

## 審議結果報告書

平成 18 年 6 月 1 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] パタノール点眼液 0.1 %

[一 般 名] 塩酸オロパタジン

[申 請 者] 日本アルコン株式会社

[申請年月日] 平成 15 年 6 月 27 日

### [審 議 結 果]

平成 18 年 4 月 20 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目は生物由来製品又は特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

## 審査報告書

平成 18 年 4 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	パタノール点眼液 0.1 %
[一 般 名]	塩酸オロパタジン
[申 請 者 名]	日本アルコン株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 15 年 6 月 27 日
[剤 型 ・ 含 量]	1 mL 中、塩酸オロパタジン 1.1 mg (オロパタジンとして 1 mg) 含有
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

## 審査結果

平成 18 年 4 月 5 日

[販 売 名]           パタノール点眼液 0.1 %  
[一 般 名]           塩酸オロパタジン  
[申 請 者 名]        日本アルコン株式会社  
[申請年月日]        平成 15 年 6 月 27 日  
[審 査 結 果]

提出された資料からアレルギー性結膜炎に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内第Ⅲ相比較試験の成績等から示されたと判断する。安全性については、類薬と比較して特に問題となるものはないと考えるが、長期に投与することも否定できないため使用実態下における安全性に関して製造販売後調査において確認する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の効能・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]           通常、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 18 年 3 月 24 日作成

### 1. 品目の概要

〔販売名〕	パタノール点眼液 0.1%
〔一般名〕	塩酸オロパタジン
〔申請者名〕	日本アルコン株式会社
〔申請年月日〕	平成 15 年 6 月 27 日
〔剤型・含量〕	1 mL 中、塩酸オロパタジン 1.1 mg（オロパタジンとして 1 mg）含有
〔申請時効能・効果〕	アレルギー性結膜炎
〔申請時用法・用量〕	通常、1 回 1～2 滴、1 日 4 回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。

### 2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目にかかる審査は国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（審査センター）において開始されたが、平成 16 年 4 月 1 日に医薬品医療機器総合機構（機構）が設立され、その審査が移行されたことから、本報告においては、審査センターにおける照会・判断等についても機構の名称に統一し、記載している。

#### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分である塩酸オロパタジン（本薬）は、協和醸酵工業株式会社により開発された抗アレルギー薬であり、 $H_1$  受容体選択的抗ヒスタミン作用とともに、化学伝達物質遊離抑制作用を有する。本邦において、本薬を有効成分とする経口剤（アレロック錠、協和醸酵工業株式会社）は、平成 12 年 12 月に「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚痒痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑）」を効能・効果として承認されている。

米国アルコン社は、上記の薬理作用からアレルギー性結膜炎での臨床応用が期待できるとして本剤（点眼剤）の開発を行い、本邦において、申請者は平成 ■ 年からアレルギー性結膜炎患者を対象とした臨床試験を実施し、有効性及び安全性が確認されたとして、今般、輸入承認申請が行われた。

国内で承認されているアレルギー性結膜炎の治療に用いられる類薬としては、抗ヒスタミン作用と化学伝達物質遊離抑制作用の 2 つの作用を有する薬剤としてフマル酸ケトチフェン製剤（ケトチフェン）、抗ヒスタミン作用だけを有する薬剤として塩酸レボカバステチン製剤、化学伝達物質遊離抑制作用のみを有する薬剤としてクロモグリク酸ナトリウム製剤等が販売されている。

2006 年 3 月現在、本剤は欧米諸国等 83 ヶ国でアレルギー性結膜炎に対して承認されている。

#### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

##### <提出された資料の概略>

本剤は、既承認製剤アレロック錠の原薬である塩酸オロパタジンを有効成分とする点眼剤であ

り、低密度ポリエチレン製容器に充てんされ、紙箱に入れた包装品とされる。なお、原薬について今回新たな資料は提出されていない。

製剤の規格及び試験方法として、性状（色、形状）、確認試験（TLC法）、浸透圧比、pH、純度試験（分解物（HPLC法））、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験及び含量が設定されている。

本剤の処方において、有効成分オロパタジンの濃度は臨床用量反応試験の結果に基づきオロパタジン遊離塩基として0.1%とされた。製剤のpHは、生体適合性及び製剤の安定性を考慮し、7.0±0.2と設定された。保存剤としては、塩化ベンザルコニウム [ ]%が添加され、等張化剤としては [ ]、緩衝剤としては [ ]、pH調節剤として [ ] または [ ] が使用されている。

製剤の不純物規格としては、原薬と製剤の不純物プロファイル比較において定量限界0.04%以上の不純物がいずれも認められなかったこと、本品の一日最大投与量は0.48mg/day（アレロック錠の一日最大投与量の20分の1以下）であることから、原薬の不純物規格がそのまま採用された。

#### <審査の概略>

機構は、製剤の不純物に関する規格値設定の根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、製剤の不純物に関する規格値設定は、長期保存試験成績（25°C/40%RH）を踏まえて設定した値であるが、本薬の主要な代謝物質であるN-オキシド体に関しては、アレロック錠承認申請時に実施されたイヌの反復投与試験及び第I相臨床試験において本剤の臨床用法による曝露量と比較してそれぞれ2600倍及び166倍に相当する量に曝露されていること、その他の分解物として分解物A及び分解物Bについては、規格値のそれぞれ5倍以上（有効成分の7.7%）、18倍（有効成分の3.67%）での安全性について検討がなされていることを説明し、設定した規格値が妥当であるものと考えている旨を回答した（毒性の項参照）。

機構は、申請時に提示された含量規格値が長期保存試験の実測値から想定される規格幅より広く設定されていると考えられることから、申請者に規格値を再検討するよう求めた。

申請者は、当初、海外における承認申請時に実施された安定性試験成績に基づき含量規格値を90~110%と設定していたが、本申請に係る安定性試験成績（95~106%）を踏まえ、 [ ]%に変更する旨を回答した。

機構は、変更後の設定値については本邦における本剤の品質担保の観点から妥当であると考え、以上の回答を了承した。

#### ハ. 安定性に関する資料

##### <提出された資料の概略>

原薬の安定性については、今回新たな資料は提出されていない。

製剤の安定性試験として、苛酷試験（光安定性<25°C±2°C/40%RH/可視光120万lx・h以上、紫外線200Wh/m<sup>2</sup>以上/4週>、凍結解凍安定性<-20°C/なりゆき、30°C/40±5%でそれぞれ1週間ずつを3サイクル/暗所>）、長期保存試験（25°C±2°C/40±5%RH/暗所/直立保存或いは横倒し保存/104週、4°C±2°C/35±5%RH/暗所/104週）、加速試験（40°C±2°C/15±5%RH/暗所/26週）が

実施された。なお、保存形態は光安定性試験を除き透明の低密度ポリエチレン点眼容器及び紙箱入りとされた。測定項目としては、オロパタジン含量 (HPLC 法)、確認試験 (TLC 法)、類縁物質 (HPLC 法)、塩化ベンザルコニウム含量 (HPLC 法)、pH、浸透圧比、性状 (色・透明性)、沈殿物、不溶性異物、不溶性微粒子試験、重量変化、無菌試験、保存効力試験が設定された。

その結果、苛酷試験 (光安定性) において、透明ポリエチレン製容器で保存した場合、含量の低下が認められたが、透明ポリエチレン製容器を褐色ポリエチレン製袋で保護した時、或いは容器として白色不透明ポリエチレン製容器を使用した際は変化が認められなかった。その他の条件下においては、試験期間中いずれの試験項目も規格値の範囲内であった。

以上を踏まえ、本剤は、透明の低密度ポリエチレン製 5 mL 容器に 5 mL ずつ充てんし、紙箱に入れた包装品とすることにより、冷蔵保存或いは室温条件下、光照射及び輸送中などに起こりうる短期的な温度変化に対しても、少なくとも 104 週間は安定であると推定された。なお、審査の過程において 168 週までの長期保存試験結果が提出され、いずれの測定項目も規格値の範囲内であったことから、本剤の室温保存における有効期間は 36 ヶ月と設定された。

#### <審査の概略>

機構は、本剤の湿度安定性に関し、申請者が高湿度条件の影響はないものと予想したことについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、相対湿度が高い場合の水分の損失は、低い場合と比べて少なくなるものと考えられること、本剤は溶質濃度約 1 % の水溶液 (水分含量約 99 %) であり、容器内の気相の相対湿度は実質的に 100 %、即ち、容器の外の相対湿度より有意に高く、容器内から容器外への水分の透過 (水分の損失) は起こるが、その逆は考えられないことから、本剤の湿度安定性において、高湿度条件の影響はないものと判断したと説明した。

機構は、製剤の長期保存試験において、試験期間中に直立保存で 1 本、横倒し保存で 2 本、液漏れを生じたことから、その原因について説明を求めるとともに、容器及び施栓系に関して、本剤の品質管理上、問題はないのか申請者の見解を求めた。

申請者は、液漏れの原因は特定されなかったものの、液漏れの認められたロットの充填工程記録を調査したところ、製造工程での栓閉鎖時のトルク試験及びロットの品質管理検査において何ら問題は認められなかったこと、米国市販用の 1 ロット (24,336 本) 並びに加国市販用の 1 ロット (8,820 本) も重量変化試験において液漏れが認められた本ロットの親ロットより同日充填され、20 年 から 20 年にかけて販売されたが、これらのロットについて患者等から液漏れに関する報告は現時点まで全くされていないこと、また海外で市販されている本剤の液漏れの報告件数は 20 年 月 日から 20 年 月 日の 1 年間で 件あったが、本剤の出荷総数が 20 年で約 750 万本、20 年で約 810 万本であったことから、1 年間に発生する頻度としては約 0.00015% と、0 ではないものの、ごく低く、日本で販売する点眼剤の容器及び施栓系として品質管理上、特に問題はないものとする旨を回答した。

機構は、開封後の安定性、特に無菌性や不溶性微粒子等について申請者に説明を求めた。申請者は、以下のように回答した。不透明容器に充填され、長期安定性試験条件 (25°C/40 %RH) で約 2 年間保存した検体を、開封して 30 日間にわたり室内条件下 (約 23°C/50 %RH、約 1000 lx)

で保存した。物理的・化学的評価については、保存期間中には1日2滴、薬液を滴下し、30日後の残留検体について、含量、分解物、性状、比濁度、不溶性異物、沈殿物等について試験を行い、未開封で同期間冷蔵庫に保存された対照検体と比較した。その結果、各試験項目について試験検体にいかなる有意な変化も認められなかったことから、開封後30日間の使用期間中、本剤は安定であるものと考えられた。また、無菌性の評価に関しては、*Note for Guidance on In-Use Stability Testing of Human Medicinal Products (CPMP/QWP/2934/99)*<sup>\*</sup>に従い、検体中の生菌数を評価した。その結果、生菌数は、いずれも検出限界未満であり、本剤は、開封後30日間の使用期間中、微生物学的にも必要な品質が保たれるものと考えられた。

機構は、以上の回答を了承し、申請者の設定した貯法及び有効期間を妥当と判断した。

## 二. 毒性に関する資料

### <提出された資料の概略>

単回投与毒性試験は実施されていない。

反復投与毒性試験は、白色ウサギ1及び6ヶ月、サル6ヶ月の点眼投与で実施された。

白色ウサギの1ヶ月投与試験(ニ-1)は無処置対照群、溶媒対照群(溶媒を1回2滴、1日4回、右眼)、低用量群(0.1%を1回2滴、1日4回、右眼)、中用量群(0.2%を1回2滴、1日4回、右眼)、高用量群(0.2%を1回2滴、1回6回、右眼)で実施された。無処置群、溶媒対照群を含めたすべての群で軽度の結膜充血が認められ、角膜厚の減少が溶媒対照群の雌と中用量群の雌で認められ、水晶体の限局性の核混濁が高用量群の雌1例で認められた。軽度の結膜充血については、発現動物数及び程度は対照群と投薬群で同程度であったことから、薬物投与に起因する反応ではないと考えられ、角膜厚の減少については、最高用量群で認められなかったこと、また病理組織学的検査において特記すべき所見が認められなかったこと、さらに他の試験で同様な変化は認められなかったことより、毒性学的に意義のある変化とは考えられないと説明されている。水晶体の限局性の核混濁(白内障)については、本試験で1例認められた他、後述するウサギ6ヶ月投与試験(ニ-2)で、無処置群、溶媒対照群、低、中、高用量群で各1例認められ、分解物(N-オキシド体、分解物A及び分解物B)を含有した製剤を用いたウサギ1ヶ月間点眼投与試験(ニ-6)では本薬群、本薬+N-オキシド体群で各1例ずつ認められた。無処置の左眼にも認められ、2~9ヶ月齢の白色ウサギでは好発することが知られていることから、自然発生性の変化と判断された。点眼試験では投与量が正確に把握出来ないことより、無毒性量は毒性所見が認められなかった最高用量として0.2%を1回2滴、1日6回(840 µg/day、約0.28 mg/kg/day)と判断された。

ウサギ6ヶ月投与試験(ニ-2)は無処置対照群、溶媒対照群(溶媒を1回2滴、1日4回、右眼)、低用量群(0.15%を1回2滴、1日4回、右眼)、中用量群(0.5%を1回2滴、1日4回、右眼)、高用量群(1.0%を1回2滴、1日4回、右眼)で実施された。溶媒対照群の雌1例で鼠径部皮膚の傷が著しかったため、低用量群の雄1例で背骨骨折のため、中用量群の雌1例で頸部の膿瘍が大きくなったため、それぞれ切迫屠殺された。無処置群を含めたすべての群で軽度の結膜充血が

<sup>\*</sup> *Note for Guidance on In-Use Stability Testing of Human Medicinal Products (CPMP/QWP/2934/99)*, 1 March 2002; *The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2001.*

観察され、水晶体の限局性の核混濁（白内障）以外に特記すべき所見は認められなかった。毒性所見が認められなかった最高用量は1%を1回2滴、1日4回（2560 µg/day、約0.85 mg/kg/day）と判断された。

サル6ヶ月投与試験（ニ-3、4）は無処置対照群、溶媒対照群（溶媒を1回2滴、1日4回、右眼）、低用量群（0.1%を1回2滴、1日4回、右眼）、中用量群（0.2%を1回2滴、1日4回、右眼）、高用量群（0.5%を1回2滴、1日4回、右眼）で実施された。剖検の結果、すべての投与群の雌で、腎臓の絶対重量の減少が認められたが、病理組織学的検査では腎臓に病理所見を認めず、試験終了時の血中クレアチニン、尿素窒素、カリウム及びナトリウム値などの生化学的検査値にも異常は認められなかった。さらに、腎臓重量の減少に用量相関が認められなかったことから、毒性学的意義および薬剤との関連はないと考えられた。それ以外に特記すべき所見は認められず、毒性所見が認められなかった最高用量は、0.5%を1回2滴、1日4回（1600 µg/日、約0.53 mg/kg/day）と判断された。

抗原性試験はモルモットを用いた Maximization 試験が実施され、接触性感作は引き起こさないと判断された。

不純物・分解物については、ウサギでの4週間点眼投与試験（ニ-6）、細菌を用いる復帰突然変異試験（ニ-7）、マウスリンフォーマTK試験（ニ-8、9）が実施された。

ウサギ4週間点眼投与試験（ニ-6）は溶媒対照群（溶媒を1回2滴、1日4回、右眼）、本薬群（0.1%本薬を1回2滴、1日4回、右眼）、本剤+分解物A群（0.1%本薬と0.0077%分解物Aを1回2滴、1日4回、右眼）、本薬+分解物B群（0.1%本薬と0.0036%分解物Bを1回2滴、1日4回、右眼）、本薬+分解物A+分解物B群（0.1%本薬と0.0077%分解物Aと0.0036%分解物Bを1回2滴、1日4回、右眼）で実施した。溶媒対照群を含めたすべての群で結膜充血が認められ、溶媒対照群の雄1例と本薬+分解物A+分解物B群の雄1例で結膜分泌物が、本薬群の雌1例で緩慢な対光反射が、本薬+分解物B群の雌1例で角膜混濁が、溶媒対照群の雌1例で角膜蛍光染色性が、本薬群の雄1例で倒像検眼鏡検査において限局性網膜出血が、本薬群と本薬+分解物A群でアラニンアミノトランスフェラーゼの増加がそれぞれ認められた。アラニンアミノトランスフェラーゼの増加は、背景データの範囲内であり、用量依存性も認められないことから、毒性学的意義は低く、投与との関連は薄いと考えられ、角膜混濁については、病理組織学的に異常は認められず、異物が眼に接触したために誘発されたと思われる軽微な傷であったことから、毒性学的には意義のない偶発的な所見と考えられ、また、倒像検眼鏡検査における限局性網膜出血については、無処置眼でみられた変化であり、病理組織検査ではこれを裏付ける所見が認められず、偶発的な発現と考えられた。本薬の分解物分解物A及び分解物Bは投与された濃度において眼局所刺激性又は全身毒性所見を発現せず、毒性所見が認められなかった最高用量は分解物Aについて有効成分の7.7%（約0.0068 mg/kg/day）、分解物Bについて有効成分の3.6%（約0.0032 mg/kg/day）と判断された。

分解物 *N*-オキシド体の点眼時の安全性を評価するため、*N*-オキシド体を添加した製剤を用いた追加試験（ニ-追1）が実施された。追加試験として実施されたウサギ4週間点眼投与試験は、溶媒対照群（溶媒を1回2滴、1日4回、右眼）、本薬群（0.1%本薬を1回2滴、1日4回、右眼）、本薬+*N*-オキシド体群（0.1%本薬+0.0132% *N*-オキシド体を1回2滴、1日4回、右眼）、本薬+*N*-



オキシド体+分解物A+分解物B群 (0.1 %本薬+0.0127 % N-オキシド体+0.0076 %分解物A +0.0022 %分解物B) を1回2滴、1日4回、右眼) で実施された。溶媒対照群を含めたすべての群で結膜充血が認められ、本薬+N-オキシド体+分解物A+分解物B群の雌1例で結膜分泌物(眼脂)が、本薬群の雄1例で角膜混濁が、本薬群の雄1例と本薬+N-オキシド体群の雌1例で水晶体異常(白内障)が、本薬+N-オキシド体群の雌で眼圧低下がそれぞれ認められた。眼脂は無処置眼でもしばしば認められる所見であること、眼圧低下は、本薬+N-オキシド体+分解物A+分解物B群では認められていないことから、毒性学的に意義のない偶発的な所見と考えられ、本薬の分解物N-オキシド体、分解物A、分解物Bは投与された濃度において眼局所刺激性及び全身毒性所見を誘発しなかった。毒性所見が認められなかった最高用量はN-オキシド体について有効成分の12.7% (約0.0119 mg/kg/day)、分解物Aについて有効成分の7.6% (約0.0071 mg/kg/day)、分解物Bについて有効成分の2.2% (約0.0021 mg/kg/day) と判断された。

分解物A (ニ-参 2) および分解物B (ニ-7) の細菌を用いた復帰突然変異試験結果は、陰性であった。

分解物AのマウスリンフォーマTK試験(ニ-8)は代謝活性化系非存在下では1250 µg/mLで、存在下では250及び500 µg/mLで陽性反応が認められ、代謝活性化系非存在下1000 µg/mL及び存在下250 µg/mLで擬陽性反応が認められた。分解物BによるマウスリンフォーマTK試験(ニ-9)では2枚のプレートを用い、代謝活性化系非存在下において4時間処置では30 µg/mLで陽性反応が、また他のプレートでは15、20、25、30 µg/mLで擬陽性反応が、24時間処置では15 µg/mLの1枚のプレートで擬陽性反応がそれぞれ認められた。代謝活性化系存在下において4時間処置の1回目試験では110、125 µg/mLの1枚のプレートで陽性反応が、また、別のプレートでは100、110 µg/mLで擬陽性反応が、4時間処置の2回目試験では125、130 µg/mLの1枚プレートで陽性反応がそれぞれ認められた。分解物Aで陽性反応が認められた最低濃度250 µg/mLは、分解物Aの規格値上限 ■ µg/mLの約17倍であり、分解物Bで陽性反応が認められた最低濃度30 µg/mLは、分解物Bの規格値上限 ■ µg/mLよりも約15倍高い。ヒトへの分解物A、分解物Bの曝露量は微量(規格値上限でも分解物Aで ■ µg/day、分解物Bで ■ µg/day)であることから、規格値内で製造されている限り、本剤のヒトでの安全性に問題となる可能性はないと判断された。

#### <審査の概略>

新投与経路医薬品申請時に求められている生殖発生毒性試験等を実施しなかったことの妥当性について、機構は申請者に説明を求めた。

申請者は、単回投与毒性試験については経口剤承認申請時に実施された単回投与毒性試験においてLD<sub>50</sub>値が求められており、点眼投与による眼局所の安全性は反復投与毒性試験で確認できると考えられたことから、点眼投与による単回投与毒性試験は実施せず、点眼投与による反復投与毒性試験成績を添付した。生殖発生毒性及びがん原性試験については、経口剤承認申請時において実施、評価されていることから今回添付しなかった。局所刺激性試験については点眼投与による反復投与毒性試験で局所刺激性も評価されていることから、局所刺激性試験としては添付しなかった旨を説明した。

投与経路が変わることによって眼、鼻などに継続的に高濃度に曝露される可能性があることか

ら、がん原性試験を実施しないことの妥当性について、機構は申請者に再度説明を求めた。

申請者は、経口剤申請時のマウスがん原性試験（最高用量 500 mg/kg/day）では発癌性は認められておらず、また、放射性標識体 1 mg/kg をラット単回経口投与したときの眼球及び鼻粘膜中の放射能濃度から推定した 500 mg/kg/day 経口投与時の眼あるいは鼻粘膜中濃度は、眼局所 16.5 µg eq./g、鼻粘膜 60 µg eq./g であるのに対し、ウサギ 6 ヶ月点眼投与試験で高用量（1.0 %を 1 回 2 滴、1 日 4 回、右眼）投与時の眼あるいは鼻粘膜中濃度は眼局所 12 µg eq./g、鼻粘膜 2.6 µg eq./g と推定され、点眼投与による眼局所、鼻粘膜の曝露量は経口投与より低いと推察される。さらにウサギ及びサル の 6 ヶ月点眼投与試験で眼組織に前がん性の変化が認められなかったことから、点眼投与による眼や鼻への曝露量では発がんにつながる可能性は低いと回答した。

機構は申請者の回答を了承した。

機構は、不純物・分解物について、*N*-オキシド体で遺伝毒性試験を実施しなかったことの妥当性について説明を求めた。

申請者は、①経口剤申請時にラット 2 年間がん原性試験を実施し、最高用量 200 mg/kg/day でがん原性が認められず、生殖発生毒性試験でも 200 mg/kg/day の用量まで生殖発生毒性は認められなかったこと、②ラットに <sup>14</sup>C 標識化合物（本薬）1 mg/kg を単回経口投与した場合、血漿中の *N*-オキシド体は投与 30 分後に総放射能の約 0.5 %（未変化体の約 130 分の 1 に相当し、本薬の最大血漿中濃度は投与後約 30 分で 183 ng/mL であることから、この時点で 1 ng/mL 以上の *N*-オキシド体が血中に存在すると推察できること）、投与 4 時間後に約 0.7 %（未変化体の約 50 分の 1 に相当）であり、がん原性試験では、200 mg/kg/day を反復経口投与されたことから、1 ng/mL 以上の濃度の *N*-オキシド体に曝露されていたことが示唆されること、③本薬をヒトに臨床用量を反復点眼投与した場合、本薬の血漿中濃度の最大値は約 1 ng/mL であり、*N*-オキシド体濃度は、さらに低い濃度でのみ検出されることから、点眼液中に含有される *N*-オキシド体の安全性は担保されていると考えられたことから、遺伝毒性試験を実施しなかったと説明した。

機構は、申請者の回答は推察の域を出ないものの、*N*-オキシド体が本薬の代謝過程においても生成されるものであること、経口剤申請時に提出されたがん原性試験及び生殖発生毒性試験結果から安全性は担保されているとの申請者の見解は、了承できるものと判断した。

## ホ. 薬理に関する資料

### <提出された資料の概略>

本薬の効力を裏付ける試験として、ラットまたはモルモット脳ホモジネートを用いたヒスタミン受容体サブタイプに対する選択性及びヒト結膜肥満細胞又はヒト結膜上皮細胞からの炎症性生理活性物質の遊離に及ぼす影響を検討する *in vitro* 試験、モルモット結膜における血管透過性亢進に及ぼす影響を検討した *in vivo* 試験が提出された。なお、代謝物についてはヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体への選択性及び抗原によるヒト結膜肥満細胞からのヒスタミン遊離に及ぼす影響が検討されている。

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) 受容体結合試験（ホ-1、7、8、10、11）

本薬のヒスタミン受容体サブタイプに対する選択性をラットまたはモルモット脳ホモジネートにおけるヒスタミン H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub> 及び H<sub>3</sub> 受容体に対するそれぞれ選択的リガンドであるピリラミン、tiotidine 及びメチルヒスタミンとの競合効果により検討された。本薬の H<sub>1</sub> 受容体に対する K<sub>i</sub> 値は 41.1±6.0 nM であり、H<sub>2</sub> 及び H<sub>3</sub> 受容体に対する K<sub>i</sub> 値はそれぞれ 43.4±6.3 µM 及び 17.2±0.7 µM であった。また、本薬の H<sub>1</sub> 受容体に対する K<sub>i</sub> 値は、レボカバスチン (62.5±14.4 nM) より低かったが、Antazoline (36.7±3.0 nM)、フェニラミン (34.0±3.1 nM)、ピリラミン (0.9±0.1 nM) 及びケトチフェン (1.3±0.1 nM) より高かった。

選択的リガンドの結合を 50 %以上阻害した場合を対象とした受容体へ結合活性を有する基準とした場合、本薬 (10<sup>-9</sup>、10<sup>-7</sup> 及び 10<sup>-5</sup> M) は 40 種類の受容体のうち 10<sup>-7</sup> M により H<sub>1</sub> 受容体、10<sup>-5</sup> M によりセロトニン 5HT<sub>2A</sub> 受容体及びセロトニントランスポーターに結合活性が認められた。また、本薬の代謝物である N-オキシド体の 10<sup>-5</sup> M は H<sub>1</sub> 受容体に結合活性を示し、N-デスメチル体は 10<sup>-7</sup> M で H<sub>1</sub> 受容体、10<sup>-5</sup> M で 5HT<sub>2A</sub> 受容体及びノルエピエフrintransポーターに結合活性が認められた。

以上より、本薬及び本薬の代謝物は H<sub>1</sub> 受容体に選択的に結合することが示された。なお、本薬の経口剤 (アレロック錠) の承認申請資料において、本薬はシクロオキシゲナーゼ及び 5-リポオキシゲナーゼ活性に影響を及ぼさないことが示されている。

## 2) ヒト結膜肥満細胞及び上皮細胞からの生理活性物質遊離抑制作用 (ホ-1、4~6、9、追 1、参 3、参 4)

抗ヒト IgE 抗体によるヒト結膜肥満細胞からのヒスタミン、トリプターゼ、プロスタグランジン D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) 及び腫瘍壊死因子-α (TNF-α) 遊離に及ぼす影響が検討された。本薬はヒスタミン、PGD<sub>2</sub> 及び TNF-α 遊離を濃度依存的に阻害し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 559 ± 277 µM、736 µM 及び 13.1 µM であった。本薬はトリプターゼ遊離を抑制したが、用いた最高濃度 1 mM の抑制率は約 40 %であった。なお、対照薬として用いたケトチフェンは濃度依存的にヒスタミン遊離を抑制し、IC<sub>50</sub> 値は 22.9 µM であったが、クロモグリク酸ナトリウム、Nedocromil (国内未承認)、ペミロラストカリウム及びトラニラストでは検討されたいずれの濃度においてもヒスタミン遊離を抑制しなかった。また、本薬の主な代謝物である N-オキシド体は濃度依存的にヒスタミン遊離量を抑制し、IC<sub>50</sub> 値は 3.07 mM であった。

ヒスタミンによるヒト結膜上皮細胞からのインターロイキン (IL) -6 及び IL-8 遊離量に及ぼす影響が検討された。本薬、エメダスチン、レボカバスチン、Antazoline (国内未承認) 及びフェニラミンは濃度依存的に IL-6 及び IL-8 の遊離を抑制した。本薬の IL-6 及び IL-8 遊離に対する IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 5.5 及び 1.7 nM であった。

以上より、本薬は *in vitro* においてヒスタミンに対する拮抗作用を示し、その約 1 万倍の高濃度を要するが肥満細胞からのヒスタミンを含む生理活性物質の遊離を抑制することが示された。

## 3) モルモット結膜における抗原またはヒスタミンによる血管透過性亢進抑制 (ホ-1~3、追 1、参 1、参 2)

モルモットに抗卵白アルブミン血清を片眼に結膜嚢内投与して受身感作した後、エバンスブルー

一色素と卵白アルブミン(抗原)の混合液を静脈内投与して受身アナフィラキシー反応を惹起し、眼瞼の膨疹と漏出色素量をスコア化することにより本薬の影響が評価された。受身アナフィラキシー反応惹起 30 分前の本薬 0.1 又は 0.01 % (w/v) の点眼投与及び 8 時間前の本薬 1.0 又は 0.3 % (w/v) の点眼投与は、モルモット結膜における受身アナフィラキシー反応を抑制し、溶媒対照値に比べ反応を 50 %抑制した濃度 (EC<sub>50</sub>) は、それぞれ 0.0067 %及び 0.2690 % (w/v) であった。

モルモットに抗卵白アルブミン血清を結膜嚢内投与して受身感作した後、片眼に抗原を点眼投与して受身アナフィラキシー反応を惹起し、眼瞼と眼球結膜の充血及び膨疹をスコア化することにより本薬の影響が評価された。抗原点眼の 30 分前に本薬を投与すると、モルモット結膜における受身アナフィラキシー反応は濃度依存的に抑制され、EC<sub>50</sub> 値は 0.0170 % (w/v) であった。また、抗原点眼の 4 及び 8 時間前に本薬が投与された場合でも、受身アナフィラキシー反応は濃度依存的に低下し、EC<sub>50</sub> はそれぞれ 0.0529 %及び 0.100 % (w/v) であった。なお、抗原点眼の 16 時間前までの投与により本薬 0.1 % (w/v) の効果の減弱は認められなかった。

エバンスブルー色素を静脈内投与されたモルモットにヒスタミンを結膜嚢内投与し、眼瞼の膨疹と漏出色素量をスコア化することにより結膜におけるヒスタミン誘発血管透過性亢進に対する本薬の影響が評価された。ヒスタミン投与の 1、5、15 分及び 30 分前の本薬点眼投与によるヒスタミン誘発血管透過性亢進反応抑制作用の EC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 0.465 %、0.019 %、0.004 %及び 0.002 % (w/v) であり、2、4、8 及び 24 時間前点眼投与の EC<sub>50</sub> 値は、0.0014%、0.0056%、0.035 %及び 0.114 % (w/v) であった。なお、ケトチフェンの 2、4 及び 8 時間前点眼投与の EC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 0.001 %、0.003 %及び 0.027% (w/v)。また、本薬 0.1 %、塩化ナトリウム (0.6 %)、リン酸水素二ナトリウム (0.5 %) 及び塩化ベンザルコニウム (0.01 %) を含有し、約 pH7.0 に調整されている本薬の臨床処方 1、6 あるいは 24 時間前点眼投与はヒスタミン誘発血管透過性亢進を有意に抑制したのに対して、臨床処方溶剤 (本薬を含有しない臨床処方液) では抑制が認められなかった。

以上より、本薬の点眼投与は抗原抗体反応及びヒスタミンによるモルモット結膜における血管透過性の亢進を抑制することが示された。また、血管透過性の亢進反応惹起 16 時間前までの本薬の前投与により抑制作用に減弱が認められないことから、本薬点眼には効果の持続性が認められると説明した。

## (2) 一般薬理試験

一部の抗ヒスタミン剤は QTc 間隔に変化をもたらすことが報告されているため、本薬の QTc 間隔に及ぼす影響が検討された。本薬 0.3~7 mM のヒトクローン ether-a-go-go カリウムチャネル (hERG) に対する阻害率の IC<sub>50</sub> 値は 1.1 mM であった。本薬 1 mM による hERG カリウムイオン電流 [急速遅延外向き整流チャネル (I<sub>Kr</sub>)] は、測定範囲内 (0.3 Hz 及び 3 Hz) では脱分極頻度に関連性を示さず、温度相関性も認められなかった。なお、テルフェナジンの hERG チャネル阻害率の IC<sub>50</sub> 値は 50~300 nM と報告されている (Delpon E et al, *J Drug safety* 21: 11-18, 1999)。イヌを用いた試験において、本薬 30 mg/kg の経口投与では QTc 間隔に対する影響は認められなかった。本薬 100 mg/kg の経口投与では QTc 延長及び心拍数の増加が認められたが、これは本薬点眼剤の 1 回の臨床投与量 (2.64 µg/kg) よりも約 38000 倍高かった。なお、本薬 0.1 %点眼液 (1 ボト