

審議結果報告書

平成 21 年 12 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ザラカム配合点眼液
[一 般 名] ラタノプロスト／チモロールマレイン酸塩
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 2 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 11 月 27 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 6 年とし、原体は劇薬に該当し、製剤は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 11 月 10 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]	ザラカム配合点眼液
[一 般 名]	ラタノプロスト、チモロールマレイン酸塩
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 2 月 29 日
[剤型・含量]	1 mL 中にラタノプロスト 50 µg 及びチモロールマレイン酸塩 6.83 mg (チモロールとして 5 mg) を含有する点眼剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
[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 11 月 10 日

[販 売 名] ザラカム配合点眼液
[一 般 名] ラタノプロスト、チモロールマレイン酸塩
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 2 月 29 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、本剤を長期点眼したときの安全性、他の緑内障治療薬と併用したときの安全性、診断名別（正常眼圧緑内障、原発開放隅角緑内障等）の安全性及び有効性については、製造販売後に検討する必要があると考える。

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・効果及び用法・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 10 月 2 日作成

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ザラコム点眼液（申請時）
〔一 般 名〕	ラタノプロスト、チモロールマレイン酸塩
〔申 請 者 名〕	ファイザー株式会社
〔申請年月日〕	平成 20 年 2 月 29 日
〔剤型・含量〕	1 mL 中にラタノプロスト 50 µg 及びチモロールマレイン酸塩 6.83 mg（チモロールとして 5 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

本剤は、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ (PGF $_{2\alpha}$) 誘導体であるラタノプロスト及び非選択的 β アドレナリン受容体遮断薬であるチモロールマレイン酸塩を有効成分として含有する配合点眼剤である。ラタノプロスト (0.005 %) 及びチモロールマレイン酸塩（チモロールとして 0.25 及び 0.5 %）のみを有効成分とする製剤は、それぞれ本邦において、「緑内障、高眼圧症」を効能・効果として、1999 年 3 月及び 1981 年 6 月に承認されている。

本剤は、海外において、19 年 月より臨床試験が開始され、2008 年 2 月現在、英国、フランス、ドイツ等 91 ヶ国において、 β 遮断薬又はプロスタグランジン類似薬の局所投与に対する反応が不十分な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、20 年 月から臨床試験が開始され、ブリッジングコンセプトに基づき開発が行われた。今般申請者は、海外臨床試験成績を外挿して、有効性及び安全性を評価することが可能であり、本剤の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、本剤の販売名については、リスクマネジメントの観点から、「ザラカム配合点眼液」に変更されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

本剤の 2 つの有効成分のうち原薬ラタノプロストは、キサラタン®点眼液（承認番号：21100 AMY00084000）の原薬として使用されている。もう 1 つの有効成分である原薬チモロールマレイン酸

塩は、日本薬局方(日局)収載品¹⁾であり、[]により原薬等登録原簿(MF)に登録番号 [] (販売名: [])として登録されている。

機構は、原薬チモロールマレイン酸塩の製造方法及び安定性について、いずれも妥当であると判断した。

(2) 製剤

製剤は、原薬、緩衝剤、等張化剤、防腐剤及び溶剤より構成される水性無菌点眼液であり、ラタノプロスト 0.005 %及びチモロールマレイン酸塩(チモロール換算) 0.5 %を含有する。5 mL [] ポリエチレン製容器 ([] ポリエチレン製ノズル及び [] ポリエチレン製キャップを付帯)に 2.5 mL ずつ充てんされ、不正開封防止用のオーバーキャップが施される。添加剤のうち、リン酸二水素ナトリウム一水和物 ([]) は新規添加剤であり、その他は日局又は薬添規収載品である。

本剤の開発にあたって、pH、原薬ラタノプロストの安定性及び溶解性、ベンザルコニウム塩化物(防腐剤)濃度、滅菌方法等について検討され、開発段階では、開発製剤 A1、開発製剤 A2、開発製剤 B 及び市販予定製剤が用いられた。開発製剤 A1 及び A2²⁾ は既承認のキサラタン[®]点眼液(ラタノプロスト製剤)の処方をもとに設計され、それぞれ海外第Ⅱ相試験(開発製剤 A1: 93TIPG001 試験<5.3.5.1.1>、開発製剤 A2: 94TIPG002 試験<5.3.5.1.2>)に使用された。その後、[] の [] を踏まえて本剤の pH を [] から [] に変更するとともに、滅菌方法を [] 滅菌から [] 滅菌に変更し、さらに [] を [] 化した開発製剤 B が設計され、海外第Ⅲ相試験³⁾等に使用されたが、[] が [] であったため、[] をキサラタン[®]点眼液と同一とし、pH を 6.0 とした市販予定製剤が設計された。国内臨床試験は市販予定製剤を用いて実施され、開発製剤 B と市販予定製剤は生物学的同等性(5.3.1.2.1: 912OPT0076-009 試験)が確認されている。

本剤の製造工程は、第一工程(薬液調製工程)、第二工程(滅菌工程)、第三工程(充てん工程)及び第四工程(表示及び二次包装工程)からなり、審査の過程において第 [] 工程及び第 [] 工程が重要工程と設定され、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(外観)、確認試験(チモロール<薄層クロマトグラフィー; TLC>、ラタノプロスト<TLC>)、浸透圧比、pH、純度試験(類縁物質<液体クロマトグラフィー; HPLC>)、[] (HPLC)、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、含量(ラタノプロスト<HPLC>、チモロール<HPLC>)が設定されている。類縁物質に関しては、[] 由来の分解生成物として、類縁物質 A* ([] %以下)、その他(個々)の分解生成物 ([] %以下)及び分解生成物総量 ([] %以下)、[] 由来の分解生成物として、個々の分解生成物 ([] %以下)及び分解生成物総量 ([] %以下)が設定されている。

製剤の安定性については、いずれもポリエチレン容器の包装形態で、実生産スケールで製造された 4 ロットを用いて長期保存試験(5±3℃/なりゆき湿度/暗所、24 ヶ月: 1 ロット、36 ヶ月: 1 ロット、60

¹⁾ 本申請においては、当該原薬の製造方法に係る項目について MF が利用され、規格及び試験方法に係る項目は申請者により別途、日本薬局方「チモロールマレイン酸塩」と同一の規格及び試験方法が設定されている。

²⁾ 開発製剤 A2 は、[] が除かれ、その他の処方は開発製剤 A1 と同一である。

³⁾ 開発製剤 B は、海外で実施された 7 試験(薬物動態試験<5.3.3.2.1: 96TIPG003 試験、5.3.3.1.1: 97TIPG006 試験>、臨床薬理試験<5.3.4.2.1: 97TIPG007 試験、5.3.4.2.2: 97TIPG008 試験>、第Ⅲ相試験<5.3.5.1.4: 96TIPG004 試験、5.3.5.1.5: 96TIPG005 試験>及び角膜安全性試験<5.3.5.1.12: 9600PG053 試験>)に使用された。

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた。

ヶ月:2ロット)が実施され、またパイロットスケールで製造されたロットを用いて加速試験(25±2℃/60±5又は45±5%RH/暗所、6ヶ月)及び1ロットを用いて苛酷試験(光<紙箱なし、総照度120万lx・h又は総近紫外放射エネルギー200W・h/m²>及び<紙箱あり、総照度120万lx・h及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m²>)が実施された。これらの試験(ただし、加速試験<45±5%RH>を除く)では、性状(外観)(ただし、苛酷試験<光、紙箱なし>では非設定)、浸透圧比、pH、類縁物質(HPLC⁴⁾)、XXXXXXXXXX(HPLC)、不溶性微粒子(ただし、加速試験<60±5%RH>では非設定)、含量(ラタノプロスト<HPLC>、チモロール<HPLC>)が測定項目とされ、これらに加えて、長期保存試験では無菌、加速試験(60±5%RH)では平均質量が測定された。加速試験(45±5%RH)では平均質量のみが測定項目とされた。長期保存試験及び加速試験(60±5%RH)において、類縁物質A*のわずかな増加(最大XXXX%増加)が認められたが、いずれも規格の範囲内であった。また、長期保存試験において、4ロットのうちXXロットでXXヶ月目にXXXXXXXXXXが規格値(XX%)を逸脱した(XX%)⁵⁾が、XXヶ月目には規格値の範囲内(XX%)であった⁵⁾。苛酷試験(光)においては、紙箱なしの条件下でラタノプロスト由来の類縁物質B*増加(最大XX%増加)、チモロールマレイン酸塩由来の類縁物質D*及び類縁物質E*の増加(それぞれ最大XX及びXX%増加)、ラタノプロスト及びチモロールの含量低下(それぞれ最大XX及びXX%低下)が認められたが、紙箱ありの条件下では、全ての測定項目で曝光による変化は認められなかった。

これらの試験結果から、製剤(紙箱を二次包装とする)の貯蔵方法及び有効期間は、2~8℃で保存するとき24ヶ月と設定された。

<審査の概略>

(1) 製剤

機構は、本剤の開封後の繰り返し使用を想定した品質の変化について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤(ポリエチレン容器の包装形態)を30℃/75%RH/暗所で6週間及び40℃/75%RH/暗所で4週間保存し、5日/週、1日1滴ずつ滴下した安定性試験において、性状(外観)、pH、類縁物質(HPLC)、XXXXXXXXXX(HPLC)、含量(ラタノプロスト<HPLC>、チモロール<HPLC>)を測定した結果、品質の変化は認められなかったことを説明した。

しかしながら申請者は、本剤は紙箱なしの保存条件下において、曝光による類縁物質の増加が認められていることから、臨床使用実態下では紙箱から取り出した後も遮光保存を適切に担保する必要があると考えており、その対策として、患者向けのリーフレットを作成し、薬剤の開封方法、点眼方法、保存方法とともに、開封後は遮光して保存する旨を記載して周知を図っていく予定であること、保存用の遮光袋の配布等を検討していることを説明した。

機構は、以上について了承し、製剤の規格及び試験方法並びに貯蔵方法及び有効期間を妥当と判断した。

⁴⁾ 製剤の安定性試験においては、類縁物質として、ラタノプロスト異性体である類縁物質B*及び類縁物質C*も分離定量された。

⁵⁾ 提示された長期保存試験のほかに、実生産スケールで製造された1ロットで、長期保存試験(5℃/暗所、60ヶ月間)において36及び48ヶ月目に一時的なXXXXXXXXXXの規格値を逸脱した低下(いずれもXX%)が認められたが、60ヶ月目では規格値の範囲内(XX%)であった。申請者は、これらのXXXXXXXXXXの一時的な含量低下の原因は特定できていないが、いずれのロットにおいても設定された有効期間(24ヶ月)内において規格値の逸脱は認められていないことを説明した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

(2) 新添加物

本剤には、新添加物（同一投与経路における使用前例量を超えることによる）として、リン酸二水素ナトリウム一水和物が⁶⁾の目的で含有されている。

機構は、本添加物の規格及び試験方法並びに安定性について、特段の問題はないものと判断した。また機構は、本添加物の安全性について、水和物が異なる無水リン酸二水素ナトリウム及びリン酸二水素ナトリウム二水和物の眼科用剤としての使用前例量が本添加物の使用量を十分に上回ることから、問題はないものと判断した。

以上より機構は、本剤における本添加物の使用について、特に問題はないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請においては、ラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩配合剤を用いた安全性薬理試験の成績が提出された。効力を裏付ける試験については、本剤の有効成分であるラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩の各単剤は本邦において汎用されており、ヒトにおいて両剤の併用による効果減弱等は認められない（キサラタン[®]点眼液承認時資料概要ト-7）ことから、新たな試験は実施されていない。

(1) 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（ラット一般症状観察試験<4.2.1.3.1>を除く）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 に準拠した試験成績ではないものの、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。なお、これらの試験において、チモロールマレイン酸塩の投与量はチモロールとして示されている。

1) ラット一般症状観察

ラットにおいて、ラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩配合剤（3.6/250⁶⁾、10/1000 及び 40/4000 µg/kg）を単回静脈内投与したとき、一般症状及び体温（直腸温）に変化は認められなかった（4.2.1.3.1）。

2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

麻酔下のカニクイザルにおいて、ラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩配合剤（1/100、5/500 及び 10/1000 µg/kg）を 1 時間以上の間隔をあけて低用量から順に静脈内投与したとき、5/500 µg/kg 以上の用量で一過性の右心圧上昇及び呼吸数の増加が認められた⁷⁾。なお、1/100 µg/kg で軽微な動脈圧上昇及び心拍数減少が認められたが、用量依存性は認められなかったため、当該事象に関しては本剤に

⁶⁾ ラットを用いた一般症状観察試験（4.2.1.3.1）及び無麻酔サルを用いた呼吸・循環器系に及ぼす影響を検討した試験（4.2.1.3.3）における低用量群の投与量は、本剤（ラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩配合剤）の臨床用量（1 滴を約 30 µL としたとき 1.5/150 µg/眼/日）をもとに、それぞれ 2.5/250 及び 0.5/50 µg/kg と設定されたが、投与液を分析したところ、ラタノプロスト濃度に 10 % を超える逸脱が認められたため、実測値に基づき記載されている。

⁷⁾ 麻酔下サルを用いた呼吸・循環器系に及ぼす影響を検討した試験（4.2.1.3.2）における無影響と判断されたラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩配合剤 1/100 µg/kg は、本剤の臨床用量（1 滴を 30 µL としたとき 1.5/150 µg/眼/日、体重を 50 kg としたとき 0.06/6 µg/kg/日）と比較して 16 倍以上の安全域があると考察されている。

よる影響とは判断されなかった (4.2.1.3.2)。

無麻酔のカニクイザルに対して、ラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩配合剤 (0.63/50⁶⁾、1.5/150 及び 4.5/450 µg/kg) を 72 時間以上の間隔をあけて低用量から順に静脈内投与したとき、平均動脈圧、心拍数及び体温の変化は認められなかった (4.2.1.3.3)。

機構は、提出された資料から、ラタノプロストとチモロールマレイン酸塩を配合することによる、薬理学的な新たな問題は認められていないと判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請においては、ウサギにおける吸収に関する試験成績が提出された。分布、代謝及び排泄に関しては、吸収に関する試験成績、ラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩の代謝経路（それぞれ組織中エステラーゼによる加水分解及びチトクローム P450 2D6 を介した代謝）が異なることを踏まえ、申請者は、体内に吸収された後の両薬物の薬物動態は各単剤の点眼時と大きく異ならないと判断し、新たな試験は実施されていない。ウサギ房水中ラタノプロスト遊離酸（活性本体）濃度は時間分解蛍光免疫測定法（TR-FIA、定量下限: 0.12 ng/mL）、血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度はラジオイムノアッセイ法（定量下限: 0.08 ng/mL）、ウサギ房水中及び血漿中チモロール濃度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、定量下限: 房水中 1.0 ng/mL、血漿中 0.1 ng/mL）を用いてバリデートされた方法で測定された。なお、チモロールマレイン酸塩の投与濃度はチモロールとして示されており、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

雌性白色ウサギの左眼に本剤（ラタノプロスト 0.005 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 %）、右眼にラタノプロスト（0.005 %）又はチモロールマレイン酸塩（0.5 %）をそれぞれ 30 µL 単回点眼したとき、房水中ラタノプロスト遊離酸及びチモロールの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、房水中ラタノプロスト遊離酸濃度は本剤点眼時とラタノプロスト点眼時に大きな違いは認められなかったが、房水中チモロールの最高濃度（C_{max}）及び 0 から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-∞}）はチモロールマレイン酸塩点眼時と比較して本剤点眼時に低値を示した (4.2.2.2.1)。

表 雌性白色ウサギの左眼に本剤、右眼にラタノプロスト又はチモロールマレイン酸塩を単回点眼したときの房水中ラタノプロスト遊離酸又はチモロール濃度の薬物動態パラメータ

点眼薬剤	房水中ラタノプロスト遊離酸濃度		房水中チモロール濃度	
	本剤	ラタノプロスト	本剤	チモロールマレイン酸塩
評価眼数	8	4	8	4
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	155	125	1,120	2,070
C _{max} (ng/mL)	37.7	34.1	641	957
t _{max} (h)	1	1	0.5	0.25
t _{1/2} (h)	2.3	1.9	0.6	0.7

雌性白色ウサギの両眼に本剤（ラタノプロスト 0.005 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 %）又はチモロールマレイン酸塩（0.5 %）を 30 µL 単回点眼したとき、血漿中チモロールの最高濃度到達時間（T_{max}）はいずれも 0.08 ± 0.00 時間、C_{max} はそれぞれ 35.3 ± 12.9 又は 30.8 ± 6.3 ng/mL、消失半減期（t_{1/2}）はそれぞれ 1.2 ± 0.1 又は 1.1 ± 0.0 時間、AUC_{0-∞} はそれぞれ 26.7 ± 6.9 又は 26.6 ± 5.3 ng·h/mL であり、大きな違いは認められなかった (4.2.2.2.1)。

雌性白色ウサギの両眼に本剤（ラタノプロスト 0.005 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 %）又はラタノプロスト（0.005 %）を 30 μ L 単回点眼したとき、血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度は、点眼 0.08 時間後でそれぞれ 0.72 ± 0.46 又は 0.65 ± 0.20 ng/mL と大きな違いは認められず、点眼 0.5 時間後以降はいずれも多くは測定時点（点眼 0、0.08、0.25、0.5、1、2、4 及び 6 時間後に測定）で定量下限未満であった（参考 4.2.2.2.2）。

<審査の概略>

(1) 本剤点眼時とラタノプロスト又はチモロールマレイン酸塩点眼時の房水中薬物動態の差異について

機構は、ウサギにおける本剤点眼時の房水中チモロール濃度は、チモロールマレイン酸塩点眼時と比べて低値を示していることから、その発現機序について考察を求めるとともに、ヒトにおいて本剤点眼時とラタノプロスト又はチモロールマレイン酸塩点眼時の房水中薬物動態が異なる可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、ウサギにおいて本剤点眼時に房水中チモロール濃度が低値（ $AUC_{0-\infty}$ で約 1/1.8）を示した機序について、ウサギでは点眼液の pH が高いほどチモロールの非イオン型濃度が増加し、角膜透過性が亢進することが報告（Kyyrönen K et al, *J Pharm Sci*, 79: 688-691, 1990、Ashton P et al, *Pharm Res*, 8: 1166-1174, 1991）されており、本剤の pH 6.0 はチモロールマレイン酸塩の pH 6.8 と比べて低いため、チモロールの吸収が低下した可能性があると考えているが、ヒトにおいて本剤点眼時とチモロールマレイン酸塩点眼時の房水中薬物濃度に大きな違いは認められておらず（5.3.3.2.1: 96TIPG003 試験）、ヒトではウサギと比べて涙液産生能が高い（Calabrese E J, *Principles of animal extrapolation*, Lewis Publishers Inc, 395, 1991）ため、涙液が緩衝効果を示したと考えていることを説明した。一方で申請者は、ヒトにおいて房水中ラタノプロスト遊離酸濃度はラタノプロスト点眼時と比べて本剤点眼時に高値（ $AUC_{0-\infty}$ で約 2.4 倍）を示した（5.3.3.2.1: 96TIPG003 試験）が、チモロールマレイン酸塩により房水産生が抑制されたことが影響したと考えており、チモロールマレイン酸塩はヒトでは房水産生を抑制するものの、ウサギでは房水産生を抑制しない（チモプトール®0.25 %及び同 0.5 %承認時資料概要 VII-7～VII-10）ことから、ウサギでは同様の傾向が観察されなかったと考えていることを説明した。

機構は、以上について了承するが、ヒトにおいて本剤点眼時の房水中ラタノプロスト遊離酸濃度がラタノプロスト点眼時と比較して高値を示していることの有効性及び安全性に及ぼす影響については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概要>

本申請においては、ラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩配合剤を用いた毒性試験として、ラット単回皮下投与毒性試験、ウサギ 52 週間点眼投与毒性試験及びウサギ 4 週間眼刺激性試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、チモロールマレイン酸塩の投与量及び投与濃度はチモロールとして示されている。

(1) 単回皮下投与毒性試験（4.2.3.1.1）

雌雄ラット（1 群各 5 例）にラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩配合剤（0.25/25 及び 1/100 mg/kg）

を単回皮下投与したとき、死亡例は認められなかった。0.25/25 mg/kg 群で投与部位の肥厚及び局所性の脱毛、1/100 mg/kg 群で投与部位の皮膚の肥厚、痂皮の形成、脱毛及び赤色化が認められたが、これらの投与部位の変化は観察期間中に大部分が回復し、全身性の毒性所見は認められなかった。以上より、概略の致死量は 1/100 mg/kg を超える量と判断されている。

(2) 反復点眼投与毒性試験 (4.2.3.2.1)

雌雄ウサギ (1 群各 10 例) の片眼にラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩配合剤 (0.3/150 及び 1.5/150 µg/眼/日) を 52 週間点眼したとき、0.3/150 µg/眼/日群の雄 1 例に死亡が認められたが、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。対照 (溶媒) 群を含む全ての群に軟便、下痢、結膜の伸展及び虹彩血管周囲のメラニン色素の増加が認められたが、その他、器官重量、剖検、病理組織学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、眼科学的検査等において異常は認められなかった。以上より、ラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩配合剤の無毒性量は、1.5/150 µg/眼/日と判断されている。

(3) 局所刺激性試験 (4.2.3.6.1)

雌雄ウサギ (1 群各 5 例) の片眼にラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩配合剤 (1.5/150 µg/眼) を 6 時間以上の間隔をあけて 1 日 2 回、4 週間反復点眼したとき、死亡例は認められず、一般状態、体重、眼科学的検査及び眼球の病理組織学的検査において、異常は認められなかった。

機構は、提出された資料から、ラタノプロストとチモロールマレイン酸塩を配合することによる、毒性学的な新たな問題は認められていないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、外国人患者を対象とした生物学的同等性試験 (5.3.1.2.1: 912OPT0076-009 試験) の成績が提出された。血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度は RIA (定量下限: 0.123 ng/mL)、房水中ラタノプロスト遊離酸濃度は TR-FIA (定量下限: 0.3 ng/mL)、血漿中及び房水中チモロール濃度はラジオレセプターアッセイ (RRA、定量下限: 血漿中 0.02 ng/mL、房水中 1 ng/mL) によりバリデートされた方法で測定された。なお、チモロールマレイン酸塩の投与濃度はチモロールとして示され、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) 生物学的同等性試験 (5.3.1.2.1: 912OPT0076-009 試験)

原発開放隅角緑内障、色素緑内障、水晶体嚢性緑内障又は開放前房隅角の高眼圧症と診断された外国人患者 (有効性評価例数 < PPS: Per Protocol Set⁸⁾ >: 開発製剤 B 群 159 例、市販予定製剤群 162 例)

⁸⁾ 総投与症例数 343 例 (開発製剤 B 群 169 例、市販予定製剤群 174 例) のうち、重大な治験実施計画書逸脱が認められた 22 例 (GCP 違反が認められた 1 施設における 8 例、点眼方法違反 5 例、眼圧の選択基準違反 4 例等) を除外した 321 例が PPS (Per Protocol Set) であった。

を対象に、開発製剤 B 又は市販予定製剤（いずれもラタノプロスト 0.005 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 %）を 1 日 1 回（朝 8 時）、片眼又は両眼に 12 週間点眼したとき、眼圧値及びベースライン（二重盲検期開始時）からの眼圧変化値は下表のとおりであり、眼圧変化値の群間差の平均値とその 95 % 信頼区間は、-0.0 mmHg [-0.4, 0.3] であり、予め設定された同等性の基準（ ± 1 mmHg）の範囲内であった（ベースライン眼圧値を共変量、患者を変量効果、施設、来院時期及び投与群を固定効果とした反復測定による共分散分析）。

表 開発製剤 B 又は市販予定製剤を 12 週間点眼したときの眼圧値及びベースラインからの眼圧変化値
(5.3.1.2.1: 912OPT0076-009 試験、PPS)

測定時期	眼圧値 ^{a)} (mmHg)		眼圧変化値 (mmHg)	
	開発製剤 B	市販予定製剤	開発製剤 B	市販予定製剤
ベースライン	19.6 $\pm$ 2.6 (159)	20.1 $\pm$ 3.1 (162)	-	-
2 週後	16.8 $\pm$ 2.4 (154)	17.1 $\pm$ 2.9 (156)	-2.8 $\pm$ 2.1	-3.0 $\pm$ 2.3
6 週後	17.0 $\pm$ 2.3 (150)	17.3 $\pm$ 2.7 (153)	-2.7 $\pm$ 2.4	-2.9 $\pm$ 2.3
12 週後	17.0 $\pm$ 2.4 (156)	17.2 $\pm$ 2.9 (151)	-2.5 $\pm$ 2.3	-2.7 $\pm$ 2.4
平均値 ^{b)}	-	-	-2.7	-2.7
群間差 ^{c)} [95 % 信頼区間]	-	-	-0.0 [-0.4, 0.3]	

平均値 $\pm$ 標準偏差（評価例数）、-: 該当なし

a) 8 時、10 時及び 16 時に測定された眼圧値の平均値。

b) 点眼 2、6 及び 12 週後の平均値

c) ベースライン眼圧値を共変量、患者を変量効果、施設、来院時期及び投与群を固定効果とした反復測定による共分散分析

(ii) 臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

評価試料として、外国人健康成人を対象とした血漿中薬物動態試験（5.3.3.1.1:006 試験）、外国人白内障手術患者を対象とした房水中薬物動態試験（5.3.3.2.1:003 試験）及び日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験（5.3.4.1.1:016 試験）の成績が提出された。なお、チモロールマレイン酸塩の投与濃度はチモロールとして示されており、特に記載のない限り、両眼が被験眼の場合の眼圧値は左右眼の平均値を用いて評価され、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) 外国人健康成人における血漿中薬物動態の検討（5.3.3.1.1: 97TIPG006 試験）

外国人健康成人（薬物動態評価例数 26 例）を対象に、本剤（開発製剤 B）又はチモロールマレイン酸塩（0.5 %）を交叉比較法により、1 回 1 滴、1 日 1 回（朝）、両眼に 5 日間反復点眼したとき、定常状態（4 及び 5 日目）における血漿中チモロールの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-∞}）の幾何平均値の比とその 90 % 信頼区間は、0.91 [0.83, 0.99] であり、90 % 信頼区間は予め設定された薬物動態に影響しないと判断する基準（[0.80, 1.25]）の範囲内であった。なお、本剤点眼時の血漿中チモロールの t_{max} はチモロールマレイン酸塩点眼時と比較して遅く、 C_{max} は低値を示したことから、本剤点眼時のチモロールの吸収はチモロールマレイン酸塩点眼時と比べて遅い可能性が示唆された。

表 外国人健康成人に本剤又はチモロールマレイン酸塩を交叉比較法により 1 日 1 回 5 日間点眼したときの血漿中チモロールの薬物動態パラメータ（5.3.3.1.1: 97TIPG006 試験）

点眼薬剤	本剤		チモロールマレイン酸塩	
	4 日目	5 日目	4 日目	5 日目
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	5.8 $\pm$ 3.6	6.2 $\pm$ 4.1	6.3 $\pm$ 3.2	6.2 $\pm$ 3.0
C _{max} (ng/mL)	0.96 $\pm$ 0.41	1.05 $\pm$ 0.43	1.30 $\pm$ 0.52	1.33 $\pm$ 0.47
t _{max} (h)	0.63 $\pm$ 0.74	0.57 $\pm$ 0.58	0.36 $\pm$ 0.42	0.30 $\pm$ 0.24

$t_{1/2}$ (h)	6.1 ± 1.6	5.7 ± 1.5	6.1 ± 1.4	6.3 ± 1.6
---------------	-----------	-----------	-----------	-----------

薬物動態評価例数: 26 例

血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度の測定が可能であった症例における本剤点眼後の血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度の C_{max} (評価例数) は、4 日目で 76 ± 42 pg/mL (13 例)、5 日目で 69 ± 33 pg/mL (8 例) であり、ラタノプロスト (0.005 %) を外国人患者に 1 日 1 回 1 年間反復点眼したときの C_{max} (51 ± 18 pg/mL、10 例中 3 例のデータ、キサラタン®点眼液承認時資料概要へ-③) とほぼ同様であった。

(2) 外国人白内障手術患者における房水中薬物動態の検討 (5.3.3.2.1: 96TIPG003 試験)

外国人白内障手術患者 (薬物動態評価例数 71 例) を対象に、本剤 (開発製剤 B)、ラタノプロスト (0.005 %) 又はチモロールマレイン酸塩 (0.5 %) を白内障手術 24、12、4、2、1 又は 0.5 時間前のいずれかに 1 回 1 滴 (30 μ L) 単回点眼したとき、房水中ラタノプロスト遊離酸及びチモロールの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、本剤点眼後の房水中ラタノプロスト遊離酸の $AUC_{0-\infty}$ はラタノプロスト点眼後の約 2.4 倍であったが、房水中チモロール濃度は本剤点眼後とチモロールマレイン酸塩点眼後で大きな差は認められなかった。

表 外国人白内障手術患者に本剤、ラタノプロスト又はチモロールマレイン酸塩を単回点眼したときの房水中ラタノプロスト遊離酸又はチモロールの薬物動態パラメータ (5.3.3.2.1: 96TIPG003 試験)

点眼薬剤	房水中ラタノプロスト遊離酸濃度		房水中チモロール濃度	
	本剤	ラタノプロスト	本剤	チモロールマレイン酸塩
C_{max} (ng/mL)	30.4	15.1	1,167	898
t_{max} (h)	2	1	1	1
$t_{1/2}$ (h)	2.3	2.8	3.9	4.7
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	206	86.3	3,644	3,409

各測定時点で 2~4 例の平均値の濃度推移から算出された値

(3) 日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験 (5.3.4.1.1: 912-OPT-0076-016 試験)

日本人健康成人男性 30 例を対象に、本剤 (市販予定製剤) 又はプラセボを交叉比較法により 1 回 1 滴、1 日 1 回 (朝 8 時) 両眼に単回点眼したとき、点眼 24 時間後のベースライン (本剤点眼開始時) からの両眼平均眼圧変化値 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、本剤点眼時- 1.94 ± 1.26 mmHg、プラセボ点眼時⁹⁾ 0.11 ± 1.86 mmHg であり、その差は -2.08 ± 2.15 mmHg であった。

<審査の概略>

(1) 日本人と外国人における薬物動態の類似性について

機構は、日本人を対象とした薬物動態の検討は行われていないことから、日本人と外国人における本剤点眼時の薬物動態が異なる可能性はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、ラタノプロストは角膜を透過する際にカルボキシエステラーゼにより活性代謝物であるラタノプロスト遊離酸に加水分解されるが、本剤点眼後の血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度は外国人において多くの測定時点で定量下限未満であることから、本剤点眼後の血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度は臨床的に大きく影響しないと考えていることを説明した。また申請者は、日本人におけるチモロールマレイン酸塩 (0.5 %) 点眼 1 時間後の血漿中チモロール濃度は、HPLC により測定したとき 0.38 又は約 1 ng/mL (北澤克明ほか、臨床医薬, 12: 259-271, 1996、Ohno Y et al., Curr Eye Res, 30: 319-328,

⁹⁾ 第 1 期の本剤投与後に同意撤回された 1 例では、第 2 期のプラセボ投与は行われていない。

2005)と報告されており、点眼後1時点のみの測定であり、定量法も異なることから厳密に比較することは困難であるものの、外国人におけるチモロールマレイン酸塩(0.5%)点眼1時間後の血漿中チモロール濃度 0.80 ± 0.35 ng/mL(5.3.3.1.1: 97TIPG006試験)と大きく異なること、チモロールマレイン酸塩20 mgを健康成人に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは日本人と外国人で大きく異ならなかったと報告(Ishizaki T et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 14: 7-14, 1978、Fourtilla JB et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 19: 193-196, 1981)されていることから、本剤点眼後のチモロールの薬物動態は日本人と外国人で大きく異なるのではないかと考えていることを説明した。

機構は、提出された資料から本剤点眼時の薬物動態の民族差について判断することは困難であり、日本人における薬物動態についても可能な限り検討すべきであったと考えるが、本剤の作用部位は眼であり、房水中の薬物濃度は白内障手術患者等の特殊な条件下でのみ評価可能であることを考慮すると、本剤点眼後の臨床的な有効性及び安全性をもとに民族差を評価することに大きな問題はないと考える。

(iii) 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>

本申請は、ブリッジングコンセプトに基づくものである。チモロールマレイン酸塩を対照とした国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.3: 912-OPT-0076-013試験)がブリッジング試験と位置づけられ、ラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩を対照とした海外第Ⅲ相試験(5.3.5.1.4: 96TIPG004試験)と比較された。これらの試験における患者背景、有効性及び安全性を総合的に評価したところ、類似性が示されたことから、海外臨床試験成績の外挿が可能と判断されている。臨床データパッケージとして、上記試験以外に、国内臨床薬理試験(5.3.4.1.1: 912-OPT-0076-016試験)、ラタノプロストを対照とした国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1.6: A6641050試験)、海外臨床薬理試験2試験(5.3.4.2.1: 97TIPG007試験、5.3.4.2.2: 97TIPG008試験)、海外第Ⅱ相試験2試験(5.3.5.1.1: 93TIPG001試験、5.3.5.1.2: 94TIPG002試験)及び海外第Ⅲ相試験8試験(5.3.5.1.5: 96TIPG005試験、5.3.5.1.7: 912-OPT-0076-017試験、5.3.5.1.8: 912-OPT-0076-018試験、5.3.5.1.9: A6641020試験、5.3.5.1.10: 912-OPT-0076-022試験、5.3.5.1.11: A6641027試験、5.3.5.1.12: 9600PG053試験、5.3.5.1.13: A6641044試験)の成績が有効性及び安全性の評価資料として提出され、海外第Ⅰ相試験2試験(5.3.3.1.1: 97TIPG006試験、5.3.3.2.1: 96TIPG003試験)及び生物学的同等性試験(5.3.1.2.1: 912OPT0076-009試験)の成績が安全性の評価資料として提出された。

なお、有害事象について、死亡及びその他の重篤な有害事象を除く有害事象の因果関係の判定は、国内臨床薬理試験(5.3.4.1.1: 912-OPT-0076-016試験)、国内第Ⅲ相試験2試験(5.3.5.1.3: 912-OPT-0076-013試験、5.3.5.1.6: A6641050試験)及び海外第Ⅲ相試験7試験(5.3.5.1.7: 912-OPT-0076-017試験、5.3.5.1.8: 912-OPT-0076-018試験、5.3.5.1.9: A6641020試験、5.3.5.1.10: 912-OPT-0076-022試験、5.3.5.1.11: A6641027試験、5.3.5.1.12: 9600PG053試験、5.3.5.1.13: A6641044試験)においてのみ実施され、臨床検査値の評価は、国内臨床薬理試験(5.3.4.1.1: 912-OPT-0076-016試験)、国内第Ⅲ相試験2試験(5.3.5.1.3: 912-OPT-0076-013試験、5.3.5.1.6: A6641050試験)、海外第Ⅰ相試験1試験(5.3.3.1.1: 97TIPG006試験)及び海外第Ⅲ相試験1試験(5.3.5.1.4: 96TIPG004試験)においてのみ実施されており、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。また、チモロールマレイン酸塩の投与濃度はチモロールとして示され、特に記載のない限り、本剤として市販予定製剤が点眼され、両眼が被験眼の場合の眼圧値は左右眼の平均値を用いて評価されている。

(1) 日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験(5.3.4.1.1: 912-OPT-0076-016 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人健康成人男性（目標症例数 30 例）を対象に、本剤単回点眼後の眼圧日内変動及び点眼 24 時間後の眼圧下降作用を検討するため、無作為化単盲検プラセボ対照交叉比較試験が実施された（薬力学的有効性は「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤又はプラセボを交叉比較法により 1 回 1 滴、1 日 1 回（朝 8 時）、両眼に単回点眼すると設定され、休薬期間は 5~9 日間と設定された。

総投与症例 30 例全例が安全性解析対象及び有効性解析対象であり、第 I 期の本剤点眼後に同意撤回された 1 例ではプラセボ点眼が行われなかった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤点眼時 23.3 %（7/30 例）、プラセボ点眼時 17.2 %（5/29 例）に認められたが、死亡、その他の重篤な有害事象及び有害事象による中止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、本剤点眼時 3 例（結膜炎・頭痛、眼痛及び下肢痛・白血球増多 各 1 例）、プラセボ点眼時 2 例（頭痛及び白血球増多 各 1 例）に認められた。

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、本剤の単回点眼時に認められた有害事象はいずれも軽度であり、忍容性が確認されたことを説明した。

(2) 国内第Ⅲ相試験

1) チモロールマレイン酸塩対照比較試験（5.3.5.1.3: 912-OPT-0076-013 試験<20 年 月~20 年 月>: ブリッジング試験）

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断され、被験眼の眼圧値が 22 mmHg 以上の日本人患者（目標症例数 80 例、本剤群 60 例、チモロールマレイン酸塩群 20 例）を対象に、本剤の有効性に関して、外国人（白人）患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.4: 96TIPG004 試験）成績と比較し、両民族における類似性を検討するために、チモロールマレイン酸塩（TIM）を対照とした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、導入期に TIM（0.5 %）を 1 回 1 滴、1 日 2 回（朝夜）、片眼又は両眼に点眼した後、二重盲検期に本剤を 1 日 1 回（朝）又は TIM（0.5 %）を 1 日 2 回（朝夜）、ダブルダミー法により 1 回 1 滴、片眼又は両眼に点眼すると設定され、投与期間は、導入期 4 週間、二重盲検期 6 週間と設定された。

総投与症例 77 例（本剤群 57 例、TIM 群 20 例）全例が ITT（Intention-to-Treat）集団であり、有効性解析対象及び安全性解析対象であった。ITT 集団から重大な治験実施計画書逸脱例 1 例及び中止例 1 例の合計 2 例を除外した 75 例（本剤群 55 例、TIM 群 20 例）が PPS であった。

主要評価項目である本剤点眼 6 週後のベースライン（二重盲検期開始時）からの眼圧下降率（調整済み平均値 ± 標準誤差、ベースライン眼圧値を共変量、試験を要因とした共分散分析）は下表のとおりであり、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.4: 96TIPG004 試験）と比較した眼圧下降率の差（日本人－外国人）とその 95 %信頼区間は、ITT 集団において $3.1 \pm 1.9 \% [-0.7, 6.8]$ 、PPS において $2.2 \pm 1.7 \% [-1.2, 5.5]$

であり、95 %信頼区間は、PPS では予め設定された同等性の基準 ($\pm 6\%$) の範囲内であったが、ITT 集団では同等性の基準を満たさなかった。

表 日本人及び外国人に本剤を6週間点眼したときの眼圧下降率の比較

(5.3.5.1.3: 912-OPT-0076-013 試験、5.3.5.1.4: 96TIPG004 試験、ITT 集団<LOCF>及び PPS)

解析対象	測定時期	眼圧値 ^{a)} (mmHg)		眼圧下降値 ^{b)} (mmHg)		眼圧下降率 ^{b)} (%)	
		日本人	外国人	日本人	外国人	日本人	外国人
ITT 集団	ベースライン	21.6 $\pm$ 2.7 (57)	22.3 $\pm$ 3.9 (140)	-	-	-	-
	6 週後	18.5 $\pm$ 3.2 (57)	19.2 $\pm$ 3.2 (140)	3.4 $\pm$ 0.3	3.0 $\pm$ 0.2	15.4 $\pm$ 1.6	12.3 $\pm$ 1.0
	民族差 ^{c)} [95 %信頼区間]	-		0.4 $\pm$ 0.4 [-0.4, 1.1]		3.1 $\pm$ 1.9 [-0.7, 6.8]	
PPS	ベースライン	21.5 $\pm$ 2.8 (55)	22.1 $\pm$ 3.8 (133)	-	-	-	-
	6 週後	18.4 $\pm$ 3.1 (55)	19.0 $\pm$ 3.0 (125)	3.4 $\pm$ 0.3	3.1 $\pm$ 0.2	15.3 $\pm$ 1.4	13.1 $\pm$ 0.9
	民族差 ^{c)} [95 %信頼区間]	-		0.2 $\pm$ 0.4 [-0.5, 1.0]		2.2 $\pm$ 1.7 [-1.2, 5.5]	

日本人: 912-OPT-0076-013 試験 (5.3.5.1.3)、外国人: 96TIPG004 試験 (5.3.5.1.4)、-: 該当なし

a) 平均値 $\pm$ 標準偏差 (評価例数)、日本人は朝 9 時、外国人は朝 8 時の測定値

b) 調整済み平均値 $\pm$ 標準誤差 (ベースライン眼圧値を共変量、試験を要因とした共分散分析)

c) 日本人-外国人

副次評価項目である点眼 2 及び 6 週後の眼圧値、眼圧下降値及び眼圧下降率は下表のとおりであり、点眼 6 週後の本剤群と TIM 群の眼圧下降値及び眼圧下降率の差 (本剤群-TIM 群、調整済み平均値 $\pm$ 標準誤差) とその 95 %信頼区間は、それぞれ 1.9 $\pm$ 0.5 mmHg [0.9, 2.9] 及び 8.2 $\pm$ 2.4 % [3.4, 13.0] であった。

表 本剤又はチモロールマレイン酸塩 (TIM) を 6 週間点眼したときの眼圧値、眼圧下降値、眼圧下降率

(5.3.5.1.3: 912-OPT-0076-013 試験、PPS)

測定時期	眼圧値 ^{a)} (mmHg)		眼圧下降値 (mmHg)		眼圧下降率 (%)	
	本剤群	TIM 群	本剤群	TIM 群	本剤群	TIM 群
ベースライン	21.5 $\pm$ 2.8 (55)	22.1 $\pm$ 2.3 (20)	-	-	-	-
2 週後	18.4 $\pm$ 3.0 (55)	20.5 $\pm$ 2.6 (20)	3.1 $\pm$ 2.3	1.5 $\pm$ 1.8	14.2 $\pm$ 10.8	6.7 $\pm$ 7.9
6 週後	18.4 $\pm$ 3.1 (55)	20.8 $\pm$ 3.8 (20)	3.2 $\pm$ 2.0	1.3 $\pm$ 2.0	14.7 $\pm$ 9.2	6.2 $\pm$ 9.2
6 週後の群間差 ^{b)} [95 %信頼区間]	-		1.9 $\pm$ 0.5 [0.9, 2.9]		8.2 $\pm$ 2.4 [3.4, 13.0]	

平均値 $\pm$ 標準偏差 (評価例数)、-: 該当なし

a) 朝 9 時の測定値

b) 本剤群-TIM 群、調整済み平均値 $\pm$ 標準誤差 (ベースライン眼圧値を共変量、投与群を要因とした共分散分析)

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤群 40.4 % (23/57 例)、TIM 群 35.0 % (7/20 例) に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められず、有害事象による中止は本剤群 1 例 (胸痛・悪寒・潮紅) に認められ、因果関係は否定されなかった。

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 33.3 % (19/57 例)、TIM 群 35.0 % (7/20 例) に認められ、主な事象は、眼刺激 (症状) (本剤群 9 例、TIM 群 2 例)、角膜症 (本剤群 4 例、TIM 群 3 例) であった。

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。

以上より申請者は、PPS において本剤点眼 6 週後の眼圧下降率の海外第 III 相試験 (5.3.5.1.4: 96TIPG004 試験) との類似性が示されたこと、日本人患者にチモロールマレイン酸塩から本剤へ切り替えたときのチモロールマレイン酸塩に対して有意な眼圧下降作用が示され、安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

2) ラタノプロスト対照比較試験 (5.3.5.1.6: A6641050 試験<2006 年 11 月~2007 年 10 月>)

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断され、ラタノプロストを4週間以上点眼した後の被験眼¹⁰⁾の眼圧値が18 mmHg以上の日本人患者（目標症例数292例¹¹⁾、各群146例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ラタノプロスト（LAT）を対照とした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、導入期にLAT（0.005 %）を1回1滴、1日1回（夜）、片眼又は両眼に点眼した後、二重盲検期に本剤又はLAT（0.005 %）を1回1滴、1日1回（夜）、片眼又は両眼に点眼すると設定され、投与期間は、導入期4週間、二重盲検期8週間と設定された。

総投与症例289例（本剤群144例、LAT群145例）全例がITT集団であり、有効性解析対象及び安全性解析対象であった。

主要評価項目である点眼8週後のベースライン（二重盲検期開始時）からの眼圧変化値（平均値 ± 標準偏差）は下表のとおりであり、本剤群はLAT群と比較して統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、ベースライン眼圧値を共変量、投与群を要因とした共分散分析）。

表 本剤又はラタノプロスト（LAT）を8週間点眼したときの眼圧値及び眼圧変化値
（5.3.5.1.6: A6641050 試験、ITT 集団、LOCF）

測定時期	眼圧値 ^{a)} (mmHg)		眼圧変化値 (mmHg)	
	本剤群	LAT 群	本剤群	LAT 群
評価例数	144	145	144	145
ベースライン	19.6 ± 2.6	19.6 ± 2.7	-	-
4 週後	17.1 ± 2.8	18.4 ± 2.3	-2.5 ± 2.3	-1.1 ± 2.1
8 週後	17.0 ± 2.7	18.0 ± 2.5	-2.6 ± 2.4	-1.6 ± 2.2
8 週後の群間差 ^{b)} [95 %信頼区間] (p 値)	-	-	-0.97 [-1.44, -0.49] (< 0.001)	

平均値 ± 標準偏差

a) 朝8時～11時に測定された眼圧値

b) 本剤群－LAT群（ベースライン眼圧値を共変量、投与群を要因とした共分散分析）

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群36.1 %（52/144例）、LAT群20.7 %（30/145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、本剤群1例（炎症性腸疾患）、LAT群2例（単径ヘルニア及び肺炎・腎盂炎 各1例）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。有害事象による中止は、本剤群5例（結膜炎、網膜裂孔、炎症性腸疾患、眼刺激及び角膜炎 各1例）、LAT群1例（強膜炎）に認められ、このうち結膜炎、眼刺激、角膜炎及び強膜炎については因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群22.2 %（32/144例）、LAT群9.0 %（13/145例）に認められ、主な事象は、眼刺激（本剤群24例、LAT群1例）であった。

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。

以上より申請者は、ラタノプロストから本剤へ切り替えたときのラタノプロストに対する優越性が検証され、安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

¹⁰⁾ ベースライン（二重盲検期開始時）の眼圧値が高い方の眼とし、両眼で眼圧値が同じ場合は右眼と規定された。

¹¹⁾ A6641050 試験（5.3.5.1.6）では、点眼4週後の眼圧値が測定された症例が150例に達した時点において、症例数の再設定を目的とした治験依頼者とは独立したデータモニタリング委員会による中間解析が計画されており、中間解析が実施されたが、最終解析に必要な症例数は試験計画時の目標症例数292例と同数であったため、目標症例数の変更は行われなかった。

(3) 海外第Ⅲ相試験

1) ラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩対照比較試験 ① (5.3.5.1.4: 96TIPG004 試験<19年 月~19年 月>:ブリッジング対象試験)

原発開放隅角緑内障、色素緑内障、水晶体嚢性緑内障又は高眼圧症と診断され、被験眼の眼圧値が眼圧下降療法中の場合 25 mmHg 以上、眼圧下降療法未実施の場合 30 mmHg 以上の外国人患者（目標症例数 390~420 例、各群 130~140 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ラタノプロスト（LAT）及びチモロールマレイン酸塩（TIM）を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験及び非盲検非対照継続投与試験が実施された。

用法・用量は、導入期に TIM（0.5 %）を 1 回 1 滴、1 日 2 回（朝夜）、片眼又は両眼に点眼した後、二重盲検期に本剤（開発製剤 B）を 1 日 1 回（朝）、LAT（0.005 %）を 1 日 1 回（朝）又は TIM（0.5 %）を 1 日 2 回（朝夜）、ダブルダミー法により 1 回 1 滴、片眼又は両眼に点眼すると設定され、投与期間は、導入期は 2~4 週間、二重盲検期は 26 週間と設定された。二重盲検期完了後又は二重盲検期に眼圧コントロールが不良の場合¹²⁾、非盲検下で本剤を 1 回 1 滴、1 日 1 回（朝）、片眼又は両眼に点眼すると設定され、二重盲検期の完了又は非完了にかかわらず、二重盲検期開始後 26 週以降を非盲検期とし、非盲検期の期間は 26 週間（二重盲検期と通算して 52 週間）と設定された。

二重盲検期における総投与症例 436 例（本剤群 140 例、LAT 群 147 例、TIM 群 149 例）全例が ITT 集団であり、有効性解析対象及び安全性解析対象であった。二重盲検期を完了した 364 例（本剤群 128 例、LAT 群 119 例、TIM 群 117 群）及び二重盲検期完了前に非盲検期に移行した 32 例（本剤群 2 例、LAT 群 12 例、TIM 群 18 例）の合計 396 例のうち、本剤が点眼されなかった 3 例を除外した総投与症例 393 例（二重盲検期における本剤群 130 例、LAT 群 129 例、TIM 群 134 例）全例が非盲検期の安全性解析対象であり、このうち点眼 26 又は 52 週後（二重盲検期からの通算）の眼圧値が欠測であった 10 例を除外した 383 例（二重盲検期における本剤群 125 例、LAT 群 127 例、TIM 群 131 例）が非盲検期 ITT 集団であり、非盲検期の有効性解析対象であった。

主要評価項目である ITT 集団における本剤群と LAT 群及び本剤群と TIM 群の点眼 2、13 及び 26 週後を通したベースラインからの平均眼圧変化値の群間差（本剤群-LAT 群及び本剤群-TIM 群、調整済み平均値）とその 95 %信頼区間は、それぞれ -1.2 mmHg [-1.8, -0.5] 及び -1.9 mmHg [-2.5, -1.2] であり、本剤群は LAT 群及び TIM 群と比較して統計学的な有意差が認められた（いずれも $p<0.001$ 、ベースライン眼圧値を共変量、患者を変量効果、施設、来院時期、投与群、投与群と来院時期の交互作用を固定効果とした反復測定による共分散分析）。また、ベースライン（二重盲検期開始時）から点眼 26 週後までの眼圧変化値の推移は下表のとおりであった。

¹²⁾ 眼圧値がベースライン（二重盲検期開始前）から 10 %以上上昇し、かつ 23 mmHg 以上であり、2 週間以内の再測定でも同様の結果であった場合

表 本剤、ラタノプロスト 0.005 % (LAT) 又はチモロールマレイン酸塩 0.5 % (TIM) を 26 週間点眼したときの二重盲検期における眼圧値及びベースラインからの眼圧変化値の推移 (5.3.5.1.4: 96TIPG004 試験、ITT 集団、LOCF)

測定時期	眼圧値 ^{a)} (mmHg)			眼圧変化値 (mmHg)		
	本剤群	LAT 群	TIM 群	本剤群	LAT 群	TIM 群
評価例数	140	147	149	140	147	149
ベースライン	21.6 ± 3.8	22.5 ± 4.0	22.5 ± 4.1	-	-	-
2 週後	18.9 ± 3.3	20.9 ± 4.4	21.6 ± 4.9	-2.8 ± 2.8	-1.7 ± 3.5	-0.9 ± 3.2
13 週後	19.0 ± 3.6	20.7 ± 4.7	21.6 ± 5.1	-2.7 ± 2.9	-1.8 ± 3.7	-0.9 ± 3.5
26 週後	19.0 ± 3.5	20.4 ± 4.9	21.4 ± 5.4	-2.7 ± 3.1	-2.1 ± 3.8	-1.1 ± 3.6

平均値 ± 標準偏差、-: 該当なし、a) 8 時、10 時及び 16 時に測定された眼圧値の平均値

副次評価項目である非盲検期 ITT 集団のうち二重盲検期における本剤群 (125 例) の点眼 26 及び 52 週後の眼圧値 (平均値 ± 標準偏差) は、それぞれ 18.5 ± 2.8 及び 18.2 ± 2.7 mmHg、点眼 26 週後から 52 週後の眼圧変化値 (平均値 ± 標準偏差) は -0.3 ± 2.0 mmHg であり、本剤の眼圧下降作用は点眼 52 週後まで維持された。

二重盲検期における有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤群 38.6 % (54/140 例)、LAT 群 40.1 % (59/147 例)、TIM 群 33.6 % (50/149 例) に認められた。死亡例は TIM 群 1 例 (肝悪性腫瘍) に認められたが、因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、本剤群 8 例 (眩暈 2 例、イレウス、脳血管障害、眼圧上昇、精神薄弱、糖尿病及び腸管穿孔 各 1 例)、LAT 群 9 例 (眼圧上昇 2 例、狭心症、腎結石、失神、胆石症、心房細動、心筋梗塞及び腺癌 各 1 例)、TIM 群 4 例 (眼圧上昇 2 例、男性生殖器悪性腫瘍及び骨折 各 1 例) に認められたが、TIM 群の眼圧上昇 1 例を除き、因果関係は否定されている。有害事象による中止は、本剤群 3 例 (脳血管障害、精神薄弱及び気管支炎 各 1 例)、LAT 群 5 例 (狭心症、眼内レンズによる不具合、耳鳴・眼瞼浮腫、腺癌及びアレルギー反応 各 1 例)、TIM 群 3 例 (結膜障害、肝悪性腫瘍及び呼吸困難 各 1 例) に認められた。主な有害事象は、眼刺激 (症状) (本剤群 10 例、LAT 群 11 例、TIM 群 3 例) 及び視野欠損 (本剤群 6 例、LAT 群 10 例、TIM 群 5 例) であった。

非盲検期における有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、二重盲検期における本剤群の症例 (本剤の点眼期間 26 週間超) で 30.0 % (39/130 例)、その他の症例 (本剤の点眼期間 26 週間以下) で 27.0 % (71/263 例) に認められた。死亡例は 1 例 (原因不明) に認められ、因果関係は否定されていない。その他の重篤な有害事象は、咽頭悪性腫瘍、変性、気管支癌、続発性癌、網膜剥離、基底細胞癌・心筋梗塞・胆道痛、アルコール性障害、網膜静脈血栓症、骨折、尿失禁、心筋梗塞、不整脈及び憩室炎 各 1 例が認められたが、いずれも因果関係は否定されている。有害事象による中止は 5 例 (喘息、結膜炎、眼瞼浮腫、心房細動及び易刺激性 各 1 例) に認められた。主な有害事象は、眼刺激 (症状) (15 例) であった。

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。

以上より申請者は、チモロールマレイン酸塩から本剤へ切り替えたときのラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩に対する優越性が検証され、その作用は点眼 52 週後まで維持されたこと、本剤を 26 又は 52 週間点眼したときの安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

2) ラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩対照比較試験 ② (5.3.5.1.5: 96TIPG005 試験<19 年 月～19 年 月>)

原発開放隅角緑内障、色素緑内障、水晶体嚢性緑内障又は高眼圧症と診断され、被験眼の眼圧が眼圧下降療法中の場合 25 mmHg 以上、眼圧下降療法未実施の場合 30 mmHg 以上の外国人患者 (目標症例数 390～420 例、各群 130～140 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ラタノブ

ロスト（LAT）及びチモロールマレイン酸塩（TIM）を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験及び非盲検非対照継続投与試験が実施された。

用法・用量は、導入期にTIM（0.5 %）を1回1滴、1日2回（朝夜）、片眼又は両眼に点眼した後、二重盲検期に本剤（開発製剤B）を1日1回（朝）、LAT（0.005 %）を1日1回（夜）、又はTIM（0.5 %）を1日2回（朝夜）、ダブルダミー法により1回1滴、片眼又は両眼に点眼すると設定され、投与期間は、導入期2～4週間、二重盲検期26週間と設定された。二重盲検期完了後又は二重盲検期に眼圧コントロールが不良の場合¹²⁾、非盲検下で本剤を1回1滴、1日1回（朝）、片眼又は両眼に点眼すると設定され、二重盲検期の完了又は非完了にかかわらず、二重盲検期開始後26週以降を非盲検期とし、非盲検期の期間は26週間（二重盲検期と通算して52週間）と設定された。

二重盲検期における総投与症例418例（本剤群138例、LAT群140例、TIM群140例）全例がITT集団であり、有効性解析対象及び安全性解析対象であった。二重盲検期を完了した345例（本剤群125例、LAT群116例、TIM群104例）及び二重盲検期完了前に非盲検期に移行した21例（本剤群0例、LAT群9例、TIM群12例）の合計366例のうち、本剤が点眼されなかった6例を除外した総投与症例360例（二重盲検期における本剤群122例、LAT群123例、TIM群115例）全例が非盲検期における安全性解析対象であり、このうち点眼26又は52週後（二重盲検期からの通算）の眼圧値が欠測であった28例を除外した332例（本剤群113例、LAT群113例、TIM群106例）が非盲検期ITT集団であり、非盲検期における有効性解析対象であった。

主要評価項目である本剤群とLAT群及び本剤群とTIM群の点眼2、13及び26週後を通したベースラインからの平均眼圧変化値の群間差（本剤群－LAT群及び本剤群－TIM群、調整済み平均値）とその95%信頼区間は、それぞれ-1.0 mmHg [-1.7, -0.3] 及び-2.9 mmHg [-3.5, -2.3] であり、本剤群はLAT群及びTIM群と比較して統計学的な有意差が認められた（それぞれ $p=0.005$ 及び $p<0.001$ 、ベースライン眼圧値を共変量、患者を変量効果、施設、来院時期、投与群、投与群と来院時期の交互作用を固定効果とした反復測定による共分散分析）。また、ベースライン（二重盲検期開始時）から点眼26週後までの眼圧値の推移は下表のとおりであった。

表 本剤、ラタノプロスト0.005 %（LAT）又はチモロールマレイン酸塩0.5 %（TIM）を26週間点眼したときの二重盲検期における眼圧値及びベースラインからの眼圧変化値の推移（5.3.5.1.5: 96TIPG005試験、ITT集団、LOCF）

測定時期	眼圧値 ^{a)} (mmHg)			眼圧変化値 (mmHg)		
	本剤群	LAT群	TIM群	本剤群	LAT群	TIM群
評価例数	138	140	140	138	140	140
ベースライン	23.1 ± 3.8	22.9 ± 4.1	23.7 ± 4.1	-	-	-
2週後	19.8 ± 3.4	20.2 ± 4.4	23.0 ± 4.6	-3.3 ± 2.9	-2.6 ± 4.3	-0.8 ± 2.6
13週後	19.6 ± 3.6	20.9 ± 4.6	23.2 ± 5.4	-3.5 ± 3.1	-1.9 ± 4.1	-0.5 ± 3.5
26週後	19.9 ± 3.4	20.8 ± 4.6	23.4 ± 5.4	-3.2 ± 3.3	-2.1 ± 4.4	-0.3 ± 3.6

平均値 ± 標準偏差、-: 該当なし、a) 8時、10時及び16時に測定された眼圧値の平均値

副次評価項目である非盲検期ITT集団のうち二重盲検期における本剤群（113例）の点眼26及び52週後の眼圧値（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ19.4 ± 3.0 及び18.9 ± 3.2 mmHg、眼圧変化値（平均値 ± 標準偏差）は-0.4 ± 2.5 mmHg であり、本剤の眼圧下降作用は点眼52週後まで維持された。

二重盲検期における有害事象は、本剤群58.7 % (81/138例)、LAT群64.3 % (90/140例)、TIM群52.1 % (73/140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、本剤群4例（膿瘍、糖尿病・肝炎、心不全及び尿路感染 各1例）、LAT群5例（心筋梗塞、胸痛、卵巣嚢胞、嚢胞様黄斑浮腫及び動脈瘤 各1例）、TIM群5例（腎機能異常・血栓（症）、女性乳房悪性腫瘍、胃潰瘍、胆嚢疾患及び肺塞栓症 各1例）に認められたが、本剤群の心不全1例を除き、因果関係は否定されている。

有害事象による中止は、本剤群 3 例（呼吸困難、心不全及び眼刺激・視覚異常 各 1 例）、LAT 群 3 例（神経過敏・不眠症・頭痛、結膜炎及び膀胱炎・結膜炎・眼の充血 各 1 例）、TIM 群 1 例（眼刺激）に認められた。主な有害事象は、眼刺激（症状）（本剤群 19 例、LAT 群 15 例、TIM 群 12 例）、上気道感染（本剤群 15 例、LAT 群 8 例、TIM 群 7 例）、眼の充血（本剤群 9 例、LAT 群 18 例、TIM 群 2 例）、視野欠損（本剤群 7 例、LAT 群 4 例、TIM 群 6 例）、頭痛（本剤群 5 例、LAT 群 9 例、TIM 群 2 例）であった。

非盲検期における有害事象は、二重盲検期における本剤群の症例（本剤の点眼期間 26 週間超）で 54.1 %（66/122 例）、その他の症例（本剤の点眼期間 26 週間以下）で 52.9 %（126/238 例）に認められた。死亡例は認められず¹³⁾、その他の重篤な有害事象は、15 例（冠動脈疾患 2 例、膀胱癌、胆嚢炎、くも膜下出血、直腸癌・外科的処置、子宮頸癌、甲状腺疾患・心不全・気胸・外科的処置、憩室炎、硝子体出血、悪性腫瘍増悪、胸痛、血栓（症）、出血性胃潰瘍及び大腸癌各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。有害事象による中止は 3 例（視野欠損、虹彩炎及び硝子体出血 各 1 例）に認められた。主な有害事象は、眼刺激（症状）38 例、屈折症状 14 例、角膜障害 12 例であった。

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。

以上より申請者は、チモロールマレイン酸塩から本剤へ切り替えたときの眼圧下降作用について、ラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩に対する優越性が検証され、その作用は点眼 52 週後まで維持されること、本剤を 26 又は 52 週間点眼したときの安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

3) ラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩対照比較試験 ③ (5.3.5.1.10: 912-OPT-0076-022 試験 <2002 年 3 月～2002 年 10 月>)

原発開放隅角緑内障、色素緑内障又は偽落屑緑内障と診断され、視神経乳頭異常又は視野欠損の既往を有し、β 遮断薬を含む 1～2 剤の眼圧下降療法が 4 週間以上実施され、ウォッシュアウト後の両眼の眼圧値が 23～37 mmHg、かつ片眼又は両眼の眼圧値がウォッシュアウト前と比較して 25～30 % 以上悪化した外国人患者（目標症例数 720 例、各群 240 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ラタノプロスト（LAT）及びチモロールマレイン酸塩（TIM）を対照とした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、眼圧下降療法のウォッシュアウト（4 週間）後に、本剤を 1 日 1 回（朝）、LAT（0.005 %）を 1 日 1 回（夜）又は TIM（0.5 %）を 1 日 1 回（朝）、ダブルダミー法により 1 回 1 滴、両眼に点眼すると設定され、投与期間は 12 週間と設定された。

無作為化された 818 例（本剤群 271 例、LAT 群 273 例、TIM 群 274 例）全例が ITT 集団であり、有効性解析対象であった。また、総投与症例数 816 例（本剤群 270 例、LAT 群 272 例、TIM 群 274 例）全例が安全性解析対象であった。

主要評価項目である 12 週後までの各測定時刻（8 時、10 時及び 16 時）における眼圧値¹⁴⁾の推移は下表のとおりであり、いずれの測定時刻においても本剤群と LAT 群及び TIM 群の比較において、予め

¹³⁾ 非盲検期終了後の追跡調査において、死亡 1 例（肺癌）が認められたが、因果関係は否定されている。

¹⁴⁾ 被験眼はベースライン（二重盲検期開始時）の 8 及び 10 時の平均眼圧値が高い方の眼とし、両眼で眼圧値が同じ場合は右眼と規定された。

設定した臨床的に意味のある眼圧値の群間差 (2 mmHg 以上) は認められなかった。また、本剤群はすべての測定時期及び測定時刻において TIM 群と比較して統計学的な有意差が認められたが、LAT 群との比較においては 16 時では有意差が認められた (ただし、12 週後を除く) もの、8 時及び 10 時では統計学的な有意差は認められなかった (ベースライン眼圧値の層¹⁵⁾ を要因とした分散分析、Hochberg 法¹⁶⁾)。

表 本剤、ラタノプロスト (LAT) 0.005 %又はチモロールマレイン酸塩 (TIM) 0.5 %を 12 週間点眼したときの眼圧値の推移 (5.3.5.1.10: 912-OPT-0076-022 試験、ITT 集団、LOCF)

測定時刻	測定時期	本剤群	LAT 群	TIM 群	本剤群-LAT 群 群間差 [95 %信頼区間] (p 値 ^{a)})	本剤群-TIM 群 群間差 [95 %信頼区間] (p 値 ^{a)})
8 時	ベースライン	27.6 ± 3.0 (271)	27.6 ± 3.0 (273)	27.7 ± 3.3 (274)	-	-
	2 週後	18.5 ± 3.1 (271)	18.9 ± 3.4 (273)	19.9 ± 3.8 (274)	-0.4 [-1.0, 0.2] (0.157)	-1.4 [-2.0, -0.9] ($<0.001^*$)
	6 週後	18.0 ± 2.9 (271)	18.3 ± 3.3 (273)	19.3 ± 3.8 (274)	-0.3 [-0.9, 0.2] (0.237)	-1.3 [-1.8, -0.8] ($<0.001^*$)
	12 週後	18.1 ± 3.1 (271)	18.1 ± 3.4 (273)	19.4 ± 4.0 (274)	-0.0 [-0.6, 0.5] (0.920)	-1.3 [-1.8, -0.7] ($<0.001^*$)
10 時	ベースライン	27.4 ± 2.9 (271)	27.3 ± 2.8 (273)	27.6 ± 3.1 (274)	-	-
	2 週後	17.7 ± 3.0 (271)	18.2 ± 3.4 (273)	19.0 ± 3.5 (274)	-0.5 [-1.0, 0.1] (0.077)	-1.2 [-1.8, -0.7] ($<0.001^*$)
	6 週後	17.5 ± 3.0 (271)	17.6 ± 3.4 (273)	18.6 ± 3.6 (274)	-0.1 [-0.6, 0.4] (0.682)	-1.0 [-1.5, -0.5] ($<0.001^*$)
	12 週後	17.5 ± 3.2 (271)	17.4 ± 3.4 (273)	18.7 ± 4.0 (274)	0.1 [-0.4, 0.7] (0.678)	-1.2 [-1.7, -0.6] ($<0.001^*$)
16 時	ベースライン	25.9 ± 3.5 (271)	26.1 ± 3.6 (273)	26.4 ± 3.7 (274)	-	-
	2 週後	17.1 ± 3.0 (271)	18.2 ± 3.3 (273)	19.0 ± 3.7 (274)	-1.1 [-1.6, -0.5] ($<0.001^*$)	-1.9 [-2.4, -1.3] ($<0.001^*$)
	6 週後	16.8 ± 3.0 (271)	17.6 ± 3.6 (273)	18.6 ± 3.8 (274)	-0.8 [-1.4, -0.3] (0.004*)	-1.8 [-2.4, -1.2] ($<0.001^*$)
	12 週後	16.9 ± 3.1 (271)	17.6 ± 3.7 (273)	18.8 ± 4.0 (274)	-0.7 [-1.2, -0.1] (0.024)	-1.8 [-2.4, -1.3] ($<0.001^*$)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数) (mmHg)、-: 該当なし、*: 統計学的な有意差が認められた測定時点 (Hochberg 法)

a) 投与群、ベースライン眼圧値の層「25 mmHg 以下、25 超 27 mmHg 以下、27 超 29 mmHg 以下、29 超 37 mmHg 以下」を要因とした分散分析

有害事象は、本剤群 21.5 % (58/270 例)、LAT 群 20.6 % (56/272 例)、TIM 群 17.9 % (49/274 例) に認められた。死亡例は、LAT 群 1 例 (心筋梗塞)、TIM 群 1 例 (自殺) に認められ、その他の重篤な有害事象は、本剤群 3 例 (乳癌、冠動脈疾患及び転倒 各 1 例)、LAT 群 4 例 (インポテン、乾癬、呼吸困難及び損傷 各 1 例)、TIM 群 1 例 (肺炎・慢性閉塞性気道障害悪化) に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。有害事象による中止は、本剤群 5 例 (視覚障害・眼の異常・緑内障、乳癌、回転性めまい・眼刺激、高血圧増悪及び眼瞼炎 各 1 例)、LAT 群 1 例 (眼充血・眼の炎症・眼痛)、TIM 群 2 例 (顔面神経麻痺及び網膜静脈血栓症・眼圧上昇 各 1 例) に認められ、このうち本剤群の視覚障害・緑内障、回転性めまい・眼刺激及び眼瞼炎、LAT 群の眼充血・眼の炎症・眼痛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、本剤群 8.1 % (22/270 例)、LAT 群 8.5 % (23/272 例)、TIM

¹⁵⁾ ベースライン眼圧が「25 mmHg 以下、25 超 27 mmHg 以下、27 超 29 mmHg 以下、29 超 37 mmHg 以下」の 4 つの層が定義された。

¹⁶⁾ 点眼 2、6 及び 12 週の各測定時刻 (8 時、10 時、16 時) における本剤群と対照群 (ラタノプロスト又はチモロールマレイン酸塩) の計 9 回の対比較における検定の多重性は Hochberg 法により調整された。

群 5.5 % (15/274 例) に認められ、主な事象は、眼刺激 (本剤群 10 例、LAT 群 8 例、TIM 群 10 例)、眼充血 (本剤群 4 例、LAT 群 7 例、TIM 群 1 例)、結膜充血 (本剤群 1 例、LAT 群 6 例、TIM 群 1 例) であった。

以上より申請者は、本剤を 1 日 1 回 (朝) 点眼したときの眼圧下降作用は、ラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩と比較して、いずれの測定時刻においても予め設定した臨床的に意味のある眼圧値の差 (2 mmHg 以上) は認められなかったこと、本剤の安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

4) ラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩対照比較試験 ④ (5.3.5.1.11: A6641027 試験<2005 年 7 月~2007 年 6 月>)

原発開放隅角緑内障 (色素緑内障及び偽落屑緑内障を含む) 又は高眼圧症と診断され、 β 遮断薬を含む 1~2 剤の眼圧下降療法が 4 週間以上実施され、ウォッシュアウト後の被験眼の眼圧値が 26 mmHg 以上 37mmHg 未満の外国人患者 (目標症例数 528 例、各群 176 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ラタノプロスト (LAT) 及びチモロールマレイン酸塩 (TIM) を対照とした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、眼圧下降療法のウォッシュアウト (4 週間) 後に、本剤を 1 日 1 回 (夜)、LAT (0.005 %) を 1 日 1 回 (夜) 又は TIM (0.5 %) を 1 日 1 回 (朝)、ダブルダミー法により 1 回 1 滴、片眼又は両眼に点眼すると設定され、投与期間は 12 週間と設定された。

総投与症例 500 例 (本剤群 170 例、LAT 群 165 例、TIM 群 165 例) 全例が ITT 集団であり、有効性解析対象及び安全性解析対象であった。

主要評価項目である点眼 12 週後までの各測定時刻 (8 時、10 時及び 16 時) における眼圧値の推移は下表のとおりであり、本剤群はすべての測定時刻において TIM 群と比較して統計学的な有意差が認められたが、LAT 群との比較においては、8 時及び 10 時では有意差が認められたものの、16 時 (2 週後を除く) では統計学的な有意差は認められなかった (投与群を要因とした分散分析¹⁷⁾)。

表 本剤、ラタノプロスト (LAT) 0.005 %又はチモロールマレイン酸塩 (TIM) 0.5 %を 12 週間点眼したときの眼圧値の推移 (5.3.5.1.11: A6641027 試験、ITT 集団、LOCF)

測定時刻	測定時期	本剤群	LAT 群	TIM 群	本剤群-LAT 群 群間差 [95 %信頼区間] (p 値 ^{a)})	本剤群-TIM 群 群間差 [95 %信頼区間] (p 値 ^{a)})
8 時	ベースライン	28.7 ± 2.6 (170)	28.7 ± 3.0 (165)	28.8 ± 2.7 (165)	-	-
	2 週後	18.6 ± 3.7 (170)	19.8 ± 3.8 (165)	21.6 ± 3.6 (164)	-1.2 [-2.0, -0.4] (0.005)	-2.9 [-3.7, -2.1] (<0.001)
	6 週後	18.5 ± 3.5 (170)	19.6 ± 3.9 (165)	21.2 ± 3.7 (164)	-1.1 [-2.0, -0.3] (0.006)	-2.7 [-3.5, -1.9] (<0.001)
	12 週後	18.5 ± 3.6 (170)	19.3 ± 3.9 (165)	21.4 ± 3.7 (164)	-0.8 [-1.6, -0.0] (0.046)	-2.9 [-3.7, -2.1] (<0.001)
10 時	ベースライン	28.2 ± 2.7 (170)	28.2 ± 2.7 (165)	28.3 ± 3.1 (165)	-	-
	2 週後	17.9 ± 3.1 (169)	19.0 ± 3.7 (164)	20.2 ± 3.7 (163)	-1.0 [-1.8, -0.3] (0.008)	-2.3 [-3.0, -1.5] (<0.001)
	6 週後	17.7 ± 3.2 (169)	18.8 ± 3.5 (164)	20.0 ± 3.9 (163)	-1.1 [-1.9, -0.3] (0.005)	-2.2 [-3.0, -1.4] (<0.001)
	12 週後	17.6 ± 3.4 (169)	18.7 ± 3.7 (164)	20.1 ± 3.7 (163)	-1.0 [-1.8, -0.3] (0.009)	-2.5 [-3.3, -1.7] (<0.001)

¹⁷⁾ 本剤群と対照群 (ラタノプロスト又はチモロールマレイン酸塩) の計 9 回の対比較における有意水準は 0.05 とし、すべての測定時点において統計学的な有意差が認められた場合に優越性が検証されたと判断すると設定された。

測定時刻	測定時期	本剤群	LAT 群	TIM 群	本剤群－LAT 群 群間差 [95 %信頼区間] (p 値 ^{a)})	本剤群－TIM 群 群間差 [95 %信頼区間] (p 値 ^{a)})
16 時	ベースライン	27.6 ± 2.6 (170)	27.7 ± 3.0 (165)	27.6 ± 3.0 (165)	-	-
	2 週後	17.7 ± 3.3 (169)	18.7 ± 3.5 (163)	20.1 ± 3.7 (162)	-1.1 [-1.8, -0.3] (0.006)	-2.5 [-3.2, -1.7] (<0.001)
	6 週後	17.9 ± 3.3 (169)	18.5 ± 3.6 (164)	20.0 ± 4.1 (162)	-0.5 [-1.3, 0.3] (0.189)	-2.1 [-2.9, -1.3] (<0.001)
	12 週後	18.1 ± 3.3 (169)	18.5 ± 3.5 (164)	20.2 ± 3.8 (162)	-0.5 [-1.2, 0.3] (0.249)	-2.1 [-2.9, -1.4] (<0.001)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数) (mmHg)、-: 該当なし、a) 投与群を要因とした分散分析

有害事象は、本剤群 30.6 % (52/170 例)、LAT 群 18.2 % (30/165 例)、TIM 群 24.8 % (41/165 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、本剤群 3 例 (冠動脈疾患・腎機能障害、胸郭痛及び心筋梗塞・低酸素症各 1 例)、LAT 群 1 例 (心筋梗塞・胆嚢疾患) に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。有害事象による中止は、本剤群 3 例 (心筋梗塞・低酸素症、滴下投与部位紅斑・滴下投与部位刺激感及び角膜びらん 各 1 例)、TIM 群 2 例 (卵巣癌及び眼圧上昇 各 1 例) に認められ、このうち本剤群の滴下投与部位紅斑・滴下投与部位刺激感及び角膜びらん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、本剤群 14.1 % (24/170 例)、LAT 群 7.3 % (12/165 例)、TIM 群 11.5 % (19/165 例) に認められ、主な事象は、疼痛 (本剤群 4 例、TIM 群 3 例)、結膜充血 (本剤群 3 例、LAT 群 2 例、TIM 群 2 例) であった。

以上より申請者は、本剤を 1 日 1 回 (夜) 点眼したときの眼圧下降作用は、チモロールマレイン酸塩に対する優越性が検証されたものの、ラタノプロストに対する優越性は検証されなかったこと、本剤の安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

5) ラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩対照比較試験 ⑤ (5.3.5.1.13: A6641044 試験<2005 年 12 月～2007 年 6 月>)

原発開放隅角緑内障 (色素緑内障及び偽落屑緑内障を含む) 又は高眼圧症と診断され、β 遮断薬を含む 1～2 剤の眼圧下降療法が 4 週間以上実施され、ウォッシュアウト後の被験眼の眼圧値が 26 mmHg 以上 37mmHg 未満の外国人患者 (目標症例数 372 例、各群 124 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ラタノプロスト (LAT) 及びチモロールマレイン酸塩 (TIM) を対照とした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、眼圧下降療法のウォッシュアウト (4 週間) 後に、本剤を 1 日 1 回 (夜)、LAT (0.005 %) を 1 日 1 回 (夜) 又は TIM (0.5 %) を 1 日 1 回 (朝)、ダブルダミー法により 1 回 1 滴、片眼又は両眼に点眼すると設定され、投与期間は 12 週間と設定された。

総投与症例 394 例 (本剤群 129 例、LAT 群 134 例、TIM 群 131 例) 全例が ITT 集団であり、有効性解析対象及び安全性解析対象であった。

主要評価項目である点眼 12 週間までの各測定時刻 (8 時、10 時及び 16 時) における眼圧値の推移は下表のとおりであり、本剤群はすべての測定時刻において TIM 群と比較して統計学的な有意差が認められたが、LAT 群との比較において、8 時及び 10 時には有意差が認められたものの、16 時 (12 週後を除く) では統計学的な有意差が認められなかった (投与群を要因とした分散分析¹⁷⁾)。

表 本剤、ラタノプロスト (LAT) 0.005 %又はチモロールマレイン酸塩 (TIM) 0.5 %を12週間点眼したときの眼圧値の推移 (5.3.5.1.13: A6641044 試験、ITT 集団、LOCF)

測定時刻	測定時期	本剤群	LAT 群	TIM 群	本剤群-LAT 群 群間差 [95 %信頼区間] (p 値 ^{a)})	本剤群-TIM 群 群間差 [95 %信頼区間] (p 値 ^{a)})
8 時	ベースライン	29.0 ± 3.0 (129)	28.9 ± 3.3 (134)	29.1 ± 3.1 (131)	-	-
	2 週後	18.4 ± 3.7 (128)	19.9 ± 3.5 (133)	21.7 ± 4.0 (130)	-1.5 [-2.4, -0.6] (0.001)	-3.4 [-4.3, -2.5] (<0.001)
	6 週後	18.3 ± 3.7 (129)	19.5 ± 3.3 (133)	21.9 ± 4.3 (130)	-1.1 [-2.0, -0.2] (0.017)	-3.5 [-4.4, -2.6] (<0.001)
	12 週後	18.2 ± 3.5 (129)	19.6 ± 3.8 (133)	22.0 ± 4.0 (130)	-1.5 [-2.4, -0.5] (0.002)	-3.8 [-4.7, -2.9] (<0.001)
10 時	ベースライン	27.6 ± 2.4 (129)	28.1 ± 2.5 (134)	28.0 ± 2.8 (131)	-	-
	2 週後	17.7 ± 3.6 (128)	19.0 ± 3.1 (133)	20.2 ± 3.8 (130)	-1.3 [-2.2, -0.5] (0.003)	-2.5 [-3.4, -1.7] (<0.001)
	6 週後	17.7 ± 3.5 (129)	18.7 ± 3.3 (133)	20.4 ± 4.1 (129)	-1.1 [-1.9, -0.2] (0.021)	-2.7 [-3.6, -1.8] (<0.001)
	12 週後	17.6 ± 3.7 (129)	19.1 ± 3.9 (133)	20.2 ± 4.0 (129)	-1.5 [-2.5, -0.6] (0.002)	-2.6 [-3.6, -1.7] (<0.001)
16 時	ベースライン	27.3 ± 2.9 (129)	27.6 ± 2.9 (134)	27.2 ± 2.7 (131)	-	-
	2 週後	18.1 ± 3.9 (128)	18.6 ± 3.3 (133)	20.2 ± 3.9 (130)	-0.5 [-1.4, 0.4] (0.244)	-2.1 [-3.1, -1.2] (<0.001)
	6 週後	17.8 ± 3.6 (129)	18.5 ± 3.2 (133)	20.3 ± 3.8 (129)	-0.7 [-1.5, 0.2] (0.117)	-2.5 [-3.3, -1.6] (<0.001)
	12 週後	17.8 ± 4.1 (129)	19.1 ± 3.6 (133)	20.6 ± 3.9 (129)	-1.3 [-2.3, -0.4] (0.005)	-2.8 [-3.8, -1.9] (<0.001)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数) (mmHg)、-: 該当なし、a) 投与群を要因とした分散分析

有害事象は、本剤群 29.5 % (38/129 例)、LAT 群 36.6 % (49/134 例)、TIM 群 23.7 % (31/131 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、本剤群 2 例 (髄膜腫及び心筋虚血 各 1 例)、LAT 群 1 例 (脊柱管狭窄症)、TIM 群 2 例 (脳血管発作及び椎間板圧迫 各 1 例) に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。有害事象による中止は、LAT 群 2 例 (頭痛及び眼乾燥 各 1 例) に認められ、いずれも因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤群 17.1 % (22/129 例)、LAT 群 22.4 % (30/134 例)、TIM 群 8.4 % (11/131 例) に認められ、主な事象は、結膜充血 (本剤群 7 例、LAT 群 13 例、TIM 群 3 例)、滴下投与部位刺激感 (本剤群 4 例、LAT 群 1 例、TIM 群 1 例)、眼刺激 (本剤群 3 例、LAT 群 1 例、TIM 群 2 例)、眼充血 (本剤群 2 例、LAT 群 3 例) であった。

以上より申請者は、本剤を 1 日 1 回 (夜) 点眼したときの眼圧下降作用は、チモロールマレイン酸塩に対する優越性は検証されたものの、ラタノプロストに対する優越性は検証されなかったこと、本剤の安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

6) ラタノプロスト対照比較試験 (5.3.5.1.7: 912-OPT-0076-017 試験<2001 年 7 月~2001 年 12 月>)

原発開放隅角緑内障、色素緑内障、水晶体嚢性緑内障又は開放前房隅角の高眼圧症と診断され、ラタノプロストが 4 週間以上点眼され、被験眼の眼圧値が 21 mmHg 以上の外国人患者 (目標症例数 240 例、各群 120 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ラタノプロスト (LAT) を対照とした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、導入期に LAT (0.005 %) を 1 回 1 滴、1 日 1 回 (朝)、片眼又は両眼に点眼した後、二重盲検期に本剤又は LAT を 1 回 1 滴、1 日 1 回 (朝)、片眼又は両眼に点眼すると設定され、投与期間は、導入期 4 週間、二重盲検期 3 週間と設定された。

総投与症例 348 例（本剤群 175 例、LAT173 例）全例が ITT 集団であり、有効性解析対象及び安全性解析対象であった。

主要評価項目である点眼 3 週間におけるベースライン（二重盲検期開始時）からの眼圧下降値が 2 mmHg 以上であった症例の割合は、本剤群 79.4 %（139/175 例）、LAT 群 51.4 %（89/173 例）であり、本剤群は LAT 群と比較して統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、 χ^2 検定）。また、点眼 3 週間までの眼圧値及び眼圧変化値の推移は下表のとおりであった。

表 本剤又はラタノプロスト（LAT）0.005 % を 3 週間点眼したときの二重盲検期における眼圧値及び眼圧変化値の推移（5.3.5.1.7: 912-OPT-0076-017 試験、ITT 集団、LOCF）

測定時期	眼圧値 ^{a)} (mmHg)		眼圧変化値 (mmHg)	
	本剤群	LAT 群	本剤群	LAT 群
評価例数	175	173	175	173
ベースライン	23.0 ± 2.0	23.2 ± 2.8	-	-
1 週間後	19.6 ± 2.9	21.7 ± 3.8	-3.5 ± 2.7	-1.4 ± 2.5
3 週間後	19.3 ± 3.1	21.2 ± 3.8	-3.8 ± 2.6	-1.9 ± 2.7

平均値 ± 標準偏差、-: 該当なし、a) 8 時に測定された眼圧値の平均値

有害事象は、本剤群 10.9 %（19/175 例）、LAT 群 12.1 %（21/173 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、本剤群 1 例（外科的処置）、LAT 群 1 例（子宮膣脱、導入期に発現）が認められたが、いずれも因果関係は否定されている。有害事象による中止は、本剤群 1 例（眼痛）、LAT 群 2 例（眼圧上昇 2 例）に認められ、LAT 群の眼圧上昇 1 例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、本剤群 4.6 %（8/175 例）、LAT 群 2.3 %（4/173 例）に認められた、主な事象は、眼刺激（本剤群 4 例、LAT 群 1 例）であった。

以上より申請者は、ラタノプロストから本剤へ切り替えたときのラタノプロストに対する優越性が検証され、安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

7) 併用療法（ラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩）対照比較試験 ①（5.3.5.1.8: 912-OPT-0076-018 試験<20 年 月～20 年 月>）

原発開放隅角緑内障（正常眼圧緑内障、色素緑内障又は水晶体嚢性緑内障）又は高眼圧症と診断され、ラタノプロスト（LAT）とチモロールマレイン酸塩（TIM）の併用療法が 4 週間以上行われ、被験眼の眼圧値が 21 mmHg 以下にコントロールされている外国人患者（目標症例数 180 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、両剤の併用療法を対照とした無作為化二重盲検交叉比較試験が実施された。

用法・用量は、導入期に LAT（0.005 %）を 1 日 1 回（夜）及び TIM（0.5 %）を 1 日 2 回（朝夜）、1 回 1 滴、片眼又は両眼に点眼した後、クロスオーバー期に本剤を 1 日 1 回（朝）又は LAT を（0.005 %）1 日 1 回（夜）及び TIM（0.5 %）を 1 日 2 回（朝夜）、ダブルダミー交叉比較法により 1 回 1 滴、片眼又は両眼に点眼すると設定され、投与期間は、導入期 2～4 週間、クロスオーバー期 12 週間（6 週間×2 期）と設定された。

総投与症例数 195 例全例が安全性解析対象であり、このうち眼圧欠測 5 例を除いた 190 例が OC（Observed Cases）集団であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である点眼 6 週間における眼圧値（8 時、10 時及び 16 時に測定された眼圧値の平均値 ± 標準偏差）は、本剤点眼時 17.0 ± 2.7 mmHg、併用療法時 15.9 ± 2.7 mmHg であり、これらの群間差の調整済み平均値とその 95 %信頼区間は 1.1 mmHg（[0.8, 1.4]）であり、95 %信頼区間の上限値は予

め設定した非劣性限界値 ($\Delta=1.0$) を上回り、本剤の併用療法に対する非劣性は検証されなかった (投与群、時期効果を要因とした分散分析)。

有害事象は、本剤点眼時 12.8 % (25/195 例)、併用療法時 9.2 % (18/195 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、本剤点眼時 2 例 (手根管症候群及び狭心症 各 1 例)、併用療法時 2 例 (転倒及び骨折 各 1 例) に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。有害事象による中止は、本剤群 1 例 (多毛) に認められ、因果関係は否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤点眼時 3.1 % (6/195 例)、併用療法時 2.6 % (5/195 例) に認められ、主な事象は、眼刺激 (症状) (本剤点眼時 2 例、併用療法時 4 例) であった。

以上より申請者は、本剤の眼圧下降作用のラタノプロストとチモロールマレイン酸塩の併用療法に対する非劣性は検証されなかったが、本剤点眼時の眼圧は良好にコントロールされていたこと、本剤の安全性は併用療法とほぼ同様であったことを説明した。

8) 併用療法 (ラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩) 対照比較試験 ② (5.3.5.1.9 及び 5.3.5.4.1: A6641020 試験<2003 年 3 月~2004 年 5 月>)

原発開放隅角緑内障、色素緑内障、落屑緑内障又は高眼圧症と診断され、眼圧下降療法により十分な眼圧コントロールが得られず、被験眼の眼圧値が 22~33 mmHg の外国人患者 (目標症例数 430 例、各群 215 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ラタノプロスト (LAT) とチモロールマレイン酸塩 (TIM) の併用療法を対照とした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、眼圧下降療法のウォッシュアウト (5 日から 4 週間) 後に、本剤を 1 日 1 回 (夜) 又は LAT (0.005 %) を 1 日 1 回 (夜) 及び TIM (0.5 %) を 1 日 2 回 (朝夜)、ダブルダミー法により 1 回 1 滴、片眼又は両眼に点眼すると設定され、投与期間は 12 週間と設定された。

総投与症例数 516 例 (本剤群 262 例、併用療法群 254 例) のうち、原資料が確認できなかった 1 施設の 16 例¹⁸⁾ を除外した 500 例 (本剤群 254 例、併用療法群 246 例) が安全性解析対象であり、このうち点眼 6 週後以降の眼圧値が欠測であった 13 例を除外した 487 例 (本剤群 248 例、併用療法群 239 例) が ITT 集団であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である点眼 12 週後における眼圧変化値 (調整済み平均値 $\pm$ 標準誤差) は、本剤群-8.68 $\pm$ 0.16 mmHg、併用療法群-8.99 $\pm$ 0.16 mmHg であり、これらの群間差とその 95 %信頼区間は 0.31 [-0.11, 0.73] であり、95 %信頼区間の上限値は予め設定した非劣性限界値 ($\Delta=1.5$) を下回り、本剤の併用療法に対する非劣性が検証された (ベースライン眼圧値を共変量、投与群と施設を要因とした共分散分析)。また、点眼 12 週後までの眼圧値の推移は下表のとおりであった。

表 本剤又はラタノプロスト 0.005 %とチモロールマレイン酸塩 0.5 %の併用療法による
点眼 12 週後までの眼圧値の推移 (5.3.5.1.9 及び 5.3.5.4.1: A6641020 試験、ITT 集団)

	本剤群	併用療法群
ベースライン	25.4 $\pm$ 2.3 (248)	25.3 $\pm$ 2.4 (239)
2 週後	17.1 $\pm$ 2.7 (245)	16.7 $\pm$ 2.7 (238)
6 週後	16.7 $\pm$ 2.5 (243)	16.5 $\pm$ 2.4 (238)
12 週後 ^{a)}	16.8 $\pm$ 2.7 (248)	16.5 $\pm$ 2.6 (239)

8 時、12 時及び 16 時に測定された眼圧値の平均値 $\pm$ 標準偏差 (mmHg)、a) LOCF

有害事象は、本剤群 16.5 % (42/254 例)、併用療法群 25.2 % (62/246 例) に認められた。死亡例は、

¹⁸⁾ 除外された症例のうち 8 例に本剤が点眼され、有害事象はそのうち 2 例 (眼刺激、疲労 各 1 例) に認められ、いずれも因果関係は否定されていない。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められず、有害事象による中止は 1 例 (疲労) に認められた。

本剤群 1 例（心筋梗塞）に認められたが、因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、本剤群 4 例（下気道感染 2 例、損傷及び角結膜炎各 1 例）、併用療法群 2 例（胆石症及び女性乳癌 各 1 例）に認められ、本剤群の角結膜炎については因果関係が否定されていない。有害事象による中止は、本剤群 7 例（下気道感染 2 例、眼刺激、眼の赤み、視力低下、角結膜炎及び角膜炎 各 1 例）、併用療法群 7 例（角膜炎、眼瞼障害、霧視・眼刺激・眼の赤み、頭痛・悪心・嘔吐、視力低下、眼の赤み及び動悸 各 1 例）に認められ、本剤群の眼刺激、眼の赤み角結膜炎及び角膜炎並びに併用療法群の角膜炎、眼の赤み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、本剤群 7.5 % (19/254 例)、併用療法群 13.4 % (33/246 例) に認められ、主な事象は、眼充血（本剤群 5 例、併用療法群 15 例）、眼刺激（本剤群 4 例、併用療法群 7 例）及び眼痛（本剤群 5 例、併用療法群 2 例）であった。

以上より申請者は、本剤の眼圧下降作用のラタノプロストとチモロールマレイン酸塩の併用療法に対する非劣性が検証され、本剤の安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

その他申請者は、海外臨床薬理試験（5.3.4.2.1: 97TIPG007 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>、5.3.4.2.2: 97TIPG008 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>）において、高眼圧症と診断された外国人患者を対象に、本剤（開発製剤 B）を 1 回 1 滴、1 日 1 回（朝 8 時）単回点眼したとき、眼圧下降値は点眼 24 及び 48 時間後でもプラセボに対して統計学的な有意差が認められ（ $p<0.001$ 、点眼直前の眼圧値を共変量、眼圧測定時刻、投与群及び両者の交互作用を要因とした反復測定による共分散分析）、2 週間反復点眼したときの最終点眼 24 時間後の眼圧下降値はプラセボに対して有意に大きかったこと（ $p<0.001$ 、患者、時期、投与群を要因とした分散分析）、本剤のラタノプロストの配合濃度に関して、海外第Ⅱ相用量比較試験 ①（5.3.5.1.1: 93TIPG001 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>）において、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断された外国人患者¹⁹⁾を対象に、眼圧下降療法のウォッシュアウト（4 週間）後に、ラタノプロスト 0.001 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 %（Comb10）及びラタノプロスト 0.005 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 %（Comb50）（いずれも開発製剤 A1）を 1 回 1 滴、1 日 1 回（朝）6 週間点眼したとき、点眼 6 週後のベースライン（二重盲検期開始時）からの眼圧変化値は、両配合剤ともチモロールマレイン酸塩 0.5 %（TIM）に対して有意な眼圧下降作用を示し（それぞれ $p=0.04$ 及び $p=0.002$ 、ベースライン眼圧を共変量、投与群及び施設を要因とした共分散分析）、海外第Ⅱ相用量比較試験 ②（5.3.5.1.2: 94TIPG002 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>）において、原発開放隅角緑内障及び水晶体嚢性緑内障と診断された外国人患者を対象に、導入期（1～4 週間）に TIM を 1 回 1 滴、1 日 1 回（夜）点眼した後、二重盲検期に Comb10、Comb50（いずれも開発製剤 A2）、LAT 又は TIM を 1 回 1 滴、1 日 1 回（夜）4 週間点眼したとき、Comb50 群の点眼 4 週後のベースライン（二重盲検期開始時）からの眼圧変化値は Comb10 群に対して有意に大きく、LAT 群及び TIM 群に対して統計学的な有意差が認められた（それぞれ $p<0.001$ 、 $p=0.046$ 及び $p<0.001$ 、ベースライン眼圧を共変量、投与群及び施設を要因とした共分散分析）こと、いずれの配合剤においても安全性に特に問題は

¹⁹⁾ 海外第Ⅱ相用量比較試験 ①（5.3.5.1.1: 93TIPG001 試験）では、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断され、被験眼の眼圧が眼圧下降療法中の場合は 18 mmHg 以上、眼圧下降療法未実施の場合は 22 mmHg 以上の外国人患者が対象とされたのに対し、海外第Ⅱ相用量比較試験 ②（5.3.5.1.2: 94TIPG002 試験）では、原発開放隅角緑内障及び水晶体嚢性緑内障と診断され、視野欠損又は緑内障性陥凹所見を呈し、被験眼の眼圧が眼圧下降療法中に場合は 25 mmHg 以上、眼圧下降療法未実施の場合は 30 mmHg 以上の外国人患者が対象とされた。

認められなかったことから、ラタノプロストの至適配合濃度は 0.005 %であると判断していること、また海外で実施された角膜安全性試験（5.3.5.1.12: 9600PG053 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>）において、開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断された外国人患者を対象に、本剤（開発製剤 B）又はラタノプロスト（0.005 %）を 12 ヶ月間点眼後の角膜内皮細胞数の変化量及び変化率は、いずれもチモロールマレイン酸塩と同等（群間差の 95 %信頼区間が予め設定された基準値<±10 %>の範囲内）であったことを説明した。

<審査の概略>

(1) 海外臨床成績の外挿可能性について

機構は、本剤のブリッジング戦略に基づく開発にあたって、日本人における本剤の至適配合濃度に関する検討が不要と考えた根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の至適配合濃度に関して、チモロールマレイン酸塩については最大の眼圧下降作用を示すことが報告（Zimmerman TJ et al, *Arch Ophthalmol*, 97: 656-658, 1979）されている 0.5 %（チモロールとして）とし、ラタノプロストについては海外第Ⅱ相用量比較試験（5.3.5.1.1: 93TIPG001 試験、5.3.5.1.2: 94TIPG002 試験）における 0.001 及び 0.005 %の検討から眼圧下降作用が大きい 0.005 %と設定したことを説明した。その上で申請者は、日本人において至適配合濃度に関する検討は行っていないものの、日本人及び外国人のいずれにおいても、ラタノプロストは 0.00125～0.005 %、チモロールマレイン酸塩は（チモロールとして）0.1～0.5 %の範囲で用量依存的な眼圧下降作用を示すことが報告（キサラタン点眼液承認時資料概要ト-4 及びト-③、北沢克明ほか、*眼科臨床医報*, 74: 158-162, 1980、Zimmerman TJ et al, *Arch Ophthalmol*, 95: 605-607, 1977）されており、本剤の配合濃度であるラタノプロスト 0.005 %及びチモロール 0.5 %はいずれも各単剤として国内外で承認されている濃度と同一であることから、本剤の至適配合濃度も日本人と外国人で同様であると推察され、海外と同一濃度の配合剤を用いて本剤の日本人及び外国人における眼圧下降作用を比較検討することは妥当と判断したことを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相ブリッジング試験（5.3.5.1.3: 912-OPT-0076-013 試験）において、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.4: 96TIPG004 試験）成績と比較したブリッジング成立条件として、眼圧下降率の差の 95 %信頼区間が「±6 %」と設定した根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ブリッジング成立条件の同等性限界値「±6 %」は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.4: 96TIPG004 試験）における本剤点眼 6 週後の眼圧下降率（平均値 ± 標準偏差） 13.4 ± 12.3 %に基づき、標準偏差の約 1/2 として設定したが、当該試験の ITT 集団及び PPS における眼圧下降値（それぞれ 21.6 及び 21.5 mmHg）の 6 %はいずれも 1.3 mmHg に相当することを説明した。その上で申請者は、Goldmann 眼圧計による測定誤差とされる 2 mmHg を超える眼圧値の変動は臨床的に意味があること、眼圧下降薬の臨床試験において、眼圧変化値又は眼圧下降値の非劣性限界値は 1.5 mmHg と設定されていることが多いことから、国内第Ⅲ相ブリッジング試験（5.3.5.1.3: 912-OPT-0076-013 試験）において設定した同等性限界値は妥当と考えていることを説明した。

機構は、国内外試験（5.3.5.1.3: 912-OPT-0076-013 試験及び 5.3.5.1.4: 96TIPG004 試験）成績の比較において、PPS では同等性が示されたのに対し、ITT 集団では同等性が示されなかった理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内 912-OPT-0076-013 試験（5.3.5.1.3）における眼圧下降率（調整済み平均値 ± 標準誤

差、ベースライン眼圧値を共変量、試験を要因とした共分散分析)は、PPSで $15.3 \pm 1.4\%$ 、ITT集団で $15.4 \pm 1.6\%$ と同程度であったのに対し、海外 96TIPG004 試験 (5.3.5.1.4) では、PPSで $13.1 \pm 0.9\%$ 、ITT集団で $12.3 \pm 1.0\%$ とITT集団で低値を示したことが影響したと考えていること、両試験のITT集団における本剤点眼 6 週後の眼圧下降値及び眼圧下降率の散布図は下図のとおりであり、このうち国内 912-OPT-0076-013 試験 (5.3.5.1.3) では 2 例、海外 96TIPG004 試験 (5.3.5.1.4) では 15 例がそれぞれ PPS から除外されたが、海外 96TIPG004 試験 (5.3.5.1.4) の 1 例に外れ値 (ベースライン及び点眼 6 週後の眼圧値はそれぞれ 12.0 及び 21.0 mmHg、眼圧下降値は-9.0 mmHg、眼圧下降率は-75.0 %) が認められ、当該症例は本剤点眼 2 週後から 6 週後の間 (6 週後の眼圧測定日を含む) に合計 10 日間本剤を点眼していなかったことが報告されていること、当該 1 例を除外して両試験におけるITT集団の眼圧下降率の差 (調整済み平均値、ベースライン眼圧値を共変量、試験を要因とした共分散分析) とその 95 %信頼区間を算出したところ、 $2.3\% [-1.0, 5.7]$ と同等性の信頼区間 ($\pm 6\%$) 範囲内であったことを説明した。

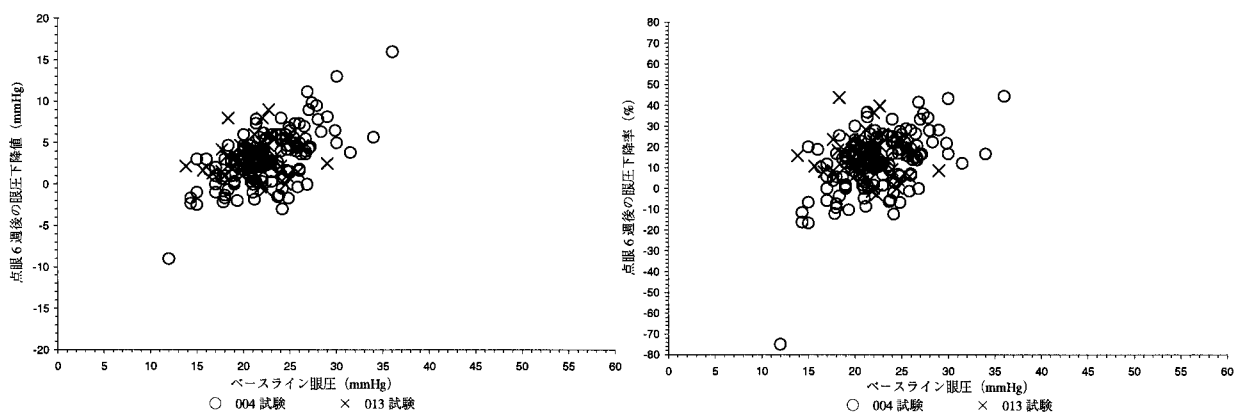


図 日本人 (013 試験) 及び外国人 (004 試験) に本剤を 1 日 1 回 (朝) 6 週間点眼したときのベースライン眼圧値と点眼 6 週後の眼圧下降値 (左) 及び眼圧下降率 (右) (国内第Ⅲ相試験<5.3.5.1.3: 912-OPT-0076-013 試験>、海外第Ⅲ相試験<5.3.5.1.4: 96TIPG004 試験>、ITT 集団、LOCF)

機構は、国内外試験 (5.3.5.1.3: 912-OPT-0076-013 試験及び 5.3.5.1.4: 96TIPG004 試験) 成績の比較に際して、ベースライン眼圧値が影響した可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人患者では外国人と比較して眼圧値が低いと報告 (Nomura H et al, *Ophthalmology*, 106: 2016-2022, 1999、Shiose Y et al, *Jpn J Ophthalmol*, 35: 133-155, 1991) されていることを踏まえ、海外 96TIPG004 試験 (5.3.5.1.4) では、眼圧値に係る選択基準を、試験登録時に眼圧下降療法を未実施の患者では「30 mmHg 以上」、眼圧下降療法を実施中の患者では「25 mmHg 以上」と設定したのに対し、国内 912-OPT-0076-013 試験 (5.3.5.1.3) では、試験登録時に「22 mmHg 以上」と設定するとともに、眼圧下降療法を未実施の患者は対象としなかったため、ベースライン眼圧値が 30 mmHg 以上の症例は認められなかったこと、しかしながら、いずれの試験においてもベースライン眼圧値の中央値は約 22 mmHg であったことを説明した。その上で申請者は、上図のとおり、いずれの試験においてもベースライン眼圧値が高いほど本剤点眼後の眼圧下降値が大きい傾向が認められたが、その傾向に国内外で大きな違いは認められなかったことから、ベースライン眼圧値の違いが日本人及び外国人における本剤の眼圧下降作用の類似性を判断する上で影響した可能性は低く、当該試験成績から本剤の有効性は日本人及び外国人で類似性が認められたと判断していることを説明した。

機構は、本剤の安全性に国内外で差異が認められていないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内 912-OPT-0076-013 試験 (5.3.5.1.3) 及び海外 96TIPG004 試験 (5.3.5.1.4) において、本剤点眼時 (本剤群の二重盲検期) にそれぞれ 40.4 % (23/57 例) 及び 38.6 % (54/140 例) に有害事象が認められ、このうち眼局所における有害事象はそれぞれ 35.1 % (20/57 例) 及び 26.4 % (37/140 例)、全身性の有害事象はそれぞれ 14.0 % (8/57 例) 及び 20.0 % (28/140 例) と大きな違いは認められなかったこと、いずれの試験においても発現した主な事象は、眼刺激 (症状) 及び角膜障害であり、多くは軽度であったことを説明した。

以上について機構は、ブリッジングを目的とした国内外試験 (5.3.5.1.3: 912-OPT-0076-013 試験及び 5.3.5.1.4: 96TIPG004 試験) 成績の比較において、申請者が予め計画したブリッジングの成立条件は ITT 集団では満たされなかったものの、ブリッジング対象試験である海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.4: 96TIPG004 試験) におけるコンプライアンス不良の 1 例を除外した ITT 集団及び PPS ではブリッジングの成立条件を満たしており、ベースライン眼圧値の影響及び有害事象の発現状況にも大きな違いは認められないことから、本剤の有効性及び安全性について海外試験成績を外挿して評価することは可能と判断する。

(2) 本剤の有効性と点眼時刻が及ぼす影響について

機構は、ラタノプロスト (LAT) 0.005 % 又はチモロールマレイン酸塩 (TIM) 0.5 % の各単剤と比較した本剤の有効性に関して、朝 9 時又は 8~11 時に測定された 1 時点のみの眼圧値を用いて検討された国内 2 試験 (5.3.5.1.3: 912-OPT-0076-013 試験、5.3.5.1.6: A6641050 試験) 及び日中平均眼圧値 (点眼 2、13 及び 26 週後の 8、10 及び 16 時における全 9 時点の平均値) を用いて検討された海外 2 試験 (5.3.5.1.4: 96TIPG004 試験、5.3.5.1.5: 96TIPG005 試験) においては、LAT 及び TIM に対する優越性がそれぞれ検証されているものの、眼圧の測定時期 (点眼 2、6 及び 12 週後) 及び測定時刻 (8 時、10 時及び 16 時) ごとに検討された海外 3 試験 (5.3.5.1.10: 912-OPT-0076-022 試験、5.3.5.1.11: A6641027 試験及び 5.3.5.1.13: A6641044 試験) においては、TIM と比較してすべての測定時点 (全 9 時点) で有意差が認められ、優越性は検証されたものの、LAT との比較では一部の測定時点で有意差が認められず、優越性が示されなかったことから、眼圧値の日内変動を踏まえた本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、眼圧の測定時期及び測定時刻ごとに本剤の LAT 及び TIM に対する優越性の検証を目的とした海外 3 試験 (5.3.5.1.10: 912-OPT-0076-022 試験、5.3.5.1.11: A6641027 試験、5.3.5.1.13: A6641044 試験) 及び LAT に対する優越性の検証を目的とした国内 1 試験 (5.3.5.1.6: A6641050 試験) における本剤群及び LAT 群の眼圧値の推移は下図のとおりであり、各測定時期 (点眼 2、6 及び 12 週後) における眼圧値の群間差は、本剤を朝点眼した 912-OPT-0076-022 試験 (5.3.5.1.10) では、16 時と比較して 8 時及び 10 時において群間差が小さい傾向を示したのに対し、本剤を夜点眼した A6641027 試験 (5.3.5.1.11) 及び A6641044 試験 (5.3.5.1.13) では、8 時及び 10 時と比較して 16 時において群間差が小さい傾向を示したこと、しかしながら、いずれの試験においても眼圧値の日内変動に異なる傾向は認められておらず、国内 A6641050 試験 (5.3.5.1.6) においても点眼 8 週後の本剤群及び LAT 群の眼圧値 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、8~11 時 (17.05 ± 2.65 及び 17.87 ± 2.36 mmHg) に比べて 13~16 時 (16.38 ± 2.70 及び 17.19 ± 2.37 mmHg) で低値を示したことを説明した。

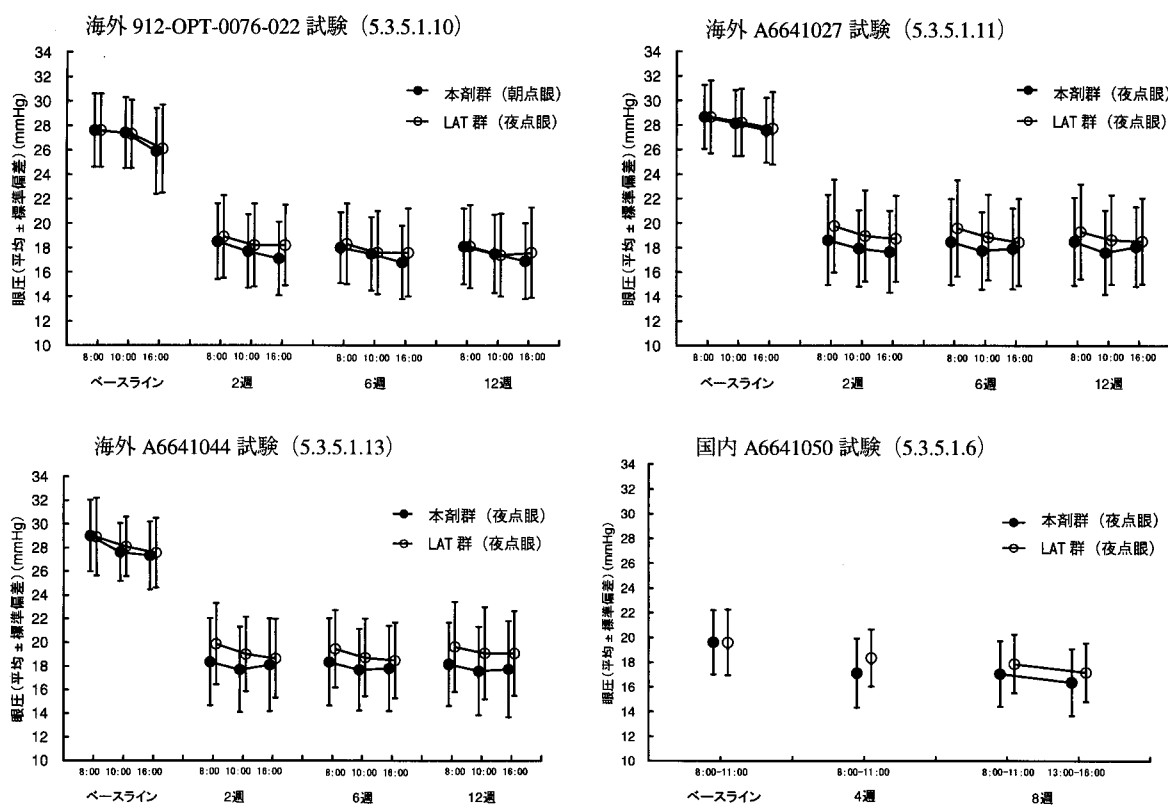


図 本剤又はラタノプロスト (LAT) 0.005 %を1日1回反復点眼したときの眼圧の日内変動

これについて申請者は、海外3試験 (5.3.5.1.10: 912-OPT-0076-022 試験、5.3.5.1.11: A6641027 試験、5.3.5.1.13: A6641044 試験) において、LAT はいずれも夜点眼であったが、本剤は 912-OPT-0076-022 試験 (5.3.5.1.10) では朝点眼、A6641027 試験 (5.3.5.1.11) 及び A6641044 試験 (5.3.5.1.13) では夜点眼であり、LAT による日中の眼圧下降作用は朝点眼と比較して夜点眼の場合に大きいと報告 (Konstas AGP et al, *Am J Ophthalmol*, 133: 753-757, 2002) されており、本剤でも同様の傾向が報告 (Takmaz T et al, *Eur J Ophthalmol*, 18: 60-65, 2008) されていること、本剤を朝8時に単回点眼したときの眼圧下降値は点眼6.4時間後に最大値を示したこと (5.3.4.2.1: 97TIPG007 試験) から、これらの試験成績の違いは本剤の点眼時刻が影響したと考えていることを説明した。その上で申請者は、海外3試験 (5.3.5.1.10: 912-OPT-0076-022 試験、5.3.5.1.11: A6641027 試験、5.3.5.1.13: A6641044 試験) における点眼12週後までの日中平均眼圧値及び日中平均眼圧変化値は下表のとおりであり、事後的に本剤群とLAT群を比較したところ、912-OPT-0076-022 試験 (5.3.5.1.10) では点眼2週後、A6641027 試験 (5.3.5.1.11) 及び A6641044 試験 (5.3.5.1.13) ではすべての測定時期において統計学的な有意差が認められた ($p < 0.05$ 、ベースライン眼圧値を共変量、投与群、ベースライン眼圧値の層²⁰⁾を要因とした共分散分析) ことを説明した。

²⁰⁾ ベースライン眼圧値の層として、912-OPT-0076-022 試験 (5.3.5.1.10) では「25 mmHg 以下、25 超 27 mmHg 以下、27 超 29 mmHg 以下、29 超 37 mmHg 以下」の4区分、A6641027 試験 (5.3.5.1.11) 及び A6641044 試験 (5.3.5.1.13) では「26 以上 30 mmHg 未満、30 以上 34 mmHg 未満、34 以上 37 mmHg 未満」の3区分が設定された。

表 海外3試験における点眼2、6及び12週後における日中平均眼圧変化値の本剤群とLAT群の比較
(5.3.5.1.10: 912-OPT-0076-022 試験、5.3.5.1.11: A6641027 試験、5.3.5.1.13: A6641044 試験、ITT 集団、LOCF)

試験名 (本剤点眼時期)	測定時期	眼圧値 ^{a)} (mmHg)		眼圧変化値 (mmHg)		群間差 ^{b)} [95 %信頼区間] (p 値)
		本剤群	LAT 群	本剤群	LAT 群	
912-OPT-0076-022 試験 (5.3.5.1.10) (朝点眼)	ベースライン	27.0 ± 2.8 (271)	27.0 ± 2.8 (273)	-	-	-
	2 週後	17.8 ± 2.7 (271)	18.4 ± 3.1 (273)	-9.2 ± 3.4	-8.6 ± 3.2	-0.62 [-1.09, -0.15] (p= 0.01)
	6 週後	17.4 ± 2.6 (271)	17.9 ± 3.1 (273)	-9.5 ± 3.2	-9.1 ± 3.3	-0.39 [-0.86, 0.08] (p= 0.102)
	12 週後	17.5 ± 2.8 (271)	17.7 ± 3.2 (273)	-9.4 ± 3.3	-9.3 ± 3.3	-0.17 [-0.66, 0.33] (p= 0.51)
A6641027 試験 (5.3.5.1.11) (夜点眼)	ベースライン	28.1 ± 2.1 (170)	28.2 ± 2.4 (165)	-	-	-
	2 週後	18.1 ± 3.1 (170)	19.2 ± 3.5 (165)	-10.0 ± 3.3	-9.0 ± 3.4	-1.08 [-1.73, -0.44] (p= 0.001)
	6 週後	18.1 ± 3.1 (170)	19.0 ± 3.5 (165)	-10.1 ± 3.1	-9.2 ± 3.2	-0.91 [-1.56, -0.26] (p= 0.006)
	12 週後	18.1 ± 3.2 (170)	18.9 ± 3.5 (165)	-10.0 ± 3.2	-9.3 ± 3.4	-0.76 [-1.42, -0.10] (p= 0.024)
A6641044 試験 (5.3.5.1.13) (夜点眼)	ベースライン	28.0 ± 2.2 (129)	28.2 ± 2.2 (134)	-	-	-
	2 週後	18.1 ± 3.5 (128)	19.2 ± 2.9 (133)	-10.0 ± 3.3	-9.0 ± 2.9	-1.00 [-1.73, -0.27] (p= 0.007)
	6 週後	17.9 ± 3.3 (129)	18.9 ± 2.9 (133)	-10.1 ± 3.0	-9.3 ± 3.0	-0.79 [-1.50, -0.07] (p= 0.031)
	12 週後	17.8 ± 3.5 (129)	19.3 ± 3.4 (133)	-10.2 ± 3.1	-8.9 ± 3.6	-1.29 [-2.06, -0.52] (p= 0.001)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、-: 該当なし

a) 8 時、10 時及び 16 時に測定された眼圧値の平均値

b) 本剤群-LAT 群 (ベースライン眼圧値を共変量、投与群、ベースライン眼圧の層<912-OPT-0076-022 試験: 「25 mmHg 以下、25 超 27 mmHg 以下、27 超 29 mmHg 以下、29 超 37 mmHg 以下」、A6641027 試験及び A6641044 試験: 「26 以上 30 mmHg 未満、30 以上 34 mmHg 未満、34 以上 37 mmHg 未満」>を要因とした共分散分析)

また申請者は、本剤の併用療法 (LAT 0.005 % 及び TIM 0.5 %) に対する非劣性の検証を目的とした海外2試験 (5.3.5.1.8: 912-OPT-0076-018 試験、5.3.5.1.9: A6641020 試験) においても、LAT はいずれも夜点眼であったが、本剤は 912-OPT-0076-018 試験 (5.3.5.1.8) では朝点眼、A6641020 試験 (5.3.5.1.9) では夜点眼であり、両試験は試験デザイン (912-OPT-0076-018 試験<5.3.5.1.8>: 交叉比較試験、A6641020 試験<5.3.5.1.9>: 並行群間比較)、対象患者 (912-OPT-0076-018 試験<5.3.5.1.8>: 眼圧が良好にコントロールされている患者、A6641020 試験<5.3.5.1.9>: 十分な眼圧コントロールが得られていない患者)、非劣性限界値 (912-OPT-0076-018 試験<5.3.5.1.8>: 1.0 mmHg、A6641020 試験<5.3.5.1.9>: 1.5 mmHg) 等が異なるものの、本剤を朝点眼した 912-OPT-0076-018 試験 (5.3.5.1.8) では併用療法に対する非劣性が検証されなかったのに対し、本剤を夜点眼した A6641020 試験 (5.3.5.1.9) では併用療法に対する非劣性が検証され、A6641020 試験 (5.3.5.1.9) における本剤群と併用群の群間差の 95 % 信頼区間の上限値は 0.73 であり、912-OPT-0076-018 試験 (5.3.5.1.8) において設定された非劣性限界値 (1.0 mmHg) を下回っていたことを説明した。

機構は、本剤の添付文書において、点眼時刻に関する注意喚起を行う必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、海外臨床薬理試験 (5.3.4.2.2: 97TIPG008 試験) において、高眼圧症と診断され、二重盲検期開始前 3 ヶ月以内に眼圧下降療法の治療歴がなく、眼圧値が 21 mmHg を超える外国人患者を対象に、本剤又はプラセボを二重盲検下で交叉比較法により 1 回 1 滴、1 日 1 回 (朝) 2 週間反復点眼した後の 24 時間の眼圧値の推移は下図のとおりであり、本剤点眼 19 及び 22 時間後 (午前 3 時及び 6 時) にはプラセボとほぼ同様の眼圧値を示したが、24 時間後 (翌朝 8 時) には再び本剤の眼圧下降作用が

認められ、24 時間平均眼圧値（全 12 時点の平均値）、日中（10～22 時）及び夜間（0～8 時）の平均眼圧値は下表のとおりであり、本剤群ではいずれもプラセボ群に対して有意な眼圧下降作用が認められたことを説明した。

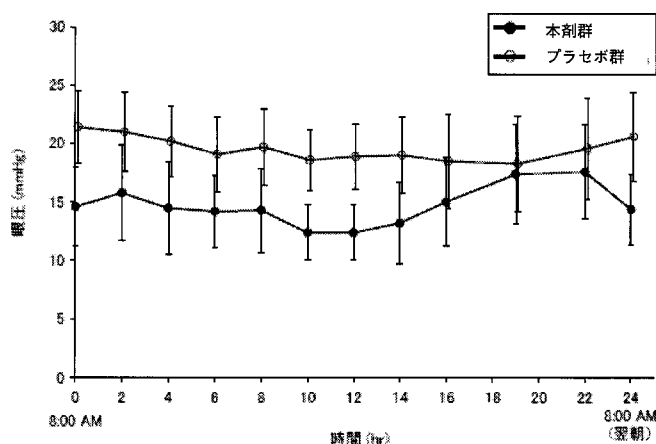


図 外国人高眼圧症患者に本剤又はプラセボを 1 日 1 回（朝）2 週間反復したときの最終点眼 24 時間後までの眼圧値の推移（5.3.4.2.2: 97TIPG008 試験）

表 外国人高眼圧症患者に本剤又はプラセボを 1 日 1 回（朝）2 週間反復点眼したときの 24 時間、日中及び夜間の平均眼圧値（5.3.4.2.2: 97TIPG008 試験）

	平均眼圧値 (mmHg)		群間差 [95 %信頼区間] (p 値)
	本剤群	プラセボ群	
24 時間 ^{a)}	14.7 ± 1.4	19.4 ± 1.4	-4.7 ± 1.9 [-5.6, -3.8] (p<0.001 ^{b)})
日中 ^{c)} (10～22 時)	13.9 ± 0.7	19.5 ± 0.7	-5.6 ± 0.5 [-6.7, -4.5] (p<0.001 ^{c)})
夜間 ^{c)} (0～8 時)	16.1 ± 0.7	19.2 ± 0.7	-3.1 ± 0.5 [-4.2, -2.0] (p<0.001 ^{c)})

a) 平均値 ± 標準偏差

b) Hills-Armitage 検定

c) 調整済み平均値 ± 標準誤差（治療、来院時期、点眼時間及び治療と点眼時間の交互作用を固定効果、患者、患者と来院時期の交互作用、患者と点眼時間の交互作用を変量効果とした反復測定による分散分析）

その上で申請者は、本剤を夜点眼した場合には朝点眼と比較してより大きな眼圧下降作用が得られる可能性はあるものの、点眼時期を直接比較した臨床試験は実施しておらず、朝点眼の場合でもプラセボ又はチモロールマレイン酸塩に対する優越性は検証されており、ラタノプロストに対しても日中平均眼圧値を用いた検討では優越性が示されていることを踏まえると、用法・用量として点眼時刻を規定する必要はなく、患者のライフスタイルに応じてコンプライアンスを確保することがより重要であると考えていること、海外においても用法・用量に点眼時刻に関する規定はなされていないことを説明した。

以上について機構は、眼圧の測定時期（点眼 2、6 及び 12 週後）及び測定時刻（8 時、10 時及び 16 時）ごとの検討を行った海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.10: 912-OPT-0076-022 試験、5.3.5.1.11: A6641027 試験及び 5.3.5.1.13: A6641044 試験）において、本剤はラタノプロストと比較して有意差が認められていない測定時刻が存在し、優越性は検証されなかったものの、日中平均眼圧値ではラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩を上回る効果が示されており、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.6: A6641050 試験）では本剤のラタノプロストに対する優越性が検証されていること、また既存の眼圧下降療法で十分な眼圧コントロールが得られていない患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.9: A6641020 試験）において、併用療法（ラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩）に対する非劣性が検証されていることから、本剤の眼圧下降作用は、ラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩の各単剤を上回り、併用療法と比較して劣らないことが確認されたと判断する。また機構は、本剤の点眼時刻に関して、本剤の眼圧下降作用は朝点眼した場合でもプラセボと比較して点眼 24 時間後にも認められており、日中平均眼圧値では点眼時刻にかかわらずラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩に対する優越性が検証されていることから、本剤の用法・用量に点眼時刻を規定する必要はないと考えるが、添付文書における注意喚起又は情報提供の必要性については、専門協議での検討を踏まえて判断したい。

(3) 本剤のラタノプロスト及びチモロールマレイン酸塩と比較した安全性について

機構は、ラタノプロスト（LAT）及びチモロールマレイン酸塩（TIM）の各単剤及び併用療法と比較した本剤の安全性プロファイルについて、国内外の異同も踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.1.3: 912-OPT-0076-013 試験、5.3.5.1.6: A6641050 試験）及び海外第Ⅲ相試験のうち交叉比較試験を除く 8 試験（5.3.5.1.4: 96TIPG004 試験、5.3.5.1.5: 96TIPG005 試験、5.3.5.1.7: 912-OPT-0076-017 試験、5.3.5.1.9: A6641020 試験、5.3.5.1.10: 912-OPT-0076-022 試験、5.3.5.1.11: A6641027 試験、5.3.5.1.13: A6641044 試験、5.3.5.1.12: 9600PG053 試験）において認められた主な有害事象は下表のとおりであり、国内外ともに本剤群では眼刺激、眼充血及び結膜充血の発現率が高く、眼刺激の発現率は、国内試験では LAT 群及び TIM 群と比較して高い傾向が認められたものの、いずれも軽度であり、海外試験では LAT 群及び併用療法群と大きな違いは認められなかったこと、その他に本剤と LAT 及び TIM の各単剤及び併用療法と比べて特徴的な有害事象は認められなかったこと、国内外では角膜症又は角膜炎と角膜障害、鼻咽頭炎と副鼻腔炎等の有害事象名の読み替えに起因すると考えられる違いはあるものの、有害事象の発現傾向に大きな違いは認められなかったことを説明した。

表 本剤群、ラタノプロスト（LAT）群、チモロールマレイン酸塩（TIM）群及び LAT/TIM 併用群に認められた主な有害事象（国内 2 試験、海外 8 試験の併合解析）

	国内試験 ^{a)}			海外試験 ^{b)}			
	本剤群	LAT 群	TIM 群	本剤群	LAT 群	TIM 群	併用療法群
評価例数（安全性解析対象）	201	145	20	1,392	1,158	985	246
すべての有害事象	75 (37.3)	30 (20.7)	7 (35.0)	418 (30.0)	399 (34.5)	328 (33.3)	62 (25.2)
死亡例 ^{c)}	0	0	0	1 (0.07)	1 (0.09)	5 (0.5)	0
その他の重篤な有害事象	1 (0.5)	2 (1.4)	0	31 (2.2)	27 (2.3)	24 (2.4)	2 (0.8)
有害事象による中止	6 (3.0)	1 (0.7)	0	25 (1.8)	18 (1.6)	9 (0.9)	7 (2.8)
眼局所の有害事象 ^{d)}	57 (28.4)	18 (12.4)	5 (25.0)	302 (21.7)	297 (25.6)	225 (22.8)	51 (20.7)
眼刺激	34 (16.9)	2 (1.4)	2 (10.0)	73 (5.2)	67 (5.8)	41 (4.2)	9 (3.7)
眼痛	0	2 (1.4)	0	15 (1.1)	13 (1.1)	8 (0.8)	2 (0.8)
角膜症	5 (2.5)	0	3 (15.0)	2 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.8)
角膜炎	3 (1.5)	0	0	5 (0.4)	6 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.8)
角膜障害	0	0	0	13 (0.9)	11 (0.9)	14 (1.4)	0
眼充血	0	0	0	47 (3.4)	56 (4.8)	16 (1.6)	22 (8.9)
結膜充血	4 (2.0)	3 (2.1)	0	16 (1.1)	27 (2.3)	10 (1.0)	0
結膜炎	2 (1.0)	1 (0.7)	0	9 (0.6)	6 (0.5)	9 (0.9)	4 (1.6)
眼瞼炎	1 (0.5)	1 (0.7)	0	19 (1.4)	9 (0.8)	8 (0.8)	2 (0.8)
白内障	0	0	0	13 (0.9)	21 (1.8)	12 (1.2)	0
屈折障害	0	0	0	6 (0.4)	11 (0.9)	12 (1.2)	0
視力低下	1 (0.5)	0	0	20 (1.4)	10 (0.9)	9 (0.9)	1 (0.4)
霧視	1 (0.5)	0	0	10 (0.7)	19 (1.6)	13 (1.3)	1 (0.4)
全身性の有害事象 ^{d)}	27 (13.4)	15 (10.3)	2 (10.0)	217 (15.6)	201 (17.4)	169 (17.2)	17 (6.9)
鼻咽頭炎	6 (3.0)	2 (1.4)	0	4 (0.3)	2 (0.2)	5 (0.5)	1 (0.4)
副鼻腔炎	0	0	0	13 (0.9)	16 (1.4)	5 (0.5)	0
上気道感染	1 (0.5)	0	0	31 (2.2)	21 (1.8)	24 (2.4)	0
頭痛	1 (0.5)	2 (1.4)	0	15 (1.1)	16 (1.4)	7 (0.7)	2 (0.8)
視野欠損	0	0	0	20 (1.4)	21 (1.8)	18 (1.8)	0
そう痒症	0	0	0	5 (0.4)	4 (0.3)	1 (0.1)	3 (1.2)
湿疹	4 (2.0)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
高血圧	0	0	0	19 (1.4)	8 (0.7)	13 (1.3)	0

有害事象発現例数（発現率 %）

a) 国内第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.1.3: 912-OPT-0076-013 試験、5.3.5.1.6: A6641050 試験）の併合結果、点眼期間は最長 8 週間

b) 海外第Ⅲ相 8 試験（5.3.5.1.4: 96TIPG004 試験、5.3.5.1.5: 96TIPG005 試験、5.3.5.1.7: 912-OPT-0076-017 試験、5.3.5.1.9: A6641020 試験、5.3.5.1.10: 912-OPT-0076-022 試験、5.3.5.1.11: A6641027 試験、5.3.5.1.13: A6641044 試験、5.3.5.1.12: 9600PG053 試験）の併合結果、点眼期間は最長 52 週間

c) この他、海外試験において治験薬割り付け前に 2 例の死亡が認められた

d) 有害事象の発現部位をもとに「眼局所の有害事象」（発現部位が眼であるもの）及び「全身性の有害事象」（発現部位が眼以外）が集計された

機構は、本剤の日本人を対象とした長期投与試験は実施されていないことから、国内外の臨床試験における有害事象の発現時期を踏まえ、日本人に本剤を長期点眼したときに臨床的に問題となる有害事象が発現する可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相 2 試験 (5.3.5.1.3: 912-OPT-0076-013 試験、5.3.5.1.6: A6641050 試験) において、本剤群で発現率が高かった眼刺激、眼充血及び結膜充血はいずれも半数以上が点眼 3 週間までに発現しており、LAT 群及び併用療法群と比較して発現時期に違いは認められなかったこと、また本剤を最長 52 週間点眼した海外 3 試験 (5.3.5.1.4: 96TIPG004 試験、5.3.5.1.5: 96TIPG005 試験、5.3.5.1.12: 9600PG053 試験) において、国内第Ⅲ相 2 試験 (5.3.5.1.3: 912-OPT-0076-013 試験、5.3.5.1.6: A6641050 試験) の点眼期間 (6～8 週間) 以降に本剤群で新たに発現又は発現率が増加した主な眼局所の有害事象とその発現時期 (初発) は下表のとおりであり、このうち角膜障害、虹彩色素沈着及び多毛症 (睫毛の変化) については本剤長期点眼時に留意すべき事象であると考えていること、一方、視野欠損、白内障、屈折障害及び視力低下は原疾患の進行又は高齢者の自然経過として発現している可能性があり、また全身性の有害事象として、疼痛、過敏症、感染、皮膚障害、副鼻腔炎、上気道感染、関節炎及び高血圧が認められたが、いずれも観察期間が長いため偶発的に認められた可能性があると考えていること、ただし、いずれの事象も本剤群と LAT 群又は TIM 群で発現率及び発現時期に大きな違いは認められなかったことを説明した。

表 本剤群で点眼 6～8 週間以降に新たに発現又は発現率が増加した主な有害事象のラタノプロスト (LAT) 群及びチモロールマレイン酸塩 (TIM) 群との比較
(海外第Ⅲ相 3 試験<5.3.5.1.4: 96TIPG004 試験、5.3.5.1.5: 96TIPG005 試験及び 5.3.5.1.12: 9600PG053 試験>の併合解析)

		全期間	発現時期					
			～3 週	4～6 週	7～8 週	9～12 週	13～26 週	27 週以降
評価例数 (安全性解析対象)	本剤群	394	394	374	371	370	370	281
	LAT 群	414	414	384	368	362	359	264
	TIM 群	415	415	377	364	355	343	254
角膜障害	本剤群	13 (3.3)	2 (0.5)	0	0	0	6 (1.6)	5 (1.8)
	LAT 群	11 (2.7)	3 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	3 (0.8)	2 (0.8)
	TIM 群	14 (3.4)	6 (1.4)	0	1 (0.3)	0	4 (1.2)	3 (1.2)
虹彩色素沈着	本剤群	6 (1.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	4 (1.4)
	LAT 群	11 (2.7)	0	0	0	1 (0.3)	4 (1.1)	6 (2.3)
	TIM 群	4 (1.0)	2 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)
多毛症 (睫毛の変化)	本剤群	9 (2.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	5 (1.4)	2 (0.7)
	LAT 群	6 (1.4)	0	0	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.4)
	TIM 群	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0	0
白内障	本剤群	11 (2.8)	0	0	0	0	8 (2.2)	3 (1.1)
	LAT 群	17 (4.1)	1 (0.2)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	7 (1.9)	7 (2.7)
	TIM 群	8 (1.9)	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	5 (2.0)
屈折障害	本剤群	6 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	5 (1.8)
	LAT 群	11 (2.7)	0	0	1 (0.3)	0	3 (0.8)	7 (2.7)
	TIM 群	12 (2.9)	0	0	0	0	2 (0.6)	10 (3.9)
視力低下	本剤群	15 (3.8)	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	7 (1.9)	3 (1.1)
	LAT 群	10 (2.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.3)	6 (1.7)	2 (0.8)
	TIM 群	8 (1.9)	6 (1.4)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.4)
視野欠損	本剤群	19 (4.8)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	8 (2.2)	9 (3.2)
	LAT 群	21 (5.1)	1 (0.2)	0	0	1 (0.3)	10 (2.8)	9 (3.4)
	TIM 群	18 (4.3)	0	0	0	0	11 (3.2)	7 (2.8)

有害事象発現例数 (発現率 %)

96TIPG004 試験 (5.3.5.1.4) 及び 96TIPG005 試験 (5.3.5.1.5) は二重盲検期 (点眼 26 週間まで) のみが集計された

さらに申請者は、本邦で実施されたラタノプロストの使用成績調査 (標準観察期間 1 年間、安全性

解析対象 3,022 例)、特別調査²¹⁾(標準観察期間 1 年間、安全性解析対象 1,293 例)及び市販後臨床試験(観察期間 3 年間、安全性解析対象 158 例)において、LAT 単剤及び TIM 併用症例に認められた有害事象は下表のとおりであり、基礎疾患として眼内炎のない患者における眼圧上昇は TIM 併用症例に多く認められたが、LAT 単剤で眼圧コントロールが不良な患者に TIM 併用が行われたことが影響したと考えられ、その他の有害事象発現率に TIM 併用による影響は認められなかったことを説明した。

表 本邦で実施されたラタノプロスト (LAT) の使用成績調査、特別調査及び市販後調査における LAT 単剤点眼症例と TIM 併用症例 (LAT・TIM 併用) の主な有害事象発現率の比較

	使用成績調査		特別調査		市販後臨床試験	
	LAT 単剤	TIM 併用	LAT 単剤	TIM 併用	LAT 単剤	TIM 併用
調査例数	1,221	397	623	151	35	8
すべての有害事象	362 (29.7)	119 (30.0)	141 (22.6)	39 (25.8)	30 (85.7)	5 (62.5)
角膜びらん	29 (2.4)	15 (3.8)	12 (1.9)	4 (2.7)	0	0
角膜炎	7 (0.6)	5 (1.3)	8 (1.3)	1 (0.7)	0	0
眼瞼色素沈着	47 (3.9)	9 (2.3)	10 (1.6)	3 (2.0)	8 (22.9)	2 (25.0)
結膜充血	103 (8.4)	25 (6.3)	56 (9.0)	12 (8.0)	4 (11.4)	0
点状角膜炎	40 (3.3)	19 (4.8)	22 (3.5)	5 (3.3)	4 (11.4)	0
虹彩色素沈着	31 (2.5)	6 (1.5)	8 (1.3)	0	12 (34.3)	1 (12.5)
多毛症	18 (1.5)	6 (1.5)	8 (1.3)	1 (0.7)	7 (20.0)	1 (12.5)
眼圧上昇 (未知) ^{a)}	11 (0.9)	13 (3.3)	1 (0.2)	3 (2.0)	0	0

有害事象発現例数 (発現率 %)

a) キサラタン®点眼液の添付文書において「眼内炎のある患者」は慎重投与とされ、眼圧上昇がみられたことがあ
る旨の注意喚起がなされていることから、基礎疾患として眼内炎のある患者における眼圧上昇は「既知」、基
礎疾患として眼内炎のない患者における眼圧上昇は「未知」の副作用として集計された。

以上より申請者は、日本人に本剤を長期点眼したときの安全性は、ラタノプロスト又は併用療法 (ラ
タノプロスト及びチモロールマレイン酸塩) とほぼ同様であり、臨床的に許容可能であると考えてい
ることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤の安全性について、ラタノプロスト及びチモロールマレイン酸
塩の各単剤又は併用療法を上回るリスクは認められておらず、临床上大きな問題となる可能性は低い
と考える。なお機構は、本剤を長期点眼したときの角膜障害、虹彩色素沈着、眼瞼色素沈着及び多毛
症 (睫毛の変化) を含む眼局所の有害事象については、製造販売後に検討が必要と考える。

(4) 本剤の配合意義及び緑内障治療における位置づけについて

機構は、本剤の配合意義及び緑内障治療における位置づけについて申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の配合意義について、国内外の緑内障診療ガイドライン (緑内障診療ガイドライン
第 2 版, *日眼会誌*, 110: 777-814, 2006、American Academy of Ophthalmology, *Primary Open-Angle
Glaucoma, Preferred Practice Pattern*, American Academy of Ophthalmology, 2005、European Glaucoma
Society, *Terminology and Guidelines for Glaucoma 2nd Edition*, 2003) では、本剤の有効成分であるプロス
タグランジン関連薬 (ラタノプロスト) 及び β 遮断薬 (チモロールマレイン酸塩) はいずれも薬物療
法の第一選択薬として位置づけられていること、緑内障治療を受けている患者のうち 40~70 %以上が
2 剤以上の点眼剤を併用しており (清水美穂ほか, *あたらしい眼科*, 23: 529-532, 2006、塩川美菜子ほか
臨眼, 62: 1699-1704, 2008)、2 剤併用療法のうち約 60 %がプロスタグランジン製剤と β 遮断薬の組み
合わせであったこと (石澤聡子ほか, *臨眼*, 60: 1679-1684, 2006、中井義幸ほか, *あたらしい眼科*, 25:

²¹⁾ キサラタン®点眼液の承認条件に基づき、結膜充血、眼圧上昇、角膜上皮障害及び頭痛に関するプロスペクティブな特別調査が実施
された。

1581-1585, 2008)、一方で点眼剤を併用する場合、結膜嚢には点眼剤 1 滴分しか貯留できないため、5 分以上の間隔をあけて点眼する必要がある、点眼間隔が不十分であると適切な薬物治療効果が得られないこと、点眼剤のコンプライアンスは薬剤数に影響されること (Patel SC et al, *Ophthalmic Surgery*, 26: 233-236, 1995、Robin AL et al, *Ophthalmology*, 112: 863-868, 2005) から、配合剤を使用することにより点眼薬剤数を減らすことは、利便性が向上するとともに、コンプライアンス及び薬物療法の実効性を確保する上で重要であることを説明した。

また申請者は、本剤の臨床的位置づけについて、本邦の緑内障診療ガイドライン (緑内障診療ガイドライン第 2 版, *日眼会誌*, 110: 777-814, 2006) では「薬物療法は眼圧下降点眼薬の単剤療法から開始し、有効性が確認されない場合に他剤に変更し、有効性が十分でない場合には多剤併用を行う」と記載されており、欧州では第一選択薬による治療が有効で忍容性も良好であったものの目標眼圧に達しなかった場合、薬剤を追加して配合剤を含む併用療法とする (European Glaucoma Society, *Terminology and Guidelines for Glaucoma 2nd Edition*, 2003) ことが推奨されているため、緑内障の薬物療法は単剤療法から開始することが原則であり、本剤は 2 剤併用療法に替わりうる薬剤であると考えていること、しかしながら、眼圧が著しく高い患者や緑内障性視神経乳頭陥凹又は視野障害の進行が認められる患者に対しては、耐容できる最大限の薬物療法を行うことを推奨している報告 (鈴木康之, *眼科*, 48: 179-186, 2006、杉山和久, *あたらしい眼科*, 22: 146-149, 2005、近藤雄司ほか, *臨眼*, 57: 1755-1760, 2003) もあるため、急速な眼圧下降が必要な場合には未治療の緑内障患者に対しても本剤が選択される可能性は否定できないと考えていることを説明した。

以上について機構は、点眼剤の併用療法においては点眼間隔を 5 分以上あける必要があることを考慮すると、本剤は患者の利便性の向上に明らかに資するものと考ええる。しかしながら機構は、国内外の緑内障診療ガイドラインにおいて示されているとおり、薬物療法は原則として単剤療法で行うべきと考えることから、添付文書における本剤の適正使用に関する注意喚起の方法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 (5.3.5.1.3: 912-OPT-0076-013 試験、5.3.5.1.6: A6641050 試験、5.3.5.1.7: 912-OPT-0076-017 試験及び 5.3.5.1.9: A6641020 試験) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験依頼者より通知された治験薬概要書の改訂に係る治験継続の可否を治験審査委員会に聴いていない事例、治験薬が適切に管理されていない事例、治験実施計画書からの逸脱 (治療歴に係る選択基準を満たしていない症例の組み入れ等)、原資料と症例報告書の不整合等が認められた。また、治験依頼者において、これらに対して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く、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。しかしながら機構は、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判断した。

IV. 総合評価

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ものと考ええる。なお、本剤を長期点眼したときの安全性については、製造販売後に検討する必要があると考える。

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 11 月 5 日作成

1. 申請品目

〔販 売 名〕	ザラカム配合点眼液
〔一 般 名〕	ラタノプロスト、チモロールマレイン酸塩
〔申 請 者 名〕	ファイザー株式会社
〔申請年月日〕	平成 20 年 2 月 29 日

2. 審査内容

専門協議では、医薬品医療機器総合機構（機構）の判断は支持された。専門協議における検討を踏まえ、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）本剤の点眼時刻及び臨床的位置づけに係る注意喚起について

本剤の点眼時刻（審査報告（1）、「4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）本剤の有効性と点眼時刻が及ぼす影響について」の項参照）について、専門協議では、緑内障治療薬は 1 日 1 回点眼の場合、薬剤にかかわらず夜点眼を勧めることが多いが、臨床使用実態下では点眼時刻によって眼圧値に大きな差異が感じられることは少なく、本剤に関しても 24 時間を通した眼圧下降作用が確認されていることから、添付文書において点眼時刻に係る特段の注意喚起を行う必要はないとの意見が出され、機構の判断は支持された。

また、本剤の臨床的位置づけ（審査報告（1）、「4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（4）本剤の配合意義及び緑内障治療における位置づけについて」の項参照）について、専門協議では、本剤は患者の利便性の向上に明らかに資するものであり、眼圧が著しく高い患者や単剤では目標眼圧を達成することが困難と予想される患者に対しては、本剤が初期治療から選択される可能性はあるが、薬物療法は原則として単剤療法で行うべきであるとの意見が出され、機構の判断は支持された。これを踏まえ機構は、添付文書において、原則として単剤治療を優先する旨の注意喚起を行うよう申請者に求め、申請者は添付文書を適切に変更した。

（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、本剤を長期点眼したときの全般的な安全性のほか、眼局所における有害事象（眼の充血、虹彩色素沈着、眼瞼色素沈着、睫毛の成長等）及び循環器系の有害事象について検討するとともに、診断名（正常眼圧緑内障、原発開放隅角緑内障等）及び他の緑内障治療薬との併用による安全性及び有効性の違い、眼圧が著しく高い患者等に前治療薬を使用せずに本剤を点眼したときの安全性及び有効性、眼圧の日内変動並びに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、観察期間 1～2 年、登録症例数 500 例とした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. 総合評価

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 6 年、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。