

ムコスタ点眼液 UD2% に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は大塚製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

大塚製薬株式会社

1.4 特許状況

〔用途特許〕

- 特許番号：特許第 3093661 号（登録日 平成 12 年 7 月 28 日）

〔製剤特許〕

•

[REDACTED]

ムコスタ点眼液 UD2%

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（申請書等行政情報及び添付文書に関する情報）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1 起原又は発見の経緯	3
1.5.1.1 ドライアイの病態	3
1.5.1.2 ドライアイの治療とその問題点	3
1.5.1.3 レバミピド点眼液の開発と背景	3
1.5.2 開発の経緯	4
1.5.2.1 品質	6
1.5.2.2 薬理試験	7
1.5.2.3 薬物動態試験	7
1.5.2.4 毒性試験	8
1.5.2.5 臨床試験	8
1.5.3 レバミピド点眼液の特徴及び有用性	13
1.5.3.1 レバミピドの特徴（非臨床試験）	13
1.5.3.2 レバミピド点眼液の特徴及び有用性（臨床試験）	13
1.5.3.3 レバミピド点眼液の治療上の位置付け	14
1.5.4 参考文献	15

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 ドライアイの病態

ドライアイは様々な要因により、涙液の異常と角膜及び結膜上皮障害を生じる自覚症状を伴った疾患である¹。また、ドライアイは、角膜及び結膜上皮の障害によりムチン量が減少し、それによりムチン層を覆う水層を安定化させる機能が障害され、眼表面の涙液層が不安定で均一に維持されない状態になり、この涙液層の不安定化が更なる角結膜上皮障害をもたらすと考えられている^{2,3,4,5,6,7}。また、ドライアイ患者は、「眼が乾く」、「ごろごろする」、「眼が痛い」などの知覚に関する不快な症状や、「見づらい」、「かすむ」という視機能にかかわる自覚症状があり、これらの症状の程度は幅広く、日常生活に支障が生じることも多い^{1,8,9,10}。

1.5.1.2 ドライアイの治療とその問題点

現在ドライアイの薬物治療には、水分補給を目的とした人工涙液及び水分保持作用を持つヒアルロン酸ナトリウム点眼液が汎用されている。点眼された人工涙液は、水分と電解質を補給するという意味では有効であるが、その作用時間は5分程度と短く、症状を抑えるためには頻繁に点眼する必要がある¹¹。一方、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の主作用である保水効果は15分程度と若干長くなるが、涙液量が極めて少ない場合に点眼するとヒアルロン酸ナトリウムが眼表面の少ない水分を吸収して、ドライアイがかえって悪くなる例がある¹²。ヒアルロン酸ナトリウム点眼液は、角膜上皮障害を改善する効果は認められているが、結膜上皮障害の改善は認められていない¹³。また、眼表面のバリア機能が低下しているドライアイ患者に対しては、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の多くに保存剤として含有されているベンザルコニウム塩化物は、角膜や結膜に障害を与えると報告されている^{14,15,16}。

点眼薬で改善しない場合や重症のドライアイでは、涙点への涙点プラグの挿入や涙点閉鎖術による外科的治療が行われている¹⁷。涙点プラグの挿入及び涙点閉鎖術は、鼻涙管への涙液の流出を阻害し、眼表面に涙液を持続的に保持することを目的としている。しかしながら、涙点プラグ挿入例では、結膜の炎症を引き起こして涙点の腫脹や肉芽形成なども生じる場合があり、また、挿入例の半数は1年程度で自然脱落する¹⁸。また、涙点閉鎖術は術後3ヵ月後には約20%は涙点が再開通したと報告されている¹⁹。

このように現在汎用されているドライアイ治療は、水分の補給や涙液の保持を目的とする対症療法が主であるが、これらの治療法の効果は十分とはいえない。ドライアイではムチンの役割が重要視されており、ドライアイ患者の角膜及び結膜で産生されるムチンを増加させることにより涙液の安定化を図り、角膜・結膜上皮障害及び自覚症状を改善する新たなドライアイ治療薬となる可能性が期待されている^{20,21,22}。

1.5.1.3 レバミピド点眼液の開発と背景

レバミピドはキノリノン誘導体であり、薬理作用として胃粘液（ムチン）増加作用があり、1990年に胃潰瘍の治療薬として、1994年に胃炎（急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期）の胃粘膜病変（び

らん、出血、発赤、浮腫）の改善薬として日本で承認され、販売されている。

レバミピドのムチン増加作用に着目して眼ムチンに対する作用について検討したところ、レバミピドは点眼で、眼ムチン減少モデル動物において角膜及び結膜ムチンを有意に増加させ、また、角膜及び結膜上皮障害を改善させた。これらのことから、レバミピド点眼液が、ドライアイ患者の角膜及び結膜ムチンを増加させることにより涙液の安定化を図り、角膜及び結膜上皮障害を改善する新たなドライアイ治療薬となると考えられた。更に、非臨床の薬物動態試験や安全性に関する試験を実施して、臨床試験を開始するのに特に問題はないと判断し、日本では20██年██月に臨床開発を開始した。

1.5.2 開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5.2-1 に示す。

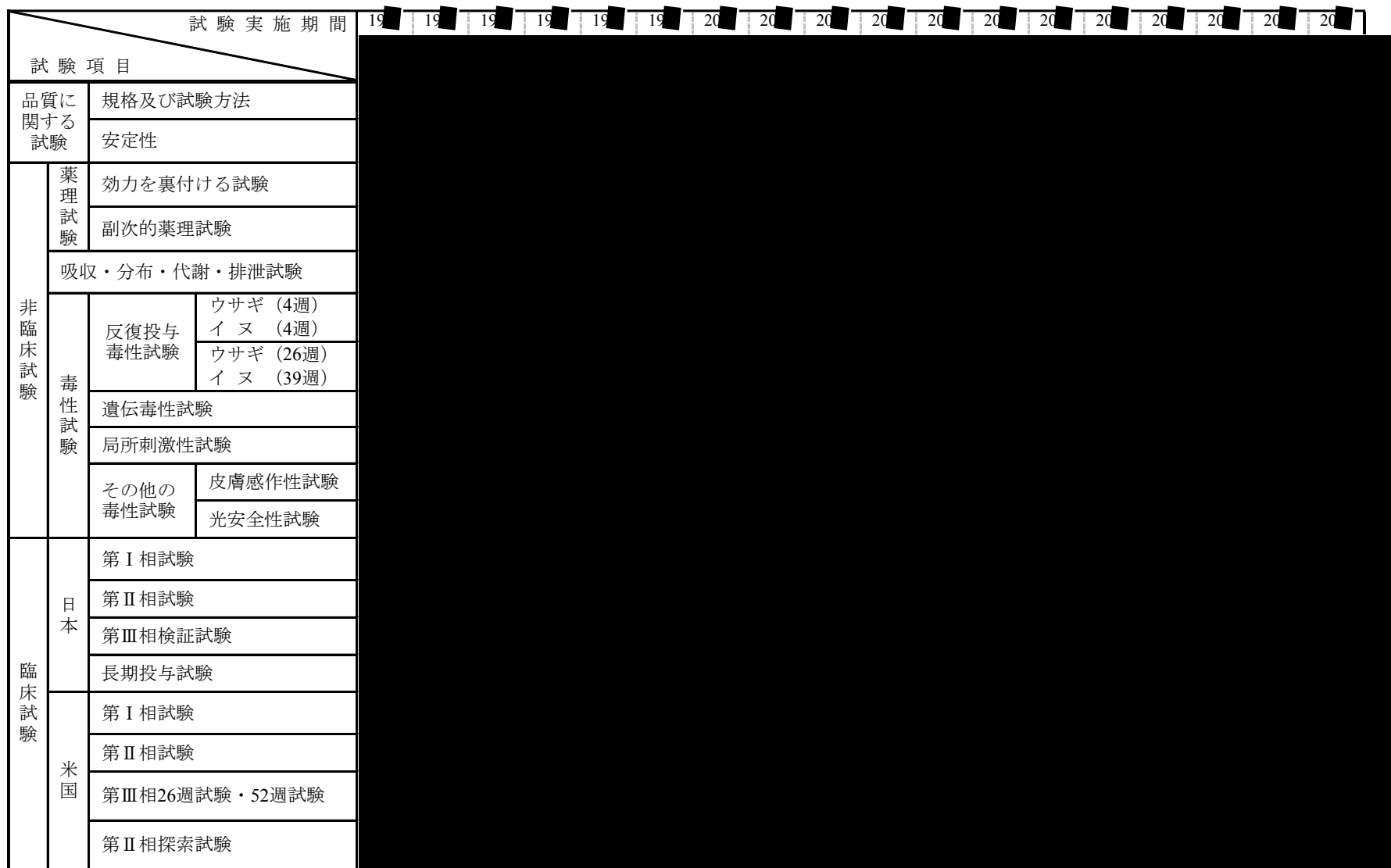


図 1.5.2-1 レバミピド点眼液の開発の経緯図

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.2.1 品質

1.5.2.1.1 製剤設計

本剤の対象疾患のドライアイは、涙液量が少なく、角膜及び結膜に障害を有する病態のため、本剤点眼後の刺激の発現を最小限に抑える必要がある。そこで、細胞毒性や刺激性が報告されている[]などの添加剤を含まないこと、pHは中性から弱酸性であること、浸透圧は等張であること、などを必要条件として、臨床試験用量として予想された最大[]%濃度の水性懸濁点眼剤を設計した。本剤の製造は、[]した日局レバミピドを、無菌ろ過した添加剤を含む媒体に無菌的に加えて攪拌分散する方法で懸濁液を調製後、[]・[]装置（[]機）により1回使いきり容器の[]と懸濁液の[]・[]を連続して行なうこととした。なお、日局レバミピドの[]は、種々の方法の中から[]かつ[]で、品質及び安全性に問題のない[]による方法を採用した。また、本剤の直接容器は平成4年12月22日薬審第832号に記載の範囲内の形状で、薬液と相互作用を示さない平成8年3月28日薬発第336号に適合するポリエチレン製の点眼容器である。更に、水分損失防止と遮光の目的でアルミラミネートフィルムによる二次包装とした。なお、開発の過程で使用した製剤については、その有効成分の配合量が目的に応じて異なるが、製造方法と組成は治験用製剤から市販用製剤に至るまで変更はない。

また、20[]年[]月[]日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構に[]を行った。相談の結果、[]
[]
[]平成[]年[]月[]日薬機審長発第[]号）。

1.5.2.1.2 品質に関する試験

(1) 原薬

本剤の有効成分であるレバミピドは日局収載品であり、既承認製剤であるムコスタ錠100mg及びムコスタ顆粒20%に使用する原薬と同じであるため、規格及び試験方法、安定性については既に確立されている。

(2) 製剤の安定性

当初市販予定であった旧容器製品では、長期保存試験36ヵ月、加速試験6ヵ月の安定性を確認した。また、市販予定の新容器製品については長期保存試験は12ヵ月まで、加速試験は6ヵ月まで旧容器製品と同様の安定性推移であった。

なお、平成[]年[]月[]日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構に[]を行った結果、[]
[]
[]（平成[]年[]月[]日薬機審長発第[]号）、この意見に基づき

製造販売承認申請することとした。

1.5.2.2 薬理試験

1.5.2.2.1 効力を裏付ける試験

レバミピド点眼液のドライアイ治療薬としての有効性を評価するために、19■■年■■月より非臨床薬理試験を開始した。

ヒト角膜上皮細胞を用いた *in vitro* の検討において、レバミピドは 10^{-7} mol/L 以上の濃度で培養上清中ムチンを、 10^{-6} mol/L 以上の濃度で細胞内ムチンを増加させ、その作用は Calcitonin gene-related peptide (CGRP) 受容体を介している可能性が示された。更に、 10^{-5} mol/L のレバミピドはムチン遺伝子である MUC1 及び MUC4 の発現量を増加させた。また、レバミピドは 10^{-5} mol/L 以上の濃度でウサギ角膜上皮細胞の増殖を促進した。

レバミピド点眼液は 1%以上の濃度で白色ウサギ正常眼の角膜及び結膜のムチンを増加させた。N-アセチルシス테인で処置し角膜及び結膜のムチンを減少させたモデルにおいて、レバミピド点眼液は 0.3%以上の濃度で結膜ムチンを、1%の濃度で角膜ムチンを増加させた。点眼回数については、白色ウサギ正常眼及び N-アセチルシス테인処置眼とも、1日4回以上の点眼で結膜ムチンを増加させた。更にローズベンガル染色スコアを指標に治癒促進作用を評価したところ、1%レバミピド点眼液は角膜及び結膜上皮障害の治癒を促進し、角膜バリア機能障害を改善した。また、白色ウサギ角膜に送風による角膜上皮障害を作製したモデルでは、1%レバミピド点眼液の前投与により、角膜上皮障害が抑制された。

レバミピド点眼液は白色ウサギ正常眼において 0.3%以上の濃度でムチンを分泌する結膜ゴブレット細胞数を増加させた。

1.5.2.2.2 副次的薬理試験及び安全性薬理試験

1%, 3%及び 6%レバミピド点眼液の単回及び 2 週間反復点眼による白色ウサギにおける眼圧及び瞳孔径に対する影響を 20■■年■■月より検討した。その結果、レバミピド点眼液はウサギ眼圧及び瞳孔径に対して影響を及ぼさなかった。また、経口剤としての製造承認申請時に、高用量における広範な薬理学的影響を検討する一般薬理試験として、マウス、ラット、モルモット、白色ウサギ、ネコ及びイヌを用い、レバミピドの中枢神経系、呼吸及び循環器系、消化器系、平滑筋臓器、末梢神経系、水及び電解質代謝、血液凝固系等に及ぼす影響が検討されている。その結果、臨床での点眼時に特に留意すべきと思われる薬理作用は認められなかった。

1.5.2.3 薬物動態試験

レバミピドの薬物動態試験は、経口剤としての製造承認申請時に、既に検討されている。今回新たに点眼剤として申請を行うにあたり、眼局所投与による吸収及び眼組織内分布及び代謝実験を 19■■年■■月より開始した。

6%のレバミピド点眼液を雄性ラットの両眼に単回点眼したとき、血漿中レバミピド濃度は投与後 3 時間に C_{max} 34.0 ng/mL に達し、その後減少した。雌雄ラットに 6%点眼液を頻回点眼した場合、血漿中レバミピド濃度推移に性差は認められなかった。1%の ^{14}C -レバミピド点眼液を雄性白

色ウサギに単回点眼し、眼組織内の放射能分布を検討したところ、結膜が最も高い放射能濃度を示し、次いで瞬膜及び角膜が高濃度であった。放射能は迅速な眼内分布を示し、房水、水晶体、虹彩、毛様体、網膜/脈絡膜、硝子体、強膜及び視神経にも放射能が検出された。同様の分布は、雄性有色ウサギにおいても認められたが、虹彩、毛様体及び網膜/脈絡膜における半減期は、白色ウサギの半減期よりも長かった。

2%の¹⁴C-レバミピド点眼液を雄性有色ウサギに1日4回、3週間反復点眼した場合、投与初日、1週間及び3週目の各4回投与後の角膜及び結膜内濃度のC_{max}は投与初日が最も高かった。最終点眼後2週間にはいずれの眼組織からも放射能は消失した。1%レバミピド点眼液を雄性有色ウサギに点眼したとき、レバミピドが眼組織に認められたが、代謝物は検出されなかった。

1.5.2.4 毒性試験

レバミピドの毒性試験は、経口剤としての製造承認申請時に、既に検討されている。点眼剤での臨床開発に際し、19[]年[]月より点眼による有色ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び反復投与毒性試験（4週間及び26週間反復点眼）、イヌを用いた反復投与毒性試験（4週間及び39週間反復点眼）、モルモットを用いた皮膚感作性試験及び光毒性試験を1%、3%及び6%レバミピド点眼液について実施した。また、1%及び2%製剤の苛酷条件保存品の有色ウサギを用いた眼一次刺激性試験を実施した。更に、レバミピド点眼液について哺乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験及び単回点眼後の白色ウサギ角膜上皮細胞を用いた不定期DNA合成試験を追加実施した。

調製可能な最大濃度である6%製剤を26週間反復点眼された雌ウサギにおいてのみ、Kay and Calandraの分級評価基準において“minimally irritating”に分類される結膜充血及び分泌物が認められたが、眼組織に異常は認められず、みられた変化も休薬により回復性を示した。その他のすべての試験においてレバミピド点眼液に眼刺激性及び毒性は認められなかった。

1.5.2.5 臨床試験

日本における臨床開発着手時点において、米国では既に健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（37E-[]-001及び37E-[]-001）及びドライアイ患者を対象とした第Ⅱ相試験（37E-[]-002）が実施されており、レバミピド点眼液がドライアイに対して有効であり、また、安全性も大きな懸念となる問題がないことが示されていた。これらの試験結果を踏まえ、[]

[]臨床開発の可能性について20[]年[]月[]日に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（以下、医薬品機構）において[]を行った（平成[]年[]月[]日 医機治発第[]号）。相談の結果、[]

日本独自の開発とし、第Ⅰ相試験から開始することとした。

1.5.2.5.1 第Ⅰ相単回投与試験（037E-[] 001）

健康成人男性24例を対象として0.5%、1%及び2%レバミピド点眼液を両眼に単回点眼するプラセボ対照無作為単盲検試験を実施し、安全性と薬物動態を検討した（20[]年[]月～20[]年[]月）。

0.5%、1%及び2%レバミピド点眼液を両眼に単回点眼後の血漿中薬物濃度は、各用量群とも被

験者間のばらつきが大きかった。AUC の平均値はそれぞれ 5.45, 4.71, 5.55 ng・h/mL, C_{max} の平均値はそれぞれ 0.96, 1.00 及び 0.79 ng/mL であり, AUC と C_{max} は 0.5%, 1% 及び 2% レバミピド点眼群ではほぼ同じであった。

重篤な有害事象は報告されず, 有害事象での中止例もなかった。最も多く発現した有害事象は味覚異常(苦味)であり, 0.5%, 1% 及び 2% レバミピド点眼群で, それぞれ 16.7% (1/6 例), 33.3% (2/6 例) 及び 33.3% (2/6 例) の被験者に認められた。眼における有害事象は, 1% レバミピド点眼群で眼そう痒症が 16.7% (1/6 例) に認められた。すべての有害事象は治験薬に関連していると考えられたが, すべて軽度であり処置なく回復した。プラセボ点眼群では有害事象は認められなかった。眼科的検査, 臨床検査及びその他の検査では安全性で臨床上特に問題となるものはなかった。

1.5.2.5.2 第Ⅰ相反復投与試験 (037E- 001)

健康成人男性 12 例を対象として 2% レバミピド点眼液を両眼に 1 日 4 回, 14 日間反復点眼するプラセボ対照無作為単盲検試験を実施し, 安全性と薬物動態を検討した (20 年 月 ~ 20 年 月)。

1 日目の 1 日 4 回点眼後の AUC_{15h} 及び C_{max} の平均値はそれぞれ, 10.30 ng・h/mL 及び 2.18 ng/mL であり, 1 日 4 回, 14 日間反復点眼後はそれぞれ, 13.48 ng・h/mL 及び 1.66 ng/mL であった。1 日目と 14 日目の AUC_{15h} 及び C_{max} はほぼ同じであったが, 14 日目では投与後 4 時間以降の血漿中濃度が 1 日目よりやや高い傾向にあった。また, 2 日目から 14 日目までのその日の初回点眼前の血漿中レバミピド濃度は, 0.25~0.70 ng/mL の範囲であり, 血漿中濃度の上昇は認められなかった。

この試験では, 2% レバミピド点眼群, プラセボ点眼群の両群において, バイタルサインは試験を通じて正常範囲内であり, 臨床検査, 眼圧, 視力, 瞳孔径, 眼底検査及び生体顕微鏡検査についてはスクリーニングから試験終了まで臨床的に明らかな変化はなく, 有害事象は認められなかった。

1.5.2.5.3 第Ⅱ相試験 (037E- 002)

ドライアイ患者 290 例に 3 濃度 (0.5%, 1% 及び 2%) のレバミピド点眼液あるいはプラセボを 1 日 4 回, 12 週間点眼した (20 年 月 ~ 20 年 月)。

主要有効性評価項目は, 20 年 月 日に医薬品機構において行った治験相談での他覚所見の「フルオレセイン角膜染色」と自覚症状の「主訴 (患者が最も不快とする眼症状)」の 2 項目を設定することを勧めるとの見解に従った。主要有効性評価は「フルオレセイン角膜染色」と「主訴」をスコア化し, 点眼開始時スコアからの変化量を用いた。「フルオレセイン角膜染色」及び「主訴」の 2 項目とも用量反応性は認められなかった。そこで, 用量反応性が認められなかった原因を検討するため, 探索的解析を行った。

[探索的解析]

用量反応性が認められなかった原因を探索的に検討すると, 涙液量が比較的多い患者層が影響している可能性があった。そこで, 下記のように第Ⅱ相試験の涙液に関する選択・除外基準を変更して, 探索的解析を行った。

- 1) 選択基準: シルマーテスト 7 mm 以下

日本のドライアイ診断基準に合わせて 5 mm 以下に変更

- 2) 除外基準：涙点プラグを 30 日以内に挿入
涙点プラグを挿入している患者に変更
- 3) 除外基準：涙点閉鎖術を 12 ヶ月以内に実施
涙点閉鎖術を行った患者に変更

その結果、フルオレセイン角膜染色の点眼開始時からの変化量では、1%レバミピド点眼群はプラセボ点眼群と比較し 4 週後及び 12 週後で有意な改善が認められた。リサミングリーン結膜染色の点眼開始時からの変化量では、1%レバミピド点眼群でプラセボ点眼群と比較し 4 週後で有意な改善が認められ、この改善はそれ以降も維持され、また、2%レバミピド点眼群では 12 週後で有意な改善が認められ、用量反応性も認められた。更に、患者の印象に関しても、「良くなった以上」（「とても良くなった」及び「良くなった」）とした被験者の割合に用量反応性が認められた。0.5%レバミピド点眼群ではすべての項目でプラセボ点眼群と比較し改善は認められなかったことから、0.5%濃度の効果は 1%及び 2%濃度より低いと考えられた。

治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は認められなかった。因果関係を否定できない有害事象の発現頻度は、0.5%、1%及び 2%レバミピド点眼群でそれぞれ 27.8%（20/72 例）、33.3%（24/72 例）及び 41.9%（31/74 例）であり、プラセボ点眼群で 16.7%（12/72 例）であった。発現頻度の最も高い因果関係を否定できない有害事象は味覚異常（苦味）であり、0.5%、1%及び 2%レバミピド点眼群でそれぞれ 15.3%（11/72 例）、20.8%（15/72 例）及び 25.7%（19/74 例）、プラセボ点眼群で 1.4%（1/72 例）と用量が増えるに従い発現症例が増加した。味覚異常は有効成分であるレバミピドの苦味によると考えており、眼局所に投与された本被験薬が鼻涙管から鼻腔を経由して口腔に達し苦味が発現したと考えられる。

レバミピド点眼群の血漿中レバミピド濃度は、4.39 ng/mL 以下であった。日本人の健康成人男性にムコスタ錠 100mg 及びムコスタ顆粒 20%を 100 mg の用量で単回経口投与した場合の C_{max} がそれぞれ、216 ng/mL 及び 242 ng/mL であった²³ことから、2%レバミピド点眼液の点眼では、全身的な移行は極めて少ないと推察された。

1.5.2.5.4 後期第Ⅱ相試験（037E-001）

第Ⅱ相試験の探索的解析で変更した 3 つの選択・除外基準の規定を反映し、更に、人工涙液の併用を禁止することで、より適切に有効性が評価できると考え、後期第Ⅱ相試験を立案した。ドライアイ患者 308 例に 1%及び 2%レバミピド点眼液あるいはプラセボを 1 日 4 回、4 週間点眼した（20 年 月～20 年 月）。

主要有効性評価は他覚所見のフルオレセイン角膜染色をスコア化し、4 週後あるいは中止時のデータ（Last Observation Carried Forward ; LOCF）を用いた点眼終了時の点眼開始時からの変化量とした。対比による用量反応性の検討結果では、用量反応性が認められ、1%及び 2%レバミピド点眼群はプラセボ点眼群と比較しいずれも有意な改善が認められた。点眼開始時のスコア別（4～6、7～9 及び 10～15）集計では、すべての層で 1%及び 2%レバミピド点眼群はプラセボ点眼群と比較しいずれも有意な改善が認められ、点眼開始時のスコアが 10～15 の層では、2%レバミピド点眼群の点眼終了時の変化量（LOCF）の平均値の-5.9 は、1%レバミピド点眼群の点眼終了時

の変化量（LOCF）の平均値の-4.8を上回った。

副次的有効性評価項目のリサミンググリーン結膜染色でも点眼終了時の変化量（LOCF）で用量反応性が認められ、1%及び2%レバミピド点眼群はプラセボ点眼群と比較しいずれも有意に改善し、2%レバミピド点眼群の点眼終了時の変化量（LOCF）の平均値の-4.5は、1%レバミピド点眼群の点眼終了時の変化量（LOCF）の平均値の-4.0を上回った。また、ドライアイ関連眼症状（異物感、乾燥感、羞明、眼痛及び霧視）の点眼終了時の変化量（LOCF）では、5項目すべてで用量反応性が認められた。1%レバミピド点眼群はプラセボ点眼群と比較し羞明以外の4項目で有意な改善が認められ、2%レバミピド点眼群はプラセボ点眼群と比較し5項目すべてで有意な改善が認められた。患者の印象では、1%及び2%レバミピド点眼群はプラセボ点眼群と比較し有意に優っていた。

治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は認められなかった。因果関係を否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ点眼群、1%及び2%レバミピド点眼群でそれぞれ7.8%（8/103例）、17.5%（18/103例）及び18.6%（19/102例）であった。最も発現頻度の高い因果関係を否定できない有害事象は味覚異常（苦味）であり、この発現頻度はプラセボ点眼群、1%及び2%レバミピド点眼群でそれぞれ1.0%（1/103例）、13.6%（14/103例）及び15.7%（16/102例）であり、プラセボ点眼群に比べ1%及び2%レバミピド点眼群で発現症例は多かったが、すべて軽度で処置なく回復した。眼障害の因果関係を否定できない有害事象の発現頻度はプラセボ、1%及び2%レバミピド点眼群でそれぞれ3.9%（4/103例）、5.8%（6/103例）及び3.9%（4/102例）であったが、1%レバミピド点眼群の1事象（眼瞼そう痒症）は適切な治療で軽快し、他のすべての事象は処置なく回復した。これらのことから、レバミピド点眼液の安全性は臨床上特に問題ないと判断した。

第Ⅲ相試験に先立って20■年■月■日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構において医薬品■を行った（平成■年■月■日 薬機審長発第■号）。主な合意事項は以下のとおりである。

- 第Ⅲ相試験のレバミピド点眼液の用量を後期第Ⅱ相試験の結果に基づき2%とし、対照薬を0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液にする。
- 長期投与試験で投与期間52週、症例数を100例程度とする。
- 計画中の第Ⅲ相検証試験及び長期投与試験において期待されるような結果が得られた場合には、既に終了した試験を含む臨床データパッケージで承認申請する。

1.5.2.5.5 第Ⅲ相検証試験（037E-■001）

ドライアイ患者188例に2%レバミピド点眼液を1日4回、4週間点眼、あるいは、0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液（ヒアレインミニ点眼液0.1%）を1日6回、4週間点眼した（20■年■月～20■年■月）。

主要有効性評価は他覚所見のフルオレセイン角膜染色及びリサミンググリーン結膜染色をスコア化し、点眼終了時の点眼開始時からの変化量（LOCF）とし、フルオレセイン角膜染色で非劣性、リサミンググリーン結膜染色で優越性の検証を行った。

フルオレセイン角膜染色での2%レバミピド点眼群と0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群との点眼終了時の変化量（LOCF）の差の95%両側信頼区間の上限は-0.24であり非劣性マージンの0.4

を下回っていたことから、2%レバミピド点眼液は、0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液に対して統計的に非劣性であることが検証された。また、リサミンググリーン結膜染色の点眼終了時の変化量（LOCF）では、2%レバミピド点眼群は0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群と比較し有意な改善が認められ、優越性が検証された。更に、2%レバミピド点眼群は0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群と比較し、フルオレセイン角膜染色、ドライアイ関連眼症状の異物感及び眼痛で有意な改善が認められ、ドライアイ関連眼症状の乾燥感、羞明及び霧視の変化量の平均値では、0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群を上回った。患者の印象でも2%レバミピド点眼群は0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群と比較し有意に優っていた。

また、シェーグレン症候群患者において、フルオレセイン角膜染色スコア及びリサミンググリーン結膜染色スコアの点眼終了時の変化量（LOCF）は、両点眼群に有意な差はみられなかったものの、その平均値は、2%レバミピド点眼群が0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群を上回った。

治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は認められなかった。因果関係を否定できない有害事象の発現頻度は、2%レバミピド点眼群及び0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群でそれぞれ16.1%（15/93例）及び4.2%（4/95例）であった。最も発現頻度の高い因果関係を否定できない有害事象は味覚異常（苦味）であり、この発現頻度は2%レバミピド点眼群9.7%（9/93例）であり、0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群95例ではみられなかった。2%レバミピド点眼群で発現した味覚異常（苦味）は、すべて軽度で処置なく回復した。眼障害の因果関係を否定できない有害事象の発現頻度は2%レバミピド点眼群及び0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群でそれぞれ4.3%（4/93例）及び3.2%（3/95例）であったが、すべての事象は適切な処置あるいは処置なく回復した。これらのことから、レバミピド点眼液の安全性は臨床上市に問題ないと判断した。

1.5.2.5.6 長期投与試験（037E-002）

ドライアイ患者154例に2%レバミピド点眼液を1日4回、52週間点眼する試験を実施した（2019年11月～2020年11月）。

ドライアイ患者154例が登録され、シェーグレン症候群患者26例、スティーブンス・ジョンソン症候群患者5例が含まれている。フルオレセイン角膜染色、リサミンググリーン結膜染色及び涙液層破壊時間において、2週後で改善が認められ、52週まで維持した。また、ドライアイ関連眼症状（異物感、乾燥感、羞明、眼痛及び霧視）においても、2週後で改善が認められ、52週まで維持した。

治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は認められなかった。因果関係を否定できない有害事象の発現頻度は、23.4%（36/154例）であり、最も発現頻度の高い因果関係を否定できない有害事象は13.6%（21例）発現した味覚異常（苦味）であった。眼障害の因果関係を否定できない有害事象の発現頻度は13.0%（20/154例）であり、2事象（視力低下及び潰瘍性角膜炎）は中等度であったが、他のすべての事象は軽度であった。本試験で組み入れられた、スティーブンス・ジョンソン症候群患者5例のうち1例に重篤な有害事象（外科的血管シャント）がみられたが、治験薬との因果関係は否定された。また、本治験で組み入れられた、シェーグレン症候群患者26例のうち7例が有害事象（霧視、眼の異常感、眼内異物、味覚異常、結膜炎、眼脂及び網膜静脈閉塞）により治験薬の投与は中止に至ったが、眼内異物及び網膜静脈閉塞は中等度、それ以外の5事象は軽度であった。網膜静脈閉塞は未回復であったが、治験薬との因果関係は否定

され、他の事象はすべて、適切な処置あるいは処置なく回復した。これらのことから、52 週間のレバミピド点眼液の投与では、安全性は臨床上特に問題ないと判断した。

1.5.3 レバミピド点眼液の特徴及び有用性

1.5.3.1 レバミピドの特徴（非臨床試験）

(1) ムチン産生促進作用を有する。

レバミピド点眼液はウサギ正常眼及び眼ムチン減少モデルにおいて角膜及び結膜ムチンを増加させた（2.6.2.2.2）。また、角膜上皮細胞からの遊離型ムチンと膜結合型ムチンの産生を促進し、MUC1 及び MUC4 のムチン遺伝子発現を増加させた（2.6.2.2.1）。

(2) ゴブレット細胞増加作用を有する。

レバミピド点眼液はウサギ正常眼において結膜ゴブレット細胞を増加させた（2.6.2.2.3）。

(3) 角膜上皮障害を予防し、角膜及び結膜上皮障害を改善する。

レバミピド点眼液は送風による角膜乾燥モデルにおいて角膜上皮障害の発現を抑制した（2.6.2.2.4）。

レバミピド点眼液はウサギ眼ムチン減少モデルにおいて角膜及び結膜上皮障害と角膜バリア機能を改善した（2.6.2.2.4）。

1.5.3.2 レバミピド点眼液の特徴及び有用性（臨床試験）

(1) 角膜及び結膜上皮障害を改善する。

角膜上皮障害の指標であるフルオレセイン角膜染色で、2%レバミピド点眼群はプラセボ点眼群と比較し有意な改善が認められた（表 1.5.3-1, 2.7.3.2.1.2）。また、2%レバミピド点眼群の 0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群に対する非劣性が検証され、更に、副次的解析で、2%レバミピド点眼群は 0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群と比較して改善した（2.7.3.2.1.3）。

結膜上皮障害の指標であるリサミングリーン結膜染色でも、2%レバミピド点眼群はプラセボ点眼群と比較し有意な改善が認められ、また、2%レバミピド点眼群は 0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群と比較して有意に改善した（2.7.3.2.1.2 及び 2.7.3.2.1.3）。

(2) 自覚症状を改善する。

ドライアイ関連眼症状（異物感、乾燥感、羞明、眼痛及び霧視）で、2%レバミピド点眼群はプラセボ点眼群と比較し 5 項目すべてで有意な改善が認められ、更に、ドライアイ関連眼症状の異物感と眼痛で、2%レバミピド点眼群は 0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群と比較して改善した（2.7.3.2.1.2 及び 2.7.3.2.1.3）。

また、患者の印象で、2%レバミピド点眼群は 0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群と比較して優っていた（2.7.3.2.1.3）。

(3) 有効性は 52 週まで維持する。

2%レバミピド点眼液の角膜・結膜上皮障害及び自覚症状の改善効果は、点眼開始後 2 週より認められ 52 週まで維持した (2.7.3.2.1.4)。

(4) ベンザルコニウム塩化物を含有していない。

眼表面のバリア機能が低下しているドライアイ患者に対しては、点眼液の多くに保存剤として含有されているベンザルコニウム塩化物は、角膜や結膜に障害を与えると報告されている^{14,15,16}。ドライアイ患者は、長期にわたって点眼治療するケースも多く、ベンザルコニウム塩化物の投与を可能な限り避けることが望ましい。製剤的な特徴として、レバミピド点眼液はベンザルコニウム塩化物を含有していない。

表 1.5.3-1 レバミピド点眼液の有効性

評価項目		後期第Ⅱ相試験			第Ⅲ相検証試験		
		プラセボ群	2%レバミピド群	p 値	0.1% HA 群	2%レバミピド群	p 値
フルオレセイン 角膜染色		-1.8 ± 0.2 (103)	-3.7 ± 0.2 (102)	<0.001	-2.9 ± 0.2 (95)	-3.7 ± 0.3 (93)	0.006
リサミンググリーン結 膜染色		-1.9 ± 0.3 (103)	-4.5 ± 0.3 (102)	<0.001	-2.4 ± 0.3 (95)	-4.5 ± 0.3 (93)	<0.001
シルマーテスト		0.5 ± 0.2 (103)	0.9 ± 0.3 (102)	0.587	1.0 ± 0.3 (95)	0.5 ± 0.2 (93)	0.229
涙液層破壊時間		0.19 ± 0.19 (103)	0.74 ± 0.17 (102)	0.028	0.58 ± 0.12 (95)	0.80 ± 0.13 (93)	0.218
ドライアイ 関連眼症状	異物感	-0.8 ± 0.1 (79)	-1.3 ± 0.1 (68)	0.001	-1.0 ± 0.1 (68)	-1.4 ± 0.1 (69)	0.004
	乾燥感	-0.8 ± 0.1 (93)	-1.4 ± 0.1 (98)	<0.001	-1.2 ± 0.1 (87)	-1.4 ± 0.1 (76)	0.139
	羞明	-0.6 ± 0.1 (58)	-1.0 ± 0.1 (55)	0.025	-0.8 ± 0.1 (53)	-1.1 ± 0.1 (62)	0.127
	眼痛	-0.6 ± 0.1 (46)	-1.4 ± 0.1 (48)	<0.001	-1.0 ± 0.1 (58)	-1.5 ± 0.1 (50)	0.014
	霧視	-0.5 ± 0.1 (55)	-1.0 ± 0.1 (54)	0.009	-0.9 ± 0.1 (55)	-1.1 ± 0.1 (53)	0.242
患者の印象				<0.001			<0.001
とても良くなった		6 (5.8)	21 (20.6)		10 (10.5)	23 (24.7)	
良くなった		23 (22.3)	35 (34.3)		23 (24.2)	37 (39.8)	
少し良くなった		22 (21.4)	32 (31.4)		34 (35.8)	26 (28.0)	
変わらない		51 (49.5)	14 (13.7)		27 (28.4)	7 (7.5)	
少し悪くなった		0 (0.0)	0 (0.0)		1 (1.1)	0 (0.0)	
悪くなった		1 (1.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	
とても悪くなった		0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	

点眼終了時の変化量 (LOCF) の平均値 ± 標準誤差 (例数)、患者の印象は例数 (%)

検定：後期第Ⅱ相試験はプラセボに対して Dunnett's t-test, 第Ⅲ相検証試験は 0.1% HA に対して t-test (ただし、患者の印象は Wilcoxon test), HA：ヒアルロン酸ナトリウム <表 2.5.4-15 より作成>

1.5.3.3 レバミピド点眼液の治療上の位置付け

現在ドライアイの薬物治療には、角結膜上皮障害に対する適応を唯一有するヒアルロン酸ナトリウム点眼液が汎用されている。ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の主作用は保水効果であるが、その効果は 15 分程度と短く、涙液量が極めて少ない場合に点眼するとヒアルロン酸ナトリウムが眼表面の少ない水分を吸収して、ドライアイがかえって悪くなる例がある¹²。ヒアルロン酸ナトリウム点眼液は、角膜上皮障害を改善する効果は認められているが、結膜上皮障害の改善は認められていない¹³。このように、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液の効果は十分とはいえない。

ドライアイではムチンの役割が重要視されており、ドライアイ患者の角膜及び結膜で産生されるムチンを増加させることにより涙液の安定化を図り、角膜・結膜上皮障害及び自覚症状を改善する新たなドライアイ治療薬となる可能性が期待されている^{20,21,22}。

レバミピド点眼液は、ウサギ正常眼及び眼ムチン減少モデルにおいて角膜及び結膜ムチンを増加させた。また、角膜上皮細胞からの遊離型ムチンと膜結合型ムチンの産生を促進し、MUC1 及び MUC4 のムチン遺伝子発現を増加させた。更に、レバミピド点眼液はウサギ正常眼において結膜ゴブレット細胞を増加させた。これらのことから、レバミピド点眼液の角膜及び結膜ムチン産生促進作用により、涙液を安定化させ、角膜及び結膜上皮障害を改善する新たなドライアイ治療薬となると考えられた。実際、後期第Ⅱ相試験（037E-001）で、涙液の安定性の指標である涙液層破壊時間において、2%レバミピド点眼群は、プラセボ点眼群と比較して改善を示し、ドライアイの不安定な涙液状態を改善した。

第Ⅲ相検証試験（037E-001）では、ドライアイ患者を対象に、2%レバミピド点眼液を1日4回4週間、0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を1日6回4週間点眼し、2%レバミピド点眼液の有効性について、0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液と比較した。2%レバミピド点眼群は0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群と比較し、フルオレセイン角膜染色で非劣性が、リサミンググリーン結膜染色で優越性が検証され、フルオレセイン角膜染色で、2%レバミピド点眼群は0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群と比較して有意な改善が認められた。ドライアイ関連眼症状の異物感と眼痛で、2%レバミピド点眼群は0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群と比較して改善し、乾燥感、羞明及び霧視の変化量の平均値では、0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群を上回った。また、患者の印象で、2%レバミピド点眼群は0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群と比較して優っていた。

ジクアホソルナトリウム点眼液（参天製薬）は、その審査報告書によればドライアイ患者を対象とした第Ⅲ相試験で、自覚症状の有意な改善は示されていない。

2%レバミピド点眼液の長期間の投与では、角膜・結膜上皮障害及び自覚症状の改善効果は、点眼開始後2週より認められ52週まで維持した。

一方、安全性については、国内の臨床試験で、レバミピド点眼群に因果関係が否定されない死亡を含む重篤な有害事象は発現しておらず、レバミピド点眼液に安全性上特に問題はないと考えた。

これらのことから、レバミピド点眼液は、レバミピドのムチン産生促進作用により、ドライアイ患者の角膜・結膜上皮障害と自覚症状に対して効果があり、この効果は、ヒアルロン酸ナトリウム点眼液よりも優っており、更にベンザルコニウム塩化物を含有していない製剤であることから、ドライアイの治療薬として、第一選択薬になると考えられる。

1.5.4 参考文献

- 1 島崎潤. 2006年ドライアイ診断基準. あたらしい眼科. 2007; 24: 181-4. (資料番号 5.4.1-16)

- 2 Argueso P, Balaram M, Spurr-Michaud S, Keutmann HT, Dana MR, Gipson IK. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43: 1004-11. (資料番号 4.3-7, 5.4.1-4)
- 3 Ralph RA. Conjunctival goblet cell density in normal subjects and in dry eye syndromes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1975; 14: 299-302. (資料番号 4.3-8, 5.4.1-5)
- 4 Hayashi Y, Kao WW, Kohno N, Nishihara-Hayashi M, Shiraishi A, Uno T, et al. Expression patterns of sialylated epitope recognized by KL-6 monoclonal antibody in ocular surface epithelium of normals and dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45: 2212-7. (資料番号 4.3-9, 5.4.1-6)
- 5 Nakamura Y, Yokoi N, Tokushige H, Kinoshita S. Sialic acid in human tear fluid decreases in dry eye. *Jpn J Ophthalmol.* 2004; 48: 519-23. (資料番号 4.3-10, 5.4.1-7)
- 6 Pisella PJ, Malet F, Lejeune S, Brignole F, Debbasch C, Bara J, et al. Ocular surface changes induced by contact lens wear. *Cornea.* 2001; 20: 820-5. (資料番号 4.3-11, 5.4.1-8)
- 7 番裕美子, 島崎潤. ドライアイ 定義, 病型, 診断基準. 眼科インストラクションコース. 2008 ; 16 : 52-5. (資料番号 4.3-6, 5.4.1-2)
- 8 The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop(2007). *Ocul Sur.* 2007; 5: 93-107. (資料番号 5.4.1-9)
- 9 海道美奈子. 新しい視力計：実用視力の原理と測定方法. あたらしい眼科. 2007 ; 24 : 401-8 (資料番号 5.4.1-10)
- 10 石田玲子. 視機能から見たドライアイ. *Frontiers in Dry Eye.* 2008 ; 3 : 39-42. (資料番号 5.4.1-11)
- 11 福田昌彦, 下村嘉一. 人工涙液. ドライアイ研究会経編. ドライアイ診療 PPP. 東京：メジカルビュー社. 2002 ; 194-7. (資料番号 5.4.1-17)
- 12 高静花, 渡辺仁. ドライアイ点眼治療のコツ. あたらしい眼科. 2003 ; 20 : 17-22. (資料番号 5.4.1-18)
- 13 Shimmura S, Ono M, Shinozaki K, Toda I, Takamura E, Mashima Y, et al. Sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eyes. *Br J Ophthalmol.* 1995; 79: 1007-11. (資料番号 5.4.1-19)
- 14 Burstein NL. The effects of topical drugs and preservatives on the tears and corneal epithelium in dry eye. *Trans. Ophthalmol. Soc. UK.* 1985; 104: 402-9. (資料番号 5.4.1-20)
- 15 Tripathi BJ, Tripathi RC, Kolli SP. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives on human corneal epithelium. *Lens & Eye Toxicity Res.* 1992; 9: 361-75. (資料番号 5.4.1-21)
- 16 De Saint Jean M, Brignole F, Bringuier AF, Bauchet A, Feldmann G, Baudouin C. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40: 619-30. (資料番号 5.4.1-22)
- 17 濱野孝. ドライアイの治療 2. 外科的治療. 月刊眼科診療プラクティス. 1998 ; 41 : 94-5. (資料番号 5.4.1-23)
- 18 Sugita J, Yokoi N, Fullwood NJ, Quantock AJ, Takada Y, Nakamura Y, et al. The detection of bacteria and bacterial biofilms in punctal plug holes. *Cornea.* 2001; 20: 362-5. (資料番号 5.4.1-24)
- 19 楊浩勇, 佐竹良之, 小野眞史, 藤島浩, 島崎潤, 坪田一男. ドライアイに対する恒久的涙点閉鎖術. 眼紀. 1995 ; 46 : 683-6. (資料番号 5.4.1-25)
- 20 横井則彦. ドライアイ. あたらしい眼科. 2008 ; 25 : 291-6. (資料番号 5.4.1-12)
- 21 渡辺仁. DRY EYE の現状. 月刊眼科診療プラクティス. 1998 ; 41 : 2-5. (資料番号 5.4.1-26)
- 22 中村雅胤. ドライアイ研究の最前線. 日薬理誌. 2010 ; 135 : 138-41. (資料番号 5.4.1-27)

- 23 ムコスタ錠 100 mg, ムコスタ顆粒 20% 添付文書, 2009 年 12 月改訂, 大塚製薬. (資料番号 5.4.1-28)

1.6 外国における使用状況等に関する資料

レバミピドの錠剤は、大韓民国（1993 年）、中華人民共和国、フィリピン、タイ及びインドネシア（2003 年）、カンボジア（2005 年）、ベトナム及びエジプト（2006 年）、マレーシア（2008 年）で販売されている。

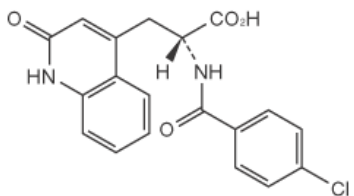
レバミピドの点眼液は国内、海外とも承認を取得していないが、米国において 20 年 月より臨床試験が開始されており、現在も継続中である（20 年 月現在）。

1.7 同種同効品一覧表

本邦において、本剤と同じドライアイを効能・効果とする医薬品は、ジクアホソルナトリウム（ジクアス点眼液 3%，参天製薬）のみである。また、他に類似の効能・効果を有する医薬品として、精製ヒアルロン酸ナトリウム（ヒアレイン[®]点眼液 0.1%，ヒアレイン[®]点眼液 0.3%，ヒアレイン[®]ミニ点眼液 0.1%，ヒアレイン[®]ミニ点眼液 0.3%，参天製薬 等）がある。

同種同効品一覧表を表 1.7-1～表 1.7-3 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表（1）

一般的名称	レバミピド		
販売名	ムコスタ点眼液 UD2%		
会社名	大塚製薬株式会社		
承認年月日	—		
再評価年月	—		
再審査年月	—		
規制区分	—		
化学構造式	 及び鏡像異性体		
剤型・含量	1 mL 中にレバミピド 20 mg を含有する白色の水性懸濁点眼剤		
効能又は効果	ドライアイ		
用法及び用量	通常，1 回 1 滴，1 日 4 回点眼する。		
禁忌	[禁忌（次の患者には投与しないこと）] 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者		
使用上の注意	1. 重要な基本的注意 本剤の点眼後，一時的に目がかすむことがあるので，機械類の操作や自動車等の運転には注意させること。 2. 副作用 国内臨床試験において，安全性解析対象症例 670 例中 163 例（24.3%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は，苦味 105 例（15.7%），眼刺激感 17 例（2.5%），眼痒 15 例（2.2%），霧視 8 例（1.2%）等であった		
	頻度 種類	5%以上	0.1～5%未満
	過敏症		発疹，蕁麻疹
	眼		眼脂，眼の充血，眼痛，異物感，刺激感，霧視，不快感，流涙増加，痒痒，眼瞼炎，眼瞼浮腫，結膜炎，乾燥感，角膜障害（角膜炎，潰瘍性角膜炎等），視神経乳頭出血，視力障害（視力低下等），複視，涙道閉塞
	消化器	苦味	胃部不快感，悪心，嘔吐，食欲不振，口渇，舌炎，舌変色
	その他		AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，γ-GTP 上昇，コレステロール上昇，LDH 上昇，白血球減少，カリウム上昇，BUN 上昇，尿糖陽性，気管支炎，副鼻腔炎，鼻炎，歯肉膿瘍，浮動性めまい，頭痛

使用上の注意	3. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用の発現に注意すること。 4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット：経口）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕 5. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。） 6. 適用上の注意 (1) 投与経路：点眼用にのみ使用すること。 (2) 薬剤交付時：次のことを患者に指導すること。 1) 本剤は懸濁液のため、使用の際には、薬剤を分散させるために、点眼容器の下部を持ち丸くふくらんだ部分をしっかりとはじくこと。 2) 点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。 3) 点眼後、閉瞼して1～5分間涙嚢部を圧迫した後開瞼すること。 4) 眼周囲等に流出した液は拭きとること。 5) 二次汚染防止の保存剤を含有しない、1回使い捨ての無菌ディスポーザブルタイプの製剤であるので、使用後の残液は廃棄すること。 6) 他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼すること。 7) 点眼口を下向きにして保管しないこと。 8) 本剤の有効成分はソフトコンタクトレンズに吸着することがあるので、目に違和感を感じたときは眼科医に相談すること。
備考	添付文書（案），2011年8月作成

表 1.7-2 同種同効品一覧表（2）

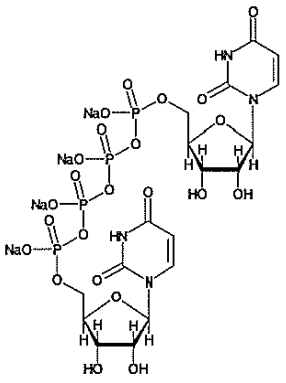
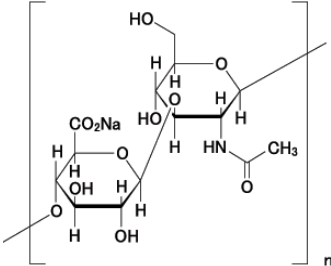
一般的名称	ジクアホソルナトリウム												
販売名	ジクアス点眼液 3%												
会社名	参天製薬株式会社												
承認年月日	2010 年 4 月 16 日												
再評価年月	—												
再審査年月	—												
規制区分	—												
化学構造式													
剤型・含量	1 mL 中にジクアホソルナトリウム 30 mg を含有する水性点眼剤												
効能又は効果	ドライアイ												
効能又は効果に関連する使用上の注意	涙液異常に伴う角結膜上皮障害が認められ、ドライアイと診断された患者に使用すること。												
用法及び用量	通常、1 回 1 滴、1 日 6 回点眼する。												
禁忌	〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者												
使用上の注意	1. 副作用 総症例 655 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められたのは 155 例（23.7%）であった。主な副作用は、眼刺激感 44 件（6.7%）、眼脂 31 件（4.7%）、結膜充血 24 件（3.7%）、眼痛 18 件（2.7%）、眼そう痒感 16 件（2.4%）、異物感 14 件（2.1%）、眼不快感 7 件（1.1%）等であった。（承認時） 副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <table><tr><th>頻度 種類</th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>眼瞼炎</td></tr><tr><td>眼</td><td>刺激感</td><td>眼脂、結膜充血、眼痛、そう痒感、異物感、不快感、結膜下出血、眼の異常感（乾燥感、違和感、ねばつき感）、霧視、羞明、流涙</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>頭痛、好酸球増加、ALT（GPT）上昇</td></tr></table> 2. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 3. 適用上の注意 1) 投与経路：点眼時にのみ使用すること。 2) 投与時： (1) 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意するよう指導すること。 (2) 他の点眼液と併用する場合には、少なくとも 5 分間以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。 (3) 含水性ソフトコンタクトレンズ装着時の点眼は避けるよう指導すること。〔本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着されることがある。〕	頻度 種類	5%以上	0.1～5%未満	過敏症		眼瞼炎	眼	刺激感	眼脂、結膜充血、眼痛、そう痒感、異物感、不快感、結膜下出血、眼の異常感（乾燥感、違和感、ねばつき感）、霧視、羞明、流涙	その他		頭痛、好酸球増加、ALT（GPT）上昇
頻度 種類	5%以上	0.1～5%未満											
過敏症		眼瞼炎											
眼	刺激感	眼脂、結膜充血、眼痛、そう痒感、異物感、不快感、結膜下出血、眼の異常感（乾燥感、違和感、ねばつき感）、霧視、羞明、流涙											
その他		頭痛、好酸球増加、ALT（GPT）上昇											
備考	添付文書、2010 年 4 月作成												

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	精製ヒアルロン酸ナトリウム									
販売名	ヒアレイン [®] 点眼液 0.1%, ヒアレイン [®] 点眼液 0.3%, ヒアレイン [®] ミニ点眼液 0.1%, ヒアレイン [®] ミニ点眼液 0.3%									
会社名	参天製薬株式会社									
承認年月日	1995 年 1 月 20 日 (ヒアレイン [®] 点眼液 0.3%のみ 2010 年 7 月 15 日)									
再評価年月	—									
再審査年月	2003 年 3 月 26 日									
規制区分	該当しない									
化学構造式										
剤型・含量	1 mL 中に精製ヒアルロン酸ナトリウム 1 mg 又は 3 mg を含有する水性点眼剤									
効能又は効果	下記疾患に伴う角結膜上皮障害 ・シェーグレン症候群, スティーブンス・ジョンソン症候群, 眼球乾燥症候群 (ドライアイ) 等の内因性疾患 ・術後, 薬剤性, 外傷, コンタクトレンズ装用等による外因性疾患 (ヒアレインミニ点眼液 0.1%, ヒアレインミニ点眼液 0.3%の保険請求については, シェーグレン症候群又はスティーブンス・ジョンソン症候群に伴う角結膜上皮障害に限る)									
用法及び用量	1 回 1 滴, 1 日 5〜6 回点眼し, 症状により適宜増減する。なお, 通常は 0.1%製剤を投与し, 重症疾患等で効果不十分の場合には, 0.3%製剤を投与する。									
使用上の注意	1. 副作用 承認時迄の調査及び使用成績調査の総症例 4,208 例中, 副作用が認められたのは 74 例 (1.76%) であった。主な副作用は眼瞼そう痒感 19 件 (0.45%), 眼刺激感 15 件 (0.36%), 結膜充血 10 件 (0.24%), 眼瞼炎 7 件 (0.17%) 等であった。(再審査終了時) 副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <table border="1" data-bbox="379 1305 1244 1471"><tr><th>頻度 種類</th><th>0.1〜5%未満</th><th>0.1%未満</th></tr><tr><td>過敏症</td><td>眼瞼炎, 眼瞼皮膚炎</td><td></td></tr><tr><td>眼</td><td>そう痒感, 刺激感, 結膜炎, 結膜充血, びまん性表層角膜炎等の角膜障害, 異物感</td><td>眼脂, 眼痛</td></tr></table> 2. 適用上の注意 1) 投与経路: 点眼用により使用すること。 2) 投与时: (1) 薬液汚染防止のため, 点眼のとき, 容器の先端が直接目に触れないように注意するよう指導すること。 (2) 使用の際は, 最初の 1〜2 滴は点眼せずに捨てるよう指導すること (開封時の容器破片除去のため)。(ヒアレインミニ点眼液 0.1%, ヒアレインミニ点眼液 0.3%のみ) (3) 開封後は 1 回きりの使用とするよう指導すること。(ヒアレインミニ点眼液 0.1%, ヒアレインミニ点眼液 0.3%のみ) (4) ソフトコンタクトレンズを装用したまま使用しないよう指導すること。(ヒアレイン点眼液 0.1%, ヒアレイン点眼液 0.3%のみ)	頻度 種類	0.1〜5%未満	0.1%未満	過敏症	眼瞼炎, 眼瞼皮膚炎		眼	そう痒感, 刺激感, 結膜炎, 結膜充血, びまん性表層角膜炎等の角膜障害, 異物感	眼脂, 眼痛
頻度 種類	0.1〜5%未満	0.1%未満								
過敏症	眼瞼炎, 眼瞼皮膚炎									
眼	そう痒感, 刺激感, 結膜炎, 結膜充血, びまん性表層角膜炎等の角膜障害, 異物感	眼脂, 眼痛								
備考	添付文書, 2010 年 7 月改訂									



ムコスタ点眼液UD2%

レバミピド懸濁点眼液

Mucosta® ophthalmic suspension UD2%

承認番号

薬価収載

販売開始

XX00X0X00

貯 法：室温保存(アルミピロー開封後は遮光して保存すること。
点眼口を上向きにして保管すること。)

使用期限：製造後3年(外箱等に表示)

〔禁 忌 (次の患者には投与しないこと)〕
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
ムコスタ点眼液 UD2%	1mL中 レバミピド20mg	ポリビニルアルコール(部分けん化物)、クエン酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム(等張化剤)、塩化カリウム(等張化剤)、塩酸(pH調整剤)、水酸化ナトリウム(pH調整剤)、精製水

2. 製剤の性状

本剤は白色の水性懸濁点眼剤で、無菌製剤である。

pH：5.5～6.5

浸透圧比：0.9～1.1(生理食塩液に対する比)

〔効能・効果〕

ドライアイ

《効能・効果に関連する使用上の注意》

涙液異常に伴う角結膜上皮障害が認められ、ドライアイと診断された患者に使用すること。

〔用法・用量〕

通常、1回1滴、1日4回点眼する。

〔使用上の注意〕

1. 重要な基本的注意

本剤の点眼後、一時的に目がかすむことがあるので、機械類の操作や自動車等の運転には注意させること。

2. 副作用

国内臨床試験において、安全性解析対象症例670例中163例(24.3%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、苦味105例(15.7%)、眼刺激感17例(2.5%)、眼痒痒15例(2.2%)、霧視8例(1.2%)等であった。

種類/頻度	5%以上	0.1～5%未満
過敏症		発疹、蕁麻疹
眼		眼脂、眼の充血、眼痛、異物感、刺激感、霧視、不快感、流涙増加、痒痒、眼瞼炎、眼瞼浮腫、結膜炎、乾燥感、角膜障害(角膜炎、潰瘍性角膜炎等)、視神経乳頭出血、視力障害(視力低下等)、複視、涙道閉塞
消化器	苦味	胃部不快感、悪心、嘔吐、食欲不振、口渇、舌炎、舌変色
その他		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、コレステロール上昇、LDH上昇、白血球減少、カリウム上昇、BUN上昇、尿糖陽性、気管炎、副鼻腔炎、鼻炎、歯肉膿瘍、浮動性めまい、頭痛

3. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用の発現に注意すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット：経口)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

5. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

6. 適用上の注意

- (1)投与経路：点眼用により使用すること。
- (2)薬剤交付時：次のことを患者に指導すること。
 - 1)本剤は懸濁液のため、使用の際には、薬剤を分散させるために、点眼容器の下部を持ち丸くふくらんだ部分をしっかりとはじくこと。
 - 2)点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
 - 3)点眼後、閉瞼して1～5分間涙嚢部を圧迫した後開瞼すること。
 - 4)眼周囲等に流出した液は拭きとること。
 - 5)二次汚染防止の保存剤を含有しない、1回使い捨ての無菌ディスポーザブルタイプの製剤であるので、使用後の残液は廃棄すること。
 - 6)他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも5分以上の間隔をあけて点眼すること。
 - 7)点眼口を下向きにして保管しないこと。
 - 8)本剤の有効成分はソフトコンタクトレンズに吸着することがあるので、目に違和感を感じたときは眼科医に相談すること。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

健康成人に2%レバミピド点眼液を両眼に単回点眼したときの血漿中薬物動態パラメータを示す¹⁾(表1)。

表1 単回点眼後の血漿中薬物動態パラメータ

t _{max} (時間)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (時間)	AUC _{24h} (ng・h/mL)
6例	6例	4例	6例
1.50(1.0～4.0)	0.79±0.48	11.34±4.76	5.55±2.39

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値(範囲)

健康成人に2%レバミピド点眼液を両眼に1日4回、14日間反復点眼したとき、1日目の1日4回点眼後の最高血漿中濃度は約2.2ng/mL、14日間反復点眼後の最高血漿中濃度は約1.7ng/mLであった。14日間反復点眼後で血漿中レバミピド濃度の上昇は認められなかった²⁾。

2. 動物における眼組織移行

(参考：ウサギ)

ウサギに1%¹⁴C-レバミピド点眼液を単回点眼したとき、点眼15分後には角膜、結膜及び瞬膜に高い放射能が認められた³⁾。

3. 代謝

レバミピドの代謝物である8位水酸化体は、ヒト肝代謝酵素CYP3A4により生成した⁴⁾。

4. 排泄

健康成人に2%レバミピド点眼液を両眼に単回点眼したときのレバミピドの尿中排泄率は、3.95%であった¹⁾。

〔臨床成績〕

1. 後期第Ⅱ相試験（プラセボ点眼液対照無作為化二重盲検群間比較試験）

ドライアイ患者を対象とした後期第Ⅱ相試験において、本剤（シェーグレン症候群患者14例を含む102例）は、プラセボ点眼液（対照薬、シェーグレン症候群患者17例を含む103例）に比較して、角膜におけるフルオレセイン染色スコア^注及び結膜におけるリサミンググリーン染色スコア^注を有意に低下させた⁵⁾（表2）。

表2 後期第Ⅱ相試験の成績

	プラセボ	本剤
フルオレセイン角膜染色	-1.8±0.2(103)	-3.7±0.2(102)
	-1.9(-2.51 ~ -1.31) ***	
リサミンググリーン結膜染色	-1.9±0.3(103)	-4.5±0.3(102)
	-2.6(-3.42 ~ -1.80) ***	

上段は4週後又は中止時の変化量の平均値±標準誤差（例数）

下段は群間差（95%信頼区間）

***：p<0.001、Dunnett's t-test

2. 第Ⅲ相検証試験（0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液対照無作為化群間比較試験）

ドライアイ患者を対象に、0.1%精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を対照薬とした第Ⅲ相検証試験において、本剤（シェーグレン症候群患者17例を含む93例）と対照薬（シェーグレン症候群患者17例を含む95例）の角膜におけるフルオレセイン染色スコア^注で非劣性（群間差の95%信頼区間の上限-0.24は、非劣性マージン0.4を下回った）を示し（表3、図1）、結膜におけるリサミンググリーン染色スコア^注で優越性を示した⁶⁾（図2）。

表3 フルオレセイン角膜染色の非劣性の解析

	対照薬	本剤
4週後又は中止時の変化量の平均値±標準誤差（例数）	-2.9±0.2(95)	-3.7±0.3(93)
群間差（95%信頼区間）	-0.9（-1.47 ~ -0.24）	

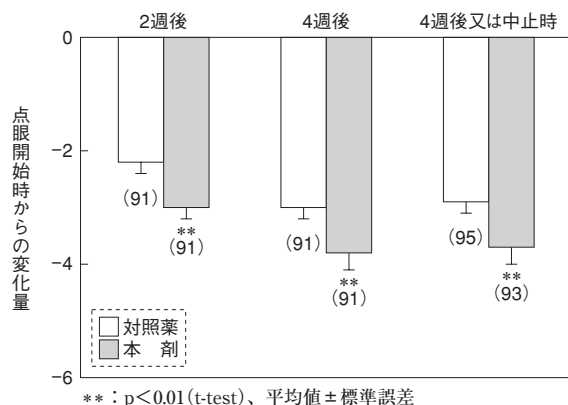


図1 フルオレセイン角膜染色スコアの変化量

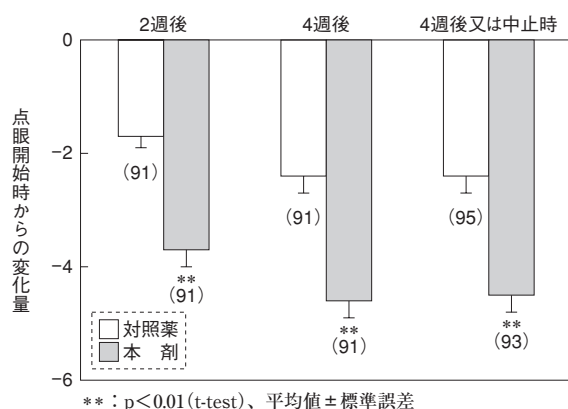


図2 リサミンググリーン結膜染色スコアの変化量

3. 長期投与試験（第Ⅲ相試験）

ドライアイ患者（シェーグレン症候群患者26例、ステューブンス・ジョンソン症候群患者5例を含む154例）を対象にした長期投与試験において、本剤投与群の角膜におけるフルオレセイン染色スコア^注及び結膜におけるリサミンググリーン染色スコア^注は、点眼開始2週後より低下を示し、その効果は52週後まで維持された⁷⁾。

注 臨床試験でのスコアリング方法

・フルオレセイン角膜染色：

角膜を上側、中央、下側、鼻側及び耳側に5分画し、それぞれ0点から3点で角膜障害の程度をスコア化し、合計15点満点として評価した。

・リサミンググリーン結膜染色：

結膜を耳側、上耳側、下耳側、鼻側、上鼻側及び下鼻側に6分画し、それぞれ0点から3点で結膜障害の程度をスコア化し、合計18点満点として評価した。

〔薬効薬理〕

1. 薬理作用

(1) 結膜ムチン産生促進作用

レバミピド点眼液を正常あるいは眼ムチン減少モデルのウサギに反復点眼したところ、用量依存的に結膜組織ムチン量は増加した^{8, 9)}。

(2) 角膜ムチン産生促進作用

1%レバミピド点眼液を正常あるいは眼ムチン減少モデルのウサギに反復点眼したところ、角膜組織ムチン量は増加した^{9, 10)}。

(3) 角結膜上皮障害改善作用

1%レバミピド点眼液を眼ムチン減少モデルのウサギに反復点眼したところ、角膜及び結膜上皮障害は改善した⁹⁾。

2. 作用機序

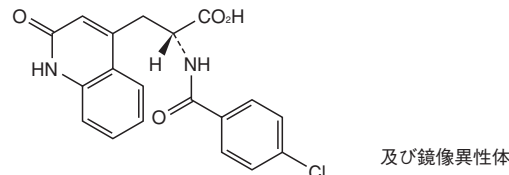
レバミピドは、角膜上皮細胞のムチン遺伝子発現を亢進し、細胞内及び培養上清中のムチン量を増加させた^{11, 12)}。また、角膜上皮細胞の増殖を促進し、結膜ゴブレット細胞数を増加させた^{13, 14)}。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：レバミピド〔Rebamipide(JAN)〕

化学名：(2*RS*)-2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) propanoic acid

構造式：



分子式：C₁₉H₁₅ClN₂O₄

分子量：370.79

性 状：白色の結晶性の粉末であり、味は苦い。*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノール又はエタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

N,N-ジメチルホルムアミド溶液（1→20）は旋光性を示さない。

融点：約291℃（分解）

〔取扱い上の注意〕

本剤は、保管の仕方によっては振り混ぜても粒子が分散しにくくなる場合があるので、点眼口を上向きにして保管すること。

〔包 装〕

ムコスタ点眼液UD2%：0.35 mL×112

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) 東 純一：社内資料（単回点眼試験），2004
- 2) 東 純一：社内資料（反復点眼試験），2005
- 3) 笹辺裕行：社内資料（眼組織への分布試験），2000
- 4) Koyama, N. et al., : Xenobiotica, 32(7), 573-586, 2002
- 5) 佐渡一成：社内資料（後期第Ⅱ相試験），2008
- 6) 川北哲也：社内資料（第Ⅲ相試験），2010

- 7)佐渡一成：社内資料(52週間長期投与試験), 2010
- 8)竹治康広：社内資料(ウサギ眼結膜ムチン増加作用), 1998
- 9)Urashima, H. et al., : Cornea., 23(6), 613-619, 2004
- 10)浦島博樹：社内資料(ウサギ眼角膜ムチン増加作用), 2001
- 11)浦島博樹：社内資料(ムチン遺伝子発現作用), 2005
- 12)浦島博樹：社内資料(ムチン増加作用), 2005
- 13)竹治康広：社内資料(角膜上皮細胞増殖作用), 2000
- 14)竹治康広：社内資料(結膜ゴブレット細胞数増加作用), 1998

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社

信頼性保証本部 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4

品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414



ムコスタ点眼液 UD2%

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（申請書等行政情報及び添付文書に関する情報）

1.8 「効能・効果」，「用法・用量」及び 「使用上の注意」設定根拠

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
1.8 「効能・効果」, 「用法・用量」 及び 「使用上の注意」 設定根拠	3
1.8.1 効能・効果設定根拠	3
1.8.1.1 効能・効果	3
1.8.1.2 設定根拠	3
1.8.2 用法・用量設定根拠	5
1.8.2.1 用法・用量	5
1.8.2.2 設定根拠	5
1.8.3 「使用上の注意」 及び設定根拠	7

1.8 「効能・効果」，「用法・用量」及び「使用上の注意」設定根拠

1.8.1 効能・効果設定根拠

1.8.1.1 効能・効果

〔効能・効果〕 ドライアイ

1.8.1.2 設定根拠

2%レバミピド点眼液のドライアイ患者を対象とした試験の他覚所見及び自覚症状に対する結果を示す。

①他覚所見の改善

後期第Ⅱ相試験（037E-001）では，主要有効性評価項目のフルオレセイン角膜染色で，2%レバミピド点眼群はプラセボ点眼群と比較し有意な改善が認められた（表 1.8.1-1）。副次的有効性評価項目のリサミンググリーン結膜染色で，2%レバミピド点眼群はプラセボ点眼群と比較し有意な改善が認められた。更に，涙液層破壊時間でも，2%レバミピド点眼群はプラセボ点眼群と比較し有意な改善が認められた。

第Ⅲ相検証試験（037E-001）では，2%レバミピド点眼群は 0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群と比較し，フルオレセイン角膜染色で非劣性が，リサミンググリーン結膜染色で優越性が検証された。また，フルオレセイン角膜染色で，2%レバミピド点眼群は 0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群と比較し有意な改善が認められた（表 1.8.1-1）。

なお，後期第Ⅱ相試験（037E-001）と第Ⅲ相検証試験（037E-001）の他覚所見における2%レバミピド点眼液の効果はほぼ同じとなったことから，後期第Ⅱ相試験で認められた2%レバミピド点眼群のプラセボ点眼群に対する有意な効果は，第Ⅲ相検証試験でも再現されたと考えられる。

評価期間が52週間である2%レバミピド点眼液の長期投与試験（037E-002）では，フルオレセイン角膜染色，リサミンググリーン結膜染色及び涙液層破壊時間で，点眼開始2週後で改善が認められ，52週後まで維持した。

②自覚症状の改善

後期第Ⅱ相試験（037E-001）では，ドライアイ関連眼症状（異物感，乾燥感，羞明，眼痛及び霧視）で，2%レバミピド点眼群はプラセボ点眼群と比較し5項目すべてで有意な改善が認められ，患者の印象でもプラセボ点眼群と比較し有意に優っていた（表 1.8.1-1）。

第Ⅲ相検証試験（037E-001）では，ドライアイ関連眼症状の異物感及び眼痛で，2%レバミピド点眼群は0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群と比較し有意な改善が認められ，ドライアイ関連眼症状の乾燥感，羞明及び霧視の変化量の平均値では，0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群を上回った（表 1.8.1-1）。また，患者の印象でも2%レバミピド点眼群は0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群と比較し有意に優っていた。

なお、後期第Ⅱ相試験（037E-001）と第Ⅲ相検証試験（037E-001）の自覚症状における2%レバミピド点眼液の効果はほぼ同じとなったことから、後期第Ⅱ相試験で認められた2%レバミピド点眼群のプラセボ点眼群に対する有意な効果は、第Ⅲ相検証試験でも再現されたと考えられる。

評価期間が52週間である長期投与試験（037E-002）では、ドライアイ関連眼症状（異物感、乾燥感、羞明、眼痛及び霧視）は、2週後で改善が認められ、52週後まで維持した。

これらの試験成績より、2%レバミピド点眼液は、ドライアイの他覚所見及び自覚症状に対し優れた効果を示したため、効能・効果を「ドライアイ」と設定した。

表 1.8.1-1 レバミピド点眼液の有効性

項目		後期第Ⅱ相試験			第Ⅲ相検証試験			
		プラセボ	2%レバミピド	p 値	0.1% HA	2%レバミピド	p 値	
他 覚 所 見	フルオレセイン 角膜染色	-1.8 ± 0.2 (103) -2.19～-1.42	-3.7 ± 0.2 (102) -4.18～-3.25	<0.001	-2.9 ± 0.2 (95) -3.22～-2.51	-3.7 ± 0.3 (93) -4.23～-3.21	0.006	
	リサミングリーン 結膜染色	-1.9 ± 0.3 (103) -2.51～-1.35	-4.5 ± 0.3 (102) -5.11～-3.97	<0.001	-2.4 ± 0.3 (95) -2.93～-1.91	-4.5 ± 0.3 (93) -5.17～-3.86	<0.001	
	シルマーテスト	0.5 ± 0.2 (103) 0.07～1.01	0.9 ± 0.3 (102) 0.29～1.53	0.587	1.0 ± 0.3 (95) 0.39～1.54	0.5 ± 0.2 (93) 0.04～0.99	0.229	
	涙液層破壊時間	0.19 ± 0.19 (103) -0.181～0.562	0.74 ± 0.17 (102) 0.395～1.076	0.028	0.58 ± 0.12 (95) 0.345～0.818	0.80 ± 0.13 (93) 0.536～1.068	0.218	
自 覚 症 状	ドライアイ 関連 眼 症 状	異物感	-0.8 ± 0.1 (79) -0.98～-0.54	-1.3 ± 0.1 (68) -1.54～-1.08	0.001	-1.0 ± 0.1 (68) -1.14～-0.77	-1.4 ± 0.1 (69) -1.63～-1.16	0.004
		乾燥感	-0.8 ± 0.1 (93) -0.98～-0.57	-1.4 ± 0.1 (98) -1.60～-1.17	<0.001	-1.2 ± 0.1 (87) -1.42～-0.99	-1.4 ± 0.1 (76) -1.69～-1.21	0.139
		羞明	-0.6 ± 0.1 (58) -0.76～-0.35	-1.0 ± 0.1 (55) -1.28～-0.72	0.025	-0.8 ± 0.1 (53) -1.08～-0.62	-1.1 ± 0.1 (62) -1.32～-0.87	0.127
		眼痛	-0.6 ± 0.1 (46) -0.85～-0.32	-1.4 ± 0.1 (48) -1.72～-1.16	<0.001	-1.0 ± 0.1 (58) -1.25～-0.72	-1.5 ± 0.1 (50) -1.74～-1.18	0.014
		霧視	-0.5 ± 0.1 (55) -0.73～-0.25	-1.0 ± 0.1 (54) -1.21～-0.72	0.009	-0.9 ± 0.1 (55) -1.14～-0.64	-1.1 ± 0.1 (53) -1.34～-0.85	0.242
	患者の印象			<0.001			<0.001	
	とても良くなった		6 (5.8)	21 (20.6)		10 (10.5)	23 (24.7)	
	良くなった		23 (22.3)	35 (34.3)		23 (24.2)	37 (39.8)	
	少し良くなった		22 (21.4)	32 (31.4)		34 (35.8)	26 (28.0)	
	変わらない		51 (49.5)	14 (13.7)		27 (28.4)	7 (7.5)	
	少し悪くなった		0 (0.0)	0 (0.0)		1 (1.1)	0 (0.0)	
	悪くなった		1 (1.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	
	とても悪くなった		0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	

上段は点眼終了時の変化量 (LOCF) の平均値 ± 標準誤差 (例数), 下段は95%信頼区間, 患者の印象は例数 (%)
 検定: 後期第Ⅱ相試験はプラセボに対して Dunnett's t-test, 第Ⅲ相検証試験は0.1% HA に対して t-test (ただし, 患者の印象は Wilcoxon test)

2%レバミピド: 2%レバミピド点眼群, 0.1% HA: 0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群 <表 2.5.4-15 より作成>

1.8.2 用法・用量設定根拠

1.8.2.1 用法・用量

[用法・用量]

通常，1回1滴，1日4回点眼する。

1.8.2.2 設定根拠

<有効性>

第Ⅱ相試験（037E-002）における用法・用量は，3濃度（0.5%，1%及び2%）のレバミピド点眼液あるいはプラセボを1回1滴，1日4回とした。結膜ムチンが正常ウサギの眼では1%以上の濃度のレバミピド点眼液で，N-アセチルシステインを処置した角結膜ムチンを減少させたモデルにおいて，0.3%以上の濃度のレバミピド点眼液で有意な増加が認められ，1%で正常眼のレベルまで回復したことから臨床用量は1%前後と予想し，製剤化可能濃度の上限も考慮して，低用量群を0.5%，中間用量群を1%，高用量群を2%と設定した。点眼回数は，結膜ムチンは正常及びN-アセチルシステイン処置したウサギの眼で，1%レバミピド点眼液を1日4回以上点眼したときに増加したことから，1日4回と設定した。

主要有効性評価項目のフルオレセイン角膜染色及び主訴の2項目とも用量反応性は認められなかった。そこで，用量反応性が認められなかった原因を検討するため，探索的解析を行った。

[探索的解析]

用量反応性が認められなかった原因を探索的に検討すると，涙液量が比較的多い患者層が影響している可能性があった。そこで，下記のように第Ⅱ相試験の涙液に関する選択・除外基準を変更して，探索的解析を行った。

- 1) 選択基準：シルマーテスト 7 mm 以下
日本のドライアイ診断基準に合わせて 5 mm 以下に変更
- 2) 除外基準：涙点プラグを 30 日以内に挿入
涙点プラグを挿入している患者に変更
- 3) 除外基準：涙点閉鎖術を 12 ヶ月以内に実施
涙点閉鎖術を行った患者に変更

その結果，フルオレセイン角膜染色の点眼開始時からの変化量では，1%レバミピド点眼群はプラセボ点眼群と比較し4週後及び12週後で有意な改善が認められた。リサミングリーン結膜染色の点眼開始時からの変化量では，1%レバミピド点眼群でプラセボ点眼群と比較し4週後で有意な改善が認められ，この改善はそれ以降も維持され，また，2%レバミピド点眼群では12週後で有意な改善が認められ，用量反応性も認められた。更に，患者の印象に関しても，「良くなった以上」（「とても良くなった」及び「良くなった」）とした被験者の割合に用量反応性が認められた。0.5%レバミピド点眼群ではすべての項目でプラセボ点眼群と比較し改善は認められなかったことから，0.5%濃度の効果は1%及び2%濃度より低いと考えられた。

第Ⅱ相試験の探索的解析で変更した3つの選択・除外基準の規定を反映し、更に、人工涙液の併用を禁止することで、より適切に有効性が評価できると考え、後期第Ⅱ相試験（037E-001）を立案した。濃度は2濃度（1%及び2%）を選択し、点眼回数は第Ⅱ相試験と同様に1回1滴、1日4回と設定した。主要有効性評価項目のフルオレセイン角膜染色で用量反応性が認められ、1%及び2%レバミピド点眼群はプラセボ点眼群と比較し有意な改善が認められ、点眼開始時のスコア別集計では、点眼開始時のスコアの高い10～15の層では、2%レバミピド点眼群の開始時からの変化量の平均値の-5.9は、1%レバミピド点眼群の変化量の平均値の-4.8を上回った。安全性においては、1%及び2%レバミピド点眼液に特に問題はないと判断した。以上のことから、第Ⅲ相検証試験（037E-001）及び長期投与試験（037E-002）では、用量を2%に設定し、点眼回数は1回1滴、1日4回と設定した。

第Ⅲ相検証試験（037E-001）は、2%レバミピド点眼液を1回1滴、1日4回、あるいは0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼液を1回1滴、1日6回、4週間点眼した。2%レバミピド点眼群は0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群に対し、フルオレセイン角膜染色で非劣性が、リサミンググリーン結膜染色で優越性が検証された。また、2%レバミピド点眼群は0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群と比較しフルオレセイン角膜染色、ドライアイ関連眼症状の異物感及び眼痛で有意な改善が認められ、患者の印象でも2%レバミピド点眼群は0.1%ヒアルロン酸ナトリウム点眼群と比較し有意に優っていた。

評価期間が52週間である長期投与試験（037E-002）は、2%レバミピド点眼液を1回1滴、1日4回点眼した。フルオレセイン角膜染色、リサミンググリーン結膜染色、涙液層破壊時間及びドライアイ関連眼症状は、2週後で改善が認められ、52週後まで維持した。

これらの試験成績より、用法は1回1滴、1日4回、用量は2%においてレバミピド点眼液のドライアイに対する効果が確認された。

<安全性>

レバミピド点眼液の安全性については、ドライアイ患者を対象とした第Ⅱ相試験（037E-002）290例、後期第Ⅱ相試験（037E-001）308例、第Ⅲ相検証試験（037E-001）188例及び長期投与試験（037E-002）154例で因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。また、重症度が高度な副作用は、第Ⅱ相試験（037E-002）の1%レバミピド点眼群で1例に血中カリウム増加が認められたものの、眼局所では認められなかった。

レバミピド点眼液で最も発現頻度の高い因果関係が否定できない有害事象は味覚異常（苦味）であった（表1.8.2-1）。第Ⅱ相試験（037E-002）では、味覚異常が、0.5%、1%及び2%レバミピド点眼群でそれぞれ、15.3%（11/72例）、20.8%（15/72例）及び25.7%（19/74例）であり、用量が増えるに従い発現症例も増加した。後期第Ⅱ相試験（037E-001）では、味覚異常が、1%及び2%レバミピド点眼群でそれぞれ、13.6%（14/103例）及び15.7%（16/102例）認められた。第Ⅲ相検証試験（037E-001）では、2%レバミピド点眼群で9.7%（9/93例）、長期投与試験（037E-002）では、13.6%（21/154例）認められた。4試験を合計すると、味覚異常が、0.5%、1%及び2%レバミピド点眼群でそれぞれ、15.3%（11/72例）、16.6%（29/175例）及び15.4%（65/423例）であり、用量間で大きな違いはなかった。味覚異常（苦味）の重症度は、ほとんどが軽度で

あり、また、投与を終了又は中止することにより回復した。

表 1.8.2-1 味覚異常（苦味）の発現率

試験	0.5%レバミピド点眼群	1%レバミピド点眼群	2%レバミピド点眼群
第Ⅱ相試験	15.3% (11/72 例)	20.8% (15/72 例)	25.7% (19/74 例)
後期第Ⅱ相試験	—	13.6% (14/103 例)	15.7% (16/102 例)
第Ⅲ相検証試験	—	—	9.7% (9/93 例)
長期投与試験	—	—	13.6% (21/154 例)
合計	15.3% (11/72 例)	16.6% (29/175 例)	15.4% (65/423 例)

—：該当なし

<表 2.7.4-38, 表 2.7.4-39, 表 2.7.4-40 及び表 2.7.4-41 より作成>

因果関係が否定できない有害事象による中止率を表 1.8.2-2 に示す。0.5%、1%及び2%レバミピド点眼群でそれぞれ、0.0% (0/72 例)、4.6% (8/175 例) 及び4.7% (20/423 例) であった。1%群と2%群では大きな違いがなかったことから、因果関係が否定できない有害事象による中止率は用量には依存していないと考えられる。

表 1.8.2-2 因果関係が否定できない有害事象による中止率

試験	0.5%レバミピド点眼群	1%レバミピド点眼群	2%レバミピド点眼群
第Ⅱ相試験	0.0% (0/72 例)	8.3% (6/72 例)	9.5% (7/74 例)
後期第Ⅱ相試験	—	1.9% (2/103 例)	0.0% (0/102 例)
第Ⅲ相検証試験	—	—	1.1% (1/93 例)
長期投与試験	—	—	7.8% (12/154 例)
合計	0.0% (0/72 例)	4.6% (8/175 例)	4.7% (20/423 例)

—：該当なし

<表 2.7.4-23 より作成>

以上より、2%レバミピド点眼液は1回1滴、1日4回でドライアイに対して有効であり、また、安全性においても臨床上特に問題はないと考えられるため、用量を「2%」、用法を「通常、1回1滴、1日4回点眼する」と設定した。

1.8.3 「使用上の注意」及び設定根拠

本剤の非臨床試験成績、臨床試験成績に基づき、平成9年4月25日薬発第606号通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」及び平成9年4月25日薬発第607号通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、下記のように設定した。

使用上の注意（案）			設定の根拠
禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者			安全性に対する一般的配慮及びレバミピドの経口剤の添付文書の記載を参考に設定した。
1. 重要な基本的注意 本剤の点眼後、一時的に目がかすむことがあるので、機械類の操作や自動車等の運転には注意させること。			本剤の日本の臨床試験で、「霧視」が副作用として1.2%（8/670例）の頻度でみられていること及び本剤は白色の水性懸濁点眼剤であることから設定した。 本剤の日本の臨床試験成績に基づき設定した。
2. 副作用 国内臨床試験において、安全性解析対象症例670例中163例（24.3%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、苦味105例（15.7%），眼刺激感17例（2.5%），眼痒痒15例（2.2%），霧視8例（1.2%）等であった。			
種類/頻度	5%以上	0.1～5%未満	
過敏症		発疹，蕁麻疹	
眼		眼脂，眼の充血，眼痛，異物感，刺激感，霧視，不快感，流涙増加，痒痒，眼瞼炎，眼瞼浮腫，結膜炎，乾燥感，角膜障害（角膜炎，潰瘍性角膜炎等），視神経乳頭出血，視力障害（視力低下等），複視，涙道閉塞	
消化器	苦味	胃部不快感，悪心，嘔吐，食欲不振，口渇，舌炎，舌変色	
その他		AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，γ-GTP上昇，コレステロール上昇，LDH上昇，白血球減少，カリウム上昇，BUN上昇，尿糖陽性，気管支炎，副鼻腔炎，鼻炎，歯肉膿瘍，浮動性めまい，頭痛	
3. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，副作用の発現に注意すること。			高齢者に対する一般的な注意として設定した。
4. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット：経口）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕			(1)国内臨床試験において，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への使用経験がないことから設定した。 (2)動物実験（ラット：経口）で乳汁中への移行が報告されていることから設定した。
5. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）			小児等を対象とした臨床試験を実施していないことから設定した。
6. 適用上の注意 (1) 投与経路：点眼用にのみ使用すること。 (2) 薬剤交付時：次のことを患者に指導すること。 1) 本剤は懸濁液のため，使用の際には，薬剤を分散させるために，点眼容器の下部を持ち丸くふくらんだ部分をしっかりとる。 2) 点眼のとき，容器の先端が直接目に触れないように注意すること。 3) 点眼後，閉瞼して1～5分間涙嚢部を圧迫した後開瞼すること。 4) 眼周囲等に流出した液は拭きとること。 5) 二次汚染防止の保存剤を含有しない，1回使い捨ての無菌ディスプレイタイプの製剤であるので，使用後の残液は廃棄すること。 6) 他の点眼剤と併用する場合には，少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼すること。			点眼剤の使用時における一般的注意を記載した。 本剤が懸濁液であることから記載した。 点眼剤の使用時における一般的注意を記載した。 本剤の副作用である味覚異常の軽減のために記載した。 点眼剤の使用時における一般的注意を記載した。 本剤がユニットドーズ製剤であることから記載した。 点眼剤の使用時における一般的注意を記載した。

7) 点眼口を下向きにして保管しないこと。 8) 本剤の有効成分はソフトコンタクトレンズに吸着することがあるので、目に違和感を感じたときは眼科医に相談すること。	本剤が懸濁液であることから記載した。 本剤がソフトコンタクトレンズに吸着することの情報提供及び注意喚起のために記載した。
--	--

1.9 一般的名称に係る文書

〔JAN〕

平成元年5月30日付薬審1第15号によりプロアミピド(proamipide)と通知された後、平成2年9月26日付薬審1第19号によりレバミピド(rebamipide)と名称が改められた。

一般的名称：

(日本名) レバミピド

(英名) rebamipide

〔INN〕

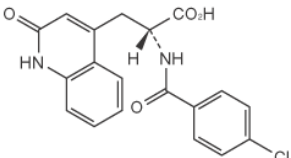
rebamipide (r-INN List 30², WHO Drug Information, Vol. 4, No. 3, 1990)

化学名：(2*RS*)-2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propanoic acid

(第十五改正 日本薬局方第二追補 医薬品各条 レバミピドの名称を採用)

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<現行>

化学名・別名	(2RS)-2-(4 -クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-イル)プロパン酸（別名レバミピド）及びその製剤					
構 造 式	 及び鏡像異性体					
効 能・効 果	・胃潰瘍 ・下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期					
用 法・用 量	・胃潰瘍 通常、成人には1回レバミピドとして100mgを1日3回、朝、夕及び就寝前に経口投与する。 ・下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期 通常、成人には1回レバミピドとして100mgを1日3回経口投与する。					
劇薬等の指定	該当しない					
市販名及び有効成分・分量	ムコスタ錠 100 mg（1錠中にレバミピド 100mg を含有） ムコスタ顆粒 20%（1g 中にレバミピド 200mg を含有）					
毒 性	急性 LD ₅₀ (mg/kg)					
	動物種	経口		皮下	静脈内	筋肉
	マウス	♂	>5000	2637	500～700	1353
		♀	>5000	2000～4000	572	1574
	ラット	♂	>5000	2000～4000	807	>2000
		♀	>5000	>4000	700 付近	>2000
	ウサギ	♂♀	>3000			
	イヌ	♂♀	>2000			
	亜急性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	特記すべき 異常所見
ラット	13 週	経口	0, 30, 100, 300, 1000	100	なし	
イヌ	13 週	経口	0, 30, 100, 1000	100	なし	
	慢性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき 異常所見
	ラット	52 週	経口	0, 30, 100, 300, 1000	1000	なし
	イヌ	52 週	経口	0, 30, 100, 300, 1000	1000	なし
副作用	副作用発現率 17/745 例=2.3%					
	副作用の種類		件数	副作用の種類	件数	
	便秘		4	発疹	1	
	腹部膨満感		4	胸やけ	1	
	薬疹様湿疹		1	等		
会 社	大塚製薬株式会社 原体：製造， 製剤：製造					

<追加>

化学名・別名					
構 造 式					
効 能・効 果	ドライアイ				
用 法・用 量	通常，1回1滴，1日4回点眼する。				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	ムコスタ点眼液 UD2%（1 mL 中にレバミピド 20mg を含有）				
毒 性	反復投与毒性試験（局所刺激性試験を含む）				
	動物種	投与期間 投与回数	投与 経路	投与量	主な所見
	ウサギ	1日6回，15回	点眼	0%，1%，3%，6%	眼刺激性なし
	ウサギ	4週間1日6回	点眼	0%，1%，3%，6%	毒性変化なし
	ウサギ	26週間1日6回	点眼	0%，1%，3%，6%	雌の6%群に軽微な眼刺激性あり。その他の群は毒性変化なし
	イヌ	4週間1日6回	点眼	0%，1%，3%，6%	毒性変化なし
	イヌ	39週間1日6回	点眼	0%，1%，3%，6%	毒性変化なし
副作用	副作用発現率* 163/670 例＝24.3%				
会 社	大塚製薬株式会社 原体：製造， 製剤：製造				

第3部 品質に関する文書

第3部 品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

添付資料 番号	試験報告書名等
3.2.S 原薬	
3.2.S.7.3-1	REBAMIPIDE DRUG SUBSTANCE (18-05 and 18-06), ■-MONTH INTERIM STABILITY REPORT SR-122-04 【社内報告書, 20■】
3.2.S.7.3-2	REBAMIPIDE DRUG SUBSTANCE (18-05 and 18-06), 60-MONTH FINAL STABILITY REPORT SR-122-05 【社内報告書, 20■】
3.2.P 製剤	
3.2.P.2.2-1	FORMULATION DEVELOPMENT OF REBAMIPIDE OPHTHALMIC SUSPENSION 大塚製薬株式会社 ■■■■■■■■■■ 【社内報告書, 20■】 試験実施期間: 20■年■月~20■年■月
3.2.P.2.3-1	■■■■■ of the Rebamipide Drug Substance Otsuka America Pharmaceutical, Inc. 【社内報告書, 20■】
3.2.P.2.3-2	レバミピド■■■■■原薬の安定性試験 大塚製薬株式会社 ■■■■■■■■■■ 【社内報告書, 20■】 試験実施期間: 20■年■月~20■年■月
3.2.P.5.3-1	レバミピド懸濁性点眼液の分析法バリデーション<確認試験> 大塚製薬株式会社 ■■■■■■■■■■ 【社内報告書, 20■】 試験実施期間: 20■年■月~20■年■月
3.2.P.5.3-2	レバミピド懸濁性点眼液の分析法バリデーション<定量法> 大塚製薬株式会社 ■■■■■■■■■■ 【社内報告書, 20■】 試験実施期間: 20■年■月~20■年■月
3.2.P.5.3-3	レバミピド懸濁性点眼液の分析法バリデーション<類縁物質> 大塚製薬株式会社 ■■■■■■■■■■ 【社内報告書, 20■】 試験実施期間: 20■年■月~20■年■月
3.2.P.5.3-4	メソッドバリデーション実施報告書 レバミピド■■■■■ 粒度分布 大塚製薬株式会社 ■■■■■■■■■■ 【社内報告書, 20■】 試験実施期間: 20■年■月~20■年■月
3.2.P.5.6-1	ムコスタ点眼液UD2%の規格及び試験方法 大塚製薬株式会社 ■■■■■■■■■■ 【社内報告書, 20■】 試験実施期間: 20■年■月~20■年■月
3.2.P.8.3-1	ムコスタ点眼液UD2%の安定性試験(旧容器製品) 大塚製薬株式会社 ■■■■■■■■■■ 【社内報告書, 20■】 試験実施期間: 20■年■月~20■年■月
3.2.P.8.3-2	ムコスタ点眼液UD2%の安定性試験(新容器製品) 大塚製薬株式会社 ■■■■■■■■■■ 【社内報告書, 20■】 試験実施期間: 20■年■月~20■年■月
3.2.P.8.3-3	ムコスタ点眼液UD2%の長期保存試験(旧容器製品, 最終報告) 大塚製薬株式会社 ■■■■■■■■■■ 【社内報告書, 20■】 試験実施期間: 20■年■月~20■年■月
3.2.P.8.3-4	ムコスタ点眼液UD2%の長期保存試験(新容器製品, 12箇月) 大塚製薬株式会社 ■■■■■■■■■■ 【社内報告書, 20■】 試験実施期間: 20■年■月~20■年■月

第4部 薬理試験

第4部 非臨床試験報告書

4.2.1 薬理試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.1.1 効力を裏付ける試験		
4.2.1.1-1	017678	Effects of OPC-12759 on the Mucin Content of Human Corneal Epithelial Cells In Vitro 大塚製薬株式会社 浦島 博樹【社内報告書, 2005】 試験実施期間：2000年1月～2000年1月
4.2.1.1-2	017722	Effect of OPC-12759 on Expression of Mucin Genes in Human Corneal Epithelial Cells (Time-dependent study) 大塚製薬株式会社 浦島 博樹【社内報告書, 2005】 試験実施期間：2000年1月～2000年1月
4.2.1.1-3	016901	Investigation of OPC-12759-induced Mucin Increasing Action Mechanism in Human Corneal Epithelial Cells 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇〇〇【社内報告書, 2000】 試験実施期間：2000年1月～2000年1月
4.2.1.1-4	013378	Effects of OPC-12759 on the proliferation of cultured rabbit corneal epithelial cells 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇〇〇【社内報告書, 2000】 試験実施期間：1999年1月～2000年1月
4.2.1.1-5	012671	Effects of OPC-12759 suspended eyedrops on the amount of mucin-like substances on the conjunctiva in normal rabbits (A Dose-dependent Study) 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇〇〇【社内報告書, 1998】 試験実施期間：1998年1月～1998年1月
4.2.1.1-6	012670	Effects of OPC-12759 suspended eyedrops on the amount of mucin-like substances on the conjunctiva in normal rabbits ; Examination of the number of treatments required for the development of the mucin increasing effects 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇〇〇【社内報告書, 1998】 試験実施期間：1998年1月～1998年1月
4.2.1.1-7	012676	Mucin increasing effects of OPC-12759 suspended eyedrops in normal rabbits (A Long term Study) 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇〇〇【社内報告書, 1998】 試験実施期間：1998年1月～1998年1月
4.2.1.1-8	012805	Changes in the amounts of mucin after the discontinuance of OPC-12759 suspended eyedrop treatment in normal rabbits 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇〇〇【社内報告書, 1998】 試験実施期間：1998年1月～1998年1月
4.2.1.1-9	013624	Effects of OPC-12759 Ophthalmic Suspension on the Amount of Mucin-like Substances on the Cornea of Normal Rabbits 大塚製薬株式会社 浦島 博樹【社内報告書, 2001】 試験実施期間：2000年1月～2000年1月
4.2.1.1-10	012672	Effects of OPC-12759 suspended eyedrops on the amount of mucin-like substances on the conjunctiva decreased by N-acetylcystein 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇〇〇【社内報告書, 1998】 試験実施期間：1998年1月～1998年1月

第4部 薬理試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.1.1-11	013399	Effects of OPC-12759-suspended eyedrops on the amount of mucin-like substances on the conjunctiva in N-acetylcystein-induced mucin-deficient eyes 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 19 年 月 ~ 20 年 月
4.2.1.1-12	012673	Mucin increasing effects of OPC-12759 suspended eyedrops in the N-acetylcystein-induced mucin removed dry eye model ; Examination of the number of treatments required for the development of the mucin increasing effects 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 19] 試験実施期間: 19 年 月 ~ 19 年 月
4.2.1.1-13	012675	Mucin increasing effects of OPC-12759 suspended eyedrops in the N-acetylcystein-induced mucin removed dry eye model ; Examination of the time period required for the development of the mucin increasing effects 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 19] 試験実施期間: 19 年 月 ~ 19 年 月
4.2.1.1-14	012674	A comparison of the mucin increasing effects of OPC-12759 and sodium hyaluronate in the N-acetylcystein-induced mucin removed dry eye model 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 19] 試験実施期間: 19 年 月 ~ 19 年 月
4.2.1.1-15	013808	Effects of OPC-12759 Ophthalmic Suspensions on the Amount of Mucin-like Substances in the Cornea of N-acetylcysteine-treated Eyes 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月
4.2.1.1-16	014235	Effects of OPC-12759 Ophthalmic Suspensions on the Amounts of Mucin in N-acetylcysteine-treated Eyes Measured Using Enzyme-linked Lectin Assay 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月
4.2.1.1-17	012669	Effects of OPC-12759 suspended eyedrops on the numbers of goblet cells in the conjunctiva and on the tear volumes of normal rabbits (A Dose-dependent Study) 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 1998] 試験実施期間: 19 年 月 ~ 19 年 月
4.2.1.1-18	013580	Goblet cell increasing effects of long-term OPC-12759 suspended eyedrop treatments 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月
4.2.1.1-19	013367	Effects of OPC-12759-suspended eyedrops on the degree of air blast-induced corneal mucin deficiency in rabbits 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 19 年 月 ~ 20 年 月
4.2.1.1-20	013696	The therapeutic effects of OPC-12759 ophthalmic suspensions on N-acetylcysteine-treated eyes 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月
4.2.1.1-21	017845	Effect of OPC-12759 Ophthalmic Suspension on Corneal Epithelial Barrier Function in N-acetylcysteine-treated Eyes 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月

第4部 薬理試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.1.2 副次的薬理試験		
4.2.1.2-1	013431	Effects of OPC-12759 suspended eyedrops on the intraocular pressure and pupillary diameter 大塚製薬株式会社 浦島 博樹【社内報告書, 2000】 試験実施期間：20 年 月～20 年 月
4.2.1.3 安全性薬理試験 該当する報告書なし		
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 該当する報告書なし		

第4部 薬物動態試験

4.2.2 薬物動態試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書		
4.2.2.1-1 (参考資料)	013110	Validation of Assay Method for OPC-12759 in Rat Serum and Plasma, Human Plasma and Rat Gastrointestinal Homogenate Using HPLC with Fluorescence Detection 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 19 年 月 ~ 20 年 月
4.2.2.1-2	013200	Establishment and Validation of an Assay Method for OPC-12759 in Rabbit Serum Using HPLC with Fluorescence Detection 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 19 年 月 ~ 20 年 月
4.2.2.1-3	013216	Establishment and Validation of an Assay Method for OPC-12759 in Dog Serum by Using HPLC with Fluorescence Detection 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 19 年 月 ~ 20 年 月
4.2.2.1-4	012816	Stability Test of OPC-12759 (Rebamipide) in Rat, Dog, Rabbit, and Mouse Sera Stored at -20 Centigrade for 6 Months 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 19] 試験実施期間: 19 年 月 ~ 19 年 月
4.2.2.1-5 (参考資料)	008949	The Preparation of [quinoline-1a, 4a, 5,6,7,8- ¹⁴ C]OPC-37 [社内報告書, 19] 試験実施期間: 19 年 月 ~ 19 年 月
4.2.2.1-6 (参考資料)	013237	¹⁴ C-OPC-37の精製 [社内報告書, 19] 試験実施期間: 19 年 月 ~ 19 年 月
4.2.2.1-7 (参考資料)	013553	PREPARATIVE DETAILS OF [quinoline-1a, 4a, 5,6,7,8- ¹⁴ C]OPC-37 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 20 年 月
4.2.2.1-8 (参考資料)	024386	Purification of [¹⁴ C]OPC-037 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月
4.2.2.2 吸収		
4.2.2.2-1	013692	Plasma Concentrations of OPC-12759 Following Topical Applications of OPC-12759 Ophthalmic Suspension in Rats 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月
4.2.2.3 分布		
4.2.2.3-1	013557	Ocular Tissue Distribution and Blood Concentration Profiles of OPC-12759 Following Single Topical Application of ¹⁴ C-OPC-12759 Ophthalmic Suspension in New Zealand White Rabbits 大塚製薬株式会社 笹辺 裕行 [社内報告書, 2000] 試験実施期間: 19 年 月 ~ 20 年 月

1.12 添付資料一覧

第4部 薬物動態試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.2.3-2	013562	Ocular Tissue Distribution and Blood Concentration Profiles of OPC-12759 Following Single Topical Application of ^{14}C -OPC-12759 Ophthalmic Suspension in Dutch Pigmented Rabbits 大塚製薬株式会社 笹辺 裕行【社内報告書, 2000】 試験実施期間：19 年 月～20 年 月
4.2.2.3-3	025056	Quantitative Ocular Autoradiography and Plasma Concentration of Radioactivity in Male Pigment Rabbits during Repeated Ocular Administration of ^{14}C -OPC-037 Ophthalmic Suspension for 3 Weeks 【社内報告書, 20 年 月】 試験実施期間：20 年 月～20 年 月
4.2.2.3-4 (参考資料)	013368	Difference of Ocular Distribution of OPC-12759 After Topical Application to Rabbits with Ophthalmic Suspensions from Different Preparations 大塚製薬株式会社 【社内報告書, 20 年 月】 試験実施期間：19 年 月～20 年 月
4.2.2.4 代謝		
4.2.2.4-1	014204	Investigation of Metabolites in Ocular Tissues Following Ocular Administration of 1% Irradiated OPC-12759 Ophthalmic Suspension in Pigmented Dutch Rabbits 大塚製薬株式会社 笹辺 裕行【社内報告書, 2001】 試験実施期間：20 年 月～20 年 月
4.2.2.4-2 (参考資料)	013490	Plasma Metabolites of OPC-12759 After a Single Oral Administration of ^{14}C -OPC-12759 in Rabbit 大塚製薬株式会社 【社内報告書, 20 年 月】 試験実施期間：19 年 月～20 年 月
4.2.2.5 排泄 該当する報告書なし		
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床） 該当する報告書なし		
4.2.2.7 その他の薬物動態試験 該当する報告書なし		

第4部 毒性試験

4.2.3 毒性試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.3.1 単回投与毒性試験 該当する報告書なし		
4.2.3.2 反復投与毒性試験		
4.2.3.2-1	013477	Four-week Repeated Topical Ocular Dose Toxicity Study of OPC-12759 Ophthalmic Suspension in Pigmented Rabbits with Four-week Recovery Test 大塚製薬株式会社 下村 雄一【社内報告書, 2000】 試験実施期間: 2000年11月～2001年11月
4.2.3.2-2	014079	Twenty six-week Repeated Topical Ocular Dose Toxicity Study of OPC-12759 Ophthalmic Suspension in Pigmented Rabbits with Four-week Recovery Test 大塚製薬株式会社 下村 雄一【社内報告書, 2001】 試験実施期間: 2000年11月～2001年11月
4.2.3.2-3	013389	Four-week Repeated Topical Ocular Dose Toxicity Study of OPC-12759 Ophthalmic Suspension in Beagle Dogs with Four-week Recovery Test 大塚製薬株式会社 下村 雄一【社内報告書, 2000】 試験実施期間: 1999年11月～2000年11月
4.2.3.2-4	014078	Thirty nine-week Repeated Topical Ocular Dose Toxicity Study of OPC-12759 Ophthalmic Suspension in Beagle Dogs with Four-week Recovery Test 大塚製薬株式会社 下村 雄一【社内報告書, 2001】 試験実施期間: 2000年11月～2001年11月
4.2.3.2-5 (参考資料)	013271	Serum Drug Concentration after Frequent Ocular Instillation of Rebamipide in Beagle Dogs 大塚製薬株式会社 ██████████【社内報告書, 2001】 試験実施期間: 1999年11月～2000年11月
4.2.3.3 遺伝毒性試験		
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験		
4.2.3.3.1-1	015925	OPC-12759 Ophthalmic Suspension: Forward Mutation Test at the Thymidine Kinase Locus of L5178Y Mouse Lymphoma Cells Using 96-well-plate Fluctuation Method 大塚製薬株式会社 青儀 巧【社内報告書, 2003】 試験実施期間: 2000年11月～2001年11月
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験		
4.2.3.3.2-1	025461	OPC-37懸濁点眼液の単回点眼によるウサギ角膜における不定期DNA合成試験 ██ ██████████【社内報告書, 2001】 試験実施期間: 2000年11月～2001年11月
4.2.3.4 がん原性試験 該当する報告書なし		
4.2.3.5 生殖発生毒性試験 該当する報告書なし		
4.2.3.6 局所刺激性試験		
4.2.3.6-1	013250	Primary Eye Irritation Study of OPC-12759 Ophthalmic Suspension in Pigmented Rabbits (1) 大塚製薬株式会社 中桐 直人【社内報告書, 2000】 試験実施期間: 2000年11月～2001年11月
4.2.3.6-2	013251	Primary Eye Irritation Study of OPC-12759 Ophthalmic Suspension in Pigmented Rabbits (2) 大塚製薬株式会社 中桐 直人【社内報告書, 2000】 試験実施期間: 2000年11月～2001年11月
4.2.3.6-3	017177	Primary Eye Irritation Study of OPC-12759 Ophthalmic Suspension Stored Under Severe Conditions in the Pigmented Rabbit 大塚製薬株式会社 中桐 直人【社内報告書, 2005】 試験実施期間: 2000年11月～2001年11月

第4部 毒性試験

添付資料 番号	報告書 番号	試験報告書名等
4.2.3.7 その他の毒性試験		
4.2.3.7.7 その他の試験		
4.2.3.7.7-1	016068	Skin Sensitization Study of OPC-12759 Ophthalmic Suspension in Guinea Pigs 大塚製薬株式会社 中桐 直人【社内報告書, 2004】 試験実施期間：20 年 月～20 年 月
4.2.3.7.7-2	015998	Phototoxicity Study of OPC-12759 Ophthalmic Suspension in Guinea Pigs 大塚製薬株式会社 中桐 直人【社内報告書, 2003】 試験実施期間：20 年 月～20 年 月
4.3 参考文献		

第5部 臨床試験

第5部 臨床試験報告書

5.3 臨床試験報告書

添付資料 番号	治験/報告書 番号	試験報告書名等
5.3.1 生物薬剤学試験報告書 該当する報告書なし		
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書		
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書 該当する報告書なし		
5.3.2.2 肝代謝物及び薬物相互作用試験報告書		
5.3.2.2-1	013070	<i>In Vitro</i> Metabolism of Rebamipide by Microsomes Derived from Human Liver 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 20] 試験実施期間: 19 年 月 ~ 年 月
5.3.2.2-2	012358	<i>In Vitro</i> Metabolism of Rebamipide by Microsomes Derived from Human AHH-1 TK+/- Cells Expressing Human Cytochrome P450s 大塚製薬株式会社 [社内報告書, 19] 試験実施期間: 19 年 月 ~ 19 年 月
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書 該当する報告書なし		
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書		
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書		
5.3.3.1-1	037E-001	OPC-12759 点眼液の単回点眼試験 健康成人男子を対象とし, 0.5%, 1%及び2% OPC-12759 点眼液の単回点眼における安全性及び薬物動態を検討するプラセボ対照無作為単盲検試験 医学専門家: [社内報告書, 2004] 試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月
5.3.3.1-2	037E-001	OPC-12759 点眼液の反復点眼試験 健康成人男子を対象とし, 2%OPC-12759点眼液の1日4回14日間反復点眼における安全性及び薬物動態を検討するプラセボ対照無作為単盲検試験 医学専門家: [社内報告書, 2005] 試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月
5.3.3.1-3 (参考資料)	37E-001	A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Single- and Multiple-Dose, Dose-Escalation, Safety, and Pharmacokinetic Study of OPC-12759 Ophthalmic Suspension in Healthy Volunteers [社内報告書, 20] 試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月
5.3.3.1-4 (参考資料)	37E-001	A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Parallel Design Study to Determine the Safety and Pharmacokinetics of OPC-12759 Ophthalmic Suspension Administered 6 Times per Day for 14 Days in Healthy Volunteers [社内報告書, 20] 試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月
5.3.4 臨床薬力学(PD) 試験報告書 該当する報告書なし		
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書		
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書		
5.3.5.1-1	037E-002	OPC-12759 点眼液の用量設定試験 ドライアイ患者を対象とし, OPC-12759 点眼液の1日4回12週間点眼における用量反応性を検討する多施設共同プラセボ対照無作為二重盲検並行群間試験 医学専門家: [社内報告書, 2007] 試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月

第5部 臨床試験

添付資料 番号	治験/報告書 番号	試験報告書名等
5.3.5.1-2	037E-001	OPC-12759 点眼液の後期第Ⅱ相試験 ドライアイ患者を対象とし、1%及び2% OPC-12759 点眼液又はプラセボを1日4回4週間点眼し、ドライアイに対する有効性の用量反応性を検討する多施設共同プラセボ対照無作為二重盲検並行群間用量設定試験 医学専門家： [redacted] 【社内報告書，2008】 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
5.3.5.1-3	037E-001	OPC-12759 点眼液の第Ⅲ相検証試験 ドライアイ患者を対象とし、2% OPC-12759 点眼液の有効性について、0.1% ヒアルロン酸ナトリウム点眼液と比較して、フルオレセイン角膜染色での非劣性並びにリサミンググリーン結膜染色での優越性を検証する多施設共同・実薬対照・無作為・並行群間比較・4週間投与試験 医学専門家： [redacted] 【社内報告書，2010】 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
5.3.5.1-4 (参考資料)	37E-002	A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Dose-Response, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Safety and Efficacy of Rebamipide Sterile Ophthalmic Suspension in the Treatment of Dry Eye 【社内報告書，20[redacted]】 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
5.3.5.1-5 (参考資料)	37E-201	Rebamipide Ophthalmic Suspension in the Treatment of Dry Eye: A Multicenter, Phase 3, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Parallel-group, 26-week Study 【社内報告書，20[redacted]】 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
5.3.5.1-6 (参考資料)	37E-202	Rebamipide Ophthalmic Suspension in the Treatment of Dry Eye: A Multicenter, Phase 3, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Parallel-group, 52-week Study 【社内報告書，20[redacted]】 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
5.3.5.2 非対照試験報告書		
5.3.5.2-1	037E-002	OPC-12759 点眼液の長期投与試験 ドライアイ患者を対象とし、2% OPC-12759 点眼液を1日4回52週間点眼したときの安全性及び有効性を検討する多施設共同・オープン試験－28週報告－ 医学専門家： [redacted] 【社内報告書，2010】 試験実施期間：20[redacted]年1月～20[redacted]年[redacted]月
5.3.5.2-2	037E-002	OPC-12759 点眼液の長期投与試験 ドライアイ患者を対象とし、2% OPC-12759 点眼液を1日4回52週間点眼したときの安全性及び有効性を検討する多施設共同・オープン試験－52週報告－ 医学専門家： [redacted] 【社内報告書，2010】 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書		
5.3.5.3-1	—	安全性の統合解析(日本)
5.3.5.3-2	—	安全性の統合解析(米国)

第5部 臨床試験

添付資料 番号	治験/報告書 番号	試験報告書名等
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	該当する報告書なし
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	該当する報告書なし
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	
5.3.7-1	—	有効性評価試験の症例一覧表
5.3.7-2	—	有害事象一覧表
5.3.7-3	—	重篤な有害事象症例一覧表
5.3.7-4	—	臨床検査値一覧表
5.4	参考文献	

添付すべき資料がない項目一覧

第3部 品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.R 各極の要求資料

第4部 非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.3 安全性薬理試験

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.5 排泄

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

第5部 臨床試験報告書

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書
