

衛 研 発 第 2705 号
平成 12 年 7 月 19 日

厚生省医薬安全局長 殿

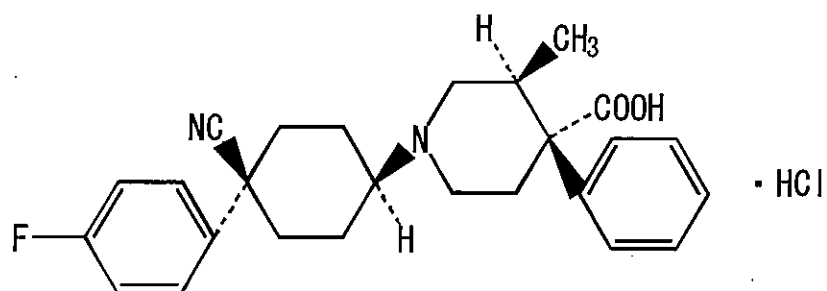
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

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

記

[販売名] リボスチン点眼液
[一般名] 塩酸レボカバスチン
[申請者名] ヤンセン協和株式会社
[申請年月日] 平成 11 年 4 月 20 日
[剤型・含量] 1mL 中塩酸レボカバスチンとして 0.27mg (レボカバスチンとして
 0.25mg) を含有する点眼剤
[申請区分] 医療用医薬品(1) (新有効成分含有医薬品)
[化学構造] 別紙
[審査担当部] 審査第二部
[調査会] 新医薬品第三調査会



化学名

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

審査結果

平成 12 年 7 月 17 日

[販売名] リボスチン点眼液
[一般名] 塩酸レボカバスチン
[申請者名] ヤンセン協和株式会社
[申請年月日] 平成 11 年 4 月 20 日

[審査結果]

提出された資料から、申請適応であるアレルギー性結膜炎に対する本剤の有効性・安全性が確認されたと判断する。クロモグリク酸点眼液との比較試験等の成績に加え、追加実施されたプラセボ対照の眼誘発試験の結果も、ヒスタミン H_1 受容体遮断作用に基づく本剤の有効性を支持するものと考えられる。本剤の投与に伴う重大な副作用等は見られなかった。

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

[効能・効果]

アレルギー性結膜炎

[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。

審査報告 (1)

平成 12 年 5 月 31 日作成

1. 品目の概要

〔販売名〕	リボスチン点眼液
〔一般名〕	塩酸レボカバスチン
〔申請者〕	ヤンセン協和株式会社
〔申請年月日〕	平成 11 年 4 月 20 日
〔剤型・含量〕	1mL 中塩酸レボカバスチンとして 0.27mg (レボカバスチンとして 0.25mg) を含有する点眼剤
〔申請時効能・効果〕	アレルギー性結膜炎
〔申請時用法・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. 提出された資料の概略及び審査の概要

(本品目については、新医薬品第三調査会及び審査センターにおいて審議・審査された。)

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤はベルギーのヤンセン社で合成されたヒスタミン H_1 受容体遮断作用を有する抗ヒスタミン薬であり、アレルギー性結膜炎に対して 1999 年 1 月現在 74 カ国で承認されている。国内では、1988 年からヤンセン協和株式会社が開発を行ったものである。

申請に際し、非臨床試験に関する添付資料のうち本邦のガイドラインに適合していない反復投与毒性試験及び生殖・発生毒性試験を追加し、さら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収・分布・代謝・排泄試験を実施している。

なお、本薬については、1994 年 10 月 31 日にリボスチン点鼻液とともに輸入承認申請がなされたが、新医薬品第三調査会におい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結論されたことから自主的に申請を取り下げている。その後、眼誘発試験を追加実施し再度申請がなされたものである。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬の規格及び試験方法については、類縁物質の規格値の再設定、ヒ素について規格として設定しなかった理由及び残留溶媒について説明を求めた。申請者は、類縁物質の合計を % 以下、個々の類縁物質については % 以下に再設定した。また、ヒ素及び残留溶媒に関する記述を追記した。

製剤の規格及び試験方法については、粒子径試験の規格値の設定方法、無菌試験を直接法で実施することの妥当性及び定量法の妥当性について説明を求めた。申請者は、粒子径試験の規格を平均粒子径 μm 以下、個々の粒子径を μm 以下に再設定した。また、無菌試験及び定量法に関する記述を追記した。

以上のことから、審査センターでは回答及び規格値の変更が適切になされ、規格値及び試験方法が適切に設定されたと判断した。

ハ. 安定性に関する資料

定量値に規格値をはずれる結果がありこの理由が「測定バラツキによる」と記載されていることから、分析バリデーションなどを踏まえてはずれ値に関して説明を求めた。申請者からは、含量規格を $\% \sim \%$ から $\%$ 以上に変更する際に実測値のみから判断したことから一部のデータが規格値からはずれたものである旨の回答がなされ、これを了承した。製剤は室温で3年間安定であると判断した。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

急性毒性は、ラット（皮下及び経口投与）並びにイヌ（経口投与）を用いて実施され、ラット経口投与での LD_{50} 値は、雄 11 週齢、雌 13 週齢で $>2560\text{mg/kg}$ 、雄 4 日齢で 1539mg/kg 、雌 4 日齢で 1768mg/kg 、雄 14 日齢で 1484mg/kg 、雌 14 日齢で 1727mg/kg であり、皮下投与では、雄 9 週齢、雌 12 週齢で $>4.6\text{mg/kg}$ 、イヌでの LD_{50} 値は、雌雄共に約 2560mg/kg と推察された。

亜急性及び慢性毒性試験は、ラット及びイヌを用い実施された。ラット 3 ヶ月間経口投与試験では、 80mg/kg で体重減少、尿検査値の変動及び雌の乳腺領域腫大が、 320mg/kg で本剤投与に起因した死亡例が認められたため、無毒性量は 20mg/kg と推察された。また、 80mg/kg 投与群のみを設定し、3 ヶ月間経口投与 1 ヶ月間回復試験を実施した結果、雌における乳腺腫大に回復傾向はみられなかったが、それ以外の異常所見は、回復傾向を示すかあるいは正常化した。イヌ 3 ヶ月間経口投与試験では、 80mg/kg 投与群に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ため、無毒性量は 20mg/kg と推察された。イヌ 12 ヶ月間経口投与試験では、 20mg/kg 投与群で一時的な自発運動減少、赤血球数、ヘマトクリット値及び血色素量の減少等が、 80mg/kg 投与群で死亡例が認められたため、無毒性量は 5mg/kg と推察された。ウサギ 6 ヶ月間点眼投与試験では、 0.5mg/mL 製剤（臨床試験で用いられる最高濃度）を用い、左眼結膜囊内に 1 回 $100\mu\text{L}$ 、1 日 4 回あるいは 8 回、ウサギ 4 週間点眼投与試験では、1 日 6 回投与したが、両試験とも眼粘膜及び全身に対する影響はないと推察された。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて実施された。ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Seg. I) では、雄親動物 20mg/kg/日 以上投与群に体重減少等が、雌親動物

20mg/kg/日以上投与群に交尾率の減少、80mg/kg/日投与群に黄体数減少等が認められたため親動物の無毒性量は5mg/kg/日と推察された。また、胎児に対する毒性については、全ての投与群で生存胎児を有した雌親動物の割合が極めて低かったため評価不能と判断し、5mg/kg/日以下の投与量を設定した追加試験が実施されたが、5mg/kg/日投与群において親動物及び胎児共に本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量はそれぞれ5mg/kg/日と推察された。ラット胎児器官形成期投与試験(Seg. II)では、母動物について80mg/kg/日(最高投与量)投与群に体重低下及び摂餌量の減少が、胎児について80mg/kg/日(最高投与量)投与群に生存胎児数の減少等が認められたため、無毒性量は母動物及び胎児共に20mg/kg/日と推察された。ウサギを用いた同試験では、20mg/kg/日(最高投与量)投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児共に20mg/kg/日以上と推察された。ラット周産期及び授乳期投与試験(Seg. III)では、20mg/kg/日以上投与群で母動物の摂餌量の低下等及び出生児の4日生存率の低下等が認められたため、無毒性量は、いずれも5mg/kg/日と推察された。

既承認の抗ヒスタミン剤で依存性を示したものは見受けられなかった等の理由により依存性試験は実施されなかった。

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

変異原性試験では、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、培養ヒトリソールを用いた染色体異常試験、ラット小核試験が実施され、各試験の結果は陰性と推察されたため、本薬が生体内で変異原性を発現する可能性は低いものと考えられた。

がん原性試験では、マウス及びラットを用いて実施された。マウス20ヶ月間試験及びラット24ヶ月間試験において、プロラクチン依存性と思われる腫瘍性変化が見られたが、種特異的であることあるいは用量相関性がないことから、本薬ががん原性を有する可能性は低いと考えられた。

眼粘膜刺激性試験について、原薬を用いた試験、製剤を用いた試験、苛酷条件下で保存した点眼薬を用いた試験が実施され、各試験において刺激性はないと考えられた。

なお、本薬の毒性の項については、既承認品目である点鼻薬と同時に申請されていた時点で調査会における審議は終了しており、その際の審議事項については本申請の資料概要に反映されている。

ホ. 薬理作用に関する資料

1. モデル動物を使用した効力試験(点眼投与)

モデル動物に点眼投与したときの効力試験が実施された。

ヒスタミン点眼90分後までみられる結膜炎症状(充血及び浮腫)に対して、0.05%塩

酸レボカバスチン点眼薬を 15 分前処置することにより、60 分後までの反応を有意に抑制した。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。本薬とケトチフェンの結膜炎症状の抑制作用を比較すると、 IC_{50} 値はそれぞれ $16.8 \mu M$ 及び $6.6 \mu M$ であった。さらに、申請製剤である 0.027%塩酸レボカバスチン点眼薬も基剤処置群と比較しヒスタミン誘発モルモット結膜炎を有意に抑制した。

ヒスタミン誘発モルモット結膜の血管透過性亢進に対し、0.054%塩酸レボカバスチン点眼薬は前処置時間を 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。また、15 分前処置において本薬は濃度依存的にヒスタミン誘発血管透過性亢進を抑制し、 IC_{50} は $6.21 \mu M$ であった。

卵白アルブミン (OA) 感作モルモットに抗原を点眼することにより 90 分後まで引き起こされ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 60 分後までの反応を有意に抑制した。また、類薬との比較について IC_{50} 値は、塩酸レボカバスチン $9.1 \mu M$ 、ケトチフェン $9.7 \mu M$ 、アンレキサノクス $9276 \mu M$ であった。

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 (クロモグリク酸ナトリウム) 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れた結膜炎症状に対して、本薬点眼液は抗原誘発 10 分後から、SCG 点眼薬は 20 分後からそれぞれ誘発後 60 分まで対照群と比較し有意な抑制を示した。

OA 感作モルモットに抗原を点眼して誘発される結膜の血管透過性亢進に対し、0.054%塩酸レボカバスチン点眼薬の 15 分又は 60 分前処置により 53%及び 60%の抑制作用を示した。

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れた結膜の血管透過性亢進に対して、塩酸レボカバスチン点眼薬及び SCG 点眼薬は対照群と比較し有意な抑制を示し、その抑制率は 82%及び 61%であった。

OA 感作モルモットに抗原を点眼して誘発される結膜からのヒスタミン遊離に対し、塩酸レボカバスチンは 0.01%濃度で 54%の抑制作用を示したのに対し、ケトチフェンは 0.01%濃度では抑制を示さず、アンレキサノクスは 0.25%濃度で 67%の抑制作用を示した。

抗ヒスタミン効果に寄与する代謝物は存在しないとしている。

2. 作用機序について

受容体結合実験において、ヒスタミン H_1 受容体に対する本薬の K_i 値は $4.2 nM$ であり、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。本薬はドパミン D_2 受容体 ($K_i=353 nM$)、アドレナリン α_1 受容体 ($K_i=2440 nM$) 及びセロトニン $5-HT_2$ 受容体 ($K_i=5340 nM$) に対して弱い結合親和性を示したが、その他 H_2 、 D_1 、

α_2 、 β 、5-HT_{1A}、ムスカリン、TK、Ca²⁺channel、 μ 、ベンゾジアゼピン及び高親和性ニューロテンシン受容体に対しては10000nM以上でも結合親和性を示さなかった。なお、文献値との相対比較ではあるが、本薬の結合親和性はケトチフェンより約10倍弱かった。

本薬はヒスタミンによるモルモット摘出回腸の収縮反応を抑制し(IC₅₀=0.23 μ M)、その効力はケトチフェン(IC₅₀=0.007 μ M)の1/33であった。また、ヒスタミン静脈内投与によるモルモットの致死に対しても本薬経口投与により抑制作用を示した(ED₅₀=0.001mg/kg)。その効力はケトチフェン(ED₅₀=0.01mg/kg)の約10倍であった。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(ED₅₀=0.005mg/kg)、その効力はケトチフェンの8倍、その他類薬の約50倍であった。

IgE-rich抗OAマウス血清で受動感作されたラット腹腔単離肥満細胞及びOAで能動感作されたモルモットの肺切片からの抗原誘発ヒスタミン遊離を、本薬は濃度依存的に抑制し、高濃度(それぞれIC₅₀>100 μ M及びIC₅₀=55.7 μ M)で有意に抑制作用を示した。また、本薬(1~100 μ M)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、本薬のphosphodiesterase(PDE)活性阻害及びadenylate cyclase(AC)の活性促進作用について検討したところ、PDE I及びACに作用を示さなかったが、ラット腹腔肥満細胞においてPDEに対し抑制作用を示した。

塩酸レボカバステチン(0.1~10 μ M)は、ウサギ血液から単離した好中球においてfMLPにより誘発された好中球の遊走、及びモルモット腹腔内浸出液から単離した好酸球において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IC₅₀>10 μ M)。

塩酸レボカバステチン(1~100 μ M)は、補体によるヒツジ赤血球の溶血に対して作用を示さなかった。

以上より、本薬の溶解濃度(22 μ M)から判断し、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並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ことから、レボカバステチンはヒスタミン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された。

3. 一般薬理試験

点眼投与量は1%濃度(臨床濃度0.027%の37倍)を上限として実施している。塩酸レボカバステチンの点眼投与ではモルモットの角膜反射、ウサギの眼内圧に対して影響を及ぼさなかった。

点眼以外の投与経路による一般薬理試験の検討では、塩酸レボカバステチンの用量は、単回経口投与においては160mg/kg(臨床点眼最高用量0.0026mg/kg/dayに換算すると60000倍以上)を上限とし、*in vitro*では100 μ Mを上限として実施した。塩酸レボカバステチンは、経口投与においてラットの眼瞼下垂(ED₅₀=65.1mg/kg)、イヌの脳波のREM睡眠期短縮及び覚醒興奮期の短縮(\geq 0.63mg/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ヶ月) を示した。 *In vitro* では、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 ($IC_{50}=5.1\mu\text{M}$) 作用を示した。これらの作用以外に、塩酸レボカバステンに起因すると考えられる作用は認められていない。

ヒスタミンによる摘出気管収縮に対する作用を検討した試験 (モルモット、*in vitro*)、及び本薬の経口投与により検討された試験 (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)、及び compound48/80 の静脈内投与による致死に対する作用 (ラット)) においても、塩酸レボカバステンの H_1 受容体遮断作用が確認された。

本薬は H_1 受容体遮断作用、ヒスタミン遊離抑制作用、好中球及び好酸球遊走抑制作用を有するとの主張に対して、調査会において、薬理試験で得られた作用強度を検討した結果から、ヒスタミン H_1 受容体遮断作用以外の作用が臨床効果に直接寄与しているとは考えられず、作用強度も含めて事実の通りを添付文書等に記載するよう指示されている。

今回の申請にあたって、効力を裏付ける試験として、申請製剤 0.027%塩酸レボカバステン点眼液及び点眼液基剤を用いた効力薬理試験の成績が追加提出された。本試験においてはモルモットの片眼に申請製剤と同濃度の 0.027%及びその基剤を点眼投与し、15分後両眼にヒスタミンを投与、その6時間後に結膜生検を行い好中球及び好酸球数を計測した。その結果、塩酸レボカバステン点眼液は基剤に比較して、結膜の炎症スコアを有意に抑制し、ヒスタミンにより誘発された好中球及び好酸球の結膜への遊走を有意に抑制した。申請者より、製剤中の本薬の濃度では十分な好中球及び好酸球の遊走抑制作用を示さないが、ヒスタミン点眼誘発によるモルモットの結膜症状を有意に抑制し、その結果として結膜への炎症部位への好中球及び好酸球遊走を抑制したことから、本薬の好中球及び好酸球遊走抑制作用は、ヒスタミン H_1 受容体遮断作用が結膜のアレルギー反応を伴う炎症を抑制することに起因する間接的な作用であると考えており、作用強度の情報も含めその旨が申請資料に反映された。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1. 動物における成績

本薬の薬物動態の検討は、ラット、ウサギ及びイヌへの非標識体あるいは ^3H 標識体の点眼あるいは経口投与により検討された。投与量は遊離塩基として表示されている。

雄ラットに ^3H 標識体 $2\mu\text{g/匹}$ を単回点眼投与したとき、血漿中非揮発性放射能は投与1時間で C_{max} に達した後、半減期 9.3 時間で消失した。ラットにおいて、0.2、0.6 及

び $2\mu\text{g}$ /匹の単回点眼投与後の C_{max} 及び AUC は投与量に比例し、点眼投与時の吸収率は $80\sim 100\%$ であるとされた。

雄ラットに ^3H 標識体 $2\mu\text{g}$ /匹を単回点眼投与したとき、投与 15 分後に眼球周囲組織に投与量の 30% を超す放射能が分布した。肝、腎、副腎、ハーダー氏腺及び顎下腺の放射能濃度が高く、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。雄ウサギに ^3H 標識体 $10\mu\text{g}$ /匹を単回点眼投与したとき、結膜及び角膜の放射能濃度は高く、投与 8 時間以降の眼組織内放射能は血漿よりも緩やかな消失を示した。雄ウサギへ ^3H 標識体 ($10\mu\text{g}$ /匹) 1 日 1 回 21 日間反復点眼投与したとき、7 回目投与後の眼組織内放射能濃度は単回投与時の約 $2\sim 4$ 倍に上昇し、最終 21 回目投与後の組織からの放射能の消失は血漿よりも緩やかであった。妊娠ラットに ^3H 標識体 $2.5\text{mg}/\text{kg}$ を単回経口投与したとき、胎児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、放射能は約 7 時間の半減期で消失した。本薬のラット、イヌ及びヒトにおける血漿蛋白結合率及び血球移行率は約 50% であり種差は認められなかった。

雌雄ラット、雌ウサギ及び雄イヌに ^3H 標識体を単回経口投与したとき、血漿、尿及び糞中に排泄された放射能の大部分は未変化体であったが、雄ラットの尿及び糞中には未変化体以外にも微量な代謝物が数種類検出された。胆汁中主代謝物は未変化体のエステル型のグルクロン酸抱合体であり、雌では胆汁中放射能の約 75% を占めたが、雄では約 30% であり多数の代謝物が微量検出された。本薬は、ラットにおいて肝薬物代謝酵素活性に影響を及ぼさなかった。

雄ラットに ^3H 標識体 $2\mu\text{g}$ /匹を単回点眼投与したとき、96 時間後までの尿及び糞中への放射能排泄率はそれぞれ投与量の約 35% 及び 55% であった。雌雄ラット、雄ウサギ及び雄イヌに ^3H 標識体をそれぞれ $2.5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $2.5\text{mg}/\text{kg}$ 及び $0.2\text{mg}/\text{kg}$ 単回経口投与したとき、投与量の約 90% が尿及び糞中へ排泄された。雌雄ラットにおける単回経口投与時の胆汁中排泄は、それぞれ投与量の約 38% 及び 48% であり、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% が腸肝循環を受けた。

2. ヒトにおける成績

健康成人男子に 0.025 及び 0.05% 点眼薬 (塩酸塩として 15 及び $30\mu\text{g}$) 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定量限界未満であった。また、投与 72 時間後までに投与量の約 $11\sim 15\%$ が未変化体として尿中へ排泄された。健康成人に 0.05% 点眼薬を 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投与 5 日目には定常状態に達した。最終点眼 4 時間で C_{max} に達した後、約 41 時間の半減期で消失し、投与 96 時間後までに総投与量の 16.3% が未変化体として尿中に排泄された。

乳汁中への移行及び腎機能障害患者に関する検討は海外において実施された。出産後 3 ヶ月を経た健康な女性に本薬 0.5mg を単回経口投与したときの唾液及び乳汁中の未変化体濃度比は投与 $4\sim 99$ 時間で $0.71\sim 1.16$ であり、別の試験で得られている血漿及び唾

液中濃度比の検討から、乳汁中濃度は血漿中より低く推移すると考察されている。腎機能障害患者に本薬 0.5mg を単回経口投与したとき、血漿からの消失半減期は、健康成人（35.7 時間）と比べ延長し（94.9 時間）、AUC は増大、尿中排泄量は顕著に減少した。

調査会では、ラットにおける吸収率を算出する際に線形性の成立を前提としている点を踏まえ、点眼時の血中濃度の線形性についての検討を求めた。申請者から、血漿中非揮発性放射能の C_{max} 及び AUC についての検討結果が提出され、点眼投与時の薬物動態からみて、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し、検討した用量範囲で C_{max} 及び AUC は投与量に比例すると考えるとの回答が提出され、資料への追加記載がなされた。また、調査会では、単回及び反復投与後の組織中放射能濃度が血漿中濃度よりも緩やかに消失することについて明確な図示を求めるとともに、単回投与 48 時間以後でもかなり高い組織分布がみられる点について毒性との関係から説明することを求めた。副腎、ハーダー氏腺及び顎下腺については反復投与毒性試験成績等を踏まえた考察がなされ、調査会はこれらの回答については了承した。更に、調査会では、本薬は経口投与において胎盤及び胎児移行しやすい薬物であること、及び腎機能障害患者では本薬の薬物動態に影響が認められていることから、これらの点について点眼投与時の説明を求めたところ、点眼及び経口投与時の本薬の薬物動態に基づく考察がなされ、調査会はこれらの回答については了承した。

今回の申請に際し、審査センターでは、投与 48 時間においても組織内放射能濃度が低下傾向を示していない腎についても毒性との関係からの説明を求めたところ、毒性試験及び臨床試験での腎機能検査値の成績から本薬投与の影響は少ないと考えるとの回答が提出され、本回答を了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

国内臨床試験は、1990 年 3 月から、健康成人 19 例、アレルギー性結膜炎及び春季カタル患者延べ 665 例を対象に実施された。

第 I 相試験は健康成人を対象に、生理食塩液、点眼薬基剤、本薬 0.025%、0.05% を単回（6 例）あるいは単日頻回投与（0.0075～0.06mg/日、6 例）、並びに 0.05% 濃度を 1 日 3 回、11 日間反復投与（0.09mg/日、7 例）した。その結果、単回及び単日頻回投与試験において副作用として一過性の眼刺激感が認められたが本薬に起因すると考えられる臨床検査値異常変動、眼検査、臨床検査異常は認められなかった。反復投与試験においては副作用は点眼時に一過性に認められた眼刺激症状のみであり、投与継続ともなつて症状は漸減した。異常変動を示した臨床検査値は、投与終了 5 日目に好酸球減少が 5 例、投与終了 8 日目に単球減少 5 例、投与終了 1 日目に GPT 上昇 1 例などであった。血漿中薬物濃度は投与 5 日目に定常状態に達した。

前期第 II 相試験は、1991 年 1 月から、アレルギー性結膜炎患者 86 例を対象に行われ

た。プラセボ群は設定されておらず、諸外国の承認用量である 0.05%投与群とその 1/2 である 0.025%投与群の 2 用量無作為化二重盲検試験で行われた。1 日 2 回 4 週間投与し、最終全般改善度における「中等度改善」以上の改善率により至適濃度が検討された。登録された症例の内訳は 0.025%投与群 41 例、0.05%投与群 45 例であった。改善率は 0.025%群で 68.8% (22/32) 0.05%群で 61.1% (22/36 例) であった。症状別改善度において両群間に有意差はなく、概括安全度における「問題なし」は 0.025%群で 91.7% (33/36)、0.05%群で 97.5% (39/40) であった。安全性について差は認められず、投与中に発現した副作用はいずれも眼刺激であった。異常変動を示した臨床検査値は、0.025%群における白血球増多の 1 例であった。効果の用量依存性は認められなかったが、至適投与濃度は 0.025%とされた。

後期第Ⅱ相試験は、1992 年 1 月から、アレルギー性結膜炎患者及び春季カタル患者 140 例を対象に行われた。0.025%濃度・4 週間投与で、封筒法による 1 日 2 回又は 4 回投与の非盲検比較試験として至適投与回数が検討された。登録された症例の内訳は 2 回群 69 例、4 回群 71 例であった。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) で有意差が認められなかったが、至適投与回数は 1 日 4 回とされた。また、症状別改善度において有意差を認めた項目はなかった。概括安全度における「問題なし」と判断された症例は、1 日 2 回投与群 98.5% (64/65)、1 日 4 回投与群 94.3% (66/70) であった。副作用は 1 日 2 回投与群での眼瞼炎が発現した 1 例を除きいずれも軽度で、発現率にも差はなかった (2 回群 4.6% (3/65)、4 回群 5.7% (4/70))。異常変動を示した臨床検査値は、1 日 4 回投与群における白血球減少の 1 例であった。

第Ⅲ相比較試験は、1993 年 2 月から、アレルギー性結膜炎患者及び春季カタル患者の計 278 例を対象に単盲検にて行われた。本薬群又は対照薬 (クロモグリク酸ナトリウム) 群の 1 日 4 回 4 週間投与で、登録された症例の内訳は本薬群 138 例、対照薬群 140 例であった。症状別改善度において両群間に有意差は認めず、最終全般改善度における改善率は本薬群 62.7% (84/134 例)、対照薬群 57.5% (77/134 例) であり、両群間に有意差は見られなかったものの、 $\Delta=10\%$ とした同等性 (非劣性) 検証で本薬の対照薬に対する非劣性が示された。概括安全度において「問題なし」と判断されたものは本薬群 91.0% (122/134)、対照薬群 93.3% (125/134) であった。副作用発現例は本薬群 3.0% (4/134)、対照薬群 3.0% (4/134) にみられ、内容は眼刺激などで、重大な副作用はみられなかった。本薬との関連が否定できない臨床検査値異常は両群とも認められなかった。有用度は「有用」以上と判定されたのは本薬群 61.2% (82/134)、対照薬群 57.5% (77/134) であり、両群間に有意差を認めなかった。

一般臨床試験として、1993 年 2 月から、小児対象試験 (アレルギー性結膜炎患者及び春季カタル患者 44 例)、効果発現時期の検討試験 (アレルギー性結膜炎患者 46 例)、及び長期投与試験 (アレルギー性結膜炎患者 47 例) の 3 試験が行われた。

小児対象試験は、7 才から 15 才の小児に 1 日 2 回又は 4 回・4 週間投与で行われた。

最終全般改善度における「中等度改善」以上の改善率は、82.5%(33/40 例)であった。前期・後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験等と比較して高い改善率が認められた理由については明確に特定されなかった。副作用は「因果関係あり」と判定されたのが1例(眼刺激)、「どちらともいえない」と判定されたのが1例(眼瞼炎)に認められ、概括安全度は「問題なし」とされたのが92.5%(37/40)であった。

効果発現時期の検討試験は、1日2回、2~4週間投与のオープン試験で46例を対象に行われた。掻痒感及び眼瞼結膜の充血の推移から検討したところ、いずれも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は64.4%(29/45 例)であった。副作用は「関係あり」と判定されたのが1例(羞明)に認められ、概括安全度は「問題なし」と判定されたのが97.8%(44/45)であった。

長期投与試験は、1日2回又は4回投与のオープン試験で行われた。総症例数は47例で、最終全般改善度における改善率は80.4%(37/46 例)であった。副作用は「関係あり」と判定されたのが1例(眼瞼縁炎)認められ、臨床検査値異常は2例みられたが(尿ウロビリノーゲン±→+、血小板軽度減少、各1例)、本薬との因果関係はなしと判断された。概括安全度において「問題なし」と判定されたのは95.7%(44/46)であった。

臨床薬理試験は、効果発現時期の検討試験の中で実施された。薬理活性として抗アレルギー作用を示すか否かを検討するため、涙液中ヒスタミン濃度、eosinophil cationic protein (ECP) 濃度が検討された。投与開始時にECPが確認された症例(6例10眼)ではECP濃度が低下したが、症状の改善に伴う涙液中ヒスタミン濃度の有意な減少は認められなかった(24例48眼)。

以上の臨床試験結果をもって、本点眼液の輸入承認申請が行われたが、調査会の審議の段階で、「本点眼薬の有効性を証明するには、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」との見解が出され、その後自主的に申請が取り下げられた。

今回、調査会見解を受け、以下の追加臨床試験(眼誘発試験)が実施された。前期第Ⅱ相試験-2(眼誘発試験)は、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24例を対象にプラセボ対照の二重盲検試験で行われた。抗原誘発の10分前に片眼に0.025%レボカバステチン点眼薬、他眼にプラセボが点眼され、抗原(スギ花粉)点眼15分後の掻痒感スコア(0~4点)の差を主要評価項目として比較判定された。本試験はFDA申請用としてGreiner等によって実施された試験(社内資料)と類似した選択基準、試験手順及び有効性評価方法に基づいて計画された。申請用量である0.025%濃度では、プラセボに比較して掻痒感が有意に抑制(誘発10分後、15分後、25分後、 $p < 0.0001$ 、Wilcoxon順位和検定、以下同)された。その他の副次的評価項目である流涙、眼球結膜充血、眼瞼結膜充血、結膜浮腫でもプラセボに比し有意に抑制された。本薬点眼4時間後の再誘発においても掻痒感、眼球及び眼瞼結膜充血をプラセボに比し有意に抑制した。臨床検査、生理学的検査及び眼検査において問題となる所見はなく、薬剤との関連を否定できない有害事象は、眼刺激感、流涙、掻痒感が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、いずれも処置は必要とせず、20分後には消失した。

以上をもって、1999年4月20日、「アレルギー性結膜炎」を効能・効果として再申請が行われた。

調査会では追加試験の試験デザインについて、調査会見解の意図する「相当数の患者群を対照とした適切にコントロールされた比較試験」ではないことから、薬効を証明するエビデンスとして妥当なものであることが十分に説明されていないことを指摘し、海外での眼誘発試験の位置づけについて尋ねた。申請者は眼誘発試験は1990年4月にFDAで承認されたVasocon-Aの申請において最初に実施されており、本薬の眼誘発試験はFDAに対して申請資料として提出された2番目の薬剤であること、その際眼誘発試験は参考資料としてではなく有効性を示す評価資料として提出されたものであること、アレルギー性結膜炎における一般の臨床試験は有効性を示すデータとしてよりむしろ安全性を検討することを目的とされていること、以降FDAで承認されたアレルギー性結膜炎用点眼薬については有効性の証明は誘発試験でのみ行われている旨を回答した。審査センターは、有効性の評価にあたって眼誘発試験の結果が審査資料として用いられていることを、本薬をFDAに申請したIOLAB社（本薬がFDAから承認を得たときの申請者）の申請書及び審査資料中で確認した。また本薬以降にFDAで承認を得た抗アレルギー点眼液のSBAにも眼誘発試験で有効性が確認されている旨記載されていることを確認し、今回提出された眼誘発試験の妥当性について申請者の回答を了解した。しかしながら、審査センターでは、IOLAB社の申請に対するFDAの審査において、一般の臨床試験も有効性を示すことを主たる目的とした試験として扱われており、眼誘発試験結果のみで本剤の有効性の評価が行われたとの申請者の見解は不適切であると判断している。

眼誘発試験については無症状患者が、一方、一般の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ることから、本試験で認められた本薬の効果が一般化し得るか説明を求めた。申請者は季節性アレルギー性結膜炎患者に生じる症状・所見と、無症状期の患者に眼誘発試験を実施した際に生じる症状・所見が同一であることが報告されていること、これまでの本薬の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、最も高頻度にみられる搔痒感はほぼ全例に、眼瞼充血は90%弱の症例に認められていると回答し、本試験は無症状患者が、また一般の臨床試験は患者が対象となっていることは妥当であると考えたと述べた。本薬の効果が一般化し得るかについて、アレルギー点眼後に肥満細胞が脱顆粒していることが証明されていること、今回の試験は無症状期のアレルギー性結膜炎素因のある被験者に本薬あるいはプラセボを滴下し、その10分後にアレルギーで誘発したので、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こと、一般の臨床試験患者より眼誘発試験で誘発した症状の方が、眼球及び眼瞼結膜の充血及び浮腫においてより多くの重症例が分布していたと推察したと述べた。使用法の違いについて、眼誘発試験では予防的投与であったが、一般的な使用法は初回のみ治療的投与であるが、それ以降は常に肥満細胞から遊離されたヒスタミンとの受容体結合への拮抗作用による予防的投与であることから、一般の臨床試験の評価と同様と考えたと回答した。

審査センターは、申請者が通常のアレルギー性結膜炎より眼誘発試験で生じる眼球結膜・眼瞼結膜の充血ならびに浮腫の方がより重症であるから、眼誘発試験で得られた本剤の効果は一般のアレルギー性結膜炎に対する治療効果に外挿しようという主張に対し、一般のアレルギー性結膜炎に対する改善率が60～70%にとどまっていることから、完全に効果を外挿しようのものでなく、今後のアレルギー性結膜炎の有効性の評価に際しても、患者を対象とした従来の用法・用量を検討する臨床試験は必要であると考えます。

調査会では相当数の患者を対象にした比較臨床試験及びプラセボ対象試験の実施が困難と申請者が回答したことについて、説明内容が十分でない旨を指摘した。申請者は本剤0.025%と0.05%の同等性（非劣性）及びプラセボに対する本薬の優越性検証を目的とした試験を実施するためには3群で約500例を必要とすること、これだけの症例を1シーズンで終了させることは難しく2～3シーズンを要する可能性が高くなり、均一な条件下での実施は困難であると回答した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

いくつかの事項において、基準に適合しない事項が認められたがいずれも軽微なものであり承認申請資料の信頼性を保証できると判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 実地調査を行った全施設において原資料が確認できない症例が散見されたことから、申請者による全施設における原資料の保存状況の調査が行われ、およそ1割の症例の原資料が保存されていなかった。しかしながら、廃棄理由が診療録の保存期間である5年を過ぎたためであり、また前回申請時におけるGCP調査結果は適合とされていることから、今回提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 審査センターの総合評価

前回承認申請時の調査会見解は用量設定試験の追加が必要であるとしている。これに対して申請者は眼誘発試験のみで申請用量の妥当性を回答した。海外で承認された濃度と本邦で申請された濃度の差については、どちらの濃度でも有効性を示していること及び眼誘発試験によって不足している情報が補われたと判断できることから、追加提出された試験結果で調査会見解に回答され得ると判断し、新医薬品第三調査会指示事項の回答等に対す

る専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断された場合には本薬を承認して差し支えないものとする。

審査報告(2)

平成12年7月13日作成

専門協議以降、主として次の点について検討が行なわれた

ト. 臨床試験の成績に関する資料について

本薬の至適濃度の検討が適切に行われていたかについて

審査センターは、治験実施当時の至適濃度選択の判断が適切な根拠に基づくものであったか確認した。申請者は、当時の根拠として、海外での少数例のクロスオーバー試験、国内前期第Ⅱ相試験で、海外の成績や類薬（クロモグリク酸ナトリウム）の成績と比較して十分な効果が得られたこと（0.025%群の最終全般改善度69%）、米国では投与回数検討が重点的に行われていたが濃度に関する検討は行われていなかったこと等を挙げ、これらに基づいて0.025%製剤を選択したと回答した。

しかしながら、海外の製剤濃度0.05%より低濃度の製剤が結果として採用されたことに伴う有効性への懸念が調査会等で示されたことに対して、申請者は十分に回答することができず、最終的には眼誘発試験を追加せざるを得なかったことは事実である。審査センターは、当時の判断が必ずしも適切ではなかったと考える。

審査センターは、専門委員の意見を踏まえ、「今後の新医薬品の開発における臨床試験に際しては、目的とする仮説と大きく乖離した成績が得られた場合には、追加試験の必要性を含めて十分に検討し、適切に対処を行う」旨を指導した。

以上の審査を踏まえ、審査センターは申請時の効能・効果、用法・用量で本薬を承認して差し支えないと判断した。本品目の承認の可否については医薬品第一特別部会において審議されることが適当である。本品目は新投与経路医薬品であることから再審査期間は6年とすることが適当と判断する。（本薬の申請時には、塩酸レボカバチンを有効成分とするリボスチン点鼻液が承認されていなかったため、本薬の申請区分は新有効成分含有医薬品で申請がなされた。）

販売名の変更について

申請者から平成 12 年 7 月 21 日に、販売名を「リボスチン点眼液」から「リボスチン点眼液 0.025%」に変更するとの申し出があった。

3. 薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)]の第1の2(1)ウに該当する医薬品(平成12年9月22日承認)

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等(注3)	再審査期間(注1)	備考
リボスチン点眼液0.025%	ヤンセン協和(株)	<p>1mL中、塩酸ボカブツを0.27mg(ボカブツとして0.25mg)含有する点眼剤</p> <p>新投与経路医薬品 (点眼：従来は点鼻液)</p> <p>効能・効果は 「アレルギー性結膜炎」 (眼科用剤：131)</p>	<p>6年</p> <p>規制区分</p> <p>指定医薬品</p>	

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

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

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。