

塩酸レボカバスチン点眼薬 に関する資料

ヤンセン協和株式会社

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ヤンセン協和株式会社にある。

目 次

より詳細な目次はイ～トの各章に掲げた。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等	1
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	9
3. 特許状況	10
4. 外国における使用状況	11
5. 一般的名称	16
6. 申請製剤	16
7. 同種同効品一覧表	16
ロ. 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法	21
ハ. 安定性	53
二. 毒性	71
総 括	71
1. 急性毒性	74
2. 亜急性及び慢性毒性	77
3. 生殖に及ぼす影響	87
4. 依存性	97
5. 抗原性	97
6. 変異原性	99

7. がん原性	102
8. その他	107
9. 副生成物の毒性	109
 ホ. 薬理作用	111
総 括	111
1. モデル動物を使用した効力試験(点眼投与)	120
2. 作用機序	129
3. 臨床薬理試験	138
4. 一般薬理試験	144
5. 点眼投与以外の投与経路による効力試験	151
 ヘ. 吸収, 分布, 代謝, 排泄	155
総 括	155
1. 被験物質及び定量法	158
2. 動物における成績	159
3. ヒトにおける成績	177
 ト. 臨床試験	181
総 括	181
1. 臨床試験成績	185
(1)第I相試験	185
(2)前期第II相試験-1	190
(3)前期第II相試験-2(眼誘発試験)	206
(4)後期第II相試験	221
(5)第III相比較試験	239
(6)一般臨床試験	263
1)小児対象試験	263
2)効果発現時期の検討試験	267
3)長期投与試験	271
2. 臨床試験成績のまとめ	276
(1)有効性のまとめ	276
(2)安全性のまとめ	280

3. 外国での臨床試験成績の要約	287
効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠	291
(1)効能・効果及びその設定根拠	291
(2)用法・用量及びその設定根拠	291
(3)使用上の注意（案）及びその設定根拠	294
毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	295

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	9
3. 特許状況	10
4. 外国における使用状況	11
5. 一般的名称	16
6. 申請製剤	16
7. 同種同効品一覧表	16

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

アレルギー性結膜炎の本態は、結膜囊内に侵入した抗原に対する抗原特異的 IgE 抗体を介した即時型過敏反応である。その結果、肥満細胞の脱顆粒により種々のケミカルメディエータが放出され、搔痒感、結膜充血、浮腫などを惹起すると考えられており、これらの症状を引き起こす主たるケミカルメディエータはヒスタミンである。

新規の抗ヒスタミン薬の開発に力を注いでいたベルギーのヤンセン社では、広範な薬理活性を有する 4-arylcyclohexylamine に着目して多数の誘導体を合成した結果、1979 年に合成されたカバスチンに、強力なヒスタミン H_1 受容体遮断作用を見いだした。ラセミ体であるカバスチンから単離された光学異性体のレボカバスチン ((-)体) に、より強力で持続性のあるヒスタミン H_1 受容体遮断作用を有することが確認され、塩酸塩とすることにより安定した結晶の塩酸レボカバスチン ((*S*,*R*)-1-[*cis*-4-cyano-4-(4-fluorophenyl)cyclohexyl]-3-methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid monohydrochloride, 以下レボカバスチン) が得られた。

本薬の *in vitro* での H_1 受容体遮断作用は、 H_1 受容体への親和性¹⁾ についてはレボカバスチン (IC_{50} : 40nM) はオキサトミド (52nM) より強く、特異性^{*} についてはレボカバスチン (特異性指數^{*} : 43400) はアステミゾール (224), ケトチフェン (97), テルフェナジン (92) よりも高く、*in vivo* での作用時間²⁾ についてはレボカバスチンはケトチフェン、テルフェナジン (いずれも 20 時間後には作用低下) よりも長く、オキサトミド、アステミゾール (いずれも 20 時間後でも作用持続) と同程度であることが確認された。

アレルギー性結膜炎の治療において、点眼投与は薬物を標的組織に直接滴下するために少量で高い局所濃度が得られ、経口投与に比べ副作用の軽減が図られることから、理にかなった投与法である。それゆえ、 H_1 受容体への親和性及び特異性の高い本薬の薬理的特徴を考慮して、また、局所投与によるより高い効果と副作用の軽減を図って、1983 年よりヨーロッパを中心に点眼薬としてアレルギー性結膜炎を対象に臨床試験が開始された。

なお、レボカバスチンは海外のアレルギー性鼻炎患者を対象とした経口投与による用量比較試験において、臨床用量で鎮静などの副作用が認められたため、経口薬としての

1) Leysen,J. E. et al : Drug Dev. Res., 8 : 119 - 131, 1986

2) Awouters, F. et al : Drug Dev. Res., 8 : 95 - 102, 1986

*抗アレルギー作用の有効用量と、望ましくない作用がはじめて出現する用量の比

開発は行われなかつた。

これらの臨床試験成績は多くの国際学会あるいは専門誌上で発表され、レボカバスチン点眼薬はアレルギー性結膜炎に対して、プラセボ、クロモグリク酸ナトリウム（以下クロモグリク酸）点眼薬との二重盲検比較試験において、プラセボより優れ、クロモグリク酸点眼薬と同等あるいはそれ以上の有効性が示された。また、副作用に関してはプラセボを含むこれらの対照薬と同程度であり、安全性に問題のないことも確認された。

以上の如く、レボカバスチン点眼薬はアレルギー性結膜炎治療に対して高い評価が得られ、ベルギー（1991年6月承認）、ドイツ（1993年2月承認）、カナダ（1993年3月承認）、アメリカ（1993年11月承認）等1999年1月現在世界74カ国で承認されている。

（2）本邦における開発の経緯

ヤンセン協和（株）は、海外での基礎及び臨床試験成績を検討した結果、1988年にレボカバスチン点眼薬の臨床開発に着手することを決定した。

薬理試験成績において、レボカバスチンは従来の抗ヒスタミン作用を有する薬剤と比較してH₁受容体への親和性¹⁾及び特異性²⁾が高く、かつ作用時間の長い²⁾ヒスタミンH₁受容体遮断作用を有していた。したがって、アレルギー性結膜炎の発症機序としてI型アレルギー反応により肥満細胞から遊離されたケミカルメディエータのうち、搔痒感、結膜充血、浮腫などの惹起に最も関与するヒスタミンの作用を抑制することが期待できた。

諸外国での臨床試験及び臨床薬理試験では、クロモグリク酸あるいはプラセボとの二重盲検比較試験で本薬の優れた効果が確認され、国内で臨床試験が実施されていた抗アレルギー点眼薬であるクロモグリク酸やアンレキサノクスの成績とも文献上で比較して、作用は速効性かつ持続性³⁾があり、本疾患の治療においてより有用性の高い薬剤になると判断した。

また、毒性試験成績において、経口投与によるラット、イヌでの反復投与毒性試験あるいはラット、ウサギでの生殖・発生毒性試験において、特に異常所見は認められなかつた。更にラット、イヌでの3ヵ月間経口反復投与毒性試験における無毒性量は、最大予想臨床用量（点眼）の8,000倍以上であり、また、ウサギでの6ヵ月間反復点眼投与による眼刺激性試験でも異常所見は特に認められなかつたこと及び点眼投与による

1) Leysen,J.E. et al. : Drug Dev. Res., 8 : 119 - 131, 1986

2) Awouters, F. et al. : Drug Dev. Res., 8 : 95 - 102, 1986

3) 真鍋 禮三 他：眼紀, 38 : 1108-1119, 1987

吸收率が低い^{4~6)} とから、レボカバスチンは安全性に問題のない薬剤であると考えられた。

なお、我国の「医薬品毒性試験法ガイドライン」（1989年薬審1第24号）に適合していなかった反復投与毒性試験 と生殖・発生毒性試験 を追試し，更に成熟及び幼若動物による眼粘膜刺激性試験，抗原性試験，薬理試験 及び点眼投与による吸收・分布・代謝・排泄試験 を実施した。

臨床試験の開発の経緯は以下のとおりである。

第Ⅰ相試験 は、1990年3月から同年8月にかけて、□□□□□□□及び□□□□□□□□にて健常人19例を対象として単回及び反復投与が実施された。

その結果、0.05%レボカバスチン点眼薬の各眼1回1滴、1日3回、11日間反復投与において、副作用として眼刺激感、眼痛、乾燥感、異物感などが認められたが、症状はいずれも軽度で一過性であり、忍容性に問題となる様な所見は認められなかった。

前期第Ⅱ相試験－1 は、1991年1月から同年8月にかけて、13施設においてアレルギー性結膜炎患者86例を対象に、二重盲検法で至適濃度の検討が実施された。

投与方法は、0.025%あるいは0.05%レボカバスチン点眼薬を各眼に1回1滴、1日2回とし、投与期間は4週間とした。

その結果、それぞれの濃度における最終全般改善度は、「中等度改善」以上が68.8%（22/32例）、61.1%（22/36例）で、副作用発現率はそれぞれ8.3%（3/36例）、2.5%（1/40例）であったが、いずれも両群間に有意差は認められなかった。

後期第Ⅱ相試験 は、1992年1月から同年7月にかけて、31施設においてアレルギー性結膜炎及び春季カタル患者140例を対象に、封筒法で至適投与回数の検討が実施された。

濃度は、前期第Ⅱ相試験成績から0.025%レボカバスチン点眼薬を選択し、投与方法は各眼に1回1滴、1日2回又は4回投与の2群で、投与期間は4週間とした。

その結果、それぞれの投与群における最終全般改善度は、「中等度改善」以上が60.3%（35/58例）、67.3%（37/55例）で、副作用発現率はそれぞれ4.6%（3/65例）、5.7%（4/70例）といずれも両群間に有意差が認められなかったことから、第Ⅲ相試験の投与回数は改善率の高い1日4回とした。

4) Heykants, J. et al.:ヤンセン社資料, 1984

5) Heykants, J. et al.:ヤンセン社資料, 1987

6) Kerr, L. et al.:Drugs 41(2): 202-224, 1991

第III相比較試験は、1993年2月から同年12月にかけて、49施設においてアレルギー性結膜炎及び春季カタル患者278例を対象に、クロモグリク酸点眼薬（□□□□□□□□）を対照薬として単盲検法により実施された。

投与方法は、0.025%レボカバスチン及びクロモグリク酸点眼薬とも各眼に1回1~2滴、1日4回とし、投与期間は4週間とした。

本試験は、両点眼薬の性状（レボカバスチン：白色懸濁液、クロモグリク酸：無色～微黄色の澄明溶液）が異なることから二重盲検試験の実施が困難であったため、単盲検法（評価者側に対する盲検）で実施せざるを得なかった。そのため、以下の如く盲検性の確保には十分注意を払った治験を実施し、さらに試験終了後治験担当医師より盲検性の確保について文書で確認し、全例の盲検性が保たれていたことが保証された。

- ①点眼瓶は1本ごとに不透明なプラスチック容器に入れシーリングフィルムで封緘し、開封しない限り識別不能とした（重量に差なし）。
- ②処方の際には不透明なプラスチック容器ごと患者に交付した。
- ③治験担当医師は投与期間中、終了後を通して、点眼容器の形態、点眼薬の性状に関することは一切患者に質問しないこととし、また、患者に対しては前述の情報を治験担当医師に報告しないよう指導した。

臨床試験成績は、最終全般改善度の「中等度改善」以上でレボカバスチン点眼薬62.7%（84/134例）、クロモグリク酸点眼薬57.5%（77/134例）であり、両群間に傾向差が認められた（U検定： $p=0.069$ ）。また、臨床試験の統計解析に関するガイドラインに基づいた同等性（非劣性）検定で、レボカバスチン点眼薬はクロモグリク酸点眼薬に比して劣らない有効性を有することが確認された（同等性（非劣性）検定 同等限界=0.1： $p=0.005$ ）。

副作用発現率はいずれも3.0%（4/134例）で、両群間に有意差は認められなかった。

一般臨床試験として、小児対象試験、効果発現時期の検討試験及び長期投与試験が実施された。

小児対象試験は、1993年2月から同年12月にかけて、10施設においてアレルギー性結膜炎及び春季カタルの小児患者44例（5~17歳）を対象に実施された。

投与方法は、0.025%レボカバスチン点眼薬を各眼に1回1~2滴、1日2回又は4回、投与期間は4週間とした。

その結果、最終全般改善度は「中等度改善」以上が82.5%（33/40例）、副作用発現率は2.5%（1/40例）で、成人とほぼ同程度の成績であった。

効果発現時期の検討試験は、1993年3月から1994年4月にかけて、8施設においてアレルギー性結膜炎患者46例を対象に実施された。

投与方法は、0.025% レボカバストン点眼薬を各眼に 1 回 2 滴、1 日 2 回、投与期間は 2~4 週間とした。

観察は投与前、3 日後、1 週間後、2 週間後、4 週間後と頻回に行い、効果判定の指標は搔痒感と結膜充血の改善度とした。

その結果、効果発現は投与 3 日目より認められ、最終全般改善度は「中等度改善」以上が 64.4% (29/45 例)、副作用発現率は 2.2% (1/45 例) であった。

長期投与試験 は、1993 年 2 月から同年 12 月にかけて、10 施設においてアレルギー性結膜炎患者 47 例を対象に実施された。投与方法は、0.025% レボカバストン点眼薬を各眼に 1 回 1~2 滴、1 日 2 回又は 4 回、投与期間は 8 週間以上とした。

その結果、最長投与は 77 日間であり、8 週間以上投与例での最終全般改善度は「中等度改善」以上が 90.9% (30/33 例) で、比較試験の成績よりもやや高い改善率であった。副作用発現率は 2.2% (1/46 例) で、投与期間中効果の減弱や長期投与による新たな副作用の発現は認められなかった。

以上の試験成績を基に 1994 年 10 月 31 日に、レボカバストン点眼薬の輸入承認申請を行った。その結果、第 3 回目調査会（1998 年 6 月 8 日 開催）において、「点眼薬の有効性を証明するためには、適切な計画による臨床試験を追加実施して、申請用量における薬効を証明し、その妥当性を確認する必要があると考える」との調査会見解を受けたことより、下記の眼誘発試験を実施して本薬の有用性を検討することとした。また、レボカバストン点鼻薬の審査を分離して進めるためにも、1998 年 9 月 14 日に承認申請を一旦取り下げた。

眼誘発試験（前期第Ⅱ相試験－2）

調査会見解を満足できる試験方法について医学専門家と協議の結果、米国で抗アレルギー点眼薬の評価に用いられている眼誘発試験を、無症状期のアレルギー性結膜炎患者ボランティアを対象にスギ抗原で実施し、0.025%濃度レボカバストン点眼薬のプラセボに対する優位性を二重盲検法で検討することとした。

眼誘発試験は 1998 年 11 月から 1998 年 12 月にかけて、無症状期のアレルギー性結膜炎患者ボランティア 24 例を対象に、ほうせん診療所にて実施された。その結果、0.025%濃度は主要評価項目とした搔痒感をプラセボよりも有意 ($p<0.0001$) に抑制し、またその他の眼症状・所見においても有意な抑制を示した。

以上のことから、本眼誘発試験がアレルギー性結膜炎患者に対する実際の治療現場での有効性に外挿でき得ると考え、調査会見解に対する要求を満たしたと判断し、1999 年 4 月 20

日に再度輸入承認申請を行った。

以上の本邦におけるレボカバスチン点眼薬の開発の経緯を図イー1に示した。

図イー1 レボカバスチン点眼薬の開発の経緯図

2. 特徴及び有用性

アレルギー性結膜炎の発症機序は、抗原抗体反応に伴って起こる肥満細胞からの脱顆粒によって遊離された種々のケミカルメディエータにより、搔痒感、結膜充血、浮腫等の症状が惹起されることから、本疾患の治療には抗アレルギー点眼薬やステロイド点眼薬等が用いられている。しかし、ステロイド点眼薬は速効性で著効を示す反面、副作用として感染や眼圧上昇に伴う緑内障の問題があるために、点眼を開始すると2週間に1度は眼圧チェックを受ける必要がある。そのため、抗アレルギー点眼薬は長期運用時の安全性の点からも初期療法に適している¹⁾。

現在、アレルギー性結膜炎治療のために処方されている抗アレルギー点眼薬は、いずれも脱顆粒抑制作用などの抗アレルギー作用を有しているが、レボカバスチンは唯一の特異的な抗ヒスタミン薬で、アレルギー性結膜炎に対し主要なメディエータであるヒスタミンの作用を遮断する。臨床上の有用性としては、クロモグリク酸点眼薬との比較試験において劣ることのない有効性が確認され、作用発現の早いことが示唆されており、レボカバスチン点眼薬はアレルギー性結膜炎治療薬として治療領域を広げる意味で意義深いものと考えられる。

	レボカバ スチン	クロモ グリク酸	アンレキ サノクス	ケトチ フェン	ペミロ ラスト	トラニ ラスト
抗ヒスタミン作用	○	×	×	○	×	×
抗アレルギー作用*	×	○	○	○	○	○

* 脱顆粒抑制作用、好中球・好酸球遊走抑制など、○：あり、×：なし

前臨床試験成績並びに臨床試験成績で得られた本薬の特徴及び有用性を以下に示す。

(1) 薬理学的特徴

レボカバスチンは、受容体結合実験により、特異的かつ親和性の高いヒスタミン H₁受容体遮断作用を有することが確認されており、第二世代の抗ヒスタミン薬として分類され²⁾、実験的アレルギー性結膜炎に対する有効性が示された。(120, 121, 123, 124, 129頁)

1) 高村 悅子：アレルギーの臨床，14：20-24，1994

2) 牧野 庄平：日本アレルギー学会アレルギー疾患治療ガイドライン（95年改訂版），p89，ライフサイエンスマディカ，東京，1995

(2) 臨床上の有用性

レボカバスチン点眼薬は、結膜アレルギーに対して優れた有効性を示す。

① 国内臨床試験（239 頁）

アレルギー性結膜炎及び春季カタル患者を対象に、クロモグリク酸点眼薬を対照薬とした単盲検比較試験¹⁾において、最終全般改善度（「中等度改善」以上）はレボカバスチン 62.7%，クロモグリク酸 57.5%で、レボカバスチンに「著明改善」の割合が高く（25.4%対 14.9%），両群間に傾向差が認められた（U 検定：p=0.069）。また、臨床試験の統計解析に関するガイドラインに基づいた同等性（非劣性）検定の結果、レボカバスチン点眼薬はクロモグリク酸点眼薬に比して劣らない有効性が確認された（同等性（非劣性）検定 同等限界 =0.1 : p=0.005）。

② 海外臨床試験

アレルギー性結膜炎患者を対象に、プラセボ、クロモグリク酸点眼薬を対照薬とした二重盲検比較試験¹⁾が行われ、表イ－6 の如くレボカバスチンの高い有効性が示された。

表イ－6 海外臨床試験の概略

対 象 (試験デザイン ¹⁾)	投与群*	症例数 (有効性評価例)	有効率 (医師評価)
季節性アレルギー性結膜炎 (二重盲検比較法)	0.05%LEV 群	31 (28)	91%
	SCG 群	33 (32)	68%
	P 群	31 (29)	68%
季節性アレルギー性結膜炎 (二重盲検比較法)	0.05%LEV 群	21 (18)	89%
	SCG 群	23 (21)	67%
	P 群	23 (21)	48%
季節性アレルギー性結膜炎 (二重盲検比較法)	0.05%LEV 群	16 (15)	67%
	SCG 群	17 (15)	53%
季節性アレルギー性結膜炎 (二重盲検比較法)	0.05%LEV 群	32 (31)	71%**
	SCG 群	33 (33)	70%**
季節性アレルギー性結膜炎 (二重盲検比較法)	0.05%LEV 群	37 (34)	100%
	SCG 群	34 (29)	86%
季節性アレルギー性結膜炎 (二重盲検比較法)	0.05%LEV 群	32 (31)	90%**
	SCG 群	32 (29)	90%**

* LEV：レボカバスチン，SCG：クロモグリク酸，P：プラセボ， **：患者評価

3. 特許状況

日本特許 :

1) いずれの試験法も二重盲検比較法とされているが、対照薬はヤンセン社で製造され、レボカバスチン点眼薬と同一の不透明容器に充填された製剤である。したがって、外観上の識別不能性は保持されているが液性が異なる（レボカバスチン：白色懸濁液、SCG 及びプラセボ：無色澄明液）ため、点眼薬を滴下すれば識別が可能である。

4. 外国における使用状況

レボカバスチン点眼薬は 1991 年にデンマーク、ギリシャ、スウェーデン、ベルギー、ルクセンブルク、オランダ、フィンランド、1992 年にノルウェー、スイス、フランス、オーストリア、1993 年にドイツ、カナダ、アメリカ、メキシコ、中国、1994 年に南アフリカ、オーストラリア、イタリア、1995 年にイギリス、アイルランド、韓国、1996 年にポルトガル、スペインで承認を取得している（表イー7）。その後世界各国で承認が得られており、1999 年 1 月時点で 74 カ国となっている。

アメリカ、ベルギー、カナダ、ドイツにおける添付文書 の剤型・含量、効能・効果、用法・用量及び使用上の注意を表イー8 に示した。

表イー7 外国における承認取得等の状況（1999 年 1 月調査）

番号	国名	申請年月	承認年月	小児適応の取得	販売名
1	デンマーク	1988年12月	1991年 2月	○	LIVOSTIN
2	ギリシャ	1989年 3月	1991年 2月	○	LIVOSTIN
3	スウェーデン	1989年 2月	1991年 3月	○	LIVOSTIN
4	ベルギー	1988年12月	1991年 6月	○	LIVOSTIN
5	ルクセンブルク	1989年 2月	1991年10月	○	LIVOSTIN
6	オランダ	1989年 2月	1991年10月	○	LIVOCAB
7	フィンランド	1988年12月	1991年12月	○	LIVOSTIN
8	ノルウェー	1989年 3月	1992年 1月	○	LIVOSTIN
9	スイス	1989年 1月	1992年 2月	○	LIVOSTIN
10	フランス	1991年 6月	1992年 3月	○	LEVOPHTA
11	オーストリア	1989年 8月	1992年10月	○	LIVOSTIN
12	ドイツ	1989年 4月	1993年 2月	○	LIVOCAB*
13	カナダ	1989年 9月	1993年 3月		LIVOSTIN
14	アメリカ	1991年 9月	1993年11月		LIVOSTIN
15	メキシコ	1988年11月	1993年12月	○	LIVOSTIN
16	中国	1993年 2月	1993年12月		LIVOSTIN
17	南アフリカ	1989年 8月	1994年 1月	○	LIVOSTIN
18	オーストラリア	1991年 3月	1994年 3月	○	LIVOSTIN
19	イタリア	1989年10月	1994年10月	○	LIVOSTIN*
20	イギリス	1989年 3月	1995年 7月	○	LIVOSTIN
21	アイルランド	1989年 5月	1995年 9月	○	LIVOSTIN
22	韓国	1995年 6月	1995年10月	○	LIVOSTIN
23	ポルトガル	1989年 4月	1996年 7月	○	LIVOSTIN
24	スペイン	1989年11月	1996年12月	○	LIVOCAB

* : 2 社併売

表イー8 外国における添付文書の概要（その1）

国名	アメリカ
販売名	Livostin® 0.05%
会社名	IOLAB Corporation
剤型・含量	リボスチン 0.05% は 1ml 中に塩酸レボカバスチン 0.54mg, 塩化ベンザルコニウム, その他にプロピレングリコール, ポリソルベート 80, , ヒドロキシプロピルメチルセルロース, 精製水を含有する。 pH は 6.0~8.0
効能・効果	リボスチン 0.05% は季節性アレギー性結膜炎の徴候及び症状を軽減する。
用法・用量	使用前によく振盪すること。 通常の使用量は罹患眼に 1 回 1 滴, 1 日 4 回点眼する。 治療は 2 週間まで継続可能。
使用上の注意	<p>1. 禁忌 含有成分のいずれかに対し過敏症の者あるいはその疑いがある者には、本薬を使用してはならない。 ソフトコンタクトレンズ装用時には本薬を使用してはならない。</p> <p>2. 警告 本薬は局所使用のみであり注射用ではない。</p> <p>3. 注意 患者への注意： 使用前によく振盪すること。点眼容器の先端と懸濁液が汚染されないようにするため、点眼容器の先端が瞼や眼の周囲に触れないようにすること。 使用しないときは蓋をしっかりとしめておくこと。懸濁液が変色した場合には使用しないこと。室温で保存し、凍結を避けること。 妊婦・授乳婦への投与： 妊婦において十分かつ良好な管理下での試験は行われていないため、胎児に対する危険性よりも有益性が大きいと考えられる場合を除き、妊娠中はレボカバスチンを使用しないこと。 授乳中の女性にレボカバスチンを点眼後、母乳中の薬物濃度を基に計算すると、乳児のレボカバスチンの 1 日摂取量は約 0.5µg であった。 小児への投与： 12 歳以下の小児に対する安全性及び有効性は確立されていない。</p> <p>4. 副作用 リボスチン 0.05% の使用で最も頻繁におこる主訴は、軽度の一過性の眼刺激感あるいは灼熱感 (15%), 頭痛 (5%) である。リボスチン投与により患者の約 1~3% に報告されたその他の副作用は、視覚障害、口渴、疲労、咽頭炎、眼痛または眼乾燥感、眠気、眼の充血、流涙／目やに、咳、恶心、発疹又は紅斑、眼瞼浮腫、呼吸困難である。</p>

表イー8 外国における添付文書の概要（その2）

国名	ベルギー
販売名	Livostin® eye drops
会社名	JANSSEN PHARMACEUTICA
剤型・含量	リボスチン点眼液は 1ml 中に塩酸レボカバストン 0.54mg, 塩化ベンザルコニウム, その他にプロピレングリコール, ポリソルベート 80, ヒドロキシプロピルメチセルロース, 水を含有する。
効能・効果	眼アレルギー症状における主訴
用法・用量	成人及び小児： 各眼に1回1滴, 1日2回点眼する。 主訴が強い場合には, 各眼に1回1滴, 1日3回から4回点眼できる。 容器を逆様にして, 外眼部に1滴ずつ滴下すること。 使用の際にはその都度容器をよく振盪すること。 開封した容器で1ヵ月以上経ったものは使用しないこと。また衛生上容器が眼に触れる事のないように注意すること。
使用上の注意	<p>1. 禁忌 点眼薬の含有成分のうち一つでも過敏症を現わす成分がある場合には使用しないこと。 ソフトコンタクトレンズを装用している場合は使用を避けること。</p> <p>2. 特別警告 リボスチン点眼液はアレルギー（過敏症）性の眼炎症に対する治療薬のため, 他の眼の炎症や疾患には使用しないこと。</p> <p>3. 妊婦及び授乳婦への投与 妊娠に対する影響についてはまだデータが得られていない。妊娠中の使用については医師の判断を仰ぐこと。 授乳期間中の使用は可能である。</p> <p>4. 他薬又は食品との相互作用 他の点眼薬との相互作用についてはまだ十分なデータがないため, できるだけ他の点眼薬との併用を避けること。</p> <p>5. 車の運転および機械の操作 リボスチン点眼液には眠気作用はなく, また反応能力の減弱や反応速度の低下を生じないため, 車の運転あるいは機械の操作中も使用可能である。</p> <p>6. 過量投与時の処置 リボスチン点眼液を眼に過量投与しても中毒症状があらわれることはない。 誤って容器の中身を口に入れて飲み込むと眠気を催すことがあるので, このような場合には, 薬物が腎から速やかに排泄されるよう水分を十分に摂取すること。</p> <p>7. 副作用 まれに, 点眼直後に軽度で一過性の眼灼熱感があらわれることがある。 リボスチン点眼液には眠気作用はなく, また反応能力の低下を起こさない。</p>

表イー8 外国における添付文書の概要（その3）

国名	カナダ
販売名	Livostin® eye drops
会社名	JANSSEN PHARMACEUTICA
剤型・含量	リボスチン点眼液は 1ml 中に塩酸レボカバスチン（レボカバスチンとして 0.5mg に相当），塩化ベンザルコニウム，その他にプロピレンギリコール，ポリソルベート 80，ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び水を含有する。 pH は 6.0～8.0
効能・効果	リボスチン点眼液は季節性アレルギー性結膜炎の症状の治療に用いる。
用法・用量	成人及び小児（12～65 歳）： 通常投与量はリボスチン点眼液を各眼 1 滴（15μg），1 日 2 回点眼する。点眼回数は 1 日 3 回から 4 回に増やしてもよい。 症状の改善がみられないときは 3 日以上治療を続ける必要はない。16 週間以上の反復投与試験は行われていない。 リボスチン点眼液は微細懸濁液のため，使用前に容器を振盪すること。リボスチン点眼液は容器開封後 1 ヵ月以内に使いきること。汚染を避けるのに適した場所に保管するよう患者を指導すること。
使用上の注意	<p>1. 禁忌 リボスチン点眼液は，含有成分のいずれかに過敏症の患者に使用してはならない。</p> <p>2. 警告 小児への投与： 医師の指示なしに 12 歳未満の小児に対する使用を推奨しない。 5 歳以下の小児における臨床経験は限られている。</p> <p>3. 注意 塩化ベンザルコニウムを含有している全ての点眼薬と同様に，リボスチン点眼液で治療中はソフト（含水性）コンタクトレンズを装用しないように患者を指導する。 妊娠あるいは授乳婦への投与： リボスチン点眼液は妊娠又は授乳婦への使用経験がないため，胎児への危険性よりも有益性がまさる場合を除いて妊娠中には使用しないこと。 老人への投与： 66 歳以上の患者に対するレボカバスチン局所投与時の安全性と有効性は確立されていない。</p> <p>4. 副作用 リボスチン点眼液において，最も頻度の高い副作用は眼刺激感である。副作用の大部分は一過性で，治療中止の必要性はほとんどない。</p>

表イー8 外国における添付文書の概要（その4）

国名	ドイツ
販売名	Livocab® - Augentropfen
会社名	JANSSEN GmbH
剤型・含量	リボキャブ点眼液は 1ml 中に塩酸レボカバスチン 0.54mg, 塩化ベンザルコニウム, その他にプロピレングリコール, ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 (4000mPa.s), ポリソルベート 80 を含有する。
効能・効果	花粉症, 春季カタル等のアレルギー性結膜炎に対する対症療法
用法・用量	特別な指示のない場合には、各眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。 点眼回数は 1 日 3 回から 4 回まで増加させることができる。 小児の用法・用量は成人に同じ。
使用上の注意	<p>1. 禁忌 含有成分に対し過敏症の患者（組成の項目を参照のこと）</p> <p>2. 注意 レボカバスチンによって眼圧が上昇することはないが、緑内障患者に対する使用経験が十分でないため、緑内障患者には慎重に投与すること。 治療量での動物実験では、有効成分の胎仔毒性を示唆するような所見は示されなかった。しかし、ヒトでは経験が得られていないので、妊婦に使用する場合には事前に有益性と危険性との関係を十分考慮すべきである。妊娠 3 カ月目まではできるだけ使用を差し控えること。 授乳婦への使用は差し支えない。 この点眼薬には塩化ベンザルコニウムが含有されているので、治療期間中はソフトコンタクトレンズを装用しないこと。</p> <p>3. 副作用 ときに軽度の眼刺激症状が一過性にあらわれることがある。</p> <p>4. 他薬との相互作用 眼科領域においては今までに報告がない。</p> <p>5. 注意事項 使用前によく振盪すること。 使用期限を超過した製品は使用しないこと。 開封した点眼液は最高 6 週間まで使用することができる。 小児の手の届かない所に保管すること。</p>

5. 一般的名称

(1) JAN

1993年5月27日の医薬品名称調査会で以下のように決定され、1993年7月28日付にて
薬新薬第83号により通知された。

JAN : (日本名) 塩酸レボカバスチン

(英名) levocabastine hydrochloride

化学名 : (日本名)

(-)-(3S,4R)-1-[シズ-4-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]-
-3-メチル-4-フェニルピペリジン-4カルボン酸 一塩酸塩

(英名)

(-)-(3S,4R)-1-[*cis*-4-cyano-4-(4-fluorophenyl)cyclohexyl]-3-methyl-4-
phenylpiperidine-4-carboxylic acid monohydrochloride

(2) INN

levocabastine

prop.INN List 50² ; WHO Chronicle 1983, Vol.37, No.5 (October), P.17

rec. INN List 24 ; WHO Chronicle 1984, Vol.38, No.6 (March), P.6

6. 申請製剤

品名	成分	申請の種類
リボスチン	塩酸レボカバスチン	輸入承認・許可申請
リボスチン点眼液	1mL中にレボカバスチン 0.25mg	輸入承認・許可申請

7. 同種同効品一覧表

同種同効品を表イー9に示した。

表イー9 同種同効品一覧表（その1）

表イー9 同種同効品一覧表（その2）

表イー9 同種同効品一覧表（その3）

ロ. 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法

ロ. 物性、規格・試験方法等の項の略号一覧表

名称 (略号)	化学名及び一般名	構造式	由来
塩酸レボカバスチン (R050547)	(-)-(3S,4R)-1-[<i>cis</i> -4-cyano-4-(4-fluorophenyl)cyclohexyl]-3-methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid monohydrochloride JAN : 塩酸レボカバスチン levocabastine hydrochloride rec. INN : levocabastine		原薬
(+) 体 (I-1) (R050554)	(+)-(3R,4S)-1-[<i>cis</i> -4-cyano-4-(4-fluorophenyl)cyclohexyl]-3-methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid monohydrochloride		光学異性体

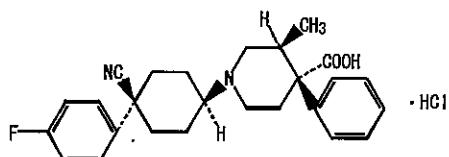
ロ. 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法

1. 名称等

一般的名称 levocabastine (rec. INN),
塩酸レボカバスチン (levocabastine hydrochloride) (JAN)

化 学 名 日本名 : (-)-(3S,4R)-1-[シス-4-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]-3-メチル-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸 一塩酸塩
英 名 : (-)-(3S,4R)-1-[cis-4-cyano-4-(4-fluorophenyl)cyclohexyl]-3-methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid monohydrochloride

化学構造式



分子式及び分子量 C₂₆H₂₉FN₂O₂ · HCl : 456.99

2. 物理的化学的性質

性 状： 白色の粉末である。わずかに特異なにおいがあり、味は極めて苦い。

溶解性： ギ酸にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくく、水、無水酢酸、2-プロパノール又はエーテルにほとんど溶けない。
水系溶媒では、強アルカリ性でやや溶解度が高い。

吸湿性： 吸湿性は認められない。

融 点： 290~300°Cの温度領域で着色が見られ、その後、融解（分解）が観察される。

解離定数： pK_{a1} = 3.1, pK_{a2} = 9.7

分配係数： いずれの pH においても有機相に分配されやすい。

旋光性： [α]_D²⁰ = -96.0 ~ -97.8°

3. 製剤

性状： 本品は白色の懸濁液である。

pH： 6.0~8.0

浸透圧比： 2.8~3.8

組成： 1mL 中、塩酸レボカバスチン 0.27mg (レボカバスチンとして 0.25mg) を含有する。添加物として塩化ベンザルコニウム、プロピレングリコール、ポリソルベート 80、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 を含有する。

1 容器： 4 mL

八、安定性

ハ. 安定性の項の略号一覧表

名称 (略号)	化学名及び一般名	構造式	由来
塩酸レボカバスチン (R050547)	(-)-(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-[<i>cis</i> -4-cyano-4-(4-fluorophenyl)cyclohexyl]-3-methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid monohydrochloride JAN : 塩酸レボカバスチン levocabastine hydrochloride rec. INN : levocabastine		原薬

ハ. 安定性

1. 原薬の安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛 酷 試 験	温度 60°C,暗所	無色ガラス瓶 開放	1,2,3 箇月	変化なし
	湿度 25°C,75%RH,暗所	無色ガラス瓶 開放	2,4,6 箇月	変化なし
	光 ケミカルランプ (0.35mW/cm ²)	シャーレ ラップ	1,2,3 週	1 週間保存において外観の淡黄色変化(表面のみ)が認められたが、その他の項目は3週間保存において、変化を認められなかった。
		白色蛍光灯 (1000 ルクス)	シャーレ ラップ	1,2,3 箇月
長期保存試験	25°C,暗所	金属キャップ付 ポリエチレン瓶	3,6,9,12,18, 24,30,36 箇月	変化なし
加速試験	40°C,75%RH,暗所	金属キャップ付 ポリエチレン瓶	2,4,6 箇月	変化なし

測定項目：性状、類縁物質、異性体比、乾燥減量、含量

以上より、通常の流通条件下（室温）で3年間安定であると考えられる。

2. 製剤の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛 酷 試 験	温 度 4 mL,60°C,暗所	プラスチック 容器	1,2,3 箇月	60°C3 箇月間保存において、水分の蒸発により、重量の減少、含量の増加及び浸透圧比の上昇傾向が認められた。また、外観のわずかな黄色変化及び防腐剤量の減少が認められた。
	サイクル 4 mL,40°C, 5°C ¹⁾ ,暗所	プラスチック 容器	2,4,6,8 週	変化なし
	光 ケミカルランプ (0.4mW/cm ²)	プラスチック 容器	0.5,1,2 日	変化なし
		プラスチック 容器	1,2,3 箇月—	変化なし
長期保存試験	4 mL,25°C,暗所	プラスチック 容器	3,6,9,12, 18,24,30,36 箇月	25°C36 箇月間保存において、水分の蒸発により含量の増加及び浸透圧比の上昇傾向が認められた。その他の項目には変化は認められなかった。
加速試験	4 mL,40°C, 暗所	プラスチック 容器	2,4,6 箇月	水分の蒸発により、含量の増加及び浸透圧比の上昇傾向が認められた。その他の項目には、6 箇月間保存において変化は認められなかった。

1) サイクル：40°C1 週、5°C1 週を1サイクルとする（1サイクル=2週）。

測定項目：性状、浸透圧比、pH、重量、防腐剤量、粒子径、類縁物質、含量

以上より、通常の流通条件下（室温）で3年間安定であると考えられる。

二. 毒 性

総 括	71
1. 急性毒性	74
(1)ラット急性毒性試験	74
(2)イヌ急性毒性試験	76
2. 亜急性及び慢性毒性	77
(1)ラット 3 カ月間経口投与試験	77
(2)ラット 3 カ月間経口投与及び 1 カ月間回復試験	82
(3)イヌ 3 カ月間経口投与試験	83
(4)イヌ 12 カ月間経口投与試験	83
(5)ウサギ 6 カ月間点眼投与試験	85
(6)ウサギ 4 週間点眼投与による眼粘膜刺激性試験	86
3. 生殖に及ぼす影響	87
(1)妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Segment I)	87
1)ラットにおける試験 (1)	87
2)ラットにおける試験 (2)	89
(2)胎児の器官形成期投与試験 (Segment II)	90
1)ラットにおける試験 (次世代試験を含む)	90
2)ウサギにおける試験	94
(3)周産期及び授乳期投与試験 (Segment III)	95
1)ラットにおける試験 (次世代試験を含む)	95
4. 依存性	97
5. 抗原性	97
(1)モルモット抗原性試験	97
6. 変異原性	99
(1)復帰突然変異試験	99
1)ネズミチフス菌を用いた試験	99
2)大腸菌を用いた試験	100
(2)染色体異常試験	100
(3)ラット小核試験	101
7. がん原性	102
(1)マウス 20 カ月間がん原性試験	102

(2)ラット 24 カ月間がん原性試験	102
8. その他	107
(1)皮膚感作性試験	107
(2)皮膚光感作性試験	107
(3)眼粘膜刺激性試験	107
1)原薬を用いた試験	107
2)製剤を用いた試験	108
3)苛酷条件下で保存した点眼薬を用いた試験	108
9. 副生成物の毒性	109

二. 毒性の項の略号一覧表

名称(略号)	化学名及び一般名	構造式	由来
塩酸レボカバスチン (LEV)	(-)-(3S,4R)-1-[<i>cis</i> -4-cyano-4-(4-fluorophenyl)cyclohexyl]-3-methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid monohydrochloride JAN : 塩酸レボカバスチン levocabastine hydrochloride rec. INN : levocabastine		原薬

RBC	: 赤血球数
WBC	: 白血球数
Ht	: ヘマトクリット値
Hb	: 血色素量
Alb	: アルブミン
TG	: トリグリセライド
Al-P	: アルカリリフォスファターゼ
C1	: 塩素
ASA	: 能動全身性アナフィラキシー
PCA	: 受身皮膚アナフィラキシー
PHA	: 受身赤血球凝集
FCA	: Freund's Complete Adjuvant
GSA	: モルモット血清アルブミン
OVA	: 卵白アルブミン
DMSO	: dimethylsulfoxide
2-NF	: 2-nitrofluorene
NaN ₃	: sodium azide
2-AA	: 2-aminoanthracene
4-NQO	: 4-nitroquinoline-N-oxide
MMC-C	: Mitomycin C
CP	: cyclophosphamide

二. 毒性

総括

表二-1 毒性試験一覧表

試験項目	動物種等	投与(処置) 経路、期間	投与量(mg/kg/日) ¹⁾	試験結果	実施施設
急性毒性	ラット	経口、単回	0, 1280, 2560 mg/kg ²⁾	雌雄 > 2560 ³⁾	ヤンセン社
		皮下、単回	4.60 mg/kg	雌雄 > 4.60 ³⁾	ヤンセン社
	ラット(4日齢)	経口、単回	0, 625, 1250, 2500 mg/kg	雄 1539, 雌 1768 ³⁾	ヤンセン社
	ラット(14日齢)	経口、単回	0, 625, 1250, 2500 mg/kg	雄 1484, 雌 1727 ³⁾	ヤンセン社
	イヌ	経口、単回	640, 1280, 2560 mg/kg	雌雄 約 2560 ³⁾	ヤンセン社
亜急性・ 慢性毒性	ラット	経口、3ヶ月間	20, 80, 320	無毒性量 20 mg/kg/日	ヤンセン社
	ラット	経口、3ヶ月間 + 1ヶ月休薬	80	回復傾向あり	ヤンセン社
	イヌ	経口、3ヶ月間	5, 20, 80 ²⁾	無毒性量 20 mg/kg/日	ヤンセン社
	イヌ	経口、12ヶ月間	5, 20, 80	無毒性量 5 mg/kg/日	ヤンセン社
	ウサギ	点眼、6ヶ月間 1日4回又は8回	0.5 mg/mL × 0.1 mL	影響なし	ヤンセン社
	ウサギ	点眼、4週間	0.5 mg/mL × 0.1 mL 1日6回	影響なし	ヤンセン社
生殖及 にぼす 影響	Seg.I	ラット	経口	5, 20, 80	生殖能への影響評価不能
		ラット	経口	1.25, 2.5, 5	生殖能への影響なし
	Seg.II	ラット	経口	5, 20, 80	80 mg/kgで胎児毒性 及び催奇形性あり
		ウサギ	経口	5, 10, 20 ²⁾	胎児毒性なし 催奇形性なし
	Seg.III	ラット	経口	5, 20, 80	胎児毒性なし 催奇形性なし
依存性					
実施せず					
抗原性	モルモット	点眼、9回 皮下(+FCA)、3回	30 µg/匹 × 3/週 1 mg/匹/2週	ASA 陰性	
		点眼、9回 皮下(+FCA)、3回	30 µg/匹 × 3/週 1 mg/匹/2週	PCA, PHA 陰性	
変異原性	復帰突然変異	ネズミ チフス菌	直接法 代謝活性化法	6.25 ~ 1250 µg /プレート ²⁾	陰性 陰性
		大腸菌	直接法 代謝活性化法	100 ~ 5000 µg /プレート ²⁾	陰性 陰性
	染色体異常	ヒトリンパ球	直接法 代謝活性化法	100 ~ 500 µg/mL ²⁾	陰性 陰性
	小核	ラット	経口、単回	2.5, 10, 40 mg/kg ²⁾	陰性
がん原性	マウス	経口(混餌)、20ヶ月	2.5, 10, 40 mg/100g飼料/日	一次発がん性なし	ヤンセン社
		ラット	経口(混餌)、24ヶ月	2.5, 10, 40 mg/100g飼料/日	一次発がん性なし
皮膚感作性	モルモット	一次感作:皮内 二次感作:表皮適用 惹起:表皮適用	0.5 mg/mL × 0.1 mL 1週後:48時間閉塞 3週後:24時間閉塞	皮膚感作性なし	ヤンセン社
皮膚光感作性	実施せず				
眼粘膜刺激性	ウサギ	結膜囊内投与	0.1 g/匹 ²⁾	刺激性なし	ヤンセン社
	ウサギ(3週齢)	点眼 単回	0.5 mg/mL × 20 µL	刺激性なし	
	ウサギ(11週齢)		0.5 mg/mL × 100 µL		
奇酷条件下で 保存した点眼 薬による眼粘 膜刺激性	ウサギ	点眼 1日	0.5 mg/mL × 0.1 mL 1日4回又は8回	刺激性なし	ヤンセン社

1) : レボカバストン換算量, 2) : 塩酸レボカバストン量で表記, 3) : LD50 (mg/kg),

はじめに

塩酸レボカバスチンの毒性を評価するにあたって、臨床適用経路である点眼投与では投与できる量が限られ、また、点眼投与された薬物は最終的に涙液とともに消化管内に移行することから、点眼投与の代替経路として大量投与が可能な経口投与を選択し、点眼投与と経口投与により毒性試験を実施した。

急性毒性

ラットに対する経口投与時のLD₅₀値は成熟動物で>2560 mg/kg、幼若動物で1484～1768 mg/kgであり、観察された急性症状は生存動物では投与後8日以内に消失した。また、死亡動物の剖検では本薬投与に起因する肉眼的病変は認められなかった。

イヌに対する経口投与時のLD₅₀値は雌雄ともに約2560 mg/kgであった。急性症状は生存動物では投与後10日以内に消失したが、死亡動物の剖検では右心拡張及び末梢性うっ血等の病理所見がみられた。

亜急性及び慢性毒性

ラットへの3ヵ月間経口投与試験において、80 mg/kgまで本薬投与に起因する死亡例は認められず、無毒性量は20 mg/kgと推定された。なお、雌には全用量群でプロラクチン関連性の影響が体重、生殖器及び乳腺にみられた。これらの影響と320 mg/kg群の雌雄の下垂体に認められた組織学的变化は、ドパミンD₂拮抗作用によるプロラクチン上昇を介する内分泌系との相互作用に基づくものである。これらの影響は1ヵ月間の休薬で乳腺領域腫脹を除き回復傾向を示した。

イヌへの3ヵ月間及び12ヵ月間経口投与試験において、無毒性量はそれぞれ20及び5 mg/kgと推定された。12ヵ月間投与では20及び80 mg/kg群に自発運動減少、血液学及び血液化学的検査値の変動、臓器重量の増加、並びに病理組織学的所見が認められた。

レボカバスチン点眼薬(0.5 mg/mL)をウサギに4週間(1日6回)又は6ヵ月間(1日4回又は8回)点眼投与した試験では、本製剤投与による影響はみられず、Draize法による眼粘膜刺激性の評価では無刺激性物と判定された。

生殖に及ぼす影響

ラットへの経口投与によるSegment II 試験において80 mg/kgの投与量で胎児毒性及び催奇形性が認められた。この用量はヒトに対する1日の推定最高投与量(1日の点眼量として2.4 µg/kg)の33,000倍に相当する。ラットにおけるSegment I 及びIII 試験並びにウサギにおけるSegment II 試験では胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。

抗原性

モルモットのASA, PCA及びPHA試験において塩酸レボカバスチンに抗原性は認められなかった。

変異原性

ネズミチフス菌及び大腸菌による復帰突然変異試験, 培養ヒトリンパ球による染色体異常試験, 並びにラット小核試験において, 塩酸レボカバスチンに変異原性は認められなかった。

がん原性

マウス20ヵ月間がん原性試験において, ドパミンD₂拮抗作用に基づくプロラクチン依存性の腫瘍性変化が用量相関的に増加したが, げっ歯類特有の変化と考えられた。一方, ラット24ヵ月間がん原性試験ではプロラクチン依存性の腫瘍性変化に用量相関的な増加は認められなかった。したがって, 塩酸レボカバスチンに一次発がん性はないと考えられた。

皮膚感作性

MagnussonによるMaximization Test 法に基づく皮膚感作性試験において, 塩酸レボカバスチンに皮膚感作性は認められなかった。

眼粘膜刺激性

塩酸レボカバスチンの原薬 0.1 g を直接ウサギの結膜囊内に単回投与した試験において, 原薬に眼粘膜刺激性は認められなかった。

レボカバスチン点眼薬 (0.5 mg/mL) を成熟及び幼若ウサギに単回点眼投与した試験では, 点眼薬に眼粘膜刺激性は認められなかった。

また, 40°Cの条件で6ヵ月間保存したレボカバスチン点眼薬 (0.5 mg/mL) をウサギに1日4回又は8回点眼投与した試験においても, 点眼薬に眼粘膜刺激性はみられなかった。

1. 急性毒性

(1) ラット急性毒性試験

塩酸レボカバスチンを成熟及び幼若ラットに各種経路で投与し、一般状態を観察するとともにLD₅₀値を求めた(表二-2(1))。成熟ラットでは、経口及び皮下投与の全群に死亡例がみられず、急性症状は投与後2日以内に消失した。一方、幼若ラットでは死亡例がみられた。

しかしながら、2500 mg/kgを投与した4日齢の幼若ラット(雌雄各5匹)のみを1ケージで飼育した場合には死亡例がなかったことから、4日齢の死亡例は健康な溶媒投与群の新生児に押しやられて母乳が摂取できないために生じたものと推測された。また、幼若ラットの急性症状は、生存動物では投与後8日以内に消失した。

表二-2(1) ラット急性毒性試験成績

動物種(系統、週齢又は日齢)	投与経路(投与方法)	投与量(mg/kg)	性	例数	成績	
					LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	特記所見
Wistar系ラット 雄:11週齢 雌:13週齢	経口 (水性懸濁液; 0, 128, 256 mg/mL × 10 mL/kg)	0, 1280, 2560 ¹⁾	雄	10	>2560	カタレプシー、 眼瞼下垂、鎮静
			雌	10	>2560	
Wistar系ラット 雄: 9週齢 雌: 12週齢	皮下 (水性懸濁液; 0.92 mg/mL 製剤; 0.92 mg/mL × 5 mL/kg)	4.60	雄	5	> 4.60	—
			雌	5	> 4.60	
Wistar系ラット 雌雄: 4日齢	経口 (水性懸濁液; 0, 62.5, 125, 250 mg/mL × 10 mL/kg)	0, 625, 1250, 2500	雄	5	1539 (1026 - 2307)	成育遅延、 鼓腸、悪液質
			雌	5	1768	
Wistar系ラット 雌雄: 14日齢	経口 (水性懸濁液; 0, 62.5, 125, 250 mg/mL × 10 mL/kg)	0, 625, 1250, 2500	雄	5	1484	雌雄: 鎮静 雌: 成育遅延、立毛、 振戦、悪液質、鼓腸
			雌	5	1727	

1) 塩酸レボカバスチン量で表示、その他はレボカバスチン量で表示、—: 特記すべき所見なし

4日齢ラットの急性毒性試験においては、解析対象となった死亡動物に病理所見は認められなかった。病理所見が認められたのは、投与事故(No. 114及び115)及びバクテリア感染(No. 145, 151, 152及び158)により死亡若しくは健康状態悪化のため屠殺した動物のみであった。表二-2(2)にその病理所見及びスコアを示す。

表二-2(2) 4日齢ラットに認められた病理所見及びスコア

		用量 (mg/kg)	0	625		2500		
組織名	病理所見	動物No.	145	151	152	153	114	115
	受動的うつ血				3	2	2	1
心臓	自己融解 (死後変化)				1		1	1
	顆粒球増生小巣	2				1		
肝臓	細網内皮細胞集簇	1						
	限局性肝細胞壊死	1			1			
	受動的うつ血				1	1		1
	自己融解 (死後変化)				2	1	3	3
	髓外造血						2	2
	化膿性炎	3			3			
肺	無気肺	3						
	肺胞内血液	1	2					
	気腫			1	1			
	うつ血		2					
	間質滲出性炎					3		
	受動的うつ血				2		2	2
	自己融解 (死後変化)				1		1	1
胃	粘膜細胞剥離	1	1	2	1	—	—	2
	粘膜びらん (腺胃)		1		1	—	—	
	自己融解 (死後変化)			2	1	—	—	2
十二指腸	細胞剥離 (絨毛)				1	2		
	自己融解 (死後変化)				1	1	4	4

空欄 = 所見なし

スコア : 1 = 軽微な組織学的变化あり, 2 = 軽度の組織学的变化あり

3 = 中等度の組織学的变化あり, 4 = 高度の組織学的变化あり, 5 = 重篤な組織学的变化あり

— : 標本未採取 (No.114は投与事故による食道穿孔のため死亡。4日齢ラットの内臓は極めて小さいことと、十二指腸の自己融解及び食道穿孔の影響で、胃を採取できなかった。Q.A.U.の査察でも、重大な問題の一つとして報告されている。結局、投与事故による死亡と判明したため、解析対象から除外された。)

死亡動物の各器官に認められた自己融解は死後変化によるものであった。その他には死因を特定できるような所見は認められなかった。

なお、表中の「—」は標本未採取を示す。このラット (No.114) は投与事故による食道穿孔のため死亡したもので、十二指腸の自己融解及び食道穿孔の影響で胃を採取できなかった。Q.A.U.の査察でも、重大な問題の一つとして報告された。結局、投与事故による死亡と判明したため、GLP上の問題もないと判断した。同じくNo.115も投与事故による死亡と判明したので、ラット2匹を追加して試験を行った。

同様に14日齢ラットの急性毒性試験における代表的な死亡例 (No. 325) について、所見及びそのスコアを表二-2 (3) に示す。

14日齢ラットについても死因を特定できるような所見は認められなかった。

表二-2 (3) 14日齢ラットに認められた病理所見及びスコア

用量 (mg/kg)	動物No.	組織名	病理所見	スコア
1250	325	心臓	壊死性心膜炎	3
			壊死性大臍瘍 (左心耳に癒着)	5
			受動的うっ血	3
			自己融解 (死後変化)	1
		肺	限局性胸膜炎	1
			壊死性気管支炎	3
			細菌存在 (気管支)	1
			鉱質沈着 (気管支)	2
			受動的うっ血	2
			自己融解 (死後変化)	1

スコア： 1 = 軽微な組織学的变化あり， 2 = 軽度の組織学的变化あり

3 = 中等度の組織学的变化あり， 4 = 高度の組織学的变化あり

5 = 重篤な組織学的变化あり

(2) イヌ急性毒性試験

イヌの急性毒性試験では、雑種成犬を用いて死亡が発現する用量の検討を主に行つた。頻繁に認められた急性症状は運動失調、カタレプシー及び下痢であり、生存動物では投与後10日以内にこれらの症状は消失した。また、LD₅₀値に性差は認められなかった(表二-3)。

剖検時、死亡例にもっとも多くみられた異常所見は、右心拡張、末梢性うっ血であった。その他、数頭に以下の所見が認められた。

胃：水様内容物、粘膜のうっ血

腸：粘性内容物、結腸ヒダのうっ血

肺：うっ血

各器官に認められたうっ血は、動物の死戦期の変化と考えられる。また、消化管内容物及び粘膜の変化は大量に被験物質を投与した影響と思われる。

上記の顕著な所見の他に、肺炎、腸炎、胸膜炎及び腹膜炎が計6頭に認められたが、いずれも慢性の感染性炎症変化であり、被験物質投与及び観察期間の14日間に生じたものとは考えられないため、おそらく薬物関連性はないと思われる。

したがって、本試験の死亡例には投与薬物に起因する重篤な異常所見が認められなかったことから、いずれの器官についても病理組織学的検査は実施されなかった

表二-3 イヌ急性毒性試験成績

動物種、体重	イヌ(雑種)、雄: 5.0 ~ 9.8 kg, 雌: 4.4 ~ 11.8 kg		
投与経路(投与方法)	強制経口投与(水性懸濁液; 320 mg/mL × 2, 4, 8 mL/kg)		
投与量(mg/kg) ¹⁾	640	1280	2560
動物数	雄4 雌4	雄4 雌4	雄4 雌4
死亡数	0 1	1 1	2 2
一般状態	運動失調、カタレプシー、下痢		
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 約2560, 雌 約2560		

1) レボカバスチン換算量

2. 亜急性及び慢性毒性

(1) ラット3ヶ月間経口投与試験

投与量は、混餌によるラット3ヶ月間経口投与試験の成績に基づいて設定した。この用量設定試験では、10 mg/kg群に毒性所見がみられず、40 mg/kg群には軽度の摂餌量減少、体重増加量の減少、乳腺腫大及び副腎皮質の変化が認められた。また、160 mg/kg群では死亡例並びに血液学的検査値、血液化学的検査値及び尿検査値の変動がみられ、臓器にも病理組織学的变化が認められた。この混餌投与試験の40及び160 mg/kg群の臓器に認められた代表的な所見及びスコアを表二-4(1)に示す。

表二-4(1) ラット3ヶ月間混餌経口投与試験で認められた所見及びスコア

用量群	動物No.	性別	器官	所見及びスコア
対照	2	M	乳腺	変化なし
	4	M	副腎	束状帯: 脂肪化 2, 球状帯: 脂肪化 2
	6	M	腎臓	明調, 腫大細胞 1
	1	M	精巣	変化なし
	8	M	下垂体	変化なし
	3	M	皮膚	変化なし
	87	F	乳腺	腺房発達 1
	86	F	副腎	束状帯: 脂肪化 2, 球状帯: 脂肪化 1
	85	F	腎臓	明調, 腫大細胞 1
	87	F	下垂体	変化なし
	81	F	子宮	好酸球浸潤 5
	82	F	肝	変化なし
	84	F	皮膚	変化なし

表二-4(1)-(続) ラット3ヶ月間混餌経口投与試験で認められた所見及びスコア

用量群	動物No.	性別	器官	所見及びスコア
40 mg/kg	124	F	乳腺	腺房発達 2
	121	F	副腎	束状帯：脂肪化 4, 球状帯：脂肪化 3
160 mg/kg	70	M	乳腺	小型、低形成像 2
	61	M	副腎	束状帯：脂肪化 4, 球状帯：脂肪化 4
	67	M	腎臓	剥離細胞(髓質) 2, 明調, 肿大細胞 4
	63	M	精巣	精細管上皮変性 3, 精子運動性減少 2
	69	M	下垂体	顕著な色素嫌性組織 2
	70	M	皮膚	表皮：肥厚 2
	143	F	乳腺	腺房発達 5, 乳汁分泌量 2
	143	F	副腎	束状帯：脂肪化 4, 球状帯：脂肪化 4
	145	F	腎臓	剥離細胞(髓質) 2, 明調, 肿大細胞 4
	142	F	下垂体	広範な色素嫌性組織 2
	148	F	子宮	好酸球浸潤 1
	144	F	脛	粘液化上皮 5, 上皮菲薄化 2
	148	F	皮膚	表皮：肥厚 2

スコア： 1 = 軽微な組織学的变化あり ~ 5 = 重篤な組織学的变化あり

40及び160 mg/kg群に認められた副腎束状帯及び球状帯における変化は細胞内脂肪顆粒の増加のみであり、病理組織学的な異常は認められなかったことから、本所見は本薬の副腎組織への直接的毒性変化を示すものではなく、生理的な機能的変化と考えられる。文献的には、ラットの下垂体摘除術後あるいはデキサメタゾン投与後における副腎皮質ステロイド合成の低下と関連して、副腎皮質に脂肪顆粒の増加が著明に観察されるようになることが知られている¹⁾ことから、高用量の本薬を投与した場合にもおそらく下垂体への作用に関連した影響として、本所見が認められたものと考えられる。

ただし、ウシ副腎皮質ミトコンドリアを用いた試験において、レボカバスチンは 10^{-5} M(約4.6 μg/mLに相当)の濃度まで副腎のステロイド合成に影響を及ぼさないことが確認されている²⁾。ちなみに、単位の違いがあるものの、雄ラットにレボカバスチン 2.5 mg/kg(ヒトの推定最高投与量の約150倍)を単回経口投与した時の副腎組織内濃度は最高でも 3.37 μg eq./gであった。

1) 渡辺慶一 他：代謝，25，589 - 597，1988

2) Bellens D., et. al : Janssen 社内資料 (N 43108), 1985

さらに、組織学的検査において色素嫌性組織として観察される下垂体のACTH産生細胞が、
160 mg/kg群（ヒトの推定最高投与量の10,000倍）の雌雄で増加した所見は、下垂体のACTH
産生機能を産生細胞の増生によって代償しようとした所見とも考えられることから、本試験
で認められた副腎皮質内の脂肪顆粒増加はACTHの作用低減による内分泌的な生理的変動に
基づくものと考え、副腎に対する薬物の直接作用によるものとは判断しなかった。

以上の成績から、本試験の最低用量には、用量設定試験の無毒性量10 mg/kgと毒性所見が
観察された用量40 mg/kg の等比中項である20 mg/kgを設定し、中・高用量には公比4で80
及び320 mg/kgを設定した。

20及び80 mg/kgの死亡例はいずれも人為的事故によるものであった。20 mg/kgでは体重及
び摂餌量の增加以外に所見がみられず、80 mg/kgでは雄に体重減少、雌雄に尿検査値の変動
が認められた。320 mg/kgには被験物質投与に起因した死亡例がみられ、眼瞼下垂及び一時
的脱毛が認められた。また、赤血球数、ヘマトクリット値及び血色素量の減少、総蛋白、ア
ルブミン及びトリグリセリドの減少並びに尿検査値の変動も雌雄に認められた（表ニー4(2)）。

なお、ラットの眼瞼下垂は特定の受容体に結合したときに現れる症状ではなく、 α_1 アド
レナリン受容体拮抗薬、並びに高用量の神経遮断薬又は鎮静剤を投与した場合にしばしば認
められる所見である。いずれの場合にしても、中枢神経系に作用することが知られている特
異的なヒスタミンH₁拮抗薬の適量を投与した場合には観察されないことから、ヒスタミン
H₁受容体の遮断に関連したものではない。

本試験の320 mg/kg群に認められた眼瞼下垂については、おそらく、主薬効であるヒスタ
ミンH₁受容体親和性に比し約1/600の結合親和性を示す α_1 アドレナリン受容体の遮断が
主に関与していると思われる¹⁾。選択的な α_1 アドレナリン受容体遮断薬であるプラゾシン²⁾、
テラゾシン^{3),4)}の毒性試験においても眼瞼下垂は認められており、 α_1 アドレナリン受容体遮
断作用を有する薬物に本所見が現れることは知られている⁵⁾。但し、レボカバストンがラッ
トの眼瞼下垂を引き起こす用量 (ED₅₀ = 65 mg/kg)⁶⁾は極めて高く、ヒスタミンH₁遮断に要
する用量 (compound 48/80 誘発致死抑制作用 : ED₅₀ = 0.0020 mg/kg) とは10,000倍以上

1) Awouters F. et. al : Agents Actions, 35 : 12 - 18, 1992

2) 野口晏弘 他 : 応用薬理, 17 : 39 - 56, 1979

3) 三井田均司 他 : 医薬品研究, 18 : 514 - 531, 1987

4) 三井田均司 他 : 医薬品研究, 18 : 532 - 562, 1987

5) Fort F.L., et. al : Drug and Chemical Toxicology, 7 : 435 - 449, 1984

乖離している。

ところで、ラットに 160 mg/kg のレボカバスチンを経口投与した一般薬理試験では、 α_1 アドレナリン受容体遮断によって生じるノルエピネフリン誘発致死抑制傾向 ($ED_{50} \geq 160$ mg/kg) がみられた¹⁾。したがって、さらに高用量の 320 mg/kg を投与した本試験においても α_1 アドレナリン受容体遮断作用が発現していると考えられ、眼瞼下垂発現の一因となっている可能性が示唆される。但し、このように高い用量では他の要因、例えば衰弱等がその発現に寄与している可能性も否定はできない。

また、全用量群に認められた乳腺腫大及び雌生殖器の休止期像は、ヒスタミン H₁拮抗作用に比しわずかながら本薬が有するドパミン D₂ 拮抗作用 (K_i 値比で 1 / 84) (詳細は 129 頁に記載) によるプロラクチン上昇を介する内分泌系との相互作用に基づくものと考えられる。

現に、本試験でプロラクチン濃度の上昇 が確認されている。したがって、乳腺腫大及び雌生殖器の休止期像が、臨床用量に比し極めて高用量の本薬を投与した場合に予想されるものであることを考慮すると、無毒性量は 20 mg/kg と推定された。ヒトでは、本点眼薬をレボカバスチン点鼻薬と 7 日間併用したとき、プロラクチン濃度の上昇は認められなかった

1) Awouters F. et. al : Agents Actions, 35 : 12 - 18, 1992

表二-4(2) ラット3カ月間経口投与試験成績

動物種・系統・週齢・性・体重		SPF Wistar 系ラット、約6週齢、雄162~208 g、雌135~174 g						
投与経路(投与方法)		強制経口投与(水性懸濁液; 0, 2, 8, 32 mg/mL × 10 mL/kg)						
投与量(mg/kg/日)	対照	20		80		320		
動物数	雄 20 20	雌 20 20	雄 20 20	雌 20 20	雄 20 20	雌 20 20	雄 20 20	雌 20 20
死亡数 [#] (人為的事故死)	0	0 (1)	0 (3)	0	0 (3)	0 (2)	2 (3)	1 (3)
一般状態 ¹⁾	—	—	—	—	—	—	泌尿生殖器湿润、衰弱 飼料の食べこぼし	
体重 ²⁾	—	—	↑	↓	↑	—	↓	—
摂餌量 ²⁾	—	—	↑	—	↑	—	眼瞼下垂、乳腺領域腫脹、一時的脱毛	
摂水量 ²⁾	—	—	↑	—	↑	—	↑	
血液学的検査 ²⁾								
RBC, Ht, Hb	—	—	—	—	—	—	↓	
血液化学的検査 ²⁾								
総蛋白、Alb, TG	—	—	—	—	—	—	↓	
ハプトグロビン、Al-P	—	—	—	—	—	—	↑	
コレステロール、リン脂質	—	—	—	—	—	—	↓	
コリンエステラーゼ、LDH	—	—	—	—	—	—	↓	
尿検査 ²⁾								
クレアチニン	—	—	—	↓	—	—	↓	
pH	—	—	—	↓	—	—	↓	—
尿量	—	—	—	—	↑	—	↑	
比重	—	—	—	—	↓	—	↓	
蛋白、潜血	—	—	—	—	—	—	↑	
沈渣-赤血球	—	—	—	—	—	—	↑	
沈渣-シュウ酸カルシウム結晶	—	—	—	—	—	↑	—	
沈渣-非晶質	—	—	—	—	↑	—	↑	
臓器重量 ²⁾								
副腎、腎臓	—	—	↑	—	—	—	↑	
精巣	—	—	—	↓	—	—	↓	—
肝臓、脾臓	—	—	—	—	—	—	↑	
胸腺	—	—	—	—	—	—	↓	
剖検 ¹⁾								
副腎:退色、腫大	—	—	—	+	—	—	+	
腎臓:退色、拡張、砂粒	—	—	—	—	—	—	+	
精巣:小型化、軟化	—	—	—	+	—	—	+	
乳腺:領域腫脹	—	—	+	—	+	—	+	
病理組織学的検査 ²⁾								
乳腺:腫大(腺房増加、分泌像)	—	—	+	—	+	—	+	
雌生殖器:休止期像*	—	—	+	—	+	—	+	
副腎皮質:空胞化	—	—	—	+	—	—	+	
精巣:精細管変性	—	—	—	+	—	—	+	
精巣上皮:細胞破片	—	—	—	+	—	—	+	
皮膚:肥厚	—	—	—	+	—	—	+	
泌尿器:上皮肥厚、炎症性変化	—	—	—	+	—	—	+	
下垂体:色素嫌性組織	—	—	—	—	—	—	+	
無毒性量	20 mg/kg							

: 薬物関連性の死亡動物数、人為的事故死:投与ミスによる死亡 1) χ^2 検定 2) Mann-Whitney のU検定—: 特記すべき所見なし、+ : 所見あり ($p < 0.05$)、↑ : 増加 / 上昇 ($p < 0.05$)、↓ : 減少 / 低下 ($p < 0.05$)

*: 卵巣間質の明調化、古い黄体の減少、子宮壁の好酸球浸潤減少及び腔粘膜の菲薄化

(2) ラット3カ月間経口投与及び1カ月間回復試験

投与量は、前述のラット3カ月間経口投与試験の320 mg/kgで死亡例がみられたことから、80 mg/kg群のみを設定し、観察された所見が1カ月の休薬で回復するかどうかを検討した。

剖検では雌の乳腺領域腫脹は依然みられたものの、病理組織学的検査では腺房の数及び大きさの減少、乳汁分泌像の消失傾向がみられた。尿検査値及び臓器重量の異常も正常化した(表二-5)。

表二-5 ラット3カ月間経口投与及び1カ月間回復試験成績

動物種・系統・週齢・性・体重		SPF Wistar 系ラット、約5週齢、雄131~158 g、雌113~142 g						
投与経路(投与方法)		強制経口投与(水性懸濁液; 0.8 mg/mL × 10 mL/kg)						
期間	3カ月の投与期間				(3カ月間投与後) 1カ月の回復期間			
投与量(mg/kg/日)	対照		80		対照		80	
動物数	雄 10 ³⁾	雌 10 ³⁾	雄 10 ³⁾	雌 10 ³⁾	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5
死亡数 [#] (人為的事故死)	0	0	0 (1)	0	0	0	0	0
一般状態 ¹⁾	—	—	—	—	—	—	—	—
体重 ²⁾	—	—	↓	↑	—	—	↓	—
摂餌量 ²⁾	—	—	↓	↑	—	—	—	—
摂水量 ²⁾	—	—	—	↑	—	—	—	—
血液学的検査 ²⁾	—	—	—	—	—	—	—	—
血液化学的検査 ²⁾	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査 ²⁾								
尿量	—	—	↑	↑	—	—	—	—
クレアチニン、比重	—	—	↓	↓	—	—	—	—
臓器重量 ²⁾								
脾臓、副腎	—	—	↑	↑	—	—	—	—
肝臓	—	—	—	↑	—	—	—	—
卵巢	—	—	—	↑	—	—	—	—
剖検 ¹⁾								
精巣:小型化、軟化	—	—	+	—	—	(+)	—	—
乳腺:領域腫脹	—	—	—	+	—	—	+	—
病理組織学的検査 ²⁾								
雌生殖器:休止期像*	—	—	—	+	—	—	—	—
精巣:精細管変性	—	—	(+)	—	—	—	—	—
精巣上体:細胞破片	—	—	↑	—	—	(↑)	—	—
:精子数	—	—	↓	—	—	(↓)	—	—
乳腺:雌性化	—	—	+	—	—	(+)	—	—
:腺房増加、分泌像	—	—	—	±	—	—	(±)	—
膀胱:上皮肥厚	—	—	+	+	—	—	(+)	—
:炎症性細胞浸潤	—	—	+	—	—	(+)	—	—

: 薬物関連性の死亡動物数、人為的事故死 : 投与ミスによる死亡

1) χ^2 検定 2) Mann-Whitney のU検定 一: 特記すべき所見なし +: 所見あり ($p < 0.05$)、±: 軽微な所見あり
↑: 増加 / 上昇 ($p < 0.05$)、↓: 減少 / 低下 ($p < 0.05$)、(): 有意差はないが、傾向あり

*: 卵巣における好酸性黄体の増加、腔における角化の減少及び上皮の菲薄化

3) 投与期間中の検査(死亡数、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、血液学的検査、血液化学的検査及び尿検査)は1群15匹で実施し、投与終了時点で10匹を屠殺しその他の検査を行った。残り5匹は回復試験に用いた。

(3) イヌ3カ月間経口投与試験

投与量は、前述した混餌によるラット3カ月間経口投与試験の用量の半量を各投与量とし、5, 20及び80 mg/kg群を設定した。

すべての投与群で死亡例又は一般状態の悪化はみられなかった。5及び20 mg/kgでは毒性所見が全く認められなかったことから、無毒性量は20 mg/kgと推定された。80 mg/kgでは病理組織学的検査にて雄の副腎球状帯に脂肪化が認められた(表二-6)。

表二-6 イヌ3カ月間経口投与試験成績

動物種・系統・月齢・性・体重		ビーグル犬, 7~9カ月齢, 雄 9.4~16.5 kg, 雌 7.7~12.2 kg							
投与経路(投与方法)		強制経口投与(ゼラチンカプセルに原薬封入)							
投与量(LEV mg/kg/日)		対照		5		20		80	
動物数		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		3	3	3	3	3	3	3	3
死亡数 ¹⁾		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態		—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—
体重 ²⁾		—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査 ²⁾		—	—	—	—	—	—	—	—
血液化学的検査 ²⁾		—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査 ²⁾		—	—	—	—	—	—	—	—
剖検		—	—	—	—	—	—	—	—
臓器重量 ²⁾		—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査 ²⁾									
副腎球状帯: 脂肪化傾向		—	—	—	—	+	—	—	—
無毒性量		20 mg/kg							

1) χ^2 検定 2) Mann-Whitney のU 検定 —: 特記すべき所見なし, +: 所見あり ($p < 0.05$)

(4) イヌ12カ月間経口投与試験

投与量は、前述したイヌ3カ月間経口投与試験の成績に基づき、同じ用量を設定した。

5 mg/kgに毒性所見はみられなかった。20 mg/kgでは一時的な自発運動減少が観察された他、赤血球数、ヘマトクリット値及び血色素量の減少が認められた。また、血液化学的検査においてもアルカリフィオスファターゼの一時的な上昇とアルブミンの低下がみられたことから、無毒性量は5 mg/kgと判断した。80 mg/kgでは雌1頭が衰弱死した他、一般状態として自発運動の減少と褥瘡が認められた。血液学的検査においても赤血球数減少、白血球数増加がみられ、血液化学的検査の数項目にも異常値が認められた。また、肝臓、脾臓、肺臓及び副腎の重量が増加し、病理組織学的検査で雌雄に肺の泡沢細胞巣、雄に肝細胞への色素沈着、雌に副腎皮質細胞の腫大及び空胞化が認められた(表二-7(1))。

表二-7 (1) イヌ12カ月間経口投与試験成績

動物種・系統・月齢・性・体重	ビーグル犬、約5カ月齢、雄6.5~11.7 kg、雌4.3~10.1 kg							
投与経路(投与方法)	強制経口投与(ゼラチンカプセルに原薬封入)							
投与量(mg/kg/日)	対照		5		20		80	
動物数	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
死亡数 ¹⁾	0	0	0	0	0	0	0	1
一般状態	-		-		一時的な 自発運動減少		自発運動減少 軽度	
眼科学的検査	-		-		-		-	
体重 ²⁾	-		-		-		-	
血液学的検査 ²⁾								
RBC, Ht, Hb	-		-		↓		↓	
WBC, 棒状核好中球	-		-		-		↑	
血液化学的検査 ²⁾								
Al-P	-		-		↑		↑	
Alb	-		-		↓		↓	
ハプトグロビン, Cl, 無機リン	-		-		-		↑	
コレステロール	-		-		-		↓	
尿検査 ²⁾	-		-		-		-	
剖検 ¹⁾	-		-		-		-	
臓器重量 ²⁾								
肝臓	-		-		↑		↑	
脾臓, 脾臓, 副腎	-		-		-		↑	
病理組織学的検査 ²⁾								
肺の泡沫細胞巣	-		-		-		+	
肝細胞への色素沈着	-		-		-		+/-	
副腎皮質細胞の腫大, 空胞化	-		-		-		-	
無毒性量	5 mg/kg							

1) χ^2 検定 2) Mann-Whitney のU検定-: 特記すべき所見なし, +: 所見あり ($p < 0.05$), ↑: 増加 / 上昇 ($p < 0.05$), ↓: 減少 / 低下 ($p < 0.05$)

肺の泡沫細胞巣は、12カ月投与試験の対照群のイヌ1頭(スコア1)にもみられた所見である。イヌの3カ月経口投与試験ではこの泡沫細胞巣はみられなかったが、12カ月投与試験では肺胞マクロファージの軽微な増加が高用量群に認められた。これら泡沫細胞巣を示した動物(No. 64, 141及び142)は同時に過度の体重減少を示した(表二-7 (2))。

表二-7 (2) イヌ12カ月間経口投与試験における剖検時体重と泡沫細胞巣のスコア

80 mg/kg群	雄				雌			
	動物No.	61	62	63	64	141	142	143
剖検時体重(kg)	14.8	14.0	14.0	12.9	7.6*	8.4	9.8	9.5
泡沫細胞巣(スコア)	1	0	0	2	2	2	0	1

*: 16週目に衰弱死した時の体重

このように、極めて高用量の本薬を投与した場合に、体重が著明に減少するイヌがみられたことから、二次的に体脂肪の代謝を変化させる作用があると考えられる。おそらく脂肪代謝の亢進により、肺胞内への脂肪分解物等の排泄が増加することから、それらを貪食する肺の泡沫状マクロファージが増加すると推察される。なお、肺の泡沫状マクロファージは観察が容易な所見の一つである。

但し、平均体重については80mg/kg群と対照群との間に有意差は認められなかった。この理由としては、80 mg/kg群で体重減少を示した動物が雄1頭(No.64)、雌2頭(No.141, 142)と数が少なかったこと、更にそのうち1頭は16週目に死亡したことから17週目以降の平均体重から除外されたことが考えられる。

副腎皮質については、ラットの40及び160 mg/kg群並びにイヌの80 mg/kg群において臓器重量が増加したものの、これらの用量群で認められた組織学的所見は副腎皮質の脂肪化のみであった。この脂肪化は、本薬物に特異的なものではなく、通常認められる所見であるが、本薬の場合はおそらく中枢神経系への作用に関連したものと推察され、副腎皮質への刺激伝達系を変化させる結果、脂肪のターンオーバーを変化させると考えられる。しかしながら、副腎毒性を示唆するような特異的な病理組織学的变化は認められなかった。

なお、この副腎皮質の脂肪化という所見は、脂肪染色法であるScarlet - Red染色を行って脂肪が赤く染色された場合の記載であるのに対し、イヌ12ヵ月投与試験で認められた「副腎皮質細胞の腫大及び空胞化」は標準的な標本作成を行い、一般的な染色法であるHematoxylin - eosin染色を施した際、脱脂され空胞として認められた場合の記載である。副腎皮質細胞の空胞化は細胞の変性過程にもみられるが、本薬の場合はこの変性所見が副腎にみられなかったことから、脂肪化と同じ所見と判断した。

(5) ウサギ6ヵ月間点眼投与試験

本試験では、臨床試験に用いられる製剤のうち最高濃度のレボカバストン点眼薬(0.5 mg/mL)を用い、左眼結膜囊内に1回100 μLずつ6ヵ月間投与した。100 μLという投与量はウサギの眼に対する1回当たりの最高適用可能量である。また、1日の投与回数は臨床における最高投与回数である4回(2時間間隔)と倍の8回(1時間間隔)を設定し、溶媒(基剤)だけを同じ回数投与する対照群も設けた。

被験物質に起因した死亡例及び一般状態の悪化は観察されず、眼科学的検査及び眼圧にも

影響はみられなかった。Draize法では全群の左眼(投与眼)に軽微な刺激性(110点満点で10点以下)がみられたが、右眼(未処置眼)と同じく1点未満のスコアであったため、刺激性なしと判断した。その他、体重、血液学及び血液化学的検査並びに臓器重量についても被験物質に起因した変動はなく、剖検及び病理組織学的検査でも異常は認められなかった(表二-8)。

表二-8 ウサギ6カ月間点眼投与試験成績

動物種(品種)・性・体重	ウサギ(ニュージーランドホワイト種), 雄2.43~3.32 kg, 雌1.63~2.33 kg									
投与経路(投与方法)	左眼結膜囊内(0.5 mg/mL製剤; 1回100 μL×1日4回又は8回×6カ月)									
投与量(μg/匹/日)(投与回数)	基剤対照(4回)		基剤対照(8回)		200(4回)		400(8回)			
動物数	雄5	雌5	雄5	雌5	雄5	雌5	雄5	雌5		
死亡数 [#] (事故死)	0(1)	0(1)	0	0	0	0	0(2)	0		
一般状態	-		-		-		-			
体重 ²⁾	-		-		-		-			
血液学的検査 ²⁾	-		-		-		-			
血液化学的検査 ²⁾	-		-		-		-			
臓器重量 ²⁾	-		-		-		-			
眼科学的検査 ²⁾ 及び眼圧 ²⁾	-		-		-		-			
眼粘膜 刺激性 ²⁾ (Draize法)	投与眼 (左眼)	評点 [*]	0.3	0.1	0.5	0	0.1	0.1	0.6	0.1
	判定	刺激性なし		刺激性なし		刺激性なし		刺激性なし		
	未処置対照眼 (右眼)	評点 [*]	0.1	0	0.3	0	0	0	0.2	0
	判定	刺激性なし		刺激性なし		刺激性なし		刺激性なし		
肉眼的病理所見 ¹⁾	-		-		-		-			
病理組織学的検査 ²⁾	-		-		-		-			

: 薬物関連性の死亡動物数

事故死: 基剤対照(4回)の雄; 肺炎及び頸部膿瘍による死亡

基剤対照(4回)の雌; 肺炎による死亡

400(8回)の雄; 1匹は肺炎, 1匹は感染症による死亡

1) χ^2 検定 2) Mann-Whitney のU検定 -: 特記すべき所見なし *: 小数点以下2桁目を四捨五入

(Draize法): 0-10; 軽微な刺激性, 11-25; 軽度の刺激性, 26-56; 中等度の刺激性,

57-84; 高度の刺激性, 85-110; 顕著な刺激性

(6) ウサギ4週間点眼投与による眼粘膜刺激性試験

前述の6カ月間点眼投与による、全身状態への影響をみる試験を実施した後に、製剤中の塩化ベンザルコニウム含有量が0.10 mg/mLから0.15 mg/mLに增量されたので、局所の安全性を確認するため、製剤又は基剤をウサギの左眼結膜囊内に4週間投与し、0.9%生理食塩液を投与した右眼と比較することにより、眼粘膜刺激性をDraize法で再度評価した。投与回数は臨床予定投与回数を上回る6回とした。また、1回当たりの投与量は前述の試験と同じく100 μLとした。

被験物質投与に起因する死亡例及び一般状態の悪化は認められなかった。また、眼科学的検査及び眼圧についても被験物質に起因した影響はみられなかった。更に、Draize法では基

剤と同じく眼粘膜刺激性なしと判定され、生理食塩液を投与した右眼と大差なかった。剖検でも被験物質に起因する肉眼的病理所見は認められなかった(表二-9)。

表二-9 ウサギ4週間点眼投与による眼粘膜刺激性試験成績

動物種(品種), 性, 体重	ウサギ(ニュージーランドホワイト種), 雄2.04~2.38 kg, 雌2.02~2.34 kg			
投与経路(投与方法)	左眼結膜囊内(0.5 mg/mL製剤; 1回100 µL×1日6回×4週間)			
投与量(µg/匹/日)	基剤対照		300	
動物数	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5
死亡数 [#] (事故死) ¹⁾	0	0	0(1)	0
一般状態	—			
体重 ²⁾	—			
眼科学的検査 ^{1,2)} 及び眼圧 ²⁾	—			
眼粘膜 刺激性 ²⁾ (Draize法)	投与眼(左眼)	評点	0.3	0.9
	判定	刺激性なし	刺激性なし	刺激性なし
	生理食塩液	評点	0	0.1
	投与眼(右眼)	判定	刺激性なし	刺激性なし
肉眼的病理所見 ¹⁾	—			

: 薬物関連性の死亡動物数, 事故死: 肺炎等の感染症による死亡

1) χ^2 検定 2) Mann-Whitney のU検定 —: 特記すべき所見なし

(Draize法): 0 - 10; 軽微な刺激性, 11 - 25; 軽度の刺激性, 26 - 56; 中等度の刺激性,
57 - 84; 高度の刺激性, 85 - 110; 頗著な刺激性

3. 生殖に及ぼす影響

(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験(Segment I)

1) ラットにおける試験(1)

5, 10及び20 mg/100g飼料を混餌経口投与したSegment I試験では全投与群の雌雄に生殖能への影響がみられず、また、10, 40及び160 mg/kgを強制経口投与したSegment II試験では40 mg/kg群に催奇形性、160 mg/kg群に母体毒性、胎児毒性及び催奇形性が認められたことから、本試験では催奇形性が現れた40 mg/kgと160 mg/kgの等比中項である80 mg/kgを最高用量とし、以下公比4で20及び5 mg/kg群を設定した。

5 mg/kg群の親動物には被験物質に起因する毒性所見は認められなかった。しかし、20及び80 mg/kg群の親動物では、雄に健康状態不良を伴うるい瘦及び体重減少、雌に交尾率の低下とそれに関連する同居一交尾期間の延長がみられ、雄の交尾行動への影響が示唆された。更に80 mg/kg群の雌動物には黄体数及び着床数の減少もみられた。逆に5及び20 mg/kg群に黄体数及び着床数の増加が認められたが、蓄積対照データの範囲内(黄体数: 17.9±3.26, 着床数: 16.0±3.42)(平均±標準偏差)の変動である(表二-10)。

この試験では、5, 20及び80 mg/kg群の24匹の雌動物のうち生存胎児を有した雌の割合がそれぞれ75%, 42%及び4%と対照群(88%)に比し、あまりにも低すぎたために試験は中止

された。80 mg/kg群では生存胎児を有した雌が1匹(胎児9匹)しかいなかつたため、妊娠動物の体重、摂餌量及び同居一交尾期間への影響は評価不能であった。更に、催奇形性も評価不能と考えられたため、胎児の外形異常は検査せず追加試験を実施した。

表二-10 ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験成績(1)

動物種・系統・月齢	Wistar系ラット、雄:2カ月齢、雌:2~3カ月齢			
投与経路(投与方法)	雄: 同居前60日から同居期間終了まで強制経口投与 雌: 同居前14日から妊娠8日まで強制経口投与(交尾確認日を妊娠1日目とする) (雌雄とも水性懸濁液; 0, 1, 4, 16 mg/mL × 5 mL/kg)			
投与量(mg/kg/日)	対照	5	20	80
動物数	24	24	24	24
死亡数 [#] (事故死) ¹⁾	0	0	0(2)	1(0)
一般状態 ¹⁾	—	—	—	健康状態不良を伴うるい瘦
体重 ²⁾	—	—	↓	↓
摂餌量 ²⁾	—	—	—	↓
動物数	24	24	24	24
死亡数 [#] (事故死) ¹⁾	0	0	0(1)	0
一般状態 ¹⁾	—	—	—	—
体重 ²⁾	—	—	—	評価不能
摂餌量 ²⁾	—	—	↑	評価不能
交尾率(%) ¹⁾	87	75	48 *	22 *** ³⁾
受胎率(%) ¹⁾	100	100	100	評価不能
同居-交尾期間(日)(中央値) ²⁾	3.0	5.0	10.5 **	5.0 ⁴⁾
黄体数(平均) ²⁾	14.2	16.7 **	17.1 *	5.2 *** ⁵⁾
着床数(平均) ²⁾	13.2	15.1 *	15.2 *	4.6 *** ⁵⁾
生存胎児数(平均) ²⁾	12.7	14.1	14.2	1.8 *** ⁵⁾
死亡胎児数(平均) ²⁾	0.00	0.00	0.00	0.00
吸収胚数(平均) ²⁾	0.52	0.94	1.00	2.80 *** ⁵⁾
性比(雄%) ²⁾	52.1	47.6	51.1	55.6 ⁴⁾
体重(g)(中央値) ²⁾	5.4	5.3	5.5	5.4 ⁴⁾
外形、内臓及び骨格異常	未検査			
無毒性量	親動物	5 mg/kg		
	胎児	外形、内臓及び骨格異常未検査のため評価不能		

: 薬物関連性の死亡動物数。

事故死: 20 mg/kg群の雄; 1匹は投与ミス、1匹は感染症による死亡

20 mg/kg群の雌; 投与ミスによる死亡

1) χ^2 検定 2) Mann-Whitney のU検定

—: 特記すべき所見なし、↑: 増加(p<0.05), ↓: 減少(p<0.05), *: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001

3) 交尾確認ができなかったため、80 mg/kg群のみ妊娠率(=妊娠動物数 / 同居動物数 = 5 / 23)を示す。

4) 雄1匹のデータであることから、評価不能。残り4匹の妊娠ラットの交尾日は確定できず。

5) 初回申請資料では黄体数は4.2と記載されていたが、報告書作成時に転記ミスがあったことが判明したため、試験報告書修正書により黄体数を5.2と訂正した。

なお、80 mg/kg群では5匹のラットが妊娠したが、そのうち4匹については同居後、毎朝観察される膣スメア中には精子は確認できなかったため、交尾日を確定できなかった。おそらく、80 mg/kgという高用量を投与したことにより生じた精巣毒性により精子数が極端に減少していたため、膣スメア中の精子を見落としたものと推測される。

したがって、80 mg/kg群の交尾率及び受胎率の算出にあたっては、上記のように精子を見落とした可能性があり、精子の有無で集計を行う交尾動物数は正確な数値にならないため、通常行われるように交尾動物数は妊娠動物数で代用した。よって、

$$\text{交尾率} = \text{交尾動物数} / \text{同居動物数} = \text{妊娠動物数} / \text{同居動物数} (= \text{妊娠率}) = 5 / 23 = 22\%,$$

受胎率 = 妊娠動物数 / 交尾動物数 = 妊娠動物数 / 妊娠動物数 = 5 / 5 = 100% と計算される。

この場合、受胎率は常に100%となり、受胎率算出の意義がないと思われる。また、精子数の減少により、交尾したもののが妊娠しなかった動物が他にいることが想定されるため、実際の交尾率は22%より高く、逆に実際の受胎率は100%より低いと考えられる。表ニー10に受胎率100%と記載すると誤解を招くおそれがあるため、以上の可能性を考慮した上で、受胎率は評価不能と記載した。

2) ラットにおける試験(2)

前述したSegment I 試験の投与量との連続性を考慮して、投与量は5 mg/kg以下の用量を公比2で設定した。

親動物には全投与群で毒性所見がみられなかった。また、胎児にも被験物質に起因した毒性所見は認められなかった。親動物の生殖能への影響及び胎児への影響並びに催奇形性が全投与群で認められなかったことから、無毒性量は上記試験及び本試験の結果から親動物及び胎児のいずれの場合も5 mg/kg/日と推定された(表ニー11)。

表二-11 ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験成績(2)

動物種・系統・月齢		Wistar系ラット、雄:2カ月齢、雌:2~3カ月齢			
投与経路(投与方法)		雄: 同居前60日から同居期間終了まで強制経口投与 雌: 同居前14日から妊娠8日まで強制経口投与(交尾確認日を妊娠1日目とする) (雌雄とも水性懸濁液; 0, 0.25, 0.5, 1 mg/mL×5 mL/kg)			
投与量(mg/kg/日)		対照	1.25	2.5	5
親動物 雄	動物数	24	24	24	24
	死亡数 [#] (事故死) ¹⁾	0(2)	0	0	0(2)
	一般状態 ¹⁾	—	—	—	—
	体重、摂餌量 ²⁾	—	—	—	—
	動物数	24	24	24	24
親動物 雌	死亡数 [#] (事故死) ¹⁾	0	0(2)	0	0
	一般状態 ¹⁾	—	—	—	—
	体重 ²⁾	—	—	—	—
	摂餌量 ²⁾	—	—	—	—
	交尾率(%) ¹⁾	95.5	69.6	83.3	72.7
	受胎率(%) ¹⁾	100	100	100	100
	同居-交尾期間(日)(中央値) ²⁾	3	3	4	4
胎児	黄体数(平均) ²⁾	16.5	17.1	15.3	15.6
	着床数(平均) ²⁾	14.5	14.5	13.4	13.7
	生存胎児数(平均) ²⁾	13.3	13.2	12.5	12.8
	死亡胎児数(平均) ²⁾	0.05	0.13	0.00	0.00
	吸收胚数(平均) ²⁾	1.10	1.20	0.90	0.88
無毒性量	親動物	5 mg/kg			
	胎児	5 mg/kg			

: 薬物関連性の死亡動物数、 1) χ^2 検定 2) Mann-Whitney のU検定 —: 特記すべき所見なし, * ; p<0.05

事故死: 対照群の雄: 1匹は投与ミス、 1匹には肉眼的変化なし

1.25 mg/kg群の雌: 2匹とも感染症等による死亡

5 mg/kg群の雄: 1匹は投与ミス、 1匹は感染症による死亡

(2) 胎児の器官形成期投与試験(Segment II)

1) ラットにおける試験(次世代試験を含む)

投与量は、前述したSegment II試験に基づいて設定した。この試験では10, 40及び160 mg/kgの用量を強制経口投与した結果、40 mg/kg群に催奇形性、160 mg/kg群に母体毒性、胎児毒性及び催奇形性が認められた。一方、10 mg/kg群には毒性所見がみられず、無毒性量と判断された。本試験では、用量設定試験の無毒性量と催奇形性が認められた用量の等比中項である20 mg/kgを中用量とし、公比4で低用量及び高用量をそれぞれ5及び80 mg/kgに設定した。

帝王切開群及び自然分娩群とも5及び20 mg/kg群では母体毒性、胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。一方、80 mg/kg群の母動物に飼料の食べこぼし(帝王切開群のみ)及び

体重増加量の減少がみられた。帝王切開時の観察では生存胎児数の減少、生存胎児体重の減少、吸収胚数の増加及び外形異常が認められ、催奇形性が示された(表ニ-12(1), (2))。

自然分娩群についても80 mg/kgのF₁動物に4日生存率の低下及び外形異常がみられたことから、20 mg/kgを母動物及び胎児の無毒性量と判定した。なお、20 mg/kgの自然分娩群の母動物に認められた妊娠期間の有意な短縮は用量相関性がなく、偶発的なものと考えられた。

また、全投与群のF₁出生児の身体及び行動の発達についても、評価時点に生存していた動物に限定すれば対照群と同等であった。F₁出生児が成育途中に全例死亡した80 mg/kg群を除き、F₂胎児に毒性所見及び催奇形性がみられなかったことから、F₁出生児の生殖能に及ぼす影響はなかったと考えられる。

自然分娩群(80 mg/kg)の出生児F₁の離乳後の死亡原因について、考察する。臨床用量に比し極めて高用量である80 mg/kg投与群の出生児F₁96匹に、多指(64匹)及び頭蓋骨変形(8匹)の外形異常が認められた。生後21日目の離乳時には生存F₁動物は19匹に減少していたが、なお多指のF₁が10匹含まれていた。さらに、離乳後もF₁動物13匹が死亡し、次世代試験の交配に使用する3カ月齢では6匹(雄5匹、雌1匹)が生存しているに過ぎなかった。6匹のうち、雌には無眼球、雄1匹には多指が認められた。なお、本試験は自然分娩後3週間の哺育試験であるため、無眼球は眼瞼開裂時まで判別がつかない先天異常(内臓異常に分類)であり、外形異常としてはカウントしていない。

帝王切開群の80 mg/kg群の胎児には、外形異常の他にも骨格異常及び内臓異常(無眼球、小眼球、精管拡張、異所性精巣、水腎及び水尿管)が認められていることから、自然分娩群の出生児も同様の異常を有していた可能性が十分考えられる。これらの内臓異常は、発育段階で出生児の発育を徐々に阻害し、出生児は成熟するに至らないと思われ、離乳後も死亡する動物が認められたと推察される。出生児F₁については死亡時に剖検を実施していないため、死因は特定できないが、以上のような原因が考えられる。

ところで、本試験はSegment II試験であり、薬物の投与期間は妊娠8日目から18日目まで(交尾確認日を妊娠1日目とした場合)である。80 mg/kg群では妊娠23又は24日目に自然分娩が行われたことから、休薬後5日～26日にわたる授乳期間では、出生児の死亡に乳汁を介した薬物の影響は少ないと考えられる。ちなみに分娩11日目の授乳ラットに本薬物1 mg/kgを単回経口投与した試験では、乳児の胃内容物(乳汁)中薬物濃度は投与48時間後には最高濃度の20分の1に低下している。薬物投与期間及び投与量の違いがあるため、厳密に比較はできないが、乳汁中濃度の消失半減期(約15時間)から計算すると、休薬5日目では計算上、最高濃度の250分の1まで低下していると推測される。

表二-12 (1) ラット胎児の器官形成期投与試験成績(帝王切開群)

動物種・系統・月齢		Wistar系ラット, 2~3カ月齢			
投与経路(投与方法)		雌:妊娠8日目から18日目まで強制経口投与(交尾確認日を妊娠1日目とする) (水性懸濁液; 0, 1, 4, 16 mg/mL×5 mL/kg)			
投与量(mg/kg/日)		対照	5	20	80
母動物	妊娠動物数(帝王切開)	24	24	24	21
	死亡数 ¹⁾	0	0	0	0
	一般状態 ¹⁾	—	—	—	飼料の食べこぼし
	体重 ²⁾	—	—	—	↓
	摂餌量 ²⁾	—	—	—	↓
	黄体数(平均) ²⁾	13.5	14.1	13.6	15.1 *
胎児	着床数(平均) ²⁾	12.0	11.6	11.3	12.7
	生存胎児数(平均) ²⁾	11.5	10.7	10.6	7.5 ***
	死亡胎児数(平均) ²⁾	0.04	0.04	0.00	0.24
	吸收胚数(平均) ²⁾	0.50	0.88	0.71	4.95 ***
	性比(雄%) ²⁾	55.0	50.0	48.4	57.0
	生存胎児体重(g)(平均) ²⁾	5.5	5.6	5.7 *	4.9 ***
	外形、内臓及び骨格異常型 頻度(個体数) ²⁾	1/276	0/258	2/255	157/163 ***
無毒性量		表二-12 (2) 参照			
母動物	胎児	20 mg/kg			

1) χ^2 検定 2) Mann-Whitney のU検定

一:特記すべき所見なし, ↓:減少(p<0.05), *:p<0.05, **:p<0.01, ***:p<0.001

表二-12 (2) ラット胎児の器官形成期投与試験における胎児異常所見数³⁾

分類	型	対照	5	20	80
外形異常	多指	0	0	0	154 ***
	水頭	0	0	0	57 ***
	関節拘縮	0	0	0	21 ***
	先鋭口吻	0	0	0	19 ***
	全身性浮腫	0	0	0	5 *
	初期脳瘤	0	0	0	4 *
骨格異常	過剰中足骨	0	0	0	60 ***
	上顎短縮	0	0	0	16 **
	過剰中手骨	0	0	0	16 ***
	鼻骨短小	0	0	0	9 *
	脛骨短小	0	0	0	8 **
内臓異常	無眼球	0	0	0	43 ***
	小眼球	0	0	0	33 ***
	精管拡張	0	0	0	29 ***
	異所性精巢	0	0	0	29 ***
	水腎	0	0	2	13 **
	水尿管	0	0	0	4 *

3) :蓄積対照データ範囲内の異常は省略し、有意差のある代表的な異常所見のみを記載した。

Mann-Whitney のU検定 *:p<0.05, **:p<0.01, ***:p<0.001

表二-12(3) ラット胎児の器官形成期投与試験成績(自然分娩群)

投与量 (mg/kg/日)		対照	5	20	80
母動物	妊娠動物数(自然分娩)	12	12	12	11
	死亡数 ¹⁾	0	0	0	0
	一般状態 ¹⁾	—	—	—	—
	体重 ²⁾	—	—	—	↓
	摂餌量 ²⁾	—	—	—	↓
	妊娠期間(日) ²⁾	23.1	22.8	22.6 *	23.1
出生児 F1	出産率 ¹⁾	12 / 12	12 / 12	12 / 12	10 / 11
	出生率 ³⁾	129 / 146	140 / 147	129 / 142	96 / 129 **
	4日生存率(%) ¹⁾	85.3	97.9 ***	96.1 **	32.3 ***
	離乳率 ⁴⁾	94 / 110	121 / 137	107 / 124	19 / 31 **
	出生時体重(g)(平均) ²⁾	6.7	6.6	6.7	6.7
	外形異常	頻度 ²⁾ 型	0 / 129 —	0 / 140 —	0 / 129 —
	行動・機能(発達)検査 ¹⁾	—	—	—	—
	交尾率(%) ¹⁾	100	100	100	F1が全例死亡 したため、 評価不能
	受胎率(%) ¹⁾	100	100	100	
	黄体数(平均) ²⁾	16.8	15.5	15.9	
	着床数(平均) ²⁾	12.7	14.1	14.8	
	出産率 ¹⁾ ⁵⁾	10 / 10	10 / 10	10 / 10	
胎児 F2	出生率 ⁶⁾	116 / 127	127 / 141	137 / 148	F1が全例死亡 したため、 評価不能
	生存胎児数(平均) ²⁾	11.6	12.7	13.7	
	死亡胎児数(平均) ²⁾	0	0	0	
	吸収胚数(平均) ²⁾	1.10	1.40	1.10	
	性比(雄%) ²⁾	49.8	47.5	50.3	
	生存胎児体重(g)(平均) ²⁾	5.5	5.4	5.4	
無毒性量	母動物	20 mg/kg			
	胎児	20 mg/kg			

1) χ^2 検定 2) Mann-Whitney のU検定—: 特記すべき所見なし, ↓: 減少 ($p < 0.05$), *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ 3) 出産生児数 / 着床数を集計し, χ^2 検定を実施(各投与群のp値; 0.0530, 0.6182, 0.0046)4) 21日齢生児数 / 4日齢生児数を集計し, χ^2 検定を実施(各投与群のp値; 0.6340, >0.9999, 0.0065)

5) 帝王切開時に生存胎児を有したF1動物数 / 妊娠F1動物数を示す。全群同率のため有意差なし。

6) 帝王切開時の生存胎児数 / 着床数を集計し, χ^2 検定を実施(各投与群のp値; 0.8839, 0.8795)

2) ウサギにおける試験

塩酸レボカバスチン 5, 10及び20 mg/kgをウサギに強制経口投与し、ウサギ胎児の器官形成期に及ぼす影響を検討した結果、全群の母動物及び胎児には被験物質に起因する毒性所見は認められず、催奇形性も示されなかった(表ニー13)。したがって、無毒性量は母動物、胎児ともに20 mg/kg以上と推定された。

なお、20 mg/kgという用量は、ヒトに対する臨床最高投与量(1日の点眼量として2.4 µg/kg)の8300倍にも相当し、更に投与経路による吸収率の違いも考慮すれば、充分臨床用量とかけ離れていると考えられる。また、塩酸レボカバスチンの催奇形性はラットの80 mg/kgで既に認められていることもあり、20 mg/kg以上の用量を投与しても催奇形性の確認以外に目的が見出せないため、追加試験は実施しなかった。

表ニー13 ウサギ胎児の器官形成期投与試験成績

動物種(品種)、体重		ウサギ(ニュージーランドホワイト種)、4.1～7.1 kg			
投与経路(投与方法)		妊娠6日目から18日目まで強制経口投与(受精日を妊娠0日目とする) (水性懸濁液; 0, 25, 50, 100 mg/mL × 0.2 mL/kg)			
投与量(mg/kg/日)		対照	5	10	20
母動物	妊娠動物数(帝王切開)	13	14	11	12
	死亡数 ¹⁾	1	1	0	1
	一般状態 ¹⁾	—	—	—	—
	体重 ²⁾	—	—	↓	—
	着床数(平均) ²⁾	6.7	4.1 *	7.5	6.6
胎児	吸收胚数(平均) ²⁾	1.6	1.1	1.0	1.4
	生存胎児数(平均) ²⁾	4.8	3.0	6.4	5.2
	死亡胎児数(平均) ²⁾	0.3	0.0	0.1	0.1
	生存胎児体重(g)(平均) ²⁾	38.7	41.6	38.6	40.9
	外形、内臓及び骨格異常	—	—	—	—
無毒性量		母動物 20 mg/kg以上			
		胎児 20 mg/kg以上			

1) χ^2 検定 2) Mann-Whitney のU検定 —: 特記すべき所見なし, ↓: 減少(p<0.05), *: p<0.05

(3) 周産期及び授乳期投与試験 (Segment III)

1) ラットにおける試験 (次世代試験を含む)

投与量は、予備的に実施したSegment III試験の成績に基づいて設定した。この試験では5, 10及び20 mg/100g飼料の用量を混餌経口投与した結果、すべての投与群の母動物及び出生児に塩酸レボカバスチン投与による影響はみられなかった。本試験では80 mg/kgを最高用量として設定し、低・中用量として5及び20 mg/kgを強制経口投与した。

母動物の一般状態では、20及び80 mg/kg群に飼料の食べこぼし、80 mg/kg群に哺育行動の低下がみられた。また、20及び80 mg/kg群に摂餌量減少、80 mg/kg群に体重減少及び妊娠期間の延長が認められた。F₁出生児では4日生存率が80 mg/kg群で有意に低下し、その後生後14日までに全例が死亡した。これは母動物の哺育行動低下によるものと考えられたことから、乳汁を介した薬物摂取による死亡ではないと判断した。更に、催奇形性も認められなかった(表二-14)。5 mg/kg群のF₁にみられた4日生存率(86.1%)の軽微な低下は、有意なもの蓄積対照データ(77.1～97.1%)の範囲内の変動と考えられ、また、出生率の有意な低下(259 / 297 : 87.2%)は、対照群が偶然高いために生じたもので、蓄積対照データ(84.7～94.8%)の範囲内にあり、なおかつ前記のSeg. II試験の対照群のF₁出生率(129/146, 88.4%)と同等であることから、生物学的には重要な意義ないと判断した。よって、20 mg/kg群のF₁出生児には4日生存率及び出生率の低下が認められたことから、母動物と出生児に対する無毒性量はいずれも5 mg/kgと推定された。

表二-14 ラットにおける周産期及び授乳期投与試験成績 (Segment III)

動物種・系統・月齢		Wistar 系ラット, 2~3カ月齢			
投与経路(投与方法)		妊娠18日目から3週間の授乳期間まで強制経口投与(交尾確認日を妊娠1日目とする) (水性懸濁液; 0, 1, 4, 16 mg/mL × 5 mL/kg)			
投与量 (mg/kg/日)		対照	5	20	80
母動物	妊娠動物数	24	23	23	24
	死亡数 ¹⁾	0	0	0	0
	一般状態 ¹⁾	—	—	飼料の食べこぼし 哺育行動低下	
	体重 ²⁾	—	—	—	↓
	摂餌量 ²⁾	妊娠期間	—	—	—
		授乳期間	—	↓	↓
	妊娠期間(日)(平均) ²⁾	22.9	22.9	23.3	23.7 ***
	着床数(平均) ²⁾	11.6	12.9	12.2	12.2
	分娩異常 ¹⁾	0/24	0/23	1/23	2/24
出生児	出産率 ¹⁾	24/24	23/23	22/23	23/24
	出生率 ³⁾	264/279	259/297 **	236/280 ***	208/293 ***
	4日生存率(%) ¹⁾	92.4	86.1 *	78.8 ***	3.4 ***
	離乳率 ⁴⁾	204/244	171/223	142/186	0/7 ***
	出生時体重(g)(平均) ²⁾	6.8	6.7	6.9	6.6
	外形異常 ²⁾	—	—	—	—
	行動・機能(発達)検査 ¹⁾	—	—	—	F1が全例死亡したため、評価不能
	受胎率 ¹⁾	10/10	10/10	9/10	
	着床数(平均) ²⁾	13.7	13.8	13.4	
胎児	吸収胚数(平均) ²⁾	1.00	1.00	1.33	
	生存胎児数(平均) ²⁾	12.7	12.8	12.0	
	死亡胎児数(平均) ²⁾	0.00	0.00	0.11	
	黄体数(平均) ²⁾	15.4	15.5	16.0	
	出生率 ⁵⁾	127/137	128/138	108/121	
	性比(雄%) ²⁾	50.8	45.7	60.9	
	胎児体重(g)(平均) ²⁾	5.4	5.3	5.4	
	外形、内臓及び骨格異常 ²⁾	—	—	—	
	無毒性量	母動物	5 mg/kg		
		出生児	5 mg/kg		

1) χ^2 検定 2) Mann-Whitney のU検定—: 特記すべき所見なし, ↓: 減少 ($p < 0.05$), *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ 3) 出産生児数 / 着床数を集計し, χ^2 検定を実施(各投与群のp値; 0.0033, 0.0001, < 0.0001)4) 21日齢生児数 / 4日齢生児数を集計し, χ^2 検定を実施(各投与群のp値; 0.0779, 0.0786, < 0.0001)5) 帝王切開時の生存胎児数 / 着床数を集計し, χ^2 検定を実施(各投与群のp値; > 0.9999, 0.4532)

4. 依存性

塩酸レボカバスチンは中枢薬理試験においてウサギに 5 mg/kgの経口投与を行っても脳波に有意な変化が認められなかった(詳細は148頁に記載)。ラット 及びイヌ の長期反復経口投与試験において、それぞれ最高用量の320 mg/kg及び80 mg/kgで眼瞼下垂及び自発運動量の減少は観察されたが(詳細は79及び83頁に記載)，それ以外に興奮あるいは行動の異常などは認められず、ラットにおいては休薬に伴う体重減少も観察されなかった。

また、他の抗ヒスタミン剤／抗アレルギー剤(ジフェンヒドラミン、ケトチフェン及びテルフェナジン)と比較して塩酸レボカバスチンの中枢への影響は弱い。更に既存の抗ヒスタミン剤で依存性を示したものは見受けられず、乱用もされていない。

以上のことから、塩酸レボカバスチンについても依存性及び乱用の可能性はないと考え、依存性試験は実施しなかった。

5. 抗原性

(1) モルモット抗原性試験

塩酸レボカバスチン単独投与群(点眼及び皮下投与)及び塩酸レボカバスチン+FCA併用群(皮下投与)を設けてモルモットのASA、PCA及びPHA反応を評価した(表ニ-15)。他に無処置群と陽性対照としてOVA+FCA併用群をおいた。

塩酸レボカバスチンの感作抗原量は、点眼投与の場合には臨床に用いられる点眼薬のうち最高濃度の点眼薬(0.5 mg/mL)を臨床投与量と同じく片眼当たり30 µLとした。また、皮下投与の場合には既知蛋白抗原の一般的な用量と同じく 1 mgとした。惹起抗原量は、塩酸レボカバスチンが有する抗ヒスタミン作用により、見かけ上、反応が陰性になる可能性が考えられたため、抗ヒスタミン作用の50%量(ED_{50} : 5 µg/kg)(詳細は130頁に記載)並びにその1/10及び1/100量を設定した。

塩酸レボカバスチンを投与した群には、ASA反応のII-d群で5匹中2匹に立毛がみられた以外、陽性を示した動物はみられなかった。また、PCA反応においては全例が陰性を示した。一方、OVAを誘発抗原としたIV群はASA及びPCA反応において全例が陽性を示した。

以上より塩酸レボカバスチンに抗原性がないと判断された。

表二-15 モルモット抗原性試験成績

群	感作抗原 ¹⁾ (投与経路) (投与方法)	惹起抗原 (投与経路: 静脈内) (- a,b,c の 投与液量: 1 mL/kg)	ASA反応	PCA反応	PHA反応
			(陽性動物数／検査動物数)	陽性検体数 ／検体数	
I - a	LEV (0.5 mg/mL 製剤) (点眼投与) (0.5 mg/mL × 30 μL × 2 / 回)	LEV 水性懸濁液 (5 μg / mL)	0 / 5	0 / 5	—
I - b		LEV 水性懸濁液 (0.5 μg / mL)	0 / 5	0 / 5	—
I - c		LEV 水性懸濁液 (0.05 μg / mL)	0 / 5	0 / 5	—
I - d		LEV (0.5 mg/mL 製剤) (1 mg / 回)	0 / 5	0 / 5	—
I - e		LEV + GSA ²⁾	—	—	0 / 5
II - a	LEV (水性懸濁液; 4 mg/mL) (皮下投与) (4 mg / mL × 0.25 mL / 回)	LEV 水性懸濁液 (5 μg / mL)	0 / 5	0 / 5	—
II - b		LEV 水性懸濁液 (0.5 μg / mL)	0 / 5	0 / 5	—
II - c		LEV 水性懸濁液 (0.05 μg / mL)	0 / 5	0 / 5	—
II - d		LEV (0.5 mg/mL 製剤) (1 mg / 回)	0 / 5	0 / 5	—
II - e		LEV + GSA ²⁾	—	—	0 / 5
III - a	LEV (水性懸濁液; 4 mg/mL) + FCA (皮下投与) (4 mg / mL × 0.25 mL / 回)	LEV 水性懸濁液 (5 μg / mL)	0 / 5	0 / 5	—
III - b		LEV 水性懸濁液 (0.5 μg / mL)	0 / 5	0 / 5	—
III - c		LEV 水性懸濁液 (0.05 μg / mL)	0 / 5	0 / 5	—
III - d		LEV (0.5 mg/mL 製剤) (1 mg / 回)	0 / 5	0 / 5	—
III - e		LEV + GSA ²⁾	—	—	0 / 5
IV - e	OVA (1 mg / 回) + FCA (皮下投与)	LEV + GSA ²⁾	—	—	0 / 5
IV - f		OVA ²⁾	5 / 5	5 / 5	5 / 5
V - a	無処置 (皮下投与)	LEV 水性懸濁液 (5 μg / mL)	—	0 / 5	—
V - b		LEV 水性懸濁液 (0.5 μg / mL)	—	0 / 5	—
V - c		LEV 水性懸濁液 (0.05 μg / mL)	—	0 / 5	—
V - d		LEV (0.5 mg/mL 製剤) (1 mg / 回)	0 / 5	0 / 5	—
V - e		LEV + GSA ²⁾	—	—	0 / 5
V - f		OVA ²⁾	—	—	0 / 5

—: 未実施

1) I群は週3回(隔日)計9回点眼投与した。II~IV群は2週に1回、計3回皮下投与した。

2) ASA反応、PCA反応時の惹起抗原量: OVA (1 mg / 回),

PHA反応時の惹起抗原量: LEV (Dimethylformamide 溶液; 0.29 mg/mL × 25 μL/plate),
GSA (3.08 mg/mL), OVA (3.08 mg/mL)

6. 変異原性

(1) 復帰突然変異試験

1) ネズミチフス菌を用いた試験

塩酸レボカバスチンは代謝活性化系(S9)の有無にかかわらず、復帰突然変異コロニー数の増加を誘発しなかった。一方、陽性対照群には顕著な増加が認められた。以上より本試験系では塩酸レボカバスチンに変異原性はないと判断された(表二-16)。

表二-16 ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験成績

試験方法		プレート法						
代謝活性化	試験物質	用量 (μg/プレート)	復帰突然変異コロニー数/プレート ¹⁾					
			TA 97	TA 98	TA 100	TA 1535	TA 1538	
なし	DMSO	—	119±1	16±4	126±14	10±2	13±5	
	LEV (DMSO溶液)	6.25	112±2	17±2	111±13	15±4	7±3	
		62.5	124±13	18±4	113±12	8±2	9±2	
		125	121±4	19±6	127±23	11±3	8±3	
		625	125±11	20±8	126±16	11±3	8±5	
		1250	110±12	15±2	114±14	10±3	8±3	
	2-NF	0.5	236±12	136±15	未実施		180±11	
あり ²⁾	NaN ₃	0.1	未実施		228±7	97±13	未実施	
	DMSO	—	179±1	24±5	131±15	16±2	13±2	
	LEV (DMSO溶液)	6.25	166±16	28±2	113±11	14±3	13±2	
		62.5	169±10	25±3	113±23	14±4	12±6	
		125	163±9	29±2	108±12	14±1	17±5	
		625	179±9	28±3	112±36	12±2	15±6	
		1250 ³⁾	167±6	29±4	112±37	16±3	19±13	
	2-AA	1.0	239±25	538±33	717±39	398±46	597±12	

1) 平均±標準偏差(n=3)

繰返し試験においても復帰突然変異コロニー数は対照群と差がなく、1回目の試験成績が確認された。

2) S9 使用量: 50 μL/プレート。150 μL/プレート加えた場合もLEVは同様の成績を示した。

3) 沈澱

2) 大腸菌を用いた試験

塩酸レボカバスチンは代謝活性化系(S9)の有無によらず、復帰突然変異コロニー数の増加を誘発しなかった。一方、陽性対照群に復帰突然変異コロニー数の顕著な増加がみられた。以上より本試験系では塩酸レボカバスチンに変異原性がないと判断された(表ニー17)。

表ニー17 大腸菌株 WP 2 uvr A を用いた復帰突然変異試験成績

試験方法	試験物質	用量 (μg/プレート)	プレート法	
			復帰突然変異コロニー数/プレート ¹⁾	
			代謝活性化なし	代謝活性化あり
DMSO	—	—	6±1	12, c), c)
LEV (DMSO溶液)	100	—	9±2	14±2
	333	—	15, 14, c)	16±6
	1000	—	10±4	13±5
	3330 ^{a)}	—	9±3	9±2
	5000 ^{b)}	—	3±1	8±3
4-NQO	15	—	98±8	未実施
2-AA	5	—	未実施	121±43

1) 平均±標準偏差 (n=3), 細菌汚染がみられた場合は各プレートのコロニー数を示す

a) : 軽度沈殿, b) : 中等度沈殿, c) : 細菌汚染

繰返し試験においても復帰突然変異コロニー数は対照群と差がなく、1回目の試験成績が確認された。

(2) 染色体異常試験

塩酸レボカバスチンは、代謝活性化系(S9)の有無にかかわらず100~500 μg/mL の濃度範囲でヒト末梢血由来培養リンパ球の染色体に数的及び構造的異常を誘発しなかった。一方、陽性対照群には有意な異常細胞数の増加が認められた。以上より塩酸レボカバスチンに染色体異常誘発能がないと判断された(表ニー18)。

表ニー18 哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験成績

使用細胞		ヒト末梢血由来培養リンパ球		
代謝活性化	試験物質	用量 (μg/mL)	数的異常細胞 (200個中)	構造異常細胞 (200個中) (ギャップを除く)
なし	DMSO	—	0	1
	LEV (DMSO溶液)	100	0	2
		250	0	3
		500	0	2
	MMC-C	0.1	0	28 ***
あり	DMSO	—	0	1
	LEV (DMSO溶液)	100	0	1
		250	0	4
		500	0	2
	CP	15	0	29 ***

χ^2 検定 *** ; p<0.001

(3) ラット小核試験

投与量は、前述した混餌によるラット3ヵ月間投与試験の成績に基づいて設定した。この試験では10 mg/kg群に毒性がみられず、40 mg/kg群に軽度の体重増加量の減少等の毒性所見が観察された。したがって、40 mg/kgを本試験の最高投与量とし、以下公比4で10及び2.5 mg/kg群を設定し、塩酸レボカバスチンを雌雄ラットに強制経口投与した。

塩酸レボカバスチンの2.5及び40 mg/kg群に小核を有する多染性赤血球数の有意な増加がみられたが、用量相関性がなく、陰性対照群の出現頻度が0.02%と低すぎるために生じた偶発的変化と考えられた。また、Schmid W.による自然発生率(0-0.3%)¹⁾の範囲内に収まっていることから、本試験系では塩酸レボカバスチンに起因する小核誘発性はないと考えられた(表二-19)

表二-19 げっ歯類を用いる小核試験成績

動物種・系統・週齢・性		Wistar系ラット、5週齢、雌雄					
使用動物数		1群雌雄各5匹、5群、計50匹					
投与経路(投与方法)		強制経口投与(水性懸濁液; 0, 0.25, 1, 4 mg/mL × 10 mL/kg)					
投与回数		単回					
標本染色方法		Jenner - Giemsa 染色					
陽性対照薬		CP					
標本作成時期		投与30時間後					
試験群構成		陰性対照群	陽性対照群	LEV群			
投与量(mg/kg)		—	40	2.5	10	40	
試験成績	小核を有する多染性赤血球の出現頻度(%)	雄	0.02	2.48 **	0.04	0.10	0.04
		雌	0.02	1.72 **	0.16 *	0.10	0.20 *
		雄+雌	0.02	2.10 ***	0.10 *	0.10	0.12 *
	全赤血球に対する多染性赤血球の出現頻度(%)	雄	75.84	56.52 **	69.66	71.22	67.68
		雌	68.68	43.16 **	70.22	69.90	68.56
		雄+雌	72.26	49.84 ***	69.94	70.56	68.12

Mann-Whitney のU検定 *; p<0.05, **; p<0.01, ***; p<0.001

¹⁾ Schmid W. : Mutation Res., 31 : 9~15, 1975

7. がん原性

(1) マウス20ヵ月間がん原性試験

塩酸レボカバスチンを2.5, 10及び40 mg/100g飼料/日(雄で3.1, 12.0及び49 mg/kg/日, 雌で3.2, 12.9及び52 mg/kg/日に相当)の用量でアルビノイス系マウスに20ヵ月間混餌投与した。

10及び40 mg/100g飼料群の雌に乳腺腺癌, 40 mg/100g飼料群の雌に下垂体腺腫の有意な発生率増加が用量相関的に認められた。これらの腫瘍性変化は、本薬物のドパミンD₂拮抗作用によって血中プロラクチン濃度が上昇する結果、げっ歯類特有の変化として知られる、プロラクチンを介した黄体刺激作用に基づいておこる変化と考えられる。

10及び40 mg/100g飼料群の雌では、乳腺腫瘍の発生率と関連して脾臓、リンパ節、肺及び肝臓に髓外造血巣がみられたが、これは乳腺腫瘍の壊死に対する炎症性反応に起因するものであった(表ニ-20, 21)。

(2) ラット24ヵ月間がん原性試験

塩酸レボカバスチンを2.5, 10 及び40 mg/100g飼料/日(雄では1.5, 6.1及び24 mg/kg, 雌では2.0, 9.0及び34 mg/kgに相当)の用量でWistar系ラットに24ヵ月間混餌投与した。

2.5及び40 mg/100g飼料群の雌に乳腺領域腫瘍が観察されたが、用量相関性は確認できなかった。また、下垂体の腫脹及び出血が2.5及び10 mg/100g飼料群の雌に認められたが、これも40 mg/100g飼料群にはみられなかった。雄では精巣の小型化及び軟化が40 mg/100g飼料群にみられ、病理組織学的検査では同群に甲状腺への鉱質沈着及び精巣変性が認められたのみで、腫瘍性変化はみられなかった(表ニ-22, 23)。

表二-20 マウス20ヵ月間がん原性試験成績

動物種(系統)・投与開始時の週齢		アルビノイス系マウス、約5週齢					
投与経路(投与方法)		経口投与(混餌)					
投与量(mg/100g飼料/日)		対照	2.5	10	40		
実質投与量(mg/kg/日)		0 0	3.1 3.2	12.0 12.9	49 52		
動物数		雄 雌 50 50	雄 雌 50 50	雄 雌 50 50	雄 雌 50 50		
死亡数 ^{1,3)}		39 34	34 33	29 35	39 43	***	
一般状態 ¹⁾							
乳腺領域の皮下腫瘤		—	—	— +	— +		
体重 ²⁾		—	—	—	↓	—	
摂餌量 ²⁾		—	—	—	—		
血液学的検査 ²⁾							
WBC		—	—	—	— ↑		
剖検 ¹⁾							
乳腺腫大		—	—	— +	— +		
乳腺領域腫瘤		—	—	— +	— +		
下垂体腫大		—	—	—	— +		
子宮腫大		—	—	↓	↓		
子宮囊胞状腫大		—	↓	↓	↓		
病理組織学的検査 ¹⁾							
非腫瘍性変化							
乳腺：纖維化、腺発達、過形成、異形成、分泌		—	—	— +	— +		
乳腺：炎症性細胞浸潤		—	—	—	— +		
下垂体：拡張		—	—	—	— +		
下垂体：過形成		—	—	— +	— +		
子宮：囊胞状過形成		—	—	—	↓		
脾臓：赤脾髄過形成		—	—	— +	— +		
脾臓：骨髄細胞増生		—	—	— +	— +		
リンパ節：慢性炎症		—	—	— +	— +		
肺：骨髄細胞増生		—	—	— +	— +		
肝臓：骨髄細胞増生		—	—	— +	— +		
腫瘍性変化							
乳腺：腺癌		—	—	— +	— +		
下垂体：腺腫		—	—	—	— +		

1) χ^2 検定 2) Mann-Whitney のU検定 3) Peto の傾向検定: *** ; p < 0.001

—: 特記すべき所見/有意な所見なし, +: 所見あり (p < 0.05), ↑: 増加 (p < 0.05), ↓: 減少 (p < 0.05)

表二-21 マウス20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/100g 飼料/日)		対照 雄 雌		2.5 雄 雌		10 雄 雌		40 雄 雌	
肺	原発性肺腫瘍 良性	10/50	7/50	4/50	5/49	7/50	4/50	4/49	1/50
	原発性肺腫瘍 悪性	3/50	3/50	1/50	1/49	6/50	2/50	2/49	1/50
	原発性肺腫瘍 良/悪性	13/50	10/50	5/50	6/49	10/50	6/50	6/49	2/50
	骨肉腫	0/50	—	0/50	—	0/50	—	1/49	—
胃	ポリープ型腺腫	—	1/50	—	0/49	—	0/50	—	1/50
	乳頭腺腫	0/50	—	1/50	—	0/50	—	0/50	—
	腺癌	1/50	—	0/50	—	0/50	—	0/50	—
	扁平上皮癌	1/50	—	0/50	—	0/50	—	0/50	—
小腸, 十二指腸	腺癌	0/50	—	1/50	—	0/50	—	0/50	—
肝臓	肝腫瘍性結節 ¹⁾	24/50	8/50	20/50	8/49	28/50	7/50	10/49	13/49
	腺腫, 胆管腫, 単純性	1/50	—	0/50	—	0/50	—	0/49	—
	粘液腫	—	0/50	—	1/49	—	0/50	—	0/49
	肝芽腫	0/50	—	1/50	—	0/50	—	0/49	—
	肝細胞癌	9/50	3/50	5/50	0/49	8/50	1/50	4/49	2/49
	肝細胞腫瘍 ¹⁾	24/50	10/50	22/50	8/49	30/50	8/50	11/49	13/49
	血管腫	1/50	—	5/50	—	4/50	—	2/49	—
	血管(肉)腫	—	3/50	—	5/49	—	0/50	—	1/49
胆囊	肝芽腫	0/50	—	0/50	—	1/50	—	0/50	—
脾臓	外分泌部腺腫	1/49	—	0/47	—	0/50	—	2/48	—
	内分泌部腺腫	—	1/49	—	1/47	—	0/48	—	0/46
腎臓腎孟	癌	1/50	—	0/50	—	0/50	—	0/50	—
精巢	血管腫	0/50	—	0/49	—	1/49	—	0/50	—
	間細胞腫	2/50	—	1/49	—	4/49	—	2/50	—
凝固腺	腺腫	0/50	—	1/50	—	0/50	—	0/50	—
	腺癌	1/50	—	0/50	—	0/50	—	0/50	—
卵巣	顆粒膜/莢膜細胞腫	—	1/49	—	0/48	—	0/49	—	0/49
子宮	ポリープ型腺腫	—	1/50	—	0/49	—	0/50	—	2/50
	繊維平滑筋腫	—	1/50	—	0/49	—	0/50	—	0/50
	血管腫	—	3/50	—	1/49	—	1/50	—	0/50
	肉腫, 子宮内膜間質	—	1/50	—	0/49	—	0/50	—	1/50
脳	神経膠腫	0/50	—	1/50	—	0/50	—	0/50	—
髄膜	髓膜腫	—	0/50	—	0/49	—	1/50	—	0/50
造血系	腫瘍	9/50	21/50	9/50	13/49	7/50	9/50	10/50	9/50
脾臓	血管腫	1/48	0/48	0/50	1/48	0/49	0/49	1/48	0/48
	血管内皮腫	1/48	0/48	0/50	0/48	0/49	1/49	0/48	0/48
	血管肉腫	—	1/48	—	0/48	—	0/49	—	0/48
	血管内皮肉腫	—	0/48	—	0/48	—	1/49	—	0/48
下垂体	腺腫 ²⁾	0/39	4/46	0/42	4/47	2/43	8/47	0/44	11/47
甲状腺	腺腫	1/50	1/50	1/50	0/49	1/50	0/50	0/50	1/50
	癌肉腫	—	0/50	—	1/49	—	0/50	—	0/50
軟部組織	繊維腫	—	1/50	—	0/49	—	0/50	—	0/50
	粘液繊維腫	—	0/50	—	0/49	—	1/50	—	0/50
	血管(内皮)腫	—	1/50	—	0/49	—	1/50	—	0/50
	繊維肉腫 ¹⁾	—	0/50	—	0/49	—	3/50	—	2/50
	肉腫	0/50	0/50	0/50	0/49	0/50	1/50	1/50	1/50
乳腺	腺癌 ³⁾	—	1/49	—	6/47	—	15/50***	—	21/50***
	癌(肉)腫	—	1/49	—	0/47	—	2/50	—	1/50

—:全群で腫瘍発生なし, *:p<0.05, **:p<0.01 : χ^2 検定

1) 雌;p<0.05, 2) 雄;p<0.01, 3) 雌;p<0.001 : Peto の傾向検定

表二-22 ラット24カ月間がん原性試験成績

動物種(系統)・投与開始時の週齢		Wistar系ラット、約6週齢							
投与経路(投与方法)		経口投与(混餌)							
投与量(mg/100g飼料/日)		対照		2.5		10		40	
実質投与量(mg/kg/日)		0	0	1.5	2.0	6.1	9.0	24	34
動物数		雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50
死亡数 ^{1,3)}		30	16	31	19	30	25	20	21
一般状態 ¹⁾									
飼料の食べこぼし		—	—	—	—	+	—	+	+
乳腺領域の皮下腫瘍		—	—	—	—	—	—	—	+
乳頭腫脹		—	—	—	—	—	—	—	+
体重 ²⁾		—	—	↓↑	↑	↓↑	↑	↓	—
摂餌量 ²⁾		—	—	—	—	—	↑	↑	↑
血液学的検査 ²⁾		—	—	—	—	—	—	—	—
剖検 ¹⁾									
精巣:小型化, 軟化		—	—	—	—	—	—	+	+
乳腺:腫瘍		—	—	+	—	—	—	—	+
下垂体:腫大, 出血		—	—	+	—	—	+	—	—
病理組織学的検査 ¹⁾									
非腫瘍性変化									
甲状腺:鉱質沈着		—	—	—	—	—	—	+	—
精巣:変性		—	—	—	—	—	—	+	—
腫瘍性変化		—	—	—	—	—	—	—	—

1) χ^2 検定 2) Mann-Whitney のU検定 3) Peto の傾向検定—: 特記すべき所見 / 有意な所見なし, +: 所見あり ($p < 0.05$), ↑: 増加 ($p < 0.05$), ↓: 減少 ($p < 0.05$)

表二-23 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(1)

投与量(mg/100g飼料/日)		対照		2.5		10		40	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
肺	骨肉腫	0/50	—	1/50	—	0/50	—	0/50	—
舌	乳頭腫	1/50	—	0/50	—	0/50	—	0/50	—
唾液腺	腺腫	—	0/50	—	1/50	—	0/49	—	0/49
小腸	腺癌	1/50	—	0/50	—	0/50	—	0/50	—
肝臓	肝腫瘍性結節	3/50	3/50	2/50	7/50	6/50	7/50	6/50	6/50
	肝細胞癌	1/50	—	2/50	—	0/50	—	0/50	—
脾臓	外分泌部腺腫	11/48	2/50	19/49	1/50	11/50	0/50	7/50	2/49
	外分泌部腺癌	—	0/50	—	1/50	—	0/50	—	1/49
	内分泌部腺腫	6/48	3/50	4/49	6/50	14/50 *	4/50	7/50	0/49
腎臓	腺腫 尿細管	0/50	—	0/50	—	1/50	—	0/50	—
	腺癌	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50
	癌 移行細胞	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50
膀胱	乳頭腫 移行細胞	0/50	—	0/50	—	0/50	—	1/50	—
	癌	—	1/50	—	0/50	—	0/50	—	0/50
精巣	間細胞腫 良性	16/50	—	17/50	—	14/50	—	6/50	—
前立腺	癌	—	1/50	—	0/50	—	1/49	—	0/47
卵巣	硬性癌	—	1/50	—	0/50	—	0/49	—	0/50

—: 全群で腫瘍発生なし, *: $p < 0.05$, : χ^2 検定

表二-23 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(2)

投与量(mg/100g飼料/日)		対照 雄 雌	2.5 雄 雌	10 雄 雌	40 雄 雌
子宮	腺腫 ポリープ	1/50	4/50	2/50	0/50
	腺癌	2/50	0/50	0/50	0/50
	癌	2/50	0/50	0/50	0/50
	肉腫	0/50	1/50	0/50	0/50
脇	肉腫	1/50	0/50	0/50	0/50
脳	顆粒細胞腫瘍	1/50	—	0/50	—
	グリア腫瘍—神経膠腫	0/50	—	1/50	—
造血系	腫瘍	1/50 0/50	2/50 5/50*	0/50 2/50	2/50 3/50
リンパ節	血管腫	0/35 0/39	2/38 1/36	0/39 0/35	0/33 0/37
	血管内皮腫	1/35 2/39	1/38 1/36	1/39 1/35	1/33 0/37
	血管内皮肉腫	0/35 —	0/38 —	1/39 —	0/33 —
脾臓	血管腫	— 1/50	— 0/50	— 0/50	— 0/50
下垂体	腺腫	13/49 24/50	12/49 25/50	14/48 26/49	14/50 23/50
	腺癌	0/49 1/50	0/49 0/50	1/48 1/49	0/50 2/50
甲状腺	腺腫 "明細胞" 固形	3/50 0/49	3/50 4/50	4/50 2/49	1/50 2/50
	腺腫	10/50 1/49	11/50 0/50	10/50 2/49	7/50 2/50
	腺癌	1/50 0/49	0/50 0/50	0/50 0/49	0/50 2/50
副腎	神経節細胞腫	1/49 —	0/50 —	0/50 —	1/50 —
	褐色細胞腫	4/49 5/50	7/50 1/50	7/50 3/50	7/50 0/50
	褐色細胞腫 悪性	0/49 0/50	1/50 1/50	1/50 0/50	0/50 0/50
腰筋	血管内皮腫	0/50 —	0/50 —	0/50 —	1/50 —
皮膚	乳頭腫	3/50 —	2/50 —	0/50 —	1/50 —
	癌	0/50 —	1/50 —	0/50 —	2/50 —
頸部	肉腫	— 3/50	— 0/50	— 3/50	— 2/50
後肢	肉腫	— 1/50	— 0/50	— 0/50	— 0/50
皮下組織	組織球腫	0/50 —	1/50 —	1/50 —	0/50 —
軟部組織	血管腫	— 0/50	— 0/50	— 0/50	— 1/50
	纖維粘液腫	0/50 —	1/50 —	0/50 —	0/50 —
	粘液纖維腫	0/50 —	0/50 —	0/50 —	1/50 —
	纖維腫	1/50 —	2/50 —	4/50 —	1/50 —
	纖維肉腫	— 1/50	— 2/50	— 1/50	— 1/50
外耳	扁平上皮癌	— 0/50	— 1/50	— 0/50	— 0/50
顎	骨腫	— 0/50	— 0/50	— 0/50	— 1/50
	扁平上皮癌	1/50 0/50	0/50 0/50	0/50 1/50	1/50 0/50
乳腺	纖維腺腫	1/50 20/50	0/49 27/50	0/50 19/50	0/50 27/50
	腺癌	0/50 5/50	0/49 8/50	0/50 7/50	1/50 8/50
腸間膜	血管腫	— 0/50	— 1/50	— 0/50	— 0/50
	脂肪腫	— 0/50	— 1/50	— 0/50	— 0/50

—:全群で腫瘍発生なし, *: p<0.05, : χ^2 検定

8. その他

(1) 皮膚感作性試験

Magnusson によるMaximization Test 法に基づき、塩酸レボカバスチンの皮膚感作性を評価した。その結果、塩酸レボカバスチンに皮膚感作性はないと判断された(表ニー24)。

表ニー24 皮膚感作性試験成績

動物種(品種)・性・体重	Pirbright 系白色モルモット、雄、300~500 g	
投与経路(投与方法)	一次感作時：皮内注射(0.5 mg/mL製剤×0.1 mL / 1ヵ所)， 二次感作時：1週間後に表皮適用	惹起時：2週間後に表皮適用
投与群	対 照	塩酸レボカバスチン
動物数	19	20
陽性動物数	0	0
皮膚感作率	0 %	0 %
グレード	I	I
皮膚感作性	皮膚感作性なし	皮膚感作性なし

(2) 皮膚光感作性試験

原薬の安定性—光に対する安定性—(詳細は55頁に記載)の成績から、塩酸レボカバスチンは光に対して安定であり、上記の皮膚感作性試験の成績とヒト蛋白への結合率が 54.7 % (詳細は169頁に記載)と低いことを考慮して、皮膚光感作性試験は実施しなかった。

(3) 眼粘膜刺激性試験

1) 原薬を用いた試験

塩酸レボカバスチン 0.1 gをウサギの左眼結膜囊内に単回投与した後、21日間にわたり眼を観察し、Draize 法に基づいて原薬そのものの眼粘膜刺激性を評価した。投与量はウサギの眼に適用可能な最高量である0.1 gとした。

その結果、Draize 法による眼粘膜刺激性の評点は 0.54 を示し、刺激性なしと判定された。一般状態及び体重には塩酸レボカバスチンに起因する影響は認められなかった(表ニー25)。

表ニー25 原薬を用いた眼粘膜刺激性試験成績

動物種(品種)・性・体重	ウサギ(ニュージーランドホワイト種)、雄 2.5~2.7 kg
投与経路(投与方法)	左眼結膜囊内(原薬；単回投与)
投与量	0.1 g
動物数	3
死亡数	0
一般状態	—
体重	—
眼粘膜刺激性評点(Draize法)	0.54

—: 特記すべき所見なし

2) 製剤を用いた試験

レボカバスチン点眼薬 (0.5 mg/mL) を幼若及び成熟ウサギの左眼に単回点眼投与し, Draize 法に基づき眼粘膜刺激性を経時的に評価した後, 病理組織学的検査を実施した。投与量は, 成熟ウサギでは眼粘膜刺激性試験に通常用いられている投与量である 100 µL を設定し, 幼若ウサギでは体重を成熟動物の約 1/5 とみなして 20 µL とした。

幼若及び成熟ウサギのいずれにも眼粘膜刺激性は認められず, 病理組織学的検査においても水晶体を含む眼球の各組織に刺激性を示す所見はみられなかった (表二-26)。

表二-26 眼粘膜刺激性試験成績

動物種 (品種)・性・週齢・体重	ウサギ (ニュージーランドホワイト種), 幼若ウサギ: 性別不明, 3 週齢, 264~310 g 成熟ウサギ: 雄, 11 週齢, 2.3~2.5 kg	
投与経路 (投与方法)	左眼結膜囊内 (単回投与: 0.5 mg/mL 製剤) (幼若: 1 回 20 µL, 成熟: 1 回 100 µL)	
投与量 (µg/匹)	幼若ウサギ (10)	成熟ウサギ (50)
動物数	3	3
死亡数	0	0
一般状態	—	—
眼科学的検査	—	—
眼粘膜刺激性 (Draize 法)	評点 判定	0 刺激性なし
病理組織学的検査	—	—

—: 特記すべき所見なし

3) 苛酷条件下で保存した点眼薬を用いた試験

40°C の苛酷条件下で 6 カ月間保存したレボカバスチン点眼薬 (0.5 mg/mL) をウサギに 1 日 4 回又は 8 回点眼投与し, 21 日間観察した。レボカバスチン及び塩化ベンザルコニウムの濃度には, 保存期間の前後で減少はみられなかった。

レボカバスチン点眼薬の 8 回投与群に流涙の軽度増加がみられたが, それ以外には塩酸レボカバスチンに起因する異常は認められなかった (表二-27)。

表二-27 苛酷条件で保存した点眼薬による眼粘膜刺激性試験成績

動物種(品種)・性・体重		ウサギ(Cunistar-MDL * 白色:ニュージーランドホワイト種の亜系), 雄:2.2~2.6 kg, 雌:2.1~2.6 kg				
投与経路(投与方法)		左眼結膜囊内(0.5 mg/mL 製剤×0.1 mL × 1日 4回又は 8回投与)				
投与量(μg/匹/日)(投与回数)		対照(4回)	対照(8回)	200(4回)	400(8回)	
動物数		雄3 雌3	雄3 雌3	雄3 雌3	雄3 雌3	
死亡数		0 0	0 1	0 0	0 0	
一般状態		—	—	—	—	流涙
体重		—	—	—	—	—
眼粘膜刺激性 (Draize法)	評点	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	判定	刺激性なし	刺激性なし	刺激性なし	刺激性なし	刺激性なし
剖検		—	—	—	—	—

-: 特記すべき所見なし, *: MDL: Minimum Disease Level

9. 副生成物の毒性

ホ. 薬理作用

総 括	111
1. モデル動物を使用した効力試験（点眼投与）	120
(1)ヒスタミン誘発による結膜炎症状（充血及び浮腫）に対する作用	120
(2)ヒスタミン誘発による結膜の血管透過性の亢進に対する作用	122
(3)抗原誘発による結膜炎症状（充血及び浮腫）に対する作用	123
1)モルモット結膜炎症状に対する作用	123
2)ラット結膜炎症状に対する作用	124
(4)抗原誘発による結膜の血管透過性の亢進に対する作用	125
1)モルモットにおける作用	125
2)ラットにおける作用	125
(5)抗原誘発による結膜からのヒスタミン遊離に対する作用	126
(6)ヒスタミン誘発による好中球及び好酸球の結膜への遊走に対する作用	126
(7)代謝物の薬効	127
2. 作用機序	129
(1)ヒスタミン H ₁ 受容体遮断作用	129
1)受容体結合実験 (<i>in vitro</i>)	129
2)ヒスタミンによる回腸収縮に対する作用 (<i>in vitro</i>)	130
3)ヒスタミンの静脈内投与による致死並びにヒスタミン、セロトニン 及びアセチルコリンの吸入による呼吸困難に対する作用 (<i>in vivo</i>)	130
(2)肥満細胞からのケミカルメディエータ遊離に対する作用	131
1)ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離に対する作用 (<i>in vitro</i>)	131
2)モルモット肺切片からのヒスタミン遊離に対する作用 (<i>in vitro</i>)	132
3)モルモット肺切片中のcAMP量に対する作用 (<i>in vitro</i>)	132
(3)好中球及び好酸球の遊走能に対する作用	134
1)fMLPにより誘発した好中球の遊走能に対する作用 (<i>in vitro</i>)	134
2)PAFにより誘発した好酸球の遊走能に対する作用 (<i>in vitro</i>)	134
(4)補体に対する作用 (<i>in vitro</i>)	135
3. 臨床薬理試験	138
(1)涙液中のヒスタミン濃度及びECP濃度に対する作用（国内）	138
(2)抗原及びヒスタミン誘発による結膜炎に対する作用（外国）	141
(3)中枢神経系及び眼調節能に対する作用（外国）	141

4. 一般薬理試験	144
(1)点眼投与による試験	144
1)角膜反射に対する作用	144
2)眼内圧に対する作用	144
(2)その他の投与経路による試験	144
1)一般症状及び行動に対する作用	144
2)中枢神経系に対する作用	144
3)体性神経系に対する作用	144
4)自律神経系に対する作用	144
5)呼吸・循環器系に対する作用	145
6)消化器系に対する作用	146
7)水及び電解質代謝に対する作用	147
8)その他の作用	147
5. 点眼投与以外の投与経路による効力試験	151
(1)ヒスタミンによる気管収縮に対する作用 (<i>in vitro</i>)	151
(2)ヒスタミンの静脈内投与による気道収縮に対する作用 (<i>in vivo</i>)	151
(3)ヒスタミンの静脈内投与による致死に対する作用 (<i>in vivo</i>)	152
(4)ヒスタミン皮膚反応に対する作用 (<i>in vivo</i>)	152
(5)受動的皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応に対する作用 (<i>in vivo</i>)	153
(6)能動的皮膚アナフィラキシー (ACA) 反応に対する作用 (<i>in vivo</i>)	153
(7)Compound 48/80 の静脈内投与による致死に対する作用 (<i>in vivo</i>)	154

ホ. 薬理作用の項の略号一覧表

名称	化学名及び一般名	構造式	由来
塩酸レボカバスチン	(-)-(3S,4R)-1-[<i>cis</i> -4-cyano-4-(4-fluorophenyl)cyclohexyl]-3-methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid monohydrochloride JAN : 塩酸レボカバスチン levocabastine hydrochloride rec. INN : levocabastine		原薬

略語

- ケトチフェン : フマル酸ケトチフェン
SCG : クロモグリク酸ナトリウム
fMLP : N-ホルミルメチオニルロイシルフェニルアラニン
PAF : 血小板活性化因子
PCA : 受動的皮膚アナフィラキシー
ACA : 能動的皮膚アナフィラキシー
8-OHDPAT : 8 - ヒドロキシジプロピルアミンテトラリン

ホ. 薬理作用

総 括

1. モデル動物を使用した効力試験(点眼投与)

(1) ヒスタミン誘発による結膜炎症状に対する作用

ヒスタミン点眼誘発によるモルモットの結膜炎症状に対し、0.05%塩酸レボカバスチン点眼薬はヒスタミン誘発15分前の処置によりヒスタミン点眼後90分までみられる結膜炎症状を60分まで有意に抑制した。また、ヒスタミン誘発5分後の処置でも結膜炎症状を有意に抑制した。前述と同じ15分前処置の試験において、塩酸レボカバスチンとケトチフェンの結膜炎症状の抑制作用を比較すると、そのIC₅₀値はそれぞれ16.8 μM及び6.6 μMであった。さらに、0.027%塩酸レボカバスチン点眼薬もヒスタミン誘発によるモルモットの結膜炎を有意に抑制した。

(2) ヒスタミン誘発による結膜の血管透過性の亢進に対する作用

ヒスタミン点眼誘発によるモルモット結膜の血管透過性の亢進に対し、0.054%塩酸レボカバスチン点眼薬はその前処置時間を15分から24時間まで変化させても有意な抑制作用を示し、その抑制作用が半減するまでの前処置時間は約15時間であった。

(3) 抗原誘発による結膜炎症状に対する作用

卵白アルブミンで感作したモルモットの抗原点眼誘発による結膜炎症状に対し、0.05%塩酸レボカバスチン点眼薬は抗原誘発15分前の処置で有意な抑制作用を示した。また、同じ実験系を用いた別の試験でIC₅₀値を求めたところ、塩酸レボカバスチン 9.1 μM、ケトチフェン 9.7 μM、アンレキサノクス 9276 μMであった。

DNP-Asで感作したラットに0.027%塩酸レボカバスチン点眼薬又は2%SCG点眼薬を1日2回、7日間処置した後、抗原点眼により誘発させた結膜炎症状に対して、塩酸レボカバスチン点眼薬は抗原誘発の10分後から、SCG点眼薬は20分後からそれぞれ誘発後60分まで有意な抑制を示した。

(4) 抗原誘発による結膜の血管透過性の亢進に対する作用

卵白アルブミンで感作したモルモットの抗原点眼誘発による結膜の血管透過性の亢進に対し、0.054%塩酸レボカバスチン点眼薬は15分又は60分前の点眼処置でそれぞれ53%及び60%の抑制を示した。

DNP-As感作ラットに0.027%塩酸レボカバスチン点眼薬又は2%SCG点眼薬を1日2回、7日間処置した後、抗原点眼により誘発させた結膜の血管透過性の亢進に対して、塩酸レボカバスチン点眼薬及びSCG点眼薬は有意な抑制を示し、その抑制率はそれぞれ82%及び61%であった。

(5) 抗原誘発による結膜からのヒスタミン遊離に対する作用

卵白アルブミンで感作したモルモットの抗原点眼誘発による結膜からのヒスタミン遊離に対し、0.01%塩酸レボカバスチンは54%の抑制を示した。また、0.01%ケトチフェンは抑制を示さず、0.25%アンレキサノクスは67%の抑制を示した。

(6) ヒスタミン誘発による好中球及び好酸球の結膜への遊走に対する作用

0.027%塩酸レボカバスチン点眼薬は、ヒスタミン点眼誘発によるモルモットの結膜炎症状を抑制することにより、間接的に好中球及び好酸球の炎症部位への遊走を有意に抑制した。

2. 作用機序

(1) ヒスタミン H₁受容体遮断作用

塩酸レボカバスチンのヒスタミンH₁受容体に対する阻害活性は、他の受容体に比し高い阻害活性 ($IC_{50}=0.23\mu M$) を示した。また、ヒスタミンH₁受容体からの解離半減期は116分で、他の受容体からの解離半減期と比べてその半減時間は長かった。

塩酸レボカバスチンは、ヒスタミンによるモルモット摘出回腸の収縮を抑制し、モルモットのヒスタミン静脈内投与による致死に対しても抑制作用を示した。また、モルモットのヒスタミン、セロトニン及びアセチルコリンの吸入による呼吸困難に対しては、ヒスタミンの吸入による呼吸困難に対してのみ抑制作用を示した。

(2) 肥満細胞からのケミカルメディエータ遊離に対する作用

*In vitro*において、塩酸レボカバスチンはラット腹腔肥満細胞及び感作モルモット肺切片からの抗原誘発によるヒスタミン遊離を高濃度（それぞれ $IC_{50} > 100\mu M$ 及び $IC_{50}=55.7\mu M$ ）で有意に抑制した。また、塩酸レボカバスチン（1～100 μM ）はモルモット肺切片中のcAMP量を有意に上昇させた。

肥満細胞において、細胞内cAMP量の上昇は細胞内Ca²⁺ストアからのCa²⁺放出を抑制し、脱顆粒に伴うヒスタミンをはじめとする種々のケミカルメディエータの遊離を抑制することが知られている¹⁾。したがって、塩酸レボカバスチンの肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用の機序の一つとして、細胞内cAMP量の上昇作用が考えられる。このcAMP量の上昇作用はphosphodiesterase (PDE) I以外のPDEを阻害する結果に基づくものと思われる。

一方、ケトチフェンは抗原抗体反応によるラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離を抑制しないことが報告されている²⁾。

¹⁾ Tasaka K. et al : Ann. Allergy, 56 : 464 - 469, 1986

²⁾ Martin U. et al : Arzneim.-Forsch., 28 : 770 - 782, 1978

(3) 好中球及び好酸球の遊走能に対する作用

*In vitro*において、塩酸レボカバスチンはfMLPによる好中球の遊走及びPAFによる好酸球の遊走を濃度依存的に抑制した（それぞれのIC₅₀ > 10 μM）。

好中球及び好酸球では細胞内cAMP量の上昇によりその遊走が抑制されること¹⁾から、塩酸レボカバスチンは、肥満細胞と同様に好中球及び好酸球に対しても細胞内cAMP量を上昇させることにより、遊走を抑制することが考えられた。また、好中球が血管から遊出する初期過程で重要な働きをする血管内皮細胞上のP-セレクチンが、ヒスタミンH₁受容体を介して発現されること²⁾が知られている。このことから、ヒスタミン誘発による好中球の結膜への遊走に対する塩酸レボカバスチンの抑制作用の機序の一つとして、ヒスタミンH₁受容体遮断作用により血管内皮細胞上のP-セレクチンの発現を抑制し、間接的に好中球の血管外への遊走を阻止する可能性も考えられた。

(4) 補体に対する作用

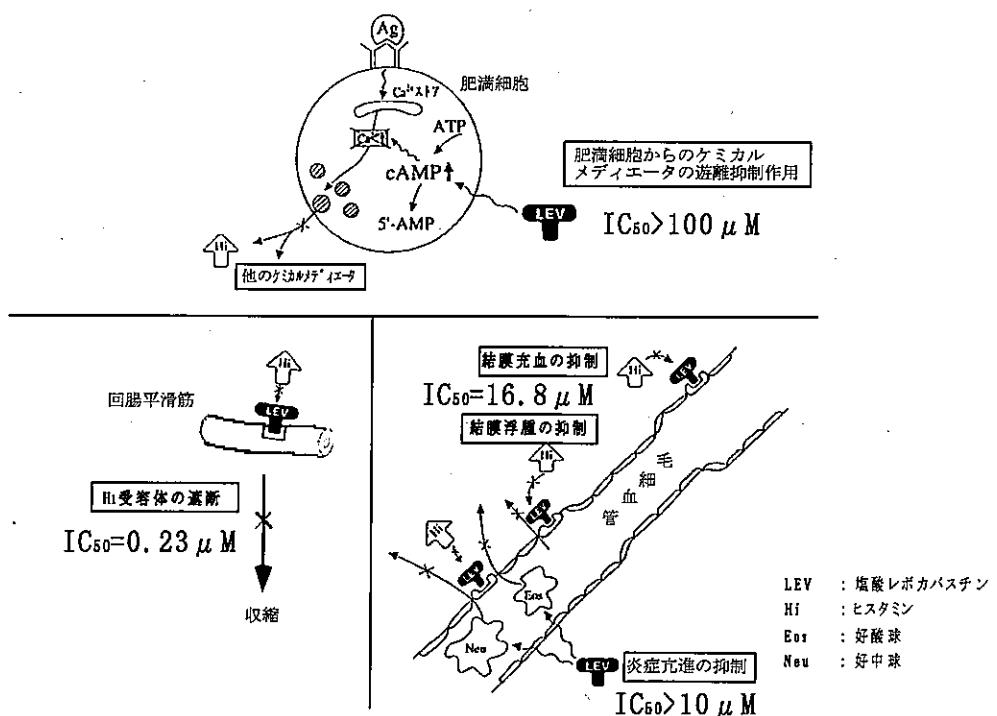
塩酸レボカバスチンは、補体に対して作用を示さなかった。

塩酸レボカバスチンの作用機序としては上述の通りであるが、同点眼薬の作用としては、その溶解濃度(22 μM)から判断し、上述の肥満細胞からのケミカルメディエータ遊離に対する作用ならびに好中球及び好酸球の遊走能に対する作用は期待できないと考えられる。

以上の結果より、塩酸レボカバスチンの作用機序を図ホー1に示した。

¹⁾ 沼尾利郎 他：日胸疾会誌，29 (1) : 65 - 71, 1991

²⁾ Asaka, H. et al : J. Clin. Invest., 93 (4) : 1508 - 1518, 1994



図ホー1 塩酸レボカバスチンの作用機序

3. 臨床薬理試験

(1) 涙液中のヒスタミン濃度及びECP濃度に対する作用（国内）

0.027%塩酸レボカバスチン(0.025%レボカバスチン)点眼薬の14日間反復投与により、アレルギー性結膜炎患者の涙液中ヒスタミン濃度の有意な変動は認められなかつたが、涙液中ECP(eosinophil cationic protein)濃度に対しては7日目に有意な減少がみられ、結膜への好酸球遊走の抑制が示唆された。

なお、涙液中ヒスタミン濃度の減少が認められなかつた理由として、眼瞼結膜が常に抗原に暴露されていたことが考えられた。

(2) 抗原及びヒスタミン誘発による結膜炎に対する作用（外国）

季節性アレルギー性結膜炎患者での抗原誘発による結膜アレルギーに対し、0.054%塩酸レボカバスチン点眼薬は反応閾値を有意に上昇させた。また、ヒスタミン誘発による結膜炎症状に対しても有意な抑制を示した。

(3) 中枢神経系及び眼調節能に対する作用（外国）

0.054%塩酸レボカバスチン点眼薬を7日間反復投与した結果、中枢神経系に対する作用は認められなかつた。また、同点眼薬の単回投与において、眼調節能に対する作用も認められなかつた。

4. 一般薬理試験

(1) 点眼投与による試験

点眼投与量は 1 %濃度を上限として実施した。因みに、この濃度は臨床濃度(0.027 %)の37倍の濃度である。塩酸レボカバスチンはモルモットの角膜反射、ウサギの眼内圧に対して何ら影響を及ぼさなかった。

(2) その他の投与経路による試験

塩酸レボカバスチンは、単回経口投与においては 160mg/kgを上限とし、*in vitro*では 100 μMを上限として実施した。ちなみに、160mg/kgの経口投与量は臨床点眼最高用量(0.0026 mg/kg/day)に換算すると 60000倍以上に相当する。塩酸レボカバスチンは、経口投与においてラットの眼瞼下垂 ($ED_{50} = 65.1\text{mg/kg}$)、イヌの脳波のREM睡眠期の短縮及び覚醒興奮期の短縮 ($\geq 0.63\text{mg/kg}$)、イヌのアポモルフィン嘔吐の抑制 ($ED_{50} = 6.36\text{mg/kg}$) 及びラットの血清プロラクチン濃度の上昇 ($\geq 20\text{mg/kg/day}$, 3ヵ月) を示した。*In vitro*においては、摘出ウサギ大動脈のフェニレフリン収縮の抑制 ($IC_{50} = 4.0\mu\text{M}$)、摘出ラット尾動脈のセロトニン収縮の抑制 ($IC_{50} = 5.1\mu\text{M}$) を示した。これらの作用以外に、塩酸レボカバスチンに起因すると考えられる作用は認められなかった。

5. 点眼投与以外の投与経路による効力試験

ヒスタミンによる気管収縮に対する作用 (モルモット)、ヒスタミンの静脈内投与による気道収縮に対する作用 (モルモット)、ヒスタミンの静脈内投与による致死に対する作用 (モルモット)、ヒスタミン皮膚反応に対する作用 (ラット)、受動的皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応に対する作用 (ラット)、能動的皮膚アナフィラキシー (ACA) 反応に対する作用 (イヌ)、compound 48/80の静脈内投与による致死に対する作用 (ラット)を検討した試験においても、塩酸レボカバスチンのヒスタミンH₁受容体遮断作用が確認された。

6. 結論

塩酸レボカバスチン点眼薬は、持続的なヒスタミンH₁受容体遮断作用を有し、中枢神経系に対する作用ならびに局所麻酔作用は認められておらず、ヒスタミン点眼誘発によるモルモットの結膜炎症状を抑制することにより、間接的に好中球及び好酸球の炎症部位への遊走を抑制することから、ヒトにおけるアレルギー性結膜炎症状 (瘙痒感、充血及び浮腫) の治療に有効であると考えられる。

表ホー1 効力試験一覧表(1) [点眼投与]

試験項目	動物種 (n)	結果
ヒスタミン誘発	結膜炎症状 (充血及び浮腫)	モルモット (5-15) ・ 塩酸レボカバスチン点眼薬 0.05% (1094 μM) でほぼ完全に抑制 : IC50 = 16.8 μM (前処置 15 分) ・ 塩酸レボカバスチン点眼薬 0.05% の誘発 5分後の処置で、処置後 15 分より有意に抑制 ・ 塩酸レボカバスチン点眼薬 0.027% (591 μM) で有意に抑制 (前処置 15 分)
	結膜の血管透過性	モルモット (6-9) ・ 塩酸レボカバスチン点眼薬 0.054% (1182 μM) の効力が半減するまでの時間 : 約15時間 ・ IC50 = 6.21 μM (前処置 15 分)
	好中球の結膜への遊走	モルモット (20) ・ 塩酸レボカバスチン点眼薬 0.027% (591 μM) で有意に抑制 (前処置 15 分)
		モルモット (20) ・ 塩酸レボカバスチン点眼薬 0.054% (1182 μM) で有意に抑制 (前処置 15 分)
抗原誘発	好酸球の結膜への遊走	モルモット (20) ・ 塩酸レボカバスチン点眼薬 0.027% (591 μM) で有意に抑制 (前処置 15 分)
	結膜炎症状 (充血及び浮腫)	モルモット (5) ・ 塩酸レボカバスチン点眼薬 0.05% (1094 μM) で有意に抑制 ・ IC50 = 9.1 μM (前処置 15 分)
		ラット (5-10) ・ 塩酸レボカバスチン点眼薬 0.027% , 1日2回, 7日間処置で、抗原誘発の10分後から60分後まで有意に抑制
	結膜の血管透過性	モルモット (6-7) ・ 塩酸レボカバスチン点眼薬 0.054% (1182 μM) の前処置 15 分及び60 分で、それぞれ 53 % 及び 60 % 抑制
		ラット (5-10) ・ 塩酸レボカバスチン点眼薬 0.027% , 1日 2 回, 7 日間処置で有意に抑制 (抑制率 82 %)
	結膜からのヒスタミン遊離	モルモット (5-9) ・ 塩酸レボカバスチンの 0.01 % 濃度で 54 % 抑制 (前処置 15 分)

表示-1 効力試験一覧表(2) [点眼投与以外の投与経路]

試験項目		動物種 (n)	投与 経路	結果
ヒスタミンH ₁ 受容体遮断作用	ヒスタミンによる気管収縮	モルモット (4-6)	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ = 0.018 μM(前処置 30分)
	ヒスタミンの静脈内投与による気道収縮	モルモット (3)	経口	ED ₅₀ = 0.0089 mg/kg(前処置 2時間) ED ₅₀ = 0.0085 mg/kg(前処置 6時間)
	ヒスタミンの静脈内投与による致死	モルモット (4-6)	経口	ED ₅₀ = 0.001 - 0.007 mg/kg (前処置 1 - 24時間)
	ヒスタミン皮膚反応	ラット (5)	経口	ED ₅₀ = 0.0061 mg/kg(前処置 2時間) ED ₅₀ = 0.0035 mg/kg(前処置 8時間)
抗アレルギー作用	受動的皮膚アナフィラキシー(PCA)反応	ラット (5)	経口	ED ₅₀ = 0.0070 mg/kg(前処置 2時間) ED ₅₀ = 0.0046 mg/kg(前処置 8時間)
	能動的皮膚アナフィラキシー(ACA)反応	仔 (5)	経口	ED ₅₀ = 0.0035 mg/kg(前処置 4時間)
	Compound 48/80 の静脈内投与による致死	ラット (5)	経口	ED ₅₀ = 0.0015 - 0.0020 mg/kg (前処置 1 - 16時間)

表ホー 2 作用機序一覧表

試験項目		動物種 (n)	投与 経路	結果
ヒスタミンH ₁ 受容体遮断作用	受容体結合実験	モルモット, ラット (3)	<i>in vitro</i>	ヒスタミンH ₁ 受容体に特異的に結合 $K_i = 4.2\text{nM}$ (240分間インキュベーション) 解離半減期 116 分
	ヒスタミンによる回腸収縮	モルモット (5-6)	<i>in vitro</i>	$IC_{50} = 0.229 \mu\text{M}$ (前処置 5 分)
	ヒスタミン、セロトニン及びアセチルコリンの吸入による呼吸困難	モルモット (4-6)	経口	ヒスタミン誘発 : $ED_{50} = 0.005\text{mg/kg}$ (前処置 3 時間) セロトニン及びアセチルコリンに対しては作用なし
抗アレルギー作用	I型	腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離(抗原抗体反応)	ラット (5)	<i>in vitro</i> 50 μM 及び 100 μM の濃度で、それぞれ 38% 及び 50% 抑制
		肺切片からのヒスタミン遊離(抗原抗体反応)	モルモット (5)	<i>in vitro</i> 10 μM 及び 100 μM の濃度で、それぞれ 25% 及び 60% 抑制
		肺切片中のcAMP含量(抗原抗体反応)	モルモット (5)	<i>in vitro</i> 10 μM 以上の濃度で約 2 倍に増加
	補体	補体に対する作用	ヒツジ (4-7)	<i>in vitro</i> 作用なし
	白血球遊走	好中球の遊走能 (fMLP)	サギ (6)	<i>in vitro</i> 10 μM の濃度で 46 % 抑制
		好酸球の遊走能 (PAF)	モルモット (6)	<i>in vitro</i> 10 μM の濃度で 28 % 抑制

表ホー3 臨床薬理試験一覧表

試験項目		対象 (症例数)	用法・用量	結果	
国内	涙液中のヒスタミン濃度	アレルギー性結膜炎患者 (26例)	0.027 % 2滴/回/眼 1日 2回 2~4週間 投与	ヒスタミン濃度の有意な減少は認められなかつた。	
	涙液中のECP濃度			投与7日目にECP濃度の有意な減少が認められた。	
国外	結膜炎 症状	抗原 誘発	無症状時の 季節性アレルギー性 結膜炎患者 (11例)	0.054 % 2滴/回/眼 1日 2回 1日投与	反応閾値の有意な上昇が認められた。
		ヒスタミン 誘発	健常人 (17例)	0.054 % 1滴/回/眼 単回投与	ヒスタミン誘発後の投与によって、結膜炎症状の有意な抑制が認められた。
	中枢神経系に対する 作用 ・鎮静作用に関する 自覚症状 ・臨界フリック融合頻度 ・選択反応時間	健常人 (20例)	0.054 % 2滴/回/眼 1日 4回 1週間投与	いずれの評価項目にも影響なし。	
	眼調節能 ・瞳孔径 ・眼圧 ・調節幅	健常人 (20例)	0.054 % 1滴/回/眼 単回投与	いずれの測定項目にも影響なし。	

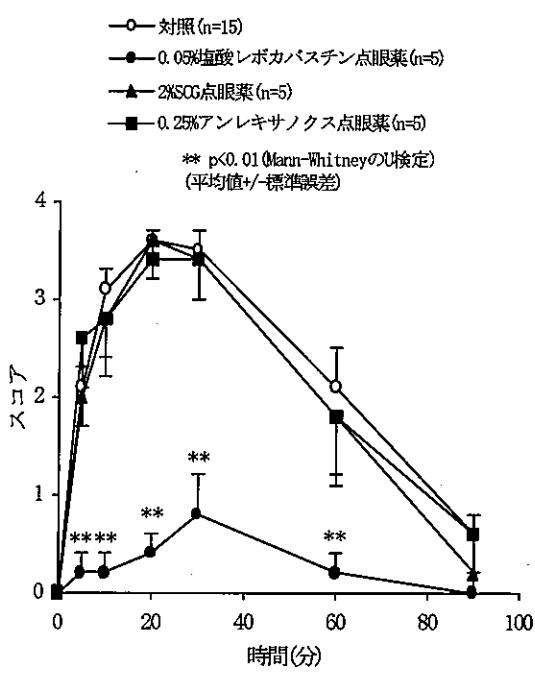
1. モルモットを使用した効力試験（点眼投与）

(1) ヒスタミン誘発による結膜炎症状（充血及び浮腫）に対する作用

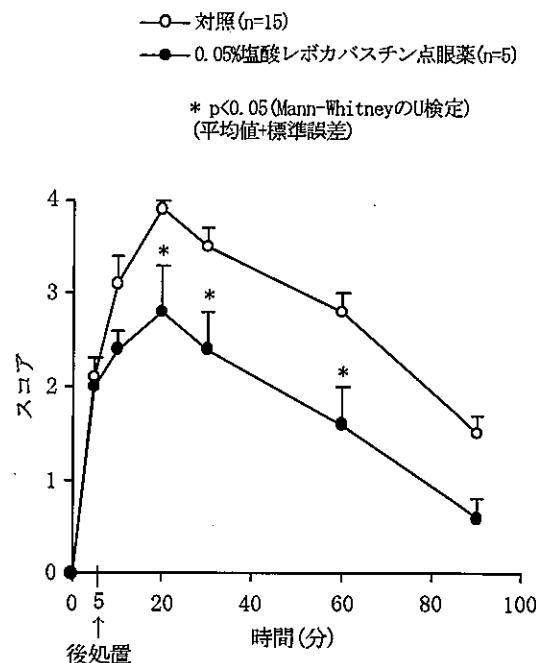
モルモットの左眼に0.05%塩酸レボカバスチン点眼薬又はその他の類薬、右眼に塩酸レボカバスチン点眼薬のプラセボ又は人工涙液を点眼投与し、15分後にヒスタミンを点眼して結膜炎を誘発させた。誘発した結膜炎症状を経時的に観察し、その重症度を0～4点の5段階でスコア化して結膜炎症状に対する作用を評価した。

0.05%塩酸レボカバスチン点眼薬は、ヒスタミン点眼後90分までみられる結膜炎症状を60分まで有意($p<0.01$)に抑制した。一方、市販の2%SCG点眼薬及び0.25%アンレキサノクス点眼薬は全く抑制を示さなかった（図ホー2）。

また、ヒスタミン点眼の5分後に0.05%塩酸レボカバスチン点眼薬を処置したところ、15分後より有意($p<0.05$)な結膜炎症状の抑制を示し、塩酸レボカバスチン点眼薬の治療効果が確認された（図ホー3）。



図ホー2 ヒスタミン誘発の15分前に処置した時の結膜炎症状に対する作用
(モルモット：点眼投与)



図ホー3 ヒスタミン誘発の5分後に処置した時の結膜炎症状に対する作用
(モルモット：点眼投与)

スコア； 0：症状なし
1：軽度の充血
2：強度の充血
3：強度の充血 + 軽度の浮腫
4：強度の浮腫

スコア； 図ホー2 参照

前述と同様に15分前処置の試験で塩酸レボカバスチン又はその他の類薬の濃度を変化させてヒスタミン点眼20分後のスコアより求めた IC_{50} 値は、塩酸レボカバスチン $16.8 \mu M$ 、ケトチフェン $6.6 \mu M$ 、アンレギサノクス $> 16762 \mu M$ であった（表ホー4）。なお、 IC_{50} 値は対照の平均スコアを 50 % 抑制する濃度とした。

表ホー4 ヒスタミン誘発の15分前に処置し、20分後に判定した時の結膜炎症状に対する作用
(モルモット：点眼投与)

薬物	濃度範囲 (μM) [ng/ μl 表示]	n	IC_{50} 値 (μM) (95%信頼限界)
塩酸レボカバスチン	10.9 - 218.8 [5 - 100]	5	16.8 (8.60 - 26.5)
ケトチフェン	2.4 - 235.0 [1 - 100]	5	6.6 (0.07 - 26.8)
アンレギサノクス	8381 - 16762 [2500 - 5000]	5	> 16762

さらに申請製剤である0.027 %塩酸レボカバスチン点眼薬を、無作為に2群に振り分けたモルモットの右眼(群1)または左眼(群2)に点眼投与することにより、ヒスタミン誘発による結膜炎に対する0.027 %塩酸レボカバスチン点眼薬の作用を追加検討した。群1及び群2のそれぞれ左眼及び右眼には点眼薬基剤を同時に点眼投与し、15分後にヒスタミンで両眼に結膜炎を誘発した。両眼瞼の結膜炎症状はヒスタミン点眼の25分後に肉眼的に観察し、その重症度を0 - 3点の4段階でスコア化して評価した。

塩酸レボカバスチン点眼薬処置群の結膜の炎症スコア(平均値±標準誤差)は群1及び群2においてそれぞれ 0.3 ± 0.15 及び 0.6 ± 0.16 を示し、基剤処置群の 3.0 ± 0.00 及び 2.9 ± 0.10 に比し、塩酸レボカバスチン点眼薬はヒスタミン誘発による結膜の炎症を有意($p < 0.01$)に抑制した（表ホー5）。

表ホー5 ヒスタミン誘発による結膜炎症状に対する作用(モルモット：点眼投与)

群	動物数	炎症スコア(平均値±標準誤差)	
		0.027%塩酸レボカバスチン	点眼薬基剤
1	n=10	$0.3 \pm 0.15^{**}$ (右眼)	3.0 ± 0.00 (左眼)
2	n=10	$0.6 \pm 0.16^{**}$ (左眼)	2.9 ± 0.10 (右眼)

スコア；0：症状なし、1：軽度、2：中等度、3：高度

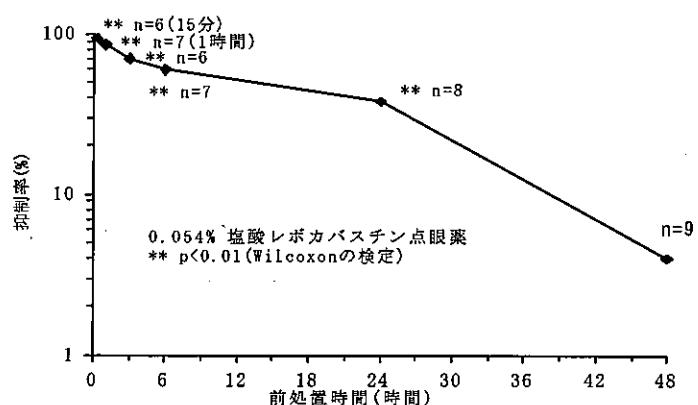
** $p < 0.01$, Wilcoxonの順位和検定

(2) ヒスタミン誘発による結膜の血管透過性の亢進に対する作用

モルモットの左眼に0.054%塩酸レボカバスチン点眼薬、右眼にプラセボを点眼し、一定時間後に色素(ポンタミンスカイブルー)を静脈内投与すると同時に両眼にヒスタミンを点眼し、その15分後に上下の結膜を摘出して漏出した色素量を測定した。塩酸レボカバスチン点眼薬の作用は15分間に漏出した色素量をプラセボ処置群と比較することにより検討した。

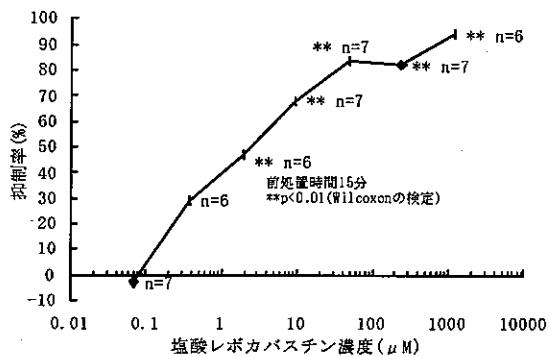
ヒスタミン点眼による血管透過性の亢進に対して、塩酸レボカバスチン点眼薬は、前処置時間を15分から48時間まで変化させた際に24時間後まで有意な抑制を示した。抑制作用は前処置時間の延長と共に減弱し、その抑制作用が半減するまでの前処置時間は約15時間であった(図ホ-4)。

ウサギに0.1%³H-塩酸レボカバスチンを単回点眼投与したとき、結膜において高い放射能濃度が確認され、投与8時間以降の消失は血漿よりも緩やかであった(157頁、表ヘ-5参照)。このことが塩酸レボカバスチンの結膜における持続的な抑制作用を示す理由と考えられた。



図ホ-4 ヒスタミン誘発による結膜の血管透過性の亢進に対する前処置時間の影響(モルモット:点眼投与)

また、前処置時間を15分に固定し、濃度を変化させて塩酸レボカバスチンの抑制作用を検討したところ、塩酸レボカバスチンはヒスタミン誘発による血管透過性の亢進を濃度依存的に抑制し、そのIC₅₀値は6.21 μMであった(図ホ-5)。なお、IC₅₀値は血管透過性の亢進を50%抑制する濃度とした。



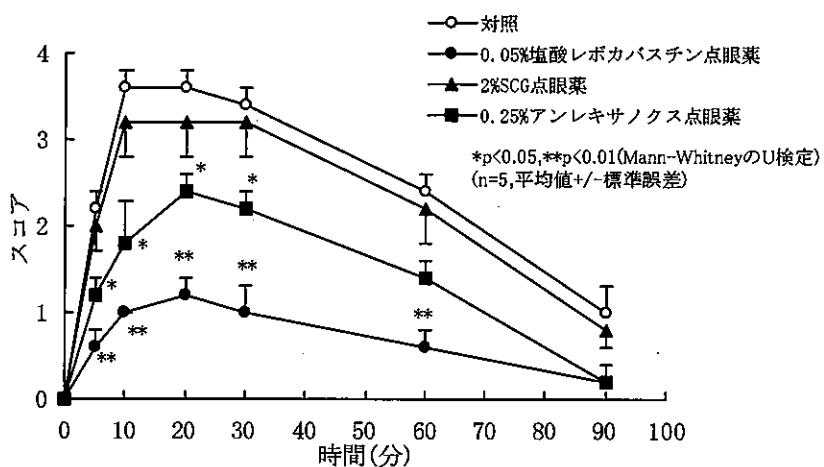
図ホ-5 ヒスタミン誘発による結膜の血管透過性の亢進に対する抑制作用（モルモット：点眼投与）

(3) 抗原誘発による結膜炎症状（充血及び浮腫）に対する作用

1) モルモット 結膜炎症状に対する作用

Motaの方法¹⁾により卵白アルブミン（抗原）を背部皮下に投与して感作したモルモットの左眼に0.05%塩酸レボカバスチン点眼薬又はその他の類薬、右眼に塩酸レボカバスチン点眼薬のプラセボ又は人工涙液を点眼し、15分後に抗原を点眼して誘発した結膜炎症状を経時的に観察し、その重症度を0～4点の5段階でスコア化して評価した。

0.05%塩酸レボカバスチン点眼薬は、抗原誘発後90分までみられる結膜炎症状を抗原誘発後60分まで有意($p<0.01$)に抑制した。抗原誘発20分後の0.05%塩酸レボカバスチン点眼薬及び市販の0.25%アンレキサノクス点眼薬の対照眼との比較により求めた抑制率は、それぞれ67%及び33%であった。市販の2%SCG点眼薬は抑制作用を示さなかった（図ホ-6）。



図ホ-6 抗原誘発による結膜炎症状に対する作用（モルモット：点眼投与）

スコア； 0：症状なし、1：軽度の充血、2：強度の充血、3：強度の充血+軽度の浮腫、4：強度の浮腫

¹⁾ Mota I.: Immunology, 7:681-699, 1964

また同様の試験で薬物濃度を変化させ、抗原点眼20分後のスコアより求めたIC₅₀値は、塩酸レボカバスチン 9.1 μM, ケトチフェン 9.7 μM, アンレキサノクス 9276 μMであった（表ホー6）。なお、IC₅₀値は対照の平均スコアを50 % 抑制する濃度とした。

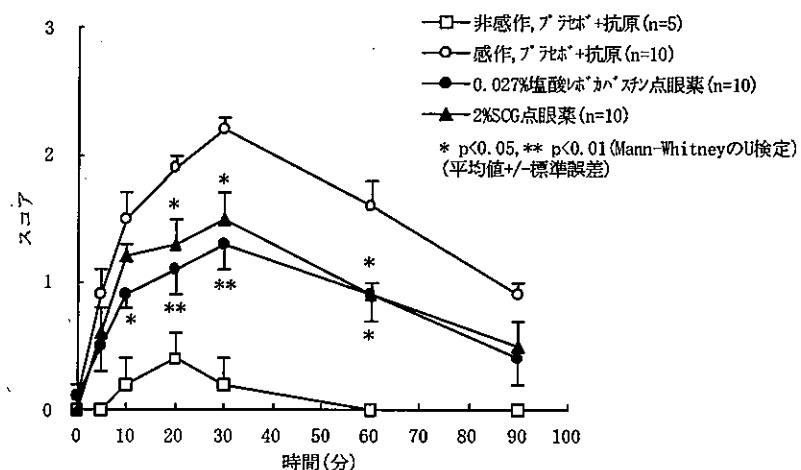
表ホー6 抗原誘発による結膜炎症状に対する作用（モルモット：点眼投与）

薬物	濃度範囲 (μM) [ng/μl表示]	n	IC ₅₀ 値 (μM) (95 % 信頼限界)
塩酸レボカバスチン	2.2 - 218.8 [1 - 100]	5	9.1 (0.31 - 37.6)
ケトチフェン	2.4 - 235.0 [1 - 100]	5	9.7 (0.45 - 37.6)
アンレキサノクス	3352 - 16762 [1000 - 5000]	5	9276 (4123 - 75092)

2) ラット 結膜炎症状に対する作用

エーテル麻酔下に、DNP-As（抗原）及び百日咳死菌をラットの四肢足蹠皮下（初回感作）に投与し、更にその5日後に抗原を筋肉内に投与して感作したラットの右眼に0.027 % 塩酸レボカバスチン点眼薬又は市販の2 % SCG点眼薬を、左眼に塩酸レボカバスチン点眼薬のプラセボを初回感作の翌日から1日2回、7日間投与した。最終投与の20分後に抗原を両眼に点眼して誘発した結膜炎症状を経時的に観察し、その重症度を0 - 3点の4段階でスコア化して評価した。

0.027 % 塩酸レボカバスチン点眼薬は抗原誘発の10分後から、2 % SCG点眼薬は20分後からいずれも誘発後60分まで結膜炎症状を有意に抑制した（図ホー7）。



図ホー7 抗原誘発による結膜炎症状に対する作用（ラット：点眼投与）

スコア；0：症状なし，1：軽度の充血，2：強度の充血，3：強度の充血 + 浮腫

(4) 抗原誘発による結膜の血管透過性の亢進に対する作用

1) モルモットにおける作用

卵白アルブミン(抗原)を腹腔内投与して感作したモルモットの左眼に0.054%塩酸レボカバスチン点眼薬を、右眼にプラセボを点眼した。一定時間後に色素(ポンタミンスカイブルー)を静脈内投与すると同時に両眼に抗原を点眼し、その15分後に上下の結膜を摘出して漏出した色素量を測定した。

抗原点眼により誘発した結膜の血管透過性の亢進に対して、塩酸レボカバスチン点眼薬の15分及び60分前処置による抑制率はそれぞれ53%及び60%で、ほぼ同程度の抑制であった(表ホー7)。

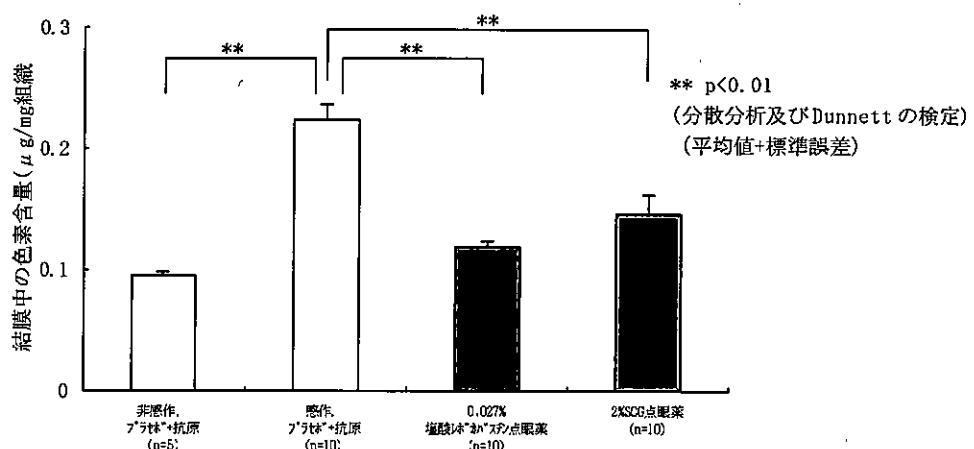
表ホー7 抗原誘発による結膜の血管透過性の亢進に対する作用(モルモット：点眼投与)

薬物	n	前処置時間(分)	抑制率(%)
0.054% 塩酸レボカバスチン点眼薬	6	15	53
	7	60	60

2) ラットにおける作用

前記(3)-2)と同様に感作したラットの右眼に0.027%塩酸レボカバスチン点眼薬又は市販の2%SCG点眼薬を、左眼に塩酸レボカバスチン点眼薬のプラセボを初回感作の翌日から1日2回、7日間投与し、最終投与の20分後に抗原を両眼に点眼した。抗原点眼の20分後に上下の結膜を摘出して漏出した色素量を測定した。色素は抗原点眼直前に静脈内投与した。

0.027%塩酸レボカバスチン点眼薬及び2%SCG点眼薬は有意な抑制作用を示し、その抑制率はそれぞれ82%及び61%であった。(図ホー8)。

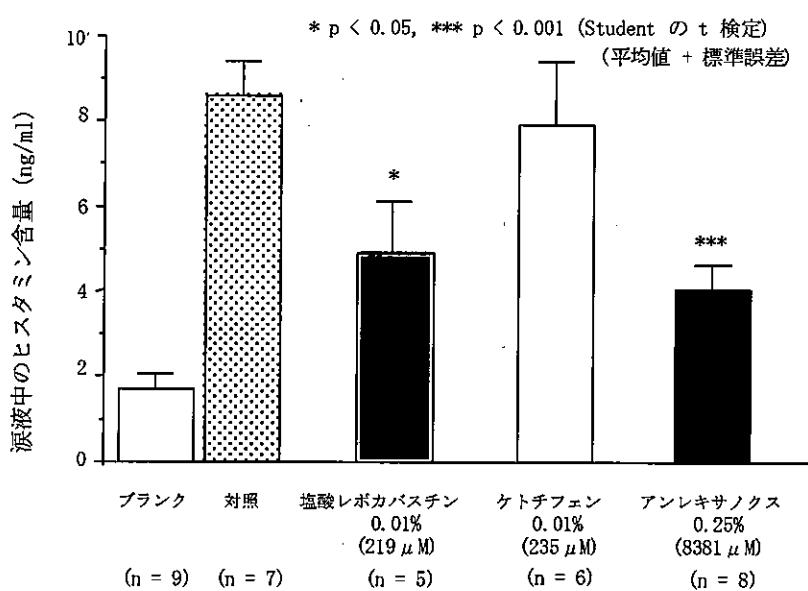


図ホー8 抗原誘発による結膜の血管透過性の亢進に対する作用(ラット：点眼投与)

(5) 抗原誘発による結膜からのヒスタミン遊離に対する作用

前記のMotaの方法により卵白アルブミン(抗原)を背部皮下に投与して感作したモルモットに、塩酸レボカバスチン、ケトチフェン又はアンレキサノクスを点眼し、15分後に抗原を点眼して、その15分後の涙液中のヒスタミン含量を測定することにより結膜からのヒスタミン遊離に対する作用を検討した。

塩酸レボカバスチンは0.01%濃度で54%の抑制を示した。一方、ケトチフェンは0.01%濃度で抑制作用を示さず、アンレキサノクスは0.25%濃度で67%の抑制を示した(図ホー9)。



図ホー9 抗原誘発による結膜からのヒスタミン遊離に対する作用^{注1}
(モルモット：点眼投与)

(6) ヒスタミン誘発による好中球及び好酸球の結膜への遊走に対する作用

0.027 %塩酸レボカバスチン点眼薬を用いて、ヒスタミン誘発による好中球および好酸球の結膜への遊走に対する作用を検討した。

無作為に2群に振り分けたモルモットの右眼(群1)または左眼(群2)に0.027 %塩酸レボカバスチン点眼薬、群1及び群2のそれぞれ左眼及び右眼には点眼薬基剤を点眼投与し、15分後に両眼にヒスタミンを点眼して結膜炎を誘発した。ヒスタミン点眼の6時間後に結膜生検を行い、結膜へ遊走した好中球及び好酸球の数をカウントした。

注1 n=9 で実施した試験であるが、抗原誘発に先立って採血した血液を使用し、試験終了後に各動物の血中抗体値をPCA 試験で確認したところ、抗体値が基準の値以下を示す動物が認められ、これらの動物を最終成績から削除したため例数の不揃いが生じた。統計処理は可能である。

その結果、点眼薬基剤投与群の好中球遊走数（群1：173.4±24.49、群2：225.5±61.63個）（平均値±標準誤差）に比し、塩酸レボカバスチン点眼薬（群1：35.6±6.18個、群2：32.8±7.45個）は好中球の遊走を有意（ $p<0.01$ 、Wilcoxonの順位和検定）に抑制した。また、好酸球についても塩酸レボカバスチン点眼薬は結膜への遊走を有意（ $p<0.05$ ）に抑制した（表ホー8）。

表ホー8 ヒスタミン誘発による好中球・好酸球の結膜への遊走（モルモット：点眼投与）

群 (n=10/群)	好中球数		好酸球数	
	0.027% 塩酸レボカバスチン	点眼薬基剤	0.027% 塩酸レボカバスチン	点眼薬基剤
1	(右眼) 35.6 ± 6.18**	(左眼) 173.4 ± 24.49	(右眼) 72.2 ± 15.59*	(左眼) 143.5 ± 28.41
2	(左眼) 32.8 ± 7.45**	(右眼) 225.5 ± 61.63	(左眼) 78.8 ± 13.94*	(右眼) 145.8 ± 33.06

検定：Wilcoxonの順位和検定、*： $p<0.05$ 、**： $p<0.01$

なお、0.054%塩酸レボカバスチン点眼薬を用いた同様の試験においても、好中球の結膜への遊走を、塩酸レボカバスチン点眼薬（8.0±3.4個）はプラセボ（31.4±4.3個）と比較して有意（ $p<0.001$ 、Mann-WhitneyのU検定）に抑制した。

（7）代謝物の薬効

ヒトに³H-塩酸レボカバスチンを経口投与したとき、排泄された放射能（尿及び糞中放射能：投与量の約56%及び約12%に相当）のうち、尿では約87%、糞ではほぼ100%が未変化体であった。さらに尿では11%が薬理作用のない未変化体のグルクロン酸抱合体であった。このようにヒトにおいて塩酸レボカバスチンはほとんど代謝されないことから、抗ヒスタミン効果に寄与する代謝物は存在しない。

【経時的作用を検討した実験で、0.054%あるいは0.027%の製剤が使用されていること及び薬理試験での薬効発現濃度と臨床濃度の関係について】

経時的作用の検討は、他の抗アレルギー薬製剤との比較を目的として実施したため、レボカバスチンにおいても製剤を使用して検討した。レボカバスチン点眼薬の濃度については、海外で既に臨床濃度として決定されていた0.054%濃度¹⁾と本邦で実施された臨床試験で選択された0.027%濃度¹⁾が使用された。従って、早期の薬理試験においては0.054%濃度が使用されている。これら0.027%及び0.054%臨床濃度の効力を、ヒスタミン誘発によるモルモット結膜の血管透過性試験において検討すると、いずれも94%の抑制率を示した。

薬理試験において、レボカバスチンは低濃度から効果を示す。一方、ヒトにおいては溶解させたレボカバスチンでは結膜に長時間留まらず、刺激性も認められるので、懸濁液のレボカバスチンが作用の持続性、非刺激性並びに安定な製剤を得る目的で選択された。海外でアレルギー性結膜炎患者を対象とした二重盲検クロスオーバーによるプラセボとレボカバスチン懸濁液(0.01%, 0.025%, 0.05%)²⁾の比較試験が行われ、これらの濃度の懸濁液は用量依存的な治療効果を示し、その有効率は29%から78%であった。また、本試験において認められた眼刺激性はプラセボと懸濁液の間に差は認められなかった。この結果から、海外においては0.05%がレボカバスチン点眼薬の使用濃度として選択された。

本邦においては、アレルギー性結膜炎患者を対象にした前期第Ⅱ相試験において、レボカバスチン0.025%, 0.05%点眼薬²⁾で至適濃度の検討が行われた。この試験において、0.025%濃度と0.05%濃度の間に差異が認められなかつたため、0.025%が本邦におけるレボカバスチン点眼薬の使用濃度として選択された。

1) 塩酸レボカバスチンの濃度で表示

2) 臨床試験における濃度は、レボカバスチンの濃度で示されている。なお、薬理試験における濃度はすべて、塩酸レボカバスチンの濃度で表示されている。
(レボカバスチン) (塩酸レボカバスチン)
• 0.01% 0.011%
• 0.0125% 0.0136%
• 0.025% 0.027%
• 0.05% 0.054%

2. 作用機序

(1) ヒスタミン H₁受容体遮断作用

1) 受容体結合実験(*in vitro*)

種々の受容体に対する塩酸レボカバスチンの結合親和性を検討した。

ヒスタミンH₁受容体に対する塩酸レボカバスチンのKi(結合阻害係数)値は4.2 nM(240分間インキュベーション)であり、その解離半減期は116分であった。また、塩酸レボカバスチンはドパミンD₂受容体(Ki=353 nM), アドレナリンα₁受容体(Ki=2440 nM)及びセロトニン5-HT₂受容体(Ki=5340 nM)に対して弱い結合親和性を示したが、他の受容体に対しては10000 nM以上の濃度でも結合親和性を示さなかった(表ホー9)。

表ホー9 受容体結合親和性 (*in vitro*, n = 3)

受容体	標品	リガンド	Ki 値 (nM)	解離半減期 (分)
ヒスタミン H ₁	モルモット 小脳	³ H - ピリラミン	4.2	116
ヒスタミン H ₂	モルモット 線条体	³ H - チオチジン	> 10000	—
ドパミン D ₁	ラット 線条体	³ H - SCH 23390	> 10000	—
ドパミン D ₂	ラット 線条体	³ H - ハロペリドール	353	3.5 ¹⁾
アドレナリン α ₁	ラット 前脳	³ H - WB - 4101	2440	11 ¹⁾
アドレナリン α ₂	ラット 皮質	³ H - クロニジン	> 10000	—
アドレナリン β	ラット 皮質	³ H - ジヒドロアルブレノロール	> 10000	—
セロトニン 5-HT _{1A}	ラット 海馬	³ H - 8-OHDPAT	> 10000	—
セロトニン 5-HT ₂	ラット 前頭葉皮質	³ H - ケタンセリン	5340	—
ムスカリント	ラット 線条体	³ H - デキセチミド	> 10000	—
サブスタンス P	ラット 線条体	³ H - サブスタンス P	> 10000	—
Ca ²⁺ チャネル	ラット 皮質	³ H - ニトレンジピン	> 10000	—
オピオイド μ	ラット 前脳	³ H - スフェンタニル	> 10000	—
ベンゾジアゼピン	ラット 前脳	³ H - フルニトラゼパム	> 10000	—
高親和性ニューロテンシン	モルモット 前脳	³ H - ニューロテンシン	> 10000	—

— : 実施せず

文献的に他の抗アレルギー薬とのヒスタミンH₁受容体に対する結合親和性を検討した成績を表ホー10に示す^{1), 2)}。これらの成績から相対比較ではあるが、塩酸レボカバスチンの結合親和性はケトチフェンと比較して弱いことが示された。

表ホー10 他の抗アレルギー薬のヒスタミン H₁受容体に対する結合親和性 (*in vitro*)

受容体	標品	リガンド	薬物	Ki 値 (nM)	相対比
ヒスタミン H ₁	モルモット 小脳	³ H - ピリラミン	塩酸レボカバスチン	6.3 ¹⁾	1
			オキサトミド	8.2 ¹⁾	1.3
			ケトチフェン	0.76 ²⁾	0.09
			アゼラスチン	0.39 ²⁾	0.05

¹⁾ Leysen J.E. et al : Drug Development Research, 8 : 119 - 131, 1986

²⁾ 大森健守, 他 : 基礎と臨床, 21 : 199 - 206, 1987

2) ヒスタミンによる回腸収縮に対する作用 (*in vitro*)

モルモット摘出回腸を塩酸レボカバスチン又はケトチフェンで5分間前処置し、ヒスタミン添加により誘発される回腸の収縮に対する作用を検討した。

塩酸レボカバスチンのIC₅₀値は0.23 μMであり、その効力はケトチフェン(IC₅₀=0.007 μM)の1/33であった(表ホー11)。

表ホー11 ヒスタミンによる回腸収縮に対する作用(モルモット：*in vitro*)

薬物	濃度(μM)	n	抑制率(%) (平均値±標準誤差)	IC ₅₀ 値(μM) (95%信頼限界)
塩酸レボカバスチン	0.03	6	6.7 ± 1.9	0.229 (0.131 - 0.456) (前処置5分)
	0.1	5	35.9 ± 6.5	
	0.3	5	54.0 ± 2.5	
	1	5	83.9 ± 5.3	
ケトチフェン	0.001	5	12.3 ± 2.1	0.007 (0.003 - 0.015) (前処置5分)
	0.003	5	20.8 ± 3.8	
	0.01	5	55.8 ± 2.9	
	0.1	5	97.6 ± 1.6	

3) ヒスタミンの静脈内投与による致死並びにヒスタミン、セロトニン及びアセチルコリンの吸入による呼吸困難に対する作用 (*in vivo*)

モルモットに塩酸レボカバスチン又はその他の類薬を経口投与し、その3時間後にヒスタミンを静脈内投与して誘発される致死あるいはヒスタミン、セロトニンまたはアセチルコリンのエアロゾルを吸入させた際に誘発される呼吸困難に対する作用を検討した。

ヒスタミンの静脈内投与による致死に対して塩酸レボカバスチンは顕著な抑制を示した。そのED₅₀値は0.001 mg/kgで、その効力はケトチフェン(ED₅₀=0.01 mg/kg)の10倍、その他の類薬の少なくとも50倍以上であった。

ヒスタミンのエアロゾルによる呼吸困難に対しても塩酸レボカバスチンは強い抑制を示した。そのED₅₀値は0.005mg/kgで、その効力はケトチフェン(ED₅₀=0.04mg/kg)の8倍、その他の類薬の少なくとも32倍以上であった。しかし、塩酸レボカバスチンは、セロトニン及びアセチルコリンによる呼吸困難に対しては、2.5mg/kgの用量でも抑制を示さなかつた(表ホー12)。

表ホ-12 ヒスタミンの静脈内投与による致死並びにヒスタミン、セロトニン及びアセチルコリンの吸入による呼吸困難に対する作用 (モルモット：経口投与, n = 4-6)

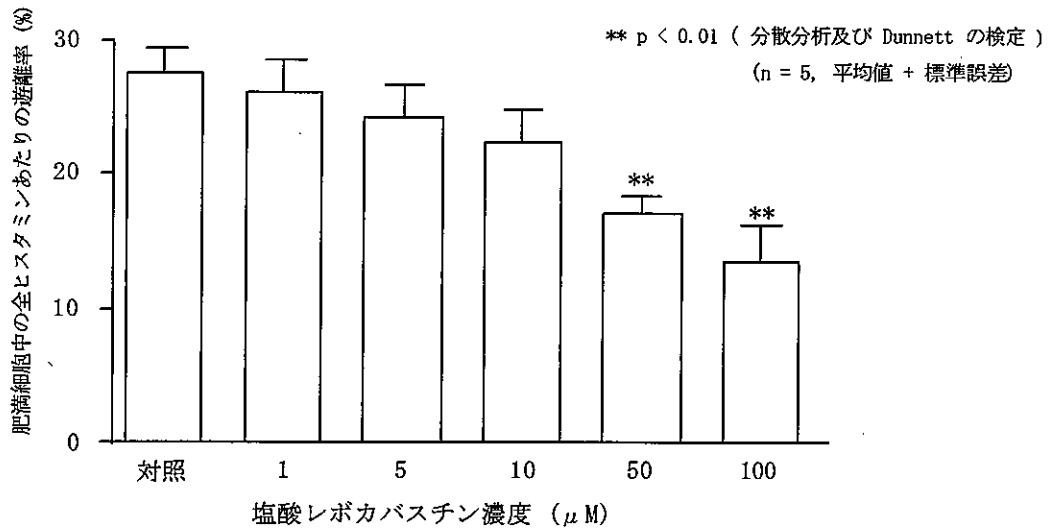
薬物	ED ₅₀ 値 (mg/kg) (95 % 信頼限界), 前処置 3 時間			
	ヒスタミン静脈内投与による致死	ヒスタミン吸入による呼吸困難	セロトニン吸入による呼吸困難	アセチルコリン吸入による呼吸困難
塩酸レボカバスチン	0.001 (0.0005-0.002)	0.005 (0.004-0.007)	> 2.5	> 2.5
ケトチフェン	0.01 (0.005-0.020)	0.04 (0.03-0.05)	1.25 (1.04-1.84)	> 2.5
クロルシクリジン	1.87 (1.43-2.19)	2.5 (1.9-3.3)	> 2.5	> 2.5
クロルフェニラミン	1.25 (0.64-1.80)	> 2.5	> 2.5	> 2.5
クレマスチン	0.27 (0.22-0.39)	2.5 (1.75-3.2)	> 2.5	2.5 (1.7-2.9)
シプロヘプタジン	0.08 (0.04-0.16)	0.16 (0.12-0.22)	0.20 (0.15-0.28)	2.5 (1.7-2.9)
オキサトミド	0.19 (0.13-0.28)	0.90 (0.55-1.15)	0.50 (0.36-0.65)	> 2.5
プロメタジン	1.87 (1.43-2.19)	> 2.5	> 2.5	> 2.5

(2) 肥満細胞からのケミカルメディエータ遊離に対する作用

1) ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離に対する作用 (*in vitro*)

ラット腹腔より単離した肥満細胞を IgE - rich 抗卵白アルブミンマウス血清で受動的に感作した後、塩酸レボカバスチン 1 μM - 100 μM (臨床使用濃度の約 1 / 6) の濃度で 15 分間前処置し、卵白アルブミン (抗原) を添加して 10 分後に反応を停止させ、遊離したヒスタミン量を測定した。

塩酸レボカバスチンは、抗原抗体反応によるラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離を濃度依存的に抑制し、対照との比較により求めた 50 μM 及び 100 μM 濃度での抑制率はそれぞれ 38 % 及び 50 % であった (図ホ-10)。

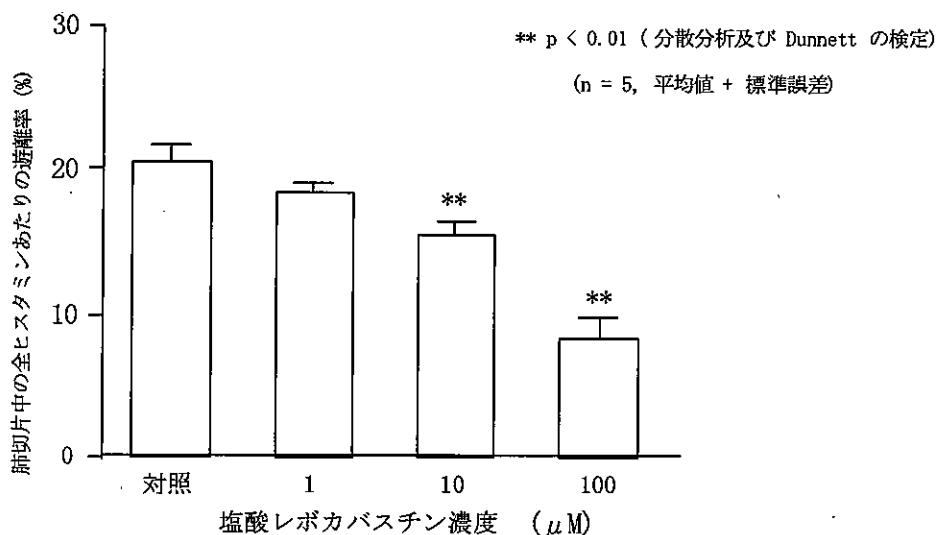


図ホ-10 ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離に対する作用 (*in vitro*)

2) モルモット 肺切片からのヒスタミン遊離に対する作用 (*in vitro*)

前記 123頁、(3) - 1)のMotaの方法により、モルモットを卵白アルブミン（抗原）で能動的に感作した後、肺を摘出して細切した。その肺切片を種々の濃度の塩酸レボカバスチン ($1 \mu M$ ~ $100 \mu M$) で15分間前処置した後、抗原を添加して15分後に反応を停止させ、遊離したヒスタミン量を測定した。

塩酸レボカバスチンは、抗原抗体反応によるモルモット肺からのヒスタミン遊離を濃度依存的に抑制し、対照との比較により求めた $10 \mu M$ 及び $100 \mu M$ 濃度での抑制率はそれぞれ25 %及び60 %であった（図ホー11）。

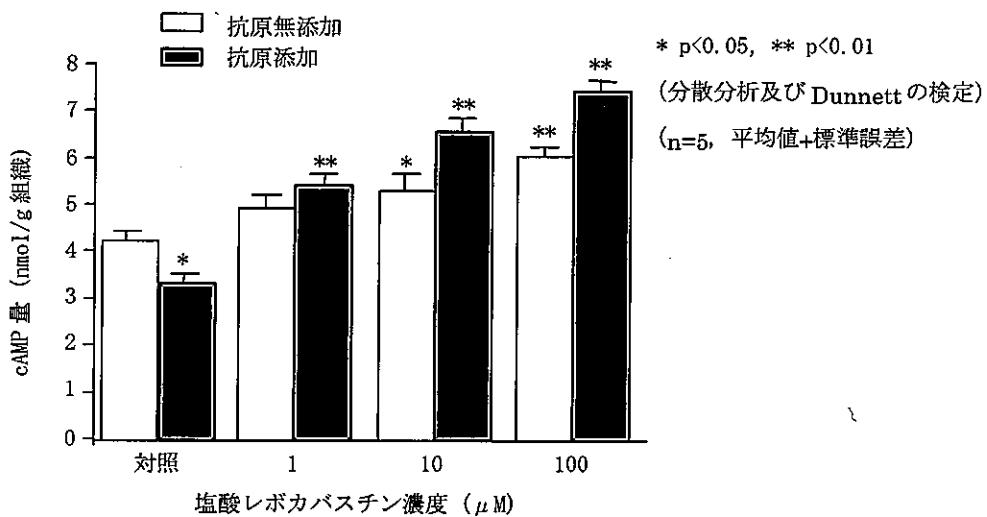


図ホー11 モルモット肺切片からのヒスタミン遊離に対する作用 (*in vitro*)

3) モルモット 肺切片中の cAMP 量に対する作用 (*in vitro*)

上記 2) と同様の試験を行い、肺切片中のcAMP量を測定した。

肺切片を塩酸レボカバスチンで処置した際に、濃度依存的なcAMPの上昇が認められた。また、塩酸レボカバスチン処置後に抗原抗体反応を惹起させると、更に顕著なcAMPの上昇が認められた。 $10 \mu M$ 及び $100 \mu M$ で処置した抗原添加群のcAMP量は、抗原無添加群の対照と比較してそれぞれ約1.5倍及び1.7倍増加した（図ホー12）。なお、Dunnettの検定は、対照の抗原無添加群を基準として行った。



図ホー12 モルモット肺切片中のcAMP量に対する作用(*in vitro*)

塩酸レボカバスチンがcAMPを上昇させる作用機序としては、phosphodiesterase(PDE)活性の阻害及びadenylate cyclase(AC)の活性化促進作用が考えられた。そこで、塩酸レボカバスチンのPDE及びACへの直接作用(*in vitro*試験)をそれぞれの精製酵素標品(PDEはウシ脳由来のPDE I, ACはラット脳由来のAC)を用い、またPDEに対する作用をラット腹腔肥満細胞を用いて検討した。その結果、塩酸レボカバスチンはPDE I及びACに対して何ら作用を示さなかった。しかし、ラット腹腔肥満細胞のPDEに対しては30 μM で20%の抑制を示した。

PDEに関しては現在5種類のアイソザイムが知られており^{1, 2)}、ラット肥満細胞においてはPDE I以外にPDE III, IV, Vが存在し³⁾、この中でも特にPDE IVがcAMPに対して特異的な作用を示すことが一般に知られている⁴⁾。従って、本剤のcAMP上昇作用はPDE I以外のPDEを阻害する結果に基づくものと考えられる。

1)木村征夫：日薬理誌 106 : 205-216, 1995.

2)田中利男 他. : 日薬理誌 100 :249-258, 1992.

3)Alfonoso, A. et al. : Cellular Signalling . 7, No.5:513-518, 1995.

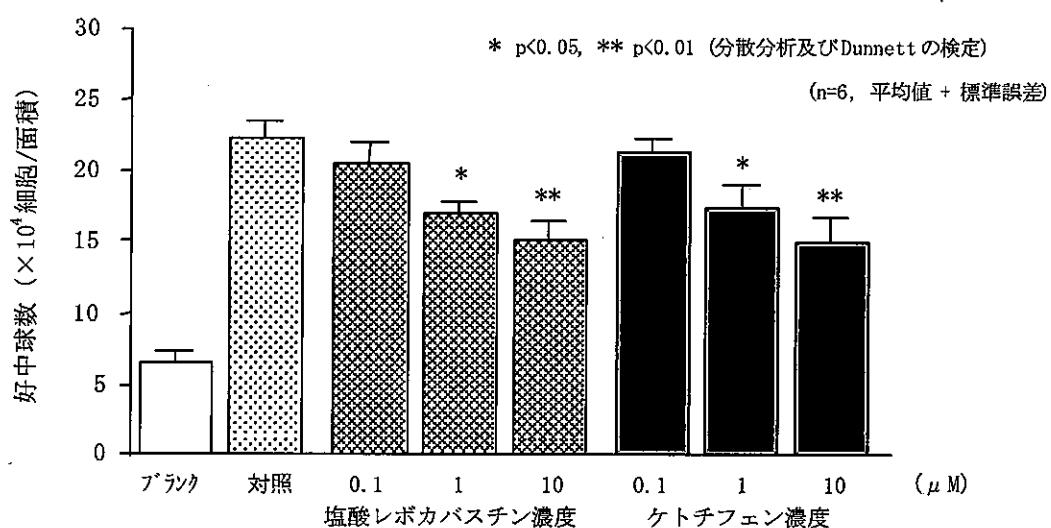
4)Nicholson, C.D. et al. : Sciences, 12:19-27, Jan. 1991.

(3) 好中球及び好酸球の遊走能に対する作用

1) fMLP により誘発した好中球の遊走能に対する作用 (*in vitro*)

Elferinkらの方法¹⁾により、ウサギの血液から単離した好中球を塩酸レボカバスチン又はケトチフェン共存下にfMLPで45分間刺激した際の好中球の遊走能に対する作用を検討した。

塩酸レボカバスチンは好中球の遊走を濃度依存的に抑制し、その作用はケトチフェンとほぼ同程度で、 $10 \mu M$ の濃度において対照と比較して求めた抑制率は46%(各群プランク値を引いて算出)であった(図ホー13)。



図ホー13 fMLP により誘発した好中球の遊走能に対する作用 (*in vitro*)

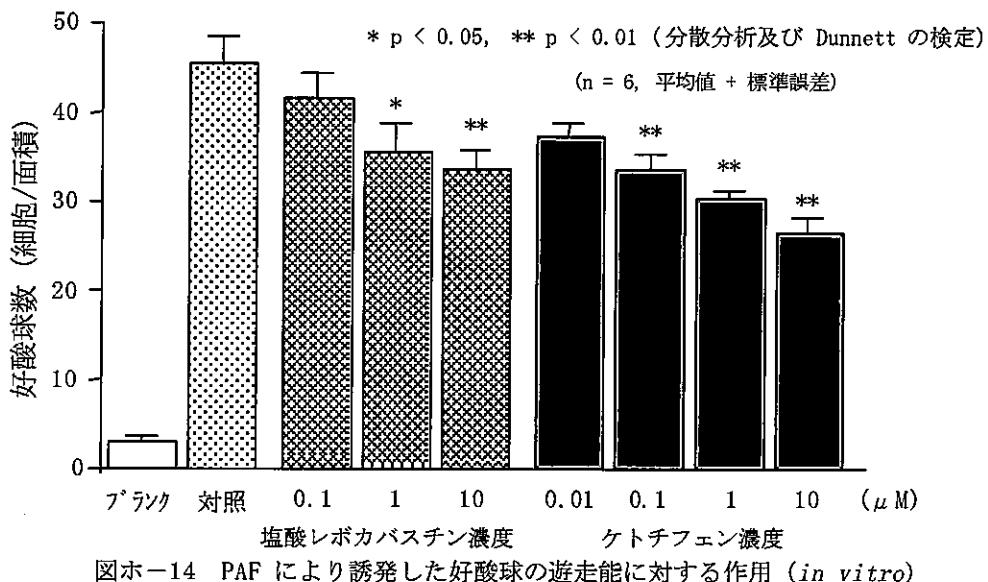
2) PAF により誘発した好酸球の遊走能に対する作用 (*in vitro*)

Boydenの方法²⁾の変法により、モルモットの腹腔内浸出液から単離した好酸球を塩酸レボカバスチン又はケトチフェン共存下にPAFで3時間刺激した際の好酸球の遊走能に対する作用を検討した。

塩酸レボカバスチンは好酸球の遊走を濃度依存的に抑制し、その作用はケトチフェンよりは弱いものの、対照と比較して求めた抑制率は $10 \mu M$ の濃度において28%(各群プランク値を引いて算出)であった(図ホー14)。

¹⁾ Elferink, J.G.R. et al:Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 57: 187-196, 1987

²⁾ Boyden S. : J. Exp. Med., 115 : 453 - 466, 1962



図ホ-14 PAF により誘発した好酸球の遊走能に対する作用 (*in vitro*)

(4) 補体に対する作用 (*in vitro*)

補体によるヒツジ赤血球の溶血に対する作用を検討した。

塩酸レボカバスチンは $1 \mu M - 100 \mu M$ の濃度において補体に対して作用を示さなかった (表ホ-13)。

表ホ-13 補体によるヒツジ赤血球の溶血に対する作用 (*in vitro*)

対照及び薬物	n	濃度 (μM)	溶血率 (%) (平均値 ± 標準誤差)
対 照	7	—	49.9 ± 2.5
塩酸レボカバスチン	7	1	53.2 ± 1.1
	7	10	52.8 ± 1.4
	7	100	50.4 ± 2.3
クエン酸ナトリウム	7	10	44.5 ± 1.6
	4	30	41.9 ± 4.3
	7	100	36.2 ± 2.3**

** $p < 0.01$ (分散分析及び Dunnett の検定)

【本薬の各薬理作用の抗アレルギー効果への寄与について】

海外において本薬はヒスタミンH₁受容体遮断剤として分類されている。国内において、本薬がヒスタミンH₁受容体遮断作用のほか、抗アレルギー作用として肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用及び好中球・好酸球の遊走抑制作用を有するか否かを検討し、その結果を表ホー14に示した。

表ホー14 レボカバスチン薬理作用の作用強度

作用	試験項目 (<i>in vitro</i>)	濃度*	抑制率 (%)	IC ₅₀ 値 (μM)
ヒスタミンH ₁ 受容体遮断	回腸ヒスタミン収縮	0.03 0.1 0.3 1	6.7 35.9 54.0 83.9	0.23
ヒスタミン遊離抑制	感作ラット腹腔肥満細胞からの遊離	1	5.1	>100
		5	12.3	
		10	18.5	
		50	38.4	
		100	50.4	
	感作モルモット肺肥満細胞からの遊離	1	9.8	55.7
		10	25.4	
		100	59.5	
炎症細胞の遊走抑制**	fMLP誘発による好中球の遊走	0.1	12.5	>10
		1	34.4	
		10	45.6	
	PAF誘発による好酸球の遊走	0.1	9.6	>10
		1	23.4	
		10	28.3	

* : 溶解濃度

** : 炎症細胞の遊走抑制試験で、10 μMより高濃度が検討されていない理由は次の通りである。本試験では炎症細胞として好中球及び好酸球が使用されており、これらの細胞ではヒスタミン遊離抑制試験の如く、本薬を有機溶媒(DMSO)で可溶化し、水系の溶媒で希釈する方法は、使用する細胞に対しDMSOの影響があり採用できなかった。そこで、本試験ではレボカバスチンの原薬を生理的緩衝液で溶解したため、その溶解性から10 μMが限界であった。

これらの作用に対する強度(IC₅₀値)を比較すると、肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用はヒスタミンH₁受容体遮断作用の1/250以下、好中球・好酸球の遊走抑制作用はヒスタミンH₁受容体遮断作用の1/50以下であることから、本薬の薬理効果はヒスタミンH₁受容体遮断作用に基づくものである。

なお、申請製剤0.027%塩酸レボカバスチン点眼薬及びその点眼薬基剤をモルモットに点眼し、ヒスタミン誘発による好中球及び好酸球の結膜への遊走抑制作用を検討した結果、本薬は点眼薬基剤に比較して、いずれの炎症細胞の遊走も有意(Wilcoxonの順位和検定：それぞれp<0.01, p<0.05)に抑制した。しかし、本試験はヒスタミン誘発前に本薬を投与していることから、この抑制作用はヒスタミンH₁受容体遮断作用が結膜のアレルギー反応に伴う炎症を抑制することに起因する間接的な作用と考えられる。

したがって、本邦で承認申請している製剤において、臨床上好中球及び好酸球の直接的な遊走抑制作用を示すことは期待できないと考えられる。

以上のことから、レボカバスチンはヒスタミンH₁受容体遮断作用によりアレルギー性結膜炎の臨床症状を改善するものと考えられる。

また、本薬理試験の結果から、臨床症状の改善に対する薬理作用の寄与について以下のとおり考察する。

アレルギー性結膜炎は、特異的 IgE 抗体が関与する I 型アレルギーにより惹起され、主症状として搔痒感、結膜浮腫、結膜充血を発症する。これらの症状を引き起こす主たるケミカルメディエータはヒスタミンである。

本薬のアレルギー性結膜炎に対する有効性を検討するため、ケミカルメディエータ遊離抑制作用及び好中球・好酸球遊走抑制作用を有する SCG 点眼薬を対照とした第Ⅲ相比較試験を実施した結果（239 頁参照），投与 4 週後における症状別改善度では両群間に差は認められなかった。しかし、キーオープン前に取り決めた統計解析計画書に従って解析した 1 週評価実施症例において、搔痒感や結膜浮腫に対し、レボカバスチンは SCG に比べ、投与 1 週目の改善率が高かった（U 検定：搔痒感 p = 0.034、結膜浮腫 p = 0.028）。なお、2 週目以降の改善率については、両薬剤間に差は見られなかった。

以上の結果から、レボカバスチン点眼薬は、アレルギー性結膜炎患者にとって苦痛な、搔痒感、結膜浮腫を SCG に比べて速やかに改善するものと考えられる。

3. 臨床薬理試験

(1) 涙液中のヒスタミン濃度及びECP濃度に対する作用(国内)

効果発現時期の検討試験(267頁参照)の対象となった46例のアレルギー性結膜炎患者の中で、涙液採取が可能であった患者26例を対象に、涙液中ヒスタミン濃度と、好酸球顆粒蛋白の1つで、炎症を呈した結膜局所に浸潤し、角結膜上皮の損傷や肥満細胞及び好酸球の活性化に関与する eosinophil cationic protein (ECP) の涙液中濃度を測定した。

(方法)

アレルギー性結膜炎患者に0.027%塩酸レボカバスチン(0.025%レボカバスチン)点眼薬を2滴/回/眼、1日2回、2~4週間点眼投与し、投与開始時及び投与3, 7, 14日の診察時に各眼より4μlの涙液を採取した。

涙液中ヒスタミン濃度は高速液体クロマトグラフを組み合わせた蛍光法¹⁾により、また涙液中ECP濃度はECP-RIAキットを用いたラジオイムノアッセイ法²⁾によりそれぞれ測定した。本点眼薬の有効性の評価は、効果発現時期の検討試験に示した方法で行った。経日的変化の解析にはWilcoxon's matched-pairs signed-ranks test (Bonferroniの不等式により補正、以下補正と略す) を用い、有意水準は5%（両側）とした。

なお、ECP濃度については、投与開始時に検出され、結膜局所での好酸球の活性化が確認された症例について検討することとした。

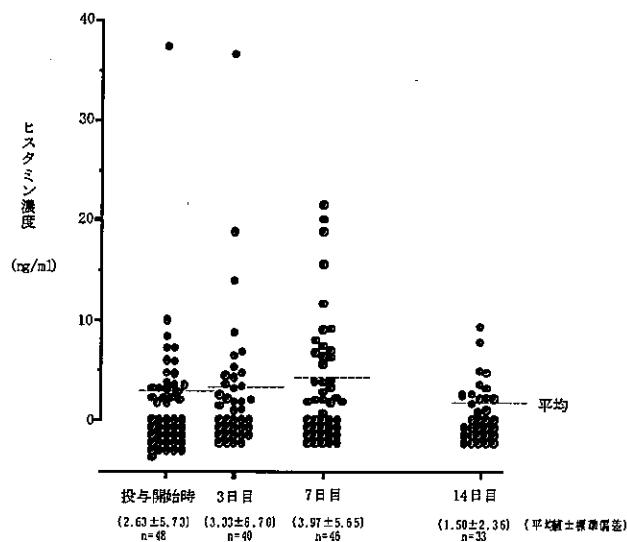
¹⁾ Arakawa, Y. et al : Anal. Biochem., 158 : 20 - 27, 1986

²⁾ Venge, P. et al : Br. J. Haematol., 37 : 331 - 335, 1977

(結果)

1) 涙液中ヒスタミン濃度

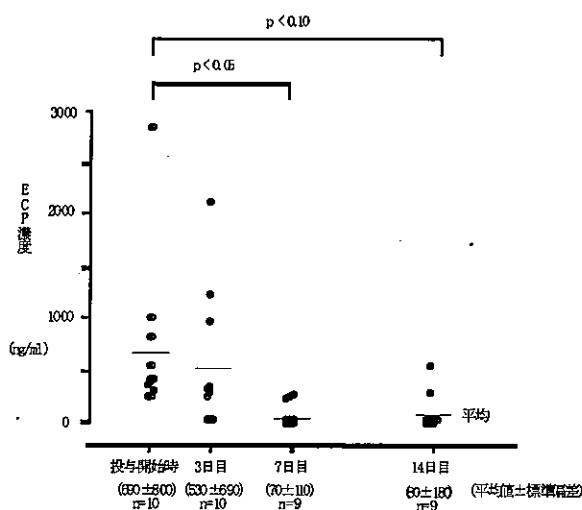
0.027 %塩酸レボカバスチン点眼薬投与開始時に涙液が採取できた24例48眼に対する本薬投与後の涙液中ヒスタミン濃度の経日の推移を図ホー15に示した。投与14日目の平均濃度は投与開始時に比べ減少したが、有意な変動は認められなかった。



図ホー15 涙液中ヒスタミン濃度の推移 (24例48眼)

2) 涙液中ECP濃度

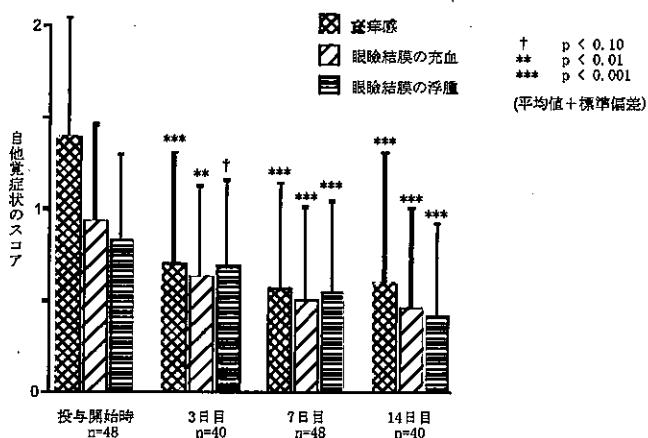
0.027 %塩酸レボカバスチン点眼薬投与開始時にECPが検出された6例10眼に対する涙液中ECP濃度の経日の推移を図ホー16に示した。投与開始時に $690 \pm 800 \text{ ng/ml}$ であったECP濃度は、0.027 %塩酸レボカバスチン点眼薬投与7日目に $70 \pm 110 \text{ ng/ml}$ (signed-ranks test, 補正有: $p < 0.05$) と有意に減少し、本薬投与により結膜局所に浸潤した好酸球の活性化の抑制が推察された。



図ホー16 涙液中ECP濃度の推移 (6例10眼)

3) 症状及び所見の推移

アレルギー性結膜炎の主な症状及び所見である瘙痒感、眼瞼結膜の充血、浮腫について、涙液中ヒスタミン濃度を測定した24例48眼のスコアの推移を図ホー17に示した。瘙痒感及び充血は投与3日目に、浮腫についても投与7日目には有意なスコアの減少 (signed-ranks test, 補正有: $p < 0.01$ 又は $p < 0.001$) が認められた。



図ホー17 症状・所見のスコアの推移 (24例48眼)

【結語】

アレルギー性結膜炎患者を対象に涙液中ヒスタミン濃度及びECP濃度を測定し、臨床効果との関係を検討した。瘙痒感、眼瞼結膜の充血、浮腫の症状スコアが有意に減少したもの、ヒスタミン濃度の減少は認められなかった。また、好酸球の活性化が確認された症例においてはECP濃度の減少が認められた。これらのことから、本薬の臨床効果の発現には結膜並びに好酸球のヒスタミンH₁受容体遮断作用が関与しているものと考えられる。

(2) 抗原及びヒスタミン誘発による結膜炎に対する作用(外国)

0.054 %塩酸レボカバスチン点眼薬の抗原及びヒスタミン誘発結膜炎に対する抑制効果を検討した2試験の方法及び成績の概略を表ホー15に示した。

結膜アレルギー反応閾値に対する塩酸レボカバスチン点眼薬の作用について、無症状時の季節性アレルギー性結膜炎患者11例を対象として、抗原誘発前に塩酸レボカバスチン点眼薬を投与して検討した結果、塩酸レボカバスチン点眼薬による反応閾値の有意な上昇が確認された。また、ヒスタミン誘発結膜炎に対する塩酸レボカバスチン点眼薬の抑制効果について、健常人17例を対象としてヒスタミン誘発後に塩酸レボカバスチン点眼薬を投与して検討した結果、結膜炎症状の有意な抑制が認められた。

(3) 中枢神経系及び眼調節能に対する作用(外国)

0.054 %塩酸レボカバスチン点眼薬の中枢神経系及び眼調節能に及ぼす影響について検討した試験の方法及び成績の概略を表ホー16に示した。

中枢神経系に及ぼす影響については、健常人12例を対象に、塩酸レボカバスチン点眼薬を1週間連続投与し、鎮静作用に関する自覚症状、臨界フリッカーフusion頻度(critical flicker fusion test)及び選択反応時間(choice reaction time test)について検討した結果、いずれの評価項目についても塩酸レボカバスチン点眼薬投与による影響は認められなかった。

眼調節能については、健常人20例を対象に、塩酸レボカバスチン点眼薬の単回投与前後における瞳孔径、眼圧、調節幅等を測定した結果、いずれの測定項目においても有意な変動を示さず、眼調節能に対する塩酸レボカバスチン点眼薬の影響は認められなかつた。

表ホー15 誘発結膜炎に対する作用

代表者 (試験実施国)	Zuber, P. (スイス)	Stokes, T.C. (イギリス)																
試験の目的	レボカバスチン点眼薬のアレルゲン誘発結膜炎に対する臨床効果を検討する。 (誘発前投与による結膜アレルギー反応閾値に対する影響の検討)	レボカバスチン点眼薬のヒスタミン誘発結膜炎に対する臨床効果を検討する。 (誘発後投与による効果発現速度の検討)																
対象、例数	季節性アレルギー性結膜炎患者 ：11例 [12～37歳、男7例、女4例] 健常人（反応閾値のみ測定） ：10例 [25～45歳、男8例、女2例]	健常人 ：17例 [23～62歳、男12例、女5例] (内1例はプロトコール違反により判定対象から除外)																
点眼誘発及び評価方法	イネ科花粉アレルゲンエキスを用時下記濃度に調製し、低濃度から段階的に10分間隔で各眼交互に下眼瞼結膜囊に1滴投与した。 0, 100, 320, 1000, 3200, 10000, 32000, 100000 BU/ml (Biological Unit per ml) 点眼誘発は上記患者の無症状時に、瘙痒感及び結膜充血が発現した時点でのアレルゲン濃度を「結膜アレルギー反応閾値」とし、アレルゲン点眼を中止した。 点眼誘発はスクリーニングで陽性であった患者に対し、以後2回実施した(wash-out 1週間以上)。	眼検査の後、用時調製したヒスタミン点眼液(37.5 μg/ml)を、両眼に1滴(25 μl)投与した。 涙丘、眼瞼及び眼球結膜の充血・浮腫の程度、各眼の総合所見を試験薬の投与前、10, 20及び30分後に下記基準に従って評価した。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>スコア</th> <th>重症度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>0.5</td> <td>極く軽度</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>軽度</td> </tr> <tr> <td>1.5</td> <td>軽～中等度</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>中等度</td> </tr> <tr> <td>2.5</td> <td>中～重度</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>重度</td> </tr> </tbody> </table>	スコア	重症度	0	なし	0.5	極く軽度	1	軽度	1.5	軽～中等度	2	中等度	2.5	中～重度	3	重度
スコア	重症度																	
0	なし																	
0.5	極く軽度																	
1	軽度																	
1.5	軽～中等度																	
2	中等度																	
2.5	中～重度																	
3	重度																	
投与方法	誘発試験前日に0.05%レボカバスチン点眼薬、生理食塩液のいずれかを2滴/回/眼、1日2回投与し、当日は誘発15分前に両眼に単回投与した。 なお、両薬剤は無作為割付により投与順序を決定し、二重盲検クロスオーバー法で実施した。	点眼誘発1分後、片眼に0.05%レボカバスチン点眼薬、他眼にレボカバスチン点眼薬基剤を各1滴点眼した。 なお、両薬剤は無作為割付により各眼に投与し、二重盲検法で実施した。																
試験成績	<p>結膜アレルギー反応閾値の推移</p> <p>図中▲・平均値 (BU/ml) スクリーニング 2800 生理食塩液 42500 p<0.01 検定・Wilcoxon's matched-pairs signed-ranks test</p>	<p>全パラメータの眼所見スコア合計の推移</p> <p>検定・Wilcoxon's matched-pairs signed-ranks test</p>																

表ホー16 中枢神経系及び眼調節能に及ぼす影響

代表者 (試験実施国)	Arriaga, F. (イギリス)	Wolf, S. (ドイツ)																																
試験の目的	レボカバスチン点眼薬の中枢神経系に及ぼす影響を検討する。	レボカバスチン点眼薬の眼調節能に及ぼす影響を検討する。																																
対象、例数	健常人 : 12例 [22~57歳, 男7例, 女5例]	健常人 : 20例 [23~29歳, 男12例, 女8例]																																
検討項目	投与開始時, 1, 2週後に評価 客観的評価: 臨界フリッカーマッチ度 (CFF) 選択反応時間 (CRT) 主観的評価: Visual analogue scale (VAS) を用い, 被験者が鎮静作用に関する自覚症状を"完全に覚醒している"を基点とし, "非常に眠い"を上端とした10cmの線上に記載	投与前及び投与1時間後に測定: 瞳孔径, 眼圧, 調節幅 検定は Wilcoxon's matched-pairs signed-ranks test 及び Mann-Whitney U test にて実施																																
試験方法	二重盲検クロスオーバー法 (wash-out期間なし)により, 0.05% レボカバスチン点眼薬 (以下実薬) 又はレボカバスチン点眼薬基剤 (以下基剤) を2滴/回/眼, 1日4回, 1週間投与した。 Group 1: 実薬を1週間投与後, 基剤を1週間投与 Group 2: 基剤を1週間投与後, 実薬を1週間投与	0.05% レボカバスチン点眼薬 (以下実薬) 又はレボカバスチン点眼薬基剤 (以下基剤) を片眼に1滴単回投与した。 実薬群: 10例 基剤群: 10例																																
試験成績	○投与開始時, 1および2週後における成績 (平均値±標準偏差) <table border="1"><thead><tr><th></th><th>投与開始時</th><th>1週後</th><th>2週後</th></tr></thead><tbody><tr><td>CFF (Hz)</td><td>G1 28.82±3.97 G2 29.26±1.67</td><td>29.31±2.45 30.65±1.50</td><td>30.20±2.99 31.07±1.49</td></tr><tr><td>CRT (全反応時間) (sec)</td><td>G1 684.7±56.1 G2 683.8±87.6</td><td>675.7±65.2 640.8±79.0</td><td>647.3±47.2 662.0±104.7</td></tr><tr><td>VAS (cm)</td><td>G1 4.98±1.71 G2 4.45±1.01</td><td>5.82±1.06 5.28±0.42</td><td>5.17±0.67 5.52±0.69</td></tr></tbody></table> G1: Group 1, G2: Group 2, : 実薬投与期間		投与開始時	1週後	2週後	CFF (Hz)	G1 28.82±3.97 G2 29.26±1.67	29.31±2.45 30.65±1.50	30.20±2.99 31.07±1.49	CRT (全反応時間) (sec)	G1 684.7±56.1 G2 683.8±87.6	675.7±65.2 640.8±79.0	647.3±47.2 662.0±104.7	VAS (cm)	G1 4.98±1.71 G2 4.45±1.01	5.82±1.06 5.28±0.42	5.17±0.67 5.52±0.69	○瞳孔径, 眼圧, 調節幅の投与前後における変動 (平均値±標準偏差) <table border="1"><thead><tr><th></th><th>実薬群</th><th>基剤群</th><th>p 値</th></tr></thead><tbody><tr><td>瞳孔径(mm)</td><td>: 投与眼 0.25±0.35¹⁾ : 非投与眼 0.20±0.54¹⁾</td><td>0.00±0.33¹⁾ 0.10±0.32¹⁾</td><td>0.1428 0.7440</td></tr><tr><td>眼圧(mmHg)</td><td>: 投与眼 0.60±2.41²⁾ : 非投与眼 0.90±2.36²⁾</td><td>0.33±2.3²⁾ 0.73±1.5²⁾</td><td>0.7611 0.7327</td></tr><tr><td>調節幅(dioptr)</td><td>: 投与眼 -0.45±1.66³⁾ : 非投与眼 -0.45±1.55³⁾</td><td>0.25±1.44 0.65±0.97</td><td>0.3994 0.0284</td></tr></tbody></table> 眼調節能の投与眼, 非投与眼における比較 1) 瞳孔径 p = 0.6547 2) 眼圧 p = 0.4753 3) 調節幅 p = 1		実薬群	基剤群	p 値	瞳孔径(mm)	: 投与眼 0.25±0.35 ¹⁾ : 非投与眼 0.20±0.54 ¹⁾	0.00±0.33 ¹⁾ 0.10±0.32 ¹⁾	0.1428 0.7440	眼圧(mmHg)	: 投与眼 0.60±2.41 ²⁾ : 非投与眼 0.90±2.36 ²⁾	0.33±2.3 ²⁾ 0.73±1.5 ²⁾	0.7611 0.7327	調節幅(dioptr)	: 投与眼 -0.45±1.66 ³⁾ : 非投与眼 -0.45±1.55 ³⁾	0.25±1.44 0.65±0.97	0.3994 0.0284
	投与開始時	1週後	2週後																															
CFF (Hz)	G1 28.82±3.97 G2 29.26±1.67	29.31±2.45 30.65±1.50	30.20±2.99 31.07±1.49																															
CRT (全反応時間) (sec)	G1 684.7±56.1 G2 683.8±87.6	675.7±65.2 640.8±79.0	647.3±47.2 662.0±104.7																															
VAS (cm)	G1 4.98±1.71 G2 4.45±1.01	5.82±1.06 5.28±0.42	5.17±0.67 5.52±0.69																															
	実薬群	基剤群	p 値																															
瞳孔径(mm)	: 投与眼 0.25±0.35 ¹⁾ : 非投与眼 0.20±0.54 ¹⁾	0.00±0.33 ¹⁾ 0.10±0.32 ¹⁾	0.1428 0.7440																															
眼圧(mmHg)	: 投与眼 0.60±2.41 ²⁾ : 非投与眼 0.90±2.36 ²⁾	0.33±2.3 ²⁾ 0.73±1.5 ²⁾	0.7611 0.7327																															
調節幅(dioptr)	: 投与眼 -0.45±1.66 ³⁾ : 非投与眼 -0.45±1.55 ³⁾	0.25±1.44 0.65±0.97	0.3994 0.0284																															

4. 一般薬理試験

塩酸レボカバストンの一般薬理試験の項目及び結果を表ホー17に示した。

(1) 点眼投与による試験

1) 角膜反射に対する作用

モルモットにおいて角膜反射に何ら影響を及ぼさなかつたことから、局所麻酔作用が無いことが推察された。

2) 眼内圧に対する作用

ウサギにおける眼内圧に影響を及ぼさなかつた。

(2) その他の投与経路による試験

1) 一般症状及び行動に対する作用

一般症状及び行動観察では、ラット(経口投与)において眼瞼下垂が認められ、そのED₅₀値は65.1 mg/kgであった。一方、マウスでは最高経口投与量の40 mg/kgまで作用を示さなかつた。

2) 中枢神経系に対する作用

イヌにおいて最高用量の0.63 mg/kg(経口投与)で、投与1時間15分後から4時間までREM睡眠期の短縮が認められた。さらにその4時間後に覚醒興奮期の短縮が認められ、それ以降回復した。

3) 体性神経系に対する作用

ラット(経口投与)における神経筋接合部遮断作用、マウス(経口投与)における筋弛緩作用及びモルモット(点眼及び皮下投与)における局所麻酔作用は認められなかつた。

4) 自律神経系に対する作用

*In vitro*においてウサギ大動脈標本のフェニレフリン収縮に対して抑制が認められ、そのIC₅₀値は4.0 μMであった。また、ラット尾動脈標本に対して、抗セロトニン作用が認められ、そのIC₅₀値は5.1 μMであった。

一方、マウス(経口投与)における瞳孔径、ネコ(経口投与)における瞬膜収縮、ラット(経口投与)における散瞳、ウサギ(点眼及び硝子体内注入)における眼圧及び網膜電図に対しては、いずれも影響を及ぼさなかつた。

5) 呼吸・循環器系に対する作用

麻酔イヌにおいて、最高用量の5mg/kg(十二指腸内投与)及び最高用量の0.5mg/kg(静脈内投与)で呼吸、血圧、心拍数、血流量及び心電図に影響を及ぼさなかった。また、無麻酔イヌに対して最高用量の0.16mg/kg(経口投与)で上記のパラメータに作用を示さなかつた。更に、麻酔モルモットにおいて最高用量の0.16mg/kg(静脈内投与)で心電図のパラメータ(QT間隔、QTc、心房伝導、心室伝導)及び心血行動態機能(心拍数、動脈圧、LV dp/dt max, LV dp/dt min)に影響を及ぼさなかつた。

*In vitro*での微小電極法において、イヌのプルキンエ線維、イヌの乳頭筋及びモルモットの心耳筋の電気生理学的パラメータ(活動電位)に影響を及ぼさなかつた。

なお、抗アレルギー薬のテルフェナジンは、エリスロマイシンとの併用によりQT間隔延長、心室性不整脈などの心臓血管系の副作用が発現することが報告されている。その発現機構は、エリスロマイシンがテルフェナジンの主代謝酵素であるチトクロームP450 3A4を阻害することにより、テルフェナジンの血中濃度が上昇するためと考えられている^{1,2)}。

塩酸レボカバスチンに関しては、チトクロームP450 3A4を阻害することが知られているケトコナゾール及びイトラコナゾールによって、塩酸レボカバスチンの代謝が影響を受けるか否か、ヒトの肝ミクロソームを用いて*in vitro*で検討された。その結果、ケトコナゾール及びイトラコナゾールは、塩酸レボカバスチンの代謝に影響を与えた。

さらに、塩酸レボカバスチンの血中動態に対するエリスロマイシン併用の影響を検討した臨床試験が海外で実施されている。本試験は健常成人男子19名から成る2群の被験者群を用いたクロスオーバー法による比較試験であり、塩酸レボカバスチン点鼻薬を7日間反復投与し(0.4mg/日を1日2回に分けて投与、但し最終日は1回のみ投与)、7日目にエリスロマイシン333mgあるいはプラセボを単回経口投与した。最終日の塩酸レボカバスチンの血中動態に関してエリスロマイシン併用時とプラセボ併用時とを比較し、分散分析による解析を行った。表ホー18にエリスロマイシン併用時及びプラセボ併用時における塩酸レボカバスチンの薬物動態パラメータを示した。表に示されるように両投与群間に有意差は認められず、エリスロマイシンの併用によって塩酸レボカバスチンの血中動態は変化しなかつた。

表ホー18 塩酸レボカバスチンの血中動態に対するエリスロマイシン併用の影響(平均±SD, n=19)

パラメータ	レボカバスチン+エリスロマイシン	レボカバスチン+プラセボ	P値 **
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)*	425.6 ± 214.2	413.0 ± 217.1	0.36
C _{max} (ng/mL)*	6.8 ± 3.5	6.7 ± 3.5	0.70
T _{max} (h)	3.3 ± 2.7	2.8 ± 2.8	0.30
t _{1/2} (h)	45.6 ± 14.2	44.2 ± 10.1	0.42

* レボカバスチン濃度で表示 ** 二元配置の分散分析(両側検定)

以上の結果から、エリスロマイシンなどのチトクロームP450 3A4を阻害する薬剤との併用によって、塩酸レボカバスチンの作用が増強される可能性は否定される。

1) 澤田康文、他、月刊薬事 36、(6), 1994.

2) 澤田康文、他、月刊薬事 36、(7), 1994.

6) 消化器系に対する作用

ラットの胃液分泌に対しては、最高用量の 5 mg/kg(十二指腸内投与)で約32%の胃液分泌の抑制を認めたが、pH及び総酸度には影響を及ぼさなかった。

塩酸レボカバスチンは *in vitro*受容体結合試験 及び摘出臓器に及ぼす遮断作用において H_2 受容体拮抗作用及び抗コリン作用を持たないことが明らかにされていることから、この胃液分泌の抑制作用は、他の作用機序に起因するものと考えられる。

塩酸レボカバスチンは H_1 受容体遮断作用を示す以外に、弱いドパミン D_2 受容体及びアドレナリン α_1 受容体遮断作用を示す。

文献的に H_1 受容体遮断作用を持たず、ドパミン D_2 受容体遮断作用及びアドレナリン α_1 受容体遮断作用を持つ *mafoprazine*において、胃液分泌の抑制が報告されている¹⁾。一方、選択的ドパミン D_2 受容体遮断作用を持つ薬物は胃液分泌に影響を与えないことが報告されている²⁾。また、 α_1 受容体遮断作用及び H_1 受容体遮断作用を持つ抗アレルギー薬の塩酸エピナステチンにおいても高濃度で胃液分泌の抑制が認められている³⁾。さらに、選択的アドレナリン α_1 受容体遮断作用を持つ *terazosin, prazosin*においても高濃度で胃液分泌の抑制作用が報告されている⁴⁾。胃液分泌に関する副交感神経系の役割については明確にされているが、交感神経系の役割については明らかではない⁵⁾。

以上のことから、塩酸レボカバスチンの高用量の十二指腸内投与における軽度の胃液分泌抑制作用も、他剤と同様にアドレナリン α_1 受容体遮断作用に起因するものと考えられるが、その詳細な作用機序については現在のところ十分な検討は行われていない。

なお、本剤はヒトに対して点眼投与で使用されるため、血中濃度の上昇はほとんどなく、上述の動物実験で認められた胃液分泌の抑制は認められないものと考えられる。

¹⁾ 中川博之、他：応用薬理 36 (2) : 101-115, 1988

²⁾ 藤原明、他：基礎と臨床 23 (12) : 103-128, 1989.

³⁾ N. Ohara. et al. : 薬理と治療 20 (1) : 63-90, 1992

⁴⁾ 堀井大治郎、他：医薬品研究 18 (2) : 218-229, 1987.

⁵⁾ 高木敬太郎、他：最新薬理学講義 p. 45 (自律神経系に作用する薬物), 広川書店,

7) 水及び電解質代謝に対する作用

ラット(経口投与)における腎機能に対して、影響を及ぼさなかった。

また、麻酔イヌ(十二指腸内投与)における腎機能検査においても何ら影響を認めなかつた。

8) その他的作用

イヌ(経口投与)におけるアポモルフィン嘔吐反応に対して抑制作用 ($ED_{50} = 6.36$ mg/kg) が認められた。

しかし、ラット(経口投与)におけるアポモルフィン反応(興奮、常同行動)に対しては拮抗作用は認められなかつた。

内分泌系において、ラットに20~320 mg/kgを3ヶ月間強制経口投与することにより、雄ラットよりも雌ラットに顕著な血清プロラクチン濃度の上昇が認められた。

これらの作用は塩酸レボカバスチンの弱いドパミンD₂受容体拮抗作用 ($K_i=353nM$) に起因するものと考えられた。

表示-17 一般薬理試験一覧表 (1)

試験項目		使用動物	例数	投与量	投与経路	結果		
一般症状及び行動		マウス	3 - 5	40 mg/kg	経口	作用なし		
		ラット	3 - 5	10, 20, 40, 80, 160 mg/kg	経口	眼瞼下垂 : 80 mg/kg, 2/5 例 160 mg/kg, 3/5 例 $ED_{50} = 65.1 (40.3-105) \text{ mg/kg}$		
摂餌量変化								
糞排泄変化		ラット	3 - 5	10, 20, 40, 80, 160 mg/kg	経口	作用なし		
尿排泄変化								
中枢神経系								
		自発運動量(自発運動測定装置)	マウス	10	0.05, 0.5, 5 mg/kg	経口	作用なし	
		協調運動(回転棒法)	マウス	10	0.05, 0.5, 5 mg/kg	経口	作用なし	
		Ataxia(運動失調)惹起作用	ラット	3 - 5	10, 20, 40, 80, 160 mg/kg	経口	作用なし	
		正常体温	マウス	10	0.05, 0.5, 5 mg/kg	経口	作用なし	
		発熱体温	ウサギ	5	0.05, 0.5, 5 mg/kg	経口	作用なし	
		麻酔作用 ヘキソバルビタール誘発	マウス	10	0.05, 0.5, 5 mg/kg	経口	作用なし	
		鎮痛作用 酢酸 writhing 法		マウス	10	0.05, 0.5, 5 mg/kg	経口	作用なし
		ラット	3 - 5	10, 20, 40, 80, 160 mg/kg	経口	作用なし		
		Tail withdrawal反応抑制 (温熱法)	ラット	3 - 5	10, 20, 40, 80, 160 mg/kg	経口	作用なし	
		抗痙攣作用 最大電撃痙攣		マウス	10	0.05, 0.5, 5 mg/kg	経口	作用なし
		マウス	10	0.05, 0.5, 5 mg/kg	経口	作用なし		
		ラット	3 - 5	10, 20, 40, 80, 160 mg/kg	経口	作用なし		
		カタレプシー惹起作用	ラット	3 - 5	10, 20, 40, 80, 160 mg/kg	経口	作用なし	
		脳波 自発脳波		イヌ	5 - 6	0.04, 0.16, 0.63 mg/kg	経口	0.63 mg/kg, 投与1.15時間後の記録開始から4時間まで REM 睡眠期が短縮 さらにその後の4時間で覚醒興奮期が短縮
		ウサギ	3	0.05, 0.5, 5 mg/kg	経口	作用なし		
		Aggressivity inhibition (鎮静作用)	ラット	3 - 5	40 mg/kg	経口	作用なし	
		体性神経系 局所麻酔作用		ラット	5	0.05, 0.5, 5 mg/kg	経口	作用なし
		ラット	5	0.11, 1.1, 11 μM	in vitro	作用なし		
		モルモット	6	0.01, 0.1, 1 %	点眼	作用なし		
		モルモット	6 - 10	0.54 mg/ml 製剤	点眼	作用なし		
		皮膚反射	モルモット	6	0.01, 0.1, 1 %	皮下	作用なし	
		筋弛緩作用(懸垂法)	マウス	10	0.05, 0.5, 5 mg/kg	経口	作用なし	

表示-17 一般薬理試験一覧表 (2)

試験項目		使用動物	例数	投与量	投与経路	結果
自律神経系及び平滑筋	回腸	電気刺激	モルモット	4 - 6	5.5 μM	<i>in vitro</i> 作用なし
		自動運動	ウサギ	3	0.11, 1.1, 11 μM	<i>in vitro</i> 作用なし
			モルモット	5	0.11, 1.1, 11 μM	<i>in vitro</i> 作用なし
		アセチルコリン収縮		5	0.11, 1.1, 11 μM	<i>in vitro</i> 作用なし
		塩化バリウム収縮		5	0.11, 1.1, 11 μM	<i>in vitro</i> 作用なし
		セロトニン収縮		4 - 6	5.5 μM	<i>in vitro</i> 作用なし
		ニコチン収縮	モルモット	4 - 6	5.5 μM	<i>in vitro</i> 作用なし
	摘出臓器	ブラジキニン 収縮		4 - 6	5.5 μM	<i>in vitro</i> 作用なし
		アンジオテンシン収縮		4 - 6	5.5 μM	<i>in vitro</i> 作用なし
	気管	セロトニン収縮	モルモット	4 - 6	5.5 μM	<i>in vitro</i> 作用なし
		イソプレナリン 弛緩		4 - 6	5.5 μM	<i>in vitro</i> 作用なし
	大動脈	フェニレフリン 収縮	ウサギ	5	0.1, 1, 10 μM	<i>in vitro</i> 10 μM の濃度で 64%の収縮抑制 $IC_{50} = 4.0 (3.62 - 4.43) \mu M$
	尾動脈	セロトニン収縮	ラット	4 - 6	0.02, 0.09, 0.4, 1.4, 5.5 μM	<i>in vitro</i> 軽度の収縮抑制 $IC_{50} = 5.1 (3.0 - 8.8) \mu M$
		ノルアドレナリン収縮		4 - 6	5.5 μM	<i>in vitro</i> 作用なし
		Ca ²⁺ 収縮		4 - 6	5.5 μM	<i>in vitro</i> 作用なし
	輸精管	レボカバステン単独	ラット	5	0.11, 1.1, 11 μM	<i>in vitro</i> 作用なし
		ノルアドレナリン収縮		5	0.11, 1.1, 11 μM	<i>in vitro</i> 作用なし
	子宮	非妊娠子宮	ラット	6	0.11, 1.1, 11 μM	<i>in vitro</i> 作用なし
		妊娠子宮		6	0.11, 1.1, 11 μM	<i>in vitro</i> 作用なし
	眼	瞳孔径	マウス	6	0.05, 0.5, 5 mg/kg	経口 作用なし
		瞬膜収縮	ネコ	3	0.05, 0.5, 5 mg/kg	経口 作用なし
		散瞳	ラット	3 - 5	10.0 mg/kg	経口 作用なし
		眼圧	ウサギ	7	0.054 mg/eye	点眼 作用なし
		網膜電図	ウサギ	5	0.0, 0.13 mg/eye	硝子体内注入 作用なし
呼吸・循環器系	呼吸・血圧・心拍数・血流量 ・心電図		イヌ(麻酔)	5	0.05, 0.5, 5 mg/kg	十二指腸内 作用なし
				7	0.002, 0.008, 0.032, 0.125, 0.5mg/kg 累積投与	静注 作用なし
	呼吸・血圧・心拍数・心電図		イヌ (無麻酔)	7	0.16 mg/kg	経口 作用なし 他の所見で、動搖が 6/7 例及び排尿が 2/7 例に認められた
	心電図・心血行動態		モルモット (麻酔)	8	0.01, 0.02, 0.04, 0.08, 0.16 mg/kg	静注 作用なし
	摘出臓器	レボカバステン単独	モルモット	5	0.11, 1.1, 11 μM	<i>in vitro</i> 作用なし
		ヒスタミン変時作用		4 - 6	5.5 μM	<i>in vitro</i> 作用なし
		イソプレナリン変力作用		4 - 6	5.5 μM	<i>in vitro</i> 作用なし
		Ca ²⁺ 収縮	ネコ	4 - 6	5.5 μM	<i>in vitro</i> 作用なし
		電気刺激		4 - 6	5.5 μM	<i>in vitro</i> 作用なし
	心筋の電気生理的機能(微小電極法)	ブルキンエ線維	イヌ	10 - 12	0.18, 0.7, 5.5 μM	<i>in vitro</i> 作用なし
				8 - 10	0.1 μM	
		乳頭筋		8 - 10	0.1 μM	
		心耳筋	モルモット	8 - 10	0.1 μM	

表示-17 一般薬理試験一覧表（3）

試験項目		使用動物	例数	投与量	投与経路	結果
消化器系	小腸炭末輸送能	マウス	10	0.05, 0.5, 5 mg/kg	経口	作用なし
	生体位胃運動	ウサギ	3	0.05, 0.5, 5 mg/kg	十二指腸内	作用なし
	胃酸分泌(基礎分泌)	ラット	7	0.05, 0.5, 5 mg/kg	十二指腸内	5 mg/kg で約32% の胃液量の減少
	胃酸分泌 (摘出胃ヒスタミン刺激)	ラット	4 - 6	5.5 μM	in vitro	作用なし
	ストレス潰瘍阻止作用	ラット	3 - 5	10, 20, 40, 80, 160 mg/kg	経口	作用なし
	胆汁分泌	ラット	6	0.05, 0.5, 5 mg/kg	十二指腸内	作用なし
	唾液分泌(ピロカルビン誘発)	ウサギ	3	0.05, 0.5, 5 mg/kg	十二指腸内	作用なし
	セロトニン収縮 胃底部	ラット	5	0.11, 1.1, 11 μM	in vitro	作用なし
			4 - 6	5.5 μM	in vitro	作用なし
電解質代謝	プロスタグランジン収縮	ラット	4 - 6	5.5 μM	in vitro	作用なし
	尿量	ラット	6	0.05, 0.5, 5 mg/kg	経口	作用なし
	尿中電解質(Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻)	ラット	6	0.05, 0.5, 5 mg/kg	経口	作用なし
	腎機能 糸球体濾過速度(GFR) 腎血流量(RBF) 尿細管Na, Cl再吸収率	イヌ	4	0.05, 0.5, 5 mg/kg	十二指腸内	作用なし
	アポモルフィン拮抗作用 興奮, 常同行動	ラット	3 - 5	10, 20, 40, 80, 160 mg/kg	経口	作用なし
	アンフェタミン拮抗作用	ラット	3 - 5	10, 20, 40, 80, 160 mg/kg	経口	作用なし
	メスカリン拮抗作用 首振り運動	ラット	3 - 5	10, 20, 40, 80, 160 mg/kg	経口	作用なし
	トリプタミン拮抗作用 間代性痙攣, 振戦	ラット	3 - 5	10, 20, 40, 80, 160 mg/kg	経口	作用なし
その他の作用	フィゾステグミン致死阻止	ラット	3 - 5	10, 20, 40, 80, 160 mg/kg	経口	作用なし
	アポモルフィン嘔吐	イヌ	5	2.5, 5, 10 mg/kg	経口	嘔吐抑制 ED50 = 6.36 (3.72-10.9) mg/kg
	ノルアドレナリン致死阻止	ラット	3 - 5	10, 20, 40, 80, 160 mg/kg	経口	作用なし
	血液凝固 プロトロンビン時間 活性化部分トロンボプラスチン時間	ラット	6	0.05, 0.5, 5 mg/kg	経口	作用なし
	血小板凝集 アラキドン酸凝集 コラーゲン凝集	ウサギ	3	0.05, 0.5, 5 mg/kg	経口	作用なし
	溶血作用	ウサギ	3	0.05, 0.5, 5 mg/kg	経口	作用なし
	抗炎症作用 (抗カラゲニン浮腫)	ラット	6	0.05, 0.5, 5 mg/kg	経口	作用なし
	酵素誘導 メトヘキシタール誘発	ラット	9	0.16, 0.63, 2.5 mg/kg/day 5日間反復投与	経口	作用なし
内分泌作用	プロスタグランジン産生	ラット 脛結節	4 - 7	0.1, 1, 10 μM	in vitro	10 μM で約 20 % のプロ スタグランジン産生抑制
	血清プロラクチン濃度	ラット ♂♀	20	20, 80, 320 ng/kg/day 3 ル月間の強制経口投与	経口	いずれの用量においても雌雄 差のあるプロラクチン濃度 の上昇が認められた
	血漿テストステロン濃度	ラット ♂	20	5, 20, 80 mg/100g food	経口	作用なし

5. 点眼投与以外の投与経路による効力試験

(1) ヒスタミンによる気管収縮に対する作用 (*in vitro*)

モルモットの気管を塩酸レボカバスチンで 30 分間前処置し、ヒスタミンの単回処置により誘発される気管の収縮に対する作用を検討した。

塩酸レボカバスチンはヒスタミンによるモルモットの気管収縮を低い濃度で抑制し、その IC_{50} 値は $0.018 \mu M$ であった(表ホー19)。

表ホー19 ヒスタミンによる気管収縮に対する作用 (モルモット)

薬物	n	IC_{50} 値 (μM) (前処置 30 分) (95 % 信頼限界)
塩酸レボカバスチン	4 - 6	0.018 (0.010 - 0.031)

(2) ヒスタミンの静脈内投与による気道収縮に対する作用 (*in vivo*)

モルモットに塩酸レボカバスチンを経口投与し、その一定時間後にヒスタミンを静脈内投与して誘発される気道収縮に対する作用を検討した。気道収縮は、Konzett and Rössler 法¹⁾を用いて測定した。

前処置2時間及び6時間での塩酸レボカバスチンの ED_{50} 値はそれぞれ 0.0089 mg/kg 及び 0.0085 mg/kg で同程度であった(表ホー20)。

表ホー20 ヒスタミンの静脈内投与による気道収縮に対する作用 (モルモット : 経口投与, n = 3)

薬物	前処置時間及び ED_{50} 値 (mg/kg) (95 % 信頼限界)		
	2 時間	6 時間	18 時間
塩酸レボカバスチン	0.0089 (0.0073 - 0.011)	0.0085 (0.0061 - 0.012)	0.01 (0.007 - 0.016)

¹⁾ Konzett H. and Rössler R. : Arch. Exp. Pathol. Pharmakol., 195 : 71 - 74, 1940

(3) ヒスタミンの静脈内投与による致死に対する作用 (in vivo)

モルモットに塩酸レボカバスチン又はその他の類薬を経口投与し、その一定時間後にヒスタミンを静脈内投与して誘発される致死に対する防御作用を検討した。

ヒスタミンの静脈内投与による致死に対する塩酸レボカバスチンの前処置1-24時間でのED₅₀値は0.001-0.007mg/kgであった(表ホー21)。

前処置3時間での塩酸レボカバスチンのED₅₀値は0.001mg/kgで、その効力はケトチフェン(ED₅₀=0.01mg/kg)の10倍、その他の類薬の少なくとも50倍以上であった(表ホー22)。

表ホー21 ヒスタミンの静脈内投与による致死に対する作用 (モルモット: 経口投与, n = 4 - 6)

薬物	前処置時間及びED ₅₀ 値(mg/kg) (95 % 信頼限界)					
	1 時間	3 時間	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間
塩酸レボカバスチン	0.005 (0.003 - 0.008)	0.001 (0.0005 - 0.0020)	0.003 (0.001 - 0.006)	0.007 (0.003 - 0.017)	0.17 (0.08 - 0.33)	0.33 (0.05 - 2.35)

(4) ヒスタミン皮膚反応に対する作用 (in vivo)

ラットに塩酸レボカバスチンを経口投与又はケトチフェンを皮下投与^{注2}し、その一定時間後に背部にヒスタミンを皮内投与して、その直後に色素(トリパンブルー)を静脈内投与した。30分後に誘発される皮膚の青色斑部分の強度(青色斑の程度とその面積)を0-8点の9段階でスコア化し、ヒスタミンによる血管透過性の亢進に対する作用を評価した。

ヒスタミン皮膚反応に対する塩酸レボカバスチン(経口投与)の前処置2時間でのED₅₀値は0.0061mg/kgで、その効力はケトチフェン(皮下投与: ED₅₀ = 0.0081 mg/kg)とほぼ同程度であった。また、前処置8時間でも塩酸レボカバスチンのED₅₀値は0.0035 mg/kgであり、作用の持続が認められた。

なお、塩酸レボカバスチン及びケトチフェンは共に0.16 mg/kgの用量で最大抑制を示し、その抑制率は約90 %であった(表ホー22)。

表ホー22 ヒスタミン皮膚反応及び抗原によるPCA反応に対する作用 (ラット: n = 5)

薬物 (投与経路)	前処置時間	ED ₅₀ 値 (mg/kg) (95 % 信頼限界)	
		ヒスタミン皮膚反応 (最大抑制率)	PCA 反応 (最大抑制率)
塩酸レボカバスチン (経口投与)	2 時間	0.0061 (0.0036 - 0.011) (約 90 % : 0.16 mg/kg)	0.0070 (0.0035 - 0.014) (約 90 % : 1.25 mg/kg)
	8 時間	0.0035 (0.0024 - 0.0053)	0.0046 (0.0023 - 0.0093)
ケトチフェン (皮下投与)	2 時間	0.0081 (0.0054 - 0.012) (約 90 % : 0.16 mg/kg)	0.064 (0.032 - 0.13) (約 60 % : 0.04 mg/kg)

^{注2} ケトチフェンはヒスタミン皮膚反応(投与後2時間値:ヤンセン社社内資料)に対して経口投与(ED₅₀=1.17mg/kg)よりも皮下投与(ED₅₀=0.0081mg/kg)の方が140倍も作用が強いため、本試験ではその強い作用を示すケトチフェンの皮下投与と塩酸レボカバスチンの経口投与とが比較されている。

(5) 受動的皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応に対する作用 (*in vivo*)

ラット腹側部の皮内に抗卵白アルブミン血清を投与し、48時間後に塩酸レボカバスチンを経口投与又はケトチフェンを皮下投与した。その一定時間後に色素(トリパンブルー)を含む卵白アルブミン(抗原)を静脈内投与し、抗原抗体反応による血管透過性の亢進に対する作用を評価した。評価は、抗原抗体反応により30分後に誘発される皮膚の青色斑部分の強度(青色斑の程度とその面積)を0 - 8点の9段階でスコア化して行った。

PCA反応に対する塩酸レボカバスチン(経口投与)の前処置2時間でのED₅₀値は0.0070mg/kgで、その効力はケトチフェン(皮下投与: ED₅₀ = 0.064mg/kg)の9倍であった。また、前処置8時間でも塩酸レボカバスチンのED₅₀値は0.0046mg/kgであった。

なお、塩酸レボカバスチンは1.25mg/kgの用量で、ケトチフェンは0.04mg/kgの用量で最大抑制を示し、その時の抑制率はそれぞれ約90 %及び約60 %であった。前述のヒスタミン皮膚反応での最大抑制率が塩酸レボカバスチンとケトチフェンで共に同程度(約90 %)であったこと、及び受容体レベルにおいて塩酸レボカバスチンは、ヒスタミンH₁受容体以外の受容体に対しては親和性が低いことを考慮すると、この最大抑制率の30 %の差は、抗原抗体反応による肥満細胞からのケミカルメディエータの遊離に対する塩酸レボカバスチンの抑制作用がケトチフェンよりも強いために生じたものと考えられた(表ホー22)。

(6) 能動的皮膚アナフィラキシー (ACA) 反応に対する作用 (*in vivo*)

蛔虫で自然感作されているイヌに塩酸レボカバスチンまたはその他の類薬を経口投与し、その一定時間後に蛔虫抗原を腹部皮内に注射して、15分後に誘発される浮腫(径及び容積)に対する作用を検討した。

浮腫の抑制に対する最も低いED₅₀値は、塩酸レボカバスチン0.0035mg/kg(前処置4時間)、ケトチフェン0.20mg/kg(前処置4時間)、オキサトミド1.26mg/kg(前処置20時間)、テルフェナジン1.26mg/kg(前処置1時間)であった。また、前処置20時間でも塩酸レボカバスチンのED₅₀値は0.0065mg/kgであった。

なお、浮腫の最大抑制は、塩酸レボカバスチン0.16mg/kg、ケトチフェン2.50mg/kgの用量で認められ、その時の抑制率はそれぞれ約90 %及び約75 %であった。前述のヒスタミン皮膚反応での最大抑制率が塩酸レボカバスチンとケトチフェンで共に同程度(約90 %)であったこと、及び受容体レベルにおいて塩酸レボカバスチンは、ヒスタミンH₁受容体以外の受容体に対しては親和性が低いことを考慮すると、この最大抑制率の差は、抗原抗体反応による肥満細胞からのケミカルメディエータの遊離に対する抑制作用の差と考えられた(表ホー23)。

表ホ-23 能動的皮膚アナフィラキシー反応に対する作用 (イヌ : 経口投与, n = 5)

薬物	前処置時間及び ED ₅₀ 値 (mg/kg) (95 % 信頼限界)				最大抑制率
	1 時間	4 時間	20 時間	72 時間	
塩酸レボカバスチン	0.032 (0.019-0.056)	0.0035 (0.0021-0.0061)	0.0065 (0.0038-0.011)	>0.16	90%(0.16mg/kg)
ケトチフェン	0.68 (0.39 - 1.17)	0.20 (0.12 - 0.34)	0.68 (0.39 - 1.17)	>2.50	75%(2.50mg/kg)
オキサトミド	5.13 (2.97 - 8.85)	2.50 (1.45 - 4.31)	1.26 (0.73 - 2.17)	>10.0	74 %
テルフェナジン	1.26 (0.73 - 2.17)	1.76 (1.02 - 3.04)	8.08 (4.68 - 13.9)	>10.0	77 %
シプロヘプタジン	0.51 (0.30 - 0.88)	0.21 (0.12 - 0.36)	2.22 (1.29 - 3.83)	>2.50	67 %
クレマスチン	>2.50	>2.50	>2.50	>2.50	-
クロルフェニラミン	>2.50	>2.50	>2.50	>2.50	-

(7) Compound 48/80 の静脈内投与による致死に対する作用 (*in vivo*)

ラットに塩酸レボカバスチンを経口投与し、その一定時間後に compound 48/80を静脈内投与して誘発される致死に対する作用を検討した。

前処置 1 - 16時間での塩酸レボカバスチンのED₅₀値は0.0015 - 0.0020 mg/kgであった。同様の試験方法で実施したケトチフェンの文献値と比較すると、塩酸レボカバスチンの作用は低用量で長時間持続することが確認された¹⁾(表ホ-24)。

表ホ-24 Compound 48/80 の静脈内投与による致死に対する作用 (ラット : 経口投与, n = 5)

薬物	前処置時間及び ED ₅₀ 値 (mg/kg) (95 % 信頼限界)					
	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	16 時間	32 時間
塩酸レボカバスチン	0.0020 (0.0014-0.0030)	0.0020 (0.0014-0.0030)	0.0018 (0.0011-0.0029)	0.0015 (0.0011-0.0021)	0.0018 (0.0012-0.0026)	0.0061 (0.0038-0.0099)
ケトチフェン ¹⁾	0.59 (0.36 - 0.95)	0.89 (0.61 - 1.3)	1.8 (1.0 - 3.1)	2.4 (1.4 - 4.0)	16 (10 - 26)	

¹⁾ Megens A.A.H.P. et al : ヤンセン社社内資料 (N 104324/1)

ヘ. 吸收、分布、代謝、排泄

総 括	155
1. 被験物質及び定量法	158
(1)標識体	158
1)被験物質	158
2)定量分析法	158
3)放射能の測定	159
(2)非標識体	159
1)定量分析法	159
2. 動物における成績	159
(1)吸収	159
1)血漿中濃度	159
2)線形性	160
(2)分布	161
1)組織内濃度	161
2)眼組織内濃度	163
①単回投与	163
②反復投与	164
3)オートラジオグラフィー	166
①全身オートラジオグラフィー	166
②眼セミ・ミクロオートラジオグラフィー	168
4)胎盤及び胎児への移行	168
5)血漿蛋白質との結合	169
①血漿蛋白結合率及び血球移行率	169
②他剤との相互作用	170
(3)代謝	171
1)代謝経路	171
2)血中の代謝物	172
3)尿、胆汁及び糞中の代謝物	172
4)肝薬物代謝酵素系に対する作用	173
(4)排泄	174
1)尿及び糞中への排泄	174

2)胆汁中排泄及び腸肝循環	175
3)乳汁中への移行	176
3. ヒトにおける成績	177
(1)健常人における検討	177
1)血漿中濃度	177
①単回投与	177
②反復投与	177
2)代謝及び排泄	178
①単回投与	178
②反復投与	178
③乳汁中への移行 (外国)	179
(2)腎機能障害患者における検討 (外国)	179

ヘ. 吸排の項の略号一覧表

略号	化学名及び一般名	構造式	由来
LEV	(-)-(3S,4R)-1-[<i>cis</i> -4-cyano-4-(4-fluoro phenyl)cyclohexyl]-3-methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid monohydrochloride JAN : 塩酸レボカバストン levocabastine hydrochloride rec. INN : levocabastine		原薬
UD LM2	(-)-(3S,4R)-1-[<i>cis</i> -4-cyano-4-(4-fluoro phenyl)cyclohexyl]-3-methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid		未変化体
LM7	1-[4-cyano-4-(4-fluorophenyl)-cyclohexyl]-3-methyl-4-(x-hydroxyphenyl)-4-piperidinecarboxylic acid		代謝物
LM10	1-[4-cyano-4-(x-fluoro-y-hydroxy phenyl)cyclohexyl]-3-methyl-4-phenylpyridinium		代謝物
LM11	1-(4-fluorophenyl)-4-[3-methyl-4-phenyl-1-(2H-pyridin-1-yl)-cyclohexanecarbonitorile		代謝物

その他の代謝物として

LM1 : LM10 のグルクロン酸抱合体

LM3 : LM2 のグルクロン酸抱合体

LM4 : LM7 のグルクロン酸抱合体

LM5 : LM7の硫酸抱合体

LM8 : LM10の硫酸抱合体

LM6, 9及び12 : 未同定

ヘ. 吸収, 分布, 代謝, 排泄

総 括

表ヘ-1 吸収, 分布, 代謝及び排泄に関する試験一覧

	試験項目	動物種 又はヒト	被験 物質	投与 経路	投与量
吸 收	血中濃度	ラット ヒト	³ H-LEV LEV	点眼 点眼	2 μg/匹 15,30 μg/man
	反復投与	ヒト	LEV	点眼	30 μg/man, 1日3回
分 布	臓器, 組織内濃度	ラット	³ H-LEV	点眼	2 μg/匹
	眼組織内濃度	ラット ウサギ	³ H-LEV ³ H-LEV	経口 点眼	2.5mg/kg 10 μg/匹
全身オートラシ'オク'ラフィー	反復投与	ウサギ	³ H-LEV	点眼	10 μg/匹
	単回投与	ラット	³ H-LEV	点眼	2 μg/匹
布 胎盤・胎児移行性	眼セミ・ミクロオートラシ'オク'ラフィー	妊娠ラット ウサギ	³ H-LEV ³ H-LEV	経口 点眼	2.5mg/kg 100 μg/匹
	血漿蛋白との結合及び血球移行率	妊娠ラット ラット イヌ ヒト	³ H-LEV ³ H-LEV ³ H-LEV	in vitro in vitro in vitro	2.5mg/kg 10 ng/mL 10 ng/mL
代 謝	尿中代謝物	ラット イヌ ウサギ	³ H-LEV ³ H-LEV ³ H-LEV	経口 経口 経口	2.5mg/kg 0.2mg/kg 2.5mg/kg
	糞中代謝物	ラット イヌ ウサギ	³ H-LEV ³ H-LEV ³ H-LEV	経口 経口 経口	2.5mg/kg 0.2mg/kg 2.5mg/kg
排 泄	胆汁中代謝物	ラット	³ H-LEV	経口	2.5mg/kg
	肝葉物代謝酵素	ラット	LEV	経口	41.5mg/kg
排 泄	尿中排泄	ラット ラット イヌ ウサギ ヒト	³ H-LEV ³ H-LEV ³ H-LEV ³ H-LEV LEV	点眼 経口 経口 経口 点眼	2 μg/匹 2.5mg/kg 0.2mg/kg 2.5mg/kg 15,30 μg/man
	糞中排泄	ヒト	LEV	点眼	30 μg/man, 1日3回
排 泄	胆汁中排泄, 腸肝循環	ラット	³ H-LEV	点眼	2 μg/匹
	乳汁中移行	ラット ヒト(外国)	³ H-LEV LEV	経口 経口	2.5mg/kg 1mg/kg 0.5mg/man
その 他	標識体の合成				
	ラジオイムノアッセイ				

塩酸レボカバスチン(LEV)の投与量は、特に注釈のない限りレボカバスチン遊離塩基の投与量で示した。

動物における成績

吸收

雄ラットに³H-塩酸レボカバスチン 2 μg/匹を単回点眼投与したとき、血漿中の非揮発性放射能(NVR)は投与1時間後に最高血漿中濃度(2.63 ng eq./mL)に達した後、9.3時間の半減期で血中から消失した。このときのAUC_{0-∞}は、36 ng eq.·h/mLであった。

雄ラットに³H-塩酸レボカバスチン 0.2, 0.6及び 2 μg/匹を単回点眼投与したとき、C_{max}及びAUCは投与量にほぼ比例して増加した。また、³H-塩酸レボカバスチン 1 μg/匹を静脈内投与したときのAUCから計算すると、点眼投与時の吸収率は80~100%であった。

分布

雄ラットに³H-塩酸レボカバスチン 2 μg/匹を単回点眼投与したとき、多くの組織で血中よりも高い放射能濃度を示した。投与初期には投与部位である眼周囲に投与量の30 %を超す放射能が分布していたが、経時的に消失し投与48時間後には約1 %ほどに減衰した。その他の組織では、肝、腎、副腎、ハーダー氏腺や頸下腺などに高濃度の放射能がみられた。これらの組織から放射能は経時的に減少したが、その消失は血漿よりも緩やかであった。

雄ウサギに³H-塩酸レボカバスチン 10 μg/匹を単回点眼投与したとき、眼組織では投与部位である結膜及び角膜に高濃度の放射能がみられたが、硝子体や水晶体では血漿と同じ程度の低い濃度であった。眼の各組織中放射能濃度は、投与8時間後までは血漿と平行して減衰したが、それ以降の消失は緩やかであった。

雄ウサギに³H-塩酸レボカバスチン 10 μg/匹を1日1回、21日間反復点眼投与したとき、眼組織内放射能濃度は各組織とも7回目投与後には、単回投与後の約2~4倍ほどに上昇したが、14回目と21回目投与後の組織内濃度はほぼ等しかった。最終投与後の結膜及び角膜などの組織からの放射能の消失は血漿よりも緩やかではあるが、経時的に減少した。最終投与168時間後の結膜及び角膜中濃度は、最終投与1時間後のそれぞれ約9 %及び6 %までに減衰していた。

妊娠ラットに³H-塩酸レボカバスチン 2.5 mg/kgを単回経口投与したとき、放射能は速やかに胎盤を通過した。胎児の組織及び血液中の放射能濃度は母動物の血液中濃度とほぼ等しく、約7時間の半減期で消失した。

レボカバスチンはヒト血漿中では、主にアルブミンと結合し、血漿蛋白結合率はラット、イヌ及びヒトで変らず、約50 %であった。血球移行率はラット、イヌ及びヒトで約50 %であった。また、レボカバスチンの血漿蛋白結合率は、高濃度のトルブタミドやワーファリンなどの添加により2~4 %程減少したが、他の薬物では変化しなかった。更にレボカバスチ

ンは他剤の血漿蛋白結合率に対して影響を与えたなかった。

代謝

雌ウサギ及び雄イヌに³H-塩酸レボカバスチンを単回経口投与したとき、尿及び糞中に排泄された放射能の大部分が未変化体であり、主代謝物はレボカバスチンのグルクロロン酸抱合体(LM3)であったが、投与量の1%程度に過ぎなかった。ラットにおいても未変化体が大部分を占めたが、雄ラットでは雌ラット、雌ウサギ及び雄イヌと異なり、未変化体以外に多数の代謝物が微量検出された。

ラットの胆汁中では、雌雄共にLM3が主代謝物であったが、雌では胆汁中放射能の約75%を占めた。一方、雄ではLM3は約30%であり、その他に多数の微量な代謝物がみられた。

また、レボカバスチンは、ラットの肝薬物代謝酵素系を誘導並びに阻害しなかった。

排泄

雄ラットに³H-塩酸レボカバスチンを単回点眼投与したとき、尿及び糞中への排泄は、投与96時間後までに尿糞合わせて投与量の約90%に達した。

³H-塩酸レボカバスチンを単回経口投与したとき、雌ラットでは投与96時間後までに投与量の約96%が排泄されたが、雄ラットではやや遅れ、約88%が排泄された。雄イヌでは168時間後までに投与量の約97%が尿及び糞中に排泄され、雌ウサギでは投与96時間後までに約97%が排泄された。

ラットにおける経口投与後の胆汁中排泄は、雌雄のラットでそれぞれ投与量の約38%及び48%であった。腸肝循環は雄で多く行われ、雌雄で十二指腸内へ排泄された放射能のうち、それぞれ約30%及び50%が再吸収された。

ラットにおける経口投与後の乳汁中の放射能濃度は、血液中の濃度とほぼ等しかった。

ヒトにおける成績

健常人における検討

吸收

健常人に0.025及び0.05%の塩酸レボカバスチン点眼薬(塩酸塩として15及び30μg)を単回点眼投与したとき、血漿中未変化体濃度はほとんどの時点で分析法の定量限界未満であった。健常人に0.05%塩酸レボカバスチン点眼薬(塩酸塩として30μg)を1日3回、11日間反復点眼投与したとき、血漿中未変化体濃度は初日の2回目以降より定量可能な濃度となり、5日目には定常状態に達した。また、最終投与4時間後に0.94ng/mLのC_{max}に達し、約41時間の半減期で血中から消失した。

排泄

健常人に0.025及び0.05%の塩酸レボカバスチン点眼薬(塩酸塩として15及び30μg)を

単回点眼投与したとき、投与72時間後までに投与量の約11～15%が未変化体として尿中へ排泄された。また、0.05%点眼薬(塩酸塩として30μg)を1日3回、11日間反復点眼投与したとき、最終投与96時間後までに、単回投与とほぼ等しい総投与量の約16%が未変化体として尿中へ排泄されたことから、排泄の遅延はみられなかった。

腎機能障害患者における検討

腎機能障害患者に塩酸レボカバスチン0.5mgを経口投与したとき、尿中排泄量は約10%に減少した。血中からの消失半減期は約95時間に延長し、健常人に比べてAUCは増大した。

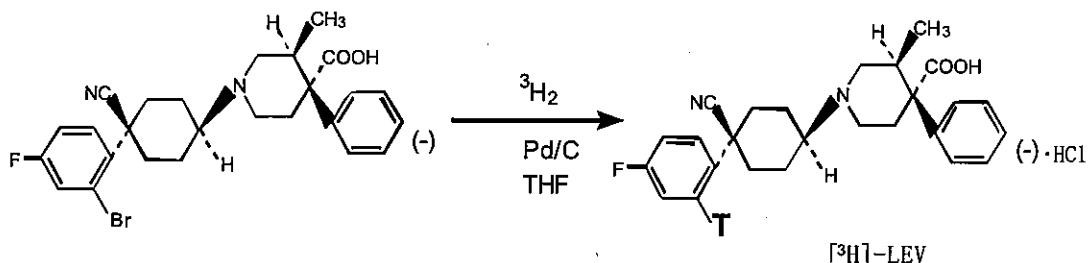
1. 被験物質及び定量法

(1) 標識体

1) 被験物質

レボカバスチンの動物に対する点眼投与量は、極めて微量であるため、比放射能の高い標識薬物が必要とされたので、トリチウム(³H)による標識を行った。³H-塩酸レボカバスチンは、4-fluorophenyl基の2位の水素を³Hで置換したもので、ヤンセン社によって合成された。その合成法及び標識位置、並びに比放射能及び放射化学的純度は、図ヘー1に示した。

³H-塩酸レボカバスチンは、水、1N HCl及び1N NaOH溶液中(60℃、1時間)において安定であった。また、³H-塩酸レボカバスチンを単回経口投与したとき、雄ラットでは、代謝的に生成したトリチウム水は投与量の2%に過ぎず、一方、雌ラット、雌ウサギ及び雄イヌでは0.2%に満たなかった。以上のことから³H-塩酸レボカバスチンは、物理化学的にも生物学的にも安定な標識薬物と考えられ、この標識薬物をそのまま、あるいは非標識の薬物で適宜希釈して動物に投与した。



T: トリチウム標識位置 比放射能: 1.30 GBq/mg, 放射化学的純度: ≥ 97%

図ヘー1 ³H-塩酸レボカバスチン の合成

2) 定量分析法

生体試料中の未変化体及び代謝物の定量は、高速液体クロマトグラフ装置(HPLC)に放射能検出器を接続させたラジオ-HPLCによって行った。また、放射能濃度は未変化体濃度に換算して示した。

3) 放射能の測定

種々の生体試料中の放射能は、血漿などの液状のものは直接、臓器などの固体物はホモジナイズ後に、それぞれ水などの適当な溶媒で希釈して測定した。また、試料によってはNVRを測定するために凍結乾燥後に同様に溶解、あるいはサンプルオキシダイザーで燃焼した。放射能は、液体シンチレーションカウンターで計測したが、計数効率の補正は外部標準線源法で行った。

(2) 非標識体

1) 定量分析法

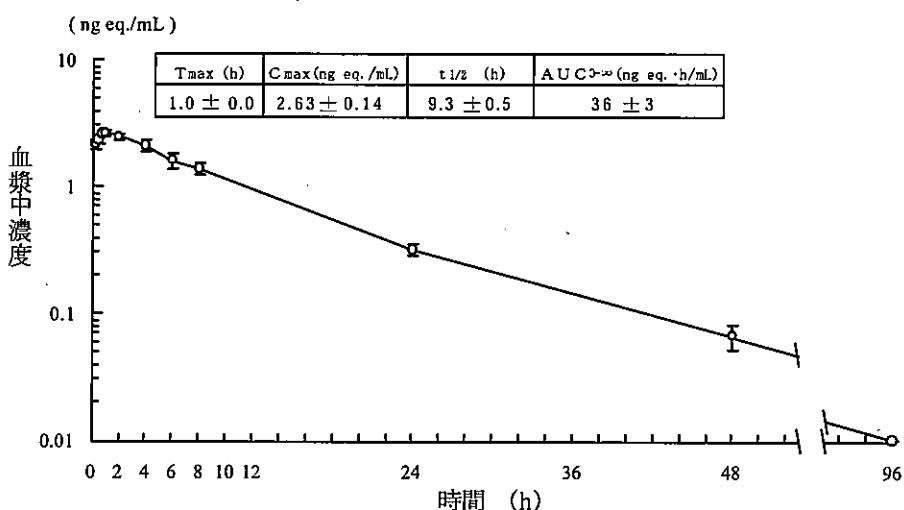
生体試料中の未変化体の定量は、ラジオイムノアッセイ(RIA)によって行った。

2. 動物における成績

(1) 吸収

1) 血漿中濃度

雄ラットに³H-塩酸レボカバストンの0.1%懸濁液を両眼に1μLずつ滴下して、2μg/匹(817.7 MBq/mg)を単回点眼投与した。このときの血漿中のNVR濃度推移を図へ-2に示した。血漿中放射能は、点眼投与1.0時間後に2.63ng eq./mLのC_{max}に達した後、9.3時間の半減期で血漿中から消失した。このときのAUC_{0-∞}は、36 ng eq.·h/mLであった。



図へ-2 雄ラットに³H-LEV 2 μg/匹を単回点眼投与したときの
血漿中NVR濃度推移(n = 3, 平均±標準偏差)

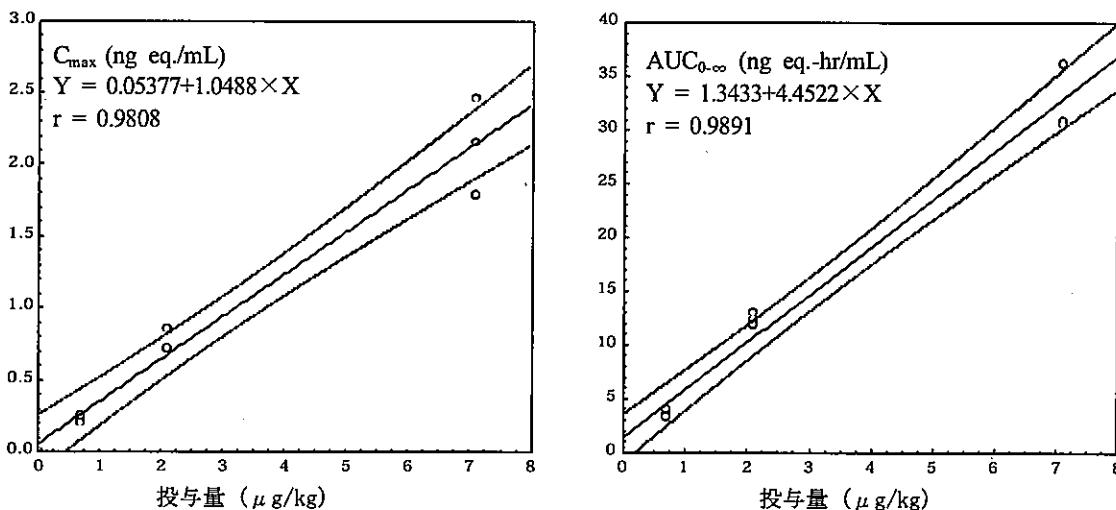
2) 線形性

雄ラットに³H-塩酸レボカバスチンの懸濁液(1405 MBq/mg)を両眼に1μLずつ滴下して、0.2, 0.6及び2μg/匹(それぞれ0.7, 2.1及び7.1μg/kg)を単回点眼投与した。また、³H-塩酸レボカバスチン溶液0.2mLを尾静脈より注入して、1μg/匹(3.6μg/kg)を単回静脈内投与した。これらの投与後の血漿中の非揮発性放射能濃度を測定し、表へー2に示した薬物動態パラメータを算出した。点眼投与後のC_{max}及びAUCは投与量にほぼ比例して増加した(図へー3)。また、静脈内投与後のAUCより、ラットに点眼投与したときの吸収率は、80~100%であった。なお、臨床におけるヒトへの投与量(両眼に2滴ずつ、1日4回、計0.12mg/日)は、体重を60kgとして換算すると2μg/kg/日となる。

なお、本試験では非揮発性放射能を測定したのみで、未変化体及び代謝物の分離定量は実施しなかったため、どの程度が未変化体に由来するものか明確ではない。しかしながら、点眼投与した場合、薬物は鼻涙管を通って消化管内に流入し、局所に滞留する薬物以外は経口投与した場合と同様に全身循環に移行することを考えると、経口投与時の未変化体の割合(AUC_{0-48hr.}比：雄ラットで85.2%，雌ラットで93.1%)(172頁参照)と同じく、本試験で測定された血漿中濃度のほとんどは未変化体に由来するものと考えられる。

表へー2 雄ラットに³H-LEVを単回点眼及び静脈内投与したときの
薬物動態パラメータ(n=3, 平均±標準偏差)

投与経路	投与量 (μg/kg)	C _{max} (ng eq./mL)	AUC _{0-∞} (ng eq.·h/mL)	t _{1/2} (h)
点眼	0.7	0.22 ± 0.03	3.6 ± 0.4	12.5 ± 1.2
	2.1	0.76 ± 0.08	12.4 ± 0.6	12.5 ± 1.0
	7.1	2.13 ± 0.34	32.6 ± 3.1	10.7 ± 0.8
静脈内	3.6	-	19.6 ± 0.3	9.2 ± 0.6



図へー3 雄ラットに³H-LEVを単回点眼投与したときのC_{max}及びAUC_{0-∞}の用量相関性
直線回帰及び95%信頼区間

(2) 分布

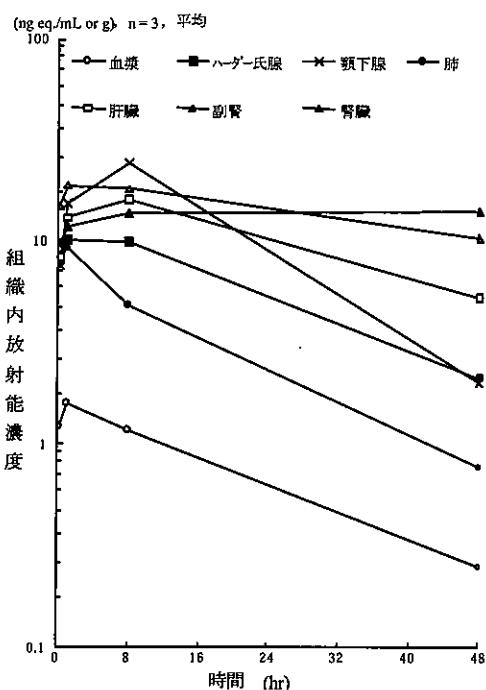
1) 組織内濃度

雄ラットに³H-塩酸レボカバスチン 2 μg/匹 (627.0 MBq/mg) を単回点眼投与後の組織内放射能濃度を測定し、表へー3 に示した。また、高濃度の放射能が分布した数種の組織と血漿中濃度を図へー4 に示した。点眼投与 15 分後に投与部位である眼球周囲組織に投与量の 30 % を超える量の放射能が分布していたが、経時的に減少し、投与 48 時間後には約 1 %ほどに減衰した。放射能はほとんどの組織で投与 1 時間後には最高濃度に達し、血漿よりも高い濃度を示した。特に肝、腎、副腎、ハーダー氏腺及び頸下腺の濃度が高く、図へー4 に示されるように腎及び副腎からの放射能の消失は血漿よりも緩やかであった。

表へー3 雄ラットに³H-LEV 2 μg/匹を単回点眼投与したときの組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度 (ng eq./mL 又は g)			
	15分	1時間	8時間	48時間
血液	1.43 ± 0.32	2.03 ± 0.51	1.38 ± 0.25	0.26 ± 0.07
血漿	1.22 ± 0.29	1.62 ± 0.40	1.18 ± 0.57	0.25 ± 0.06
脳	2.63 ± 0.64	2.71 ± 0.59	2.53 ± 0.64	0.84 ± 0.27
ハーダー氏腺	8.47 ± 1.10	10.11 ± 1.73	10.09 ± 2.50	2.14 ± 0.66
頸下腺	7.63 ± 1.79	15.41 ± 3.28	24.75 ± 3.94	2.04 ± 0.93
胸腺	1.80 ± 0.82	4.24 ± 0.84	4.16 ± 1.14	0.58 ± 0.27
心臓	5.87 ± 0.71	5.41 ± 0.44	3.94 ± 0.67	0.84 ± 0.36
肺	8.49 ± 2.22	9.26 ± 2.96	4.91 ± 1.52	0.78 ± 0.33
肝臓	8.43 ± 1.45	13.29 ± 2.98	16.25 ± 0.83	5.32 ± 1.22
脾臓	4.01 ± 1.23	7.05 ± 0.59	3.84 ± 0.27	0.67 ± 0.29
膵臓	6.95 ± 1.31	10.34 ± 2.16	9.05 ± 3.04	1.86 ± 0.83
副腎	14.96 ± 3.35	19.10 ± 3.92	18.21 ± 3.33	10.50 ± 6.03
腎臓	9.94 ± 1.90	11.85 ± 2.53	13.97 ± 1.28	14.38 ± 6.27
褐色脂肪	4.40 ± 0.73	6.37 ± 1.67	4.85 ± 1.42	1.41 ± 0.50
骨髄	2.52 ± 0.43	4.34 ± 1.26	2.99 ± 0.63	0.52 ± 0.17
精巣	0.62 ± 0.12	1.48 ± 0.28	3.23 ± 0.97	0.72 ± 0.20
皮膚	1.56 ± 0.20	3.16 ± 0.31	2.16 ± 0.08	0.56 ± 0.24
骨格筋	2.70 ± 0.65	3.80 ± 0.77	3.11 ± 1.16	0.40 ± 0.10
胃	3.55 ± 0.46	6.85 ± 1.28	6.34 ± 1.51	0.68 ± 0.24
小腸	4.71 ± 0.71	10.94 ± 2.71	12.33 ± 0.80	1.67 ± 0.32
大腸	1.87 ± 0.42	5.03 ± 0.42	13.49 ± 3.82	1.78 ± 0.79
胃内容物 ¹⁾	0.79 ± 0.30	0.56 ± 0.13	1.38 ± 0.88	0.11 ± 0.02
小腸内容物 ¹⁾	1.71 ± 0.29	4.30 ± 1.34	9.01 ± 1.25	1.02 ± 0.34
大腸内容物 ¹⁾	0.71 ± 0.09	1.45 ± 0.14	18.22 ± 0.64	1.86 ± 0.86
投与部位 ^{1),2)}	32.30 ± 11.57	16.77 ± 9.28	15.72 ± 2.25	1.22 ± 0.43

(n = 3, 平均±標準偏差), 1) 投与量に対する分布率(%), 2) 眼球を含む眼球周囲組織



図へ-4 雄ラットに³H-LEV 2 μg/匹を単回点眼投与したときの組織内放射能濃度

ラットに対する混餌投与による反復投与毒性試験において 40 及び 160 mg/kg の高用量群で副腎皮質の脂肪化が認められている（78 頁参照）。この脂肪化は対照群においても認められており、組織像においてもレボカバスチン群と顕著な差異はなく、本薬物に特異的なものではないと判断された。本薬の場合はおそらく中枢神経系への作用に関連したものと推察され、副腎皮質への刺激伝達系を変化させる結果、脂肪のターンオーバーを変化させると考えられる。しかしながら、副腎毒性を示唆するような特異的な病理組織学的変化は認められていない。さらに臨床最高用量（体重 60 kg として 2 μg/kg/日）よりも高用量でのウサギに対する点眼投与（約 120～170 μg/kg/日）による 6 カ月間の反復投与毒性試験（85 頁参照）においては、副腎などの臓器に毒性所見は認められなかった。

腎臓についても、本試験の投与量よりはるかに高用量の 20 mg/kg/日をラットに 3 カ月間強制経口投与した試験（81 頁参照）並びに前述のウサギに対する 6 カ月間点眼投与試験において、毒性所見は認められなかった。したがって、点眼投与による臨床投与量では薬物の消失が遅い腎臓に対しても本剤投与の影響は少ないものと考えられる。現に臨床試験においても、腎機能に関する血液化学的検査値及び尿検査値に異常所見は認められなかった（285 頁参照）。

雌雄のラットに³H-塩酸レボカバスチン 2.5 mg/kg (1.2 あるいは 2.4 MBq/mg) を単回経口投与した場合の組織内分布パターンは眼球周囲組織を除き、点眼投与した場合と大きく変わらなかった。また、分布パターンに顕著な性差はみられなかった。点眼及び経口のいず

れの投与においてもハーダー氏腺及び頸下腺の放射能濃度が高かつたが、血漿中濃度に対するこれらの組織内濃度の比を両投与で比較すると、点眼投与の方が明らかに高かつた（表へ-4）。これはハーダー氏腺及び頸下腺が投与部位周辺に位置する組織であることが一因となっているものと思われた。

表へ-4 雄ラットに³H-LEVを単回経口あるいは点眼投与したときの
血漿中濃度に対する組織内濃度の比

投与後 時間	点眼		経口	
	ハーダー氏腺	頸下腺	ハーダー氏腺	頸下腺
1時間	6.2	9.5	1.7	1.1
8時間	8.6	21.0	3.0	1.2

2) 眼組織内濃度

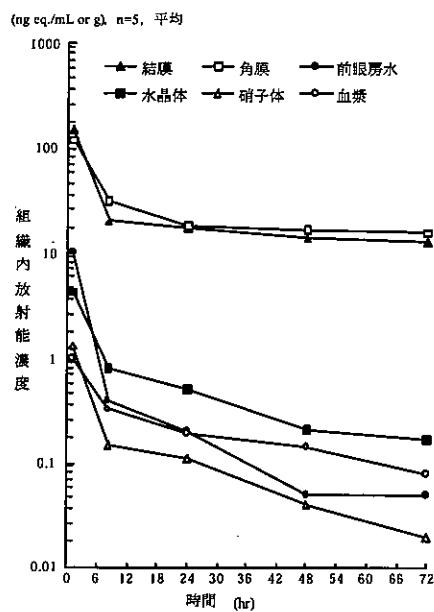
①単回投与

雄ウサギに³H-塩酸レボカバスチンの0.1%懸濁液を両眼に5μLずつ滴下して、10μg/匹(520.6MBq/mg)を単回点眼投与した。このときの眼組織内の放射能濃度を、表へ-5及び図へ-5に示した。

投与部位である結膜及び角膜の放射能濃度が最も高く、次いで虹彩、毛様体、強膜、前眼房水の順に放射能の分布がみられた。硝子体及び水晶体では血漿と同じ程度の濃度であった。眼組織内放射能は、投与8時間後までは血漿と平行して減衰したが、それ以降の結膜及び角膜からの消失は血漿よりも緩やかであった。

表へ-5 雄ウサギに³H-LEV 10μg/匹を単回点眼投与したときの
眼組織内放射能濃度(n = 5, 平均±標準偏差)

組織	組織内放射能濃度 (ng eq./mL 又は g)				
	1時間	8時間	24時間	48時間	72時間
結膜	152.10 ± 46.10	20.60 ± 9.71	17.60 ± 7.29	14.07 ± 6.09	12.99 ± 5.70
角膜	119.56 ± 38.56	31.59 ± 16.97	18.61 ± 5.33	16.79 ± 3.07	15.87 ± 3.70
毛様体	31.85 ± 6.67	2.41 ± 1.22	1.67 ± 0.71	1.11 ± 0.42	1.04 ± 0.43
虹彩	62.15 ± 11.89	3.88 ± 1.54	2.08 ± 0.84	1.39 ± 0.26	1.29 ± 0.32
前眼房水	10.28 ± 3.46	0.40 ± 0.24	0.20 ± 0.07	0.05 ± 0.02	0.05 ± 0.01
強膜	14.08 ± 2.99	3.94 ± 2.06	3.16 ± 0.71	2.09 ± 0.46	1.88 ± 0.24
網膜脈絡膜	6.63 ± 1.96	1.12 ± 0.44	0.61 ± 0.27	0.35 ± 0.16	0.27 ± 0.09
視神經	3.43 ± 0.90	0.62 ± 0.24	0.28 ± 0.13	0.26 ± 0.13	0.21 ± 0.04
水晶体	4.28 ± 0.47	0.80 ± 0.40	0.52 ± 0.15	0.21 ± 0.07	0.17 ± 0.05
硝子体	1.31 ± 0.24	0.15 ± 0.03	0.11 ± 0.04	0.04 ± 0.02	0.02 ± 0.01
外眼筋	7.72 ± 1.47	1.27 ± 0.52	0.94 ± 0.21	0.81 ± 0.23	0.60 ± 0.13
血漿	1.00 ± 0.18	0.33 ± 0.10	0.19 ± 0.02	0.14 ± 0.03	0.08 ± 0.02



図へ-5 雄ウサギに³H-LEV 10 μg/匹を単回点眼投与したときの眼組織内放射能濃度

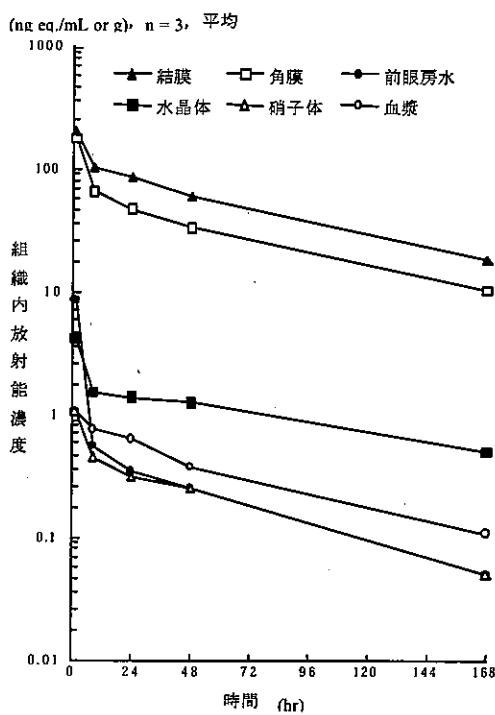
②反復投与

雄ウサギに³H-塩酸レボカバスチン 10 μg/匹(520.6あるいは290.8 MBq/mg)を1日1回、21日間反復点眼投与したときの眼組織内放射能濃度分布を表へ-6に示した。また、最終投与後の眼組織内放射能濃度を図へ-6に示した。単回点眼投与後並びに反復点眼投与時の7回目、14回目及び21回目投与後24時間値を比べると、各組織とも7回目投与後には単回投与後の約2~4倍ほどに上昇したが、14回目投与及び21回目投与後の濃度はほぼ等しかった。また、21回目投与後、組織から放射能は緩やかではあるが、経時的に減少した。最終投与168時間後の結膜及び角膜中濃度は、最終投与1時間後のそれぞれ約9%及び6%までに減衰していた。

表へ-6 雄ウサギに³H-LEV 10 μg/匹を1日1回、21日間反復点眼投与したときの眼組織内放射能濃度(n = 3, 平均±標準偏差)

組織	組織内放射能濃度 (ng eq./ml 又は g)						
	7回-24時間	14回-24時間	21回-1時間	21回-8時間	21回-24時間	21回-48時間	21回-168時間
結膜	54.29 ± 8.38	69.97 ± 20.65	201.41 ± 38.00	104.44 ± 11.77	88.02 ± 20.49	59.93 ± 13.20	18.51 ± 4.54
角膜	37.20 ± 5.49	42.20 ± 4.31	178.03 ± 33.94	66.78 ± 5.61	47.86 ± 8.38	33.70 ± 4.99	10.33 ± 2.98
毛様体	5.25 ± 1.69	7.50 ± 1.64	20.18 ± 4.29	15.12 ± 2.90	9.79 ± 1.12	7.42 ± 0.82	1.84 ± 0.41
虹彩	NT	NT	63.80 ± 7.00	12.89 ± 2.40	10.03 ± 1.44	7.03 ± 1.57	0.81 ± 0.17
前眼房水	0.33 ± 0.04	0.34 ± 0.07	8.63 ± 2.00	0.57 ± 0.15	0.35 ± 0.04	0.26 ± 0.07	0.05 ± 0.02
強膜	NT	NT	28.17 ± 4.04	18.86 ± 3.92	11.31 ± 1.41	8.39 ± 1.18	3.38 ± 0.77
網膜脈絡膜	NT	NT	8.48 ± 1.35	4.94 ± 0.72	3.28 ± 0.61	2.30 ± 0.41	0.17 ± 0.04
視神経	NT	NT	3.43 ± 0.90	1.69 ± 0.31	1.56 ± 0.30	1.34 ± 0.25	0.95 ± 0.51
水晶体	NT	NT	4.26 ± 0.71	1.57 ± 0.25	1.41 ± 0.25	1.27 ± 0.15	0.52 ± 0.11
硝子体	NT	NT	1.08 ± 0.19	0.47 ± 0.13	0.32 ± 0.06	0.26 ± 0.06	0.05 ± 0.02
外眼筋	NT	NT	8.60 ± 2.48	5.13 ± 0.56	2.93 ± 0.34	2.15 ± 0.21	0.59 ± 0.17
血漿	0.82 ± 0.14	0.70 ± 0.09	1.09 ± 0.17	0.76 ± 0.11	0.65 ± 0.08	0.38 ± 0.06	0.11 ± 0.01

NT: 測定せず



図へ-6 雄ウサギに³H-LEV 10 µg/匹を1日1回、21日間反復点眼投与したときの最終点眼後の眼組織内濃度

このように結膜及び角膜に点眼後長時間にわたって高濃度の放射能が分布したことの一因としてトリチウム水の残留が懸念されたため、最終投与24時間後に得られた結膜及び角膜の凍結乾燥前後の放射能濃度を比較した。その結果、凍結乾燥処理後においても約95%がいずれの組織内にも残っており、トリチウム水の残留ではなかった（表へ-7）。さらにこのときの結膜及び角膜に分布した放射能について薄層クロマトグラフによる分析を試みたところ、結膜においては約75%が未変化体のままであることが示された。一方、角膜では未変化体と考えられる放射能は10%未満であった。

表へ-7 雄ウサギに³H-LEV を1日1回21日間反復点眼投与した際の最終点眼24時間後の結膜及び角膜の凍結乾燥処理前後の放射能濃度の比較（n=5, 平均±標準偏差）

組織	処理前 ¹⁾	処理後 ¹⁾	処理後/処理前 ²⁾
結膜	64.13 ± 12.86	60.79 ± 12.20	94.81 ± 1.28
角膜	39.72 ± 2.79	37.57 ± 2.63	94.59 ± 1.99

1) ng eq./g; 2) %

モルモットを用いたヒスタミン誘発の血管透過性亢進の抑制率を指標としてレボカバスチン点眼剤の前処置時間について検討した試験において、ヒスタミン誘発の24時間前までの本薬の前投与によって血管透過性亢進の有意な抑制が認められている。本剤の薬効発現部位である結膜に特異的に高濃度の薬物が未変化体

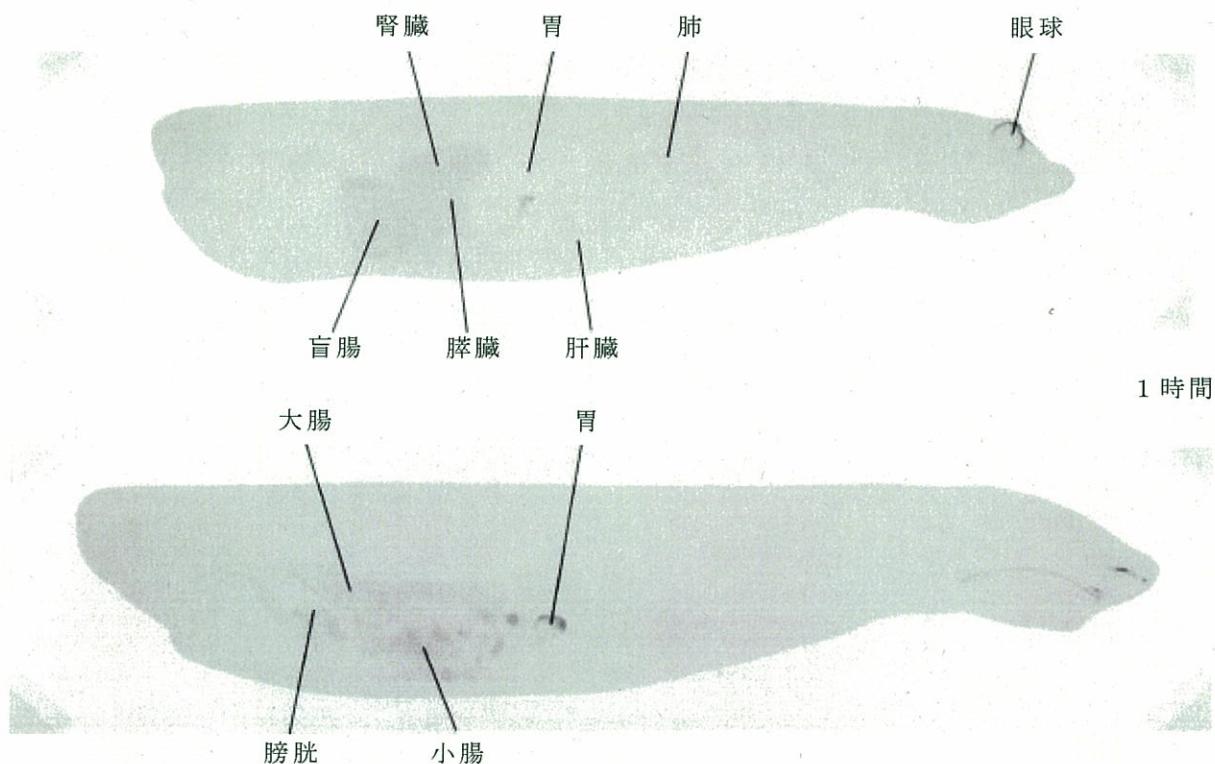
のまま長時間にわたって分布することは、薬効の持続性と相關するものと考えられた。また、結膜に高濃度の未変化体が親和性を示した一因としては、投与局所であったこととヒスタミン H₁受容体への結合が考えられた。なお、ウサギに対する点眼投与による4週間(300 μg/匹/日)及び6カ月間(200及び400 μg/匹/日)の反復投与毒性試験(85~87頁参照)

において、眼組織に毒性所見は認められなかった。

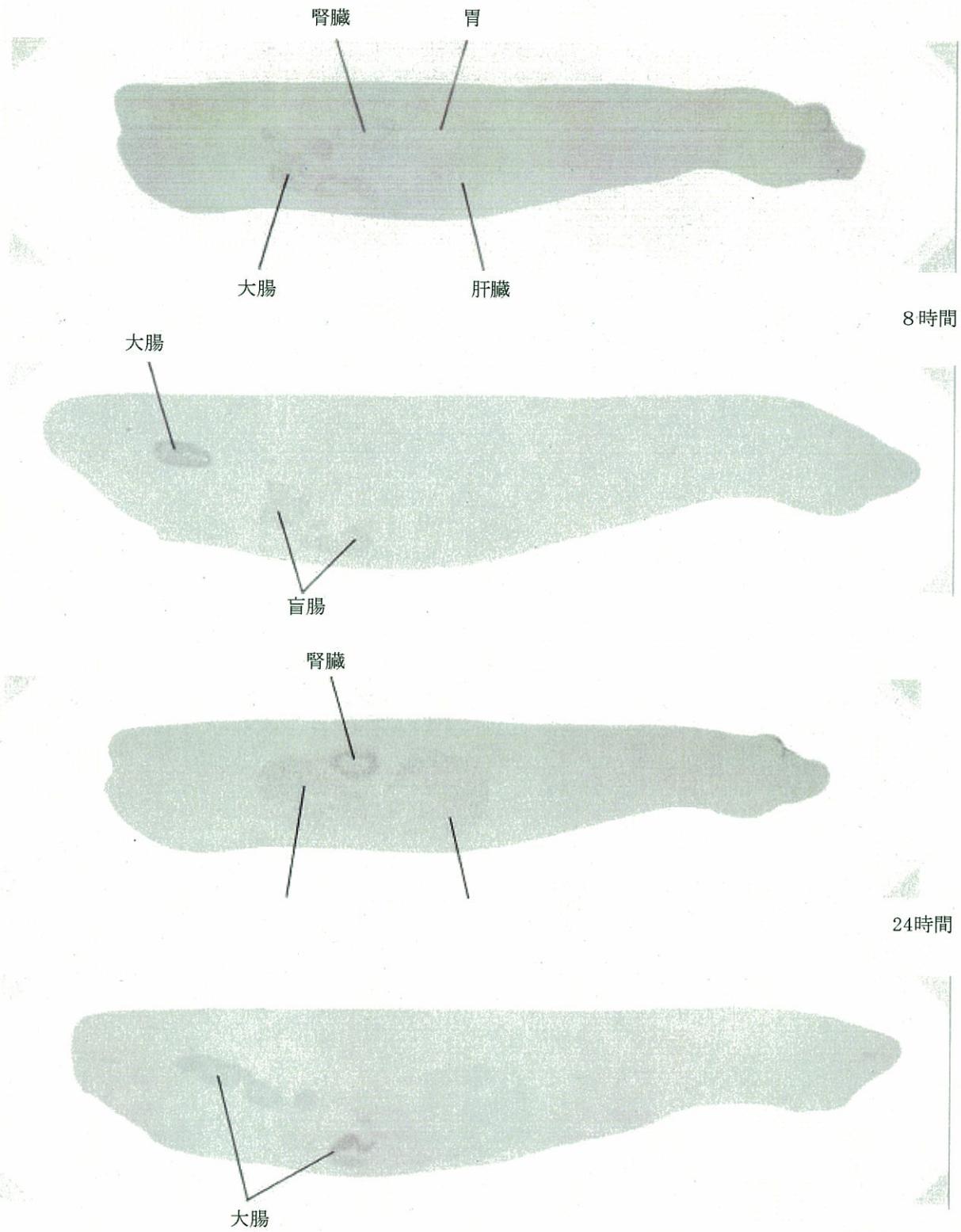
3) オートラジオグラフィー

①全身オートラジオグラフィー

雄ラットに³H-塩酸レボカバスチン 2 μg/匹(627.0 MBq/mg)を単回点眼投与し、投与1, 8及び24時間後の全身オートラジオグラフを作製し、組織分布について検討した(図へ-7a, 7b)。投与部位である眼及びその周囲に高濃度の放射能が分布した。放射能は経時的に減衰したが、眼には24時間後でも放射能の分布がみられた。また、鼻腔内にも高濃度の放射能の分布がみられ、薬液の一部が鼻涙管を経て鼻腔内へ移行することが示された。



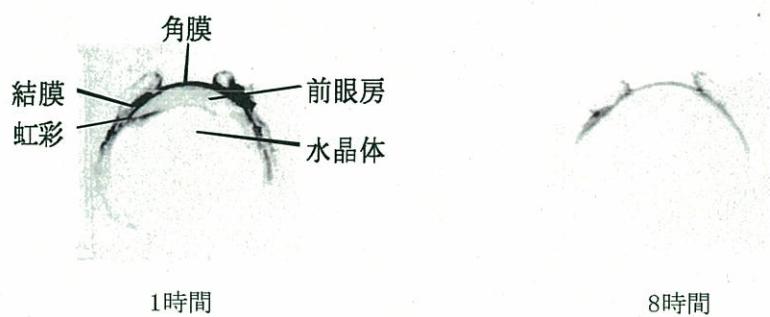
図へ-7a 雄ラットに³H-LEV 2 μg/匹を単回点眼投与 1時間後の全身オートラジオグラフ
(比放射能: 627.0 MBq/mg, 露出条件: 冷蔵庫内(4°C)で2~3ヶ月間)



図ヘ-7b 雄ラットに³H-LEV 2 μ g/匹を単回点眼投与8及び24時間後の全身オートラジオグラフ
(比放射能: 627.0 MBq/mg, 露出条件: 冷蔵庫内(4°C)で2~3ヵ月間)

②眼セミ・ミクロオートラジオグラフィー

雄ウサギに³H-塩酸レボカバスチンの0.1%懸濁液を両眼に50μLずつ滴下して、100μg/匹(520.6MBq/mg)を単回点眼投与した。投与1及び8時間後の眼セミ・ミクロオートラジオグラフを作製し、図へ-8に示した。点眼1時間後では、結膜及び角膜に顕著な放射能の分布がみられ、わずかではあるが前眼房への放射能の取り込みも観察された。水晶体や硝子体など、その他の部分への放射能の分布は、みられなかった。8時間後においても結膜及び角膜には放射能が分布していたが、前眼房への放射能は減少し、黒化はほとんどみられなかった。



図へ-8 雄ウサギに³H-LEV 100 μg/匹を単回点眼投与1及び8時間後の
眼のセミ・ミクロオートラジオグラフ
(比放射能: 520.6 MBq/mg, 露出条件: 冷蔵庫内(4°C)で1~2ヵ月間)

4) 胎盤及び胎児への移行

妊娠20日目の雌ラットに³H-塩酸レボカバスチン2.5mg/kg(1.31MBq/mg)を単回経口投与したときの親動物及び胎児の体液並びに組織中のNVR濃度及び未変化体濃度をラジオ-HPLCで測定し、表へ-8に示した。投与後、放射能は親動物の組織及び胎児へ速やかに移行し、投与0.5時間後には平衡に達した。親動物の血中濃度と胎児中濃度はほぼ等しい濃度で推移し、約7時間の半減期で消失した。各組織中NVR濃度は胎盤膜が最も高く、羊水中濃度が最も低かった。胎盤中濃度は胎児中濃度よりやや高く推移し、その他の組織中濃度は胎児組織とほぼ等しい濃度であった。親動物及び胎児の組織並びに体液中の放射能のほとんどが、未変化体によるものであった。

また、妊娠18日目の雌ラットに³H-塩酸レボカバスチン2.5mg/kg(55.13MBq/mg)を単回経口投与し、投与1, 4及び24時間後の全身オートラジオグラフを作製し、検討した。全身オートラジオグラフは組織内放射能分布試験の結果と同様な分布パターンを示しており、放射能は胎児に容易に移行し、親動物の血液とほぼ等しい濃度であった。

雄ラットにおける点眼投与後の組織分布パターンは、投与局所周囲組織の濃度が高いことを除くと、雌雄のラットへの経口投与時と顕著な差はなく、ほぼ同様の分布パターンであった(161~162頁参照)。このことから妊娠ラットに本薬を

点眼投与した場合も、経口投与後と同様の分布を示すものと考えられ、胎盤及び胎児へは速やかに移行し、母獣の血中濃度とほぼ同じ濃度を示すものと考えられる。

表へー8 妊娠20日目の雌ラットに³H-LEV 2.5 mg/kgを単回経口投与したときの親動物及び胎児の組織中放射能濃度($n = 1$, $\mu\text{g eq.}/\text{mL}$ 又は g)

時間(h)	0.5		1		2		4		8		24	
	NVR	UD	NVR	UD	NVR	UD	NVR	UD	NVR	UD	NVR	UD
血漿(親動物)	1.20	1.21	1.06	1.21	1.45	1.46	1.04	1.06	0.799	0.833	0.140	0.143
血液(親動物)	1.47	NT	1.26	NT	1.58	NT	1.15	NT	0.854	NT	0.170	NT
血液(胎児)	0.985	NT	1.07	NT	1.34	NT	1.09	NT	0.930	NT	0.152	NT
羊水	0.429	0.443	0.593	0.693	1.28	1.46	0.793	1.08	0.611	0.649	0.143	0.177
卵巣	1.41	NT	1.29	NT	1.65	NT	1.28	NT	1.03	NT	0.315	NT
胚胎膜	1.42	NT	1.91	NT	2.49	NT	2.20	NT	1.86	NT	0.474	NT
子宮	0.913	1.07	0.669	1.06	1.12	1.19	1.20	1.24	0.720	0.768	0.169	0.193
胎盤	1.39	1.43	1.41	1.51	1.78	1.79	1.39	1.55	1.02	1.03	0.211	0.251
胎児	1.08	1.09	1.04	0.944	1.32	1.33	1.06	1.04	0.750	0.754	0.155	0.189
乳腺	1.04	1.17	1.04	1.22	1.20	1.20	1.15	1.19	0.707	0.713	0.234	0.212

NT : 測定せず, NVR : 非揮発性放射能濃度, UD : 未変化体濃度

5) 血漿蛋白質との結合

①血漿蛋白結合率及び血球移行率

雄ラット、雄イヌ及び健常人男性から得られた血漿に³H-塩酸レボカバスチン(10 ng/mL)を添加した場合の血漿蛋白結合率を平衡透析法で測定し、その結果を表へー9に示した。蛋白結合率はラット、イヌ及びヒトでそれぞれ 53.5, 47.3及び 54.7 %でほぼ等しかった。また、血球移行率はそれぞれの動物種で 47.3, 54.5及び 51.9 %であった。また、ヒトの各種精製血漿蛋白質を用いた試験で、ヒトにおいてはアルブミンが主結合蛋白であることが明らかとなった。

表へー9 レボカバスチンの *in vitro* での血漿蛋白結合率(平均±標準偏差)

	ラット($n = 4$)	イヌ($n = 4$)	ヒト($n = 5$)
蛋白結合率(%)	53.51 ± 1.19	47.25 ± 1.61	54.74 ± 1.56
血球移行率(%)	47.28 ± 2.68	54.50 ± 2.82	51.92 ± 1.93

②他剤との相互作用

10 ng/mLの³H-塩酸レボカバスチンを含んだヒトの血漿に、イミプラミンやワーファリンなどの10種類の薬物を、終濃度が臨床での最高血漿中濃度^{1)~4)}となるように添加してレボカバスチンの血漿蛋白結合率を測定した。また、レボカバスチンの濃度(10 ng/mL)は、海外で実施した臨床第I相試験⁶⁾(0.2 mg/日の14日間反復点鼻投与)における最終投与後の最高血漿中濃度(11.5 ng/mL)を基準に設定した。

高濃度(100 μg/mL)のトルブタミド、ワーファリン及びスルファメタジンの添加によりレボカバスチンの血漿蛋白結合率は、わずか2~4%ほど減少した($p < 0.001$)。しかしながらレボカバスチンの蛋白結合率が約55%であることから臨床上、問題とはならないと考えられた(表へ-10)。また、試験した他の薬物では、蛋白結合率は変化しなかった。

更にイミプラミンやワーファリンなどの6種類の薬物(添加濃度は有効血中濃度域の平均濃度^{1)~3), 5)}を基準に設定)を含むヒト血漿に塩酸レボカバスチン(50 ng/mL:本薬の影響をより明確にするため、臨床の最高血漿中濃度の約5倍に設定)を添加し、それらの薬物の蛋白結合率を測定したが、有意な変化はみられず、レボカバスチンは他の薬物の蛋白結合に影響を及ぼさなかった(表へ-11)。

表へ-10 ヒト血漿中における塩酸レボカバスチン(10 ng/mL)の蛋白結合率に対する他剤の影響($n = 4$, 平均±標準偏差)

添加薬物	(血漿中濃度)	蛋白結合率(%)
—		55.41 ± 0.77 ¹⁾
イミプラミン	(200 ng/mL)	55.56 ± 0.70
プロプラノロール	(100 ng/mL)	54.97 ± 0.85
ジフェニルヒダントイン	(20 μg/mL)	54.57 ± 0.99
ワーファリン	(100 μg/mL)	51.80 ± 0.68 ^{**}
ジアゼパム	(3 μg/mL)	55.34 ± 0.60
トルブタミド	(100 μg/mL)	52.73 ± 1.34 ^{**}
シメチジン	(5 μg/mL)	55.31 ± 0.70
インドメタシン	(3 μg/mL)	55.85 ± 0.63
スルファメタジン	(100 μg/mL)	53.41 ± 1.01 ^{**}
ケトコナゾール	(15 μg/mL)	55.85 ± 0.45

1) n = 16, **: p < 0.001, Studentのt検定

- Ritschel, W. A.: In "Handbook of Basic Pharmacokinetics", 2nd edition (Ed. W.A. Ritschel). Drug Intelligence Publications, Inc., Hamilton (IL, USA), 1982.
- Pribor, H., Morrell, G. and Scherr, G.: In "Drug Monitoring and Pharmacokinetic Data", (Ed. H.C. Pribor, G. Morrell and G. Scherr), Pathotex Publishers, Inc., Park Forest South (IL, USA), 1980.
- Sadée, W. and Beelen, G.: In "Drug Level Monitoring, Analytical Techniques, Metabolism and Pharmacokinetics", (Ed. W. Sadée and G. C. M. Beelen), John Wiley & Sons, New York, 1980.
- Daneshmend, T., Warnock, D., Ene, M., Johnson, E., Potten, M., Richardson, M. and Williamson, P.: Influence of food on the pharmacokinetics of ketoconazole. Antimicrob. Agents Chemother. 25, 1-3 (1984)
- Heel, R., Brogden, R., Carmine, A., Morley, P., Speight, T. and Avery, G.: Ketoconazole: a review of its therapeutic efficacy in superficial and systemic fungal infections. Drugs 23, 1-36 (1982).
- Heykants, J., Van Peer, A., Woestenborghs, R., Geuens, I., Rombaut, N. and Vanden Bussche, G.: The absorption and plasma levels of levocabastine (R 50 547) after single and multiple intranasal application of the nose spray formulation to healthy subjects. N 40325, ヤンセン社資料, 1984

表へー11 ヒト血漿中における他剤の蛋白結合率に対する塩酸レボカバスチン(50 ng/mL)の影響
(n = 4あるいは8, 平均±標準偏差)

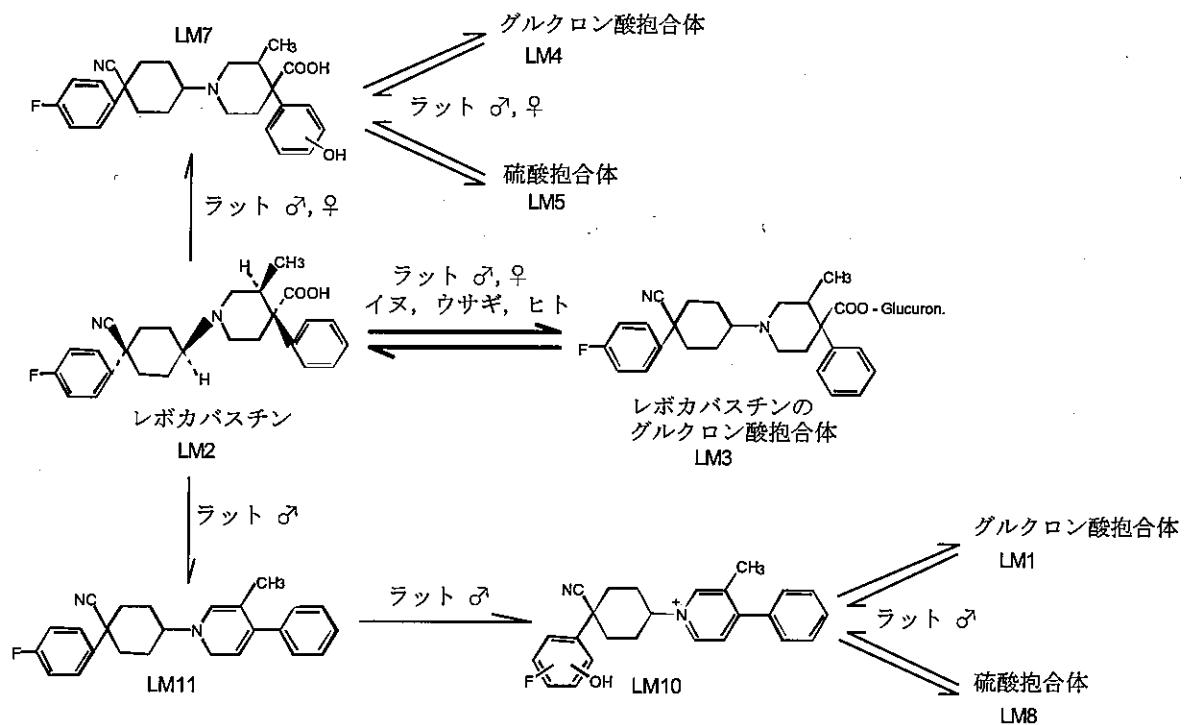
薬物	(血漿中濃度)	レボカバスチン (ng/mL)	蛋白結合率 (%)
イミプラミン	(0.1 μg/mL)	0	88.74 ± 0.73
イミプラミン	(0.1 μg/mL)	50	88.36 ± 0.46
プロプラノロール	(50 ng/mL)	0	85.89 ± 0.30
プロプラノロール	(50 ng/mL)	50	86.82 ± 0.72
ジフェニルヒダントイン	(10 μg/mL)	0	85.20 ± 0.28
ジフェニルヒダントイン	(10 μg/mL)	50	85.54 ± 0.30
ワーファリン	(5 μg/mL)	0	98.77 ± 0.04
ワーファリン	(5 μg/mL)	50	98.65 ± 0.18
ケトコナゾール	(5 μg/mL)	0	98.89 ± 0.09
ケトコナゾール	(5 μg/mL)	50	98.90 ± 0.04
ジアゼパム	(0.5 μg/mL)	0	98.90 ± 0.06
ジアゼパム	(0.5 μg/mL)	50	98.89 ± 0.02

(3) 代謝

動物に点眼可能な投与量は微量であるため、代謝に関する検討は経口投与で行った。

1) 代謝経路

雌雄のラット、雄イヌ 及び雌ウサギ に³H-塩酸レボカバスチンを単回経口投与したとき、尿、糞並びに胆汁中に排泄された代謝物から推定される代謝経路を図へー9に示した。主要な代謝経路は、未変化体のエステル型のグルクロン酸抱合(LM3)であった。その他にも少量ながら、芳香族水酸化(LM7)及びそのグルクロン酸(LM4)並びに硫酸抱合(LM5)、脱炭酸を伴うピペリジン環の酸化(LM11)及びこれに続くフルオロフェニル基の水酸化(LM10)などが推定された。また、健常人男性に³H-塩酸レボカバスチンを経口投与した後の尿から LM3が検出された (178~179頁参照)。



図へー9 雌雄ラット、雄イヌ、雌ウサギ及び健常人男性の尿、糞並びに胆汁中の代謝物から推定されたレボカバスチンの代謝経路

2) 血中の代謝物

³H-塩酸レボカバスチンを単回経口投与し、血漿中の NVR濃度に対する未変化体濃度の割合を求めた。雌ラットでは、全時点で 90 %以上であり、雄ラット 及び雄イヌ ではこれより低かった。また、血漿中のNVRのAUCに対する未変化体のAUCの割合は雌ラットでは 90 %以上であり、雄ラット及び雄イヌでは約 85 %であった。これらのことからいずれの動物においても血漿中では、大部分が未変化体で存在することが示された。

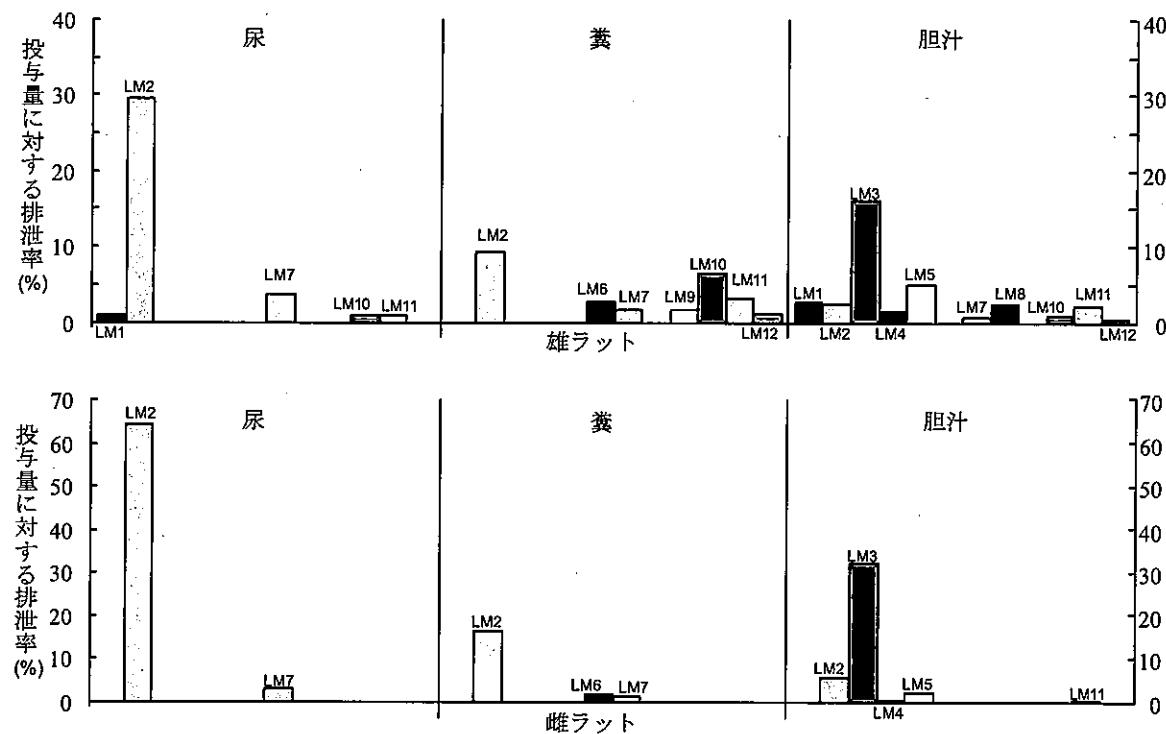
3) 尿、胆汁及び糞中の代謝物

³H-塩酸レボカバスチンを雌雄のラットに単回経口投与した後に尿、胆汁及び糞中へ排泄された代謝物の組成を図へー10に示した。

雌ラットでは尿及び糞中代謝物のほとんどが未変化体であり、投与量の80 %を上回った。しかしながら雄ラットにおいては未変化体は投与量の約 40 %に過ぎず、LM10や LM7などの10 %以下の微量な代謝物が数種類検出され、ラットにおいては代謝能に性差が存在することが示された。また、雄イヌ 及び雌ウサギ の尿及び糞中に排泄された代謝物は、その90 %以上が未変化体であり、未変化体のグルクロン酸抱合体であるLM3が尿中に1~2 %程度みられただけであった。

胆汁中の主代謝物は、雌雄いずれのラットにおいても LM3であったが、雌では胆汁中放射

能の約75%に相当したのに対し、雄では約30%であった。雌では、LM3以外には未変化体及びLM5が検出されたが、雄ではそれらの他にLM1, LM4, LM8, LM11などの、雌よりも多数の代謝物が検出された。また、尿、胆汁及び糞中の代謝物の組成からラットでは胆汁中に排泄されたLM3が腸内の微生物などによって加水分解され、未変化体に戻って再吸収されるものと考えられた。



図H-10 ラットの尿、糞及び胆汁中代謝物の組成

4) 肝薬物代謝酵素系に対する作用

雄ラットに塩酸レボカバスチン 41.5 mg/kgを1日1回、7日間反復経口投与することにより、肝ミクロソーム画分の薬物代謝酵素系に及ぼす影響について検討した。塩酸レボカバスチンは検討したいずれの肝薬物代謝酵素活性にも影響を及ぼさなかった(表H-12)。

表へー12 雄ラットにLEV(41.5 mg/kg/日)あるいはフェノバルビタール(0.1 %給水)を7日間反復経口投与したときの肝薬物代謝酵素系に及ぼす影響(平均士標準偏差)

測定項目	対照群 (n=11)	LEV投与群 (n=5)	フェノバルビタール投与群 (n=6)
体重 (g)	319 ± 17	302 ± 19	290 ± 19**
肝重量(体重に対する) (g 肝/100g 体重)	4.37 ± 0.23	4.29 ± 0.24	5.12 ± 0.25***
ミクローム蛋白 (mg/g 肝)	19.1 ± 1.7	18.9 ± 1.3	23.7 ± 1.4***
升クローム P-450 nmoles/mg 蛋白	0.924 ± 0.143	0.789 ± 0.048	1.805 ± 0.190***
升クローム b5 nmoles/mg 蛋白	0.500 ± 0.071	0.464 ± 0.022	0.757 ± 0.062***
升クローム c-還元酵素 nmoles/min/mg 蛋白	74.1 ± 21.1	68.3 ± 15.6	137 ± 24***
アニリン水酸化 nmoles/min/mg 蛋白	0.33 ± 0.05	0.33 ± 0.05	0.54 ± 0.18**
N,N-DMA O-脱メチル化 nmoles/min/mg 蛋白	4.85 ± 1.17	4.29 ± 0.34	13.6 ± 3.9***
p-NA O-脱メチル化 nmoles/min/mg 蛋白	1.85 ± 0.25	1.70 ± 0.18	6.15 ± 0.90***
7-EC O-脱エチル化 nmoles/min/mg 蛋白	1.02 ± 0.22	0.95 ± 0.30	3.78 ± 0.94***
4-NP グルクロン酸抱合 nmoles/min/mg 蛋白	2.20 ± 0.74	1.63 ± 0.34	3.01 ± 0.82

** p: ≤ 0.01, ***: p ≤ 0.001, 対応のないStudentの t 検定

DMA:ジメチルアセリン, NA:ニトロアニソール, EC:エキシケマリン, NP:ニトロフェノール

(4) 排泄

1) 尿及び糞中への排泄

雄ラットに³H-塩酸レボカバスチン2 μg/匹(520.5 MBq/mg)を単回点眼投与したときの尿及び糞中排泄率を表へー13に示した。点眼投与 96時間後までの尿及び糞中への放射能の排泄率は、それぞれ投与量の約 35及び 55 %であり、尿及び糞を合わせると約90 %であった。

表へー13 雄ラットに³H-LEV 2 μg/匹を単回点眼投与したときの尿及び糞中排泄率(投与量%, n = 5, 平均士標準偏差)

試料	時間(h)	排泄率	試料	時間(h)	排泄率
尿 ¹⁾	0 ~ 3	5.13 ± 0.55	糞	0 ~ 6	0.78 ± 0.39
	0 ~ 6	10.27 ± 1.87		0 ~ 24	22.56 ± 3.33
	0 ~ 24	26.00 ± 2.86		0 ~ 48	42.45 ± 5.05
	0 ~ 48	31.41 ± 3.18		0 ~ 72	49.35 ± 3.16
	0 ~ 72	33.48 ± 3.20		0 ~ 96	55.52 ± 2.87
	0 ~ 96	34.45 ± 3.15			
尿+糞	0 ~ 96	89.97 ± 2.10			
Whole body ²⁾	96	8.86 ± 0.94			

1): 72~96時間尿には、ケージの洗液も含まれる

2): 試験終了時に屠殺し、屍体を溶解した

³H-塩酸レボカバスチン 2.5 mg/kgを雌雄のラット(3.03 MBq/mg) 及び雌ウサギ(1.84 M Bq/mg) に、また、0.2 mg/kg(3.03 MBq/mg)を雄イヌ に単回経口投与した後に、尿及び糞中へ排泄された放射能の排泄率を表へー14に示した。

表へ-14 ^3H -LEVをラット、イヌ及びウサギに単回経口投与したときの
尿及び糞中への排泄率(投与量%, 平均土標準偏差)

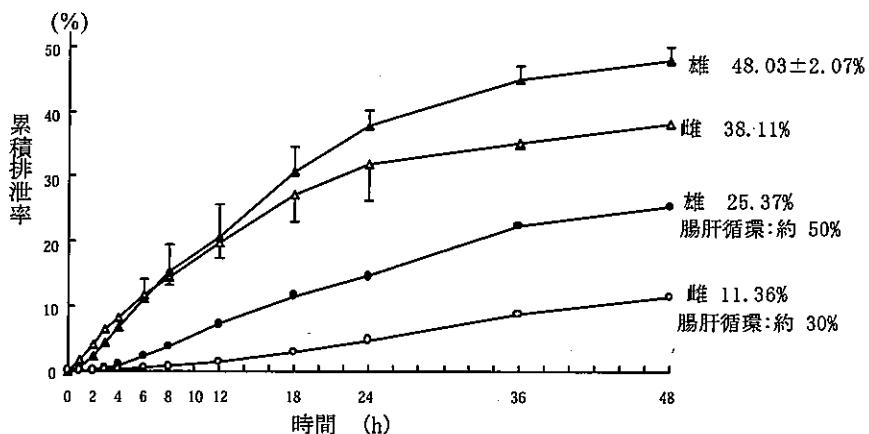
試料	時間(h)	ラット (2.5 mg/kg)		雄イヌ (n=3) (0.2 mg/kg)	雌ウサギ (n=3) (2.5 mg/kg)
		雄 (n=5)	雌 (n=5)		
尿	0 ~ 4	9.89 ± 2.29	9.72 ± 5.76	-	-
	4 ~ 8	5.55 ± 3.36	12.91 ± 2.96	-	-
	8 ~ 24	20.17 ± 4.31	41.22 ± 10.12	17.97 ± 2.88 ²⁾	38.22 ± 5.00 ²⁾
	24 ~ 48	3.12 ± 0.61	4.45 ± 0.54	5.78 ± 1.25	10.96 ± 5.49
	48 ~ 72	0.69 ± 0.13	0.50 ± 0.27	2.22 ± 0.51	2.19 ± 1.21
	72 ~ 96	0.35 ± 0.14	0.27 ± 0.18	0.84 ± 0.37	0.36 ± 0.15
	96 ~ 168	-	-	0.59 ± 0.26	-
糞	0 ~ 96	39.77 ± 5.61	69.08 ± 4.24	27.40 ± 2.07 ³⁾	51.72 ± 11.20
	0 ~ 24	37.94 ± 5.78	19.47 ± 2.65	38.84 ± 5.28	38.27 ± 13.02
	24 ~ 48	7.71 ± 2.44	4.97 ± 1.77	18.61 ± 1.33	5.61 ± 1.20
	48 ~ 72	1.56 ± 0.38	1.01 ± 0.53	8.17 ± 2.40	1.26 ± 0.43
	72 ~ 96	0.76 ± 0.09	0.34 ± 0.13	2.09 ± 0.65	0.41 ± 0.08
	96 ~ 168	-	-	1.14 ± 0.03	-
総排泄率 ¹⁾		0 ~ 96	47.96 ± 5.13	25.79 ± 1.89	68.86 ± 6.32 ²⁾
		0 ~ 96	88.01 ± 2.31	95.67 ± 3.04	45.56 ± 12.78
		0 ~ 96	96.54 ± 5.37 ³⁾	97.48 ± 4.46	

1): ケージの洗液も含む。2): 0~24h 3): 0~168h

雌ラットでは投与 96時間後までの総排泄率は約 96 %であったが、雄ラットではやや遅れ約 88 %の排泄であった。雄ラットでは雌よりも胆汁排泄及び腸肝循環が多く行われていること(図へ-11参照)が、雄ラットで排泄が遅れることの一因となっているものと考えられた。また、雄ラットにおける排泄は点眼投与と変わらなかった。雄イヌでは投与168時間後までに約 97 %が排泄され、雌ウサギにおける 96時間後までの総排泄率は約 97 %であった。

2) 胆汁中排泄及び腸肝循環

胆管にカニューレを挿入した雌雄のラットに対して ^3H -塩酸レボカバスチン 2.5 mg/kg (3.03 MBq/mg)を単回経口投与したときの胆汁中排泄率、また、 ^3H -塩酸レボカバスチン 2.5 mg/kg (3.03 MBq/mg)を単回経口投与したラット(ドナー)に挿入した胆管カニューレを十二指腸内に留置したラット(アクセプター)における胆汁中排泄(腸肝循環)を図へ-11に示した。胆汁中排泄率は、雌雄のラットでそれぞれ投与量の約 38 %及び 48 %であった。また、腸肝循環は雄ラットで多く行われており、雌雄のラットで胆汁中へ排泄された放射能のそれぞれ約30 %及び 50 %が腸肝循環を受けた。



図へ-11 ラットに³H-LEV 2.5 mg/kgを単回経口投与したときの胆汁中排泄率及び腸肝循環(平均+/-標準偏差)

胆汁中排泄：雄；0～8時間 n = 4, 12～48時間 n = 3

雌；0～18時間 n = 5, 24時間 n = 4, 36時間 n = 3, 48時間 n = 2

腸肝循環：雄；0～24時間 n = 2, 24～48時間 n = 1, 雌；0～48時間 n = 2

3) 乳汁中への移行

分娩後 11日目の授乳ラットに³H-塩酸レボカバスチン 1 mg/kg (6.43 MBq/mg)を単回経口投与した後、親動物の血液中濃度と乳児の胃内容物中の放射能濃度を測定し、表へ-15に示した。乳児の胃内容物(そのほとんどが乳汁と考えられる)中濃度は、投与 24時間後に親動物の血液中濃度を上回ったが、他の時点では親動物よりも低く、血液中濃度と平行して消失した。

表へ-15 授乳ラットに³H-LEV 1 mg/kgを単回経口投与したときの親動物の血液中放射能及び乳児の胃内容物中の放射能濃度(n = 5, 平均±標準偏差)

時間 (h)	血液 (ng-eq./mL)	乳児の胃内容物 (ng-eq./mL)	乳汁/血液中濃度比
1	356.55 ± 39.77	332.47 ± 55.90	0.93 ± 0.12
4	230.85 ± 18.09	209.16 ± 30.95	0.90 ± 0.08
24	29.99 ± 4.41	38.54 ± 5.99	1.29 ± 0.16
48	18.04 ± 3.22	13.35 ± 4.83	0.73 ± 0.17

3. ヒトにおける成績

(1) 健常人における検討

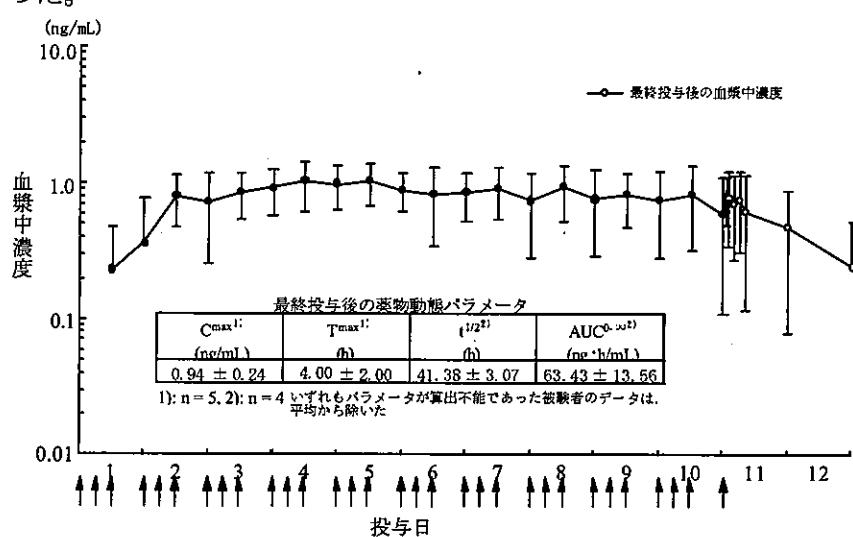
1) 血漿中濃度

①単回投与

健常人男性に 0.025 及び 0.05 % の塩酸レボカバストン点眼薬(塩酸塩として 15 及び 30 μ g)を単回点眼投与したが、ほとんどの血漿試料が RIA の定量限界(0.4 ng/mL)未満であった。

②反復投与

健常人男性に 0.05 % 塩酸レボカバストン点眼薬(塩酸塩として 30 μ g)を反復点眼投与(6 時間毎に 1 日 3 回、11 日間、但し 11 日目は 1 回のみ投与)した。投与期間中の各投与日の 1 回目投与直前及び 3 回目投与直前並びに最終投与後の血漿中未変化体濃度を RIA で測定し、図へ-12 に示した。反復点眼投与では、投与初日はほとんどの試料が定量限界未満であり、2 日目以降から測定可能であった。反復投与時の血漿中濃度は個人差が大きかったが、平均値は投与開始 5 日目以降はほぼ一定となり、定常状態に達した。定常状態でのトラフ時の血漿中濃度は約 0.8 ng/mL であった。最終投与後の C_{max} は 0.94 ng/mL で $AUC_{0-\infty}$ は 63.43 ng·h/mL、消失半減期は 41.38 時間であった。なお、外国で健常人を対象に塩酸レボカバストン点眼薬 50 μ g を 1 日 3 回、14 日間反復点眼投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 7 日目には定常状態に達し、また、消失半減期は約 39 時間で、日本人における成績とほぼ等しかった。



図へ-12 健常人男性に 0.05 % LEV 点眼薬を反復点眼投与したときの血漿中未変化体濃度推移(n = 6, 平均±標準偏差)

2) 代謝及び排泄

①単回投与

健常人男性に0.025及び0.05 %の塩酸レボカバスチン点眼薬(塩酸塩として15及び30 μg)を単回点眼投与した後、尿中の未変化体濃度をRIAで定量し、投与量に対する排泄率を求めた(表へー16)。単回点眼投与72時間後までの両投与群の尿中排泄率は、それぞれ11.19及び14.97 %であった。外国で行われた健常人を対象とした塩酸レボカバスチン点眼薬30 μg の単回点眼投与試験でも投与24時間後までの未変化体の尿中排泄率は9 %弱で、日本人における成績とほぼ等しかった。点眼投与後の排泄は経口投与に比べ低かったが、これは本剤が懸濁剤であり、結膜や角膜から緩やかに吸収されたことも一因となっているものと思われた。

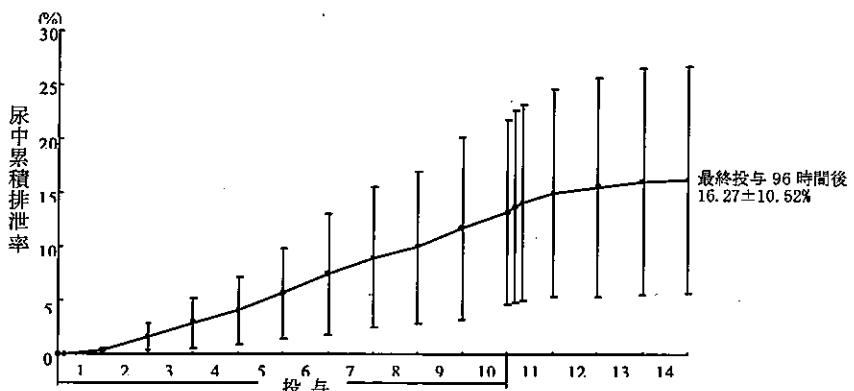
表へー16 健常人にLEV点眼薬を単回点眼投与したときの未変化体の尿中排泄率
(投与量%, n = 5, 平均±標準偏差)

投与量	0.025 %(15 $\mu\text{g}/\text{man}$)	0.05 %(30 $\mu\text{g}/\text{man}$)
0~24h	7.60 ± 3.59	6.83 ± 3.26
0~48h	10.24 ± 5.47	12.15 ± 6.20
0~72h	11.19 ± 5.91	14.97 ± 7.49

^3H -塩酸レボカバスチン 1 mg (2.87 MBq/mg)を溶液で健常人男性 1例に単回経口投与したとき、尿中に投与48時間後までに投与量の20.1 %, 104時間までに56.2 %の放射能が排泄された。糞中への放射能の排泄は投与104時間後までに11.9 %に達した。また、このときの尿及び糞中に排泄された代謝物をラジオ-HPLCを用いて分析した。ヒトにおけるレボカバスチンの代謝経路はウサギ及びイヌに類似しており、尿中の放射能の約87 %が未変化体で、11 %がグルクロン酸抱合体の LM3であった。糞中では大部分が未変化体であり、他の代謝物はほとんどみられなかった。このようにヒトにおいてはレボカバスチンはほとんど代謝されないことから、薬理作用に寄与する代謝物は存在しない。

②反復投与

健常人男性に0.05 %塩酸レボカバスチン点眼薬(塩酸塩として30 μg)を1日3回、11日間(但し、11日目に限り1回点眼)反復点眼投与したときの尿中累積排泄率を図へー13に示した。最終投与96時間後までに単回点眼投与と変わらない、総投与量の16.3 %が排泄されており、排泄の遅延はみられなかった。



図H-13 健常人に0.05%LEV点眼薬を反復点眼投与(1日3回, 11日間)したときの総投与量に対する未変化体の尿中排泄率($n = 7$, 平均士標準偏差)

③乳汁中への移行(外国)

乳汁中移行の検討は経口投与で実施された。出産後3ヶ月を経た健康な女性に塩酸レボカバスチン0.5mgを単回経口投与し、唾液及び乳汁中の未変化体濃度を測定した。唾液中濃度に対する乳汁中濃度の比は平均で0.94(0.71~1.16)であり、ほぼ等しかった。また、乳汁及び唾液からのレボカバスチンの消失半減期は、それぞれ33.8及び41.0時間で大きく違わなかった(表H-17)。さらに健常人を対象とした別の試験で、血漿中濃度に対する唾液中濃度の比はほぼ一定(0.5~0.8)であることが明らかにされている。これらのことから間接的推測法ではあるが、授乳中の女性にレボカバスチンを点眼投与した場合の乳汁中濃度は血漿中濃度よりも低く推移すると推測され、点眼剤の臨床投与量が極めて微量であることを考慮すると、乳汁中への移行は限られたものであると考えられた。

表H-17 3ヶ月の授乳期を経た女性にLEV 0.5 mgを単回経口投与したときの乳汁及び唾液中未変化体濃度($n = 1$)

時間(h)	0	4	8	24	36	48	72	99	$t_{1/2}$ (h)
乳汁 (ng/mL)	ND	4.27	3.60	2.53	1.68	1.45	1.07	0.55	33.8
唾液 (ng/mL)	ND	4.00	3.10	2.59	2.09	1.81	1.01	0.78	41.0
乳汁/唾液中濃度比	—	1.07	1.16	0.98	0.80	0.80	1.06	0.71	
平均士標準偏差				0.94	± 0.17				

(2) 腎機能障害患者における検討(外国)

血液透析及び非血液透析の腎機能障害患者、各6例に塩酸レボカバスチン0.5mgを単回経口投与し、血漿中及び尿中の未変化体濃度をRIAで測定した。この時の各薬物動態パラメータを表H-18に示した。また、健常人5例に塩酸レボカバスチン0.5mgを単回経口投与したときの血漿中の薬物動態パラメータも併記した。

健常人に比べ、腎機能障害患者では T_{max} は遅れ、 C_{max} は減少した。血漿からの消失半減期は、35.7時間から94.9時間に大幅に延長し、AUCは増加した。尿中への未変化体の排泄は投与量

の約 10 %で、健常人(投与後 72時間で約 40 %)に比べて顕著に減少し、明らかに腎障害によって尿排泄が阻害され、薬物の消失が遅延したものと考えられた。また、血液透析によって投与量の約 10 %が除去され、半減期及び AUCは多少、減少したが有意差はみられず、血液透析はレボカバスチンの薬物動態にほとんど影響を及ぼさなかった。

表へー18 腎機能障害患者及び健常人に LEV 0.5 mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ(平均±標準偏差)

パラメータ	健常人(n=5)	非透析(n=6)	透析(n=6)	全患者
T _{max} (hr)	1.6 ± 0.6	3 ± 2	5 ± 2	4 ± 2
C _{max} (ng/mL)	7.4 ± 0.8	4.87 ± 1.02*	6.56 ± 1.35*	5.72 ± 1.44
t _{1/2} (hr)	35.7 ± 6.0	107 ± 36	83.2 ± 26.4	94.9 ± 32.7
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	319 ± 51	564 ± 172	500 ± 132	532 ± 150
C _{renal} (mL/min)	—	4.1 ± 3.0	—	—
尿中排泄率 ¹⁾ (%)	—	9.8 ± 6.5	—	—
C _{dialysis} (mL/min)	—	—	27.9 ± 6.1	—
透析率 ²⁾ (%)	—	—	10.7 ± 3.7	—

*: p < 0.05, Studentのt検定(非透析 vs 透析)

1): 0~72時間, 2): 投与後 4~10時間に血液透析によって除かれた薬物量

以上は腎機能障害患者にレボカバスチンを経口投与したときの成績であり、点眼投与及び点鼻投与では検討されていない。しかしながら点眼及び点鼻投与後の本薬の体内動態については生物学的利用率がそれぞれ約 40 % 及び 60 %¹⁾で経口投与時の 100 %²⁾に比べて低いものの、吸収された薬物の主排泄経路は経口投与後と同じ腎排泄と考えられること、及び点眼及び点鼻投与された薬物の一部が腸管から吸収されること(166~167 頁参照)を併せて考えると経口投与時と同様の結果となるものと推測される。すなわち、腎機能障害患者に対して点眼及び点鼻投与した場合も経口投与後と同様に、本薬の腎排泄の低下により、その消失半減期は健常人に比べて長くなり、AUCは増加すると考えられる。このため、点鼻剤の添付文書の使用上の注意に、腎機能障害患者に対しては慎重に投与することを記載した。

一方、点眼投与では経口投与に比べて投与量が少なく、血漿中濃度も低いので腎機能障害患者に対する本薬の点眼投与に当たっては、用量の補正等の調節は必要ないと考えられる。

なお、肝臓に障害のある患者では、レボカバスチンが肝臓で代謝をあまり受けないことが、健常人とほとんど変わらない薬物動態を示すものと推察された。

1) Heykants, J., Van Peer, A., Woestenborghs, R., Geuens, I., Rombaut, N. and Vanden Bussche, G.: The absorption and plasma levels of levocabastine (R 50 547) after single and multiple intranasal application of the nose spray formulation to healthy subjects. N 40325, ヤンセン社資料, 1984.

2) Heykants, J., Van Peer, A., Woestenborghs, R., Geuens, I., Rombaut, N. and Vanden Bussche, G.: The pharmacokinetics and bioavailability of levocabastine (R 50 547) as studied after single intravenous and oral dosing and after multiple oral dosing in healthy subjects. N 40324, ヤンセン社資料, 1984.

ト. 臨床試験

総 括	181
1. 臨床試験成績	185
(1) 第Ⅰ相試験	185
1) 単回投与及び単日頻回投与試験	185
① 投与量の設定理由	185
② 眼の自覚症状、細隙灯所見の程度及びスコア化の基準	186
③ 試験成績	186
2) 反復投与試験(11日間投与)	188
① 用法・用量及び投与期間の設定理由	188
② 眼の自覚症状、細隙灯所見の程度及びスコア化の基準	188
③ 試験成績	188
(2) 前期第Ⅱ相試験-1	190
1) 用法・用量及び投与期間の設定理由	191
2) 自覚症状及び臨床所見の判定基準の設定	192
3) 試験成績	194
① 症例の内訳	194
② 患者背景	196
③ 成績概要	197
(3) 前期第Ⅱ相試験-2(眼誘発試験)	206
(4) 後期第Ⅱ相試験	221
1) 用法・用量及び投与期間の設定理由	222
2) 二重盲検試験を実施しなかった理由	222
3) 症状別改善度判定基準	222
4) 試験成績	223
① 症例の内訳	223
② 患者背景	225
③ 成績概要	227
(5) 第Ⅲ相比較試験	239
1) 対照薬選定理由	240
2) 二重盲検試験を実施しなかった理由	241
3) 盲検性の確保	241

4)用法・用量及び投与期間の設定理由	242
5)試験成績	243
①症例の内訳	243
②患者背景	245
③患者背景の調整解析結果	247
④眼検査及び臨床検査	248
⑤副作用	248
⑥症状別改善度	249
⑦全般改善度	253
⑧最終全般改善度	254
⑨同等性の検証	255
⑩概括安全度	255
⑪有用度	256
⑫不均衡がみられた「好発期」についての層別集計	256
(6)一般臨床試験	263
1)小児対象試験	263
①用法・用量及び投与期間の設定理由	263
②試験成績	264
2)効果発現時期の検討試験	267
①用法・用量及び投与期間の設定理由	268
②試験成績	268
3)長期投与試験	271
①用法・用量及び投与期間の設定理由	271
②試験成績	272
2. 臨床試験成績のまとめ	276
(1)有効性のまとめ	276
1)試験別最終全般改善度	276
2)背景因子別最終全般改善度	276
3)症状別改善度	278
(2)安全性のまとめ	280
1)副作用	280
2)眼検査	283
3)臨床検査	283

3. 外国での臨床試験成績の要約	287
(1)用量比較試験	287
(2)クロモグリク酸点眼薬を対照薬とした試験	287

ト. 臨床試験の項の略号一覧表

名称 (略号)	化学名及び一般名	構造式	由来
塩酸レボ カバスチン (LEV)	(-)-(3S,4R)-1-[<i>cis</i> -4-cyano-4-(4-fluorophenyl)cyclohexyl]-3-methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid monohydrochloride JAN : 塩酸レボカバスチン (levocabastine hydrochloride) rec. INN : levocabastine		原薬
クロモグリク 酸ナトリウム (SCG)	disodium 5,5'-(2-hydroxy-trimethylenedioxy)bis(4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carboxylate) JAN : sodium cromoglicate		対照薬

ト. 臨床試験

総 括

表トー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	投与期間	代表施設名及び施設数	治験期間
第Ⅰ相試験	単回及び 単日頻回 投与	二重盲検	6例/群	片眼に生理食塩液,他眼に点眼薬基剤,1滴/回/眼, 1日1回 片眼に0.025%,他眼に点眼薬基剤, 1滴/回/眼,1日1回 (0.0075mg/日) 片眼に0.05%,他眼に点眼薬基剤, 1滴/回/眼,1日1回 (0.015mg/日) 片眼に0.05%,他眼に点眼薬基剤, 1滴/回/眼,1日2回 (0.03mg/日) 片眼に0.05%,他眼に点眼薬基剤, 1滴/回/眼,1日4回 (0.06mg/日)	単回及び 単日		1990年3月 ～ 1990年4月
				両眼に0.025%,1滴/回/眼,1日1回 (0.015mg/日) 両眼に0.05%,1滴/回/眼,1日1回 (0.03mg/日)			
	反復投与	オーブン	7例	両眼に0.05%,1滴/回/眼,1日3回 (0.09mg/日)	11日間		1990年7月 ～ 1990年8月
前期第Ⅱ相試験		二重盲検	86例	0.025%,1滴/回/眼,1日2回 (0.03mg/日) 0.05%,1滴/回/眼,1日2回 (0.06mg/日)	4週間	計13施設	1991年1月 ～ 1991年8月
後期第Ⅱ相試験		封筒法	140例	0.025%,1滴/回/眼,1日2回 (0.03mg/日) 0.025%,1滴/回/眼,1日4回 (0.06mg/日)	4週間	計31施設	1992年1月 ～ 1992年7月
第Ⅲ相比較試験		単盲検	LEV点眼薬 138例	0.025%, 1～2滴/回/眼, 1日4回 (0.06～0.12mg/日)	4週間	計49施設	1993年2月 ～ 1993年12月
			SCG**点眼薬 140例	2% 1～2滴/回/眼, 1日4回			
一般臨床試験	小児対象 試験	オーブン	44例	0.025%, 1～2滴/回/眼, 1日2回 (0.03～0.06mg/日) 又は4回 (0.06～0.12mg/日)	4週間	計10施設	1993年2月 ～ 1993年12月
	効果発現 時期の検討 試験		46例	0.025%, 2滴/回/眼, 1日2回 (0.06mg/日)	最低2週間, 4週間を限度とする	計8施設	1993年3月 ～ 1994年4月
	長期投与 試験		47例	0.025%, 1～2滴/回/眼, 1日2回 (0.03～0.06mg/日) 又は4回 (0.06～0.12mg/日)	8週間以上	計10施設	1993年2月 ～ 1993年12月
臨床薬理試験***		二重盲検	(26例)	0.025%, 2滴/回/眼, 1日2回 (0.06mg/日)	最低2週間, 4週間を限度とする	計4施設	1993年4月 ～ 1994年4月
眼誘発試験			24例	片眼に0.025%,他眼に点眼薬基剤,2滴/回/眼,	単回		1998年11月 ～ 1998年12月

* LEV: 塩酸レボカバストン, ** SCG: クロモグリク酸ナトリウム

*** 臨床薬理試験: 効果発現時期の検討試験の中で実施

塩酸レボカバスチン（以下レボカバスチン）点眼薬の臨床試験は、表ト－1に示す10試験において、健常成人男子延べ43例、アレルギー性結膜炎及び春季カタル患者525例の計568例を対象に検討された。各試験の概略を以下に記した。

第I相試験（185、188頁）

生理食塩液、点眼薬基剤、0.025%及び0.05%レボカバスチン点眼薬を単回あるいは単日頻回投与（0.0075～0.06mg/日）し、引き続いて0.05%濃度を1日3回、11日間反復投与（0.09mg/日）した結果、一過性の眼刺激感等が認められたのみで、全身性の自覚症状や眼検査、臨床検査の異常所見はなく、忍容性は良好であった。

前期第II相試験－1（190頁）

アレルギー性結膜炎患者を対象に0.025%又は0.05%レボカバスチン点眼薬を1日2回、4週間投与し、二重盲検法により至適濃度を検討した。最終全般改善度における改善率（「中等度改善」以上、以下同様）は0.025%濃度で68.8%（22/32例）、0.05%濃度で61.1%（22/36例）と、ほぼ同程度であり、有意差は認められなかった。また、副作用発現頻度は低く、眼検査、臨床検査の結果からも安全性に問題となる点は認められなかったことから、レボカバスチン点眼薬を臨床適用した際の高い有用性が推察された。したがって、後期第II相試験の用量として高い改善率を示した0.025%濃度を選択した。

後期第II相試験（221頁）

アレルギー性結膜炎及び春季カタル患者を対象に0.025%レボカバスチン点眼薬を1日2回又は1日4回、4週間投与し、封筒法により至適投与回数を検討した。最終全般改善度における改善率は1日2回投与で60.3%（35/58例）、1日4回投与で67.3%（37/55例）とほぼ同程度であり、有意差は認められなかった。また、副作用は重篤なものではなく、発現頻度も低率で、眼検査、臨床検査の結果からも安全性に問題のないことが確認された。1日2回投与及び1日4回投与のいずれも有用性が認められたが、比較試験における用法・用量は、2週評価時点での改善率が高いことから速効性が示唆され、なおかつ最終全般改善度が高率であった1日4回投与を選択した。

第III相比較試験（239頁）

アレルギー性結膜炎及び春季カタル患者を対象に2%クロモグリク酸ナトリウム（以下クロモグリク酸）点眼薬（□□□□□□□）を対照薬として、単盲検法により0.025%レボカバスチン点眼薬を1日4回、4週間投与して、本薬の有効性、安全性及び有用性を検討した。最終全般改善度における改善率はレボカバスチン投与群で62.7%（84/134例）、クロモグリク酸投与群で57.5%（77/134例）であり、傾向差（U検定：p=0.069）が認められた。また、臨床試験の統計解析に関するガイドラインに基づき同等性（非劣性）を検証した結果、

有意差が認められ、レボカバスチン点眼薬はクロモグリク酸点眼薬に比し劣らない（同等性（非劣性）検定 同等限界=0.1 : p=0.005）ことが証明された。安全性については、両薬剤の概括安全度に有意差は認められず、副作用発現頻度も低いことから、クロモグリク酸点眼薬と同様、安全性に問題のない薬剤であることが認められた。以上の結果から、レボカバスチン点眼薬は有用性の高い薬剤と考えられた。

この他に、一般臨床試験として小児を対象とした試験、効果発現時期の検討を目的とした試験及び長期投与試験を実施した。

小児対象試験（263 頁）

アレルギー性結膜炎及び春季カタル患者を対象に原則として 7 歳から 15 歳の小児に 1 日 2 回又は 4 回、4 週間投与した。最終全般改善度における改善率は 82.5% (33/40 例) と高い値を示し、副作用発現頻度は成人を対象とした試験と同程度で、概括安全度においても安全性に問題は認められなかった。以上の結果から、小児に対しても有効かつ安全な薬剤であることが示された。

効果発現時期の検討試験（267 頁）

アレルギー性結膜炎患者を対象に 1 日 2 回、2~4 週間投与した結果、3 日後には効果発現が認められ、最終全般改善度における改善率も 64.4% (29/45 例) と第Ⅱ相試験での成績とほぼ同様の改善率が得られ、また、安全性に問題は認められなかった。

長期投与試験（271 頁）

アレルギー性結膜炎患者を対象に 1 日 2 回又は 4 回、8 週間以上の投与期間で実施した。その結果、長期投与例の最終全般改善度における改善率は 90.9% (30/33 例) と高い値を示し、長期投与に伴う効果の減弱や新たな副作用の発現あるいは増加は認められなかった。

臨床薬理試験（138 頁）

アレルギー性結膜炎患者を対象に病態の重症度と関連がある涙液中ヒスタミン濃度及び eosinophil cationic protein 濃度（以下 ECP 濃度）を検討した。その結果、症状の改善に伴い涙液中ヒスタミン濃度に有意な減少は認められなかつたが、投与開始時に ECP が確認された症例では、ECP 濃度が有意に低下し、好酸球の活性化に対する抑制作用が推察された。

以上の試験成績より、レボカバスチン点眼薬の輸入承認申請を行った（1994 年 10 月 31 日）が、調査会（1998 年 6 月 8 日開催）において、海外での至適濃度 0.05% に対して本邦では申請用量が海外の 1/2 の 0.025% であることから、本用量における薬効を証明しその妥当性を確認する旨調査会見解を受けた。したがって、以下の眼誘発試験を実施した。

眼誘発試験（前期第Ⅱ相試験－2）（206 頁）

無症状期のアレルギー性結膜炎患者の志願者を対象に、抗原誘発の 10 分前に二重盲検法により片眼に 0.025% レボカバスチン点眼薬を他眼にプラセボを点眼し、本薬のプラセボに対する有用性を検討した。その結果、申請用量である 0.025% レボカバスチン点眼薬はプラセボに比較して主要評価項目とした搔痒感を有意 ($p<0.0001$) に抑制し、またその他の眼症状・所見においても有意な抑制を示し、本薬の薬効が証明された。

以上の試験成績より、0.025% レボカバスチン点眼薬はアレルギー性結膜炎に対し、今日最も繁用され、代表的な抗アレルギー薬であるクロモグリク酸点眼薬 (□□□□□□□) に比し劣らない有効性が認められ、かつ速やかな効果発現を示す薬剤であることが明らかとなつた。また、本薬は小児に対しても成人と同様の高い有用性が認められること、8 週間以上の長期使用時にも効果の減弱や副作用の増加は認められず、安全性に問題のなかつたことから、有用な薬剤であることが示唆された。

1. 臨床試験成績

(1) 第I相試験

レボカバスチン点眼薬の安全性及び薬物動態（詳細は177頁に記載）を検討するために、健常成人男子を対象に単回及び単日頻回投与試験並びに反復投与試験を実施した。試験方法の概略を表ト-2、4に示した。

1) 単回及び単日頻回投与試験

表ト-2 単回及び単日頻回投与試験の方法

項目	内容
試験の目的	レボカバスチン点眼薬の臨床適用のため、健常成人男子を対象に本薬の単回及び単日頻回投与時の安全性及び薬物動態について検討する。
試験の種類	眼刺激性試験(Step 1～5)：二重盲検試験、薬物動態試験(Step 6, 7)：オープン試験
対象	健常成人男子
例数	眼刺激性試験：各 Step 6 例（同一被験者）、薬物動態試験：各 Step 6 例（同一被験者）
使用薬剤	生理食塩液、点眼薬基剤（以下基剤）、0.025%又は0.05%レボカバスチン点眼薬（以下LEV点眼薬）
用法・用量	眼刺激性試験 Step1：片眼に生理食塩液、他眼に基剤を1滴ずつ1回投与 Step2：片眼に0.025%LEV点眼薬、他眼に基剤を1滴ずつ1回投与 Step3：片眼に0.05%LEV点眼薬、他眼に基剤を1滴ずつ1回投与 Step4：片眼に0.05%LEV点眼薬、他眼に基剤を1滴ずつ、6時間間隔で2回投与 Step5：片眼に0.05%LEV点眼薬、他眼に基剤を1滴ずつ、3時間間隔で4回投与 Step6：両眼に0.025%LEV点眼薬を1滴ずつ1回投与 Step7：両眼に0.05%LEV点眼薬を1滴ずつ1回投与 薬物動態試験 Step6～7：両眼に0.025%LEV点眼薬を1滴ずつ1回投与
検査・観察項目及び時期	自覚症状、問診：投与前…投与直後…15分後 ¹⁾ 、30分後、1, 2, 4時間後 ²⁾ …24時間後 視診：投与前…投与直後 ³⁾ 、15分後 ¹⁾ 、30分後、1, 2, 4時間後 ²⁾ …24時間後 血圧、脈拍数*：投与前…投与直後 ³⁾ 、投与終了1時間後 ³⁾ 、2, 4時間後 ²⁾ …24時間後 細隙灯、眼圧*：投与前…投与終了30分後、1, 4時間後 ⁴⁾ 、24時間後 视力、眼底、心電図、臨床検査*：投与前、投与終了4時間後 ⁴⁾ 、24時間後 (Step6, 7) 採血：投与前、30分後、1, 2, 4, 6, 8, 24, 32, 48, 72時間後 採尿：投与前、0～4, 4～8, 8～24, 24～48, 48～72時間の蓄尿 注) …で示した途中検査はStepごとに異なる、Step6, 7は24時間後までStep1～3と同様に実施。 1) Step5以外の自覚症状、視診。 2) Step5は3時間後。 3) Step1～3を除く。 4) Step1～3は6時間後、Step5の4回目投与後は3時間後に細隙灯、眼圧及び眼底検査を実施。 *：投与後の検査は、Step4では2回目からStep5では3回目から実施。
治験総括医師	
実施施設	
試験期間	1990年3月～1990年4月

① 投与量の設定理由

単回及び単日頻回投与試験の用量に関しては、前臨床試験成績及び外国での臨床使用濃度を考慮して設定した。

点眼投与による効力薬理試験（120頁）で効果が認められ、イヌの慢性毒性試験（83頁）における無毒性量（5mg/kg）の4万分の1に相当し、外国の臨床試験成績でも忍容性が確認された投与量以下で、極めて安全な投与量と考えられた0.025%濃度の単回投与（片眼0.0075mg/日）を最低用量とした。また、最高用量はウサギ6ヵ月間点眼投与試験（85頁）において安全性が確認され、外国でも用いられている0.05%濃度の1日4回投与（片眼0.06mg/日）を検討することとした。

なお、本薬の1滴量は30μlであり、点眼液が結膜囊内に滞留できる量（約25μl）¹⁾に相当することから、点眼滴数は1回1滴とした。

② 眼の自覚症状、細隙灯所見の程度及びスコア化の基準

眼の自覚症状、細隙灯所見の程度をスコア化するにあたり、その基準を表ト－3に示す。

表ト－3 眼の自覚症状、細隙灯所見の程度及びスコア化の基準

	程 度	ス コ ア
眼の自覚症状	(-) : ないもの	0
	(±) : 軽微なもの	1
細隙灯所見	(+) : 明らかなもの	2
	(++) : 著明なもの	3

③ 試験成績

- (a) 眼の自覚症状のスコア集計では、点眼時の刺激感が認められたが、すべて一過性のもので、両眼のスコアはいずれのStepにおいてもほぼ同じ値となった。細隙灯所見のスコア集計では、両眼のスコア差はほぼ一定で、同様の推移を示した。
- (b) 眼圧について平均値の一様性検定を行った結果、いずれのStepにおいても両眼に有意差はなく、視診、視力及び眼底の各眼検査においても臨床上問題となる異常所見は認められなかった。
- (c) 眼症状、眼所見を投与前後で比較し評価した概括安全度では、Step2の1例において0.025%投与眼に投与開始6時間後眼瞼結膜所見（±）が発現したため「ほぼ安全である」と評価された。Step3の別の1例において基剤投与眼に投与開始24時間後点状表層角膜症（±）が発現し、Step4でStep3と同じ症例の0.05%投与眼に、2回目投与1時間後眼球結膜所見（±）が発現したため、いずれも「ほぼ安全である」と評価された。
- (d) 臨床検査において、投与後有意な変動を示した検査項目が散見されたが、各Stepを通して有意差を認めた検査項目は中性脂肪のみであり、投与後の有意な上昇（Step2～5）は食事の影響と考えられた。その他有意な変動が認められた個々の症例の検討では、中性脂肪を含めた大部分が正常範囲内の変動で、一部の正常範囲逸脱例はいずれも軽度の逸脱であった。
- (e) 間診、聴打診及び心電図検査において臨床上問題となる所見は認められず、血圧、脈拍数、体温及び体重の各理学的検査に一部有意な変動が認められたが、生理的な日内変動、日間変動と考えられ、異常変動は認められなかった。
- (f) 血漿中薬物濃度はほとんどの測定時点で定量限界値（0.4ng/mL）未満となり、血漿中薬

¹⁾ 澤 充：眼科，27：925-934，1985

物動態パラメータの算出は不可能であった（詳細は 177 頁に記載）。

投与開始 72 時間後までの尿中累積排泄率は、Step6 が 11.19%，Step7 が 14.97% であった。

【結語】

いずれの Step においても点眼時の刺激感が認められたが、すべて一過性のもので、速やかに消失した。

細隙灯所見、眼圧等の眼検査及び臨床検査において、本薬に起因すると考えられる異常変動は認められなかった。

2) 反復投与試験(11日間投与)

表ト-4 反復投与試験の方法

項目	内容
試験の目的	レボカバスチン点眼薬の臨床適用のため、健常成人男子を対象に本薬の反復投与時の安全性及び薬物動態について検討する。
試験の種類	オープン試験
対象	健常成人男子
例数	7例
使用薬剤	0.05%レボカバスチン点眼薬
用法・用量	両眼に1回1滴、6時間ごとに1日3回投与
投与期間	11日間(11日目は朝1回投与)計31回
検査・観察項目及び期間	<p>自覚症状：1日目(投与前, 1, 2, 3回目投与直後), 2~10日目(当日の1, 2, 3回目投与直後), 11日目(1回目投与直後), 12~15日目(最終投与後24時間目ごと)</p> <p>眼検査 視診、細隙灯：前日, 1日目(投与前, 1回目投与後), 2, 4, 7, 10日目 視力, 眼圧, 眼底：前日, 4, 10日目 スペキュラー・マイクロスコピー, 網膜電図：前日, 10日目</p> <p>理学的検査 問診, 聴打診, 血圧, 脈拍数, 体温, 体重：1~11日目(各1回目投与前), 12~15日目(最終投与後24時間目ごと)</p> <p>心電図：1日目(投与前), 11日目(投与前)</p> <p>臨床検査： 採血：1日目(投与前), 2, 6, 11, 15, 18日目 1日目(投与前, 1, 2, 4, 6, 12時間後), 2~10日目(当日の1, 3回目投与直前), 11日目(投与前, 1, 2, 4, 6, 8時間後), 12~15日目及び18日目(最終投与後24時間目ごと及び168時間目) 採尿：投与前, 0~4, 4~24, 24~48, 48~72, 72~96, 96~120, 120~144, 144~168, 168~192, 192~216, 216~240時間及び最終投与後0~4, 4~8, 8~24, 24~48, 48~72, 72~96時間の蓄尿</p>
治験総括医師	
実施施設	
試験期間	1990年7月~1990年8月

① 用法・用量及び投与期間の設定理由

国内での単回及び単日頻回投与試験の結果、0.05%濃度1日4回投与までの忍容性が確認された。一方、単回投与時の血漿中薬物濃度は検出限界未満で、薬物動態から用法・用量を検討し得なかつたが、外国での臨床試験成績では0.05%濃度1日2回投与で十分な効果が得られ、1日4回投与での忍容性も認められていることから、用法・用量は0.05%濃度、1日3回投与とした。また、投与期間の設定はベルギーでの第I相試験の結果、0.05%濃度1日3回投与により定常状態に達したのは約7日目であったことから、11日間(11日目は朝1回のみ、計31回の反復投与)とした。

② 眼の自覚症状、細隙灯所見の程度及びスコア化の基準

単回及び単日頻回投与試験に準じる。

③ 試験成績

(a) 自覚症状は、点眼時に一過性に認められた「しみる」及び「眼痛」「乾燥感」「異物感」

を主体とした軽度の眼症状であり、スコア化して集計した結果、投与継続に伴ってスコアが漸減し、忍容性は良好であった。また、全身性の自覚症状は報告されなかつた。

- (b) 眼検査では、本薬に起因すると考えられる異常所見は認められなかつた。
- (c) 臨床検査では、一部の検査項目に有意な変動¹⁾が認められたが、本薬に起因する変動とは考えられなかつた。理学的検査及び心電図についても、本薬に起因すると考えられる異常変動並びに異常所見は認められなかつた。
- (d) 薬物動態の成績（詳細は 177 頁に記載）

血漿中薬物濃度は投与開始 5 日目に定常状態に達した。

最終投与後の薬物動態パラメータ : Cmax ; 0.94ng/mL, Tmax ; 4h, t_{1/2} ; 41.38h,
AUC_{0-∞} ; 63.43ng·h/mL, 尿中累積排泄率 ; 16.27% (0~336h)

【結語】

本試験で認められた主な自覚症状は、単回及び単日頻回投与試験と同様、軽度の「しみる」及び「異物感」を主体とした点眼時の一過性の眼症状であり、反復投与時の忍容性は良好であった。また、眼検査からも本薬に起因すると考えられる異常所見は認められず、眼局所における安全性が確認された。なお、単回及び単日頻回投与時に有意な上昇が認められた中性脂肪は、反復投与時においては有意な変動を示さなかつた。

その他の検査結果では臨床上問題となる所見は認められなかつた。

以上のように、レボカバステン点眼薬の反復投与時の安全性が確認され、アレルギー性結膜炎患者を対象とした第Ⅱ相試験へ移行することは妥当であると判断した。

¹⁾ 投与前後で有意な変動を示し、かつ個別の値が正常 → 异常、異常 → 更に異常 となった項目は、好酸球（投与終了 5 日目 : 5 例）、単球（投与終了 8 日目 : 5 例）、GPT（投与終了 1 日目 : 1 例）、総蛋白（投与開始 6 日目 : 2 例）、アルブミン（投与終了 8 日目 : 5 例）、β-グロブリン（投与終了 8 日目 : 2 例）、γ-グロブリン（投与終了 1 日目 : 3 例、投与終了 8 日目 : 2 例）、CI（投与終了 5 日目 : 2 例、投与終了 8 日目 : 1 例）の 8 項目であったが、γ-グロブリン、CI を除いていずれも 1 回みられたのみである。また、これらのうち投与前値に対して 10%以上変動した異常値は GPT (8→40 : +400%), 総蛋白 (6.7→6.0 : -10.4%), β-グロブリン (9.6→6.3 : -34.4%), γ-グロブリン (9.7→8.3 : -14.4%) 各 1 例で、いずれも正常範囲をわずかに外れる程度であった。GPT に関しては、同時に測定された GOT, γ-GTP, AL-P, LDH, 総ビリルビン等の他の肝機能検査値に異常は認められなかつた。以上のことから、本試験でみられた個々の検査異常値について、担当医師の評価は「本薬との因果関係はない」とされている。

(2) 前期第Ⅱ相試験－1

第Ⅰ相試験の結果、レボカバスチン点眼薬の忍容性が確認されたため、アレルギー性結膜炎に対する至適濃度を二重盲検比較試験法により検討した。試験方法の概略を表ト－5に示した。

表ト－5 前期第Ⅱ相試験の方法

項目	内容
試験の目的	本薬のアレルギー性結膜炎に対する至適濃度を、有効性、安全性及び有用性を指標として検討する。
試験の種類	二重盲検比較試験
対象	<p>1. 対象疾患：アレルギー性結膜炎*</p> <p>2. 選択基準：</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 皮膚テスト、抗原特異的 IgE 抗体測定、眼脂又は結膜擦過物中好酸球の存在などから I 型アレルギー反応が確認された者。 (2) 原則として 16 歳以上。 <p>3. 除外基準：</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 過去 6 カ月以内に減感作療法を開始した者及び減感作を開始してから 6 カ月以上経過しているが症状変動が大きい者。 (2) 角結膜に他の炎症性疾患有する者。他のアレルギー性疾患（ただしアレルギー性鼻炎を除く）を有し、その治療に抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬あるいはステロイド薬などを必要とする者。重篤な肝疾患、腎疾患、心疾患、呼吸器疾患、糖尿病などの疾患有する者。ただし治験担当医師が本試験実施に支障なしと判断した者は除く。 (3) 外用ステロイド薬を使用している者。妊娠又は妊娠している可能性のある者及び授乳中の者。含水性ソフトコンタクトレンズを装用している者。薬剤の鎮静、眠気作用が危険と思われる作業に従事している者。
目標症例数	80 例（1 群 40 例）
目標症例数設定の根拠	アレルギー性結膜炎に対する海外での用量設定試験の結果、0.025% 投与群と 0.05% 投与群の有効率の差は約 30% であった。したがって、0.025%（1 日 2 回）投与群と 0.05%（1 日 2 回）投与群の比較に必要な例数は、1 群あたり 40 例程度であり、2 群比較であるので全体で 80 例とした。
使用薬剤	0.025% 又は 0.05% レボカバスチン点眼薬
用法・用量	1 滴/回/眼を 1 日 2 回（朝、夕）投与する。
投与期間	4 週間
Wash out 期間	経口ステロイド薬の投与を受けている者は 1 カ月。 ステロイド点眼薬、経口抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬、抗アレルギー点眼薬の投与を受けている者は 1 週間。 上記以外の点眼薬の投与を受けている者は原則として 3 日以上 7 日。
併用薬及び併用療法	他の治験薬の併用は禁止とする。また、治験薬の効果判定に影響を及ぼすと考えられる抗ヒスタミン薬の内服、抗アレルギー薬の内服・点眼、ステロイド薬の内服・点眼・眼軟膏・吸入・結膜下注射、血管収縮薬の点眼は禁止とする。
検査・観察項目	<p>1. 自覚症状（癢痒感、異物感、眼痛、流涙、羞明、眼脂、充血）， 臨床所見（眼瞼結膜、眼球結膜、輪部病変、角膜病変）及び副作用</p> <p>2. 臨床検査及び眼検査</p>
検査・観察時期	<p>1. 治験薬投与開始時及び治験薬投与 2, 4 週後</p> <p>2. 治験薬投与開始時及び投与終了時</p>
評価方法(項目) 及び評価基準	<p>有効性：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 症状別改善度は自覚症状、臨床所見について、判定基準を基に、治験薬投与開始時と投与後の各診察時とを比較して、著明改善、中等度改善、軽度改善、不变、悪化、症状なしの 6 分類で判定する。 2. 全般改善度は投与後の各診察時における自覚症状、臨床所見の変化を総合的に考慮し、著明改善、中等度改善、軽度改善、不变、悪化の 5 分類で判定する。 3. 最終全般改善度は自覚症状、臨床所見の変化を総合的に考慮し、投与終了時に著明改善、中等度改善、軽度改善、不变、悪化の 5 分類で判定する。 <p>安全性：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 概括安全度は治験薬投与中の副作用、臨床検査値及び眼検査異常の有無や程度により、問題なし、やや問題あり、問題あり、大いに問題ありの 4 分類で判定する。 <p>有用性：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 有用度は最終全般改善度及び概括安全度を総合的に考慮し、極めて有用、有用、やや有用、有用とは思わない、好ましくないの 5 分類で判定する。

表ト-5 前期第II相試験の方法（つづき）

項目	内容
検定方法	[治験実施計画書規定に基づく検定方法] 群間比較：Mann-Whitney の U 検定, χ^2 検定 有意水準は両側 5%とする。 [追加検定方法] 群内比較：Wilcoxon's matched-pairs signed-ranks test 有意水準は両側 5%とする。
治験総括医師	
コントローラー	
代表施設名及び施設数	計 13 施設
試験期間	1991年1月～1991年8月

* : 季節性・非季節性を問わない

1) 用法・用量及び投与期間の設定理由

前期第II相試験における用法・用量及び投与期間については、以下の理由から設定した。

- ① 外国における投与方法は 1 日 2 回が主であることより、投与回数は 1 日 2 回に設定した。なお、1 日 2 回の忍容性については、国内で実施した第 I 相試験において 0.05% 濃度 1 日 3 回、11 日間の投与で確認済みである。また、点眼滴数は第 I 相試験に準じ、1 回 1 滴とした。
- ② ベルギーで実施された用量比較試験（285 頁）では、0.01%濃度の改善率（29%）は プラセボの改善率（44%）に比較して低く、0.025%濃度及び 0.05%濃度はそれぞれ 57%, 78%とプラセボに比較して高い改善率が得られた。したがって、本邦では 0.05% とその 1/2 である 0.025%の製剤の比較を行うこととした。なお、0.05%濃度までの忍容性は国内で実施した第 I 相試験で確認済みである。
- ③ アレルギー性結膜炎又は春季カタルに対して適応を取得した抗アレルギー点眼薬は、ほとんどすべて 4 週間の投与期間で試験を実施している。また、アレルギー性結膜炎患者の約 7 割は花粉をアレルゲンとする患者であるが¹⁾、主なアレルゲンであるスギ科、イネ科などの花粉飛散期間は 1 カ月以上である²⁾ことから、投与期間は 4 週間と設定した。

¹⁾ 湯浅武之助：アレルギー，39：1369-1373，1990

²⁾ 佐橋紀男：医薬の門，29：340-343，1989

2) 自覚症状及び臨床所見の判定基準の設定

患者での臨床試験の実施に先立ち、自覚症状及び臨床所見の判定について雑賀らの基準を採用し、評価が客観的に行われるよう配慮した。眼誘発試験を除き、前期第Ⅱ相試験以降のすべての試験においてこの基準を用いた。自覚症状及び臨床所見の判定基準を表ト-6, 7に示す。

表ト-6 自覚症状判定基準

瘙痒感	強 度 (+++)	かゆくてがまんできない
	中等度 (++)	かゆい
	軽 度 (+)	すこしかゆいががまんできる
	な し (-)	かゆくない
異物感	強 度 (+++)	たえずゴロゴロして眼が開けられない
	中等度 (++)	ゴロゴロするが努力すれば眼が開けられる
	軽 度 (+)	時々ゴロゴロする
	な し (-)	ない
眼 痛	強 度 (+++)	痛くて眼が開けられない
	中等度 (++)	痛いが眼を開けていられる
	軽 度 (+)	少し痛いががまんできる
	な し (-)	痛みはない
流 涙	強 度 (+++)	涙があふれて頻に流れる
	中等度 (++)	涙がでて時々拭う必要あり
	軽 度 (+)	涙っぽい
	な し (-)	涙はでない
羞 明	強 度 (+++)	まぶしくて明るいところで眼が開けられない
	中等度 (++)	まぶしいががまんすれば眼が開けられる
	軽 度 (+)	少しまぶしい感じでつい眼を細める
	な し (-)	まぶしくない
眼 脂	強 度 (+++)	多量にて朝、瞼がくっついている
	中等度 (++)	眼脂が多くて拭う必要あり
	軽 度 (+)	眼脂が粘つく感じ
	な し (-)	ほとんどない
充 血	強 度 (+++)	充血がきつく大変あかい
	中等度 (++)	あかい
	軽 度 (+)	わずかにあかい
	な し (-)	ない

表ト-7 臨床所見判定基準

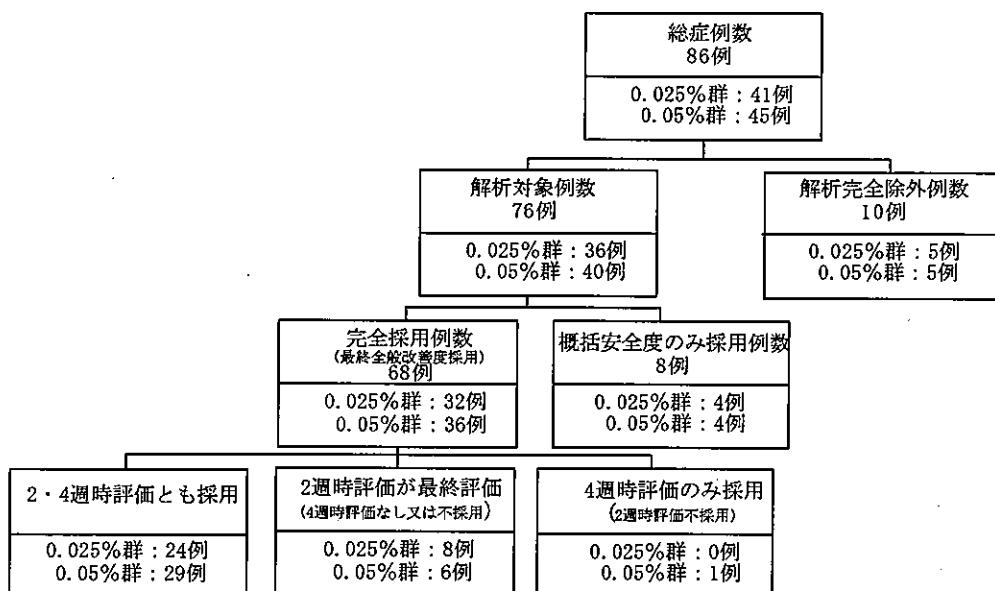
眼瞼結膜	充 血	強 度 (+++) 中等度 (++) 輕 度 (+) な し (-)	眼瞼結膜全体（上・下）の発赤で、個々の血管が識別不能 眼瞼結膜全体（上・下）に多数の血管拡張 眼瞼の一部分に数本の血管拡張 所見なし
	浮 腫	強 度 (+++) 中等度 (++) 輕 度 (+) な し (-)	上・下眼瞼結膜が水泡状に腫脹 上・下眼瞼結膜が全体にびまん性に薄く腫脹する 上・下眼瞼結膜にわずかに腫脹がある 所見なし
	濾 胞	強 度 (+++) 中等度 (++) 輕 度 (+) な し (-)	下眼瞼全体（円蓋部も含む）に全面にある 下眼瞼全体（円蓋部も含む）に10~10 数個程度認める 下眼瞼結膜円蓋部に数個認める 所見なし
	乳 頭	強 度 (+++) 中等度 (++) 輕 度 (+) な し (-)	瞼板部全面に直径 0.6~1mm のものを認める 瞼板部全面に直径 0.3~0.5mm のものを認める 瞼板部に一部、直径 0.1~0.2mm のものを認める 所見なし
眼球結膜	充 血	強 度 (+++) 中等度 (++) 輕 度 (+) な し (-)	全体の血管が拡張して白眼の存在が分かりにくい 多数の血管拡張がある 数本の血管拡張がある 所見なし
	浮 腫	強 度 (+++) 中等度 (++) 輕 度 (+) な し (-)	結膜が膨隆し瞼裂外へ突出 全体に薄くびまん性浮腫を認める 一部分に浮腫を認める 所見なし
輪 部		強 度 (+++) 中等度 (++) 輕 度 (+) な し (-)	角膜輪部の結節性肥厚と Horner Trantas spots の他、色素沈着を見ることあり 角膜輪部の肥厚隆起があり、Horner Trantas spots を認める 角膜輪部の軽度の肥厚隆起を認める 所見なし
角 膜	潰 瘍	強 度 (+++) 中等度 (++) 輕 度 (+) な し (-)	直径 5mm 以上の潰瘍 直径 2~5mm の潰瘍 直径 2mm 以下の潰瘍 所見なし
	びらん	強 度 (+++) 中等度 (++) 輕 度 (+) な し (-)	明らかな角膜上皮剥離のあるもの 角膜全体に拡がるびまん性表層角膜炎 局所的なびまん性表層角膜炎 所見なし

雑誌寿和、他：アレルギーの臨床、11：657-660、1991

3) 試験成績

① 症例の内訳

総症例数は 86 例であり 0.025%群 41 例, 0.05%群 45 例であった。幹事会（治験総括医師, 幹事及びコントローラーにて組織）において、問題となる症例の取扱いについて協議した結果、症例の内訳は図ト-1、幹事会による評価判定週移動症例は表ト-8 に示すとおりとなり、解析完全除外例 10 例（0.025%群 5 例, 0.05%群 5 例）、概括安全度のみ採用例 8 例（0.025%群 4 例, 0.05%群 4 例）、完全採用例 68 例（0.025%群 32 例, 0.05%群 36 例）を決定した。解析完全除外例及び概括安全度のみ採用例については、評価不採用の理由を表ト-9 に示した。



図ト-1 症例の内訳

表ト-8 幹事会による評価判定週移動症例

投与群	症例の取扱	内訳	薬剤番号	投与期間	全般改善度		最終全般改善度	中止・脱落または評価不採用の理由
					2週	4週		
0.025%群	2週時が最終評価	4週時評価なし 副作用、症状の悪化	○組○番	14日間	悪化	—	悪化	副作用： しみる、症状の悪化
			○組○番	14日間	悪化	—	悪化	副作用： 点眼時刺激、患者点眼拒否
			○組○番	14日間	中等度改善	—	中等度改善	
			○組○番	7日間	中等度改善	—	中等度改善	
			○組○番	14日間	軽度改善	—	軽度改善	手紙にて問い合わせたが返事なし
		4週時評価不採用 (2週時をFGIRとして採用)	○組○番	14日間	中等度改善	—	中等度改善	患者と連絡とれず
			○組○番	28日間	著明改善	著明改善	著明改善	投与回数不足： 3~4週時の点眼率75%未満
			○組○番	13日間	中等度改善	中等度改善	中等度改善	投与回数不明： 3~4週時の点眼率不明
0.05%群	2週時が最終評価	4週時評価なし 副作用	○組○番	7日間	不变	—	不变	副作用：眼痛(しみる)
			○組○番	7日間	悪化	—	悪化	
			○組○番	14日間	悪化	—	悪化	
			○組○番	5日間	中等度改善	—	中等度改善	症状改善のため
			○組○番	14日間	軽度改善	—	軽度改善	眼瞼皮膚 痒 感悪化のため皮膚科受診
		4週時評価不採用 (2週時をFGIRとして採用)	○組○番	28日間	軽度改善	中等度改善	中等度改善	投与回数不足： 3~4週時の点眼率75%未満
			○組○番	32日間	軽度改善	軽度改善	軽度改善	投与回数不足： 投与開始~2週時の点眼率75%未満

投与2週以上は採用とし、2週未満については、個々の症例を検討し、採用された場合は終了時の評価を全般改善度(2週)及び最終全般改善度に組み入れた。 FGIR:最終全般改善度

表ト-9 不採用例数とその理由

理由		症例数		評価の採否		
		0.025%群	0.05%群	最終全般改善度	概括安全度	有用度
脱落例	初診以降来院せず	5	5	×	×	×
プロトコール違反例	I型アレルギー反応を確認できず	1	2	×	○	×
	併用薬違反	3	0	×	○	×
	投与回数不足(75%未満)	0	2	×	○	×
合計		9	9			

○：採用， ×：不採用

② 患者背景

完全採用例 68 例の患者背景を表ト-10 に示した。併用薬の内訳及び症例数については、表ト-11 に示した。

主要な背景因子について両群間の等質性を検討した結果、いずれの背景因子でも有意差は認められなかった。

表ト-10 患者背景

投与群		0.025%群	0.05%群	χ^2 検定 (p 値)
症例数		32	36	—
性	男	11	12	1.000
	女	21	24	
入院 外来	入院	0	0	—
	外来	32	36	
年齢	7 ~ 19 歳	6	8	0.994
	20 ~ 29 歳	10	12	
	30 ~ 39 歳	6	6	
	40 ~ 49 歳	5	5	
	50 ~ 66 歳	5	5	
	平均±標準偏差 (歳)	33.3±14.5	31.1±14.3	—
アレルギー性疾患の病態	季節性	季節性	15	22
		非季節性	17	14
	好発期	なし あり	14 18	12 24
	発症時期	初発 再発	9 23	8 28
	罹病期間	1年未満	12	9
		1~5年未満	11	12
		5年以上	8	14
		不明	1	1
	平均±標準偏差 (年)		4.0±4.9	6.4±8.4
	重症度	重症	5	4
		中等症	19	23
		軽症	8	9
アレルギー所見	皮膚テスト (+以上) 又は RAST (スコア 2 以上)	通年性 ハウスダスト、ダニ等 季節性(花粉) スギ、ブタクサ、カモガヤ等 混合 通年性+季節性(花粉) 未実施	10 6 15 1	6 12 16 2
	眼脂・結膜 擦過物中好酸球	陽性	5	7
		陰性	0	0
		未実施	27	29
	アレルギー性疾患 合併症	なし あり	12 20	12 24
	併用薬	なし あり	30 2	33 3

表ト-11 併用薬の内訳及び症例数

投与群		0.025%群	0.05%群
点眼薬	緑内障治療薬	0	1
	消炎酵素剤+人工涙液+生理食塩液	1	0
抗アレルギー点鼻薬		1	1
血管強化／止血剤+ビタミンC製剤+線維素溶解酵素剤		0	1
合計		2	3

③ 成績概要

臨床検査実施状況を表ト-12、臨床検査値異常変動を表ト-13、副作用を表ト-14、症状別改善度（投与4週時）を表ト-15、全般改善度（投与2週時及び4週時）を表ト-16、最終全般改善度を表ト-17、全般改善度、最終全般改善度「悪化」症例を表ト-18、概括安全度を表ト-19、有用度を表ト-20に示した。

表ト-12 臨床検査実施状況

投与群		0.025%群	0.05%群
安全性評価対象例数		36	40
内訳	プロトコール遵守	20 (55.6%)	20 (50.0%)
	プロトコール違反	7 (19.4%)	6 (15.0%)
	投与前のみ実施	7 (19.4%)	9 (22.5%)
	投与後のみ実施	0	2 (5.0%)
	投与前後とも未実施	2 (5.6%)	3 (7.5%)

表ト-13 臨床検査値異常変動

投与群		0.025%群		0.05%群	
対象例数		20		20	
異常変動発現例数(%)		1 (5.0)		0	
異常変動項目		検査例数	発現件数	発現率(%)	検査例数
白血球数増加		18	1*	5.6	20
					0
					0.0

*：臨床検査値異常変動と治験薬との因果関係は「どちらともいえない」と判断された。

表ト-14 副作用

投与群		0.025%群				0.05%群			
安全性評価対象例数		36				40			
因果関係		関係あり	どちらともいえない	計	関係あり	どちらともいえない	計		
副作用発現例数(%)		2 (5.6)	1 (2.8)	3 (8.3)	0	1 (2.5)	1 (2.5)		
副作用発現件数(%)		2 (5.6)	1 (2.8)	3 (8.3)	0	1 (2.5)	1 (2.5)		
眼	眼刺激	2	1	3	0	1	1		

表ト-15 症状別改善度(投与4週時)

症状		投与群	著明改善①	中等度改善②	軽度改善③	不变④	悪化⑤	小計	症状なし⑥	合計	検定(⑥を除く)		
											U検定(p値)	χ^2 検定②以上(p値)	
自覚症状	瘙痒感	0.025%群	7	8	4	5	0	24	0	24	62.5	0.885	1.000
		0.05%群	8	11	8	2	1	30	0	30	63.3		
	異物感	0.025%群	1	4	3	1	0	9	15	24	55.6	0.910	1.000
		0.05%群	3	7	4	2	1	17	13	30	58.8		
	眼痛	0.025%群	0	1	0	0	0	1	23	24	100.0	0.403	1.000
		0.05%群	0	3	2	1	0	6	24	30	50.0		
	流涙	0.025%群	0	7	5	2	0	14	10	24	50.0	0.680	0.945
		0.05%群	1	5	2	1	1	10	20	30	60.0		
	羞明	0.025%群	0	2	0	0	1	3	21	24	66.7	0.781	1.000
		0.05%群	1	5	0	3	1	10	20	30	60.0		
臨床所見	眼脂	0.025%群	1	4	1	1	1	8	16	24	62.5	0.707	1.000
		0.05%群	0	8	2	4	0	14	16	30	57.1		
	充血	0.025%群	5	6	5	1	0	17	7	24	64.7	0.764	0.825
		0.05%群	6	8	3	2	0	19	11	30	73.7		
	眼瞼結膜	0.025%群	2	7	6	4	1	20	4	24	45.0	0.749	0.501
		0.05%群	2	14	2	9	0	27	3	30	59.3		
	浮腫	0.025%群	2	5	2	1	1	11	13	24	63.6	0.674	0.867
		0.05%群	2	7	5	3	0	17	13	30	52.9		
	濾胞	0.025%群	0	2	5	5	0	12	12	24	16.7	0.555	0.727
		0.05%群	0	5	1	11	0	17	13	30	29.4		
	乳頭	0.025%群	0	0	6	11	0	17	7	24	0.0	0.214	-
		0.05%群	0	0	3	15	0	18	12	30	0.0		
眼球結膜	充血	0.025%群	1	8	5	1	0	15	9	24	60.0	0.454	0.633
		0.05%群	3	11	2	3	0	19	11	30	73.7		
	浮腫	0.025%群	1	4	1	1	0	7	17	24	71.4	0.842	1.000
		0.05%群	2	6	2	1	0	11	19	30	72.7		
	輪部病変	0.025%群	0	0	0	0	0	0	24	24	-	-	-
		0.05%群	0	1	0	2	0	3	27	30	33.3		
角膜病変	0.025%群	0	1	1	0	0	2	22	24	50.0	0.103	1.000	
		0.05%群	0	0	0	2	0	2	28	30	0.0		

表ト-15 の眼痛及び眼瞼結膜濾胞における両群間の改善率の差は、有症者が少ないため1例当たりの変動が大きくなつたもので、検定結果に有意差がないことから二群間に差はないと考えられる。

表ト-16-1 全般改善度

評価時期	投与群	著明改善①	中等度改善②	軽度改善③	不变④	悪化⑤	合計	②以上(%)	検定	
									U検定(p値)	χ^2 検定②以上(p値)
2週	0.025%群	2 (6.3)	12 (37.5)	12 (37.5)	4 (12.5)	2 (6.3)	32	43.8	0.328	0.430
	0.05%群	0	11 (31.4)	17 (48.6)	4 (11.4)	3 (8.6)	35	31.4		
4週	0.025%群	5 (20.8)	12 (50.0)	5 (20.8)	2 (8.3)	0	24	70.8	1.000	0.974
	0.05%群	7 (23.3)	13 (43.3)	9 (30.0)	0	1 (3.3)	30	66.7		

() : %

表ト-16-2 全般改善度 (2週及び4週時評価の両時点とも採用された症例)

評価時期	投与群	著明改善①	中等度改善②	軽度改善③	不变④	悪化⑤	合計	②以上(%)	検定	
									U検定(p値)	χ^2 検定②以上(p値)
2週	0.025%群	1 (4.2)	8 (33.3)	11 (45.8)	4 (16.7)	0	24	37.5	0.853	1.000
	0.05%群	0	10 (34.5)	15 (51.7)	3 (10.3)	1 (3.4)	29	34.5		
4週	0.025%群	5 (20.8)	12 (50.0)	5 (20.8)	2 (8.3)	0	24	70.8	0.886	1.000
	0.05%群	7 (24.1)	13 (44.8)	8 (27.6)	0	1 (3.4)	29	69.0		

() : %

表ト-17 最終全般改善度

投与群	著明改善①	中等度改善②	軽度改善③	不变④	悪化⑤	合計	②以上(%)	検定	
								U検定(p値)	χ^2 検定②以上(p値)
0.025%群	6 (18.8)	16 (50.0)	6 (18.8)	2 (6.3)	2 (6.3)	32	68.8	0.724	0.686
0.05%群	7 (19.4)	15 (41.7)	10 (27.8)	1 (2.8)	3 (8.3)	36	61.1		

() : %

また、表ト-16-1、17において全般改善度あるいは最終全般改善度が「悪化」と判定された症例は、表ト-18に示す如くいずれも本薬にて症状がコントロールできなかつたためで、1例を除きいずれも7日あるいは14日で投与が中止された。なお、0.025%群の2例はいずれも中等度の副作用発現も中止の理由であった。

表ト-18-1 全般改善度、最終全般改善度「悪化」症例

投与群	0.025%群	
薬剤番号	○組○番	○組○番
性別、年齢	女性、5□歳	男性、3□歳
重症度	中等症	中等症
投与期間 (中止の場合、 中止理由)	14日間(中止) (副作用、症状の悪化)	14日間(中止) (副作用、患者点眼拒否 (点眼時刺激感が生じた為))
症状別改善度	(2週時)	(2週時)
瘙痒感	悪化	不变
異物感	症状なし	不变
眼痛	症状なし	症状なし
流涙	不变	症状なし
羞明	症状なし	症状なし
眼脂	悪化	軽度改善
充血	不变	悪化
眼瞼結膜充血	悪化	不变
浮腫	不变	不变
濾胞	不变	軽度改善
乳頭	症状なし	不变
眼球結膜充血	悪化	悪化
浮腫	不变	症状なし
輪部病変	症状なし	症状なし
角膜病変	悪化	症状なし
全般改善度	悪化	悪化
最終全般改善度	悪化	悪化
概括安全度	やや問題あり	問題あり
有用度	好ましくない	好ましくない
副作用	しみる(ひりひりする)	点眼時刺激(チクチクする)
程度	中等度	中等度
発現日～消失日	投与8日目～22日目	投与1日目～15日目
処置	なし	生理食塩水にて洗浄後、 0.1%フルオロメトロン点眼
投与継続の可否	中止(15日目)	中止(15日目)
転帰	消失	消失
治験薬との 因果関係	どちらともいえない	関係あり
担当医師のコメント	上記の副作用症状のため患者の判断 で点眼中止。 本薬との因果関係は否定できず。	投与開始時より点眼時の刺激感はあ ったが、我慢して使用。 患者の点眼拒否により中止。

表ト-18-2 全般改善度、最終全般改善度「悪化」症例

投与群	0.05%群			
薬剤番号	○組○番	○組○番	○組○番	○組○番
性別、年齢	男性、3□歳	男性、5□歳	女性、6□歳	
重症度	重症	中等症	中等症	
投与期間 (中止の場合、 中止理由)	7日間(中止) (症状の悪化)	14日間(中止) (症状の悪化)	28日間	
症状別改善度	(投与中止時)	(2週時)	(2週時)	(4週時)
瘙痒感	不变	悪化	不变	悪化
異物感	不变	不变	悪化	悪化
眼痛	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし
流涙	症状なし	悪化	不变	悪化
羞明	症状なし	悪化	不变	悪化
眼脂	悪化	悪化	症状なし	症状なし
充血	不变	症状なし	軽度改善	軽度改善
眼瞼結膜充血	悪化	症状なし	不变	不变
浮腫	不变	悪化	症状なし	症状なし
濾胞	不变	不变	症状なし	症状なし
乳頭	不变	症状なし	症状なし	症状なし
眼球結膜充血	悪化	症状なし	症状なし	症状なし
浮腫	不变	症状なし	症状なし	症状なし
輪部病変	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし
角膜病変	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし
全般改善度	悪化	悪化	悪化	悪化
最終全般改善度	悪化	悪化	悪化	
概括安全度	問題なし	問題なし	問題なし	
有用度	有用とは思わない	好ましくない	好ましくない	
副作用	なし	なし	なし	
担当医師のコメント	時期的にシラカバの季節で、症状の強まる時期にあたったと考えられる。担当医師の判断で点眼を止め、ステロイド剤点眼にかえた。	本人が症状の悪化を訴えるため点眼薬変更。		

表ト-19 概括安全度

投与群	問題なし ①	や問題あり ②	問題あり ③	大問題あり ④	合計	検定	
						U検定 (p値)	χ^2 検定 ① (p値)
0.025%群	33 (91.7)	2 (5.6)	1 (2.8)	0	36		
0.05%群	39 (97.5)	1 (2.5)	0	0	40	0.253	0.533

() : %

表ト-20 有用度

投与群	極めて有用 ①	有用 ②	やや有用 ③	有思用とはい ④	好なましくい ⑤	合計	②以上 (%)	検定	
								U検定 (p値)	χ^2 検定 ②以上 (p値)
0.025%群	7 (21.9)	14 (43.8)	7 (21.9)	2 (6.3)	2 (6.3)	32	65.6		
0.05%群	8 (22.2)	14 (38.9)	10 (27.8)	2 (5.6)	2 (5.6)	36	61.1	0.867	0.894

() : %

【結語】

アレルギー性結膜炎におけるレボカバスチン点眼薬の至適濃度について、0.025%濃度及び0.05%濃度の2群を設定し、有効性、安全性及び有用性を指標として二重盲検法により検討した。その結果、最終全般改善度は「中等度改善」以上で0.025%濃度が68.8%（22/32例）、0.05%濃度が61.1%（22/36例）であり、両群間に有意差は認められなかった。

概括安全度は、「問題なし」と評価された割合が0.025%群91.7%（33/36例）、0.05%群97.5%（39/40例）であり、ともに安全性に問題はなく有意差は認められなかった。

また、投与中に発現した副作用は0.025%群3/36例（8.3%）、0.05%群1/40例（2.5%）に認められ、これらはいずれも眼刺激で、低濃度群にやや多かった。本剤の眼刺激性については、第I相試験においてレボカバスチン点眼薬基剤、0.025%濃度及び0.05%濃度で検討しているが、用量間に差異は認められなかった。したがって、本薬の濃度依存性がないことより文献調査の結果^{1~5)}、基剤成分のうち本剤に配合されている濃度

¹⁾Hughes W.F. Jr. : Appendix 1. Bull Johns Hopkins Hosp. 82 : 338-349, 1948²⁾Hagiwara H. : Acta Soc. Ophthalmol.Jpn. 57(1) : 1-5, 1953³⁾Cosmetic Toiletry and Fragrance Association : J. Am. Coll. Toxicol. 5(3) : 1-59, 1986⁴⁾Grant W.M. Arch. Ophthalmol. 48 : 681-685, 1952⁵⁾Swan K.C. : Am. J. Ophthalmol. 27 : 1118-1122, 1944

で眼刺激性を引き起こす可能性のある成分は塩化ベンザルコニウムによることが示唆された。また、高濃度群の副作用発現率が低濃度群より低かったことについては、薬剤の濃度との関係が強くないことから、被験者の基剤に対する感受性の差によるものと推定された。

以上の結果より、2群間に明確な有効性及び安全性の差を見出せなかつたことからより低濃度での検討も考慮された。しかし、

①海外における用量検討試験 で 0.01%濃度の改善率はプラセボと同等あるいはそれ以下であった。

②当時海外で 0.05%濃度及びプラセボにより二重盲検法で実施されていた臨床試験
並びに臨床薬理試験 の結果では、レボカバスチンが有意に優れていた。

③本試験の 0.025%濃度の最終全般改善度は、本邦における同種同効点眼薬の二重盲検試験^{1, 2)}での結果と比較して遜色のない値であった。

従つてこれらのこと考慮して、0.025%濃度、0.05%濃度の2群間に有意差がないことから、低濃度である 0.025%濃度を選択しても十分な効果が期待できると考えられ、至適投与回数を検討する後期第Ⅱ相試験へ移行することとした。

なお、本邦と海外の試験成績間には再現性がみられなかつたが、その原因として試験方法（並行群間比較法／クロスオーバー法）並びに試験期間（4週間／1週間）の違い及び参考とした海外の試験における1クロスオーバー試験あたりの症例数が少なかつたために、結果の信頼性が不充分であったことも一因と考えられた。そのため、精度上の問題から海外試験成績での至適濃度とは同一でない可能性もあり、本邦で得られた試験結果からは 0.025%が至適濃度であると考えられたため、用量設定の再検討を考慮しなかつた。

1) 三國郁夫 他：臨床評価，17：275-297，1989

2) 池鍋禮三 他：眼紀，38：1108-1119，1987

[前期第Ⅱ相試験での用量選択とプラセボを使用しなかったことについての経緯]

① 用量選択

本邦でのアレルギー性結膜炎への使用経験はなかったが、以下の理由から海外の至適濃度検討試験結果を参考として、海外での至適濃度の 0.05%とその 1/2 である 0.025%を 1 日 2 回、4 週間投与により至適濃度を検討することとした。

(a)既に海外では 0.05%濃度の点眼液でアレルギー性結膜炎患者を対象に、1 日 2 回又は 4 回投与によりプラセボやクロモグリク酸点眼薬（1 日 4 回投与）との比較試験が行われており、本薬はプラセボよりも優れ、クロモグリク酸点眼薬と同等あるいはそれ以上の有効性が示され、安全性に問題のないことが確認されていた。

また、ベルギー、ドイツを始めとするヨーロッパ各国及びカナダなどでは既に承認申請中であった。

(b)本薬は局所投与剤であり、吸収・代謝により薬効が期待されるものではないことから、人種差の影響は少ないと考えられた。

② プラセボの不設置

試験立案時にプラセボを不要とした理由及び現時点における考え方は以下の通りである。

[試験立案時]

(a)海外における至適濃度検討試験結果より、0.05%及び 0.025%濃度での改善率はプラセボより高かったが、最低濃度である 0.01%ではプラセボより低かった（0.05%濃度：78%，0.025%濃度：57%，0.01%濃度：29%，プラセボ：44%）。本薬は吸収・代謝により薬効が期待されるものではなく、眼局所投与により効果が得られる薬剤であるため人種差の影響は少ないと考えられ、プラセボ及び 0.01%濃度の検討は不要と考え 0.025%，0.05%の 2 濃度を設定した。

(b)海外での季節性アレルギー性結膜炎患者あるいは健常人を対象に、生理食塩液を对照にした花粉アレルゲンによる眼誘発試験やプラセボを対照にしたヒスタミンによる眼誘発試験で、本薬はいずれも有意な抑制を示している。

(c)海外でのプラセボを対照とした季節性アレルギー性結膜炎に対する比較試験において、Azevedo, M. らの試験結果では有効率で医師評価・患者評価とも本薬が有意 ($p<0.01$) に優れていた。Davies, B.H. らの試験結果では医師評価に有意差は認められなかったが、プラセボに比べて高い改善率（91%対 68%）を示し、

患者評価では本薬が有意 ($p<0.05$) に優れていた。また試験期間中症状発現がなかった患者数の比較では本薬投与群の方が有意 ($p<0.01$) に多かった。

(d) プラセボを入れた臨床治験は、我が国では患者の同意を得難いと同時に、効果が期待できる薬剤であり、外国での有用性が明らかな場合は、医道徳の上からも行い難い。また、前期第Ⅱ相試験研究会において、□□先生（当時、□□大学医学部 眼科教授）より、「アレルギー性結膜炎を疑って治療を始めるにも関わらず、観察期間中にコンドロイチン硫酸ナトリウムなど治療効果の全く無いものを与えるという行為は許されないのでないか。もしそれが許されるのであれば、0.025%，0.05%及びプラセボを投与すべきだと思う。」との発言に対し、本研究会としては「患者さんが治療を目的として不快を訴えて来た時に、治療目的から外れた行為は許されない。」ということで、プラセボを設置しないことを確認した。

[現時点]

本邦で実施した至適濃度設定試験は 0.025% と 0.05% の比較において有意差は認められなかつたが、前述の理由により 0.025% を至適濃度とした。しかし、本試験ではプラセボを対照とした比較試験でなかつたことから、本濃度のプラセボに対しての有用性が証明されず、また、明確な用量反応性が認められなかつた。

一方、海外でプラセボとの比較が行われ有用性が確認されているレボカバスチン点眼薬の濃度はいずれも 0.05% であり、これらの成績を参考に本邦で至適濃度とした 0.025% の有用性を証明することは不十分と判断した。そのため、次項で述べる如く無症状期のアレルギー性結膜炎患者の志願者を対象として、眼誘発試験により 0.025% レボカバスチン点眼薬のプラセボに対する有用性の検討を計画し実施した。試験計画書は、0.05% レボカバスチン点眼液の FDA 申請時に評価資料として提出された眼誘発試験計画書に準じて作成した。

その結果、0.025% 濃度は主要評価項目とした瘙痒感をプラセボよりも有意 ($p<0.0001$) に抑制し、またその他の眼症状・所見においても有意な抑制を示した。したがって、本濃度のプラセボに対する優位性が示され、0.025% 濃度は治療用量として妥当であったと考えた。

(3) 前期第Ⅱ相試験－2（眼誘発試験）

1994年10月31日に、レボカバスチン点眼薬の製造（輸入）承認申請を行った結果、第3回目調査会（1998年6月8日開催）において、「本薬の有用性を証明するためには、適切な計画による臨床試験を追加実施して、申請用量における薬効を証明し、その妥当性を確認する必要があると考える。」との調査会見解を受けたことより、下記に示す眼誘発試験を実施して本薬の有用性を検討することとした。

試験方法の概略を表ト－21－1に示した。

なお、無症状期のアレルギー性結膜炎患者ボランティアを対象として、抗原による眼誘発試験を計画したが、本試験実施についての妥当性は以下の通りである。

- ①本試験は、アレルギー性結膜炎症状発現時と全く同じ作用機序により結膜炎症状を発症させることができることにより、アレルギー性結膜炎患者における本剤の申請用量での有効性の証明が可能である。
- ②本試験は、少数の専門医師により短期間に評価されるため評価者のばらつきが小さいこと、一人の被験者の左右の目に実薬またはプラセボのいずれかを点眼するので個体差を無視できること、受託試験機関で試験を行なうことが出来るため薬剤の盲検性が確保しやすいこと、などの利点が挙げられる。さらに、アレルギー性結膜炎症状に影響を及ぼすアレルゲンの飛散状況や、気象等の外部要因を考慮せず条件を揃えて行なうことができるので、本試験は薬剤の有効性を評価する上で適切な試験方法であると考えられる。
- ③本試験は、FDA申請用としてGreiner等によって実施されたレボカバスチン点眼薬の試験と可能な限り同一の選択基準、試験手順および有効性評価方法に基づいて計画した。Greiner等の眼誘発試験と本試験の相違点を表ト－21－2に示す。
- ④本試験は、レボカバスチン点眼薬を抗原誘発10分前に点眼するため、あらかじめ本薬の予防的投与を行って効果を検討することになるが、実際の症状発現時においても薬剤の点眼後に絶えず抗原に曝露されていることより、眼誘発試験実施時と同じ状況下にある。また、薬理学的には、本薬は膜安定化によるケミカルメディエータの遊離阻害のような抗アレルギー作用ではなく、ヒスタミンH₁受容体拮抗作用を専らその作用機序とするため、抗原曝露後でヒスタミンが遊離された後でも、受容体に結合したヒスタミンに置き換わることによりアレルギー反応を抑制しうるものである。つまり、予防的投与においても治療的投与においても、本薬はヒスタミンの作用を遮断することから、予防的投与による本試験の有効性は治療的投与の有効性に外挿しうるものと考えられる。

表ト-21-1 眼誘発試験の方法

項目	内容
試験の目的	0.025%レボカバストチン点眼薬の有効性を明らかにするため、プラセボ（レボカバストチン点眼薬基剤）を対照として無症状期のアレルギー性結膜炎患者を対象に、抗原（スギ花粉）による眼誘発試験を行い、瘙痒感および充血等の症状所見に対する抑制の程度を比較する。
試験の種類	二重盲検試験（被験者及び評価者に対する盲検性を確保したプラセボ対照無作為化比較試験）
対象	<p>1. 対象疾患：スギ花粉を原因抗原とする無症状期のアレルギー性結膜炎患者。</p> <p>2. 選択基準：</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) 年齢が 20 歳以上 65 歳未満である男女。 2) アレルギー性結膜炎症状の既往歴があり、アレルギー性疾患の診断検査（抗原特異的 IgE 抗体定量）においてスギ花粉に対し陽性（クラス 2 以上）である者。 3) 必要とされる試験来院に応じる意思があり、試験期間全体を通じて実施施設まで来院可能である者。 4) 治験に携わる医師および実施担当者の指示を理解し、従うことができる者。 5) 治験期間中、禁止された治療薬を使用しない意思がある者。 6) 治験の内容を理解し、署名する能力および意思があり、抗原で誘発されることにより起こることが予想される症状や危険性、およびこれらについての対処法について十分理解した者。 <p>3. 除外基準：</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) 生理機能および臨床検査値が実施医療機関の基準値を逸脱する者。但し、逸脱の程度が軽微で、治験責任医師または治験分担医師により本治験への参加に問題ないと判断された者は参加可能とする。 2) 单眼視の者。 3) 細菌性またはウイルス性眼感染症に罹患している者。 4) 眼瞼炎、濾胞性結膜炎、虹彩炎等の外眼部および前眼部の炎症性疾患に罹患している者。 5) 妊婦または授乳中の女性、妊娠している可能性のある女性。但し、閉経後 1 年経過している場合は参加可能とする。 6) 最初の抗原濃度決定試験（Step I）開始 1 ヶ月以内に副腎皮質ステロイド薬（以下ステロイド）の経口投与または結膜下注射を使用した者。 7) 1 週間以内に経口抗ヒスタミン薬、経口抗アレルギー薬、ステロイド点眼薬、抗アレルギ一点眼薬、血管収縮点眼薬、非ステロイド性抗炎症点眼薬、ステロイド点鼻薬、抗アレルギ一点鼻薬、血管収縮点鼻薬を使用した者。但し、1 週間の休薬期間を確保した者は参加可能とする。 8) 治験評価項目に影響する可能性がある治療を行う者。 9) 最初の誘発（抗原濃度決定）試験から試験終了までに何らかの点眼液を使用する者。 10) 非選択的 β 遮断薬を服用している者。 11) 治験開始時に、アレルギー性結膜炎の徵候および症状を発現している者。 12) 抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、塩化ベンザルコニウムおよびグリセリンに対して過敏症を有する者。 13) 治験期間中コンタクトレンズを装用する者。 14) 液分泌異常を有する（Schirmer test で 5mm 以下）者。 15) 喘息に罹患している者。 16) 治験の妨害となることが予想される何らかの重大な疾患、特に慢性関節リウマチ等の自己免疫疾患に罹患している者。 17) 本治験薬投与 4 ヶ月以内に、他の臨床試験に同時参加した者。但し、他の臨床試験がパッチテストや外用消毒剤等の場合は、本治験開始 2 ヶ月以内に参加した者とする。 18) 本治験開始前 1 ヶ月以内に 200ml、または 3 ヶ月以内に 400ml を超えるような採血（献血等）をした者。 19) その他、治験責任医師または治験分担医師が本治験参加に不適格であると判断した者。
目標症例数	25 例

表ト-21-1 眼誘発試験の方法(つづき)

症例数設定の根拠	眼誘発試験については、Greiner らによって実施した 0.05% レボカバスチン点眼薬と プラセボとのアレルゲン眼誘発試験が実施されており、レボカバスチンは主要な症状所見に対し有意な抑制が認められている。 アレルギー性結膜炎患者を対象とした本邦における前期第Ⅱ相試験の結果、0.025% レボカバスチン点眼薬での改善率は 68.8% (22/32 例)、0.05% レボカバスチン点眼薬での改善率は 61.1% (22/36 例) であり同程度の有効率を示した。従って、眼誘発試験において 0.025% レボカバスチン点眼薬の有効性を証明するために必要な症例数を算出するにあたり、Greiner の 0.05% 濃度の試験成績をもとに必要症例数を算出した。 薬剤投与試験での主要評価項目は初回抗原誘発後の瘙痒感の抑制効果であることから、Greiner らの試験における初回誘発 3~10 分後の左右眼での瘙痒感のスコアの差を用い、必要な症例数を算出したところ、17~20 例であった ($\alpha=0.05$, $1-\beta=0.9$, Wilcoxon の符号付順位検定)。 眼誘発試験に必要な被験者として 20 例確保するためには、試験当日に被験者の体調不良、眼部所見の異常等により約 20% 脱落しても評価可能な例数が必要であると判断し、必要な症例数を 25 例とした。
使用薬剤	0.025% レボカバスチン点眼薬、プラセボ (レボカバスチン点眼薬基剤) 点眼薬
用法・用量	片眼に 0.025% レボカバスチン点眼薬、他眼にプラセボ点眼薬を 1 日 1 回 2 滴
投与期間	1 日
併用薬及び併用療法	試験期間中は抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、ステロイド剤等評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤(すべての剤型)の併用は禁止する。但し、抗原濃度決定試験における試験終了時に治験責任医師または治験分担医師の判断により血管収縮剤またはステロイド点眼薬を点眼することは可とする。但し、この場合には 1 週間の休薬期間を設ける。
検査・観察項目及び時期	1. 自覚症状 ^{注)} (瘙痒感、流涙) : 投与前、抗原溶液投与 10, 15, 25 分後、抗原溶液再投与(4 時間後) 10, 15, 25 分後 2. 臨床所見 ^{注)} (充血、眼瞼腫脹、結膜浮腫、眼脂) : 投与前、抗原溶液投与 10, 15, 25 分後、抗原溶液再投与(4 時間後) 10, 15, 25 分後 3. 血圧、脈拍数、体温 : 治験薬投与前、抗原溶液再投与後 4. 眼検査(視力、眼圧、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査) : 治験薬投与前、抗原溶液再投与後 5. 臨床検査(血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査) : 治験薬投与前、抗原溶液再投与後 6. その他(肺機能検査) : 治験薬投与前
評価項目及び評価基準	有効性: 眼症状; 痒痒感、流涙、充血(眼球結膜・眼瞼結膜)、眼瞼腫脹、結膜浮腫、眼脂 安全性: 自覚症状、身体所見、生理学的検査値の推移 評価基準は表ト-22 参照
検定方法	1. 主要解析: 痒痒感(主要評価項目)の主たる評価時点(眼誘発 15 分後)におけるプラセボとレボカバスチン点眼薬の抑制効果の差とする。被験者毎の治験薬間の評価点数の差(レボカバスチン点眼薬 - プラセボ点眼薬)について、集計および基本統計量、信頼区間を算出し、Wilcoxon の符号付順位検定を行う。 2. 副次解析: 有効性評価対象例を対象に、瘙痒感の主たる評価時点以外の評価時点及び他の評価項目について薬剤群別に集計し、主要解析と同様に治験薬間の評価点数を比較する。症状・所見の評価(瘙痒感 - ~ +++) 及びその他の評価項目(- ~ ++)に対し、次のように評価点数を与える。 - : 0 + : 1 ++ : 2 +++ : 3 +++++ : 4
治験責任医師	
医学専門家	
実施施設	
試験期間	1998 年 11 月 ~ 1998 年 12 月

注) 眼誘発試験(Step.3)前に、至適抗原濃度の決定(Step.1)、抗原誘発の再確認及び観察時期の決定(Step.2)の検討を行ない、Step.2 の結果に基づいて眼誘発後観察時間を決定した。

表ト-21-2 Greiner らの眼誘発試験と日本での眼誘発試験との相違点

項目	Greiner らの眼誘発試験	日本における眼誘発試験
点眼薬濃度	0.05%	0.025%
年齢	18 歳以上 65 歳以下	20 歳以上 65 歳未満
人種	不問	規定なし
眼治療薬の使用 (休薬期間)	全ての点眼薬および試験を妨げる可能性のある全身性薬剤は 2 週間を越える休薬期間を設ける 点鼻、経口または外用ステロイド 抗アレルギー剤 経口吸入剤 気管支拡張剤 経口抗ヒスタミン剤 うつ血除去薬 副鼻腔用剤	休薬期間 1 ヶ月 ステロイド経口投与 ステロイド結膜下注射 休薬期間 1 週間 ステロイド点眼・点鼻 抗アレルギー経口・点眼・点鼻 抗ヒスタミン経口 血管収縮点眼・点鼻 NSAID 点眼
除外	抗ヒスタミン薬 塩化ベンザルコニウム に過敏症の者	抗ヒスタミン薬 塩化ベンザルコニウム 抗アレルギー薬 グリセリン に過敏症の者
		非選択的 β 遮断薬の使用
		涙液分泌異常の者
		気管支喘息
誘発アレルゲン	ネコ鱗屑、イネ科植物、ブタクサ	スギ
被験者採用条件	瘙痒感、充血共に++以上	瘙痒感のみ++以上
評価項目	充血(結膜、毛様、強膜)、瘙痒感、眼瞼腫脹、結膜浮腫、流涙、眼脂	充血(球結膜、瞼結膜)、瘙痒感、眼瞼腫脹、結膜浮腫、流涙、眼脂
評価方法	瘙痒感は 5 段階、他は 4 段階と設定しているが、実際には瘙痒感 9 段階、他は 7 段階で評価	瘙痒感は 5 段階、他は 4 段階と設定 FDA 申請資料と同様の評価ができる様に試験計画書を作成
Step 1	抗原誘発の確認	抗原誘発の確認 グリセリンの刺激性検討
Step 2	抗原誘発の再確認	抗原誘発の再確認 観察時期の決定
Step 3	主要評価項目は定めていない	瘙痒感が主要評価項目
	評価時間 3, 5, 10 分	予備試験により評価時間決定 10, 15, 25 分
被験者数	39 名 (Step3)	24 名 (Step3)
臨床検査・眼検査	未実施(計画書、論文に記載なし)	実施

0.025% レボカバスチン点眼薬の有効性を明らかにするために、プラセボ（レボカバスチン点眼薬基剤）を対照として無症状期のアレルギー性結膜炎患者を対象に、抗原（スギ花粉）溶液による眼誘発試験を行ない、搔痒感および充血等の症状・所見に対する抑制の程度を比較した。患者に明らかな搔痒感を起こす抗原濃度を確認した後、二重盲検法により無作為に割付けられた薬剤を、片眼に実薬、他眼にプラセボを点眼し、その 10 分後に抗原による誘発を行ない表ト-22 の基準に従い症状・所見を観察し、評価した。さらに薬剤点眼 4 時間後に再度抗原による誘発を行い、同様に症状・所見を観察し、評価した。主要評価項目は抗原点眼 15 分後の搔痒感とし、左右眼の症状の程度をスコア化（- : 0 点、+ : 1 点、++ : 2 点、+++ : 3 点、++++ : 4 点）し、その差から本薬の効果を判定した。

表ト-22 アレルギー性結膜炎の症状・所見の評価基準

症状・所見	程度	状態
充血 (眼球結膜)	なし (-) 軽度 (+) 中等度 (++) 高度 (+++)	所見なし 数本の血管拡張がある 多数の血管拡張がある 全体の血管が拡張して白眼の存在がわかりにくい
充血 (眼瞼結膜)	なし (-) 軽度 (+) 中等度 (++) 高度 (+++)	所見なし 眼瞼の一部に数本の血管拡張 眼瞼結膜全体(上・下)に多数の血管拡張 眼瞼結膜全体(上・下)の発赤で、個々の血管の識別不能
眼瞼腫脹	なし (-) 軽度 (+) 中等度 (++) 高度 (+++)	所見なし 上・下眼瞼にわずか腫脹がある 上・下眼瞼が全体にびまん性に薄く腫脹する 上・下眼瞼結膜が水泡状に腫脹
結膜浮腫	なし (-) 軽度 (+) 中等度 (++) 高度 (+++)	所見なし 細隙灯顕微鏡により、強膜以外の部分で確認される 結膜(特に輪部)の隆起が視覚的に確認される 全体に浮腫状になる
眼脂		症状の有無
流涙	なし (-) 軽度 (+) 中等度 (++) 高度 (+++)	所見なし 少し涙眼になった感じ 時々鼻水が出る 涙が流れ落ちる
搔痒感	なし (-) 軽度 (+) 中等度 (++) 高度 (+++) 我慢できない (++++)	所見なし 時々かゆみがある 持続的にかゆみがある 持続的にかゆみがあり、眼をこすりたい。 但し、被験者の日常作業は妨げられていない 被験者の日常作業が妨げられるようなかゆみ

アレルギー性結膜炎の症状・所見の評価はGreiner の基準を用いた。但し、Greiner の基準では充血と眼瞼腫脹については、基準の記載が「なし、軽度、中等度、高度」の表記に止まっているため、本邦における治療で用いた雅賀らの基準で評価した。

0.025% レボカバスチン点眼薬の点眼 10 分後に抗原溶液による眼誘発を行い本薬の抑制効果を検討した結果、主要評価項目の瘙痒感でプラセボに比較して有意（誘発 10, 15, 25 分後 : $p < 0.0001$ ）に抑制し、またプラセボと比較して有意な抑制がその他の副次的評価項目である流涙（10 分後 : $p = 0.0313$ ），眼球結膜充血（10 分後 : $p = 0.0007$, 15 分後 : $p = 0.0003$, 25 分後 : $p = 0.0002$ ），眼瞼結膜充血（10 分後 : $p = 0.0007$, 15 分後 : $p = 0.0008$, 25 分後 : $p = 0.0002$ ），結膜浮腫（10 分後 : $p = 0.0078$, 15 分後 : $p = 0.0039$, 25 分後 : $p = 0.0020$ ）で認められた。さらに、本薬点眼 4 時間後の再誘発においても瘙痒感、眼球及び眼瞼結膜充血でプラセボに比較して有意（再誘発 15 分後 : それぞれ $p = 0.0002$, $p = 0.0117$, $p = 0.0313$ ）に抑制した（表ト-23-1）。また、症状・所見スコアの平均値土標準偏差を表ト-23-2 に示す。

表ト-23-1 症状・所見スコアのプラセボとの差

初回誘発	例数*	抗原投与前		10分後		15分後		25分後	
		差(L-P)	P値	差(L-P)	P値	差(L-P)	P値	差(L-P)	P値
瘙痒感	24	0.00	—	-1.79	0.0001*	-1.94	0.0001*	-1.48	0.0001*
流涙	24	0.00	—	-0.29	0.0313	-0.29	0.0625	-0.25	0.0625
充血(眼球)	24	0.00	—	-0.75	0.0007	-0.88	0.0003	-0.83	0.0002
充血(眼瞼)	24	0.00	—	-0.71	0.0007	-0.67	0.0008	-0.75	0.0002
結膜浮腫	24	0.00	—	-0.33	0.0078	-0.54	0.0039	-0.50	0.0020
眼瞼腫脹	24	0.00	—	-0.08	0.5000	-0.21	0.1250	-0.21	0.0625
再誘発	例数	再誘発前		10分後		15分後		25分後	
		差(L-P)	P値	差(L-P)	P値	差(L-P)	P値	差(L-P)	P値
瘙痒感	24	-0.04	1.0000	-0.58	0.0010	-0.56	0.0002	-0.60	0.0009
流涙	24	-0.04	1.0000	-0.13	0.5000	-0.04	1.0000	-0.04	1.0000
充血(眼球)	24	0.04	1.0000	-0.38	0.0449	-0.38	0.0117	-0.38	0.0117
充血(眼瞼)	24	0.00	1.0000	-0.33	0.0078	-0.25	0.0313	-0.21	0.1250
結膜浮腫	24	0.00	—	-0.17	0.2188	-0.17	0.2188	-0.08	0.6250
眼瞼腫脹	24	0.00	—	-0.08	0.5000	-0.08	0.5000	-0.04	1.0000

L:レボカバスチン投与眼のスコア, P:プラセボ投与眼のスコア, 検定:Wilcoxon の符号付順位検定, *: $p < 0.0001$

*:眼誘発試験に組み入れた症例数は 25 例であったが、試験前日除外基準（17）に抵触する被験者が 1 例含まれてい
ることが判明したため、薬剤割付前に不採用とした。

臨床検査、生理学的検査および眼検査並びに有害事象において、臨床的に問題となる所見は認められなかった。薬剤との関連を否定し得ない有害事象は、実薬投与眼で刺激感、流涙、瘙痒感が 3 件 2 例に、プラセボ投与眼で刺激感が 1 件 1 例に認められた

が、いずれも処置を必要とせず 20 分後には消失した。

以上より、0.025%濃度のプラセボに対する有用性が示された。

表ト-23-2 症状・所見スコアの平均値±標準偏差

初回誘発	例数	抗原投与前				10分後				15分後				25分後			
		レボカバストン		プラセボ		レボカバストン		プラセボ		レボカバストン		プラセボ		レボカバストン		プラセボ	
		有症 例数	スコア	有症 例数	スコア	有症 例数	スコア	有症 例数	スコア	有症 例数	スコア	有症 例数	スコア	有症 例数	スコア	有症 例数	スコア
癢痒感	24	1	0.04 ± 0.20	0 0.00	0.00 ± 0.00	5	0.19 ± 0.38	21	1.94 ± 0.98	2	0.08 ± 0.28	23	1.98 ± 0.80	0	0.00 ± 0.00	18	1.44 ± 1.08
流涙	24	1	0.04 ± 0.20	0 0.00	0.00 ± 0.00	0	0.00 ± 0.00	6	0.25 ± 0.44	1	0.04 ± 0.20	5	0.29 ± 0.62	0	0.00 ± 0.00	4	0.21 ± 0.51
充血(眼球)	24	0	0.00 ± 0.00	0 0.00	0.00 ± 0.00	12	0.67 ± 0.76	17	1.42 ± 1.10	13	0.79 ± 0.83	17	1.67 ± 1.27	12	0.83 ± 0.96	18	1.67 ± 1.20
充血(眼瞼)	24	0	0.00 ± 0.00	0 0.00	0.00 ± 0.00	10	0.42 ± 0.50	18	1.13 ± 0.85	13	0.63 ± 0.66	19	1.29 ± 0.91	12	0.63 ± 0.71	18	1.38 ± 1.01
結膜浮腫	24	0	0.00 ± 0.00	0 0.00	0.00 ± 0.00	3	0.13 ± 0.34	9	0.46 ± 0.66	7	0.29 ± 0.46	11	0.83 ± 1.05	8	0.38 ± 0.58	12	0.88 ± 1.03
眼瞼腫脹	24	0	0.00 ± 0.00	0 0.00	0.00 ± 0.00	0	0.00 ± 0.00	2	0.08 ± 0.28	0	0.00 ± 0.00	4	0.21 ± 0.51	1	0.04 ± 0.20	5	0.25 ± 0.53
再誘発	例数	再誘発前				10分後				15分後				25分後			
		レボカバストン		プラセボ		レボカバストン		プラセボ		レボカバストン		プラセボ		レボカバストン		プラセボ	
		有症 例数	スコア	有症 例数	スコア	有症 例数	スコア	有症 例数	スコア	有症 例数	スコア	有症 例数	スコア	有症 例数	スコア	有症 例数	スコア
癢痒感	24	0	0.00 ± 0.00	0 0.00	0.00 ± 0.00	11	0.50 ± 0.64	18	1.04 ± 0.97	9	0.42 ± 0.58	16	0.94 ± 0.81	4	0.21 ± 0.51	15	0.77 ± 0.72
流涙	24	0	0.00 ± 0.00	0 0.00	0.00 ± 0.00	1	0.04 ± 0.20	2	0.13 ± 0.45	0	0.00 ± 0.00	0	0.00 ± 0.00	0	0.00 ± 0.00	0	0.00 ± 0.00
充血(眼球)	24	4	0.17 ± 0.38	3	0.13 ± 0.34	16	0.88 ± 0.74	17	1.25 ± 0.94	17	1.04 ± 0.86	18	1.42 ± 1.08	16	0.88 ± 0.80	17	1.25 ± 0.99
充血(眼瞼)	24	3	0.13 ± 0.34	3	0.13 ± 0.34	13	0.54 ± 0.51	17	0.88 ± 0.68	14	0.75 ± 0.74	16	1.00 ± 0.83	12	0.58 ± 0.65	15	0.79 ± 0.72
結膜浮腫	24	2	0.08 ± 0.28	2	0.08 ± 0.28	10	0.50 ± 0.66	13	0.67 ± 0.70	12	0.58 ± 0.65	13	0.75 ± 0.79	12	0.54 ± 0.59	12	0.63 ± 0.71
眼瞼腫脹	24	0	0.00 ± 0.00	0	0.00 ± 0.00	0	0.00 ± 0.00	2	0.08 ± 0.28	1	0.04 ± 0.20	2	0.13 ± 0.45	1	0.04 ± 0.20	1	0.08 ± 0.41

【結語】

無症状期のアレルギー性結膜炎患者を対象に、0.025% レボカバチン点眼薬及びプラセボ点眼薬をそれぞれの眼に点眼後実施した眼誘発試験において、本薬はプラセボに比較して有意な抑制を示したことより、前期第Ⅱ相試験結果から至適濃度として採択した0.025%濃度は、治療用量として妥当であると考える。

なお、調査会見解に対し本試験計画の適切性は以下の如く考える。

調査会見解は、

「点眼液については、これまでに提出された資料等を詳細に検討した結果、以下の理由により有用性を確認することは困難であると考えられる。

①国内においては、プラセボを対照とした比較臨床試験が実施されておらず、本剤のプラセボに比較した有用性が証明されていないこと。さらに、第Ⅱ相試験では明確な用量一反応性が認められていないこと。

②海外においては、申請製剤(0.025%)と異なる0.05%製剤が承認されており、海外における比較臨床試験でみられた、0.025%濃度と0.05%濃度の間の薬効差が、国内の前期第Ⅱ相試験において再現されていないこと。従って、国内での用法・用量の検討が不十分であると考えられること。

以上のことから、点眼液の有用性を証明するためには、適切な計画による臨床試験を追加実施して、申請用量における薬効を証明し、その妥当性を確認する必要があると考える。」とされている。

海外での用量設定試験は、プラセボと0.01%濃度、0.025%濃度および0.05%濃度の3つのクロスオーバー試験により実施され、それぞれの改善率は44%(12/27)、29%(2/7)、57%(4/9)、78%(7/11)であった。しかし、各群の症例数が少ないことから適切な統計解析を行わず、改善率の高い0.05%が至適濃度とされた経緯があるが、申請資料としては用いられていない。

0.05%濃度は、既に海外でプラセボと二重盲検比較試験が実施され、本濃度での有効性が証明され、1999年1月現在アメリカを始め世界74カ国で承認が得られている。

一方、本邦では前期第Ⅱ相試験で0.025%と0.05%濃度の1日2回投与で二重盲検法により用量設定試験を行い、それぞれの改善率は68.8%(22/32)、61.1%(22/36)で両群間に有意差は認められなかった。しかし、副作用においても両群間に差が認め

られなかつたこと及び既承認の同効点眼薬の第Ⅲ相比較試験成績より本薬との改善率に遜色がないことから、低濃度である 0.025%を至適濃度とし、後期第Ⅱ相試験で 1 日 2 回及び 4 回投与で至適投与回数を検討した。第Ⅲ相比較試験では、本薬の 0.025%濃度の 1 日 4 回投与によりクロモグリク酸を対照薬として有効性を検討した結果、それぞれの改善率は 62.7% (84/134), 57.5% (77/134) で両群間に有意差は認められなかつたが、同等性（非劣性）検定の結果、本薬はクロモグリク酸に比して劣らないことが確認された（同等性（非劣性）検定 同等限界=0.1, p=0.005）。

これらの結果を基に、本薬の 0.025%濃度を 1 回 1 ~ 2 滴、1 日 4 回投与で承認申請を行つた。

従つて、申請濃度 0.025%のプラセボに対する優位性を検証し薬効を示すために、眼誘発試験を実施して前述の如く優位性が示されたことより、本試験方法及び試験結果は、調査会見解を満たすものであったと考える。

調査会見解

点眼液については、これまでに提出された資料等を詳細に検討した結果、以下の理由により有用性を確認することは困難であると考えられる。

- ①国内においては、プラセボを対照とした比較臨床試験が実施されておらず、本剤のプラセボに比較した有用性が証明されていないこと。さらに、第Ⅱ相試験では明確な用量一反応性が認められていないこと。
- ②海外においては、申請製剤（0.025%）と異なる0.05%製剤が承認されており、海外における比較臨床試験でみられた、0.025%濃度と0.05%濃度の間の薬効差が、国内の前期第Ⅱ相試験において再現されていないこと。従って、国内での用法・用量の検討が不十分であると考えられること。

以上のことから、点眼液の有用性を証明するためには、適切な計画による臨床試験を追加実施して、申請用量における薬効を証明し、その妥当性を確認する必要があると考える。

上記調査会見解に対し、眼誘発試験を計画・実施することにより、申請用量における薬効を証明し、その妥当性を確認することができると考えた。

（1）追加試験計画

1) 試験方法の検討

調査会見解は、i) プラセボとの明確な差、ii) 申請用量である 0.025% 濃度の妥当性（0.05%との比較）について証明することである。そのためには、質の高い臨床試験が必要であることから医学専門家と協議の結果、多くの症例数を要するため 1 シーズンでの実施完了が困難な通常の臨床試験（以下 通常臨床試験）の代替として、本剤の FDA 申請に用いられた眼誘発試験による実薬とプラセボとの比較検討が妥当であると判断された。なお、眼誘発試験実施の妥当性は、206 頁に示す如くである。

2) 眼誘発試験の計画

プラセボに対する優位性及び 0.025% 濃度と 0.05% 濃度との用量相関性の検討を行うにあたり、眼誘発試験は両眼に異なる二つの薬剤のいずれかを点眼して薬効評価を行うため、3 剤の比較を同時に行うことは出来ない。そこで、まず最初に実施すべき比較試験は、申請用量である低濃度の 0.025% 濃度とプラセボとの比較が妥当と判断した。0.025% 濃度がプラセボに比較して薬効が認められなかった場合には、次に 0.05% 濃度とプラセボの比較を実施することとした。0.025% 濃度がプラセボに比較して薬効の発

現が不十分であるか、あるいは Greiner らが実施した 0.05%濃度の試験結果に比較して十分な薬効が認められていないと判断された場合には、次に 0.025%濃度と 0.05%濃度の比較を実施することとした。そのため、FDA 申請に用いられた眼誘発試験結果と比較検討が可能となるように、ほぼ同一のプロトコール（209 頁 表ト-21-2）を採用することによってプラセボとの比較試験を実施し、同時にこの試験での 0.025%濃度と海外で得られた 0.05%濃度のプラセボに対する有効性の差が同じであれば 0.025%濃度を至適濃度として証明し得ると判断した。

（2）眼誘発試験結果及び考察

眼誘発試験の結果、主要評価項目である初回誘発 15 分後の瘙痒感において、0.025%濃度は 24 例中 23 例がプラセボに比較して症状を有意に抑制 ($p < 0.0001$) しており、他の 1 例は症状の抑制が同程度で、プラセボが 0.025%濃度以上に症状を抑制している例は 1 例も認められなかった。また、副次的な評価項目である眼球充血 ($p = 0.0003$)、眼瞼充血 ($p = 0.0008$)、結膜浮腫 ($p = 0.0039$) においても有意に抑制し、アレルギー性結膜炎症状に対し十分な抑制効果を示した。

本眼誘発試験と Greiner らの試験結果（表ト-①）より、同一評価時期である誘発 10 分後のプラセボ投与群の眼症状・所見のスコアを比較すると、いずれの項目においてもほぼ同様のスコアであり、抗原誘発による症状・所見の発現には再現性が認められるものと考えた。次に、両試験におけるレボカバスチン点眼薬投与後の症状・所見のスコアを比較すると、いずれの項目においてもほぼ同様の値であり、0.025%濃度の有効性は 0.05%濃度とほぼ同程度であると考えられた。

表ト-① 本眼誘発試験及び Greiner らの試験の初回誘発 10 分後における評価項目のスコア値の比較

評価項目	プラセボ投与眼のスコア値 (平均値±標準偏差)		レボカバスチン投与眼のスコア値 (平均値±標準偏差)	
	本眼誘発試験 (n=24)	Greiner らの 試験 (n=39)	本眼誘発試験 (n=24)	Greiner らの 試験 (n=39)
瘙痒感	1.94±0.98	1.95±0.99	0.19±0.38	0.41±0.75
流涙	0.25±0.44	0.21±0.47	0.00±0.00	0.04±0.18
充血(眼球)	1.42±1.10	1.54±0.90	0.67±0.76	0.85±0.64
結膜浮腫	0.46±0.66	0.81±0.67	0.13±0.34	0.40±0.49
眼瞼腫脹	0.08±0.28	0.10±0.37	0.00±0.00	0.05±0.19

以上のことから、本試験において 0.025%濃度はアレルギー性結膜炎症状に対し十分な抑制効果を示し、さらに Greiner らの試験結果との比較において 0.025%濃度の有効性は 0.05%濃度とほぼ同程度であると考えられた。

したがって、0.025%濃度で至適用量と考えられたため、0.05%濃度での検討は行わなかった。

(3) 眼誘発試験による評価の妥当性

以下の理由より、眼誘発試験による評価は妥当であり、結果を通常臨床試験へ一般化することが可能と考えた。

- 1) その後の調査の結果、眼誘発試験は本邦では本格的に実施されていないが、米国では通常の臨床試験よりも再現性及び信頼性が高いいため、FDA 申請時の有効性評価データとして受け容れられていることが確認された。Levocabastine 点眼薬²⁾以後、FDA で承認された点眼抗アレルギー薬^{3), 4)}については、主に眼誘発試験で有効性が確認されている旨それらの SBA に記述されている。
- 2) Dr.Abelson⁵⁾は、通常臨床試験においては同一条件下での試験の困難さを報告しており、その要因として患者間の生活様式の違い、飛散花粉数の自然変動などの理由から暴露の多様性が起こること、服薬遵守の影響及び参考とする患者日誌の信頼性の問題などをあげている。

3) 臨床試験の解析結果

①症状・所見の比較

季節性アレルギー性結膜炎患者が抗原（花粉）飛散期に生じる症状・所見と、無症状期の患者に眼誘発試験を実した際に生じる症状・所見の発症機序は同一であることが Abelson により報告されている⁵⁾。したがって、通常臨床試験における各症状・所見の発現頻度を眼誘発試験と比較し表ト一②に示した。

その結果、最も高頻度に認められる症状・所見である瘙痒感及び眼瞼充血の発現頻度はほぼ同様であり、結膜浮腫及び眼瞼腫脹については多少のバラツキが認められているも

2) Levocabastine SBA: Medical Officer's Review of NDA 20-219:p.1-94

3) Olopatadine SBA: Medical Officer's Review of NDA 20-688:p.6-64

4) Emedastine SBA :Medical Officer's Review of NDA 20-706:p.6-45

5) Mark B.Abelson,MD: Comparison of the Conjunctival Allergen Challenge Model with the Environmental Model of Allergic Conjunctivitis . Acta Ophthalmologica Scandinavica: 38-42.1999

表ト一② 通常臨床試験と眼誘発試験の症状・所見発現頻度の比較

評価項目		通常臨床試験*	眼誘発試験**
自覚症状	瘙痒感	144/146 (98.6%)	24/24 (100%)
	流涙	66/146 (45.2%)	8/24 (33.3%)
他覚所見	充血(眼瞼)	131/146 (89.7%)	20/24 (83.3%)
	充血(眼球)	86/146 (58.9%)	18/24 (75.0%)
	結膜浮腫	36/146 (24.7%)	12/24 (50.0%)
	眼瞼腫脹	85/146 (58.2%)	5/24 (20.8%)

* : 後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相比較試験のうち、申請用法・用量で行われ季節性アレルギー性結膜炎患者の投与前有症状症例

** : 初回誘発 10, 15 及び 25 分後のいずれかの時点で症状発現した症例を有症状例とした

のの、全体的に見ると両試験とも各症状・所見の発現頻度は同程度に認められている。このことから、眼誘発試験においては無症状患者が、通常臨床試験においては症状の発現している患者が対象となっていても、薬効評価において影響はないと考えられた。

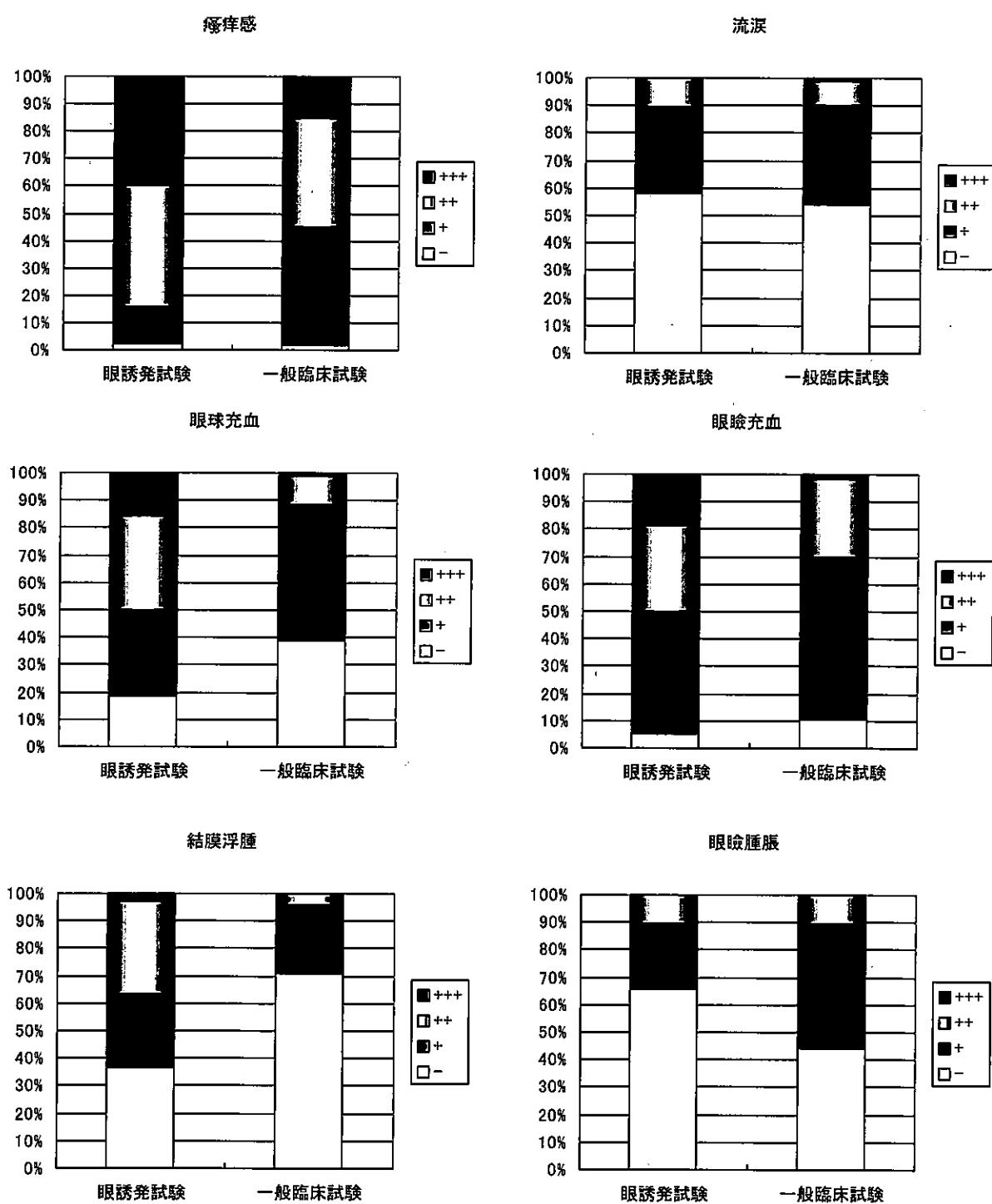
また、今回の眼誘発試験は、各被験者毎に症状・所見を発症するスギ花粉濃度を確認した後、その濃度で誘発している。したがって、アレルギー性結膜炎症状を自然発症し、擦過等により症状が更に悪化したような症例は対象としていない。そのため、眼誘発により発症した被験者と自然発症した患者の眼症状・所見の程度を比較するために、眼誘発試験と通常臨床試験における症状・所見の程度の分布を図ト一①に示した。その結果、通常臨床試験の患者よりも眼誘発試験において誘発させた被験者に、瘙痒感をはじめ擦過等により悪化すると考えられる眼球及び眼瞼結膜の充血ならびに浮腫において、より多くの重症例が分布していた。

したがって、今回実施した眼誘発試験の被験者に、擦過等により眼症状・所見の悪化した患者に相当すると考えられる重症の者が含まれていたと推察できる。

②背景因子の比較

前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相比較試験の3試験において有効性評価採用例を対象に、アレルゲンとしてスギ花粉の有無による最終全般改善度の改善率について表ト一③に示した。その結果、アレルゲンとしてスギ花粉の有無に関係なく、最終全般改善度の改善率はほぼ同様であった。このことから、スギ花粉による眼誘発試験において有効であることは、他の抗原における反応においても有効であることを示唆しており、対象患者の代表性として説明可能と考えられる。

また、レボカバスチン点眼薬の臨床試験は幅広い患者層で実施されているが、成績について背景因子別で有効性を見た場合(277頁 表ト一93)、性別、年齢、重症



図ト一① 眼誘発試験と一般臨床試験における症状・所見の程度の分布
(眼誘発試験 n=38, 一般臨床試験n=437)

表ト-③ アレルゲンとしてスギ花粉の有無による最終全般改善度の改善率

アレルゲン	中等度改善以上	中等度改善未満	計
スギあり	136 (64.15%)	76 (35.85%)	212
スギなし	50 (63.29%)	29 (36.71%)	79
不明	10 (62.50%)	6 (37.50%)	16
計	196 (63.84%)	111 (36.16%)	307

・対象は春季カタルを除き、アレルギー性結膜炎患者のみとした 〔()〕：改善率

度、罹病期間、アレルギー所見、合併症・併用薬の有無で層別した場合でも改善率に差は認められず、本剤の有効性は特別の層に偏っていない。したがって、これらの点から眼誘発試験を1施設で実施したことに対しても妥当であると判断した。

4) 投与法（予防的投与、治療的投与）の比較

アレルギー性結膜炎は典型的なI型アレルギー反応であり、IgE抗体とアレルゲンとの反応による即時型反応である。本剤は抗ヒスタミン薬であることから、肥満細胞から遊離されたヒスタミンとの拮抗作用によりヒスタミン受容体と結合し、アレルギー性結膜炎の主症状である瘙痒感や充血を改善させる。そのため、症状を訴えて来院した患者への本剤の投与は、初回のみ治療的投与により症状の緩和を行うが、それ以降は常に予防的である。即ち通常臨床試験における2回目以降の治療は、次に発現するアレルギー反応で脱顆粒により遊離されるヒスタミンの受容体結合の予防であるため、評価の上では眼誘発試験と同様であると考えた。

(4) 後期第Ⅱ相試験

レボカバストン点眼薬のアレルギー性結膜炎及び春季カタルに対する至適投与回数を、有効性、安全性及び有用性を指標として非盲検比較試験法（封筒法）により検討した。試験方法の概略を表ト-24に示した。

表ト-24 後期第Ⅱ相試験の方法

項目	内容
試験の目的	本薬のアレルギー性結膜炎及び春季カタルに対する至適投与回数を、有効性、安全性及び有用性を指標として検討する。
試験の種類	封筒法
対象	1. 対象疾患：アレルギー性結膜炎*又は春季カタル 2. 選択基準：前期第Ⅱ相試験-1に準じる。ただし、自覚症状（瘙痒感、異物感、眼痛、流涙、羞明、眼脂、充血）が2つ以上認められた者を対象とする。 3. 除外基準：前期第Ⅱ相試験-1に準じる。
目標症例数	120例(1群60例)
目標症例数設定の根拠	病態、重症度などで層別した場合、1つの背景因子あたり1群20例程度必要と想定した。
使用薬剤	0.025% レボカバストン点眼薬
用法・用量	1滴/回/眼を1日2回（朝、夕）又は1日4回（朝、昼、夕、夜（就寝前））投与する。
投与期間	4週間
Wash out期間	前期第Ⅱ相試験に準じるが、非ステロイド性抗炎症点眼薬の投与を受けている者に対し1週間、を追加する。
併用薬及び併用療法	前期第Ⅱ相試験に準じるが、非ステロイド性抗炎症点眼薬の併用禁止を追加する。
検査・観察項目	1. 自覚症状（瘙痒感、異物感、眼痛、流涙、羞明、眼脂、充血） 臨床所見（眼瞼結膜、眼球結膜、輪部病変、角膜病変）及び副作用 2. 臨床検査及び眼検査
検査・観察時期	1. 治験薬投与開始時及び治験薬投与2、4週後 2. 治験薬投与開始時及び投与終了時
評価方法(項目)及び評価基準	有効性： 1. 症状別改善度は自覚症状、臨床所見について、判定基準を基に、治験薬投与開始時と投与後の各診察時とを比較して、著明改善、中等度改善、軽度改善、不变、悪化、症状なしの6分類で判定する。 2. 全般改善度は投与後の各診察時における自覚症状、臨床所見の変化を総合的に考慮し、著明改善、中等度改善、軽度改善、不变、悪化の5分類で判定する。 3. 最終全般改善度は自覚症状、臨床所見の変化を総合的に考慮し、投与終了時に著明改善、中等度改善、軽度改善、不变、悪化の5分類で判定する。 安全性： 1. 概括安全度は治験薬投与中の副作用、臨床検査値及び眼検査異常の有無や程度により、問題なし、やや問題あり、問題あり、大いに問題ありの4分類で判定する。 有用性： 1. 有用度は最終全般改善度及び概括安全度を総合的に考慮し、極めて有用、有用、やや有用、有用とは思わない、好ましくないの5分類で判定する。
検定方法	[治験実施計画書規定に基づく検定方法] 群間比較：Mann-Whitney の U 検定、 χ^2 検定 有意水準は両側 5% とする。 [追加検定方法] 群内比較：Wilcoxon's matched-pairs signed-ranks test 有意水準は両側 5% とする。
治験総括医師	
コントローラー	
代表施設名及び施設数	計 31 施設
試験期間	1992年1月～1992年7月

*：季節性・非季節性を問わない

1) 用法・用量及び投与期間の設定理由

後期第Ⅱ相試験における用法・用量及び投与期間については、以下の理由から設定した。

- ① 欧米諸国において承認又は申請中の投与方法は1日2回、症状・程度により1日4回まで可、とするものがほとんどで、1日2回が主であり、最大投与回数は1日4回である。また、国内における抗アレルギー点眼薬はいずれも1日4回（朝、昼、夕、就寝前）であり、投与回数は1日2回と1日4回を比較することとした。また、点眼滴数は前期第Ⅱ相試験に準じ、1回1滴とした。
- ② 濃度は、前期第Ⅱ相試験により選択された0.025%濃度とした。
- ③ 投与期間は、前期第Ⅱ相試験と同様に4週間とした。

2) 二重盲検試験を実施しなかった理由

本試験を二重盲検法で行う場合、ダブルダミー法により2本の点眼瓶を用い、1日2回投与群はプラセボと実薬、1日4回投与群は実薬のみを組み合わせて交互に点眼しなければならない。しかしながら、対象患者はほとんどすべて外来患者であり、コンプライアンスの低下が懸念される。したがって、二重盲検試験の実施は難しいと考え、本試験では患者背景の等質性を確保するために、封筒法による無作為化を行うとともに、症例を登録制として無作為化の保持を確保することとした。

なお、登録票は全例コントローラー宛に送付され、投与順序が意図的に変更された症例は認められず、無作為化が保持されていたことが確認された。

3) 症状別改善度判定基準

症状別改善度は、表ト-25に示す基準に従って判定した。なお、以後の試験もすべてこの基準を用いた。

表ト-25 症状別改善度判定基準

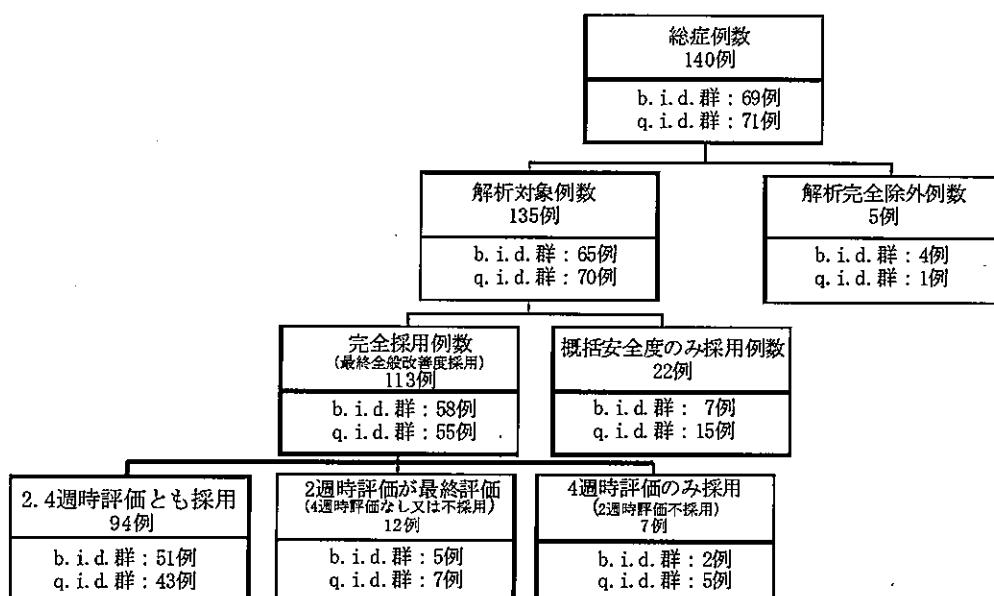
著明改善	+++・++ → -
中等度改善	+++ → +, + → -
軽度改善	+++ → ++, ++ → +
不変	+++ → +++, ++ → ++, + → +
悪化	- → +・++・+++, + → ++・+++, ++ → +++
症状なし	- → -

4) 試験成績

① 症例の内訳

総症例数は 140 例であり 1 日 2 回投与群（以下 b.i.d.群）69 例、1 日 4 回投与群（以下 q.i.d.群）71 例であった。幹事会において、問題となる症例の取扱いについて協議した結果、症例の内訳は図ト－2、幹事会による評価判定週移動症例は表ト－26 に示すとおりとなり、解析完全除外例 5 例（b.i.d.群 4 例、q.i.d.群 1 例）、概括安全度のみ採用例 22 例（b.i.d.群 7 例、q.i.d.群 15 例）、完全採用例 113 例（b.i.d.群 58 例、q.i.d.群 55 例）を決定した。解析完全除外例及び概括安全度のみ採用例については、評価不採用の理由を表ト－27 に示した。

表ト－27 中に投与日数不足、評価日不規則が q.i.d.群に多く見られているが、投与日数不足で不採用となった症例は表ト－28－1 に示す如く、いずれも多忙あるいは患者が勝手に効果を判断して投与中止したものであり、偏りは投与回数が q.i.d.群であったことに起因するものではなく、偶発的に生じたものと考えられた。また、評価日不規則で不採用となった q.i.d.群の症例（表ト－28－2）についても同様に偶発的に生じたものと考えられた。



図ト－2 症例の内訳

表ト-26 幹事会による評価判定週移動症例

投与群	症例の取扱	内訳	薬剤番号	投与期間	全般改善度		最終全般改善度	中止・脱落または評価不採用の理由
					2週	4週		
b.i.d.群	2週時が最終評価	4週時評価なし	○組○番	9日間	悪化	—	悪化	副作用：眼瞼炎
			○組○番	14日間	軽度改善	—	軽度改善	点眼方法の稚拙による点眼薬不足
			○組○番	14日間	軽度改善	—	軽度改善	アレルギー性鼻炎増強のため内服薬処方
		4週時評価不採用 (2週時をFGIRとして採用)	○組○番	17日間	軽度改善	軽度改善	軽度改善	投与回数不足：3～4週時の点眼率70%未満
		4週時評価なし	○組○番	27日間	不变	中等度改善	不变*	併用薬違反：ステロイド点眼薬併用
			○組○番	27日間	—	悪化	悪化	
	4週時評価のみ採用	2週時評価不採用	○組○番	28日間	軽度改善	中等度改善	中等度改善	評価日不規則：2週時(9日目評価)
q.i.d.群	2週時が最終評価	4週時評価なし	○組○番	3日間	中等度改善	—	中等度改善	
			○組○番	4日間	不变	—	不变	症状改善せず
			○組○番	14日間	中等度改善	—	中等度改善	点眼方法の稚拙による点眼薬不足
		患者来院せず	○組○番	6日間	軽度改善	—	軽度改善	点眼開始以後めまいが出現、患者の既往を考慮して中止
			○組○番	18日間	軽度改善	—	軽度改善	手紙にて問い合わせたが返事なし
		4週時評価不採用 (2週時をFGIRとして採用)	○組○番	33日間	不变	中等度改善	中等度改善	投与2週後に合併症(細菌性結膜炎)併発
		○組○番	32日間	著明改善	著明改善	著明改善	投与回数不足：3～4週時の点眼率70%未満	
		4週時評価のみ採用	○組○番	27日間	—	中等度改善	中等度改善	
			○組○番	14日間	—	軽度改善	軽度改善	
		2週時評価不採用	○組○番	27日間	中等度改善	著明改善	著明改善	評価日不規則：2週時(8日目評価)
		○組○番	28日間	中等度改善	中等度改善	中等度改善	評価日不規則：2週時(23日目評価)	
		○組○番	28日間	中等度改善	中等度改善	中等度改善	評価日不規則：2週時(8日目評価)	

*: 担当医師がステロイド点眼薬併用以前(2週時点)の改善度を最終評価とした。

投与2週以上は採用とし、2週未満については、個々の症例を検討し、採用された場合は終了時の評価を全般改善度(2週)及び最終全般改善度に組み入れた。 FGIR: 最終全般改善度

表ト-27 不採用例数とその理由

理 由	症 例 数		評価の採否		
	b.i.d.群	q.i.d.群	最終全般改善度	概括安全度	有用度
脱 落 例	初診以降来院せず	4	1	×	×
プロトコール違反例	I型アレルギー反応を確認できず	0	1	×	○ ×
	投与開始当日の診察なし	0	2	×	○ ×
	既往治療違反	1	1	×	○ ×
	併用薬違反	0	1	×	○ ×
	合併症のため評価困難	1	0	×	○ ×
	含水性ソフトコンタクトレンズ装用	1	0	×	○ ×
	投与日数不足、評価日不規則	1	7	×	○ ×
	投与回数不足(70%未満)	3	3	×	○ ×
合 計		11	16		

○: 採用, ×: 不採用

表ト-28-1 不採用症例一覧（投与日数不足）

投与群	薬剤番号	投与期間	理由	担当医判定			担当医師のコメント	不採用の理由
				最終全般改善度	概括安全度	有用度		
b.i.d.群	○組○番	11日間	患者点眼拒否	軽度改善	問題なし	やや有用	期待した程の効果が得られなかつたため患者の判断で点眼を中止していた。 投与中止後50日して来院。	患者の判断で中止したため。
q.i.d.群	○組○番	4日間	患者来院せず	不变	問題なし	有用とは思わない	多忙のため来院できないとの連絡あり。	治験薬の効果と関係のない理由により中止しているため。
	○組○番	7日間	患者来院せず	軽度改善	問題なし	やや有用	仕事多忙のため来院しなかつたとの手紙あり。	
	○組○番	9日間	患者点眼拒否	不变	問題なし	有用とは思わない	効果なしと本人が判断し中止。	
	○組○番	9日間	患者点眼拒否	不变	問題なし	有用とは思わない	症状の改善がないため中止。	医師の判断ではなく、患者の判断で中止しているため。
	○組○番	13日間	症状の消失	中等度改善	問題なし	有用	自覚症状が消失したので通院が大変であることもあり、投与を中止してほしいと希望された。同意取得時の合意に従い希望通り投与終了とした。 点眼終了後、6日目に診察。 その間自覚症状に変化なし。	

表ト-28-2 不採用症例一覧（評価日不規則）

投与群	薬剤番号	投与期間	診察日 (評価日)	担当医判定			担当医師のコメント	不採用の理由
				最終全般改善度	概括安全度	有用度		
b.i.d.群	該当症例なし							
q.i.d.群	○組○番	39日間	投与7,21, 39日目	中等度改善	やや問題あり	やや有用	投与1週間目までの点眼率 : 79% 2~3週目の点眼率 : 63%	2週目の評価日不規則かつ 2~3週目の点眼率が70%未満
	○組○番	13日間	投与6, 28日目	著明改善	問題なし	極めて有用	患者来院せず (症状の消失及び多忙のため)	投与終了14日後に評価

② 患者背景

完全採用例 113 例の患者背景を表ト-29 に示した。併用薬の内訳及び症例数については、表ト-30 に示した。主要な背景因子について両群間の等質性を検討した結果、いずれの背景因子でも有意差は認められなかった。

表ト-29 患者背景

投与群		b.i.d.群	q.i.d.群	χ^2 検定 (p 値)
症例数		58	55	—
性	男 女	18 40	15 40	0.816
入院 外来	入院 外来	0 58	0 55	—
年齢	8 ~ 19 歳 20 ~ 29 歳 30 ~ 39 歳 40 ~ 49 歳 50 ~ 75 歳	6 20 18 6 8	6 19 11 11 8	0.540
	平均土標準偏差 (歳)	33.6 ± 13.3		34.8 ± 14.3
アレルギー性疾患の病態	疾患	アレルギー性結膜炎 春季カタル	56 2	53 2
	季節性	季節性 非季節性 不明	38 19 1	35 20 0
	好発期	なし あり 不明	13 44 1	18 37 0
	発症時期	初発 再発	10 48	11 44
	罹病期間	1年未満 1~5年未満 5年以上 不明	7 18 31 2	10 25 19 1
		平均土標準偏差 (年)	6.3 ± 5.6	5.2 ± 5.7
	重症度	重症 中等症 軽症	3 38 17	1 40 14
	皮膚テスト (+以上) 又は RAST (スコア 2 以上)	通年性 ハウスダスト, ダニ等 季節性(花粉) スギ, ブタクサ, カモガヤ等 混合 通年性+季節性(花粉) 未実施, 不明	9 23 23 3	8 25 15 7
	眼脂・結膜 擦過物中好酸球	陽性 陰性 未実施	12 0 46	13 0 42
	アレルギー性疾患 合併症	なし あり	19 39	25 30
	併用薬	なし あり	51 7	51 4

表トー30 併用薬の内訳及び症例数

投与群		b.i.d群	q.i.d群
点眼薬	ステロイド+ニューキノロン系抗菌薬	1	0
	ニューキノロン系抗菌薬	1	1
	緑内障治療薬	1	0
	ビタミン B ₁₂	0	1
点鼻薬	抗アレルギー薬、血管収縮薬、ステロイド薬	4	2
合計		7	4

併用禁止薬使用時の評価については、幹事会にて取扱いを決定した。

③ 成績概要

眼検査異常変動を表トー31、臨床検査実施状況を表トー32、臨床検査値異常変動を表トー33、副作用を表トー34、症状別改善度（投与4週時）を表トー35、症状悪化症例を表トー36、全般改善度（投与2週時及び4週時）を表トー37、最終全般改善度を表トー38、疾患別最終全般改善度を表トー39、概括安全度を表トー40、有用度を表トー41に示した。

表トー35において症状別改善度に示す異物感、眼痛の悪化は、表トー36に示す如く、いずれの症例も悪化の程度は1段階上昇と軽度で、臨床上問題となる様な症状は認められなかつた。また、担当医が症状の悪化が本薬投与によると判定した症例は1例も認められなかつたことから、これらの症状の悪化は本薬に起因するものではなく、アレルギー性結膜炎の症状がコントロール出来なかつたために生じたものと考えられた。

表トー31 眼検査異常変動

投与群	b.i.d群			q.i.d群		
安全性評価対象例数	65			70		
異常変動発現例数(%)	1 (1.5)			0		
異常変動項目	検査例数	発現件数	発現率(%)	検査例数	発現件数	発現率(%)
角膜フルオレセイン所見（両眼）	54	1*	1.9	58	0	0.0

*：眼検査値異常変動と治験薬との因果関係は「どちらともいえない」と判断された。

表ト-32 臨床検査実施状況

投与群		b.i.d群	q.i.d群
安全性評価対象例数		65	70
内訳	プロトコール遵守	46 (70.8%)	40 (57.1%)
	プロトコール違反	7 (10.8%)	11 (15.7%)
	投与前のみ実施	9 (13.8%)	15 (21.4%)
	投与後のみ実施	0	1 (1.4%)
	投与前後とも未実施	3 (4.6%)	3 (4.3%)

表卜-33 臨床檢查值異常麥動

投与群	b.i.d群			q.i.d群		
対象例数	46			40		
異常変動発現例数(%)	0			1 (2.5)		
異常変動項目	検査例数	発現件数	発現率(%)	検査例数	発現件数	発現率(%)
白血球数減少	43	0	0.0	38	1*	2.6

*：臨床検査値異常変動と治験薬との因果関係は「どちらともいえない」と判断された。

表ト-34 副作用

投与群		b.i.d群			q.i.d群		
安全性評価対象例数		65			70		
因果関係		関係あり	どちらともいえない	計	関係あり	どちらともいえない	計
副作用発現例数(%)		1(1.5)	2(3.1)	3(4.6)	2(2.9)	2(2.9)	4(5.7)
副作用発現件数(%)		1(1.5)	2(3.1)	3(4.6)	2(2.9)	2(2.9)	4(5.7)
精神 神経系	頭痛	0	1	1	0	0	0
	眠気	0	1	1	0	0	0
	めまい	0	0	0	0	1	1
眼	眼刺激	0	0	0	2	0	2
	眼瞼炎	1	0	1	0	0	0
	眼脂	0	0	0	0	1	1

表ト-35 症状別改善度（投与4週時）

症状		投与群	著明改善①	中等度改善②	軽度改善③	不变④	悪化⑤	小計	症状なし⑥	合計	検定(⑥を除く)		
											U検定(p値)	χ^2 検定②以上(p値)	
自觉症状	瘙痒感	b.i.d.群 q.i.d.群	13 8	17 26	9 8	9 6	3 0	51 48	2 0	53 48	58.8 70.8	0.575 0.299	
	異物感	b.i.d.群 q.i.d.群	3 2	23 16	3 0	4 1	4 4	37 23	16 25	53 48	70.3 78.3	0.727 0.704	
	眼痛	b.i.d.群 q.i.d.群	2 1	7 11	0 0	2 2	3 3	14 17	39 31	53 48	64.3 70.6	1.000 1.000	
	流涙	b.i.d.群 q.i.d.群	2 1	13 13	1 0	7 2	1 3	24 19	29 29	53 48	62.5 73.7	0.845 0.653	
	羞明	b.i.d.群 q.i.d.群	2 0	11 11	0 0	2 0	2 2	17 13	36 35	53 48	76.5 84.6	0.829 0.927	
	眼脂	b.i.d.群 q.i.d.群	0 0	19 16	1 1	4 4	1 1	25 22	28 26	53 48	76.0 72.7	0.801 1.000	
	充血	b.i.d.群 q.i.d.群	4 2	16 15	2 3	10 10	1 0	33 30	20 18	53 48	60.6 56.7	0.742 0.951	
臨床所見	眼瞼結膜	充血	b.i.d.群 q.i.d.群	0 4	18 19	7 6	20 15	3 0	48 44	5 4	53 48	37.5 52.3	0.054 0.225
		浮腫	b.i.d.群 q.i.d.群	0 1	13 12	1 3	12 6	1 2	27 24	26 24	53 48	48.1 54.2	0.503 0.882
		濾胞	b.i.d.群 q.i.d.群	0 2	9 6	4 5	23 22	1 0	37 35	16 13	53 48	24.3 22.9	0.729 1.000
		乳頭	b.i.d.群 q.i.d.群	0 0	5 4	4 4	18 12	0 1	27 21	26 27	53 48	18.5 19.0	0.952 1.000
	眼球結膜	充血	b.i.d.群 q.i.d.群	0 1	24 21	2 1	7 6	3 1	36 30	17 18	53 48	66.7 73.3	0.420 0.751
		浮腫	b.i.d.群 q.i.d.群	1 0	12 10	0 0	2 3	0 0	15 13	38 35	53 48	86.7 76.9	0.350 0.860
	輸部病変	b.i.d.群 q.i.d.群	0 0	1 1	0 0	0 0	0 0	1 1	52 47	53 48	100.0 100.0	- -	- -
	角膜病変	b.i.d.群 q.i.d.群	1 0	0 1	0 0	1 0	1 1	3 2	50 46	53 48	33.3 50.0	0.767 1.000	

表ト-36-1 症状悪化症例（異物感）

投与群	b.i.d.群				q.i.d.群			
	薬剤番号	○組〇番						
症状別改善度								
搔痒感	軽度改善	不变	軽度改善	不变	不变	不变	中等度改善	不变
異物感 (投与前一評価時)	悪化 (→+) (右 左 両眼)							
眼痛	症状なし	不变	症状なし	症状なし	悪化	不变	悪化	中等度改善
流涙	不变	不变	不变	悪化	悪化	症状なし	症状なし	不变
羞明	中等度改善	症状なし	中等度改善	悪化	症状なし	悪化	症状なし	症状なし
眼脂	悪化	中等度改善	中等度改善	不变	症状なし	中等度改善	不变	悪化
充血	著明改善	軽度改善	症状なし	不变	不变	不变	不变	症状なし
眼瞼結膜充血	症状なし	不变	中等度改善	不变	不变	中等度改善	不变	軽度改善
浮腫	症状なし	不变	症状なし	不变	悪化	症状なし	症状なし	不变
濾胞	症状なし	軽度改善	不变	症状なし	不变	症状なし	不变	不变
乳頭	症状なし	中等度改善	症状なし	不变	症状なし	症状なし	症状なし	不变
眼球結膜充血	中等度改善	軽度改善	症状なし	悪化	不变	中等度改善	中等度改善	症状なし
浮腫	症状なし	中等度改善	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし
輪部病変	症状なし	中等度改善	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし
角膜病変	不变	症状なし	症状なし	悪化	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし
全般改善度	軽度改善	中等度改善	軽度改善	悪化	悪化	不变	軽度改善	悪化
最終全般改善度	軽度改善	中等度改善	軽度改善	悪化	悪化	不变	軽度改善	悪化
概括安全度	問題なし							
有用度	やや有用	有用	やや有用	有用とは思わない	有用とは思わない	有用とは思わない	やや有用	有用とは思わない

表ト-36-2 症状悪化症例（眼痛）

投与群	b.i.d.群			q.i.d.群		
	○組〇番	○組〇番	○組〇番	○組〇番	○組〇番	○組〇番
症状別改善度						
癢痒感	不变	悪化	不变	不变	不变	中等度改善
異物感	不变	症状なし	軽度改善	悪化	症状なし	悪化
眼痛 (投与前→評価時)	悪化 (→) (両眼)	悪化 (右:→↑) (左:→→)	悪化 (右:→↑) (左:→→)	悪化 (右:→↑) (両眼)	悪化 (右:→↑) (両眼)	悪化 (右:→↑) (左:→→)
流涙	症状なし	中等度改善	不变	悪化	悪化	症状なし
羞明	中等度改善	中等度改善	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし
眼脂	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし	不变
充血	不变	症状なし	不变	不变	不变	不变
眼瞼結膜充血	不变	軽度改善	不变	不变	不变	不变
浮腫	症状なし	軽度改善	不变	悪化	悪化	症状なし
漿胞	不变	不变	不变	不变	不变	不变
乳頭	症状なし	不变	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし
眼球結膜充血	不变	中等度改善	不变	不变	症状なし	中等度改善
浮腫	症状なし	著明改善	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし
輪部病変	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし
角膜病変	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし
全般改善度	不变	軽度改善	軽度改善	悪化	悪化	軽度改善
最終全般改善度	不变	軽度改善	軽度改善	悪化	悪化	軽度改善
概括安全度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
有用度	有用とは思わない	やや有用	やや有用	有用とは思わない	有用とは思わない	やや有用

表ト-37-1 全般改善度

評価時期	投与群	著明改善①	中等度改善②	軽度改善③	不変④	悪化⑤	合計	②以上(%)	検定	
									U検定(p値)	χ^2 検定②以上(p値)
2週	b.i.d.群	3 (5.4)	20 (35.7)	23 (41.1)	5 (8.9)	5 (8.9)	56	41.1	0.230	0.352
	q.i.d.群	5 (10.0)	21 (42.0)	17 (34.0)	4 (8.0)	3 (6.0)	50	52.0		
4週	b.i.d.群	10 (18.9)	25 (47.2)	13 (24.5)	2 (3.8)	3 (5.7)	53	66.0	0.736	0.762
	q.i.d.群	9 (18.8)	25 (52.1)	10 (20.8)	1 (2.1)	3 (6.3)	48	70.8		

() : %

表ト-37-2 全般改善度 (2週及び4週時評価の両時点とも採用された症例)

評価時期	投与群	著明改善①	中等度改善②	軽度改善③	不変④	悪化⑤	合計	②以上(%)	検定	
									U検定(p値)	χ^2 検定②以上(p値)
2週	b.i.d.群	3 (5.9)	20 (39.2)	20 (39.2)	4 (7.8)	4 (7.8)	51	45.1	0.366	0.546
	q.i.d.群	4 (9.3)	19 (44.2)	15 (34.9)	2 (4.7)	3 (7.0)	43	53.5		
4週	b.i.d.群	10 (19.6)	24 (47.1)	13 (25.5)	2 (3.9)	2 (3.9)	51	66.7	0.935	0.921
	q.i.d.群	8 (18.6)	22 (51.2)	9 (20.9)	1 (2.3)	3 (7.0)	43	69.8		

() : %

表ト-38 最終全般改善度

投与群	著明改善①	中等度改善②	軽度改善③	不変④	悪化⑤	合計	②以上(%)	検定	
								U検定(p値)	χ^2 検定②以上(p値)
b.i.d.群	10 (17.2)	25 (43.1)	16 (27.6)	3 (5.2)	4 (6.9)	58	60.3	0.557	0.569
q.i.d.群	10 (18.2)	27 (49.1)	12 (21.8)	3 (5.5)	3 (5.5)	55	67.3		

() : %

表ト-39 疾患別最終全般改善度

疾 患	投与群	著 明 改 善 ①	中 等 度 改 善 ②	軽 度 改 善 ③	不 変 ④	悪 化 ⑤	合 計	② 以 上 (%)	検 定	
									U 検定 (p 値)	χ^2 検定 ②以上 (p 値)
アレルギー性結膜炎	b.i.d群	9	25	16	3	3	56	60.7	0.686	0.706
	q.i.d群	9	26	12	3	3	53	66.0		
春季カタル	b.i.d群	1	0	0	0	1	2	50.0	0.683	1.000
	q.i.d群	1	1	0	0	0	2	100.0		

() : %

表ト-40 概括安全度

投 与 群	問 題 な し ①	や や 問 題 あ り ②	問 題 あ り ③	大 問 題 に あ り ④	合 計	検 定	
						U 検定 (p 値)	χ^2 検定 ① (p 値)
b.i.d群	64 (98.5)	0	1 (1.5)	0	65	0.211	0.408
	q.i.d群	66 (94.3)	4 (5.7)	0	0		

() : %

表ト-41 有用度

投 与 群	極 有 め て 用 ①	有 用 ②	や や 有 用 ③	有 思 用 わ と な は い ④	好 な ま し く い ⑤	合 計	② 以 上 (%)	検 定	
								U 検定 (p 値)	χ^2 検定 ②以上 (p 値)
b.i.d群	10 (17.2)	25 (43.1)	15 (25.9)	6 (10.3)	2 (3.4)	58	60.3	0.630	0.714
	q.i.d群	10 (18.2)	26 (47.3)	12 (21.8)	7 (12.7)	0	55		

() : %

【結語】

アレルギー性結膜炎及び春季カタルにおけるレボカバスチン点眼薬の至適投与回数について、1日2回投与及び1日4回投与の2群を設定し、有効性、安全性及び有用性を指標として封筒法により検討した。

最終全般改善度は、「中等度改善」以上で b.i.d.群 60.3% (35/58 例), q.i.d.群 67.3% (37/55 例) と、ほぼ同程度の高い改善率を示し、有意差は認められなかった。

また、副作用において発現率は b.i.d.群 4.6% (3/65 例), q.i.d.群 5.7% (4/70 例) で、眼瞼炎 (b.i.d.群) の1例を除きいずれも軽度で処置は行われず全例症状消失が認められた。一般的に投与回数が少ない程副作用発現率も低いと予想されるが、前期及び後期第Ⅱ相試験を通

じて確認された本薬の副作用は比較的軽度であり、発現頻度も低いものであった。

従って、以下の理由により q.i.d.を第Ⅲ相試験の用法として選択することとした。

- ① 最終全般改善度は b.i.d.群 60.3%, q.i.d.群 67.3%で有意差は認められなかった。しかしながら、2週時全般改善度は b.i.d.群 41.1%, q.i.d.群 52.0%と q.i.d.群が約 11%高く、4週時全般改善度は b.i.d.群 66.0%, q.i.d.群 70.8%でその差は約 5%となり、いずれも有意差は認めないが q.i.d.群は改善率で b.i.d.群を上回り、治療の早い時期に改善率の差が大きいことが示された。
- ② 最も多くの患者に見られる症状は搔痒感であり、所見としては眼瞼結膜の充血であるが、2週時及び4週時の搔痒感及び眼瞼結膜の充血は、いずれも q.i.d.群の改善率が上回った。眼瞼結膜の充血については2週時において有意に高く（U検定：p=0.015）、4週時においては U 検定で p=0.054 であった。

なお、観察された症状、所見について見ると、有症者が1群3例未満であった輪部病変及び角膜病変を除く13項目において、眼瞼結膜以外に有意差は認められなかったものの、q.i.d.群は2週時の改善率が10項目、4週時の改善率が8項目において b.i.d.群より高く、逆に b.i.d.群が高かったのは2週時では2項目、4週時では4項目にすぎなかった。

- ③ アレルギー性結膜炎では患者は常に抗原に暴露されているため、薬効の発現が不十分であると搔痒感のため眼球あるいは眼瞼を擦過することにより炎症を起こす可能性があるため、点眼回数の多いほうが好ましい。
- ④ 後期第Ⅱ相試験終了時、ベルギーを中心とするヨーロッパ諸国においてはすでに承認あるいは承認申請中であり、その用法は「1日2回点眼、必要であれば3回から4回点眼」であった。ベルギーで行われたレボカバスチン点眼薬の臨床試験は、至適濃度を検討後用法を1日1回から4回のいずれかに定めて、クロモグリク酸及びプラセボあるいはそのいずれかとの複数の独立した二重盲検あるいは単盲検比較試験で有効性の検討が行われている。一方、用法の設定についてはそのための試験は実施せず、有効性を検討した全試験のうち、季節性アレルギー性結膜炎患者に固定用量を投与された試験を選択し、対照薬及び投与回数で層別解析して求めている。これらの結果をみると1日2回の投与でプラセボよりも優れており、1日4回の投与でクロモグリク酸と同程度の効果を示し、効果発現はクロモグリク酸よりも早かった。

[本薬の他剤に比較してのメリット]

現在アレルギー性結膜炎の治療に用いられている点眼薬の薬理作用を下記の表ト-42に示した。

表ト-42 アレルギー性結膜炎の治療に用いられている点眼薬の薬理作用

	レボカバ スチン	クロモ グリク酸	アンレキ サノクス	ケトチ フェン	ペミロ ラスト	トラニ ラスト
抗ヒスタミン作用	○	×	×	○	×	×
抗アレルギー作用*	×	○	○	○	○	○

* 脱颗粒抑制作用、好中球・好酸球遊走抑制など、○：あり、×：なし

いずれの薬剤も抗アレルギー作用を有しており、本薬は唯一の抗ヒスタミン薬である。本薬の抗ヒスタミン作用は、in vivo, in vitro 試験においてヒスタミンH₁受容体に対して特異的に高い拮抗作用を示し、また、親和性の強いことが報告されている。

他の抗アレルギー薬と比較し、本薬のメリットとして①、②に臨床的な特長、③に他の抗ヒスタミン薬と比較して眼圧に影響を及ぼさないことを記述した。

①作用発現の早さ

クロモグリク酸点眼薬との第Ⅲ相比較試験において、1週評価実施症例というサブグループにおいてではあるが、レボカバスチンがクロモグリク酸に比べて、搔痒感や結膜浮腫といったヒスタミンが関与する症状でクロモグリク酸に比べ有意に優れた成績が得られた。

また、海外で実施されたアレルゲン誘発結膜炎におけるクロモグリク酸との比較検討において、本薬の単回投与は1日4回、2週間連続投与を行ったクロモグリク酸に比較して、抗原誘発3分後より搔痒感、充血の有意($p < 0.05$)な抑制が見られ、4時間後の再誘発においても同様に有意に抑制した(表ト-43)。

以上のことより、本薬はクロモグリク酸と比較して効果発現の早いことが示唆された。

表ト-43 クロモグリク酸を用いた海外臨床試験の要約

試験内容	報告者	試験デザイン	対象	投与群	症例数	試験方法	投与期間	成績	公表論文名等
クロモグリク酸を対照とした眼誘発試験	Abelson M.B	二重盲検	アレルギー性結膜炎患者	LEV 0.05% SCG 4%	50	・抗原誘発 ・片眼にクロモグリク酸、他眼にPLCをそれぞれ1日4回2週間点眼 ・誘発10分前に試験薬剤投与。 クロモグリク酸を点眼した眼にクロモグリク酸、PLCを点眼した眼にはレボカバスチンを1回点眼 ・癢痒感及び充血等の臨床所見を観察 ・試験薬剤投与4時間後に再度誘発し最初の誘発同様に各症状を観察	レボカバスチン群はクロモグリク酸群と比較し各症状を有意に抑制した。 [初回誘発] 3分後 5分後 10分後 癢痒感 P<0.05 P<0.05 P<0.05 充血 P<0.05 P<0.05 P<0.05 [再誘発] 3分後 5分後 10分後 癢痒感 P<0.05 P<0.05 P<0.05 充血 P<0.00 P<0.05 P<0.05	LEV: レボカバスチン SCG: クロモグリク酸 PLC: アラセボ	Ophthalmology 102:310-316, 1995

②有効性（クロモグリク酸との同等性（非劣性）を検証）

現在市販されている抗アレルギー薬は、二重盲検試験においていずれも対照薬としてクロモグリク酸点眼薬が選択されており、それぞれの最終全般改善度は表ト-44の如くである。

いずれの薬剤もクロモグリク酸に比較して統計的な差は認められなかったが、レボカバスチンはトラニラストと同様に同等性（非劣性）が検証された。さらに本薬はU検定においてはp=0.069となり、クロモグリク酸と比較して優れた傾向にある唯一の点眼薬である。

これらの試験は同一条件下で実施されたものではないため単純に比較することはできないが、本薬の有効性が示唆された。

表ト-44 各薬剤のクロモグリク酸との比較試験における最終全般改善度での解析結果^a

	対象疾患	薬剤名	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	合計	U検定	χ^2 検定 (中等度改善以上)	同等性 (非劣性) (同等限界 =0.1)
ア1) アンレキサノクス	季節性アレルギー性結膜炎	アンレキサノクス クロモグリク酸	5 6	26 17	11 8	2 2	- -	- -	44 33	$Z_0=-0.3092$ $P=0.757^b$	- -	- -
	非季節性アレルギー性結膜炎	アンレキサノクス クロモグリク酸	5 4	13 11	6 8	4 3	- -	- -	28 26	$Z_0=0.3398$ $P=0.734^b$	- -	- -
	春季カタル	アンレキサノクス クロモグリク酸	0 2	5 6	2 12	6 2	- -	- -	13 22	$Z_0=-1.3002$ $P=0.194^b$	- -	- -
	上記の総合	アンレキサノクス クロモグリク酸	10 12	44 34	19 28	12 7	- -	- -	85 81	$Z_0=0.1264$ $P=0.899^b$	- -	- -
	ケトチフェン	ケトチフェン クロモグリク酸	33 32	51 54	20 29	8 7	8 4	11 12	131 138	$P=0.890^b$ $P=0.857^b$	- -	- -
ペ3) ミロラスト	アレルギー性結膜炎	ペミロラスト クロモグリク酸	19 15	39 38	19 19	8 6	2 0	9 20	96 98	$U_0=-0.065$ $P=0.948^b$	- -	- -
	春季カタル	ペミロラスト クロモグリク酸	7 3	5 11	4 6	3 3	1 0	8 3	28 26	$U_0=-0.533$ $P=0.594^b$	- -	- -
	ト4) ラニラスト	トランニラスト クロモグリク酸	18 12	41 37	22 24	9 19	5 2	- -	95 94	$P=0.120$ $P=0.215$	- -	$P=0.003$
レボカバスチン	アレルギー性結膜炎 及び春季カタル	レボカバスチン クロモグリク酸	34 20	50 57	21 27	10 12	3 3	16 15	134 134	$P=0.069$ $P=0.454$	- -	$P=0.005$

a : すべての試験がアレルギー性結膜炎及び春季カタルを対象に実施されている。各論文のまとめ方をそのまま掲載した（判定不能はU検定から除外されている）。

b : 論文中にNSと記載されているのみでp値の記載が無かった試験については、論文の統計量または集計に基づきp値を算出した。

- 1) 真鍋 禮三 他 : 眼紀, 38(8) : 1108~1119, 1987
- 2) 三国 郁夫 他 : 臨床評価, 17(2) : 275~297, 1989
- 3) 北野 周作 他 : 眼紀, 42(4) : 532~544, 1991
- 4) 三国 郁夫 他 : 臨床医薬, 9(3) : 669~683, 1993

③眼圧に影響を及ぼさない

レボカバスチン点眼薬は本邦で唯一の医家向け抗ヒスタミン点眼薬であるが、第一世代のヒスタミンH₁受容体遮断薬は、一般的な副作用として抗コリン作用を示し¹⁾、抗コリン作用を有する薬剤は、緑内障患者の眼圧をさらに上昇させることから、緑内障患者には禁忌とされている。そこで、本薬の緑内障患者に対する影響を検討するために、12例の被験者を対象に0.05%レボカバスチン点眼薬あるいはプラセボのいずれかを1滴/眼/回、2回/日、2週間投与した試験（1群6例、各12眼）が実施された。その結果、表ト-45に示す如く眼圧を始めとする眼検査パラメーターに有意な変動は認められなかったことから、緑内障患者にも安全に使用できると考える。なお、本薬は1988年にデンマークで承認されて以来諸外国で発売されているが、「緑内障を悪化させた」とする有害事象報告は1例も見られていない。

表ト-45 レボカバスチン点眼薬投与前後における緑内障患者の眼検査値（平均±標準誤差）

検査項目	レボカバスチン				プラセボ			
	投与前	n	投与14日後	n*	投与前	n	投与14日後	n
眼圧 (mmHg)								
投与前	16.7±1.82	12	18.1±0.85	10	18.2±2.07	12	17.8±1.48	12
投与10分後	16.0±1.60	12	18.1±0.89	10	17.9±2.07	12	17.2±1.67	12
投与30分後	16.0±1.46	12	18.1±0.71	10	17.8±2.10	12	17.4±1.67	12
投与60分後	15.8±1.50	12	17.9±0.66	10	17.5±2.04	12	17.4±1.79	12
前房浅度 ^a	0.6±0.19	12	0.3±0.15	10	1.0±0.25	12	0.3±0.19	12
隅角 ^b	1.5±0.23	12	1.2±0.13	10	2.0±0.25	12	1.6±0.19	12
緑内障治療薬投与後								
視力 (%)	43.1±6.01	12	44.0±7.02	10	42.6±9.30	12	44.8±8.62	12
近点 (cm)	51.9±15.76	7	64.5±14.73	4	73.3±11.16	6	73.3±11.16	6

a : 0=なし、1=軽度、2=明らか b : 1=広い、2=狭い、3=極めて狭い

* : 試験開始1日後、有害事象（軽度の眼痛）により脱落

(5) 第Ⅲ相比較試験

レボカバスチン点眼薬のアレルギー性結膜炎及び春季カタルに対する有効性、安全性及び有用性をクロモグリク酸点眼薬（□□□□□□□□□）を対照薬として単盲検比較試験法により検討した。試験方法の概略を表ト-47に示した。

表ト-47 第Ⅲ相比較試験の方法

項目	内 容
試験の目的	本薬のアレルギー性結膜炎及び春季カタルに対する有効性、安全性及び有用性をクロモグリク酸点眼薬（□□□□□□□□□）を対照薬として検討する。
試験の種類	単盲検比較試験（評価者側のみ盲検）
対 象	1. 対象疾患：アレルギー性結膜炎*又は春季カタル 2. 選択基準：後期第Ⅱ相試験に準じる。 3. 除外基準：前期第Ⅱ相試験に準じる。
目標症例数	260例（1群130例）
目標症例数設定の根拠	後期第Ⅱ相試験の結果より、0.025%レボカバスチン点眼薬1日4回、4週間点眼時の最終全般改善度「中等度改善」以上の割合は、67.3%であった。一方、2%クロモグリク酸点眼薬1日4回、4週間点眼時の成績は、既報告の論文4報より、有効性の「中等度改善」以上のものは、単純平均で62.2%であり、その分布は55.5～68.3%であった。したがって、必要症例数の算出にあたり、本薬の成績を67.3%、対照薬の成績を62.2%とした。 この成績を基に、試験薬の優位性を証明できる症例数を計算したところ、有意水準5%，検出力80%で、1群あたり1377例との結果となった。また、両薬剤の同等性（非劣性）の検証に必要な症例数は、有意水準5%，検出力80%で、10%上乗せ方式により計算すると1群あたり124例となつた。 1群あたり1377例の試験は、この領域では実現不可能な症例数であると思われたため、今回の計算に使用した論文のうち、プラセボとの比較が行われている1報を除き、3報について1群あたりの症例数を調べたところ、87例から138例で試験が行われていた。 したがって、この領域における実現可能な試験症例数は、1群あたり120例前後が妥当であると思われた。また、同等性（非劣性）の検証に必要な症例数124例を下回らないこととし、今回の試験は、1群あたり130例、2群比較であるため総症例260例とした。なお、この時の優位性を証明するための検出力は13.6%であった。
使用薬剤	0.025%レボカバスチン点眼薬（4ml充填）、クロモグリク酸点眼薬（5ml充填）
用法・用量	両群とも、1～2滴/回/眼を1日4回（朝、昼、夕、夜（就寝前））投与する。
投与期間	4週間
Wash out期間	後期第Ⅱ相試験に準じるが、ステロイド薬の結膜下注射を受けている者に対し1ヶ月、血管収縮点眼薬投与を受けている者に対し1週間、を追加する。
併用薬及び併用療法	後期第Ⅱ相試験に準じる。
検査・観察項目	1. 自覚症状（癢痒感、異物感、眼痛、流涙、羞明、眼脂、充血） 臨床所見（眼瞼結膜、眼球結膜、輪部病変、角膜病変）及び副作用 2. 臨床検査及び眼検査
検査・観察時期	1. 治験薬投与開始時及び治験薬投与2、4週後 2. 治験薬投与開始時及び投与終了時
評価方法(項目)及び評価基準	有効性： 1. 症状別改善度は自覚症状、臨床所見について、判定基準を基に、治験薬投与開始時と投与後の各診察時とを比較して、著明改善、中等度改善、軽度改善、不变、悪化、症状なしの6分類で判定する。 2. 全般改善度は投与後の各診察時における自覚症状、臨床所見の変化を総合的に考慮し、著明改善、中等度改善、軽度改善、不变、悪化の5分類で判定する。 3. 最終全般改善度は自覚症状、臨床所見の変化を総合的に考慮し、投与終了時に著明改善、中等度改善、軽度改善、不变、悪化の5分類で判定する。 安全性： 1. 概括安全度は治験薬投与中の副作用、臨床検査値及び眼検査異常の有無や程度により、問題なし、やや問題あり、問題あり、大いに問題ありの4分類で判定する。 有用性： 1. 有用度は最終全般改善度及び概括安全度を総合的に考慮し、極めて有用、有用、やや有用、有用とは思わない、好ましくないの5分類で判定する。

表ト-47 第III相比較試験の方法(つづき)

項目	内容
検定方法	[治験実施計画書規定に基づく検定方法] 両群間の被験者の背景因子に偏りがみられた場合の調整解析 : Breslow-Day 検定, Mantel-Haenszel 法 最終全般改善度, 概括安全度, 有用度(主要な解析項目) : χ^2 検定, Mann-Whitney の U 検定 有意水準は両側 5%とする。主要な解析項目で有意とならなかった場合, χ^2 検定に用いるデータに対し, 10%上乗せ法により同等性(非劣性)の検証を行う。 [治験実施計画書の定めに従い, キーコード開票前に決定した検定方法] 同等性(非劣性)の検証は, 最終全般改善度についてのみ行う。 症状別改善度, 全般改善度: χ^2 検定, Mann-Whitney の U 検定 患者背景: χ^2 検定 群内比較: Wilcoxon's matched-pairs signed-ranks test 有意水準は両側 5%とする。ただし, 患者背景については, 両側 15%とする。
治験総括医師	
コントローラー	
代表施設名及び施設数	計 49 施設
試験期間	1993年2月～1993年12月

*:季節性・非季節性を問わない

1) 対照薬選定理由

本試験の対照薬としてクロモグリク酸点眼薬を選定した理由は以下のとおりである。

- ① 国内においてプラセボと比較試験を行い, 有効性評価で有意差が認められている唯一の抗アレルギ一点眼薬である^{1,2)}。
 - ② 1984年3月より結膜アレルギー疾患に対する治療薬として発売されて以来, 今日に至るまで第一選択薬として最も通用され, 有用性が確立されている薬剤である。
 - ③ 従来からアレルギ性結膜炎や春季カタルに対する第III相比較試験の対照薬として採用されており^{3~6)}, 結膜アレルギー疾患に対する臨床評価において標準薬として取り扱われているため, 間接的に他の抗アレルギ一点眼薬との比較が可能である。また, いずれの試験においても高い有効性と安全性が認められている。
 - ④ フマル酸ケトチフェン点眼薬は抗ヒスタミン作用も有している点では共通しているが, 対照薬選定時及びクロモグリク酸点眼薬提供依頼時(1992年6月)には, 発売(1991年7月)後1年弱であった。
- なお, 対照薬として使用したクロモグリク酸点眼薬(□□□□□□□)は, □□□□□□株式会社より提供を受けた。

¹⁾ 内田幸男 他:眼臨, 75:725-746, 1981

²⁾ 内田幸男 他:眼臨, 79:1024-1040, 1985

³⁾ 真鍋禮三 他:眼紀, 38:1108-1119, 1987

⁴⁾ 三國郁夫 他:臨床評価, 17:275-297, 1989

⁵⁾ 北野周作 他:眼紀, 42:532-544, 1991

⁶⁾ 三國郁夫 他:臨床医薬, 9:669-683, 1993

2) 二重盲検試験を実施しなかった理由

海外でのレボカバスチン点眼薬とクロモグリク酸点眼薬との比較試験は外観上の識別不能性を保持するために、レボカバスチン点眼薬と同一の不透明容器に充填された製剤で実施された。しかし、液性が異なる（レボカバスチン：白色懸濁液、クロモグリク酸：無色透明液）ため、治験担当医師が点眼薬を滴下すれば識別は可能であり厳密な意味での二重盲検ではないと考える。

なお、国内でクロモグリク酸点眼薬を対照薬として比較試験が実施された点眼薬^{1~4)}（アンレキサノクス、ケトチフェン、ペミロラスト、トラニラスト）は、いずれの液性もクロモグリク酸点眼薬と同様無色透明な水溶液である。

そのため、被験薬と同一の容器に充填すれば外観上の識別は不可能であり、二重盲検試験が可能である。但し、アンレキサノクス点眼薬のみはクロモグリク酸点眼薬の市販品を用いて well controlled study として比較試験が実施されている。

一方、レボカバスチン点眼薬は上述した如く液性がクロモグリク酸点眼薬と異なるため、外観を同一にしても点眼薬を滴下すれば識別が可能である。

本試験を厳格な二重盲検で実施するにはダブルダミー法が考えられるが、結膜囊内への点眼薬の貯留量⁵⁾には限度（約 25μl）があり、実薬、プラセボの 2 剤を投与すると後で投与した点眼薬により先に投与した点眼薬が洗い流されるため定量性が保てず、また、間隔を置いて交互に点眼する場合 1 日 8 回となりコンプライアンスの低下が懸念されたため、ダブルダミー法を採用せず評価者側のみ盲検性を保持した単盲検法とした。

3) 盲検性の確保

評価者（治験担当医師）に対する盲検性を確保するために、以下の点に留意して試験を実施し、可能な限り二重盲検法に近づけるよう配慮した。

- ① 対照薬であるクロモグリク酸点眼薬の市販品は、提供会社の承諾を得た上でラベルをはがし、被験薬であるレボカバスチン点眼薬のラベルを貼付した。そのため個々の患者は一方の薬剤しか使用しないためいずれの薬剤であるか区別がつかない。
- ② それぞれの点眼薬は 1 本毎に不透明な円筒プラスチック容器に入れた後、シュリンクフィルムで封緘して両薬剤の識別不能性を確保した。なお、両点眼薬の重量は等しくした。
- ③ 処方の際には治験薬管理者はプラスチック容器を開封しないで患者に交付することとし、

¹⁾ 真鍋 禮三 他：眼紀, 38 : 1108-1119, 1987

²⁾ 三國 郁夫 他：臨床評価, 17 : 275-297, 1989

³⁾ 北野 周作他：眼紀, 42 : 532-544, 1991

⁴⁾ 三國 郁夫 他：臨床医薬, 9 : 669-683, 1993

⁵⁾ 澤 充：眼科, 27 : 925-934, 1985

この時点において評価者側への盲検性を確保した。

- ④ 試験実施計画書に「治験担当医師は、投与期間中・終了後を通じて容器の形態及び点眼薬の性状に関するることは一切被験者に質問しない。」と記載して担当医師に注意を促した。またモニタリング時には、患者に対してはそれらの情報を一切医師に報告しないよう周知徹底することを担当医師に口頭で依頼し、試験期間中・試験終了後も評価者側への盲検性を確保した。
- ⑤ 試験期間中の盲検性の確保については、キーコード開封前までに全施設の治験担当医師より、「盲検性の保持に関する確認書」を用いて文書で確認し、全例の盲検性保持を保証した。
- ⑥ 治験薬の回収はキーコード開封後を原則としたが、治験依頼施設の都合でキーコード開封前に回収する場合は、治験薬管理者の封印後回収し、キーコード開封時にコントローラーの保証を得た。

4) 用法・用量及び投与期間の設定理由

第Ⅲ相比較試験における用法・用量及び投与期間については、以下の理由から設定した。

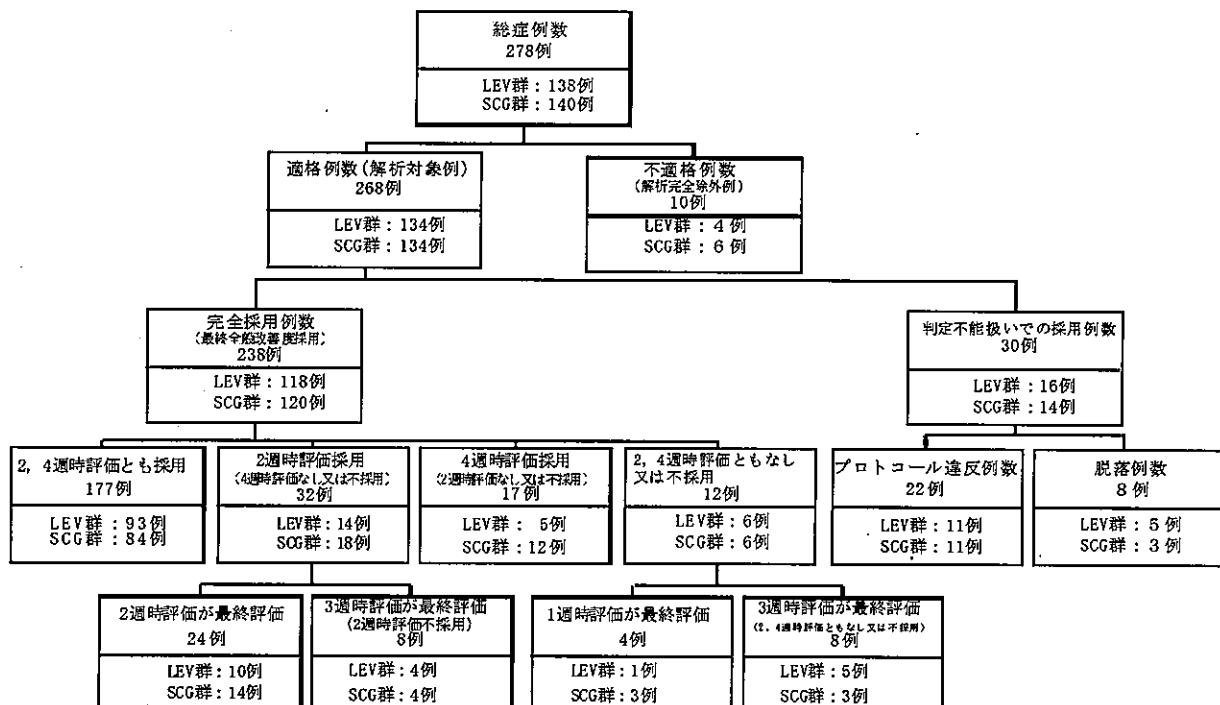
- ① レボカバスチン点眼薬は、後期第Ⅱ相試験の結語（233 頁）で述べた理由により、0.025%濃度、1 日 4 回（朝、昼、夕方及び夜（就寝前））投与とした。
- ② クロモグリク酸点眼薬は、承認された用法・用量である 2%濃度、1~2 滴/回/眼、1 日 4 回（朝、昼、夕及び夜（就寝前））投与とした。
なお、前期及び後期第Ⅱ相試験においては、1 回の点眼で結膜囊内に滞留できる量は約 25μl と限られていることから点眼滴数を 1 回 1 滴としてきたが、対照薬であるクロモグリク酸点眼薬の点眼滴数が 1 回 1~2 滴であるため、本薬の点眼滴数も 1 回 1~2 滴とした。
- ③ 投与期間については、前期及び後期第Ⅱ相試験と同様に 4 週間とした。

5) 試験成績

① 症例の内訳

総症例数は 278 例でありレボカバストン (LEV) 群 138 例、クロモグリク酸 (SCG) 群 140 例であった。幹事会において、問題となる症例の取扱いについて協議した結果、症例の内訳は図ト-3、幹事会による評価判定週移動症例は表ト-48 に示すとおりとなり、適格例数（解析対象例）は両群とも各 134 例、不適格例数（解析完全除外例）はレボカバストン群 4 例、クロモグリク酸群 6 例となつた。

不適格例とされた症例は、主要評価項目をすべて不採用とし解析対象に含めないこととした。その他の問題症例は適格例として解析対象に含めたが、「初診以降来院せず」の症例は主要評価項目をすべて「判定不能」扱いとして採用した。また、投与回数が 60%未満の症例、併用薬違反の症例及び診察日のズレが大きい症例は、最終全般改善度及び有用度を「判定不能」扱いとした。その結果、症例の取扱いは表ト-49 に示すとおりとなつた。なお、症例一覧表を資料概要別冊に示す。



☆本試験はITT (intent-to-treat) による解析を実施しており、また可能であれば1週毎に来院させ、観察、検査、を行い評価することとしたため、症例の取扱いは第II相試験とは異なっている。

図ト-3 症例の内訳

表ト-48-1 幹事会による評価判定週移動症例

症例の取扱い	薬剤番号	投与期間	全般改善度				最終全般改善度	中止・脱落または評価不採用の理由
			1週	2週	3週	4週		
2or3 週時が最終評価 4週時評価なし	症状の消失	○組〇番 17日間	不变	著明改善		著明改善	著明改善	
		○組〇番 14日間		著明改善		著明改善	著明改善	
	症状の悪化	○組〇番 14日間		悪化		悪化	悪化	
		○組〇番 22日間	不变	悪化	悪化	悪化	悪化	
	患者点眼拒否	○組〇番 15日間		中等度改善		中等度改善	中等度改善	自覚症状の消失
		○組〇番 21日間	軽度改善	中等度改善	中等度改善	中等度改善	中等度改善	自覚症状の消失
	その他	○組〇番 9日間		著明改善		著明改善	著明改善	症状消失のため患者の判断で中止
		○組〇番 14日間		軽度改善		軽度改善	軽度改善	アレルギー性鼻炎に対し内服薬服用希望
	患者来院せず	○組〇番 16日間	軽度改善	軽度改善		軽度改善	軽度改善	仕事の都合のため
		○組〇番 12日間		中等度改善		中等度改善	中等度改善	仕事の都合のため
3or4 週時評価不採用 (2or3 週時をFGIRとして採用)	評価日のズレ	○組〇番 24日間		軽度改善	中等度改善	中等度改善	中等度改善	
		○組〇番 28日間	軽度改善	不变	中等度改善	中等度改善	中等度改善	併用薬違反：経口抗アレルギー薬服用
		○組〇番 28日間		不变	不变	不变	不变	併用薬違反：ステロイド薬結膜下注射
		○組〇番 44日間		中等度改善	著明改善	著明改善	著明改善	併用薬違反：経口抗ヒスタミン薬服用
4週時が最終評価 (2週時評価なし or 不採用)	評価日のズレ	○組〇番 26日間	不变	不变		中等度改善	中等度改善	
		○組〇番 30日間	中等度改善	中等度改善		中等度改善	中等度改善	
		○組〇番 31日間	軽度改善	軽度改善		軽度改善	軽度改善	
		○組〇番 29日間		中等度改善	著明改善	著明改善	著明改善	
		○組〇番 39日間		中等度改善	中等度改善	著明改善	著明改善	

本試験は、ITT (intent-to-treat) による解析を実施しており、また可能であれば1週毎に来院させ、観察・検査を行い、評価することとした。

■評価なし又は評価不採用

FGIR:最終全般改善度

表ト-48-2 幹事会による評価判定週移動症例（2, 4 週時評価がなし又は不採用で、最終評価が 1 または 3 週時）

症例の取扱い			薬剤 番号	投与 期間	全般改善度				最終全般 改善度	中止・脱落または 評価不採用の理由	
					1週	2週	3週	4週			
1週時が 最終評価	2,4週時 評価なし	その他	○組○番	8日間	不变	△△△△△	△△△△△	△△△△△	△△△△△	不变	授業感改善せず点眼 中止希望
3週時が 最終評価	2,4週時 評価なし	副作用 評価日のズレ	○組○番	22日間		△△△△△	△△△△△	△△△△△	△△△△△	中等度改善	副作用、患者点眼拒 否：点眼時の刺激
			○組○番	23日間	軽度改善	△△△△△	△△△△△	△△△△△	△△△△△	軽度改善	
			○組○番	24日間	著明改善	△△△△△	△△△△△	△△△△△	△△△△△	著明改善	
			○組○番	21日間	不变	△△△△△	△△△△△	△△△△△	△△△△△	中等度改善	
4週時評価不採用			○組○番	31日間		△△△△△	△△△△△	△△△△△	△△△△△	中等度改善	併用薬違反：経口抗 アレルギー薬服用

本試験は、ITT (intent-to-treat) による解析を実施しており、また可能であれば 1 週毎に来院させ、観察・検査を行い、評価することとした。

評価なし又は評価不採用

表ト-49 症例の取扱い

理由		症例数		評価の採否		
		LEV群	SCG群	最終全般改善度	概括安全度	有用度
不適格例	投薬違反(分割投与) *	1	0	×	×	×
	同種同効薬の wash out 未実施	0	2	×	×	×
	I型アレルギー反応を確認できず	3	4	×	×	×
不適格例数(解析完全除外例数)		10 (3.6%)				
適格例	脱落例	初回以降来院せず	5	3	△	△
	違反例 プロトコール	投与回数不足(60%未満)	7	9	△	○
		併用薬違反	2	2	△	○
		診察日のズレ	2	0	△	○
判定不能扱いとした例数		30 (10.8%)				

○：採用、×：不採用、△：判定不能扱いで採用

* 担当医師が〇組〇番の処方を指示した患者に対し、薬剤部が誤って〇組〇番の2回目処方分の薬剤を渡してしまった症例

② 患者背景

適格例 268 例の患者背景を表ト-50 に示した。併用薬の内訳及び症例数については、表ト-51 に示した。

主要な背景因子について両群間の等質性を検討した結果、好発期の有無 (χ^2 検定 : $p=0.042$) 及びアレルギー性疾患合併症の有無 (χ^2 検定 : $p=0.134$) において偏りが認められたが、その他の背景因子では有意差は認められなかった。

表ト-50 患者背景

投与群		LEV 群	SCG 群	χ^2 検定 (p 値)
症例数		134	134	—
性	男	43	34	0.280
	女	91	100	
入院 外来	入院	0	2	—
	外来	134	132	
年齢	7 ~ 19 歳	9	9	
	20 ~ 29 歳	50	41	
	30 ~ 39 歳	41	35	0.378
	40 ~ 49 歳	16	21	
	50 ~ 83 歳	18	28	
	Median (Range)	31.0 歳(7~82)	34.5 歳(8~83)	—
アレルギー性疾患の病態	疾患	アレルギー性結膜炎 春季カタル	130 4	130 4
	季節性	季節性 非季節性	95 39	79 55
	好発期	なし あり	30 104	46 88
	発症時期	初発 再発	31 103	31 103
	罹病期間	1年未満 1~5年未満 5年以上 不明	35 40 55 4	37 37 57 3
		Median (Range)	3.8 年(0~35)	4.0 年(0~43)
	重症度	重症 中等症 軽症	7 106 21	8 97 29
	アレルギー所見	通年性 ハウスダスト、ダニ等 季節性(花粉) スギ、ブタクサ、カモガヤ等 混合 通年性+季節性(花粉) 未実施、不明	17 57 57 3	19 45 62 8
	眼脂・結膜 擦過物中好酸球	陽性 陰性 未実施	17 2 115	21 3 110
アレルギー性疾患 合併症	なし あり	47 87	60 74	0.134*
併用薬	なし あり	116 18	113 21	—

*: p<0.15

表ト-51 併用薬の内訳及び症例数

投与群		LEV群	SCG群
点眼薬	ステロイド薬	0	2
	ステロイド+ニューキノロン系抗菌薬	0	2
	ニューキノロン系抗菌薬	1	0
	その他（抗生物質、ビタミンB ₁₂ ）	1	1
眼軟膏	ステロイド薬、ステロイド配合薬	1	1
	ステロイド配合薬+抗生物質+ニューキノロン系抗菌薬（点眼）	0	1
	ニューキノロン系抗菌薬	0	1
	ニューキノロン系抗菌薬+抗ウイルス薬+抗生物質（点眼）	0	1
点鼻薬	抗アレルギー薬、血管収縮薬、ステロイド薬	7	7
気管支拡張剤		0	1
経口薬	併用禁止薬（抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬、etc.）	5	3
	その他（抗生物質、解熱鎮痛消炎薬、止血剤）	2	1
ステロイド注射液		1	0
合 計		18	21

併用禁止薬使用時の評価については、幹事会にて取扱いを決定した。

③ 患者背景の調整解析結果

投与群間で有意差のみられた背景因子は、アレルギー性疾患合併症の有無及び好発期の有無の2項目であった（表ト-52）。前者についてはBreslow-Day検定により改善率との間に交互作用のないことが確認されたため、Mantel-Haenszel法による調整解析を行い、調整前と同様の結果を得た。後者は好発期の有無と改善率との間に交互作用が示唆されたため調整解析は行わなかったが、レボカバスチン群の改善率が層間でほぼ同様であったこと及びクロモグリク酸点眼薬を用いた第Ⅲ相比較試験の文献^{1~4)}から、改善率に対する好発期の有無の影響はないものと推察され、本試験で認められた好発期の有無における症例数の偏りについても、臨床評価上問題ないと考えられた。

表ト-52 患者背景による調整

項目	Breslow-Day検定	Mantel-Haenszel法による調整解析
アレルギー性疾患合併症の有無	p=0.645	p=0.345
好発期の有無	p=0.055	—

¹⁾ 内田幸男 他：眼臨, 75 : 725-746, 1981

²⁾ 真鍋禮三 他：眼紀, 38 : 1108-1119, 1987

³⁾ 三國郁夫 他：臨床評価, 17 : 275-297, 1989

⁴⁾ 三國郁夫 他：臨床医薬, 9 : 669-683, 1993

④ 眼検査及び臨床検査

眼検査（評価対象例数：LEV 群 125 例，SCG 群 121 例）及び臨床検査（同左：LEV 群 88 例，SCG 群 88 例）において、治験薬との因果関係が「関係あり」又は「どちらともいえない」と判断された異常所見や異常変動は、両群とも認められなかった。

なお、臨床検査実施状況を表ト-53 に示した。

表ト-53 臨床検査実施状況

投与群		LEV 群	SCG 群
安全性評価対象例数		134	134
内訳	プロトコール遵守	88 (65.7%)	88 (65.7%)
	プロトコール違反	4 (3.0%)	8 (6.0%)
	投与前のみ実施	25 (18.7%)	22 (16.4%)
	投与後のみ実施	4 (3.0%)	2 (1.5%)
	投与前後とも未実施	13 (9.7%)	14 (10.4%)

⑤ 副作用

副作用発現例の内訳を表ト-54 に示した。症状はレボカバスチン群が眼刺激 2 件、眼球乾燥感、搔痒感、頭痛各 1 件、クロモグリク酸群が眼刺激、眼瞼の発赤・腫脹各 2 件、眠気 1 件であった。また、副作用のため治験薬の投与中止に至った症例は、レボカバスチン群では軽度の眼刺激を訴えた 1 例、クロモグリク酸群では眠気及び眼刺激を訴えた 1 例及び眼瞼の発赤・腫脹が発現した 1 例の計 2 例であった。いずれも治験薬投与終了後に症状は消失した。なお、副作用の発現が認められたものの、治験担当医師による概括安全度評価が「問題なし」であった症例は、レボカバスチン群の点眼直後の搔痒感を訴えた 1 例であった。

表ト-54 副作用

投与群		LEV 群			SCG 群		
安全性評価対象例数		134			134		
因果関係	関係あり	どちらともいえない	計	関係あり	どちらともいえない	計	
副作用発現例数(%)	4(3.0)	1(0.7)	4(3.0)	4(3.0)	1(0.7)	4(3.0)	
副作用発現件数(%)	4(3.0)	1(0.7)	5(3.7)	4(3.0)	1(0.7)	5(3.7)	
精神 神経系	頭痛	1	0	1	0	0	
	眠気	0	0	0	1	0	
眼	眼刺激	2	0	2	1	1	
	眼瞼の発赤・腫脹	0	0	0	2	0	
	眼球乾燥感	0	1	1	0	0	
	搔痒感	1	0	1	0	0	

副作用発現率はレボカバスチン群、クロモグリク酸群とも 134 例中 4 例 5 件 3.0%で、両群間に有意差は認められなかった。

⑥ 症状別改善度

投与 4 週時における自覚症状、臨床所見の改善度を表ト-55 に示した。自覚症状の羞明で傾向差 (U 検定 : $p=0.057$) が認められ、レボカバスチン群の改善率が高かった。また、自覚症状の中で発現頻度の最も高い搔痒感については、両群間に有意差は認められなかつたものの、レボカバスチン群に著明改善例が多く認められた。臨床所見では両群の改善率はほぼ同程度であった。

表ト-55 症状別改善度 (投与 4 週時)

症状		投与群	著明改善①	中等度改善②	軽度改善③	不变④	悪化⑤	小計	症状なし⑥	合計	②以上 (%)	検定 (⑥を除く)	
												U 検定 (p 値)	χ^2 検定 ②以上 (p 値)
自覚症状	搔痒感	LEV 群	32	37	12	12	3	96	2	98	71.9	0.442	0.603
		SCG 群	27	37	15	13	3	95	1	96	67.4		
	異物感	LEV 群	4	32	1	13	3	53	45	98	67.9	0.709	0.558
		SCG 群	1	38	2	9	2	52	44	96	75.0		
	眼痛	LEV 群	2	22	0	3	2	29	69	98	82.8	0.950	1.000
		SCG 群	3	25	1	1	4	34	62	96	82.4		
	流涙	LEV 群	7	30	2	5	3	47	51	98	78.7	0.918	1.000
		SCG 群	8	32	3	6	2	51	45	96	78.4		
	羞明	LEV 群	6	15	1	2	2	26	72	98	80.8	0.057†	0.295
		SCG 群	1	17	1	9	0	28	68	96	64.3		
	眼脂	LEV 群	5	34	4	13	1	57	41	98	68.4	0.409	0.894
		SCG 群	2	30	2	12	3	49	47	96	65.3		
臨床所見	充血	LEV 群	11	34	1	12	1	59	39	98	76.3	0.528	1.000
		SCG 群	8	45	3	12	2	70	26	96	75.7		
	眼瞼結膜	LEV 群	11	28	16	32	0	87	11	98	44.8	0.417	0.691
		SCG 群	14	31	19	28	0	92	4	96	48.9		
	浮腫	LEV 群	8	25	4	24	0	61	37	98	54.1	0.958	0.970
		SCG 群	3	29	6	19	0	57	39	96	56.1		
	濾胞	LEV 群	4	21	10	35	4	74	24	98	33.8	0.941	0.733
		SCG 群	2	21	14	38	2	77	19	96	29.9		
	乳頭	LEV 群	1	12	12	27	0	52	46	98	25.0	0.663	0.946
		SCG 群	1	10	11	26	1	49	47	96	22.4		
	眼球結膜	LEV 群	8	34	2	10	2	56	42	98	75.0	0.533	0.529
		SCG 群	8	37	5	16	0	66	30	96	68.2		
	輸部病変	LEV 群	3	18	0	2	0	23	75	98	91.3	0.442	0.726
		SCG 群	3	24	1	4	0	32	64	96	84.4		
	角膜病変	LEV 群	0	1	0	0	0	1	97	98	100.0	0.429	1.000
		SCG 群	0	2	1	1	0	4	92	96	50.0		

† : $p < 0.10$

表ト-56 の症状別改善度に示す、搔痒感、異物感、眼痛、流涙の悪化について、レボカバスチン群の個々の症例の症状悪化の程度はいずれも1段階上昇と軽度で、臨床上問題となる様な症状は認められなかつた（表ト-56-1, 2, 3, 4）。また、担当医が症状の悪化が本薬投与によると判定した症例は1例も認められなかつた。したがつて、これらの症状の悪化は後期第Ⅱ相試験で述べた理由と同様に、本薬に起因するものではなくアレルギー性結膜炎の症状がコントロール出来なかつたために生じたものと考えられた。

表ト-56-1 症状悪化症例（搔痒感）

投与群	レボカバスチン群			SCG群		
	○組○番	○組○番	○組○番	○組○番	○組○番	○組○番
症状別改善度						
搔痒感 (投与前→+→+)	悪化 (右: +→+) (左: +→+)	悪化 (右: +→+) (左: +→+)	悪化 (+→+) (両眼)	悪化 (右: +→+) (左: +→+)	悪化 (右: +→+) (左: +→+)	悪化 (右: +→+) (左: +→+)
異物感	不变	悪化	症状なし	症状なし	悪化	中等度改善
眼痛	中等度改善	悪化	症状なし	症状なし	悪化	中等度改善
流涙	症状なし	悪化	症状なし	中等度改善	著明改善	中等度改善
羞明	中等度改善	症状なし	症状なし	症状なし	中等度改善	症状なし
眼脂	症状なし	不变	中等度改善	症状なし	不变	中等度改善
充血	不变	症状なし	不变	悪化	中等度改善	軽度改善
眼瞼結膜充血	不变	不变	不变	不变	不变	不变
浮腫	不变	不变	症状なし	不变	不变	症状なし
漿胞	不变	悪化	不变	不变	不变	不变
乳頭	症状なし	不变	不变	症状なし	不变	症状なし
眼球結膜充血	症状なし	症状なし	不变	症状なし	症状なし	軽度改善
浮腫	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし	不变
輪部病変	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし
角膜病変	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし	中等度改善
全般改善度	軽度改善	悪化	不变	不变	悪化	軽度改善
最終全般改善度	軽度改善	悪化	不变	不变	悪化	軽度改善
概括安全度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	やや問題あり*	問題なし
有用度	やや有用	有用とは思わない	有用とは思わない	有用とは思わない	好ましくない	やや有用

* : 副作用あり（眼瞼の発赤・腫脹）

表ト-56-2 症状悪化症例（異物感）

投与群	レボカバスチン群			SCG群	
	○組○番	○組○番	○組○番	○組○番	○組○番
症状別改善度					
搔痒感	悪化	軽度改善	不变	不变	悪化
異物感 (投与前→+)	悪化 (右: → +) (左: + → +)	悪化 (→ +) (両眼)	悪化 (→ +) (両眼)	悪化 (右: → +) (左: + → -)	悪化 (右: + → +) (左: + → -)
眼痛	悪化	中等度改善	症状なし	症状なし	悪化
流涙	悪化	症状なし	症状なし	症状なし	著明改善
羞明	症状なし	不变	症状なし	症状なし	中等度改善
眼脂	不变	中等度改善	症状なし	不变	不变
充血	症状なし	症状なし	中等度改善	悪化	中等度改善
眼瞼結膜充血	不变	軽度改善	不变	症状なし	不变
浮腫	不变	不变	中等度改善	症状なし	不变
濾胞	悪化	中等度改善	不变	不变	不变
乳頭	不变	症状なし	中等度改善	不变	不变
眼球結膜充血	症状なし	不变	症状なし	不变	症状なし
浮腫	症状なし	症状なし	中等度改善	症状なし	症状なし
輪部病変	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし
角膜病変	症状なし	症状なし	症状なし	中等度改善	症状なし
全般改善度	悪化	軽度改善	中等度改善	不变	悪化
最終全般改善度	悪化	軽度改善	中等度改善	不变	悪化
概括安全度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	やや問題あり*
有用度	有用とは思わない	やや有用	有用	有用とは思わない	好ましくない

*: 副作用あり (眼瞼の発赤・腫脹)

表ト-56-3 症状悪化症例（眼痛）

投与群	レボカバストン群		SCG群			
	○組〇番	○組〇番	○組〇番	○組〇番	○組〇番	○組〇番
症状別改善度						
癢痒感	著明改善	悪化	不变	中等度改善	軽度改善	悪化
異物感	中等度改善	悪化	不变	症状なし	不变	悪化
眼痛 （及与前記併用時）	悪化 （右：→+） （両眼） （左：→+）	悪化 （右：→+） （両眼） （左：→+）	悪化 （右：→+） （両眼）	悪化 （右：→+） （左：→+）	悪化 （右：→+） （両眼）	悪化 （右：→+） （左：→+）
涙	症状なし	悪化	不变	症状なし	～ 悪化	著明改善
羞明	不变	症状なし	不变	不变	症状なし	中等度改善
眼脂	症状なし	不变	不变	症状なし	著明改善	不变
充血	中等度改善	症状なし	不变	不变	症状なし	中等度改善
眼瞼結膜充血	不变	不变	不变	軽度改善	軽度改善	不变
浮腫	中等度改善	不变	不变	症状なし	中等度改善	不变
濾胞	不变	悪化	不变	不变	軽度改善	不变
乳頭	中等度改善	不变	不变	症状なし	軽度改善	不变
眼球結膜充血	症状なし	症状なし	不变	症状なし	症状なし	症状なし
浮腫	症状なし	症状なし	不变	症状なし	中等度改善	症状なし
輪部病変	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし
角膜病変	症状なし	症状なし	中等度改善	症状なし	症状なし	症状なし
全般改善度	中等度改善	悪化	不变	軽度改善	軽度改善	悪化
最終全般改善度	中等度改善	悪化	不变	軽度改善	軽度改善	悪化
概括安全度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	やや問題あり*
有用度	有用	有用とは思わない	有用とは思わない	やや有用	やや有用	好ましくない

*: 副作用あり（眼瞼の発赤・腫脹）

表ト-56-4 症状悪化症例（流涙）

投与群	レボカバスチン群			SCG群	
	○組○番	○組○番	○組○番	○組○番	○組○番
症状別改善度					
搔痒感	悪化	中等度改善	著明改善	不变	軽度改善
異物感	悪化	症状なし	中等度改善	症状なし	不变
眼痛	悪化	症状なし	症状なし	症状なし	悪化
流涙 (投与前評価時)	悪化 (右→左)	悪化 (右→左) (両眼)	悪化 (右→左) (両眼)	悪化 (右→左) (両眼)	悪化 (右→左) (左→右)
羞明	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし
眼脂	不变	症状なし	不变	不变	著明改善
充血	症状なし	不变	著明改善	症状なし	症状なし
眼瞼結膜充血	不变	中等度改善	不变	不变	軽度改善
浮腫	不变	症状なし	不变	不变	中等度改善
濾胞	悪化	中等度改善	症状なし	悪化	軽度改善
乳頭	不变	症状なし	症状なし	不变	軽度改善
眼球結膜充血	症状なし	症状なし	中等度改善	症状なし	症状なし
浮腫	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし	中等度改善
輪部病変	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし
角膜病変	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし	症状なし
全般改善度	悪化	軽度改善	中等度改善	悪化	軽度改善
最終全般改善度	悪化	軽度改善	中等度改善	悪化	軽度改善
概括安全度	問題なし	問題なし	やや問題あり*	問題なし	問題なし
有用度	有用とは思わない	やや有用	やや有用	有用とは思わない	やや有用

*: 副作用あり (頭痛・眼球乾燥感)

⑦ 全般改善度

投与 2 週時及び 4 週時における全般改善度の集計解析結果を表ト-57 に示した。2 週時における「中等度改善」以上の改善率はレボカバスチン群 50.5% (54/107 例), クロモグリク酸群 42.2% (43/102 例) であり, 4 週時における改善率はレボカバスチン群 73.5% (72/98 例), クロモグリク酸群 68.8% (66/96 例) であった。2 週時, 4 週時とも U 検定及び χ^2 検定において両群間に有意差は認められなかったが, いずれの時期においてもレボカバスチン群の改善率が高く、「著明改善」は 10% 以上高率であった。

表ト-57-1 全般改善度

評価時期	投与群	著明改善①	中等度改善②	軽度改善③	不变④	悪化⑤	判定不能⑥	合計	②以上(%)	検定	
										U検定 ⑥を除く(p値)	χ^2 検定 ②以上(p値)
2週	LEV群	17 (15.9)	37 (34.6)	34 (31.8)	16 (15.0)	3 (2.8)	0	107	50.5	0.142	0.287
	SCG群	6 (5.9)	37 (36.3)	38 (37.3)	17 (16.7)	3 (2.9)	1 (1.0)	102	42.2		
4週	LEV群	29 (29.6)	43 (43.9)	18 (18.4)	7 (7.1)	1 (1.0)	0	98	73.5	0.146	0.571
	SCG群	18 (18.8)	48 (50.0)	21 (21.9)	7 (7.3)	2 (2.1)	0	96	68.8		

() : %

なお、2週と4週で異なる対象症例を評価することにおいて、2週及び4週判定症例のみを採用した場合、早期の時点で症状の改善あるいは悪化、副作用等の理由で中止した症例の評価時点における改善度が反映されない。また、4週間未満での改善、副作用、症状がコントロールできないことによる投与中止あるいは妥当な理由で2週又は4週時点における評価が採用されなかつた症例を採用することは、実際の臨床現場での本薬の評価に即しており妥当と考えられる。ちなみに、2週、4週時評価が両時点とも採用された症例における全般改善度を表ト-57-1に示したが、表ト-57-2の結果と差は認められなかつた。この結果は前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験でも同様であった。(199頁 表ト-16-2, 232頁 表ト-37-2)

表ト-57-2 全般改善度(2週及び4週時評価の両時点とも採用された症例)

評価時期	投与群	著明改善①	中等度改善②	軽度改善③	不变④	悪化⑤	判定不能⑥	合計	②以上(%)	検定	
										U検定 ⑥を除く(p値)	χ^2 検定 ②以上(p値)
2週	LEV群	14 (15.1)	33 (35.5)	31 (33.3)	14 (15.1)	1 (1.1)	0	93	50.5	0.131	0.303
	SCG群	5 (6.0)	30 (35.7)	33 (39.3)	13 (15.5)	3 (3.6)	0	84	41.7		
4週	LEV群	27 (29.0)	41 (44.1)	17 (18.3)	7 (7.5)	1 (1.1)	0	93	73.1	0.137	0.547
	SCG群	15 (17.9)	42 (50.0)	18 (21.4)	7 (8.3)	2 (2.4)	0	84	67.9		

⑧ 最終全般改善度

最終全般改善度の集計解析結果を表ト-58に示した。「中等度改善」以上の改善率はレボ

カバスチン群 62.7% (84/134 例), クロモグリク酸群 57.5% (77/134 例) であったが, 「著明改善」はレボカバスチン群 25.4% (34/134 例), クロモグリク酸群 14.9% (20/134 例) とレボカバスチン群が高率であった。また, U 検定で傾向差 ($p=0.069$) が認められたが, χ^2 検定において両群間に有意差は認められなかった。

表ト-58 最終全般改善度

投与群	著明改善①	中等度改善②	軽度改善③	不变④	悪化⑤	判定不能⑥	合計	②以上(%)	検定		
									U 検定 ⑥を除く(p 値)	χ^2 検定 ②以上(p 値)	同等性(非劣性) 同等限界=0.1 ②以上(p 値)
LEV 群	34 (25.4)	50 (37.3)	21 (15.7)	10 (7.5)	3 (2.2)	16 (11.9)	134	62.7	0.069†	0.454	LEV>SCG 0.005**
SCG 群	20 (14.9)	57 (42.5)	27 (20.2)	12 (9.0)	3 (2.2)	15 (11.2)	134	57.5			

† : $p<0.10$, ** : $p<0.01$, () : %

⑨ 同等性（非劣性）の検証

最終全般改善度における改善率について、信頼区間及び同等性（非劣性）検定（同等限界=0.1）の結果を表ト-59 に示した。

表ト-59 第Ⅲ相比較試験における同等性（非劣性）の検証結果

投与群	改善率 [95%信頼区間]	改善率の差 [90%信頼区間]	同等性（非劣性）検定 [同等限界=0.1]
LEV 群	62.7% [53.9%, 70.9%]		
SCG 群	57.5% [48.6%, 66.0%]	5.2% [-4.6%, 15.1%]	LEV>SCG $p=0.005$

レボカバスチン群はクロモグリク酸群に比べ、改善率が 5.2% (90%信頼区間 : -4.6% ~ 15.1%) 高く、同等性（非劣性）検定で有意差が認められたことから、レボカバスチン点眼薬はクロモグリク酸点眼薬に劣らない効果を有することが確認された。

⑩ 概括安全度

概括安全度の集計解析結果を表ト-60 に示した。概括安全度で「問題なし」と評価された割合はレボカバスチン群 91.0% (122/134 例), クロモグリク酸群 93.3% (125/134 例) であり、U 検定及び χ^2 検定において両群間に有意差は認められなかった。

表ト-60 概括安全度

投与群	問題なし①	や問題あり②	問題あり③	大いに問題あり④	判定不能⑤	合計	検定	
							U検定 ⑤を除く (p値)	χ^2 検定 ① (p値)
LEV群	122 (91.0)	3 (2.2)	0	0	9 (6.7)	134	0.727	0.649
SCG群	125 (93.3)	3 (2.2)	1 (0.7)	0	5 (3.7)	134		

() : %

⑪ 有用度

有用度の集計解析結果を表ト-61 に示した。「有用」以上の有用率はレボカバチン群 61.2% (82/134 例), クロモグリク酸群 57.5% (77/134 例) であり, U 検定で傾向差 ($p=0.056$) が認められたが, χ^2 検定において両群間に有意差は認められなかった。

表ト-61 有用度

投与群	極めて有用①	有用②	やや有用③	有用とはい④	好なましくい⑤	判定不能⑥	合計	②以上(%)	検定	
									U検定 ⑥を除く (p値)	χ^2 検定 ②以上 (p値)
LEV群	35 (26.1)	47 (35.1)	23 (17.2)	11 (8.2)	2 (1.5)	16 (11.9)	134	61.2	0.056†	0.619
SCG群	19 (14.2)	58 (43.3)	27 (20.2)	13 (9.7)	3 (2.2)	14 (10.5)	134	57.5		

† : $p<0.10$, () : %

⑫ 患者背景に不均衡がみられた「好発期」についての層別集計

好発期の層別集計結果を表ト-62 に示す。

表ト-62 好発期の層別集計

好発期の有無	投与群	著明改善①	中等度改善②	軽度改善③	不变④	悪化⑤	判定不能⑥	合計	②以上(%)	検定(p値)		Breslow-Day 検定	
										U検定	χ^2 検定 ②以上		
なし	LEV群	7	13	4	4	1	1	30	66.7	0.112	0.081	$p=0.055$	
	SCG群	5	15	10	8	2	6	46	43.5				
あり	LEV群	27	37	17	6	2	15	104	61.5	0.386	0.755		
	SCG群	15	42	17	4	1	9	88	64.8				

投与群間で不均衡がみられた背景因子の内、好発期の有無について Breslow-Day 検定で改善率との間に交互作用が示唆された ($p=0.055$)。

レボカバスチン群では好発期の有無の改善率がほぼ同程度であったのに対し、クロモグリク酸群では「好発期なし」の改善率の方が低い結果であった。しかしながら、クロモグリク酸点眼薬が対照薬として用いられた第Ⅲ相比較試験論文のうち、好発期の有無について層別解析結果が示されている 4 報^{1~4)}では、本試験と同様に「好発期あり」のほうが高い改善率を示した報告は 1 報¹⁾のみであり、他の 3 報^{2~4)}ではいずれも「好発期なし」の方が高い改善率を示した。したがって、クロモグリク酸点眼薬の臨床効果に対する好発期の有無の影響については一定の傾向はないものと考えられ、本試験で認められた好発期の有無における症例数の偏りについても臨床評価上問題ないと考えられた。

【結語】

アレルギー性結膜炎及び春季カタル患者を対象に、レボカバスチン点眼薬 1 日 4 回投与の有用性を、クロモグリク酸点眼薬を対照薬として検討した。

最終全般改善度における改善率（「中等度改善」以上）はレボカバスチン群 62.7% (84/134 例)、クロモグリク酸群 57.5% (77/134 例) であり、有意差は認められなかったが、臨床試験の統計解析に関するガイドラインに基づき同等性（非劣性）を検証した結果、レボカバスチン点眼薬はクロモグリク酸点眼薬に比し劣らないことが示された（同等性（非劣性）検定同等限界=0.1 : $p=0.005$ ）。

副作用はレボカバスチン群、クロモグリク酸群とも 4 例 (3.0%) 5 件に認められ、副作用発現頻度に有意差は認められなかった。また、眼検査及び臨床検査では両群ともに臨床上問題となる異常は認められず、クロモグリク酸点眼薬と同様の安全性が認められた。

以上の成績から、レボカバスチン点眼薬 1 日 4 回投与はクロモグリク酸点眼薬（□□□□□□□）1 日 4 回投与に劣らない有効性が認められ、かつ安全性に問題のない薬剤であると考えられた。

① 薬理学的機序と試験結果に対する考察

アレルギー性結膜炎は、瘙痒感が強いことが最大の特徴であり、その他に臨床所見として結膜の充血、浮腫などを認める疾患である。アレルギー性結膜炎の発症には様々な化学伝達物質が関与しているが、殆ど全ての患者が主訴とする瘙痒感はヒスタミンに起因して引き

¹⁾ 内田幸男 他：眼臨, 75 : 725-746, 1981

²⁾ 真鍋禮三 他：眼紀, 38 : 1108-1119, 1987

³⁾ 三國郁夫 他：臨床評価, 17 : 275-297, 1989

⁴⁾ 三國郁夫 他：臨床医薬, 9 : 669-683, 1993

起こされる。また、結膜の充血や浮腫はヒスタミンがレセプターと結合することにより血管拡張作用及び毛細血管透過性亢進が引き起こされて発現する。

アレルギー性結膜炎に対しては従来よりクロモグリク酸点眼薬が汎用されているが、その薬理作用は化学伝達物質の遊離抑制作用である。

一方、本薬は強力な抗ヒスタミン作用を有する薬剤として開発され、アレルギー性結膜炎に対しては、本薬がヒスタミンレセプターと結合することにより、搔痒感、充血、浮腫といった症状を消失させるため、早期の効果が期待される。

従って、本薬とクロモグリク酸点眼薬の作用発現時期の違いを見るために、1週評価症例の成績に着目した。なお、1週目の評価は必須ではなかったが、統計解析計画書には予め「1週評価実施症例は効果発現状況の解析として実施とする」旨を定めていたことから、本結果の採用は妥当であると考えた。

患者背景の分布（表ト－63）において、1週評価実施例が有効性評価採用全例を代表しているか否かを検討するために、有効性評価採用全例を母集団ととらえ、そこからの標本としての1週評価実施例が偏りなく抽出されたかについて χ^2 適合度検定を行った。その結果、重症度と好発期の有無に偏りがみられ、有効性評価採用例を代表しているとはいえないかった。しかし、1週評価実施症例において両薬剤間の患者背景の分布に偏りがない（表ト－64）ことから1週及び2週時評価症例の症状別改善度を解析を行った。その結果、搔痒感や結膜浮腫に対し、レボカバスチン点眼薬はクロモグリク酸点眼薬に比べ、投与1週目の改善度が高かった（U検定：搔痒感 p=0.034、結膜浮腫 p=0.028）。また、2週目の改善度については両薬剤間に差は見られず、クロモグリク酸点眼薬の持つ化学伝達物質の遊離抑制により本薬と同程度の効果発現が認められた（表ト－65）。

表ト-63 1週評価実施症例及び有効性評価採用例の患者背景

投与群		有効性評価採用例数 症例数 (%)	1週評価実施例 症例数 (%)	χ^2 適合度検定 (両側 p 値)	
			症例数 (%)		
症例数		268	85	—	
性	男	77 (28.7)	27 (31.8)	0.537	
	女	191 (71.3)	58 (68.2)		
入院 外来	入院	2 (0.8)	0 (0)	—	
	外来	266 (99.3)	85 (100)		
年齢	~ 19 歳	18 (6.7)	7 (8.2)	0.163	
	20 ~ 29 歳	91 (34.0)	29 (34.1)		
	30 ~ 39 歳	76 (28.4)	27 (31.8)		
	40 ~ 49 歳	37 (13.8)	4 (4.7)		
	50 歳~	46 (17.2)	18 (21.2)		
アレルギー性疾患の病態	疾患	アレルギー性結膜炎 春季カタル	260 (97.0) 8 (3.0)	81 (95.3) 4 (4.7)	0.351
	季節性	季節性 非季節性	174 (64.9) 94 (35.1)	42 (49.4) 43 (50.6)	
	好発期	なし あり	76 (28.4) 192 (71.6)	40 (47.1) 45 (52.9)	0.000*
	発症時期	初発 再発	62 (23.1) 206 (76.9)	21 (24.7) 64 (75.3)	
	罹病期間	1年未満 1~5年未満 5年以上 不明	72 (26.9) 77 (28.7) 112 (41.8) 7 (2.6)	25 (29.4) 22 (25.9) 33 (38.8) 5 (5.9)	—
	重症度	重症 中等症 軽症	15 (5.6) 203 (75.8) 50 (18.7)	10 (11.8) 65 (76.5) 10 (11.8)	
	皮膚テスト (+以上) 又は RAST (スコア 2 以上)	通年性 ハウスダスト, ダニ等 季節性(花粉) スギ, ブタクサ, カモガヤ等 混合 通年性+季節性(花粉) 未実施, 不明	36 (13.4) 102 (38.1) 119 (44.4) 11 (4.1)	15 (17.7) 24 (28.2) 43 (50.6) 3 (3.5)	
	眼脂・結膜 擦過物中好酸球	陽性 陰性 未実施	38 (14.2) 5 (1.9) 225 (84.0)	9 (10.6) 5 (5.9) 71 (83.5)	—
	アレルギー性疾患 合併症	なし あり	107 (39.9) 161 (60.1)	37 (43.5) 48 (56.5)	
併用薬		なし あり	229 (85.5) 39 (14.6)	81 (95.3) 4 (4.7)	—

検定は論文と同一の項目について実施

*: p<0.05

表ト-64 1週評価実施例の患者背景

投与群		LEV群	SCG群	χ^2 検定(p値)
症例数		43	42	—
性	男	12	15	0.589
	女	31	27	
入院 外来	入院	0	0	—
	外来	43	42	
年齢	~19歳	3	4	0.951
	20~29歳	16	13	
	30~39歳	14	13	
	40~49歳	2	2	
	50歳~	8	10	
	疾患	アレルギー性結膜炎 春季カタル	40 2	1.000
アレルギー性疾患の病態	季節性	季節性 非季節性	18 24 19	—
	好発期	なし あり	18 22 25	0.451
	発症時期	初発 再発	10 33	0.950
	罹病期間	1年未満 1~5年未満 5年以上 不明	12 12 17 2	—
	重症度	重症 中等症 軽症	4 35 4	0.556
	皮膚テスト(+以上) 又は RAST(スコア2以上)	通年性 ハウスダスト、ダニ等 季節性(花粉) スギ、ブタクサ、カモガヤ等 混合 通年性+季節性(花粉) 未実施、不明	6 13 23 1	9 11 20 2
アレルギー所見	眼脂・結膜 擦過物中好酸球	陽性 陰性 未実施	4 2 37	5 3 34
	アレルギー性疾患合併症	なし あり	16 27	21 21
	併用薬	なし あり	41 2	40 2

検定は論文と同一の項目について実施

*: p<0.15

表ト-65 症状別改善度

症 状		投与群	著明改善①	中等度改善②	軽度改善③	不変④	悪化⑤	小計	症状なし⑥	合計	②以上(%)	検定(⑥を除く)
											U検定(p値)	χ^2 検定②以上(p値)
瘙痒感	1週時	LEV群	5	14	8	15	0	42	1	43	45.2	0.034*
		SCG群	1	10	8	20	2	41	1	42	26.8	
	2週時	LEV群	19	37	24	21	3	104	3	107	53.8	0.290
		SCG群	13	38	21	26	4	102	0	102	50.0	
眼膜浮腫	1週時	LEV群	1	7	0	10	0	18	25	43	44.4	0.028*
		SCG群	1	2	2	15	4	24	18	42	12.5	
	2週時	LEV群	2	23	9	31	2	67	40	107	37.3	0.983
		SCG群	1	23	6	30	1	61	41	102	39.3	

LEV: レボカバスチン *<0.05

② 1回滴下数の変更理由及び効果、副作用に及ぼす影響

第II相試験は用法・用量を検討する試験であるため、投与量を厳密に規定する必要がある。さらに、結膜囊内に滞留できる量は約 $25\mu\text{l}$ ¹¹⁾で、本点眼薬の1滴は $30\mu\text{l}$ であるため、点眼回数は1滴/回/眼とした。一方、第III相比較試験は単盲検法で実施することとしたため、対照薬の用法・用量を守ると同時に盲検性の保持を考慮して整合性をはかり、点眼回数は1～2滴/回/眼とした（小児対象試験、長期投与試験も同様の用法・用量で試験を実施した）。その結果、改善率については1滴/回/眼にて投与した前期第II相試験及び後期第II相試験は64.1%，1～2滴/回/眼にて投与した比較試験、小児対象試験及び長期投与試験は70.0%，2滴/回/眼にて投与した効果発現時期の検討試験は64.4%と3群間に差のないことが確認された（表ト-66）。

また、副作用については1滴/回/眼にて投与した試験の発現率は5.2%（11/211）、1～2滴/回/眼は2.7%（6/220）、2滴/回/眼は2.2%（1/45）と3群間に差のないことが確認された（表ト-67）。さらに、副作用の種類についても3群間に差は認められなかった。

表ト-66 1回滴下数と改善率

1回滴下数	改善率*(%)	検定(χ^2 検定)
1滴	64.1(116/181)	p=0.422 n.s.
1～2滴	70.0(154/220)	
2滴	64.4(29/45)	

*最終全般改善度「中等度改善」以上、（ ）：改善例数／有効性評価例数

¹¹⁾ 澤 充：眼科，27：925-934，1985

表ト-67 1回滴下数と副作用

1回滴下数	1滴	1~2滴	2滴	合計	検定 (χ^2 検定)
安全性評価 対象例数	211	220	45	476	
副作用発現例数 (%)	11 (5.2)	6 (2.7)	1 (2.2)	18 (3.8)	P=0.339 n.s.
副作用発現件数 (%)	11 (5.2)	7 (3.2)	1 (2.2)	19 (4.0)	—
眼	眼刺激	6	3	0	9 (1.9)
	眼瞼炎	1	0	0	1 (0.2)
	眼瞼縁炎	0	1	0	1 (0.2)
	瘙痒感	0	1	0	1 (0.2)
	眼球乾燥感	0	1	0	1 (0.2)
	眼脂	1	0	0	1 (0.2)
	羞明	0	0	1	1 (0.2)
精神 神經 系	頭痛	1	1	0	2 (0.4)
	眠気	1	0	0	1 (0.2)
	めまい	1	0	0	1 (0.2)

(6)一般臨床試験

レボカバスチン点眼薬の一般臨床試験として、小児を対象とした試験、効果発現時期の検討を目的とした試験及び長期投与試験を実施した。以下に各試験の概略を示した。

1) 小児対象試験

レボカバスチン点眼薬の小児におけるアレルギー性結膜炎及び春季カタルに対する有効性、安全性及び有用性を検討した。試験方法の概略を表ト-68に示した。

表ト-68 小児対象試験の方法

項目	内 容
試験の目的	本薬の小児におけるアレルギー性結膜炎及び春季カタルに対する有効性、安全性及び有用性を検討する。
試験の種類	オープン試験
対象	1. 対象疾患：アレルギー性結膜炎*又は春季カタル 2. 選択基準：後期第Ⅱ相試験に準じる。 ただし、年齢は原則として7歳以上16歳未満とする。 3. 除外基準：前期第Ⅱ相試験に準じる。
目標症例数	40例
目標症例数設定の根拠	小児に対する有効性、安全性を十分に検討できるための例数の根拠としては、1主要効能あたり40例以上の症例を集めることとした厚生省の通知に基づいた。 (昭和55年5月30日薬発第698号通知)
使用薬剤	0.025%レボカバスチン点眼薬
用法・用量	1~2滴/回/眼を1日2回又は1日4回投与する。
投与期間	原則として4週間
Wash out期間	第Ⅲ相比較試験に準じる。
併用薬及び併用療法	第Ⅲ相比較試験に準じる。
検査・観察項目	1. 自覚症状(瘙痒感、異物感、眼痛、流涙、羞明、眼脂、充血) 臨床所見(眼瞼結膜、眼球結膜、輪部病変、角膜病変)及び副作用 2. 臨床検査及び眼検査
検査・観察時期	1. 治験薬投与開始時及び治験薬投与2, 4週後 2. 治験薬投与開始時及び投与終了時
評価方法(項目)	有効性：最終全般改善度は自覚症状、臨床所見の変化を総合的に考慮し、投与終了時に著明改善、中等度改善、軽度改善、不变、悪化の5分類で判定する。 安全性：概括安全度は治験薬投与中の副作用、臨床検査値及び眼検査異常の有無や程度により、問題なし、やや問題あり、問題あり、大いに問題ありの4分類で判定する。 有用性：有用度は最終全般改善度及び概括安全度を総合的に考慮し、極めて有用、有用、やや有用、有用とは思わない、好ましくないの5分類で判定する。
治験総括医師	
代表施設名及び施設数	計10施設
試験期間	1993年2月~1993年12月

*：季節性・非季節性を問わない

① 用法・用量及び投与期間の設定理由

小児対象試験における用法・用量及び投与期間の設定については、以下の点を考慮した。

- (a) 本薬は、既に欧米諸国においてアレルギー性結膜炎、花粉症、春季カタルを対象に、成人及び小児で臨床的検討がなされている(287頁)。また、本薬が既に承認されているベルギー、ドイツ、スウェーデン、デンマーク等の国々では、小児患者に対しても使用され、用法・用

量は成人と同様で、1日2回、症状・程度により1日4回まで使用されている。

- (b) 国内において発売されているクロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、フマル酸ケトチフェンの点眼薬はいずれも小児に対し、成人と同じ用法・用量の1日4回で承認されている。
- (c) 眼の生後発達を考えても、組織学的、機能的には生下時～生後約6年ほどで成人とほぼ同程度となる¹⁾ことから、本薬を小児に投与しても、その効果及び安全性は成人と変わらないと考えられる。更に、本薬の投与は低濃度かつ微量であり、血液中への移行も極めて少ない(154頁)ことから、全身に及ぼす影響も極めて軽度と考えられる。

以上のことから、16歳以上の患者を対象とした第Ⅱ相試験の結果から設定された用法・用量で小児での臨床試験を実施することは妥当であると判断し、以下のように設定した。

- (i) 投与回数は、後期第Ⅱ相試験にて0.025%レボカバシン点眼薬の1日2回投与及び1日4回投与のいずれも高い有効性及び安全性に問題のないことが確認されているため、1日2回又は1日4回投与を設定した。なお、点眼滴数は第Ⅲ相比較試験に合わせて1～2滴/回とした。
- (ii) 濃度は、前期第Ⅱ相試験により選択された0.025%濃度とした。
- (iii) 投与期間は、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相比較試験と同様に4週間とした。

② 試験成績

総症例数は44例であった。症例は比較試験と同一の基準で取り扱った。その結果、I型アレルギー反応を確認できなかった4例を不適格例とし、解析対象に含めないこととした。これ以外の40例を適格例(解析対象例)とした。年齢は7歳以上16歳未満が36例、5歳2例、16、17歳各1例であった。臨床検査実施状況を表ト-69、副作用を表ト-70、最終全般改善度を表ト-71、投与回数別、疾患別最終全般改善度を表ト-72、概括安全度を表ト-73、有用度を表ト-74に示した。

表ト-69 臨床検査実施状況

安全性評価対象例数		40
内 訳	プロトコール遵守	32 (80.0%)
	プロトコール違反 投与前後とも実施	4 (10.0%)
	投与前のみ実施	3 (7.5%)
	投与後のみ実施	1 (2.5%)
	投与前後とも未実施	0

¹⁾ 山本 節：眼科MOOK, No.38, P1-178, 金原出版, 東京, 1989

眼検査及び臨床検査では、治験薬との因果関係が否定できなかった異常所見や異常変動は認められなかった。

表ト-70 副作用

安全性評価対象例数		40		
因果関係		関係あり	どちらともいえない	計
副作用発現例数(%)		1 (2.5)	0	1 (2.5)
副作用発現件数(%)		1 (2.5)	0	1 (2.5)
眼	眼刺激	1	0	1
	眼瞼炎	0	1*	1*

* : 不適各例

I型アレルギー反応を確認できなかったため幹事会で不適格例（解析完全除外例）とされた1例に、副作用として投与4日目に中等度の眼瞼炎が認められた。この症例は1週間点眼を継続したが軽快せず投与9日目に点眼を中止し、酪酸クロベタゾン眼瞼塗布により投与中止後7日目に症状は消失した。概括安全度は「問題あり」と評価された（概要別冊：副作用発現症例一覧表に詳細記述）。なお、本症例を含めた副作用発現率は4.9%（2/41例）であった。

表ト-71 最終全般改善度

著明改善 ①	中等度改善 ②	軽度改善 ③	不变 ④	悪化 ⑤	判定不能⑥	合計	②以上 (%)
11 (27.5)	22 (55.0)	1 (2.5)	3 (7.5)	0	3 (7.5)	40	33 (82.5)

() : %

表ト-72 投与回数別、疾患別最終全般改善度

区分		著明改善 ①	中等度改善 ②	軽度改善 ③	不变 ④	悪化 ⑤	判定不能⑥	合計	②以上 (%)
投与回数	1日2回	6	11	1	1	0	3	22	77.3
	1日4回	5	11	0	2	0	0	18	88.9
疾患	アレルギー性結膜炎	9	18	1	1	0	3	32	84.4
	春季カタル	2	4	0	2	0	0	8	75.0

表ト-73 概括安全度

問題なし	やや問題あり	問題あり	大いに問題あり	判定不能	合計
37 (92.5)	1 (2.5)	0	0	2 (5.0)	40

() : %

表ト—74 有用度

極めて 有用 ①	有用 ②	やや有用 ③	有用とは 思わない ④	好ましく ない ⑤	判定不能 ⑥	合計	② 以 上 () : %
11 (27.5)	22 (55.0)	1 (2.5)	3 (7.5)	0	3 (7.5)	40	33 (82.5)

【結語】

最終全般改善度において改善率（「中等度改善」以上）は 82.5% (33/40 例) と、16 歳以上の患者で実施した第Ⅲ相比較試験における改善率 62.7%を上回り、アレルギー性結膜炎及び春季カタルのいずれにおいても高い改善率であった。また、概括安全度において「問題なし」は 92.5% (37/40 例)，副作用発現率は 2.5%と、第Ⅲ相比較試験と同様安全性に問題はなかった。最終全般改善度及び概括安全度を総合的に考慮した有用度は、「有用」以上で 82.5% (33/40 例) を示した。

以上のことから、小児に対しても高い臨床効果と安全性に問題のないことが確認された。

なお、本試験が前期・後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験、長期投与試験及び効果発現時期の検討試験と比較して高い改善率を示したことから、この違いを検証するために、同じ対象疾患、薬剤投与期間及び試験実施年度に行われた第Ⅲ相比較試験との比較を行った。改善率の違いが生じた理由として、①最終全般改善度の評価が甘かった可能性。②施設間格差が生じた可能性。③背景因子の違いが考えられ、これらについて検討した。

その結果、両試験の改善率の違いは発症時期における再発例の改善率及び症例数が影響したことが原因の 1 つとなった可能性が考えられたが、明確な理由を特定するに至らなかった。

2) 効果発現時期の検討試験

レボカバスチン点眼薬のアレルギー性結膜炎に対する有効性、安全性及び有用性を、効果発現時期を加味して検討することを目的に試験を実施した。試験方法の概略を表ト-75に示した。

表ト-75 効果発現時期の検討試験の方法

項目	内 容
試験の目的	本薬のアレルギー性結膜炎に対する有効性、安全性及び有用性を、効果発現時期を加味して検討する。
試験の種類	オープン試験
対象	1. 対象疾患：アレルギー性結膜炎* 2. 選択基準：後期第II相試験に準じる。ただし、投与開始時に瘙痒感及び他の自覚症状（異物感、眼痛、流涙、羞明、眼脂、充血のうち少なくとも1つ）が認められた者を対象とする。 3. 除外基準：前期第II相試験に準じる。
目標症例数	解析可能例数として30例
目標症例数設定の根拠	効果発現時期を確認する試験であるため、30例あれば解析可能と判断した。
使用薬剤	0.025%レボカバスチン点眼薬
用法・用量	2滴/回/眼を1日2回投与する。
投与期間	最低2週間とし、症状の消失していない症例については4週間を限度とする。
Wash out期間	第Ⅲ相比較試験に準じる。
併用薬及び併用療法	第Ⅲ相比較試験に準じる。
検査・観察項目	1. 自覚症状（瘙痒感、異物感、眼痛、流涙、羞明、眼脂、充血）、臨床所見（眼瞼結膜、眼球結膜、輪部病変、角膜病変）及び副作用 2. 臨床検査及び眼検査
検査・観察時期	1. 治験薬投与開始時及び治験薬投与3日後、1, 2, 4週後 2. 治験薬投与開始時及び投与終了時
評価方法(項目)及び評価基準	有効性： 1. 症状別改善度（効果発現時期の検討）は瘙痒感及び眼瞼結膜の充血の程度について、 $(+++)=3$, $(++)=2$, $(+)=1$, $(-)=0$ にスコア化し、集計・解析する。 2. 全般改善度は自覚症状の瘙痒感を主要評価項目とし、臨床所見の充血をそれに次ぐ評価項目として、治験薬投与開始時と投与後の各診察時とを比較し、著明改善、中等度改善、軽度改善、不变、悪化の5分類で判定する。 3. 最終全般改善度は上記のように評価した全般改善度の最終時の評価とする。 安全性： 1. 概括安全度は治験薬投与中の副作用、臨床検査値及び眼検査異常の有無や程度により、問題なし、やや問題あり、問題あり、大いに問題ありの4分類で判定する。 有用性： 1. 有用度は最終全般改善度及び概括安全度を総合的に考慮し、極めて有用、有用、やや有用、有用とは思わない、好ましくないの5分類で判定する。
検定方法	[治験実施計画書規定後、決定した検定方法] 症状スコアの推移：Wilcoxon's matched-pairs signed-ranks test (Bonferroniの不等式による補正、以下補正と略す)有意水準は両側5%とする。
治験総括医師	
代表施設名及び施設数	計8施設
試験期間	1993年3月～1994年4月

*：季節性・非季節性を問わない

① 用法・用量及び投与期間の設定理由

効果発現時期の検討試験における用法・用量及び投与期間については、以下の理由から設定した。

- (a) 投与回数は、後期第Ⅱ相試験にて 0.025% レボカバスチン点眼薬 1 日 2 回投与及び 1 日 4 回投与のいずれも有用性が認められているが、より低い用量で効果発現時期を確認する必要があると判断し、1 日 2 回投与を選択した。
- (b) 点眼滴数は、後期第Ⅱ相試験までの臨床試験において 1 滴/回/眼、第Ⅲ相比較試験においては対照薬としたクロモグリク酸点眼薬の用法に合わせて 1~2 滴/回/眼を選択したが、点眼滴数の違いによる有効性、安全性の差はみられないことを確認する目的で 2 滴/回/眼投与時の臨床経験を蓄積することとした。
- (c) 濃度は、前期第Ⅱ相試験により選択された 0.025% 濃度とした。
- (d) 投与期間については、前期及び後期第Ⅱ相試験における 0.025% レボカバスチン点眼薬 1 日 2 回投与群において 2 週時の改善率が約 40% であることから、最低 2 週間とし、症状が消失していない場合 4 週間投与することとした。

② 試験成績

総症例数は 46 例であった。症例は比較試験と同一の基準で取り扱った。その結果、I 型アレルギー反応を確認できなかった 1 例を不適格例とし、解析対象に含めないこととした。これ以外の 45 例を適格例（解析対象例）とした。臨床検査実施状況を表ト-76、副作用を表ト-77、症状の推移を表ト-78、79、最終全般改善度を表ト-80、概括安全度を表ト-81、有用度を表ト-82 に示した。

表ト-76 臨床検査実施状況

安全性評価対象例数		45
内訳	プロトコール遵守	41 (91.1%)
	プロトコール違反 投与前後とも実施	0
	投与前のみ実施	4 (8.9%)
	投与後のみ実施	0
	投与前後とも未実施	0

眼検査及び臨床検査では、治験薬との因果関係が否定できなかった異常所見や異常変動は認められなかった。

表ト-77 副作用

安全性評価対象例数		45		
因果関係		関係あり	どちらともいえない	計
副作用発現例数(%)		1 (2.2)	0	1 (2.2)
副作用発現件数(%)		1 (2.2)	0	1 (2.2)
眼	羞明	1	0	1

本薬の効果発現時期を検討する目的で、自覚症状の瘙痒感及び臨床所見の眼瞼結膜の充血の程度をスコア化し、その推移をそれぞれ表ト-78、79に示した。いずれも投与開始時に比べ、投与3日目で症状スコアの有意な(signed-ranks test, 補正有: p<0.001)減少が認められた。

表ト-78 痒痒感の推移

検査日		投与開始時	3日目	1週目	2週目
例数		45	38	41	37
症状スコア	3 (+++)	6	0	0	1
	2 (++)	15	3	1	0
	1 (+)	24	18	21	17
	0 (-)	0	17	19	19
	平均	1.6	0.6	0.6	0.5
Signed-ranks test		—	p<0.001	p<0.001	p<0.001

表ト-79 眼瞼結膜の充血の推移

検査日		投与開始時	3日目	1週目	2週目
例数		45	38	41	37
症状スコア	3 (+++)	0	0	0	0
	2 (++)	15	2	1	2
	1 (+)	25	26	24	17
	0 (-)	5	10	16	18
	平均	1.2	0.8	0.6	0.6
Signed-ranks test		—	p<0.001	p<0.001	p<0.001

表ト-80 最終全般改善度

著明改善 ①	中等度改善 ②	軽度改善 ③	不变 ④	悪化 ⑤	判定不能⑥	合計	②以上
9 (20.0)	20 (44.4)	10 (22.2)	3 (6.7)	1 (2.2)	2 (4.4)	45	29 (64.4)

() : %

表ト-81 概括安全度

問題なし	やや 問題あり	問題あり	大いに 問題あり	判定不能	合計
44 (97.8)	1 (2.2)	0	0	0	45

() : %

表ト-82 有用度

極めて 有用 ①	有用 ②	やや有用 ③	有用とは 思わない ④	好ましく ない ⑤	判定不能 ⑥	合計	②以 上
9 (20.0)	19 (42.2)	12 (26.7)	2 (4.4)	1 (2.2)	2 (4.4)	45	28 (62.2)

() : %

【結語】

アレルギー性結膜炎患者を対象に 0.025% レボカバストチン点眼薬を 2 滴/回/眼、1 日 2 回投与し、有効性、安全性を検討した。

本試験では搔痒感を主要評価項目として評価したが、最終全般改善度において改善率（「中等度改善」以上）は 64.4%（29/45 例）と、前期及び後期第Ⅱ相試験における 0.025%濃度 1 滴/回/眼、1 日 2 回投与の成績とほぼ同様の結果が得られた。副作用は点眼後の羞明が 1 例に認められたのみで、概括安全度で「問題なし」は 97.8%（44/45 例）であった。これらの結果から 1 回 1 滴と 1 回 2 滴で有効性、安全性は変わらないものと推察された。

また、搔痒感及び眼瞼結膜の充血の推移から効果発現時期を検討したところ、いずれも投与開始 3 日目に症状スコアの有意な減少が認められ、この時点での本薬投与による効果発現が確認されたが、搔痒感及び眼瞼結膜の充血の速やかな改善は、本薬の強力な抗ヒスタミン作用を示唆するものと考えられた。

3) 長期投与試験

後期第Ⅱ相試験終了後にレボカバスチン点眼薬をアレルギー性結膜炎患者に 8 週以上投与し、有効性、安全性及び有用性を 30 例以上の評価症例を目標にして、登録制により検討した。試験方法の概略を表ト-83 に示した。

表ト-83 長期投与試験の方法

項目	内 容
試験の目的	本薬のアレルギー性結膜炎及び春季カタルに対する長期投与時の有効性、安全性及び有用性を検討する。
試験の種類	オープン試験
対 象	1. 対象疾患：アレルギー性結膜炎* 2. 選択基準：後期第Ⅱ相試験に準じる。 3. 除外基準：前期第Ⅱ相試験に準じる。
目標症例数	解析可能例数として 30 例
目標症例数 設定の根拠	点眼薬の場合吸収量が少ないと予想されるので、長期使用時の安全性を検討するためには少なくとも 30 例は必要と判断した。
使用薬剤	0.025% レボカバスチン点眼薬
用法・用量	1~2 滴/回/眼を 1 日 2 回又は 1 日 4 回投与する。
投与期間	8 週間以上
Wash out 期間	第Ⅲ相比較試験に準じる。
併用薬及び併用療法	第Ⅲ相比較試験に準じる。
検査・観察項目	1. 自覚症状（瘙痒感、異物感、眼痛、流涙、羞明、眼脂、充血） 臨床所見（眼瞼結膜、眼球結膜、輪部病変、角膜病変）及び副作用 2. 臨床検査及び眼検査
検査・観察時期	1. 治験薬投与開始時及び治験薬投与 2, 4, 6, 8 週後 2. 治験薬投与開始時及び投与終了時
評価方法(項目) 及び評価基準	有効性：最終全般改善度は自覚症状、臨床所見の変化を総合的に考慮し、投与終了時に著明改善、中等度改善、軽度改善、不变、悪化の 5 分類で判定する。 安全性：概括安全度は治験薬投与中の副作用、臨床検査値及び眼検査異常の有無や程度により、問題なし、やや問題あり、問題あり、大いに問題ありの 4 分類で判定する。 有用性：有用度は最終全般改善度及び概括安全度を総合的に考慮し、極めて有用、有用、やや有用、有用とは思わない、好ましくないの 5 分類で判定する。
治験総括医師	
代表施設名及び 施設数	計 10 施設
試験期間	1993 年 2 月～1993 年 12 月

* : 季節性・非季節性を問わない

① 用法・用量及び投与期間の設定理由

長期投与試験における用法・用量及び投与期間については、以下の理由から設定した。

- (a) 投与量、投与回数及び点眼滴数は、小児対象試験と同様に 0.025% 濃度、1 日 2 回又は 1 日 4 回、いずれも 1~2 滴/回投与とした。
- (b) 投与期間については以下の点を考慮した。
 - (i) ハウスダスト、ダニ類等の常在抗原に感作されている場合、通年性の病態を示すことが多く、薬物療法においては長期投与の対象となる症例が多い。一方、代表的な花粉抗原であるスギ花粉の、過去十数年間における飛散期間の平均は 74 日間であり¹⁾、スギ花粉のみに感作され

¹⁾ 斎藤洋三：花粉誌、39：135-139、1993

たアレルギー性結膜炎患者でも 2 カ月程度薬物療法を継続することも予想される。

(ii) 外国では季節性アレルギー性結膜炎に対し、SCG 点眼薬を対照薬とした二重盲検試験が実施され、0.05% レボカバスチン点眼薬の 10 週間及び 4 カ月投与による有効性及び安全性の検討（287 頁）がなされている。

以上のように、本試験の投与期間については、代表的花粉抗原であるスギ花粉の飛散期間及び外国での長期投与試験を考慮して、8 週間以上と設定した。

② 試験成績

総症例数は 47 例であった。症例は比較試験と同一の基準で取り扱った。その結果、I 型アレルギー反応を確認できなかった 1 例を不適格例とし、解析対象に含めないこととした。これ以外の 46 例を適格例（解析対象例）とした。

試験途中で中止又は脱落した症例については、その時点までの判定を行い、解析対象に含めた。中止・脱落症例について表ト-84 に示した。

表ト-84 中止・脱落症例一覧

中止・脱落理由等		投与期間			計
		10 日未満	10~48 日	49~77 日	
初診以降 来院せず	理由不明 (問い合わせるも返事なし)	1	0	0	1
投与期間 8 週未満 (8 週時の 評価なし)	自覚症状消失 (担当医の判断で中止)	1	5	0	12
	自覚症状消失 (患者の判断で中止)	0	1	0	
	自覚症状不变 (担当医の判断で中止)	1	0	0	
	副作用 (担当医の判断で中止)	0	1	0	
	合併症悪化 (担当医の判断で中止)	0	1	0	
	患者多忙	0	1	0	
	理由不明 (問い合わせるも返事なし)	1	0	0	
投与期間 8 週以上 (8 週時の 評価あり)	[長期投与完了例]	0	0	33	33
合 計 (解析対象例)		4	9	33	46

臨床検査実施状況を表ト-85、臨床検査値異常症例を表ト-86、副作用を表ト-87、評価時期別全般改善度及び副作用発現例数を表ト-88、最終全般改善度を表ト-89、投与回数別最終全般改善度を表ト-90、概括安全度を表ト-91、有用度を表ト-92 に示した。

表上-85 臨床検査塞施状況

安全性評価対象例数		46
内訳	プロトコール遵守	28 (60.9%)
	投与前後とも実施	4 (8.7%)
	投与前のみ実施	13 (28.3%)
	投与後のみ実施	1 (2.2%)
	投与前後とも未実施	0

臨床検査において、投与前後で正常→異常、あるいは異常→更に異常に検査値が変動した症例は表ト-86 に示す如く 2 例で、各 1 項目ずつ（尿ウロビリノーゲン、血小板数）認められた。いずれも軽微な変動であり、また連動して変動することが考えられる他の検査値に異常が認められないことから、担当医により生理学的変動の範囲内であると考えられたため、本薬との因果関係はなく、安全性に関する問題ないと判定された。

また眼検査においても、治験薬との因果関係が否定できなかつた異常所見や異常変動は認められなかつた。

表十一-86 臨床檢查值異常症例

投与回数	症例番号 性 年齢	合併症	併用薬	項目	臨床検査値			治験薬との因果関係	担当医のコメント	概括安全度
					正常値	投与前	投与後			
1日 4回	○○○○ 男性 2□歳	アレルギー性 鼻炎 アトピー性 皮膚炎	なし	尿カビ'リノーゲン	±	± (正常)	+	関係なし	投与後、尿カビ'リノーゲンが(+)に増加したが、他の血液検査値に異常はみられず、一時的な軽度の異常と考えたため、本剤との因果関係はないとした。 <他の血液検査値:投与前→投与後> MCV: 95.4→95.6 MCH: 31.6→31.9 MCHC: 33.1→33.4 総ヒ'リビ'ソ: 0.4→0.5mg/dl GOT: 20→17 IU/l GPT: 10→9 IU/l AL-P: 126→133 IU/l	問題なし
	○○○○ 女性 3□歳	アレルギー性 鼻炎	フ'ロビ'ン酸ベクロ メタゾン 鼻腔用エア'ール	血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	16.1 ~ 34.9	13.4 (異常)	11.5 (異常)	関係なし	血小板数は投与前(投与開始日)値より(既に)低値を示しており、かつ軽微な変動で生理学的変動の範囲内であると考えられた。また、他の血液検査の値は全て正常範囲内にあり、異常は認められなかった。 以上のことから、血小板数の減少は R50547 点眼薬が関係したものではないと判断した。 <他の血液検査値:投与前→投与後> 白血球数: 6300→6100 /mm ³ 赤血球数: 431→423 $\times 10^4 /\text{mm}^3$ ヘマトクリット値: 39.5→37.8 % 血色素量: 13.5→12.9 g/dl	問題なし

表ト-87 副作用

安全性評価対象例数		46		
因 果 関 係		関係あり	どちらともいえない	計
副作用発現例数(%)		1 (2.2)	0	1 (2.2)
副作用発現件数(%)		1 (2.2)	0	1 (2.2)
眼	眼瞼縁炎	1	0	1

表ト-88 評価時期別全般改善度及び副作用発現例数

評 価 時 期	2週	4週	6週	8週
全般改善度「中等度改善」以上	14/37 (37.8)	20/34 (58.8)	18/24 (75.0)	26/30 (86.7)
副作用発現例数	0	1	0	0

() : %

表ト-89 最終全般改善度

投与期間	著明改善 ①	中等度 改善②	軽度改善 ③	不变 ④	悪化 ⑤	判定不能 ⑥	合計	② 以 上
8週未満	2	5	1	1	0	4	13	7 (53.8)
8週以上	14	16	3	0	0	0	33	30 (90.9)
合計	16 (34.8)	21 (45.7)	4 (8.7)	1 (2.2)	0	4 (8.7)	46	37 (80.4)

() : %

表ト-90 投与回数別最終全般改善度

投与期間	投与回数	著明 改善 ①	中等度 改善 ②	軽度 改善 ③	不变 ④	悪化 ⑤	判定 不能⑥	合計	② 以 上 (%)
8週未満	1日2回	1	2	0	0	0	1	4	75.0
	1日4回	1	3	1	1	0	3	9	44.4
8週以上	1日2回	2	4	2	0	0	0	8	75.0
	1日4回	12	12	1	0	0	0	25	96.0

表ト-91 概括安全度

問題なし	やや 問題あり	問題あり	大いに 問題あり	判定不能	合計
44 (95.7)	1 (2.2)	0	0	1 (2.2)	46

() : %

表ト-92 有用度

極めて 有用 ①	有用 ②	やや有用 ③	有用とは 思わない ④	好ましく ない ⑤	判定不能 ⑥	合計	② 以 上
15 (32.6)	21 (45.7)	4 (8.7)	2 (4.3)	0	4 (8.7)	46	36 (78.3) () : %

【結語】

最終全般改善度において改善率（「中等度改善」以上）は8週以上の症例で90.9%（30/33例）を示し、長期投与に伴っての有効性の低下は認められず、第Ⅲ相比較試験における改善率62.7%を上回るものであった。また、概括安全度において「問題なし」は95.7%（44/46例）と安全性に問題はなく、投与期間の長期化に伴う副作用の増加は認められなかった。最終全般改善度及び概括安全度を総合的に考慮した有用度は、「有用」以上で78.3%（36/46例）を示した。

以上のことから、レボカバスチン点眼薬は長期投与においても高い臨床効果と安全性に問題のないことが確認された。

2. 臨床試験成績のまとめ

本薬は、アレルギー性結膜炎及び春季カタル患者を対象とした 6 試験において、501 例に投与され、有効性では 446 例、安全性では 476 例が評価対象とされた。

(1) 有効性のまとめ

試験別・背景因子別最終全般改善度を表ト-93 に示した。

1) 試験別最終全般改善度

0.025% 製剤における 410 例の改善率（「中等度改善」以上、以下同様）は 68% であった。群間比較試験である前期及び後期第Ⅱ相試験と第Ⅲ相比較試験は 63～65% とほぼ同様の改善率であった。オープン試験である小児対象試験及び長期投与試験はそれぞれ 83%，80% とやや高かった。

2) 背景因子別最終全般改善度

有効性評価対象例 446 例の最終全般改善度を性別、年齢、疾患別、重症度等の背景因子で層別した。

「性別」では男性の改善率が 62%，女性の改善率が 69% と、女性でやや高かった。

「年齢」では 20 歳代、30 歳代の改善率がそれぞれ 58%，67% とやや低かったが、他の年齢層では 70% 以上の改善率を示した。

「疾患別」ではアレルギー性結膜炎及び春季カタルの改善率に差は認められなかった。

「重症度」、「罹病期間」、「アレルギー所見」、「好発期の有無」、「合併症の有無」では改善率に差は認められなかった。

「併用薬の有無」及び「既往治療の有無」では「なし」の症例の改善率がともに 68%，「あり」の症例の改善率がそれぞれ 62%，61% と、「なし」の症例の改善率がやや高かった。

「投与量・投与回数」では 0.025% 1 日 4 回投与の改善率が 68% と最も高く、次いで 0.025% 1 日 2 回投与の 66%，0.05% 1 日 2 回投与の 61% の順であった。

「投与期間」では 4 週間を越えても効果の減弱は認められなかった。

表ト-93 試験別・背景因子別最終全般改善度

試験の区分		前期第Ⅱ相試験		後期第Ⅱ相試験		第Ⅲ相比較試験		小児対象試験		効果発現時期の検討試験		長期投与試験		合計		
代表施設名 及び施設数		計 13 施設		計 31 施設		計 49 施設		計 10 施設		計 8 施設		計 10 施設				
		評価 対象例 数	改 善率 (%)													
有効性評価例数		68	44 (65)	113	72 (64)	134	84 (63)	40	33 (83)	45	29 (64)	46	37 (80)	446	299 (67)	
性	男	23	12 (52)	33	25 (76)	43	20 (47)	17	12 (71)	7	5 (71)	9	8 (89)	132	82 (62)	
	女	45	32 (71)	80	47 (59)	91	64 (70)	23	21 (91)	38	24 (63)	37	29 (78)	314	217 (69)	
年齢	6歳以下	—	—	—	—	—	—	2	1 (50)	—	—	—	—	2	1 (50)	
	7~15歳	6	4 (67)	6	6 (100)	2	1 (50)	36	30 (83)	1	0 (0)	—	—	51	41 (80)	
	16~19歳	8	8 (100)	6	3 (50)	7	3 (43)	2	2 (100)	0	—	5	5 (100)	28	21 (75)	
	20~29歳	22	13 (59)	39	20 (51)	50	29 (58)	—	—	20	12 (60)	17	12 (71)	148	86 (58)	
	30~39歳	12	6 (50)	29	22 (76)	41	27 (66)	—	—	15	9 (60)	10	8 (80)	107	72 (67)	
	40~64歳	18	11 (61)	29	18 (62)	27	20 (74)	—	—	8	7 (88)	13	11 (85)	95	67 (71)	
	65歳以上	2	2 (100)	4	3 (75)	7	4 (57)	—	—	1	1 (100)	1	1 (100)	15	11 (73)	
疾患	アレルギー性結膜炎	68	44 (65)	109	69 (63)	130	83 (64)	32	27 (84)	45	29 (64)	46	37 (80)	430	289 (67)	
	春季カタル	—	—	4	3 (75)	4	1 (25)	8	6 (75)	—	—	—	—	16	10 (63)	
重症度	軽症	17	9 (53)	31	22 (71)	21	12 (57)	7	5 (71)	6	4 (67)	6	3 (50)	88	55 (63)	
	中等症	42	28 (67)	78	47 (60)	106	68 (64)	30	26 (87)	38	24 (63)	36	32 (89)	330	225 (68)	
	重症	9	7 (78)	4	3 (75)	7	4 (57)	3	2 (67)	1	1 (100)	4	2 (50)	28	19 (68)	
罹病期間	1年未満	21	18 (86)	17	9 (53)	35	25 (71)	19	15 (79)	8	7 (88)	15	10 (67)	115	84 (73)	
	1~5年未満	23	13 (57)	43	27 (63)	40	22 (55)	15	13 (87)	15	8 (53)	15	12 (80)	151	95 (63)	
	5年以上	22	11 (50)	50	34 (68)	55	35 (64)	6	5 (83)	22	14 (64)	16	15 (94)	171	114 (67)	
	不明	2	2 (100)	3	2 (67)	4	2 (50)	0	—	0	—	0	—	9	6 (67)	
アレルギー所見	通年性	16	9 (56)	17	9 (53)	17	12 (71)	9	7 (78)	5	4 (80)	6	4 (67)	70	45 (64)	
	季節性	18	11 (61)	48	35 (73)	57	36 (63)	6	6 (100)	17	10 (59)	22	19 (86)	168	117 (70)	
	混合(通年性+季節性)	31	22 (71)	38	23 (61)	57	33 (58)	25	20 (80)	23	15 (65)	18	14 (78)	192	127 (66)	
	その他	3	2 (67)	10	5 (50)	3	3 (100)	0	—	0	—	0	—	16	10 (63)	
好発期	なし	26	18 (69)	31	15 (48)	30	20 (67)	15	13 (87)	10	6 (60)	17	12 (71)	129	84 (65)	
	あり	42	26 (62)	81	56 (69)	104	64 (62)	25	20 (80)	35	23 (66)	29	25 (86)	316	214 (68)	
	不明	0	—	1	1 (100)	0	—	0	—	0	—	0	—	1	1 (100)	
合併症	なし	24	15 (63)	44	31 (70)	47	30 (64)	10	7 (70)	27	18 (67)	17	12 (71)	169	113 (67)	
	あり	44	29 (66)	69	41 (59)	87	54 (62)	30	26 (87)	18	11 (61)	29	25 (86)	277	186 (67)	
併用薬	なし	63	39 (62)	102	69 (68)	116	73 (63)	37	31 (84)	40	26 (65)	41	32 (78)	399	270 (68)	
	あり	5	5 (100)	11	3 (27)	18	11 (61)	3	2 (67)	5	3 (60)	5	5 (100)	47	29 (62)	
既往歴	なし	57	37 (65)	100	64 (64)	111	72 (65)	26	23 (88)	41	28 (68)	37	30 (81)	372	254 (68)	
	あり	11	7 (64)	13	8 (62)	23	12 (52)	14	10 (71)	4	1 (25)	9	7 (78)	74	45 (61)	
投与量	申用量	0.025%	—	—	55	37 (67)	134	84 (63)	18	16 (89)	—	—	34	28 (82)	241	165 (68)
	申用量	0.025% 1日2回	32	22 (69)	58	35 (60)	—	—	22	17 (77)	45	29 (64)	12	9 (75)	169	112 (66)
	申用量外	0.05% 1日2回	36	22 (61)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	36	22 (61)	
投与期間	2週以下	11	4 (36)	8	2 (25)	9	3 (33)	1	0 (0)	10	5 (50)	4	0 (0)	43	14 (33)	
	3~4週以下	42	30 (71)	82	53 (65)	61	39 (64)	16	12 (75)	17	9 (53)	2	1 (50)	220	144 (65)	
	5~8週以下	15	10 (67)	23	17 (74)	62	42 (68)	21	20 (95)	18	15 (83)	23	22 (96)	162	126 (78)	
	9週以上	—	—	—	—	—	—	1	1 (100)	—	—	16	14 (88)	17	15 (88)	
	不明	0	—	0	—	2	0 (0)	1	0 (0)	0	—	1	0 (0)	4	0 (0)	

3) 症状別改善度

試験別の最終診察時における症状別改善度を表ト-94に示した。

自覚症状では、結膜アレルギーの主症状である搔痒感及び充血に対して、それぞれ66%, 67%の高い改善率を示し、すべての項目で60%以上の高い改善率を示した。一方、臨床所見では、眼瞼結膜の充血及び浮腫がそれぞれ47%, 54%，眼球結膜の充血が69%の改善率を示した。

表ト-94 試験別の最終診察時における症状別改善度

試験の区分		前期第Ⅱ相試験		後期第Ⅱ相試験		第Ⅲ相比較試験		小児対象試験		効果発現時期の検討試験		長期投与試験		合計		
代表施設名及び施設数		計13施設		計31施設		計49施設		計10施設		計8施設		計10施設				
		評価対象例数	改善例数	改善率(%)	評価対象例数	改善例数	改善率(%)	評価対象例数	改善例数	改善率(%)	評価対象例数	改善率(%)	評価対象例数	改善率(%)	評価対象例数	改善率(%)
自覚症状	搔痒感	68	38 (55.9)	111	67 (60.4)	115	79 (68.7)	36	26 (72.2)	43	29 (67.4)	41	36 (87.8)	414	275 (66.4)	
	異物感	34	18 (52.9)	69	47 (68.1)	63	41 (65.1)	12	10 (83.3)	21	14 (66.7)	22	17 (77.3)	221	147 (66.5)	
	眼痛	11	6 (54.5)	35	23 (65.7)	34	26 (76.5)	14	10 (71.4)	11	7 (63.6)	14	14 (100.0)	119	86 (72.3)	
	流涙	32	16 (50.0)	53	33 (62.3)	56	42 (75.0)	23	20 (87.0)	22	16 (72.7)	21	19 (90.5)	207	146 (70.5)	
	羞明	16	10 (62.5)	34	26 (76.5)	30	21 (70.0)	18	14 (77.8)	16	10 (62.5)	13	11 (84.6)	127	92 (72.4)	
	眼脂	30	16 (53.3)	54	36 (66.7)	70	46 (65.7)	19	15 (78.9)	23	12 (52.2)	24	15 (62.5)	220	140 (63.6)	
	充血	46	29 (63.0)	73	39 (53.4)	76	56 (73.7)	24	18 (75.0)	29	20 (69.0)	30	25 (83.3)	278	187 (67.3)	
臨床所見	眼瞼結膜	充血	60	28 (46.7)	103	44 (42.7)	104	45 (43.3)	33	20 (60.6)	39	16 (41.0)	37	23 (62.2)	376	176 (46.8)
		浮腫	37	16 (43.2)	57	28 (49.1)	73	39 (53.4)	20	12 (60.0)	36	24 (66.7)	29	18 (62.1)	252	137 (54.4)
		漿胞	38	8 (21.1)	82	17 (20.7)	90	28 (31.1)	27	7 (25.9)	31	19 (61.3)	24	11 (45.8)	292	90 (30.8)
		乳頭	40	0 (0.0)	55	10 (18.2)	64	16 (25.0)	27	3 (11.1)	9	7 (77.8)	33	7 (21.2)	228	43 (18.9)
	眼球結膜	充血	45	28 (62.2)	74	47 (63.5)	68	49 (72.1)	20	15 (75.0)	30	22 (73.3)	25	20 (80.0)	262	181 (69.1)
		浮腫	23	15 (65.2)	33	26 (78.8)	27	23 (85.2)	10	6 (60.0)	20	15 (75.0)	15	15 (100.0)	128	100 (78.1)
		輪部病変	3	1 (33.3)	3	2 (66.7)	1	1 (100.0)	4	2 (50.0)	2	2 (100.0)	3	2 (66.7)	16	10 (62.5)
	角膜病変	4	1 (25.0)	8	2 (25.0)	8	3 (37.5)	11	5 (45.5)	1	1 (100.0)	7	4 (57.1)	39	16 (41.0)	

なお、春季カタル症例16例における試験別・症状別改善度を表ト-95に示した。搔痒感、眼脂、流涙等の春季カタルの典型的な症状に対し、それぞれ43%, 56%, 62%の改善率を示した。

表ト-95 春季カタル症例における試験別・症状別改善度

試験の区分		後期第Ⅱ相試験		第Ⅲ相比較試験		小児対象試験		合 計		
代表施設名 及び施設数		計 31 施設		計 49 施設		計 10 施設				
		評価 対象 例数	改善 例数	改善 率 (%)	評価 対象 例数	改善 例数	改善 率 (%)	評価 対象 例数	改善 例数	改善 率 (%)
自覚 症状	癢痒感	4	3 (75.0)	3	0 (0.0)	7	3 (42.9)	14	6 (42.9)	
	異物感	3	2 (66.7)	4	1 (25.0)	4	3 (75.0)	11	6 (54.5)	
	眼 痛	0		3	1 (33.3)	3	1 (33.3)	6	2 (33.3)	
	流 涙	3	2 (66.7)	4	2 (50.0)	6	4 (66.7)	13	8 (61.5)	
	羞 明	2	1 (50.0)	3	1 (33.3)	6	4 (66.7)	11	6 (54.5)	
	眼 脂	4	2 (50.0)	4	1 (25.0)	8	6 (75.0)	16	9 (56.3)	
臨床 所見	充 血	3	1 (33.3)	4	1 (25.0)	6	3 (50.0)	13	5 (38.5)	
	眼瞼 結膜	充 血	4	3 (75.0)	4	0 (0.0)	8	3 (37.5)	16	6 (37.5)
	浮 腫	4	2 (50.0)	4	0 (0.0)	6	3 (50.0)	14	5 (35.7)	
	濾 胞	0		2	0 (0.0)	7	1 (14.3)	9	1 (11.1)	
	乳 頭	4	0 (0.0)	4	0 (0.0)	7	0 (0.0)	15	0 (0.0)	
	眼 球 結膜	充 血	4	3 (75.0)	4	1 (25.0)	7	2 (28.6)	15	6 (40.0)
	浮 腫	1	1 (100.0)	1	0 (0.0)	4	1 (25.0)	6	2 (33.3)	
	輪部病変	0		0		2	0 (0.0)	2	0 (0.0)	
	角膜病変	3	2 (66.7)	4	0 (0.0)	6	2 (33.3)	13	4 (30.8)	

(2) 安全性のまとめ

1) 副作用

試験別・副作用発現頻度を表ト-96に、背景因子別・副作用発現頻度を表ト-97に示した。

安全性評価対象例476例中、副作用は18例19件に認められ、副作用発現率は3.8%であった。各試験での発現率は2.2%～5.3%で大きな差はなく、いずれも低い発現率であった。

試験期間中に発現した副作用は、眼症状では「眼刺激」が9例(1.9%)と最も多く、「眼瞼炎」、「眼瞼縁炎」、「搔痒感」、「眼球乾燥感」、「眼脂」、「羞明」が各1例(0.2%)みられた。精神神経症状では「頭痛」が2例(0.4%)、「眠気」、「めまい」が各1例(0.2%)みられたのみであった。

背景因子別の副作用の種類及び発現率に一定の傾向はみられなかった。また、副作用により治験薬の投与を中止した症例は、「眼刺激」の5例及び「眼瞼炎」、「眼瞼縁炎」、「羞明」、「めまい」の各1例、計9例(1.9%)であった。

小児対象試験において不適格例に「眼瞼炎」が1例みられたが、この症例については安全性評価対象外であるため、副作用発現率の集計から除外された。全試験を通じ、不適格例で副作用が発現した症例はこの1例のみであった。

なお、頭痛が少數ながら認められたが、この発現機序として以下のことが考えられた。

エピネフリンや β ブロッカ一点眼薬は副作用として頭痛を起こすことが知られている¹⁾が、本薬は中枢神経系あるいは自律神経系に対する薬理作用がほとんどない(点眼薬概要125頁)ため、本薬の薬理作用に関与した頭痛とは考えにくい。

成書²⁾には、「頭痛のおこり方について McAuliff, Goodell and Wolff の研究があり、鼻・副鼻腔のいろいろな場所に電気的、機械的、科学的な刺激を与えて検討した結果、副鼻腔入口部の粘膜が最も敏感で、洞内壁はそれよりも鈍感であるといわれている。これらの場所を刺激しておこる疼痛は大部分がいわゆる投射痛で、刺激された場所と違ったところに感ずることが多く、大部分は三叉神経第Ⅱ枝の分布領域に広がって投射されるといわれている。」と記述されている。したがって、本邦において認められたレボカバスチン点眼薬の頭痛発現の頻度は0.4%(2/476)と非常に低いが、その発現機序として、眼粘膜の痛覚感受部位である眼窩上神経及び眼窩下神経がレボカバスチン点眼薬の浸透圧(浸透圧比; 2.8-3.8)等により物理的に刺激され、また、点眼薬の一部は、涙点・涙小管・涙嚢・鼻涙管・骨鼻涙管を経て下鼻甲介前端近くに排出されて、鼻粘膜が同様に刺激されてより痛覚域値の低い患者に頭

¹⁾ 日本医薬品集 1995年8月版：日本医薬情報センター

²⁾ 切替一郎：新耳鼻咽喉科学，p321，南山堂，東京，1979

痛を誘発するものと推察される。レボカバストン点鼻薬による頭痛も同様の発現機序によるものと考えられ、その発現頻度は 0.6% (3/463) で点眼薬と同程度であった。

表ト-96 試験別・副作用発現頻度

試験の区分	前期第Ⅱ相 試験	後期第Ⅱ相 試験	第Ⅲ相比較 試験	小児対象試験	効果発現時期 の検討試験	長期投与試験	合計
代表施設名 及び施設数	計 13 施設	計 31 施設	計 49 施設	計 10 施設	計 8 施設	計 10 施設	
安全性評価 対象例数	76	135	134	40	45	46	476
副作用発現例数 (%)	4 (5.3)	7 (5.2)	4 (3.0)	1 (2.5)	1 (2.2)	1 (2.2)	18 (3.8)
副作用発現件数 (%)	4 (5.3)	7 (5.2)	5 (3.7)	1 (2.5)	1 (2.2)	1 (2.2)	19 (4.0)
眼	眼刺激	4 (5.3)	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (2.5)	0	9 (1.9)
	眼瞼炎	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
	眼瞼縁炎	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.2)
	搔痒感	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
	眼球乾燥感	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
	眼脂	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
	羞明	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (0.2)
精神 神経 系	頭痛	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	2 (0.4)
	眠気	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)
	めまい	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)

表ト-97 背景因子別・副作用発現頻度

要 因 背景因子		委 金性 評 価 対 象 例 数	副 作 用 発 現 例 数	副 作 用 発 現 件 数	中 止 例 数 (%)	副作用の種類 () : 中止例									
						眼							精神神経系		
						眼刺激	眼瞼炎	眼瞼縁炎	瘙痒感	眼球乾燥感	眼脂	羞明	頭痛	眠気	めまい
性	男	146	4	4	2 (1.4)	2 (2)					1			1	
	女	330	14	15	7 (2.1)	7 (3)	1 (1)	1 (1)	1	1	1 (1)	2		1 (1)	
年 齢	6歳以下	2													
	7~15歳	53	1	1	1 (1.9)	1 (1)									
	16~19歳	30	1	1	1 (3.3)	1 (1)									
	20~29歳	160	9	10	3 (1.9)	4	1 (1)	1 (1)			1 (1)	1	1		
	30~39歳	112	3	3	2 (1.8)	2 (2)									
	40~64歳	103	2	2	1 (1.0)	1 (1)									
	65歳以上	16	2	2	1 (6.3)						1				1 (1)
疾 患	アレルギー性結膜炎	459	18	19	9 (2.0)	9 (5)	1 (1)	1 (1)	1	1	1 (1)	2	1	1 (1)	
	春季カタル	17													
重 症 度	軽症	99	5	5	1 (1.0)	3 (1)			1					1	
	中等症	346	13	14	8 (2.3)	6 (4)	1 (1)	1 (1)		1	1	1 (1)	2		1 (1)
	重症	31													
罹 病 期 間	1年未満	123	4	4	4 (3.3)	2 (2)	1 (1)	1 (1)							
	1~5年未満	159	6	7	3 (1.9)	2 (1)			1	1	1 (1)	1		1 (1)	
	5年以上	181	8	8	2 (1.1)	5 (2)					1	1			
	不明	13													
ア レ ル ギ ー 所 見	通年性	75	4	4	2 (2.7)	2 (1)			1 (1)	1					
	季節性	177	4	4	1 (0.6)	2						1 (1)	2	1	
	混合(通年性+季節性)	203	8	9	5 (2.5)	5 (4)	1 (1)			1					
	その他	21	2	2	1 (4.8)						1				1 (1)
好 発 期	なし	142	3	3	3 (2.1)	1 (1)		1 (1)							1 (1)
	あり	333	15	16	6 (1.8)	8 (4)	1 (1)		1	1	1	1 (1)	2	1	
	不明	1													
合 併 症	なし	182	9	9	8 (4.4)	5 (4)	1 (1)	1 (1)				1 (1)			1 (1)
	あり	294	9	10	1 (0.3)	4 (1)			1	1	1	2	1		
併 用 薬	なし	422	17	18	9 (2.1)	9 (5)	1 (1)	1 (1)	1	1	1	1 (1)	1	1	1 (1)
	あり	54	1	1								1			
既 往 歴	なし	395	16	17	9 (2.3)	7 (5)	1 (1)	1 (1)	1	1	1	1 (1)	2	1	1 (1)
	あり	81	2	2		2									
投 与 量 投 与 回 数	申 用 量 1日4回	0.025%	256	9	10	3 (1.2)	4 (1)		1 (1)	1	1	1		1	
	申 用 量 1日2回	0.025%	180	8	8	5 (2.8)	4 (3)	1 (1)				1 (1)	1	1	
	申 用 量 外 0.03% 1日2回	0.03%	40	1	1	1 (2.5)	1 (1)								
投 与 期 間	2週以下		53	7	7	7 (13.2)	4 (4)	1 (1)	1 (1)			1 (1)			1 (1)
	3~4週以下		237	7	8	2 (0.8)	3 (1)			1 (1)			1		
	5~8週以下		165	4	4		2			1			1		
	9週以上		17												
	不明		4												
合 計		476	18	19	9 (1.9)	9 (5)	1 (1)	1 (1)	1	1	1 (1)	2	1	1 (1)	

2) 眼検査

細隙灯検査において投与後に異常を示し、治験薬との因果関係を否定し得なかった症例は、後期第Ⅱ相試験で角膜フルオレセイン所見が認められた1例のみであった。発現頻度は0.2%（1/414例）であった。

投与開始前及び投与後の眼圧測定がなされた症例について集計した結果を表ト-98に示した。

両眼とも有意な低下を認めたが、正常範囲の軽微な変動で、ステロイド点眼薬や抗コリン作用を併せ持つ抗ヒスタミン薬で懸念される眼圧上昇はなかった。個々の症例について、治験薬との因果関係を否定し得なかった異常変動は認められなかった。

表ト-98 眼圧

検査項目	例数	投与前		検定 ¹⁾ (p値)
		平均	標準偏差	
右眼（mmHg）	366	14.3 ± 2.8	14.0 ± 2.8	0.008**
左眼（mmHg）	366	14.3 ± 2.9	13.8 ± 2.8	0.000***

1) Wilcoxon's matched-pairs signed-ranks test

** : p<0.01, *** : p<0.001

3) 臨床検査

試験別臨床検査値異常変動一覧表を表ト-99に、項目別臨床検査値集計一覧表をト-100に示した。臨床検査はすべての試験において血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査を実施したが、投与後に異常を示し、治験薬との因果関係を否定し得なかった症例は前期及び後期第Ⅱ相試験でそれぞれ1例ずつ認められた。ともに白血球数の異常であり、前者は増加例（8,100/mm³→10,400/mm³）、後者は減少例（4,800/mm³→3,200/mm³）であった。発現頻度は0.7%（2/299例）であった。

また、各検査項目ごとに試験前後の有意差検定を行ったところ、赤血球数、ヘマトクリット値、血色素量、血小板数、Al-P、総ビリルビン、総蛋白の各項目で有意差が認められたが、これらはいずれも正常範囲内の軽微な変動であった。

以上のことから、本薬はアレルギー性結膜炎及び春季カタル、小児や老人、通年性あるいは季節性といった各層別に対し、いずれも同程度の高い改善率を示し、様々な背景を持った患者のいずれに対しても十分な有効性を有することが明らかとなった。このことは、患者の主訴として最も多い搔痒感に対する改善率の高さと関連するものと思われる。

安全性に関しては、本薬の投与による重篤な副作用は認められず、全体として 18 例 3.8% の発現率で、最も多く発現したのは眼刺激感で発現率は 9 例 1.9% であった。結膜アレルギー疾患に対し広く用いられているクロモグリク酸点眼薬は、承認時までの副作用発現率が 5.7% であり、最も多い眼刺激は 5.0% である¹⁾ことと比較すると、本薬での発現率は低率で安全性に問題はないと考えられた。

一般に強力な抗ヒスタミン作用を有する薬剤においては、眠気等の中枢作用や抗コリン作用による眼圧上昇が危惧される。本薬の中枢作用による可能性のある副作用として認められたのは頭痛 2 例 0.4%，眠気，めまい各 1 例 0.2%のみであり、いずれも軽度で投与継続中あるいは投与中止（「めまい」：1 例）により速やかに消失した。眼圧についても有意に低下しているが、正常範囲内の軽微な変動で、個々の症例についても異常は認められていないことから、懸念すべきものではないと考えられた。また、臨床検査値についても特筆すべき異常は認められなかった。

このように、レボカバスチン点眼薬は結膜アレルギー疾患の様々な背景を持った患者のいずれに対しても十分な有効性を有することが認められ、副作用発現率が低く、眼検査、臨床検査における異常例をほとんど認めない、有用性の高い薬剤であると考えられた。

¹⁾ 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報 No. 109, 1991

表ト-99 試験別臨床検査値異常変動

試験の区分	前期第Ⅱ相試験		後期第Ⅱ相試験		第Ⅲ相比較試験		小児対象試験		効果発現時期の検討試験		長期投与試験		合 計	
代表施設名 及び施設数	計 13 施設		計 31 施設		計 49 施設		計 10 施設		計 8 施設		計 10 施設			
安全性評価対象例数	76		135		134		40		45		46		476	
臨床検査値異常の種類	異常件数	実施例数	異常件数	実施例数	異常件数	実施例数	異常件数	実施例数	異常件数	実施例数	異常件数	実施例数	異常件数	実施例数
血液学的検査	赤血球数		38		81		87		26		41		27	
	白血球数	1 (2.6)	38	1 (1.2)	81		87		26		41		26	2 (0.7) 299
	好中球		29		69		71		21		31		19	240
	好酸球		29		69		71		21		31		19	240
	好塩基球		29		69		71		21		31		19	240
	単球		29		69		71		21		31		19	240
	リンパ球		29		69		71		21		31		19	240
	ヘマトクリット値		38		81		87		26		41		27	300
	血色素量		38		81		87		26		41		27	300
	血小板数		38		81		87		26		41		27	300
血液生化学的検査	GOT		40		84		87		29		41		27	308
	GPT		40		82		88		31		41		28	310
	Al-P		40		83		84		29		39		27	302
	LDH		37		81		—		—		—		—	118
	γ-GTP		39		81		—		—		—		—	120
	総ビリルビン		38		82		87		28		40		27	302
	直接ビリルビン		35		78		—		—		—		—	113
	総蛋白		39		82		87		28		41		27	304
	アルブミン		29		74		—		—		—		—	103
	α1-グロブリン		29		73		—		—		—		—	102
	α2-グロブリン		29		73		—		—		—		—	102
	β-グロブリン		29		73		—		—		—		—	102
	γ-グロブリン		29		73		—		—		—		—	102
	BUN		40		84		88		30		40		28	310
	クレアチニン		40		83		88		30		41		28	310
尿検査	総コレステロール		37		81		—		—		—		—	118
	Na		40		83		—		—		—		—	123
	K		40		83		—		—		—		—	123
	Cl		40		83		—		—		—		—	123
	尿酸		34		80		—		—		—		—	114
	蛋白		29		63		83		28		35		26	264
尿検査	糖		29		69		83		28		35		26	270
	ウロビリノーゲン		29		63		83		28		35		26	264
	pH		29		62		—		—		—		—	91
	潜血		29		63		—		—		—		—	92
	ケトン体		29		63		—		—		—		—	92

表ト-100 項目別臨床検査値集計

検査項目 (単位)		例数	投与前 平均 ± 標準偏差	投与後 平均 ± 標準偏差	検定 ¹⁾ (p 値)
血 液 学 的 検 査	赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	300	449.3 ± 45.3	444.0 ± 45.5	0.000 ***
	白血球数 (/ mm^3)	299	6043.7 ± 1592.3	5964.1 ± 1652.6	0.306
	好中球 (%)	240	51.1 ± 11.4	51.5 ± 12.0	0.459
	好酸球 (%)	240	3.9 ± 3.4	4.1 ± 3.7	0.365
	好塩基球 (%)	240	0.8 ± 0.8	0.8 ± 0.8	0.396
	単球 (%)	240	4.9 ± 2.5	4.9 ± 2.5	0.722
	リンパ球 (%)	240	39.2 ± 10.9	38.5 ± 11.2	0.209
	ヘマトクリット値 (%)	300	41.27 ± 4.18	40.77 ± 4.06	0.000 ***
	血色素量 (g/dl)	300	13.51 ± 1.47	13.39 ± 1.46	0.002 **
血 液 生 化 学 的 検 査	血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	300	24.80 ± 6.17	24.56 ± 5.81	0.040 *
	GOT (IU/l)	308	20.0 ± 7.3	20.0 ± 7.7	0.615
	GPT (IU/l)	310	17.5 ± 14.2	18.2 ± 17.8	0.524
	Al-P ²⁾ (IU/l)	301	193.9 ± 171.2	190.9 ± 164.6	0.007 **
	LDH (IU/l)	118	319.0 ± 97.4	317.1 ± 91.4	0.938
	γ -GTP (IU/l)	120	24.3 ± 36.9	24.1 ± 30.8	0.818
	総ビリルビン (mg/dl)	302	0.48 ± 0.24	0.51 ± 0.27	0.038 *
	直接ビリルビン (mg/dl)	113	0.12 ± 0.10	0.12 ± 0.10	0.632
	総蛋白 (g/dl)	304	7.39 ± 0.44	7.27 ± 0.42	0.000 ***
	アルブミン (%)	103	66.24 ± 4.63	66.51 ± 4.06	0.335
	α 1-グロブリン (%)	102	2.20 ± 0.53	2.23 ± 0.44	0.443
	α 2-グロブリン (%)	102	6.40 ± 1.63	6.25 ± 1.50	0.184
	β -グロブリン (%)	102	9.32 ± 1.51	9.09 ± 1.36	0.062 †
	γ -グロブリン (%)	102	15.77 ± 3.09	15.86 ± 3.04	0.418
	BUN (mg/dl)	310	13.42 ± 3.20	13.69 ± 3.37	0.086 †
	クレアチニン (mg/dl)	310	0.76 ± 0.18	0.75 ± 0.19	0.231
	総コレステロール (mg/dl)	118	192.9 ± 33.7	189.0 ± 31.1	0.080 †
	Na (mEq/l)	123	141.0 ± 2.4	141.0 ± 2.4	0.889
	K (mEq/l)	123	4.21 ± 0.37	4.19 ± 0.40	0.411
	Cl (mEq/l)	123	104.1 ± 2.8	104.4 ± 2.7	0.165
	尿酸 (mg/dl)	114	4.60 ± 1.32	4.54 ± 1.31	0.275

1) Wilcoxon's matched-pairs signed-ranks test

† : p<0.10, * : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001

2) KA 法により測定された 1 例を除いて集計

3. 外国での臨床試験成績の要約

レボカバスチン点眼薬の臨床試験は 1983 年からヨーロッパを中心に開始され、アレルギー性結膜炎に対する有効性及び安全性が検討された。比較試験では、対照薬として主にプラセボ、クロモグリク酸点眼薬が選定されている。主要比較試験 7 報の成績の概略を表ト-101 に示した。

以下に用量比較試験、本薬 1 日 4 回投与での比較試験及び 1 日 2 回投与での長期投与による比較試験の 3 試験の概要について述べる。

(1) 用量比較試験

①ベルギーにおける試験

アレルギー性結膜炎患者 30 例を対象に、レボカバスチン点眼薬（以下実薬）とレボカバスチン点眼薬基剤（以下基剤）を用いた二重盲検クロスオーバー法による用量比較試験が実施された。投与方法は 2 滴/回/眼、1 日 4 回、1 週間投与とし、各薬剤の投与期間の間には 1 週間の休薬期間が設けられた。実薬は 0.01%、0.025% 又は 0.05% 濃度のいずれかを無作為に割り付けた。

医師評価では 0.05% 群の有効率が最も高く、次いで 0.025% 群、基剤群、0.01% 群の順であった。患者の印象では実薬を好ましいとした症例は、0.05% 群と 0.025% 群は 67%，0.01% 群は 43% であった。副作用発現率は各群ともほぼ同程度であり、中止例はなかった。

以上のことから、アレルギー性結膜炎に対し、0.05% 点眼薬が最も有効と考えられ、0.025% 点眼薬においても有効性が認められた。

(2) クロモグリク酸点眼薬を対照薬とした試験

①イギリスにおける二重盲検比較試験

季節性アレルギー性結膜炎患者 95 例を対象に、0.05% レボカバスチン点眼薬、レボカバスチン点眼薬基剤（以下基剤）及びクロモグリク酸点眼薬の 3 群で二重盲検比較試験が実施された。投与方法は 1 滴/回/眼、1 日 4 回、4 週間投与とされた。

医師評価ではレボカバスチン群の有効率が 91% と最も高く、クロモグリク酸群は基剤群と同じ 68% であったが、それぞれの群間に有意差は認められなかった。患者評価ではレボカバスチン群の有効率が最も高く、クロモグリク酸群 ($p=0.006$) 及び基剤群 ($p=0.05$) との間に有意差が認められた。試験期間の 75% 以上において眼症状がほぼ無症状であった症例は、レボカバスチン群が 37% で最も多く、クロモグリク酸群及び基剤群に比べて有意差 ($p<0.01$) が認められた。副作用発現率はレボカバスチン群が 35% と、最も低かった。

②ノルウェーにおける長期投与による二重盲検比較試験

季節性アレルギー性結膜炎患者 71 例を対象に、 0.05% レボカバスチン点眼薬とクロモグリク酸点眼薬による二重盲検比較試験が実施された。投与方法は 1 滴/回/眼、 1 日 4 回、最長 4 カ月投与（花粉の飛散時期）としたが、 レボカバスチン群はレボカバスチン点眼薬を 1 日 2 回、 レボカバスチン基剤 1 日 2 回、 計 1 日 4 回の投与とされた。

医師評価による最終観察日の 19 週後の有効率はレボカバスチン群 100%、 クロモグリク酸群 86% を示した。患者評価による有効率はそれぞれ 94%、 86% を示し、 いずれの評価においても両群間に有意差は認められなかった。

副作用はレボカバスチン群 36%、 クロモグリク酸群 37% と同程度で、 主なものは眼刺激感であった。

以上のように、 本薬はクロモグリク酸点眼薬と同程度あるいはそれ以上の有効性が認められ、 国内において実施した第Ⅲ相比較試験と同様の成績であることが示されている。

表ト-101 外国における主要な比較試験成績の概略

代表者 (試験実施国)	対象 [年齢] (試験デザイン)	試験方法			総合評価(有効率)		副作用 発現率	特記事項
		投与 期間	投与群 ¹⁾	投与方法	症例数 (有効性 評価例)	患者評価		
① De Bleeker,Chr. (ベルギー)	アレルギー性結膜炎 [9~62歳] (二重盲検クロスオーバー比較法)	2週間*	0.05% LEV 群	2滴/回/眼 1日4回	(11)**	78%	78%	*: 基剤1週間+実薬1週間 **: 計30例
			0.025% LEV 群		(9)**	43%	57%	
			0.01% LEV 群		(7)**	43%	29%	
			P 群		(27)**	46%	44%	
② Davies,B.H. (イギリス)	季節性アレルギー性結膜炎 [7~69歳] (二重盲検比較法)	4週間	0.05% LEV 群	1滴/回/眼 1日4回	31(28)	87%	91%	試験期間の75%以上がほぼ無症状(VAS ²⁾ ≤10%)であった患者の割合 LEV 群37%>SCG 群6% (p<0.01) LEV 群37%>P 群4% (p<0.01)
			SCG 群		33(32)	68% (p=0.006)	68% (N.S.)	
			P 群		31(29)	63% (p=0.05)	68% (N.S.)	
③ Azevedo,M. (ポルトガル)	季節性アレルギー性結膜炎 [13~55歳] (二重盲検比較法)	4週間	0.05% LEV 群	1滴/回/眼 1日4回	21(18)	89%	89%	眼刺激感(結膜炎の主症状)が発現しなかった日数の割合 LEV 群63%>SCG 群36% (p=0.006) LEV 群63%>P 群44% (p<0.06)
			SCG 群		23(21)	76% (p<0.05)	67% (p=0.03)	
			P 群		23(21)	62% (p<0.004)	48% (p=0.007)	
④ Zawodnik,S. (スイス)	季節性アレルギー性結膜炎 [9~46歳] (二重盲検比較法)	2週間	0.05% LEV 群	1滴/回/眼 1日4回 ³⁾	16(15)	-	67%	投与開始1日目の眼症状のスコア軽減率(患者評価) LEV 群-53.4%, SCG 群-44.2%
			SCG 群		17(15)	-	53%	
⑤ Moller,C. (スウェーデン)	季節性アレルギー性結膜炎 [9~19歳] (二重盲検比較法)	5週間	0.05% LEV 群	1滴/回/眼 1日4回 ³⁾	32(31)	71%	-	LEV 群-69%
			SCG 群		33(33)	70%	-	
⑥ Frostad,A.B. (ノルウェー)	季節性アレルギー性結膜炎 [19~51歳] (二重盲検比較法)	19週間	0.05% LEV 群	1滴/回/眼 1日4回 ³⁾	37(34)	94%	100%	36%
			SCG 群		34(29)	86%	86%	
⑦ Wihl,J.A. (スウェーデン)	季節性アレルギー性結膜炎 [17~52歳] (二重盲検比較法)	10週間	0.05% LEV 群	1滴/回/眼 1日4回 ³⁾	32(31)	90%	-	63%
			SCG 群		32(29)	90%	-	
⑧ Vanden Bussche,A. (ベルギー等) 14比較試験 ⁴⁾ の組合せ解析	季節性アレルギー性結膜炎 [5~73歳] (二重盲検比較法) (6試験)	2又は 4週間	0.05% LEV 群	1滴/回/眼 1日~4回 ³⁾	196(161)	1日2回投与において 65~89% (中央値77.5%)	28%	・眼症状スコアのAUC: LEV>P LEV>SCG(10試験中6試験) ・眼症状重要評価による効果発現 LEV>SCG (解説)
			P 群		144(123)	1日2回投与において 31~85% (中央値49%)	31%	
	季節性アレルギー性結膜炎 [3~74歳] (二重盲検比較法) (10試験)	2, 4又は 5週間	0.05% LEV 群	1滴/回/眼 1日2又4回 ³⁾	268(244)	74~90% (中央値81%)	35%	712例の患者データの組合せによる有効性的解析において、患者及び医師の評価からアレルギー性結膜炎の治療にレボカバスチンが有効に作用することが示された。 少なくとも1回1滴、1日2回の用法でプラセボよりも優れており、1回1滴、1日4回の用法では、少なくともクロモグリク酸ナトリウムと同程度の効果を示しクロモグリク酸ナトリウムより効果発現が早かった。
			SCG 群		266(231)	59~89% (中央値73%)	31%	
	季節性アレルギー性結膜炎 [7~69歳] (二重盲検比較法) (2試験)	4週間	0.05% LEV 群	1滴/回/眼 1日4回	52(46)	②③参照	②③参照	②③参照
			SCG 群		56(53)			
			P 群		54(50)			

1) LEV: レボカバスチン点眼薬, P: レボカバスチン点眼薬基剤, SCG: クロモグリク酸点眼薬

2) Visual analogue scale (0-10cm) による眼症状の総合評価

3) LEV群は1日に実薬2回+基剤2回を投与

4) LEV vs P: 4試験 (※: うち1試験は点鼻薬併用試験で、本試験のみ点眼薬2滴/回/眼及び点鼻薬2噴霧/回/鼻腔、それぞれ1日1回投与),
LEV vs SCG: 8試験, LEV vs SCG vs P: 2試験

効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

(1)効能・効果及びその設定根拠	291
1)効能・効果	291
2)設定根拠	291
(2)用法・用量及びその設定根拠	291
1)用法・用量	291
2)設定根拠	292
①濃度	292
②投与回数	292
③1回点眼滴数	292
(3)使用上の注意（案）及びその設定根拠	294

◎ 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

(1) 効能・効果及びその設定根拠

1) 効能・効果

アレルギー性結膜炎

2) 設定根拠

塩酸レボカバスチン（以下レボカバスチン）点眼薬の臨床試験は、アレルギー性結膜炎及び春季カタル患者を対象として、比較試験を含め6試験が実施された。

本薬投与総症例数は501症例で、有効性評価対象は446症例、安全性評価対象は476症例であった。

クロモグリク酸ナトリウム（以下クロモグリク酸）点眼薬を対照薬とした単盲検比較試験（239頁）において、最終全般改善度（「中等度改善」以上）はレボカバスチン62.7%（84/134例）、クロモグリク酸57.5%（77/134例）であり、両群間に傾向差が認められた（U検定： $p=0.069$ ）。また、臨床試験の統計解析に関するガイドラインに基づいた同等性（非劣性）検定の結果、クロモグリク酸に比して劣らないことが確認された（同等性（非劣性）検定 同等限界=0.1： $p=0.005$ ）。

安全性については、副作用発現率はレボカバスチン3.0%（4/134例）、クロモグリク酸3.0%（4/134例）であり、概略安全度の評価において両群間に有意差は認められず、本薬が安全性に問題のない薬物であることが確認された。

なお、比較試験における対象疾患であるアレルギー性結膜炎及び春季カタルの症例構成は、それぞれレボカバスチン群で130例、4例、クロモグリク酸群で130例、4例と春季カタルの症例数が少なく直接両群の比較は困難であった。また、比較試験を含む全試験において有効性が評価できた春季カタル症例は計16例であり（279頁、表ト-95）本疾患を適応症申請とするには症例数が不充分と判断し、春季カタルの適応症申請は行わないこととした。

(2) 用法・用量及びその設定根拠

1) 用法・用量

1回1～2滴を1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する

2) 設定根拠

① 濃度

前期第Ⅱ相試験において、0.025%、0.05%の2濃度で1日2回、4週間投与により至適濃度の検討を行った。

その結果は表ト-102に示す如く、両群間に有意差は認められなかった。副作用については、いずれも眼刺激症状(0.025%:3例、0.05%:1例)であり、濃度とは関係ないこと、また、第Ⅰ相試験において基剤群でも同様な症状が認められていることから、塩化ベンザルコニウム等の基剤成分に起因する可能性が考えられ、改善率の高い0.025%濃度を至適濃度として選択した。

表ト-102 前期第Ⅱ相試験結果

濃度	改善率*(%)	副作用** (%)
0.025 %	68.8 (22 / 32)	8.3 (3 / 36)
0.05 %	61.1 (22 / 36)	2.5 (1 / 40)
検定 (χ^2 検定)	n.s.	n.s.

*最終全般改善度「中等度改善」以上、()：改善例数／有効性評価例数

**()：副作用発現例数／安全性評価例数

② 投与回数

後期第Ⅱ相試験において、0.025%濃度の1日2回及び4回の2群で、4週間投与により至適投与回数の検討を行った。

その結果は表ト-103に示す如く、両群間に有意差は認められず、副作用発現率にも差が認められなかったことから、第Ⅲ相比較試験の用法・用量は改善率の高い0.025%濃度の1日4回投与とした。その結果、クロモグリク酸点眼薬に比し劣ることのない有効性が認められたため、本薬の投与回数は0.025%濃度を1日4回とした。

表ト-103 後期第Ⅱ相試験結果

投与回数	改善率*(%)	副作用 ** (%)
1日2回	60.3 (35 / 58)	4.6 (3 / 65)
1日4回	67.3 (37 / 55)	5.7 (4 / 70)
検定 (χ^2 検定)	n.s.	n.s.

*最終全般改善度「中等度改善」以上、()：改善例数／有効性評価例数

**()：副作用発現例数／安全性評価例数

③ 1回点眼滴数

前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験は1回1滴で行った。一方、第Ⅲ相比較試験

は単盲検法で実施したことから、盲検性を保つために対照薬クロモグリク酸点眼液に合わせて1回1~2滴で行い、小児対象試験、長期投与試験も同様の滴数で行った。また、効果発現時期の検討試験では1回2滴で試験を行った。

これらの結果は表ト-104に示す如く、3群間にいずれも有意差が認められなかつたことから、同効他剤の1回点眼滴数と同様に1~2滴とした。

表ト-104 1回点眼滴数の比較

1回点眼滴数	改善率* (%)	副作用** (%)
1滴	64.8 (94 / 145)	5.8 (10 / 171)
1~2滴	70.0 (154 / 220)	2.7 (6 / 220)
2滴	64.4 (29 / 45)	2.2 (1 / 45)
検定 (χ^2 検定)	n.s.	n.s.

*最終全般改善度「中等度改善」以上、()：改善例数／有効性評価例数

**()：副作用発現例数／安全性評価例数

以上のことから、レボカバスチン点眼薬の用法・用量は、0.025%濃度を「1回1~2滴を1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する」と設定した。

(3) 使用上の注意(案) 及びその設定根拠

使用上の注意(案)	設定根拠												
<p>1. 重要な基本的注意 本剤は塩化ベンザルコニウムを含有するため、含水性ソフトコンタクトレンズ（ディスポーザブルタイプは除く）装用時の点眼は避けること。</p>	<p>塩化ベンザルコニウムはソフトコンタクトレンズに吸着・濃縮され易く、高濃度の塩化ベンザルコニウムを眼に繰り返し使用すると、角膜蛋白が変性して破壊されることが知られているため記載した。</p>												
<p>2. 副作用 国内において実施された比較試験を含む臨床試験において、総症例 476 例中 18 例(3.8%)に副作用が認められた。その主なものは眼刺激 9 件(1.9%)、頭痛 2 件(0.4%)等であった。(承認時)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5%未満</th> <th>0.5%以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td>眼瞼炎^(注)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td>眼脂、眼球乾燥感</td> <td>眼刺激</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛、眠気</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注) : このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。</p>		0.5%未満	0.5%以上	過敏症	眼瞼炎 ^(注)		眼	眼脂、眼球乾燥感	眼刺激	精神神経系	頭痛、眠気		<p>国内の臨床試験において認められた副作用の症状及び頻度(281 頁、表ト-96)、既存の抗アレルギー点眼剤の添付文書及び医療用医薬品の「使用上の注意事項」作成の手引きを参考にして作成した。</p> <p>国内で 1 例のみ発現し、評価が十分とは言えないが、アメリカ、カナダの添付文書に記載のある副作用（眼瞼炎、眼球乾燥感、眼脂、眠気）については、国内で発現の可能性が高いと考えられたため、副作用の必須項目として記載した。</p> <p>また、外国での添付文書には記載されているが、国内での投与症例において症状発現が認められていない副作用については、今後の市販後調査結果に基づき、記載を考慮することとした。</p>
	0.5%未満	0.5%以上											
過敏症	眼瞼炎 ^(注)												
眼	眼脂、眼球乾燥感	眼刺激											
精神神経系	頭痛、眠気												
<p>3. 妊婦、産婦、授乳婦への投与 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、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。</p> <p>[経口投与における妊娠前および妊娠初期投与試験(ラット)、器官形成期投与試験(ウサギ)並びに周産期及び授乳期投与試験(ラット)では特記すべき異常所見は認められていない。ラットの器官形成期投与試験(経口)では、臨床投与量より極めて高い用量である 80mg/kg(臨床投与量の 33000 倍以上に相当)において、胎児の死亡及び奇形(多指、水頭、過剝中足骨及び無眼球)の発生が報告されている。]</p>	<p>胎児器官形成期投与試験でのラット経口投与において、最大用量群 80 mg/kg で催奇形性が認められているが、臨床用量での催奇形性は認められていない(無毒性量 20mg/kg)。しかしながら、ヒトにおける妊娠中の投与に関する安全性については検討されていないため、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とした。</p>												
<p>4. 小児等への投与 未熟児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立されていない(使用経験が少ない)。</p>	<p>国内の臨床試験において、未熟児、新生児及び乳児に対する使用経験がなく、幼児に対する使用経験では 2 例に投与されたのみであることから、安全性は確立されていない旨記載した。</p>												
<p>5. 適用上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 投与経路 点眼用にのみ使用すること。 2) 投与時 <ul style="list-style-type: none"> (1)本剤は懸濁液のため、使用の際にはその都度容器をよく振盪すること。 (2)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>点眼剤の使用時における一般的注意として、他の抗アレルギー点眼剤の添付文書を参考にして作成した。</p>												
<p>6. その他の注意 本剤の保存剤である塩化ベンザルコニウムによる過敏症が知られている。</p>	<p>塩化ベンザルコニウムによる過敏症が報告されていることから記載した。</p>												

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

【現行】

化学名・別名	(−)-(3S,4R)-1-[シス-4-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシリ]-3-メチル-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸(別名レボカバスチン), その塩類及びその製剤																																								
構造式	 (塩酸レボカバスチン)																																								
効能 効果	アレルギー性鼻炎																																								
用法 用量	1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前), 1回各鼻腔に2噴霧(レボカバスチンとして0.05mg)ずつ噴霧吸入する																																								
劇薬等の指定	指定医薬品	原体・製剤																																							
市販名 及び 有効成分 分量	原体: リボスチン 製剤: リボスチン点鼻液1mL中, 塩酸レボカバスチン 0.27mg 含有																																								
毒 性	<p>急性 LD₅₀(mg/kg) 数値はレボカバスチン換算量, *付きは塩酸レボカバスチン換算量</p> <table> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>経口</th> <th>皮下</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット ♂♀</td> <td>>2560*</td> <td>>4.6</td> </tr> <tr> <td>イヌ ♂♀</td> <td>約2560</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>亜急性</p> <table> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量(mg/kg/日)</th> <th>最大無影響量(mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>3ヶ月</td> <td>経口</td> <td>20, 80, 320</td> <td>20</td> <td>320mg/kgで死亡例が、80mg/kg以上で尿検査値の変動が認められた。</td> </tr> <tr> <td></td> <td>5週間</td> <td>点鼻</td> <td>0.5, 2.0 mg / mL × 25 μL 1日4回</td> <td>—</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>3ヶ月</td> <td>経口</td> <td>5, 20, 80*</td> <td>20*</td> <td>80 mg/kgで雄の副腎球状帶に脂肪化が認められた。</td> </tr> </tbody> </table> <p>慢性</p> <table> <tbody> <tr> <td>イヌ</td> <td>12ヶ月</td> <td>経口</td> <td>5, 20, 80</td> <td>5</td> <td>20mg/kg以上で自発運動減少、RBC, Ht, Hb, Alb の低下、AlP の上昇が認められた。</td> </tr> </tbody> </table>		動物種	経口	皮下	ラット ♂♀	>2560*	>4.6	イヌ ♂♀	約2560		動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	最大無影響量(mg/kg/日)	主な所見	ラット	3ヶ月	経口	20, 80, 320	20	320mg/kgで死亡例が、80mg/kg以上で尿検査値の変動が認められた。		5週間	点鼻	0.5, 2.0 mg / mL × 25 μL 1日4回	—	なし	イヌ	3ヶ月	経口	5, 20, 80*	20*	80 mg/kgで雄の副腎球状帶に脂肪化が認められた。	イヌ	12ヶ月	経口	5, 20, 80	5	20mg/kg以上で自発運動減少、RBC, Ht, Hb, Alb の低下、AlP の上昇が認められた。
動物種	経口	皮下																																							
ラット ♂♀	>2560*	>4.6																																							
イヌ ♂♀	約2560																																								
動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	最大無影響量(mg/kg/日)	主な所見																																				
ラット	3ヶ月	経口	20, 80, 320	20	320mg/kgで死亡例が、80mg/kg以上で尿検査値の変動が認められた。																																				
	5週間	点鼻	0.5, 2.0 mg / mL × 25 μL 1日4回	—	なし																																				
イヌ	3ヶ月	経口	5, 20, 80*	20*	80 mg/kgで雄の副腎球状帶に脂肪化が認められた。																																				
イヌ	12ヶ月	経口	5, 20, 80	5	20mg/kg以上で自発運動減少、RBC, Ht, Hb, Alb の低下、AlP の上昇が認められた。																																				
副作用	<p>副作用発現率 20/463=4.3%</p> <table> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> <th>臨床検査異常発現率 11/463=2.4%</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>眠気</td> <td>9</td> <td>GPT上昇</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>3</td> <td>好酸球増加</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>鼻内刺激感</td> <td>3</td> <td>白血球数増加</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>咽頭部痛</td> <td>2</td> <td>GOT上昇</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>嘔気</td> <td>1 等</td> <td>BUN上昇</td> <td>1 等</td> </tr> </tbody> </table>		副作用の種類	件数	臨床検査異常発現率 11/463=2.4%	件数	眠気	9	GPT上昇	2	頭痛	3	好酸球増加	1	鼻内刺激感	3	白血球数増加	1	咽頭部痛	2	GOT上昇	1	嘔気	1 等	BUN上昇	1 等															
副作用の種類	件数	臨床検査異常発現率 11/463=2.4%	件数																																						
眠気	9	GPT上昇	2																																						
頭痛	3	好酸球増加	1																																						
鼻内刺激感	3	白血球数増加	1																																						
咽頭部痛	2	GOT上昇	1																																						
嘔気	1 等	BUN上昇	1 等																																						
会 社	ヤンセン協和株式会社	原体・製剤 輸入																																							

【追加】

化学名・別名						
構造式						
効能 効果	アレルギー性結膜炎					
用法 用量	1回1~2滴を1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼する					
劇薬等の指定	指定医薬品 製剤					
市販名 及び 有効成分 分量	製剤: リボスチン点眼液 1mL 中, 塩酸レボカバスチン 0.27mg 含有)					
毒 性	慢 性 数値はレボカバスチン換算量 動物種 投与 投与 最大 主な所見 期間 経路 量 (mg/kg/日) 無影響量 ウサギ 6ヶ月 点眼 0.5mg/mL× (mg/kg/日) 0.1mL 1日4, 8回					
副 作 用	副作用発現率 18/476=3.8% 臨床検査異常発現率 2/476=0.4% 副作用の種類 件 数 臨床検査異常の種類 件 数 眼刺激 9 白血球増加 1 頭痛 2 白血球減少 1 眼瞼炎 2 眠気 1 眼球乾燥感 1 眼脂 1 等					
会 社	ヤンセン協和株式会社 製剤 輸入					