

タプロス点眼液 0.0015%
CTD 第 2 部（資料概要）

2.5 臨床に関する概括評価

参天製薬株式会社

タプロス点眼液 0.0015%

モジュール 2.5 臨床に関する概括評価

参天製薬株式会社

目 次

2. 5. 臨床に関する概括評価	
2. 5. 1. 製品開発の根拠	5
2. 5. 2. 生物薬剤学に関する概括評価	12
2. 5. 3. 臨床薬理に関する概括評価	12
2. 5. 4. 有効性の概括評価	13
2. 5. 5. 安全性の概括評価	22
2. 5. 6. ベネフィットとリスクに関する結論	28
2. 5. 7. 参考文献	31

表 2.5-1 臨床に関する概括評価で用いた略語及び用語の定義

略語又は用語	略さない表現又は定義
AAO	American Academy of Ophthalmology
AST	Aspartate transaminase (アスパラギン酸トランスアミナーゼ)
CNTGS	Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米 EU 医薬品規制調和国際会議)
K	Kalium (カリウム)
LDV	Laser Doppler Velocimetry (レーザードップラー血流速度計)
NTG	Normal-Tension Glaucoma (正常眼圧緑内障)
OAG	Open-Angle Glaucoma (開放隅角緑内障)
OH	Ocular Hypertension (高眼圧症)
Outflow Pressure 変化率 (OP 変化率)	OP 変化率 (%) = (点眼後眼圧 - 点眼前眼圧) / (点眼前眼圧 - 上強膜静脈圧) × 100 (ただし上強膜静脈圧は 10 mmHg)
POAG	Primary Open-Angle Glaucoma (原発開放隅角緑内障。特に明記のない場合は、 原発開放隅角緑内障(狭義)を指す)
PG	Prostaglandin (プロスタグランジン)
SLDF	Scanning Laser Doppler Flowmeter (スキャンニングレーザードップラー 血流計)
SOAG	Secondary Open-Angle Glaucoma (続発開放隅角緑内障)
UD	Unit Dose (ユニットドーズ)

表 2. 5-2 治験実施計画書番号対応表

正式な治験実施計画書番号	本項で用いた治験実施計画書番号
WW-74450-EU	74450-EU
WW-74451-EU	74451-EU
WW-74452-EU	74452-EU
WW-74453-EU	74453-EU
WW-15-001-US	15-001-US
WW-15-002-US	15-002-US
15-003	15-003-US
15-005	15-005-US
74457	74457-EU
74458	74458-EU
74460	74460-EU
77550	77550-EU
77551	77551-EU

2.5.1. 製品開発の根拠

2.5.1.1. 申請医薬品の薬理学的分類

タフルプロストは、プロスタグランジン(PG) $F_{2\alpha}$ の15位にフッ素原子を2つ導入した、新規な化学構造を有するPG $F_{2\alpha}$ 誘導体である。点眼後は主にカルボキシエステラーゼにより加水分解され、活性本体であるタフルプロストカルボン酸体へ変換されることにより、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出(下図③)を促進し、眼圧下降効果を示す薬剤である。

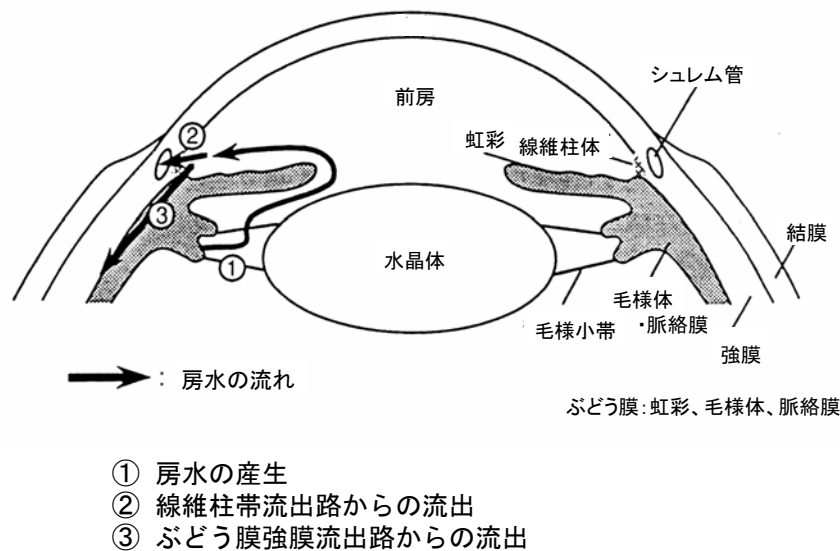


図 2.5.1-1 房水動態

2.5.1.2. 緑内障の疫学及び治療法

緑内障は、視神経乳頭、視野の特徴的変化の少なくとも1つを有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害の改善あるいは進行を阻止し得る眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患と定義される¹⁾。緑内障は隅角所見、眼圧上昇を来し得る疾患(状況)の有無及び付随する要因により、原発緑内障、続発緑内障、発達緑内障の3病型に分類される。さらに、原発緑内障は、隅角の閉塞の有無により、原発開放隅角緑内障(広義)と原発閉塞隅角緑内障に分類される。原発開放隅角緑内障(広義)のうち、眼圧が統計学的な正常範囲(10~21 mmHg)を超えるサブタイプは原発開放隅角緑内障、眼圧が常に統計学的正常範囲に留まるサブタイプは正常眼圧緑内障と定義される。なお、原発開放隅角緑内障(広義)は、視神経の眼圧に対する脆弱性には個体差があり特定の眼圧値により原発開放隅角緑内障と正常眼圧緑内障を分離できないが、臨床の場合は、便宜的に原発開放隅角緑内障と正

常眼圧緑内障に区分される。一方、高眼圧症は、眼圧は高いが視神経症ならびに視野異常を欠く病型であり、原発開放隅角緑内障の前段階又は視神経の眼圧抵抗性の強いものであると考えられている。

日本緑内障学会により 2000 年から 2001 年に実施された疫学調査(日本緑内障学会多治見緑内障疫学調査：多治見スタディ)^{2, 3)}では、40 歳以上の緑内障の有病率は 5.0%であり、うち原発開放隅角緑内障(広義)は 3.9%であった。また、原発開放隅角緑内障(広義)の約 9 割に相当する 3.6%は、正常眼圧緑内障であった。多治見スタディの結果に基づくと、2002 年の日本の 40 歳以上人口が約 6600 万人であることから推定して、緑内障患者数は約 330 万人と考えられる。また、高眼圧症の患者数は有病率が 0.8%であったことから約 50 万人と推定される。緑内障患者と合わせると、眼圧下降薬等による治療の必要な患者数は約 380 万人と推定される。近年、日本における眼疾患による視覚障害(失明など)の原因として緑内障は第 1 位を占めており^{4, 5)}、今後ますます早期発見及び早期治療が課題となっている。

緑内障に対する治療は、いずれの病型においても眼圧下降が中心となっており、薬物治療や手術療法、両者の組み合わせによる治療が行われている。治療としてはまず薬物治療が試みられ、それでも十分な眼圧下降が得られない場合には手術療法が適用される。正常眼圧緑内障の治療も同様の方針に基づいて実施されており、正常眼圧でもさらに眼圧を下降させることによって視野障害の進行が抑制されることが前向き無作為化臨床試験(Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study; CNTGS)により確認されている^{6, 7)}。治療開始時の一般的な目標眼圧として、American Academy of Ophthalmology (AAO)による原発開放隅角緑内障(広義)の治療指針では、無治療眼圧より 20%以上の眼圧下降が推奨されている⁸⁾。

緑内障に対する治療は、上述のとおり眼圧下降がエビデンスを確立した唯一の治療法であるが、特に正常眼圧緑内障においては、眼圧下降のみでは十分に視野障害進行の抑制が得られない場合があり、眼圧以外の障害因子の関与が考えられている(眼圧の関与がないことを意味するものではない)。眼圧以外の障害因子では、視神経乳頭及びその近傍組織の血流循環障害が示唆されており⁹⁾、眼血流動態改善が緑内障の付加的治療として注目されている。

2.5.1.3. 本剤開発の意義

眼圧下降薬の第 1 選択薬としては、房水産生の抑制を主な作用機序とする β 遮断薬又は

ぶどう膜強膜流出を改善するプロスタグランジン関連薬がある^{1, 10)}。β遮断薬としてはマレイン酸チモロール()など)、プロスタグランジン関連薬はラタノプロスト()が一般的に使用されるが、どちらを選択するかは、各々の眼圧下降効果とともに副作用もよく理解した上で、それぞれの患者に応じて判断すべきとされている。

眼圧下降薬の第1選択薬の1つであるマレイン酸チモロールなどのβ遮断薬は、心、肺疾患を有する患者には禁忌又は慎重投与となっており、喘息、徐脈、めまい、抑うつ等の全身性副作用が発現するという問題点がある^{1, 11, 12)}。また、Shortterm Escape や Longterm Drift と呼ばれる、それぞれ、点眼後数日又は点眼後数ヵ月～数年で生じる作用減弱が報告されている¹³⁾。一方、プロスタグランジン関連薬のラタノプロストは、1日1回でマレイン酸チモロールより強力な眼圧下降作用を示すが、ノンレスポnderと呼ばれる無効例が存在することも報告されている¹⁴⁾。また、安全性面においても、結膜充血や角膜上皮障害に加え、虹彩色素沈着、眼瞼色素沈着、睫毛の異常(睫毛が濃くなる、太くなる、長くなる)等の副作用が報告されている^{1, 15-20)}。特に虹彩色素沈着は、色素沈着自体以外の眼組織への悪影響はないとされるものの不可逆的であることが知られている²¹⁾。

緑内障の眼圧下降治療においては、目標眼圧以下への眼圧下降の達成が重要であるが、目標眼圧は前述のとおり AAO⁸⁾では無治療眼圧より20%以上の眼圧下降が推奨されており、また、CNTGS^{6, 7)}では治療群の眼圧下降基準について眼圧下降率30%以上を規定して試験実施された。しかしながら、マレイン酸チモロールやラタノプロストのような第1選択薬でも単剤で20～30%の眼圧下降率が達成されない場合があり、その場合は他の眼圧下降薬に切替えるか、複数の眼圧下降薬が併用される¹⁾。

以上のように、様々な作用機序の眼圧下降薬が使用可能となった現在でも、個々の患者の病態、合併症、及び、目標眼圧と副作用などを考慮して眼圧下降薬を選択することが必要であり、新たな眼圧下降薬を開発し、その選択肢を増やすことは日常臨床において有益であると考えられる。また、日本人で有病率の高い正常眼圧緑内障に対して有効性のエビデンスを有する新たな眼圧下降薬を開発することは意義が大きいと考え、タフルプロスト点眼液の開発に着手した。

2.5.1.4. 臨床開発計画

タフルプロスト点眼液の臨床開発においては、当初、日米欧3極の、世界同時開発を念頭に臨床開発計画を立案した。また、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的

要因について(ICH-E5)」(1998年)に基づいたブリッジング開発を考慮し、第Ⅰ相は日本人と非日本人を対象とした第Ⅰ相試験(74451-EU、74453-EU)[5.3.3.1-001、5.3.3.1-002]を英国において実施した。

第Ⅱ相は、米国において非日本人を対象とした前期第Ⅱ相試験(15-001-US)[5.3.5.1-004]より開始し、その実施中の20██年██月に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(当時)と初回治験相談を実施した。治験相談において、第Ⅰ相試験成績を踏まえ、ブリッジング開発におけるデータパッケージについての助言を受けた結果、ブリッジング開発を実施する場合は、第Ⅰ相試験から直接ブリッジング試験に移行せず、ブリッジング試験デザインの設定根拠を得るための患者対象の眼圧日内変動試験等を実施することを推奨された。治験相談の結果を受けて、ブリッジング開発について再検討を行った結果、ブリッジング開発に係る種々の不確実性等を考慮し、日本人において臨床データパッケージを完備する方針に変更した。日本における第Ⅱ相用量反応試験(00850202)[5.3.5.1-001]は、先行していた米国の前期第Ⅱ相試験成績(15-001-US)[5.3.5.1-004]を参考にして計画・実施し、本試験の結果より0.0015%を至適用量とした。

第Ⅲ相は、0.0015%タフルプロスト点眼液について、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした第Ⅲ相比較試験(ラタノプロスト対照)(00850303)[5.3.5.1-003]、正常眼圧緑内障患者を対象とした第Ⅲ相比較試験(プラセボ対照)(00850304)[5.3.5.1-002]、及び開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした第Ⅲ相長期試験(00850305)[5.3.5.2-001]を実施した。また、付加的有効性(眼血流動態の改善)に関して健康成人男性を対象として臨床薬理試験(00850502)[5.3.5.4-001]を実施した。

日本及び外国におけるタフルプロスト点眼液の全ての臨床試験の一覧を表2.5.1-1に示した。

2.5.1.5. 外国臨床データの利用計画

タフルプロスト点眼液の臨床開発においては、有効性又は安全性に関する民族差の検討(ブリッジング試験)を実施していないことから、非日本人を対象とした外国臨床試験成績を積極的には外挿しないが、日本における第Ⅱ相試験を実施する前提とした米国における前期第Ⅱ相試験(15-001-US)[5.3.5.1-004]、及び他の眼圧下降薬との併用時における眼圧下降効果を検討した欧州における第Ⅲ相試験(併用療法)(74460-EU)[5.3.5.1-005]については、日本人における有効性データを補完するために参考資料として添付した。

また、非日本人の緑内障又は高眼圧症患者を対象とした外国臨床試験(表 2.5.5-1 参照)の安全性成績は総合して参考評価した(複数の試験成績を併せて解析した報告書[5.3.5.3-001]を参考資料として添付)。

表 2.5.1-1 タフルプロスト点眼液の臨床試験の一覧(1/2)

試験の種類 [実施地域]	治験実施 計画書 番号	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	症 例 数	対象	投与 期間	試験進行状況 報告書の種類
初期忍容性試験 第Ⅰ相試験 [英国]	74451-EU	5.3.3.1 -001	忍容性 薬物動態 薬力学	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	0.0001%タフル [®] ロスト 0.0005%タフル [®] ロスト 0.0025%タフル [®] ロスト 0.005%タフル [®] ロスト 片眼に実薬、 僚眼にブ [®] ラセボ [®] 点眼 1日目：単回点眼 2日目：2回点眼	8 例	健康成人 男性 日本人	2日	完了 完全な報告書
初期忍容性試験 第Ⅰ相試験 [英国]	74453-EU	5.3.3.1 -002	忍容性 薬物動態 薬力学	二重盲検 ^{*1} 無作為化 プラセボ対照 実薬対照	0.0025%タフル [®] ロスト 0.005%タフル [®] ロスト 0.005%タフル [®] ロスト ブ [®] ラセボ [®] 1日1回、両眼点眼	26 例	健康成人 男性 日本人	7日	完了 完全な報告書
比較対照試験 第Ⅱ相 用量反応試験 [日本]	00850202	5.3.5.1 -001	検証的 用量反応試験	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	0.0003%タフル [®] ロスト 0.0015%タフル [®] ロスト 0.0025%タフル [®] ロスト ブ [®] ラセボ [®] 1日1回、両眼点眼	110 例	POAG OH 日本人	4週	完了 完全な報告書
比較対照試験 第Ⅲ相比較試験 [日本]	00850304	5.3.5.1 -002	有効性検証試験 (プラセボ対照)	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	0.0015%タフル [®] ロスト ブ [®] ラセボ [®] 1日1回、両眼点眼	95 例	NTG 日本人	4週	完了 完全な報告書
比較対照試験 第Ⅲ相比較試験 [日本]	00850303	5.3.5.1 -003	有効性検証試験 (実薬対照)	単盲検 (評価者盲検) 無作為化 実薬対照	0.0015%タフル [®] ロスト 0.005%タフル [®] ロスト 1日1回、両眼点眼	109 例	POAG OH 日本人	4週	完了 完全な報告書
比較対照試験 前期第Ⅱ相試験 [米国] ^{*2}	15-001-US	5.3.5.1 -004 (参考資料)	検証的 用量反応試験	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 実薬対照	0.001%タフル [®] ロスト 0.0025%タフル [®] ロスト 0.005%タフル [®] ロスト ブ [®] ラセボ [®] 0.005%タフル [®] ロスト 1日1回、両眼点眼	152 例	OAG OH 非日本人	4週	完了 完全な報告書
比較対照試験 第Ⅲ相試験 (併用療法) [欧州] ^{*2}	74460-EU	5.3.5.1 -005 (参考資料)	有効性検証試験 (併用療法)	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	0.0015%タフル [®] ロスト ブ [®] ラセボ [®] 1日1回、患眼点眼 基礎併用薬：0.5% マリン酸チモール 1日2回、患眼点眼	185 例	OAG OH 非日本人	6週 + 6週 (Extension)	完了 完全な報告書
非対照試験 第Ⅲ相長期試験 [日本]	00850305	5.3.5.2 -001	長期安全性	オープン ラベル 無対照	0.0015%タフル [®] ロスト 1日1回、両眼点眼	351 例	OAG OH 日本人	28週・ 52週	完了 完全な報告書
その他の臨床試験 臨床薬理試験 [日本]	00850502	5.3.5.4 -001	眼血流動態	単盲検 (評価者盲検) 無作為化	0.0015%タフル [®] ロスト 0.01%塩酸ブ [®] ナゾ [®] シン 単回右眼点眼	12 例	健康成人 男性 日本人	1日	完了 完全な報告書

(続く)

表 2.5.1-1 タフルプロスト点眼液の臨床試験の一覧 (2/2)

試験の種類 [実施地域]	治験実施 計画書 番号	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	症 例 数	対象	投与 期間	試験進行状況 報告書の種類
初期忍容性試験 第 I 相試験 [英国]	74450-EU	—	忍容性 薬物動態 薬力学	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	0.0001%タフル [®] ロスト 0.0005%タフル [®] ロスト 0.0025%タフル [®] ロスト 0.005%タフル [®] ロスト 片眼に実薬、 僚眼に「ラセボ」点眼 1日目：単回点眼 2日目：2回点眼	16 例	健康成人 男性 非日本人	2 日	完了 完全な報告書
初期忍容性試験 第 I 相試験 [英国]	74452-EU	—	忍容性 薬物動態 薬力学	二重盲検 ^{*1} 無作為化 プラセボ対照 実薬対照	0.0025%タフル [®] ロスト 0.005%タフル [®] ロスト 0.005%ラタノ [®] ロスト 「ラセボ」 1日1回、両眼点眼	48 例	健康成人 男性 非日本人	7 日	完了 完全な報告書
薬物動態試験 第 I 相試験 [米国]	15-005-US	—	薬物動態 忍容性	オープン ラベル	0.0015%タフル [®] ロスト 1日1回、両眼点眼	19 例	健康成人 非日本人	8 日	完了 完全な報告書
比較対照試験 後期第 II 相試験 [米国] ^{*2}	15-002-US	5.3.5.1 -006 (参考資料)	検証的 用量反応試験	二重盲検 無作為化 実薬対照	0.0003%タフル [®] ロスト 0.0015%タフル [®] ロスト 0.0025%タフル [®] ロスト 0.005%ラタノ [®] ロスト 0.5%マレイン酸フェロール 1日1回、両眼点眼 (フェロールは1日2回)	144 例	OAG OH 非日本人	4 週	完了 完全な報告書
比較対照試験 第 III 相比較試験 [米国] ^{*2}	15-003-US	5.3.5.1 -008 (参考資料)	有効性検証試験 (実薬対照)	二重盲検 無作為化 実薬対照	0.0015%タフル [®] ロスト 0.5%マレイン酸フェロール 1日1回、患眼点眼 (フェロールは1日2回)	458 例 ^{*3}	OAG OH 非日本人	6 カ月 + 6 カ月 (Extension)	完了 完全な報告書
比較対照試験 前期第 II 相試験 [欧州] ^{*2}	74457-EU	5.3.5.1 -007 (参考資料)	探索的比較試験 (実薬対照)	二重盲検 無作為化 実薬対照	0.0015%タフル [®] ロスト 0.005%ラタノ [®] ロスト 1日1回、患眼点眼	38 例	OAG OH 非日本人	6 週	完了 完全な報告書
比較対照試験 第 III 相比較試験 [欧州] ^{*2}	74458-EU	5.3.5.1 -009 (参考資料)	有効性検証試験 (実薬対照)	二重盲検 無作為化 実薬対照	0.0015%タフル [®] ロスト 0.005%ラタノ [®] ロスト 1日1回、患眼点眼	528 例	OAG OH 非日本人	6 カ月 + 18 カ月 (Extension)	完了 完全な報告書
薬物動態試験 [欧州]	77551-EU	—	薬物動態 忍容性	単盲検 (評価者盲検) 無作為化 クロスオーバー	0.0015%タフル [®] ロスト (申請製剤) 0.0015%タフル [®] ロスト (UD ^{*4}) 1日1回、両眼点眼	16 例	健康成人 非日本人	8 日 + 8 日	完了 完全な報告書
比較対照試験 第 III 相試験 [欧州]	77550-EU	—	有効性検証試験 (実薬対照)	単盲検 (評価者盲検) 無作為化 クロスオーバー	0.0015%タフル [®] ロスト (申請製剤) 0.0015%タフル [®] ロスト (UD ^{*4}) 1日1回、患眼点眼	40 例	OAG OH 非日本人	4 週 + 4 週	完了 完全な報告書

POAG: 原発開放隅角緑内障、OAG: 開放隅角緑内障、NTG: 正常眼圧緑内障、OH: 高眼圧症

^{*1}: ラタノプロストは、治験用に充填/包装を行わなかったため、タフルプロストとプラセボのみ二重盲検^{*2}: 安全性データを併合して参考評価(併合解析報告書は[5.3.5.3-001]に添付)^{*3}: 不均等割付けのため、内訳は、タフルプロスト 267 例、チモロール 191 例である。^{*4}: ユニットドーズ(申請製剤と処方異なる製剤)

2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価

該当しない。

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験として、第 I 相試験を 2 試験実施した (74451-EU、74453-EU) [5.3.3.1-001、5.3.3.1-002]。なお、両試験は、英国において英国在住の日本人健康成人男性 (日本国外での生活が 5 年未満) を対象として実施した。

2.5.3.1. 第 I 相試験 (74451-EU) 添付資料 5.3.3.1-001

タフルプロスト点眼液 (0.0001%~0.005%、1 日目 : 1 日 1 回点眼、2 日目 : 1 日 2 回点眼) について検討した。タフルプロスト点眼液の忍容性は、0.0001%~0.005%の濃度では概ね良好であった。血漿中タフルプロスト濃度及び血漿中タフルプロストカルボン酸体 (活性代謝物) 濃度は 1 被験者の 1 点 (点眼 15 分後) を除く全ての測定時点において定量限界 (タフルプロスト : 0.2 ng/mL、タフルプロストカルボン酸体 : 0.1 ng/mL) 未満であった。タフルプロスト点眼液の点眼によって眼圧が下降した。0.005%の眼圧下降作用は 0.0001%よりも有意に強かった。忍容性及び薬力学的作用の検討結果に基づいて判断すれば、今後のタフルプロスト点眼液の検討に適切な濃度は 0.0025%及び 0.005%であると考えられた。

2.5.3.2. 第 I 相試験 (74453-EU) 添付資料 5.3.3.1-002

タフルプロスト点眼液 (0.0025%及び 0.005%、1 日 1 回、7 日間点眼) について検討した。0.0025%及び 0.005%タフルプロスト点眼液の 1 日 1 回、7 日間点眼の忍容性は良好であった。全ての全身及び眼の有害事象は軽度から中等度であり、有害事象により治験中止に至った症例はなかった。タフルプロスト点眼液においてはラタノプロスト点眼液に比べて眼充血と羞明が多く報告された。血漿中タフルプロスト濃度及び血漿中タフルプロストカルボン酸体濃度は 1 被験者の 1 点 (1 日目点眼 15 分後) を除く全ての測定時点において定量限界 (タフルプロスト : 0.2 ng/mL、タフルプロストカルボン酸体 : 0.1 ng/mL) 未満であった。0.005%タフルプロスト点眼液は正常眼圧を下降させた。安全性及び忍容性に基づき、0.0025%及び 0.005%タフルプロスト点眼液は、今後の検討に適切であると考えられた。

2.5.3.3. 臨床薬理のまとめ

日本人健康成人男性において、0.005%までのタフルプロスト点眼液(1日1回、7日間点眼)の忍容性は良好であった。主な副作用として眼充血が認められた。0.005%タフルプロスト点眼液は正常眼圧を下降させた。血漿中タフルプロスト濃度及び血漿中タフルプロストカルボン酸体濃度を測定した結果、計2被験者の2測定時点を除き、2試験におけるすべての被験者・測定時点で、定量限界未満であった。タフルプロスト点眼液の全身への暴露量はわずかであり、タフルプロスト点眼液の点眼により全身的に何らかの影響を及ぼす可能性は低いと推察された。

2.5.4. 有効性の概括評価

2.5.4.1. 有効性試験の概観

2.5.4.1.1. 有効性評価の対象集団

有効性の評価に用いた日本人患者を対象とした臨床試験は、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした第Ⅱ相用量反応試験(00850202)[5.3.5.1-001]、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした第Ⅲ相比較試験(ラタノプロスト対照)(00850303)[5.3.5.1-003]、正常眼圧緑内障患者を対象とした第Ⅲ相比較試験(プラセボ対照)(00850304)[5.3.5.1-002]、及び開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした第Ⅲ相長期試験(00850305)[5.3.5.2-001]の4試験である。非日本人を対象とした外国臨床試験は、国内の第Ⅱ相試験を実施する前提とした米国における前期第Ⅱ相試験(15-001-US)[5.3.5.1-004]、及び日本人における有効性データの補完として欧州における第Ⅲ相試験(併用療法)(74460-EU)[5.3.5.1-005]の成績を参考評価することとした。

臨床的有效性試験における対象疾患は、表2.5.4-1に示したとおりであり、高齢者を含めた成人を対象とした。これら対象集団は、緑内障・高眼圧症を効能・効果とした場合に、市販後実際に本剤が投与されると予測される集団における本剤の有効性の確認に足るものと考えられる。

なお、付加的有効性(眼血流動態の改善)に関して健康成人男性を対象として臨床薬理試験(00850502)[5.3.5.4-001]を実施した。

表 2.5.4-1 臨床的有効性試験における対象疾患

対象疾患\試験			第Ⅱ相 用量反応 試験 00850202	第Ⅲ相 比較試験 00850303	第Ⅲ相 比較試験 00850304	第Ⅲ相 長期試験 00850305	前期第Ⅱ相 15-001-US (外国:参考)	第Ⅲ相試験 (併用療法) 74460-EU (外国:参考)
OAG	POAG (広義)	NTG (<22 mmHg)			○	○		
		POAG (≥ 22 mmHg)	○	○		○	○	○
	SOAG	落屑緑内障				○	△	
		色素緑内障				○	○	○
		嚢性緑内障						○
	高眼圧症		○	○		○	○	○

OAG:開放隅角緑内障、POAG:原発開放隅角緑内障、SOAG:続発開放隅角緑内障、NTG:正常眼圧緑内障

○:実際にタフルプロスト点眼液が投与された疾患、△:治験実施計画書における対象疾患

2.5.4.1.2. 有効性の評価方法

有効性の評価には眼圧を評価項目とした。緑内障治療における真のエンドポイントは、視野障害の進行抑制にあるが、その評価には長期の大規模臨床試験が必要であり、代替エンドポイントとして一般的に眼圧が用いられており、また実際、眼圧下降により視野障害の進行が抑制されることが前向き無作為化臨床試験(CNTGS)により明らかとなっている^{6, 7)}。

主要有効性評価項目は、第Ⅱ相用量反応試験(00850202)[5.3.5.1-001]、第Ⅲ相比較試験(00850303)[5.3.5.1-003]及び第Ⅲ相比較試験(00850304)[5.3.5.1-002]では、治療期終了時(4週後又は中止時)の朝点眼前の眼圧変化値とし、第Ⅲ相長期試験(00850305)[5.3.5.2-001]では、治療期52週間の朝点眼前眼圧変化値の推移とした。眼圧測定時期については、「降圧剤の臨床評価に関する原則について(ICH-E12A)」(2002年)を参考に、トランプ値である朝点眼前を設定した。

2.5.4.2. 個々の試験における有効性

2.5.4.2.1. 第Ⅱ相用量反応試験(00850202) 添付資料 5.3.5.1-001

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 103 例を対象に、プラセボ点眼液を対照として、0.0003%、0.0015%又は0.0025%タフルプロスト点眼液(1回1滴、1日1回、4週間点眼)の

用量反応性を、無作為化二重盲検比較試験により検討した。検討した用量は米国前期第Ⅱ相試験(15-001-US) [5.3.5.1-004]成績を参考として設定した。

その結果、主要評価項目の治療期終了時(4 週間又は中止時)の平均眼圧変化値は、プラセボで-3.2 mmHg、0.0003%で-5.1 mmHg、0.0015%で-5.3 mmHg、0.0025%で-6.0 mmHg であり、一元配置分散分析で有意差が認められた($P=0.003$)。Dunnett 検定を行った結果、0.0003%、0.0015%、0.0025%のいずれもプラセボとの間に有意差が認められた(それぞれ、 $P=0.031$ 、 0.018 、 0.001)。

以上の結果から、0.0003%、0.0015%、0.0025%タフルプロスト点眼液は、プラセボ点眼液に比し有意に眼圧を下降させ、用量の増加につれて大きな眼圧下降効果を示すことが明らかとなった。なお、0.0025%タフルプロスト点眼液では、結膜充血等の副作用による中止例が認められたことから安全性にやや問題があると考えられ、0.0015%タフルプロスト点眼液を至適用量とした。

2.5.4.2.2. 第Ⅲ相比較試験(ラタノプロスト対照) (00850303) ……添付資料 5.3.5.1-003

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 97 例を対象として、0.0015%タフルプロスト点眼液(1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼)の眼圧下降効果が、0.005%ラタノプロスト点眼液(1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼)の眼圧下降効果に劣らないこと(非劣性)を、無作為化単盲検(評価者盲検)比較試験により検証した。

その結果、主要評価項目である治療期終了時(4 週間又は中止時)の平均眼圧変化値は、0.0015%タフルプロスト点眼液で-6.6 mmHg、0.005%ラタノプロスト点眼液で-6.2 mmHg であった。眼圧変化値の群間差(0.0015%タフルプロスト点眼液-0.005%ラタノプロスト点眼液)の 95%信頼区間は-1.42~0.60 mmHg であり、上限は非劣性の許容幅(2 mmHg)^{*1}を超えなかった。また、30%以上の眼圧下降率を示した症例の割合は 0.0015%タフルプロスト点眼液で 39.1%、0.005%ラタノプロスト点眼液で 31.4%であった。

以上の結果から、0.0015%タフルプロスト点眼液(1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼)の眼圧下降効果は 0.005%ラタノプロスト点眼液(1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼)の眼圧下降効果に劣らないこと(非劣性)が検証された。

*1：非劣性の許容幅 2 mmHg については、Goldmann 眼圧計による眼圧測定の影響は 2 mmHg とされており^{22, 23)}、2 mmHg を超える眼圧変動は臨床的に意味があると考えられることから設定した。また、種々の緑内障治療薬について外国人の緑内障患者を対象とした比較試験をメタアナリシスした van der Valk らの報告²⁴⁾では、ラタノプロスト点眼液とプラセボ点眼液の眼圧変化値の差は 5.5 mmHg であり、これを「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題(ICH-E10)」(2001 年)にある「確実に期待できる実対照薬の効果の大きさの最小値」と考えた場合もその 2 分の 1 以下を設定していることから、分析感度の観点からも問題ないと考えられる。

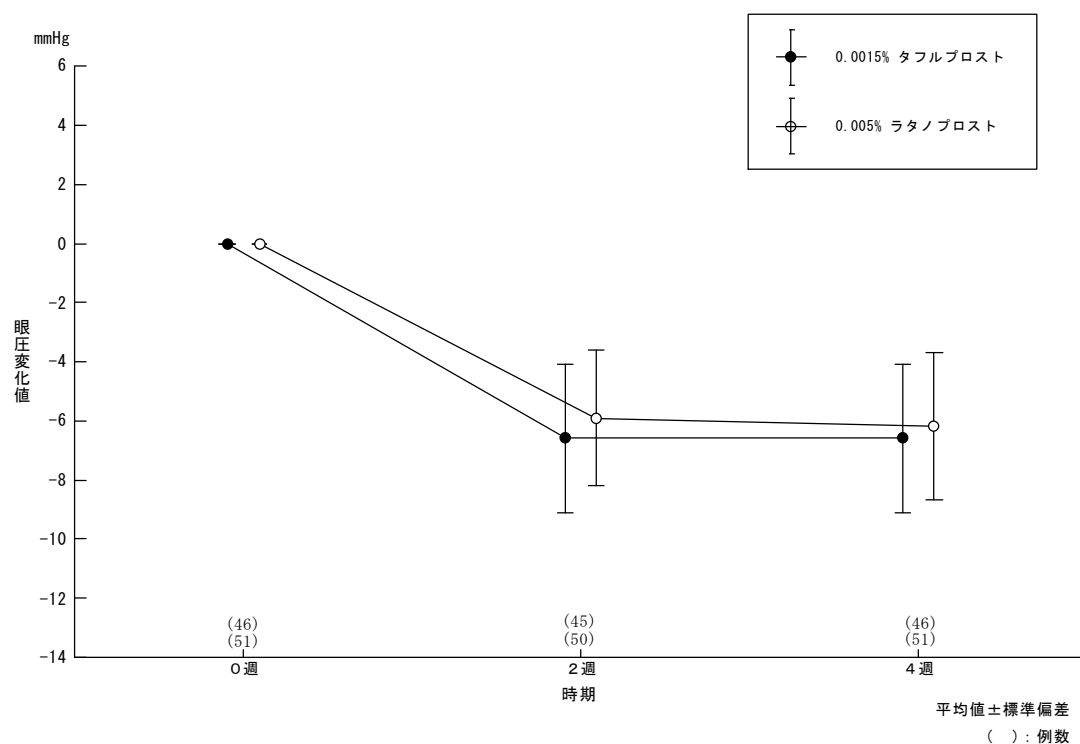


図 2.5.4-1 眼圧変化値の推移(第Ⅲ相比較試験(00850303))

2.5.4.2.3. 第Ⅲ相比較試験(プラセボ対照)(00850304) 添付資料 5.3.5.1-002

正常眼圧緑内障患者 90 例を対象として、0.0015%タフルプロスト点眼液(1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼)の眼圧下降効果を、プラセボ点眼液を対照とした無作為化二重盲検比較試験により検討した。

その結果、主要評価項目である治療期終了時(4 週後又は中止時)の平均眼圧変化値は、

プラセボ点眼液で-1.4 mmHg、0.0015%タフルプロスト点眼液で-4.0 mmHg であり、t 検定で群間に有意差が認められた ($P < 0.001$)。

以上の結果から、0.0015%タフルプロスト点眼液(1回1滴、1日1回、4週間点眼)は、正常眼圧緑内障患者において、眼圧下降効果を有することが明らかとなった。

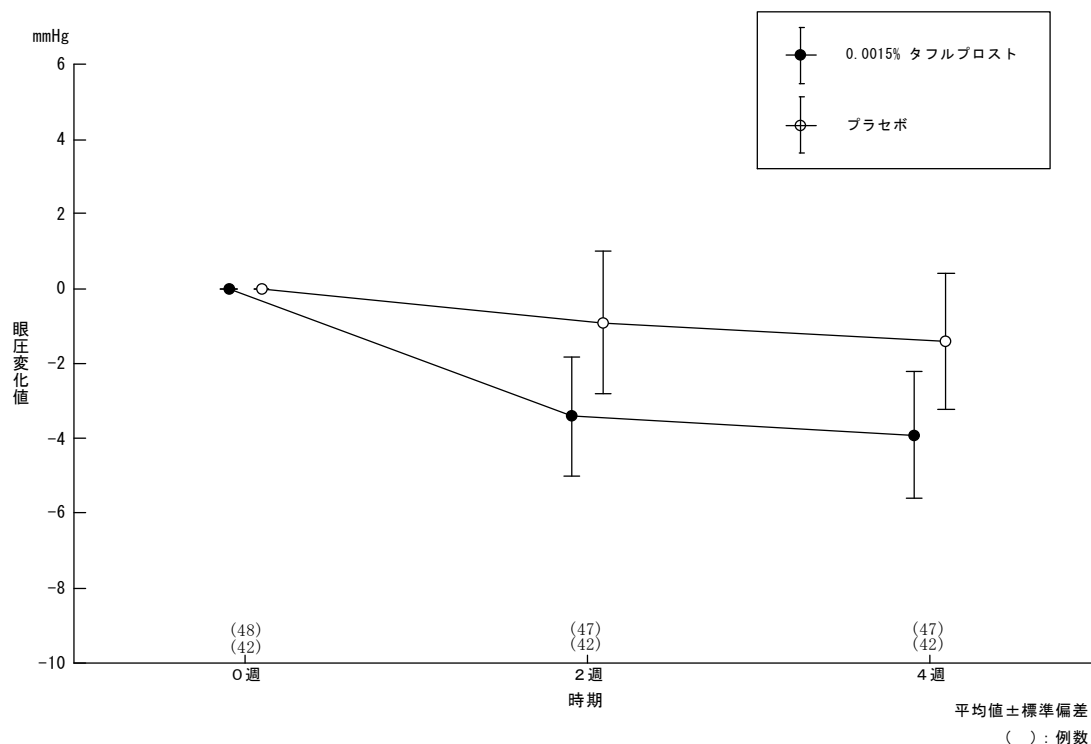


図 2.5.4-2 眼圧変化値の推移(第Ⅲ相比較試験(00850304))

2.5.4.2.4. 第Ⅲ相試験(併用療法)(74460-EU) 参考資料 5.3.5.1-005

開放隅角緑内障又は高眼圧症患者(非日本人)181 例を対象に、0.5%マレイン酸チモロール点眼液との併用時における 0.0015%タフルプロスト点眼液の有効性を、プラセボ点眼液を対照とした無作為化二重盲検比較試験により検討した。

その結果、主要評価項目の日内平均眼圧変化値における群間差(0.0015%タフルプロスト点眼液(併用群)-プラセボ点眼液(チモロール単独群))の 95%信頼区間の上限は 0 mmHg を超えず、0.0015%タフルプロスト点眼液のプラセボ点眼液に対する優越性が検証された。

以上の結果より、0.0015%タフルプロスト点眼液は開放隅角緑内障又は高眼圧症患者において、0.5%マレイン酸チモロールと併用してより強力な眼圧下降効果が得られることが明らかとなった。

2.5.4.2.5. 第Ⅲ相長期試験(00850305) 添付資料 5.3.5.2-001

開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 346 例(コホート 1: 点眼開始時眼圧 22~34 mmHg (192 例)、コホート 2: 点眼開始時眼圧 16~21 mmHg (154 例))を対象として、0.0015%タフルプロスト点眼液(1 回 1 滴、1 日 1 回、52 週間点眼)の眼圧下降効果をオープンラベルにより検討した。

その結果、0.0015%タフルプロスト点眼液による 52 週間の眼圧変化値は、コホート 1 で -6.0~-6.9 mmHg、コホート 2 で -3.4~-4.0 mmHg で推移した。なお、コホート 1 とコホート 2 を併せた場合の推移は、-4.9~-5.7 mmHg であった。

以上の結果より、0.0015%タフルプロスト点眼液(1 回 1 滴、1 日 1 回点眼)は、正常眼圧緑内障や落屑緑内障を含む開放隅角緑内障又は高眼圧症患者において、52 週間の長期にわたる安定した眼圧下降効果を有することが明らかとなった。

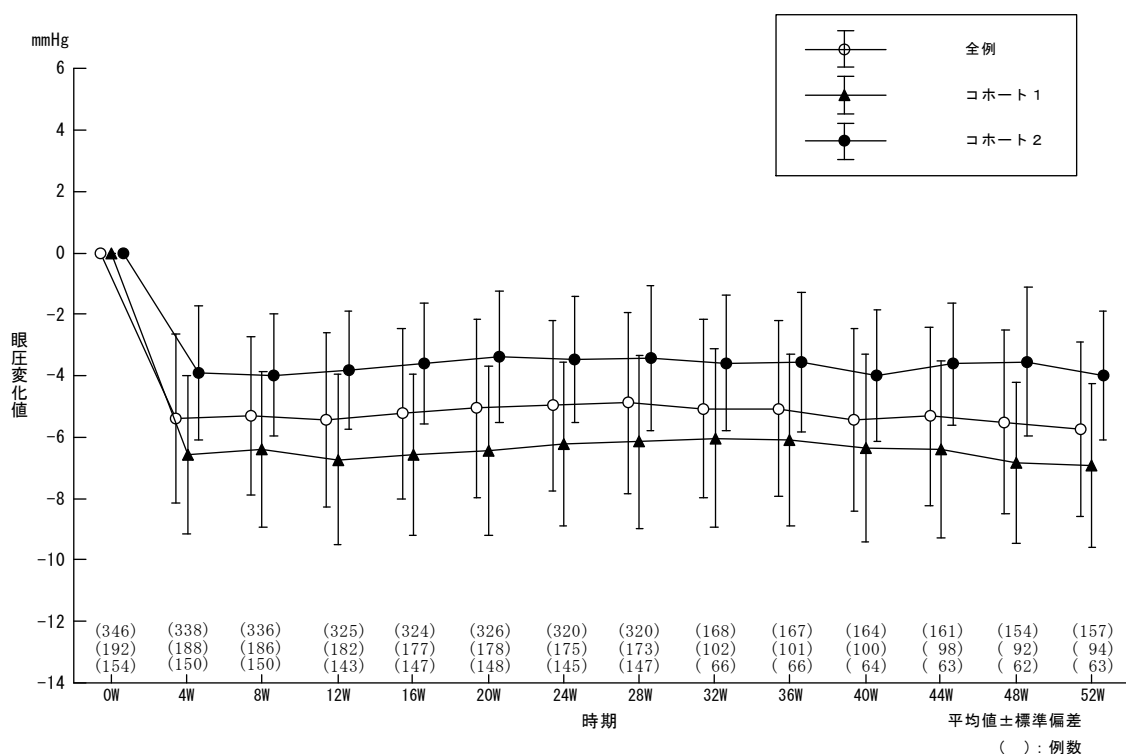


図 2.5.4-3 眼圧変化値の推移(第Ⅲ相長期試験(00850305))

2.5.4.2.6. 臨床薬理試験 (00850502) 添付資料 5.3.5.4-001

健康成人男性志願者 12 例を対象に、0.0015%タフルプロスト点眼液の眼血流動態に及ぼす影響について検討した。無作為化のための対照として 0.01%塩酸ブナゾシン点眼液(デタントール®0.01%点眼液)を用いた。

その結果、Scanning Laser Doppler Flowmeter (SLDF)による傍視神経乳頭網膜(耳側)の組織血流量の変化率について、0.0015%タフルプロスト点眼液の点眼 1 時間後及び 0.01%塩酸ブナゾシン点眼液の点眼 4 時間後において、点眼前に比し有意な増加が認められた($P=0.015$ 、 $P=0.029$)。なお、SLDF による視神経乳頭辺縁部及び傍視神経乳頭網膜(耳側)の組織血流量は、全般的に両群とも上昇傾向を示した。また、Laser Doppler Velocimetry (LDV)による網膜主幹動脈(傍視神経乳頭網膜動脈)の検討において、0.0015%タフルプロスト点眼液は有意に血流速度を増加させた($P=0.028$)。また、0.01%塩酸ブナゾシンは有意に血管径を増加させた($P=0.050$)。血流速度及び血管径から算出した血流量では、両群とも点眼前後に有意な変化は認められなかったものの、数値的に上昇傾向を示した。

以上のことから、0.0015%タフルプロスト点眼液は、0.01%塩酸ブナゾシン点眼液と異なるメカニズムで、ヒトの網膜組織血流量及び網膜動脈血流量を増加させることが示唆された。0.0015%タフルプロスト点眼液は、緑内障治療における付加的価値として、眼血流動態を改善させることが期待できた。

2.5.4.3. 全試験を通しての有効性の比較

0.0015%タフルプロスト点眼液の有効性を評価した臨床試験(臨床薬理試験及び外国臨床試験を除く)の結果(点眼終了時眼圧)を表 2.5.4-2 及び図 2.5.4-4 に示した。原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を主に対象とした第Ⅱ相用量反応試験(00850202) [5.3.5.1-001]、第Ⅲ相比較試験(00850303) [5.3.5.1-003]及び第Ⅲ相長期試験(00850305) [5.3.5.2-001]のコホート 1 では 6 mmHg 前後の眼圧下降が認められ、正常眼圧緑内障を主に対象とした第Ⅲ相比較試験(00850304) [5.3.5.1-002]及び第Ⅲ相長期試験(00850305) [5.3.5.2-001]のコホート 2 では、約 4 mmHg の眼圧下降が認められた。Outflow Pressure 変化率^{*1}ではいずれの試験においても同様の結果が得られた。各試験結果の再現性は良好であると考えられ、また各種の緑内障及び高眼圧症患者において一様に眼圧下降効果を有すると考えられた。

^{*1}：第 2.7.3.1 項を参照

表 2.5.4-2 臨床的有効性試験の結果の比較 (0.0015%タフルプロスト点眼液、点眼終了時眼圧)

試験	対象疾患	点眼開始時	点眼終了時		
		眼圧値 (mmHg)	眼圧変化値 (mmHg)	眼圧変化率 (%)	Outflow Pressure 変化率 (%)
第Ⅱ相 用量反応試験 00850202	POAG、OH (26 例) (A)	23.7	-5.3 (-6.2~-4.4)	-22.4 (-26.1~-18.8)	-39.1 (-45.7~-32.6)
第Ⅲ相 比較試験 00850303	POAG、OH (46 例) (B)	23.8	-6.6 (-7.3~-5.8)	-27.6 (-30.5~-24.8)	-48.1 (-53.0~-43.2)
第Ⅲ相 比較試験 00850304	NTG (48 例) (C)	17.7	-4.0 (-4.5~-3.5)	-22.4 (-25.3~-19.5)	-52.2 (-59.1~-45.2)
第Ⅲ相 長期試験 00850305	OAG、OH	---	---	---	---
	┐コホート 1+2 (346 例) (D)	21.7	-5.0 (-5.4~-4.7)	-22.8 (-24.1~-21.4)	-43.3 (-46.0~-40.7)
	┐コホート 1 (192 例) (E)	24.2	-6.2 (-6.7~-5.8)	-25.6 (-27.4~-23.9)	-44.1 (-47.1~-41.1)
	┐コホート 2 (154 例) (F)	18.5	-3.6 (-3.9~-3.2)	-19.2 (-21.2~-17.1)	-42.4 (-47.0~-37.8)

POAG：原発開放隅角緑内障、OAG：開放隅角緑内障、NTG：正常眼圧緑内障、OH：高眼圧症
 コホート 1：点眼開始時眼圧 22~34 mmHg、コホート 2：点眼開始時眼圧 16~21 mmHg
 平均値 (95%信頼区間)

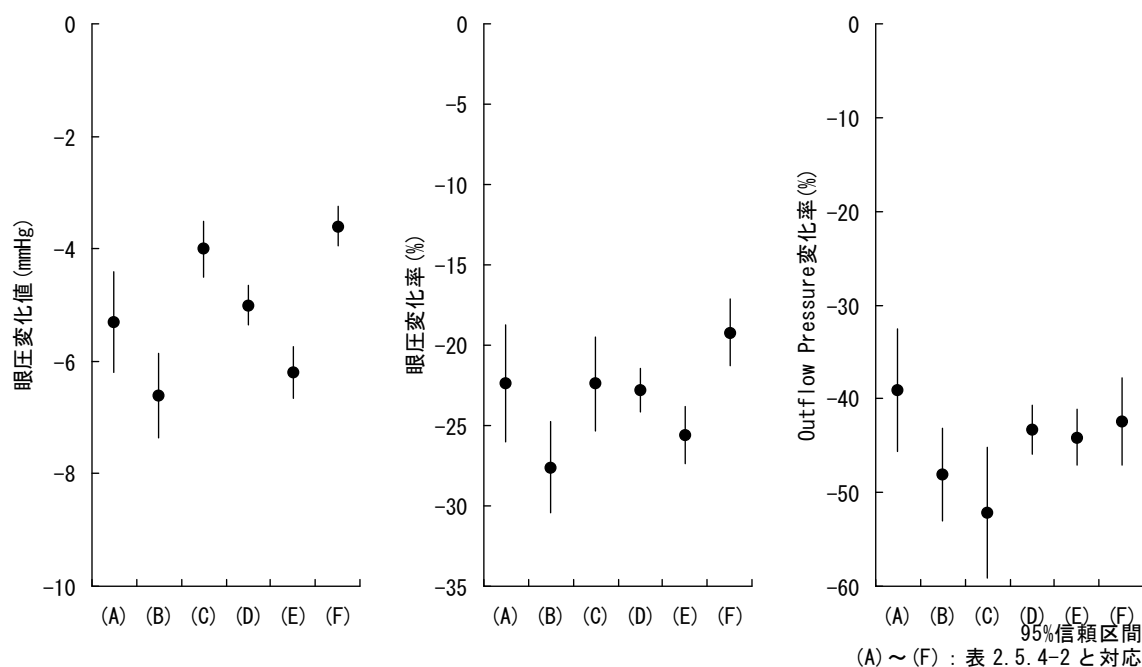


図 2.5.4-4 臨床的有効性試験の結果の比較 (0.0015%タフルプロスト点眼液、点眼終了時眼圧)

部分集団における 0.0015%タフルプロスト点眼液の眼圧下降効果について、前述の 4 試験のデータを併合し、性別、年齢別(高齢者、非高齢者)、緑内障に対する前治療薬の有無別で検討した。結果を表 2.5.4-3 に示した。いずれの部分集団においても、0.0015%タフルプロスト点眼液の眼圧下降効果に違いは認められなかった。

表 2.5.4-3 部分集団における眼圧変化値
(0.0015%タフルプロスト点眼液、併合解析、点眼終了時眼圧)

部分集団		眼圧変化値 (mmHg)
性別	男	-5.2 ± 3.2 (223)
	女	-5.0 ± 2.8 (250)
年齢	非高齢者(65 歳未満)	-5.2 ± 3.0 (295)
	高齢者(65 歳以上)	-4.9 ± 2.9 (178)
緑内障に対する 前治療薬	有	-5.0 ± 3.0 (178)
	無	-5.1 ± 3.0 (295)

平均値±標準偏差 (例数)

2.5.4.4. タフルプロスト点眼液の有効性のまとめ

- ①原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者において、0.0003%、0.0015%、0.0025%タフルプロスト点眼液は、プラセボ点眼液に比し有意に眼圧を下降させ、用量の増加につれて大きな眼圧下降効果を示した。有効性と安全性を勘案して 0.0015%を至適用量とした。
- ②原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者において、0.0015%タフルプロスト点眼液の眼圧下降効果は 0.005%ラタノプロスト点眼液と比べ劣らないことが検証された。
また、海外で実施された開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした比較試験において、0.0015%タフルプロスト点眼液は 0.005%ラタノプロスト点眼液に比べ劣らないと考えられた(非日本人、参考資料)。
- ③正常眼圧緑内障患者において、0.0015%タフルプロスト点眼液は、プラセボ点眼液に比べ有意に眼圧を下降させることが検証された。
- ④開放隅角緑内障及び高眼圧症患者において、0.0015%タフルプロスト点眼液は、0.5%マレイン酸チモロール点眼液との併用効果を有することが検証された(非日本人、参考資料)。
- ⑤正常眼圧緑内障や落屑緑内障を含む開放隅角緑内障及び高眼圧症患者において、0.0015%タフルプロスト点眼液は、52 週にわたり強力で安定した眼圧下降効果を示した。なお、

正常眼圧緑内障における眼圧下降効果は、原発開放隅角緑内障における眼圧下降効果と同様に得られた。

⑥0.0015%タフルプロスト点眼液の眼圧下降効果は、各試験において良好な再現性を示した。

また、併合解析における各部分集団別の眼圧下降効果に違いは認められなかった。

⑦0.0015%タフルプロスト点眼液は、ヒトの傍視神経乳頭網膜動脈の血流速度及び傍視神経乳頭網膜の組織血流量を有意に増加させた。

2.5.5. 安全性の概括評価

2.5.5.1. 安全性を検討した全ての臨床試験

タフルプロスト点眼液の安全性評価において、日本人の緑内障又は高眼圧症患者を対象とした4試験で評価した。これらの試験におけるタフルプロスト点眼液の安全性解析対象例数を表2.5.5-1に示した。

安全性解析対象となった例数は、日本人を対象とした臨床試験で538例、そのうち0.0015%タフルプロスト点眼液を点眼した症例は483例であった。

日本人における点眼期間については、6ヵ月以上で322例、1年以上で157例であり、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について(ICH-E1)」(1995年)を満たしている。

また、外国において実施された非日本人の緑内障又は高眼圧症患者を対象とした6試験を第2.7.4.7項において参考評価したが、これら非日本人を対象とした臨床試験における安全性評価対象は910例で、そのうち0.0015%タフルプロスト点眼液を点眼した症例は761例であった。

表 2.5.5-1 安全性を評価した試験及び安全性解析対象例数(タフルプロスト点眼液)

試験		濃度	安全性解析対象例数	合計 (0.0015%投与例)
日本人	第Ⅱ相用量反応試験 00850202	0.0003%	29	538 (483)
		0.0015%	28	
		0.0025%	26	
	第Ⅲ相比較試験 00850303	0.0015%	55	
	第Ⅲ相比較試験 00850304	0.0015%	49	
	第Ⅲ相長期試験 00850305	0.0015%	351	
非日本人	前期第Ⅱ相試験 15-001-US	0.001%	30	910 (761)
		0.0025%	32	
		0.005%	30	
	後期第Ⅱ相試験 15-002-US	0.0003%	28	
		0.0015%	30	
		0.0025%	29	
	第Ⅲ相比較試験 15-003-US	0.0015%	267	
	前期第Ⅱ相試験 74457-EU	0.0015%	19	
	第Ⅲ相比較試験 74458-EU	0.0015%	264	
	第Ⅲ相試験(併用療法) 74460-EU	0.0015%	181 ^{*1}	
合計 (0.0015%投与例)				1448 (1244)

^{*1} Extension 期においてプラセボ点眼液から 0.0015%タフルプロスト点眼液に切替えられた症例を含む

2.5.5.2. 有害事象

0.0015%タフルプロスト点眼液を点眼した症例において、有害事象は 79.3%(383/483 例)に認められた。そのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象(副作用)は 65.6%(317/483 例)に認められた。

最も高頻度に認められた副作用は、結膜充血及び眼充血で、それぞれ 17.4%(84/483 例)及び 13.9%(67/483 例)、計 31.3%(151/483 例)に認められた。次いで高頻度に認められた副作用は睫毛の成長で 19.0%(92/483 例)に認められた。その他頻度の高かった副作用(発現率 5%以上)は、眼そう痒症(15.3%(74/483 例))、眼刺激(13.5%(65/483 例))、虹彩色素沈着(8.1%(39/483 例))、眼の異物感(7.5%(36/483 例))、眼瞼色素沈着(6.4%(31/483 例))、眼の異常感(5.4%(26/483 例))、点状角膜炎(5.2%(25/483 例))であった。

以下にこれらの有害事象について考察した。

(1) 眼充血・結膜充血

0.0015%タフルプロスト点眼液において、眼充血及び結膜充血が、有害事象として計36.4%(176/483 例)に認められた。眼充血・結膜充血はほとんどのものが軽度であったが、眼充血・結膜充血により治験の中止に至った症例が2.1%(10/483 例)に認められた。これらの症例では、いずれも点眼開始当日～5日目までに発現した。眼充血・結膜充血全体の時期別発現率の検討においてもほとんどの事象は点眼4週後までに発現していた。

性別では、被験者による自覚的な充血の発現率が女性において高かった。年齢別では、高齢者に比し非高齢者において発現率が高かった。

細隙灯顕微鏡検査における結膜充血スコアの推移では、スコアが1+以上の症例の割合は点眼4週後に最も多くその後徐々に減少した。また、眼充血・結膜充血はほとんどの場合、本剤の中止後、無治療又は治療(ステロイド点眼液など)により回復した。

第Ⅲ相比較試験(00850303)[5.3.5.1-003]では、眼充血・結膜充血の副作用発現率は、0.0015%タフルプロスト点眼液で27.3%(15/55 例)、0.005%ラタノプロスト点眼液で18.5%(10/54 例)であり、0.0015%タフルプロスト点眼液でやや高かった。

以上のことより、眼充血・結膜充血は0.0015%タフルプロスト点眼液において比較的高頻度に認められるものの、点眼後早期に一部の症例において認められる中止すべき程度の事象を除けば、0.0015%タフルプロスト点眼液の使用に問題になるものではないと考えられた。また、点眼継続による新たな発現や増悪はまれであると考えられた。

(2) 睫毛の成長、眼瞼色素沈着

0.0015%タフルプロスト点眼液において、睫毛の成長、眼瞼色素沈着が、有害事象として、それぞれ、19.0%(92/483 例)、6.6%(32/483 例)に認められた。これらの事象は、点眼期間が4週間の第Ⅱ相用量反応試験(00850202)[5.3.5.1-001]、第Ⅲ相比較試験(00850303)[5.3.5.1-003]、第Ⅲ相比較試験(00850304)[5.3.5.1-002]では認められず、第Ⅲ相長期試験(00850305)[5.3.5.2-001]でのみ認められた。第Ⅲ相長期試験(00850305)[5.3.5.2-001]のみでの発現率は、有害事象として、それぞれ26.2%(92/351 例)、9.1%(32/351 例)であった。第Ⅲ相長期試験(00850305)[5.3.5.2-001]における発現率の時期別検討では、睫毛の成長及び眼瞼色素沈着は点眼3ヵ月後頃から6ヵ月後頃に発現率が高く、その後発現率はやや低くなったが12ヵ月後まで発現が認められた。

睫毛の成長及び眼瞼色素沈着は性別や年齢別で発現率に違いは認められなかった。

ラタノプロスト()点眼液の添付文書情報では、ラタノプロスト点眼液における睫毛の成長(睫毛の異常)の発現率は5%未満とされており具体的数値は不詳であり、眼瞼色素沈着は市販後の使用成績調査において3.3%とされている。しかしながら、睫毛の成長は、46.2%¹⁷⁾あるいは12.6%¹⁹⁾との報告があり、また眼瞼色素沈着では26.4%¹⁹⁾との報告がある。以上のことから0.0015%タフルプロスト点眼液における睫毛の成長や眼瞼色素沈着の発現率はラタノプロスト点眼液と同程度である可能性も考えられる。

ラタノプロスト点眼液において、睫毛の成長及び眼瞼色素沈着については可逆的であると報告されている²¹⁾。第Ⅲ相長期試験(00850305)[5.3.5.2-001]においては、治験終了後にラタノプロスト点眼液により治療されたため、回復まで追跡できなかった被験者が多かったが、虹彩色素沈着では回復例が認められなかったのに対して、睫毛の成長、眼瞼色素沈着ではそれぞれ回復例が認められており、ラタノプロスト点眼液と同様に睫毛の成長及び眼瞼色素沈着は可逆的な事象であると考えられた。

(3) 虹彩色素沈着

0.0015%タフルプロスト点眼液において、虹彩色素沈着が、有害事象として8.1%(39/483例)に認められた。これらの事象は、点眼期間が4週間の第Ⅱ相用量反応試験(00850202)[5.3.5.1-001]、第Ⅲ相比較試験(00850303)[5.3.5.1-003]、第Ⅲ相比較試験(00850304)[5.3.5.1-002]では認められず、第Ⅲ相長期試験(00850305)[5.3.5.2-001]でのみ認められた。第Ⅲ相長期試験(00850305)[5.3.5.2-001]のみでの発現率は、有害事象として、11.1%(39/351例)であった。第Ⅲ相長期試験(00850305)[5.3.5.2-001]における発現率の時期別検討では、虹彩色素沈着は、点眼3ヵ月後頃から発現し12ヵ月後までほぼ一様に増加した。虹彩色素沈着は性別で発現率に違いは認められなかったが、高齢者で非高齢者に比し発現率が高かった。

ラタノプロスト()点眼液の添付文書情報では、ラタノプロスト点眼液における虹彩色素沈着の発現率は承認時まで2.7%とされているが、日本人におけるラタノプロスト点眼による虹彩色素沈着の発現時期や発現率についてその後多くの報告¹⁶⁻²¹⁾がなされた。いずれの報告においても、虹彩色素沈着は点眼3～6ヵ月後に発現しはじめ、点眼12ヵ月後までにほとんどの事象が発現するとされ、また点眼12ヵ月後までの累積発現率は概ね20～60%の範囲で報告されている。そのうち多施設で実施され複数の緑内障専門医によりラタノプロスト点眼時の虹彩写真(104例104眼)を検討した前向き臨床研究¹⁶⁾では、

ラタノプロスト点眼 3、6、9、12、15 ヶ月における虹彩色素沈着の発現率は、それぞれ 16.3%、34.2%、49.5%、58.2%、58.2%であったと報告されている。以上のことから 0.0015%タフルプロスト点眼液における虹彩色素沈着の発現率はラタノプロスト点眼液より一概に高いとは考えられず、少なくとも同程度である可能性が考えられる。

なお、ラタノプロスト点眼液における研究では、虹彩色素沈着は病理組織学的検討から虹彩メラノサイトにおけるメラニン顆粒の産生亢進である可能性が報告されている^{21、25、26)}。一方で、培養 B16 メラノーマ細胞におけるメラニン量をラタノプロストカルボン酸体(活性代謝物)が増加させるのに対しタフルプロストカルボン酸体(活性代謝物)は増加させないことが報告されている^{27、28)}が、そのことが、タフルプロスト点眼液とラタノプロスト点眼液の虹彩色素沈着の発現率の違いに繋がる可能性は明確ではない。

なお、ラタノプロスト点眼液において、虹彩色素沈着は不可逆的であると報告されている²¹⁾。第Ⅲ相長期試験(00850305)[5.3.5.2-001]においては、治験終了後にラタノプロスト点眼液により治療されたため、回復まで追跡できなかった被験者が多かったが、睫毛の成長、眼瞼色素沈着ではそれぞれ回復例が認められているのに対して、虹彩色素沈着では回復例が認められておらず、ラタノプロスト点眼液と同様にタフルプロスト点眼液による虹彩色素沈着も不可逆的な事象であると考えられる。

(4) 眼そう痒症、眼刺激、眼の異物感、眼の異常感

0.0015%タフルプロスト点眼液において、眼局所の自覚的な症状として、眼そう痒症、眼刺激、眼の異物感、眼の異常感が高頻度に認められた。有害事象としての発現率は、それぞれ、21.7%(105/483 例)、15.1%(73/483 例)、12.2%(59/483 例)、7.7%(37/483 例)であった。重症度別ではほとんどの事象が軽度であった。年齢や性別で発現率に違いはなかった。

第Ⅲ相比較試験(00850303)[5.3.5.1-003]では、眼そう痒症、眼刺激、眼の異物感及び眼の異常感の副作用発現率は、0.0015%タフルプロスト点眼液でそれぞれ 9.1%(5/55 例)、7.3%(4/55 例)、1.8%(1/55 例)、1.8%(1/55 例)、0.005%ラタノプロスト点眼液でそれぞれ 11.1%(6/54 例)、18.5%(10/54 例)、7.4%(4/54 例)、3.7%(2/54 例)であった。眼刺激、眼の異物感及び眼の異常感の発現率は 0.005%ラタノプロスト点眼液で 0.0015%タフルプロスト点眼液に比し高かった。

(5) 点状角膜炎

0.0015%タフルプロスト点眼液において、点状角膜炎は、有害事象として 7.5%(36/483 例)に認められた。重症度別ではすべての事象が軽度であった。性別では発現率に違いは認められなかったが、年齢別では非高齢者で高齢者に比し発現率がやや高かった。

第Ⅲ相比較試験(00850303)[5.3.5.1-003]では、点状角膜炎の副作用発現率は、0.0015%タフルプロスト点眼液で 3.6%(2/55 例)に認められ、0.005%ラタノプロスト点眼液では認められなかった。ただし、角膜上皮障害が 0.005%ラタノプロスト点眼液で 3.7%(2/54 例)に認められ、0.0015%タフルプロスト点眼液では認められなかった。

2.5.5.3. 死亡、その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象が、0.0015%タフルプロスト点眼液を点眼した被験者の 3.5%(17/483 例、18 件)に認められた(死亡 1 例を含む)。死亡を含めいずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.4. 臨床検査値異常変動

重篤とみなされた臨床検査値異常変動や治験の中止に至った臨床検査値異常変動は認められなかった。

0.0015%タフルプロスト点眼液において、治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は、8.3%(40/483 例、63 件)に認められた。頻度の比較的高かった異常変動(1%以上)は、K 上昇(1.7%)、尿蛋白上昇(1.4%)、AST 上昇(1.0%)であった。

2.5.5.5. タフルプロスト点眼液の安全性のまとめ

①0.0015%タフルプロスト点眼液において、本剤との因果関係の否定できない死亡例や重篤な副作用は認められなかった。

②0.0015%タフルプロスト点眼液において高頻度に認められた副作用は、眼充血・結膜充血(31.3%)、睫毛の成長(19.0%*)、眼そう痒症(15.3%)、眼刺激(13.5%)、虹彩色素沈着(8.1%*)、眼の異物感(7.5%)、眼瞼色素沈着(6.4%*)、眼の異常感(5.4%)、点状角膜炎(5.2%)であった。

*：長期点眼試験のみで集計した場合の発現率は、睫毛の成長(26.2%)、虹彩色素沈着(11.1%)、眼瞼色素沈着(8.8%)であった。

- ③0.0015%タフルプロスト点眼液において、全身の安全性に関する問題は認められなかった。
- ④0.0015%タフルプロスト点眼液と 0.005%ラタノプロスト点眼液との比較においては、眼充血・結膜充血は 0.0015%タフルプロスト点眼液に多く、眼刺激は 0.005%ラタノプロスト点眼液に多く認められる可能性が考えられたが、全体として両薬剤の安全性プロファイルは大きな違いはないと考えられた。
- ⑤虹彩色素沈着は不可逆的事象であると考えられた。なお、海外で実施された開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした比較試験において、虹彩色素沈着の発現率は 0.0015%タフルプロスト点眼液と 0.005%ラタノプロスト点眼液ではほぼ同程度であった(非日本人、参考資料)。
- ⑥0.0015%タフルプロスト点眼液において、眼充血・結膜充血に関連した投与中止例が認められた(2.1%)。しかしながら、これらの事象は点眼開始後早期に発現し、投与の中止に至るものであり、点眼継続により中止すべき程度に増悪したり、遅発性に発現するものではなかった。

2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1. 申請適応症に対する有効性

これまでの臨床試験成績から、0.0015%タフルプロスト点眼液は、原発開放隅角緑内障や高眼圧症患者において、プラセボ点眼液に比し有意な眼圧下降効果を有し、その効果は現在臨床において第1選択薬として使用されている0.005%ラタノプロスト点眼液に劣らないことが示された。単剤で30%以上の眼圧下降率を達成した症例は0.005%ラタノプロスト点眼液と比べ0.0015%タフルプロスト点眼液で多かった。また、日本において有病率が高いとされるものの、従来の眼圧下降薬において眼圧下降効果についての十分なエビデンスが得られていない正常眼圧緑内障患者において、0.0015%タフルプロスト点眼液はプラセボ点眼液と比し有意な眼圧下降作用を示した。さらに0.0015%タフルプロスト点眼液は1年間にわたり安定して眼圧を下降させた。また、比較的患者数の少ない落屑緑内障などの続発開放隅角緑内障においても眼圧下降効果が認められた。さらに0.0015%タフルプロスト点眼液は付加的有効性として眼血流動態を改善させる可能性が示唆された。

2.5.6.2. 重大な安全性所見

0.0015%タフルプロスト点眼液は、1年間にわたり点眼の支障となる副作用や全身的な安

全性の問題もなく、多くの症例で長期点眼継続可能であり安全であると考えられた。そのなかで、0.0015%タフルプロスト点眼液における重大な安全性所見としては、眼充血・結膜充血、及び虹彩色素沈着が挙げられた。

眼充血・結膜充血は、高頻度(31.3%)に認められ、ときに0.0015%タフルプロスト点眼液の点眼継続が困難な事象が認められた。眼充血・結膜充血(及びときにはそれに伴う眼自覚症状)による治験中止例は2.1%(10/483例)に認められ、0.0015%タフルプロスト点眼液の点眼中止に至る主要原因であった。

虹彩色素沈着は、病理組織学的検討から虹彩メラノサイトにおけるメラニン顆粒の産生亢進であり、メラノサイト自体の増殖やメラニン細胞からの色素散乱はなく、色素沈着それ自体以外の眼組織等への悪影響はないとされている^{21、25、26})。このように虹彩色素沈着の臨床的意義は不明であるが、不可逆的な変化であることから重大な副作用と考えた。特に片眼治療時に治療眼のみ虹彩の色調が変化することを考えれば、美容の観点から問題となることも予想されることから、本事象については、添付文書の「重大な副作用」に記載するとともに、「重要な基本的注意」に注意事項を記載し、注意喚起することとした。

2.5.6.3. まとめ

これまでの臨床試験成績から、正常眼圧緑内障を含む緑内障・高眼圧症患者において、0.0015%タフルプロスト点眼液は、1日1回の投与で強力かつ安定した眼圧下降効果を有する緑内障治療薬であると考えられた。さらに、0.0015%タフルプロスト点眼液は、緑内障治療における付加的価値として眼血流動態を改善させる可能性が示唆された。安全性については用法・用量や使用上の注意に従うことにより安全に使用できるものと考えられる。

緑内障の眼圧下降治療においては、目標眼圧以下への眼圧下降の達成が重要であるが、目標眼圧は American Academy of Ophthalmology の Preferred Practice Pattern⁸⁾では無治療眼圧より20%以上の眼圧下降が推奨されており、また、眼圧下降治療により視野障害進行リスクが抑制されることを検証した Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study^{6、7)}では治療群の眼圧下降基準について眼圧下降率30%以上を規定して試験実施された。しかしながら、マレイン酸チモロールやラタノプロストのような第1選択薬でも単剤で20~30%の眼圧下降率が達成されない場合があり、また、日本人緑内障患者の72%は正常眼圧緑内障であるにも拘わらず、それら薬剤の正常眼圧緑内障に対する眼圧下降効果に関するエビデンスは不足している。一方で、タフルプロスト点眼液は、現状でエビデンスの不足して

いる正常眼圧緑内障においても長期に良好な眼圧下降効果が得られることが確実であり、正常眼圧緑内障では眼圧下降効果は原発開放隅角緑内障と同様に得られた。

タフルプロスト点眼液ではラタノプロスト点眼液に比べ、点眼後早期に眼充血・結膜充血により使用が困難となる患者層がわずかながら存在することは否定できない。しかし、これらの症状・所見は可逆的であり、点眼後早期に発現することから、発現に留意した上で、必要に応じて適切に点眼中止し他の眼圧下降薬に切替えることにより、これらの患者におけるリスクは早期に解消される。一方で、点眼後の診察において、眼充血・結膜充血が発現しない又は発現しても忍容可能な程度である患者層においては、ラタノプロスト点眼液と大差ないリスク下で、長期に良好な眼圧下降治療を継続することが可能である。また、そのような状況においては、タフルプロスト点眼液の正常眼圧緑内障における眼圧下降エビデンスを勘案すれば、むしろタフルプロスト点眼液はラタノプロスト点眼液に比べ良好なリスク/ベネフィットバランスを有する場合もあると考えられる。

これらを踏まえ緑内障治療戦略を考えた場合、タフルプロスト点眼液の使用可能性(眼充血・結膜充血発現のリスクアセスメント)を検討した上で、タフルプロスト点眼液において眼充血・結膜充血が発現しない又は忍容可能な患者においてはタフルプロスト点眼液を選択することにより、特に正常眼圧緑内障治療においては有効確実な眼圧下降治療戦略が立案可能である。以上のように、タフルプロスト点眼液は、緑内障治療において、ラタノプロスト点眼液とともに第1選択薬として位置づけられるものとする。

以上のことから 0.0015%タフルプロスト点眼液は緑内障・高眼圧症の治療における有益な新たな選択肢となり得ることが十分期待でき、効能・効果を「緑内障、高眼圧症」として製造販売承認申請を行うこととした。

2.5.7. 参考文献

- 1) 緑内障診療ガイドライン. 日眼会誌 2003;107:126-57. [添付資料 5.4-001]
- 2) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al.; The Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The Prevalence of Primary Open-Angle Glaucoma in Japanese. The Tajimi Study. Ophthalmology 2004;111:1641-8. [添付資料 5.4-002]
- 3) Yamamoto T, Iwase A, Araie M, Suzuki Y, Abe H, Shirato S, et al.; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The Tajimi Study Report 2. Prevalence of Primary Angle Closure and Secondary Glaucoma in a Japanese Population. Ophthalmology 2005;112:1661-9. [添付資料 5.4-003]
- 4) 中江公裕、増田寛次郎、妹尾 正、小暮文雄、澤 充、金井 淳ほか. 42. わが国における視覚障害の現状. 石橋達朗、編集. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究班. 網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究 平成 17 年度 総括・分担研究報告書(3 年計画の 1 年目): 厚生労働省難治性疾患克服研究事業網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究班、発行. 福岡: (株)津村愛文堂 2006 年 3 月 31 日. 263-7. [添付資料 5.4-004]
- 5) 北原健二: 東京都成人病検診管理指導協議会循環器疾患等部会眼科検診専門委員会. 高齢者における眼科疾患の早期発見のために -基本健康診査における眼底検査のあり方-. 東京都成人病検診管理指導協議会循環器疾患等部会眼科検診専門委員会報告書. 東京: 東京都福祉保険局. 2005 年 7 月 [添付資料 5.4-005]
- 6) Collaborative Normal-tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Am J Ophthalmol 1998;126:487-97. [添付資料 5.4-006]
- 7) Collaborative Normal-tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 1998;126:498-505. [添付資料 5.4-007]
- 8) American Academy of Ophthalmology. Primary Open-Angle Glaucoma, Preferred Practice Pattern. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 2005. [添付資料 5.4-008]
- 9) Yamamoto T, Kitazawa Y. Vascular Pathogenesis of Normal-tension Glaucoma: a

- Possible Pathogenetic Factor, Other than Intraocular Pressure, of Glaucomatous Optic Neuropathy. *Prog Retinal Eye Res* 1998;17:127-43. [添付資料 5.4-009]
- 10) 富所敦男, 新家 眞. 薬物療法 1. 緑内障薬物療法の基本. In: 北澤克明, editors. 緑内障. 第1版. 東京: 医学書院; 2004. p. 305-13. [添付資料 5.4-010]
 - 11) 二井宏紀. 薬物療法の副作用(全身的). あたらしい眼科 1998;15:493-6. [添付資料 5.4-011]
 - 12) 塚本秀利. 薬物療法の副作用(局所的). あたらしい眼科 1998;15:497-501. [添付資料 5.4-012]
 - 13) Boger III WP. Shortterm "Escape" and Longterm "Drift." The Dissipation Effects of the Beta Adrenergic Blocking Agents. *Surv Ophthalmol* 1983;28:235-40. [添付資料 5.4-013]
 - 14) Ikeda Y, Mori K, Ishibashi T, Naruse S, Nakajima N, Kinoshita S. Latanoprost Nonresponders with Open-Angle Glaucoma in the Japanese Population. *Jpn J Ophthalmol* 2006;50:153-7. [添付資料 5.4-014]
 - 15) 鈴木雅信. プロスタグランディン製剤(ラタノプロストとその他). あたらしい眼科 1998;15:475-80. [添付資料 5.4-015]
 - 16) Latanoprost-Induced Iris Pigmentation Study Group. Incidence of a latanoprost-induced increase in iris pigmentation in Japanese eyes. *Jpn J Ophthalmol* 2006;50:96-9. [添付資料 5.4-016]
 - 17) Chiba T, Kashiwagi K, Ishijima K, Furuichi M, Kogure S, Abe K, et al. A prospective study of iridial pigmentation and eyelash changes due to ophthalmic treatment with latanoprost. *Jpn J Ophthalmol* 2004;48:141-7. [添付資料 5.4-017]
 - 18) 小川一郎, 今井一美. ラタノプロスト点眼による眼瞼虹彩色素沈着眼瞼部多毛. あたらしい眼科 2000;17:429-33. [添付資料 5.4-018]
 - 19) 小川一郎, 今井一美. ラタノプロスト点眼による眼瞼虹彩色素沈着眼瞼多毛: 1年後の成績. あたらしい眼科 2000;17:1559-63. [添付資料 5.4-019]
 - 20) 小川一郎, 今井一美, 塚野幸恵. ラタノプロスト点眼による虹彩・眼瞼色素沈着・眼瞼多毛-2年後の成績-. あたらしい眼科 2002;19:377-81. [添付資料 5.4-020]
 - 21) Grierson I, Jonsson M, Cracknell K. Latanoprost and Pigmentation. *Jpn J Ophthalmol* 2004;48:602-12. [添付資料 5.4-021]

- 22) Schottenstein EM. Intraocular Pressure and Tonometry. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T, editors. The Glaucomas. 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc.; 1996. p. 407-428. [添付資料 5.4-022]
- 23) 柏木賢治. 検査法 1. 眼圧検査. In: 北澤克明, editors. 緑内障. 第1版. 東京: 医学書院; 2004. p. 93-116. [添付資料 5.4-023]
- 24) Van Der Valk R, Webers CAB, Schouten JSAG, Zeegers MP, Hendrikse F, Prins MH. Intraocular Pressure-Lowering Effects of All Commonly Used Glaucoma Drugs. A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Ophthalmology* 2005;112:1177-85. [添付資料 5.4-024]
- 25) Lindquist NG, Larsson BS, Stjernschantz J. Increased pigmentation of iridial melanocytes in primates induced by a prostaglandin analogue. *Exp Eye Res* 1999;68:431-36. [添付資料 5.4-025]
- 26) 久保田久世、小早川信一郎、田中康一郎、栃久保哲男. ラタノプロスト使用後の虹彩病理像. *あたらしい眼科* 2002;19:809-14. [添付資料 5.4-026]
- 27) Nakajima T, Matsugi T, Goto W, Kageyama M, Mori N, Matsumura Y, et al. New Fluoroprostaglandin $F_{2\alpha}$ Derivatives with Prostanoid FP-Receptor Agonistic Activity as Potent Ocular-Hypotensive Agents. *Biol Pharm Bull* 2003;26:1691-5. [添付資料 5.4-027]
- 28) Takagi Y, Nakajima T, Shimazaki A, Kageyama M, Matsugi T, Matsumura Y, et al. Pharmacological characteristics of AFP-168 (tafluprost), a new prostanoid FP receptor agonist, as an ocular hypotensive drug. *Exp Eye Res* 2004;78:767-76. [添付資料 5.4-028]