

2.7.3. 臨床的有効性の概要

2.7.3.1. 背景及び概観

緑内障又は高眼圧症の患者に対するタフルプロスト点眼液の有効性について、国内で実施した第Ⅱ相用量反応試験(00850202)、第Ⅲ相試験 3 試験(00850303、00850304、00850305)及び臨床薬理試験(00850502)の計 5 試験の結果に基づき評価した。

外国臨床試験データは、日本人の緑内障又は高眼圧症患者における本剤の有効性を積極的に支持するものではないが、国内の第Ⅱ相用量反応試験(00850202)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)、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)の成績(74460-EU)を参考評価することとした。

表 2.7.3.1-1 に臨床的有効性試験の一覧を示した。

表 2.7.3.1-1 臨床的有効性試験の一覧

試験の種類		試験	対象* ¹ 及び 症例数* ²	被験薬・対照薬	投与期間
比較対照 試験	プラセボ対照	第Ⅱ相用量反応試験 00850202	POAG、OH 103 例	プラセボ 0.0003%タフルプロスト 0.0015%タフルプロスト 0.0025%タフルプロスト	4 週間
		第Ⅲ相比較試験 00850304	NTG 90 例	0.0015%タフルプロスト プラセボ	4 週間
	実薬対照	第Ⅲ相比較試験 00850303	POAG、OH 97 例	0.0015%タフルプロスト 0.005%ラタノプロスト	4 週間
比較対照 試験 (外国) [参考資料]	プラセボ対照 実薬対照	前期第Ⅱ相試験 15-001-US	OAG、OH (非日本人) 152 例	プラセボ 0.001%タフルプロスト 0.0025%タフルプロスト 0.005%タフルプロスト 0.005%ラタノプロスト	4 週間
	プラセボ対照	第Ⅲ相試験(併用療法) 74460-EU	OAG、OH (非日本人) 181 例	0.0015%タフルプロスト プラセボ (基礎併用薬として、 0.5%マレイン酸フェノール)	6 週間 (+6 週間 Extension)
非対照 試験	長期点眼	第Ⅲ相長期試験 00850305	OAG (NTG 含む)、OH 346 例	0.0015%タフルプロスト	28 週間 又は 52 週間
その他の 臨床試験	臨床薬理 (眼血流動態)	臨床薬理試験 00850502	健康成人 12 例	0.0015%タフルプロスト 0.01%塩酸ブナゾシン	単回点眼

*¹ POAG:原発開放隅角緑内障、OH:高眼圧症、NTG:正常眼圧緑内障、OAG:開放隅角緑内障

*² 主たる有効性解析対象集団における症例数

国内では、比較対照試験として、プラセボ対照試験 2 試験 (00850202 及び 00850304) 及び実薬対照試験 1 試験 (00850303) を実施した。なお、プラセボ対照試験 2 試験は二重盲検試験であり、実薬対照試験は製剤上の理由から単盲検 (評価者盲検) として実施した。また、非対照試験として、長期点眼試験 1 試験 (00850305) を実施した。さらに、付加的有効性として眼血流動態を指標とした臨床薬理試験 1 試験 (00850502) を実施した。

対象疾患について表 2.7.3.1-2 に示した。第Ⅱ相用量反応試験 (00850202) 及び第Ⅲ相比較試験 (00850303) では、眼圧が 22 mmHg 以上である原発開放隅角緑内障又は高眼圧症とし、第Ⅲ相比較試験 (00850304) では、眼圧が統計学的正常範囲 (22 mmHg 未満) にある正常眼圧緑内障患者とした。第Ⅲ相長期試験 (00850305) では、上記の両方 (すなわち原発開放隅角緑内障 (広義) 及び高眼圧症) を対象とし、さらに原発開放隅角緑内障 (広義) 以外の開放隅角緑内障 (落屑緑内障や色素緑内障) も対象とした。なお、第Ⅲ相長期試験 (00850305) では、観察期終了時眼圧 (有効性評価眼) に応じて、表 2.7.3.1-3 のコホートを定義した。

表 2.7.3.1-2 臨床の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

表 2.7.3.1-3 第Ⅲ相長期試験(00850305)におけるコホートの定義

	有効性評価眼 ^{*1}	僚眼
コホート 1	22～34 mmHg	22～34 mmHg
	22～34 mmHg	16～21 mmHg
コホート 2	16～21 mmHg	16～21 mmHg

^{*1}：観察期終了時の朝 10 時の眼圧が高い方の眼(左右の眼圧が同値の場合は右眼)

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いる。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により明らかとなっている^{2, 3)}。

主要有効性評価項目は、第Ⅱ相用量反応試験(00850202)、第Ⅲ相比較試験(00850303)及び第Ⅲ相比較試験(00850304)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)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、トラフ値である朝点眼前を設定した。

主要有効性評価項目として眼圧変化値を用いたが、眼圧は次ページの(ア)式によって表わされ理論的には上強膜静脈圧以下に低下することはない⁴⁾ため、特に低眼圧領域の眼圧下降効果には点眼前眼圧が影響する。そのため、眼圧下降効果の評価項目として、眼圧変化値に加え眼圧変化率を副次的評価項目に加えた。さらに、本概要における有効性結果の比較と解析においては、点眼前眼圧の異なる複数試験の結果を比較することから、より前値の影響を考慮して、変化率算出の分母に「点眼前眼圧-上強膜静脈圧」を用いる Outflow Pressure(OP)変化率も評価に加えた((イ)式)。Outflow Pressure 変化率による評価は、本邦における緑内障治療薬の治験^{5, 6)}でも使用実績のあるパラメータであり、点眼前眼圧の異なる複数試験の結果比較に適しているが、眼圧が上強膜静脈圧以下に低下した場合のデータ処理や実際には個体内及び個体間で変動しうる上強膜静脈圧に定数を用いることの問題があるため、本剤の臨床開発においては、治験実施計画書規定の評価項目とはしなかった。

$$IOP = \frac{F - U}{C} + P_v \cdots (\text{ア})$$

(IOP : 眼圧、F : 房水産生量、U : 圧非依存的房水流出率、C : 圧依存的房水流出率、P_v : 上強膜静脈圧)

$$OP\text{変化率} = \frac{IOP_{post} - IOP_{pre}}{IOP_{pre} - P_v} \times 100 \cdots (\text{イ})$$

(OP : Outflow Pressure、IOP_{pre} : 点眼前眼圧、IOP_{post} : 点眼後眼圧、P_v : 上強膜静脈圧 10 mmHg を使用)

対照薬ラタノプロスト点眼液に対する本剤の非劣性を検証した第Ⅲ相比較試験(00850303)においては、非劣性の許容幅を 2 mmHg と設定した。Goldmann 眼圧計による眼圧測定の誤差は 2 mmHg とされており^{7, 8)}、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。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⁹⁾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。

2.7.3.2. 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1. 第Ⅱ相用量反応試験(治験実施計画書番号 : 00850202) ……添付資料 5.3.5.1-001

治験の標題： DE-085(タフルプロスト)点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした用量反応試験 -第Ⅱ相-

目的： 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者におけるタフルプロスト点眼液(1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼)の眼圧下降作用の用量反応性及び安全性を多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験により検討し、至適濃度を選定する。

デザイン： 多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験

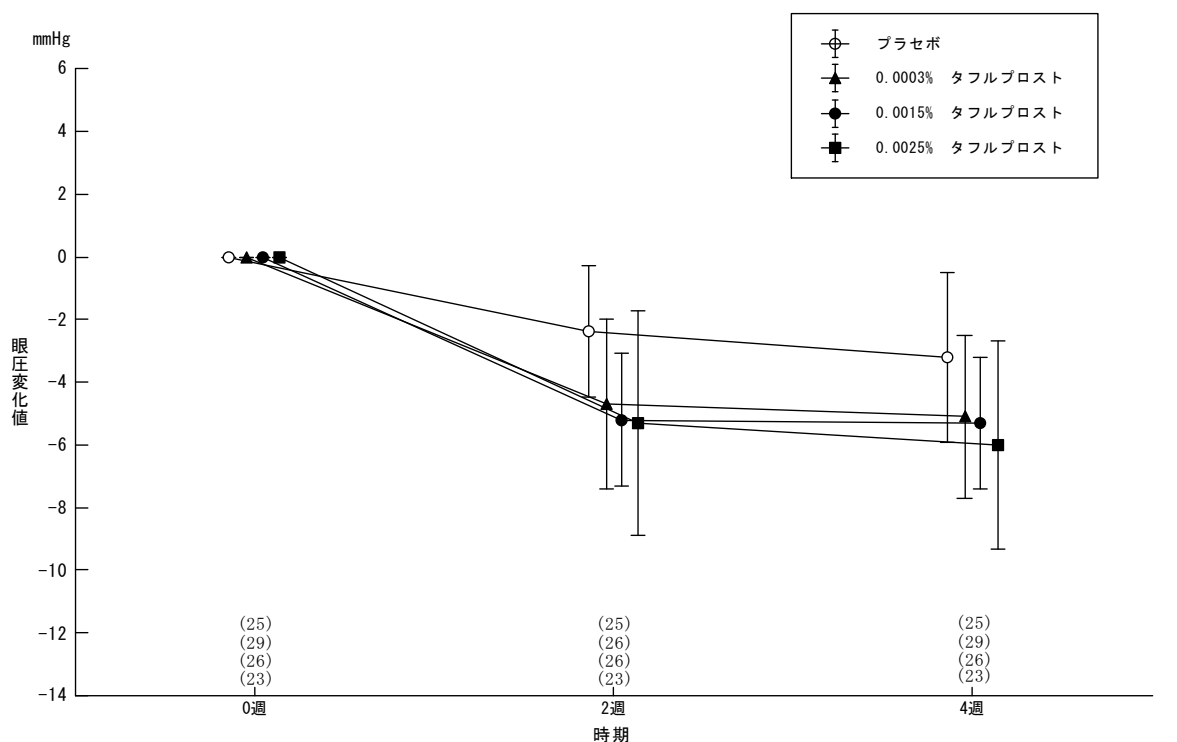
対象被験者： 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 103 例

(観察期終了時の朝 10 時の眼圧が少なくとも片眼で 22 mmHg 以上であり、両眼とも 35 mmHg 未満)

方法： 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に 1～4 週間の観察期の後、ブロック法割付けにより 4 群(0.0003%、0.0015%、0.0025%タフルプロスト点眼液又はプラセボ点眼液)に無作為に割付け、二重盲検下で、1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼し、眼圧下降作用の用量反応性及び安全性について比較検討した。

主要有効性評価項目： 治療期終了時(4 週間又は中止時)の朝点眼前の眼圧変化値
(評価対象眼は、観察期終了時(0 週)の朝点眼前眼圧の高い方の眼とした。左右が同値の場合は右眼を評価対象眼とした。)

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、プラセボ群で-3.2 mmHg、0.0003%群で-5.1 mmHg、0.0015%群で-5.3 mmHg、0.0025%群で-6.0 mmHg であり、一元配置分散分析で有意差が認められた($P=0.003$) (図 2.7.3.2-1)。Dunnett 検定を行った結果、0.0003%群、0.0015%群及び 0.0025%群のいずれもプラセボ群との間に有意差が認められた(それぞれ、 $P=0.031$ 、 0.018 、 0.001)。2 週、4 週の眼圧推移から 0.0003%群、0.0015%群及び 0.0025%群の眼圧下降効果は 2 週間後でほぼ一定となることが示唆された。タフルプロスト点眼液(1 日 1 回点眼)の眼圧下降効果は、0.0003%から 0.0025%の範囲で、用量の増加につれて大きくなり、2 週間の点眼でほぼ一定となると考えられた。



平均値±標準偏差
() : 例数

図 2.7.3.2-1 眼圧変化値の推移 (評価対象眼、PPS)

結論： 0.0003%、0.0015%、0.0025%タフルプロスト点眼液(1日1回点眼)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。

2.7.3.2.2. 第Ⅲ相比較試験 (治験実施計画書番号：00850304) ……添付資料 5.3.5.1-002

治験の標題： 0.0015% DE-085(タフルプロスト)点眼液の正常眼圧緑内障を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験(プラセボ点眼液を対照とした多施設共同試験) -第Ⅲ相、検証的試験-

目的： 正常眼圧緑内障患者における 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)の眼圧下降効果及び安全性を、プラセボ点眼液を対照とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験により検討する。

デザイン： 多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験

対象被験者： 正常眼圧緑内障患者 90 例

(観察期終了時の朝 10 時の眼圧が両眼とも 16 mmHg 以上、かつ 22 mmHg 未満)

方法： 正常眼圧緑内障患者を対象に 1～4 週間の観察期の後、ブロック法割付けにより 2 群(0.0015%タフルプロスト点眼液、プラセボ点眼液)に無作為に割付け、二重盲検下で、1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼し、タフルプロスト点眼液の眼圧下降作用及び安全性を比較検討した。

主要有効性評価項目： 治療期終了時(4 週間又は中止時)の朝点眼前の眼圧変化値

(評価対象眼は、観察期終了時(0 週)の朝点眼前眼圧の高い方の眼とした。左右が同値の場合は右眼を評価対象眼とした。)

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、タフルプロスト点眼液で-4.0 mmHg、プラセボ点眼液で-1.4 mmHg であり、t 検定で群間に有意差が認められた($P < 0.001$) (図 2.7.3.2-2)。副次的評価項目の治療期 2 週、4 週の平均眼圧変化値及び治療期 2 週、4 週及び治療期終了時(4 週間又は中止時)の平均眼圧変化率においても、主要評価項目と同様の結果が得られた。0.0015%タフルプロスト点眼液(1 日 1 回、4 週間点眼)は、正常眼圧緑内障において、プラセボ点眼液に比し有意に眼圧を下降させることが明らかとなった。

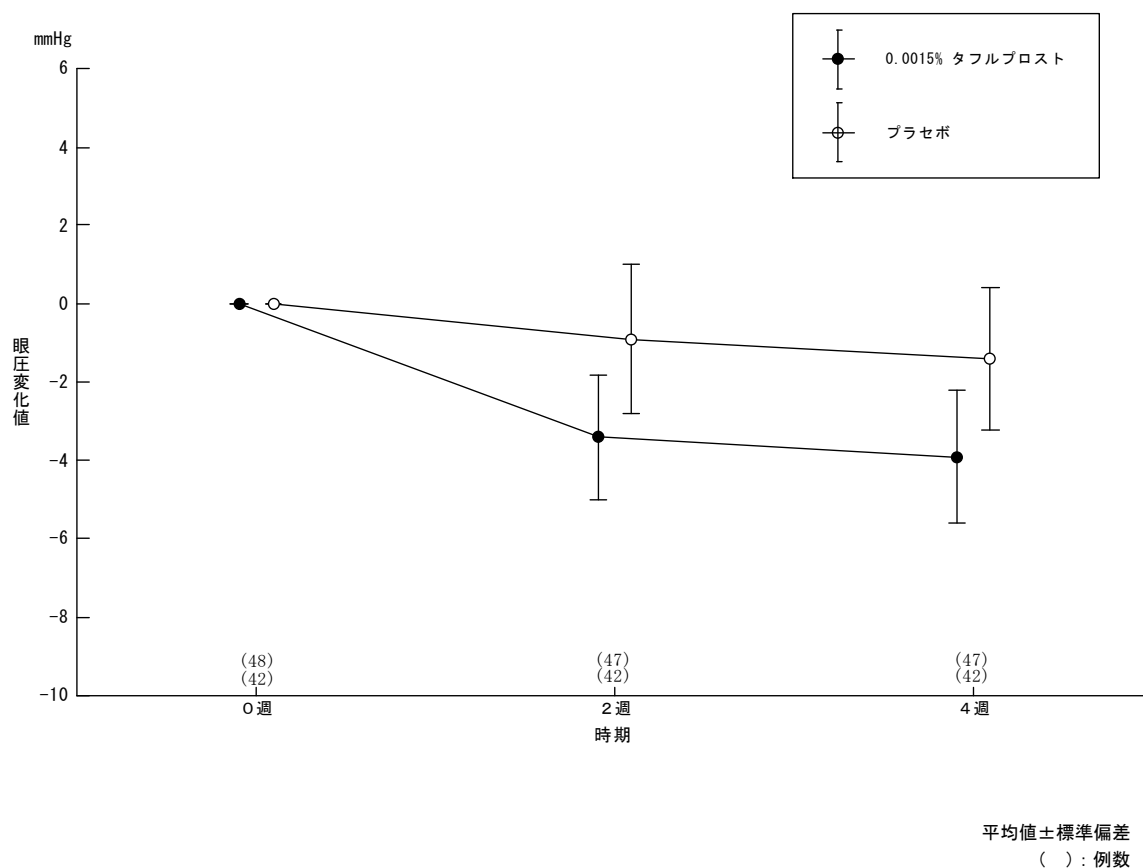


図 2.7.3.2-2 眼圧変化値の推移(評価対象眼、FAS)

結論： 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、プラセボ点眼液に比し有意に眼圧を下降させた。

2.7.3.2.3. 第Ⅲ相比較試験(治験実施計画書番号：00850303) ……添付資料 5.3.5.1-003

治験の標題： 0.0015% DE-085 (タフルプロスト) 点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした無作為化単盲検並行群間比較試験(0.005%ラタノプロスト点眼液を対照とした多施設共同試験) -第Ⅲ相、検証的試験-

目的： 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における 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)と比し少なくとも劣らないことを、多施設共同無作為化単盲検並行群

間比較試験により検証する。また、安全性についても比較検討する。

デザイン： 多施設共同無作為化単盲検(評価者盲検)並行群間比較試験

対象被験者： 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 97 例

(観察期終了時の朝 10 時の眼圧が少なくとも片眼で 22 mmHg 以上であり、両眼とも 35 mmHg 未満)

方法： 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に 1～4 週間の観察期の後、ブロック法割付けにより 2 群(0.0015%タフルプロスト点眼液、0.005%ラタノプロスト点眼液)に無作為に割付け、単盲検下で、1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼し、タフルプロスト点眼液の眼圧下降作用がラタノプロスト点眼液のそれに劣らないことを検証した。また、両点眼液の安全性について検討した。

主要有効性評価項目： 治療期終了時(4 週間又は中止時)の朝点眼前の眼圧変化値

(評価対象眼は、観察期終了時(0 週)の朝点眼前眼圧の高い方の眼とした。左右が同値の場合は右眼を評価対象眼とした。)

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、タフルプロスト点眼液で-6.6 mmHg、ラタノプロスト点眼液で-6.2 mmHg であった(図 2.7.3.2-3)。治療期終了時(4 週間又は中止時)の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 2 mmHg を超えず、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のそれに劣らないものとみなされた。副次的評価項目の治療期 2 週、4 週の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%信頼区間についても、それぞれ-1.60～0.33 mmHg、-1.42～0.60 mmHg であり、主要評価項目と同様に上限は 2 mmHg を超えなかった。以上のことから、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のそれに劣らないことが検証された。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。

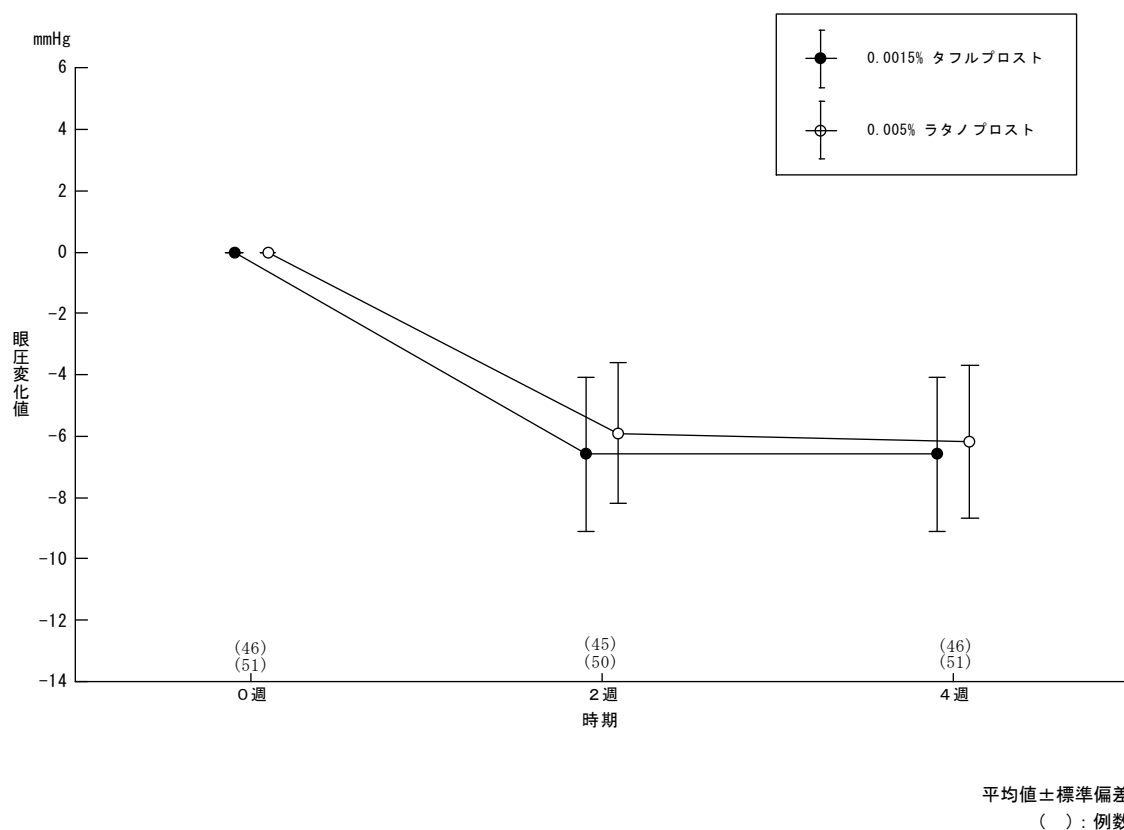


図 2.7.3.2-3 眼圧変化値の推移(評価対象眼、PPS)

結論： 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(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)と比し劣らないことが検証された。

2.7.3.2.4. 前期第Ⅱ相試験(治験実施計画書番号:15-001-US)[非日本人対象]

.....参考資料 5.3.5.1-004

治験の標題： AFP-168(タフルプロスト)点眼液の開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における無作為化二重盲検並行群間多施設共同用量反応試験

目的： 開放隅角緑内障又は高眼圧症患者におけるタフルプロスト点眼液の用量反応性を検討し、3濃度のタフルプロスト点眼液(0.001%、0.0025%、0.005%)の有効性及び安全性をプラセボ点眼液及び0.005%ラタノプロスト点眼液と比較する。

(本試験は第Ⅱ相用量反応試験(00850202)前に実施しており、本試験成績を踏まえて第Ⅱ相用量反応試験(00850202)を計画・実施した。)

デザイン： 多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験

対象被験者： 開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 152 例

(ベースラインにおける朝 8:00 の眼圧が少なくとも片眼で 22~34 mmHg)

方法： 開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象に、ウォッシュアウトの後、0.001%、0.0025% 又は 0.005%タフルプロスト点眼液、プラセボ点眼液、又は 0.005%ラタノプロスト点眼液に無作為に割付け、二重盲検下で、1 回 1 滴、1 日 1 回、28 日間点眼し、タフルプロスト点眼液の用量反応性、有効性及び安全性を検討した。

主要有効性評価項目： Day 28 における日内平均眼圧変化値

(評価対象眼は、ベースラインにおける朝 8:00 の眼圧の高い方の眼とした。左右が同値の場合は右眼を評価対象眼とした。)

結果： 3 濃度(0.001%、0.0025%、0.005%)のタフルプロスト点眼液及び 0.005%ラタノプロスト点眼液の 1 日 1 回 4 週間点眼は、開放隅角緑内障又は高眼圧症患者において、プラセボ点眼液に比し有意に強い眼圧下降効果を示した($P<0.001$) (図 2.7.3.2-4)。

タフルプロスト点眼液の眼圧下降効果は点眼 12 時間後(8:00)に最大となり、また 7 日間の点眼で一定となった。

Day 28 において、3 濃度の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し、点眼 24 時間後(20:00)の眼圧下降効果は強かった(図 2.7.3.2-5)。

日内平均眼圧変化値において、3 濃度のタフルプロスト点眼液と 0.005%ラタノプロスト点眼液に有意差は認められなかった(図 2.7.3.2-4)。しかしながら、Day 14 及び 28 の 8:00、Day 7 及び 28 の 12:00 において、0.005%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に比し有意に弱かった。

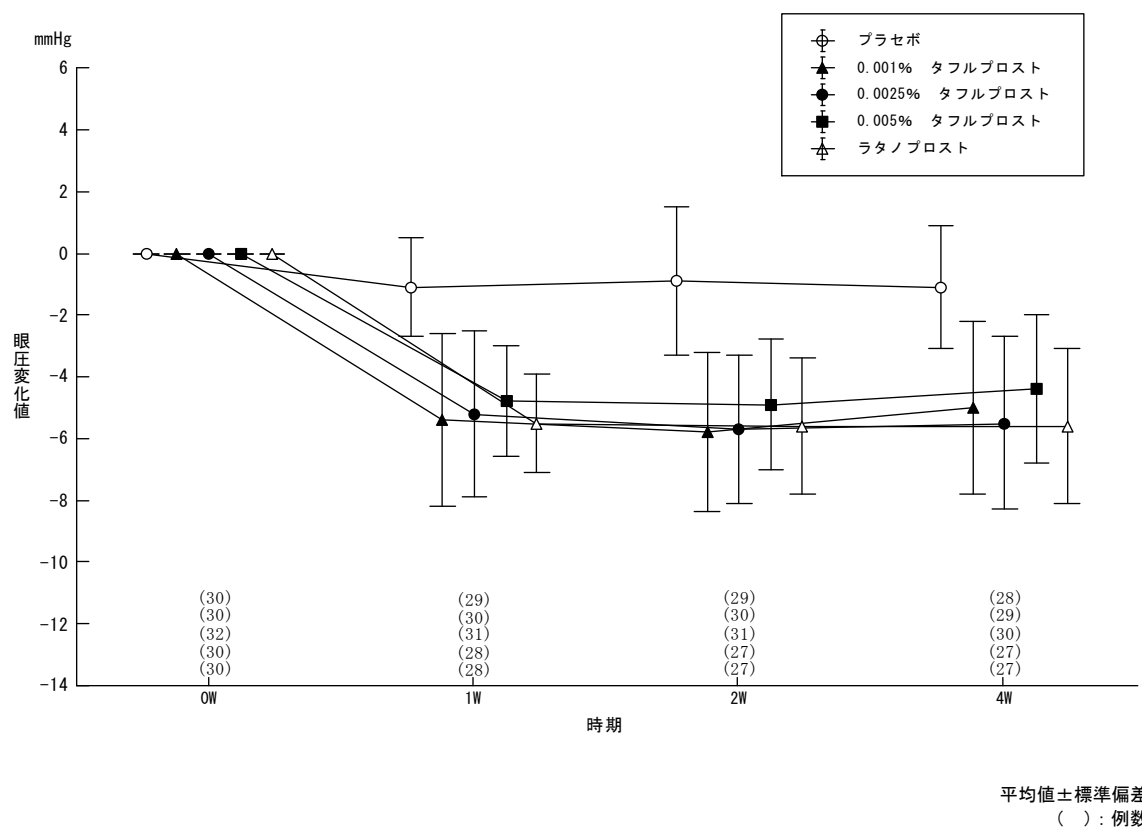


図 2.7.3.2-4 日内平均眼圧変化値の推移(評価対象眼、PPS)

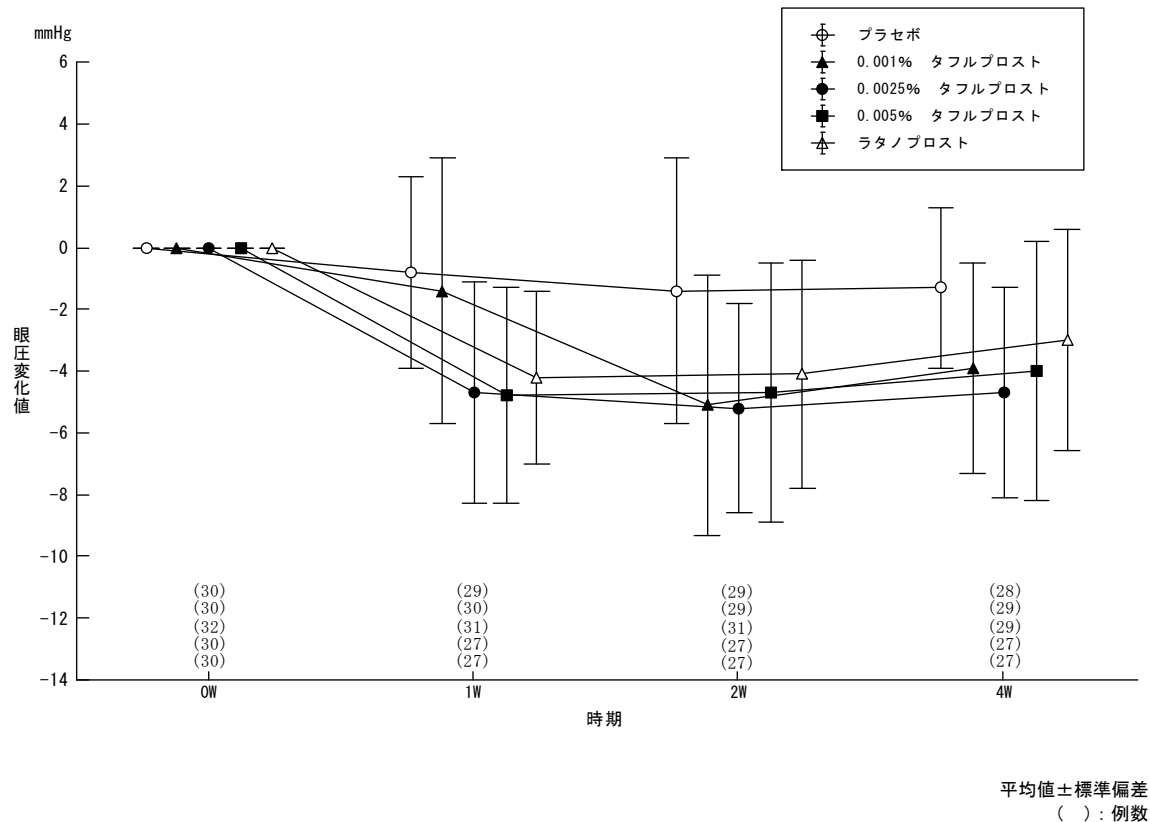


図 2.7.3.2-5 眼圧変化値(トラフ 20:00)の推移(評価対象眼、PPS)

結論： 0.001%～0.005%のタフルプロスト点眼液(1日1回点眼)は、開放隅角緑内障又は高眼圧症患者において、プラセボに比し有意に強い眼圧下降を示した。本治験においては、タフルプロスト点眼液の用量反応性は明らかに認められなかったため、至適用量の決定にはさらなる検討が必要である。

2.7.3.2.5. 第Ⅲ相試験(併用療法)(治験実施計画書番号:74460-EU) [非日本人対象]

……………参考資料 5.3.5.1-005

治験の標題： 0.5%チモロール点眼液との併用における 0.0015%タフルプロスト点眼液の有効性及び安全性：開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした無作為化プラセボ対照第Ⅲ相試験

目的： 0.5%チモロール点眼液により部分的に眼圧コントロールされている開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、0.5%チモロール点眼液との併用における 0.0015%タフルプロスト点眼液の有効性及び安全性を検討する。

デザイン： 多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験

対象被験者： プロスタグランジン点眼液の使用経験のない開放隅角緑内障(原発開放隅角緑内障、嚢性緑内障又は色素緑内障)又は高眼圧症患者 181 例
(チモロール点眼液により部分的に眼圧がコントロール(22～30 mmHg)されている患者)

方法： 開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象に、0.5%チモロール点眼液を4週間以上点眼後、少なくとも片眼の眼圧(日内眼圧測定 of 少なくとも1時点)が 22～30 mmHg の場合、0.0015%タフルプロスト点眼液又はプラセボ点眼液に無作為に割付け、二重盲検下で 0.5%チモロール点眼液とともに1回1滴、1日1回、6週間点眼した(無作為化治療期)。その後プラセボ点眼液に割付けられた被験者も 0.0015%タフルプロスト点眼液に切替え、オープンラベルでさらに6週間点眼し、有効性及び安全性を検討した(Extension 期)。なお、眼圧は 8:00、10:00、16:00 に測定し、その平均を日内平均眼圧とした。

主要有効性評価項目： Week 6 における日内平均眼圧変化値

(主要な評価対象眼は Worse eye とした。両眼とも選択基準に合致する場合は日内平均眼圧の高い方の眼を対象とした。日内平均眼圧が同値の場合は右眼を対象とした。)

結果： 主要評価項目の Week 6 の日内平均眼圧変化値、及び副次的評価項目の Week 2 及び Week 4 の日内平均眼圧変化値のいずれにおいても、群間差(タフルプロスト点眼液-プラセボ点眼液)の 95%信頼区間の上限は 0 mmHg を超えず、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(RM ANCOVA 及び RM ANOVA)(表 2.7.3.2-1)。

Extension 期においてはプラセボ群の被験者は 0.0015%タフルプロスト点眼液を点眼し、Week 12 の眼圧はタフルプロスト群と同程度となった(図 2.7.3.2-6)。

表 2.7.3.2-1 日内平均眼圧変化値の群間差(ITT)

時期	RM ANCOVA			RM ANOVA		
	群間差	95%信頼区間 (上限)	P 値	群間差	95%信頼区間 (上限)	P 値
Week 2	-1.65	-0.82	<0.001	-1.68	-0.84	<0.001
Week 4	-2.20	-1.37	<0.001	-2.24	-1.39	<0.001
Week 6	-1.49	-0.66	<0.001	-1.54	-0.69	<0.001
Week 12	-0.09	0.62	0.812	-0.15	0.64	0.709

単位 mmHg

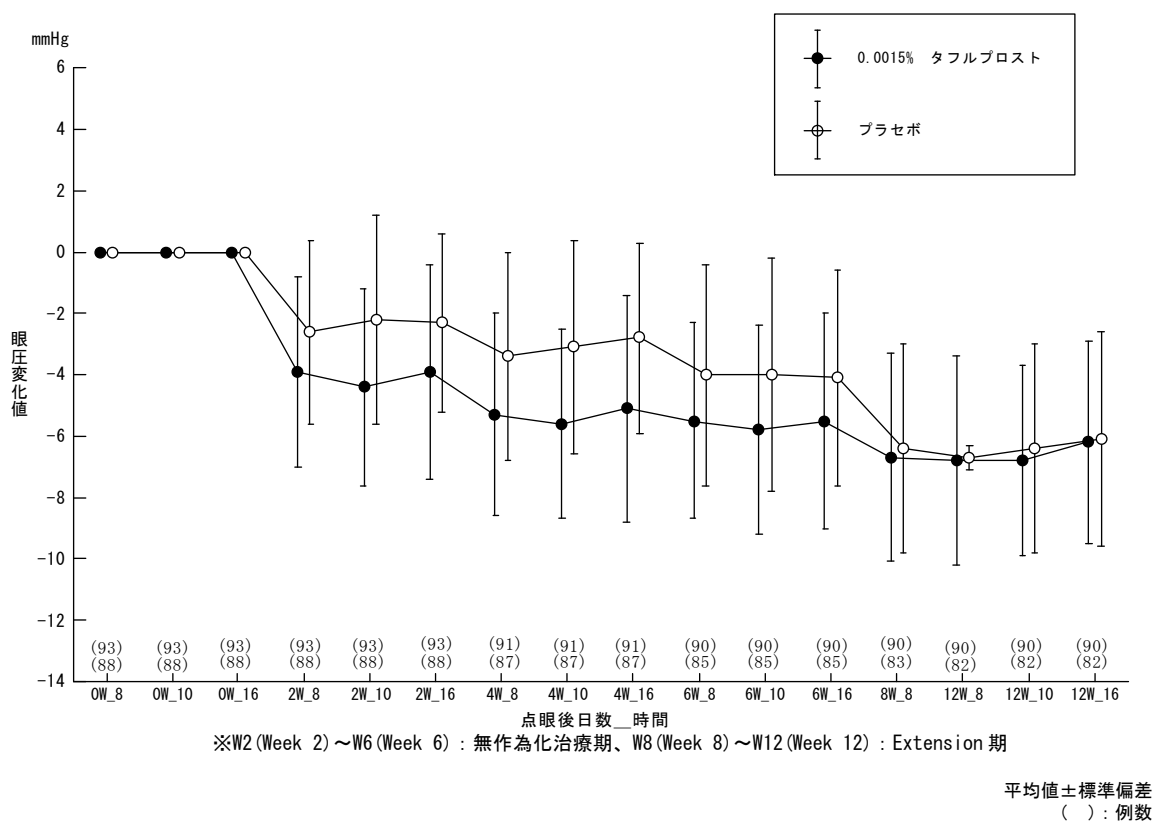


図 2.7.3.2-6 眼圧変化値の推移 (ITT)

結論： 無作為化治療期において、0.0015%タフルプロスト点眼液及びプラセボ点眼液の両群で眼圧下降が認められたが、眼圧下降は全期間を通じ明らかに 0.0015%タフルプロスト点眼液で大きかった。主解析 (RM ANCOVA) 及び副解析 (RM ANOVA) のいずれにおいても、0.0015%タフルプロスト点眼液の明らかな優越性が確認できた。Extension 期において、プラセボ群の被験者は 0.0015%タフルプロスト点眼液に切替え、眼圧は 0.0015%タフルプロスト群と同程度となった。0.0015%タフルプロスト点眼液へ切替え後の眼圧下降は 2 mmHg 超であった。

2.7.3.2.6. 第Ⅲ相長期試験 (治験実施計画書番号 : 00850305)添付資料 5.3.5.2-001

治験の標題： 0.0015% DE-085 (タフルプロスト) 点眼液の開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたオープンラベルによる長期点眼試験 -第Ⅲ相-

目的： 開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における 0.0015%タフルプロスト点眼液 (1 回 1 滴、

1 日 1 回、28 又は 52 週間点眼)の安全性及び眼圧下降効果をオープンラベルによる多施設共同試験により検討する。

デザイン： 多施設共同オープンラベル長期点眼試験

対象被験者： 原発開放隅角緑内障(広義)(原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障)、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症患者 346 例(コホート 1：192 例、コホート 2：154 例)

	有効性評価眼 ^{*1}	僚眼
コホート 1	22～34 mmHg	22～34 mmHg
	22～34 mmHg	16～21 mmHg
コホート 2	16～21 mmHg	16～21 mmHg

^{*1}：観察期終了時の朝 10 時の眼圧が高い方の眼(左右の眼圧が同値の場合は右眼)

方法： 開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に 1～4 週間の観察期の後、0.0015%タフルプロスト点眼液を、1 回 1 滴、1 日 1 回、28 又は 52 週間点眼し、安全性及び眼圧下降作用について検討した。

主要有効性評価項目： 治療期 52 週間の朝点眼前眼圧変化値の推移

(有効性評価眼は、観察期終了時の朝 10 時の眼圧が高い方の眼(左右の眼圧が同値の場合は右眼)とした。)

結果： 主要評価項目の朝点眼前眼圧変化値は、治療期 4 週においてコホート 1 で-6.6 mmHg、コホート 2 で-3.9 mmHg であり、その後治療期 52 週までの間、コホート 1 で-6.9～-6.0 mmHg、コホート 2 で-4.0～-3.4 mmHg で推移しており、治療期 4 週で認められた眼圧下降が 52 週にわたり維持された。両コホートとも各測定時点において 0 週からの有意な眼圧下降が認められた($P<0.001$)。また、副次的評価項目の朝点眼前眼圧変化率は、治療期 4 週においてコホート 1 で-27.1%、コホート 2 で-21.0%であり、その後治療期 52 週までの間、コホート 1 で-28.8～-24.8%、コホート 2 で-21.5～-18.3%で推移しており、治療期 4 週で認められた眼圧下降が 52 週にわたり維持された。両コホートとも各測定時点において 0 週からの有意な眼圧下降が認められた($P<0.001$) (図 2.7.3.2-7)。

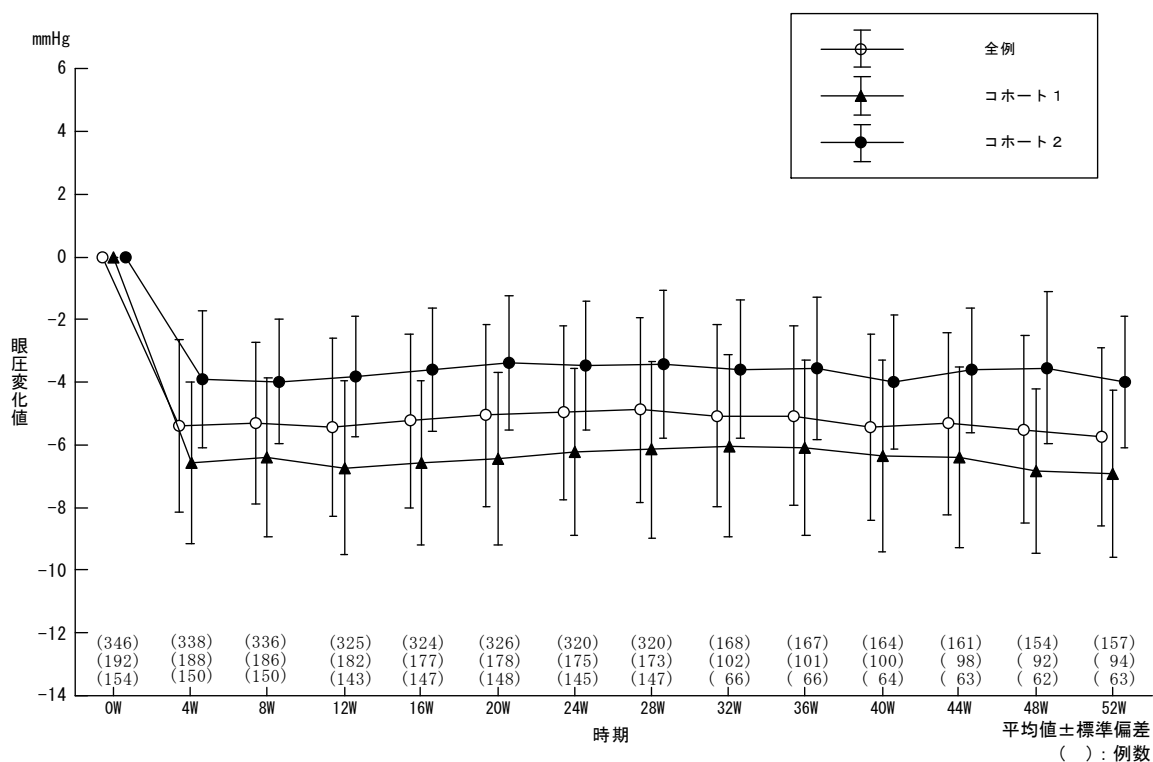


図 2.7.3.2-7 眼圧変化値の推移(有効性評価眼、有効性解析対象集団)

結論： 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及び高眼圧症患者において、52週間にわたり安定した眼圧下降を示した。

2.7.3.2.7. 臨床薬理試験(治験実施計画書番号：00850502)添付資料 5.3.5.4-001

治験の標題： 0.0015% DE-085(タフルプロスト)点眼液の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験 -眼血流動態を指標とした検討-

目的： 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、健康成人男性志願者を対象に、0.01%塩酸ブナゾシン点眼液(デタントール®0.01%点眼液)を対照として検討する。

デザイン： 無作為化単盲検(評価者盲検)試験

対象被験者： 健康成人男性志願者 12 例

方法： 健康成人男性志願者を対象に 0.0015%タフルプロスト点眼液又は 0.01%塩酸ブナゾシン点眼液を右眼に単回点眼し、Scanning Laser Doppler Flowmeter (SLDF)及び Laser Doppler Velocimetry (LDV)を用いて眼血流動態を検討した。なお、無作為化のための対照(統計学的な群間比較は行わない)として、 α_1 受容体遮断作用により血管を拡張・弛緩させて、血流量を増加させることが報告^{10, 11)}されている塩酸ブナゾシン点眼液を設定した。

有効性評価項目： SLDF による視神経乳頭辺縁部血流動態及び傍視神経乳頭網膜血流動態、及び LDV による傍視神経乳頭網膜動脈血流動態

結果： SLDF 眼血流測定による網膜組織血流量の検討において、視神経乳頭辺縁部(Rim)の組織血流量の変化率では、両群とも点眼前後に有意な変化は認められなかった。一方、傍視神経乳頭網膜(Temporal)の組織血流量の変化率では、タフルプロスト点眼液の点眼 1 時間後及び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($P=0.015$ 、 0.029)。なお、全般的に視神経乳頭辺縁部(Rim)及び傍視神経乳頭網膜(Temporal)の組織血流量は、両群とも数値的に上昇傾向を示した。

LDV 眼血流測定による傍視神経乳頭網膜動脈の血流量の変化率は、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。また、傍視神経乳頭網膜動脈の血流速度及び血管径の検討においては、傍視神経乳頭網膜動脈の血流速度の変化率では、タフルプロスト点眼液の点眼 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($P=0.028$)。一方、傍視神経乳頭網膜動脈における血管径の変化率では、塩酸ブナゾシン点眼液の点眼 1 時間後において、点眼前に比し有意な増加が認められた($P=0.050$)。

結論： 0.0015%タフルプロスト点眼液及び 0.01%塩酸ブナゾシン点眼液(1 回 1 滴、単回点眼)は、それぞれ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。

2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1. 試験対象集団

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)における人口統計学的及び他の基準値の特性(被験者背景)を表 2.7.3.3-2 にまとめた。

対象疾患及び眼圧値に関する事項以外の選択・除外基準は全試験ではほぼ同じであり、試験間で、性別、年齢、緑内障前治療薬の使用状況に違いは認められなかった。

0 週眼圧については、第Ⅱ相用量反応試験(00850202)、第Ⅲ相比較試験(00850303)及び第Ⅲ相長期試験(00850305)のコホート 1 では 22~34 mmHg を組入れ対象としており、0 週眼圧は各試験とも概ね 24 mmHg 前後であった。第Ⅲ相比較試験(00850304)及び第Ⅲ相長期試験(00850305)のコホート 2 では 16~21 mmHg を組入れ対象としており、0 週眼圧は各試験とも概ね 18 mmHg 前後であった。

0.0015%タフルプロスト点眼液を使用した被験者は、4 試験合計で 466 例であった。性別は男性 47.0%、女性 53.0%、年齢は平均 59.7 歳、65 歳以上の高齢者は 37.6%であった。対象疾患は原発開放隅角緑内障(広義)及び高眼圧症がほとんどであり、他の緑内障は、落屑緑内障が 11 例(2.4%)、色素緑内障が 1 例(0.2%)、その他が 2 例(0.4%)であった。

0.0015%タフルプロスト点眼液の有効性に関する併合解析は、結果の一般化可能性を考慮して各試験の FAS(又は有効性解析対象集団)を基とし、また、0 週眼圧は一般に眼圧変化値に影響を与えるため各試験の 0 週眼圧の選択基準に応じた 3 つの組合せの集団で検討することとした(表 2.7.3.3-1)。各併合解析集団の人口統計学的及び他の基準値の特性(被験者背景)を表 2.7.3.3-3 にまとめた。

表 2.7.3.3-1 併合解析集団の一覧

併合解析集団	0 週眼圧	併合される集団
併合解析集団 A	16～34 mmHg	0.0015%タフルプロスト点眼液の全例(併合解析集団 B+C)
併合解析集団 B	22～34 mmHg	第Ⅱ相用量反応試験(00850202) 第Ⅲ相比較試験(00850303) 第Ⅲ相長期試験(00850305)のコホート 1
併合解析集団 C	16～21 mmHg	第Ⅲ相比較試験(00850304) 第Ⅲ相長期試験(00850305)のコホート 2

表 2.7.3.3-2 試験ごとの人口統計学的及び他の基準値の特性 (被験者背景)

項目	分類	第Ⅱ相 (00850202) PPS				第Ⅲ相 (00850303) PPS		第Ⅲ相 (00850304) FAS		第Ⅲ相 (00850305) 有効性解析対象集団			0.0015% タフル®ロスト 合計
		プラセボ	0.0003% タフル®ロスト	0.0015% タフル®ロスト	0.0025% タフル®ロスト	0.0015% タフル®ロスト	0.005% ラタノ®ロスト	0.0015% タフル®ロスト	プラセボ	コホート 1	コホート 2	コホート 1 + 2	
症例数		25	29	26	23	46	51	48	42	192	154	346	466
性別	男	15 (60.0)	15 (51.7)	15 (57.7)	9 (39.1)	28 (60.9)	27 (52.9)	17 (35.4)	25 (59.5)	87 (45.3)	72 (46.8)	159 (46.0)	219 (47.0)
	女	10 (40.0)	14 (48.3)	11 (42.3)	14 (60.9)	18 (39.1)	24 (47.1)	31 (64.6)	17 (40.5)	105 (54.7)	82 (53.2)	187 (54.0)	247 (53.0)
年齢(歳)	～ 64 (非高齢者)	17 (68.0)	14 (48.3)	15 (57.7)	11 (47.8)	29 (63.0)	34 (66.7)	29 (60.4)	28 (66.7)	128 (66.7)	90 (58.4)	218 (63.0)	291 (62.4)
	65～ (高齢者)	8 (32.0)	15 (51.7)	11 (42.3)	12 (52.2)	17 (37.0)	17 (33.3)	19 (39.6)	14 (33.3)	64 (33.3)	64 (41.6)	128 (37.0)	175 (37.6)
	最小～最大	20～77	37～83	30～82	28～80	22～84	22～86	30～77	40～82	20～87	22～82	20～87	20～87
	平均値±標準偏差	56.4±14.3	62.0±12.7	62.4±12.3	62.7±12.8	59.0±13.9	59.0±14.2	59.5±12.5	59.3±10.0	58.8±12.1	60.7±12.4	59.7±12.3	59.7±12.4
診断名(評価眼)	原発開放隅角緑内障	6 (24.0)	11 (37.9)	10 (38.5)	8 (34.8)	18 (39.1)	25 (49.0)	---	---	90 (46.9)	52 (33.8)	142 (41.0)	170 (36.5)
	正常眼圧緑内障	---	---	---	---	---	---	48 (100)	42 (100)	---	85 (55.2)	85 (24.6)	133 (28.5)
	落屑緑内障	---	---	---	---	---	---	---	---	9 (4.7)	2 (1.3)	11 (3.2)	11 (2.4)
	色素緑内障	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.5)	---	1 (0.3)	1 (0.2)
	高眼圧症	19 (76.0)	18 (62.1)	16 (61.5)	15 (65.2)	28 (60.9)	26 (51.0)	---	---	90 (46.9)	15 (9.7)	105 (30.3)	149 (32.0)
	原発開放隅角緑内障 (その他*)	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (1.0)	---	2 (0.6)	2 (0.4)
緑内障前治療薬	なし	17 (68.0)	17 (58.6)	12 (46.2)	11 (47.8)	18 (39.1)	21 (41.2)	24 (50.0)	24 (57.1)	77 (40.1)	43 (27.9)	120 (34.7)	174 (37.3)
	あり	8 (32.0)	12 (41.4)	14 (53.8)	12 (52.2)	28 (60.9)	30 (58.8)	24 (50.0)	18 (42.9)	115 (59.9)	111 (72.1)	226 (65.3)	292 (62.7)
O週眼圧(評価眼) (mmHg)	最小～最大	22～28	22～29	22～30	22～32	22～31	22～34	16～21	16～21	22～34	16～21	16～34	16～34
	平均値±標準偏差	23.7±1.8	23.8±2.2	23.7±2.2	23.7±2.1	23.8±2.3	23.7±2.3	17.7±1.3	17.8±1.5	24.2±2.5	18.5±1.6	21.7±3.6	21.6±3.6

*) 原発開放隅角緑内障として一般的ではない眼圧推移を示した症例 1 例・甲状腺眼症を合併した症例 1 例

() : %

表 2.7.3.3-3 併合解析集団ごとの人口統計学的及び他の基準値の特性(被験者背景)

項目	分類	併合解析集団 A (全例)	併合解析集団 B (0 週眼圧 : 22~34 mmHg)	併合解析集団 C (0 週眼圧 : 16~21 mmHg)
症例数		473	271	202
性別	男	223 (47.1)	134 (49.4)	89 (44.1)
	女	250 (52.9)	137 (50.6)	113 (55.9)
年齢 (歳)	~ 64 (非高齢者)	295 (62.4)	176 (64.9)	119 (58.9)
	65 ~ (高齢者)	178 (37.6)	95 (35.1)	83 (41.1)
	最小~最大	20~87	20~87	22~82
	平均値±標準偏差	59.7±12.4	59.2±12.4	60.4±12.4
診断名 (評価眼)	原発開放隅角緑内障	174 (36.8)	122 (45.0)	52 (25.7)
	正常眼圧緑内障	133 (28.1)	---	133 (65.8)
	落屑緑内障	11 (2.3)	9 (3.3)	2 (1.0)
	色素緑内障	1 (0.2)	1 (0.4)	---
	高眼圧症	152 (32.1)	137 (50.6)	15 (7.4)
	原発開放隅角緑内障 (その他*)	2 (0.4)	2 (0.7)	---
緑内障前治療薬	なし	178 (37.6)	111 (41.0)	67 (33.2)
	あり	295 (62.4)	160 (59.0)	135 (66.8)
0 週眼圧 (評価眼) (mmHg)	最小~最大	16~34	22~34	16~21
	平均値±標準偏差	21.6±3.5	24.1±2.4	18.3±1.6

*) 原発開放隅角緑内障として一般的ではない眼圧推移を示した症例 1 例・甲状腺眼症を合併した症例 1 例

() : %

2.7.3.3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

(1) 個別の結果の比較

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)の試験デザイン及び結果を、表 2.7.3.3-4(点眼 4 週後眼圧)及び表 2.7.3.3-5(治験終了時眼圧)にまとめた。

眼圧変化値については、0 週眼圧の選択基準が 22 mmHg 以上の試験(又はコホート)においては、-5.3 mmHg から-6.6 mmHg であり、プラセボ対照の第Ⅱ相用量反応試験(00850202)においてやや変化が小さかったが、95%信頼区間は他の試験の 95%信頼区間と重なっており、大きくは違わなかった。0 週眼圧の選択基準が 22 mmHg 未満の試験(又はコホート)においては、-3.6 mmHg から-4.0 mmHg であった。

眼圧変化率については、0 週眼圧の選択基準が 22 mmHg 以上の試験(又はコホート)においては、-22.4%から-27.6%であり、プラセボ対照の第Ⅱ相用量反応試験(00850202)においてやや変化が小さかったが、95%信頼区間は他の試験の 95%信頼区間と重なっており、大きくは違わなかった。0 週眼圧の選択基準が 22 mmHg 未満の試験(又はコホート)においては、-19.2%から-22.4%であった。

Outflow Pressure 変化率については、0 週眼圧の選択基準に影響されず、-39.1%~-52.2%であった。全試験の 95%信頼区間で重なりが認められた。

以上、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結果の再現性は良好で、眼圧変化値及び眼圧変化率は 0 週眼圧に応じた結果が得られた。

表 2.7.3.3-4 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 4 週後眼圧)

試験	デザイン	対象 [データセット]	0 週	点眼 4 週後		
			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	プラセボ対照 用量反応	POAG、OH [PPS] (26 例)	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 00850304	プラセボ対照 並行群間比較	NTG [FAS] (47 例)	17.7	-3.9 (-4.4~-3.4)	-22.1 (-25.1~-19.2)	-51.7 (-58.7~-44.6)
第Ⅲ相 比較試験 00850303	実薬対照 並行群間比較	POAG、OH [PPS] (46 例)	23.8	-6.6 (-7.3~-5.8)	-27.6 (-30.5~-24.8)	-48.1 (-53.0~-43.2)
第Ⅲ相 長期試験 00850305	オープン 無対照 長期点眼	OAG、OH [有効性 解析対象集団]	---	---	---	---
		└コホート 1+2 (338 例)	21.7	-5.4 (-5.7~-5.1)	-24.4 (-25.6~-23.2)	-46.4 (-48.7~-44.1)
		└コホート 1 (188 例)	24.2	-6.6 (-7.0~-6.2)	-27.1 (-28.5~-25.7)	-46.6 (-48.9~-44.2)
		└コホート 2 (150 例)	18.5	-3.9 (-4.3~-3.6)	-21.0 (-22.9~-19.1)	-46.2 (-50.5~-41.8)

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
 平均値 (95%信頼区間)

表 2.7.3.3-5 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、治験終了時眼圧)

試験	デザイン	対象 [データセット]	0 週	治験終了時		
			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	プラセボ対照 用量反応	POAG、OH [PPS] (26 例)	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 00850304	プラセボ対照 並行群間比較	NTG [FAS] (48 例)	17.7	-4.0 (-4.5~-3.5)	-22.4 (-25.3~-19.5)	-52.2 (-59.1~-45.2)
第Ⅲ相 比較試験 00850303	実薬対照 並行群間比較	POAG、OH [PPS] (46 例)	23.8	-6.6 (-7.3~-5.8)	-27.6 (-30.5~-24.8)	-48.1 (-53.0~-43.2)
第Ⅲ相 長期試験 00850305	オープン 無対照 長期点眼	OAG、OH [有効性 解析対象集団]	---	---	---	---
		└コホート 1+2 (346 例)	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)	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)	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
 平均値 (95%信頼区間)

(2) 併合解析

0.0015%タフルプロスト点眼液の有効性に関して、併合解析を行った。併合解析は、表 2.7.3.3-1 に示した集団で実施した。眼圧変化値、眼圧変化率、Outflow Pressure 変化率についての併合解析結果を、それぞれ、表 2.7.3.3-6、表 2.7.3.3-7、表 2.7.3.3-8 に示した。

個々の臨床試験結果の比較と同様に併合解析においても、眼圧変化値及び眼圧変化率では 0 週眼圧に応じた結果が得られ、Outflow Pressure 変化率では 0 週眼圧に依らない結果が得られた。

表 2.7.3.3-6 眼圧変化値の併合解析

時期	併合解析集団 A (全例)	併合解析集団 B (0 週眼圧 22~34 mmHg)	併合解析集団 C (0 週眼圧 16~21 mmHg)
治療期 4 週	-5.3±2.7 (459)	-6.4±2.6 (262)	-3.9±2.1 (197)
治療期終了時	-5.1±3.0 (473)	-6.2±3.0 (271)	-3.7±2.3 (202)

平均値±標準偏差 (例数)、単位 mmHg

表 2.7.3.3-7 眼圧変化率の併合解析

時期	併合解析集団 A (全例)	併合解析集団 B (0 週眼圧 22~34 mmHg)	併合解析集団 C (0 週眼圧 16~21 mmHg)
治療期 4 週	-24.3±10.7 (459)	-26.6±9.7 (262)	-21.3±11.3 (197)
治療期終了時	-23.2±12.3 (473)	-25.6±11.7 (271)	-19.9±12.3 (202)

平均値±標準偏差 (例数)、単位 %

表 2.7.3.3-8 Outflow Pressure 変化率の併合解析

時期	併合解析集団 A (全例)	併合解析集団 B (0 週眼圧 22~34 mmHg)	併合解析集団 C (0 週眼圧 16~21 mmHg)
治療期 4 週	-46.6±21.3 (459)	-45.9±16.7 (262)	-47.5±26.1 (197)
治療期終了時	-44.5±23.9 (473)	-44.3±20.1 (271)	-44.7±28.2 (202)

平均値±標準偏差 (例数)、単位 %

2.7.3.3.3. 部分集団における結果の比較

部分集団における 0.0015%タフルプロスト点眼液の有効性について、併合解析により検討した。年齢、性別、緑内障診断名、緑内障前治療薬の有無について検討した。

(1) 年齢(高齢者、非高齢者)

併合解析における年齢別(高齢者、非高齢者)の層別結果を、眼圧変化値、眼圧変化率、Outflow Pressure 変化率について、それぞれ、表 2.7.3.3-9、表 2.7.3.3-10、表 2.7.3.3-11 に示した。

いずれの併合解析集団においても、年齢(高齢者、非高齢者)によって、眼圧変化値、眼圧変化率、Outflow Pressure 変化率は大きく変わらなかった。

表 2.7.3.3-9 年齢別の眼圧変化値の併合解析

時期	分類	併合解析集団 A (全例)	併合解析集団 B (0 週眼圧 22~34 mmHg)	併合解析集団 C (0 週眼圧 16~21 mmHg)
治療期 4 週	非高齢者	-5.4±2.7 (287)	-6.5±2.6 (170)	-3.9±2.0 (117)
	高齢者	-5.2±2.6 (172)	-6.2±2.5 (92)	-4.0±2.3 (80)
治療期終了時	非高齢者	-5.2±3.0 (295)	-6.3±3.1 (176)	-3.6±2.1 (119)
	高齢者	-4.9±2.9 (178)	-5.9±2.8 (95)	-3.7±2.6 (83)

平均値±標準偏差 (例数)、単位 mmHg

表 2.7.3.3-10 年齢別の眼圧変化率の併合解析

時期	分類	併合解析集団 A (全例)	併合解析集団 B (0 週眼圧 22~34 mmHg)	併合解析集団 C (0 週眼圧 16~21 mmHg)
治療期 4 週	非高齢者	-24.5±10.5 (287)	-27.0±9.8 (170)	-20.9±10.6 (117)
	高齢者	-24.0±11.1 (172)	-25.9±9.6 (92)	-21.8±12.3 (80)
治療期終了時	非高齢者	-23.4±12.0 (295)	-25.9±11.8 (176)	-19.7±11.3 (119)
	高齢者	-22.8±12.8 (178)	-25.0±11.6 (95)	-20.3±13.8 (83)

平均値±標準偏差 (例数)、単位 %

表 2.7.3.3-11 年齢別の Outflow Pressure 変化率の併合解析

時期	分類	併合解析集団 A (全例)	併合解析集団 B (0 週眼圧 22~34 mmHg)	併合解析集団 C (0 週眼圧 16~21 mmHg)
治療期 4 週	非高齢者	-46.5±20.3 (287)	-46.4±16.9 (170)	-46.6±24.5 (117)
	高齢者	-46.7±22.9 (172)	-45.0±16.5 (92)	-48.7±28.5 (80)
治療期終了時	非高齢者	-44.6±22.6 (295)	-44.7±20.1 (176)	-44.3±26.0 (119)
	高齢者	-44.3±25.9 (178)	-43.4±20.1 (95)	-45.3±31.3 (83)

平均値±標準偏差 (例数)、単位 %

(2)性別

併合解析における性別の層別結果を、眼圧変化値、眼圧変化率、Outflow Pressure 変化率について、それぞれ、表 2.7.3.3-12、表 2.7.3.3-13、表 2.7.3.3-14 に示した。

いずれの併合解析集団においても、性別によって、眼圧変化値、眼圧変化率、Outflow Pressure 変化率は大きく違わなかった。

表 2.7.3.3-12 性別の眼圧変化値の併合解析

時期	分類	併合解析集団 A (全例)	併合解析集団 B (0 週眼圧 22~34 mmHg)	併合解析集団 C (0 週眼圧 16~21 mmHg)
治療期 4 週	男	-5.7±2.8 (218)	-6.8±2.7 (130)	-3.9±2.1 (88)
	女	-5.1±2.5 (241)	-6.0±2.4 (132)	-3.9±2.1 (109)
治療期終了時	男	-5.2±3.2 (223)	-6.3±3.2 (134)	-3.5±2.3 (89)
	女	-5.0±2.8 (250)	-6.0±2.7 (137)	-3.8±2.3 (113)

平均値±標準偏差 (例数)、単位 mmHg

表 2.7.3.3-13 性別の眼圧変化率の併合解析

時期	分類	併合解析集団 A (全例)	併合解析集団 B (0 週眼圧 22~34 mmHg)	併合解析集団 C (0 週眼圧 16~21 mmHg)
治療期 4 週	男	-25.4±11.1 (218)	-28.1±10.1 (130)	-21.5±11.3 (88)
	女	-23.3±10.4 (241)	-25.1±9.2 (132)	-21.1±11.3 (109)
治療期終了時	男	-23.4±12.9 (223)	-26.2±12.5 (134)	-19.1±12.3 (89)
	女	-23.0±11.7 (250)	-25.0±10.9 (137)	-20.6±12.4 (113)

平均値±標準偏差 (例数)、単位 %

表 2.7.3.3-14 性別の Outflow Pressure 変化率の併合解析

時期	分類	併合解析集団 A (全例)	併合解析集団 B (0 週眼圧 22~34 mmHg)	併合解析集団 C (0 週眼圧 16~21 mmHg)
治療期 4 週	男	-48.3±21.6 (218)	-48.4±17.3 (130)	-48.1±26.9 (88)
	女	-45.1±20.9 (241)	-43.6±15.8 (132)	-47.0±25.7 (109)
治療期終了時	男	-44.2±24.5 (223)	-45.2±21.3 (134)	-42.8±28.7 (89)
	女	-44.6±23.3 (250)	-43.4±18.9 (137)	-46.2±27.8 (113)

平均値±標準偏差（例数）、単位 %

(3) 緑内障診断名

併合解析における緑内障診断名別の層別結果を、眼圧変化値、眼圧変化率、Outflow Pressure 変化率について、それぞれ、表 2.7.3.3-15、表 2.7.3.3-16、表 2.7.3.3-17 に示した。

正常眼圧緑内障の眼圧変化値及び眼圧変化率は、0 週眼圧に応じた結果が得られた。原発開放隅角緑内障及び高眼圧症では、眼圧変化値、眼圧変化率、Outflow Pressure 変化率は大きく違わなかった。色素緑内障や落屑緑内障においても眼圧下降が認められた。

表 2.7.3.3-15 緑内障診断名別の眼圧変化値の併合解析

時期	分類	併合解析集団 A (全例)	併合解析集団 B (0 週眼圧 22~34 mmHg)	併合解析集団 C (0 週眼圧 16~21 mmHg)
治療期 4 週	原発開放隅角緑内障	-5.9±2.9 (167)	-6.8±2.8 (117)	-3.8±2.1 (50)
	正常眼圧緑内障	-3.9±2.0 (130)	---	-3.9±2.0 (130)
	落屑緑内障	-6.6±1.5 (11)	-6.8±1.6 (9)	-6.0±1.4 (2)
	色素緑内障	-9.0 (1)	-9.0 (1)	---
	高眼圧症	-5.9±2.4 (148)	-6.1±2.4 (133)	-4.1±2.5 (15)
	原発開放隅角緑内障 (その他*)	-6.0±7.1 (2)	-6.0±7.1 (2)	---
治療期終了時	原発開放隅角緑内障	-5.2±3.3 (174)	-6.2±3.1 (122)	-2.8±2.5 (52)
	正常眼圧緑内障	-3.9±2.1 (133)	---	-3.9±2.1 (133)
	落屑緑内障	-7.5±2.9 (11)	-7.6±3.0 (9)	-7.5±3.5 (2)
	色素緑内障	-8.0 (1)	-8.0 (1)	---
	高眼圧症	-5.8±2.9 (152)	-6.0±2.9 (137)	-3.9±2.3 (15)
	原発開放隅角緑内障 (その他*)	-4.5±0.7 (2)	-4.5±0.7 (2)	---

*) 原発開放隅角緑内障として一般的ではない眼圧推移を示した症例 1 例・甲状腺眼症を合併した症例 1 例

平均値±標準偏差 (例数)、単位 mmHg

表 2.7.3.3-16 緑内障診断名別の眼圧変化率の併合解析

時期	分類	併合解析集団 A (全例)	併合解析集団 B (0 週眼圧 22~34 mmHg)	併合解析集団 C (0 週眼圧 16~21 mmHg)
治療期 4 週	原発開放隅角緑内障	-25.4±11.0 (167)	-27.9±10.2 (117)	-19.5±10.7 (50)
	正常眼圧緑内障	-21.9±11.4 (130)	---	-21.9±11.4 (130)
	落屑緑内障	-27.4±5.3 (11)	-26.9±5.1 (9)	-29.4±7.9 (2)
	色素緑内障	-34.6 (1)	-34.6 (1)	---
	高眼圧症	-24.9±9.8 (148)	-25.5±9.4 (133)	-20.1±11.9 (15)
	原発開放隅角緑内障 (その他*)	-18.4±19.7 (2)	-18.4±19.7 (2)	---
治療期終了時	原発開放隅角緑内障	-22.5±13.5 (174)	-26.0±12.3 (122)	-14.4±12.7 (52)
	正常眼圧緑内障	-21.9±11.5 (133)	---	-21.9±11.5 (133)
	落屑緑内障	-30.8±10.0 (11)	-29.4±8.3 (9)	-36.9±18.5 (2)
	色素緑内障	-30.8 (1)	-30.8 (1)	---
	高眼圧症	-24.5±11.5 (152)	-25.1±11.4 (137)	-19.2±11.1 (15)
	原発開放隅角緑内障 (その他*)	-17.2±7.8 (2)	-17.2±7.8 (2)	---

*) 原発開放隅角緑内障として一般的ではない眼圧推移を示した症例 1 例・甲状腺眼症を合併した症例 1 例

平均値±標準偏差 (例数)、単位 %

表 2.7.3.3-17 緑内障診断名別の Outflow Pressure 変化率の併合解析

時期	分類	併合解析集団 A (全例)	併合解析集団 B (0 週眼圧 22~34 mmHg)	併合解析集団 C (0 週眼圧 16~21 mmHg)
治療期 4 週	原発開放隅角緑内障	-46.0±18.9 (167)	-48.2±17.1 (117)	-40.8±21.9 (50)
	正常眼圧緑内障	-50.8±27.6 (130)	---	-50.8±27.6 (130)
	落屑緑内障	-47.6±11.2 (11)	-45.4±9.4 (9)	-57.7±17.4 (2)
	色素緑内障	-56.3 (1)	-56.3 (1)	---
	高眼圧症	-43.7±17.2 (148)	-44.2±16.5 (133)	-39.3±22.7 (15)
	原発開放隅角緑内障 (その他*)	-27.1±26.5 (2)	-27.1±26.5 (2)	---
治療期終了時	原発開放隅角緑内障	-40.5±23.9 (174)	-45.0±21.2 (122)	-30.0±26.6 (52)
	正常眼圧緑内障	-50.9±27.1 (133)	---	-50.9±27.1 (133)
	落屑緑内障	-53.3±19.1 (11)	-49.0±12.4 (9)	-72.7±38.6 (2)
	色素緑内障	-50.0 (1)	-50.0 (1)	---
	高眼圧症	-42.9±19.8 (152)	-43.5±19.6 (137)	-37.4±21.4 (15)
	原発開放隅角緑内障 (その他*)	-29.2±17.7 (2)	-29.2±17.7 (2)	---

*) 原発開放隅角緑内障として一般的ではない眼圧推移を示した症例 1 例・甲状腺眼症を合併した症例 1 例
 平均値±標準偏差 (例数)、単位 %

(4) 緑内障前治療薬の有無

併合解析における緑内障前治療薬の有無別の層別結果を、眼圧変化値、眼圧変化率、Outflow Pressure 変化率について、それぞれ、表 2.7.3.3-18、表 2.7.3.3-19、表 2.7.3.3-20 に示した。

いずれの併合解析集団においても、緑内障前治療薬の有無によって、眼圧変化値、眼圧変化率、Outflow Pressure 変化率は大きく変わらなかった。

表 2.7.3.3-18 緑内障前治療薬の有無別の眼圧変化値の併合解析

時期	分類	併合解析集団 A (全例)	併合解析集団 B (0 週眼圧 22~34 mmHg)	併合解析集団 C (0 週眼圧 16~21 mmHg)
治療期 4 週	前治療薬なし	-5.4±2.6 (171)	-6.2±2.5 (107)	-4.1±2.3 (64)
	前治療薬あり	-5.3±2.7 (288)	-6.6±2.7 (155)	-3.8±2.0 (133)
治療期終了時	前治療薬なし	-5.0±3.0 (178)	-5.9±2.9 (111)	-3.6±2.6 (67)
	前治療薬あり	-5.1±3.0 (295)	-6.3±3.1 (160)	-3.7±2.1 (135)

平均値±標準偏差 (例数)、単位 mmHg

表 2.7.3.3-19 緑内障前治療薬の有無別の眼圧変化率の併合解析

時期	分類	併合解析集団 A (全例)	併合解析集団 B (0 週眼圧 22~34 mmHg)	併合解析集団 C (0 週眼圧 16~21 mmHg)
治療期 4 週	前治療薬なし	-24.7±10.9 (171)	-26.2±9.7 (107)	-22.2±12.3 (64)
	前治療薬あり	-24.1±10.7 (288)	-26.9±9.8 (155)	-20.8±10.7 (133)
治療期終了時	前治療薬なし	-22.8±12.8 (178)	-25.0±11.5 (111)	-19.1±14.0 (67)
	前治療薬あり	-23.4±12.0 (295)	-26.0±11.8 (160)	-20.4±11.5 (135)

平均値±標準偏差 (例数)、単位 %

表 2.7.3.3-20 緑内障前治療薬の有無別の Outflow Pressure 変化率の併合解析

時期	分類	併合解析集団 A (全例)	併合解析集団 B (0 週眼圧 22~34 mmHg)	併合解析集団 C (0 週眼圧 16~21 mmHg)
治療期 4 週	前治療薬なし	-47.1±21.9 (171)	-46.0±16.8 (107)	-48.9±28.4 (64)
	前治療薬あり	-46.3±21.0 (288)	-45.9±16.7 (155)	-46.8±25.1 (133)
治療期終了時	前治療薬なし	-43.1±24.5 (178)	-43.8±20.0 (111)	-42.0±30.7 (67)
	前治療薬あり	-45.3±23.4 (295)	-44.6±20.2 (160)	-46.1±26.8 (135)

平均値±標準偏差 (例数)、単位 %

2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

国内において、臨床至適用量は、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)の成績に基づいて決定した。

また、第Ⅱ相用量反応試験(00850202)における用量設定については、米国における前期第Ⅱ相試験(15-001-US)[参考資料：非日本人対象]の結果を参考とした。なお、国内第Ⅱ相用量反応試験(00850202)とほぼ同時期に実施された米国における後期第Ⅱ相試験(15-002-US)[参

考資料：非日本人対象]の結果も併せて示した。

(1) 前期第Ⅱ相試験(15-001-US) [参考資料：非日本人対象(実施国：米国)]

前期第Ⅱ相試験(15-001-US)では、開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象に、ウォッシュアウトの後、0.001%、0.0025%又は0.005%タフルプロスト点眼液、プラセボ点眼液、又は0.005%ラタノプロスト点眼液に無作為に割付け、二重盲検下で、1回1滴、1日1回、28日間点眼し、タフルプロスト点眼液の用量反応性を検討した。

結果として、タフルプロスト点眼液は全ての濃度(0.001%、0.0025%、0.005%)でプラセボ点眼液よりも有意に眼圧が下降し、眼圧下降作用における用量反応性は明確ではなかったが、0.0025%は0.001%及び0.005%よりもその作用が若干強く、0.005%は0.001%と同等かやや弱かった(表 2.7.3.4-1、表 2.7.3.4-2)。以上の結果から、至適用量の決定にはさらなる検討が必要であると結論づけられた。

表 2.7.3.4-1 日内平均眼圧変化値の推移及び群間比較(前期第Ⅱ相試験(15-001-US))

時期	プラセボ	0.001% タフルプロスト	0.0025% タフルプロスト	0.005% タフルプロスト	分散分析	Dunnett (P vs. L)	Dunnett (P vs. M)	Dunnett (P vs. H)
Day 7	-0.9±1.6 (29)	-5.3±2.7 (30)	-5.2±2.7 (31)	-4.9±1.8 (28)	<0.001 **	<0.001 **	<0.001 **	<0.001 **
Day 14	-0.6±2.9 (29)	-5.8±2.6 (30)	-5.7±2.3 (31)	-4.9±2.1 (27)	<0.001 **	<0.001 **	<0.001 **	<0.001 **
Day 28	-1.1±2.0 (28)	-5.0±2.8 (29)	-5.3±2.9 (30)	-4.4±2.4 (27)	<0.001 **	<0.001 **	<0.001 **	<0.001 **

平均値±標準偏差(例数)、単位mmHg **: $P<0.01$ 、*: $P<0.05$ 、NS:Not significant
P: プラセボ、L: 0.001%タフルプロスト、M: 0.0025%タフルプロスト、H: 0.005%タフルプロスト

表 2.7.3.4-2 眼圧変化値(トラフ)の推移及び群間比較(前期第Ⅱ相試験(15-001-US))

時期	プラセボ	0.001% タフルプロスト	0.0025% タフルプロスト	0.005% タフルプロスト	分散分析	Dunnett (P vs. L)	Dunnett (P vs. M)	Dunnett (P vs. H)
Day 7	-0.9±3.1 (29)	-4.6±3.5 (30)	-4.8±3.6 (31)	-4.8±3.5 (27)	<0.001 **	<0.001 **	<0.001 **	<0.001 **
Day 14	-1.3±4.1 (29)	-5.2±4.1 (29)	-5.1±3.4 (31)	-4.7±4.2 (27)	0.001 **	0.001 **	0.001 **	0.005 **
Day 28	-1.3±2.6 (28)	-3.9±3.4 (29)	-4.7±3.4 (29)	-4.0±4.2 (27)	0.001 **	0.011 *	0.001 **	0.009 **

平均値±標準偏差(例数)、単位mmHg **: $P<0.01$ 、*: $P<0.05$ 、NS:Not significant
P: プラセボ、L: 0.001%タフルプロスト、M: 0.0025%タフルプロスト、H: 0.005%タフルプロスト

(2) 日本における第Ⅱ相用量反応試験(00850202)

日本における第Ⅱ相用量反応試験(00850202)では、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、1～4週間の観察期の後、ブロック法割付けにより4群(0.0003%、0.0015%、0.0025%タフルプロスト点眼液又はプラセボ点眼液)に無作為に割付け、二重盲検下で、1回1滴、1日1回、4週間点眼し、眼圧下降作用の用量反応性を検討した。検討した用量は、米国前期第Ⅱ相試験(15-001-US)の成績を踏まえ、プラセボ(P群)を対照に、最高用量を0.0025%(H群)、中間用量を0.0015%(M群)と設定した。最低用量は健康成人で眼圧下降作用がみられた最低用量0.0005%と眼圧下降作用がみられなかった用量0.0001%の中間として0.0003%(L群)とした。

有効性

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、P群で-3.2 mmHg、L群で-5.1 mmHg、M群で-5.3 mmHg、H群で-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、L群、M群、H群のいずれもP群との間に有意差が認められた(それぞれ、 $P=0.031$ 、 0.018 、 0.001) (表 2.7.3.4-3)。

表 2.7.3. 4-3 眼圧変化値(トラフ)の推移及び群間比較
(第Ⅱ相用量反応試験(00850202))

時期	プラセボ	0.0003% タフルプロスト	0.0015% タフルプロスト	0.0025% タフルプロスト	分散分析	Dunnett (P vs. L)	Dunnett (P vs. M)	Dunnett (P vs. H)
2 週	-2.4±2.1 (25)	-4.7±2.7 (26)	-5.2±2.1 (26)	-5.3±3.6 (23)	0.001 **	0.010 **	0.001 **	0.001 **
4 週	-3.2±2.7 (25)	-5.1±2.6 (29)	-5.3±2.1 (26)	-6.0±3.3 (23)	0.003 **	0.031 *	0.018 *	0.001 **
治療期 終了時	-3.2±2.7 (25)	-5.1±2.6 (29)	-5.3±2.1 (26)	-6.0±3.3 (23)	0.003 **	0.031 *	0.018 *	0.001 **

平均値±標準偏差(例数)、単位 mmHg **:P<0.01、*:P<0.05
P: プラセボ、L: 0.0003%タフルプロスト、M: 0.0015%タフルプロスト、H: 0.0025%タフルプロスト

また、副次的評価項目の治療期 2 週、4 週の平均眼圧変化値及び治療期 2 週、4 週及び治療期終了時(4 週後又は中止時)の平均眼圧変化率においても、主要評価項目と同様の結果が得られた。2 週、4 週の眼圧推移から L 群、M 群、H 群の眼圧下降効果は 2 週後ではほぼ一定となることが示唆され、本剤の眼圧下降効果は、0.0003%から 0.0025%の範囲で、用量の増加につれて大きくなり、2 週間の点眼ではほぼ一定となると考えられた(図 2.7.3. 4-1)。

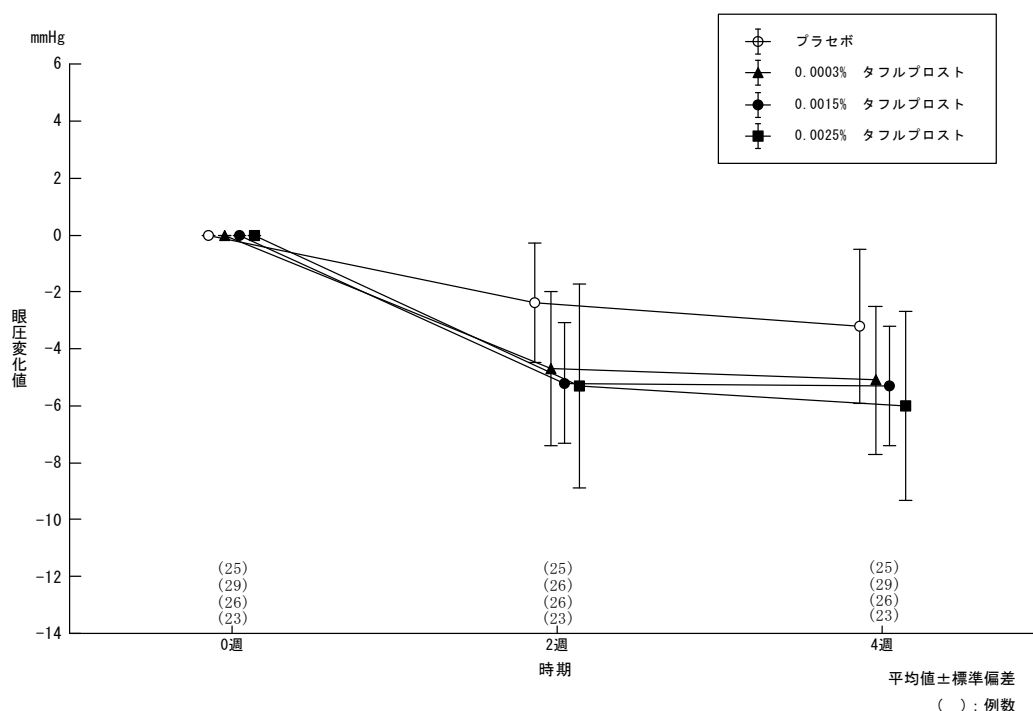


図 2.7.3. 4-1 眼圧変化値(トラフ)の推移(第Ⅱ相用量反応試験(00850202))

治療期 4 週の眼圧下降率の分布について、図 2.7.3. 4-2 に示した。治療期 4 週の眼圧下降率の分布において、L 群は、他の実薬群と比べ、眼圧下降率 10%未満を示す症例(P 群 9 例、L

群 5 例、M 群 1 例、H 群 3 例)の比率が高かった。以上を総合した結果、有効性の観点からは、0.0015%又は 0.0025%が至適濃度であると考えられた。

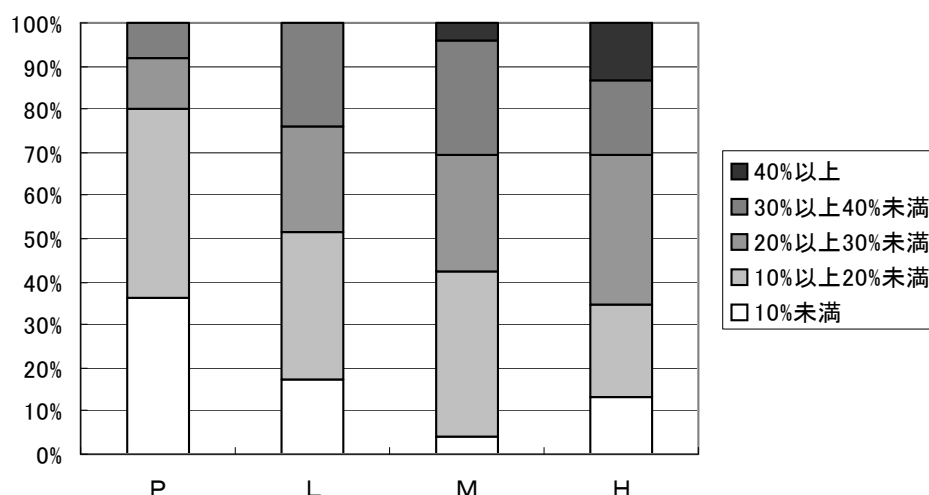


図 2.7.3.4-2 治療期 4 週の眼圧下降率の分布
(第Ⅱ相用量反応試験[00850202])

安全性

治療期における有害事象は、P 群の 37.0%(10/27 例)、L 群の 37.9%(11/29 例)、M 群の 53.6%(15/28 例)、H 群の 57.7%(15/26 例)に認められ、4 群間に有意差は認められなかった ($P=0.296$ 、 χ^2 検定)。また、重篤な有害事象は認められなかった。副作用(治験薬との因果関係の否定できない有害事象)は、P 群の 11.1%(3/27 例)、L 群の 31.0%(9/29 例)、M 群の 32.1%(9/28 例)、H 群の 46.2%(12/26 例)に認められ、4 群間に有意差が認められた ($P=0.048$ 、 χ^2 検定)。また、本試験において、結膜充血及び眼そう痒症を呈した 1 例、眼の異常感、眼精疲労、結膜浮腫、眼瞼紅斑、流涙増加、点状角膜炎及び結膜充血を呈した 1 例、眼痛及び結膜充血を呈した 1 例、計 3 例が治験の中止に至った(処置なしで点眼中止後消失)。これらはいずれも H 群で発生しており、すべて副作用と判定されていた。また、重症度別における中等度以上の有害事象は、P 群で 0 件、L 群で 3 例 3 件(肺炎 NOS、鼻咽頭炎、慢性副鼻腔炎 NOS)、M 群で 1 例 2 件(眼瞼紅斑、結膜充血)、H 群で 3 例 3 件(すべて結膜充血)に認められた。

因果関係判定別の検討において、M 群と L 群を比較して、有害事象発現率に関しては、やや M 群が高かったものの、副作用発現率に関しては同程度であり、また副作用の内容から、M 群の使用を制限すべきような事象は認められなかった(2.7.6 個々の試験のまとめ 表

2.7.6.3-8 を参照)。以上、安全性の観点からは、0.0003%群及び0.0015%群の忍容性は良好であると考えられ、0.0025%群については、やや問題があると考えられた。

結 論

国内第Ⅱ相用量反応試験(00850202)の結果、有効性の観点からは、0.0015%又は0.0025%が選択され、安全性の観点からは、0.0025%を選択できなかったことから、臨床至適用量は0.0015%と決定した。

(3)後期第Ⅱ相試験(15-002-US)[参考資料：非日本人対象(実施国：米国)]

国内第Ⅱ相用量反応試験(00850202)とほぼ同時期に、米国において後期第Ⅱ相試験(15-002-US)を実施した。本試験においては、開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、国内第Ⅱ相用量反応試験と同様の用量(0.0003%[L群]、0.0015%[M群]及び0.0025%[H群])とラタノプロスト点眼液及び0.5%マレイン酸チモロール点眼液の5群、いずれかに無作為に割付け、二重盲検下で、1回1滴、1日2回(タフルプロスト群及びラタノプロスト群は、朝 プラセボ点眼、夜 実薬点眼)、28日間点眼し、タフルプロスト点眼液の用量反応性を検討した。

有効性評価において、タフルプロスト点眼液の各濃度間では、M群が全般的に最も強い眼圧下降効果を示したが、いずれの投与群とも統計学的に有意ではなかった(表 2.7.3.4-4)。なお、RM ANCOVA による眼圧変化値の群間差(0.0015%タフルプロスト点眼液-0.0025%タフルプロスト点眼液)の95%信頼区間は、-2.65~-0.08であり、上限が0を超えず、0.0015%タフルプロスト点眼液は、投与期間を通して0.0025%タフルプロスト点眼液より優れた眼圧下降を示した。

表 2.7.3.4-4 Day28 の眼圧変化値(米国後期第Ⅱ相試験(15-002-US))

時期	0.0003% タフルプロスト(L)	0.0015% タフルプロスト(M)	0.0025% タフルプロスト(H)	0.005% ラタノプロスト	0.5% チモロール
Day 28 8AM	-6.2±4.2 (27)	-7.3±3.1 (29)	-7.1±3.0 (25)	-8.0±3.2 (28)	-7.1±2.0 (29)
Day 28 10AM	-5.4±2.5 (27)	-6.1±3.3 (29)	-4.8±2.9 (25)	-7.3±3.8 (28)	-5.5±3.1 (28)
Day 28 4PM	-4.2±3.4 (27)	-5.9±2.9 (29)	-5.7±2.9 (25)	-6.1±3.5 (28)	-4.6±3.0 (28)
Day 28 8PM	-3.7±3.3 (27)	-4.8±3.9 (29)	-4.5±4.7 (25)	-5.2±4.1 (28)	-4.2±3.8 (28)

平均値±標準偏差(例数)、単位 mmHg

安全性評価において、眼及び全身の有害事象発現率は、ラタノプロスト群(35.7%、10/28 例)、M 群(43.3%、13/30 例)、H 群(51.7%、15/29 例)、チモロール群(51.7%、15/29 例)、L 群(53.6%、15/28 例)の順で低かった。すべての投与群におけるほとんどの有害事象は、眼の事象であり、眼の有害事象の発現率において、タフルプロスト点眼液の各濃度間で特記すべき差はなかった。また、すべての投与群における眼の有害事象の程度は、軽度又は中等度であった。充血の発現率は、H 群での発現率(24.1%、7/29 例)が最も高いのに対して、L 群での発現率(10.7%、3/28 例)が最も低く、M 群の発現率(20.0%、6/30 例)は、チモロール群の発現率(17.2%、5/29 例)とラタノプロスト群の発現率(17.9%、5/28 例)と同程度であった。Day 28 の結膜充血に関する細隙灯顕微鏡検査パラメーターの変化は、タフルプロスト点眼液の各濃度間で濃度依存的に上昇がみられた。

これらのことから、米国における後期第Ⅱ相試験(15-002-US)においても臨床至適用量は、有効性と安全性を勘案して、国内第Ⅱ相用量反応試験(00850202)と同じく 0.0015%と判断した。

(4) まとめ

タフルプロスト点眼液の臨床至適用量は、国内第Ⅱ相用量反応試験(00850202)の結果から 0.0015%と考えられた。また、米国後期第Ⅱ相試験(15-002-US)の結果からも同様の用量が選択された。

2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性

0.0015%タフルプロスト点眼液を長期に点眼した臨床試験は第Ⅲ相長期試験(00850305)のみであり、その結果に基づき、0.0015%タフルプロスト点眼液の効果の持続、耐薬性を評価した。第Ⅲ相長期試験(00850305)における眼圧実測値、眼圧変化値、眼圧変化率の推移を、それぞれ、表 2.7.3.5-1、表 2.7.3.5-2、表 2.7.3.5-3 に示した。また、眼圧変化値の推移についてのグラフを図 2.7.3.5-1 に示した。

主要評価項目の朝点眼前眼圧変化値は、治療期 4 週においてコホート 1 で-6.6 mmHg、コホート 2 で-3.9 mmHg であり、その後治療期 52 週までの間、コホート 1 で-6.9~-6.0 mmHg、コホート 2 で-4.0~-3.4 mmHg で推移しており、治療期 4 週で認められた眼圧下降が 52 週にわたり維持された。また、副次的評価項目の朝点眼前眼圧変化率は、治療期 4 週においてコホート 1 で-27.1%、コホート 2 で-21.0%であり、その後治療期 52 週までの間、コホート 1 で-28.8~-24.8%、コホート 2 で-21.5~-18.3%で推移しており、治療期 4 週で認められた眼圧下降が 52 週にわたり維持された。

第Ⅲ相長期試験(00850305)において、対象疾患別でも集計し眼圧実測値、眼圧変化値、眼圧変化率の推移を、それぞれ、表 2.7.3.5-4、表 2.7.3.5-5、表 2.7.3.5-6 に示した。色素緑内障の組入れは 1 例のみであったこと、原発開放隅角緑内障その他は 2 例であることから集計しなかった。朝点眼前眼圧変化値は、治療期 4 週において原発開放隅角緑内障で-5.8 mmHg、正常眼圧緑内障で-3.9 mmHg、落屑緑内障で-6.6 mmHg、高眼圧症で-5.9 mmHg であり、その後治療期 52 週までの間、原発開放隅角緑内障で-5.8~-4.8 mmHg、正常眼圧緑内障で-4.2~-3.5 mmHg、落屑緑内障で-8.7~-6.5 mmHg、高眼圧症で-6.2~-5.5 mmHg で推移しており、治療期 4 週で認められた眼圧下降が 52 週にわたり維持された。朝点眼前眼圧変化率は、治療期 4 週において原発開放隅角緑内障で-25.2%、正常眼圧緑内障で-21.8%、落屑緑内障で-27.4%、高眼圧症で-25.0%であり、その後治療期 52 週までの間、原発開放隅角緑内障で-25.2~-20.6%、正常眼圧緑内障で-23.6~-19.7%、落屑緑内障で-33.4~-25.7%、高眼圧症で-26.9~-23.5 % で推移しており、治療期 4 週で認められた眼圧下降が 52 週にわたり維持された。

以上、タフルプロスト点眼液は、52 週にわたり安定した眼圧下降効果を示した。

表 2.7.3.5-1 眼圧実測値の推移(第Ⅲ相長期試験 00850305、有効性解析対象集団)

時期	コホート 1	コホート 2
治療期0週	24.2±2.5(192)	18.5±1.6(154)
治療期4週	17.6±2.8(188)	14.6±2.3(150)
治療期8週	17.8±2.9(186)	14.5±2.3(150)
治療期12週	17.4±2.7(182)	14.7±2.2(143)
治療期16週	17.6±2.7(177)	14.9±2.2(147)
治療期20週	17.7±2.8(178)	15.1±2.5(148)
治療期24週	17.9±2.8(175)	15.0±2.4(145)
治療期28週	18.0±3.1(173)	15.1±2.7(147)
治療期32週	18.1±3.2(102)	15.1±2.3(66)
治療期36週	18.0±3.1(101)	15.2±2.5(66)
治療期40週	17.7±3.1(100)	14.8±2.5(64)
治療期44週	17.6±2.9(98)	15.1±2.2(63)
治療期48週	17.2±2.5(92)	15.2±2.7(62)
治療期52週	17.0±2.8(94)	14.7±2.2(63)
治療期終了時(28週)	18.1±3.4(192)	15.1±2.8(154)
治療期終了時(52週)	17.7±3.7(103)	14.7±2.2(66)
治療期終了時	18.0±3.6(192)	15.0±2.7(154)

平均値±標準偏差(例数)、単位:mmHg

表 2.7.3.5-2 眼圧変化値の推移(第Ⅲ相長期試験 00850305、有効性解析対象集団)

時期	コホート 1	コホート 2
治療期 4 週	-6.6±2.6(188) <0.001 **	-3.9±2.2(150) <0.001 **
治療期 8 週	-6.4±2.5(186) <0.001 **	-4.0±2.0(150) <0.001 **
治療期 12 週	-6.7±2.8(182) <0.001 **	-3.8±1.9(143) <0.001 **
治療期 16 週	-6.6±2.6(177) <0.001 **	-3.6±2.0(147) <0.001 **
治療期 20 週	-6.5±2.7(178) <0.001 **	-3.4±2.1(148) <0.001 **
治療期 24 週	-6.2±2.7(175) <0.001 **	-3.5±2.0(145) <0.001 **
治療期 28 週	-6.1±2.8(173) <0.001 **	-3.4±2.4(147) <0.001 **
治療期 32 週	-6.0±2.9(102) <0.001 **	-3.6±2.2(66) <0.001 **
治療期 36 週	-6.1±2.8(101) <0.001 **	-3.6±2.3(66) <0.001 **
治療期 40 週	-6.4±3.1(100) <0.001 **	-4.0±2.1(64) <0.001 **
治療期 44 週	-6.4±2.9(98) <0.001 **	-3.6±2.0(63) <0.001 **
治療期 48 週	-6.8±2.6(92) <0.001 **	-3.5±2.4(62) <0.001 **
治療期 52 週	-6.9±2.7(94) <0.001 **	-4.0±2.1(63) <0.001 **
治療期終了時 (28 週)	-6.1±2.9(192) <0.001 **	-3.4±2.5(154) <0.001 **
治療期終了時 (52 週)	-6.4±3.2(103) <0.001 **	-4.0±2.0(66) <0.001 **
治療期終了時	-6.2±3.2(192) <0.001 **	-3.6±2.4(154) <0.001 **

平均値±標準偏差 (例数)、単位: mmHg
検定: 対応のある t 検定 (0 週との比較) ** : P<0.01、* : P<0.05、NS: Not significant

表 2.7.3.5-3 眼圧変化率の推移(第Ⅲ相長期試験 00850305、有効性解析対象集団)

時期	コホート 1	コホート 2
治療期 4 週	-27.1±9.5(188) <0.001 **	-21.0±11.7(150) <0.001 **
治療期 8 週	-26.4±9.6(186) <0.001 **	-21.5±10.7(150) <0.001 **
治療期 12 週	-27.6±10.2(182) <0.001 **	-20.5±9.9(143) <0.001 **
治療期 16 週	-27.0±9.7(177) <0.001 **	-19.3±10.4(147) <0.001 **
治療期 20 週	-26.5±9.9(178) <0.001 **	-18.3±11.3(148) <0.001 **
治療期 24 週	-25.6±10.2(175) <0.001 **	-18.8±11.0(145) <0.001 **
治療期 28 週	-25.3±10.7(173) <0.001 **	-18.5±12.5(147) <0.001 **
治療期 32 週	-24.8±11.0(102) <0.001 **	-19.0±11.6(66) <0.001 **
治療期 36 週	-25.2±10.8(101) <0.001 **	-18.9±12.1(66) <0.001 **
治療期 40 週	-26.3±11.2(100) <0.001 **	-21.3±11.4(64) <0.001 **
治療期 44 週	-26.5±10.8(98) <0.001 **	-19.2±10.3(63) <0.001 **
治療期 48 週	-28.2±9.3(92) <0.001 **	-18.9±12.9(62) <0.001 **
治療期 52 週	-28.8±9.9(94) <0.001 **	-21.1±10.9(63) <0.001 **
治療期終了時 (28 週)	-25.1±11.1(192) <0.001 **	-18.5±13.2(154) <0.001 **
治療期終了時 (52 週)	-26.7±12.5(103) <0.001 **	-21.1±10.6(66) <0.001 **
治療期終了時	-25.6±12.3(192) <0.001 **	-19.2±12.9(154) <0.001 **

平均値±標準偏差 (例数)、単位 : %
検定 : 対応のある t 検定 (0 週との比較) ** : P<0.01、* : P<0.05、NS : Not significant

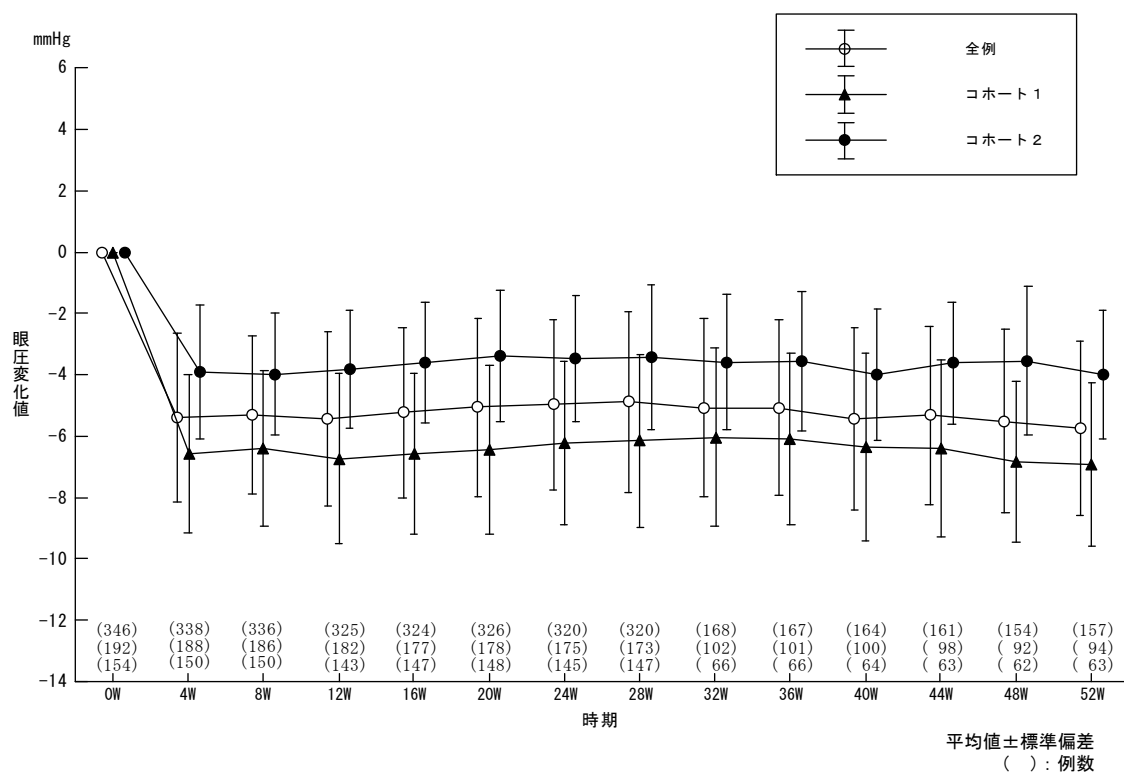


図 2.7.3.5-1 眼圧変化値の推移(第Ⅲ相長期試験 00850305、有効性解析対象集団)

表 2.7.3.5-4 対象疾患別眼圧実測値の推移
(第Ⅲ相長期試験 00850305、有効性解析対象集団)

時期	原発開放隅角 緑内障	正常眼圧緑内障	落屑緑内障	高眼圧症
治療期 0 週	22.4±3.2(142)	17.7±1.4(85)	24.4±3.8(11)	23.5±2.4(105)
治療期 4 週	16.6±2.7(138)	13.8±2.1(83)	17.7±3.2(11)	17.6±2.7(103)
治療期 8 週	17.0±3.0(138)	13.5±2.0(82)	17.0±3.1(10)	17.7±2.7(103)
治療期 12 週	16.7±2.8(133)	13.8±1.8(78)	17.2±1.8(10)	17.4±2.5(101)
治療期 16 週	16.6±2.4(131)	14.1±2.1(80)	17.2±2.3(10)	17.8±2.7(100)
治療期 20 週	17.0±2.9(133)	14.1±2.1(82)	17.9±1.7(10)	17.8±2.5(98)
治療期 24 週	17.0±2.9(129)	14.2±2.1(81)	17.6±2.7(10)	17.9±2.6(97)
治療期 28 週	17.5±3.0(128)	14.0±2.2(83)	17.2±3.2(10)	17.7±2.8(96)
治療期 32 週	17.4±2.6(68)	14.1±2.4(32)	17.5±2.9(6)	17.8±3.4(60)
治療期 36 週	17.6±2.8(69)	13.9±2.4(32)	17.5±3.6(6)	17.6±2.9(59)
治療期 40 週	16.9±2.9(67)	13.6±2.3(31)	17.5±3.1(6)	17.6±3.2(59)
治療期 44 週	16.9±2.3(66)	13.9±2.1(30)	17.3±3.1(6)	17.7±3.1(58)
治療期 48 週	16.9±2.6(65)	13.6±2.0(29)	17.0±3.3(6)	17.1±2.2(53)
治療期 52 週	16.6±2.4(66)	13.4±2.0(30)	17.3±2.6(6)	16.9±2.9(54)
治療期終了時 (28 週)	17.7±3.3(142)	13.8±2.3(85)	17.3±3.0(11)	17.8±3.0(105)
治療期終了時 (52 週)	16.8±2.9(69)	13.5±2.0(32)	17.3±2.6(6)	17.6±3.6(60)
治療期終了時	17.4±3.4(142)	13.8±2.2(85)	16.8±3.0(11)	17.8±3.3(105)

平均値±標準偏差 (例数)、単位: mmHg

表 2.7.3.5-5 対象疾患別眼圧変化値の推移
(第Ⅲ相長期試験 00850305、有効性解析対象集団)

時期	原発開放隅角 緑内障	正常眼圧緑内障	落屑緑内障	高眼圧症
治療期 4 週	-5.8±3.0 (138) <0.001 **	-3.9±2.2 (83) <0.001 **	-6.6±1.5 (11) <0.001 **	-5.9±2.4 (103) <0.001 **
治療期 8 週	-5.4±3.0 (138) <0.001 **	-4.2±2.0 (82) <0.001 **	-7.4±1.9 (10) <0.001 **	-5.8±2.1 (103) <0.001 **
治療期 12 週	-5.6±3.2 (133) <0.001 **	-3.9±1.8 (78) <0.001 **	-7.2±3.0 (10) <0.001 **	-6.1±2.4 (101) <0.001 **
治療期 16 週	-5.7±3.0 (131) <0.001 **	-3.6±2.1 (80) <0.001 **	-7.2±2.3 (10) <0.001 **	-5.6±2.5 (100) <0.001 **
治療期 20 週	-5.3±3.3 (133) <0.001 **	-3.6±2.0 (82) <0.001 **	-6.5±3.0 (10) <0.001 **	-5.7±2.4 (98) <0.001 **
治療期 24 週	-5.3±3.1 (129) <0.001 **	-3.6±2.0 (81) <0.001 **	-6.8±2.1 (10) <0.001 **	-5.6±2.4 (97) <0.001 **
治療期 28 週	-4.8±3.4 (128) <0.001 **	-3.7±2.0 (83) <0.001 **	-7.2±2.7 (10) <0.001 **	-5.8±2.6 (96) <0.001 **
治療期 32 週	-5.1±2.9 (68) <0.001 **	-3.5±2.3 (32) <0.001 **	-8.2±2.3 (6) <0.001 **	-5.5±2.9 (60) <0.001 **
治療期 36 週	-4.9±3.0 (69) <0.001 **	-3.7±2.4 (32) <0.001 **	-8.2±2.8 (6) 0.001 **	-5.7±2.5 (59) <0.001 **
治療期 40 週	-5.6±3.4 (67) <0.001 **	-4.1±1.9 (31) <0.001 **	-8.2±2.4 (6) <0.001 **	-5.7±2.7 (59) <0.001 **
治療期 44 週	-5.5±2.9 (66) <0.001 **	-3.7±2.0 (30) <0.001 **	-8.3±3.6 (6) 0.002 **	-5.6±2.9 (58) <0.001 **
治療期 48 週	-5.4±3.5 (65) <0.001 **	-3.9±2.0 (29) <0.001 **	-8.7±3.3 (6) 0.001 **	-6.0±2.3 (53) <0.001 **
治療期 52 週	-5.8±3.1 (66) <0.001 **	-4.1±2.1 (30) <0.001 **	-8.3±3.4 (6) 0.002 **	-6.2±2.4 (54) <0.001 **
治療期終了時 (28 週)	-4.7±3.4 (142) <0.001 **	-3.9±2.2 (85) <0.001 **	-7.1±2.6 (11) <0.001 **	-5.8±2.7 (105) <0.001 **
治療期終了時 (52 週)	-5.7±3.3 (69) <0.001 **	-4.1±2.0 (32) <0.001 **	-8.3±3.4 (6) 0.002 **	-5.7±3.0 (60) <0.001 **
治療期終了時	-5.0±3.4 (142) <0.001 **	-3.9±2.3 (85) <0.001 **	-7.5±2.9 (11) <0.001 **	-5.8±3.1 (105) <0.001 **

平均値±標準偏差 (例数)、単位: mmHg

検定: 対応のある t 検定 (0 週との比較) ** : P<0.01、* : P<0.05、NS: Not significant

表 2.7.3.5-6 対象疾患別眼圧変化率の推移
(第Ⅲ相長期試験 00850305、有効性解析対象集団)

時期	原発開放隅角 緑内障	正常眼圧緑内障	落屑緑内障	高眼圧症
治療期 4 週	-25.2±11.1 (138) <0.001 **	-21.8±12.3 (83) <0.001 **	-27.4±5.3 (11) <0.001 **	-25.0±9.7 (103) <0.001 **
治療期 8 週	-23.7±11.3 (138) <0.001 **	-23.6±11.0 (82) <0.001 **	-30.3±5.9 (10) <0.001 **	-24.6±8.6 (103) <0.001 **
治療期 12 週	-24.2±12.1 (133) <0.001 **	-22.1±9.5 (78) <0.001 **	-28.7±7.5 (10) <0.001 **	-26.0±9.2 (101) <0.001 **
治療期 16 週	-24.7±10.8 (131) <0.001 **	-20.2±11.4 (80) <0.001 **	-29.1±6.1 (10) <0.001 **	-23.8±10.0 (100) <0.001 **
治療期 20 週	-23.1±12.6 (133) <0.001 **	-20.2±10.8 (82) <0.001 **	-25.7±8.3 (10) <0.001 **	-23.9±9.8 (98) <0.001 **
治療期 24 週	-22.9±12.3 (129) <0.001 **	-20.0±11.0 (81) <0.001 **	-27.6±6.3 (10) <0.001 **	-23.5±9.5 (97) <0.001 **
治療期 28 週	-20.6±13.7 (128) <0.001 **	-21.0±11.1 (83) <0.001 **	-29.4±9.4 (10) <0.001 **	-24.5±10.1 (96) <0.001 **
治療期 32 週	-22.0±11.1 (68) <0.001 **	-19.7±12.8 (32) <0.001 **	-31.6±5.2 (6) <0.001 **	-23.7±11.6 (60) <0.001 **
治療期 36 週	-21.0±11.9 (69) <0.001 **	-21.0±13.3 (32) <0.001 **	-31.6±9.0 (6) <0.001 **	-24.6±10.4 (59) <0.001 **
治療期 40 週	-24.1±12.9 (67) <0.001 **	-23.1±10.6 (31) <0.001 **	-31.6±6.0 (6) <0.001 **	-24.3±10.7 (59) <0.001 **
治療期 44 週	-23.7±10.8 (66) <0.001 **	-21.1±10.9 (30) <0.001 **	-31.9±10.5 (6) 0.001 **	-23.8±11.6 (58) <0.001 **
治療期 48 週	-23.3±14.3 (65) <0.001 **	-22.2±11.0 (29) <0.001 **	-33.4±9.6 (6) <0.001 **	-25.9±8.1 (53) <0.001 **
治療期 52 週	-25.2±12.0 (66) <0.001 **	-23.3±11.3 (30) <0.001 **	-31.8±8.8 (6) <0.001 **	-26.9±9.5 (54) <0.001 **
治療期終了時 (28 週)	-20.3±14.0 (142) <0.001 **	-21.7±11.9 (85) <0.001 **	-29.0±9.0 (11) <0.001 **	-24.3±10.6 (105) <0.001 **
治療期終了時 (52 週)	-24.5±12.7 (69) <0.001 **	-23.1±11.0 (32) <0.001 **	-31.8±8.8 (6) <0.001 **	-24.7±12.2 (60) <0.001 **
治療期終了時	-21.6±13.9 (142) <0.001 **	-21.7±12.4 (85) <0.001 **	-30.8±10.0 (11) <0.001 **	-24.4±12.2 (105) <0.001 **

平均値±標準偏差 (例数)、単位：%

検定：対応のある t 検定 (0 週との比較) **：P<0.01、*：P<0.05、NS：Not significant

2.7.3.6. 眼圧日内変動に関する考察

日本における第Ⅱ相用量反応試験(00850202)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(トラフ眼圧値)を有効性の主要評価項目と設定した。また、それ以降に実施した第Ⅲ相試験(00850304、00850303、00850305)においても、第Ⅱ相用量反応試験と評価方法を統一した。日本における第Ⅱ相用量反応試験計画時には、眼圧日内変動に関するデータは非臨床試験、英国第Ⅰ相試験、米国前期第Ⅱ相試験から得られており、タフルプロスト点眼液による眼圧下降が点眼後 24 時間安定していることが確認されたことから、日本国内において眼圧日内変動を測定する試験は必要ないと判断した。以下に、本試験計画前に収集されていた眼圧日内変動に関するデータ(サルにおける非臨床薬理試験、英国第Ⅰ相試験、米国前期第Ⅱ相試験)と国内第Ⅱ相用量反応試験(00850202)とほぼ同時期に実施された米国後期第Ⅱ相試験(15-002-US)の概略を示すとともに、眼圧日内変動の観点から、本剤の有効性及び安全性を考察した。

非臨床薬理試験における日内変動に関するデータは、反復点眼による眼圧下降作用を検討した試験(添付資料 4.2.1.1-005)で検討している。正常眼圧サルに 0.001%、0.0025%あるいは 0.005%タフルプロストを 1 日 1 回、20 μ L を 5 日間反復点眼した結果、すべての濃度で日中の眼圧下降が認められ、最大眼圧下降幅は経日的に増大し 3 日目にプラトーに達した。また、反復点眼による作用の減弱は認められなかった。点眼 24 時間後のトラフ眼圧においても、本剤はすべての濃度で基剤点眼群に比し有意に下降した。以上、本剤は、サルにおいて 5 日間反復点眼により、眼圧下降作用が終日にわたって維持されているものと考えられた(図 2.7.3.6-1)。

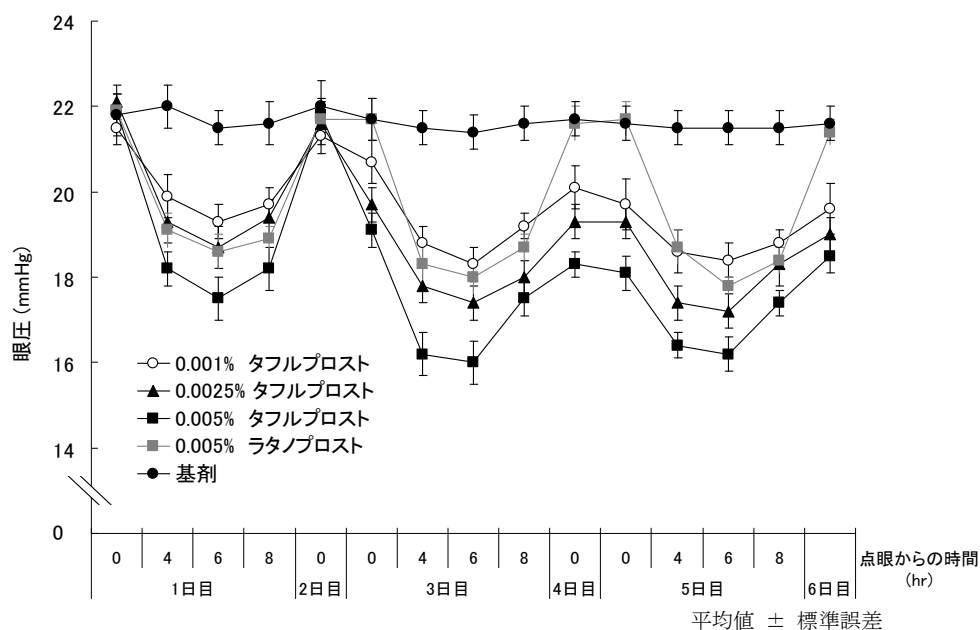


図 2.7.3.6-1 正常眼圧サルにおけるタフルプロスト点眼液及びラタノプロスト点眼液の5日間反復点眼による眼圧の経日変化

日本人(健康成人)を対象に英国で実施した第I相試験(74451-EU、74453-EU)では、眼圧日内変動を測定しており、反復点眼試験の74453-EUでは点眼1日目及び7日目の日内変動を測定した。健康成人の眼圧は、様々な疫学調査により日本人、非日本人とも概ね10~21 mmHgが統計学的正常範囲とされていることから²⁻⁴⁾、ベースライン眼圧が10 mmHg以上の被験者における7日目の眼圧変化値の推移を図2.7.3.6-2に示した。7日目のすべての時点において0.0025%群及び0.005%群では眼圧下降がみられた。

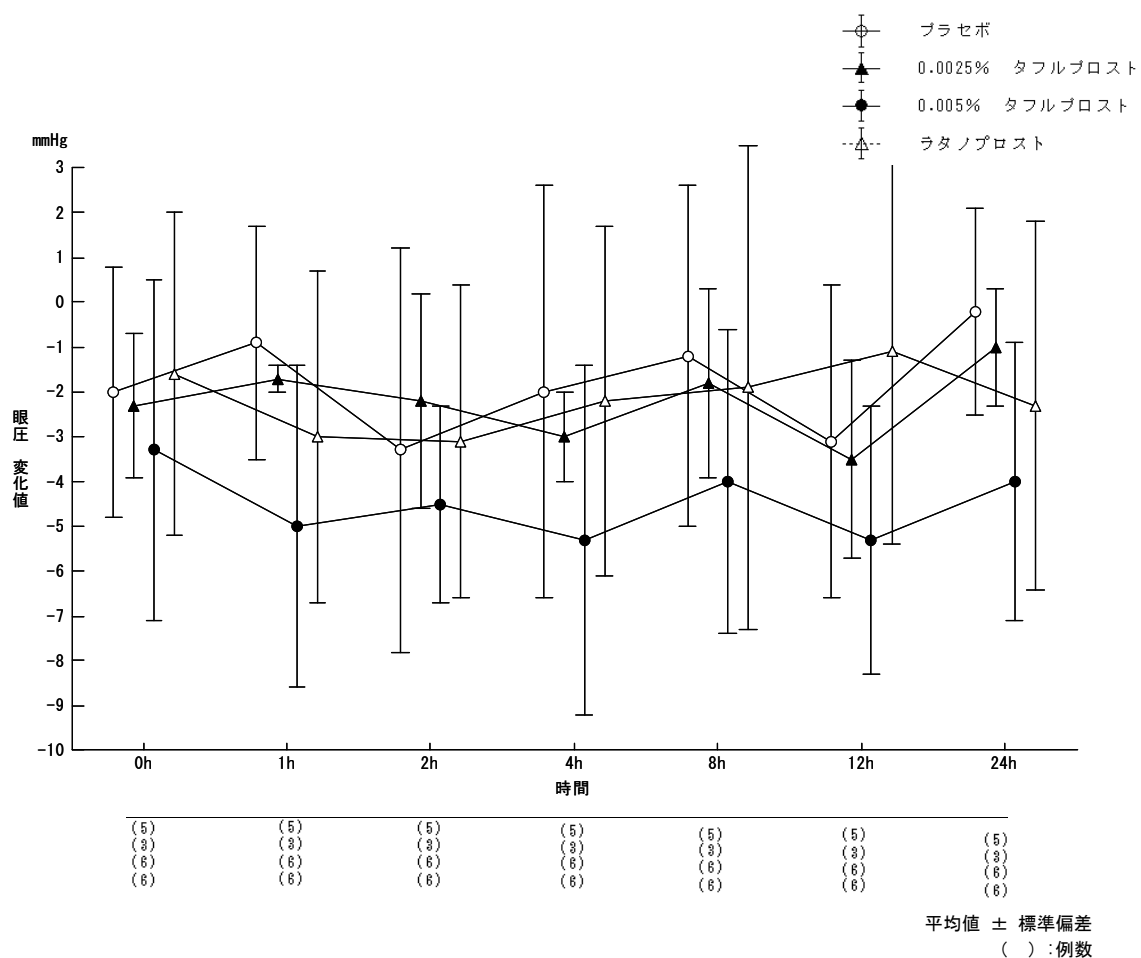


図 2.7.3.6-2 7 日目の眼圧変化値の推移 (英国第 I 相試験 (74453-EU))

また、本試験 (74453-EU) と同一のデザインで実施した非日本人 (健康成人) 対象の英国第 I 相試験 (74452-EU) における 7 日目の眼圧変化値の推移を、前述の日本人データと共に用量別に図 2.7.3.6-3~4 に示した。7 日目の変動パターンにおいて、日本人と非日本人の間で大きく異なることはなかった。

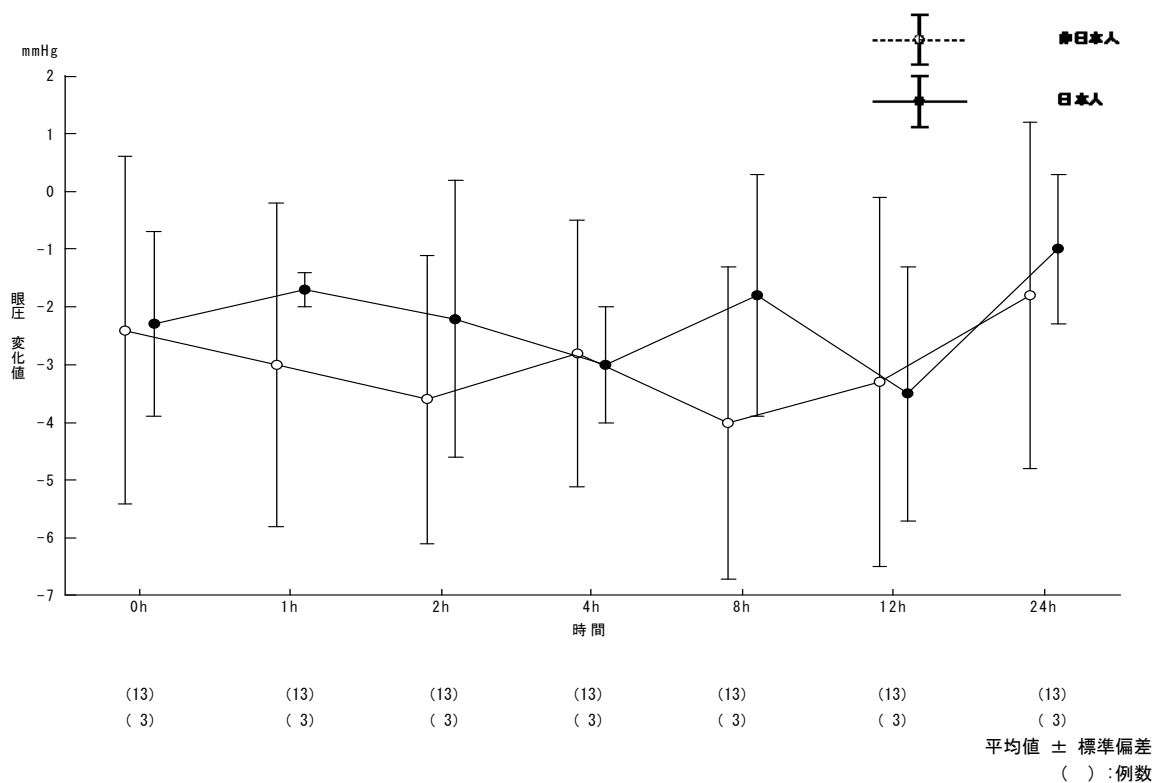


図 2.7.3.6-3 7 日目の眼圧変化値の推移 (0.0025%タフルプロスト)
(英国第 I 相試験 (74452-EU 及び 74453-EU))

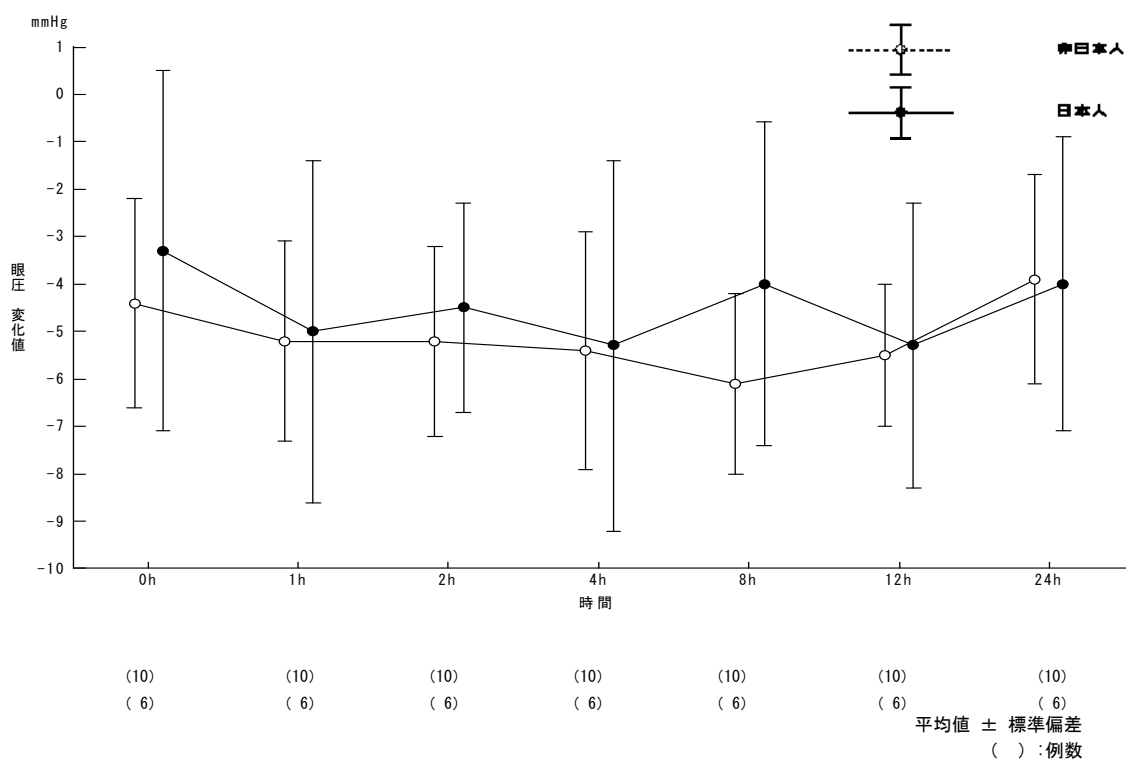


図 2.7.3.6-4 7 日目の眼圧変化値の推移 (0.005%タフルプロスト)
(英国第 I 相試験 (74452-EU 及び 74453-EU))

英国第Ⅰ相試験終了後、米国前期第Ⅱ相試験(15-001-US)[参考資料:非日本人対象]を実施した。眼圧日内変動について、図 2.7.3.6-5 に試験期間を通じての眼圧実測値の推移を示した。タフルプロスト点眼後、眼圧は下降し Day7 で安定した。さらにその後も、点眼期間を通じて安定した眼圧下降効果を示し、その効果は濃度により異なったものの、日内変動幅は小さくなる傾向が認められた。

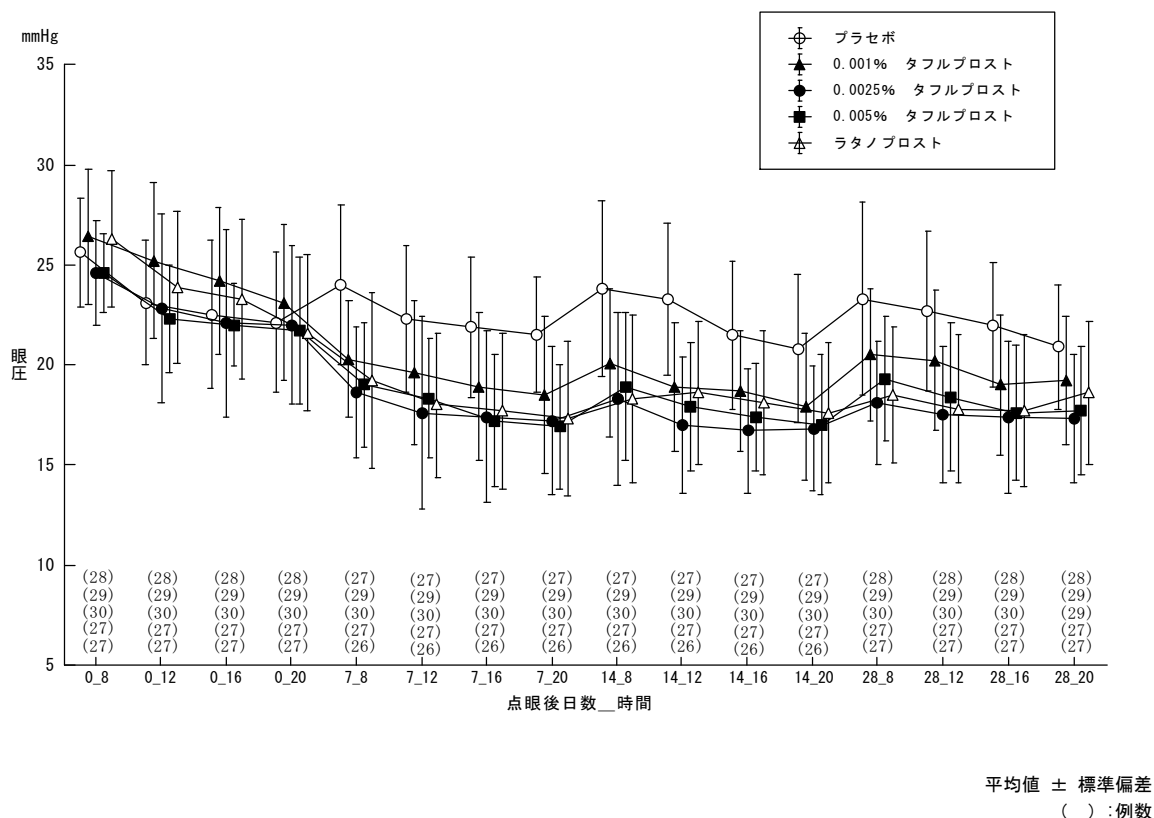


図 2.7.3.6-5 眼圧実測値の推移(米国前期第Ⅱ相試験(15-001-US))

日本における第Ⅱ相用量反応試験(00850202)とほぼ同時期に実施された米国後期第Ⅱ相試験(15-002-US)[参考資料:非日本人対象]における眼圧日内変動データを図 2.7.3.6-6 に示した。米国前期第Ⅱ相試験(15-001-US)と同じく、タフルプロスト点眼後に眼圧は下降し、その眼圧下降効果は、点眼期間を通じて安定しており、日内変動幅は小さくなる傾向が認められた。

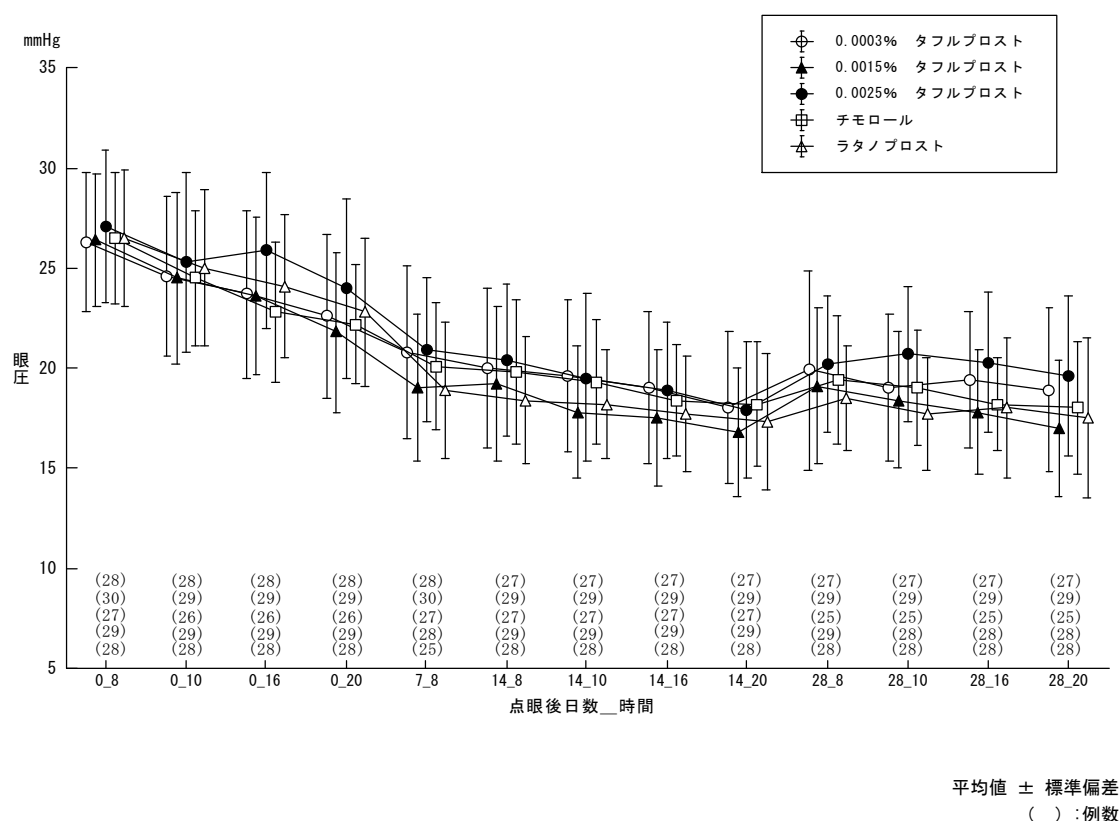


図 2.7.3. 6-6 眼圧実測値の推移(米国後期第Ⅱ相試験(15-002-US))

以上、サルにおける非臨床薬理試験、英国第Ⅰ相試験(74452-EU 及び 74453-EU)における日本人と非日本人データの比較、米国前期第Ⅱ相試験(15-001-US)において、タフルプロスト点眼液の眼圧下降効果は、24 時間維持され、安定していることが確認された。また、米国後期第Ⅱ相試験(15-002-US)においても同様の傾向が示された。

眼圧日内変動の幅は、タフルプロスト点眼前に比し、点眼後において小さくなり、これはタフルプロスト点眼液の各濃度による眼圧下降度に依らなかった。以上のことから、日本人の緑内障患者における眼圧日内変動は、これら海外試験における結果と大きく異なることなく、同様に推移するものと推察され、本剤の有効性及び安全性を評価する上で問題とはならないと考えられた。