

審議結果報告書

平成 19 年 6 月 12 日
医 薬食品局審査管理課

[販 売 名] トラバタンズ点眼液 0.004%

[一 般 名] トラボプロスト

[申 請 者] 日本アルコン株式会社

[申請年月日] 平成 16 年 9 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 19 年 5 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

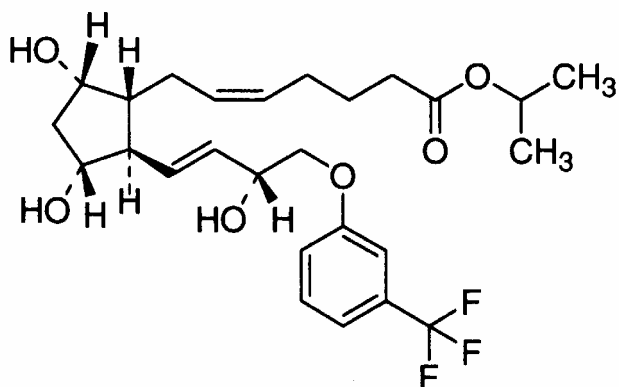
平成 19 年 5 月 16 日

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]	トラバタンズ点眼液 0.004 %
[一 般 名]	トラボプロスト
[申 請 者 名]	日本アルコン株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 9 月 29 日
[剤型・含量]	1mL 中に 40 µg のトラボプロストを含有する点眼剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式 : $C_{26}H_{35}F_3O_6$

分子量 : 500.55

化学名 :

(日 本 名) (5Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-ジヒドロキシ-2-{(1E,3R)-3-ヒドロキシ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ブト-1-エニル}シクロペンチル)ヘプト-5-エン酸イソプロピルエステル

(英 名) Isopropyl (5Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-{(1E,3R)-3-hydroxy-4-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]but-1-enyl}cyclopentyl)hept-5-enoate

[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 5 月 16 日

[販 売 名] トラバタンズ点眼液 0.004 %

[一 般 名] トラボプロスト

[申 請 者 名] 日本アルコン株式会社

[申請年月日] 平成 16 年 9 月 29 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の緑内障、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。しかしながら、眼の充血、虹彩色素沈着、眼瞼色素沈着、眼周囲の多毛化、突然死の発現状況、妊婦への投与による影響及び併用薬剤の影響等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。特に眼局所における有害事象については、重症度、回復性、継続中止率なども含めて長期にわたる調査が必要であるとする。

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] 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。

審査報告 (1)

平成 19 年 4 月 13 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	トラバタン点眼液 0.004%
[一 般 名]	トラボプロスト
[申 請 者 名]	日本アルコン株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 9 月 29 日
[剤型・含量]	1mL 中にトラボプロスト 40 µg 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]	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

トラボプロスト（本薬）は、米国アルコン社で発見された $\text{PGF}_{2\alpha}$ に構造が類似した化合物で、FP プロスタノイド受容体に選択性を示すアゴニストであり、19 年より基礎的検討が開始されている。19 年からは海外において臨床試験が開始され、2001 年 3 月に米国で最初に承認された後、2007 年 1 月現在、EU、カナダ、オーストラリア等 101 ヶ国で緑内障及び高眼圧症の効能・効果で承認されている。また、保存剤である塩化ベンザルコニウム（BAC）を含有しない製剤（新製剤）は 2006 年 9 月に米国で承認されている。

本邦においては、20 年 月から臨床試験が開始され、ブリッジングコンセプトに基づき開発が行われた。今般申請者は、海外臨床試験成績を外挿して、有効性及び安全性を評価することが可能であり、緑内障、高眼圧症に対する有効性及び安全性が確認されたと判断して、輸入承認申請を行った。

なお、本邦では類薬として、ラタノプロスト（ラタノプロスト点眼液）及びイソプロピルウノプロストン（イソプロピルウノプロストン点眼液）が承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるトラボプロストは、動物用医薬品である fluprostenol の (+) 対掌体のイソプロピルエステルであり、無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した油液である。一般特性として性状、溶解性、吸湿性（苛酷条件での安定性）、融点、水溶液の pH・pKa、分配係数、結晶多形、キラリティ及び旋光度が検討されている。本原薬は 5 個のキラル中心と 2 個の二重結合を有している。

本原薬は、 社（米国）（製造場所は 社 [英国]）にて製

造される。製造工程においては、出発物質 A001 及び A002 から stage 1～stage 2b を経て A003 を合成し、stage 3 でこれを [] A004 を得た後、stage 4a～stage 4d を経て原薬を得る。Stage [] に再加工工程が設定されている。Stage [] を除く全ての工程が重要工程とされ、工程管理値が設定されている。また A004 については重要中間体として工程内規格が設定されている。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$ 及び $^{13}\text{C-NMR}$)、レーザー脱離質量スペクトル、液体クロマトグラフィー/質量分析法 (LC/MS) により確認されている。5, 6 位二重結合の立体配置、1'', 2'' 位二重結合の立体配置は原薬の NMR 結合定数から確認されている。3'' 位炭素原子のキラリティは、合成中間体 (A004) の X 線結晶解析、薄層クロマトグラフィー (TLC)、NMR から確認されている。1', 2', 3' 及び 5' 位炭素原子のキラリティは、A004 の X 線結晶解析、NMR 結合定数及び核オーバーハウザー効果から確認されている。これらの立体配置は、既知のキラリティを有する出発物質を使用し、合成経路のすべてのステップでエナンチオマーの立体構造が保持されることにより保証される。その他の特性として光学異性 (エナンチオマー及び 3''-*epi* ジアステレオマー [3''-*epi* 体])、クロマトグラフィーによる不純物の分離、分解経路について検討された。

本原薬の不純物については、合成過程で生じる主要な類縁物質として、A006 及び 5,6-*trans* 異性体 (5,6-*trans* 体) が確認され、熱と湿度による主な分解生成物として A006、光照射による主な分解生成物として 5,6-*trans* 体が確認されている。また残留溶媒及び微量金属についても検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状 (外観、旋光度)、確認試験 (IR、液体クロマトグラフィー [HPLC])、純度試験 (類縁物質 [HPLC]、残留溶媒 [ガスクロマトグラフィー: GC])、水分及び定量法 (HPLC) が設定されている。個別の類縁物質として A007 []%以下、A008 []%以下、A009 []%以下 (審査の過程で []%に変更)、A006 []%以下、A010 []%以下、A006 []%以下 (審査の過程で []%に変更) の規格値が設定され、その他の類縁物質は各 []%以下、類縁物質総量としては []%以下と規定されている。また残留溶媒として A011 が管理されている。5,6-*trans* 体については、非臨床試験における最大暴露量と本剤の申請用法・用量における臨床暴露量を比較し、約 156 倍の開きがあることから十分な安全域があると考察されている (3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要の項参照)。

性状 (におい、粒子径、溶解性)、その他の残留溶媒、重金属及び強熱残分、リチウム、ヒ素については検討されたが規格が設定されていない。またエナンチオマーについても、いずれのロットにおいても検出限界以下であったため、HPLC によるキラル純度試験は設定されていない。

原薬の安定性については予備試験が実施され、熱と湿度により分解されやすく、紫外線への暴露も分解を誘発することが判明したことから、窒素置換したガラス容器中に密封しさらに不透明な二次容器 (段ボール等) により遮光して冷凍保存 (-20℃) する保存条件が設定された。安定性試験は、同様の容器及び施栓系を用いて、長期保存試験 ([-20℃、2 年まで実施、なお 156 週まで継続]、[-80℃、26 週まで実施、260 週まで継続])、加速試験 (4℃/35%RH、26 週ま

で実施)が実施された。性状、確認試験(IR)、水分、純度試験(HPLC)及び含量(HPLC)が測定項目とされ、いずれの試験においても保存期間中に規格に適合したことから、原薬のリテスト期間は上記の貯法で■年間と設定されている。

(2) 製剤

本剤については当初、保存剤であるBAC及びエデト酸ナトリウムを含有する製剤(旧製剤)が承認申請されたが、本剤審査中にBAC非含有型製剤(新製剤)が開発され、本邦において承認を取得する製剤は新製剤へと変更されている。なお、新製剤と旧製剤の生物学的同等性については、C027試験(5.3.5.1.11)により検証されているが、同試験以外の臨床試験はすべて旧製剤を用いて実施された。

旧製剤は1 mL中に原薬40 µgを含有する水性無菌点眼液であり、原薬、界面活性剤、緩衝剤、等張化剤、保存剤、pH調節剤及び溶剤からなる。製剤の規格及び試験方法として、性状(外観)、確認試験(HPLC、TLC)、pH、浸透圧比、純度試験(類縁物質、非類縁物質、個別規格を設定しない不純物)、不溶性異物、不溶性微粒子試験、無菌試験、定量法が設定されている。類縁物質については、トラボプロスト遊離酸■%以下、5,6-trans体■%以下、類縁物質総量■%以下と規定され、他に容器からの浸出物A012、A013、A014及び個別規格を設定しない不純物について規格が設定されている。

新製剤は、旧製剤と同様に1 mL中に原薬40 µgを含有する水性無菌点眼液であり、原薬、界面活性剤、緩衝剤、等張化剤、保存剤、pH調節剤及び溶剤からなる。透明のポリプロピレン(PP)製先端及びPP製蓋をつけた透明なシンジオタクチックポリプロピレン(sPP)製4 mL容器に2.5 mLずつ充填され、アルミ袋に封入されている。

製剤設計は旧製剤の成分に基づいており、原薬の可溶化と安定化を目的として、pH■における原薬の■を指標として界面活性剤の検討が行われ、分析時の妨げとならないことも考慮して最終的にポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40(HCO-40)が選択されている。新製剤は、従来の保存剤であるBAC及びエデト酸ナトリウムを含有せず、保存剤として塩化亜鉛を含有する処方とされ、ホウ酸/ソルビトール緩衝剤システムに亜鉛イオンが存在することにより保存性が達成される。添加剤はすべて日局又は薬添規収載品であり、HCO-40及び塩化亜鉛は新規添加剤である。

製剤の製造は、■工場(米国)及び■工場(ベルギー)にて行われ、両製造施設における製造プロセスは同等である。製造工程は、第一工程(容器及び施栓系の滅菌工程)、第二工程(トラボプロスト原液調製工程)、第三工程(機器滅菌工程)、第四工程(成分の溶解、混合及び滅菌ろ過工程)、第五工程(無菌充填工程)、第六工程(包装工程)からなり、全工程が重要工程と位置付けられ、工程管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状(外観)、確認試験(HPLC、TLC)、pH、浸透圧比、純度試験(類縁物質、非類縁物質、個別規格を設定しない不純物)、不溶性異物、不溶性微粒子試験、無菌試験、定量法が設定されている。類縁物質の試験方法は旧製剤から変更されているが、規格値は旧製剤と同一である(ただし、審査の過程で、化合物A012は■ppm以下に、

含量は表示量の■～■ %に変更されている)。容器からの浸出物については、細胞毒性、皮内投与による皮膚刺激性、眼刺激性及び全身毒性は認められていないことが説明された。添加物の定量、微粒子・沈殿物、重量損失、保存効力試験、A015 については検討の上で規格が設定されていなかったが、A015 については審査の過程で■ ppm 以下に設定された。

新製剤の安定性については、実生産スケールで製造された 6 ロット（アルミ袋あり及びアルミ袋なし：各 3 ロット）を用いた安定性試験により評価された。安定性試験として長期保存試験（[25℃/40 %RH/暗所、横倒し 78 週間] 又は [4℃/35 %RH/暗所、横倒し 87 週間]）、中間的試験（30℃/65 %RH/暗所、横倒し、78 週間）、加速試験（40℃/≤25 %RH/暗所、横倒し、26 週）、苛酷試験（光安定性 [120 万 lux・hr+200W hr/m²、25℃/40 %RH、横倒し、最終包装有又は無、6 週]）、苛酷試験（凍結解凍安定性 [-20℃にて 28 時間、30℃にて 28 時間を 1 週間繰り返し]）が実施された。これらの試験における安定性の評価項目は、性状、原薬の含量、原薬の確認試験（HPLC、TLC）、原薬の分解生成物、個別規格を設定した非類縁物質、個別規格を設定しない不純物及びその総量、ホウ酸の含量、亜鉛の含量、pH、浸透圧比、無菌試験（25℃/40 %RH の長期保存試験のみ）、保存効力試験（25℃/40 %RH の長期保存試験のみ）、米国薬局方微粒子試験、重量変化であった。日局不溶性異物は長期保存試験及び中間的試験の 78 週から、日局不溶性微粒子試験は長期保存試験の 78 週から追加された。

25℃における長期保存試験において 78 週間以上経過後の 2 ロットで、米国薬局方微粒子試験における基準からの逸脱が認められた。また 30℃における中間的試験においても、78 週間以上経過後の 4 ロットで同基準からの逸脱が認められた。形成された微粒子を同定するために LC/MS、IR 及び誘導結合プラズマ/質量分析法（Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry: ICP/MS）を用いた検討が行われ、粒子は A016 と A015（HCO-40 に含まれる不純物）の塩であることが確認されている。微粒子形成が認められたロットの pH（約■）は、微粒子形成が認められなかったロット（pH 約■）と比較して高いことから、pH が高い条件下で A015 がイオン化し微粒子形成する可能性が考えられ、A015 をスパイクして新たに調製された点眼液を用いて各 pH での微粒子形成が検討された。その結果 A015 の濃度が■ ppm 以下の場合、pH ■ 以下では微粒子は形成しないこと、A015 の濃度が■ ppm 以上の場合、pH ■ で微粒子形成の可能性があることが示唆されている。長期保存試験に用いられた製剤の A015 値の測定結果から、25℃にて A015 の濃度が■ ppm に達するのに要する期間は 78 週間以上と考えられ、本剤の pH の規格値を■～■に規定すれば、米国薬局方微粒子試験に適合すると推定され、本剤の pH の規格値は■～■に改定されている。

米国薬局方微粒子試験以外の安定性の評価項目については、25℃及び 4℃の長期保存試験並びに中間的試験において 78 週間保存時まで規格からの逸脱は認められなかった。また加速試験においては、26 週間保存時の化合物 A012 及び A013 を除き、規格に適合した。苛酷試験（光安定性）及び苛酷試験（凍結解凍安定性）においても、すべての規格を満たした。これらの試験結果から、pH 規格を改定することにより、本剤の有効期間は 1～25℃で保存するときに暫定的に 78 週間が設定可能であると考えられている。なお本剤の使用時の安定性については、微生物学的評価、保存効力試験、物理的・化学的評価が行われ、本剤の品質及び無菌性について使用開始後 30 日間変化がないことが確認されている。

<審査の概略>

(1) 原薬

機構は、原薬のエナンチオマー純度は製造工程の出発物質 A001 及び A002 のキラリティにより保証されていることから、出発物質の規格でこれが十分に担保されているか申請者に説明を求めた。

申請者は、中間体 A004 のエナンチオマー純度は、カップリング反応に立体選択性がないことから出発物質 A001 及び A002 のエナンチオマー純度のみによって決定されることを説明した上で、出発物質 A001 及び A002 の規格から最悪のケースを想定した場合、A001 のエナンチオマーは■ %、A002 のエナンチオマーは■ %であることから A004 のエナンチオマーは計算上■ % (■ %×■ %) であり、キラル純度試験ではエナンチオマーが検出されなかったことから、出発物質の規格は原薬のエナンチオマー純度を担保するのに十分であると考えたと説明した。

機構は、原薬の規格、試験方法、貯法及びリテスト期間の設定を妥当と判断した。

(2) 製剤

機構は、長期保存試験の結果から、不溶性微粒子の形成を 4℃で抑制することが可能であるにもかかわらず、保存条件を 4℃とはせずに「1～25℃」とする理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、A015 をスパイクして微粒子形成を評価した試験結果等から、pH の規格を改定すれば室温では不溶性微粒子を形成しないと考えられたことから、4℃で保存した場合と比較しても十分な品質担保が可能であると判断していることを説明した。

機構は、本剤の有効期間は pH 規格を改定した製剤 3 ロットの安定性試験の実測値に基づいて設定する必要がある、1～25℃で 78 週間と設定することの妥当性について申請者の見解を求めた。

申請者は、長期保存試験に供された pH 規格を改定する前の 3 ロットについては 78 週間保存時にも日局不溶性異物及び日局不溶性微粒子を含むすべての日本の規格に適合していることから、本邦における承認申請では 1～25℃で 78 週間の有効期間の設定が可能と考えたことを説明した。

機構は、長期保存試験の日局不溶性異物及び日局不溶性微粒子の測定項目が 78 週間保存時のみしか測定されていないことから、当該規格の経時的変化をどのように考えているのか申請者に説明を求めた。

申請者は、当初はこれらの安定性試験を本邦における申請に使用する意図がなかったため、当該試験を実施していないが、52 週の試験終了後に本邦の申請資料として提出することとなったことから、78 週以降の試験で日局不溶性異物及び日局不溶性微粒子試験を実施したことを説明した。その上で申請者は、試験開始時における米国薬局方微粒子試験の結果は「1mL あたり 50 µm 以上の微粒子 1 個未満」であり、日局不溶性微粒子の規格「1 mL あたり 300 µm 以上の微粒子 1 個以下」にも適合すると考えられること、また 78 週間保存後に本剤は日局不溶性異

物及び日局不溶性微粒子試験に適合したことから、このデータセットが本邦における申請用の追加資料として使用可能と判断したことを説明した。

機構は長期保存試験で認められた微粒子の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、4℃及び 30℃で 87 週間保存された製剤（当該製剤ロットについては、78 週間の長期保存試験で米国薬局方微粒子試験の不適合が確認されている）を用いたウサギにおける頻回投与予備試験（片眼に 1 回 2 滴、30 分間隔で計 10 回点眼）において、旧製剤とほとんど変わらない程度のごく軽微な結膜充血が観察されたが、被験物質に関与した眼毒性は特に認められなかったことを説明した。

機構は、本剤の貯法及び有効期間の設定について、申請者に説明を求めた。

申請者は、米国においては FDA との協議の結果、貯法は室温、有効期間は 14 ヶ月と設定されていること、米国での流通過程においては、卸業者への流通過程及び卸業者から出荷されるまでの保管時は 2～8℃の冷蔵条件としており、本邦における流通過程においても同様の対応を行う予定であること、有効期間の延長は pH 規格を改定して新たに製造した製剤 3 ロットの安定性試験成績に基づき行う予定であることを説明した。

機構は、pH 規格改定前の製剤の長期保存試験において 78 週間保存時に日局不溶性異物及び日局不溶性微粒子にそれぞれ適合し、米国薬局方微粒子試験からの逸脱も大きくないこと、市販される製剤は pH 規格が改定されており、25℃で 78 週間保存時にも米国薬局方微粒子試験に適合すると推測されることを踏まえ、本剤の有効期間を暫定的に 1～25℃で 78 週間と設定することは可能と判断したが、4℃で長期間保存後に 25℃で 6 週間保存した条件下における微粒子形成に関する結果についても踏まえて判断したい。なお、市販される製剤の 78 週間を超える有効期間については、現在実施中の pH 規格を改定したロットを用いた安定性試験結果を踏まえて設定すべきと考える。

機構は、以上の審査から、製剤の規格、試験方法、貯法及び有効期間の設定を妥当と判断した。

（３）新添加物について

旧製剤（BAC 含有製剤）には、新添加物としてポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40 及び D-マンニトールが含有されている。これらの添加物の規格及び安定性についてはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40 が薬添規収載品、D-マンニトールが日局収載品であることから問題ないものと判断した。

安全性については、提出された資料より、今回の使用量において問題が生じる可能性は極めて低いものと判断した。

新製剤（BAC 非含有製剤）には、新添加物としてポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40 及び塩化亜鉛が含有されており、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40 については旧製剤における使用量と同一であることから、特段の問題はないものと判断されている。

塩化亜鉛については、日局収載品であることから、規格及び安定性については問題ないものと判断した。

塩化亜鉛の安全性について、本添加物の使用濃度（0.0025 %、183 μmol/L）では *in vitro* 染色

体異常及び突然変異誘発能を有すると考えられる（添付資料のデータによる）ことから、申請者に考察を求めた。

申請者は、本添加物の使用濃度では遺伝毒性の存在が報告されているが、本剤点眼時に眼組織が比較的高濃度の塩化亜鉛に暴露される時間は極めて短時間であると考えられること、遺伝毒性の陽性結果が得られた試験では比較的長時間（48 時間～7 日間）の暴露が実施されていることから、本添加物が臨床使用条件下において遺伝毒性を生じる可能性は極めて低いものと考えたと説明した。

機構は、以上について了承した。また、本添加物の遺伝毒性の主因は亜鉛の存在と考えられるが、本邦では硫酸亜鉛が点眼薬の有効成分として十分な高用量で使用されてきた実績があることから、本添加物の遺伝毒性が臨床使用上問題となる可能性は低いものと判断した。

以上、機構は本製剤における本添加物の使用において、特段の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

（i）薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

（1）効力を裏付ける試験

1）高眼圧サルにおける眼圧下降作用（1 日 2 回投与）

サル右眼の眼線維柱帯部にアルゴンレーザーを照射して作成された高眼圧モデル（高眼圧サル）に、本薬（0.1 又は 0.3 μg ）及びプラセボを 1 日 2 回、3 日間（最終日は 1 回、計 5 回）点眼し、各測定時点における眼圧が測定された（投与量又は投与容量が異なる 3 試験を実施）。試験 1（0.1 μg : 0.00033 %溶液 30 μL ）では、4 回目投与後 16 時間、5 回目投与後 2 及び 4 時間で有意な眼圧下降が認められ、試験 2（0.3 μg : 0.003 %溶液 10 μL ）及び試験 3（0.3 μg : 0.001 %溶液 30 μL ）では、全測定時点において投与前に比べて有意な眼圧下降が認められたが、プラセボ投与による眼圧下降作用は認められなかった（4.2.1.1.1、4.2.1.1.2、4.2.1.1.3）。

2）高眼圧サルにおける眼圧下降作用（1 日 1 回投与）

高眼圧サルに本薬（0.3 及び 1 μg ）又はプラセボを 1 日 1 回、9 又は 10 日間、右眼に点眼し、各測定時点における眼圧を測定したところ、試験 1（0.3 μg : 0.001 %溶液 30 μL 、10 日間投与）では 6 回投与後 20、24 時間を除く全測定時点において投与前に比べ有意な眼圧下降効果が認められ、試験 2（1 μg : 0.0033 %溶液 30 μL 、9 日間投与）では、9 回投与後 48 時間を除く全測定時点において、投与前に比べ有意な眼圧下降効果が認められた。なお、両試験における最大下降率は試験 1 で 26.6 %、試験 2 で 28.7 %であった（4.2.1.1.4、4.2.1.1.5）。

3）正常眼圧モルモットにおける本薬の眼圧下降作用

正常眼圧モルモットに本薬 0.3 μg （0.003 %溶液 10 μL ）又はプラセボを 1 日 2 回、3 日間（最終日は 1 回、計 5 回）点眼し、初回投与後 1、3 及び 5 時間目、4 回投与後 16 時間目、5 回目投与後 1、2 及び 3 時間目における眼圧を測定したところ、4 回投与後 16 時間目を除くすべての測定時期において、投与前に比べ有意な眼圧下降が認められた（4.2.1.1.6）。

以上より申請者は、高眼圧サルに本薬を1日1回又は2回点眼した結果、初回測定時である点眼後2時間に眼圧下降が認められ、1日1回点眼の場合、その効果は点眼後24時間まで持続し、眼圧下降効果は本薬0.3 µgでほぼプラトーに達していると考えられたこと、本薬は正常眼圧モルモットにおいても眼圧下降効果が認められたことを説明した。

(2) 作用機序

1) AL-5848 のプロスタノイド受容体親和性及びプロスタノイド受容体アゴニストの検討

本薬は投与後エステラーゼにより速やかに加水分解され、薬理活性を有するAL-5848（トラボプロスト遊離酸）に代謝されるため、AL-5848及びラタノプロストの活性代謝物（ラタノプロスト遊離酸）（0.01 nM～100 µM）の各種プロスタノイド受容体〔DP（プロスタグランジンD₂受容体）、EP1、EP3、EP4（プロスタグランジンE₂受容体サブタイプ）、FP（プロスタグランジンF_{2α}受容体）、IP（プロスタグランジンI₂受容体）及びTP（トロンボキサンA₂受容体）〕に対する結合親和性を検討したところ、FP受容体に対するK_i値はAL-5848で52 nM、ラタノプロスト遊離酸で92 nMであり、その他の各プロスタノイド受容体に対するK_i値よりも小さく高親和性であった。

AL-5848及びラタノプロスト遊離酸（0.01 nM～10 µM）はDP、EP2の各プロスタノイド受容体に対するアゴニスト活性は認められなかったが、両薬物においてFP受容体に対するアゴニスト活性が認められた。また、AL-5848の固有活性は100%、EC₅₀は4 nM、ラタノプロスト遊離酸の固有活性は75%、EC₅₀は27 nMであった（4.2.1.1.7）。

2) 房水動態に及ぼす影響

高眼圧サル（12例）の両眼（正常眼圧眼及び高眼圧眼）に本薬0.004%を1回1滴（25 µL）、1日2回、3日間（最終日は1回、計5回）点眼投与し、房水動態及び眼圧に及ぼす影響を検討したところ、房水のブドウ膜強膜流出量は高眼圧眼において増加傾向、正常眼圧眼では有意な増加が認められたが、房水流出率（線維柱帯流出経路からの房水の流出能を示す値）及び房水流量（房水産生量）に変化は認められなかった。眼圧（平均 ± 標準偏差）に対する効果は、高眼圧眼では投与前35.1 ± 13.6 mmHgから、26.3 ± 10.2 mmHg（4回投与16時間後）、25.8 ± 11.2 mmHg（最終投与2.25時間後）と有意に低下し、正常眼圧眼においても投与前23.4 ± 5.3 mmHgから、20.7 ± 5.4 mmHg（4回投与16時間後）、19.0 ± 3.7 mmHg（最終投与2.25時間後）と有意な低下を示した（4.2.1.1.8）。

以上より申請者は、本薬の活性代謝物であるAL-5848はFP受容体に対して高親和性で、強い活性を有する完全作動薬であり、本薬はぶどう膜強膜流出経路からの房水流出量を増加させることにより眼圧下降作用を示すと考えられることを説明した。

(3) 副次的薬理試験

1) 視神経乳頭血流に対する作用

緑内障における視野障害の病因の一つとして視神経乳頭における血流低下が報告されている (Hayreh SS et al, *Br J Ophthalmol*, 54: 461-472, 1970) ため、ウサギを用いて本薬の視神経乳頭血流に対する作用がプラセボの場合と比較検討された。雌雄ウサギ (1 群 15 匹) に本薬 0.004 % を 30 μ L (1.2 μ g) 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間左眼に点眼し、最終点眼投与 2 時間後に視神経乳頭血流量を測定したところ、プラセボ群では眼圧及び視神経乳頭血流量には変化が認められなかったが、本薬群では点眼前に比べ眼圧が 5.5 % 下降し、投与前値及びプラセボ群と比較して視神経乳頭血流量は有意に増加 (13.4 %) した。なお、血圧、心拍数等の循環動態パラメータに影響は認められなかった (4.2.1.2.1)。

2) 網膜電図 (ERG) へ及ぼす影響

有色ウサギ (1 群 8 匹、16 眼) に本薬 100 μ g/kg 又はプラセボを単回皮下投与し、投与 1 及び 168 時間目に ERG を測定したところ、本薬及びプラセボとも振幅及び頂点潜時に有意な変化は認められなかった (4.2.1.2.2)。

3) 眼刺激作用

本薬の結膜充血反応を含めた眼に対する刺激作用を検討するために、ウサギ (1 群 5 匹) の両眼に本薬 (0.3、1.0 又は 3.0 μ g)、ラタノプロスト (1.8 μ g) 又は $\text{PGF}_{2\alpha}$ (1.0 μ g) を 1 回点眼 (30 μ L) し、投与後 1、2、3 及び 5 時間目に充血、腫脹及び眼脂の発現の有無を検討したところ (試験 1)、本薬点眼後の観察期間において観察された充血の発現率は 0.3、1.0 及び 3.0 μ g でそれぞれ 18、0 及び 10 %、腫脹の発現はそれぞれ 8、0 及び 3 % で、5 時間後には認められなかった。また、眼脂の出現はそれぞれ 38、8 及び 15 % であり、いずれの症状にも明確な濃度相関性は認められなかった。なお、ラタノプロスト投与群及び $\text{PGF}_{2\alpha}$ 投与群の充血、腫脹、眼脂の発現率は、それぞれ 8、3、28 %、及び 100、64、68 % であった。

また、溶媒処方による眼刺激作用の違いについても検討したところ (試験 2)、Cremophor-EL を含む溶媒が充血の発現率が低かった (4.2.1.2.3)。

4) 瞳孔径へ及ぼす影響

ネコ (1 群 5~7 例) の片眼に本薬 (0.01、0.03 又は 1.0 μ g) を、反対眼には溶媒を点眼し (10 μ L)、投与前及び単回投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4 及び 5 時間の各時点で瞳孔径を測定し、投与前値からの瞳孔径の変化と時間の関係より投与後 1~5 時間の時間-曲線下面積 (AUC) を求め、 AUC_{1-5} の値が 5 となる推定用量 (ED_5) を算出した。その結果、 AUC_{1-5} は 0.01 μ g で 3.750、0.03 μ g で 7.975、1 μ g で 8.150 であり、 ED_5 は 0.014 μ g であった。この値は、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ (ED_5 : 0.03 μ g) の 1/2、ラタノプロスト (ED_5 : 0.13 μ g) の約 1/10 に相当した (4.2.1.2.4、4.2.1.2.5)。

(4) 安全性薬理試験 (4.2.1.3.1~4.2.1.3.15)

中枢神経系に及ぼす影響について、本薬をマウスに皮下投与 (1、10 又は 30 μ g/kg) したとき、一般症状、自発運動、体温に影響は認められなかったが、マウスに経口投与 (10 又は 30 μ g/kg) した場合には、10 μ g/kg 投与以上の一部の動物で活動性の低下が認められた。また、本薬の皮

下投与（最大 30 µg/kg）は、ペントバルビタール誘導睡眠時間に有意な影響を及ぼさなかった。

循環器系に及ぼす影響について、ラットに本薬を静脈内投与（1 又は 10 µg/kg）したとき、血圧や心拍数にほとんど影響は認められなかった。また、麻酔イヌに本薬を静脈内投与（0.1、0.3、1 及び 10 µg/kg）したとき、1.0 µg/kg までは心血管系パラメータにほとんど影響は認められず、10 µg/kg では投与 5 分後に血圧（BP）は 38 %、左室内圧（LVP）では 32 %の上昇が認められたが、投与 10 分以降では BP、心拍数（HR）、心拍出量（CO）、LVP の平均変化率は約 10 %であった。また、LVP の 1 回微分値（+LVdP/dt）が投与 45 分後に 45 %上昇したが、心電図への影響は認められなかった。麻酔イヌに本薬を皮下投与（10 又は 30 µg/kg）すると、両群において +LVdP/dt の増加が認められたが、それ以外の循環動態パラメータに影響は認められなかった。麻酔イヌにヒスタミン（2 µg/kg、静脈内投与）と本薬（1 又は 10 µg/kg、皮下投与）を併用したとき、本薬 1 µg/kg で軽度の血管拡張作用が認められたが、本薬 10 µg/kg では変化が認められなかった。AL-5848 の静脈内投与（0.1、0.3、1 又は 10 µg/kg）では、0.1、0.3 及び 1.0 µg/kg 投与群において軽度で一過性の BP、LVP、左室拡張終期圧（LVEDP）及び +LVdP/dt の増加（30 %未満）が認められ、10 µg/kg では BP、HR、LVP 及び +LVdP/dt の増加、CO 並びに LVEDP の一過性の低下が観察された。この変化の程度及び持続性は、本薬 10 µg/kg と比較して顕著であった。イヌプルキンエ線維を用いた試験で、AL-5848 は活動電位に影響を及ぼさなかった。

呼吸器系に及ぼす影響について、正常モルモット及びヒスタミンにより気管支収縮を誘発させたモルモットに本薬を静脈内投与（1.0 又は 10 µg/kg）したとき、気道抵抗性及び肺コンプライアンスに有意な影響は認められなかった。

AL-5848（1 nM～10 µM）は 32 種類の非プロスタノイド受容体に対して、顕著な親和性を示さなかった。

消化器系に及ぼす影響について、本薬（1.3、13 又は 40 µg/kg）をマウスに皮下投与すると、炭末輸送距離は溶媒処置群と比較して用量依存的（それぞれ 14 %、23 %及び 41 %）に増加し、40 µg/kg 投与時に有意な増加が認められた。

水及び電解質代謝へ及ぼす影響について、本薬 1.3 及び 13 µg/kg をラットに静脈内投与しても、尿量、pH 又は Na、K、Cl の排泄に生物学的に意義のある変化は認められなかった。

ラット摘出子宮に AL-5848（ 1×10^{-10} ～ 1×10^{-6} M）では、本薬 3×10^{-10} ～ 1×10^{-6} M で濃度依存的な収縮作用が認められた。

以上より申請者は、推奨臨床用量を用いた臨床試験において、ヒトにおける AL-5848 の最高血漿中濃度（25 pg/mL）は約 0.05 nM であり（5.3.3.1.1: C007）、ラットの子宮収縮が観察された 0.3 nM とは約 6 倍の差があること、本剤が申請用法・用量（0.004 %、1 回 1 滴（30 µL）、1 日 1 回）で両眼に投与された時の患者への暴露量は 2.4 µg/日であり、体重 50 kg の患者の場合、約 0.048 µg/kg/日に相当し、動物において心・血管系パラメータに影響を及ぼした 10 µg/kg は臨床用法・用量（申請）とは約 200 倍の差があることから、臨床（申請）用法・用量に基づいて使用する限り、ヒトへの全身暴露は低く、全身への安全性に関して特に問題はないと考えられることを説明した。

<審査の概略>

(1) 類薬との比較について

機構は、本薬の薬理学的特徴が眼圧下降作用に及ぼす影響について、類薬と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、FP 受容体に対する EC₅₀ は、本薬 4 nM、ラタノプロスト 27 nM 及びウノプロストン 617 nM と本薬で高親和性を示しており、固有活性は、本薬 100 %、ラタノプロスト 75 % 及びウノプロストン 40 % であったことから、本薬は FP 受容体に選択性の高い強力なアゴニストであると考えられたこと、薬効薬理試験において類薬との比較は実施していないが、レーザー誘発高眼圧サルを用いたラタノプロストとウノプロストンの比較試験 (Serle JB et al, *Jpn J Ophthalmol*, 42: 95-100, 1998)、ビマトプロストでの試験 (Woodward DF et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 305: 772-785, 2003) 及び本薬とラタノプロストとの比較試験 (Hellberg MR et al, *J Ocul Pharmacol Ther*, 17(5): 421-432, 2001) における眼圧低下作用に関する公表文献から間接的に比較すると、本薬の臨床用量の 25 % (0.3 µg) を投与した場合の眼圧下降率は、ウノプロストンの臨床用量の 58 % (42 µg) 及びラタノプロストの臨床用量の 120 % (1.8 µg) 投与した場合よりも大きいと考えられ、本薬の作用が最も強力であると推定されたこと、また眼刺激、特に眼脂は本薬 1 µg でラタノプロスト 1.8 µg と比較し発生率が低いと考えられることを説明した。

機構は、類薬である FP 受容体作動薬との選択性の違い等の本薬の薬理学的特徴が、有効性に与える影響については、薬理試験から明確になっておらず、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

(2) 摘出子宮収縮作用について

機構は、本薬の子宮収縮作用に関連した安全性について、類薬と比較しながら考察するよう、申請者に考察を求めた。

申請者は、臨床試験においてヒトで認められた活性代謝物 AL-5848 の最高濃度とラットの子宮収縮が観察された濃度の差は約 6 倍であったのに対して、FP 受容体作動薬であるラタノプロストについては、ウサギ及びマウスでの報告があり (Chen J et al, *Br J Pharmacol*, 144: 493-501, 2005)、ヒトに点眼した際の血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度は、ラタノプロスト 1.15 µg (実際の臨床用量 1.5 µg の約 75 % に相当) を点眼した後の血漿中濃度が 53 pg/mL との報告から (ラタノプロスト点眼液添付文書)、臨床投与量 (1.5 µg) の血漿中濃度は約 70 pg/mL (約 1.5×10^{-10} M) に相当すると考えられ、収縮を示した最小濃度はウサギ子宮に対しては約 6.6 倍、マウス子宮に対しては約 66 倍乖離していると考えられること、FP 受容体に対する親和性及び活性はラタノプロスト遊離酸と比較して AL-5848 で高いことから、同一の動物種における比較はできないものの、子宮に対する作用については、ラタノプロストよりも本薬でより強い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、国内外臨床試験においては子宮収縮に関連した因果関係が否定できない有害事象は認められていないが、海外製造販売後の報告では、希発月経、流産 (各 1 例) が認められており、妊娠中の女性患者に対する本剤の投与は慎重に行うべきであると考え、緑内障は失明に至る危険性のある疾患であるため、妊娠中であっても、

中心部視野欠損等の重大な視機能低下の危険性があり、他剤が無効な場合等においては、リスク・ベネフィットを考慮して投与されるべきと考えること、そのため米国、欧州の添付文書と同様に、本邦における添付文書においても「慎重投与」の項に記載し注意喚起を行っていることを説明した。

機構は、本薬で子宮収縮作用に伴うと考えられる有害事象が発現する可能性については必ずしも否定できず、類薬よりも強い $\text{PGF}_{2\alpha}$ 作用を示す可能性も想定されるが、リスクがベネフィットを上回ると考えられる場合に本剤を使用すべきとの申請者の考えについては特に異論はなく、海外での状況及び国内で既承認の類薬〔ラタノプロスト（ラタノプロスト点眼液）〕と同様に、添付文書において妊婦、産婦、授乳婦等は慎重投与として注意喚起することで、現時点で特に問題はないと考えるものの、当該事項については製造販売後調査において検討が必要と考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット、ウサギ及びサルにおける吸収、分布、代謝、排泄、乳汁及び胆汁移行性に関する試験、マウス、ラット、ウサギ及びサルにおけるトキシコキネティクス試験、ラット肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験、塩化ベンザルコニウム（BAC）非含有点眼液の相対的バイオアベイラビリティ（BA）試験成績等が提出された。薬物動態の検討には非標識化合物及び ^3H 標識化合物が用いられた。*in vitro* 試験において、本薬はマウス、ラット及びウサギ血漿中で活性代謝物である AL-5848 に急速に加水分解されることが明らかになったため、これらの動物種においては AL-5848 のみを測定した。非標識の血漿中 AL-5848（トラボプロスト遊離酸）の定量には、高速液体クロマトグラフ/タンデム質量分析（HPLC/MS/MS）が用いられ、定量下限は、特に記載のない限りマウス血漿で 0.10 ng/mL、ラット血漿で 0.040 ng/mL、ウサギ及びサル血漿で 0.020 ng/mL、並びに BAC 非含有点眼液の BA 試験においては虹彩一毛様体で 0.576 ± 0.114 ng/g 及び房水で 0.20 ng/mL であった。サル血漿中未変化体濃度は、エステラーゼによる加水分解後、AL-5848 として定量し、エステラーゼ未添加時の測定値との差から算出した。生体試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンターを用いて測定され、定量下限は、血漿中でバックグラウンドの 2 倍値、組織中でバックグラウンドの 2～3 倍値であった。代謝物の放射能プロファイルはインライン放射能クロマトグラフ検出器付 HPLC で測定され、HPLC/MS/MS により同定された。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示されている。

（1）吸収

雄性ラットに本薬 1 mg/kg を単回で静脈内、経口又は皮下投与したとき、血漿中 AL-5848 濃度（定量下限: 0.25 ng/mL）は、経口投与後では 5 分までに、皮下投与後では 20 分までに最高値に達し、最高血漿中濃度（ $C_{\max}$ ）はそれぞれ 37.2 ± 27.8 及び 214 ± 32 ng/mL であった。投与後 80 分までの血漿中濃度－時間曲線下面積（ AUC_{0-80} ）から算出した AL-5848 のバイオアベイラビリティ（BA）は、経口投与では 6 %以下、皮下投与では 88.5 ± 8.7 %であった。また、 ^3H

標識体（本薬）1 mg eq./kg を単回で静脈内、経口又は皮下投与したとき、 AUC_{0-80} から算出した放射能の吸収率は経口投与で3 %、皮下投与で54 %であった。なお、皮下投与後のBAが100 %より低かった理由は、測定時間が短く、吸収が十分でなかったことによると考えられている（4.2.2.2.7）。

雄性ラットに本薬を単回で静脈内（0.1 mg/kg）又は皮下投与（0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg）したとき、モデル非依存的解析では静脈内投与後の血漿中 AL-5848 の消失相半減期（ $t_{1/2\beta}$ ）は15.6 分、分布容積（ V_d ）は2.6 L/kg、全身クリアランス（ CL_t ）は6.9 L/h/kg であった。皮下投与後の最高血漿中濃度到達時間（ t_{max} ）は0.01 mg/kg で20 分、0.03 mg/kg で30 分及び0.1 mg/kg で40 分であり、用量の増加に従って延長した。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はほぼ用量に比例して増加し、 $t_{1/2\beta}$ は23.5～31.0 分とほぼ一定であった。AL-5848 のBAは0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg でそれぞれ154、182 及び 174 %であった。BAが100 %を超えた理由として、モデル（2 - コンパートメント）依存的解析において0.1 mg/kg 皮下投与後の吸収速度定数（ 0.038 min^{-1} ）と静脈内投与後の消失速度定数（ 0.044 min^{-1} ）にほとんど差はないことから、皮下投与後の消失相にも吸収の影響を受けて見かけの $t_{1/2}$ が長くなり、AUC が大きく算出されたためと考えられている（4.2.2.2.8）。

雄性ラットに ^3H 標識体（本薬）0.1 mg eq./kg を単回で静脈内又は皮下投与したとき、静脈内投与後の血漿中放射能は2相性で消失し、分布相半減期（ $t_{1/2\alpha}$ ）は 6.2 ± 1.3 分、 $t_{1/2\beta}$ は 35.2 ± 4.1 時間であった。定常状態時の分布容積（ V_{ss} ）は $25.7 \pm 6.4 \text{ L/kg}$ であった。 $t_{1/2\beta}$ が大きかった理由として、終末相では見かけの V_d が大きく、消失の遅い極微量の代謝物が存在したためと考えられている。皮下投与後では投与30分後に C_{max} （ $35.5 \pm 4.7 \text{ ng eq./g}$ ）に達し、 $t_{1/2\beta}$ は 39.8 ± 2.7 時間であった。 AUC_{0-72h} から算出した皮下投与時の吸収率は $95.5 \pm 10.3 \%$ であった（4.2.2.2.9）。

雄性白色ウサギに ^3H 標識体（本薬）0.1 mg eq./kg を単回静脈内投与したとき、血漿中放射能は2相性で消失し、 $t_{1/2\alpha}$ は 8.4 ± 2.8 分、 $t_{1/2\beta}$ は 48.0 ± 0.0 時間であった。 V_{ss} は $13.0 \pm 1.3 \text{ L/kg}$ であった（4.2.2.2.5）。

雄性サルに本薬を単回静脈内投与（0.1 mg/kg）したとき（定量下限: 0.20 ng/mL）、血漿中 AL-5848 濃度は投与15分後に C_{max} （ $35.8 \pm 12.0 \text{ ng/mL}$ ）に達した。血漿中未変化体及びAL-5848 はともに2相性で消失し、モデル非依存的解析では $t_{1/2}$ はそれぞれ 36.0 ± 4.7 及び 36.4 ± 7.6 分であった。2-コンパートメントモデル解析では血漿中未変化体の $t_{1/2\alpha}$ は 3.4 ± 0.8 分、 $t_{1/2\beta}$ は 34.3 ± 10.3 分であった。また、7日間のウォッシュアウト後にAL-5848を単回静脈内投与（0.1 mg/kg）したとき、2-コンパートメントモデル解析では血漿中AL-5848の $t_{1/2\alpha}$ は 4.7 ± 1.6 分、 $t_{1/2\beta}$ は 37.0 ± 9.0 分であった。モデル非依存的解析では血漿中未変化体の CL_t 及び V_d はAL-5848の約3倍高く、 $AUC_{0-\infty}$ は約1/3低い値を示した（4.2.2.2.6）。

（2）分布

雄性ラットに ^3H 標識体（本薬）を単回皮下投与（0.1 mg eq./kg）したとき、組織中放射能濃度は盲腸/結腸（内容物は除く）を除くいずれの組織においても投与1時間後までに最高値に達した。その後、放射能濃度は投与後3時間以内に急速に減少し、筋肉、眼、盲腸/結腸（内容物は除く）、脳等を除くほとんどの組織で投与24時間後の濃度は C_{max} の2 %未満又は定量下限未

満まで減少した。一方、14日間反復皮下投与後(0.1 mg eq./kg/日)では、単回投与後と同様に、ほとんどの組織においても投与1時間後までに最高値に達し、 C_{max} が血漿(0.058 ± 0.012 µg eq./g)より高くなった組織は、腎臓(0.374 ± 0.037 µg eq./g)、肝臓(0.240 ± 0.023 µg eq./g)及び肺(0.209 ± 0.019 µg eq./g)であった。眼、精巣、盲腸/結腸(内容物は除く)、白色脂肪、皮膚、脳を除く組織では、最終投与24時間までに C_{max} の10%未満まで減少した。単回及び14日間反復投与24時間後の組織中濃度が検出限界以上であった組織での放射能濃度比は約1:3.5であり、反復投与による放射能の蓄積が認められたが、反復投与後の組織中放射能濃度は非常に低く、また、本試験における投与量は申請用法・用量の4000倍以上であることから、この蓄積が臨床上の問題にはならないと考えられている(4.2.2.3.8)。

妊娠12及び18日のラットに³H標識体(本薬)を単回皮下投与(0.1 mg eq./kg)したとき、妊娠期間にかかわらず放射能分布と濃度は同様であった。いずれの組織においても投与1時間後までに最高値に達し、妊娠18日の母動物では、 C_{max} が血漿(0.073 ± 0.034 µg eq./g)より高くなった組織は、腎臓(0.479 ± 0.131 µg eq./g)、肺(0.262 ± 0.035 µg eq./g)及び肝臓(0.165 ± 0.017 µg eq./g)であり、その他の組織の放射能濃度はこれら組織の1/10~1/5であった。各組織中放射能は投与6時間後までに急速に減少し、それ以降は緩徐に減少した。投与24時間後にはほとんどの組織の放射能濃度は血漿中と同様であったが、腎臓及び肝臓においては、妊娠18日の母動物で血漿中よりそれぞれ17.6及び2.9倍高値を示した。胎児組織中濃度は非常に低く、投与1時間後の濃度は母体血漿中濃度の2~4%であった。投与1時間後以降の胎児組織中放射能濃度は母体血漿中濃度と同様に推移した(4.2.2.3.2)。

雄性白色ウサギに本剤(BAC含有)を単回点眼投与(両眼)し、各眼組織及び血漿中の未変化体及びAL-5848濃度を測定したとき、投与部位である角膜及び結膜中AL-5848濃度の C_{max} は投与30分後にそれぞれ405 ± 174及び263 ± 88 ng/gであり、房水20.2 ± 10.4 ng/g(投与2時間後)、虹彩-毛様体11.9 ± 5.0 ng/g(投与30分後)及び水晶体0.115 ± 0.077 ng/g(投与2時間後)と比較して高値を示した。眼組織中の未変化体濃度はAL-5848濃度の1/13~1/8以下であったことから、本薬は点眼後、直ちにエステラーゼによりAL-5848に加水分解されることが予測された。また、未変化体濃度が低くなった要因として、AL-5848への加水分解がサンプル採取中の*ex vivo*でも生じた可能性があるとして説明されている。角膜、結膜、房水及び虹彩-毛様体からのAL-5848の消失は同様であり、半減期は約1.2~1.7時間であった。水晶体における消失半減期は2.3時間であった。血漿中AL-5848濃度は、最初の測定時点である投与30分後にのみ検出可能(0.059 ± 0.023 ng/mL)であった(4.2.2.3.3)。

雄性白色及び有色ウサギに本剤(BAC含有)を単回点眼投与(両眼)し、房水及び虹彩-毛様体中の未変化体及びAL-5848濃度を測定したとき、未変化体濃度はいずれの組織中においてもほとんどのサンプルで定量下限(AL-5848として、房水中0.02 ng/g、虹彩-毛様体中0.09 ng/g)未満であった。房水中AL-5848濃度は白色及び有色ウサギともに未変化体の15~20倍高く、投与約1~2時間後に C_{max} (白色15.8 ± 5.3 ng/g、有色17.8 ± 6.6 ng/g)に達した。消失半減期は約1.2時間であった。虹彩-毛様体中AL-5848濃度は白色及び有色ウサギともに投与約1時間で C_{max} (白色9.3 ± 4.5 ng/g、有色9.8 ± 3.5 ng/g)に達し、半減期は約1.1~1.2時間であった。AL-5848の体内動態に系統差は認められなかったことから、AL-5848は有意なメラニン結合性

を示さないと考えられている (4.2.2.3.4)。

雄性白色ウサギに本剤 (BAC 非含有製剤及び BAC 含有製剤) をそれぞれ左眼及び右眼に単回点眼し、房水中及び虹彩-毛様体中の AL-5848 濃度に基づいて BAC 非含有製剤の BAC 含有製剤に対する相対的 BA を検討した。房水における BAC 非含有製剤及び BAC 含有製剤の $C_{\max}$ はそれぞれ 10.2 ± 3.0 及び 14.7 ± 3.6 ng/mL、AUC はそれぞれ 30.0 ± 1.7 及び 48.8 ± 3.0 ng · h/mL であり、BAC 非含有製剤の $C_{\max}$ 及び AUC は BAC 含有製剤に比べ有意に低値を示した。虹彩-毛様体中における BAC 非含有製剤及び BAC 含有製剤の $C_{\max}$ はそれぞれ 4.1 ± 1.6 及び 5.3 ± 1.7 ng/g、AUC はそれぞれ 13.7 ± 0.9 及び 17.7 ± 1.1 ng · h/g であり、BAC 非含有製剤の AUC は BAC 含有製剤に比べ有意に低値を示した。これらの結果から、BAC 含有製剤に対する BAC 非含有製剤点眼後の AL-5848 の相対的 BA は房水で 61 % 及び虹彩-毛様体で 77 % であったが、眼圧下降効果を比較した臨床試験 (5.3.5.1.11: C027) では、BAC 非含有製剤投与時の眼圧下降は、BAC 含有製剤と同程度であったことから、ウサギにおける BAC 非含有製剤の相対的 BA の低下は臨床効果に影響を及ぼすものではないと考えられている (4.2.2.3.7)。

雄性白色ウサギに ^3H 標識体 (本薬) 0.004 % 点眼液 (BAC 含有) を単回点眼 (片眼) したとき、各眼組織のほとんどで投与後 1 時間以内に $C_{\max}$ に達した。放射能濃度は投与部位である角膜及び結膜でそれぞれ 327 ± 63 及び 105 ± 52 ng eq./g と他の眼組織と比較して非常に高く、房水では 21.8 ± 7.2 ng eq./g 及び虹彩-毛様体では 15.0 ± 1.8 ng eq./g) であった。水晶体、脈絡膜、網膜及び硝子体液では 0.1~2 ng eq./g 未満であり、血漿中放射能濃度は投与 30 分後に 0.078 ± 0.009 ng eq./g であった。非投与眼の放射能濃度は投与眼と比較して著しく低かったことから、本薬は投与眼で局所的に分布すると考えられている。ほとんどの眼組織及び血漿中の半減期は 2 時間未満であったが、水晶体では 28.6 時間であった。角膜では多相性に消失し、初期相の半減期は 1.5 時間及び最終相の半減期は 13.8 時間であった。水晶体での半減期が長くなった理由として、周辺組織からの高濃度放射能が分布、及び虹彩-毛様体の房水流出経路、網膜や脈絡膜での血管系等のような排出機構の欠如が考えられている (4.2.2.3.5)。

In vitro において ^3H 標識体 (AL-5848) 0.01~100 ng/mL 添加後の血漿タンパク結合率を測定したとき、ラット血漿では 77.2~80.7 %、サル血漿では 76.6~83.4 % であった (4.2.2.3.6)。

(3) 代謝

ラット肝ミクロソームを用いて ^3H 標識体 (AL-5848) 20 ng/mL 添加後の代謝物を測定したとき、NADPH 存在下で煮沸したミクロソームでは代謝物は認められなかった。NADPH 存在下で総放射能の 1 % 未満であるピークが認められた以外に代謝物は検出されず、このピークは NADPH 非存在下においても認められた。ラット尿中代謝物又は他の薬物代謝試験結果との比較から、このピークは 13-14 位の二重結合が飽和又は不飽和の 1,2-dinor-15-oxo-AL-5848 であり、肝臓中に存在する 15-ヒドロキシデヒドロゲナーゼや β -オキシダーゼ等の内因性酵素のコンタミネーションにより生じたと推察されている。本試験から、AL-5848 はチトクローム P450 を介して代謝されないと考えられている (4.2.2.4.1)。

雄性ラットに ^3H 標識体 (本薬) を単回皮下投与 (0.1 mg eq./kg) したとき、投与 1 時間後までの血漿中では AL-5848 が総放射能の 63.8 ± 5.3 % の割合で認められ、その他に Mp1

(1,2,3,4-tetranor-15-oxo-AL-5848) ($24.1 \pm 5.7\%$) が認められた。投与 8 時間後までの尿中では Mu1 (Mp1 と同一) ($90.4 \pm 2.4\%$) が認められた。投与 24 時間後までの糞中及び胆汁中ではそれぞれ Mf2 ($50.6 \pm 3.6\%$) 及び Mb4 ($41.0 \pm 11.2\%$) が認められた。糞中及び胆汁中の代謝物は同定されていないが、クロマトグラムの保持時間は Mu1 と同一であった。また、本試験では、短い溶出時間 (18 分以下) に放射活性が認められなかったことから、グルクロン酸抱合体や硫酸抱合体は生じていないと考えられている (4.2.2.4.2、4.2.2.4.4)。

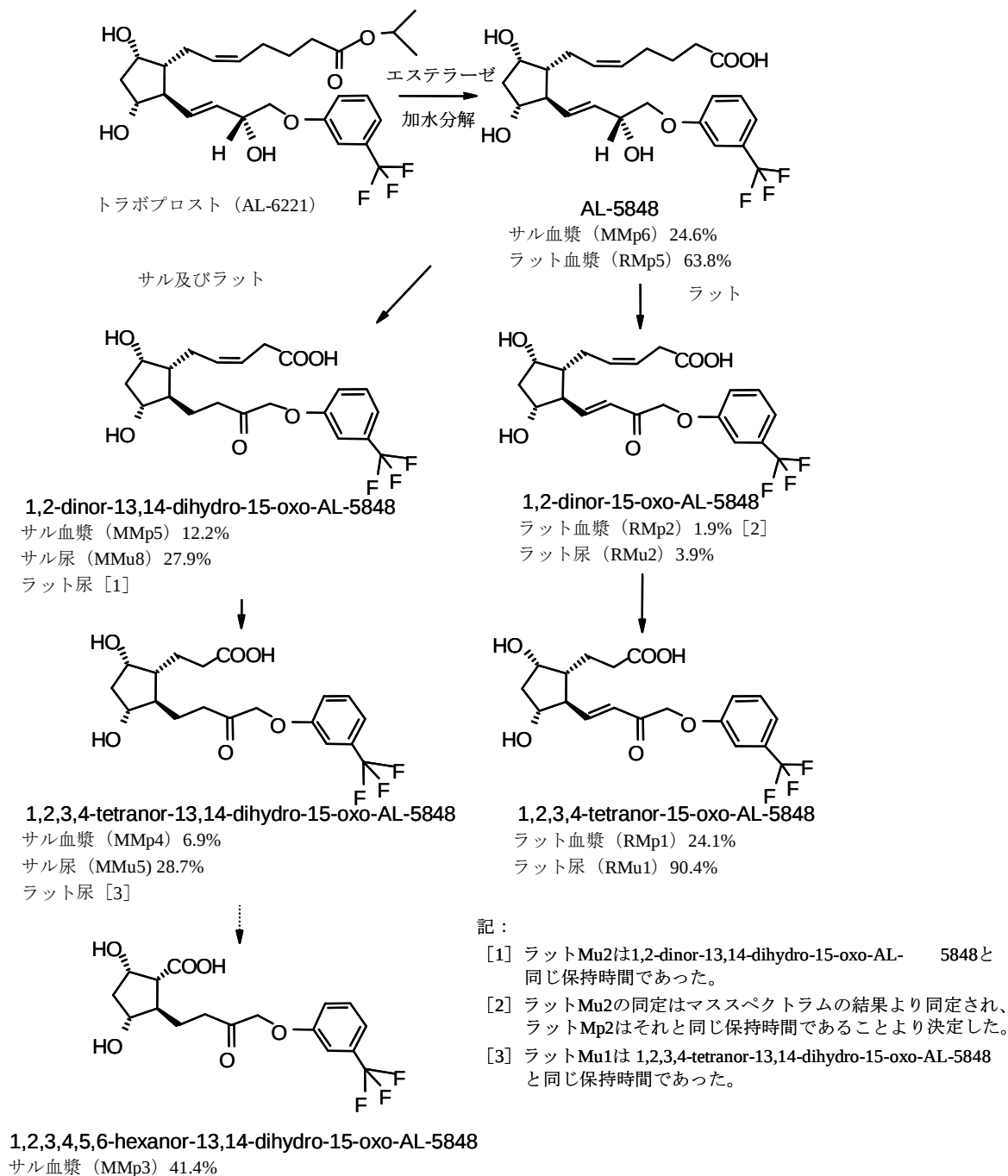


図 ラット及びカニクイザルにおけるトラボプロストの推定代謝経路

雌雄サルに ^3H 標識体 (本薬) を単回静脈内投与 (0.1 mg eq./kg) したとき、雌雄で代謝様式に性差は認められなかった。投与 1 時間後の血漿中では AL-5848 が総放射能の 24.6% (雌雄合

算、以下同様)の割合で認められた。その他に Mp3 (1,2,3,4,5,6-hexanor-13,14-dihydro-15-oxo-AL5848) 41.4 %、Mp5 (1,2-dinor-13,14-dihydro-15-oxo-AL5848) 12.2 %及び Mp4 (1,2,3,4-tetranor-13,14-dihydro-15-oxo-AL-5848) 6.9 %が認められた。尿中(投与6時間後まで)では Mu5 (1,2,3,4-tetranor-13,14-dihydro-15-oxo-AL-5848) 28.7 %、Mu8 (1,2-dinor-13,14-dihydro-15-oxo-AL5848) 27.9 %が認められた(4.2.2.4.3、4.2.2.4.4)。

以上の結果から、本薬は角膜上皮でエステラーゼにより AL-5848 に速やかに加水分解された後、チトクローム P450 の関与しない内因性 PGF_{2α} と同様の代謝経路に従うと推察されている。

(4) 排泄

雄性ラットに ³H 標識体(本薬)を単回皮下投与(0.1 mg eq./kg)したとき、投与24時間後までに総放射能の 95.3 ± 11.9 %が回収され、投与168時間後までの糞中及び尿中の累積排泄率はそれぞれ 74.0 ± 4.5 及び 34.6 ± 3.4 %であった。なお、投与168時間後までの放射能の回収率が100 %を超えた理由として、投与24時間後までに糞中に回収された放射能のバラツキが大きかった(変動係数23 %)ためと考えられている(4.2.2.5.1)。

授乳ラットに ³H 標識体(本薬)を単回皮下投与(0.1 mg eq./kg)したとき、血漿中放射能濃度は投与1時間後に C_{max}(0.036 ± 0.009 µg eq./g)に達し、その後、投与6時間後には C_{max} の3 %、投与12 及び24 時間後にはそれぞれ2 及び1 %まで減少した。乳汁中の放射能濃度は投与6 時間後に C_{max} (0.013 ± 0.003 µg eq./g) に達し、投与24 時間後には 0.0003 ± 0.0001 µg eq./g まで減少した。投与6 及び12 時間後の乳汁中放射能濃度は血漿中よりそれぞれ約11 及び3.6 倍高値であった(4.2.2.5.2)。

胆管カニュレーションを施した雄性ラットに ³H 標識体(本薬)を単回皮下投与(0.1 mg eq./kg)したとき、投与72時間後までの累積胆汁中放射能排泄率は 53.9 ± 18.0 %であり、投与4時間後までに52 %が排泄された(4.2.2.5.3)。

(5) 薬物動態学的相互作用

本申請に際し、新たに実施された試験はない。

(6) その他の薬物動態試験

雌雄マウスに本薬(10、30 及び100 µg/kg)を2年間皮下投与したがん原性試験において、投与1、12 及び24 ヶ月後の血漿中 AL-5848 濃度を測定(投与前及び投与1時間後)したとき、いずれの測定時点においても投与1時間後の血漿中 AL-5848 濃度は用量に比例して増加した。投与前ではすべて定量下限(0.10 ng/mL)未満であったことから、本薬の反復投与による蓄積はないと考えられている。また、性差は認められていない。なお、30 及び100 µg/kg 投与群において、投与24 ヶ月後では1 及び12 ヶ月後と比較して投与1時間後の血漿中 AL-5848 濃度は有意に低くなった。この原因は不明であるが、投与12 ヶ月後においては有意な低下は認められなかったことから、本薬による酵素誘導が原因ではないと考えられている(4.2.2.7.1)。

妊娠マウスに本薬(0.03、0.1、0.3 及び1.0 µg/kg)を妊娠6～16日まで皮下投与した催奇形

性試験において、最終投与 30 分後に血漿中 AL-5848 濃度を測定したとき、1.0 µg/kg 投与群の 8 例中 4 例において AL-5848 濃度が定量可能 (0.104~0.126 ng/mL) であった以外は定量下限 (0.10 ng/mL) 未満であった (4.2.2.7.2)。

雌雄ラットに本薬 (10、30 及び 100 µg/kg) を 2 年間皮下投与したがん原性試験において、投与 1、12 及び 24 ヶ月後の血漿中 AL-5848 濃度を測定 (投与前及び投与 1 時間後) したとき、いずれの測定時点においても投与 1 時間後の血漿中 AL-5848 濃度は用量に比例して増加した。投与前では 24 試料中 2 つ (0.060 及び 0.064 ng/mL) を除いていずれも定量下限 (0.040 ng/mL) 未満であった。また、性差は認められなかったことから、平均血漿中濃度は雌雄合算で算出されている (4.2.2.7.3)。

白色ウサギに本薬 (0.001、0.003 及び 0.01 %) を 3 回/日、3 ヶ月間点眼 (両眼) した反復投与毒性試験において、投与 1、30、59 及び 90 日後の血漿中 AL-5848 濃度 (1 回目投与 1 時間後) は、0.001 %投与群ではすべて定量下限 (0.020 ng/mL) 未満、及び 0.003 %投与群では 48 試料中 5 つのみ定量可能 (0.020~0.033 ng/mL) であった。0.01 %投与群ではすべての試料で定量可能であり、各測定日における平均血漿中濃度は 0.038~0.060 ng/mL であった。なお、本試験で性差は認められていないため、平均血漿中濃度は雌雄合算で算出されている (4.2.2.7.4)。

白色ウサギに本薬 (0.001、0.003 及び 0.01 %) を 2 回/日、6 ヶ月間点眼 (両眼) した反復投与毒性試験において、投与 1、86 及び 181 日後の血漿中 AL-5848 濃度 (1 回目投与前及び 2 回目投与 30 分後) は、用量に比例して増加した。0.001 %投与群では投与 86 日後に定量可能 (0.034 ± 0.008 ng/mL) であったが、投与 1 及び 181 日後では定量下限未満 (0.020 ng/mL) であった。0.003 及び 0.01 %投与群の各測定日における平均血漿中濃度はそれぞれ 0.034~0.085 及び 0.164~0.357 ng/mL であった。投与前では 0.010 %投与群の 1 例 (投与 86 日後 0.026 ng/mL) を除いていずれも定量下限未満であった。なお、本試験において性差は認められていないことから、平均血漿中濃度は雌雄合算で算出されている (4.2.2.7.7)。

雌雄サルに本薬 (0.0015、0.004 及び 0.012 %) を 2 回/日、1 年間点眼 (右眼) した反復投与毒性試験において、投与 52 週後 (投与 30 分後、雌雄合算) の血漿中 AL-5848 濃度は、0.0015、0.004 及び 0.012 %投与群でそれぞれ 0.014 ± 0.008 、 0.038 ± 0.017 及び 0.096 ± 0.047 ng/mL であり、投与量に比例した増加が認められた。一方、投与 1 時間後ではそれぞれ定量下限未満 (0.020 ng/mL)、 0.011 ± 0.004 及び 0.026 ± 0.010 ng/mL であった。投与前ではいずれも定量下限未満であった。投与 30 分後の血漿中 AL-5848 濃度は、雄が雌より約 2 倍高く、特に高用量で顕著であった。また、0.012 %投与群において、エステラーゼ添加時と未添加時の AL-5848 濃度の差から未変化体濃度を算出したとき、非常に僅かな未変化体 (5 %未満) が検出された (4.2.2.7.6)。

<審査の概略>

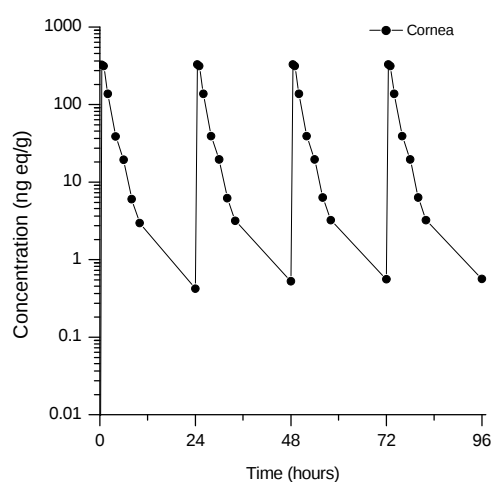
(1) 眼組織での蓄積性について

機構は、ラタノプロストやイソプロピルウノプロストン等のプロスタグランジン関連物質では、反復点眼時に共通して虹彩などの色素沈着が副作用として認められることから、本薬を点眼した時の眼組織分布の検討は単回投与のみで行われているが、反復点眼時の眼組織での蓄積性と安全性について説明するよう申請者に求めた。

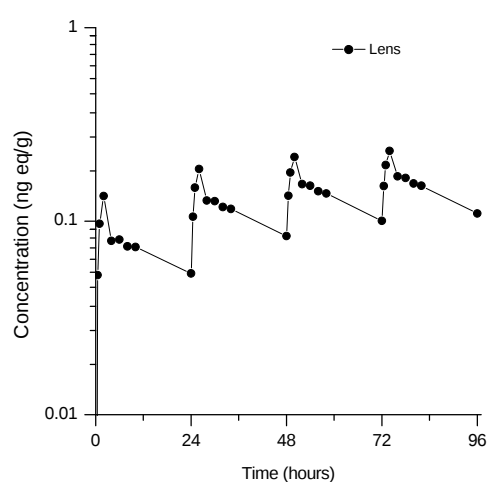
申請者は、皮下投与等の分布試験では、点眼後の各眼組織中の薬物濃度を正確に推測することはできないが、眼組織以外の体内組織での蓄積性から眼内での蓄積性を推定することは可能と考えていること、本薬の放射標識体を用いたラット 14 日間反復投与試験（4.2.2.3.8）では投与 14 日後の C_{max} （6.8 ng eq./mL）は単回投与後の C_{max} （3.8 ng eq./mL）の約 1.8 倍しか増加しておらず、眼組織全体では軽微な放射能の蓄積しか認められていないこと、白色ウサギに単回点眼したときでは、角膜及び水晶体の消失相半減期が比較的長くなったが、いずれの眼組織中でも放射能濃度は非常に低値であり、投与 24 時間までに C_{max} の 1 %未満まで消失したことから、本剤点眼後の眼組織及び他の組織における蓄積性は低く、安全性上問題はないと考えたと説明した。

機構は、単回点眼時での結果に基づいて反復点眼時の放射能濃度をシミュレーションし、各眼組織における蓄積性について推察するよう申請者に求めた。

申請者は、ウサギの組織分布を検討した試験（4.2.2.3.5）の結果から、角膜及び水晶体中放射能濃度推移をシミュレーションすると下図のようであり、角膜では 1 日 1 回投与で投与開始早期に定常状態に達し、蓄積性がほとんど認められなかったこと、一方、水晶体では僅かな蓄積が認められたものの、1 日 1 回投与では翌日の投与前の薬物濃度は非常に低く、定常状態においてもわずかな蓄積しか生じないと考えられたことを説明した。また申請者は、その他の眼組織（房水、結膜、虹彩-毛様体及び脈絡膜）においてもシミュレーションを行ったが、放射能濃度の低下は速やか（半減期 1～1.5 時間）であり、本薬の蓄積は生じないと考えられたこと、網膜及び硝子体液ではシミュレーションを行うには十分なデータを得ることができなかったが、これらの組織の半減期は約 0.5 時間であることから蓄積は生じないと考えられたことを説明した。



角膜における推定薬物濃度推移



水晶体における推定薬物濃度推移

機構は、白色ウサギの単回点眼投与試験では、角膜及び水晶体に投与 72 時間後まで放射能が検出されているが、放射能濃度は非常に低く、高濃度の放射能が長時間滞留することはないと考えられること及び反復点眼時のシミュレーション結果では、本薬に大きな蓄積性はないと予想されることから、本薬の薬物動態特性に大きな問題はないと考えるが、ヒトの眼組織における有害事象の発現状況等については、臨床試験の成績を踏まえて判断する必要があると考え

る。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

申請時には、保存剤として塩化ベンザルコニウム（BAC）含有製剤での試験が添付されていたものの、その後、BAC 非含有製剤が開発され、追加の毒性試験成績が提出された。

(1) 単回投与毒性試験

1) ラット単回投与試験 (4.2.3.1.1、4.2.3.1.2)

本薬の静脈内投与で 0 及び 10 mg/kg（試験 1）及び 0 及び 100 mg/kg（試験 2）の 2 試験が実施された。試験 1 では雌雄各 5 例のラットに投与したところ、死亡例はなく、本薬群で尿の変色、口や鼻の周りの付着物、軟便、肛門周囲の汚れが観察されたが、剖検で異常所見は認められなかった。試験 2 では雄ラット 8 例に投与した結果、本薬群で 4 例が死亡した。活動性低下、呼吸困難、歩行失調が投与 4 時間以内、下痢が投与 2 日後に観察されたが、その後に変化は認められなかった。剖検は実施されていない。以上から、雄ラットでの概略の致死量は 100 mg/kg と判断されている。

2) ウサギ単回投与試験 (4.2.3.1.3、4.2.3.1.4、4.2.3.1.5)

雌雄ウサギ（各群 3 例）に本薬 0.005 又は 0.01 %を 90 分間隔で 4 回片眼に 2 滴/回（1 滴 35 µL）点眼投与したところ、死亡例及び全身性の有意な症状は認められなかった。眼検査では軽微な眼刺激作用が観察された。

雌雄ウサギ（各群 3 例）に BAC 非含有の溶媒、本薬 0.004 %溶液（BAC 非含有）、本薬 0.004 %溶液（BAC 含有）を 30 分毎に右目に 2 滴/回（1 滴 30 µL）計 10 回点眼投与したところ、死亡例、一般状態、体重に変化は認められず、眼検査で中等度の結膜充血が溶媒群で 1 例、本薬 0.004 %群（BAC 非含有群 2 例及び BAC 含有群 3 例）で認められた。以上から、BAC 含有製剤、非含有製剤での急性毒性プロファイルは同様で、BAC 非含有製剤の急性眼毒性は BAC 含有製剤を上回ることとはなく、概略の致死量は 7.5 µg/kg 以上と判断されている。

雌雄ウサギ（各群 3 例）に BAC 非含有製剤（処方が異なる 2 種類（FID No. 107670 及び 107047））及び溶媒（107670 の溶媒）を右眼に 2 滴/回（1 滴 30 µL）を 3 回、その後 1 滴/回を 7 回投与したところ、死亡例及び一般症状に特記すべき所見や体重変化について、無処置対照群との比較で有意な変化は認められなかった。

医薬品毒性試験法ガイドライン（平成元年 9 月 11 日薬審 1 第 24 号）では、単回投与毒性試験での非げっ歯類の動物種はウサギ以外の動物を用いることになっているが、点眼投与ではウサギが一般的に汎用されていることから眼についての毒性はウサギで検討され、全身毒性はラットに本薬を静脈内投与して検討された。このため、ウサギを用いた点眼投与での急性毒性評価は可能であったと判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は、点眼、静脈内投与、静脈内と腹腔内投与併用、皮下投与で行われた。

1) ウサギ 1 ヶ月間点眼投与試験 (4.2.3.2.1)

雌雄ウサギに本薬 0.001 % 及び試験実施当時製造可能な最大濃度 0.01 % 溶液 (BAC 含有) 又は溶媒を 1 日目から 6 日目までは 2 回/日、その後は 3 回/日両眼に 1 滴/回 (1 滴は約 40 μ L) で 28 日間点眼投与された (無処置対照群が別途設定されている)。死亡例、他の異常は認められなかったが、無処置対照群を含めた全群で軽微な結膜充血が観察され、無毒性量は 0.01 % (3 回/日、2 滴/回、約 7.27 μ g/kg/日 (体重を 3.3kg と推定)) と判断されている。

2) ウサギ 3 ヶ月間点眼投与試験 (4.2.3.2.2)

雌雄ウサギに本薬 0.001 %、0.003 % 及び 0.01 % 溶液 (BAC 含有) 又は溶媒が 1 回 1 滴 (1 滴は約 40 μ L)、1 日 3 回両眼に 3 ヶ月間点眼投与された (無処置対照群が別途設定されている)。死亡例はなく、雌の血液生化学的検査でカリウムの用量依存的な減少 (溶媒対照群 5.32 mM、0.001 % 5.20 mM、0.003 % 5.05 mM、0.01 % 4.85 mM) が認められたが、投与期間中に、カリウム減少の原因となる下痢、低カリウム血症を示唆する運動性の低下等は認められず、過去の背景データの範囲内 (3.59~6.37 mM) であったことから偶発的な変化と考えられている。無処置対照群を含めた全群で軽微な結膜充血が観察されたが、その他異常は認められず、無毒性量は 0.01 % (3 回/日、2 滴/回、約 8.00 μ g/kg/日 (体重を 3.0kg と推定)) と判断されている。

3) ウサギ 3 ヶ月間点眼投与試験 (4.2.3.2.12)

雌雄ウサギに BAC 含有製剤と非含有製剤を比較する目的で、溶媒 (BAC 含有)、溶媒 (BAC 非含有)、本薬 0.004 % (BAC 含有)、本薬 0.004 % (BAC 非含有)、ZnCl₂ 0.0125 % (BAC 非含有) が右眼に 1 回 2 滴 (1 滴 25 μ L)、1 日 3 回、3 ヶ月間点眼投与された。死亡例は認められず、本薬 0.004 % (BAC 含有) 群の雄において、アルブミン、クレアチニンキナーゼ及び総タンパクの増加、雌でカリウムの増加が認められたが、いずれも軽微であり毒性学的意義は低いと判断されている。また、本薬 0.004 % (BAC 非含有) で、弱い眼刺激性が認められたが、その程度は本薬 0.004 % (BAC 含有) と同等であった。

4) ウサギ 6 ヶ月間点眼投与試験 (4.2.3.2.4)

雌雄ウサギに本薬 0.001 %、0.003 % 及び 0.01 % 溶液 (BAC 含有) 又は溶媒が両眼に 1 回 1 滴 (1 滴は約 25 μ L)、1 日 2 回、6 ヶ月間点眼投与された (無処置対照群が別途設定されている)。死亡例は認められず、0.01 % の雄でヘマトクリット値の減少及びビリルビンの増加が認められ、0.003 % 以上の雌で血中カルシウム及びナトリウムの用量依存的な増加が認められた。この他、血液学検査、血清生化学検査で統計学的に有意な変動が一部の項目で観察されたが、いずれも背景データ値の範囲内であることや、用量相関性がないこと、関連する諸臓器に病理組織学的変化が認められないことから、偶発的な変化と考えられている。無処置対照群を含めた全群で軽微な結膜充血が認められたが、その他異常は認められず、無毒性量は 0.01 % (2 回/日、2 滴/回、約 3.23 μ g/kg/日 (体重を 3.1kg と推定)) と判断されている。

5) サル 1 年間点眼投与試験 (4.2.3.2.6)

雌雄サルに本薬 0.0015%、0.004%、試験実施当時製造可能な最大濃度 0.012 %溶液、ラタノプロスト 0.005 %溶液 (いずれも BAC 含有) 又は溶媒が 1 回 1 滴 (1 滴は約 25 μ L)、1 日 2 回、1 年間点眼投与された。溶媒対照群の雄 1 例が 216 日目に切迫殺され、被毛疎、円背、健康状態の悪化、悪液質、顔部腫脹、臀部負傷、歯肉炎などが認められたが、剖検では直接死因となる所見は認められなかった。その他の動物では、すべての本薬群で眼瞼後退が、本薬及びラタノプロスト投与群で虹彩の色素沈着、眼瞼裂拡大が認められた。これらの所見は、PGF_{2 α} 点眼剤で既に報告されており、陽性対照群のラタノプロストでも認められた。しかしながら、これら肉眼的所見は軽度であり、スリットランプ検査、倒像検眼鏡検査による詳細な眼科学的検査の結果では異常は認められなかったことから毒性学的意義は低いと考えられている。また、血液学的検査でヘマトクリット値の減少が認められたが、赤血球系値の変動、骨髓、脾臓、肝臓など造血組織に異常所見は認められなかった。血液生化学的検査でビリルビンの上昇が認められたが、高値を示した動物での肝臓の病理組織学的検査では、対照群と同程度なわずかな炎症細胞巣が認められたのみであり、ビリルビン上昇の毒性学的意義は低いと考えられている。さらに、剖検において角膜表面の粗ざら、病理組織学的検査において角膜上皮細胞の不規則な配列が認められたが、この所見については、本薬の PGF_{2 α} 様作用による影響、防腐剤による涙液減少の影響、及び組織作成過程で生じた人為的な影響等、複数の要因が関わった所見と考えられ、毒性学的な意義は低いと判断されている。その他、甲状腺実重量が低下したが、相対重量では変化がなく、甲状腺機能低下に関連する体重変動、浮腫、嗜眠、皮膚の乾燥や肥厚などが認められなかったことから、体重のばらつきが原因であり、毒性学的意義は低いと考えられている。無毒性量は 0.012 % (2 回/日、1 滴/回、雄: 約 1.36 μ g/kg/日 (推定体重 4.4 kg)、雌: 約 1.94 μ g/kg/日 (推定体重 3.1 kg)) と判断されている。

6) マウス 1 ヶ月間静脈内投与試験 (4.2.3.2.7)

雌雄マウスに本薬 100、300 及び 1000 μ g/kg/日又は溶媒が 28 日間静脈内投与された。投与 24 日目に 1000 μ g/kg/日の雄 1/10 例で投与 15 分後に死亡が確認された。この死亡例は死亡日の投与直後まで異常はなく、剖検でも死因は特定出来なかった。また、雄の高用量群で、体重がやや低値であったが統計学的な有意差は認められなかった。一方、雌において摂餌量の増加が認められた。血液学的検査では、高用量群の雄、雌ともに赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少が認められたが統計学的な有意差は認められなかった。対照群と高用量群での病理組織学的検査で投与部位の異常が観察されたが、その所見と頻度は同程度であった。高用量群の雄で認められた軽度の体重増加抑制が毒性と判断され、無毒性量は雄 300 μ g/kg/日、雌 1000 μ g/kg/日と判断されている。

7) ラット 1 ヶ月間静脈内投与試験 (4.2.3.2.8)

雌雄ラットに溶媒対照、本薬 100、300 及び 1000 μ g/kg/日が 28 日間静脈内投与された。試験期間中に計 8 例 (100 μ g/kg/日の雄 2/10 例、300 μ g/kg/日の雄 3/10 例、雌 1/10 例、1000 μ g/kg/日の雄 2/10 例) が死亡し、脊髄障害、肺浮腫が死因と判断された動物がそれぞれ 1 例あったが、

それ以外の動物で死因を特定できなかった。血液学的検査において全ての本薬投与群の雌で赤血球数の低下が観察された他、1000 µg/kg/日の雌でヘモグロビン値の低下、300 µg/kg/日以上雌でヘマトクリット値の減少、1000 µg/kg/日の雄で血小板数の減少、300 µg/kg/日の雌で平均赤血球色素量の増加が、血液生化学的検査において1000 µg/kg/日の雌でアルブミン値の減少が認められた。血液学的、血液生化学的検査値の変化で、赤血球数以外は正常値範囲内の変動であり、赤血球数はわずかに正常範囲を越えていたが、用量依存性は認められなかったことから毒性学的意義は低いと考えられている。1000 µg/kg/日の雌で脳重量の低下、心臓/脳重量比の上昇が認められ、全ての本薬投与群の雌で脳/体重比の低下が用量依存的に認められたが、脳重量低下に関連した病理組織学的所見は認められなかった。病理組織学的検査では、対照群を含めた全ての群で投与部位の異常が観察された他に異常所見は認められなかった。以上から、本試験における無毒性量は1000 µg/kg/日と判断されている。

8) マウス 13 週間静脈内及び腹腔内投与試験 (4.2.3.2.9)

雌雄マウスに溶媒対照、本薬 100、300 及び 1000 µg/kg/日を1ヶ月間静脈内投与したところ、尾静脈からの投与が困難となり、残りの期間(9週間)は腹腔内投与に変更された。試験期間中100 µg/kg/日の雄3/15例、1000 µg/kg/日の雄2/15例、雌1/15例で5週～11週目に死亡例又は切迫殺した例が認められ、1000 µg/kg/日の雌1例では、運動低下、排便減少及び呼吸困難が屠殺前1週間に観察され、剖検時に胸腺膿瘍が観察され、100 µg/kg/日の雄1例では、運動性低下及び排便減少が屠殺前日に観察されたが、死因は特定できていない。1000 µg/kg/日の雄で血清アルブミン値の減少が認められたが、用量依存性がなく、雌で認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられている。病理組織学的検査で1000 µg/kg/日の雌で骨髓細胞の細胞数の増加が認められたが、他の動物に認められず偶発的な変化と考えられている。また、溶媒対照の雄、300 µg/kg/日の雌及び1000 µg/kg/日の雌雄で腸管膜の壊死、炎症等の所見が認められたが、投与経路を腹腔内投与に変更したことによると考えられている。さらに溶媒対照の雌雄、100 µg/kg/日の雄、1000 µg/kg/日の雌雄で脾臓の髄外造血亢進が認められたが、明確な用量依存性がなかったことなどから、本薬との関連性は低いと考えられている。以上から、無毒性量は1000 µg/kg/日と判断されている。

9) ラット 13 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2.10)

雌雄ラットに本薬 100、300 及び 1000 µg/kg/日又は溶媒を13週間静脈内投与したところ、100 µg/kg/日の雄7/15例、雌2/15例、300 µg/kg/日の雄5/15例、雌4/15例、1000 µg/kg/日の雄3/15例、雌1/15例の計22例が死亡したが、100 µg/kg/日の雌1例で運動性低下及び呼吸困難が認められた以外に一般状態に変化はなく、これらの動物の死亡原因は特定できていない。血液学的検査では300 µg/kg/日以上雌及び300 µg/kg/日の雄で赤血球数の減少、ヘマトクリットの減少、300 µg/kg/日以上雌で平均赤血球色素量の増加、1000 µg/kg/日の雌でヘモグロビンの減少、300 µg/kg/日以上雄と1000 µg/kg/日の雌で血小板数の減少、1000 µg/kg/日の雄で分葉好中球の増加が認められた。血清生化学検査で300 µg/kg/日の雄でカリウム値の低下、300 µg/kg/日以上雄で尿素窒素の増加、アルブミン/グロブリン比(A/G比)の低下が、1000 µg/kg/日の雄で

アルブミン値の減少が認められた。尿検査で 1000 µg/kg/日の雌雄で pH の低下が認められたが、ほぼ対照群の範囲内であり、毒性学的意義は低いと考えられている。剖検では、100 及び 1000 µg/kg/日の雄で脳重量の減少、100 µg/kg/日以上雄で精巣重量の減少が観察されたが、相対重量（対体重比）では差はなく、病理組織検査で精子欠如及び炎症が認められたが、いずれの所見も 100、300 µg/kg/日でそれぞれ 1 例の動物に、片側の精巣のみに認められたことから、毒性学的意義は低いと考えられている。病理組織学的検査では、全ての本薬投与群で大腿骨及び胸骨の骨化亢進並びに骨内膜線維化、肝臓及び脾臓で中等度の造血亢進作用が観察されたが、この変化は骨髄量減少による代償性変化と考えられている。全ての本薬投与群で軽度の骨異常が観察されたことから、無毒性量は 100 µg/kg/日未満と判断されている。

10) ラット 6 ヶ月間皮下投与試験 (4.2.3.2.11)

雌雄ラットに 10、30、100 µg/kg/日又は溶媒を 6 ヶ月間皮下投与したところ、10 µg/kg/日の雌 1/25 例、100 µg/kg/日の雄 5/25 例が死亡した。このうち 10 µg/kg/日の雌 1 例と 100 µg/kg/日の雄 1 例の計 2 例は採血時のミスが原因と考えられたが、他の死亡例については、死因は特定されていない。100 µg/kg/日の雄で体重増加抑制が試験終了 6 週間前より認められ、終了時の体重は対照群より 8 %低かった。血液学的検査の結果、30 µg/kg/日以上雄で赤血球数の減少、100 µg/kg/日の雌で平均赤血球容積及び平均赤血球血色素濃度の上昇、活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮、10 µg/kg/日の雌及び 100 µg/kg/日の雌で平均赤血球血色素量の増加、30 µg/kg/日以上雄及び 100 µg/kg/日の雌で血小板数の低下が認められた。血清生化学的検査の結果、100 µg/kg/日の雄で ALT 増加、尿素窒素の増加、100 µg/kg/日の雌でアルブミンの減少、10 及び 100 µg/kg/日の雌で A/G 比の減少、30 µg/kg/日以上雄と 100 µg/kg/日の雌で Cl 増加が認められた。尿検査では 3 ヶ月時点で 100 µg/kg/日の雄で尿 pH が軽度低下したが、6 ヶ月時点では認められなかった。骨密度測定のパラメータに有意な変化が認められたが、骨密度測定装置の感度が十分でなかった可能性もあり、病理組織学的所見との関連も認められなかったことから、毒性学的な意義は評価困難と考えられている。100 µg/kg/日の雌で副腎重量の増加が、100 µg/kg/日の雄で甲状腺/副甲状腺重量比の減少が認められた。病理組織学的検査では 30 及び 100 µg/kg/日の雌雄で大腿骨及び胸骨の骨化亢進が高頻度で観察された。また、骨内膜線維化が、30 µg/kg/日の雄 1 例の大腿骨、100 µg/kg/日の雄 4 例の胸骨で観察された。対照群を含めた全ての群において、肝臓及び脾臓での髄外造血が認められ、本薬投与群での発生率は対照群より高かった。10 µg/kg/日群で認められた A/G 比の減少、平均赤血球血色素量増加については、髄外造血のわずかな増加を伴っているが、用量相関性は認められず本薬との関連は不明である。30 µg/kg/日以上で血液学的検査値の変化、骨の骨化亢進及び線維化等が観察されたことから、本試験における無毒性量は 10 µg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2、4.2.3.3.1.3、4.2.3.3.1.4、4.2.3.3.2.1 及び 4.2.3.3.2.3)

細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、シリアンハムスター胚細胞を用いる形質転換試験、マウス骨髄を用いる小核試験、ラット骨髄を用いる染色体異常試験が実施された。

細菌を用いる復帰突然変異試験は、代謝活性化の有無にかかわらず、本薬 5000 µg/プレート の濃度まで復帰コロニー数は増加しなかった。

マウスリンフォーマ TK 試験は、A 社での結果が擬陽性であったため他施設 B 社で再試験が実施された。A 社では、2 回試験が実施され、1 回目の試験では陰性であったが、2 回目の代謝活性化存在下で最低用量の 350 µg/mL で陽性反応の基準とされた数値を上回る結果が認められた。しかし 375、400、450、500 µg/mL では陰性であり、擬陽性と判断された。B 社では、2 回実施されたが、いずれも陰性であった。

シリアンハムスター胚細胞を用いる形質転換試験は、24 時間処理試験及び 7 日間処理試験が実施され、7 日間連続処理試験の 20 µg/mL で著しい細胞増殖抑制、形態学的変異頻度の上昇が認められたが、本試験では、最低 2 用量で対照群より有意な形態学的変異頻度の増加が認められるか、用量依存性の増加が認められた場合に陽性と判定することとなっており、20 µg/mL の結果はこの基準に該当せず擬陽性と判断されている。

マウス骨髄を用いる小核試験を、本薬 25、50 及び 100 mg/kg の単回静脈内投与で検討したが、いずれの用量でも、小核を有する多染色赤血球の増加は認められなかった。

ラット骨髄を用いる染色体異常試験は、雄性ラットに本薬 18.8、37.5 及び 75 mg/kg を単回静脈内投与したところ、18.8 mg/kg で 3/9 例、37.5 mg/kg で 1/7 例、75 mg/kg で 11/19 例が投与後 2 日目までに死亡した。このため、50 mg/kg が追加され、2/12 例が投与後 2 日目までに死亡した。しかし、いずれの群においても、染色体構造的異常の発生率に有意な上昇は認められず、陰性と判断されている。

(4) がん原性試験

1) マウスがん原性試験 (4.2.3.4.1.1)

雌雄マウスに本薬 10、30、100 µg/kg/日又は溶媒を 2 年間皮下投与したところ、対照群を含めた全ての群で様々な腫瘍が観察され、リンパ腫は低用量及び中用量で有意な増加が認められたが、用量相関性が認められなかったこと、背景データ範囲内であることから、本薬との関連性は低いと考えられている。また、血管腫については雌で投与量の増加に伴い上昇する傾向が認められたが、比較的発生率が低く、有意差も認められなかったこと、血管肉腫については有意差が認められず、背景データの範囲内であることから、それぞれ本薬との関連性は低いと考えられている。

2) ラットがん原性試験 (4.2.3.4.1.3)

雌雄ラットに本薬 10、30、100 µg/kg/日又は溶媒が皮下投与された。投与期間は 10 及び 30 µg/kg/日の雌雄、100 µg/kg/日の雌は 2 年間、100 µg/kg/日の雄は生存率が低下したため 82 週まで投与し、残りの期間は無投与で試験が継続された。腫瘍性病変に関しては、副腎髄質褐色細胞腫、皮膚線維腫、皮膚扁平上皮細胞乳頭腫の発現が溶媒対照群よりやや高かったが、これらの腫瘍は同系統の動物に好発する腫瘍であることから本薬により誘発された可能性は低いと判断されている。また、膣及び子宮顆粒細胞腫を合計した雌生殖器腫瘍の増加が用量依存的に認められ、発現率は背景データよりも若干高く、本薬との関連性は否定されていない。しかし、

エストロゲン又はその関連物質は子宮顆粒細胞腫瘍の発生との関連が示唆されているものの、プロスタグランジン類については子宮細胞腫瘍への関連を示唆する報告はなく、本薬の臨床投与量は微量で、多くの患者では血漿中薬物濃度は検出限界未満（臨床試験において得られたC_{max}である0.025 ng/mL）であること、ラットがん原性試験の10 µg/kg/日投与時の平均血漿中濃度0.97 ng/mLであったことから、本薬の臨床投与時に子宮及び膣の顆粒細胞腫が問題となる可能性は低いと考えられている。非腫瘍性病変については、全ての投薬群で骨化亢進及び骨内膜線維化が観察され、特に中・高用量群で高頻度に観察された。これらの所見は、ラットの3、6ヶ月毒性試験で観察された所見と一致し、血液学的検査異常及びALPの上昇との関連性が示唆された。

（５）生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、マウス胚・胎児の発生に及ぼす影響に関する試験、ラット胚・胎児発生に及ぼす影響に関する試験が実施され、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能に及ぼす影響に関する試験については2試験が実施された。ウサギを用いた予備試験で、臨床投与量と近接した用量で全胎児損失が認められ、発生への影響を有効に評価するための十分な胎児数が得られなかった。ウサギでは、本薬のプロスタグランジン F_{2α}作用による黄体退行をひきおこし、その結果妊娠の中断や胎児死亡がおこったと考えられた。このため、ウサギを用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。

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

雌雄ラットに本薬1、3及び10 µg/kg/日又は溶媒が皮下投与された。溶媒群のF₀雄1/26例が事故により死亡した。3 µg/kg/日のF₀雄1例で精巣上体に黄褐色部位が観察され、病理学的検討は行っていないが、発生は1例のみで、また精子の数、運動性及び異常率のいずれも変化はなく、本薬との関連性はないと考えられている。1及び10 µg/kg/日のF₀雌で平均黄体数の減少が認められたが、用量依存性が明確でなく、背景データの範囲内であり、1 µg/kg/日ではラット胚・胎児発生に関する試験において胚・胎児とも影響を及ぼしていないため、本黄体数の低下は毒性学的意義はないと考えられている。本薬10 µg/kg/日で平均生存胚数の減少、平均着床後胚損失率の増加及び平均黄体数の減少を毒性と判断し、無毒性量はF₀雄10 µg/kg/日、F₀雌の一般毒性10 µg/kg/日、生殖能3 µg/kg/日、F₁胎児3 µg/kg/日と判断されている。

2）マウス胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.1）

妊娠マウスに本薬0.1、0.3、1.0 µg/kg/日又は溶媒を皮下投与したところ、1.0 µg/kg/日のF₀雌1/30例が死亡したが、剖検で所見は認められなかった。F₀雌の0.1 µg/kg/日の1/27例、0.3 µg/kg/日の2/27例、1.0 µg/kg/日の10/30例で流産又は全胚吸収が認められた。F₁出生児の生存胎児数の減少、平均吸収胚数の増加、平均着床後胚損失率の増加が1.0 µg/kg/日で認められたことから、無毒性量はF₀雌の一般毒性について1.0 µg/kg/日、妊娠の維持、及び生殖能については0.3 µg/kg/日、F₁胎児0.3 µg/kg/日と判断されている。

3) ラット胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.6)

妊娠ラットに本薬 1、3 及び 10 µg/kg/日又は溶媒を静脈内投与したところ、溶媒群の F₀ 雌 1 例が骨折による状態悪化により切迫殺された。F₀ 雌の 10 µg/kg/日の 5/24 例で流産又は全胚吸収が、1 例で膣出血が認められた。F₀ 雌の 10 µg/kg/日で妊娠 20 日目の体重増加抑制、摂餌量の減少が認められたが、妊娠子宮重量で調整した体重及び体重増加に、溶媒対照群との間で差は認められなかったことから、胚吸収率の増加、同腹子数の減少、胎児体重の低下に起因する所見と考えられている。F₀ 雌の 10 µg/kg/日で平均黄体数の減少、10 µg/kg/日で生存胎児数の減少、早期吸収胚数の増加、平均着床後胚損失率の増加、水頭症、胸骨分節癒合、脊椎弓の骨化不全、胸骨分節の骨化不全など骨格変異の発生率上昇が認められたことから、無毒性量は F₀ 雌の一般毒性について 10 µg/kg/日、F₀ 雌の妊娠維持、及び F₁ 胎児について 3 µg/kg/日と判断されている。

4) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能に及ぼす影響に関する試験 (4.2.3.5.3.1)

妊娠ラットに本薬 0.12、0.36、0.72 µg/kg/日又は溶媒を皮下投与したところ、0.72 µg/kg/日の F₀ 雌 1/26 例で死産児を分娩した後に子宮突出が認められ、瀕死となったため切迫殺された。F₀ 雌の 0.72 µg/kg/日の 11/26 例で流産又は全胚吸収が認められ、全ての本薬投与群で用量依存的な平均妊娠期間の短縮が、0.36 µg/kg/日で皮下腫瘤、膀胱結石が、0.72 µg/kg/日で脾臓の嚢胞が認められた。F₁ 出生児の全ての投薬群で一腹あたりの平均生存出生児数の減少、死産児を分娩した母体数の増加、生後 4 日目生存率の低下、全吸収胚数の増加、出生児体重増加抑制が、0.72 µg/kg/日で平均同腹児数の減少が認められた。全ての本薬投与群で耳介展開、眼瞼開裂の遅延、体重増加抑制が、0.36 µg/kg/日以上で包皮分離の遅延が、0.36 µg/kg/日で正向反射遅延が認められた。F₂ 胎児の 0.72 µg/kg/日は評価動物数が得られなかったため試験を実施せず、それ以外の本薬投与群について、平均吸収胚数の増加、外表異常が認められたが、背景データの範囲内であることから本薬との関連性は低いと判断されている。無毒性量は F₀ 雌、F₁ 雌雄について 0.12 µg/kg/日未満、F₂ 胎児 0.36 µg/kg/日と判断されている。

5) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能に及ぼす影響に関する再試験 (4.2.3.5.3.3)

妊娠ラットに本薬 0.01、0.03、0.1 µg/kg/日又は溶媒を皮下投与したところ、死亡例はなく、F₀ 雌は本薬に関連する変化は認められず、F₁ 出生児は 0.1 µg/kg/日で平均着床数、平均同腹児数、一腹あたりの平均生存出生児数の減少、無眼球症が認められた。しかしながら、平均着床数の減少等に関して、着床は薬物投与開始前に発生していることから、この減少と本薬との関連性はないと判断されており、無眼球症に関して、同様の所見はより高用量の一回目の試験で認められていないことから、本薬との関連性は低いと考えられている。無毒性量は F₀ 雌、F₁ 出生児とも 0.1 µg/kg/日と判断されている。

(6) その他の毒性試験 (4.2.3.7.1.1)

モルモットによる接触感作性試験を実施したが、遅延型接触皮膚感作性は認められず、本薬が皮膚感作性を有する可能性は低いと考えられている。

不純物及び代謝物の安全性については、原薬又は原材料由来の不純物以外は検出されておらず、トラボプロスト遊離酸、A006、A007、5,6-*trans* 体が検出されており、申請された規格におけるヒトでの暴露量は、ラット 6 ヶ月反復投与で認められた無毒性量（10 µg/kg/日）を投与された動物における申請された規格値に基づく最大暴露量の約 200 分の 1 以下であり、十分な安全域が確保されていると考えられている。

<審査の概略>

機構は、遺伝毒性試験で擬陽性の結果が認められているが、ヒトへの影響について申請者の見解を求めた。

申請者は、マウスリンフォーマ TK 試験とシリアンハムスター胚細胞を用いる形質転換試験で擬陽性の結果が得られているが、用量相関性や再現性から遺伝毒性を有するとは結論できないこと、本薬の臨床用法・用量から、1 日 1 回、両眼に点眼した際、1 滴約 30 µL とすると、1 日 2.4 µg であり、体重 50 kg の患者で換算すると 48 ng/kg 摂取に相当し、シリアンハムスター胚細胞を用いた試験で擬陽性を示した 20 µg/mL は臨床試験（5.3.3.1.1: C007）において得られた C_{max} 0.025 ng/mL の 80 万倍で、臨床投与量に比較して十分な安全域が確保されていると考えられることを説明した。

機構は、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験で用量依存性のない突発的な死亡が認められていることについて、申請者の見解を求めた。

申請者は、ラット *in vivo* 染色体異常試験（単回静脈内投与）では、全ての投薬群で死亡例 [18.8 mg/kg で 3/9 例（33 %）、37.5 mg/kg で 1/7 例（14 %）、50 mg/kg で 2/12 例（16 %）、75 mg/kg で 11/19 例（58 %）] が認められたこと、ラット 13 週間及び 6 ヶ月反復投与毒性試験での死亡例は、軽微な肺の出血が主な変化であり、死因となりうるものではないと考えられること、PGF_{2α} は強力な気管支収縮作用を生じる可能性が示唆されていること（Campbell WB et al, *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (9th edition)*, Chapter 26, 601-611, 1996）などから、この突然死のメカニズムとして、呼吸器又は循環器系が関与した可能性が推測されるが、死亡例数が最も多かったラット 13 週間静脈内投与試験では平均 41 日後に死亡しており、投与開始直後以外でも死亡例が認められており、PGF_{2α} の薬理作用が死因であった可能性は低いと考えられること、これらの死亡例は、ヒトでの臨床投与経路における暴露量をはるかに上回るレベルで生じていること及び点眼投与による毒性試験では本薬投与群に死亡例は認められなかったことから、本薬の臨床使用で問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、本薬の PGF_{2α} 作用による突発的な死亡への影響は否定できないと考えるが、これら死亡が認められた投与量と臨床使用量との間には乖離があり、点眼投与時には同様の所見が認められていないことから、本薬の臨床使用において直ちに問題となるものではないと考える。しかしながら、本薬の安全性については、製造販売後にさらに検討が必要と考える。

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に実施された第 I 相試験 (5.3.3.1.1: C007)、外国人健康成人を対象に実施された第 I 相試験 (5.3.3.1.2: C008)、日本人健康成人男性を対象に実施された臨床薬理試験 (5.3.3.1.4: C010、5.3.4.1.1: C016)、特別な集団に関する試験 (5.3.3.3.1: C013、5.3.3.3.3: C015)、薬物相互作用試験 (5.3.3.1.3: C009) 等の結果が提出された。以上の試験はすべて米国にて実施された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (5.3.2.1.1: PK020) も提出された。臨床薬物動態試験においてはすべて BAC を含有した点眼液が使用されている。

ヒト血漿中及び尿中 AL-5848 濃度は、HPLC/MS/MS 法 (定量下限: 0.01 ng/mL) が用いられた。未変化体濃度は、試料をウサギエステラーゼ (37°C、45 分) による加水分解後、AL-5848 として定量し、エステラーゼ未添加時の測定値との差から算出された。

なお、薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示されている。

(1) ヒト生体試料を用いる *in vitro* 試験

In vitro において ^3H 標識体 (AL-5848) 0.01~100 ng/mL 添加後のヒト血漿のタンパク結合率を測定したとき、80.4~86.5 %であった (5.3.2.1.1)。

(2) ヒトにおける薬物動態試験

<日本人における成績>

日本人健康成人男性 (38 例) を対象に、本剤 0.0015 % (鼻涙管圧迫非施行群 15 例) 及び本剤 0.004 % (鼻涙管圧迫施行群 10 例、鼻涙管圧迫非施行群 13 例) を 7 日間反復点眼 (1 日 1 回、朝 8 時、両眼) し、血漿中未変化体及び AL-5848 濃度が測定された。血漿中 AL-5848 濃度は本剤 0.004 % の鼻涙管圧迫非施行群 3 例及び鼻涙管圧迫施行群 3 例の計 14 サンプル (2.8 %) のみで定量可能であった。血漿中 AL-5848 濃度は投与 15 分後までにピークに達し、 $C_{\max}$ は鼻涙管圧迫非施行群で 11~23 pg/mL 及び鼻涙管圧迫施行群で 10~25 pg/mL で、投与 1 時間後にはいずれも定量下限値未満まで消失した。鼻涙管圧迫による薬物動態への影響は認められず、反復投与による蓄積も認められなかった。エステラーゼ処理後の AL-5848 濃度は鼻涙管圧迫非施行群 1 例及び鼻涙管圧迫施行群 2 例で定量可能であり、 $C_{\max}$ はそれぞれ 13、12 及び 30 pg/mL であった。これらの被験者のエステラーゼ未処理時の AL-5848 濃度の $C_{\max}$ はそれぞれ 12、10 及び 25 pg/mL であったことから、本剤投与後の血漿中未変化体濃度は極めて低いと考えられている (5.3.3.1.1: C007)。

<外国人における成績>

外国人健康成人を対象に、本剤 0.0015 % (12 例) 及び本剤 0.004 % (10 例) を 7 日間反復点眼 (1 日 1 回、朝 8 時、両眼) し、血漿中未変化体及び AL-5848 濃度を測定した。血漿中 AL-5848 濃度は本剤 0.0015 % 群 3 例及び本剤 0.004 % 群 7 例で定量可能であった。血漿中 AL-5848 濃度は投与 30 分後までにピークに達し、 $C_{\max}$ は本剤 0.0015 % 群で 10~18 pg/mL 及び本剤 0.004 %

群で 10～25 pg/mL であり、投与 1 時間後にはいずれも定量下限値未満まで消失した。反復投与による蓄積は認められなかった。エステラーゼ処理後の AL-5848 濃度は本剤 0.004 %群 8 例で定量可能であり、 C_{max} は 10～37 pg/mL であった。血漿中未変化体濃度の最高値は 27 pg/mL (投与 1 日目点眼 10 分後) と微量であった (5.3.3.1.2: C008)。

(3) 内因性要因の検討

1) 腎機能の影響

正常な腎機能及び種々の腎機能障害を有する外国人被験者 (正常、軽度: クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) 58～77 mL/min/1.73 m²、中等度: CL_{CR} 35～47 mL/min/1.73 m²、重度: CL_{CR} 14～28 mL/min/1.73 m²、各群 6 例) を対象に、本剤 0.004 %を 7 日間反復点眼 (1 日 1 回、午前、両眼) し、血漿中及び尿中 AL-5848 濃度、及び血漿中未変化体濃度が測定された。血漿中 AL-5848 濃度は各群 1 例ずつのみ定量可能であり、 C_{max} はそれぞれ 11、15、11 及び 17 pg/mL であった。血漿中 AL-5848 濃度は投与 15 分後までにピークに達し、投与 1 時間後にはいずれも定量下限値未満まで消失した。反復投与による蓄積は認められなかった。エステラーゼ処理後の AL-5848 濃度は軽度腎機能障害群 1 例及び重度腎機能障害群 2 例で定量可能であり、 C_{max} は 13～24 pg/mL であった。血漿中未変化体濃度の最高値は 7 pg/mL (重度腎機能障害群、投与 7 日目点眼 10 分後) と微量であった。また、尿中 AL-5848 濃度はほとんどが定量下限未満であり、回収率は投与量の 1 %未満であった。以上の結果から、腎機能障害の程度が、本剤投与後の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられている (5.3.3.3.1: C013)。

2) 肝機能の影響

正常な肝機能及び種々の肝機能障害を有する外国人被験者 (正常 6 例、軽度: Child-Pugh class A (score 5～6) 6 例、中等度: Child-Pugh class B (score 7～9) 7 例、重度: Child-Pugh class C (score 10～15) 5 例) を対象に、本剤 0.004 %を 7 日間反復点眼 (1 日 1 回、午前、両眼) し、血漿中及び尿中の未変化体及び AL-5848 濃度が測定された。血漿中 AL-5848 濃度は正常群で 5 例、軽度肝機能障害群で 5 例、中等度肝機能障害群で 4 例及び重度肝機能障害群で 4 例において定量可能であった。各群における C_{max} の最大値はそれぞれ 32、31、28 及び 52 pg/mL であり、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 1200～2960、417～2170、1110～1770 及び 839～4380 pg·min/mL であった。血漿中 AL-5848 濃度は 1 例 (重度肝機能障害群、45 分) を除き、投与 30 分後までにピークに達し、投与 1 時間後にはその多くが定量下限値未満まで消失した。 $t_{1/2}$ は各群で大きな差はなく、投与 1 日目で 29.4～58.9 分、投与 7 日目で 17.1～86.2 分であった。反復投与による蓄積は認められなかった。エステラーゼ処理後の AL-5848 濃度 (7 日目のみ測定) は正常群で 5 例、軽度肝機能障害群で 5 例、中等度肝機能障害群で 4 例及び重度肝機能障害群で 3 例において定量可能であったが、血漿中未変化体濃度はいずれも 16 pg/mL 未満と微量であった。尿中 AL-5848 濃度は 24 例中 23 例で定量可能であったが、回収率は投与量の 2 %未満であり、腎クリアランスは 0.4～11.6 mL/min と非常に低値であった。以上の結果から、肝機能障害の程度は、本剤投与後の薬物動態に影響を及ぼす可能性は少ないと考えられている (5.3.3.3.3: C015)。

（４）外因性要因の検討

外国人健康成人を対象に、本剤 0.004 %、チモロール 0.5 %製剤又は本薬 0.004 %/チモロール 0.5 %配合剤を 3 日間反復点眼（1 日 1 回、午前、両眼）し、本剤がチモロールの薬物動態に及ぼす影響及びチモロールが本剤の薬物動態に及ぼす影響が検討された（15 例、3 期交叉比較試験）。血漿中 AL-5848 濃度は本剤 0.004 %群 2 例及び本薬 0.004 %/チモロール 0.5 %配合剤群 3 例において定量可能であり、 $C_{\max}$ はそれぞれ 12~20 及び 11~16 pg/mL と大きな差は認められなかった。血漿中 AL-5848 濃度は投与 1 時間後に定量下限値未満まで消失し、チモロールとの併用による蓄積はみられなかった。一方、血漿中チモロール濃度はチモロール 0.5 %製剤群に比して本薬 0.004 %/チモロール 0.5 %配合剤群で若干高く推移したものの、投与 1 及び 3 日後の $C_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 、 AUC_{0-12h} 及び $AUC_{0-\infty}$ に統計学的有意差は認められなかった。投与 3 日後の $t_{1/2}$ において両群間に統計学的有意差が認められたが、その差は 30 分（チモロール 0.5 %製剤群: 4.7 ± 1.4 時間、本薬 0.004 %/チモロール 0.5 %配合剤群: 4.2 ± 1.6 時間）であり、臨床的意義のある差ではないと考えられている（5.3.3.1.3: C009）。

（５）ヒトにおける薬力学試験

日本人健康成人男性を対象に、プラセボ（11 例）、本剤（0.0001、0.0015、0.004 及び 0.006 %）（各 12 例）を 7 日間反復点眼（1 日 1 回、朝 8 時、両眼）し、投与 4、8、12 及び 24 時間後の眼圧が測定された。なお、投与 4、8 及び 12 時間後のデータは 1、4 及び 7 日目のデータを、投与 24 時間後のデータは 1~8 日目のデータをそれぞれ統合して評価された。本剤（0.0001、0.0015、0.004 及び 0.006 %）群の投与 12 時間後におけるベースラインからの眼圧下降値はそれぞれ 0.7、2.8、3.7 及び 3.5 mmHg、投与 24 時間後でそれぞれ 0.9、2.1、4.1 及び 4.5 mmHg であり、眼圧下降効果は用量に依存する傾向が認められた。プラセボ群に対して、本剤 0.0015 %群では投与 12 時間後、本剤 0.004 %群では投与 12 時間以降、及び本剤 0.006 %群では投与 8 時間以降で統計学的有意差が認められた。実薬群間の比較では、本剤（0.004 及び 0.006 %）群は本剤 0.0001 %群に対して投与 12 時間以降に、本剤 0.0015 %群に対して投与 24 時間後に統計学的有意差が認められた。本剤 0.004 %及び本剤 0.006 %群間に有意差は認められなかった（5.3.3.1.4: C010）。

日本人健康成人を対象に、本剤 0.0015（21 例）及び本剤 0.004 %（21 例）又はラタノプロスト 0.005 %（20 例）製剤を 14 日間反復点眼（1 日 1 回、夜 8 時、両眼）し、眼圧下降効果が検討された。眼圧は 1 週目及び 2 週目の投与 12、14、16、20 及び 24 時間後に測定された。各測定時刻におけるベースラインからの眼圧下降率（1 及び 2 週目のデータを統合）は、本剤 0.0015 %群で 20.7~26.9 %、本剤 0.004 %群で 24.3~30.6 %及びラタノプロスト 0.005 %群で 22.1~25.1 %であり、24 時間を通してベースラインからの有意な眼圧下降が認められた。一方、群間では、いずれにおいても統計学的に有意な差は認められなかった。また、ベースラインからの眼圧下降率 30 %以上を達成した割合を比較したとき、本剤 0.004 %群は本剤 0.0015 %群及びラタノプロスト 0.005 %より高い値を示したものの、いずれの測定時間においても統計学的に有意な差は認められなかった（5.3.4.1.1: C016）。

<審査の概略>

(1) 反復点眼時の薬物動態と眼局所での有害事象について

機構は、本剤の反復点眼時の薬物動態は3又は7日間で検討されているが、緑内障患者への投与ではより長期間の投与が予想されるため、本剤の反復投与時の薬物動態について説明すること及び臨床試験における虹彩色素沈着等の遅発性の有害事象の発現との関連について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤のヒトにおける薬物動態は、5つの試験(C007、C008、C009、C013及びC015)で検討し、単回及び反復(3又は7日間)点眼後の血漿中AL-5848濃度を比較したところ、いずれの試験でも単回及び反復点眼後の血漿中AL-5848濃度に差は認められず、本剤の反復点眼時に全身での薬物の蓄積はないと考えられたこと、眼局所についてはヒトでの試験成績はないが、ウサギの各眼組織において反復点眼による蓄積は生じないことが示されていることから、ヒトでも蓄積性は低いと考えていることを説明した。また申請者は、虹彩色調変化、眼周囲の多毛化、眼瞼色調変化といった遅発性の有害事象は、プロスタグランジン(PG)点眼薬に共通して認められる事象であり、これら有害事象の発現頻度は長期反復点眼によって上昇する可能性はあるが、虹彩色調変化以外の有害事象については、その消失と点眼期間の長短に関連性はないとの報告(原岳, 月刊眼科診療プラクティス, 4: 85-87, 2001、小川一郎ら, 日本眼科紀要, 54: 571-577, 2003、北澤克明ら監修, 緑内障, 314-358, 2004)があること、また、非臨床試験で活性代謝物であるAL-5848とメラニンとの結合性を検討した結果、有色及び白色ウサギのAUC値に差はなく、AL-5848はメラニン結合性を示さないことが示され(4.2.2.3.4)、AL-5848のメラニン含有組織での蓄積によって虹彩色調変化等の有害事象が発現するものではないと考えられたこと、虹彩色調変化の発現機序は明らかになっていないが、一般的に、PG点眼薬がメラニン生成の律速酵素であるチロシナーゼ活性を上昇し、虹彩色調変化が発現すると報告(Wistrand PJ et al, *Surv Ophthalmol*, 41: S129-S138, 1997、Dutkiewicz R et al, *Exp Eye Res*, 70: 563-569, 2000、Johan W et al, *Surv Ophthalmol*, 47: S162-S175, 2002、Alm A et al, *Arch Ophthalmol*, 122: 957-965, 2004)されていること、虹彩色調変化が遅発性に認められる理由は不明であるが、医師又は患者本人が色調変化を目で判別できる状態になるまでに時間がかかるためと考えられることなどを説明し、本事象が安全性上問題となる可能性は低いと考えられることを説明した。

機構は、非臨床試験結果における眼組織での動態、メラニン親和性及び臨床試験におけるヒト血中薬物濃度に基づき、反復投与時のヒト眼組織での薬物動態を類推することは可能であると考えるが、メラニン色素が多いという特徴を有する日本人の眼組織における本剤の薬物動態特性や虹彩色調変化等の発現機序は十分に明らかとなっておらず、ラタノプロストに関する公表文献(Alm A et al, *Ophthalmology*, 102: 1743-1752, 1995、Camras CB, *Ophthalmology*, 103: 138-147 and 1916-1924, 1996、Watson P et al, *Ophthalmology*, 103: 126-137, 1996 and 105: 82-87, 1998、Camras CB, *Am J Ophthalmol*, 126: 390-399, 1998)では、虹彩色の違いにより虹彩色調変化の発現率が異なることが示唆されていることから、眼組織における本剤の有害事象については、他の臨床試験成績も踏まえて判断する必要がある、また、製造販売後にさらに検討が必要と考える。

(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>

本剤の緑内障及び高眼圧症患者に対する有効性は、ブリッジングに基づき、海外臨床データの外挿も含めて評価された。日本人での用量反応試験 (5.3.5.1.1: C017) がブリッジング試験、外国人での用量反応試験 (5.3.5.1.3: C019) がブリッジング対象試験として位置付けられ、これらの試験結果を比較したところ、用量反応の類似性が示されブリッジング可能と判断されたことから、上記試験以外に、日本人を対象とした 6 ヶ月間 (5.3.5.1.9: C025) と 12 ヶ月 (5.3.5.1.10: C026) の長期投与試験及び外国で実施された 6 試験 (5.3.5.1.2: C018、5.3.5.1.3: C019、5.3.5.1.5: C021、5.3.5.1.6: C022、5.3.5.1.7: C023 及び 5.3.5.1.4: C020) 及び本薬の添加剤として BAC 含有製剤と BAC 非含有製剤 (新製剤) との生物学的同等性試験 (5.3.5.1.11: C027) が有効性及び安全性の評価資料として提出された。また、安全性の評価資料として、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1.4: C010、5.3.3.1.5: C011、5.3.3.1.1: C007 及び 5.3.4.1.1: C016) 及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1.2: C008、5.3.3.3.1: C013 及び 5.3.3.3.3: C015) が提出されている。

なお、イソプロピルウノプロストン点眼液を対照薬とした実薬対照比較試験 (5.3.5.1.8: C024) については、非 ICH 国 (南米、アジア他) で実施されており、参考資料として提出されている。

また、国内外の臨床試験における主要評価項目である眼圧値については、投与群、観察日、観察時刻及びそれぞれの交互作用を固定効果とした反復測定分散分析モデルによって、投与群と観察日の交互作用が有意でない場合には、観察日をプールし観察時刻ごとに推定されている。

(1) 第 I 相試験

第 I 相試験の評価資料のうち、日本人健康成人を対象とした試験の概略を以下に示す。

1) 日本人健康成人を対象とした PK 試験 (5.3.3.1.1: C007 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

米国在住の日本人健康成人男性 (目標症例 30 例) を対象に、本剤 (0.0015 %及び 0.004 %) 投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.0015 %、本剤 0.004 %又は鼻涙管圧迫を施行して本剤 0.004 %を 1 日 1 回、1 回 1 滴、午前 8 時、両眼に 7 日間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 38 例 (本剤 0.0015 %: 15 例、本剤 0.004 %: 13 例及び本剤 0.004 % (鼻涙管圧迫群): 10 例) 全例が薬物動態及び安全性の解析対象であった。本試験における中止例は 5 例 (有害事象発現 1 例、選択/除外基準不適合 2 例、被験者の都合 1 例、同意撤回 1 例) であった。

有害事象は、本剤 0.0015 %群 93.3 % (14/15 例)、本剤 0.004 %群 (鼻涙管非圧迫群) 76.9 % (10/13 例) 及び本剤 0.004 %群 (鼻涙管圧迫群) 90.0 % (9/10 例) で認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。また、本剤 0.0015 %群の 1 例が有害事象 (事故による外傷) のため中止となったが、本剤との因果関係は否定されている。因果関係が否定できない有害事象は、本剤 0.0015 %群 93.3 % (14/15 例)、本剤 0.004 %群 (鼻涙管非圧迫群) 76.9 % (10/13 例)、

及び本剤 0.004 %群（鼻涙管圧迫群）90.0 %（9/10 例）に認められ、主な事象は眼の充血（本剤 0.0015 %群 13 例、本剤 0.004 %群（鼻涙管非圧迫群）10 例、本剤 0.004 %群（鼻涙管圧迫群）9 例）、眼の乾燥（本剤 0.0015 %群 3 例、本剤 0.004 %群（鼻涙管非圧迫群）2 例、本剤 0.004 %群（鼻涙管圧迫群）1 例）等であった。

眼局所以外では、本剤 0.0015 %群及び本剤 0.004 %群（鼻涙管圧迫群）の各 1 例ずつに軽度の頭痛が認められた。その他、血圧、脈拍数、臨床検査値及び身体検査所見において、臨床的に意義のある差は認められなかった。

以上から申請者は、日本人健康成人男子において、本剤（0.0015 %及び 0.004 %）点眼時の安全性が確認されたと考えることを説明した。

2) 日本人健康成人を対象とした PD 及び初期忍容性試験（5.3.3.1.4: C010 試験<20 年 月 ~20 年 月>）

米国在住の日本人健康成人男性（目標症例 60 例）を対象に、本剤（0.0001 %、0.0015 %、0.004 % 及び 0.006 %）の安全性及び眼圧下降効果を検討するため、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（0.0001 %、0.0015 %、0.004 %及び 0.006 %）又はプラセボを 1 日 1 回、1 回 1 滴、午前 8 時、両眼に 7 日間点眼すると設定された（薬力学的有効性に関しては、「(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 59 例（本剤群各 12 例、プラセボ群 11 例）全例が安全性及び有効性（Intention-to-treat: ITT）の解析対象であった。なお、本試験において中止例はなかった。

有害事象は、本剤 0.0001 %群 75.0 %（9/12 例）、本剤 0.0015 %群 91.7 %（11/12 例）、本剤 0.004 %群 100 %（12/12 例）、本剤 0.006 %群 100 %（12/12 例）及びプラセボ群 81.8 %（9/11 例）に認められたが、死亡例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い有害事象は、本剤 0.0001 %群 50.0 %（6/12 例）、本剤 0.0015 %群 91.7 %（11/12 例）、本剤 0.004 %群 100 %（12/12 例）、本剤 0.006 %群 100 %（12/12 例）及びプラセボ群 45.5 %（5/11 例）に認められ、主な事象は眼の充血（本剤 0.0001 %群 4 例、本剤 0.0015 %群 11 例、本剤 0.004 %群 12 例、本剤 0.006 %群 12 例及びプラセボ群 2 例）等であり、その発現は用量に依存する傾向が認められた。また、眼の充血は、いずれも軽度のものであり、治療を必要とした症例もなかった。なお、虹彩色調変化及び眼周囲の多毛化はみられず、眼局所以外の因果関係が否定できない有害事象は本剤 0.0001 %群のインフルエンザ症候群 1 例のみであった。

臨床検査（血液学、血液生化学、尿検査）において、治験薬との因果関係は否定されたものの、肝機能検査異常が 9 例（本剤 0.0001 %群 1 例、本剤 0.0015 %群 2 例、本剤 0.004 %群 2 例、0.006 %群 2 例及びプラセボ群 2 例）に認められた。9 例全例で点眼終了時の検査で、基準値上限の 3.5 倍以上の異常値を示したが、全事象とも治験責任医師により本剤との因果関係は否定され、ダイエット又は検査で使用したフルオレセインによる影響が示唆されている。また、コレステロール値の上昇及び中性脂肪値の上昇が数例でみられたが、いずれもプラセボ群を含む全例でみられており、本剤との関連性は否定されている。

視力、細隙灯顕微鏡所見、眼底所見、瞳孔径、身体検査所見において、本剤との関連性があ

るベースラインからの変化は認められず、前房細胞及びフレア所見、血圧及び脈拍数についても、各群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

以上から申請者は、本剤（0.0001 %～0.006 %）点眼時の安全性が確認されたと考えることを説明した。

3) 日本人健康成人を対象とした初期忍容性試験（5.3.3.1.5: C011 試験<20 年 月～20 年 月>）

米国在住の日本人健康成人男性（目標症例 60 例）を対象に、本剤（0.0001 %、0.0015 %、0.004 %及び 0.006 %）の安全性について検討するため、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（0.0001 %、0.0015 %、0.004 %及び 0.006 %）又はプラセボを、1 日 1 回、1 回 1 滴、午前 8 時、両眼に 7 日間点眼すると設定された。

総投与症例数 60 例（各群 12 例）全例が安全性の解析対象であった。本試験における中止例は本剤 0.006 %群 2 例（いずれも有害事象発現による）で認められた。

有害事象は、本剤 0.0001 %群 16.7 % (2/12 例)、本剤 0.0015 %群 58.3 % (7/12 例)、本剤 0.004 %群 66.7 % (8/12 例)、本剤 0.006 %群 91.7 % (11/12 例) 及びプラセボ群 41.7 % (5/12 例) に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。本剤 0.006 %群 2 例で、眼の充血及び霧視並びに霧視及びべとつき感のため試験を中止したが、いずれも治療することなく消失した。因果関係が否定できない有害事象は、本剤 0.0001 %群 8.3 % (1/12 例)、本剤 0.0015 %群 8.3 % (1/12 例)、本剤 0.004 %群 58.3 % (7/12 例)、本剤 0.006 %群 75.0 % (9/12 例) 及びプラセボ群 16.7 % (2/12 例) で認められ、これらはすべて眼局所のものであった。主な事象は眼の充血であり、本剤 0.0015 %群 1 例、本剤 0.004 %群 5 例、本剤 0.006 %群 7 例及びプラセボ群 1 例に認められ、その発現は用量に依存する傾向が認められたが、1 例（本剤 0.006 %群; 重度）を除き軽度のものであり、いずれも治療することなく消失している。

臨床検査（血液学、血液生化学、尿検査）では、本剤 0.006 %群 1 例で肝機能検査値に臨床的意義のある変化が認められたが、併用薬により発現した可能性が高いと判断され、因果関係は否定されている。その他の臨床検査項目においては、治験薬との関連性があるベースラインからの変化は認められなかった。

視力、前房細胞及びフレア所見、細隙灯顕微鏡所見及び眼底所見において、治験薬との関連性があるベースラインからの変化は認められず、血圧及び脈拍数に関しても、各群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

以上から、申請者は本試験において、本剤（0.0001 %～0.006 %）点眼時の安全性が確認されたと考えることを説明した。

4) 日本人健康成人を対象とした臨床薬力学試験（5.3.4.1.1: C016 試験<20 年 月～20 年 月>）

米国在住の日本人健康成人男女（目標症例 60 例）を対象に、本剤（0.0015 %及び 0.004 %）の 1 日 1 回点眼による 24 時間の眼圧下降効果を、ラタノプロストを対照に比較検討するため、

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（0.0015 %及び0.004 %）又はラタノプロスト 0.005 %を、1日1回、1回1滴、午後8時、両眼に2週間点眼することと設定された（薬力学的有効性に関しては、「(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 62 例（本剤 0.0015 %群 21 例、本剤 0.004 %群 21 例、ラタノプロスト群 20 例）全例が安全性の解析対象であった。治療期データのない 1 例を除く 61 例（本剤 0.0015 %群 21 例、本剤 0.004 %群 20 例、ラタノプロスト群 20 例）が有効性（ITT 及び Per Protocol (PP)）の解析対象であった。

有害事象は、本剤 0.0015 %群 47.6 %（10/21 例）、本剤 0.004 %群 76.2 %（16/21 例）、ラタノプロスト群 35.0 %（7/20 例）に認められたが、ほとんどは無治療にて消失に至った軽度から中等度の事象であった。死亡及び重篤な有害事象は認められていない。本剤 0.004 %群 1 例で因果関係が否定できない有害事象（眼の充血）により試験が中止されたが、無治療にて消失している。因果関係が否定できない有害事象は、本剤 0.0015 %群 38.1 %（8/21 例）、本剤 0.004 %群 66.7 %（14/21 例）、ラタノプロスト群 30.0 %（6/20 例）に認められ、すべて眼局所のものであった。主な事象は眼の充血（本剤 0.0015 %群 8 例、本剤 0.004 %群 12 例、ラタノプロスト群 6 例）、眼の乾燥（本剤 0.0015 %群 1 例、本剤 0.004 %群 3 例、ラタノプロスト群 2 例）等であったが、多くは軽度のものであった。また、本剤 0.004 %群の 1 例において、眼周囲の多毛化が認められたが、投与期間が短期間であり、投与終了 1 週間後に無治療で消失したことから、本剤との因果関係は否定されている。視力、角膜・虹彩・前房・水晶体等の細隙灯顕微鏡所見、網膜・黄斑部・脈絡膜・視神経等の眼底所見においては、臨床的に意義のある差は認められず、眼底（硝子体）、血圧及び脈拍数に関しても臨床的に意義のある差で、因果関係が否定できない事象は認められなかった。

以上から、申請者は、本剤（0.0015 %及び0.004 %）点眼時の日本人健康被験者における眼圧下降効果及び安全性が確認されたと考えることを説明した。

（2）第Ⅱ相試験

1) 日本人患者を対象とした第Ⅱ相用量反応試験（5.3.5.1.1: C017 試験<20 年 月～20 年 月>）

本邦で、原発開放隅角緑内障（嚢性緑内障、色素緑内障を含む）又は高眼圧症と診断された日本人患者（目標症例数 80 例）を対象に、本剤の有効性、安全性、用量反応性及び臨床推奨用量を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。なお、本試験は海外で実施された用量反応試験（5.3.5.1.3: C019）を対象としたブリッジング試験と位置づけられた。

用法・用量は、本剤（0.0001 %、0.0015 %及び0.004 %）又はプラセボを、1日1回、1回1滴、午後8時、両眼に14日間点眼投与することと設定された。

総投与症例数 86 例（本剤 0.0001 %群 21 例、本剤 0.0015 %群 22 例、本剤 0.004 %群 21 例、プラセボ群 22 例）全例が安全性及び有効性（Full Analysis Set (FAS) 及び PPS）の解析対象であり、試験中止例はみられなかった。

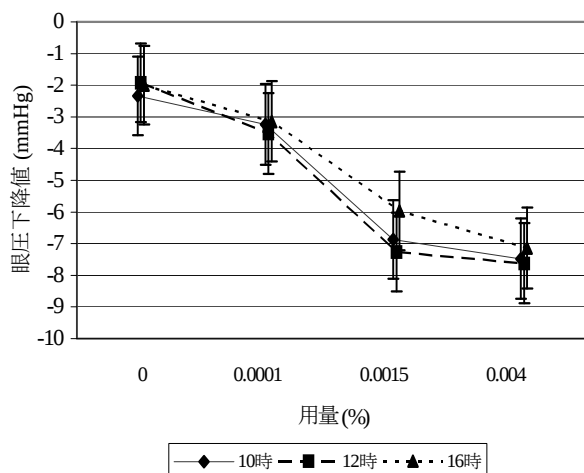
主要評価項目であるFAS (ITT) におけるベースラインからの眼圧下降値¹⁾は、本剤 (0.0001 %、0.0015 %及び 0.004 %) 群では、投与 7 日及び 14 日後の各測定時点 (10、12、16 時) において、いずれも有意に下降し (対応のある t 検定: いずれも $p < 0.001$)、全測定時点をプールした各群群でのベースラインからの眼圧下降値は、下表のとおりであり、有意な用量反応関係が認められた。

ベースラインからの眼圧下降値 (mmHg) (FAS (ITT))

	投与群				用量反応性の検定 ²⁾	
	プラセボ群	本剤 0.0001% 群	本剤 0.0015% 群	本剤 0.004% 群	直線	プラトー
平均値 ± 標準誤差	-2.1 ± 0.6	-3.3 ± 0.6	-6.7 ± 0.6	-7.4 ± 0.6	<0.0001	<0.0001
95%信頼区間	[-3.3, -0.9]	[-4.5, -2.1]	[-7.9, -5.5]	[-8.6, -6.2]		
p 値 ¹⁾	0.0007	<0.0001	<0.0001	<0.0001		

数値は全測定時点をプールした平均値 ([投与群、観察日、観察時刻及びそれぞれの交互作用を固定効果とした] 反復測定分散分析による最小二乗平均と 95%信頼区間)。

1) 対応のある t 検定、2) F 検定による (直線 [+3, +1, -1, -3]、0.0015 %でプラトー [+5, +1, -3, -3])。



また、左図のように、本剤 0.0015 %群及び本剤 0.004 %群は、投与後の全測定時点において、プラセボ群及び本剤 0.0001 %群に比し有意な眼圧下降効果を示し、本剤 0.0015 %群と本剤 0.004 %群の比較では、統計的に有意な差は認められなかったが、16 時の時点 (点眼 20 時間後) では、本剤 0.004 %群でより低値であった (本剤 0.0015 %群: -6.0 mmHg、本剤 0.004 %群: -7.1 mmHg)。

有害事象は、プラセボ群 18.2 % (4/22 例)、本剤 0.0001 %群 23.8 % (5/21 例)、本剤 0.0015 %群 27.3 % (6/22 例) 及び本剤 0.004 %群 23.8 % (5/21 例) に認められたが、ほとんどは治療することなく消失した軽度の事象であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められず、有害事象による中止例も認められなかった。因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群 0 % (0/22 例)、本剤 0.0001 %群 19.0 % (4/21 例)、本剤 0.0015 %群 4.5 % (1/22 例) 及び本剤 0.004 %群 19.0 % (4/21 例) に認められ、口渴 (本剤 0.0001 %群 1 例) 及び倦怠感 (本剤 0.004 %群 1 例) を除きすべて眼局所のものであった。主な事象は目のそう痒感 (本剤 0.0001 %群 1 例、本剤 0.004 %群 3 例)、目の異物感 (本剤 0.0001 %群 2 例) 及び目の充血 (本剤 0.004 %群 1 例) 等であった。細隙灯顕微鏡検査において、本剤 0.004 %群 1 例及びプラセボ群 1 例に角膜スコアの悪化が認められ、いずれも軽度の角膜炎と判定されたが、他の項目及び眼底検査については、すべての患者で悪化は認められなかった。臨床検査値においては、治験薬との関連性があるベースラインからの変化は認められず、血圧及び脈拍数についても、臨床的に意義のある差は認められなかった。

以上から、申請者は本剤 1 日 1 回点眼で、1 日の眼圧をコントロールできることが示唆され

¹⁾ 主解析は、測定日を測定時刻ごとにプール (統合) した眼圧下降値 (10、12、16 時) におけるプラセボ群に対する本剤 (0.0001 %、0.0015 %及び 0.004 %) 群の優越性検証 (閉手順法により高用量群から順に対応のない t 検定)。

たこと、また、用量反応関係が認められ、効果持続の面で本剤 0.004 %の方が有用と考えられたこと、安全性については臨床上問題となる差はみられないことから、日本人患者における臨床用量を海外と同様に本剤 0.004%と設定することが妥当と考えられたことを説明した。

2) 外国人患者を対象とした第 II 相用量反応試験② (5.3.5.1.3: C019 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

米国在住の原発開放隅角緑内障（嚢性緑内障、色素緑内障を含む）又は高眼圧症患者（目標症例数 175 例）を対象に、本剤（0.001 %、0.002 %、0.004 %及び 0.006 %）点眼投与による眼圧下降効果の用量反応性及び安全性について検討するため、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（0.001 %、0.002 %、0.004 %及び 0.006 %）又はプラセボを、1 日 1 回、1 回 1 滴、午後 8 時、両眼に 28 日間点眼することと設定された。

総投与症例数 227 例（本剤 0.001 %群 47 例、本剤 0.002 %群 44 例、本剤 0.004 %群 48 例、本剤 0.006 %群 43 例、プラセボ群 45 例）全例が安全性及び有効性（ITT）の解析対象であった。本試験における中止例は 6 例（コンプライアンス不良 2 例（本剤 0.001 %群、本剤 0.006 %群各 1 例）、2 人の医師が同一被験者を登録 1 例（本剤 0.002 %群）、有害事象の発現 1 例（本剤 0.004 %群）、眼圧コントロール不良 2 例（プラセボ群））で認められた。

主要評価項目である ITT におけるベースラインからの眼圧下降値²⁾は、本剤（0.001 %、0.002 %、

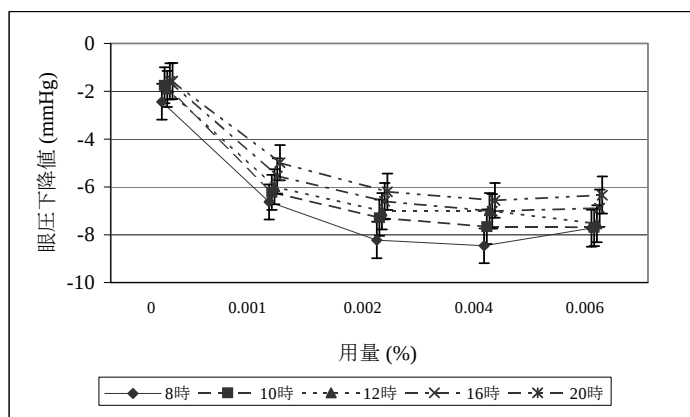


図 ベースラインからの眼圧下降値(最小二乗平均 ± 95%信頼区間)

0.004 %及び 0.006 %) 群では、いずれもすべての観察日及び眼圧測定時刻で有意に下降し、その効果は 7 日目においてほぼプラトーに達した。各群でのベースラインからの眼圧下降値（測定時間ごとに観察日をプールした平均値 [95 %信頼区間]）は、左図のとおりであり、1 日 1 回の点眼で 24 時間効果が持続し、本剤（0.002 %、0.004 %、0.006 %）群間では統計的に有意な差は

認められなかったが、多くの時点で本剤 0.004 %群で最も強い眼圧下降効果が示され、本剤の眼圧下降効果は本剤 0.004 %でプラトーに達することが示唆された。

有害事象は、本剤 0.001 %群 25.5 % (12/47 例)、本剤 0.002 %群 45.5 % (20/44 例)、本剤 0.004 %群 37.5 % (18/48 例)、本剤 0.006 %群 58.1 % (25/43 例) 及びプラセボ群 17.8 % (8/45 例) に認められたが、ほとんどは消失に至った軽度から中等度の事象であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象が本剤 0.006 %群 1 例（喀血及び肺障害）に認められたが、因果関係は否定されている。また、本剤 0.004 %群 1 例で有害事象（事故による外傷）の発現により試

²⁾ 主解析は、測定日を測定時刻ごとにプール（統合）した眼圧下降値（8、10、12、16、20 時）におけるプラセボ群に対する本剤（0.001 %、0.002 %、0.004 %及び 0.006 %）群の優越性検証（閉手順法により高用量群から順に対応のない t 検定）。

験中止となったが、因果関係は否定されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤 0.001 %群 21.3 % (10/47 例)、本剤 0.002 %群 34.1 % (15/44 例)、本剤 0.004 %群 27.1 % (13/48 例)、本剤 0.006 %群 46.5 % (20/43 例) 及びプラセボ群 13.3 % (6/45 例) に認められ、主な事象は眼の充血 (本剤 0.001 %群 3 例、本剤 0.002 %群 7 例、本剤 0.004 %群 3 例及び本剤 0.006 %群 9 例)、眼のそう痒感 (本剤 0.001 %群 2 例、本剤 0.002 %群 5 例、本剤 0.004 %群 5 例、本剤 0.006 %群 5 例及びプラセボ群 1 例) 等であった。

また、虹彩色調について観察されたが、ベースラインからの変化は認められなかった。

視力、細隙灯顕微鏡所見及びフレア所見におけるベースラインからの変化について、各群間で臨床的に意義のある差は認められなかった (臨床検査値については、測定されていない)。

以上から申請者は、本剤はプラセボに比し有意な眼圧下降効果を示し、1 日 1 回の夜点眼で 24 時間効果が持続することが示され、安全性上も特に問題はないと考えることを説明した。

3) 外国人患者を対象とした第 II 相用量反応試験① (5.3.5.1.2: C018 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

米国在住の原発開放隅角緑内障 (嚢性緑内障、色素緑内障を含む) 又は高眼圧症患者 (目標症例数 120 例) を対象に、本剤 (0.0001 %、0.001 %及び 0.002 %) による眼圧下降効果の用量反応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 (0.0001 %、0.001 %及び 0.002 %) 又はプラセボを、1 日 1 回、1 回 1 滴、午前 8 時、両眼に 28 日間点眼点眼すると設定された。なお、本試験期間中に実施された製剤試験の結果、本試験にて使用された薬剤の濃度は、実際には 0.0001 %、0.001 %及び 0.002 %ではなく、それぞれ 0.00009 %、0.0008 %、0.0016 %であることが判明し、その理由は、トラボプロストの点眼瓶への吸着が原因であった。

総投与症例数 138 例 (本剤 0.0001 %群 35 例、本剤 0.001 %群 35 例、本剤 0.002 %群 34 例、プラセボ群 34 例) 全例が安全性及び有効性 (ITT) の解析対象であった。本試験における中止例は 3 例 (眼圧コントロール不良 2 例 (本剤 0.0001 %群、プラセボ群各 1 例)、視野の除外基準抵触 1 例 (本剤 0.001 %群)) で認められた。

主要評価項目である ITT におけるベースラインからの眼圧下降値³⁾ は、本剤 (0.0001 %、0.001 %及び 0.002 %) 群は、いずれも用量依存的でかつプラセボ群に比して有意な眼圧下降を示し、その効果は 1 日 1 回の点眼で 24 時間持続した。なお、本剤 0.002 %群の眼圧下降効果は、本剤 0.001 %群との比較においても、点眼 24 時間後の 8 時及び 10 時において有意に低値を示し、本剤の眼圧下降効果は、本試験での最高用量である本剤 0.002 %までの濃度でプラトーに達していないと考えられた。

有害事象は、本剤 0.0001 %群 17.1 % (6/35 例)、本剤 0.001 %群 17.1 % (6/35 例)、本剤 0.002 %

³⁾ 主解析は、測定日を測定時刻ごとにプール (統合) した眼圧下降値 (8、10、16、20 時) におけるプラセボ群に対する本剤 (0.0001 %、0.001 %、0.002 %) 群の優越性検証 (閉手順法により高用量群から順に対応のない t 検定)。

群 20.6 % (7/34 例) 及びプラセボ群 5.9 % (2/34 例) に認められたが、ほとんどは消失に至った軽度の事象であり、死亡及び重篤な有害事象及び有害事象による中止例は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象は、本剤 0.0001 %群 5.7 % (2/35 例)、本剤 0.001%群 8.6 % (3/35 例) 及び本剤 0.002 %群 5.9 % (2/34 例) で認められ、主な事象は眼のそう痒感 (本剤 0.0001 %群 1 例、本剤 0.001 %群 2 例) 等であった。また、治験中止に至った眼の充血はなかったが、本剤 (0.0001 %群 1 例、0.001 %群 4 例、0.002 %群 4 例) 及びプラセボ群 1 例で、充血スコアのグレード 3 又は 4 への悪化が認められ、プラセボ群及び本剤の低用量群 (0.0001 %群) と本剤の高用量群 (0.001 %及び 0.002 %群) 間で用量に依存する傾向が示唆された。

虹彩色調についての観察も行われたが、ベースラインからの変化は認められなかった。

視力、フレア所見、細隙灯顕微鏡所見、眼底所見、血圧及び脈拍数において、臨床的に意義のある差は認められず、また、臨床検査値に関しても、治験薬との関連性があるベースラインからの変化は認められなかった。

以上から申請者は、本剤は 1 日 1 回 (朝) の点眼により、用量依存的な眼圧下降効果を示し、その効果は 24 時間持続することが示され、用量群間では、本剤 0.002 %群において最も強い眼圧下降効果が示されたが、本剤 0.002 %までの濃度ではプラトーに達しなかったため、本試験では眼圧下降効果のピークを示す薬剤濃度の特定には至らなかったことを説明した。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 外国人患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照併用療法 (チモロール) 試験 (5.3.5.1.4: C020 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

米国在住の原発開放隅角緑内障 (嚢性緑内障、色素緑内障を含む) 又は高眼圧症患者 (目標症例数 330 例 (1 群 110 例)) を対象に、本剤 (0.0015 %及び 0.004 %) をチモロール 0.5 %点眼液と併用した場合の眼圧下降効果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。

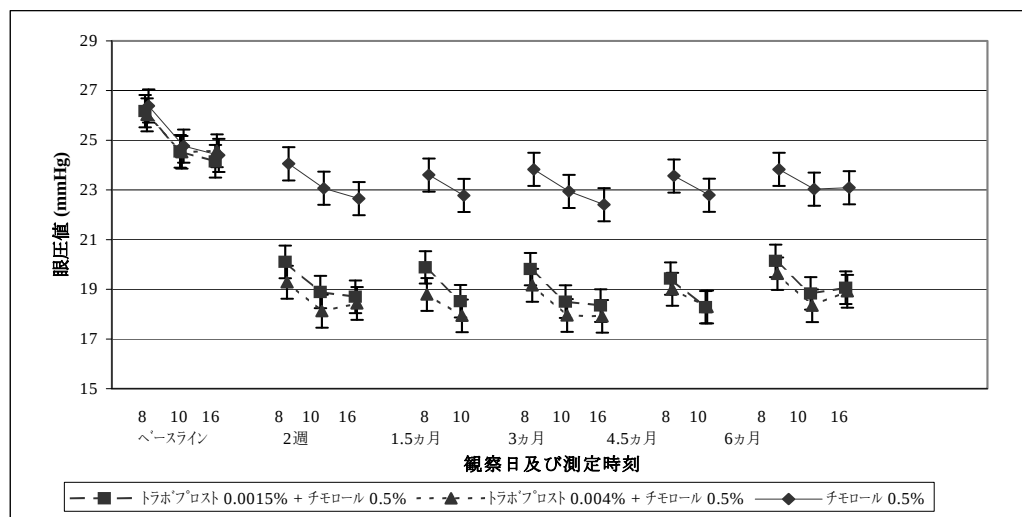
用法・用量は、チモロール 0.5 %点眼液を 1 日 2 回、1 回 1 滴、午前及び午後 8 時に両眼投与下で、さらに本剤 (0.0015 %及び 0.004 %) 又はプラセボを、1 日 1 回、1 回 1 滴、午後 8 時、両眼に 6 ヶ月間投与すると設定された。

総投与症例数 426 例 (本剤 0.0015 %群 142 例、本剤 0.004 %群 145 例、プラセボ群 (チモロール単独投与) 139 例) 全例が安全性の解析対象であり、治療期データのない 16 例を除く 410 例 (本剤 0.0015 %群 139 例、本剤 0.004 %群 137 例、プラセボ群 134 例) が有効性 (ITT) の解析対象であった。本試験における中止例は 78 例 (眼圧コントロール不良 24 例、有害事象発現 16 例、患者意思 4 例、患者来院せず 4 例、コンプライアンス不良 3 例、その他 27 例) であった。

主要評価項目である ITT における眼圧値の推移⁴⁾ (最小二乗平均値 $\pm$ 95 %信頼区間) は、下図のとおりであり、本剤 (0.0015 %及び 0.004 %) 及びチモロール 0.5 %点眼液との併用により、

⁴⁾ 主解析は、測定日を測定時刻ごとにプール (統合) した眼圧下降値 (8、10、16 時の 3 時点全て) におけるプラセボ群に対する本剤 (0.0015 %、0.004 %) 群の優越性検証 (閉手順法により高用量群から順に対応のない t 検定)。

6 ヶ月間のすべての測定時点で、プラセボ群（チモロール単独投与）に比して有意な眼圧下降を示し（本剤群とプラセボ群との眼圧値の差：本剤 0.0015 %併用群で 3.7～4.5 mmHg、本剤 0.004 %併用群で 4.2～5.0 mmHg）、本剤併用群のプラセボ群に対する優越性が検証された。なお、本剤 0.0015 %併用群と本剤 0.004 %併用群間では、本剤 0.004 %併用群でより低値であったが、用量群間での有意差は 1 時点（投与 1.5 ヶ月後朝 8 時）を除いて認められなかった。



有害事象は、本剤 0.0015 %群 58.5 % (83/142 例)、本剤 0.004 %群 57.9 % (84/145 例)、プラセボ群 43.2 % (60/139 例) に認められたが、ほとんどは消失に至った軽度から中等度のものではあった。死亡例は心筋梗塞によりプラセボ群の 1 例で認められたが、因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は 12 例（本剤 0.0015 %群 6 例〔肺障害、肺炎・神経痛・関節炎・胸痛、肺炎、低血糖、事故による外傷・疼痛・外科及び内科処置、外科及び内科処置〕、本剤 0.004 %群 2 例〔心不全、網膜静脈血栓症〕、プラセボ群 4 例〔乳がん、呼吸困難・外科及び内科処置、胆嚢炎・外科及び内科処置、外科及び内科処置〕）に認められ、このうち因果関係が否定できない事象は、本剤 0.0015 %群での肺障害（COPD）1 例であったが、チモロール点眼薬によるものと考えられている。有害事象による試験中止例は 16 例であり、うち 13 例は因果関係が否定できない事象による中止例であったが、いずれも事象は消失している。

因果関係が否定できない有害事象は、本剤 0.0015 %群 31.0 % (44/142 例)、本剤 0.004 %群 40.7 % (59/145 例)、プラセボ群 14.4 % (20/139 例) で認められ、主な事象は目の充血（本剤 0.0015 %群 29 例、本剤 0.004 %群 49 例及びプラセボ群 12 例）、眼の不快感（本剤 0.0015 %群 6 例、本剤 0.004 %群 5 例及びプラセボ群 2 例）、細胞（前房細胞の析出）（本剤 0.0015 %群 7 例、本剤 0.004 %群 6 例及びプラセボ群 1 例）等であった。目の充血については、本剤群間で、その発現に用量に依存する傾向が認められた。

また、眼周囲の多毛化（写真判定によるベースラインからの変化）が本剤 0.0015 %群の 51 例、本剤 0.004 %群の 72 例に認められたが、美容上の所見であり有害事象として取り上げられた事象はなかった。虹彩色調変化については、いずれの群でも認められなかった。

視力、前房細胞及びフレア所見、細隙灯顕微鏡所見、眼底所見、C/D 比及び視野所見、血圧及び脈拍数のベースラインからの変化について、各群で臨床的に意義のある差は認められなかつた。

った。

以上から申請者は、チモロールとの長期併用療法において、本剤（0.0015 %及び0.004 %）のチモロール単独療法に対する優越性が示され、併用療法における有効性及び安全性が確認されたことを説明した。

2) 外国人患者を対象とした第Ⅲ相実薬対照（ラタノプロスト及びチモロール）比較試験 (5.3.5.1.5: C021 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>)

米国在住の原発開放隅角緑内障（嚢性緑内障、色素緑内障を含む）又は高眼圧症患者（目標症例数 600 例（1 群 150 例））を対象に、本剤（0.0015 %及び0.004 %）の眼圧下降効果及び安全性をチモロール 0.5 %点眼液及びラタノプロスト 0.005 %点眼液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（0.0015 %及び0.004 %）又はラタノプロスト 0.005 %点眼液を 1 日 1 回、1 回 1 滴、午後 8 時、両眼に（+プラセボ点眼液を 1 日 1 回、1 回 1 滴、午前 8 時、両眼に）、若しくはチモロール 0.5 %点眼液を 1 日 2 回、1 回 1 滴、午前 8 時及び午後 8 時、両眼にそれぞれ 12 ヶ月間点眼投与すると設定された。

総投与症例数 801 例（本剤 0.0015 %群 205 例、本剤 0.004 %群 200 例、チモロール群 200 例、ラタノプロスト群 196 例）全例が安全性の解析対象であり、治療期データのなかった 14 例を除く 787 例が有効性（ITT）の解析対象（本剤群間の優越性の検証における主要解析集団）であり、眼圧基準不適合 13 例、併用禁止薬使用 5 例、休薬期間不足 4 例及び選択基準違反 5 例の計 27 例を除いた 760 例が有効性（PP）解析対象（本剤とチモロール及びラタノプロストとの非劣性検証における主要解析集団）であった。本試験における中止例は 123 例（有害事象発現 47 例、眼圧基準不適合 16 例、眼圧コントロール不良 14 例、実施施設閉鎖 13 例、患者来院せず 10 例等）に認められた。

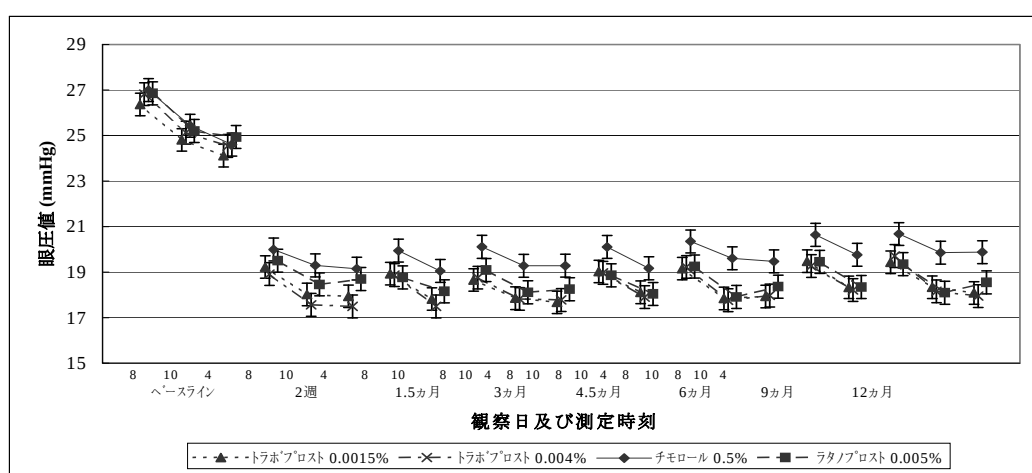
主要評価項目であるPPにおける本剤群（0.0015 %及び0.004 %）とチモロール群及びラタノプロスト群の眼圧値の差並びにその 95 %信頼区間は下表のとおりであり、信頼区間の上限は、12 ヶ月間にわたるすべての測定時点で 1.5 mmHg以下であり非劣性⁵⁾ が検証された。なお、本剤の用量群間で有意差は認められなかった。

⁵⁾ 主解析である本剤（0.0015 %及び0.004 %）群のチモロール群並びにラタノプロスト群に対する非劣性検証については、測定日及び測定時刻と投与群との交互作用がともに有意な結果であったため、測定時点全てで検証された場合のみに非劣性と結論されたとされた（本剤 2 用量群が設定されているため、閉手順法が用いられた）。

	チモロール群との比較		ラタノプロスト群との比較	
	本剤 0.004 %群との差	本剤 0.0015 %群との差	本剤 0.004 %群との差	本剤 0.0015 %群との差
8 時	-0.9, [-1.51, -0.36] p=0.0014	-0.9, [-1.51, -0.38] p=0.0011	0.0, [-0.53, 0.61] p=0.8898	0.0, [-0.53, 0.59] p=0.9152
10 時	-1.4, [-1.95, -0.81] p=0.0001	-1.2, [-1.73, -0.60] p=0.0001	-0.4, [-0.97, 0.17] p=0.1700	-0.2, [-0.75, 0.38] p=0.5179
16 時	-1.4, [-2.12, -0.75] p=0.0001	-1.3, [-1.93, -0.58] p=0.0003	-0.9, [-1.61, -0.25] p=0.0072	-0.8, [-1.43, -0.09] p=0.0261

数値は観察日をプールした平均値（〔投与群、観察日、観察時刻及びそれぞれの交互作用を固定効果とした〕反復測定分散分析による最小二乗平均と 95%信頼区間）。検定は、対応のない t 検定。

ITT における眼圧値の推移（最小二乗平均値 ± 95 %信頼区間）は、下図のとおりであり、本剤群（0.0015 %及び 0.004 %）、チモロール群及びラタノプロスト群ともに、12 ヶ月間にわたるすべての測定時点で有意な眼圧下降を示した。



有害事象は、本剤 0.0015 %群 77.1 %（158/205 例）、本剤 0.004 %群 83.0 %（166/200 例）、チモロール群 70.0 %（140/200 例）及びラタノプロスト群 71.9 %（141/196 例）に認められたが、ほとんどは消失に至った軽度から中等度のものではあった。死亡例は 12 例（本剤 0.0015 %群 4 例〔白血病、不整脈・冠動脈疾患、心臓血管疾患、心筋梗塞〕、本剤 0.004 %群 1 例〔事故による外傷〕、チモロール群 3 例〔肺水腫・心筋梗塞・ショック、心臓血管疾患、心不全・心筋梗塞〕、ラタノプロスト群 4 例〔肺炎、心臓血管疾患、心停止、心室性頻脈〕）に認められたが、因果関係は全例で否定されている。その他の重篤な有害事象は 77 例（本剤 0.0015 %群 21 例〔皮膚がん、無気肺・肺炎・イレウス・腹部腫脹・外科及び内科処置、肺がん、関節障害、大腸炎・直腸出血、狭心症・心筋梗塞、心臓血管疾患・外科及び内科処置、心ブロック、心不全、血管炎、背部痛、網膜剥離、肺炎、皮膚メラノーマ・外科及び内科処置各 1 例、外科及び内科処置 7 例〕、本剤 0.004 %群 15 例〔尿路感染、関節炎・胸痛、胃腸炎・嘔気・嘔吐、腸管閉塞・外科及び内科処置、頭蓋内動脈瘤・外科及び内科処置、外科及び内科処置・網膜出血、網膜剥離各 1 例、狭心症 2 例、外科及び内科処置 6 例〕、チモロール群 23 例〔前立腺がん・外科及び内科処置、皮膚がん、咳嗽増加・体重減少、肺水腫、肺炎、肺炎・胸痛、消化器がん・外科及び内科処置、胃腸障害・外科及び内科処置、腸管閉塞、出血性胃潰瘍・外科及び内科処置、狭心症・冠動脈疾患・外科及び内科処置、心臓血管疾患、心ブロック・外科及び内科処置、嚢胞・外科及び内科処置、感染、事故による外傷・外科及び内科処置、胸痛、網膜剥離各 1 例、狭心症 2 例、外

科及び内科処置 3 例]、ラタノプロスト群 18 例〔外科及び内科処置・乳がん、肺炎、胆嚢炎・消化不良・おう吐・嘔吐・外科及び内科処置、胆石症、冠動脈疾患・胸痛、心筋梗塞、心筋梗塞・外科及び内科処置、ニューロパシー・外科及び内科処置、心臓血管疾患・外科及び内科処置、脳血管発作・外科及び内科処置・視力低下・視野欠損、塞栓症、がん、膀胱がん各 1 例、外科及び内科処置 5 例〕に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。有害事象による中止例は 47 例であり、このうち 18 例（本剤 0.004 %群 11 例、本剤 0.0015 %群 5 例、チモロール群 2 例）は、因果関係が否定できない有害事象による中止例であったが、本剤 0.004 %群の 1 例（眼の充血）を除き、いずれも事象は消失している。

因果関係が否定できない有害事象は、本剤 0.0015 %群 42.9 % (88/205 例)、本剤 0.004 %群 56.0 % (112/200 例)、チモロール群 22.0 % (44/200 例) 及びラタノプロスト群 35.2 % (69/196 例) に認められ、主な事象は眼の充血（本剤 0.0015 %群 69 例、本剤 0.004 %群 92 例、チモロール群 23 例及びラタノプロスト群 47 例）であり、本剤 0.0015 %群と本剤 0.004 %群との間では、その発現に用量に依存する傾向が認められた。

虹彩色調変化は、本剤 0.0015 %群 10 例、本剤 0.004 %群 6 例、ラタノプロスト群 10 例で認められた。また、眼周囲の多毛化（写真判定によるベースラインからの変化）は、本剤 0.0015 %群 89 例、本剤 0.004 %群 112 例、ラタノプロスト群 50 例及びチモロール群 6 例に認められたが、有害事象として取り上げられたものは、本剤（0.0015 %及び 0.004 %）群各 1 例のみであり、いずれも因果関係は否定されていない。これらの事象はいずれも美容上の所見で、安全性上問題となるような随伴症状は認められず試験中止例も 8 例（本剤 0.0015 %群 2 例及び本剤 0.004 %群 6 例）と少なかった。

視力、前房細胞及びフレア所見、細隙灯顕微鏡所見、眼底所見、C/D 比、視野所見、血圧のベースラインからの変化については、各群間で臨床的に意義のある差は認められなかったが、脈拍数に関しては、チモロール群で本剤群と比べ統計学的に有意な低下が認められた。臨床検査値については、各投与群において一定の傾向は認められず、また、いずれの投与群でも、因果関係が否定できないベースラインからの変化は認められなかった。その他、角膜厚及び内皮細胞密度についても臨床的に意義のある差は認められなかった。

以上から申請者は、本剤（0.0015 %及び 0.004 %）のチモロール 0.5 %点眼液及びラタノプロスト 0.005 %点眼液に対する非劣性が検証され、本剤（0.0015 %及び 0.004 %）の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症に対する有効性及び安全性が確認されたと考えることを説明した。

3) 外国人患者を対象とした第Ⅲ相実薬対照（チモロール）比較試験①（5.3.5.1.6: C022<19 年 月～19 年 月>）

北米在住の原発開放隅角緑内障（嚢性緑内障、色素緑内障を含む）又は高眼圧症患者（目標症例数 450 例（1 群 150 例））を対象に、本剤（0.0015 %及び 0.004 %）の眼圧下降効果及び安全性をチモロール 0.5 %点眼液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（0.0015 %及び 0.004 %）を、1 日 1 回、1 回 1 滴、午後 8 時、両眼に（＋プラセボ点眼液を 1 日 1 回、1 回 1 滴、午前 8 時、両眼に）、又はチモロール 0.5 %点眼液を 1

日 2 回、1 回 1 滴、午前 8 時及び午後 8 時、両眼にそれぞれ 6 ヶ月間点眼投与すると設定された。

総投与症例数 605 例（本剤 0.0015 %群 202 例、本剤 0.004 %群 201 例、チモロール群 202 例）全例が安全性の解析対象であり、治療期のデータがない本剤群各 4 例及びチモロール群 3 例を除く 594 例（本剤 0.0015 %群 198 例、本剤 0.004 %群 197 例、チモロール群 199 例）が有効性（ITT）解析対象であり、さらに眼圧基準不適合 19 例、併用禁止薬使用 13 例等の計 37 例を除く 557 例（本剤 0.0015 %群 190 例、本剤 0.004 %群 179 例、チモロール群 188 例）が有効性（PP）解析対象であった。本試験における中止例は 93 例（実施施設閉鎖 28 例、有害事象発現 23 例、眼圧基準不適合 12 例等）であった。

主要評価項目である PP における本剤群（0.0015 %及び 0.004 %）とチモロール群の眼圧値の差の 95 %信頼区間の上限は、6 ヶ月間にわたるすべての測定時点で 1.5 mmHg 以下であり、非劣性⁶⁾ が検証された。なお、本剤の用量群間で有意差は認められなかった。

また ITT における眼圧値の推移（最小二乗平均値 ± 95 %信頼区間）は、本剤群（0.0015 %及び 0.004 %）で、6 ヶ月間にわたるすべての測定時点で、ベースラインからの有意な眼圧下降が認められた。

有害事象は、本剤 0.0015 %群 62.4 %（126/202 例）、本剤 0.004 %群 66.7 %（134/201 例）、チモロール群 48.5 %（98/202 例）に認められた。死亡例はチモロール群の 1 例（心筋梗塞）で認められたが、因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は 21 例（本剤 0.0015 %群 11 例〔膀胱がん、尿路感染・脱水、皮膚がん・外科及び内科処置、肺炎、特発性骨折・事故による外傷・胸痛、低カリウム血症・低ナトリウム血症、大腸炎・直腸出血・外科及び内科処置、不整脈・感染、疼痛・外科及び内科処置、外科及び内科処置、網脈静脈血栓症〕、本剤 0.004 %群 5 例〔前立腺がん、肺炎、特発性骨折・事故による外傷、腹痛・外科及び内科処置、外科及び内科処置〕、チモロール群 5 例〔脳血管発作・片麻痺・顔面神経麻痺・脳梗塞、前立腺がん、消化器がん・胃腸障害・外科及び内科処置、脳虚血、背部痛・外科及び内科処置〕）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。有害事象による中止例は 23 例であり、因果関係が否定できない有害事象による中止例は 14 例であったが、すべての事象は消失している。

因果関係が否定できない有害事象は、本剤 0.0015 %群 32.7 %（66/202 例）、本剤 0.004 %群 43.8 %（88/201 例）及びチモロール群 14.9 %（30/202 例）に認められ、主な事象は、眼の充血（本剤 0.0015 %群 50 例、本剤 0.004 %群 76 例及びチモロール群 12 例）、眼の不快感（本剤 0.0015 %群 5 例、本剤 0.004 %群 4 例及びチモロール群 9 例）、眼のそう痒感（本剤 0.0015 %群 5 例、本剤 0.004 %群 7 例及びチモロール群 2 例）、眼痛（本剤 0.0015 %群 1 例、本剤 0.004 %群 7 例及びチモロール群 0 例）等であった。目の充血については、本剤群間で、その発現に用量に依存する傾向が認められた。

眼周囲の多毛化（写真判定によるベースラインからの変化）は、本剤 0.0015 %群 73 例、本剤 0.004 %群 102 例、チモロール群 4 例に認められたが、有害事象として取り上げられたもの

⁶⁾ 主解析である本剤（0.0015 %及び 0.004 %）群のチモロール群に対する非劣性検証については、測定日及び測定時刻と投与群との交互作用がともに有意な結果であったため、測定時点全てで検証された場合のみに非劣性と結論されることとされた（本剤 2 用量群が設定されているため、閉手順法が用いられた）。

は、本剤 0.004 %群及びチモロール群各 1 例のみであり、いずれも因果関係は否定されていない。また、虹彩色調変化は本剤 0.004 %群の 2 例でのみ認められた。

視力、前房細胞及びフレア所見、細隙灯顕微鏡所見、眼底所見、視野所見及び拡張期血圧のベースラインからの変化については、各群間で臨床的に意義のある差は認められなかったが、脈拍数及び収縮期血圧については、チモロール群で本剤群（0.0015 %及び 0.004 %）に比し統計学的に有意な低下が認められた。

以上から申請者は、本剤（0.0015 %及び 0.004 %）のチモロール 0.5 %点眼液に対する非劣性が検証され、本剤（0.0015 %及び 0.004 %）の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症に対する有効性及び安全性が確認されたと考えることを説明した。

4) 外国人患者を対象とした第Ⅲ相実薬対照（チモロール）比較試験②（5.3.5.1.7: C023<19年 月～19年 月>）

欧州及び豪州在住の原発開放隅角緑内障（嚢性緑内障、色素緑内障を含む）又は高眼圧症患者（目標症例数 450 例（1 群 150 例））を対象に、本剤（0.0015 %及び 0.004 %）の眼圧下降効果及び安全性をチモロール 0.5 %点眼液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（0.0015 %及び 0.004 %）を、1 日 1 回、1 回 1 滴、午後 9 時、両眼に（＋プラセボ点眼液を 1 日 1 回、1 回 1 滴、午前 9 時、両眼に）、又はチモロール 0.5 %点眼液を 1 日 2 回、1 回 1 滴、午前 9 時及び午後 9 時、両眼に、それぞれ 9 ヶ月間点眼投与すると設定された。

総投与症例数 573 例（本剤 0.0015 %群 190 例、本剤 0.004 %群 197 例、チモロール群 186 例）全例が安全性の解析対象、治療期のデータがないチモロール群の 1 例を除く 572 例が有効性（ITT）解析対象であり、さらに休薬期間不足 24 例、選択基準違反（続発緑内障の登録）1 例、眼圧基準不適合 21 例、併用禁止薬使用 15 例、盲検性維持されず 3 例及びコンプライアンス不良 5 例の計 65 例を除く 507 例本剤 0.0015 %群 168 例、本剤 0.004 %群 176 例、チモロール群 163 例）が有効性（PP）解析対象であった。本試験における中止例は 49 例（有害事象発現 27 例、眼圧コントロール不良 10 例等）であった。

主要評価項目である PP における本剤群（0.0015 %及び 0.004 %）とチモロール群の眼圧値の差の 95 %信頼区間の上限は、9 ヶ月間にわたるすべての測定時点で 1.5 mmHg 以下であり、非劣性⁷⁾ が検証された。なお、本剤 0.004 %群での眼圧下降効果は、15 測定時点中 5 時点で本剤 0.0015 %群よりも有意に優れていた。

また、ITT における眼圧値の推移（最小二乗平均値 ± 95 %信頼区間）は、本剤群（0.0015 %及び 0.004 %）で、9 ヶ月間にわたるすべての測定時点で、ベースラインからの有意な眼圧下降が認められた。

有害事象は、本剤 0.0015 %群 60.0 %（114/190 例）、本剤 0.004 %群 67.5 %（133/197 例）、チ

⁷⁾ 主解析である本剤（0.0015 %及び 0.004 %）群のチモロール群に対する非劣性検証については、測定日及び測定時刻と投与群との交互作用がともに有意な結果であったため、測定時点全てで検証された場合にのみ非劣性と結論されることとされた（本剤 2 用量群が設定されているため、閉手順法が用いられた）。

モロール群 47.3 % (88/186 例) に認められた。死亡例はチモロール群の 4 例に認められたが、死亡原因は全例で悪性腫瘍であり、因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は 22 例 (本剤 0.0015 %群 6 例 [呼吸困難・骨障害・肺塞栓症・胸痛・感染、呼吸困難、肺炎・外科及び内科処置、脳血栓症、感染・外科及び内科処置、外科及び内科処置]、本剤 0.004 %群 7 例 [肺障害・不整脈、片麻痺・脳血管発作、先天性筋骨格系異常・外科及び内科処置、胃腸障害、心臓血管疾患、脳虚血、感染・外科及び内科処置]、チモロール群 9 例 [尿生殖器障害・外科及び内科処置、大腸炎、胃炎・腹痛・外科及び内科処置、肝炎、低血圧・脳虚血・無力症各 1 例、外科及び内科処置 4 例]) に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。有害事象による中止例は 27 例であり、因果関係が否定できない有害事象による中止例は 16 例であったが、すべての事象は消失している。

因果関係が否定できない有害事象は、本剤 0.0015 %群 37.9 % (72/190 例)、本剤 0.004 %群 43.1% (85/197 例) 及びチモロール群 13.4 % (25/186 例) に認められ、主な事象は、眼の充血 (本剤 0.0015 %群 49 例、本剤 0.004 %群 64 例及びチモロール群 13 例)、眼の不快感 (本剤 0.0015 %群 15 例、本剤 0.004 %群 13 例及びチモロール群 4 例)、眼のそう痒感 (本剤 0.0015 %群 6 例、本剤 0.004 %群 14 例及びチモロール群 3 例)、虹彩色調変化 (本剤 0.0015 %群 10 例、0.004 %群 7 例) 等であった。

眼周囲の多毛化 (写真判定によるベースラインからの変化) は、本剤 0.0015 %群 123 例、本剤 0.004 %群 147 例、チモロール群 6 例に認められたが、有害事象として取り上げられたものは、本剤 0.004 %群 3 例のみであり、因果関係は否定されていない。

視力、前房細胞及びフレア所見、細隙灯顕微鏡所見、眼底所見、視野所見及び拡張期血圧のベースラインからの変化については、各群間で臨床的に意義のある差は認められなかったが、脈拍数及び収縮期血圧については、チモロール群で本剤群 (0.0015 %及び 0.004 %) に比し統計学的に有意な低下が認められた。

以上から申請者は、本剤 (0.0015 %及び 0.004 %) のチモロール 0.5 %点眼液に対する非劣性が検証され、本剤 (0.0015 %及び 0.004 %) の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症に対する有効性及び安全性が確認されたと考えることを説明した。

5) 日本人患者を対象とした第Ⅲ相実薬対照 (ラタノプロスト) 比較試験① (5.3.5.1.9: C025 試験<20 年 月~20 年 月>)

本邦で、日本人緑内障 (原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、嚢性緑内障、色素緑内障) 又は高眼圧症患者 (目標症例数 180 例 (1 群 60 例)) を対象に、本剤 (0.0015 %及び 0.004 %) の長期投与における安全性及び有効性をラタノプロスト 0.005 %点眼液と比較検討するため、無作為化単盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 (0.0015 %及び 0.004 %) 又はラタノプロスト 0.005 %を、1 日 1 回、1 回 1 滴、夜、両眼に 6 ヶ月間 (26 週間) 点眼投与すると設定された。

総投与症例数 202 例 (本剤 0.0015 %群 66 例、本剤 0.004 %群 70 例、ラタノプロスト群 66 例) 全例が安全性及び有効性 (ITT) 解析対象 (主要解析集団) であった。

主要評価項目であるITTにおける午前のベースラインからの眼圧下降率⁸⁾は、本剤 0.0015 % 群で 20.2～24.3 %、0.004 % 群で 22.4～26.1 % と両群ともに、6 ヶ月間にわたるすべての測定時点で、ベースラインからの有意な眼圧下降を示し、眼圧下降値でも同様であった。眼圧下降率及び眼圧下降値ともに、本剤 (0.0015 % 及び 0.004 %) 両群とラタノプロスト群の間に有意差は認められなかった。

有害事象は、本剤 0.0015 % 群 69.7 % (46/66 例)、本剤 0.004 % 群 80.0 % (56/70 例) 及びラタノプロスト群 63.6 % (42/66 例) に認められた。死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象が 4 例 (本剤 0.0015 % 群 1 例 [特発性骨折]、本剤 0.004 % 群 2 例 [直腸障害、イレウス]、ラタノプロスト群 1 例 [狭心症]) に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。有害事象による中止例は 10 例に認められ、7 例 (本剤 0.0015 % 群 3 例、本剤 0.004 % 群 3 例、ラタノプロスト群 1 例) は因果関係が否定できない有害事象による中止例であった。

因果関係が否定できない有害事象は、本剤 0.0015 % 群 40.9 % (27/66 例)、本剤 0.004 % 群 51.4 % (36/70 例) 及びラタノプロスト群 25.8 % (17/66 例) であり、主な事象は眼の充血 (本剤 0.0015 % 群 15 例、本剤 0.004 % 群 22 例及びラタノプロスト群 2 例) で、本剤群 (0.0015 % 及び 0.004 %) 間でその発現に用量に依存する傾向が認められた。

その他、虹彩色調変化 4 例 (本剤 0.0015 % 群 1 例及び本剤 0.004 % 群 3 例)、眼周囲の多毛化 16 例 (本剤 0.0015 % 群 6 例、本剤 0.004 % 群 5 例及びラタノプロスト群 5 例) 及び眼瞼色調変化 16 例 (本剤 0.0015 % 群 4 例、本剤 0.004 % 群 9 例及びラタノプロスト群 3 例) が、因果関係が否定できない有害事象として取り上げられている。

視力、眼底所見、C/D 比、視野、細隙灯顕微鏡所見、隅角、血圧及び脈拍数について因果関係が否定できない臨床的に意義のある差は認められなかった。臨床検査値については、それぞれの投与群において一定の傾向は認められず、認められた変化についても因果関係は否定されている。

以上から申請者は、本剤 (0.0015 % 及び 0.004 %) を 6 ヶ月間投与した際に、眼圧下降効果は維持され、正常眼圧緑内障を含む緑内障又は高眼圧症に対する有効性及び安全性が確認されたと考えることを説明した。

6) 日本人を対象とした第Ⅲ相実薬対照 (ラタノプロスト) 比較試験② (5.3.5.1.10: C026 試験 <20 年 月～20 年 月>)

米国在住日本人 (日系 3 世まで) の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 (目標症例数 90 例 (1 群 30 例)) を対象に、本剤 (0.0015 % 及び 0.004 %) の 1 日 1 回点眼による眼圧下降効果及び安全性をラタノプロスト 0.005 % 点眼液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 (0.0015 % 及び 0.004 %) 及びラタノプロスト 0.005 % 点眼液を、1 日 1 回、1 回 1 滴、午後 8 時、両眼に 12 ヶ月間点眼投与すると設定された。

総投与症例数 106 例 (本剤 0.0015 % 群 36 例、本剤 0.004 % 群 36 例、ラタノプロスト群 34 例)

⁸⁾ 投与群、観察日及びその交互作用を固定効果とした反復測定分散分析

全例が安全性の解析対象であり、治療期のデータがない本剤 0.004 %群 1 例を除く 105 例が有効性（ITT）解析対象（主要解析集団）であった。

主要評価項目である ITT におけるベースラインからの眼圧下降値は、本剤群（0.0015 %及び 0.004 %）及びラタノプロスト群で、12 ヶ月にわたるすべての測定時点において有意な眼圧下降（平均眼圧下降値は、本剤 0.0015 %群で-6.9～8.0 mmHg、本剤 0.004 %群で-6.3～7.7 mmHg 及びラタノプロスト群で-6.6～7.6 mmHg）が認められた。

有害事象は、本剤 0.0015 %群 61.1 %（22/36 例）、本剤 0.004 %群 58.3 %（21/36 例）及びラタノプロスト群 64.7 %（22/34 例）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 8 例（本剤 0.0015 %群 3 例〔腹痛、嘔吐・眩暈、子宮の障害〕、本剤 0.004 %群 2 例〔外科及び内科処置、血尿〕及びラタノプロスト群 3 例〔ヘルニア、冠動脈疾患・心筋梗塞、出血性消化性潰瘍・出血性胃潰瘍各 1 例〕）に認められたが、因果関係は否定されている。また、有害事象により本剤 0.004 %群 2 例（眼の異物感及び眼のそう痒感: 1 例、眼の充血: 1 例）で試験中止となったが、いずれも無治療にて消失した。

因果関係が否定できない有害事象は、本剤 0.0015 %群 22.2 %（8/36 例）、本剤 0.004 %群 30.6 %（11/36 例）、及びラタノプロスト群 20.6 %（7/34 例）に認められ、主な事象は眼の充血（本剤 0.0015 %群 3 例、本剤 0.004 %群 5 例及びラタノプロスト群 3 例）、眼のそう痒感（本剤 0.0015 %群 3 例、本剤 0.004 %群 3 例）等であった。

また、虹彩色調変化（写真判定によるベースラインからの変化）は 3 例（本剤 0.0015 %群、本剤 0.004 %群及びラタノプロスト群各 1 例）に認められたが、2 例（本剤 0.0015 %群 1 例及び本剤 0.004 %群 1 例）では因果関係が否定されていない。また、眼周囲の多毛化（写真判定によるベースラインからの変化）は、本剤 0.0015 %群 18 例、本剤 0.004 %群 16 例及びラタノプロスト群 14 例に認められたが、有害事象として取り上げられたものはラタノプロスト群 1 例であり、因果関係は否定されていない。

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査値、視力、細隙灯顕微鏡所見、眼底所見、C/D 比、視野、角膜内皮細胞密度、角膜厚、隅角所見について、因果関係が否定できない臨床的に意義のある変化は認められず、脈拍及び血圧においても特に安全性上問題はないと考えられている。

以上から申請者は、本剤（0.0015 %及び 0.004 %）は、1 日 1 回点眼により 12 ヶ月を通してすべての時点で有意かつ良好なベースラインからの眼圧下降を示し、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症に対する有効性及び安全性が確認されたと考えることを説明した。

7) 外国人患者を対象とした第Ⅲ相実薬（BAC 含有製剤）対照生物学的同等性試験（5.3.5.1.11: C027<20 年 月～20 年 月>）

米国在住原発開放隅角緑内障（嚢性緑内障、色素緑内障を含む）又は高眼圧症患者（目標症例数 600 例（1 群 300 例））を対象に、眼圧下降効果を指標として、BAC 非含有製剤（新製剤）の BAC 含有製剤（旧製剤）に対する生物学的同等性を評価するため、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、新製剤と旧製剤を 1 回 1 滴、1 日 1 回、午後 8 時、両眼に 3 ヶ月間点眼投与すると設定された。

総投与症例数 690 例（新製剤群 344 例、旧製剤群 346 例）全例が安全性解析対象であり、治療期データがない 11 例を除く 679 例（新製剤群 338 例、旧製剤群 341 例）が有効性（ITT）解析対象で、さらに眼圧基準不適合 4 例、併用禁止/制限薬不適合 12 例、休薬期間不足 1 例及び適格性検査違反 1 例の計 18 例を除く 661 例（新製剤群 322 例、旧製剤群 339 例）が有効性（PP）解析対象（主要解析集団）であった。試験中止例は 24 例（有害事象発現 12 例、眼圧コントロール不良 4 例等）であった。

主要評価項目である各測定時点における新製剤群と旧製剤群の眼圧値の差の 95 %信頼区間の上限/下限値における最大値は 0.8 mmHg であり、両群の眼圧値の差の 95 %信頼区間は、3 ヶ月間の全ての測定時点で同等性の基準とした ± 1.5 mmHg の範囲内であり、新製剤と旧製剤の同等性が検証された。ベースラインからの眼圧下降値は、新製剤群で-7.4~8.5 mmHg、旧製剤群で-7.4~8.4 mmHg であり、両群ともに 3 ヶ月間の全ての測定時点においてベースラインからの有意な眼圧下降を示した。

有害事象は新製剤群 40.7 % (140/344 例)、旧製剤群 35.5 % (123/346 例) に認められ、死亡例は新製剤群 2 例（がん、肺がん・ショック各 1 例）に認められたが、因果関係は否定されている。また、その他の重篤な有害事象は新製剤群 8 例（骨障害 2 例、腎結石、脱水、胆石症、心不全、上室性頻脈、外科及び内科処置各 1 例）、旧製剤群 3 例（肺炎・脱水、消化器がん、感染各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。有害事象による中止例は新製剤群 7 例、旧製剤群 5 例に認められ、因果関係が否定できない事象は、新製剤群 5 例（アレルギー反応、結膜炎/ぶどう膜炎、虹彩炎/結膜濾胞、眼痛及び動悸各 1 例）、旧製剤群 4 例（眼の充血/眼痛 2 例（1 例は羞明を伴う）、虹彩炎及び皮膚炎各 1 例）であったが、いずれも消失している。

因果関係が否定できない有害事象は、新製剤群 22.1 % (76/344 例)、旧製剤群 18.2 % (63/346 例) に認められ、主な事象は、眼の充血（新製剤群 21 例、旧製剤群 31 例）、眼のそう痒感（新製剤群 18 例、旧製剤群 11 例）、眼の不快感（新製剤群 13 例、旧製剤群 5 例）、眼の異物感（新製剤群 9 例、旧製剤群 4 例）等であった。

また、角膜所見に悪化が認められた患者は、新製剤群 9 例、旧製剤群 9 例であったが、このうち因果関係が否定できない有害事象として取り上げられたのは、新製剤群 5 例、旧製剤群 4 例であった。フレア所見に悪化が認められた患者の割合は、新製剤群 1 例、旧製剤群 3 例であった。前房細胞所見に悪化が認められた患者の割合は、新製剤群 2 例、旧製剤群 2 例であった。虹彩/前房所見に悪化が認められた患者は、新製剤群 1 例のみであった。水晶体所見、眼底（網膜/黄斑/脈絡膜、視神経、硝子体）所見、C/D 比、視力及び視野については、因果関係が否定できない悪化は両群ともに認められなかった。

以上から申請者は、新製剤（1 回 1 滴、1 日 1 回点眼）の旧製剤（1 回 1 滴、1 日 1 回点眼）に対する同等性が示され、安全性についても同様であると考えられることを説明した。

その他海外では、イソプロピルウノプロストン 0.12 %点眼液を対象とした臨床試験も実施されており、本剤（0.0015 %及び 0.004 %）での眼圧下降効果は、イソプロピルウノプロストンよりも有意に優れていることなどが確認されている（5.3.5.1.8: C024 試験）

<審査の概略>

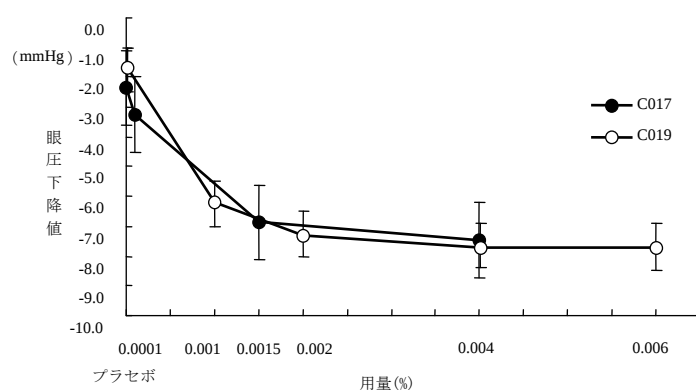
(1) 民族差について

機構は、日本人患者の初期眼圧が外国人よりも低いことから、初期眼圧が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について、申請者に考察を求めた。

申請者は、正常眼圧緑内障のように初期眼圧が低い患者では、薬剤投与時の眼圧下降効果が初期眼圧の高い患者と比べて小さいことが知られており、本剤の臨床試験においても、日本人及び外国人ともに、眼圧下降値はベースライン眼圧が低くなるにつれ眼圧下降値は小さくなっていること、しかしながら、ベースライン眼圧 21 mmHg 未満の患者を含む日本人 4 試験 (C010、C016、C017、C025) とベースライン眼圧 21 mmHg 以上の患者を対象とした外国人 3 試験 (C021、C022、C023) について、本剤 (0.0015 % 及び 0.004 %) 及び対照薬のラタノプロストにおけるベースライン眼圧値と眼圧下降値の散布図を検討した結果、日本人の分布のうち、眼圧 21 mmHg 以上の分布を外国人の分布に重ねると、対照薬のラタノプロスト群を含め、日本人のいずれの投与群も外国人の分布に含まれていることから、眼圧 21 mmHg 以上の有効性は日本人と外国人で同様であること、日本人と外国人の分布の形状 (傾き) は類似しており、日本人の低眼圧層 (眼圧 21 mmHg 未満) の分布は、外国人の分布のほぼ延長線上にあり、また、外国人の 21 mmHg 未満の分布も、日本人と同様の分布をとっていることから、日本人患者の初期眼圧は外国人患者よりも低いが、本剤 (0.0015 % 及び 0.004 %) の有効性は日本人と外国人で同等であると考えられることを説明した。

機構は、本剤の用量反応性に関して、外国人と日本人を比較し、有効性及び安全性データを外挿することの妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者とした用量反応試験 (5.3.5.1.1: C017) をブリッジング試験として実施し、海外の用量反応試験 (5.3.5.1.3: C019) (ブリッジング対象



10 時における測定結果を全観察日でプールしたデータ (ITT)
他の測定時点 (12 時、16 時) でもほぼ同様

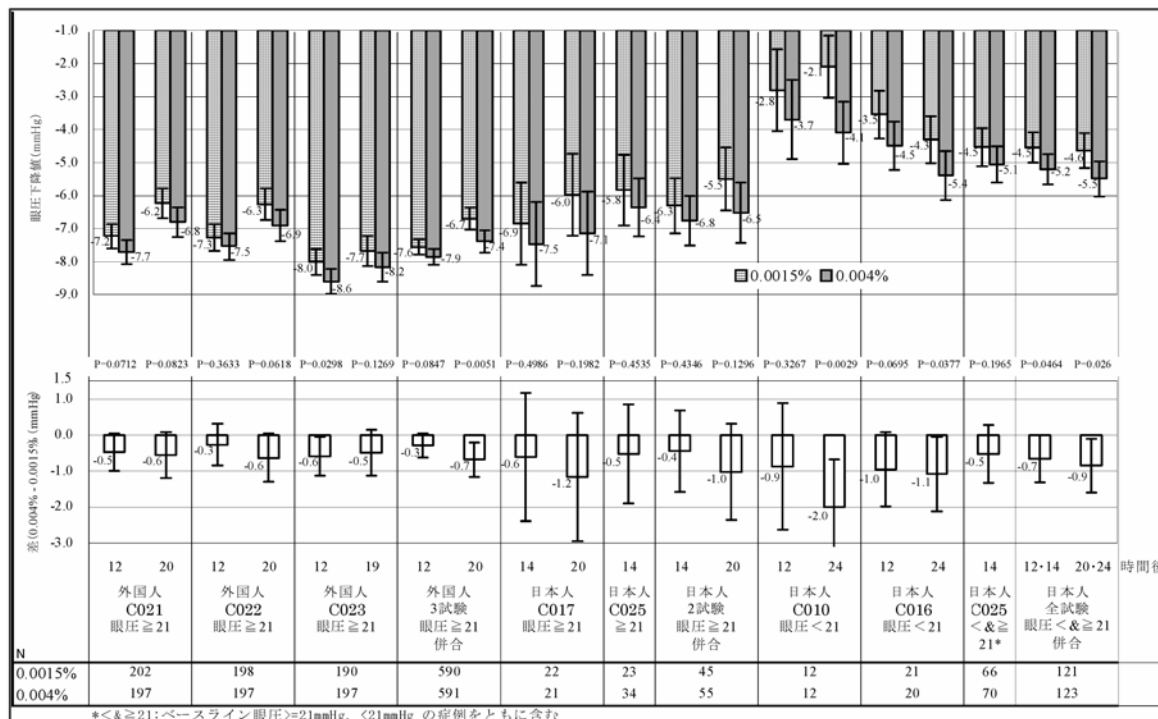
試験) の結果と比較すると、左図のとおりであり、本剤の用量反応関係は、外国人患者と日本人患者で類似しており、いずれの測定時点 (10 時、12 時、16 時) でも同様であったこと、また、日本人と外国人の安全性プロファイルにも大きな差異はなく、日本人で特有の安全性上の問題は認められていないことを述べ、ブリッジングに基づき外国試験成績を外挿することは妥当と判断したことを説明した。

機構は、本申請に関し、ブリッジング戦略に基づき海外臨床試験成績を評価資料として外挿することは可能であると判断した。

(2) 用量について

機構は、臨床試験では本剤 0.0015 %での有効性も認められていると考えられるが、本剤 0.004 %のみを承認申請することの妥当性について、申請者に見解を求めた。

申請者は、国内外臨床試験〔日本人 4 試験（C010、C016、C017、C025）及び外国人 3 試験（C021、C022、C023）〕での本剤 0.0015 %と本剤 0.004 %投与時の眼圧下降値及びその群間差は、下図のとおりであり⁹⁾、本剤 0.004 %群での眼圧下降値はいずれの試験でも本剤 0.0015 %群よりも優れる傾向が認められ、特にトラフ値に近いと考えられる時点（20 時間後又は 24 時間後）では、本剤 0.004 %群で眼圧下降効果が高く、外国人での 3 試験を併合した結果及び日



本人での 4 試験を併合した結果では、本剤 0.004 %での眼圧下降効果は有意に優れていたこと、クリニカルサクセスレート¹⁰⁾においても、本剤 0.004 %での効果が高かったこと（日本人での 4 試験を併合した場合、本剤 0.0015 %: 37.7 %、本剤 0.004 %: 46.1 %）を説明した。

その上で申請者は、眼圧と緑内障の視野欠損の進行に関して、EMGT (Early Manifest Glaucoma Trial: Leske MC et al, *Arch Ophthalmol*, 121: 48-56, 2003) では、眼圧測定 of 最小単位である 1 mmHg の上昇（下降）が、視野進行リスクの約 10 %の上昇（下降）に関連したと報告されており、眼圧下降効果の群間差がわずかであっても、緑内障の視野障害進行に影響があると考えられ、日本人及び外国人臨床試験で認められた本剤 0.004 %と本剤 0.0015 %の眼圧下降効果の群間差は、非可逆的疾患で失明に至る危険性のある緑内障の視野進行のリスクを軽減する観点から意味があると考えており、本剤 0.004 %のみを承認申請したことを説明した。

また申請者は、安全性については、日本人患者を対象とした臨床試験で、因果関係が否定できない重篤な有害事象は両用量製剤で認められず、因果関係が否定できない重度の有害事象、

⁹⁾ なお、投与期間は日本人で 1-2 週間（C025 のみ 6 ヶ月）、外国人で 6-12 ヶ月と異なっている。

¹⁰⁾ 下記の基準を満たす症例の割合

初期眼圧が 21 mmHg 以上の場合には、投与後の眼圧値が 17 mmHg 以下又は眼圧下降率が 30 %以上

初期眼圧が 21 mmHg 未満の場合には、眼圧下降率 30 %以上

又は全身性の有害事象についても、本剤 0.004 %と本剤 0.0015 %では同等であったこと、プロスタグランジン点眼剤に特徴的な眼に関する主な有害事象の発現率は下表のとおりであり、眼の充血及び眼瞼色素沈着等の本剤 0.004 %群における発現率は、本剤 0.0015 %群及びラタノプロスト群よりも高かったが、ほとんどが軽度であり随伴症状等も認められず、これらの有害事象による中止例は本剤 0.004 %群 3 例、本剤 0.0015 %群 2 例と少数例であり、認められた差が緑内障治療のためのコンプライアンスを大きく損なうとは考えられず、類薬のラタノプロストでの経験も踏まえるとこれらの事象が臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考えていることを説明した。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の併合成績

	日本人								外国人							
	本剤 0.0001% (N=21)		本剤 0.0015% (N=124)		本剤 0.004% (N=127)		ラタノプロスト 0.005% (N=100)		本剤 0.0015% (N=597)		本剤 0.002% (N=78)		本剤 0.004% (N=646)		ラタノプロスト 0.005% (N=196)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
眼の充血	0	0	19	15.3	28	22	6	6	187	31.3	8	10.3	257	39.8	54	27.6
毛髪障害(眼周囲の多毛化)	0	0	6	4.8	5	3.9	5	5 ¹⁾	1	0.2	0	0	5	0.8	0	0
眼瞼色調変化	0	0	4	3.2	9	7.1	3	3	1	0.3	0	0	4	0.6	0	0
虹彩色調変化	0	0	2	1.6	4	3.1	1	1	20	3.4	0	0	15	2.3	10	5.1

¹⁾ C026 試験でラタノプロスト群で認められた毛髪障害(眼周囲の多毛化)の 1 例については、発現部位が眼瞼周辺部であることから、眼局所以外の有害事象として取り扱われている。

機構は、有効性の観点からは本剤 0.004 %の効果が本剤 0.0015 %よりも高いと考えられること、安全性の観点からは本剤 0.004 %においても重大な有害事象は認められず、眼局所での有害事象についてもラタノプロストで既に知られている事象であり、その程度も軽度であることから、ベネフィット／リスクの観点からは本剤 0.004 %を選択することに問題はないと考えるが、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が必要と考える。

(3) 他の緑内障治療薬との併用について

機構は、本剤と他の緑内障治療薬を併用した際の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤と併用して投与される可能性が高い眼圧下降薬は、眼圧下降機序の異なる β 遮断剤(チモロール等)又は炭酸脱水酵素阻害剤(ブリンゾラミド等)であると考えられること、海外で実施された臨床試験(C020、C029、C030)の結果から、配合剤(本薬/チモロール)群及び本剤とチモロールの併用療法群で認められた有害事象は、本剤又はチモロール点眼剤でこれまでに報告されているものと同様であり、新たな傾向は認められなかったこと、本剤の市販後の研究(Ricard R et al, *Clinical Therapeutics*, 28: 552-559, 2006、Wendy F et al, *Current medical research and opinion*, 22: 1643-1649, 2006、J.M. Martinez-de-la-Case et al, *Current medical research and opinion*, 20: 1333-1339, 2004)で本剤とチモロールの併用、本剤とブリンゾラミドの併用療法で認められた有害事象は、各々の単剤で認められる事象と同様であり、併用により安全性上のリスクは増加しないと考えられていることを説明し、本剤と β 遮断剤、炭酸脱水酵素阻害剤との併用で新たな有害事象が発現する可能性は低いと考えられることを説明した。また申請者は、緑内障治療薬(点眼剤)の多くは、微生物汚染の防止を目的として BAC が配合されており、BAC の角膜や結膜への影響が懸念され、併用する点眼薬剤数が増加することで BAC の暴露量も増加し、角膜や結膜へのリスクが高くなる可能性があるが、本薬については BAC 非含

有製剤が開発されており、併用時にも BAC によるリスクの増大を防ぐことが可能と考えられることなどを併せて説明した。

機構は、緑内障及び高眼圧症の治療において、1 剤では効果不十分な場合に、作用機序の異なる薬剤の併用の必要性については理解し、本剤については BAC 非含有製剤として供給されるため、治療の選択肢は広がるものと考えるが、本剤と他の薬剤を併用投与した際の安全性については、製造販売後調査でさらに検討が必要と考える。

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（C017、C025、C07、C008、C009、C010、C011、C013、C015、C016、C018、C019、C020、C021、C022、C023 及び C026）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、副作用情報等が速やかに実施医療機関の長に提供されていない事例、また海外で実施された試験において、併用薬及び被験者選択に関する治験実施計画書からの逸脱事例、併用薬の服薬に関する記録が保存されていない症例が認められたが、特に重大な問題は認められず、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。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の緑内障・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。なお、安全性については、製造販売後の調査の中でさらに検討する必要がある、特に眼の充血、虹彩や眼瞼への色素沈着による色調変化、眼周囲の多毛化等の眼局所の有害事象については、詳細に検討が必要と考える。

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

審査報告 (2)

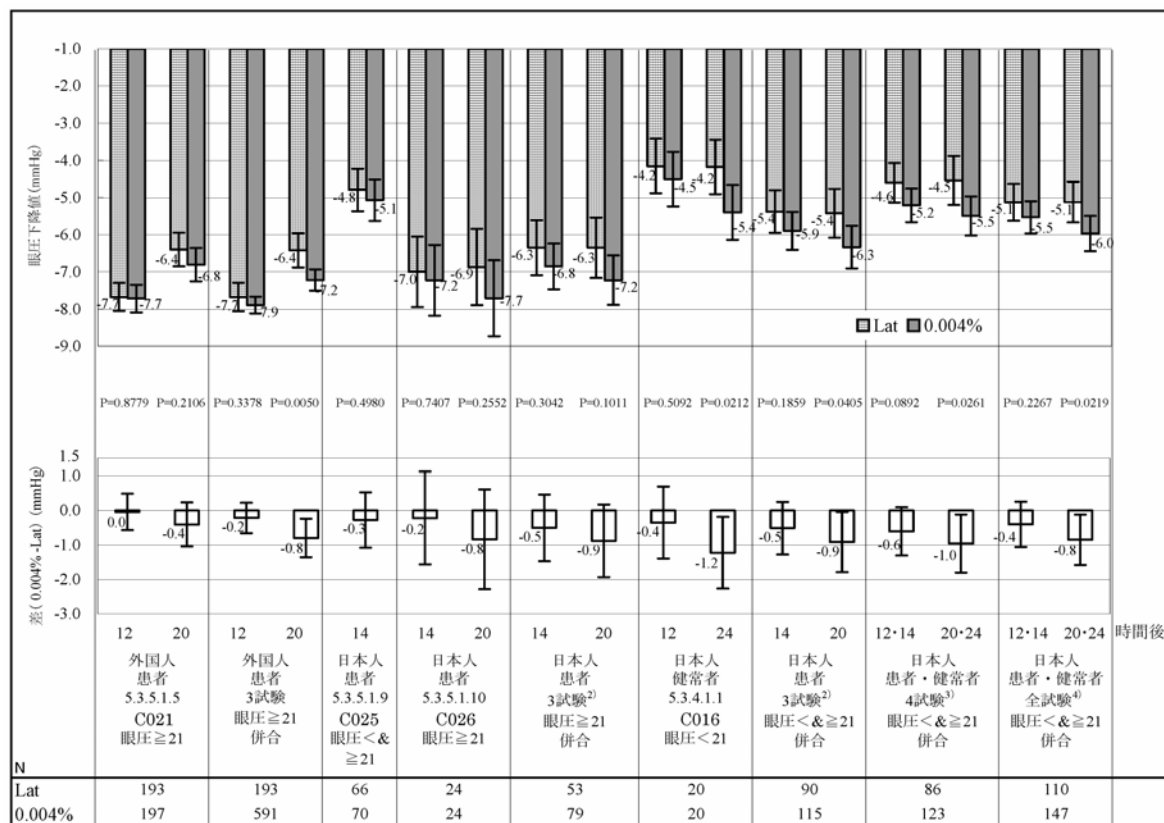
平成 19 年 5 月 14 日作成

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) 本剤 0.004 % を臨床現場に提供する妥当性について

機構は、ベネフィット／リスクの観点から臨床試験で用いられた本剤 0.004 % と本剤 0.0015 % 及び類薬であるラタノプロストの成績を比較し、本剤 0.004 % の臨床的有用性及び臨床現場に提供する妥当性について申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、有効性について、日本人第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（C017、C025 及び C026）及び外国人第Ⅲ相試験（C021、C022 及び C023）での眼圧下降値は下図のとおりであり、トラフ値と考えられる点眼 20 及び 24 時間後での値では、本剤 0.004 % 群でラタノプロスト群よりも有意な眼圧下降効果が認められたのに対し、本剤 0.0015 % 群とラタノプロスト群との比較では差異は認められなかったことから、本剤 0.004 % の方が持続的な効果を示すと考えられること、クリニカルサクセスレート¹¹⁾ について、外国人第Ⅲ相試験（C021、C022 及び C023 の結果を併



* < 21: ベースライン眼圧 ≥ 21mmHg、< 21mmHg の症例をともに含む

1) 5.3.5.1.1 : C017 及び 5.3.5.1.9 : C025

2) 5.3.5.1.1 : C017、5.3.5.1.9 : C025 及び 5.3.5.1.10 : C026

3) 5.3.3.1.4 : C010、5.3.4.1.1 : C016、5.3.5.1.1 : C017 及び 5.3.5.1.9 : C025

図 点眼 12・14 時間後と 20・24 時間後における本剤 0.004 % とラタノプロストの眼圧下降値（眼圧下降値及び群間差）

¹¹⁾ 眼圧 21mmHg 以上の症例：眼圧値 17mmHg 以下又は眼圧下降率 30%以上、
眼圧 21mmHg 未満の症例：眼圧下降率 30%以上

合した解析)における本剤 0.004 %群での値は、本剤 0.0015 %群及びラタノプロスト群よりも有意に高く(本剤 0.004 %: 56.3 %, 本剤 0.0015 %: 49.8 %, ラタノプロスト: 49.6 %, 本剤 0.004 % vs 本剤 0.0015 %: $p=0.0025$ 、本剤 0.004 % vs ラタノプロスト: $p=0.0030$ 、GEE解析)、日本人第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の併合解析でも同様の傾向が認められたことから臨床的に意義のある眼圧下降効果が得られる患者の割合は本剤 0.004 %でより多いと考えられることを述べ、本剤 0.004 %の有効性は、本剤 0.0015 %及びラタノプロストよりも優れていると考えることを説明した。

次に申請者は、安全性について Kaplan-Meier 法による解析の結果等を整理し、本剤 0.004 %群では、本剤 0.0015 %群及びラタノプロスト群と比較して、眼の充血(有害事象発現日、充血スコア悪化日)、眼瞼色素沈着(所見悪化日)及び眼周囲の多毛化(所見悪化日)の発現率が有意に高いと考えられたが、本剤 0.0015 %群でも眼の充血(有害事象発現日、充血スコア悪化日)、眼周囲の多毛化(所見悪化日)についてはラタノプロスト群よりも有意に発現率が高かったこと、本剤群(0.004 %及び 0.0015 %)とラタノプロスト群との間で虹彩色素沈着の発現率に差はなかったことを述べた。その上で申請者は、全ての群でこれら眼局所における有害事象は多くが軽度であり、発現時期についても大きな差異はなかったこと、眼の充血については炎症を伴う事象ではなく、その他の眼局所における有害事象については、美容上の問題と捉えられるが、これらの事象により中止した症例は非常に少なかったことなどから、臨床的に大きな問題となる事象ではないと考えられることなどを述べ、本剤(0.004 %及び 0.0015 %)及びラタノプロストの安全性プロファイルに関して大きな差異はないと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、有効性については本剤 0.004 % > 本剤 0.0015 % = ラタノプロストという関係になっており、緑内障治療においては、眼圧の日内変動を小さくすることが重要であるとの報告(Asrani S et al, *J Glaucoma*, 9: 134-142, 2000)、本剤 0.004 %群の眼圧下降効果はラタノプロストよりも有意に高いとの報告(Garcia-Feijoo J et al, *Curr Med Res Opin*, 22: 1689-1697, 2006)及び1日の異なる時間帯に複数回眼圧を測定したとき、本剤 0.004 %投与時の眼圧はラタノプロスト群よりも約 1 mmHg 低く、本剤 0.004 %のクリニカルサクセスレートはラタノプロストと比較して約 17 %高いとの報告(Denis Ph et al, *Curr Med Res Opin*, 23: 601-608, 2007)があることなどを述べ、本剤 0.004 %と本剤 0.0015 %及びラタノプロストとの間に認められた差は、非可逆的疾患で失明に至る危険性のある緑内障の治療において、臨床的に意義があると考えられることを説明した。

また、申請者は安全性については、本剤 0.004 % < 本剤 0.0015 % < ラタノプロストという関係になっているが、国内外の臨床試験で本剤 0.004 %及び 0.0015 %に関連した重篤な有害事象は認められておらず、事象の程度はいずれも軽度であること、発現時期や回復時期等の有害事象のプロファイルに大きな差は認められなかったことを述べた。その上で申請者は、日本人患者にラタノプロストを投与した場合、虹彩色素沈着の発現率は1年間で約 50 %であったとの報告(Latanoprost-Induced Iris Pigmentation Study Group, *Jpn J Ophthalmol*, 50: 96-99, 2006)、3年間のラタノプロスト投与により、虹彩色素沈着(約 50 %)、睫毛の成長(32.9 %)、多毛症(27.2 %)及び眼瞼色素沈着(24.1 %)が認められたとの報告(北澤克明ら, *臨床眼科*, 60: 2047-2054, 2006)等があり、本剤の眼局所における有害事象は既存のラタノプロストにおいて

も多く認められているものであること、虹彩色素沈着については、色素沈着組織やその周辺組織での悪性の増殖を伴うものや続発緑内障の誘発などの二次的障害を惹起したものは認められず、また、虹彩が茶色の日本人では肉眼的に判別可能なものはごくわずかであったことが報告されていることから、プロスタグランジン系点眼剤のベネフィットを考えると、これらの有害事象については許容できると考えられることを説明した。

これらから、結論として申請者は、本剤 0.004 %については有効性の面で本剤 0.0015 %及びラタノプロストを上回ることが期待できるが、一方、本剤 0.0015 %は有効性及び安全性ともにラタノプロストに対しベネフィットを期待することができず、リスク／ベネフィットの観点からは、本剤 0.004 %を医療現場に提供することが適切であると考えられることを説明した。

機構は、本剤 0.004 %が、本剤 0.0015 %及びラタノプロストと比較して、プロスタグランジン系点眼剤特有の有害事象が多く認められているものの、その程度は軽度であり、発現した事象等についてもラタノプロストで認められているものと同様であることから、夜に点眼するなどの投与のタイミングを工夫し、点眼後の洗顔等を徹底することで臨床的に問題となる可能性は低いと考えられること、本剤 0.004 %の眼圧下降効果は、持続性、クリニカルサクセスレートの面で、本剤 0.0015 %及びラタノプロストよりも優れている可能性があると考えられることから、今回申請された本剤 0.004 %を承認することについて問題はないと判断した。なお、臨床試験で用いられた本剤 0.0015 %の必要性については、製造販売後調査での検討結果を踏まえてさらに検討する必要があると考える。

（２）製造販売後調査について

機構は、製造販売後に 3000 例を対象に観察期間を 1～2 年とした使用成績調査を実施し、本剤の安全性、特に眼の充血、虹彩色素沈着、眼瞼色素沈着、眼周囲の多毛化等の眼局所における有害事象について詳細に検討するとともに、突然死、妊婦への投与時の安全性、併用薬剤との相互作用等についても検討するよう、申請者に求めた。

申請者は了承し、上記内容について、検討できるよう調査項目、調査票等を作成すること、投与中止又は終了後の回復性を確認するため最長 6 ヶ月のフォローアップを行うことを説明した。

機構は、使用成績調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に提供する必要があると考える。

（３）その他の事項

機構は、本剤を 4℃で長期間保存した後、室温で 6 週間保存した安定性試験の成績を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、アルミ袋なしのロットを 4℃/35 %RH で 87 週間保存し、引き続き 25℃/40 %RH で 6 週間保存したとき、試験結果は全て規格値内であり、米国薬局方微粒子試験にも適合していたことから、本剤は 4℃で 87 週間保存後、25℃で 6 週間保存した場合にも安定であり、品質上特に問題はないと考えることを説明した。

機構は、本剤は 2～8℃で保存、流通させる予定であると申請者が述べていること、本試験成

績の結果から、特に大きな問題はなかったことを踏まえ、本剤の有効期間を 1～25℃の保存で 78 週間と設定することに特に問題はないと考える。

その他、申請者から本剤の販売名について、BAC 含有製剤が「トラバタン点眼液 0.004 %」の販売名で国際的に用いられていることから、BAC 非含有製剤の販売名を「トラバタンズ点眼液 0.004 %」に変更する旨が述べられ、機構は了承した。

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し、本剤の再審査期間は 8 年、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	緑内障、高眼圧症
[用法・用量]	1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。