

ルミガン点眼液 0.03%

CTD 第2部 CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

千寿製薬株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価	1
2.5.1 製品開発の根拠	1
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	10
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	11
2.5.4 有効性の概括評価	12
2.5.5 安全性の概括評価	21
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	29
2.5.7 参考文献	32

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緑内障の病態

緑内障は「視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善若しくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患」と定義されている¹⁾。緑内障は視野欠損を伴う進行性の視神経障害を特徴とする疾患であり、適切に治療されなければ失明に至る重篤な視機能障害をもたらす。日本国内では40歳以上の5.0%が罹患しており^{1,2,3)}、失明原因の常に上位を占めている。

日本緑内障学会により作成された緑内障診療ガイドライン¹⁾において、緑内障は、眼圧上昇の原因を他に求めることのできない原発緑内障、他の眼疾患や全身疾患あるいは薬物使用が原因となって眼圧上昇が生じる続発緑内障、胎生期の隅角発育異常により眼圧上昇をきたす発達緑内障の3病型に分類されている（表2.5.1-1）。

原発緑内障は原発開放隅角緑内障（広義）と原発閉塞隅角緑内障に大別されている。原発開放隅角緑内障（広義）とは、従来の原発開放隅角緑内障と正常眼圧緑内障を包括した疾患概念であり、慢性進行性の視神経症で、視神経乳頭と網膜神経線維層に形態的特徴（視神経乳頭辺縁部の菲薄化、網膜神経線維層欠損）を有し、他の疾患や先天異常を欠く病型とされている。この原発開放隅角緑内障（広義）の発症及び進行の危険性は、眼圧値の高さに応じて増加するが、視神経の眼圧に対する脆弱性には個体差があり、特定の眼圧値により原発開放隅角緑内障と正常眼圧緑内障を分離できないため、両者を包括した疾患概念として原発開放隅角緑内障（広義）とされている。しかしながら、原発開放隅角緑内障（広義）は、臨床の場では、便宜的に高眼圧群として原発開放隅角緑内障と正常眼圧群として正常眼圧緑内障に区分されている。また、眼圧など房水動態の点では原発開放隅角緑内障と共通する特徴を有しながら、視神経の特徴的形態変化並びに視野異常の存在を欠く病型を高眼圧症と呼ばれている。この高眼圧症は、原発開放隅角緑内障の前段階とする考え方がある一方、視神経の眼圧抵抗性の強い症例とする考え方がある。

2000年～2002年に行われた詳細な緑内障疫学調査である多治見スタディ^{1,2,3)}では、40歳以上の緑内障の有病率は推定5.0%であり、原発開放隅角緑内障（広義）で3.9%、原発閉塞隅角緑内障で0.6%、続発緑内障で0.5%と、原発開放隅角緑内障（広義）が緑内障のほとんどを占めていることが明らかとなった。また、原発開放隅角緑内障（広義）の中でも、高眼圧群の原発開放隅角緑内障の有病率は0.3%で、正常眼圧緑内障は3.6%であった。高眼圧症の有病率は0.8%であった。このように、日本における緑内障のほとんどが原発開放隅角緑内障（広義）であることが明らかとなっている。

表 2.5.1-1 緑内障の分類 (参考文献 1) より抜粋)

I. 原発緑内障 primary glaucoma
1. 原発開放隅角緑内障 (広義)
A. 原発開放隅角緑内障 primary open-angle glaucoma
B. 正常眼圧緑内障 normal-tension glaucoma, normal-pressure glaucoma
2. 原発閉塞隅角緑内障 primary angle-closure glaucoma
A. 原発閉塞隅角緑内障
B. プラトー虹彩緑内障
3. 混合型緑内障
II. 続発緑内障 secondary glaucoma
1. 続発開放隅角緑内障
A. 線維柱帯と前房の間に房水流出抵抗の主座のある続発開放隅角緑内障 secondary open-angle glaucoma : pretrabecular form 例: 血管新生緑内障、虹彩異色虹彩毛様体炎による緑内障、前房内上皮増殖による緑内障、など
B. 線維柱帯に房水流出抵抗の主座のある続発開放隅角緑内障 secondary open-angle glaucoma : trabecular form 例: ステロイド緑内障、落屑緑内障、原発アミロイドーシスに伴う緑内障、ぶどう膜炎による緑内障、水晶体に起因する緑内障、外傷による緑内障、硝子体手術後の緑内障、ghost cell glaucoma、白内障手術後の緑内障、角膜移植後の緑内障、眼内異物による緑内障、眼内腫瘍による緑内障、Schwartz 症候群、色素緑内障、色素散布症候群、など
C. Schlemm 管より後方に房水流出抵抗の主座のある続発開放隅角緑内障 secondary open-angle glaucoma : posttrabecular form 例: 眼球突出に伴う緑内障、上大静脈圧亢進による緑内障、など
D. 房水過分泌による続発開放隅角緑内障 secondary open-angle glaucoma : hypersecretory form
2. 続発閉塞隅角緑内障
A. 瞳孔ブロックによる続発閉塞隅角緑内障 secondary angle-closure glaucoma : posterior form with pupillary block 例: 膨隆水晶体による緑内障、小眼球症に伴う緑内障、虹彩後癒着による緑内障、水晶体脱臼による緑内障、前房内上皮増殖による緑内障、など
B. 水晶体より後方に存在する組織の前方移動による続発閉塞隅角緑内障 secondary angle-closure glaucoma : posterior form without pupillary block 例: 悪性緑内障、網膜光凝固後の緑内障、強膜短縮術後の緑内障、眼内腫瘍による緑内障、後部強膜炎・原田病による緑内障、網膜中心静脈閉塞症による緑内障、眼内充填物質による緑内障、大量硝子体出血による緑内障、未熟児網膜症による緑内障、など
C. 瞳孔ブロックや水晶体虹彩隔膜の移動によらない隅角癒着による続発閉塞隅角緑内障 secondary angle-closure glaucoma : anterior form 例: 前房消失あるいは浅前房後の緑内障、ぶどう膜炎による緑内障、角膜移植後の緑内障、血管新生緑内障、ICE 症候群、虹彩分離症に伴う緑内障、など
III. 発達緑内障 developmental glaucoma
1. 早発型発達緑内障
2. 遅発型発達緑内障
3. 他の先天異常を伴う発達緑内障 無虹彩症、Sturge-Weber 症候群、Axenfeld-Rieger 症候群、Peters' anomaly、Marfan 症候群、Weill-Marchesani 症候群、ホモシスチン尿症、神経線維腫症、風疹症候群、Pierre Robin 症候群、第一次硝子体過形成遺残、先天小角膜、Lowe 症候群、Rubinstein-Taybi 症候群、Hallermann-Streiff 症候群、先天ぶどう膜外反、など

2.5.1.2 緑内障の治療と問題点

緑内障治療の目的は、患者の視機能を維持させることである。大規模なランダム化比較試験^{4,5,6,7,8,9)}により緑内障の視野障害と眼圧下降療法の関連性が検討され、眼圧が1 mmHg低下すると視神経障害の進行のリスクが約10%減少すること、無治療時眼圧からの20%や30%の眼圧下降により視神経障害の進行が抑制されることなどが明らかとなり、眼圧下降療法が緑内障の視野障害の進行を阻止しうることが証明された。その他近年では、視神経乳頭の血流改善や視神経保護などを目的とした新しい治療も試みられているが、まだエビデンスに基づいた治療法とはなっておらず、緑内障に対する唯一確実な治療法は眼圧下降療法のみである。緑内障診療ガイドラインでは、治療における目標眼圧、すなわち視神経障害の進行を阻止しうると考えられる眼圧レベルを設定して緑内障を治療することが定められており、上記のランダム化比較試験の結果を基に、無治療時眼圧からの眼圧下降率20%及び30%を、眼圧下降の目標の一つとして設定することが推奨されている。

緑内障診療ガイドラインにおいて、原発開放隅角緑内障（広義）の治療は薬物治療を第一選択とすると定められている。薬物による治療法（図2.5.1-1）において「必要最小限の薬剤と副作用で最大の効果を得る」、「薬剤の効果が無い場合、効果が不十分な場合、あるいは薬剤耐性が生じた場合は、まず薬剤の追加ではなく薬剤の変更を行い単剤治療をめざす」とされており、まずは安全性の面から単剤での治療を試みる事が定められている。また、併用療法が必要な場合、「同じ薬理作用の薬剤を併用すべきでない」と言及されており、薬理作用の異なる薬剤を併用することが定められている。

日本国内の眼科一般臨床で使用できる緑内障治療薬としては、房水産生を抑制する交感神経β受容体遮断薬（以下、β遮断薬）、炭酸脱水酵素阻害薬、conventional outflowを促進する副交感神経作動薬、uveoscleral outflowを促進するプロスタグランジン関連薬や交感神経α₁受容体遮断薬などがある。原発開放隅角緑内障（広義）においては、プロスタグランジン関連薬やβ遮断薬が優れた眼圧下降効果により、第一選択薬として使用されている。

しかしながら、目標眼圧に達していないなどの理由により、薬物治療を受けている患者の40～60%が2剤以上の併用を受けており、原発開放隅角緑内障（狭義）においては約75%の患者が併用療法を受けているとの報告^{10,11,12)}もあり、単剤による治療が十分なものとはなっていない。このように、単剤で眼圧下降効果が不十分な患者に対して併用療法が一つの選択肢となっているが、併用により角膜上皮障害が増加することも知られており、一旦角膜上皮障害が発現した場合、すべての薬剤を中止するなどの処置が必要となる場合もある^{13,14,15,16)}。

現在、日本国内の眼科一般臨床で使用されている緑内障治療薬で、最も効果が強い薬剤は、プロスタグランジン関連薬の0.005%ラタノプロスト点眼剤（以下、ラタノプロスト点眼剤）である。ラタノプロスト点眼剤は、結膜充血、睫毛の伸長、眼瞼や虹彩の色素沈着などの美容上の副作用が発現するものの、その強力な眼圧下降効果により最も汎用されている^{17,18)}。しかしながら、一方でラタノプロスト点眼剤のノンレスポnderが10～40%存在することが報告^{19,20,21,22,23)}されており、すべての患者に有効な治療薬とはなりえていない。

また、チモロール点眼剤を代表とするβ遮断薬も第一選択薬として使用されているが、その

2.5 臨床に関する概括評価

効果はラタノプロスト点眼剤よりも劣るため、眼瞼色素沈着などの副作用を嫌う患者やラタノプロスト点眼剤に対するノンレスポnderに対して、第一選択薬として使用されることが多い。また、ラタノプロスト点眼剤で効果が不十分な患者に対しての併用薬剤として第一選択的に使用されている。しかしながら、チモロール点眼剤は、使用しているうちに効果が減弱する long-term drift や、角膜上皮障害が高頻度で発現することが知られている。また、気管支喘息や心不全を合併している患者に対しては禁忌となっており、有効性の面、安全性の面においてもいくつかの問題点がある^{14,16,24)}。

緑内障の治療において、眼圧を下降させる薬物療法は欠かせないものであるが、国内の眼科一般臨床で使用されている緑内障治療薬にはそれぞれに問題点があり、さらには現時点ではラタノプロスト点眼剤と同程度あるいはそれ以上の効力を有し、作用機序の異なる薬剤は国内の臨床現場には存在しない。これらのことから、ラタノプロスト点眼剤で目標眼圧に達しない場合、眼科医は効力の劣る薬理作用の異なる薬剤に変更するか、併用療法を選択することを余儀なくされており、このような背景から、新規の作用機序を有し、強力な眼圧下降効果をもつ緑内障治療薬の開発が望まれている。

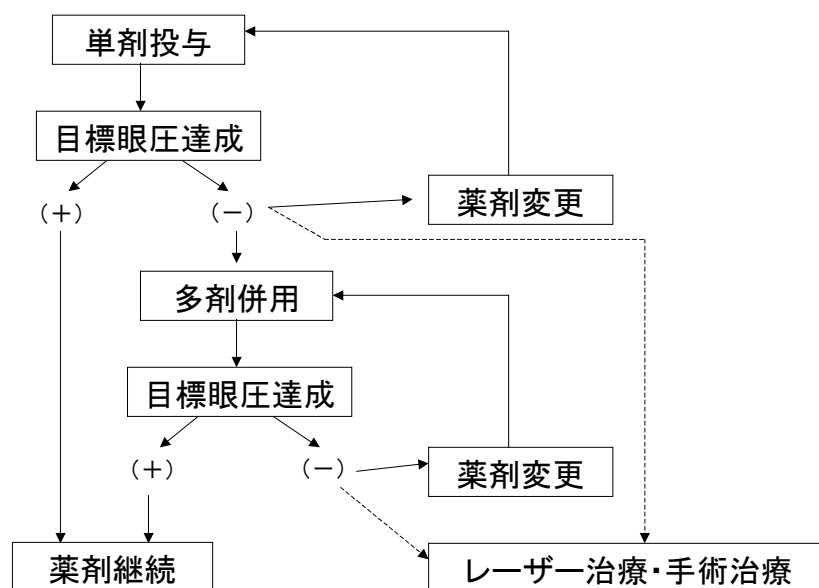


図 2.5.1-1 原発開放隅角緑内障（広義）の薬物治療
（参考文献 1）より抜粋）

2.5.1.3 本剤の開発を行った科学的背景

ビマトプロストは、米国アラガン社において新規に合成された眼圧下降薬である。ビマトプロストは、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) の合成アナログである 17-phenyl trinor $PGF_{2\alpha}$ の 1 位の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 $F_{2\alpha}$ と類似の構造を有する。このプロスタマイド $F_{2\alpha}$ は、内因性カンナビノイドのひとつであるアナンダマイドよりシクロオキシゲナーゼ 2 を介して生成されることが知られている^{25,26)}。また、プロスタマイド $F_{2\alpha}$ は既存のプロスタグランジン関連薬のターゲットであるプロスタノイド FP 受容体（以下、FP 受容体）をはじめ既知のプロスタノイド受容体には作用しないことが明らかとなっている。

非臨床試験において、ビマトプロストが、プロスタマイド $F_{2\alpha}$ と同様に FP 受容体及びその他既知のプロスタノイド受容体に対して親和性を示さないことが確認された。また、FP 受容体感受性標本に対するビマトプロストの反応が FP 受容体作動薬である $PGF_{2\alpha}$ とは異なること、さらにビマトプロストによって作動する細胞内外の情報伝達経路が $PGF_{2\alpha}$ とは異なることが明らかとなり、ビマトプロストの作用の発現には FP 受容体作動薬とは異なる受容体を介していることが示唆された。

正常眼圧のビーグル犬を用いた試験において、ビマトプロストの点眼により用量依存的で著明な眼圧下降効果が認められ、0.03%濃度においては 0.005%ラタノプロストよりも強い眼圧下降効果が確認された。また、正常眼圧及び隅角レーザー照射高眼圧サルにおいても用量依存的で著明な眼圧下降効果が認められた。ビマトプロストの眼圧下降効果のメカニズムを解明することを目的に、サルにおいて房水動態に及ぼすビマトプロストの影響について検討した結果、uveoscleral outflow を促進させることが明らかとなった。また、形態学的な検討により、ビマトプロストは conventional outflow も促進させる可能性があることが示唆された。非臨床の薬物動態及び安全性に関する試験においては、臨床試験開始に際して特に問題となるような安全性上の所見は認められなかった。以上のように、非臨床試験においてビマトプロストは既存のプロスタグランジン関連薬とは異なる新規の作用機序（プロスタマイドアナログ）を有し、強力な眼圧下降効果をもつ緑内障治療薬となる可能性が示唆された。

これまで、主に米国において有効性及び安全性を検討するための種々の臨床試験が実施されており、それらの臨床試験成績から、0.03%ビマトプロスト点眼剤は、1 日 1 回点眼で 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼剤（以下、チモロール点眼剤）に比べて有意に優れた眼圧下降効果を示し^{27,28,29)}、また、ラタノプロスト点眼剤に比べても同等以上の眼圧下降効果を有することが確認されている^{30,31,32,33)}。長期にわたる投与においても安定な眼圧下降が認められ、結膜充血、睫毛の成長、眼そう痒症、眼瞼色素沈着などの眼局所における副作用が発現したものの、大部分は軽度から中等度であり、安全性について特に問題のないことが示された。これらの成績により、米国では 2001 年 3 月に 0.03%ビマトプロスト点眼剤（1 日 1 回点眼）が開放隅角緑内障及び高眼圧症を適応症として承認され、その後現在までに 73 の国と地域で市販承認されている。

これらの非臨床試験成績及び米国等で実施された臨床試験成績を基に、日本国内においても

臨床に関する概括評価

2.5.1.4 臨床開発計画及び規制当局からの助言

ビマトプロスト点眼剤の臨床試験は、アラガン株式会社と千寿製薬株式会社にて実施した。第Ⅰ相単回点眼試験（901 試験）及び第Ⅰ相 14 日間点眼試験（902 試験）では、健康成人男子を対象として安全性を検討し、第Ⅱ相試験（903 試験）では原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象として至適用量を検討し、第Ⅲ相比較試験（904 試験）では、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象としてチモロール点眼剤に対する優越性を検証した。これらの臨床試験はアラガン株式会社が実施した。さらに第Ⅲ相比較試験（3-03 試験）として、ビマトプロスト点眼剤の臨床的位置付けの明確化及び日本人における至適用量の確認を目的としてラタノプロスト点眼剤に対する非劣性を検証し、第Ⅲ相長期投与試験（3-01 試験）では、ビマトプロスト点眼剤の長期安全性を検討した。この 2 試験は千寿製薬株式会社が実施した。

2.5.1.4.2 治験相談

ビマトプロスト点眼剤の日本国内での臨床開発に関してこれまで4回の治験相談を実施し、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構あるいは医薬品医療機器総合機構から助言を得て、ビマトプロスト点眼剤の臨床開発計画の立案の参考とした。治験相談の内訳は、
相談（平成 年 月 日実施）、相談（平成 年 月 日実施）、相談（平成 年 月 日実施）及び相談（平成 年 月 日実施）である。

1) 相談（平成 年 月 日 医機治発第 号）

[]にあたり、平成[]年[]月[]日に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構と、「[]
 []」、及び「[]
 []」について治験相談（相談区分：[]相談、受付番号# []）を実施した。

その結果、

との助言を得た。また、
との助言を得た。

以上の相談結果を受けて、ブリッジング戦略に基づいた臨床開発計画を立案し、第Ⅰ相試験（単回点眼試験）の計画を立案した。

2) 相談（平成 年 月 日 医機治発第 号）

にあたり、平成 年 月 日に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構と「」、及び「健康成人男子を対象とした 日間点眼試験と、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象とした第Ⅱ相試験を同一プロトコールで実施する妥当性」について治験相談（相談区分：相談、受付番号#）を実施した。

その結果、
との見解を得た。また、
との助言を得た。

また、2点目の相談事項に関しては、
との見解を得た。

以上の相談結果を受けて、健康成人男子を対象とした第Ⅰ相 14 日間点眼試験、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者を対象とした第Ⅱ相試験を別プロトコールで実施する臨床開発計画を立案した。

3) 相談（平成 年 月 日 医機治発第 号）

にあたり、平成 年 月 日に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構と、について治験相談（相談区分：相談、受付番号#）を行った。

について相談した。

その結果、
との見解を得た。また、

■■との助言を得た。

当該治験相談において上記の見解及び助言を得たが、アラガン株式会社は、0.03%用量を用いてチモロール点眼剤を対照とした第Ⅲ相比較試験をブリッジング試験として実施する臨床開発計画を立案した。

アラガン株式会社が■■■中、米国 Allergan 社と千寿製薬株式会社との間でビマトプロスト点眼剤の日本での独占的ライセンス契約を締結し、千寿製薬株式会社が臨床開発を継承することになった。千寿製薬株式会社では、■■■相談で得られた医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構の見解及び助言を基に、チモロール点眼剤を対照とした第Ⅲ相比較試験とは別に、日本人におけるビマトプロスト点眼剤の臨床的位置付けの明確化及び至適用量の確認を目的としてラタノプロスト点眼剤を対照とした第Ⅲ相比較試験、及び長期安全性を検討する第Ⅲ相長期投与試験を実施する臨床開発計画を立案した。

4) ■■■相談（平成■■年■■月■■日 薬機審長発第■■■号）

■■■にあたり、平成■■年■■月■■日に医薬品医療機器総合機構と、■■■について治験相談（相談区分：■■■相談、受付番号#■■■）を行った。

■■■について相談した。

その結果、■■■

■■■との見解が得られた。また、それに際し、■■■

■■■ことを指示された。

2.5.1.4.3 関連するガイダンス

国内で実施された全ての臨床試験は、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準に関する省令」（平成9年3月27日付、平成9年4月1日施行）及び「医薬品の臨床試験実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」（平成15年6月12日付、同7月30日施行）に従い実施した。

また、3-01 試験は、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成7年5月24日付、

平成 9 年 4 月 1 日施行) に従い実施した。また、904 試験については、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」(平成 10 年 8 月 11 日付) を参考に実施した。

各試験の有効性及び安全性の統計解析に関しては、「臨床試験のための統計的原則」(平成 10 年 11 月 30 日付) のガイドラインを考慮して解析を実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

血液中のビマトプロスト及び主要代謝物である AGN 191522 濃度については LC-MS/MS 法により測定した。ビマトプロストの定量限界は 0.025 ng/mL、AGN 191522 は 0.05 ng/mL であった。

AGN 191522 については、非臨床試験における全身投与後、ウサギにおいて他の代謝物に比べ比較的高値に認められたことから、ヒトにおいても全血中の AGN 191522 の濃度を測定したが、検出されなかった。(2.7.2 参照)。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ビマトプロスト点眼剤の点眼後の体内動態を検討することを目的の一つとして、健康成人男子を対象とした第Ⅰ相単回点眼試験（901 試験）及び第Ⅰ相 14 日間点眼試験（902 試験）において点眼後の全血中ビマトプロスト濃度の測定を行った。

第Ⅱ相以降の臨床試験では、全血中ビマトプロスト濃度の測定は実施しなかった。

2.5.3.1 健康成人男子における薬物動態

901 試験において、健康成人男子に 0.01%、0.03%、0.1%ビマトプロスト点眼剤が単回点眼投与された。その結果、0.01%ビマトプロスト点眼剤ではほとんどの測定ポイントで定量限界（0.025 ng/mL）未満であったが、0.03%ビマトプロスト点眼剤 6 例中 5 例、0.1%ビマトプロスト点眼剤では 6 例全例で測定可能となり、両群の薬物動態パラメータを表 2.5.3-1 に示した。

902 試験において、健康成人男子に 0.01%、0.03%、0.1%ビマトプロスト点眼剤が 1 日 1 回、14 日間点眼投与された。その結果、0.01%ビマトプロスト点眼剤ではほとんどの測定ポイントで定量限界未満であったが、0.03%ビマトプロスト点眼剤 6 例中 5 例、0.1%ビマトプロスト点眼剤では 6 例全例で測定可能となり、両群の薬物動態パラメータを表 2.5.3-2 に示した。

表 2.5.3-1 901 試験における薬物動態パラメータ

薬物濃度	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng・h/mL)	T _{1/2} (h)
0.03%	0.150	0.0478	0.0196	—
0.1%	0.195	0.133	0.0929	0.8

表 2.5.3-2 902 試験における投与 1、7 及び 14 日目における各点眼群の薬物動態パラメータ

群		1 日目				7 日目				14 日目			
		T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
0.01%	N	4	6	6	0	3	6	6	0	2	6	6	0
	Mean	0.15	0.023	0.0023	NC	0.083	0.023	0.013	NC	NC	NC	NC	NC
	SD	0.042	0.019	0.0026	NC	0.000	0.032	0.030	NC	NC	NC	NC	NC
0.03%	N	6	6	6	2	6	6	6	0	6	6	6	3
	Mean	0.097	0.054	0.010	NC	0.13	0.054	0.0087	NC	0.13	0.061	0.020	0.40
	SD	0.063	0.033	0.0083	NC	0.046	0.013	0.0065	NC	0.046	0.025	0.016	0.14
0.1%	N	6	6	6	5	6	6	6	5	6	6	6	5
	Mean	0.13	0.20	0.13	0.43	0.13	0.21	0.11	0.59	0.13	0.22	0.11	0.73
	SD	0.046	0.032	0.043	0.055	0.046	0.11	0.11	0.50	0.046	0.086	0.072	0.68

NC：算出せず

2.5.3.2 患者における薬物動態

該当なし。

2.5.4 有効性の概括評価

有効性の評価は、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象とした第Ⅱ相試験（903 試験）、0.5% チモロールマレイン酸塩点眼剤（以下、チモロール点眼剤）を対照とした第Ⅲ相比較試験（904 試験）、0.005%ラタノプロスト点眼剤（以下、ラタノプロスト点眼剤）を対照とした第Ⅲ相比較試験（3-03 試験）、52 週間の第Ⅲ相長期投与試験（3-01 試験）の 4 試験の成績に基づいて行った。

2.5.4.1 第Ⅱ相試験（903 試験）における有効性評価

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象として、0.01%、0.03%及び 0.1%ビマトプロスト点眼剤の 14 日間反復点眼時における眼圧下降効果の用量反応性及び安全性を検討した。

0.01%、0.03%及び 0.1%ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化量^{注)}は、0.01%ビマトプロスト点眼剤の 8 日後を除き、プラセボ（ビマトプロスト点眼剤基剤）に比べて有意に大きく、0.03%ビマトプロスト点眼剤と 0.1%ビマトプロスト点眼剤の眼圧下降効果は同程度であった（表 2.5.4-1、表 2.5.4-2、図 2.5.4-1）。

表 2.5.4-1 眼圧変化量の基本統計量（mmHg）（PPS）

観察時期	基本統計量	0.01% (n=18)	0.03% (n=19)	0.1% (n=14)	プラセボ (n=19)
投与 8 日後	Mean±SD	4.3±3.49	4.7±1.83	4.8±1.83	2.2±2.70
	Min～Max	-4.5～9.5	2.0～8.5	2.0～9.0	-2.0～10.5
	P 値 (t 検定)	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001	P=0.0020
投与 15 日後	Mean±SD	4.9±2.54	5.3±1.53	4.9±1.58	2.0±1.79
	Min～Max	1.0～10.0	2.5～8.5	2.0～8.0	-1.0～5.0
	P 値 (t 検定)	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001	P=0.0001

（表 2.7.6.3-7 引用）

表 2.5.4-2 観察時期ごとの眼圧変化量の Dunnett 型多重比較（PPS）

観察時期	薬剤	Dunnett 型多重比較
投与 8 日後	プラセボ vs 0.01%	P=0.0556
	プラセボ vs 0.03%	P=0.0135
	プラセボ vs 0.1%	P=0.0207
投与 15 日後	プラセボ vs 0.01%	P<0.0001
	プラセボ vs 0.03%	P<0.0001
	プラセボ vs 0.1%	P=0.0002

（表 2.7.6.3-8 引用）

注) 眼圧変化量＝投与開始日の眼圧値－測定日の眼圧値

904 試験、3-03 試験及び 3-01 試験では眼圧変化値（測定日の眼圧値－投与開始日の眼圧値）を評価に用いた。

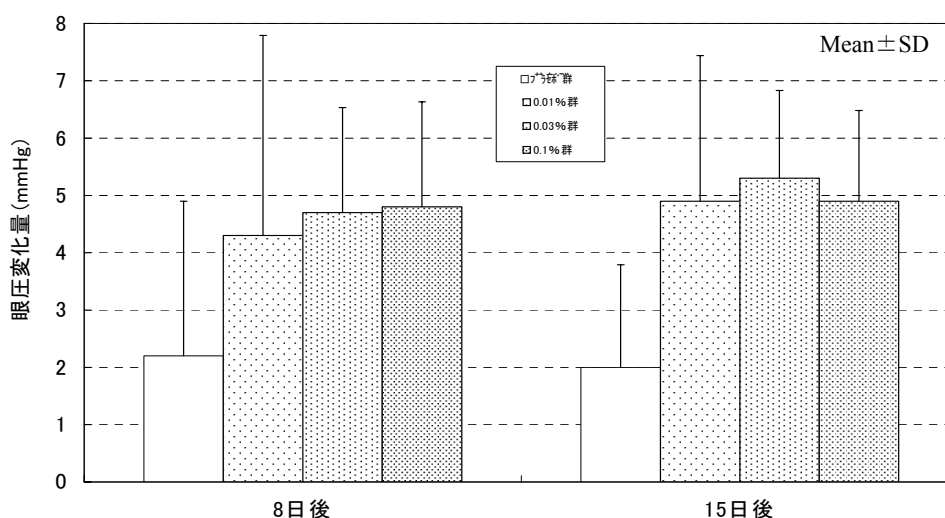


図 2.5.4-1 眼圧変化量 (PPS) (図 2.7.6.3-2 引用)

また、プラセボの平均眼圧変化量である 2 mmHg 以上の眼圧下降を示した被験者の割合及び Outflow pressure 下降率が 20%以上の被験者の割合を追加解析として算出した結果、0.03%及び 0.1%ビマトプロスト点眼剤では 8 日後、15 日後ともにいずれの割合も 100%であったのに対し、0.01%ビマトプロスト点眼剤では、8 日後、15 日後ともにいずれの割合も約 80%であり、0.01%の効果は他の用量に比べ弱いことが示唆された。

一方、副作用発現頻度は用量依存的に認められ、0.1%ビマトプロスト点眼剤では投与中止に至った結膜充血が 3 例に認められたことから、0.1%用量は臨床推奨用量として好ましくないと考えられた。

以上の結果から、0.03%が日本人の原発開放隅角緑内障及び高眼圧症に対するビマトプロスト点眼剤の至適用量であることが示唆された (2011 年 12 月～2012 年 12 月)。

2.5.4.2 第Ⅲ相比較試験 (904 試験) における有効性評価

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象として、日本国内での第一選択薬の一つであるチモロール点眼剤を対照に、0.03%ビマトプロスト点眼剤を 1 日 1 回 12 週間点眼したときの眼圧下降効果の優越性を検証し、安全性を評価した。

12 週間後における群間の眼圧変化値の差及び両側 95%信頼区間を指標にした優越性の検証では、眼圧変化値の差は-3.35 mmHg、95%信頼区間は-4.23～-2.47 mmHg であり、信頼区間に 0 を含まなかったことからチモロール点眼剤に対する 0.03%ビマトプロスト点眼剤の優越性が検証された。また、0.03%ビマトプロスト点眼剤は、チモロール点眼剤と比較して、2、4、8 及び 12 週すべての時点において有意な眼圧下降を示した (表 2.5.4-3、図 2.5.4-2)。

表 2.5.4-3 眼圧変化値 (mmHg) (mITT)

観察時期	基本統計量 群内比較*	ビマトプロスト (n=87)	チモロール (n=86)	群間比較**
投与 2 週間後	Mean±SD	-7.9±3.19	-4.8±2.50	P<0.001
	Min~Max	-19.0~-3.0	-12.5~-0.5	
	P 値	P<0.001	P<0.001	
投与 4 週間後	Mean±SD	-8.5±3.76	-5.1±2.48	P<0.001
	Min~Max	-20.5~-0.0	-12.5~-0.5	
	P 値	P<0.001	P<0.001	
投与 8 週間後	Mean±SD	-8.2±3.50	-5.1±2.54	P<0.001
	Min~Max	-19.0~-3.0	-11.0~-0.0	
	P 値	P<0.001	P<0.001	
投与 12 週間後	Mean±SD	-8.2±3.51	-4.9±2.21	P<0.001
	Min~Max	-21.0~-1.5	-11.5~-0.0	
	P 値	P<0.001	P<0.001	

*: 対応のある t 検定 (ベースラインと各測定時期との比較)

(表 2.7.6.4-8 引用)

**: 対応のない t 検定

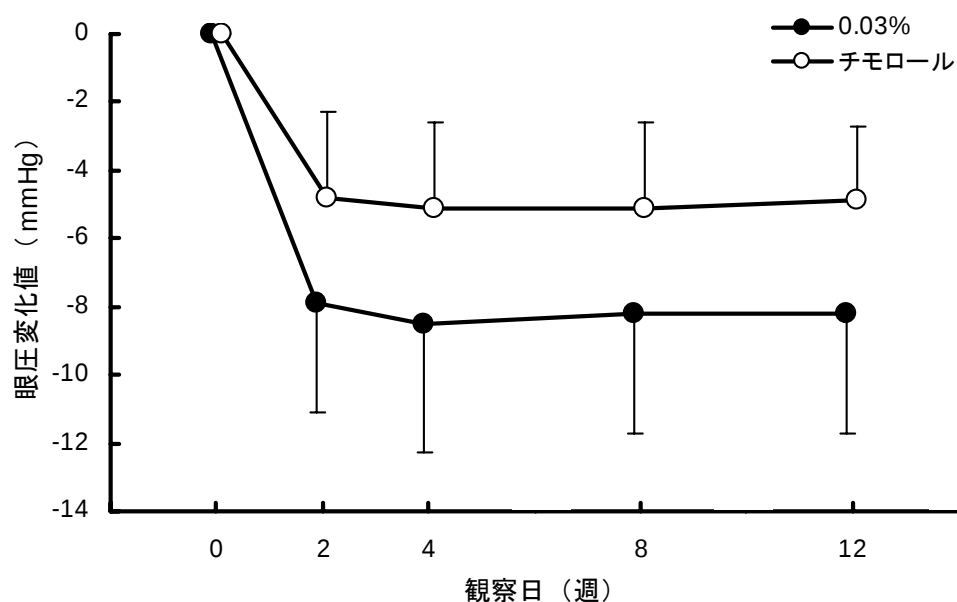


図 2.5.4-2 眼圧変化値の推移 (mITT) (図 2.7.6.4-3 引用)

一方、副作用発現頻度はチモロール点眼剤に比べ 0.03%ビマトプロスト点眼剤の方が有意に高かったが、重篤な副作用はなく、臨床的に問題となるものではなかった。

以上の結果から、0.03%ビマトプロスト点眼剤はチモロール点眼剤に比べて有意に優れた眼圧下降効果を有することが確認された。また、0.03%ビマトプロスト点眼剤の副作用発現頻度はチモロール点眼剤に比べて高いものの、その副作用は臨床的に問題となるものではなかった (2011 年 1 月～2011 年 12 月)。

2.5.4.3 第Ⅲ相比較試験（3-03 試験）における有効性評価

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象として、0.03%ビマトプロスト点眼剤を12週間点眼した時の眼圧下降効果がラタノプロスト点眼剤と比べ劣らないことを検証し、このときの安全性を検討した。また、0.01%ビマトプロスト点眼剤と0.03%ビマトプロスト点眼剤の眼圧下降効果を比較し、その臨床的位置付けを確認した。

治療期終了時における眼圧変化値を主要評価として比較を行い、ラタノプロスト点眼剤に対する0.03%ビマトプロスト点眼剤の非劣性が検証された。

0.03%ビマトプロスト点眼剤は、すべての時点でラタノプロスト点眼剤の眼圧変化値よりも下回り、2週間後においては両群間に有意な差が認められた（表2.5.4-4、図2.5.4-3）。

表 2.5.4-4 眼圧変化値の平均値の推移（mmHg）（PPS）

観察日	0.03%		0.01%		ラタノプロスト	
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
2週間後	68	-7.4±2.8	61	-6.5±2.6	62	-6.0±2.7
4週間後	70	-7.8±3.2	61	-7.1±2.7	63	-7.0±2.6
8週間後	69	-7.9±2.9	62	-7.2±2.7	62	-7.0±2.8
12週間後	71	-8.0±2.7	64	-7.4±2.7	62	-7.5±2.7
治療期終了時	71	-8.0±2.7	64	-7.4±2.7	63	-7.4±2.8

（表 2.7.6.5-9 引用）

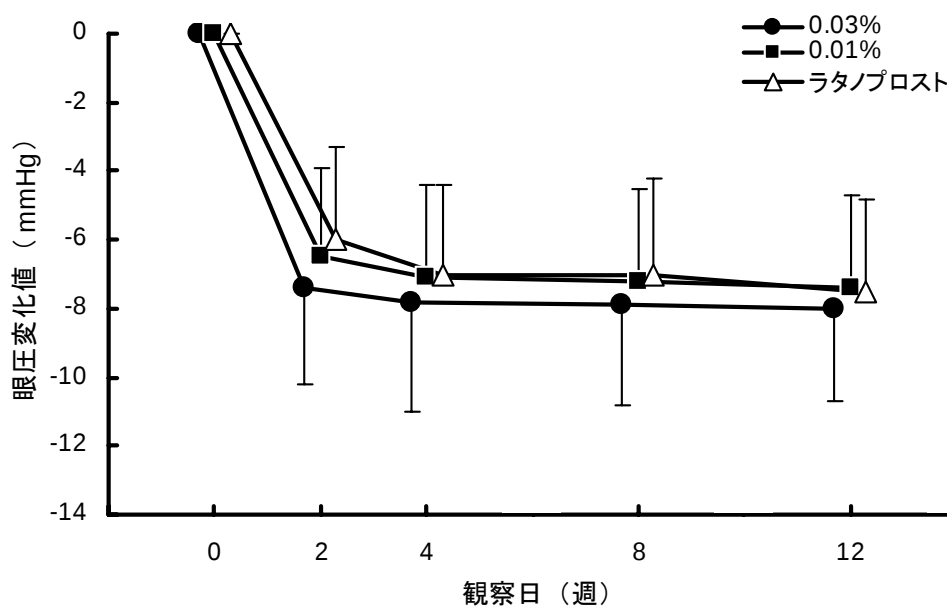


図 2.5.4-3 眼圧変化値の推移（PPS）（2.7.6.5-3 引用）

2.5 臨床に関する概括評価

また、眼圧値、眼圧変化率に関しても眼圧変化値と同様な推移を示した。さらに、眼圧の経時的な変化と薬剤との関係性を評価するために眼圧値、眼圧変化値及び眼圧変化率のそれぞれについて、0.03%ビマトプロスト点眼剤、0.01%ビマトプロスト点眼剤及びラタノプロスト点眼剤の間で経時分散分析を行った。その結果、いずれの眼圧評価においても0.03%ビマトプロスト点眼剤は、ラタノプロスト点眼剤よりも統計学的に有意な眼圧下降効果を示した。

眼圧変化率-20%、-30%を達成した被験者の割合では、ラタノプロスト点眼剤に比較してすべての観察時点で0.03%ビマトプロスト点眼剤の方が高く、眼圧変化率-20%については2週間後に、眼圧変化率-30%については2週間後及び12週間後に両群間に有意な差が認められた（表2.5.4-5、表2.5.4-6）。

表 2.5.4-5 目標眼圧達成率（眼圧変化率）の薬剤群間比較

（0.03%ビマトプロスト点眼剤とラタノプロスト点眼剤の比較、目標眼圧変化率：-20%）（PPS）

観察日	薬剤	≤-20%	>-20%	合計	95%両側 信頼区間	χ^2 検定
2週間後	0.03%	59 (86.8)	9	68	0.8～0.9	P=0.0266 *
	ラタノプロスト	44 (71.0)	18	62	0.6～0.8	
4週間後	0.03%	62 (88.6)	8	70	0.8～1.0	P=0.0944 n.s.
	ラタノプロスト	49 (77.8)	14	63	0.7～0.9	
8週間後	0.03%	61 (88.4)	8	69	0.8～1.0	P=0.2176 n.s.
	ラタノプロスト	50 (80.7)	12	62	0.7～0.9	
12週間後	0.03%	61 (85.9)	10	71	0.8～0.9	P=0.9434 n.s.
	ラタノプロスト	53 (85.5)	9	62	0.8～0.9	
治療期終了時	0.03%	61 (85.9)	10	71	0.8～0.9	P=0.7718 n.s.
	ラタノプロスト	53 (84.1)	10	63	0.8～0.9	

（ ）内は%

* : P<0.05

（表 2.7.6.5-19 引用）

表 2.5.4-6 目標眼圧達成率（眼圧変化率）の薬剤群間比較

（0.03%ビマトプロスト点眼剤とラタノプロスト点眼剤の比較、目標眼圧変化率：-30%）（PPS）

観察日	薬剤	≤-30%	>-30%	合計	95%両側 信頼区間	χ^2 検定
2週間後	0.03%	33 (48.5)	35	68	0.4～0.6	P=0.0135 *
	ラタノプロスト	17 (27.4)	45	62	0.2～0.4	
4週間後	0.03%	39 (55.7)	31	70	0.4～0.7	P=0.3508 n.s.
	ラタノプロスト	30 (47.6)	33	63	0.4～0.6	
8週間後	0.03%	41 (59.4)	28	69	0.5～0.7	P=0.1474 n.s.
	ラタノプロスト	29 (46.8)	33	62	0.3～0.6	
12週間後	0.03%	50 (70.4)	21	71	0.6～0.8	P=0.0160 *
	ラタノプロスト	31 (50.0)	31	62	0.4～0.6	
治療期終了時	0.03%	50 (70.4)	21	71	0.6～0.8	P=0.0122 *
	ラタノプロスト	31 (49.2)	32	63	0.4～0.6	

（ ）内は%

* : P<0.05

（表 2.7.6.5-20 引用）

0.01%ビマトプロスト点眼剤とラタノプロスト点眼剤の比較においても、両点眼剤間の眼圧下降効果に大きな違いは認められなかったものの、ラタノプロスト点眼剤に対する 0.01%ビマトプロスト点眼剤の非劣性が確認できた。

また、0.03%ビマトプロスト点眼剤と 0.01%ビマトプロスト点眼剤の眼圧下降効果も同様に比較した。0.03%ビマトプロスト点眼剤と 0.01%ビマトプロスト点眼剤の比較では、0.03%ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化値はすべての時点で 0.01%ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化値よりも 0.6～0.9 mmHg 下回り、眼圧変化率-30%を達成した被験者の割合については、12 週間後において 0.01%ビマトプロスト点眼剤に比べて 0.03%ビマトプロスト点眼剤が有意に高かった（表 2.5.4-4、図 2.5.4-3）。

一方、安全性に関しては、0.03%ビマトプロスト点眼剤と 0.01%ビマトプロスト点眼剤の副作用発現頻度はほぼ同じであり、安全性のプロファイルもほぼ同様であった。ビマトプロスト点眼剤はラタノプロスト点眼剤に比べて高頻度で副作用が発現したものの、いずれも視機能に影響を及ぼす重大なものではなく、全身への影響もほとんど見られなかった。

以上の結果より、0.03%ビマトプロスト点眼剤はラタノプロスト点眼剤に比べて劣らない眼圧下降効果を有することが確認できた。副作用発現頻度はラタノプロスト点眼剤に比べて高いものの、0.03%ビマトプロスト点眼剤の副作用は臨床的に問題となるものではなかった。また、有効性の面から、0.03%ビマトプロスト点眼剤は 0.01%ビマトプロスト点眼剤よりも強いことが示され、副作用発現頻度が 0.03%と 0.01%のビマトプロスト点眼剤でほぼ同様であることから、0.03%がビマトプロスト点眼剤の至適用量であることが確認できた(2017 年 1 月～2018 年 12 月)。

2.5.4.4 第Ⅲ相長期投与試験（3-01 試験）における有効性評価

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象として、0.03%ビマトプロスト点眼剤を 52 週間点眼した時の安全性及び有効性を検討した。

点眼開始から 52 週間後まで-7.2～-6.3 mmHg の眼圧変化値を示し、投与後のすべての測定点において有意な眼圧下降が確認され、投与期間を通して安定した眼圧下降効果が得られた（表 2.5.4-7、図 2.5.4-4）。

表 2.5.4-7 眼圧変化値の平均値の推移 (mmHg) (PPS)

観察日	例数	眼圧変化値
		平均値±標準偏差
4 週間後	101	-6.4±2.5
8 週間後	107	-6.7±2.5
12 週間後	106	-6.9±2.5
16 週間後	99	-7.1±2.7
20 週間後	104	-7.1±2.4
24 週間後	104	-7.0±2.5
28 週間後	106	-7.0±2.3
32 週間後	108	-7.2±2.3
36 週間後	105	-6.9±2.5
40 週間後	104	-7.0±2.5
44 週間後	101	-6.7±2.6
48 週間後	103	-6.3±2.7
52 週間後	102	-6.5±2.2

(表 2.7.6.6-9 引用)

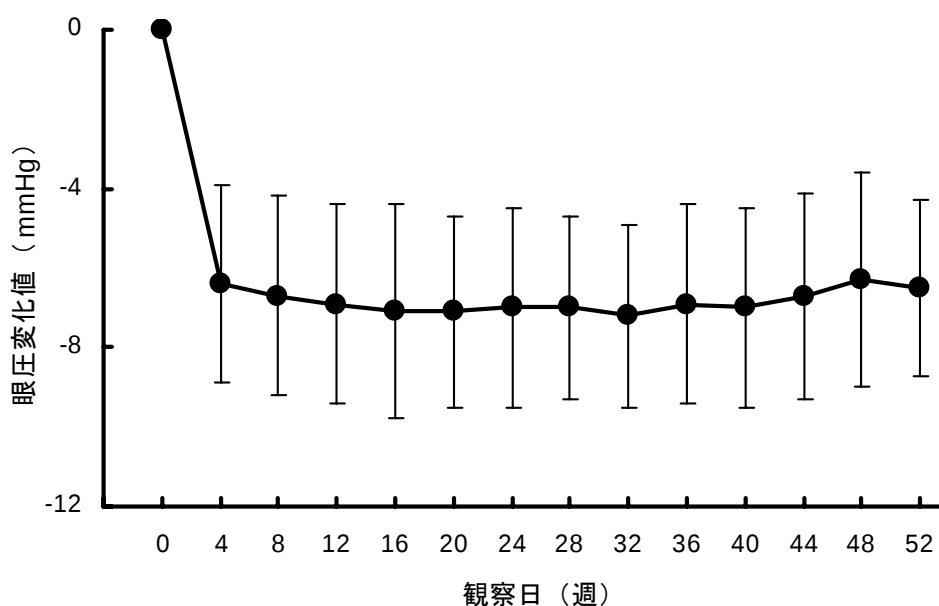


図 2.5.4-4 眼圧変化値の推移 (PPS) (図 2.7.6.6-3 引用)

また、眼圧変化率は投与期間を通して-32.7～-28.6%であった。

眼圧変化率が-10%に達しなかった被験者をノンレスポnderと定義し、ノンレスポnderの発現率を見たところ、28 週間後に 106 例中 1 例 (0.9%)、52 週間後に 102 例中 1 例 (1.0%) のみに認められた。

また、追加解析として、原発開放隅角緑内障（狭義）及び高眼圧症と正常眼圧緑内障に層別し、それぞれの眼圧下降効果について比較した。投与開始日の眼圧値は原発開放隅角緑内障（狭義）及び高眼圧症で 23.7 mmHg、正常眼圧緑内障では 18.5 mmHg であった。眼圧変化値は原発

開放隅角緑内障（狭義）及び高眼圧症で-8.0～-7.0 mmHg、正常眼圧緑内障では-6.1～-4.7 mmHgであり、いずれも投与後のすべての測定点において有意な眼圧下降が確認され、投与期間を通して安定した眼圧下降効果が得られた（表 2.5.4-8、図 2.5.4-5）。

表 2.5.4-8 診断名別眼圧変化値の平均値の推移（mmHg）（PPS）

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	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
4週間後	63	-7.0±2.5	38	-5.4±2.0
8週間後	67	-7.5±2.6	40	-5.4±1.8
12週間後	68	-7.5±2.5	38	-5.8±1.9
16週間後	65	-8.0±2.5	34	-5.5±2.2
20週間後	66	-7.9±2.3	38	-5.6±1.9
24週間後	67	-7.7±2.5	37	-5.6±2.1
28週間後	66	-7.8±2.3	40	-5.8±1.8
32週間後	68	-7.8±2.4	40	-6.1±1.8
36週間後	66	-7.7±2.4	39	-5.5±2.0
40週間後	66	-7.8±2.5	38	-5.7±1.7
44週間後	62	-7.7±2.4	39	-5.1±1.9
48週間後	63	-7.4±2.6	40	-4.7±2.1
52週間後	64	-7.3±2.1	38	-5.2±1.7

（表 2.7.6.6-16 引用）

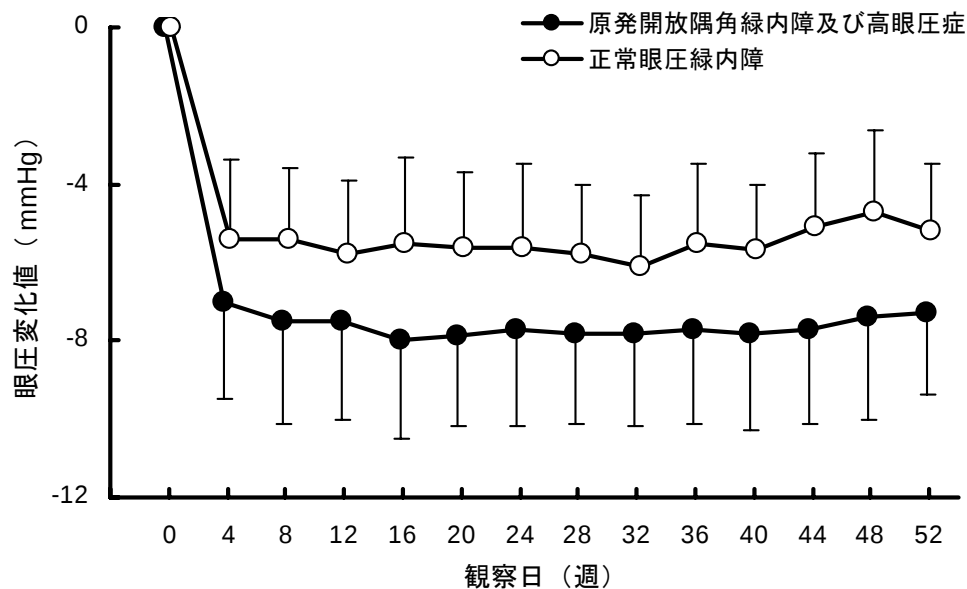


図 2.5.4-5 診断名別眼圧変化値の推移（PPS）（図 2.7.6.6-6 引用）

また、眼圧変化率は原発開放隅角緑内障（狭義）及び高眼圧症で-33.4～-29.1%、正常眼圧緑内障では-32.9～-25.1%であり、原発開放隅角緑内障（狭義）及び高眼圧症と正常眼圧緑内障でほぼ同様の推移を示した。

一方、安全性に関しては、91.9%と高い頻度で副作用の発現が認められたが、重篤なものはなく、ほとんどの事象が軽度であった。

以上の結果より、0.03%ビマトプロスト点眼剤は、52 週間の長期投与においても安定した眼圧下降効果を示し、その副作用は忍容できるものであることが確認できた(20■年■月～20■年■月)。

2.5.4.5 有効性の結論

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象とした4試験の結果から、ビマトプロスト点眼剤の有効性は以下のように結論づけられる。

- (1) ビマトプロスト点眼剤の原発開放隅角緑内障及び高眼圧症に対する推奨用法・用量は、0.03%用量の1日1回点眼である。
- (2) 0.03%ビマトプロスト点眼剤はチモロール点眼剤に比べて有意に優れた眼圧下降効果を示した。
- (3) 0.03%ビマトプロスト点眼剤はラタノプロスト点眼剤に比べて劣らない眼圧下降効果を示した。
- (4) 0.03%ビマトプロスト点眼剤の眼圧変化率-30%を達成した症例の割合は、ラタノプロスト点眼剤よりも有意に高かった。
- (5) 0.03%ビマトプロスト点眼剤は、長期投与においても安定した眼圧下降効果を示した。

2.5.5 安全性の概括評価

安全性の評価は、健康成人男子を対象とした第Ⅰ相単回点眼試験（901 試験）及び 14 日間点眼試験（902 試験）、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象とした第Ⅱ相試験（903 試験）、0.5% チモロールマレイン酸塩点眼剤（以下、チモロール点眼剤）を対照とした第Ⅲ相比較試験（904 試験）、0.005% ラタノプロスト点眼剤（以下、ラタノプロスト点眼剤）を対照とした第Ⅲ相比較試験（3-03 試験）、52 週間の第Ⅲ相長期投与試験（3-01 試験）の 6 試験の成績に基づいて行った。

2.5.5.1 健康成人男子における安全性の評価

1) 有害事象

901 試験では、健康成人男子 54 例を対象に 0.01%、0.03%、0.1% ビマトプロスト点眼剤又はプラセボ（ビマトプロスト点眼剤 基剤）を単回投与したときの安全性を検討した。その結果、有害事象は 0.01% ビマトプロスト点眼剤で 12 例中 5 例 8 件、0.03% ビマトプロスト点眼剤で 12 例中 11 例 20 件、0.1% ビマトプロスト点眼剤で 12 例中 8 例 11 件、プラセボで 18 例中 5 例 11 件にみられた。副作用は 0.01% ビマトプロスト点眼剤で 12 例中 4 例 4 件、0.03% ビマトプロスト点眼剤で 12 例中 11 例 15 件、0.1% ビマトプロスト点眼剤で 12 例中 8 例 11 件にみられた。比較的多くみられた副作用は、結膜充血、霧視であり、これらはいずれも軽度であった。プラセボには副作用は認められなかった。

902 試験では、健康成人男子 21 例を対象に 0.01%、0.03%、0.1% ビマトプロスト点眼剤又はプラセボを 1 日 1 回、14 日間投与したときの安全性を検討した。その結果、有害事象は 0.01% ビマトプロスト点眼剤で 6 例中 6 例 28 件、0.03% ビマトプロスト点眼剤で 6 例中 6 例 25 件、0.1% ビマトプロスト点眼剤で 6 例中 6 例 23 件にみられた。副作用は 0.01% ビマトプロスト点眼剤で 6 例中 6 例 24 件、0.03% ビマトプロスト点眼剤で 6 例中 6 例 24 件、0.1% ビマトプロスト点眼剤で 6 例中 6 例 23 件にみられた。比較的多くみられた副作用としては結膜充血がビマトプロスト点眼剤を投与された 18 例全例にみられた。その他の副作用としては、角膜びらん、眼の異常感、滴下投与部位そう痒感がみられた。プラセボには有害事象は認められなかった。

2) 臨床検査値の異常変動

因果関係の否定できない異常変動として 901 試験の 0.03% ビマトプロスト点眼剤で血中ビリルビン増加及び抱合ビリルビン増加が 1 例に、0.1% ビマトプロスト点眼剤で血中カリウム増加が 1 例に認められた。902 試験では、投与前後に基準範囲を逸脱する項目も認められたが、いずれも生理的変動と判断された。

2.5.5.2 原発開放隅角緑内障及び高眼圧症における安全性の評価

1) 有害事象

903 試験では、75 例の被験者に 0.01%、0.03%、0.1% ビマトプロスト点眼剤又はプラセボを 1 日 1 回、14 日間投与し、安全性解析症例から除外された 1 例を除く 74 例について安全性を検討した。その結果、有害事象は、0.01% ビマトプロスト点眼剤で 18 例中 9 例（50.0%）16 件、

2.5 臨床に関する概括評価

0.03%ビマトプロスト点眼剤で 20 例中 14 例 (70.0%) 24 件、0.1%ビマトプロスト点眼剤で 17 例中 17 例 (100%) 33 件、プラセボで 19 例中 5 例 (26.3%) 11 件にみられた。

副作用は、0.01%ビマトプロスト点眼剤で 18 例中 6 例 (33.3%) 8 件、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 20 例中 13 例 (65.0%) 21 件、0.1%ビマトプロスト点眼剤で 17 例中 14 例 (82.4%) 22 件、プラセボで 19 例中 4 例 (21.1%) 8 件にみられた。そのうち比較的多く (5%以上) みられた副作用は、0.01%ビマトプロスト点眼剤で結膜充血 22.2%、涙液分泌低下 11.1%、睫毛の成長、滴下投与部位刺激感が各 5.6%、0.03%ビマトプロスト点眼剤で結膜充血 55.0%、角膜びらん 15.0%、結膜浮腫 10.0%、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、涙液分泌低下、滴下投与部位そう痒感が各 5.0%、0.1%ビマトプロスト点眼剤で結膜充血 76.5%、結膜浮腫 17.6%、眼脂、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、涙液分泌低下、眼刺激が各 5.9%であった。副作用の重症度については 0.1%ビマトプロスト点眼剤に発現した結膜充血 3 例、眼瞼紅斑、結膜浮腫各 1 例が中等度であったことを除き、すべて軽度であった。

904 試験では、177 例に 0.03%ビマトプロスト点眼剤を 1 日 1 回、又はチモロール点眼剤を 1 日 2 回、12 週間投与したときの安全性を検討した。その結果、有害事象は、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 90 例中 80 例 (88.9%) 261 件、チモロール点眼剤で 87 例中 52 例 (59.8%) 106 件にみられた。副作用は、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 90 例中 70 例 (77.8%) 172 件、チモロール点眼剤で 87 例中 26 例 (29.9%) 33 件にみられた。そのうち比較的多く (5%以上) みられた副作用は、0.03%ビマトプロスト点眼剤で結膜充血 48.9%、睫毛の成長 33.3%、滴下投与部位そう痒感 14.4%、眼瞼色素沈着 13.3%、虹彩色素沈着 12.2%、結膜浮腫 11.1%、角膜びらん、眼の異常感が各 7.8%、多毛症、眼瞼浮腫が各 5.6%であった。その内、結膜充血 6 例、滴下投与部位そう痒感、睫毛の成長、眼瞼色素沈着、眼瞼浮腫各 1 例が中等度で、その他はすべて軽度であった。一方、チモロール点眼剤で比較的多く (5%以上) みられた副作用は、滴下投与部位刺激感 9.2%、結膜充血 6.9%、でありすべて軽度であった。本試験では重篤な有害事象としてチモロール点眼剤に腸管閉塞 1 例が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

3-03 試験では、220 例に 0.01%、0.03%ビマトプロスト点眼剤又はラタノプロスト点眼剤を 1 日 1 回、12 週間投与したときの安全性を検討した。その結果、有害事象は、0.01%ビマトプロスト点眼剤で 70 例中 52 例 (74.3%) 142 件、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 77 例中 58 例 (75.3%) 151 件、ラタノプロスト点眼剤で 73 例中 48 例 (65.8%) 102 件にみられた。副作用は、0.01%ビマトプロスト点眼剤で 70 例中 46 例 (65.7%) 108 件、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 77 例中 51 例 (66.2%) 111 件、ラタノプロスト点眼剤で 73 例中 36 例 (49.3%) 67 件にみられた。そのうち比較的多く (5%以上) みられた副作用は、0.01%ビマトプロスト点眼剤で、結膜充血 41.4%、睫毛の成長 27.1%、眼瞼色素沈着 12.9%、滴下投与部位そう痒感 5.7%であった。0.03%ビマトプロスト点眼剤では、結膜充血 40.3%、睫毛の成長 31.2%、眼瞼色素沈着 10.4%、滴下投与部位そう痒感 7.8%、結膜浮腫、眼の異常感が各 5.2%であり、ほとんどの症例は軽度であった。一方、ラタノプロスト点眼剤で比較的多く (5%以上) みられた副作用は、結膜充血 19.2%、睫毛の成長 16.4%、多毛症 6.8%、眼瞼色素沈着、滴下投与部位そう痒感が各 5.5%であったが、結膜充血の中等度 1 例を除き、すべて軽度であった。本試験では重篤な有害事象としてラタノプロ

スト点眼剤に糖尿病の悪化、てんかん発作がそれぞれ1例発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

3-01 試験では、136 例に 0.03%ビマトプロスト点眼剤を1日1回、52 週間投与したときの安全性を検討した。その結果、有害事象は、136 例中 131 例（96.3%）708 件にみられ、副作用は 136 例中 125 例（91.9%）363 件であった。そのうち比較的多く（5%以上）みられた副作用は、睫毛の成長 66.2%、結膜充血 44.9%、眼瞼色素沈着 30.9%、虹彩色素沈着 21.3%、滴下投与部位そう痒感 7.4%、多毛症 6.6%、睫毛剛毛化 5.9%、アレルギー性結膜炎、くぼんだ眼が各 5.1%であったが、ほとんどの症例は軽度であった。本試験では重篤な有害事象として心臓神経症、眼内炎、膀胱瘤、副鼻腔炎、喉頭蓋炎がそれぞれ1例発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

2) 臨床検査値の異常変動

903 試験において治験薬との因果関係が否定できない異常変動は認められなかった。

904 試験において治験薬との因果関係が否定できない異常変動として、0.03%ビマトプロスト点眼剤で白血球数増加2例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加3例、尿中血陽性2例、チモロール点眼剤で血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、血小板数減少、血中アミラーゼ増加がそれぞれ1例認められたがすべて軽度であった。

3-01 試験において 0.03%ビマトプロスト点眼剤との因果関係が否定できない異常変動として、グルタミルトランスフェラーゼ増加、尿中血陽性、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ1例認められたが追跡調査により基準値の範囲内又は臨床上問題のない程度までに回復したことが確認された。

2.5.5.3 同種同効薬で報告されている有害事象

1) 点眼液（ラタノプロスト点眼剤）の副作用（2009 年 1 月改訂：第 11 版）

点眼液ラタノプロスト*点眼液の添付文書上の記載は、承認時までの副作用発現数は、調査症例数 402 例中 107 例（26.6%）142 件で、主な副作用は、結膜充血 71 件（17.7%）、眼刺激症状 15 件（3.73%）、そう痒感 14 件（3.48%）、虹彩色素沈着 11 件（2.74%）、眼痛 6 件（1.49%）、角膜上皮障害（点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん）8 件（2.00%）、眼瞼炎 3 件（0.75%）等であった。また、市販後の使用成績調査（再審査終了時）の副作用発現数は、症例数 3,022 例中 769 例（25.5%）で、発現件数は延べ 1,117 件で、主な副作用は、結膜充血 191 件（6.32%）、点状表層角膜炎 145 件（4.80%）、眼瞼色素沈着 101 件（3.34%）、角膜びらん 76 件（2.51%）、虹彩色素沈着 70 件（2.32%）等であった。

2) 点眼液（トラボプロスト点眼剤）の副作用（2008 年 6 月改訂：第 2 版）

トラボプロスト*点眼液の添付文書上の記載は、トラボプロスト点眼液（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）の承認時までの日本人患者を対象として実施された臨床試験における副作用発現率は、40.2%（51/127）で、主な副作用は、眼の充血（22.0%）、眼瞼色調変化（7.1%）、

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.5 臨床に関する概括評価

眼の痒痒感（6.3%）、眼周囲の多毛化（3.9%）、虹彩色調変化（3.1%）、眼の不快感（2.4%）、角膜炎（2.4%）、眼脂（1.6%）、眼痛（1.6%）、角膜びらん（1.6%）、眼瞼炎（1.6%）、霧視（1.6%）であった。また、承認時までの外国人患者を対象として実施された臨床試験における副作用発現率は、46.1%（298/646）で、主な副作用は、眼の充血（36.4%）、眼の痒痒感（5.6%）、眼の不快感（5.0%）、眼痛（2.9%）、虹彩色調変化（2.3%）、眼の異物感（2.2%）、眼の乾燥（1.9%）、角膜炎（1.5%）であった。

■トラボプロスト*点眼液（本剤）の承認時までの生物学的同等性の検証を目的に外国人患者を対象として実施された臨床試験における副作用発現率は、22.1%（76/344）で、主な副作用は、眼の充血（6.1%）、眼の痒痒感（5.2%）、眼の不快感（3.8%）、眼の異物感（2.6%）、眼の乾燥（1.7%）、眼痛（1.7%）、角膜炎（1.2%）であった。

3) ■点眼液（タフルプロスト点眼剤）の副作用（2008年10月作成：第1版）

■タフルプロスト*点眼液の添付文書上の記載は、承認時までの総症例483例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められたのは326例（67.5%）で、主な副作用は、結膜充血151件（31.3%）、睫毛の異常93件（19.3%）、そう痒感85件（17.6%）、眼刺激感65件（13.5%）、虹彩色素沈着39件（8.1%）等であった。

4) ■点眼液（チモロールマレイン酸塩点眼剤）の副作用（2007年4月改訂：第7版）

■チモロールマレイン酸塩*点眼液の添付文書上の記載は、臨床試験（治験）における副作用発現例数は、総症例818例中148例（18.09%）で、主な副作用は、眼科的には眼刺激症状81件（9.90%）、角膜炎・角膜びらん等の角膜障害36件（4.40%）、霧視・視力低下等の視力障害22件（2.69%）で、全身的には徐脈等の不整脈8件（0.98%）、頭痛6件（0.73%）であった。また、使用成績調査（再審査終了時）における副作用発現例数は、総症例5,617例中266例（4.74%）で、主な副作用は、眼科的には角膜炎・角膜びらん等の角膜障害80件（1.42%）、眼刺激症状53件（0.94%）、霧視・視力低下等の視力障害21件（0.37%）で、全身的には徐脈等の不整脈23件（0.41%）、頭痛13件（0.23%）であった。

5) ■点眼液（イソプロピル ウノプロストン点眼剤）の副作用（2007年6月改訂：第10版）

■イソプロピル ウノプロストン*点眼液の添付文書上の記載は、再審査終了時における副作用発現数は、総症例3,536例中470例（13.29%）609件で、主な副作用は、眼刺激症状227例（6.42%）、角膜症状181例（5.12%）、結膜症状87例（2.46%）、眼瞼症状31例（0.88%）等であった。眼刺激症状の主なものは、一過性眼刺激159件（4.50%）、角膜症状の主なものは、角膜びらん93件（2.63%）、角膜炎85件（2.40%）、結膜症状の主なものは、結膜充血80件（2.26%）等であった。

6) ■点眼液（ブリンゾラミド点眼剤）の副作用（2005年9月改訂：第3版）

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

ブリンゾラミド*点眼液の添付文書上の記載は、国内の第Ⅱ相用量反応試験における副作用発現率は、8.7% (6/69) で、角膜炎 (1.4%)、眼充血 (1.4%)、眼痛 (1.4%)、嘔気 (1.4%)、疲労 (1.4%)、赤血球数の減少 (1.4%) であった。また、海外の臨床試験における副作用発現率は、20.4% (354/1733) で、主な副作用は、眼局所における霧視 (5.1%)、不快感 (2.8%)、異物感 (1.7%)、充血 (1.3%)、眼痛 (1.0%) で、眼局所以外では、味覚倒錯 (7.9%)、頭痛 (1.2%) であった。

7) ブナゾシン塩酸塩点眼液（ブナゾシン塩酸塩点眼剤）の副作用（2008年1月改訂：第9版）

ブナゾシン塩酸塩*点眼液の添付文書上の記載は、承認時までの副作用発現例数は、総症例 515 例中 17 例 (3.30%) で、主な副作用は、結膜充血 11 件 (2.14%)、眼の異物感 4 件 (0.78%)、眼刺激感 4 件 (0.78%) 等であった。また、使用成績調査・特定使用成績調査（再審査申請時）の副作用発現例数は、総症例 6,736 例中 291 例 (4.32%) で、主な副作用は、結膜充血 121 件 (1.80%)、角膜びらん、びまん性表装角膜炎等の角膜上皮障害 52 件 (0.77%)、眼瞼炎 19 件 (0.28%)、眼刺激感 18 件 (0.27%)、霧視 18 件 (0.27%) 等であった。

2.5.5.4 前臨床試験で観察された毒性所見の臨床試験における発現

ウサギ 1 ヶ月間点眼投与試験 (2.6.6.2-2) では、ビマトプロストの点眼により一過性の軽微な眼の不快感が点眼 30 秒後まで認められ、一過性の軽度な結膜の充血が認められたが、基剤群とビマトプロスト群との間でその発現率に差は認められず、用量依存性は認められなかった。

サル 52 週間点眼投与試験 (2.6.6.2-5) では、ビマトプロストの点眼により投与 13 週以降に虹彩の色素沈着が認められ、休薬による回復はみられなかった。また、投与 26 週以降に眼周囲溝が顕著となる変化が認められた。しかし、機能的、解剖学的な異常は認められず、投与 29 又は 53 週における眼周囲の病理組織学的所見では異常は認められなかった。なお、眼周囲の異常は、休薬期間中に回復性を示した。

イヌ 1 ヶ月間点眼投与試験 (2.6.6.2-4) では基剤群を含むビマトプロスト群に一過性の軽微な眼の不快感が点眼 30 秒後までみられ、ビマトプロスト群では一過性の軽度な結膜の充血がみられた。また、ビマトプロストの点眼によりイヌに特異的な薬理作用と思われる縮瞳が認められた。

なお、ウサギ 1 ヶ月間点眼試験、サル 52 週間点眼試験、及びイヌ 1 ヶ月間点眼試験では全身性の毒性学的な影響は認められなかった。

(1) 眼の不快感（滴下投与部位そう痒感、滴下投与部位刺激感）

901 試験では、0.01%、0.03%、0.1%ビマトプロスト点眼剤及びプラセボを単回点眼投与し、ビマトプロスト点眼剤との因果関係が否定できない滴下投与部位そう痒感、滴下投与部位刺激感はいずれの濃度においても認められなかった。

902 試験においては 0.01%、0.03%、0.1%ビマトプロスト点眼剤及びプラセボを 1 日 1 回、14 日間点眼投与し、ビマトプロスト点眼剤との因果関係が否定できない滴下投与部位そう痒感が

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

0.03%ビマトプロスト点眼剤に 1/6 例 (16.7%) 認められた。0.01%ビマトプロスト点眼剤、0.1%ビマトプロスト点眼剤、プラセボには認められなかった。

903 試験において 0.01%、0.03%、0.1%ビマトプロスト点眼剤及びプラセボを 1 日 1 回 14 日間点眼投与し、ビマトプロスト点眼剤との因果関係が否定できない滴下投与部位そう痒感が 0.03%ビマトプロスト点眼剤に 1/20 例 (5.0%) みられ、0.01%ビマトプロスト点眼剤、0.1%ビマトプロスト点眼剤、プラセボには認められなかった。また、滴下投与部位刺激感 は 0.01%ビマトプロスト点眼剤に 1/18 例 (5.6%) みられ、0.03%ビマトプロスト点眼剤、0.1%ビマトプロスト点眼剤、プラセボには認められなかった。

904 試験においては 0.03%ビマトプロスト点眼剤を、3-03 試験では 0.01%、0.03%ビマトプロスト点眼剤をそれぞれ 1 日 1 回 12 週間点眼投与し、ビマトプロスト点眼剤との因果関係が否定できない滴下投与部位そう痒感が両試験併せて 0.01%ビマトプロスト点眼剤で 4/70 例 (5.7%)、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 19/167 例 (11.4%) に認められた。また、滴下投与部位刺激感 は 0.01%ビマトプロスト点眼剤で 3/70 例 (4.3%)、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 3/167 例 (1.8%) に認められた。

3-01 試験においては 0.03%ビマトプロスト点眼剤を 1 日 1 回 52 週間点眼投与し、ビマトプロスト点眼剤との因果関係が否定できない滴下投与部位そう痒感、滴下投与部位刺激感がそれぞれ 10/136 例 (7.4%)、3/136 例 (2.2%) に認められた。

(2) 結膜充血

901 試験ではビマトプロスト点眼剤との因果関係が否定できない結膜充血が 0.01%ビマトプロスト点眼剤で 3/12 例 (25.0%)、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 11/12 例 (91.7%)、0.1%ビマトプロスト点眼剤で 8/12 例 (66.7%) に認められた。なお、プラセボ 18 例には認められなかった。

902 試験ではビマトプロスト点眼剤との因果関係が否定できない結膜充血が 0.01%ビマトプロスト点眼剤で 6/6 例 (100%)、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 6/6 例 (100%)、0.1%ビマトプロスト点眼剤で 6/6 例 (100%) に認められた。なお、プラセボ 3 例には認められなかった。

903 試験ではビマトプロスト点眼剤との因果関係が否定できない結膜充血が 0.01%ビマトプロスト点眼剤で 4/18 例 (22.2%)、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 11/20 例 (55.0%)、0.1%ビマトプロスト点眼剤で 13/17 例 (76.5%)、プラセボで 1/19 例 (5.3%) に認められた。

904 試験及び 3-03 試験ではビマトプロスト点眼剤との因果関係が否定できない結膜充血が両試験併せて 0.01%ビマトプロスト点眼剤で 29/70 例 (41.4%)、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 75/167 例 (44.9%) に認められた。

3-01 試験ではビマトプロスト点眼剤との因果関係が否定できない結膜充血が 61/136 例 (44.9%) に認められた。

(3) 虹彩色素沈着

虹彩色素沈着は、901 試験、902 試験及び 903 試験ではいずれのビマトプロスト点眼剤におい

でも認められなかった。

一方、904 試験及び 3-03 試験ではビマトプロスト点眼剤との因果関係が否定できない虹彩色素沈着が両試験併せて 0.01%ビマトプロスト点眼剤で 3/70 例 (4.3%)、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 11/167 例 (6.6%) に認められた。また、3-01 試験では 0.03%ビマトプロスト点眼剤を 1 日 1 回 52 週間点眼投与し、ビマトプロスト点眼剤との因果関係が否定できない虹彩色素沈着が 29/136 例 (21.3%) に認められた。

(4) 眼瞼障害（眼瞼障害、くぼんだ眼、眼瞼下垂）

眼瞼障害は、901 試験、902 試験及び 903 試験では認められなかった。

904 試験及び 3-03 試験ではビマトプロスト点眼剤との因果関係が否定できない眼瞼障害が両試験併せて 0.01%ビマトプロスト点眼剤で 2/70 例 (2.9%)、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 1/167 例 (0.6%) に認められた。

3-01 試験ではビマトプロスト点眼剤との因果関係が否定できない眼瞼障害 5/136 例 (3.7%)、くぼんだ眼 7/136 例 (5.1%)、眼瞼下垂 1/136 例 (0.7%) が認められた。

(5) 縮瞳

瞳孔径を測定した 901 試験、902 試験及び 903 試験では縮瞳は認められなかった。また、全試験を通じて暗黒感や調節障害等の縮瞳によると考えられる有害事象の発現はなかった。

2.5.5.5 安全性評価のまとめ

健康成人男子を対象とした第Ⅰ相試験、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象とした第Ⅱ相、第Ⅲ相試験からビマトプロスト点眼剤の安全性を評価した。

- (1) 901 試験において、副作用は 0.01%ビマトプロスト点眼剤で 12 例中 4 例 4 件、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 12 例中 11 例 15 件、0.1%ビマトプロスト点眼剤で 12 例中 8 例 11 件に認められた。また、902 試験において、副作用は 0.01%ビマトプロスト点眼剤で 6 例中 6 例 24 件、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 6 例中 6 例 24 件、0.1%ビマトプロスト点眼剤で 6 例中 6 例 23 件に認められた。いずれの濃度においても重篤な副作用は認められず、忍容性に問題はなかった。
- (2) 903 試験において、副作用は 0.01%ビマトプロスト点眼剤で 18 例中 6 例 (33.3%) 8 件、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 20 例中 13 例 (65.0%) 21 件、0.1%ビマトプロスト点眼剤で 17 例中 14 例 (82.4%) 22 件、プラセボで 19 例中 4 例 (21.1%) 8 件に認められた。
- (3) 904 試験において、副作用はビマトプロスト点眼剤で 90 例中 70 例 (77.8%) 172 件、チモロール点眼剤で 87 例中 26 例 (29.9%) 33 件に認められた。
- (4) 3-03 試験において、副作用は 0.01%ビマトプロスト点眼剤で 70 例中 46 例 (65.7%) 108 件、0.03%ビマトプロスト点眼剤で 77 例中 51 例 (66.2%) 111 件、ラタノプロスト点眼剤で 73 例中 36 例 (49.3%) 67 件に認められた。

- (5) 3-01 試験において、副作用は 136 例中 125 例（91.9%）363 件に認められた。
- (6) 第Ⅱ相試験以降、患者で比較的多く発現した副作用は、睫毛の成長、睫毛剛毛化、多毛症、結膜充血、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着、結膜浮腫、角膜びらん、眼の異常感、眼脂、アレルギー性結膜炎、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、くぼんだ眼、眼刺激、涙液分泌低下、滴下投与部位そう痒感、滴下投与部位刺激感であったが、全身性の副作用はほとんどなく、またラタノプロスト点眼剤に比べてビマトプロスト点眼剤に特異的な副作用はなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

0.03%ビマトプロスト点眼剤（以下、本剤）のベネフィットについて、以下に示す。

- (1) 原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象とした 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼剤（以下、チモロール点眼剤）との第Ⅲ相比較試験、及び 0.005%ラタノプロスト点眼剤（以下、ラタノプロスト点眼剤）との第Ⅲ相比較試験において、本剤のチモロール点眼剤に対する優越性、及びラタノプロスト点眼剤に対する非劣性が示された。これらの結果より、本剤は、日本国内で使用できる緑内障治療薬の中で最も強い眼圧下降効果を有するラタノプロスト点眼剤に劣らない効果を有する新規のプロスタマイドアナログ製剤として、緑内障及び高眼圧症に対する治療のための新たな選択肢を提供することができる。
- (2) ラタノプロスト点眼剤との第Ⅲ相比較試験において、治療における目標眼圧を設定する基準として広く使用されており、緑内障性の視野障害の進行を抑制できることが証明されている無治療時からの眼圧変化率-30%を達成した症例の割合が、ラタノプロスト点眼剤よりも有意に高かったことから、ラタノプロスト点眼剤よりも多くの症例で本剤の単剤による治療が可能となる。
- (3) ラタノプロスト点眼剤との第Ⅲ相比較試験において、本剤はラタノプロスト点眼剤よりも点眼期間を通じて平均で 0.5～1.3 mmHg 低い眼圧下降を示し、点眼 2 週間後においては有意な差が認められた。また、経時分散分析の結果からもラタノプロスト点眼剤を有意に上回る眼圧下降効果を示すことが確認されたことから、本剤はラタノプロスト点眼剤よりも点眼後早期に安定した眼圧下降を得ることができ、その効果を持続させることが可能である。
- (4) 長期使用においても本剤の眼圧下降効果は減弱せず、長期間にわたって眼圧を良好にコントロールすることができる。

2.5.6.2 リスク

0.03%ビマトプロスト点眼剤（以下、本剤）の使用に際して想定されるリスクについて、以下に示す。

- (1) 本剤の 3 ヶ月間以上の点眼により、結膜充血が 40～50%の患者に発現した。しかしながら、長期の使用により重篤化するものではなく、わずかではあるが点眼期間中に消退していく傾向であった。本剤による結膜充血は炎症を伴うものではなく、また視機能への影響を及ぼす重大なものではないが、美容上の問題で点眼の継続ができない場合もあると考える。
- (2) 睫毛の成長が、本剤の 3 ヶ月間の点眼で約 30%、12 ヶ月間で 66%の患者に発現した。当該副作用も視機能への影響を及ぼす重大なものではないが、眼周囲の不快感の原因となる可能性があること、また美容上の問題となる可能性もあることから、睫毛抜去などの処置が必要となる場合もあると考える。
- (3) 眼瞼色素沈着が、本剤の 3 ヶ月間の点眼で約 10%、12 ヶ月間で 31%の患者に発現した。当該副作用も視機能への影響を及ぼす重大なものではないが、美容上の問題で点眼の継続が

できない場合もあると考える。当該副作用の発現を抑えるため、点眼後眼瞼周囲にこぼれた場合は、布で拭うなどの指導が必要であると考ええる。

- (4) 虹彩色素沈着が、本剤の 12 ヶ月間の点眼で 21%の患者に発現した。この色素沈着は点眼により徐々に増加し、本剤の点眼の中止（終了）により停止するが、消失しないことが報告されている。当該副作用が発現した場合は、観察を十分に行いながら慎重に投与し、臨床状態によっては点眼を中止する必要があると考える。

2.5.6.3 考察

0.03%ビマトプロスト点眼剤（以下、本剤）は、緑内障及び高眼圧症の患者に対して早期に眼圧を下降させ、その効果を長期にわたり持続できることが第Ⅲ相試験で明らかとなった。その効果は、日本国内で第一選択薬の一つとして使用されているチモロール点眼剤に対しては優れている効果を示し、さらには国内で最も強い眼圧下降効果を有するラタノプロスト点眼剤に対しては劣らない効果を示した。本剤は、日本国内で使用できる緑内障治療薬の中で眼圧下降効果の強いカテゴリーに分類することができ、新規のプロスタマイドアナログ製剤として緑内障治療における第一選択薬としての新たな選択肢を提供することができると考える。

ラタノプロスト点眼剤との第Ⅲ相比較試験において、眼圧変化率-30%を達成した症例の割合は、本剤の方がラタノプロスト点眼剤よりも有意に高かった。この眼圧変化率-30%、すなわち無治療時からの 30%の眼圧下降は、そ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が大規模なランダム化比較試験⁵⁾で証明されており、緑内障診療ガイドラインでも 30%の眼圧下降を目標として設定することが推奨されている。また、同様に目標眼圧を設定する基準として広く使用され、緑内障診療ガイドラインでも推奨されている眼圧変化率-20%を達成した症例の割合に関しても、本剤では約 90%と高い達成率であった。今回の結果は、本剤はラタノプロスト点眼剤よりも、その目標眼圧を達成できる緑内障及び高眼圧症の患者を増加させることができ、多くの患者で本剤による単剤での治療が可能となることを示している。これは、併用による細胞傷害性を持つベンザルコニウム塩化物などの保存剤の高頻度暴露を減らすことにより角膜上皮障害などの副作用の発現を減らすことにつながり、さらには患者の QOL の向上、治療に関わる医療費用の軽減なども可能になると考える。

また、ラタノプロスト点眼剤との比較試験において、本剤はラタノプロスト点眼剤よりも点眼期間を通じて平均で 0.5~1.3 mmHg 低い眼圧下降を示した。また、経時分散分析の結果からもラタノプロスト点眼剤を上回る眼圧下降効果を示すことが確認された。大規模なランダム化比較試験⁹⁾において、眼圧が 1 mmHg 低下すると緑内障性の視野障害の進行リスクが約 10%減少することが明らかとなっており、本剤はラタノプロスト点眼剤よりもそのリスクをより減じることができると考える。

安全性に関しては、本剤の点眼により結膜充血、睫毛の成長、眼瞼色素沈着、虹彩色素沈着などが発現したが、長期投与において重篤化するものはなく、また視機能に影響を及ぼす重大なものは発現しなかった。また、全身的な副作用はほとんど発現せず、全身への影響はほとんど認められなかった。

従って、本剤の点眼により結膜充血等の副作用が高頻度に発現するものの、国内で最も強い眼圧下降効果を有するラタノプロスト点眼剤に劣らない効果を有し、既存の薬剤とは異なる作用機序（プロスタミドアナログ）を有する本剤のベネフィットは、そのリスクを超えるもので、本剤の臨床的存在意義は極めて高いものと判断した。

2.5.7 参考文献

- 1) 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. 2006;110(10):777-814.
- 2) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al. Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi study. *Ophthalmology* 2004;111(9):1641-1648.
- 3) Yamamoto T, Iwase A, Araie M, Suzuki Y, Abe H, Shirato S, et al. Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The Tajimi study report 2: prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population. *Ophthalmology* 2005;112(10):1661-1669.
- 4) Collaborative Normal-tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(4):487-497.
- 5) Collaborative Normal-tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(4):498-505.
- 6) The AGIS investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(4):429-40.
- 7) Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al, for the Ocular Hypertension Treatment Study Group. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:701-713, discussion 829-830.
- 8) Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M, for the Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1268-1279.
- 9) Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E, for the Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:48-56.
- 10) 佐藤章子, 柳橋さつき, 武田夏子. 当科における緑内障外来患者の実態. *眼臨.* 2006;100(1):4-8.
- 11) 吉川啓司. 点眼液の処方状況. In: 吉川啓司, 松元俊. 緑内障3分診療を科学する! 症例に学ぶマネジメントの実際. 東京:中山書店;2006:215.
- 12) 清水美穂, 今野伸介, 片井麻貴, 前田祥恵, 中村聡, 藤原慎太郎, 他. 札幌医科大学およびその関連病院における緑内障治療薬の実態調査. *あたらしい眼科.* 2006;23(4):529-532.
- 13) 横井則彦. 薬剤性上皮障害—その問題点と対応策—. *あたらしい眼科.* 1996;13(6):821-827.
- 14) 高橋奈美子, 篠福みどり, 西村朋子, 細部泰雄, 田澤豊. 抗緑内障点眼薬の単剤あるいは2剤併用の長期投与による角膜障害の出現頻度. *臨眼.* 1999;53(6):1199-1203.
- 15) 小林ルミ, 森和彦. 緑内障点眼薬による角膜障害対策. In: 根木昭. 月間眼科診療プラクティ

- ス 98.緑内障診療のトラブルシューティング. 東京:文光堂;2003:126.
- 16) 徳岡寛. 交感神経遮断薬. In: 根木昭. 眼科プラクティス 11.緑内障診療の進めかた. 東京: 文光堂;2006:257-261.
 - 17) 塚本秀利. 薬物治療の進めかた. In: 根木昭. 眼科プラクティス 11.緑内障診療の進めかた. 東京: 文光堂;2006:248-251.
 - 18) 金本尚志. プロスタグランジン関連薬. In: 根木昭. 眼科プラクティス 11.緑内障診療の進めかた. 東京: 文光堂;2006:254-256.
 - 19) 池田陽子, 森和彦, 石橋健, 足立和加子, 小林ルミ, 成瀬繁太, 他. ラタノプロストの Non-responder の検討. あたらしい眼科. 2002;19(6):779-781.
 - 20) 木村英也, 野先実穂, 小椋祐一郎, 木村章, 野村和枝, 谷原秀信. 未治療緑内障眼におけるラタノプロスト単剤投与による眼圧下降効果. 臨眼. 2003;57(5):700-704.
 - 21) 井上賢治, 泉雅子, 岩倉雅登, 井上治郎, 富田剛司. ラタノプロストの無効率とその関連因子. 臨眼. 2005;59(4):553-557.
 - 22) 美馬彩, 秦裕子, 村尾史子, 塩田洋. 眼圧測定時刻に留意した, 正常眼圧緑内障に対するラタノプロストの眼圧下降効果の検討. 臨眼. 2006;60(9):1613-1616.
 - 23) 湯川英一, 新田進人, 竹谷太, 森下仁子, 松浦豊明, 名和良晃, 他. 開放隅角緑内障における β -遮断薬からラタノプロストへの切り替えによる眼圧下降効果. 眼紀. 2006;57(3):195-198.
 - 24) 富所敦男, 新家眞. 交感神経遮断薬. In: 北澤克明. 緑内障. 東京:医学書院;2004:330-344.
 - 25) Yu M, Ives D, Ramesha CS. Synthesis of prostaglandin E₂ ethanolamide from anandamide by cyclooxygenase-2. J Biol Chem 1997;272(34):21181-21186.
 - 26) Kozak KR, Crews BC, Morrow JD, Wang LH, Ma YH, Weinander R, et al. Metabolism of the endocannabinoids, 2-arachidonylglycerol and anandamide, into prostaglandin, thromboxane, and prostacyclin glycerol esters and ethanolamides. J Biol Chem 2002;277(47):44877-44885.
 - 27) Brandt JD, VanDenburgh AM, Chen K, Whitcup SM, for the Bimatoprost Study Group 1. Comparison of once- or twice-daily bimatoprost with twice-daily timolol in patients with elevated IOP. A 3-month clinical trial. Ophthalmology 2001;108(6):1023-1032.
 - 28) Whitcup SM, Cantor LB, VanDenburgh AM, Chen K, for the Bimatoprost Study Group II. A randomised, double masked, multicentre, clinical trial comparing bimatoprost and timolol for the treatment of glaucoma and ocular hypertension. Br J Ophthalmol. 2003;87(1):57-62.
 - 29) Higginbotham EJ, Schuman JS, Goldberg I, Gross RL, VanDenburgh AM, Chen K, et al, for the Bimatoprost Study Groups 1 and 2. One-year, randomized study comparing bimatoprost and timolol in glaucoma and ocular hypertension. Arch Ophthalmol. 2002;120:1286-1293.
 - 30) Gandolfi S, Simmons ST, Sturm R, Chen K, VanDenburgh AM, for the Bimatoprost Study Group 3. Three-month comparison of bimatoprost and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. Adv in Ther. 2001;18(3):110-121.
 - 31) Noecker RS, Dirks MS, Choplin NT, Bernstein P, Batoosingh AL, Whitcup SM, for the Bimatoprost/Latanoprost Study Group. A six-month randomized clinical trial comparing the

intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(1):55-63.

- 32) Choplin N, Bernstein P, Batoosingh AL, Whitcup SM, for the Bimatoprost/Latanoprost Study Group. A randomized, investigator-masked comparison of diurnal responder rates with bimatoprost and latanoprost in the lowering of intraocular pressure. *Surv Ophthalmol.* 2004;49(Suppl 1):S19-S25.
- 33) Simmons ST, Dirks MS, Noecker RJ. Bimatoprost versus latanoprost in lowering intraocular pressure in glaucoma and ocular hypertension: results from parallel-group comparison trials. *Adv Ther.* 2004;21(4):247-262.