

審査報告書

平成 19 年 1 月 15 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]	ミケラン LA 点眼液 1%、同 2%
[一 般 名]	カルテオロール塩酸塩
[申 請 者 名]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 7 月 28 日
[剤型・含量]	1mL 中にカルテオロール塩酸塩 10mg 又は 20mg を含有する点眼剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (5) 新剤型医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 19 年 1 月 15 日

[販 売 名] ミケラン LA 点眼液 1%、同 2%
[一 般 名] カルテオロール塩酸塩
[申 請 者 名] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 16 年 7 月 28 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤 1 %の緑内障及び高眼圧症に対する有効性及び安全性は示されているものとする。一方、本剤 2 %に関しては、日本人において現行製剤 2 %との同等性が厳密に検討されていないが、国内外の臨床試験成績及び市販後の状況等を考慮すると、日本人に本剤 2 %を投与した際の有効性及び安全性が、臨床的に問題となる可能性は低いと考えられることから、製造販売後に臨床試験を実施して確認すること及び製造販売後調査で本剤の安全性等を十分に確認することを前提として、本剤 2 %についても承認して差し支えないと考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 緑内障、高眼圧症
[用法・用量] 通常、1%製剤を 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合は、2%製剤を用いて 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。

審査報告 (1)

平成 18 年 12 月 11 日作成

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ミケラン LA 点眼液 1%、同 2%
〔一 般 名〕	塩酸カルテオロール
〔申 請 者 名〕	大塚製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 16 年 7 月 28 日
〔剤型・含量〕	1mL 中に塩酸カルテオロール 10mg 又は 20mg を含有する点眼剤
〔申請時効能・効果〕	緑内障、高眼圧症
〔申請時用法・用量〕	通常、1%製剤を 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合は、2%製剤を用いて 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。

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（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

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（持続製剤）の有効成分である塩酸カルテオロールは 1972 年に大塚製薬で発見された非選択性 β -アドレナリン受容体遮断薬であり、既に本邦では、1980 年にミケラン錠 5 mg 及び同細粒が、1984 年にはミケラン点眼液 1 % 及び同 2 %（現行製剤）が承認されている。なお、本剤は 2006 年 10 月現在、海外 25 ヶ国で承認されている。

本剤及び現行製剤の効能・効果は「緑内障、高眼圧症」であるが、用法・用量は現行製剤が 1 日 2 回であるのに対して、本剤は 1 日 1 回であり、Laboratoire Chauvin 社（現 Chauvin/Bausch&Lomb 社）で開発された持続化技術を用いることで、1 日 1 回の投与で 24 時間の眼圧降下作用を示すことが可能になったと考えられている。

なお、一般名については、平成 18 年 3 月 31 日付薬食審査第 0331013 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う一般的名称（JAN）の取扱いについて」に基づき、申請時の「塩酸カルテオロール」は「カルテオロール塩酸塩」に変更された。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬は日本薬局方収載品であり、新たな資料は提出されていない。

(2) 製剤

本剤（持続製剤）は原薬と添加剤（持続化剤、等張化剤、緩衝剤、保存剤及び pH 調節剤）から成り、Laboratoire Chauvin 社（現 Chauvin/Bausch&Lomb 社）における検討結果を踏まえ、持続化するために現行製剤の処方に加え、新たな添加剤としてアルギン酸 ■ %（持続化剤）及び水酸化ナトリウム（pH 調節剤）が配合されている。投与回数の減少に対応して、本剤 1 本あたりの充

填量は現行製剤の半量の2.5 mlと設定され、1%製剤及び2%製剤が申請されている。アルギン酸添加による作用持続効果及び点眼液の粘度への影響については、申請者により追加試験が実施された。

本剤の製造工程は、[]工程、[]工程、充填工程及びラベリング・包装工程からなり、全ての製造工程は大塚製薬徳島工場で実施される予定である。[]工程及び[]工程が重要工程と位置付けられ、[]工程では[]及び[]試験が、[]工程では[]及び[]が管理項目として定められている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（紫外吸収スペクトル/液体クロマトグラフ法）、pH、浸透圧比、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、無菌試験、[]含量、[]含量及び原薬含量が設定されている。分解物として I * 及び II * が確認されたが、長期保存試験 36 ヶ月間での生成量が少ないこと及び劣化試料を用いた眼一次刺激性試験において刺激性が見られなかったことから、規格は設定されていない。

製剤の安定性試験として、ポリエチレン点眼容器をアルミピロー包装した1%製剤及び2%製剤について長期保存試験（25℃、60 %RH、36 ヶ月）、加速試験（40℃、75 %RH、6 ヶ月）、苛酷試験（低温度及び高温度 [5℃、6 ヶ月及び 60℃、3 ヶ月]）が実施された。また、ポリエチレン点眼容器の1%製剤及び2%製剤について苛酷試験（高温度 [60℃、3 ヶ月]、低湿度 [25℃、20 %RH、6 ヶ月]、光 [白色蛍光ランプ・近紫外蛍光ランプ、照度 3000～3900 ルクス・強度 50～75 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ 、400 時間]）が実施された。長期保存試験及び加速試験では、性状、確認試験、pH、粘度、浸透圧比、分解物の定量、質量変化試験、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、無菌試験、保存効力試験、[]含量、[]含量及び原薬含量が試験項目であった。ただし、苛酷試験（高温度、ポリエチレン点眼容器/アルミピロー包装）では長期保存試験の試験項目のうち、無菌試験及び保存効力試験は項目として設定されていない。また、苛酷試験（高温度、ポリエチレン点眼容器）では質量変化試験のみが実施され、苛酷試験（低温度）では、性状、粘度、浸透圧比、不溶性異物試験及び不溶性微粒子試験が試験項目であり、苛酷試験（低湿度）では、性状、pH、粘度、質量変化試験、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験が試験項目であった。なお、苛酷試験（光）では、長期保存試験の試験項目のうち、質量変化試験、無菌試験、保存効力試験は測定されていない。

その結果、長期保存試験では水分損失（最大 [] %）が認められ、それに伴う含量上昇が認められたが規格内であった。分解物は I * （生成量最大 [] %）、II * （同 [] %）、その他の分解物の合計（同 [] %）とわずかに増加した。その他試験項目の変化として pH（最大 [] の低下）、粘度（最大 [] $\text{mPa}\cdot\text{s}$ の減少）、浸透圧比（最大 [] の増加）が認められたが、明確な品質の変化はなく安定であった。

加速試験においては水分損失（最大 [] %）が認められた。分解物は I * （生成量最大 [] %）、II * （同 [] %）、その他の分解物の合計（同 [] %未満）とわずかに増加した。その他試験項目の変化として pH（最大 [] の低下）、粘度（最大 [] $\text{mPa}\cdot\text{s}$ の減少）、浸透圧比（最大 [] の増加）が認められたが、明確な品質の変化はなく安定であった。

苛酷試験（高温度）では、ポリエチレン点眼容器/アルミピロー包装の1%製剤及び2%製剤で、ともに規格範囲外の変化として2ヶ月後から着色、pHの低下（最大 [] まで低下）が認められた。アルミピロー包装なしの製剤では、苛酷試験（高温度）で、水分蒸発に由来する質量減少（[]

～■ %)が認められた。苛酷試験（低温度）では変化は認められず、苛酷試験（低湿度）では、水分蒸発に由来する質量減少（■ %）が認められた。苛酷試験（光）では、着色（200 時間後）、pH の低下、分解物の増加（ I * が最大 ■ %、 II * が最大 ■ %、その他の合計 ■ %）、粘度の低下、原薬の含量低下が認められた。

また、長期保存試験開始時の試料及び保存後（12、24、36 ヶ月）の試料を用いて、1 日 1 回 1 滴をとりながら 25℃、60 %RH、暗所で 20 日間継続して保管した場合に、性状、pH、粘度、浸透圧比、分解物の定量、保存効力試験、 ■ 含量、 ■ 含量及び原薬含量において変化が認められなかったことから、使用時の安定性が確認された。

以上の結果から、申請者は、本剤の貯法は「室温保存」、有効期間は「3 年」と設定し、添付文書の貯法の項に「アルミピロー包装開封後は遮光して保存する」旨を記載することが適切と判断したと説明した。

<審査の概略>

（1）製剤の規格について

機構は、本剤のアルギン酸の配合量を ■ %と設定した根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ウサギ水負荷モデルにおいて、原薬を 2 %含有する製剤でアルギン酸濃度を ■ %から ■ %に増量させたときの眼圧上昇抑制率は、0 %から ■ %へ増量させた場合に比べ顕著ではなかったことを説明した。その上で申請者は、製剤粘度はアルギン酸 ■ %配合時で ■ mPa・s、■ %配合時で ■ mPa・s であったが、アルギン酸を用いて ■ ～ ■ mPa・s の粘度の液を調製し粘度が約 ■ mPa・s の点眼液と比較したとき、粘度が ■ mPa・s 程度までであれば目視による粘性に大きな変化はなく、アルギン酸の粘度は収穫時期及び褐藻類の成長時期によってばらつくことが知られていること等を考慮して、点眼剤の粘度の上限は ■ mPa・s が妥当と考えていることを併せて説明した。

機構は、安定性試験において製剤の粘度が経時的に低下していることから、アルギン酸の質的低下（持続化作用の低下）が生じていないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、長期保存試験及び加速試験においてアルギン酸による持続化作用を直接比較する試験は実施していないこと、しかしながら、国内第Ⅲ相試験では製造後 18～27 ヶ月経過した製剤が使用され、製品試験（製造後 1 ヶ月）、治験薬再評価試験（同 23 ヶ月）及び治験終了時分析（同 30 ヶ月）での粘度は、それぞれ ■ mPa・s、■ mPa・s 及び ■ mPa・s であり、当該製剤において現行製剤 1 % 1 日 2 回点眼との同等性が検証されていること、国内第Ⅲ相試験で、治験薬再評価試験（製造後 23 ヶ月）の前後で治験期間を区切った場合、治験期間前半に点眼開始された症例での眼圧降下度は -4.4 ± 0.4 mmHg、治験期間後半に点眼開始された症例での眼圧降下度は -4.8 ± 0.4 mmHg であり、治験期間全体を通じて安定していたことから、製剤の有効期間内において、アルギン酸の質的低下は生じていないものと考えていることを説明した。

機構は、安定性試験で分解物（ I * 、 II * 、その他の分解物）の増加が認められていることから、規格を設定することを申請者に求めた。

申請者は、規格を設定し、個々の類縁物質については ■ %以下、類縁物質の総量として ■ %以下と規定すると説明した。

機構は、以上について了承し、製剤の規格、試験方法の設定、設定された製剤の保存条件及び有効期間は妥当であると判断した。

(2) 新添加物（アルギン酸）について

本剤には新添加物（持続化剤）として、アルギン酸が含有されている。機構は本添加物の規格について、薬添規の規格に加えて[]及び[]が追加されているが、これらについては本添加物の持続化剤としての特性等を維持するのに必要な項目と判断した。また、本添加物の安全性についても、提出された資料及び本剤以外の投与経路における使用実績より問題ないものと判断し、本剤における本添加物の使用に関して特段の問題はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 白色ウサギ水負荷高眼圧モデルに対する作用 (4.2.1.1-1、4.2.1.1-2)

白色ウサギの水負荷高眼圧モデルにおいて、本剤（持続製剤）1%と現行製剤1%、本剤2%と現行製剤2%による眼圧下降作用が、水負荷の1、6及び8時間前に動物の片眼に単回点眼（25 µL）して比較された。その結果、本剤及び現行製剤とも、1%及び2%のいずれの濃度でも、6時間前点眼まではほぼ同等の眼圧下降作用を示したが、8時間前点眼の場合に本剤による眼圧下降作用は現行製剤よりも有意に強かった〔8時間前点眼による眼圧上昇最大抑制率; 本剤1%: $6.9 \pm 1.9\%$ vs. 現行製剤1%: $0.2 \pm 2.8\%$ 、本剤2%: $9.6 \pm 2.2\%$ vs. 現行製剤2%: $0.0 \pm 2.4\%$ 、いずれも $p < 0.05$ (unpaired student t-test)]。

2) 有色ウサギ水負荷高眼圧モデルに対する作用 (4.2.1.1-3)

有色ウサギにおいて、白色ウサギ水負荷高眼圧モデルと同一の方法により、本剤1%と現行製剤1%の眼圧下降作用が比較された。その結果、本剤と現行製剤は6時間前点眼まではほぼ同等の眼圧下降作用を示したが、8時間前点眼の場合に本剤による眼圧下降作用は現行製剤よりも有意に強かった〔8時間前点眼による眼圧上昇最大抑制率; 本剤1%: $8.9 \pm 2.7\%$ vs. 現行製剤1%: $2.2 \pm 4.1\%$ 、 $p < 0.05$ (unpaired student t-test)]。

(2) 作用機序（参考資料 4.2.1.1-4）

本剤1%及び現行製剤1%を、有色ウサギに単回点眼したときの房水中カルテオロール濃度（4.2.2.2-1）及び眼圧上昇最大抑制率の時間推移に関するデータ（4.2.1.1-3）を速度論モデルを用いて解析し、本剤の作用持続機序について検討したところ、本剤では現行製剤に比し房水中へのカルテオロールの移行量が1.73倍増大すると推定され、持続製剤化による作用持続時間の延長は角膜を経由して房水内へ移行するカルテオロール量の増加に起因して生じている可能性が示唆された。

機構は、本薬の薬理に関しては、既承認であるミケラン点眼液（現行製剤）の承認審査において審査済みであり、今回提出された試験成績についても特に問題はないと考える。なお、持続製剤化による非臨床での安全性に関しては、「(ii) 薬物動態試験成績の概要」の項参照。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

雄性の有色ウサギにおける吸収及び分布に関する試験結果が提出された。薬物動態の検討には非標識化合物及び ^{14}C 標識化合物が用いられた。生体試料中のカルテオロールの定量には、高速液体クロマトグラフ-紫外検出 (HPLC/UV) 法又は高速液体クロマトグラフ-質量分析 (HPLC/MS) 法が用いられ、房水、虹彩・毛様体及び血漿中カルテオロールの定量範囲はそれぞれ 0.05~2.00 $\mu\text{g/mL}$ 、1.4~6.6 ng/half iris ciliary body 及び 0.06~4.00 $\mu\text{g/mL}$ であった。また、 ^{14}C 標識化合物を用いた組織中放射能は、液体シンチレーションカウンターを用いて測定された (定量下限: バックグラウンドの2倍値)。

(1) 吸収 (4.2.2.2-1~5)

有色ウサギに本剤 (持続製剤) 及び現行製剤 (それぞれ1%又は2%) を単回又は2週間反復 (本剤は1日1回、現行製剤は1日2回) 点眼投与したときの房水、虹彩・毛様体及び血漿中でのカルテオロール濃度が測定された。

1) 房水中カルテオロール濃度

房水中カルテオロール濃度の最高濃度 ($C_{\max}$) 及び濃度-時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-8\text{h}}$) は、単回及び反復点眼投与時ともに1%製剤より2%製剤で高く、また、同濃度では現行製剤よりも本剤投与時で高値を示した。なお、最高濃度到達時間 ($T_{\max}$) は、本剤と現行製剤の違い、点眼回数及び塩酸カルテオロールの濃度にかかわらず、0.5~2 時間であった。また反復点眼により、本剤及び現行製剤ともにカルテオロールの蓄積は認められなかった。

2) 虹彩・毛様体中カルテオロール濃度

虹彩・毛様体中カルテオロール濃度は、単回点眼時には、点眼後6~8時間で $T_{\max}$ となり、 $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ は両製剤とも1%製剤よりも2%製剤投与時で高値を示し、同濃度では現行製剤よりも本剤投与時に高値を示した。一方、反復点眼後の虹彩・毛様体中カルテオロール濃度は、最終点眼前 (1%製剤) 又は点眼後0.5~4時間 (2%製剤) に最も高値を示し、 $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ は本剤と現行製剤でほぼ同等であった。

3) 血漿中カルテオロール濃度

本剤反復 (1日1回、2週間) 点眼後の血漿中カルテオロール濃度の $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ は、1%点眼時では本剤よりも現行製剤投与時 (1日2回、2週間) で高値を示したが、2%点眼時では $C_{\max}$ は本剤、 $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ は現行製剤で高値を示しており、反復点眼後の血漿中カルテオロール濃度は、本剤と現行製剤で大きな差異はないと考えられている。

4) 本剤の吸収に及ぼすアルギン酸前処置の影響

アルギン酸含有又は非含有のプラセボを1又は8時間前に点眼し、 ^{14}C -カルテオロール含有持続製剤 (以下、 ^{14}C -本剤) 1%を点眼した1時間後に房水及び毛様体中放射能濃度を測定したところ、いずれの場合にも房水及び毛様体中の放射能はほぼ同じ値を示したことから、カルテオロールの

眼内移行に対してアルギン酸は影響を及ぼさないと考えられている。

(2) 分布 (4.2.2.3-1、4.2.2.3-2)

雄性有色ウサギに ^{14}C -本剤 1 % 又は ^{14}C -現行製剤 1 % を点眼し、点眼後の組織中放射能濃度を測定したところ、 ^{14}C -本剤 1 % 点眼時では多くの組織において、点眼後 0.17~0.5 時間に $C_{\max}$ を示し、メラニンを含む虹彩、毛様体及び脈絡膜では、点眼後 8 時間に $C_{\max}$ を示した。一方 ^{14}C -現行製剤 1 % 点眼時では、眼球前部組織において点眼後 0.17~1 時間に $C_{\max}$ を示し、眼球後部及びメラニン含有組織においては点眼後 4 時間に $C_{\max}$ を示した。

また、 ^{14}C -本剤 1 % 点眼後の眼球のオートラジオグラムでは、点眼 10 分後に角膜において放射能が認められ、点眼 8 時間後（最終観察時点）まで減衰していた。虹彩及び毛様体では点眼 20 分後に放射能が認められ、点眼 2~4 時間後まで増加し、点眼 8 時間後では虹彩及び毛様体のみに放射能が認められた。 ^{14}C -現行製剤点眼時でも同様であり、製剤の違いによる放射能の分布には大きな違いはないと考えられている。

<審査の概略>

(1) 本剤と現行製剤の非臨床薬物動態学的相違と有効性及び安全性への影響について

機構は、非臨床薬物動態での検討結果が本剤と現行製剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について、単回投与時及び反復投与時の薬物濃度を整理した上で考察するよう申請者に求めた。

申請者は、有効性に関して、カルテオロールは点眼後、角膜を透過した後房水に移行し、次いで虹彩を経由し標的組織である毛様体へ移行すると考えられ、房水中カルテオロール濃度が単回投与・反復投与に関わらず現行製剤と比較して本剤で高かったことから、本剤ではカルテオロールの眼内移行性が向上したと考えられること、また虹彩・毛様体カルテオロール濃度については、単回投与時では本剤で高値を示し、反復投与時では本剤及び現行製剤ともほぼ同様の値であったが、その理由としてカルテオロールの大部分がメラニン色素と結合するため、反復投与時には虹彩・毛様体のメラニンと結合し蓄積したカルテオロールが薬物濃度の大部分を占めていると考えられることを述べ、眼圧低下に寄与するカルテオロールの遊離体に関しては、虹彩・毛様体でも現行製剤より移行性が上昇している可能性があると考えられることを説明した。

また申請者は、安全性に関して、現行製剤（1 %、2 % 及び 4 %、100 μL /片眼）をイヌに点眼投与すると心拍数の増大、血圧の低下が用量依存的に認められ（現行製剤の承認申請時資料）、本剤点眼時にもこれらの作用が認められると考えられるが、イヌに本剤を 1 日 1 回又は現行製剤を 1 日 2 回で 7 日間、それぞれ 50 μL /片眼の投与量で両眼へ点眼した際の血漿中カルテオロール濃度に差異は認められていないこと（4.2.3.2-1）、日本人において本剤 1 日 1 回反復点眼後の血漿中カルテオロール濃度は、現行製剤 1 日 2 回の反復点眼後と大きく異なることがシミュレーションにより推定されていること等から、ヒトにおいて本剤投与時の血漿中カルテオロール濃度が現行製剤と比較して上昇する可能性は低く、心拍数及び血圧に対する影響は現行製剤と同様と考えられることを説明した。さらに申請者は、本剤を有色ウサギに 2 週間点眼した時の房水中濃度の $C_{\max}$ は現行製剤の約 1.5 倍を示した（本剤 1 % 及び 2 % でそれぞれ 515 ng/mL 及び 827 ng/mL、現行製剤 1 % 及び 2 % でそれぞれ 353 ng/mL 及び 559 ng/mL）が、有色ウサギに本剤又は現行製剤の 2 % を 26 週間反復投与した試験で、一般症状、体重及び摂餌量に異常は認められず、また、眼刺

激性はなく、眼球及び眼球付属器において組織学的変化は認められなかったことを述べ、持続製剤化により有効性は向上したが、全身及び局所における安全性は現行製剤と変わらないと考えられたことを説明した。

機構は、持続製剤化により本剤の眼内移行性が向上していることはデータから示唆されていると考えられるが、本剤の安全性に関しては非臨床試験の結果を直接外挿することはできず、臨床試験成績も踏まえて判断することが適切と考える（「4. 臨床に関する資料」の項参照）。

（Ⅲ）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

（1）反復投与トキシコキネティクス試験

イヌに本剤（持続製剤）2%（1日1回）と現行製剤2%（1日2回）を両眼に7日間反復点眼投与したとき、投与初日の投与8時間後までの推移、投与7日目の投与直前から投与後24時間までの推移において、両製剤間で血漿中カルテオロール濃度に明らかな差異は認められず、持続製剤化によって本剤の全身に及ぼす影響は増大していないことが示唆された。

（2）局所刺激性試験

1) ウサギ5日間反復点眼刺激性試験（本剤2%）（4.2.3.6-1）

本剤2%を1日4回（1回50 µL）右眼に点眼投与し、左眼は無処置（対照）で観察したとき、瞬目回数の軽度の増加や軽度な流涙及び結膜充血等が認められたが、肉眼的観察による刺激性評価指標での眼刺激指数では、「刺激性なし」に分類され、本試験条件下において、本剤2%に眼刺激性はないと判断されている。

2) ウサギ28日間反復点眼刺激性試験（本剤1%及び2%）（4.2.3.6-2、4.2.3.6-3）

本剤1%又は2%を1日4回（1回50 µL）右眼に投与し、左眼は無処置（対照）で観察したとき、両製剤の投与眼で軽度な分泌物及び軽度な眼瞼結膜充血等が一過性に認められたが、肉眼的眼観察による刺激性評価指標での眼刺激指数では、「刺激性なし」に分類された。また、細隙燈検査、眼球及び眼球付属器の病理組織学的検査で、眼球結膜、眼瞼結膜及び瞬膜の血管拡張等が認められたが、無処置である左眼にも同様の所見が認められ、発現頻度の増加や重篤な所見は認められなかったことから、本試験条件下において、本剤1%及び2%に眼刺激性はないと判断されている。

3) ウサギ26週間反復点眼刺激性試験（本剤と現行製剤の比較）（4.2.3.6-4）

本剤2%、現行製剤2%あるいは生理食塩水（陰性対照）を1日4回（1回50 µL）右眼に点眼投与し、左眼は無処置（対照）で観察したとき、病理組織学的検査において、生理食塩水（陰性対照）群の右側ハーダー腺に限局性炎症が、本剤2%群の右側ハーダー腺に腺上皮の扁平化が認められたが、両所見とも軽度であり、7例中1例に認められたのみであったことから、偶発所見と判断されている。以上から、本試験条件下において、現行製剤2%と同様に本剤2%に眼刺激性はなく、眼及び眼付属器官に投与に起因する組織学的変化はないと判断されている。

4) ウサギ苛酷条件保存品点眼刺激性試験 (4.2.3.7.7-1)

本剤 1 %又は 2 %の苛酷条件保存品 (強制劣化品) を 2 時間間隔で 4 回 (1 回 50 μ L) 右眼に点眼投与し、左眼は無処置 (対照) で観察したとき、投与 72 時間までで肉眼的に角膜、虹彩及び結膜に異常は認められず、細隙燈を用いた観察でも前眼部刺激症状は認められなかった。以上より、本試験条件下において、本剤 1 %及び 2 %の苛酷条件保存品 (強制劣化品) に眼刺激性はないと判断されている。

機構は、本薬の毒性に関しては、既承認であるミケラン点眼液 (現行製剤) の承認審査において審査済みであり、今回提出された眼刺激性試験結果からも、新たなリスクは認められておらず、本申請について、特に毒性の観点から問題はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概略

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者を対象とした臨床試験 (5.3.4.2-1: 001E-01-001) の成績が提出された。また、フランスにおいて緑内障患者及び高眼圧症患者を対象とした第IV相臨床試験 (販売承認を取得した後に実施した試験 (5.3.4.2-2: LCM-1037-02-01) の成績も提出された。血漿中カルテオロール濃度は、国内試験においては液体クロマトグラフ/タンデム質量分析 (LC/MS/MS) を用いて測定され (定量範囲: 0.2 mL の血漿を用いて 0.02~2.5 ng/mL)、フランスにおける試験においては高速液体クロマトグラフ/質量分析 (HPLC/MS) を用いて測定された (定量範囲: 0.4~25.6 ng/mL)。

(1) 日本人患者を対象とした臨床薬理試験 (5.3.4.2-1: 001E-01-001)

日本人の原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者 14 例において、本剤 (持続製剤) 2 % (7 例) 又は現行製剤 2 % (7 例) を 1 回点眼後の血漿中カルテオロール濃度 (平均値 $\pm$ 標準誤差) は、本剤 2 %群で点眼 2 時間後に最大 1.727 ± 0.651 ng/mL、現行製剤 2 %群で点眼 30 分後に最大 1.180 ± 0.384 ng/mL を示したが、点眼 8 時間後では本剤 2 %群で 0.713 ± 0.200 ng/mL、現行製剤 2 %群で 0.650 ± 0.189 ng/mL にそれぞれ低下した。

また、参考資料として提出されたフランス人を対象とした第IV相試験 (5.3.4.2-2) において、本剤 2 % (1 日 1 回点眼) 又は現行製剤 2 % (1 日 2 回点眼) を 9 週間投与したとき、血漿中カルテオロール濃度 (平均値 $\pm$ 標準偏差) の C_{max} 、残存濃度 (9 週間反復点眼後の来院時の朝点眼前の血漿中濃度) 及び AUC は、本剤 2 %群でそれぞれ 1.72 ± 0.85 ng/mL、 0.70 ± 0.58 ng/mL 及び 5.50 ± 2.67 ng $\cdot$ h/mL、現行製剤 2 %群でそれぞれ 3.64 ± 3.65 ng/mL、 1.80 ± 0.84 ng/mL 及び 10.27 ± 5.46 ng $\cdot$ h/mL であり、いずれも本剤 2 %群で低かった。

<審査の概略>

(1) 本剤の血漿中薬物濃度と安全性について

機構は、国内臨床薬理試験 (5.3.4.2-1) において、本剤投与時の血漿中カルテオロール濃度が現

行製剤投与時よりも高く推移していること（投与2時間後の平均値 ± 標準誤差 本剤2%: 1.73 ± 0.65 ng/mL、現行製剤2%: 1.16 ± 0.35 ng/mL）に関して、持続製剤化によりリスクが上昇する可能性がないか、申請者に考察を求めた。

申請者は、国内臨床薬理試験（5.3.4.2-1）において、血漿中カルテオロール濃度が現行製剤2%よりも本剤2%投与時に高値を示した原因として、①点眼薬の吸収における個体間及び個体内変動、②薬物代謝能や排出能の違い、③持続製剤化による眼表面での滞留性の上昇による吸収率の変化等が考えられること、しかしながら、交叉比較法を用いて実施したフランスの第IV相試験（5.3.4.2-2）において、同一被験者でも現行製剤点眼時と本剤点眼時で血漿中薬物濃度が異なる症例が存在しており、②及び③が原因である可能性は低いと考えられること、①の吸収過程については、薬物の結膜囊からの漏出量には個人差があり（Alvan G et al, *Clin Pharmacokinet*, 5: 95-100, 1980）、類薬のチモロール点眼時では涙嚢部圧迫により血漿中への移行が1/3に抑えられるとの報告（Zimmerman TJ et al, *Arch Ophthalmol*, 102: 551-553, 1984）もあることから、国内臨床試験で認められた薬物動態における両製剤間での差異は、個体間変動及び個体内変動が大きく寄与しているものと考えられることを説明した。また申請者は、実際に国内臨床薬理試験での血漿中カルテオロール濃度の中央値で比較すると両製剤間の差異は小さくなく（投与2時間後の中央値 本剤2%: 0.78 ng/mL、現行製剤2%: 1.06 ng/mL）、本剤で2例、現行製剤で1例高値を示す症例が存在したために生じたと考えられることを述べ、フランスの第IV相試験は、23例と国内臨床薬理試験（7例）よりも多い症例数で検討されており、この条件下で最終点眼後の血漿中薬物濃度増加量は、本剤2%と現行製剤2%で同程度であったことから、個体間変動・個体内変動を考慮すると日本人における本剤と現行製剤の薬物動態に大きな差異はないと考えていること等を説明した。

機構は、本剤2%を投与した際の日本人における薬物動態は、単回点眼時のみで検討されていることから、反復点眼時の薬物動態について考察し、フランス第IV相試験における9週間反復点眼投与時の成績（5.3.4.2-2）と比較考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、点眼後0.25～8時間までは、国内臨床薬理試験（5.3.4.2-1）における実測値を用い、8時間以降は公表文献（Ishii Y et al, *J Clin Pharmacol*, 42: 1020-1026, 2002）での血漿中薬物濃度データから算出した半減期（11.9時間¹⁾）で消失すると仮定し、本剤を1日1回24時間ごと又は現行製剤を1日2回12時間ごとで点眼したときの血漿中カルテオロール濃度をシミュレーションにより算定した結果、下表のように、 C_{min} （平均値）については、本剤よりも現行製剤で高くなり、フランス人でも同様の結果であったこと、 C_{max} （平均値）については、現行製剤よりも本剤でわずかに高く、フランス人での結果と異なっていたが、単回点眼時の値が異なることに依存しており、個体間変動や個体内変動を考慮すると、反復点眼時の薬物動態に関しても日本人とフランス人で大きな差異はないと考えられることを説明した。

¹⁾ フランス第IV相試験における消失半減期は15.6時間であったが、点眼後の4ポイント（点眼後0.5、1、2及び4時間）の結果から算定されており、日本人を対象としてより多くのポイント（10ポイント：点眼後0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、12及び24時間）での結果から算定された消失半減期が明らかとなっていたため、公表文献での値を用いて推定された。

表 反復点眼時の薬物動態パラメータ

	日本人 (シミュレーション結果)						フランス人 (実測値)			
	本剤 2%			現行製剤 2%			本剤 2%		現行製剤 2%	
	C_{max}	C_{min}	AUC _{24h}	C_{max}	C_{min}	AUC _{24h}	C_{max}	C_{min}	C_{max}	C_{min}
例数	7			7			22	21	22	21
平均値	2.47	0.37	23.13	2.33	1.02	37.43	1.76	0.63	2.94	1.80
標準偏差	1.72	0.28	18.33	1.63	0.79	28.33	0.86	0.48	1.48	0.84
中央値	1.85	0.30	16.61	2.11	0.72	28.68	1.40	0.56	2.59	1.61
最大値	5.26	0.84	54.71	5.24	2.38	89.61	3.64	2.03	7.46	3.27
最小値	0.71	0.05	3.86	0.34	0.13	5.3	0.70	0.20	0.97	0.59

単位: ng/mL (C_{max}), ng·h/mL (AUC)、フランス人での実測値はPP解析対象の2nd解析の結果 (C_{max} 及び残存濃度)

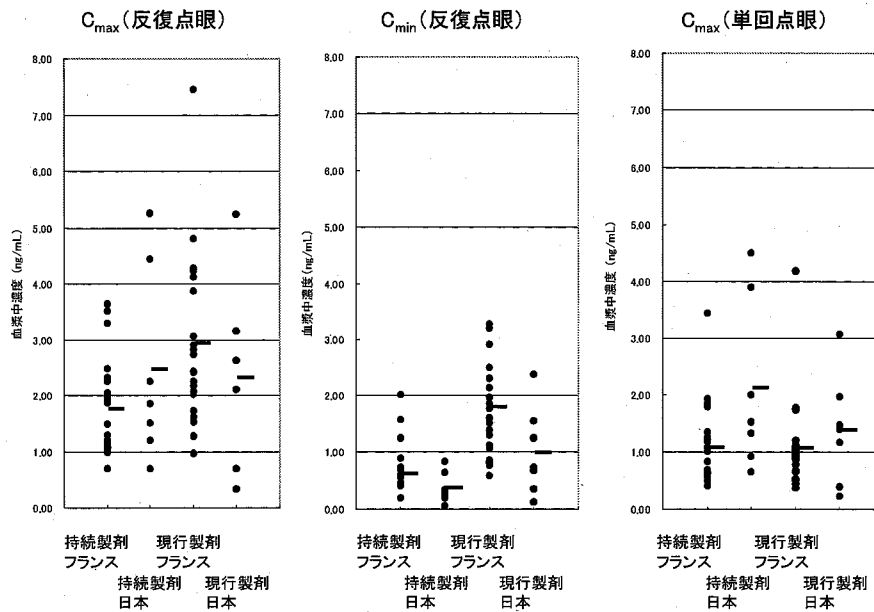


図 日本人 (計算値) 及びフランス人 (実測値) に反復点眼した時の血漿中カルテオロールの C_{max} 及び C_{min} の分布。ドットの隣の横線は平均値を示す。

また申請者は、日本人でのシミュレーション及びフランスでの第Ⅳ相試験で得られた反復点眼時の最大血漿中カルテオロール濃度は、日本人健康成人男子に本薬を経口投与 (ミケラン錠 5 mg を 1 日 3 回、9 日間反復投与) した際の定常状態における最小血漿中濃度である 9.1 ± 1.3 ng/mL (平均値 $\pm$ 標準誤差) (小富正昭他、臨床薬理, 20: 435-440, 1989) よりも低値であり、経口製剤の使用成績調査で報告された副作用は、現行製剤での副作用と比較して頻度や種類等で大きく異なっておらず、本剤点眼時の最大血漿中濃度は、安全性の観点からも臨床的意味は小さいと考えられることを説明した。

機構は、本剤 2 % を日本人に反復投与した際の薬物動態データは得られていないが、日本人におけるシミュレーション結果やフランス人での結果等を踏まえると、本剤の薬物動態が国内外で大きく異なる可能性は低く、臨床問題となる可能性は低いと考えるが、日本人患者に本剤 2 % を投与した際の安全性、血漿中薬物濃度等については、製造販売後に確認すべきと考える。

(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>

評価資料として、国内 2 試験 (臨床薬理試験 (5.3.4.2-1) 及び第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1)、フランスで実施された第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-3) の成績が提出された。また、フランスに

において実施された第Ⅰ相試験（5.3.4.1-1）及び第Ⅳ相試験（5.3.4.2-2）の成績が参考資料として提出された。

（１）国内臨床試験

１）臨床薬理試験（5.3.4.2-1: 001E-01-001 試験＜2001 年 11 月～2002 年 3 月＞）

眼圧が 21 mmHg 以上 30 mmHg 未満の原発開放隅角緑内障及び高眼圧症の日本人患者（目標症例数 14 例）を対象に、本剤（持続製剤）2 %、人工涙液及び現行製剤 2 %点眼後 24 時間の眼圧を比較検討し、点眼後の血漿中カルテオロール濃度を測定するため、非盲検下で臨床薬理試験が実施された。

用法・用量は、Ⅰ期は人工涙液を 1 日 1 回（午前 9 時）両眼に点眼、Ⅱ期は本剤 2 %を 1 日 1 回（午前 9 時）又は現行製剤 2 %を 1 日 2 回（午前 9 時及び午後 9 時）それぞれ両眼に点眼すると設定された（薬物動態に関しては、「（i）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概略」の項参照）。

総投与症例数 14 例（本剤 2 %群 7 例、現行製剤 2 %群 7 例）全例が安全性及び薬理作用の解析対象であった。

薬理作用の評価項目である点眼後 24 時間の眼圧は、下図のとおりであり、現行製剤 2 %群では 12 時間後に人工涙液群との差がほとんどなくなっているが、本剤 2 %群では 12 時間後の眼圧においても低値を示し、人工涙液群との差も認められており、本剤 2 %による眼圧下降作用は現行製剤よりも持続することが確認された。

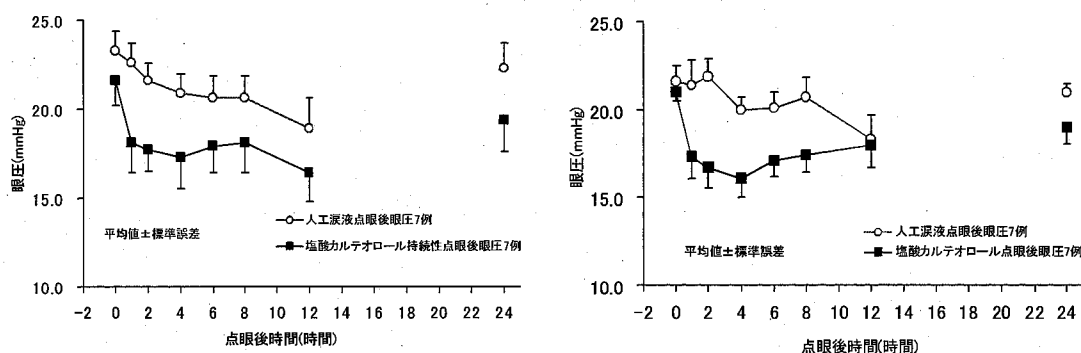


図 本剤 2 %（左）及び現行製剤 2 %（右）の単回投与後の眼圧推移

有害事象は、本剤 2 %群で 0 例、現行製剤 2 %群で頭痛 1 例、人工涙液群で発熱 1 例が認められたがいずれも因果関係は否定された。死亡例及び重篤な有害事象は、認められなかった。

臨床検査値異常は、本剤 2 %群で BUN 上昇及び尿糖陽性が各 1 件認められたが、いずれも有害事象とは判断されていない。

眼科的自覚症状、眼科的他覚所見、矯正視力、瞳孔径、中間透光体検査、眼底検査において、問題となる所見は認められなかった。その他、本剤 2 %群及び現行製剤 2 %群の点眼 4 時間後において脈拍数がやや低下したが、24 時間後においては点眼前値に回復した。

以上から申請者は、本剤 2 %の眼圧下降作用の強さは現行製剤 2 %と同様であるが、より効果が持続することが示され、安全性についても特に問題はないと考えることを説明した。

2) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: 001E-02-001 試験<2003年2月~2003年12月>)

眼圧が21mmHg以上30mmHg未満の原発開放隅角緑内障又は高眼圧患者の日本人患者(目標症例数150例)を対象に、本剤1%点眼の有効性及び安全性を現行製剤1%と比較検討するため、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1%を1回1滴、1日1回 朝又は現行製剤1%を1回1滴、1日2回 朝・夜にそれぞれ評価対象眼に8週間点眼すると設定された。

総投与症例数146例(本剤1%群74例、現行製剤1%群72例)で、全例が安全性解析対象であり、そのうち除外基準抵触、併用禁止薬使用、視力検査未実施等の6例を除く140例(本剤1%群72例、現行製剤1%群68例)が有効性解析対象であった。

主要評価項目である点眼8週後の午前9時の眼圧下降度(平均値 ± 標準誤差)は、本剤1%群で -4.6 ± 0.3 mmHg、現行製剤1%群で -4.6 ± 0.2 mmHgであり、両群の差(0.09 ± 0.39)の95%信頼区間 $[-0.67, 0.85]$ は、予め定められていた同等性の許容範囲(± 1.5 mmHg)以内であったため、両製剤の同等性が検証された。

有害事象(臨床検査値異常変動含む)は、本剤1%群で48.6%(36/74例、82件)、現行製剤1%群で47.2%(34/72例、73件)に認められ、死亡及び重篤な有害事象は、認められなかった。また、有害事象により、本剤1%群で1例(頭痛)、現行製剤1%群で1例(アレルギー性結膜炎)が投与中止となり、いずれも因果関係は「関連あるかもしれない」と判定されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤1%群で12.2%(9/74例、11件)、現行製剤1%群で13.9%(10/72例、16件)に認められ、主な事象は、眼刺激4件(本剤1%群0件、現行製剤1%群4件)、眼そう痒症3件(本剤1%群1件、現行製剤1%群2件)、霧視2件(各群1件)、等であった。

眼科的検査では、瞳孔径が2 mm以上変動した症例が本剤1%群で3例(5眼)認められたが、健康成人でも通常認められる大きさであり特に問題はないと考えられている。また、両製剤群で点眼開始後に脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧がいずれも低下する傾向が認められたが、製剤間での差異は認められなかった。

以上より申請者は、本剤1%の1日1回投与は現行製剤1%の1日2回投与と眼圧下降度で同等であり、有害事象の種類、頻度、発現時期等の安全性プロファイルも同様であったことから、臨床上的有用性が確認されたと考えることを説明した。

(2) 海外臨床試験

1) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: LCM-1036-98-01 試験<19■■年■■月~20■■年■■月>)

フランスにおいて、眼圧が23 mmHg以上32 mmHg未満の原発開放隅角緑内障又は高眼圧の患者(目標症例数132例)を対象に、本剤1%点眼の有効性及び安全性を現行製剤1%と比較検討するため、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1%群では1回1滴、1日1回(午前9時)、現行製剤1%群では1回1滴、1日2回(午前9時及び午後9時)に、それぞれ評価対象眼に60日間点眼すると設定された。

総投与症例数151例(本剤1%群75例、現行製剤1%群76例)のうち、両群追跡不能各1例を除く149例(本剤1%群74例、現行製剤1%群75例)がITT(Intention-to-Treat)及び安全性解析対象であり、このうち眼圧測定時間のずれ、コンプライアンス不良等の11例を除く138例(本剤

1%群 69 例、現行製剤 1%群 69 例) が PP (Per Protocol) 解析対象であった。

主要評価項目である点眼 60 日後の午前 9 時(点眼薬の眼圧下降作用が最も少ないと考えられる時間)の眼圧下降度(平均値 ± 標準偏差)は、ITT 解析対象では本剤 1%群で -6.32 ± 2.87 mmHg、現行製剤 1%群で -5.67 ± 3.30 mmHg であり、群間差 (-0.65 ± 0.51 (平均値 ± 標準誤差)) の 95% 信頼区間 $[-1.66, 0.34]$ は予め設定されていた同等性の許容範囲 (± 2.0 mmHg) 以内であったことから、両製剤の同等性が検証された。午前 11 時における眼圧下降度及び PP 解析対象集団での結果でも同様であった。

有害事象は、本剤 1%群で 12.2% (9/74 例、12 件)、現行製剤 1%群で 6.7% (5/75 例、5 件) に認められ、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤 1%群で 2.7% (2/74 例、2 件)、現行製剤 1%群で 1.3% (1/75 例、1 件) に認められ、内訳は本剤 1%群で点状角膜炎、浮動性めまい各 1 例、現行製剤 1%で低血圧 1 例であった。

臨床検査は実施されていない。

両製剤群で点眼開始後に脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧がいずれも低下する傾向が認められたが、製剤間での差異は認められなかった。

以上から申請者は、本剤 1%の 1 日 1 回点眼は、現行製剤 1%の 1 日 2 回点眼と同等の有効性を示し、安全性上も問題ないと考えられることを説明した。

2) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3: LCM-1037-98-02 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

フランスにおいて、眼圧が 23 mmHg 以上 32 mmHg 未満の原発開放隅角緑内障又は高眼圧の患者(目標症例数 224 例)を対象に、本剤 2%点眼の有効性及び安全性を現行製剤 2%と比較検討するため、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 2%群では 1 回 1 滴、1 日 1 回(午前 9 時)、現行製剤 2%では 1 回 1 滴、1 日 2 回(午前 9 時及び午後 9 時)に、それぞれ評価対象眼に 120 日間点眼すると設定された。

総投与症例数 236 例(本剤 2%群 120 例、現行製剤 2%群 116 例)のうち、現行製剤 2%群の追跡不能 1 例を除く 235 例(本剤 2%群 120 例、現行製剤 2%群 115 例)が ITT 及び安全性解析対象であり、このうち選択基準違反、コンプライアンス不良、眼圧測定時間のずれ等の 25 例を除く 210 例(本剤 2%群 108 例、現行製剤 2%群 102 例)が PP 解析対象であった。

主要評価項目である点眼 60 日後の午前 9 時(点眼薬の眼圧下降作用が最も少ないと考えられる時間)の眼圧下降度(平均値 ± 標準偏差)は、ITT 解析対象では本剤 2%群で -6.09 ± 3.18 mmHg、現行製剤 2%群で -6.09 ± 2.97 mmHg であり、群間差 (0.004 ± 0.41 (平均値 ± 標準誤差)) の 95% 信頼区間 $[-0.80, 0.81]$ は予め設定された同等性の許容範囲 (± 2.0 mmHg) 以内であったことから、両製剤の同等性が検証された。また、午前 11 時における眼圧下降度、PP 解析対象集団での結果、点眼 120 日後の結果でも同様であった。

有害事象は、本剤 2%群で 30.0% (36/120 例、48 件)、現行製剤 2%群で 20.0% (23/115 例、29 件) に認められたが、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 2%群 1 例(69 歳女性、裂孔ヘルニア修復)、現行製剤 2%群 1 例(70 歳女性、黄斑変性)に認められたがいずれも因果関係は「関連ないと思われる」と判定されている。なお、本剤 2%群で 3 例(耳鳴/流涙増加、浮動性めまい、徐脈各 1 例)、現行製剤 2%群で 2 例(浮動性めまい/胸痛/多汗症、眼刺激各 1 例)

が有害事象により投与中止となり、因果関係は耳鳴/流涙増加は「関連は疑わしい」、その他は「関連の可能性あり」と判定されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤2%群で6.7% (8/120例、8件)、現行製剤2%群で6.1% (7/115例、7件)に認められ、主な事象は、味覚異常4件(本剤2%群3件、現行製剤2%群1件)、眼刺激2件(各群1件)、浮動性めまい2件(各群1件)、呼吸困難2件(各群1件)等であった。

臨床検査は実施されていない。

両製剤群で点眼開始後に脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧がいずれも低下する傾向が認められたが、製剤間での差異は認められなかった。

以上から申請者は、本剤2%1日1回点眼は、現行製剤1日2回点眼と同等の有効性を示し、安全性上も問題ないと考えられることを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的意義について

機構は、本剤と現行製剤の臨床的位置付け及び使い分けについて、申請者の見解を求めた。

申請者は、緑内障の治療では継続的な眼圧コントロールが重要であり、治療に対するコンプライアンスが維持できない場合には、十分な治療効果が得られないこと、点眼薬においては現在1日1回点眼の薬剤が主流になりつつあり、他の点眼薬を併用する場合にはできるだけ点眼回数を減らすことがコンプライアンスを保つ1つの手段であると考えられることから、本剤は現行製剤でコンプライアンスが維持できない患者等に対してメリットがあると考えられるが、患者の日常生活のパターン、併用薬の種類と点眼回数に応じて本剤と現行製剤を使い分けることになるものと考えていることを説明した。

機構は、1日2回投与と比較して1日1回投与に切替えることで、どの程度コンプライアンスが向上するかについて、公表論文等も含めこれまでの知見を整理して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、コンプライアンスに関する文献調査を行ったところ、類薬であるマレイン酸チモール点眼液に関して、1日2回製剤から1日1回製剤に切り替えることでコンプライアンスが向上することが複数報告されており(村瀬広美他, *あたらしい眼科*, 18: 381-383, 2001、徳川英樹他, *眼紀*, 54: 724-728, 2003、岩崎直樹, *Pharma Medica*, 18: 123-126, 2000)、徳川らの報告では1日2回投与から1日1回投与に変更した3及び12ヶ月後には、変更前と比較して眼圧が有意に低下しており、コンプライアンスの向上が良好なコントロールをもたらすことを示唆していると説明した。

機構は、現在の緑内障治療では、プロスタグランジン誘導体をはじめとして、複数の薬剤が併用されるものと考えられ、1日1回投与で現行製剤と比較して同様の有効性及び安全性が認められるならば、治療の選択肢を増加させ、患者の利便性を向上させる可能性があり、本剤の臨床的意義はあると考える。

(2) 本剤2%製剤の必要性及び臨床効果について

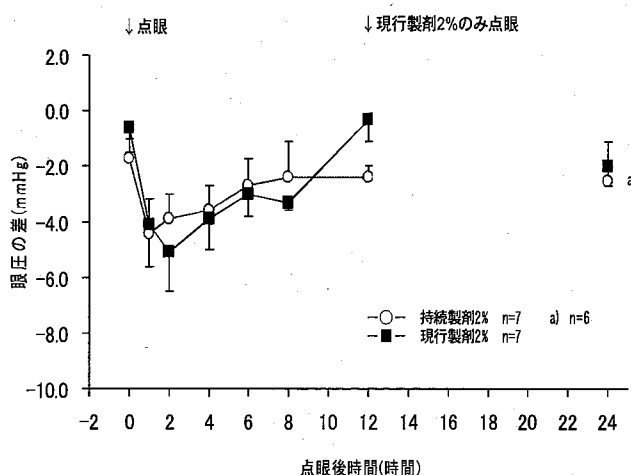
機構は、現行製剤に関して1%製剤及び2%製剤の使用割合並びに1%製剤から2%製剤に切替えた際の有効性について、現時点での知見を整理し、本剤についても2%製剤が必要と考える根

拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、治験実施医療機関を対象とした調査結果（参考資料 5.3.5.5-4）では、現行製剤 1 % を使用している患者 166 例のうち、効果不十分のため 30.1 % (50/166 例) の症例が現行製剤 2 % に切替えられていること、切替えによって眼圧が 3 mmHg 以上下降した症例は 52.0 % (26/50 例) であったこと、現行製剤に関する臨床試験で長期点眼時に収集された眼圧データが保存されていた 78 症例を解析した結果（参考資料 5.3.5.5-5）、現行製剤 1 % を使用した 45 例中、点眼前と比べて眼圧が上昇又は眼圧下降度が 2 mmHg 以内であり効果不十分と考えられる症例は 48.9 % (22/45 例) で、そのうち現行製剤 2 % へ切替え後 4 週間～16 週間で眼圧下降度が 3 mmHg 以上となった症例が 40.9 % (9/22 例) 存在したことから、現行製剤の 20 年 月 日から 20 年 月 日までの販売数量では 2 % 製剤の割合が 80 % 以上であったこと等を述べ、本剤についても 2 % 製剤が必要と考える旨を説明した。

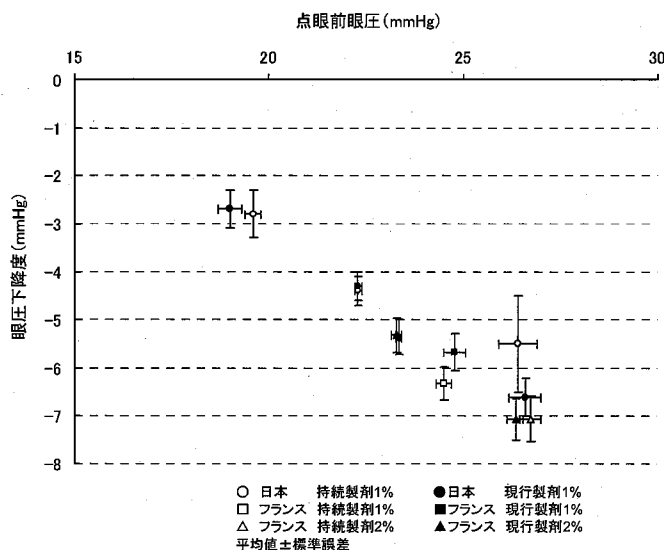
機構は、国内では、本剤 2 % を用いた臨床試験は単回投与の臨床薬理試験のみであり、本剤 2 % 及び現行製剤 2 % の有効性が同等であるという根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）において 1 % 製剤間では眼圧下降度の同等性が検証されたこと、また国内臨床薬理試験（5.3.4.2-1）において本剤 2 % 及び現行製剤 2 % による眼圧下降度の人工涙液点眼時との差をプロットすると右図のとおりであり、ほぼ同様に推移し、最大眼圧



下降度も本剤 2 % で -4.4 mmHg、現行製剤 2 % で -5.1 mmHg と同程度であったこと、一方で、現行製剤 2 % では点眼 12 時間後に眼圧下降度で人工涙液との差がほぼ消失したが、本剤 2 % では人工涙液よりも眼圧が低く維持されていたことから、本剤 2 % 1 日 1 回の反復点眼によって、現行製剤 2 % 1 日 2 回の反復点眼と同等の眼圧下降作用を示すと考えられたことを説明した。

また申請者は、本剤の眼圧下降効果が既に最大となり安定していると考えられ、主要評価項目であった時点（国内: 点眼 8 週後、フランス: 点眼 60 日後）での眼圧下降度を点眼前



眼圧別にプロットすると右図のようになり、眼圧下降度は本剤と現行製剤間及び 1 % 製剤と 2 % 製剤間並びに日本人とフランス人の間でほぼ同様であり、フランスで実施した第Ⅲ相試験

(5.3.5.1-3) では、本剤 2%と現行製剤 2%との同等性が検証されていることから、これらの結果を参考として、日本人患者においても、本剤 2%と現行製剤 2%の眼圧下降効果が同等と結論付けることは適切と考えている旨を説明した。なお、申請者は、現行製剤に関する国内試験は、1984 年以前に実施されており、臨床試験の実施体制、測定機械の精度等が現在と異なるため、直接的な比較は困難であるが、日本人においても 1%製剤と 2%製剤でほぼ同様の眼圧下降効果が得られていることを併せて説明した。

さらに申請者は、非臨床試験のウサギでの薬物動態（単回又は 2 週間反復点眼時の房水中及び虹彩・毛様体中薬物濃度）において、本剤の現行製剤に対する AUC_{0-8h} 比は、下表のとおりで、1%製剤と 2%製剤との間で類似した結果が得られており、患者における本剤 2%と現行製剤 2%の関係は、1%製剤の場合と同様であるとの考えを支持するものであると考えていることを説明した。

本剤の現行製剤に対する AUC_{0-8h} 比				
	単回		反復	
	1 %	2 %	1 %	2 %
房水	1.4	1.4	1.5	1.6
虹彩・毛様体	1.3	1.6	0.9	1.0

機構は、2%製剤の必要性については理解するが、本来、本剤 2%と現行製剤 2%の臨床効果における同等性を日本人患者で検討しておくことが適切であったと考える。しかしながら、国内臨床薬理試験（5.3.4.2-1）、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）及びフランスでの第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-3）の結果から、本剤と現行製剤との関係、1%製剤と 2%製剤との関係は日本人とフランス人の間で大きな違いはなく、これら提示されたデータから日本人患者における本剤 2%の有効性は、現行製剤 2%と同様であるとの申請者の主張については、了承して差し支えないと考える。なお、厳密な意味で本剤 2%反復投与時の日本人患者における眼圧下降効果は検討されていないことから、製造販売後に臨床試験を実施して検討すべきであると考えている。

（3）安全性について

1）本剤と現行製剤での安全性の差異について

機構は、本剤と現行製剤での有害事象の差異、特に循環器系に及ぼす影響に違いはないのか、循環器系の有害事象やバイタルサインの結果から説明を求めた。

申請者は、日本及びフランスでの第Ⅲ臨床試験（5.3.5.1-1～5.3.5.1-3）における有害事象発現率は、眼障害に関しては国内で高い発現率となっているが、眼以外の事象に関しては大きな差異はないと考えられること、特に循環器系の有害事象を集計すると、1%製剤について本剤 1%群 3 例（日本人のみ）、現行製剤 1%群 2 例（日本人 1 例、フランス人 1 例）、2%製剤についてはフランス人のみでの検討であるが、本剤 2%群 3 例、現行製剤 2%群 2 例であり、このうち因果関係が否定できなかった有害事象は、フランス人で認められた本剤 2%群での徐脈 1 例及び現行製剤 1%群での低血圧 1 例の計 2 例のみであったこと、バイタルサインでグレード 2²⁾の異常は、脈拍数について本剤 1%群 2 例（フランス人のみ）、本剤 2%群 1 例（フランス人のみ）、現行製剤 1%群

²⁾ 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準（厚生省薬安第 80 号）」に基づくもので、脈拍数については、50 拍/分未満又は 110 拍/分以上、収縮期血圧については 90 mmHg 未満がグレード 2 に該当

2 例（日本人のみ）、現行製剤 2 % 群 2 例（フランス人のみ）、収縮期血圧について本剤 1 % 群 2 例（日本人のみ）であったこと、脈拍数、収縮期血圧又は拡張期血圧において点眼前値から 20 % 以上の変動（増加又は低下）が認められた症例の割合は、本剤と現行製剤の間で大きな差異はないと考えられること等を説明し、本剤のみに特徴的な有害事象は認められていないと考える旨を説明した。

機構は、フランスの臨床試験（5.3.5.1-3）で現行製剤 2 % による因果関係が否定できない有害事象は、いずれも投与初期（点眼後 17 日以内）にのみ認められているが、本剤 2 % では、点眼後 68 日以降においても因果関係が否定できない有害事象として眼刺激、呼吸困難及び徐脈が認められていることから、持続製剤化により安全性プロファイルが変化した可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、フランスの第Ⅳ相試験（5.3.4.2-2）の結果から、本剤 2 % の 1 日 1 回及び現行製剤 2 % を 1 日 2 回で 9 週間反復点眼投与した場合の血漿中カルテオロール濃度は、ほぼ同程度であったこと、フランスでの 1 % 製剤を用いた第Ⅲ相臨床試験（5.3.5.1-2）及び国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）では、本剤と現行製剤との間で、有害事象の発現時期に明確な差異は認められていないこと、国内の現行製剤の使用成績調査においては、投与初期だけでなく、点眼後 20 日以降にも、点状角膜炎、眼刺激、呼吸困難、徐脈等が報告されていること等を述べ、持続製剤化により安全性プロファイルが変化している可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1）での因果関係が否定できない有害事象のうち、3 例（4.1 %、頭痛 1 例及び浮動性めまい 2 例）と少数例ではあるが、神経系障害が本剤群でのみ認められていることから、この点について申請者に説明を求めた。

申請者は、フランスの第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2、5.3.5.1-3）及び第Ⅳ相試験（5.3.4.2-2）では、本剤群（1 % 及び 2 %）において浮動性めまい 2 例、味覚異常 4 例、現行製剤群（1 % 及び 2 %）で浮動性めまい 1 例と味覚異常 1 例が認められていること、国内における現行製剤（1 % 及び 2 %）の使用成績調査及び副作用自発報告では、浮動性めまい 9 件、頭痛 5 件が報告されていることを述べ、浮動性めまいと頭痛については、本剤特有の事象ではないと考えているが、臨床試験で現行製剤群よりも本剤群で多く発現した理由については明らかではないことを説明した。その上で申請者は、これらの神経系障害は、涙嚢部圧迫を正しく実施し全身への薬剤移行を抑制することにより軽減できると考えることを説明した。

機構は、本剤のリスクが、現行製剤よりも低減していることは、提示されたデータから明らかになっていないと考えるが、提出された臨床試験及び海外市販後のデータ等を踏まえると、本剤でのリスクは少なくとも現行製剤と同程度であり、増大している可能性は低いと考える。なお、本剤の安全性については、製造販売後調査において、さらに検討する必要があると考える。

2) 日本人での眼障害発現リスクと国内外での差異について

機構は、国内第Ⅲ相臨床試験（5.3.5.1-1）ではフランスにおける臨床試験よりも眼障害発現率（因果関係を問わない）が高く（本剤での発現率 1 % 製剤: 国内 60.8 %、海外 6.8 %、2 % 製剤（海外）: 12.5 %）、その理由として申請者は集計方法の違いを挙げているが、フランスの試験で有害事象として収集されなかった眼症状がどの程度発現していたのか説明し、眼障害発現のリスクが日本人で高い可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、まず有害事象の集計方法が異なっており、フランスの第Ⅲ相試験(5.3.5.1-2、5.3.5.1-3)では、全身的な徴候、症状、他覚所見の眼障害、点眼時ではない自覚症状としての眼障害については有害事象としたが、点眼時の自覚症状については、中止に至った場合のみ因果関係が否定できない有害事象として集計し、それ以外の事象については眼の不快症状として別途集計していたこと、一方で日本では眼の不快症状(自覚症状)についても点眼時、点眼時以外にかかわらず、有害事象として取り上げていたことを説明した。その上で申請者は、国内とフランス第Ⅲ相臨床試験で発現した眼の不快症状のみについて集計した結果は、下表のとおりであり、眼の不快症状だけに着目した場合にも、本剤1%での発現率は、フランス人よりも日本人で高いという結果であったことを説明した。

表 日本とフランスの第Ⅲ相試験における眼の不快症状の種類と頻度[点眼8週後(フランスは点眼60日後)]

種類	日本の第Ⅲ相試験		フランスの第Ⅲ相試験			
	本剤 1%	現行製剤 1%	本剤 1%	現行製剤 1%	本剤 2%	現行製剤 2%
眼刺激	1	7	6	7	18	26
眼痛	2					
乾性角結膜炎	1	1				
眼そう痒症	4	5				
霧視	3	1	2		4	3
眼の異常感	4	5				
羞明	2	1				
眼部不快感	1					1
眼瞼そう痒症		1				
流涙増加	5	1			4	
眼脂	4	2				
その他					2	
発現件数	27件	24件	8件	7件	28件	30件
発現例数/評価対象例数 (発現率)	19/74例 (25.7%)	20/72例 (27.8%)	6/74例 (8.1%)	5/75例 (6.7%)	20/120例 (16.7%)	25/115例 (21.7%)

表中数値は発現件数

日本で発現率が高かった原因として、申請者は、治験実施体制の違いが考えられること、すなわち国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1-1)では治験コーディネーター(CRC: Clinical Research Coordinator)を81.5%(22/27施設)の治験実施医療機関で配置していたが、フランスでの第Ⅲ相試験(5.3.5.1-2、5.3.5.1-3)では配置しておらず、国内第Ⅲ相試験での有害事象をCRC配置の有無別で集計すると、CRC有りの場合に54.4%(68/125例)、無しの場合に9.5%(2/21例)と明らかにCRCを配置していた施設で高かったこと、国内試験では症例報告書で眼科的自覚症状として「霧視、羞明感、そう痒感、眼痛、異物感、流涙、その他」と具体的な症状を予め記載しており、医師や患者が認識しやすい状況であったと考えられるが、フランスの試験では、具体的な症状は記載されていなかったこと等を述べ、これらの違いが発現率の差異に影響を及ぼした可能性があると考えを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験で、CRCの有無による有害事象発現率に差異が認められたことについて、臨床試験で有害事象が正確に収集されておらず、安全性評価の信頼性自体が損なわれる可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、CRCが配置されていた施設での症例数の割合は、85.6%(125/146例)であったこと、本剤又は現行製剤への割付けは施設ごとに均等であったこと等を説明し、有害事象の大部分はCRCを配置している医療機関で認められた事象であるが、本剤と現行製剤での安全性を比較するという観点からは、本試験の信頼性は損なわれていないと考えることを説明した。

機構は、申請者が説明している試験実施体制の違い、試験実施時期の違い等が国内とフランスで実施した臨床試験における眼障害発現率に影響している可能性はあると考えるが、日本人で眼障害のリスクが高い可能性を完全に否定することはできないと考える。しかしながら、同一試験の結果で本剤と現行製剤での有害事象発現率を比較する限り、大きな差異はないものと思われ、日本人において本剤の眼障害発現リスクが、現行製剤よりも高くなる可能性は低いと考える。なお、本剤の安全性については製造販売後調査の中でさらに検討する必要があると考える。また機構は、今後実施する臨床試験では、CRCの有無により有害事象の収集状況が異なるような事態が起こらないように、有害事象の収集方法や試験実施体制について改善すべきであるとする。

3) 本剤1%製剤と2%製剤間での安全性の差異について

機構は、フランスでの第Ⅲ相試験(5.3.5.1-2、5.3.5.1-3)における有害事象発現率が本剤1%群よりも本剤2%群で高かったことについて、国内でも同様に用量依存的に有害事象が発現する可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、フランスでの第Ⅲ相試験での有害事象発現率は下表のとおりであり、本剤及び現行製剤の同一用量間(1%製剤間又は2%製剤間)で比較すると、発現頻度に大きな差異はなく、発現した事象及び発現時期に関しても現行製剤で国内外において集積されている事象と差異はないと考えられること、2%製剤の臨床試験では120日間の長期点眼を実施したが、本剤2%に遅発的と考えられる因果関係が否定できない有害事象は認められなかったことから、これらの違いが特に臨床的に問題となるものではないと考える旨を説明した。

		本剤	現行製剤
フランス1%製剤	有害事象	12.2% (9/74 例)	6.7% (5/75 例)
	因果関係が否定できなかった有害事象	2.7% (2/74 例)	1.3% (1/75 例)
フランス2%製剤	有害事象	30.0% (36/120 例)	20.0% (23/115 例)
	因果関係が否定できなかった有害事象	6.7% (8/120 例)	6.1% (7/115 例)

機構は、現行製剤(国内外)及び本剤(海外)での製造販売後調査等の結果から、1%製剤と2%製剤での有害事象発現状況を整理し、国内外及び製剤間での差異について、申請者に説明を求めた。

申請者は、日本及びフランスでの市販後での副作用報告状況(現行製剤: 20 年 月 日～20 年 月 日、本剤1%: 20 年 月 日～20 年 月 日、本剤2%: 20 年 月 日～20 年 月 日)は、下表のとおりであり、いずれの用量でも副作用報告数は少なく、また現行製剤について日本とフランスでの状況は類似していると考えられること、報告された副作用の内容は、浮動性めまい、喘息・呼吸困難、房室ブロック、徐脈等のβ遮断薬の薬理作用と考えられる副作用であったこと、本剤に関してはフランスでの状況から、現行製剤の場合と大きな差異はないと考えられることを説明し、日本において本剤2%を日本人に点眼した場合のリスクが、1%製剤に比して増大する可能性は低いと考える旨を説明した。

現行製剤	日本	1%製剤	8 例 (0.0040 %)
		2%製剤	55 例 (0.0046 %)
	フランス	1%製剤	15 例 (0.0081 %)
		2%製剤	12 例 (0.0035 %)
本剤	フランス	1%製剤	8 例 (0.0111 %)
		2%製剤	10 例 (0.0133 %)

()内は、販売本数に基づき使用患者数を推定して算出した発現率

機構は、本剤 2 %の日本人患者における安全性が十分に検討されたとは言えないものの、国内で現行製剤 1 %と 2 %の市販後の安全性に大きな差異はないこと、日本人及びフランス人ともに本剤 1 %と現行製剤 1 %の間で特に大きな差異はないこと、海外における本剤 2 %での臨床試験成績及び市販後の状況等を考慮すると、日本人に本剤 2 %を点眼投与した際の安全性が、臨床的に問題となる可能性は低いと考えるが、本剤の安全性については、製造販売後にさらに検討する必要があると考える。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に重大な違反は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

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 (001E-01-001、001E-02-001) に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、治験審査委員会の開催条件及びモニタリングの不備等が認められたものの、特に重大な事項はなく GCP 適合と判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤 1 %の緑内障及び高眼圧症に対する有効性及び安全性は示されているものとする。一方、本剤 2 %に関しては、日本人において現行製剤 2 %との同等性が厳密に検討されていないが、国内外の臨床試験成績及び市販後の状況等を考慮すると、日本人に本剤 2 %を投与した際の有効性及び安全性が、臨床的に問題となる可能性は低いと考えられることから、製造販売後に臨床試験を実施して確認すること及び製造販売後調査において、本剤の安全性等を十分に確認することを前提として、本剤 2 %についても承認して差し支えないと考える。

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、本剤の製造を承認して差し支えないと考える。

審査報告（２）

平成 19 年 1 月 10 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

（１）製造販売後臨床試験及び調査について

機構は、日本人患者を対象とした製造販売後臨床試験を計画し、本剤 2 % 反復投与時の眼圧下降作用、本薬の血漿中濃度等を測定し、本剤 2 % の日本人患者における有効性、安全性、本剤 1 % 製剤及び現行製剤との差異等について詳細に検討するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤 2 % 1 日 1 回及び現行製剤 2 % 1 日 2 回で 8 週間点眼投与する製造販売後臨床試験（1 群 60 例程度）を実施し、眼圧等の有効性及び安全性の類似性を検討するとともに、可能な症例で血漿中濃度についても測定し、現行製剤との差異等について比較考察すること、本臨床試験結果を本剤 1 % で実施した臨床試験結果と比較して本剤の用量間での差異等についても比較考察することを説明した。

機構は、本剤長期投与時の有効性及び安全性について検討するため、製造販売後に長期特定使用成績調査を実施し、その中で眼局所における有害事象、全身性の有害事象を確実に収集し、用量間での差異についても検討するよう申請者に求めた。

申請者は、300 例を対象に 1 年間観察する長期特定使用成績調査を実施し、本剤の用量間における安全性及び有効性、患者背景による差異等について検討すると説明した。

機構は、以上について了承するが、上記の臨床試験や調査を速やかに実施し、収集された情報を適切に臨床現場に提供する必要があると考える。

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で、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 4 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〕

緑内障、高眼圧症

〔用法・用量〕

通常、1%製剤を 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合は、2%製剤を用いて 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。