

審議結果報告書

平成 20 年 7 月 30 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 タプロス点眼液 0.0015%

〔一 般 名〕 タフルプロスト

〔申 請 者〕 参天製薬株式会社

〔申請年月日〕 平成 18 年 7 月 31 日

〔審 議 結 果〕

平成 20 年 7 月 25 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、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当するとされた。

審査報告書

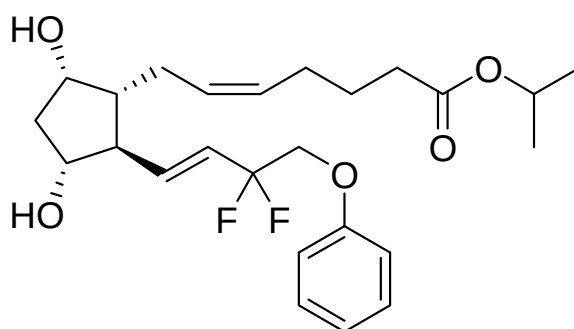
平成 20 年 7 月 9 日

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]	タプロス点眼液 0.0015 %
[一 般 名]	タフルプロスト
[申 請 者 名]	参天製薬株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 7 月 31 日
[剤型・含量]	1 mL 中にタフルプロスト 15 µg 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：C₂₅H₃₄F₂O₅

分子量：452.53

化学名：

(日 本 名) (5*Z*)-7-[(1*R*, 2*R*, 3*R*, 5*S*)-2-[(1*E*)-3,3-ジフルオロ-4-フェノキシ-1-ブテニル]-3,5-ジヒドロキシシクロペンチル]-5-ヘプテン酸 1-メチルエチル

(英 名) 1-methylethyl (5*Z*)-7-[(1*R*, 2*R*, 3*R*, 5*S*)-2-[(1*E*)-3,3-difluoro-4- phenoxy-1-butenyl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-5-heptenoate

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 20 年 7 月 9 日

[販 売 名] タプロス点眼液 0.0015 %
[一 般 名] タフルプロスト
[申 請 者 名] 参天製薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 7 月 31 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と判断する。なお、眼の充血、虹彩色素沈着、眼瞼色素沈着、睫毛の成長、循環器系有害事象の発現状況、妊婦への投与による影響、併用薬剤の影響及び本剤長期投与時の視野へ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¹⁾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、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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。

¹⁾ 平成 20 年 7 月 25 日開催の薬事・食品衛生審議会 医薬品第一部会での指摘に基づき、「継続中止率」を「継続、中止率」に修正

審査報告 (1)

平成 20 年 6 月 6 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	タプロス点眼液 0.0015 %
[一 般 名]	タフルプロスト
[申 請 者 名]	参天製薬株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 7 月 31 日
[剤型・含量]	1 mL 中にタフルプロスト 15 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

タフルプロスト（本薬）は、参天製薬株式会社及び旭硝子株式会社で合成された新規 PGF_{2α} 誘導体で、プロスタノイド FP 受容体に選択性を示すアゴニストであり、19 年より非臨床試験が開始されている。海外において、20 年 月より日本人及び外国人を対象とした臨床試験が開始され、本邦では 20 年 月より第Ⅱ相試験が開始されている。なお、2007 年 4 月に EU 13 ヶ国において緑内障及び高眼圧症の効能・効果で承認申請が行われ、2008 年 5 月現在デンマーク、ドイツ、フィンランド及びオーストリアで承認されている。

今般申請者は、緑内障及び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、製造販売承認申請を行った。

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）、トラボプロスト（トラボプロスト*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

原薬であるタフルプロストは、旭硝子株式会社により MF 登録番号 218MF10584 として登録されている。原薬に関し提出された資料の概略及び審査の概略は別添のとおりである。

<提出された資料の概略>

(1) 製剤

製剤は、原薬、可溶剤、緩衝剤、安定剤、等張化剤、防腐剤、pH 調節剤及び溶解剤から構成される水性無菌点眼液であり、0.0015 %製剤が申請されている。3 ピース点眼容器（ポリプロピレン製容器、ポリプロピレン製中栓及びポリエチレン製キャップ）に充てんされ、ポリエチレンテレフタレート製ラベル包装が施される。使用する添加剤は日本薬局方及び医薬品添加物規格収載品であり、新規

*新薬承認情報提出時に置き換え

添加剤は使用されていない。

本剤の開発過程においては、原薬が水に難溶性であることから、 、 保存時の を指標とする可溶剤及び容器材質の影響の検討が行われ、可溶剤としてポリソルベート 80 が、容器材質としてポリプロピレンが選択された。

本剤の製造は、第一工程（薬液調製工程）、第二工程（無菌ろ過、充てん・装栓工程）、第三工程（包装・表示工程）からなる。第一工程及び第二工程に工程管理項目が設定され、第二工程が重要工程とされている。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（液体クロマトグラフィー<HPLC>、吸収スペクトル法）、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質<HPLC>）、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、タフルプロスト定量法（HPLC）及びベンザルコニウム塩化物定量法（HPLC）が設定されている。エナンチオマー不純物についても検討されたが、規格及び試験方法として設定されていない。類縁物質については、個々の類縁物質 %以下、類縁物質合計 %以下と設定されたが、審査の過程でタフルプロストカルボン酸体 %以下、その他の個々の類縁物質 %以下、類縁物質合計 %以下に変更されている。

製剤の安定性については、実生産スケールで生産された製剤を用いて、ラベル包装、紙箱の包装形態で長期保存試験（25℃/40 %RH/暗所、36 ヶ月）、加速試験（40℃/25 %RH 以下/暗所、6 ヶ月）、苛酷試験（光<ラベル包装及び対照品、25℃/なりゆき湿度、総照度 120 万 lx・hr 以上+総近紫外放射エネルギー200W・hr/m² 以上>）、苛酷試験（温度<未包装、紙箱、60℃/なりゆき湿度/暗所、1 ヶ月>）が実施され、性状（外観）、確認試験（HPLC、吸収スペクトル法）、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質<HPLC>、エナンチオマー不純物）、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、タフルプロスト定量法（HPLC）、ベンザルコニウム塩化物定量法（HPLC）、水分損失及び保存効力試験（水分損失及び保存効力試験については長期保存試験及び加速試験のみ実施）が測定項目であった。

長期保存試験及び加速試験においては、類縁物質、溶出物の増加及び水分の損失に伴うベンザルコニウム塩化物の含量増加及び浸透圧比の上昇が認められ、加速試験においては、タフルプロストの含量低下も認められた。いずれの試験においても類縁物質の増加は規格の範囲内であり、個々の溶出物の増加についても %を超えるものは認められなかった。その他の項目に経時的変化は認められなかった。苛酷試験（光）においては、類縁物質の増加が認められたが、規格の範囲内であった。苛酷試験（温度）においては、水分損失に伴う浸透圧比及びベンザルコニウム塩化物含量の増加、タフルプロスト含量の低下並びに分解物の増加が認められ、タフルプロスト含量の低下は主に容器への吸着によるものと考えられている。これらの安定性試験成績から、本剤の貯法は室温保存、有効期間は 36 ヶ月と設定されている。

<審査の概略>

（１）製剤

機構は、長期保存試験及び加速試験において複数の溶出物の増加が認められていることから、これらの溶出物の安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、安定性試験中に認められた溶出物は、いずれもポリエチレンテレフタレート製のラベルで包装しないときには検出されなかったことからラベル由来であり、半透過性プラスチック容器を介

して内容液中に溶出したと考えられること、加速試験 3 ヶ月、6 ヶ月及び苛酷試験（60℃）1 ヶ月の保存により溶出物が検出されている本剤並びに対照として基剤及び溶出物が認められていない冷蔵保存した本剤を白色ウサギに 30 分間隔で 1 日 10 回点眼し、眼局所での眼刺激症状を観察した結果、溶出物の影響は認められなかったことから、溶出物の安全性については確認されていると考えられることを説明した。また申請者は、ポリエチレン製容器、ポリエチレン製中栓及びポリプロピレン製キャップの水充てん品におけるポリエチレンテレフタレート製ラベルの溶出物について、40℃/25 %RH 以下で 6 ヶ月及び 25℃/40 %RH で 36 ヶ月保存したとき、それぞれ点眼液中濃度として合計約 0.3～0.4 ppm 及び約 0.1～0.4 ppm の溶出物が検出されること（本剤で認められた溶出物は、40℃/25 %RH 以下で 6 ヶ月及び 25℃/60 %RH で 36 ヶ月保存したとき、それぞれ点眼液中濃度として合計約 0.6～0.8 ppm 及び約 0.3 ppm）を説明し、本剤と水充てん品の溶出物評価系では容器及び施栓系の材質の違い及び測定波長等の試験条件が異なるため、直接比較はできないが、本剤と同様のラベルを用いた既承認製剤 25 品目においても、点眼液中濃度として算出した場合に本剤と同程度の合計濃度の溶出物が溶出していると考えられることを説明した。

機構は、本剤の開封後の使用時を想定した品質の変化について、どのような検討が行われたのか説明を求めた。

申請者は、本剤を開封後 1 日 1 回 1 滴滴下した後に室温に保存し、これを週 5 日 4 週間繰り返したときの安定性試験を実施し、品質の変化は認められなかったことを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤の溶出物については、安全性評価が行われていること、1 回点眼あたりの点眼液中に含まれる溶出物の合計濃度は、同様のラベルを使用した市販の点眼剤と同程度と考えられることから、安全性に特段の問題はないと考え、製剤の規格、試験方法、貯法及び有効期間について妥当と判断した。

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>

タフルプロストは点眼後、角膜に存在するエステラーゼにより活性代謝物であるタフルプロストカルボン酸体に速やかに代謝されることから、*in vitro* 試験ではタフルプロストカルボン酸体、*in vivo* 試験ではタフルプロストを用いた各種薬理試験が実施されている。なお、特に記載のない限り、平均値又は平均値 ± 標準誤差で示している。

（1）効力を裏付ける試験

1) 受容体親和性及び選択性に関する検討（4.2.1.1-001、4.2.1.1-002）

タフルプロストカルボン酸体のプロスタノイド FP 受容体に対する結合親和性を類薬の活性代謝物であるラタノプロストカルボン酸体及びウノプロストンと比較検討したところ、FP 受容体に対する K_i はタフルプロストカルボン酸体 0.40 nM、ラタノプロストカルボン酸体 4.7 nM 及びウノプロストン 680 nM であった。

タフルプロストカルボン酸体の各種プロスタノイド受容体（EP₂、EP₃、IP、TP）、その他各種受容体（アデノシン（A₁、A_{2a}）、アドレナリン（α₁（非選択的）、α₂（非選択的）、β₁）、アンジオテンシン

AT₁、ベンゾジアゼピン、ブラジキニン B₂、カンナビノイド (CB₁、CB₂)、コレシストキニン CCK_A、ドパミン (D₁、D₂)、エンドセリン ET_A、GABA_A、グルタミン酸 (非選択的)、ヒスタミン H₁、メラノコルチン MC₄、ムスカリン (非選択的)、ニューロキニン NK₁、ニューロペプチド (Y₁、Y₂)、ニコチン Ni、オピオイド (非選択的)、オピオイド ORL₁、セロトニン 5HT₁ (非選択的)、シグマ (非選択的)、バソプレシン (V_{1b}、V₂) 及びトランスポーター (ドパミン、ノルエピネフリン、セロトニン) に対する結合親和性を検討したところ、プロスタノイド EP₃ 受容体に対して 67 nM の IC₅₀ を示したものの、FP 受容体に対する親和性と比較して 126 倍弱いものであり、その他のプロスタノイド受容体 (EP₂、IP、TP)、その他各種受容体及びトランスポーターに対する IC₅₀ は 1000 nM 以上であった。

2) 眼圧下降に関する薬効薬理試験

① 正常眼圧サルに対する単回点眼による眼圧下降作用の検討 (4.2.1.1-003)

正常眼圧サルの片眼にタフルプロスト点眼液 (本薬) (0.00002、0.0001、0.0005 及び 0.0025 %)、ラタノプロスト点眼液 (0.0002、0.001 及び 0.005 %) 又は点眼液基剤 20 µL を単回点眼し、点眼直前、点眼 2、4、6、8 及び 24 時間後に眼圧が測定された。本薬は濃度依存的な眼圧下降作用を示し、本剤 0.0005 及び 0.0025 % 群の平均最大眼圧下降幅はそれぞれ 2.1 ± 0.4 及び 3.2 ± 0.5 mmHg であり、基剤群に比し有意な眼圧下降作用が認められた。一方、ラタノプロスト点眼液では 0.005 % 群で有意な眼圧下降 (2.2 ± 0.4 mmHg) が認められた。

② レーザー誘発高眼圧サルに対する単回点眼による眼圧下降作用の検討 (4.2.1.1-004)

片眼の眼線維柱帯部にアルゴンレーザーを照射して作製された高眼圧サルに、本薬 (0.00002、0.0005、0.0025 及び 0.005 %)、ラタノプロスト点眼液 (0.005 %) 又は点眼液基剤 20 µL を片眼に単回点眼し、点眼直前、点眼 2、4、6、8、12 及び 24 時間後に眼圧が測定された。本薬 0.0025 及び 0.005 % 群の平均最大眼圧下降幅はそれぞれ 12.9 ± 2.0 及び 11.5 ± 2.1 mmHg で基剤群に比し有意な眼圧下降が認められた。一方、ラタノプロスト点眼液 0.005 % 群における平均最大眼圧下降幅は 10.4 ± 1.9 mmHg であり、基剤群に比し有意な眼圧下降は認められなかった。

③ 正常眼圧サルに対する反復点眼による眼圧下降作用の検討 (4.2.1.1-005)

正常眼圧サルの片眼に本薬 (0.001、0.0025 及び 0.005 %)、ラタノプロスト点眼液 (0.005 %) 又は点眼液基剤 20 µL を 1 日 1 回、5 日間反復点眼し、点眼直前、点眼 4、6 及び 8 時間後 (点眼 2 日目及び 4 日目は、当日の点眼直前のみ測定) 及び最終点眼 24 時間後 (6 日目) に眼圧が測定された。本薬群は全ての濃度で眼圧下降作用を示し、その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、トラフ眼圧は、すべての濃度で 5 日間の反復点眼により基剤群に比し有意に下降した。一方、0.005 % ラタノプロスト点眼液群は基剤群に比して有意な眼圧下降作用が認められたが、経日的な最大眼圧下降幅の増大及びトラフ眼圧の下降は認められなかった。

3) 作用機序に関する試験 (4.2.1.1-006)

① 房水産生に及ぼす影響

正常眼圧サルの片眼 (処置眼) に本薬 (0.005 %) 20 µL を 1 日 1 回、3 日間又は 0.25 % マレイン酸チモロール点眼液 2 µL を 1 日 2 回、3 日間 (3 日目は朝のみ) 反復点眼し、対側眼 (対照眼) には基

剤を同様に反復点眼し、フルオロフォトメトリー法にて房水産生への影響が検討された。本薬の反復点眼では 3.9 ± 0.7 mmHg の眼圧下降効果が認められたが、点眼後の両眼の房水産生量比（処置眼/対照眼）は 1.10 ± 0.04 であり有意な変化は認められなかった。対照薬であるマレイン酸チモロールの反復点眼では、処置眼では 1.0 ± 0.7 mmHg の眼圧下降が認められ、点眼後の両眼の房水産生量比は 0.77 ± 0.02 と有意に低下し、反復点眼による房水産生抑制が認められた。

② ぶどう膜強膜経路からの房水流出に及ぼす影響

正常眼圧サルの片眼（処置眼）に本薬（0.005 %）20 μ L を 1 日 1 回、4～5 日間又は 0.02 %PGF_{2 α} イソプロピルエステル点眼液 10 μ L を 1 日 2 回、3～4 日間反復点眼し、対側眼（対照眼）には基剤を同様に反復点眼し、¹²⁵I 又は ¹³¹I でラベルされたアルブミン水溶液の局所灌流法を用いて、ぶどう膜強膜経路からの房水流出量（Fu）への影響が検討された。本薬の反復点眼により、処置眼では 2.9 ± 0.7 mmHg の眼圧下降が認められ、本薬処置眼及び対照眼のぶどう膜強膜流出路からの Fu は、それぞれ 1.22 ± 0.14 及び 0.92 ± 0.17 μ L/min であり、各個体の処置眼/対照眼の比率の平均値を示した房水流出量比は 1.65 ± 0.24 と有意に増加した。PGF_{2 α} イソプロピルエステル処置眼及び対照眼の Fu は、それぞれ 1.40 ± 0.20 及び 1.01 ± 0.22 μ L/min であり、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出の増加傾向が認められた（房水流出量比: 2.31 ± 0.99 ）が有意ではなかった。

③ 総房水流出（Outflow facility）に及ぼす影響

正常眼圧サルの片眼（処置眼）に本薬（0.005 %）20 μ L を 1 日 1 回、4～5 日間、0.02 %PGF_{2 α} イソプロピルエステル点眼液 10 μ L を 1 日 2 回、3～4 日間反復点眼、又は 1 %塩酸ピロカルピン 10 μ L を単回前房内投与し、対側眼（対照眼）には基剤を同様に反復点眼又は単回前房内投与し、two-level constant pressure perfusion 法（Bárány EH, *Invest Ophthalmol*, 3: 135-143, 1964）にて総房水流出に対する影響が検討された。本薬処置眼及び対照眼の総房水流出は、それぞれ 0.57 ± 0.11 及び 0.45 ± 0.08 μ L/min/mmHg であり、各個体の処置眼/対照眼の比率の平均値を示した房水流出量比は 1.33 ± 0.13 と有意に増加したが、PGF_{2 α} イソプロピルエステル処置眼及び対照眼の総房水流出は、それぞれ 0.58 ± 0.09 及び 0.60 ± 0.10 μ L/min/mmHg であり、差は認められなかった（房水流出量比: 1.15 ± 0.23 ）。一方、塩酸ピロカルピン処置眼及び対照眼の総房水流出は、それぞれ 2.23 ± 0.40 及び 0.83 ± 0.16 μ L/min/mmHg であり、有意な房水流出の増加が認められた（房水流出量比: 2.84 ± 0.33 ）。

4）併用効果に関する試験（4.2.1.1-007）

正常眼圧サルの片眼に、1 剤目（本薬 0.0015 %又は生理食塩液）を 20 μ L 点眼し、5 分以上の間隔を空けた後、2 剤目（0.5 %マレイン酸チモロール点眼液又は生理食塩液）を 20 μ L 点眼し、点眼前及び点眼 2、4、6 及び 8 時間後の眼圧が盲検下で測定された。本薬又はマレイン酸チモロール単剤では、それぞれ 3.5 ± 0.3 及び 2.4 ± 0.3 mmHg の最大眼圧下降幅を示し、生理食塩液点眼群（ 0.8 ± 0.2 mmHg）に比し有意な眼圧下降効果が示された。一方、本薬及びマレイン酸チモロールを併用した群では、 5.1 ± 0.5 mmHg の最大眼圧下降幅を示し、各薬剤の単剤投与時の下降幅より有意に大きかった。

5）代謝物の薬理試験（4.2.1.1-008）

正常眼圧サルの片眼に、本薬の代謝物であるタフルプロストカルボン酸体（AFP-172）、dinorAFP-172、tetranorAFP-172 及びtetranorAFP-172 lactoneについて、各代謝物溶液（559 nM）10 μ L を片眼の前房内

に単回投与²⁾し、投与直前及び投与 2、4、6 及び 8 時間後の眼圧下降作用が検討された。タフルプロストカルボン酸体投与群は、投与 6 時間後に眼圧下降のピークが認められ、最大眼圧下降幅は 2.4 ± 0.2 mmHg であった。一方、dinorAFP-172、tetranorAFP-172 及び tetranorAFP-172 lactone 投与群の最大眼圧下降幅は、それぞれ 1.1 ± 0.2 、 0.9 ± 0.2 及び 1.1 ± 0.2 mmHg であった。

(2) 副次的薬理試験 (4.2.1.2-001)

正常眼圧ウサギに本薬 (0.0015 %)、0.005 % ラタノプロスト点眼液又は生理食塩液 (対照群) 50 μ L を 1 日 1 回、28 日間反復点眼し、点眼開始前、点眼 14 及び 28 日目の点眼前、点眼 30 及び 60 分後に視神経乳頭部の組織血流を測定することにより、眼血流に与える影響が検討された。本薬群は、測定したすべての時点で対照群に比し有意に眼血流が増大した。また、点眼 14 及び 28 日目のトラフ眼血流は、点眼開始前を 100 % としたとき、本薬群でそれぞれ 108.7 ± 4.4 及び 111.9 ± 3.9 %、ラタノプロスト点眼群でそれぞれ 105.8 ± 1.7 及び 107.2 ± 4.3 % であった。

(3) 安全性薬理試験

安全性薬理試験のうち「麻酔イヌ呼吸循環器系に及ぼす化合物 AFP-168、ラタノプロスト*点眼液および PGF₂ α の影響 (4.2.1.3-004: 試験番号 MP99244)」については、「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(1997 年 3 月 26 日付厚生省令第 21 号) 第 11 条 1 項、13 条 2 項、15 条 1 項を除き GLP に従い実施されている (比較対象であるラタノプロスト*点眼液及び PGF₂ α 、並びにその希釈液の安定性及び均一性に関する分析は実施されていない)。それ以外の 7 試験については、GLP を遵守して実施されている。

一般症状及び行動に及ぼす影響について、マウスに本薬 (10、30 及び 100 μ g/kg) を単回静脈内投与したとき、30 μ g/kg の用量まで影響は認められず、100 μ g/kg 投与群で投与 5 分後に 1/6 例に反応性亢進、運動機能低下が認められた (4.2.1.3-001)。

中枢神経系に及ぼす影響について、マウスに本薬 (10、30 及び 100 μ g/kg) を単回静脈内投与したとき、100 μ g/kg まで自発運動量に影響は認められなかった (4.2.1.3-002)。

呼吸・循環器系に及ぼす影響について、プロポフォール麻酔下のイヌに本薬 (0.003、0.01、0.1 及び 1 μ g/kg) を 25 分間隔で累積静脈内投与したとき、0.003 及び 0.01 μ g/kg では呼吸・循環器系に影響は認められなかったが、0.1 μ g/kg 以上で、呼吸数、血圧、心拍数及び心収縮力の増加、1 μ g/kg で、1 回換気量及び分時換気量の増加、T 波高の減少、RR 間隔の短縮、QTc の延長が認められた (4.2.1.3-003)。

また、イソフルラン麻酔下のイヌに、本薬 (0.01、0.1、1 及び 10 μ g/kg)、ラタノプロスト点眼液 (0.1、1、10 及び 100 μ g/kg) 又は PGF₂ α (0.1、1、10 及び 100 μ g/kg) を 35 分間隔で累積静脈内投与し、呼吸・循環器系に及ぼす影響が検討された。本薬 0.01 μ g/kg、ラタノプロスト 0.1 μ g/kg、PGF₂ α 1 μ g/kg までの静脈内投与では、呼吸・循環器系に影響は認められなかったが、本薬 0.1 μ g/kg 以上、

²⁾ 各代謝物の投与液濃度及び投与量は、サルに 0.005 % ³H-タフルプロスト点眼液 20 μ L を単回点眼したときの房水中最高放射能濃度 25.3 ng eq./g (タフルプロストとして 55.9 nM) であった (4.2.2.3-001) ことから、約 10 倍の房水希釈を考慮して設定された。

ラタノプロスト 1 µg/kg 以上、PGF_{2α} 10 µg/kg 以上で呼吸数増加、本薬 1 µg/kg 以上、ラタノプロスト 10 µg/kg 以上、PGF_{2α} 10 µg/kg 以上の用量で血圧上昇、本薬 1 µg/kg、ラタノプロスト 1 µg/kg 以上、PGF_{2α} 10 µg/kg 以上で T 波高の減少が認められた (4.2.1.3-004)。

循環器系に及ぼす影響について、タフルプロストカルボン酸体 (100 ng/mL) の hERG チャネルに対する影響は認められなかった (4.2.1.3-005)。また、タフルプロストカルボン酸体 (1、10 及び 100 ng/mL) のイヌ心筋プルキンエ線維の活動電位持続時間への作用に関して、60 %再分極時の活動電位持続時間 (APD₆₀)、90 %再分極時の活動電位持続時間 (APD₉₀)、活動電位振幅 (UA)、活動電位の最大立ち上がり速度 (MRD) 及び静止膜電位 (RMP) への影響は認められなかった (4.2.1.3-006)。

非妊娠ラット摘出子宮の自動運動へのタフルプロストカルボン酸体及び PGF_{2α} の作用に関して、タフルプロストカルボン酸体は 1 ng/mL 以上の用量で摘出子宮の最大張力増加と収縮頻度増加を示し、0.1 ng/mL 以上の用量で静止期張力を増加させた。一方、PGF_{2α} は 10 ng/mL 以上の用量で摘出子宮の最大張力を増加させ、1 ng/mL 以上の用量で静止期張力増加と収縮頻度増加が認められた (4.2.1.3-007)。

また、非妊娠ウサギ摘出子宮の自動運動へのタフルプロストカルボン酸体及び PGF_{2α} の作用に関して、タフルプロストカルボン酸体及び PGF_{2α} ともに 1 ng/mL 以上の用量で摘出子宮の最大張力を増加させた。また、静止期張力に対して、タフルプロストカルボン酸体は 100 ng/mL まで明らかな影響を及ぼさなかったが、PGF_{2α} は 100 ng/mL の用量で静止期張力を増加させた (4.2.1.3-008)。

<審査の概略>

(1) 本薬の有効性について

機構は、本薬と類薬である PGF_{2α} 誘導体との薬理作用の違いを説明するとともに、これらの違いが臨床上的有効性及び安全性に及ぼす影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬及び類薬 (ラタノプロスト、トラボプロスト及びイソプロピルウノプロストン) はいずれもプロスタノイド FP 受容体に対するアゴニスト活性を有するが、薬効発現に関わるそれぞれの代謝物 (タフルプロストカルボン酸体、ラタノプロストカルボン酸体、トラボプロストカルボン酸体及びウノプロストン) の FP 受容体に対する親和性は本薬が最も高く (4.2.1.1-001、Sharif NA et al, *J Ocul Pharmacol Ther*, 19: 501-515, 2003)、眼圧下降強度は受容体親和性に依存すると考えられることから、本薬の作用は類薬に比して強力であると推察されること、一方、安全性の観点から、臨床的ベネフィット／リスクのバランスを考慮し、本剤の臨床投与量は類薬よりも低く設定していること³⁾を説明した。また申請者は、非臨床試験において本薬及び類薬は、正常眼圧サルと高眼圧サルで眼圧下降作用が大きく異なることはなく (4.2.1.1-003、4.2.1.1-004、4.2.1.1-005、上野隆司ら、*日眼会誌*, 96: 462-468, 1992、Serle JB et al, *Jpn J Ophthalmol*, 42: 95-100, 1998、Toris CB et al, *J Glaucoma* 14: 70-73, 2005)、作用機序についても、本薬は類薬⁴⁾と同様に房水流出を促進することで眼圧を下降させると考えられること (Toris CB et al, *J Glaucoma* 14: 70-73, 2005、Stjernschantz S et al, *Adv Prostaglandin*

³⁾ 本剤: タフルプロスト 0.0015 %、ラタノプロスト*点眼液: ラタノプロスト 0.005 %、トラボプロスト*点眼液: トラボプロスト 0.004 %、イソプロピルウノプロストン*点眼液: イソプロピルウノプロストン 0.12 %

⁴⁾ イソプロピルウノプロストンは、房水産生に影響は与えないが、経線維柱帯流出路及びぶどう膜強膜流出路の両経路からの房水流出を促進することにより、眼圧下降作用を発揮することが報告されている (Sakurai M et al, *Jpn J Ophthalmol*, 37: 252-258, 1993)。

Thromboxane Leukot Res, 23: 513-518, 1995) を併せて説明した。なお申請者は、副次的薬理試験の結果及び公表論文のデータ (4.2.1.2-001、Ishii K et al, *Invest Ophthalmol vis sci*, 42: 2957-2963, 2001、Ohashi M et al, *Curr Eye Res*, 32: 743-749, 2007) から、プロスタグランジン系点眼薬の中で本薬が最も強い眼血流増加作用を示すことが推察されるが、臨床的な作用強度については現時点では不明であることを説明した。

機構は、申請者の説明については妥当なものであると考え、以上について了承した。

(2) 安全性について

1) 循環器系に及ぼす影響について

機構は、タフルプロストカルボン酸体が麻酔下イヌの心電図に影響を及ぼしたことを踏まえ、臨床使用時における安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅰ相臨床試験 (単回投与: 74451-EU及び反復投与: 74453-EU) で本薬を点眼したときの血漿中濃度は、ほとんどの症例で定量限界 (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) 未満であり、定量可能であったのは単回点眼投与時の 1/7 例 (0.0025 %群、点眼 15 分後の未変化体濃度 0.289 ng/mL) 及び 1 週間反復点眼投与 (1 日 1 回、両眼点眼) 時の 1/7 例 (0.0025 %群、点眼 15 分後のタフルプロストカルボン酸体濃度 0.144 ng/mL) のみであったことを踏まえると、申請製剤 (0.0015 %) をヒトに点眼した際の血漿中非結合型タフルプロストカルボン酸体濃度は約 0.7 pg/mL⁵⁾ と推定されること、静脈内投与で実施したイヌの安全性薬理試験 (プロポフォル麻酔) において、血圧上昇、心拍数増加等の影響が認められた用量 (0.1 µg/kg) と同じ用量を覚醒イヌに静脈内投与したときの最高血漿中非結合型タフルプロストカルボン酸体濃度は約 6 pg/mL⁶⁾ (4.2.3.2-006、4.2.3.2-007) であり、ヒト臨床用量投与時の推定血漿中非結合型薬物濃度とイヌで循環器系に影響が見られた際の血漿中非結合型薬物濃度には約 8.6 倍の差が認められると考えられることを説明した。なお、本薬の国内外で実施した臨床試験において、心血管系の副作用としては、国内第Ⅲ相長期試験 (5.3.5.2-001: 00850305 試験) の 1 例で認められた高血圧 (0.2 % (1/483 例)) のみであり、海外臨床試験では血圧上昇、心拍数増加等に関連した循環器・呼吸器系への副作用は認められていないことから、現時点では臨床上の安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、臨床試験成績等から循環器系の有害事象発現状況を踏まえると、現時点で特に問題はないと考えるが、循環器系有害事象の発現状況については製造販売後に確認が必要と考える。

2) 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臨床使用時における安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、「1) 循環器系に及ぼす影響について」で示したとおり、ヒトでの臨床用量投与時の血漿中非結合型タフルプロストカルボン酸体濃度は約 0.7 pg/mL であり、ラット摘出子宮筋に収縮が観

⁵⁾ 0.0025 %製剤点眼後にタフルプロストカルボン酸体 0.144 ng/mL が定量されたこと、ヒトのタンパク結合率 99.2 %に基づき、0.0015 %製剤を点眼した際の血漿中濃度を推定している。

⁶⁾ 測定されたタフルプロストカルボン酸体濃度は 0.2 ng/mL 付近であり、イヌのタンパク結合率 97.0 %を考慮して算出している。

察されたタフルプロストカルボン酸体濃度(100 pg/mL 以上)と約 140 倍の差が認められていること、ラットで着床後死亡率の増加が認められた投与条件での血漿中非結合型タフルプロストカルボン酸体濃度(約 5.6 ng/mL)は、ヒトでの臨床用量投与時の血漿中非結合型タフルプロストカルボン酸体濃度(約 0.7 pg/mL)の約 8000 倍であったこと、本薬について国内外で実施した臨床試験において子宮筋収縮に関連した有害事象は認められていないことから、申請用法・用量の範囲内において、本薬の臨床上的安全性について特段の懸念はないものと考えるが、妊娠中の女性患者に対する本薬の安全性は確立していないため、添付文書中の「慎重投与」の項に妊婦、産婦、授乳婦等を記載して注意喚起を行うこととしたことを説明した。

機構は、本薬は類薬よりも強い PGF_{2α} 作用を有する可能性も示唆され、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を完全に否定することは困難であるが、国内外の臨床試験で子宮筋収縮に関連した有害事象は認められていないことなどを踏まえると、既承認の類薬〔ラタノプロスト(ラタノプロスト*点眼液)、トラボプロスト(トラボプロスト*点眼液)〕と同様に、添付文書において妊婦、産婦、授乳婦等を慎重投与として注意喚起することで特に問題はないと考える。なお、当該事項については製造販売後調査において確認が必要と考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄並びに胎児移行性及び乳汁移行性に関する試験成績が提出された。薬物動態の検討には非標識化合物及び³H 標識化合物(³H 標識体)が用いられた。非標識の血漿中未変化体及びタフルプロストカルボン酸体(カルボン酸体)の定量には、液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)が用いられ、定量下限は、未変化体で 0.4~4 ng/mL、代謝物(カルボン酸体)で 0.02~1 ng/mL であった。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、ラット試料でバックグラウンドの 2 倍値、サル試料で 200 dpm であった。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 ± 標準偏差で示している。

(1) 吸収

雌雄ラットに³H 標識体(0.005%)を 5 µL/眼で両眼に単回点眼したとき、血漿中放射能濃度は投与 5 分後に最高血漿中濃度(C_{max}、雄性及び雌性でそれぞれ 1.80 及び 2.00 ng eq./g)に達し、その後二相性を示して減少した。終末相の消失半減期(t_{1/2})は雄性及び雌性でそれぞれ 11.5 及び 17.3 時間、投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-24hr})はそれぞれ 1.70 及び 1.65 ng eq.·hr/g であった。血漿中放射能の薬物動態パラメータに雌雄差は認められなかった。静脈内投与時(4.2.2.2-003)の血漿中放射能濃度の AUC から求めた点眼投与時の吸収率は雄性及び雌性においてそれぞれ 100.8%及び 97.1%であった(4.2.2.2-001)。

雌雄サルに³H 標識体(0.005%)を 20 µL/眼で両眼に単回点眼したとき、血漿中放射能濃度は投与 5 分後に C_{max}(雄性及び雌性でそれぞれ 0.87 ± 0.26 及び 1.25 ± 0.31 ng eq./g)に達し、その後二相性を示して減少した。終末相の t_{1/2}はそれぞれ 12.1 及び 7.86 時間、AUC_{0-24hr}は 0.62 ± 0.32 及び 0.65 ± 0.13 ng eq.·hr/g であった。血漿中放射能の薬物動態パラメータに雌雄差は認められなかった。静脈内投与

時の血漿中放射能濃度の AUC から求めた点眼投与時の吸収率は雄性及び雌性でそれぞれ 70.3 %及び 59.4 %であった (4.2.2.2-002)。

雌雄ラットに ^3H 標識体 (0.35 $\mu\text{g}/\text{匹}$) を単回静脈内投与したとき、投与 5 分後の血漿中放射能濃度は雄性及び雌性でそれぞれ 0.69 ± 0.13 及び $1.07 \pm 0.09 \text{ ng eq./g}$ であった。その後二相性を示して減少し、 $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ は 1.18 及び 1.19 $\text{ng eq.}\cdot\text{hr/g}$ であった。血漿中放射能の薬物動態パラメータに雌雄差は認められなかった (4.2.2.2-003)。

雌雄サルに ^3H 標識体 (約 2 $\mu\text{g}/\text{匹}$) を単回静脈内投与したとき、投与 5 分後の血漿中放射能濃度は雄性及び雌性でそれぞれ 1.26 ± 0.16 及び $1.79 \pm 0.42 \text{ ng eq./g}$ であり、その後二相性を示して減少した。終末相の $t_{1/2}$ は雌雄ともに約 9.6 時間であり、 $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ は 1.27 ± 0.20 及び $1.35 \pm 0.31 \text{ ng eq.}\cdot\text{hr/g}$ であった。血漿中放射能の薬物動態パラメータに雌雄差は認められなかった (4.2.2.2-002)。

雌雄ラットに ^3H 標識体 (0.005 %) を 5 $\mu\text{L}/\text{眼}$ で両眼に 1 日 1 回、21 日間反復投与したとき、血漿中放射能濃度は各投与日の点眼 15 又は 30 分後に C_{max} に達し、第 21 日の C_{max} は雄性及び雌性でそれぞれ 0.68 ± 0.15 及び $1.13 \pm 0.25 \text{ ng eq./g}$ であり、単回点眼時 (4.2.2.2-001) の点眼 15 分後の血漿中薬物濃度 (雄性及び雌性でそれぞれ 0.88 及び 1.15 ng eq./g) と比較して大きな差はなかった。また $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ は点眼 14 日後までは点眼回数に伴い増加したが、点眼 21 日後では点眼 14 日と差は認められなかった (4.2.2.2-004)。

雌雄サルに本薬 (0.0005、0.005 及び 0.05 %) 30 μL を 1 日 2 回片眼に 1 ヶ月間反復点眼投与したとき、未変化体は全ての測定時点において定量下限未満であった。カルボン酸体については、0.0005 % 投与時の C_{max} は定量下限未満であり、 $\text{AUC}_{0-2\text{hr}}$ は算出不能であった。0.005 及び 0.05 % において C_{max} はそれぞれ 0.42～1.00 及び 4.37～10.64 ng/mL 、 $\text{AUC}_{0-2\text{hr}}$ はそれぞれ算出不能及び 1.24～2.81 $\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$ であり、 C_{max} は投与量の増加に伴って上昇した。なお、反復投与による蓄積は認められなかった (4.2.3.2-001)。

雌雄サルに本薬 (0.0005、0.005 及び 0.05 %) 30 μL を 1 日 2 回片眼に 3 ヶ月間反復点眼投与したとき、未変化体は全ての測定時点において定量下限未満であった。カルボン酸体については、0.0005 % 投与時の C_{max} は定量下限未満であり、 $\text{AUC}_{0-2\text{hr}}$ は算出不能であった。0.005 及び 0.05 % において C_{max} はそれぞれ 0.64～0.87 及び 4.25～6.89 ng/mL 、 $\text{AUC}_{0-2\text{hr}}$ はそれぞれ算出不能及び 1.06～1.71 $\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$ であり、 C_{max} は投与量の増加に伴って上昇した。なお、反復投与による蓄積は認められなかった (4.2.3.2-002)。

雌雄サルに本薬 (0.0005、0.005 及び 0.05 %) 30 μL を 1 日 2 回片眼に 12 ヶ月間反復点眼投与したとき、未変化体は全ての測定時点において定量下限未満であった。カルボン酸体については、0.0005 % 投与時の C_{max} は定量下限未満であり、 $\text{AUC}_{0-2\text{hr}}$ は算出不能であった。0.005 及び 0.05 % において C_{max} はそれぞれ 0.29～0.99 及び 3.58～7.92 ng/mL 、 $\text{AUC}_{0-2\text{hr}}$ は算出不能及び 1.21～2.02 $\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$ であり、 C_{max} は投与量の増加に伴って上昇した。なお、反復投与による蓄積は認められなかった (4.2.3.2-003)。

雌雄マウスに本薬 (10、30 及び 100 $\mu\text{g/kg}/\text{日}$) を 6 ヶ月間反復皮下投与したとき、未変化体は全ての測定時点において定量下限未満であったが、カルボン酸体の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-2\text{hr}}$ は投与量に伴って上昇した。また反復投与による蓄積は認められなかった (4.2.3.4-002)。

雌雄ラットに本薬 (10、30 及び 100 $\mu\text{g/kg}/\text{日}$) を 1 ヶ月間反復静脈内投与したとき、未変化体は全ての測定時点において定量下限未満であったが、カルボン酸体の投与 1 分後の血漿中濃度 ($C_{1\text{min}}$) 及

び AUC_{0-1hr} は投与量に伴い上昇した。なお、カルボン酸体の AUC_{0-1hr} は非線形性を示したが、この原因として、各用量で平均血漿中濃度が求められた測定ポイントが異なり、求められなかったポイントでは 0 として算出したことによると考えられている (4.2.3.2-004)。

雌雄ラットに本薬 (10、30 及び 100 $\mu\text{g/kg/日}$) を 6 ヶ月間反復静脈内投与したとき、未変化体は投与 13 週の 30 $\mu\text{g/kg}$ 群の 1 例 (雄性、投与前: 9.28 ng/mL) を除き定量下限未満であった。カルボン酸体の C_{1min} 及び AUC_{0-1hr} は雌性の 26 週を除き、投与量に伴い上昇した。また、反復投与によりカルボン酸体の C_{1min} 及び AUC_{0-1hr} は上昇したが、各測定時点での血漿中濃度のバラツキが大きいこと、トラフ濃度はいずれの用量でも定量下限未満であったことから蓄積性はないと考えられている (4.2.3.2-005)。

雌雄ラットに本薬 (3、9 及び 30 $\mu\text{g/kg/日}$) を 6 ヶ月間反復皮下投与したとき、未変化体は全ての測定時点において定量下限未満であったが、カルボン酸体の C_{max} 及び AUC_{0-2hr} は投与量に伴い上昇した。また C_{max} 及び AUC_{0-2hr} は第 13 週までに反復投与によって上昇したが、それ以降 (第 26 週) では上昇は認められなかった (4.2.3.4-004)。

雌雄イヌに本薬 (0.1、1 及び 10 $\mu\text{g/kg/日}$) を 1 ヶ月間反復静脈内投与したとき、未変化体は雌雄ともに 1 及び 10 $\mu\text{g/kg}$ 群の投与直後においてのみ定量され、それぞれ 0.98~1.59 及び 7.19~16.45 ng/mL であった。カルボン酸体の C_{1min} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、投与量の増加に伴って上昇した。また、 C_{1min} 及び $AUC_{0-\infty}$ は反復投与によって変化しなかった (4.2.3.2-006)。

雌雄イヌに本薬 (0.1、1 及び 10 $\mu\text{g/kg/日}$) を 9 ヶ月間反復静脈内投与したとき、未変化体は雌雄ともに 1 及び 10 $\mu\text{g/kg}$ 群の投与直後~10 分後においてのみ定量され、それぞれ 0.42~4.36 及び 1.55~38.28 ng/mL であった。カルボン酸体の C_{1min} 及び $AUC_{0-1.5hr}$ は、投与量の増加に伴って上昇し、反復投与による蓄積は認められなかった (4.2.3.2-007)。

(2) 分布

雌雄ラットに ^3H 標識体 (0.005 %) を 5 $\mu\text{L/眼}$ で両眼に単回点眼投与したとき、放射能は眼組織に速やかに分布し、ほぼすべての眼組織において点眼 5 分後に C_{max} となった。点眼 5 分後の放射能濃度は角膜、結膜、虹彩-毛様体、強膜、房水、網膜-脈絡膜、硝子体及び水晶体の順に高い放射能が認められた。放射能濃度は C_{max} に達した後、速やかに減少し、点眼 24 時間後における放射能濃度は水晶体以外の眼組織では C_{max} の 1/300 以下であったが、水晶体での消失は遅く、点眼 24 時間後の放射能は C_{max} の約 1/6 であった。また、放射能は全身組織にも点眼後速やかに分布し、ハーダー腺、肺、心臓及び腎臓 (雄性) では点眼 5 分後に、胃内容物、十二指腸壁、十二指腸内容物、腎臓 (雌性) 及び肝臓 (雌性) では点眼 15 分後に放射能濃度は C_{max} となった (4.2.2.2-001)。

雌雄ラットに ^3H 標識体 (0.35 $\mu\text{g/匹}$) を単回静脈内投与したとき、組織中放射能濃度は、精巣、胃腸管壁及び消化管内容物を除き、投与 5~10 分後で C_{max} となった。投与 5 分後では、肝臓、腎臓、膀胱、消化管、心臓、肺、甲状腺及び卵巣に放射能が高濃度に分布し、その他の組織では血漿中濃度よりも低かった。腎臓での C_{max} は雄性及び雌性でそれぞれ 4.33 及び 26.1 ng eq./g であり、雄性より雌性で高かったが、相違の要因は本薬の代謝の雌雄差及び代謝物の腎への分配率の違いによると考えられている。組織中放射能は C_{max} に達した後、速やかに減少したが、投与 24 時間後 (最終測定時点) でもすべての組織で放射能が検出され、胃、十二指腸、回腸及び大腸等の消化管、雄性の腎臓及び肝

臓での放射能濃度は血漿中濃度よりも高かった (4.2.2.2-003)。

雄性サルに ^3H 標識体 (0.005 %) を 20 μL /眼で両眼に単回点眼投与したとき、放射能は眼組織に速やかに分布し、外眼部組織において点眼 5 又は 15 分後で $C_{\max}$ となった。点眼 5 分後での放射能濃度は角膜、眼球結膜、眼瞼結膜、虹彩、強膜、脈絡膜 (網膜色素上皮を含む)、房水の順に高い放射能が認められた。房水、虹彩、毛様体 (虹彩の一部を含む) 及び水晶体の前内眼部組織においては、点眼 2 時間後で $C_{\max}$ となった。点眼 24 時間後における虹彩及び脈絡膜中放射能濃度は、それぞれの $C_{\max}$ の 1/13~1/9 にまで減少した。また、放射能は全身組織にも点眼後速やかに分布し、ほぼすべての組織で点眼 5~30 分後で $C_{\max}$ となった。点眼 5 分後では腎臓及び涙腺で、点眼 15~30 分後ではこれらの組織に加えて肝臓、胃及び十二指腸で高い放射能が認められた。放射能濃度は $C_{\max}$ に達した後、時間経過に伴って減少したが、点眼 24 時間後においても放射能は検出可能であった (4.2.2.3-001)。

雌雄ラットに ^3H 標識体 (0.005 %) を 5 μL /眼で両眼に単回点眼投与し、全身組織中放射能濃度を定量的オートラジオグラフィーにより測定したとき、ほとんどすべての組織において投与 1 時間後 (最初の測定時点) で放射能濃度は $C_{\max}$ に達し、その後速やかに減少した。投与 24 時間後では血漿、大腸内容物及び雌性の眼球を除いて放射能濃度は検出されなかった (4.2.2.3-002)。

雌雄ラットに ^3H 標識体 (0.5 μg /匹) を単回静脈内投与し、全身組織中放射能濃度を定量的オートラジオグラフィーにより測定したとき、ほとんどすべての組織において投与 1 時間後 (最初の測定時点) で放射能濃度は $C_{\max}$ に達し、その後速やかに減少した (4.2.2.3-003)。

雌雄サルに ^3H 標識体 (0.005 %) を 20 μL /眼で両眼に単回点眼投与し、全身組織中放射能濃度を定量的オートラジオグラフィーにより測定したとき、雄性の眼瞼、涙器及び口蓋では点眼 4 時間後に放射能濃度が $C_{\max}$ に達し、その他のほとんどすべての組織においては点眼 1 時間後 (最初の測定時点) に $C_{\max}$ となった。点眼 1 時間後の放射能濃度は角膜で最高値を示し、時間経過に従い減少したが、投与 24 時間後においてもまだ検出可能であった。また、角膜中放射能濃度は雌性より雄性で高かったが、各測定時点の例数が雌雄各 1 例ずつであるため、雌雄差は明確になっていない。その他の眼組織として虹彩、眼瞼及び強膜でも放射能が検出されたが、点眼 24 時間後までに放射能は検出限界未満となった。全身組織では、涙腺、口蓋、食道、胃、小腸、胆嚢内容物、膀胱、尿及び消化管内容物に放射能が認められたが、点眼 24 時間後で放射能が検出されたのは雌雄の大腸内容物及び雌性の胆嚢、胆嚢内容物のみであった (4.2.2.3-004)。

雌雄ラット又は雄性サルに ^3H 標識体 (0.005 %) を 5 又は 20 μL /眼で両眼に単回点眼投与したとき、放射能の血漿タンパク結合率は、点眼 15 分後では 71~84 %であり、時間経過とともに減少した (4.2.2.2-001、4.2.2.3-001)。

カルボン酸体 (10~500 ng/mL) のラット、ウサギ及びイヌ血清アルブミンに対する結合率は、92.6~97.0 %であった (4.2.2.3-005)。

雌雄ラット又は雄性サルに ^3H 標識体 (0.005 %) を 5 又は 20 μL /眼で両眼に単回点眼投与し、血球への移行を検討したとき、ラットでは雌雄ともに点眼 30 分後の血球移行率は 1~2 %であったが、点眼 24 時間後には 29~30 %に増加した。サルでは点眼 30 分後の血球移行率が 11.5 %であったのに対し、点眼 24 時間後では 0.6 %であった (4.2.2.2-001, 4.2.2.3-001)。

妊娠 12 及び 18 日の雌性ラットに ^3H 標識体 (0.005 %) を 5 μL /眼で両眼に単回点眼投与したとき、母体の血漿中放射能濃度は点眼 15 分後に $C_{\max}$ となり、羊水及び胎児中放射能濃度は点眼 1~4 時間

後に $C_{\max}$ となったが、すべての測定時点において、胎児中放射能濃度は母体の血漿中放射能濃度を下回っていた (4.2.2.3-006)。

(3) 代謝

ラット、イヌ及びサル肝細胞を用いて、 ^3H 標識体 (2.5又は25 $\mu\text{mol/L}$) 添加後の代謝物を測定したとき、ラット及びサルではカルボン酸体、**dinor**カルボン酸体とその水酸化体及び**tetranor**カルボン酸体とその水酸化体が検出され、さらに複数のカルボン酸体のグルクロン酸抱合体が検出された。イヌにおいては、カルボン酸体及び**dinor**カルボン酸体が検出された (4.2.2.4-001、4.2.2.4-002、4.2.2.4-006)。

雌雄ラットに ^3H 標識体 (0.005 %) を 5 μL /眼で両眼に単回点眼投与したとき、眼組織中 (角膜、房水及び虹彩-毛様体) ではカルボン酸体が最も多く検出され、その他に **dinor** カルボン酸体及び **tetranor** カルボン酸体が検出された。いずれの眼組織においても、未変化体はほとんど検出されなかった。血漿中では雌雄ともにカルボン酸体及び **tetranor** カルボン酸体が最も多く検出され、その他 **dinor** カルボン酸体、**tetranor** カルボン酸体の水酸化体、M1 及び M2 (**dinor** カルボン酸体、**tetranor** カルボン酸体及び M6 のグルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体を含む代謝物)、M6、M8 (構造推定不能) が検出されたが、未変化体は検出されなかった。**tetranor** カルボン酸体は雄性より雌性で多く検出され、M1 及び M2 は雌性より雄性で多く検出された。また、点眼 24 時間後までの尿中には、雄性で M1 及び **tetranor** カルボン酸体の水酸化体が、雌性で **tetranor** カルボン酸体及びその水酸化体が主に検出された。点眼 48 時間後までの糞中には、雄性で M1 及び **tetranor** カルボン酸体の水酸化体が、雌性では **tetranor** カルボン酸体の水酸化体が主に検出されたが、これらの性差は、抱合反応を含む代謝の雌雄差が原因と考えられている。未変化体及びカルボン酸体は、尿中及び糞中にほとんど検出されなかった。 (4.2.2.2-001)。

雌雄ラットに ^3H 標識体 (0.005 %) を 5 μL /眼で両眼に単回点眼投与したとき、胆管カニュレーションによって採取された点眼 24 時間後までの胆汁中には、雄性で M1 が最も多く検出され、雌性で M1、**tetranor** カルボン酸体及びその水酸化体が同程度検出された。点眼 24 時間後までの尿中では、**tetranor** カルボン酸体及びその水酸化体が雄性よりも雌性において多く検出され、血漿中代謝物と同様にグルクロン酸抱合及び硫酸抱合の雌雄差に起因すると考えられる性差が認められたが、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験 (4.2.2.4-001、4.2.2.4-002) では、カルボン酸体のグルクロン酸抱合体が 3.2~3.3 % 存在したのみであり、主要な代謝物であるカルボン酸体が 49.7~66.5 % 存在することを考慮すると、性差による臨床上的の影響はないと考えられている (4.2.2.5-001)。

雌雄ラットに ^3H 標識体 (0.5 μg /匹) を単回静脈内投与したとき、血漿中代謝物は点眼投与時と同様の代謝物 (カルボン酸体、**dinor** カルボン酸体、**tetranor** カルボン酸体とその水酸化体、M1、M2、M6 及び M8) であった (4.2.2.4-004)。

雌雄サルに ^3H 標識体 (0.005 %) を 20 μL /眼で両眼に単回点眼投与したとき、点眼 15 分後において眼組織中 (角膜、房水及び毛様体) ではカルボン酸体が最も多く検出され、その他 **dinor** カルボン酸体及び **tetranor** カルボン酸体が検出された。房水では、カルボン酸体の存在比率が点眼 2 時間後まで最も高かった。未変化体は点眼 15 分後の毛様体 (雌性) で、放射能の 11.4 % が検出された以外、ほとんど検出されなかった。血漿中には雌雄ともにカルボン酸体が最も多く検出され、その他 **dinor** カルボン酸体、**tetranor** カルボン酸体、**tetranor** カルボン酸体 lactone 及びそれらのグルクロン酸抱合

体が検出されたが、未変化体は検出されなかった。また、点眼 72 時間後までの尿中には、雌雄ともに **dinor** カルボン酸体、**tetranor** カルボン酸体及び **tetranor** カルボン酸体 **lactone** とそれぞれのグルクロン酸抱合体が検出された。点眼 72 時間後までの糞中では雌雄ともに **dinor** カルボン酸体が最も多く検出され、その他 **tetranor** カルボン酸体、**tetranor** カルボン酸体 **lactone** 及び **dinor** カルボン酸体のグルクロン酸抱合体が検出された (4.2.2.4-007)。

雄性ラットに ^3H 標識体 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を 2 日間反復静脈内投与したとき、**tetranor** カルボン酸体のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体が検出されたが、未変化体は検出されなかった (4.2.2.4-008)。

雌性サルに ^3H 標識体 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を 3 日間反復静脈内投与したとき、点眼投与時と同様の代謝物(カルボン酸体、**dinor** カルボン酸体とそのグルクロン酸抱合体、**tetranor** カルボン酸体とそのグルクロン酸抱合体)が検出されたが、未変化体は検出されなかった (4.2.2.4-009)。

以上の結果から、本薬の推定代謝経路は下図のとおり推定されている。

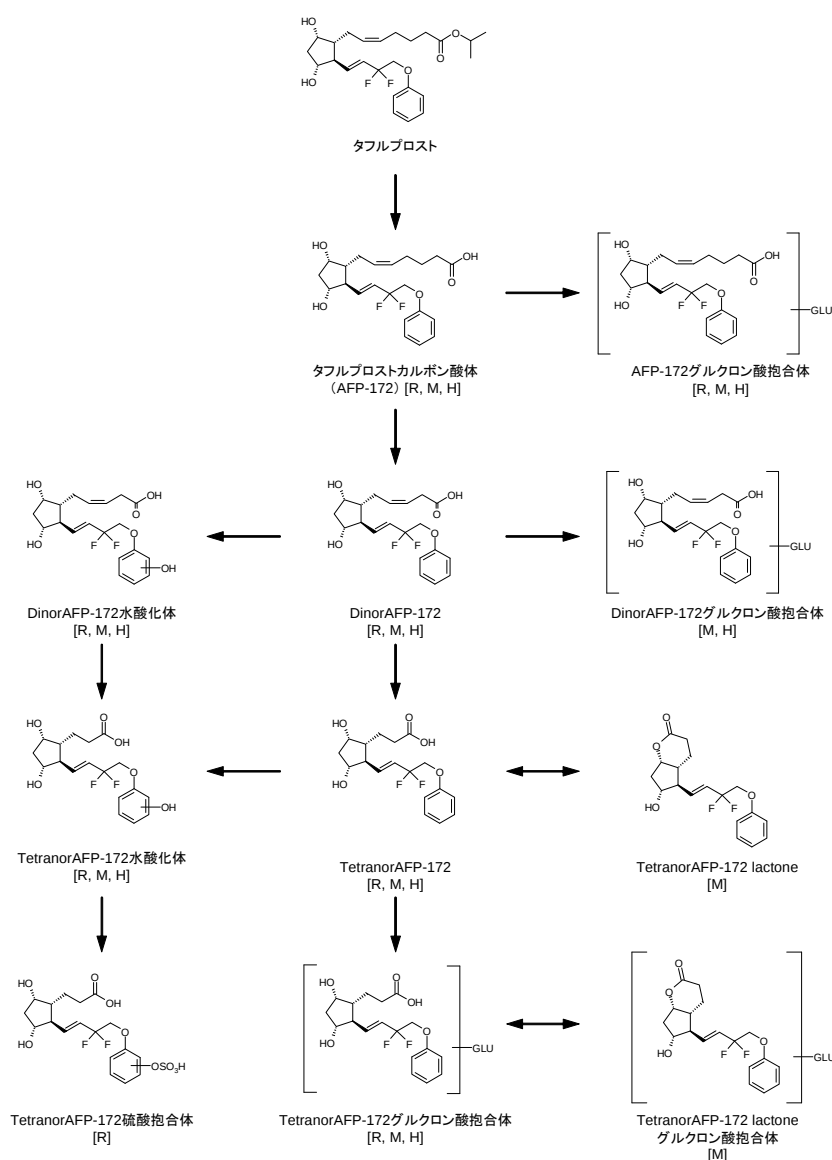


図 本薬の推定代謝経路 (R : ラット、M : サル、H : ヒト)

ウサギ角膜から調製した S9 及び各エステラーゼ酵素種 (カルボキシエステラーゼ、ブチルコリン

エステラーゼ及びアセチルコリンエステラーゼ)の特異的阻害剤を用いて、本薬からカルボン酸体への代謝に関与するエステラーゼについて検討したとき、カルボン酸体の生成は、カルボキシエステラーゼの特異的阻害剤 (p-NPA 又は α -NA) により、顕著に阻害され、ブチルコリンエステラーゼの特異的阻害剤 (iso-OMPA) においても、生成阻害が認められた。また、各エステラーゼの精製品を用い、本薬の代謝について検討した結果、カルボキシエステラーゼの添加により、本薬は代謝されカルボン酸体が生成した。また、ブチルコリンエステラーゼを過剰量添加したときにもカルボン酸体が生成されたが、アセチルコリンエステラーゼを添加によるカルボン酸体の生成は認められなかった。以上の結果から、ウサギ角膜において、本薬は主としてカルボキシエステラーゼにより加水分解されると考えられている (4.2.2.4-003)。

雌雄ラットに本薬 (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) を 1 日 1 回 6 ヶ月間反復静脈内投与し、肝薬物代謝酵素系に及ぼす影響を検討したとき、雌性ラットでサイトゾールタンパク量が対照群の 95 % まで減少した以外、ミクロソームタンパク量、チトクロム P450 含量及び薬物代謝酵素活性に対する影響は認められなかった (4.2.2.4-010)。

(4) 排泄

雌雄ラットに ^3H 標識体 (0.005 %) を 5 $\mu\text{L}/\text{眼}$ で両眼に単回点眼投与したとき、尿中排泄率と糞中排泄率の比は、雄性で約 38 : 62、雌性で約 51 : 49 であった (4.2.2.2-001)。

雌雄ラットに ^3H 標識体 (0.5 $\mu\text{g}/\text{匹}$) を単回静脈内投与したとき、尿中排泄率と糞中排泄率の比は、雄性で約 38 : 62、雌性では約 56 : 44 であった (4.2.2.2-003)。

雌雄サルに ^3H 標識体 (0.005 %) を 20 $\mu\text{L}/\text{眼}$ で両眼に単回点眼投与又は ^3H 標識体 (2 $\mu\text{g}/\text{匹}$) を単回静脈内投与したとき、雌雄ともに糞中排泄率より尿中排泄率が高かった (4.2.2.2-002)。

雌雄ラットに ^3H 標識体 (0.005 %) を 5 $\mu\text{L}/\text{眼}$ で両眼に単回点眼投与したとき、雄性ラットで点眼 48 時間後までに胆汁中、尿中及び糞中にそれぞれ投与量の 50.20、25.29 及び 2.97 % の放射能が回収され、雌性ではそれぞれ 32.81、41.18 及び 4.70 % が回収された。このことから、雄性では雌性と比べて胆汁排泄が腎排泄よりも優位であると考えられている。また、ドナー動物の胆汁をレシピエント動物の胆管へ直接導入して腸肝循環を検討したとき、雌雄とも点眼 48 時間後までに投与した放射能の約 20 % がレシピエント動物において再吸収されたことから、本薬又はその代謝物は腸肝循環しているものと考えられた。 (4.2.2.5-001)。

授乳期の雌性ラットに ^3H 標識体 (0.005 %) を 5 $\mu\text{L}/\text{眼}$ で両眼に単回点眼投与したとき、血漿中及び乳汁中放射能濃度はそれぞれ点眼 30 分後及び 2 時間後に C_{max} となり、点眼 24 時間後には血漿中及び乳汁中放射能濃度は C_{max} の約 1/100 まで減少した。血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比は、点眼 1~8 時間後で 1 を上回ったが、点眼 24 時間後以降では 1 未満であった (4.2.2.3-006)。

<審査の概略>

(1) 眼組織での蓄積性について

機構は、プロスタグランジン系点眼薬では、反復点眼時に虹彩等の色素沈着が認められることから、本薬の虹彩での薬物動態特性を類薬と比較した上で、反復点眼時の眼組織における安全性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、類薬であるラタノプロスト（ラタノプロスト*点眼液）、トラボプロスト（トラボプロスト*点眼液）及びビマトプロスト（国内未承認）の³H 標識体を動物に点眼した際の虹彩-毛様体中の放射能濃度について、本薬の薬物動態試験成績及び公表文献（Sjöquist B et al, *Drug Metab Dispos*, 26: 745-754, 1998、Sjöquist B et al, *Arzneim Forschung/Drug Res*, 49: 225-233, 1999、Sjöquist B et al, *Arzneim Forschung/Drug Res*, 49: 240-249, 1999、Travatan 米国申請用公開資料（4.3-007）、Lumigan 米国申請用公開資料（4.3-006））に基づき比較したところ、厳密な比較は困難であるが、虹彩中放射能濃度推移や消失速度には大きな違いはないと考えられることを説明し、本薬による虹彩色素沈着の有害事象発現の可能性は、類薬と同程度であると考えられることを説明した。

機構は、分布試験において、虹彩-毛様体、角膜及び水晶体等で高い放射能が認められていることから、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説明するよう申請者に求めた。

申請者は、雄性サルに³H 標識体（0.005 %）を 20 μ L で単回点眼したときの角膜、虹彩、毛様体（虹彩の一部を含む）及び水晶体中放射能濃度データ（4.2.2.3-001）をもとに、1 日 1 回 14 日間反復点眼したときの組織中放射能濃度推移をシミュレーションすると下図のとおりであり、いずれの組織においても点眼 4 日目には定常状態に達していると考えられること、点眼 1 日目に対する点眼 14 日目の C_{max} の比は 1.02～1.24、点眼 24 時間後の放射能濃度の比は 1.06～1.19 と算出されたことから、角膜、虹彩、毛様体及び水晶体における蓄積はないと考えることを説明した。

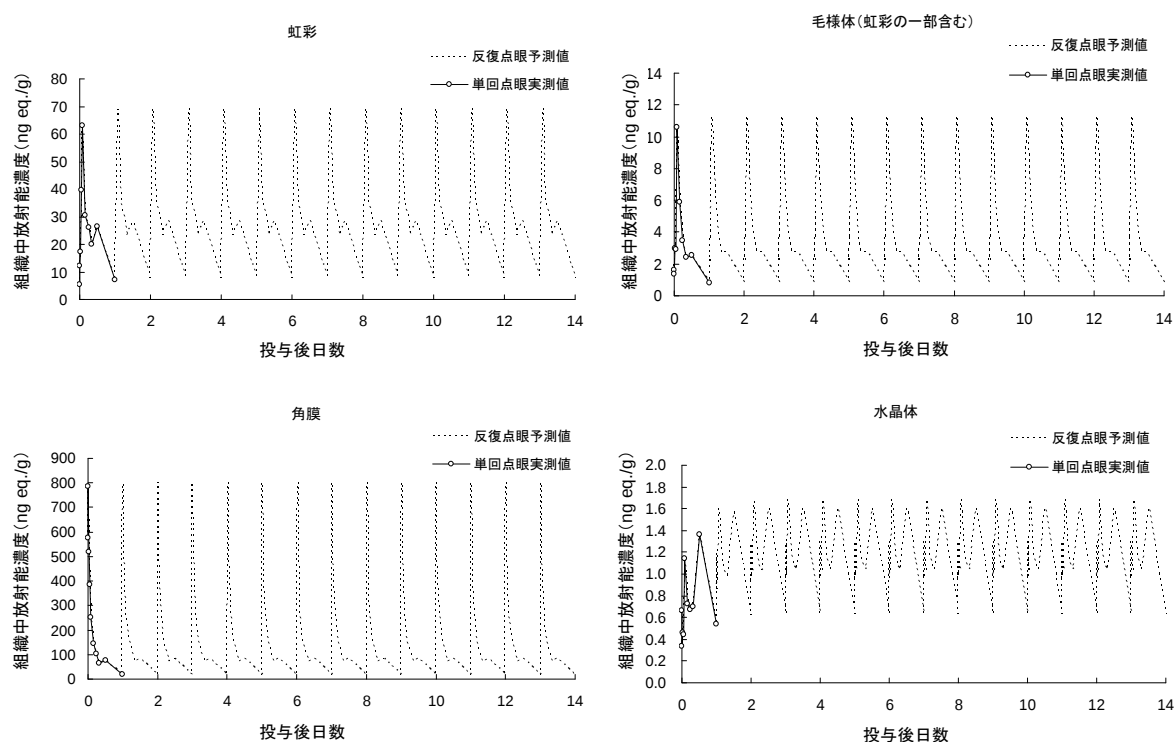


図 雄性サルに³H 標識体 0.005 %を 1 日 1 回 14 日間反復点眼したときの各組織中放射能濃度推移のシミュレーション

また申請者は、サル 12 ヶ月反復投与試験（4.2.3.2-003）において、本薬（0.0005 %、0.005 %又は 0.05 %）を 30 μ L で 1 日 2 回点眼したとき、角膜で軽微なフルオレセイン点状染色斑が無処置眼及び基剤点眼眼を含むすべての群で観察されたが、病理組織学的検査において特記すべき所見は認められ

なかったこと、虹彩ではプロスタグランジン点眼薬に共通した変化である虹彩色素沈着が観察され、点眼期間に応じてその例数は増加したが、病理組織学的検査では虹彩実質メラノサイト中の色素量増加以外の変化は認められず、水晶体に異常は認められなかったことを説明した。また国内第Ⅲ相長期試験（5.3.5.2-001）において、角膜及び虹彩-毛様体に関連する本剤と因果関係の否定できない有害事象（角膜炎、点状角膜炎、虹彩炎、虹彩色素沈着）が認められたが、虹彩色素沈着以外は1年間の長期点眼により発現率の上昇は認められなかったこと、虹彩色素沈着についてはプロスタグランジン点眼薬に共通して認められる事象であり、類薬であるラタノプロストでは点眼12ヶ月後までの累積発現率は20～60%と報告されていること（Latanoprost-Induced Iris Pigmentation Study Group, *Jpn J Ophthalmol*, 50: 96-99, 2006、Chiba T et al, *Jpn J Ophthalmol*, 48: 141-147, 2004、小川一郎ら、*あたらしい眼科*, 17: 429-433, 2000、小川一郎ら、*あたらしい眼科*, 17: 1559-1563, 2000、小川一郎ら、*あたらしい眼科*, 19: 377-381, 2002、Grierson I et al, *Jpn J Ophthalmol*, 48: 602-612, 2004）を踏まえると、本薬で認められる虹彩色素沈着の発現率は類薬と同程度であると考えることを説明した。

機構は、反復投与時の眼組織における薬物濃度推移及び各組織での反復点眼時のシミュレーション結果から、本薬に大きな蓄積性はないと予想され、本薬の薬物動態特性に大きな問題はないと考えるが、ヒトで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＞

（1）単回投与毒性試験

雄性ウサギ（各群6例）に本薬（0.005、0.05及び0.5%）、各濃度の基剤又は生理食塩水を30分間隔で50 µL/回、1日10回点眼投与したとき、一般状態及び体重に影響は認められなかった。本薬投与群及び0.05%以上の基剤投与群で一過性の結膜発赤が認められたが翌日には回復した（4.2.3.1-001）。

雌性サル（各群2例）に本薬（0.0005、0.005及び0.05%）又は各濃度の基剤を30分間隔で30 µL/回、1日10回点眼投与したとき、一般状態及び体重に影響は認められなかった。0.005%以上で結膜発赤、フルオレセイン角膜上皮染色斑が基剤点眼眼に比べて多く認められ、本薬0.05%では軽度の角膜混濁が高頻度に認められ、点眼後一過性の縮瞳及び散発的な軽度の結膜浮腫が認められている。（4.2.3.1-002）。

雌雄ラット（各群各5例）に本薬（10、30及び100 mg/kg）を単回経口投与したとき、死亡例は認められず、10 mg/kg 群の雄性1例及び100 mg/kg 群の雌性1例に投与翌日から円背位、消瘦が認められ、100 mg/kg 群の雌性では肛門周囲の汚れ、嗜眠が認められた。また、投与7日後より、10 mg/kg 群の雄性1例で胸部のただれ、100 mg/kg 群の雌性1例で胸部脱毛が認められたが、投与13日後に回復した。以上から概略の致死量は雌雄とも、100 mg/kg 以上と推察されている（4.2.3.1-003）。

雌雄ラット（各群各5例）に本薬（1及び3 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、死亡例は認められず、概略の致死量は雌雄とも、3 mg/kg 以上と推察されている（4.2.3.1-004）。

雄性イヌ（各群2例）に本薬（0.3、3及び30 µg/kg）を単回静脈内投与したとき、3 µg/kg 以上の群で投与直後より一過性の流涎、嘔吐、洗顔行動、縮瞳、呼吸数増加及び心拍数増加等、血液生化学的検査で一過性のALT（GPT）値の上昇が認められ、30 µg/kg では血圧上昇及びQTcの延長等が認め

られた。投与中に発現する嘔吐のために 30 µg/kg が最高用量とされ、死亡例は認められなかったことから、概略の致死量は 30 µg/kg 以上と推察されている (4.2.3.1-005)。

(2) 反復投与毒性試験

雌雄サル（各群各3例）に本薬（0.0005、0.005及び0.05 %）を12時間間隔で30 µL/回を1日2回、1ヶ月間点眼投与したとき、死亡例及び全身毒性は認められなかったが、0.005 %の雌雄各1例において虹彩色調変化（暗色化）が認められた。0.005及び0.05 %群において、軽度の角膜混濁、角膜びらん、フルオレセイン角膜上皮染色斑が無処置対照眼に比べて高頻度に認められたが、重篤な変化ではなく、眼検査のために頻繁に全身麻酔を行ったことによる角膜表面の乾燥との関連が考えられた。以上から本薬は0.05 %までの忍容性に問題はないと判断されている (4.2.3.2-001)。

雌雄サル（各群4又は6例）に本薬（0.0005、0.005 及び 0.05 %）又は 0.005 %ラタノプロスト点眼液を 12 時間間隔で 30 µL/回、1 日 2 回、3 ヶ月間点眼投与したとき、いずれの群においても全身毒性を示唆する徴候は認められなかった。本薬群の全群で上眼瞼の陥凹、虹彩色調変化（暗色化）及び薬理作用に関連した眼圧の下降傾向が、0.005 %以上で一過性の軽微な角膜上皮障害が認められた。虹彩色調変化（暗色化）、眼圧の下降傾向及び一過性の軽微な角膜上皮障害はラタノプロスト点眼群でも同様に観察されている。上眼瞼の陥凹については眼瞼・眼球の位置や運動性に異常は認められず、器質的変化も認められなかったことから毒性学的意義のある変化ではないと考えられている。また、角膜上皮障害についても臨床上の問題となる所見ではないと判断され、本薬の無毒性量は 0.05 %と推察されている (4.2.3.2-002)。

雌雄サル（各群各4例）に本薬（0.0005、0.005 及び 0.05 %）を 12 時間間隔で 30 µL/回を 1 日 2 回、12 ヶ月間点眼投与したとき、いずれの群においても全身毒性を示唆する徴候は認められなかった。眼局所については、3 ヶ月点眼投与試験でみられた変化（上眼瞼の陥凹、虹彩色調変化、軽微な角膜上皮障害及び眼圧の下降傾向）に加えて、0.005 %以上で下眼瞼の変色及び眼瞼毛包周囲の色素増加、0.05 %で眼瞼上皮の軽微な限局性炎症が認められたが、いずれも毒性学的意義は低いものと考えられている。0.05 %では角膜上皮障害に関連した二次的変化と推察される角膜輪部上皮への結膜色素侵入像がみられたが、投与期間中に回復した。以上から本薬の無毒性量は 0.05 %と推察されている (4.2.3.2-003)。

雌雄ラット（各群各18例）に本薬（10、30 及び 100 µg/kg/日）を 1 日 1 回、1 ヶ月間静脈内投与したとき、対照群の雌性1例が投与3日目に、10 µg/kg/日群の雌性1例が投与7日目に、また、30 µg/kg/日群の雄性1例が投与3日目に死亡したが、死亡前に投与に関連した全身毒性を示す所見は認められず、死亡原因は不明であった。また生存例については、本薬による影響は認められず、無毒性量は雌雄共に 100 µg/kg/日と推察されている (4.2.3.2-004)。

雌雄ラット（各群各15例）に本薬（10、30 及び 100 µg/kg/日）を 1 日 1 回、6 ヶ月間静脈内投与したとき、10 µg/kg/日群の雄性1例、30 及び 100 µg/kg/日群のそれぞれ雄性5例、雌性2例が投与期間中に死亡した。10 µg/kg/日群の雄性1例及び 30 µg/kg/日群の雄性2例では病理組織学的検査で糸球体腎症が認められたが、その他の動物については死亡前に投与に関連した所見は認められなかった。また、剖検及び病理組織学的検査においても特記すべき所見は認められなかったことから、死亡原因は不明であった。血液学的検査において、ヘモグロビン濃度、赤血球数、ヘマトクリット値及び血小

板数の低下、網赤血球数、MCV 及び MCH の上昇が認められ、剖検において骨髓硬化が、器官重量測定において脾臓重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、すべての用量で雌雄に骨過形成、骨髓線維化及び肝臓・脾臓の髓外造血が、雄性に骨髓造血の亢進が、雌性に腎臓部位の石灰沈着がみられ、無毒性量は 10 µg/kg/日未満と考えられたが、血液学的検査で認められた変動、骨過形成、骨髓線維化、肝臓・脾臓の髓外造血及び骨髓造血は、薬理学的な作用に関連する変化又はその二次的な変化と考えられ、これらを除いた本試験の無毒性量は 10 µg/kg/日と推察されている (4.2.3.2-005)。

雌雄イヌ (各群 3 又は 5 例) に本薬 (0.1、1 及び 10 µg/kg/日) を 1 日 1 回、1 ヶ月間静脈内投与したとき、1 µg/kg/日以上で投与直後に縮瞳、流涎及び嘔吐が認められた。10 µg/kg/日で投与直後より洗顔行動、心拍数の増加、呼吸数の増加及び QTc の延長、ALT (GPT) 値の上昇及び尿量の増加等が認められ、雄性のみに一過性の血圧の上昇が認められた。ALT (GPT) 値及び尿量の変化は 2 週間の休薬により回復した。以上から、無毒性量は 0.1 µg/kg/日と推察されている (4.2.3.2-006)。

雌雄イヌ (各群各 4 例) に本薬 (0.1、1 及び 10 µg/kg/日) を 1 日 1 回、9 ヶ月間静脈内投与したとき、10 µg/kg/日群の雄性 1 例が投与 19 週目に黄疸、体重の減少等が認められたため切迫屠殺された。血液生化学的検査において肝障害に関連した変化が認められ、病理組織学的検査において肝細胞の壊死が認められたが、肝障害の原因を特定することはできず、生存例では同様の変化が認められていないことから、投与に関連した変化ではないと考えられている。1 µg/kg/日以上で縮瞳、嘔吐、軟便、心拍数増加及び血圧上昇が認められ、病理組織学的検査において顎下腺の腺房細胞肥大が認められた。10 µg/kg/日では流涎、不隠性の歩行、浅速呼吸、沈静、発声、攻撃性、自発運動の消失、血管拡張及び呼吸数の増加が認められ、唾液腺の比重量増加及び副腎皮質の好酸球浸潤が認められた。1 µg/kg/日で認められた一般状態の変化は低頻度で、血圧及び心拍数の変化はいずれも軽度であり、投与期間の経過に伴って発現頻度の低下及び発現の消失が認められ、顎下腺の病理所見は唾液分泌量増加に伴う二次的変化と判断され、無毒性量は 1 µg/kg/日と推察されている (4.2.3.2-007)。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験 (4.2.3.3-001)、チャイニーズハムスター肺 (CHL) 細胞を用いた染色体異常試験 (4.2.3.3-002) 及びマウスを用いた小核試験 (4.2.3.3-003) が実施され、いずれの結果も陰性と判断されている。

(4) がん原性試験

雌雄マウス (各群各 51 例) に本薬 (10、30 及び 100 µg/kg/日) を 18 ヶ月間皮下投与したとき、いずれの臓器においても本薬の投与に関連した腫瘍発生頻度及び担がん動物数の増加も認められなかったことから、本薬はがん原性を有しないと判断されている (4.2.3.4-002)。

雌雄ラット (各群各 60 例) に本薬 (3、9 及び 30 µg/kg/日) を 24 ヶ月間皮下投与したとき、いずれの臓器においても本薬の投与に関連した腫瘍発生頻度及び担がん動物数にも増加は認められなかったことから、本薬はがん原性を有しないと判断されている (4.2.3.4-004)。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5-001)

雌雄ラット（各群各24例）に本薬（10、30及び100 µg/kg/日）が雄ラットは交配前2週間から交配期間及び剖検前日まで（9週間）、雌ラットは交配前2週間から交配期間及び妊娠6日まで静脈内投与された。100 µg/kg/日群の雄2例が、それぞれ投与10日目及び投与15日目に死亡したが、剖検で異常所見は認められず、投与との関連性は明確になっていない。雌雄とも、体重、摂餌量、性周期、交尾率、受胎率又は授胎率、剖検及び生殖臓器の病理組織学的検査及び精巣のステージングにおいて投与による影響は認められず、雌親動物については妊娠13日に帝王切開し、受胎能及び初期胚発生について検討したが、親動物の受胎能及び初期胚発生に影響は認められなかった。以上より、無毒性量は親動物の雄で30 µg/kg/日、雌で100 µg/kg/日、胎児について100 µg/kg/日と推察されている。

2) ラットにおける胚・胎児発生発生に関する試験（4.2.3.5-003）

ラットに本薬（3、10及び30 µg/kg/日）を妊娠6～17日に静脈内投与し、妊娠20日に帝王切開して胚・胎児発生への影響が検討された。全ての投与群で母動物に影響は認められなかったが、10 µg/kg/日以上で胎児の体重低値及び第5胸骨未骨化の頻度増加、30 µg/kg/日で着床後胚死亡率の増加及び骨格異常が認められた。以上より無毒性量は、母動物で30 µg/kg/日、胎児で3 µg/kg/日と推察されている。

3) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5-006、4.2.3.5-007）

ウサギ（各群24例）に本薬（0.03、0.1及び0.3 µg/kg/日）を妊娠7～19日に静脈内投与した後、妊娠29日に帝王切開して胚・胎児発生への影響が検討された。全ての用量で母体の死亡例は認められなかったが、0.1 µg/kg/日以上で流産及び顕著な着床後胚死亡率の増加及び生存胎児数の減少、0.03 µg/kg/日の胎児では着床後胚死亡率の増加及び外表異常、内臓異常及び骨格異常が認められ、本試験での無毒性量は母動物及び胎児ともに0.03 µg/kg/日未満と推察されている（4.2.3.5-006）。そのため、同様の投与スケジュールにより低用量（0.001、0.003及び0.01 µg/kg/日）での試験が追加実施された。胎児の外表・内臓検査及び骨格検査において、投与群で異常を有する胎児数が対照群に比べて軽度増加したが、用量相関性は認められず、観察された異常の発現頻度は背景値の範囲内であることから、投与による影響ではないと考えられ、無毒性量は母動物、胎児ともに0.01 µg/kg/日と推察されている（4.2.3.5-007）。

4) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（4.2.3.5-008）

ラット（各群22例）に本薬（0.3、1、3及び10 µg/kg/日）が妊娠6日から分娩20日後まで静脈内投与された。10 µg/kg投与群の母動物1例が分娩12日後に死亡したが、一般状態、体重、摂餌量及び剖検において異常は認められず、死因は不明であったが、同用量群で死亡は認められていないことから、投与との関連性はないと考えられている。1 µg/kg/日以上で母動物の哺育行動不良、出生児の4日生存率の低値が認められた。10 µg/kg/日では分娩後0日の出生児の死亡及び体重の低値、分娩3日後の耳介展開の遅延が観察されたが、その他身体的発達、性成熟、機能発達及びF₁児の受胎能には影響は認められていない。以上より、母動物の一般毒性学的な無毒性量は10 µg/kg/日、母動物の生殖機能及び出生時の出生前後の発達に対する無毒性量は、ともに0.3 µg/kg/日と推察されている（4.2.3.5-008）。

（6）その他の毒性試験

モルモットによる皮膚感作性試験が実施されたが、すべての動物において皮膚反応はみられず、本

薬に皮膚感作性は認められなかった（4.2.3.7-001）。

<審査の概略>

機構は、ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験（4.2.3.5-001）において雄の交配前投与期間が2週間で十分とした根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は、「医薬品の生殖発生毒性試験についてのガイドラインの改正について」（平成12年12月27日付医薬審第1834号、厚生省医薬安全局審査管理課長通知）で精子形成に及ぼす影響に関し、毒性試験で詳細なデータが十分に得られた場合には雌雄とも交配前投与期間を2週間に設定することができると記載されており、本薬については先に実施したラット1ヶ月静脈内投与試験及び2週間休薬試験（用量：10、30及び100 µg/kg/日）において、精巣、精巣上体及び前立腺の臓器重量、病理組織学的検査に異常は認められなかったこと、イヌ1ヶ月静脈内反復投与試験及び2週間休薬試験（用量：0.1、1及び10 µg/kg/日）又はサル1ヶ月反復点眼試験（濃度：0.0005、0.005及び0.05 %）でも、精巣（精巣上体）、前立腺の臓器重量及び病理組織学的検査に影響は認められなかったこと、遺伝毒性試験がいずれも陰性であったことを踏まえると、雄の交配前投与期間は2週間で十分と判断したことを説明した。また申請者は、本試験における交配前2週間投与後の雄の交尾率及び授胎率に影響はなく、交配前2週間を含む剖検前日までの9週間投与後の雄の精巣、精巣上体、精囊腺及び前立腺の病理組織学的検査及び精巣のステージングに本薬投与の影響は認められていないことを併せて説明した。

機構は、本試験は静脈内投与で最高100 µg/kgまで投与されており、十分な暴露量と考えられることから、ヒトでの点眼投与による安全性の評価は可能と判断し、交配前投与期間を2週間としたことに関し、特に大きな問題ないと考える。

機構は、ウサギ胚・胎児発生への影響に関する試験（4.2.3.5-006）において、妊娠ウサギを試験に供したにも関わらず、帝王切開時に着床痕が認められない動物が多数存在したことについて申請者に説明を求めた。

申請者は、通常、着床痕が確認されない動物は交配したものの妊娠（着床）が成立しなかった非妊娠動物として扱われることから、本試験で認められた帝王切開時に着床痕が認められない動物（対照群2例、0.03 µg/kg/日群1例、0.1 µg/kg/日群3例、0.3 µg/kg/日群8例）についても、各群の数例は非妊娠動物である可能性が考えられるが、0.1 µg/kg/日以上投与群で明らかな黄体数と着床数の減少が認められ、着床後胚死亡率の増加及び生存胎児数の減少が観察されていることから、0.1 µg/kg/日以上投与群では投与による影響が考えられ、0.3 µg/kg/日群で着床痕が認められなかった8例については一度着床が成立したが、本薬の黄体退行作用により、妊娠初期に胚吸収が起こり、帝王切開時までに着床痕が完全に消失して、確認できなかった可能性があることを説明した。

機構は、非妊娠動物を試験に供した可能性は否定できないが、本薬の薬理作用によると思われる影響が発現している可能性が高いことを考慮すると、本試験結果から評価は可能と考える。なお、本薬のPGF_{2α}作用による妊婦への影響については、ヒトにおける試験成績を踏まえて判断する必要があり、製造販売後に確認が必要と考える。

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 (5.3.3.1-001: 74451-EU、5.3.3.1-002: 74453-EU)、臨床薬理試験 (5.3.5.4-001: 00850502) 及びヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (4.2.2.3-005、4.2.2.4-001、4.2.2.4-002、4.2.2.4-006) の成績が提出された。血漿中未変化体及びタフルプロストカルボン酸体 (カルボン酸体) 濃度は、LC-MS/MS によりバリデートされた方法で測定された (定量下限: 未変化体 0.2 ng/mL、カルボン酸体 0.1 ng/mL)。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

in vitro (限外ろ過法) にて、カルボン酸体 500 ng/mL 添加後のヒト血清アルブミンに対するタンパク結合率は 99.2 % であった (4.2.2.3-005)。

ヒト肝細胞中における ^3H 標識体の代謝を検討したとき、主にカルボン酸体 (AFP-172)、次いで dinorAFP-172 が生成された。その他、tetranorAFP-172、dinorAFP-172 水酸化体、tetranorAFP-172 水酸化体及び AFP-172、dinorAFP-172、tetranorAFP-172 のグルクロン酸抱合体が検出されたが、未変化体はほとんど検出されなかった (4.2.2.4-001、4.2.2.4-002 及び 4.2.2.4-006)。

(2) 健康成人における検討

日本人健康成人男性 8 例を対象として、本剤 0.0001、0.0005、0.0025 及び 0.005 % を片目に、僚眼にプラセボを 1 日目は 1 日 1 回、2 日目は 12 時間間隔で 1 日 2 回点眼投与し、血漿中未変化体及びカルボン酸体濃度が検討された。0.0025 % 1 日 1 回点眼投与時の 1 例で、点眼 15 分後における血漿中未変化体濃度が定量可能 (0.289 ng/mL) であったが、他の被験者及び測定ポイントでは、未変化体及びカルボン酸体はともに定量下限未満であった。また、薬力学作用について、0.0001 % 群では 1 日目点眼 4 時間後に、0.0005 % 群では 1 日目点眼 2 時間後に最大下降値 (それぞれベースラインから -3.1 ± 2.3 及び -2.8 ± 1.4 mmHg) を示した。0.0025 及び 0.005 % 群では 1 日目点眼 12 時間後に最大下降値 (それぞれ -3.7 ± 2.1 及び -4.5 ± 1.8 mmHg) を示し、点眼 24 時間後でも眼圧下降作用は持続しており (それぞれ -2.9 ± 1.3 及び -2.2 ± 3.3 mmHg)、その作用は 0.0001 及び 0.0005 % 群 (それぞれ -1.4 ± 2.8 及び -1.4 ± 1.9 mmHg) より強かった。なお、群間比較では、最高濃度 (0.005 %) は最低濃度 (0.0001 %) と比べ、1 日目の点眼 12 時間後及び 2 日目の点眼 4 時間後でそれぞれ有意な眼圧下降作用を示したが ($p=0.020$ 及び 0.041、Bonferroni 型多重比較)、その他の時点及び群間に有意な差は認められなかった ($p>0.05$) (5.3.3.1-001: 74451-EU 試験)。

日本人健康成人男性 26 例を対象として、本剤 0.0025、0.005 % 又はプラセボを両眼に 1 日 1 回 7 日間反復点眼投与し、血漿中未変化体及びカルボン酸体濃度を検討した結果、0.0025 % 投与 1 日目に 1 例で、点眼 15 分後における血漿中カルボン酸体濃度が定量可能 (0.144 ng/mL) であったが、他の被験者及び測定ポイントでは、未変化体及びカルボン酸体はともに定量下限未満であった。また、薬力学作用について、0.0025 % 群の眼圧下降作用は明確ではなかったが、0.005 % 群では 1 日目の点眼 8 時間後に最大下降値 (ベースラインから -4.7 ± 4.6 mmHg) を示し、0.005 % 群の眼圧下降作用はプラセボ群に比較していずれの時点でも強かった (5.3.3.1-002: 74453-EU 試験)。

日本人健康成人男性 12 例を対象として、本剤 0.0015 %又は塩酸ブナゾシン点眼液 0.01 %を右眼に単回点眼投与し、Scanning Laser Doppler Flowmeter (SLDF) 及び Laser Doppler Velocimetry (LDV) を用いて眼血流動態が検討され、その結果は下表のとおりであった。SLDF 眼血流測定では、視神経乳頭辺縁部の組織血流量の変化率は、両群とも点眼前後に有意な変化は認められなかった ($p>0.05$ 、対応のある t 検定) が、傍視神経乳頭網膜の組織血流量の変化率は、点眼 2 時間前と比較して本剤点眼 1 時間後及び塩酸ブナゾシン点眼液の点眼 4 時間後に有意な増加が認められた ($p=0.015$ 及び 0.029 、対応のある t 検定)。なお、全般的に視神経乳頭辺縁部及び傍視神経乳頭網膜の組織血流量は、両薬剤群とも上昇傾向を示した。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、両薬剤群とも点眼前後に有意な変化は認められなかった ($p>0.05$ 、対応のある t 検定) が、傍視神経乳頭網膜動脈の血流速度では、点眼 2 時間前と比較して本剤点眼 4 時間後で、有意な増加が認められた ($p=0.028$ 、対応のある t 検定)。また、傍視神経乳頭網膜動脈の血管径の変化率では、点眼 2 時間前と比較して塩酸ブナゾシン点眼液点眼 1 時間後で、有意な増加が認められた ($p=0.050$ 、対応のある t 検定) (5.3.5.4-001: 00850502 試験)。

表 本剤又は塩酸ブナゾシンを単回点眼投与したときの眼血流変化率 (%)

	測定時期 (点眼後)	SLDF		LDV		
		視神経乳頭 辺縁部の組織血 流量	傍視神経乳頭 網膜の組織血 流量	血管径	血流速度	血流量
本剤 0.0015 %	1 時間	3.4 ± 20.7	28.6 ± 19.4	-1.8 ± 6.2	15.1 ± 15.3	10.3 ± 12.1
	4 時間	10.7 ± 38.9	28.6 ± 54.5	-1.7 ± 8.3	17.6 ± 14.1	13.5 ± 19.6
塩酸ブナゾシン 0.01 %	1 時間	19.9 ± 28.3	21.1 ± 21.9	7.8 ± 7.4	0.5 ± 17.0	17.2 ± 25.5
	4 時間	17.1 ± 23.5	24.7 ± 19.9	6.7 ± 8.0	-6.0 ± 16.3	7.0 ± 22.4

n=6、平均値 ± 標準偏差

以上から申請者は、本剤は塩酸ブナゾシンとは異なるメカニズムではあるが、網膜組織血流量及び網膜動脈血流量を増加させ、眼血流動態を改善させることが期待できることを説明した。

<審査の概略>

(1) 反復投与時の薬物動態と有害事象について

機構は、本剤の反復投与時の薬物動態は 7 日間の点眼でのみ検討されているが、緑内障患者への投与ではより長期間投与することが予想されるため、長期間投与時の本剤の薬物動態について説明するとともに、臨床試験における虹彩色素沈着や眼周囲の多毛等の遅発性の有害事象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、本剤点眼時の血漿中薬物濃度については、単回投与及び反復投与時でそれぞれ 1 例を除き定量下限未満であり、定量可能であった症例では、眼局所の有害事象が認められたが軽度であり、全身性の有害事象は認められていないこと、国内外の長期投与試験を含む患者を対象とした臨床試験では、眼障害以外の有害事象の発現率は低く、ほとんどが軽度であったことを説明した。また申請者は、サル 12 ヶ月反復点眼投与毒性試験において、未変化体及びカルボン酸体の蓄積は認められておらず、臨床濃度である 0.0015 %の約 33 倍である 0.05 %までの忍容性が確認されていること、眼局所における蓄積性についても、ラット 21 日間反復点眼試験 (4.2.2.2-004) において点眼 14 日後に血漿中放射能濃度は定常状態に達することが示されており、ヒトでの全身又は眼局所における蓄積性は低いと考えていることを説明した。その上で申請者は、虹彩色素沈着や眼周囲の多毛等の遅発性の有害

事象は、プロスタグランジン系点眼薬で共通に認められる事象であり、メラニン生合成経路であるチロシナーゼの活性化又は発現上昇を介して色素産生を促進することによると考えられていることから（Park HY et al, *J Biol Chem*, 274: 16470-16478, 1999、Stjernschantz J et al, *Acta Ophthalmol Scand*, 78: 618-622, 2000）、本剤も同様の機序で虹彩色素沈着を引き起こすと考えられること、非臨床試験において本剤と類薬（ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト）の虹彩における薬物動態特性に大きな差が認められなかったこと（Sjöquist B et al, *Drug Metab Dispos*, 26: 745-754, 1998、Sjöquist B et al, *Arzneim Forschung/Drug Res*, 49: 225-233, 1999、Sjöquist B et al, *Arzneim Forschung/Drug Res*, 49:240-249, 1999、Travatan 米国申請用公開資料（4.3-007）及び Lumigan 米国申請用公開資料（4.3-006））を述べ、眼周囲の多毛については、その詳細なメカニズムについては不明であることを説明した。さらに申請者は、ヒトでのこれらの事象の発現率は、国内長期試験（5.3.5.2-001）において虹彩色素沈着で 11.1 %（39/351 例）、眼周囲の多毛に相当する事象で 5.4 %（19/351 例）であり、ラタノプロストによる虹彩色素沈着を検討した臨床研究（Latanoprost-Induced Iris Pigmentation Study Group, *Jpn J Ophthalmol*, 50: 96-99, 2006）、ラタノプロスト及びトラボプロストの医薬品インタビューフォーム等の情報を勘案すると、本剤での発現率は類薬と比較して特に高いとは考えていないことを説明した。

機構は、第 I 相試験（5.3.3.1-001: 74451-EU 試験、5.3.3.1-002: 74453-EU 試験）において、本剤の血漿中濃度はほとんどの症例において定量下限未満であり、反復投与時の血漿中薬物濃度を予測することは困難であるものの、非臨床試験における眼組織及び全身での薬物動態特性等を踏まえると、本剤の蓄積性は低く安全性上の懸念は大きくないと考えるが、プロスタグランジン系点眼薬に特有の遅発性の有害事象については、臨床試験成績も踏まえて判断する必要があると考える。また、遅発性の有害事象については、製造販売後に確認が必要と考える。

（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>

有効性及び安全性の評価資料として、日本人を対象とした第 II 相試験（5.3.5.1-001: 00850202 試験）、第 III 相試験 2 試験（5.3.5.1-002: 00850304 試験、5.3.5.1-003: 00850303 試験）及び長期投与試験（5.3.5.2-001: 00850305 試験）の成績が提出され、参考資料として外国人を対象とした第 II 相試験及び第 III 相試験 2 試験（参考 5.3.5.1-004: 15-001-US 試験、参考 5.3.5.1-005: 74460-EU 試験）の成績が提出された。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（5.3.3.1-001: 74451-EU 試験、5.3.3.1-002: 74453-EU 試験）、臨床薬理試験（5.3.5.4-001: 00850502 試験）、参考資料として外国人を対象とした第 II 相試験及び第 III 相試験 4 試験（参考 5.3.5.1-006: 15-002-US 試験、参考 5.3.5.1-007: 74457-EU 試験、参考 5.3.5.1-008: 15-003-US 試験、参考 5.3.5.1-009: 74458-EU 試験）の成績が提出された。

（1）第 I 相試験

1）第 I 相試験（1）（5.3.3.1-001: 74451-EU 試験<20 年 月～20 年 月>）

英国在住の日本人健康成人男性（目標症例数 8 例、各ステップ 8 例（本剤群 8 眼、プラセボ群 8 眼）で延べ 32 例 64 眼を目標）を対象に、本剤の 2 日間点眼による安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検用量漸増試験が実施された（薬物動態及び薬力学

的作用は「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、片眼に本剤 (0.0001、0.0005、0.0025 及び 0.005 %)、僚眼にプラセボを 1 回 1 滴で、1 日目に 1 回、2 日目に 12 時間間隔で 2 回点眼すると設定され、各被験者における安全性を確認した後 5 日以上の間隔をあけて、次の用量に移行すると設定された。

総投与症例 8 例全例が安全性解析対象であった。試験中止例は本剤 0.0025 %投与前に 1 例、本剤 0.005 %投与前に 1 例であり、評価眼はプラセボ群 29 眼、本剤 0.0001 %群及び本剤 0.0005 %群各 8 眼、本剤 0.0025 %群 7 眼、本剤 0.005 %群 6 眼であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、全身性の事象として、本剤 0.0001 %群で 12.5 % (1/8 例) のみに認められ、眼局所の事象は、プラセボ群で 13.8 % (4/29 眼)、本剤 0.0001 %群で 12.5 % (1/8 眼)、本剤 0.0005 %群で 12.5 % (1/8 眼)、本剤 0.0025 %群で 28.6 % (2/7 眼)、本剤 0.005 %群で 83.3 % (5/6 眼) 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。因果関係が否定できない有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、眼局所の事象のみであり、プラセボ群で 13.8 % (4/29 眼)、本剤 0.0001 %群で 12.5 % (1/8 例)、本剤 0.0005 %群で 12.5 % (1/8 例)、本剤 0.0025 %群で 28.6 % (2/7 例)、本剤 0.005 %群で 83.3 % (5/6 例) であった。主な事象は、眼充血 7 眼 (本剤 0.0025 %群 2 眼、本剤 0.005 %群 5 眼)、眼刺激 4 眼 (プラセボ群 2 眼、本剤 0.0005 %群 1 眼、本剤 0.0025 %群 1 眼)、羞明 3 眼 (プラセボ群 1 眼、本剤 0.0025 %群 1 眼、本剤 0.005 %群 1 眼) であった。

臨床検査値異常変動は、0.0001 %群で 12.5 % (1/8 例) に白血球数及び好中球の減少が認められたが、因果関係は否定されている。また、バイタルサイン等を含む他の検査項目について、臨床的に問題となる所見・変動等は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人男子において、本剤 0.0001～0.005 %の忍容性に大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 第 I 相試験 (2) (5.3.3.1-002: 74453-EU 試験<20 年 月～20 年 月>)

英国在住の日本人健康成人男性 (目標症例数 24 例、各群 6 例) を対象に、本剤 7 日間点眼による安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ及びラタノプロスト対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態及び薬力学的作用は「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 (0.0025 及び 0.005 %)、ラタノプロスト (0.005 %) 又はプラセボのいずれかを、1 日 1 回、1 回 1 滴を、朝両眼に 7 日間点眼すると設定された。

総投与症例 26 例 (プラセボ群 5 例、ラタノプロスト群⁷⁾、本剤 0.0025 %群及び本剤 0.005 %群⁷⁾ 各 7 例) 全例が安全性解析対象であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、全身性の事象で、本剤 0.0025 %群 42.9 % (3/7 例)、本剤 0.005 %群 0 % (0/7 例)、プラセボ群 20.0 % (1/5 例)、ラタノプロスト群 14.3 % (1/7 例) に認められ、眼局所の事象は、本剤 0.0025 %群 71.4 % (5/7 例)、本剤 0.005 %群 42.9 % (3/7 例)、プラセボ群 20.0 % (1/5 例)、ラタノプロスト群 14.3 % (1/7 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。因果関係が否定できない有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、全身性の事象で、本剤 0.0025 %

⁷⁾ 点眼 3 日目に、本剤 0.005%群 1 例にラタノプロストが点眼され、ラタノプロスト群 1 例に本剤 0.005%が点眼されたが、いずれの症例も、割付群の症例として安全性解析対象に含まれている。

群で 28.6 % (2/7 例) 及びラタノプロスト群 14.3 % (1/7 例) であり、頭痛 2 例 (ラタノプロスト群 1 例、本剤 0.0025 %群 2 例) 及び冷感 (本剤 0.0025 %群 1 例) であった。また、眼局所の事象は、本剤 0.0025 %群 57.1 % (4/7 例)、本剤 0.005 %群 28.6 % (2/7 例)、プラセボ群 20.0 % (1/5 例)、ラタノプロスト群 14.3 % (1/7 例) であり、主な事象は、眼充血 3 例 (本剤 0.0025 %群 2 例、本剤 0.005 %群 1 例)、霧視 2 例 (本剤 0.0025 %群 1 例、プラセボ群 1 例) 等であった。

臨床検査値異常変動は、ラタノプロスト群 1 例に白血球数の上昇が認められたが、因果関係は否定されている。また、バイタルサイン等を含む他の検査項目について、臨床的に問題となる所見・変動等は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 0.0025 %及び 0.005 %を反復点眼した際の忍容性は良好であると考えられることを説明した。

3) 臨床薬理試験 (5.3.5.4-001: 00850502 試験<20 年 月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 12 例、各群 6 例) を対象に、本剤の眼血流動態に及ぼす影響を検討するため、塩酸ブナゾシン点眼液対照無作為化単盲検並行群間比較試験が実施された (眼血流動態は「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 0.0015 %又は 0.01 %塩酸ブナゾシン点眼液を単回点眼投与すると設定された。

総投与症例 12 例 (本剤群 6 例、塩酸ブナゾシン群 6 例) 全例が安全性解析対象であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤群 100.0 % (6/6 例) 及び塩酸ブナゾシン群 16.7 % (1/6 例) に認められ、全例で因果関係は否定されておらず、認められた事象は結膜充血であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値異常変動は、塩酸ブナゾシン群 33.3 % (2/6 例、総ビリルビン増加、白血球数増加) に認められたが、因果関係は否定されている。

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、視力検査、眼底所見、自覚症状及び眼圧検査に関しては、臨床的に問題となる変動はなかった。

以上から申請者は、本剤 0.0015 %で認められた結膜充血は軽度であり、本剤の忍容性に特に問題はないと考えられたことを説明した。

(2) 第Ⅱ相用量反応試験 (5.3.5.1-001: 00850202 試験<20 年 月～20 年 月>)

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症 (観察期終了時の眼圧が少なくとも片眼で 22 mmHg 以上、並びに両眼ともに 35 mmHg 未満) と診断された患者 (目標症例数 100 例、各群 25 例) を対象に、本剤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 0.0003 % (L 群)、0.0015 % (M 群)、0.0025 % (H 群) 又はプラセボ (P 群) のいずれかを、1 日 1 回、1 回 1 滴、午前 10 時に両眼に 4 週間点眼投与すると設定された。

総投与症例 110 例 (L 群 29 例、M 群 28 例、H 群 26 例及び P 群 27 例) 全例が安全性解析対象であり、点眼不遵守 2 例、臨床検査未実施 2 例及び有害事象による中止 3 例を除く 103 例 (L 群 29 例、M 群 26 例、H 群 23 例及び P 群 25 例) が PPS (Per Protocol Set) 及び有効性解析対象であった。

有効性の主要評価項目である投与終了時 (投与 4 週間又は投与中止時) の朝点眼前のベースライン (観察期終了時) からの眼圧変化値 (PPS) は下表のとおりであり、全ての本剤群でプラセボ群に対

する統計学的な有意差が認められた ($p<0.05$ 、Dunnett の多重比較)。また、副次的評価項目である投与 2 週後及び 4 週後の眼圧変化値は下表のとおりであった。

表 ベースライン（観察期終了時）からの眼圧変化値（mmHg、平均値 ± 標準偏差）

観察時期	P 群	L 群	M 群	H 群	分散分析 (p 値)	Dunnett 多重比較 (p 値)		
						P vs. L	P vs. M	P vs. H
投与 2 週後	-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
投与 4 週後	-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
投与終了時 ^{a)}	-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

P: プラセボ、L: 本剤 0.0003 %、M: 本剤 0.0015 %、H: 本剤 0.0025 %

() 内は評価例数を表示

a) 投与 4 週後又は投与中止時

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、P 群 37.0 %（10/27 例）、L 群 37.9 %（11/29 例）、M 群 53.6 %（15/28 例）及び H 群 57.7 %（15/26 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。有害事象による投与中止例は H 群の 3 例（結膜充血・眼そう痒症、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・結膜充血、眼痛・結膜充血各 1 例）であった。因果関係が否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）は、P 群 11.1 %（3/27 例）、L 群 31.0 %（9/29 例）、M 群 32.1 %（9/28 例）及び H 群 46.2 %（12/26 例）に認められた。主な事象は結膜充血 20 例（L 群 6 例、M 群 5 例及び H 群 9 例）、眼そう痒症 10 例（L 群 1 例、M 群 3 例及び H 群 6 例）、眼刺激 9 例（P 群 2 例、L 群 2 例、M 群 5 例）、眼の異常感 6 例（L 群 1 例、M 群 3 例及び H 群 2 例）、眼痛 3 例（H 群 3 例）等であった。

臨床検査値異常変動は、P 群 3.7 %（1/27 例）、L 群 6.9 %（2/29 例）、M 群 7.1 %（2/28 例）、H 群 3.8 %（1/26 例）で認められ、因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は P 群 1 例（AST（GOT）上昇・ALT（GPT）上昇・ γ -GTP 上昇及び LDH 上昇）、H 群 1 例（ γ -GTP 上昇）であった。

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、視力については、いずれの群でも観察期からの変化は認められず、細隙灯検査所見については、有害事象に取り上げられた所見以外に臨床的に問題となる変動はなかった。

以上より申請者は、本剤は 1 日 1 回点眼により用量の増加に伴った眼圧下降効果を示したが、本剤 0.0025 %（H 群）については、安全性にやや問題があると考えられることから、本剤の臨床至適用量は 0.0015 %（M 群）とすることが妥当と考えたことを説明した。

（3）第Ⅲ相試験

1）正常眼圧緑内障を対象とした第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-002: 00850304 試験<20 年 月～20 年 月>）

正常眼圧緑内障（観察期終了時の眼圧が両眼で 16 mmHg 以上、22 mmHg 未満）と診断された患者（目標症例数 86 例、各群 43 例）を対象に、本剤の有効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 0.0015 %又はプラセボを、1 日 1 回、1 回 1 滴、午前 10 時に両眼に 4 週間点眼投与すると設定された。

総投与症例 94 例（本剤群 49 例、プラセボ群 45 例）全例が安全性解析対象であり、有効性データ

欠落 2 例及び診断未確定 2 例を除く 90 例（本剤群 48 例、プラセボ群 42 例）が FAS (Full Analysis Set) 及び有効性解析対象であった。

有効性の主要評価項目である投与終了時（投与 4 週後又は投与中止時）の朝点眼前のベースライン（観察期終了時）からの眼圧変化値（FAS、平均値 ± 標準偏差）は、下表のとおりであり、本剤群では -4.0 ± 1.7 mmHg、プラセボ群では -1.4 ± 1.8 mmHg で、その群間差は -2.60 mmHg と有意差が認められた ($p < 0.001$, student の t 検定)。また、副次的評価項目である投与 2 週後及び 4 週後の眼圧及び眼圧変化値は下表のとおりであった。

表 眼圧（実測値）及びベースライン（観察期終了時）からの眼圧変化値

時期	眼圧（実測値）		眼圧（変化値）		平均値の差とその 95 % 信頼区間 （本剤群－プラセボ群）	p 値 ^{a)}
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群		
観察期終了時	17.7 ± 1.3 (48)	17.8 ± 1.5 (42)				
投与 2 週後	14.3 ± 2.0 (47)	16.9 ± 2.4 (42)	-3.4 ± 1.6 (47)	-0.9 ± 1.9 (42)	-2.48 [-3.23, -1.72]	$p < 0.001$
投与 4 週後	13.8 ± 2.1 (47)	16.4 ± 2.2 (42)	-3.9 ± 1.7 (47)	-1.4 ± 1.8 (42)	-2.56 [-3.31, -1.81]	$p < 0.001$
投与終了時 ^{b)}	13.8 ± 2.1 (48)	16.4 ± 2.2 (42)	-4.0 ± 1.7 (48)	-1.4 ± 1.8 (42)	-2.60 [-3.35, -1.85]	$p < 0.001$

平均値 ± 標準偏差 (mmHg)、() : 例数

a) student の t 検定、b) 投与 4 週後又は投与中止時

有害事象は、本剤群 55.1 % (27/49 例) 及びプラセボ群 26.7 % (12/45 例) で認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による投与中止又は脱落は、本剤群 2 例（眼充血・眼瞼炎、網膜動脈閉塞各 1 例）に認められ、眼充血・眼瞼炎については因果関係が否定されていない。因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 51.0 % 及びプラセボ群 8.9 % (4/45 例) (25/49 例) に認められた。主な事象は、結膜充血 13 例（本剤群 13 例、プラセボ群 0 例）、眼そう痒症 8 例（本剤群 6 例、プラセボ群 2 例）、眼刺激 6 例（本剤群 4 例、プラセボ群 2 例）、眼充血 5 例（本剤群 5 例、プラセボ群 0 例）、眼の異物感 3 例（本剤群 1 例、プラセボ群 2 例）、羞明 2 例（本剤群 2 例、プラセボ群 0 例）、眼痛 2 例（本剤群 1 例、プラセボ群 1 例）等であった。

臨床検査値異常変動は、本剤群 2.0 % (1/49 例) 及びプラセボ群 2.2 % (1/45 例) で認められ、因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は本剤群における 1 例（好酸球上昇）であった。

細隙灯検査所見では、本剤群において、ベースラインと比較して眼球結膜充血及び眼瞼結膜充血にスコア変動が認められたが、その他の細隙灯検査所見、臨床検査値、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、視力及び眼底については、臨床的な問題は認められなかった。

以上より申請者は、正常眼圧緑内障における本剤 0.0015 % の有効性及び安全性が検証されたと考えたことを説明した。

2) 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした第Ⅲ相比較試験 (5.3.5.1-003: 00850303 試験 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症（観察期終了時の眼圧が片眼で 22 mmHg 以上、並びに両眼ともに 35 mmHg 未満）と診断された患者（目標症例数 100 例、各群 50 例）を対象に、本剤 0.0015 % の有効性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、ラタノプロスト対照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 % 又はラタノプロスト 0.005 % 点眼液のいずれかを、1 日 1 回、1 回 1

滴、午前 10 時に両眼に 4 週間点眼投与すると設定された。

総投与症例 109 例（本剤群 55 例、ラタノプロスト群 54 例）全例が安全性解析対象であり、有効性データ未測定 3 例、有効性データ不採用 3 例、併用薬違反 1 例及び診断未確定 5 例の計 12 例を除く 97 例（本剤群 46 例、ラタノプロスト群 51 例）が PPS 及び有効性解析対象であった。

有効性の主要評価項目である投与終了時（投与 4 週後又は投与中止時）の朝点眼前のベースライン（観察期終了時）からの眼圧変化値（PPS、平均値 ± 標準偏差）は、下表のとおりであり、本剤群では -6.6 ± 2.5 mmHg、ラタノプロスト群では -6.2 ± 2.5 mmHg であった。両群間の差とその 95 %信頼区間は -0.41 mmHg $[-1.42, 0.60]$ であり、95 %信頼区間の上限が、事前に設定した非劣性限界値 ($\Delta=2$ mmHg) を下回ったことから、本剤のラタノプロストに対する非劣性が検証された。なお、副次的評価項目である投与 2、4 週後の眼圧及びベースライン（観察期終了時）からの眼圧変化値は下表のとおりであった。

表 眼圧（実測値）及びベースライン（観察期終了時）からの眼圧変化値

時期	眼圧（実測値）		眼圧（変化値）		平均値の差とその 95 %信頼区間 （本剤群－ラタノプロスト群）
	本剤群	ラタノプロスト群	本剤群	ラタノプロスト群	
観察期終了時	23.8 ± 2.3 (46)	23.7 ± 2.3 (51)			
投与 2 週後	17.2 ± 2.6 (45)	17.7 ± 2.8 (50)	-6.6 ± 2.5 (45)	-5.9 ± 2.3 (50)	-0.64 $[-1.60, 0.33]$
投与 4 週後	17.2 ± 2.8 (46)	17.5 ± 2.7 (51)	-6.6 ± 2.5 (46)	-6.2 ± 2.5 (51)	-0.41 $[-1.42, 0.60]$
投与終了時 ^{a)}	17.2 ± 2.8 (46)	17.5 ± 2.7 (51)	-6.6 ± 2.5 (46)	-6.2 ± 2.5 (51)	-0.41 $[-1.42, 0.60]$

平均値 ± 標準偏差 (mmHg)、() : 例数

a) 投与 4 週後又は投与中止時

有害事象は、本剤群で 47.3 % (26/55 例) 及びラタノプロスト群 57.4 % (31/54 例) で認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による投与中止例は、本剤群 4 例（眼瞼紅斑・結膜充血・結膜浮腫・眼瞼浮腫、紅斑、眼刺激・眼痛・羞明・結膜充血、高血圧緊急症各 1 例）であり、高血圧緊急症以外は治験薬との因果関係は否定されていない。因果関係が否定できない有害事象は、本剤群 40.0 % (22/55 例) 及びラタノプロスト群 48.1 % (26/54 例) であった。主な事象は、結膜充血 16 例（本剤群 9 例、ラタノプロスト群 7 例）、眼刺激 14 例（本剤群 4 例、ラタノプロスト群 10 例）、眼そう痒症 11 例（本剤群 5 例、ラタノプロスト群 6 例）、眼充血 9 例（本剤群 6 例、ラタノプロスト群 3 例）、眼の異物感 5 例（本剤群 1 例、ラタノプロスト群 4 例）及び眼瞼紅斑 4 例（本剤群 3 例、ラタノプロスト群 1 例）等であった。

臨床検査値異常変動は、本剤群 10.9 % (6/55 例)、ラタノプロスト群 11.1 % (6/54 例) で認められ、因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は本剤群 1.8 % (1/55 例) 及びラタノプロスト群 11.1 % (6/54 例) に認められた。主な事象は好酸球上昇（本剤群 1 例、ラタノプロスト群 2 例）等であり、点眼終了後追跡調査において臨床的に問題ない程度に回復した。

細隙灯検査所見では、本剤群及びラタノプロスト群において、眼球結膜充血にベースラインと比較してスコア変動が認められたが、その他の細隙灯検査所見、臨床検査値、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、視力及び眼底については、両群とも臨床的な問題は認められなかった。

以上より申請者は、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症に対する本剤 0.0015 %のラタノプロスト点眼液に対する非劣性が検証され、本剤 0.0015 %の安全性についてもラタノプロスト点眼液と大きな

違いは認められなかったことを説明した。

(4) 第Ⅲ相長期試験 (5.3.5.2-001: 00850305 試験<20 年 月～20 年 月>)

原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症と診断された患者(目標症例数 352 例以上、52 週点眼例 118 例以上、各コホート 118 例以上)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.0015 %を、1 日 1 回、1 回 1 滴、午前 10 時に両眼に 28 週間点眼投与すると設定され、さらなる延長投与の同意が得られた症例については投与期間が 52 週間と設定された。

観察期終了時の午前 10 時における評価対象眼の眼圧により、コホート別(コホート 1: 眼圧 22～34 mmHg、コホート 2: 16～21 mmHg)で有効性評価が実施された。

総投与症例 351 例(コホート 1: 195 例、コホート 2: 156 例)が安全性解析対象であり、全ての有効性データがない 5 例を除く 346 例(コホート 1: 192 例、コホート 2: 154 例)が有効性解析対象であった。

有効性の主要評価項目である眼圧変化値の推移(平均値 ± 標準偏差)は下記の図表のとおりで、全ての評価時期において観察期終了時の眼圧と比較して有意な眼圧下降が認められた($p<0.001$ 、対応のある t 検定)。

表 眼圧(実測値)及び観察期終了時からの眼圧変化値(有効性評価眼)

時期	眼圧(実測値)		眼圧(変化値)	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
観察期終了時(治療期 0 週)	24.2 ± 2.5 (192)	18.5 ± 1.6 (154)		
治療期 12 週	17.4 ± 2.7 (182)	14.7 ± 2.2 (143)	-6.7 ± 2.8 (182)	-3.8 ± 1.9 (143)
治療期 28 週	18.0 ± 3.1 (173)	15.1 ± 2.7 (147)	-6.1 ± 2.8 (173)	-3.4 ± 2.4 (147)
治療期 52 週	17.0 ± 2.8 (94)	14.7 ± 2.2 (63)	-6.9 ± 2.7 (94)	-4.0 ± 2.1 (63)
治療期終了時(28 週) ^{a)}	18.1 ± 3.4 (192)	15.1 ± 2.8 (154)	-6.1 ± 2.9 (192)	-3.4 ± 2.5 (154)
治療期終了時(52 週) ^{b)}	17.7 ± 3.7 (103)	14.7 ± 2.2 (66)	-6.4 ± 3.2 (103)	-4.0 ± 2.0 (66)
治療期終了時 ^{c)}	18.0 ± 3.6 (192)	15.0 ± 2.7 (154)	-6.2 ± 3.2 (192)	-3.6 ± 2.4 (154)

平均値 ± 標準偏差 (mmHg)、(): 例数

a) 治療期 28 週終了又は治療期 28 週までに投与中止した症例におけるデータ

b) 治療期 28 週以降 52 週終了又は治療期 28 週以降投与中止した症例におけるデータ

c) 治療期 52 週終了又は治療期 52 週までに投与中止した症例におけるデータ

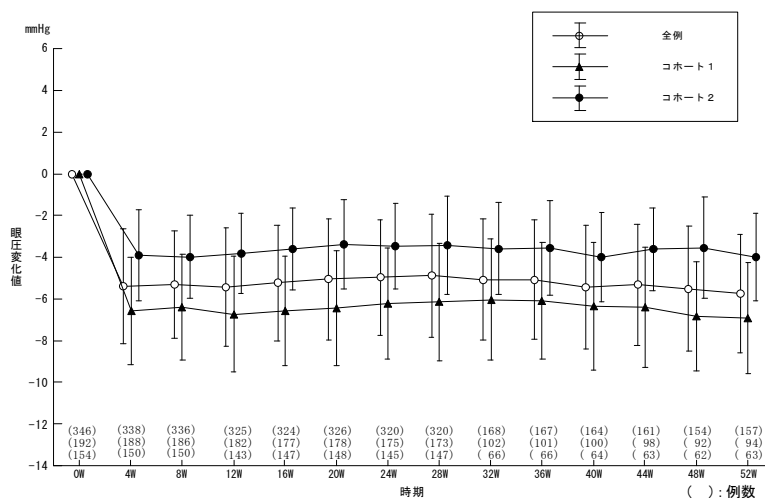


図 眼圧変化値の推移(有効性評価眼、平均値 ± 標準偏差)

有害事象は、89.7 % (315/351 例) に認められた。死亡例は、1 例 (肝膿瘍) に認められたが、因果関係は否定されている。その他重篤な有害事象は、16 例 (結腸ポリープ 2 例、前立腺炎、急性気管支炎、突発難聴、白内障、腎盂腎炎、前立腺がん、単径ヘルニア、尿管結石、視力低下・黄斑円孔、結腸がん、子宮固定、肝新生物、上腸間膜動脈症候群、頭蓋内動脈瘤各 1 例) に認められたが、いずれの事象も因果関係は否定されている。有害事象による投与中止は 23 例であり、このうち 11 例 (眼充血、眼そう痒症・眼刺激・眼の異物感・結膜浮腫・結膜充血、結膜充血・眼痛・羞明、結膜充血・眼の異常感・眼痛、視力低下、睫毛の成長・眼瞼色素沈着、眼瞼浮腫・流涙増加・羞明・結膜充血・結膜浮腫、眼の異常感・口内乾燥、結膜充血・眼瞼紅斑、眼そう痒感・流涙増加、結膜充血・眼痛・眼刺激各 1 例) は因果関係が否定されていない。因果関係が否定できない有害事象は、74.4 % (261/351 例) に認められ、主な事象は、睫毛の成長 92 例、眼そう痒症 60 例、結膜充血 57 例、眼充血 56 例、眼刺激 52 例、虹彩色素沈着 39 例、眼の異物感 32 例、眼瞼色素沈着 31 例、眼の異常感 23 例、点状角膜炎 22 例、多毛症 19 例及び眼痛 18 例等であった。

臨床検査値の異常変動は 21.4 % (75/351 例) で認められ、因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は、K 上昇 8 例、尿タンパク上昇 7 例、AST (GOT) 上昇 5 例、ALT (GPT) 上昇 4 例及び白血球数低下 4 例等であった。

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数について、治療期 12 週に (収縮期血圧は 52 週においても) 観察期からの変動が認められたが、いずれも変動幅は小さく、臨床的に問題となる変動ではないと考えられている。

細隙灯顕微鏡検査所見では、水晶体混濁、眼球結膜充血及び眼瞼結膜充血において、観察期と比較して変動が認められたが、変動幅はごく軽微であり、臨床的な問題はないと考えられた。矯正視力については観察期と比較して有意な変動は認められなかった。また、視野 MD 値については、Octopus 視野計の治療期 28 週 (右眼) 及び治療期 52 週 (両眼) において、観察期と比較して変動が認められたが、いずれも改善方向の軽微な変動であり、臨床的に問題となるものではなかった。

以上より申請者は、本剤 0.0015 % を 1 日 1 回で長期 (52 週) に点眼した場合においても、安全性及び有効性の観点から、特に問題はないと考える旨を説明した。

<審査の概略>

(1) 至適濃度を 0.0015 % とすることの妥当性について

機構は、国内第Ⅱ相用量反応試験 (5.3.5.1-001: 00850202 試験) において、日本人を対象とした第Ⅰ相試験 2 試験 (5.3.3.1-001: 74451-EU 試験及び 5.3.3.1-002: 74453-EU 試験) では検討されていない本剤 0.0015 % を設定した根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、プラセボ、本剤 0.001 %、0.0025 %、0.005 % 及びラタノプロスト 0.005 % 点眼液を設定した海外第Ⅱ相試験 (参考 5.3.5.1-004: 15-001-US 試験) において、投与 28 日後の日内平均眼圧変化値は、それぞれ -1.1 ± 2.0 、 -5.0 ± 2.8 、 -5.3 ± 2.9 、 -4.4 ± 2.4 及び -5.6 ± 2.5 mmHg であり、本剤群の眼圧下降作用は 0.0025 % 群が 0.001 % 群及び 0.005 % 群よりも若干強く、0.005 % 群は 0.001 % 群と同等かやや弱かったことから、国内第Ⅱ相用量反応試験 (5.3.5.1-001: 00850202 試験) では最高濃度を 0.0025 %、中間濃度を 0.0015 % と設定したことを説明した。また申請者は、第Ⅰ相試験 (5.3.3.1-001: 74451-EU 試験) において眼圧下降作用が認められた最低濃度である 0.0005 % と眼圧下降作用が認め

られなかった濃度である 0.0001 % の中間である 0.0003 % を第Ⅱ相用量反応試験 (5.3.5.1-001: 00850202 試験) における最低濃度と設定したことを説明した。

機構は、本剤の至適濃度を 0.0015 % とすることの妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅱ相用量反応試験 (5.3.5.1-001: 00850202 試験) の結果より、本剤 0.0003 % から 0.0025 % の範囲で用量増加に伴い本剤の眼圧下降効果は増大したが、投与 4 週後の眼圧下降率の分布は下図のとおりであり、L 群 (本剤 0.0003 %) では、他の本剤群 (M 群: 本剤 0.0015 % 及び H 群: 0.0025 %) と比べ、眼圧下降率 10 % 未満の症例 (P 群 9 例、L 群 5 例、M 群 1 例及び H 群 3 例) の比率が高か

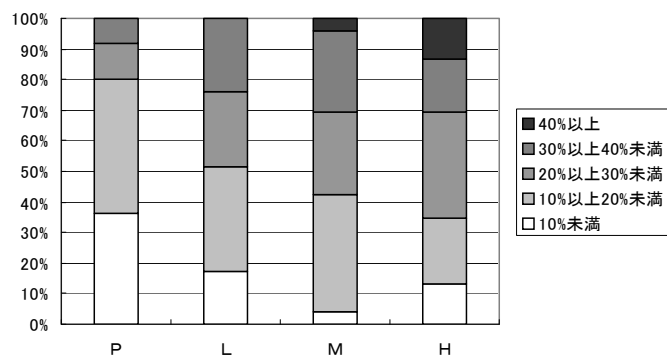


図 第Ⅱ相用量反応試験における投与 4 週後の眼圧下降率の分布
(P: プラセボ、L: 本剤 0.0003 %、M: 本剤 0.0015 %、H: 本剤 0.0025 %)

ったことから、有効性の観点からは、本剤の至適濃度は 0.0015 % 又は 0.0025 % であると考えたこと、安全性の観点では、同試験における有害事象の発現頻度は P 群 37.0 % (10/27 例)、L 群 37.9 % (11/29 例)、M 群 53.6 % (15/28 例) 及び H 群 57.7 % (15/26 例) であり、本剤群及びプラセボ群の間で有意差は認められなかったが、本剤 0.0025 % 群で有害事象による中止が 3 例 (結膜充血・眼そう痒症、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・結膜充血、眼痛・結膜充血各 1 例) で認められ、因果関係が否定されなかったことから、本剤 0.0025 % は安全性にやや問題があると考えたことを述べ、本剤の至適濃度を 0.0015 % と判断したことを説明した。

機構は、ベネフィット/リスクの観点から、本剤の至適濃度を 0.0015 % とすることに特に問題はないと考える。

(2) 有効性評価の妥当性について

1) 緑内障前治療薬の有効性評価への影響について

機構は、国内での第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験ではウォッシュアウト期間が設定されているが、緑内障前治療薬の有無及び種類による有効性評価への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-001: 00850202 試験、5.3.5.1-002: 00850304 試験、5.3.5.1-003: 00850303 試験及び 5.3.5.2-001: 00850305 試験) において、緑内障の前治療薬に関して制限を設定していなかったが、前治療薬の眼圧下降効果による影響を除外するため、プロスタグランジン系点眼薬、 β 遮断薬及び α_1 遮断薬は 4 週間、炭酸脱水酵素阻害薬 (Carbonic Anhydrase Inhibitor: CAI)、交感神経作動薬及び副交感神経作動薬は 2 週間のウォッシュアウト期間を設定したことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-002: 00850304 試験及び 5.3.5.1-003: 00850303 試験) について、緑内障前治療薬の有無別の眼圧 (実測値及び変化値) の推移は下表のとおりであり、主要評価項目である投与終了時の眼圧変化値は前治療薬の有無で特に差異は認められなかったことを説明した。

表 緑内障前治療薬の有無別の眼圧（実測値及び変化値）の推移

	第Ⅲ相試験（5.3.5.1-002: 00850304 試験） 0.0015 %本剤群（FAS）		第Ⅲ相試験（5.3.5.1-003: 00850303 試験） 0.0015 %本剤群（PPS）	
	前治療なし	前治療あり	前治療なし	前治療あり
観察期終了時	18.0 ± 1.3 (24) —	17.4 ± 1.2 (24) —	23.2 ± 2.2 (18) —	24.2 ± 2.3 (28) —
投与 2 週後	14.6 ± 2.2 (23) -3.3 ± 1.9	14.0 ± 1.7 (24) -3.4 ± 1.4	16.6 ± 1.9 (17) -6.4 ± 2.5	17.5 ± 2.9 (28) -6.6 ± 2.5
投与 4 週後	14.1 ± 2.1 (23) -4.0 ± 1.7	13.5 ± 2.1 (24) -3.9 ± 1.8	16.9 ± 1.6 (18) -6.3 ± 1.9	17.4 ± 3.3 (28) -6.8 ± 2.8
投与終了時 ^{a)}	14.0 ± 2.1 (24) -4.0 ± 1.7	13.5 ± 2.1 (24) -3.9 ± 1.8	16.9 ± 1.6 (18) -6.3 ± 1.9	17.4 ± 3.3 (28) -6.8 ± 2.8

上段: 眼圧（実測値）、下段: 眼圧（ベースライン（観察期終了時）からの変化値）

平均値 ± 標準偏差（mmHg）、（ ）内は例数

a) 投与 4 週後又は投与中止時

また申請者は、第Ⅲ相長期試験（5.3.5.2-001: 00850305 試験）についても前治療薬の有無別の眼圧（実測値及び変化値）の推移を下表のとおり示し、コホート 1 及び 2 ともに治療期 52 週までの眼圧変化値は、前治療薬の有無で特に差異は認められなかったことを説明した。

表 第Ⅲ相長期試験（5.3.5.2-001: 00850305 試験）における緑内障前治療薬の有無別の眼圧（実測値及び変化値）の推移

	コホート 1		コホート 2	
	前治療なし	前治療あり	前治療なし	前治療あり
観察期終了時（治療期 0 週）	23.8 ± 2.1 (77) —	24.5 ± 2.7 (115) —	18.7 ± 1.7 (43) —	18.4 ± 1.6 (111) —
治療期 12 週	16.8 ± 2.5 (74) -6.9 ± 2.4	17.9 ± 2.7 (108) -6.6 ± 3.1	14.4 ± 2.0 (40) -4.3 ± 2.2	14.9 ± 2.2 (103) -3.6 ± 1.8
治療期 28 週	17.7 ± 2.9 (70) -6.0 ± 2.6	18.2 ± 3.3 (103) -6.3 ± 3.0	15.5 ± 2.9 (40) -3.2 ± 2.8	14.9 ± 2.6 (107) -3.5 ± 2.2
治療期 52 週	16.1 ± 1.9 (38) -7.1 ± 2.1	17.7 ± 3.2 (56) -6.8 ± 3.0	14.4 ± 1.9 (18) -4.3 ± 2.1	14.8 ± 2.3 (45) -3.9 ± 2.1
治療期終了時（28 週） ^{a)}	17.8 ± 3.0 (77) -6.0 ± 2.7	18.4 ± 3.6 (115) -6.1 ± 3.0	15.6 ± 3.1 (43) -3.1 ± 3.0	14.9 ± 2.7 (111) -3.5 ± 2.2
治療期終了時（52 週） ^{b)}	16.8 ± 3.5 (41) -6.4 ± 3.4	18.3 ± 3.7 (62) -6.5 ± 3.1	14.4 ± 1.9 (18) -4.3 ± 2.1	14.9 ± 2.2 (48) -3.9 ± 2.0
治療期終了時 ^{c)}	17.7 ± 3.5 (77) -6.1 ± 3.2	18.2 ± 3.7 (115) -6.3 ± 3.2	15.5 ± 2.9 (43) -3.3 ± 3.0	14.8 ± 2.5 (111) -3.7 ± 2.2

上段: 眼圧（実測値）、下段: 眼圧（ベースライン（治療期 0 週）からの変化値）

平均値 ± 標準偏差（mmHg）、（ ）内は例数

a) 治療期 28 週終了又は治療期 28 週までに投与中止した症例におけるデータ

b) 治療期 28 週以降 52 週終了又は治療期 28 週以降投与中止した症例におけるデータ

c) 治療期 52 週終了又は治療期 52 週までに投与中止した症例（治療期 28 週終了例を含む）におけるデータ

さらに申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-002: 00850304 試験及び 5.3.5.1-003: 00850303 試験）における前治療薬の種類別に比較したところ、症例数は少ないものの、PG のみの群、β 遮断薬のみの群と前治療なし群との間で特に差異は認められず、第Ⅲ相長期試験（5.3.5.2-001: 00850305 試験）でも、両コホートとも前治療薬の種類により、眼圧変化値の推移に特に差異は認められなかったことを説明した。

機構は、前治療薬の影響はなかったとする申請者の説明を了承し、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-002: 00850304 試験及び 5.3.5.1-003: 00850303 試験）及び第Ⅲ相長期試験（5.3.5.2-001: 00850305 試験）の結果から、本剤の有効性を評価することに特に大きな問題はないと考える。

2) 第Ⅲ相ラタノプロスト対照試験（5.3.5.1-003: 00850303 試験）における非劣性限界値の設定の妥

当性について

機構は、ラタノプロストを対照とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-003: 00850303 試験）における非劣性限界値（ $\Delta=2$ mmHg）の妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、当該試験における非劣性限界値は、Goldmann 眼圧計による測定誤差とされる 2 mmHg を超える眼圧変動は臨床的に有意であると考えられることから設定していること、メタアナライシスにより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が 5.5 mmHg と報告されていることから（Van Der Valk R et al, *Ophthalmology*, 112:1177-1185, 2005）、非劣性限界値 2 mmHg はその 1/2 以下であり、分析感度の観点からも妥当と考えていたことを説明した。しかしながら、ラタノプロスト点眼液とプラセボを直接比較した報告（DuBiner H et al, *Surv Ophthalmol*, 45: S353-S360, 2001）では、投与 1 ヶ月後のラタノプロスト点眼液とプラセボの眼圧変化値の差は、トラフ値である午後 8 時で 3.7 mmHg であり、その 1/2 は 1.85 mmHg であることから、この報告を考慮すると非劣性限界値を 2 mmHg と設定したことに関し、検討の余地があると考えられるが、国内第Ⅲ相ラタノプロスト対照試験（5.3.5.1-003 : 00850303 試験）におけるタフルプロスト点眼液とラタノプロスト点眼液との群間差の 95 %信頼区間の上限は 0.60 mmHg であり、ラタノプロストを対照とした海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-009: 74458-EU 試験）における非劣性限界値（1.5 mmHg）よりも小さいことから、非劣性は検証されていると考えることを説明した。

機構は、非劣性限界値の設定については検討の余地があると考えられるが、第Ⅲ相ラタノプロスト対照試験（5.3.5.1-003: 00850303 試験）での実際のデータ（タフルプロスト点眼液とラタノプロスト点眼液の群間差とその 95%信頼区間はそれぞれ-0.41 mmHg [-1.42, 0.60]）であることを考慮すると、今回の結果に関して特に大きな問題はないと考える。

（３）本剤治療における眼圧の日内変動について

機構は、本剤投与における眼圧の日内変動について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、外国人開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした米国前期第Ⅱ相試験（参考 5.3.5.1-004: 15-001-US 試験）において、本剤投与により眼圧は下降し、眼圧下降効果は投与 7 日後で安定し、さらにその後も日内変動幅は小さくなる傾向が認められたこと、また、米国後期第Ⅱ相試験（参考 5.3.5.1-006: 15-002-US 試験）における眼圧の日内変動は下図のとおりであり、米国前期第Ⅱ相試験（参考 5.3.5.1-004: 15-001-US 試験）と同様に、本剤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、さらにその後も日内変動幅は小さくなる傾向が認められたことを説明した。

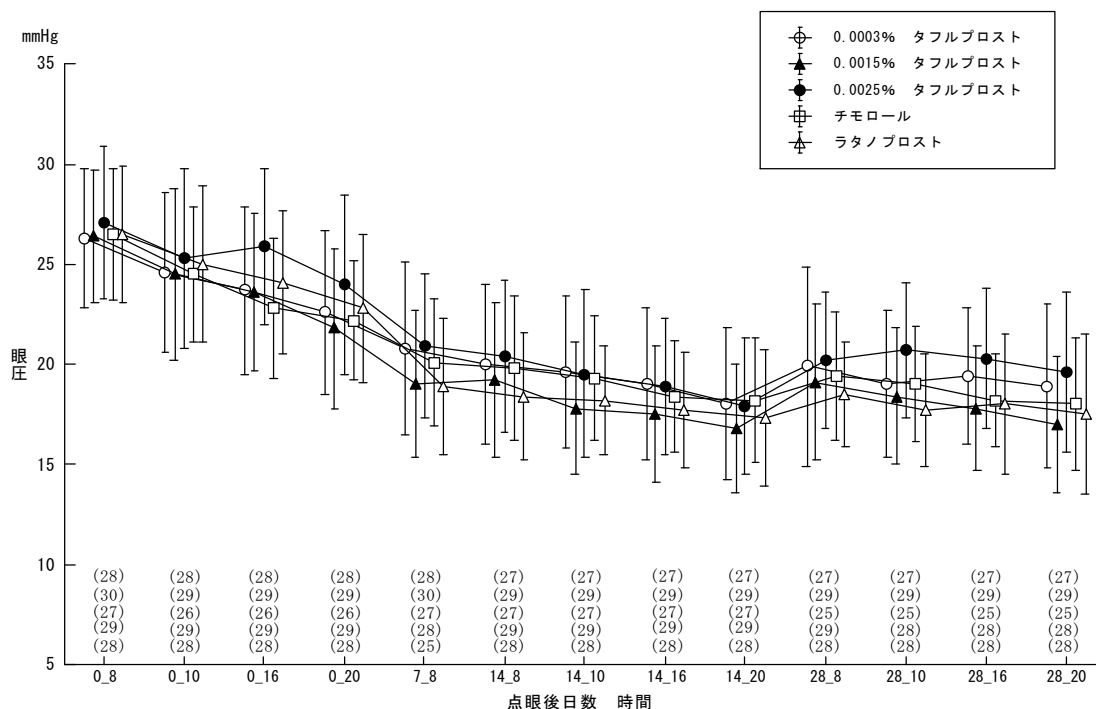


図 眼圧実測値の推移(米国後期第Ⅱ相試験 (15-002-US 試験、平均値 ± 標準偏差) () : 例数

機構は、日本人緑内障患者を対象とした国内臨床試験で眼圧の日内変動を検討していないことから、日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験の結果を国内外で比較し、民族による相違がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人及び外国人での第Ⅰ相試験（日本人対象: 5.3.3.1-002: 74453-EU 試験、外国人対象: 74452-EU 試験）における本剤投与 7 日目の眼圧変化値における日内変動は、本剤 0.0025 %では日本人及び外国人のベースライン眼圧の相違による眼圧変化値に違いが認められた（日本人: 10.9 ± 2.8 mmHg、外国人: 14.1 ± 2.3 mmHg）ことから、日内変動の比較は困難と考えられ、ベースライン眼圧が 10 mmHg 以上の症例（日本人: 0.0025 % 3 例、0.005 % 6 例、外国人: 0.0025 % 13 例、0.005 % 10 例）で本剤投与 7 日目の眼圧変化値を比較すると下表のとおりであり、日本人では症例数が減少したことにより経時的な変動方向が一定しない結果となったが、日本人及び外国人の眼圧変化値は一定の範囲内にあり、日内変動は類似していると考えられることを説明した。

表 本剤投与 7 日目の眼圧変化値における日本人及び外国人の比較（ベースライン眼圧が 10 mmHg 以上の症例）

測定時期	本剤 0.0025 %群		本剤 0.005 %群	
	日本人	外国人	日本人	外国人
1 時間後	-1.7 ± 0.3 [-2.0~-1.5] (3)	-3.0 ± 2.8 [-8.5~2.0] (13)	-5.0 ± 3.6 [-12.0~-2.5] (6)	-5.2 ± 2.1 [-8.0~-1.0] (10)
2 時間後	-2.2 ± 2.4 [-4.0~0.5] (3)	-3.6 ± 2.5 [-7.0~1.0] (13)	-4.5 ± 2.2 [-7.5~-1.5] (6)	-5.2 ± 2.0 [-8.0~-2.0] (10)
4 時間後	-3.0 ± 1.0 [-4.0~-2.0] (3)	-2.8 ± 2.3 [-7.0~1.5] (13)	-5.3 ± 3.9 [-12.0~-2.5] (6)	-5.4 ± 2.5 [-9.5~-0.5] (10)
8 時間後	-1.8 ± 2.1 [-3.5~0.5] (3)	-4.0 ± 2.7 [-8.0~1.0] (13)	-4.0 ± 3.4 [-10.5~-0.5] (6)	-6.1 ± 1.9 [-10.5~-4.0] (10)
12 時間後	-3.5 ± 2.2 [-5.0~-1.0] (3)	-3.3 ± 3.2 [-8.0~2.5] (13)	-5.3 ± 3.0 [-11.0~-3.0] (6)	-5.5 ± 1.5 [-8.0~-3.5] (10)
24 時間後	-1.0 ± 1.3 [-2.0~0.5] (3)	-1.8 ± 3.0 [-7.0~2.5] (13)	-4.0 ± 3.1 [-10.0~-1.0] (6)	-3.9 ± 2.2 [-8.0~-1.0] (10)

平均値 ± 標準偏差 (mmHg)、[] 内は最小値～最大値、() 内は例数

日本人: 5.3.3.1-002: 74453-EU 試験、外国人: 74452-EU 試験

以上を踏まえ申請者は、眼圧日内変動の幅は本剤点眼前と比較して点眼後に小さくなり、本剤の眼

圧下降効果は 24 時間維持され、国内外第 I 相試験（5.3.3.1-002: 74453-EU 試験及び 74452-EU 試験）の結果より、日本人及び外国人の健康成人での眼圧の推移は同様であったことを踏まえると、日本人の緑内障患者においても外国人と同様に本剤の眼圧下降効果は 24 時間維持され安定すると推察されることを説明した。

機構は、日本人の緑内障患者を対象とした臨床試験において眼圧の日内変動は検討されていないが、日本人及び外国人の健康成人を対象とした第 I 相試験における眼圧の推移に大きな差異はなく、特に問題はないと考えるが、日本人患者においても日内変動を踏まえた検討を行う必要があると考えており、今後の開発にあたっては留意する必要があると考える。

（４）本剤の安全性について

１）眼充血及び結膜充血について

機構は、本剤による眼充血及び結膜充血の推移について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相長期試験（5.3.5.2-001: 00850305 試験）における細隙灯顕微鏡検査による本剤点眼後の両眼における結膜充血スコアの推移は下図のとおりであり、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ことを説明した。また、本剤点眼後早期に中止すべき程度の眼充血及び結膜充血が発現しなかった場合においては、点眼継続による新たな発現や増悪は少ないと考えることを説明した。

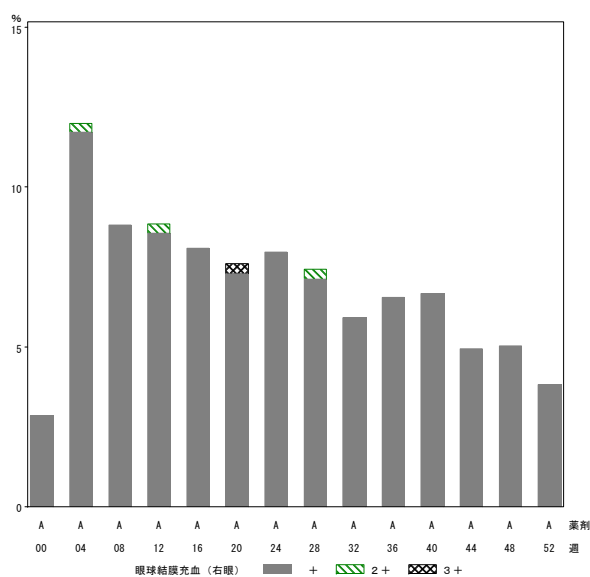


図 眼結膜充血スコアの推移（右眼、第Ⅲ相長期試験（5.3.5.2-001: 00850305 試験））

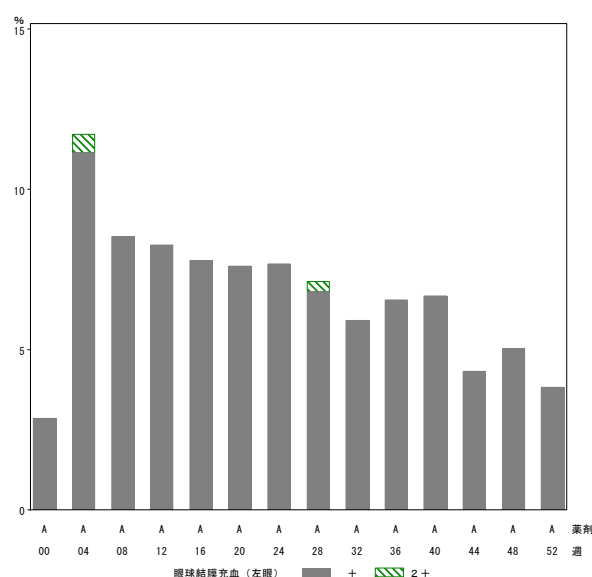


図 眼結膜充血スコアの推移（左眼、第Ⅲ相長期試験（5.3.5.2-001: 00850305 試験））

機構は、本剤による眼充血及び結膜充血について類薬と比較し説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤 0.0015 %と 0.005 %ラタノプロスト点眼液を比較した国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-003: 00850303 試験）におけるこれら事象の発現率は、眼充血に関して本剤 10.9 %（6/55 例）、ラタノプロスト 5.6 %（3/54 例）、結膜充血に関して本剤 16.4 %（9/55 例）、ラタノプロスト 13.0 %（7/54 例）であり、その程度は全てが軽度であったが、本剤群で発現率はやや高く、本剤投与群でのみ結膜充血による中止例が認められていることを述べ、ラタノプロスト点眼液と比較して本剤は点眼後早期に眼充血・結膜充血により使用が困難となる場合もあると考えられることを説明した。また申請者は、本剤

及び国内で承認されている他のプロスタグランジン系点眼薬による眼充血及び結膜充血の比較については、ラタノプロスト（22.2 %）はイソプロピルウノプロストン（11.1 %）より結膜充血の発現が高いと報告（Kobayashi H et al, *J Glaucoma*, 10: 487-492, 2001）されていること、トラボプロスト 0.004 %（49.5 %）はラタノプロスト（27.6 %）より眼充血の発現頻度が高いと報告（Netland PA et al, *Am J Ophthalmol*, 132: 472-484, 2001）されていることから、本剤の眼充血及び結膜充血の発現頻度は、0.004 %トラボプロストよりも低く、ラタノプロスト及びイソプロピルウノプロストンよりも高いと推測されることを説明した。その上で申請者は、これらの事象は可逆的であり、本剤点眼後早期に発現することから、必要に応じて本剤点眼を中止し、他の眼圧下降薬に切り替えることで対応可能と考えること、本剤により眼充血及び結膜充血が発現しない又は忍容可能な患者では点眼継続により増悪したり、遅発性に発現することはないと考えることを述べ、本剤を投与する上で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る旨を説明した。

機構は、本剤による眼充血及び結膜充血は、類薬であるプロスタグランジン系点眼薬で既に知られている事象であり、臨床試験で認められたこれら事象の程度は軽度であったが、長期的に持続する事象であり、投与中止例も認められていることから、本剤の使用に際しては注意が必要と考える、なお、眼充血及び結膜充血を含め眼関連の有害事象に関しては製造販売後の調査においてさらに検討する必要があると考える。

2) 睫毛の成長、虹彩色素沈着及び眼瞼色素沈着について

機構は、本剤による睫毛の成長、虹彩色素沈着及び眼瞼色素沈着の発現時期及び転帰について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、国内臨床試験では、点眼期間が4週間である第Ⅱ相試験（5.3.5.1-001: 00850202試験）及び第Ⅲ相試験（5.3.5.1-002: 00850304試験及び5.3.5.1-003: 00850303試験）においては、本剤による睫毛の成長、虹彩色素沈着及び眼瞼色素沈着は認められず、点眼期間が28週間及び52週間である第Ⅲ相長期試験（5.3.5.2-001: 00850305試験）でのみ認められたことを説明した。その上で申請者は、第Ⅲ相長期試験における、睫毛の成長、虹彩色素沈着及び眼瞼色素沈着の発現の推移は下表のとおりであり、本剤の点眼12週以降に発現率が増加したこと、転帰については、睫毛の成長が発現した92例中、82例が未回復、7例が軽快、3例が回復であったこと、虹彩色素沈着が発現した39例中、38例が未回復、軽快は1例であったこと、眼瞼色素沈着が発現した32例中、25例が未回復、5例が軽快、2例が回復であったことを説明した。

表 第Ⅲ相長期試験（00850305試験）における睫毛の成長、虹彩色素沈着及び眼瞼色素沈着の発現数（発現率: %）の推移

評価時期	評価例数	睫毛の成長		虹彩色素沈着		眼瞼色素沈着	
		右眼	左眼	右眼	左眼	右眼	左眼
治療期4週	350	5 (1.4)	5 (1.4)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
治療期12週	340	44 (12.9)	45 (13.2)	14 (4.1)	14 (4.1)	12 (3.5)	12 (3.5)
治療期28週	333	84 (25.2)	84 (25.2)	27 (8.1)	27 (8.1)	24 (7.2)	24 (7.2)
治療期40週	169	51 (30.2)	51 (30.2)	23 (13.6)	23 (13.6)	13 (7.7)	12 (7.1)
治療期52週	163	52 (31.9)	53 (32.5)	25 (15.3)	25 (15.3)	13 (8.0)	13 (8.0)

機構は、本剤による睫毛の成長、虹彩色素沈着及び眼瞼色素沈着について類薬と比較し説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤0.0015 %又は0.005 %ラタノプロスト点眼液を6ヶ月間投与した海外第Ⅲ相試験（参考5.3.5.1-009: 74458-EU試験）における虹彩色素沈着、睫毛の変化（睫毛の成長、睫毛剛毛化、睫毛

変色)の有害事象発現率は下表のとおりであり(眼瞼色素沈着については認められていない)、両群において、その程度は軽度又は中等度で、発現時期も3ヶ月から6ヶ月の間にかけて増加していることから、大きな差異はないものとする旨を説明した。

表 海外第Ⅲ相試験(74458-EU)における虹彩色素沈着、睫毛の変化の発現率(発現率:%)の推移

	本剤	ラタノプロスト
虹彩色素沈着	0.8 % (2/264 例)	1.1 % (3/264 例)
睫毛の成長	3.4 % (9/264 例)	2.7 % (7/264 例)
睫毛剛毛化	1.1 % (3/264 例)	1.1 % (3/264 例)
睫毛変色	1.9 % (5/264 例)	2.7 % (7/264 例)

また申請者は、国内で承認されているその他のプロスタグランジン系点眼薬による睫毛の変化、虹彩色素沈着及び眼瞼色素沈着の比較について、虹彩色素沈着は、イソプロピルウノプロストン(30.4 %)よりラタノプロスト(60.0 %)で発現率が高いとの報告(Chiba T et al, *Br J Ophthalmol*, 87: 956-959, 2003)があること、ラタノプロスト点眼薬における点眼開始1年時点で、虹彩色素沈着が56.5 %、睫毛の変化が46.3 %に認められたとの報告があること(Chiba T et al, *Jpn J Ophthalmol*, 48: 141-147, 2004)、別の報告におけるラタノプロスト点眼薬の点眼開始1年時点で虹彩色素沈着は58.2 %と報告されていること(Latanoprost-Induced Iris Pigmentation Study Group, *Jpn J Ophthalmol*, 50: 96-99, 2006)、ラタノプロスト点眼液における点眼開始3年後には虹彩色素沈着が42.4 %、睫毛の成長が32.9 %、多毛症が27.2 %、眼瞼色素沈着が24.1 %との報告されていること(北澤克明, *臨眼*, 60: 2047-2054, 2006)、0.004 %トラボプロスト及びラタノプロストでは、虹彩色素沈着がそれぞれ3.1 %及び5.2 %、睫毛の変化がそれぞれ57.1 %及び25.8 %と報告されていること(Netland PA et al, *Am J Ophthalmol*, 132: 472-484, 2001)を述べ、本剤による睫毛の成長、虹彩色素沈着及び眼瞼色素沈着の発現頻度は、ラタノプロスト及びトラボプロストと比較しても特に高いものではないと考える旨を説明した。

機構は、本剤による睫毛の変化、虹彩色素沈着及び眼瞼色素沈着の発現頻度及び発現時期について、第Ⅲ相長期試験(5.3.5.2-001: 00850305 試験)による52週間点眼時の成績しか得られていないが、類薬のプロスタグランジン系点眼薬(ラタノプロスト、トラボプロスト)と比較して大きな差異はないと考えられ、類薬で既知の事象であることを踏まえると、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る。なお睫毛の変化、虹彩色素沈着及び眼瞼色素沈着等の遅発性の有害事象については製造販売後に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、他の緑内障治療薬を本剤と併用した際の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に本剤0.0015 %又はプラセボを0.5 %チモロール点眼液と6週間併用投与した海外第Ⅲ相試験(参考5.3.5.1-005: 74460-EU 試験)と本剤を単独で投与した国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験(5.3.5.1-001: 00850202 試験、5.3.5.1-002: 00850304 試験及び5.3.5.1-003: 00850303 試験)の結果を併合した場合の主な有害事象発現状況は比較すると下表のとおりであり、本剤単独投与群(国内3試験併合)と本剤とチモロールを併用した群で大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 本剤又はプラセボとチモロール併用投与及び本剤単独投与時の主な有害事象

	海外第Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.1-005: 74460-EU 試験) 無作為化治療期		国内 3 試験併合 (5.3.5.1-001: 00850202 試験、 5.3.5.1-002: 00850304 試験、 5.3.5.1-003: 00850303 試験)
	0.5 %チモロール +本剤 0.0015 %	0.5 %チモロール +プラセボ	本剤 0.0015 %単独
安全性解析対象例数	96	89	132
有害事象発現例数 (%)	41 (42.7)	31 (34.8)	65 (49.2)
眼そう痒症	14 (14.6)	-	20 (15.2)
眼の異物感	-	1 (1.1)	8 (6.1)
眼刺激	5 (5.2)	2 (2.2)	14 (10.6)
眼充血	3 (3.1)	-	11 (8.3)
結膜充血	16 (16.7)	12 (13.5)	27 (20.5)
鼻咽頭炎	1 (1.0)	1 (1.1)	9 (6.8)

例数 (%)

また、本剤とチモロール点眼液併用群（海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-005: 74460-EU 試験））のみに認められた因果関係の否定できない有害事象は、アレルギー性結膜炎及び眼乾燥各 2 例、眼瞼知覚障害、虹彩色素沈着、回転性めまい、耳鳴及び皮膚色素過剰各 1 例であり、プラセボとチモロール点眼液併用群（海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-005: 74460-EU 試験））又は本剤単独群（国内 3 試験（5.3.5.1-001: 00850202 試験、5.3.5.1-002: 00850304 試験及び 5.3.5.1-003: 00850303 試験））と比較して高頻度に発現した有害事象は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-005: 74460-EU 試験）では、6 週間の無作為化治療期（本剤又はプラセボとチモロール点眼液の併用）の後に本剤とチモロール点眼液を非盲検下で 6 週間併用する Extension 期が設定されており、12 週間を通じて本剤とチモロール点眼液を併用投与した 90 例における Extension 期における有害事象の発現率は 36.7 % (33/90 例) であり、主な事象は、結膜充血 13.3 % (12/90 例)、睫毛の成長 8.9 % (8/90 例)、視野欠損 6.7 % (6/90 例)、睫毛変色 5.6 % (5/90 例) 等であり、本剤の点眼期間が延長したことによりプロスタグランジン系点眼薬に特徴的な事象が認められているが、この傾向は、国内第Ⅲ相長期試験（5.3.5.2-001: 00850305 試験）と類似していたことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤とチモロール点眼液の併用投与により本剤単独投与よりも、有害事象の発現が増加する傾向は認められず、点眼継続が困難となる有害事象の増加も認められなかったことを説明した。

機構は、提出されている試験成績からは、本剤とチモロール点眼液の併用投与について、現時点で安全性上特に問題はないと考えるが、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-005: 74460-EU 試験）は最長 12 週間の点眼投与による試験であり、チモロール点眼液と本剤あるいはそれ以外の緑内障治療薬と本剤を、より長期に投与した場合の安全性については、十分に検討されておらず、当該事項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。

4) 開放隅角緑内障及び正常眼圧緑内障に対する本剤の有効性及び安全性の相違について

機構は、原発開放隅角緑内障（Primary Open-Angle Glaucoma: POAG）及び正常眼圧緑内障（Normal-Tension Glaucoma: NTG）に対する本剤の有効性及び安全性に差異がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相長期試験（5.3.5.2-001: 00850305 試験）における POAG 及び NTG の患者における治療期 52 週間の眼圧変化値は、POAG 群で -5.8 ~ -4.8 mmHg、NTG 群で -4.2 ~ -3.5 mmHg で推移し、

点眼終了時における各眼圧下降パラメータは下表のとおりであり、POAG 及び NTG の患者における眼圧変化率、20 %以上眼圧下降度達成率及び 30 %以上眼圧下降度達成率は同程度であり、本剤の POAG 及び NTG の患者に対する本剤の有効性は同程度と考えられることを説明した。

表 点眼終了時の眼圧変化（第Ⅲ相長期試験（5.3.5.2-001: 00850305 試験）、有効性解析対象）

	POAG	NTG
評価対象例数	142 例	85 例
Outflow Pressure (OP)変化率 (%) ^{a)}	-39.1 ± 24.8	-50.1 ± 28.8
眼圧変化値 (mmHg)	-5.0 ± 3.4	-3.9 ± 2.3
眼圧変化率 (%)	-21.6 ± 13.9	-21.7 ± 12.4
20 %以上眼圧下降度達成率 (%) ^{b)}	55.6 (79 例)	55.3 (47 例)
30 %以上眼圧下降度達成率 (%) ^{b)}	28.9 (41 例)	25.9 (22 例)

OP 変化率、眼圧変化値及び眼圧変化率：平均値 ± 標準偏差

a) 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
上強膜静脈圧 = 10 mmHg と設定

b) () 内は達成例数を表示

また申請者は、第Ⅲ相長期試験（5.3.5.2-001: 00850305 試験）における有害事象の発現率は、POAG 群で 90.3 % (130/144 例)、NTG群で 90.7 % (78/86 例) と同程度で、眼に関する主な有害事象 ⁸⁾ は下表のとおりであり、NTG群又はPOAG群で特徴的に高い発現率で認められた事象はなく、ほとんどが軽度であり、POAGとNTGで安全性上大きな差異はないと考えることを説明した。

表 眼に関する主な有害事象（発現例数 (%)、第Ⅲ相長期試験（5.3.5.2-001: 00850305 試験）、安全性解析対象）

	POAG	NTG
対象例数	144	86
眼に関する有害事象発現例数 (%)	115 (79.9)	73 (84.9)
眼瞼色素沈着	12 (8.3)	11 (12.8)
眼刺激	19 (13.2)	17 (19.8)
眼痛	14 (9.7)	11 (12.8)
眼充血	20 (13.9)	16 (18.6)
睫毛の成長	40 (27.8)	24 (27.9)
虹彩色素沈着	15 (10.4)	14 (16.3)
眼の異物感	14 (9.7)	17 (19.8)
結膜充血	29 (20.1)	12 (14.0)
眼そう痒症	31 (21.5)	24 (27.9)

機構は、本剤の開発において、提出された結果等から POAG 及び NTG の患者に対する本剤の有効性及び安全性について、現時点で特に問題はないと考える。なお、眼充血、色素沈着、眼の異物感等の有害事象については、NTG 群で POAG 群よりも発現率が高くなる傾向が認められており、病型による有害事象の差異については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

（５）本剤の緑内障治療における臨床的位置付けについて

機構は、本剤の緑内障治療における臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-003: 00850303 試験）から、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症に対する本剤の有効性は 0.005 %ラタノプロスト点眼液に対する非劣性が検証されたこと、本剤群では眼充血及び結膜充血に関する有害事象が多く認められたが、これらの有害事象は可逆的で、早期に発現することから、本剤を継続できない患者層を早期に見極めることができ、長期点眼後に遅発的に眼充血・結膜充血が問題となり中止に至る可能性は少ないと考えられることを説明し、本剤はラタノ

⁸⁾ MedDRA SOC 分類において、眼障害にされるものを「眼に関する有害事象」とした

プロストと同様の臨床的位置付けになると考える旨を述べた。その上で申請者は、本邦においては40歳以上の原発開放隅角緑内障（広義）の有病率は3.9%であり、原発開放隅角緑内障（広義）のうち約90%が正常眼圧緑内障であると報告されていること（Iwase A et al, *Ophthalmology*, 111: 1641-1648, 2004、Yamamoto T et al, *Ophthalmology*, 112: 1661-1669, 2005）、海外の疫学調査（Sommer A et al, *Arch Ophthalmol*, 109: 1090-1095, 1991）と比較すると、本邦における正常眼圧緑内障の割合は海外より高いことから、正常眼圧緑内障の適切な治療は重要と考えられ、本剤は正常眼圧緑内障に対しても有効性が検証されていること（第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-002: 00850304 試験））から、本邦の緑内障治療において、類薬同様に第1選択薬として位置付けられると考えることを説明した。

機構は、緑内障領域の開発において正常眼圧緑内障に対する本剤の眼圧下降効果が明確に示された意義は大きいと考えており、本剤は本邦の緑内障治療において、重要な選択肢の一つになるものと考えている。

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（5.3.3.1-001: 74451-EU、5.3.3.1-002: 74453-EU、5.3.5.1-001: 00850202、5.3.5.1-002: 00850304、5.3.5.1-003: 00850303、5.3.5.2-001: 00850305、5.3.5.4-001: 00850502）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において治験実施計画書からの逸脱（被験者からの継続中止の申し出のあった時点で治験担当医師が治験の中止を指示しなかった）が認められた。治験依頼者において上記の事例に対し、手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言いがたいが、特に重大な問題は認められず、提出された承認申請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機構は判断した。

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考えている。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、特に本剤を長期に投与した際の結膜充血、睫毛の成長等の変化、虹彩や眼瞼への色素沈着等の眼局所における有害事象、他の緑内障治療薬と併用した際の安全性等については、十分な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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 20 年 7 月 7 日作成

専門協議では、機構の判断は支持された。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。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

（1）製造販売後調査について

機構は、製造販売後に観察期間を 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、睫毛の成長等の有害事象について詳細に検討するとともに、循環器系有害事象の発現状況、妊婦への投与時の安全性、併用薬剤との相互作用、長期投与時の視力や視野への影響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 3000 例を対象に製造販売後調査を実施し、調査項目、調査票等について上記内容を検討できるよう配慮し作成すること、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、上記の使用成績調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

なお、その他の点として、外国人開放隅角緑内障又は高眼圧症（ベースラインの眼圧が片眼で 22～34 mmHg）の患者を対象に実施された第Ⅲ相比較試験（参考 5.3.5.1-009: 74458-EU 試験）に関し、24 ヶ月投与時までの成績が新たに提出されたが、機構は、長期投与時の安全性は、本剤 0.0015 %群と 0.005 %ラタノプロスト群で大きな差異はなく、特に問題はないと考える。なお、本試験では、本剤 0.0015 %群の 0.005 %ラタノプロスト群に対する非劣性は検証されていない点に関して、機構は、本剤 0.0015 %群でも明らかな眼圧下降作用は認められており、この効果は長期にわたり維持されていること、本邦での試験（5.3.5.1-003: 00850303 試験）では本剤 0.0015 %群の 0.005 %ラタノプロスト群に対する非劣性が検証されていること等から、本剤の有効性は示されているものと考えており、本剤を承認する上で特に大きな問題はないと考える。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当し、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。