

衛 研 発 第 2704 号
平成 12 年 7 月 19 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

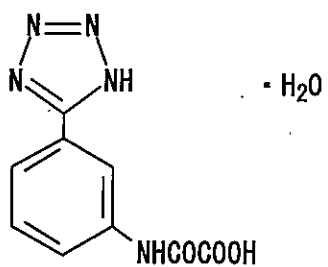
審査報告書

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

記

[販売名] ゼペリン原末、ゼペリン点眼液
[一般名] アシタザノラスト 水和物
[申請者名] わかもと製薬株式会社
[申請年月日] 平成7年1月31日
[剤型・含量] 1mL 中アシタザノラスト 水和物を1.08mg 含有する点眼剤
[申請区分] 医療用医薬品(1) (新有効成分含有医薬品)
[化学構造] 別紙
[審査担当部] 審査第二部
[調査会] 新医薬品第三調査会

別紙



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

審査結果

平成 12 年 7 月 17 日

[販売名] ゼペリン原末、ゼペリン点眼液
[一般名] アシタザノラスト 水和物
[申請者名] わかもと製薬株式会社
[申請年月日] 平成 7 年 1 月 31 日

[審査結果]

提出された資料から、申請適応であるアレルギー性結膜炎に対する本剤の有効性・安全性が確認されたと判断された。春季カタルへの適用については、十分な症例数が収集されておらず、申請効能から取り下げられた。本剤の有効性は、後期第Ⅱ相試験（濃度の比較試験）の結果及びクロモグリク酸ナトリウム点眼液との比較試験結果等により示されていると考えられた。本剤の投与に伴う重大な副作用等は認められなかった。

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

[効能・効果]

アレルギー性結膜炎

[用法・用量]

1 回 1～2 滴、1 日 4 回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。

審査報告(1)

平成 12 年 5 月 30 日作成

1. 品目の概要

〔販売名〕	ゼペリン原末、ゼペリン点眼液
〔一般名〕	アシタザノラスト 水和物
〔申請者名〕	わかもと製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 7 年 1 月 31 日
〔剤型・含量〕	1mL 中アシタザノラスト 水和物を 1.08mg 含有する点眼剤
〔申請時効能・効果〕	アレルギー性結膜炎、春季カタル
〔申請時用法・用量〕	通常、1 回 1～2 滴、1 日 2 回（朝、夕方）点眼する。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

アシタザノラストは I 型アレルギー反応を抑制するタザノラストの活性代謝物の検討から薬効が明らかになった化合物である。経口剤として市販されているタザノラスト（販売名：タザレストカプセル、タザノールカプセル）と比較して、本薬は水溶液中で化学的に安定であり、局所用剤として有用である可能性が考えられたため、わかもと製薬株式会社により昭和 62 年から開発が行われた。

本薬の適応であるアレルギー性結膜炎は、主として IgE 抗体が関与する I 型アレルギー反応（即時型）に属するものである。花粉等の抗原により引き起こされた抗原抗体反応によりヒスタミン、ロイコトリエン、PAF 等の物質が生成されて遊離し、眼の充血、浮腫、掻痒、腺分泌亢進、好酸球遊走等の一連の反応が惹起される。治療薬としてステロイド、抗ヒスタミン薬、そしてクロモグリク酸ナトリウム (DSCG) 等の化学伝達物質遊離阻害剤が用いられる。本薬は DSCG と同様の作用機序で効果を示していると考えられる（ホ. 薬理作用に関する資料参照）。

なお、申請後に申請者は用法・用量を「通常 1 日 2 回（朝、夕方）、自覚症状が強い場合は 1 日 4 回（朝、昼、夕方、就寝前）を限度として増量」とする旨回答したが、さらにその後の調査会の見解を受けて、「1 日 4 回（朝、昼、夕方、就寝前）」と変更する旨回答している（ト. 臨床試験の試験成績に関する資料の項を参照）。また、「春季カタル」の効能・効果については、得られた症例数が少なく十分な評価を行うことが困難という理由から申請効能・効果から削除する旨が、調査会の審議途中で申請者から回答された。

申請時の成分名は「ゼペノラスト 水和物」であったが、INN の決定に従い「アシタザ

ノラスト 水和物」に変更された。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

調査会では、原薬の規格に関して(1)溶状及びヒ素試験の設定意義、(2)残留溶媒、特に
についての実測値、製剤の規格に関して(3)性状(色)についてコメントを求めた。
申請者は、(1)溶状は、本剤については極性溶媒を用いて簡便に純度に関する情報が得られる
ため、ヒ素試験は製造工程での汚染チェックのために設定したこと、(2)残留溶媒()
はガイドライン限度値よりも十分に低い値(ppm以下)であったこと、(3)性状は「本品
は無色の液である」とすることが回答された。また、原薬の確認試験を参照赤外吸収ス
ペクトルを用いる方法に変更すること、強熱残分の規格値を実測値を反映した値に設定す
ることが指示された。

これらの点について提出された回答を調査会は了承した。

ハ. 安定性に関する資料

原薬については、苛酷試験(温度、湿度、光苛酷条件下)において全ての試験項目にお
いてほとんど変化が認められず、また、長期保存試験(室温、密栓、42カ月)においても
ほとんど変化は認められなかった。本品は室温・気密容器での保存で3年間以上安定であ
ると判断された。

製剤については、苛酷試験(温度、湿度、光苛酷条件下)、長期保存試験(42カ月)で容
器からの水分透過による若干の含量(濃度)の増加等が認められた。また、保存剤(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)の防腐力は長
期保存試験42カ月までは保たれていると判断された。本品は室温で3年間以上安定である
と判断された。

ニ. 毒性に関する資料

急性毒性試験は、ラット及びイヌを用いて経口、腹腔内又は静脈内投与により実施され
た。ラット経口投与の概略の致死量は雌雄共に $>4000\text{mg/kg}$ 、腹腔内投与では、雄
 1927mg/kg 、雌 $1300\sim 2197\text{mg/kg}$ 、イヌ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。また、症状として各動物に自発運動低下等が
観察された。

亜急性毒性試験について、本薬のラット3ヵ月間投与試験は、タザノラストの経口投与試
験結果から推察することとしたため実施されていない。当該試験結果では、 1200mg/kg/
日(最高投与量)投与群において、タザノラストの影響と考えられる毒性所見が認められ

なかったため、無影響量は 1200mg/kg/日と推察された。イヌ 4 週間静脈内投与では、62.5mg/kg/日以上投与群に嘔吐、流涎等が認められたため、無毒性量は 16mg/kg/日と推察された。

生殖発生毒性試験は、亜急性毒性試験と同様に本薬を用いた試験は実施されず、タザノラストの経口投与試験結果から推察された。ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Seg. I) では、親動物及び次世代動物について 1200mg/kg/日 (最高投与量) 投与群にタザノラストの影響と考えられる毒性所見が認められなかったため、無影響量は、それぞれ 1200mg/kg/日と推察された。ラット胎児器官形成期投与 (Seg. II) では、母動物について 300mg/kg/日以上投与群に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたが、次世代動物については、1200mg/kg/日 (最高投与量) 投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無影響量は、母動物で 75mg/kg/日、次世代動物で 1200mg/kg/日と推察された。ウサギを用いた同試験では、母動物について 1200mg/kg/日 (最高投与量) 投与群に死亡等が認められ、133mg/kg/日以上投与群に摂餌量の減少が認められたが、体重推移等に異常が認められず、また、133mg/kg/日投与群に流早産が認められたが、低用量のみの変化であること等の理由により無影響量は 400mg/kg/日付近と推察された。また、次世代動物については、1200mg/kg/日 (最高投与量) 投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無影響量は 1200mg/kg/日と推察された。ラット周産期及び授乳期投与試験並びに乳母哺育試験 (Seg. III) では、300mg/kg/日以上投与群で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の低下並びに出生児 F1 の離乳後育成期における体重低下が認められたため、無影響量は、いずれも 75mg/kg/日と推察された。さらにラットの周産期及び授乳期にタザノラストを投与し哺育期の母児に対する影響を検討した乳母哺育試験では、1200mg/kg/日投与でもタザノラストの影響と考えられる毒性所見は認められないと考えられた。また、前述の出生児 F1 の離乳後育成期における体重低下は 5%に満たない程度であったこと及び乳母哺育試験では認められなかったこと等から、次世代動物における無影響量は 1200mg/kg/日と推察された。

依存性試験では、一般薬理試験において最高用量である 300mg/kg 投与群で、鎮痛及び睡眠増強傾向がみられたが、本薬は点眼剤であること及び一般毒性試験において中枢神経作用及び依存性を示唆する所見は認められなかったことから実施されなかった。

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

変異原性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験、マウス小核試験が実施された。染色体異常試験において細胞毒性を示す濃度で染色体異常が誘発されたが、生理的濃度及びその他の試験では陰性と推察されたため、本薬が生体内で変異原性を発現する可能性は低いと考えられた。

がん原性試験は、タザノラストのがん原性試験の結果から本薬ががん原性を有する可能性は低いと考えられたため、同試験は実施されていない。

本薬の代謝物 MTA 及び MTAA の急性毒性については、雄ラットを用いた腹腔内投与試験により検討された。概略の致死量は、MTA が 2033mg/kg、MTAA が 2117mg/kg と推察され、自発運動の減少等が観察された。

点眼投与毒性について、本薬投与による平均瞬目回数は、生理食塩水の 2 倍から 3.5 倍の範囲で増加した。1 日 15 回点眼投与では、0.1、0.5 及び 2.5% 投与群に軽度の刺激性が認められた。ウサギを用いた 4 週間及び 3 ヶ月投与では、本薬 0.1、0.5 及び 2.5% を 2 時間毎に 1 回、1 日 4 回 0.05mL を左眼結膜嚢内に点眼投与したが、2.5% でも本薬の影響と考えられる毒性所見は認められなかったため、無影響量は 2.5% 以上 (5.0mg/日以上) と推察された。点眼抗原性について、モルモットを用い本薬 0.1% を 1 日 4 回 (2 時間毎)、週 5 回、計 80 回点眼し、最終点眼 10 日後に 0.1% あるいは 1% 本薬、本薬 + GSA を左眼に点眼し誘発した結果、本薬が抗原性を有する可能性は低いと考えられた。劣化品の眼刺激性試験について、ウサギを用い 30 分毎に 1 回、1 日 4 回 2 日間、0.05mL を左眼結膜嚢内に点眼投与したが、刺激性を有する可能性は低いと考えられた。

調査会では申請者に対し、①イヌ 4 週間投与試験でみられた貧血の発生メカニズム、②依存性試験及びがん原性試験を実施しなかった理由、③ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験にてタザノラスト単回投与を妊娠 15~16 日目に行った理由及び門脈血漿中濃度を雄ラットで比較している理由、④ラット胎児の器官形成期投与試験にて胎児の骨格異常が 1200mg/kg/日 で増加しているが毒性学的無影響量を同用量としている点、⑤ウサギ胎児の器官形成期投与試験にて 133mg/kg 投与群に流産がみられているにもかかわらず母動物の毒性学的無影響量を 400mg/kg/日 付近としたこと及び「付近」という用語を改めること、⑥ラット周産期及び授乳期投与試験並びに乳母哺育試験の結果から出生児に対しタザノラストが行動発達異常を引き起こす可能性についての説明を求めた。

申請者は、①貧血は脾臓のヘモジデリン沈着が認められていること等から溶血性貧血と考えられるが、その発生機序は不明としながらもヒトに本薬を点眼投与した際の血中濃度は検出限界 (0.02 μ g/mL) 以下であったことから、溶血作用がヒトで発現する可能性は低い、②依存性試験については、本薬は依存性を持つ物質と類似構造を有さないこと等の理由により、がん原性試験については、本薬の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いこと等の理由により実施しなかった、③妊娠日数の設定根拠について、器官形成期 (妊娠 7~17 日) 中、血中プロゲステロン濃度が最大となることにより消化管運動が抑制され薬物の吸収性が上昇するとされる妊娠 15~16 日を選択した。また、門脈血漿中濃度を雄ラットで比較した点について、妊娠ラットを用いて追加試験を実施した結果、本薬の生殖発生毒性はタザノラストに比して過小評価されることはないと考えた、④再解析の結果、1200mg/kg/日 投与群には本薬の影響が現れていると判断し、無影響量を 300mg/kg に改める、⑤より高用量の 400mg/kg/日、1200mg/kg/日 投与群及び予備試験で流産は認められず、背景データとしての対照群でも流産が認められていることから本所見を偶発所見と考え無影響量を 400mg/kg/日 と推察した。なお、「付近」は削除する、⑥

出生児 F1 の行動学的検査（回転ケージ法）にて影響を及ぼしていないことから、タザノラストが出生児 F1 に行動異常を引き起こす可能性はない、とそれぞれ回答した。これらの回答について、①②⑤⑥は調査会にて了承され、③④は審査センターにて了承した。

ホ. 薬理作用に関する資料

1. 効力を裏付ける試験

アシタザノラスト 水和物は、同種抗 DNP-As 血清誘発受動感作ラットの腹腔内肥満細胞から遊離されるヒスタミン量を濃度依存的に抑制し ($1.08 \times 10^{-7} \sim 1.08 \times 10^{-4} \text{g/mL}$)、 IC_{50} は $9.1 \times 10^{-6} \text{g/mL}$ であった。その抑制効果は DSCG $1.0 \times 10^{-4} \text{g/mL}$ とほぼ同等であった。本薬は PAF 遊離量を濃度依存的に抑制し ($10^{-7} \sim 10^{-4} \text{g/mL}$)、その IC_{50} は $5.8 \times 10^{-7} \text{g/mL}$ であった。その抑制効果はペミロラストとほぼ同程度で、トラニラスト、ケトチフェン及び DSCG よりも強かった。

同種抗 OA 血清誘発受動感作モルモット肺切片からのヒスタミン及び SRS-A 遊離を、本薬は用量依存的に抑制した ($1.08 \times 10^{-7} \sim 1.08 \times 10^{-5} \text{g/mL}$)。また、 LTD_4 及び LTB_4 遊離を濃度依存的に抑制し、 10^{-5}g/mL において、 LTD_4 遊離に対する各薬物の効力順位は本薬、ペミロラスト、アンレキサノクス>ケトチフェン、DSCG であり、 LTB_4 遊離に対する効力順位は本薬、アンレキサノクス、ペミロラスト>トラニラスト、ケトチフェン>DSCG であった。

本薬及び DSCG（静脈内投与）はラット 48 時間 PCA 反応（OA）を用量依存的に抑制し、その ID_{50} は 0.33mg/kg 及び 0.73mg/kg でありほぼ同程度の抑制効果を示した。また、ラット 48 時間 PCA 反応（DNP-As）及びモルモット 8 日間 PCA 反応（DNP-As）を本薬及びタザノラスト（静脈内投与）は用量依存的に抑制した。

実験的ラットアレルギー性結膜炎に対して、本薬（ $10 \mu\text{L}$ ずつ両眼に点眼）は濃度依存的な抑制作用を示し（ $0.01 \sim 0.1\%$ 、点眼投与）、 0.1% における抑制率は 42.5% であった。しかし、 0.3% 及び 1.0% における本薬の抑制率はそれぞれ 39.4% 及び 25.2% と抑制率が低下する傾向が認められた。

実験的ラットアレルギー性結膜炎に対して、本薬は $0.01 \sim 1.0\%$ の点眼投与により濃度依存的な抑制作用を示し、 $0.1 \sim 1.0\%$ でプラトーに達した。DSCG は 2.0% においてのみ抑制傾向が認められ、本薬に比べ抑制効果は弱く、ケトチフェンは本薬より強い抑制効果が認められた。

実験的モルモットアレルギー性結膜炎に対して、本薬（ $0.03 \sim 1.0\%$ 、点眼投与）は濃度依存的な抑制作用を示した。アンレキサノクスは本薬とほぼ同等の効果を示したが、DSCG（ $0.5 \sim 2.0\%$ 、点眼投与）では抑制作用が認められなかった。ケトチフェン（ $0.01 \sim 0.25\%$ ）は本薬より強い効果が認められた。

実験的ラットアレルギー性結膜炎に対して、本薬点眼液（0.1%）は点眼 30 分後に最大 50.0%の抑制効果を示し、その後効果は減弱したが、点眼 3 時間後まで有意な抑制効果を示した。本モデルに対する本点眼液の作用持続性は、アンレキサノクス点眼液（0.25%）、DSCG 点眼液（2.0%）より長く、ペミロラストカリウム点眼液（0.1%）にほぼ匹敵するものであった。

類薬との比較については、*in vitro* における本薬の化学伝達物質遊離抑制作用はアンレキサノクス、ペミロラストと同程度でケトチフェン、DSCG、トラニラストより強かった。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。

2. 作用機序

本薬（ 10^{-5} 及び 10^{-4} M）はラット腹腔肥満細胞への Compound 48/80 による Ca^{2+} 流入を有意に抑制し、 10^{-6} ~ 10^{-4} M で濃度依存的に IP_3 生成を抑制したことから、肥満細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を抑制することにより Ca^{2+} 依存性の諸反応を抑制していると考えられる。本薬は 10^{-5} 及び 10^{-4} M において肥満細胞の protein kinase C (PKC) の活性化を抑制することが示されたので、 Ca^{2+} 濃度上昇抑制による可能性があるとしている。

本薬は phospholipase C (PLC) に対して阻害作用を示さなかったが、細胞内 cAMP 濃度にも影響を与えなかったことから、本薬の抗アレルギー作用は抗原等の刺激による肥満細胞刺激後の細胞内情報伝達系の初期反応を抑制することによってヒスタミン、LT 等の化学伝達物質の遊離を抑制しているものと推測される。

3. 一般薬理試験

脳波、脊髄反射及び摘出回腸における試験については無水物で実施している。

無処置ラット単及び多シナプス反射に対し、1.08~10.8mg/kg 静脈内投与で影響を示したものの軽度な変化であった。

麻酔イヌに本薬 0.3~100mg/kg を静脈内投与すると、一過性呼吸数増加、血圧下降、心拍数減少、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が、ウサギ 0.1%点眼適用による最高血中濃度から類推し、点眼時に本作用が発現する可能性は低いとしている。

眼圧に対し 3%で低下作用を示したが、臨床用量（0.1%）に対し 30 倍と高濃度であり、10 倍である 1%では眼圧に影響を及ぼしていないことから、臨床使用時には問題ないものと考察している。

調査会では、以下の点について申請者に説明を求めた。

薬理学的側面から本薬の特徴について類薬、特にペミロラストカリウムと比較して論ずるよう求めたところ、本薬はヒスタミン遊離抑制に加えて LT や PAF 遊離を抑制することによってアレルギー性結膜炎を抑制すると説明された。また、ラットアレルギー性結膜炎に対して、1日2回点眼用法のペミロラスト点眼液にほぼ匹敵する作用持続性を有していることが説明された。

本薬の *in vitro* におけるおおよその 50%有効量である 10^{-5} M と *in vivo* での有効量 0.33~3.4mg/kg の量的関係について説明を求めたところ、ラットに ID₅₀ 相当量 (0.33mg/kg) の本薬を静脈内投与したときの血漿中 MTCC 濃度の推定値 (5 分後, 1.35×10^{-6} g/mL) が投与後 5 分間は 1×10^{-6} g/mL を上回っており、この濃度はヒスタミン遊離抑制の IC₅₀ (9.1×10^{-6} g/mL) を下回るが、ヒスタミン遊離を有意に抑制する濃度 1.08×10^{-6} g/mL にほぼ等しいことから、*in vivo* において本薬のヒスタミン遊離抑制作用を発現する条件をみたとしているとしている。ラット 48 時間 PCA 反応に LT と PAF の関与はないと報告されていることから、本薬は主としてヒスタミン遊離を抑制することによってラット PCA 反応を抑制していると説明された。

本薬のヒスタミン遊離抑制作用強度が、単離した肥満細胞の場合と肺切片の場合とでは大きく異なっている点について回答を求めた。本薬の IC₃₀ 値は、ラット腹腔肥満細胞で 4.6×10^{-7} g/mL、モルモット肺切片で 5.0×10^{-6} g/mL となり、前者の方が高感受性を示している。ラット腹腔肥満細胞は抗アレルギー薬に対する感受性が比較的高く、一方、肺肥満細胞はモルモットに限らず他の動物種でも抗アレルギー薬に対して低感受性であることが報告されており、抗アレルギー薬の薬効の差が肥満細胞の heterogeneity に起因していると考えられること、同じ器官・組織の肥満細胞でも動物種が異なるとその性質が異なることが知られていると説明された。

モルモット肺切片からの SRS、LT 遊離に対する本薬の作用が頭打ちになることについて説明を求めたところ、本薬は肥満細胞の LT 生合成系の諸酵素活性を調節する因子 (Ca²⁺ 等) に作用して間接的に LT の生成を抑制しているが、複数存在する因子の内の一部を抑制する場合はその系の活性を完全抑制するには至らないと説明された。

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おいて、本薬の抑制率が 40% 前後で頭打ちとなっている理由について説明を求めた。申請者から本モデルは血管透過性亢進を指標としており、主としてヒスタミンが関与している。モルモット肺切片からのヒスタミン遊離抑制作用は 1.08×10^{-5} g/mL で頭打ちとなり、ラット肥満細胞からのヒスタミン遊離も 40% で頭打ちとなることから、ラットアレルギー性結膜炎モデルにおける本薬の抑制効果の頭打ちは、本薬による結膜肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制効果の頭打ちによると説明がなされた。

これに対して、調査会は、薬効を裏付ける *in vivo* 試験で本薬の作用が頭打ちになっている点が臨床効果とどのように関連するかさらに説明を求めたところ、臨床第 II 相試験における改善率は 0.1% 群で頭打ちとなっていることは本薬の作用メカニズムと関連がある

可能性がある。動物モデルと臨床では抗原チャレンジの条件が異なっているものの、アレルギー症状の発現は抗原抗体反応に基づく肥満細胞からの伝達物質遊離である。アレルギー性結膜炎症状の発現には種々の因子の関与が考えられるが、本薬は臨床症状の発現に関与する因子の全てを抑制するわけではないことから、頭打ちの原因は違うが、本薬の化学伝達物質遊離抑制作用の特性に基づいた現象であるとの回答が提出されている。

化学伝達物質の受容体に対する本薬の作用について説明を求めたところ、アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン及び LTC₄ の受容体に対する作用はないと説明された。

本薬の PLA₂ に対する作用について説明を求めたところ、本薬の無水物のブチルエステル体であるタザノラストは抗原抗体反応に伴う SRS-A 遊離に対して抑制作用を示したが、A23187 刺激による SRS-A 遊離に対しては抑制作用を示さなかったことから、本薬についても PLA₂ に対する直接的酵素阻害作用を有さないことが説明された。

静注では PCA 反応をよく抑制しているが、点眼では結膜炎をそれほど強くは抑制しない理由について説明を求めたところ、PCA 反応での対照群の色素漏出量が 6.0~7.1 μg/site であるのに対し、結膜炎での対照群の色素漏出量は 10.4~17.1 μg/site であることから、結膜炎のアレルギー反応強度は PCA 反応より強く、アレルギー反応の強度の違いが本薬の薬効に影響を及ぼすことが主であると説明された。

調査会はこれらの回答を了承している（効果の頭打ちと臨床効果との関係に関する部分を除く）。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1. 動物における成績

本薬の薬物動態の検討は、ラット、ウサギ及びイヌへの非標識体 WP-871 又は標識体 ¹⁴C-WP-871 及び ¹⁴C-MTCC (WP-871 の無水物) の点眼、点鼻あるいは経口投与により検討された。

ラットに ¹⁴C-MTCC を単回経口投与 (8.1mg/kg) したとき、血液中放射能は投与 15 分に最高濃度に達した後、半減期 1.0 及び 2.7 時間の二相性の消失を示し、投与後 120 時間までに尿中に 11%、糞中に 86.6% が排泄され、経口吸収率は低いとされた。また、¹⁴C-WP-871 の点鼻投与時 (0.46mg/匹) には血液中放射能濃度は投与 2 分に最高濃度を示した後、半減期 29 分及び 1.2 時間で消失し、投与後 24 時間までに尿中に 93.5%、糞中に 3.2% が排泄された。ウサギに ¹⁴C-WP-871 を単回経口投与 (0.46mg/匹) したとき、血液中放射能は投与 6 時間に最高濃度を示した後半減期 3.4 時間で消失した。一方、同用量の点眼投与時には血液中放射能濃度は投与 2 分に最高濃度を示した後、1 時間まで半減期 19 分で減少、その後再上昇して投与 6 時間後に第二のピークに達した後、半減期 2.4 時間で消失した。ウサギにおいては、点眼及び経口投与時には約 90% が尿中に排泄された。ウ

サギへの反復点眼投与後の排泄パターンは単回点眼投与時と同様であった。

ウサギに ^{14}C -WP-871 を単回点眼投与 (0.46mg/匹) したとき、大部分の眼組織では投与 5 分後に最高濃度を示した後、経時的に減少し、投与 96 時間でほとんどの眼組織で検出限界以下となった。推定臨床用量である 0.1%濃度の ^{14}C -WP-871 を単回点眼投与 (0.05mg/匹) したとき、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、虹彩毛様体等では血漿と同様に二峰性の推移を示し、眼球強膜及び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。反復投与時には、眼瞼及び眼瞼結膜以外の組織では投与回数に伴う顕著な差は認められなかった。正常ラット及び実験的アレルギー性結膜炎ラットに 0.1%点眼液を 10 分間隔で 2 回点眼投与したとき、眼瞼結膜中本薬濃度は両群ともに長時間にわたって、*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 最低濃度を上回る濃度を示した。胎盤通過、胎児への移行及び乳汁中移行に関する試験は、本薬とタザノラスト (MTCC のオキサニル酸部分のブチルエステル体) の吸収以降の薬物動態の類似性及びタザノラストにおいて胎児及び乳汁への移行がほとんど認められなかったことから実施されていない。 ^{14}C -MTCC のラット、イヌ及びヒトにおける血漿蛋白結合率 (2.1×10^{-6} ~ $2.1 \times 10^{-5}\text{M}$) はそれぞれ 81.0%~82.2%、63.3%~63.9%及び 95.5%~95.8%であり、濃度による有意差は認められなかった。また、ヒトにおける血漿蛋白結合率にテオフィリン、d1-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。

^{14}C -WP-871 をラットに点鼻投与 (0.46mg/匹) 又はウサギに点眼投与 (0.5mg/匹) したとき、ラットではほとんど代謝を受けず尿中排泄は未変化体が 97.2%を占めた。ウサギでは未変化体の割合が約 70%と高かったものの、代謝物 (MTAA、MTA) も検出された。

2. ヒトにおける成績

健康成人男子を対象に 0.01、0.1 又は 1.0%本薬点眼液を 1 回 2 滴、1 日 4 回点眼したとき及び 1.0%本薬点眼液を 1 回 2 滴、1 日 4 回 7 日間連続点眼したときのいずれにおいても、最終点眼後 30 分の血漿中に本薬は検出されなかった (検出限界 $0.02 \mu\text{g/mL}$)。

調査会では、非臨床試験の一部で本薬のかわりにタザノラストによる試験成績が提出されているが、タザノラストと本薬では吸収率が異なることも予想されることから、タザノラストによる試験成績で代用できる妥当性について各試験別に詳細に説明することを求めた。申請者より、本薬の経口吸収率は血液中濃度推移及び尿中排泄率等から判断してタザノラストの 1/3 程度と判断されると回答された。また、タザノラストは小腸粘膜へ移行した時点で MTCC にエステル加水分解を受け体内では検出されないこと及び本薬投与時の血漿中濃度がタザノラスト投与時と比較して同等かそれ以下であり毒性が過小評価されない場合にタザノラストの試験結果を代用できると考えられ、各試験別に代用した根拠の詳細

が説明された。また、蛋白結合阻害実験に関して、用いた他剤の濃度と臨床で得られる血漿中濃度との関係について示すよう求めたところ、臨床用法・用量における血漿中濃度を参考に決定したとの回答が提出された。本薬による他剤の蛋白結合に及ぼす影響の有無を実際に結合実験を実施することにより示すよう求めたところ、経口剤として考えた場合に併用される薬物のなかでアルブミンと結合することが知られているテオフィリン及びベタメタゾンに関する追加実験結果が提出され、本薬の存在下で両薬物のヒト血漿蛋白結合率に影響を及ぼさないことが示された。さらに調査会では、尿中排泄率から判断される経口投与吸収率がラットとウサギで大きく異なる理由について説明を求めたところ、ウサギにおいて吸収率が高い理由として、胃内容排出速度の種差に基づくと考えとの文献考察に基づく回答が提出された。調査会は以上の回答については了承した。

調査会では、眼組織中濃度推移の2峰性が0.05mg点眼投与時にみられた理由について説明することを求めた。申請者より、0.05mgと0.46mg投与時で血漿に対する各眼組織中の濃度比が大きく異なることから、全身血液を介して眼組織へ移行した薬物量の寄与の違いに基づくとの回答が提出された。この回答に対して、調査会では、血漿と同じ現象を示したと解釈しているが、全体的吸収後の血漿中濃度が2峰性となる理由についてさらに説明を求めたところ、経口投与との比較から、点眼直後の第1のピークは速い粘膜吸収に基づき、第2のピークは点眼後の薬液が鼻涙管、食道を通過し消化管で吸収されたものであり、これらが複合した結果2峰性を示したと考えられること、さらに、本薬の経口吸収には種差が存在し、経口投与時の吸収が遅く吸収率も良好なウサギと比較して、吸収が速やかで吸収率も低いラット、イヌ及びヒトにおいては点眼後の粘膜吸収と消化管吸収に基づく推移は明確に区別されないと考えとの回答が提出されている。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

第I相試験においては、健康成人を対象として、本点眼液0.01%、0.1%、及び1.0%を用いた短期点眼試験と、本点眼液1.0%を用いた1週間点眼試験が実施された。その結果、短期点眼試験では、1.0%で刺激感が6例中5例に発現し、各濃度に軽微な眼瞼結膜充血が散見された。一般理学検査及び臨床検査に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 μ g/mL)以下であった。1週間点眼試験では、6例中5例に刺激感が認められ、1例に3、5日目に軽微な眼瞼結膜充血が認められた。一般理学検査及び臨床検査に異常所見は認められなかった。血中薬物濃度は、全例において検出限界値以下であった。

前期第II相試験は、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を対象に、封筒法(非盲検)により本点眼液0.1%と0.3%の比較試験を行った。用法は1回1滴、1日4回、原則として28日間の投与とし、0.1%群54例、0.3%群53例が登録された。その結果、症状別改善度において2週後の眼瞼結膜の「ろ胞」において0.3%が0.1%に比し

有意に改善したが、その他の項目に両群で有意差を認めなかった。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% (33/48)、0.3%群 63.8% (30/47) であり、両群間に有意差は認められなかった。概括安全度において「副作用なし」と判定されたのは0.1%群 95.9% (47/49)、0.3%群 91.7% (44/48) であった。有用度において「有用」以上の有用率は0.1%群 68.8% (33/48)、0.3%群 59.6% (28/47) であり、両群間に有意差は認められなかった。副作用は0.1%群 2例 (4.1%)、0.3%群 4例 (8.3%) に認められ、主なものは眼刺激症状であった。臨床検査は解析対象 97 例中 68 例に実施され、異常変動は認められなかった。

後期第Ⅱ相試験は、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を対象に、封筒法(非盲検)により本点眼液 0.01%と 0.1%の比較試験を行った。0.01%は前臨床試験結果から最小有効濃度と考えられたために選択された。用法は1回1滴、1日4回、原則として28日間の投与とされ、0.01%群 80例、0.1%群 83例が登録された。症状別改善度で有意差が認められた項目はなく、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% (27/67)、0.1%群 68.6% (48/70) であり、0.1%群は0.01%群に比し、有意 (χ^2 検定: $p=0.0011$) に優れていた。概括安全度において「副作用なし」と判断されたのが0.01%群 95.7% (66/69) であり、0.1%群 98.6% (71/72) で両群間に有意差はなかった。有用度において「有用」以上の有用率は0.01%群 39.7% (27/68)、0.1%群 68.6% (48/70) であり、0.1%群は0.01%群に比し、有意 (χ^2 検定: $p=0.0011$) に優れていた。副作用は0.01%群 3例 (4.3%)、0.1%群 1例 (1.4%) に認められ、主なものは眼刺激症状であった。臨床検査は解析対象 141 例中 44 例 (31.2%) に実施され、白血球数(0.01%群 1件)、GOT及びGPT (0.01%群 1例 2件) に異常変動が認められたが、本剤との関連は「関連ないらしい」又は「関連なし」であった。

第Ⅲ相比較試験では、アレルギー性結膜炎及び春季カタルを対象に、クロモグリク酸ナトリウム(DSCG)点眼液を対照薬として、二重盲検法により本点眼液 0.1%の有効性を検討した。対照薬は、主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等、薬理作用が本薬に類似していること、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ていることから選択された。用法は1回1~2滴、1日4回、原則として28日間の投与とされ、本薬群 98例、対照薬群 103例が登録された。その結果、症状別改善度は、いずれの項目、2週、4週、中止時のいずれの時点においても有意差は認められなかった。最終全般改善度において「改善」以上の改善率は本薬群 64.2% (52/81)、対照薬群 53.9% (49/91) であり、両群間に有意差は認められなかった。なお、本薬群の対照薬群に対する非劣性は確認された ($\Delta=10\%$ 、90%信頼区間-2.0%~22.7%)。概括安全度において「副作用なし」と判断されたのは本薬群 96.5% (83/86)、対照薬群 94.8% (91/96) であり、両群間に有意差は認められなかった。有用度において「有用」以上の有用率は本薬群 62.7% (52/83)、対照薬群 51.6% (48/93) であり、両群間に有意差は認められなかった。最終全般改善度の層別解析では、診断名、重症度、病態、罹病期間の

いずれにおいても両群間に有意差を認めなかった。副作用は本薬群 3 例 (3.5%)、対照薬群 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。臨床検査は解析対象例数 86 例中 28 例 (実施率 32.6%) に施行され、血小板数 (2 例 2 件) に異常変動 (減少 2 例) が認められたが、本治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

長期投与試験は本薬の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行われた。ただし季節性症例が多いという対象疾患の性質より、有効性の評価は困難であり、事実上は長期投与による安全性の評価が主目的であった。方法はオープン法で、用法・用量は 1 回 1 滴、1 日 4 回点眼で、原則として 12 週間以上、24 週間を目標とした。29 例が登録され、うち 24 例が解析対象とされた。その結果、投与期間別の全般改善度は 2 週以内 52.4% (11/21)、4 週目 52.6% (10/19)、12 週目 72.2% (13/18) であった。最終全般改善度は 75.0% (18/24) であり、概括安全度において副作用ありと判断された症例はなかった。臨床検査は 24 例中 18 例に実施され、1 例 1 件に GPT 上昇が認められたが、本薬との因果関係は「関連なし」であった。

用法検討試験としては 2 試験が実施された。まず、本薬 1 日 2 回点眼と 1 日 4 回点眼の比較試験が封筒法 (非盲検) で実施され、点眼回数の違いによる有効性、安全性及び有用性が比較された。1 日 2 回点眼群は、局所薬物動態の成績より持続的な作用が期待されることより設定された。投与期間は原則として 28 日間とされた。2 回点眼群には 51 例、4 回点眼群には 54 例が登録された。その結果、症状別改善度は 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有意差はなかった。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% (30/47)、4 回群 75.5% (37/49) であり、両群間に有意差は認められなかった。概括安全度において副作用なしと判断されたものは 2 回群 97.9% (47/48)、4 回群 100% (49/49) であった。有用度において「有用」以上の有用率は 2 回群 62.5% (30/48)、4 回群 75.5% (37/49) であり、両群間に有意差は認められなかった。副作用は 2 回群で 2 例 6 件あり、内容は、流涙、眼痛、異物感、眼瞼浮腫の 4 件の副作用が見られたために投与中止とされた症例 (要処置・治験薬との因果関係は「関連あり」)、及び、「しみる感じ」、「ボヤーとする感じ」を両眼に訴えた症例 (同じく「関連あり」) であった。臨床検査は 97 例中 67 例 (実施率 69.1%) に実施され、GOT 上昇が 1 例、GPT 上昇が 1 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」とされた。

本薬 1 日 2 回点眼と対照薬 (DSCG 点眼液) 1 日 4 回点眼の比較試験は、封筒法 (非盲検) により実施された。投与期間は原則として 28 日間とした。本薬群 50 例、対照薬群 53 例が登録された。その結果、症状別改善度において 4 週目の搔痒感で有意差 (本薬群 > 対照薬群) があったが、他のいずれの項目にも両群間に有意差は認められなかった。最終全般改善度において「改善」以上の改善率は本薬群 70.5% (31/44)、対照薬群 51.1% (23/45) であり、両群間に有意差は認められなかった。同等性 (非劣性) 検定では、本剤群の対照薬群に対する非劣性が示された ($\Delta = 10\%$ 、90%信頼区間 $-2.3\% \sim 36.4\%$)。概括安全度に

において「副作用なし」と判断されたものは本薬群 95.7% (44/46)、対照薬群 97.8% (44/45) であった。有用度において「有用」以上の有用率は本薬群 68.2% (30/44)、対照薬群 48.9% (22/45) であり、両群間に有意差は認められなかった。副作用は本薬群で 2 例 (4.3%)、対照薬群で 1 例 (2.2%) に認められ、その主なものは眼刺激症状であった。臨床検査は 46 例中 26 例 (実施率 56.5%) に実施され、血小板増加が 1 例、GOT・GPT 上昇が 1 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」とされた。

調査会は、相移行において第Ⅲ相試験と投与回数比較試験を並行させるなど、前相の結果をふまえて次相のデザインを行っていないことを指摘し、同種同効薬に比べてどのような点が異なるか尋ねた。また春季カタルでの試験症例数が少ないことから、本疾患を効能・効果の対象とすることの妥当性を尋ねた。申請者は本薬の局所薬物動態の成績から、効果の持続性が期待され、臨床における点眼回数は類薬より少なく済む可能性があったこと、このために患者のコンプライアンスの向上が期待できると述べた。また春季カタルは試験症例数が少なく有効性が確認できないことから、効能・効果の対象から取り下げた。

調査会では後期第Ⅱ相試験で 0.01% と 0.1% の比較試験を行い 0.1% を至適用量とした点について、その中間の用量の試験を行わなかった理由について尋ねた。申請者は、以前の文献からプラセボの改善率は約 40%、また前臨床の結果から 0.01% の有効率は 50%、0.03% の改善率は 60% と予想され、0.1% と 0.03% での統計的有意差を示すためには 1 群 281 例となり、実施不可能と考えられたことを述べた。プラセボを用いなかったことについては、世話人会で倫理的観点から困難という意見が強く断念せざるを得なかったことを回答した。また二重盲検法で行わなかった理由については、担当医師のバイアスが入る可能性は否定しきれないものの、前期第Ⅱ相試験時に各症状別改善度と最終全般改善度との関係を確認することを目的とし、治験総括医師による調査票の点検基準を設け、後期第Ⅱ相試験においてもこの基準で各症例について評価を確認し、担当医との評価に乖離が見られる場合にはその乖離を詳細に検討したこと、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験で、0.1% 群の改善率がほぼ 68% で近似していたことから、有効性の評価は適切であったと回答した。調査会では 2 週後の症状別改善度の「そう痒感」、「異物感」では、0.1% 群が 0.01% に劣っていたことから、本剤の臨床的有用性について尋ねた。申請者は、症状別改善度のスコアを示し、平均スコアでは 2 週後の 0.1% 群は 3.18、0.01% 群は 3.29 であり、両群間に有意差はなかったが、4 週後の平均スコアは 0.1% 群は 2.82、0.01% 群は 3.11 と有意差が認められ、4 週後には本剤の効果が確認できたことを回答した。また調査会では 4 週後の最終全般改善率で有意差がみられるとしても、症状別改善度に 1 つも有意差が認められないことについて指摘した。申請者は各個別症状は、有効性解析対象の一部づつにしかみられず、各症状を有する症例数が十分でないために有意差を検証できなかったと述べた。

第Ⅲ相試験について、調査会では対照薬に対する同等性 (非劣性) を示せば足りると考えたことの根拠、またこれで足りるとした場合、本剤の特徴について明確なメリットがあ

るか尋ねた。申請者は、本剤の前臨床での結果から本薬の結膜での組織中滞留時間が長く、作用の持続性及び投与回数の減量が期待できたこと、また前相までの試験結果から、同種同効薬で報告されている接触性眼瞼炎の発現がなかったことを述べた。

安全性について、調査会は臨床検査値異常を呈した症例の一覧を求めたところ、試験前に比して、試験後に明らかに肝機能値（GOT, GPT）が上昇している症例が5例あるにも関わらず、担当医師のコメントに正当な理由なく点眼剤の影響とは考えにくいとして安易に因果関係を否定し、かつ追跡調査を行っていないこと、また後期第Ⅱ相試験以降、臨床検査は「可能なら実施」としているに過ぎず、その結果後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験における臨床検査施行率は約30%と低いことから、審査センターとしては本剤の安全性については情報が不十分であり、さらに精査が必要と考える。

調査会はこれらの申請者の回答を検討したが、本薬の臨床試験全般に関して次の(1)-(3)のような問題点があり、申請内容（用法・用量等）に係る申請者の主張は不適切ではないかと判断した。以上の旨を調査会見解として指摘し、申請者の回答を求めた。

- (1) 本薬の臨床的有用性の根拠となる最終的な検証的臨床試験が用法・用量の確立された後に行われていないことから、臨床開発が適切に実施されたとは言い難い。
- (2) 用法・用量について、自覚症状が強い場合は1日4回投与することとされているが、これについては臨床試験で検証されていない。
- (3) 至適濃度を0.1%とすることの妥当性が明確には示されていない。

この調査会見解を受けて、申請者はそれまでの主張を撤回し、次のような回答を提出した。

(1)、(2)の点に関しては、用法・用量を後から検討するという開発の進め方は確かに不適切であったこと、自覚症状が強い場合は1日4回投与することとする根拠は明確でないこと、しかしながら、対照薬DSCG点眼液と同様の1日4回投与の薬剤としての有効性・安全性は提出された資料から評価できるのではないかと回答が提出され、申請用法を「1日2回」から「1日4回」とすることとした。(3)の点に関しては、薬理試験の成績（実験的ラットアレルギー性結膜炎に対する成績）から0.1%濃度が最大効果を示したこと、臨床試験の成績から0.1%濃度での有効性は示されたと判断されることが回答されている。これらの回答にあわせて、「1日2回点眼によるコンプライアンスの向上」を本剤の有用性とする申請時からの主張は取り下げられ、本剤の特徴は、既承認薬剤との同等（非劣性）であること、本剤の1日4回点眼試験（前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験）での改善率66.8%（133/199）は他の抗アレルギー点眼薬の報告と遜色ないこととあらためて回答された。また、1日2回点眼に比し1日4回点眼の方が有効率が高い傾向にあり、安全性には差を認めなかったと回答した。

これらの回答に対して、調査会は「本薬の臨床開発が不適切であったことを踏まえ、今後は適切な開発計画に基づき各試験を実施し、十分に各試験の評価を行った後に開発段階を進めること。」との指導を申請者に行った。また、調査会は本薬の0.03%、又は0.05%に

おける有効率を前臨床試験の結果から推測し、臨床試験を行わずに用量決定するという考え方は問題であると指摘した。申請者は、第Ⅱ相試験での至適濃度の検討は不十分であったが、本薬0.1%での1日4回点眼で対照薬との同等性（非劣性）が示せたことより、臨床用量として推奨できると考えていると述べている。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び医薬品審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

本品目の適合性書面調査は実施されていない（申請日：平成7年1月31日）。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

一部の症例について原資料に不備があることが判明し、これらの症例については承認審査資料から削除されたが、それ以外に重大な逸脱等は認められなかった（GCP 一部不適合）。

4. 審査センターの総合評価

調査会見解に示されたとおり、本薬の臨床開発の方針（用法・用量の決定及び本薬の適応対象となる患者層の決定に至る過程）が適切であったとは言い難く、申請者に対して、今後は適切な臨床開発計画に基づき試験を実施し、評価を行うべきであるとする旨の指導事項が調査会から出されている。

申請者の臨床開発方針に問題はあったものの、アレルギー性結膜炎に対して、本薬の1日4回投与で、非盲検法ではあるが用量（濃度）依存性が示され、またクロモグリク酸ナトリウムに対する非劣性は二重盲検試験により検証されていることから、本薬の同疾患に対する有効性は確認されたものと判断する。また、本薬の安全性については、確認すべき点は残されているが、重大な問題はないものとする。

以上の検討を踏まえ、審査センターは、効能・効果、用法・用量を以下のとおりとし、新医薬品第三調査会指示事項の回答等に対する専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断された場合には本薬を承認して差し支えないものとする。

[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。

審査報告(2)

平成12年7月13日作成

専門協議以降、主として次の点について検討が行われた。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

専門委員の指摘に基づき、ウサギに本剤を単回点眼投与すると2峰性の血漿中濃度推移を示すことに関する申請者からの説明中で、点眼後のヒトにおける血漿中濃度をウサギの最高血漿中濃度から予想しているが、かかる説明が妥当なものであるかを審査センターは確認した。

申請者は、先に回答として提出した予想は薬物の分布容積を考慮しておらず不適切なものであったこと、ヒトに本剤1%を点眼投与した場合の血漿中濃度に関しては、結膜や鼻粘膜からの吸収を見積もることの困難さから正確な説明は困難であること（なお、健康人では検出限界以下という結果であった）等を回答した。

審査センターは提出された回答を了承した。

ト. 臨床試験の成績に関する資料

審査センターは、臨床試験での臨床検査の実施率が低いこと、及び肝機能検査値（GOT、GPT）に異常変動が見られた症例（5例）について説明を求めた。

申請者は、臨床検査の実施率が低いことに関して、申請者は市販後の使用成績調査において臨床検査データを可能な範囲で収集する旨を回答した。一方、申請者は肝機能検査値に異常変動がみられた個々の症例の試験前後の数値と担当医師のコメントから、本剤との関連性はないと判断しようと回答し、また、肝機能検査値以外の異常変動が見られた症例についても本剤との関連は否定しようと回答した。

審査センターはこれらの回答を了承した。

以上の審査を踏まえ、審査センターは効能・効果を「アレルギー性結膜炎」とした上で、本薬を承認して差し支えないと判断した。本品目の承認の可否については医薬品第一特別部会において審議されることが適当である。また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は6年とすることが適当と判断する。さらに、毒薬及び劇薬の指定については、急性毒性試験の成績等から原体、製剤いずれも毒薬及び劇薬に該当しないと判断した。

販売名の変更について

申請者から平成12年7月21日に、製剤の販売名を「ゼペリン点眼液」から「ゼペリン点眼液0.1%」に変更するとの申し出があった。

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

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等(注3)	再審査期間(注1)	備考
ゼペリン原末 ゼペリン点眼液0.1%	わかもと製薬(株)	<p>3'-(1H-テトラゾール-5-イル)オキサリル酸 一水和物</p> <p>3'-(1H-tetrazol-5-yl)oxanilic acid monohydrate</p> <p>(一般的名称: アシタザノラスト 水和物 acitazanolast hydrate)</p> <p>1mL中、アシタザノラスト 水和物をアシタザノラストとして1.0mg含有する点眼剤</p> <p>効能・効果は「アレルギー性結膜炎」</p> <p>(眼科用剤: 131)</p>	<p>6年</p> <p>規制区分</p> <p>指定医薬品</p>	(注2)

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

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

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。