

審議結果報告書

平成 21 年 6 月 3 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ルミガン点眼液 0.03%

〔一 般 名〕 ビマトプロスト

〔申 請 者〕 千寿製薬株式会社

〔申請年月日〕 平成 19 年 6 月 11 日

〔審 議 結 果〕

平成 21 年 5 月 29 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、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

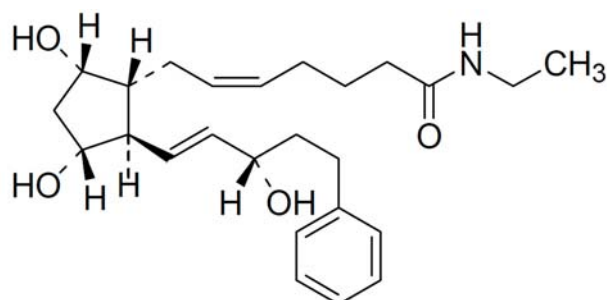
平成 21 年 5 月 8 日

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]	ルミガン点眼液 0.03 %
[一 般 名]	ビマトプロスト
[申 請 者 名]	千寿製薬株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 6 月 11 日
[剤型・含量]	1 mL 中にビマトプロスト 0.3 mg を含有する点眼剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式 : $C_{25}H_{37}NO_4$

分子量 : 415.57

化学名 :

(日 本 名) (5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-ジヒドロキシ-2-[(1E,3S)-3-ヒドロキシ-5-フェニルペンタ-1-エン-1-イル]シクロペンチル]-N-エチルヘプタ-5-エンアミド

(英 名) (5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihydroxy-2-[(1E,3S)-3-hydroxy-5-phenylpent-1-en-1-yl]cyclopentyl]-N-ethylhept-5-enamide

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 21 年 5 月 8 日

[販 売 名] ルミガン点眼液 0.03 %
[一 般 名] ビマトプロスト
[申 請 者 名] 千寿製薬株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 6 月 11 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の緑内障及び高眼圧症に対する有効性及び安全性は示されていると判断する。なお、結膜充血、睫毛の成長、虹彩及び眼瞼の色素沈着、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、中止率なども含めて長期にわたる調査が必要であると考ええる。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、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。

審査報告 (1)

平成 21 年 3 月 30 日作成

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ルミガン点眼液 0.03 %
〔一 般 名〕	ビマトプロスト
〔申 請 者 名〕	千寿製薬株式会社
〔剤型・含量〕	1 mL 中にビマトプロスト 0.3 mg 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

ビマトプロスト（本薬）は、米国アラガン社において新規に合成された、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ (PGF_{2 α}) の合成アナログである 17-phenyl trinor PGF_{2 α} の 1 位カルボン酸のエチルアミド誘導体であり、内因性の生理活性物質であるプロスタマイド $F_{2\alpha}$ に類似した構造を有する。海外では、2001 年 3 月に米国で承認されたのをはじめ、2008 年 2 月現在、英国、ドイツ、オーストラリア等 73 ヶ国で開放隅角緑内障及び高眼圧症を適応症として承認されている。

本邦においては、アラガン株式会社により 19 年 月より臨床試験が開始され、20 年 月に申請者である千寿製薬株式会社が開発を引き継ぎ、その後の臨床試験を実施した。本剤の開発は、当初ブリッジング戦略に基づき第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: 192024-904 試験）が実施されたが、ブリッジング成立条件が満たされなかったこと¹⁾ から、新たな第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3: AGN192024/3-03 試験）が実施され、国内試験成績のみで臨床データパッケージが構築された。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、0.005 % ラタノプロスト点眼液（点眼液）、0.004 % トラボプロスト点眼液（点眼液）、0.0015 % タフルプロスト点眼液（点眼液）及び 0.12 % イソプロピルウノプロストン点眼液（点眼液）が既に承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

原薬であるビマトプロストは、Piramal Healthcare (Canada) Ltd. (申請時: Torcan Chemical Limited)

¹⁾ 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: 192024-904 試験）では、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6: 192024-008 試験、5.3.5.1-7: 192024-009 試験）と比較したブリッジング成立条件「投与 12 週後の眼圧下降値は 0.5 % チモロールマレイン酸塩点眼液（点眼液 0.5 %、チモロール）に対して優越性が検証され、眼圧変化値の群間差（本剤群－チモロール群）の 95 % 信頼区間が海外第Ⅲ相試験と類似していること、さらに安全性のプロファイルに大きな差を認めないこと」が設定されたが、192024-904 試験における眼圧変化値の差とその 95 % 信頼区間（-3.35 [-4.23, -2.47]）は、海外 192024-008 試験及び 192024-009 試験から推定された眼圧変化値の差とその 95 % 信頼区間（-2.27 [-3.39, -1.16]）を上回り、類似性は認められなかった。

により MF 登録番号 220MF10035 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。

(1) 製剤

製剤は、原薬、等張化剤、緩衝剤、保存剤、pH 調節剤及び溶剤より構成される水性無菌点眼液であり、0.03 %製剤が申請されている。5 mL 褐色ポリエチレン製容器（ポリエチレン製ノズル及びポリプロピレン製キャップを付帯）に 2.5 mL ずつ充てんされ、ポリエチレンテレフタレート製シュリンクラベルが施される。使用される添加剤はいずれも日本薬局方収載品であり、新規添加剤は使用されていない。

本剤の開発過程において、保存剤（ベンザルコニウム塩化物）濃度の検討が行われ、保存効力試験の結果及びベンザルコニウム塩化物の安定性を考慮して処方濃度 ■■■ %に設定された。

本剤の製造工程は、第一工程（調整＜秤量・溶解＞工程）、第二工程（無菌ろ過工程）、第三工程（充てん・装栓工程）及び第四工程（包装・表示・保管・試験工程）からなる。第二工程及び第三工程が重要工程とされ、それぞれ管理項目及び管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（薄層クロマトグラフィー: TLC）、pH、浸透圧、純度試験（類縁物質＜液体クロマトグラフィー: HPLC＞）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。純度試験（溶出物＜HPLC＞）及びベンザルコニウム塩化物定量法（HPLC）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、■■■ A* ■■■ %以下、■■■ B* ■■■ %以下、その他個々の類縁物質 ■■■ %以下、総類縁物質 ■■■ %以下と設定されたが、審査の過程でその他個々の類縁物質の規格値は実測値に基づき ■■■ %以下に変更されている。

製剤の安定性については、パイロットスケールで製造された 3 ロットを用いて、褐色ポリエチレン容器/シュリンクラベル/紙箱の包装形態で、長期保存試験（25℃/40 %RH、横倒し、39 ヶ月）、加速試験（40℃/25 %RH 以下、横倒し、6 ヶ月）及び苛酷試験（凍結融解＜-30℃にて凍結後、室温/なりゆき湿度に放置して融解を 5 サイクル繰り返し、正立＞）が実施され、褐色ポリエチレン容器/シュリンクラベル/紙箱、褐色ポリエチレン容器/紙箱、又は無色ガラスアンプル/紙箱の包装形態で苛酷試験（温度＜60℃/なりゆき湿度、横倒し、4 週間＞）が実施された。また、保存容器の材質、シュリンクラベル及び遮光性が異なる 6 つの包装形態（無色ガラスアンプル、無色ポリエチレン容器、褐色ポリエチレン容器、褐色ポリエチレン容器/シュリンクラベル、褐色ポリエチレン容器/シュリンクラベル/紙箱、又は褐色ポリエチレン容器/シュリンクラベル/アルミホイル遮光）で苛酷試験（光＜120 万 lux・h 以上＋総近紫外放射エネルギー 200W・h/m² 以上、25℃/なりゆき湿度＞）が実施された。これらの試験における測定項目は、性状、確認試験（TLC）、pH、浸透圧、純度試験（類縁物質＜HPLC＞、溶出物＜HPLC＞）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法（原薬＜HPLC＞及びベンザルコニウム塩化物＜HPLC＞）、保存効力試験及び水分損失率であり、このうち無菌及び保存効力試験は長期保存試験（開始時、12、30、36 及び 39 ヶ月後）及び加速試験（開始時及び 6 ヶ月後）でのみ測定された。また、苛酷試験（温度）の無色ガラスアンプル/紙箱の包装形態では純度試験（類縁物質及び溶出物）のみ測定され、苛酷試験（凍結融解）では水分損失率は測定されなかった。

長期保存試験及び加速試験においては、水分損失率の増加（■■■ ■■■ %）に伴う原薬及びベンザルコニウム塩化物の含量（対表示量率）増加（それぞれ■■■ ■■■ %及び■■■ %）並びに浸透圧の上昇（■■■ ■■■ mOsm）が認められたが、規格値の範囲内であり、その他の項目に経時的変化は認められな

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

に関する試験における IC₅₀、EC₅₀ 及びその 95 %信頼区間については、再解析が実施された²⁾(4.2.1.1-20)。なお、特に記載のない限り数値は、平均値又は平均値 ± 標準誤差で示されている。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 作用機序

① 各種プロスタノイド受容体に対する親和性

アフリカミドリザル腎臓細胞株 (COS-7 細胞) に発現させたヒトプロスタグランジン F_{2α} 受容体 (FP 受容体) に対する本薬、本薬の活性代謝物である AGN191522 及びプロスタグランジン F_{2α} (PGF_{2α}) の IC₅₀ とその 95 %信頼区間は、それぞれ 10000 nM 超、19.5 nM [11.0, 34.7] 及び 42.7 nM [24.5, 72.4] であり、ヒトプロスタグランジン E₂ 受容体 (EP 受容体) である EP₂、EP_{3D} 及び EP₄ 受容体に対する本薬の IC₅₀ は、いずれも 10000 nM 超であった。ヒトロンボキサン A₂ 受容体 (TP 受容体) に対して本薬は作用しなかった。また、ヒト胎児腎細胞株 293 (HEK-293 細胞) に発現させたヒト FP 受容体に対する本薬及び AGN191522 の IC₅₀ とその 95 %信頼区間は、それぞれ 5010 nM [3240, 8130] 及び 2.29 nM [1.66, 3.24] であった (4.2.1.1-1、4.2.1.1-2)。

各種 PGF_{2α} 感受性平滑筋標本に対する本薬、AGN191522 及び PGF_{2α} の EC₅₀ とその 95 %信頼区間は、ネコ肺実質収縮でそれぞれ 38.0 nM [21.4, 209]、75.9 nM [38.0, 151] 及び 170 nM [110, 263]、ウサギ子宮収縮でそれぞれ 10.5 nM [4.90, 26.3]、0.7 nM [0.4, 0.9] 及び 5.0 nM [1.9, 7.1] であったが、ラット子宮 (発情誘導) 及びラット胃底の収縮に対する本薬の EC₅₀ は、いずれも 1050 nM 以上であり、ラット子宮、マウス子宮、ラット結腸及びスナネズミ結腸の収縮に対して本薬は作用しなかった (4.2.1.1-1、4.2.1.1-3)。

② 本薬の受容体の探索

ネコ虹彩括約筋組織細胞において、本薬、PGF_{2α} 及びカルバコールはいずれも細胞内 Ca²⁺濃度を上昇させ、カルバコールに反応した細胞が本薬及び PGF_{2α} にも反応することはあったが、本薬及び PGF_{2α} の両方に反応した細胞は認められなかった (4.2.1.1-4)。

プロスタミド拮抗薬³⁾である AGN204396 は、ネコ虹彩括約筋において、本薬及びプロスタミド F_{2α} による収縮作用を競合的に阻害したが、AGN191522 及び PGF_{2α} による収縮作用は阻害しなかった (4.2.1.1-5)。

ヒト及びカニクイザル毛様体由来の cDNA から FP 受容体の全長をコードするエクソン 2 及び 3 に相補的なプライマーを用いた RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction) 法により、FP 受容体のスプライスバリエーション (Alt-FP) の存在が確認され、Alt-FP とヒト FP 受容体との共発現細胞を用いた免疫沈降法による検討により、FP 受容体と Alt-FP が複合体を形成することが示唆された。また、

²⁾ プロスタノイド受容体に対する親和性及び選択性 (4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3)、内因性類縁物質プロスタミド F_{2α} の薬理作用 (4.2.1.1-15) 及び不純物の薬理活性 (4.2.1.1-17、4.2.1.1-18、4.2.1.1-19) に関する試験は、米国アラガン社により実施されたが、試験報告書にばらつきを示すパラメータが算出されていなかったため、申請者である千寿製薬株式会社が、再解析により IC₅₀、EC₅₀ 及びその 95 %信頼区間を算出し、再解析に係る試験報告書 (4.2.1.1-20) を提出した。

³⁾ プロスタミド拮抗薬として、AGN204396、AGN211335、AGN211334 及び AGN211336 の 4 種類の化合物が合成され、各化合物の収量は低いと、試験ごとに異なる化合物が用いられた。これらの構造はいずれも類似しているが、ネコ虹彩括約筋を用いたプロスタミド F_{2α} (1~10,000 nM) に対する結合定数 (K_b 値、各化合物 30 μM) は、AGN204396、AGN211335、AGN211334 及び AGN211336 でそれぞれ 2635、356、236 及び 303 nM であり、AGN 204396 の活性は他の 3 種類の化合物の約 1/10 であった (参考 4.2.1.1-7)。

全長の FP 受容体及び Alt-FP を共発現させた HEK-293 細胞において、本薬及び PGF_{2α} (0.1 μM) はいずれも細胞内 Ca²⁺濃度を上昇させたが、PGF_{2α} では一過性の上昇に続く定常状態が認められたのに対し、本薬では一過性の上昇の後、定常状態になることなく Ca²⁺濃度の増減を繰り返した。これらの一過性の上昇の後の Ca²⁺濃度変化は、本薬ではプロスタマイド拮抗薬である AGN211335³⁾により用量依存的に阻害されたが、PGF_{2α} では影響を受けず、いずれも細胞外 Ca²⁺の除去により消失した。FP 受容体を単独発現させた細胞における PGF_{2α} による Ca²⁺濃度変化は、FP 受容体及び Alt-FP の共発現細胞と同様であったが、本薬による Ca²⁺濃度変化はわずかであった (参考 4.2.1.1-6)。

イヌに本薬 (0.03 %) 又は AGN191522 (0.03 %) をそれぞれ 1 日 1 回 (2 時間目の眼圧測定後) 5 日間反復点眼し、各試験日の 0 時点及びその 2 時間後に、片眼にプロスタマイド拮抗薬である AGN211336³⁾ (5 %)、反対眼に基剤を 1 滴ずつ 5 日間点眼したとき、本薬の眼圧下降作用は AGN211336 により阻害された (点眼 0 時点、2、4 及び 6 時間後の初回点眼前値からの眼圧変化値は、基剤眼で -0.9 ~ -6.8、AGN211336 眼で -0.6 ~ -3.4 mmHg)。一方、PGF_{2α} アナログである AGN191522 の眼圧下降作用は AGN211336 により影響を受けなかった (点眼 0 時点、2、4 及び 6 時間後の初回点眼前値からの眼圧変化値は、基剤眼で 0.6 ~ -3.5、AGN211336 眼で -0.2 ~ -3.2 mmHg) (参考 4.2.1.1-8)。

③ 房水動態に及ぼす影響

i) 房水産生に及ぼす影響

カニクイザルに本薬 (0.1 %) を 6 時間間隔で 2 回及びその翌日に 1 回、又はチモロールマレイン酸塩 (チモロール) (0.5 %) を 1 回、それぞれ点眼したときの房水流量がフルオロフォトメトリー法により測定された。点眼前及び点眼後の房水流量は、本薬群でそれぞれ 1.41 ± 0.19 及び 1.48 ± 0.17 μL/min (変化率: 10.2 ± 11.3 %)、チモロール群でそれぞれ 1.9 ± 0.29 及び 1.2 ± 0.22 μL/min (変化率: -36.2 ± 5.7 %) であった (4.2.1.1-9)。

ii) 房水排出に及ぼす影響

カニクイザルの片眼に本薬 (0.01 %) 又はラタノプロスト (0.01 %)、反対眼に基剤をそれぞれ 25 μL ずつ 1 日 2 回点眼し、9 回目点眼 5~7 時間後に 2 段階定圧灌流法 (Bárány EH, *Invest Ophthalmol*, 3: 135-143, 1964) により総房水流出に対する影響が検討された。総房水流出は、本薬及び基剤群でそれぞれ 0.418 ± 0.038 及び 0.373 ± 0.015 μL/min/mmHg、ラタノプロスト及び基剤群でそれぞれ 0.423 ± 0.068 及び 0.383 ± 0.053 μL/min/mmHg であり、いずれの薬物も基剤群と比べ約 10 % 増加させた。

カニクイザルの片眼に本薬 (0.01 %) 又はラタノプロスト (0.01 %)、反対眼に基剤をそれぞれ 25 μL ずつ 1 日 2 回点眼し、9 回目点眼 5~7 時間後にぶどう膜強膜流出路を介した房水流出量がフルオレセイントレーサー法により測定された。房水流出量は、本薬及び基剤群でそれぞれ 1.372 ± 0.268 及び 0.964 ± 0.198 μL/min (増加率: 42 %)、ラタノプロスト及び基剤群でそれぞれ 1.212 ± 0.265 及び 0.839 ± 0.204 μL/min (増加率: 44 %) であり、トレーサーはぶどう膜強膜流出路を構成すると考えられる毛様体、前部強膜及び後部強膜に主に分布し、本薬及びラタノプロスト群ともに基剤群との差は後部強膜において顕著であった (4.2.1.1-10)。

2) 眼圧下降作用

① 正常眼圧イヌにおける本薬の眼圧下降作用

i) 1 日 2 回点眼

正常眼圧イヌの片眼に本薬 (0.001、0.01 及び 0.1 %) 又はラタノプロスト (0.001 及び 0.01 %)、反

対眼に基剤をそれぞれ 25 μ L ずつ 1 日 2 回 6 時間間隔で 5 日間反復点眼し、各試験日の 1 回目点眼直前、2、4 及び 6 時間後に眼圧が測定された。初回点眼前値からの眼圧変化値は、本薬 0.001、0.01 及び 0.1 %群でそれぞれ-0.6~-3.9、-3.4~-8.1 及び-0.6~-5.2 mmHg、ラタノプロスト 0.001 及び 0.01 %群でそれぞれ-0.4~-5.2 及び-1.4~-6.1 mmHg の範囲で推移した (4.2.1.1-11)。

ii) 1 日 1 回点眼

正常眼圧イヌの片眼に本薬 (0.001、0.01 及び 0.1 %)、反対眼に基剤をそれぞれ 25 μ L ずつ 1 日 1 回 5 日間反復点眼し、点眼直前、2、4 及び 6 時間後に眼圧が測定された。初回点眼前値からの眼圧変化値は、本薬 0.001、0.01 及び 0.1 %群でそれぞれ-1.6~-4.5、-1.1~-6.9 及び-2.3~-5.9 mmHg の範囲で推移した (4.2.1.1-12)。

正常眼圧イヌの片眼に本薬 (0.003、0.006 及び 0.03 %)、反対眼に基剤をそれぞれ 25 μ L ずつ 1 日 1 回 5 日間反復点眼し、点眼直前、2、4 及び 6 時間後に眼圧が測定された。初回点眼前値からの眼圧変化値は、本薬 0.003、0.006 及び 0.03 %群でそれぞれ-1.5~-3.2、-1.8~-4.3 及び-2.5~-6.2 mmHg の範囲で推移した (4.2.1.1-13)。

正常眼圧イヌの片眼に本薬 (0.03 %)、反対眼にラタノプロスト (0.005 %) をそれぞれ 25 μ L ずつ 1 日 1 回 5 日間反復点眼し、点眼直前、2、4 及び 6 時間後に眼圧が測定された。本薬 0.03 %群及びラタノプロスト 0.005 %群の初回点眼前値からの眼圧変化値はそれぞれ-0.7~-6.3 及び-1.0~-5.2 mmHg の範囲で推移し、第 2 日目以降、本薬 0.03 %群の眼圧変化値はラタノプロスト 0.005 %群より大きい傾向が認められ、第 4 日目以降でその差は 0.4~1.1 mmHg であった (4.2.1.1-13)。

② カニクイザルにおける本薬の眼圧下降作用

i) 正常眼圧サルに対する 1 日 2 回点眼

カニクイザル (正常眼圧) の片眼に本薬 (0.001、0.01 及び 0.1 %) を 25 μ L ずつ 1 日 2 回 6 時間間隔で 5 日間点眼し、各試験日の 1 回目点眼直前、2、4 及び 6 時間後の眼圧が測定された。初回点眼前値からの眼圧変化値は、本薬 0.001、0.01 及び 0.1 %群でそれぞれ-0.2~-3.7、-0.2~-2.8 及び 0.0~-2.8 mmHg の範囲で推移した (4.2.1.1-9)。

ii) レーザー誘発高眼圧サルに対する単回点眼

片眼の隅角にレーザーを照射して高眼圧を誘発させたカニクイザルに本薬 (0.001、0.01 及び 0.1 %) を 25 μ L 単回点眼し、点眼 1 時間前、直前、2、4 及び 6 時間後の眼圧が測定された。眼圧下降作用は、いずれの用量においても点眼 2 時間後から認められ、0.001 及び 0.01 %群では点眼 6 時間後に最大 (点眼前値からの眼圧変化値及び眼圧変化率は、それぞれ 0.001 %群で-7.2 mmHg 及び-26.3 %、0.01 %群で-10.0 mmHg 及び-31.7 %) となり、0.1 %群では点眼 4 時間後に最大 (点眼前値からの眼圧変化値-13.2 mmHg、眼圧変化率-40.1 %) となった (4.2.1.1-9)。

片眼の隅角にレーザーを照射して高眼圧を誘発させたカニクイザルに本薬 (0.03 %) を 25 μ L 単回点眼し、点眼 1 時間前、直前、2、4 及び 6 時間後に眼圧が測定された。眼圧下降作用は、本薬点眼 2 時間後から認められ、点眼 6 時間後に最大 (点眼前値からの眼圧変化値-15.7 mmHg、眼圧変化率-34.9 %) となった (4.2.1.1-14)。

3) 内因性類縁物質プロスタマイド $F_{2\alpha}$ の薬理作用

プロスタマイド $F_{2\alpha}$ は、ネコ虹彩括約筋を収縮させたが (EC_{50} : 61.7 nM)、内皮付きウサギ頸静脈弛緩、細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇 (ネコ FP 受容体発現 HEK-293 細胞及びヒト皮膚線維芽細胞) 及びイノシト

ールリン酸生成(ネコ及びヒト FP 受容体発現 HEK-293 細胞)に対する EC_{50} は 603~2340 nM であり、ネコ及びヒト FP 受容体に対する IC_{50} は 912 及び 2000 nM であった (4.2.1.1-15)。

正常眼圧イヌにプロスタマイド $F_{2\alpha}$ (0.1 %) を単回点眼したときの眼圧下降作用は、点眼 6 時間後に最大(点眼前値からの眼圧変化値-5.2 mmHg)となった。レーザー誘発高眼圧サルにプロスタマイド $F_{2\alpha}$ (0.03 及び 0.1 %) を 1 日 1 回 5 日間反復点眼したときの初回点眼前値からの眼圧変化値は、プロスタマイド $F_{2\alpha}$ 0.03 及び 0.1 % 群でそれぞれ-2.3~-8.2 及び-0.8~-9.2 mmHg の範囲で推移した(4.2.1.1-15、参考 4.2.1.1-16)。

4) 不純物の薬理活性 (4.2.1.1-17、4.2.1.1-18、4.2.1.1-19)

本剤に含有する不純物(本薬の [] B*体、[] A*体及び [] C*体)の各種プロスタノイド受容体に対する活性が検討された。FP 受容体関連標本であるネコ虹彩括約筋に対する [] B*体、[] A*体及び [] C*体の EC_{50} は、それぞれ本薬の約 1/41 (912 nM)、1/51 (1150 nM) 及び 1/12 (275 nM) であり、その他のプロスタノイド受容体関連標本に対する作用は認められなかった。

(2) 副次的薬理試験 (参考 4.2.1.2-1)

本薬は、100 種類以上の生理活性物質受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対して、結合親和性を示さなかった (IC_{50} : いずれも 10 μ M 超)。

(3) 安全性薬理試験

安全性薬理試験に相当する試験は安全性薬理試験ガイドライン(平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 902 号審査管理課長通知)が発出される以前に、GLP 非準拠で実施された試験であり、一般薬理試験として提出された。機構は、提出された試験は GLP に準拠した試験ではないものの、試験が実施された時期等を考慮し、提出された成績を参考として評価することとした。

一般症状及び中枢神経系への影響について、ラットに本薬 (0.01、0.1 及び 1 mg/kg) を静脈内投与したとき、一般症状及び行動への影響は認められなかった。マウスに本薬 (0.1、1、及び 10 mg/kg) を腹腔内投与及びラットに本薬 (0.01、0.1 及び 1 mg/kg) を静脈内投与したとき、自発運動への影響は認められなかった。ラット及びマウスに本薬 (0.01、0.1 及び 1 mg/kg) を静脈内投与したとき、0.1 mg/kg でマウスのペンテトラゾール 80 mg/kg 誘発の強直性痙攣(屈曲及び伸展)の発現率及び死亡率を増加させたが、用量依存性は認められず、ラットのヘキサバルビタール誘発睡眠及び体温、並びにマウスの Haffner 法による痛覚に対する影響は認められなかった (4.2.1.3-1、参考 4.2.1.3-2)。

呼吸及び循環器系への影響について、麻酔ラットに本薬 (0.01、0.1 及び 1 mg/kg) を静脈内投与したとき、0.1 mg/kg で血圧上昇、1 mg/kg で血圧上昇及び心拍数の減少が認められたが、いずれも一過性であった。覚醒イヌに本薬 (0.0001、0.001 及び 0.01 mg/kg) を静脈内投与したとき、本薬 0.01 mg/kg で一過性の血圧上昇が認められたが、心拍数、心電図 (PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び補正 QT 間隔) 及び呼吸数に対する影響は認められなかった。ヒト気管支及びヒト肺実質標本に対して本薬 (0.01 ~10 μ M) の影響は認められなかった (4.2.1.3-1、参考 4.2.1.3-3、参考 4.2.1.3-4)。

消化器系への影響について、ラットに本薬 (0.01、0.1 及び 1 mg/kg) を静脈内投与したとき、1 mg/kg で小腸炭末輸送能の低下が認められたが、腸管内水分貯留への影響は認められなかった (4.2.1.3-1)。

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた。

水及び電解質代謝への影響について、ラットに本薬（0.01、0.1 及び 1 mg/kg）を静脈内投与したとき、1 mg/kg で尿量増加、 Na^+ 及び Cl^- 排泄量の増加が認められた（4.2.1.3-1）。

体性神経系への影響について、モルモットに本薬（0.001、0.01 及び 0.1 %）を 35 μL 点眼したとき、角膜反射への影響は認められなかった（4.2.1.3-1）。

自律神経系及び平滑筋への影響について、本薬（0.02、0.2 及び 2 μM ）のモルモット摘出回腸のアセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム及びセロトニン収縮に対する影響を検討したところ、2 μM 群でヒスタミンによる収縮のわずかな増加が認められた。本薬（0.02、0.2 及び 2 μM ）は妊娠ラット摘出子宮に対する影響は認められなかったが、非妊娠ラットの摘出子宮では 2 μM 群でわずかな静止張力及び収縮頻度の増加が認められ、非妊娠ウサギの摘出子宮では 0.2 及び 2 μM 群で 23～37 % の収縮力の増強が認められた。非妊娠及び妊娠ヒト摘出子宮筋に対して、本薬（それぞれ 10^{-12} ～ 10^{-7} 及び 10^{-10} ～ 5×10^{-7} mol）は弱い収縮作用を示し、自発性収縮により得られるチャートの曲線下面積（B）と薬物により誘発された収縮の曲線下面積（T）の比（T/B ratio）が 1 になる薬物量（ ED_{10} ）は、それぞれ 10^{-7} mol 超及び 5×10^{-7} mol 超であった（4.2.1.1-3、4.2.1.3-1）。

<審査の概略>

（１）本剤の作用機序について

機構は、本剤が新規の作用機序を有するプロスタマイドアナログであると申請者が説明する根拠について、ラタノプロスト（XXXXXXXXXX点眼液）等の FP 受容体作動薬であるプロスタグランジン製剤と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬のプロスタノイド受容体に対する作用プロファイルは、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ と異なり（4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3）、内因性の生理活性物質であるプロスタマイド $\text{F}_{2\alpha}$ と類似していること（4.2.1.1-15）から、本薬はラタノプロスト等の FP 受容体作動薬であるプロスタグランジン製剤とは異なる受容体を介して作用を発現すると考えており、分子生物学的検討により確認された FP 受容体と Alt-FP の複合体が本薬の受容体の有力な候補であること（参考 4.2.1.1-6）を説明した。その上で申請者は、右図を提示し、本薬はプロスタグランジン製剤と同様に房水排出経路の細胞外マトリクスのリモデリングにより房水排出抵抗を低下させるが、プロスタグランジン製剤では結合組織増殖因子（connective tissue growth factor: CTGF）及び Cysteine rich protein 61（Cyr 61）の両方の発現が誘導されるのに対し、本薬では Cyr 61 の発現のみが誘導され、毛様体平滑筋細胞における受容体からの細胞内情報伝達経路に違いがあると考えられていること（Liang Y et al, *J Biol Chem*, 278: 27267-27277, 2003）を説明した。また申請者は、CTGF 及び Cyr 61 はいずれも細胞外基質分解酵素（matrix metalloproteinase: MMP）の発現を亢進する

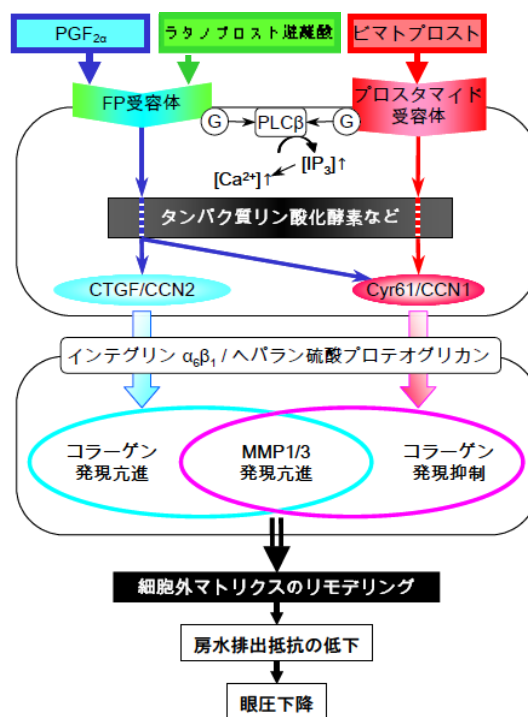


図 本薬と FP 受容体作動薬の情報伝達経路の模式図

が、CTGF は形質転換増殖因子 β (transforming growth factor - β : TGF- β) によるコラーゲンの発現を促進して組織の線維化を誘導することにより (Chen CC et al, *J Biol Chem*, 276: 10443-10452, 2001、Chen CC et al, *J Biol Chem*, 276: 47329-47337, 2001、Duncan MR et al, *FASEB J*, 13: 1774-1786, 1999)、房水排出路のリモデリングにおいて排出抵抗を増大する方向に作用すると考えられている (Gottanka J et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45: 153-158, 2004、Fleenor DL et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47: 226-234, 2006) のに対し、Cyr 61 は TGF- β による MMP やコラーゲンの発現に対して拮抗的に作用すると考えられている (Duncan MR et al, *FASEB J*, 13: 1774-1786, 1999) ことから、Cyr 61 のみを誘導する本薬では、プロスタグランジン製剤と比較して、細胞外マトリクスの代謝効率が高いと考えていることを説明した。さらに申請者は、既承認のプロスタグランジン製剤はいずれもイソプロピルエステル体のプロドラッグであり、点眼後にエステラーゼによる代謝を受けて活性体となるのに対し、本薬は代謝活性化を受ける必要がないことを説明した。

機構は、本薬の活性代謝物であり PGF_{2 α} アナログである AGN191522 の眼圧下降作用に対する寄与について、申請者に説明を求めた。

申請者は、AGN191522 の *in vitro* ネコ及びウシ虹彩括約筋収縮に対する EC₅₀ は本薬の 16.9~141 倍強いことが報告 (Sharif NA et al, *J Ocul Pharmacol Ther*, 24: 152-163, 2008) されていることを説明し、白内障手術患者に本剤 (0.03 %) 又は 0.005 % ラタノプロスト点眼液を単回点眼したときの AGN191522 及びラタノプロスト遊離酸の房水中最高濃度 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、それぞれ 6.7 ± 3.3 及び 41.3 ± 10.2 nM と報告 (Cantor LB et al, *Br J Ophthalmol*, 91: 629-632, 2007) されており、ネコ虹彩括約筋収縮及び培養ヒト線維柱帯細胞におけるイノシトールリン酸加水分解を指標とした EC₅₀ は、AGN191522 で 0.71~112 nM、ラタノプロスト遊離酸で 3~35 nM と報告 (Resul B et al, *J Med Chem*, 36: 243-248, 1993、Sharif NA et al, *J Ocul Pharmacol Ther*, 24: 152-163, 2008、Sharf NA et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44: 715-721, 2003、Sharf NA et al, *J Ocul Pharmacol Ther*, 19: 501-515, 2003) されていることから、房水中最高濃度/EC₅₀ 比は AGN191522 で 0.1~9.4 倍、ラタノプロスト遊離酸で 1.2~13.8 倍となり、本薬の眼圧下降作用に対して AGN191522 が寄与している可能性はあるが、その寄与については、学会や公表文献でも議論されているところであり (Camras CB et al, *Br J Ophthalmol*, 92: 862-863, 2008、Cantor et al, *Br J Ophthalmol*, 92: 863-864, 2008)、明確な結論に至っていないことを説明した。

機構は、本薬が既承認のプロスタグランジン製剤とは異なる受容体に結合することは示唆されているものの、本剤の眼圧下降作用はプロスタグランジン製剤と同様にぶどう膜強膜流出経路の房水排出抵抗の低下によるものであり、両者の作用機序が異なるという十分なエビデンスは得られていないと考える。なお、本剤の有効性及び臨床的位置づけについては、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

(2) 安全性について

1) 本薬の薬理学的作用から予測される安全性について

機構は、本薬の薬理学的作用から予測される安全性について、プロスタマイドの生理学的役割に関する最新の知見を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、プロスタマイドの研究の歴史は浅く、その生理学的意義は明らかではないものの、プロスタマイドはプロスタグランジンと構造が類似しているため、両者が厳密に区別されることなく扱われてきた可能性があること (Glass M et al, *J Lipid Res*, 46 (7): 1346-1348, 2005)、本薬の毒性試験におい

て認められた所見は、そのほとんどがプロスタグランジン製剤で報告されている所見と同様であることから、本剤の使用においてプロスタグランジン製剤と異なる新たな毒性が発現する可能性は低いと考えることを説明した。その上で申請者は、プロスタマイド F_{2α} と PGF_{2α} の両方を合成するプロスタマイド/PGF 合成酵素は卵巣や子宮等の生殖器官、脳及び脊髄に多く発現しており、脳及び脊髄では前駆体であるアナンダマイドの代謝調節に当該合成酵素及びプロスタマイドが関与している可能性が考えられていること (Moriuchi H et al, *J Biol Chem*, 283: 792-801, 2008)、生殖器官に対する作用に関しては、本薬は種々の動物の摘出子宮のうち、ウサギ子宮に対して特に強い収縮作用を示し、その EC₅₀ は本薬で 10.5 nM、本薬の活性代謝物である AGN191522 で 0.7 nM であり (4.2.1.1-3)、これは健康成人に本剤 (0.03 %) を 14 日間反復点眼したとき (5.3.3.1-2: 192024-902 試験) の本薬の C_{max} (0.15 nM) の約 70 倍であること、AGN191522 は血液中に検出されなかったが、本薬の ³H-標識体を単回静脈内投与したとき (5.3.2.2-4) の AGN191522 の本薬に対する血液中組成比を用いて、本薬の C_{max} から算出される AGN191522 の C_{max} ($0.15 \times 5.91/40.5 = 0.022$ nM) の約 29 倍であることを説明した。さらに申請者は、ヒト子宮平滑筋に対する収縮作用を本薬及びプロスタグランジン製剤で同時に比較した報告はないものの、本薬及びプロスタグランジン製剤の子宮収縮作用を比較検討した報告 (Chen J et al, *Br J Pharmacol*, 144 (4): 493-501, 2005、Sharif NA, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acid*, 78: 199-207, 2008) における非妊娠マウス、ラット及びウサギ摘出子宮収縮作用の EC₅₀ は下表のとおりであり、ラタノプロスト (点眼液) 及びトラボプロスト (点眼液) でもこれらの EC₅₀ は臨床用量におけるヒト血漿中ラタノプロスト遊離酸及びトラボプロスト遊離酸の C_{max} (それぞれ 0.18 及び 0.055 nM、各製剤の承認時資料概要) のそれぞれ約 15 及び 24 倍であることから、本薬及び AGN191522 の子宮収縮作用は既承認のプロスタグランジン製剤を上回るものではないと考えることを説明した。

表 本薬及びプロスタグランジン製剤の *in vitro* 子宮収縮作用 (EC₅₀: nM)

	本薬	AGN191522	ラタノプロスト 遊離酸	トラボプロスト 遊離酸	PGF _{2α}
非妊娠マウス ^{a)}	>10,000	7.08	29.5	-	26.9
非妊娠ラット ^{b)}	1,130	0.68	2.71	1.30	52
非妊娠ウサギ ^{a)}	12.0	0.68	5.89	-	8.13

a) Chen J et al, *Br J Pharmacol*, 144 (4): 493-501, 2005、b) Sharif NA, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acid*, 78: 199-207, 2008

また申請者は、臨床試験においては、子宮収縮に関連する有害事象として、国内で 2 例 (月経困難症、閉経期症状 各 1 例)、海外で 5 例 (膣出血及び子宮障害 各 2 例、子宮出血 1 例) 認められ、このうち膣出血 1 例については因果関係が否定されていないが、ラタノプロスト対照比較試験 (5.3.5.1-3: AGN192024/3-03 試験、5.3.5.1-10: 192024-010 試験) ではラタノプロスト群 1 例 (子宮出血 1 例) に認められたものの、本剤群では認められなかったことを説明した。

機構は、本剤による眼局所の有害事象について、薬理的な観点から既承認のプロスタグランジン製剤と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、プロスタグランジン製剤に特徴的な有害事象である結膜充血、睫毛の成長、眼瞼及び虹彩色素沈着に関して、結膜充血の発現機序として血管内皮細胞由来の一酸化窒素 (NO) 依存性の平滑筋弛緩が考えられている (Chen J et al, *Cardiovasc Drug Rev*, 23: 231-246, 2005) が、*in vitro* ウサギ頸静脈に対する弛緩作用は、本薬では 10⁻⁷ M 以上で単調な用量反応関係を示す (本剤 0.03 % の濃度: 7.2 × 10⁻⁴ M) のに対し、ラタノプロストでは釣鐘型の用量反応曲線を示し、10⁻⁷~10⁻⁵ M では収縮に転じる (点眼液の濃度: 1.2 × 10⁻⁴ M) (Chen J et al, *Cardiovasc Drug Rev*, 23: 231-246, 2005) ため、

本剤による結膜充血の程度はラタノプロストと比べてより重度となる可能性があること、睫毛の成長の発現機序のひとつである細胞外マトリクスのリモデリングによる毛胞生育サイクルの成長期への移行に対しては、前述のとおり、本薬の細胞外マトリクスのリモデリングがプロスタグランジン製剤と比べてより効率的であると考えているため、本剤でより高頻度に発現する可能性があること、眼瞼及び虹彩色素沈着の作用機序であるメラニン産生亢進（4.2.3.7.3-2）に対しては、詳細な作用機序の異同は不明であるが、サル1年間点眼投与試験（4.2.3.7.3-1）において、本剤による虹彩の色素変化はラタノプロストを上回るものではなかったことを説明した。

機構は、本剤の生殖器官に対する作用に関しては、既承認のプロスタグランジン製剤であるラタノプロスト（ 点眼液）、トラボプロスト（ 点眼液）及びタフルプロスト（ 点眼液）と同様に、添付文書において、妊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が、製造販売後に引き続き検討する必要があると考える。また機構は、眼局所における安全性については、臨床試験におけるプロスタグランジン製剤と比較した発現状況を踏まえて判断する必要があると考える。

2) 循環器系に及ぼす影響について

機構は、安全性薬理試験において循環器系への影響が認められたことを踏まえ、本剤の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、本薬の循環器系への作用に関して、*in vitro* ウサギ頸静脈に対して弛緩作用を示したこと（4.2.1.1-1）から、本薬は血圧を低下させる方向に作用すると考えられることを説明した上で、安全性薬理試験における *in vivo* での検討では、ラット及びイヌに本薬を静脈内投与したとき、一過性の血圧上昇（ラット: 0.1 mg/kg で+10 %、1 mg/kg で+12 %、イヌ: 0.01 mg/kg で+27 %）及び心拍数減少（ラット: 1 mg/kg で-8 %）が認められ（4.2.1.3-1、参考 4.2.1.3-3）、その作用機序は不明であるものの、ラットに本薬 0.1 mg/kg を静脈内投与したときの血液中濃度は 91.5 ng/mL と推定⁴⁾され、この濃度は本剤（0.03 %）を健康成人の両眼に 14 日間反復点眼したときの本薬の C_{max} 0.061 ng/mL（5.3.3.1-2: 192024-902 試験）と比べて 1500 倍高値であること、覚醒イヌを用いた安全性薬理試験並びにサルを用いた 17 週間反復静脈内投与及び 52 週間反復点眼投与毒性試験において、心拍数及び心電図に影響は認められなかったことを説明した。また申請者は、臨床試験においては、本剤（0.03 %）を 1 日 1 回又は 2 回点眼したとき、合計 131 例（国内 19 例、海外 112 例）に循環器系の有害事象が認められ、このうち国内 2 例（高血圧、狭心症 各 1 例）及び海外 8 例（いずれも高血圧）で因果関係が否定されなかったが、いずれも高血圧症を合併している患者であり、本剤を中止することなく継続されていることから、本剤の臨床上の安全性に大きな問題はないと考えていることを説明した。

機構は、循環器系有害事象の発現状況について、現時点で特に問題はないと考えるが、臨床試験等では循環器系の有害事象の発現が認められることから、製造販売後調査において確認することが適切と考える。

⁴⁾ ラットに本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの血液中濃度 915 ng/mL（4.2.2.2-5）の 1/10 として算出された。

(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、ウサギ、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、本薬の非標識体及び³H-標識体を用いられた。血液中⁵⁾の未変化体及び活性代謝物 AGN191522 の定量は、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計 (LC/MS/MS) を用いてバリデートされた方法で測定され、定量下限は、未変化体で 0.05~0.25 ng/mL、AGN191522 で 0.1~0.5 ng/mL であった。³H-標識体 (本薬) を用いた試験における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 (LSC) を用いて測定され、定量下限はバックグラウンド値の 2 倍であった。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは、平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 吸収

雌性ウサギに本薬の³H-標識体 (0.1 %) 35 µL を単回点眼⁶⁾したとき、血液中及び血漿中放射能濃度はいずれも点眼 30 分後に最高濃度 (C_{max} : それぞれ 3.53 ± 0.43 及び 6.28 ± 1.25 ng eq./mL) に達し、血漿中に未変化体は検出されなかった (4.2.2.2-1)。

雌雄ウサギの片眼に本薬 (0.03 %) 35 µL を 1 日 1 回又は 1 日 2 回 6 時間ごと、もしくは本薬 (0.1 %) 35 µL を 1 日 2 回 6 時間ごとに 6 ヶ月間反復点眼したとき、雌雄の薬物動態に大きな差はなく、血液中未変化体濃度は点眼 5 分後に C_{max} に達し、 C_{5min} 及び点眼 1 時間後までの AUC_{0-1h} は、7、77 及び 169 日目ではほぼ同様であることから、点眼 7 日後以内に定常状態に達していると考えられた。定常状態⁷⁾における血液中未変化体の C_{5min} は、0.03 % 1 日 1 回、0.03 % 1 日 2 回及び 0.1 % 1 日 2 回点眼でそれぞれ 1.01 ± 0.35 、 1.21 ± 0.73 及び 2.56 ± 0.99 ng/mL、 AUC_{DE} ($AUC_{0-1h} \times 1$ 日あたりの点眼回数) は、それぞれ 0.32 ± 0.03 、 0.63 ± 0.08 及び 1.67 ± 0.02 ng·h/mL であり、用量に伴って増加した。血液中 AGN191522 の C_{5min} はいずれの群においても 0.5 ng/mL 以下であった (4.2.3.2-3)。

雄性サルの両眼に本薬の³H-標識体 (0.1 %) 35 µL を単回又は 12 時間ごとに合計 18 回反復点眼したとき、血液中及び血漿中放射能濃度はいずれも点眼 30 分後に C_{max} (単回点眼時にそれぞれ 0.94 及び 1.28 ng eq./g、反復点眼時にそれぞれ 2.36 及び 3.23 ng eq./g) に達し、 AUC_{0-24h} は、単回点眼時にそれぞれ 8.06 及び 10.52 ng eq.·h/g、反復点眼時にそれぞれ 51.13 及び 65.07 ng eq.·h/g であった。単回及び反復点眼 30 分後の血漿中未変化体濃度は、それぞれ 0.347 及び 0.935 ng/mL であり、その他の測定時点 (最終点眼 2、4、6、8 及び 24 時間後) では検出されなかった (4.2.2.2-2、4.2.2.2-8)。

雌雄サルの片眼に本薬 (0.03 %) 35 µL を 1 日 1 回又は 1 日 2 回 6 時間ごと、もしくは本薬 (0.1 %) 35 µL を 1 日 2 回 6 時間ごとに 52 週間反復点眼したとき、雌雄の薬物動態に大きな差はなく、血液中未変化体濃度は点眼 5 又は 15 分後に C_{max} に達し、 C_{5min} 及び AUC_{0-1h} は 4、14、25 及び 51 週目でほぼ同様であることから、点眼 4 週後以内に定常状態に達していると考えられた。定常状態⁷⁾における C_{5min} は、0.03 % 1 日 1 回、0.03 % 1 日 2 回及び 0.1 % 1 日 1 回点眼でそれぞれ 0.45 ± 0.17 、 0.48 ± 0.17 及び

⁵⁾ 未変化体からの活性代謝物 AGN191522 の生成は血液中のエステラーゼにより触媒される可能性があるため、本薬の非標識体を用いた非臨床及び臨床薬物動態試験では、血液中の未変化体及び AGN191522 濃度が測定された。

⁶⁾ 雌性ウサギ 4 例中 3 例は両眼、1 例は片眼に点眼された。

⁷⁾ 定常状態到達後のすべての測定時点 (ウサギ: 7、77 及び 169 日目、サル: 4、14、25 及び 51 週目) の C_{5min} 及び AUC_{DE} ($AUC_{0-1h} \times 1$ 日あたりの投与回数) の平均値が定常状態における値として算出された。

1.82 ± 0.49 ng/mL、AUC_{DE} は、それぞれ 0.22 ± 0.03、0.46 ± 0.06 及び 1.96 ± 0.17 ng・h/mL であり、用量にほぼ比例して増加した。血液中 AGN191522 濃度はいずれの群においても定量下限未満であった (4.2.3.2-5)。

雌雄マウスに本薬を単回静脈内投与 (1 mg/kg) 又は絶食下单回経口投与 (4 mg/kg) したとき、経口投与時の血液中未変化体濃度は、雄及び雌でそれぞれ投与 10 及び 20 分後に C_{max} (それぞれ 707 ± 266 及び 160 ± 233 ng/mL) に達し、AUC_{0-2h} (平均値 ± 標準誤差) は、それぞれ 343 ± 63 及び 122 ± 51 ng・h/mL、バイオアベイラビリティ (BA)⁸⁾ は、それぞれ 58.7 及び 20.6 % であった。静脈内投与時の血液中未変化体濃度の消失相のみかけの分布容積 (V_β) は、雄及び雌でそれぞれ 9.34 及び 4.39 L/kg であり、CL はそれぞれ 7.92 及び 7.06 L/h/kg、半減期 (t_{1/2}) はそれぞれ 0.82 及び 0.43 時間であった。経口投与時の C_{max} 及び AUC_{0-2h} に性差が認められたが、その要因は不明であり、静脈内投与時のクリアランス (CL) に性差は認められなかった。本薬 (1 mg/kg) の静脈内投与時の血液中 AGN191522 濃度は、雌雄とも投与 2 分後に C_{max} (雄及び雌でそれぞれ 14.2 ± 5.3 及び 43.7 ± 16.0 ng/mL) に達し、AUC_{0-30min} (平均値 ± 標準誤差) は、雄及び雌でそれぞれ 1.79 ± 0.23 及び 4.35 ± 0.46 ng・h/mL であった (4.2.2.2-3、4.2.2.2-4)。

雌雄ラットに本薬を単回静脈内投与 (1 及び 0.3 mg/kg) 又は単回経口投与 (絶食下 4 mg/kg 又は非絶食下 0.3 mg/kg) したとき、雌雄の薬物動態に大きな差はなく、経口投与時の血液中未変化体濃度はいずれも投与 5 分後に C_{max} に達し、絶食下及び非絶食下で t_{1/2} は、それぞれ 6.22 ± 2.60 及び 3.26 ± 3.07 時間、BA⁸⁾ は 29.2 及び 7.9 % であった。静脈内投与 (1 mg/kg) 時の血液中未変化体濃度の V_β は 11.5 ± 9.3 L/kg、t_{1/2} は 0.78 ± 0.57 時間、CL は 10.1 ± 2.6 L/h/kg であった。また、血液中 AGN191522 濃度は、静脈内投与 (1 mg/kg) 及び経口投与 (絶食下 4 mg/kg) 時にそれぞれ 2.3 分及び 5.8 分に C_{max} (それぞれ 21.3 ± 15.7 及び 6.88 ± 6.07 ng/mL) に達し、t_{1/2} は、それぞれ 0.36 ± 0.14 及び 0.59 ± 0.43 時間、AUC_{0-t}⁹⁾ の未変化体に対する割合 (血液中 AGN191522/未変化体 AUC_{0-t} 比) は、それぞれ 3.1 及び 4.7 % であった (4.2.2.2-5、4.2.2.2-6)。

雌雄ラットに本薬 (0.1、0.3 及び 1 mg/kg/日) を 4 週間反復静脈内投与したとき、雌雄の薬物動態に大きな差はなく、血液中未変化体の C_{2min} 及び AUC_{0-2h} は 7 日目及び 4 週目でほぼ同様であり、4 週目において、0.1、0.3 及び 1 mg/kg/日の C_{2min} は、それぞれ 52.2 ± 23.7、126 ± 59 及び 406 ± 264 ng/mL、AUC_{0-2h} は、それぞれ 13.6 ± 2.3、32.0 ± 3.0 及び 128 ± 12 ng・h/mL であり、用量にほぼ比例して増加した。血液中 AGN191522 は、投与 2 分後に C_{max} に達し、4 週目における C_{max} は、0.1、0.3 及び 1 mg/kg/日でそれぞれ 2.25 ± 0.60、6.27 ± 2.19 及び 20.4 ± 16.9 ng/mL であった (4.2.3.2-7)。

雌雄サルに本薬を単回静脈内投与 (1 mg/kg) 又は絶食下单回経口投与 (4 mg/kg) したとき、雌雄の薬物動態に大きな差はなく、経口投与時の血液中未変化体濃度は、投与 16.7 分後に C_{max} (27.6 ± 18.3 ng/mL) に達し、t_{1/2} は 10.4 ± 8.39 時間、BA は 2.7 % であった。静脈内投与時の血液中未変化体濃度の V_β は 27.6 ± 14.8 L/kg、t_{1/2} は 8.44 ± 4.95 時間、CL は 2.40 ± 0.43 L/h/kg であった。血液中 AGN191522 濃度は、静脈内投与時に投与約 20 分後に C_{max} (11.6 ± 17.0 ng/mL) に達したが、静脈内投与 4 時間後以降及び経口投与時には検出されなかった (4.2.2.2-7)。

⁸⁾ トキシコキネティクス試験において、経口投与時の血液中未変化体の AUC は、マウスでは 0.3~16 mg/kg (4.2.3.4.1-1 及び 4.2.3.4.1-3)、ラットでは 1~16 mg/kg (4.2.3.1-5 及び 4.2.3.4.1-6) の範囲で用量にほぼ比例して増加することが確認されている。

⁹⁾ AUC_{0-t} は、静脈内投与時に未変化体で 2~8 時間後、AGN 191522 で 0.5~1.5 時間後、経口投与時に未変化体で 12~24 時間後、AGN 191522 で 0.5~8 時間後までのデータを用いて算出された。

雌雄サルに本薬（0.01、0.1 及び 1 mg/kg/日）を 17 週間反復静脈内投与したとき、雌雄の薬物動態に大きな差はなく、血液中未変化体の C_{2min} 及び AUC_{0-t} は 23 及び 114 日目ではほぼ同様であり、114 日目において、0.01、0.1 及び 1 mg/kg/日の C_{2min} は、それぞれ 20.2 ± 7.89 、 150 ± 33.2 及び 854 ± 50.0 ng/mL、 AUC_{0-t} （平均値 $\pm$ 標準誤差）は、それぞれ 7.48 ± 0.62 、 51.5 ± 2.79 及び 460 ± 16.8 ng·h/mL であり、用量に伴って増加した（4.2.3.2-10）。

（2）分布

雌性ウサギに本薬の ^3H -標識体（0.1 %）35 μL を単回点眼⁶⁾したとき、眼組織中放射能濃度は、それぞれ房水及び視神経では点眼 2 時間後、水晶体では点眼 6 時間後、その他の組織では点眼 30 分後に C_{max} に達し、 C_{max} は結膜、角膜、強膜、虹彩、毛様体、網脈絡膜、房水、視神経、硝子体、水晶体の順に高く、視神経、硝子体及び水晶体では血液中及び血漿中放射能濃度と同程度であったが、その他の眼組織では 20.5～510 倍高かった。視神経では点眼 4 時間後以降、毛様体では点眼 6 時間後以降に定量下限未満となり、その他の組織では点眼 8 時間後に C_{max} の 1/79～1/3 倍に低下した。眼組織中の未変化体濃度は、いずれの組織においても総放射能濃度に比べて低かったことから、本薬はウサギの眼組織で代謝されることが示唆された（4.2.2.2-1）。

雄性ウサギの片眼に本薬の ^3H -標識体（0.03 %）35 μL を 1 日 1 回 7 日間反復点眼し、眼球オートラジオグラムを作成したところ、角膜及び結膜に高濃度の放射能が認められたが、房水及び虹彩・毛様体の放射能は低く、角膜以外の眼組織では点眼 24 時間後に放射能は検出されなかった（4.2.2.3-1）。

雄性サルの両眼に本薬の ^3H -標識体（0.1 %）35 μL を単回又は 12 時間ごとに合計 18 回反復点眼したとき、単回点眼後の眼組織中放射能濃度は、下結膜、下強膜、虹彩、硝子体、水晶体及び網脈絡膜では点眼 2 時間後、視神経では点眼 4 時間後、下眼瞼では点眼 8 時間後、その他の眼組織では点眼 30 分後にそれぞれ C_{max} に達し、 C_{max} は、結膜、眼瞼、強膜、角膜、虹彩、毛様体、網脈絡膜、視神経、房水、水晶体、硝子体の順に高く、血液及び血漿中放射能濃度と比べて、結膜、眼瞼、強膜、角膜、虹彩及び毛様体では 293～3,320 倍、網脈絡膜、視神経、房水及び水晶体では 3.5～144 倍、硝子体では 0.5～0.7 倍であった。反復点眼時における眼組織中放射能濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、眼瞼、結膜、角膜、強膜及び毛様体中で単回点眼時の 1.4～13.8 倍高くなったが、房水及び虹彩では顕著な増加は認められなかった。点眼 24 時間後の組織中放射能濃度は、いずれの眼組織においても単回点眼時には C_{max} の 0～1/2、反復点眼時には 1/29～1/1.3 に低下した。眼組織中放射能濃度は未変化体濃度とほぼ等しいことから、本薬はサルの眼組織内でほとんど代謝されないと考えられている（4.2.2.2-2、4.2.2.2-8、4.2.2.3-2、4.2.2.3-3）。

雌雄ラットに本薬の ^3H -標識体（1 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、組織中放射能の分布に性差は認められず、組織中放射能濃度は、脳、脊髄、眼、精巣、血球、胃、大腸及び小腸では投与 2～8 時間後、その他の組織では投与 30 分後に C_{max} に達し、 C_{max} は大腸、小腸、胃、肝臓及び腎臓の順に高く、血液又は血漿中濃度の 5.0～25.5 倍高値を示したが、いずれの組織においても投与 168 時間後には血漿中濃度と同程度まで低下した（4.2.2.3-4）。

雄性ラットに本薬の ^3H -標識体（0.084 mg/kg）を 1 日 1 回 21 日間反復静脈内投与したとき、組織中放射能濃度は最終投与 30 分後又は 5 時間後に C_{max} に達し、 C_{max} は大腸、小腸、胃壁、腎臓及び肝臓の順に高く、血液又は血漿中濃度の 1.6～21.4 倍高値を示した。血漿、血液、脳、眼球、心臓、肺、胸腺、筋肉、脂肪、精巣及び胃内容物における投与 30 分後の放射能濃度は、投与 1 日目と比較して投与 21

日目で5倍以上の高値を示したが、いずれの組織においても最終投与72時間後には血漿中濃度と同程度まで低下した(4.2.2.3-5)。

雄性ラットに本薬の³H-標識体(1 mg/kg)を単回又は1日1回21日間反復静脈内投与し、全身オートラジオグラムを作成したとき、単回及び反復静脈内投与後の放射能の分布は組織中濃度測定の結果と同様であり、最終投与後168時間にはいずれの組織又は器官でも放射能は検出されなかった(4.2.2.3-4、4.2.2.3-5)。

妊娠18日目のラットに本薬の³H-標識体(1 mg/kg)を単回静脈内投与したとき、組織中放射能濃度は羊水、脳及び胎児では投与5時間後、その他の組織においては投与0.5時間後にC_{max}に達し、C_{max}は肝臓及び腎臓において血漿又は血液中濃度の3.7～7.1倍高値を示したが、投与24時間後では血漿中濃度と同程度まで低下した。また、全身オートラジオグラムを作成したとき、投与30分後に胎児に放射能が認められたが、その他の測定時点(最終投与5、24及び48時間後)では検出されなかった(4.2.2.3-6)。

マウス、ラット、ウサギ及びサル血漿並びに4.5%ウシ血清アルブミンに本薬の³H-標識体を1～250 ng/mLとなるように添加し、限外濾過法により測定した*in vitro* タンパク非結合率は、すべての動物種において検討した濃度範囲でほぼ一定であり、マウスで25.0～32.6%、ラットで34.6～41.8%、ウサギで35.2～37.7%、サルで34.2～40.0%、4.5%ウシ血清アルブミンで59.1～73.9%であった(5.3.2.1-1、5.3.2.1-2)。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルの血液及び血漿に本薬の³H-標識体を10 µg/mLとなるように添加し、37℃で30分間インキュベートしたとき、血液/血漿中放射能濃度比(B/P比)は0.58～0.85であった。また、雌雄ラット及び雌雄サルに本薬の³H-標識体(1 mg/kg)を単回静脈内投与したとき、投与30分後の*in vivo* B/P比は0.72～0.81であり、雌性ウサギに本薬の³H-標識体(0.1%) 35 µLを単回点眼したときの点眼30分後の*in vivo* B/P比は0.56であった(4.2.2.2-1、4.2.2.3-4、4.2.2.3-7、4.2.2.3-8、5.3.2.3-2)。

合成メラニンに本薬の³H-標識体を0.5～250 µMとなるように添加し、37℃で6時間インキュベートしたとき、合成メラニンへの結合率は27.0%以下であり、合成メラニンに結合した放射能はリン酸緩衝食塩液を用いた洗浄により100%回収された(4.2.2.3-9)。

(3) 代謝

ウサギ及びサルの眼組織を用いて、本薬(100 µg)添加後の代謝物AGN191522(加水分解体)の生成量を測定したとき、ウサギでは角膜、結膜、虹彩・毛様体、網脈絡膜、強膜、サルでは虹彩・毛様体、網脈絡膜、結膜、角膜、強膜の順に生成量が多く、ウサギではサルと比較して10～134倍加水分解活性が高かった(4.2.2.4-1)。

本薬の³H-標識体(0.1%) 35 µLを雌性ウサギ⁶⁾に単回点眼及び雄性サルに単回又は12時間ごとに合計18回反復点眼したとき、ウサギの各眼組織において、RE-V(クロマトグラムの保持時間からAGN191522と推定)が点眼2時間後の角膜及び房水では未変化体の11.5～49.7倍、下結膜、下強膜、虹彩及び毛様体では未変化体の0.5～2.1倍認められたほか、RE-II(構造未同定)が検出された。サルの各眼組織では大部分が未変化体として存在し、AGN191522は、房水で未変化体の2～16%認められたが、その他の組織では1%以下であり、その他、ME-III、ME-IV及びME-VI(いずれも構造未同定)が検出された(4.2.2.2-1、4.2.2.3-2、4.2.2.3-3)。

ラット、イヌ及びサル肝スライス並びにイヌの肺スライスに本薬の ^3H -標識体を 58.8 又は 117.6 $\mu\text{g/mL}$ となるように添加したとき、脱アミド化、水酸化及びグルクロン酸抱合された代謝物が認められ、ラット及びイヌ標本では β 酸化された代謝物が、ラット標本ではこれらに加えて硫酸抱合された代謝物が認められた (4.2.2.4-2、4.2.2.4-3、5.3.2.2-3)。

マウス、ラット、ウサギ及びサルに本薬の ^3H -標識体 (1 又は 0.67 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、投与 30 分後の血液中 (サルのみ投与 5 分後の血漿中) において、未変化体はそれぞれ投与放射能の 60.4、38.5、10.9 及び 44.9 % を占め、AGN191522 はそれぞれ 6.1、14.1、23.0 及び 2.2 % 認められた。その他、主代謝物¹⁰⁾として、マウス血液中ではグルクロニド-2 (9.0 %)、M18 (7.0 %)、M4 (6.2 %) 等、ラット血液中ではジヒドロキシ体 (11.7 %)、脱エチル体グルクロニド-1 (9.7 %)、ヒドロキシ体グルクロニド (8.4 %)、グルクロニド-2 (6.7 %)、M1 (4.7 %) 等、ウサギ血液中ではグルクロニド-1 (19.5 %)、脱エチル体グルクロニド-1 (18.8 %)、グルクロニド-2 (10.0 %)、M13 (3.8 %)、M4 (3.8 %) 等、サル血漿中ではグルクロニド-2 (17.2 %)、グルクロニド-1 (16.9 %)、脱エチル体グルクロニド-1 (8.6 %)、脱エチルヒドロキシ体 (4.6 %)、ヒドロキシ体グルクロニド (3.6 %) 等が認められた (5.3.2.2-4)。

雌雄ラット及び雌雄サルに本薬の ^3H -標識体 (1 又は 2 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、ラットでは、投与 24 時間後までの尿中において、未変化体が雄性及び雌性ラットでそれぞれ投与放射能の 8.5 及び 14.2 % 検出され、主代謝物は、雄性ラットでジヒドロキシ体 (4.4 %) 及び脱エチル体グルクロニド-1 (4.0 %)、雌性ラットで脱エチル体グルクロニド-1 (7.9 %) 及びグルクロニド-2 (5.8 %) であった。投与 24 時間後までの糞中において、未変化体は雄性及び雌性ラットでそれぞれ投与放射能の 4.3 及び 4.9 % 認められ、主代謝物は、雄性ラットで脱エチル体グルクロニド-1 (9.6 %)、M7 (構造未同定、9.2 %) 及びジヒドロキシ体 (7.2 %)、雌性ラットで M7 (6.5 %)、脱エチル体グルクロニド-1 (6.1 %)、M9 (構造未同定、5.8 %) 及びグルクロニド-2 (5.6 %) であった。サルでは、雌雄の薬物動態に大きな差はなく、投与 4 時間後までの尿中において、未変化体が投与放射能の 19.4 % 検出され、主代謝物は、グルクロニド-2 (11.2 %)、グルクロニド-1 (4.9 %) 及び脱エチル体グルクロニド-1 (4.1 %) であった。投与 48 時間後までのサルの糞中において、未変化体は投与放射能の 2.7 % 検出され、主代謝物は脱エチルヒドロキシ体 (3.2 %) であった。いずれの動物種でも AGN191522 は、尿中及び糞中とも 0.8~1.4 % と少なかった (5.3.2.2-4)。

以上の結果から、本薬の推定代謝経路は下図のとおりと考えられている。

¹⁰⁾ M1、M4、M13 及び M18 は構造未同定代謝物。

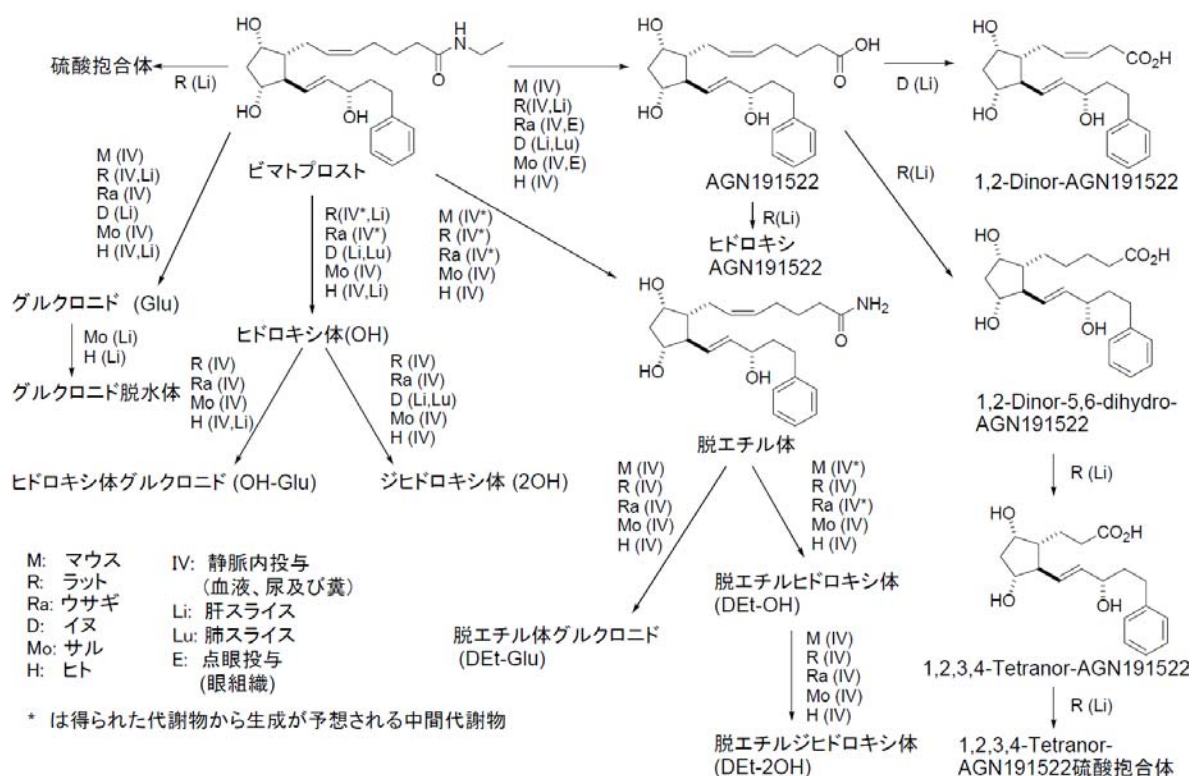


図 本薬の推定代謝経路

本薬 (1 mg/kg/日) を 1 ヶ月間反復静脈内投与した雌雄ラット及び雌雄サルの肝ミクロソームを用いて酵素活性を測定したところ、雄性ラットではテストステロン 16 β -水酸化活性 (CYP2B) が約 45 %低下し、雌性ラットでは UDP グルクロン酸転移酵素活性が約 65 %増加、トルブタミドのメチル基水酸化活性 (CYP2C) が約 30 %低下した。サルでは、雌雄ともに酵素活性の変化は認められなかった (4.2.2.4-4)。

(4) 排泄

雌雄ラットに本薬の ^3H -標識体 (3 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までの尿中及び糞中の累積排泄率は、雄でそれぞれ 22.2 ± 1.9 及び 59.4 ± 6.1 %、雌でそれぞれ 36.5 ± 4.0 及び 39.0 ± 8.7 %、投与 312 時間後までの尿中及び糞中の累積排泄率は、雄でそれぞれ 26.6 ± 2.3 及び 69.0 ± 4.4 %、雌でそれぞれ 42.4 ± 4.2 及び 49.2 ± 7.7 %であった (4.2.2.5-1)。

雌雄サルに本薬の ^3H -標識体 (1 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、投与 312 時間後までの尿中及び糞中の累積排泄率は、雄でそれぞれ 63.9 ± 10.2 及び 24.2 ± 7.0 %、雌でそれぞれ 58.1 ± 3.0 及び 31.3 ± 5.4 %であった (4.2.2.3-8)。

授乳期ラットに本薬の ^3H -標識体 (1 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、投与後 3 時間までの乳汁中放射能濃度は血漿中濃度の 1~2 倍であり、投与後 6~24 時間では血漿中濃度と同程度であった (4.2.2.3-6)。

<審査の概略>

機構は、本剤を反復点眼したときの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、サルに本薬の³H-標識体（0.1 %）を単回又は1日2回12時間ごとに合計18回（9日間）反復点眼したときの主要な眼組織中放射能濃度の反復/単回 AUC_{0-24h} 比は下表のとおりであり、各測定時点で1例（2眼）のみの結果であるため十分な評価は困難であるものの、眼瞼、強膜及び角膜において6～10倍蓄積する可能性があること、ウサギ（7例）に本薬の³H-標識体（0.1 %）35 µL を単回点眼したときの眼組織中放射能濃度を用いてシミュレーションした1日1回（24時間ごと）反復点眼時の蓄積率はいずれの眼組織においても約1であり、ウサギ眼オートラジオグラフィーでは本薬の³H-標識体（0.03 %）を1日1回7日間点眼したときの最終点眼24時間後に放射能が認められた眼組織は角膜のみであったこと（4.2.2.3-1）を説明した。また申請者はサルに本薬（0.03 及び 0.1 %）を1日2回6時間ごとに52週間反復点眼したときに認められた毒性所見は、虹彩色素沈着及び眼瞼付近での眼周囲溝の顕著化であり（4.2.3.2-5）、前述した反復点眼により蓄積する可能性がある眼瞼、強膜、毛様体及び角膜のうち眼瞼でのみ関連する所見が観察されたが、眼周囲溝の顕著化は点眼26週後に発現した以降、症状の悪化は認められなかったことを説明した。

表 サルに本薬の³H-標識体（0.1 %）を単回及び12時間ごとに合計18回反復点眼したときの総放射能 AUC_{0-24 h}

眼組織	単回点眼 AUC _{0-24 h} (ng eq.・h/g)	反復点眼 AUC _{0-24 h} (ng eq.・h/g)	AUC _{0-24 h} 反復/単回比
上眼瞼	26,452	164,645	6.2
下眼瞼	32,713	335,067	10.2
上強膜	5,376	55,530	10.3
下強膜	7,347	59,797	8.1
上結膜	21,168	59,007	2.8
下結膜	33,001	46,824	1.4
虹彩	2,562	2,344	0.9
房水	159	167	1.1
角膜	3,340	29,243	8.8
毛様体	1,650	6,329	3.8

機構は、眼組織内分布についてプロスタグランジン製剤と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、サルに³H-標識体を単回点眼したときの主要な眼組織中放射能濃度から、本薬とラタノプロスト（XXXXXXXXXX点眼液 承認時資料概要）の眼組織内分布を比較したところ、厳密な比較は困難であるが、本薬では眼瞼及び結膜に高濃度に分布する傾向が認められ、ラタノプロストは角膜から房水へ移行するのに対し、本薬は強膜の透過係数が角膜の約4倍高く（5.3.2.3-1）、角膜－房水経路に加えて結膜－強膜経路へ移行することが影響したと考えられたこと、角膜、虹彩及び毛様体では大きな差は認められず、各眼組織における消失速度に大きな差はないと考えられることを説明した。

機構は、本剤をヒトに長期間点眼したとき、眼局所への蓄積に関連した有害事象が発現する可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ヒトにおける安全性に関して、本剤（0.03 %）を1日1回52週間反復点眼した国内長期投与試験（5.3.5.2-1: AGN192024/3-01 試験）において、本剤（0.03 %）を1日1回12週間反復点眼した国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: 192024-904 試験、5.3.5.1-3: AGN192024/3-03 試験）と比較して発現率が増加した有害事象は下表のとおりであり、このうち睫毛の成長及び剛毛化は細胞外マトリクスのリモデリング又は毛胞発育に関与する接着分子の産生亢進により発現し（Johnstone MA et al, *Surv Ophthalmol*, 47 (Suppl 1): S185-S202, 2002）、眼瞼及び虹彩色素沈着はメラニンの産生増加により発現した（4.2.3.7.3-1、4.2.3.7.3-2）と考えられ、いずれも薬物の蓄積によるものではなく、継続的に薬物に暴露されることにより発現すると考えていることを説明した。

表 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: 192024-904 試験、5.3.5.1-3: AGN192024/3-03 試験）と比較して国内長期投与試験（5.3.5.2-1: AGN192024/3-01 試験）で発現率が増加した主な有害事象の発現例数（発現率%）

有害事象発現までの点眼日数	全期間	0～28 日	29～56 日	57～168 日	169～252 日	253～336 日	337 日～
睫毛の成長	904 試験	30 (33.3)	2	7	21	-	-
	3-03 試験	24 (31.2)	5	3	16	-	-
	3-01 試験	90 (66.2)	3	3	65	13	4
睫毛剛毛化	904 試験	1 (1.1)	0	0	1	-	-
	3-03 試験	1 (1.3)	0	0	1	-	-
	3-01 試験	8 (5.9)	0	0	6	2	0
眼瞼色素沈着	904 試験	12 (13.3)	2	4	6	-	-
	3-03 試験	8 (10.4)	1	5	2	-	-
	3-01 試験	42 (30.9)	1	5	14	14	5
虹彩色素沈着	904 試験	11 (12.2)	1	5	5	-	-
	3-03 試験	0	0	0	0	-	-
	3-01 試験	29 (21.3)	0	0	7	11	6
結膜出血	904 試験	2 (2.2)	1	0	1	-	-
	3-03 試験	2 (2.6)	1	1	0	-	-
	3-01 試験	12 (8.8)	3	1	6	2	0
アレルギー性結膜炎 ¹⁾	904 試験	1 (1.1)	0	1	0	-	-
	3-03 試験	0	0	0	0	-	-
	3-01 試験	29 (21.3)	8	8	10	1	2
くぼんだ眼	904 試験	0	0	0	0	-	-
	3-03 試験	0	0	0	0	-	-
	3-01 試験	7 (5.1)	2	1	1	3	0

国内臨床試験では、いずれの試験においても点眼後の濡れタオル又は洗眼による除去は行われていない。

904 試験: 192024-904 試験（5.3.5.1-2）、安全性解析対象 90 例（本剤 0.03 %群のみ）

3-03 試験: AGN192024/3-03 試験（5.3.5.1-3）、安全性解析対象 77 例（本剤 0.03 %群のみ）

3-01 試験: AGN192024/3-01 試験（5.3.5.2-1）、安全性解析対象 136 例

また申請者は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6: 192024-008 試験、5.6.5.1-7: 192024-009 試験）から継続した最長 36 ヶ月間の海外長期投与試験（5.3.4.1-9: 192024-014 試験）において、結膜充血、睫毛の成長、眼瞼色素沈着及び虹彩色素沈着の有害事象新規発現症例数は下表のとおりであり、12 ヶ月以降に新たに発現した症例は少なかったことを説明した。

表 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6: 192024-008 試験、5.6.5.1-7: 192024-009 試験）及びその継続長期投与試験（5.3.4.1-9: 192024-014 試験）における結膜充血、睫毛の成長、眼瞼色素沈着及び虹彩色素沈着の有害事象の新規発現例数（発現率 %）

点眼期間	12 ヶ月間 ^{a)}	24 ヶ月間 ^{b)}	36 ヶ月間 ^{b)}
評価例数	474	167	90
結膜充血	216 (45.6)	23 (13.8)	12 (13.3)
睫毛の成長	202 (42.6)	11 (6.6)	2 (2.2)
眼瞼色素沈着	26 (5.5)	4 (2.4)	1 (1.1)
虹彩色素沈着	7 (1.5)	0	0

a) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6: 192024-008 試験、5.6.5.1-7: 192024-009 試験）、b) 継続長期投与試験（5.3.4.1-9: 192024-014 試験）

機構は、現時点で眼組織の蓄積に関連した安全性に大きな問題はないと考えるが、長期点眼時の眼局所における安全性については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

（iii）毒性試験成績の概要

<提出された資料の概要>

（1）単回投与毒性試験

雌雄マウス（1 群各 3 例）に本薬（96 mg/kg）を単回腹腔内投与したとき、投与 7 日後までに死亡例

¹⁾ アレルギー性結膜炎については、国内長期投与試験（5.3.5.1-3: AGN192024/3-03 試験）において発現した 29 例のうち、25 例が花粉症の好発時期に発現しており、23 例がアレルギー性素因を有していたことから、本剤の長期点眼により発現したものではないと考察された。

は認められず、一般状態、体重及び剖検において影響は認められなかったことから、概略の致死量は 96 mg/kg を超える量と判断されている (4.2.3.1-1)。

雌雄ラット (1 群各 6 例) に本薬 (0.03、0.3 及び 3 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、投与 14 日後までに死亡例は認められず、一般状態、体重及び剖検において影響は認められなかったことから、概略の致死量は 3 mg/kg を超える量と判断されている (4.2.3.1-2)。

なお、これらの単回投与毒性試験における最高用量 (マウス 96 mg/kg 及びラット 3 mg/kg) は、ヒトにおける最大投与量 0.005 mg/kg (体重 60 kg のヒトに本剤 0.03 % を両眼に 1 日 1 回 50 µL 点眼したとき) のそれぞれ 19 万倍及び 6000 倍に相当する¹²⁾。

(2) 反復投与毒性試験

雌雄有色ウサギ (1 群各 10 例) の片眼に本薬 (0.03 %) 35 µL を 1 日 2 回 6 時間ごとに 1 ヶ月間反復点眼したとき、背骨骨折のため屠殺された本薬群 1 例を除き死亡例は認められなかった。一般状態、眼の肉眼的観察、眼科学的検査、体重、血液学的検査、血液化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査において、異常は認められなかったことから、無毒性量は 0.03 % (35 µL×2 回/日) と判断されている (4.2.3.2-1)。

雌雄白色ウサギ (1 群各 10 例) の片眼に本薬 (0.001、0.01 及び 0.1 %) 35 µL を 1 日 4 回 2 時間ごとに 1 ヶ月間反復点眼した後、1 群各 2 例に 14 日間の休薬期間における回復性が検討された。死亡例は 0.01 % 群に 1 例認められ、0.001 % 群の 1 例が採血中に背骨を骨折したため屠殺された。眼の肉眼的検査において、プラセボ (基剤) を含む全ての群に軽微な不快症状及び軽度な結膜充血が認められたが、いずれも一過性であり、本薬群とプラセボ (基剤) 群でその発現率に差はなく、用量依存性は認められなかったことから、毒性学的に意義のある変化とは考えられず、無毒性量は 0.1 % (35 µL×4 回/日) と判断されている (4.2.3.2-2)。

雌雄有色ウサギ (1 群各 15 例) の片眼に本薬 (0.03 %) 35 µL を 1 日 1 回又は 1 日 2 回 6 時間ごと、もしくは本薬 (0.1 %) 35 µL を 1 日 2 回 6 時間ごとに 6 ヶ月間点眼した後、1 群各 5 例に 4 週間の休薬期間を設定して回復性が検討された。死亡例は認められず、一般状態、眼の肉眼的観察、眼科的検査、体重、血液学的検査、血液化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査において、異常は認められなかったことから、無毒性量は 0.1 % (35 µL×2 回/日) と判断されている (4.2.3.2-3)。

雌雄イヌ (1 群各 3 例) の片眼に本薬 (0.001、0.01 及び 0.1 %) 35 µL を 1 日 4 回 2 時間ごとに 1 ヶ月間点眼された。死亡例は認められず、プラセボ (基剤) 群を含む全ての群で一過性の軽微な眼の不快症状、全ての本薬群で縮瞳、0.01 % 以上の群で一過性の軽度な結膜充血が認められたことから、無毒性量は 0.001 % (35 µL×4 回/日) 未満と判断されている (4.2.3.2-4)。

雌雄サル (1 群各 6 例) の片眼に本薬 (0.03 %) 35 µL を 1 日 1 回又は 1 日 2 回 6 時間ごと、もしくは本薬 (0.1 %) 35 µL を 1 日 2 回 6 時間ごとに 29 又は 52 週間点眼した後、1 群各 1~2 例に 24 週又は 20 週の休薬期間を設けて回復性が検討された。死亡例は認められなかった。眼科学的検査において、全ての本薬群で用量依存的な虹彩色素沈着が 13 週以降に認められ、眼周囲溝が顕著となる変化が 0.03 % 1 日 1 回群で 35 週以降、0.03 及び 0.1 % 1 日 2 回群で 26 週以降に認められたが、機能的、解剖

¹²⁾ 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1、4.2.3.1-2) ではトキシコキネティクスが測定されていないため、ヒト臨床用量に対する暴露量比は算出されていない。

学的及び病理組織学的変化は認められなかった。眼周囲溝の顕著化は休薬期間中に消失したが、虹彩色素沈着の回復性は確認されなかった。以上より、無毒性量は 0.03 % (35 µL×1 回/日) 未満と判断されている (4.2.3.2-5)。

雌雄ラット (1 群各 10 例) に本薬 (0.03、0.3 及び 1 mg/kg/日) を 2 週間反復静脈内投与したとき、0.3 mg/kg/日群の雌 1 例が 4 日目に死亡したが、一般状態、剖検及び病理組織学的検査において異常は認められなかった。一般状態、体重、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査¹³⁾において異常は認められなかったことから、無毒性量は 1 mg/kg/日と判断されている (4.2.3.2-6)。

雌雄ラット (1 群各 12 例) に本薬 (0.1、0.3 及び 1 mg/kg/日) を 1 ヶ月間反復静脈内投与したとき、死亡例は認められなかった。病理組織学的検査において、1 mg/kg/日群の雌で空胞化を伴う黄体が顕著に認められたことから、無毒性量は雄で 1 mg/kg/日、雌で 0.3 mg/kg/日と判断されている (4.2.3.2-7)。

雌雄マウス (1 群各 18 例) に本薬 (0.1、0.3、1 及び 2 mg/kg/日) を 14 日間反復経口投与したとき¹⁴⁾、1 mg/kg/日群の雌 1 例が投与 8 日目に状態悪化 (嗜眠、円背位、半眼、立毛) のため屠殺されたが、剖検において異常は認められなかった。一般状態及び体重に異常は認められなかったことから、無毒性量は 2 mg/kg/日と判断されている (4.2.3.4.1-2)。

雌雄マウス (1 群各 10 匹) に本薬 (4、8 及び 16 mg/kg/日) を 13 週間反復経口投与し、1 群各 5 例に 4 週間の休薬期間を設定して回復性が検討された¹⁴⁾。死亡例は、16 mg/kg/日群の雌 1 例に認められたが、病理組織学的検査において異常は認められなかった。4 mg/kg/日群の雄 2 例、プラセボ群の雌 1 例が瀕死のため屠殺され、そのうち 4 mg/kg/日群の雄 1 例では仰向け、後肢の障害及び頭部のふるえが認められたが、剖検及び病理組織学的検査における異常は認められず、残る 4 mg/kg/日群の雄 1 例及びプラセボ群の雌 1 例は誤投与による瀕死であった。病理組織学的検査において、8 mg/kg/日以上群の雌で胸腺髄質リンパ球の増殖、16 mg/kg/日群の雌で膈粘膜表層の急性炎症細胞が認められたが、いずれも休薬期間中に回復した。以上より、無毒性量は雄で 16 mg/kg/日、雌で 4 mg/kg/日と判断されている (4.2.3.4.1-3)。

雌雄ラット (1 群各 10 例) に本薬 (0.1、0.3、1、4、8 及び 16 mg/kg/日) を 13 週間反復経口投与し、1 群各 5 例に 4 週間の休薬期間を設定して回復性が検討された¹⁴⁾。死亡例は、プラセボ群の雌 1 例に認められた。1 mg/kg/日群の雌 1 例が採血操作時に眼局所を傷害させたため、16 mg/kg/日群の雄 1 例が投与 28 日目に誤投与による瀕死のため、それぞれ屠殺された。4 mg/kg/日以上群の雌雄で体重増加量の減少、4 mg/kg/日以上群の雌及び 8 mg/kg/日以上群の雄で摂餌量のわずかな減少が認められた。血液化学的検査において、8 mg/kg/日以上群の雄で ALT (GPT) 及び AST (GOT) の増加が認められた。4 mg/kg/日以上群の雌で卵巣重量の増加が認められ、病理組織学的検査において、0.3 mg/kg/日以上群の雌で空胞化を伴う黄体が顕著に認められたが、これらの所見は休薬期間中に回復性を示した。以上より、無毒性量は雄で 1 mg/kg/日、雌で 0.1 mg/kg/日と判断されている (4.2.3.4.1-5、4.2.3.4.1-6)。

雌雄ラット (1 群各 20 例) に本薬 (0.1、0.3 及び 2 mg/kg/日) を 52 週間反復経口投与した後、1 群各 5 例に 8 週間の休薬期間を設定して回復性が検討された。死亡例は、0.1 mg/kg/日群の雄 1 例及び雌

¹³⁾ ラット 2 週間反復静脈内投与試験 (4.2.3.2-6) において、0.03 及び 0.3 mg/kg/日群では病理組織学的検査は実施されなかった。

¹⁴⁾ マウス 2 週間経口投与試験 (4.2.3.4.1-2)、マウス 13 週間経口投与試験 (4.2.3.4.1-3) 及びラット 13 週間経口投与試験 (4.2.3.4.1-5、4.2.3.4.1-6) はがん原性予備試験として実施されたが、本薬の全身毒性については当該試験成績を含めて考察されたため、本報告書においては反復投与毒性試験として記載した。

2 例、0.3 mg/kg/日群の雄 3 例及び雌 2 例、2 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 1 例（休薬期間中の死亡）、プラセボ群の雌雄各 1 例に認められたが、いずれも病理組織学的検査において異常は認められなかった。0.3 mg/kg/日以上群の雌で、体重及び体重増加の減少、病理組織学的検査において空胞化を伴う黄体の増加が認められた。血液化学的検査において、全ての本薬群の雄及び 2 mg/kg/日群の雌で ALT 及び AST のわずかな増加が認められたが、病理組織学的な変化は認められなかったことから、毒性学的に意義のある変化とは考えられていない。また、いずれの変化も休薬期間中に回復又は消失した。以上より、無毒性量は雄で 2 mg/kg/日、雌で 0.1 mg/kg/日と判断されている（4.2.3.2-8）。

雌雄サル（1 群各 3 匹）に本薬（0.1、0.3 及び 1 mg/kg/日）を 4 週間反復静脈内投与したとき、死亡例は認められず、一般状態、体重、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、心電図検査、血圧、器官重量、剖検及び病理組織学的検査において異常は認められなかったことから、無毒性量は 1 mg/kg/日¹⁵⁾と判断されている（4.2.3.2-9）。

雌雄サル（1 群各 6 例）に本薬（0.01、0.1 及び 1 mg/kg/日）を 17 週間反復静脈内投与した後、1 群各 2 例に 12 週間の休薬期間を設定して回復性が検討された。死亡例は認められなかった。0.01 mg/kg/日群の雌 1 例が瀕死のため屠殺され、下痢及び軟便、病理組織学的検査において胃腸炎及び円柱を伴う腎尿細管拡張が認められたが、同様の所見は他の本薬群では認められなかった。全ての本薬群で雌雄の両眼に眼周囲溝が顕著となる変化が用量依存的に認められたが、機能的又は解剖学的な変化は認められず、休薬期間中に消失したこと、一般状態、体重、心電図検査、血圧、直腸体温、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査において異常は認められなかったことから、無毒性量は 1 mg/kg/日¹⁵⁾と判断されている（4.2.3.2-10）。

（3）遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（4.2.3.3.1-1）、マウスリンフォーマ TK 試験（4.2.3.3.1-2）及びマウス小核試験（4.2.3.3.2-1）において、本薬の遺伝毒性はいずれも陰性と判断されている。

（4）がん原性試験

雌雄マウス（1 群各 65 匹）に本薬（0.3、1 及び 2 mg/kg/日）を 104 週間経口投与したとき、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、本薬はマウスに対してがん原性を有しないと判断されている（4.2.3.4.1-1）。

雌雄ラット（1 群各 60 例）に本薬（0.1、0.3 及び 1 mg/kg/日）を 104 週間経口投与したとき、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、本薬はラットに対してがん原性を有しないと判断されている（4.2.3.4.1-4）。

（5）生殖発生毒性試験

1）受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1-1）

雌雄ラット（1 群各 25 例）に本薬（0.1、0.3 及び 0.6 mg/kg/日）を、雄では交配 10 週前から交配期

¹⁵⁾ サル静脈内反復投与毒性試験（4.2.3.2-9、4.2.3.2-10）においては、最高用量（1 mg/kg/日）でも毒性所見は観察されなかったが、当該用量を 17 週間反復静脈内投与したときの暴露量（C_{2min}: 854 ng/mL、AUC: 460 ng·h/mL）は、国内第 I 相試験（5.3.3.1-2）においてヒトに本剤 0.03 % を 1 日 1 回両眼に 50 µL 点眼したときの暴露量（C_{max}: 0.061 ng/mL、AUC: 0.02 ng·h/mL）のそれぞれ 14,000 及び 23,000 倍に相当する。

間終了時まで、雌では交配 15 日前から妊娠 7 日目まで経口投与したとき、親動物に死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量、剖検及び生殖機能に投与による影響は認められなかった。胚発生に対しても投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は親動物及び胚発生について 0.6 mg/kg/日と判断されている。

2) マウス胚・胎児発生への影響に関する試験 (4.2.3.5.2-3)

妊娠マウス (1 群 25 例) に本薬 (0.1、0.3 及び 0.6 mg/kg/日) を妊娠 6～15 日に経口投与したとき、母動物に死亡例は認められなかった。0.3 mg/kg/日以上以上の群で妊娠 16 又は 17 日目に流産、0.6 mg/kg/日で早産が認められたことから、無毒性量は母動物で 0.1 mg/kg/日、胚・胎児について 0.6 mg/kg/日と判断されている。

3) ラット胚・胎児発生への影響に関する試験 (4.2.3.5.2-4)

妊娠ラット (1 群 25 例) に本薬 (0.1、0.3 及び 0.6 mg/kg/日) を妊娠 7～17 日に経口投与したとき、母動物に死亡例は認められなかった。0.6 mg/kg/日群で妊娠 19 日目に流産及び局所的な脱毛が認められたことから、無毒性量は母動物で 0.3 mg/kg/日、胚・胎児の発生について 0.6 mg/kg/日と判断されている。

4) ウサギ胚・胎児発生への影響に関する試験 (4.2.3.5.2-5)

妊娠ウサギ (1 群 5 例) に本薬 (0.3、1、3 及び 10 mg/kg/日) を妊娠 6～18 日に経口投与したとき、母動物における死亡例は認められなかったが、0.3 mg/kg/日群の 1 例は体重減少、活動低下及び痙攣が認められたため、妊娠 6 日目に屠殺された。一般状態において、全ての本薬群に用量依存的な摂餌量の減少及び体重増加抑制、3 mg/kg/日以上以上の群に軟便、液状便及び排便量の減少が認められた。生殖機能においては、全ての本薬群に用量依存的な黄体数及び着床数の減少が認められ、生存胎児は認められず、全て早期吸収であった。なお、本薬のウサギ子宮に対する収縮作用はマウス、ラット及びヒト子宮に対する収縮作用と比較して強力であること (4.2.1.1-3)、ウサギにおける代謝物プロファイルはヒトと異なること (5.3.2.2-4) から、ウサギは本薬の生殖発生毒性試験に不適切な動物種であったと考えられている。

5) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 (4.2.3.5.3-1)

妊娠ラット (1 群 25 例) に本薬 (0.05¹⁶⁾、0.1、0.3 及び 0.6 mg/kg/日) を妊娠 7 日から分娩 20 日後まで経口投与したとき、誤投与による死亡 (0.05 及び 0.6 mg/kg/日群の各 1 例) を除き、母動物の死亡例は認められなかった。母動物では、0.3 mg/kg/日以上以上の群で妊娠期間の短縮、胎児死亡及び後期吸収、0.6 mg/kg/日群で出産率の減少及び哺育行動不良が認められ、F₁ 出生児では、0.3 mg/kg/日以上以上の群で離乳前生存率の低下、離乳後の交配日数の延長、受胎率の低下等が認められたことから、無毒性量は母動物及び F₁ 出生児について 0.1 mg/kg/日と判断されている。

¹⁶⁾ ラット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 (4.2.3.5.3-1) では、0.6 mg/kg/日群で離乳後の観察に十分な数の F₁ 出生児が得られなかったため、用量反応性を検討する目的で、低用量群として 0.05 mg/kg/日群が追加で実施された。

(7) その他の毒性試験

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー（ASA）反応試験及び同種受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応試験、マウス及びラットを用いた異種受動皮膚アナフィラキシー反応試験が実施され、いずれの試験においても陽性反応は認められず、本薬は抗原性を有しないと判断されている（4.2.3.7.1-1、4.2.3.7.1-2）。

モルモットによる皮膚感作性試験が実施され、本薬に皮膚感作性は認められなかった（4.2.3.7.7-1）。

雌雄サル（1群各4例）の片眼に本薬（0.03%）又はラタノプロスト（0.05%）25 µLを1日1回、1年間点眼したとき、写真による虹彩の色調変化のスコア（+3<濃い>～-3<薄い>）は、本薬群では、投与眼 1.14、非投与眼 0.86、ラタノプロスト群では、投与眼 2.00、非投与眼 1.47であった。

雌雄サル（1群各5例）の両眼に本薬（0.01及び0.1%）35 µL又は雌雄サル（1群3例）の片眼にラタノプロスト（0.1%）35 µLを、それぞれ1日2回6時間ごとに1年間点眼し、虹彩の色調変化が写真及び電子顕微鏡検査により評価された。本薬0.1%群及びラタノプロスト群ではプラセボ（基剤）群と比較して色調の濃くなった虹彩が増加し、虹彩実質のメラノサイトにおいて成熟したメラノソームが観察されたが、メラノサイトの増殖は認められなかったことから、色素沈着はメラノソーム内のメラニン産生増加による影響と考えられている（参考 4.2.3.7.3-1、参考 4.2.3.7.3-2）。

<審査の概略>

（機構は、本薬による胎児死亡、胚吸収、流産及び早産の発現機序について、プロスタグランジン製剤との比較及び活性代謝物 AGN191522 の寄与を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず胎児死亡、胚吸収、流産及び早産の発現機序について、本薬の投与により黄体退行を意味する卵巣重量の増加及び黄体の空胞化が認められていること（4.2.3.4.1-5、4.2.3.4.1-6）から、黄体退行及びそれに伴うプロゲステロンの減少により誘発されたと考えられることを説明した。その上で申請者は、黄体退行は PGF_{2α} の投与により認められること（Horton EW et al, *Physiol Rev.* 56: 595-651, 1976）、妊娠ラットに PGF_{2α} を投与すると黄体融解による子宮収縮及び流産が認められること（Deis RP, *Nature.* 229: 568, 1971）、FP 受容体への PGF_{2α} 結合が妊娠マウスの黄体融解を引き起こすこと（Sugimoto Y et al, *Science.* 277: 681-683, 1997）から、生殖発生毒性試験で認められた所見は FP 受容体を介して発現したと考えられるが、本薬の FP 受容体結合活性は低く（4.2.1.1-1、4.2.1.1-2）、ラット摘出子宮収縮作用も認められない（4.2.1.1-3）ため、子宮収縮作用を有し、本薬の約 60～2000 倍の FP 受容体結合活性を有する代謝物 AGN191522（4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3）による影響と考えているが、マウス及びラット胚・胎児への影響に関する試験における本薬 0.3 mg/kg/日群の血液中 AGN191522 濃度は、いずれも定量下限（マウスで 0.5 ng/mL<1.3 nM>、ラットで 0.25 ng/mL<0.64 nM>）未満であり、子宮収縮作用の EC₅₀（マウスで 7.4 nM、ラットで 6.6 nM、4.2.1.1-3）の約 1/10 未満であることから、AGN191522 以外に本薬が作用した可能性も完全には否定できないことを説明した。

しかしながら申請者は、胚吸収の増加、流産等はプロスタグランジン製剤であるラタノプロスト及びトラボプロストでも認められており、本薬は FP 受容体には結合しないものの（「(i) 薬理試験成績の概要」の項参照）、その作用に質的な差異はないと考えていることを説明した。

機構は、ラット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（4.2.3.5.3-1）において、本薬 0.3 mg/kg/日群の F₁ 出生児に交配日数の延長、受胎率及び妊娠率の低下が認められたことについて、発現機序及びプロスタグランジン製剤での発現状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラット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（4.2.3.5.3-1）において、本薬 0.3 mg/kg/日以下の群の F₁ 出生児では包皮分離や膣開口は確認されており、生殖器官の形態形成に異常は認められなかったことを説明した上で、プロスタグランジン製剤であるトラボプロスト及びラタノプロストでは F₁ 出生児に交配日数、受胎率等に対する影響は認められていないため、当該所見が本薬に特異的な変化である可能性は否定できないことを説明した。

機構は、マウス及びラットを用いた生殖発生毒性試験において認められた毒性所見のヒトへの外挿性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、黄体退行の過程はヒトとげっ歯類で類似している（Endo T et al, 産婦人科の世界, 50: 163-168, 1998、Shikone T et al, 81: 2376-2380, 1996）ため、認められた毒性所見はヒトでも発現する可能性があるが、生殖発生毒性試験における無毒性量での血液中未変化体及び AGN191522 濃度のヒト点眼時との暴露量比は下表のとおりであり、いずれも C_{max} で 4 倍以上、AUC で 20 倍以上の安全域があることから、これらの所見がヒトで発現する可能性は低いと考えていること、しかしながら、既承認のプロスタグランジン製剤では認められていない所見であることから、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項においては、F₁ 動物の生殖機能低下に関する所見を含めて情報提供した上で注意喚起することを説明した。

表 マウス及びラットを用いた生殖発生毒性試験における母動物に対する無毒性量のヒト点眼時との暴露量比

		動物種			暴露量比	
		マウス ^{a)}	ラット ^{b)}	ヒト ^{c)}	マウス/ヒト	ラット/ヒト
本薬	C _{max} (ng/mL)	0.774	0.262	0.061	12.68	4.29
	AUC (ng・h/mL)	-	0.426～0.634 ^{d)}	0.02	-	21.3～31.7 ^{d)}
AGN191522 ^{e)}	C _{max} (ng/mL)	0.078	0.096	0.0089	8.7	10.7
	AUC (ng・h/mL)	-	0.156～0.232	0.0029	-	53.7～80.0

a) マウス胚・胎児発生への影響に関する試験（4.2.3.5.2-3）における無毒性量（0.1 mg/kg/日）

b) ラット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（4.2.3.5.3-1）における無毒性量（0.1 mg/kg/日）

c) 国内第 I 相試験（5.3.3.1-2）において、ヒトに本剤（0.03 %）を 1 日 1 回両眼に 50 µL 点眼したときの値

d) 定量下限（0.125 ng/mL）未満の測定時点における濃度を、最小値 0 ng/mL 及び最大値 0.125 ng/mL と仮定して算出された。

e) 血液中 AGN191522 濃度はほとんどの測定時点で定量下限未満であったため、各試験における本薬の C_{max} 及び AUC に、各動物種に本薬の ³H-標識体を単回静脈内投与したとき（5.3.2.2-4）の本薬と AGN191522 の血液中組成比を用いて、本薬の C_{max} から算出された。

また申請者は、海外製造販売後の安全性情報（報告期間：2001 年 3 月 1 日＜国際誕生日＞～2009 年 1 月 31 日）における妊婦、産婦、授乳婦等に係る有害事象は、1 例に妊娠及び自然流産が報告されているのみであり、当該症例は 38 歳女性で、本剤による緑内障治療中に妊娠が判明したため、他剤（XXXXXXXXXXベタキソロール塩酸塩*点眼液）へ変更され、その 2 週間後（妊娠 9 週）に自然流産したが、母体の年齢も因子として考えられ、因果関係は明確に判定されていないことを説明した。

機構は、生殖発生毒性試験における無毒性量は、臨床使用時の暴露量と比較してある程度の安全域が確保されていることから、現時点で大きな問題はないと考えるものの、特に F₁ 出生児の生殖機能に対する影響は既承認のプロスタグランジン製剤では認められていないことから、妊婦、産婦、授乳婦等には慎重に投与する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

（i）臨床薬物動態試験及び臨床薬力学試験の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として日本人健康成人を対象に実施された第 I 相試験（5.3.3.1-1: 192024-901 試験、5.3.3.1-2:

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

192024-902 試験) 及び外国人健康成人を対象に実施されたマスバランス試験 (5.3.3.1-3: 192024-005 試験) の成績が提出された。また、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (5.3.2.3-1、5.3.2.1-1、5.3.2.1-2、5.3.2.3-2、5.3.3.1-3、5.3.2.2-1、5.3.2.2-2、5.3.2.2-3、5.3.2.2-4、5.3.2.2-5) の成績も提出された。血液中の未変化体及び活性代謝物 (AGN191522) の定量は、LC/MS/MS を用いてバリデートされた方法で測定された (定量下限: 未変化体 0.025 ng/mL、AGN191522 0.050 ng/mL)。本薬の ^3H -標識体を用いた試験における生体試料中放射能濃度は LSC を用いて測定された (定量下限: 血漿中 0.107~0.145 ng eq./mL、血液中 0.107~0.206 ng eq./mL)。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは、平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示されている。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト角膜及び強膜を用いて測定した本薬の透過係数 ($\times 10^{-6}$ cm/sec) は、それぞれ 3.24 ± 0.59 及び 14.5 ± 5.27 であり、強膜の透過係数は角膜と比較して高値を示した (5.3.2.3-1)。

ヒト血漿、0.75 % ヒト α_1 -酸性糖タンパク質溶液及び 4.5 % ヒト血清アルブミン溶液に本薬の ^3H -標識体を 1~250 ng/mL となるように添加し、限外濾過法により測定した *in vitro* タンパク非結合率は、測定した濃度範囲において濃度に関係なくほぼ一定であり、それぞれ 5.5~12.4、42.9~70.0 及び 52.6~62.5 % であった (5.3.2.1-1、5.3.2.1-2)。

ヒト血液及び血漿に本薬の ^3H -標識体を 10 $\mu\text{g/mL}$ になるように添加し、37°C で 30 分間インキュベートしたとき、*in vitro* B/P 比は 0.576 ± 0.043 であった。また、外国人健康成人男性に本剤 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 4 時間後の *in vivo* B/P 比は 0.57 であり、未変化体及びその代謝物は血球にほとんど移行しないことが示唆されている (5.3.2.3-2、5.3.3.1-3)。

5 種類のヒト眼組織ホモジネート (角膜上皮、角膜実質、結膜、強膜及び虹彩・毛様体) に本薬を 4.16 mg/mL となるように添加したとき、虹彩・毛様体においてのみ本薬の代謝分解が認められた (5.3.2.2-1)。

ヒト肝スライスに本薬の ^3H -標識体を 58.8 又は 117.6 $\mu\text{g/mL}$ となるように添加したとき、未変化体、AGN191522 のほか、水酸化体及びグルクロン酸抱合された代謝物が認められた (5.3.2.2-2、5.3.2.2-3)。

ヒト肝ミクロソームに本薬の ^3H -標識体を 11.97 ng/mL となるように添加し、3 種類の主要な水酸化体 (ヒドロキシ体-1、ヒドロキシ体-2 及びジヒドロキシ体) の生成速度と各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5、CYP4A9/11) 及び S-メフェニトイン脱メチル活性の活性値を用いて活性相関分析を行った結果、CYP3A4/5 活性のみが酸化体の生成速度と高い相関を示し、CYP3A4/5 の特異的阻害剤であるトロレアンドマイシン及びケトコナゾールによりこれらの水酸化体の生成が阻害された。また、9 種類のヒト CYP 発現系 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4、CYP4A11) に本薬の ^3H -標識体を 11.97 ng/mL となるように添加し、37°C で 30 分間インキュベートしたとき、前述した 3 種類の主要な水酸化体の生成が顕著に認められた分子種は CYP3A4 のみであった (5.3.2.2-5)。

(2) 健康成人における検討

<日本人における成績>

日本人健康成人男性 18 例を対象に、本剤 0.01、0.03 及び 0.1 % を 1 滴ずつ両眼に単回点眼したとき、血液中未変化体濃度は、本剤 0.01 % 群ではほとんどの測定点で定量下限未満であり、本剤 0.03 及び

0.1 %群では点眼 15 分後までに $C_{\max}$ (それぞれ 0.0478 ± 0.015 及び 0.133 ± 0.042 ng/mL) に達し、 AUC_{0-t} ¹⁷⁾ はそれぞれ 0.0196 ± 0.009 及び 0.0929 ± 0.044 ng・h/mL であった (5.3.3.1-1: 192024-901 試験)。

日本人健康成人男性 18 例を対象に、本剤 0.01、0.03 及び 0.1 %を 1 滴ずつ両眼に 1 日 1 回 14 日間反復点眼したとき、血液中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、いずれの群においても $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} に投与日数の差は認められなかった。また、本剤 0.1 %群においても、点眼 4 時間後には、6 例中 5 例で定量下限未満であり、血液中からの消失は早いことが示唆されている。なお、いずれの群においても血液中に代謝物 AGN191522 は検出されなかった (5.3.3.1-2: 192024-902 試験)。

表 日本人健康成人男性に 1 日 1 回 14 日間反復点眼したときの血液中未変化体薬物動態パラメータ (5.3.3.1-2)

点眼濃度	0.01 %			0.03 %			0.1 %		
点眼日数	1 日目	7 日目	14 日目	1 日目	7 日目	14 日目	1 日目	7 日目	14 日目
$t_{\max}$ (h)	0.15 $\pm 0.042^a)$	0.083 $\pm 0.000^b)$	NC	0.097 ± 0.063	0.13 ± 0.046	0.13 ± 0.046	0.13 ± 0.046	0.13 ± 0.046	0.13 ± 0.046
$C_{\max}$ (ng/mL)	0.023 ± 0.019	0.023 ± 0.032	NC	0.054 ± 0.033	0.054 ± 0.013	0.061 ± 0.025	0.20 ± 0.032	0.21 ± 0.11	0.22 ± 0.086
AUC_{0-t} (ng・h/mL)	0.0023 ± 0.0026	0.013 ± 0.030	NC	0.010 ± 0.0083	0.0087 ± 0.0065	0.020 ± 0.016	0.13 ± 0.043	0.11 ± 0.11	0.11 ± 0.072
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	NC	NC	NC	0.40 $\pm 0.14^b)$	0.43 ± 0.055	0.59 ± 0.50	0.73 $\pm 0.68^c)$

1 群各 6 例、NC: 算出不可能、a) 4 例、b) 3 例、c) 5 例

<外国人における成績>

外国人健康成人男性 6 例を対象に、本薬の ³H-標識体 3 µg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 30 分後の血液中において未変化体は投与放射能の 40.5 %を占め、AGN191522 は 5.9 %認められた。主代謝物として 2 種類のグルクロニド-1 及び 2 (それぞれ 9.4 及び 18.1 %) が認められ、その他の代謝物として脱エチル体グルクロニド-1 及び 2、ヒドロキシ体グルクロニドが認められた。尿中では未変化体及び AGN191522 はそれぞれ投与放射能の 3.2 及び 0.84 %認められ、2 種類のグルクロニド-1 及び 2 (それぞれ 11.3 及び 26.4 %) が多く認められた。糞中では未変化体及び AGN191522 はそれぞれ投与放射能の 5.6 及び 1.2 %認められ、主代謝物として脱エチルヒドロキシ体¹⁸⁾ (2.3 %)、グルクロニド-2 (2.2 %)、脱エチル体グルクロニド-1 及び 2 (それぞれ 1.7 及び 1.1 %) 等が認められた (5.3.2.2-4)。

外国人健康成人男性 6 例を対象に、本薬の ³H-標識体 3.12 ± 0.12 µg/kg¹⁹⁾ を単回静脈内投与したとき、血漿中及び血液中放射能の AUC_{0-t} はそれぞれ 11.2 ± 0.73 及び 6.22 ± 0.45 ng・h/mL、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 2.05 ± 0.55 及び 1.74 ± 0.21 時間であり、投与 168 時間後までの尿中に投与放射能の 67.0 %、投与 192 時間後までの糞中に投与放射能の 24.9 %が排泄された。また、血液中未変化体の AUC_{0-t} は 2.14 ± 0.51 ng・h/mL、 $t_{1/2}$ は 0.77 ± 0.32 時間、定常状態における分布容積 (V_{ss}) は 0.67 ± 0.27 L/kg、CL は 1.50 ± 0.33 L/h/kg であり、未変化体は広範囲に分布し、全身クリアランスは高いことが示唆されている。血液中 AGN191522 は 6 例中 4 例で投与 5 分後から 1.5 時間後に検出されたが、定量下限をわずかに上回る程度であった (5.3.3.1-3: 192024-005 試験)。

¹⁷⁾ 本剤 0.03 及び 0.1 %群は、それぞれ点眼後 10 分～1 時間及び 1～2 時間まで血液中未変化体濃度の定量が可能であり、0.03 %群では定量が可能であった 6 例中 5 例のデータを用いて薬物動態パラメータが算出された。

¹⁸⁾ 脱エチルヒドロキシ体は、糞中のいくつかのサンプルにおいて M7 (構造未同定) と分離しなかった。

¹⁹⁾ 本薬の ³H-標識体 0.01 % (100 µCi/mL) を投与体積 0.03 mL/kg となるよう必要薬液量 (誤差 0.1 mL) をシリンジに充填して投与し、投与前後のシリンジ重量を測定して実際の投与量が算出された。

<審査の概略>

機構は、本剤点眼時に本薬の血液中濃度に関連して発現すると考えられる全身性の有害事象について、蓄積性を考慮して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤（0.01、0.03 及び 0.1 %）を 1 日 1 回両眼に 14 日間反復点眼したときの血液中未変化体濃度は、用量依存的に増加したが、最高濃度である本剤 0.1 %でも点眼後 4 時間以内に定量下限（0.025 ng/mL）未満となり、1 日目と 14 日目の薬物動態パラメータはほぼ同様に、蓄積は認められていないこと（5.3.3.1-2: 192024-902 試験）、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.6: 192024-008 試験）において、本剤（0.03 %）を 1 日 1 回両眼に 6 ヶ月間点眼したとき、点眼 5 分後の血液中濃度は、初回点眼日で 0.078 ± 0.051 ng/mL、3 ヶ月で 0.073 ± 0.041 ng/mL、6 ヶ月で 0.080 ± 0.072 ng/mL であり、蓄積は認められていないことを説明した。その上で申請者は、非臨床毒性試験において投与量の増加に伴い認められた全身性の毒性所見は、ラット反復経口投与試験（4.2.3.2-8、4.2.3.4.1-5、4.2.3.4.1-6）において認められた AST 及び ALT の上昇、黄体の空胞化、卵巣重量の増加及び黄体数の増加、ウサギ胚・胎児発生への影響に関する予備試験（4.2.3.5.2-5）において認められた軟便及び液状便であり、肝機能検査値異常、卵巣異常及び下痢が血液中濃度の増加に伴い発現する可能性のある有害事象として考えられるが、臨床試験において本剤（0.03 %）を 1 日 1 回点眼したときに認められたこれらに関連する有害事象は、国内第Ⅲ相及び長期投与試験（5.3.5.1-2: 192024-904 試験、5.3.5.1-3: AGN192024/3-03 試験、5.3.5.2-1: AGN192024/3-01 試験）において、AST 上昇 2 例、ALT 上昇 3 例、下痢 4 例、海外第Ⅲ相及び長期投与試験 10 試験²⁰⁾（5.3.5.1-6～5.3.5.1-14）において、肝機能検査値異常 17 例、下痢 3 例であり、国内外ともに重篤な事象は認められなかったこと、海外製造販売後の安全性情報（報告期間: 2001 年 3 月 1 日<国際誕生日>～2009 年 1 月 31 日）においては、肝機能異常 3 件、肝炎 1 件、肝障害 1 件、肝機能検査値異常 12 件、ALT 増加 3 件、AST 増加 2 件、肝酵素上昇 2 件、肝酵素異常 1 件等が認められたが、このうち重篤な事象は ALT 増加及び AST 増加 各 1 件のみでほとんどが非重篤であったこと、卵巣異常及び下痢に関する報告はなかったことから、本剤点眼時に本薬の血液中濃度に関連する全身性の有害事象が発現する可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、本剤点眼時の血液中未変化体の消失は速やかであり、反復点眼時に蓄積は認められていないことことから、現時点で安全性上の懸念は大きくないと考える。また機構は、本剤による全身性の有害事象については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

（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、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: 192024-903 試験）、国内第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.1-2: 192024-904 試験、5.3.5.1-3: AGN192024/3-03 試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2-1: AGN192024/3-01 試験）の成績が提出され、参考資料として、海外第Ⅱ相試験 2 試験（5.3.5.1-4: 192024-002 試験、5.3.5.1-5: 192024-024 試験）及び海外第Ⅲ相試験 10 試験（5.3.5.1-6: 192024-008 試験、5.3.5.1-7: 192024-009 試験、5.3.5.1-8 及び 5.3.5.1-9: 192024-014 試験 5.3.5.1-10: 192024-010 試験、5.3.5.1-11:

²⁰⁾ 海外第Ⅲ相及び長期投与試験 10 試験（5.3.5.1-6～5.3.5.1-14）のうち、3 試験（5.3.5.1-6: 192024-008 試験、5.3.5.1-7: 192024-009 試験、5.3.5.1-8 及び 5.3.5.1-9: 192024-014 試験）以外の試験においては、血液学的検査及び血液生化学的検査は実施されておらず、臨床検査に係る有害事象は報告されていない。

192024-013 試験、5.3.5.1-12: 192024-015 試験、5.3.5.1-13: 192024-016 試験、5.3.5.1-14: 192024-019 試験、5.3.5.1-15: 192024-501 試験、5.3.5.1-16: 192024-502 試験) の成績が提出された。また、安全性の評価資料として、国内第 I 相試験 2 試験 (5.3.3.1-1: 192024-901 試験、5.3.3.1-2: 192024-902 試験)、参考資料として、海外第 I 相試験 (5.3.3.1-3: 192024-005 試験、5.3.3.1-4: 192024-012 試験) の成績が提出された。なお、有害事象について、特に記載のない投与群は発現例数が 0 例であることを示す。

(1) 第 I 相試験

1) 国内第 I 相単回点眼試験 (5.3.3.1-1: 192024-901 試験<19■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 54 例²¹⁾、1 ステップあたり本剤群 6 例及びプラセボ群 3 例) を対象に、本剤を単回点眼したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検 (患者盲検) 並行群間比較試験が実施された (薬物動態は「(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 0.01、0.03、0.1 %又はプラセボ (基剤) のいずれかを、1 回 1 滴、朝 (9 時) に両眼に点眼すると設定され、低用量から順に安全性を確認した後に次の用量に移行すると設定された。

総投与症例 54 例 (本剤 0.01、0.03 及び 0.1 %群各 12 例並びにプラセボ群 18 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 0.01 %群 50.0 % (6/12 例)、本剤 0.03 %群 100 % (12/12 例)、本剤 0.1 %群 83.3 % (10/12 例)、プラセボ群 38.9 % (7/18 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。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群では認められず、本剤 0.01 %群 33.3 % (4/12 例)、本剤 0.03 %群 91.7 % (11/12 例)、本剤 0.1 %群で 75.0 % (9/12 例) に認められ、主な事象は、結膜充血 (本剤 0.01 %群 3 例、本剤 0.03 %群 11 例、本剤 0.1 %群 8 例)、霧視 (本剤 0.01 %群 1 例、本剤 0.1 %群 1 例) 等であった。

臨床検査値異常変動は、本剤 0.01 %群で 16.7 % (2/12 例)、本剤 0.03 %群で 41.7 % (5/12 例)、本剤 0.1 %群で 33.3 % (4/12 例)、プラセボ群で 16.7 % (3/18 例) に認められ、このうち本剤 0.03 %群 1 例 (総ビリルビン増加・抱合ビリルビン増加) 及び本剤 0.1 %群 1 例 (血中カリウム増加) については因果関係が否定されていない。バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温) 及び心電図において、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人男性に本剤 0.01、0.03 及び 0.1 %の単回点眼投与したとき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) 国内第 I 相反復点眼試験 (5.3.3.1-2: 192024-902 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 21 例、本剤群各 6 例及びプラセボ群 3 例) を対象に、本剤を 14 日間反復点眼したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検 (患者盲検) 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)。

²¹⁾ 国内第 I 相単回点眼試験は、当初ステップ 1~3 (本剤 0.01 %、0.03 %、0.1 %) として実施されたが、誤操作により血液中濃度測定が不可能となったため、同様の内容で再度ステップ 4~6 として実施され、安全性はステップ 1~6 について評価された。

用法・用量は、本剤 0.01、0.03、0.1 %又はプラセボ（基剤）のいずれかを、1 日 1 回、1 回 1 滴、21 時に両眼に 14 日間点眼すると設定された。

総投与症例 21 例（本剤 0.01、0.03 及び 0.1 %群各 6 例並びにプラセボ群 3 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、プラセボ群では認められず、本剤群では全例（本剤 0.01、0.03 及び 0.1 %群各 6 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。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群の全例（本剤 0.01、0.03 及び 0.1 %群各 6 例）に認められ、主な事象は、結膜充血（本剤 0.01、0.03 及び 0.1 %群各 6 例）、角膜びらん（本剤 0.03 %群 2 例）等であった。

臨床検査値異常変動は、本剤 0.01 %群 1 例（血中トリグリセライド増加）及び本剤 0.03 %群 1 例（血中ブドウ糖増加）に認められたが、いずれも因果関係は否定された。バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）及び心電図において、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人男性に本剤 0.01、0.03 及び 0.1 %を反復点眼投与したとき、全例に結膜充血が認められたが、炎症反応を伴わず、点眼終了後は速やかに回復したことから、忍容性に大きな問題はないと考えることを説明した。

（2）国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: 192024-903 試験<20 年 月～20 年 月>）

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断された患者²²⁾（目標症例数 80 例、各群 20 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 0.01、0.03、0.1 %又はプラセボ（基剤）のいずれかを、1 日 1 回、夜（21 時）に、1 回 1 滴、両眼に 14 日間点眼すると設定された。また、眼圧は朝 9 時に測定された。

総投与症例数 75 例のうち、除外基準（レーザー光凝固の治療歴あり）に該当することが判明した本剤 0.1 %群 1 例を除く 74 例（本剤 0.01 %群 18 例、本剤 0.03 %群 20 例、本剤 0.1 %群 17 例及びプラセボ群 19 例）が安全性解析対象であり、有害事象による中止 3 例及び眼圧測定方法違反 1 例を除く 70 例（本剤 0.01 %群 18 例、本剤 0.03 %群 19 例、本剤 0.1 %群 14 例及びプラセボ群 19 例）が PPS (Per Protocol Set) であり、有効性解析対象であった。

有効性の主要評価項目である PPS における 7 及び 14 日間点眼 12 時間後（8 日目及び 15 日目朝 9 時）の点眼開始日からの眼圧変化量²³⁾は下表のとおりであり、15 日目では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（ $p<0.001$ 、Dunnett の多重比較）。プラセボを対照とした眼圧変化量の群間比較では、本剤 0.01 %群では 8 日目に統計学的な有意差は認められなかったものの、15 日目に有意差が認められ、本剤 0.03 及び 0.1 %群では 8 及び 15 日目に統計学的な有意差が認められたことから、本剤 0.03 %の眼圧下降作用は本剤 0.1 %と同程度であり、本剤 0.01 %に比べてより早期に眼圧下降作用を示すことが示唆された。

²²⁾ 点眼開始日の眼圧値に関する選択基準は設けられていない。

²³⁾ 眼圧（両眼の平均値）を用いて算出された「ベースライン（点眼開始日）の眼圧値－投与後の眼圧値」が「眼圧変化量」とされた。

表 国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: 192024-903 試験）におけるベースライン（点眼開始日）からの眼圧変化量（PPS）

	眼圧値（mmHg）			眼圧変化量 ²³⁾ （mmHg）（p 値 ^{a)} ）	
	点眼開始日	8 日目	15 日目	8 日目	15 日目
プラセボ群 (19 例)	20.7 ± 3.11	18.4 ± 4.36	18.7 ± 3.94	2.2 ± 2.70	2.0 ± 1.79
本剤 0.01 %群 (18 例)	20.8 ± 2.41	16.6 ± 2.66	15.9 ± 2.23	4.3 ± 3.49 (0.056)	4.9 ± 2.54 (<0.001)
本剤 0.03 %群 (19 例)	20.8 ± 2.32	16.1 ± 2.45	15.5 ± 1.96	4.7 ± 1.83 (0.014)	5.3 ± 1.53 (<0.001)
本剤 0.1 %群 (14 例)	20.6 ± 3.40	15.9 ± 2.60	15.8 ± 2.91	4.8 ± 1.83 (0.021)	4.9 ± 1.58 (<0.001)

平均値 ± 標準偏差、a) Dunnett の多重比較

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤 0.01 %群 50.0 % (9/18 例)、本剤 0.03 %群 70.0 % (14/20 例)、本剤 0.1 %群 100 % (17/17 例) 及びプラセボ群 26.3 % (5/19 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。有害事象による中止は本剤 0.1 %群の 3 例（いずれも結膜充血）に認められた。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤 0.01 %群 33.3 % (6/18 例)、本剤 0.03 %群 65.0 % (13/20 例)、本剤 0.1 %群 82.4 % (14/17 例) 及びプラセボ群 21.1 % (4/19 例) に認められ、主な事象は結膜充血（本剤 0.01 %群 4 例、本剤 0.03 %群 11 例、本剤 0.1 %群 13 例及びプラセボ群 1 例）、涙液分泌低下（本剤 0.01 %群 2 例、本剤 0.03 %群 1 例、本剤 0.1 %群 1 例及びプラセボ群 2 例）、結膜浮腫（本剤 0.03 %群 2 例及び本剤 0.1 %群 3 例）、眼瞼紅斑（本剤 0.03 %群 1 例及び本剤 0.1 %群 1 例）、眼瞼浮腫（本剤 0.03 %群 1 例及び本剤 0.1 %群 1 例）等であり、全身性の事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び眼科学的検査（視力、瞳孔径、涙液分泌機能検査、眼底検査、視野検査）において、臨床的に問題となる異常又は変動は認められなかった。眼球結膜充血の程度を細隙灯顕微鏡下で観察したところ、15 日後に軽度以上²⁴⁾であった症例の割合は、本剤 0.01 %群で 22.2 %、本剤 0.03 %群で 35.0 %、本剤 0.1 %群で 50.0 %及びプラセボ群で 10.5 %であった。

以上より申請者は、本剤 0.01、0.03 及び 0.1 %はいずれも 1 日 1 回点眼により眼圧下降作用を示したが、本剤 0.01 %の効果は本剤 0.03 及び 0.1 %に比べてやや弱く、本剤 0.1 %では投与中止に至る結膜充血が認められたため、安全性に問題があると考え、本剤の臨床推奨用量は 0.03 %とすることが妥当と考えたことを説明した。

（3）国内第Ⅲ相試験

1) 日本人原発開放隅角緑内障患者及び高眼圧症患者を対象とした 0.5 %チモロールマレイン酸塩点眼液（チモロール）対照試験（5.3.5.1-2: 192024 - 904 試験<20 年 月～20 年 月>）

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断され、点眼開始日の 8 時～10 時の眼圧値が両眼ともに 21 mmHg 以上、34 mmHg 以下である患者（目標症例数 180 例、各群 90 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、0.5 %チモロールマレイン酸塩点眼液（チモロール）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 0.03 %又はチモロールのいずれかを、1 日 2 回、8 時～10 時及び 20 時～22 時（本

²⁴⁾ Allegan Bulbar Hyperemia Grading Guide に従い「0: なし、0.5: 軽微、1: 軽度、2: 中等度、3: 高度」の 5 段階スコアで判定された。

剤群では1日1回20時～22時)に、1回1滴、両眼²⁵⁾に12週間点眼すると設定された。また、眼圧は8時～10時の間に測定すると設定された。

総投与症例179例(本剤群90例、チモロール群89例)からGCP違反(同意取得前に前治療薬を中止)2例を除外した177例(本剤群90例、チモロール群87例)がm-ITT(modified- Intention-to-treat)、安全性解析対象であり、m-ITTから点眼後の眼圧値が得られなかった4例を除外した173例(本剤群87例、チモロール群86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m-ITT(ただし、点眼後の眼圧値が得られなかった4例を除く)における12週後の点眼開始日からの眼圧変化値²⁶⁾(平均値 ± 標準偏差)は、本剤群 -8.2 ± 3.51 mmHg、チモロール群 -4.9 ± 2.21 mmHgであり、両群の群間差とその95%信頼区間は、 -3.35 mmHg $[-4.23, -2.47]$ であり、本剤0.03%のチモロールに対する優越性が検証された($p < 0.001$ 、対応のないt検定²⁷⁾)。また、各測定時期における眼圧値及び眼圧変化値は下表のとおりであった。

表 国内第Ⅲ相チモロール対照二重盲検比較試験(5.3.5.1.2: 192024-904試験)におけるベースライン(点眼開始日)からの眼圧変化値²⁶⁾(m-ITT)

測定時期	眼圧値(mmHg)		眼圧変化値(mmHg)		
	本剤群	チモロール群	本剤群	チモロール群	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
点眼開始日	24.4 ± 3.06 (90)	23.2 ± 1.77 (87)	-	-	-
2週後	16.6 ± 2.87 (87)	18.4 ± 2.76 (86)	-7.9 ± 3.19 (87)	-4.8 ± 2.50 (86)	-3.08 $[-3.94, -2.22]$
4週後	16.0 ± 2.71 (87)	18.1 ± 2.74 (86)	-8.5 ± 3.76 (87)	-5.1 ± 2.48 (86)	-3.38 $[-4.34, -2.43]$
8週後	16.3 ± 2.53 (87)	18.1 ± 2.87 (86)	-8.2 ± 3.50 (87)	-5.1 ± 2.54 (86)	-3.12 $[-4.04, -2.20]$
最終評価時 (12週後)	16.3 ± 2.69 (87)	18.4 ± 2.66 (86)	-8.2 ± 3.51 (87)	-4.9 ± 2.21 (86)	-3.35 $[-4.23, -2.47]$

平均値 ± 標準偏差、(): 例数、-: 該当なし、a) 本剤群－チモロール群

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、本剤群88.9%(80/90例)及びチモロール群63.2%(55/87例)に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象はチモロール群1例(腸管閉塞)に認められたが、因果関係は否定された。有害事象による中止は、本剤群5例(浮動性めまい、結膜充血・眼瞼浮腫、多毛症、結膜充血、結膜充血及び滴下投与部位そう痒感)及びチモロール群1例(腸管閉塞)に認められ、本剤群5例についてはいずれも因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤群77.8%(70/90例)及びチモロール群33.3%(29/87例)に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

表 国内第Ⅲ相チモロール対照二重盲検比較試験(5.3.5.1.2: 192024-904試験)における因果関係が否定されなかった主な有害事象

	本剤群(90例)		チモロール群(87例)	
	発現例数	(発現率%)	発現例数	(発現率%)
因果関係が否定されなかった有害事象	70	(77.8)	29	(33.3)
睫毛の成長	30	(33.3)	1	(1.1)
結膜充血	44	(48.9)	6	(6.9)
眼瞼色素沈着	12	(13.3)	0	

²⁵⁾ 点眼開始日の眼圧値が高い方の眼が有効性評価眼(ただし、点眼開始日の左右の眼圧値が同じ場合は、右眼を採用)とされ、12週間後(中止・脱落時)まで同じ眼で評価された。

²⁶⁾ 有効性評価眼における「点眼後の眼圧値－ベースライン(点眼開始日)の眼圧値」が「眼圧変化値」として算出された。

²⁷⁾ 国内第Ⅲ相チモロール対照比較試験(5.3.5.1.2: 192024-904試験)は、治験実施計画書では治療群及び施設を因子とした2元配置分散分析により優越性の検証を行うことが計画されていたが、1施設あたりの症例数が少なかったため、実際の解析は対応のないt検定により行われた。

	本剤群 (90 例)		チモロール群 (87 例)	
	発現例数	(発現率%)	発現例数	(発現率%)
虹彩色素沈着	11	(12.2)	1	(1.1)
結膜浮腫	10	(11.1)	2	(2.3)
角膜びらん	7	(7.8)	3	(3.4)
眼瞼浮腫	5	(5.6)	0	
眼の異常感	7	(7.8)	2	(2.3)
滴下投与部位そう痒感	13	(14.4)	1	(1.1)
滴下投与部位刺激感	2	(2.2)	8	(9.2)
多毛症	5	(5.6)	0	

臨床検査値異常変動及びバイタルサイン（血圧及び脈拍数）において、臨床的に問題となる変動は認められなかった。眼科学的検査（視力、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、視野検査）においては、眼底検査異常変動が本剤群 1 例に、視野変化が本剤群 2 例及びチモロール群 1 例に認められたが、いずれも因果関係は否定された。

以上より申請者は、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者において、本剤 0.03 %のチモロールに対する優越性が検証され、安全性に関しては、本剤の眼局所における有害事象発現率はチモロールに比べて高かったが、臨床的に許容できる範囲であると考えたことを説明した。

2) 日本人原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした 0.005 %ラタノプロスト点眼液（ラタノプロスト）対照試験（5.3.5.1-3: AGN192024/3-03 試験<20■年■月～20■年■月>）

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断され、点眼開始日の 8 時～11 時の眼圧が両眼ともに 34 mmHg 以下、有効性評価対象眼で 22 mmHg 以上の患者（目標症例数 210 例、各群 70 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、0.005 %ラタノプロスト点眼液（ラタノプロスト）対照無作為化単盲検（評価者盲検²⁸⁾）並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.01 及び 0.03 %又はラタノプロストのいずれかを、1 日 1 回、夜（20 時～22 時）に、1 回 1 滴、片眼又は両眼²⁵⁾に 12 週間点眼すると設定された。また、眼圧は 8 時～11 時の間に測定すると設定された。

総投与症例 220 例（本剤 0.01 %群 70 例、本剤 0.03 %群 77 例、ラタノプロスト群 73 例）全例が安全性解析対象であり、選択基準違反 1 例及び有効性評価前の中止 2 例を除外した 217 例（本剤 0.01 %群 68 例、本剤 0.03 %群 76 例、ラタノプロスト群 73 例）が FAS（Full Analysis Set）であり、FAS から前治療薬違反 6 例、同意撤回 4 例、有害事象による中止 4 例、処方変更禁止薬違反 3 例及び治験薬保存不備による中止 2 例の合計 19 例を除外した 198 例（本剤 0.01 %群 64 例、本剤 0.03 %群 71 例、ラタノプロスト群 63 例）が PPS であり、有効性解析対象であった。

有効性の主要評価項目である PPS における治療期終了時（12 週後又は中止時）の点眼開始日からの眼圧変化値²⁶⁾（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 0.03 %群 -8.0 ± 2.7 mmHg、ラタノプロスト群 -7.4 ± 2.8 mmHg、両群の群間差とその 95 %信頼区間は、 -0.6 mmHg $[-1.5, 0.3]$ であり、信頼区間上限値は事前に定められた非劣性限界値（ $\Delta=1.5$ mmHg）を下回ったことから、本剤 0.03 %のラタノプロストに対する非劣性が検証された。また、その他の測定時期における眼圧値及び眼圧変化値は下表のとおりであった。

²⁸⁾ 本剤と 0.005 %ラタノプロスト点眼剤は点眼容器の材質及び容量が異なり、再充填した場合の安定性を担保することが極めて困難であったため、治験依頼者、治験責任医師及び治験分担医師に対する盲検化により実施された。

表 国内第Ⅲ相ラタノプロスト対照単盲検（評価者盲検）比較試験（5.3.5.1.3: AGN192024/3-03 試験）におけるベースライン（点眼開始日）からの眼圧変化値²⁶⁾（PPS）

測定時期	眼圧値（mmHg）			眼圧変化値（mmHg）			
	本剤 0.01 %群	本剤 0.03 %群	ラタノ プロスト群	本剤 0.01 %群	本剤 0.03 %群	ラタノ プロスト群	群間差 ^{a)} [95 %信頼区間]
点眼開始時	23.8 ± 2.0 (64)	24.2 ± 2.4 (71)	24.1 ± 2.6 (63)				
2 週後	17.3 ± 2.7 (61)	16.9 ± 2.2 (68)	18.0 ± 2.5 (62)	-6.5 ± 2.6 (61)	-7.4 ± 2.8 (68)	-6.0 ± 2.7 (62)	-1.3 [-2.3, -0.4]
4 週後	16.7 ± 2.4 (61)	16.4 ± 2.5 (70)	17.1 ± 2.9 (63)	-7.1 ± 2.7 (61)	-7.8 ± 3.2 (70)	-7.0 ± 2.6 (63)	-0.8 [-1.8, 0.2]
8 週後	16.6 ± 2.4 (62)	16.3 ± 2.0 (69)	17.1 ± 2.7 (62)	-7.2 ± 2.7 (62)	-7.9 ± 2.9 (69)	-7.0 ± 2.8 (62)	-0.8 [-1.8, 0.2]
12 週時	16.4 ± 2.5 (64)	16.2 ± 2.3 (71)	16.5 ± 2.6 (62)	-7.4 ± 2.7 (64)	-8.0 ± 2.7 (71)	-7.5 ± 2.7 (62)	-0.5 [-1.4, 0.4]
治療期 終了時	16.4 ± 2.5 (64)	16.2 ± 2.3 (71)	16.7 ± 2.9 (63)	-7.4 ± 2.7 (64)	-8.0 ± 2.7 (71)	-7.4 ± 2.8 (63)	-0.6 [-1.5, 0.3]

平均値 ± 標準偏差（mmHg）、（ ）：例数、a) 本剤 0.03 %群－ラタノプロスト群

有害事象は、本剤 0.01 %群 74.3 %（52/70 例）、本剤 0.03 %群 75.3 %（58/77 例）及びラタノプロスト群 65.8 %（48/73 例）に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象はラタノプロスト群 2 例（糖尿病、てんかん）に認められたが、いずれも因果関係は否定された。有害事象による中止は、本剤 0.01 %群 3 例、本剤 0.03 %群 3 例及びラタノプロスト群 2 例に認められ、このうち本剤 0.01 %群 3 例（眼瞼色素沈着、結膜充血、結膜充血・眼刺激＜ひりひり感・熱感＞・滴下投与部位そう痒感）、本剤 0.03 %群 3 例（眼瞼色素沈着、眼瞼紅斑・滴下投与部位刺激感・結膜充血、浮動性めまい）及びラタノプロスト群 1 例（水晶体障害）については因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤 0.01 %群 65.7 %（46/70 例）、本剤 0.03 %群 66.2 %（51/77 例）及びラタノプロスト群 49.3 %（36/73 例）に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

表 国内第Ⅲ相ラタノプロスト対照単盲検（評価者盲検）比較試験（AGN192024/3-03 試験）における因果関係が否定されなかった主な有害事象の発現例数（発現率 %）

	本剤 0.01 %群（70 例）		本剤 0.03 %群（77 例）		ラタノプロスト群（73 例）	
	発現例数	（発現率 %）	発現例数	（発現率 %）	発現例数	（発現率 %）
因果関係が否定されなかった有害事象	46	(65.7)	51	(66.2)	36	(49.3)
睫毛の成長	19	(27.1)	24	(31.2)	12	(16.4)
結膜充血	29	(41.4)	31	(40.3)	14	(19.2)
眼瞼色素沈着	9	(12.9)	8	(10.4)	4	(5.5)
虹彩色素沈着	3	(4.3)	0		1	(1.4)
結膜浮腫	3	(4.3)	4	(5.2)	0	
角膜びらん	2	(2.9)	1	(1.3)	0	
点状角膜炎	1	(1.4)	3	(3.9)	3	(4.1)
眼の異常感	3	(4.3)	4	(5.2)	0	
眼痛	2	(2.9)	1	(1.3)	1	(1.4)
眼瞼そう痒症	1	(1.4)	3	(3.9)	0	
眼瞼紅斑	2	(2.9)	2	(2.6)	1	(1.4)
眼瞼障害	2	(2.9)	1	(1.3)	0	
滴下投与部位そう痒感	4	(5.7)	6	(7.8)	4	(5.5)
滴下投与部位刺激感	3	(4.3)	1	(1.3)	3	(4.1)
多毛症	2	(2.9)	3	(3.9)	5	(6.8)

眼科学的検査（視力、眼底検査、視野検査、細隙灯顕微鏡検査）においては、眼底検査異常変動が本剤 0.01 %群で 135 眼中 2 眼及び本剤 0.03 %群で 146 眼中 1 眼に、視野変化が本剤 0.01 %群で 134 眼中 3 眼、本剤 0.03 %群で 141 眼中 4 眼及びラタノプロスト群で 135 眼中 1 眼に認められたが、いずれも因果関係は否定された。なお、臨床検査値異常変動及びバイタルサインは、先行して実施された第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: 192024-904 試験）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6: 192024-008 試験、5.3.5.1-7:

192024-009 試験) において臨床的な問題は認められていないことから、当該試験では評価されなかった。

以上より申請者は、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における本剤 0.03 % のラタノプロストに対する非劣性が検証されたこと、眼局所の有害事象はラタノプロストに比べて本剤で多く認められたが、忍容性に大きな問題はなかったことを説明し、本剤 0.01 % の眼圧下降作用は本剤 0.03 % と比べて弱い傾向が認められ、本剤 0.03 % 及び 0.01 % の安全性プロファイルに大きな差は認められなかったことから、本剤の臨床推奨用量は 0.03 % であることが確認できたと考えていることを説明した。

(4) 国内長期投与試験 (5.3.5.2-1: AGN192024/3-01 試験<20 年 月~20 年 月>)

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断され、点眼開始日の 8 時~11 時の眼圧が両眼ともに 34 mmHg 以下、有効性評価対象眼で 16 mmHg 以上の患者 (目標症例数 130 例) を対象に、本剤を長期投与したとき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 0.03 % を 1 日 1 回、1 回 1 滴、夜 (20 時~22 時) に、両眼に 52 週間点眼すると設定された。また、眼圧は 8 時~11 時の間に測定すると設定された。

総投与症例 136 例全例が安全性解析対象であり、選択基準違反 2 例、有効性評価前の中止 2 例及び点眼開始日の眼圧値不採用 1 例の合計 5 例を除外した 131 例が FAS であり、FAS から同意撤回 6 例、有害事象による中止 6 例、前治療薬違反 5 例、処方変更禁止薬違反 3 例及び投与期間不足 (28 週未満) 1 例の合計 21 例を除外した 110 例が PPS であり、有効性解析対象であった。

有効性の主要評価項目である PPS における眼圧変化値の推移は下記の図表のとおりであり、全ての評価時期において点眼開始日と比較して有意な眼圧下降作用が認められた ($p<0.001$ 、対応のある t 検定)。

表 国内長期投与試験 (5.3.5.2-1: AGN192024/3-01 試験) における眼圧値及び点眼開始日からの眼圧変化値 (PPS、有効性評価眼)

評価時期	例数	眼圧値	眼圧変化値 ^{a)}	p 値 ^{b)}
点眼開始日	110	21.8 ± 3.3	-	-
12 週後	106	14.9 ± 2.9	-6.9 ± 2.5	<0.001
28 週後	106	14.6 ± 2.6	-7.0 ± 2.3	<0.001
52 週後	102	15.3 ± 2.5	-6.5 ± 2.2	<0.001

平均値 ± 標準偏差 (mmHg)

a) 眼圧変化値: 点眼後の眼圧値 - ベースライン (点眼開始日) の眼圧値

b) 対応のある t 検定

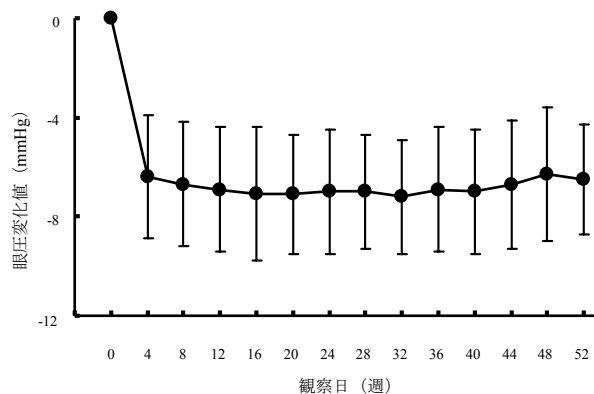


図 国内長期投与試験 (5.3.5.2-1: AGN192024/3-01 試験) における眼圧変化値の推移 (PPS、有効性評価眼、平均値 ± 標準偏差)

また、診断名別²⁹⁾の眼圧変化値及び眼圧変化率³⁰⁾は下表のとおりであり、正常眼圧緑内障患者にお

²⁹⁾ 国内長期投与試験 (5.3.5.2-1: AGN192024/3-01 試験) において、正常眼圧緑内障は「点眼開始日の眼圧が 22 mmHg 未満で、視野又は眼底に緑内障性の異常所見が認められる患者」、原発開放隅角緑内障 (狭義) は「点眼開始日の眼圧値が 22 mmHg 以上で、視野又は眼底に緑内障性の異常所見が認められる患者」、高眼圧症は「点眼開始日の眼圧値が 22 mmHg 以上で視野又は眼底に緑内障性の異常が認められない患者」と定義された。ただし、高眼圧症と診断された 2 例は、点眼開始日の眼圧値は 22 mmHg 未満 (18 及び 19 mmHg) であったが、組入れ前に 22 mmHg 以上 (22 及び 23 mmHg) であったことから、当該試験に組入れられた。

³⁰⁾ 有効性評価眼における「(点眼後の眼圧値 - ベースライン (点眼開始日) の眼圧値) × 100 / 点眼開始日の眼圧値」が「眼圧変化率」として算出された。

ける点眼開始日からの眼圧変化値は原発開放隅角緑内障（狭義）及び高眼圧症と比べて小さかったが、眼圧変化率はほぼ同様の推移を示した。

表 国内長期投与試験（5.3.5.2-1: AGN192024/3-01 試験）における診断名別の点眼開始日からの眼圧変化値²⁹⁾及び眼圧変化率³⁰⁾（PPS、有効性評価眼）

観察日	原発開放隅角緑内障及び高眼圧症				正常眼圧緑内障			
	例数	眼圧値 (mmHg)	眼圧変化値 (mmHg)	眼圧変化率 (%)	例数	眼圧値 (mmHg)	眼圧変化値 (mmHg)	眼圧変化率 (%)
点眼開始日	70	23.7 ± 2.5	-	-	40	18.5 ± 1.7	-	-
12 週後	68	16.1 ± 2.5	-7.5 ± 2.5	-31.6 ± 9.5	38	12.7 ± 2.1	-5.8 ± 1.9	-31.3 ± 9.7
28 週後	66	15.8 ± 2.4	-7.8 ± 2.3	-32.9 ± 8.7	40	12.8 ± 1.7	-5.8 ± 1.8	-31.0 ± 8.6
52 週後	64	16.4 ± 2.0	-7.3 ± 2.1	-30.7 ± 7.7	38	13.4 ± 2.2	-5.2 ± 1.7	-28.1 ± 9.4

平均値 ± 標準偏差

有害事象は、96.3 %（131/136 例）に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は 4 例（心臓神経症、膀胱瘤・眼内炎、副鼻腔炎、咽頭蓋炎）に認められたが、いずれも因果関係は否定された。有害事象による中止は 16 例であり、このうち 11 例（睫毛の成長 2 例、虹彩炎・眼圧上昇、眼瞼炎、眼痛、結膜充血、虹彩色素沈着・睫毛の成長・眼瞼色素沈着、睫毛の成長・眼瞼色素沈着、眼瞼色素沈着、結膜炎及びアレルギー性結膜炎 各 1 例）は因果関係が否定されていない。なお、正常眼圧緑内障患者における有害事象の発現率は 94.0 %（47/50 例）であり、原発開放隅角緑内障（狭義）及び高眼圧症³¹⁾患者における 97.6 %（82/84 例）とほぼ同様であり、診断名別の安全性に異なる傾向は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象は、91.9 %（125/136 例）に認められ、主な事象は、睫毛の成長 90 例、結膜充血 61 例、眼瞼色素沈着 42 例、虹彩色素沈着 29 例、滴下投与部位そう痒感 10 例、多毛症 9 例、睫毛剛毛化 8 例、アレルギー性結膜炎 7 例、くぼんだ眼 7 例、角膜びらん 6 例等であった。

臨床検査値の異常変動は 24.3 %（33/136 例）に認められ、このうち 2 例（ALT 増加・γ-GTP 増加、尿中血陽性）については因果関係が否定されていない。バイタルサイン（血圧、脈拍数）において、臨床的に問題となる変動は認められなかった。眼科学的検査³²⁾（視野検査、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査）において、視野悪化が点眼 28 週後で 234 眼中 7 眼、点眼 52 週後で 224 眼中 3 眼に認められ、眼底異常が点眼 28 週後で 238 眼中 2 眼に認められ、視力低下が 2 例（点眼開始前（右眼）1.2→投与 308 日後 0.6→投与終了時 1.0p³³⁾、点眼開始前（左眼）1.0p→投与終了時 0.5→56 日後 1.0p に回復）に認められ、このうち視力低下 2 例については因果関係が否定されていない。

以上より申請者は、正常眼圧緑内障を含む原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者に、本剤 0.03 %を 1 日 1 回長期（52 週間）点眼したときの安全性及び有効性に特に問題はないと考えることを説明した。

<審査の概略>

（１）用量（至適濃度）について

機構は、本剤の用量を 0.03 %と設定することの妥当性について、申請者に見解を求めた。

申請者は、本剤 0.03 %以外の濃度に関しては、下表のとおり、開放隅角緑内障及び高眼圧症患者を

³¹⁾ 色素性緑内障及び偽落屑症候群の各 1 例（選択基準違反）を除く。

³²⁾ 視力検査はスクリーニング時、点眼開始日、点眼 12、28、40 及び 52 週後（中止時）に、細隙灯顕微鏡検査は来院（4 週）ごと、視野検査及び眼底検査はスクリーニング時（視野検査はスクリーニングから過去 3 ヶ月以内）、投与 28 及び 52 週後（中止時）にそれぞれ実施された。

³³⁾ 「p (partial)」は該当する視力の指標を複数提示し、回答は得られるものの確実性が疑わしい場合に付される。

対象に、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: 192024-903 試験）、在米日本人を対象とした第Ⅱ相試験（5.3.5.1-5: 192024-024 試験）、海外第Ⅱ相試験 2 試験（192024-001 試験、5.3.5.1-4: 192024-002 試験）及び国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3: AGN192024/3-03 試験）において検討していることを述べ、本剤 0.1 %については、因果関係が否定されなかった有害事象の発現率が本剤 0.01 及び 0.03 %に比べて高かったこと（国内第Ⅱ相試験<5.3.5.1-1: 192024-903 試験>: 本剤 0.01 %群 33.3 %、本剤 0.03 %群 65.0 %、本剤 0.1 %群 82.4 %、海外第Ⅱ相試験<192024-001 試験>: 本剤 0.01 %群 66.7 %、本剤 0.03 %群 66.7 %、本剤 0.1 %群 100 %）から、安全性の観点で推奨できないと考えたことを説明した。

表 本剤の至適濃度について検討された国内外の臨床試験一覧

試験名	選択基準の眼圧値	評価例数	薬剤群	用法（点眼）	点眼期間
国内第Ⅱ相試験 ^{a)} （5.3.5.1-1: 192024-903 試験）	設定なし	75 例	本剤 0.01、0.03 及び 0.1 % 又はプラセボ	1 日 1 回	2 週間
在米日本人対象第Ⅱ相試験 ^{a)} （5.3.5.1-5: 192024-024 試験）	21 mmHg 以上、 34 mmHg 以下	111 例	本剤 0.01 及び 0.03 % 又はプラセボ	1 日 1 回	2 週間
海外第Ⅱ相試験 ^{b), c)} （192024-001 試験）	23 mmHg 以上、 34 mmHg 以下	60 例	本剤 0.01、0.03 及び 0.1 % 又はチモロール	1 日 2 回	5.5 日間
海外第Ⅱ相試験 ^{c), e)} （5.3.5.1-4: 192024-002 試験）	23 mmHg 以上、 34 mmHg 以下	100 例	本剤 0.003、0.01 及び 0.03 %	1 日 1 回 3 週間、 その後 1 日 2 回 1 週間	
国内第Ⅲ相試験 ^{d)} （5.3.5.1-3: AGN192024/3-03 試験）	22 mmHg 以上 34 mmHg 以下	220 例	本剤 0.01 及び 0.03 % 又はラタノプロスト（LAT）	本剤: 1 日 1 回 LAT: 1 日 1 回	12 週間

- a) 多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験、b) 単施設無作為化二重盲検並行群間比較試験、
c) 単施設単盲検（評価者盲検）並行群間比較試験、d) 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、
e) 海外第Ⅱ相試験 2 試験は、開発初期に製造された防腐剤不添加製剤を用いて実施された。なお、別の海外第Ⅱ相試験（192024-004 試験: 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）において、1 日 1 回 4 週間点眼したときの最大平均眼圧変化値は防腐剤添加及び不添加製剤で同程度であり、有害事象の発現率は防腐剤不添加製剤で高かったことが確認されている。

その上で申請者は、本剤 0.01 及び 0.03 %を申請用法である 1 日 1 回点眼したときの点眼 14 日後（15 日目）の眼圧変化値²⁶⁾は下図のとおりであり、海外においては、海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1-4: 192024-002 試験）成績から 0.03 %が至適濃度と判断され、本剤 0.03 %のみが承認されていること、一方、日本人を対象とした第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: 192024-903 試験、5.3.5.1-5: 192024-024 試験）においては、本剤 0.01 及び 0.03 %の点眼 14 日後の眼圧変化値の差はわずかであることから、本剤 0.01 及び 0.03 %群を設定した第Ⅲ相ラタノプロスト対照単盲検（評価者盲検）比較試験（5.3.5.1-3: AGN192024/3-03 試験）を実施し、点眼 12 週後の有効性及び安全性を検討したことを説明した。

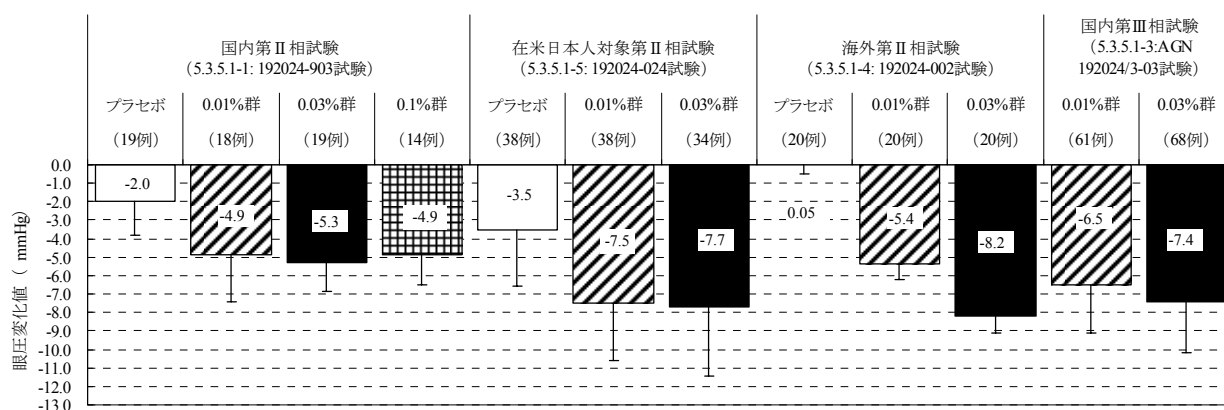


図 プラセボ、本剤 0.01、0.03 及び 0.1 %を 1 日 1 回 14 日間点眼した後の眼圧変化値（平均値 ± 標準偏差）²⁶⁾

申請者は、本剤 0.01 及び 0.03 %の有効性に関して、国内外のラタノプロスト対照単盲検（評価者盲

検) 比較試験³⁴⁾ (5.3.5.1-3: AGN192024/3-03 試験、5.3.5.1-10: 192024-010 試験、5.3.5.1-13: 192024-016 試験、5.3.5.1-14: 192024-019 試験) において、本剤 0.03 %のラタノプロストに対する非劣性が検証されていること、これらの試験における点眼 12 週後の眼圧変化値及び目標眼圧変化率の達成率³⁵⁾は下記の図表のとおりであり(ただし、点眼期間が 4 週間である 192024-016 試験を除く³⁶⁾)、眼圧変化率-30 %の達成率は、本剤 0.03 %群ではラタノプロスト群と比べて高い傾向が認められ、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3: AGN192024/3-03 試験) における本剤 0.01 %群の達成率は本剤 0.03 %群と比べて低かったことを説明し、眼圧が 1 mmHg 低下すると緑内障性視野障害の進行リスクが約 10 %減少すること (Leske MC et.al, *Arch Ophthalmol*, 121: 48-56, 2003)、正常眼圧緑内障に対しては、眼圧変化率-30 %の達成により緑内障性の視野障害の進行を阻止しうること (Collaborative Normal-tension Glaucoma Study Group, *Am J Ophthalmol*, 126: 498-505, 1998) が報告されており、緑内障診療ガイドライン (日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会, *緑内障診療ガイドライン 第 2 版*, *日眼会誌*, 110: 777-814, 2006) でも眼圧変化率-30 及び-20 %を治療目標として設定することが推奨されていることを踏まえ、有効性の観点では本剤 0.01 %よりも本剤 0.03 %が適切であると判断していることを説明した。

表 国内外のラタノプロスト (LAT) 対照単盲検 (評価者盲検) 比較臨床試験における 1 日 1 回 12 週間点眼後の眼圧変化値²⁶⁾ 及び目標眼圧変化率の達成率³⁵⁾

	国内第Ⅲ相試験			海外第Ⅲ相試験			
	AGN192024/3-03 試験 (5.3.5.1-3)			192024-010 試験 (5.3.5.1-10)		192024-019 試験 (5.3.5.1-14)	
	本剤 0.01 %群	本剤 0.03 %群	ラタノ プロスト群	本剤 0.03 %群	ラタノ プロスト群	本剤 0.03 %群	ラタノ プロスト群
評価例数	64	71	62	119	113	133	136
眼圧変化値 (平均値 ± 標準偏差)	-7.4 ± 2.7	-8.0 ± 2.7	-7.5 ± 2.7	-7.8 ± 3.3	-7.7 ± 4.1	-8.1 ± 3.5	-7.1 ± 3.5
目標眼圧変化率 の達成率 (%) (達成例数)	-30 %以上	53.1 (34)	70.4 (50)	50.0 (31)	49.6 (59)	48.7 (55)	60.2 (80)
	-20 %以上	84.4 (54)	85.9 (61)	85.5 (53)	84.0 (100)	78.8 (89)	85.7 (114)
	-10 %以上	98.4 (63)	98.6 (70)	100 (62)	95.8 (114)	89.4 (101)	96.2 (128)
	-10 %未満	1.6 (1)	1.4 (1)	0	4.2 (5)	10.6 (12)	3.8 (5)

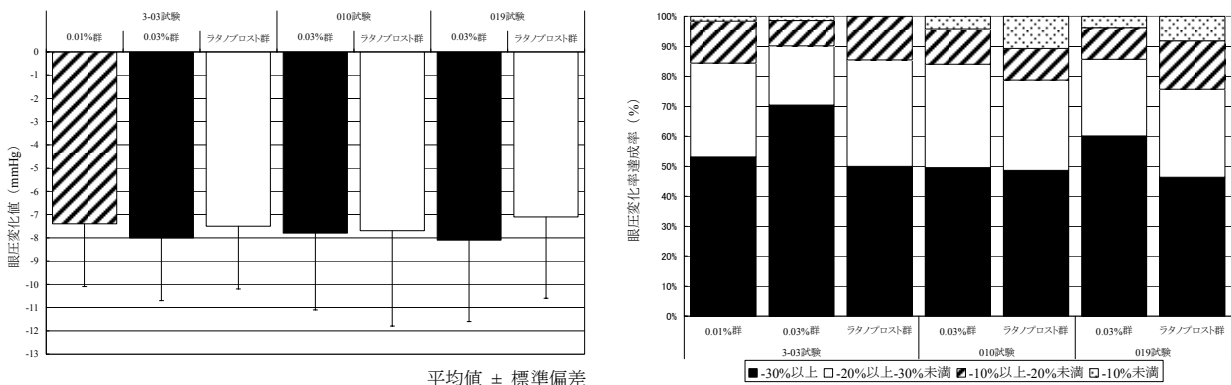


図 本剤 0.01 及び 0.03 %又はラタノプロストを 1 日 1 回 12 週間点眼した後の眼圧変化値 (左) 及び目標眼圧変化率達成率 (右) (3-03 試験: AGN192024/3-03 試験<5.3.5.1-3>、010 試験: 192024-010 試験<5.3.5.1-10>、019 試験: 192024-019 試験<5.3.5.1-14>)

一方申請者は、本剤 0.01 及び 0.03 %の安全性に関して、国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1: 192024-903 試験)、

³⁴⁾ ラタノプロストを対照とした比較臨床試験のうち、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3: AGN192024/3-03 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 1 試験 (5.3.5.1-13: 192024-016 試験) は、原発性開放隅角緑内障及び高眼圧症患者を対象とし、海外第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-10: 192024-010 試験、5.3.5.1-14: 192024-019 試験) では、それらに加えて虹彩切開術を受けた慢性閉塞隅角緑内障、偽落屑緑内障及び色素緑内障患者が対象とされ、いずれの試験においても眼圧の選択基準は 22 mmHg 以上、34 mmHg 以下と設定された。

³⁵⁾ 眼圧変化率³⁰⁾が目標値以下に到達した累積症例数の評価症例数に対する割合が「目標眼圧変化率の達成率」として算出された。

³⁶⁾ 点眼 4 週後の眼圧変化値及び目標眼圧変化率 (192024-016 試験を含む) においても、眼圧変化率-30 %の達成率は、本剤 0.03 %群でラタノプロスト群と比べてやや高い傾向が認められた。

在米日本人対象第Ⅱ相試験（5.3.5.1-5: 192024-024 試験）及び国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3: AGN192024/3-03 試験）において、主な有害事象である結膜充血、睫毛の成長、眼瞼色素沈着及び虹彩色素沈着の重症度別の発現率は下表のとおりであり、結膜充血の発現率は用量依存的に増加したものの、その多くは軽度で炎症を伴っておらず、無処置で継続点眼が可能であったことから、臨床上問題とはならないと考えていること、睫毛の成長、眼瞼色素沈着及び虹彩色素沈着は、点眼期間が2週間である国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: 192024-903 試験）及び在米日本人対象第Ⅱ相試験（5.3.5.1-5: 192024-024 試験）ではほとんど発現しておらず、点眼期間が12週間である国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3: AGN192024/3-03 試験）において認められたが、その発現率及び重症度に用量依存性は認められなかったことから、安全性の観点では本剤0.01及び0.03%は大きく異ならないと判断していることを説明した。

表 日本人を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における主な有害事象の重症度別発現例数（発現率 %）

試験名		国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1: 192024-903 試験)				在米日本人対象第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-5: 192024-024 試験)			国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3: AGN192024/3-03 試験)		
点眼期間		2週間				2週間			12週間		
薬剤群		本剤 0.01 %群	本剤 0.03 %群	本剤 0.1 %群	プラセボ 群	本剤 0.01 %群	本剤 0.03 %群	プラセボ 群	本剤 0.01 %群	本剤 0.03 %群	ラタノプ ロスト群
評価例数		18	20	17	19	38	35	38	70	77	73
全ての有害事象		9 (50.0)	14 (70.0)	17 (100)	5 (26.3)	3 (7.9)	8 (22.9)	1 (2.6)	52 (74.3)	58 (75.3)	48 (65.8)
結膜充血	合計	5 (27.8)	11 (55.0)	14 (82.4)	1 (5.3)	2 (5.3)	7 (20.0)	0	30 (42.9)	32 (41.6)	15 (20.5)
	軽度	5 (27.8)	11 (55.0)	10 (58.8)	1 (5.3)	2 (5.3)	4 (11.4)	0	27 (38.6)	26 (33.8)	14 (19.2)
	中等度	0	0	4 (23.5)	0	0	3 (8.6)	0	3 (4.3)	6 (7.8)	1 (1.4)
	重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睫毛の成長	合計	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	19 (27.1)	24 (31.2)	12 (16.4)
	軽度	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	17 (24.3)	21 (27.3)	12 (16.4)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9)	3 (3.9)	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼色素沈着	合計	0	0	0	0	0	0	0	9 (12.9)	8 (10.4)	4 (5.5)
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	9 (12.9)	7 (9.1)	4 (5.5)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
虹彩色素沈着	合計	0	0	0	0	0	0	0	3 (4.3)	0	1 (1.4)
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	3 (4.3)	0	1 (1.4)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

以上より申請者は、国内第Ⅲ相ラタノプロスト対照単盲検（評価者盲検）比較試験（5.3.5.1-3: AGN192024/3-03 試験）成績から、臨床的有用性は本剤0.03%が最も高いと判断したことを説明した。

機構は、本剤0.01、0.03及び0.1%の比較検討の結果から、至適濃度を本剤0.03%とすることに特に問題はないと考える。

（2）プロスタグランジン製剤と比較した安全性について

機構は、本剤の安全性について、プロスタグランジン製剤と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず臨床試験で認められた本剤点眼時の有害事象の種類は既承認のプロスタグランジン製剤と大きく異なることを述べた上で、プロスタグランジン製剤に特徴的な有害事象である結膜充血、睫毛の成長、眼瞼色素沈着及び虹彩色素沈着について、国内外のラタノプロスト対照比較臨床試験（5.3.5.1-3: AGN192024/3-03 試験、5.3.5.1-10: 192024-010 試験、5.3.5.1-13: 192024-016 試験、5.3.5.1-14: 192024-019 試験）における有害事象発現率は下表のとおりであり、いずれの有害事象もラタノプロスト群に比べて本剤群で高かったことを説明した。また申請者は、有害事象の程度に関して、結膜充血は、ラタノプロスト群に比べて本剤群で中等度以上の発現率が高く、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-10:

192024-010 試験、5.3.5.1-14: 192024-019 試験) では重度の症例も認められたが、いずれも炎症を伴うものではなく、本剤群で結膜充血により投与中止した症例は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3: AGN192024/3-03 試験)において1例、海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-10: 192024-010 試験、5.3.5.1-13: 192024-016 試験、5.3.5.1-14: 192024-019 試験) において合計8例 (それぞれ4、1及び3例) であったこと、睫毛の成長は、本剤群でのみ中等度の事象が認められたが、重度の症例は認められなかったこと、眼瞼色素沈着及び虹彩色素沈着は、本剤群及びラタノプロスト群ともにその多くが軽度であったことを説明した。

表 国内外のラタノプロスト対照単盲検 (評価者盲検) 並行群間比較試験における主な有害事象の重症度別発現例数 (発現率 %)

試験名	国内第Ⅲ相試験		海外第Ⅲ相試験					
	AGN192024/3-03 試験 (5.3.5.1-3)		192024-010 試験 (5.3.5.1-10)		192024-016 試験 (5.3.5.1-13)		192024-019 試験 (5.3.5.1-14)	
点眼期間	12 週間		12 週間		4 週間		6 ヶ月	
薬剤群	本剤 0.03 %群	ラタノプロ スト群	本剤 0.03 %群	ラタノプロ スト群	本剤 0.03 %群	ラタノプロ スト群	本剤 0.03 %群	ラタノプロ スト群
評価例数	77	73	119	113	38	38	133	136
全ての有害事象	58 (75.3)	48 (65.8)	74 (62.2)	54 (47.8)	21 (55.3)	13 (34.2)	104 (78.2)	78 (57.4)
結膜充血	合計	32 (41.6)	15 (20.5)	45 (37.8)	18 (15.9)	16 (42.1)	6 (15.8)	59 (44.4)
	軽度	26 (33.8)	14 (19.2)	31 (26.1)	16 (14.2)	15 (39.5)	6 (15.8)	43 (32.3)
	中等度	6 (7.8)	1 (1.4)	12 (10.1)	2 (1.8)	1 (2.6)	0	14 (10.5)
	重度	0	0	2 (1.7)	0	0	0	2 (1.5)
睫毛の成長	合計	24 (31.2)	12 (16.4)	3 (2.5)	0	0	0	14 (10.5)
	軽度	21 (27.3)	12 (16.4)	1 (0.8)	0	0	0	10 (7.5)
	中等度	3 (3.9)	0	2 (1.7)	0	0	0	4 (3.0)
	重度	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼色素沈着	合計	8 (10.4)	4 (5.5)	3 (2.5)	0	0	0	3 (2.3)
	軽度	7 (9.1)	4 (5.5)	3 (2.5)	0	0	0	3 (2.3)
	中等度	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0
虹彩色素沈着	合計	0	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (0.8)
	軽度	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
	重度	0	0	0	0	0	0	0

また申請者は、これらの有害事象の発現時期は、本剤群とラタノプロスト群で大きな違いは認められず、結膜充血はその程度にかかわらず両剤ともその多くが点眼 28 日以内に発現していること、睫毛の成長はほとんどが点眼 15 日以降に、眼瞼色素沈着及び虹彩色素沈着は点眼 43 日以降にそれぞれ発現していること、これらの有害事象の転帰は、海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-10: 192024-010 試験、5.3.5.1-13: 192024-016 試験、5.3.5.1-14: 192024-019 試験) では点眼終了又は中止後の回復性が評価されていないものの、国内第Ⅲ相試験 (AGN192024/3-03 試験) において、結膜充血は、本剤群及びラタノプロスト群ともに多くの症例が点眼期間中には未回復であったが、いずれの症例も点眼終了後に回復が確認されたこと、睫毛の成長の未回復症例は、本剤群で 11/24 例 (45.8 %)、ラタノプロスト群で 4/12 例 (33.3 %) と本剤群で多く認められたこと、眼瞼色素沈着及び虹彩色素沈着は、いずれの症例も点眼終了後 57 日以降に回復したことを説明した。

さらに申請者は、本剤を 1 年間点眼したときの結膜充血、睫毛の成長、眼瞼色素沈着及び虹彩色素沈着の発現率について、公表文献 (Camras CB et al, *Ophthalmology*, 103 (11): 1916-1924, 1996、Suh MH et al, *Jpn J Ophthalmol*, 53 (1): 18-23, 2009、Netland PA et al., *Am J Ophthalmol*, 132 (4): 472-484, 2001) をもとに既承認のプロスタグランジン製剤と比較したところ、明確な比較は困難であるが、下表のとおり、結膜充血はラタノプロスト (点眼液) と比べて高く、睫毛の成長はラタノプロスト及びト

ラボプロスト（XXXXXXXXXX点眼液）と比べて高い傾向があることを説明した。なお申請者は、国内外の臨床試験における本剤によるこれらの有害事象発現率は、結膜充血に関しては国内外で大きな違いはないが、睫毛の成長、眼瞼色素沈着及び虹彩色素沈着に関しては、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6: 192024-008 試験、5.3.5.1-7: 192024-009 試験）と比較して国内長期投与試験（5.3.5.2-1: AGN192024/3-01 試験）における発現率が高く、睫毛の成長が日本人で高かった理由は不明であるが、眼瞼及び虹彩色素沈着はメラニン産生の亢進により発現することが示唆されており、日本人では外国人に比べてメラニン色素を多く有することが要因と考えられることを説明した。

表 本剤（0.03 %）を 1 日 1 回 1 年間点眼したときの国内長期投与試験（5.3.5.2-1: AGN192024/3-01 試験）及び海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6: 192024-008 試験、5.3.5.1-7: 192024-009 試験）における結膜充血、睫毛の成長、眼瞼色素沈着及び虹彩色素沈着の有害事象発現例数（発現率 %）

	国内		海外			
	本剤		ラタノプロスト		トラボプロスト ^{d)}	
	3-01 試験 ^{a)}	008 及び 009 試験 ^{b)}	Camras CB	Netland PA ^{c)}	Suh MH	
評価例数	136	474	272	196	200	45
全ての有害事象	96.3 % (131 例)	93.0 % (441 例)	-	-	-	51.1 %
結膜充血	44.9 % (61 例)	45.6 % (216 例)	-	27.6 %	49.5 %	26.7 %
睫毛の成長	66.2 % (90 例)	42.6 % (202 例)	-	25.8 %	-	8.9 %
眼瞼色素沈着	30.9 % (42 例)	5.5 % (26 例)	-	-	-	11.1 %
虹彩色素沈着	21.3 % (29 例)	1.5 % (7 例)	11.8 %	5.2 %	3.0 %	2.2 %

-: 該当なし又は不明

a) 国内非盲検非対照長期投与試験（5.3.5.2-1: AGN192024/3-01 試験）

b) 海外第Ⅲ相チモロール対照単盲検（評価者盲検）並行群間比較試験（5.3.5.1-6: 192024-008 試験、5.3.5.1-7: 192024-009 試験）の併合解析結果

c) Netland PA らの報告（*Am J Ophthalmol*, 132 (4): 472-484, 2001）では、睫毛の成長は「睫毛の異常（eyelash change）」、虹彩色素沈着は「虹彩変色（iris discoloration）」として報告された発現率を示す。

d) 本邦で承認されている 0.004 %トラボプロスト点眼液（XXXXXXXXXX点眼液）は塩化ベンザルコニウム非含有製剤であるが、Netland PA らの報告（*Am J Ophthalmol*, 132 (4): 472-484, 2001）及び Suh MH らの報告（*Jpn J Ophthalmol*, 53 (1): 18-23, 2009）では塩化ベンザルコニウム含有製剤を用いた発現率が報告された。

以上を踏まえ、申請者は、本剤点眼時の眼局所における有害事象発現率はラタノプロストと比べて高く、その程度が中等度以上の症例も認められるが、視機能に影響を及ぼす重大な有害事象は認められなかったことから、本剤の安全性に特に問題はないと考えていることを説明した。

機構は、本剤による眼局所の有害事象発現率はラタノプロスト（XXXXXXXXXX点眼液）と比べて高く、特に結膜充血に関しては重度の症例も認められるため、十分な注意喚起が必要であると考え、認められた事象はいずれも既承認のプロスタグランジン製剤で報告されている事象であり、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。なお機構は、長期使用時の結膜充血、睫毛の成長、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着等の発現状況については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

（３）眼圧の日内変動について

機構は、日本人緑内障患者における本剤点眼後の眼圧の日内変動について申請者に説明を求めた。

申請者は、日本人原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者を対象とした国内臨床試験（5.3.5.1-1: 192024-903 試験、5.3.5.1-2: 192024-904 試験、5.3.5.1-3: AGN192024/3-03 試験、5.3.5.2-1: AGN192024/3-01 試験）においては、いずれも本剤を 1 日 1 回夜（20 時～22 時）に点眼し、点眼 12 時間後（8 時～11 時）の 1 時点でのみ眼圧を測定しており、本剤点眼後の眼圧の日内変動は検討していないが、日本人健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（5.3.3.1-1: 192024-901 試験、5.3.3.1-2: 192024-902 試験）においては、本剤を朝（9 時）に点眼した後の日内変動を検討しており、下図のとおり本剤 0.03 %群では点

眼 24 時間後まで眼圧下降作用が持続したことを説明した。

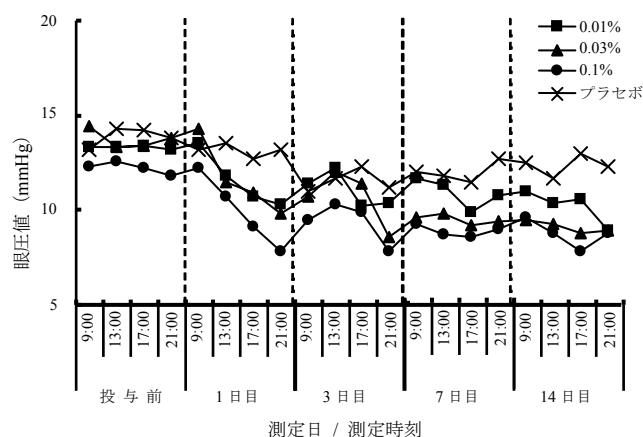


図 日本人健康成人に本剤（0.01、0.03 及び 0.1 %）又はプラセボを 1 日 1 回（朝）14 日間
反復点眼したときの眼圧値の日内変動（5.3.3.1-2: 192024-902 試験、平均値）

また申請者は、開放隅角緑内障及び高眼圧症の患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-13: 192024-016 試験）において、本剤を 1 日 1 回夜（19 時～21 時）に点眼したときの 28 日後の眼圧下降作用は、下図のとおり 24 時間を通じて維持され、反復測定分散分析法を用いた全 24 時間の日内測定期間の眼圧値は 0.5 %チモロールマレイン酸塩持続性点眼液（XXXXXXXXXX、1 日 1 回 9 時 30 分～10 時 30 分に点眼）及びラタノプロスト（1 日 1 回 19 時～21 時に点眼）に比べて有意に低かった（ $p<0.01$ ）こと、海外第Ⅱ相試験（192024-003 試験）において、本剤を朝（7 時～9 時）に点眼したときの 28 日後の 8、12、16 及び 20 時の眼圧変化値は-5.0～-7.5 mmHg の範囲で推移し、眼圧下降作用は点眼 24 時間後まで維持され、他の海外試験において本剤を夜に点眼したときと同程度の効果が認められたことを説明した。

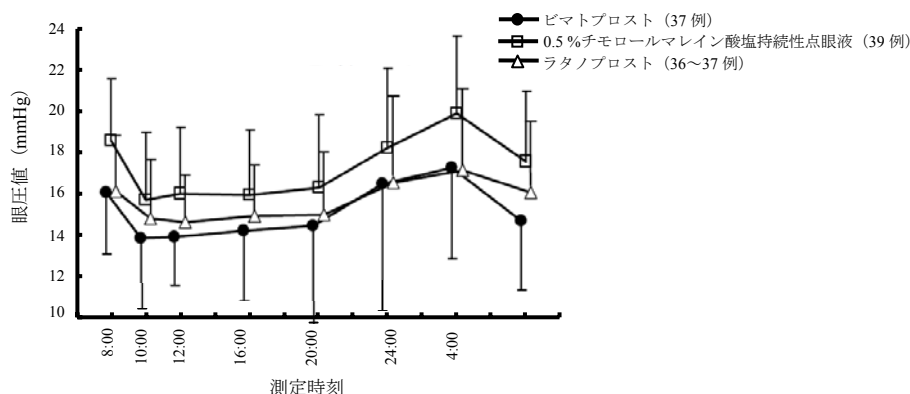


図 外国人開放隅角緑内障及び高眼圧症患者に本剤又はラタノプロストを 1 日 1 回（夜）もしくは
0.5 %チモロールマレイン酸塩持続性点眼液を 1 日 1 回（朝）28 日間反復点眼したときの
眼圧値の日内変動（5.3.5.1-13: 192024-016 試験、平均値 +/- 標準偏差）

さらに申請者は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6: 192024-008 試験、5.3.5.1-7: 192024-009 試験）とほぼ同様の試験デザイン³⁷⁾で実施された国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: 192024-904 試験）において、本剤を1日1回夜（20時～22時）に点眼したときの12週後の点眼12時間後（8時～10時）眼圧変化値（平均値±標準偏差）は -8.2 ± 3.5 mmHgであり、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6: 192024-008 試験及び5.3.5.1-7: 192024-009 試験）における12週後の点眼12、14及び20時間後（8、10及び16時）における眼圧変化値の範囲（それぞれ $-5.3 \sim -8.4$ 、 $-5.8 \sim -9.2$ mmHg）に含まれていたことから、本剤の眼圧下降作用に民族差はなく、日本人においても外国人と同様に本剤1日1回点眼により日内変動を踏まえた眼圧下降作用が期待できると考えていることを説明した。

表 日本人及び外国人開放隅角緑内障及び高眼圧症患者に本剤を1日1回（夜）12週間反復点眼したときの眼圧値及び眼圧変化値

	海外第Ⅲ相試験						国内第Ⅲ相試験		
	192024-008 試験 (5.3.5.1-6)			192024-009 試験 (5.3.5.1-7)			192024-904 試験 (5.3.5.1-2)		
	例数	眼圧値	眼圧変化値	例数	眼圧値	眼圧変化値	例数	眼圧値	眼圧変化値
ベースライン（点眼開始前）	240	25.9 ± 3.2	-	234	26.1 ± 3.3	-	90	24.4 ± 3.1	-
8時（点眼12時間後）	240	17.5 ± 3.4	-8.4 ± 3.8	233	16.9 ± 3.3	-9.2 ± 3.8	87	16.3 ± 2.7	-8.2 ± 3.5
10時（点眼14時間後）	240	16.7 ± 3.2	-8.0 ± 4.2	232	16.1 ± 3.4	-8.6 ± 3.6	-	-	-
16時（点眼20時間後）	240	16.8 ± 3.1	-7.1 ± 4.0	233	16.6 ± 3.4	-7.1 ± 3.8	-	-	-
20時（点眼24時間後） ^{a)}	39	16.2 ± 2.8	-5.3 ± 4.5	85	16.5 ± 3.1	-5.8 ± 3.1	-	-	-

平均値 ± 標準偏差、-: 該当なし

a) 特定の施設においてのみ測定された。

機構は、日本人緑内障患者における本剤点眼後の日内変動は検討されていないものの、本剤点眼12時間後の眼圧変化値は日本人及び外国人ではほぼ同様であること、日本人健康成人において本剤1日1回点眼により24時間を通じた眼圧下降作用が示されていることから、日本人緑内障患者においても、外国人と同様に本剤1日1回点眼により24時間に亘って眼圧下降作用が期待できるとする申請者の説明に特に大きな問題はないものとする。しかしながら機構は、日本人緑内障患者においても、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）他の緑内障治療薬と併用したときの安全性について

機構は、本剤と他の緑内障治療薬を併用したとき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、本剤はプロスタグランジン製剤とほぼ同様の薬理作用を有するため、併用される緑内障治療薬としてβ遮断薬点眼液が考えられることを説明した上で、国内臨床試験において本剤とβ遮断薬点眼液を併用したときの有効性及び安全性は検討していないが、海外で実施された開放隅角緑内障及び高眼圧症患者を対象としたβ遮断薬点眼液併用比較試験（5.3.5.1-15: 192024-501 試験、5.3.5.1-16: 192024-502 試験）における有害事象発現率は下表のとおりであり、本剤とβ遮断薬点眼液の併用時にはβ遮断薬点眼液単剤と比べて結膜充血、睫毛の成長等の発現率が高かったが、同一期間（12週間）本剤のみを点眼した他の海外4試験（5.3.5.1-6: 192024-008 試験、5.3.5.1-7: 192024-009 試験、5.3.4.1-10: 192024-010 試験、5.3.5.1-11: 192024-013 試験）及び国内2試験（5.3.5.1-2: 192024-904 試験、5.3.5.1-3: AGN192024/3-03 試験）の併合解析結果と比較して異なる傾向は認められなかったことを説明した。

³⁷⁾ 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: 192024-903 試験）は当初ブリッジング試験として計画され（開発の経緯は「1. 起源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」の項参照）、眼圧に係る選択基準（国内: 21 mmHg 以上、34 mmHg 以下、海外: 22 mmHg 以下、34 mmHg 以下）は異なるものの、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6: 192024-008 試験、5.3.5.1-7: 192024-009 試験）とほぼ同様の試験デザインで実施された。

表 本剤及びβ遮断薬点眼液を12週間併用したときの主な有害事象発現例数（発現率 %）

試験名	海外 192024-501 試験 ^{a)}	海外 192024-502 試験 ^{a)}		海外 4 試験併合 ^{b)}	国内 2 試験併合 ^{b)}
薬剤群	本剤・β遮断薬併用	本剤・β遮断薬併用	β遮断薬	本剤	本剤
評価例数	153	93	95	683	167
全ての有害事象	91 (59.5)	64 (68.8)	45 (47.4)	492 (72.0)	138 (82.6)
結膜充血	46 (30.1)	26 (28.0)	10 (10.5)	265 (38.8)	77 (46.1)
睫毛の成長	37 (24.2)	26 (28.0)	5 (5.3)	107 (15.7)	54 (32.3)
睫毛変色	10 (6.5)	3 (3.2)	1 (1.1)	4 (0.6)	0
眼そう痒症	4 (2.6)	8 (8.6)	3 (3.2)	69 (10.1)	0
眼瞼紅斑	4 (2.6)	5 (5.4)	2 (2.1)	15 (2.2)	4 (2.4)
眼瞼そう痒症	4 (2.6)	2 (2.2)	0	3 (0.4)	7 (4.2)
角膜びらん	1 (0.7)	5 (5.4)	2 (2.1)	6 (0.9)	9 (5.4)
眼痛	3 (2.0)	3 (3.2)	1 (1.1)	26 (3.8)	1 (0.6)
眼刺激	3 (2.0)	5 (5.4)	2 (2.1)	38 (5.6)	1 (0.6)
虹彩色素沈着	4 (2.6)	1 (1.1)	0	0	11 (6.6)
眼瞼色素沈着	3 (2.0)	3 (3.2)	0	14 (2.0)	20 (12.0)
視野欠損	7 (4.6)	2 (2.2)	8 (8.4)	2 (0.3)	2 (1.2)

a) 少なくとも2週間以上β遮断薬点眼液を単剤使用している患者を対象とし、組入れ時に使用していたβ遮断薬点眼液（そのうち約55%がチモロール）が1日2回併用された。192024-501試験は単盲検（評価者盲検）、192024-502試験は二重盲検試験として実施された。

b) 点眼期間が12週間である海外4試験（5.3.5.1-6: 192024-008試験、5.3.5.1-7: 192024-009試験、5.3.4.1-10: 192024-010試験、5.3.5.1-11: 192024-013試験）及び国内2試験（5.3.4.1-2: 192024-904試験、5.3.5.1-3: 192024/3-03試験）の併合解析結果を示す。

また申請者は、本薬（0.03 %）とチモロール（0.5 %）の配合剤、本剤とチモロールの併用及び本剤単剤を比較した多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験（A Hommer, ■■■■■ investigators group 1, *Eur J Ophthalmol*, 17: 53-62, 2007）において、それぞれ3週間（本剤は1日1回夜、チモロールは1日2回朝夜）点眼したとき、因果関係が否定されなかった有害事象は、併用群42.0 %（74/176例）、単剤群37.8 %（34/90例）に認められ、主な事象は、結膜充血（併用群25.6 %、単剤群27.8 %）、眼の灼熱感（併用群14.2 %、単剤群5.6 %）等であり、眼の灼熱感の発現率は本剤単剤群と比べて併用群で高かったが、その他に異なる傾向は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、本剤とβ遮断薬点眼液を併用したときに発現する有害事象は、本剤単剤点眼時とほぼ同様であり、併用時の安全性に特に問題はないと考えていることを説明した。

機構は、現時点で本剤及びβ遮断薬点眼液を併用したときの安全性に大きな問題はないと考えるが、本剤と他の緑内障治療薬を併用したときの安全性については、長期間の併用及びβ遮断薬点眼液以外の薬剤との併用を含めて、製造販売後調査において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、国内の緑内障診療ガイドライン（日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会、*緑内障診療ガイドライン 第2版*, *日眼会誌*, 110:777-814, 2006）において、プロスタグランジン製剤及びβ遮断薬点眼液が第1選択薬として位置付けられているが、プロスタグランジン製剤であるラタノプロスト（■■■■■点眼液）で十分な眼圧下降作用が得られない患者が10～40 %存在すること（井上賢治ら、*臨眼*, 59: 553-557, 2005）、β遮断薬点眼液でも長期使用に伴い徐々に眼圧下降作用が減弱すること（北沢克明、*緑内障*, 医学書院, 330-344, 2004）が報告されているため、単剤で強力な眼圧下降作用を有する緑内障治療薬の開発が望まれていることを説明した。その上で申請者は、本剤は、国内第Ⅲ相試験において、チモロールに対する優越性（5.3.5.1-2: 192024-904試験）及びラタノプロストに対する非劣性（5.3.5.1-3: AGN192024/3-03試験）が示されていることから、既承認のプロスタグランジ

ン製剤と同様に、緑内障治療における第 1 選択薬となると考えていることを説明した。さらに申請者は、ラタノプロスト（ 点眼液）により十分な眼圧下降作用が得られない開放隅角緑内障及び高眼圧症患者における本剤の有効性が示唆されていること（Gandolfi SA et al, *Ophthalmology*, 110 (3): 609-614, 2003、Willams RD, *Adv Ther*, 19 (6): 275-281, 2002、Sonty S, *J Ocul Pharmacol Ther*, 24: 517-520, 2008）、2007 年 3 月～4 月に実施された米国の眼科医 200 名を対象にした使用実態調査（Mattson Jack Group Inc, 2007 *Glaucoma usage study*, 2007）において、単剤治療に占める処方割合は、軽症例ではラタノプロスト（ 点眼液）が 72 %であったが、重症例ではラタノプロスト 42 %、本剤 40 %、トラボプロスト（ 点眼液）11 %であり、本剤は重症例に対しても選択肢のひとつとなると考えていることを説明した。

機構は、本剤は緑内障治療において、既承認のプロスタグランジン製剤と同様に位置付けられると考えられ、緑内障治療薬の選択肢のひとつになるものと考えるが、臨床的位置づけについては、専門協議での検討を踏まえて判断したい。

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を実施し、その結果、特に問題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（192024-901 試験、192024-902 試験、192024-903 試験、192024-904 試験、AGN192024/3-01 試験及び AGN192024/3-03 試験）に対して GCP 実地調査を実施し、その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施中の症例が存在していたにもかかわらず委員確保が困難との理由から治験審査委員会を閉会し、治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等に係る治験継続の可否を当該治験審査委員会に聴いていなかった。なお、当該治験審査委員会閉会後は他の医療機関の長が設置した治験審査委員会に審議を委託していた。治験依頼者は当該事実を了承しており、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こと、また重篤で予測できない副作用等情報の一部が情報入手から治験責任医師及び治験実施医療機関の長へ直ちに通知されていない事例等が認められたが、資料の評価にあたり大きな問題は認められないことから、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、本剤の開放隅角緑内障及び高眼圧症に対する有効性及び安全性は示されているものとする。なお、安全性については、製造販売後の調査においてさらに検討する必要がある、特に本剤を長期点眼したときの結膜充血、睫毛の成長、虹彩及び眼瞼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ときの安全性等について、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 21 年 5 月 8 日作成

専門協議における検討を踏まえ、機構は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は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

（1）本剤の臨床的位置づけ及び適正使用について

専門協議において、本剤の眼圧下降作用の発現機序は既承認のプロスタグランジン製剤と本質的に同様であり、臨床的にもプロスタグランジン製剤と同様に位置付けられるという機構の判断（審査報告（1）、「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）本剤の作用機序について」及び「4. 臨床に関する資料、(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（5）本剤の緑内障治療における臨床的位置付けについて」の項参照）は支持された。

機構は、本剤とプロスタグランジン製剤を併用したときの安全性について説明するとともに、両剤が併用されることがないように医療機関等に対して適切な情報提供を行うよう申請者に求めた。

申請者は、本剤とプロスタグランジン製剤を併用したときの有効性及び安全性は確認されていないこと、海外においても両剤を併用した実績はほとんどないことを説明した上で、海外製造販売後の自発報告（報告期間: 2001 年 3 月 1 日＜国際誕生日＞～2009 年 1 月 31 日）において、両剤の併用時に報告された副作用は 11 例（ラタノプロストとの併用 8 例、トラボプロストとの併用 3 例）39 件であり、主な事象は、眼刺激 4 件、眼圧上昇、眼痛、頭痛、流涙増加及び睫毛の成長 各 2 件、重篤な事象は 2 例 2 件（片麻痺、リビドー減退）であったことを説明した。また申請者は、本剤とプロスタグランジン製剤の作用機序はいずれもぶどう膜強膜流出経路における房水排出抵抗の低下によるため、両剤の併用による追加効果は小さいと考えていること、製造販売後には、本剤の作用機序がプロスタグランジン製剤と同様であること、両剤の併用を推奨する科学的根拠は存在しないことを医療現場に情報提供し、注意喚起していく予定であることを説明した。

なお申請者は、米国において、本剤と同一処方の製剤（販売名: ████████）が睫毛の貧毛に対して承認されており、本邦においても適応外使用されることが懸念されるため、本剤が納入される医療機関等の確認を行い、本剤を緑内障及び高眼圧症以外の適応に使用することがないように注意喚起していく予定であることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤とプロスタグランジン製剤を併用したときの有効性及び安全性は確認されていないため、安易な併用は避けるべきであると考えており、医療現場に対して適切に情報提供することが重要と考える。

（2）製造販売後調査について

機構は、製造販売後に、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、妊婦等へ投与したときの安全性、他の緑内障治療薬との併用状況及び安全性等への影響、長期投与時の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、3000 例を対象に、観察期間 1～2 年の使用成績調査を実施し、上記内容について検討できるよう調査項目、調査票等を配慮すること、投与中止又は終了 6 ヶ月後に有害事象の回復性を確認することを説明した。

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。

(3) その他の事項について

申請者は、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項において、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（4.2.3.5.3-1）の成績から、F₁ 動物の生殖機能低下に関する所見を含めて情報提供を行う旨を説明していたが（審査報告（1）、「3. 非臨床に関する資料、(iii) 毒性試験成績の概要、＜審査の概略＞」の項参照）、再度資料を精査したところ、本剤 0.3 mg/kg/日群における受胎率の低下（80 %）は施設背景値（87.5～100 %）をわずかに下回る程度であり、対照群との有意差は認められていないこと、海外添付文書に当該事項は記載されていないことも踏まえ、当該事項を特記しなくとも適切な注意喚起はなされるものと判断したことを説明し、機構はそれを了承した。

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品に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。