

審議結果報告書

平成 22 年 8 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ネバナック懸濁性点眼液 0.1%

[一 般 名] ネパフェナク

[申 請 者] 日本アルコン株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 11 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 7 月 30 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及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

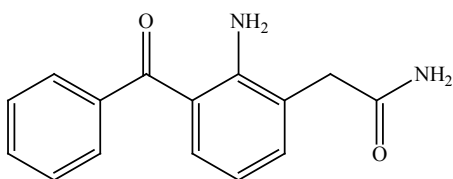
平成 22 年 7 月 14 日

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] ネバナック懸濁性点眼液 0.1%
[一 般 名] ネパフェナク
[申 請 者 名] 日本アルコン株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 11 月 28 日
[剤型・含量] 1mL 中にネパフェナクとして 1mg を含有する懸濁性点眼剤
[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]



分子式： $C_{15}H_{14}N_2O_2$

分子量： 254.28

化学名：

（日 本 名） 2-(2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル) アセトアミド

（英 名） 2-(2-Amino-3-benzoylphenyl) acetamide

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 22 年 7 月 14 日

[販 売 名] ネバナック懸濁性点眼液 0.1%
[一 般 名] ネパフェナク
[申 請 者 名] 日本アルコン株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 11 月 28 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の内眼部手術における術後炎症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、安全性については、現時点において特段の問題はないものとするが、臨床試験で検討された眼手術の種類及び症例数は限られていること、また、眼手術の種類に応じて長期にわたり投与される可能性も考えられることから、製造販売後調査において使用実態下における安全性をさらに検討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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 内眼部手術における術後炎症

[用法・用量] 通常、手術前日より、用時よく振り混ぜた後、1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。但し、手術日は術前 3 回、術後 1 回点眼する。

審査報告 (1)

平成 22 年 6 月 4 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	ネバナック懸濁性点眼液 0.1%
[一 般 名]	ネパフェナク
[申 請 者 名]	日本アルコン株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 11 月 28 日
[剤型・含量]	1mL 中にネパフェナクとして 1mg を含有する懸濁性点眼剤
[申請時効能・効果]	眼手術における術後炎症・眼痛
[申請時用法・用量]	通常、手術前日より、1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。但し、手術日は 1 日 4 回点眼する。
[特記事項]	なし

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 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ネパフェナク（本薬）は、米国アルコン社により、アリアル酢酸系の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）であるアンフェナクのプロドラッグとして見出された化合物である。非臨床試験成績から、本薬は点眼時にプロドラッグの形で角膜を通過すると考えられたことから、申請者は、角膜に対する毒性の低い抗炎症点眼剤の開発を企図して、本剤の開発を行った。なお、本邦においては、アンフェナクナトリウム塩であるアンフェナクナトリウムを有効成分とする経口カプセル剤（フェナゾックスカプセル <明治製菓株式会社>）が、慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、顎関節症、手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛に係る効能・効果で 1986 年より販売されている。

本剤は、海外においては 1999 年より臨床開発が開始され、2010 年 4 月現在、白内障手術に伴う術後炎症及び眼痛に係る効能・効果で米国、EU 等 73 カ国で承認されている。

本邦においては、本剤の臨床開発は 2009 年 1 月より開始され、今般国内臨床試験成績から、眼手術における術後炎症・眼痛に対する有効性および安全性が確認されたとして、製造販売承認申請が行われた。

なお、本邦においては類薬として、ジクロフェナクナトリウム 0.1%点眼剤、ブロムフェナクナトリウム水和物 0.1%点眼剤、インドメタシン 0.5%点眼剤、プラノプロフェン 0.1%点眼剤が製造販売されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

本剤の原薬であるネパフェナクは、CARBOGEN AMICS AG 社（スイス）により登録番号 222MF10160 として原薬等登録原簿に登録されている。原薬に関し提出された資料の概略及び審査の概略は別添のと

おりである。

(2) 製剤

製剤は、原薬 0.1%を含有する懸濁性点眼剤であり、原薬、保存剤（ベンザルコニウム塩化物 <BAC>）、粘稠化剤（カルボキシビニルポリマー）、湿潤剤、安定剤（エデト酸ナトリウム水和物）、等張化剤、pH 調節剤、溶剤からなり、低密度ポリエチレン（LDPE）製プラグを付けた透明の LDPE 製容器及び白色ポリプロピレン製キャップを容器及び施栓系とする。添加物はいずれも日局、薬添規及び局外規収載品であるが、カルボキシビニルポリマーについては眼科用剤における使用前例の濃度を超えることから、新添加物とされている。

本剤は、原薬が難水溶性であることから懸濁性点眼液として開発され、その製剤設計は、既承認のエイゾプト懸濁性点眼液 1%の処方に基づいている。■■■■■の■■■■■を目的として配合されるカルボキシビニルポリマーの濃度については、非臨床角膜透過試験（「3. 非臨床に関する資料（i）薬理試験成績の概要」の項参照）に基づき■■■%とされ、粘度、等張性、懸濁性に基づき等張化剤の濃度が設定された。また、保存効力試験に基づき BAC 濃度は 0.005%とされた。なお、開発過程における原薬濃度■■■%～■■■%の製剤の安定性試験において、0.1%が安定と考えられる最低の濃度であったことから、最終処方の原薬濃度は 0.1%と設定された。

製剤の物理化学的性質として、粒子径、懸濁性及び均一性について検討が行われた。本剤の■■■■■法における粒子径分布は、約■■■ μm 及び約■■■ μm を中心とする二峰性であり、ロット間、保存温度、保存期間にかかわらず一貫性が確認された。■■■ μm を中心とするピークは、約■■■ μm を中心とする粒子の脆い凝集体であり、おだやかに振り混ぜることにより分散するとされている。懸濁性及び均一性については、長期保存試験において再懸濁性及び点眼量あたりの含量均一性が確認されている。

本剤の製造工程は、第一工程（原薬の■■■■■工程）、第二工程（原薬の受け入れ）、第三工程（■■■■■工程）、第四工程（■■■■■工程）、第五工程（■■■■■の無菌追加工程）、第六工程（無菌充填工程）、第七工程（包装工程）からなる。第■■■工程、第■■■工程、第■■■工程、第■■■工程及び第■■■工程が重要工程とされ、管理項目及び管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状（色、均一性）、確認試験（薄層クロマトグラフィー）、浸透圧比、粘度、pH、純度試験（HPLC）、不溶性微粒子、無菌試験、粒子径（光遮蔽粒子計数法）、再懸濁性、含量（HPLC）が設定されている。純度試験については、原薬分解生成物として AL-39187（ケトアンフェナク）：■■■%以下、AL-6295（アンフェナク）：■■■%以下、AL-12383（ラクタム体）：■■■%以下、AL-43472：■■■%以下、個別規格を設定しない不純物：■■■%以下、不純物総量：■■■%以下に設定され、AL-39187 については、ウサギを用いた 1 ヶ月点眼投与毒性試験等から 6.5%までの安全性が担保されている。また、■■■■■、■■■■■、■■■■■及び■■■■■試験は、検討されたものの、規格及び試験方法として設定されていない。なお、審査の過程において、純度試験の規格値については再設定され、■■■■■及び■■■■■が規格及び試験方法として設定された。

製剤の安定性については、実生産スケールで製造されたロットを使用して、長期保存試験（25℃/40%RH/156 週）、長期保存試験（30℃/65%RH/156 週）、長期保存試験（4℃/35%RH/156 週）、加速試験（40℃/25%RH/26 週）、苛酷試験（光 <25℃/40%RH/120 万 lx・hr+200W・h/m² 以上>）、及び苛酷試験（凍結解凍 <■■■℃で■■■時間、■■■℃で■■■時間の凍結解凍サイクルを■■■回>）が実施され、最終的に規格及び試験方法として設定された測定項目に加え ■■■■■■■■■■及び■■■■■試験が測定項目とされた。

長期保存試験（25℃）においては、AL-39187（156 週保存時最大 〇%）、AL-12383（156 週保存時最大 〇%）、不純物総量（156 週保存時最大 〇%）の増加、粘度の増加（156 週保存時最大 〇 mPa・s）が認められた。長期保存試験（30℃）においては、AL-39187（156 週保存時最大 〇%）、AL-12383（同最大 〇%）、不純物総量（156 週保存時最大 〇%）の増加が認められ、156 週保存時の不純物総量は規格を逸脱した。また、粘度の増加が認められ、156 週保存時にはずり速度 〇 s⁻¹ で測定可能な範囲を超えるロットが認められた。長期保存試験（4℃）においては、大きな変化は認められなかった。加速試験においては、AL-39187（最大 〇%）、AL-6295（最大 〇%）、AL-12383（最大 〇%）、AL-43472（最大 〇%）、不純物総量（最大 〇%）の増加が認められた。苛酷試験（光及び凍結解凍）においては、いずれの試験項目においても変化は認められなかった。製剤の貯法及び有効期間は、長期保存試験（30℃）において 130 週まで規格に適合していたことから、室温で 30 ヶ月として申請された。

なお、製剤 2 ロットについて使用時試験が実施され、28 日間の使用期間中にわたり物理的・化学的特性が保持されること、30 日間の使用期間中にわたり微生物限度試験法に適合することが確認されたことから、本剤の開封後の有効期間は 28 日間と設定されている。1 ロットについて配合試験が実施され、製剤の pH を 〇 または 〇 に調整したとき、調整直後及び 〇 時間後の性状に変化は認められなかった。また、市販の点眼剤 〇 種類と本剤を 〇 の比で配合したとき、色、沈殿物、透明性の変化は認められず、配合後の pH は 〇 ～ 〇 の範囲であった。

<審査の概略>

(1) 原薬

機構は、申請者が設定する原薬の規格及び試験方法は概ね原薬等登録原簿に準拠して設定されているものの、残留溶媒が設定されず、乾燥減量として管理されていることから、その妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、原薬の合成過程で使用する溶媒のうち、常時検出限界を超えて検出されるのは、〇、〇、〇 及び 〇 であり、これらは原薬製造所の出荷規格として個々に管理されていること、原薬の複数ロットの実測値に基づけば、〇、〇 は「医薬品の残留溶媒ガイドライン」（平成 10 年 3 月 30 日医薬審第 307 号）におけるクラス 3 溶媒の濃度限度値である 5000 ppm より低いレベルであったこと、クラス 2 溶媒である 〇 は原薬の合成過程の最初のステップで使用され、濃度限度値の 〇 %未満に一貫して管理されていることから、原薬の受け入れ時に再度残留溶媒として常時管理する必要はなく、乾燥減量により管理可能と考えることを説明した。

機構は、以上の回答を了承した。

(2) 製剤

1) 製剤処方原薬濃度選択の妥当性について

機構は、製剤の最終処方における原薬濃度 0.1%は、低濃度製剤との安定性試験結果の比較に基づいて設定されていることを踏まえ、本薬点眼剤の安定性に係る問題点を説明し、最終処方の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、開発段階の安定性試験における本薬 〇%、〇%、〇%の各製剤の原薬含量は、40℃/26 週保存時にそれぞれ 〇%、〇%、〇%、また 25℃/52 週保存時にそれぞれ 〇%、〇%、〇%まで低下した

のに対し、本薬 0.1%及び■%製剤は 40℃/26 週保存時及び 25℃/104 週保存時に含量低下傾向を示さなかったことから、許容可能な長期安定性を示した最も低濃度の処方として 0.1%を選択したことを説明した。なお、低濃度製剤において含量低下が認められた理由について申請者は、本剤の原薬の大部分は固相状態で分散し、原薬は一部溶解した溶液相において分解されていると考えられるが、溶液相の原薬濃度は、原薬の処方にかかわらず飽和溶解度に基づく一定の濃度であり、固相比率が高い高濃度製剤では溶液相における含量低下の寄与が小さい一方で、溶液相比率が高い低濃度製剤では含量低下が顕著に観察されたと考えることを説明した。

2) 粒子径分布について

機構は、本剤の粒子径分布について、二峰性（約■ μm 及び約■ μm ）の粒子径の違いが薬物動態等に影響を与える可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、本剤は固相比率が高いことから、溶液相の原薬濃度は、粒子及び凝集体の大きさ、比率にかかわらず飽和溶解度に基づく一定の濃度に達しており、本薬の眼への吸収が角膜の受動拡散によると考えられることを踏まえれば、吸収速度は原薬の粒子径にかかわらず一定と考えることを説明した。また、患者が本剤のラベルの指示に従い使用前に振とうすることで約■ μm を中心とする粒子系に分散すると考えられること、患者が瞬きをすることによっても凝集体が崩れると考えられることから、約■ μm を中心とする凝集体の存在に大きな問題はないと考えることを説明した。

機構は、本剤の粒子径については、日局の注射剤の不溶性微粒子試験法（光遮蔽粒子計数法）に基づく規格及び試験方法が設定され、再懸濁後の粒子径について 75 μm 以下の規格値が設定されているが、実際の粒子径とは乖離していることから、積算径に基づいて規格値を再設定するよう求め、申請者は、■ μm 未満、■ μm 未満、■ μm 未満及び■ μm 未満の積算径に基づいて規格値を再設定することを回答した。

3) 製剤の有効期間について

機構は、本邦における原薬分解生成物及び不純物の申請規格値は、米国及び欧州における規格値と比較して大きい値が設定されていること、粘度の規格としてずり速度■ s^{-1} で測定可能な範囲を超えた場合にずり速度■ s^{-1} での測定による試験方法が設定されていることから、その理由及び妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、欧米での申請においては長期保存試験 18 ヶ月及び加速試験 26 週の結果に基づき本剤の有効期間は 104 週と設定されたが、本邦での申請に際しては、30℃/65%RH で 130 週保存した製剤をウサギに 1 回 2 滴を計 10 回点眼する頻回点眼投与毒性試験を新たに実施し、安全性に問題はないと判断されたことから、原薬分解生成物及び不純物の規格値を■週目までの実測値に基づいて設定したこと、粘度については、ずり速度■ s^{-1} で測定可能な上限値は■ $\text{mPa}\cdot\text{s}$ である一方で、30℃/65%RH 130 週保存時に最大■ $\text{mPa}\cdot\text{s}$ の実測値が得られていることから、ずり速度■ s^{-1} による規格及び試験方法も設定したことを説明した。

機構は、頻回点眼投与毒性試験の結果のみをもって純度試験等の許容域を広げた上で、有効期間を延長することは適切ではないと考えることから、本邦における有効期間及び規格値を再設定するよう求めた。

申請者は、本邦における本剤の有効期間を欧米と同様の 104 週に変更し、純度試験の規格値について

は、AL-39187 : ■■■%以下、AL-6295 : ■■■%以下、AL-12383 : ■■■%以下、AL-43472 : ■■■%以下、個別規格を設定しない不純物 : ■■■%以下、不純物総量 : ■■■%以下と設定すること、ずり速度 ■■■s⁻¹ による規格及び試験方法については削除することを回答した。

機構は、以上の回答を了承し、製剤の規格、試験方法、貯法及び有効期間について妥当と判断した。

(3) 新添加物について

本剤には、眼科用剤における使用前例量を超える新添加剤であるカルボキシビニルポリマーが粘稠化剤の目的で含有されている。

機構は、カルボキシビニルポリマーは薬添規適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないものと判断した。安全性については、医薬品添加剤として他の投与経路における十分な使用経験が存在することから、全身毒性等に関しては問題ないものと判断し、また投与局所における安全性についても、提出された資料から、本添加剤に起因する問題が生じる可能性は極めて低いものと判断した。

以上より、機構は本剤における本添加剤の使用において、特段の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害作用、プロスタグランジン (PG) 産生阻害作用、ウサギ外傷モデル及びコンカナバリン A 誘発網膜炎モデルを用いた抗炎症作用、ネコ角膜モデルを用いた鎮痛作用、眼組織透過性に関する試験成績が提出された。安全性薬理試験では、本薬の中枢及び自律神経系、心血管系、呼吸器系、消化器系並びに腎臓系に対する作用が検討された。また、ウサギ9ヵ月間点眼毒性試験において網膜電位に対する作用が検討された(「(iii) 毒性試験成績の概要」の項参照)。なお、副次的薬理試験及び薬理学的薬物相互作用試験に該当する試験については実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) COX 阻害作用

① COX-1 と COX-2 に対する *in vitro* 阻害作用 (4.2.1.1.1)

本薬及び活性代謝物であるアンフェナクの COX-1 に対する阻害活性が検討され、本薬、アンフェナク、陽性対照であるジクロフェナクのヒツジ精嚢腺 COX-1 阻害活性 (IC₅₀) はそれぞれ 64.3 μM、0.25 μM 及び 0.12 μM であった。また、ヒツジ胎盤 COX-2 に対するアンフェナクの阻害活性 (IC₅₀) は 0.15 μM であった。

② COX-1 と COX-2 に対する *in vitro* 阻害形式 (4.2.1.1.2、4.2.1.1.3)

本薬及びアンフェナクの COX-1 及び COX-2 に対する阻害様式が検討された。ヒツジ精嚢腺から精製した COX-1 に対する本薬、アンフェナク及び Ketorolac の IC₅₀ 値はそれぞれ 9.7μM、16.9μM 及び 51μM、

ヒト組換え COX-2 に対する IC₅₀ 値はそれぞれ 85μM、180μM 及び 510μM であった。また、別試験において Ki 値が算出され、ヒツジ精嚢腺から精製した COX-1 に対する本薬、アンフェナク及びブロムフェナクの Ki 値はそれぞれ 3.4μM、4.1μM 及び 1.6μM、ヒト組換え COX-2 に対する Ki 値はそれぞれ 11.8μM、17.2μM 及び 3.8μM であった。いずれの被験物質も COX-1 及び COX-2 に対する即時/可逆的阻害作用を示したが、本薬の阻害作用はプレインキュベーション時間を長くしても増加せず、時間依存的ではなかったのに対し、アンフェナク、Ketorolac 及びブロムフェナクの阻害作用は時間依存的であった。

2) PG 産生阻害作用

① ウサギ虹彩-毛様体における PG 産生に対する阻害作用 (4.2.1.1.4、4.2.1.1.1)

本薬の眼組織における PG 産生抑制作用が検討された。ウサギの両眼（各処置眼数 6）に本薬 0.05%又はジクロフェナク 0.1%を 50 μL 単回点眼後、2～80 分の時点における虹彩-毛様体中の PG 量を定量したところ、本薬 0.05%は、測定したすべての PG（6-Keto-PGF_{1α}、PGF_{2α}、PGE₂、HHT）の産生を時間依存的に阻害し、投与後 40～80 分に阻害率は最大（総 PG：90.6%、各 PG：82.7～100%）に達した。一方、ジクロフェナク 0.1%は、投与後 2 分から主に PGE₂ 産生の抑制が観察され、以後阻害率はあまり変化せず、投与後 80 分の総 PG 産生阻害率及び PGE₂ 産生阻害率はそれぞれ 52.9%及び 100%であった。

別試験において本薬 0.05、0.1%及びジクロフェナク 0.1%の 3 群（各処置眼数 6）について同様の検討が行われた。本薬 0.05%及び 0.1%の総 PG 産生阻害作用は投与 5～10 分後から観察され、投与後 40～80 分に最大（90%以上）に達したのに対し、ジクロフェナク 0.1%は投与後 5 分に虹彩-毛様体中の総 PG 産生を約 41%阻害したが、以後あまり変化しなかった。

② Ex vivo 虹彩-毛様体又は網膜-脈絡膜における PGE₂ 産生阻害持続時間の比較・検討 (4.2.1.1.1)

本薬の眼組織における PG 産生抑制作用持続時間について検討するため、ウサギの両眼（各処置眼数 8）に本薬 0.1%又はジクロフェナク 0.1%を 50μL 単回点眼後、虹彩-毛様体中（投与後 6 時間まで）及び網膜-脈絡膜中（投与後 8 時間まで）の PG 量が定量された。虹彩-毛様体において、本薬 0.1%は投与後 6 時間まで PGE₂ 産生を 80%以上阻害したのに対し、ジクロフェナク 0.1%の阻害率はゆるやかに低下し、投与後 6 時間において 26%であった。また、網膜-脈絡膜において、本薬 0.1%は投与後 40 分から有意な PGE₂ 産生阻害作用（約 55%）を示し投与後 4 時間まで持続したのに対し、ジクロフェナク 0.1%の阻害率は投与後 80 分で最大（約 30%）に達し、投与後 3 時間には約 20%まで低下した。

3) 抗炎症作用

① ウサギ外傷モデルを用いた血液-房水関門障害に及ぼす作用 (4.2.1.1.1)

外傷により誘発された血管透過性に対する本薬の作用について、ウサギ外傷モデルを用いて検討された。ウサギの両眼（各処置眼数 8）に本薬 0.1%又はジクロフェナク 0.1%を 50μL 単回点眼後、角膜穿刺したところ、本薬 0.1%は、血管透過性の指標である穿刺術後 30 分の房水中タンパク質滲出を 61%、組織損傷に伴う PGE₂ 蓄積を 98%抑制し、ジクロフェナク 0.1%の抑制作用も本薬と同程度であった。本薬 0.0001%～0.3%を点眼投与した検討（各処置眼数≥8）においては、本薬は房水中タンパク質滲出を用量依存的に抑制し、0.03%以上の濃度で最大の抑制作用を示した。また、単回点眼後から角膜穿刺までの時間を変動させ、房水中タンパク質滲出抑制作用の持続性について検討したところ（各処置眼数 8）、本薬 0.1%による抑制作用は投与後 15 分から 8 時間後まで観察されたのに対し、ジクロフェナク 0.1%は投

与後 15 分から 4 時間まで抑制したものの、投与後 8 時間には有意な抑制作用を示さなかった。

② コンカナバリン A 誘発網膜浮腫の阻害作用 (4.2.1.1.5)

本薬の抗炎症作用について、コンカナバリン A (ConA) 誘発網膜浮腫モデル系を用いて検討された。ウサギの片眼 (各処置眼数 8) に ConA 30 μg を硝子体内投与し、本薬 0.5% を ConA 投与前日から ConA 投与 72 時間後まで 1 日 5 回点眼投与したところ、網膜浮腫重症度の指標である網膜厚増加は 65% 抑制された。また、血液-網膜関門障害及び血液-房水関門障害に対する指標として、硝子体中タンパク質滲出及び房水中タンパク質滲出が測定され、それぞれ 62% 及び 78% の抑制が観察された。ジクロフェナク 0.1% 及び Ketorolac 0.5% との比較検討 (各処置眼数 4) においては、本薬 0.5% が硝子体中タンパク質滲出及び硝子体中 PGE_2 量をそれぞれ 46% 及び 96% 抑制したのに対し、ジクロフェナク 0.1% 及び Ketorolac 0.5% は有意な抑制作用を示さなかった。

4) 鎮痛作用

① ネコ角膜を用いた試験 (4.2.1.1.6)

本薬の鎮痛作用について検討するため、ネコ角膜モデルを用いて化学的及び機械的刺激への応答に対する影響が評価された。ネコ角膜を 98.5% CO_2 を含むエアジェットにより化学的刺激後、本薬 0.1%、ジクロフェナク 0.1% 又は Ketorolac 0.4% を 60 μL 単回点眼し、角膜多モード侵害受容器応答を測定したところ、いずれの被験物質も応答を抑制したが、ジクロフェナク 0.1% 及び Ketorolac 0.4% と比較して本薬 0.1% では作用発現が早い傾向が認められた。いずれの被験物質も、機械的刺激 (角膜に対するウェットブラシ刺激) による多モード侵害受容器の閾値は低下させなかった。申請者は、本薬は化学的刺激への応答を抑制したが、機械的刺激への応答を抑制しなかったことから、鎮痛作用を有し局所麻酔効果を有さないことが示されたと説明している。

5) 組織透過性

① 眼組織透過性 (4.2.1.1.7)

本薬の眼組織移行性を検討するため、角膜、結膜-強膜をウサギから摘出し、2 つのコンパートメントからなる灌流チャンバー内に取り付け、本薬又はジクロフェナクを上皮側に添加、持続灌流したときの透過率が測定された。角膜における透過係数 (k_p) は本薬 $727 \times 10^{-6} \text{ min}^{-1}$ 及びジクロフェナク $127 \times 10^{-6} \text{ min}^{-1}$ であり、本薬はジクロフェナクよりも約 6 倍高い透過係数を示した。結膜-強膜組織における k_p は、本薬 $128 \times 10^{-6} \text{ min}^{-1}$ 及びジクロフェナク $80 \times 10^{-6} \text{ min}^{-1}$ であり、本薬はジクロフェナクよりも約 1.6 倍高い透過係数を示した。また、本薬 1 mg/mL は短時間 (5 分間) の灌流により 6 時間にわたり持続的に角膜を透過し、角膜内皮側に蓄積した本薬は 16.7 μM であったが、同条件で検討したジクロフェナク 1 mg/mL では 3.3 μM であった。

② 眼組織におけるネパフェナクのアンフェナクへの *In vitro* 代謝 (4.2.1.1.7)

ウサギ角膜、虹彩-毛様体及び網膜-脈絡膜を採取し、組織中加水分解酵素による本薬からアンフェナクへの代謝を *in vitro* で検討したところ、アンフェナク産生速度は網膜-脈絡膜において最も高く、虹彩-毛様体の 9 倍、角膜の 22 倍であった。ヒト由来の眼組織を使用して同様の検討が行われ ($n=3$)、虹彩-毛様体におけるアンフェナク産生速度は、角膜よりも高かった。

6) 角膜透過性に基づく製剤処方選択 (4.2.1.1.8)

添加物の含量を変更した異なる処方の本薬 0.1%点眼液について、ウサギから摘出した角膜を用いて角膜透過性が検討された。カルボキシビニルポリマーの含量を■%から■%に変更すると、本薬の角膜透過速度は平均約■%低下した。また、ベンザルコニウム塩化物及びエデト酸二ナトリウム水和物の有無は本薬の角膜透過性に影響を及ぼさなかった。

(2) 安全性薬理試験/一般薬理試験

1) *In vitro* 受容体親和性プロファイル (参考資料 4.2.1.3.1)

本薬は、21 種類の受容体に対する結合試験において、100 μ M の用量までいずれの受容体とも結合親和性を示さなかった。

2) 中枢神経系へ及ぼす影響

① マウスの一般症状及び行動へ及ぼす影響 (4.2.1.3.2)

雄性マウス（各群 10 例）に本薬 0.1、0.3、1.0 又は 3.0mg/kg を経口投与したとき、投与後 24 時間までいずれの用量においても一般症状、自発運動及び体温に対する明らかな影響は観察されなかった。

② マウスの電撃けいれん試験 (4.2.1.3.3)

雄性マウス（各群 10 例）に本薬 3mg/kg を腹腔内投与したとき、経角膜電気ショック（10mA）により誘導される強直性けいれんに対する有意な増強又は阻害作用は認められなかった。

③ マウスのフェニルキノン誘発ライジングに及ぼす作用 (4.2.1.3.4)

雄性マウス（各群 10 例）に本薬 3mg/kg を腹腔内投与したとき、フェニルキノン誘発ライジング回数は有意ではなかったものの 36%抑制された。

④ ペントバルビタール睡眠に対する作用 (4.2.1.3.5)

雄性マウス（各群 10 例）に本薬 3mg/kg を腹腔内投与したとき、ペントバルビタール誘発睡眠時間の有意な延長（70%）が認められた。申請者は、本試験における投与量（3mg/kg）は、本剤をヒト（体重 50kg）の片眼に 1 日 4 回点眼投与したときの 1 日投与量（4 μ g/kg）の 750 倍であること、ラットに本薬 3 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中アンフェナク C_{max} 値（288 $\pm$ 86 ng/mL）は日本人健康被験者の両眼に 1 日 3 回点眼投与したときの定常状態における血漿中アンフェナク C_{max} 値（0.382ng/mL）の約 750 倍であることから、本試験において認められたペントバルビタール誘発睡眠時間の延長について臨床的意義はないと考えられる旨を説明している。

3) 心・循環器系へ及ぼす影響

① 麻酔下開胸イヌにおける心・循環器系に対する作用 (参考資料 4.2.1.3.7)

麻酔下開胸イヌ（雄 4 例）に本薬 1.0mg/kg を皮下投与したとき、平均動脈血圧、心拍数、左室内圧、左室拡張終期圧、左室内圧変化率、心拍出量及び第Ⅱ誘導心電図についていずれも生物学的に意義のある変化は観察されなかった。

② アンフェナクの麻酔イヌにおける心・循環器系に対する作用 (4.2.1.3.8)

麻酔イヌ（雌雄各 2 例）にアンフェナクナトリウム 0.108mg/kg、0.360mg/kg 及び 1.08mg/kg を順次静脈内投与したとき、血圧又は心拍数に対する影響は認められなかった。QTc 間隔は、0.360mg/kg 投与群において投与後 30 分で 4.8%の有意な短縮が認められたが、0.108 及び 1.08mg/kg 投与群では影響は認められず、臨床的意義のある変化ではないと判断された。なお、アンフェナクナトリウム 1.08mg/kg 投与 60 分後の平均血漿中アンフェナク濃度は 6.75µg/mL であり、この値は日本人健康被験者の両眼に 1 日 3 回点眼投与したときの定常状態における血漿中アンフェナク C_{max} 値 (0.382 ng/mL) の 17000 倍以上に相当する。

③ アンフェナクの HERG 電流に対する作用 (4.2.1.3.9)

HERG 遺伝子を発現させた HEK293 細胞を用いて、HERG 電流に対するアンフェナクナトリウムの作用が検討された。HERG 電流に対して、アンフェナクナトリウムは 100 ng/mL まで有意な抑制作用を示さなかった。

4) 呼吸器系への影響 (4.2.1.3.10)

雄性モルモット（各群 4 例）に本薬 1mg/kg を静脈内投与したとき、気道抵抗及びコンプライアンス値に対する影響は認められなかった。

5) 体性神経系に対する作用（参考資料 4.2.1.3.6）

雌性ウサギ（各群 3 例）に本薬 50µg 又は 500µg を点眼したとき、まばたき反射に対する影響は認められなかった。

6) 自律神経系及び平滑筋に対する作用 (4.2.1.3.11)

本薬は 2.5µg/mL までモルモット摘出回腸平滑筋におけるアセチルコリン収縮、ヒスタミン収縮及びバリウム収縮に影響を及ぼさなかった。

7) 消化器系に及ぼす影響

① マウスの炭末輸送能に対する作用 (4.2.1.3.12)

雄性マウス（各群 10 例）に本薬 0.1、0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg を経口投与したとき、溶媒群と比較して炭末輸送能はそれぞれ-4%、4%、4%及び 19%阻害され、有意差は認められなかったものの、高濃度では輸送能の抑制傾向が認められた。

② ラットにおける潰瘍誘発作用 (4.2.1.3.13)

雄性ラット（各群 10 例）を 18～24 時間絶食後、本薬 0.1、0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg を経口投与したとき、胃腸粘膜障害は認められなかった。

8) 水及び電解質代謝へ及ぼす影響 (4.2.1.3.14)

雄性ラット（各群 10 例）を 17 時間絶食後、本薬 0.1、0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg を経口投与したとき、

尿量、尿中電解質濃度、pH に有意な影響は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された薬理試験成績より、本薬点眼投与時の抗炎症作用は示されていると考える。なお、非臨床薬理試験においては PG 産生阻害作用や角膜透過性が類薬と比較し優れていることが示唆されているが、類薬に対する本剤の位置づけについては、臨床試験成績を踏まえて判断すべきと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料として、ラット、ウサギ及びサルにおける点眼、経口又は静脈内投与時の試験成績が提出された。薬物動態の検討には、本薬及び本薬の標識体 (^{14}C 標識体) が用いられ、本薬未変化体及び活性代謝物であるアンフェナクの血漿中濃度は高速液体クロマトグラフ/タンデム質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて定量された。また、血漿、組織及び尿中の放射能は液体シンチレーションカウンターを用いて定量された (定量限界: バックグラウンド値の 2 倍<血漿>、3 倍 <組織>)。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示されている。

(1) 吸収

1) 単回投与試験 (4.2.2.2.1~4.2.2.2.4)

ラット、ウサギ及びサル (いずれも雄性) に、本薬を単回点眼、静脈内又は経口投与したとき、本薬及びアンフェナクの薬物動態パラメータは表 1 及び表 2 のとおりであった (未変化体及びアンフェナクの定量限界: 0.25 ng/mL <ラット及びウサギ>、0.050 ng/mL<サル>)。本薬をラット、ウサギ及びサルに静脈内投与したときアンフェナクは投与後約 30 分以内に $C_{\max}$ が認められたこと、アンフェナクの AUC は未変化体と比較して高い値を示したことから、本薬は速やかにアンフェナクに変換されることが示唆された。なお、これらの試験における未変化体及びアンフェナクの $t_{1/2}$ は 1 時間以内であり、消失は速やかと考えられたが、測定感度の高い (定量限界: 0.025 ng/mL) LC-MS/MS 法を用いたウサギ眼組織分布試験 (4.2.2.3.1) においては、未変化体及びアンフェナクの血漿中濃度は 2 相性で推移し、アンフェナクの消失相 $t_{1/2}$ は 8.7 時間と算出されている。

表 1 ラット、ウサギ及びサルに本薬単回投与時の未変化体及びアンフェナクの薬物動態パラメータ

動物	投与量 (mg/kg)	投与 経路	例 数	本薬				アンフェナク			
				$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (h)
ラット	0.5	静脈内	6	—	—	87.5 ± 15.0	0.21 ± 0.02	206 ± 38	0.46 ± 0.10	269 ± 79	0.55 ± 0.07
	3	経口	5	29.2 ± 12.6	0.217 ± 0.075	85.9 ± 4.9	—	288 ± 86	0.650 ± 0.762	523 ± 250	0.87 ± 0.34
	10	経口	6	156 ± 70	0.375 ± 0.306	156 ± 64	0.49 ± 0.07	1350 ± 546	0.417 ± 0.303	2010 ± 982	0.73 ± 0.14
	30	経口	4	358 ± 114	0.562 ± 0.314	797 ± 365	1.06 ± 0.18	6380 ± 2490	0.938 ± 0.774	17300 ± 9080	1.67 ± 0.67
ウサギ	1	静脈内	6	—	—	253 ± 35	0.27 ± 0.04	1500 ± 329	—	2065 ± 440	0.66 ± 0.03
	90 $\mu\text{g}/\text{眼}^a$	点眼	5	8.84 ± 2.43	0.15 ± 0.09	8.63 ± 3.08	0.41 ± 0.10	45.5 ± 20.5	0.6 ± 0.2	83.4 ± 27.9	0.58 ± 0.10
サル	0.5	静脈内	3	—	—	445 ± 47	0.86 ± 0.19	489 ± 140	0.33 ± 0.14	801 ± 289	0.93 ± 0.07

平均値 $\pm$ 標準偏差、—: データなし、 $C_{\max}$: 最高血漿中濃度、 $T_{\max}$: 最高血漿中濃度到達時間、AUC: 血漿中濃度—時間曲線下面積、 $t_{1/2}$: 消失半減期、a: 0.3%懸濁液を 1 回 1 滴 (30 μL) 両眼で 60 μL 点眼

表2 ラット、ウサギ及びサルに本薬単回投与時の未変化体の薬物動態パラメータ

動物	投与量 (mg/kg)	投与 経路	例 数	Vd (L/kg)	CL (L/h)	%F
ラット	0.5	静脈内	6	1.76±0.264	5.86±0.93	—
	3	経口	5	—	—	4.6±2.0
	10	経口	6	—	—	7.3±3.7
	30	経口	4	—	—	6.1±1.9
ウサギ	1	静脈内	6	1.53±0.24	3.92±0.511	—
	90 µg/眼 ^a	点眼	5	—	—	101±41
サル	0.5	静脈内	3	1.183 ^b ±0.18	1.122±0.117	—

Vd：分布容積、CL：血漿クリアランス、%F：生物学的利用率、—：データなし、a：0.3%懸濁液を1回1滴（30 µL）両眼で60µL点眼、b：定常状態における分布容積

ラット及びサルに、¹⁴C 標識体を単回静脈内又は経口投与したとき、薬物動態パラメータは表3のとおりであり、本薬投与時と比較して $t_{1/2}$ が顕著に長く、標識体のラット経口投与時の吸収率は 84.6%であった。

表3 ラット及びサルに ¹⁴C 標識体単回投与時の薬物動態パラメータ

動物	投与量 (mg/kg)	投与 経路	例 数	C _{max} (µg eq/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} (µg eq·hr/mL)	t _{1/2} (h)
ラット	0.5	静脈内	4	—	—	1.01±0.08	20.4±1.3
	3	経口	5	0.486±0.125	2.5±1.5	5.35±0.94	26.7±2.2
サル	0.5	静脈内	3	989±123 ^a	0.25±0.00	2906±728 ^b	52.8±7.7

平均値±標準偏差、—：データなし、a：ng eq/g、b：ng eq·hr/g

2) 反復投与試験（トキシコキネティクス試験）（4.2.2.2.5～4.2.2.2.10）

有色ウサギ（雌雄各3例）の右眼に本薬 0.3、1 及び 1.5%を1回2滴（約 40 µL/滴）、1日3回6ヵ月間点眼投与したときの投与1、88 及び 179 日目の未変化体及びアンフェナクの血漿中濃度（最終点眼直前、点眼後 0.75、1.5 及び 2.25 時間）が測定された（未変化体及びアンフェナクの定量限界：0.025 ng/mL）。未変化体及びアンフェナクの C_{max} 及び AUC_{0-2.25} に有意な性差は認められず、179 日目において、未変化体は C_{max}：0.886±0.489（0.3%群）～6±6.63 ng/mL（1.5%群）、AUC_{0-2.25}：0.968±0.644（0.3%群）～6.01±5.98 ng·h/mL（1.5%群）の範囲であり、アンフェナクは C_{max}：8.36±3.2（0.3%群）～45.4±18 ng/mL（1.5%群）、AUC_{0-2.25}：9.79±4.22（0.3%群）～50.6±21.2 ng·h/mL（1.5%群）の範囲であった。

有色ウサギ（雌雄各4例）の両眼に本薬 0.1、0.5 及び 1%を1回1滴（約 40 µL/滴）、1日4回9ヵ月間点眼投与したときの投与1、92、183 及び 272 日目の未変化体及びアンフェナクの血漿中濃度（最終点眼直前、点眼後 0.5、1 及び 3 時間）が測定された（未変化体及びアンフェナクの定量限界：0.025 ng/mL）。本薬及びアンフェナクの C_{max} 及び AUC₀₋₃ に有意な性差は認められず、272 日目において、未変化体は C_{max}：0.727±0.561（0.1%群）～5.29±3.18 ng/mL（0.5%群）、AUC₀₋₃：5.49±2.35（0.5%群）及び 4.54±4.73 ng·h/mL（1%群）¹であった。アンフェナクは C_{max}：7.07±4.16（0.1%群）～41.6±32.5 ng/mL（1%群）、AUC₀₋₃：8.69±4.45（0.1%群）～58.5±56.3 ng·h/mL（1%群）の範囲であった。

サル（雌雄各4例）の右眼に本薬 0.1、0.3 及び 1%を1回2滴（約 40 µL/滴）、1日4回3ヵ月間点眼投与したときの投与1、22 及び 97 日目の未変化体及びアンフェナクの血漿中濃度（最終点眼直前、点眼後 0.5、1、2 及び 3 時間）が測定された（未変化体及びアンフェナクの定量限界：0.050 ng/mL）。1%投与群の C_{max} 及び AUC₀₋₃ には概ね性差はないものと考えられ、97 日目において、未変化体は C_{max}：2.95±1.62（0.1%群）～17.4±5.8 ng/mL（1%群）、AUC₀₋₃：3.89±2.03（0.1%群）～35.7±12.7 ng·h/mL（1%群）、アンフェナクは、C_{max}：2.59±1.84（0.1%群）～26.4±14.5 ng/mL（1%群）、AUC₀₋₃：4.52±3.22（0.1%群）～45.5±16.1

¹ 0.1%投与群は点眼後3時間の全例で定量下限値未満（0.0250 ng/mL）であったため AUC₀₋₃ は算出できなかった。

ng・h/mL (1%群) の範囲であった。

以上の結果より申請者は、本薬反復点眼投与時に、未変化体及びアンフェナクの C_{max} 及び AUC は概して用量依存的に増加し、アンフェナクの C_{max} 及び AUC は未変化体と比べて高い値を示したこと、また、初回測定日及び最終測定日の未変化体及びアンフェナクの C_{max} 及び AUC に明らかな差は認められなかったことから、反復投与による蓄積性はなく早期に定常状態に達すると考えられたことを説明した。

ラット（雌雄各 3 例）に本薬 1、3 及び 10 mg/kg を 1 日 1 回 6 ヶ月間反復経口投与したときの投与 1、90 及び 180 日目の未変化体及びアンフェナクの血漿中濃度（1 及び 90 日目の投与後 1 及び 24 時間、180 日目の投与後 1、2、4 及び 24 時間）が測定された（未変化体及びアンフェナクの定量限界：0.125 ng/mL）。未変化体及びアンフェナクの C_{max} 及び AUC_{0-4} に有意な性差は認められず、180 日目において、未変化体は C_{max} : 5.93±2.96 (1 mg/kg 群) ~ 118±32 ng/mL (10 mg/kg 群)、 AUC_{0-4} : 7.08±1.22 (1 mg/kg 群) ~ 189±22 ng・h/mL (10 mg/kg 群)、アンフェナクは C_{max} : 47.5±15.8 (1 mg/kg 群) ~ 670±137 ng/mL (10 mg/kg 群)、 AUC_{0-3} : 85.0±7.6 (1 mg/kg 群) ~ 1550±106 ng・h/mL (10 mg/kg 群) の範囲であり、用量比例関係以上の増加が認められた。3 及び 10 mg/kg 投与群では投与 1 日目と比べて 180 日目の未変化体及びアンフェナクの C_{max} は 1.7~2.4 倍有意に高かったが、90 日目及び 180 日目の投与後 24 時間の未変化体及びアンフェナクの血漿中濃度は定量限界以下であったことから、 C_{max} 及び AUC の増加は著しい蓄積性を示唆するものではないと説明されている。また、妊娠ラット（各時点 4 例）に本薬 3、10 及び 30mg/kg を 1 日 1 回妊娠 6~17 日に反復経口投与したときの血漿中濃度（妊娠 6、12 及び 17 日目）及び妊娠ウサギ（各時点 4 例）に本薬 3、10 及び 30 mg/kg を 1 日 1 回妊娠 6~18 日に反復経口投与したときの血漿中濃度（妊娠 6、12 及び 18 日目）（いずれも投与前、投与後 0.5、1、2、4、6 時間）が測定され、これらの試験においても未変化体及びアンフェナクの C_{max} 及び AUC_{0-6} は用量比例関係以上の増加が認められたが、投与第 1 日目と投与最終日の未変化体及びアンフェナクの C_{max} 及び AUC に明らかな差は認められず、蓄積性はないとされている。

なお、経口投与試験において本薬及びアンフェナクの C_{max} 及び AUC の増加比が投与量比を上回ったことについて、高用量投与時に代謝クリアランス経路の飽和が生じたことによるものと申請者は考察している。

(2) 分布

1) 眼組織及び全身組織分布試験 (4.2.2.3.1~4.2.2.3.3)

白色ウサギ（雄性各時点4例）の右眼に本薬0.1% (30µg/30µL) を単回点眼投与したときの眼組織中の本薬及びアンフェナク濃度が検討され（表4）、アンフェナクは大部分の組織で投与後15分~1時間で C_{max} に到達し、眼組織におけるアンフェナクへの変換が確認された。また、白色ウサギ（雄性各時点4例）の右眼に ^{14}C 標識体0.3% (92.7µg/30µL) 及び有色ウサギ（雄性各時点1例）の両眼に ^{14}C 標識体0.3% (92.7µg/30µL) を単回点眼したときの薬物動態パラメータは表5のとおりであった。

表4 白色ウサギに本薬単回投与時の眼組織における未変化体及びアンフェナクスの薬物動態パラメータ

	未変化体				アンフェナクス			
	C _{max} (ng/mL又はg)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₈ (ng・h/mL又はg)	C _{max} (ng/mL又はg)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₈ (ng・h/mL又はg)
房水	448±200	0.25	1.8	199±29	29.7±10.5	2.0	2.0	156±13
結膜	747±479	0.25	10.9	442±86	1200±538	0.25	12.8	1550±119
角膜	817±380	0.25	11.0	354±56	280±150	1.0	8.9	1420±109
虹彩・毛様体	478±223	0.25	6.3	136±28	22.2±9.3	0.25	36.9	35.1±2.2
水晶体	119±95	1.0	17.6	371±42	29.0±28.9	1.0	51.9	131±14
血漿	2.09±0.44	0.25	NC	NC	6.37±1.13	0.25	8.7	5.36±0.45

NC：算出できず

表5 白色及び有色ウサギに¹⁴C標識体単回投与時の眼組織における放射能の薬物動態パラメータ

	白色ウサギ				有色ウサギ ^a			
	C _{max} (μg eq/g)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (μg eq・h/g)	C _{max} (μg eq/g)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (μg eq・h/g)
房水	0.577±0.228	0.5	2.14	0.765	0.632	0.5	2.46	2.73
結膜	4.62±2.78	0.5	14.3	47.0	-	-	-	-
角膜	3.90±0.87	0.5	14.0	14.4	-	-	-	-
虹彩・毛様体	0.639±0.186	0.5	20.0	1.86	1.18	0.5	29.2	6.54
水晶体	0.0429±0.0136	0.5	22.9	0.676	-	-	-	-
脈絡膜	0.115±0.068	0.5	2.59	0.232	0.0862	0.5 ^b	ND	ND
網膜	0.0508±0.0241	0.5	1.99	0.0660	0.0168	0.5 ^b	ND	ND
硝子体液	0.0019±0.0019	0.5	2.65	0.0053	-	-	-	-
血漿	0.0216±0.0085	0.5	1.56	0.0325	0.0271	0.5 ^c	ND	ND

ND：算出できず、a：有色ウサギでは1例の両眼の平均値、b：投与後0.5時間のみ測定可能であり、次の測定時間（投与後8時間）では、定量限界以下、c：投与後0.5時間及び8時間のみ測定可能であり、次の測定時間（投与後24時間）では、定量限界以下

なお、有色ウサギの虹彩・毛様体におけるC_{max}は白色ウサギと比較して高かったが、脈絡膜及び網膜におけるC_{max}は白色ウサギと同程度であったことから、申請者は、本薬及び本薬代謝物のメラニン結合性を示唆するものではないと説明している。

雄性ラット（各時点3例）に¹⁴C標識体3 mg/kgを単回及び14日間反復経口投与したとき、放射能濃度は多くの組織で投与後0.5時間にC_{max}となり、単回投与及び反復投与のいずれにおいても胃、肝臓、小腸及び腎臓で高く、骨、脳、眼及び精巣では低かった。全身組織のt_{1/2}は血漿と比較して長く（単回投与では、血漿中：44.3時間、組織中：46.7（副腎）～840時間（眼）＜中央値106時間＞、反復投与では、血漿中：53.8時間、組織中：82.3（肝臓）～639時間（甲状腺）＜中央値181.5時間＞）、全身組織のC_{max}及びAUCの反復投与/単回投与比（平均値）は1.6及び3.3であり、軽度の蓄積性が認められた。

2) 血漿蛋白結合（4.2.2.3.5）

ラット、サル、ヒトにおける¹⁴C標識体（10、30、100、300及び1000 ng/mL）の*in vitro*血漿蛋白結合率は、それぞれラット：71.8±0.5%～73.8±0.7%、サル：78.6±1.3%～80.6±0.7%、ヒト：81.9±0.06%～84.2±0.8%であり、濃度依存性は認められなかった。

3) 妊娠又は授乳動物における試験（4.2.2.3.4、4.2.2.5.2）

妊娠ラット（各時点3例）に¹⁴C標識体3mg/kgを妊娠12又は18日に単回経口投与したとき、妊娠18日の全血の放射能濃度は、母獣及び胎仔ともに投与後0.5時間で最も高く、母獣で1.19±0.328 μg eq/g、胎仔で0.442±0.151 μg eq/gであり、本薬が胎盤を通過することが示された。胎仔の全血及び組織の放射能濃度は母獣とほぼ同様に低下した。

授乳ラット（各時点3例）に¹⁴C標識体3 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿及び乳汁中濃度は投

与後 0.5 時間で最も高く、 C_{max} はそれぞれ 1.43 ± 0.265 及び 0.901 ± 0.252 $\mu\text{g eq/g}$ 、 $t_{1/2}$ は 10 及び 8.4 時間であり、本薬は乳汁に移行するものの、投与後 48 時間まで乳汁/血漿比は 1 を超えなかった。なお、本薬の胎盤透過性及び乳汁移行性については、添付文書において注意喚起される予定である。

(3) 代謝

1) *in vivo* における代謝 (4.2.2.4.1～4.2.2.4.5)

ウサギ (雄性各時点 3 例) の両眼に ^{14}C 標識体 0.3% (30 μL) を単回点眼投与したとき、房水、角膜、虹彩・毛様体、脈絡膜及び網膜から、本薬 (M2)、アンフェナク (M1) 及びアンフェナクラクタム体と推定される代謝物 (M3) が検出された。

ラット (雄性各時点 5 例) に ^{14}C 標識体 0.5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中からアンフェナクを含む 7 種類の代謝物及び未変化体 (Mp1～Mp7) が検出され、抱合体は認められなかった。また尿からは 10 種類の尿中代謝物 (Mu1～Mu10) が検出され、アンフェナクを含む主要な代謝物に抱合体は認められなかった。

サル (雄性 3 例) に ^{14}C 標識体 0.5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中からアンフェナクを含む 8 種類の代謝物及び未変化体 (Mp1～Mp8) が検出され、いくつかの代謝物は抱合体 (グルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体) であった。また尿からアンフェナクを含む 9 種類の尿中代謝物 (Mu1～Mu9) が検出され、大部分の尿中代謝物は抱合体と考えられた。

外国人健康成人 (男性 8 例) に ^{14}C 標識体 10 mg (98 μCi) を単回経口投与したときの血漿中及び尿中代謝物が検討された。血漿中から未変化体の他にアンフェナクを含む 9 種類の代謝物 (Mp1～Mp9) が検出され、Mp2、Mp3、Mp6、Mp7 はグルクロン酸抱合体を形成したが、未変化体及びアンフェナク (Mp4) は抱合体を形成しなかった。主な血漿中代謝物はアンフェナク (血漿中総放射能の 13.5%) であった。尿からは未変化体及びアンフェナクは検出されず、8 つの代謝物 (Mu1～Mu8) が存在し、大部分がグルクロン酸抱合体を形成した。

ヒトの代謝物試験の主要代謝物について化学構造が同定され、アンフェナクの代謝に関する報告から、本薬及びアンフェナクの水酸化過程における代謝経路は図1のように推定されている。

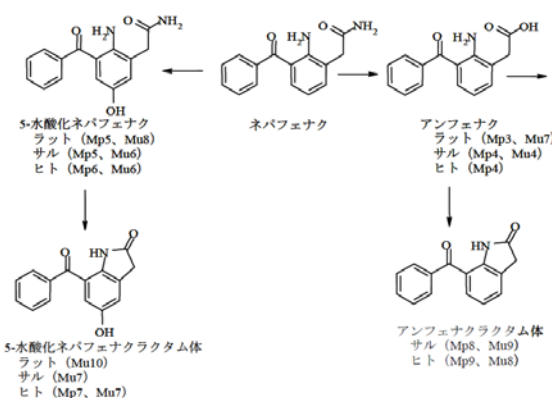


図 1 本薬及びアンフェナクの水酸化過程における推定代謝経路

2) 酵素阻害及び酵素誘導 (4.2.2.6.1～4.2.2.6.3)

ヒト肝ミクロソームを用いて、チトクロム P450 (CYP) 分種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4) の特異的基質の代謝活性に対する本薬 (0～3000 ng/mL) 及びアンフェナク (0～1000 ng/mL) の阻害作用が検討された。本薬 3000 ng/mL は CYP2E1 活性を 36% 阻害したが、1000 ng/mL までの範囲においては濃度依存的な阻害作用を認められず、3000 ng/mL までの濃度範囲において、他の CYP 分子種に対する濃度依存的な阻害作用は認められなかった。また、1000 ng/mL までのアンフェナクの CYP 分子種に対する阻害活性は弱く、濃度依存性も認められなかった。

ラット (雌雄各 5 例) に本薬 10 mg/kg を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与したとき、肝重量、ミクロ

ソーム蛋白量及び総チトクロム量に影響は認められなかった。雌性ラットでは酵素活性(CYP1A、CYP2B、CYP3A、CYP4A 及び UDPGT) に影響は認められなかったが、雄性ラットでは CYP4A 活性が有意に増強し(143±25%)、UDPGT 活性に増強傾向(127±23%)が認められた。

(4) 排泄

1) ラットにおける排泄 (4.2.2.5.1)

雄性ラット(5例)に¹⁴C 標識体 0.5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与量に対する放射能の排泄率は、投与後 24 時間までの尿中:54.4±2.28%、糞中:35.1±4.84%、投与後 168 時間までの尿中:56.8±2.18%、糞中:40.0±2.30%であった。

<審査の概略>

機構は、本薬を点眼投与したウサギ眼組織分布試験において、虹彩・毛様体及び水晶体におけるアンフェナクの $t_{1/2}$ が他の眼組織と比較して長いこと、¹⁴C 標識体を用いたウサギ眼組織分布試験においても同様に虹彩・毛様体及び水晶体における放射能の $t_{1/2}$ が他の眼組織と比較して長いことから、アンフェナク及び本薬代謝物の蓄積が眼局所の安全性に影響を及ぼす可能性について説明するよう求めた。

申請者は、本薬点眼投与によるウサギ眼組織分布試験で示された虹彩・毛様体及び水晶体における未変化体及びアンフェナクの $t_{1/2}$ に基づけば、本剤の臨床適用において 1 日 3 回点眼投与した場合には、虹彩・毛様体及び水晶体へのアンフェナクの蓄積並びに水晶体への未変化体の蓄積の可能性が考えられるものの、ウサギ 3 ヶ月点眼毒性試験(本薬 1.0%を 1 回 1 滴、1 日 4 回)、ウサギ 6 ヶ月点眼毒性試験(本薬 1.5%を 1 回 2 滴、1 日 3 回)、ウサギ 9 ヶ月点眼毒性試験(本薬 1.0%を 1 回 1 滴、1 日 4 回)、サル 3 ヶ月点眼毒性試験(本薬 1.0%を 1 回 2 滴、1 日 4 回)のいずれにおいても眼毒性の所見は認められていないことから、安全性に影響を及ぼさないと考えることを説明した。なお、申請者は、ウサギの虹彩・毛様体中の代謝プロファイルは、未変化体、アンフェナク及びマイナーな代謝物(投与 30 分後において未変化体に対して 2.2%)である M3 のみであり、¹⁴C 標識体点眼投与時の $t_{1/2}$ に寄与している代謝物はアンフェナクと考えることを併せて説明した。

機構は、毒性試験に基づく申請者の考察を概ね了承するものの、本剤の反復投与時の安全性については臨床試験成績を踏まえて判断することが適切であり、また、製造販売後調査においても確認する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、抗原性試験、光毒性試験及び不純物に関する毒性試験の成績が提出された。また、参考資料として、活性代謝物であるアンフェナクの毒性試験成績が提出された。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1.1～4.2.3.1.3)

単回投与毒性試験として、有色ウサギ点眼投与試験、マウス及びラットにおける経口又は腹腔内投与試験が実施された。

有色ウサギ点眼投与試験では、ウサギの右眼に本薬0.1、1及び2.0%が2滴点眼投与され、一般症状所見、スリットランプ検査、剖検において異常所見は認められず、無毒性量は2.0%と判断された。

マウス及びラットにおける経口又は腹腔内投与試験では、活動性低下、腹部膨満、円背歩行、顔面の赤色滲出物、糞量減少又は無糞などの異常所見が認められた。経口投与による概略の致死量は、マウスで2.0g/kg超（雌雄）、ラットで0.5g/kg（雄）及び1.0g/kg（雌）、腹腔内投与による概略の致死量は、マウスで2.0g/kg（雌雄）、ラットで0.5g/kg（雄）及び0.25g/kg（雌）と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験 (4.2.3.2.3～4.2.3.2.10、4.2.2.2.8)

反復投与毒性試験として、白色ウサギ（3ヵ月）、有色ウサギ（6及び9ヵ月）及びサル（3ヵ月）における点眼投与試験が実施され、さらに、本薬の全身影響を評価するためにラット（2週間、3及び6ヵ月）における経口投与試験が実施された²。いずれの試験においても、顕著な局所及び全身毒性は認められず、点眼投与試験での無毒性量はウサギ（3ヵ月）、有色ウサギ（9ヵ月）及びカニクイザル（3ヵ月）でいずれも1.0%（白色ウサギ：1.07mg/kg/日相当、有色ウサギ：0.8mg/kg/日相当、サル：1.16mg/kg/日相当）、また、経口投与試験での無毒性量はラット（6ヵ月）で10mg/kg/日超と判断されている。

1) ウサギにおける3ヵ月間点眼投与試験 (4.2.3.2.3、4.2.3.2.4)

ウサギ（雌雄各10例/群）の両眼に本薬0（無処置）、0（溶媒対照）、0.1、0.3及び1.0%を1回1滴、1日4回、3ヵ月間点眼投与した試験において、雌雄とも最高用量（1.0%）まで、本薬投与に関連した一般症状並びにスリットランプ検査、倒像検眼鏡検査及び角膜厚における異常所見は認められなかった。また剖検及び病理組織学的検査における異常は認められず、無毒性量は1.0%と判断された。

2) 有色ウサギにおける6ヵ月間点眼投与試験 (4.2.3.2.5)

有色ウサギ（雌雄各10例/群）の右眼に本薬0（無処置）、0（溶媒対照）、0.3、1.0及び1.5%を1回2滴、1日3回、6ヵ月間点眼投与した試験において、雌雄とも最高用量（1.5%）まで、本薬投与に関連した一般症状並びにスリットランプ検査、倒像検眼鏡検査、眼圧、スペキュラーマイクロスコープ及び角膜厚における異常所見は認められなかった。また剖検及び病理組織学的検査における異常所見は認められず、無毒性量は1.5%と判断された。

3) 有色ウサギにおける9ヵ月間点眼投与試験 (4.2.3.2.6)

有色ウサギ（雌雄各6例/群）の両眼に本薬0（無処置）、0（溶媒対照）、0.1、0.5及び1.0%を1回1滴、1日4回、9ヵ月間点眼投与した試験において、雌雄とも最高用量（1.0%）まで、本薬投与に関連した一般症状並びにスリットランプ検査、倒像検眼鏡検査、眼圧、スペキュラーマイクロスコープ及び角膜厚における異常所見は認められなかった。剖検及び病理組織学的検査においては、何例かに微孢子虫（*Encephalitozoon cuniculi*）感染と考えられる腎臓所見が認められたが、他の異常所見は認められず、無毒性量は1.0%と判断された。

² 点眼反復投与試験では溶媒対照として、有色ウサギ（9ヵ月）及びサル（3ヵ月）：■%BAC、■%カルボキシビニルポリマー、■%チロキサポール、■%エデト酸ナトリウム水和物、■%D-マンニトール、■%塩化ナトリウム、有色ウサギ（6ヵ月）：■%BAC、■%カルボキシビニルポリマー、■%チロキサポール、■%グリセリン、■%エデト酸ナトリウム水和物、白色ウサギ（3ヵ月）：■%BAC、■%カルボキシビニルポリマー、■%チロキサポール、■%エデト酸ナトリウム水和物、■%D-マンニトール、■%塩化ナトリウムが使用された。また、経口反復投与試験では溶媒対照として、ラット2週間及び3ヵ月：■%カルボキシビニルポリマー、■%ポリソルベート80、■%塩化ナトリウム、ラット6ヵ月：■%カルボキシメチルセルロースが使用された。

なお、本試験においては、試験開始後5ヵ月及び9ヵ月における網膜電位が測定され、投与処置と関連した網膜機能の変化はいずれの群にも観察されなかった。

4) サルにおける3ヵ月間点眼投与試験 (4.2.3.2.7)

サル（雌雄各4例/群）の左眼を無処置対照とし、右眼に本薬0（溶媒対照）、0.1、0.3及び1.0%を1回2滴、1日4回、3ヵ月間点眼投与した試験において、雌雄とも最高用量（1.0%）まで、本薬投与に関連した一般症状並びにスリットランプ検査、倒像検眼鏡検査、眼圧、スペキュラーマイクロスコープ及び角膜厚における異常所見は認められなかった。また剖検及び病理組織学的検査における異常所見は認められず、無毒性量は1.0%と判断された。

5) ラットにおける2週間経口投与試験 (4.2.3.2.8)

ラット（雌雄各10例/群）に本薬0（溶媒対照）、2.5、7.5及び25mg/kg/日を1日1回、2週間経口投与した試験において、本薬投与に関連した一般症状の異常所見、体重変化は認められなかった。血液学的検査においては、25mg/kg/日群の雌雄でアンフェナクを投与した際にみられた（佐々木ら、薬理と治療12: 13-65, 1984）のと同様の赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値の有意な減少が認められた。血液生化学検査においては、7.5mg/kg/日群以上の雌及び25mg/kg/日群の雄でBUN/クレアチニン比の有意な上昇が認められたが、施設背景値の範囲内であった。また25mg/kg/日群の雌において空腸漿膜炎、腸間膜リンパ系過形成、脾臓及び肝臓における髓外造血並びに子宮拡張が認められ、本薬投与との関連性が否定されなかった。無毒性量は7.5mg/kg/日と判断された。

6) ラットにおける3ヵ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.9)

ラット（雌雄各10例/群）に本薬0（溶媒対照）、1、5及び15mg/kg/日を1日1回、3ヵ月間経口投与した試験において、本薬投与に関連した一般症状、血液学的検査、血液生化学検査における異常所見は認められなかった。5mg/kg/日群以上の雄に有意な体重減少が認められ、また雌15mg/kg/日群の2/10例に腎乳頭壊死が認められた。無毒性量は雄で1mg/kg/日、雌で5mg/kg/日と判断された。

7) ラットにおける6ヵ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.2.10、4.2.2.2.8)

ラット（雌雄各25例/群）に本薬0（溶媒対照）、1、3及び10mg/kg/日を1日1回、26週間経口投与した試験において、一般症状として、脱毛、脱色及び被毛湿润等の所見が、対照群を含むすべての投与群にみられたが、用量依存性は認められなかったことから、本薬投与との関連性はないとされた。10mg/kg/日群の雄に赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値の有意な減少が認められたが、いずれも施設背景値の範囲内であった。10mg/kg/日群の雌では肝臓絶対重量の有意な増加がみられたが、相対重量では有意差は認められなかったことから、本薬投与との関連性はないとされた。無毒性量は10mg/kg/日超と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1～4.2.3.3.1.3、4.2.3.3.2.1)

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及び小核試験においては陰性であったが、CHO 細胞を用い

た染色体異常試験では、用量設定試験である 1 回目試験においては陰性であったものの、本試験として位置づけられた 2 回目試験において本薬 313 μ g/mL 以上 44 時間処置で、代謝活性化の有無にかかわらず構造的及び数的染色体異常誘発性が認められた。しかしながら、染色体異常試験で本薬が陽性を示した 313 μ g/mL は、国内 C05-08 試験における日本人健康被験者に本剤 0.1%を反復点眼投与したときの C_{max} (0.203ng/mL) の 150 万倍以上に相当すること、染色体異常試験において認められた所見は ketrolac など他の NSAID により誘発が確認されている所見とよく類似していること、並びに、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びマウス小核試験においては異常が認められていないことから、総合的に考えて、本薬が遺伝毒性関連リスクを有する可能性は低いと判断されている。

(4) がん原性試験

本剤は、「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンスについて」（平成9年4月14日薬審第315号）に基づき、構造的相関を有するNSAID（ケトプロフェン、ketrolac、ジクロフェナク）においてがん原性が認められず、また、既知の発がん性物質との構造活性相関を有さないこと、反復投与毒性試験において前がん変化を示す所見は観察されなかったこと、薬物動態試験及び反復投与毒性試験において長期滞留及び特に問題となる病態生理学所見は認められなかったこと、本薬、アンフェナク及びその代謝物は、いずれも遺伝毒性を示さないと判断されたこと、本剤の点眼後の全身曝露量は低く、また治療期間も比較的短いことから、がん原性試験を実施する必要性がないと判断されている。

(5) 生殖発生毒性試験（4.2.2.2.9、4.2.2.2.10、4.2.3.5.1.1、4.2.3.5.2.1～4.2.3.5.2.4、4.2.3.5.3.1）

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラットにおける胚胎児発生毒性試験、ウサギにおける胚胎児発生毒性試験、及びラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験が実施された³。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、精巣上体腔内における精子数の低下（雄）及び平均生存胎児数の有意な低下（雌）が、胚胎児発生毒性試験（ウサギ）では、外表、内臓又は骨格奇形を示す胎児の増加が、また出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験では、妊娠期間延長、分娩遅延、出生児体重減少及び出生児生存率低下等の所見が認められた。なお、本薬については胎盤通過性及び乳汁移行性が示されている（4.2.2.3.4、4.2.2.5.2）。

1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1.1）

ラット（雌雄各 25 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、3、10 及び 15mg/kg/日を、雄は交配 4 週間前より、雌は交配 2 週間前から妊娠 6 日目まで反復経口投与した試験において、いずれの群においても被験物質に関連した死亡例はなく、一般症状並びに剖検所見についても特記すべき異常な所見は認められなかった。15mg/kg/日群の精子運動性（72 $\pm$ 28%）は、対照群（88 $\pm$ 7%）と比べて有意に低く、最も精子運動性及び濃度が低かった 3 例の病理組織学的検査において、対照群と比べて精巣上体腔内における精子数の低下並びに壊死細胞数の増加が認められた。また 15mg/kg/日群の雌で平均早期吸収胚の有意な上昇が、10mg/kg/日群の雌で平均生存胎児数の有意な低下が認められた。無毒性量は雌雄ともに 3mg/kg/日と判断されている。

2) ラットにおける胚胎児発生毒性試験（4.2.3.5.2.2）

³ 生殖発生毒性試験では溶媒対照として 10%カルボキシビニルポリマー、10%ポリソルベート 80、0.9%塩化ナトリウムが使用された。

雌性ラット（各25例/群）に本薬0（溶媒対照）、3、10及び30mg/kg/日を、妊娠6日から17日まで反復経口投与した試験において、母体への影響として10mg/kg/日で妊娠6～18日に摂餌量の有意な減少が、また30mg/kg/日では妊娠15～20日に5例の死亡が認められた。死亡例の剖検は、いずれも腹部及び消化管の異常を死因として示唆するものであり、生存例でも腹部内臓への黄褐色物質の癒着1例、消化管に黄褐色粘膜状物質及び小腸びらん1例並びに縦隔結節の腫大3例等、腹部並びに消化管の異常を示すものが多かった。

胎児への影響として、30mg/kg/日群で胎児体重の有意な減少が認められ、1例においては生存胎児が存在せず、死亡胎児9例と吸収胚6例が認められた。また30mg/kg/日群において胎児の第7頸肋の有意な増加、第5及び第6胸骨分節の未骨化発生率の増加が認められた。

無毒性量は、母体毒性について 3mg/kg/日、発生毒性について 10mg/kg/日（ヒトに対する曝露量比は C_{max} : 1192 倍、AUC:714 倍）と判断されている。

3) ウサギにおける胚胎児発生毒性試験 (4.2.3.5.2.4)

妊娠ウサギ（20例/群）に本薬0（溶媒対照）、3、10及び30mg/kg/日を妊娠6日から18日まで反復経口投与した試験において、母体への影響として10mg/kg/日群で妊娠18日に流産1例、30mg/kg/日では妊娠21日に流産1例、妊娠29日に早産1例及び妊娠19日に死亡1例が認められた。早産又は流産する前の一般症状所見として、努力性呼吸、活動性低下、体温低下、糞量減少或いは無糞、軟便又粘液便及び肛門性器部の糞による汚れが認められた。死亡例1例については、剖検から被験物質を呼吸器系に吸入したことが示唆された。

胎児への影響として、30mg/kg/日群で着床後胚損失が有意に増加し、また30mg/kg/日群で外表、内臓又は骨格奇形を呈した合計腹数は対照群に比べ有意に増加していた。30mg/kg/日群で認められた奇形は、臍帯ヘルニア並びに心臓、大血管、頭蓋骨、椎骨、胸骨分節、肋軟骨の奇形などであった。

なお、申請者は、母体毒性として認められた体重変化及び一般症状の所見は、NSAIDのclass effectに関連する消化器系への作用（Bush T, *et al.*, *Western J Medicine*; 155: 39-42, 1991）と一致すると考えられること、また、心臓及び脈管系の奇形については、妊娠末期にかけてのNSAID曝露による動脈管早期閉鎖の発生率増加が報告されている（Ericson A, *et al.*, *Reproductive Toxicology*; 15: 371-375, 2001）ことなどから、本薬の高用量曝露が胚の心臓発達に影響を及ぼした可能性が考えられることを説明している。

無毒性量は、母体毒性について 3mg/kg/日、発生毒性について 10mg/kg/日（ヒトに対する曝露量比は C_{max} : 198 倍、AUC:98 倍）と判断されている。

4) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 (4.2.3.5.3.1)

ラット（雌各25例/群）に本薬0（溶媒対照）、3、10、15及び30mg/kg/日を妊娠6日から哺育20日まで反復経口投与した⁴。3mg/kg/日群でF0動物1例、10mg/kg/日群で2例、15mg/kg/日群で4例、30mg/kg/日群で18例が死亡あるいは切迫屠殺され、そのほとんどは分娩開始後の死亡であり、剖検における所見は、腹腔内の異常腹水、腹腔内癒着、副腎、肝及び肺の斑状所見並びに胃腸の各種異常などであった。生存したF0動物においては、15mg/kg/日で平均妊娠期間の著しい延長、平均着床痕数の著しい低下が認められた。

F1出生児に対する発生毒性としては、15mg/kg/日群以上で平均生存出生児数及び生後4日生存率が著しく低下した。また、10及び30mg/kg/日群でF1出生児平均体重が授乳期にわたり著しく減少した。F1出生

⁴ 30mg/kg/日群は著しい母体毒性が認められたため、哺育1～2週で投与が中止された。

児の発生もしくは行動、学習能及び記憶能を含む機能については、投与群間で毒性学的意義のある差異は認められなかった。

F1雌動物の平均着床痕数には群間で有意差は認められなかった。また、F2出生児では、生存率、平均同腹児数、性比もしくは授乳期の体重に群間で有意差は認められず、一般症状及び剖検所見においても特記すべき所見はみられなかった。

なお、申請者は、本試験でみられた妊娠期間延長、分娩遅延、出生児体重減少及び出生児生存率低下等の所見は、いずれも他のNSAIDでみられる所見と類似する旨を考察している。

無毒性量は、F0母動物の一般毒性に関しては求められず、F1出生児の発生毒性に関しては3mg/kg/日と判断されている。

(6) 局所刺激性試験

本剤の局所刺激性については、眼部位における局所毒性を単回及び反復投与毒性試験において評価している。

(7) その他の毒性試験

1) モルモット皮膚感作性試験 (4.2.3.7.1.1)

モルモット（対照群では雌雄各5例、試験群では雌雄各10例）に、陰性対照（鉱油）、本薬（鉱油中に溶解）及び陽性対照（HCA）を、それぞれ感作誘導相での皮内投与及び閉塞パッチ貼付、並びにそれに引き続く惹起相での閉塞パッチ貼付により投与した結果、本薬についての皮膚感作性は認められなかった。

2) 劣化検体を用いたウサギにおける1日頻回点眼投与試験 (4.2.3.2.1)

ウサギ（雌雄各4例/群）の右眼に、本剤0.1%の安定性試験における劣化検体（30℃/65%RH、130週保存）を30分間隔で、1回2滴、計10回投与したとき、基剤又は本剤0.1%と比較して特に違いは認められなかった。

3) 角膜切開術時のウサギにおける1ヵ月間点眼投与試験 (4.2.3.2.2)

角膜切開術前及び術後のウサギ眼に及ぼす影響を検討するため、ウサギ（雌雄各4例/群）の右眼に、本剤0.1、0.3、1.0%及びプラセボ（対照群）を1日4回、1回2滴、角膜切開時の7日前から34日間反復投与した。なお、被験物質を投与しないが切開術を受けたシャム対照群が設けられた。本薬投与に関連した一般症状の異常所見もしくは有意な体重変化は認められなかった。スリットランプ検査では、シャム群及び対照群を含むほとんどの投与群で、結膜充血、結膜眼脂、角膜混濁が観察されたが、いずれも角膜切開術による反応と考えられた。病理組織学的検査では、本剤投与群において軽微から中等度で角膜上皮過形成の発生率に若干の増加が認められたが、角膜切開術に伴う組織再生と一致しており、かつ用量依存性を示さなかったため、毒性学的意義のあるものとは判断されていない。無毒性量は1.0%と判断され、本剤0.1%～1.0%の眼刺激性は弱く、角膜切開術前及び術後に投与するとき、予期せぬ眼刺激性を引き起したり、創傷治癒を遅延させたりすることはないものと考えられる旨を申請者は説明している。

4) 不純物 AL-39187 (ケトアンフェナク) の毒性試験

本剤の製剤中に認められた分解生成物のうちAL-39187（ケトアンフェナク）については、その規格値が■%以下と設定されていることから、安全性を確認する目的で、ウサギを用いた反復点眼投与毒性試験、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマTK試験並びにマウス小核試験が実施されている。

① ウサギにおける1ヵ月間点眼投与試験（4.2.3.7.5.1）

ウサギ（雌雄各4例/群）の右眼に、基剤、本剤0.1%、AL-39187 0.003%及び本薬0.1%を含有する製剤、AL-39187 0.0075%及び本薬0.1%を含有する製剤を、1回2滴、1日3回、1ヵ月間投与した試験において、一般症状、血液生化学検査、血液学的検査、角膜厚、体重、剖検、各器官重量、スリットランプ検査、倒像検眼鏡検査、眼圧、スペキュラーマイクロスコープのいずれにおいても、AL-39187に起因する全身毒性及び眼毒性は認められず、本剤1日当たりの推奨臨床投与量中に含まれる規格値最高量の約7倍までの安全性が確認されている。

② AL-39187の遺伝毒性試験（4.2.3.7.5.2～4.2.3.7.5.4）

AL-39187の遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマTK試験、及びマウスを用いた小核試験が実施されており、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスを用いた骨髄の小核試験においては陰性結果が得られた。マウスリンフォーマTK試験においては、代謝活性化系非存在下（4及び24時間処置）で陰性であったが、代謝活性化系存在下（4時間処置）では、400（2回目試験）又は450µg/mL（初回試験）以上の濃度において陽性の結果が得られ、小さいコロニー数の選択的増加が認められた。

5) 光毒性試験（4.2.3.7.7.1）

本薬及びアンフェナクの光毒性試験は、紫外線（UVA）照射下と非照射下で被験物質に曝露させたマウス繊維芽細胞Balb/c3T3の生存率の相対減少を指標として実施されており、いずれも光毒性を示さないと判断されている。

6) 新添加物カルボキシビニルポリマーの毒性試験

① カルボキシビニルポリマー単独を用いた点眼反復投与毒性試験（4.2.3.7.7.3、4.2.3.7.7.4）

サル（雌雄各3例/群）の右眼に、カルボキシビニルポリマーゲル0.3、1.0及び1.2%を、1日4回（1.0%群）又は6回（0.3及び1.2%群）、6ヵ月間点眼投与した試験において、体重、一般症状、血液学的検査、血液生化学パラメータ、摂餌量、剖検、及び器官重量に投与に関連した変化は認められず、また眼科学的検査（スリットランプ検査及び倒像検眼鏡検査など）においても特記すべき事項は認められなかった。無毒性量は1.2%と判断されている。

② カルボキシビニルポリマーを含む本剤製剤を用いた点眼反復投与毒性試験（4.2.3.2.6）

有色ウサギにおける9ヵ月間点眼投与試験においては、カルボキシビニルポリマー0.5%を含有した本剤0.1%～1%が用いられ、投与に関連した一般症状の異常所見や、スリットランプ検査等での異常所見は認められていない。

(8) 代謝物アンフェナクの毒性試験 (参考資料)

アンフェナクに関する毒性試験成績が、公表論文に基づいて提出されており、アンフェナクの全身毒性について懸念はないものと判断されている。

<審査の概略>

機構は、提出された毒性試験成績及び申請者の考察について概ね了承し、本薬の毒性評価に特段の問題はないものと判断した。なお、機構は、本薬の胎盤移行性及び乳汁移行性が認められていることを踏まえ、ウサギ胚胎児毒性試験で認められた内臓及び骨格奇形及びラット出生前及び出生後試験で認められた F1 出生児の授乳期間中の体重減少などについて添付文書上で適切に注意喚起することを指示し、申請者は了承した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の薬物動態に関する評価資料として、日本人健康成人を対象とした第 I 相単回及び反復点眼試験 (C-01* <5.3.3.1.1>)、外国人健康成人を対象とした第 I 相単回及び反復点眼試験 (C-02* <5.3.3.1.2>)、第 I 相単回経口投与試験 (C-03* <5.3.3.1.5>)、外国人患者を対象とした第 II 相単回点眼試験 (C-04* <5.3.3.2.1>) の成績が提出された。薬物動態の検討には、本薬及び本薬の標識体 (^{14}C 標識体) が用いられ、血漿及び房水中の未変化体及びアンフェナク、房水中 ketorolac は高速液体クロマトグラフ/タンデム質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて定量された (血漿中定量限界: 本薬 0.025 ng/mL、アンフェナク 0.050 ng/mL、房水中定量限界: 本薬及びアンフェナク 0.200 ng/mL、ketorolac 1.00 ng/mL)。また、 ^{14}C 標識体は液体シンチレーションカウンターを用いて定量された (定量限界: 5.2 ng eq/mL)。特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示されている。ヒト生体試料を用いた試験については、非臨床薬物動態試験において記述した。

(1) 健康成人を対象とした試験

1) 第 I 相単回及び反復点眼試験 (5.3.3.1.1: C-01* <20 年 月～20 年 月>)

米国在住の日本人健康成人 (19例、21～64歳) を対象として、本剤0.1又は0.3%を両眼に1回1滴、1日3回点眼したプラセボ対照二重遮蔽試験において、本薬及びアンフェナクの単回点眼 (1日目) 及び反復点眼 (4日目) 時の薬物動態が検討された (表6)。本薬及びアンフェナクの $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ は用量にほぼ比例して増加した。

表 6 日本人健康成人に本剤 0.1 及び 0.3% を単回又は 4 日間反復点眼したときの未変化体及びアンフェナクの薬物動態パラメータ

		投与量	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	AUC_{0-8} (ng·h/mL)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
単回	未変化体	0.1% (n=8)	0.164±0.0810	0.25±0.12	0.143±0.0922	0.220±0.0735*	0.7±0.2*
		0.3% (n=7)	0.420±0.126	0.36±0.11	0.589±0.193	0.631±0.192	0.7±0.3
	アンフェナク	0.1% (n=8)	0.285±0.143	0.53±0.09	0.559±0.332	0.718±0.398	1.8±1.5
		0.3% (n=7)	0.875±0.257	0.68±0.19	2.09±0.415	2.44±0.446	3.1±1.3
反復	未変化体	0.1% (n=8)	0.203±0.119	0.31±0.14	0.226±0.128	0.290±0.123*	0.7±0.2*
		0.3% (n=7)	0.572±0.222	0.47±0.16	0.848±0.429	0.902±0.418	0.7±0.2
	アンフェナク	0.1% (n=8)	0.382±0.170	0.60±0.21	1.06±0.361	1.36±0.396	3.3±1.3
		0.3% (n=7)	1.29±0.621	0.82±0.19	3.67±1.81	4.53±2.08	3.7±0.8

平均値±標準偏差、*: n=7

未変化体のトラフ値は60測定点⁵中53測定点が定量限界未満であり、アンフェナクのトラフ値は60測定点中53測定点が定量限界以上であった。投与2、3、4日目の初回点眼前及び4日目の初回点眼後8時間の定量可能なアンフェナクのトラフ値（0.1%投与群：6、7、7及び5例、0.3%投与群：7、7、7及び7例）は、それぞれの投与群において同程度で推移した。投与1日目及び4日目のC_{max}比は、本薬及びアンフェナクでそれぞれ0.1%群：1.47及び1.43、0.3%群：1.43及び1.53であった。

2) 第Ⅰ相単回及び反復点眼試験（5.3.3.1.2: C-02* <20 年 月～20 年 月>）

外国人健康成人（20例、18～52歳）を対象として、本剤0.1%を両眼に1回1滴、1日3回4日間反復点眼したプラセボ対照二重遮蔽試験において、本薬及びアンフェナクの単回点眼（1日目）及び反復点眼（4日目）時の薬物動態が検討された（表7）。

表7 外国人健康成人に本剤0.1%を単回点眼又は4日間反復点眼したときの未変化体及びアンフェナクの薬物動態パラメータ

		投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₄ (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
単回	未変化体	0.1% (n=16)	0.276±0.146	0.21±0.08	0.241±0.090 ^a	0.323±0.126	1.1±0.4
	アンフェナク	0.1% (n=16)	0.293±0.107	0.48±0.10	0.487±0.117 ^b	0.611±0.164	1.5±0.5
反復	未変化体	0.1% (n=16)	0.310±0.104	0.25±0.10	0.368±0.106	0.371±0.109	0.9±0.2
	アンフェナク	0.1% (n=16)	0.422±0.121	0.55±0.14	0.976±0.284	1.03±0.314	1.6±0.3

平均値±標準偏差、a：AUC₀₋₂（n=15）、b：AUC₀₋₃（n=14）

未変化体のトラフ値は80測定点⁶中79測定点が定量限界未満であり、アンフェナクのトラフ値は80測定点中19測定点が定量限界以上であった。投与2、3、4日目の初回点眼前の定量可能なアンフェナクのトラフ値（それぞれ3、5、6及び5例）は同程度で推移した。また、投与1日目及び4日目の本薬及びアンフェナクのC_{max}比は1.34±0.58及び1.61±0.66であった。

申請者は、国内 C-01* 試験及び海外 C-02* 試験の比較に基づき、定常状態における未変化体のC_{max}及びAUC_{0-inf}は C-02* 試験で C-01* 試験と比較してそれぞれ約50%及び約30%高く、アンフェナクのC_{max}は C-02* 試験で約10%、アンフェナクのAUC_{0-inf}は C-01* 試験において約30%高かったが、いずれもC_{max}及びAUC_{0-inf}は試験間でかなりの部分が重なることから、日本人及び外国人の全身曝露量に臨床意義のある人種差はないと考える旨を説明している。

3) 第Ⅰ相単回経口投与試験（5.3.3.1.5: C-03* <20 年 月～20 年 月>）

外国人健康成人（8例、19～36歳）を対象にしたオープン試験において、¹⁴C標識体0.1%（10mg/10mL、98μCi）を単回経口投与したときの排泄経路及び代謝プロファイルが検討された（代謝プロファイルについては「3. 非臨床に関する資料（ii）薬物動態試験成績の概要」の項参照）。血漿中総放射能濃度は1相性を示して減少し、血漿中総放射能の薬物動態パラメータは、C_{max}：230±50 ng eq/mL、T_{max}：0.80±0.18時間、t_{1/2}：4.69±2.70時間、AUC₀₋₄727±156 ng eq·h/mL、AUC_{0-inf}：785±163 ng eq·h/mLであった。血漿中放射能は全ての時点で全血中放射能を上回ったことから、赤血球への吸収及び保持がわずかであることが示唆された。また、投与後168時間までの累積回収率は91.7±3.4%であり、尿中85.5±2.1%、糞中6.20±2.5%であった。

⁵ 2、3及び4日目の初回点眼前、及び4日目の点眼後8時間

⁶ 2、3及び4日目の初回点眼前、及び1及び4日目の点眼後8時間

(2) 患者を対象とした試験

1) 第Ⅱ相単回点眼試験 (5.3.3.2.1: C-04* <20 年 月～20 年 月>)

外国人白内障手術予定患者 (54 例、42～84 歳) を対象とする実薬対照無作為化非遮蔽並行群間比較試験において、本剤 0.1%又は ketorolac 点眼液 0.4%を手術施行予定眼に 1 回 1 滴術前に単回点眼したときの房水中未変化体、アンフェナク及び ketorolac の薬物動態が検討された。手術眼から、点眼後 15、30、45 及び 60 分のうち、各被験者に割り当てられた 1 時点で房水サンプルを採取し、sparse sampling 法により薬物動態パラメータを推定した結果、未変化体、アンフェナク及び ketorolac それぞれで、 C_{max} : 177、44.8 及び 37.4ng/mL、 T_{max} : 1.0、1.0 及び 0.75 時間、 AUC_{0-1} : 112 ± 12.4 、 16.8 ± 2.89 及び 17.8 ± 3.46 ng·h/mL であった。COX1 及び COX2 の IC_{50} に対する個々の被験者の C_{max} の比 (平均値) は、本薬、アンフェナク及び ketorolac それぞれ、 $C_{max}/COX1\ IC_{50}$: 0.0108、0.649 及び 0.302、 $C_{max}/COX2\ IC_{50}$: 測定不能、1.07 及び 0.116 であった。

<審査の概略>

機構は、提出された試験成績から、本剤の薬物動態に係る申請者の検討及び考察に大きな問題はないものと判断した。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 (C-01* 試験 <5.3.3.1.1>)、日本人患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (C-05* 試験 <5.3.5.1.5>)、国内第Ⅲ相試験 (C-06* 試験 <5.3.5.1.8>、C-07* 試験 <5.3.5.2.1>、C-08* 試験 <5.3.5.1.9>)、外国人患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (C-09* 試験 <5.3.5.1.2>)、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (C-10* 試験 <5.3.5.1.3>)、海外第Ⅲ相試験 (C-11* 試験 <5.3.5.1.1>、C-12* 試験 <5.3.5.1.4>、C-13* 試験 <5.3.5.1.6>、C-14* 試験 <5.3.5.1.10>) の成績が提出された。なお、海外臨床試験については、第Ⅱ/Ⅲ相点眼回数設定試験 (C-10* 試験) 及び第Ⅲ相用量反応性試験 (C-11* 試験) について以下に記載した。

なお、本剤の本邦における開発に際しては、① 日本人と外国人の薬物動態が類似していると考えられること (「(i) 生物薬剤学及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照)、② 0.1%より低濃度の製剤は長期保存時に有効成分含量の低下が認められること (「2. 品質に関する資料 審査の概略」の項参照)、③ 海外 C-10* 試験において本剤 0.1%と 0.3%製剤で同程度の有効性及び安全性が示されていることから、日本人における臨床推奨濃度及び用法を検討することなく、本剤 0.1%について 1 日 3 回の用法に基づき、国内臨床試験が実施されている。

(1) 日本人を対象とした試験

1) 第Ⅰ相単回及び反復点眼試験 (5.3.3.1.1: C-01* <20 年 月～20 年 月>)

米国在住の日本人健康成人 (目標症例数 20 例 <本剤群各 8 例、プラセボ群 4 例>) を対象に、本剤の単回点眼時及び 1 日 3 回反復点眼時の安全性及び薬物動態の検討を目的として、プラセボ対照二重遮蔽並行群間比較試験が実施された (薬物動態は「(i) 生物薬剤学及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 0.1%、0.3%又はプラセボを、両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 3 回 (最終投与日は朝 1 回) 点眼することとされ、投与期間は 15 日間とされた。

総投与症例数 19 例（本剤 0.1%群 8 例、0.3%群 7 例及びプラセボ群 4 例）全例が安全性解析対象とされた。

有害事象は本剤 0.1%群で 62.5%（5/8 例）、0.3%群で 100%（7/7 例）及びプラセボ群で 75.0%（3/4 例）認められた。死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。因果関係を否定できない有害事象（副作用）は本剤 0.1%群 50.0%（4/8 例）、0.3%群 85.7%（6/7 例）、プラセボ群 50.0%（2/4 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた事象は霧視（0.1%群 25% <2/8 例>、0.3%群 14.3% <1/7 例>、プラセボ群 25% <1/4 例>）、眼痛（0.1%群 25% <2/8 例>、0.3%群 14.3% <1/7 例>及びプラセボ群 0% <0/4 例>）であった。

2) 第Ⅱ相プラセボ対照比較試験（5.3.5.1.5: C-05* <20 年 月～20 年 月>）

超音波乳化吸引術による白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定の患者（目標症例数 200 例 <各群 100 例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.1%又はプラセボを手術前日から、対象眼に 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼、ただし手術当日は原則 1 日 4 回点眼とし、術前及び術後に必ず 1 回点眼することとされ、投与期間は手術前日から 16 日間とされた。

総投与症例 214 例（本剤群 107 例、プラセボ群 107 例）全例が安全性解析対象とされ、手術日に中止した 3 例を除く 211 例（本剤群 106 例、プラセボ群 105 例）が ITT（Intention to Treat）とされ、有効性の主な解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である術後 14 日目における治癒率（セルスコア⁷とフレアスコア⁸の合計が 0 であった症例の割合）⁹は、表 8 のとおりであり、本剤群で有意に高かった。また、術後 14 日間における眼無痛率（術後 1 日目～14 日目のすべての術後検査において眼痛スコア¹⁰が 0 であった症例の割合）は、本剤群で有意に高かった。

表 8 術後 14 日目における治癒率及び術後 14 日間における眼無痛率

	本剤	プラセボ	検定
治癒率	71.4 (75/105)	28.6 (30/105)	p<0.0001 (χ^2 検定)
眼無痛率	96.2 (102/106)	67.6 (71/105)	p<0.0001 (χ^2 検定)

%（例数）

有害事象は、本剤群 19.6%（21/107 例）26 件、プラセボ群 22.4%（24/107 例）31 件に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は本剤群 3 例（角膜浮腫、接触性皮膚炎、視力低下）、プラセボ群 8 例（虹彩炎 4 例、眼内炎 2 例、視力低下、頭痛/嘔吐各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定され、転帰は消失であった。

副作用は、本剤群 1.9%（2/107 例）2 件（眼脂、眼の異物感）、プラセボ群 5.6%（6/107 例）6 件（流涙増加、眼刺激各 2 例、眼の異物感、眼そう痒症各 1 例）に認められた。

⁷ 細隙灯顕微鏡検査において幅の狭い細隙灯ビーム（0.5mm 幅、8mm 長以上）を最大光度で照射したときに観察された細胞数に基づくスコア。0：なし、1：1～5 個、2：6～15 個、3：16～30 個、4：30 個を超える

⁸ 細隙灯顕微鏡検査において瞳孔の中心に向けて 1mm 幅の細隙灯ビームを照射したときのフレアの重症度に基づくスコア。0：フレアが認められない、1：軽度、2：中等度、3：重度

⁹ ITT から欠測例を除いて評価された。

¹⁰ 眼痛を 5 段階（0：痛みなし、1：軽微、2：軽度、3：中等度、4：やや重度、5：重度）で評価したスコア

3) 第Ⅲ相実薬対照比較試験 (5.3.5.1.8: C-06* <20 年 月～20 年 月>)

水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術施行予定の白内障患者（目標症例数 440 例 <各群 220 例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、ジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%を実薬対照とする無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.1%については手術前日から、対象眼に 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼、ただし手術当日は 1 日 4 回（術前 3 回及び術後 1 回）点眼することとされ、ジクロフェナク点眼液 0.1%については手術当日から、対象眼に 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼、ただし手術当日は 1 日 4 回（術前 3 時間、2 時間、1 時間、30 分）点眼することとされた。投与期間は、本剤は手術前日から 16 日間、ジクロフェナク点眼液は手術日から 15 日間とされた。

総投与症例 473 例（本剤群 235 例、ジクロフェナク群 238 例）全例が安全性解析対象とされ、併用禁止/制限薬不遵守 3 例など計 6 例を除く 467 例（本剤群 232 例、ジクロフェナク群 235 例）が PPS (Per Protocol Set) とされ、有効性の主な解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である術後 14 日目における治癒率¹⁰は、表 9 のとおりであり、群間差の 95%信頼区間の下限が、事前に設定した限界値である-15%を上回っていたことから、本剤のジクロフェナク点眼液 0.1%に対する非劣性が示された。また、副次評価項目である術後 14 日間における眼無痛率は表 9 のとおりであり、群間に有意差は認められなかった。

表 9 術後 14 日目における治癒率

	本剤	ジクロフェナク	群間差 [両側 95%信頼区間]
治癒率	82.7 (187/226)	80.7 (184/228)	2.0 [-5.1, 9.1]
眼無痛率	98.7 (223/226)	98.2 (223/227)	0.4 [-1.8, 2.7]

% (例数)

有害事象は、本剤群 13.2% (31/235 例) 43 件及びジクロフェナク群 15.1% (36/238 例) 41 件に認められた。死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は本剤群 1 例（角膜浮腫/点状角膜炎）、ジクロフェナク群 2 例（過敏症、網膜裂孔）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定され、ジクロフェナク群の網膜裂孔以外の転帰は消失であった。

副作用は、本剤群 3.0% (7/235 例) 7 件、ジクロフェナク群 5.5% (13/238 例) 13 件に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた事象は、眼そう痒症（本剤群 0.4% <1/235 例>、ジクロフェナク群 1.7% <4/238 例>）、点状角膜炎（本剤群 0% <0/235 例>、ジクロフェナク群 1.3% <3/238 例>）、眼の異物感（本剤群 0.4% <1/235 例>、ジクロフェナク群 0.8% <2/238 例>）及び眼刺激（本剤群 0% <0/235 例>、ジクロフェナク群 0.8% <2/238 例>）であった。

4) 蛍光眼底撮影による嚢胞様黄斑浮腫発症防止に対する第Ⅲ相比較試験 (5.3.5.1.9: C-08* <20 年 月～20 年 月>)

超音波乳化吸引術による水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術施行予定の白内障患者（目標症例数 60 例 <各群 30 例>）を対象に、術後に発現する嚢胞様黄斑浮腫（CME）発症防止に対する本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、フルオロメトロン点眼液 0.1%を実薬対照とする無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.1%又はフルオロメトロン点眼液 0.1%を手術前日から、対象眼に 1 回 1 滴、1

¹⁰ PPS から欠測例を除いて評価された。

日 3 回点眼、ただし手術当日は 1 日 4 回（術前 3 回及び術後 1 回）点眼することとされ、投与期間は手術前日から術後 5 週目まで（37 日間）とされた。

総投与症例 60 例（本剤群 30 例、フルオロメトロン群 30 例）全例が安全性解析対象とされ、そのうち術前の中止例 1 例を除く 59 例（本剤群 30 例及びフルオロメトロン群 29 例）が ITT とされ、有効性の主たる解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である術後 5 週目までの蛍光眼底撮影による CME の発症率¹¹は本剤群 14.3%（4/28 例）及びフルオロメトロン群 81.5%（22/27 例）であり、本剤群で有意に低かった¹²（ χ^2 検定 $p < 0.0001$ ）。

有害事象は、本剤群 20.0%（6/30 例）6 件（嘔吐 2 件、涙液分泌低下、アレルギー性結膜炎、眼の異常感、便秘各 1 件）、フルオロメトロン群 26.7%（8/30 例）9 件（涙液分泌低下、アレルギー性結膜炎、網膜出血、乾性角結膜炎、網脈絡膜症、インフルエンザ、不眠症、下痢、上腕骨骨折各 1 件）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

5) 眼科手術に対する第Ⅲ相非対照試験（5.3.5.2.1: C-07* <20 年 月～20 年 月>）

日本人眼科手術（内眼手術 <硝子体手術、線維柱帯切除術>、レーザー手術 <レーザー虹彩切開術、レーザー線維柱帯形成術、レーザー後嚢切開術>）施行予定の患者（目標症例数 110 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、非遮蔽非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.1% を手術前日から、対象眼に 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼、ただし手術当日は 1 日 4 回（術前 3 回及び術後 1 回）点眼することとされた。なお、内眼手術においては、炎症が強くステロイドの併用が必要と判断された場合には、手術日から 7 日目までステロイド点眼剤又は眼軟膏の使用が可能とされ、硝子体手術例 5 例においてステロイド剤が併用された。投与期間は手術前日から最大 30 日間とされ、術後 14 又は 21 日目に炎症の治癒及び眼痛の消失が確認された場合にはその時点で点眼を終了とすることとされた。

総投与症例 112 例全例が安全性解析対象とされ、そのうち術後の来院検査データが得られなかった 1 例を除く 111 例（硝子体手術 56 例、線維柱帯切除術 2 例、レーザー虹彩切開術 15 例、レーザー線維柱帯形成術 1 例、レーザー後嚢切開術 37 例）が ITT とされ、有効性の主たる解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である全眼科手術における投与終了時の治癒率は 85.6%（95/111 例）（硝子体手術 80.4% <45/56 例>、線維柱帯切除術 50.0% <1/2 例>、レーザー虹彩切開術 93.3% <14/15 例>、レーザー線維柱帯形成術 0.0% <0/1 例>、レーザー後嚢切開術 94.6% <35/37 例>）であった。また、投与終了時までの眼無痛率（術後 1 日目から投与終了時までのすべての術後検査において眼痛スコアが 0 であった症例の割合）は、91.0%（101/111 例）（硝子体手術 85.7% <48/56 例>、線維柱帯切除術 100.0% <2/2 例>、レーザー虹彩切開術 100.0% <15/15 例>、レーザー線維柱帯形成術 100.0% <1/1 例>、レーザー後嚢切開術 94.6% <35/37 例>）であった。

有害事象は、19.6%（22/112 例）23 件に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。その他、投与中止に至った有害事象は 1 例（虹彩炎）に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、

¹¹ フルオレセイン蛍光眼底造影による所見が三宅分類（0°：蛍光像で色素の痕跡も認めない、1°：蛍光像で僅かに嚢腫腔への色素の貯留をみるが、中心窩を囲む完全な輪状を呈さない、II°：蛍光像でほぼ完全な輪状の嚢腫腔への色素の貯留を認め、その直径が 2.0mm を超さない、III°：輪状の蛍光像の直径が 2.0mm 以上）（三宅ら、日本眼科学会雑誌, 102: 522-30, 1998）で 1°以上の割合

¹² ITT から欠測例を除いて評価された。

転帰は消失であった。

副作用は、0.9% (1/112 例) 1 件 (アレルギー性結膜炎) に認められた。

(2) 外国人を対象とした臨床試験

1) 第Ⅱ/Ⅲ相点眼回数設定試験 (5.3.5.1.3: C-10* <20 年 月～20 年 月>)

白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者 (目標症例数 192 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.1%又はプラセボを手術前日から、対象眼に 1 回 1 滴、1 日 1 回 (QD)、2 回 (BID) 又は 3 回 (TID) 点眼、ただし手術当日は術前 30 分～2 時間に 1 回追加点眼することとされ、投与期間は 16 日間とされた。

総投与症例 220 例 (本剤 QD 群 50 例、BID 群 53 例、TID 群 58 例、プラセボ群 59 例) 全例が安全性解析対象とされ、そのうち術後の来院検査データが得られなかった 8 例を除く 212 例 (QD 群 48 例、BID 群 50 例、TID 群 56 例、プラセボ群 58 例) が ITT とされ、有効性の主な解析対象とされた。

術後 14 日目の無効率 (術後のセルスコア又はフレアスコアが 3 以上、又は眼痛スコアが 4 以上であった累積症例の割合) は、本剤 QD 群 25.0% (12/48 例)、BID 群 30.0% (15/50 例)、TID 群 19.6% (11/56 例)、プラセボ群 60.3% (35/58 例) であり、本剤 TID 群の無効率はプラセボ群と比べ有意に低く ($p<0.0001$ Fisher の正確検定)、また、いずれの評価時点においても QD 群及び BID 群と比較して TID 群で無効率が低い傾向が認められた。

有害事象は、本剤 QD 群 32.0% (16/50 例) 26 件、BID 群 24.5% (13/53 例) 17 件、TID 群 25.9% (15/58 例) 23 件、プラセボ群 40.7% (24/59 例) 36 件に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤 BID 群に失語症 1 例が認められ、転帰は未回復であるが、治験薬との因果関係は否定された。その他の投与中止に至った有害事象は本剤 QD 群 5 例 (角膜浮腫 2 例、背部痛/四肢痛、副鼻腔炎、血圧上昇/脈絡膜滲出各 1 例) に認められたが、脈絡膜滲出を除き治験薬との因果関係が否定され、いずれも転帰は消失であった。

副作用は、本剤 QD 群 4.0% (2/50 例) 2 件 (眼部不快感、脈絡膜滲出)、BID 群 1.9% (1/53 例) 1 件 (眼痛)、プラセボ群 6.8% (4/59 例) 4 件 (後囊部混濁、眼痛、前房出血、黄斑浮腫) に認められた。

2) 第Ⅲ相用量反応性試験 (5.3.5.1.1: C-11* <19 年 月～19 年 月>)

白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行患者 (目標症例数 275 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.03%、0.1%、0.3%又はプラセボを手術の翌日から、対象眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回点眼することとされ、投与期間は 14 日間とされた。

総投与症例 280 例 (本剤 0.03%群 70 例、0.1%群 70 例、0.3%群 68 例及びプラセボ群 72 例) 全例が安全性解析対象とされ、有効性の主な解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である術後 15 日目におけるセルスコア、フレアスコア及び炎症スコア¹³のベースライン値からの変化量は表 10 のとおりであった。

表 10 術後 15 日目におけるセルスコア、フレアスコア、炎症スコアの変化量

	本剤 0.03%	本剤 0.1%	本剤 0.3%	プラセボ
--	----------	---------	---------	------

¹³ セルスコアとフレアスコアの合計値

セルスコア変化量	-1.77±0.82* (66)	-1.71±0.92* (66)	-1.67±0.80* (64)	-1.38±0.76 (55)
フレアスコア変化量	-1.65±0.57* (66)	-1.71±0.49* (66)	-1.67±0.62* (64)	-1.20±0.68 (55)
炎症スコア変化量	-3.42±1.14* (66)	-3.42±1.22* (66)	-3.34±1.21* (64)	-2.58±1.23 (55)

平均値±標準偏差 (例数)

*：来院日毎の対応のないt検定による本剤各群とプラセボ群の比較 p<0.05 (反復測定分散分析)

有害事象は、0.03%群 30.0% (21/70 例) 33 件、0.1%群 32.9% (23/70 例) 33 件、0.3%群 27.9% (19/68 例) 23 件及びプラセボ群 43.1% (31/72 例) 54 件に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤 0.03%群に 1 例 (肺炎)、本剤 0.1%群 2 例 (胃炎/悪心/嘔吐、細菌性関節炎/腸閉塞/体重減少) 及びプラセボ群 1 例 (前房蓄膿) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は消失であった。投与中止に至った有害事象は本剤 0.03%群 1 例 (黄斑浮腫/網膜出血/視力低下)、本剤 0.1%群 2 例 (眼圧上昇、アレルギー性結膜炎)、本剤 0.3%群 1 例 (角膜浮腫)、プラセボ群 5 例 (角膜浮腫 2 例、眼痛/羞明、虹彩炎、結膜浮腫/アレルギー性結膜炎) に認められた。本剤 0.1%群のアレルギー性結膜炎及びプラセボ群の 5 例は因果関係が否定されなかった。

副作用は、本剤 0.03%群 8.6% (6/70 例) 7 件、0.1%群 10.0% (7/70 例) 9 件、0.3%群 11.8% (8/68 例) 9 件及びプラセボ群 20.8% (15/72 例) 31 件に認められ、主な事象は表 11 のとおりであった。

表 11 C-11* 試験で認められた主な副作用

	本剤 0.03%	本剤 0.1%	本剤 0.3%	プラセボ
結膜充血	2 (2.9)	1 (1.4)	2 (2.9)	3 (4.2)
眼の異物感	0	2 (2.9)	3 (4.4)	6 (8.3)
眼痛	2 (2.9)	1 (1.4)	0	2 (2.8)
眼充血	1 (1.4)	0	0	3 (4.2)

例数 (%)

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、本剤の海外臨床試験においては試験間で治癒率等のばらつきが大きく、国内臨床試験と比較して全般に有効性が低い傾向が認められることから、本邦における用法・用量を海外試験成績に基づいて設定した妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、海外 C-11* 試験及び C-09* 試験における本剤群の治癒率は他の試験と比較して低い (表 12)、当該試験では選択基準として「ベースライン時 (術後 1 日目) の細隙灯顕微鏡検査においてセルスコア+フレアスコアが 4 以上 (フレアスコア 2 以上) の患者」を設定し、術後炎症が発現した症例のみを組み入れた上で、術後 1 日目から治験薬を投与したのに対し、C-10* 試験以後に実施された海外試験及び国内試験においては、白内障手術施行予定患者を組み入れ、術前に炎症又は眼痛を有する患者を除外した上で、手術前日から治験薬投与を開始していることから、選択・除外基準及び投与開始日の違いが治癒率に影響を与えたと考える旨を説明した。また併せて申請者は、C-10* 試験において手術前日からの点眼により高い治癒率が得られたことから、以後本剤の開発においては、術前点眼の用法が採用されたことを説明した。次に申請者は、海外 C-10* 試験、C-12* 試験及び C-06* 試験を比較した場合、本剤群及びプラセボ群ともに実施時期が新しい試験ほど有効率が高くなる傾向が認められており、無縫合の小切開化、超音波白内障手術装置の進歩による超音波時間の短縮等の最近 10 年間の白内障手術における手技の進歩により術後炎症及び痛みが改善されたことが試験間の治癒率等のばらつきの一因と考えられるが、いずれの試験も本剤 0.1%はプラセボに対して同様の反応性を示していることから、有効性評価は妥当と考えることを説明した。

表 12 海外及び国内臨床試験における治癒率

	試験番号	投与群	点眼回数	14 日目における治癒率 % (例数)	P 値
海外	C-11*	本剤 0.1%	4 回/日	32.9 (23/70)	- ^a
		プラセボ		18.1 (13/72)	
	C-09*	本剤 0.1%	4 回/日	15.0 (6/40)	- ^a
		プラセボ		7.7 (3/39)	
	C-10*	本剤 0.1%	3 回/日	46.4 (26/56)	0.0092 ^b
		プラセボ	1,2,3 回/日	22.4 (13/58)	
	C-12*	本剤 0.1%	3 回/日	62.6 (152/243)	<0.0001 ^c
		プラセボ		17.2 (40/233)	
国内	C-13*	本剤 0.1%	3 回/日	76.3 (58/76)	0.0241 ^d
		プラセボ		59.2 (45/76)	
	C-05*	本剤 0.1%	3 回/日	71.4 (75/105)	<0.0001 ^d
		プラセボ		28.6 (30/105)	
	C-06*	本剤 0.1%	3 回/日	82.7 (187/226)	0.5736 ^d
		ジクロフェナク 0.1%		80.7 (184/228)	

a : 2 群間の検定は行われていない、b : 反復測定ロジスティック回帰による来院日毎の群間比較

c : Fisher の正確検定、d : χ^2 検定

機構は、非臨床試験において類薬と比較して本薬で角膜透過性に優れる結果が得られ、また海外 C-04* 試験では、個々の被験者におけるアンフェナクの $C_{\max}$ の COX1 及び COX2 の IC_{50} に対する比は類薬と比較して高かったものの、国内外の主要な臨床試験においては、類薬と臨床効果の差が認められなかった理由を考察するよう求めた。

申請者は、非臨床試験及び海外 C-04* 試験で示された本薬の角膜透過性、抗炎症作用が臨床効果に反映されなかった理由の一つとして、反復投与した場合には本薬及び類薬のいずれも十分な房水中濃度に達し、同等の PGE_2 産生阻害を示した可能性が考えられ、ジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1% を対照とした国内 C-06* 試験及び ketorolac 点眼液 0.5% を対照とした海外 C-13* 試験¹⁴の結果を踏まえれば、有効性において本剤は類薬に対し明らかな特徴を有するものではないと考えることを説明した。

機構は、申請者の回答を了承し、海外臨床試験成績に基づく用法・用量の設定について大きな問題はないものと判断した。また、国内 C-05* 試験成績から本剤の白内障手術患者における術後炎症及び眼痛における有効性は示されており、国内 C-06* 試験成績から既存の NSAID 点眼剤と同様の有効性が示されているものとする。

(2) 用法・用量について

機構は、国内 C-06* 試験及び C-07* 試験は手術当日の 1 日 4 回点眼を術前 3 回、術後 1 回と規定して実施されている一方で、申請用法・用量では術前・術後の点眼回数は規定されていないことから、その理由を説明するよう求めた。

申請者は、本剤の海外臨床試験において、白内障手術が早朝に行われる場合を想定し術前に最低 1 回の点眼が義務づけられていたことから、国内 C-05* 試験においては手術当日を 1 日 4 回点眼とし、術前及び術後に必ず 1 回点眼することとしたが、眼科手術においては術直後に治験薬及び抗菌薬を点眼し、その後対象眼は眼帯により覆われるため、ほとんどの症例は術前 3 回、術後 1 回点眼されたことから、C-06* 試験及び C-07* 試験においては術前 3 回、術後 1 回の規定を設定したことを説明した。その上

¹⁴ 当該試験においては ketorolac 点眼液 0.5% が実薬対照として設定され、本剤 0.1% の実薬対照に対する非劣性が検証されている。

で申請者は、類薬の用法・用量の記載を踏まえ、本剤の用法・用量についても「手術日は術前3回、術後1回点眼する」と変更し、手術当日の用法・用量を明確に記載する旨を回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。なお、類薬と異なり、本剤の用法・用量においては手術前日から点眼が設定されているが、術前点眼により実施された C-10* 試験以後の海外臨床試験において本剤の有効性が示され（「(1) 有効性について」の項参照）、これに基づいて本邦における用法・用量が設定されていることから、その妥当性は示されていると判断した。

(3) 本剤の適用対象となる眼手術について

機構は、本剤については、白内障手術を中心に硝子体手術、レーザー手術等が施行された患者の術後炎症に対する有効性の検討が行われた上で、眼手術全般を適用対象とした効能が申請されていることから、眼手術全般の術後炎症に対する本剤投与の必要性及び有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の治験実施施設及び医学専門家の所属医療機関計 23 施設において主な眼手術¹⁵の術後炎症に使用される抗炎症薬の使用実態を調査したところ、白内障手術単独及び白内障手術の同時施行手術に対しては、「科学的根拠に基づく白内障診療ガイドライン（2002）」（厚生科学研究班，日本白内障学会誌；16: 29-162, 2004）において、術後炎症の発生防止にステロイド点眼剤、術後炎症及びCMEの発生予防にジクロフェナク点眼剤の使用を推奨していること等から、多くの場合ステロイド点眼剤とNSAID点眼剤が併用されていること、白内障手術を伴わない単独の内眼手術に対しては、基本的にはステロイド点眼剤が使用されているものの、ステロイド点眼剤/NSAID点眼剤の併用療法も多く、一部の手術ではNSAID点眼剤が単独で投与される事例も認められたことから、医療現場においては種々の眼手術の術後炎症に対してNSAID点眼剤が単独又はステロイド点眼剤との併用で汎用されていると考えることを説明した。また申請者は、ステロイド点眼剤は高い抗炎症作用を有するもののステロイド緑内障や感染症の誘発などの安全性リスクを有するのに対し、NSAID点眼剤は、抗炎症作用は弱いとされているものの安全性リスクは少なく、軽度から中等度の術後炎症に対してはステロイド点眼剤に代替し得ると考えることを説明した。その上で申請者は、本剤の臨床試験においては、手術件数が最も多くかつ炎症に関する知見が豊富な白内障手術における有効性及び安全性を評価した上で、白内障手術以外の件数が多く代表的と考えられる内眼手術（硝子体手術、線維柱体切除術）及びレーザー手術を対象として C-07* 試験を実施し、これらの手術によって惹起される炎症に対しても本剤の有効性及び安全性が示唆されたことから、眼手術全般に対して本剤を適用することは妥当であると考えられることを説明した。

なお、申請者は、外眼部手術における術後炎症の発症機序は内眼部手術と同様と考えられるものの、本剤の外眼部手術を対象とする臨床試験は実施されておらず、抗炎症効果についても内眼部の炎症の指標に基づいて評価していることから、添付文書上の「重要な基本的注意」に本剤の外眼部手術に対する有効性及び安全性は確立されていない旨を記載し情報提供したいと考えることを併せて説明した。

機構は、眼手術は部位別に多岐に分かれ侵襲度も各術式により異なることから、本剤の臨床開発においては、侵襲度及び炎症の重症度が有効性及び安全性に及ぼす影響について一定の検討が可能となるよう、手術件数の少ない眼手術患者も積極的に組み入れを行う等の配慮がされることが望ましかったと考

¹⁵ 白内障手術（超音波乳化吸引術、囊外摘出術）、硝子体手術（黄斑上膜/黄斑浮腫/黄斑円孔、網膜剥離、増殖硝子体網膜症/増殖糖尿病網膜症）、緑内障の観血的手術（周辺虹彩切開術、房水流出路再建術、濾過手術）、緑内障のレーザー手術（虹彩切開術、線維柱帯形成術、隅角形成術、毛様体光凝固術）、後発白内障手術（レーザー後囊切開術）

えるものの、眼手術の種類、術式によらず、内眼部の術後炎症には PG 産生を介した炎症反応が少なからず関与することが考えられ、侵襲度によらず本剤の一定の有効性は期待できると考えられること、また、実態調査結果を踏まえれば、医療現場においては個々の眼手術の侵襲度、炎症症状等に基づいて、NSAID 点眼剤の投与の要否、ステロイド点眼剤、NSAID 経口剤等との使い分けが適宜判断されることが考えられることから、本剤の効能を治験が実施された対象手術のみに限定する必要はないと判断した。なお、本剤の治験が実施された眼手術の種類、術式については、本剤の適正使用に資するよう、添付文書上で情報提供することが適切であり、また、治験で検討された眼手術の種類及び症例数は限られていることから、今後、製造販売後調査において、本剤が適用された眼手術の種類、術式、術後炎症の程度などの使用状況、有効性及び安全性等について情報を収集した上で、臨床現場に情報提供する必要があると考える。

なお、機構は、本剤の外眼部手術の術後炎症に対する有効性及び安全性については、臨床試験においてなんら検討が行われていないことから、本剤の「効能・効果」における適用対象は内眼部手術に限定することが適切と判断する。

(4) 安全性について

申請者は、本剤の有害事象及び副作用の発現について以下のとおり説明している。

国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（C-05*、C-06*、C-07*、C-08*）の本剤群において、眼障害に分類される有害事象は 6.8%（33/484 例、アレルギー性結膜炎 1.2% <6/484 例>、点状角膜炎 1.0% <5/484 例>、眼の異物感、視力低下各 0.6% <3/484 例>等）、眼障害に分類される副作用は 2.1%（10/484 例、アレルギー性結膜炎、眼の異物感各 0.4% <2/484 例>等）に認められた。眼障害以外の有害事象は 11.0%（53/484 例、鼻咽頭炎、嘔吐、頭痛各 1.2% <6/484 例>、下痢 1.0% <5/484 例>、便秘 0.6% <3/484 例>等）に認められたが、いずれも因果関係は否定された。

白内障手術を対象とする海外臨床試験においては、本剤 0.1%投与時に、眼障害に分類される有害事象は 17.4%（140/804 例、視力低下 3.6% <29/804 例>、結膜浮腫 1.9% <15/804 例>、眼の異物感、後囊部混濁各 1.7% <14/804 例>、眼そう痒症 1.0% <8/804 例>等）、眼局所における副作用は 2.0%（16/804 例、眼瞼縁痂皮 0.5% <4/804 例>、眼痛、眼の異物感、角膜炎各 0.2% <2/804 例>等）に認められた。眼障害以外の有害事象は 11.7%（94/804 例、頭痛 3.1% <25/804 例>、悪心、眼圧上昇各 0.7% <6/804 例>、鼻咽頭炎、高血圧、嘔吐各 0.6% <5/804 例>）に認められたが、3 例（悪心、過敏症、皮膚弛緩症）を除き因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、白内障手術以外を対象とした試験も含む海外臨床試験の本剤群において 9 例 14 件認められているが、黄斑疾患患者に本剤 0.3%投与時に認められた潰瘍性角膜炎/ブドウ膜炎 1 例 2 件を除き、因果関係は否定されている。

以上より申請者は、本剤の術後炎症への適用に際し、安全性上の大きな問題はないと考える旨を説明した。

機構は、海外市販後において、角膜における重篤な有害事象が散見されることから、本剤の角膜に関する安全性について説明するよう求めた。

申請者は、本剤の国内外臨床試験及び海外市販後における角膜に関連する有害事象の発現は、表 13～15 のとおりであり、特に海外市販後において、角膜の侵襲を伴う屈折矯正手術後への適用時に潰瘍性角

膜炎や角膜穿孔等の重篤な有害事象が認められているが、これらは他の NSAID 点眼剤でも発現が知られていること、また、国内外の臨床試験では本剤の角膜に対する有害事象の発現状況は他剤と同様であったこと、毒性試験では角膜切開術を施行したウサギに最高 1.0%の本薬点眼液を 1 日 4 回 34 日間反復投与した試験においても本薬の角膜に対する安全性が示されていること等を踏まえれば、本剤の角膜に対するリスクは類薬と比較して特に高いとは言えないと考えられることを説明し、角膜に対するリスクに関しては添付文書の「慎重投与」及び「重大な副作用」の項において類薬と同様に注意喚起する予定であることを説明した。

表 13 国内で実施された臨床試験で認められた角膜に関する主な有害事象及び副作用

		有害事象		副作用	
		本剤	ジクロフェナク	本剤	ジクロフェナク
評価例数		484	238	484	238
合計	例数 (%)	8 (1.7)	5 (2.1)	2 (0.4)	4 (1.7)
	件数	9	5	2	4
点状角膜炎		5 (1.0)*	4 (1.7)*	0	3 (1.3)
角膜浮腫		2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
角膜炎		1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
角膜障害		1 (0.2)	0	1 (0.2)	0

例数 (%), *: 同一症例の対象眼及び非対象眼で認められた点状角膜炎は 1 例 1 件とした。

表 14 海外で実施された臨床試験で認められた角膜に関する主な有害事象及び副作用

		有害事象			副作用		
		本剤	ketrolac	プラセボ	本剤	ketrolac	プラセボ
評価例数		1232	286	597	1232	286	597
全事象 合計	例数 (%)	38 (3.1)	6 (2.1)	22 (3.7)	14 (1.1)	2 (0.7)	7 (1.2)
	件数	39	7	24	14	2	7
点状角膜炎		9 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)	6 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.5)
角膜浮腫		7 (0.6)	1 (0.3)	5 (0.8)	1 (0.1)	0	2 (0.3)
角膜擦過傷		4 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)	0	0	0
角膜障害		3 (0.2)	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	1 (0.2)
角膜線条		3 (0.2)	0	5 (0.8)	0	0	0
角膜炎		2 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)	0	0
角膜沈着物		2 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
角膜上皮欠損		2 (0.2)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0

例数 (%)

表 15 海外市販後で認められた角膜に関する有害事象 (件数)

		対象手術					
		屈折矯正術		白内障手術		その他の手術など	
		非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤
全事象 合計	例数	22	11	12	4	11	12
	件数	28	24	14	6	13	13
角膜混濁		11	9	0	0	0	0
角膜上皮欠損		8	3	0	0	0	0
点状角膜炎		2	3	4	0	1	0
潰瘍性角膜炎		0	2	2	3	5	3
角膜障害		6	3	3	0	0	8
角膜浸潤		0	2	0	0	1	0
角膜炎		1	1	4	0	3	0
角膜菲薄化		0	1	0	2	1	0

海外市販開始から 20 年 月 日まで<期間中の販売本数 本>

機構は、本剤の角膜上皮に対する安全性リスクは既存の NSAID 点眼剤と同様に示されており、申請者の予定する添付文書上における注意喚起は概ね妥当なものとする。また、本剤の国内外臨床試験成績からは、臨床上問題となる本剤の全身性及び眼局所の安全性について既存の NSAID 点眼剤を上回るような安全性リスクは示されていないことから、現時点では大きな懸念はないと考えるが、使用実態下

での安全性について、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

なお、本剤は白内障手術以外に対しても眼手術の種類に応じて投与期間を調整した上で適用されることが想定されており、C-07* 試験において最長 4 週間の投与が検討されているものの、適用対象に応じてより長期にわたる投与も考えられることから、製造販売後調査においては、眼手術の種類ごとの本剤の投与期間も調査した上で、長期投与時の安全性について情報を収集する必要があると考える。

また機構は、本剤の臨床試験は抗菌剤、散瞳剤、縮瞳剤、麻酔剤等との併用を可として実施され、現時点では特段の問題は認められていないが、製造販売後においてはステロイド点眼剤、眼圧上昇防止剤等との併用も考えられることから、製造販売後調査において他の点眼剤を併用したときの安全性について確認する必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障ないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.5、5.3.5.1.8、5.3.5.1.9、5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の投与）、症例報告書と原資料との不整合（投与中止理由、有害事象の未記載）、原資料の一部（ベースラインの検査値）が保存されていない症例が認められた。治験依頼者において、上記の症例報告書と原資料との不整合及び原資料が保存されていないことについて適切なモニタリングが実施されたとは言いがたい事例が認められた。提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障ないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の内眼部手術における術後炎症・眼痛に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、術後炎症に対する新たな NSAID 点眼剤の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。「効能・効果」の記載についてはさらに検討が必要であり、また、「用法・用量」の記載については整備が必要と考える。なお、安全性については、現時点では特段の問題はないものと考えるが、製造販売後調査において引き続き検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 7 月 13 日作成

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ネバナック懸濁性点眼液 0.1%
〔一 般 名〕	ネパフェナク
〔申 請 者 名〕	日本アルコン株式会社
〔申請年月日〕	平成 20 年 11 月 28 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 効能・効果について

本剤の効能・効果における適用対象を内眼部手術に限定すべきとの機構の考えは、専門委員から支持された。一方、本剤の効能・効果を「術後炎症・眼痛」とすることについては、専門委員より、本剤の眼痛に対する有効性は示されているものの、眼痛は炎症の主な徴候の一つであり「術後炎症」に包含されると考えられること、また、国内 C-06* 試験における眼無痛率の成績を踏まえると、臨床的には本剤は他の NSAID 点眼剤と同等に扱われると考えられることから、効能・効果の記載に「眼痛」を含めるべきではないとの意見が出された。これらを踏まえ、機構は、本剤の効能・効果を「内眼部手術における術後炎症」に変更することが適切と判断した。

(2) 製造販売後調査について

機構は、国内臨床試験の対象とされた眼手術に加え、治験での検討が行われていない眼手術、術式における本剤の使用状況についても網羅的に情報を収集可能な製造販売後調査を計画し、各眼手術における本剤の使用実態に基づく観察期間を設定した上で、安全性及び有効性について検討することを申請者に求めた。

申請者は、3000 例を対象とする使用成績調査を実施することを回答し、水晶体・硝子体手術及びそれ以外のカテゴリー（眼瞼、眼球・眼筋、ぶどう膜、眼房・網膜、角膜・強膜）の手術のそれぞれについて適切な症例数を確保可能と考えること、NSAIDs 点眼剤の投与期間は、使用実態調査に基づけば、白内障手術及び硝子体手術では 60～90 日間、レーザー手術では 30 日間程度が多いことから、使用成績調査における標準的な観察期間を 1～3 ヶ月間と設定する予定であること等を説明した。

機構は、これらの調査を速やかに実施し、新たに得られた情報等については、適切に臨床現場に情報提供すべきと考える。

その他、用法・用量については、本剤が懸濁性点眼剤であることから、使用時の振とうに係る記載が整備された。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	内眼部手術における術後炎症
[用法・用量]	通常、手術前日より、用時よく振り混ぜた後、1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。但し、手術日は術前 3 回、術後 1 回点眼する。