

ゼペリン原末、ゼペリン点眼液0.1%
(アシタザノラスト 水和物)
に関する資料

わかもと製薬株式会社

本資料に記載された情報に係る権利及び内容に関する責任は
わかもと製薬株式会社にあります。

目 次

より詳細な目次はイ～トの各章に掲げた。

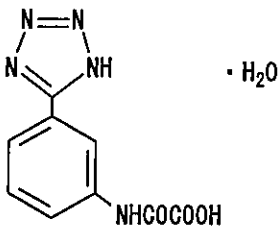
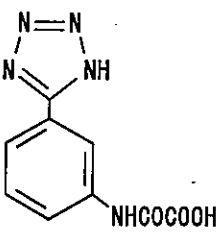
	頁
イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等	
1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
2. 特徴及び有用性	6
3. 特許状況	7
4. 外国における使用状況	7
5. 一般的名称	8
6. 同種同効品一覧表	8
ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法	11
ハ. 安定性	49
二. 毒性	
総括	77
1. 全身投与毒性	81
(1) 急性毒性	81
(2) 亜急性毒性	83
(3) 生殖に及ぼす影響	88
(4) 依存性	98
(5) 抗原性	98
(6) 変異原性	100
(7) がん原性	104
(8) 代謝物の急性毒性	104
2. 点眼投与毒性	106
(1) 眼刺激性	106
(2) 点眼亜急性毒性	108
(3) 点眼抗原性	111
(4) 劣化品の眼刺激性	112

ホ. 薬 理 作 用	
1. 効力を裏付ける試験	113
総 括	113
2. 一般薬理試験	129
総 括	129
ヘ. 吸 収、分 布、代 謝、排 泄	
総 括	133
1. 被験物質及びその定量法	136
2. 動物における成績	137
3. ヒトにおける成績（血漿中濃度）	158
4. 動物におけるタザノラスト経口投与後の血漿中濃度	158
ト. 臨 床 試 験	
総 括	163
1. 臨床試験成績	165
(1) 第Ⅰ相試験	165
(2) 前期第Ⅱ相試験	169
(3) 後期第Ⅱ相試験	185
(4) 第Ⅲ相比較試験	200
(5) 長期投与試験	219
(6) 用法検討試験①	229
(7) 用法検討試験②	240
2. 臨床試験成績のまとめ	251
(1) 有効性のまとめ	251
(2) 安全性のまとめ	251
◎ 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠	259
(1) 効能・効果及びその設定根拠	259
(2) 用法・用量及びその設定根拠	259
(3) 使用上の注意（案）及びその設定根拠	261
◎ 毒薬・劇薬等の指定	263

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	6
3. 特許状況	7
4. 外国における使用状況	7
5. 一般的名称	8
6. 同種同効品一覧表	8

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等の項の略号一覧表

略 号	化 学 名 (一般名)	構 造 式	由 来
WP-871	3'-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl) oxanilic acid monohydrate 3'-(1 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル) オキサニル酸 一水和物 JAN アシタザ [®] ノラスト 水和物 (acitazanolast hydrate)		原 薬
MTCC	3'-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)oxanilic acid INN アシタザ [®] ノラスト (acitazanolast)		WP-871 の 無水物 (遊離酸)

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

わかもと製薬(株)では有効性と安全性が高く、経口投与可能なI型アレルギー反応を抑制する有用な抗アレルギー薬を求め、昭和50年より研究開発に着手した。

抗アレルギー薬の開発当初、種々の化合物を合成しI型アレルギーモデルであるラットの背部皮膚を用いた受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応によるスクリーニングを実施した。その結果、化学構造中にオキサニル酸が存在することが抗アレルギー作用発現の必要条件と考えられたため、オキサニル酸を基本骨格として、(I)の一般式で表される化合物のR、X、Y、Zに様々の置換基を導入して検討した。最終的にYにテトラゾール環を、Rにn-ブチル基を導入した化合物であるタザノラスト(II)が経口投与によって強い抑制作用を示したことから開発対象として選択し、わかもと製薬(株)及び鳥居薬品(株)の共同により開発に着手し、平成2年9月に気管支喘息を効能として製造承認を取得した。

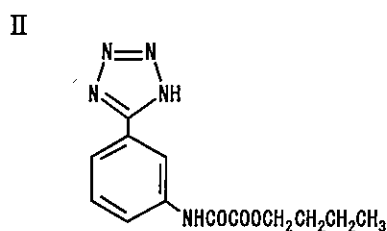
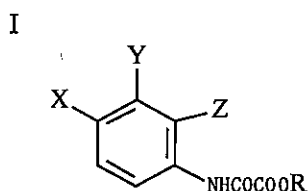
一方、タザノラストのラット、イヌ及びヒトへの経口投与による体内薬物動態の検討において、いずれも投与後15分以降は動物の門脈血漿を含めた循環血漿中に、未変化体は少なく、大部分が3'-(1H-tetrazol-5-yl)oxanilic acid(MTCC; III)として存在していることより、消化管吸収部位において速やかにブチルエステル部分が加水分解されることが明らかとなっていた。

また、代謝物の薬効検討において、MTCCは静脈内投与によりラット並びにモルモットのPCA反応を用量依存的に抑制し、50%抑制率を示す用量(ID₅₀)は、タザノラストとほぼ等しかったことより、タザノラストの抗アレルギー作用発現の活性本体は主要代謝物であるMTCCと考えられた。

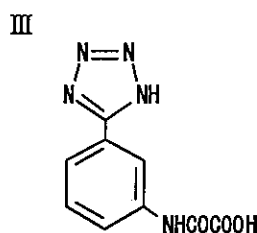
MTCCはタザノラストと比較して水溶液中で化学的に安定であり、局所用剤としての可能性が考えられ昭和62年よりMTCCの抗アレルギー点眼剤としての開発に着手した。なお、MTCC原薬は製造上安定して得られる1水和物(WP-871; IV)とした。

WP-871のI型アレルギー反応に対する薬効薬理試験を行ったところ、WP-871はラット腹腔肥満細胞及びモルモット肺切片を用いた*in vitro*試験において、抗原抗体反応に基づくヒスタミン、ロイコトリエン類(LTs)及び血小板活性化因子(PAF)などの化学伝達物質の遊離を著明に抑制した。また、ラット及びモルモットの実験的アレルギー性結膜炎に対しても点眼投与により、有意な改善を示した。

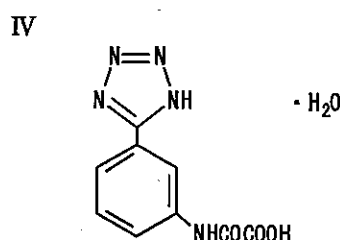
以上の薬効成績及び化学特性に加えて、WP-871点眼液は眼粘膜組織などへの局所刺激性を示さないことから、抗アレルギー点眼剤としての有用性が期待された。



【タザノラスト】
3'-(1H-テトラゾール-5-イル)
オキサニル酸ブチルエステル



【MTCC : アシタザノラスト】
3'-(1H-テトラゾール-5-イル)
オキサニル酸



【WP-871 :
アシタザノラスト 水和物】
3'-(1H-テトラゾール-5-イル)
オキサニル酸 一水和物

(2) 開発の経緯

アレルギー反応は CoombsとGell (1968年) によって抗体の種類、反応の場と機序及び補体の関与の有無などにより I～IV型に分類されている。

眼のアレルギー疾患において、主としてIgE抗体が関与する I型アレルギー反応(即時型)に属するものの中に、花粉症を含むアレルギー性結膜炎や春季カタルがある。

花粉やハウスダスト、ダニなどの抗原移入によって産生されたIgE抗体は、結膜局所の肥満細胞や好塩基球の表面に結合し、感作が成立する。再び抗原が侵入するとそれらの細胞表面で結合しているIgEを架橋し抗原抗体反応が起こり、細胞に含まれている顆粒が脱顆粒を起こしヒスタミンなどの一次性化学伝達物質が、また、新たにLTsやPAFなどの二次性化学伝達物質が生成されて遊離する。これらの化学伝達物質の遊離により、充血、血管の透過性亢進(浮腫)、掻痒、腺分泌亢進及び好酸球遊走などの一連の反応が惹起される。

アレルギー性結膜炎の治療手段としては、ステロイド薬(点眼、結膜下注射、経口)、抗アレルギー薬(点眼、経口)及び抗ヒスタミン薬(点眼、経口)などの薬物療法他に、春季カタルにおいては乳頭増殖部の切除や冷凍凝固といった外科的療法、減感作療法、非特異的療法などが挙げられる。

薬物療法の場合、ステロイド薬の使用は最も効果的であるが、経口剤は全身的副作用が懸念され、また、点眼剤はステロイド緑内障又は白内障などの局所的副作用の発現が危惧されるため、特に慢性期の症例においては、その離脱をいかに行うかが治療上の課題とされている。

抗アレルギー薬であるクロモグリク酸ナトリウム(DSCG)は、1967年に英国のFisons社で開発され、その後、本邦では藤沢薬品工業(株)より[®]として吸入剤、点鼻剤、点眼剤及び経口剤が発売された。

[®]点眼液は外眼部において、アレルギー反応の主体をなす化学伝達物質の細胞からの遊離過程を抑制する抗アレルギー点眼剤であり、その臨床効果もさることながら、連用による安全性も高く、長期連

用が可能な第一選択の抗アレルギー点眼剤として採用され臨床的評価を得ている。

このような背景において、その後、^⑧点眼液とほぼ同様な作用機序を有するアンレキサノクス、フマル酸ケトチフェンやペミロラストカリウムなどの点眼剤が、本邦において開発されている。

WP-871は全身投与により、I型アレルギー反応のモデルであるラット及びモルモットのPCA反応を用量依存的に抑制した。ラット腹腔肥満細胞並びにモルモット肺切片を用いた *in vitro* の検討において、WP-871はヒスタミン、ロイコトリエン (LT_{D4}、LT_{B4}) 及びPAFの遊離をいずれもほぼ濃度依存的に抑制し、特に、ロイコトリエン及びPAF遊離に対しては類薬 (DSCG、トラニラスト、ケトチフェン) より強い抑制効果を示した。また、WP-871はラット及びモルモットにおける実験的アレルギー性結膜炎に対し、点眼適用により有意な改善効果を示した。さらに、ラットアレルギー性結膜炎における抑制作用持続性の検討において、WP-871点眼液は1日4回点眼用法のアンレキサノクス点眼液及びDSCG点眼液より長く、1日2回点眼用法のペミロラストカリウム点眼液にほぼ匹敵する作用持続性を示した。

WP-871の抗アレルギー作用は肥満細胞からのヒスタミン、ロイコトリエン等の化学伝達物質の遊離抑制を介して発現していると考えられる。この抑制作用のメカニズムをラット腹腔肥満細胞を用いて検討したところ、WP-871は細胞内のカルシウムイオン濃度の上昇及びホスファチジルイノシトール代謝回転亢進を抑制することによって化学伝達物質の遊離を抑制していることが示唆された。

一方、急性・亜急性毒性、生殖、抗原性、変異原性、眼局所毒性などの試験及び一般薬理試験においては、WP-871に起因すると考えられる有害な作用は認められず安全性が確認された。

また、家兎及びラットへのWP-871の点眼投与による局所薬物動態について検討を行った。その結果、家兎においては点眼後、眼瞼、瞬膜、結膜及び角膜などの外眼部組織に比較的高濃度に分布することが認められた。他方、ラットにおいては結膜組織に高濃度で長時間滞留し、点眼後5分から8時間までは、*in vitro* 試験におけるヒスタミン遊離を有意に抑制する組織内濃度を維持していたことから、局所薬物動態の面からもWP-871の作用持続性を支持する結果が得られた。

これらの前臨床試験をふまえ、本剤の臨床推定濃度を検討した結果、実験的アレルギー性結膜炎に対する成績より最大効果が期待できると考えられ、かつ局所安全性試験において何ら影響を示さなかった0.1%が推定された。平成元年8月～9月、^⑨病院眼科にて健常成人男子を対象として第I相試験が実施された。その結果、試験に用いた0.01～1.0%の濃度において、最高濃度の1.0%で軽度の眼刺激症状が認められたが、臨床上特記すべき眼障害性は認められず、総じて外眼部及び前眼部に対する安全性及び忍容性に問題はないものと考えられた。

引き続き、アレルギー性結膜炎及び春季カタルを対象として、平成2年3月～12月に^⑩大学眼科他計22施設にて前期第II相試験が、また平成3年4月～4年5月に^⑪大学眼科他計30施設にて後期第II相試験が実施された。前期第II相試験においては臨床推定用量である0.1%と0.3%の比較を行った結果、最終全般改善度における改善率(「改善」以上)は0.1%において68.8%、0.3%において63.8%と両群間に有意な差は認められず、0.1%で十分な効果が得られていることが示唆された。

また後期第II相試験において0.1%と、実験的アレルギー性結膜炎における最小有効濃度と考えられた0.01%の比較を行った結果、改善率は0.1%において68.6%、0.01%において40.3%と0.1%は0.01%に比し有意に優れることが確認された(χ^2 検定, $p < 0.01$)。これらの成績より、本剤の臨床至適濃度は推定通り0.1%と結論され、以降の試験はいずれも0.1%WP-871点眼液を用いて実施された。なお、これらの試験を通じて、WP-871点眼液による重篤な副作用は発現しなかった。

第III相比較試験はアレルギー性結膜炎及び春季カタルを対象として、本剤と薬理作用が類似し、臨床にて広範に使用されている^⑫点眼液を対照薬として、平成5年3月～6年5月に^⑬大学眼科他計36施設にて実施された。その結果、WP-871点眼液の改善率は64.2%、^⑭点眼液の改善率は53.9%であり、同等性(非劣性)検定によりWP-871点眼液の^⑮点眼液との同等性(非劣性)が確認された。なお、第III相比較試験においては、平成7年10月17日及び18日のGCP査察(調査)の結果、

1 例がG C P不適合と判断され解析除外となった。

アレルギー性結膜炎や春季カタルにおいては、花粉などの抗原により発症する季節性の症例が多いが、一方で重症の春季カタルに代表される非季節性アレルギー性結膜炎においては長期治療の対象となる症例もある。この実態に鑑み、本剤の長期点眼による臨床的検討が平成4年12月～5年10月、大学眼科他計7施設にて実施された。その結果、本剤は12週間以上、最長37週間の長期間の投与において有効性が確認され、かつ副作用は発現しなかった。なお、長期投与試験においては、平成7年10月17日及び18日のG C P査察（調査）の結果、5例がG C P不適合と判断され解析除外となった。

なお、本剤は局所薬物動態の成績より持続的な作用が期待できたことから、第Ⅲ相比較試験とほぼ並行して1日2回点眼の用法検討試験が実施された。まず、本剤の点眼回数を検討するために、アレルギー性結膜炎及び春季カタルを対象として1日2回点眼と1日4回点眼の比較が行われ、引き続いて、本剤の1日2回点眼の臨床的有用性、安全性を確認するために、WP－871点眼液1日2回点眼とD S C G点眼液1日4回点眼の比較試験が行われた。

申請後に本剤の臨床開発手順及びこれらの用法検討試験の結果を見直したところ、用法検討試験については実施時期が不適切であり、結果の解釈が不十分であったことから、当該試験データについては有効性の集計から除外し、安全性の集計にのみ加えて取り扱うこととした。

また、春季カタルについては申請後に臨床試験成績を見直した結果、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において0.1%WP－871点眼液が投与されて解析対象となった合計13例において、最終全般改善度「改善」以上は6例（改善率46.2%）であり、対象症例数が非常に少なく有効性が確認できないと考え、申請効能より除外することとした。

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で、アレルギー性結膜炎に対し0.1%WP－871点眼液が投与され解析対象となった合計210例において、最終全般改善度「改善」以上は145例であり、改善率は69.0%であった。

以上により0.1%WP－871点眼液は、^⑨点眼液と臨床的に同等の効果が期待でき、長期投与を含めた試験にて安全性が確認され臨床的に有用な薬剤であると結論された。

国内の開発経緯を表イー1に示す。

表イー1 WP-871点眼液開発の経緯図

2. 特徴及び有用性

(1) 前臨床試験

- 1) 類薬であるDSCG、トラニラスト、ケトチフェンには認められない、強いロイコトリエン遊離抑制作用を示した。また、アンレキサノクス及びペミロラストが作用を示さない低濃度 (10^{-6} g/mL) においても明確なロイコトリエン遊離抑制効果を示した。

(資料の該当頁：118)

- 2) 類薬であるDSCG、トラニラスト、ケトチフェンに比し、強いPAF遊離抑制作用を示した。

(資料の該当頁：117)

- 3) ラットアレルギー性結膜炎において、1日2回点眼用法のペミロラストカリウム点眼液にほぼ匹敵する抑制作用の持続性を示した。

(資料の該当頁：125)

- 4) ラットへの点眼投与後5分～8時間の結膜組織内濃度は、*in vitro* 試験におけるラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制率に有意な差が認められた最低濃度 (1.08×10^{-6} g/mLにおいて抑制率41.4%、資料116頁、表ホー2) 以上を維持し、長時間の滞留性が認められた。

(資料の該当頁：141)

- 5) ウサギ3ヵ月点眼亜急性毒性試験において眼障害性は認められず、無影響量は2.5%以上と考えられた。また、モルモット点眼抗原性試験において抗原性は認められなかった。

(資料の該当頁：108, 111)

- 6) モルモットの瞬目反射を指標とした試験において、局所麻酔作用は認められなかった。

(資料の該当頁：129)

(2) 臨床試験

- 1) アレルギー性結膜炎において、本剤とDSCG点眼液を二重盲検試験により比較した結果、以下の成績が得られ、本剤の有用性が確認されている。

(資料の該当頁：200)

- ① 最終全般改善度において、改善率（「改善」以上）は本剤投与群で66.7%、DSCG点眼液投与群で53.9%であり、本剤のDSCG点眼液との同等性（非劣性）が確認された。

(資料の該当頁：213)

- ② 本疾患の自覚的主要症状と考えられる痒痒感、羞明及び流涙、また他覚所見の中で眼局所の炎症の主要評価指標と考えられる眼球結膜充血及び眼瞼結膜充血、さらに本疾患に特有の眼瞼結膜所見であるろ胞及び乳頭の各症状において、投与4週目又は中止時の本剤投与群の改善率（「改善」以上）はDSCG点眼液投与群の改善率と差はなかった。

(資料の該当頁：212)

2) 本剤の長期投与試験の結果、副作用は認められず、長期投与においても安全性が期待できる。
(資料の該当頁：219)

3) 全試験を通じて臨床上問題となる副作用は認められず、同種同効薬において報告されている接触性眼瞼炎(薬剤アレルギー)も発現していない。
(資料の該当頁：228)

3. 特許状況

4. 外国における使用状況

本剤(ゼペリン原末、ゼペリン点眼液)は国内開発医薬品であり、外国においては治験も含め臨床使用実績はない。

なお、本剤の親化合物であるタザノラストは、本邦においてはカプセル剤として平成2年(1990年)9月に承認され、現在気管支喘息に使用されている。タザノラストの欧州一部地域のライセンス権を有していた企業により、開発を目的として英国の臨床試験機関においてタザノラストの白色成人の気管支喘息に対する臨床薬理学的検討(抗原吸入誘発抑制試験)が実施された。

本試験は
それ以降中止された。

開発費用等を勘案した当該企業の意向により、開発は

5. 一般的名称

(1) JAN

平成5年3月12日の医薬品名称調査会で「(日本名) ゼペノラスト 水和物」と決定され、平成5年7月28日付薬新薬第83号により通知されたが、無水物のINNが平成7年「acitazanolast」として決定されたことに伴い、平成9年1月14日付薬研第2号の通知により下記名称に変更された。

JAN : (日本名) アシタザノラスト 水和物

(英 名) acitazanolast hydrate

化学名 : (日本名) 3'-(1H-テトラゾール-5-イル) オキサニル酸 一水和物

(英 名) 3'-(1H-tetrazol-5-yl) oxanilic acid monohydrate

(2) INN

WHO Drug information, Vol.8, No.4, 1994 Proposed INN : List 72 に「acitazanolast」として公表され、WHO Drug information, Vol.9, No.3, 1995 Recommended INN : List 35 にて決定された。

INN : acitazanolast

化学名 : 3'-(1H-tetrazol-5-yl) oxanilic acid

6. 同種同効品一覧表

同種同効品を表イー2に示した。

表イ－２ 同種同効品一覧表

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法

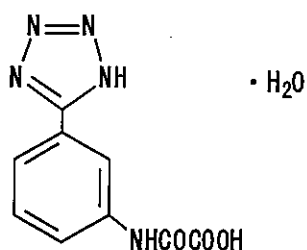
ロ. 規格及び試験方法等

1. 製剤の組成及び性状

成分・含量 (1 mL 中)	有効成分	アシタザノラスト 水和物 1.08mg (アシタザノラストとして 1.0mg)
	添加物	モノエタノールアミン、イプシロン-アミノカプロン酸、 パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピ ル、クロロブタノール、プロピレングリコール、ポリソ ルベート80
剤 形	点眼剤	
色 調	無 色	
p H	4.5 ～ 6.0	
浸透圧比	約 1 (生理食塩液に対する比)	
その他	無菌水性点眼剤	

2. 有効成分の物理的・化学的性質

化学構造式：



一般名：アシタザノラスト 水和物 [JAN]
(acitazanolast hydrate)

化学名：3'-(1*H*-tetrazol-5-yl) oxanilic acid monohydrate

分子式：C₉H₇N₅O₃ · H₂O

分子量：251.20

性 状：本品は白色の粉末で、においはなく、弱い苦味及び酸味がある。

本品は、ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール又はエタノールに溶けにくく、水又はアセトンに極めて溶けにくく、エーテルにほとんど溶けない。

八. 安 定 性

ハ. 安 定 性

1. 原薬の安定性

試 験	保存条件	保存期間	容 器	試験結果
長期保存試験	室温 暗所	42 カ月	無色ガラス瓶（密栓）	変化なし
苛酷試験	温度 40℃ 暗所	6 カ月	無色ガラス瓶（密栓）	変化なし
	温度 60℃ 暗所	2 カ月	無色ガラス瓶（密栓）	変化なし
	湿度 40℃ 75%RH 暗所	6 カ月	無色ガラス瓶（開栓）	変化なし
	湿度 40℃ 90%RH 暗所	6 カ月	無色ガラス瓶（開栓）	変化なし
	光 20℃ 白色蛍光灯 (1000Lx)	60 万 Lx・hr	無色ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニレンフィルム)	変化なし
	光 20℃ 近紫外線蛍光灯 (0.35mW/cm ²)	24 時間	無色ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニレンフィルム)	変化なし

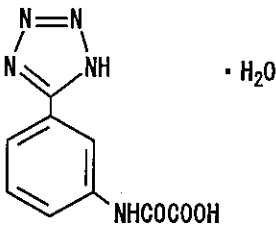
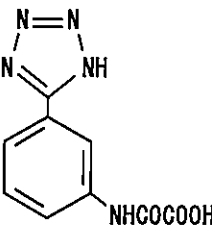
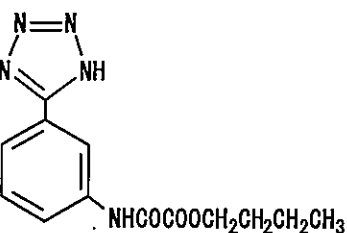
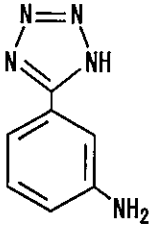
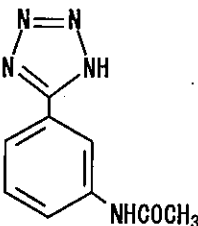
2. 製剤の安定性

試 験	保存条件	保存期間	容 器	試験結果
長期保存試験	25℃ 暗所	42 カ月	合成樹脂点眼容器	変化なし
加速試験	40℃ 75%RH 暗所	6 カ月	合成樹脂点眼容器	保存剤含量低下
苛酷試験	温度 40℃ 暗所	6 カ月	合成樹脂点眼容器	水分透過 保存剤含量低下
	温度 60℃ 暗所	30 日	合成樹脂点眼容器	水分透過 保存剤含量低下
	湿度 25℃ 30 % RH 暗所	6 カ月	合成樹脂点眼容器	変化なし
	湿度 25℃ 90 % RH 暗所	6 カ月	合成樹脂点眼容器	変化なし
	光 20℃ 白色蛍光灯 (1000Lx)	120 万 Lx・hr	合成樹脂点眼容器	変化なし
	光 20℃ 近紫外線蛍光灯 (0.35mW/cm ²)	24 時間	合成樹脂点眼容器	変化なし

二. 毒 性

総 括	77
1. 全身投与毒性	81
(1) 急性毒性	81
1) ラット急性毒性	81
2) イヌ急性毒性	82
(2) 亜急性毒性	83
1) ラット 3 ヶ月間投与	83
2) イヌ 4週間投与	86
(3) 生殖に及ぼす影響	88
1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Segment I)	88
2) 胎児の器官形成期投与試験 (Segment II)	91
①ラットによる試験	91
②ウサギによる試験	91
3) 周産期及び授乳期投与試験並びに乳母哺育試験 (Segment III)	95
(4) 依存性	98
(5) 抗原性	98
(6) 変異原性	100
1) 復帰突然変異	100
2) チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常	101
3) マウスを用いる小核試験	103
(7) がん原性	104
(8) 代謝物の急性毒性	104
2. 点眼投与毒性	106
(1) 眼刺激性	106
1) 瞬目反応	106
2) 1日15回点眼投与	107
(2) 点眼亜急性毒性	108
1) ウサギ 4週間点眼投与	108
2) ウサギ 3 ヶ月間点眼投与	108
(3) 点眼抗原性	111
(4) 劣化品の眼刺激性	112

ニ. 毒性の項の略号一覧表

略 号	化 学 名 (一般名)	構 造 式	由 来
WP-871	3'-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl) oxanilic acid monohydrate 3'-(1 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル) オキサニル酸 一水和物 JAN アシタザノラスト 水和物 (acitazanolast hydrate)		原 薬
MTCC	3'-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)oxanilic acid INN アシタザノラスト (acitazanolast)		WP-871 の 無水物 (遊離酸)
WP-833	butyl 3'-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl) oxanilate 3'-(1 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル) オキサニル酸ブチルエステル JAN タザノラスト (tazanolast)		MTCC の 誘導体
MTA	3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl) aniline 3-(1 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル)アニリン		分解生成物
MTAA	3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl) acetanilide		分解生成物

二. 毒 性

総 括

表ニ一 1 毒性試験一覧表 (全身投与毒性)

試験項目		動物種等	投与 (処置) 経路、期間	投与用量又は処置 濃度 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)	実験施設
急性毒性		Crj:CD (SD) ラット	経口 腹腔内	2000, 4000 1000, 1300, 1690, 2197, 2856, 3713	概略の致死量 ♂♀:>4000 ♂:1927 ♀:1300 ~2197	
		ビーグ*ルイヌ	静脈内	150, 500, 1500	♂:>1500	
亜急性毒性 *		Jcl:Wistar ラット	経口 3 ヶ月	360, 530, 800, 1200	無影響量 ♂♀:1200	
		ビーグ*ル イヌ	静脈内 4週	16, 62.5, 250, 1000	無毒性量 ♂♀:16	
生殖に及ぼす影響	Seg. I *	Jcl: Wistar ラット	♂ 経口, 交配前63日~ ♀ 経口, 交配前14日~ 妊娠 7日	120, 378, 1200	無影響量 親動物:1200 次世代動物 :1200	
	Seg. II *	Crj:CD (SD) ラット	経口 妊娠 7日~17日	75, 300, 1200	無影響量 母動物:75 次世代動物:300	
		KBL:JW ウサギ	経口 妊娠 6日~18日	133, 400, 1200	無影響量 母動物:400 次世代動物:1200	
	Seg. III *	Crj:CD (SD) ラット	経口 妊娠17日 ~分娩後21日	75, 300, 1200	無影響量 母動物:75 次世代動物 :75	
	乳母哺育 *	Crj:CD (SD) ラット	経口, 妊娠17日 ~分娩後21日	1200	影響無し	
	依存性	試験は実施しなかった。				
抗原性		BALB/cAnN Crj マウス Crj:CD (SD) ラット	静脈内: 9回 (3回/1週) 腹腔内: 5回 (+Alum) (1回/2週)	7.5 µg/匹 10 µg/匹	PCA 陰性	
		Slc: Hartley モット	腹腔内: 9回 (3回/1週) 皮下: 5回 (+FCA) (1回/2週)	0.15mg/匹 0.5mg/匹	全身性アフィネシー: 陰性 PCA : 陰性	
変異原性	復帰突然変異	サルモネラ 菌	直接法	312.5, 625, 1250, 2500, 5000 (µg/プレート)	陰性	
			代謝活性化法			
		大腸菌	直接法		陰性	
			代謝活性化法			
	染色体異常	チャイニーズ ハムスター 培養細胞	直接法	0.84, 1.67, 2.51, 3.34 (mg/mL)	細胞増殖抑制の濃度 3.34 mg/mLで増加	
			代謝活性化法	0.36, 0.72, 1.43 (mg/mL)	陰性	
	小核試験	Crj:CD-1 (ICR)マウス	経口	188, 375, 750	陰性	
がん原性		試験は実施しなかった。				
代謝物の 急性毒性	Jla:Wistar ラット	腹腔内 (MTA, MTAA)	533, 800, 1200, 1800, 2700	概略の致死量 MTA : 2033 MTAA: 2117		
溶血作用試験	ビーグ ルイヌ血液	in vitro	0, 22, 0, 439, 3, 8774.3 (µg/mL MTCC液)	高濃度にて溶血性を 示した		

*: タザノラスト (WP-833) による試験

表ニ－ 2 毒性試験一覧表（点眼投与毒性）

試験項目		動物種等	投与（処置） 経路、期間	投与用量又は処置 濃度（mg/kg/日）	試験結果 （mg/kg/日）		実験施設
刺激性	瞬目反応	Kb1:JW ウサギ♂	点眼 1回／分	0.02, 0.1, 0.5, 2.5%(1回／日)	基剤を含め 瞬目回数増加		
	1日15回投与	Kb1:JW ウサギ♂	点眼 1日	0.02, 0.1, 0.5, 2.5%(15回／日)	>0.1% 極めて軽微な刺激性		
点眼亜急性毒性		Kb1:JW ウサギ♂	点眼 4週	0.1, 0.5, 2.5% (4回／日)	無 影 響 量	>5.0mg(2.5%) /日	
		Kb1:JW ウサギ♂♀	点眼 3 ヶ月	0.1, 0.5, 2.5%		>5.0mg(2.5%) /日	
点眼抗原性		Crj: Hartley モルモット ♂	点眼: 80回 4回/1日 , 5日 /週 皮下: 3回 (+FCA) 1回/2週	10μg / 匹 1mg/0.5mL/匹	眼アレルギー（発赤, 結膜浮腫, 分泌物） 陰性		
劣化品の眼刺激性		Kb1:JW ウサギ♂	点眼 2日 :1日 4回	劣化品A(温度) (4回/ 日) 劣化品B(光) (4回/ 日)	刺激性なし		

1. 全身投与毒性

(1) 急性毒性

ラットにおいては経口及び腹腔内投与により、また、イヌにおいては静脈内投与により検討した。

ラットにおける経口投与では投与可能最大量の4000mg/kgにおいても死亡例は認められず、出現した症状も軟便のみであった。腹腔内投与での概略の致死量は雄で1927mg/kg、雌で1300～2197mg/kgであり、一般状態は自発運動減少、歩行異常等が早期に発現し、腹部膨大、削瘦等が遅延して発現した。死亡に至る時間も一般状態に関連してほとんどの例では6時間までの早期死亡であったが、一部の例では腹腔内において経口的に炎症が増悪したと考えられる遅発性死亡が認められた。

イヌにおける静脈内投与では投与可能最大量である1500mg/kgでも死亡例は認められなかったが、自発運動の減少、嘔吐及び血尿等が発現した。

(2) 亜急性毒性

「動物におけるタザノラスト経口投与後の血漿中濃度」（資料158頁）に示したように、ラットにタザノラストを亜急性毒性試験の用量で経口投与した場合、門脈血漿中では大部分がMTCC（WP-871の無水物）であった。また、WP-871を経口投与した場合の血漿中MTCC濃度は、タザノラスト経口投与時の血漿中MTCC濃度より低かったことから、WP-871の毒性は、タザノラストの毒性と比較し過小評価されることはないと考えられたため、ラットについてはタザノラストの亜急性毒性の成績を読み替えることとし試験を実施しなかった。タザノラストの経口投与亜急性毒性試験の結果、タザノラストに起因すると考えられる変化は認められず、無影響量は1200mg/kg/日であると推定された。

イヌでは16～1000mg/kgを4週間静脈内投与した。その結果、死亡例は認められなかったが、62.5mg/kg投与群以上で貧血ならびに嘔吐、流涎が発現した。以上のことより、無毒性量は16mg/kg/日であると推定された。

(3) 生殖に及ぼす影響

生殖に及ぼす影響については、亜急性毒性同様「動物におけるタザノラスト経口投与後の血漿中濃度」（資料158頁）に示したように、妊娠ラット及び妊娠ウサギにタザノラストを経口投与した場合、両妊娠動物とも門脈血漿中では大部分がMTCCであった。このことより生殖に及ぼす影響についてはタザノラストの試験成績を読み替えることとし、試験を実施しなかった。タザノラストのラット妊娠前及び妊娠初期投与試験、器官形成期投与試験、周産期及び授乳期投与試験並びにウサギ器官形成期投与試験を、いずれも経口投与により実施した。その結果、器官形成期投与試験あるいは周産期及び授乳期投与試験において、母動物に体重の増加抑制及び摂餌量の減少が、また、ラットの器官形成期投与試験の胎仔骨格に関して、最高用量の1200mg/kg群で中軸骨格系の異常が観察された他は、雌雄動物の生殖機能、胎児及び出生児における催奇形性、発育、分化、反射機能、行動・学習及び生殖器官能にタザノラスト投与の影響は認められなかった。以上の結果から無影響量は母動物では75mg/kg/日、次世代動物では300mg/kg/日であると推定された。

(4) 依存性

構造的に依存性を持つ薬物と類似構造を有さないこと並びに、毒性試験及び一般薬理試験の結果からWP-871は中枢神経作用を有しないものと判断されたため、試験を実施しなかった。

(5) 抗原性

マウス及びモルモットを用い、受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応並びに能動的アナフィラキシー（ASA）反応により検討したところ、抗原性は認められなかった。

(6) 変異原性

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズ・ハムスター由来の培養細胞を用いた染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験を実施した結果、いずれの試験でも変異原性は認められなかった。

(7) がん原性

MTCC (WP-871の無水物) のブチルエステル体 (タザノラスト) においてマウス及びラットでがん原性を認めなかったこと、WP-871の変異原性試験が陰性であったこと並びに他の試験結果よりWP-871ががん原性を有する可能性は低いものと判断しWP-871点眼液のがん原性試験は実施しなかった。

(8) 代謝物の急性毒性

WP-871の代謝物であるMTA及びMTAAについて、ラットの腹腔内投与により検討した。その結果、概略の致死量はMTAで2033mg/kg、MTAAで2117mg/kgであった。一般状態において両代謝物で認められた症状は、自発運動の減少及び腹臥姿勢であった。これらに加えMTAでは鼻腔あるいは口腔周囲の赤色汚染及び下痢が、MTAAでは体温低下がみられた。死亡は多くの例で上記の症状に加え、呼吸抑制並びに一部の動物では四肢の軽度の痙攣あるいは振顫を呈し、投与後6時間又は1日後までに発現した。剖検所見では、死亡例において腹水及び胸水の貯留、腹腔内諸臓器における点状出血・赤色斑等が、生存例においては腹腔内諸臓器の癒着、及び被膜の白色化・白濁化が認められた。

以上、WP-871の全身投与により観察された主な所見からは特に有害な影響は認められず、安全性は高いものと推察された。

2. 点眼投与毒性

(1) 眼刺激性

ウサギを用いて、0.02～2.5% WP-871点眼液4群、基剤対照群並びに生理食塩液対照群を設けて試験を実施した。瞬目反応では投与後1分間当たりの瞬目回数を測定し、眼の障害性検査では30分毎に1日15回1日間投与した。その結果、瞬目回数は増加するものの、基剤自体の刺激性に基づくものであること、また、その刺激性は15回連続点眼において最終投与30分後に前眼部にわずかな変化を惹起する程度であり、24時間後には消失することからWP-871点眼液の刺激性は極めて軽微なものと推察された。

(2) 点眼亜急性毒性

ウサギを用いて、0.1、0.5及び2.5% WP-871点眼液3群と基剤対照群、並びに生理食塩液対照群について、2時間毎に0.05mLずつ1日4回 (WP-871 0.2、1.0及び5.0mg/日) 4週間並びに3ヵ月点眼投与した。その結果、WP-871点眼液に起因すると考えられる毒性変化は認められず、無影響量は2.5%以上 (5.0mg/日以上) と推定された。

(3) 点眼抗原性

モルモットを用いた点眼誘発による眼のアレルギー試験により検討したところ、抗原性は認められなかった。

(4) 劣化品の眼刺激性

WP-871点眼液を熱及び光で劣化させた2種類の劣化品と、基剤対照群及び生理食塩液対照群を設けて30分毎に1日4回を2日間投与した。その結果、WP-871点眼液の劣化品に刺激性は認められなかった。

以上、WP-871の点眼投与により、薬物に起因すると思われる危惧すべき毒性所見は認められず、眼局所に対する安全性は高いものと推察された。

1. 全身投与毒性

(1) 急性毒性

1) ラット急性毒性

ラットを用い経口投与並びに腹腔内投与により試験を実施した。用量は予備試験を行って設定した。その結果の概要を表ニー 3 に示す。

経口投与では、投与可能最大量である4000mg/kgの投与でも死亡例は認められなかった。一般状態として、投与1時間後より軟便がみられたが投与2日後には回復し、剖検においても異常所見は認められなかった。

腹腔内投与では1690mg/kg以上の投与により死亡例が認められた。一般状態として、WP-871投与全群に投与 5分後より自発運動低下、眼瞼下垂、歩行異常、貧血、腹臥位、立毛等がみられ、これらの変化は1300mg/kg以下の投与群では翌日に消失し軟便のみが観察された。1690mg/kg以上のほとんどの例では上記症状に加え体温低下、鼻出血を示して翌日までに死亡が認められ、さらに腹部膨大、削瘦等を示して投与8～18日後までに死亡が散見された。剖検所見では死亡例において腹水、胸水あるいは出血を伴った腹腔内、胸腔内の炎症等がみられた。また、生存例においては腹膜炎等がみられ、一部で脾臓の萎縮あるいは消化管障害がみられた。

本試験で認められた症状及び所見は、被験液の低pH (1000～3713mg/kgの被験液で3.38～3.37)、低浸透圧 (1000～3713mg/kgの被験液で17～15mosmで生理食塩液の約1/20) の物理的・化学的な性質に起因するものが大であると考えられ、1690mg/kg以上の投与で認められた死亡は、被験液の物理化学的性質にWP-871の毒性が上乗せされて生じたものと考えられた。

表ニー 3 ラット急性毒性試験成績

動物種 (系統、週齢)	投与経路 及び 投与条件	投与量 (mg/kg)	性及び 例数	成績		
				概略の致死量(mg/kg)	一般状態	剖検所見
ラット (Crj:CD(SD), 6週齢)	経路: 強制経口投与 溶媒: 0.5%CMCナトリウム* 溶液 投与容量: 20ml/kg	2,000 4,000	♀♂ 各5匹	♀♂とも >4,000	軟便	—
	経路: 腹腔内投与 溶媒: 0.5%CMCナトリウム* 溶液 投与容量: 20ml/kg	1,000 1,300 1,690 2,197 2,856 3,713	♀♂ 各5匹	1,927 (♂) 1,300～2,197 (♀)	早期: 自発運動↓ 眼瞼下垂 歩行異常 呼吸数↓ 貧血、腹臥位 体温↓、立毛 流涙、紅涙 鼻出血、 うずくまり 遅発性: 腹部膨大 削瘦 チアノーゼ 紅涙、軟便	死亡例 投与6時間後まで 腹腔内臓器表面白色化 脾臓・腹膜白色化及び出血、腹水及び胸水貯留 腎臓黄褐色化、肺のうっ血 胃の漿膜面出血、腺胃粘膜の充血 投与1日以降 腹部膨大、腹水及び胸水貯留、腹膜炎 肝臓の萎縮・黒色化、腎臓黄褐色及び黒色化 脾臓の萎縮、副腎の腫大、卵巣の充血 胸腺の出血及び萎縮、肺のうっ血・出血・水腫 消化管漿膜面出血・肉芽形成 消化管粘膜の菲薄化・出血・充血 腸管内のガス充満・内容物充満・硬便の充満 生存例 腹水貯留、腹膜炎、脾臓の萎縮 消化管漿膜面出血・肉芽形成

—: 特記すべき所見なし ↓: 減少又は低下

CMCナトリウム*: カルボキシメチルセルロースナトリウム

2) イヌ急性毒性

イヌを用い静脈内投与により試験を実施した。用量は予備試験を行って設定した。その結果の概要を表ニ－４に示す。

技術的に投与可能最大量である1500mg/kgにおいても死亡例は認められなかった。

2例ともに認められた一般状態は、投与4時間後までに自発運動の減少、口腔粘膜の蒼白化又は赤色化、呼吸数の増加、嘔吐が、投与1日後には軟便、嘔吐、血尿が、投与2日後には血尿がみられたが、3日以降異常はみられなかった。自発運動低下についてはWP-871の一般薬理試験において、100mg/kgの静脈内投与により、血圧及び心拍数の低下が認められたことから、血圧低下が持続的に生じ動物がショック状態に陥った結果と考えられた。また、血尿に関してはイヌの全血を用いた *in vitro* 試験（図ニ－1、 ）ならびにイヌにWP-871 100mg/kgを静脈内投与した時、投与24時間後に溶血が認められた（資料139頁、 ）ことから溶血の可能性が考えられた。体重推移、病理解剖学的検査には異常は認められなかった。

表ニ－４ イヌ急性毒性試験

動物種・系統・月齢・体重	ビーグル, イヌ, 11～13カ月齢 10.2～11.5kg		
投与経路及び投与条件	ディスポーザブル注射筒を用いて前腕腕側皮静脈内へ単回投与 溶媒: 1/15 mol/Lリン酸緩衝液 pH7.4 投与容量: 10ml/kg 投与速度: 10ml/min/匹		
投 与 量 (mg/kg)	150	500	1500
動 物 数	♂2	♂2	♂2
死 亡 数	0	0	0
一 般 状 態	嘔吐, 呼吸数↑	嘔吐, 流涎, 自発運動↓ 空嘔吐, 頻脈 呼吸数↑	横臥位, 鎮静状態, 坐位, 自発運動↓, 空嘔吐, 流涎, 口腔粘膜の蒼白化又は赤色化, 失調歩行, 嘔吐, 頻脈, 呼吸数↑ 口腔粘膜及び結膜の赤色化, 軟便, 血尿 (投与2日目まで)
体 重	—	—	—
摂 餌 量	—	—	↓ (1例, 投与1日後)
病理解剖学的検査	—	—	—

—: 特記すべき所見なし ↑: 増加 ↓: 減少

(2) 亜急性毒性

1) ラット3カ月間投与

WP-871のラット経口投与による亜急性毒性試験は、以下の理由により、タザノラストの試験成績を読み替えて結果を推測することとし、実施しなかった。即ち、MTCC (WP-871の無水物) のブチルエステル体であるタザノラストの亜急性毒性試験で用いられた1200及び360mg/kgをラットに単回又は1日1回21日間反復経口投与した場合、両投与ともその門脈血漿中には未変化体のタザノラストはほとんど認められず、大部分はブチルエステル部分が加水分解された代謝物のMTCCであった。またWP-871をラットに経口投与した場合の門脈血漿中MTCC濃度は、タザノラストを等モル量経口投与した場合の血漿中MTCC濃度より低かった (表ニ-5 参照)。

これらのことよりWP-871の安全性はタザノラストの安全性と比較し、過小評価されることはないと考えられた。従って、以下にタザノラストの試験成績を示す。

タザノラストのラット経口投与による3カ月間亜急性毒性試験の成績を表ニ-6に示す。投与液量及び懸濁液の濃度から、手技的に連続投与可能な1200mg/kgを最高用量とした予備試験において、体重の軽度の増加抑制等がみられたことを考慮し、本試験では1200mg/kgを最高用量として800、530及び360mg/kgの4用量を設定し3カ月間経口投与試験及びその後1カ月間の休薬による回復性試験を実施した。その結果、死亡はいずれの投与群においても認められなかった。一般状態、眼科学的検査において変化が散見されたが、極めて低頻度であり (これらの変化は、同一動物の1例に認められた所見で、眼底部網膜の出血の背景データは、2/287例 [0.7%] である。)、タザノラストの影響とは考えられなかった。尿検査、血液化学的検査における変化は雌雄の片性のみであり、臓器重量においても前立腺の増加を示したが、いずれも他の関連する項目における変化がなく、病理組織学的検査においても特に異常はみられなかった。体重、摂餌量、摂水量、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査のいずれの観察及び検査項目においてもタザノラスト投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験におけるタザノラストの無影響量は1200mg/kg/日であると推定された。

表ニー 5 ラットにおける β -ラスタあるいはWP-871経口投与後の門脈血漿中 β -ラスタ及びMTCC濃度

投与薬物	投与量 (mg/kg)	投与 回数	血漿中 薬 物	門 脈 血 漿 中 濃 度 (μ geq. of MTCC/mL)							
				5分	15分	30分	1時間	2時間	4時間	6時間	24時間
タザナスト	1200	単回	タザナスト	—	0.02 (0.03)	ND	0.03 (0.04)	ND	—	—	—
			MTCC	—	23.36 (10.74)	7.47 (4.14)	7.43 (5.99)	6.92 (4.33)	—	—	—
			[比] **	[—]	[0.001]	[0.000]	[0.004]	[0.000]	[—]	[—]	[—]
		21回 反復	タザナスト	0.21 (0.24)	0.04 (0.07)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
			MTCC	37.00 (54.25)	50.22 (5.57)	38.57 (36.12)	20.28 (20.30)	17.97 (13.17)	9.00 (3.40)	15.61 (10.14)	0.59 (0.28)
			[比] **	[0.007]	[0.001]	[0.000]	[0.000]	[0.000]	[0.000]	[0.000]	[0.000]
	360	単回	タザナスト	—	ND	0.04 (0.06)	ND	ND	—	—	—
			MTCC	—	7.05 (1.67)	4.27 (1.20)	5.44 (3.36)	5.10 (0.62)	—	—	—
			[比] **	[—]	[0.000]	[0.007]	[0.000]	[0.000]	[—]	[—]	[—]
		21回 反復	タザナスト	0.12 (0.11)	ND	ND	ND	ND	0.03 (0.06)	ND	ND
			MTCC	21.80 (16.70)	18.22 (6.05)	8.65 (5.73)	9.89 (6.41)	9.01 (8.37)	7.12 (1.69)	5.74 (3.25)	0.14 (0.12)
			[比] **	[0.004]	[0.000]	[0.000]	[0.000]	[0.000]	[0.004]	[0.000]	[0.000]
WP-871	1042 ^a	単回	MTCC	—	1.91 (0.42)	1.83 (0.18)	1.95 (0.27)	2.20 (0.32)	1.84 (0.16)	—	—
	313 ^a	単回	MTCC	2.32 (0.75)	2.34 (0.61)	1.82 (0.30)	1.73 (0.41)	1.09 (0.20)	1.01 (0.07)	—	—

ND : 検出限界以下

— : 測定せず 平均値(n=3~5)、()内は標準偏差

*1 : 各個体ごとの比 (β -ラスタ/MTCC) を平均した値

*2 : β -ラスタ1200mg/kgに相当

*3 : β -ラスタ 360mg/kgに相当

表ニー 6 タザノラストのラット3ヵ月間投与試験成績

動物種・系統・ 週齢・性・体重		Jcl:Wistar、ラット、4週齢 ♂ 113~142g ♀ 100~132g				
投与経路 (方法)		1日1回3ヵ月間連日強制経口投与				
投与量(mg/kg/日)		対照	360	530	800	1200
動物数	投与終了時	♂♀15	♂♀15	♂♀15	♂♀15	♂♀15
	1ヵ月回復時	♂♀10	♂♀10	♂♀10	♂♀10	♂♀10
死 亡 数		0	0	0	0	0
一 般 状 態		—	—	—	—	左眼球出血斑♀1 11~16週目
体 重		—	↑ (♀:回復時)	—	—	↑ (♀:回復時)
摂 餌 量		—	—	—	—	—
摂 水 量		—	—	—	—	—
血液学的検査		—	—	—	—	—
血液化学的検査		—	カルシウム ↑ (♂) α₁-グロブリン ↓ (♂)	トリグリセリド ↓ (♀) カルシウム ↑ (♂) カルシウム ↓ (♀) グルコース ↓ (♀) 尿酸 ↓ (♀)	GPT ↓ (♀) Cl ↑ (♀) トリグリセリド ↓ (♀) カルシウム ↑ (♂) リン ↑ (♀) グルコース ↓ (♀) α₁-グロブリン ↓ (♀)	GPT ↓ (♀) Cl ↑ (♀) トリグリセリド ↓ (♀) カルシウム ↑ (♂) α₁-グロブリン ↓ (♂) γ-グロブリン ↑ (♂)
尿検査		—	—	—	pH ↓ (♀1.5ヵ月)	pH ↓ (♂1.5ヵ月)
眼科学的検査 1.5ヵ月、3ヵ月 回復性試験終了時		—	眼底動脈の蛇行 (♂1:各検査時)	—	—	眼底動脈の蛇行 (♀1:各検査時) 眼底の出血☆ (♀1:1.5,3ヵ月) 眼底の黄斑☆ (♀1:3ヵ月, 終了時)
剖 検		—	—	—	—	—
臓 器 重 量		—	—	右顎下腺 ↑ (♂相対) 回復時	—	前立腺 ↑ (♂相対) 3ヵ月
病理組織学的検査		—	—	—	—	—
回復性試験 (1ヵ月)		血液化学的検査: Cl ↑ (♀:1200mg/kg)、BUN ↑ (♀:360, 530mg/kg) 病理組織学的検査: 3ヵ月連投終了後に比して顕著な変化なし				
毒性学的無影響量		1200mg/kg/日				

—: 特記すべき所見なし ↑: 増加 ↓: 減少

☆: 同一動物に認められた所見で、眼底部網膜の出血の背景データは、2/287例 [0.7%]

2) イヌ4週間投与

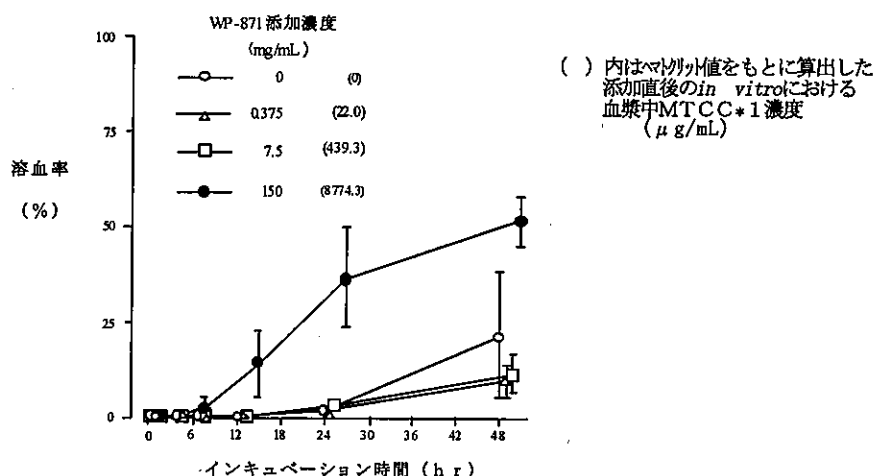
イヌにタザノラストを経口投与した場合、血漿中にMTCCとともに未変化体が存在していることが判明しているため（ ）、WP-871のイヌ4週間静脈内投与試験を実施した。その結果の概要を表ニー7に示す。

イヌ静脈内投与急性毒性において、投与可能最大量である1500mg/kg群で自発運動の減少、鎮静状態、失調歩行、口腔粘膜の蒼白化又は赤色化、呼吸数増加、嘔吐、血尿、軟便等がみられた。また、150mg/kg群でも嘔吐がみられたことを考慮し、4週間亜急性毒性試験では、一般的な上限で何らかの毒性変化が惹起されると考えられ、また、反復投与での投与可能最大量である1000mg/kgを上限として、250及び62.5mg/kgで実施した。その結果62.5mg/kg投与群でも流涎、嘔吐が発現したことから、これら症状の発現しない量を求める目的で16mg/kgの用量を追加し試験した。なお、投与経路はWP-871の点眼剤開発に際し、吸収性を考慮せずに安全性を評価できる静脈内投与を選択し、雌雄1群3例、投与容量6.67mL/kg、投与速度10mL/min/匹とした。

その結果、死亡はいずれの投与群においてもみられなかった。1000mg/kg群では一般状態で嘔吐及び流涎、自発運動の減少、頻脈、口腔粘膜及び結膜の赤色化及び血尿がみられ、尿検査では尿量、尿中Na総排泄量及びNa濃度の高値又は高値傾向が、血液学的検査では赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の低値又は低値傾向がみられた。病理組織学的検査では脾臓に髓外造血及びヘモジデリン沈着等がみられた。250mg/kg群では嘔吐、流涎又は口腔粘膜の蒼白化が、尿検査では尿中Na総排泄量の高値又は高値傾向がみられた。また、血液学的検査では雄にヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の低値がみられた。62.5mg/kg群では嘔吐及び流涎がみられ、血液学的検査では雄に赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の低値がみられた。WP-871の投与により認められた貧血傾向は血尿が認められたこと及び*in vitro*の試験（図ニー1）で溶血が認められたことから溶血性貧血の可能性が考えられた。しかしながらヒトにWP-871の1.0%を短期又は反復点眼したところ（

）、その血中濃度はそれぞれ検出限界以下（0.02μg/mL）以下であったことからWP-871による溶血作用がヒトで発現する可能性は低いと考えられた。16mg/kg群ではWP-871投与に起因した変化は認められなかった。溶媒対照群及びWP-871投与群に共通した変化として薬液が血管外へ漏れ出たことに起因すると考えられる投与部位の病理組織学的変化が認められた。一方、摂餌量、体重、眼科学的検査、心電図、血液化学的検査、肝・腎機能検査、剖検及び臓器重量ではいずれの投与群においてもWP-871投与に起因した変化はみられなかった。

以上の結果から、WP-871の無毒性量は16mg/kg/日と推定された。



図ニー1 ビーグル犬の血液を用いたWP-871の溶血作用の検討 (*in vitro*)

ビーグル犬から採血したヘパリン加血液に対して、WP-871を所定濃度になるように添加し、37°Cで1, 30分, 1, 2, 4, 7, 12, 24及び48時間インキュベートし、それぞれの時間毎に溶血率を算出した。

3例平均値±標準偏差

*1: MTCC: WP-871の無水物

表ニ－ 7 イヌ 4 週間投与試験成績

動物種・系統・月齢・性・体重		ビーグル、イヌ、11～13ヵ月齢、♂ 9.8～12.8kg ♀10.1～12.4kg				
投与経路（方法）		デイスポーザブル注射筒を用いて前腕機側皮静脈内へ1日1回4週間連日投与				
投与量(mg/kg/日)		対照	16	62.5	250	1000
動物数		♂♀3	♂♀3	♂♀3	♂♀3	♂♀3
死亡数		0	0	0	0	0
一般状態		嘔吐 0日 (♂1 ♀1) 10日(♀1)	—	嘔吐20～24日(♂1) 0～21日♀3 散発的 流涎(ほぼ連日) (♂1 ♀3)	嘔吐・流涎 0～11日 その後嘔吐(散発的) 流涎(ほぼ連日) (♂3 ♀3) 口腔粘膜蒼白化 0日 (♂2)1日(♀1)	嘔吐・流涎・自発運動↓・頻脈・口腔粘膜赤色化 0～3日 結膜赤色化11～21日 (♂3 ♀3) 血尿 0日(♂2 ♀1)
体重		—	—	—	—	—
摂餌量		—	—	—	—	—
血液学的検査		—	—	赤血球数 ↓♂ ヘマトクリット ↓♂ ヘモグロビン ↓♂ (4週目) 網状赤血球数 ↓♀ (2週目)	ヘマトクリット ↓♂ ヘモグロビン ↓♂ (4週目)	赤血球数 ↓♂ ヘマトクリット ↓♂ ヘモグロビン ↓♂ 網状赤血球数 ↑♀ (2&4週目) 網状赤血球数 ↑♂ (2週目)
血液化学的検査		—	—	LDH ↓♀(2週目)	—	総コレステロール ↑♀ α1-グロブリン比率 ↑♀(4週目) 尿酸 ↓♀ (2&4週目)
尿検査		—	—	—	K ↓♀(4週目) Cl ↓♀(4週目)	尿量 ↑♀ 2&4週目 Na ↑♂♀(4週目) K ↓♂♀(4週目) Cl ↓♂(4週目) Cl ↓♀(2&4週目)
前眼部及び 中間透光体検査		—	—	—	—	—
眼底検査		—	—	—	—	—
心電図		—	—	—	—	—
肝・腎機能		—	—	—	—	—
剖検		—	—	—	—	—
臓器重量		—	—	—	胸腺 ↓♂1	—
病理組織学的検査	脾臓	(実施せず)	(実施せず)	肉芽腫♂♀ 皮下織出血♂♀ 皮下織線維化♂♀ 皮下織炎症性細胞浸潤♂♀ 血管周囲の線維化♂♀ 血管壁の肥厚♂♀	ヘシデリン沈着♂1 髓外造血♂1	ヘシデリン沈着♀2 髓外造血♂3 ♀3
	皮膚 (投与部位)					
	皮下織出血♂♀ 皮下織線維化♂♀ 皮下織炎症性細胞浸潤♂♀ 血管周囲の線維化♂♀ 血管壁の肥厚♀					皮下織出血♂♀ 皮下織線維化♂♀ 皮下織炎症性細胞浸潤♂♀ 血管周囲の線維化♂♀ 血管壁の肥厚♂♀
無毒性量		16mg/kg/日				

—：特記すべき所見なし ↑：増加 ↓：減少

(3) 生殖に及ぼす影響

WP-871の経口投与による生殖に及ぼす影響については、ラットによる亜急性毒性と同様に、以下の理由により、タザノラストの試験成績を読み替えて結果を推測することとし、実施しなかった。即ち、MTCCのブチルエステル体であるタザノラストの高用量を妊娠15～16日目のラット及び妊娠17～18日目のウサギに大量経口投与した場合、その門脈血漿中に未変化体はほとんど認められず、大部分はブチルエステル部分が加水分解された代謝物のMTCCであった。また、妊娠15～16日目のラットにWP-871を経口投与した場合の門脈血漿中のMTCC濃度は、タザノラストを等モル量経口投与した場合の血漿中MTCC濃度より低かった（表ニ－8参照）。

これらのことよりWP-871の安全性はタザノラストの安全性と比較し、過小評価されることはないと考えられた。従って、以下にタザノラストの生殖に及ぼす影響として、ラットによる妊娠前及び妊娠初期投与試験、ラットによる器官形成期投与試験、ウサギによる器官形成期投与試験及び、ラットによる周産期及び授乳期投与試験並びに乳母哺育試験の成績を示す。

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Segment I)

ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験におけるタザノラストの用量は、3カ月間亜急性毒性試験及び胎児器官形成期投与試験の予備試験の結果を参考にして設定した。結果の概要を表ニ－9に示す。即ち、120、378及び1200mg/kgを交配前から妊娠7日まで経口投与して検討した。その結果、胎児の着床前死亡率がタザノラスト投与群で低値を示したが、対照群に着床数の極端に低下した動物が25例中1例（着床数/黄体数：2/17）存在したことが原因と考えられ、タザノラストによる影響とは考えられなかった。それ以外には、雌雄動物の一般状態、体重推移及び摂餌量、生殖能力及び胎児について、タザノラストに起因すると考えられる変化は認められなかった。

以上の結果から、タザノラストの親動物及び次世代動物に対する無影響量は、ともに1200mg/kg/日と推定された。

表ニ－ 8 動物におけるタザノラストあるいはWP-871単回経口投与後の

門脈血漿中タザノラスト及びMTCC濃度

動物 (投与薬物)	投与量 (mg/kg)	血漿中 薬物	門 脈 血 漿 中 濃 度 (μ g eq. of MTCC / mL)					
			5 分	15分	30分	1 時間	2 時間	4 時間
妊娠15～16日目 ラット (タザノラスト)	1200	タザノラスト	-	0.21 (0.05)	0.11 (0.08)	0.16 (0.14)	0.14 (0.16)	-
		MTCC	-	31.48 (16.18)	14.25 (2.39)	12.15 (6.65)	5.58 (3.12)	-
		[比] *1	[-]	[0.008]	[0.007]	[0.012]	[0.022]	[-]
	75	タザノラスト	-	0.16 (0.07)	0.03 (0.05)	0.11 (0.04)	0.04 (0.05)	-
		MTCC	-	5.56 (1.05)	2.90 (0.74)	2.99 (1.32)	6.19 (5.49)	-
		[比] *1	[-]	[0.029]	[0.008]	[0.040]	[0.011]	[-]
妊娠15～16日目 ラット (タザノラスト)	1200	タザノラスト	0.60 (0.76)	ND	0.04 (0.08)	0.07 (0.12)	0.04 (0.08)	ND
		MTCC	21.22 (12.08)	29.00 (9.42)	20.55 (10.15)	21.86 (14.72)	16.95 (9.86)	16.18 (7.65)
		[比] *1	[0.020]	[0.000]	[0.001]	[0.004]	[0.001]	[0.000]
	75	タザノラスト	ND	0.04 (0.06)	0.05 (0.07)	0.04 (0.06)	ND	ND
		MTCC	6.84 (3.21)	9.67 (5.76)	12.18 (7.42)	4.86 (0.81)	4.36 (1.30)	1.98 (0.53)
		[比] *1	[0.000]	[0.007]	[0.007]	[0.008]	[0.000]	[0.000]
妊娠15～16日目 ラット (WP-871)	1042*2	MTCC	1.64 (1.12)	3.70 (2.09)	1.94 (0.32)	2.47 (0.63)	3.01 (1.21)	2.98 (1.04)
	65*3	MTCC	0.65 (0.47)	2.18 (1.22)	1.27 (0.26)	0.73 (0.17)	0.44 (0.41)	ND
妊娠17～18日目 ウサギ (タザノラスト)	1200	タザノラスト	-	-	-	ND	-	0.06 (0.11)
		MTCC	-	-	-	110.75 (20.01)	-	67.35 (13.52)
		[比] *1	[-]	[-]	[-]	[0.000]	[-]	[0.001]
	133	タザノラスト	-	-	-	ND	-	ND
		MTCC	-	-	-	18.40 (3.31)	-	22.53 (4.59)
		[比] *1	[-]	[-]	[-]	[0.000]	[-]	[0.000]

ND：検出限界以下 -：測定せず 平均値(n=3～5)、()内は標準偏差

*1：各個体ごとの比 (タザノラスト/MTCC) を平均した値

*2：タザノラスト 1200mg/kgに相当

*3：タザノラスト 75mg/kgに相当

表ニ－ 9 タザノラストの妊娠前及び妊娠初期投与試験成績

動物種・系統・週齢			Jcl:Wistar, ラット, ♂6週齢, ♀8週齢			
投与方法			交配前から妊娠7日まで1日1回強制経口投与			
投与量 (mg/kg/日)			対照群	1 2 0	3 7 8	1 2 0 0
動物数	投与開始時	♂	2 6	2 6	2 6	2 6
	動物数	♀	2 6	2 6	2 6	2 6
	交尾成立	♂	2 6	2 5	2 5	2 6
	動物数	♀	2 6	2 5	2 5	2 6
親動物雄	死亡数		0	0	0	0
	一般状態		—	—	—	—
	体重		—	—	—	—
	摂餌量		—	—	—	—
	交尾率 (%)		1 0 0	1 0 0	1 0 0	1 0 0
	授胎率 (%)		9 6 . 2	9 2 . 0	9 6 . 0	9 6 . 2
剖検		—	—	—	—	
親動物雌	死亡数		0	0	0	0
	一般状態		—	—	—	—
	体重		—	—	—	—
	摂餌量		—	—	—	—
	交尾率 (%)		1 0 0	1 0 0	1 0 0	1 0 0
	受胎率 (%)		9 6 . 2	9 2 . 0	9 6 . 0	9 6 . 2
	黄体数		1 5 . 8 ±1.5	1 5 . 5 ±1.3	1 5 . 2 ±1.5	1 5 . 2 ±1.4
	着床数		1 4 . 5 ±2.9	1 4 . 6 ±1.6	1 4 . 6 ±1.6	1 5 . 0 ±1.4
	剖検		—	—	—	—
胎児	着床前死亡率 (%)		7 . 9	5 . 1	3 . 9	1 . 9
	着床後死亡率 (%)		7 . 1 ±10.9	7 . 2 ±6.9	6 . 1 ±5.6	6 . 6 ±5.9
	生存胎児数		1 3 . 4 ±3.2	1 3 . 6 ±1.7	1 3 . 7 ±1.9	1 4 . 0 ±1.8
	死亡胎児数		1 . 0 ±1.6	1 . 0 ±1.0	0 . 9 ±0.8	1 . 0 ±0.8
	性比 (♂/♀)		1 . 2 3	1 . 0 3	1 . 1 8	1 . 1 3
	体重 (g)	♂	2 . 9 ±0.3	2 . 9 ±0.2	3 . 0 ±0.3	2 . 9 ±0.2
		♀	2 . 7 ±0.2	2 . 8 ±0.2	2 . 7 ±0.3	2 . 7 ±0.2
	外形異常	頻度 (%)	0 . 6 ±2.1	0 . 3 ±1.5	0 . 0 ±0.0	0 . 0 ±0.0
		型	矮小体軀, 曲尾	矮小体軀	—	—
毒性学的 無影響量		親動物	1 2 0 0 m g / k g / 日			
		次世代動物	1 2 0 0 m g / k g / 日			

— : 特記すべき所見なし、平均±標準偏差

2) 胎児の器官形成期投与試験 (Segment II)

① ラットによる試験

妊娠前及び妊娠初期投与試験、及び胎児器官形成期の予備試験の結果を参考にしてタザノラストの用量を設定した。その結果の概要を表ニ-10に示す。

タザノラストの75、300及び1200mg/kgを妊娠7日から17日まで経口投与した結果、母動物では300mg/kg以上で体重の増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。胎児については1200mg/kg投与群において中軸骨格系の異常が認められた。この異常は低形成なども含まれ比較的軽度のものと考えられるが、タザノラスト1200mg/kg投与は低頻度ではあるが異常を惹起するものと考えられた。自然分娩後の観察では、出生児(F₁)の75及び1200mg/kgの雄における切歯芽の萌出時期の早期化、75及び300mg/kgの雄での体重増加抑制、300mg/kgの雄の水迷路試験におけるエラー数の減少、1200mg/kgの雌における所要時間の延長、エラー数の増加、並びに妊娠期間の延長 (F₁の1200mg/kgの妊娠期間 22.3日 (P<0.05) (背景データとして妊娠期間の日数幅(最短~最長)は21~23日間、妊娠期間は21.5~22.1日)) が認められた。切歯芽の萌出時期及び体重増加抑制に関しては、雌雄共通性及び用量依存性を欠くものであった。また、水迷路試験においては試行回数の増加に伴う特定の傾向、あるいは用量依存性が認められなかった。妊娠期間の延長は背景データの範囲内の変化であった。その他の検査においてタザノラストに起因すると考えられる変化は認められなかった。

以上の結果から、タザノラストの無影響量は母動物に対して75mg/kg/日、次世代動物に対しては300mg/kg/日と推定された。

② ウサギによる試験

成熟雌ウサギに対する14日間連続経口投与による予備亜急性毒性試験、並びに妊娠ウサギへの器官形成期投与による予備催奇形性試験の結果を参考にしてタザノラストの用量を設定した。その結果の概要を表ニ-11に示す。

タザノラストの133、400及び1200mg/kgを妊娠6日から18日まで経口投与した結果、1200mg/kgで体重の増加抑制及び摂餌量の一時的減少が認められ、3例の母動物が死亡した。また、133及び400mg/kgで摂餌量の一時的減少が観察されたが、有意な体重変化を伴っておらず、母動物の一般状態、体重推移及び剖検所見に異常は認められなかった。133mg/kgで流産あるいは早産が2例認められたが低用量群のみの変化で高用量群には認められておらず、妊娠28日目に摘出した胎児の体重、外形、内臓及び骨格については対照群と差異を認めなかったため、タザノラストの影響とは考えられなかった。

以上の結果から、タザノラストの母動物に対する無影響量は400mg/kg/日、次世代動物に対する無影響量は1200mg/kg/日と推定された。

表ニ-10 タザノラストのラット胎児の器官形成期投与試験成績(1)

動物種・系統・週齢		Crj:CD(SD), ラット, ♂10週齢以上, ♀9週齢			
投与方法		妊娠7日から17日まで1日1回強制経口投与			
投与量 (mg/kg/日)		対照群	75	300	1200
動物数	妊娠末期	交尾確認	25	25	25
		剖検	24	23	25
	自然分娩	交尾確認	19	19	19
		妊娠成立	19	18	16
母動物	死亡数		0	0	0
	一般状態		—	—	四肢脱毛 鼻口・尿道周囲汚染, 流涎
	体重		—	—	↓
	摂餌量		—	—	↓
	妊娠期間 (日)	平均	22.0	22.0	22.0
		日数幅	22	22	21~23
	黄体数		16.9	16.3	16.4
	着床数		15.1	15.2	15.8
	剖検		—	—	右眼球白内障 (1)
	分娩異常		—	—	右子宮角の卵巣側膨大と 子宮頸部側境界部閉塞(1)
胎児	出産率 (%)		100	100	100
	着床後死亡率 (%)		5.6	6.7	6.4
	生存胎児数		14.2	14.1	14.8
	死亡胎児数		0.9	1.0	1.0
	性比 (♂/♀)		0.91	1.02	1.03
	生存胎児体重 (g)		3.1	3.0	3.1
	外形異常	頻度 (%)	0.3	0.3	0.3
		型	脳室拡張(1)	脳室拡張(1)	口蓋の形態異常 (1)
	内臓異常	頻度 (%)	1.9	0	0
		型	心室中隔欠損 (1) 横隔膜ヘルニア(1)	0	0
	骨格異常	頻度 (%)	0	0	0.5
		型	—	—	肋骨の癒着 (1)
					肋骨欠損, 肋骨と胸椎椎弓の癒着, 胸椎椎弓と胸椎椎体の癒着, 胸椎椎体欠損, 胸椎椎体形成不全, 胸椎椎弓形成不全と胸椎椎弓形態異常の合併(1), 腰椎欠損, 腰椎椎弓と椎体の癒着, 椎体形成不全と仙椎以下欠損の合併(1), 胸椎椎体形成不全(1), 下顎骨形成不全, 下顎骨癒着及び囲耳骨の位置低位の合併(1), 腰椎椎体形成不全と腰椎椎体癒着の合併(1), 鼻骨形成不全, 前上顎骨形成不全, 蝶形骨形成不全, 下顎骨形成不全, 下顎骨癒着及び囲耳骨の位置低位の合併(1)

—: 特記すべき所見なし ↓: 減少

表ニ一 10 タザノラストのラット胎児の器官形成期投与試験成績 (2)

投与量 (mg/kg/日)		対照群	75	300	1200
出生児	出生率 (%)	90.6	90.6	89.1	91.0
	4日生存率 (%)	98.1	99.3	99.1	88.7
	離乳率 (%)	100	99.3	93.0	100
	体重 (g)	6.0	6.0	6.0	6.1
	外形異常	頻度 (%)	0	0	0
		型	—	—	—
	形態分化	—	切歯芽の萌出の開始早期化 ♂	—	切歯芽の萌出の開始早期化 ♂
	行動・機能 (発達) 検査	—	—	水迷路試験のエラー数 ↓ ♂	水迷路試験のエラー数 ↑ ♀ 所要時間 ↑ ♀
	9週齢体重 (g)	♂	344	331*	330*
		♀	211	212	207
	妊娠期間 (日)	平均	21.9	21.9	22.0
		日数幅	21~22	21~23	22
出生児	交尾率 (%)	100	89.5	92.9	100
	受胎率 (%)	83.3	100	100	93.8
	出産率 (%)	100	100	92.3	100
	出生率 (%)	92.7	88.1	90.5	88.8
	4日生存率 (%)	97.7	96.5	94.3	90.3
	離乳率 (%)	100	100	100	99.1
	性比 (♂/♀)	1.03	1.17	1.03	1.33
	体重 (g)	5.7	5.9	5.6	5.9
	外形異常	頻度 (%)	0	0	0
		型	—	—	—
毒性学的 無影響量	母動物	75 mg/kg/日			
	次世代動物	300 mg/kg/日			

— : 特記すべき所見なし ↑ : 増加 ↓ : 減少 * ; P<0.05 (t検定)

背景データ ; 妊娠期間の日数幅 (最短~最長) : 21~23日間

妊娠期間 : 21.5~22.1日

表ニー 1 1 タザノラストのウサギ胎児の器官形成期投与試験成績

動物種・系統・月齢		Kb1:JW, ウサギ, ♂4.5ヵ月齢以上, ♀3.5~4.5ヵ月齢			
投与方法		妊娠6日から18日まで1日1回強制経口投与			
投与量 (mg/kg/日)		対照群	133	400	1200
交尾確認動物数		18	18	18	18
妊娠成立動物数		14	14	15	14
母動物	死亡数	0	0	0	3
	流産数	0	2	0	0
	一般状態	—	—	—	—
	体重	—	—	—	↓
	摂餌量	—	↓	↓	↓
	黄体数	11.3	12.1	11.9	10.7
	着床数	8.6	9.4	9.9	7.9
	剖検	—	—	—	(死亡例) 脾臓の萎縮・腎臓の鬱血状変化・胃粘膜の出血
胎児	着床後死亡率 (%)	12.7	12.1	24.0	22.7
	生存胎児数	7.7	8.3	7.9	6.3
	死亡胎児数	0.9	1.2	2.0	1.4
	性比 (♂/♀)	1.08	0.74	0.93	1.03
	生存胎児体重 (g)	37.1	36.8	36.1	38.5
	外形異常	頻度 (%)	0	0	0
		型	—	—	—
	内臓異常	頻度 (%)	0.5	0	0
		型	心室中隔欠損	—	—
	骨格異常	頻度 (%)	0.6	0.8	0
		型	胸骨の癒着	胸椎の軽度側彎	—
毒性学的 無影響量	母動物	400mg/kg/日			
	次世代動物	1200mg/kg/日			

— : 特記すべき所見なし ↓ : 減少

3) 周産期及び授乳期投与試験並びに乳母哺育試験 (Segment III)

ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験並びに胎児器官形成期の予備試験の結果を参考にしてタザノラストの用量を設定した。その結果を表ニ-12に示す。

タザノラストの 75、300及び1200mg/kgを、妊娠17日から分娩後21日まで経口投与した結果、母動物では雌の300mg/kg以上で体重増加量及び摂餌量の一時的な低下が見られ、1200mg/kgでは軟便あるいは流涎等の変化が一部の母動物で断続的に観察された。しかし、分娩、授乳及び哺育状態ならびに剖検では異常は認められなかった。

出生児〔F₁〕では300mg/kg以上で離乳後の育成期に、体重の軽度の低下がみられた。また、水迷路試験（1日3回の試行を3日間実施）において雌の各投与群に初日の3回目の試行で所要時間の延長及びエラー数の増加が認められたが、対照群が特に低い値を示した条件下での雌の単一試行に限定された変化であることまた、施行日毎に所要時間並びにエラー数を集計すると有意な変化にはなっていないことからタザノラストの影響とは考えられなかった。なお、1200mg/kgで用量依存性は認められないものの受胎率が軽度ながら低下していた。その他の出生児の生存性、行動発達、形態分化、行動・機能、性成熟及び生殖能力にタザノラストの影響と考えられる変化は認められなかった。

以上の結果からタザノラストの周産期及び授乳期投与試験における、母動物ならびに出生児に対する無影響量はいずれも75mg/kg/日と判断された。

そこでラットの周産期及び授乳期にタザノラストを投与し、分娩日に対照群及び1200mg/kg投与群の児を乳母哺育させ、母児それぞれに対するタザノラスト投与の影響を検索した乳母哺育試験を実施した。その結果を表ニ-13に示す。タザノラストは投与母動物の妊娠、分娩、哺育能力、乳汁分泌量ならびにF₁動物の発育、成長及び生殖機能のいずれに対しても影響を及ぼさないものと結論された。

ラットSeg. IIIにおける出生児の体重増加抑制は5%に満たない軽微なものであり、また、7週齢以降から認められていることからタザノラストの投与期間から考えて、タザノラストの直接作用に起因したものかどうかは不明である。

この点を明らかにするために実施した再試験〔乳母哺育試験〕の結果では、出生児の体重増加抑制は認められず、再現性の得られる変化ではなかったことからSeg. IIIで見られた出生児の体重増加抑制はタザノラストの影響ではないと考えられた。従ってこれら2試験の結果よりタザノラストの無影響量は母動物においては75mg/kg/日、次世代動物においては1200mg/kg/日と推定した。

表ニ一 12 タザノラストのラットの周産期及び授乳期投与試験成績

動物種・系統・週齢		Crj:CD(SD), ラット, ♂10週齢以上, ♀9週齢			
投与方法		妊娠17日から分娩後21日まで1日1回強制経口投与			
投与量 (mg/kg/日)		対照群	75	300	1200
交尾確認動物数		26	26	26	26
妊娠成立動物数		25	24	24	24
母動物	死亡数	0	0	0	0
	一般状態	—	—	—	軟便, 流涎
	体重	—	—	↓	↓
	摂餌量	—	分娩後↑	分娩前↓	分娩前↓ 分娩後↑
	妊娠期間 (日)	平均	21.7	22.0*	21.9
		日数幅	21~22	21~23	21~22
	着床数	14.8	14.8	14.5	15.2
	分娩異常	—	—	—	—
	剖検	—	子宮蓄膿(1例)	—	—
	出産率 (%)	100	100	100	100
出生児	出生率 (%)	94.0	92.5	92.2	93.0
	4日生存率 (%)	99.2	94.1	98.7	98.6
	離乳率 (%)	100	99.5	100	96.4
	性比 (♂/♀)	1.08	0.90	0.97	0.82
	体重 (g)	6.0	6.0	6.0	5.9
	形態分化	—	—	—	—
	外形異常	頻度 (%)	0	1.1	0
		型	—	眼球膨大・突出	—
	行動・機能 (発達) 検査	—	水迷路試験 (注) 所要時間 ↑♀ エラー数 ↑♀	水迷路試験 (注) 所要時間 ↑♀ ヒ・ホ・ゲイン* 発現早期化	水迷路試験 (注) 所要時間 ↑♂♀ エラー数 ↑♀
	9週齢 体重 (g)	♂	356	350	349
出生児 F ₂		♀	225	220	217
	妊娠期間 (日)	平均	22.0	22.0	22.0
		日数幅	21~23	21~23	21~23
	交尾率 (%)	96.0	100	95.8	100
	受胎率 (%)	100	86.4	95.7	82.5*
	出生率 (%)	90.5	89.2	88.4	90.3
	4日生存率 (%)	99.0	97.0	97.5	95.2
	離乳率 (%)	99.0	100	98.9	93.1
	性比 (♂/♀)	1.15	0.95	0.78	1.37
	体重 (g)	6.0	6.1	6.1	6.1
毒性学的 無影響量	母動物	75mg/kg/日			
	次世代動物	75mg/kg/日			

—: 特記すべき所見なし ↑: 増加 ↓: 減少 *; P<0.05, **; P<0.01 (t 及び χ^2 検定)
 注): 水迷路における変化は初日のみであった。

表ニ－１３ タザノラストのラットの周産期及び授乳期投与試験成績
(乳母哺育試験)

動物種・系統・週齢		Crj:CD(SD), ラット, ♂ 10週齢, ♀ 9週齢			
投与方法		妊娠17日から分娩後21日まで1日1回強制経口投与			
投与量 (mg/kg/日)		対照群		1200	
動物数		36		36	
母動物	死亡数	0		0	
	一般状態	—		—	
	体重	—		—	
	摂餌量	—		妊娠時↓	
	妊娠期間 (日)	22.3		22.2	
	着床数	15.7		15.8	
	剖検	腎盂拡張		腎臓の部分的腫大と退色	
	出産率 (%)	100		100	
出生児 F ₁	出生率 (%)	93.2		91.9	
	性比 (♂/♀)	0.94		0.98	
	体重 (g)	♂	6.3	6.3	
		♀	6.0	5.9	
	外形異常	頻度 (%)	0	0	
		型	—	—	
	哺育児の出生母動物	対照群	1200	対照群	1200
	動物数	18	18	18	18
	哺育状態	—	—	—	—
	乳汁分泌量	—	—	—	—
	4日生存率 (%)	99.7	97.2	98.5	99.5
	離乳率 (%)	99.0	100	99.0	100
	体重 (g) (21日目)	♂	56.6	56.4	57.3
		♀	56.1	54.0	54.7
	交尾率 (%)	100	100	100	100
	受胎率 (%)	92.3	100	100	100

— : 特記すべき所見なし ↓ : 減少

(4) 依存性

依存性試験については下記の理由により実施しなかった。

1. 毒性試験や一般薬理試験で、中枢興奮、中枢抑制等の作用が認められていないこと。すなわち、本薬のラットを用いた急性毒性試験（資料81頁）、イヌの単回（資料82頁）及び反復静脈内投与試験（資料86～87頁）において認められた自発運動の低下は血圧の低下によるものと考えられ、また、一般薬理試験（資料130～131頁）における睡眠増強及び鎮痛傾向は100mg/kg静脈内投与群以下では認められていない。
2. タザノラストのラット経口投与における亜急性毒性（3カ月投与及び1カ月休薬）（
）、並びに慢性毒性試験（12カ月投与及び1カ月休薬）（
）における休薬期間に、依存性を示唆するような異常行動や食餌量の低下、体重の低下等の退薬症状は認められていない
3. 構造的に依存性を持つ物質と類似構造を有さないこと。

以上のことから、WP-871点眼液が依存性形成作用を有する可能性はないものと判断し、依存性試験は実施しなかった。

(5) 抗原性

表ニー14に示した条件によりマウスを感作し、得られた血清について、ラットでの受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応を、また、表ニー15に示した条件によりモルモットを感作し、得られた血清について、モルモットでの受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応並びに能動的アナフィラキシー（ASA）反応を検討した。

その結果、WP-871はいずれの試験においても感作原性並びに誘発原性は認められなかった。また、モルモット抗原性試験における薬物-蛋白質conjugate群で、8日間PCA反応試験を実施しなかった理由は、ASA反応試験で陽性反応を呈し、4時間PCA反応試験でも陽性反応を呈したことから、MTCC特異抗体の産生が確認され、そのため8日間PCA反応では、レシピエント動物の死亡等により、PCA抗体価を求めるのに多くの動物数を要することが予想されること、また、4時間PCA反応によりMTCC-GSAでMTCCに特異的な抗体を検出できることが確認されているためである。

表ニー 1 4 マウス- ラット系抗原性試験成績

群	免疫投与方法	検出 抗原 ¹⁾	P C A 反応(24時間)
			陽性動物数 ／検査動物数(titer)
MTCC	7.5 μ g/匹 週 3回 計 9回 静脈内投与	MTCC	0 / 2 (N. D.)
		MTCC+GSA	0 / 2 (N. D.)
MTCC-BGG +Alum	10 μ g/匹 2週 1回 計 5回 腹腔内投与	MTCC	0 / 2 (N. D.)
		MTCC+GSA	2 / 2 (32)
Non- treatment	—	MTCC	0 / 2 (N. D.)
		MTCC+GSA	0 / 2 (N. D.)

— : 投与なし N. D. : 検出せず

被験血清50 μ L をラットに皮内感作し、その 18 ~24時間後に誘発抗原を静脈内投与した。

1) 全身アナフィラキシー及びPCA 反応での誘発抗原投与量: MTCC : 0.5mg/kg
MTCC+GSA : 2 mg/ 匹

MTCC+GSA:MTCCとモルモット血清アルブミンとの結合物

MTCC-BGG:MTCCとウシグロブリンとの結合物

Alum:水酸化アルミニウムゲル

表ニー 1 5 モルモット抗原性試験成績

群	免疫投与方法	検出抗原 ¹⁾	全身アナフィラキシー	P C A 反応(4時間)	P C A 反応(8日間)
			陽性動物数 ／検査動物数	陽性血清数／検査血清数 (titer)	
MTCC	150 μ g/匹 週 3回 計 9回 腹腔内投与	MTCC	0 / 1 0	0 / 1 0 (N. D.)	0 / 1 0 (N. D.)
		MTCC+GSA	0 / 1 0	0 / 1 0 (N. D.)	0 / 1 0 (N. D.)
MTCC-BGG +FCA	0.5mg/匹 2週 1回 計 5回 皮下投与	MTCC	0 / 1 0	0 / 1 0 (N. D.)	0 / 1 0 (N. D.)
		MTCC+GSA	8 / 9	1 0 / 1 0 (2263)	試験を実施せず
Non- treatment	—	MTCC	0 / 1 0	0 / 1 ²⁾ (N. D.)	0 / 1 ²⁾ (N. D.)
		MTCC+GSA	0 / 1 0	0 / 1 ²⁾ (N. D.)	0 / 1 ²⁾ (N. D.)

— : 投与なし N. D. : 検出せず

被験血清50 μ L をモルモットに皮内感作し、その 4時間及び 8日後に誘発抗原を静脈内投与した。

1) 全身アナフィラキシー及びPCA 反応での誘発抗原投与量: MTCC : 0.25mg/kg
MTCC+GSA : 2 mg/ 匹

2) 10匹のモルモットのプール血清を用いた。

MTCC+GSA:MTCCとモルモット血清アルブミンとの結合物

MTCC-BGG:MTCCとウシグロブリンとの結合物

FCA: フロイント完全アジュバント

(6) 変異原性

1) 復帰突然変異

サルモネラ菌 (TA100、TA1535、TA98及びTA1537) におけるヒスチジン要求株から非要求株への復帰変異並びに大腸菌 (WP2 *uvrA*) におけるトリプトファン要求株から非要求株への復帰変異を指標とするAmesらのプレート法に準拠して試験を実施した。その結果の概要を表ニー 16 に示す。

用量設定試験において、50～5000 μg /プレートの範囲で、5種類の検定菌について直接法、代謝活性化法のいずれにおいても、抗菌性は認められなかった。本試験では、直接法並びに代謝活性化法ともに最高用量は5000 μg /プレートとして、312.5、625、1250、2500及び5000 μg /プレートの5用量で試験を行ったところ、復帰突然変異コロニーの増加は認められなかった。

以上の結果から、WP-871は用いた試験系において変異原性を有さないものと推定された。

表ニー 16 細菌を用いる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)	復帰変異コロニー数/プレート				
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	WP2 <i>uvrA</i>
無 し	DMSO	—	107	10	31	5	20
	WP-871	312.5	72	8	24	4	15
		625	84	7	32	7	18
		1250	92	9	30	5	17
		2500	95	7	32	5	17
		5000	74	6	23	2	11
	AF-2	0.01	672	—	—	—	—
		0.04	—	—	—	—	1514
		0.1	—	—	538	—	—
	9-AA	80	—	—	—	5063	—
有 り	SA	0.5	—	117	—	—	—
	DMSO	—	106	17	43	18	23
	WP-871	312.5	100	7	43	15	18
		625	96	10	41	16	23
		1250	96	14	39	13	20
		2500	98	13	34	11	23
		5000	113	15	42	14	21
	2-AA	0.5	—	—	740	—	—
		1	1303	—	—	—	—
		2	—	199	—	163	—
		10	—	—	—	—	362

DMSO : ジメチルスルホキシド
 AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド
 9-AA : 9-アミノアクリジン
 SA : ソジウムアザイド
 2-AA : 2-アミノアントラセン
 — : 測定せず

2) チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常

染色体異常試験に用いるWP-871の処理濃度を決定するため、WP-871の細胞増殖に及ぼす影響を直接法と代謝活性化法で検討したところ、50%増殖抑制濃度は、直接法では3.34mg/mLであり、代謝活性化法では1.43mg/mLであった。従って、染色体異常試験におけるWP-871の処理濃度を直接法では0.84、1.67及び3.34mg/mLとし、代謝活性化法では0.36、0.72及び1.43mg/mLとした。なお、直接法では10mMに当たる2.51mg/mLについても実施した。その結果の概要を表ニ-17、18に示す。

直接法による染色体分析の結果、0.84及び1.67mg/mLの24及び48時間のいずれの処理群においても、染色体の構造異常の出現頻度に有意な増加は認められなかった。しかし3.34mg/mL処理群においては、構造異常を有する細胞の頻度が24時間処理群で約6%、48時間処理群で約29%となり石館ら¹⁾の判定基準では疑陽性と陽性の結果が得られた。また、タザノラストの染色体異常試験においても、代謝活性化法で細胞増殖を抑制する濃度である0.74mg/mLにおいて染色分体型の切断及び交換を中心とした染色体異常が誘発された。これらの条件下では、培養液中のフェノール・レッドの変化(赤→黄)により、培養液のpHが約6.5とやや低下していたことから染色体異常の誘発に関与している可能性が考えられた。しかし、培養細胞に対して生理的限界濃度とされる10mMにあたる2.51mg/mL処理群では、24及び48時間のいずれの処理群においても染色体異常の有意な増加は認められなかった。

代謝活性化法による染色体分析の結果、S9mix存在下並びに非存在下ともに0.36及び0.72mg/mLの処理群においては、染色体の構造異常の出現頻度に有意な増加は認められなかった。しかし、S9mix存在下の1.43mg/mLの処理群においては構造異常を有する細胞の出現頻度が4.5%と有意に増加したが、石館らの判定基準では陰性であった。

以上の結果から、WP-871は生理的限界濃度をこえ、細胞毒性を示すような致死的濃度においてのみ、染色体異常を誘発するものと推察された。

1): 石館 基 監修, 試験方法の概略, PP. I ~ IX

チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験データ集

リアライズ社, (1983)

表ニ－１７ チャイニーズ・ハムスターの培養細胞を用いた染色体異常試験成績
(直接法)

使用細胞				チャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHL)													
陽性対照薬				マイトマイシンC										—			
試験群構成				陰性対照群		陽性対照群		WP-871群						陰性対照群		WP-871	
用量 (ng/mL)				0.5%CMC Na		0.0001	0.0007	0.84		1.67		3.34		0.5%CMC Na		2.51	
代謝活性化の有無				無		無		無		無		無		無		無	
処理時間				24	48	24	48	24	48	24	48	24	48	24	48	24	48
試験成績	染色体異常細胞の出現頻度 (%)	+g	1.5	0.5	28.5*	53.0 *	1.5	1.5	1.5	0.5	6.0*	28.5*	1.5	2.0	0.5	0.5	
		-g	1.0	0.5	27.5*	51.0 *	1.5	1.5	0.5	0.5	3.5	25.5*	1.5	2.0	0.5	0.5	
	細胞当たりの染色体異常頻度 (%)			4	0.5	40.5	89.5	1.5	1.5	1.5	0.5	11.5	113.5	1.5	2	1.5	0.5

+g : ギャップを持った染色体異常
 -g : ギャップを持たない染色体異常
 * : $p < 0.05$ (χ^2 検定)

表ニ－１８ チャイニーズ・ハムスターの培養細胞を用いた染色体異常試験成績
(代謝活性化法)

使用細胞			チャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHL)									
陽性対照薬			シクロフォスファミド									
試験群構成			陰性対照群		陽性対照群		WP-871群					
用量 (mg/mL)			0.5% CMC Na		0.015		0.36		0.72		1.43	
WP-871の処理 (時間)			6-18 #		6-18 #		6-18 #		6-18 #		6-18 #	
代謝活性化の有無			有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
試験成績	染色体異常細胞の出現頻度 (%)	+g	1.0	1.5	52.0*	1.0	0.5	1.0	2	0	4.5*	0.5
		-g	0.5	0.5	49.5*	1.0	0.5	1.0	1.0	0	4.0*	0.5
	細胞当たりの染色体異常頻度 (%)		1	2	103.5	1	0.5	1	3.5	0	6	0.5

6-18 # : WP-871を6時間 S9mixと共に培養したのち、新たな培養液に交換して、更に18時間培養した。

+g : ギャップを持った染色体異常
 -g : ギャップを持たない染色体異常
 * : $p < 0.05$ (χ^2 検定)

3) マウスを用いる小核試験

本試験に先立ちWP-871の投与量を決定するため、予備試験を500～2000mg/kgの範囲の7用量についてマウス腹腔内投与で実施したところ、最大耐量は750mg/kgであった。また、標本作製時期を決定するための予備試験を24、48及び72時間で実施したところ、特に変化がみられなかったことより、標本作製の時期は、多くの小核誘発物質が最も高い小核誘発を示す投与後24時間とした。

雄性マウスにWP-871の188、375及び750mg/kgを腹腔内投与し、24時間後に屠殺後、左右の大腿骨を摘出し、Schmid^{1, 2)}の方法に従って作成した骨髓細胞標本について、小核出現頻度と網赤血球の比率より骨髓細胞の増殖抑制を検討した。その結果の概要を表ニ-19に示す。

小核出現頻度では、188、375及び750mg/kgのいずれの投与群においても、有意な増加は認められなかった。また、赤血球中に占める網赤血球の比率についても差異は認められなかった。

以上の結果から、WP-871は750mg/kg以下の用量で小核誘発作用はなく、また、骨髓細胞の増殖抑制作用もないものと推察された。

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

2) Schmid, W: in "Chemical Mutagens"

Hollaender, A. ed, Plenum Press, N.Y.-London, vol.40 (1976)

表ニ-19 マウスを用いる小核試験成績

動物種・系統 週齢・性・体重		Crj:CD1(ICR) マウス 7週齢 雄 27～34g				
使用動物数		1群 6匹 5群 計30匹				
投与経路		腹腔内				
投与回数		単回				
標本染色方法		ギムザ染色				
陽性対照薬		シクロフォスファミド				
標本作成時期		投与後24時間				
試験群構成		陰性対照群	陽性対照群	WP-871群		
投与量(mg/kg)		0.5% CMCNa	25	188	375	750
試験成績	小核を有する多染色性赤血球出現頻度(%)	0.06	0.69	0.10	0.08	0.06
	全赤血球に対する多染色性赤血球出現頻度(%)	43.8	51.2	46.4	45.6	44.0

(7) がん原性

がん原性試験については、下記の理由によりWP-871ががん原性を有する可能性は低いものと判断し、WP-871点眼液のがん原性試験は実施しなかった。

1. WP-871の無水物であるMTCCのブチルエステル体であるタザノラスト（既承認薬）の遺伝毒性試験及びがん原性試験（ ）の結果で、特に問題となる変化は認められなかった。
2. WP-871の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズ・ハムスター由来の培養細胞を用いた染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験を実施（資料100～103頁）した結果、いずれの試験でも変異原性は認められなかった。
3. WP-871のイヌ4週間反復静脈内投与試験（資料86～87頁）及びウサギ4週間及び3ヵ月反復点眼投与試験（資料108～110頁）において、眼組織及び全身の臓器・組織の前腫瘍性変化は認められなかった。
4. 薬物動態の点から、ウサギに反復点眼投与（資料144頁）した際眼組織以外の残留性は低く、眼組織に関しても、局所安全性試験（ウサギの4週間・3ヵ月点眼投与試験）の病理組織学的に変化がなかったことから、残留性に問題ないと考えられた。更に、ヒトにおける成績（血漿中濃度）（資料158頁）においても局所投与経路から全身暴露が極めて少ないことが判明している。
5. タザノラストの市販後調査（平成2年9月～平成6年9月）、約6400例の結果から腫瘍性変化が見られたとの報告がない。...

以上のことから、WP-871点眼液については、臨床投与経路が点眼の局所投与であり、全身暴露が極めて少なく、他の研究からがん原性が懸念されるような情報が無いと考えられることから、がん原性試験を実施しなかった。

(8) 代謝物の急性毒性

WP-871の代謝物であるMTA及びMTAAにおいてラットを用い腹腔内投与により試験を実施した。その結果の概要を表ニ-20に示す。

両代謝物において死亡例が1800mg/kg以上の投与により認められ、概略の致死量はMTAで2033mg/kg、MTAAで2117mg/kgであった。一般状態においては、両代謝物とも投与数分後より自発運動の減少、腹臥姿勢あるいは腹這い歩行が認められ、これらの症状は低用量では1～3時間後には回復ないし軽減したが、高用量では6時間後においても見られる例もあった。この間MTAでは鼻腔周囲あるいは口腔周囲の赤色汚染及び下痢が、MTAAでは体温低下がみられた。さらに死亡例では上記の症状に加えて、呼吸抑制及び一部の動物において四肢の軽度の痙攣あるいは振顫を呈した後、6時間又は1日以内に死亡に至った。体重推移は投与翌日に減少したが、その後回復した。剖検所見では死亡例において腹水及び胸水の貯留、腹腔内諸臓器における点状出血・赤色斑、被験物質の残存が認められた。また、肺においては剖面からの泡沫液の流出が認められた。生存例においては腹腔内諸臓器の癒着及び被膜の白色化・白濁化が認められた。

表 11-20

—：特記すべき所見なし ↓：減少又は低下

2. 点眼投与毒性

(1) 眼刺激性

1) 瞬目反応

非拘束状態のウサギについて午前中に全動物の左眼の下眼瞼を緩やかに引き離し、生理食塩液を0.05mL結膜嚢内に投与した。ついで午後同じ左眼に同様の方法で0.02、0.1、0.5及び2.5% WP-871点眼液並びに基剤を0.05mL投与し、投与後1分間の瞬目回数を測定した。その結果の概要を表ニ- 2 1に示す。

生理食塩液の点眼における各群の平均瞬目回数は1.2~2.5 回/分であり全例の平均は1.9回であった。各濃度のWP-871点眼液と基剤の点眼では各群の平均瞬目回数は3.8~6.3回/分と生理食塩液の2倍から3.5 倍の範囲で増加したが、WP-871の濃度による用量依存性はなく基剤自体の刺激性が反映したものと考えられた。

表ニ- 2 1 ウサギ瞬目反応試験成績

動物種・系統・月齢・性・体重		Kb1:JW, ウサギ, 雄, 3ヵ月齢, 2.8~3.3kg				
投与経路 (方法)		点眼投与, 左眼に生理食塩液を点眼して瞬目を観察した後、同眼にWP-871, 基剤を点眼, 投与回数: 1回 (0.05mL)				
投 与 薬 物		基剤対照	WP-871点眼液			
投与量 (%)		—	0.02	0.1	0.5	2.5
動 物 数		6	6	6	6	6
一 般 状 態		—	—	—	—	—
瞬目 反 応 試 験	被験液 平均±S.D. /分	4.8 ±3.5	6.3 ±3.6	4.7 ±3.8	3.8 ±1.7	5.0 ±3.9
	生理食塩液 平均±S.D. /分	2.0 ±0.6	1.8 ±1.6	2.2 ±1.9	1.2 ±1.5	2.5 ±2.1

— : 特記すべき所見なし

2) 1日15回点眼投与

ウサギの下眼瞼を緩やかに眼球から引き離し30分間毎に1回、1日15回1日間、左眼には0.02、0.1、0.5及び2.5% WP-871点眼液並びに基剤を、右眼には生理食塩液をそれぞれ0.05mL結膜嚢内に投与した。その結果の概要を表ニ-22に示す。

最終投与30分、24、48時間及び5日後に前眼部障害度検査を、また、その後フルオレセインで角膜上皮を染色して開眼的に観察を実施した。眼の障害度検査ではWP-871点眼液最終投与30分後に0.1%以上の群で分泌物のわずかな排出亢進、及び2.5%群でごく軽微な眼瞼結膜の充血がみられたが、翌日までには消失した。角膜上皮に対する障害は認められなかった。

以上の結果から、WP-871点眼液の刺激性は極めて軽微なものと推察された。

表ニ-22 1日15回点眼試験成績

動物種・系統・月齢・性・体重		Kb1:JW, ウサギ, 雄, 4ヵ月齢, 3.0~3.5kg				
投与経路 (方法)		点眼投与、30分毎に1回、1日15回、1日間、左眼に被験液を、右眼に生理食塩液をそれぞれ0.05mL結膜嚢内に投与				
投与薬物		基剤対照	WP-871点眼液			
投与量 (%)		—	0.02	0.1	0.5	2.5
動物数		6	6	6	6	6
一般状態		—	—	—	—	—
前眼部 障害度検査	被験液	分泌物 (1例:24時間)	—	眼瞼結膜充血 (1例: 30分~48時間) 分泌物(1例:30分)	眼瞼結膜充血 (2例:最終投与30分 又30分~24時間) 分泌物(4例:30分)	眼瞼結膜充血 (2例: 最終投与30分) 分泌物(4例:30分)
	生理食 塩液	分泌物 (1例:24時間)	—	眼瞼結膜充血 (1例: 30分~48時間)	眼瞼結膜充血 (2例:最終投与30分 又30分~24時間) 分泌物(1例:30分)	眼瞼結膜充血 (1例: 最終投与30分) 分泌物(3例:30分)
角膜上皮 障害性検査	被験液	—	—	—	—	—
	生食	—	—	—	—	—

—:特記すべき所見なし

(2) 点眼亜急性毒性

1) ウサギ4週間点眼投与

ウサギを用いた3カ月間点眼投与試験に先立ち、4週間の点眼投与試験を実施した。その結果の概要を表ニ-23に示す。

1日15回点眼投与においてWP-871の極めて軽微な刺激性が観察されたので、WP-871点眼液0.1, 0.5及び2.5%並びに基剤、生理食塩液について2時間毎に1回、1日4回（WP-871 0.2, 1.0及び5.0mg/日）、各0.05mLを左眼結膜嚢内に点眼投与した。その結果血液学的、血液化学的検査、器官重量ではA/G比及び副腎重量の増加、また、好酸球比率、総蛋白及びNaの減少がみられたが、いずれも低用量群のみの変化であり、用量依存性も認められないため、WP-871による変化とは考えられなかった。剖検では2.5%群の1例に首枷装着による頸部の外傷とRES細胞の腫大による脾臓の腫大が観察され、頸部の外傷との関連が推察された。また、他の1例では、極めて限局した肝臓における腫大肝細胞の小集簇が観察されたが、両例共に1例のみの限局性的変化であったことから、非特異的な所見と推察された。また、前眼部障害度検査、角膜上皮障害性検査、眼の剖検所見及び、病理組織学的検査においては異常は認められなかった。

以上の結果から、WP-871の無影響量は2.5%以上（5.0mg/日以上）と推定された。

2) ウサギ3カ月間点眼投与

ウサギを用いた4週間点眼投与試験において、WP-871 2.5%投与群でも眼組織に対して影響が認められなかったが、本試験ではWP-871点眼液0.1, 0.5及び2.5%並びに生理食塩液を2時間毎に1回、1日4回（WP-871 0.2, 1.0及び5.0mg/日）、各0.05mLを左眼結膜嚢内に点眼投与した。その結果の概要を表ニ-24に示す。一般状態では0.5%群で陰嚢の痂皮、2.5%群で血尿がそれぞれ雄1例にみられた。剖検では、0.5%群で脾臓矮小が雄1例に、肝臓における灰白部の散在が雌1例に認められた。また、病理組織学的検査においては0.5%群で肝臓におけるグリソン鞘の細胞浸潤が、2.5%群では肺の囲管性細胞集簇・肉芽腫、気管粘膜下細胞浸潤、肝臓の小肉芽腫等の変化が散見された。これらの所見はいずれも極めて低頻度であり、用量相関性もなくWP-871の影響とは考えられなかった。また、血液化学的検査における変化では、他の関連する項目に変化がなく、さらに病理組織学的検査においても特に異常が認められていないことから、WP-871による影響とは考えられなかった。また、前眼部障害度検査、角膜上皮障害性検査及び眼底検査、眼の剖検所見及び病理組織学的検査においては異常所見は認められなかった。

以上の結果から、WP-871の無影響量は2.5%以上（5.0mg/日以上）と推定された。

表二-23 ウサギ4週間点眼亜急性毒性試験成績

動物種・系統・月齢・性・体重		Kb1: JW, ウサギ, 雄, 3ヵ月齢, 2.5~3.2kg	
投与経路 (方法)		点眼投与 2時間毎に1回、1日4回、週7日、28日間、左眼に各0.05mLを投与	
投与薬物	生理食塩液対照	基剤対照	WP-871点眼液
投与用量 (mg/day)	0	0	0.2
調製濃度 (%)	0	0	0.1
動物数	6	6	6
死亡数	0	0	0
一般状態	—	—	—
体重量	—	—	—
摂餌量	—	—	1及び2週目↓
前眼部及び角膜上皮障害性検査	—	—	投与7日後分泌物 (1例)
血液学的検査	—	—	好酸球 (%) ↓
血液化学的検査	—	—	総蛋白 ↓, Na ↓
尿検査	—	—	—
臓器重量	—	—	副腎の相対及び絶対重量 ↑
剖検所見	—	気管支内白色泡沫物質 肺暗赤色部・水腫 (1例)	—
病理組織学的検査	限局性肝細胞壊死 (1例)	限局性肺炎 (1例) 副腎のうっ血 (1例)	—
毒性学的無影響量	> 5.0 mg/kg/日		

—: 特記すべき所見なし、↑: 増加、↓: 減少

表 2-24

—：特記すべき所見なし、↑：増加、↓：減少

(3) 点眼抗原性

モルモットを用いた点眼誘発による眼のアレルギー試験を実施した。結果の概要を表ニー 25 に示す。

モルモットの左眼に 0.1% WP-871を1日4回(2時間毎)、週5回、計80回点眼した。最終点眼10日後に0.1あるいは1%, WP-871、WP-871-GSAを左眼に点眼し誘発した。誘発後0.5、3、24及び48時間に発赤、結膜浮腫、分泌物等を肉眼的に観察した結果、いずれのモルモットにおいてもアレルギー反応は観察されなかった。

以上の結果から、WP-871は本条件下において抗原性を示さないことが推察された。

表ニー 25 モルモット点眼抗原性試験成績

群	免疫投与方法	検出抗原	抗原量 /匹 (10 μ L)	眼アレルギー(発赤, 結膜浮腫, 分泌物)			
				0.5 時間	3 時間	24 時間	48 時間
WP-871	1日4回 週5日 計80回 10 μ g/左眼 点眼投与	WP-871 0.1%	10 μ g	0/5	0/5	0/5	0/5
		WP-871 1%	100 μ g	0/5	0/5	0/5	0/5
		WP-871-GSA	60 μ g	0/5	0/5	0/5	0/5
WP-871-BGG+FCA	2週に1回 計3回 1mg/0.5mL 皮下投与	WP-871 0.1%	10 μ g	0/5	0/5	0/5	0/5
		WP-871 1%	100 μ g	0/5	0/5	0/5	0/5
		WP-871-GSA	60 μ g	0/5	0/5	0/5	0/5
OVA+FCA		OVA	60 μ g	0/5	0/5	0/5	0/5
WP-871-BGG+FCA		WP-871-GSA	500 μ g	0/5	0/5	0/5	0/5
OVA+FCA		OVA	500 μ g	3/5	5/5	5/5	0/5

WP-871-GSA:WP-871 とモルモット血清アルブミンとの結合物

WP-871-BGG:WP-871 とウシ γ グロブリンとの結合物

FCA:フロイント完全アジュバント

OVA:卵白アルブミン

(4) 劣化品の眼刺激性

ウサギの下眼瞼を緩やかに眼球から引き離し、30分間毎に1回、1日4回2日間、左眼に WP-871劣化品 A (熱: 60℃で30日間)、及び B (光: 白色蛍光灯で120万Lx・hr)、基剤並びに生理食塩液をそれぞれ 0.05mL結膜嚢内に投与した。前眼部障害度検査は投与1日目の最終投与1及び3時間後、投与2日目の投与前さらに最終投与1時間、1、2、3、4及び7日後に行った。また、角膜上皮障害性検査は投与1日目の最終投与1時間後、及び2日目の最終投与1時間、1、3及び7日後の前眼部障害度検査終了後に行った。その結果の概要を表ニ-26に示す。

前眼部障害度検査では劣化品 B において投与1日後に眼瞼結膜の発赤が認められたが、反応の程度が極めて軽度であること、及び投与2日後には認められていないことから、WP-871の影響ではないものと考えられた。また、最終点眼投与3日後から認められた瞬膜の充血は発現時間が遅いこと、及び反応が限局性のものであったことから、物理的刺激によるものと推察され、WP-871の影響ではないと考えられた。また、角膜上皮障害性検査では各群とも異常は認められなかった。

以上の結果から、WP-871点眼液劣化品はいずれもウサギの眼に対して刺激性を有さないものと推察された。

表ニ-26 劣化品の眼(眼粘膜)刺激性試験成績

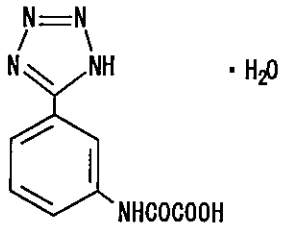
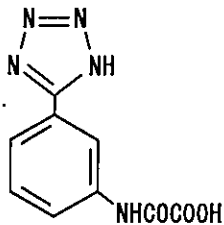
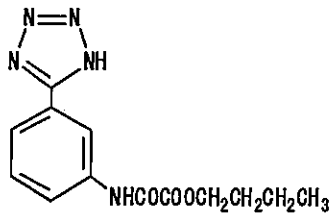
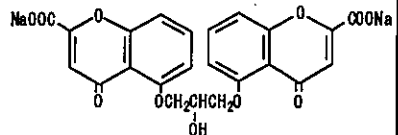
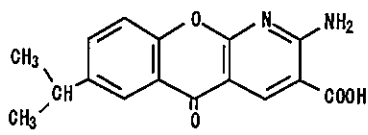
動物種・系統・月齢・性・体重		Kb1:JW, ウサギ, 雄, 3ヵ月齢 2.52~2.98Kg		
投与経路 (投与方法)		点眼投与, 30分毎に1回、1日4回、左眼に2日間、0.05mLを投与		
投 与 薬 物	生理食塩液対照	基剤対照	劣化品A	劣化品B
劣 化 条 件	—	—	60℃, 30日間	白色蛍光灯, 120万Lx・hr
動 物 数	6	6	6	6
死 亡 数	0	0	0	0
一 般 状 態	—	—	—	—
体 重	↓ (1例)	—	↓ (1例)	↓ (2例)
前眼部障害度検査	分泌物(1例:1日目)	—	上眼瞼に脱毛 (1例: 最終投与 1日後)	眼瞼結膜の発赤 (2例:1日目) 瞬膜の充血(1例: 最終投与3-4 日後)
角膜上皮障害性検査	—	—	—	—

—: 特記すべき所見なし、↓: 減少

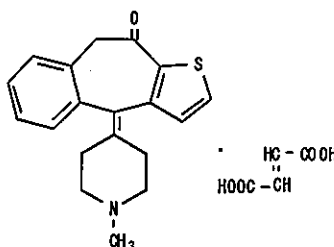
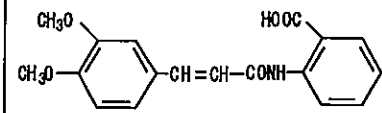
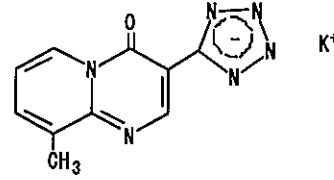
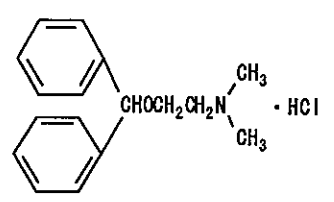
ホ. 薬 理 作 用

1. 効力を裏付ける試験	113
総 括	113
(1) 効力を裏付ける薬理試験	116
1) 化学伝達物質遊離抑制作用	116
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	116
② ラット腹腔肥満細胞からの血小板活性化因子(PAF)遊離に対する作用	117
③ モルモット肺切片からのヒスタミン及びSRS-A遊離に対する作用	118
④ モルモット肺切片からのロイコトリエンD ₄ 及びB ₄ 遊離に対する作用	118
2) 受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応に対する作用	119
① ラット48時間PCA反応に対する作用	119
② モルモット8日間PCA反応に対する作用	121
3) 実験的アレルギー性結膜炎に対する作用	122
① 実験的ラットアレルギー性結膜炎に対する作用	122
② 類薬との効力比較	123
③ 実験的アレルギー性結膜炎に対する作用持続性	125
(2) 作用機序	126
1) ラット肥満細胞へのカルシウム流入に対する作用	126
2) ラット肥満細胞におけるIP ₃ 生成に対する作用	126
3) ラット肥満細胞のホスホリパーゼC活性に対する作用	127
4) ラット肥満細胞のプロテインキナーゼC活性化に対する作用	127
5) ラット肥満細胞のサイクリックAMP含量に対する作用	128
2. 一般薬理試験	129
総 括	129
(1) 一般薬理作用	129

ホ. 薬理作用の項の略号一覧表 (1)

略号(略称)	化 学 名 (一般名)	構 造 式	由 来
WP-871	3'-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl) oxanilic acid monohydrate 3'-(1 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル) オキサニル酸 一水和物 JAN アシタザノラスト 水和物 (acitazanolast hydrate)		原 薬
MTCC	3'-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl) oxanilic acid INN アシタザノラスト (acitazanolast)		WP-871 の 無水物 (遊離酸)
WP-833	butyl 3'-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl) oxanilate 3'-(1 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル) オキサニル酸ブチルエステル JAN タザノラスト (tazanolast)		MTCC の 誘導体
DSCG	1,3-bis(2-carboxychromon-5-yl)oxy-2-hydroxypropane disodium salt JAN クロモグリク酸ナトリウム (sodium cromoglicate)		対照薬
アンレキサノクス	2-amino-7-isopropyl-5-oxo-5 <i>H</i> -[1]benzopyrano[2,3- <i>b</i>]pyridine-3-carboxylic acid JAN アンレキサノクス (amlexanox)		対照薬

ホ. 薬理作用の項の略号一覧表 (2)

略号(略称)	化 学 名 (一般名)	構 造 式	由 来
ケトチフェン	4-(1-methyl-4-piperidylidene-4 <i>H</i> -benzo[4,5]-cyclohepta[1,2- <i>b</i>]thiophen-10(9 <i>H</i>)-one hydrogen fumarate JAN フマル酸ケトチフェン (ketotifen fumarate)		対照薬
トラニラスト	N-(3,4-dimethoxycinnamoyl)anthranilic acid JAN トラニラスト (tranilast)		対照薬
ペミロラスト	9-methyl-3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)4 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i>]pyrimidin-4-one potassium JAN ペミロラストカリウム (pemirolast potassium)		対照薬
ジフェンヒドラミン	2-diphenylmethoxy-N,N-dimethylethanamine hydrochloride JAN 塩酸ジフェンヒドラミン (diphenhydramine hydrochloride)		対照薬

ホ. 薬理作用

1. 効力を裏付ける試験

総 括

表ホ-1 効力を裏付ける薬理試験一覧表(1)

試験項目		動物種 及び系	実験方法 及び 投与経路	投与濃度 又は用量	試験成績
効 力 を 裏 付 け る 薬 理 試 験	肥満細胞からの ヒスタミン遊離 に対する作用	ラット Wistar	<i>in vitro</i>	$1.08 \times 10^{-7} \sim$ $1.08 \times 10^{-4} \text{g/mL}$ 10^{-4}g/mL	WP-871 IC ₅₀ : $9.1 \times 10^{-6} \text{g/mL}$ DSCG抑制率 : 62.9%
	肥満細胞からの PAF遊離に対する 作用	ラット S.D.	<i>in vitro</i>	$10^{-7} \sim 10^{-4} \text{g/mL}$ $10^{-5} \sim 10^{-4} \text{g/mL}$ $10^{-5} \sim 10^{-4} \text{g/mL}$ $10^{-5} \sim 10^{-4} \text{g/mL}$ $10^{-5} \sim 10^{-4} \text{g/mL}$	10 ⁻⁵ g/mLにおける抑制率 WP-871 74.4% IC ₅₀ : $5.8 \times 10^{-7} \text{g/mL}$ ペミロラスト 59.9% トラニラスト 4.8% ケトチフェン 17.2% DSCG -10.4%
	肺切片からのヒスタミ ン及びSRS-A遊離に 対する作用	モルモット Hartley	<i>in vitro</i>	$1.08 \times 10^{-7} \sim$ $1.08 \times 10^{-4} \text{g/mL}$	WP-871 ヒスタミンよりSRS-A を強く抑制
	肺切片からのLTD4 及びLTB4 遊離に対 する作用	モルモット Hartley	<i>in vitro</i>	$10^{-7} \sim 10^{-4} \text{g/mL}$ $10^{-6} \sim 10^{-4} \text{g/mL}$ $10^{-6} \sim 10^{-4} \text{g/mL}$ $10^{-5} \sim 10^{-4} \text{g/mL}$ $10^{-5} \sim 10^{-4} \text{g/mL}$ $10^{-5} \sim 10^{-4} \text{g/mL}$	10 ⁻⁵ g/mLにおける抑制率 WP-871 58.2%(LTD4), 57.1%(LTB4) アンレキサノクス 45.1%(LTD4), 50.1%(LTB4) ペミロラスト 54.6%(LTD4), 46.6%(LTB4) トラニラスト 0.4%(LTB4) ケトチフェン 0.8%(LTD4), -3.4%(LTB4) DSCG -2.2%(LTD4), -36.6%(LTB4)
	PCA反応に対する作用	ラット S.D.	i.v.	0.1~3.0mg/kg 0.1~3.0mg/kg	WP-871 ID ₅₀ : 0.33mg/kg DSCG ID ₅₀ : 0.73mg/kg
		ラット Wistar	i.v.	0.54~5.4mg/kg 0.5~5.0mg/kg	WP-871 ID ₅₀ : 1.7mg/kg タザノラスト ID ₅₀ : 1.1mg/kg
		モルモット Hartley	i.v.	2.7~21.6mg/kg 2.5~20.0mg/kg 20mg/kg	WP-871 ID ₅₀ : 3.4mg/kg タザノラスト ID ₅₀ : 7.6mg/kg DSCG 抑制率 : 8.4%
	眼反 応に 対 し て の ア レ ル ギ ー	ラット S.D.	点眼	0.01% 0.03% 0.1% 0.3% 1.0% 3.0%	抑制率 WP-871 ジフェンヒドラミン 22.3% ... 27.5% ... 42.5% ... 39.4% ... 25.2% 73.8%

表ホ-1 効力を裏付ける薬理試験一覧表(2)

試験項目				動物種及び系	実験方法及び投与経路	投与濃度又は用量	試験成績					
効力を裏付ける薬理試験	眼におけるアレルギー反応に対する作用	類薬との効力比較試験	実験的ラットアレルギー性結膜炎に対する作用	ラット S.D.	点眼	0.002% 0.01% 0.03% 0.05% 0.1% 0.25% 0.3% 0.5% 1.0% 2.0%	抑制率					
							WP-871	DSCG	ケトチフェン	アンレキサノクス		
							…	…	19.3%	…		
							11.8%	…	48.9%	2.7%		
							24.4%	…	…	…		
							…	…	68.3%	31.4%		
							40.0%	…	…	…		
							…	…	…	53.9%		
							42.3%	…	…	…		
							…	-3.3%	…	…		
		43.7%	2.3%	…	…							
		…	17.5%	…	…							
作用持続性	実験的ラットアレルギー性結膜炎に対する作用	ラット S.D.	点眼	0.01% 0.03% 0.05% 0.1% 0.25% 0.3% 0.5% 1.0% 2.0%	抑制率							
					WP-871	DSCG	ケトチフェン	アンレキサノクス				
					…	…	18.5%	…				
					12.5%	…	…	…				
					…	…	47.7%	…				
					23.6%	…	…	9.0%				
					…	…	61.2%	25.2%				
					32.0%	…	…	…				
					…	2.2%	…	…				
					38.4%	…	…	32.9%				
…	-4.2%	…	…									
作用機序	Ca ²⁺ 流入に対する作用	ラット腹腔肥満細胞	in vitro	10 ⁻⁷ ～10 ⁻⁴ M	抑制率							
					[点眼後時間]							
					15min	30min	1hr	2hr	3hr	4hr		
					46.5%	50.0%	44.3%	35.3%	29.8%	11.3%		
					0.1% ベミロラスト	77.7%	61.0%	52.8%	48.1%	35.8%	14.7%	
0.1% アンレキサノクス	51.7%	42.6%	36.9%	20.2%	7.9%	2.8%						
0.25% DSCG	8.4%	13.5%	3.2%	7.6%	0.7%	-2.6%						
2.0%												
作用機序	IP ₃ 生成に対する作用	ラット腹腔肥満細胞	in vitro	10 ⁻⁷ ～10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁵ 及び10 ⁻⁴ Mにおいて有意に抑制							
					10 ⁻⁶ ～10 ⁻⁴ Mにおいて有意に抑制							
					影響なし							
					10 ⁻⁵ 及び10 ⁻⁴ Mにおいて有意に抑制							
					増加傾向（有意差無し）							

(1) 効力を裏付ける薬理試験

1) 化学伝達物質遊離抑制作用

*In vitro*の試験において、WP-871は抗原抗体反応によるラット腹腔肥満細胞及びモルモット肺切片からのヒスタミン、PAF、ロイコトリエンの遊離を濃度依存的に抑制し、ヒスタミンよりもPAF、ロイコトリエンに対して低濃度から抑制作用を示した。

2) PCA反応に対する作用

*In vivo*の試験において、WP-871はラット及びモルモットのPCA反応を濃度依存的に抑制した。

3) 実験的アレルギー性結膜炎に対する作用

WP-871点眼適用において、実験的ラットアレルギー性結膜炎に対し0.01~0.1%で、また、実験的モルモットアレルギー性結膜炎に対し0.03~1.0%で濃度依存的な抑制作用が認められた。

(2) 類薬との比較

*In vitro*におけるWP-871の化学伝達物質遊離抑制作用は、ヒスタミンに対してはDSCGと同程度であったが、ロイコトリエン及びPAF遊離に対しては、DSCG、トラニラスト、ケトチフェンよりも強く、さらに、低濃度域ではアンレキサノクス及びペミロラストより高い抑制率を示した。

一方、点眼適用における効力はアンレキサノクスと同程度でケトチフェンより弱くDSCGより強かった。

(3) 実験的アレルギー性結膜炎に対する作用持続性

実験的ラットアレルギー性結膜炎に対するWP-871点眼液の作用持続性は、アンレキサノクス点眼液、DSCG点眼液より長く、ペミロラスト点眼液にほぼ匹敵するものであった。

(4) 作用機序

化学伝達物質遊離抑制作用の機序を明らかにするため細胞内情報伝達系に対する作用を検討した。WP-871は肥満細胞内への Ca^{2+} 流入、 IP_3 生成及びプロテインキナーゼCの活性化を抑制したが、ホスホリパーゼCに対する直接的な酵素阻害作用を示さず、また肥満細胞内のcAMP含量にも影響を及ぼさなかった。

以上のことから、WP-871はI型アレルギー反応を抑制し、点眼適用においても実験的アレルギー性結膜炎を抑制することが確認された。ロイコトリエン及びPAFはヒスタミンと並んで、結膜アレルギー反応の化学伝達物質と考えられているが、WP-871はヒスタミン遊離抑制作用と併せて強力なロイコトリエン及びPAF遊離抑制作用を示すという薬理学的特徴を有している。また、WP-871は1日2回点眼用法のペミロラストカリウム点眼液にほぼ匹敵する作用持続性を有していることも特徴と考えられる。

(1) 効力を裏付ける薬理試験

1) 化学伝達物質遊離抑制作用

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

<方法>

ラット腹腔内に同種抗2,4-dinitrophenyl sulfate-Ascaris (DNP-As) 血清を投与して受動感作し、48時間後に腹腔浸出細胞から肥満細胞浮遊液を調製した。この細胞浮遊液をホスファチジルセリン存在下で抗原 (DNP-As) 刺激し、上清中に遊離されるヒスタミン量を測定した。

<成績>

WP-871はラット腹腔肥満細胞からの抗原抗体反応によるヒスタミン遊離を濃度依存的に抑制し、その IC_{50} は 9.1×10^{-6} g/mLであった。WP-871 1.08×10^{-4} g/mLにおける抑制効果はDSCG 1.0×10^{-4} g/mLとほぼ同程度であった (表ホ-2)。

表ホ-2 ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離に対する抑制作用

薬物	濃度 (g/mL)	例数	ヒスタミン遊離率 (%)	抑制率 (%)	IC_{50} (g/mL)
無刺激	...	3	8.0±1.7	...	...
対照	...	3	54.4±4.3	...	...
WP-871	1.08×10^{-7}	3	47.3±0.9	15.3	9.1×10^{-6}
	1.08×10^{-6}	3	35.2±1.8**	41.4	
	1.08×10^{-5}	3	28.7±2.6**	55.4	
	1.08×10^{-4}	3	24.9±1.3**	63.6	
DSCG	1.0×10^{-4}	3	25.2±0.1#	62.9	...

対照に対する統計学的有意差 ** : $p < 0.01$ (Dunnettの多重検定)

: $p < 0.05$ (Aspin-Welchのt検定)

平均値±標準誤差

②ラット腹腔肥満細胞からの血小板活性化因子 (PAF) 遊離に対する作用

<方法>

ラット腹腔内に同種抗DNP-As血清を投与して受動感作し、48時間後に腹腔浸出細胞から肥満細胞浮遊液を調製した。この細胞浮遊液をアセチルコエンザイムA存在下で抗原(DNP-BSA)刺激し、上清中に遊離されるPAF量を測定した。

<成績>

WP-871はラット腹腔肥満細胞からの抗原抗体反応によるPAF遊離を濃度依存的に抑制し、 10^{-5} g/mL以上において有意な抑制効果を示した。DSCG、トラニラスト及びケトチフェンは 10^{-5} g/mLにおいて抑制効果を示さず、WP-871より作用は弱かった。また、ペミロラストの 10^{-5} g/mLにおける抑制率 (59.9%) はWP-871の 10^{-5} g/mLにおける抑制率 (56.8%) とほぼ同程度であった (表ホ-3)。

表ホ-3 ラット腹腔肥満細胞からのPAF遊離に対する抑制作用

薬物	濃度 (g/mL)	例数	PAF遊離量 (ng/5×10 ⁵ cells)	抑制率 (%)	IC ₅₀ (g/mL)
無刺激	...	7	2.23±0.36	...	...
対照	...	7	11.89±2.29	...	...
WP-871	10 ⁻⁷	7	8.75±1.18	32.5	5.8×10 ⁻⁷
	10 ⁻⁶	7	6.40±0.59	56.8	
	10 ⁻⁵	7	4.70±0.41**	74.4	
	10 ⁻⁴	7	2.88±0.23**	93.3	
ペミロラスト	10 ⁻⁵	7	6.10±0.65*	59.9	...
	10 ⁻⁴	7	4.32±0.66**	78.4	
無刺激	...	7	3.00±0.30	...	...
対照	...	7	11.77±1.55	...	...
トラニラスト	10 ⁻⁵	6	11.35±2.43	4.8	...
	10 ⁻⁴	6	5.87±1.55*	67.3	
ケトチフェン	10 ⁻⁵	6	10.26±1.22	17.2	...
	10 ⁻⁴	6	6.93±1.00*	55.2	
DSCG	10 ⁻⁵	5	12.68±2.84	-10.4	...
	10 ⁻⁴	5	6.57±1.19	59.3	

対照に対する統計学的有意差 * : p<0.05, ** : p<0.01 (Dunnettの多重検定)
 平均値±標準誤差

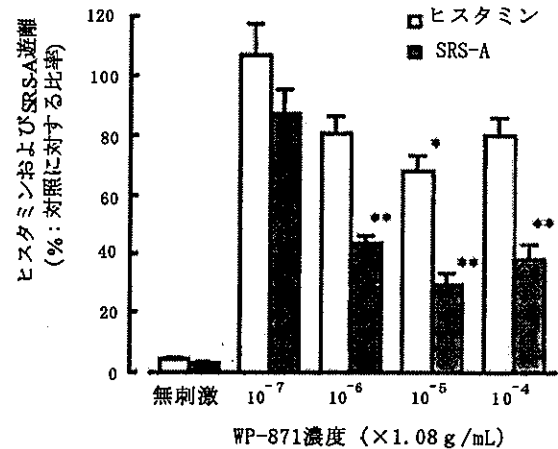
③モルモット肺切片からのヒスタミン及びSRS-A遊離に対する作用

<方法>

モルモット静脈内に同種抗卵白アルブミン(OA)血清を投与して受動感作し、48時間後に肺切片浮遊液を調製した。この肺切片浮遊液に抗原(OA)刺激を行い、上清中に遊離されるヒスタミン及びSRS-A量を測定した。

<成績>

WP-871はモルモット肺切片からの抗原抗体反応によるヒスタミン及びSRS-A遊離を $1.08 \times 10^{-7} \sim 1.08 \times 10^{-5}$ g/mLにおいて濃度依存的に抑制し、ヒスタミンに比しSRS-A遊離を強く抑制した(図ホ-1)。



図ホ-1 モルモット肺切片からのヒスタミン及びSRS-A遊離に対する抑制作用
5回の平均値±標準誤差
遊離量における対照に対する統計学的有意差
*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (Dunnnettの多重検定)

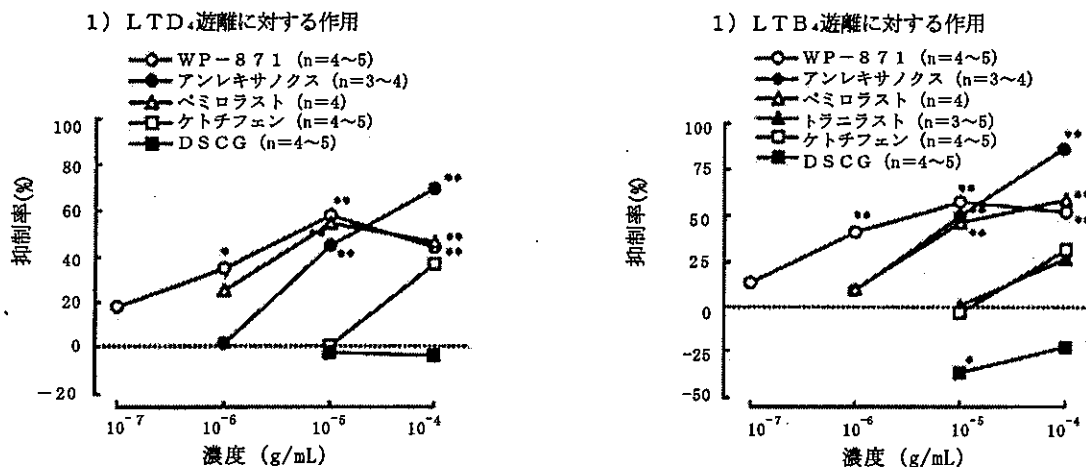
④モルモット肺切片からのロイコトリエンD₄及びB₄遊離に対する作用

<方法>

モルモット静脈内に同種抗OA血清を投与して受動感作し、48時間後に肺切片浮遊液を調製した。この肺切片浮遊液に抗原(OA)刺激を行い、上清中に遊離されるロイコトリエン(LT)D₄及びB₄量を測定した。

<成績>

WP-871は 10^{-6} g/mL以上の濃度において、モルモット肺切片からの抗原抗体反応によるLTD₄及びLTB₄遊離を有意に抑制し、そのIC₅₀は、LTD₄: 4.4×10^{-6} g/mL、LTB₄: 3.9×10^{-6} g/mLであった。類薬のDS CG、トラニラスト及びケトチフェンはLTD₄及びLTB₄遊離をほとんど抑制しなかった。また、アンレキサノクス及びペミロラストは 10^{-6} g/mL以上でLTD₄及びLTB₄遊離を抑制したものの、WP-871が抑制作用を示した 10^{-6} g/mLにおいては抑制作用は認められなかった。さらに、アンレキサノクスのIC₅₀は、LTD₄: 2.1×10^{-5} g/mL、LTB₄: 1.1×10^{-5} g/mL、ペミロラストのIC₅₀は、LTD₄: 7.0×10^{-6} g/mL、LTB₄: 3.0×10^{-5} g/mLであり、これらのIC₅₀はWP-871のIC₅₀より高値であった(図ホ-2)。



図ホ-2 モルモット肺切片からのLTD₄及びLTB₄遊離に対する抑制作用
遊離量における対照に対する統計学的有意差
*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (Dunnnettの多重検定)

2) 受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応に対する作用

① ラット48時間PCA反応に対する作用

(a) WP-871とDSCGの効力比較

<方法>

ラットの背部皮内に同種抗OA血清を投与して受動的に感作した。48時間後、尾静脈内に抗原(OA)及び色素を投与してI型アレルギー反応を惹起し、背部皮膚での漏出色素量を測定した。WP-871及びDSCGは反応惹起と同時に静脈内投与した。

<成績>

WP-871及びDSCGはラット48時間PCA反応を用量依存的に抑制し、そのID₅₀はそれぞれ0.33mg/kg及び0.73mg/kgであり、両薬物はほぼ同程度の抑制効果を示した(表ホ-4)。

表ホ-4 ラット48時間PCA反応に対する抑制作用

薬物	投与量 (mg/kg, i.v.)	例数	漏出色素量 (μ g/site)	抑制率 (%)	ID ₅₀ (mg/kg)
対照	...	6	7.09 $\pm$ 2.18	...	...
WP-871	0.1	6	5.34 $\pm$ 2.31	24.7	0.33
	0.3	6	3.94 $\pm$ 1.56	44.5	
	1.0	6	1.47 $\pm$ 0.36	79.3	
	3.0	6	0.50 $\pm$ 0.17**	93.0	
DSCG	0.1	6	6.78 $\pm$ 1.18	4.4	0.73
	0.3	6	5.82 $\pm$ 2.47	17.9	
	1.0	6	2.72 $\pm$ 0.58	61.7	
	3.0	6	0.92 $\pm$ 0.15**	87.0	

対照に対する統計学的有意差 ** : $p < 0.01$ (Dunnettの多重検定)
 平均値 $\pm$ 標準誤差

(b) WP-871とタザノラストの効力比較

<方法>

ラットの背部皮内に同種抗DNP-As血清を投与して受動的に感作した。48時間後、尾静脈内に抗原(DNP-As)及び色素を投与してI型アレルギー反応を惹起し、背部皮膚での漏出色素量を測定した。WP-871及びタザノラストは反応惹起と同時に静脈内投与した。

<成績>

WP-871及びタザノラストはラット48時間PCA反応を用量依存的に抑制し、そのID₅₀はそれぞれ1.7 mg/kg及び1.1mg/kgであり、両薬物はほぼ同程度の抑制効果を示した(表ホ-5)。

表ホ-5 ラット48時間PCA反応に対する抑制作用

薬物	投与量 (mg/kg, i.v.)	例数	漏出色素量 (μ g/site)	抑制率 (%)	ID ₅₀ (mg/kg)
対照	...	8	6.01 $\pm$ 0.59	...	...
WP-871	0.54	4	5.17 $\pm$ 0.38	14.0	1.7
	1.08	4	3.19 $\pm$ 0.60**	46.9	
	2.70	4	1.83 $\pm$ 0.84**	69.6	
	5.40	4	1.57 $\pm$ 0.23**	73.9	
	5.40	4	1.57 $\pm$ 0.23**	73.9	
タザノラスト	0.5	4	6.05 $\pm$ 0.78	-0.7	1.1
	1.0	4	2.85 $\pm$ 0.27	52.6	
	2.5	4	1.79 $\pm$ 0.49*	70.2	
	5.0	4	0.20 $\pm$ 0.07**	96.7	

対照に対する統計学的有意差 * : p<0.05, ** : p<0.01 (Dunnettの多重検定)
 平均値 $\pm$ 標準誤差

②モルモット8日間PCA反応に対する作用

<方法>

モルモットの背部皮内に同種抗DNP-As血清を投与して受動的に感作した。8日後、前肢静脈内に抗原(DNP-As)及び色素を投与してI型アレルギー反応を惹起し、背部皮膚での漏出色素量を測定した。WP-871、タザノラスト及びDSCGは反応惹起と同時に静脈内投与した。

<成績>

WP-871及びタザノラストはモルモット8日間PCA反応を用量依存的に抑制し、そのID₅₀はそれぞれ3.4mg/kg及び7.6mg/kgであり、両薬物はほぼ同程度の抑制効果を示した。WP-871 21.6mg/kgにおける抑制効果はDSCG 20.0mg/kgよりも強かった(表ホ-6)。

表ホ-6 モルモット8日間PCA反応に対する抑制作用

薬物	投与量 (mg/kg, i.v.)	例数	漏出色素量 (μ g/site)	抑制率 (%)	ID ₅₀ (mg/kg)
対照	...	10	6.91 $\pm$ 0.82	...	...
WP-871	2.7	8	3.90 $\pm$ 0.73	43.6	3.4
	5.4	8	2.57 $\pm$ 0.43*	62.8	
	10.8	8	1.53 $\pm$ 0.48**	77.9	
	21.6	7	0.85 $\pm$ 0.21**	87.7	
タザノラスト	2.5	8	6.79 $\pm$ 1.76	1.7	7.6
	5.0	8	3.76 $\pm$ 0.83	45.6	
	10.0	8	1.45 $\pm$ 0.28**	79.0	
	20.0	8	1.09 $\pm$ 0.24**	84.2	
DSCG	20.0	5	6.33 $\pm$ 2.39	8.4	...

対照に対する統計学的有意差 * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (Dunnettの多重検定)
 平均値 $\pm$ 標準誤差

3) 実験的アレルギー性結膜炎に対する作用

① 実験的ラットアレルギー性結膜炎に対する作用

<方法>

ラット両眼の上眼瞼結膜下に同種抗DNP-As血清を25 μ L注射して受動的に感作した。48時間後、尾静脈内に抗原(DNP-BSA)及び色素を投与してI型アレルギー反応を結膜部位に惹起し、漏出色素量を測定した。薬物は反応惹起15分及び5分前に10 μ Lずつ両眼に点眼した。

<成績>

実験的ラットアレルギー性結膜炎に対し、WP-871は0.01～0.1%の点眼投与において濃度依存的な抑制作用を示し、0.1%における抑制率は42.5%であった。しかしながら、0.3及び1.0%におけるWP-871の抑制率はそれぞれ39.4及び25.2%と抑制率の低下する傾向が認められた。一方、抗ヒスタミン薬であるジフェンヒドラミンは抑制率73.8%と明らかな抑制作用を示した(表ホ-7)。

表ホ-7 実験的ラットアレルギー性結膜炎に対する抑制作用

薬物	濃度 (%)	例数	漏出色素量 (μ g/site)	抑制率 (%)
無刺激	...	28	1.60 $\pm$ 0.06	...
対照	...	30	10.44 $\pm$ 0.75	...
WP-871	0.01	27	8.47 $\pm$ 0.99	22.3
	0.03	31	8.01 $\pm$ 0.75	27.5
	0.1	30	6.68 $\pm$ 0.63**	42.5
	0.3	28	6.96 $\pm$ 0.84**	39.4
	1.0	28	8.21 $\pm$ 0.87	25.2
	3.0	30	3.92 $\pm$ 0.38##	73.8
ジフェンヒドラミン	3.0	30	3.92 $\pm$ 0.38##	73.8

対照に対する統計学的有意差 ** : $p < 0.01$ (Dunnettの多重検定)

: $p < 0.01$ (Aspin-Welchのt検定)

平均値 $\pm$ 標準誤差

② 薬との効力比較

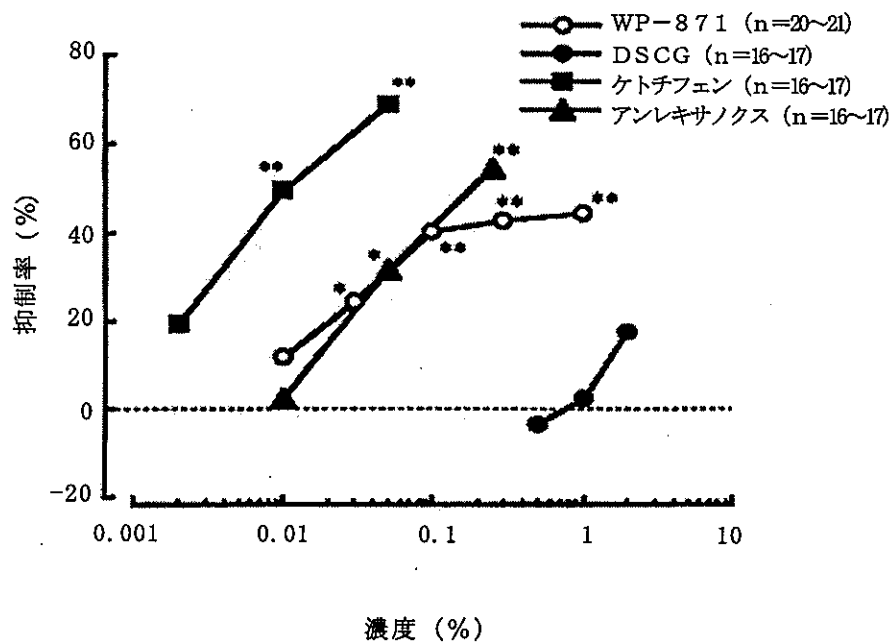
(a) 実験的ラットアレルギー性結膜炎に対する作用

< 方法 >

ラット両眼の上眼瞼結膜下に同種抗OA血清を25 μ L注射して受動的に感作した。48時間後、尾静脈内に抗原(OA)及び色素を投与してI型アレルギー反応を結膜部位に惹起し、漏出色素量を測定した。薬物は反応惹起15分及び5分前に10 μ Lずつ両眼に点眼した。

< 成績 >

実験的ラットアレルギー性結膜炎に対し、WP-871は0.01~1.0%の点眼投与において濃度依存的な抑制作用を示し、0.1~1.0%において抑制効果がプラトーとなった。アンレキサノクスは0.01~0.25%の点眼投与において濃度依存的な抑制作用を示し、WP-871とほぼ同程度の効果を示した。DSCGは0.5~2.0%の点眼投与において2.0%においてのみ抑制傾向が認められ、WP-871に比べ抑制効果は弱かった。ケトチフェンは0.002~0.05%において濃度依存的な抑制作用を示し、WP-871より強い抑制効果が認められた(図ホ-3)。



図ホ-3 実験的ラットアレルギー性結膜炎に対する抑制作用
漏出色素量における対照に対する統計学的有意差
*: $p<0.05$, **: $p<0.01$ (Dunnettの多重検定)

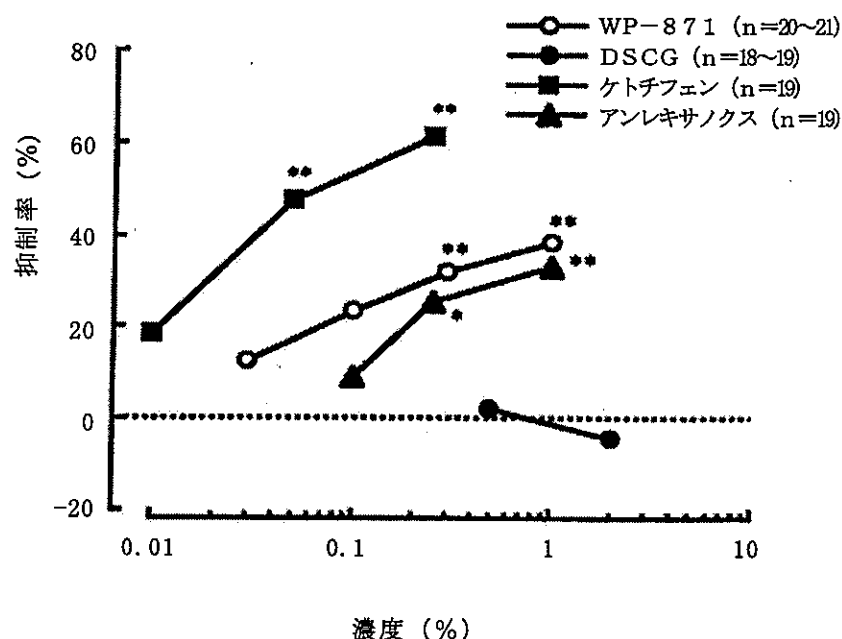
(b) 実験的モルモットアレルギー性結膜炎に対する作用

<方法>

モルモット前肢静脈内に同種抗OA血清を1.0mL注射して受動的に感作した。7日後、静脈内に色素を投与した後、抗原(OA)を点眼してI型アレルギー反応を結膜部位に惹起し、漏出色素量を測定した。薬物は反応惹起15分及び5分前に10 μ Lずつ両眼に点眼した。

<成績>

実験的モルモットアレルギー性結膜炎に対し、WP-871は0.03~1.0%の点眼投与において濃度依存的な抑制作用を示した。アンレキサノクスは0.1~1.0%の点眼投与において濃度依存的な抑制作用を示し、WP-871とほぼ同程度の効果を示した。DSCGは0.5~2.0%の点眼投与において抑制作用が認められなかった。ケトチフェンは0.01~0.25%において濃度依存的な抑制作用を示し、WP-871より強い抑制効果が認められた(図ホ-4)。



図ホ-4 実験的モルモットアレルギー性結膜炎に対する抑制作用
漏出色素量における対照に対する統計学的有意差

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (Dunnettの多重検定)

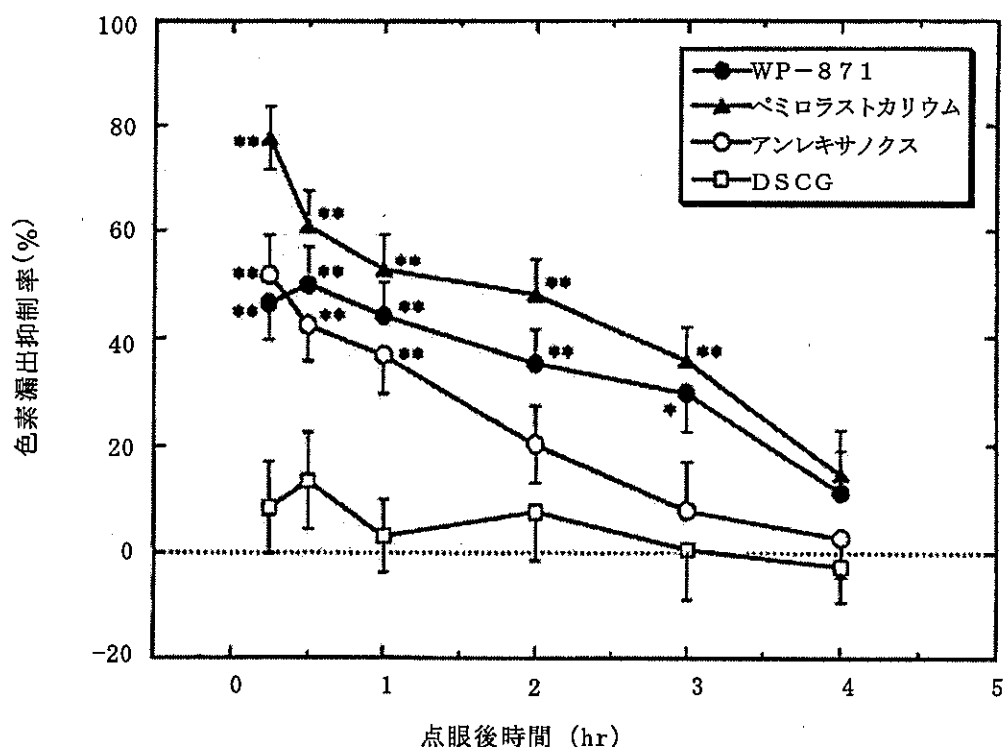
③ 実験的アレルギー性結膜炎に対する作用持続性

< 方法 >

実験的ラットアレルギー性結膜炎に対するWP-871点眼液（0.1%）の作用持続性をペミロラストカリウム点眼液（0.1%）、アンレキサノクス点眼液（0.25%）及びDSCG点眼液（2.0%）と比較検討した。ラット両眼の上眼瞼結膜下に同種抗OA血清を25 μ L注射して受動的に感作した。48時間後、尾静脈内に抗原（OA）及び色素を投与してI型アレルギー反応を惹起し、漏出色素量を測定した。薬物は反応惹起15分、30分、1時間、2時間、3時間又は4時間前に10 μ Lずつ両眼に点眼した。

< 成績 >

被験点眼液はいずれも点眼15分～30分後に最大抑制効果を示し、その後時間経過とともに抑制効果は減弱した。ペミロラストカリウム点眼液は点眼2時間後及び3時間後においても有意な抑制効果を示したのに対し、この時間でのアンレキサノクス点眼液及びDSCG点眼液の抑制効果は有意なものではなかった。WP-871点眼液は点眼30分後に最大50.0%の抑制効果を示し、その後次第に効果は減弱したが、ペミロラストカリウム点眼液と同様、点眼3時間後まで有意な抑制効果を示したことから、本モデルでのWP-871点眼液の作用持続性はペミロラストカリウム点眼液にほぼ匹敵すると考えられた（図ホ-5）。



図ホ-5 ラット・アレルギー性結膜炎に対するWP-871点眼液および対照点眼液の抑制作用の持続性

対照に対する統計学的有意差 * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (Dunnettの多重検定)

16-18例の平均値 $\pm$ 標準誤差

(2) 作用機序

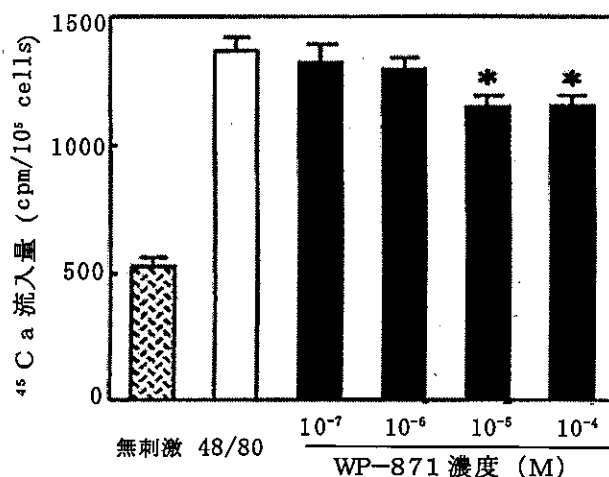
1) ラット肥満細胞へのカルシウム流入に対する作用

<方法>

ラット腹腔浸出細胞からパーコー
ル密度勾配遠心法によって肥満細胞
を精製し、この細胞浮遊液に $^{45}\text{CaCl}_2$
を添加した後、 $0.5 \mu\text{g/mL}$ のコンパウ
ンド48/80(「48/80」と略)で10分間
刺激し、肥満細胞内に流入した ^{45}Ca 量
を測定した。WP-871は48/80と同時に
添加した。

<成績>

WP-871は 10^{-5} 及び 10^{-4}M において
肥満細胞へのカルシウム流入を有意
に抑制した(図ホ-6)。



図ホ-6 ラット肥満細胞へのカルシウム流入に対する抑制作用

5例の平均値 $\pm$ 標準誤差

48/80刺激群に対する統計学的有意差

*: $p < 0.05$ (Dunnettの多重検定)

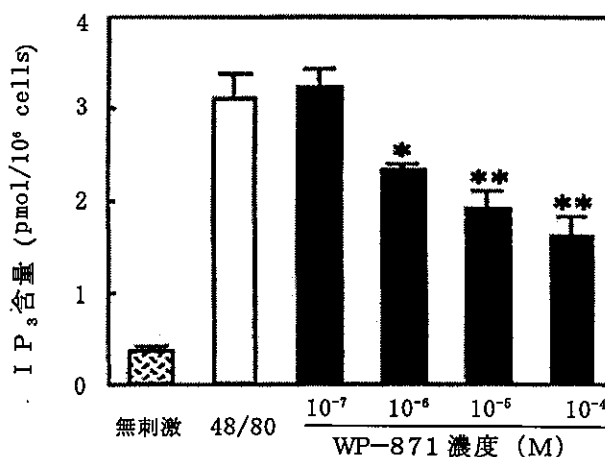
2) ラット肥満細胞におけるイノシトール 1, 4, 5-三リン酸(IP_3)生成に対する作用

<方法>

精製したラット腹腔肥満細胞の浮遊液
に $0.5 \mu\text{g/mL}$ の48/80を添加して5秒間
刺激した後、肥満細胞内 IP_3 含量を測定
した。WP-871は48/80と同時に添加した。

<成績>

WP-871は $10^{-6} \sim 10^{-4}\text{M}$ において濃度依
存的且つ有意に IP_3 生成を抑制した
(図ホ-7)。



図ホ-7 ラット肥満細胞の IP_3 生成に対する抑制作用

4例の平均値 $\pm$ 標準誤差

48/80刺激群に対する統計学的有意差

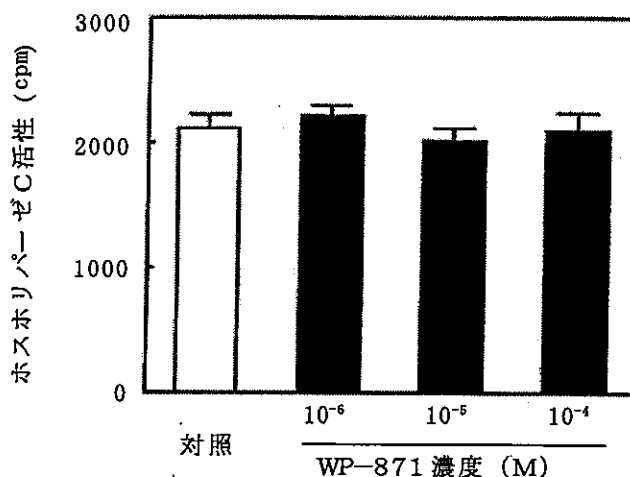
*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (Dunnettの多重検定)

3) ラット肥満細胞のホスホリパーゼC活性に対する作用 <方法>

ラット腹腔肥満細胞中のホスホリパーゼC活性を、 $[^3\text{H}]$ ホスファチジルイノシトール 4,5-ニリン酸を基質として測定した。酵素反応はWP-871と基質を反応液に添加後、37℃で15分間行った。

<成績>

WP-871は $10^{-6} \sim 10^{-4}\text{M}$ において、肥満細胞のホスホリパーゼC活性には何ら影響を及ぼさなかった(図ホ-8)。



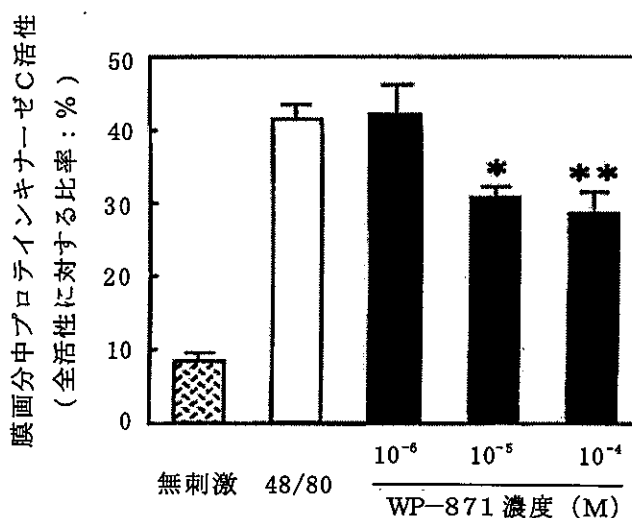
図ホ-8 ラット肥満細胞のホスホリパーゼC活性に対する作用
4例の平均値±標準誤差

4) ラット肥満細胞のプロテインキナーゼC活性化に対する作用 <方法>

精製したラット腹腔肥満細胞の浮遊液に $0.5 \mu\text{g/mL}$ の48/80を添加して5分間刺激した後、肥満細胞を超音波破壊して、膜面分中のプロテインキナーゼC活性をヒストンを基質として測定した。WP-871は48/80と同時に添加した。

<成績>

WP-871は 10^{-6} 及び 10^{-4}M においてプロテインキナーゼCの膜面分へのtranslocationを有意に抑制したことから肥満細胞のプロテインキナーゼCの活性化を抑制することが示された(図ホ-9)。



図ホ-9 ラット肥満細胞のプロテインキナーゼC活性化に対する抑制作用
4例の平均値±標準誤差
48/80刺激群に対する統計学的有意差
*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (Dunnettの多重検定)

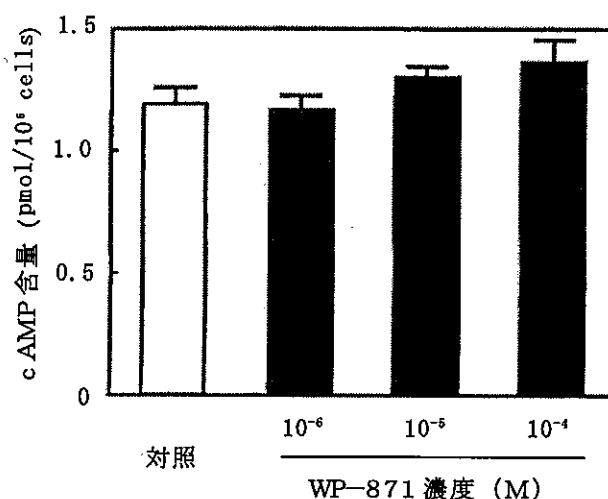
5) ラット肥満細胞のサイクリックAMP(cAMP)含量に対する作用

<方法>

精製したラット腹腔肥満細胞の浮遊液にWP-871を添加して10分間インキュベートした後、肥満細胞内のcAMP量を測定した。

<成績>

WP-871は 10^{-5} 及び 10^{-4} Mにおいて、肥満細胞内のcAMP含量をわずかに増加させる傾向を示したものの統計学的な有意差は認められなかった(図ホ-10)。



図ホ-10 ラット肥満細胞のcAMP含量に対する作用
4~5例の平均値±標準誤差

WP-871の抗アレルギー作用は、抗原などの刺激による肥満細胞からのヒスタミン、ロイコトリエン、PAFなどの化学伝達物質遊離の抑制を介して発現していると考えられる。この抑制作用の機序を明らかにするため、ラット腹腔肥満細胞を用いて細胞内情報伝達系に対するWP-871の作用を検討した。

WP-871は肥満細胞外から細胞内への Ca^{2+} の流入、及び、 Ca^{2+} 動員を起こす IP_3 の生成を抑制したことから、肥満細胞内の Ca^{2+} 濃度の上昇を抑制することによって Ca^{2+} 依存性の諸反応を抑制していると考えられる。プロテインキナーゼCの活性化抑制も、この Ca^{2+} 濃度上昇抑制による二次的な影響である可能性がある。ホスホリパーゼCは IP_3 の生成反応を触媒する酵素であるが、WP-871はこの酵素に対して直接的阻害作用を示さなかった。細胞内cAMP濃度の上昇は肥満細胞からのヒスタミン遊離を抑制することが知られているが、WP-871は肥満細胞内cAMP濃度にはほとんど影響を与えなかった。以上のことから、WP-871は肥満細胞刺激後の細胞内情報伝達系の初期反応、特に、細胞膜のホスファチジルイノシトール代謝回転亢進及び細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を抑制することによって、化学伝達物質の遊離を抑制しているものと推測される。

DSCG、ケトチフェン、ペミロラスト、オキサトミドなどの抗アレルギー薬は肥満細胞内の Ca^{2+} 濃度上昇を抑制することが報告されており、また、ペミロラストはホスファチジルイノシトール代謝回転亢進も抑制することが報告されていることから、WP-871の細胞内情報伝達系に対する作用はこれらの抗アレルギー薬、なかでもペミロラストに類似していると思われる。

2. 一般薬理試験

総括

WP-871の一般症状及び中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系及び平滑筋、その他及び眼に対する作用の一般薬理試験を行った。なお、脳波、脊髓反射及び摘出回腸については無水物である MTCC にて実施した。その結果、臨床の場合において WP-871 点眼適用による副作用発現が危惧される試験結果は認められなかった。

(1) 一般薬理作用

1) 一般症状及び中枢神経系に及ぼす影響

マウス一般症状に対し、WP-871 30~300 mg/kg 静脈内投与は 100mg/kg で軽度ないらだちおよび自発運動亢進を示したが、用量依存性は認められなかった。

中枢神経系において、マウス自発運動量、麻酔協力及び拮抗作用、痙攣作用、ラット正常体温及び脳波に対しほとんど影響を及ぼさなかった。また、麻酔増強及び痛覚に対する作用において、300 mg/kg で麻酔増強及び鎮痛傾向が認められたが、いずれも有意な変化ではなかった。さらに、脊髓反射の無処置ラット単及び多シナプス反射に対し、1.08~10.8 mg/kg 静脈内投与で影響を示したものの軽度な変化に留まった。

これらのことより、WP-871 の中枢神経系に対する影響性は極めて少ないことが示唆された。

2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

呼吸・循環器系において、麻酔イヌに WP-871 0.3~100 mg/kg を静脈内投与すると、一過性の呼吸数の増加、血圧の下降、心拍数の減少、総頸動脈血流量の減少及び心電図において R-R 間の延長が認められた。しかし、ウサギ 0.1% 点眼適用による最高血中濃度（ ）から類推し、静脈内投与において認められたこれらの変化が、WP-871 点眼適用により発現する可能性は極めて低いものと考えられた。

3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

消化管輸送能及びモルモット摘出回腸のアセチルコリン、ヒスタミン及びセロトニン惹起収縮に対し、WP-871 は作用を示さなかった。

4) その他

水及び電解質代謝及び局所麻酔に対し、WP-871 は影響を及ぼさなかった。

5) 眼に対する作用

網膜電位図及び瞳孔径に対し、WP-871 は 0.3 ~ 3% 点眼適用で作用を示さなかった。

また、眼圧に対し 3% で低下作用を示したものの臨床適用量 (0.1%) に対し 30倍と極めて高濃度であり、10倍である 1%では眼圧に対し何ら影響を及ぼさなかったことから临床上影響を及ぼす可能性はほとんどないものと考えられた。

表ホ-8 WP-871の一般薬理作用一覧表(1)

試験項目			動物種, 系統, 性, 例数	適用経路	投与量 (mg/kg)	試験成績		
一般 症 状 お よ び 中 枢 神 経 系	一般症状 (Irwin多次元観察法)		マウス, ICR, ♂, 一群 3匹	i. v.	30～ 300	100mg/kgで軽度ないらだち及び 自発運動亢進		
	自発運動量 (回転かご法)		マウス, ICR, ♂, 一群 8匹	i. v.	30～ 300	作用なし		
	麻 酔 作 用	協力作用 (Barbital睡眠)	マウス, ICR, ♂, 一群 10匹	i. v.	30～ 300	作用なし		
		増強作用 (Hexo- barbital睡眠)	マウス, ICR, ♂, 一群 10匹	i. v.	30～ 300	300mg/kgで増強傾向		
		拮抗作用 (Hexo- barbital睡眠)	マウス, ICR, ♂, 一群 10匹	i. v.	30～ 300	作用なし		
	痙 攣 作 用	抗 痙 攣	最大電撃痙攣	マウス, ICR, ♂, 一群 10匹	i. v.	30～ 300	作用なし	
			Pentylene- trazole痙攣	マウス, ICR, ♂, 一群 10匹	i. v.	30～ 300	作用なし	
		痙 攣 協 力	最小電撃痙攣	マウス, ICR, ♂, 一群 10匹	i. v.	30～ 300	作用なし	
			Pentylene- trazole痙攣	マウス, ICR, ♂, 一群 10匹	i. v.	30～ 300	作用なし	
	痛覚に対する作用 (酢酸Writhing法)		マウス, ICR, ♂, 一群10～11匹	i. v.	30～ 300	300mg/kgで鎮痛傾向		
	正常体温 (直腸体温法)		ラット, S. D., ♂, 一群 7～8匹	i. v.	10～ 300	作用なし		
脳 ¹⁾ 波	自発脳波	不動化ラット, ウイスター, ♂, 一群 4匹	i. v.	13.5～ 53.9	作用なし			
	中脳網様体刺激 による覚醒反応	不動化ラット, ウイスター, ♂, 一群 4匹	i. v.	13.5～ 53.9	作用なし			
脊 ¹⁾ 髄 反 射	無処置ラット	麻酔ラット, ウイスター, ♂, 一群 4～5匹	i. v.		単シブス反射	多シブス反射		
				0.32	作用なし	作用なし		
				1.08	わずかに増強傾向	軽度抑制		
				3.23				
				10.8				
	脊髄ラット	麻酔ラット, ウイスター, ♂, 一群 4～5匹	i. v.	10.8	作用なし	作用なし		

表ホ-8 WP-871の一般薬理作用一覧表(2)

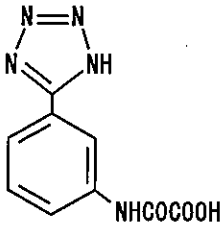
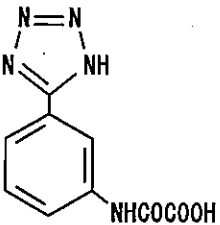
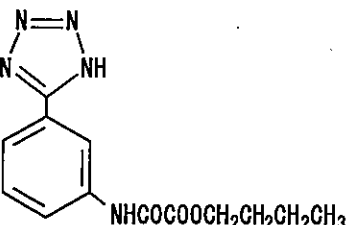
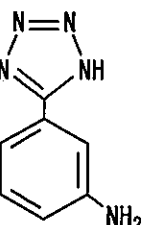
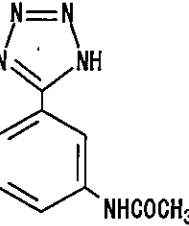
試験項目		動物種, 系統性, 例数	適用経路	投与量 (mg/kg)	試験成績				
呼吸循環器系	呼吸, 血圧, 心拍数 及び大腿動脈血流量	麻酔イヌ, ビーグル, ♂, 4 匹	i. v.		呼吸数	血 圧	心拍数	血流量	
				0.1	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	
				0.3		一過性下降	一過性減少	減少	
				1~100	一過性増加				
	心電図 (ECG)	麻酔イヌ, ビーグル, ♂ 4 匹	i. v.	0.1	作用なし				
				0.3~100	R-R間の延長				
自お 律よ 伸び 経平 系滑 筋	消化管輸送能 (炭末輸送能)	マウス, ICR, ♂, 一群 10匹	i. v.	30~ 300	作用なし				
	摘出回腸 ¹⁾ (マグヌス法)	モルモット, ハートレイ, ♂, 6 匹	in vitro		アセチルコリン	ヒスタミン		セロトニン	
				1.08×10^{-5} ~ 1.08×10^{-8} g/mL	作用なし	作用なし		作用なし	
そ の 他	水及び電解質代謝	ラット, S. D., ♂ 一群 6~8匹	i. v.		尿量	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	pH
				30~ 300	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
	局所麻酔	モルモット, ハートレイ, ♂, 一群 5匹	点眼	0.1~3 %	作用なし				
眼 に 対 す る 作 用	網膜電位図 (ERG)	麻酔ラット, S. D., ♂, 一群 7~8匹	点眼	0.3~3 %	作用なし				
	眼圧 (IOP)	ウサギ, 日本 白色種, ♂, 一群 8匹	点眼	0.3 , 1 %	作用なし				
				3 %	低下				
	瞳孔径	ウサギ, 日本 白色種, ♂, 一群 5匹	点眼	0.3~3 %	作用なし				

1) : 用量及び濃度は, WP-871に換算し示した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄

総 括	133
1. 被験物質及びその定量法	136
(1) 標識体	136
1) 被験物質	136
2) 定量法	137
(2) 非標識体	137
1) 被験物質	137
2) 定量法	137
2. 動物における成績	137
(1) 吸 収 (血中濃度)	137
1) ラットに経口投与した場合の血液中濃度	137
2) ラットに点鼻投与した場合の血液中濃度	137
3) ウサギに経口投与した場合の血液・血漿中濃度	138
4) ウサギに点眼投与した場合の血液・血漿中濃度	139
5) イヌに静脈内投与した場合の血漿中濃度	139
(2) 分 布	140
1) 臓器・組織内濃度	140
2) 全身オートラジオグラフィー	146
3) 胎盤通過性、胎児への移行性	149
4) 血漿蛋白質との結合	150
(3) 代 謝	152
1) 代謝経路	152
2) タザノラストの代謝物	152
3) WP-871の代謝物	153
(4) 排 泄	154
1) 尿及び糞中排泄	154
2) 呼気中排泄	156
3) 胆汁中排泄	157
4) 乳汁中移行	157
3. ヒトにおける成績 (血漿中濃度)	158
(1) 短期点眼試験	158
(2) 反復点眼試験	158
4. 動物におけるタザノラスト経口投与後の血漿中濃度	158
(1) ラット	158
1) 雄性ラット	158
2) 妊娠ラット	159
(2) イヌ	160
(3) 妊娠ウサギ	161

へ. 吸収、分布、代謝、排泄の項の略号一覧表

略 号	化 学 名 (一般名)	構 造 式	由 来
WP-871	3'-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl) oxanilic acid monohydrate 3'-(1 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル) オキサニル酸 一水和物 JAN アシタザノラスト 水和物 (acitazanolast hydrate)		原 薬
MTCC	3'-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl) oxanilic acid INN アシタザノラスト (acitazanolast)		WP-871 の 無水物 (遊離酸)
WP-833	butyl 3'-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl) oxanilate 3'-(1 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル) オキサニル酸ブチルエステル JAN タザノラスト (tazanolast)		MTCC の 誘導体
MTA	3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl) aniline 3-(1 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル)アニリン		代謝物
MTAA	3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl) acetanilide		代謝物

へ． 吸収、分布、代謝、排泄

総 括

表へー 1 吸収、分布、代謝、排泄に関する試験一覧表

試験項目		動物種 又はヒト	被験物質	投与 経路	投 与 量 (濃度) [無水物換算]
吸 収	血中濃度 単回投与 反復投与	ラット	¹⁴ C-MTCC	経口	8.1mg/ 5mL /kg
			¹⁴ C-WP-871	点鼻	0.50 [0.46]mg/25 μL/匹
		ウサギ	¹⁴ C-WP-871	経口	0.50 [0.46]mg/ 5mL /匹
				点眼	(0.93%) 0.50 [0.46]mg/50 μL/匹
		イヌ	WP-871	静脈内	1000, 62.5mg /6.67mL/kg
		ヒト	WP-871	点眼	(0.01, 0.1, 1.0%) 4回
分 布	臓器・組織内濃度 単回投与	ウサギ	¹⁴ C-WP-871	点眼	(0.93%) 0.50 [0.46]mg/50 μL/匹
					(0.1%) 0.054[0.05]mg/50 μL/匹
	反復投与	ウサギ	¹⁴ C-WP-871	点眼	(0.1%) 1日2回7日間 0.054[0.05]mg/50 μL/匹
	単回投与	ラット	WP-871	点眼	(0.1%) 10 μL, 10分間隔 2回/眼
	全身 オートラジオグラフィ	ウサギ	¹⁴ C-WP-871	点眼	(0.93%) 0.50 [0.46]mg/50 μL/匹
	胎盤・胎児移行性	ラット	¹⁴ C-タザノラスト	経口	10mg/ 5mL /kg
代 謝	血漿蛋白質 との結合	ラット	¹⁴ C-MTCC	<i>in vitro</i>	
		イヌ			
		ヒト			
	タザノラストの代謝物	ラット	¹⁴ C-タザノラスト	経口	10mg/ 5mL /kg
		イヌ	¹⁴ C-タザノラスト	経口	10mg/ 5mL /kg
	WP-871の代謝物	ラット	¹⁴ C-WP-871	点鼻	0.50 [0.46]mg/25 μL/匹
排 泄	血漿中代謝物	ウサギ	¹⁴ C-WP-871	点眼	(1.0%) 0.54 [0.50]mg/50 μL/匹
		ラット	¹⁴ C-WP-871	点鼻	0.50 [0.46]mg/25 μL/匹
	尿中代謝物	ウサギ	¹⁴ C-WP-871	点眼	(1.0%) 0.54 [0.50]mg/50 μL/匹
		ラット	¹⁴ C-WP-871	点鼻	0.50 [0.46]mg/25 μL/匹
	尿・糞中排泄 単回投与	ラット	¹⁴ C-MTCC	経口	8.1mg/ 5mL /kg
			¹⁴ C-WP-871	点鼻	0.50 [0.46]mg/25 μL/匹
排 泄	反復投与	ウサギ	¹⁴ C-WP-871	経口	0.50 [0.46]mg/ 5mL /匹
				点眼	(0.93%) 0.50 [0.46]mg/50 μL/匹
		ウサギ	¹⁴ C-WP-871	点眼	(0.1%) 1日2回7日間 0.054[0.05]mg/50 μL/匹
	呼吸中排泄	ラット	¹⁴ C-タザノラスト	経口	10mg/ 5mL /kg
	胆汁中排泄	ラット	¹⁴ C-タザノラスト	経口	10mg/ 5mL /kg
	乳汁中移行	ラット	¹⁴ C-タザノラスト	経口	10mg/ 5mL /kg
タザノラスト投与後の 血漿中濃度		ラット	タザノラスト	経口	1200, 360, 75mg/12又は10mL/kg
			WP-871	経口	1042, 313, 65mg/12又は10mL/kg
		イヌ	タザノラスト	経口	640, 40mg/kg
		ウサギ	タザノラスト	経口	1200, 133mg/ 10mL /kg

1. 動物における成績

ラット、ウサギ及びイヌを用い、非標識WP-871又はテトラゾール環の5位の炭素を ^{14}C で標識した ^{14}C -WP-871及び ^{14}C -MTCC (WP-871の無水物) を投与し、体内動態を検討した。

(1) 吸収

ラットに ^{14}C -MTCCを経口投与したときの血液中放射能濃度は、投与後15分に最高濃度に達し、以後半減期1.0及び2.7時間の二相性を示して減少した。一方、ラットに ^{14}C -WP-871を点鼻投与すると血液中濃度は速やかに上昇し、投与後2分に最高濃度を示した後、半減期29分及び1.2時間で減少した。 ^{14}C -WP-871をウサギに経口投与すると血液中放射能濃度は投与後6時間に最高濃度を示した後半減期3.4時間で減少した。 ^{14}C -WP-871をウサギに点眼投与すると、血液中放射能濃度は投与初期に高濃度を示した後、1時間まで半減期19分で減少し、その後再上昇し投与後6時間に消化管吸収に起因すると思われる第二のピークに達した後、半減期2.4時間で減少した。イヌに高用量(1000及び62.5mg/kg)を静脈内投与した場合の血漿中MTCC濃度は、投与直後においては投与量にほぼ比例した推移を示したが、その後の消失は高用量(1000mg/kg)の方が遅かった。また、1000mg/kg投与群の24時間後の血漿のみに若干の溶血が認められた。

(2) 分布

ウサギに0.93% (無水物換算) の ^{14}C -WP-871を点眼投与すると、点眼側の眼組織では大部分が点眼後5分に最高濃度に達した後経時的に減少し、点眼後96時間ではほとんどの眼組織で検出限界以下となった。点眼側の眼組織において高濃度を示した組織は、角膜、結膜、瞬膜、眼瞼などの外眼部組織であった。非投与眼及び主要臓器・組織中の放射能濃度は低かった。

ウサギに推定臨床用量である0.1% (無水物換算) の ^{14}C -WP-871を点眼投与すると、角膜、結膜、強膜、房水、虹彩毛様体及び眼瞼で濃度が高く、その他の組織は血漿中濃度と同程度もしくはそれ以下であった。

ウサギに0.1% (無水物換算) の ^{14}C -WP-871を反復点眼すると、眼瞼を除いて、点眼回数に伴う顕著な濃度変化は認められず、反復点眼による蓄積性は低いものと考えられた。反復点眼後の濃度推移を単回点眼と比較すると、眼瞼及び眼瞼結膜以外の組織では、顕著な差は認められなかった。眼瞼及び眼瞼結膜は単回点眼と比較して高濃度に推移したが、局所安全性試験において、これら組織に異常が認められなかったことから、残留性に問題はないと考えられた。

雄性ラット (正常ラット) 及び実験的アレルギー性結膜炎ラット (病態ラット) に0.1%WP-871点眼液を10分間隔で2回点眼したときの眼瞼結膜中MTCC濃度は正常、病態ラットともに長時間にわたって有効濃度を維持したことから効果の持続性が期待された。

^{14}C -MTCCの血漿蛋白結合率は高く、若干の種差が認められた。また、他剤には影響されず、他剤の蛋白結合率にも影響を及ぼさなかった。ヒト血清アルブミンに対する ^{14}C -MTCCの結合定数は特に強い親和性を示すものではなかった。

WP-871の胎盤、胎児移行性は、タザノラストの結果から胎盤通過性が低いことが類推されたため当該試験は実施しなかった。

(3) 代謝

MTCC (WP-871の無水物) の親化合物 (ブチルエステル誘導体) である ^{14}C -タザノラストをラット又はイヌに経口投与した場合の代謝物は、各組織ともに未変化体であるタザノラストはほとんど認められず、エステル加水分解されたMTCCが大部分であり、その他、ラットではMTAA、MTAが、イヌではMTAがわずかに認められた。

^{14}C -WP-871をラットに点鼻又はウサギに点眼投与した場合、ラットではWP-871はほとんど代謝を受けず、代謝物のMTAA、MTAが若干認められる程度であった。一方、ウサギでは未変化体(MTCC)の割合が高かったが、ラットと比較するとMTAAの割合も比較的高く、MTAも若干検出され種差が認められた。

(4) 排泄

ラットに ^{14}C -MTCCを経口投与すると、大部分が糞中に排泄され、一部(投与量の11%)は尿中に排泄された。一方、 ^{14}C -WP-871をラットに点鼻投与した場合には、大部分が尿中に排泄され、ラットでの鼻粘膜吸収が良好であることが明らかとなった。

ウサギに点眼又は経口投与すると大部分は尿中に排泄され、糞中への排泄はわずかであったことからウサギでのWP-871の粘膜吸収及び経口吸収率は高いことが明らかとなった。また、 ^{14}C -WP-871をウサギに反復点眼した場合の尿・糞中排泄率は単回点眼した場合と同様であった。

WP-871の呼気、胆汁中排泄及び乳汁中移行は、タザノラストの結果から排泄率又は移行率が低いことが類推されたため当該試験は実施しなかった。

2. ヒトにおける成績(血漿中濃度)

健康成人男子に、0.01、0.1及び1.0%WP-871点眼液を1回2滴、1日4回点眼した場合及び1.0%WP-871点眼液を1回2滴、1日4回7日間連続点眼した場合のいずれにおいても、最終点眼後30分の血漿中にWP-871は検出されなかった。

3. 動物におけるタザノラスト経口投与後の血漿中濃度

MTCC(WP-871の無水物)のオキサニル酸部分をブチルエステル化したタザノラストの、安全性試験で実施された高用量における吸収時の存在形態を明らかにする目的で、タザノラストを動物に大量経口投与した際の血漿中未変化体及び加水分解物であるMTCCを定量した。

その結果、雄性ラット、妊娠ラット及び妊娠ウサギにおいてはその門脈血漿中に未変化体であるタザノラストはほとんど検出されず、加水分解物であるMTCCが高濃度に検出された。さらに、WP-871を雄性ラット及び妊娠ラットにタザノラストと等モル量経口投与した場合の門脈血漿中MTCC濃度は、タザノラスト投与時よりも明らかに低かった。

従って、ラット及びウサギにおいては、タザノラストの吸収後の体内動態はMTCC自身の体内動態を示していると考えられ、さらに、WP-871の経口吸収率がタザノラストに比較し低いことから、WP-871の安全性はタザノラストの安全性と比較し過小評価されることはないと考えられた。

一方、イヌでは循環静脈血漿中にMTCCとともに未変化体であるタザノラストがかなりの程度で検出され種差が認められた。

以上の結果から、WP-871は点眼後作用部位である結膜に比較的長時間滞留し、効果の持続化が期待されるとともに反復点眼後の著しい蓄積性も認められなかったことから安全性も高い薬剤と考えられた。

1. 被験物質及びその定量法

(1) 標識体

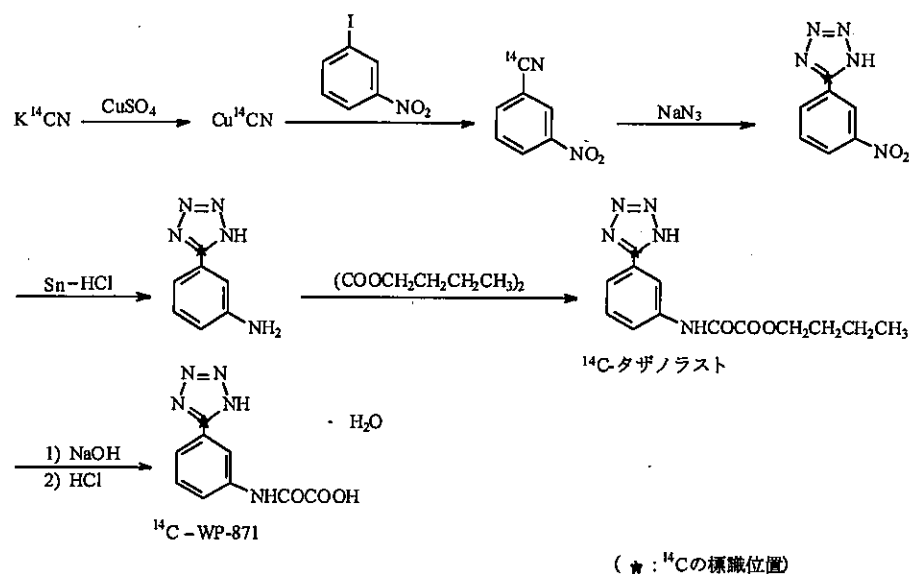
1) 被験物質

試験に用いた ^{14}C 標識体は、図へー1に示した方法で第一化学薬品株式会社東海研究所にて合成した。被験物質の比放射能及び放射化学的純度（薄層クロマトグラフィーによる）を表へー2に示した。

^{14}C -MTCCは、非標識MTCCを加え所定の比放射能に調整した後、0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC-Na）溶液に懸濁しラットに経口投与した。

^{14}C -WP-871は直接20%水酸化ナトリウム溶液に用時溶解後、1/15Mリン酸塩緩衝液（pH7.4）で希釈しラットに点鼻又はウサギに点眼投与した。ウサギの経口投与では、前述の点眼液を1/15Mリン酸塩緩衝液（pH7.4）で希釈し投与した。

^{14}C -タザノラストは、非標識タザノラストを加え所定の比放射能に調整した後0.5%CMC-Na溶液に懸濁しラット又はイヌに経口投与した。



図へー1 被験物質の合成法

表へー2 被験物質の比放射能及び放射化学的純度

被験物質	^{14}C -MTCC*1	^{14}C -WP-871			^{14}C -タザノラスト
ロット番号	CP-763	CP-979	CP-1537	CP-1537-2	CP-703
比放射能(MBq/mg)	2.06	2.00	1.70	1.90	1.96
放射化学的純度	96%以上	98%以上	98%以上	97%以上	95%以上

入手先(合成場所)：第一化学薬品株式会社東海研究所

*1：合成方法は図へー1の ^{14}C -WP-871と同様。当初結晶水の存在は不明であったため ^{14}C -MTCCとした。

2) 定量法

放射能の測定は試料調製後、液体シンチレーションカウンターにより行った。

測定試料の調製は以下の方法で行った。

血液、血漿、組織、乳汁：溶解法

尿、胆汁：水で希釈後その一部に直接シンチレーターを加えた。

糞：20%又は50%メタノールで均質化しその一部に直接シンチレーターを加えた。

呼気：20%モノエタノールアミンに捕集し、メタノールで希釈後シンチレーターを加えた。

放射能濃度はWP-871無水物 (MTCC) に換算して記した。

(2) 非標識体

1) 被験物質

非標識WP-871、MTCC、タザノラスト及び代謝物MTA、MTAAの標準品は、わかもと製薬株式会社にて合成したものを使用した。

ラット点眼液 (0.1%) 及びヒト点眼液 (0.01、0.1、1.0%) は、わかもと製薬株式会社にて調製したWP-871点眼液を用いた。

2) 定量法

ラット結膜中MTCC濃度の定量は、組織を2N-水酸化ナトリウム溶液中で溶解すると同時にMTCCをMTAに加水分解し、蛍光-高速液体クロマトグラフィー (HPLC、定量限界 $0.1 \mu\text{g/g}$) により行った。

ヒト血漿中のMTCCの定量は蛍光-HPLC (検出限界 $0.02 \mu\text{g/mL}$) により行った。

動物血漿中のタザノラスト及びMTCCの分別定量は紫外吸収-HPLC (検出限界 $0.1 \mu\text{g/mL}$) により行った。

2. 動物における成績

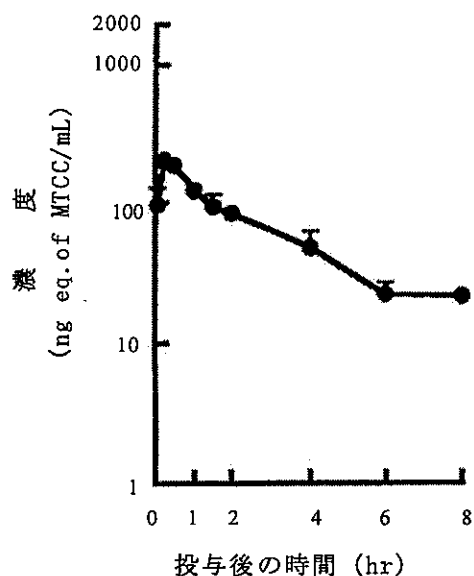
(1) 吸収 (血中濃度)

1) ラットに経口投与した場合の血液中濃度

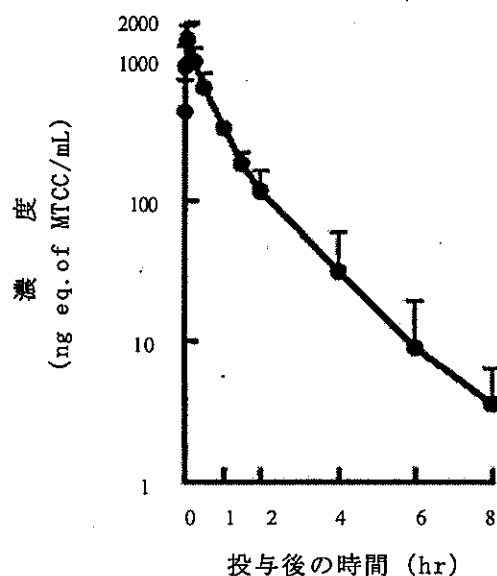
雄性ラットに ^{14}C -MTCCを 8.1mg/kg 経口投与したときの血液中放射能濃度は、図へー2、表へー3に示したように、投与後15分に最高濃度 202ng/mL を示し、以後半減期1.0及び2.7時間の二相性を示して減少し、投与後12時間には検出限界以下となった。投与後8時間までの薬物血中濃度時間曲線下面積 (AUC) は、 $0.492 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。

2) ラットに点鼻投与した場合の血液中濃度

雄性ラットに ^{14}C -WP-871 0.46mg (無水物換算) / $25 \mu\text{L}$ /匹を点鼻投与したときの血液中放射能濃度を図へー3、表へー3に示した。点鼻投与後の吸収は速やかであり、投与後2分に最高濃度 1530ng/mL を示した。その後、2分から1.5時間まで半減期29分、2時間から8時間まで半減期1.2時間で減少し、投与後12時間には検出限界以下となった。投与後8時間までのAUCは、 $1.19 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。



図へー 2 ^{14}C -MTCC 8.1mg/kgをラットに
経口投与した場合の血液中濃度
(平均値±標準誤差、n=3)



図へー 3 ^{14}C -WP-871をラットに点鼻投与した場合
の血液中濃度(投与量: 0.46mg(無水物換算)
/25 μL /匹、平均値±標準偏差、n=3)

表へー 3 血液中放射能濃度推移から算出した薬物動態パラメータ

被験物質	動物	投与経路	投与量* ¹	Cmax (ng/mL)	Tmax	t _{1/2}	AUC $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$
^{14}C -MTCC	ラット	経口	8.1 mg/kg	202	15min	1.0hr (15min-1hr) 2.7hr (1.5-8hr)	0.492 (0-8hr)
^{14}C - WP-871	ラット	点鼻	0.46 mg/匹	1530	2min	29min (2min-1.5hr) 1.2hr (2-8hr)	1.19 (0-8hr)
	ウサギ	経口	0.46 mg/匹	31.2	6hr	3.4hr (6-12hr)	0.231 (0-12hr)
		点眼	0.46 mg/匹	41.9* ² 39.7* ³	2min* ² 6hr* ³	19min (2min-1hr) 2.4hr (6-12hr)	0.268 (0-12hr)

*1: 無水物(MTCC)換算

*2: 最初の測定時間

*3: 二峰性推移の第二のピーク

3) ウサギに経口投与した場合の血液・血漿中濃度

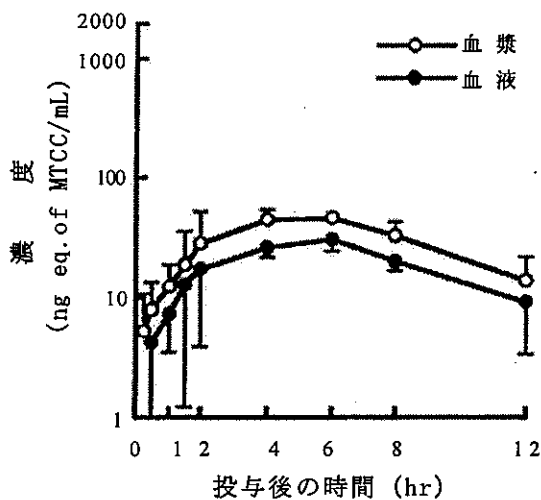
雄性ウサギに ^{14}C -WP-871 0.46mg(無水物換算)/5mL/匹を経口投与したときの血液中放射能濃度は図へー 4、表へー 3 に示したように、投与後6時間に最高濃度31.2ng/mLを示した後、半減期3.4時間で減少し、投与後24時間には検出限界以下となった。投与後12時間までのAUCは0.231 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。

血漿中放射能濃度は、血液とほぼ同様に推移し(図へー 4)、投与後6時間に最高濃度を示した後、半減期3.4時間で減少した。

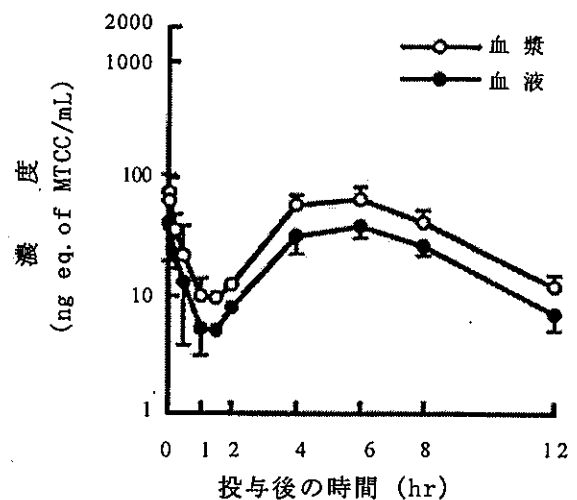
4) ウサギに点眼投与した場合の血液・血漿中濃度

雄性ウサギに ^{14}C -WP-871 0.46mg (無水物換算: 0.93%) / 50 μL /匹を点眼投与したときの血液中放射能濃度は図へー5、表へー3に示したように、最初の測定時間である点眼後2分に最高濃度41.9ng/mLを示した後、1時間まで半減期19分で減少した。その後血液中放射能濃度は上昇し、点眼後6時間において2分と同程度の濃度39.7ng/mLを示し、以後半減期2.4時間で減少した。点眼後24時間には検出限界以下となった。点眼後12時間までのAUCは0.268 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。血漿中放射能濃度(図へー5)は、血液とほぼ同様に推移し、点眼直後から1時間まで半減期20分で減少し、その後上昇した後6時間以後半減期2.4時間で減少した。

経口投与の結果(1)-3)との比較から、点眼直後の第一のピークは結膜や鼻粘膜などの粘膜からの吸収に基づくピーク、6時間後の第二のピークは点眼後の薬液が鼻涙管、食道を通過して、消化管吸収されたためのピークと考えられた。従って、ウサギに点眼した場合の血中放射能濃度が二峰性の推移を示した理由は、点眼直後の速い粘膜吸収と、その後の遅い消化管吸収が複合した結果と考えられた。ウサギの消化管吸収に基づく血中放射能濃度の T_{max} が6時間と遅い理由は、ウサギの胃内容排出速度が遅く、吸収部位と考えられる小腸上部への薬物の到達が遅いためと考えられた。



図へー4 ^{14}C -WP-871をウサギに経口投与した場合の血液・血漿中濃度
(投与量: 0.46mg(無水物換算)/5mL/匹、
平均値±標準偏差、n=3)

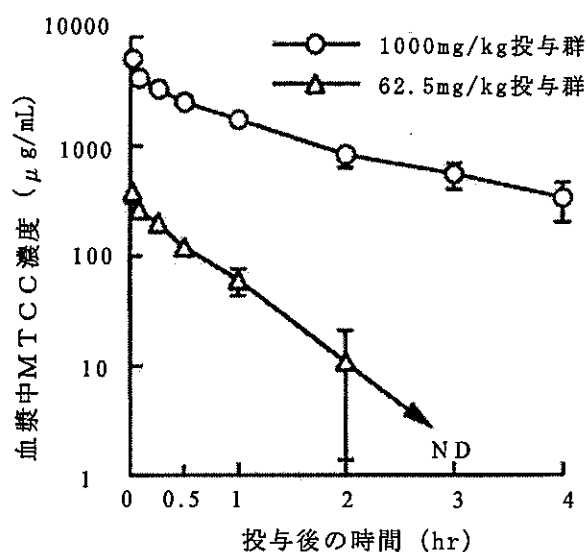


図へー5 ^{14}C -WP-871をウサギに点眼投与した場合の血液・血漿中濃度
(投与量: 0.46mg(無水物換算)/50 μL /匹、
平均値±標準偏差、n=3)

5) イヌに静脈内投与した場合の血漿中濃度

WP-871のイヌにおける静脈内投与後の血漿中濃度推移を把握するため、WP-871の4週間反復投与毒性試験の最高用量である1000mg/kg及び62.5mg/kgを雄性ビーグル犬に単回静脈内投与し、血漿中のMTCC濃度を測定した。その結果、1000及び62.5mg/kg投与直後(1分後)の血漿中MTCC濃度はそれぞれ $6173.7 \pm 566.8 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $383.3 \pm 86.6 \mu\text{g}/\text{mL}$ (平均値±標準偏差、n=3)を示し投与量にほぼ比例した。その後両群ともに経時的に減少したが、消失速度は1000mg/kg投与群の方が遅く(半減期、1000mg/kg: 1.46 ± 0.29 時間、62.5mg/kg: 0.44 ± 0.11 時間)、1000mg

/kg投与群では24時間以降、62.5mg/kg投与群では3時間以降定量限界 ($22.11 \mu\text{g/mL}$) 以下となった (図へー6)。実測時間までのAUCは、1000mg/kg: $5306.1 \pm 854.6 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、62.5mg/kg: $184.6 \pm 17.8 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であった。なお、1000mg/kg投与群の24時間の血漿のみに若干の溶血が認められた。



図へー6 WP-871をイヌに静脈内投与した場合の血漿中MTCC濃度
(平均値±標準偏差、n=3)

(2) 分布

1) 臓器・組織内濃度

① ウサギに単回点眼したときの臓器・組織内濃度

雄性ウサギに ^1C -WP-871 0.46mg (無水物換算: 0.93%) /50 μL /匹を単回点眼したときの臓器・組織内放射能濃度を表へー4に示した。

点眼側の眼組織に関しては、房水及び虹彩毛様体中放射能濃度は点眼後1時間に最高濃度を示したが、他の眼組織では点眼後5分に最高濃度を示した後経時的に減少し、投与後96時間では眼瞼を除きほとんどの眼組織では検出限界以下もしくは微量の放射能が認められたのみであった。点眼側の眼球で高濃度を示した組織は、角膜、結膜、瞬膜及び眼瞼などの外眼部組織であった。一方、非投与眼球の眼内部組織にはほとんど放射能は認められず、結膜、瞬膜、外眼筋、眼瞼などに血漿中濃度と同程度もしくはそれ以下の放射能が認められた。

その他の主要臓器・組織では大部分が点眼後5分に最高濃度を示した後、血漿と同様に減少した。血漿よりも高い濃度を示した臓器・組織は、下垂体、気管、腎臓などであった。

推定臨床用量である0.1%濃度の ^1C -WP-871 0.05mg (無水物換算) /50 μL /匹を単回点眼したときの点眼側の眼組織及び主要臓器・組織中放射能濃度を表へー5に、主要眼組織中の濃度

推移を図へー7に示した。

血漿中濃度は点眼30分後に最高濃度に達した後、1、2時間で検出限界以下となり4、6時間に再度検出された。房水、角膜、虹彩毛様体、外眼筋及び眼瞼は血漿と同様に二峰性の推移を示した。一方、眼球強膜、眼瞼結膜、眼球結膜は点眼初期に最高濃度を示した後経時的に減少した。血漿のTmaxである投与後30分の組織内放射能濃度は、投与眼の角膜、眼球結膜、眼球強膜、房水、虹彩毛様体及び眼瞼に高く、眼瞼結膜、血液及び外眼筋は血漿と同程度かそれ以下の濃度であった。投与後24時間では眼瞼は最高濃度の32%、角膜及び眼瞼結膜は3%及び1%に減少し、他の組織はすべて検出限界以下となった。

②ウサギに反復点眼したときの臓器・組織内濃度

雄性ウサギに ^{14}C -WP-871 0.05mg (無水物換算：0.1%) /50 μL /匹を1日2回 (9:00及び17:00) 7日間 (7日目のみ1回、計13回) 反復点眼したときの点眼側の眼組織及び主要臓器・組織中放射能濃度を表へー6に、主要眼組織中濃度推移を図へー7に示した。

1、5、9及び13回点眼後6時間における組織内放射能濃度は、眼瞼を除いて、点眼回数に伴う顕著な濃度変化は認められず、反復点眼による蓄積性は低いものと考えられた。反復点眼後の濃度推移を単回点眼と比較すると、眼瞼及び眼瞼結膜以外の組織では、顕著な差は認められなかった。眼瞼及び眼瞼結膜は単回点眼と比較して高濃度に推移したが、局所安全性試験において、これら組織に異常が認められなかったことから、残留性に問題はないと考えられた。

③ラットに点眼投与したときの結膜内濃度

雄性ラット (正常ラット) 及び実験的アレルギー性結膜炎ラット (病態ラット) に0.1%WP-871点眼液を1眼当り10 μL を10分間隔で2回点眼投与したときの眼瞼結膜中MTCC濃度推移を図へー8に示した。

正常ラットでは、ウサギに比較し高濃度に推移し、2回点眼後15分に最高濃度16.94 $\mu\text{g/g}$ を示した後経時的に減少した (8時間から24時間までの半減期10.5時間)。一方、病態ラットでは正常ラットと比較し若干低値を示したが、点眼後15分に最高濃度10.04 $\mu\text{g/g}$ を示した後正常ラットとほぼ同様な推移で減少した (8時間から24時間までの半減期9.3時間)。

ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離に対するMTCCの50%抑制濃度 (IC_{50}) は $8.4 \times 10^{-6} \text{ g/mL}$ (WP-871に換算して $9.1 \times 10^{-6} \text{ g/mL}$ 、資料116頁表ホー2) であり、WP-871点眼後の結膜中MTCC濃度は正常ラットで1時間、病態ラットにおいても30分まで IC_{50} 値を越える濃度であった。さらに、点眼後8時間の濃度は正常、病態ラットともに、*in vitro* 試験においてヒスタミン遊離抑制率に有意な差が認められたMTCCの最低濃度 $1.0 \times 10^{-6} \text{ g/mL}$ (WP-871に換算して $1.08 \times 10^{-6} \text{ g/mL}$ 、抑制率41.4%、資料116頁表ホー2) を上回っていた。

従って、0.1%WP-871点眼後のラット結膜中のMTCC濃度は正常、病態ともに8時間以上の長時間にわたって有効濃度を維持することから効果の持続性が期待された。

表へー 4 ^{14}C -WP-871 0.46mg(無水物換算:0.93%)/50 μL /匹 をウサギに単回点眼した場合の臓器・組織内濃度

組 織	濃 度 (ng eq. of MTCC / g or mL)				
	5 分	1 時間	6 時間	24 時間	96 時間
血 漿	47.2 (22.5)	12.0 (3.7)	39.1 (15.5)	ND	ND
血 液	25.1 (13.1)	6.5 (0.6)	20.8 (8.6)	ND	ND
房 水 *	286.2 (117.5)	517.8 (326.4)	155.5 (89.6)	6.9 (1.5)	ND
**	ND	ND	ND	ND	ND
角 膜 *	7676.2 (2772.0)	4922.1 (1891.6)	2805.0 (1265.9)	200.2 (95.9)	ND
**	ND	ND	ND	ND	ND
虹彩毛様体 *	436.3 (289.4)	611.6 (374.5)	201.8 (142.2)	ND	ND
**	ND	ND	ND	ND	ND
水 晶 体 *	6.0 (1.9)	3.8 (3.3)	1.0 (0.7)	ND	ND
**	ND	ND	ND	ND	ND
硝 子 体 *	15.0 (5.1)	5.8 (4.5)	1.6 (0.9)	1.0 (1.1)	ND
**	ND	ND	ND	ND	ND
網膜(眼球内中膜) *	123.4 (45.6)	61.5 (58.7)	16.8 (10.4)	ND	ND
**	7.0 (7.2)	ND	ND	ND	ND
眼 球 強 膜 *	1163.0 (300.7)	592.4 (262.7)	176.5 (106.3)	72.6 (51.3)	3.9 (1.7)
**	9.6 (5.9)	31.8 (44.3)	10.6 (2.8)	3.7 (2.2)	ND
結 膜 *	9316.2 (5429.1)	1465.1 (1034.3)	209.8 (121.9)	497.0 (634.0)	8.7 (0.9)
**	28.9 (44.1)	75.2 (98.2)	27.3 (3.8)	9.2 (5.6)	ND
瞬 膜 *	12068.3 (6156.0)	873.6 (697.2)	67.4 (39.6)	166.4 (195.2)	ND
**	53.9 (87.4)	17.4 (18.5)	15.1 (3.5)	ND	ND
外 眼 筋 *	1362.7 (1147.0)	195.5 (123.2)	77.9 (47.8)	7.4 (2.5)	1.7 (0.5)
**	50.0 (68.1)	21.9 (19.5)	11.8 (5.4)	ND	ND
視 神 經 *	71.1 (16.2)	26.9 (23.3)	ND	ND	ND
**	ND	ND	ND	ND	ND
眼 瞼 *	34797.0(21940.5)	9757.9(12312.4)	12448.9(10357.6)	12221.7(11244.9)	621.8(701.6)
**	67.7 (110.6)	66.0 (76.2)	46.9 (19.8)	45.7 (17.9)	12.9 (9.9)
脳	2.0 (1.3)	ND	ND	ND	ND
下 垂 体	130.3 (188.2)	ND	ND	ND	ND
顎 下 腺	9.2 (7.1)	1.7 (0.1)	5.0 (2.1)	ND	ND
甲 状 腺	17.1 (20.1)	ND	3.1 (1.7)	ND	ND
気 管	148.8 (249.6)	12.4 (19.2)	5.2 (1.7)	ND	ND
心 臓	12.7 (7.6)	2.5 (1.1)	7.0 (3.7)	ND	ND
肺	97.2 (144.3)	3.2 (0.7)	9.3 (7.1)	ND	ND
肝 臓	6.3 (2.9)	2.9 (0.4)	6.7 (2.2)	ND	ND
腎 臓	188.9 (120.4)	45.8 (30.8)	93.9 (31.5)	3.8 (1.1)	ND
副 腎	12.0 (0.3)	ND	3.7 (0.8)	ND	ND
脾 臓	6.0 (3.9)	ND	5.7 (3.1)	ND	ND
膵 臓	6.8 (1.9)	2.4 (1.1)	8.2 (3.4)	ND	ND
筋 肉	ND	ND	ND	ND	ND
白 色 脂 肪	ND	ND	ND	ND	ND
皮 膚	12.4 (13.6)	4.2 (1.6)	7.3 (1.6)	4.5 (3.4)	ND
胃	26.5 (23.5)	33.5 (31.5)	6.4 (3.6)	ND	ND
小 腸	15.8 (17.6)	42.4 (35.7)	4.2 (2.2)	ND	ND
骨 髄	6.5 (3.3)	ND	5.8 (4.1)	ND	ND
精 巢	ND	2.3 (1.7)	6.5 (2.6)	ND	ND
大 動 脈	5.8 (4.2)	1.8 (0.6)	3.5 (1.5)	ND	ND
膀 胱	2.1 (1.4)	9.1 (5.7)	119.6 (123.0)	ND	ND

* : 投与側眼組織

** : 非投与側眼組織

ND : 検出限界以下

平均値、n=3、()内は標準偏差

表へー 5 ^{14}C -WP-871 0.05mg(無水物換算:0.1%)/50 μL /匹をウサギに単回点眼した場合の臓器・組織内濃度

組 織	濃 度 (ng eq. of MTCC / g or mL)								
	5分	15分	30分	1時間	2時間	4時間	6時間	12時間	24時間
血 漿	5.1 (2.4)	10.2 (1.8)	11.7 (9.6)	ND	ND	6.6 (1.0)	3.8 (0.4)	ND	ND
血 液	ND	6.3 (1.7)	7.5 (6.9)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
房 水 *	4.1 (2.6)	9.1 (8.6)	22.9 (15.4)	10.6 (1.3)	6.7 (0.6)	23.0 (11.7)	9.6 (3.3)	2.4 (0.4)	ND
角 膜 *	392.0 (232.6)	450.1 (382.4)	673.8 (376.6)	286.6 (96.7)	185.0 (52.8)	489.1 (256.2)	187.8 (50.7)	75.5 (19.2)	17.6 (16.1)
虹彩毛様体 *	6.8 (2.7)	8.4 (6.6)	21.3 (4.8)	11.7 (4.4)	8.2 (4.6)	21.3 (10.0)	15.5 (16.7)	ND	ND
水 晶 体 *	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
硝 子 体 *	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
網 膜 *	ND	3.9 (3.1)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
(眼球内中膜)									
眼 球 強 膜 *	40.8 (13.2)	41.4 (28.6)	36.3 (6.6)	26.5 (6.5)	18.7 (19.0)	18.9 (9.6)	5.4 (3.1)	2.6 (1.8)	ND
眼 瞼 結 膜 *	279.2 (61.0)	39.0 (11.1)	13.8 (1.4)	10.5 (3.6)	8.6 (8.0)	5.7 (3.4)	2.6 (1.8)	2.7 (0.9)	1.7 (1.5)
眼 球 結 膜 *	386.0 (174.4)	183.7 (130.5)	97.6 (15.3)	56.8 (7.4)	40.1 (35.2)	27.4 (17.3)	ND	ND	ND
外 眼 筋 *	7.2 (4.0)	5.3 (3.5)	2.7 (0.3)	ND	ND	2.1 (0.4)	ND	ND	ND
視 神 経 *	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
眼 瞼 *	260.6 (100.7)	72.6 (48.6)	16.9 (6.9)	38.6 (48.5)	99.6 (34.2)	146.5 (125.1)	16.1 (21.9)	118.7 (126.1)	83.9 (111.0)
腎 臓	14.9 (10.2)	—	—	4.5 (1.1)	—	—	6.8 (2.5)	—	ND
肺	ND	—	—	ND	—	—	ND	—	ND
気 管	ND	—	—	ND	—	—	ND	—	ND
肝 臓	ND	—	—	ND	—	—	ND	—	ND

*: 投与側眼組織 ND: 検出限界以下 —: 測定せず 平均値、n=3、()内は標準偏差

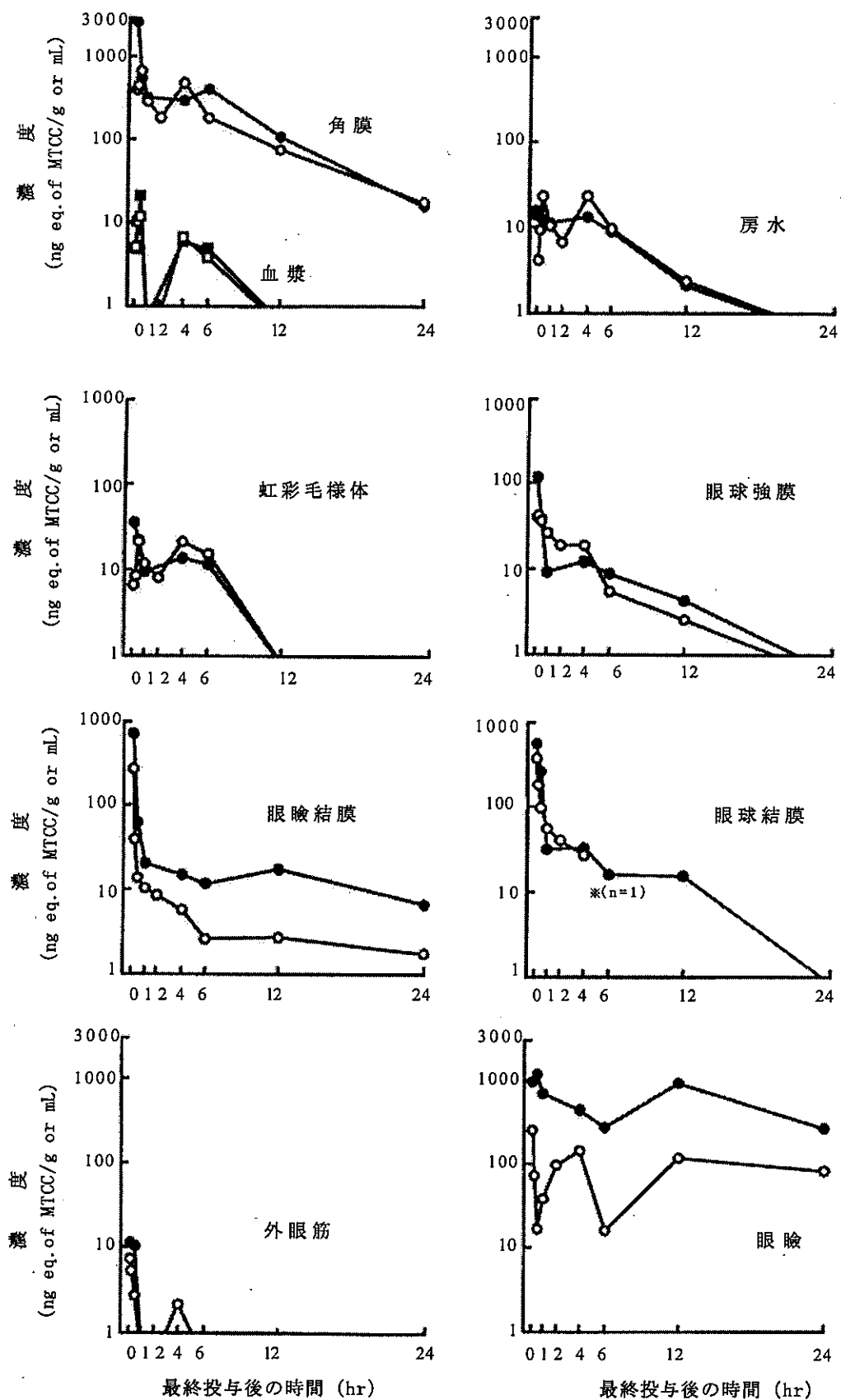
表へー6 ^{14}C -WP-871 0.05mg(無水物換算: 0.1%)/50 μL /匹 をウサギに1日2回7日間(7日目のみ1回、計13回)反復点眼した場合の臓器・組織内濃度

組 織	濃 度 (ng eq. of MTCC / g or mL)											
	1回	5回	9回	13回								
	6時間	6時間	6時間	5分	30分	1時間	4時間	6時間	12時間	24時間	96時間	168時間
血 漿	4.1 (1.5)	ND	6.5 (1.8)	4.9 (1.6)	21.3 (10.3)	ND	5.9 (1.1)	4.8 (2.9)	ND	ND	ND	ND
血 液	ND	ND	ND	ND	11.5 (6.7)	ND	3.9 (0.8)	2.3 (2.0)	ND	ND	ND	ND
房 水 *	16.6 (5.5)	19.5 (5.7)	16.2 (2.4)	15.7 (5.8)	12.1 (5.5)	11.3 (3.7)	13.3 (6.4)	9.0 (7.8)	2.1 (0.8)	ND	ND	ND
角 膜 *	628.8 (219.1)	522.8 (104.8)	425.9 (47.5)	2564.9 (390.5)	546.3 (296.2)	323.5 (95.7)	303.6 (91.3)	418.9 (89.7)	112.5 (42.9)	15.7 (2.4)	ND	ND
虹彩毛様体 *	24.3 (16.1)	24.6 (8.2)	18.2 (4.8)	36.7 (18.8)	22.4 (8.9)	9.7 (1.2)	13.9 (6.4)	11.7 (9.8)	ND	ND	ND	ND
水 晶 体 *	ND	ND	ND	1.1 (0.6)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
硝 子 体 *	0.7 (0.6)	ND	ND	1.9 (1.0)	0.5 (0.2)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
網 膜 * (眼球内中膜)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
眼 球 強 膜 *	13.9 (3.4)	12.5 (4.6)	9.5 (4.0)	121.7 (27.6)	39.6 (32.7)	9.3 (6.0)	12.0 (3.4)	9.0 (4.6)	4.3 (2.8)	ND	ND	ND
眼 瞼 結 膜 *	9.6 (5.5)	10.7 (5.7)	15.2 (11.0)	715.1 (340.7)	62.2 (31.4)	20.3 (4.5)	15.1 (4.8)	11.7 (4.9)	17.5 (9.6)	6.6 (1.8)	ND	ND
眼 球 結 膜 *	20.0 (18.4)	ND	37.3 (28.9)	565.8 (348.4)	269.6 (103.7)	32.0 (8.2)	33.3 (22.8)	16.4* ¹ (5.3)	15.6 (1.7)	ND	ND	ND
外 眼 筋 *	ND	ND	5.2 (4.9)	11.3 (7.0)	10.5 (6.7)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
視 神 経 *	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
眼 瞼 *	59.0 (26.5)	379.7 (97.9)	514.2 (260.5)	962.4 (423.8)	1149.0 (483.8)	690.4 (337.1)	453.6 (204.2)	280.1 (144.3)	906.7 (579.3)	261.2 (48.0)	321.3 (112.4)	253.7 (152.3)
腎 臓	12.4 (1.9)	5.8 (2.7)	21.3 (20.1)	10.4 (5.6)	—	6.7 (2.1)	—	11.0 (5.3)	—	ND	ND	—
肺	ND	ND	ND	ND	—	ND	—	ND	—	ND	ND	—
気 管	ND	ND	ND	ND	—	ND	—	ND	—	ND	ND	—
肝 臓	ND	ND	ND	ND	—	ND	—	ND	—	ND	ND	—

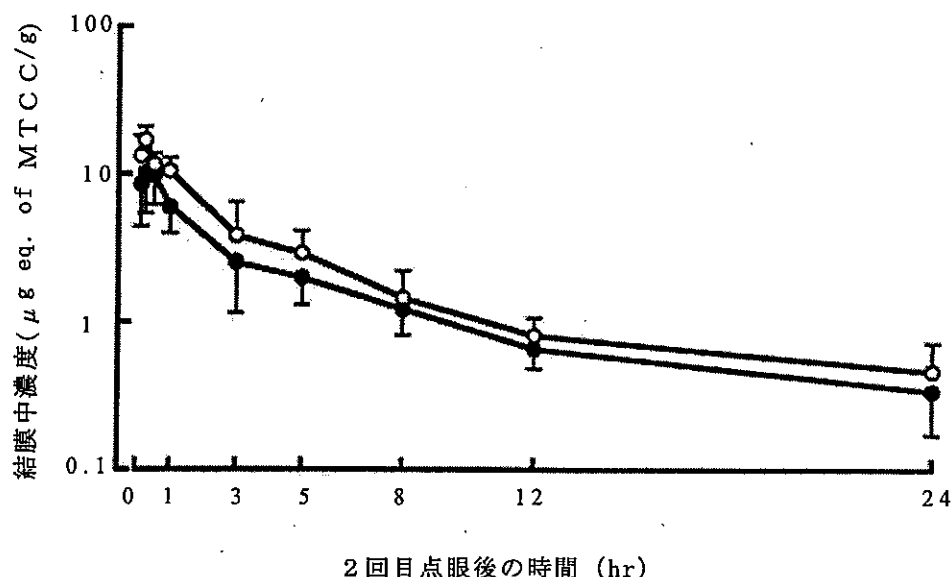
*: 投与側眼組織 ND: 検出限界以下 —: 測定せず

*1: 1例の値、他2例はND

平均値、n=3、()内は標準偏差



図へー7 ^{14}C -WP-871 0.05mg (無水物換算: 0.1%) / 50 μL /匹をウサギに単回及び1日2回7日間反復点眼した場合の組織内濃度 (○、□: 単回点眼、●、■: 反復点眼、平均値、n=3)



図へー 8 0.1%WP-871点眼液をラットに点眼投与した場合の眼瞼結膜中MTCC濃度 (○：正常ラット、●：アレルギー性結膜炎ラット、平均値±標準偏差、n=7~8)

2) 全身オートラジオグラフィー

雄性ウサギに ^{14}C -WP-871 0.46mg (無水物換算：0.93%) /50 μL /匹を単回点眼したときの全身オートラジオグラムを写真へー 1~4 に示した。

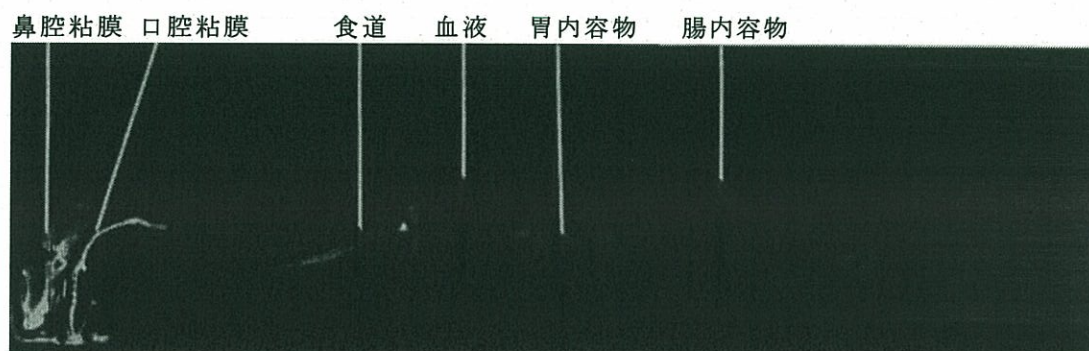
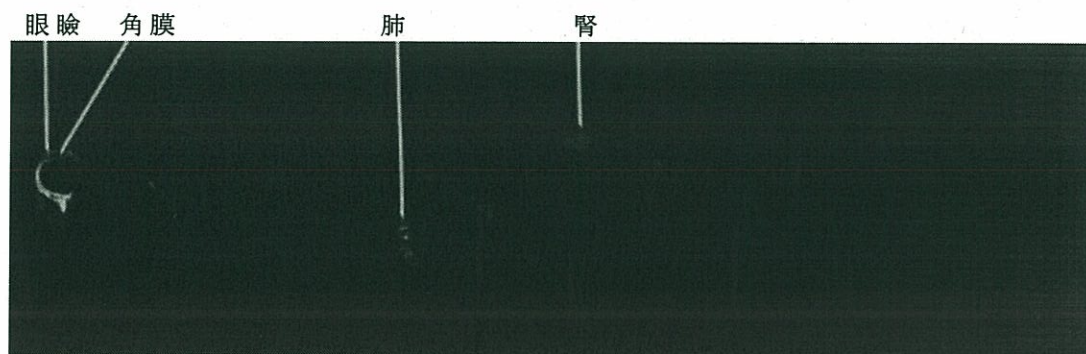
点眼後 5 分では口腔、鼻腔、投与眼球の眼瞼及び角膜が最も高い放射能を示した。ついで、食道、肺 (不均一分布)、腎臓 (腎盂)、胃内容物及び腸内容物に高い放射能が認められた。他の組織はいずれも血液より低く、痕跡程度の放射能であった。

点眼後 1 時間では口腔、投与眼球の眼瞼と角膜、食道、胃内容物、腸内容物及び膀胱内貯尿が最も高い放射能を示した。ついで鼻腔及び腎臓 (腎盂) に高い放射能が認められた。他の組織はいずれも血液より低く、痕跡程度の放射能であった。

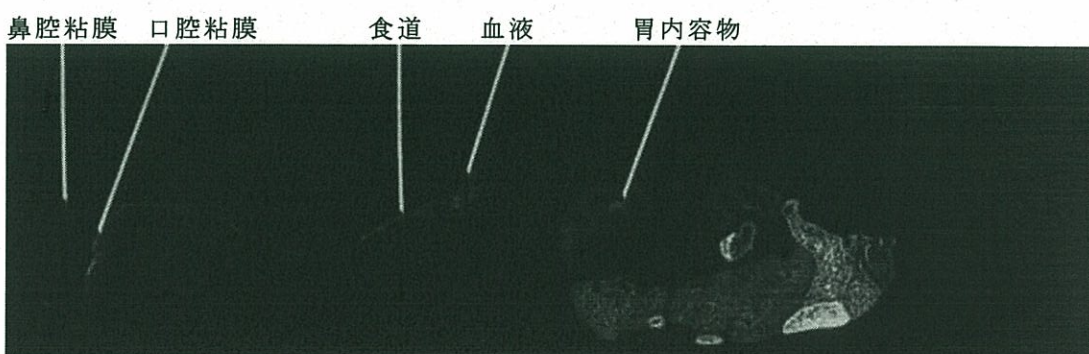
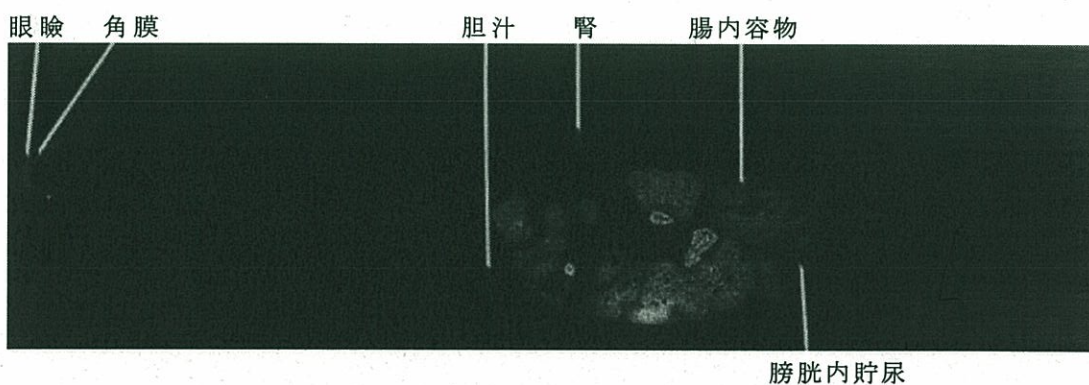
点眼後 6 時間では腸内容物が最も高い放射能を示した。ついで口腔、鼻腔、腎臓 (腎盂)、胃内容物、投与眼球の眼瞼及び角膜に高い放射能が認められた。他の組織はいずれも血液より低く、痕跡程度の放射能であった。

投与後 24 時間では全体の放射能は低下し、腸内容物、胃内容物、口腔、鼻腔、投与眼球の眼瞼及び角膜に放射能が認められたのみであった。

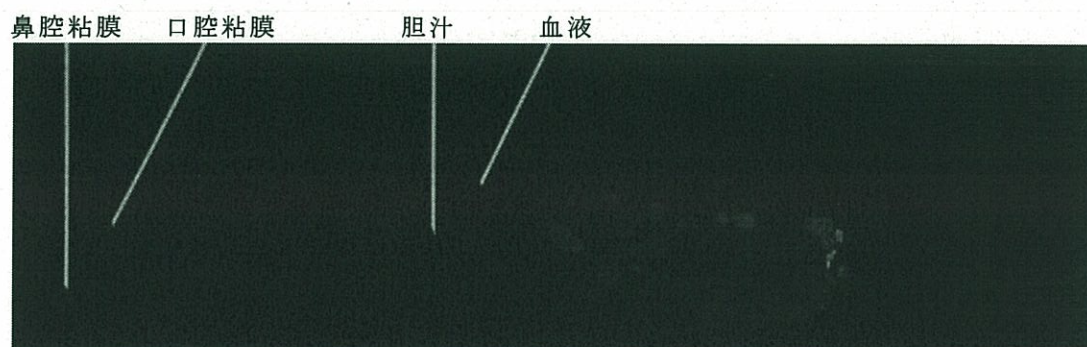
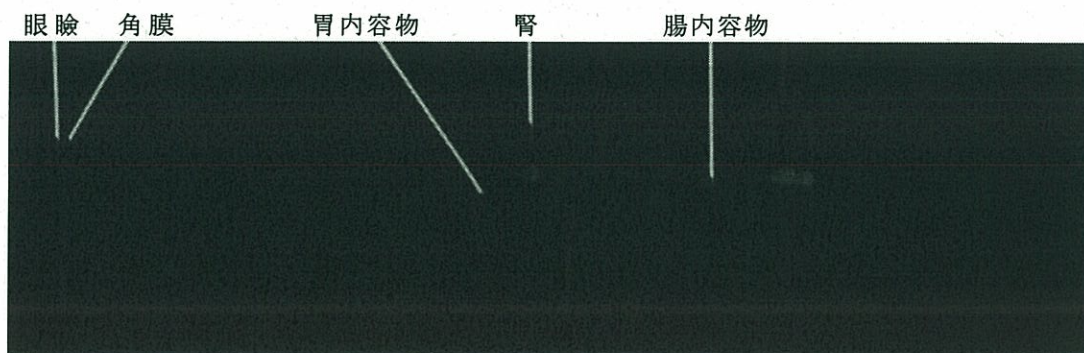
投与後 96 時間では全体の放射能はさらに低下し、投与眼球の眼瞼及び口腔に放射能が認められたのみであった。



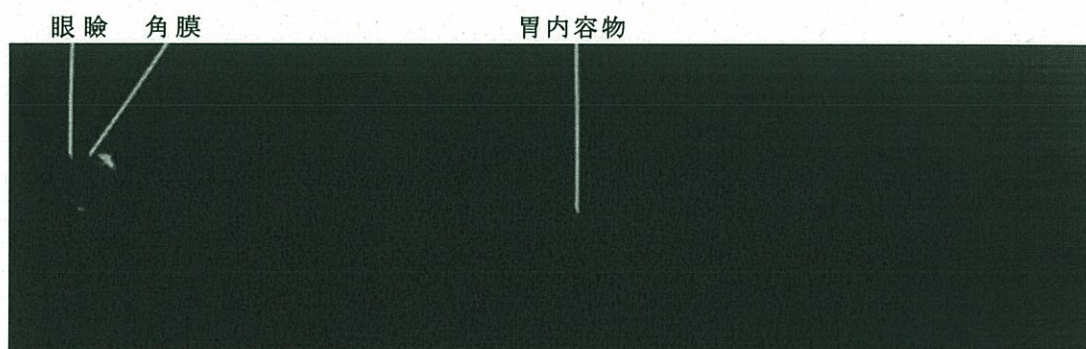
写真へー 1 ^{14}C -WP-871 0.46mg (無水物換算 : 0.93%) / 50 μL / 匹をウサギに点眼投与した場合の全身オートラジオグラム (点眼後 5 分)



写真へー 2 ^{14}C -WP-871 0.46mg (無水物換算 : 0.93%) / 50 μL / 匹をウサギに点眼投与した場合の全身オートラジオグラム (点眼後 1 時間)



写真へー 3 ^{14}C -WP-871 0.46mg(無水物換算：0.93%)/50 μL /匹をウサギに点眼投与した場合の全身オートラジオグラム (点眼後6時間)



写真へー 4 ^{14}C -WP-871 0.46mg(無水物換算：0.93%)/50 μL /匹をウサギに点眼投与した場合の全身オートラジオグラム (点眼後24時間)

3) 胎盤通過性、胎児への移行性

WP-871での試験は実施しなかった。

理由：4. の項で述べるように、MTCC (WP-871の無水物) のオキサニル酸部分をブチルエステル化したタザノラストを雄性ラットに経口投与した場合、その門脈血漿中には未変化体はほとんど認められず、大部分はブチルエステル部分が加水分解された代謝物のMTCCであることが標識体及び非標識体を用いた試験で確認された。さらに、妊娠ラット及び妊娠ウサギにタザノラストを経口投与した場合、その門脈血漿中には未変化体が微量検出されたのみで大部分が代謝物のMTCCであった。また、WP-871又はMTCCを雄性及び妊娠ラットに経口投与した場合の(門脈)血漿中MTCC濃度はタザノラストを等モル量経口投与した場合の血漿中濃度より低いことも確認されている。

以上のことより、ブチルエステル体であるタザノラストを経口投与すると吸収時点ですでに加水分解され、MTCCとして門脈血漿中へ移行するため、その後の分布(胎盤通過、胎児移行性等)はほとんどMTCC自身の分布性と判断できる。

¹⁴C-タザノラストでの胎盤通過性等の試験では胎児への移行はほとんど認められなかったため(表へー7)、WP-871の胎盤通過性も同様に低いことが類推されたため当該試験は実施しなかった。

表へー7 ¹⁴C-タザノラスト10mg/kgを妊娠18日目のラットに経口投与した場合の臓器・組織内濃度

組	織	組 織 内 濃 度 (μg eq. of MTCC / g or mL)		
		15分	24時間	48時間
血	漿	7.60± 1.50	ND	ND
血	液	4.70± 0.95	ND	ND
	脳	0.09± 0.02	ND	ND
肝	臓	1.63± 0.41	ND	ND
腎	臓	22.65± 2.72	0.02±0.00	ND
心	臓	1.12± 0.26	ND	ND
	肺	1.98± 0.52	ND	ND
	胃	75.29±19.15	0.02±0.01	ND
骨	髄	1.16± 0.04	ND	ND
子	宮	2.10± 0.33	0.06±0.02	0.02±0.01
卵	巣	1.31± 0.27	ND	ND
胎	盤	0.99± 0.18	0.04±0.00	ND
羊	水	ND	0.02±0.01	0.02±0.01
胎 児	血 液	0.02± 0.01	ND	ND
胎 児	脳	0.02± 0.01	ND	ND
胎 児	肝 臓	0.03± 0.02	0.01±0.00	ND
胎 児	肺	0.02± 0.01	ND	ND
胎 児	腎 臓	0.02± 0.01	0.02±0.00	ND
胎 児	心 臓	ND	ND	ND
胎 児	胃	ND	ND	ND
胎	児	0.01± 0.00	0.02±0.01	ND

ND：検出限界以下

平均値±標準誤差、n=3

4) 血漿蛋白質との結合

① 血漿蛋白結合率

$2.1 \times 10^{-6} \sim 2.1 \times 10^{-5} \text{ M}$
濃度範囲での ^{14}C -MTCCの
ラット、イヌ及びヒト血
漿との結合率を表へー8
に示した。濃度による有
意差は認められず、ラッ
ト、イヌ及びヒトでの
結合率はそれぞれ81.0～
82.2%、63.3～63.9%、
95.5～95.8%であり蛋白
結合率に若干の種差が認
められた。

表へー8 *In vitro* における ^{14}C -MTCCと各種血漿との
結合性（限外濾過法、平均値±標準誤差、n=3）

動物種	結合率 (%) *1		
	$2.1 \times 10^{-6} \text{ M}$	$8.6 \times 10^{-6} \text{ M}$	$2.1 \times 10^{-5} \text{ M}$
ラット	81.0 ± 0.3	82.2 ± 0.4	81.2 ± 0.7
イヌ	63.3 ± 0.6	63.5 ± 0.7	63.9 ± 0.7
ヒト	95.6 ± 0.3	95.8 ± 0.2	95.5 ± 0.1

$$*1: \text{結合率}(\%) = \left(1 - \frac{\text{濾液中濃度}}{\text{血漿中濃度}}\right) \times 100$$

② 他剤との競合

表へー9に示したように、 ^{14}C -MTCCのヒト血漿蛋白結合率に他剤（テオフィリン、dl-塩酸
イソプロテレノール、ベタメタゾン）による阻害は認められなかった。

表へー9 *In vitro* における ^{14}C -MTCC*1のヒト血漿蛋白への結合に
対する他剤の影響（限外濾過法、平均値±標準誤差、n=3）

他 剤	濃 度 *2	結合率 (%) *3
対照	—	95.8 ± 0.2
テオフィリン	$1.1 \times 10^{-4} \text{ M}$	95.6 ± 0.1
dl-塩酸イソプロテレノール	$2.4 \times 10^{-6} \text{ M}$	96.0 ± 0.1
ベタメタゾン	$1.7 \times 10^{-8} \text{ M}$	96.2 ± 0.1

*1: ^{14}C -MTCC濃度: $8.6 \times 10^{-6} \text{ M}$ *2: 臨床的な血漿中濃度を参考に設定

$$*3: \text{結合率}(\%) = \left(1 - \frac{\text{濾液中濃度}}{\text{血漿中濃度}}\right) \times 100$$

また、表へー10に示したように、WP-871（溶液中ではMTCCとして存在）はテオフィリン及び
ベタメタゾンのヒト血漿蛋白結合率に影響を与えなかった。さらに、WP-871をヒトに点眼した
場合の血漿中に薬物は検出されず（検出限界 $0.02 \mu\text{g/mL}$ 、資料158頁）、WP-871は他剤の蛋
白結合に影響を与えることは少ないものと考えられた。

表へー10 *In vitro* におけるテオフィリン又はベタメタゾンのヒト血漿蛋白結合率に
対するWP-871の影響 (限外濾過法、平均値(標準偏差)、n=3)

テオフィリン				ベタメタゾン			
濃度		蛋白結合率*1		濃度		蛋白結合率*1	
μg/mL	M	WP-871非含有	WP-871*2含有	ng/mL	M	WP-871非含有	WP-871*3含有
0.2003	1.1×10^{-6}	66.7(0.6)	67.2(3.5)	19.98	5.1×10^{-8}	79.9(1.0)	78.6(1.9)
0.5007	2.8×10^{-6}	65.9(0.9)	66.3(2.4)	39.96	1.0×10^{-7}	79.8(1.0)	79.9(0.6)
2.003	1.1×10^{-5}	64.3(0.5)	64.7(1.0)	99.90	2.5×10^{-7}	79.4(0.8)	79.3(0.6)
5.007	2.8×10^{-5}	63.7(0.3)	64.2(0.6)	199.8	5.1×10^{-7}	78.1(1.2)	77.4(1.1)
20.03	1.1×10^{-4}	62.3(1.0)	62.4(0.2)	399.6	1.0×10^{-6}	78.6(0.2)	78.1(0.7)
50.07	2.8×10^{-4}	60.6(1.1)	59.9(0.8)				

*1: 結合率 (%) = $(1 - \frac{\text{濾液中濃度}}{\text{血漿中濃度}}) \times 100$

*2: WP-871濃度 = $2.162 \mu\text{g/mL}$ ($8.6 \times 10^{-6} \text{M}$)

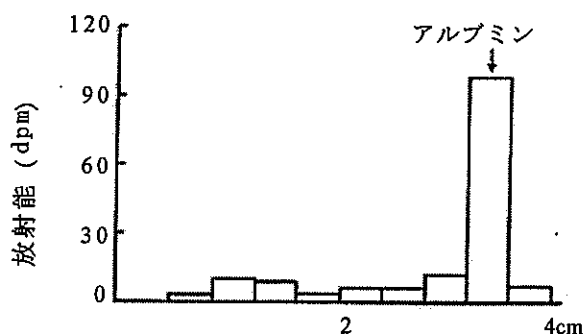
*3: WP-871濃度 = $2.153 \mu\text{g/mL}$ ($8.6 \times 10^{-6} \text{M}$)

③血漿蛋白結合定数

血漿中では大部分が代謝物MTCCとして存在する ^{14}C -タザノラスト 10mg/kg をラットに経口投与し、投与後15分の血漿を用い、放射性物質が結合しているタンパク質の種類をポリアクリルアミド電気泳動法により検討した結果、放射能の大部分がアルブミン分画に存在した。(図へー9)。

そこで、 ^{14}C -MTCCのヒト血清アルブミン(HSA)への結合性を*in vitro* で検討した結果、表へー11に示したように ^{14}C -MTCCとHSAとの結合定数(K)は $2.97 \times 10^5 \text{M}^{-1}$ であり、その結合力は、イブプロフェン、インドメタシン、グリベンクラミドより弱く、ジアゼパム、ワルファリン、フェニルブタゾン、サリチル酸と同程度であり、フロセミド、フシジン酸よりも強いことが明らかとなった。従って、MTCCは酸性薬物の中でも特に強い親和性を持つ薬剤ではないと考えられ、WP-871が他剤の蛋白結合に与える影響は少ないものと考えられた。

表へー11 *In vitro* における ^{14}C -MTCCのヒト
血清アルブミン(HSA)*1との結合性
(限外濾過法、平均値±標準誤差、n=3)



図へー9 ^{14}C -タザノラスト 10mg/kg をラットに
経口投与した場合の15分後の血
漿のポリアクリルアミド電気泳
動ヒストグラムの一例

濃度 (M)	結合率*2 (%)	Scatchardモデル での結合定数(K)
2.1×10^{-7}	92.1 ± 0.2	$2.97 \times 10^5 \text{M}^{-1}$
8.6×10^{-7}	92.6 ± 0.6	
2.1×10^{-6}	92.2 ± 0.5	
1.1×10^{-5}	89.9 ± 0.2	
2.1×10^{-5}	87.6 ± 0.1	

*1: 2% HSAの1/15Mリン酸塩緩衝液 (pH 7.4)

*2: 結合率 = $(1 - \frac{\text{濾液中の薬物濃度}}{\text{濾過前の薬物濃度}}) \times 100$

1) 代謝経路

タザノラスト MTCC MTA MTAA
 (イでは認められず)

2) タザノラストの代謝物

¹⁴C-タザノラストをラットに経口投与した場合、各組織とも未変化体のタザノラストはほとんど認められず大部分がMTCCとして存在した。それ以外の代謝物として MTAA及びMTAが若干認められた。一方、イヌに¹⁴C-タザノラストを経口投与した場合、やはりMTCCが大部分であったが、ラットで認められたMTAAが検出されず、タザノラスト及び MTAの比率が若干高く種差が認められた。

表へー12 ^{14}C -タザノラストを各種動物に経口投与した場合の各生体試料中代謝物の構成比率 (TLC法)

動物種 (投与量 mg/kg)	試料	時間 (hr)	回収率 (%)	構成比率 (試料中の放射能%)					
				タサノラスト	MTCC	MTAA	MTA	原点	その他
ラット (10)	小腸粘膜	0.25	100.0±0.0	0.4±0.1	92.3±0.7	3.0±0.4	1.3±0.1	0.1±0.0	2.9±0.2
	門脈血漿	0.25	98.2±1.0	0.5±0.1	92.0±1.5	2.4±0.2	0.9±0.1	0.1±0.0	2.2±0.6
	肝臓	0.25	98.5±0.3	0.5±0.4	92.6±1.2	2.8±0.4	0.7±0.2	0.0±0.0	1.8±0.9
	腎臓	0.25	97.5±0.1	0.0±0.0	93.9±0.9	2.3±0.1	0.5±0.2	0.1±0.0	0.8±0.5
	尿	0-24	—	0.0±0.0	89.8±2.2	9.1±2.1	0.1±0.0	0.0±0.0	1.0±0.1
イヌ (10)	静脈血漿	0.5	96.9±2.2	1.5±0.2	74.7±6.7	ND	5.5±0.2	1.6±0.7	13.7±4.0
	尿	0-24	—	0.2±0.0	86.5±1.2	ND	8.2±0.8	0.5±0.2	4.5±0.4
ヒト*	尿	0-24	—	ND	90	10	trace	—	—

- 152 -

3) WP-871の代謝物

①血漿中代謝物

結果を表へー13に示した。

雄性ラットに ^{14}C -WP-871 0.46mg（無水物換算）/25 μL /匹を点鼻投与した場合、2、30分及び4時間の血漿中ではいずれも未変化体（MTCC）が97%以上を占め、MTAA及びMTAはいずれの時点とも2%未満であった。一方、雄性ウサギに ^{14}C -WP-871 0.5mg（無水物換算：1.0%）/50 μL /匹を点眼投与した場合、5分、1及び6時間の血漿中には未変化体（MTCC）がそれぞれ94.3、55.2、及び27.7%認められ、経時的に割合が減少した。一方、MTAA及びMTAは点眼後5分では認められなかったが経時的に増加し、投与後6時間にはMTAAが61.8%、MTAが4.1%認められた。

表へー13 ^{14}C -WP-871のラット及びウサギの血漿中代謝物の構成比率

動物種 (投与経路)	時間	回収率 (%)	構成比率（試料中の放射能%）				
			MTCC	MTAA	MTA	原点	その他
ラット (点鼻)	2分	100.0 $\pm$ 0.0	99.0 $\pm$ 0.1	0.5 $\pm$ 0.1	0.2 $\pm$ 0.1	ND	0.3 $\pm$ 0.1
	30分	100.0 $\pm$ 0.0	97.5 $\pm$ 0.1	1.6 $\pm$ 0.2	ND	ND	0.8 $\pm$ 0.1
	4時間	99.8 $\pm$ 0.3	96.5 $\pm$ 2.5	ND	ND	ND	2.9 $\pm$ 1.9
ウサギ (点眼)	5分	96.5 $\pm$ 2.7	94.3 $\pm$ 4.0	ND	ND	ND	2.2 $\pm$ 2.5
	1時間	108.1 $\pm$ 9.9	55.2 $\pm$ 35.0	40.5 $\pm$ 32.0	ND	ND	4.3 $\pm$ 3.2
	6時間	100.3 $\pm$ 1.8	27.7 $\pm$ 9.1	61.8 $\pm$ 10.1	4.1 $\pm$ 1.0	ND	6.0 $\pm$ 1.3

ND：検出限界以下 平均値 $\pm$ 標準偏差、n=3

②尿中代謝物

投与後24時間までの蓄尿中の代謝物の構成比率を表へー14に示した。

雄性ラットに ^{14}C -WP-871を0.46mg（無水物換算）/25 μL /匹を点鼻投与した場合、24時間までに排泄された尿中では未変化体（MTCC）が97%を占め、MTAA及びMTAはいずれも2%未満であった。一方、雄性ウサギに0.5mg（無水物換算：1.0%）/50 μL /匹を点眼投与した場合、24時間までに排泄された尿中には未変化体（MTCC）が70%を占め、MTAAが23%、MTAが5%認められ、ラットとウサギでは種差が存在することが明らかとなった。

ラットにタザノラストを経口投与した場合の代謝物と比較すると、構成比率に若干の差はあるもののWP-871の点鼻投与でも同様の代謝物が得られていることから、投与経路の違いに基づく代謝の変化は大きくないことが推察された。

表へー14 ^{14}C -WP-871のラット及びウサギの尿（0-24時間）中代謝物の構成比率

動物種	投与経路	構成比率（試料中の放射能%）				
		MTCC	MTAA	MTA	原点	その他
ラット	点鼻	97.2 $\pm$ 0.7	1.8 $\pm$ 0.8	0.1 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.0	0.8 $\pm$ 0.1
ウサギ	点眼	69.5 $\pm$ 9.8	23.3 $\pm$ 8.2	5.4 $\pm$ 1.4	ND	1.8 $\pm$ 0.3

ND：検出限界以下 平均値 $\pm$ 標準偏差、n=3

(4) 排泄

1) 尿及び糞中排泄

結果を表へー15に示した。

① ラット経口投与

雄性ラットに ^{14}C -MTCCを8.1mg/kg経口投与した場合、投与後120時間までの尿中に11.0%、糞中に86.6%（総回収率97.6%）が排泄され、ラットでの経口吸収率は低いことが明らかとなった。

投与後120時間の死体中に放射能は検出されなかった。

② ラット点鼻投与

雄性ラットに ^{14}C -WP-871 0.46mg（無水物換算）/25 μL /匹を点鼻投与した場合、投与後24時間までの尿中に93.5%、糞中に3.2%が排泄され、WP-871の鼻粘膜吸収は良好であることがわかった。投与後24時間の死体中に投与量の7.5%の放射能が認められた（総回収率104.2%）。

③ ウサギ経口投与

雄性ウサギに ^{14}C -WP-871 0.46mg（無水物換算）/5mL/匹を経口投与した場合、投与後168時間までの尿中に87.4%、糞中に10.9%（総回収率98.2%）が排泄され、ウサギでの経口吸収率はラットとは異なり良好であることがわかった。ウサギは食糞の習性があり、胃内容排出速度が非常に遅いという特徴があることから、WP-871の吸収部位（基本骨格が同一であるタザノラストと同じ小腸上部と考えられる）に薬物が除々に送られ、吸収部位での薬物の通過速度が遅くなることから、ラットと比較し吸収率が上昇しているものと考えられた。

④ ウサギ単回点眼

雄性ウサギに ^{14}C -WP-871 0.46mg（無水物換算：0.93%）/50 μL /匹を点眼投与した場合、点眼後96時間までの尿中に95.4%、糞中に4.1%（総回収率99.5%）が排泄され、点眼投与後の眼、鼻腔（粘膜）あるいは消化管からの吸収率が良好であることがわかった。

⑤ ウサギ反復点眼

雄性ウサギに ^{14}C -WP-871 0.05mg（無水物換算：0.1%）/50 μL /匹を1日2回（9:00及び17:00）、7日間（7日目のみ1回、計13回）反復点眼した場合の尿糞中排泄率を測定した。毎回点眼後の尿中排泄率は除々に上昇する傾向にあったが、偶数回点眼後（16時間採取）では4回以降、奇数回点眼後（8時間採取）では9回以降ほぼ一定値を示した。尿中排泄率が一定になる回数が、偶数回点眼後と奇数回点眼後で異なったが、これは採尿時間が一定でなかったためと考えられる。一方、糞中排泄率は初回点眼後から4～5%で一定していた（図へー11）。13回点眼後168時間までの尿中に89.6%、糞中に4.8%が排泄され、単回点眼との差は認められなかった。

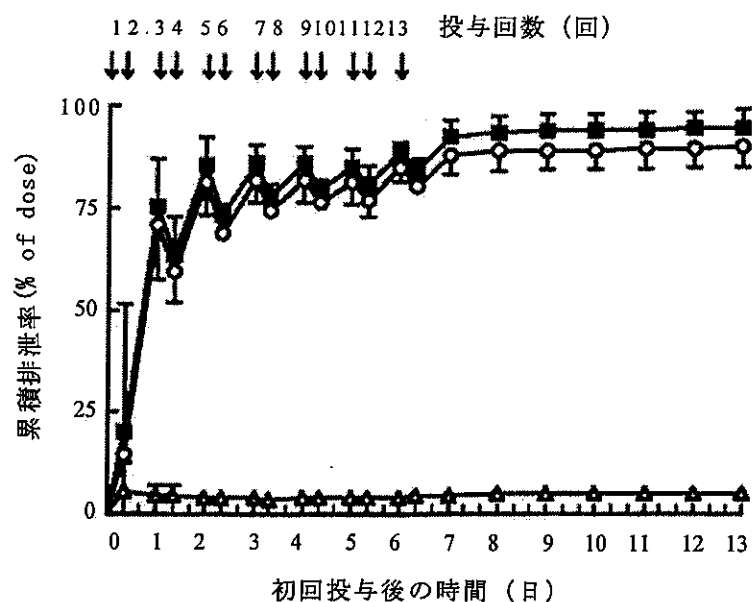
表へー15 被験物質投与後の尿・糞中への放射能の排泄率

被験物質	動物種	投与経路	投与量*1	投与回数	時間 (hr)	累積排泄率 (対投与量 %)			総回収率 (%)
						尿	糞	死体	
¹⁴ C-MTCC	ラット	経口	8.1 mg/kg	1	0 - 6	4.1	—	—	—
					12	6.4	33.8	—	40.1
					24	9.1	73.8	—	82.9
					48	10.8	86.3	—	97.1
					120	11.0	86.6	0.0	97.6
¹⁴ C- WP-871	ラット	点鼻	0.46 mg/匹	1	0 - 6	88.8	—	—	—
					12	91.8	1.1	—	92.9
					24	93.5	3.2	7.5	104.2
	ウサギ	経口	0.46 mg/匹	1	0 - 6	1.1	—	—	—
					12	45.9	8.2	—	54.0
					24	76.7	9.6	—	86.3
					48	83.5	10.6	—	94.1
					168	87.4	10.9	—	98.2
		点眼	0.46 mg/匹	1	0 - 6	0.0	—	—	—
					12	51.6	2.2	—	53.8
					24	89.1	3.4	—	92.5
					48	93.8	3.9	—	97.7
					96	95.4	4.1	—	99.5
			0.05 *2 mg/匹	1	0 - 8	14.5	5.5	—	20.0
				2	0 - 16	70.9	4.5	—	75.4
				3	0 - 8	59.1	4.2	—	63.3
				4	0 - 16	81.1	4.0	—	85.1
				5	0 - 8	69.0	4.0	—	73.1
				6	0 - 16	82.0	3.8	—	85.8
				7	0 - 8	74.4	3.5	—	78.0
				8	0 - 16	81.7	3.9	—	85.6
				9	0 - 8	76.1	3.8	—	79.8
				10	0 - 16	81.1	3.8	—	84.9
				11	0 - 8	77.0	3.9	—	80.9
				12	0 - 16	84.6	3.9	—	88.5
				13	0 - 8	80.1	4.3	—	84.4
					24	88.0	4.5	—	92.5
					48	88.6	4.6	—	93.2
					168	89.6	4.8	(2.5)*3	96.9

— : 測定せず 平均値、n=3

*1 : 無水物 (MTCC) 換算 *2 : 1日2回7日間 (7日目のみ1回、計13回) 反復点眼

*3 : 試験終了後の代謝ケージ洗浄液中に総投与量の2.5%の放射能が回収された



図へー11 0.1% ^{14}C -WP-871をウサギに1日2回7日間（7日目のみ1回、計13回）反復点眼した場合の尿・糞中排泄率（平均値±標準偏差、n=3） ○：尿、△：糞、■：総放射能

2) 呼気中排泄

WP-871での試験は実施しなかった。

理由：4. の項で述べるようにMTCC（WP-871の無水物）のブチルエステル体であるタザノラストを雄性ラットに経口投与した場合、その門脈血漿中には未変化体はほとんど認められず、大部分は代謝物のMTCCであった。従って、タザノラストの吸収後の体内動態は、MTCC自身の体内動態を示していると考えられた。

タザノラストのラットにおける呼気中排泄率は投与後 120時間にわたって認められなかった（表へー16）。従って、WP-871も呼気中に排泄されないことが類推されたため当該試験は実施しなかった。

表へー16 ラットに ^{14}C -タザノラスト10mg/kgを経口投与した場合の尿、糞及び呼気中排泄率

時間 (hr)	累積排泄率 (対投与量 %)			
	尿	糞	呼気	総回収率
0 - 6	27.9±0.3	—	0.0±0.0	—
12	30.2±1.1	5.4± 5.4	0.0±0.0	35.7± 5.0
24	34.8±3.5	44.8±16.3	0.0±0.0	79.6±12.9
48	36.2±4.4	58.9± 4.9	0.0±0.0	95.0± 0.6
120	36.3±4.5	59.5± 4.6	0.0±0.0	95.8± 0.2

—：測定せず 平均値±標準誤差、n=3

3) 胆汁中排泄

WP-871での試験は実施しなかった。

理由：4. の項で述べるように吸収時点でMTCC (WP-871の無水物) として存在するタザノラストのラットにおける胆汁中排泄率は投与後48時間までに3.8%と僅かであることが明らかにされている (表へー17)。従って、WP-871においてもほとんど胆汁中に排泄されないことが予想され、また、 ^{14}C -WP-871をウサギに点眼投与した場合の全身オートラジオグラフィーにおいて、胆嚢中胆汁にほとんど放射能が認められなかったことから当該試験は実施しなかった。

表へー17 胆管カニューレ挿入ラットに ^{14}C -タザノラスト10mg/kgを経口投与した場合の胆汁、尿、糞中排泄率

時間 (hr)	累 積 排 泄 率 (対投与量 %)			
	胆汁	尿	糞	消化管内容物
0 - 1	0.5±0.2	—	—	—
6	2.5±0.2	24.8±5.6	—	—
12	2.6±0.2	31.0±1.6	2.0±2.0	—
24	2.8±0.2	36.3±3.3	12.5±12.5	—
48	3.8±0.2	44.3±4.3	19.9±11.7	25.0±9.8

—：測定せず 平均値±標準誤差、n=3

4) 乳汁中移行

WP-871での試験は実施しなかった。

理由：4. の項で述べる理由により、タザノラストを分娩後11日目の哺育中ラットに経口投与した際、乳汁中に放射能は検出されなかったことから (表へー18)、WP-871も乳汁中に移行しないことが類推されたため当該試験は実施しなかった。

表へー18 分娩後11日目の哺育中ラットに ^{14}C -タザノラスト10mg/kgを経口投与した場合の乳汁及び血液中濃度

時 間 (hr)	放射能濃度 ($\mu\text{g eq. of MTCC/mL}$)	
	乳 汁	血 液
0.25	ND	0.97±0.10
2	ND	0.06±0.01
4	ND	0.03±0.02
6	ND	0.02±0.00
24	ND	0.02±0.00

ND：検出限界以下 平均値±標準誤差、n=3

3. ヒトにおける成績（血漿中濃度）

(1) 短期点眼試験

6名の健常成人男子の片眼に0.01、0.1及び1.0%WP-871点眼液を1回2滴、1日4回点眼し、最終点眼後30分の血漿中MTCC濃度をHPLC法にて測定した。

その結果、各濃度の全例ともに検出限界（0.02 $\mu\text{g/mL}$ ）以下であった。

(2) 反復点眼試験

6名の健常成人男子の片眼に1.0%WP-871点眼液を1回2滴、1日4回7日間連続点眼し、最終点眼後30分の血漿中MTCC濃度をHPLC法にて測定した。

その結果、全例ともに検出限界（0.02 $\mu\text{g/mL}$ ）以下であった。

なお、ウサギに ^{14}C -WP-871を点眼した場合の血中放射能濃度は二峰性の推移を示したが、点眼直後の第一のピークは速い粘膜吸収に基づき、点眼6時間後の第二のピークは点眼後の薬液が鼻涙管、食道を通過し消化管吸収されたものであり、これらが複合し、二峰性の推移を示したと考えられた（資料139頁）。特に、ウサギでは、胃内容排出速度が遅いため消化管吸収に基づく血中濃度の T_{max} が6時間と遅く、かつ、消化管からの吸収率も非常に良好であったことから（資料154頁）、消化管吸収に基づく第二のピークが明確に検出されたものと考えられた。一方、ヒトの場合には、MTCC（WP-871の無水物）のオキサニル酸部分をブチルエステル化したタザノラストの体内動態から推測されるように、WP-871の消化管吸収はタザノラスト（経口投与の T_{max} 約1時間）と同様比較的速く、消化管からの吸収率もウサギより低いと考えられることから、WP-871をヒトに点眼した場合の血漿中濃度はウサギのような明確な二峰性の推移を示す可能性は小さいと考えられた。また、WP-871の推定臨床用量は0.1%を1回1～2滴、1日4回と考えられており、1回2滴点眼した場合の投与量はMTCCとして約0.1mg（タザノラストに分子量換算して約0.124mg）と少量であるため、タザノラスト（臨床用量：1回75mg、1日3回）をヒトに単回経口投与した場合の最高血漿中MTCC濃度（0.93 $\mu\text{g/mL}$ 、）から判断して、WP-871の推定臨床用量をヒトに点眼した場合の消化管吸収に基づく血漿中濃度は微量であると考えられた。

4. 動物におけるタザノラスト経口投与後の血漿中濃度

MTCC（WP-871の無水物）のオキサニル酸部分をブチルエステル化したタザノラストは、10mg/kg経口投与後小腸粘膜中で加水分解を受け主代謝物MTCCに速やかに変換された後門脈血漿中へ到ることが標識体を用いた試験で確認されている（）。しかし、安全性試験で実施された高用量におけるタザノラストの吸収時の存在形態は明らかにされていなかったため、タザノラストを動物に大量経口投与した際の血漿中未変化体及び代謝物（加水分解物）であるMTCCを定量した。

(1) ラット

1) 雄性ラット

結果を表へー19に示した。

雄性ラットにタザノラストの亜急性毒性試験で用いられた最高用量（1200mg/kg）と最低用量（360mg/kg）を単回経口投与した場合、吸収直後の門脈血漿中に未変化体であるタザノラストはほとんど検出されず、代謝物（加水分解物）であるMTCCが高濃度に検出された。さらに、同用量

を雄性ラットに1日1回21日間反復経口投与した場合においてもタザノラストは門脈血漿中では速やかにMTCCに加水分解されており、反復投与による酵素誘導又は酵素阻害に基づくような分解性の変化は認められなかった。

また、WP-871を雄性ラットにタザノラストと等モル量（1042及び313mg/kg）経口投与した場合の門脈血漿中MTCC濃度は、タザノラスト投与時よりも明らかに低かった。

以上の結果より、雄性ラットでは、タザノラストの亜急性毒性試験で用いられた高用量を経口投与した場合においても、標識体を用いた試験（ ）の結果と同様、吸収時点で既に加水分解されMTCCとして門脈血漿中に至ることが確認された。従って、吸収後のタザノラストの体内動態はMTCC自身の体内動態を示していると考えられた。さらに、WP-871の経口吸収率がタザノラストに比較し低く、血漿中MTCC濃度も低かったことから、雄性ラットにおけるWP-871の安全性はタザノラストの安全性の結果と比較し過小評価されることはないと考えられた。

表へー19 雄性ラットにおけるタザノラストあるいはWP-871経口投与後の門脈血漿中タザノラスト及びMTCC濃度

投与薬物	投与量 mg/kg	投与回数	血漿中薬物	門 脈 血 漿 中 濃 度 (μg eq. of MTCC / mL)							
				5 分	15分	30分	1 時間	2 時間	4 時間	6 時間	24時間
タザノラスト	1200	単回	タザノラスト	-	0.02 (0.03)	ND	0.03 (0.04)	ND	-	-	-
			MTCC	-	23.36 (10.74)	7.47 (4.14)	7.43 (5.99)	6.92 (4.33)	-	-	-
			[比]*1	[-]	[0.001]	[0.000]	[0.004]	[0.000]	[-]	[-]	[-]
		21回	タザノラスト	0.21 (0.24)	0.04 (0.07)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	反復	MTCC	37.00 (54.25)	50.22 (5.57)	38.57 (36.12)	20.28 (20.30)	17.97 (13.17)	9.00 (3.40)	15.61 (10.14)	0.59 (0.28)	
		[比]*1	[0.007]	[0.001]	[0.000]	[0.000]	[0.000]	[0.000]	[0.000]	[0.000]	
		360	単回	タザノラスト	-	ND	0.04 (0.06)	ND	ND	-	-
	MTCC			-	7.05 (1.67)	4.27 (1.20)	5.44 (3.36)	5.10 (0.62)	-	-	-
[比]*1	[-]			[0.000]	[0.007]	[0.000]	[0.000]	[-]	[-]	[-]	
21回	タザノラスト		0.12 (0.11)	ND	ND	ND	ND	0.03 (0.06)	ND	ND	
	MTCC	21.80 (16.70)	18.22 (6.05)	8.65 (5.73)	9.89 (6.41)	9.01 (8.37)	7.12 (1.69)	5.74 (3.25)	0.14 (0.12)		
	[比]*1	[0.004]	[0.000]	[0.000]	[0.000]	[0.000]	[0.004]	[0.000]	[0.000]		
WP-871	1042**	単回	MTCC	-	1.91 (0.42)	1.83 (0.18)	1.95 (0.27)	2.20 (0.32)	1.84 (0.16)	-	-
	313**	単回	MTCC	2.32 (0.75)	2.34 (0.61)	1.82 (0.30)	1.73 (0.41)	1.09 (0.20)	1.01 (0.07)	-	-

ND：検出限界以下 -：測定せず 平均値(n=3~5)、()内は標準偏差

*1：各個体ごとの比（タザノラスト/MTCC）を平均した値 *2：タザノラスト 1200mg/kgに相当

*3：タザノラスト 360mg/kgに相当

2) 妊娠ラット

雄性ラットと同様に、タザノラストの生殖発生毒性試験における吸収時点での薬物の存在状態を確認するため、妊娠ラットの門脈血漿中薬物濃度を測定した（表へー20）。用いた動物の妊娠日数は、器官形成期が重要と考え、又、妊娠日数の進行に伴う母体の吸収性の変化を想定し、胎児がある程度成長した器官形成期の後半（妊娠15～16日）に設定した。

妊娠ラットにタザノラストの胎仔器官形成期投与試験（ ）で用いられた最高用量（1200mg/kg）及び最低用量（75mg/kg）を単回経口投与した場合の門脈血漿中に未変化体であるタザノラストはほとんど検出されず、MTCCが高濃度に検出された。さらに、WP-871を妊娠ラットにタザノラストと等モル量（1042及び65mg/kg）経口投与した場合の門脈血漿中MTCC濃度は、タザノラスト投与時よりも明らかに低かった。

以上の結果より、雄性ラットと同様、妊娠ラットにおいてもWP-871経口投与時の吸収率はタザノラストより低く、且つタザノラストは門脈血漿中では大部分MTCCとして存在しているため、WP-871の生殖発生毒性はタザノラストより過小評価されることはないと考えられた。

表へー20 妊娠15～16日目のラットにおけるタザノラストあるいはWP-871単回経口投与後の門脈血漿中タザノラスト及びMTCC濃度

投与薬物	投与量 mg/kg	血漿中 薬物	門 脈 血 漿 中 濃 度 (μg eq. of MTCC / mL)					
			5 分	15分	30分	1 時間	2 時間	4 時間
タザノラスト	1200	タザノラスト	-	0.21 (0.05)	0.11 (0.08)	0.16 (0.14)	0.14 (0.16)	-
		MTCC	-	31.48 (16.18)	14.25 (2.39)	12.15 (6.65)	5.58 (3.12)	-
		[比]*1	[-]	[0.008]	[0.007]	[0.012]	[0.022]	[-]
	75	タザノラスト	-	0.16 (0.07)	0.03 (0.05)	0.11 (0.04)	0.04 (0.05)	-
		MTCC	-	5.56 (1.05)	2.90 (0.74)	2.99 (1.32)	6.19 (5.49)	-
		[比]*1	[-]	[0.029]	[0.008]	[0.040]	[0.011]	[-]
タザノラスト	1200	タザノラスト	0.60 (0.76)	ND	0.04 (0.08)	0.07 (0.12)	0.04 (0.08)	ND
		MTCC	21.22 (12.08)	29.00 (9.42)	20.55 (10.15)	21.86 (14.72)	16.95 (9.86)	16.18 (7.65)
		[比]*1	[0.020]	[0.000]	[0.001]	[0.004]	[0.001]	[0.000]
	75	タザノラスト	ND	0.04 (0.06)	0.05 (0.07)	0.04 (0.06)	ND	ND
		MTCC	6.84 (3.21)	9.67 (5.76)	12.18 (7.42)	4.86 (0.81)	4.36 (1.30)	1.98 (0.53)
		[比]*1	[0.000]	[0.007]	[0.007]	[0.008]	[0.000]	[0.000]
WP-871	1042**	MTCC	1.64 (1.12)	3.70 (2.09)	1.94 (0.32)	2.47 (0.63)	3.01 (1.21)	2.98 (1.04)
	65**	MTCC	0.65 (0.47)	2.18 (1.22)	1.27 (0.26)	0.73 (0.17)	0.44 (0.41)	ND

ND：検出限界以下 -：測定せず 平均値(n=3～5)、()内は標準偏差

*1：各個体ごとの比（タザノラスト/MTCC）を平均した値 *2：タザノラスト 1200mg/kgに相当

*3：タザノラスト 75mg/kgに相当

(2) イヌ

結果を表へー21に示した。

イヌでは循環静脈血漿中の薬物濃度を測定したが、ラットとは異なり、各時間でMTCCとともに未変化体であるタザノラストがかなりの程度で検出され（同時間に検出されたMTCCの9～59%）、種差が認められた。

表へー21 イヌにおけるタザノラスト単回経口投与後の静脈血漿中タザノラスト及びMTCC濃度

投与量 mg/kg	血漿中 薬物	静脈血漿中濃度 (μg eq. of MTCC / mL)								
		15分	30分	1時間	2時間	3時間	4時間	6時間	8時間	10時間
640	タザノラスト	1.00 (0.78)	0.98 (0.31)	1.56 (1.28)	1.81 (0.95)	1.07 (0.71)	1.04 (0.46)	1.76 (0.64)	1.21 (0.94)	0.73 (0.62)
	MTCC	1.56 (1.56)	3.20 (1.53)	6.41 (4.49)	8.47 (5.43)	7.66 (3.28)	7.77 (3.34)	11.77 (4.91)	8.70 (5.94)	5.71 (3.63)
	[比] *1	[0.59] **	[0.33]	[0.23]	[0.22]	[0.13]	[0.14]	[0.15]	[0.13]	[0.11]
40	タザノラスト	0.04 (0.08)	0.11 (0.11)	0.35 (0.20)	0.49 (0.52)	—	0.26 (0.25)	0.13 (0.11)	ND	—
	MTCC	ND	0.44 (0.46)	1.00 (0.07)	1.82 (0.16)	—	2.87 (1.03)	1.16 (0.56)	ND	—
	[比] *1	[.....] **	[0.28] **	[0.36]	[0.26]	[—]	[0.09]	[0.10]	[.....] **	[—]

ND：検出限界以下 —：測定せず

平均値(n=3)、()内は標準偏差

*1：各個体ごとの比 (タザノラスト/MTCC) を平均した値 *2：2匹の平均値

*3：MTCCが検出されなかった為、算出できず

(3) 妊娠ウサギ

結果を表へー22に示した。

妊娠ラットと同様に、妊娠ウサギにタザノラストの胎仔器官形成期投与試験（

）で用いられた最高用量（1200mg/kg）及び最低用量（133mg/kg）を単回経口投与した場合の門脈血漿中に未変化体であるタザノラストはほとんど検出されず、MTCCが高濃度に検出され、吸収時点でMTCCとして存在していることが確認された。従って、WP-871の妊娠ウサギにおける安全性はタザノラストと同様であると考えられた。

表へー22 妊娠17～18日目のウサギにおけるタザノラスト単回経口投与後の門脈血漿中タザノラスト及びMTCC濃度

投与量 (mg/kg)	血漿中 薬物	門脈血漿中濃度 (μg eq. of MTCC/mL)	
		1時間	4時間
1200	タザノラスト	ND	0.06 (0.11)
	MTCC	110.75 (20.01)	67.35 (13.52)
	[比] *1	[0.000]	[0.001]
133	タザノラスト	ND	ND
	MTCC	18.40 (3.31)	22.53 (4.59)
	[比] *1	[0.000]	[0.000]

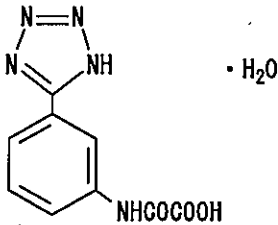
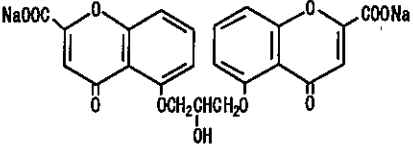
ND：検出限界以下 平均値(n=3)、()内は標準偏差

*1：各個体ごとの比 (タザノラスト/MTCC) を平均した値

ト. 臨床試験

総 括	163
1. 臨床試験成績	165
(1) 第Ⅰ相試験	165
(2) 前期第Ⅱ相試験	169
(3) 後期第Ⅱ相試験	185
(4) 第Ⅲ相比較試験	200
(5) 長期投与試験	219
(6) 用法検討試験①	229
(7) 用法検討試験②	240
2. 臨床試験成績のまとめ	251
(1) 有効性のまとめ	251
(2) 安全性のまとめ	251

ト. 臨床の項の略号一覧表

略 号	化 学 名 (一般名)	構 造 式	由 来
WP-871	3'-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl) oxanilic acid monohydrate 3'-(1 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル) オキサニル酸 一水和物 JAN アシタザノラスト 水和物 (acitazanolast hydrate)		原 薬
DSCG	1,3-bis (2-carboxychromon -5-yloxy) -2-hydroxypropane disodium salt JAN クロモグリック酸ナトリウム (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	短期点眼	二重盲検	健常成人男子	各6例 (同一被験者)	0.01, 0.1, 1.0% 1回2滴1日4回	1日間	大学 1施設	平成元年8月 ～9月
	1週間点眼	二重盲検	健常成人男子	6例	1.0% 1回2滴1日4回	7日間		
前期第Ⅱ相試験		封筒法	アレルギー性 結膜炎及び 春季カタル	0.1%群 54例 0.3%群 53例	0.1, 0.3% 1回1滴1日4回	28日間	大学 他計22施設	平成2年3月 ～12月
後期第Ⅱ相試験		封筒法		0.01%群 80例 0.1%群 83例	0.01, 0.1% 1回1滴1日4回		大学 他計30施設	平成3年4月 ～4年5月
第Ⅲ相比較試験		二重盲検		被験薬群 98例 対照薬群 103例	被験薬: 0.1% 対照薬: 2.0% 1回1～2滴 1日4回		大学 他計36施設	平成5年3月 ～6年5月
長期投与試験		オープン		29例	0.1% 1回1滴1日4回	12週間 以上	大学 他計7施設	平成4年12月 ～5年10月
用法 検討 試験	WP-871 2回と4回 の比較	封筒法		1日2回群 51例 1日4回群 54例	0.1% 1回1滴 1日2回 又は 1日4回	28日間	大学 他計21施設	平成5年9月 ～6年9月
	WP-871 2回と DSCG 4回の比較	封筒法		被験薬群 50例 対照薬群 53例	被験薬: 0.1% 1回1～2滴 1日2回 対照薬: 2.0% 1回1～2滴 1日4回		大学 他計21施設	平成6年2月 ～11月

第Ⅰ相試験においては、健常成人男子を対象として0.01、0.1及び1.0%WP-871点眼液を用いた短期点眼試験と、1.0%WP-871点眼液を用いた1週間点眼試験が実施された。その結果、各濃度に軽微な眼瞼結膜充血が散見され、また最高濃度の1.0%群において軽度の眼刺激症状が認められたが、临床上問題となるような特記すべき眼障害性は認められず、総じて外眼部及び前眼部に対する安全性及び忍容性については問題ないと考えられた。

前期第Ⅱ相試験においては、アレルギー性結膜炎及び春季カタルを対象として0.1%及び0.3%WP-871点眼液1日4回点眼の臨床的有効性、安全性が検討された。その結果、最終全般改善度における改善率（「改善」以上）は0.1%群が68.8%、0.3%群が63.8%であり両群間に有意な差は認められず、また概括安全度においても有意な差は認められなかった。よって低濃度で有効性及び安全性が期待できる0.1%WP-871点眼液の方が望ましいと考えられた。

後期第Ⅱ相試験においては、アレルギー性結膜炎及び春季カタルを対象として、前期第Ⅱ相試験で有用と考えられた0.1%WP-871点眼液1日4回点眼と、実験的アレルギー性結膜炎において最小有効濃度と考えられた0.01%WP-871点眼液1日4回点眼との比較試験が行われた。その結果、最終全般改善度における改善率（「改善」以上）は0.1%群が68.6%、0.01%群が40.3%と0.1%群が0.01%群に比し有意に優れることが確認された。また、概括安全度において両群間に有意な差は認められず、特に問題となる副作用は認められなかった。これらの結果より、本剤の臨床至適濃度は0.1%と結論された。

以上のことを踏まえ、第Ⅲ相試験においては0.1%WP-871点眼液を用いた。

第Ⅲ相比較試験においては、アレルギー性結膜炎及び春季カタルを対象とした本剤の臨床的有効性、安全性を確認するために、DSCG点眼液（販売名； ）を対照薬として二重盲検試験が実施された。薬剤の用法は、対照薬の承認用法に準じて1日4回とした。その結果、最終全般改善度の改善率（「改善」以上）はWP-871群64.2%、DSCG群53.9%であり、両群の改善率について「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）検定（ハンディキャップ方式及び90%信頼区間）を実施した結果、本剤のDSCG点眼液との同等性（非劣性）が確認された。

長期投与試験においては、アレルギー性結膜炎及び春季カタルを対象とした本剤の長期投与（平均15.9週間、最長37.1週間）による有効性及び安全性が確認された。

以上より、0.1%WP-871点眼液はDSCG点眼液と臨床的に同等の効果が期待でき、長期投与を含めた試験にて安全性が高いことが確認されたことより、アレルギー性結膜炎及び春季カタルに対して臨床的に有用な薬剤であると結論された。

なお、本剤の臨床における1日2回点眼の用法検討は、第Ⅲ相比較試験とほぼ並行して実施された。まず、本剤の点眼回数を検討するために、アレルギー性結膜炎及び春季カタルを対象として1日2回点眼と1日4回点眼の比較が行われ、引き続いて、本剤の1日2回点眼の臨床的有用性、安全性を確認するために、WP-871点眼液1日2回点眼とDSCG点眼液1日4回点眼の比較試験が行われた。

申請後に本剤の臨床開発手順及びこれらの用法検討試験の結果を見直したところ、用法検討試験については実施時期が不適切であり、結果の解釈が不十分であったことから、当該試験データについては有効性の集計から除外し、安全性の集計にのみ加えて取り扱うこととした。

また、本剤の前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験において、最終全般改善度解析対象となった春季カタル症例は合計21例であった。春季カタル症例21例のうち最終全般改善度「改善」以上は9例であり、改善率は42.9%であった。申請用量である0.1%WP-871点眼液投与例においては解析対象となった合計13例のうち「改善」以上は6例、改善率は46.2%であった。

申請後に春季カタルを適応疾患とする妥当性について再検討した結果、有効性を確認するための十分な症例を得ることができなかったことを踏まえ、春季カタルは申請効能から除外することとした。

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で、アレルギー性結膜炎に対し0.1%WP-871点眼液が投与され解析対象となった合計210例において、最終全般改善度「改善」以上は145例であり、改善率は69.0%であった。

1. 臨床試験成績

(1) 第Ⅰ相試験

本剤の健常成人男子における安全性を検討することを目的として、大学眼科にて第Ⅰ相試験を行った。まず、本剤の低濃度から順次高濃度の製剤を用いて短期点眼試験を実施し、その後1.0%製剤を用いて1週間点眼試験を行った。

短期点眼試験及び1週間点眼試験の試験方法の概略を各々表ト-2、表ト-3に示す。

表ト-2 短期点眼試験の方法及び成績 (1)

項 目	内 容																																																																																																																																																																		
治験の目的	WP－８７１点眼液短期点眼の健常成人男子志願者における外眼部及び前眼部に対する安全性を検討する。																																																																																																																																																																		
試験の種類	短期（１日）点眼試験 二重盲検法																																																																																																																																																																		
対象	健常成人男子																																																																																																																																																																		
例数	0.01%、0.1%、1.0%WP－８７１点眼液 各６例（同一被験者で実施）																																																																																																																																																																		
使用薬剤	被験薬 0.01% WP－８７１点眼液 0.1 % WP－８７１点眼液 1.0 % WP－８７１点眼液 対照薬 生理食塩液																																																																																																																																																																		
用法・用量	１回２滴、１日４回、１日間、片眼に被験薬、他眼に対照薬をそれぞれ点眼																																																																																																																																																																		
検査・観察項目	自覚症状、他覚所見、細隙灯所見、眼底所見、眼圧、視力、視野、色神、眼球運動、E R G（網膜電位図）、角膜内皮所見、前眼部写真、血圧・心拍数、臨床検査（血液・尿）、血中薬物濃度																																																																																																																																																																		
検査・観察時期	<table><tr><th>検査日時</th><th>前 日</th><th colspan="6">試 験 当 日</th><th>翌 日</th></tr><tr><th>検査項目</th><th>16:00</th><th>8:00</th><th>9:00</th><th>11:00</th><th>12:00</th><th>13:00</th><th>15:00</th><th>16:00</th></tr><tr><td>試験薬剤点眼</td><td></td><td></td><td>↑</td><td>↑</td><td></td><td>↑</td><td>↑</td><td></td></tr><tr><td>自覚症状*</td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>他覚所見</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>細隙灯所見</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>眼底所見</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>眼圧</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>視力</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>視野</td><td>(○)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>色神</td><td>(○)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>眼球運動</td><td>(○)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>E R G</td><td>(○)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>角膜内皮所見</td><td>(○)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>前眼部写真</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>血圧・心拍数</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>血中薬物濃度</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr></table> ○：検査実施 *：各被験者が日記に記入 (○)：0.01%においてのみ実施 採血は点眼終了30分後	検査日時	前 日	試 験 当 日						翌 日	検査項目	16:00	8:00	9:00	11:00	12:00	13:00	15:00	16:00	試験薬剤点眼			↑	↑		↑	↑		自覚症状*			○	○		○	○	○	他覚所見		○			○			○	細隙灯所見		○			○			○	眼底所見		○						○	眼圧		○						○	視力		○						○	視野	(○)							○	色神	(○)							○	眼球運動	(○)							○	E R G	(○)							○	角膜内皮所見	(○)							○	前眼部写真		○						○	血圧・心拍数		○						○	臨床検査		○						○	血中薬物濃度		○						○
検査日時	前 日	試 験 当 日						翌 日																																																																																																																																																											
検査項目	16:00	8:00	9:00	11:00	12:00	13:00	15:00	16:00																																																																																																																																																											
試験薬剤点眼			↑	↑		↑	↑																																																																																																																																																												
自覚症状*			○	○		○	○	○																																																																																																																																																											
他覚所見		○			○			○																																																																																																																																																											
細隙灯所見		○			○			○																																																																																																																																																											
眼底所見		○						○																																																																																																																																																											
眼圧		○						○																																																																																																																																																											
視力		○						○																																																																																																																																																											
視野	(○)							○																																																																																																																																																											
色神	(○)							○																																																																																																																																																											
眼球運動	(○)							○																																																																																																																																																											
E R G	(○)							○																																																																																																																																																											
角膜内皮所見	(○)							○																																																																																																																																																											
前眼部写真		○						○																																																																																																																																																											
血圧・心拍数		○						○																																																																																																																																																											
臨床検査		○						○																																																																																																																																																											
血中薬物濃度		○						○																																																																																																																																																											

表トー 2 短期点眼試験の方法及び成績 (2)

項 目	内 容
治験総括医師	大学 教授
実施施設	大学 眼科
治験期間	平成元年 8 月 3 1 日～9 月 3 0 日
試験成績	1) 自覚症状 1.0%で生理食塩液に比して一過性のごく僅かな刺激感(しみる感じ)の発現が増加する傾向が認められた。(6例中5例に発現) 2) 他覚所見 各濃度に軽微な眼瞼結膜充血が散見された。 3) 一般理学検査及び臨床検査 異常所見は認められなかった。また、血中薬物濃度は、全例において検出限界値(0.02μg/mL)以下であった。

[用法・用量の設定根拠]

点眼亜急性毒性試験及び実験的ラットアレルギー性結膜炎の成績を考慮し、臨床推定濃度と考えられた0.1%の1/10である0.01%を初回投与量(最低用量)とした。

また、最高用量はウサギ4週間投与点眼亜急性毒性試験における最大無影響量は2.5%であることを踏まえ、安全性を期して1.0%とした。

用法は、同種同効薬で臨床にて広範に使用され、臨床評価の確立しているDSCG点眼液(®点眼液)の用法(1回1～2滴、1日4回)に準じて設定した。

表ト-3 1週間点眼試験の方法及び成績(1)

項 目	内 容																																																																																																																																																																																														
治験の目的	WP－871点眼液1週間点眼の健常成人男子志願者における外眼部及び前眼部に対する安全性を検討する。																																																																																																																																																																																														
試験の種類	1週間点眼試験 二重盲検法																																																																																																																																																																																														
対象	健常成人男子																																																																																																																																																																																														
例数	6例																																																																																																																																																																																														
使用薬剤	被験薬 1.0%WP－871点眼液 対照薬 生理食塩液																																																																																																																																																																																														
用法・用量	1回2滴、1日4回、7日間、片眼に被験薬、他眼に対照薬をそれぞれ点眼																																																																																																																																																																																														
検査・観察項目	自覚症状、他覚所見、細隙灯所見、眼底所見、眼圧、視力、視野、色神、眼球運動、ERG（網膜電位図）、角膜内皮所見、角膜の厚さ、前眼部写真、血圧・心拍数、臨床検査（血液・尿）、血中薬物濃度																																																																																																																																																																																														
検査・観察時期	<table><tr><th>検査日時</th><th>前 日</th><th>1日目</th><th>2日目</th><th>3日目</th><th>4日目</th><th>5日目</th><th>6日目</th><th>7日目</th><th>8日目</th></tr><tr><th>検査項目</th><th>16:00</th><th>8:00</th><th></th><th>14:00</th><th></th><th>16:00</th><th></th><th>16:00</th><th>16:00</th></tr><tr><td>試験薬剤点眼</td><td></td><td colspan="7">1回2滴、1日4回点眼、7日間</td><td></td></tr><tr><td>自覚症状</td><td></td><td colspan="7">被験者日記に毎日記録</td><td>○</td></tr><tr><td>他覚所見</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>細隙灯所見</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>眼底所見</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>眼圧</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>視力</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>視野</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td></tr><tr><td>色神</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td></tr><tr><td>眼球運動</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td></tr><tr><td>ERG</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td></tr><tr><td>角膜内皮所見</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td></tr><tr><td>角膜の厚さ</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td></tr><tr><td>前眼部写真</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td></tr><tr><td>血圧・心拍数</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td></tr><tr><td>血中薬物濃度</td><td></td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td><td></td></tr></table> ○：検査実施 試験薬剤点眼：9:00, 11:00, 13:00, 15:00 採血は点眼終了30分後	検査日時	前 日	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	検査項目	16:00	8:00		14:00		16:00		16:00	16:00	試験薬剤点眼		1回2滴、1日4回点眼、7日間								自覚症状		被験者日記に毎日記録							○	他覚所見		○		○		○		○	○	細隙灯所見		○		○		○		○	○	眼底所見		○		○		○		○	○	眼圧		○		○		○		○	○	視力		○						○	○	視野	○							○		色神	○							○		眼球運動	○							○		ERG	○							○		角膜内皮所見	○							○		角膜の厚さ								○		前眼部写真		○						○		血圧・心拍数		○						○		臨床検査		○						○		血中薬物濃度		○						○	
検査日時	前 日	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目																																																																																																																																																																																						
検査項目	16:00	8:00		14:00		16:00		16:00	16:00																																																																																																																																																																																						
試験薬剤点眼		1回2滴、1日4回点眼、7日間																																																																																																																																																																																													
自覚症状		被験者日記に毎日記録							○																																																																																																																																																																																						
他覚所見		○		○		○		○	○																																																																																																																																																																																						
細隙灯所見		○		○		○		○	○																																																																																																																																																																																						
眼底所見		○		○		○		○	○																																																																																																																																																																																						
眼圧		○		○		○		○	○																																																																																																																																																																																						
視力		○						○	○																																																																																																																																																																																						
視野	○							○																																																																																																																																																																																							
色神	○							○																																																																																																																																																																																							
眼球運動	○							○																																																																																																																																																																																							
ERG	○							○																																																																																																																																																																																							
角膜内皮所見	○							○																																																																																																																																																																																							
角膜の厚さ								○																																																																																																																																																																																							
前眼部写真		○						○																																																																																																																																																																																							
血圧・心拍数		○						○																																																																																																																																																																																							
臨床検査		○						○																																																																																																																																																																																							
血中薬物濃度		○						○																																																																																																																																																																																							
治験総括医師	大学 教授																																																																																																																																																																																														
実施施設	大学 眼科																																																																																																																																																																																														
治験期間	平成元年8月31日～9月30日																																																																																																																																																																																														

表トー 3 1週間点眼試験の方法及び成績（2）

項 目	内 容
試験成績	1) 自覚症状 点眼時、一過性のごく僅かな又は軽度の刺激感（しみる感じ）が認められた。 （6例中5例に発現） 2) 他覚所見 1例に投与3、5日目に軽微な眼瞼結膜充血が認められた。 3) 一般理学検査及び臨床検査 異常所見は認められなかった。また、血中薬物濃度は、全例において検出限界値（0.02 μg/mL）以下であった。

[用法・用量の設定根拠]

短期点眼試験において安全性が確認された最高用量である1.0%製剤を用いた。

以上の結果より、WP-871点眼液は各濃度において軽微な眼瞼結膜充血が散見され、また最高濃度の1.0%において軽度の眼刺激症状が認められたが、その他臨床上問題となるような特記すべき眼障害性は認められなかった。したがって、本剤の外眼部及び前眼部に対する安全性は問題ないものと考えられ、第Ⅱ相試験の実施は可能であると考えられた。

(2) 前期第Ⅱ相試験

本剤のアレルギー性結膜炎（花粉症を含む）及び春季カタルに対する有効性及び安全性を検討することを目的として、大学眼科他計22施設（治験総括医師：大学 教室）において前期第Ⅱ相試験を行った。

試験方法の概略を表ト-4に示す。

表ト-4 前期第Ⅱ相試験の方法（1）

項 目	内 容
治験の目的	WP-871点眼液のアレルギー性結膜炎（花粉症を含む）及び春季カタルに対する有効性、安全性を検討する。
試験の種類及び遵守状況	封筒法による群間比較（2群） 1）封筒法で実施した理由 本試験は患者を対象とする最初の試験であるが、前臨床試験及び第Ⅰ相試験の結果より有効かつ安全と推測された2濃度の製剤を用いることから、無作為割付試験を行うことが倫理的に可能と判断し、封筒法を採用した。 2）封筒法の遵守状況 治験対象となった107例のうち2例に封筒法遵守の違反があった。いずれも被験者の同意取得時に割り付けを行い、アレルギー検査（RAST検査）の結果を待って投薬を開始したために投薬順違反となったものであった。
対象疾患	1. 対象疾患：アレルギー性結膜炎（花粉症を含む）及び軽度の春季カタル 2. 選択基準：アレルギー性結膜炎（花粉症を含む）及び軽度の春季カタルと診断される患者のうち、Ⅰ型アレルギーの関与が明らかな患者 3. 除外基準：① 薬効の判定に支障をきたす他の眼疾患（緑内障、感染性結膜炎、トラコーマ等）を併発している患者。 ② 副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の継続投与が避けられない患者。 ③ 治験開始前1週間以内に副腎皮質ステロイド薬（点眼）あるいは2週間以内に副腎皮質ステロイド薬（内服・結膜下注射）による治療の既往がある患者。 ④ 減感作療法、非特異的変調療法を実施中の患者。 ⑤ 妊婦、授乳婦又は妊娠の可能性のある患者。 ⑥ 自覚症状の把握ができない就学以前の患者。 ⑦ その他、治験担当医師が不適と判断した患者

表トー4 前期第Ⅱ相試験の方法（２）

項 目	内 容
投与例数	0.1%群 54例、 0.3%群 53例 合計107例 <目標症例数とその設定根拠> 各群50例、合計100例。 対象疾患、重症度で層別した場合、1つの背景因子あたり1群10症例以上必要と想定した。* *（補足） 1群50症例で60%以上の改善率が得られた場合、その90%信頼区間の幅は約10%となる。
使用薬剤	0.1%及び0.3%WP－871点眼液
用法・用量	1回1滴、1日4回（朝、昼、夕、夜）点眼
投与期間及びwash out期間	原則として28日間 薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤を使用している患者は、治験開始前に原則として下記のwash out期間を設けることとし、wash out期間中は人工涙液型点眼液を投与する。 ・副腎皮質ステロイド薬（点眼）……………7日間以上 ・副腎皮質ステロイド薬（内服・注射）……………14日間以上 ・血管収縮薬（点眼）……………7日間以上 ・抗ヒスタミン薬（点眼・内服）……………7日間以上 ・抗アレルギー薬（点眼・内服）……………7日間以上 ・その他薬効評価に影響を及ぼすと……………7日間以上 考えられる薬剤
併用薬及び併用療法	治験中、副腎皮質ステロイド薬（点眼・内服・注射）、血管収縮薬（点眼）、抗ヒスタミン薬（点眼・内服）、他の抗アレルギー薬（点眼・内服）及びその他薬効に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用は行わないこととする。
検査・観察項目	患者背景、アレルギー検査、眼科検査、自覚症状、他覚所見、薬剤併用状況、臨床検査、副作用及び随伴症状

表トー 4 前期第Ⅱ相試験の方法 (3)

項 目	内 容						
検査・観察時期	○：必須 △：可能なら実施						
	時 期 項 目	治験薬 投与前	投 与 3 日目	投 与 7 日目	投 与 14 日目	投 与 21 日目	投与28日目・ 終了・中止時
	患 者 背 景	○					
	アレルギー検査	○※1					△※2
	眼 科 検 査	○					○
	自 覚 症 状	○	○	○	○	○	○
	他 覚 所 見	○	○	○	○	○	○
	薬剤併用状況		(治 験 薬 投 与 期 間 中)				
	臨 床 検 査	○					○
	副作用・随伴症状		(治 験 薬 投 与 期 間 中)				
※1：結膜擦過標本中好酸球、皮内反応、スクラッチ、RASTの内、いずれか1項目以上の検査を行う。 ※2：結膜擦過標本中好酸球のみ可能なら実施する。							
評価方法（項目）及び 評価基準	(判定対象眼) 改善度については、治験開始時の重症度が重い方の眼を評価の対象とする。但し、治験開始時の重症度が左右眼同程度の場合は右眼とする。副作用の有無及び概括安全度については投与眼を評価の対象とする。 症状別改善度：治験2週時及び終了時に、自覚症状、他覚所見の各項目別に試験開始時と比較して①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不変 ⑤悪化 ⑥症状なし の6段階で判定する。 最終全般改善度：治験終了時に、自覚症状、他覚所見の症状別改善度の経過を総合的に勘案し、①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不変 ⑤悪化 の5段階で判定する。 概括安全度：治験期間中に発現した副作用及び臨床検査値異常変動を総合的に勘案し、①副作用なし ②軽度副作用、治験薬は継続投与 ③副作用のため治験薬を減量または休薬 ④副作用のため治験薬の投与を中止（処置は不要） ⑤副作用のため治験薬の投与を中止し処置を要した の5段階で判定する。 有用度：治験終了時に最終全般改善度及び概括安全度を勘案し、①極めて有用 ②有用 ③やや有用 ④有用とは思われない ⑤好ましくない の5段階で判定する。						

表トー 4 前期第Ⅱ相試験の方法（４）

項 目	内 容
検定方法	解析項目に応じ、 χ^2 検定、Fisherの直接確率検定、Mann-WhitneyのU検定、Wilcoxon 1 標本検定を用いる。
治験総括医師	大学 教授
コントローラー	大学病院 教室 教授
代表施設名及び施設数	大学 眼科 他計 2 2 施設
治験期間	平成 2 年 3 月～1 2 月

〔用法・用量の設定根拠〕

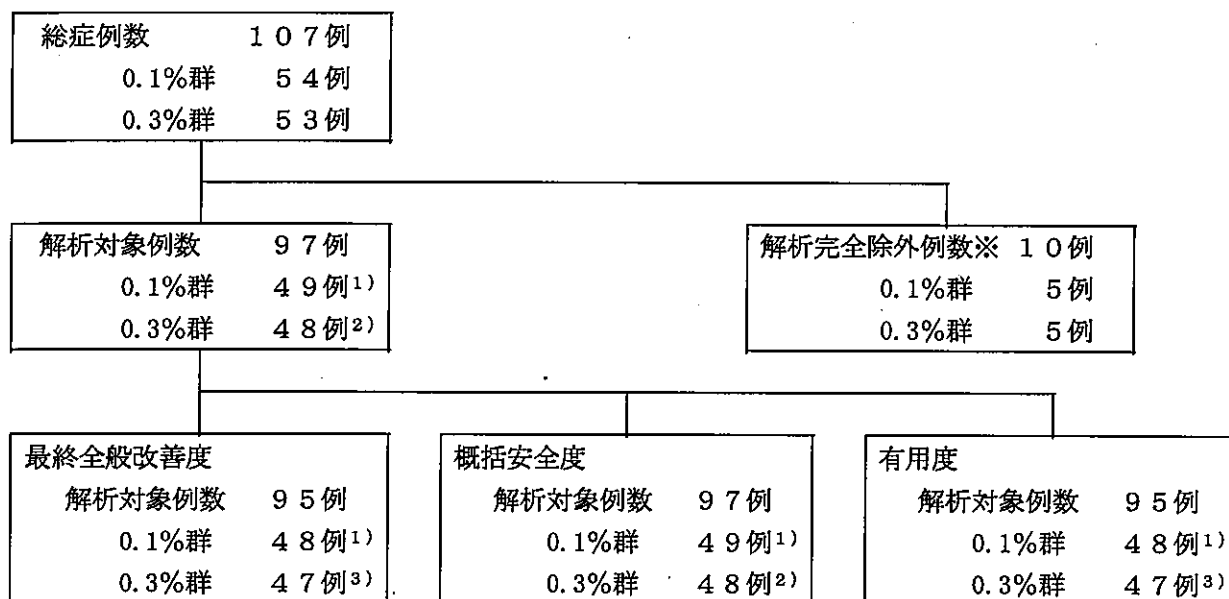
前臨床試験成績からは、0.01～0.3%の範囲で有効性が期待でき、特に0.1%は実験的アレルギー性結膜炎において優れた有効性を発揮したことを考慮し、臨床推定用量を0.1%と設定した。また、臨床第Ⅰ相試験において0.01～1.0%の製剤の安全性を検討した結果、安全性における上限濃度は1.0%と考えられたが、1.0%では軽度の眼刺激性が認められたことより、臨床推定用量と考えられた0.1%を基準用量とし、0.3%を比較用量とした。

用法は、同種同効薬で臨床にて広範に使用され、臨床評価の確立しているDSCG点眼液（®点眼液）の用法（1回1～2滴、1日4回）に準じて設定した。

申請後に臨床試験成績を見直した結果、春季カタルについては本薬の有効性が確認できないことから、申請効能より除外することとした。このため、以下に記載する前期第Ⅱ相試験の成績では、春季カタル症例を含めた成績と春季カタル症例を除いた成績を併記した。

1) 症例の内訳

症例の内訳を図ト-1に、不採用症例の内訳を表ト-5に示す。



※ 最終全般改善度、概括安全度、有用度の3項目すべてについて除外した例数のことである。

1) 春季カタル症例6例を含む。

2) 春季カタル症例9例を含む。

3) 春季カタル症例8例を含む。

図ト-1 症例の内訳

表ト-5 不採用症例の内訳とその理由

理由	群		最終全般改善度	概括安全度	有用度
	0.1%群	0.3%群			
Wash out不足	1例	1例 ¹⁾	×	○	×
併用薬違反	2例	3例	×	×	×
脱落					
初回以降来院せず	2例 ²⁾	1例 ²⁾	×	×	×
3日目以降来院せず	1例	1例	×	×	×

1) 春季カタル症例

2) いずれも電話又はハガキにて連絡を試みたが確認できなかった。

2) 患者背景

患者の背景を表ト-6に、また春季カタル症例を除いた場合の患者の背景を表ト-7に示す。

表ト-6 患者背景 (概括安全度解析対象症例)

群 背景因子		0.1%群 (49例)	0.3%群 (48例)	合 計 (97例)	検定 (p値)
性 別	男	21	22	43	N.S. (0.8392)
	女	28	26	54	
年 ¹⁾ 齢	≤19歳	18	15	33	N.S. (0.8397)
	≤39歳	22	24	46	
	40歳≤	9	9	18	
診 断 名	アレルギー性結膜炎	41	36	77	N.S. (0.5728)
	花粉症	2	3	5	
	春季カタル	6	9	15	
重 症 度	軽 度	15	18	33	N.S. (0.6919)
	中等度	28	26	54	
	重 度	6	4	10	
病 態	季節性	17	22	39	N.S. (0.3991)
	非季節性	25	18	43	
	不 明	7	8	15	
罹 病 期 間	<1年	10	11	21	N.S. (0.7687)
	<5年	24	20	44	
	5年≤	15	17	32	
合 ²⁾ 併 症	眼	無	42	42	N.S. (1.0000)
		有	7	13	
	全身	無	28	27	N.S. (0.6463)
		有	21	21	
治 前 療 歴	無	29	28	57	N.S. (1.0000)
	有	20	20	40	
併 ³⁾ 用 薬	無	42	43	85	N.S. (0.7593)
	有	7	5	12	

N.S. ; 有意差なし

1) 最低年齢 5 歳、最高年齢 7 5 歳

2) 合併症の内訳（例数；重複あり）

①眼

疾患名	0.1%群	0.3%群
白内障	1	2
乱視	2	—
周辺部網膜変性	1	—
緑内障	1	—
角膜片雲	1	—
円錐角膜	1	—
眼瞼炎	1	—
弱視	—	2
高血圧性眼底	—	1
調節けいれん	—	1
眼瞼縁炎	—	1

②全身

疾患名	0.1%群	0.3%群
鼻アレルギー	19	15
アトピー性皮膚炎	9	6
喘息	2	—
糖尿病	1	—
高血圧	—	1
十二指腸潰瘍	—	1

3) 併用薬の内訳（例数；重複あり）

①眼科用剤

薬剤分類	0.1%群	0.3%群
抗アレルギー薬	—	—
副腎皮質ステロイド薬	1	—
抗菌薬・抗生物質	1	3
その他	3	3

②眼科用剤以外

薬剤分類	0.1%群	0.3%群
抗アレルギー薬	2	—
副腎皮質ステロイド薬	—	—
抗菌薬・抗生物質	—	—
その他	3	—

表トー7 <春季カタル症例を除く> 患者背景 (概括安全度解析対象症例)

群 背景因子		0.1%群 (43例)	0.3%群 (39例)	合 計 (82例)	検 定 (p 値)
性 別	男	15	16	31	N.S. (0.6507)
	女	28	23	51	
年 ¹⁾ 齢	≤19歳	12	6	18	N.S. (0.3875)
	≤39歳	22	24	46	
	40歳≤	9	9	18	
診 断 名	アレルギー性結膜炎	41	36	77	N.S. (0.6649)
	花粉症	2	3	5	
重 症 度	軽 度	14	15	29	N.S. (0.8478)
	中等度	28	23	51	
	重 度	1	1	2	
病 態	季節性	15	19	34	N.S. (0.3573)
	非季節性	22	14	36	
	不 明	6	6	12	
罹 病 期 間	<1年	9	8	17	N.S. (0.9478)
	<5年	20	17	37	
	5年≤	14	14	28	
合 ²⁾ 併 症	眼	無	36	34	N.S. (0.7599)
		有	7	5	
	全 身	無	27	24	N.S. (1.0000)
		有	16	15	
治 前 療 歴	無	27	26	53	N.S. (0.8183)
	有	16	13	29	
併 ³⁾ 用 薬	無	38	37	75	N.S. (0.4363)
	有	5	2	7	

N.S. ; 有意差なし

1) 最低年齢 5 歳、最高年齢 7 5 歳

2) 合併症の内訳（例数；重複あり）

①眼

疾患名	0.1%群	0.3%群
白内障	1	2
乱視	2	—
周辺部網膜変性	1	—
緑内障	1	—
角膜片雲	1	—
円錐角膜	1	—
眼瞼炎	1	—
弱視	—	1
高血圧性眼底	—	1
調節けいれん	—	1

②全身

疾患名	0.1%群	0.3%群
鼻アレルギー	1 5	1 0
アトピー性皮膚炎	4	3
喘息	2	—
糖尿病	1	—
高血圧	—	1
十二指腸潰瘍	—	1

3) 併用薬の内訳（例数；重複あり）

①眼科用剤

薬剤分類	0.1%群	0.3%群
抗アレルギー薬	—	—
副腎皮質ステロイド薬	1	—
抗菌薬・抗生物質	1	2
その他	1	—

②眼科用剤以外

薬剤分類	0.1%群	0.3%群
抗アレルギー薬	2	—
副腎皮質ステロイド薬	—	—
抗菌薬・抗生物質	—	—
その他	3	—

3) 症状別改善度

症状別改善度（2週）を表ト-8に、症状別改善度（4週・中止時）を表ト-9に示す。

表ト-8 症状別改善度（2週）

症 状		薬剤	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	計	改善率 (%) (「改善」数)	検定 (p 値)
自覚 症状	掻 痒 感	0.1%群	6	17	4	11	2	40	57.5	N.S.
		0.3%群	7	12	10	4	1	34	55.9	(1.0000)
	羞 明	0.1%群	1	8	1	3	1	14	64.3	N.S.
		0.3%群	0	9	4	0	1	14	64.3	(1.0000)
	流 涙	0.1%群	0	8	4	6	3	21	38.1	N.S.
		0.3%群	2	4	3	5	0	14	42.9	(1.0000)
	眼 脂	0.1%群	2	12	7	7	2	30	46.7	N.S.
		0.3%群	0	13	4	4	3	24	54.2	(0.7846)
	異 物 感	0.1%群	2	12	2	5	1	22	63.6	N.S.
		0.3%群	4	5	6	3	2	20	45.0	(0.3523)
	眼 痛	0.1%群	2	4	4	2	1	13	46.2	N.S.
		0.3%群	1	4	5	1	0	11	45.5	(1.0000)
他覚 所見	眼 球 充 血	0.1%群	3	9	5	9	2	28	42.9	N.S.
		0.3%群	2	11	6	4	1	24	54.2	(0.5783)
	結 膜 浮 腫	0.1%群	2	6	1	6	3	18	44.4	N.S.
		0.3%群	2	8	5	3	0	18	55.6	(0.7395)
	眼 充 血	0.1%群	0	12	8	18	0	38	31.6	N.S.
		0.3%群	2	7	12	12	1	34	26.5	(0.7958)
	眼 浮 腫	0.1%群	1	10	6	9	0	26	42.3	N.S.
		0.3%群	1	6	6	8	2	23	30.4	(0.5536)
	角 膜 ろ 胞	0.1%群	0	2	6	20	2	30	6.7	0.3% > 0.1%*
		0.3%群	1	8	5	17	0	31	29.0	(0.0426)
	乳 頭	0.1%群	0	3	7	19	0	29	10.3	N.S.
		0.3%群	0	2	9	12	1	24	8.3	(1.0000)
	角 膜 びらん	0.1%群	0	2	4	5	0	11	18.2	N.S.
		0.3%群	0	1	1	3	3	8	12.5	(1.0000)
	潰 瘍	0.1%群	0	2	0	0	0	2	100.0	—
		0.3%群	0	1	0	0	0	1	100.0	
	輪 部 病 変	0.1%群	0	1	0	5	0	6	16.7	N.S.
		0.3%群	0	1	2	2	0	5	20.0	(1.0000)

*; p<0.05 N.S. ; 有意差なし — ; 計算不能

表トー 9 症状別改善度 (4週・中止時)

症 状		薬剂	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	計	改善率 (%) (「改善」数)	検定 (p 値)	
自覚 症状	掻 痒 感	0.1%群	1 0	2 2	3	6	2	4 3	7 4. 4	N. S.	
		0.3%群	1 0	1 8	5	4	3	4 0	7 0. 0	(0. 8067)	
	羞 明	0.1%群	1	6	3	6	0	1 6	4 3. 8	N. S.	
		0.3%群	1	1 0	4	1	1	1 7	6 4. 7	(0. 3028)	
	流 涙	0.1%群	1	1 0	6	6	2	2 5	4 4. 0	N. S.	
		0.3%群	3	6	3	5	1	1 8	5 0. 0	(0. 7631)	
	眼 脂	0.1%群	3	1 8	4	7	2	3 4	6 1. 8	N. S.	
		0.3%群	1	1 4	6	3	4	2 8	5 3. 6	(0. 6081)	
	異 物 感	0.1%群	3	1 5	2	3	2	2 5	7 2. 0	N. S.	
		0.3%群	5	8	6	2	3	2 4	5 4. 2	(0. 2436)	
眼 痛	0.1%群	3	5	2	2	2	1 4	5 7. 1	N. S.		
	0.3%群	1	4	5	1	0	1 1	4 3. 5	(0. 6951)		
他覚 所見	眼 球	充 血	0.1%群	7	1 0	7	7	2	3 3	5 1. 5	N. S.
			0.3%群	4	1 5	6	3	1	2 9	6 5. 5	(0. 3098)
	結 膜	浮 腫	0.1%群	3	9	2	7	1	2 2	5 4. 6	N. S.
			0.3%群	2	1 1	6	3	0	2 2	5 9. 1	(1. 0000)
		充 血	0.1%群	4	1 5	1 1	1 3	0	4 3	4 4. 2	N. S.
			0.3%群	2	1 3	1 4	1 1	0	4 0	3 7. 5	(0. 6559)
	眼 瞼	浮 腫	0.1%群	1	1 2	6	9	0	2 8	4 6. 4	N. S.
			0.3%群	1	1 0	5	1 2	1	2 9	3 7. 9	(0. 5964)
	結 膜	ろ 胞	0.1%群	0	7	9	1 5	1	3 2	2 1. 9	N. S.
			0.3%群	1	9	1 0	1 4	0	3 4	2 9. 4	(0. 5783)
		乳 頭	0.1%群	0	5	8	1 6	1	3 0	1 6. 7	N. S.
			0.3%群	0	3	8	1 5	1	2 7	1 1. 1	(0. 7089)
	角 膜 病 変	びらん	0.1%群	0	3	4	4	1	1 2	2 5. 0	N. S.
			0.3%群	1	2	1	2	3	9	3 3. 3	(1. 0000)
		潰 瘍	0.1%群	0	1	1	1	0	3	3 3. 3	N. S.
			0.3%群	0	1	0	0	0	1	1 0 0. 0	(1. 0000)
	輪 部 病 変		0.1%群	0	2	0	4	0	6	3 3. 3	N. S.
			0.3%群	1	0	2	2	0	5	2 0. 0	(1. 0000)

N. S. ; 有意差なし

また、春季カタル症例を除いた場合の症状別改善度（2週）を表ト-10に、症状別改善度（4週・中止時）を表ト-11に示す。

表ト-10 <春季カタル症例を除く> 症状別改善度（2週）

症 状		薬剤	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	計	改善率(%) ('改善' 以上)	検定 (p 値)
自 覚 症 状	掻 痒 感	0.1%群	5	15	3	10	2	35	57.1	N.S.
		0.3%群	5	9	8	4	1	27	51.9	(0.7981)
	羞 明	0.1%群	1	6	0	3	0	10	70.0	N.S.
		0.3%群	0	8	1	0	1	10	80.0	(1.0000)
	流 涙	0.1%群	0	8	3	4	3	18	44.4	N.S.
		0.3%群	2	3	2	5	0	12	41.7	(1.0000)
	眼 脂	0.1%群	2	11	5	6	1	25	52.0	N.S.
		0.3%群	0	11	3	3	2	19	57.9	(0.7662)
	異 物 感	0.1%群	1	11	1	5	1	19	63.2	N.S.
		0.3%群	2	4	6	2	0	14	42.9	(0.3041)
他 覚 所 見	眼 球	0.1%群	2	4	3	2	1	12	50.0	N.S.
		0.3%群	1	3	3	1	0	8	50.0	(1.0000)
	充 血	0.1%群	3	8	4	7	2	24	45.8	N.S.
		0.3%群	2	9	4	2	1	18	61.1	(0.3665)
	浮 腫	0.1%群	2	5	1	3	3	14	50.0	N.S.
		0.3%群	2	7	3	1	0	13	69.2	(0.4401)
	充 血	0.1%群	0	11	7	15	0	33	33.3	N.S.
		0.3%群	1	7	10	8	1	27	29.6	(0.7878)
	浮 腫	0.1%群	1	10	4	7	0	22	50.0	N.S.
		0.3%群	1	5	5	4	1	16	37.5	(0.5205)
	ろ 胞	0.1%群	0	2	5	17	2	26	7.7	0.3% > 0.1%*
		0.3%群	1	8	4	12	0	25	36.0	(0.0188)
	乳 頭	0.1%群	0	3	6	15	0	24	12.5	N.S.
		0.3%群	0	2	6	9	0	17	11.8	(1.0000)
	角 膜 病 変	0.1%群	0	2	1	3	0	6	33.3	N.S.
		0.3%群	0	1	0	0	1	2	50.0	(1.0000)
	潰 瘍	0.1%群	0	0	0	0	0	0	—	—
		0.3%群	0	0	0	0	0	0	—	—
	輪 部 病 変	0.1%群	0	1	0	2	0	3	33.3	N.S.
		0.3%群	0	1	0	2	0	3	33.3	(1.0000)

*; p<0.05 N.S. ; 有意差なし — ; 計算不能

表トー１１ ＜春季カタル症例を除く＞ 症状別改善度（４週・中止時）

症 状		薬剤	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	計	改善率(%) (「改善」以上)	検定 (p 値)	
自覚症状	掻 痒 感	0.1%群	9	18	3	5	2	37	73.0	N.S.	
		0.3%群	8	13	4	4	3	32	65.6	(0.6030)	
	羞 明	0.1%群	1	5	1	5	0	12	50.0	N.S.	
		0.3%群	0	8	2	1	1	12	66.7	(0.6802)	
	流 涙	0.1%群	0	9	5	5	1	20	45.0	N.S.	
		0.3%群	2	6	2	5	1	16	50.0	(1.0000)	
	眼 脂	0.1%群	2	15	3	6	2	28	60.7	N.S.	
		0.3%群	1	12	4	2	3	22	59.1	(1.0000)	
	異 物 感	0.1%群	2	14	1	3	1	21	76.2	N.S.	
		0.3%群	3	6	6	1	1	17	52.9	(0.1776)	
眼 痛	0.1%群	3	5	2	2	0	12	66.7	N.S.		
	0.3%群	1	3	3	1	0	8	50.0	(0.6479)		
他覚所見	眼 球	充 血	0.1%群	7	9	5	5	1	27	59.3	N.S.
			0.3%群	3	13	3	2	1	22	72.7	(0.3781)
	結 膜	浮 腫	0.1%群	3	8	1	4	1	17	64.7	N.S.
			0.3%群	2	10	4	1	0	17	70.6	(1.0000)
	眼 瞼	充 血	0.1%群	4	14	9	10	0	37	48.6	N.S.
			0.3%群	1	12	12	7	0	32	40.6	(0.6285)
	結 膜	浮 腫	0.1%群	1	11	4	7	0	23	52.2	N.S.
			0.3%群	1	9	5	6	0	21	47.6	(1.0000)
	ろ 胞	0.1%群	0	6	9	11	1	27	22.2	N.S.	
			0.3%群	1	8	9	10	0	28	32.1	(0.5472)
	乳 頭	0.1%群	0	5	7	11	1	24	20.8	N.S.	
			0.3%群	0	3	5	11	0	19	15.8	(1.0000)
	角 膜 病 変	びらん	0.1%群	0	3	2	2	0	7	42.9	N.S.
			0.3%群	0	1	0	0	1	2	50.0	(1.000)
		潰 瘍	0.1%群	0	0	0	1	0	1	0.0	—
			0.3%群	0	0	0	0	0	0	—	
	輪 部 病 変	0.1%群	0	1	0	2	0	3	33.3	N.S.	
			0.3%群	1	0	0	2	0	3	33.3	(1.0000)

N.S. ; 有意差なし — ; 計算不能

4) 最終全般改善度

最終全般改善度を表ト-12に示す。最終全般改善度において「改善」以上の改善率は0.1%群68.8% (33例/48例)、0.3%群63.8% (30例/47例) であり、両群間に有意差は認められなかった。

表ト-12 最終全般改善度

評価		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	U検定	改善率 (%) (「改善」以上)	χ^2 検定
群	例数									
	(%)									
0.1%群	例数 (%)	7 (14.6)	26 (54.2)	6 (12.5)	6 (12.5)	3 (6.3)	48 (100)	N.S.	33/48 (68.8)	N.S.
0.3%群	例数 (%)	5 (10.6)	25 (53.2)	12 (25.5)	3 (6.4)	2 (4.3)	47 (100)		30/47 (63.8)	

N.S. ; 有意差なし

また、春季カタル症例を除いた場合の最終全般改善度を表ト-13に示す。最終全般改善度において「改善」以上の改善率は0.1%群71.4% (30例/42例)、0.3%群69.2% (27例/39例) であり、両群間に有意差は認められなかった。

表ト-13 <春季カタル症例を除く> 最終全般改善度

評価		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	U検定	改善率 (%) (「改善」以上)	χ^2 検定
群	例数									
	(%)									
0.1%群	例数 (%)	7 (16.7)	23 (54.8)	4 (9.5)	5 (11.9)	3 (7.1)	42 (100)	N.S. (0.6607)	30/42 (71.4)	N.S. (1.0000)
0.3%群	例数 (%)	3 (7.7)	24 (61.5)	8 (20.5)	3 (7.7)	1 (2.6)	39 (100)		27/39 (69.2)	

N.S. ; 有意差なし

5) 概括安全度

概括安全度を表ト-14に示す。概括安全度において「副作用なし」の安全率は、0.1%群95.9% (47例/49例)、0.3%群91.7% (44例/48例) であり、両群間に有意差は認められなかった。

表ト-14 概括安全度

評価		副作用なし	副作用あり				合計	安全率 (%) (「副作用なし」)	U検定
			継続投与	減量・休薬	投与中止	投与中止・要処置			
群	例数								
	(%)								
0.1%群	例数 (%)	47 (95.9)	2 (4.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	49 (100)	47/49 (95.9)	N.S.
0.3%群	例数 (%)	44 (91.7)	3 (6.3)	0 (0)	1 ¹⁾ (2.1)	0 (0)	48 (100)	44/48 (91.7)	

N.S. ; 有意差なし

1) 「頭痛・不眠」(関連不明)

また、春季カタル症例を除いた場合の概括安全度を表ト-15に示す。概括安全度において「副作用なし」の安全率は、0.1%群95.3% (41例/43例)、0.3%群89.7% (35例/39例) であり、両群間に有意差は認められなかった。

表ト-15 <春季カタル症例を除く> 概括安全度

群 \ 評価		副作用なし	副作用あり				合計	安全率 (%) ('副作用なし')	U検定
			継続投与	減量・休薬	投与中止	投与中止・要処置			
0.1%群	例数 (%)	41 (95.3)	2 (4.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	43 (100)	41/43 (95.3)	N.S. (0.3233)
0.3%群	例数 (%)	35 (89.7)	3 (7.7)	0 (0)	1 ¹⁾ (2.6)	0 (0)	39 (100)	35/39 (89.7)	

N.S. ; 有意差なし

1) 「頭痛・不眠」(関連不明)

6) 有用度

有用度を表ト-16に示す。有用度において「有用」以上の有用率は0.1%群68.8% (33例/48例)、0.3%群59.6% (28例/47例) であり、両群間に有意差は認められなかった。

表ト-16 有用度

群 \ 評価		極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	好ましくない	合計	U検定	有用率 (%) ('有用'以上)	χ ² 検定
0.1%群	例数 (%)	6 (12.5)	27 (56.3)	6 (12.5)	9 (18.8)	0 (0)	48 (100)	N.S.	33/48 (68.8)	N.S.
0.3%群	例数 (%)	5 (10.6)	23 (48.9)	14 (29.8)	5 (10.6)	0 (0)	47 (100)		28/47 (59.6)	

N.S. ; 有意差なし

また、春季カタル症例を除いた場合の有用度を表ト-17に示す。有用度において「有用」以上の有用率は0.1%群71.4% (30例/42例)、0.3%群64.1% (25例/39例) であり、両群間に有意差は認められなかった。

表ト-17 <春季カタル症例を除く> 有用度

群 \ 評価		極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	好ましくない	合計	U検定	有用率 (%) ('有用'以上)	χ ² 検定
0.1%群	例数 (%)	6 (14.3)	24 (57.1)	4 (9.5)	8 (19.0)	0 (0)	42 (100)	N.S. (0.5417)	30/42 (71.4)	N.S. (0.6343)
0.3%群	例数 (%)	3 (7.7)	22 (56.4)	10 (25.6)	4 (10.3)	0 (0)	39 (100)		25/39 (64.1)	

N.S. ; 有意差なし

7) 副作用

副作用の内訳を表ト-18に示す。副作用は0.1%群2例(4.1%)、0.3%群4例(8.3%)に認められ、その主なものは眼刺激症状であった。なお、臨床検査は解析対象例数97例中68例(実施率70.1%)に実施され、異常変動は認められなかった。

表ト-18 副作用

群		0.1%群				0.3%群			
項目									
安全性評価対象例数		49例 ¹⁾				48例 ²⁾			
因果関係※		1～3	5	計	4	1～3	5	計	4
副作用発現例数		2	0	2	0	3	1	4	0
副作用発現率(%)		4.1	0	4.1	0	6.3	2.1	8.3	0
副作用発現件数		3	0	3	0	3	2	5	0
副作用の内訳(件)	刺激感	1	0	1	0	0	0	0	0
	結膜浮腫	1	0	1	0	0	0	0	0
	しみる感じ	1	0	1	0	2	0	2	0
	かゆみ	0	0	0	0	1	0	1	0
	頭痛	0	0	0	0	0	1 ³⁾	1	0
	不眠	0	0	0	0	0	1 ³⁾	1	0

※ 1. 関連あり 2. 関連あるらしい 3. 関連ないらしい 4. 関連なし 5. 関連不明

1) 春季カタル症例6例を含む。

2) 春季カタル症例9例を含む。

3) 投与中止例(「頭痛・不眠」)

本症例は投薬開始8日目より軽度の頭痛・不眠を訴え、アレルギー性結膜炎症状の消失のためもあり、10日目より治験薬の投薬を患者の判断で中止した。中止後頭痛・不眠症状は消失したが、本剤との関連は不明と判定された。

以上の結果より、WP-871点眼液はアレルギー性結膜炎及び春季カタルに対し、有効性、安全性から判断し臨床的に有用な薬剤と考えられた。また、0.1%及び0.3%点眼液の有効性、安全性に有意差は認められず、0.1%において十分な効果が認められていることが推定されること、また副作用の発現も0.1%群の方が少ないことから、WP-871点眼液の濃度は0.3%より0.1%が望ましいと考えられた。本剤の臨床至適濃度を検討するにあたっては、0.1%及び0.1%より低濃度との有効性の比較が必要であると考えられた。

(3) 後期第Ⅱ相試験

本剤のアレルギー性結膜炎（花粉症を含む）及び春季カタルに対する至適濃度を検討する目的で、大学眼科他計30施設（治験総括医師：大学 教室）において後期第Ⅱ相試験を行った。試験方法の概略を表ト-19に示す。

表ト-19 後期第Ⅱ相試験の方法（1）

項 目	内 容
治験の目的	WP-871点眼液のアレルギー性結膜炎（花粉症を含む）及び春季カタルに対する至適濃度を検討する。
試験の種類及び遵守状況	封筒法による群間比較（2群） 1）封筒法で実施した理由 類薬において、用量設定試験は封筒法や順番法で実施されていることを踏まえ、無作為割り付けによる封筒法を採用した。 2）封筒法の遵守状況 治験対象となった163例中3例に封筒法遵守の違反があった。 3例中2例はアレルギー検査（RAST検査）の結果を待って症例を組み入れたため、また1例は封筒の誤開封（後の組番を先に割り付けた）のため、いずれも投薬順違反となったものであった。
対象疾患	1. 対象疾患：アレルギー性結膜炎（花粉症を含む）及び軽度の春季カタル 2. 選択基準：アレルギー性結膜炎（花粉症を含む）及び軽度の春季カタルと診断される患者のうち、I型アレルギーの関与が明らかな患者 3. 除外基準：① 薬効の判定に支障をきたす他の眼疾患（緑内障、感染性結膜炎等）を併発している患者。 ② 副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の継続投与が避けられない患者。 ③ 治験開始前1週間以内に副腎皮質ステロイド薬（点眼）あるいは2週間以内に副腎皮質ステロイド薬（内服・注射）による治療の既往がある患者。 ④ 減感作療法、非特異的変調療法を実施中の患者。 ⑤ 妊婦、授乳婦又は妊娠の可能性のある患者。 ⑥ 自覚症状の把握ができない就学以前の患者。 ⑦ その他、治験担当医師が不適と判断した患者

表ト-19 後期第Ⅱ相試験の方法(2)

項 目	内 容
投与例数	0.01%群 80例、 0.1%群 83例 合計163例 <目標症例数とその設定根拠> 各群80例、合計160例。 前相までの臨床試験における成績を考慮し、本疾患に対する各製剤間の有効率の差の有意性を検出するために必要と考えられる症例数として設定した。* * (補足) 前期第Ⅱ相試験の0.1%群の改善率(68.8%)、及び類薬の報告(内田ら：眼科臨床医報79:1024, 1985.)におけるプラセボ点眼投与4週後の改善率(42.9%)より、0.1%、0.01%の改善率を各々70%、50%と見積もると、通常の検定で有意差を検出するのに必要な例数は、$\alpha=0.05$, $\beta=0.20$で1群74例となる。
使用薬剤	0.01%及び0.1%WP-871点眼液
用法・用量	1回1滴、1日4回(朝、昼、夕、夜)点眼
投与期間及びwash out期間	原則として28日間 薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤を使用している患者は、治験開始前に原則として下記のwash out期間を設けることとし、wash out期間中は人工涙液型点眼液を投与する。 ・ 副腎皮質ステロイド薬(点眼)……………7日間以上 ・ 副腎皮質ステロイド薬(内服・注射)……………14日間以上 ・ 血管収縮薬(点眼)……………7日間以上 ・ 抗ヒスタミン薬……………7日間以上 ・ 抗アレルギー薬……………7日間以上 ・ その他薬効評価に影響を及ぼすと……………7日間以上 考えられる薬剤
併用薬及び併用療法	治験中、副腎皮質ステロイド薬(点眼・内服・注射)、血管収縮薬(点眼)、抗ヒスタミン薬、他の抗アレルギー薬及びその他薬効に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用は行わないこととする。
検査・観察項目	患者背景、アレルギー検査、眼科検査、自覚症状、他覚所見、点眼状況、薬剤併用状況、臨床検査、副作用

表トー 19 後期第Ⅱ相試験の方法 (3)

項 目	内 容						
検査・観察時期	○：必須 △：可能なら実施						
	時 期 項 目	治験薬 投与前	投 与 3 日目	投 与 7 日目	投 与 14 日目	投 与 21 日目	投与28日目・ 終了・中止時
	患 者 背 景	○					
	アレルギー検査	○※1					△※2
	眼 科 検 査	○					○
	自 覚 症 状	○	○	○	○	○	○
	他 覚 所 見	○	○	○	○	○	○
	点 眼 状 況		○	○	○	○	○
	薬剤併用状況		(治 験 薬 投 与 期 間 中)				
	臨 床 検 査	△					△
	副 作 用		(治 験 薬 投 与 期 間 中)				
※1：結膜擦過標本中好酸球、皮内反応、スクラッチ、RASTの内、いずれか 1項目以上の検査を行う。 ※2：結膜擦過標本中好酸球のみ可能なら実施する。							
評価方法（項目）及び 評価基準	（判定対象眼）改善度については、治験開始時の重症度が重い方の眼を評価の対象とする。但し、治験開始時の重症度が左右眼同程度の場合は右眼とする。副作用の有無及び概括安全度については投与眼を評価の対象とする。 症状別改善度：治験2週目及び終了時に、自覚症状、他覚所見の重症度を試験開始時と比較して①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不変 ⑤悪化 ⑥症状なし の6段階で判定する。 最終全般改善度：治験終了時に、自覚症状、他覚所見の症状別改善度の経過を総合的に勘案し、①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不変 ⑤悪化 の5段階で判定する。 概括安全度：治験期間中に発現した副作用及び臨床検査値異常変動を総合的に勘案し、①副作用なし ②副作用あり、治験薬は継続投与 ③副作用のため治験薬を減量または休薬 ④副作用のため治験薬の投与を中止（処置は不要） ⑤副作用のため治験薬の投与を中止し、処置を要した の5段階で判定する。 有用度：治験終了時に、最終全般改善度及び概括安全度を勘案し、①極めて有用②有用 ③やや有用 ④有用とは思われない ⑤好ましくない の5段階で判定する。						

表トー 1 9 後期第Ⅱ相試験の方法 (4)

項 目	内 容
検定方法	解析項目に応じ、 χ^2 検定、Fisherの直接確率検定、Mann-WhitneyのU検定、Wilcoxon 1 標本検定を用いる。
治験総括医師	大学 教室 教授
コントローラー	大学病院 教室 教授
代表施設名及び施設数	大学 眼科 他計 3 0 施設
治験期間	平成 3 年 4 月～平成 4 年 5 月

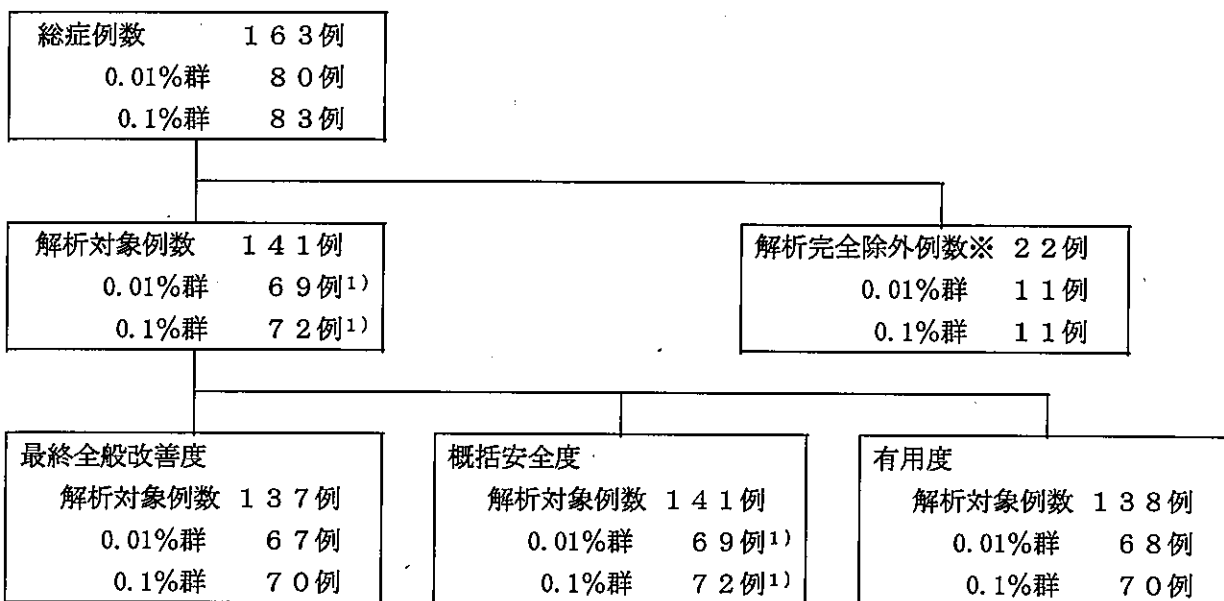
[用法・用量の設定根拠]

本試験においては、前期第Ⅱ相試験にて有用性の確認された0.1%製剤と、実験的アレルギー性結膜炎における最小有効濃度と考えられた0.01%製剤を用いた。また、用法は前期第Ⅱ相試験と同様に設定した。

申請後に臨床試験成績を見直した結果、春季カタルについては本薬の有効性が確認できないことから、申請効能より除外することとした。このため、以下に記載する後期第Ⅱ相試験の成績では、春季カタル症例を含めた成績と春季カタル症例を除いた成績を併記した。

1) 症例の内訳

症例の内訳を図トー2に、不採用症例の内訳を表トー20に示す。



※ 最終全般改善度、概括安全度、有用度の3項目すべてについて除外した例数のことである。

¹⁾ 春季カタル症例1例を含む。

図トー2 症例の内訳

表トー 20 不採用症例の内訳とその理由

理由		群	0.01%群	0.1%群	最終全般 改善度	概 括 安 全 度	有 用 度
選択基準違反（重度の春季カタル）			1 例	1 例	×	○	×
Wash out不足			—	2 例	×	×	×
併用薬違反			2 例	1 例	×	×	×
Wash out不足及び併用薬違反			1 例	2 例	×	×	×
点眼不良 ¹⁾			2 例	2 例	×	×	×
中 止	2 日目（副作用発現のため）		1 例 ²⁾	—	×	○	○
	8 日目（涙嚢炎のため）・評価不能		—	1 例	×	○	×
	7 日目・中止日の観察なし		—	1 例	×	×	×
	3 日目（患者の申し出による）		1 例 ³⁾	—	×	×	×
脱 落	2 日目		1 例	—	×	×	×
	4 日目		1 例	—	×	×	×
	5 日目		1 例	—	×	×	×
	6 日目		—	1 例	×	×	×
	初回以降来院せず		2 例 ⁴⁾	2 例 ⁴⁾	×	×	×

1) 点眼不良症例の採否の基準

2) 副作用のため治験薬の投与を中止（要処置）：「眼瞼・結膜浮腫」（関連不明）

3) 投薬開始 3 日目、充血が改善しないため患者の申し出により中止（同意は本人より文書で取得）。

4) いずれも電話又はハガキにて連絡を試みたが確認できなかった。

2) 患者背景

患者の背景を表ト-21に、また春季カタル症例を除いた場合の患者の背景を表ト-22に示す。

表ト-21 患者背景 (概括安全度解析対象症例)

群 背景因子		0.01%群 (69例)	0.1%群 (72例)	合 計 (141例)	検定 (p 値)
性 別	男	16	27	43	# (0.0705)
	女	53	45	98	
年 ¹⁾ 齢	≤19歳	7	10	17	# (0.1360)
	≤39歳	45	35	80	
	40歳≤	17	27	44	
診 断 名	アレルギー性結膜炎	58	56	114	N.S. (0.6152)
	花粉症	10	15	25	
	春季カタル	1	1	2	
重 症 度	軽 度	37	30	67	N.S. (0.3642)
	中等度	29	38	67	
	重 度	3	4	7	
病 態	季節性	30	36	66	N.S. (0.7395)
	非季節性	28	26	54	
	不 明	11	10	21	
罹 病 期 間	<1年	15	17	32	N.S. (0.4880)
	<5年	25	22	47	
	5年≤	24	31	55	
	不 明	5	2	7	
合 ²⁾ 併 症	眼	無	62	63	N.S. (0.7923)
		有	7	9	
	全 身	無	42	40	N.S. (0.5322)
		有	27	31	
		不明	0	1	
治 前 療 歴	無	54	60	114	N.S. (0.5229)
	有	15	12	27	
併 ³⁾ 用 薬	無	67	66	133	N.S. (0.2757)
	有	2	6	8	

; p<0.15 N.S. ; 有意差なし

1) 最低年齢6歳、最高年齢73歳

2) 合併症の内訳（例数；重複あり）

①眼

疾患名	0.01%群	0.1%群
白内障	4	4
角膜白斑	1	—
視神経乳頭炎	1	—
老人性黄斑変性	1	—
ぶどう膜炎	1	—
糖尿病性網膜症	1	—
緑内障	1	—
結膜結石	—	1
鼻涙管閉塞	—	1
網膜周辺変性	—	1
滲出性網膜炎	—	1
網膜裂孔	—	1
角膜潰瘍	—	1
コーツ病	—	1
不同性弱視	—	1

②全身

疾患名	0.01%群	0.1%群
鼻アレルギー	20	20
アトピー性皮膚炎	8	6
糖尿病	2	—
高血圧	—	3
慢性膀胱炎	—	1
喘息	—	1
痛風	—	1
副鼻腔炎	—	1
不明	—	1

3) 併用薬の内訳（例数；重複あり）

①眼科用剤

薬剤分類	0.01%群	0.1%群
抗アレルギー薬	—	—
副腎皮質ステロイド薬	—	1
抗菌薬・抗生物質	—	3
その他	1	1

②眼科用剤以外

薬剤分類	0.01%群	0.1%群
抗アレルギー薬	1	—
副腎皮質ステロイド薬	—	—
抗菌薬・抗生物質	—	—
その他	3	5

表ト-22 <春季カタル症例を除く> 患者背景 (概括安全度解析対象症例)

背景因子		0.01%群 (68例)	0.1%群 (71例)	合計 (139例)	検定 (p値)
性別	男	15	26	41	# (0.0657)
	女	53	45	98	
年 ¹⁾ 齢	≤19歳	6	9	15	# (0.1313)
	≤39歳	45	35	80	
	40歳≤	17	27	44	
診断名	アレルギー性結膜炎	58	56	114	N.S. (0.3807)
	花粉症	10	15	25	
重症度	軽度	37	30	67	N.S. (0.3541)
	中等度	29	38	67	
	重度	2	3	5	
病態	季節性	30	36	66	N.S. (0.7388)
	非季節性	27	25	52	
	不明	11	10	21	
罹病期間	<1年	15	17	32	N.S. (0.4866)
	<5年	24	21	45	
	5年≤	24	31	55	
	不明	5	2	7	
合 ²⁾ 併症	眼	無	61	62	N.S. (0.7922)
		有	7	9	
	全身	無	42	40	N.S. (0.5299)
		有	26	30	
		不明	0	1	
治療歴	無	54	60	114	N.S. (0.5102)
	有	14	11	25	
併 ³⁾ 用薬	無	66	65	131	N.S. (0.2755)
	有	2	6	8	

; p<0.15 N.S. ; 有意差なし

1) 最低年齢 7 歳、最高年齢 73 歳

2) 合併症の内訳（例数；重複あり）

①眼

疾患名	0.01%群	0.1%群
白内障	4	4
角膜白斑	1	—
視神経乳頭炎	1	—
老人性黄斑変性	1	—
ぶどう膜炎	1	—
糖尿病性網膜症	1	—
緑内障	1	—
結膜結石	—	1
鼻涙管閉塞	—	1
網膜周辺変性	—	1
滲出性網膜炎	—	1
網膜裂孔	—	1
角膜潰瘍	—	1
コーツ病	—	1
不同性弱視	—	1

②全身

疾患名	0.01%群	0.1%群
鼻アレルギー	20	20
アトピー性皮膚炎	7	5
糖尿病	2	—
高血圧	—	3
慢性肺炎	—	1
喘息	—	1
痛風	—	1
副鼻腔炎	—	1
不明	—	1

3) 併用薬の内訳（例数；重複あり）

①眼科用剤

薬剤分類	0.01%群	0.1%群
抗アレルギー薬	—	—
副腎皮質ステロイド薬	—	1
抗菌薬・抗生物質	—	3
その他	1	1

②眼科用剤以外

薬剤分類	0.01%群	0.1%群
抗アレルギー薬	1	—
副腎皮質ステロイド薬	—	—
抗菌薬・抗生物質	—	—
その他	3	5

3) 症状別改善度

症状別改善度（2週）を表ト-23に、症状別改善度（4週・中止時）を表ト-24に示す。

なお、春季カタル症例は改善度解析対象症例に含まれていない。

表ト-23 症状別改善度（2週）

症 状		薬剤	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	計	改善率 (%) ('改善'対)	検定 (p 値)
自 覚 症 状	掻 痒 感	0.01%群	5	20	9	15	5	54	46.3	N.S.
		0.1%群	8	14	17	15	3	57	38.6	(0.4467)
	羞 明	0.01%群	1	6	1	4	0	12	58.3	N.S.
		0.1%群	0	5	2	1	0	8	62.5	(1.0000)
	流 涙	0.01%群	0	9	4	6	0	19	47.4	N.S.
		0.1%群	1	11	4	4	2	22	54.6	(0.7579)
	眼 脂	0.01%群	0	8	4	9	4	25	32.0	N.S.
		0.1%群	1	9	3	13	1	27	37.0	(0.7756)
	異 物 感	0.01%群	2	10	2	12	2	28	42.9	N.S.
		0.1%群	0	6	8	10	0	24	25.0	(0.2452)
	眼 痛	0.01%群	1	3	0	4	0	8	50.0	N.S.
		0.1%群	0	2	2	4	0	8	25.0	(0.6084)
他 覚 所 見	眼 球 充 血	0.01%群	4	7	5	17	3	36	30.6	N.S.
		0.1%群	0	12	10	16	2	40	30.0	(1.0000)
	結 膜 浮 腫	0.01%群	1	4	2	5	1	13	38.5	N.S.
		0.1%群	1	7	2	12	2	24	33.3	(1.0000)
	眼 充 血	0.01%群	3	7	11	27	2	50	20.0	N.S.
		0.1%群	1	10	15	23	3	52	21.2	(1.0000)
	眼 浮 腫	0.01%群	1	4	6	19	3	33	15.2	N.S.
		0.1%群	0	7	5	20	2	34	20.6	(0.7516)
	結 膜 乳 頭	0.01%群	2	4	5	21	5	37	16.2	N.S.
		0.1%群	2	7	6	33	0	48	18.8	(1.0000)
	角 膜 病 変	0.01%群	1	3	3	28	2	37	10.8	N.S.
		0.1%群	2	3	1	26	0	32	15.6	(0.7234)
	びらん	0.01%群	0	1	0	2	0	3	33.3	N.S.
		0.1%群	1	0	1	1	1	4	25.0	(1.0000)
	潰瘍	0.01%群	0	0	0	0	0	0	—	—
		0.1%群	0	0	0	0	0	0	—	—
	輪 部 病 変	0.01%群	0	1	0	0	2	3	33.3	N.S.
		0.1%群	0	0	0	1	0	1	0.0	(1.0000)

N.S. ; 有意差なし — ; 計算不能

表トー 2 4 症状別改善度 (4週・中止時)

症 状		薬剤	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	計	改善率 (%) (「改善」数)	検定 (p 値)	
自覚 症状	掻 痒 感	0.01%群	1 1	2 2	1 2	1 6	4	6 5	5 0. 8	N. S.	
		0.1%群	2 0	2 1	1 6	1 1	2	7 0	5 8. 6	(0.3908)	
	羞 明	0.01%群	1	7	3	4	1	1 6	5 0. 0	N. S.	
		0.1%群	1	8	3	1	0	1 3	6 9. 2	(0.4515)	
	流 涙	0.01%群	1	1 0	4	6	0	2 1	5 2. 4	N. S.	
		0.1%群	2	1 3	6	6	0	2 7	5 5. 6	(1.0000)	
	眼 脂	0.01%群	1	1 1	4	1 1	6	3 3	3 6. 4	N. S.	
		0.1%群	1	1 7	6	1 0	1	3 5	5 1. 4	(0.2323)	
	異 物 感	0.01%群	4	1 1	2	1 6	2	3 5	4 2. 9	N. S.	
		0.1%群	2	1 7	9	6	0	3 4	5 5. 9	(0.3391)	
	眼 痛	0.01%群	1	5	1	4	0	1 1	5 4. 6	N. S.	
		0.1%群	0	5	1	5	0	1 1	4 5. 5	(1.0000)	
他覚 所 見	眼 球 結 膜	充 血	0.01%群	5	1 1	7	2 0	1	4 4	3 6. 4	N. S.
			0.1%群	3	2 2	1 1	1 1	2	4 9	5 1. 0	(0.2097)
		浮 腫	0.01%群	1	8	1	8	1	1 9	4 7. 4	N. S.
			0.1%群	2	1 4	5	8	2	3 1	5 1. 6	(1.0000)
	眼 瞼 結 膜	充 血	0.01%群	6	1 2	1 0	3 2	1	6 1	2 9. 5	N. S.
			0.1%群	4	1 9	1 9	2 0	0	6 2	3 7. 1	(0.4454)
		浮 腫	0.01%群	2	9	4	2 1	1	3 7	2 9. 7	N. S.
			0.1%群	2	1 5	1 0	1 4	1	4 2	4 0. 5	(0.3541)
		ろ 胞	0.01%群	4	7	5	2 9	3	4 8	2 2. 9	N. S.
			0.1%群	3	9	1 2	3 3	0	5 7	2 1. 1	(0.8180)
		乳 頭	0.01%群	4	5	3	3 0	1	4 3	2 0. 9	N. S.
			0.1%群	3	3	5	2 6	0	3 7	1 6. 2	(0.7750)
	角 膜 病 変	びらん	0.01%群	0	1	0	3	1	5	2 0. 0	N. S.
			0.1%群	1	1	1	2	1	6	3 3. 3	(1.0000)
		潰 瘍	0.01%群	0	0	0	0	0	0	—	—
			0.1%群	0	0	0	0	0	0	—	
	輪 部 病 変		0.01%群	0	2	0	1	1	4	5 0. 0	N. S.
			0.1%群	0	0	0	1	2	3	0. 0	(0.4286)

N. S. ; 有意差なし — ; 計算不能

4) 最終全般改善度

最終全般改善度を表ト-25に示す。最終全般改善度において「改善」以上の改善率は0.01%群40.3% (27例/67例)、0.1%群68.6% (48例/70例)であり、0.1%群は0.01%群に比し、有意 (χ^2 検定, $p<0.01$) に優れていた。

なお患者背景において、「性別」で両群の分布に偏りが認められたため (最終全般改善度解析対象症例において $p=0.065$)、この偏りが最終全般改善度に及ぼす影響について検討した。その結果、Breslow-Day検定により有意差は認められず、交互作用はないと考えられた。よって、Mantel-Haenszel法により調整を行ったところ、評価に影響がないことが確認された。

表ト-25 最終全般改善度

群	評価	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	U検定 (p値)	改善率 (%) (「改善」以上)	χ^2 検定 (p値)
0.01%群	例数 (%)	7 (10.4)	20 (29.9)	28 (41.8)	10 (14.9)	2 (3.0)	67 (100)	0.1% > 0.01% ** (0.0011)	27/67 (40.3)	0.1% > 0.01% ** (0.0011)
0.1%群	例数 (%)	9 (12.9)	39 (55.7)	20 (28.6)	2 (2.9)	0 (0)	70 (100)		48/70 (68.6)	

** ; $p<0.01$

春季カタル症例は、最終全般改善度解析対象症例に含まれていない。

5) 概括安全度

概括安全度を表ト-26に示す。概括安全度において「副作用なし」の安全率は、0.01%群95.7% (66例/69例)、0.1%群98.6% (71例/72例)であり、両群間に有意差は認められなかった。

表ト-26 概括安全度

群	評価	副作用なし	副作用あり				合計	安全率 (%) (「副作用なし」)	U検定
			継続投与	減量・休薬	投与中止	投与中止・要処置			
0.01%群	例数 (%)	66 (95.7)	2 (2.9)	0 (0)	0 (0)	1 ¹⁾ (1.4)	69 (100)	66/69 (95.7)	N.S.
0.1%群	例数 (%)	71 (98.6)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	72 (100)	71/72 (98.6)	

N.S. ; 有意差なし

1) 「眼瞼・結膜浮腫」 (関連不明)

また、春季カタル症例を除いた場合の概括安全度を表ト-27に示す。概括安全度において「副作用なし」の安全率は、0.01%群95.6%（65例／68例）、0.1%群98.6%（70例／71例）であり、両群間に有意差は認められなかった。

表ト-27 <春季カタル症例を除く> 概括安全度

評 価 群		副作用 なし	副 作 用 あ り				合 計	安全率 (%) ('副作用なし)	U検定
			継 続 投 与	減量・ 休薬	投 与 中 止	投与中止 ・要処置			
0.01%群	例数 (%)	65 (95.6)	2 (2.9)	0 (0)	0 (0)	1 ¹⁾ (1.5)	68 (100)	65/68 (95.6)	N.S. (0.2882)
0.1%群	例数 (%)	70 (98.6)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	71 (100)	70/71 (98.6)	

N.S. ; 有意差なし

1) 「眼瞼・結膜浮腫」(関連不明)

6) 有用度

有用度を表ト-28に示す。有用度において「有用」以上の有用率は0.01%群39.7%（27例／68例）、0.1%群68.6%（48例／70例）であり、0.1%群は0.01%群に比し、有意（ χ^2 検定, $p<0.01$ ）に優れていた。

表ト-28 有用度

評 価 群		極めて 有 用	有 用	や や 有 用	有用と は思わ れない	好まし くない	合 計	U検定 (p値)	有用率 (%) ('有用'以上)	χ^2 検定 (p値)
0.01%群	例数 (%)	7 (10.3)	20 (29.4)	26 (38.2)	12 (17.2)	3 (4.4)	68 (100)	0.1%> 0.01% *** (0.0005)	27/68 (39.7)	0.1%> 0.01% ** (0.0011)
0.1%群	例数 (%)	9 (12.9)	39 (55.7)	20 (28.6)	2 (2.9)	0 (0)	70 (100)		48/70 (68.6)	

** ; $p<0.01$ *** ; $p<0.001$

春季カタル症例は、有用度解析対象症例に含まれていない。

7) 副作用

副作用の内訳を表ト-29に示す。副作用は0.01%群3例(4.3%)、0.1%群1例(1.4%)に認められ、その主なものは眼刺激症状であった。なお、「眼瞼浮腫」及び「結膜浮腫」を認めた1例についてはWP-871点眼液及び基剤に対する過敏性を検討するためパッチテストを実施したが、いずれも陰性であった。

また、臨床検査は解析対象例数141例中44例(実施率31.2%)に実施され、白血球数(0.01%群1例1件)、GOT及びGPT(0.01%群1例2件)計2例3件に異常変動(白血球数:増加、GOT・GPT:上昇)が認められたが、治験薬との因果関係は白血球数が「関連ないらしい」であり、GOT及びGPTが「関連なし」であった。

表ト-29 副作用

群		0.01%群				0.1%群			
項目		69例 ¹⁾				72例 ¹⁾			
安全性評価対象例数									
因果関係※		1～3	5	計	4	1～3	5	計	4
副作用発現例数		2	1	3	0	1	0	1	0
副作用発現率(%)		2.9	1.4	4.3	0	1.4	0	1.4	0
副作用発現件数		2	2	4	0	1	0	1	0
副作用の内訳 (件)	眼瞼浮腫	0	1 ²⁾	1	0	0	0	0	0
	結膜浮腫	0	1 ²⁾	1	0	0	0	0	0
	しみる感じ	1	0	1	0	0	0	0	0
	角膜びらん	1	0	1	0	0	0	0	0
	異物感	0	0	0	0	1	0	1	0

※ 1. 関連あり 2. 関連あるらしい 3. 関連ないらしい 4. 関連なし 5. 関連不明

1) 春季カタル症例1例を含む。

2) 投与中止・要処置

以上の結果より、WP-871 0.1%点眼液は0.01%点眼液よりも高い有効性を示し、また安全性においていずれの用量群においても臨床上問題がなかったことより、本剤の至適濃度は0.1%と結論した。

(4) 第Ⅲ相比較試験

本剤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検討する目的で、大学眼科他計36施設（治験総括医師：大学教室）にてDSCG点眼液（

）を対照とした二重盲検比較試験を行った。

なお、有効性については同等性（非劣性）検定を行った。

試験方法の概略を表ト-30に示す。

表ト-30 第Ⅲ相比較試験の方法（1）

項 目	内 容
治験の目的	WP-871点眼液のアレルギー性結膜炎及び春季カタルに対する有効性、安全性及び有用性についてDSCG点眼液を対照薬として、二重盲検群間比較法により検討する。
試験の種類	二重盲検群間比較（2群）
対象疾患	1. 対象疾患：アレルギー性結膜炎及び春季カタル 2. 選択基準：アレルギー性結膜炎及び春季カタルと診断される患者のうち、I型アレルギーの関与が明らかな患者 3. 除外基準： ① コンタクトレンズ装用者。 ② 接触アレルギーと診断される患者、またはそれを合併する患者。 ③ 薬効の判定に支障をきたす他の眼疾患（緑内障、感染性結膜炎等）を併発している患者。 ④ 副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の継続投与が避けられない患者。 ⑤ 治験開始前1週間以内に副腎皮質ステロイド薬（点眼）あるいは2週間以内に副腎皮質ステロイド薬（内服・注射）による治療の既往がある患者。 ⑥ 減感作療法、非特異的変調療法を実施中の患者。 ⑦ 妊婦、授乳婦又は妊娠の可能性のある患者。 ⑧ 自覚症状の把握ができない就学以前の患者。 ⑨ その他、治験担当医師が不適と判断した患者。
投与例数	0.1%WP-871点眼液投与群（以下W群）98例、2%DSCG点眼液投与群（以下D群）103例、合計201例
症例数設定根拠	目標症例数各群100例、合計200例 臨床実施可能な最大の症例数として設定した。 なお、被験薬の有効率を70%、対照薬を60%と見積もり10%上乗せの同等性検定を行う場合$\alpha=0.05$で$(1-\beta)$は0.9となる。

表ト-30 第Ⅲ相比較試験の方法(2)

項 目	内 容																																																																						
使用薬剤	被験薬 0.1%WP－871点眼液：1mL中WP－871 1mg（無水物として）含有する無色透明の水性点眼液 対照薬 2%DSCG点眼液：1mL中disodium cromoglycate 20mg含有する無色透明の水性点眼液																																																																						
用法・用量	1回1～2滴、1日4回（朝、昼、夕、就寝前）点眼																																																																						
投与期間及びwash out期間	原則として28日間 薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤を使用している患者は、治験開始前に原則として下記のwash out期間を設けることとし、wash out期間中は人工涙液型点眼液を投与する。 ・副腎皮質ステロイド薬（点眼）……………7日間以上 ・副腎皮質ステロイド薬（内服・注射）……………14日間以上 ・血管収縮薬（点眼）……………7日間以上 ・抗ヒスタミン薬……………7日間以上 ・抗アレルギー薬……………7日間以上 ・その他薬効評価に影響を及ぼすと……………7日間以上考えられる薬剤																																																																						
併用薬及び併用療法	治験中、副腎皮質ステロイド薬（点眼・内服・注射）、血管収縮薬（点眼）、抗ヒスタミン薬、他の抗アレルギー薬及びその他薬効に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用は行わないこととする。																																																																						
検査・観察項目	患者背景、アレルギー検査、眼科検査、自覚症状、他覚所見、点眼状況、薬剤併用状況、臨床検査、副作用																																																																						
検査・観察時期	○：必須 △：可能なら実施 <table><tr><th>項 目 \ 時 期</th><th>治験薬投与前</th><th>投 与 3 日 目</th><th>投 与 7 日 目</th><th>投 与 14 日 目</th><th>投 与 21 日 目</th><th>投与28日目・終了・中止時</th></tr><tr><td>患 者 背 景</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>アレルギー検査</td><td>○※1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>△※2</td></tr><tr><td>眼 科 検 査</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>自 覚 症 状</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>他 覚 所 見</td><td>○</td><td>△</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>点 眼 状 況</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>薬剤併用状況</td><td></td><td colspan="5">（ 治 験 薬 投 与 期 間 中 ）</td></tr><tr><td>臨 床 検 査</td><td>△</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>△</td></tr><tr><td>副 作 用</td><td></td><td colspan="5">（ 治 験 薬 投 与 期 間 中 ）</td></tr></table> ※1：結膜擦過標本中好酸球、皮内反応、スクラッチ、RASTの内、いずれか1項目以上の検査を行う。 ※2：結膜擦過標本中好酸球のみ可能なら実施する。	項 目 \ 時 期	治験薬投与前	投 与 3 日 目	投 与 7 日 目	投 与 14 日 目	投 与 21 日 目	投与28日目・終了・中止時	患 者 背 景	○						アレルギー検査	○※1					△※2	眼 科 検 査	○					○	自 覚 症 状	○	○	○	○	○	○	他 覚 所 見	○	△	○	○	○	○	点 眼 状 況		○	○	○	○	○	薬剤併用状況		（ 治 験 薬 投 与 期 間 中 ）					臨 床 検 査	△					△	副 作 用		（ 治 験 薬 投 与 期 間 中 ）				
項 目 \ 時 期	治験薬投与前	投 与 3 日 目	投 与 7 日 目	投 与 14 日 目	投 与 21 日 目	投与28日目・終了・中止時																																																																	
患 者 背 景	○																																																																						
アレルギー検査	○※1					△※2																																																																	
眼 科 検 査	○					○																																																																	
自 覚 症 状	○	○	○	○	○	○																																																																	
他 覚 所 見	○	△	○	○	○	○																																																																	
点 眼 状 況		○	○	○	○	○																																																																	
薬剤併用状況		（ 治 験 薬 投 与 期 間 中 ）																																																																					
臨 床 検 査	△					△																																																																	
副 作 用		（ 治 験 薬 投 与 期 間 中 ）																																																																					

表トー 3 0 第Ⅲ相比較試験の方法 (3)

項 目	内 容
評価方法 (項目) 及び 評価基準	(判定対象眼) 改善度については、治験開始時の重症度が重い方の眼を評価の対象とする。但し、治験開始時の重症度が左右眼同程度の場合は右眼とする。副作用の有無及び概括安全度については投与眼を評価の対象とする。 症状別改善度：治験薬投与開始14日目及び投与終了時に、自覚症状、他覚所見の重症度を治験薬投与前と比較して①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不変 ⑤悪化 ⑥症状なし の6段階で判定する。 最終全般改善度：治験終了時に、自覚症状、他覚所見の症状別改善度の経過を総合的に勘案し、①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不変 ⑤悪化 の5段階で判定する。 概括安全度：治験期間中に発現した副作用及び臨床検査値異常変動を総合的に勘案し、①副作用なし ②副作用あり、治験薬は継続投与 ③副作用のため治験薬を減量または休薬 ④副作用のため治験薬の投与を中止 (処置は不要) ⑤副作用のため治験薬の投与を中止し、処置を要した の5段階で判定する。 有用度：治験終了時に、最終全般改善度及び概括安全度を勘案し、①極めて有用 ②有用 ③やや有用 ④有用とは思われない ⑤好ましくない の5段階で判定する。
検定方法	最終全般改善度、その他について解析項目に応じ、 χ^2 検定、Fisherの直接確率検定、Mann-WhitneyのU検定、Wilcoxon 1標本検定を用いる。
治験総括医師	大学 教室 教授
コントローラー	大学 教室 教授 大学病院 教室 教授
代表施設名及び施設数	大学 眼科 他計36施設
治験期間	平成5年3月～平成6年5月

[対照薬の選定理由]

DSCGは、主作用として肥満細胞からの化学伝達物質の遊離抑制作用を有し、抗ヒスタミン作用を有さないなど、薬理作用が本剤に類似していること、更にDSCG点眼液は、アレルギー性結膜炎及び春季カタルの治療に広範に使用され、その臨床的評価が確立していることから本剤の対照薬として選定した。

[用法・用量の設定根拠]

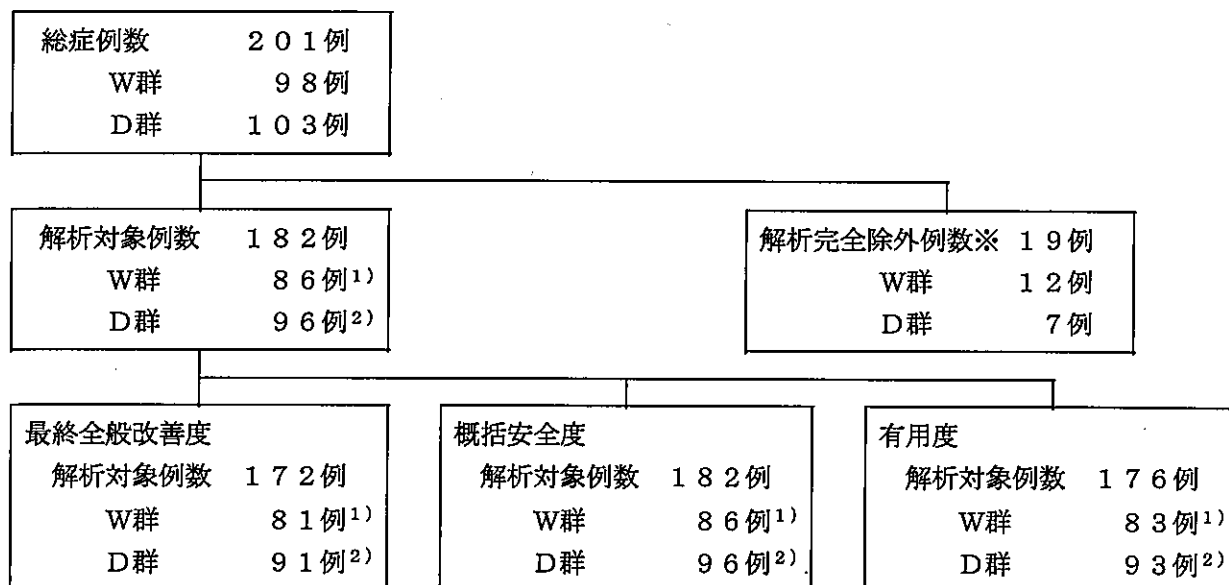
本試験において被験薬は、後期第Ⅱ相試験 () にて決定された至適濃度である0.1%製剤を用いた。また、用法については対照薬の承認用法に準じて設定した。

申請後に臨床試験成績を見直した結果、春季カタルについては本薬の有効性が確認できないことから、申請効能より除外することとした。このため、以下に記載する第Ⅲ相比較試験の成績では、春季カタル症例を含めた成績と春季カタル症例を除いた成績を併記した。

1) 症例の内訳

症例の内訳を図トー3に、不採用症例の内訳を表トー31に示す。

なお、本試験については申請時183例を対象に解析を行っていたが、その後平成7年10月17日及び18日に実施されたGCP査察（調査）の結果、1例が「 」となっており、当該症例が登録基準を満たしていたがどうかの保証並びに当該症例に係るデータの信頼性の保証がなされ得ないことによりGCP不適合症例と判断された（GCP第14条(4)及び(7)に不適合）。このため当該症例を除外例として再解析を行った。



※ 最終全般改善度、概括安全度、有用度の3項目すべてについて除外した例数のことである。

1) 春季カタル症例3例を含む。

2) 春季カタル症例2例を含む。

図トー3 症例の内訳

表トー 3 1 不採用症例の内訳とその理由

理 由		群	W群	D群	最終全般 改善度	概 括 安全度	有用度
Wash out不足			2例	2例	×	○	×
併用薬違反	副作用あり		1例 ¹⁾	—	×	○	○
	副作用なし		1例	1例	×	×	×
点眼不良 ²⁾	副作用あり		1例	—	×	○	○
	副作用なし		2例	1例	×	×	×
中 止	2日目 (患者の申し出)		—	1例 ³⁾	×	×	×
	3日目 (患者の申し出)		—	1例 ⁴⁾	×	×	×
	8日目・中止日の観察なし		—	1例	×	×	×
脱 落	2日目 (副作用発現のため)		—	2例 ⁵⁾	×	○	○
	5日目		2例	—	×	×	×
	7日目		1例	—	×	×	×
落	初回以降来院せず		5例 ⁶⁾	2例 ⁶⁾	×	×	×
	観察日来院せず・日記より判定		1例	1例	×	○	×
G C P不適合 (データの信頼性欠如)			1例	—	×	×	×

1) 副作用のため治験薬を減量又は休薬：「充血」(関連不明)

2) 点眼不良例の採否の基準

- 3) 投薬開始2日目、被験者本人が直接担当医師を訪問しその後来院ができない都合上、同意を撤回するとの申し出があった。(同意は本人より口頭で取得)
- 4) 投薬開始3日目、電話にて連絡があり同意を撤回するとの申し出があった。(同意は本人より文書で取得)
- 5) 副作用のため治験薬の投与を中止 (処置は不要)：「眼痛」(1例) (関連あるらしい)
「しみる感じ」(1例) (関連あり)
- 6) 7例中3例は電話にて連絡を行い、確認を行った。他の4例は電話又はハガキにより連絡を試みたが、確認できなかった。

2) 患者背景

患者の背景を表ト-32に、また春季カタル症例を除いた場合の患者の背景を表ト-33に示す。

表ト-32 患者背景 (概括安全度解析対象症例)

群 背景因子		W群 (86例)	D群 (96例)	合 計 (182例)	検定 (p 値)
性 別	男	23	33	56	N.S. (0.3346)
	女	63	63	126	
年 ¹⁾ 齢	≤19歳	12	9	21	N.S. (0.2046)
	≤39歳	39	56	95	
	40歳≤	35	31	66	
診 断 名	アレルギー性結膜炎	83	94	177	N.S. (0.6683)
	春季カタル	3	2	5	
重 症 度	軽 度	30	38	68	N.S. (0.8062)
	中等度	52	54	106	
	重 度	4	4	8	
病 態	季節性	51	60	111	N.S. (0.7424)
	非季節性	26	29	55	
	不 明	9	7	16	
罹 病 期 間	<1年	11	15	26	N.S. (0.8138)
	<5年	32	37	69	
	5年≤	37	40	77	
	不 明	6	4	10	
合 ²⁾ 併 症	眼	無	74	86	N.S. (0.5015)
		有	12	10	
	全 身	無	42	49	N.S. (0.5570)
		有	43	47	
		不明	1	0	
治 前 療 歴	無	64	74	138	N.S. (0.7302)
	有	22	22	44	
併 ³⁾ 用 薬	無	75	86	161	N.S. (0.6487)
	有	11	10	21	

N.S. ; 有意差なし

1) 最低年齢 6 歳、最高年齢 7 9 歳

2) 合併症の内訳（例数；重複あり）

①眼

疾患名	W群	D群
白内障	7	5
老人性白内障	1	3
円錐角膜	1	—
人工的無水晶体眼	1	—
網膜中心静脈閉塞症	1	—
錐体杆体ジストロフィー	1	—
角膜びらん	—	1
麦粒腫	—	1
巨大乳頭凹	—	1

②全身

疾患名	W群	D群
鼻アレルギー	3 5	4 5
アトピー性皮膚炎	9	5
喘息	4	1
アレルギー性皮膚炎	1	—
高血圧	1	—
日光じんま疹	1	—

3) 併用薬の内訳（例数；重複あり）

①眼科用剤

薬剤分類	W群	D群
抗アレルギー薬	—	—
副腎皮質ステロイド薬	1	1
抗菌薬・抗生物質	2	1
その他	2	5

②眼科用剤以外

薬剤分類	W群	D群
抗アレルギー薬	2	1
副腎皮質ステロイド薬	1	—
抗菌薬・抗生物質	—	3
その他	7	1 0

表トー 3 3 < 春季カタル症例を除く > 患者背景 (概括安全度解析対象症例)

群 背景因子		W群 (83例)	D群 (94例)	合 計 (177例)	検定 (p 値)
性 別	男	20	31	51	N.S. (0.2445)
	女	63	63	126	
年 ¹⁾ 齢	≤19歳	9	7	16	N.S. (0.2391)
	≤39歳	39	56	95	
	40歳≤	35	31	66	
重 症 度	軽 度	30	38	68	N.S. (0.5294)
	中等度	52	53	105	
	重 度	1	3	4	
病 態	季節性	49	59	108	N.S. (0.7172)
	非季節性	25	28	53	
	不 明	9	7	16	
罹 病 期 間	<1年	11	15	26	N.S. (0.8195)
	<5年	31	36	67	
	5年≤	35	39	74	
	不 明	6	4	10	
合 ²⁾ 併 症	眼	無	71	84	N.S. (0.4981)
		有	12	10	
	全 身	無	41	49	N.S. (0.5438)
		有	41	45	
		不明	1	0	
治 前 療 歴	無	63	74	137	N.S. (0.7201)
	有	20	20	40	
併 ³⁾ 用 薬	無	73	85	158	N.S. (0.6335)
	有	10	9	19	

N.S. ; 有意差なし

1) 最低年齢 6 歳、最高年齢 79 歳

2) 合併症の内訳（例数；重複あり）

①眼

疾患名	W群	D群
白内障	7	5
老人性白内障	1	3
円錐角膜	1	—
人工的無水晶体眼	1	—
網膜中心静脈閉塞症	1	—
錐体杆体ジストロフィー	1	—
角膜びらん	—	1
麦粒腫	—	1
巨大乳頭凹	—	1

②全身

疾患名	W群	D群
鼻アレルギー	34	43
アトピー性皮膚炎	8	5
喘息	4	1
アレルギー性皮膚炎	1	—
高血圧	1	—
日光じんま疹	1	—

3) 併用薬の内訳（例数；重複あり）

①眼科用剤

薬剤分類	W群	D群
抗アレルギー薬	—	—
副腎皮質ステロイド薬	—	1
抗菌薬・抗生物質	2	1
その他	1	4

②眼科用剤以外

薬剤分類	W群	D群
抗アレルギー薬	2	1
副腎皮質ステロイド薬	1	—
抗菌薬・抗生物質	—	3
その他	7	10

3) 症状別改善度

症状別改善度（2週）を表ト-34に、症状別改善度（4週・中止）を表ト-35に示す。2週、4週・中止時のいずれの症状別改善度においても両群間に有意差は認められなかった。

表ト-34 症状別改善度（2週）

症 状		薬剤	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	計	改善率 (%) (「改善」数)	検定 (p 値)	
自覚 症状	掻 痒 感	W群	1 2	1 3	1 7	1 9	2	6 3	3 9. 7	N. S.	
		D群	1 1	2 0	1 6	2 4	1	7 2	4 3. 1	(0. 7286)	
	羞 明	W群	2	8	2	1 1	2	2 5	4 0. 0	N. S.	
		D群	0	2	3	9	1	1 5	1 3. 3	(0. 1523)	
	流 涙	W群	3	1 2	3	6	3	2 7	5 5. 6	N. S.	
		D群	2	9	7	9	2	2 9	3 7. 9	(0. 2836)	
	眼 脂	W群	0	1 4	4	9	4	3 1	4 5. 2	N. S.	
		D群	0	1 4	7	1 0	6	3 7	3 7. 8	(0. 6240)	
	異 物 感	W群	4	1 2	5	1 0	2	3 3	4 8. 5	N. S.	
		D群	0	1 7	7	1 5	3	4 2	4 0. 5	(0. 6397)	
眼 痛	W群	1	8	3	2	1	1 5	6 0. 0	N. S.		
	D群	0	8	5	3	4	2 0	4 0. 0	(0. 3145)		
他 覚 所 見	眼 球 結 膜	充 血	W群	1	1 5	8	2 1	1	4 6	3 4. 8	N. S.
			D群	1	1 5	1 5	1 9	0	5 0	3 2. 0	(0. 8303)
		浮 腫	W群	1	9	4	1 1	1	2 6	3 8. 5	N. S.
			D群	2	7	4	1 7	0	3 0	3 0. 0	(0. 5780)
	眼 睑 結 膜	充 血	W群	3	1 0	1 3	3 5	0	6 1	2 1. 3	N. S.
			D群	3	9	1 7	4 1	0	7 0	1 7. 1	(0. 6569)
		浮 腫	W群	2	1 3	7	2 1	0	4 3	3 4. 9	N. S.
			D群	0	1 4	8	2 0	1	4 3	3 2. 6	(1. 0000)
		ろ 胞	W群	0	1 0	8	3 0	0	4 8	2 0. 8	N. S.
			D群	0	5	6	4 2	0	5 3	9. 4	(0. 1608)
		乳 頭	W群	1	7	3	3 5	0	4 6	1 7. 4	N. S.
			D群	0	4	4	3 9	0	4 7	8. 5	(0. 2314)
	角 膜 病 変	びらん	W群	0	5	0	3	2	1 0	5 0. 0	N. S.
			D群	0	3	2	3	0	8	3 7. 5	(0. 6641)
		潰 瘍	W群	0	0	0	0	1	1	0. 0	—
			D群	0	0	0	0	0	0	—	
	輪 部 病 変	W群	0	0	1	1	3	5	0. 0	N. S.	
		D群	0	1	0	0	1	2	5 0. 0	(0. 2857)	

N.S. ; 有意差なし — ; 計算不能

表ト-35 症状別改善度 (4週・中止時)

症 状		薬剤	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	計	改善率 (%) (「改善」数)	検定 (p 値)	
自覚 症状	掻 痒 感	W群	19	26	12	20	1	78	57.7	N.S.	
		D群	17	25	22	23	2	89	47.2	(0.2146)	
	羞 明	W群	3	11	5	11	1	31	45.2	N.S.	
		D群	0	7	6	11	1	25	28.0	(0.2680)	
	流 涙	W群	4	15	4	8	3	34	55.9	N.S.	
		D群	2	15	9	13	2	41	41.5	(0.2508)	
	眼 脂	W群	0	15	6	14	3	38	39.5	N.S.	
		D群	0	19	9	13	6	47	40.4	(1.0000)	
	異 物 感	W群	5	13	9	13	2	42	42.9	N.S.	
		D群	0	22	12	14	7	55	40.0	(0.8366)	
眼 痛	W群	1	7	4	3	1	16	50.0	N.S.		
	D群	1	7	5	9	4	26	30.8	(0.3272)		
他覚 所見	眼 球 結 膜	充 血	W群	2	25	17	14	2	60	45.0	N.S.
			D群	1	22	19	21	1	64	35.9	(0.3610)
		浮 腫	W群	1	12	7	9	2	31	41.9	N.S.
			D群	4	10	7	15	1	37	37.8	(0.8059)
	眼 瞼 結 膜	充 血	W群	9	21	14	29	1	74	40.5	N.S.
			D群	4	21	24	36	1	86	29.1	(0.1367)
		浮 腫	W群	5	17	11	16	2	51	43.1	N.S.
			D群	2	21	11	19	0	53	43.4	(1.0000)
		ろ 胞	W群	3	10	14	33	1	61	21.3	N.S.
			D群	1	7	11	45	0	64	12.5	(0.2342)
		乳 頭	W群	3	10	6	38	0	57	22.8	N.S.
			D群	1	6	7	41	0	55	12.7	(0.2186)
	角 膜 病 変	びらん	W群	0	5	0	4	2	11	45.5	N.S.
			D群	0	4	2	2	1	9	44.4	(1.0000)
		潰 瘍	W群	0	0	0	0	1	1	0.0	—
			D群	0	0	0	0	0	0	—	
	輪 部 病 変	W群	0	1	1	0	3	5	20.0	N.S.	(1.0000)
		D群	0	1	0	1	0	2	50.0		

N.S. ; 有意差なし — ; 計算不能

また、春季カタル症例を除いた場合の症状別改善度（2週）を表ト-36に、症状別改善度（4週・中止）を表ト-37に示す。2週、4週・中止時のいずれの症状別改善度においても両群間に有意差は認められなかった。

表ト-36 <春季カタル症例を除く> 症状別改善度（2週）

症 状		薬剤	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	計	改善率(%) (「改善」以上)	検定 (p 値)	
自覚症状	掻 痒 感	W群	1 2	1 2	1 7	1 8	2	6 1	3 9 . 3	N. S.	
		D群	1 1	2 0	1 6	2 3	1	7 1	4 3 . 7	(0. 7236)	
	羞 明	W群	2	8	2	9	1	2 2	4 5 . 5	N. S.	
		D群	0	2	2	9	1	1 4	1 4 . 3	(0. 0756)	
	流 涙	W群	3	1 1	3	5	3	2 5	5 6 . 0	N. S.	
		D群	2	9	6	9	2	2 8	3 9 . 3	(0. 2764)	
	眼 脂	W群	0	1 4	4	9	2	2 9	4 8 . 3	N. S.	
		D群	0	1 3	6	1 0	6	3 5	3 7 . 1	(0. 4490)	
	異 物 感	W群	4	1 2	5	8	2	3 1	5 1 . 6	N. S.	
		D群	0	1 6	7	1 4	3	4 0	4 0 . 0	(0. 3483)	
眼 痛	W群	1	7	3	2	0	1 3	6 1 . 5	N. S.		
	D群	0	8	5	2	4	1 9	4 2 . 1	(0. 4726)		
他覚所見	眼球結膜	充 血	W群	1	1 5	8	1 9	0	4 3	3 7 . 2	N. S.
			D群	1	1 4	1 5	1 8	0	4 8	3 1 . 3	(0. 6587)
		浮 腫	W群	1	9	4	9	1	2 4	4 1 . 7	N. S.
			D群	2	7	4	1 6	0	2 9	3 1 . 0	(0. 5662)
	眼瞼結膜	充 血	W群	3	1 0	1 3	3 2	0	5 8	2 2 . 4	N. S.
			D群	3	8	1 7	4 0	0	6 8	1 6 . 2	(0. 4954)
		浮 腫	W群	2	1 3	7	1 9	0	4 1	3 6 . 6	N. S.
			D群	0	1 3	8	1 9	1	4 1	3 1 . 7	(0. 8161)
		ろ 胞	W群	0	9	8	2 8	0	4 5	2 0 . 0	N. S.
			D群	0	5	5	4 1	0	5 1	9 . 8	(0. 2462)
		乳 頭	W群	1	7	3	3 2	0	4 3	1 8 . 6	N. S.
			D群	0	4	4	3 7	0	4 5	8 . 9	(0. 2243)
	角膜病変	びらん	W群	0	5	0	1	1	7	7 1 . 4	N. S.
			D群	0	2	1	3	0	6	3 3 . 3	(0. 2861)
		潰 瘍	W群	0	0	0	0	0	0	—	—
			D群	0	0	0	0	0	0	—	—
	輪部病変	W群	0	0	1	1	1	3	0 . 0	—	
		D群	0	0	0	0	1	1	0 . 0	—	

N.S. ; 有意差なし — ; 計算不能

表ト-37 <春季カタル症例を除く> 症状別改善度 (4週・中止時)

症 状		薬 剤	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	計	改善率(%) (「改善」以上)	検定 (p 値)	
自覚 症状	掻 痒 感	W群	19	25	12	19	1	76	57.9	N.S.	
		D群	17	25	22	21	2	87	48.3	(0.2712)	
	羞 明	W群	3	11	5	8	1	28	50.0	N.S.	
		D群	0	7	5	11	1	24	29.2	(0.1621)	
	流 涙	W群	4	14	4	7	2	31	58.1	N.S.	
		D群	2	15	8	13	2	40	42.5	(0.2355)	
	眼 脂	W群	0	15	6	14	1	36	41.7	N.S.	
		D群	0	18	8	13	6	45	40.0	(1.0000)	
	異 物 感	W群	5	13	9	11	1	39	46.2	N.S.	
		D群	0	21	12	13	7	53	39.6	(0.6698)	
	眼 痛	W群	1	6	4	3	0	14	50.0	N.S.	
		D群	1	7	5	8	4	25	32.0	(0.3182)	
他覚 所見	眼 球 結 膜	充 血	W群	2	25	17	13	0	57	47.4	N.S.
			D群	1	21	19	20	1	62	35.5	(0.1984)
		浮 腫	W群	1	12	7	8	1	29	44.8	N.S.
			D群	4	10	7	14	1	36	38.9	(0.8005)
	眼 瞼 結 膜	充 血	W群	9	21	14	27	0	71	42.3	N.S.
			D群	4	20	24	35	1	84	28.6	(0.0913)
		浮 腫	W群	5	17	11	15	1	49	44.9	N.S.
			D群	1	21	11	18	0	51	43.1	(1.0000)
		ろ 胞	W群	3	9	14	32	0	58	20.7	N.S.
			D群	1	7	10	44	0	62	12.9	(0.3286)
		乳 頭	W群	3	10	6	35	0	54	24.1	N.S.
			D群	1	6	7	39	0	53	13.2	(0.2149)
	角 膜 病 変	びらん	W群	0	5	0	3	0	8	62.5	N.S.
			D群	0	3	1	2	1	7	42.9	(0.6193)
		潰 瘍	W群	0	0	0	0	0	0	—	—
			D群	0	0	0	0	0	0	—	—
	輪 部 病 変	W群	0	1	1	0	1	3	33.3	N.S.	
		D群	0	0	0	1	0	1	0.0	(1.0000)	

N.S. ; 有意差なし — ; 計算不能

4) 最終全般改善度

最終全般改善度を表ト-38に示す。最終全般改善度において「改善」以上の改善率はW群64.2% (52例/81例)、D群53.9% (49例/91例) であり、両群間に有意差は認められなかった。

なお、両群の改善率について「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）検定を実施した結果、W群とD群との同等性（非劣性）が確認された。

表ト-38 最終全般改善度

群 \ 評価		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	U検定	改善率 (%) ('改善'以上)	χ^2 検定
W群	例数 (%)	8 (9.9)	44 (54.3)	15 (18.5)	12 (14.8)	2 (2.5)	81 (100)	N.S.	52/81 (64.2)	N.S.
D群	例数 (%)	6 (6.6)	43 (47.3)	26 (28.6)	13 (14.3)	3 (3.3)	91 (100)		49/91 (53.9)	

同等性(非劣性)検定	ハンディキャップ方式	$\Delta=10\%$	$p=0.0033^{**}$
	90%信頼区間	-2.019 ~ 22.722	

** ; $p<0.01$ N.S. ; 有意差なし

また、春季カタル症例を除いた場合の最終全般改善度を表ト-39に示す。最終全般改善度において「改善」以上の改善率はW群66.7% (52例/78例)、D群53.9% (48例/89例) であり、両群間に有意差は認められなかった。

なお、両群の改善率について「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）検定を実施した結果、W群とD群との同等性（非劣性）が確認された。

表ト-39 <春季カタル症例を除く> 最終全般改善度

群 \ 評価		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	U検定	改善率 (%) ('改善'以上)	χ^2 検定
W群	例数 (%)	8 (10.3)	44 (56.4)	15 (19.2)	11 (14.1)	0 (0)	78 (100)	N.S. (0.1055)	52/78 (66.7)	N.S. (0.1140)
D群	例数 (%)	6 (6.7)	42 (47.2)	26 (29.2)	12 (13.5)	3 (3.4)	89 (100)		48/89 (53.9)	

同等性(非劣性)検定	ハンディキャップ方式	$\Delta=10\%$	$p=0.0014^{**}$
	90%信頼区間	0.229 ~ 25.239	

** ; $p<0.01$ N.S. ; 有意差なし

5) 概括安全度

概括安全度を表ト-40に示す。概括安全度において「副作用なし」の安全率はW群96.5% (83例／86例)、D群94.8% (91例／96例) であり、両群間に有意差は認められなかった。

表ト-40 概括安全度

群 \ 評価		副作用なし	副作用あり				合計	安全率 (%) (「副作用」なし)	U検定
			継続投与	減量・休薬	投与中止	投与中止・要処置			
W群	例数 (%)	83 (96.5)	1 (1.2)	1 ¹⁾ (1.2)	1 ²⁾ (1.2)	0 (0)	86 (100)	83/86 (96.5)	N.S.
D群	例数 (%)	91 (94.8)	2 (2.1)	0 (0)	3 ²⁾ (3.1)	0 (0)	96 (100)	91/96 (94.8)	

N.S. ; 有意差なし

1) 副作用のため治験薬を減量又は休薬した症例

「充血」(関連不明)

2) 副作用のため治験薬の投与を中止(処置は不要)した症例

W群1例「しみる感じ」(関連あり)

D群3例「眼痛」(2例)(関連あり、関連あるらしい 各1例)

「しみる感じ」(1例)(関連あり)

また、春季カタル症例を除いた場合の概括安全度を表ト-41に示す。概括安全度において「副作用なし」の安全率はW群96.4% (80例／83例)、D群94.7% (89例／94例) であり、両群間に有意差は認められなかった。

表ト-41 <春季カタル症例を除く> 概括安全度

群 \ 評価		副作用なし	副作用あり				合計	安全率 (%) (「副作用」なし)	U検定
			継続投与	減量・休薬	投与中止	投与中止・要処置			
W群	例数 (%)	80 (96.4)	1 (1.2)	1 ¹⁾ (1.2)	1 ²⁾ (1.2)	0 (0)	83 (100)	80/83 (96.4)	N.S. (0.5814)
D群	例数 (%)	89 (94.7)	2 (2.1)	0 (0)	3 ²⁾ (3.2)	0 (0)	94 (100)	89/94 (94.7)	

N.S. ; 有意差なし

1) 副作用のため治験薬を減量又は休薬した症例

「充血」(関連不明)

2) 副作用のため治験薬の投与を中止(処置は不要)した症例

W群1例「しみる感じ」(関連あり)

D群3例「眼痛」(2例)(関連あり、関連あるらしい 各1例)

「しみる感じ」(1例)(関連あり)

6) 有用度

有用度を表ト-42に示す。有用度において「有用」以上の有用率はW群62.7% (52例/83例)、D群51.6% (48例/93例)であり、両群間に有意差は認められなかった。

表ト-42 有用度

群 \ 評価		極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	好ましくない	合計	U検定	有用率 (%) (「有用」以上)	χ^2 検定
W群	例数 (%)	8 (9.6)	44 (53.0)	15 (18.1)	13 (15.7)	3 (3.6)	83 (100)	N.S.	52/83 (62.7)	N.S.
D群	例数 (%)	6 (6.5)	42 (45.2)	26 (28.0)	15 (16.1)	4 (4.3)	93 (100)		48/93 (51.6)	

N.S. ; 有意差なし

また、春季カタル症例を除いた場合の有用度を表ト-43に示す。有用度において「有用」以上の有用率はW群65.0% (52例/80例)、D群51.6% (47例/91例)であり、両群間に有意差は認められなかった。

表ト-43 <春季カタル症例を除く> 有用度

群 \ 評価		極めて有用	有用	やや有用	有用とは思われない	好ましくない	合計	U検定	有用率 (%) (「有用」以上)	χ^2 検定
W群	例数 (%)	8 (10.0)	44 (55.0)	15 (18.8)	12 (15.0)	1 (1.3)	80 (100)	N.S. (0.0943)	52/80 (65.0)	N.S. (0.0890)
D群	例数 (%)	6 (6.6)	41 (45.1)	26 (28.6)	14 (15.4)	4 (4.4)	91 (100)		47/91 (51.6)	

N.S. ; 有意差なし

7) 最終全般改善度の層別解析

最終全般改善度の層別解析を表ト-44に示す。いずれの層別解析においても、両群間の改善率に有意差は認められなかった。

表ト-44 最終全般改善度の層別解析

背 景		薬剤	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	症例数	改善率 (%) (「改善」以上)	U検定 (p 値)
診断名	アレルギー性鼻炎	W群	8	44	15	11	0	78	66.7	N.S.
		D群	6	42	26	12	3	89	53.9	(0.1055)
	春季カタル	W群	0	0	0	1	2	3	0	N.S.
		D群	0	1	0	1	0	2	50.0	(0.1281)
重症度	軽 度	W群	2	16	7	3	0	28	64.3	N.S.
		D群	2	17	9	6	1	35	54.3	(0.3447)
	中等度	W群	6	27	8	8	0	49	67.4	N.S.
		D群	4	26	16	4	2	52	57.7	(0.3937)
	重 度	W群	0	1	0	1	2	4	25.0	N.S.
		D群	0	0	1	3	0	4	0	(0.4388)
病 態	季節性	W群	4	31	9	4	1	49	71.4	N.S.
		D群	4	26	16	8	3	57	52.6	(0.0662)
	非季節性	W群	4	10	4	6	1	25	56.0	N.S.
		D群	1	14	9	3	0	27	55.6	(0.9611)
	不 明	W群	0	3	2	2	0	7	42.9	N.S.
		D群	1	3	1	2	0	7	57.1	(0.5885)
罹病 期間	<1年	W群	1	5	2	1	0	9	66.7	N.S.
		D群	3	7	2	2	1	15	66.7	(0.9234)
	<3年	W群	1	10	3	1	1	16	68.8	N.S.
		D群	1	8	8	5	1	23	39.1	(0.1092)
	<5年	W群	2	11	1	1	0	15	86.7	N.S.
		D群	1	8	4	0	0	13	69.2	(0.3288)
	5年≤	W群	4	17	9	5	1	36	58.3	N.S.
		D群	1	19	12	3	1	36	55.6	(0.7092)
	不 明	W群	0	1	0	4	0	5	20.0	N.S.
		D群	0	1	0	3	0	4	25.0	(0.8658)

N.S. ; 有意差なし

また、春季カタル症例を除いた場合の最終全般改善度の層別解析を表ト-45に示す。病態の「季節性」及び罹病期間の「<5年」において有意差（W群>D群, $p<0.05$ ）が認められた。

表ト-45 <春季カタル症例を除く> 最終全般改善度の層別解析

背 景		薬剤	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	症例数	改善率 (%) (改善以上)	U検定 (p 値)
重症度	軽 度	W群	2	16	7	3	0	28	64.3	N.S.
		D群	2	17	9	6	1	35	54.3	(0.3447)
	中等度	W群	6	27	8	8	0	49	67.3	N.S.
		D群	4	25	16	4	2	51	56.9	(0.3675)
	重 度	W群	0	1	0	0	0	1	100.0	N.S.
		D群	0	0	1	2	0	3	0.0	(0.1573)
病 態	季節性	W群	4	31	9	3	0	47	74.5	W群> D群* (0.0331)
		D群	4	26	16	7	3	56	53.6	
	非季節性	W群	4	10	4	6	0	24	58.3	N.S.
		D群	1	13	9	3	0	26	53.8	(0.7718)
	不 明	W群	0	3	2	2	0	7	42.9	N.S.
		D群	1	3	1	2	0	7	57.1	(0.5885)
罹病 期間	<1年	W群	1	5	2	1	0	9	66.7	N.S.
		D群	3	7	2	2	1	15	66.7	(0.9234)
	<5年	W群	3	21	4	2	0	30	80.0	W群> D群* (0.0253)
		D群	2	16	12	4	1	35	51.4	
	5年≤	W群	4	17	9	4	0	34	61.8	N.S.
		D群	1	18	12	3	1	35	54.3	(0.3732)
	不 明	W群	0	1	0	4	0	5	20.0	N.S.
		D群	0	1	0	3	0	4	25.0	(0.8658)

*; $p<0.05$ N.S. ; 有意差なし

8) 副作用

副作用の内訳を表ト-46に示す。副作用はW群3例(3.5%)、D群は5例(5.2%)に認められ、その主なものは「しみる感じ」及び「眼痛」であった。

なお、臨床検査は解析対象例数86例中28例(実施率32.6%)に実施され、血小板数(2例2件)に異常変動(減少2例)が認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

表ト-46 副作用

群		W 群				D 群			
項目		86例 ¹⁾				96例 ²⁾			
因果関係※		1～3	5	計	4	1～3	5	計	4
副作用発現例数		2	1	3	0	5	0	5	0
副作用発現率(%)		2.3	1.1	3.5	0	5.2	0	5.2	0
副作用発現件数		3	1	4	0	5	0	5	0
副作用の内訳 (件)	しみる感じ	2 ³⁾	0	2	0	3 ⁵⁾	0	3	0
	眼痛	1	0	1	0	2 ⁶⁾	0	2	0
	充血	0	1 ⁴⁾	1	0	0	0	0	0

※ 1. 関連あり 2. 関連あるらしい 3. 関連ないらしい 4. 関連なし 5. 関連不明

1) 春季カタル症例3例を含む。

2) 春季カタル症例2例を含む。

3) (うち1例) 副作用のため治験薬の投与を中止(処置は不要)

4) 副作用のため治験薬の投与を中止(処置は不要)

5) (うち1例) 副作用のため治験薬の投与を中止(処置は不要)

6) 副作用のため治験薬の投与を中止(処置は不要)

以上の結果より、WP-871点眼液はDSCG点眼液と同様にアレルギー性結膜炎に対し臨床的に有用な薬剤であることが示された。

(5) 長期投与試験

本剤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による有効性、安全性及び有用性を検討する目的で、大学眼科他計7施設（治験総括医師：大学 教室）において、長期投与試験を行った。

ただし、季節性症例が多いという対象疾患の特性より、長期投与における有効性の評価は困難であり、本試験においては事実上本剤の長期投与による安全性の評価、特に接触性眼瞼炎の発現状況の調査が主たる目的であった。

試験方法の概略を表ト-47に示す。

表ト-47 長期投与試験の方法（1）

項 目	内 容
治験の目的	WP-871点眼液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による有効性、安全性及び有用性を検討する。 （事実上、季節性症例が多いという対象疾患の特性より、本剤の長期投与による安全性の評価、特に接触性眼瞼炎の発現状況の調査が主たる目的であった。）
試験の種類	オープン試験
対象疾患	1. 対象疾患：アレルギー性結膜炎及び春季カタル 2. 選択基準：アレルギー性結膜炎及び春季カタルと診断される患者のうち、I型アレルギーの関与が明らかな患者 3. 除外基準：① コンタクトレンズ装用者。 ② 接触アレルギーと診断される患者、又はそれを合併する患者。 ③ 薬効の判定に支障をきたす他の眼疾患（緑内障、感染性結膜炎等）を併発している患者。 ④ 副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の継続投与が避けられない患者。 ⑤ 減感作療法、非特異的変調療法を実施中の患者。 ⑥ 妊婦、授乳婦又は妊娠の可能性のある患者。 ⑦ 自覚症状の把握ができない、就学以前の患者。 ⑧ その他、治験担当医師が不適と判断した患者。
投与例数	29例 <目標症例数とその設定根拠> 25例 長期安全性の評価に最低限必要と考えられる症例数として設定した。*

表トー４７ 長期投与試験の方法（２）

項 目	内 容
	*（補足） 本試験は長期投与による安全性、特に接触性皮膚炎の発現の調査を目的としており、治験担当医師の使用経験に基づく類薬の発生頻度より、評価に最低必要と考えられた25例を目標症例数として設定した。
使用薬剤	0.1%WP－８７１点眼液
用法・用量	１回１滴、１日４回（朝、昼、夕、夜）点眼
投与期間	原則として１２週間以上、２４週間を目標とする。
併用薬及び併用療法	１．副腎皮質ステロイド薬は原則として併用禁止とするが、症状が増悪し、必要な場合のみ局所用剤に限り併用可とする。 ２．血管収縮薬（点眼）、抗ヒスタミン薬、他の抗アレルギー薬及びその他薬効に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用は行わないこととする。
検査・観察項目	患者背景、アレルギー検査、眼科検査、自覚症状、他覚所見、点眼状況、薬剤併用状況、臨床検査、随伴症状〔注１）、２〕 注１）治験薬投与期間中に症状の著しい悪化を伴い、副腎皮質ステロイド薬の併用を必要とした場合、結膜擦過標本中好酸球検査を行い、自然増悪か治験薬による副作用かを下記を目安として判断する。 ①標本中好酸球が陽性であれば自然増悪と判断し、治験薬の投与を継続する。 ②標本中好酸球が陰性であれば治験薬の投与を一時中止し、寛解後に可能な限り再投与を試み、同様の悪化を認めた場合は治験薬による副作用と判断し、治験薬の投与を中止する。 注２）治験薬投与期間中に接触性皮膚炎と疑われる症状（眼瞼炎など）が発生した場合、治験薬のパッチテストを実施し、治験薬による副作用か否かを下記を目安として判断する。 ①パッチテスト陰性であれば、治験薬とは関連のない併発症と見なし、治験薬の投与を継続する。 ②パッチテスト陽性であれば、治験薬による副作用と判断し治験薬の投与を中止する。

表ト-47 長期投与試験の方法(3)

項 目	内 容							
検査・観察時期	○：必須 △：可能なら実施							
	時期 項目	治験薬 投与前	投与2 週以内	投 与 4週目	投 与 8週目	投 与 12週目		投与終了・ 中止時
	患 者 背 景	○						
	アレルギー検査	○※1						△※2
	眼 科 検 査	○	←.....△.....→					○
	自 覚 症 状	○	○	○	○	○	←4週おき→	○
	他 覚 所 見	○	○	○	○	○	←4週おき→	○
	点 眼 状 況		○	○	○	○	←4週おき→	○
	薬剤併用状況		(治 験 薬 投 与 期 間 中)					
	臨 床 検 査	○						○
	随 伴 症 状		(治 験 薬 投 与 期 間 中)					
	結膜擦過標本中 好 酸 球		(必 要 に 応 じ て)					
	パッチテスト		(必 要 に 応 じ て)					
	※1：結膜擦過標本中好酸球、皮内反応、スクラッチ、RASTの内、いずれか1項目以上の検査を行う。							
※2：結膜擦過標本中好酸球のみ可能なら実施する。								
評価方法（項目）及び 評価基準	（判定対象眼）全般改善度、随伴症状の有無及び概括安全度について、両眼を評価の対象とする。 全般改善度：治験薬投与2週以内、4週目、12週目に、自覚症状、他覚所見の症状推移を総合的に勘案し、①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不変 ⑤悪化 の5段階で判定する。 最終全般改善度：治験終了時に、自覚症状、他覚所見の症状推移を総合的に勘案し、①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不変 ⑤悪化 の5段階で判定する。 概括安全度：治験薬投与期間中に発現した随伴症状及び臨床検査値異常変動を総合的に勘案し、①副作用なし ②副作用あり、治験薬は継続投与 ③副作用のため治験薬を減量または休薬 ④副作用のため治験薬を中止（処置は不要） ⑤副作用のため治験薬を中止し、処置を要した の5段階で判定する。 有用度：治験終了時に、全般改善度及び概括安全度を勘案し、①極めて有用 ②有用 ③やや有用 ④有用とは思われない ⑤好ましくない の5段階で判定する。							

表トー４７ 長期投与試験の方法（４）

項 目	内 容
治験総括医師	大学 教室 教授
代表施設名及び施設数	大学 眼科 他計７施設
治験期間	平成４年１２月～平成５年１０月

[投与期間の設定根拠]

類薬の長期投与に伴う副作用として、接触性眼瞼炎が知られており、点眼開始より２～６ヵ月で症状が発現することが報告されている*)。これらのことを考慮に入れ、同様の副作用の発現の有無を検討するために１２週間（約３ヵ月間）以上２４週間（約６ヵ月間）投与とした。

*) 大江ら，皮膚病診療 12(12)；1119, 1990

[用法・用量の設定根拠]

本試験における使用薬剤は、後期第Ⅱ相試験の結果、臨床至適濃度と結論された０．１％製剤を用いた。
また、用法は前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験と同様に設定した。

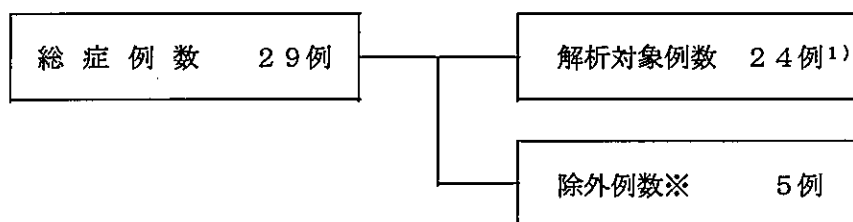
申請後に臨床試験成績を見直した結果、春季カタルについては本薬の有効性が確認できないことから、申請効能より除外することとした。このため、以下に記載する長期投与試験の成績では、春季カタル症例を含めた成績と春季カタル症例を除いた成績を併記した。

1) 対象患者

試験途中で中止または脱落した例についても、その時点までに判定をできる限り行い、集計に含めた。症例の内訳を図ト-4に、中止・脱落例の内訳を表ト-48に、また、患者の背景を表ト-49に示す。

なお、本試験については申請時全29例を対象として集計・解析を行っていたが、その後平成7年10月17日及び18日に実施されたGCP査察（調査）の結果、5例が「 」となっており、当該症例が登録基準を満たしていたかどうかの保証並びに当該症例に係るデータの信頼性の保証がなされ得ないことよりGCP不適合症例と判断された（GCP第14条(4)及び(7)に不適合：

）。このため当該5例を除外例として再度集計・解析を行った。



※ GCP不適合（データの信頼性欠如）のため除外

¹) 春季カタル症例4例を含む

図ト-4 症例の内訳

表ト-48 中止・脱落例の内訳

解析対象例数		24例¹)			
投与期間		合計	<2週	<4週	<12週
中止・脱落症例数		6²)	4³)	1	1³)
中止・脱落症例の内訳	中止症例数	2³)	2³)	0	0
	理由				
	症状の悪化	1³)	1³)	0	0
	同意の撤回	1	1	0	0
	脱落症例数	4³)	2	1	1³)
理由	来院せず	3³)	1	1	1³)
	症状不変	1	1	0	0

¹) 春季カタル症例4例を含む

²) 春季カタル症例2例を含む

³) 春季カタル症例1例を含む

表ト-49 患者背景

背 景 因 子		症 例 数
性 別	男	13
	女	11
年 齢 ¹⁾	≤19歳	8
	≤39歳	13
	40歳≤	3
診 断 名	アレルギー性結膜炎	20
	春季カタル	4
重 症 度	軽 度	13
	中等度	10
	重 度	1
病 態	季節性	17
	非季節性	5
	不 明	2

背 景 因 子		症 例 数	
罹 病 期 間	< 1 年		6
	< 5 年		7
	5 年 ≤		1 0
	不 明		1
合 併 症 ²⁾	眼	無	2 4
		有	0
	全 身	無	1 7
		有	7
治 療 前 歷	無		2 0
	有		4
併 用 薬 ³⁾	無		2 0
	有		4

1) 最低年齢8歳、最高年齢53歳

2) 合併症の内訳 (例数；重複あり)

①眼 なし

②全身

疾患名	例数
鼻アレルギー	7
食物アレルギー	1

3) 併用薬の内訳 (例数；重複あり)

①眼科用剤

薬剤分類	例数
抗アレルギー薬	1
副腎皮質ステロイド薬	3

②眼科用剤以外

薬剤分類	例数
抗アレルギー薬	1
副腎皮質ステロイド薬	1

また、春季カタル症例を除いた場合の患者背景を表ト-50に示す。

表ト-50 <春季カタル症例を除く> 患者背景

背 景 因 子		症 例 数
性 別	男	1 0
	女	1 0
年 齡 ¹⁾	≤19歳	5
	≤39歳	1 2
	40歳≤	3
重 症 度	軽 度	1 1
	中等度	9
	重 度	0
病 態	季節性	1 4
	非季節性	5
	不 明	1

背 景 因 子			症 例 数
罹 病 期 間	< 1 年		5
	< 5 年		6
	5 年 ≤		8
	不 明		1
合 併 症 ²⁾	眼	無	2 0
		有	0
	全 身	無	1 3
		有	7
治 療 前 歴	無		1 8
	有		2
併 用 薬 ³⁾	無		1 6
	有		4

1) 最低年齢8歳、最高年齢53歳

2) 合併症の内訳 (例数；重複あり)

①眼 なし

②全身

疾患名	例数
鼻アレルギー	7
食物アレルギー	1

3) 併用薬の内訳 (例数；重複あり)

①眼科用剤

薬剤分類	例数
抗アレルギー薬	1
副腎皮質ステロイド薬	3

②眼科用剤以外

薬剤分類	例数
抗アレルギー薬	1
副腎皮質ステロイド薬	1

2) 投与期間別の全般改善度評価

投与期間別の全般改善度を表ト-51に示す。「改善」以上の改善率は、2週以内52.4%（11例／21例）、4週目52.6%（10例／19例）、12週目72.2%（13例／18例）であった。

表ト-51 投与期間別の全般改善度評価

投与期間	2週以内	4週目	12週目
改善率 (%) ('改善'以上)	11/21 (52.4)	10/19 (52.6)	13/18 (72.2)

また、春季カタル症例を除いた場合の投与期間別の全般改善度を表ト-52に示す。「改善」以上の改善率は、2週以内52.9%（9例／17例）、4週目50.0%（8例／16例）、12週目68.8%（11例／16例）であった。

表ト-52 <春季カタル症例を除く> 投与期間別の全般改善度評価

投与期間	2週以内	4週目	12週目
改善率 (%) ('改善'以上)	9/17 (52.9)	8/16 (50.0)	11/16 (68.8)

3) 投与終了時期別の最終全般改善度

投与終了時期別の最終全般改善度を表ト-53に示す。「改善」以上の改善率は、4週以内80.0%（4例／5例）、12週以内100%（3例／3例）、16週以内60.0%（6例／10例）、20週以内75.0%（3例／4例）、24週以内及び以降はそれぞれ100%（1例／1例）であった。

表ト-53 投与終了時期別の最終全般改善度評価

時期 \ 評価	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	改善率 (%) ('改善'以上)
≤4週	1	3	0	0	1	5	4/5 (80.0)
≤8週	0	0	0	0	0	0	0/0 (-)
≤12週	1	2	0	0	0	3	3/3 (100.0)
≤16週	4	2	4	0	0	10	6/10 (60.0)
≤20週	1	2	1	0	0	4	3/4 (75.0)
≤24週	1	0	0	0	0	1	1/1 (100.0)
24週<	1	0	0	0	0	1	1/1 (100.0)
計	9	9	5	0	1	24	18/24 (75.0)

また、春季カタル症例を除いた場合の投与終了時期別の最終全般改善度を表ト-54に示す。「改善」以上の改善率は、4週以内100.0%（4例／4例）、12週以内100%（2例／2例）、16週以内60.0%（6例／10例）、20週以内66.7%（2例／3例）、24週以降100%（1例／1例）であった。

表ト-54 <春季カタル症例を除く> 投与終了時期別の最終全般改善度評価

時期 \ 評価	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	改善率 (%) ('改善'以上)
≤4週	1	3	0	0	0	4	4/4 (100.0)
≤8週	0	0	0	0	0	0	0/0 (-)
≤12週	1	1	0	0	0	2	2/2 (100.0)
≤16週	4	2	4	0	0	10	6/10 (60.0)
≤20週	1	1	1	0	0	3	2/3 (66.7)
≤24週	0	0	0	0	0	0	0/0 (-)
24週<	1	0	0	0	0	1	1/1 (100.0)
計	8	7	5	0	0	20	15/20 (75.0)

4) 最終全般改善度

最終全般改善度を表ト-55に示す。「改善」以上の改善率は、75.0%（18例／24例）であった。

表ト-55 最終全般改善度

例数 \ 評価	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	合計	改善率 (%) ('改善'以上)
例数	9	9	5	0	1	24	18/24
(%)	(37.5)	(37.5)	(20.8)	(0)	(4.2)	(100)	(75.0)

また、春季カタル症例を除いた場合の最終全般改善度を表ト-56に示す。「改善」以上の改善率は、75.0 % (15例/20例) であった。

表ト-56 <春季カタル症例を除く> 最終全般改善度

評価 例数	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	合計	改善率 (%) (「改善」以上)
例数	8	7	5	0	0	20	15/20
(%)	(40.0)	(35.0)	(25.0)	(0)	(0)	(100)	(75.0)

5) 概括安全度

概括安全度を表ト-57に、また、春季カタル症例を除いた場合の概括安全度を表ト-58に示す。副作用は全く認められなかった。

表ト-57 概括安全度

評価 例数	副作用なし	副作用あり	合計	安全率 (%) (「副作用なし」)
例数	24	0	24	24/24
(%)	(100)	(0)	(100)	(100)

表ト-58 <春季カタル症例を除く> 概括安全度

評価 例数	副作用なし	副作用あり	合計	安全率 (%) (「副作用なし」)
例数	20	0	20	20/20
(%)	(100)	(0)	(100)	(100)

6) 副作用

副作用は認められなかった。なお、臨床検査は解析対象例数24例中18例（実施率75.0%）に実施されGPT（1例1件）に異常変動（上昇）が認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

以上の結果より、WP-871点眼液は、アレルギー性結膜炎及び春季カタルに対して長期投与においても、有効で安全な薬剤であることが示唆された。

(6) 用法検討試験

本剤の局所薬物動態の成績より持続的な作用が期待され、1日2回点眼の可能性が考えられたため、用法検討試験を計画・実施した。

申請後に本剤の臨床開発手順及び用法検討試験の結果を見直したところ、用法検討試験については実施時期が不適切であり、結果の解釈が不十分であったことから、当該試験データについては有効性の集計から除外し、安全性の集計にのみ加えて取り扱うこととした。

①WP-871点眼液1日2回点眼と1日4回点眼の比較

本剤のアレルギー性結膜炎及び春季カタルに対する1日2回点眼と1日4回点眼での有効性、安全性及び有用性を検討する目的で、大学眼科他計21施設（治験総括医師：大学 教室）において用法検討試験を行った。
試験方法の概略を表ト-59に示す。

表ト-59 用法検討試験①の方法（1）

項 目	内 容
治験の目的	WP-871点眼液の1日2回点眼と1日4回点眼によるアレルギー性結膜炎及び春季カタルに対する有効性、安全性及び有用性について群間比較法により検討する。
試験の種類及び遵守状況	封筒法による群間比較（2群） 1）封筒法で実施した理由 本対象疾患では、プラセボ効果が発現（20～40％）することが知られており、ダブルダミー法、点眼回数を揃えての二重盲検法は適切でないため、封筒法を採用した。 2）封筒法の遵守状況 治験対象となった105例中3例に封筒法遵守の違反があった。 3例中2例は被験者の同意取得時に割り付けを行い、アレルギー検査（RAST検査）結果を待って投薬を開始したため、また1例は被験者の同意取得時に割り付けを行った後、wash outを施行したため、いずれも投薬順違反となったものであった。

表トー 5 9 用法検討試験①の方法 (2)

項 目	内 容
対象疾患	1. 対象疾患：アレルギー性結膜炎及び春季カタル 2. 選択基準：アレルギー性結膜炎及び春季カタルと診断される患者のうち、I型アレルギーの関与が明らかな患者 3. 除外基準：① コンタクトレンズ装用者。 ② 接触アレルギーと診断される患者、またはそれを合併する患者。 ③ 薬効の判定に支障をきたす他の眼疾患（緑内障、感染性結膜炎等）を併発している患者。 ④ 副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の継続投与が避けられない患者。 ⑤ 治験開始前1週間以内に副腎皮質ステロイド薬（点眼）あるいは2週間以内に副腎皮質ステロイド薬（内服・注射）による治療の既往がある患者。 ⑥ 減感作療法、非特異的変調療法を実施中の患者。 ⑦ 妊婦、授乳婦又は妊娠の可能性のある患者。 ⑧ 自覚症状の把握ができない就学以前の患者。 ⑨ その他、治験担当医師が不適と判断した患者
投与例数	1日2回点眼群（以下2回群）51例、 1日4回点眼群（以下4回群）54例、合計105例 <目標症例数とその設定根拠> 各群60例、合計120例。 類薬における検討症例数を考慮に入れ、薬効評価が可能な症例数として設定した。
使用薬剤	0.1%WP-871点眼液
用法・用量	1回1滴、1日2回（朝、夕）あるいは、1回1滴、1日4回（朝、昼、夕、夜）点眼

表トー 5 9 用法検討試験①の方法 (3)

項 目	内 容																																																																						
投与期間及び wash out期間	原則として28日間 薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤を使用している患者は、治験開始前に原則として下記のwash out期間を設けることとし、wash out期間中は人工涙液型点眼液を投与する。 ・副腎皮質ステロイド薬（点眼）……………7日間以上 ・副腎皮質ステロイド薬（内服・注射）……………14日間以上 ・血管収縮薬（点眼）……………7日間以上 ・抗ヒスタミン薬……………7日間以上 ・抗アレルギー薬……………7日間以上 ・その他薬効評価に影響を及ぼすと……………7日間以上 考えられる薬剤																																																																						
併用薬及び併用療法	治験中、副腎皮質ステロイド薬（点眼・内服・注射）、血管収縮薬（点眼）、抗ヒスタミン薬、他の抗アレルギー薬及びその他薬効に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用は行わないこととする。																																																																						
検査・観察項目	患者背景、アレルギー検査、眼科検査、自覚症状、他覚所見、点眼状況、薬剤併用状況、臨床検査、副作用																																																																						
検査・観察時期	○：必須 △：可能なら実施 <table><tr><th>時 期 項 目</th><th>治験薬 投与前</th><th>投 与 3 日 目</th><th>投 与 7 日 目</th><th>投 与 14 日 目</th><th>投 与 21 日 目</th><th>投与28日目・ 終了・中止時</th></tr><tr><td>患 者 背 景</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>アレルギー検査</td><td>○※1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>△※2</td></tr><tr><td>眼 科 検 査</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>○</td></tr><tr><td>自 覚 症 状</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>他 覚 所 見</td><td>○</td><td>△</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>点 眼 状 況</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>薬剤併用状況</td><td></td><td colspan="5">（ 治 験 薬 投 与 期 間 中 ）</td></tr><tr><td>臨 床 検 査</td><td>△</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>△</td></tr><tr><td>副 作 用</td><td></td><td colspan="5">（ 治 験 薬 投 与 期 間 中 ）</td></tr></table> ※1：結膜擦過標本中好酸球、皮内反応、スクラッチ、RASTの内、いずれか1項目以上の検査を行う。 ※2：結膜擦過標本中好酸球のみ可能なら実施する。	時 期 項 目	治験薬 投与前	投 与 3 日 目	投 与 7 日 目	投 与 14 日 目	投 与 21 日 目	投与28日目・ 終了・中止時	患 者 背 景	○						アレルギー検査	○※1					△※2	眼 科 検 査	○					○	自 覚 症 状	○	○	○	○	○	○	他 覚 所 見	○	△	○	○	○	○	点 眼 状 況		○	○	○	○	○	薬剤併用状況		（ 治 験 薬 投 与 期 間 中 ）					臨 床 検 査	△					△	副 作 用		（ 治 験 薬 投 与 期 間 中 ）				
時 期 項 目	治験薬 投与前	投 与 3 日 目	投 与 7 日 目	投 与 14 日 目	投 与 21 日 目	投与28日目・ 終了・中止時																																																																	
患 者 背 景	○																																																																						
アレルギー検査	○※1					△※2																																																																	
眼 科 検 査	○					○																																																																	
自 覚 症 状	○	○	○	○	○	○																																																																	
他 覚 所 見	○	△	○	○	○	○																																																																	
点 眼 状 況		○	○	○	○	○																																																																	
薬剤併用状況		（ 治 験 薬 投 与 期 間 中 ）																																																																					
臨 床 検 査	△					△																																																																	
副 作 用		（ 治 験 薬 投 与 期 間 中 ）																																																																					

表ト-59 用法検討試験①の方法(4)

項 目	内 容
評価方法(項目)及び 評価基準	(判定対象眼) 改善度については、治験開始時の重症度が重い方の眼を評価の対象とする。但し、治験開始時の重症度が左右眼同程度の場合は右眼とする。副作用の有無及び概括安全度については投与眼を評価の対象とする。 症状別改善度：治験薬投与開始14日目及び投与終了時に、自覚症状、他覚所見の重症度を治験薬投与前と比較して、①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不変 ⑤悪化 ⑥症状なし の6段階で判定する。 最終全般改善度：治験終了時に、自覚症状、他覚所見の症状別改善度の経過を総合的に勘案し、①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不変 ⑤悪化 の5段階で判定する。 概括安全度：治験期間中に発現した副作用及び臨床検査値異常変動を総合的に勘案し、①副作用なし ②副作用あり、治験薬は継続投与 ③副作用のため治験薬を減量または休薬 ④副作用のため治験薬の投与を中止(処置は不要) ⑤副作用のため治験薬の投与を中止し処置を要した の5段階で判定する。 有用度：治験終了時に、最終全般改善度及び概括安全度を勘案し、①極めて有用 ②有用 ③やや有用 ④有用とは思われない ⑤好ましくない の5段階で判定する。
検定方法	解析項目に応じ、 χ^2 検定、Fisherの直接確率検定、Mann-WhitneyのU検定、Wilcoxon 1標本検定を用いる。
治験総括医師	大学 教室 教授
コントローラー	大学 教室 教授
代表施設名及び施設数	大学 眼科 他計21施設
治験期間	平成5年9月～平成6年9月

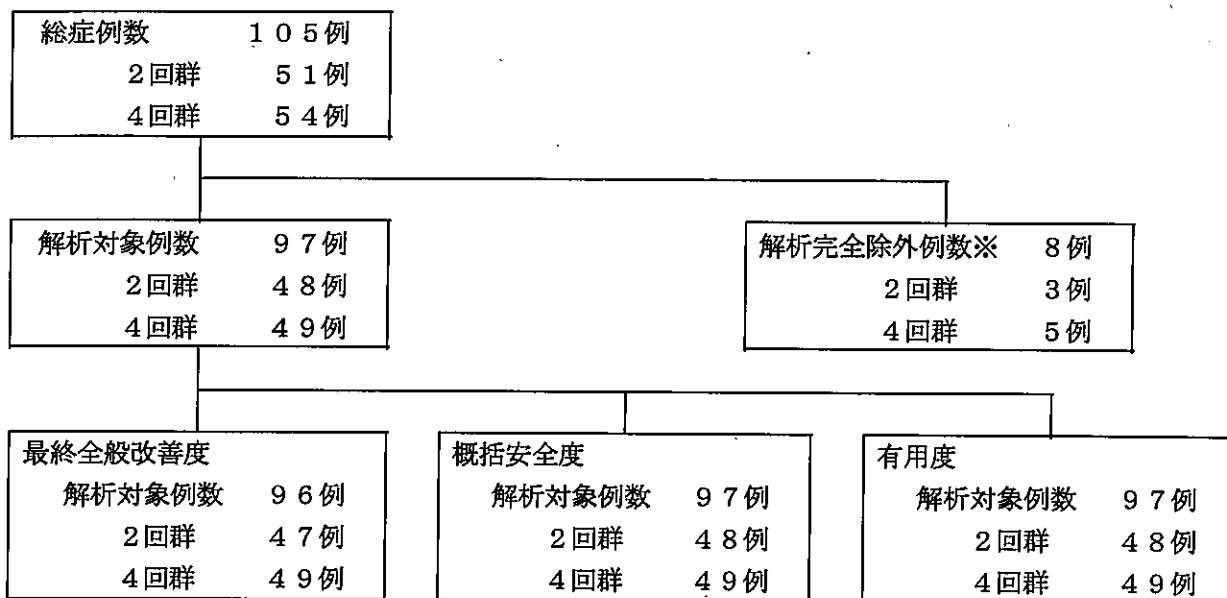
[用法・用量の設定根拠]

本試験における用量は、後期第Ⅱ相試験()にて決定された至適濃度である0.1%製剤を用いた。

用法については、本剤が局所薬物動態の成績より持続的な作用を期待できることより、従来の抗アレルギー一点眼薬の承認用法である1日4回点眼を減少しうる可能性が考えられたため、コンプライアンスの向上に寄与すると考えられる1日2回点眼を選択し、1日4回点眼との比較を行った。

1) 症例の内訳

症例の内訳を図ト-5に、不採用症例の内訳を表ト-60に示す。



※ 最終全般改善度、概括安全度、有用度の3項目すべてについて除外した例数のことである。

図ト-5 症例の内訳

表ト-60 不採用症例の内訳とその理由

理由 \ 群	2回群	4回群	最終全般改善度	概括安全度	有用度
用法違反	1例 ¹⁾	2例 ²⁾	×	×	×
薬剤違反（人工涙液を使用）	1例	—	×	×	×
併用薬違反	—	2例	×	×	×
中止・2日目（副作用の発現）	1例 ³⁾	—	×	○	○
脱落 1日目	1例	—	×	×	×
初回以降来院せず	—	1例 ⁴⁾	×	×	×

1) 1日2回点眼の指示に対する回数超過の症例

2) 1日4回点眼の指示に対する回数不足の症例（うち1例は副作用発現例のため副作用の集計に加えた）

3) 副作用のため治験薬の投与を中止（要処置）：「流涙、眼痛、異物感、眼瞼浮腫」（関連あり）

4) 院内内勤者のため院内で話をした際確認を行った。また外来を受診するよう促したが受診しなかった。

2) 患者背景

患者の背景を表ト-61に示す。診断名は全例がアレルギー性結膜炎であり、春季カタルは0症例であった。

表ト-61 患者背景 (概括安全度解析対象症例)

群 背景因子		2回群 (48例)	4回群 (49例)	合 計 (97例)	検定 (p値)	
性 別	男	11	11	22	N.S. (1.0000)	
	女	37	38	75		
年 ¹⁾ 齢	≤19歳	13	8	21	N.S. (0.4260)	
	≤39歳	17	21	38		
	40歳≤	18	20	38		
診 断 名	アレルギー性結膜炎	48	49	97	N.S. (0.0000)	
	春季カタル	0	0	0		
重 症 度	軽 度	14	21	35	N.S. (0.2637)	
	中等度	31	27	58		
	重 度	3	1	4		
病 態	季節性	30	26	56	N.S. (0.3996)	
	非季節性	9	15	24		
	不 明	9	8	17		
罹 病 期 間	<1年	9	10	19	N.S. (0.4516)	
	<5年	18	14	32		
	5年≤	21	23	44		
	不 明	0	2	2		
合 ²⁾ 併 症	眼	無	43	41	84	N.S. (0.5529)
		有	5	8	13	
	全身	無	30	26	56	N.S. (0.4327)
		有	18	22	40	
		不明	0	1	1	
治 療 歴	無	43	42	85	N.S. (0.7593)	
	有	5	7	12		
併 用 薬 ³⁾	無	44	40	84	N.S. (0.2329)	
	有	4	9	13		

N.S. ; 有意差なし

1) 最低年齢 7 歳、最高年齢 8 0 歳

2) 合併症の内訳（例数；重複あり）

①眼

疾患名	2 回群	4 回群
老人性白内障	2	2
ドライアイ	1	2
白内障	—	1
乾燥性角結膜炎	1	—
角膜びらん	1	—
内反症	1	—
眼瞼炎	—	1
高眼圧症	—	1
中心性網脈絡膜症	—	1
眼精疲労	—	1

②全身

疾患名	2 回群	4 回群
鼻アレルギー	1 5	2 0
喘息	1	1
アトピー性皮膚炎	2	—
高血圧	—	2
皮膚掻痒症	1	—
糖尿病	—	1

3) 併用薬の内訳（例数；重複あり）

①眼科用剤

薬剤分類	2 回群	4 回群
抗アレルギー薬	1	1
副腎皮質ステロイド薬	1	1
抗菌薬・抗生物質	1	—
その他	2	5

②眼科用剤以外

薬剤分類	2 回群	4 回群
抗アレルギー薬	—	—
副腎皮質ステロイド薬	—	—
抗菌薬・抗生物質	—	—
その他	—	1 0

3) 症状別改善度

症状別改善度を表ト-62、表ト-63に示す。2週目の流涙において有意差（2回<4回）があったが、他のいずれの項目にも両群間に有意差はなかった。

表ト-62 症状別改善度（2週）

症 状			薬剤	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	計	改善率 (%) (「改善」以上)	検定 (p 値)
自覚 症状	掻 痒 感	2回群	1	17	16	4	0	38	47.4	N.S.	
		4回群	8	12	16	7	1	44	45.5	(1.0000)	
	羞 明	2回群	0	3	4	3	0	10	30.0	N.S.	
		4回群	1	7	4	3	1	16	50.0	(0.4279)	
	流 涙	2回群	0	2	4	7	0	13	15.4	2回 ** < 4回	
		4回群	3	11	4	2	0	20	70.0	(0.0039)	
	眼 脂	2回群	1	10	1	5	3	20	55.0	N.S.	
		4回群	0	9	6	3	0	18	50.0	(1.0000)	
	異 物 感	2回群	0	7	5	3	0	15	46.7	N.S.	
		4回群	1	13	4	7	0	25	56.0	(0.7451)	
	眼 痛	2回群	0	4	2	2	0	8	50.0	N.S.	
		4回群	0	4	2	4	2	12	33.3	(0.6479)	
他覚 所見	眼球 結膜	充 血	2回群	1	8	8	11	0	28	32.1	N.S.
			4回群	1	17	9	5	0	32	56.3	(0.0738)
		浮 腫	2回群	0	5	3	3	0	11	45.5	N.S.
			4回群	1	2	5	2	0	10	30.0	(0.6594)
	眼瞼 結膜	充 血	2回群	1	8	12	14	0	35	25.7	N.S.
			4回群	2	14	14	12	0	42	38.1	(0.3297)
		浮 腫	2回群	0	11	9	8	0	28	39.3	N.S.
			4回群	0	13	8	7	1	29	44.8	(0.7901)
		ろ 胞	2回群	1	5	9	9	1	25	24.0	N.S.
			4回群	0	6	11	11	1	29	20.7	(1.0000)
		乳 頭	2回群	0	2	3	4	1	10	20.0	N.S.
			4回群	0	2	3	5	0	10	20.0	(1.0000)
	角膜 病変	びらん	2回群	0	1	1	2	0	4	25.0	N.S.
			4回群	0	2	1	1	1	5	40.0	(1.0000)
		潰 瘍	2回群	0	0	0	0	0	0	—	—
			4回群	0	0	0	0	0	0	—	
	輪部病変		2回群	0	0	0	1	0	1	0.0	N.S.
			4回群	0	2	0	0	0	2	100.0	(0.3333)

** ; p<0.01 N.S. ; 有意差なし — ; 計算不能

表ト-63 症状別改善度 (4週・中止時)

症 状		薬剤	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	計	改善率 (%) (「増」上)	検定 (p 値)
自覚 症状	掻 痒 感	2回群	9	18	12	7	1	47	57.5	N.S.
		4回群	12	18	13	4	1	48	62.5	(0.6780)
	羞 明	2回群	1	6	3	2	2	14	50.0	N.S.
		4回群	1	10	2	5	2	20	55.0	(1.0000)
	流 涙	2回群	2	5	6	3	2	18	38.9	N.S.
		4回群	2	15	4	2	1	24	70.8	(0.0597)
	眼 脂	2回群	0	13	3	7	3	26	50.0	N.S.
		4回群	0	11	7	3	0	21	52.4	(1.0000)
	異 物 感	2回群	1	8	4	3	2	18	50.0	N.S.
		4回群	1	17	2	8	0	28	64.3	(0.3734)
他覚 所見	眼 痛	2回群	1	4	4	1	1	11	45.5	N.S.
		4回群	0	6	3	5	0	14	42.9	(1.0000)
	眼 球 充 血	2回群	2	16	12	5	1	36	50.0	N.S.
		4回群	3	17	12	3	0	35	57.1	(0.6365)
	結 膜 浮 腫	2回群	1	6	6	2	1	16	43.8	N.S.
		4回群	2	1	6	3	0	12	25.0	(0.4343)
	眼 充 血	2回群	3	16	10	14	1	44	43.2	N.S.
		4回群	2	22	16	6	0	46	52.2	(0.4082)
	眼 浮 腫	2回群	1	17	9	5	1	33	54.6	N.S.
		4回群	0	18	10	5	0	33	54.6	(1.0000)
	結 膜 ろ 胞	2回群	1	6	14	11	0	32	21.9	N.S.
		4回群	0	9	12	11	0	32	28.1	(0.7735)
	乳 頭	2回群	1	4	3	6	1	15	33.3	N.S.
		4回群	0	4	5	2	0	11	36.4	(1.0000)
	角 膜 びらん	2回群	0	2	1	1	2	6	33.3	N.S.
		4回群	0	3	1	1	1	6	50.0	(1.0000)
	病 変 潰瘍	2回群	0	0	0	0	0	0	—	—
		4回群	0	0	0	0	0	0	—	—
	輪 部 病 変	2回群	0	1	0	0	1	2	50.0	N.S.
		4回群	0	2	0	0	0	2	100.0	(1.0000)

N.S. ; 有意差なし — ; 計算不能

4) 最終全般改善度

最終全般改善度を表ト-64に示す。最終全般改善度において「改善」以上の改善率は2回群63.8% (30例/47例)、4回群75.5% (37例/49例) であり、両群間に有意差は認められなかった。

表ト-64 最終全般改善度

評 価		著 明 改 善	改 善	や や 改 善	不 変	悪 化	合 計	U検定	改善率 (%) (「改善」以上)	χ^2 検定
群	例数	6	24	13	3	1	47	N.S.	30/47	N.S.
	(%)	(12.8)	(51.1)	(27.7)	(6.4)	(2.1)	(100)		(63.8)	
4回群	例数	2	35	11	1	0	49	N.S.	37/49	N.S.
	(%)	(4.1)	(71.4)	(22.4)	(2.0)	(0)	(100)		(75.5)	

N.S. ; 有意差なし

5) 概括安全度

概括安全度を表ト-65に示す。概括安全度において、「副作用なし」の安全率は2回群97.9% (47例/48例)、4回群100% (49例/49例) であり、両群間に有意差は認められなかった。

表ト-65 概括安全度

評 価		副作用 な し	副 作 用 あ り				合 計	安全率 (%) (「副作用なし」)	U検定
群	例数		継 続 投 与	減量・ 休薬	投 与 中 止	投与中止 ・要処置			
	(%)	47	0	0	0	1 ¹⁾	48	47/48	N.S.
	(%)	(97.9)	(0)	(0)	(0)	(2.1)	(100)	(97.9)	
4回群	例数	49	0	0	0	0	49	49/49	N.S.
	(%)	(100)	(0)	(0)	(0)	(0)	(100)	(100)	

N.S. ; 有意差なし

1) 「流涙、眼痛、異物感、眼瞼浮腫」(関連あり)

6) 有用度

有用度を表ト-66に示す。有用度において「有用」以上の有用率は2回群62.5% (30例/48例)、4回群75.5% (37例/49例) であり、両群間に有意差は認められなかった。

表ト-66 有用度

評 価		極めて 有 用	有 用	や や 有 用	有用と は思わ れない	好まし くない	合 計	U検定	有用率 (%) (「有用」以上)	χ^2 検定
群	例数	6	24	13	3	2	48	N.S.	30/48	N.S.
	(%)	(12.5)	(50.0)	(27.1)	(6.3)	(4.2)	(100)		(62.5)	
4回群	例数	2	35	11	1	0	49	N.S.	37/49	N.S.
	(%)	(4.1)	(71.4)	(22.4)	(2.0)	(0)	(100)		(75.5)	

N.S. ; 有意差なし

7) 副作用

副作用発現症例の内訳を表ト-67に示す。副作用は2回群2例で4.1%であり、また、4回群には認められなかった。

なお、臨床検査は解析対象例数97例中67例（実施率69.1%）に実施され、GOT（4回群1例1件）及びGPT（2回群1例1件）計2例2件に異常変動（ともに上昇）が認められたが、いずれの項目の異常変動も治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

表ト-67 副作用

群		2 回 群				4 回 群			
項 目		4 8 例				4 9 例			
安全性評価対象例数									
因果関係※		1～3	5	計	4	1～3	5	計	4
副作用発現例数		2 ¹⁾	0	2 ¹⁾	0	0	0	0	0
副作用発現率 (%)		4.1 ²⁾	0	4.1 ²⁾	0	0	0	0	0
副作用発現件数		6	0	6	0	0	0	0	0
副作用 の内訳 (件)	流涙	1 ³⁾	0	1	0	0	0	0	0
	眼痛	1 ³⁾	0	1	0	0	0	0	0
	異物感	1 ³⁾	0	1	0	0	0	0	0
	眼瞼浮腫	1 ³⁾	0	1	0	0	0	0	0
	しみる感じ	1 ⁴⁾	0	1	0	0	0	0	0
	ボヤーとする感じ	1 ⁴⁾	0	1	0	0	0	0	0

※ 1. 関連あり 2. 関連あるらしい 3. 関連ないらしい 4. 関連なし 5. 関連不明

1) うち1例は、解析除外例に報告された副作用のため、安全性評価対象例数には含まれない。

2) 解析除外症例に発現した副作用も含めたため49例中2例として発現率を求めた。

3) 投与中止・要処置例

4) 本症例は本剤の1日2回点眼により、8日目より点眼時のしみる感じと同時に点眼後のボヤーとする感じを両眼に訴えた症例である。症状の程度は軽度であり投与は継続した。因果関係は「関連あり」と判定された。

以上の結果より、WP-871点眼液1日2回点眼はアレルギー性結膜炎において、1日4回点眼と同様に有用であることが示された。

②WP-871点眼液1日2回点眼とDSCG点眼液1日4回点眼の比較

本剤のアレルギー性結膜炎及び春季カタルに対する1日2回点眼とDSCG点眼液（ ）
1日4回点眼での有効性、安全性及び有用性を検討する目的で、 大学眼科他計21施設（治験総括
医師： 大学 教室 ）において用法検討試験を行った。

なお、有効性については同等性（非劣性）検定を行った。

試験方法の概略を表ト-68に示す。

表ト-68 用法検討試験②の方法（1）

項 目	内 容
治験の目的	WP-871点眼液の1日2回点眼とDSCG点眼液1日4回点眼によるアレルギー性結膜炎及び春季カタルに対する有効性、安全性及び有用性について群間比較法により検討する。
試験の種類及び 遵守状況	封筒法による群間比較（2群） 1）封筒法で実施した理由 本対象疾患では、プラセボ効果が発現（20～40％）することが知られており、ダブルダミー法、点眼回数を揃えての二重盲検法は適切でないため、封筒法を採用した。 2）封筒法の遵守状況 治験対象となった103例中1例に封筒法遵守の違反があった。 この1例は、被験者の同意取得時に割り付けを行った後、wash outを施行したため、投薬順違反となったものであった。
対象疾患	1. 対象疾患：アレルギー性結膜炎及び春季カタル 2. 選択基準：アレルギー性結膜炎及び春季カタルと診断される患者のうち、I型アレルギーの関与が明らかな患者 3. 除外基準：① コンタクトレンズ装用者。 ② 接触アレルギーと診断される患者、またはそれを合併する患者。 ③ 薬効の判定に支障をきたす他の眼疾患（緑内障、感染性結膜炎等）を併発している患者。 ④ 副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の継続投与が避けられない患者。 ⑤ 治験開始前1週間以内に副腎皮質ステロイド薬（点眼）あるいは2週間以内に副腎皮質ステロイド薬（内服・注射）による治療の既往がある患者。 ⑥ 減感作療法、非特異的変調療法を実施中の患者。 ⑦ 妊婦、授乳婦又は妊娠の可能性のある患者。 ⑧ 自覚症状の把握ができない就学以前の患者。 ⑨ その他、治験担当医師が不適と判断した患者

表トー 6 8 用法検討試験②の方法 (2)

項 目	内 容
投与例数	0.1%WP-871点眼液投与群 (以下W群) 50例、2%DSCG点眼液投与群 (以下D群) 53例、合計103例 <目標症例数とその設定根拠> 各群60例、合計120例。 類薬における検討症例数を考慮に入れ、薬効評価が可能な症例数として設定した。
使用薬剤	被験薬 0.1%WP-871点眼液: 1mL中WP-871 1mg (無水物として) 含有する無色透明の水性点眼液 対照薬 2%DSCG点眼液: 1mL中disodium cromoglycate 20mg含有する無色透明の水性点眼液
用法・用量	WP-871点眼液: 1回1~2滴、1日2回 (朝、夕) 点眼 DSCG点眼液: 1回1~2滴、1日4回 (朝、昼、夕、就寝前) 点眼
投与期間及びwash out期間	原則として28日間 薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤を使用している患者は、治験開始前に原則として下記のwash out期間を設けることとし、wash out期間中は人工涙液型点眼液を投与する。 ・副腎皮質ステロイド薬 (点眼) 7日間以上 ・副腎皮質ステロイド薬 (内服・注射) 14日間以上 ・血管収縮薬 (点眼) 7日間以上 ・抗ヒスタミン薬 7日間以上 ・抗アレルギー薬 7日間以上 ・その他薬効評価に影響を及ぼすと 7日間以上 考えられる薬剤
併用薬及び併用療法	治験中、副腎皮質ステロイド薬 (点眼・内服・注射)、血管収縮薬 (点眼)、抗ヒスタミン薬、他の抗アレルギー薬及びその他薬効に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用は行わないこととする。
検査・観察項目	患者背景、アレルギー検査、眼科検査、自覚症状、他覚所見、点眼状況、薬剤併用状況、臨床検査、副作用

表トー68 用法検討試験②の方法(3)

項 目	内 容						
検査・観察時期	○：必須 △：可能なら実施						
	時 期 項 目	治験薬 投与前	投 与 3日目	投 与 7日目	投 与 14日目	投 与 21日目	投与28日目・ 終了・中止時
	患 者 背 景	○					
	アレルギー検査	○※1					△※2
	眼 科 検 査	○					○
	自 覚 症 状	○	○	○	○	○	○
	他 覚 所 見	○	△	○	○	○	○
	点 眼 状 況		○	○	○	○	○
	薬剤併用状況		(治 験 薬 投 与 期 間 中)				
	臨 床 検 査	△					△
副 作 用		(治 験 薬 投 与 期 間 中)					
※1：結膜擦過標本中好酸球、皮内反応、スクラッチ、RASTの内、いずれか1項目以上の検査を行う。							
※2：結膜擦過標本中好酸球のみ可能なら実施する。							
評価方法（項目）及び 評価基準	（判定対象眼）改善度については、治験開始時の重症度が重い方の眼を評価の対象とする。但し、治験開始時の重症度が左右眼同程度の場合は右眼とする。副作用の有無及び概括安全度については投与眼を評価の対象とする。 症状別改善度：治験薬投与開始14日目及び投与終了時に、自覚症状、他覚所見の重症度を治験薬投与前と比較して、①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不変 ⑤悪化 ⑥症状なし の6段階で判定する。 最終全般改善度：治験終了時に、自覚症状、他覚所見の症状別改善度の経過を総合的に勘案し、①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不変 ⑤悪化 の5段階で判定する。 概括安全度：治験期間中に発現した副作用及び臨床検査値異常変動を総合的に勘案し、①副作用なし ②副作用あり、治験薬は継続投与 ③副作用のため治験薬を減量または休薬 ④副作用のため治験薬の投与を中止（処置は不要） ⑤副作用のため治験薬の投与を中止し処置を要した の5段階で判定する。 有用度：治験終了時に、最終全般改善度及び概括安全度を勘案し、①極めて有用 ②有用 ③やや有用 ④有用とは思われない ⑤好ましくない の5段階で判定する。						

表トー 6 8 用法検討試験②の方法 (4)

項 目	内 容
検定方法	解析項目に応じ、 χ^2 検定、Fisherの直接確率検定、Mann-WhitneyのU検定、Wilcoxon 1 標本検定を用いる。
治験総括医師	大学 教室 教授
コントローラー	大学 教室 教授
代表施設名及び施設数	大学 眼科 他計 2 1 施設
治験期間	平成 6 年 2 月～1 1 月

〔対照薬の選定理由〕

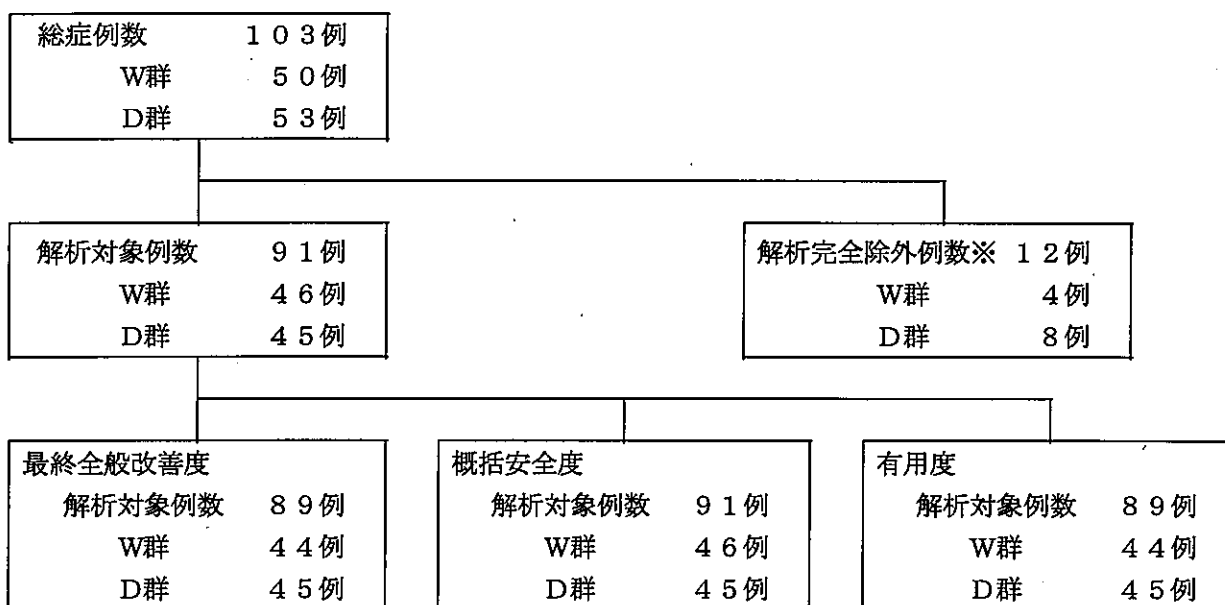
D S C G は、主作用として肥満細胞からの化学伝達物質の遊離抑制作用を有し、抗ヒスタミン作用を有さないなど、薬理作用が本剤に類似していること、更に D S C G 点眼液は、アレルギー性結膜炎及び春季カタルの治療に広範に使用され、その臨床的評価が確立していることから本剤の対照薬として選定した。

〔用法・用量の設定根拠〕

本試験における用量は、後期第Ⅱ相試験（ ）にて決定された至適濃度である 0.1% 製剤を用いた。用法については、本剤が局所薬物動態の成績より持続的な作用を期待できることより、従来の抗アレルギー点眼薬の承認用法である 1 日 4 回点眼を減少しうる可能性が考えられたため、コンプライアンスの向上に寄与すると考えられる 1 日 2 回点眼を選択し、対照薬の 1 日 4 回点眼との比較を行った。

1) 症例の内訳

症例の内訳を図ト-6に、不採用症例の内訳を表ト-69に示す。



※ 最終全般改善度、概括安全度、有用度の3項目すべてについて除外した例数のことである。

図ト-6 症例の内訳

表ト-69 不採用症例の内訳とその理由

理 由		群	W群	D群	最終全般 改善度	概 括 安全度	有用度
用法違反	WP-871点眼液の回数超過		2例	—	×	○	×
	DSCG点眼液の回数不足		—	2例	×	×	×
薬剤違反 ¹⁾			—	4例	×	×	×
併用薬違反			4例	1例	×	×	×
初回以降来院せず			—	1例 ²⁾	×	×	×

¹⁾ DSCG点眼液の指示に対するWP-871点眼液投与の例

²⁾ 来院を促すために電話にて連絡をしたが、不在のため確認できなかった。

2) 患者背景

患者の背景を表ト-70に示す。診断名は全例がアレルギー性結膜炎であり、春季カタルは0症例であった。

表ト-70 患者背景 (概括安全度解析対象症例)

背景因子		群	W群 (46例)	D群 (45例)	合計 (91例)	検定 (p値)
性別	性	男	9	5	14	N.S. (0.3846)
	別	女	37	40	77	
年齢 ¹⁾	年	≤19歳	5	2	7	N.S. (0.1152)
	齢	≤39歳	19	28	47	
		40歳≤	22	15	37	
診断名	診断	アレルギー性結膜炎	46	45	91	N.S. (0.0000)
	名	春季カタル	0	0	0	
重症度	重	軽度	19	18	37	N.S. (0.9920)
	症	中等度	25	25	50	
	度	重度	2	2	4	
病態	病	季節性	27	25	52	N.S. (0.5161)
	態	非季節性	9	13	22	
		不明	10	7	17	
罹病期間	罹	<1年	12	7	19	N.S. (0.4462)
	病	<5年	11	14	25	
	期	5年≤	23	23	46	
	間	不明	0	1	1	
合併症 ²⁾	眼	無	38	38	76	N.S. (1.0000)
		有	8	7	15	
	全身	無	29	28	57	N.S. (0.5954)
		有	16	17	33	
		不明	1	0	1	
治療歴	治	無	42	41	83	N.S. (1.0000)
	療	有	4	4	8	
併用薬 ³⁾	併	無	40	37	77	N.S. (0.5737)
	用	有	6	8	14	

N.S. ; 有意差なし

1) 最低年齢 11 歳、最高年齢 78 歳

2) 合併症の内訳（例数；重複あり）

①眼

疾患名	W群	D群
老人性白内障	3	3
ドライアイ	—	2
白内障	1	—
浅前房	1	—
調節過緊張	1	—
近視性網脈絡膜萎縮	1	—
網膜剥離術後	1	—
流涙症	1	—
強度近視	—	1
霰粒腫	—	1
網膜静脈分枝閉塞	—	1

②全身

疾患名	W群	D群
鼻アレルギー	16	16
喘息	1	—
アトピー性皮膚炎	—	1
糖尿病	—	1

3) 併用薬の内訳（例数；重複あり）

①眼科用剤

薬剤分類	W群	D群
抗アレルギー薬	—	—
副腎皮質ステロイド薬	—	1
抗菌薬・抗生物質	2	1
その他	2	3

②眼科用剤以外

薬剤分類	W群	D群
抗アレルギー薬	—	1
副腎皮質ステロイド薬	—	—
抗菌薬・抗生物質	1	—
その他	3	7

3) 症状別改善度

症状別改善度を表ト-71、表ト-72に示す。4週目の掻痒感において有意差(W群>D群)があったが、他のいずれの項目にも両群間に有意差はなかった。

表ト-71 症状別改善度(2週)

症 状		薬剤	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	計	改善率(%) (「改善」以上)	検定 (p値)
自覚 症状	掻 痒 感	W群	3	19	14	2	1	39	56.4	N.S.
		D群	2	10	14	4	1	31	38.7	(0.1574)
	羞 明	W群	0	5	3	2	0	10	50.0	N.S.
		D群	0	2	1	3	0	6	33.3	(0.6329)
	流 涙	W群	0	3	7	3	0	13	23.1	N.S.
		D群	0	4	3	2	0	9	44.4	(0.3762)
	眼 脂	W群	0	12	5	3	2	22	54.6	N.S.
		D群	1	9	3	5	0	18	55.6	(1.0000)
	異 物 感	W群	0	11	5	3	1	20	55.0	N.S.
		D群	0	7	4	6	1	18	38.9	(0.3519)
他覚 所見	眼 痛	W群	1	2	3	1	1	8	37.5	N.S.
		D群	1	3	2	1	1	8	50.0	(1.0000)
	眼 球 充 血	W群	1	16	8	7	0	32	53.1	N.S.
		D群	0	14	9	2	1	26	53.9	(1.0000)
	結 膜 浮 腫	W群	0	5	8	1	0	14	35.7	N.S.
		D群	0	1	8	3	1	13	7.7	(0.1647)
	眼 充 血	W群	0	10	12	12	0	34	29.4	N.S.
		D群	0	10	11	10	0	31	32.3	(1.0000)
	眼 浮 腫	W群	0	11	8	4	0	23	47.8	N.S.
		D群	1	9	6	5	0	21	47.6	(1.0000)
	結 膜 ろ 胞	W群	0	2	13	11	0	26	7.7	N.S.
		D群	0	1	7	15	0	23	4.4	(1.0000)
	乳 頭	W群	0	2	0	4	0	6	33.3	N.S.
		D群	0	0	0	4	0	4	0.0	(0.4667)
	角 膜 びらん	W群	0	1	2	0	0	3	33.3	N.S.
		D群	0	2	0	3	1	6	33.3	(1.0000)
	病 変 潰 瘍	W群	0	0	1	0	0	1	0.0	—
		D群	0	0	0	0	0	0	—	—
	輪 部 病 変	W群	0	1	1	0	0	2	50.0	N.S.
		D群	0	0	0	1	0	1	0.0	(1.0000)

N.S. ; 有意差なし — ; 計算不能

表トー 7 2 症状別改善度 (4週・中止時)

症 状		薬剤	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	計	改善率 (%) (「増」以上)	検定 (p 値)
自覚 症状	瘙 痒 感	W群	6	27	5	4	1	43	76.7	W>D (0.0073)**
		D群	2	18	13	5	5	43	46.5	
	羞 明	W群	0	7	2	2	1	12	58.3	N.S. (1.0000)
		D群	0	5	1	3	1	10	50.0	
	流 涙	W群	0	3	8	2	2	15	20.0	N.S. (0.1281)
		D群	1	6	3	2	2	14	50.0	
	眼 脂	W群	0	11	5	8	1	25	44.0	N.S. (0.7733)
		D群	2	7	7	5	3	24	37.5	
	異 物 感	W群	2	11	4	6	1	24	54.2	N.S. (0.5721)
		D群	1	10	4	6	4	25	44.0	
	眼 痛	W群	1	3	2	3	2	11	36.4	N.S. (1.0000)
		D群	0	5	1	5	2	13	38.5	
他覚 所見	眼 球 充 血	W群	2	17	9	7	2	37	51.4	N.S. (1.0000)
		D群	0	16	11	4	1	32	50.0	
	結 膜 浮 腫	W群	0	5	8	3	0	16	31.3	N.S. (1.0000)
		D群	1	4	8	3	0	16	31.3	
	眼 充 血	W群	0	15	12	13	0	40	37.5	N.S. (0.8197)
		D群	0	16	13	10	0	39	41.0	
	眼 浮 腫	W群	0	12	7	8	0	27	44.4	N.S. (0.7857)
		D群	2	11	7	6	0	26	50.0	
	結 膜 ろ 胞	W群	0	8	13	10	1	32	25.0	N.S. (0.1081)
		D群	0	3	12	17	1	33	9.1	
	乳 頭	W群	0	4	1	4	0	9	44.4	N.S. (1.0000)
		D群	0	2	1	3	0	6	33.3	
	角 膜 びらん	W群	1	1	1	1	0	4	50.0	N.S. (1.0000)
		D群	0	2	1	2	1	6	33.3	
	病 変 潰 瘍	W群	0	0	1	0	0	1	0.0	—
		D群	0	0	0	0	0	0	—	
	輪 部 病 変	W群	0	1	1	0	0	2	50.0	N.S. (1.0000)
		D群	0	1	0	0	0	1	100.0	

** ; p<0.01 N.S. ; 有意差なし — ; 計算不能

4) 最終全般改善度

最終全般改善度を表ト-73に示す。最終全般改善度において「改善」以上の改善率はW群70.5% (31例/44例)、D群51.1% (23例/45例)であり、両群間に有意差は認められなかった。なお、両群の改善率について同等性(非劣性)検定を行った結果、W群はD群と同等(非劣性)であることが示唆された($\Delta=10\%$, $p=0.0022$)。

表ト-73 最終全般改善度

評 価		著 明 改 善	改 善	や や 改 善	不 変	悪 化	合 計	U検定	改善率 (%) (「改善」以上)	χ^2 検定
群	例数	1	30	7	3	3	44	N.S.	31/44	N.S.
	(%)	(2.3)	(68.2)	(15.9)	(6.8)	(6.8)	(100)		(70.5)	
D群	例数	3	20	16	2	4	45	N.S.	23/45	N.S.
	(%)	(6.7)	(44.4)	(35.6)	(4.4)	(8.9)	(100)		(51.1)	

同等性(非劣性)検定	ハンディキャップ方式	$\Delta=10\%$	$p=0.0022^{**}$
	90%信頼区間	-2.309 ~ 36.378	

** ; $p<0.01$ N.S. ; 有意差なし

5) 概括安全度

概括安全度を表ト-74に示す。概括安全度において、「副作用なし」の安全率はW群95.7% (44例/46例)、D群97.8% (44例/45例)であり、両群間に有意差は認められなかった。

表ト-74 概括安全度

評 価		副作用 な し	副 作 用 あ り				合 計	安全率 (%) (「副作用」なし)	U検定
群	例数		継 続 投 与	減量・ 休薬	投 与 中 止	投与中止 ・要処置			
	(%)	44	1	0	1 ¹⁾	0	46	44/46	N.S.
	(%)	(95.7)	(2.2)	(0)	(2.2)	(0)	(100)	(95.7)	
D群	例数	44	1	0	0	0	45	44/45	N.S.
	(%)	(97.8)	(2.2)	(0)	(0)	(0)	(100)	(97.8)	

N.S. ; 有意差なし

1) 「流涙、異物感」(関連あり)

6) 有用度

有用度を表ト-75に示す。有用度において「有用」以上の有用率はW群68.2% (30例/44例)、D群48.9% (22例/45例)であり、両群間に有意差は認められなかった。

表ト-75 有用度

群 \ 評価		極めて有用	有用	やや有用	有用とは思えない	好ましくない	合計	U検定	有用率 (%) (「有用」以上)	χ^2 検定
W群	例数 (%)	1 (2.3)	29 (65.9)	8 (18.2)	3 (6.8)	3 (6.8)	44 (100)	N.S.	30/44 (68.2)	N.S.
D群	例数 (%)	3 (6.7)	19 (42.2)	17 (37.8)	3 (6.7)	3 (6.7)	45 (100)		22/45 (48.9)	

N.S. ; 有意差なし

7) 副作用

副作用発現症例の内訳を表ト-76に示す。副作用はW群2例で4.3%、D群は1例で2.2%に認められ、その主なものは眼刺激症状であった。なお、臨床検査は解析対象例数46例中26例 (実施率56.5%) に実施され、血小板数 (1例1件)、GOT及びGPT (1例2件) 計2例3件に異常変動 (血小板数: 増加、GOT・GPT: 上昇) が認められたが、いずれの項目の異常変動も治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

表ト-76 副作用

群 \ 項目		W 群				D 群			
安全性評価対象例数		46例				45例			
因果関係※		1~3	5	計	4	1~3	5	計	4
副作用発現例数		2	0	2	0	1	0	1	0
副作用発現率 (%)		4.3	0	4.3	0	2.2	0	2.2	0
副作用発現件数		3	0	3	0	2	0	2	0
副作用の内訳 (件)	しみる	1	0	1	0	1	0	1	0
	流涙	1 ¹⁾	0	1	0	1	0	1	0
	異物感	1 ¹⁾	0	1	0	0	0	0	0

※ 1. 関連あり 2. 関連あるらしい 3. 関連ないらしい 4. 関連なし 5. 関連不明

¹⁾ 投与中止例

以上の結果より、WP-871点眼液の1日2回点眼は、アレルギー性結膜炎において、DSCG点眼液1日4回点眼と同様に有用であることが示された。

2. 臨床試験成績のまとめ

(1) 有効性のまとめ

1) 全評価対象例の成績

前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験の成績について、試験別・背景因子別最終全般改善度のまとめを表ト-77に示す。WP-871点眼液は改善度評価対象となった合計337例のうち「改善」以上が208例であり、改善率は61.7%であった。

また、申請用量である0.1%WP-871点眼液投与例についての試験別・背景因子別最終全般改善度のまとめを表ト-78に示す。0.1%WP-871点眼液では改善度評価対象となった合計223例のうち「改善」以上が151例であり、改善率は67.7%であった。

2) 対象疾患別の成績

①アレルギー性結膜炎

前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験において、アレルギー性結膜炎で改善度評価対象となった症例についての試験別・背景因子別最終全般改善度のまとめを表ト-79に示す。改善度評価対象となった合計316例のうち「改善」以上が199例であり、改善率は63.0%であった。

また、申請用量である0.1%WP-871点眼液投与例についての試験別・背景因子別最終全般改善度のまとめを表ト-80に示す。改善度評価対象となった合計210例のうち「改善」以上は145例であり、改善率は69.0%であった。

②春季カタル

前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験において春季カタルで改善度評価対象となった合計21例のうち「改善」以上は9例であり、改善率は42.9%であった（表ト-77）。

また、申請用量である0.1%WP-871点眼液投与例においては、春季カタルで改善度評価対象となった合計13例のうち「改善」以上は6例、改善率は46.2%であった（表ト-78）。

なお、春季カタルについては十分な評価例数を得ることができなかったことを踏まえ、申請効能より除外した。

以上より、0.1%WP-871点眼液はアレルギー性結膜炎に対し、1回1～2滴、1日4回点眼により十分な有効性を発揮すると考えられた。

(2) 安全性のまとめ

申請用量である0.1%WP-871点眼液投与例についての試験別・副作用種類別発現頻度を表ト-81に、背景因子別・副作用種類別発現頻度を表ト-82に示す。なお、有効性の集計から除いた用法検討試験の症例も、安全性の集計に加えた。

安全性評価対象症例は374例であり、10例（2.7%）17件に副作用が発現した。そのうち用法検討試験（WP-871点眼液1日2回点眼と1日4回点眼の比較）において副作用の発現した1例2件は、集計上除外の扱いとなっているため安全性評価対象症例には含まれていない。

最も頻度の高かった副作用は、眼刺激（しみる感じ等）9件であり、ついで眼痛、流涙増加が各2件認められた。治験薬の投与中止に至った例は3例であった。临床上重篤と考えられる副作用の発現はなく、また長期投与試験（投与期間最長37週間）において副作用は認められなかった。

眼科検査及び臨床検査においては治験薬の投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

以上より、0.1%WP-871点眼液は安全性の高い薬剤であると考えられた。

表ト-77 試験別・背景因子別最終全般改善度一覽表

背景因子	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				長期投与試験				合計	
	代表施設名及び 施設数	症例数	大学 眼科		他計22施設 改善率 (%)	大学 眼科		他計30施設 改善率 (%)	大学 眼科		他計36施設 改善率 (%)	大学 眼科		他計7施設 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 (%)		評価対象 例数	改善率 (%)		評価対象 例数	改善率 (%)				
性別	男		42	23	54.8	41	17	41.5	22	17	77.3	13	11	84.6	118	68	57.6			
	女		53	40	75.5	96	58	60.4	59	35	59.3	11	7	63.6	219	140	63.9			
年齢	≤19歳		31	17	54.8	15	9	60.0	12	6	50.0	8	6	75.0	66	38	57.6			
	20歳 ≤ 39歳		46	32	69.6	79	39	49.4	36	23	63.9	13	10	76.9	174	104	59.8			
	40歳 ≤ 54歳		16	12	75.0	33	22	66.7	27	18	66.7	3	2	66.7	79	54	68.4			
	65歳 ≤		2	2	100.0	10	5	50.0	6	5	83.3	0	0	—	18	12	66.7			
診断名	アレルギー性結膜炎		81	57	70.4	137	75	54.7	78	52	66.7	20	15	75.0	316	199	63.0			
重症度	春季カタル		14	6	42.9	0	0	—	3	0	0	4	3	75.0	21	9	42.9			
	軽度		33	21	63.6	66	30	45.5	28	18	64.3	13	11	84.6	140	80	57.1			
	中等度		53	36	67.9	67	43	64.2	49	33	67.4	10	6	60.0	179	118	65.9			
	重度		9	6	66.7	4	2	50.0	4	1	25.0	1	1	100.0	18	10	55.6			
病態	季節性		37	26	70.3	66	36	54.5	49	35	71.4	17	12	70.6	169	109	64.5			
	非季節性		43	26	60.5	50	25	50.0	25	14	56.0	5	4	80.0	123	69	56.1			
	不明		15	11	73.3	21	14	66.7	7	3	42.9	2	2	100.0	45	30	66.7			
治療期間	<1年		21	11	52.4	30	18	60.0	9	6	66.7	6	5	83.3	66	40	60.6			
	1年 ≤ <5年		42	30	71.4	45	26	57.8	31	24	77.4	7	6	85.7	125	86	68.8			
	5年 ≤		32	22	68.8	55	29	52.7	36	21	58.3	10	6	60.0	133	78	58.6			
	不明		0	0	—	7	2	28.6	5	1	20.0	1	1	100.0	13	4	30.8			
合併症	眼	無	82	54	65.9	122	68	55.7	69	43	62.3	24	18	75.0	297	183	61.6			
	有		13	9	69.2	15	7	46.7	12	9	75.0	0	0	—	40	25	62.5			
全身	無		54	36	66.7	80	45	56.3	40	25	62.5	17	13	76.5	191	119	62.3			
	有		41	27	65.9	56	30	53.6	40	27	67.5	7	5	71.4	144	89	61.8			
	不明		0	0	—	1	0	0	1	0	0	0	0	—	2	0	0			
前治療歴	無		57	41	71.9	113	65	57.5	63	41	65.1	20	15	75.0	253	162	64.0			
	有		38	22	57.9	24	10	41.7	18	11	61.1	4	3	75.0	84	46	54.8			
併用薬	無		84	55	65.5	129	73	56.6	71	47	66.2	20	16	80.0	304	191	62.8			
	有		11	8	72.7	8	2	25.0	10	5	50.0	4	2	50.0	33	17	51.5			
用法・用量	申請用量以下 (0.01%)		0	0	—	67	27	40.3	0	0	—	0	0	—	67	27	40.3			
	申請用量範囲 (0.1%)		48	33	68.8	70	48	68.6	81	52	64.2	24	18	75.0	223	151	67.7			
	申請用量以上 (0.3%)		47	30	63.8	0	0	—	0	0	—	0	0	—	47	30	63.8			
投与期間	≤6週		95	63	66.3	137	75	54.7	81	52	64.2	5	4	80.0	318	194	61.0			
	6週 < ≤12週		0	0	—	0	0	—	0	0	—	3	3	100.0	3	3	100.0			
	12週 <		0	0	—	0	0	—	0	0	—	16	11	68.8	16	11	68.8			
合計			95	63	66.3	137	75	54.7	81	52	64.2	24	18	75.0	337	208	61.7			

表1-78 試験別・背景因子別最終全校改善度一覧表 (0.1%WP-871点眼液)

試験の区分 代表施設名及び 施設数	前期第Ⅱ相試験				後期第Ⅱ相試験				第Ⅲ相比較試験				長期投与試験				合 計			
	大学 眼科		他計22施設		大学 眼科		他計30施設		大学 眼科		他計36施設		大学 眼科		他計7施設		評価対象		改善率	
	評価対象 例数	改善以上 例数	評価対象 例数	改善率 (%)	評価対象 例数	改善以上 例数	評価対象 例数	改善率 (%)	評価対象 例数	改善以上 例数	評価対象 例数	改善率 (%)	評価対象 例数	改善以上 例数	評価対象 例数	改善率 (%)	評価対象 例数	改善以上 例数	評価対象 例数	改善率 (%)
背景因子	症例数																			
	改善率																			
性 別	男	20	13	65.0	26	14	53.9	22	17	77.3	35	59.3	11	7	63.6	142	96	67.6	55	67.9
	女	28	20	71.4	44	34	77.3	9	6	66.7	12	6	50.0	8	6	75.0	46	28	60.9	67.9
年 齢	≤19歳	17	10	58.8	9	6	66.7	3	2	66.7	4	1	25.0	1	1	100.0	14	8	57.1	67.6
	20歳≤	22	16	72.7	35	21	60.0	3	2	66.7	4	1	25.0	1	1	100.0	14	8	57.1	67.6
	30歳≤	22	16	72.7	35	21	60.0	3	2	66.7	4	1	25.0	1	1	100.0	14	8	57.1	67.6
	40歳≤	7	5	71.4	22	18	81.8	4	3	75.0	7	5	71.4	3	2	66.7	20	15	75.0	67.6
診断名	65歳≤	2	2	100.0	4	3	75.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	アレルギー性結膜炎	42	30	71.4	70	48	68.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重症度	軽度	6	3	50.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	15	9	60.0	29	18	62.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	重度	27	20	74.1	38	28	73.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	重症度不明	6	4	66.7	3	2	66.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
病 態	季節性	16	10	62.5	36	25	69.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	非季節性	25	17	68.0	24	15	62.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	不明	7	6	85.7	10	8	80.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	不明	10	7	70.0	16	11	68.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
播種期間	1年≤	23	16	69.6	21	15	71.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<5年	15	10	66.7	31	20	64.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5年≤	0	0	0	2	2	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	不明	41	29	70.7	62	42	67.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合併症	無	7	4	57.1	8	6	75.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	有	27	19	70.4	39	28	71.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	不明	21	14	66.7	30	20	66.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	不明	0	0	0	1	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前治療歴	無	29	21	72.4	59	44	74.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	有	19	12	63.2	11	4	36.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	不明	41	28	68.3	64	46	71.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	不明	7	5	71.4	6	2	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
併用薬	≤6週	48	33	68.8	70	48	68.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6週<	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	12週<	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	不明	48	33	68.8	70	48	68.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与期間	≤6週	48	33	68.8	70	48	68.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6週<	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	12週<	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	不明	48	33	68.8	70	48	68.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合 計		48	33	68.8	70	48	68.6	81	52	64.2	24	18	75.0	151	67.7	223	151	67.7	161	67.7

表ト-79 試験別・背景因子別最終全校改善度一覧表 (アレルギー性結膜炎)

試験の区分		前期第Ⅰ相試験				後期第Ⅱ相試験				第Ⅲ相比較試験				長期投与試験				合 計			
代表施設名及び施設数		大学 眼科		他計22施設		大学 眼科		他計30施設		大学 眼科		他計36施設		大学 眼科		他計7施設		評価対象		改善率 (%)	
背景因子		評価対象 例数	改善以上 例数	改善率 (%)	評価対象 例数	改善以上 例数	改善率 (%)	評価対象 例数	改善以上 例数	改善率 (%)	評価対象 例数	改善以上 例数	改善率 (%)	評価対象 例数	改善以上 例数	改善率 (%)	評価対象 例数	改善以上 例数	改善率 (%)	評価対象 例数	改善以上 例数
性別	男	30	19	63.3	41	17	41.5	41	17	41.5	19	17	89.5	10	8	80.0	100	61	61.0		
	女	51	38	74.5	96	58	60.4	59	35	59.3	10	7	70.0	216	138	63.9					
年齢	≤19歳	17	11	64.7	15	9	60.0	9	6	66.7	5	4	80.0	46	30	65.2					
	20歳≤ 40歳≤ 65歳≤	46 16 2	32 12 2	69.6 75.0 100.0	79 33 10	39 22 5	49.4 66.7 50.0	36 27 6	23 18 5	63.9 66.7 83.3	12 3 0	9 2 0	75.0 66.7 —	173	103	59.5					
重症度	軽度	29	20	69.0	66	30	45.5	28	18	64.3	11	9	81.8	134	77	57.5					
	中等度 重度	50 2	36 1	72.0 50.0	67 4	43 2	64.2 50.0	49 2	33 2	67.3 50.0	9 0	6 0	66.7 0.0	175	118	67.4					
病 態	季節性	33	23	69.7	66	36	54.5	47	35	74.5	14	10	71.4	160	104	65.0					
	非季節性 不明 ＜1年 1年≤ 5年≤ 不明	36 12 17 36 28 0	23 11 10 26 21 0	63.9 91.7 58.8 72.2 75.0 —	50 21 30 45 55 7	26 14 18 26 29 2	50.0 66.7 60.0 57.8 52.7 28.6	24 7 9 30 34 5	14 3 6 24 21 1	58.3 42.9 66.7 80.0 61.8 20.0	5 1 5 6 8 2	4 1 4 5 5 1	80.0 100.0 80.0 75.0 83.3 100.0	115	66	57.4					
罹病期間	眼	69	49	71.0	122	68	55.7	66	43	65.2	20	15	75.0	277	175	63.2					
	全身	12 50 31	8 35 22	66.7 70.0 71.0	15 80 56	7 45 30	46.7 56.3 53.6	12 39 38	9 25 27	75.0 64.1 71.1	0 13 7	0 5 5	— 76.9 71.4	39	24	61.5					
前治療歴	無	53	39	73.6	113	65	57.5	62	41	66.1	18	13	72.2	246	158	64.2					
	有	28	18	64.3	24	10	41.7	16	11	68.8	2	2	100.0	70	41	58.6					
併用薬	無	74	52	70.3	129	73	56.6	69	47	68.1	16	13	81.3	288	185	64.2					
	有	7	5	71.4	8	2	25.0	9	5	55.6	4	2	50.0	28	14	50.0					
用法・用量	申請用量以下 (0.01%)	0	0	—	67	27	40.3	0	0	—	0	0	—	67	27	40.3					
	申請用量範囲 (0.1%)	42	30	71.4	70	48	68.6	78	52	66.7	20	15	75.0	210	145	69.0					
投与期間	申請用量以上 (0.3%)	39	27	69.2	0	0	—	0	0	—	0	0	—	39	27	69.2					
	≤6週 6週＜ 12週＜	81 0 0	57 0 0	70.4 — —	137 0 0	75 0 0	54.7 — —	78 0 0	52 0 0	66.7 — —	4 2 14	4 2 9	100.0 100.0 64.3	300	188	62.7					
合 計		81	57	70.4	137	75	54.7	78	52	66.7	20	15	75.0	316	199	63.0					

表ト-80 試験別・背景因子別最終全校改善度一覧表 (アレルギー性結膜炎・0.1%WP-871点眼液)

試験の区分 代表施設名及び 施設数		前期第Ⅱ相試験				後期第Ⅱ相試験				第Ⅲ相比較試験				長期投与試験				合 計			
		大学 眼科		他計22施設		大学 眼科		他計30施設		大学 眼科		他計36施設		大学 眼科		他計7施設					
		評価対象 例数	改善以上 例数	改善率 (%)	評価対象 例数	改善以上 例数	改善率 (%)	評価対象 例数	改善以上 例数	改善率 (%)	評価対象 例数	改善以上 例数	改善率 (%)	評価対象 例数	改善以上 例数	改善率 (%)	評価対象 例数	改善以上 例数	改善率 (%)		
背景因子	性別	男	14	10	71.4	26	14	53.8	19	17	89.5	10	8	80.0	69	49	71.0	68.1			
		女	28	20	71.4	44	34	77.3	59	35	59.3	10	7	70.0	141	96	68.1				
年 齢	≤19歳	11	7	63.6	9	6	66.7	9	6	66.7	5	4	80.0	34	23	67.6					
	20歳≤ ≤39歳	22	16	72.7	35	21	60.0	36	23	63.9	12	9	75.0	105	69	65.7					
	40歳≤ ≤64歳	7	5	71.4	22	18	81.8	27	18	66.7	3	2	66.7	59	43	72.9					
	65歳≤	2	2	100.0	4	3	75.0	6	5	83.3	0	0	—	12	10	83.3					
重症度	軽 度	14	9	64.3	29	18	62.1	28	18	64.3	11	9	81.8	82	54	65.9					
	中 等 度	27	20	74.1	38	28	73.7	49	33	67.3	9	6	66.7	123	87	70.7					
	重 度	1	1	100.0	3	2	66.7	1	1	100.0	0	0	0.0	5	4	80.0					
病 態	季節性	14	9	64.3	36	25	69.4	47	35	74.5	14	10	71.4	111	79	71.2					
	非季節性	22	15	68.2	24	15	62.5	24	14	58.3	5	4	80.0	75	48	64.0					
	不 明	6	6	100.0	10	8	80.0	7	3	42.9	1	1	100.0	24	18	75.0					
	<1年	9	7	77.8	16	11	68.8	9	6	66.7	5	4	80.0	39	28	71.8					
罹病期間	1年≤ <5年	19	13	68.4	21	15	71.4	30	24	80.0	6	5	83.3	76	57	75.0					
	5年≤	14	10	71.4	31	20	64.5	34	21	61.8	8	5	62.5	87	56	64.4					
	不 明	0	0	—	2	2	100.0	5	1	20.0	1	1	100.0	8	4	50.0					
	眼	35	26	74.3	62	42	67.7	66	43	65.2	20	15	75.0	183	126	68.9					
合併症	有	7	4	57.1	8	6	75.0	12	9	75.0	0	0	—	27	19	70.4					
	無	26	19	73.1	39	28	71.8	39	25	64.1	13	10	76.9	117	82	70.1					
	有	16	11	68.8	30	20	66.7	38	27	71.1	7	5	71.4	91	63	69.2					
	不 明	0	0	—	1	0	0	1	0	0	0	0	—	2	0	0.0					
前治療歴	無	27	20	74.1	59	44	74.6	62	41	66.1	18	13	72.2	166	118	71.1					
	有	15	10	66.7	11	4	36.4	16	11	68.8	2	2	100.0	44	27	61.4					
	無	37	26	70.3	64	46	71.9	69	47	68.1	16	13	81.3	186	132	71.0					
併用薬	有	5	4	80.0	6	2	33.3	9	5	55.6	4	2	50.0	24	13	54.2					
	≤6週	42	30	71.4	70	48	68.6	78	52	66.7	4	4	100.0	194	134	69.1					
投与期間	6週< ≤12週	0	0	—	0	0	—	0	0	—	2	2	100.0	2	2	100.0					
	12週<	0	0	—	0	0	—	0	0	—	14	9	64.3	14	9	64.3					
	合 計	42	30	71.4	70	48	68.6	78	52	66.7	20	15	75.0	210	145	69.0					

表トー81 試験別・副作用種類別発現頻度一覧表 (0.1%WP-871点眼液)

試験の区分 代表施設名 及び施設数	前期第Ⅱ相試験		後期第Ⅱ相試験		第Ⅲ相比較試験		長期投与試験		用法検討試験 WP2ELTP4相		用法検討試験 WP2ELDSCG4相		合 計
	大学 眼科 他計22施設		大学 眼科 他計30施設		大学 眼科 他計36施設		大学 眼科 他計7施設		大学 眼科 他計21施設		大学 眼科 他計21施設		
安全性評価対象例数	49		72		86		24		97		46		374
副作用発現例数	2		1		3		0		2※		2		10
副作用発現件数	3		1		4		0		6※		3		17
副作用の種類 眼刺激 眼痛 涙液増加 結膜浮腫 眼充血 眼瞼浮腫 痒気	2		1		2				2		2		9
					1				1				2
									1		1		2
	1												1
					1								1
									1				1
									1				1

※うち、1例2件は集計上除外の扱いとなっているため安全性評価対象例数には含まれない。

表ト-82 背景因子別・副作用種類別発現頻度一覧表 (0.1%WP-871点眼液)

背景因子		要 因		副作用発現		中 止		副作用の種類							() : 中止例				
								眼症状											
								例数	件数	例数	率 (%)	眼刺激	眼 痛	流涙増加					
性 別	男	1	2	0	0	0	1 (0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0)				
	女	9	15	3	33.3	8 (3)	2 (1)	2 (2)	1 (0)	1 (0)	1 (1)	0							
年 齢	≤19歳	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
	20歳 ≤ 39歳	1	1	0	0	1 (0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
	40歳 ≤ 64歳	8	14	2	25.0	7 (2)	2 (1)	1 (1)	1 (0)	1 (0)	1 (1)	1 (0)	1 (1)	1 (0)	1 (0)				
	65歳 ≤	1	2	1	100.0	1 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	0	0				
診断名	アレルギー性結膜炎	10	17	3	30.0	9 (3)	2 (1)	2 (2)	1 (0)	1 (0)	1 (1)	1 (0)	1 (1)	1 (0)	1 (0)				
	春季节カタル	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
重症度	軽 度	3	4	0	0	2 (0)	0	0	1 (0)	1 (0)	0	0	0	0	0				
	中 等 度	7	13	3	42.9	7 (3)	2 (1)	2 (2)	0	0	1 (1)	1 (0)	1 (1)	1 (0)	1 (0)				
	重 度	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
	季節性	7	13	2	28.6	7 (2)	2 (1)	1 (1)	1 (0)	0	1 (1)	1 (0)	1 (1)	1 (0)	1 (0)				
病 態	非季節性	2	2	0	0	1 (0)	0	0	0	1 (0)	0	0	0	0	0				
	不 明	1	2	1	100.0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0				
	<1年	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
	1年 ≤ <5年	3	4	1	33.3	3 (1)	0	0	1 (0)	0	0	0	0	0	0				
発病期間	5年 ≤	5	10	2	40.0	5 (2)	1 (1)	2 (2)	0	0	1 (1)	1 (0)	1 (1)	1 (0)	1 (0)				
	不 明	2	3	0	0	1 (0)	1 (0)	0	0	1 (0)	0	0	0	0	0				
	無	10	17	3	30.0	9 (3)	2 (1)	2 (2)	1 (0)	1 (0)	1 (1)	1 (0)	1 (1)	1 (0)	1 (0)				
	有	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
合併症	無	5	9	1	20.0	4 (1)	2 (1)	1 (1)	0	1 (0)	1 (1)	0	0	0	0				
	有	5	8	2	40.0	5 (2)	0	1 (1)	1 (0)	0	0	0	0	1 (0)	1 (0)				
	不 明	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
	無	7	13	2	28.6	7 (2)	2 (1)	2 (2)	1 (0)	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0				
前治療歴	有	3	4	1	33.3	2 (1)	0	0	0	1 (0)	0	1 (0)	0	1 (0)	1 (0)				
	無	7	13	3	42.9	7 (3)	1 (1)	2 (2)	1 (0)	0	1 (1)	1 (0)	1 (1)	1 (0)	1 (0)				
併用薬	有	3	4	0	0	2 (0)	1 (0)	0	0	1 (0)	0	0	0	0	0				
	1日2回	4	9	2	50.0	4 (2)	1 (1)	2 (2)	0	0	1 (1)	1 (0)	1 (1)	1 (0)	1 (0)				
用 法	1日4回	6	8	1	16.7	5 (1)	1 (0)	0	1 (0)	1 (0)	0	0	1 (1)	1 (0)	1 (0)				
	合 計	10	17	3	30.0	9 (3)	2 (1)	2 (2)	1 (0)	1 (0)	1 (1)	1 (0)	1 (1)	1 (0)	1 (0)				

◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠……………	259
(1) 効能・効果及びその設定根拠……………	259
(2) 用法・用量及びその設定根拠……………	259
(3) 使用上の注意（案）及びその設定根拠……………	261

◎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

本剤はⅠ型アレルギー反応における、肥満細胞からの化学伝達物質有利抑制作用を有する抗アレルギー点眼剤であり、眼粘膜局所のアレルギー疾患が適応となる。眼のⅠ型アレルギーの代表的疾患として、アレルギー性結膜炎及び春季カタルが知られている。

本剤の臨床試験はアレルギー性結膜炎及び春季カタルを対象として実施された。

前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験の結果、これらの疾患に対する0.1%製剤の有効性及び安全性が確認された。

また、本剤と薬理作用が類似し、臨床にて広範に使用されその臨床評価が確立しているDSCG点眼液（販売名：[®]点眼液）を対照薬として実施された第Ⅲ相比較試験において、本剤投与群の改善率（「改善」以上）は64.2%、DSCG点眼液投与群の改善率は53.9%であり、両群の改善率について「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）検定（ハンディキャップ方式及び90%信頼区間）を実施した結果、本剤のDSCG点眼液との同等性（非劣性）が確認された。更に本剤の長期投与試験の結果、本剤は12週間以上、最長37週間の長期間の投与において高い有効性と安全性が得られることが確認された。

なお、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験において治験対象となった春季カタル症例は21例（0.1%点眼液投与例は13例）であり、有効性を確認するための十分な症例を得ることができなかったことから、春季カタルは申請効能から除外することとした。

以上より、本剤の効能・効果は、[®]点眼液などの同種同効薬を参考にして、「アレルギー性結膜炎」とした。

（２）用法・用量及びその設定根拠

１）用法・用量

①濃度

0.1%

②用法・用量

1回1～2滴、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

本剤の臨床試験への導入にあたり、前臨床試験の成績より臨床推定濃度を検討した結果、実験的アレルギー性結膜炎に対する成績より最大効果が期待できると考えられ、かつ局所安全性試験において何ら影響

を示さなかった0.1%が推定された。

健常成人男子を対象として第Ⅰ相試験が実施された結果、試験に用いた0.01～1.0%の濃度において、最高濃度の1.0%で軽度の眼刺激症状が認められたが、臨床上問題となるような特記すべき眼障害性は認められず、総じて外眼部及び前眼部に対する安全性及び忍容性に問題ないものと考えられた。

引き続き、アレルギー性結膜炎及び春季カタルを対象として、前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験が実施された。前期第Ⅱ相試験においては、臨床推定用量である0.1%と0.3%の比較を行った結果、最終全般改善度における改善率（「改善」以上）は0.1%点眼液68.8%、0.3%点眼液63.8%と両群間に有意な差は認められず、0.1%で十分な効果が得られていることが示唆された。また後期第Ⅱ相試験においては、0.1%と、実験的アレルギー性結膜炎における最小有効濃度と考えられた0.01%の比較を行った結果、改善率において0.1%点眼液68.6%、0.01%点眼液40.3%と、0.1%は0.01%に比し有意に優れることが確認された（ χ^2 検定、 $p < 0.01$ ）。なお、これらの試験を通じて、本剤による重篤な副作用は発現せず、安全性の高い薬剤と考えられた。

これらの成績より、本剤の濃度は0.1%とした。

②用法・用量

本剤はラットへの点眼投与による局所薬物動態の結果、結膜組織に高濃度で長時間滞留し、点眼後5分から8時間までは、*in vitro* 試験においてヒスタミン遊離を有意に抑制する濃度を維持していた。

臨床試験においては、0.1%WP-871点眼液は、DSCG点眼液との第Ⅲ相比較試験においてDSCG点眼液の承認用法に準じた1回1～2滴1日4回点眼での有用性が確認された。

以上より、本剤の用法・用量は「1回1～2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。」とした。

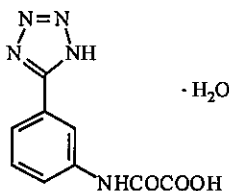
(3) 使用上の注意(案)及びその設定根拠

使用上の注意(案)	設定根拠				
1. 副作用 安全性評価対象症例374例中9例(2.41%)、15件に副作用が認められた。 主な副作用として眼刺激8件(2.14%)、眼痛2件(0.53%)、流涙増加2件(0.53%)が認められた。(承認時) <table border="1" data-bbox="220 627 839 770"> <tr> <td></td><td>0.1~3%未満</td></tr> <tr> <td>眼</td><td>眼刺激、眼痛、流涙増加、結膜浮腫、眼瞼浮腫、眼充血</td></tr> </table> 2. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中及び授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立していない。] 3. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない) 4. 適用上の注意 (1) 投与経路：点眼用のみに使用すること (2) 投与时：容器の先端が直接目に触れないように注意すること		0.1~3%未満	眼	眼刺激、眼痛、流涙増加、結膜浮腫、眼瞼浮腫、眼充血	安全性評価対象症例の副作用集計結果により設定した。 「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」(平成9年4月25日薬発第607号通知)により設定した。 年齢、症状により適宜増減する旨の用法及び用量ではないが、小児等に使用される可能性があるため「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」(平成9年4月25日薬発第607号通知)により設定した。 「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」(平成9年4月25日薬発第607号通知)により点眼剤の一般的な適用上の注意を設定した。
	0.1~3%未満				
眼	眼刺激、眼痛、流涙増加、結膜浮腫、眼瞼浮腫、眼充血				

なお、警告、禁忌、効能・効果に関連する使用上の注意、用法・用量に関連する使用上の注意、慎重投与、重要な基本的注意、相互作用、高齢者への投与、臨床検査結果に及ぼす影響、過量投与、その他の注意については特記事項がなかったため設定しなかった。また、高齢者への投与については、本剤の血中への移行がきわめて微量であり局所に作用する薬剤であることから「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」(平成9年4月25日薬発第607号通知)により他の患者と比べて高齢者で特に注意する必要がないものと考えられるため設定しなかった。

◎毒薬・劇薬等の指定	263
------------------	-----

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	3' - (1 H-テトラゾール-5-イル) オキサニル酸 一水和物 (別名アシタザノラスト 水和物) 及びその製剤																																				
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、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	原体・製剤																																			
市販名及び有効成分・分量	原体：ゼペリン原末 製剤：ゼペリン点眼液0.1%（1 mL中 1.08mg含有）																																				
毒 性	急性毒性LD₅₀ (mg/kg) <table><thead><tr><th>動物種</th><th>経 口</th><th>腹 腔</th><th>静 脈</th></tr></thead><tbody><tr><td>ラット♂</td><td>>4000</td><td>1927</td><td>—</td></tr><tr><td>〃 ♀</td><td>>4000</td><td>1300～2197</td><td>—</td></tr><tr><td>イヌ♂</td><td>—</td><td>—</td><td>>1500</td></tr></tbody></table> 亜急性毒性(*) <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</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>360、530、 800、1200</td><td>1200 (mg/kg/日)</td><td>投与による 影響なし</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>4週間</td><td>静脈</td><td>16、62.5、 250、1000</td><td>16 (mg/kg/日)</td><td>62.5以上で 嘔吐、流涎、 貧血</td></tr></tbody></table> 点眼投与毒性 (1)眼刺激性：基剤を含め瞬目回数増加 >0.1%で極めて軽微な刺激性 (2)点眼亜急性毒性：最大無影響量>5mg/kg/日 注) (*)本剤は既承認薬である「タザノラスト」の生体内活性代謝物であるので、「タザノラスト」の成績を引用			動物種	経 口	腹 腔	静 脈	ラット♂	>4000	1927	—	〃 ♀	>4000	1300～2197	—	イヌ♂	—	—	>1500	動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無 影響量	主な所見	ラット	3ヶ月	経口	360、530、 800、1200	1200 (mg/kg/日)	投与による 影響なし	イヌ	4週間	静脈	16、62.5、 250、1000	16 (mg/kg/日)	62.5以上で 嘔吐、流涎、 貧血
動物種	経 口	腹 腔	静 脈																																		
ラット♂	>4000	1927	—																																		
〃 ♀	>4000	1300～2197	—																																		
イヌ♂	—	—	>1500																																		
動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無 影響量	主な所見																																
ラット	3ヶ月	経口	360、530、 800、1200	1200 (mg/kg/日)	投与による 影響なし																																
イヌ	4週間	静脈	16、62.5、 250、1000	16 (mg/kg/日)	62.5以上で 嘔吐、流涎、 貧血																																
副作用	副作用発現率：374例中9例(2.41%)、15件 症状：眼刺激8件、眼痛2件、流涙増加2件、結膜浮腫1件、 眼瞼浮腫1件、眼充血1件 本剤の投与に起因すると考えられる臨床検査値の異常変動は認められなかった。																																				
会 社	わかもと製薬(株) 原体：製造、製剤：製造																																				