

承認内容の要旨

一般名： ブロムフェナクナトリウム水和物
販売名： ブロムフェナクナトリウム「センジュ」
 プロナック点眼液

承認取得者名： 千寿製薬株式会社

承認日： 平成12年3月10日

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）

調査報告書

平成11年9月27日

新医薬品第三調査会

調 査	一 般 名	ブロムフェナクナトリウム 水和物
品 目	販 売 名	ブロムフェナクナトリウム「センジュ」、プロナック点眼液
製 造 及 び 輸 入 承 認 を 申 請 し た 会 社 名	千寿製薬株式会社	
<p>調査の概要</p> <p>本薬は有効成分としてブロムフェナクナトリウム 水和物を 0.1%含有する点眼剤である。今回、「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」を効能・効果として、千寿製薬株式会社より原薬の輸入承認及び製剤の製造承認申請がなされた。なお、原薬のブロムフェナクナトリウムは米国 A.H. Robins 社（現 Wyeth-Ayerst 社）により開発された非ステロイド性抗炎症剤であり、米国においてその経口剤が 1997 年 7 月 15 日に承認された。しかし、発売後、本薬の適用期間（通常 10 日以内）を越えた長期使用によると思われる死亡を含む重篤な肝障害が出現したため、経口剤の販売は自主的に中止されている。また、本薬を成分とする点眼剤は、海外では開発されていない。</p> <p>原薬の「規格及び試験方法」については、ナトリウムの確認試験の設定、pH 及び重金属の規格値、二量体の安全性、標準品の規格設定等に関してコメントを求め、回答を了承し、「規格及び試験方法」は、適切に設定されたものと判断した。</p> <p>製剤の「規格及び試験方法」については、類縁物質に対する試験の設定及び資料の整備を求め、回答を了承し、「規格及び試験方法」は、適切に設定されたものと判断した。</p> <p>原薬の「安定性」について、無水物の物性及び安全性に関してコメントを求め、回答を了承し、原薬は「遮光保存」で3年間、安定で必要な品質が保持されると判断した。</p> <p>製剤の「安定性」については、「規格及び試験方法」に類縁物質の試験を設定し、「室温」で2年間安定で必要な品質が保持されると判断した。</p> <p>急性毒性試験は、ラット及びサルを用い経口投与により実施された。概略の致死量はラット 25 mg/kg、サル 1000 mg/kg 以上と推察された。</p> <p>亜急性及び慢性毒性試験は、ラット及びサルを用い経口投与により実施された。ラット 13 週間投与試験では、2.5 mg/kg/day 投与群に小腸の壊死等腸管毒性に起因する高い死亡率（雄雌ともに 15 例中 12 例死亡）が認められ、0.5 mg/kg/day 投与群では少数例に盲腸炎が認められたため無毒性量は 0.1mg/kg/day と推察された。サル 13 週間投与試験では、135 mg/kg/day 投与群に胃・回腸・結腸の炎症等胃腸管病変とそれに起因すると思われる赤血球沈降速度の上昇及び血清アルブミン</p>		

の低下が認められたため無毒性量を 45mg/kg/day と推察した。ラット 6 ヶ月間投与試験では、0.6 mg/kg/day 投与群で死亡した雄 1 例に空腸の穿孔等が見られたため無毒性量は 0.3 mg/kg/day と推察された。ラット 12 ヶ月間投与試験では、0.6 mg/kg/day 投与群に雌の生存率低下 (60 例中 10 例死亡)、雌雄に胃腸管の炎症、空腸壁全域の壊死及び腎乳頭壊死等が見られ、0.3 mg/kg/day 投与群の雌に腹膜炎及び腺胃の炎症が見られたため、無毒性量は 0.05mg/kg/day と推察された。サル 12 ヶ月間投与試験では、30 mg/kg/day 投与群で腸管潰瘍及び腹膜炎等が、10 mg/kg/day 投与群で腸重積と空腸壊死が認められたため、無毒性量は 3 mg/kg/day と推察された。

生殖毒性試験において、ラット受胎能及び一般生殖能試験 (Seg. I) では、第 1 期試験として雄投与、雌無処置群を設定し、交配前 60 日から交配終了期まで雄に強制経口投与したが、いずれの用量においても影響は認められなかった。第 2 期試験として雄無処置、雌投与群を設定し、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。その結果、最高用量 (0.9 mg/kg/day) 群で体重増加抑制、消化管障害による死亡、着床後胚損失率の増加、中間用量 (0.3 mg/kg/day) 群で体重増加抑制が認められた。従って、親動物に対する一般毒性学的試験は雄では 0.9 mg/kg/day、雌では 0.06 mg/kg/day、生殖能に対する無毒性量は雄では 0.9 mg/kg/day、雌では 0.3 mg/kg/day と考えられた。催奇形性試験 (Seg. II) では、ラットを用いた試験において、いずれの用量においても影響は認められなかったため、無毒性量は母動物、胎児ともに 0.9 mg/kg/day と考えられた。ウサギを用いた試験において、最高用量 (7.5 mg/kg/day) 群で体重増加抑制、消化管障害による死亡、着床後死亡率の増加が見られたため、無毒性量は母動物、胎児ともに 2.5 mg/kg/day と考えられた。ラット周産期及び授乳期試験 (Seg. III) において、中間用量 (0.3 mg/kg/day) 群で軟便、体重増加抑制、最高用量 (0.9 mg/kg/day) 群で消化管障害による死亡、出生児の体重増加抑制が見られたため、無毒性量は母動物 0.06 mg/kg/day、出生児 0.3 mg/kg/day と考えられた。

調査会にて申請者に対し、

- ①本薬の経口投与にもとづいて生じた消化管障害等の所見の発生機序について投与濃度、投与期間を考慮した説明
 - ②ラット、ウサギでの腸管毒性及びヒトでの肝毒性が強く発現することについて投与量、投与期間を考慮した説明
- を求めた。

これらに対し申請者からは、①について、障害の発現には投与期間及び妊娠ステージが関与しているとし、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薬の母動物に対する消化管障害作用の影響と推察し、調査会はこれを了承した。②について、腸管毒性は、本薬のシクロオキシゲナーゼの非特異的な阻害によるものと推察し、肝毒性は本薬の代謝物 (AHR-10240, WAY-127537) の関与の可能性を示唆し、調査会はこれを了承した。

抗原性試験はモルモット及びマウスを用いて実施され、本剤は抗原性を有するが、その程度は弱いものと推察された。

変異原性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験、マウス小核試験が実施され、いずれも陰性の結果が得られた。

がん原性試験はマウス及びラットを用いて実施されたが、がん原性は認められなかった。

点眼投与試験はウサギを用いて実施された。点眼毒性について、4週間点眼毒性試験では、0.5%ブロムフェナクナトリウム点眼液及び生理食塩水を1時間間隔で1日9回、4週間点眼投与したが、異常は認められなかった。13週間点眼毒性試験では、0.1、0.2及び0.4%ブロムフェナクナトリウム点眼液及び生理食塩水を3時間間隔で1日4回、13週間点眼投与したが、異常は認められなかった。角膜上皮修復に及ぼす影響について、角膜上皮修復性試験では、0.2%ブロムフェナクナトリウム点眼液は、角膜上皮剥離眼の上皮修復に影響を与えないものと推察された。劣化品局所刺激性について、前眼部刺激性試験により、本剤の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推察された。

本薬の効力を裏付ける試験は急性の眼局所炎症モデル及び亜急性のぶどう膜炎モデルを用いて行われ、家兎の房水蛋白濃度の増加を抑制する作用のみ明確な用量反応関係が認められ、対照薬プラノプロフェンより強い作用が認められた。その他の指標では用量反応関係は明確ではなかった。調査会では合成抗菌剤との併用の可能性、その際に痙攣等の発現の可能性についてコメントを求めた。これに対して、併用がなされたとしても本薬点眼後の血中濃度は極めて低いと考えられるので、痙攣が起こる可能性はないとの回答を得、これを了承した。

本薬の吸収・分布・代謝・排泄はラット、ウサギ、サル及びヒトで検討された。

雄ラットに本薬経口投与後の吸収率は静脈内投与後とのAUCの比較から約45%であり、雄カニクイザルにおける結果も同様であった。

雄ウサギに¹⁴C標識体を点眼後の眼組織中濃度は、角膜、結膜で高値を示し、72時間後には水晶体以外の眼組織で検出限界以下となった。血漿蛋白結合率はいずれの動物種でも95%以上と高かった。また本薬のメラニンへの結合量は塩酸プロカインの約8分の1であった。

代謝はラット、サルに本薬経口投与後の血漿、胆汁中、尿中及び糞中の未変化体及び代謝物濃度について検討され、血漿中では未変化体が大部分であったが、他ではほとんど代謝物として見出された。代謝においては種差が見出されたが、カニクイザルとヒトの代謝経路は類似していた。ウサギに点眼後の血漿、前房水中には未変化体が70-80%であり、わずかに代謝物が見出された。

排泄に関しては、雄ラットでは糞中排泄が主であったが、雄カニクイザルでは尿中排泄が主で、排泄経路に種差が見出された。

ヒトにおいても経口投与後の結果が中心であったが、排泄は尿中排泄型であり、血漿中にはほとんど未変化体として存在し、尿中には代謝物が見出された。

調査会では、本薬は点眼剤でありながら、点眼後の薬物動態に関する結果が不足していることが問題とされたが、点眼投与量に制限があるので、ヒトにおいては点眼投与後の血中濃度の検出が不可能なために動態プロファイルの検討が不可能である旨が回答された。ウサギに点眼後168時間においても、水晶体、肝臓以外に角膜、結膜、強膜においても残存濃度が検出されているところから、残留性についてコメントが要求されたが、概要中の記述が変更されるとともに、時間とともに各組織において放射能は確実に減少しているところから、特定組織への残留性はないと考えられる旨が回答された。

本薬とジゴキシンとの相互作用も問題視されたが、経口投与と異なり本薬は点眼剤であり、その投与量が微量であるところから、相互作用の可能性がないこと、実際にジゴキシンの薬理作用に対して本薬の影響がないことも示された。調査会では、以上の各回答を了承した。

臨床試験は、健康成人男子 14 例及び外眼部炎症・前部ぶどう膜炎並びに人工水晶体挿入を行った白内障手術後（IOL 挿入術後）の患者の合計 1151 例を対象として行われた。

第Ⅰ相試験は、健康成人を対象に、試験眼（片眼）に対して 0.1%及び 0.2%のプロムフェナクナトリウム水和物（以下 AHR）点眼薬を各 7 例に 1 回 2 滴、単回投与を行った翌日から 1 日 4 回の点眼を、同様の方法で 4 週間連続投与試験を行った。単回投与試験においては、自他覚的所見いずれも異常がみられなかった。連続投与試験においては、点眼時の一過性の刺激感及び軽度の結膜充血を認めたが、無処置眼にも軽度の結膜充血がみられたことより、本薬の安全性に問題はないと判定した。点眼後の血中濃度も検出限界以下であり、全身への影響にも問題となる所見は認められなかった。

前期第Ⅱ相試験は、0.1%の AHR 点眼薬を、前部ぶどう膜炎及び IOL 挿入術後患者（術後 1 日目から）に 1 回 1 滴、1 日 4 回、2 週間投与した。また、対照薬として非ステロイド性点眼薬である 0.1%プラノプロフェン（以下 PPF）点眼薬についても同様の方法で投与を行い、有効性及び安全性を比較検討した。その結果、全般改善度が改善以上のものが前部ぶどう膜炎では、AHR 点眼薬 45.5%（10 例/22 例）に対して PPF 点眼薬 35.7%（5 例/14 例）であったが両群間に有意差はなかった。一方、IOL 挿入術後では、全般改善度が改善以上のものが AHR 点眼薬 58.3%（35 例/60 例）に対して PPF 点眼薬 41.5%（22 例/53 例）であり、AHR 点眼薬が有意に優れていた。また、安全性の上でも眼局所には問題はなく、全身症状及び検査値の異常を示すものはなかった。なお、レーザーフレアセルメーターによる前房フレア値からみても、AHR 点眼薬は抗炎症効果があることが示唆された。

後期第Ⅱ相試験は、IOL 挿入術後患者を対象に至適用法・用量の検討を行った。0.1%AHR 点眼薬 1 日 2 回と 1 日 4 回との比較では臨床効果に有意差がなく、副作用の発現率は、2 回点眼 0%（0/58）、4 回点眼 5.2%（3/58）であった。以上から、本薬の点眼回数は 1 日 2 回が妥当とされた。

至適濃度については、0.1%、0.2%に 0.01%を加えて 1 日 2 回点眼で検討した結果、0.1%が妥当であるとしている。

第Ⅲ相比較試験は、IOL 術後及び外眼部炎症性疾患の症例を対象に 0.1%AHR 点眼薬 1 日 2 回点眼による 0.1%PPF 点眼薬を対照薬とした比較試験を実施した結果、IOL 術後炎症については AHR 点眼薬は対照薬と比較して有意に優れた全般改善度を示し、外眼部炎症については対照薬に対する同等性（非劣性）が示された。

また、第Ⅲ相一般試験は、外眼部炎症及び前部ぶどう膜炎に対して実施されている。これらの試験成績から、AHR 点眼薬は十分な臨床効果を有するとともに、眼局所及び全身性の副作用も少ないことから外眼部炎症性疾患及び IOL 術後の治療薬として有用であると考えられた。

安全性については、副作用の主なもの角膜炎 10 件で、その他結膜充血等の眼局所でも一過性のものが主であり、全身的には重大な副作用は認められなかった。

調査会では、①至適濃度を決定する試験の前の前期第Ⅱ相試験の段階で比較試験を行っていたこと、②用法・用量の設定根拠の理由、③PPF点眼薬を対照薬とした理由について回答を求めた。

これに対し申請者からは、①比較試験は本薬と類薬 PPF 点眼薬との相対的な抗炎症作用を探索的に検討するためのものであり、安全性の確保等には配慮がなされていたこと、②用法・用量の設定については、試験デザイン等に一部問題はあったものの後期第Ⅱ相試験及び非臨床試験の結果から 0.1%、1日2回投与が適切であると示されたと考えられたこと、③PPF 点眼薬は日常臨床において最も汎用されており、また盲検性の維持等の視点からも最も適切と考えられた等が回答された。また、適応疾患について、術後炎症は他の炎症性疾患と同一に論じられないこと、前部ぶどう膜炎の比較試験が行われておらず、さらに、担当医判定と委員会判定の結果が異なる点などについても指摘がなされた。これらに対して、前部ぶどう膜炎を申請効能から除外する旨の回答が提出された。以上の回答を調査会は了承した。なお、今後の臨床試験のデザインのあり方について指導事項が調査会から出されている。

調査会では、以上のような審議を踏まえ、使用上の注意を整備した上で承認して差し支えないとの結論に達したので、医薬品第一特別部会に上程することとした。なお、原体は毒薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬に該当しない。

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

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等(注3)	再審査期間(注1)	備考
プロムフェナクナトリウム「セ ンジュ」 プロナック点眼液	千寿製薬(株)	2-アミノ-3-(4-ブロムフェニル)フェニル酢酸ナトリウム 1/2水和物 sodium 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetate sesquihydrate (一般的名称:プロムフェナクナトリウム 水和物 bromfenac sodium hydrate) 1mL中、プロムフェナクナトリウム 水和物を1mg含有する点眼剤 効能・効果は 「外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法(眼膜炎、結膜炎、強膜炎(上強膜炎を含む)、術後炎症)」 (眼科用剤:131)	6年	(注2)
規制区分			毒薬(原体) 指定医薬品 要指示医薬品 (原体)	

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

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

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。