

衛 研 発 第 2374 号

平成 13 年 4 月 10 日

厚生労働省医薬局長 殿

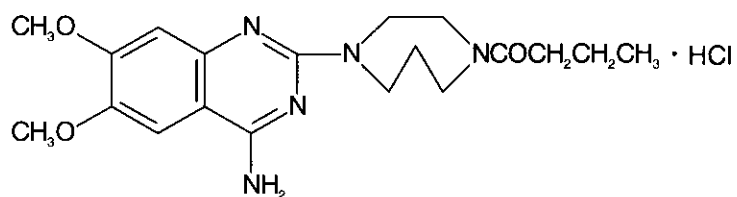
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

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

記

[販売名] デタントール 0.01%点眼液
 [一般名] 塩酸ブナゾシン
 [申請者名] 参天製薬株式会社
 [申請年月日] 平成 5 年 12 月 27 日
 [剤型・含量] 1mL 中塩酸ブナゾシン 0.1mg を含有する点眼液
 [申請区分] 医療用医薬品（３）新投与経路医薬品
 [化学構造]



分子式：C₁₉H₂₇N₅O₃ HCl

分子量：409.92

化学名：

（日本名） 4-アミノ-2-(4-ブチリルヘキサヒドロ-1*H*-1,4-ジアゼピン-1-イル)-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩

（英 名） 4-amino-2-(4-butyrylhexahydro-1*H*-1,4-diazepin-1-yl)-6,7-dimethoxyquinazoline hydrochloride

[審査担当部] 審査第二部

審査結果

平成 13 年 4 月 10 日

〔販売名〕 デタントール 0.01%点眼液
〔一般名〕 塩酸ブナゾシン
〔申請者名〕 参天製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 5 年 12 月 27 日

〔審査結果〕

本剤の有効性（眼圧下降効果）は、チモロール 0.5%を対照薬にした臨床試験では非劣性が検証されなかったが、後期第Ⅱ相試験において濃度依存性が認められたこと、単剤投与試験、チモロール併用上乗せ投与試験等いずれの試験においても、投与前後で一定の眼圧下降効果が示されており、本剤の有効性は示されたものと判断する。

安全性に関しては、眼刺激等の局所症状が少ないこと、全身循環器系に与える影響が少ないことが、類薬との比較試験成績から示されている。

本剤の有効性は既存の薬剤に比して低い可能性はあるが、長期にわたる緑内障治療においては薬剤の安全性上の長所がコンプライアンスの保持につながることで、 β 遮断薬を用いにくい循環器系合併症等を有する患者で本剤を使用できる患者がいると考えられること、及び本剤の作用機序が既存の薬剤の主たる作用機序とは異なることから、このような特徴を踏まえて使用される場合には、本剤は緑内障治療の第二選択薬として臨床的に有用な薬剤たりうると判断する。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。本件については、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

〔効能・効果〕

次の疾患において、他の緑内障治療薬で効果不十分な場合： 緑内障、高眼圧症

〔用法・用量〕

通常、1回1滴、1日2回点眼する。

審査報告（１）

平成 12 年 12 月 5 日作成

1. 品目の概要

〔販売名〕	デタントール 0.01%点眼液
〔一般名〕	塩酸ブナゾシン
〔申請者名〕	参天製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 5 年 12 月 27 日
〔剤型・含量〕	1mL 中塩酸ブナゾシン 0.1mg を含有する点眼液
〔申請時効能・効果〕	緑内障・高眼圧症
〔申請時用法・用量〕	通常、1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。 なお、症状により適宜増減する。

2. 提出された資料の概略及び審査の概要

（本品目については、審査センターにおいて審査がなされているほか、多くの部分については新医薬品第三調査会で審議されている。）

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬は、 α_1 遮断薬である塩酸ブナゾシンを有効成分とする点眼剤である。塩酸ブナゾシンは、その経口剤が高血圧症の治療薬として既に承認されている。参天製薬(株)は、 α_1 遮断薬が有する眼圧下降作用に着目し、緑内障治療薬としての本薬の開発を行い、今回の申請に至った。

海外では塩酸ブナゾシンの点眼薬は承認されていない。

なお、本薬の臨床的有用性に関する調査会指示事項に回答するため、申請者は申請後に臨床試験を追加実施した（ト．臨床成績の項参照）。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

製剤について、含量、性状、確認試験、浸透圧、pH、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、無菌試験、定量法が規格設定されている。このうち、確認試験は

が設

定されている。また製剤設計に関しては、塩酸ブナゾシンの溶解性、安定性等を考慮して処方決定したとされており、光による分解が認められたため、貯法は遮光保存とした旨説明されている。防腐剤は点眼剤に汎用されている塩化ベンザルコニウムを用い、保存効力試験の結果よりその濃度は 0.005 %とされている。

審査センターでは、いずれの規格項目も適切に設定されていると判断した。

ハ、安定性に関する資料

製剤について、苛酷試験、長期保存試験、加速試験が行われている。苛酷試験において、高温条件（60 °C）下で水分透過による含量及び浸透圧の上昇、及びわずかな分解物の生成が認められている。光条件下では塩酸ブナゾシンの分解が認められたが、遮光した場合には変化は認められなかったとしている。その他の試験においては変化が認められず、長期保存試験の結果により暫定的に 1 年の有効期間で申請がなされたが、その後 3 年までの試験結果が追加提出され、3 年の有効期間が担保できるとされている。安定性に関して、審査センターは特に問題が無いものと判断している。

二、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

本薬は、経口剤承認の際、既に全身投与毒性が検討されているため、今回新たに提出されたのは、眼刺激性及び眼毒性試験、皮膚感作性試験、光照射品及び光劣化品の眼刺激性試験である。

眼刺激性及び眼毒性試験は、白色ウサギ及び有色ウサギを用いて実施された。白色ウサギ 1 日点眼試験及び 4 週間点眼試験では、本薬の 0.1 及び 1.0 %点眼液が投与され、一過性結膜充血がみられたが、他の眼科検査及び眼球の病理組織学的検査では本薬の影響は認められなかったこと及び観察された結膜充血は、結膜浮腫等、他の前眼部刺激症状を伴っていないことから、本所見は本薬の α_1 受容体遮断による血管拡張に起因するもので、眼刺激性に関連する変化ではないものと考えられた。有色ウサギ 26 週間点眼試験では、本薬の 0.1、1.0 及び 3.0 %点眼液を投与したが、本薬の影響と思われる所見は認められないと考えられた。

皮膚感作性試験は、モルモットを用いて Maximization Test 法により実施され、本薬は皮膚感作性を示さないと考えられた。

光照射品及び光劣化品の眼刺激性試験は、白色ウサギを用いて 1 日点眼試験が実施され、一過性結膜充血が観察されたが、眼刺激性及び眼毒性試験と同様の所見であると考えられた。

なお、本薬の毒性部分は既に調査会での審議を終了しているが、審査センターでは、経口投与による生殖発生毒性試験結果を点眼投与に外挿できると判断した妥当性並びに妊婦及び授乳婦への投与について、使用上の注意に生殖発生毒性試験の成績を反映させる必要性について追加説明を求めた。

申請者は、点眼では被験物質の大量投与は不可能であること、ラット、ウサギ及びヒトにおいて点眼後の血漿中濃度を指標とした全身暴露は経口投与に比較して少ないこと、並び

に経口投与から点眼への投与経路変更により、全身での分布、代謝、排泄は変化しないものと推察されたことから、経口投与による生殖発生毒性試験結果を点眼投与に外挿することは妥当であると判断した。また、妊婦及び授乳婦への投与については「使用上の注意の解説」あるいは「製品情報概要」を作成し、動物試験での結果も含めて臨床現場に情報伝達し、注意喚起していくこと、さらに添付文書に当該試験成績を反映させる旨回答している。

審査センターでは上記の回答を了承できるものと判断している。

ホ. 薬理作用に関する資料

(1) 効力を裏付ける試験

本薬点眼液（0.001～0.1 %）を正常眼圧ウサギに点眼することにより、用量依存的な眼圧下降作用が認められたが、0.5 %投与により最大眼圧下降度が減少した。また正常眼圧ネコにおいて、本薬 0.01 %点眼液により眼圧下降作用を示し、その作用は約 4～6 時間でプラトーに達し、基剤群と比較して投与 2 時間後から 10 時間後まで有意な差が認められた。本薬点眼液（0.005 %～0.5 %）により、水負荷により誘発されたウサギの眼圧上昇が有意に抑制された。

また、本薬 0.025 %点眼液を 1 日 2 回 13 週間連続点眼したところ、基剤群との比較で、ウサギの眼圧は有意に下降した。3 週間の休薬により 0.025 %点眼液群の眼圧は基剤群のレベルまで回復したが、再点眼により眼圧は再び低下した。

本薬（0.1 %）と他剤（臨床で用いられている最大濃度）との併用効果が検討された。正常眼圧ウサギにおいて、本薬とマレイン酸チモロール（0.5 %）または塩酸ジピペフリン（0.1 %）点眼液の併用により、相加的な眼圧下降作用が認められた。本薬と塩酸ピロカルピン（4 %）点眼液との併用（キモトリプシン誘発高眼圧ウサギ）では、個々の成分単独では眼圧下降作用が認められているが、併用効果は認められなかった。

(2) 作用機序

正常眼圧ウサギにおいて、フルオロフォトメトリー法により、本点眼液の房水産生及び線維柱帯を通る房水流出に及ぼす影響について検討された。0.05 %本薬点眼液は有意に眼圧を下降させたが、虹彩透過性係数及び房水流量係数には影響を与えなかった。一方、前房内デキストラン灌流法により検討したところ、0.05 %本薬点眼液は正常ウサギの眼圧を低下させ、ぶどう膜・強膜流出路を通る房水流出率を増加させた。

正常眼圧ウサギにおいて、本薬 0.1 %片眼点眼により点眼側の眼圧は下降したが、非点眼側の眼圧下降は認められなかったことから、全身性に作用するものではないことが示された。また、0.1 %点眼液は、上頸部交感神経切除ウサギの眼圧に影響を及ぼさなかったことから、本薬が交感神経による眼圧調節に作用し、眼圧を下降させることが示唆された。

本薬は α_1 受容体遮断薬であることが知られている (Hata F. et al., *Jpn. J. Pharmacol.* 1982; 32: 181-187)。上頸部交感神経節切除ウサギにおいて、本薬 0.1 %点眼液はノルアドレナリン (NA) による眼圧上昇に対して抑制作用を示し、本薬は眼内の α_1 受容体に作用して眼圧下降作用を示すものと考えられた。

以上から、本薬は房水産生あるいは線維柱帯流出路を通る房水流出には影響を及ぼさず、ぶどう膜・強膜流出路を通る房水流出を促進することにより眼圧を下降させるとされ、本薬の眼圧下降作用には、交感神経 α_1 受容体遮断作用が関与することが示唆された。

(3) 一般薬理試験

本薬(0.1 %及び 0.5 %)は正常眼圧ウサギの瞳孔径に影響を及ぼさなかった。本薬を 0.05 %～2.5 %までラットに単回点眼、または 0.1 %をネコに 4 週間、1 日 2 回連続点眼しても網膜電位図の a、b、c 波に影響を及ぼさなかった。アルゴンレーザーにより誘発されたウサギ眼炎症に対して、本薬 0.05 %点眼により炎症を悪化させずに有意な眼圧下降作用を示した。また、麻酔下ウサギにおいて、本薬 0.1 %を点眼しても血圧及び心拍数に影響を与えなかった。その他本薬の一般薬理作用については、デタントール錠承認時に添付された資料の概略が資料概要に示されている。

調査会では、以下の点について申請者に説明を求めた。

眼組織(脈絡膜)血流量に対する本薬の影響について説明を求めたところ、申請者は、文献を引用して(杉山哲也, *日本眼科学会雑誌*, 1991; 95: 449-454)、白色ウサギにおいて本薬 0.005 %点眼投与により眼圧下降作用が認められること、相対的脈絡膜血流量増加作用を示すことを説明した。

角膜損傷の修復に及ぼす本薬の影響について説明を求めたところ、新たな試験が実施され、n-ヘプタノールを用いた角膜上皮剥離モデルにおいて申請濃度の 0.01 %及びその 10 倍高濃度である 0.1 %の本薬点眼液は角膜上皮の損傷修復に影響を及ぼさないことが申請者から説明された。

本薬の作用機序に関して、(1) 上頸部交感神経節を切除したウサギにおいて、本薬が眼圧低下を起こさない理由、(2) 無処置ウサギに 0.1 % NA を点眼したときの眼圧上昇の程度について説明を求めた。申請者から、(1)については、 α_1 遮断薬である本薬は、プラゾシンと同様に交感神経による眼圧調節を抑制して眼圧を下降させるため、上頸部交感神経節切除により神経性の眼圧調節をあらかじめ除去すると α_1 遮断薬の作用がみられなくなること、(2)については、試験結果が述べられ、無処置ウサギに 0.1 % NA を点眼すると 2.5 mmHg 程度眼圧が上昇し、0.9 %生理食塩液を点眼した対照群に比べて有意な差が認められたこと、一方、上頸部交感神経節切除ウサギでは約 5 mmHg の眼圧上昇が認められたこと、この違いは、正常ウサギでは内因性 NA が眼圧調節機構を活性化しているためと考えられることが説明された。

調査会は、以上の回答を了承している。

審査センターは、さらに以下の点について申請者に説明を求めた。

本薬とピロカルピン(4 %)との併用によるキモトリプシン誘発高眼圧ウサギの眼圧下降作用について、2時間以降眼圧が上昇するようにみえることから、臨床現場で本剤とピロカルピンとの併用による有効性及び安全性について説明を求めた。申請者は、本薬と併用してもピロカルピン(4 %)単独による眼圧下降作用と同程度であったこと、薬理学的にはピロカルピンと本剤の併用により、本薬のぶどう膜・強膜からの房水流出が阻害される可能性があること、しかし臨床試験では、本剤と同じくぶどう膜・強膜から房水流出を促進するウノプロストンと低濃度(1 %)のピロカルピンの併用では、相加的な眼圧下降が見られたとの報告(山本哲也他, 日本眼科学会雑誌, 1994; 98: 202-205)があることが説明された。また、併用時の安全性については、作用点が異なることから、各薬物の副作用が増強されることは少ないと説明された。なお、本薬とピロカルピンの相互作用(眼圧下降作用が弱まる可能性)については、類薬の添付文書への記載状況も踏まえ、現時点では添付文書に記載する必要はなく、市販後調査結果をもとに臨床現場に適正情報を提供すると回答している。

本薬の長期投与により耐性が生じる可能性について説明を求めた。申請者は、本薬は選択的な α_1 遮断薬であり、 α_2 受容体を介するネガティブ・フィードバックに影響を与えないこと、 α_1 受容体はダウンレギュレーションを受け難いこと等を述べた。さらに、長期投与試験評価採用例のうち、4週間の移行期から継続して0.01 %が投与された49例のデータについて、下降していた眼圧が上昇し、観察期終了時の値に回復したときを効果減弱とした場合、24週以内での効果減弱発現は12例 24.5 %、24週以後の効果減弱発現は3例 6.1 %であったこと、これらから耐性が生じる可能性は少ないと推測されると説明された。

本薬を含む α_1 遮断薬の経口剤で、副作用として「かすみ目」が使用上の注意に記載されているが、本薬の点眼液では「かすみ目」がみられていないことについて、かすみ目を生じるメカニズムを説明したうえで、本薬と α_1 遮断薬の経口剤を併用した際の安全性(特に眼組織に係わる副作用が重篤化する可能性等)、及びこれらの情報提供の必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は、 α_1 遮断薬の経口剤による「かすみ目」は、血圧の急激な下降に起因すると考えられること、有色ラットを用いた検討では、経口投与された本薬(^{14}C 標識体)は眼球組織に移行するが、 α_1 遮断薬の経口剤と本点眼薬を併用しても本薬の眼局所の副作用を増悪する可能性は低いと考えられること、一方、 α_1 遮断薬を内服している患者に本薬を点眼投与した場合、眼局所から全身への移行は微かで、全身性の作用を示す血中濃度とは考え難く、内服している α_1 遮断薬の降圧作用や全身性の副作用を増強する可能性は極めて少ないと予測されること、実際の試験成績からも全身性の副作用の発現頻度は低かったこと(0.4 % (2/515)、頭痛及び頭重感)を説明し、以上から、本点眼薬と経口剤を併用する際の安全性の情報提供は現時点では必要ないと判断しているが、市販後に使用成績調査等の調査項目

としたいと回答した。

審査センターは、本薬とピロカルピンの相互作用に関する申請者の対応については専門協議において検討する必要があると考えているが、その他の回答は了承できるものと判断した。

へ。吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には、非標識体、 ^{14}C 標識体が用いられ、標識体の放射化学的純度は 96.1 %以上であった。

(1) 動物における成績

動物における薬物動態は、白色及び有色ウサギ、有色ラット並びにウシの眼由来のメラニンを用いた *in vitro* 試験により検討され、さらに経口製剤申請時提出資料に基づく白色ウサギ及び白色ラットにおける経口投与時の全身動態の概要が提出された。

白色ウサギの両眼に 0.01 % ^{14}C 塩酸ブナゾシン点眼液 50 μL を単回点眼投与したとき、大部分の眼組織及び血漿中放射能は、点眼後 0.25 時間に最高値を示した後、速やかに消失した。有色ウサギの両眼に 0.01 % ^{14}C 塩酸ブナゾシン点眼液 50 μL を単回点眼投与したとき、放射能は、房水及び結膜等では点眼後 0.25～1 時間に最高濃度を示したのち速やかに消失したが、組織中にメラニンを含有する虹彩/毛様体、網脈絡膜及び前部強膜では、白色ウサギに比べて緩慢に消失した。虹彩/毛様体では、点眼後 3 日目に最高値を示し消失半減期は 8 日であるとされた。有色ウサギの両眼に 0.1 % ^{14}C 塩酸ブナゾシン点眼液 50 μL を単回点眼投与後 1 及び 7 日目の眼球オートラジオグラムでは、点眼後 1 日目では、強角膜輪部及び虹彩に放射能が検出されたが、7 日目の放射能はわずかであり、眼組織内濃度の検討結果と一致するとされた。有色ウサギに 0.1 % 塩酸ブナゾシン点眼液を 1 日 1 回 1 滴、12 週間反復点眼したとき、房水、角膜及び血漿中未変化体濃度は、いずれの測定時点においても定量限界 (HPLC/蛍光法により測定—角膜：160.6 ng/g、房水及び血漿：56.2 ng/mL) 未満であったが、虹彩/毛様体及び網脈絡膜中濃度は点眼回数が増えるに従い増加し、8 週間の反復点眼後にはほぼ定常状態に達したとされた。12 週間の反復点眼後の消失半減期は、虹彩/毛様体では 103 日、網脈絡膜では 152 日であるとされた。

ウシの眼から調製したメラニンに対する塩酸ブナゾシンの結合率は 80.7 % であり、クロロキン (85.3 %) よりは低いものの、検討した他の薬物 (塩酸ペフノロール、ノルフロキサシン、マレイン酸チモロール、オフロキサシン) の結合率 (28.0～61.0 %) と比べて高かった。メラニンからの解離率は、塩酸ブナゾシン及びクロロキンでそれぞれ 32 % 及び 9.4 % であった。

(2) ヒトにおける成績

健康成人男性 6 名に 0.05 % 塩酸ブナゾシン点眼液を 1 回 1 滴点眼投与したとき、血漿中未変化体濃度は定量限界 (1.0 ng/mL) 未満であった。0.1 %塩酸ブナゾシン点眼液 1 回 1 滴点眼投与時には、4 名の被験者において点眼後 0.25~1 時間に 1.1~1.6 ng/mL の濃度の血漿中未変化体が検出された。点眼後 24 時間の尿中排泄量は点眼量の 2.5 %であったとされた。健康成人男性 6 名に 0.1 %塩酸ブナゾシン点眼液を 1 日 2 回 7 日間反復点眼投与したとき、3 名の被験者において点眼 2 及び 7 日目の点眼後 0.25~1 時間に 1.0~1.2 ng/mL の血漿中未変化体濃度が検出された。24 時間の尿中排泄量は、点眼 1、3 及び 7 日目でそれぞれ 1 日点眼量の 2.3、3.4 及び 3.0 %であったとされた。

以上より、0.1 %塩酸ブナゾシン点眼液をヒトに単回及び反復点眼したときの血漿中濃度は、高血圧治療薬としての臨床用量 (3 mg) を経口投与したときの最高血中濃度 34.2 ng/mL (既承認時提出資料) よりもはるかに低いとされた。なお、申請製剤は 0.01 %点眼液である。

調査会では、メラニンへの高い親和性、メラニンを含む眼組織 (虹彩/毛様体) への高い分布及び緩慢な消失が、毒性 (副作用) と関係する危険性について説明するよう求めた。申請者より、有色ラットの両眼への 0.01 % ^{14}C 塩酸ブナゾシン点眼液 5 μL の単回点眼時及び臨床での血漿中未変化体濃度とほぼ同じになると予想された 4 mg/kg の ^{14}C 塩酸ブナゾシン単回経口投与時の眼球中放射能濃度を測定した結果、点眼では投与薬物量に対する眼球への移行率は高いものの移行量は経口投与より少なかったことが示された。

また、眼での副作用が報告されているクロロキンと比較して塩酸ブナゾシンの投与量は少ないこと、メラニンへの高い親和性が示されたがクロロキンと比べて解離しやすいと考えられること、メラニンに関係する副作用は既承認製剤において報告されていないこと等から、本剤を長期に使用してもメラニンを含む眼組織において副作用は起こらないと予想されとの回答が提出され、調査会は回答を了承した。

また、調査会では、降圧薬として α 遮断薬や β 遮断薬を内服している患者に本剤を投与した場合の有効性及び予想される副作用について説明することを求めた。申請者は、臨床試験においてはこれらの患者は除外されたことを述べ、本剤の全身移行及び α 遮断薬や β 遮断薬内服による眼圧への影響に基づいた考察が提出された。第 I 相臨床試験での 0.1 %点眼液投与時の血中濃度は定量限界付近であり、経口剤の臨床用量投与時よりもはるかに低かったことから、0.01 %点眼液を使用した場合の全身への影響は極めて少ないと考えられること、また、全試験を通じて本剤による全身性の副作用発現率は極めて低かったことが述べられた。眼圧への影響について、 β 遮断薬をすでに内服している患者に本剤を点眼した場合、相加的な眼圧下降がみられることが推察されること、 α 遮断薬内服時に本剤を点眼した場合においても定期的に眼圧を測定することにより臨床的な問題の発生は回避できると考えていることが述べられた。また、 α 遮断薬や β 遮断薬の内服と本剤との相互作用に関する検討は市販後調査での課題としたい旨が回答された。

調査会は、 α 遮断・ β 遮断内服薬と本剤との相互作用については、市販後調査を速やかに実施することを指導した。申請者は、市販後に速やかに調査を実施する旨の回答を提出している。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

新医薬品第三調査会は、本剤の審議を2回（平成6年10月24日及び平成7年11月13日）行っている。

初回の審議では、マレイン酸チモロール（TM）点眼液との第Ⅲ相比較試験で、本剤が対照薬に比して有効性で劣るという結果が示されたこと、至適濃度設定試験においても濃度依存性が示されなかったことから、本剤の臨床的有用性は提出された資料では示されていないとの意見が出された。これに対し申請者は、対照薬を設定せずオープン試験にて β 遮断剤で効果不十分な症例で本剤を併用する試験を実施する旨を回答した。

この回答に対して、2回目の審議では、計画された試験により申請者が検証したい仮説を十分に検証できるものかについて説明を求めた。申請者は、先に提出した試験の計画を変更することとした。緑内障の実際の治療ではまず β 遮断点眼液が使用され、効果不十分例には β 遮断点眼薬と作用機序が異なる点眼薬が併用されていることから、0.5 %TM点眼液と最も多く併用されていた0.1 %ジピペフリン（DPE）点眼液を対照薬として、0.5 %TM点眼液単剤で効果不十分な原発開放隅角緑内障（POAG）及び高眼圧症（OH）患者を対象に、本剤0.01 %点眼液を併用した場合の有効性、安全性及び有用性を比較検討した追加臨床試験を申請者は実施し、その試験成績を新たに提出した。

<提出された臨床試験成績>

(1) 第Ⅰ相試験

健康成人6例を対象として、本剤0.025 %、0.05 %、0.1 %、0.2 %1回点眼試験を実施した。

その結果、最高濃度の0.2 %では全例が点眼直後の刺激感を、3例が眼重感を訴えたが、その他の眼局所、および全身への影響は見られなかったことより、0.1 %までは安全と判断された。引き続き本剤0.1 %の1日2回点眼による1週間連続点眼試験を実施した。全例に軽度の充血がみられたが、全身性の作用は認められず、0.1 %以下の濃度で安全と判断された。

(2) 前期第Ⅱ相試験(資料 : 東郁郎他, あたらしい眼科, 1994; 11(3): 419-422、)

前期第Ⅱ相試験では、OH患者2例（4眼）を対象として本剤0.001 %、0.005 %、0.01 %の安全性、眼圧下降効果を予備的に検討した。その結果、全濃度で副作用はみ

られず、0.01 %で眼圧下降効果がみられた。そこで POAG 及び OH 患者 7 例（10 眼）を対象として、本剤 0.01 %の作用持続時間を検討した。その結果、点眼後 1 時間から 12 時間にかけて非点眼時の眼圧と比較し、有意な眼圧下降作用がみられた。以上のことから、臨床における用法として、1 日 2 回点眼の妥当性が示唆された。

臨床応用検討試験では、0.5 % TM 等の β 遮断点眼剤を使用している POAG 及び OH 患者 93 例、182 眼を対象として、本剤 0.001 %、0.01 %、0.025 %、0.05 %に切り替えて 6 週間点眼した。その結果、0.001 %以上の濃度において眼圧下降効果がみられ、臨床応用が可能であることが示唆されたが、濃度依存関係を示せなかった。

至適濃度の探索的な検討は、POAG 及び OH 患者 117 例、231 眼を対象として、本剤 0.01 %、0.025 %、0.05 %及び 0.1 %を用いて実施され、眼圧下降効果（2 mmHg を超える下降を示した眼数の割合）は、それぞれ 69.6 %、42.9 %、50.0 %及び 63.6 %であり、0.01 %群において有効率が最も高かった。

(3) 後期第Ⅱ相試験（：東郁郎他，*あたらしい眼科*, 1994; 11(3): 423-429)

後期第Ⅱ相試験は、本剤 0.001 %、0.01 %、0.05 %の 3 濃度を用いて、POAG 及び OH 患者 142 例 282 眼を対象に 4 週間、二重盲検下で実施された。

眼圧下降効果（2 mmHg を超える下降を示した眼数の割合）は、濃度ごとにそれぞれ 28.4 %（25/88）、62.8 %（49/78）、40.7 %（35/86）と、0.01 %群が 0.001 %群に有意に優れ（ $p < 0.001$; Scheffé 型多重比較）、有効率が 3 濃度の中で最も高かった。安全度は各濃度間に有意差はなく、有用度は 0.01 %が 0.001 %に比較し有意に優れていた（ $p < 0.006$, Scheffé 型多重比較）。また、副作用はそれぞれの群で 5 件、4 件、5 件、結膜充血、眼脂、刺激感、かゆみ等で、このうち安全度評価で「安全性に問題あり」とされたものは 0.001 %で眼脂、充血、0.01 %で刺激感、0.05 %でかゆみ、充血、異物感を訴えた各群 1 例計 3 例であったが、いずれも点眼中止後症状は消失した。有用率（有用以上）は、それぞれ 23.9 %（11/46）、57.1 %（24/42）、34.1 %（15/44）で 0.01 %群が 0.001 %群に有意に優れていた（ $p = 0.006$; Scheffé 型多重比較）。

これらの結果から、0.01 %を至適使用濃度と判断し、比較試験を実施した。

(4) 第Ⅲ相試験（：東郁郎他，*眼科臨床医報*, 1994; 88(8): 1280-1285、：瀬川雄三他，*眼科臨床医報*, 1994; 88(9): 1386-1390、）

第Ⅲ相比較試験成績として、0.5 % TM 対照及び 0.1 %ジピペフリン（DPE）対照の 2 試験の成績が申請時に資料として提出された。

TM 対照比較試験は、POAG 及び OH 患者 265 例を対象として、0.5 % TM 点眼液を比較対照薬とした二重盲検下で実施された。

その結果、眼圧下降効果での有効率（2 mmHg を超える下降を示した症例数の割合）は本剤群 68.0 %（83/122）、TM 群 73.1 %（87/119）と、Fisher の直接確率法では両群間に差は認

められなかったが、2 標本 Wilcoxon 検定において本剤群が有意に劣っていた ($p=0.047$)。副作用は本剤群で異物感、結膜充血、アレルギー性結膜炎の 2 例 3 件 (2/127、1.6 %)、TM 群で徐脈 6 件を含む 13 例 17 件 (13/132、9.8 %) であった。脈拍数は本剤群で変化を認めなかったが、TM 群で投与期間中有意に減少した ($p<0.01$)。有用度において「有用」以上の有用率は、本剤群 68.0 % (83/122)、TM 群 69.7 % (85/122) であり、両群間に有意差は認められなかった。「好ましくない」とされたのは本剤群 2.5 % (3/122)、TM 群 5.7 % (7/122) であった。眼圧の推移は、0 週、2 週、4 週の平均値が本剤群でそれぞれ 24.0 mmHg、21.1 mmHg、20.4 mmHg であり、TM 群で 24.2 mmHg、20.1 mmHg、19.8 mmHg であり、両群とも 0 週に比べ 2 週、4 週の眼圧は有意に下降した。

DPE 対照比較試験 は、POAG 及び OH 患者 69 例を対象として、0.1 % DPE 点眼液を比較対照として封筒法により実施された。

その結果、眼圧下降効果の有効率 (2 mmHg を超える下降を示した症例数の割合) では、本剤群及び DPE 群はそれぞれ 71.9 % (23/32)、57.7 % (15/26) で、本剤群の DPE 群に対する非劣性が検証された。副作用は本剤群にはみられなかったが、DPE 群では頭痛、眼痛、しみる、結膜充血等の副作用が 31 例中 13 例にみられ、安全度は BZ 群が有意に優れていた ($p<0.001$)。有用度 (有用以上) は BZ 群が 71.9 % (23/32)、DPE 群が 44.8 % (13/29) であり、2 標本 Wilcoxon 検定では有意差は認められなかったが ($p=0.058$)、Fisher の直接確率法による有用率の比較では本剤群が DPE 群に比し有意に優れていた ($p=0.040$)。

さらに、申請者は、本剤の臨床的有用性を示すべきとの調査会からの指摘に対し、0.5 % TM 点眼剤単独で効果不十分な POAG 及び OH 患者を対象として、0.5 % TM 点眼剤併用下における本剤と 0.1 % DPE 点眼剤との比較試験を行い、その成績を資料として提出した

。試験では電話 (FAX) による無作為化 (オープン) が行われた。なお、DPE 点眼液が用時溶解型の製剤であるのに対し本剤は既溶解製剤であること、また、DPE 点眼液の経時的色調変化等でダミーとの識別不能性の確保が困難なことから、盲検化は行わなかった。

試験の結果、眼圧下降効果の有効率 (2 mmHg を超える下降を示した症例数の割合) は、本剤群 50.0 % (30/60)、DPE 群 63.8 % (30/47) であり、有効率の差の 90 % 信頼区間は $[-29.7 \% \sim 2.1 \%]$ であり、同等性 (非劣性) は検証されなかった。安全度 (「安全である」の割合) が本剤群 82.9 % (63/76)、DPE 群 47.9 % (34/71) で、本剤群が有意に優れていた。

「有用」以上の有用率は本剤群で 51.9 % (28/54)、DPE 群 50.0 % (22/44) で、群間に差を認めなかった。眼圧は、0、2、4 週の平均値でそれぞれ本剤群で 23.7 mmHg、21.4 mmHg、20.6 mmHg であり、DPE 群で 23.7 mmHg、20.3 mmHg、20.1 mmHg であり、両群とも TM 単独点眼時に比べ有意な眼圧下降が認められた。

(5) 一般臨床試験 (: 土坂寿行他, 眼科臨床医報, 1994; 88(10): 1562-1568, : 鈴

木康之他, 眼科臨床医報, 1994; 88(11): 1708-1712、 : 湖崎弘他, 眼科臨床医報, 1994; 88(10) : 1557-1561)

一般臨床試験として4試験の成績が提出された。

TM (0.5%) 点眼液からの切り替え試験 は、TM 点眼液使用中の眼圧が 22 mmHg 以上を示す POAG 及び OH 患者 37 例を対象にして、本点眼液に切り替えるオープン試験として実施された。0.01 %から投与を開始し、効果が不十分な場合のみ 0.05 %に切り替えることとした。その結果、0.01 %が投与された全ての症例で「下降 (2 mmHg を超える下降)」又は「不変 (2 mmHg 以内の変動)」と判定された。「下降」と判定された症例は 44.4 % (16/36) あった。この結果から、本点眼液を TM 点眼液から切り替えて使用できる可能性が示唆された。

原発閉塞隅角緑内障 (PACG) に対する一般臨床試験 は、既にレーザー虹彩切開術を受けており、無治療又は β 遮断点眼薬 1 剤により治療中で、眼圧が 20 mmHg 以上の 32 例の PACG 患者を対象とし、オープン試験で行われた。眼圧下降効果での有効率 (2 mmHg を超える下降を示した症例数の割合) は 51.6 % (16/31) で、POAG 及び OH 患者を対象とした臨床試験成績に比べ低い結果であった。

ぶどう膜炎による続発緑内障 (SG) に対する一般臨床試験 は、眼圧が原則として 22 mmHg 以上の 11 例の患者に対して行われた。眼圧下降効果での有効率 (2 mmHg を超える下降を示した症例数の割合) は 90.9 % (10/11) であったが、11 例中 10 例で抗炎症剤が併用されていたため、原疾患の改善に起因した眼圧下降作用も考えられた。

偽落屑 (PE) 症候群による続発緑内障に対する一般臨床試験 は、PE 物質により房水流出が障害され、眼圧が亢進した SG 患者 14 例を対象とし、オープン試験として実施された。その結果、眼圧下降効果での有効率 (2 mmHg を超える下降を示した症例数の割合) は 42.9 % (6/14) であった。

(6) 長期投与試験 (: 東郁郎他, あたらしい眼科, 1994; 11(4): 631-635)

緑内障治療は長期にわたるため、52 週間の長期投与試験を実施した。POAG 及び OH 患者を対象とし、4 週間のプラセボ観察期、4 週間の実薬による移行期において長期投与するか否か経過観察し、担当医が長期投与試験できると判断した症例 (両眼共に眼圧が 21 mmHg 以下で有用度が「きわめて有用」あるいは「有用」と判定された症例) 95 例が登録された。0.01 %の濃度で開始し、効果不十分の場合に 0.05 %に漸増することとした。52 週の眼圧の推移を総合的に判定した経過良好度では、「良好」以上の良好率は 83.3 % (60/72)、安全率は 100 % (72/72) であった。

＜提出された臨床試験成績の評価＞

調査会は、前期及び後期第Ⅱ相試験においていずれの試験においても眼圧下降効果が濃度依存的に増加していない理由についてコメントするよう指示した。

これに対し申請者は、(1) 0.001 %群と 0.01 %群とでは有意差があるが、それ以外の濃度群間では用量依存性が明らかでないこと、(2) 白色ウサギでの眼圧変化から、本剤はある濃度までは房水流出のみを促進し、眼圧を低下させるが、高い濃度では房水流出に加えて房水産生も促進し、眼圧低下を減弱させる可能性があると考えた。なお、前期・後期第Ⅱ相試験について患者背景及び眼病変の因子が有効率に影響するかを検討したが、0.01 %、0.05 %、0.1 %の眼圧下降効果に濃度依存性がない理由を見出すことはできなかったと回答した。

審査センターは、追加試験 で塩酸ジピペフリン（DPE）に対する非劣性が示せなかった理由を、薬理作用（使用薬剤の濃度等も含む）、患者背景、試験デザイン（効果の予測を含む）等の観点から説明するよう求めた。

申請者は、(1) 薬理作用から見ると、本剤は α_1 受容体を選択的に遮断し、DPE は α 、 β 両受容体を非選択的に刺激することにより眼圧を下降させるとされており、基礎薬として併用された TM とは作用機序が異なることから、両薬剤とも TM 併用による相加的な作用は期待できると考えたこと、(2) 患者背景の観点からは、本剤群において単独試験と比べて多くの背景において 10~30 %有効率が低くなっており、併用試験における本剤の有効性の低下は、併用試験固有の理由によるものと考えたこと、(3) なお、眼圧降下度（ Δ IOP）で見ると、本剤群は平均で単独試験では -3.0 ± 2.1 mmHg、併用試験で -2.9 ± 2.3 mmHg であり、両試験間の差は確認を行ったサブグループ内でも 1 mmHg 以内と大きな差は見られなかったこと、一方 DPE 群の Δ IOP は、単独試験で -3.1 ± 2.7 mmHg、併用試験で -3.6 ± 2.7 mmHg であるが、特定のサブグループで明らかに下降度が高いといった傾向は窺えなかったこと、(4) しかし、観察期直前に 2 剤以上の併用治療を受けていた症例については、観察期中の眼圧上昇が 3 mmHg 以上の症例での有効率が 42.9 % (3/7)、眼圧上昇が 2 mmHg 以下の症例で 21.4 % (3/14) といずれも低い有効率を示し、観察期直前に 2 剤以上併用していた患者では本剤が十分な効果を発揮できなかったが、有効性が低くなる理由は明らかでなかったと回答した。

審査センターは追加試験 において DPE に対する非劣性は示されなかったが、上乗せ投与での本剤の有効性は保証されていると考えた根拠を説明するよう求めた。

申請者は、(1) 本剤群の眼圧下降度（ Δ IOP）は -2.9 ± 2.3 mmHg と、観察期終了時（0 週）に比べて有意な眼圧下降を示した（対応のある t 検定、 $p < 0.01$ ）こと、(2) 類薬の試験（北

澤克明他, 臨床評価, 1989; 17: 243-274、東郁郎他, 日本眼科紀要, 1992; 43: 1432-1440、北澤克明他, 日本眼科紀要, 1994; 45: 1023-1033、三嶋弘他, 眼科臨床医報, 1996; 90: 607-615、増田寛次郎他, あたらしい眼科, 1996; 13: 1771-1783)における眼圧下降の判定基準では outflow pressure 下降率 (OP) が 20 %以上を「有効」と判定されているが、追加試験における最終時点での本剤の OP による眼圧下降は 21.4 ± 16.4 %に相当することから、眼圧下降は臨床的に意味のあるものと考えられること、(3) 文献により β 遮断剤との併用の成績を検討したところ、DPE 及びドルゾラミドにおいて報告があり、両試験とも 2 mmHg 以上の眼圧下降を有効と規定しているが、これらの試験成績と比較しても遜色がないことを回答した。これらの結果から、本剤は併用投与下での眼圧下降効果を確実に有すると考えられ、また、本剤は安全性に優れること、他剤と異なる作用機序を有することから、本剤のチモロール点眼液への上乗せによる使用は臨床的に意義があると考えられると述べた。

本剤の緑内障治療における位置付けを申請者に尋ねた。

申請者は、(1) 緑内障の治療は眼圧を下げることであり、単剤で十分な効果が得られない場合は、相加的な効果が期待され、作用機序が異なる薬剤が併用されることが一般的であること、(2) 実際にはチモロール等の β 遮断剤が第一選択として最も多く使用されているが、 β 遮断剤が単独で使用されている割合は

とされること、つまり 50 %以上の患者では β 遮断薬単独で十分な効果が得られず、多剤が併用されていると考えられることから、長期的な使用での有効性、安全性を総合的に判断する必要があること、(3) 本剤は α_1 遮断作用を有し、既存の緑内障治療薬と作用機序が異なること、(4) 比較試験成績では、単剤での眼圧下降作用は、TM より劣っていたが、DPE に対する非劣性は検証されたこと、(5) 安全性に関して、呼吸・脈拍への影響等、全身副作用等が見られなかったことを回答した。その上で、本剤は緑内障治療の第二選択薬として、(1) 他の治療薬で効果不十分な場合の併用、(2) 他の治療薬で効果不十分な場合の切り替え、(3) 副作用等により他の治療薬が継続できない場合の切り替え、(4) 禁忌となる緑内障の病型合併症は想定されないため、他の緑内障治療薬が使用できない場合の使用が想定されることを回答した。

比較試験 ①では、本剤の眼圧下降効果は TM より劣っていたにも関わらず、TM からの切り替え試験 ②では、切り替え前 (TM 使用) より本剤に切り替えた後の方が眼圧が低いとの結果が得られたが、どのような機序が考えられるかについて尋ねた。

申請者は、(1) 切り替え試験 ②では、切り替え前に比し眼圧は有意に (平均 2.2 mmHg) 下降したこと (対応のある t 検定、 $p < 0.01$)、また、44.4 % (16/36) においては 2 mmHg を超える眼圧下降を示したこと、(2) TM からの切り替えによりさらに眼圧が下降する理由として、眼圧は房水の産生と流出のバランスにより調節されているが、その状態は患者によって異なると考えられ、本剤と TM の作用機序が異なることにより、TM が効果不十分な患

者でも本剤が有効な場合があると考えられること、(3) TM は長期使用により耐性が起きることが報告されており (Brubaker, R.F. et al, *Ophthalmology*, 1982; 89: 280-283、塩瀬芳彦, *眼科臨床医報*, 1982; 76: 785-793)、対象患者に TM 耐性が生じていた患者がいた可能性があることを述べた。

○効能・効果について

審査センターは、追加臨床試験の結果を踏まえ、効能・効果を再検討するよう求めた。申請者は、本剤が有効と考えられる対象患者をより明確にするために、「次の疾患において、他の緑内障治療薬で効果不十分な場合、または副作用等により他の緑内障治療薬の使用が継続不可能な場合：緑内障、高眼圧症」に変更すると回答した。

審査センターは、調査会からの審議を踏まえてこのように設定された効能・効果の妥当性について専門協議での検討が必要と考える。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

本剤の申請日は平成 5 年 12 月 27 日であり、医薬品機構の適合性調査対象には該当しない。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

追加提出された資料に対して GCP 実地調査が行なわれた。特に重大な逸脱等は認められず、GCP 適合と判断した。

4. 審査センターとしての総合評価

本剤の有効性（眼圧下降効果）に関して、臨床試験成績から、本剤のジピペフリンに対する非劣性は検証されたが、チモロールと比較すると本剤の有効率は低かった。また、チモロール併用時の上乘せ試験ではジピペフリンに対する非劣性は検証されなかった。

しかし、本剤の作用機作を支持する非臨床試験成績、後期第Ⅱ相試験の成績（濃度依存性）、及び単剤投与、チモロール併用上乗せ投与いずれにおいても約 3 mmHg 程度の眼圧下降効果を示したことから総合的に判断して、本剤の有効性は示されていると判断する。ただし、本剤の単剤投与では、緑内障治療の第一選択薬として十分な成績を示したとは言い難い。

安全性に関しては、眼刺激等の局所症状が少ないこと、全身循環器系に与える影響は少ないことが、類薬との比較試験成績から示されている。

長期にわたる緑内障治療においては、薬剤の安全性上の長所がコンプライアンスの保持につながり、また、緑内障患者は高齢者が多いことから、循環器系合併症や気管支喘息を有する患者に用いにくい β 遮断薬からの切り替えに本剤は有用であることが予想される。また、耐性発現等の観点から、作用機序が類薬と異なる本剤は有用であると考ええる。

審査センターは、第二選択薬としての緑内障治療薬として本剤を承認して差し支えないと考えるが、かかる判断について専門協議での検討が必要である。

審査報告（２）

平成 13 年 4 月 9 日作成

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され、必要な対応が行われた。

ホ. 薬理作用に関する資料

本薬 (BZ) とピロカルピン (PLC) との相互作用について専門協議での検討を踏まえ、本剤の眼圧下降効果が低下する可能性について添付文書に記載するよう求めたところ、申請者より、ウサギにおける試験成績に基づき、0.1 % BZ 点眼液と 4 % PLC 点眼液を併用した場合の眼圧下降作用は、4 % PLC 点眼液単独の場合と同程度であった旨、添付文書「薬効薬理」の項に追加記載するとの回答がなされた。

審査センターは回答を了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

専門協議では、有効性の観点から眼圧下降作用を示すプロスタグランジン (PG) 誘導体 (ラタノプラスト (LP)) を成分とする点眼剤への本剤の上乗せ効果は期待できないのではないかという点について検討がなされ、申請者に見解を求めた。

申請者は、本剤はアドレナリン α_1 受容体遮断薬で、PG 受容体作動薬である LP とは受容体レベルでは競合しないこと、形態学的変化の面から、本剤と LP はいずれもぶどう膜、強膜からの房水流出を促進するが、LP の作用機序は主に matrix metalloproteinase の活性化による細胞外基質の分解であるのに対し、本剤の作用は毛様体筋の弛緩と考えられていることから (Nilsson Sev FE, *Eye*, 1997; 11:149-54、柏木賢治, *あたらしい眼科*, 1999;16:525-8、Wiederholt M et al., *German J Ophthalmol*, 1996;5:146-53、Krauss AH et al., *Exp Eye Res*, 1997; 64: 447-53)、LP に対する本剤の上乗せ効果が期待できると回答した。また、市販後臨床試験では、LP 点眼液で効果不十分な患者を対象として、本剤の上乗せ効果と安全性について検討することを計画していることを説明した。計画している試験では LP 点眼液で効果不十分な患者を対象とすることから、各施設における LP 使用患者数及び効果不十分な患者数(あるいは割合)を事前に調査し、適切な目標被験者数を設定することに努めると回答した。

本剤は副作用が少なく安全であることが主張されているが、 β 遮断薬に上乗せして用いられるのであれば、安全性のメリットが少なくなるのではないかと説明を求めた。

申請者は、同一試験ではないものの、第 III 相臨床試験において、マレイン酸チモロール (TM) 単独使用時の副作用は 132 例中 13 例 (9.8 %)、TM と本剤併用時の副作用は 86 例中 8 例 (9.3 %) であったことを示し、併用試験において重度の副作用や新たな副作用はみられず、本剤を β 遮断薬との併用で使用される場合であっても、安全性の面から本剤の臨床的有用性はあると考えたと回答した。

本剤と視野欠損との関係について考察するよう求めた。

申請者は、本剤の臨床試験においては、393 例で視野変化が検査され、投与期間別には 4～8 週間の短期使用 344 例、48～52 週間の長期使用 49 例であり、視野変化について、短期使用では改善 6 例（1.7 %）、不変 331 例（96.2 %）、悪化 7 例（2.0 %）、長期使用では改善 1 例（2.0 %）、不変 44 例（89.8 %）、悪化 4 例（8.2 %）であったこと、長期使用における眼圧下降効果と視野変化の関係では両者の関連性はみられなかったことを述べた。この原因として、視野計の機種や判定基準を規定していなかったこと、眼圧経過の良好な症例が対象となっていることなどを推察した。また申請者は、視野欠損の進行の評価においては、観察期間が重要でこれまでの報告によると 2 年間では不十分で少なくとも 3 年間以上が必要と考えられること、視野欠損の進行は緩徐でありかつ出現率も低いことから、多くの症例を脱落させることなくいかに長期観察するかが問題であることを述べ、本剤の眼圧下降効果と視野の関係の検討が困難であることを回答した。ただし、緑内障治療における最大の目標が視野欠損の進行抑制であることから、特別調査（長期使用に関する調査）の調査項目として視野変化を設定し、情報を収集する旨併せて回答した。

多剤併用時の角膜上皮障害が副作用として問題となっていることを踏まえ、市販後の適切な調査計画について説明を求めた。

申請者は、β 遮断点眼剤、PG 点眼剤については角膜上皮障害が注目されており、これらを併用した場合、それぞれの単独投与の場合より角膜上皮障害が多いとの報告があること（高橋奈美子他、臨床眼科、1999;53:1199-203）、本剤申請濃度の 0.01 % 製剤による角膜上皮障害は、総症例 515 例のうち 1 例に軽度のびまん性表層角膜炎がみられたのみであったことを説明し、市販後にはより多くの患者に使用され、β 遮断点眼剤や PG 点眼剤と併用される可能性が高いことから、市販後の使用成績調査において、重点調査項目として角膜障害の発現状況について検討することを回答した。

コンタクトレンズ使用時の本剤の使用法について、類薬と比較の上考察し、添付文書への記載について変更する必要があるか検討を求めた。

申請者は、ハードコンタクトレンズ（HCL）については、瞬目による HCL の動きに伴って HCL 下涙液と結膜嚢内涙液との交換が起こるといわれており、HCL のフィッティングが適切な場合、自然の涙液交換に有意な影響を及ぼさないと考えられると考察した。一方、ソフトコンタクトレンズ（SCL）を使用した場合、HCL に比して涙液交換率は低く、本剤と角膜との十分な接触が得られるとはいえず、添付文書臨床試験の項に、得られた成績はコンタクトレンズ非装用時のものであることがわかるよう記載を改めると回答した。

また、本剤は塩化ベンザルコニウム（BAK）を含有しており、SCL は HCL に比べ BAK を吸着しやすいことから、SCL 装用時の本剤の点眼は避けるよう指導する旨を、添付文書使

用上の注意の項（5.適用上の注意）に追加記載すると回答した。

審査センターは以上の回答を了承した。

なお、効能・効果については本剤の位置付けを明確化するため、下記のとおりとし、「効能・効果に関連する使用上の注意」に関連する事項を記載することとされた。

以上の審査を踏まえ、審査センターは、最終的に設定された効能・効果については妥当と考え、本剤の製造を承認して差し支えないと判断する。本製剤の原薬は劇薬に指定されているが、本製剤は 0.01 %の点眼液であり、毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、また、本品目は新投与経路医薬品であることから再審査期間は 6 年とすることが適当と判断する。本件は、医薬品第一部会において審議されることが妥当である。

[効能・効果]

次の疾患において、他の緑内障治療薬で効果不十分な場合： 緑内障、高眼圧症

<効能・効果に関する使用上の注意>

他の緑内障治療薬で十分な眼圧下降効果が得られない場合、または副作用等により他の緑内障治療薬の使用が継続不可能な場合に本剤の使用を検討すること。