

衛 研 発 第 2225 号

平成 12 年 3 月 10 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下のとおり報告する。

記

[販売名]	ミロル末、ミロル点眼液
[一般名]	塩酸レボブノロール
[申請者名]	杏林製薬株式会社
[申請年月日]	平成 9 年 2 月 27 日
[剤型・含量]	1mL 中塩酸レボブノロールを 5.0mg 含有する点眼剤
[薬効分類名]	131 (眼科用剤)
[申請区分]	医療用医薬品 (1) (新有効成分含有医薬品)
[化学構造]	別紙
[申請担当部]	審査第二部
[調査会]	新医薬品第三調査会

審査結果

平成 12 年 3 月 10 日

[販売名] ミロル末、ミロル点眼液
[一般名] 塩酸レボブノロール
[申請者名] 杏林製薬株式会社
[申請年月日] 平成 9 年 2 月 27 日

[審査結果]

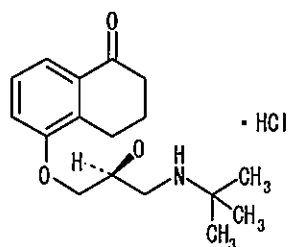
提出された承認申請資料から、 β 受容体遮断作用を主作用とする本薬の緑内障及び高眼圧症に対する有効性・安全性が示されたと判断する。臨床試験成績から、本薬は 1 日 1 回投与で 1 日 2 回投与のチモロール点眼液と同程度の眼圧下降効果を有すること、また、十分な眼圧下降が持続しない場合には 1 日 2 回投与が必要であることが示されており、これらの成績は本薬の薬理及び体内動態プロファイルから裏付けられたと考えられる。

なお、本薬の薬理作用から、類薬と同様に心循環系の副作用（徐脈等）の発現が予測されることから、市販後調査においてこれらの副作用の発現状況を確認する必要がある。

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

[効能・効果] 緑内障、高眼圧症
[用法・用量] 通常、1 回 1 滴を 1 日 1 回点眼する。十分な眼圧下降効果が持続しない場合は 1 回 1 滴、1 日 2 回まで点眼可能である。

別紙



化学名：(日本名) (一)-(S)-5-[3-[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロ
ポキシ]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-ナフタレノン 一塩酸塩

(英名) (一)-(S)-5-[3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-
hydroxypropoxy]-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenone
monohydrochloride

審査報告 (1)

平成12年1月18日作成

1. 品目の概要

【販売名】	ミロル末、ミロル点眼液
【一般名】	塩酸レボブノロール
【申請者名】	杏林製薬株式会社
【申請年月日】	平成9年2月27日
【剤型・含量】	1mL 中塩酸レボブノロールを5.0mg含有する点眼剤
【申請時効能・効果】	緑内障、高眼圧症
【申請時用法・用量】	通常、1回1滴を1日1回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合は1回1滴を1日2回点眼する。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

(本品目については、審査センターにおいて審査がなされているほか、多くの部分が新医薬品第三調査会において審議されている。)

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬は非選択的 β 受容体遮断薬であり、緑内障点眼薬の β 受容体遮断薬としては初めて単一異性体として開発されたものである。ブノロールをL-(+)-酒石酸の塩とすることにより光学分割されたL-体が、 β 受容体遮断作用の検討等により選択され、製剤化された。米国アラガン社からの技術導入により本邦では杏林製薬株式会社が開発を行った。なお、本点眼薬は米、英、独、仏等において既に承認されている。

原発開放隅角緑内障は、眼房水の流出路である前房隅角からの房水流出が妨げられて高眼圧を生じ、その結果視神経が変性して視機能障害が起こるとされている。治療の主体は薬物治療であり、現在第一選択薬として β 受容体遮断作用を有する点眼剤が最も多く使用されている。

本薬の主代謝物であるジヒドロレボブノロールが本薬と同程度の眼圧下降効果を有するため、持続的な眼圧下降効果が期待される薬剤として開発が進められ、臨床試験等の成績から本薬は1日1回の投与で眼圧をコントロールすることが可能な点眼剤であることが示されている。

なお、申請時の用法・用量は「通常、1回1滴を1日1回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合は1回1滴を1日2回点眼する。」とされていたが、実施された臨床試験成績をより適切に反映するため、「通常、1回1滴を1日1回点眼する。十分な眼圧下降効果が持続しない場合は1回1滴、1日2回まで点眼可能である。」と改められ、使用上の注

意等も訂正がなされている。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本薬は分子中に不斉炭素 1 個を有する光学活性物質であり、光学分割法により合成される。申請当初の原薬の規格には旋光度が設定されていたが、調査会の指摘に基づき、純度試験に光学純度試験が追加設定された（d-体 0.30%以下）。

その他、調査会の指摘に基づき、原薬及び製剤の規格に関して次のような変更が行われた。

- (1) 原薬：重金属の規格値を 10 ppm 以下とした。
- (2) 原薬：確認試験の紫外吸収スペクトルの測定に用いられる溶媒をエタノールから水に変更した。
- (3) 製剤：性状の項の浸透圧比については適否判定の対象となるため、記載を幅で示すこととした（0.9-1.1）。
- (4) 製剤：純度試験の「その他の混在物」について、着色物質の規格値は「0.07 以下（420nm）」とすることとした。

ハ．安定性に関する資料

原薬については、苛酷試験において光に対してやや不安定であることが示されたが、固体状態で遮光した密閉容器に保存することにより室温において 3 年間以上安定であることが確認されている。

製剤については、苛酷試験においてやはり光に対して不安定であり、遮光包装が必要な製剤であると判断された。最終製剤は茶色のポリエチレン製容器に 5mL 充填され、ポリ塩化ビニル製フィルムで覆った後、はり合わせポリ塩化ビニルフィルムとアルミ箔でブリスター包装したものとなっている。

本薬の使用時の安定性については、茶色のポリエチレン製容器、室内散光下で 28 日間の安定が確認されている。

また併用が予想される点眼液 14 剤の配合変化試験では、うち 6 剤について、他社製剤中のホウ酸が本点眼液中のポリビニルアルコール及びリン酸イオンとゲル化することによるとみられる白濁化が起こった。この点については、類薬と同様に、2 種類以上の点眼液を点眼する場合には少なくとも 5 分間以上の間隔を置くよう指導する旨を使用上の注意において記載させることで対応可能と判断した。

ニ．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他毒性に関する資料

点眼毒性試験はウサギ及びイヌを用いて実施された。ウサギを用いた1日頻回眼刺激性試験では、0.2%本剤16回及び0.5%、2.0%本剤8回点眼において本薬は眼刺激性は示さないものと推察された。ウサギを用いた28日間反復点眼毒性試験では、1.0%本剤は1日4回及び8回で、5.0%本剤は1日2回点眼以上でそれぞれ軽度～中等度の刺激症状がみられたが、病理組織学的な異常は認められなかった。イヌを用いた13週間反復点眼毒性試験では、0.1%、0.25%、0.5%本剤を1日3回点眼し、0.5%で点眼直後の軽度な眼瞼結膜の発赤が認められたが、その他眼及び全身に及ぼす影響は認められなかった。ウサギを用いた1年間反復点眼毒性試験では、0.5%、1.0%、5.0%本剤を1日2回点眼しても眼及び全身に対し、本剤に関連する明確な影響を示さないものと推察された。また、類薬との眼刺激性比較試験では、本剤の眼刺激性はカルテオロール点眼液よりも強く、チモロール点眼液と同等でベフノロール点眼液及びベタキシロール点眼液よりも弱いと考えられた。

急性毒性試験は、マウス、ラット、ハムスター及びイヌを用いて経口あるいは静脈内投与により実施された。マウス経口投与のLD₅₀値はMF-1 Swiss系雄で1530mg/kg、雌で1220mg/kg、CD-1系雄で471/800mg/kg、雌で430/780mg/kg、CF-1系雄で440mg/kg、雌で343mg/kg、静脈内投与では、MF-1 Swiss系雄で78mg/kg、雌で84mg/kg、ラット経口投与のLD₅₀値は雄で700/836mg/kg、雌で744/800mg/kg、静脈内投与では、雄で25.1mg/kg、雌で27.5mg/kg、ハムスター経口投与のLD₅₀値は雄で435mg/kg、雌で500mg/kg、イヌ経口投与の概略の致死量は雌雄共に100～250mg/kgと推察された。

亜急性毒性試験はマウスを用いて経口投与により実施された。14日間混餌投与では、摂餌量減少、肝重量の減少、肝重量の体重比の減少が、14日間強制投与では、用量依存的に死亡例が、22週間混餌投与では、体重増加抑制、肝重量の減少、肝重量の体重比の減少が、13週間混餌投与では、体重増加抑制、肝重量の減少が、さらに病理組織学的には、一部の投与群で膀胱内壁に軽度～中等度の巣状の平滑筋細胞過形成が認められた。

慢性毒性試験は、イヌを用いて1年間経口投与により実施された。24mg/kg/日投与群に本剤のβ受容体遮断作用に起因するものと思われる心電図の異常及び心拍数の低下がみられたが、休薬後回復した。従って無毒性量は24mg/kg/日と推察された。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて経口投与により実施された。ラットを用いた受胎能及び一般生殖試験 (Seg. I) 及びラット催奇形性試験 (Seg. II) では、25mg/kg/日 (最高投与量) 以下の投与群では本剤の親動物の生殖能及び胎児に及ぼす影響は認められないと考えられるため、それらの無毒性量は25mg/kg/日以上と推察された。ウサギを用いた催奇形性試験 (Seg. II) では、親動物に対しては10mg/kg/日 (最高投与量) 以下の投与群で本剤の影響は認められなかったが、胎児に対しては、10mg/kg/日の投与群で吸収胚数の増加とそれに伴う平均胎児数の減少がみられたため、無毒性量は親動物で10mg/kg/日、胎児で3mg/kg/日と推察された。ラット周産期及び授乳期投与 (Seg. III) では、親動物及び出生児に対しては25mg/kg/日 (最高投与量) 以下の投与群で本剤に関連すると思われる影響はみられなかったため、それらの無毒性量は25mg/kg/日以上と推

察された。また、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験でも 25mg/kg/日（最高投与量）以下の投与群で本剤に関連すると思われる影響はみられなかったため、母動物、出生児及び胚の無毒性量は 25mg/kg/日以上と推察された。

依存性試験は、一般薬理試験及び反復投与試験で中枢作用を疑う所見が認められなかったため実施されていない。

抗原性試験は、モルモット及びマウスを用いて実施され、本剤が抗原性を有する可能性は低いと考えられた。

皮膚感作性試験は、モルモットを用いて実施され、本剤が皮膚感作性を有する可能性は低いと考えられた。

変異原性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた点突然変異試験、マウスリンフォーマ試験、チャイニーズハムスター染色体異常試験、チャイニーズハムスター小核試験、CHO 細胞を用いた姉妹染色分体交換試験、真核細胞を用いた変異原性試験が実施され、本剤が生体内で変異原性を示す可能性は低いと考えられた。

がん原性試験は、マウス及びラットを用いて実施された。マウスがん原性試験では、雌の 200mg/kg/日（最高投与量）投与群に子宮平滑筋腫発生率が有意に増加した。ラットがん原性試験では、慢性毒性を検討するために設定した 5、30、180mg/kg/日投与群において、30mg/kg/日投与群に体重増加抑制等が、180mg/kg/日投与群の雄に良性肝腫瘍の発生率の有意な増加が認められたため、一般毒性学的な無毒性量は、5mg/kg/日と推察し、本試験における最高用量を 5mg/kg/日に設定したが、がん原性を示す所見は認められなかった。

分解物、代謝物及び劣化品の毒性については、本剤と同等かあるいは低いものと考えられた。

ホ. 薬理作用に関する資料

薬効を裏付ける試験として、ウサギ及びサルの高眼圧モデルを用いた検討及び臨床薬理試験が実施された。

レボブノロールはウサギの水負荷高眼圧モデル及びサルの線維柱帯障害緑内障モデルにおいて用量依存的な眼圧下降作用を示し、ウサギの水負荷及び α -キモトリプシン誘発高眼圧モデルにおいてチモロールより長時間の作用を示した。また、本薬は α_1 作動薬により誘発された高眼圧モデルにおいて眼圧上昇を抑制した。臨床薬理試験では、健康成人への単回点眼及び1日1回6日間反復点眼並びに患者への単回点眼により眼圧下降作用が認められ、健康成人への点眼により視神経乳頭及び網膜毛細管血流量の増加が認められた。

本薬の作用機序に関する試験として、 α_1 及び β 受容体遮断作用、眼房水産生抑制作用が検討された。本薬の作用は、イソプロテレノールによるマウスの頻脈、血圧低下、イヌの

頻脈に拮抗する作用を有し、 β 受容体作動薬/拮抗薬検定モデルにおいても眼圧を抑制することから、 β 受容体遮断に基づく作用であることが確認された。高眼圧症患者において眼房水流出量を有意に減少させた。モルモット摘出心房及び気管を用いた試験から、 β_1 及び β_2 受容体に対する選択性はないと考えられた。また、本薬は、ウサギの摘出毛様体筋を用いた結合試験で α_1 受容体に結合し、ウサギの眼組織血流量を他の α_1 受容体遮断薬と同様に増加した。

主代謝物であるジヒドロレボブノロールは、ウサギの水負荷高眼圧モデル及びサル線維柱帯障害緑内障モデルにおいて用量依存的な眼圧下降作用を示した。また、未変化体と同等の β 受容体遮断作用を示し、 β_1 及び β_2 受容体に対する選択性はないと考えられた。

一般薬理試験成績として、レボブノロール、ジヒドロレボブノロール、分解物 4-ヒドロキシ体及び 5-ヒドロキシテトラロンの一般薬理作用が検討された。レボブノロール及びジヒドロレボブノロールは心拍数及び大腿動脈血流量の減少等の心循環系への作用並びに尿排泄作用等を示し、これらの作用は β 受容体遮断作用に起因するものと考えられた。その他、点眼液としての投与量及び吸収量からみて安全面で特に問題となる作用は認められなかった。

調査会では、緑内障や高眼圧症において薬効を裏付ける試験で認められた本薬の種々の作用機序がどの程度寄与しているかについて、点眼濃度と眼内濃度、摘出標本に対する作用濃度や血流増加作用等を考慮してコメントすることを求めた。申請者は、ウサギ摘出毛様体筋のフェニレフリンによる収縮及びイソプロテレノールによるモルモット摘出心房の心拍数増加や摘出気管筋の弛緩に対する試験成績及びレボブノロールと活性代謝物ジヒドロレボブノロールの眼組織内濃度測定結果を示した上で、緑内障や高眼圧症患者において、本薬点眼後の比較的早い時期には、レボブノロールの α_1 及び β 受容体遮断作用とジヒドロレボブノロールの β 受容体遮断作用により眼圧下降効果及び眼組織血流量の改善効果が発現し、その後 24 時間までの眼圧下降効果の持続には、レボブノロール及びジヒドロレボブノロールの β 受容体遮断効果が関与するとの回答を提出した。調査会は、さらに、類薬と比較した薬理的・臨床的特徴についてもコメントを求めた。申請者は、本薬及び本薬と同様に α_1 及び β 受容体遮断作用を有する薬剤（ニブラジロール）、 β 受容体遮断作用を有する薬剤（マレイン酸チモロール、塩酸ベタキソロール、塩酸カルテオロール、塩酸ベフノロール）、交感神経刺激作用を有する薬剤（塩酸ジピペフリン）及びプロスタグランジン関連薬（イソプロピルウノプロストン）について、動物モデルを用いた試験成績に基く薬理的特徴（眼圧低下作用及びその持続、血流量増加作用）及び臨床的特徴（用法・用量、眼組織内血流量増加、安全性）を比較した結果を提出した。本薬は、チモロールやニブラジロールと比較して眼圧低下作用の持続は長く、1日1回点眼の用法・用量で臨床的に眼圧をコントロールすることが可能であること、 α_1 受容体遮断作用を併有することか

ら眼血流量の増加による視神経線維保護や視野障害の進展を防止する効果が期待できること等の特徴を有し、一方、安全性については、臨床試験成績からみて、本薬の薬理作用に起因する呼吸・循環器系の副作用は既存の β 受容体遮断点眼薬と同程度であると考えたとの回答が提出された。調査会はこれらの回答を了承した。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1．動物における成績

本薬点眼投与時の眼組織内濃度及び眼内代謝、また、点眼あるいは静脈内投与時の全身循環における薬物動態の検討は、白色及び有色ウサギへのレボブノロールあるいは ^{14}C -レボブノロール点眼液の単回又は反復投与により検討された。

白色ウサギに ^{14}C -レボブノロール点眼液を単回点眼投与したとき、外眼部組織（結膜、瞬膜、角膜）及び前眼部組織（眼房水、虹彩、毛様体）に高濃度の放射能が分布した。点眼後24時間までの尿中に投与放射能の66.2%、糞中に7.7%が排泄され、120時間までの累積排泄率は93.2%であった。本薬単回点眼時の排泄パターンは、静脈内投与と比較して大きな違いは認められなかった。有色ウサギに ^{14}C -レボブノロール点眼液を単回点眼投与したとき、白色ウサギと比較してメラニン含有組織に2倍以上高い放射能が分布し、これら組織からの消失は遅かった。1日1回14日間反復点眼したとき、虹彩・毛様体及び網膜・脈絡膜の放射能濃度は、単回点眼時に比べ約4倍に上昇した。

有色ウサギに ^{14}C -レボブノロール点眼液を単回点眼投与したとき、各眼組織内でジヒドロレボブノロールが検出された。白色ウサギへのレボブノロール眼房内投与並びに眼組織ホモジネートを用いた代謝反応の検討から、眼組織内ではレボブノロールからジヒドロレボブノロールへの代謝が起こることが示された。

In vitro 試験として、メラニンへの親和性及び血清蛋白結合性が検討された。

酸不溶性メラニンに対する結合は、ベブノロール>カルテオロール $\geq$ レボブノロール>ジヒドロレボブノロール>チモロールの順であった。レボブノロール（0.1 $\mu\text{g/mL}$ ）のヒト血清アルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白への結合率は26.6%及び18.1%であり、ジヒドロレボブノロールの結合率はこれより低かった。

2．ヒトにおける成績

健康成人男子を対象に0.25、0.5又は1.0%レボブノロール点眼液を片眼へ各1滴（約40 μL ）単回点眼投与したとき、レボブノロール及びジヒドロレボブノロールを合計した血漿中濃度は検出限界（1ng/mL）未満であり、24時間までの尿中には、レボブノロール及びジヒドロレボブノロールの合計量として点眼量の5.4～6.3%が排泄された。0.5%又は

1.0%点眼液を1日1回6日間両眼に点眼したとき、1.0%点眼群では、6例中1例の血漿中にレボブノロール及びジヒドロレボブノロールの合計量で0.6~0.7ng/mLが検出され、24時間毎の尿中排泄量は、0.5%点眼群で3.8~5.3%、1.0%点眼群で5.7~7.0%であった。

経口投与による血中及び尿中代謝物の検討は海外で実施され、健康成人男子に³H-レボブノロール3mgを投与したとき、血漿中から未変化体及び4種の代謝物が検出され、ジヒドロレボブノロールは投与後1時間で最高濃度を示した。投与後3日間の尿中には、投与量の28%のジヒドロレボブノロール及び15%のレボブノロールが排泄された。

以上より、レボブノロール点眼後の薬物動態の特徴として、点眼後に眼組織内で代謝され、未変化体と同等の眼圧下降効果を有するジヒドロレボブノロールを生成し、これが本薬の眼圧低下作用の持続に寄与していることが示された。

調査会では、ラット、白色ウサギ及びイヌに¹⁴C-レボブノロール点眼液5mg/kgを単回静脈内投与したときの血液及び血漿中放射能濃度の解析方法の妥当性について説明を求めた。申請者から、同種の実験動物を用いた試験において、目的によって異なるコンパートメントモデルを用いた薬物動態解析を行ったことは不適切であった旨回答され、モデルによらない解析法を用いて算出された薬物動態パラメータが提出された。また、資料概要本文の記載及び図表が修正された。さらに調査会は、想定される併用薬との相互作用の可能性についてコメントを求めた。申請者は、レボブノロールを含むβ受容体遮断薬（点眼薬）では、作用機序の異なる他の緑内障及び高眼圧症治療薬との併用によって特に重篤な副作用の発現や増強及び眼圧下降効果に拮抗的な作用が認められていないこと、α₁受容体遮断作用を併有するニブラジロールにおける併用薬との相互作用はβ受容体遮断作用とほぼ同様であったことを回答した。また、全身循環に適用する薬物であるカテコールアミン枯渇薬、ジギタリス、カルシウム拮抗薬、フェノチアジン系薬物等との併用においては、心循環系のモニタリング及び患者の十分な観察が必要と考えられ、その旨を使用上の注意案へ記載したとの回答が提出された。調査会はこれらの回答を了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

第Ⅰ相試験は健康成人（18例）を対象に、0.25%、0.5%及び1.0%レボブノロール点眼液を、プラセボ点眼液を対照として単回点眼試験が行われた。自覚症状として「眼の刺激感」が用量依存的に認められたが臨床的に問題となるものでなかった。引き続き0.5%及び1.0%点眼液の1日1回7日間反復点眼試験（12例）が実施された。両濃度で刺激感が認められたが一過性で臨床上問題となるものでなく、瞳孔径、視力、血圧及び脈拍には臨床上問題となる変動はなかった。

前期第Ⅱ相試験としては、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症の患者を対象に、非盲検法

により 0.25%、0.5%、1.0%レボブノロール点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回 8 週間連続点眼試験が行われた。本試験に登録された 121 症例のうち、有効性 96 例、安全性 111 例、有用性 101 例が解析対象になり、いずれの濃度も点眼 2 週後より眼圧下降が認められ始め、点眼 8 週間後の眼圧下降率はそれぞれ 19.5%、19.1%、23.2%、点眼 8 週間後における outflow pressure 下降率（以下「OP 下降率」という。）はそれぞれ 33.5%、32.9%、40.0%であった。眼圧下降効果で有効以上と判定された症例はそれぞれ 73.3%、75.0%、86.8%であった。眼圧下降効果では濃度間の有効率に有意な差は認められず、8 週での眼圧下降効果は用量依存的な傾向はみられなかったが、点眼 4、6、8 週の全ての眼圧より求めた OP 下降率はそれぞれ 31.3%、33.4%、37.9%で用量依存的な傾向がみられた（Jonckheere の傾向検定、 $P=0.051$ ）。副作用では、0.25%群では霧視、腫脹・発赤・かゆみが、0.5%群では眼痛、胸部不快感が、1.0%群では頭痛、めまいが、それぞれ認められた。血圧は 1.0%群の 4 週目の収縮期血圧が有意に低下し、脈拍は 0.25%群の 2 及び 4 週目、1.0%群の 2、4 及び 8 週目に有意に低下した。

後期第Ⅱ相試験では、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症の患者を対象に 0.05%、0.5%、1.0%の 3 濃度のレボブノロール点眼液を用いて、1 回 1 滴、1 日 1 回 8 週間点眼により至適用量が検討された。前期第Ⅱ相試験では、0.25%と 0.5%濃度の間には安全性に差はなく、有効性において眼圧下降効果を反映する OP 下降率に用量依存的な上昇傾向が認められたことから 0.5%濃度が中間用量と設定された。一方最小用量は 0.03%濃度では有意な眼圧下降効果が認められないとする海外報告と、前期第Ⅱ相試験結果の回帰分析の外挿によって 0.05%濃度で 3.8mmHg の眼圧下降が期待できることから 0.05%が設定された。なおプラセボ対照は、海外での臨床試験の結果から本薬の眼圧下降効果がすでに確認されていること、4 週間の washout 期間に 8 週間の無治療期間が加わるため、その間に緑内障による視機能悪化が生じる懸念があることへの倫理的配慮から行われなかった。本試験に登録された 208 例中、有効性 173 例、安全性 199 例、有用性 176 例が解析対象になった。3 濃度とも点眼 2 週目より有意な眼圧下降が認められ、眼圧下降効果は 0.05%群、0.5%群、1.0%群でそれぞれ 69.1%、80.6%、78.6%であり、0.05%と 0.5%の間に有意差を認めなかった（Dunnett 法、 $P=0.082$ ）。副作用の発現は 0.05%群 3.1%（2/64：頭痛、頭痛・頭重感）、0.5%群 3.0%（2/67：しみる・充血、めまい）、1.0%群 4.4%（3/68：しみる、かゆみ、眼痛・充血）と 3 群間に有意な差は認められなかったが、有意な収縮期・拡張期血圧低下が 1.0%群の 4 週目に認められた。臨床検査値の異常変動はみられなかった。

第Ⅲ相試験としては、0.25%チモロール点眼液を対照とした比較試験と、0.5%チモロール液を対照とした比較試験が行われた。

0.25%チモロール対照試験は、0.25%チモロール 1 回 1 滴 1 日 2 回投与群と、0.5%レボブノロール 1 回 1 滴及びプラセボ 1 回 1 滴投与する群との間の二重盲検法で行われた。レボブノロール群 119 例とチモロール群 117 例が登録され、ITT 解析では有効性、安全性評価でレボブノロール 115 例とチモロール群 113 例が解析対象になり、PC 解析では有効性

評価ではレボブノロール群 92 例とチモロール群 87 例が、安全性評価ではレボブノロール群 95 例とチモロール群 89 例が解析対象になった。その結果、眼圧下降効果においてハンディキャップ方式による同等性検定 ($\Delta=0.1$) により、レボブノロール群の、チモロール群に対する同等性 (非劣性) が検証された (ITT 解析: $P=0.0144$ 、PC 解析: $P=0.0257$)。副作用はレボブノロール群で 4.3% (5/115)、チモロール群で 6.2% (7/113) みられたが、臨床的に重大な問題となる症例はいずれの群もなかった。血圧は収縮期・拡張期とも両群で有意な変化は見られなかったが、脈拍はレボブノロール群の 4 週後、チモロール群の 2、4、8 週後に有意な減少が認められた。

0.5%チモロール点眼液を対象とした第Ⅲ相比較試験は、0.25%チモロール点眼液で十分な効果が得られなかったか、又は十分な効果が得られないと考えられる症例で、かつ 0.5%チモロール点眼液を 1 日 2 回点眼し、眼圧がコントロールされている原発開放隅角緑内障及び高眼圧症の患者を対象に行われた。0.5%チモロール点眼液 (市販用) の投与を中止し、washout 期間を設けず、切り替えにより 0.5%レボブノロール点眼液 1 日 2 回点眼又は 0.5%チモロール点眼液 1 日 2 回点眼を 12 週間点眼した。点眼終了時の眼圧を比較することにより、両薬剤の有効性と安全性を二重盲検法により比較検討した。切り替え前の眼圧は 0.5%レボブノロール群が 18.4mmHg、0.5%チモロール群が 18.3mmHg であり、点眼終了時の眼圧は 0.5%レボブノロール群が 18.0mmHg、0.5%チモロール群が 18.0mmHg であった。点眼終了時眼圧について、ハンディキャップ方式による同等性検定 (Δ =対照薬の 5%、1mmHg 相当) により同等性 (対照薬に対する非劣性) が検証された (ITT 解析: $P=0.013$ 、PC 解析: $P=0.0074$)。副作用はレボブノロール群に 4.3% (2/46、しみる、徐脈)、0.5%チモロール群に 6.5% (3/46、めまい・耳鳴、徐脈、乾燥感・掻痒感) がみられた。臨床検査ではレボブノロール群の 1 例に点眼中の完全右脚ブロック、点眼終了時の不完全右脚ブロックが、他の 1 例に GPT の上昇が認められ、0.5%チモロール群では 1 例に I 度 AV ブロックがみられた。脈拍や血圧の低下は両群とも認められなかった。点眼時の刺激感 (しみる、眼痛) を使用感として集計したところ、「しみる」はレボブノロール群 32.6%、0.5%チモロール群 6.5% (Fisher の直接確率法、 $P=0.003$)、「眼痛」はレボブノロール群 4.4%、0.5%チモロール群 0% (同、 $P=0.495$) であった。

長期投与試験は 0.5%レボブノロール点眼液を用いて原発開放隅角緑内障及び高眼圧症の患者を対象に 24 週行われた。Ⅰ期 (8 週まで)、Ⅱ期 (16 週まで)、Ⅲ期 (24 週まで) にそれぞれ 48 例、47 例、45 例が解析対象になり、点眼開始 4 週目から 24 週目まで有意な眼圧下降 (4.41~4.66mmHg) が認められた。血圧・脈拍に対する有意な変化はみられなかったが、臨床検査で 1 例に GPT の上昇 (23→64IU)、GOT の上昇 (27→44IU) が認められた。

臨床薬理試験としては次の 2 試験が行われている。

眼圧下降持続時間に関する試験では、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症の患者を対象に 0.5%レボブノロール点眼液を両眼に単回点眼し、眼圧下降作用を検討したところ、点眼前

に比べ点眼 1 時間後から 24 時間後まで有意な下降 ($P<0.01$) を示した。

眼循環に関する試験では同一健康成人を対象に網膜静脈、網膜毛細血管、視神経乳頭及び拍動性眼血流量を片眼 0.5%レボブノロール点眼、他眼に基剤点眼による、二重盲検法により検討した。その結果、脈絡膜血流を低下させず、視神経乳頭・網膜毛細血管血流量が増加することが明らかになった。1 例に徐脈が認められた。

調査会では、0.25%濃度を採用しなかった理由が明らかでないこと、後期第Ⅱ相試験で眼圧下降効果、全般改善度、有用度いずれにおいても 3 濃度間に有意差を認めていない（事後解析を含む）ことが指摘されている。これに対し申請者は、用量設定試験が失敗した理由として、低用量群 (0.05%) の濃度設定が高すぎたこと、各群の有効率見積もりが適当でなかったことを説明した。また申請者は、明確な用量設定がなされたとはいえないものの、(1) 眼圧下降効果に事後解析で有意差はないものの、用量依存的な上昇傾向がみられたこと、(2) 0.5%群及び 1.0%群の眼圧下降効果はそれぞれ 80.6%、78.6%と市販されている他の緑内障治療薬と遜色ない数値であり、0.5%で有効率が飽和していると考えられること、(3) 国外の二重盲検臨床試験成績 (Am.J.Ophthalmol., 101:298-304, 1986) と同様の結果を示していること、(4) 0.5%までの用量であれば血圧への影響もなく他の緑内障治療薬と比べ副作用の発現頻度に問題がないことが回答された。

本回答については、調査会は 0.05%群の効果が予期したよりも高く出た理由、臨床試験では用いられていない中間の用量（例えば 0.1%）でも十分な効果がある可能性についてさらにコメントを求めた。申請者は、(1) 類薬（カルテオロール、ニブラジロール）の試験成績においても臨床用量の 1/4-1/2 の低用量でかなりの眼圧下降効果を示していること、(2) 海外における結果から 0.05%濃度は 0.5%濃度の 78%程度の眼圧下降効果を示すことが予測され、この結果は今般得られた結果とほぼ同程度であったこと、(3) 眼組織内濃度の推測からも 0.05%濃度で β 遮断作用は発現しうると考えられること、(4) α_1 遮断作用は 0.1%濃度では点眼後のごく初期にしか期待できないこと、との回答を提出している。

またこれに関連し、調査会では、後期第Ⅱ相試験で用量反応関係が検証されなかったにもかかわらず第Ⅲ相試験に進んだ妥当性について指摘した。これに対し申請者から、(1) 有効以上の眼圧下降効果が 80.6%であったこと、(2) 副作用で中止した症例は 2%であり類薬と同じ程度であること、(3) チモロールが 1 日 2 回点眼であるのに対し、本薬が 1 日 1 回点眼であることから緑内障治療のコンプライアンス向上に寄与することが期待できること、の 3 点から第Ⅲ相試験を実施したことが回答され、調査会はこれを了承している。

本薬が薬理学的に β 遮断作用及び α_1 遮断作用を有することから、心血管系、呼吸器系への副作用について検討されている。臨床試験では有意な血圧低下が 1.0%点眼群での前期第Ⅱ相試験の 4 週目、後期第Ⅱ相試験の 4 週目に認められたが、過度の降圧による臨床的有害事象はなかった。心電図検査は前期・後期第Ⅱ相試験で必須項目でなかったため、試験前後の実施率はそれぞれ 28.1%、14.9%と低かったが、レボブノロールとの因果関係があり

と判定され、徐脈の悪化が認められた症例が1例あった。なお呼吸器疾患（気管支喘息、又はその既往歴のある患者、気管支痙攣、重篤な慢性肺疾患）のある患者、循環器疾患（洞性徐脈、房室ブロック（第Ⅱ、Ⅲ度）、コントロール不十分な心不全、心原性ショック）のある患者は禁忌に設定されている。申請者は、これらの循環器系への副作用については市販後調査で特に注意を払って情報収集することとしたいと回答している。

「使用感」という評価項目が設定され、0.5%チモロール点眼液との比較試験においてチモロール群に比べレボブノロール群が劣っているにも関わらず、臨床的有用性に反映されない理由について調査会は指摘した。これに対し申請者は、症状が軽度、かつ一過性で、継続点眼に支障がない刺激性は、臨床的に問題にならないので副作用としてでなく「使用感」として集計したこと、また「使用感」発現症例の中で眼局所の副作用を伴うものは、レボブノロール群44例中6例、チモロール群19例中3例で、その他の「使用感」発現例では眼局所の症状は現れておらず、本剤の安全性に問題はないとの回答が提出され、調査会はこれを了承している。

審査センターは、用法・用量に関して、本薬が1日1回投与で十分な眼圧効果が期待できるにも関わらず1日2回投与も可能とした根拠を尋ねた。これに対し申請者からは、0.5%レボブノロール1回1滴、1日1回点眼で効果不十分な症例を対象に、1日2回に点眼回数を増やしての効果を検討した臨床成績はないこと、しかしながら国外の臨床試験成績において点眼前の眼圧の重症度別で解析した結果、眼圧が比較的高い症例（25mmHg<～≤33mmHg）では2回点眼の方が強い眼圧下降効果作用を示したこと、安全性については1日2回点眼の方が心拍数に対する影響がやや大きかったが、血圧その他全身所見及び眼所見では差が認められなかった旨が回答されている。

さらに、使用上の注意に、1回2滴以上を点眼しても効果は変わらないため過量投与を避ける旨を記載させることとした。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査に対する審査センターの判断

本品目に係る適合性書面調査は実施されていない。（申請日：平成9年2月27日）

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

実地調査実施施設のうちの1施設において、臨床検査値等が原資料から確認できないこと、併用禁止薬の症例報告書への記載漏れ等、試験データの信頼性を損なうGCPからの重大な逸脱が見られた。GCP評価会議の結果「一部不適合」と判断されたことから、当該施設に係る試験成績は提出された承認審査資料から削除されることとなった。

4. 審査センターとしての総合評価

製剤濃度及び用法・用量の妥当性に関する指示事項等に対する申請者の回答についての専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断された場合に本薬を承認して差し支えないものとする。

審査報告(2)

平成 12 年 3 月 10 日作成

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

○臨床試験に関する資料

1. 後期第Ⅱ相試験において本薬の 0.05%濃度群が高い効果を示した点及び治験の相の移行について

後期第Ⅱ相試験の 3 群 (0.05%, 0.5%, 1.0%) 比較で 0.05%群が高い眼圧下降効果を示した点について、申請者から提出され審査報告 (1) に記載された回答は妥当であると審査センターは判断した。また、後期第Ⅱ相試験から第Ⅲ相試験へ移行する際に申請者が行った検討内容について、治験実施当時の検討記録 (議事要旨) 等を照合し、審査センターは回答を了承した。しかし、今後の治験の実施に際して、専門委員からの意見を参考にした上で、審査センターは申請者に対して「検証を目的とした臨床試験では適切な見積もりのもとに仮説を設定するとともに、今回のように仮説の検証に失敗した場合にはその原因を究明し、追加試験の必要性を含めて慎重な検討を行うこと」を指導した。

2. 今後の臨床試験の実施に係る指導事項について

臨床検査の実施率が全体的に低かった点、及び他の治験薬を投与されていた症例に関する扱いがプロトコルに明確に規定されていなかった点に関して、専門委員の意見を参考にした上で、審査センターは申請者に対して「今後、臨床試験を実施する際の臨床検査についてはプロトコルに従って全症例に対して施行し、重要な情報として詳しく解析すること」、及び「後は、他の治験薬を投与されていた症例に関する扱いをプロトコルに規定し、適切に治験を行うこと」を指導した。

○本薬の用法・用量

「通常、1 回 1 滴を 1 日 1 回点眼する。十分な眼圧下降効果が持続しない場合は 1 回 1 滴、1 日 2 回まで点眼可能である。」とすることが適当であると判断された。

以上の審査を踏まえ、審査センターは本品目を承認して差し支えないものと判断し、医薬品第一特別部会において審議されることが適切であると判断した。なお、本薬は新有効成分含有医薬品なので再審査期間は 6 年、また毒薬及び劇薬については、急性毒性のデータ等から原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないものと判断した。

審査報告書訂正表

審査報告書作成後に販売名の変更が生じたので、以下のように訂正致します。

1. 該当箇所

- ・審査報告書 2 頁目 [販売名]
- ・審査結果 1 頁目 [販売名]
- ・審査報告 (1) 1 頁目 1. 品目の概要 [販売名]

旧	新
ミロル末、ミロル点眼液	ミロル末、ミロル点眼液 0.5 %

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年月日承認)

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
ミロル末 ミロル点眼液0.5%	杏林製薬(株)	(-)-(S)-5-[3-[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-ナフthalen-1-オン-塩酸塩 (-)-(S)-5-[3-[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-ナフthalenone monohydrochloride (一般的名称: 塩酸レボブノロール levobunolol hydrochloride) 1mL中、塩酸レボブノロールを5.0mg含有する点眼剤 効能・効果は 「緑内障、高眼圧症」 (眼科用剤: 131)	6 年 規制区分 劇薬(原体) 指定医薬品	(注2)

(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。