

審議結果報告書

平成 25 年 8 月 7 日
医薬食品局審査管理課

[販売名] アレジオン点眼液 0.05%
[一般名] エピナスチン塩酸塩
[申請者名] 参天製薬株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 11 月 21 日

[審議結果]

平成 25 年 7 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、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、本品目は再審査期間は 6 年、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された。

審査報告書

平成 25 年 7 月 10 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]	アレジオン点眼液 0.05%
[一 般 名]	エピナスチン塩酸塩
[申 請 者 名]	参天製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 11 月 21 日
[剤形・含量]	1 mL 中にエピナスチン塩酸塩 0.5 mg を含有する点眼剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 25 年 7 月 10 日

[販 売 名] アレジオン点眼液 0.05%
[一 般 名] エピナスチン塩酸塩
[申 請 者 名] 参天製薬株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 11 月 21 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤のアレルギー性結膜炎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、臨床試験成績において特段の問題は示唆されていないと考えるが、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] アレルギー性結膜炎
[用法・用量] 通常、1回1滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。

審査報告 (1)

平成 25 年 6 月 3 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アレジオン点眼液 0.05%
[一 般 名]	エピナスチン塩酸塩
[申 請 者 名]	参天製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 11 月 21 日
[剤形・含量]	1 mL 中にエピナスチン塩酸塩 0.5 mg を含有する点眼剤
[申請時効能・効果]	アレルギー性結膜炎
[申請時用法・用量]	通常、1 回 1 滴、1 日 4 回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。

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

本剤は、ドイツ ベーリンガーインゲルハイム社（以下、「BI 社」）において開発された、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用及びメディエーター遊離抑制作用を有するエピナスチン塩酸塩（以下、「本薬」）を有効成分とする点眼剤である。本邦において、本薬を有効成分とする経口剤（アレジオン錠 10、同錠 20、同ドライシロップ 1%）が、アレルギー性鼻炎等を効能・効果として承認されている。

海外において、本剤は、2012 年 9 月現在、米国及び EU を含む世界 49 カ国においてアレルギー性結膜炎に対する治療薬として承認されている。

本邦において、本剤の臨床開発は [] 年に日本 BI 社により開始され、株式会社ニデック、さらに申請者に引き継がれ開発が行われた。今般、国内臨床試験成績よりアレルギー性結膜炎に対する有効性及び安全性が確認されたとして、本剤の製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬のエピナスチン塩酸塩は、[] により原薬等登録原簿（MF 登録番号 []）として登録されている。

1) 特性

原薬は白色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点及び熱分解、pH、光学活性及び旋光度、解離定数、分配係数及び結晶多形について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、赤外吸収スペクトル（IR）及び紫外吸収スペクトル（UV）により確認されている。

2) 製造方法

別添のとおりである。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV、IR、塩化物）、旋光度、純度試験（酸又はアルカリ、重金属、類縁物質<HPLC>、シアン化物、残留溶媒<GC>）、乾燥減量、強熱残分、定量法（滴定）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表1のとおりである。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋/アル ミラミネート袋/ファ イバードラム	60ヵ月
加速試験	パイロット 3ロット	40℃	75%RH		6ヵ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ポリエチレン袋及びアルミラミネート袋に入れ、ファイバードラムで室温保存するとき、60ヵ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は原薬0.05%を含有する水性点眼剤である。製剤には、リン酸二水素ナトリウム、塩化ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和物、希塩酸、水酸化ナトリウム、ベンザルコニウム塩化物液が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は[]ろ過滅菌[]包装・表示・試験・保管工程により製造される。本剤は無菌製剤であることから、[]工程が重要工程として位置付けられ、工程管理項目が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV）、浸透圧比、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、ベンザルコニウム塩化物含量（HPLC）、定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表2のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3ロット	25℃	40%RH	シュリンク ラベル包 装、紙函	12ヵ月
加速試験	パイロット 3ロット	40℃	25%RH		6ヵ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成15年6月3日 医薬審発第0603004号）に基づき、室温保存するとき、24ヵ月と設定された。なお、長期保存試験は36ヵ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

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、ヒスタミン誘発結膜炎モデルにおける血管透過性亢進抑制作用、並びにアレルギー性結膜炎モデルにおける血管透過性亢進抑制及びメディエーター遊離抑制作用が検討された。なお、副次的薬理試験及び安全性薬理試験については、本薬経口剤の製造承認申請時に一般薬理試験として検討されており、新たな試験は実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) ヒスタミン誘発結膜炎モデルにおける血管透過性亢進抑制作用 (4.2.1.1-001)

雄性モルモット(各群10例)の両眼に被験薬を単回点眼し、ヒスタミン5 μ gを眼瞼結膜下投与した後、1%エバンスブルー溶液を静脈内投与し、ヒスタミン投与30分後に摘出した眼瞼結膜からの色素漏出量を算出することにより、ヒスタミン誘発血管透過性亢進に対する被験薬の作用が検討された。

本薬0.025、0.05、0.1%、レボカバスチン0.025%又はクロモグリク酸ナトリウム2%をヒスタミン投与15分前に両眼に単回点眼したところ、本薬群における色素漏出量はいずれの用量群においてもプラセボ群及びクロモグリク酸ナトリウム2%群と比較して減少し、本薬0.05及び0.1%群では、レボカバスチン0.025%群と比較して減少した。また、被験薬をヒスタミン投与6時間前に単回点眼したところ、本薬0.05及び0.1%群における色素漏出量はプラセボ群と比較して減少し、本薬0.05%群ではクロモグリク酸ナトリウム2%群及びレボカバスチン0.025%群と比較して減少した。

2) 能動感作アレルギー性結膜炎モデルにおける血管透過性亢進抑制作用 (4.2.1.1-002)

雄性マウス(各群7又は8例)に卵白アルブミン(OVA)含有水酸化アルミニウムゲル(感作液、20 μ g OVA/20mg水酸化アルミニウムゲル/mL)を5日間隔で2回腹腔内投与することにより感作させ、追感作5日後に被験薬を右眼に単回点眼し、30分後に0.1%エバンスブルー溶液を静脈内投与した後、5%OVA溶液を点眼することにより惹起した能動感作アレルギー性結膜炎モデルを用いて、抗原誘発血管透過性亢進に対する被験薬の作用が検討された。

本薬0.05%又はオロパタジン0.1%を右眼に単回点眼したところ、本薬群及びオロパタジン群における色素漏出量はプラセボ群と比較して減少し、本薬群とオロパタジン群の色素漏出量は同程度であった。

3) 受動感作アレルギー性結膜炎モデルにおける結膜肥満細胞の脱顆粒抑制作用 (4.2.1.1-003)

雄性ラット(各群10例)に抗OVA血清(10 μ L)を両眼の下眼瞼に投与することにより感作させ、感作72時間後に被験薬を10分間隔で2回両眼に点眼し、その5分後に25mg/mL OVA溶液を静脈内投与する

ことにより惹起した受動感作アレルギー性結膜炎モデルを用いて、結膜肥満細胞の脱顆粒¹に対する被験薬の作用が検討された。

本薬 0.05～0.5%、ケトチフェン 0.05～0.5%又はクロモグリク酸ナトリウム 1～4%を両眼に 2 回点眼したところ、いずれの被験薬においても抗原誘発による結膜肥満細胞の脱顆粒は抑制された。プラセボ群に対する本薬の脱顆粒抑制率は 35.3～37.5%であり、濃度による差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に基づき、本薬のアレルギー性結膜炎に対する薬理作用は期待できると考える。

(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、ウサギにおける単回点眼又は単回静脈内投与時の試験成績が提出された。また、ウサギ及びサルに反復点眼したトキシコキネティクス試験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 (¹⁴C 標識体) が用いられ、血漿中の未変化体は液体クロマトグラフ/タンデム質量分析計 (LC-MS/MS) (定量下限: 0.1 ng/mL) 又は高速液体クロマトグラフ/蛍光検出器 (HPLC-FL) (定量下限: 2 ng/mL) により、尿中、糞中、呼気中及び眼組織中放射能は液体シンチレーションカウンター (LSC) により測定された (定量下限: バックグラウンド値の 2 倍)。

なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値で示している。

(1) 吸収

1) 単回投与試験 (参考資料 4.2.2.2-001)

ウサギ (雌雄各 3 例) の右眼に本薬 0.3% を単回点眼 (各眼 50 µL) したとき、雌雄それぞれの血漿中未変化体濃度の C_{max} は 5.5 及び 3.6 ng/mL、 t_{max} は 1.3 及び 1.2 時間、 AUC_{0-8h} は 6.3 及び 5.6 ng·h/mL であった。ウサギ (雌雄各 3 例) に本薬 0.015% を単回静脈内投与 (1 mL) したとき、雌雄それぞれの血漿中未変化体濃度の最高濃度 (投与直後) は 1465 及び 1420 ng/mL、 AUC_{0-8h} は 123.4 及び 104.5 ng·h/mL であった。 AUC_{0-8h} に基づき算出した雌雄それぞれのバイオアベイラビリティは 5.1 及び 5.3% であった。

2) 反復投与試験 (トキシコキネティクス試験) (4.2.3.2-006～007、009～010)

ウサギ (各群雌雄各 4 例) の左眼に本薬 0.05、0.1 又は 0.5% を 1 回 1 滴、1 日 3 回 6 ヶ月間反復点眼したとき、点眼 26 日目における雌雄それぞれの血漿中未変化体濃度の C_{max} は、0.05% 群で 0.78 及び 0.80 ng/mL、0.1% 群で 1.53 及び 0.96 ng/mL、0.5% 群で 4.64 及び 5.70 ng/mL、 AUC_{0-t} は、0.05% 群で 0.98 及び 1.28 ng·h/mL、0.1% 群で 2.33 及び 1.96 ng·h/mL、0.5% 群で 7.72 及び 7.86 ng·h/mL、点眼 175 日目における雌雄それぞれの C_{max} は、0.05% 群で 0.46 及び 0.70 ng/mL、0.1% 群で 0.73 及び 1.27 ng/mL、0.5% 群で 2.91 及び 3.59 ng/mL、 AUC_{0-t} は、0.05% 群で 0.93 及び 1.46 ng·h/mL、0.1% 群で 1.33 及び 1.86 ng·h/mL、0.5% 群で 6.16 及び 6.01 ng·h/mL であり、性差は認められなかった。

¹ 病理標本は 1% トルイジンブルー溶液で染色し、細胞外に 5 個以上の顆粒が認められた、又は細胞内に薄く染色された顆粒が 5 個以上認められたものが脱顆粒した肥満細胞と定義され、脱顆粒率が計測された。

サル（各群雌雄各 4 例）の左眼に本薬 0.05、0.1 又は 0.5% を 1 回 1 滴、1 日 3 回 6 ヶ月間反復点眼したとき、点眼 28 日目における雌雄それぞれの血漿中未変化体濃度の C_{max} は、0.05% 群で 0.177 及び 0.163 ng/mL、0.1% 群で 0.287 及び 0.364 ng/mL、0.5% 群で 1.64 及び 2.07 ng/mL、 AUC_{0-t} は、0.05% 群で 0.451 及び 0.430 ng·h/mL、0.1% 群で 0.733 及び 1.27 ng·h/mL、0.5% 群で 7.51 及び 7.52 ng·h/mL、点眼 174 日目における雌雄それぞれの C_{max} は、0.05% 群で 0.150 及び 0.145 ng/mL、0.1% 群で 0.257 及び 0.205 ng/mL、0.5% 群で 1.63 及び 1.39 ng/mL、 AUC_{0-t} は、0.05% 群で 0.502 及び 0.469 ng·h/mL、0.1% 群で 1.13 及び 0.572 ng·h/mL、0.5% 群で 6.54 及び 5.59 ng·h/mL であり、性差は認められなかった。

(2) 分布

1) 眼組織分布試験 (4.2.2.3-002~003)

雄性サル（各時点 1 例）の両眼に ^{14}C 標識体 0.05% を単回点眼（各眼 35 μ L）したとき、眼組織中放射能は上方球結膜及び硝子体では点眼後 30 分に、下方球結膜では点眼後 1 時間に、眼瞼、角膜、強膜、視神経乳頭及び涙腺では点眼後 2 時間に、房水では点眼後 4 時間に、虹彩、毛様体、水晶体及び網脈絡膜では点眼後 24 時間にそれぞれ最高値を示した。放射能は外眼部組織に高濃度で分布し、眼瞼、虹彩、上方球結膜、下方球結膜及び角膜の順で高濃度であった。眼瞼、結膜等の外眼部組織中放射能濃度は点眼後 4 時間以降に減少傾向が認められたが、水晶体並びにメラニン含有組織である虹彩、毛様体及び網脈絡膜の放射能濃度は、点眼後 24 時間まで減少する傾向は認められなかった。

雄性サル（各時点 1 例）の両眼に ^{14}C 標識体 0.05% を 1 日 2 回 7 日間反復点眼（各眼 35 μ L）したとき、メラニン含有組織である虹彩、毛様体及び脈絡膜、並びに外眼部組織である眼瞼、結膜、角膜及び強膜において高濃度の放射能が認められた。最終点眼後 24 時間における眼組織中放射能濃度は単回点眼後 24 時間と比べて高値であった。

2) メラニンに対する親和性 (4.2.2.3-004)

ウシ眼球より調製したメラニンと ^{14}C 標識体 (0.1~30 μ mol/L) の反応後 24 時間における結合率は、0.1 μ mol/L 群で 89.7%、30 μ mol/L 群で 57.6% であり、飽和が認められた。また、 ^{14}C 標識体 (10 又は 30 μ mol/L) をメラニンと 24 時間インキュベーションした後、リン酸緩衝食塩液で 7 回洗浄したところ、90~100% の放射能が回収されたことから、本薬のメラニンへの結合は可逆的であると考察されている。

(3) 代謝

1) *In vitro* 試験 (4.2.2.4-001)

ヒト肝ミクロソームに ^{14}C 標識体 (100 μ mol/L) を添加しインキュベーションしたとき、未変化体及び代謝物 M-1 (1-水酸化エピナスチン) が検出された。

2) *In vivo* 試験 (4.2.2.4-002)

雄性サル (7 例) の両眼に ^{14}C 標識体 0.05% を 1 日 2 回 7 日間反復点眼（各眼 35 μ L）したとき、最終点眼後 48 時間までに、上方球結膜、下方球結膜、角膜、強膜、虹彩、毛様体、脈絡膜、網膜及び涙液のすべての組織において未変化体が検出されたが、代謝物は検出されなかった。

(4) 排泄

1) 尿、糞及び呼気中排泄（参考資料 4.2.2.3-001）

雄性ウサギ（3例）の両眼に¹⁴C標識体0.5%を単回点眼（各眼20 µL）したとき、点眼後120時間までの尿中、糞中及び呼気中排泄率（投与量に対する割合）は、それぞれ26.79%、70.17%及び0.62%であり、点眼時の本薬の主排泄経路は糞中であることが示された。

<審査の概略>

機構は、非臨床薬物動態試験成績等に基づき、本薬の反復投与時の蓄積性及びメラニン含有組織における安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

サル反復投与試験（4.2.2.3-003）において、¹⁴C標識体0.05%を1日2回7日間反復点眼後24時間における眼組織中放射能濃度は単回点眼後24時間と比べて高値であり、サル単回及び反復投与試験（4.2.2.3-002～003）において水晶体並びにメラニン含有組織である虹彩、毛様体及び網膜／脈絡膜で高濃度の放射能が持続する傾向が認められているものの、単回及び反復点眼後の水晶体中放射能濃度のC_{max}はそれぞれ1.878及び3.882 ng eq./gであり、反復点眼により過剰な蓄積が生じる可能性は低いと考えられ、サルの6ヵ月間反復点眼毒性試験（4.2.3.2-008～010）においても点眼に起因した眼科学的变化は認められていない。さらに、国内臨床試験及び海外市販後情報において、水晶体、虹彩、毛様体及び網膜／脈絡膜に関連した有害事象及び副作用情報は報告されていないことを踏まえると、本剤の臨床使用に際して蓄積性又はメラニン親和性に起因する安全性上の問題が生じる懸念は低いと考える。

機構は以上の回答を了承し、臨床使用に際して、反復投与時の蓄積及びメラニン含有組織に関連した安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

（iii）毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回及び反復投与毒性試験、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験並びにその他の試験（皮膚感作性、光毒性及び皮膚光感作性試験）が実施された。

（1）単回投与毒性試験

1) ウサギを用いた単回点眼による眼刺激性試験（4.2.3.1-001）

雄性NZWウサギに本薬0（生理食塩液、基剤）、0.5、1、3又は5%が、右眼に100 µL/回、単回点眼された。1%以上の濃度で軽微な眼刺激性（結膜の発赤、浮腫及び分泌物）が認められたが、72時間後までに回復した。

2) ウサギを用いた頻回点眼による眼刺激性試験（4.2.3.1-002）

雄性NZWウサギに本薬0（生理食塩液、基剤）、0.5、1、3又は5%が、右眼に50 µL/回、30分間隔で1日15回反復点眼された。1%群では軽微な眼刺激性（結膜の発赤及び分泌物）、3%群では軽度の眼刺激性（結膜の発赤、浮腫、分泌物及び角膜混濁）が認められたが、1%群では96時間後、3%群では120時間後までにそれぞれ回復した。5%群では、高度の眼刺激性（結膜の発赤、浮腫、分泌物及び角膜混濁）が認められ、504時間後において回復傾向は認められたものの、軽微な眼刺激性は継続して認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験については、Himalayan ウサギ及び NZW ウサギにおける 4 週間反復点眼毒性試験、NZW ウサギにおける 13 週間反復点眼毒性試験、NZW ウサギ及びカニクイザルにおける 6 ヶ月間反復点眼毒性試験が実施された。ウサギ及びカニクイザルにおける 6 ヶ月間反復点眼毒性試験において、本薬に関連すると考えられる毒性変化は眼及び全身において認められず、両動物種において、無毒性量は 0.5% と判断されている。なお、当該 2 試験は、臨床使用容量より少ない約 35 μL /眼の点眼容量及び臨床用法より少ない 1 日 3 回点眼で実施されているが、無毒性量はヒト臨床濃度の 10 倍、1 日あたりの投与量としてはヒト臨床使用量 (0.1 mg/眼/日) の 5.25 倍に相当することから、当該 2 試験に基づき臨床用法・用量での長期点眼時の毒性評価は可能であると説明されている。

1) ウサギを用いた 4 週間反復点眼試験 (1 日 6 回) (4.2.3.2-001)

雌雄 Himalayan ウサギに本薬 0 (基剤)、0.1、0.3 又は 0.5% が、右眼に 50 μL /回、1 日 6 回 (45 分間隔)、4 週間反復点眼された。その結果、眼科学的検査並びに眼球及び眼周囲組織における病理組織学的検査において、本薬の点眼に起因した変化は認められず、全身臓器における剖検所見及び器官重量においても、本薬の点眼に起因した変化は認められなかった。以上の結果より、本試験条件下における本薬の無毒性量は 0.5% と判断されている。

2) ウサギを用いた 4 週間反復点眼試験 (1 日 4 回) (4.2.3.2-002)

雄性 NZW ウサギに本薬 0 (生理食塩液、基剤)、0.3、0.5 又は 1.0% が、右眼に 50 μL /回、1 日 4 回 (2 時間間隔)、4 週間反復点眼された。基剤及び 0.3% 群では、流涙、眼脂又は結膜発赤が観察されたが、散発的であったことから偶発的变化であると考えられ、Kay and Calandra の分類法 (Kay JH and Calandra JC. *J Soc Cosmet Chem.* 13: 281-289. 1962) による眼刺激性評価において「刺激性なし」に分類される変化であると説明されている。0.5% 及び 1% 群では、流涙、眼脂及び結膜発赤が用量依存的に観察され、Kay and Calandra の分類法による眼刺激性評価においてそれぞれ「刺激性なし」及び「ほとんど刺激性なし」に分類された。病理組織学的検査では、下眼瞼結膜上皮細胞 (基底細胞) の過形成及び杯細胞数の減数が 0.5% 群で 2/5 例、1% 群で 5/5 例に認められ、さらに 1% 群では下眼瞼結膜における扁平上皮化生が 2/5 例で、上眼瞼結膜及び瞬膜においても上皮細胞の過形成がそれぞれ 2/5 例及び 1/5 例で認められた。これらの変化は、本薬の刺激性に対する一過性かつ順応性の反応であると考察されている。その他眼組織において本薬点眼に起因した変化は認められなかった。以上の結果より、本試験条件下における本薬の無毒性量は 0.3% と判断されている。

3) ウサギを用いた 13 週間反復点眼試験 (1 日 3 回) (4.2.3.2-003)

雄性 NZW ウサギに本薬 0 (生理食塩液、基剤)、0.1、0.3 又は 0.5% が、右眼に 50 μL /回、1 日 3 回 (2 時間間隔)、13 週間点眼された。0.5% 群には、点眼期間終了後 4 週間休薬する回復群が設定された。すべての群で結膜の発赤及び分泌物が散発的に認められたが、翌日には消失した。分泌物は、基剤群及びすべての本薬群において高い頻度で観察された。Kay and Calandra の分類法による眼刺激性評価において、基剤、0.1% 及び 0.3% 群は「刺激性なし」、0.5% 群は「ほとんど刺激性なし」にそれぞれ分類された。病理組織学的検査において、基剤及び 0.1% 群では、下眼瞼結膜における基底細胞数の僅かな増加並びに杯

細胞の減数及び縮小が認められ、0.3%及び0.5%群では、下眼瞼結膜における上皮細胞の過形成並びに杯細胞の減数及び縮小が認められた。これらの所見は、4週間の休薬により回復性が認められているため、本薬の刺激性に対する順応性の反応であると考察されている。以上の結果より、本試験条件下における無毒性量は0.1%と判断されている。なお、基剤及び0.1%群においても病理組織学的所見が認められていることから、基剤中にも刺激性物質含有の可能性があると考察されている。

4) ウサギを用いた13週間反復点眼試験（1日2回）（4.2.3.2-004）

雄性NZWウサギに本薬0（生理食塩液、基剤）、0.05、0.1又は0.3%が、右眼に50 µL/回、1日2回（6時間間隔）、13週間反復点眼された。基剤群及びすべての本薬群で、分泌物が生理食塩水群と比較して高い頻度で認められ、0.3%群では顕著であったが、翌日の点眼前には0.05%及び0.3%群において散発的に認められたのを除きすべて消失した。結膜発赤は、0.3%群でのみ散発的に観察された。Kay and Calandraの分類法による眼刺激性評価において、基剤、0.05%及び0.3%群は「ほとんど刺激性なし」、0.1%群は「刺激性なし」に分類された。病理組織学的検査において、基剤群の3/5例、0.05%群の1/5例、0.3%群の3/5例で、円蓋部付近の下眼瞼結膜上皮における杯細胞の減数及び縮小が認められた。以上の結果より、本試験条件下における無毒性量は0.1%と判断されている。

5) ウサギを用いた6ヵ月間反復点眼試験（1日3回）（4.2.3.2-005～007）

雌雄NZWウサギに本薬0（基剤）、0.05、0.1又は0.5%が、左眼に35 µL/回、1日3回（3時間間隔）、6ヵ月間反復点眼された。すべての投与群で、点眼期間終了後1ヵ月間休薬する回復群が設定された。基剤群及びすべての本薬群で、軽微から軽度の一過性の眼不快感（瞬目及び半眼）及び軽微な一過性の眼充血が用量非依存的に認められた。その他の眼科学的検査、眼球及び眼周囲組織における病理組織学的検査等において、本薬の点眼に起因した変化は認められなかった。以上の結果より、本試験条件下において、本薬の無毒性量は0.5%と判断されている。

6) サルを用いた6ヵ月間反復点眼試験（1日3回）（4.2.3.2-008～010）

雌雄カニクイザルに本薬0（基剤）、0.05、0.1又は0.5%が、左眼に35 µL/回、1日3回（3時間間隔）、6ヵ月間反復点眼された。すべての投与群で、点眼期間終了後1ヵ月間休薬する回復群が設定された。眼科学的検査、眼球及び眼周囲組織における病理組織学的検査等において、本薬の点眼に起因した変化は認められなかった。以上の結果より、本試験条件下において、本薬の無毒性量は0.5%と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びウサギ角膜における不定期DNA合成（UDS）試験が実施された。細菌を用いた復帰突然変異試験（4.2.3.3-001～002）において、最高濃度5000 µg/プレートまで検討された結果、S9-mixによる代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異コロニー数の増加は認められなかったことから、突然変異誘発能は陰性と判定されている。ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験（4.2.3.3-003～004）において、細胞毒性の発現²により最高濃度として200 µg/mL

² ヒトリンパ球以外にも、チャイニーズハムスター肺細胞（CHL/IU）、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）及びチャイニーズハムスターV79細胞を用いて本剤の細胞毒性を評価する予備試験が実施され、いずれの細胞株においても500 µg/mL未満の濃度で細胞毒

までの検討となったものの、S9-mixによる代謝活性化の有無にかかわらず、染色体異常を有する細胞の増加は認められなかったことから、本試験条件下において、染色体異常誘発能は陰性と判定されている。また、ウサギ角膜における不定期DNA合成（UDS）試験（4.2.3.3-005）において、雄性白色ウサギに本薬0（基剤）又は0.05%が、左眼に50 µL/回、単回又は反復（15分間隔で4回）点眼された。点眼終了2時間後に角膜を摘出し、培養下で³H-チミジンを取り込ませて、角膜上皮細胞におけるDNA損傷性が検討された結果、本薬群における不定期DNA合成細胞の割合は、基剤群と同程度であったことから、試験結果は陰性と判定されている。

（4）その他の毒性試験

その他の毒性試験として、モルモットにおける皮膚感作性試験（Buehler Test 法）、光毒性試験及び皮膚光感作性試験が実施された。本薬は5%までの濃度では皮膚感作性、光毒性及び皮膚光感作性を示さないと判断されている。

1) モルモットを用いた皮膚感作性試験（4.2.3.7-001）

雄性 Hartley モルモットに本薬0.5、1又は5%を隔日で1週間に3回、3週間密封塗布して感作を行い、さらに最終感作の2週間後に本薬が密封塗布された。その結果、本薬感作群では、本薬の誘発による皮膚反応は認められず、皮膚感作性は陰性と判定されている。

2) モルモットを用いた光毒性試験（4.2.3.7-002）

雌性 Hartley モルモットに本薬0（基剤）、0.05%又はエピナスチン塩酸塩溶液5%が単回開放塗布され、塗布30分後から紫外線A波（UVA）10 J/cm²及び紫外線B波（UVB）0.1 J/cm²が照射された。紫外線照射4、24及び48時間後の皮膚反応（紅斑及び癬痕形成）が評価され、全群ともUV照射による皮膚反応は認められず、光毒性は陰性と判定されている。

3) モルモットを用いた皮膚光感作性試験（4.2.3.7-003）

雌性 Hartley モルモットに本薬0（基剤）、0.05%、エピナスチン塩酸塩溶液0.05又は5%を密封塗布及びUV照射（UVA<10 J/cm²>及びUVB<0.1 J/cm²>）することにより皮膚光感作性が検討された結果、全投与群で光感作及び光惹起による皮膚反応（紅斑及び癬痕形成）は認められず、皮膚光感作性は陰性と判定されている。

<審査の概略>

機構は、本剤の臨床使用濃度における遺伝毒性のリスクについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬経口剤承認申請時の遺伝毒性試験（*in vitro* 試験）及び本申請で提出した染色体異常試験においては、いずれも細胞毒性の発現により本剤の臨床使用濃度である500 µg/mLでの評価は困難であったこと、本薬経口剤承認申請時の*in vivo* 試験については、いずれも血中薬物濃度は測定されていなかったことから、臨床使用濃度である500 µg/mL以上の濃度での遺伝毒性を評価することを目的として、ウサギ角膜

性が認められたことから、臨床用量500 µg/mLでの染色体異常誘発能を評価できないと判断された。

における不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (4.2.3.3-005) を追加で実施したところ、結果は陰性であった。また、カニクイザルの両眼に ^{14}C 標識体を 1 日 2 回点眼したときの下方球結膜の放射能濃度より推定した、臨床用法である 1 日 4 回点眼時の組織中本薬濃度は $1.68 \mu\text{g eq./g}$ であり、復帰突然変異試験において陰性であった濃度 (約 $11 \mu\text{g/mL}$) を下回っていることから、臨床使用濃度における遺伝毒性のリスクは低いと考える。

機構は、以上の回答を了承し、本申請において新たに提出されている毒性評価について特段の問題はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人男性を対象とした第 I 相単回点眼試験 (5.3.3.1-001) 及び第 I 相反復点眼試験 (5.3.3.1-002) の成績が提出された。血漿中本薬濃度は HPLC-FL により測定された (定量下限: 1 ng/mL)。また、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 相単回点眼試験 (5.3.3.1-001 : 262.194 試験<■■■年■■月~■■■年■■月>)

日本人健康成人男性 (6 例) を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、片眼に本剤 0.1%、0.3%、0.5% 又はプラセボを、対眼に生理食塩液を 1 回 2 滴、単回点眼したときの薬物動態が検討された。点眼後 5、30 分及び 1 時間における血漿中本薬濃度は、すべての被験者において定量下限値未満であった。

2) 第 I 相反復点眼試験 (5.3.3.1-002 : 262.195 試験<■■■年■■月~■■■年■■月>)

日本人健康成人男性 (6 例) を対象とした無作為化二重盲検比較試験において、片眼に本剤 0.3% を、対眼にプラセボを 1 回 2 滴、1 日 4 回 7 日間反復点眼したときの薬物動態が検討された。最終点眼後 10 分における血漿中本薬濃度は、すべての被験者において定量下限値未満であった。

<審査の概略>

機構は、提出された臨床薬理試験成績について、特段の問題はないと判断した。

(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、日本人アレルギー性結膜炎患者を対象に実施された前期第 II 相試験 (N801-CAC<5.3.5.1-001>)、後期第 II 相試験 (N801-FLD<5.3.5.1-002>)、第 III 相試験 (N801-DFT<5.3.5.1-003> 及び 01141101<5.3.5.1-004>) 及び長期投与試験 (N801-LTS<5.3.5.2-001> 及び 01141102<5.3.5.2-002>) の成績が提出された。また、参考資料として、海外第 III 相試験 (198027-001<5.3.5.1-005> 及び 198027-003<5.3.5.1-006>) の成績が提出された。

(1) 前期第 II 相試験 (5.3.5.1-001 : N801-CAC 試験<■■■年■■月~■■■年■■月>)

無症状期のアレルギー性結膜炎の日本人患者³（目標症例数 40 例）を対象に、本剤の有効性、至適濃度及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、ステップ 1 で患者毎の至適スギ花粉抗原濃度が設定された後、ステップ 2 で片眼に本剤 0.025%（A 群）又は 0.05%（B 群）、対眼にプラセボを 1 回 1 滴点眼し、15 分後にスギ花粉抗原溶液を点眼することと設定され、A 群又は B 群に無作為化された後、各群の左右眼に本剤又はプラセボ（基剤）が無作為に割り付けられた。ステップ 3 では本剤各濃度間のクロスオーバー法により、A 群では 1 期目において片眼に本剤 0.025%、対眼にプラセボを 1 回 1 滴点眼、2 期目において片眼に本剤 0.05%、対眼にプラセボを 1 回 1 滴点眼し、B 群では 1 期目において片眼に本剤 0.05%、対眼にプラセボを 1 回 1 滴点眼、2 期目において片眼に本剤 0.025%、対眼にプラセボを 1 回 1 滴点眼し、4 時間後にスギ花粉抗原溶液を点眼することと設定され、A 群又は B 群に無作為化された後、各群の各期の左右眼に本剤又はプラセボが無作為に割り付けられた。ステップ 2、ステップ 3 の 1 期目及びステップ 3 の 2 期目の間隔はそれぞれ 2 週間以上と設定された。

無作為化された 40 例（各群 20 例）全例が、FAS（Full Analysis Set）及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目は、ステップ 2 の治験薬点眼 15 分後及びステップ 3 の治験薬点眼 4 時間後にスギ花粉抗原溶液を点眼した際の眼そう痒感スコア⁴の Δ AUC⁵におけるプラセボとの対比較（被験者内左右眼比較）、並びにステップ 3 の眼そう痒感スコアの Δ AUC における濃度間比較（左右眼を問わない被験者内投与期間比較）と設定された。眼そう痒感スコアの Δ AUC は表 3 のとおりであり、本剤 0.025% 群及び 0.05% 群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた。また、ステップ 3 における濃度間比較では、統計学的に有意な差は認められなかった（ $p=0.7180$ 、濃度、投与期、濃度と投与期の交互作用項及び被験者（変量効果）を説明変数とした線形混合効果モデル）。

表 3 治験薬点眼 15 分後及び 4 時間後に抗原誘発したときの眼そう痒感スコアの AUC（FAS、被験者内左右眼比較、OC^{a)}）

	プラセボ投与眼	本剤投与眼	Δ AUC	p 値 ^{b)}
ステップ 2（点眼 15 分後）				
本剤 0.025%（A 群 20 例）	47.6±27.64	5.6±11.18	42.0±33.22	p<0.0001
本剤 0.05%（B 群 20 例）	44.9±20.73	5.8±13.98	39.1±27.46	p<0.0001
ステップ 3（点眼 4 時間後、A+B 群）				
本剤 0.025%（39 例）	38.2±18.68	6.7±10.99	31.5±24.08	p<0.0001
本剤 0.05%（40 例）	37.7±19.66	7.6±10.99	30.1±22.04	p<0.0001

平均値±標準偏差

a) Observed case

b) 対応のある t 検定、ステップ間及び濃度間で検定の多重性は考慮されていない。

眼関連の有害事象はステップ 2 及びステップ 3 を通じてプラセボ投与眼 10.0%（4/40 例<眼の異常感、結膜充血、眼瞼痙攣、眼痛各 1 例>）、0.025% 投与眼 0%（0/40 例）、0.05% 投与眼 10.0%（4/40 例<結膜充血 2 例、眼の異常感、アレルギー性結膜炎/結膜炎各 1 例>）に認められ、眼関連以外の有害事象はステップ 2 及びステップ 3 を通じてプラセボ/0.025% 投与後 10.0%（4/40 例<鼻漏 2 例、鼻漏/くしゃみ、咳嗽各 1 例>）、プラセボ/0.05% 投与後 10.0%（4/40 例<鼻漏 4 例>）に認められた。死亡及び重篤な有害

³ アレルギー性結膜炎の既往があり、特異的 IgE 抗体（cap-RAST：FEIA 法）でスギ花粉に対して陽性が確認され、かつ眼科的に無症状である患者。

⁴ 抗原点眼後 5、10、15、20、25 及び 30 分に、0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度、4：我慢できない程度の 5 段階で評価された。

⁵ 各時点でのスコア-時間曲線下面積（AUC）における薬剤間の群間差（プラセボ群と本剤群との差）。

事象は認められなかった。中止に至った有害事象は 0.05% 投与眼の 1 例（アレルギー性結膜炎/結膜炎）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。副作用は認められなかった。

(2) 後期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-002 : N801-FLD 試験<■■■年■■月~■■■年■■月>)

日本人アレルギー性結膜炎患者⁶（目標症例数 369 例<各群 123 例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.025% を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回（朝、夕）若しくは 1 日 4 回（朝、昼、夕、就寝前）、又はプラセボを両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回点眼することと設定され、投与期間は 14 日間と設定された。

無作為化された 372 例（プラセボ群 124 例、本剤 1 日 2 回群 122 例、本剤 1 日 4 回群 126 例）のうち、GCP 不遵守 30 例⁷（プラセボ群 11 例、本剤 1 日 2 回群 9 例、本剤 1 日 4 回群 10 例）を除く 342 例（プラセボ群 113 例、本剤 1 日 2 回群 113 例、本剤 1 日 4 回群 116 例）が安全性解析対象集団とされ、ベースライン欠測例 2 例（プラセボ群 1 例、本剤 1 日 4 回群 1 例）を除く 340 例（プラセボ群 112 例、本剤 1 日 2 回群 113 例、本剤 1 日 4 回群 115 例）が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、プラセボ群 4 例、本剤 1 日 2 回群 3 例、本剤 1 日 4 回群 3 例であり、主な中止理由は有害事象（本剤 1 日 2 回群 2 例、本剤 1 日 4 回群 1 例）等であった。

主要評価項目である患者日誌に基づく最終評価時の眼そう痒感スコアのベースラインからの変化量は表 4 のとおりであり、主要解析である、包括帰無仮説に対する Jonckheere-Terpstra 検定は統計学的に有意ではなかった。

表 4 最終評価時の眼そう痒感スコア（最大/日）のベースラインからの変化量（FAS）

	プラセボ群 (112 例)	本剤 1 日 2 回群 (113 例)	本剤 1 日 4 回群 (115 例)	p 値 ^{c)}
ベースライン ^{a)}	2.6±0.5	2.6±0.6	2.7±0.5	p=0.7451
最終評価時 ^{b)}	1.2±1.0	1.2±0.9	1.3±0.8	
変化量	-1.4±1.0	-1.4±0.9	-1.4±0.9	

平均値±標準偏差

a) 投与開始前 4 日間の平均的なスコアと投与開始日のスコアの平均値

b) 最終評価時（Visit 3: Day 13~Day 17）の観察日から起算して 5 日前までの平均値、中止の場合はデータの補完は行わず、中止時から遡って 5 日間又は測定値のある期間の平均値

c) Jonckheere-Terpstra 検定

有害事象は、プラセボ群で 68.1%（77/113 例）、本剤 1 日 2 回群で 73.5%（83/113 例）、本剤 1 日 4 回群で 76.7%（89/116 例）に認められ、主な事象は表 5 のとおりであった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象はプラセボ群で 0.9%（1/113 例）（眼瞼炎）、本剤 1 日 2 回群で 2.7%（3/113 例）（点状角膜炎 2 例、アレルギー性鼻炎 1 例）、本剤 1 日 4 回群で 0.9%（1/116 例）（アレルギー

⁶ 治験薬投与開始時に眼そう痒感が認められ、ベースライン時の眼そう痒感（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度、4：重度の 5 段階評価）が中等度以上であり、眼そう痒感以外にも他の自覚症状（充血、異物感、流涙、眼痛、羞明、眼脂）が 1 つ以上認められ、アレルギー検査においてアレルギー反応陽性が推定される患者。

⁷ 申請者が■■■年■■月に本剤の開発に着手したことに伴い、過去に日本 BI 社及び株式会社ニデックが実施していた試験実施施設に対して、本剤開発再開の連絡及び GCP 保存文書の保存期間延長を依頼したところ、治験薬が投与された 30 例の原資料が廃棄されていることが判明したため、当該被験者を GCP 不遵守例として有効性及び安全性の解析対象集団から除外することとされた。機構は、当該症例を除外した解析においても、GCP 不遵守例を含めた解析結果と同様の結果であることを確認し、GCP 不遵守例を除外した集団を解析対象とした試験成績に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

性鼻炎)に認められたが、本剤1日2回群の点状角膜炎1例を除いて治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、プラセボ群で13.3% (15/113例)、本剤1日2回群で14.2% (16/113例)、本剤1日4回群で12.9% (15/116例)に認められた。

表5 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (113例)	1日2回群 (113例)	1日4回群 (116例)
眼痛	27 (23.9)	36 (31.9)	41 (35.3)
眼脂	29 (25.7)	24 (21.2)	19 (16.4)
流涙増加	18 (15.9)	26 (23.0)	25 (21.6)
眼の異物感	21 (18.6)	24 (21.2)	24 (20.7)
羞明	11 (9.7)	20 (17.7)	22 (19.0)
眼充血	18 (15.9)	13 (11.5)	15 (12.9)
眼刺激	10 (8.8)	9 (8.0)	7 (6.0)
結膜浮腫	6 (5.3)	7 (6.2)	4 (3.4)
角膜障害	3 (2.7)	5 (4.4)	4 (3.4)
結膜充血	4 (3.5)	1 (0.9)	4 (3.4)
結膜濾胞	5 (4.4)	2 (1.8)	2 (1.7)
結膜障害	5 (4.4)	2 (1.8)	1 (0.9)
鼻咽頭炎	0	0	3 (2.6)

例数 (%)

本試験の結果、主要評価項目である患者日誌に基づく最終評価時の眼そう痒感スコアのベースラインからの変化量について、3群の間に統計学的に有意な差は認められなかったが、花粉飛散量の影響やプラセボ投与で症状が改善する患者の存在が評価に影響を及ぼした可能性について追加解析が実施され、臨床所見重症度合計スコアが7点を超える中等度以上の患者集団において、臨床所見重症度合計スコアのベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ群 -4.0 ± 2.65 (21例)、本剤1日2回群 -5.5 ± 2.61 (27例)、本剤1日4回群 -5.9 ± 2.22 (27例)であり、用量反応関係が示唆された($p=0.0236$ 、Jonckheere-Terpstra検定)こと、また、花粉飛散量が多かった3~4月期にエントリーした患者集団において、臨床所見重症度合計スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群 -2.4 ± 2.32 (90例)、本剤1日2回群 -3.0 ± 2.27 (92例)、本剤1日4回群 -3.2 ± 2.58 (89例)であり、用量反応関係が示唆された($p=0.0172$ 、Jonckheere-Terpstra検定)ことから、本剤0.025%1日4回投与の用法・用量を用いて第Ⅲ相試験(N801-DFT試験)及び長期投与試験(N801-LTS試験)を実施することとされた。

(3) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-003 : N801-DFT試験<■■年■■月~■■年■■月>)

日本人季節性アレルギー性結膜炎患者(目標症例数186例<各群93例>)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験では、7日間の試走期間に単盲検下でプラセボを両眼に1回1滴、1日4回(朝、昼、夕、夜<就寝前>)点眼し、試走期間の眼そう痒感スコアの平均値が1.5以上、かつ眼瞼結膜充血スコアが中等度以上であることが確認された患者を対象に無作為化する計画とされた。用法・用量は、本剤0.025%又はプラセボを両眼に1回1滴、1日4回(朝、昼、夕、夜<就寝前>)点眼することと設定され、投与期間は15日間と設定された。

無作為化された248例(プラセボ群123例、本剤群125例)がFAS及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目である患者日誌に基づく二重盲検期間中の眼そう痒感平均スコア（最大/日）⁸は表6のとおりであり、対比較において、統計学的に有意な差は認められなかった。

表6 二重盲検期間中の眼そう痒感平均スコア（最大/日、FAS）

	本剤群 (125例)	プラセボ群 (123例)	群間差 [95%信頼区間]、p値 ^{a)}
ベースライン	2.54±0.66	2.56±0.66	
眼そう痒感平均スコア	2.02±0.76	2.11±0.83	-0.10 [-0.29, 0.10], p=0.3403

平均値±標準偏差

a) t検定

有害事象は、プラセボ群で80.5%（99/123例）、本剤群で77.6%（97/125例）に認められ、主な事象は表7のとおりであった。死亡及び重篤な事象は認められなかった。中止に至った有害事象は本剤群で2例（口腔咽頭痛、アレルギー性皮膚炎各1例）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

表7 いずれかの群で2%以上の発現が認められた有害事象

	プラセボ群 (123例)	本剤群 (125例)
眼痛	41 (33.3)	42 (33.6)
結膜浮腫	29 (23.6)	29 (23.2)
眼脂	31 (25.2)	24 (19.2)
流涙増加	21 (17.1)	27 (21.6)
眼の異物感	23 (18.7)	19 (15.2)
羞明	17 (13.8)	18 (14.4)
眼充血	16 (13.0)	15 (12.0)
結膜障害	16 (13.0)	14 (11.2)
結膜充血	14 (11.4)	11 (8.8)
結膜濾胞	14 (11.4)	9 (7.2)
角膜障害	8 (6.5)	8 (6.4)
点状角膜炎	4 (3.3)	2 (1.6)
鼻咽頭炎	2 (1.6)	3 (2.4)
眼刺激	4 (3.3)	1 (0.8)
眼そう痒症	5 (4.1)	0
頭痛	3 (2.4)	1 (0.8)
輪部腫脹	0	3 (2.4)
眼瞼炎	3 (2.4)	0

例数 (%)

(4) 長期投与試験 (5.3.5.2-001 : N801-LTS 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

日本人アレルギー性結膜炎患者⁹（目標症例数 60例）を対象に、本剤の長期投与における有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照臨床試験が実施された。

用法・用量は、本剤0.025%を両眼に1回1~2滴、1日4回（朝、昼、夕、夜<就寝前>）点眼することと設定され、投与期間は70日間と設定された。

総投与症例数61例全例がFAS及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の評価項目の1つである眼そう痒感スコア（平均値±標準偏差）は、ベースライン2.75±0.567

⁸ 二重盲検期間のうち観察されたすべての日についての、眼そう痒感スコア総和/眼そう痒感スコアのデータ数。

⁹ 治験薬投与開始時に眼そう痒感が認められ、ベースライン時の眼そう痒感（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度、4：重度の5段階評価）が中等度以上であり、アレルギー検査においてアレルギー反応陽性が推定される患者。

(61例)、1～2週 1.80 ± 0.681 (61例)、3～4週 1.25 ± 0.814 (59例)、5～6週 0.90 ± 0.663 (58例)、7～8週 0.62 ± 0.549 (57例)、9～10週 0.50 ± 0.468 (57例)であった。

有害事象は83.6% (51/61例)に認められ、主な有害事象は表8のとおりであった。死亡、重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は4例(アレルギー性鼻炎、アレルギー性咳嗽、鼻咽頭炎、結膜炎/眼瞼炎各1例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。副作用は6.6% (4/61例)(アレルギー性眼瞼炎、眼痛、羞明、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加各1例)に認められた。

表8 2%以上の発現が認められた有害事象

	本剤群 (61例)
眼痛	20 (32.8)
眼脂	19 (31.1)
流涙増加	10 (16.4)
眼の異物感	8 (13.1)
羞明	7 (11.5)
結膜充血	6 (9.8)
結膜障害	6 (9.8)
結膜濾胞	6 (9.8)
眼充血	5 (8.2)
結膜浮腫	5 (8.2)
角膜障害	4 (6.6)
頭痛	3 (4.9)
眼瞼炎	2 (3.3)
眼瞼紅斑	2 (3.3)
輪部腫脹	2 (3.3)
睫毛乱生	2 (3.3)

例数 (%)

申請者は、第Ⅲ相試験(N801-DFT)において有効性の検証に至らなかった要因について、以下のよう
に考察している。

第Ⅲ相試験(N801-DFT)の成績について、点眼期間別の花粉飛散量¹⁰の観点から検討したところ、治験薬初回点眼後1日目から7日目の花粉飛散量変化量はプラセボ群 3.1 個/cm^2 、本剤群 4.8 個/cm^2 と同程度であったが、8日目から15日目の花粉飛散量変化量はプラセボ群 -24.7 個/cm^2 、本剤群 -14.4 個/cm^2 であり、特にプラセボ群で8日目から15日目の花粉飛散量が減少する傾向が認められた。点眼期間別の眼そう痒感スコアのベースラインからの変化量は、1日目から7日目ではプラセボ群 -0.325 、本剤群 -0.419 、8日目から15日目ではプラセボ群 -0.881 、本剤群 -0.438 であり、プラセボ群の方がより花粉飛散量の変動の影響を受け、眼そう痒感スコアが改善した可能性が考えられた。

アレルギー性結膜炎を対象とした環境下での比較試験は、まれに環境の条件が整った場合に一定の有効性を評価できることがあるものの、スギ花粉の飛散の特徴等から、試験間、試験内又は被験者間において環境条件をそろえることができないこと、抗原の暴露量が同じでも惹起されるアレルギー症状の程度は被験者により異なること等の問題点があり、その感度及び再現性は低いことが報告されている
(Abelson MB, *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 228: 38-42, 1999、Abelson MB and Loeffler O, *Current*

¹⁰ 花粉飛散量としては試験期間中の [] におけるスギ花粉及びヒノキ花粉の合計花粉飛散量のデータが用いられた。

Allergy and Asthma reports.3: 363-368, 2003、合田千穂. MEDICO 37: 448-449, 2006)。また、環境下での比較試験においては、類薬における臨床試験結果からもプラセボ効果（基剤効果）が高いことが示されており、その要因として、人工涙液が結膜嚢へ侵入した抗原物質を洗い流す抗原除去作用を有すること（熊谷直樹ら. Progress in Medicine 16: 45-47, 1996）から、プラセボ点眼も同様の抗原除去作用を有するためと考えられている。上述した本試験成績からも、試走期間設定によりプラセボ反応例を除外したにもかかわらず、プラセボ効果が依然として影響している可能性が示唆された。

以上のように、本試験において、環境及び試験条件を整え、環境要因の排除を最大限に試みたものの、花粉飛散量の変動等の影響が依然として存在し、環境試験において、プラセボに対する本剤の優越性を検証することは困難と考えられたことから、第Ⅲ相試験は抗原誘発試験（CAC 試験）として実施することとした。

なお、第Ⅲ相 CAC 試験（01141101）の実施にあたり、至適用法・用量を再検討し、前期第Ⅱ相 CAC 試験（N801-CAC）において、本剤 0.025% 及び 0.05% 群はいずれもプラセボ群と比較して眼そう痒感スコア及び結膜充血スコアを統計学的に有意に抑制し、用量反応関係は認められなかったものの、非臨床試験において本薬 0.025%、0.05% 及び 0.1% の 3 群間でヒスタミン誘発結膜炎モデルにおける血管透過性亢進抑制作用を比較した結果では、0.05% 以上の濃度で血管透過性亢進抑制作用が 6 時間以上持続することが示されたこと（「(i) 薬理試験成績の概要」の項参照）、並びに、既に市販されている本剤の欧米の承認用法・用量(0.05% 1 日 2 回点眼)を勘案し、0.05% 1 日 2 回及び 1 日 4 回点眼を第Ⅲ相 CAC 試験（01141101）の用法・用量として選択した。

(5) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-004 : 01141101 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

無症状期のアレルギー性結膜炎¹¹の日本人患者(目標症例数 84 例<各群 42 例又は 21 例>)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、予め患者毎の至適スギ花粉抗原濃度が設定された後、A 群には片眼に本剤 0.05%、対眼にプラセボを 1 回 1 滴点眼、B 群には両眼に本剤 0.05% を 1 回 1 滴点眼、C 群には両眼にプラセボを 1 回 1 滴点眼し、治験薬投与一定時間後にスギ花粉抗原溶液を点眼することと設定された。A~C 群に対する抗原誘発は異なる来院日に 3 回設定され、点眼 15 分後、4 時間後（1 日 4 回点眼相当）、8 時間後（1 日 2 回点眼相当）にそれぞれ実施することと設定され、左右眼を区別した A 群の 2 グループ（プラセボ<右眼>/本剤 0.05%<左眼>、本剤 0.05%<右眼>/プラセボ<左眼>）、B 群及び C 群へ 1:1:1:1 の割合で無作為に割付けられた。また、治験薬投与 8 時間後の抗原誘発が終了後、A~C 群の全例が D 又は E 群に再割付けされ、D 群には片眼に本剤 0.05%、対眼にプラセボを 1 回 1 滴点眼、E 群には片眼にオロパタジン 0.1%、対眼にプラセボを 1 回 1 滴点眼し、4 時間後にスギ花粉抗原溶液を点眼することと設定され、左右眼を区別した D 群の 2 グループ（プラセボ<右眼>/本剤 0.05%<左眼>、本剤 0.05%<右眼>/プラセボ<左眼>）及び E 群の 2 グループ（プラセボ<右眼>/オロパタジン 0.1%<左眼>、オロパタジン 0.1%<右眼>/プラセボ<左眼>）へ 1:1:1:1 の割合で無作為に割付けられた。各抗原誘発の間隔は 14 日以上と設定された。

¹¹ アレルギー性結膜炎を発症したことがあり、血清抗原特異的 IgE 抗体測定でスギ花粉に対して陽性で、抗原誘発前には眼そう痒感及び結膜充血の症状・所見を認めず、抗原誘発によりアレルギー反応（眼そう痒感スコアが 2 以上、眼球結膜充血スコアが 2 以上）が認められる患者。

無作為化された 87 例（A 群 43 例、B 群 22 例、C 群 22 例）及び再無作為化された 86 例（D 群 43 例、E 群 43 例）のうち全例が、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目である治験薬点眼 4 時間後に抗原誘発したときの眼そう痒感スコア¹²及び結膜充血スコア¹³は表 9 のとおりであり、いずれのスコアにおいても本剤 0.05% のプラセボに対する優越性が検証された。

表 9 治験薬点眼 4 時間後に抗原誘発したときの眼そう痒感スコア^{a)}及び結膜充血スコア^{b)} (FAS)

	本剤 0.05%	プラセボ	群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{c)}
眼そう痒感スコア				
A 群	0.4±0.6 (43)	1.8±0.7 (43)	-1.4 [-1.65, -1.14]	
B 群	0.4±0.7 (44)	-	-1.2 [-1.52, -0.95]	
C 群	-	1.7±0.7 (44)		
A+B+C 群	0.4±0.7 (87)	1.7±0.7 (87)	-1.3 [-1.52, -1.11]	p<0.0001
結膜充血スコア				
A 群	2.7±1.3 (43)	4.1±1.3 (43)	-1.4 [-1.73, -1.01]	
B 群	2.8±1.0 (44)	-	-1.3 [-1.84, -0.68]	
C 群	-	4.0±1.7 (44)		
A+B+C 群	2.7±1.1 (87)	4.1±1.5 (87)	-1.3 [-1.71, -0.92]	p<0.0001

平均値±標準偏差 (眼数)

a) 抗原点眼後 3、5 及び 10 分の平均値

b) 抗原点眼後 5、10 及び 20 分の平均値

c) t 検定、眼そう痒感スコアにおける優越性が検証された場合にのみ結膜充血スコアにおける優越性を検討することとされた (閉手順に基づく多重性の考慮)。

副次評価項目の一つである治験薬点眼 4 時間後に抗原誘発したときの D 群及び E 群における眼そう痒感スコア及び結膜充血スコアは表 10 のとおりであり、いずれのスコアにおいても本剤 0.05% とオロパタジン 0.1% との群間差の 95% 信頼区間の上限は、事前に設定された非劣性マージン 0.5¹⁴ よりも小さく、本剤 0.05% とオロパタジン 0.1% の有効性は同程度であることが示された。

表 10 治験薬点眼 4 時間後に抗原誘発したときの眼そう痒感スコア^{a)}及び結膜充血スコア^{b)} (FAS)

	本剤 0.05% (D 群)	オロパタジン 0.1% (E 群)	プラセボ (D+E 群)	本剤-オロパタジン 群間差 [95%信頼区間]
眼そう痒感スコア	0.2±0.3 (43)	0.2±0.3 (43)	1.5±0.8 (86)	-0.1 [-0.21, 0.08]
結膜充血スコア	2.4±1.2 (43)	2.7±1.3 (43)	3.7±1.1 (86)	-0.3 [-0.81, 0.22]

平均値±標準偏差 (眼数)

a) 抗原点眼後 3、5 及び 10 分の平均値

b) 抗原点眼後 5、10 及び 20 分の平均値

眼関連の有害事象は本剤投与眼で 1.1% (1/87 眼) (結膜炎) に認められ、プラセボ投与眼では認められなかった。眼関連以外の有害事象は A 群で 4.7% (2/43 例) (鼻咽頭炎、創傷各 1 例)、C 群では 9.1% (2/22 例) (蕁麻疹¹⁵、口腔咽頭不快感各 1 例) に認められ、B 群では認められなかった。死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

¹² 抗原点眼後 3、5 及び 10 分に、0~4 の 5 段階で評価された。

¹³ 抗原点眼後 5、10 及び 20 分に、眼球結膜充血及び眼瞼結膜充血について 0~3 の 4 段階で評価され、合計スコアが結膜充血スコアとされた。

¹⁴ 対照薬であるオロパタジン 0.1% の抗原誘発試験におけるプラセボとの眼そう痒感スコアの差 (約 1) の 1/2 である 0.5 が非劣性マージンと設定され、副次評価項目として評価された。

¹⁵ C 群の症例に発現した蕁麻疹は D 群の治験薬投与後に発現した。

(6) 長期投与試験 (5.3.5.2-002 : 01141102 試験<■■■年■■月～■■■年■■月>)

日本人アレルギー性結膜炎患者¹⁶ (目標症例数 120 例) を対象に、本剤の長期投与における安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照臨床試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.05% を両眼に 1 回 1 滴、1 日 4 回 (朝、昼、夕方、就寝前) 点眼することと設定され、投与期間は 8 週間と設定された。

総投与症例数 130 例全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の評価項目の 1 つである眼そう痒感スコア (平均値±標準偏差) は、ベースライン 2.8 ± 0.5 (130 例)、7 日目 2.2 ± 0.9 (130 例)、14 日目 1.9 ± 1.0 (126 例)、28 日目 1.5 ± 0.9 (125 例)、42 日目 1.2 ± 0.9 (125 例)、56 日目 0.6 ± 0.7 (124 例) であった。

有害事象は 16.9% (22/130 例) に認められ、2% 以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎 6.9% (9/130 例)、点状角膜炎 2.3% (3/130 例) であった。死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は 1 例 (眼外傷/裂傷/顔面骨骨折) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。副作用は 2.3% (3/130 例) (眼刺激 2 例、眼の異物感及び羞明 1 例) であった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

1) 抗原誘発試験による有効性評価の妥当性について

本剤のアレルギー性結膜炎患者に対する有効性の検討においては、環境試験として実施された、プラセボと本剤 2 用量を比較した第Ⅱ相試験 (N801-FLD) 及びプラセボと本剤を比較した第Ⅲ相試験 (N801-DFT) においてプラセボに対する本剤の優越性が検証されず、抗原誘発試験による第Ⅲ相 CAC 試験 (01141101) の成績を根拠に本剤の有効性が示されたことが説明されている。

機構は、抗原誘発試験によりアレルギー性結膜炎に対する抗ヒスタミン薬の点眼剤の有効性を検討することの妥当性について、以下のように考える。

環境試験は、アレルギー性結膜炎の発症時期に数週間にわたり実施される試験であり、日常生活の自然な状態で試験を実施できる一方で、花粉飛散量が地域や日時で異なること、花粉に対するアレルギー反応の個人差が大きいこと等により、被験者間でアレルギー症状の程度のばらつきが大きく、同一被験者でも症状の変動が大きいこと等から、試験の感度及び再現性が低いことが知られている。さらに、試験期間が比較的長いいため自然治癒による影響を受けることやプラセボ点眼による眼表面の抗原の洗い流し効果も加わることにより、アレルギー性結膜炎患者を対象とした環境試験ではプラセボに対する優越性の検証が困難であることが報告されている (Abelson MB, *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 228: 38-42, 1999, Abelson MB and Loeffler O, *Current Allergy and Asthma reports*.3: 363-368, 2003, 合田千穂. *MEDICO* 37: 448-449, 2006)。アレルギー性結膜炎に対する抗ヒスタミン薬の点眼液の開発に当たり、これまでに国内外で多くの環境下での検証的試験が実施されているが、プラセボに対する優越性が検証された試験は限られている。

¹⁶ 同意取得時にアレルギー性結膜炎疾患に特有な臨床症状があり、治療期開始前 3 日間に認められた眼そう痒感 (0: 所見なし、1: 時々かゆみがある、2: 持続的にかゆみがある、3: 持続的にかゆみがあり眼をこすりたい、4: 我慢できない程度の 5 段階評価) の平均が両眼ともに中等度 (2) 以上、かつ、治療期開始時に両眼ともに眼そう痒感が中等度 (2) 以上認められ、治療期開始前 2 年以内の検査で、I 型アレルギー検査陽性であることが確認できる患者。

抗原誘発試験は、十分なアレルギー症状が発現する至適抗原濃度を被験者毎に事前に検討し、その濃度の抗原溶液を用いて薬効を評価するため、花粉飛散量等の環境因子の影響を抑えることが可能であり、被験者間のばらつきが小さく、高い再現性があることが知られている。症状の発現機序についても、環境下でのアレルギー性結膜炎と同様に、抗原刺激により感作され発現したケミカルメディエーターが症状を引き起こすと考えられており、抗原誘発時に認められる症状も、そう痒感、結膜充血及び浮腫等、環境下で認められる症状と同様で、症状の程度についても、環境下で治療対象となる程度の症状を定量的に再現することが可能である (Abelson MB, *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 228: 38-42, 1999、Abelson MB and Loeffler O, *Current Allergy and Asthma reports*.3: 363-368, 2003、合田千穂. *MEDICO* 37: 448-449, 2006)。

以上のように、抗原誘発試験は、薬効評価へ影響する因子をコントロールし対象患者の均一性を確保した上での有効性評価が可能であり、用量間、薬剤間等の厳密な比較評価も可能であると考えられる。実臨床においてアレルギー性結膜炎に対する抗ヒスタミン薬の点眼液の使用は比較的長期に及ぶ場合も想定されるのに対し、抗原誘発試験は単回投与時の有効性を評価するデザインであるものの、抗ヒスタミン薬は受容体拮抗薬であり長期投与による脱感作の可能性は低いと考えられることから、長期投与により有効性が減弱する可能性は低いと考えられる。また、抗原誘発試験は、主に予防的投与による有効性を評価するデザインと考えられるが、アレルギー性結膜炎に対する抗ヒスタミン薬の作用機序が、持続的な抗原暴露により肥満細胞から放出されるヒスタミンによる種々のアレルギー反応の抑制にあることを踏まえれば、環境下における投与においてもヒスタミンの受容体結合への拮抗作用という予防的投与の要素も含まれると考えられ、抗原誘発試験により有効性を評価することに一定の合理性はあると考えられる。

以上を踏まえ、機構は、抗原誘発試験において、プラセボに対する被験薬の優越性が検証されるとともに、環境試験により有効性が確認された対照薬と同程度の有効性を有することが示される場合には、実臨床における被験薬の有効性を担保可能であると考え、アレルギー性結膜炎に対する抗ヒスタミン薬の点眼剤の有効性を抗原誘発試験により検証することについて許容可能と判断した。

2) 第Ⅲ相 CAC 試験 (01141101) における有効性について

機構は、第Ⅲ相 CAC 試験 (01141101) の A 群 (片眼に本剤、対眼にプラセボを点眼) における被験者内比較において、本剤及びプラセボの反応性の相違を被験者が左右眼で比較認識すること等により、本剤の有効性評価に影響が生じた可能性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

第Ⅲ相 CAC 試験 (01141101) における A 群の眼そう痒感スコア並びに B 群 (両眼に本剤を点眼) 及び C 群 (両眼にプラセボを点眼) の眼そう痒感スコアはそれぞれ表 11 のとおりであり、B 群及び C 群における被験者間比較結果は、A 群の被験者内比較結果と比べてやや劣る傾向が認められた。この要因として、A 群の被験者内比較においては、わずかな両眼の効果の違いによって、左右のスコア差が過大に評価された可能性が考えられた。

表 11 治験薬点眼 4 時間後に抗原誘発したときの眼そう痒感スコア^{a)}及び結膜充血スコア^{b)}の被験者内又は被験者間比較^{c)} (FAS)

	本剤 0.05%	プラセボ	群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{d)}
眼そう痒感スコア				
A 群 (被験者内比較)	0.4±0.6 (43 眼)	1.8±0.7 (43 眼)	-1.4 [-1.65, -1.14]	p<0.001
B+C 群 (被験者間比較)	0.4±0.5 (22 例)	1.7±0.7 (22 例)	-1.2 [-1.61, -0.86]	p<0.001
結膜充血スコア				
A 群 (被験者内比較)	2.7±1.3 (43 眼)	4.1±1.3 (43 眼)	-1.4 [-1.73, -1.01]	p<0.001
B+C 群 (被験者間比較)	2.8±0.9 (22 例)	4.0±1.6 (22 例)	-1.3 [-2.06, -0.46]	p=0.003

平均値±標準偏差 (眼数又は例数)

a) 抗原点眼後 3、5 及び 10 分の平均値

b) 抗原点眼後 5、10 及び 20 分の平均値

c) 被験者内比較は眼単位、被験者間比較は、左右眼のスコアの平均値に基づく被験者単位の解析。

d) t 検定 (A 群は対応のある t 検定)、多重性は考慮されていない。

しかしながら、A 群の被験者内比較及び B 群及び C 群の被験者間比較のいずれにおいても、本剤 0.05% 群はプラセボ群と比較して眼そう痒感スコア及び結膜充血スコアを有意に抑制しており、A 群の被験者内比較に対して B 群及び C 群の被験者間比較の結果が大きく劣る傾向は認められないことから、本剤 0.05% の有効性評価に問題はないと考える。

機構は、無作為化された 87 例 (A 群 43 例、B 群 22 例、C 群 22 例) の計 174 眼のデータに基づく主要解析方法は、被験者内相関が考慮されておらず、また、A 群、B 群及び C 群間で異なる相関構造を有する可能性が考えられたことから、A 群、B 群及び C 群間で異なる被験者内相関構造を仮定した混合効果モデルに基づく感度解析結果 (表 12) を確認し、主要解析結果と同様の結果であることを確認した上で、上記の申請者の説明を了承した。

表 12 被験者内相関を考慮した混合効果モデルによる、治験薬点眼 4 時間後に抗原誘発したときの眼そう痒感スコア^{a)}及び結膜充血スコア^{b)}の感度解析^{c)} (FAS)

	本剤 0.05%	プラセボ	群間差 [95%信頼区間]	p 値
眼そう痒感スコア	0.4±0.1	1.7±0.1	-1.3 [-1.53, -1.16]	p<0.001
結膜充血スコア	2.7±0.1	4.1±0.1	-1.4 [-1.64, -1.07]	p<0.001

最小二乗平均±標準誤差

a) 抗原点眼後 3、5 及び 10 分の平均値

b) 抗原点眼後 5、10 及び 20 分の平均値

c) 投与群及び眼 (変量効果) を説明変数とし、A 群と B 群と C 群との間で異なる無構造共分散構造を仮定した混合効果モデル

機構は、B 群では C 群と比較して至適抗原濃度が低い被験者の割合が多い傾向が認められたことから、B 群及び C 群の被験者間比較において、至適抗原濃度の差異が有効性評価に影響を及ぼした可能性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

第Ⅲ相 CAC 試験 (01141101) において、抗原誘発時の至適抗原濃度が 25 倍、50 倍、100 倍及び 200 倍の被験者の割合は、B 群でそれぞれ 13.6% (3/22 例)、18.2% (4/22 例)、50.0% (11/22 例) 及び 18.2% (4/22 例)、C 群でそれぞれ 18.2% (4/22 例)、36.4% (8/22 例)、27.3% (6/22 例) 及び 18.2% (4/22 例) であり、B 群では C 群と比較して至適抗原濃度が低い被験者の割合が多い傾向が認められた。

しかしながら、治験薬点眼 4 時間後に抗原誘発したときの眼そう痒感スコア及び結膜充血スコアについて、薬剤 (B 群及び C 群) を要因とした分散分析並びに薬剤及び至適抗原濃度 (25 倍、50 倍、100 倍、200 倍) を要因とした二元配置分散分析を実施したところ、眼そう痒感スコアの B 群及び C 群の群間差

(推定値 [95%信頼区間]) は、分散分析では -1.2 [$-1.61, -0.86$]、至適抗原濃度による層調整後の二元配置分散分析では -1.3 [$-1.65, -0.97$]と調整前後で同様であったこと、結膜充血スコアについても、分散分析では -1.3 [$-2.06, -0.46$]、至適抗原濃度による層調整後の二元配置分散分析では -1.2 [$-2.02, -0.36$]と調整前後で同様であったことから、至適抗原濃度の差異が有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。以上の申請者の回答も踏まえ、本邦におけるアレルギー性結膜炎の主な原因抗原であるスギ花粉を用いた第Ⅲ相 CAC 試験 (01141101) において、プラセボに対する本剤 0.05% の有効性が検証され、環境下での有効性が確認されているオロパタジン 0.1% (Borazan M et al, *Acta Ophthalmologica* 87: 549-554, 2009) との比較においても同程度の有効性が示されたと評価することは可能と判断し、本剤のアレルギー性結膜炎に対する有効性は期待できると判断した。

なお、本剤の有効性に関する機構の判断については、抗原誘発試験により有効性を検証したことの妥当性も含め、専門協議において議論することとしたい。

(2) 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用量を 0.05% と設定した妥当性について、以下のように説明している。

前期第Ⅱ相 CAC 試験 (N801-CAC) において、治験薬点眼 4 時間後 (1 日 4 回点眼相当) に抗原誘発したときの眼そう痒感スコア及び結膜充血スコアについて検討した結果、本剤 0.025% 及び 0.05% 群はいずれもプラセボ群と比較して各スコアを統計学的に有意に抑制したが、用量反応関係は認められなかった。

一方、非臨床試験において本薬 0.025%、0.05% 及び 0.1% を用いてヒスタミン誘発結膜炎モデルにおける血管透過性亢進抑制作用を検討した結果、0.025% 以上の濃度で血管透過性亢進の抑制が認められたが、0.05% 以上の濃度で類薬 (レボカバスチン) を上回る抑制効果が認められ、またその作用持続時間は 0.025% よりも長いことが示された。さらに、海外第Ⅲ相 CAC 試験 (198027-001)¹⁷ では、0.05% の濃度において、点眼 8 時間後 (1 日 2 回点眼相当) に抗原誘発した場合にも有効性が確認されていたこと、及び海外における承認用法・用量はいずれも 0.05% 1 日 2 回点眼であることから、海外と同様に 1 日 2 回投与も用法に含める可能性も考慮し、第Ⅲ相 CAC 試験 (01141101) における本剤の濃度は 0.05% と設定した。

第Ⅲ相 CAC 試験 (01141101) では、治験薬投与 4 時間後の眼そう痒感スコア及び結膜充血スコアについて、本剤 0.05% のプラセボに対する優越性が検証され、オロパタジン 0.1% との比較においても同程度の有効性が示された。また、長期試験 (01141102) では、本剤 0.05% 点眼時の安全性にも特段の問題はないことが確認された。

なお、本剤 0.025% 点眼液が承認されている国はないが、本剤 0.05% 点眼液は、2002 年にイギリス、スウェーデン等で承認されたのをはじめとして、2012 年 9 月現在、世界 49 カ国で承認を取得しており、2012 年 7 月までの安全性定期報告において特段の問題は認められていない。

以上より、0.05% を本剤の臨床推奨用量と設定した。

¹⁷ 無症状期のアレルギー性結膜炎患者を対象に、本剤 0.05% の有効性及び安全性を検討した試験。用法・用量は、予め患者毎の至適抗原濃度が設定された後、来院 3 では片眼に本剤 0.05%、対眼にプラセボを 1 回 1 滴点眼、両眼に本剤 0.05% を 1 回 1 滴点眼、又は両眼にプラセボを 1 回 1 滴点眼し、15 分後に抗原誘発することと設定された。抗原誘発は来院 3 及び 4 の 2 回設定され、来院 3 では点眼 15 分後、来院 4 では点眼 8 時間後にそれぞれ実施することと設定され、各抗原誘発の間隔は 14 日と設定された。総投与症例は 126 例 (両眼本剤点眼群 30 例、片眼本剤/対眼プラセボ点眼群 67 例、両眼プラセボ点眼群 29 例) であった。

また申請者は、本剤の申請用法を1日4回点眼としたことについて、以下のように説明している。

第Ⅲ相CAC試験(01141101)において、治験薬点眼4時間後(1日4回点眼相当)に抗原誘発したとき、主要評価項目である眼そう痒感スコア及び結膜充血スコアについてプラセボに対する本剤0.05%の優越性が検証された。また、副次評価項目である治験薬点眼8時間後(1日2回点眼相当)に抗原誘発したときの眼そう痒感スコア及び結膜充血スコアの結果(表13)より、本剤0.05%の効果発現時間は少なくとも8時間は持続すると考えられたが、本剤1日2回点眼相当と1日4回点眼相当の被験者内比較の結果(表14)では、1日4回点眼相当の方が眼そう痒感スコアがより低下する傾向が認められたことから、眼そう痒感スコアの抑制効果が高く、長期試験(01141102)においても安全性に特段の問題が認められなかった1日4回点眼を臨床推奨用法と設定した。

表13 治験薬点眼4時間後又は8時間後に抗原誘発したときの眼そう痒感スコア^{a)}及び結膜充血スコア^{b)}(FAS)

	本剤0.05%	プラセボ	群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{c)}
眼そう痒感スコア				
4時間後(1日4回点眼相当)	0.4±0.7 (87)	1.7±0.7 (87)	-1.3 [-1.52, -1.11]	p<0.0001
8時間後(1日2回点眼相当)	0.6±0.7 (85)	1.5±0.7 (87)	-0.9 [-1.12, -0.70]	p<0.0001
結膜充血スコア				
4時間後(1日4回点眼相当)	2.7±1.1 (87)	4.1±1.5 (87)	-1.3 [-1.71, -0.92]	p<0.0001
8時間後(1日2回点眼相当)	2.9±1.3 (85)	3.5±1.3 (87)	-0.6 [-0.99, -0.20]	p=0.003

平均値±標準偏差(眼数)

a) 抗原点眼後3、5及び10分の平均値

b) 抗原点眼後5、10及び20分の平均値

c) t検定、多重性は考慮されていない。

表14 治験薬点眼4時間後又は8時間後に抗原誘発したときの眼そう痒感スコア^{a)}及び結膜充血スコア^{b)}(FAS<A群及びB群>)

	本剤0.05%点眼4時間後 (1日4回点眼相当)	本剤0.05%点眼8時間後 (1日2回点眼相当)	群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{b)}
眼そう痒感スコア	0.4±0.6 (64)	0.6±0.6 (64)	0.2 [0.07, 0.29]	p=0.002
結膜充血スコア	2.7±1.2 (64)	2.9±1.3 (64)	0.2 [-0.12, 0.43]	p=0.259

平均値±標準偏差(例数)

a) 抗原点眼後3、5及び10分の平均値

b) 抗原点眼後5、10及び20分の平均値

c) 対応のあるt検定、A群は片眼、B群は両眼の平均値。

機構は、本剤1日2回点眼相当と1日4回点眼相当との直接比較の結果(表14)については、異なる抗原誘発日による時期効果の影響を考慮する必要があると考えたことから、プラセボのデータも含めた両抗原誘発日のFASの併合データを対象とし、異なる抗原誘発日による時期効果を考慮した混合効果モデルによる比較結果(表15)についても確認し、本剤1日4回点眼相当と1日2回点眼相当との差は、眼そう痒感スコア及び結膜充血スコアでそれぞれ-0.4及び-0.7であり、眼そう痒感スコア及び結膜充血スコアのいずれにおいても、本剤1日4回点眼相当の結果は、本剤1日2回点眼相当と比較して統計学的に有意に低いことを確認した。

表 15 時期効果を考慮した混合効果モデル^{a)}による、治験薬点眼 4 時間後又は 8 時間後に抗原誘発したときの眼そう痒感スコア^{b)}及び結膜充血スコア^{c)} (FAS)

	本剤 0.05%	プラセボ	プラセボとの差 [95%信頼区間]	1 日 2 回点眼相当との差 [95%信頼区間]、p 値
眼そう痒感スコア				
4 時間後 (1 日 4 回点眼相当)	0.2±0.08	1.6±0.07	-1.4 [-1.6, -1.2]	-0.4 [-0.6, -0.2], p<0.001
8 時間後 (1 日 2 回点眼相当)	0.7±0.08		-1.0 [-1.2, -0.8]	-
結膜充血スコア				
4 時間後 (1 日 4 回点眼相当)	2.4±0.2	3.8±0.1	-1.4 [-1.7, -1.1]	-0.7 [-1.1, -0.4], p<0.001
8 時間後 (1 日 2 回点眼相当)	3.2±0.2		-0.6 [-1.0, -0.33]	-

最小二乗平均±標準誤差

a) 投与群 (プラセボ、1 日 4 回点眼相当又は 1 日 2 回点眼相当)、抗原誘発日、被験者 (変量効果) 及び各被験者の眼 (変量効果) を説明変数とし、A 群と B 群と C 群との間で異なる無構造共分散構造を仮定した混合効果モデル

b) 抗原点眼後 3、5 及び 10 分の平均値

c) 抗原点眼後 5、10 及び 20 分の平均値

機構は、本剤の用法・用量について、以下のように考える。

第Ⅱ相 CAC 試験 (N801-CAC) において、本剤 0.025% 群と 0.05% 群間で用量反応関係は認められていないことから、本剤 0.025% も 0.05% と同程度の有効性を有する可能性があると考えますが、第Ⅲ相 CAC 試験 (01141101) において、本剤 0.05% は既承認薬である 0.1% オロパタジン点眼液と比べ同程度の有効性が認められていること、長期投与試験 (01141102) において安全性に特段の問題は認められていない (「安全性について」の項参照) こと、さらに、海外での長年にわたる使用経験においても 0.05% の用量で安全性上の問題は認められていないことを勘案すれば、本剤の臨床推奨用量を 0.05% とすることは許容可能と考える。

また、本剤 1 日 2 回点眼相当と 1 日 4 回点眼相当の比較において、眼そう痒感スコア及び結膜充血スコアの両方において、1 日 4 回点眼相当の方がプラセボとの群間差が大きく (表 13)、時期効果を考慮した混合効果モデルにおいても、1 日 4 回点眼相当の方が 1 日 2 回点眼相当と比較して統計学的に有意に低かったこと、長期試験 (01141102) において 1 日 4 回点眼時の安全性に特段の問題は認められなかったことを踏まえ、本剤の臨床推奨用法を 1 日 4 回点眼とすることは許容可能と考える。

(3) 安全性について

申請者は、本剤投与時の有害事象の発現状況について以下のとおり説明している。

環境下で実施された、短期投与試験 2 試験 (N801-FLD 及び N801-DFT) 及び長期投与試験 2 試験 (N801-LTS 及び 01141102) における主な有害事象の発現状況は表 16 のとおりであった。短期投与試験において、点眼回数による有害事象の発現頻度の違いは認められなかった。

長期投与試験で多く認められた事象は、本剤 0.025% 1 日 4 回点眼群では眼痛 32.8% (20/61 例)、眼脂 31.1% (19/61 例)、流涙増加 16.4% (10/61 例) 等、本剤 0.05% 1 日 4 回点眼群では、鼻咽頭炎 6.9% (9/130 例)、点状角膜炎 2.3% (3/130 例) 等であり、長期投与により発現率が増加する事象は認められなかった。なお、長期投与試験における有害事象の発現状況が本剤 0.025% 1 日 4 回と本剤 0.05% 1 日 4 回で異なることについては、短期投与試験 2 試験 (N801-FLD 及び N801-DFT) 及び長期投与試験 1 試験 (N801-LTS) においては、アレルギー性結膜炎に起因する事象を有害事象として取り扱ったのに対し、長期投与試験 (01141102) では有害事象として取り扱わなかったことによる違いと考えられた。

短期投与試験及び長期投与試験の各投与群で発現した有害事象に高度の事象は認められず、中等度の有害事象は、短期投与試験のプラセボ群で 11 件、本剤 0.025% 1 日 2 回群で 3 件、本剤 0.025% 1 日 4 回群で 5 件、長期投与試験の本剤 0.025% 1 日 4 回群で 2 件、本剤 0.05% 1 日 4 回群で 6 件であり、それ以

外はすべて軽度であった。

表 16 短期投与試験及び長期投与試験のいずれかの点眼群において 2%以上の頻度でみられた有害事象

投与群	短期投与試験				長期投与試験		
	後期第Ⅱ相試験 (N801-FLD)		第Ⅲ相試験 (N801-DFT)		長期投与試験 (N801-LTS)	長期投与試験 (01141102)	
	プラセボ群 (113 例)	本剤 0.025% 1 日 2 回群 (113 例)	本剤 0.025% 1 日 4 回群 (116 例)	プラセボ群 (123 例)	本剤 0.025% 1 日 4 回群 (125 例)	本剤 0.025% 1 日 4 回群 (61 例)	本剤 0.05% 1 日 4 回群 (130 例)
眼痛	27 (23.9)	36 (31.9)	41 (35.3)	41 (33.3)	42 (33.6)	20 (32.8)	0
眼脂	29 (25.7)	24 (21.2)	19 (16.4)	31 (25.2)	24 (19.2)	19 (31.1)	0
流涙増加	18 (15.9)	26 (23.0)	25 (21.6)	21 (17.1)	27 (21.6)	10 (16.4)	0
眼の異物感	21 (18.6)	24 (21.2)	24 (20.7)	23 (18.7)	19 (15.2)	8 (13.1)	2 (1.5)
羞明	11 (9.7)	20 (17.7)	22 (19.0)	17 (13.8)	18 (14.4)	7 (11.5)	1 (0.8)
眼充血	18 (15.9)	13 (11.5)	15 (12.9)	16 (13.0)	15 (12.0)	5 (8.2)	0
結膜浮腫	6 (5.3)	7 (6.2)	4 (3.4)	29 (23.6)	29 (23.2)	5 (8.2)	0
結膜障害	5 (4.4)	2 (1.8)	1 (0.9)	16 (13.0)	14 (11.2)	6 (9.8)	0
結膜充血	4 (3.5)	1 (0.9)	4 (3.4)	14 (11.4)	11 (8.8)	6 (9.8)	0
結膜濾胞	5 (4.4)	2 (1.8)	2 (1.7)	14 (11.4)	9 (7.2)	6 (9.8)	0
眼刺激	10 (8.8)	9 (8.0)	7 (6.0)	4 (3.3)	1 (0.8)	0	2 (1.5)
角膜障害	3 (2.7)	5 (4.4)	4 (3.4)	8 (6.5)	8 (6.4)	4 (6.6)	0
点状角膜炎	0	2 (1.8)	0	4 (3.3)	2 (1.6)	1 (1.6)	3 (2.3)
眼そう痒症	0	1 (0.9)	2 (1.7)	5 (4.1)	0	0	0
眼瞼炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0	3 (2.4)	0	2 (3.3)	0
輪部腫脹	1 (0.9)	0	0	0	3 (2.4)	2 (3.3)	0
睫毛乱生	2 (1.8)	0	0	0	1 (0.8)	2 (3.3)	0
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	2 (3.3)	0
鼻咽頭炎	0	0	3 (2.6)	2 (1.6)	3 (2.4)	1 (1.6)	9 (6.9)
頭痛	0	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.4)	1 (0.8)	3 (4.9)	1 (0.8)

例数 (%)

機構は、本剤の投与により発現した有害事象のほとんどは軽度であり、本剤の安全性に大きな問題はないと考えるが、他の点眼薬との併用時の安全性、合併症を有する患者における安全性等、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検討する必要があると考える。

(4) 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

現在、アレルギー性結膜炎に対する治療薬として、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗作用を有する点眼薬はケトチフェンフマル酸塩、レボカバスチン塩酸塩及びオロパタジン塩酸塩の 3 剤が承認されているが、二重盲検比較試験における有効率はいずれの薬剤も 60%程度とされており、臨床的効果に個人差があることから、患者毎に適した反応のよい一剤を選択することとされている(山田裕子. *小児科の日常診療*でどのような時その薬を使うのか. 43: 178-179, 2002、高橋政代. *月刊眼科診療プラクティス* 第 1 版. 34-37. 1999)。以上の点を踏まえると、現在のアレルギー性結膜炎治療において、既存の抗アレルギー点眼薬だけで医療ニーズが十分満たされているわけではなく、患者毎に適した治療の選択肢が増えることは臨床上有益であると考えられる。本剤は、現在臨床において汎用されているオロパタジン 0.1%と同等の有効性を持つことが示されており、アレルギー性結膜炎の治療において第一選択薬となりうる薬剤であると考えられる。

機構は、本申請に当たり提示された臨床試験成績を踏まえると、本剤の臨床的位置付けは既承認薬と

同等とみなすことが妥当であり、本剤はアレルギー性結膜炎の治療における新たな選択肢を提供するものとする。

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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障は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（5.3.5.1-001、5.3.5.1-003、5.3.5.1-004、5.3.5.2-001）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障は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、アレルギー性結膜炎に対する本剤の有効性は示され、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、アレルギー性結膜炎患者に対し、新たな治療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。安全性については、現時点で特段の問題はないと考えるが、製造販売後調査において他の点眼薬との併用時の安全性、合併症を有する患者における安全性等、使用実態下での安全性を検討する必要があると考える。

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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 7 月 9 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	アレジオン点眼液 0.05%
〔一 般 名〕	エピナスチン塩酸塩
〔申 請 者 名〕	参天製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 11 月 21 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) 有効性について

本剤の有効性の検討においては、環境試験として実施された第Ⅲ相試験（N801-DFT）においてプラセボに対する優越性が検証されていないが、抗原誘発試験において、プラセボに対する被験薬の優越性が検証されるとともに、環境試験により有効性が確認された対照薬と同程度の有効性を有することが示される場合には、実臨床における被験薬の有効性を担保可能であり、本剤については、第Ⅲ相 CAC 試験（01141101）において、本剤 0.05%のプラセボに対する優越性が検証されていること、当該試験において、環境試験での有効性が確認されているオロパタジン 0.1%と同程度の有効性が示されていることを踏まえ、本剤のアレルギー性結膜炎に対する有効性は期待できるとする機構の判断については、専門委員より支持された。

なお、専門協議において、今後のアレルギー性結膜炎に対する抗ヒスタミン薬の点眼剤の開発における臨床データパッケージについても議論し、抗原誘発試験により有効性を検証することについては許容するものの、安全性評価を目的とした環境下での長期投与試験において、有効性及び安全性に影響を及ぼす背景因子を探索する等、実臨床において薬剤の有用性が期待できる患者背景について可能な限り情報収集することを検討すべきとされた。

(2) 製造販売後調査について

機構は、臨床試験において安全性上の特段の問題は示唆されていないことから、臨床試験で検討されていない、他の点眼薬との併用時、合併症を有する患者等における安全性の検討を主目的とする製造販売後調査を計画するよう求めた。

申請者は、観察期間を 12 週間、目標症例数を 2000 例とする製造販売後調査を実施し、臨床試験において検討されていない、小児、高齢者、他の点眼薬を併用している患者、及び合併症を有する患者等における安全性及び有効性について適切に情報収集を行うこと等を説明した。

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要がある

ると考える。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、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 6 年、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]	アレルギー性結膜炎
[用法・用量]	通常、1 回 1 滴、1 日 4 回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。