)	詳細不明	理由① 術後の症状が強く、本剤では抑制しきれなかったと判断されたため（術中に硝子体脱出をきたした症例で、術後の炎症が強く硝子体出血をきたしたと判断されたため、投与中止）
3	PPF	フィブリン析出	多	1日後	詳細不明	中止（フィブリン多量析出のため）	あり	理由①
4	PPF	虹彩後癒着	+	開始日	1日後消失	中止（アレルギー消退不良のため）	あり	理由①
5	PPF	虹彩後癒着	±	開始日	1日後不変	中止 (症状改善不良のため)	あり	理由①
6	PPF	フィブリン析出	I	1日後	詳細不明	中止（フィブリン析出のため）	あり	理由①
7	PPF	フィブリン析出	中	4日後	2日後軽快	中止（フィブリン析出のため）	あり	理由①
8	PPF	虹彩後癒着	±	2日後	7日後不変	継続	あり	理由①
9	PPF	フィブリン析出 虹彩後癒着	++	開始日 開始日	16日後消失 4日後消失	継続	あり	理由① 理由①
10	PPF	フィブリン析出 虹彩後癒着	++	1日後 1日後	詳細不明 詳細不明	中止（フィブリン析出のため）	あり	理由① 理由①
11	PPF	フィブリン析出	+	9日後	3日後不変	中止（フレア値上昇のため）	詳細不明	理由①
12	PPF	フィブリン析出	+	6日後	14日後消失	中止（フレア値上昇のため）	あり	理由①
13	PPF	フィブリン析出 虹彩後癒着 眼痛	± ± 重	開始日 2日後 開始日	6日後まで+、 13日後消失 11日後消失 6日後軽快	中止（フレア値上昇、眼痛出現のため）	あり	理由① 理由① 術後炎症増悪のための眼痛と判断されたため
14	PPF	フィブリン析出 虹彩後癒着	++	3日後 3日後	詳細不明 詳細不明	中止（フィブリン析出、虹彩癒着発現のため）	あり	理由① 理由①
15	PPF	フィブリン析出	+	開始日	1日後II	中止（フィブリン析出のため）	あり	理由①
16	AHR	フィブリン析出 虹彩後癒着	IIa 不明	開始日 開始日	詳細不明	中止（フィブリン析出、虹彩癒着発現のため）	あり	理由① 理由①
17	AHR	フィブリン析出 虹彩後癒着	不明 +	詳細不明 開始日	本剤投与中止 日以降不変 4 日後±	5日で中止（フィブリン減少不良、虹彩癒着形成のため）	あり	理由① 理由①
18	AHR	フィブリン析出	I	4日後	詳細不明	中止（フィブリン析出のため）	あり	理由①
19	AHR	流行性角結膜炎	不明	詳細不明	詳細不明	中止（流行性角結膜炎のため）	詳細不明	流行性角結膜炎の原因は、ウイルス感染が明らかなため

表ト-13-1 障伴症状一覧表（術後炎症）（つづき）

No	群	症 状 ^{*1}	程度 ^{*2}	発症 発現日 (投与後)	症状経過 (発現後)	本剤の投与 (中止理由)	処置	「因果関係なし」とした理由 ^{*3}
20	AHR	フィブリン析出	不明	1日後	詳細不明	継続	あり	理由①
21	AHR	光視症 ^{*4}	中	4日後	8日後軽快	継続	あり	光視症は眼底周辺部における網膜硝子体牽引によると推定され、本薬剤によるものではないことが、断言できる。 (98年1月26日 大阪大学医学部眼科学教室教授 田野保雄先生の見解)
22	AHR	フィブリン析出 虹彩後癒着	不明 +	4日後 5日後	詳細不明 7日後消失	継続	あり	理由① 理由①
23	AHR	フィブリン析出 虹彩後癒着	不明 +	開始日 開始日	2日後軽快、 4日後消失 3日後消失	継続	あり	理由① 理由①
24	AHR	虹彩後癒着	±	14日後	詳細不明	14日で中止	あり	理由①
25	AHR	眼脂	著明	4日後	3日後まで著明	継続	詳細不明	理由①
26	AHR	虹彩後癒着	±	2日後	5日後消失	継続	詳細不明	理由①
27	AHR	フィブリン析出	II	開始日	詳細不明	中止（フィブリン析出のため）	あり	理由①

*1 障伴症状としてみられたフィブリンの析出や虹彩後癒着は、術後炎症や前部ぶどう膜においてみられる代表的な臨床像の一つである。フィブリン析出や虹彩後癒着が認められた中止症例は、治験薬の作用では抑制しきれずに発現したため、治験担当医師が中止基準（「症状が悪化し、試験の継続が不可能な場合」）に基づき、治験薬の投与を中止したものと考える。このことから、フィブリン析出や虹彩後癒着の所見は効果判定に反映されているが、本剤との因果関係はなく、本剤に起因する副作用ではないと判断した。

*2 “程度”的説明：実施計画書において“程度”を示す基準を定めていなかったため、担当医独自の基準による記載になっていた。よって、表現が統一されていないため、参考に専門家に伺った見解、あるいは文献による基準の説明を下記に示す。なお、「不明」、「詳細不明」は、当時の症例記録に障伴症状欄を設けていなかったため、観察項目の他覚所見欄あるいは備考欄に記載されていたコメントを統一した表にする際に、記載されていない事項をすべて「不明」あるいは「詳細不明」と表現したためで、担当医自身が記載していた「不明」、「詳細不明」ではない。

（虹彩後癒着） 一：認めない、±：散瞳剤の点眼で解離する後癒着を認める、+：散瞳時に点状の後癒着を認める。
II：散瞳時に2象限未満の後癒着を認める、卅：散瞳時に2象限以上の後癒着を認める
（フィブリン） 一：認めない、±：極軽度認める、+：軽度認める、II：中程度認める、卅：重度認める
（フィブリン） O：フィブリン（-）、I：線状フィブリン、IIa：膜状フィブリンでIOL光学部の透見可能、IIb：膜状フィブリンでIOL光学部の透見不可
能、III：塊状フィブリン [出典：坂西良彦他：後房レンズ挿入術後のフィブリン析出について その1 計画的囊外法との比較。眼臨41(13)：1323-1328, 1987]

*3 “因果関係なし”とした理由”的説明

理由①：術後の症状と判断され、本剤では抑制しきれなかったと判断されたため

理由②：ブドウ膜炎の症状と判断され、本剤では抑制しきれなかったと判断されたため

理由③：第Ⅰ相試験の結果において、本剤は点眼15分後～12時間後のいずれの測定時点においても、血中移行量は検出限界 (0.05 μg/ml)以下であり、全身へ影響を及ぼすとは考えにくいため

*4 光視症とは網膜と硝子体の間の異常癒着により、網膜が牽引され生じる閃光の一種（視野の一部の異常な光感覚の自覚）

表ト-13-2 障伴症状一覧表（前部ぶどう膜炎）

No	群	症 状 ^{*1}	程度 ^{*2}	発症 発現日 (投与後)	症状経過 (発現後)	本剤の投与 (中止理由)	処置	「因果関係なし」とした理由 ^{*3}
1	AHR	フィブリン析出	+	2日後	詳細不明	中止（症状悪化のため）	あり	理由②
2	AHR	虹彩後癒着	+	2日後	4日後不变	継続	あり	理由②
3	AHR	虹彩後癒着 眼圧上昇	中	9日後 9日後	詳細不明	中止（虹彩後癒着、眼圧上昇、炎症増悪のため）	あり	理由② 理由②

*1、*2、*3 表ト-13-1 棚外参照

c) 臨床検査

血液学的検査について、術後炎症は表ト-14-1に、前部ぶどう膜炎は表ト-14-2に示した。臨床検査値が正常から異常、異常から異常に変動した症例はあるが、治験担当医師が本剤との因果関係を示唆した異常変動は両群とも1例も認められなかった。

表ト-14-1 初期第II相試験（術後炎症）における臨床検査のまとめ

検査項目	群	総投与症例	実施例数	実施率*	投与前	投与後	対応のあるt検定
WBC	AHR	65	46	70.8	5699±1653	5852±1604	n.s.
	PPF	59	32	54.2	6141±2026	6335±2111	n.s.
RBC	AHR	65	46	70.8	429±45	425±43	n.s.
	PPF	59	32	54.2	437±47	432±38	n.s.
Hgb	AHR	65	46	70.8	13.2±1.3	13.1±1.3	n.s.
	PPF	59	32	54.2	13.5±1.4	13.3±1.2	n.s.
Hct	AHR	65	46	70.8	39.9±3.6	39.2±3.2	n.s.
	PPF	59	32	54.2	40.6±3.8	39.9±3.3	n.s.
Plt	AHR	65	45	69.2	22.0±6.0	22.1±5.5	n.s.
	PPF	59	32	54.2	23.0±6.8	23.9±7.0	n.s.
GOT	AHR	65	44	67.7	18.6±5.8	20.4±7.7	n.s.
	PPF	59	35	59.3	20.7±8.7	25.1±20.4	n.s.
GPT	AHR	65	44	67.7	14.9±7.9	17.3±12.4	n.s.
	PPF	59	35	59.3	18.1±9.8	27.8±33.5	n.s.
ALP	AHR	65	43	66.2	112.2±65.2	116.2±71.4	n.s.
	PPF	59	35	59.3	129.6±69.9	130.1±71.8	n.s.
γ -GTP	AHR	65	43	66.2	28.6±48.9	24.9±31.7	n.s.
	PPF	59	35	59.3	25.8±27.0	30.3±39.3	n.s.
LDH	AHR	65	39	60.0	272.2±108.1	279.9±116.7	n.s.
	PPF	59	32	54.2	274.6±128.2	266.8±127.3	n.s.
T-chol	AHR	65	33	50.8	207.8±40.6	201.2±42.8	n.s.
	PPF	59	27	45.8	202.3±38.7	201.9±40.3	n.s.
TG	AHR	65	30	46.2	142.3±105.2	136.9±86.6	n.s.
	PPF	59	27	45.8	115.1±51.8	130.0±60.3	n.s.
BUN	AHR	65	41	63.1	15.5±4.9	16.1±5.0	n.s.
	PPF	59	30	50.8	16.5±5.4	16.8±4.7	n.s.
CRE	AHR	65	41	63.1	0.9±0.2	0.8±0.2	n.s.
	PPF	59	31	52.5	0.9±0.5	0.8±0.3	n.s.

対応のあるt検定 n.s.:有意差なし

AHRは0.1%濃度

表ト-14-2 初期第II相試験（前部ぶどう膜炎）における臨床検査のまとめ

検査項目	群	総投与症例	実施例数	実施率*	投与前	投与後	対応のあるt検定
WBC	AHR	22	12	54.5	6108±1892	5375±1279	n.s.
	PPF	14	4	28.6	6775±1970	6075±2819	n.s.
RBC	AHR	22	12	54.5	439±57	429±49	n.s.
	PPF	14	4	28.6	445±19	454±26	n.s.
Hgb	AHR	22	12	54.5	13.6±1.8	13.3±1.6	n.s.
	PPF	14	4	28.6	13.3±1.9	13.7±2.1	n.s.
Hct	AHR	22	12	54.5	41.0±5.0	39.9±4.4	n.s.
	PPF	14	4	28.6	40.2±5.5	41.8±5.8	n.s.
Plt	AHR	22	12	54.5	25.0±5.1	23.3±4.7	n.s.
	PPF	14	4	28.6	31.1±6.7	32.4±7.0	n.s.
GOT	AHR	22	11	50.0	19.6±12.7	16.1±4.4	n.s.
	PPF	14	4	28.6	18.8±5.0	18.0±3.2	n.s.
GPT	AHR	22	11	50.0	16.0±12.1	12.4±4.9	n.s.
	PPF	14	4	28.6	25.8±34.9	22.8±28.9	n.s.
ALP	AHR	22	9	40.9	127.2±74.0	133.4±76.5	n.s.
	PPF	14	4	28.6	133.3±81.3	130.0±83.5	n.s.
γ -GTP	AHR	22	9	40.9	15.3±5.1	15.4±6.1	n.s.
	PPF	14	3	21.4	23.7±18.2	22.7±18.0	n.s.
LDH	AHR	22	10	45.5	296.5±120.8	290.9±121.0	n.s.
	PPF	14	4	28.6	321.0±80.1	324.8±40.7	n.s.
T-chol	AHR	22	7	31.8	221.0±63.9	236.1±91.5	n.s.
	PPF	14	3	21.4	216.7±74.0	203.7±52.4	n.s.
TG	AHR	22	7	31.8	144.6±157.3	184.1±238.6	n.s.
	PPF	14	2	14.3	112.0±65.1	112.5±67.2	n.s.
BUN	AHR	22	11	50.0	14.6±3.4	14.5±2.4	n.s.
	PPF	14	4	28.6	13.7±3.0	13.9±0.6	n.s.
CRE	AHR	22	11	50.0	0.9±0.2	0.8±0.2	n.s.
	PPF	14	4	28.6	0.9±0.1	0.9±0.1	n.s.

対応のあるt検定 n.s.:有意差なし

AHRは0.1%濃度

* : 臨床検査実施率の低い主な理由は、第I相試験における本剤の点眼後の血中移行量が検出限界 ($0.05 \mu\text{g}/\text{mL}$) 以下であり、問診、あるいは診察等において特に問題となる所見がないとされた場合、臨床検査の実施の必要性はないと治験担当医師が判断されたため実施されなかつたものと考えられる。また、AHR群に比べPPF群の実施率が低い理由は、本試験が封筒法(単盲検)により実施した比較試験であり、投与開始前からAHR群あるいはPPF群のいずれかであることを治験担当医師は知った上で開始されたため、PPF群は既に日常臨床において汎用されており、「安全である」との判断から検査されなかつたことも考えられる。

⑤ 有用性

解析対象例149例の前部ぶどう膜炎（AHR群22例、PPF群14例）及び術後炎症（AHR群60例、PPF群53例）の全般有用度を表ト-15に示す。前部ぶどう膜炎における累積有用率はPPF群の35.7%（5/14）に対し、AHR群は50.0%（11/22）と、両群間に有意な差はなかったものの、AHR群はPPF群よりも高い有用率を示した。一方、術後炎症における累積有用率はPPF群の41.5%（22/53）に対し、AHR群は58.3%（35/60）となり、AHR群はPPF群よりも有意に優れた有用性を示した。

表ト-15 全般有用度

診断名	投与群	極めて有用	有用	やや有用	有用と思わない	好ましくない	計	有用率(%) (有用以上)	U検定
前部 ぶどう膜炎	AHR群	6 (27.3)	5 (22.7)	5 (22.7)	5	1	22	11/22 (50.0)	$Z_0=1.3268$ $p_0=0.1846$ n.s.
	PPF群	1 (7.1)	4 (28.6)	2 (14.3)	7	0	14	5/14 (35.7)	
術後炎症	AHR群	11 (18.3)	24 (40.0)	20 (33.3)	5	0	60	35/60 (58.3)	$Z_0=3.0797$ $p_0=0.0021^*$
	PPF群	4 (7.5)	18 (34.0)	10 (18.9)	17	4	53	22/53 (41.5)	

n.s.：有意差なし、*：p<0.05、（ ）内は%

⑥ 結論

今回、前部ぶどう膜炎及び術後炎症に対する0.1%AHR点眼液の有効性及び安全性を0.1%PPF点眼液を対照薬として比較検討した。また、レーザーフレアセルメーターによる評価方法についても検討した。

その結果、細隙灯顕微鏡所見による前房蛋白とレーザーフレアセルメーターによるフレア値を対数変換した値との間に良好な相関関係を認め、レーザーフレアセルメーターによる評価の妥当性が確認できた。

前部ぶどう膜炎に対しては、担当医判定と委員会判定でAHR群とPPF群に対する評価が逆転した結果となった。これは前述（P.212）の理由によると考えるが、著効率を比較する限り、いずれの判定でもAHR群がPPF群を上回っており、難治性の疾患ではあるものの、本剤の有用性を示唆する結果であると考える。

術後炎症に対しては、臨床所見全般の推移に基づく担当医判定及びレーザーフレアセルメーターのフレア値に基づく委員会判定のいずれにおいても、AHR群はPPF群よりも有意に優れた臨床効果を示した。

安全性については、眼局所及び血液学的検査において、本剤に起因すると考えられる異常所見はみられなかった。

以上の結果から、本剤は術後炎症、前部ぶどう膜炎に対して抗炎症作用と安全性を有する薬剤と考えた。

(3) 後期第Ⅱ相試験

第Ⅰ相試験及び前期第Ⅱ相試験の試験成績から、本剤は0.2%以下の濃度での1日4回点眼による有用性が示唆された。そこで、本剤の用法・用量を決定するため術後炎症患者を対象に、点眼回数及び至適濃度についての検討を実施した。

また、本剤の術前単回投与による術中合併症及び術直後の即時性炎症に対する有用性についても検討した。

〔対象疾患の設定理由〕

AHRは眼炎症の起炎物質の1つであるPGの生合成を特異的に阻害するNSAIDsであり、このPGが関与した炎症の代表的疾患として術後炎症が挙げられる。手術侵襲により細胞膜のリン脂質から遊離したアラキドン酸は、COXによりPGへと変換され、種々の炎症を惹起する。中でも前房内のフィブリリン形成に対してはステロイド薬が必ずしも十分な抑制効果を示さないため、NSAIDsはなくてはならない薬剤と言われている。そこで本剤の抗炎症作用を客観的に評価する上で、病因が明らかで炎症のメカニズムが解明されており、かつNSAIDsの抗炎症作用が求められている術後炎症を対象疾患として選定した。

1) 至適用法・用量設定試験その1. (点眼回数の検討)

試験方法の概要を表ト-16に示す。

表ト-16 至適用法・用量設定試験その1. (点眼回数の検討) の方法

項目	内容
治験の目的	術後炎症に対する0.1%AHR点眼液の点眼回数の違い（1日2回と1日4回）による有効性及び安全性を比較検討する。
試験の種類	封筒法による比較試験
対象疾患	IOL挿入術後炎症 除外基準 1) 術後1日目のフレア値が20pc以下の患者 2) 1週間以内にステロイド薬（経口、注射、点眼）、免疫抑制薬及びコルヒチンを投与した患者 3) 妊婦及び妊娠している可能性のある患者 4) 重篤な合併症を有する患者で、医師が対象として不適当と判断した患者
対象眼	片眼。ただし、両眼同時あるいは経過観察中に継続して両眼に手術が施行された場合は、先に実施された眼とする。
目標症例数 及び 設定根拠	1) 目標症例数：各群75症例 計150症例
使用薬剤	0.1%AHR点眼液

表ト-16 至適用法・用量設定試験その1. (点眼回数の検討) の方法 (つづき)

項目	内容																																										
用法・用量	第1群：1回1滴、1日2回(朝、夕)点眼 第2群：1回1滴、1日4回(朝、昼、夕、夜)点眼 投与は術後1日目(翌日)より開始																																										
点眼回数の割付	点眼回数はあらかじめコントローラーが無作為割付(1群6症例、各群3症例)を行い、担当医は患者の受診順に点眼回数の割付表が封印された封筒を開封し、そこに指定された点眼回数を投与することとした。																																										
投与期間	原則として2週間																																										
併用薬及び併用療法	前期第II相試験に同じ。ただし、術前のIM点眼は必須とする。																																										
検査・観察項目	前期第II相試験に同じ																																										
検査・観察時期	<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>時期</th> <th>術前</th> <th>術後1日目 (本剤投与前)</th> <th>3(+2)日目</th> <th>8(±2)日目</th> <th>15(±3)日目 又は投与終了時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>自覚症状</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>他覚的所見</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>レーザーフレアセルメーター</td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>視力・眼圧</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>血液学的検査</td> <td>(○)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>(○)</td> <td>(○)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">○：必須実施項目 (○)：必要に応じて実施</p>	検査項目	時期	術前	術後1日目 (本剤投与前)	3(+2)日目	8(±2)日目	15(±3)日目 又は投与終了時	自覚症状	○	○	○	○	○	○	他覚的所見	○	○	○	○	○	○	レーザーフレアセルメーター		○	○	○	○	○	視力・眼圧	○				○	○	血液学的検査	(○)				(○)	(○)
検査項目	時期	術前	術後1日目 (本剤投与前)	3(+2)日目	8(±2)日目	15(±3)日目 又は投与終了時																																					
自覚症状	○	○	○	○	○	○																																					
他覚的所見	○	○	○	○	○	○																																					
レーザーフレアセルメーター		○	○	○	○	○																																					
視力・眼圧	○				○	○																																					
血液学的検査	(○)				(○)	(○)																																					
評価方法及び評価基準	<p>1) 有効性 全般改善度：レーザーフレアセルメーターによる前房内所見の改善度及び臨床所見全般(担当医判定)の推移を基に、担当医師が著明改善、改善、やや改善、不变、悪化の5段階で評価した。 評価時期：術後15±3日目。それ以前に終了した場合は投与終了時 委員会判定*：判定委員会において前期第II相試験に示す統一判定基準により著効、有効、無効、悪化の4段階で評価した。 評価時期：術後3日目 なお、効果判定は担当医判定を主評価とし、委員会判定は参考とする。</p> <p>2) 安全性 概括安全度：前期第II相試験に同じ</p> <p>3) 有用性 全般有用度：前期第II相試験に同じ</p>																																										
解析方法	<p>【実施計画書に記載の解析方法】 データの性質に応じて、χ^2検定、Fisherの直接確率計算、Mann-WhitneyのU検定、対応のあるt検定、分散分析等の統計的手法により、群間の比較を行った。なお、有意水準は両側5%とし、10%の場合は傾向ありとし、臨床的意義を考慮して評価、解析した。</p> <p>【試験終了後、用いた解析方法】 対応のないt検定、一般化拡張Mantel-Haenzel検定</p>																																										
治験総括医師	東京大学医学部眼科学教室 増田寛次郎 教授																																										
コントローラー及び解析責任者	近畿大学農学部農芸化学科 米虫節夫 助教授																																										
代表施設名及び施設数	東京大学医学部眼科 他 計4施設																																										
治験期間																																											

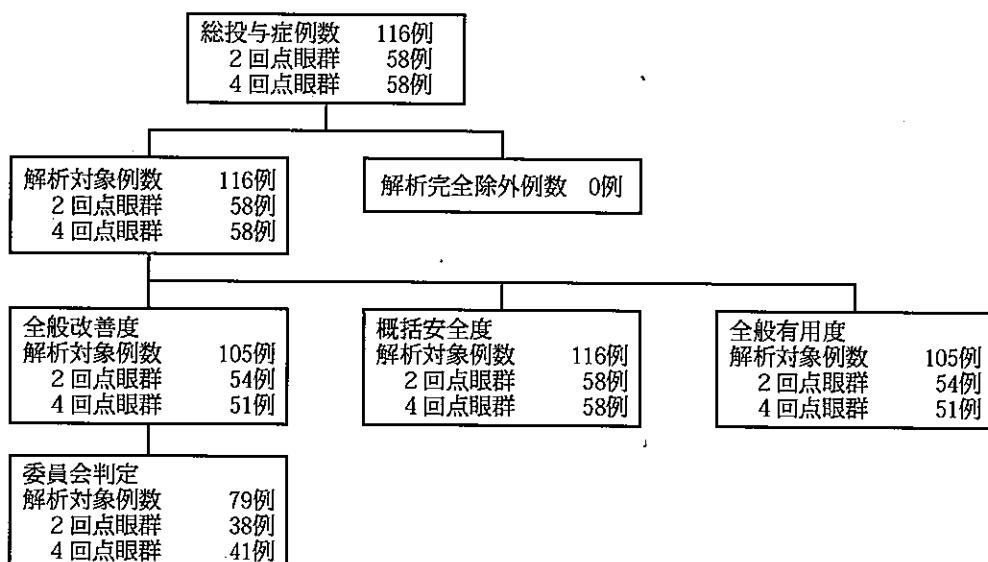
用法・用量の設定根拠は以下のとおりである。

- 前期第II相試験において、前部ぶどう膜炎及び術後炎症患者に対する0.1%濃度の1日4回点眼による有用性が示唆された。
- 家兎BSAぶどう膜炎モデルに対する薬効試験において、0.1%濃度の1日2回点眼と1日4回点眼の抗炎症作用に差はなかった(P.147~152)。

*：前期臨床第II相試験の結果から、術後炎症において担当医判定及び委員会判定が比較的相關したことから、後期臨床第II相試験においても担当医判定を裏付ける客観的評価の一つの方法として、前房中のフレア値を指標とした委員会判定を行うことに実施施設の治験担当医師の参加による実施計画検討会議で設定された。

① 症例の内訳

総投与症例116例*の症例の内訳を図ト-5、不採用例の内訳を表ト-17に示す。実施計画書不遵守事項の取り扱いについては判定委員会において検討を行い（表ト-18-1～3）、投与期間は術後3日目（投与期間2日）のフレア値で抗炎症作用の評価が可能であることから、原則として2日以上投与した症例は採用とした。なお、ステロイド薬の併用を禁止しているため、悪化、無効等の場合は1日で投与を中止した症例も採用した。術後1日目のフレア値が20pc以下の症例については委員会判定解析対象例からは除外した。その結果、総投与症例116例〔1日2回点眼群（以下2回点眼群）58例、1日4回点眼群（以下4回点眼群）58例〕のうち、11例（2回点眼群4例、4回点眼群7例）を、効果判定不適格症例と判断し、概括安全度のみの解析対象例とした。また、委員会判定解析対象例は79例（2回点眼群38例、4回点眼群41例）であった。



図ト-5 症例の内訳

表ト-17 不採用例数とその理由

投与群		2回点眼群	4回点眼群	計	全般改善度	委員会判定	概括安全度	全般有用度
不採用例の内訳	不採用例数	20	17	37	11	37	0	11
	投与前1週間以内にステロイド薬投与	1	5	6	×	×	○	×
	術前抗P.G.薬投与	0	1	1	×	×	○	×
	前房レンズ2次挿入	1	0	1	×	×	○	×
	投与期間1日	2	1	3	×	×	○	×
	術後フレア値測定なし	1	1	2	○	×	○	○
	術後1、3日目フレア値測定なし	1	0	1	○	×	○	○
	術後1日目フレア値基準外	5	3	8	○	×	○	○
	術後1日目フレア値測定なし-2日目あり	1	1	2	○	×	○	○
	術後3日目フレア値測定なし	5	3	8	○	×	○	○
	術後3日目フレア値測定なし-2日目あり	3	2	5	○	×	○	○

○:採用 ×:不採用

*:本治験の期間は（期間延長も含めて）で、目標症例は150例、施設単位では4施設各40例であった。しかし、のコントローラーを含めた世話人会（症例検討会）の時点での集積症例は約100例と目標症例数に達していなかったため、目標症例未達であった東大と自治医大については出来る限りの集積を、東京医大と昭和大については、各12例の追加を依頼することになった。しかし、契約期間はまで、手続上、継続しての期間延長は難しい状況であったため、116例（東大4例、東京医大43例、昭和大50例、自治医大19例）で治験を終了した。

表ト-18-1 治験実施計画書不遵守事項の取り扱い一覧表（解析対象例）

総症例数 違反内容	点眼回数			症例の採否			
	2回	4回	計	全般改善度	概括安全度	全般有用度	委員会判定
適応疾患以外*	58	58	116	×	○	×	×
レーザーフレアセメーター未測定	11	7	18	○	○	○	×
レーザーフレアセメーター基準外	5	3	8	○	○	○	×
術中合併症	2	0	2	○	○	○	○
投与期間不足	2	1	3	×	○	×	×
前治療、休薬違反	1	6	7	×	○	×	×
視力検査未実施	0	1	1	—	—	—	—
眼圧検査未実施	2	2	4	—	—	—	—

* 前房レンズ2次挿入

○：実施計画書の不遵守ではあるが解析対象症例としての採用症例

×：解析対象症例としての不採用症例

—：本剤の効果判定に直接的な影響を及ぼさない事項

表ト-18-2 治験実施計画書不遵守事項一覧表
(全般改善度、全般有用度解析対象例)

違反内容	総症例数		
	2回	4回	計
投与期間超過（18日～）	2	0	2
細隙灯観察未実施	3日±1	7	12
	7日±2(+1)	6	12
	14日±3	10	22
レーザーフレアセメーター未測定	投与前及び3日±1	16	26
	7日±2(+1)	20	40

表ト-18-3 治験実施計画書不遵守事項とその採否理由一覧表

プロトコール違反内容	症例の採否			症例採否理由	
	有効性	安全性	有用性		
適応疾患以外	前房レンズ2次挿入	×	○	×	適応疾患外のため安全性のみ採用
レーザーフレアセメーター未測定	術後1日目（本剤投与前） 術後3+2日目 術後7±2(+1)日目 術後全観察日測定せず	○	○	○	担当医判定は臨床所見全般より評価を行うため有効性、安全性とともに採用
レーザーフレアセメーター基準外	術後1日目のフレア値基準外	○	○	○	担当医判定は臨床所見全般より評価を行うため有効性、安全性とともに採用
術中合併症	後囊破綻	○	○	○	前房内所見の評価が可能のため有効性、安全性とともに採用
投与期間不足	症状悪化で点眼回数変更（1日） 症状悪化で加ロットに変更（1日）	×	○	×	投与期間不足のため担当医師有効性判定不能
		×	○	×	投与期間不足のため担当医師有効性判定不能
前治療違反	本剤投与前1週間以内に加ロット投与 術前ゾケロタケ投与	×	○	×	除外基準に抵触するため安全性のみ採用
視力検査未実施	投与前後の測定未実施	○	○	○	担当医判定に影響のない項目のため有効性、安全性とともに採用
眼圧検査未実施	投与前後の測定未実施	○	○	○	担当医判定に影響のない項目のため有効性、安全性とともに採用
投与期間超過	18日以上投与	○	○	○	効果判定可能なため有効性、安全性とともに採用
細隙灯顕微鏡観察未実施	3+1日目 7±2(+1)日目 14±3日目	○	○	○	担当医判定は臨床所見全般より評価を行うため有効性、安全性とともに採用

※委員会判定の採否は、担当医判定採用例について下記の事項に該当するものは不採用とした。

・術後1日目のフレア値が20±トカゲト/msec未満のもの。

・術後1日目または術後3日目のフレア値が測定されていないもの（術後1日目と術後3日目のフレア比により判定を行うため）。

② 患者背景

効果判定解析対象例105例（2回点眼群54例、4回点眼群51例）の患者背景を表ト-19に示す。両群間で基礎疾患・合併症の有無に偏りを認めたが、その他の項目では両群間に偏りを認めなかった。

表ト-19 患者背景

背景因子		投与群 計	2回点眼 (例数) 54	4回点眼 (例数) 51	計 (例数) 105	検定
性別	男 女		19 35	11 40	30 75	p ₀ =0.1363 n.s.* ¹
年齢	~ 49歳 50 ~ 59歳 60 ~ 69歳 70 ~ 79歳 80歳 ~		1 8 20 18 7	2 6 12 21 10	3 14 32 39 17	p ₀ =0.5095 n.s.* ²
	min ~ max 平均		44~89 69	40~90 71	40~90 70	
基礎疾患	なし あり		33 21	21 30	54 51	p ₀ =0.0516+* ¹
合併症	内* ³ 訳	糖尿病 高血圧 その他	7 11 8	6 13 21	13 24 29	
術中合併症	なし 後囊破綻+硝子体脱出		52 2	51 0	103 2	p ₀ =0.4956 n.s.* ¹
術式	E C C E K P E		21 33	17 34	38 67	p ₀ =0.6848 n.s.* ¹
併用薬剤	なし あり		0 54	0 51	0 105	
内* ³ 訳	散瞳薬 抗菌薬 その他		25 76 0	25 73 4	50 149 4	
併用処置	なし あり		53 1	47 4	100 5	p ₀ =0.1968 n.s.* ¹
投与期間	~ 2日 3 ~ 7日 8 ~ 14日 15日 ~		2 4 37 11	2 8 34 7	4 12 71 18	p ₀ =0.6065 n.s.* ²
	min ~ max 平均		2~29 13	2~16 12	2~29 13	

*1 Fisherの直接確率計算 *2 χ^2 検定 *3 重複回答

n.s. : 有意差なし、 + : $0.05 < p < 0.10$

③ 有効性

a) 全般改善度（担当医判定）

解析対象例105例（2回点眼群54例、4回点眼群51例）の全般改善度を表ト-20に示す。

なお術後15（±3）日目に観察がない症例については、それよりも以前に観察された臨床所見を基に評価した。本試験においてはステロイド併用を禁止しており、症状が悪化した場合はその時点で効果判定を行い、他の治療に切り換えることを前提としていたので、投与初期に中止した症例は、術後8（±2）日目以上投与した症例の臨床効果よりも悪くなっている。また背景因子における投与期間の層別においても、両群間に偏りは見られていない。以上のことから、両群を比較する上で評価に影響は及ぼさないものと考えられる。

累積改善率は、2回点眼群で59.3%（32/54）、4回点眼群で58.8%（30/51）であり、両群に有意な差はなかった（ $p_0=0.8773$ ）。

そこで、4回点眼が2回点眼よりも同等以上の臨床効果を有することを検証するため $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$ 、 $\Delta=0.10$ のハンディキャップ方式による同等性の検証を試みた結果、4回点眼が2回点眼よりも同等以上の臨床効果を有するという仮説は否定された。

同等性検定 方	ハンディキャップ 式	$\Delta=10\%$	検定統計量	5%水準値	差の90%信頼区間
			1.0002	1.6449	-0.50% (-21.73~18.54)

表ト-20 全般改善度

投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	累積改善率 (改善以上)	U検定
2回点眼	7 (13.0)	25 (46.3)	20 (37.0)	2	0	54	32/54 (59.3)	$Z_0=0.1543$ $p_0=0.8773$ n.s.
4回点眼	5 (9.8)	25 (49.0)	20 (39.2)	0	1	51	30/51 (58.8)	

n.s.：有意差なし、（ ）内は%

また、表ト-19の患者背景の性別及び基礎疾患・合併症の有無において薬剤群間の有意確率（p）が15%以下を示した（性別： $p_0=0.1363$ 、基礎疾患・合併症の有無： $p_0=0.0516$ ）ため、性別及び基礎疾患・合併症の有無別の薬剤の全般改善度（担当医判定）について一般化拡張Mantel-Haenszel検定を行った。結果は、下記に示す通り、性別及び基礎疾患・合併症の有無は薬剤の全般改善度（担当医判定）に影響を与えていないと考えられた。

・性別

（GE/M-H） $\chi^2_0=0.0368$ ($df=1$) $p_0=0.8478$ n.s.

・基礎疾患合併症

（GE/M-H） $\chi^2_0=0.0344$ ($df=1$) $p_0=0.8528$ n.s.

b) 委員会判定

判定委員会において、前期第二相試験で定めた術後1日目と3日目のフレア値の推移 (F_3/F_1) に基づく統一判定基準により評価した。解析対象例79例（2回点眼群38例、4回点眼群41例）の臨床効果を表ト-21に、各測定時点のフレア比 (F_t/F_1) を表ト-22に示す。累積有効率は2回点眼群で76.3% (29/38)、4回点眼群で70.7% (29/41) と、両群間に有意な差はなかった ($p_0=0.8923$)。また、フレア比についても、2回点眼群及び4回点眼群のいずれも有意に低下し、両群間に有意な差は認めなかった。

そこで、4回点眼が2回点眼よりも同等以上の臨床効果を有することを検証するため $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$ 、 $\Delta=0.10$ のハンディキャップ方式による同等性の検証を試みた結果、4回点眼が2回点眼よりも同等以上の臨床効果を有するという仮説は否定された。

同等性検定	ハンディキャップ方	$\Delta=10\%$	検定統計量		5%水準値	差の90%信頼区間
			0.4489	1.6449		

表ト-21 委員会判定

投与群	著効	有効	無効	悪化	計	累積有効率 (有効以上)	U検定
2回点眼	16 (42.1)	13 (34.2)	5	4	38	29/38 (76.3)	$Z_0=0.1354$
4回点眼	18 (43.9)	11 (26.8)	7	5	41	29/41 (70.7)	$p_0=0.8923$ n.s.

n.s.：有意差なし、()内は%

表ト-22 術後のフレア比 (F_t/F_1) の推移

投与群 術後日数	2回点眼群(例数)	4回点眼群(例数)	対応のないt検定
3日(F_3)	0.60 ± 0.07 (n=38)	0.67 ± 0.09 (n=41)	n.s.
8日(F_8)	0.53 ± 0.11 (n=34)	0.43 ± 0.08 (n=31)	n.s.
15日(F_{15})	0.44 ± 0.09 (n=21)	0.35 ± 0.06 (n=22)	n.s.

n.s.：有意差なし

時期別・群間比較 (2回点眼 vs 4回点眼) Dunn modulus (5%)、 $p<0.0125$

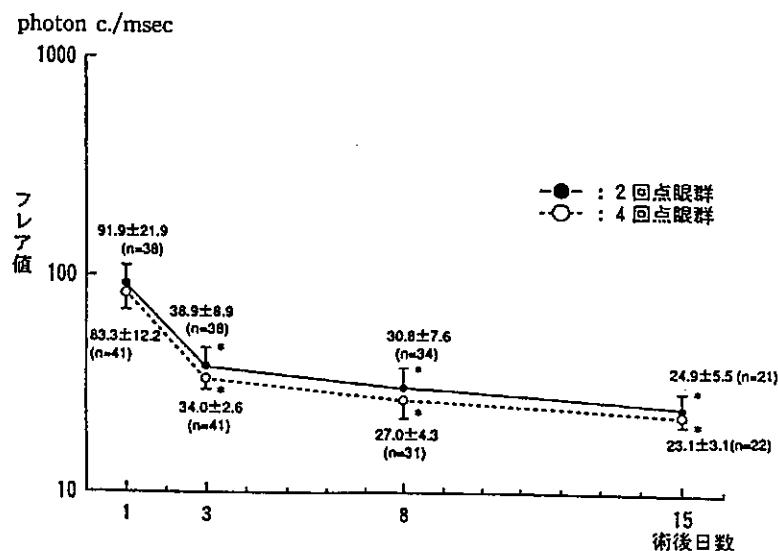
c) 症状の推移

細隙灯顕微鏡所見に基づく前房微塵及び前房蛋白（フレア）の推移を表ト-23に、レーザーフレアセルメーターによるフレア値及びセル数の推移を図ト-6、7に示す。細隙灯顕微鏡所見では、2回点眼群と4回点眼群の間に有意な差はなかった。フレア値及びセル数についても、2回点眼群及び4回点眼群ともに投与前（術後1日目）に比べ有意に減少し、いずれの測定時期においても両群間に有意な差は認めなかった。

表ト-23 細隙灯顕微鏡所見

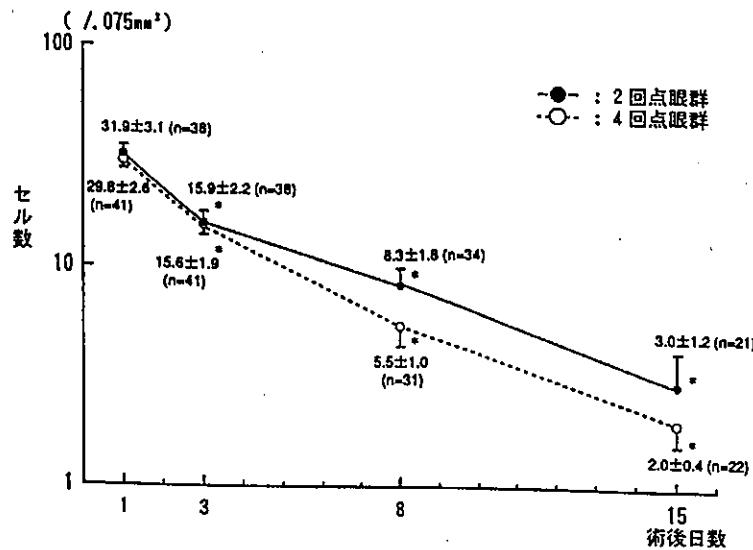
	2回点眼群					4回点眼群					U検定
前房微塵	-	±	+	++	+++(n)	-	±	+	++	+++(n)	
術後1日目	0	2	24	23	4(53)	—	—	21	22	7(50)	$p_0=0.2747$ n.s.
術後3日目	0	5	30	11	1(47)	0	9	26	11	0(46)	$p_0=0.4139$ n.s.
術後8日目	3	21	22	2	0(48)	3	20	19	3	0(45)	$p_0=0.9966$ n.s.
術後15日目	15	19	10	0	0(44)	18	16	5	0	0(39)	$p_0=0.1800$ n.s.
前房蛋白(フレア)	-	±	+	++	+++(n)	-	±	+	++	+++(n)	
術後1日目	4	7	32	9	1(53)	2	13	21	14	0(50)	$p_0=0.9514$ n.s.
術後3日目	7	11	26	3	0(47)	9	10	25	2	0(46)	$p_0=0.6193$ n.s.
術後8日目	14	21	12	1	0(48)	20	10	15	0	0(45)	$p_0=0.5144$ n.s.
術後15日目	31	7	6	0	0(44)	30	6	3	0	0(39)	$p_0=0.4573$ n.s.

n.s. : 有意差なし



* : 群内・期間比較（術後1日目との比較）Dunn modulus (5 %)、 $p < 0.0018$ (対応のあるt検定)
 時期別・群間比較（2回点眼 vs 4回点眼）Dunn modulus (5 %)、 $p < 0.0125$ (対応のないt検定)

図ト-6 術後フレア値の推移



* : 群内・期間比較（術後 1 日目との比較）Dunn modulus (5 %)、 $p < 0.0018$ (対応のある t 検定)
時期別・群間比較（2回点眼 vs 4回点眼）Dunn modulus (5 %)、 $p < 0.0125$ (対応のない t 検定)

図ト-7 術後セル数の推移

d) 担当医による改善度の判定基準

臨床所見全般の推移を基に判定した担当医判定 (P.222 表ト-20) とフレア値の推移に基づく委員会判定 (P.223 表ト-21) を比較すると、その累積有効率は 2 回点眼群で 59.3% 及び 76.3%、4 回点眼群で 58.8% 及び 70.7% と委員会判定の方が担当医判定よりも高い有効率を示した。そこで、臨床における抗炎症効果を客観的に評価するための主たる指標として、細隙灯顕微鏡所見の前房蛋白の推移に着目して検討した。術後炎症においては、術後 1 日目と 3 日目のフレア値の比が予後を予測する上で重要な指標となる。このためフレア比に基づく委員会判定基準を定めたが、このフレア値の変化が細隙灯顕微鏡所見の変化として確認できるのは術後 1 週間を経過してからである。そこで、術後 1 日目と 8 日日の前房蛋白の推移から表ト-24に示す判定基準を設定し、これに基づき評価したところ、表ト-25に示すように 2 回点眼群の累積有効率は 77.3% (34/44)、4 回点眼群では 81.4% (35/43) と委員会判定と相關した結果を示した。

以上の結果から、担当医判定においては炎症所見の主たる指標である前房蛋白の客観的な評価方法として、術後 1 日目と 8 日日の推移に基づくこの判定基準は妥当と考えた。

表ト-24 判定基準

著効：2段階以上改善、又は前房蛋白(±)が(-)に改善
 有効：1段階の改善
 無効：術後1日目の前房蛋白が(±)以上で不变
 悪化：1段階以上悪化

		術後8日目の前房蛋白(フレア)				
		-	±	+	++	++
術後 1 日 (フ レ ア) の 目	-	-	悪化	悪化	悪化	悪化
	±	著効	不变	悪化	悪化	悪化
	+	著効	有効	不变	悪化	悪化
	++	著効	著効	有効	不变	悪化
	++	著効	著効	著効	有効	不变
	++	著効	著効	著効	有効	不变

表ト-25 前房蛋白(フレア)の推移

投与群	著効	有効	不变	悪化	計	累積有効率 (有効以上)	U検定
2回点眼	16 (36.4)	18 (40.9)	8	2	44	34/44 (77.3)	$Z_0 = -0.7736$ $p_0 = 0.4392$ n.s.
4回点眼	18 (44.2)	16 (37.2)	7	1	43	35/43 (81.4)	

n.s.：有意差なし、()内は%

④ 安全性

a) 概括安全度

解析対象例116例（2回点眼群58例、4回点眼群58例）のうち、4回点眼群では「副作用は起きたが継続投与可能（処置あり）」が3.4%（2/58）、「副作用のため投与中止（処置あり）」が1.7%（1/58）みられ、2回点眼群では副作用の発現はなく、 χ^2 検定の結果、4回点眼群の方が2回点眼群よりも副作用の発現率は高い傾向を示した（ $p_0=0.0793$ ）（表ト-26）。

表ト-26 概括安全度

投与群	副作用 なし	副作用あり				計	χ^2 検定		
		継続投与可能		投与中止					
		処置なし	処置あり	処置なし	処置あり				
2回点眼	58 (100)	0	0	0	0	58	$\chi^2 = 3.0796$ $p_0 = 0.0793^+$		
4回点眼	55 (94.8)	0	2 (3.4)	0	1 (1.7)	58			

+ : $0.05 < p < 0.10$ 、()内は%

b) 副作用

副作用の発現率を表ト-27に示す。また、その内訳は表ト-28に示すように、2例が角膜上皮剥離で、他の1例が角膜びらんと黄斑部浮腫の合併症であった。黄斑部浮腫は本剤の影響というよりもPGが関与したIOL挿入術後にみられる医原性疾患の可能性が高く、それ以外はいずれも角膜上皮障害に関連する所見であった。

また、眼圧についても特記すべき変動は認めなかった。

解析対象例のうち、血液検査を実施した16例（2回点眼群10例、4回点眼群6例）においては、特記すべき変動は認めなかった（表ト-30）。

表ト-27 副作用

投与群	4回点眼		
概括安全度解析対象例数	58例		
因果関係*	I, II	III	計
副作用発現例数	2	1	3
副作用発現率(%)	3.4	1.7	5.2
副作用発現件数	2	2	4
副作用の種類			
角膜びらん		1	1
黄斑部浮腫		1	1
角膜上皮剥離	2		2

* I : 関連あり II : 関連が疑わしい III : 不明

表ト-28 副作用症例一覧

投与群	症 状	程 度	症 状 発現日 (投与後)	本剤 の 投与	処 置	症状経過 (発現後)	本剤との 因果関係
4回点眼	角膜びらん	中	3日後	継続	ムコファジン点、FAD軟膏 ステロイド内服	9日後消失 18日後軽快	不明 不明
	黄斑部浮腫	中	5日後	中止			
4回点眼	角膜上皮剥離	中	3日後	継続	フラビタン眼軟膏	3日後消失	関連あり
4回点眼	角膜上皮剥離	中	2日後	継続	フラビタン眼軟膏 点眼回数変更	3日後消失	関連あり

c) 隨伴症状

隨伴症状の内訳について、表ト-29に示した。

表ト-29 隨伴症状一覧表

No	群	症 状*1	程度*2	発症 発現日 (投与後)	症状経過 (発現後)	本剤の投与 (中止理由)	処置	「因果関係なし」とした理由*3
1	2回	虹彩後癒着	±	2日後	14日後消失	継続	詳細不明	理由①
2	2回	フィブリン析出	IIb~IIa	3日後	3日後消失	継続	あり	理由①
3	2回	フィブリン析出 虹彩後癒着	I +	2日後 6日後	1日後一旦消失、4日後IIb 程度発現 詳細不明	中止 (フィブリン析出のため)	あり	理由① 理由①
4	2回	フィブリン析出	IIa	3日後	詳細不明	中止(フィブリン析出のため)	あり	理由①
5	4回	虹彩後癒着	±	開始日	7日後消失	継続	あり	理由①
6	4回	黄斑部萎縮	不明	詳細不明	詳細不明	継続	なし	術前からの強度近視による、黄斑部萎縮と判断されたため
7	4回	フィブリン析出	IIa	3日後	詳細不明	中止(フィブリン析出のため)	あり	理由①
8	4回	痴呆症状	不明	開始日	詳細不明	中止(症状悪化のため)	詳細不明	理由③

*1、*2、*3 表ト-13-1 欄外参照

d) 臨床検査

血液学的検査について、表ト-30に示した。

表ト-30 後期第II相試験（点眼回数）における臨床検査のまとめ

検査項目	群	総投与症例	実施例数	実施率*	投与前	投与後	対応のあるt検定
WBC	AHR	116	15	12.9	6340±1937	5673±1168	n.s.
RBC	AHR	116	15	12.9	424±36	418±29	n.s.
Hgb	AHR	116	15	12.9	13.2±1.1	13.0±1.0	n.s.
Hct	AHR	116	15	12.9	39.1±3.0	38.7±2.7	n.s.
Plt	AHR	116	15	12.9	24.7±8.3	25.0±8.0	n.s.
GOT	AHR	116	15	12.9	19.7±8.0	20.6±8.5	n.s.
GPT	AHR	116	15	12.9	15.4±7.8	15.3±9.3	n.s.
ALP	AHR	116	13	11.2	192.1±85.0	187.4±78.4	n.s.
γ-GTP	AHR	116	13	11.2	33.2±40.4	28.7±29.9	n.s.
LDH	AHR	116	13	11.2	315.7±67.6	295.0±46.2	p=0.0172*
T-chol	AHR	116	12	10.3	190.9±35.0	179.3±37.9	n.s.
TG	AHR	116	12	10.3	136.3±60.8	147.9±71.8	n.s.
BUN	AHR	116	15	12.9	17.8±5.5	17.3±7.8	n.s.
CRE	AHR	116	15	12.9	0.9±0.3	1.0±0.3	n.s.

対応のあるt検定 *: p<0.05, n.s.:有意差なし

AHRは0.1%濃度を1日2回あるいは4回

LDH:有意差はあるものの正常値内の変動であり臨床的に問題ないと判断した。

* : 臨床検査実施率の低い主な理由は、第I相試験における本剤の点眼後の血中移行量が検出限界 ($0.05 \mu\text{g}/\text{mL}$) 以下であり、問診、あるいは診察等において特に問題となる所見がないとされた場合、臨床検査の実施の必要性はないと治験担当医師が判断されため実施されなかったものと考えられる。

⑤ 有 用 性

a) 全般有用度

解析対象例105例（2回点眼群54例、4回点眼群51例）の全般有用度を表ト-31に示す。

累積有用率は、2回点眼群で59.3%（32/54）、4回点眼群では58.8%（30/51）と、両群間に有意な差はなかった。

表ト-31 全般有用度

投与群	極めて有用	有用	やや有用	有用と思わない	好ましくない	計	累積有用率 (有用以上)	U検定
2回点眼	7 (13.0)	25 (46.3)	20	2	0	54	32/54 (59.3)	Z ₀ =0.3372 p ₀ =0.7360 n.s.
4回点眼	4 (7.8)	26 (51.0)	19	2	0	51	30/51 (58.8)	

n.s.：有意差なし、()内は%

⑥ 結 論

AHR点眼液の用法・用量設定試験として、術後炎症患者を対象に、0.1%濃度の1日2回点眼と1日4回点眼による比較試験を実施した*。

2回点眼群及び4回点眼群の点眼回数の違いによる抗炎症効果に臨床的な差は認めなかった。しかしながら、副作用発現率は2回点眼の方が4回点眼に比べ低い傾向を示した（p₀=0.0793）。以上の結果から、本剤の点眼回数は1日2回が妥当であると考えた。

また、PGが関与した炎症所見の重要な指標である細隙灯顕微鏡による前房蛋白（フレア）の推移について、判定基準を検討した。その結果、抗炎症作用を臨床所見から客観的に評価する方法として、術後1日目と8日目の前房蛋白の推移に基づく判定基準が妥当と判断した。

*：有効性と安全性の面から2回点眼と4回点眼の非劣性を検証するためには、より適切な統計学的な仮説に基づいたデザインを設定すべきであったと考える。

2) 至適用法・用量設定試験その2.(至適濃度の検討)

至適用法・用量設定試験その1.として点眼回数を検討し、本剤の点眼回数は1日2回が妥当であることが確認できたため、1日2回点眼により至適濃度の検討を行った。

試験方法の概要を表ト-32に示す。

表ト-32 至適用法・用量設定試験その2.(至適濃度の検討) の方法

項目	内容
治験の目的	術後炎症に対する0.01%、0.1%、0.2%AHR点眼液の有効性と安全性並びに至適濃度を比較検討する。
試験の種類	比較試験*1
対象疾患	IOL挿入術後炎症 除外基準 1) 術後1日目のフレア値が20pc以下又は400pc以上の患者 2) 術前1週間以内にステロイド薬(経口、注射、点眼)、免疫抑制薬及びコルヒチンを投与した患者 3) 妊婦及び妊娠している可能性のある患者 4) 重篤な合併症を有する患者で、医師が対象として不適当と判断した患者
対象眼	至適用法・用量設定試験その1.と同じ
目標症例数 及び 設定根拠	1) 目標症例数：各群100症例 計300症例
使用薬剤	0.01%AHR点眼液 0.1%AHR点眼液 0.2%AHR点眼液
用法・用量	1回1滴、1日2回(朝、夕)、原則として術後1日目(翌日)より開始する。両眼手術の場合は左右同一の薬剤番号のものを投与する。
薬剤の割付	薬剤は、あらかじめコントローラーが無作為割付(1群6症例)を行い、担当医は割付番号順に薬剤を投与することとした。なお、薬剤割付後コントローラーが無作為に抽出した試験薬剤について第三者機関(大阪大学薬学部薬品分析化学教室)にて含量試験などの製剤試験を実施し、各薬剤とも規格に適合していることが確認された。

*1 本剤は黄色澄明で、薬剤濃度に依存した色調を呈するため、褐色容器に充填することにより外観上識別不能にした上で、無作為割付を行い二重盲検法に準じて実施した*が、二重盲検とはせず比較試験とした。

* : 視検性の維持について：治験コントローラーによる薬剤割付時の識別不能性の確認では、「白い紙」に3薬剤を滴下して同時比較をしない限り、いずれの薬剤も外観上識別困難と判断された。また、実施医療機関における薬剤の配布は、割付番号順に患者に渡すこととしており、治験担当医師自身は外観からは薬剤の識別はできず、また、実施医療機関からの薬剤の識別性に関する問い合わせや報告が無かったことからも、本試験においては、二重盲検とほぼ同様の視検性が結果的には確保されたものと考える。

表ト-32 至適用法・用量設定試験その2. (至適濃度の検討) の方法 (つづき)

項目	内 容																																				
投与期間	原則として2週間																																				
併用薬・併用療法	至適用法・用量設定試験その1.に同じ。																																				
検査・観察項目	前期第II相試験に同じ。ただし、他覚的所見の角膜所見は- (症状を認めない)、±(びまん性表層角膜炎(SPK)が認められる)、+(角膜びらんが認められる)、++(遷延性角膜上皮欠損が認められる)の4段階とした。																																				
検査・観察時期	<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目 \ 時期</th><th>術前</th><th>術後1日目 (本剤投与前)</th><th>3(+2)日目</th><th>8(±2)日目</th><th>15(±3)日目 又は投与終了時</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>自覚症状</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr> <tr> <td>他覚的所見</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr> <tr> <td>レーザーフレアセルメーター</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td></td></tr> <tr> <td>視力・眼圧</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr> <tr> <td>血液学的検査(O)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>(O)</td></tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">○: 必須実施項目 (O): 必要に応じて実施</p>	検査項目 \ 時期	術前	術後1日目 (本剤投与前)	3(+2)日目	8(±2)日目	15(±3)日目 又は投与終了時	自覚症状	○	○	○	○	○	他覚的所見	○	○	○	○	○	レーザーフレアセルメーター		○	○	○		視力・眼圧	○				○	血液学的検査(O)					(O)
検査項目 \ 時期	術前	術後1日目 (本剤投与前)	3(+2)日目	8(±2)日目	15(±3)日目 又は投与終了時																																
自覚症状	○	○	○	○	○																																
他覚的所見	○	○	○	○	○																																
レーザーフレアセルメーター		○	○	○																																	
視力・眼圧	○				○																																
血液学的検査(O)					(O)																																
評価方法及び評価基準	<p>1) 有効性 全般有効度: 前房蛋白の消退に臨床所見全般の推移を勘案し、著効、有効、無効、悪化(担当医判定)の4段階で評価した。 [判定基準] 術後1日目と1週目の前房蛋白の推移に基づく至適用法・用量設定試験その1.で検討した基準に同じ。ただし、術後1日目の所見が(-)の場合は臨床所見全般の推移にて評価することとした。</p> <p>評価時期: 術後1週 委員会判定: 前期第II相試験において検討した判定基準に同じ。 なお、効果判定は担当医判定を主評価とし、委員会判定は参考とする。</p> <p>2) 安全性 概括安全度: 前期第II相試験に同じ</p> <p>3) 有用性 全般有用度: 前期第II相試験に同じ</p>																																				
解析方法	<p>【実施計画書に記載の解析方法】 データの性質に応じて χ^2 検定、Fisherの直接確率計算、Kruskal-WallisのH検定、対応のあるt検定、分散分析等の統計的手法により、群間比較を行う。 なお、有意水準は両側5%とし、10%の場合は傾向ありとし、臨床的意義を考慮して評価、解析する。</p> <p>【Key-open前に決定した解析方法】 なし</p> <p>【試験終了後、用いた解析方法】 対応のないt検定、一般化拡張Mantel-Haenszel検定</p>																																				
治験総括医師	東京大学医学部眼科学教室 増田寛次郎 教授																																				
コントローラー及び解析責任者	近畿大学農学部農芸化学科 米虫節夫 助教授																																				
代表施設名及び施設数	東京大学医学部眼科 他 計16施設																																				
治験期間																																					

薬剤濃度及び用法・用量の設定根拠は以下のとおりである。

① 術後炎症患者を対象に実施した至適用法・用量設定試験その1.(点眼回数の検討)において0.1%濃度の1日2回点眼は4回点眼と同等の抗炎症作用を示し、副作用発現率は4回点眼群よりも低い傾向を示した。

② 0.1%濃度の設定理由

術後炎症と同じ条件の非臨床試験モデルである『ウサギ前房穿刺後の房水蛋白濃度に対する抑制効果』を検討した結果、AHR0.1%以上の濃度で房水蛋白濃度の上昇をほぼ完全に抑制した。また前期第Ⅱ相試験の結果から、臨床推定有効濃度は0.1%以上と考えられた(P.143～145)。

③ 0.01%濃度の設定理由

低濃度群としては、同じ非臨床試験モデルにおいて0.01%濃度がプラノプロフェン点眼液とほぼ同等の抗炎症作用を示したことから、臨床の場における本剤の最低有効濃度としては0.01%濃度が妥当と考えられた(P.143～145)。

④ 0.2%濃度の設定理由

高濃度群としては、同じ非臨床試験モデルにおいて0.1%濃度とほぼ同等の抗炎症作用を示し、第Ⅰ相試験において安全性には問題ないと考えられた0.2%濃度を設定した。

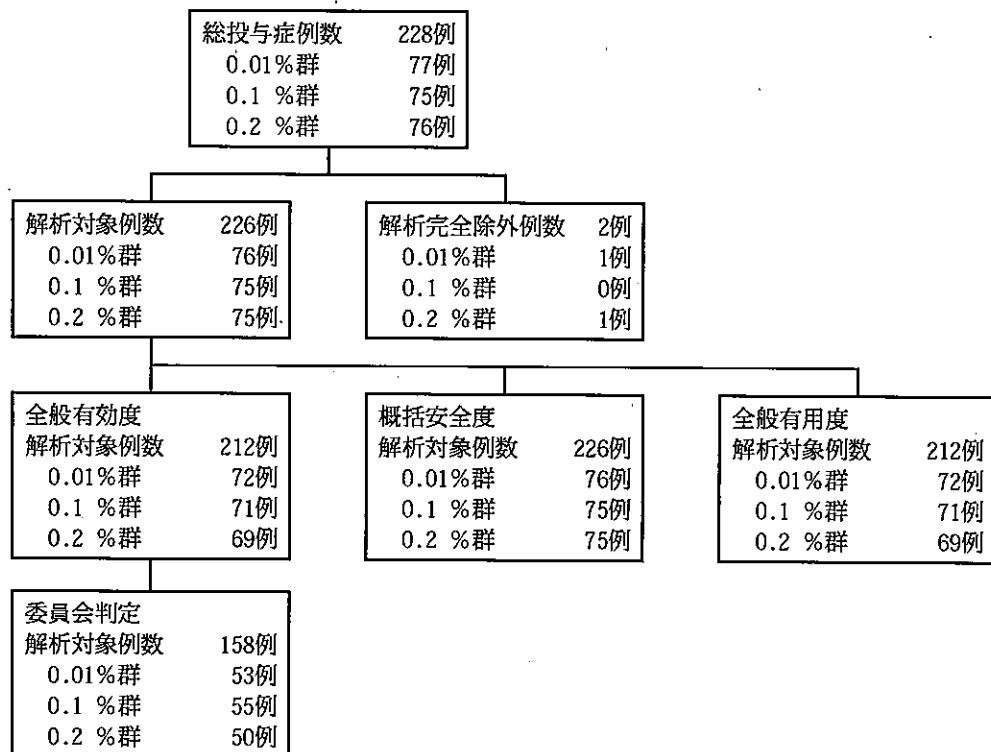
なお、至適濃度設定試験においては、有効性評価指標における本剤の用量反応関係の存在を実証すると共に、用量反応関係が統計学的に有意であれば、本剤の薬効の存在は示せるものと考え、さらに②の濃度設定理由を勘案し、0.01%と0.1%の間の濃度は特に設定しなかった。

① 症例の内訳

総投与症例228例*の症例の内訳を図ト-8、不採用例の内訳を表ト-33に示す。実施計画書不遵守事項の取り扱いについては判定委員会において検討を行い(表ト-34-1～3)、IOLが挿入できなかった患者、術中に硝子体脱出あるいは前房出血を併発した患者は除外した。また、術後1日目のフレア値が20pc以下の症例は委員会判定より除外した。投与期間については、至適用法・用量設定試験その1.と同様の取り扱いとした。その結果、総投与症例228例(0.01%群77例、0.1%群75例、0.2%群76例)のうち、2例(0.01%群1例、0.2%群1例)が対象として不適格と判断し、全判定項目不採用とする完全除外症例とした。また、14例(0.01%群4例、0.1%群4例、0.2%群6例)が効果判定に不適格と判断し、概括安全度のみの解析対象例とした。また、委員会判定解析対象例は158例(0.01%群53例、0.1%群55例、0.2%群50例)であった。

* の時点で99例、 時点で217例投与されており、必要症例数
は集まると判断し(に総括医師と相談)、予定通り 終了とした。

以上の効果判定採用例



図ト-8 症例の内訳

表ト-33 不採用例数とその理由

投与群		0.01%群	0.1%群	0.2%群	計	全般有効度	委員会判定	概括安全度	全般有用度
除 外 理 由	除外例数	24	20	26	70	16	70	2	16
	投与1日(1回のみ)で中止(後囊破壊+硝子体脱出)	0	0	1	1	×	×	×	×
	投与1日(1回のみ)で中止(気管支喘息発作)	1	0	0	1	×	×	×	×
	術前ステロイド薬投与	1	1	0	2	×	×	○	×
	投与開始時よりステロイド薬併用	0	0	1	1	×	×	○	×
	投与開始時より抗PG薬併用	0	1	1	2	×	×	○	×
	術直後に抗PG薬内服投与	0	1	0	1	×	×	○	×
	後囊破壊+前部硝子体切除	0	0	1	1	×	×	○	×
	後囊破壊+硝子体脱出	0	1	1	2	×	×	○	×
	術中虹彩損傷による虹彩後癒着で中止	0	0	1	1	×	×	○	×
	投与1日で中止(前房出血)	2	0	0	2	×	×	○	×
	投与1日で中止(術後1日目のフレア値基準外)	0	0	1	1	×	×	○	×
	IOL未挿入	1	0	0	1	×	×	○	×
	術後1日目のフレア値測定なし	1	0	2	3	○	×	○	○
	術後1日目のフレア値基準外	11	12	10	33	○	×	○	○
	術後3日日のフレア値測定なし	7	4	7	18	○	×	○	○

○:採用 ×:不採用

表ト-34-1 治験実施計画書不遵守事項の取り扱い一覧表（解析対象例）

違反内容	薬剤濃度(%)				症例の採否			
	0.01 76	0.1 75	0.2 75	計 226	全般有効度	概括安全度	全般有用度	委員会判定
適応疾患以外 ^{*1}	1	0	0	1	×	○	×	×
レザーフラセカムータ未測定	8	4	9	21	○	○	○	×
レザーフラセカムータ基準外	11	12	10	33	○	○	○	×
術中合併症	2	1	3	6	×	○	×	×
点眼回数不足	0	0	1	1	×	○	×	×
前治療、休薬違反	1	1	0	2	×	○	×	×
併用薬違反 ^{*2}	0	2	2	4	×	○	×	×
併用薬違反 ^{*3}	6	6	8	20	○	○	○	○
術前処置違反 ^{*4}	6	6	8	20	○	○	○	○
視力検査未実施	18	9	11	38	-	-	-	-
眼圧検査未実施	26	16	19	61	-	-	-	-

*1 IOL未挿入 *2 ステロイド、抗PG薬 *3 ステロイド薬の頓用及び消炎酵素薬 *4 術前抗PG薬未投与

○：実施計画書の不遵守ではあるが解析対象症例としての採用症例

×：解析対象症例としての不採用症例

-：本剤の効果判定に直接的な影響を及ぼさない事項

表ト-34-2 治験実施計画書不遵守事項一覧表
(全般有効度、全般有用度解析対象例)

違反内容	総症例数	0.01	0.1	0.2	計
		72	71	69	212
投与期間超過(18日～)	7	7	13	27	
細隙灯観察未実施	3日±1	7	3	7	17
	7日±2(+1)	17	10	13	40
	14日±3	24	15	22	61
レザーフラセカムータ未測定	投与前及び3日±1	19	16	19	54
	7日±2(+1)	31	26	27	84

表ト-34-3 治験実施計画書不遵守事項とその採否理由一覧表

プロトコール違反内容	症例の採否			症例採否理由
	有効性	安全性	有用性	
適応疾患以外 IOL未挿入	×	○	×	適応疾患外のため安全性のみ採用
レーザーフレアセメーター未測定 術後1日目(本剤投与前) 術後3±2日目 術後7±2(+1)日目 術後全観察日測定せず	○	○	○	担当医判定は臨床所見全般より評価を行うため有効性、安全性とともに採用
レーザーフレアセメーター基準外 術後1日目のフレア値基準外	○	○	○	担当医判定は臨床所見全般より評価を行うため有効性、安全性とともに採用
術中合併症 後囊破損又は切除+硝子体脱出あり 虹彩損傷+虹彩後癒着 前房出血	×	○	×	前房内所見の評価に影響を及ぼすと考えられるため安全性のみ採用
	×	○	×	前房内所見の評価に影響を及ぼすと考えられるため安全性のみ採用
	×	○	×	前房内所見の評価に影響を及ぼすと考えられるため安全性のみ採用
	×	×	×	前房内所見の評価に影響を及ぼすと考えられるため有効性不採用 また、投与回数不足のため安全性についても不採用
点眼回数不足 フレア値基準外のため1日で中止	×	○	×	投与期間不足のため担当医師有効性判定不能
前治療違反 術前ステロイド投与	×	○	×	除外基準に抵触するため安全性のみ採用
併用薬違反 ステロイド+抗PG薬併用 途中より他眼にステロイド+抗PG薬併用	×	○	×	担当医師判定に影響を与えるため担当医師判定不能
	○	○	○	担当医師判定に影響を与えないと考え有効性、安全性とともに採用
	○	○	○	ステロイド+抗PG薬投与前までの所見について担当医師判定を実施
術前処置違反 抗PG薬未投与	○	○	○	担当医師判定に影響を与えないと考え有効性、安全性とともに採用
視力検査未実施 投与前後の測定未実施	○	○	○	担当医判定に影響のない項目のため有効性、安全性とともに採用
眼圧検査未実施 投与前後の測定未実施	○	○	○	担当医判定に影響のない項目のため有効性、安全性とともに採用
投与期間超過 18日以上投与	○	○	○	効果判定可能なため有効性、安全性とともに採用
細隙灯顕微鏡観察未実施 3±1日目 7±2(+1)日目 14±3日目	○	○	○	担当医判定は臨床所見全般より評価を行うため有効性、安全性とともに採用
投与期間不足 気管支喘息のため中止(1回投与)	×	×	×	投与期間不足のため担当医師有効性判定不能

* 委員会判定の採否は、担当医判定採用例について下記の事項に該当するものは不採用とした。

・術後1日目のフレア値が20ミクログラム/msec未満のもの。

・術後1日目または術後3日目のフレア値が測定されていないもの（術後1日目と術後3日目のフレア比により判定を行うため）。

② 患者背景

効果判定解析対象例212例（0.01%群72例、0.1%群71例、0.2%群69例）の患者背景を表ト-35に示す。いずれの背景因子についても偏りはなかった。

表ト-35 患者背景

背景因子		投与群 計	0.01% (例数)	0.1% (例数)	0.2% (例数)	計 (例数)	χ^2 検定
性 別	男 女	72 42	30 36 35	71 30 39	69 34 39	212 96 116	$p_0 = 0.5187$ n.s.
年 齢	～ 29歳 30 ～ 39歳 40 ～ 49歳 50 ～ 59歳 60 ～ 69歳 70 ～ 79歳 80歳 ～	0 1 3 14 24 18 12	0 1 5 12 18 25 10	1 0 3 8 23 26 8	1 2 11 34 65 69 30	1 2 11 34 65 69 30	$p_0 = 0.7245$ n.s.
	min ～ max 平 均	31～90 67.4	38～85 67.7	29～89 68.0	29～90 67.7		
基礎疾患 ・ 合併症	な し あ り	40 32	38 33	44 25	122 90		$p_0 = 0.7260$ n.s.
内 訳	糖 尿 病 高 血 壓 感 染 症 緑 内 障 そ の 他	12 16 2 1 16	6 16 0 2 16	5 14 1 1 15	23 46 3 4 47		
術 中 合併症	な し あ り	69 3	67 4	68 1	204 8		$p_0 = 0.4202$ n.s.
内 訳	後 囊 破 囊 チ ン 小 带 断 裂 虹 彩 障 害	2 0 1	3 1 0	1 0 0	6 1 1		
術 式	E C C E K P E	32 40	31 40	24 45	87 125		$p_0 = 0.4354$ n.s.
内 訳	な し あ り	0 72	0 71	0 69	0 212		
併用薬剤	散 瞳 薬 抗 菌 薬 ス テ ロ イ ド 薬 そ の 他	53 129 1 37	53 119 0 26	49 119 0 36	155 367 1 99		
併用処置	な し あ り	56 16	59 12	53 16	168 44		$p_0 = 0.6115$ n.s.
投与期間	0 ～ 2日 3 ～ 5日 6 ～ 7日 8 ～ 14日 15日 ～	8 7 5 40 12	6 2 1 47 15	7 2 1 38 21	21 11 7 125 48		$p_0 = 0.1129$ n.s.
	min ～ max 平 均	0～35 11.9	1～50 13.6	0～54 14.8	0～54 13.4		

* 重複回答 n.s. : 有意差なし

③ 有効性

a) 全般有効度（担当医判定）

解析対象例212例（0.01%群72例、0.1%群71例、0.2%群69例）の全般有効度を表ト-36に示す。

累積有効率は0.01%群63.9%（46/72）、0.1%群90.1%（64/71）、0.2%群85.5%（59/69）で、0.1%群及び0.2%群は0.01%群に対して有意に優れた臨床効果を示し、0.1%群と0.2%群の間には有意な差はなかった（ $p_0=0.5431$ ）。

表ト-36 担当医判定

投与群	著効	有効	無効	悪化	計	累積有効率 (有効以上)	Kruskal-Wallis H-検定	U検定
0.01%	11 (15.3)	35 (48.6)	20	6	72	46/72 (63.9)	(H) $\chi^2_0 = 12.3106$ (df=2) $p_0 = 0.0021^*$	Z ₀ = 3.2176 $p_0 = 0.0013^*$
0.1%	18 (25.4)	46 (64.8)	4	3	71	64/71 (90.1)		Z ₀ = 2.6691 $p_0 = 0.0076^*$
0.2%	16 (23.2)	43 (62.3)	8	2	69	59/69 (85.5)		Z ₀ = -0.6081 $p_0 = 0.5431$ n.s.

n.s.：有意差なし、* : $p < 0.05$ 、# : 群間比較（0.01% vs 0.1% vs 0.2%）Dunn modulus (5%)、 $p < 0.0167$ 、()内は%

なお、表ト-35の患者背景の投与期間の分布において薬剤群間の有意確率（ p ）が15%以下を示した（ $p_0=0.1129$ ）ため、投与期間で層別した薬剤の全般有効度（担当医判定）について一般化拡張Mantel-Haenszel検定を行った。結果は、以下に示す通り、投与期間の分布は薬剤の全般有効度（担当医判定）に有意な影響を与えることが示された。

$$(GE/M-H) \quad \chi^2_0 = 9.0018 \quad (df=2) \quad p_0 = 0.0111^*$$

今回の結果については、治験薬投与後の発生した因子の偏りであり、原因としては次のことが考えられた。術後3日から5日にかけての脱落例が0.1%群及び0.2%群の2例に対し0.01%群では7例で、更に、この7例中5例は「無効」あるいは「悪化」と判定されたため、全般有効度に及ぼす影響として現れたものと考えられる。言い換えれば、投与期間が短いため全般有効度の評価が低いのではなく、抗炎症作用が弱く術後の炎症を抑制することができず投与を中止したため、投与期間が短くなったと考えられる。つまり、投与期間の分布の偏りは薬剤濃度間の薬効差から生じた結果であり、効果判定の結論を変えるものではないと考える。

b) 委員会判定

解析対象例158例（0.01%群53例、0.1%群55例、0.2%群50例）の統一判定基準による臨床効果を表ト-37に示す。

累積有効率は0.01%群62.3%（33/53）、0.1%群76.4%（42/55）、0.2%群82.0%（41/50）と濃度に依存して高くなつた。0.01%群に対して0.2%群では有意に優れた臨床効果を示

し、0.1%群では有意な差を示すまでには至らなかった。なお、0.1%群と0.2%群の間に有意な差は認めなかった ($p_0=0.8162$)。

表ト-37 委員会判定

投与群	著効	有効	無効	悪化	計	累積有効率 (有効以上)	Kruskal-Wallis H-検定	U検定
0.01%	20 (37.7)	13 (24.5)	7	13	53	33/53 (62.3)	(H) $\chi^2=8.3396$ (df=2) $p_0=0.0155^*$	Z ₀ =2.3730 $p_0=0.0176^+$
0.1%	31 (56.4)	11 (20.0)	11	2	55	42/55 (76.4)		Z ₀ =2.5504 $p_0=0.0108^*$
0.2%	28 (56.0)	13 (26.0)	8	1	50	41/50 (82.0)		Z ₀ =0.2324 $p_0=0.8162$ n.s.

n.s.: 有意差なし、*: $p<0.05$ 、

#: 群間比較 (0.01% vs 0.1% vs 0.2%) Dunn modulus (5%), $p<0.0167$ 、+: $p<0.0333$ 、()内は%

委員会判定の基となるフレア比の推移を表ト-38に示す。0.1%群及び0.2%群は、3日目、8日目ともに同じ消退を示し、0.01%群と比較して有意な改善を認めた。

表ト-38 術後のフレア比 (F_t/F_1) の推移 (平均±s.e.)

投与群\術後日数	3日	8日
0.01% (例数)	0.78±0.08 (n=53)	0.71±0.19 (n=41)
0.1% (例数)	0.51±0.04* (n=55)	0.34±0.03* (n=45)
0.2% (例数)	0.50±0.04* (n=50)	0.35±0.03* (n=42)

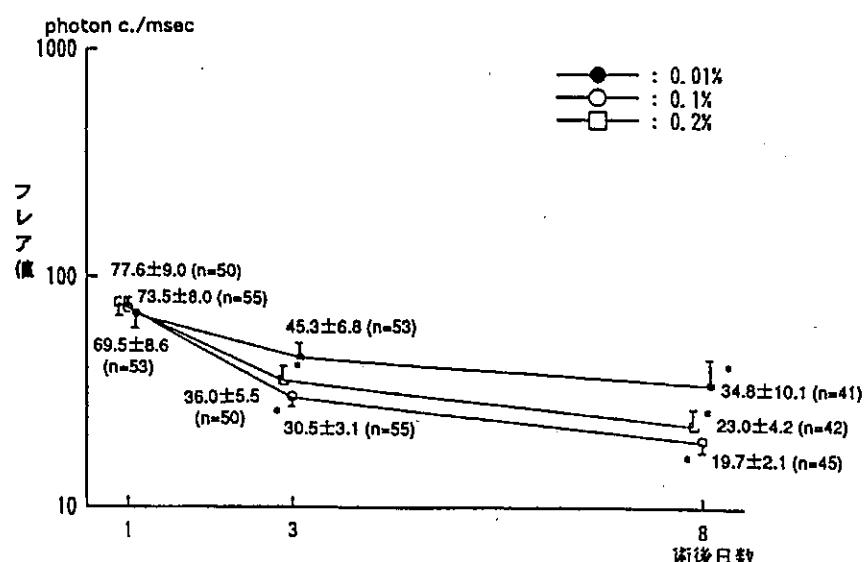
*: 時期別・群間比較 (0.01% vs 0.1%、0.2%) Dunn modulus (5%),
 $p<0.0167$ (対応のないt検定)

c) 術後の症状の推移

術後の細隙灯顕微鏡所見による前房微塵及び前房蛋白（フレア）の推移を表ト-39に、レーザーフレアセルメーターにより測定した前房内のフレア値及びセル数の推移を図ト-9、10に示す。0.1%群及び0.2%群では術後3日目で、投与前（術後1日目）と比較してフレア値、セル数ともに有意に減少した。一方、0.01%群で有意にフレア値が減少したのは術後8日目で、抗炎症作用の発現時期に違いを認めた。セル数の推移においては3群間で差を認めなかった。なお、いずれの時期においても各濃度間に有意な差はなかった。

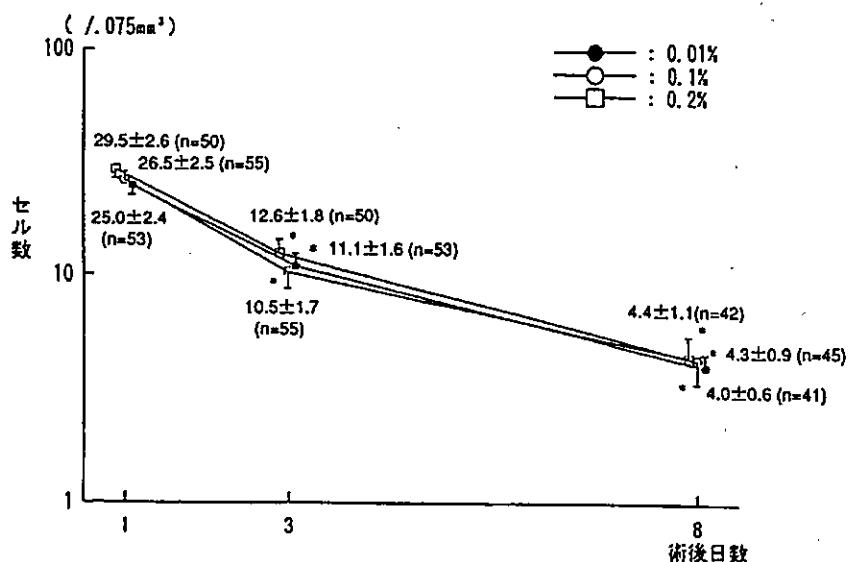
表ト-39 細隙灯顕微鏡所見

濃度	0.01%						0.1%						0.2%					
	-	±	+	++	III	計	-	±	+	++	III	計	-	±	+	++	III	計
前房微塵	0	8	28	23	13	72	0	7	36	21	7	71	0	6	24	36	3	69
術後1日	1	14	36	11	3	65	0	25	31	10	2	68	1	16	37	8	0	62
術後3日	9	20	21	5	0	55	11	36	12	2	0	61	10	25	21	0	0	56
術後8日	21	21	6	0	0	48	22	26	7	1	0	56	23	23	1	0	0	47
前房蛋白 (フレア)	-	±	+	++	III	計	-	±	+	++	III	計	-	±	+	++	III	計
術後1日	5	19	37	7	4	72	2	22	36	6	5	71	4	14	42	5	4	69
術後3日	11	25	24	1	4	65	11	34	18	2	3	68	10	29	21	1	1	62
術後8日	26	17	9	1	2	55	30	25	4	2	0	61	22	29	5	0	0	56
術後15日	38	10	0	0	0	48	43	12	1	0	0	56	35	12	0	0	0	47



* : 群内・期間比較(術後1日目との比較) Dunn modulus (5 %)、
p<0.0167 (対応のあるt検定)

図ト-9 術後のフレア値の推移



* : 群内・期間比較（術後1日目との比較）Dunn modulus (5 %)、
 $p < 0.0167$ (対応のあるt検定)

図ト-10 術後のセル数の推移

④ 安全性

a) 概括安全度

解析対象例226例（0.01%群76例、0.1%群75例、0.2%群75例）のうち、「副作用は起きたが継続投与可能（処置あり）」は0.1%群1.3% (1/75)、「副作用のため投与中止（処置なし）」が0.01%群1.3% (1/76)、0.2%群1.3% (1/75)、「副作用のため投与中止（処置あり）」は0.1%群1.3% (1/75)で、3群間に有意な差は認めなかった ($p_0=0.7722$) (表ト-40)。

表ト-40 概括安全度

投与群	副作用 なし	副 作 用 あ り				計	Kruskal-Wallis H-検定		
		継続投与可能		投 与 中 止					
		処置なし	処置あり	処置なし	処置あり				
0.01%	75 (98.7)	0	0	1 (1.3)	0	76	(H) $\chi^2_0 = 0.5169$ (df=2) $p_0 = 0.7722$ n.s.		
0.1%	73 (97.3)	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)	75			
0.2%	74 (98.7)	0	0	1 (1.3)	0	75			

n.s. : 有意差なし、()内は%

b) 副作用

表ト-41に示すように副作用は0.01%群1例、0.1%群2例、0.2%群1例の計4例に発現した。副作用の内訳は表ト-42に示すとおり、いずれも角膜上皮障害であったが、術後早期の角膜上皮が脆弱な時期に発現し、投与継続中又は投与中止後に消失あるいは軽快したもので、その発現頻度に濃度依存性はなかった。先に実施した点眼回数の検討においては、0.1%の2回点眼では副作用は認められず、4回点眼で角膜上皮障害が58例中3例(5.2%)に発現し、2回点眼と4回点眼との副作用発現頻度に偏りが伺われた($p_0 = 0.0793$)。今回の至適濃度の検討における高投与量群の0.2%の1日2回点眼の1日投与量は、前試験の0.1%の1日4回点眼に相当するが、今回の臨床試験における副作用発現頻度に濃度依存性はなかったことから、角膜上皮障害の発現は、薬剤がある一定濃度の範囲内であれば、薬剤の総投与量よりも点眼頻度に依存する可能性が高いと考えられた。また、今回の臨床試験における角膜上皮障害の発現時期は、薬剤濃度に関係なく点眼を開始して3日前後で発現していることからも、薬剤の総投与量あるいは累積投与量との関係は低いと考えられた。また、眼圧についても特記すべき変動は認めなかった。

解析対象例のうち、血液検査を実施した103例(0.01%群29例、0.1%群39例、0.2%群35例)においては、特記すべき変動は認めなかった(表ト-44)。

表ト-41 副作用

投与群	0.01%			0.1%			0.2%		
概括安全度解析対象例数	76例			75例			75例		
因果関係*	I～II	III	計	I～II	III	計	I～II	III	計
副作用発現例数	0	1	1	2	0	2	1	0	1
副作用発現率(%)	0	1.3	1.3	2.7	0	2.7	1.3	0	1.3
副作用発現件数	0	2	2	2	0	2	1	0	1
副作用の種類									
角膜びらん		1	1	1		1	1		1
角膜浮腫		1	1			1			
角膜上皮剥離				1		1			

* I : 関連あり、II : 関連が疑わしい、III : 不明

表ト-42 副作用症例一覧

投与群	症 状	程 度	症状発現日 (投与後)	本剤の 投 与	処 置	症状経過 (発現後)	因果関係
0.01%	角膜びらん + 角膜浮腫	中	2日後	中止	なし	5日後消失	不明*
0.1%	角膜上皮剥離	中	3日後	継続	フラビタン眼軟膏	9日後消失	関連あり
0.1%	角膜びらん	軽	2日後	中止	エコリシン眼軟膏 フラビタン眼軟膏	7日後軽快	関連が 疑わしい
0.2%	角膜びらん	軽	4日後	中止	なし	3日後軽快	関連が 疑わしい

* 担当医見解

術後3日目の角膜に浮腫とびらんを認めた為、点眼液の副作用が疑われたのでAHR-10282Bを中止とした。その後より前房内に強い炎症が出現した。この強い炎症に関して①薬剤の効果が不足していたのか、②予想以上の強い炎症であったのか、③薬剤による副作用であったのか不明であった。上記①、②、③のうち、①又は②の可能性が高いと考えられたが、③の可能性も100%否定しきれない為、因果関係は『不明』とした。

c) 随伴症状

随伴症状の内訳について、表ト-43に示した。

表ト-43 隨伴症状一覧表

No.	群	症 状 ^{*1}	程度 ^{*2}	発症 発現日 (投与後)	症状経過 (発現後)	本剤の投与 (中止理由)	処置	「因果関係なし」とした理由 ^{*3}
1	0.01%	虹彩後癒着	土	開始日	7日まで不变	中止(炎症悪化のため)	あり	理由①
2	0.01%	フィブリン膜増悪	不明	4日後	18日後消失	中止(フィブリン膜、炎症増強のため)	あり	理由①
3 (*)	0.01%	気管支喘息発作	不明	開始日	14日後経過良好	中止(気管支喘息の発作を起こし全身的にメロド・剤の投与を行ったため)	あり	基礎疾患の気管支喘息が発現したと判断されたため
4	0.01%	フィブリン析出 虹彩後癒着	不明 +	5日後 3日後	発現日より経過良好 2日後不变	中止(フィブリン析出のため)	あり	理由① 理由①
5	0.01%	フィブリン析出 フィブリン膜形成 虹彩後癒着	不明 不明 +	2日後 2日後 4日後	23日後消失 23日後消失 23日後残存	中止(フィブリン膜形成のため)	あり	理由① 理由① 理由①
6	0.01%	フィブリン析出 虹彩後癒着 囊胞様黄斑浮腫	不明 + 中	3日後 3日後 投与中止後38日目	徐々に低下 詳細不明 詳細不明	中止(フィブリン析出が強くなったため)	あり	理由① 理由① 術後の強い炎症反応による二次的な網膜浮腫であり、またAHR中止後かなり時間がたっていることから(38日目)、本剤との因果関係はないと判断されたため
7	0.01%	虹彩後癒着	土	開始日	19日後消失	継続	あり	理由①
8	0.01%	一過性の眼圧上昇 虹彩後癒着	不明 +	詳細不明 5日後	詳細不明 9日後消失	継続	あり	理由① 理由①
9	0.01%	虹彩後癒着 フィブリン析出	+	4日後 7日後	3日後H、10日後消失 7日後消失	中止(フィブリン析出のため)	あり	理由① 理由①
10	0.01%	フィブリン析出	重	開始日	1日後より経過良好	中止(フィブリン析出増加のため)	あり	理由①
11	0.01%	眼圧上昇 26mmHg 虹彩後癒着	左記 +	開始日 開始日	2日後正常化 2日後消失	中止(眼圧高く、炎症が強かった為)	あり	理由① 理由①
12	0.01%	前房出血	不明	開始日	詳細不明	中止(前房出血のため)	詳細不明	理由①
13	0.01%	後囊下混濁	不明	詳細不明	3日後 前房微塵+	中止(後囊下混濁が強いため、YAGレーザーを行ったところ前房微塵が出現のため)	あり	理由① (術後4日間は治療薬を使用していないが、後囊下混濁が強いためYAGレーザーを行ったところ前房微塵(+)となったため治療を中止、デカドロン眼注を行った。)
14	0.01%	フィブリン析出	中	4日後	消退	中止(フィブリン析出のため)	あり	理由①
15	0.01%	前房出血 眼圧上昇 40mmHg 硝子体出血	重 左記 不明	1日後 1日後 詳細不明	9日後に前房洗净し、硝子体出血が判明。その後徐々に吸収。	中止(前房出血と本剤の因果関係があることを疑われたため)	あり	理由① 理由① 理由①

表ト-43 随伴症状一覧表（つづき）

No	群	症 状 ^{*1}	度 ^{*2}	発症 発現日 (投与後)	症状経過 (発現後)	本剤の投与 (中止理由)	処置	「因果関係なし」とした理由 ^{*3}
16	0.1%	虹彩後癒着	+	7日後	7日後土	継続	詳細不明	理由①
17	0.1%	フィブリン析出 虹彩後癒着	不明 +	6日後 7日後	7日後消失 5日後消失	継続	あり	理由① 理由①
18	0.1%	急性胃炎（後 頭部痛・嘔吐） フィブリン析出 虹彩後癒着	中 不明 ++	4日後 1日後 2日後	2日後軽快 詳細不明 詳細不明	中止 (フィブリン析出の ため)	あり	理由③ 既往歴：胃腸障害 理由① 理由①
19	0.1%	フィブリン析出	不明	3日後	15日後消失	中止（フィブリン析 出のため）	あり	理由①
20	0.1%	フィブリン析出	中	開始日	1日後増加	中止（フィブリン析 出増加のため）	あり	理由①
21	0.1%	フィブリン析出	不明	2日後	消退	中止（本人希望 及びフィブリン析出 のため）	あり	理由①
22	0.2%	虹彩後癒着	++	開始日	7日後土、 14日後まで土 不变	継続	あり	術中の後囊破裂、硝子体脱出による術後炎症が強く、本剤の効果では抑制しきれなかったと判断されたため
23	0.2%	フィブリン析出 虹彩後癒着	不明 土	3日後 3日後	約10日後消失 4日後消失	中止 (フィブリン析出が 強かったため)	あり	理由① 理由①
24	0.2%	虹彩後癒着 フィブリン析出	土 不明	開始日 1日後	2日後不変 20日後消失	中止（虹彩後癒 着発現のため）	あり	理由① 理由①
25 (*)	0.2%	虹彩後癒着	土	開始日	7日後より経 過良好	中止 (術後炎症が強 かったため)	あり	手術中後囊が破れ、硝子体脱出。術後炎症がかなり強く、本剤の効果では抑制しきれなかったと判断されたため(本剤は1滴のみ投与)
26	0.2%	虹彩後癒着	+	7日後	8日後不変	継続	詳細不明	理由①
27	0.2%	フィブリン析出	不明	1日後	1日後増加、 その後徐々に 消退	中止（フィブリン析 出が増加したた め）	あり	理由①

(*)：解析完全除外症例

*1、*2、*3 表ト-13-1 欄外参照

d) 臨床検査

血液学的検査について、表ト-44に示した。

表ト-44 後期第II相試験（至適濃度）における臨床検査のまとめ

検査項目	群	総投与症例	実施例数	実施率*	投与前	投与後	対応のあるt検定
WBC	AHR	228	94	41.2	6282±1726	6601±1874	p ₀ =0.0473*
RBC	AHR	228	94	41.2	438±61	432±51	n.s.
Hgb	AHR	228	94	41.2	13.3±1.5	13.2±1.5	n.s.
Hct	AHR	228	94	41.2	40.0±4.4	39.8±4.4	n.s.
Plt	AHR	228	94	41.2	23.1±5.7	23.6±6.0	n.s.
GOT	AHR	228	95	41.7	22.1±11.6	23.2±11.2	n.s.
GPT	AHR	228	95	41.7	17.6±11.1	21.0±13.0	p ₀ =0.0013***
ALP	AHR	228	94	41.2	108.1±84.6	110.9±84.0	n.s.
γ-GTP	AHR	228	94	41.2	34.5±53.3	28.0±38.5	p ₀ =0.0217*
LDH	AHR	228	94	41.2	317.1±127.2	308.7±114.4	n.s.
T-chol	AHR	228	76	33.3	192.9±47.9	190.7±49.0	n.s.
TG	AHR	228	62	27.2	135.8±74.9	139.0±90.1	n.s.
BUN	AHR	228	95	41.7	14.7±7.8	14.9±9.0	n.s.
CRE	AHR	228	94	41.2	0.9±0.4	0.9±0.4	n.s.

対応のあるt検定 * : p<0.05. *** : p<0.001. n.s. : 有意差なし

AHRは0.01, 0.1及び0.2%濃度

WBC：有意差はあるものの正常値内の変動であり臨床的に問題ないと判断した。

GPT：本試験は手術症例で、69.5% (66/95) に抗生素（内服薬）が使用されておりその可能性も考えられる。しかし、有意差はあるものの正常値内の変動であり臨床的に問題ないと判断した。

γ-GTP：有意差はあるものの正常値内の変動であり臨床的に問題ないと判断した。

* : P.228欄外参照

⑤ 有用性

a) 全般有用度

解析対象例212例（0.01%群72例、0.1%群71例、0.2%群69例）の全般有用度を表ト-45に示す。

累積有用率は、0.01%群62.5%（45/72）、0.1%群80.3%（57/71）、0.2%群79.7%（55/69）であった。0.01%群に対して0.1%群は有意に優れた有用性を示した。なお、0.1%群と0.2%群の間には有意な差はなかった（ $p_0=0.5920$ ）。

表ト-45 全般有用度

	極めて有用	有用	やや有用	有用と思わない	好ましくない	計	累積有用率 (有用以上)	Kruskal-Wallis H-検定	U 検定
0.01%	11 (15.3)	34 (47.2)	4	22	1	72	45/72 (62.5)	(H) $\chi^2 = 8.0421$ (df=2) $p_0 = 0.0179^*$	Z ₀ = 2.5947 $p_0 = 0.0095^*$
0.1%	18 (25.4)	39 (54.9)	7	5	2	71	57/71 (80.3)		Z ₀ = 2.1870 $p_0 = 0.0287$ n.s.
0.2%	14 (20.3)	41 (59.4)	5	9	0	69	55/69 (79.7)		Z ₀ = -0.5359 $p_0 = 0.5920$ n.s.

n.s.：有意差なし、*： $p < 0.05$ 、#：群間比較（0.01% vs 0.1% vs 0.2%）Dunn modulus（5%）、 $p < 0.0167$ 、（ ）内は%

⑥ 結論

術後炎症患者を対象に、1日2回点眼により0.01%、0.1%、0.2%の3濃度による至適濃度設定試験を実施した。

細隙灯顕微鏡所見に基づく担当医判定において0.1%及び0.2%は0.01%に比べ有意に高い臨床効果を示した。また、レーザーフレアセルメーターによるフレア値の推移においても0.1%及び0.2%は0.01%よりも優れた抗炎症作用を示し、0.1%と0.2%の間に有意な差はみられなかった。また、本剤の用量反応関係はCochran-Armitage Trend Test及びJonckheere Testの検定により統計学的に有意（ $p_0 = 0.0017$ 及び $p_0 = 0.0078$ ）な用量反応関係が存在することが検証できた。副作用としては角膜上皮障害が発現したが、濃度依存性を認めなかった。

以上の結果から本剤の至適濃度は0.1%と判断し、先の点眼回数の検討と合わせて、本剤の用法・用量を、0.1%濃度の1日2回点眼と設定するのが妥当と考えた。

3) 術前投与試験

試験方法の概要を表ト-46に示す。

表ト-46 術前投与試験の方法

項目	内容																																										
治験の目的	本剤の術前1回点眼による術中・術後合併症及び術中の散瞳維持作用に対する有効性と安全性並びに術前投与時間を房水中AHR濃度から検討する。																																										
試験の種類	オープン試験法																																										
対象疾患	IOL挿入術 除外基準 1) 術前1週間以内にステロイド薬、NSAIDs、免疫抑制薬及びコルヒチンを投与した患者 2) 15歳以下の患者 3) 妊婦及び妊娠している可能性のある患者 4) 重篤な合併症又は眼疾患、上皮障害を有する患者で、医師が対象として不適当と判断した患者																																										
対象眼	IOL挿入の片眼																																										
目標症例数 及び 設定根拠	1) 目標症例数：110例																																										
目標症例数 及び 設定根拠																																											
使用薬剤	0.1%AHR点眼液																																										
用法・用量	術前に1回1滴点眼																																										
投与時間	術前30分から240分のいずれかの時間																																										
併用薬及び併用療法	術前・術中の散瞳薬（ミドリンP）は全症例に同じ用法で投与 原因疾患に対する抗菌薬、手術に伴う処置薬は施設毎に同一の薬剤を投与した。																																										
検査・観察項目	術中経過：瞳孔径、房水中AHR濃度 術後経過：至適用法・用量設定試験その2に同じ																																										
検査・観察時期	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">検査項目</th> <th colspan="2">時期</th> <th rowspan="2">術前</th> <th rowspan="2">術中</th> <th rowspan="2">術後1日目</th> <th rowspan="2">術後3日目 (4又は5日目)</th> <th rowspan="2">術後8日目 (±2日目)</th> </tr> <tr> <th>術前</th> <th>術中</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>瞳孔径</td> <td>○¹⁾</td> <td>○²⁾</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>A H R 濃度</td> <td></td> <td>○³⁾</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>他覚的所見</td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>レーザーフレアセルメーター</td> <td></td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>1) 手術直前の極大散瞳時 2) KPE直後 3) 前房切開時の漏出房水中のAHR濃度</p> <p>○：必須実施項目</p>	検査項目	時期		術前	術中	術後1日目	術後3日目 (4又は5日目)	術後8日目 (±2日目)	術前	術中	瞳孔径	○ ¹⁾	○ ²⁾						A H R 濃度		○ ³⁾						他覚的所見	○		○		○		○	レーザーフレアセルメーター			○		○		
検査項目	時期		術前	術中						術後1日目	術後3日目 (4又は5日目)	術後8日目 (±2日目)																															
	術前	術中																																									
瞳孔径	○ ¹⁾	○ ²⁾																																									
A H R 濃度		○ ³⁾																																									
他覚的所見	○		○		○		○																																				
レーザーフレアセルメーター			○		○																																						
評価方法 及び 評価基準	全般有効度：瞳孔径の変化より著効、有効、やや有効、無効の4段階で評価 概括安全度：副作用なし、副作用あり（処置なし）、副作用あり（処置あり）の3段階で評価 全般有用度：全般有効度及び概括安全度から総合的に判断し、極めて有用、有用、やや有用、有用と思わない、好ましくないの5段階で評価																																										

表ト-46 術前投与試験の方法（つづき）

項目	内容
解析方法	【実施計画書に記載の解析方法】 術前投与時間と瞳孔径、房水中AHR濃度及びフレア値の関係について順位相関係数による解析を行った。 なお、有意水準は両側5%とした。 【試験終了後、用いた解析方法】 対応のあるt検定
治験総括医師	湖山会 眼科三宅病院 三宅謙作
施設名	湖山会 眼科三宅病院、多根記念眼科病院 計2施設
治験期間	

IOL挿入術施行患者96例（眼科三宅病院67例、多根記念眼科病院29例）を対象に、0.1%濃度の術前1回点眼による術中・術後合併症及び術中の散瞳維持作用に対する有効性と安全性の検討を行ったが、本剤の単独投与では散瞳作用がないため、術中の散瞳状態を長時間維持する目的でボスマシン配合の眼内灌流液が併用され、本剤の術中散瞳維持作用を客観的に評価することはできなかった。このような結果に至った原因としては、眼内レンズ挿入術における瞳孔管理は、超音波による白内障の乳化・吸引や眼内レンズの固定などの手術結果を直接左右し、術者の手術手技が問われる重要な要素であることがあげられる。また、術中・術後合併症に関しては手術手技に起因する可能性が高く、今回の治験のみでは評価が困難なため申請効能からは除外した。

なお、随伴症状として手術侵襲による前房出血5例、デスマ膜皺壁4例、術中の破囊1例、散瞳不良1例をみたが、本剤に起因する副作用は認めなかった。房水中AHR濃度については、表ト-47に示すように、点眼後150～180分にピークを示し、その平均は78.7ng/mLで、症例によりバラツキがあるが、点眼4時間以降でも房水中に有効濃度を認めた。

表ト-47 術前投与時間と房水中AHR濃度

<眼科 三宅病院>			<多根記念眼科病院>		
術前投与時間 (分)	房水中AHR濃度 (ng/mL)		術前投与時間 (分)	房水中AHR濃度 (ng/mL)	
t≤ 30	9.8	(1)	30 < t ≤ 60	7.3	(1)
30 < t ≤ 60	11.5± 6.6	(5)	60 < t ≤ 90	11.6± 3.1	(3)
60 < t ≤ 90	36.4±43.8	(11)	90 < t ≤ 120	26.0±12.3	(4)
90 < t ≤ 120	59.6±45.2	(7)	120 < t ≤ 150	28.7	(1)
120 < t ≤ 150	65.5±69.8	(7)		19.4± 5.8	(9)
150 < t ≤ 180	78.7±68.1	(5)		mean±S.D. (例数)	
180 < t ≤ 210	63.1±44.4	(3)			
210 < t ≤ 240	42.1±14.3	(5)			
240 < t	32.7±27.9	(10)			
	45.6±45.9	(54)			
	mean±S.D. (例数)				

また、術前投与時間と瞳孔径（縮瞳率）、房水中AHR濃度及びフレア値との関係をSpearman順位相関により検討した結果を施設別に表ト-48-1～3に示す。なお、多根記念眼科病院においては瞳孔径の測定ができなかったため、術前投与時間と瞳孔径（縮瞳率）との検討は行わなかった。

眼科三宅病院における術前投与時間と瞳孔径（縮瞳率）及びフレア値との間には相関は認められなかった。また、術前投与時間と房水中AHR濃度との関係は、180分以降房水中濃度の低下が見られたため相関係数は $rs=0.28369$ と低い値であったが、180分までに限定すると $rs=0.54657$ と比較的高い相関が認められた。

また、多根記念眼科病院においては症例数が少ないため、術前投与時間と房水中AHR濃度及びフレア値との間に相関は認められなかった。しかし、房水中への移行量は150分まで増加しており、両施設の結果から、最大房水移行量を得るために術前120分から180分の点眼が妥当と考えられた。

なお、ウザギにおける本剤の最低有効濃度は10ng/mLと推定されており、その値を外挿すると、ヒトにおいても点眼60分後から少なくとも240分まで房水内に有効濃度を認めた。

そこで、散瞳維持作用に直接影響を及ぼす因子として、房水中AHR濃度と瞳孔径（縮瞳率）との関係を眼科三宅病院の結果を基にSpearman順位相関を用いて検討した。しかし、両者の相関係数は $rs=0.11002$ となり、房水中AHR濃度と瞳孔径（縮瞳率）との間に有意な相関は認められず、房水中濃度に依存した散瞳維持作用を証明することが出来なかった。

表ト-48-1 術前投与時間と縮瞳率、房水中AHR濃度、フレア値の相関

眼科 三宅病院

Spearmanの順位相関係数	術前投与時間
縮瞳率 (%)	$rs=-0.14237$ (n=54) $p=0.3044$ n.s.
房水中AHR濃度	$rs=0.28369$ (n=54) $p=0.0376^*$
フレア値	$rs=0.11791$ (n=54) $p=0.3958$ n.s.

* : $p<0.05$ n.s. : 有意差なし

表ト-48-2 房水中AHR濃度と縮瞳率、フレア値の相関

眼科 三宅病院

Spearmanの順位相関係数	房水中AHR濃度
縮瞳率 (%)	$rs=0.11002$ (n=54) $p=0.4284$ n.s.
フレア値	$rs=0.14751$ (n=54) $p=0.2871$ n.s.

n.s. : 有意差なし

表ト-48-3 術前投与時間と房水中AHR濃度、フレア値の相関

多根記念眼科病院

Spearmanの順位相関係数	術前投与時間
房水中AHR濃度	$r_s = 0.41667 \ (n=9)$ $p = 0.2646 \ n.s.$
フレア値	$r_s = 0.12552 \ (n=9)$ $p = 0.7476 \ n.s.$

n.s.：有意差なし

(4) 第Ⅲ相比較試験

後期第Ⅱ相試験において本剤の有効性と安全性並びに至適用法・用量を確認した。更に、本剤の有効性と安全性を検証するため術後炎症及び外眼部炎症性疾患を対象に二重盲検法による比較試験を実施した。

なお、対照薬としては同じ作用機序のNSAIDsで既に外眼部及び前眼部の炎症性疾患に対する効能を取得しており、臨床的に広く使用されているPPFを選択した。

1) 術後炎症に対する二重盲検比較試験

試験方法の概要を表ト-49に示す。

表ト-49 術後炎症に対する二重盲検比較試験の方法

項目	内容
治験の目的	術後炎症に対するAHR点眼液の有効性と安全性をPPF点眼液を対照薬として比較検討する。
試験の種類	二重盲検法
対象疾患	IOL挿入術後炎症 除外基準：1) 術後1日目のフレア値が20pc以下又は400pc以上の患者 2) 術前1週間以内にステロイド薬（経口、注射、点眼）、NSAIDs、免疫抑制薬及びコルヒチンを投与した患者 3) 術直後にステロイドの結膜下注射を行った患者 4) 年齢が15歳以下の患者 5) 妊婦及び妊娠している可能性のある患者 6) 重篤な合併症を有し、医師が対象として不適当と判断した患者
対象眼	至適用法・用量設定試験その1と同じ
目標症例数 及び 設定根拠	1) 目標症例数：各群100症例 計200症例

表ト-49 術後炎症に対する二重盲検比較試験の方法(つづき)

項目	内容												
使用薬剤 ^{*2}	AHR群: 0.1% AHR点眼液、inactive placebo点眼液 (0.004% FAD含有) PPF群: 0.1% PPF点眼液 (0.004% FAD含有)												
用法・用量	容器Aの点眼液を1回1滴、1日2回(朝、夜)点眼 容器Bの点眼液を1回1滴、1日2回(昼、夕)点眼 <table border="1" data-bbox="482 496 1002 665"> <tr> <th>ラベル表示</th><th>容器A</th><th>容器B</th></tr> <tr> <th>投与群</th><td>水色(朝・夜)</td><td>白色(昼・夕)</td></tr> <tr> <td>AHR群</td><td>0.1% AHR</td><td>inactive placebo</td></tr> <tr> <td>PPF群</td><td>0.1% PPF</td><td>0.1% PPF</td></tr> </table>	ラベル表示	容器A	容器B	投与群	水色(朝・夜)	白色(昼・夕)	AHR群	0.1% AHR	inactive placebo	PPF群	0.1% PPF	0.1% PPF
ラベル表示	容器A	容器B											
投与群	水色(朝・夜)	白色(昼・夕)											
AHR群	0.1% AHR	inactive placebo											
PPF群	0.1% PPF	0.1% PPF											
薬剤の割付	コントローラーが薬剤の識別不能性を確認した上で、無作為割付(1群6症例)を行った。使用薬剤は容器A 1本及び容器B 1本の計2本を1袋とし、2袋を1症例分として1箱に密封した。 なお、薬剤割付後コントローラーが無作為に抽出した試験薬剤について含量試験などの製剤試験を第三者機関(大阪大学薬学部薬品分析化学会教室)にて試験開始前に実施し、各薬剤とも規格に適合していることが確認された。 key codeはコントローラーが、emergency keyは治験総括医師がkey openまで保管した。												
投与期間	原則として2週間												
併用薬及び併用療法	至適用法・用量設定試験その1に同じ												
検査・観察項目	至適用法・用量設定試験その1に同じ												
検査・観察時期	至適用法・用量設定試験その2に同じ												
評価方法及び評価基準	至適用法・用量設定試験その2に同じ												
解析方法	【実施計画書に記載の解析方法】 データの性質に応じて、 χ^2 検定、Fisherの直接確率計算、Mann-WhitneyのU検定、対応のあるt検定、分散分析等の統計的手法により、群間の比較を行った。なお、有意水準は両側5%とし、10%の場合は傾向ありとし、臨床的意義を考慮して評価、解析した。 【Key-open前に決定した解析方法】 なし 【試験終了後、用いた解析方法】 Wilcoxon 1標本検定												
治験総括医師	東京大学医学部眼科学教室 増田寛次郎 教授												
コントローラー及び解析責任者	近畿大学農学部農芸化学科 米虫節夫 助教授												
代表施設名及び施設数	東京大学医学部眼科学教室 他 計22施設												
治験期間													

*2 後期第Ⅱ相試験の成績から、本剤の至適用法・用量を0.1%濃度、1日2回点眼と設定し、この用法・用量で実施することとしたが、対照薬PPFは0.1%濃度、1日4回点眼の用法・用量で有効性が認められていることから、AHR群ではinactive placebo点眼液を併用して点眼回数を統一した。また、本剤は黄色透明の点眼液であるのに対して、PPF及びinactive placebo点眼液は無色透明の点眼液であることから、外観上識別不能とするためPPF及びinactive placebo点眼液には0.004%のFAD(フラビンアデニンジスクレオチド)を添加した。なお、PPFとFAD添加PPFについては、有色家兎前房穿刺後の眼炎症に対する抑制効果について同等性試験を実施し、同等であることを確認した上で本試験を実施した。

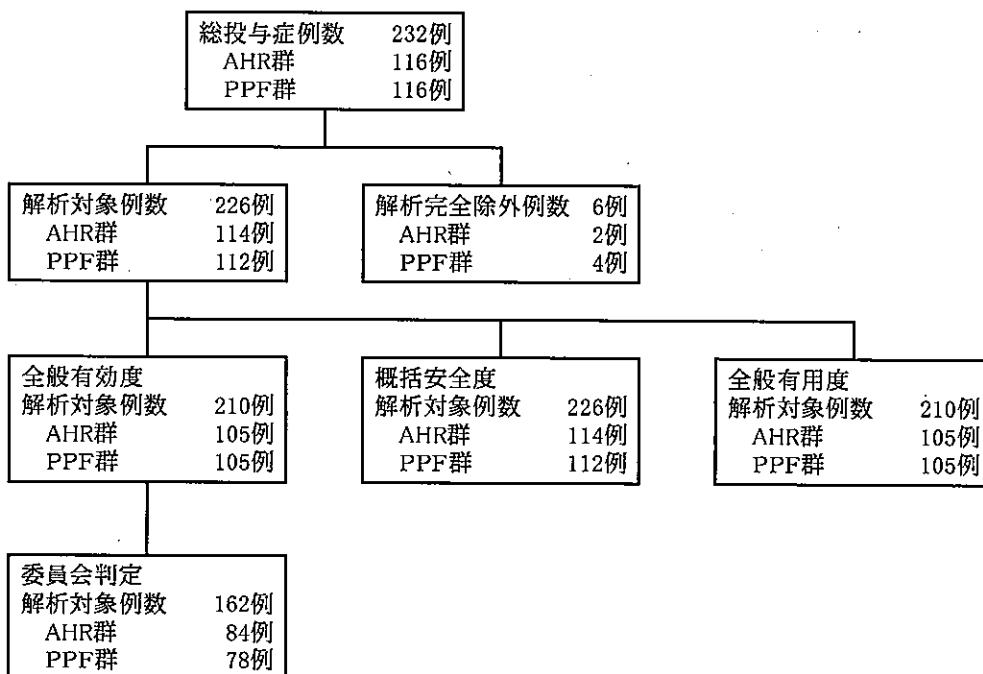
用法・用量の設定根拠は以下のとおりである。

- ・後期第Ⅱ相試験の至適用法・用量設定試験成績から、本剤の臨床用法・用量としては0.1%濃度の1日2回点眼が妥当と判断した。
- ・対照薬*のPPF点眼液は昭和63年より販売名ニフラン[®]点眼液として国内で販売されており（平成8年3月7日に再審査結果が通知された。）、0.1%濃度の1日4回点眼で外眼部及び前眼部の炎症性疾患に対して有効性が認められ、臨床的に最も汎用されている。

① 症例の内訳

総投与症例232例の症例の内訳を図ト-11、不採用例の内訳を表ト-50に示す。実施計画書不遵守事項の取り扱いについては判定委員会において検討し（表ト-51-1～3）、至適用法・用量設定試験その2.と同様の取り扱いとした。その結果、総投与症例232例（AHR群116例、PPF群116例）のうち、6例（AHR群2例、PPF群4例）が対象として不適格と判断し、全判定項目不採用とする完全除外症例とした。また、16例（AHR群9例、PPF群7例）が効果判定に不適格と判断し、概括安全度のみの解析対象例とした。また、委員会判定採用症例は162例（AHR群84例、PPF群78例）であった。

なお、同意が撤回された2例（AHR群1例、PPF群1例）については、投与期間が1日及び3日であり、この間に特記すべき所見は認めなかつたため完全除外症例とした。



図ト-11 症例の内訳

*：現在、承認されている代表的なNSAIDs点眼液にはインドメタシン、ジクロフェナクナトリウム及びプラノプロフェン点眼液がある。インドメタシンは油性点眼液であり、また、ジクロフェナクナトリウムは遮光して10°C以下の保存条件の問題があり、いずれの薬剤も本剤との盲検性が確保されないという問題がある。一方、プラノプロフェンは水性点眼液で、術後炎症のみならず外眼部炎症や前眼部ぶどう膜炎に対しても幅広い効能を得ており、日常臨床において最も汎用されているNSAIDs点眼液であり、その有効性、安全性についての評価を得ている。
また、3薬剤の内、術後炎症に対する臨床試験において、プラセボ対照群との二重盲検比較臨床試験を実施しているのは唯一プラノプロフェン点眼液のみであり、両薬剤の有効率はプラセボ点眼群の30%に対し、プラノプロフェン点眼群は60%と、プラノプロフェン点眼群の方が有意に優れた臨床効果が得られている¹⁾。
以上のことから、プラノプロフェン点眼液は本剤の有効性及び安全性を評価する為の対照薬として最も適当な薬剤であると考えられた。

1) 北野周作ほか：前部ぶどう膜炎に対する0.1%Pranoprofen (Y-8004) 点眼液の臨床的評価—Inactive Placeboとの二重盲検比較試験—. 眼臨 82: 706-714, 1988.

表ト-50 不採用例数とその理由

投与群		AHR群	PPF群	計	全般有効度	委員会判定	概括安全度	全般有用度
不採用例数		32	38	70	22	70	6	22
不採用の理由	例 数	31	35	66	18	66	2	18
	IOL未挿入	1	0	1	×	×	×	×
	前房出血(投与1回のみ)	0	1	1	×	×	×	×
	前房出血	1	3	4	×	×	○	×
	開始時より抗PG剤投与	3	1	4	×	×	○	×
	後囊破綻+硝子体脱出	1	0	1	×	×	○	×
	硝子体同時手術施行	1	2	3	×	×	○	×
	同一症例の両眼投与(2眼目)	3	1	4	×	×	○	×
	術後1日目のフレア値基準外	21	18	39	○	×	○	○
	術後1日目のフレア値未測定	0	3	3	○	×	○	○
中止理由	例 数	1	3	4	4	4	4	4
	同意の撤回	1	1	2	×	×	×	×
	術後合併症(黄斑円孔)発現で投与2回で中止	0	1	1	×	×	×	×
	後囊破綻で投与1回で中止	0	1	1	×	×	×	×

○:採用 ×:不採用

表ト-51-1 治験実施計画書不遵守事項の取り扱い一覧表(解析対象例)

違反内容	薬剤群			症例の採否			
	AHR 114	PPF 112	計 226	全般有効度	概括安全度	全般有用度	委員会判定
適応疾患以外*	4	3	7	×	○	×	×
レーザー・フレアセリムーター未測定	5	9	14	○	○	○	×
レーザー・フレアセリムーター基準外	21	18	39	○	○	○	×
併用薬	3	1	4	×	○	×	×
併用薬違反	5	4	9	○	○	○	○
術中合併症(硝子体脱出)	1	0	1	×	○	×	×
術後合併症(前房出血)	1	3	4	×	○	×	×
契約期間超過	1	1	2	○	○	○	○
視力検査未実施	2	6	8	—	—	—	—
眼圧検査未実施	6	10	16	—	—	—	—

* 硝子体同時手術及び同一症例両眼投与

○: 実施計画書の不遵守ではあるが解析対象症例としての採用症例

×: 解析対象症例としての不採用症例

—: 本剤の効果判定に直接的な影響を及ぼさない事項

表ト-51-2 治験実施計画書不遵守事項一覧表
(全般有効度、全般有用度解析対象例)

違反内容	総症例数	AHR	PPF	計
		105	105	210
投与期間超過 (18日～)	5	3	8	
細隙灯観察未実施	3日±1	2	7	9
	7日±2(+1)	12	13	25
	14日±3	21	25	46
レーザー・フレアセメーター未測定	投与前及び3日±1	21	27	48
	7日±2(+1)	29	31	60

表ト-51-3 治験実施計画書不遵守事項とその採否理由一覧表

プロトコール違反内容	症例の採否			症例採否理由	
	有効性	安全性	有用性		
適応疾患以外	硝子体同時手術	×	○	×	前房内所見の評価に影響を及ぼすと考えられるため安全性のみ採用
	同一症例両眼投与の二眼目	×	○	×	効果判定に影響があると考え、安全性のみ採用
	IOL未挿入	×	×	×	選択基準外のため有効性、安全性ともに不採用
レーザー・フレアセメーター未測定	術後1日目(本剤投与前)	○	○	○	担当医判定は臨床所見全般より評価を行うため有効性、安全性ともに採用
	術後3+2日目				
レーザー・フレアセメーター基準外	術後7±2(+1)日目				
	20フォントカット/msec以下	○	○	○	担当医判定は臨床所見全般より評価を行うため有効性、安全性ともに採用
併用薬違反	消炎鎮痛薬、ステロイド、抗PG薬	×	○	×	併用薬剤・併用処置の基準に抵触するため安全性のみ採用
	線維素溶解酵素剤、消炎酵素剤、消炎性抗潰瘍剤、消化剤	○	○	○	効果判定に影響ない薬剤と考え、有効性、安全性ともに採用
術中合併症	後囊破損+硝子体脱出	×	○	×	前房内所見の評価に影響を及ぼすと考えられるため安全性のみ採用
	後囊破損著しい+硝子体脱出なし	×	×	×	前房内所見ならびに安全性評価に影響を及ぼすと考えられるため有効性、安全性ともに不採用
術後合併症	前房出血	×	○	×	前房内所見の評価に影響を及ぼすと考えられるため安全性のみ採用
契約期間超過	契約期間外に投与終了	○	○	○	投与開始が契約期間内のため有効性、安全性ともに採用
視力検査未実施	投与前後の測定未実施	○	○	○	担当医判定に影響のない項目のため有効性、安全性ともに採用
眼圧検査未実施	投与前後の測定未実施	○	○	○	担当医判定に影響のない項目のため有効性、安全性ともに採用
投与期間超過	18日以上投与	○	○	○	効果判定可能なため有効性、安全性ともに採用
細隙灯顕微鏡観察未実施	術前の観察				
	術後1日目(本剤投与前) 3+1日目 8±2(+1)日目 15±3日目	○	○	○	担当医判定は臨床所見全般より評価を行うため有効性、安全性ともに採用
投与期間不足(1日未満)	前房出血のため1回点眼で中止	×	×	×	中止までの観察について担当医師有効性判定不能
	黄斑円孔のため2回点眼で中止	×	×	×	投与期間不足のため担当医師有効性判定不能
投与期間不足(1日以上)	同意の撤回	×	×	×	同意を撤回されたためデータとして取り扱わない

*委員会判定の採否は、担当医判定採用例について下記の事項に該当するものは不採用とした。

・術後1日のフレア値が20フォントカット/msec未満のもの。

・術後1日目または術後3日目のフレア値が測定されていないもの(術後1日目と術後3日目のフレア比により判定を行うため)。

② 患者背景

効果判定解析対象例210例（AHR群105例、PPF群105例）の患者背景を表ト-52に示す。
いずれの背景因子にも偏りはなかった。

表ト-52 患者背景

背景因子		投与群		AHR群 (例数)	PPF群 (例数)	計 (例数)	検定
		計		105	105	210	
性別	男 女	38 67		44 61		82 128	$p_0 = 0.4008$ n.s. ^{*1}
年齢	20～29歳 30～39歳 40～49歳 50～59歳 60～69歳 70～79歳 ～80歳	0 1 6 12 24 40 22		2 4 2 10 30 37 20		2 5 8 22 54 77 42	$p_0 = 0.4390$ n.s. ^{*2}
	min～max 平均	37～88 69.8		22～85 68.3		22～88 —	
基礎疾患 ・ 合併症	なし あり	60 45		62 43		122 88	$p_0 = 0.7819$ n.s. ^{*1}
内 ^{*3} 訳	糖 高 綠 外 その 他	19 17 6 3 23		14 14 3 6 26		33 31 9 9 49	
術中 合併症	なし あり	103 2		104 1		207 3	$p_0 = 1.0000$ n.s. ^{*1}
内 ^{*3} 訳	後 ¹ 破損(硝子体脱出なし) 虹彩破損 水晶体皮質残存	1 1 0		0 0 1		1 1 1	
術式	KPE ECCE	77 28		80 25		157 53	$p_0 = 0.6489$ n.s. ^{*2}
併用薬剤	なし あり	0 105		1 104		1 209	$p_0 = 1.0000$ n.s. ^{*1}
内 ^{*3} 訳	散瞳薬 抗生素 その他の	40 184 26		35 181 37		75 365 63	
併用処置	なし あり	98 7		96 9		194 16	$p_0 = 0.7957$ n.s. ^{*1}
内 ^{*3} 訳	温罨法 その他	6 1		6 3		12 4	
投与期間	1～3日 4～7日 8～14日 15～22日 min～max 平均	5 11 75 14 2～22 12.2		8 11 79 7 1～22 11.6		13 22 154 21 —	$p_0 = 0.3721$ n.s. ^{*2}

*1 Fisherの直接確率計算 *2 χ^2 検定 *3 重複回答
n.s.：有意差なし

③ 有効性

a) 全般有効度（担当医判定）

解析対象例210例（AHR群105例、PPF群105例）の全般有効度を表ト-53に示す。累積有効率はPPF群の67.6%（71/105）に対し、AHR群は83.8%（88/105）とPPF群に対して有意に優れた臨床効果を示した。

表ト-53 全般有効度（担当医判定）

投与群	著効	有効	無効	悪化	計	累積有効率 (有効以上)	U検定
AHR	39 (37.1)	49 (46.7)	10	7	105	88/105 (83.8)	Z ₀ =2.8779 p ₀ =0.0040*
PPF	25 (23.8)	46 (43.8)	19	15	105	71/105 (67.6)	

* : p<0.05、()内は%

b) 委員会判定

解析対象例162例（AHR群84例、PPF群78例）の統一判定基準による有効率を表ト-54に示す。累積有効率はPPF群の60.3%（47/78）に対し、AHR群は76.2%（64/84）とPPF群に対して有意に優れた臨床効果を示した。

表ト-54 委員会判定

投与群	著効	有効	無効	悪化	計	累積有効率 (有効以上)	U検定
AHR	40 (47.6)	24 (28.6)	9	11	84	64/84 (76.2)	Z ₀ =2.7711*
PPF	22 (28.2)	25 (32.1)	11	20	78	47/78 (60.3)	p ₀ =0.0056*

* : p<0.05、()内は%

c) 術後の症状の推移

前房微塵及び前房蛋白（フレア）の推移を表ト-55に、セル数及びフレア値の推移を表ト-56、図ト-12、13に示す。前房微塵及びセル数については、AHR群及びPPF群とともに投与前（術後1日目）と比較して術後3日目及び8日目に有意な減少を示したが、両群間に有意な差は認めなかった。一方、前房蛋白（フレア）においては、術後3日目以降、AHR群はPPF群より有意に優れた消退を示した。また、フレア値については、PPF群で術後3日目にフレア値が悪化し100pc以上になった症例を7例認めたが、AHR群では1例も認めず、術後1日目と比較してAHR群は術後3日目及び8日目に、PPF群は8日目に有意なフレア値の減少を示した。更に、フレア値及びフレア比とともにいずれの時期についても群間比較において、AHR群はPPF群よりも有意な減少を示した。

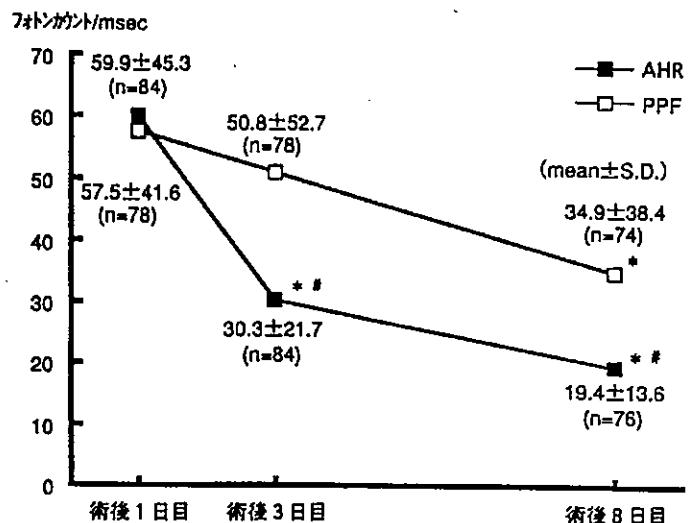
表ト-55 細隙灯顕微鏡所見

投与群	AHR						PPF						U検定
	-	±	+	+	III	(n)	-	±	+	+	III	(n)	
前房微塵	-	±	+	+	III	(n)	-	±	+	+	III	(n)	
術後1日目	0	10	32	58	3	(103) 	0	6	54	41	4	(105) 	$p_0=0.0950$ n.s.
術後3日目	4	30	56	11	2	(103) 	2	32	49	14	1	(98) 	$p_0=0.9107$ n.s.
術後8日目	17	55	16	5	0	(93) 	14	51	22	4	1	(92) 	$p_0=0.3172$ n.s.
術後15日目	45	31	9	1	0	(84) 	30	38	11	1	0	(80) 	$p_0=0.1015$ n.s.
前房蛋白(フレア)	-	±	+	+	III	(n)	-	±	+	+	III	(n)	
術後1日目	2	23	59	17	2	(103) 	3	23	59	16	4	(105) 	$p_0=0.9805$ n.s.
術後3日目	15	54	29	3	2	(103) 	7	42	40	5	4	(98) 	$p_0=0.0075$ #
術後8日目	38	41	11	1	2	(93) 	29	37	21	3	2	(92) 	$p_0=0.0497$ #
術後15日目	62	15	5	0	2	(84) 	44	28	5	2	1	(80) 	$p_0=0.0204$ #

*: 群内・期間比較(術後1日目との比較) Dunn modulus (5%)、 $p < 0.0083$ (Wilcoxon 1標本検定)# : 時期別・群間比較(AHR vs PPF) Dunn modulus (5%)、 $p < 0.0125$ (U検定) n.s. : 有意差なし表ト-56 レーザーフレアセルメーター所見 (mean \pm S.D.)

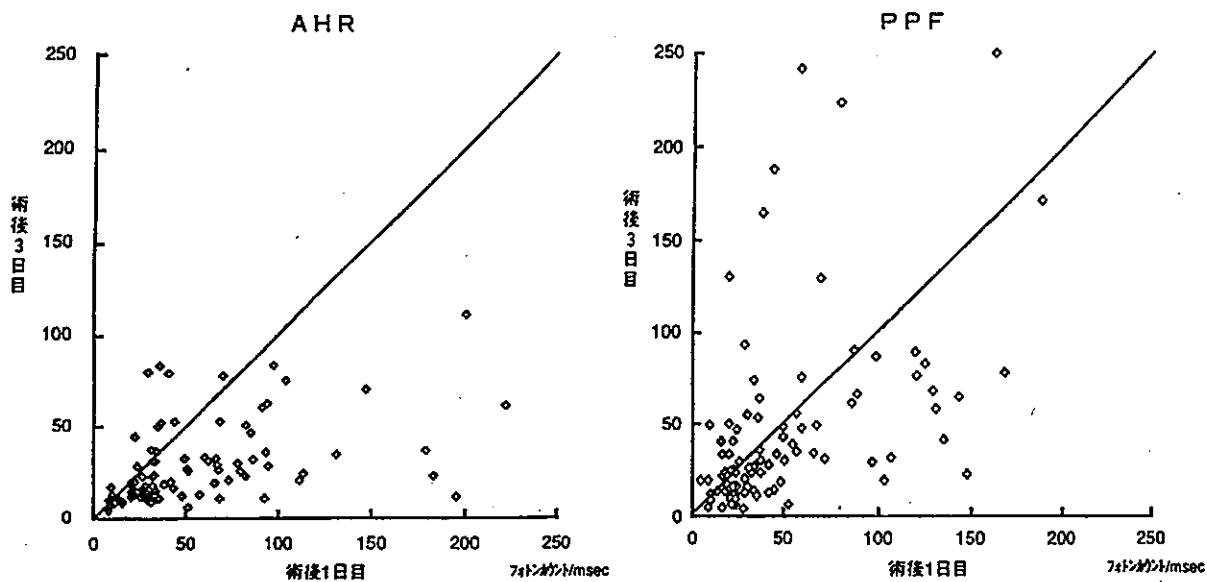
投与群	AHR		PPF		
	セル数	セル数/ 0.075mm^3 (例数)	セル数	セル数/ 0.075mm^3 (例数)	
術後1日目	23.0 \pm 16.8 (84)		21.2 \pm 16.8 (78)		$p_0=0.2108$ n.s.
術後3日目	11.1 \pm 10.0 * (84)		11.2 \pm 12.5 * (78)		$p_0=0.9571$ n.s.
術後8日目	4.0 \pm 7.0 * (76)		5.0 \pm 7.2 * (74)		$p_0=0.4619$ n.s.
フレア値	フォトンカウント/msec(例数)		フォトンカウント/msec(例数)		
術後1日目	59.9 \pm 45.3 (84)		57.5 \pm 41.6 (78)		$p_0=0.6176$ n.s.
術後3日目	30.3 \pm 21.7 * (84)		50.8 \pm 52.7 (78)		$p_0=0.0000$ *
術後8日目	19.4 \pm 13.6 * (76)		34.9 \pm 38.4 * (74)		$p_0=0.0014$ *
フレア比	F_t/F_1 (例数)		F_t/F_1 (例数)		
術後3日目	0.64 \pm 0.47 (84)		0.98 \pm 0.89 (78)		$p_0=0.0001$ *
術後8日目	0.42 \pm 0.30 (76)		0.76 \pm 0.93 (74)		$p_0=0.0001$ *

*: 群内・期間比較(術後1日目との比較) Dunn modulus (5%)、 $p < 0.0033$ (対応のあるt検定)# : 時期別・群間比較(AHR vs PPF) Dunn modulus (5%)、 $p < 0.0167$ (対応のないt検定) n.s. : 有意差なし



* : 群内・期間比較（術後 1 日目との比較）Dunn modulus (5 %),
 $p < 0.0033$ (対応のある t 検定)
: 時期別・群間比較 (AHR vs PPF) Dunn modulus (5 %),
 $p < 0.0167$ (対応のない t 検定)

図ト-12 フレア値の経時変化



図ト-13 術後 1 日目と 3 日目のフレア値の推移

④ 安全性

a) 概括安全性

解析対象例226例（AHR群114例、PPF群112例）のうち、「副作用は起きたが継続投与可能（処置なし）」がAHR群0.9%（1/114）、「副作用のため投与中止（処置なし）」がPPF群0.9%（1/112）、「副作用のため投与中止（処置あり）」がPPF群0.9%（1/112）で、両群間に有意な差はなかった ($p_0 = 0.5448$) (表ト-57)。

表ト-57 概括安全度

投与群	副作用 なし	副 作 用 あ り				計	U検定		
		継続投与可能		投 与 中 止					
		処置なし	処置あり	処置なし	処置あり				
AHR	113 (99.1)	1 (0.9)	0	0	0	114	Z ₀ =0.6056 p ₀ =0.5448 n.s.		
PPF	110 (98.2)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	112			

n.s. : 有意差なし、()内は%

b) 副作用

副作用発現率は表ト-58に示すようにPPF群の1.8% (2/112) に対し、AHR群は0.9% (1/114) であった。

副作用の内訳は、PPF群では「虹彩炎」、「角膜浮腫」を各1例、AHR群では「球結膜充血」を1例認めたが、いずれの症状も投与継続中又は投与中止後に消失あるいは軽快した（表ト-59）。また、眼圧についても特記すべき変動は認めなかった。

解析対象例のうち、血液検査を実施した90例（AHR群48例、PPF群42例）においては、特記すべき変動は認めなかった（表ト-61）。

表ト-58 副作用

投 与 群	AHR			PPF		
	概括安全度解析対象例数			114例		
因 果 関 係*	I ~ II	III	計	I ~ II	III	計
	副 作 用 発 現 例 数	1	0	1	1	2
副 作 用 発 現 率 (%)	0.9	0	0.9	0.9	0.9	1.8
副 作 用 発 現 件 数	1	0	1	1	1	2
副 作 用 の 種 類						
球結膜充血	1		1			
虹 彩 炎				1		1
角 膜 浮 腫				1		1

* I : 関連あり、II : 関連が疑わしい、III : 不明

表ト-59 副作用症例一覧

投与群	症 状	程 度	症状発現日 (投与後)	本剤の 投 与	処 置	症状経過 (発現後)	因果関係
AHR	球結膜充血	中	5日後	継続	な し	14日後消失	関 連 が 疑わしい
PPF	虹 彩 炎	中	7日後	中止	ステロイド薬の結膜下注射、内服、点眼	11日後消失	不 明
PPF	角 膜 浮 腫	中	10日後	中止	な し	5日後軽快	関 連 が 疑わしい

c) 障伴症状

障伴症状の内訳について、表ト-60に示した。

表ト-60 障伴症状一覧表

No	群	症 状 ^{*1}	程度 ^{*2}	発症 発現日 (投与後)	症状経過 (発現後)	本剤の投与 (中止理由)	処置	「因果関係なし」とした理由 ^{*3}
1	AHR	フィブリン析出	I	3日後	詳細不明	中止(症状増悪のため)	詳細不明	理由①
2	AHR	虹彩後癒着	土	7日後	14日後まで不变	継続	詳細不明	理由①
3	AHR	虹彩後癒着	不明	詳細不明	詳細不明	継続	あり	理由①
4	AHR	フィブリン析出 黄斑上膜形成症	不明 不明	5日後 5日後	17日後消失 詳細不明	中止 (前房蛋白、微塵增加のため)	あり	理由① 既往歴として黄斑部浮腫を有していることから、本症状は術前より認められていた所見であると判断されたため
5	AHR	フィブリン析出 流行性角結膜炎	不明 不明	開始日 3日後	1日後消失 19日後結膜充血軽快	継続	詳細不明	理由① ウイルス感染が原因と判断されたため
6	AHR	フィブリン析出 虹彩後癒着	十 土	開始日 開始日	6日後までII 析出 2~5日後十、 6日後土	中止 (フィブリン析出のため)	詳細不明	理由① 理由①
7 (*)	AHR	房水漏出	不明	3日後	詳細不明	中止(家人の希望により)	詳細不明	無縫合創からの房水漏出であるため
8	AHR	フィブリン析出 虹彩後癒着	申 土	2日後 開始日	不变 2日後+	中止(フィブリン析出をおさえられなかつたため)	あり	理由① 理由①
9 (*)	AHR	フィブリン析出	重	開始日	詳細不明	中止(フィブリン析出のため)	詳細不明	理由①
10	AHR	呼吸器感染症	不明	5日後	詳細不明	継続	あり	感染症と判断されたため
11	AHR	フィブリン析出	不明	1日後	5日後消失	継続	詳細不明	理由①
12	PPF	虹彩後癒着	土	2日後	14日後まで不变	継続	あり	理由①
13	PPF	フィブリン析出 虹彩後癒着	不明 土	詳細不明 3日後	詳細不明 詳細不明	中止(眼内炎症状態悪化により)	詳細不明	理由① 理由①
14	PPF	虹彩後癒着	十	2日後	14日後消失	継続(発現7日後中止)	あり	理由①
15	PPF	フィブリン析出	不明	1日後	詳細不明	中止(フィブリン析出のため)	あり	理由①
16	PPF	急性結膜炎 前房出血	不明 不明	2日後 8日後	詳細不明 6日後消失	継続	あり	理由① 理由①
		偽黄斑円孔	不明	8日後	6日後残存	継続	あり	本手術の53日前の眼底検査において水晶体混濁を通しての所見であるが、黄斑部周辺の血管の蛇行と黄斑窩にやや襞状の所見が認められていたため
17	PPF	虹彩後癒着	土	2日後	12日後まで不变	継続	詳細不明	理由①
18	PPF	前房出血	不明	開始日	4日後まで不变	継続	詳細不明	術翌日より前房出血が認められたため
19	PPF	虹彩後癒着	土	2日後	11日後消失	継続	あり	理由①
20	PPF	虹彩後癒着	土	4日後	9日後消失	継続	あり	理由①

表ト-60 隨伴症状一覧表（つづき）

No	群	症 状 ^{*1}	程度 ^{*2}	発症 発現日 (投与後)	症状経過 (発現後)	本剤の投与 (中止理由)	処置	「因果関係なし」とした理由 ^{*3}
21	PPF	フィブリン析出	重	2日後	詳細不明	中止(フィブリン析出のため)	あり	理由①
22	PPF	フィブリン析出	中	3日後	5日後消失	継続	あり	理由①
23	PPF	フィブリン析出	不明	2日後	詳細不明	中止(フィブリン析出のため)	あり	理由①
24	PPF	フィブリン析出	軽	1日後	1日後消失	継続	なし	理由①
25 (*)	PPF	前房出血	不明	開始日	詳細不明	中止(前房出血をきたしたため)	詳細不明	理由①
26	PPF	前房出血 虹彩後癒着	軽 土	1日後 開始日	次第に吸收 8日後消失	継続	あり	理由① 理由①
27 (*)	PPF	黄斑円孔	不明	詳細不明 (開始日)	詳細不明	中止 (黄斑円孔を認めたため)	詳細不明	術後、眼底に黄斑円孔を認め視力改善せず。ただし、治験薬が起因するものではない
28	PPF	虹彩後癒着	+	4日後	詳細不明	中止(術後炎症増悪したため)	あり	理由①
29	PPF	虹彩後癒着	土	開始日	3日後消失	継続	詳細不明	理由①
30	PPF	虹彩後癒着	+	2日後	詳細不明	中止(術後炎症増悪したため)	あり	理由①
31	PPF	フィブリン析出 前房出血	不明	開始日 1日後	2日後消失 2日後消失	継続	詳細不明	理由① 理由① 手術創から前房への流入と思われたため

(*)：解析完全除外症例

*1、*2、*3 表ト-13-1 棚外参照

d) 臨床検査

血液学的検査について、表ト-61に示した。

表ト-61 第III相比較試験（術後炎症）における臨床検査のまとめ

検査項目	群	総投与症例	実施例数	実施率*	投与前	投与後	対応のあるt検定
WBC	AHR	116	42	36.2	5986±1580	6115±1832	n.s.
	PPF	116	41	35.3	6361±2246	6327±1394	n.s.
RBC	AHR	116	42	36.2	420±49	417±47	n.s.
	PPF	116	41	35.3	431±48	432±49	n.s.
Hgb	AHR	116	42	36.2	12.8±1.5	12.7±1.4	n.s.
	PPF	116	41	35.3	13.1±1.6	13.1±1.6	n.s.
Hct	AHR	116	42	36.2	38.8±4.3	38.4±4.2	n.s.
	PPF	116	41	35.3	39.4±4.2	39.5±4.5	n.s.
Plt	AHR	116	42	36.2	24.0±10.2	23.2±8.7	n.s.
	PPF	116	41	35.3	22.8±4.4	23.5±5.2	n.s.
GOT	AHR	116	46	39.7	22.4±16.1	23.0±15.2	n.s.
	PPF	116	41	35.3	23.4±8.3	22.6±8.3	n.s.
GPT	AHR	116	46	39.7	15.0±9.8	17.5±11.4	$p_0=0.0123^*$
	PPF	116	41	35.3	17.9±13.1	19.8±19.2	n.s.
ALP	AHR	116	44	37.9	168.2±91.8	148.4±80.3	$p_0=0.0351^*$
	PPF	116	37	31.9	149.5±81.1	145.7±76.0	n.s.
γ -GTP	AHR	116	45	38.8	20.2±13.7	19.5±12.8	n.s.
	PPF	116	39	33.6	22.1±18.1	21.8±18.6	n.s.
LDH	AHR	116	43	37.1	352.1±134.6	321.6±136.0	$p_0=0.0168^*$
	PPF	116	37	31.9	309.1±101.1	285.4±90.7	$p_0=0.0026^{**}$
T-chol	AHR	116	39	33.6	200.6±42.8	189.5±30.2	$p_0=0.0392^*$
	PPF	116	32	27.6	200.3±27.0	191.0±34.1	$p_0=0.0181^*$
TG	AHR	116	23	19.8	115.7±45.8	134.6±100.7	n.s.
	PPF	116	17	14.7	162.0±118.1	137.2±70.7	n.s.
BUN	AHR	116	43	37.1	18.3±5.8	18.1±6.1	n.s.
	PPF	116	40	34.5	16.1±4.9	16.4±5.0	n.s.
CRE	AHR	116	45	38.8	1.0±0.6	1.0±0.6	n.s.
	PPF	116	41	35.3	0.8±0.2	0.8±0.2	n.s.

対応のあるt検定 *: p<0.05, **: p<0.001, n.s.: 有意差なし

AHRは0.1%濃度

GPT (AHR群): 本試験は手術症例で、73.9% (34/46) に抗生素(内服薬)が使用されておりその可能性も考えられる。
しかし、有意差はあるものの正常値内の変動であり臨床的に問題ないと判断した。

ALP (AHR群): 有意差はあるものの正常値内の変動であり臨床的に問題ないと判断した。

LDH (AHR群): 有意差はあるものの正常値内の変動であり臨床的に問題ないと判断した。

LDH (PPF群): 有意差はあるものの正常値内の変動であり臨床的に問題ないと判断した。

T-chol (AHR群): 有意差はあるものの正常値内の変動であり臨床的に問題ないと判断した。

T-chol (PPF群): 有意差はあるものの正常値内の変動であり臨床的に問題ないと判断した。

⑤ 有用性

a) 全般有用度

解析対象例210例 (AHR群105例、PPF群105例) の全般有用度を表ト-62に示す。累積有用率は、PPF群の55.2% (58/105) に対し、AHR群は77.1% (81/105) とPPF群に對して有意に優れた有用性を示した。

表ト-62 全般有用度

投与群	極めて有用	有用	やや有用	有用とは思わない	好ましくない	計	累積有用率(有用以上)	U検定
AHR	34 (32.4)	47 (44.8)	12	12	0	105	81/105 (77.1)	$Z_0=3.1191$ $p_0=0.0018^*$
PPF	24 (22.9)	34 (32.4)	17	28	2	105	58/105 (55.2)	

*: p<0.05、()内は%

*: P.228欄外参照

⑥ 結論

術後炎症に対する0.1%濃度の1日2回点眼による有効性と安全性をPPFを対照薬とした二重盲検法により比較検討した。細隙灯顕微鏡所見に基づく担当医判定及びレーザーフレアセルメーターの推移に基づく委員会判定のいずれにおいてもAHRはPPFよりも有意に優れた臨床効果を示した。また、副作用としては、AHR群の1例に球結膜充血を見たが継続点眼により所見は消失した。

以上の結果から、本剤は術後炎症に対してPPFの1日4回点眼より有意に優れた抗炎症作用を有し、安全性の高い薬剤であることが確認できた。

2) 外眼部炎症に対する二重盲検比較試験

試験方法の概要を表ト-63に示す。

表ト-63 外眼部炎症に対する二重盲検比較試験の方法

項目	内容
治験の目的	外眼部炎症に対するAHR点眼液の有効性と安全性をPPF点眼液を対照薬として比較検討する。
試験の種類	二重盲検法
対象疾患	外眼部炎症（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎・上強膜炎） 選択基準：自覚症状又は他覚的所見の観察基準（表ト-64）において（+）以上の症状を1項目以上有する患者 除外基準：1) 明らかに感染症と思われる患者 2) 明らかに涙液減少症と思われる患者 3) ステロイド薬、NSAIDs、免疫抑制薬又はコルヒチンを投与した患者（デボ製剤は投与前2週間以内、全身投与、結膜下注射、テノン注射は1週間以内、点眼は3日以内に投与した症例） 4) コンタクトレンズを装用している患者 5) 年齢が7歳未満の患者 6) 妊婦及び妊娠している可能性のある患者 7) 重篤な合併症を有し、医師が対象として不適当と判断した患者
対象眼	片眼。ただし、両眼疾患の場合、点眼は両眼を行い、初診時の所見で症状の強い方を、また同等の場合は右眼とする。
目標症例数 及び 設定根拠 ^{*1}	1) 目標症例数：各群100症例 計200症例
使用薬剤	術後炎症に対する二重盲検比較試験に同じ
用法・用量	術後炎症に対する二重盲検比較試験に同じ
薬剤の割付	術後炎症に対する二重盲検比較試験に同じ

表ト-63 外眼部炎症に対する二重盲検比較試験の方法（つづき）

項目	内容																																																						
投与期間	原則として2週間																																																						
併用薬及び併用療法	1) ステロイド薬等の他の抗炎症薬及び抗アレルギー薬の全身並びに局所投与は認めない。 2) アトロピン等の散瞳薬及び原因疾患に対する抗菌薬の基礎治療は必要に応じて投与する。																																																						
検査・観察項目	1) 自覚症状及び他覚的所見（表ト-64） 2) 視力・眼圧 3) 血液学的検査：前期第Ⅱ相試験に同じ																																																						
検査・観察時期	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">検査項目</th> <th>時期</th> <th>投与開始前 (0日目)</th> <th>3(±1)日目</th> <th>7(±2)日目</th> <th>14(±3)日目 又は投与終了時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>自覚症状・他覚的所見</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>視力・眼圧</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>血液学的検査</td> <td>(○)</td> <td></td> <td></td> <td>(○)</td> </tr> </tbody> </table> <p>○：必須実施項目 (○)：必要に応じて実施</p>	検査項目	時期	投与開始前 (0日目)	3(±1)日目	7(±2)日目	14(±3)日目 又は投与終了時	自覚症状・他覚的所見	○	○	○	○	視力・眼圧	○			○	血液学的検査	(○)			(○)																																	
検査項目	時期		投与開始前 (0日目)	3(±1)日目	7(±2)日目	14(±3)日目 又は投与終了時																																																	
	自覚症状・他覚的所見	○	○	○	○																																																		
視力・眼圧	○			○																																																			
血液学的検査	(○)			(○)																																																			
評価方法 及び 評価基準	<p>1) 有効性 全般有効度：投与開始前(S_0)と投与14日目又は投与終了時の概括重症度(S_t)（表ト-64に示す自覚症状及び他覚的所見のスコア合計）の推移並びに臨床所見全般を勘案し、下記の基準を基に著効、有効、やや有効、無効の4段階で評価した。 評価時期：14±3日目。それ以前に終了した場合は投与終了時。</p> <p>〔全般有効度判定基準〕</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与開始前の スコア合計 (S_0)</th> <th colspan="4">投与前と投与14日目(投与終了時)のスコア比(S_t/S_0)</th> </tr> <tr> <th>著効</th> <th>有効</th> <th>やや有効</th> <th>無効</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$S_0 \leq 3$</td> <td>—</td> <td>≤ 0.4</td> <td>≤ 0.6</td> <td>> 0.6</td> </tr> <tr> <td>$3 < S_0$</td> <td>≤ 0.2</td> <td>≤ 0.4</td> <td>≤ 0.6</td> <td>> 0.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>2) 安全性 概括安全度：前期第Ⅱ相試験に同じ。</p> <p>3) 有用性 全般有用度：全般有効度、概括安全度を総合的に勘案し、下記の基準を基に極めて有用、有用、やや有用、有用と思わない、好ましくないの5段階で評価した。 評価時期：投与終了時。</p> <p>〔全般有用度判定基準〕</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">全般有効度 概要安全度</th> <th>著効</th> <th>有効</th> <th>やや有用</th> <th>無効</th> </tr> <tr> <th>副作用なし</th> <th>極めて有用</th> <th>有用</th> <th>やや有用</th> <th>有用と思わない</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">副作用あり</td> <td>継続投与可 (処置なし)</td> <td>有用</td> <td>やや有用</td> <td>有用と思わない</td> <td>好ましくない</td> </tr> <tr> <td>継続投与可 (処置あり)</td> <td>やや有用</td> <td>有用と思わない</td> <td>好ましくない</td> <td>好ましくない</td> </tr> <tr> <td>投与中止 (処置なし)</td> <td>有用と思わない</td> <td>好ましくない</td> <td>好ましくない</td> <td>好ましくない</td> </tr> <tr> <td>投与中止 (処置あり)</td> <td>有用と思わない</td> <td>好ましくない</td> <td>好ましくない</td> <td>好ましくない</td> </tr> </tbody> </table>	投与開始前の スコア合計 (S_0)	投与前と投与14日目(投与終了時)のスコア比(S_t/S_0)				著効	有効	やや有効	無効	$S_0 \leq 3$	—	≤ 0.4	≤ 0.6	> 0.6	$3 < S_0$	≤ 0.2	≤ 0.4	≤ 0.6	> 0.6	全般有効度 概要安全度	著効	有効	やや有用	無効	副作用なし	極めて有用	有用	やや有用	有用と思わない	副作用あり	継続投与可 (処置なし)	有用	やや有用	有用と思わない	好ましくない	継続投与可 (処置あり)	やや有用	有用と思わない	好ましくない	好ましくない	投与中止 (処置なし)	有用と思わない	好ましくない	好ましくない	好ましくない	投与中止 (処置あり)	有用と思わない	好ましくない	好ましくない	好ましくない				
投与開始前の スコア合計 (S_0)	投与前と投与14日目(投与終了時)のスコア比(S_t/S_0)																																																						
	著効	有効	やや有効	無効																																																			
$S_0 \leq 3$	—	≤ 0.4	≤ 0.6	> 0.6																																																			
$3 < S_0$	≤ 0.2	≤ 0.4	≤ 0.6	> 0.6																																																			
全般有効度 概要安全度	著効	有効	やや有用	無効																																																			
	副作用なし	極めて有用	有用	やや有用	有用と思わない																																																		
副作用あり	継続投与可 (処置なし)	有用	やや有用	有用と思わない	好ましくない																																																		
	継続投与可 (処置あり)	やや有用	有用と思わない	好ましくない	好ましくない																																																		
	投与中止 (処置なし)	有用と思わない	好ましくない	好ましくない	好ましくない																																																		
	投与中止 (処置あり)	有用と思わない	好ましくない	好ましくない	好ましくない																																																		
症例の取り扱い	<p>【症例の取り扱い】</p> <p>症例検討会において各症例を適格又は不適格に分類し、更に不適格症例については「除外：除外基準に抵触する場合」「中止：副作用、症状の悪化、重篤な合併症の発現等の医学的理由あるいは被験者又は法定代理人からの中止の申し出により治験担当医師が投与を中止した場合」「脱落：転居、多忙等の被験者の都合あるいは転院等により、治療が継続できなかった場合」「逸脱：用法・用量違反、併用薬違反があった場合」の4区分に分類した。</p>																																																						

表ト-63 外眼部炎症に対する二重盲検比較試験の方法（つづき）

項目	内容
解析方法	<p>【実施計画書に記載の解析方法】</p> <ol style="list-style-type: none"> 主要評価項目（担当医判定の全般有効度、概括安全度及び全般有用度） Mann-WhitneyのU検定にて群間比較を行う。さらに、$\triangle=0.10$として同等性の検定を行う。 副次的な評価項目 <ol style="list-style-type: none"> 性別、診断名、基礎疾患または合併症の有無などの名義尺度 χ^2検定、Fisherの直接確率計算などの解析を行う。 症状推移の判定、自覚症状並びに他覚的所見などの順序尺度 Mann-WhitneyのU検定あるいは累積χ^2検定などの解析を行うとともに、必要に応じて名義尺度に変換して上記と同様の解析を行う。 眼圧などの間隔尺度 t検定などの計量値並びに分散分析などの解析を行うとともに、必要に応じて名義尺度あるいは順序尺度に変換して上記と同様の解析を行う。 有意水準・信頼係数 有意水準は両側5%、信頼係数は両側95%とする。検出力については、$\alpha=0.05$、$\beta=0.20$を基本とする。 その他 判定委員会の要請により必要に応じて解析を行う。また、解析方法については、本試験のデータ固定前に治験総括医師とコントローラーとの間で協議し、決定する。 【Key-open前に決定した解析方法】 なし 【試験終了後、用いた解析方法】 概括安全度：Fisherの直接確率計算
治験総括医師	東京大学医学部眼科学教室 増田寛次郎 教授
コントローラー	近畿大学農学部農芸化学科 米虫節夫 助教授
代表施設名及び施設数	東京大学医学部眼科 他 計31施設
治験期間	

表ト-64 自覚症状及び他覚的所見の観察項目、観察基準

観察項目		観察基準	スコア*
自覚症状	流泪	一：症状を認めない ±：ごく軽度の症状が認められる +：軽度の症状が認められる ++：中等度の症状が認められる +++：重度の症状が認められる	0 0.5 1 2 3
	羞明		
	眼脂		
	異物感		
	搔痒感		
	霧視		
	眼痛		
他覚的所見	眼瞼結膜充血		
	眼瞼結膜浮腫		
	眼瞼結膜滲胞		
	眼瞼結膜乳頭増殖		
	球結膜充血		
	球結膜浮腫		
	びまん性表層角膜炎 角膜びらん 遷延性角膜上皮欠損		

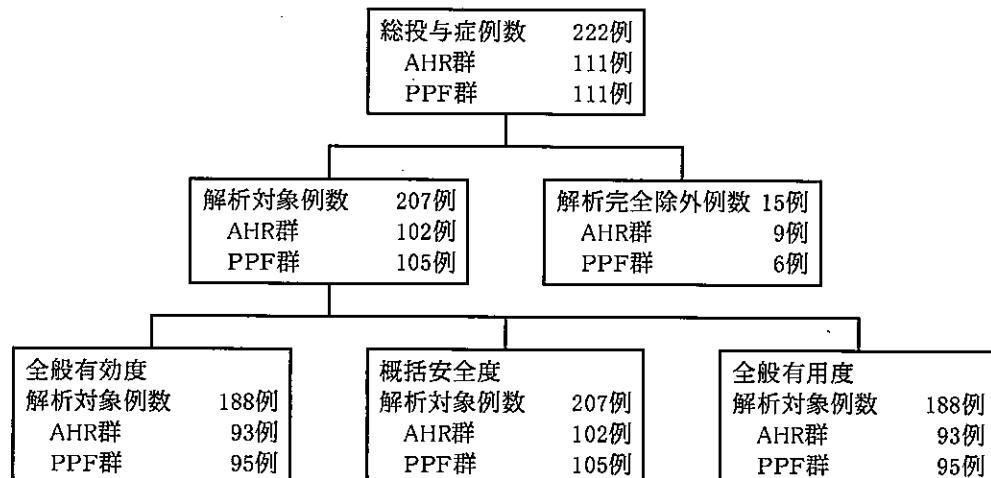
* 自覚症状及び他覚的所見の各症状所見について、症状を認めない（-）～重度の症状が認められる（++）の5段階の基準で評価観察した。また、-、±、+、++、+++を、それぞれ0、0.5、1、2、3の5段階でスコア化し、それを用いて、本剤の有効度判定基準に使用した。すなわち、本剤の投与開始前の自覚症状及び他覚的所見のスコア合計(S_0)により症例の概括重症度を分類し、更に、投与終了時のスコア合計(S_1)を投与前のスコア合計で除したスコア比(S_1/S_0)に基づき全般有効度を判定した。

今回対象とした外眼部炎症は、その発症原因が感染以外の結膜、角膜、強膜、眼瞼を含む外眼部における炎症性疾患で、炎症の主たる発現部位により結膜炎、角膜炎、強膜炎、眼瞼炎等の診断名が付けられている。しかし、各疾患はそれぞれ独立した所見を呈するわけではなく、また炎症の場も必ずしもその部位に限局しているわけではなく、むしろ全体としては充血や浮腫等共通する所見の多い疾患である。これらの疾患の直接的な原因是、外界の刺激や内因性の疾患等によるところが大きく、これらの1次刺激で誘発された炎症によりシクロオキシゲナーゼが活性化され、プロスタグランジンの産生が亢進し、炎症が拡大していくと考えられる。即ち、外眼部炎症の発生機序や原因は共通しており、主たる炎症の部位により診断名が付けられてはいるが、いずれも炎症反応を誘発する起炎物質の1つであるプロスタグランジンが関与した疾患と考えられている。本剤は、このシクロオキシゲナーゼの活性阻害によりプロスタグランジン生合成を抑制し抗炎症作用を発揮することから、外眼部の炎症性疾患に対する本剤の有効性を評価するにあたり、全体の臨床効果から各疾患に対する有効性を推測することは可能であると考えた。そのため、疾患毎に症例数を限定することなく症例を集積することは妥当と判断し、眼瞼炎や結膜炎といった疾患毎の症例数の設定は行わなかった。

なお、対照薬及び用法・用量の設定根拠は前述（P.250）の術後炎症に対する二重盲検比較試験に示すとおりである。

① 症例の内訳

総投与症例222例の症例の内訳を図ト-14、不採用例の内訳を表ト-65に示す。実施計画書不遵守事項の取り扱いについては症例検討会において検討し（表ト-66-1～3）、投与期間が5日未満の症例及び観察日数不足の症例は効果判定不採用とした。その結果、総投与症例222例（AHR群111例、PPF群111例）のうち、15例（AHR群9例、PPF群6例）を対象として不適格と判断し、全判定項目不採用とする完全除外症例とした。また、19例（AHR群9例、PPF群10例）が、効果判定に不適格と判断し、概括安全度のみの解析対象例とした。



図ト-14 症例の内訳

表ト-65 不採用例数とその理由

投与群		AHR	PPF	計	全般有効度	概括安全度	全般有用度
不採用例数		18	16	34	34	15	34
除外例	例数	5	5	10	10	1	10
理由	前投薬違反（1回点眼のみで中止の申し出）	0	1	1	×	×	×
	前投薬違反	5	4	9	×	○	×
中止例	例数	2	1	3	3	2	3
理由	副作用発現により中止	1	0	1	×	○	×
	本人の申し出により中止	1	1	2	×	×	×
脱落例	例数	8	7	15	15	12	15
理由	初診時以降来院せず	3	3	6	×	×	×
	投与日数不足	5	1	6	×	×	×
	観察期間不足	0	3	3	×	○	×
逸脱例	例数	3	3	6	6	0	6
理由	併用薬違反	2	1	3	×	○	×
	点眼状況の不遵守	1	2	3	×	○	×

○：採用、×：不採用

表ト-66-1 治験実施計画書不遵守事項の取り扱い一覧表（解析対象例）

違反内容	薬剤群			症例の採否		
	AHR 102	PPF 105	計 207	全般有効度	概括安全度	全般有用度
前治療、休薬違反	5	4	9	×	○	×
併用薬違反	2	1	3	×	○	×
視力検査未実施	19	14	33	—	—	—
眼圧検査未実施	28	29	57	—	—	—
点眼回数不足	1	2	3	×	○	×
副作用発現	1	0	1	×	○	×
観察不足	0	3	3	×	○	×

○：実施計画書の不遵守ではあるが解析対象症例としての採用症例

×：解析対象症例としての不採用症例

—：本剤の効果判定に直接的な影響を及ぼさない事項

表ト-66-2 治験実施計画書不遵守事項一覧表
(全般有効度、全般有用度解析対象例)

違反内容	総症例数		
	AHR 93	PPF 95	計 188
投与期間超過（18日～）	6	9	8
細隙灯観察未実施	3日±1	34	30
	7日±2(+1)	9	6
	14日±3	13	20
			33

表ト-66-3 治験実施計画書不遵守事項とその採否理由一覧表

プロトコール違反内容	症例の採否			症例採否理由	
	有効性	安全性	有用性		
前治療違反	ステロイド薬、非ステロイド薬、抗アレルギー薬使用	×	○	×	除外基準に抵触するため安全性のみ採用
併用薬違反	免疫抑制薬、解熱鎮痛薬、抗アレルギー薬併用、非対象眼にステロイド使用	×	○	×	併用薬剤・併用処置の基準に抵触するため安全性のみ採用
視力検査未実施	投与前後の測定未実施	○	○	○	判定に影響のない項目のため有効性、安全性ともに採用
眼圧検査未実施	投与前後の測定未実施	○	○	○	判定に影響のない項目のため有効性、安全性ともに採用
点眼回数不足	点眼を忘れる（半分くらい）	×	○	×	用法・用量違反のため安全性のみ採用
投与期間不足 (5日未満)	副作用発現のため中止	×	○	×	投与5日未満であるが副作用を発現したため安全性のみ採用
	患者の判断で中止	×	×	×	判定のための情報量が少ないため有効性、安全性ともに不採用
	患者の判断で中止（1回点眼のみ）	×	×	×	判定のための情報量が少ないため有効性、安全性ともに不採用
	患者の判断で中止（点眼せず）	×	×	×	判定のための情報量が少ないため有効性、安全性ともに不採用
観察不足	5~17日の間で再来なし	×	○	×	14±3日以前の所見がないため有効性判定できず安全性のみ採用
	初診時以降来院せず	×	×	×	初診のみの観察のため有効性、安全性ともに不採用
投与期間超過	18日以上投与	○	○	○	効果判定可能なため有効性、安全性ともに採用
細隙灯顕微鏡観察未実施	3±1日 7±2(+1)日 14±3日	○	○	○	判定は臨床所見全般より評価を行うため有効性、安全性とともに採用

※本試験は委員会判定を設けていない

② 患者背景

効果判定解析対象例188例（AHR群93例、PPF群95例）の患者背景を表ト-67に示す。
いずれの背景因子においても偏りを認めなかった。

表ト-67 患者背景

背景因子		投与群 計	AHR (例数) 93	PPF (例数) 95	計 (例数) 188	検定
性別	男 女	32 61	31 64	63 125	$p_0 = 0.8774$ n.s. * ¹	
年齢	~ 19歳	1	2	3		$p_0 = 0.1023$ n.s. * ²
	20 ~ 29歳	20	21	41		
	30 ~ 39歳	20	10	30		
	40 ~ 49歳	11	12	23		
	50 ~ 59歳	12	15	27		
	60 ~ 69歳	19	11	30		
	70 ~ 79歳	7	17	24		
	80 ~ 歳	3	7	10		
	min ~ max	19~82	18~86	18~86		
診断名	平均	46.4	50.1	48.2		
	眼瞼炎	8	6	14		$p_0 = 0.9712$ n.s. * ²
	結膜炎	75	78	153		
	角膜炎	1	1	2		
前治療薬	強膜炎・上強膜炎	9	10	19		
	なし	80	87	167	$p_0 = 0.2541$ n.s. * ¹	
	あり	13	8	21		
併用薬剤	なし	80	80	160	$p_0 = 0.8383$ n.s. * ¹	
	あり	13	15	28		
重症度	$S_0 \leq 3$ (軽微)	8	7	15		$p_0 = 0.7829$ n.s. * ²
	$3 < S_0 \leq 10$ (軽度)	65	67	132		
	$10 < S_0 \leq 20$ (中等度)	20	20	40		
	$20 < S_0$ (重度)	0	1	1		
	平均土標準偏差	7.7±3.8	7.9±3.8	7.8±3.8		
投与期間* ³	5 ~ 10日	10	13	23		$p_0 = 0.5837$ n.s. * ²
	11 ~ 17日	77	73	150		
	18 ~ 日	6	9	15		
	min ~ max	5~28	6~33	5~33		
	平均	13.8	13.9	13.9		

*1 Fisherの直接確率計算 *2 χ^2 検定 n.s. : 有意差なし

*3 本試験では投与期間の層別分類が他の試験と異なっている。これは、1週間の単位の切り方の違いによるもので、他の試験では投与開始後1週間、2週間をそれぞれ~7日、8~14日として層別しているが、本試験においては、投与開始後の検査・観察実施時期を3±1日、7±2日、14±3日に設定するとともに、採用症例における最低投与期間を5日としたことから、投与開始後1週間を5~9日、2週間を11~17日とした。ただし、10日については、1週にも2週にも属さないことになるため、1週目、2週目の中央値である7日と14日により近い方に分類することとし、層別時は5~10日で区分した。なお、今回の試験では、10日で投与を終了した症例は含まれていなかった。

③ 有効性

a) 全般有効度

解析対象例188例（AHR群93例、PPF群95例）の全般有効度を表ト-68に示す。累積有効率は、PPF群の54.7%（52/95）に対し、AHR群は63.4%（59/93）で、両群間に有意な差は認めなかった（ $p_0=0.7158$ ）が、同等性検定において、AHR群のPPF群に対する同等性が $\Delta=10\%$ で検証された。

なお、対照薬の有効率の見積りと実際の結果とで大きな乖離が生じた理由は、推定有効率の設定根拠とした術後炎症に対する効果判定基準と外眼部炎症に対する効果判定基準が異なっていること、すなわち、推定有効率の設定に用いた術後炎症の成績は、手術侵襲により惹起された前房内の炎症細胞の消退の程度をレーザーフレアセルメーターにより術後3日目に評価しているため、AHR群とPPF群のCOXへの直接作用による薬効差を示したものと考えられる。一方、今回の外眼部炎症の成績は、外界の刺激や内因性の疾患由来の炎症症状として示された自・他覚症状のスコアを合計したものを投与2週後の症状経過を基に評価したもので、治療期間の差によりPPF群の有効率が高くなつたものと考えられる。

また、疾患別全般有効度については、表ト-69に示すように、眼瞼炎ではPPF群の50.0%（3/6）に対しAHR群は62.5%（5/8）、結膜炎でPPF群の51.3%（40/78）に対しAHR群は64.0%（48/75）、強膜炎（上強膜炎を含む）ではPPF群の80.0%（8/10）に対しAHR群は66.7%（6/9）の累積有効率を示した。なお、角膜炎については症例数が少ないので十分な評価はできなかった。

表ト-68 全般有効度

投与群	著効	有効	やや有効	悪化	計	累積有効率 (有効以上)	U検定
AHR	25 (26.9)	34 (36.6)	13	21	93	59/93 (63.4)	$Z_0=0.3641$ $p_0=0.7158$ n.s.
PPF	28 (29.5)	24 (25.3)	21	22	95	52/95 (54.7)	

n.s.：有意差なし、（ ）内は%

同等性検定	ハンディキャップ 方 式	$\Delta=10\%$	検定統計量	5%水準値	差の90%信頼区間
			2.6200*	1.6449	8.70% (-3.15~20.56)

また、表ト-67の患者背景の年齢の分布において薬剤群間の有意確率（ p ）が15%以下を示した（ $p_0=0.1023$ ）ため、年齢で層別した薬剤の全般有効度（担当医判定）について一般化拡張Mantel-Haenszel検定を行った。結果は、下記に示す通り、年齢分布は薬剤の全般有効度（担当医判定）に影響を与えていないと考えられた。

$$(GE/M-H) \chi^2_0 = 0.1667 \quad (df=1) \quad p_0 = 0.6831 \quad n.s.$$

さらに、一般化拡張Mantel-Haenszel検定後に同等性検定を行い、AHR群のPPF群に対する同等性が $\Delta=0.10\%$ で検証された。

同等性検定	ハンディキャップ 方 式	$\Delta=10\%$	検定統計量	5%水準値
			2.9732*	1.6449

表ト-69 疾患別全般有効度

疾患名	投与群	著効	有効	やや有効	無効	計	累積有効率 (有効以上)
眼瞼炎	AHR	1 (12.5)	4 (50.0)	0	3	8	5/8 (62.5)
	PPF	1 (16.7)	2 (33.3)	2	1	6	3/6 (50.0)
結膜炎	AHR	21 (28.0)	27 (36.0)	11	16	75	48/75 (64.0)
	PPF	22 (28.2)	18 (23.1)	17	21	78	40/78 (51.3)
角膜炎	AHR	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1	1	0/1 (0.0)
	PPF	1 (100)	0 (0.0)	0	0	1	1/1 (100.0)
強膜炎 (上強膜炎を含む)	AHR	3 (33.3)	3 (33.3)	2	1	9	6/9 (66.7)
	PPF	4 (40.0)	4 (40.0)	2	0	10	8/10 (80.0)

()内は %

本試験の対象疾患である外眼部炎症は、眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎などに大別されているが、これらの疾患の直接的な原因としては、外界の刺激や内因性の疾患などによりシクロオキシゲナーゼが活性化され、各疾患に共通の起炎物質であるプロスタグランジンの産生が亢進することにより炎症が誘発されるためと考えられる。眼とプロスタグランジンの関わりは、Ambache¹⁾が1955年に家兎の虹彩からPGE₂及びPGF_{2α}に相当する物質を発見して以来、数多くの研究が行われ、虹彩以外の結膜²⁾³⁾、眼瞼³⁾、毛様体³⁾⁴⁾、脈絡膜⁴⁾、線維柱帶⁵⁾⁶⁾、強膜⁶⁾、網膜⁷⁾などの眼組織においてプロスタグランジンの合成能や活性の局在が確認されている。外眼部炎症の発生部位として結膜の頻度が高い理由としては、プロスタグランジンの合成酵素の活性が比較的高く⁸⁾、外界の刺激等を受けやすい部位であることが考えられる。結膜以外の部位においてもプロスタグランジンの局在や関与が示唆されており、症例数は少ないものの、結膜炎に対する抗炎症作用から他の外眼部炎症性疾患に対する評価を類推することは可能であると考える。

なお、下表に示すように今回の治験における症例の構成と、1988年から1994年にかけて実施したニフラン点眼液の市販後調査における症例の構成に大きな差はなく、外眼部炎症として集積した場合の各疾患の構成比はほぼ一定しており、また、外眼部疾患の約80%が結膜炎で占められていることが窺われる。

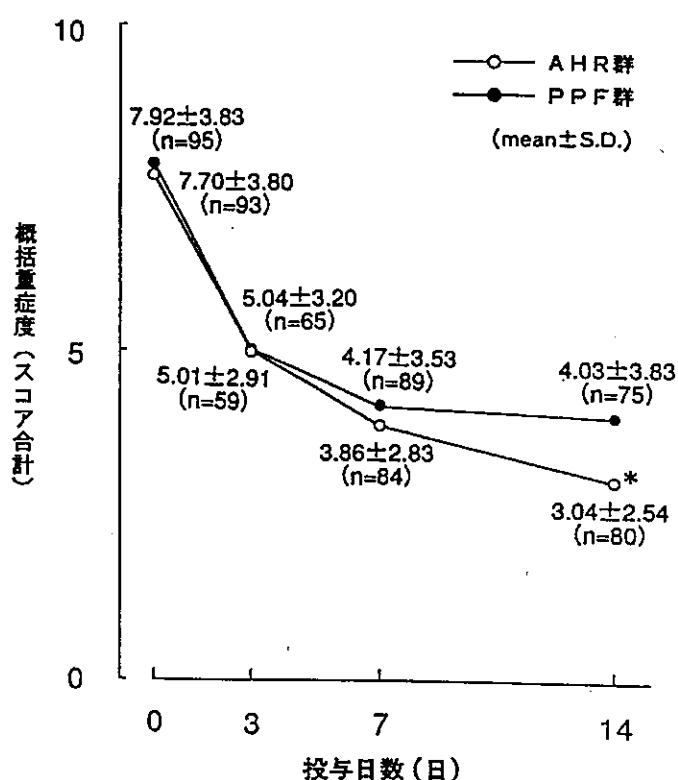
- 1) Ambache N.: Irin, a smooth-muscle contracting substance present in rabbit iris. *J.Phisiol.*, 129: 65-66, 1955.
- 2) Bhattacherjee P.: Inhibition of the PG-synthetase systems in ocular tissues by indomethacin. *The Pharmacologist*, 15: 209, 1973.
- 3) Kulkarni P.S.: Cyclooxygenase and lipoxygenase pathways in anterior uvea and conjunctiva. *The Ocular Effects of Prostaglandins and Other Eicosanoids*, 39-52, 1989. Alan R. Liss, Inc. NEW YORK.
- 4) 藤原久子: ぶどう膜炎の生化学的特異性に関する研究. *眼紀*, 34: 678-683, 1983.
- 5) Weinreb R.N.: Prostaglandin production by human trabecular cells. *Invest. Ophthalmol.*, 24: 1541-1545, 1983.
- 6) Mary E. Gerritsen: Prostaglandin Synthesis and Release from Cultured Human Trabecular-meshwork Cells and Scleral Fibroblasts. *Exp.Eye Res.*, 43: 1089-1102, 1986.
- 7) 藤原久子: プロスタグランジンと眼. *臨眼*, 41: 191-195, 1987.
- 8) 増田寛次郎: 眼とプロスタグランディンズ. *臨眼*31: 747-757, 1977.

	眼瞼炎	結膜炎	角膜炎	強膜炎	計
臨床第Ⅲ相試験	14 (7.4)	153 (81.4)	2 (1.1)	19 (10.1)	188
PPF市販後調査	226 (5.9)	3011 (78.7)	402 (10.5)	146 (4.8)	3824

表の数字は例数、() 内は全体に占める割合%

b) 概括重症度（スコア合計）の推移

全般有効度解析対象例188例（AHR群93例、PPF群95例）についてのスコアの推移を図ト-15に示す。投与7日目までは両群間に有意な差はなかったが、投与14日目ではAHR群はPPF群に比べ有意に低い値を示した。



* : 時期別・群間比較 (AHR vs PPF) Dunn modulus (5 %)、
 $p < 0.0125$ (対応のない t 検定)

群内・期間比較 (投与前との比較) Dunn modulus (5 %)、
 $p < 0.0018$ (対応のある t 検定)

図ト-15 概括重症度（スコア合計）の推移

④ 安全性

a) 概括安全度

解析対象例207例（AHR群102例、PPF群105例）のうち、「副作用は起きたが継続投与可能（処置なし）」がAHR群3.9%（4/102）、PPF群2.9%（3/105）、「副作用のため投与中止（処置あり）」がAHR群2.9%（3/102）で、両群に有意な差は認めなかった ($p_0 = 0.2097$) (表ト-70)。

なお、副作用症例には担当医判定は副作用ではなく、使用感として扱っていた症例（表ト-72-2）については、副作用として取り扱うことが適切との考えに基づいて副作用として取り扱った症例（PPF群2例、AHR群3例）も含まれている。

表ト-70 概括安全度

投与群	副作用 なし	副 作 用 あ り				計	Fisherの直接 確 率 計 算 (副作用の有無で検定)		
		継続投与可能		投 与 中 止					
		処置なし	処置あり	処置なし	処置あり				
AHR	95 (93.1)	4* ¹ (3.9)	0	0	3 (2.9)	102	$p_0 = 0.2097$ n.s.		
PPF	102 (97.1)	3* ² (2.9)	0	0	0	105			

n.s.：有意差なし、()内は%

*1 4例中3例は使用感から副作用とした症例

*2 3例中2例は使用感から副作用とした症例

b) 副作用

副作用発現率は表ト-71に示すように、PPF群の2.9% (3/105) に対し、AHR群は6.9% (7/102) であった。

副作用の内訳は、PPF群では「点眼時刺激」1例、AHR群では「眼瞼炎増悪（眼瞼縁炎）」2例、「充血・濾胞悪化」または「点眼時刺激」を各1例認めた（表ト-72-1）。なお発現した副作用の4例中2例は症状の悪化に伴う所見であった。また、担当医師は副作用として判断しなかったが、副作用「点眼時眼痛」として取り扱った症例はPPF群2例、AHR群3例であった（表ト-72-2）。なお、眼圧については特記すべき変動は認めなかった。

解析対象例のうち、血液検査を実施した28例（AHR群16例、PPF群12例）においては、特記すべき変動は認めなかった（表ト-73）。

表ト-71 副作用

投 与 群	AHR			PPF		
	概 股 安 全 度 解 析 対 象 例 数			105		
因 果 関 係 ¹	I ~ III	IV	計	I ~ III	IV	計
副 作 用 発 現 例 数	7	0	7	3	0	3
副 作 用 発 現 率 (%)	6.9	0	6.9	2.9	0	2.9
副 作 用 発 現 件 数	8	0	8	3	0	3
副 作 用 の 種 類						
眼瞼炎増悪(眼瞼縁炎)	2		2			
結 膜 充 血	1		1			
結 膜 濾 胞	1		1			
点眼時刺激	1		1	1		1
点眼時眼痛 ²	3		3	2		2

*1 I : 明らかに関連あり II : 多分関連あり III : 関連ないともいえない IV : 関連不明

*2 担当医師は副作用として判断しなかったが、副作用「点眼時眼痛」として取り扱った症例（表ト-67-2参照）。なお、因果関係については、IIIに分類した。

表ト-72-1 副作用症例一覧

投与群	診断名	症 状	度	症 状 発現日	本剤の投 与	処 置	症状経過(発現後)	本剤との因果関係
AHR	眼瞼炎	眼瞼炎増悪	軽	2日後	中止	ネオメドロール眼軟	12日後軽快	関連ないともいえない
AHR	強膜炎	充血・濾胞悪化	中	1日後	中止	フルメトロン点眼	9日後消失	多分関連あり
AHR	結膜炎	眼瞼縁炎	軽	12日後	中止	生食点、フルメトロン点眼	8日後消失	多分関連あり
AHR	結膜炎	点眼時刺激	軽	5日後	継続	なし	9日後軽快	明らかに関連あり
PPF	結膜炎	点眼時刺激	軽	投与開始日	継続	なし	10分程度で消失	明らかに関連あり

表ト-72-2 点眼時使用感を副作用「点眼時眼痛」として取り扱った症例一覧

投与群	診断名	症 状 内 容	本剤の投与	処 置
AHR	結膜炎	4回とも点眼時痛み	継続	なし
AHR	結膜炎	しみる・痛い	継続	なし
AHR	結膜炎	昼・夕点眼すると、しみる、眼痛	継続	なし
PPF	結膜炎	点眼後、眼痛10分間あり	継続	なし
PPF	結膜炎	点眼時痛みある	継続	なし

c) 臨床検査

血液学的検査について、表ト-73に示した。

表ト-73 第III相比較試験(外眼部炎症)における臨床検査のまとめ

検査項目	群	総投与症例	実施例数	実施率*	投 与 前	投 与 後	対応のあるt検定
WBC	AHR	111	16	14.4	6493±1889	6380±1654	n.s.
	PPF	111	12	10.8	6689±1827	6513±1821	n.s.
RBC	AHR	111	16	14.4	439±49	439±44	n.s.
	PPF	111	12	10.8	465±62	458±59	n.s.
Hct	AHR	111	16	14.4	13.4±1.4	13.3±1.3	n.s.
	PPF	111	12	10.8	14.6±1.7	14.4±1.7	n.s.
Plt	AHR	111	16	14.4	39.9±4.3	39.7±3.4	n.s.
	PPF	111	12	10.8	42.8±5.1	42.4±4.7	n.s.
GOT	AHR	111	16	14.4	26.7±7.0	26.2±5.9	n.s.
	PPF	111	11	9.9	22.4±3.5	24.0±3.6	n.s.
GPT	AHR	111	16	14.4	21.5±8.0	19.6±5.3	n.s.
	PPF	111	12	10.8	18.3±5.2	18.3±5.1	n.s.
ALP	AHR	111	16	14.4	19.3±8.5	17.9±7.7	n.s.
	PPF	111	12	10.8	18.8±8.3	18.8±9.0	n.s.
γ-GTP	AHR	111	16	14.4	154.6±169.2	135.6±118.2	n.s.
	PPF	111	11	9.9	95.3±58.3	93.3±58.3	n.s.
LDH	AHR	111	16	14.4	27.2±45.4	19.1±18.6	n.s.
	PPF	111	11	9.9	22.7±18.9	23.5±21.0	n.s.
T-chol	AHR	111	15	13.5	403.7±245.5	376.3±139.0	n.s.
	PPF	111	10	9.0	309.5±47.3	305.2±52.2	n.s.
TG	AHR	111	14	12.6	207.6±44.8	196.4±40.7	n.s.
	PPF	111	11	9.9	210.5±48.2	203.9±46.5	n.s.
BUN	AHR	111	14	12.6	193.3±94.6	169.1±103.2	n.s.
	PPF	111	11	9.9	180.1±117.7	155.4±92.8	n.s.
CRE	AHR	111	13	11.7	14.8±6.2	15.1±6.1	n.s.
	PPF	111	10	9.0	14.9±4.2	15.8±4.1	n.s.

対応のあるt検定 n.s.:有意差なし
AHRは0.1%濃度

* : P.228欄外参照

⑤ 有用性

a) 全般有用度

解析対象例188例（AHR群93例、PPF群95例）の全般有用度を表ト-74に示す。累積有用率は、PPF群の54.7%（52/95）に対し、AHR群は62.4%（58/93）で、両群間に有意な差は認めなかったが、同等性検定において、AHR群のPPF群に対する同等性が $\Delta = 10\%$ で検証された。

表ト-74 全般有用度

投与群	極めて有用	有用	やや有用	有用と思わない	好ましくない	計	累積有用率 (有用以上)	U検定
AHR	25 (26.9)	33 (35.5)	13	20	2	93	58/93 (62.4)	$Z_0=0.2109$ $p_0=0.8330$ n.s.
PPF	28 (29.5)	24 (25.3)	21	21	1	95	52/95 (54.7)	

n.s.：有意差なし、()内は%

同等性検定	ハンディキャップ 方 式	$\Delta = 10\%$	検定統計量	5 %水準値	差の90%信頼区間
			2.4646*	1.6449	7.63% (-4.25~19.51)

⑥ 結論

外眼部の炎症性疾患である眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎（上強膜炎を含む）に対する0.1%濃度の1日2回点眼による有効性と安全性をPPFを対照薬とした二重盲検法により比較検討した。臨床所見のスコア合計の推移に基づく判定基準による担当医判定において、両群間に有意な差は認めなかった（ $p_0=0.8330$ ）。しかし、同等性検定において、AHR群のPPF群に対する同等性が $\Delta = 10\%$ で検証された。副作用としては102例中7例に眼瞼炎、充血・濾胞、点眼時刺激及び点眼時眼痛が認められた。いずれも点眼液全般において発現頻度の高い症状で本剤に特異的な所見は認めなかった。外眼部炎症にはPG以外の種々の起炎物質が関与している可能性が高く、今回の外眼部炎症に対する有効率は先に実施した術後炎症を対象とした臨床試験と比較すると低い値ではあったものの、PPFに対して同等以上の臨床効果を有することが確認できた。

(5) 第Ⅲ相一般臨床試験

1) 外眼部炎症に対する試験

試験方法の概要を表ト-75に示す。

表ト-75 外眼部炎症に対する一般臨床試験の方法

項目	内容																
治験の目的	外眼部炎症に対するAHR点眼液の有効性及び安全性について検討する。																
試験の種類	オープン試験																
対象疾患	外眼部炎症(眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎・上強膜炎) 除外基準：1) 明らかに感染性外眼部炎症と思われる患者 2) 本剤投与前1週間以内にステロイド薬、NSAIDs及び免疫抑制薬を投与した患者 3) コンタクトレンズを装用している患者 4) 年齢が15歳以下の患者 5) 妊婦及び妊娠している可能性のある患者 6) 重篤な合併症を有し、医師が対象として不適当と判断した患者																
対象眼	外眼部炎症に対する二重盲検比較試験に同じ																
目標症例数及び設定根拠	1) 目標症例数：30例																
使用薬剤	0.1%AHR点眼液																
用法・用量	1回1滴、1日2回(朝、夜)点眼する。																
投与期間	原則として2週間																
併用薬及び併用処置	至適用法・用量設定試験その1に同じ																
検査・観察時期	1) 自覚症状及び他覚的所見：観察基準は外眼部炎症に対する二重盲検比較試験に同じ 2) 視力・眼圧 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>時 期</th> <th>投与前</th> <th>3(±1)日目</th> <th>7(±2)日目</th> <th>14(±3)日目 (投与終了時)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>自覚症状・他覚的所見</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>視 力 ・ 眼 圧</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> </tbody> </table> ○：必須実施項目	検査項目	時 期	投与前	3(±1)日目	7(±2)日目	14(±3)日目 (投与終了時)	自覚症状・他覚的所見	○	○	○	○	視 力 ・ 眼 圧	○			○
検査項目	時 期	投与前	3(±1)日目	7(±2)日目	14(±3)日目 (投与終了時)												
自覚症状・他覚的所見	○	○	○	○													
視 力 ・ 眼 圧	○			○													
評価方法及び評価基準	1) 有効性 全般有効度：投与前と投与終了時の概括重症度の推移、重症度スコアの推移(外眼部炎症に対する二重盲検比較試験に同じ)並びに臨床所見全般を勘案し、著効、有効、やや有効、無効の4段階で評価した。 評価時期：投与終了時 2) 安全性 概括安全度：前期第Ⅱ相試験に同じ 3) 有用性 全般有用度：外眼部炎症に対する二重盲検比較試験に同じ																
症例の取り扱い	外眼部炎症に対する二重盲検比較試験に同じ																

表ト-75 外眼部炎症に対する一般臨床試験の方法（つづき）

項目	内容
解析方法	<p>【実施計画書に記載の解析方法】</p> <ol style="list-style-type: none"> 眼圧などの間隔尺度 対応のある t 検定並びに分散分析などの解析を行うとともに、必要に応じて名義尺度あるいは順序尺度に変換して上記と同様の解析を行う。 有意水準・信頼係数 有意水準は両側 5%、信頼係数は両側 95%とする。検出力については $\alpha = 0.05$、$\beta = 0.20$ を基本とする。 その他 本臨床試験はオープン試験であるので、探索的に解析を行う。解析方法については、本試験のデータ固定前に治験総括医師と解析責任者との間で協議し、決定する。 <p>【試験終了後、用いた解析方法】 なし</p>
治験総括医師	東京大学医学部眼科学教室 増田寛次郎 教授
解析責任者	近畿大学農学部農芸化学科 米虫節夫 助教授
代表施設名及び施設数	社会福祉法人同愛記念病院 他 計 5 施設
治験期間	

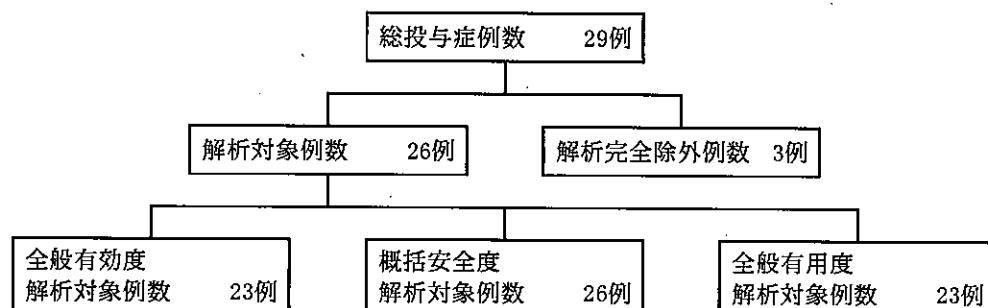
比較臨床試験と一般臨床試験を同時期に実施した理由は以下のとおりである。

承認申請に必要な各疾患毎の症例数に関しては、これまで感染あるいは炎症といった外眼部炎症性疾患を 1 つの疾患群として例数の設定並びに薬効評価を行い、治験全体の同等性あるいは有効性が検証できた時点、すなわち治験全体が終了した時点で全症例を構成する各疾患毎の集計を行い、評価可能と考えられる例数を満たした疾患についてのみ申請を行っていた。

そこで、結膜炎以外の外眼部炎症性疾患についても、疾患別の評価がある程度可能と考えられるだけの症例数を確保するためには比較臨床試験のみでは集積は困難と考えられたので、臨床第Ⅱ相試験が終了し本剤の用法・用量が決定した時点で、比較臨床試験と一般臨床試験により有効性と安全性並びに承認申請に際しての必要症例数の集積を目的とした臨床第Ⅲ相試験を同時期に実施することにした。

① 症例の内訳

総投与症例29例の内訳を図ト-16、不採用例の内訳を表ト-76に示す。実施計画書不遵守事項の取り扱いについては症例検討会において検討した結果（表ト-77-1～3）、総投与症例29例のうち 3 例を対象として不適格と判断し、全判定項目不採用とする完全除外例とした。また、3 例が効果判定に不適格と判断し、概括安全度のみの解析対象例とした。



図ト-16 症例の内訳

表ト-76 不採用例数とその理由

		例 数	全般有効度	概括安全度	全般有用度
不採用の内訳	不採用例数	6	6	3	6
	不適格例数	1	1	0	1
	理由 前治療薬休薬期間の違反	1	×	○	×
	中止例例数	1	1	0	1
	理由 副作用発現により中止	1	×	○	×
	脱落例例数	4	4	3	4
	理由 初診時以降来院せず	1	×	×	×
	投与期間不足	2	×	×	×
	17日目以内に再来院せず	1	×	○	×

○：採用、×：不採用

表ト-77-1 治験実施計画書不遵守事項の取り扱い一覧表
(解析対象例)

違反内容	症例数 計 26	症例の採否		
		全般 有効度	概括 安全度	全般 有用度
前治療、休薬違反	1	×	○	×
副作用による中止	1	×	○	×
2週間再診なし	1	×	○	×
視力検査未実施	6	-	-	-
眼圧検査未実施	8	-	-	-

○：実施計画書の不遵守ではあるが解析対象症例としての採用症例

×：解析対象症例としての不採用症例

-：本剤の効果判定に直接的な影響を及ぼさない事項

表ト-77-2 治験実施計画書不遵守事項一覧表
(全般有効度、全般有用度解析対象例)

違反内容	症例数 計 23	総症例数	
		投与前	投与後
投与期間超過 (18日～)	1	1	0
細隙灯観察未実施	0	0	0
3日±1	1	1	0
7日±2(+1)	1	0	1
14日±3	4	3	1

表ト-77-3 治験実施計画書不遵守事項とその採否理由一覧表

プロトコール違反内容		症例の採否			症例採否理由
		有効性	安全性	有用性	
前治療違反	抗アレルギー薬使用	×	○	×	除外基準に抵触するため安全性のみ採用
投与期間不足 (5日未満)	副作用発現のため中止	×	○	×	投与5日未満であるが副作用を発現したため安全性のみ採用
	患者が再来院せず	×	×	×	判定のための情報量が少ないとみなし有効性、安全性ともに不採用
観察不足	5~17日の間で再来なし	×	○	×	14±3日前の所見がないため有効性判定できず安全性のみ採用
	初診時以降来院せず	×	×	×	初診のみの観察のため有効性、安全性ともに不採用
視力検査未実施	投与前後の測定未実施	○	○	○	判定に影響のない項目のため有効性、安全性ともに採用
眼圧検査未実施	投与前後の測定未実施	○	○	○	判定に影響のない項目のため有効性、安全性ともに採用
投与期間超過	18日以上投与	○	○	○	効果判定可能なため有効性、安全性ともに採用
細隙灯顕微鏡 観察未実施	3±1日 7±2(+1)日 14±3日	○	○	○	判定は臨床所見全般より評価を行うため有効性、安全性ともに採用

※本試験は委員会判定を設けていない

② 患者背景

効果判定解析対象例23例の患者背景を表ト-78に示す。

表ト-78 患者背景

性別	男女	8 15	現病歴	初発 再発	16 7
年齢	~19歳	1	基礎疾患 ・合併症	なし	17
	20~29歳	1		あり	6
	30~39歳	1		外傷	1
	40~49歳	4		高血圧	3
	50~59歳	2		RA	1
	60~69歳	7		白内障	1
	70~79歳	5		シェーベン症候群	1
	80~歳	2		BRVO	1
診断名	min~max	19~86	併用薬剤	なし	22
	平均	58.5		あり(タリビッド点)	1
投与日数	眼瞼炎	1	前治療薬	なし	19
	結膜炎	20		あり	4
	角膜炎	0		タリビッド点	1
	強膜炎・上強膜炎	2		ムコゾーム点	1
	~3日	1		タチオン点	1
	4~7日	3		ソフトサンティア	1
	8~14日	15		カルナクリン	1
	15~日	4	* 重複集計		
	min~max	3~21			
	平均	12.6			

③ 有効性

a) 全般有効度

全般有効度解析対象例23例の累積有効率は表ト-79に示すように60.9% (14/23) であり、第Ⅲ相比較試験 (63.4% (59/93)) の結果と同様であった。また、疾患別では表ト-80に示すように眼瞼炎で100% (1/1)、結膜炎で60.0% (12/20)、強膜炎（上強膜炎を含む）で50.0%であった。

表ト-79 全般有効度

著 効	有 効	やや有効	無 効	計	累積有効率 (有効以上)
9 (39.1)	5 (21.7)	2	7	23	14/23 (60.9)

()内は%

表ト-80 疾患名別全般有効度

疾患名	著 効	有 効	やや有効	無 効	合計	有効率(%) (有効以上)
眼瞼炎	1 (100)	0 (0.0)	0	0	1	1/1 (100)
結膜炎	7 (35.0)	5 (25.0)	2	6	20	12/20 (60.0)
強膜炎 (上強膜炎を含む)	1 (50.0)	0 (0.0)	0	1	2	1/2 (50.0)

()内は%

④ 安全性

a) 概括安全度

概括安全度解析対象例26例のうち、「副作用は起きたが継続投与可能（処置なし）」7.7% (2/26)、「副作用のため投与中止（処置あり）」3.8% (1/26) であった（表ト-81）。

表ト-81 概括安全度

副作用 なし	副 作 用 あ り				合計	
	継続投与可能		投 与 中 止			
	処置なし	処置あり	処置なし	処置あり		
23 (88.5)	2 (7.7)	0	0	1 (3.8)	26	

()内は%

b) 副作用

副作用発現率は表ト-82に示すように、11.5% (3/26) であった。副作用の内訳は「角膜びらん」、「搔痒感」、「眼瞼炎」が各1例で、全て軽度なものであった（表ト-83）。また、眼圧についても特記すべき変動はなかった。

表ト-82 副作用

概括安全度解析対象例数		26例		
因果関係*		I～II	III	計
副作用発現例数		2	1	3
副作用発現率 (%)		7.7	3.8	11.5
副作用発現件数		2	1	3
副作用の種類	角膜びらん	1		1
	搔痒感	1		1
	眼瞼炎		1	1

* I : 関連あり II : 関連が疑わしい III : 関連不明

表ト-83 副作用症例一覧

症状	程度	症状発現日 (投与後)	本剤の投与	処置	症状経過 (発現後)	本剤との因果関係
角膜びらん	軽	7日後	継続	無	7日後消失	関連が疑わしい
搔痒感	軽	2日後	継続	無	不変	関連が疑わしい
眼瞼炎	軽	4日後	中止	ネオメドロールEE軟膏	軽快 (軽快日不明)	関連不明

c) 障伴症状

障伴症状の内訳について、表ト-84に示した。

表ト-84 障伴症状一覧表

No	診断名	症状	程度 ^{*1}	発症 発現日 (投与後)	症状経過 (発現後)	本剤の投与	処置	「因果関係なし」とした理由
1	慢性結膜炎	点眼30分～1時間後にカスのような眼脂	不明	2週後	詳細不明	2週で中止	なし	慢性結膜炎の所見であると判断されたため
2	眼瞼炎	白内障に起因した視力低下と霧視	不明	2日後	詳細不明	継続	なし	白内障に起因した視力低下と霧視と判断されたため

*1 表ト-13-1欄外参照

⑤ 有 用 性

a) 全般有用度

解析対象例23例の累積有用率は、表ト-85に示すように60.9% (14/23) であった。

表ト-85 全般有用度

極めて有用	有 用	やや有用	有 用 と 思わな い	好ましく な い	計	累積有用率 (有用以上)
8 (34.8)	6 (26.1)	1	8	0	23	14/23 (60.9)

()内は%

⑥ 結 論

外眼部の炎症性疾患に対する0.1%濃度の1日2回点眼による有効性と安全性を一般臨床により検討した。

臨床所見の推移に基づく担当医判定から外眼部の炎症性疾患に対する本剤の抗炎症効果が示唆された。副作用としては角膜びらん、搔痒感、眼瞼炎の3例を認めた。

以上の結果から、症例数は少ないものの、外眼部炎症性疾患に対して本剤の有効性が示唆された。

2) 前部ぶどう膜炎に対する試験

前部ぶどう膜炎は、慢性・遷延化すると長期間の抗炎症薬による治療を必要とする。そこで本試験においては、投与期間は原則として2週間の継続点眼（第Ⅰ期試験）を行った後、本剤の継続点眼により炎症のコントロールが可能、あるいは継続点眼が必要と治験担当医師が判断した症例については、さらに、主として本剤の安全性を検討する目的で8週間以上12週間までの継続点眼（第Ⅱ期試験）を行うことにした。

なお、第Ⅰ期試験開始に先立ち、旧GCP第18条で規定された事項及び本剤を2週間から12週間点眼することにつき、すなわち引き続き第Ⅱ期試験に入ることもあわせて治験担当医師が説明し、原則として文書による同意を取得した。

(i) 第Ⅰ期試験

試験方法の概要を表ト-86に示す。

表ト-86 前部ぶどう膜炎に対する一般臨床試験（第Ⅰ期）の方法

項目	内容																									
治験の目的	前部ぶどう膜炎に対するAHR点眼液の有効性及び安全性について検討する。																									
試験の種類	オープン試験																									
対象疾患	<p>前部ぶどう膜炎 選択基準：フレア値が15～200pc程度の症例 除外基準：1) IOL挿入術等の内眼手術患者 2) ステロイド薬、NSAIDs、免疫抑制薬又はコルヒチンを投与した患者（デボ製剤は投与前2週間以内、全身投与、結膜下注射、テノン注射は1週間以内、点眼は3日以内に投与した患者） 3) 本治験に影響を及ぼすと考えられる角膜疾患有する患者 4) コンタクトレンズを装着している患者 5) 妊婦及び妊娠している可能性のある患者 6) 重篤な合併症などを有し、医師が対象として不適当と判断した患者 7) 6歳未満の患者 8) 試験薬剤又は類薬にアレルギーの既往を有する患者</p>																									
対象眼	外眼部炎症に対する二重盲検比較試験に同じ																									
目標症例数及び設定根拠	1) 目標症例数：60例																									
使用薬剤	0.1%AHR点眼液																									
用法・用量	1回1滴、1日2回（朝、夜）点眼する。																									
投与期間	原則として2週間																									
併用薬及び併用処置	至適用法・用量設定試験その1.に同じ																									
検査・観察項目	至適用法・用量設定試験その2.に同じ																									
検査・観察時期	<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目 \ 時期</th><th>投与開始前（0日目）</th><th>3(±1)日目</th><th>7(±2)日目</th><th>14(±3)日目（投与終了時）</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>自覚症状・他覚的所見</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr> <tr> <td>レーザーフレアセルメーター</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr> <tr> <td>視力・眼圧</td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td></tr> <tr> <td>血液検査</td><td>(○)</td><td></td><td></td><td>(○)</td></tr> </tbody> </table> <p>○：必須実施項目 (○)：必要に応じて実施</p>	検査項目 \ 時期	投与開始前（0日目）	3(±1)日目	7(±2)日目	14(±3)日目（投与終了時）	自覚症状・他覚的所見	○	○	○	○	レーザーフレアセルメーター	○	○	○	○	視力・眼圧	○			○	血液検査	(○)			(○)
検査項目 \ 時期	投与開始前（0日目）	3(±1)日目	7(±2)日目	14(±3)日目（投与終了時）																						
自覚症状・他覚的所見	○	○	○	○																						
レーザーフレアセルメーター	○	○	○	○																						
視力・眼圧	○			○																						
血液検査	(○)			(○)																						
評価方法及び評価基準	<p>1) 有効性 全般有効度：前房蛋白の消退（投与前からの推移）に臨床所見全般の推移を勘案し、（担当医判定）著効、有効、無効、悪化の4段階で評価した（判定基準は至適用法・用量設定試験その2.に同じ）。 評価時期：投与2週又は投与終了時。 統一判定：投与開始前との比(F_t/F_0)により、著効($F_t/F_0 \leq 0.50$)、有効($0.50 < F_t/F_0 \leq 0.75$)、無効($0.75 < F_t/F_0 \leq 1.00$)、悪化($1.00 < F_t/F_0$)の4段階で判定した。 評価時期：投与2週又は投与終了時。 なお、効果判定は担当医判定を主評価とし、統一判定は参考とする</p>																									

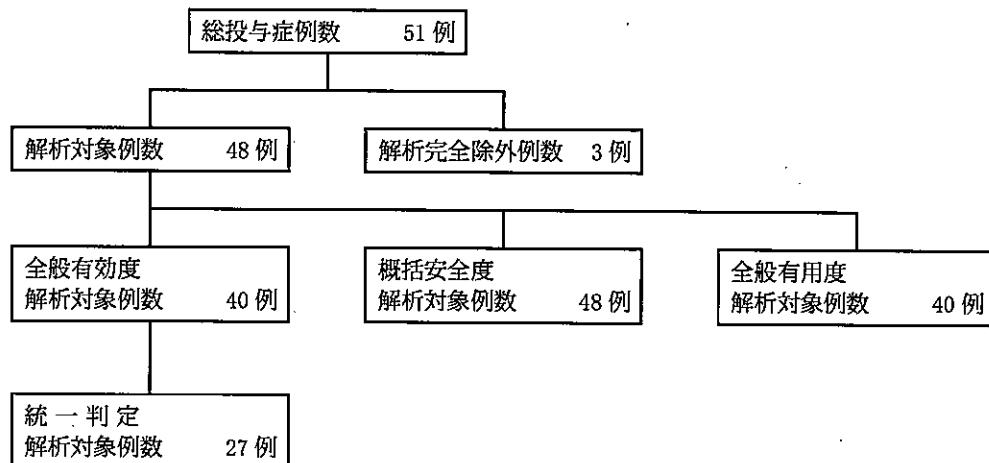
表ト-86 前部ぶどう膜炎に対する一般臨床試験（第Ⅰ期）の方法（つづき）

項目	内容																																		
	2) 安全性 概括安全度：前期第Ⅱ相試験に同じ 3) 有用性 全般有用度：全般有効度、概括安全度から総合的に判断し、下記の基準を基に極めて有用、有用、やや有用、有用と思わない、好ましくないの5段階で評価した。 評価時期：投与終了時。																																		
評価方法 及び 評価基準	<table border="1"> <thead> <tr> <th>全般有効度 概括安全度</th><th>著効</th><th>有用</th><th>無効</th><th>悪化</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>副作用なし</td><td>極めて有用</td><td>有用</td><td>有用と思わない</td><td>好ましくない</td></tr> <tr> <td>副作用あり 継続投与可 (処置なし)</td><td>有用</td><td>やや有用</td><td>有用と思わない</td><td>好ましくない</td></tr> <tr> <td>継続投与可 (処置あり)</td><td>やや有用</td><td>有用と思わない</td><td>好ましくない</td><td>好ましくない</td></tr> <tr> <td>投与中止 (処置なし)</td><td>有用と思わない</td><td>好ましくない</td><td>好ましくない</td><td>好ましくない</td></tr> <tr> <td>投与中止 (処置あり)</td><td>有用と思わない</td><td>好ましくない</td><td>好ましくない</td><td>好ましくない</td></tr> </tbody> </table>					全般有効度 概括安全度	著効	有用	無効	悪化	副作用なし	極めて有用	有用	有用と思わない	好ましくない	副作用あり 継続投与可 (処置なし)	有用	やや有用	有用と思わない	好ましくない	継続投与可 (処置あり)	やや有用	有用と思わない	好ましくない	好ましくない	投与中止 (処置なし)	有用と思わない	好ましくない	好ましくない	好ましくない	投与中止 (処置あり)	有用と思わない	好ましくない	好ましくない	好ましくない
全般有効度 概括安全度	著効	有用	無効	悪化																															
副作用なし	極めて有用	有用	有用と思わない	好ましくない																															
副作用あり 継続投与可 (処置なし)	有用	やや有用	有用と思わない	好ましくない																															
継続投与可 (処置あり)	やや有用	有用と思わない	好ましくない	好ましくない																															
投与中止 (処置なし)	有用と思わない	好ましくない	好ましくない	好ましくない																															
投与中止 (処置あり)	有用と思わない	好ましくない	好ましくない	好ましくない																															
症例の取り扱い	外眼部炎症に対する二重盲検比較試験に同じ																																		
解析方法	<p>【実施計画書に記載の解析方法】</p> <ol style="list-style-type: none"> 症状推移の判定、自覚症状並びに他覚的所見などの順序尺度 Wilcoxonの1標本検定などの解析を行うとともに、必要に応じて名義尺度に変換して上記と同様の解析を行う。 フレア値などの間隔尺度 対応のあるt検定並びに分散分析などの解析を行うとともに、必要に応じて名義尺度あるいは順序尺度に変換して上記と同様の解析を行う。また、投与2週目以降の長期投与症例のフレア値についても同様の解析を行う。 有意水準・信頼係数 有意水準は両側5%、信頼係数は両側95%とする。検出力については、$\alpha=0.05$、$\beta=0.20$を基本とする。 その他 その他必要に応じて解析を行う。また、解析方法については、本試験のデータ固定前に治験総括医師と治験解析責任者との間で協議し、決定する。 <p>【試験終了後、用いた解析方法】 なし</p>																																		
治験総括医師	東京大学医学部眼科学教室 増田寛次郎 教授																																		
解析責任者	近畿大学農学部農芸化学科 米虫節夫 助教授																																		
代表施設名及び施設数	東京大学医学部眼科 他 計13施設																																		
治験期間																																			

① 症例の内訳

総投与症例51例の内訳を図ト-17、不採用例の内訳を表ト-87に示す。

実施計画書不遵守事項の取り扱いについては症例検討会において検討した結果（表ト-88-1～3）、総投与症例51例のうち、3例が対象として不適格と判断し、全判定項目不採用とする完全除外例とした。また、8例が効果判定に不適格と判断し、概括安全度のみの解析対象例とした。また、統一判定解析対象例は27例であった。



図ト-17 症例の内訳

表ト-87 不採用例数とその理由

		例数	全般 有効度	統一 判 定	概 括 安 全 度	全般 有効度
不採用の内訳		不採用例数	24	11	24	3
除外例	例 数	3	3	3	0	3
	理由 前治療違反	3	×	×	○	×
中止例	例 数	3	3	3	2	3
	理由 副作用により中止	1	×	×	○	×
脱落例	例 数	2	×	×	×	×
	理由 隨伴症状にて中止	1	1	1	1	1
逸脱例	例 数	1	×	×	×	×
	理由 4日目以降来院せず	1	×	×	○	4
統一判定不採用例	例 数	4	4	4	0	0
	理由 併用薬違反	4	×	×	○	×
		例 数	13	0	13	0
		理由 開始前のフレア値基準外	13	○	×	○

○：採用、×：不採用

表ト-88-1 治験実施計画書不遵守事項の取り扱い一覧表
(解析対象例)

違反内容	症例数 計 48	症例の採否			
		全般 有効度	概括 安全度	全般 有用度	委員会 判定
レーザー-フレアセカルタ-基準外	13	○	○	○	×
前治療、休薬違反	3	×	○	×	×
併用薬違反	4	×	○	×	×
副作用による中止	1	×	○	×	×
視力検査未実施	3	-	-	-	-
眼圧検査未実施	7	-	-	-	-

○：実施計画書の不遵守ではあるが解析対象症例としての採用症例

×：解析対象症例としての不採用症例

-：本剤の効果判定に直接的な影響を及ぼさない事項

表ト-88-2 治験実施計画書不遵守事項一覧表
(全般有効度、全般有用度解析対象例)

違反内容	症例数 計 40						
投与期間超過（18日～）	4						
細隙灯観察未実施	<table border="1"> <tr> <td>3日±1</td><td>10</td></tr> <tr> <td>7日±2 (+1)</td><td>6</td></tr> <tr> <td>14日±3</td><td>4</td></tr> </table>	3日±1	10	7日±2 (+1)	6	14日±3	4
3日±1	10						
7日±2 (+1)	6						
14日±3	4						
レーザー-フレアセカルタ-未測定	<table border="1"> <tr> <td>3日±1</td><td>11</td></tr> <tr> <td>7日±2 (+1)</td><td>9</td></tr> <tr> <td>14日±3</td><td>4</td></tr> </table>	3日±1	11	7日±2 (+1)	9	14日±3	4
3日±1	11						
7日±2 (+1)	9						
14日±3	4						

表ト-88-3 治験実施計画書不遵守事項とその採否理由一覧表

プロトコール違反内容		症例の採否			症例採否理由
		有効性	安全性	有用性	
レーザー-フレアセカルタ-基準外	投与前フレア値157オントカウント/msec未満	○	○	○	担当医判定は臨床所見全般より評価を行うため有効性、安全性ともに採用
前治療違反	スルロド [®] 薬、非スルロド [®] 薬、抗PG薬使用	×	○	×	除外基準に抵触するため安全性のみ採用
併用薬違反	スルロド [®] 薬、消炎酵素薬、感冒薬、抗PG薬	×	○	×	併用薬剤・併用処置の基準に抵触するため安全性のみ採用
投与期間不足（5日未満）	副作用による中止	×	○	×	投与5日未満であるが副作用を発現したため安全性のみ採用
	随伴症状による中止 患者来院せず	×	×	×	投与5日未満のため有効性、安全性とともに不採用 投与5日未満のため有効性、安全性とともに不採用
視力検査未実施	投与前後の測定未実施	○	○	○	担当医判定に影響のない項目のため有効性、安全性ともに採用
眼圧検査未実施	投与前後の測定未実施	○	○	○	担当医判定に影響のない項目のため有効性、安全性ともに採用
投与期間超過	18日以上投与	○	○	○	効果判定可能なため有効性、安全性ともに採用
細隙灯顕微鏡観察未実施	3±1日 7±2 (+1) 日 14±3日	○	○	○	担当医判定は臨床所見全般より評価を行うため有効性、安全性ともに採用
レーザー-フレアセカルタ-未測定	3±1日 7±2 (+1) 日 14±3日	○	○	○	担当医判定は臨床所見全般より評価を行うため有効性、安全性ともに採用

※委員会判定の採否は、担当医判定採用例について下記の事項に該当するものは不採用とした。

・投与開始前のフレア値が157オントカウント/msec未満のもの。

・投与開始前または投与2週目のフレア値が測定されていないもの（投与開始前と投与2週目のフレア比により判定を行うため）。

② 患者背景

効果判定解析対象例40例の患者背景を表ト-89に示す。

表ト-89 患者背景

性 別	男 女	19 21	な あ り	29 11
年 齢	~ 19 歳	2	な あ り	26
	20 ~ 29 歳	6	な あ り	14
	30 ~ 39 歳	3	な あ り	23
	40 ~ 49 歳	7	な あ り	17
	50 ~ 59 歳	12	内*ステロイド薬	10
	60 ~ 69 歳	9	その他の	13
	70 ~ 歳	1		
	min ~ max	14~73		
	平 均	47.4		
入院・外来	入 院 外 来	1 39	急 性 期	23
診 断 名	〔内因性〕		慢 性 期	12
	不 明	23	不 明	5
	ペーチェット病	1	併用薬剤	な あ り
	サルコイドーシス	5	な あ り	13 27
	ポスナーシュロスマン症候群	1	な あ り	37 3
	原田病	1	3 ~ 4 日	1
	急性前部ぶどう膜炎	1	5 ~ 7 日	3
	HTLV-1関連前部ぶどう膜炎	2	8 ~ 14 日	24
	糖尿病虹彩炎	1	15 ~ 21 日	12
	糖尿病性	1	min ~ max	3~21
	強直性脊椎炎	1	平 均	13.8
* 重複集計				
〔外因性〕				
	外傷性	2		
	角膜鉄片異物による外傷性虹彩炎	1		

③ 有効性

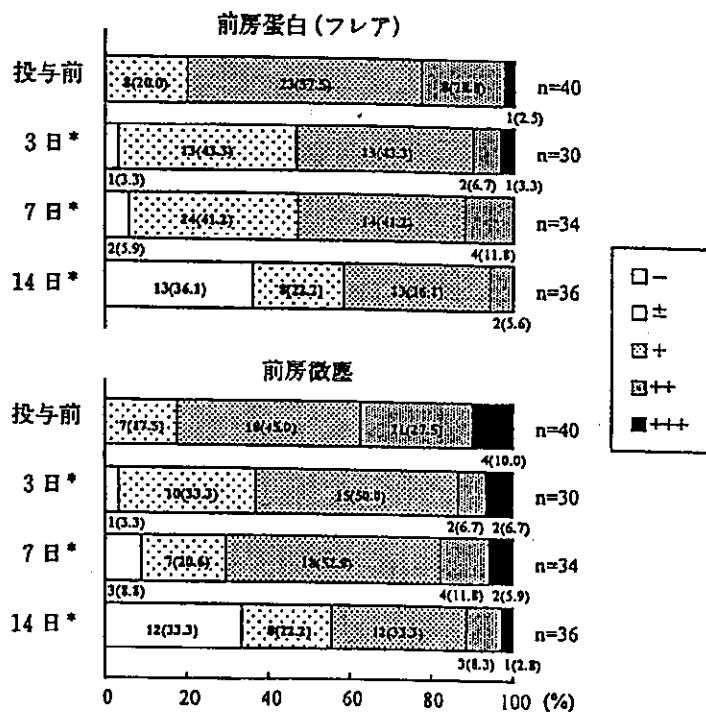
a) 担当医判定

解析対象例40例の全般有効度を表ト-90に示す。累積有効率は62.5% (25/40) で、このうち内因性の症例では59.5% (22/37)、外因性の症例では100% (3/3) であった。悪化の5例はいずれも内因性疾患で、ペーチェット病1例、サルコイドーシス2例、不明2例であった。なお、炎症所見の指標となる細隙灯顕微鏡所見の推移は図ト-18に示すとおり、前房微塵及び前房蛋白（フレア）は、投与前と比較して3日以降有意な改善を認めた。

表ト-90 全般有効度

	著 効	有 効	無 効	悪 化	計	累積有効率 (有効以上)
内因性	7 (18.9)	15 (40.5)	10	5	37	22/37 (59.5)
外因性	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	3	3/3 (100.0)
計	9 (22.5)	16 (40.0)	10	5	40	25/40 (62.5)

()内は%



* : 群内・期間比較（投与前との比較） Dunn modulus (5 %)、
p < 0.0167 (Wilcoxonの1標本検定)

図ト-18 前房蛋白 (フレア) 及び前房微塵の推移

b) 統一判定

レーザーフレアセルメーターのフレア値の推移に基づく統一判定解析対象例27例の有効率を表ト-91に示す。累積有効率は51.9% (14/27) で、このうち内因性の症例では48.0% (12/25)、外因性の症例では100% (2/2) であった。

表ト-91 統一判定

	著効	有効	無効	悪化	計	累積有効率 (有効以上)
内因性	9 (36.0)	3 (12.0)	7	6	25	12/25 (48.0)
外因性	2 (100.0)	0 (0.0)	0	0	2	2/2 (100.0)
計	11 (40.7)	3 (11.1)	7	6	27	14/27 (51.9)

()内は%

④ 安全性

a) 概括安全度

解析対象例48例のうち、「副作用は起きたが継続投与可能（処置なし）」4.2%（2/48）、「副作用のため投与中止（処置なし）」2.1%（1/48）であった（表ト-92）。

表ト-92 概括安全度

副作用 なし	副 作 用 あ り				計	
	継続投与可能		投 与 中 止			
	処置なし	処置あり	処置なし	処置あり		
45 (93.8)	2 (4.2)	0	1 (2.1)	0	48	

()内は%

b) 副作用

副作用発現率は表ト-93に示すように6.3%（3/48）であった。副作用の内訳は表ト-94に示すように「点状表層角膜炎」「眼瞼縁がしみる」「充血、熱感、しみる」を各1例認めたが、いずれも一過性の所見であった。また、眼圧についても特記すべき変動は認めなかった。

解析対象例のうち、血液検査を実施した17例においては、特記すべき変動は認めなかった（表ト-96）。

表ト-93 副作用

因 果 関 係*	概括安全度解析対象例数 48例		
	I ~ III	IV	計
副 作 用 発 現 例 数	3	0	3
副 作 用 発 現 率 (%)	6.3	0	6.3
副 作 用 発 現 件 数	5	0	5
副 作 用 の 種 類			
点状表層角膜炎	1		1
眼瞼縁がしみる	1		1
充 血	1		1
熱 感	1		1
し め る	1		1

* I : 明らかに関連あり、II : 多分関連あり、III : 関連ないともいえない、IV : 関連不明

表ト-94 副作用症例一覧

症 状	程 度	症状発現日 (投与後)	本剤の投与	処 置	症状経過 (発現後)	本剤との 因果関係
点状表層角膜炎	軽	14日後	継続	無	21日後消失	多分関連あり
眼瞼縁がしみる	軽	1日後	継続	無	45日後消失	多分関連あり
充血、熱感、しみる	軽	投与開始日	中止	無	6日後消失	関連ないとも いえない

c) 隨伴症状

隨伴症状の内訳について、表ト-95に示した。

表ト-95 隨伴症状一覧表

No	症 状	程 度*	発症 発現日 (投与後)	症状経過 (発現後)	本剤の投与 (中止理由)	処 置	「因果関係なし」とした理由*2
1	結膜炎 (ウイルス性疑い)	中	12日後	12日後消失	継続	あり	ウイルス性結膜炎が疑われたため
2	頭痛	不明	詳細不明	詳細不明	継続	詳細不明	理由③ 副作用・随伴症状記載欄記載なし 備考 頭痛がみられたが薬剤との因果関係はないと考えられた
3 (*)	網膜浸出斑 (トキソプラズマ性)	中	4日後	詳細不明	中止 (他剤投与目的のため)	あり	診断名 前部ぶどう膜炎(内因性トキソプラズマ網脈絡膜炎) 投与前日に認めなかった網膜浸出斑及び硝子体混濁の増悪を投与4日後に認めトキソプラズマ網脈絡膜炎の診断のもとアセチルスピラマイシン、プレドニン投与目的にて中止。(有効度、安全度判定不能)
4 (*)	かすみ	中	開始日	43日後軽快	中止 (本人の希望)	あり	かすみの主たる原因は併用した散瞳薬と炎症の増悪によるものが考えられる。(有効度、安全度判定不能)

(*)：解析完全除外症例

*1、*2 表ト-13-1 案外参照

d) 臨床検査

血液学的検査について、表ト-96に示した。

表ト-96 第III相一般試験(前部ぶどう膜炎Ⅰ期)における臨床検査のまとめ

検査項目	群	総投与症例	実施例数	実施率*	投与前	投与後	対応のあるt検定
WBC	AHR	51	18	35.3	5429±1375	5099±1140	n.s.
RBC	AHR	51	16	31.4	453±36	461±60	n.s.
Hgb	AHR	51	16	31.4	13.7±1.3	13.6±1.4	n.s.
Hct	AHR	51	16	31.4	41.0±4.2	41.9±4.5	n.s.
Plt	AHR	51	16	31.4	23.9±5.3	22.0±5.3	p=0.0036***
GOT	AHR	51	17	33.3	18.6±9.4	17.6±6.3	n.s.
GPT	AHR	51	17	33.3	13.8±10.0	12.4±6.3	n.s.
ALP	AHR	51	16	31.4	74.0±113.0	68.3±102.4	n.s.
γ-GTP	AHR	51	17	33.3	19.1±23.6	15.0±10.4	n.s.
LDH	AHR	51	17	33.3	229.1±109.1	233.8±116.6	n.s.
T-chol	AHR	51	16	31.4	206.1±43.8	207.1±52.4	n.s.
TG	AHR	51	4	7.8	128.0±65.9	129.5±80.6	n.s.
BUN	AHR	51	17	33.3	14.6±4.9	14.5±3.4	n.s.
CRE	AHR	51	17	33.3	0.8±0.1	0.8±0.2	n.s.

対応のあるt検定 ***: p<0.001、n.s.:有意差なし

AHRは0.1%濃度

Plt:有意差はあるものの正常値内の変動であり臨床的に問題ないと判断した。

* : P.228案外参照

⑤ 全般有用度

解析対象例40例の全般有用度を表ト-97に示す。累積有用率は62.5% (25/40) で、このうち内因性の症例では59.5% (22/37)、外因性の症例では100% (3/3) であった。

表ト-97 全般有用度

	極めて有用	有用	やや有用	有用と思わない	好ましくない	計	累積有用率 (有用以上)
内因性	7 (18.9)	15 (40.5)	0	11	4	37	22/37 (59.5)
外因性	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	0	3	3/3 (100.0)
計	9 (22.5)	16 (40.0)	0	11	4	40	25/40 (62.5)

()内は%

(ii) 第Ⅱ期試験

第Ⅰ期試験の2週間投与終了後、本剤の継続点眼により炎症のコントロールが可能あるいは継続点眼が必要と判断された症例について第Ⅰ期試験と同じ方法で引き続き最長13週間の長期投与試験を実施した。ただし、観察は2週目以降、2週間毎あるいは投与終了時に行った。また、評価方法及び評価基準は下記に示すとおりである。

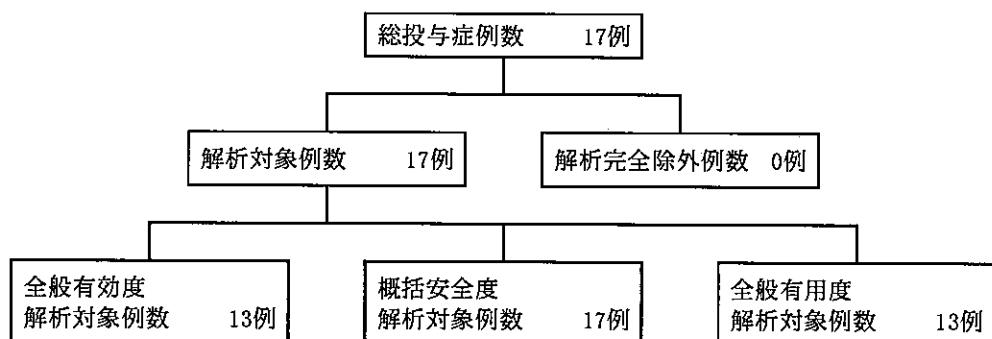
全般有効度：投与開始前と投与終了時の前房蛋白の消退及び臨床所見全般の推移を勘案し、(担当医判定)
有効、無効、悪化の3段階で評価した。

概括安全度：前期第Ⅱ相試験に同じ

全般有用度：全般有効度、概括安全度から総合的に判断し、極めて有用、有用、有用と思わない、好ましくないの4段階で評価した。

① 症例の内訳

総投与症例17例の内訳を図ト-19、不採用例の内訳を表ト-98に示す。症例検討会において症例の取り扱いを検討し、投与期間3週以上の症例はすべて長期投与症例として採用した。その結果、総投与症例17例のうち、4例が効果判定に不適格と判断し、概括安全度のみの解析対象例とした。



図ト-19 症例の内訳

表ト-98 不採用例数とその理由

		例数	全般有効度	概括安全度	全般有用度
不採用の内訳	不採用例数	4	4	0	4
	除外例	例 数	1	1	0
	理由	前治療違反	1	×	○
	逸脱例	例 数	3	3	0
	理由	併用薬違反	3	×	○
					×

○：採用、×：不採用

② 患者背景

効果判定解析対象例13例の患者背景を表ト-99に示す。

表ト-99 患者背景

性 別	男 女	3 10	な し り	6 7
年 齢	40 ~ 49 歳	3	前 治 療 薬	な し り
	50 ~ 59 歳	6	内* 訳	ステロイド その他
	60 ~ 69 歳	4		5 5
	min ~ max 平 均	46~69 56.2		急 性 期 慢 性 期 不 明
入院・外来	入 院 外 来	0 13	経 過	6 7 0
診 断 名	[内因性] 不 明	7	ス テ ロ イ ド 緑 内 障	な し り 13 0
	サルコイドーシス	2	併 用 薬 劑	な し り 2 11
	ポスナーシュロスマン症候群	1	併 用 处 置	な し り 12 1
	HTLV-1関連前部ぶどう膜炎	1		22 ~ 28 日 29 ~ 42 日 43 ~ 56 日 57 ~ 70 日 71 ~ 91 日
	糖尿病	1		3 3 1 0 6
	強直性脊椎炎	1		min ~ max 平 均
基 础 疾 患	な し り	8 5		22~91 57.8
既 往 歴	な し り	7 6		

* 重複回答

③ 有効性

a) 全般有効度

解析対象例の全般有効度は表ト-100に示すように76.9% (10/13) の有効率であった。また、第Ⅰ期試験終了時の全般有効度と第Ⅱ期試験終了時の全般有効度を比較して、臨床効果が有効以上を維持した症例及び改善した症例は表ト-101に示すように10例（著効、有効→有効8例、無効→有効2例）であった。また、長期投与により悪化した症例は、内因性（不明）疾患の1例（無効→悪化）のみであった。

表ト-100 全般有効度

有 効	無 効	悪 化	計
10 (76.9)	2	1	13

()内は%

表ト-101 全般有効度の推移

		長期投与試験終了時の全般有効度			
		有 効	無 効	悪 化	計
一般臨床 試験終了 時の全般 有効度	著 効	2			2
	有 効	6	1		7
	無 効	2		1	3
	悪 化		1		1
	計	10	2	1	13

④ 安全性

a) 概括安全度

解析対象例17例のうち、1例「副作用は起きたが継続投与可能（処置なし）」と判定されたが、これは投与開始1日後に発現し、その後も継続していた「眼瞼縁がしみる」で、程度も軽度であった（表ト-94）。また、眼圧についても特記すべき変動は認めなかった。

解析対象例のうち、血液検査を実施した11例においても特記すべき変動は認めず、長期投与によると思われる特異な症状は認めなかった（表ト-103）。

b) 障伴症状

障伴症状の内訳について、表ト-102に示した。

表ト-102 障伴症状一覧表

No	症 状	程度*1	発症 発現日(投与後)	症状経過 (発現後)	本剤の投与	処 置	「因果関係なし」とした理由*2
1	膝関節炎(右)	不明	61日後	詳細不明	継 続	あり	理由③ 副作用・障伴症状記載欄記載なし 備考 投与61日目(右)膝関節炎, 既往歴 甲状腺機能亢進症
2	頭 痛	不明	詳細不明	詳細不明	継 続	詳細不明	理由③ 副作用・障伴症状記載欄記載なし 備考 頭痛がみられたが薬剤との因果関係 はないと考えられた
3	眼圧上昇	軽	28日後	7日後消失	中 止	あり	診断名 前部ぶどう膜炎(サルコイドーシス) 原疾患によるものと考えられたため

*1、*2 表ト-13-1欄外参照

c) 臨床検査

血液学的検査について、表ト-103に示した。

表ト-103 第III相一般試験（前部ぶどう膜炎 II期）における臨床検査のまとめ

検査項目	群	総投与症例	実施例数	実施率*	投与前	投与後	対応のあるt検定
WBC	AHR	17	8	47.1	5938±1938	5988±2476	n.s.
RBC	AHR	17	8	47.1	415±30	411±44	n.s.
Hgb	AHR	17	8	47.1	12.8±0.9	12.8±1.4	n.s.
Hct	AHR	17	8	47.1	38.6±3.2	37.8±4.2	n.s.
Plt	AHR	17	8	47.1	22.1±2.7	21.5±3.0	n.s.
GOT	AHR	17	7	41.2	20.7±7.8	20.9±6.9	n.s.
GPT	AHR	17	7	41.2	18.3±7.5	19.4±11.0	n.s.
ALP	AHR	17	6	35.3	76.0±124.4	71.1±120.1	n.s.
γ-GTP	AHR	17	6	35.3	19.8±17.9	20.5±20.8	n.s.
LDH	AHR	17	5	29.4	223.2±171.3	204.0±136.8	n.s.
T-chol	AHR	17	9	52.9	224.9±32.6	235.7±53.4	n.s.
TG	AHR	17	3	17.6	152.7±102.6	140.7±80.3	n.s.
BUN	AHR	17	8	47.1	16.8±7.4	17.7±7.6	n.s.
CRE	AHR	17	8	47.1	0.8±0.6	0.8±0.6	n.s.

対応のあるt検定 n.s.:有意差なし

AHRは0.1%濃度

⑤ 有用性

a) 全般有用度

解析対象例13例の全般有用度は表ト-104に示すように76.9% (10/13) の累積有用率であった。

表ト-104 全般有用度

極めて有用	有用	有用と思わない	好ましくない	計	累積有用率(有用以上)
3 (23.1)	7 (53.8)	3	0	13	10/13 (76.9)

()内は%

(iii) 結論

前部ぶどう膜炎に対する0.1%濃度の1日2回点眼による有効性及び安全性を検討した。

ぶどう膜炎は外因性と内因性の2種に大別され、外因性疾患は異物や機械的刺激によるものでPGが高く関与する。一方、内因性疾患においては原因を特定することが困難であり、難治性の症例が多く、ステロイド薬を投与されても長期治療を要する症例が少なくない。

今回の試験で本剤の2週間投与により、炎症所見の指標である前房微塵及び前房蛋白は経時に有意な改善を示し、更に、長期投与においても抗炎症作用は維持され、炎症のコントロールが可能であった。副作用としては、点眼時刺激が2例、点状表層角膜炎が1例発現したが、程度は軽度で、また長期投与による新たな副作用の発現も認めなかった。

以上の結果から、本剤の前部ぶどう膜炎に対する有効性及び症例数は少ないものの長期間の投与に際しての安全性が示唆された。

しかしながら、他剤との比較試験を行っていないことから、前部ぶどう膜炎に対する本剤の臨床的有用性の検証が完全ではなかったものと考え、「前部ぶどう膜炎」を申請効能から除外した。

* : P.228欄外参照

(6) 高齢者に対する臨床試験成績のまとめ

臨床第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を通じて、AHRを投与した全症例〔術後炎症、外眼部炎症（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎・上強膜炎）、前部ぶどう膜炎〕を対象に、非高齢者（65歳未満）と高齢者（65歳以上）とに層別し、高齢者に対する有効性と安全性を検討した。

なお、有効性については評価方法及び評価基準が試験により異なることから、有効性及び有用性は評価基準の定まった後期第Ⅱ相試験「至適用法・用量設定試験（至適濃度の検討）」以降について検討した。

1) 有効性

術後炎症、前部ぶどう膜炎及び外眼部炎症の有効性を、各々表ト-105、ト-106、ト-107に示す。

術後炎症での累積有効率は、65歳未満75.8%（75/99）に対し、65歳以上は83.5%（182/218）であった（表ト-105）。外眼部炎症での累積有効率は、65歳未満62.8%（49/78）に対し、65歳以上は63.2%（24/38）であった（表ト-106）。前部ぶどう膜炎での累積有効率は、65歳未満64.7%（22/34）に対し、65歳以上は50.0%（3/6）であった（表ト-107）。

表ト-105 術後炎症の有効性

年齢 (歳)	著効	有効	無効	悪化	計	累積有効率 (有効以上)	Fisherの直接確率計算 (「有効以上」と「それ以外」で検定)
<65	20 (20.2)	55 (55.6)	18	6	99	75/99 (75.8)	$p_0 = 0.1219$ n.s.
≥65	64 (29.4)	118 (54.1)	24	12	218	182/218 (83.5)	

n.s.：有意差なし、（ ）内は%

表ト-106 外眼部炎症の有効性

年齢 (歳)	著効	有効	やや 有効	無効	計	累積有効率 (有効以上)	Fisherの直接確率計算 (「有効以上」と「それ以外」で検定)
<65	20 (25.6)	29 (37.2)	10	19	78	49/78 (62.8)	$p_0 = 1.0000$ n.s.
≥65	14 (36.8)	10 (26.3)	5	9	38	24/38 (63.2)	

n.s.：有意差なし、（ ）内は%

表ト-107 前部ぶどう膜炎の有効性

年齢 (歳)	著効	有効	無効	悪化	計	累積有効率 (有効以上)	Fisherの直接確率計算 (「有効以上」と「それ以外」で検定)
<65	7 (20.6)	15 (44.1)	7	5	34	22/34 (64.7)	$p_0 = 0.6540$ n.s.
≥65	2 (33.3)	1 (16.7)	3	0	6	3/6 (50.0)	

n.s.：有意差なし、（ ）内は%

2) 安全性

① 概括安全度

概略安全度を表ト-108に示す。「副作用なし」は65歳未満の95.0% (285/300) に対し、65歳以上は98.6% (413/419) で、65歳以上の方が65歳未満よりも有意に高い安全性を示した。

表ト-108 安全性

年齢 (歳)	副作用 なし	副 作 用 あ り				計	Fisherの直接確率計算 (副作用の有無で検定)		
		継続投与可能		投 与 中 止					
		処置なし	処置あり	処置なし	処置あり				
<65	285 (95.0)	7 (2.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	5 (1.7)	300	$p_0 = 0.006439^*$		
≥65	413 (98.6)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)	419			

* : $p < 0.05$ 、()内は%

② 副作用

副作用の発現率は65歳未満が5.0% (15/300)、65歳以上が1.4% (6/419) で、65歳以上の方が65歳未満よりも、副作用発現率は低かった（表ト-109）。

表ト-109 副作用

安全性解析対象例数	65歳未満			65歳以上		
	300例		計	419例		計
因 果 関 係*	I～V	VI	計	I～V	VI	計
異常症状発現例数	14	1	15	4	2	6
異常症状発現率(%)	4.7	0.3	5.0	1.0	0.5	1.4
異常症状発現件数	17	1	18	4	4	8
副 作 用 の 種 類	点状表層角膜炎		1		1	
	角膜びらん	2		2	1	2
	角膜上皮剥離	2		2	1	1
	角膜浮腫				1	1
	結膜充血	2		2	1	1
	結膜濾胞	1		1		
	眼瞼炎	2	1	3		
	黄斑部浮腫				1	1
	搔痒感	1		1		
	刺激感(しみる)	3		3		
熱感	1		1			
点眼時眼痛	2		2		1	1

* I : 明らかに関連あり、II : 多分関連あり、III : 関連あり、IV : 関連が疑わしい、V : 関連ないともいえない、VI : 関連不明、不明

3) 有用性

術後炎症、前部ぶどう膜炎及び外眼部炎症の有用性を、各々表ト-110、ト-111、ト-112に示す。

術後炎症における累積有用率は、65歳未満の68.7% (68/99) に対し65歳以上は78.0% (170/218) で高齢者における有用性の方が非高齢者よりも高い傾向を示した（表ト-110）。有用性の違いは、両群間の副作用の発現率に起因するものであるが、少なくとも本剤の65歳以上の高齢者に対する使用を制限するものではなかった。一方、外眼部炎症の累積有用率は、65歳未満の61.5% (48/78) に対し65歳以上は63.2% (24/38) で（表ト-111）、また、前部ぶどう膜炎の累積有用率は、65歳未満の64.7% (22/34) に対し65歳以上は50.0% (3/6) で（表ト-112）、いずれも両群間に有意な差はなかった。

表ト-110 術後炎症の有用性

年齢(歳)	極めて有用	有用	やや有用	有用と思わない	好ましくない	計	累積有用率(有用以上)	Fisherの直接確率計算 ('有用以上'と'それ以外'で検定)
<65	19 (19.2)	49 (49.5)	10	20	1	99	68/99 (68.7)	$p_0 = 0.0925^+$
≥65	58 (26.6)	112 (51.4)	18	28	2	218	170/218 (78.0)	

+ : $0.05 < p < 0.10$ 、()内は%

表ト-111 外眼部炎症の有用性

年齢(歳)	極めて有用	有用	やや有用	有用と思わない	好ましくない	計	累積有用率(有用以上)	Fisherの直接確率計算 ('有用以上'と'それ以外'で検定)
<65	19 (25.6)	28 (37.2)	9	19	2	78	48/78 (61.5)	$p_0 = 1.0000$ n.s.
≥65	14 (36.8)	10 (26.3)	5	9	0	38	24/38 (63.2)	

n.s. : 有意差なし、()内は%

表ト-112 前部ぶどう膜炎の有用性

年齢(歳)	極めて有用	有用	やや有用	有用と思わない	好ましくない	計	累積有用率(有用以上)	Fisherの直接確率計算 ('有用以上'と'それ以外'で検定)
<65	7 (20.6)	15 (44.1)	0	8	4	34	22/34 (64.7)	$p_0 = 0.6540$ n.s.
≥65	2 (33.3)	1 (16.7)	0	3	0	6	3/6 (50.0)	

n.s. : 有意差なし、()内は%

4)まとめ

術後炎症、外眼部炎症及び前部ぶどう膜炎に対する試験成績を65歳未満と65歳以上に層別し、有効性と安全性並びに有用性について検討した。有効性に関しては、両群間に有意な差はなかった。一方、安全性においては、65歳以上の方が65歳未満よりも副作用の発現が有意に少なかった。

2. 臨床試験成績のまとめ

(1) 有効性のまとめ

試験別・背景因子別に層別した有効性の結果を表ト-113に示す。なお、前眼部炎症性疾患については評価基準が確立した後期第Ⅱ相試験「至適用法・用量設定試験（至適濃度の検討）」以降についてまとめた。

1) 前眼部炎症性疾患

前眼部炎症性疾患として術後炎症を対象とした解析対象症例の有効率は81.1%（257/317）であった。

投与期間別においては、1～4日は13.5%（5/37）であるのに対して、5日以上は90.0%（252/280）と高い有効率を示した。なお、術後炎症（ト-④、⑤）における有効性の評価は、投与期間5日以上の症例については、その投与期間に関わらず投与7（±2）日目に行い、5日未満の症例は最終投与日に行っていることから、投与期間5日以上の症例をまとめて集計した。

この投与期間が4日未満の37例は本剤のみでは術後の初期の炎症を、抑えきれずに投与が打ち切られた症例であった。

その他の背景因子については、特に効果に及ぼす影響はないものと考えられた。

2) 外眼部炎症性疾患

外眼部炎症性疾患として眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎（上強膜炎を含む）を対象とした解析対象症例の有効率は63.5%（73/116）で、各疾患別においては、眼瞼炎は66.7%（6/9）、結膜炎63.2%（60/95）、角膜炎0%（0/1）、強膜炎（上強膜炎を含む）63.6%（7/11）であった。

投与期間別においては、4日未満は100.0%（1/1）、5～9日は61.5%（8/13）、10～17日は61.1%（58/95）、18～24日は83.3%（5/6）、25日以上は100.0%（1/1）であり、全ての期間において60%以上の有効率を示した。

また、その他の背景因子についても、特に効果に及ぼす影響はないものと考えられた。

(2) 安全性のまとめ

試験別・副作用の種類別発現頻度を表ト-114に、背景因子別・副作用の種類別発現頻度を表ト-115に示す。

副作用の種類別発現頻度は719例中21例（2.9%）であった。副作用の内容は、角膜上皮障害*に関する所見が10件（1.4%）で、その内訳は、点状表層角膜炎1件（0.1%）、角膜びらん5件（0.7%）、角膜上皮剥離3件（0.4%）、角膜浮腫1件（0.1%）であった。また、その他の他覚的所見としては、結膜充血3件（0.4%）、結膜濾胞1件（0.1%）、眼瞼炎3件（0.4%）、黃斑部浮腫1件（0.1%）であった。一方、自覚症状に関する訴えは8件（1.1%）で、その内訳は、搔痒感1件（0.1%）、刺激感（しみる）3件（0.4%）、熱感1件（0.1%）、点眼時眼痛3件（0.4%）であった。

* : NSAIDsの経口投与における副作用の一つに消化管潰瘍がある。この副作用はNSAIDsのCOX阻害作用により、正常組織におけるCOX-1のプロスタグランジン合成を阻害することから、プロスタグランジンの不足によって胃粘膜血流量維持、胃酸分泌、消化管運動及び細胞保護作用に異常が生じるためと考えられている。一方、角膜ではプロスタグランジンが細胞増殖に関与していることから、その不足により上皮障害が生じると考えられている。角膜上皮障害は消化管潰瘍と同様にNSAIDsに特異的な所見の一つであり、同種・同効薬であるジクロフェナクナトリウム点眼液の1.3%（101件/7596例）と、ほぼ同程度で特に本剤に多く認められるものではない。

背景因子別・副作用の種類別発現頻度は以下のとおりであった。

① 疾患名別

疾患名別の副作用発現頻度は、術後炎症521例中8例(1.5%)10件、外眼部炎症〔眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎(上強膜炎を含む)〕128例中10例(7.8%)11件、前部ぶどう膜炎70例中3例(4.3%)5件であった。

② 投与期間、用法・用量別

投与期間別では2日以内44例中4例(9.1%)7件、3~7日73例中7例(9.6%)9件、8~14日463例中8例(1.7%)8件、15~21日110例中2例(1.8%)2件、22日以上は29例中0例であった。

用法・用量別では、点眼回数別において1日2回点眼574例中18例(3.1%)22件、1日4回点眼145例中3例(2.1%)4件であった。濃度別では、0.01%濃度76例中1例(1.3%)2件、0.1%濃度568例中19例(3.3%)23件、0.2%濃度75例中1例(1.3%)1件であった。

申請用法・用量である0.1%濃度、1日2回点眼では、423例中13例(3.1%)16件であった。

③ 性別・年齢別

性別では、男274例中8例(2.9%)9件、女445例中13例(2.9%)17件であった。

年齢別では、14~19歳は6例中1例(16.7%)3件、20~29歳は39例中4例(10.3%)4件、30~49歳は80例中1例(1.3%)1件、50~59歳は103例中3例(2.9%)3件、60~64歳は72例中6例(8.3%)6件、65~69歳は133例中2例(1.5%)3件、70~74歳は102例中3例(2.9%)4件、75歳以上は184例中1例(0.5%)1件であった。

④ 併用薬

全719例の内、合成抗菌剤点眼液または眼軟膏が併用された症例は494例、合成抗菌剤内服薬が併用された症例が9例であった。そのうち、8例(10件)において副作用が認められたが、その内容は角膜びらん4件、角膜上皮剥離2件、角膜浮腫1件、結膜炎1件、結膜充血1件、黄斑部浮腫1件であり、いずれも全身的な副作用は認められず、全て眼局所におけるものであった。

以上の結果から、0.1%AHRの1日2回点眼は外眼部及び前眼部の炎症性疾患に対して優れた有効性と高い安全性を有する薬剤であると考える。

表ト-113 試験別・背景因子別有効性一覧表(1)：外眼部炎症性疾患

試験の区分		第Ⅲ相比較試験			一般臨床試験			外眼部炎症性疾患の合計				
		東京大学他 計31施設		同愛記念病院他 計5施設								
背景因子	症例数	評価 対象 例数	有効 以上 例数	有効率 (%)	評価 対象 例数	有効 以上 例数	有効率 (%)	評価 対象 例数	有効 以上 例数	有効率 (%)		
		性 別	男	32	15	46.9	8	6	75.0	40	21	52.5
			女	61	44	72.1	15	8	53.3	76	52	68.4
年 齢	19歳	1	1	100.0	1	1	100.0	2	2	100.0		
	20~29歳	20	11	55.0	1	0	0.0	21	11	52.4		
	30~39歳	20	10	50.0	1	0	0.0	21	10	47.6		
	40~49歳	11	10	90.9	4	3	75.0	15	13	86.7		
	50~59歳	12	9	75.0	2	1	50.0	14	10	71.4		
	60~64歳	3	2	66.7	2	1	50.0	5	3	60.0		
	65~69歳	16	9	56.3	5	3	60.0	21	12	57.1		
	70~74歳	4	3	75.0	2	2	100.0	6	5	83.3		
	75~86歳	6	4	66.7	5	3	60.0	11	7	63.6		
入院・外来	入 院	3	2	66.7	0	0	0.0	3	2	66.7		
	外 来	90	57	63.3	23	14	60.9	113	71	62.8		
診 断 名	眼瞼炎	8	5	62.5	1	1	100.0	9	6	66.7		
	結膜炎	75	48	64.0	20	12	60.0	95	60	63.2		
	角膜炎	1	0	0.0	0	0	0.0	1	0	0.0		
	強膜炎(上強膜炎を含む)	9	6	66.7	2	1	50.0	11	7	63.6		
基礎疾患・合併症	な し	73	45	61.6	17	9	52.9	90	54	60.0		
	あ り	20	14	70.0	6	5	83.3	26	19	73.1		
前 治 療 薬	な し	80	50	62.5	19	10	52.6	99	60	60.6		
	あ り	13	9	69.2	4	4	100.0	17	13	76.5		
併 用 薬	な し	80	50	62.5	22	13	59.1	102	63	61.8		
	あ り	13	9	69.2	1	1	100.0	14	10	71.4		
併 用 処 置	な し	92	58	63.0	23	14	60.9	115	72	62.6		
	あ り	1	1	100.0	0	0	—	1	1	100.0		
投 与 期 間	3~4日	0	0	—	1	1	100.0	1	1	100.0		
	5~9日	10	8	80.0	3	0	0.0	13	8	61.5		
	10~17日	77	46	59.7	18	12	66.7	95	58	61.1		
	18~24日	5	4	80.0	1	1	100.0	6	5	83.3		
	25~28日	1	1	100.0	0	0	—	1	1	100.0		

表ト-113 試験別・背景因子別有効性一覧表(2)：前眼部炎症性疾患

背景因子	性 別	試験の区分	後序第Ⅱ相試験 (全適応症の検討)		第Ⅲ相比較試験		前眼部炎症性疾患の合併 (効)		前眼部炎症性疾患の合併 (効)		前眼部炎症性疾患の合併 (効)	
			東京大学 他 計16施設		東京大学 他 計22施設		東京大学 他 計13施設		東京大学 他 計1期		東京大学 他 計13施設	
			症 例 数	評 価 対 象 数	有 效 率 (%)	有 效 上 数	有 效 率 (%)	有 效 上 数	有 效 率 (%)	有 效 上 数	有 效 率 (%)	有 效 上 数
年 齢	男	96	82	85.4	38	30	78.9	134	112	83.6	19	68.4
	女	116	87	70.0	67	58	86.6	183	145	79.2	21	57.1
	14~19歳	0	0	—	0	0	—	0	0	—	2	1
	20~29歳	1	1	100.0	0	0	—	1	100.0	6	3	50.0
	30~39歳	2	2	100.0	1	1	100.0	3	3	1	1	33.3
	40~49歳	11	9	81.8	6	4	66.7	17	13	76.5	7	24
	50~59歳	34	23	67.6	12	7	58.3	46	30	65.2	12	7
	60~64歳	22	20	90.9	10	8	80.0	32	28	87.5	4	4
	65~69歳	43	33	76.7	14	12	85.7	57	45	78.9	5	2
	70~74歳	40	31	77.5	21	19	90.5	61	50	82.0	1	1
入院・外来	75~90歳	59	50	84.7	41	37	90.2	100	87	87.0	0	—
	入院	210	167	79.5	104	87	83.7	314	254	80.9	1	0
	外来	2	2	100.0	1	1	100.0	3	3	100.0	39	25
	術 後 炎症	212	169	79.7	105	68	83.8	317	257	81.1	0	—
	術後部ぶどう膜炎	0	0	—	0	0	—	—	—	—	40	25
基礎疾患・合併症	なし	122	96	78.7	60	53	88.3	182	149	81.9	29	16
	あり	90	73	81.1	45	35	77.8	135	108	80.0	11	9
	なし	204	163	79.9	103	86	83.5	307	249	81.1	—	—
	あり	8	6	75.0	2	2	100.0	10	8	80.0	—	—
術 中 合併症	ECCE	87	57	65.5	28	21	75.0	115	78	67.8	—	—
	KPE	125	112	89.6	77	67	87.0	202	179	88.6	—	—
	なし	212	169	79.7	105	88	83.8	317	257	81.1	16	16
術 式	内視鏡	1~4日	30	4	13.3	7	1	14.3	37	5	13.5	1
	5~9日	14	127	75.6	98	82	83.7	24	209	78.6	3	22
	10~17日	141	44	42	95.5	7	6	85.7	51	48	94.1	3
併用薬	なし	168	127	75.6	98	82	83.7	24	224	78.6	3	22
	あり	44	42	95.5	7	6	85.7	51	48	94.1	3	22
	なし	212	169	79.7	105	88	83.8	317	257	81.1	16	16
併用処置	なし	0	0	—	0	0	—	0	0	—	13	8
	あり	212	169	79.7	105	68	83.8	317	257	81.1	16	16
	なし	168	127	75.6	98	82	83.7	24	224	78.6	3	22
投与期間	1~4日	30	4	13.3	7	1	14.3	37	5	13.5	1	—
	5~9日	14	127	75.6	98	82	83.7	24	224	78.6	3	22
	10~17日	141	44	42	95.5	7	6	85.7	51	48	94.1	3
投与期間	18~24日	14	165	90.7	83	5	87	88.8	252	90.0	4	4
	25~54日	13	0	—	0	0	—	13	0	0	0	—
	なし	0	0	—	0	0	—	—	—	—	13	5
用法・用量	申請用量以下(0.01%)	72	46	63.9	—	—	72	46	63.9	—	—	72
	申請用量以上(0.1%)	71	64	90.1	105	88	83.8	176	152	86.4	40	25

* 併用薬については、投与期間にかかわらず、有効性判定期間が7±2日であるため、5日以上投与されている症例についてのみ有効性を算出した。

表ト-114 試験別・副作用の種類別発現頻度一覧表

試験の区分	前期第II相試験		後期第II相試験		第III相試験		一般臨床試験		効能外		効能外	
	術後炎症	点眼回数の検討	至適濃度の検討	術後炎症	外眼部炎症	外眼部炎症	前部ぶどう膜炎	前部ぶどう膜炎	前部ぶどう膜炎		前部ぶどう膜炎	
									前部ぶどう膜炎 第I期	前部ぶどう膜炎 第II期 (長期投与)	前部ぶどう膜炎 (短期投与)	前部ぶどう膜炎 (長期投与)
代表施設数及び 施設数	東京大学 他 計9施設	東京大学 他 計4施設	東京大学 他 計16施設	東京大学 他 計22施設	東京大学 他 計31施設	同義記念病院 他 計5施設	東京大学 他 計13施設	東京大学 他 計9施設	東京大学 他 計13施設	東京大学 他 計13施設	東京大学 他 計13施設	東京大学 他 計13施設
累積全症例発現率	65	116	226	114	102	26	649	22	48	17	719	
副作用発現例数	0	3	4	1	7	3	18	0	3	(1)*1	21	
副作用発現件数	0	4	5	1	8	3	21	0	5	(1)*1	26	
副作用の種類	件数	発現率 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)	発現率 (%)
点状表面角膜炎							0		1	2.1		1
角膜びらん	1	0.9	3	1.3			1	3.8	5	0.8		0.1
角膜上皮剥離	2	1.7	1	0.4			3	0.5				0.7
角膜浮腫			1	0.4			1	0.2				0.4
結膜充血				1	0.9	1	1.0	2	0.3	1	2.1	0.4
結膜滲出					1	1.0	1	0.2				0.1
眼瞼炎					2	2.0	1	3.8	3	0.5		0.4
黄斑部浮腫	1	0.9					1	0.2				0.1
搔痒感							1	3.8	1	0.2		0.1
刺激感(しみる)					1	1.0		1	0.2	2	4.2	(1) 5.9*1
熱感							0	-	1	2.1		0.1
点眼時眼痛 ³					3	2.9	3	0.5				0.4

*1 第II期(長期投与)で発現した副作用(角膜炎)は長期投与により新たに発現したことから、長期投与の副作用として扱わないととした。

*2 一般臨床試験の前段ぶどう膜炎(第I期)から引き続き投与した症例であるため、合併症には含まれない。

*3 当初は本剤の副作用ではなく、点眼時の使用感として扱っていた「点眼時眼痛」をして取り扱った。また、使用上の注意の副作用として「眼痛【一過性】」とした。

表ト-115 背景因子別・副作用の種類別発現頻度一覧表¹

背景因子		対象例数		副作用				中止				副作用の重複・併用				副作用			
性別	年齢			効能		効果		効能		効果		効能		効能		効能		効能	
		男	女	外因	内因	外因	内因	外因	内因	外因	内因	外因	内因	外因	内因	外因	内因	外因	内因
年齢	14~19歳	3	3 ^a	6 ^a	0	1	16.7	0	3	0	1	16.7				1(1)	1(1)	1(1)	1(1)
	20~29歳	25	14	39	3	1	4	10.3	4	1	5	2	0	2	0.7	1	7	1.6	4(3)
	30~39歳	26	6	32	1	0	1	3.4	1	0	1	0	0	0	0.0	2	1(1)	1(1)	1(1)
	40~49歳	38	10	48	0	0	0	0.0	0	0	0	0	0	0	0.0	2	5.1		
	50~59歳	87	16	103	3	0	3	2.9	3	0	3	1	1	1	1.0	1(1)	1(1)	1(1)	
	60~69歳	66	6	72	5	1	6	8.3	5	1	6	2	2	2	2.8	2(1)	1(1)	1(1)	1(1)
入院・外来	65~74歳	120	13	133	2	0	2	1.5	3	0	3	1	1	1	0.8	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)
	75~84歳	101	1	102	3	0	3	2.9	4	0	4	2	2	2	2.0	2(1)	1(1)	1(1)	1(1)
	85~93歳	183	1	184	1	0	1	0.5	1	0	1	0	0	0	0.0	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)
診断名	入院	521	4	525	9	0	9	1.7	10	0	10	4	0	4	0.8	4(3)	3	1(1)	1(1)
	外来	128	66	194	9	3	12	6.2	8	5	13	4	1	5	2.6	1	1(1)	1(1)	1(1)
	術後炎症	521	-	521	8	-	8	1.5	10	-	10	4	-	4	0.8	4(3)	3	1(1)	1(1)
基礎疾患・合併症	眼瞼炎	10	-	10	1	-	1	10.0	1	-	1	1	-	1	10.0	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)
	結膜炎	105	-	105	8	-	8	7.6	8	-	8	2	-	2	1.9	1	1(1)	1(1)	1(1)
術式	角膜炎	1	-	1	0	-	0	0.0	0	-	0	0	-	0	0.0	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)
	強膜炎(上強膜炎を含む)	12	-	12	1	-	1	8.3	2	-	2	1	-	1	8.3	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)
術中合併症	筋膜炎	-	70	-	3	3	4.3	-	5	5	-	1	1	1.4				1(1)	1(1)
	筋膜炎(上筋膜炎)	392	46	438	10	2	12	2.7	11	4	15	4	1	5	1.1	2(1)	1(1)	1(1)	1(1)
前治療	ななし	257	24	291	8	1	9	3.2	10	1	11	4	0	4	1.4	3(2)	2	1(1)	1(1)
	あり	496	0	496	7	0	7	1.4	9	0	9	4	0	4	0.8	4(3)	2	1(1)	1(1)
併用薬	ななし	25	0	25	1	0	1	4.0	1	0	1	0	0	0	0.0	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)
	あり	ECCE	0	213	5	0	5	2.3	7	0	7	2	0	2	0.9	2(1)	3	1(1)	1(1)
併用処置	KPE	308	0	308	3	0	3	1.0	3	0	3	2	0	2	0.6	2(2)		1(1)	1(1)
	ななし	124	49	173	6	1	7	4.0	7	1	8	2	0	2	1.2	1	1(1)	1(1)	1(1)
投与回数・用量	あり	525	21	526	12	2	14	2.6	14	4	18	6	1	7	1.3	4(3)	3	1(1)	1(1)
	なし	109	24	133	9	1	10	4.5	10	1	11	3	0	3	2.3	1	1(1)	1(1)	1(1)
併用薬	あり	540	46	536	9	2	11	2.0	11	4	15	7	1	6	1.0	4(3)	3	1(1)	1(1)
	なし	590	66	656	18	2	20	3.0	21	4	25	8	1	9	1.4	5(3)	3	1(1)	1(1)
併用処置	あり	59	4	63	0	1	1	1.6	0	1	1	0	0	0	0.0	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)
	なし	39	5	44	3	1	4	9.1	4	3	7	2	1	3	6.8	2(2)	1	1(1)	1(1)
投与回数	0~2日	64	9	73	7	0	7	9.6	9	0	9	5	0	5	6.8	2(1)	2	1(1)	1(1)
	3~7日	438	25	463	6	2	8	1.7	6	2	8	1	0	1	0.2	1	1(1)	1(1)	1(1)
併用薬	8~14日	99	11	110	2	0	2	1.8	2	0	2	0	0	0	0.0	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)
	15~21日	22	9	20	29	0	0	0.0	0	0	0	0	0	0	0.0	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)
併用処置	22~98日	526	48	574	15	3	18	3.1	17	5	22	7	1	8	1.4	4(3)	1	1(1)	1(1)
	恒定	76	0	76	1	0	1	1.3	2	0	2	1	0	1	1.3	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)
用量	申訴用法(1日4回)	123	145	3	0	3	2.1	4	0	4	1	0	1	0.7	1	2(2)	1(1)	2(1)	1(1)
	申訴用法(1日1回)	498	70	568	16	3	19	3.3	18	5	23	6	1	7	1.2	3(1)	3	1(1)	1(1)
濃度	申訴用量(0.1%)	75	0	75	1	0	1	1.3	1	0	1	1	0	1	1.3	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)
	申訴用量(0.01%)	75	0	75	1	0	1	1.3	1	0	1	1	0	1	1.3	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)

*1 前部ぶどう膜炎について、能動的として効果を記載した。
*2 眼球子午線外斜視。

*3 14例

3. 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

各臨床試験の成績並びに第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の集計結果をまとめた表トー113～115を基に下記の項目を設定した。

（1）効能・効果及びその設定根拠

1) 効能・効果

外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法〔眼瞼炎、結膜炎、強膜炎（上強膜炎を含む）、術後炎症〕

2) 設定根拠

第Ⅰ相試験において健常成人男子での本剤の安全性を、また、第Ⅱ相試験において本剤の至適用法・用量を確認した後、第Ⅲ相試験としてPPFを対照薬とした多施設二重盲検比較試験により本剤の有効性と安全性を検討した。なお、至適用法・用量検討のための対象疾患としては、本剤の作用機序から、これらの疾患の中でもプロスタグラジンの関与が最も高いと考えられている術後炎症を選択して試験を行った。また、これ以外の疾患については、術後炎症で得られた用法・用量（0.1%AHRを1回1滴、1日2回）を基に臨床第Ⅲ相試験において、その有効性と安全性の検証を試みた。

その結果、外眼部炎症性疾患に対する検討では、各薬剤の有効率は、PPFの54.7%（52/95）に対し、AHRは63.4%（59/93）で、AHRのPPFに対する同等性が△=10%で検証された。しかしながら、本剤は外眼部炎症性疾患の自覚症状及び他覚的所見のスコア合計で示される概括重症度をPPFよりも有意に改善した。なお、疾患別の有効率は、眼瞼炎ではAHR 62.5%（5/8）、PPF 50.0%（3/6）、結膜炎ではAHR 64.0%（48/75）、PPF 51.3%（40/78）、強膜炎（上強膜炎を含む）ではAHR 66.7%（6/9）、PPF 80.0%（8/10）であった。副作用発現率は、AHR 6.9%（7/102）、PPF 2.9%（3/105）であった。

一方、術後炎症に対する検討では、各薬剤の有効率はPPFの67.6%（71/105）に対し、AHRは83.8%（88/105）で、PPFに対して有意に優れた臨床効果を示した。副作用発現率は、AHR 0.9%（1/114）、PPF 1.8%（2/112）であった。

また、一般臨床試験での成績を含めた集計（表トー105、107）では、累積有効（改善）率は、眼瞼炎66.7%（6/9）、結膜炎63.2%（60/95）、強膜炎（上強膜炎を含む）63.6%（7/11）、術後炎症86.4%（152/176）で、副作用発現率は3.8%（16/423）であった。

以上の結果から、外眼部及び前眼部に対して良好な抗炎症効果を示したこと及び本剤と同種同効薬であるPPFの効能・効果を参考に本剤の効能・効果を上記のとおり設定した。

なお、外眼部炎症は眼球の外界に接した各組織における炎症であることから、その発生機序は結膜以外の部位においても、プロスタグラジンの局在や関与が示唆されており、「結膜炎」に対する抗炎症作用から、症例数は少ないものの、他の外眼部炎症性疾患に対する評価が出来ることより、「眼瞼炎、結膜炎、強膜炎（上強膜炎を含む）」を効能・効果とすることは妥当であると考える。

一方、角膜炎についてはPPFでは効能・効果に含まれているが、今回の試験においては症例数がAHR、PPF各1例と少なく、また、プロスタグランジンの局在が直接証明されていなかったため、本剤の効能・効果としては設定しなかった。

(2) 用法・用量及びその設定根拠

1) 用法・用量

通常、1回1～2滴、1日2回点眼する。

2) 設定根拠

後期第Ⅱ相試験において、封筒法による比較試験により1日2回点眼と1日4回点眼を比較検討した。その結果、有効性において、1日2回点眼と1日4回点眼では有意な差を認めなかった。一方、副作用発現率では、1日4回点眼が5.2%（3/28）に対して1日2回点眼は1例も認めず、4回点眼の方が2回点眼よりも副作用発現率が高い傾向を示したことから、点眼回数は1日2回と設定した。

引き続き、0.01%、0.1%、0.2%濃度を用いて1日2回点眼により至適濃度について比較検討した。本剤の有効性と安全性を確認した結果、0.1%、0.2%濃度は0.01%濃度に比べ有意に高い臨床効果を示し、0.1%と0.2%濃度では有意な差は認めなかった。また、副作用発現率においては濃度依存性を認めなかった。これらのことから、至適濃度として0.1%濃度を設定した。

更に、設定した用法・用量にてPPFとの二重盲検比較試験を実施した結果、本剤は各炎症性疾患に対してPPFと同等以上の有効性並びに安全性を有することが確認できた。

以上の結果より、本剤の用法・用量を上記のとおり設定した。

(3) プロナック点眼液の「使用上の注意」(案) 及びその設定根拠

使 用 上 の 注 意	設 定 根 拠				
<p>【禁 忌 (次の患者には投与しないこと)] 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	類似薬剤に準じて設定した。				
<p>1. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意し、また、外国において、プロムフェナクナトリウムの経口剤を1カ月以上長期投与した患者に重篤な肝障害（死亡を含む）が認められたとの報告があるので、原則として4週間以上の継続投与は行わないこと。なお、外国の経口剤に認められた上記の副作用は承認の用法・用量を超えた長期投与によるものであるが、自主的に販売を中止している。</p> <p>(2) 眼の感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染による炎症に対して用いる場合には観察を十分に行い、慎重に投与すること。</p>	<p>第1の(1)項 本剤は抗炎症剤であり、炎症の発生原因を改善する薬剤ではないことに留意すべきであると考え、昭和52年7月6日付薬発第638号に基づく非ステロイド系消炎鎮痛剤の使用上の注意事項に準じ記載した。継続投与期間については、点眼による全身的な副作用は認められていないが、本剤の有効成分の経口剤で、米国において承認の用法・用量を超えた1カ月以上の長期投与により重篤な肝障害（死亡を含む）等の副作用が認められたために、点眼による継続投与での副作用の発現を完全に否定することが極めて困難であることから設定した。なお、外国の経口剤は自主的に販売を中止している。</p> <p>第1の(2)項 本剤は炎症症状は抑えるが、感染性炎症の原因菌に対する抗菌作用はない。したがって、第1の(1)項と同様に原因療法ではないことに留意し、観察を十分に行い、慎重に投与することが必要と考え、昭和52年7月6日付薬発第638号に基づく非ステロイド系消炎鎮痛剤の使用上の注意事項に準じ記載した。</p>				
<p>2. 副作用 承認時での総症例423例中16例（3.78%）に副作用が認められた。 副作用内容は、眼瞼炎3件（0.71%）、結膜充血3件（0.71%）、刺激感3件（0.71%）、眼痛〔一過性〕3件（0.71%）、角膜糜爛2件（0.47%）、角膜上皮剥離1件（0.24%）、点状表層角膜炎1件（0.24%）、結膜濾胞1件（0.24%）、瘙痒感1件（0.24%）、熱感〔眼瞼〕1件（0.24%）であった（承認時）。 以下の副作用は上記の調査で認められたものである。</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>0.1%～5%未満</td> </tr> <tr> <td>眼^{注)}</td> <td>眼瞼炎、結膜充血、刺激感、眼痛〔一過性〕、角膜糜爛、角膜上皮剥離、点状表層角膜炎、結膜濾胞、瘙痒感、熱感〔眼瞼〕</td> </tr> </table> <p>注) 発現した場合には、投与を中止すること。</p>		0.1%～5%未満	眼 ^{注)}	眼瞼炎、結膜充血、刺激感、眼痛〔一過性〕、角膜糜爛、角膜上皮剥離、点状表層角膜炎、結膜濾胞、瘙痒感、熱感〔眼瞼〕	<p>第2項 本剤の臨床試験423例中にあらわれた副作用によって設定した。</p>
	0.1%～5%未満				
眼 ^{注)}	眼瞼炎、結膜充血、刺激感、眼痛〔一過性〕、角膜糜爛、角膜上皮剥離、点状表層角膜炎、結膜濾胞、瘙痒感、熱感〔眼瞼〕				
<p>3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p>	<p>第3項 効能・効果・用法・用量・剤型等からみて妊婦・授乳婦等に用いられる可能性があるため、記載した。</p>				
<p>4. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p>	<p>第4項 昭和58年12月15日付薬発第180号に基づき記載した。</p>				
<p>5. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路：点眼用にのみ使用すること。</p> <p>(2) 投与時：点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。</p>	<p>第5の(1)項 本剤が誤って点眼以外の方法で投与されることを防ぐため設定した。</p> <p>第5の(2)項 本剤の容器の先端が誤って直接目に触れ、薬液が二次汚染されることを防ぐため設定した。</p>				

平成9年4月25日付薬発第606号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、薬発第607号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」及び平成9年4月25日付薬安59号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」に準じた様式

◎ 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸(別名プロムフェナク)、その塩類及びその製剤																																																																										
構造式																																																																											
効能・効果	外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法〔眼瞼炎、結膜炎、強膜炎(上強膜炎を含む)、術後炎症〕																																																																										
用法・用量	通常、1回1~2滴、1日2回点眼する。																																																																										
劇薬等の指定	原体: 毒薬、要指示医薬品、指定医薬品 製剤: 指定医薬品																																																																										
市販名及び有効成分・分量	原体: プロムフェナクナトリウム水和物 製剤: プロナック点眼液(1mL中にプロムフェナクナトリウム水和物1mg含有)																																																																										
毒 性	<p>原体:</p> <table> <tr> <td>急性</td> <td>概略の致死量 (mg/kg/day)</td> <td>経口</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>ラット ♀♂</td> <td>約25</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>カニクイザル ♂</td> <td>>1000</td> <td></td> </tr> </table> <table> <thead> <tr> <th></th> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/day)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/day)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>亜急性</td> <td>ラット</td> <td>13週間</td> <td>経口</td> <td>0.1、0.5、2.5</td> <td>0.1</td> <td>腸管障害など</td> </tr> <tr> <td></td> <td>アカゲザル</td> <td>13週間</td> <td>経口</td> <td>15、45、135</td> <td>45</td> <td>腸管障害など</td> </tr> <tr> <td>慢性</td> <td>ラット</td> <td>6カ月</td> <td>経口</td> <td>0.05、0.3、0.6</td> <td>0.3</td> <td>腸管障害など</td> </tr> <tr> <td></td> <td>ラット</td> <td>12カ月</td> <td>経口</td> <td>0.05、0.3、0.6</td> <td>0.05</td> <td>腸管障害など</td> </tr> <tr> <td></td> <td>カニクイザル</td> <td>12カ月</td> <td>経口</td> <td>3、10、30</td> <td>3</td> <td>腸管障害など</td> </tr> </tbody> </table> <p>製剤:</p> <table> <tr> <td>点眼毒性</td> <td>ウサギ</td> <td>4週間</td> <td>0.5%</td> <td>毒性変化なし</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>(1時間間隔 1日9回 1回2滴)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>ウサギ</td> <td>13週間</td> <td>0.1、0.2、0.4%</td> <td>毒性変化なし</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>(3時間間隔 1日4回 1回1滴)</td> <td></td> </tr> </table>	急性	概略の致死量 (mg/kg/day)	経口			ラット ♀♂	約25			カニクイザル ♂	>1000			動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見	亜急性	ラット	13週間	経口	0.1、0.5、2.5	0.1	腸管障害など		アカゲザル	13週間	経口	15、45、135	45	腸管障害など	慢性	ラット	6カ月	経口	0.05、0.3、0.6	0.3	腸管障害など		ラット	12カ月	経口	0.05、0.3、0.6	0.05	腸管障害など		カニクイザル	12カ月	経口	3、10、30	3	腸管障害など	点眼毒性	ウサギ	4週間	0.5%	毒性変化なし				(1時間間隔 1日9回 1回2滴)			ウサギ	13週間	0.1、0.2、0.4%	毒性変化なし				(3時間間隔 1日4回 1回1滴)	
急性	概略の致死量 (mg/kg/day)	経口																																																																									
	ラット ♀♂	約25																																																																									
	カニクイザル ♂	>1000																																																																									
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見																																																																					
亜急性	ラット	13週間	経口	0.1、0.5、2.5	0.1	腸管障害など																																																																					
	アカゲザル	13週間	経口	15、45、135	45	腸管障害など																																																																					
慢性	ラット	6カ月	経口	0.05、0.3、0.6	0.3	腸管障害など																																																																					
	ラット	12カ月	経口	0.05、0.3、0.6	0.05	腸管障害など																																																																					
	カニクイザル	12カ月	経口	3、10、30	3	腸管障害など																																																																					
点眼毒性	ウサギ	4週間	0.5%	毒性変化なし																																																																							
			(1時間間隔 1日9回 1回2滴)																																																																								
	ウサギ	13週間	0.1、0.2、0.4%	毒性変化なし																																																																							
			(3時間間隔 1日4回 1回1滴)																																																																								
副作用	<p>副作用発現率 16例/423例=3.78%</p> <table> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>眼 瞼 炎</td> <td>3</td> <td>結 膜 充 血</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>刺 激 感</td> <td>3</td> <td>眼 痛 [一過性]</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>角 膜 糜 爛</td> <td>2</td> <td>角 膜 上 皮 剥 離</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>点 状 表 層 角 膜 炎</td> <td>1</td> <td>結 膜 濾 胞</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>瘙 痒 感</td> <td>1</td> <td>熱 感 [眼 瞼]</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>	副作用の種類	件数	副作用の種類	件数	眼 瞼 炎	3	結 膜 充 血	3	刺 激 感	3	眼 痛 [一過性]	3	角 膜 糜 爛	2	角 膜 上 皮 剥 離	1	点 状 表 層 角 膜 炎	1	結 膜 濾 胞	1	瘙 痒 感	1	熱 感 [眼 瞼]	1																																																		
副作用の種類	件数	副作用の種類	件数																																																																								
眼 瞼 炎	3	結 膜 充 血	3																																																																								
刺 激 感	3	眼 痛 [一過性]	3																																																																								
角 膜 糜 爛	2	角 膜 上 皮 剥 離	1																																																																								
点 状 表 層 角 膜 炎	1	結 膜 濾 胞	1																																																																								
瘙 痒 感	1	熱 感 [眼 瞼]	1																																																																								
会社	千寿製薬株式会社 原体:輸入、製剤:製造																																																																										