

審議結果報告書

平成 22 年 2 月 5 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 デュオトラバ配合点眼液
〔一 般 名〕 トラボプロスト／チモロールマレイン酸塩
〔申 請 者〕 日本アルコン株式会社
〔申請年月日〕 平成 20 年 4 月 15 日

〔審 議 結 果〕

平成 22 年 1 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 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 22 年 1 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販 売 名〕	デュオトラバ配合点眼液
〔一 般 名〕	トラボプロスト、チモロールマレイン酸塩
〔申 請 者 名〕	日本アルコン株式会社
〔申請年月日〕	平成 20 年 4 月 15 日
〔剤型・含量〕	1 mL 中にトラボプロスト 0.04 mg 及びチモロールマレイン酸塩 6.8 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 22 年 1 月 8 日

[販 売 名] デュオトラバ配合点眼液
[一 般 名] トラボプロスト、チモロールマレイン酸塩
[申 請 者 名] 日本アルコン株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 4 月 15 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、本剤を他の緑内障治療薬と併用したときの安全性、緑内障治療歴のない新規患者に使用された場合の安全性、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等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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 29 日作成

I. 申請品目

〔販 売 名〕	デュオトラバ配合点眼液
〔一 般 名〕	トラボプロスト、チモロールマレイン酸塩
〔申 請 者 名〕	日本アルコン株式会社
〔申請年月日〕	平成 20 年 4 月 15 日
〔剤型・含量〕	1 mL 中にトラボプロスト 0.04 mg 及びチモロールマレイン酸塩 6.8 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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

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 $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) 誘導体であるトラボプロスト及び非選択的 β 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剤である。トラボプロスト (0.004 %) 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、2007 年 7 月及び 1981 年 6 月に承認されている。本剤の配合濃度は、これら既承認製剤に基づき設定されており、チモロールマレイン酸塩についてはより強い眼圧下降作用が期待できる高濃度が選択された。

本剤は、海外において 20 年 月 より臨床試験が開始され、2009 年 8 月現在、EU 等 81 ヶ国において、局所用 β 遮断薬又はプロスタグランジン類似薬で十分な治療効果が得られない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 より臨床試験が開始され、今般申請者は、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。

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トラボプロストは、トラバタンズ®点眼液（承認番号: 21900 AMY00036000）の原薬として使用されている。本申請において、原薬トラボプロストの製造方法の記載整備がなされるとともに、継続実施中であった実生産スケールで製造された 3 ロットを用いた長期保存試験¹⁾ (-20℃、264 週) の結果が提出され、明確な品質の変化は認められなかったことから、リテ

¹⁾ 試験開始時には 104 週が最終測定と定められていたが、プロトコル変更により 264 週まで延長された。測定項目は、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル; IR）、水分、純度試験（液体クロマトグラフィー; HPLC）及び含量（HPLC）と設定された。

スト期間が5年間に変更されている。

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、両原薬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

本剤については、当初、保存剤であるベンザルコニウム塩化物（BAC）及びエデト酸ナトリウム水和物（EDTA）を含有する製剤（旧製剤）が承認申請されたが、審査中にこれらの保存剤を含有しないBAC非含有型製剤（新製剤）が開発され、本邦において承認を取得する製剤は新製剤へと変更されている。なお、新製剤と旧製剤の生物学的同等性については、C-15*/C-16*試験²⁾（5.3.5.1.7）により検証されているが、同試験以外の臨床試験はすべて旧製剤を用いて実施された。

旧製剤及び新製剤は、いずれも1 mL中にトラボプロスト0.04 mg及びチモロールマレイン酸塩6.8 mg（チモロールとして5 mg）を含有する水性無菌点眼液であり、原薬、界面活性剤、緩衝剤、等張化剤、保存剤、pH調節剤及び溶剤より構成される。ポリプロピレン製先端及び蓋を付帯した透明の4 mLシンジオタクチックポリプロピレン（sPP）製容器に2.5 mLずつ充てんされ、アルミ袋に封入されている。

製剤の開発過程においては、旧製剤に保存剤として含有するBACの代わりに、新製剤では塩化ポリドロニウムが選択され、保存効力に及ぼす影響を検討した結果から、緩衝剤（ホウ酸³⁾及びD-マンニトール）の濃度、等張化剤（プロピレングリコール及び塩化ナトリウム）及びpHが設定された。また、
の
及び
を目的とした
剤（
）の濃度について検討され、
の
を考慮して、旧製剤の % から新製剤では %に変更された。添加剤に関しては、新製剤に含有する塩化ポリドロニウムに別紙規格が設定され、その他は日局又は医薬品添加物規格収載品であり、新規添加物は使用されていない。

製剤の規格及び試験方法として、旧製剤及び新製剤のいずれにおいても、性状（外観）、確認試験（トラボプロスト<液体クロマトグラフィー；HPLC、薄層クロマトグラフィー；TLC>、チモロールマレイン酸塩<HPLC、TLC>）、pH、浸透圧比、純度試験（類縁物質<HPLC>、非類縁物質<HPLC>）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び含量（トラボプロスト<HPLC>、チモロール<HPLC>）が設定されている。類縁物質に関しては、トラボプロスト由来の分解生成物として、トラボプロスト遊離酸（AL-5848）、5,6-trans 体及び総分解生成物量、チモロールマレイン酸塩由来の分解生成物として、イソチモロール、HMT（3-hydroxy-4-morpholino-1,2,5-thiadiazol）、HMT0（3-hydroxy-4-morpholino-1,2,5-thiadiazol 1-oxide）、その他個々の類縁物質及び総分解生成物量が設定され、非類縁物質に関しては、容器からの浸出物 S、浸出物 U、浸出物 X、その他不純物の個々及び総量が設定されている。新製剤では、安定性試験の実測値に基づきトラボプロスト由来の分解生成物であるトラボプロスト遊離酸及び総分解生成物量、並びに容器からの浸出物 S の規格値が旧製剤から変更され、審査の過程で浸透圧

²⁾ 新製剤と旧製剤の生物学的同等性試験は、米国及び日本における国際共同治験として実施され、米国では C-15*試験、日本では C-16*試験として実施された。

³⁾ ホウ酸は保存剤としての役割も果たしている。

比及び pH の規格値が変更された。なお、保存剤（塩化ポリドロニウム及びホウ酸）の含量、微粒子及び沈殿物、重量損失並びに保存効力試験についても検討されたが、規格及び試験方法として設定されていない。容器及び施栓系はトラバタンズ®点眼液と同様であり、容器からの浸出物については、細胞毒性、皮内投与による皮膚刺激性、眼刺激性及び全身毒性は認められていないこと（トラバタンズ®点眼液承認時資料概要 2.3.P.5.5）が説明されている。

新製剤の製造工程は、第一工程（トラボプロスト原液調製工程）、第二工程（成分の溶解、混合及び滅菌ろ過工程）、第三工程（無菌充てん工程）及び第四工程（包装工程）からなり、第■工程、第■工程及び第■工程が重要工程とされ、それぞれ管理項目及び管理値が設定されている。審査の過程で、第■工程における管理項目である■に関して、■に加えて■の■に係る管理値が新たに設定された。

新製剤の安定性については、実生産スケールで製造された 3 ロットを用いて、sPP 製容器/アルミ袋（ただし、苛酷試験＜光＞ではアルミ袋あり又はなし）の包装形態で長期保存試験（ $25 \pm 2^{\circ}\text{C}/40 \pm 5\% \text{RH}$ 又は $8 \pm 2^{\circ}\text{C}$ /成行き湿度、52 週間）、中間的試験（ $30 \pm 2^{\circ}\text{C}/65 \pm 5\% \text{RH}$ 、52 週間）、加速試験（ $40 \pm 2^{\circ}\text{C}/20 \pm 5\% \text{RH}$ 、26 週間）及び苛酷試験（光＜ $120 \text{ 万 lux} \cdot \text{h} + 200 \text{ W} \cdot \text{h/m}^2$ 、 $25 \pm 2^{\circ}\text{C}/40 \pm 5\% \text{RH}$ 、6 週間＞、凍結融解＜ -20°C /成行き湿度にて 28 時間、 $30^{\circ}\text{C}/60\% \text{RH}$ にて 28 時間を 3 サイクル繰り返し＞）が実施された。これらの試験において、性状、確認試験（HPLC、TLC）、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質＜HPLC＞、非類縁物質＜HPLC＞）、不溶性異物、不溶性微粒子、含量（トラボプロスト＜HPLC＞、チモロール＜HPLC＞、塩化ポリドロニウム及びホウ酸）及び重量損失が測定項目とされ、長期保存試験（ $25 \pm 2^{\circ}\text{C}/40 \pm 5\% \text{RH}$ ）ではこれらに加えて無菌及び保存効力試験、中間的試験では無菌が測定項目とされた。なお、長期保存試験及び中間的試験は 156 週まで継続される予定である。

長期保存試験及び中間的試験において、非類縁物質（容器からの浸出物）の増加、トラボプロスト由来の分解生成物（トラボプロスト遊離酸及び 5,6-trans 体）の増加が認められ、加速試験においては、トラボプロスト由来の分解生成物（トラボプロスト遊離酸及び 5,6-trans 体）の増加及び非類縁物質（容器からの浸出物）の増加が認められたが、いずれも規格値の範囲内であった。苛酷試験（光及び凍結融解）において、規格値の範囲内のトラボプロスト由来の分解生成物（5,6-trans 体）の増加が認められ、苛酷試験（光）におけるアルミ袋なしの条件下ではチモロールマレイン酸塩由来の分解生成物（HMTO）が規格を逸脱して増加した（最大■ %）。

なお、新製剤の開封後使用時を想定した品質の変化については、実生産スケールで製造された 1 ロット（ $25 \pm 2^{\circ}\text{C}/40 \pm 5\% \text{RH}$ /アルミ袋ありの条件下で 26 週間保存）を用いて、室温（約■ $^{\circ}\text{C}$ ）/■の条件下で■日間、1 日 2 滴ずつ滴下した安定性試験及び■の条件下で■ lux、■日間継続的に曝光した安定性試験において、性状、確認試験（HPLC、TLC）、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質＜HPLC＞、非類縁物質＜HPLC＞）、微粒子、沈殿物、含量（トラボプロスト＜HPLC＞、チモロール＜HPLC＞、塩化ポリドロニウム及びホウ酸）を測定した結果、いずれも明確な品質の変化は認められなかった。

これらの試験結果から、本剤の貯法は室温保存、有効期間は 18 ヶ月と設定されている。

＜審査の概略＞

（1）製剤

機構は、新製剤の安定性試験において、トラボプロスト由来の分解生成物（トラボプロスト遊離酸

及び 5,6-trans 体) の増加及び容器からの浸出物の増加が認められていることから、これらの原因及び長期保存時の安定性に影響を及ぼす可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、トラボプロスト遊離酸の増加は、原薬トラボプロストの[]及び[]のために配合した[]剤([]) 濃度の[]に伴う影響と考えており、トラバタンズ®点眼液の製剤開発において、[]濃度([]～[]%) 及び pH([]～[]) が安定性([]℃で[]週間保存) に及ぼす影響を検討した結果、[]濃度が低濃度であるほどトラボプロスト遊離酸が増加し、[]濃度[]%では pH []の処方でトラボプロスト含量の低下及びトラボプロスト遊離酸の増加が認められたこと、本剤(新製剤)の開発過程においては、分解生成物の測定は行っていないものの、トラボプロスト含量に関して同様の傾向が認められ、[]℃で[]週間保存したとき、[]濃度[]%では pH []の処方でトラボプロスト含量が[]%(重量減少に対して補正)まで低下したが、pH []～[]では影響は認められず、pH []の場合のトラボプロスト含量低下は、[]濃度[]%の処方(約[]%低下)と比べて[]濃度[]%(約[]%低下)の処方で影響が大きかったことを説明した。その上で申請者は、新製剤([]濃度[]%、pH []) のトラボプロスト遊離酸の規格値は、加速試験の結果(最大[]%増加)を踏まえ[]%以下と、旧製剤([]%以下)と比べて高値に設定しているが、トラボプロスト遊離酸(AL-5848)は活性代謝物であり、新製剤の劣化検体を用いたウサギ単回投与毒性試験において安全性が確認されていること(4.2.3.1.2) から、当該変化は臨床的に問題としないと考えていることを説明した。

また申請者は、トラボプロスト由来の分解生成物である 5,6-trans 体について、安定性試験(長期保存試験、中間的試験及び加速試験)における 26 週時の含量([]～[]%) は試験開始時([]～[]%) と比べて増加したが、これは安定性試験実施中に分析用カラムに用いる[]を[] µm から[] µm に変更したことにより、適切な分離度が得られ、定量精度が改善されたため、試験開始時の値が見かけ上低値を示したことが影響したと考えており、分析用カラム変更後に測定した[]週時点の結果は製剤の製造に用いた原薬のロット分析における含量([]～[]%) とほぼ同じであったことを説明した。

さらに申請者は、非類縁物質(容器からの浸出物)について、新製剤では浸出物 S が長期保存試験(25 ± 2℃/40 ± 5 %RH、52 週間)では[] ppm、中間的試験(30 ± 2℃/65 ± 5 %RH、52 週間)では[] ppm、加速試験(40 ± 2℃/20 ± 5 %RH、26 週間)では[] ppm まで増加していること、新製剤及び旧製剤の加速試験保存検体を用いたウサギ単回点眼投与毒性試験(4.2.3.1.1、4.2.3.1.2)において、それぞれ 0.40 及び 1.0 µg/日まで(ヒト暴露量の 4～10 倍⁴⁾)の安全性が確認されていること、海外における旧製剤の規格値が[] ppmであることを踏まえ、浸出物 S の規格値を[] ppm から[] ppm に変更し、その他の非類縁物質(容器からの浸出物)については旧製剤及びトラバタンズ®点眼液と同一に設定したことを説明した。なお申請者は、旧製剤及びトラバタンズ®点眼液に関しても、加速試験(いずれも 40 ± 2℃/20 ± 5 %RH、26 週間)では浸出物 S 及び浸出物 U が規格を逸脱して増加したが、長期保存試験(いずれも 25 ± 2℃/40 ± 5 %RH、104 週間)ではいずれも規格値の範囲内であったこと、新製剤に関しても、長期保存試験では規格からの逸脱は認められておらず、今後も実施中の長期保存試験の結果に基づき

⁴⁾ 新製剤及び旧製剤の加速試験(40℃/20%RH、26 週間)保存検体における浸出物 S の含量はそれぞれ[]及び[] ppm であるため、暴露量はそれぞれ 0.40 µg/日(1 滴/眼/回×1 眼×10 回/日×0.0285 mL/滴×[] µg/mL)及び 1.0 µg/日(2 滴/眼/回×1 眼×10 回/日×0.0245 mL/滴×[] µg/mL)に相当し、本剤のヒト暴露量(約 0.1 µg/日=1 滴/眼/回×2 眼×1 回/日×0.0285 mL/滴×[] µg/mL)と比べて 4～10 倍の安全域があると算出される。

本剤の規格値及び有効期間を適切に設定していく計画であることを説明した。

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

3. 非臨床に関する資料

本申請は新医療用配合剤に係るものであるが、2つの有効成分であるトラボプロスト及びチモロールマレイン酸塩の眼圧下降作用の機序は異なることから、申請者は両薬物間で薬理的相互作用が生じる可能性は低いと判断し、非臨床に関する資料のうち、薬理試験成績は提出されていない。

(i) 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、ウサギ及びサルにおける吸収及び分布に関する試験成績が提出された。代謝及び排泄に関しては、新たに実施された吸収及び分布に関する試験成績において、本剤点眼時のトラボプロストの活性代謝物 (AL-5848) 及びチモロールの薬物動態は単剤と大きく異ならなかったこと、トラボ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。

ウサギ及びサルにおける血漿中又は組織中 AL-5848 及びチモロール濃度は、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、AL-5848 の定量下限: 血漿、結膜、角膜及び虹彩-毛様体中 0.020 ng/mL、房水中 0.200 ng/mL、チモロールの定量下限: 血漿中 0.100 ng/mL、房水中 0.200 ng/mL、結膜中 0.050 ng/mL、角膜及び虹彩-毛様体中 0.025 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、配合剤はトラボプロスト濃度/チモロール濃度、本剤 (トラボプロスト 0.004 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 %配合剤) はベンザルコニウム塩化物 (BAC) の有無により BAC 含有製剤又は BAC 非含有製剤と記載している。また、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差として示されている。

(1) 吸収

雌雄有色ウサギにトラボプロスト/チモロールマレイン酸塩配合剤 (0.004 %/0.5 %及び 0.02 %/0.5 %) 又はトラボプロスト 0.02 %を1回1滴 (約 23~26 μ L)、1日3回、片眼に3ヶ月間反復点眼したとき、血漿中 AL-5848 及びチモロール濃度は、いずれも点眼 0.25 時間後に最大となり、点眼初日と点眼 90 日目で大きな違いは認められなかった。点眼 90 日目における血漿中 AL-5848 の最高濃度 ($C_{\max}$)⁵⁾ は 0.004 %/0.5 %配合剤、0.02 %/0.5 %配合剤及びトラボプロスト 0.02 %でそれぞれ 0.09 ± 0.05 、 0.55 ± 0.21 及び 0.36 ± 0.14 ng/mL であり、トラボプロスト投与濃度に伴って増加し、配合剤とトラボプロスト単剤で大きな違いは認められなかった。点眼 90 日目における血漿中チモロール濃度の $C_{\max}$ は 0.004 %/0.5 %配合剤及び 0.02 %/0.5 %配合剤でそれぞれ 6.89 ± 2.16 及び 7.92 ± 2.49 ng/mL、0 から 4 時

⁵⁾ 血漿中 AL-5848 濃度は、多くの測定時点 (点眼 0~4 時間後) で定量下限値 (0.02 ng/mL) 未満であったため、サルにトラボプロスト 0.012 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 %配合剤を反復点眼したときの AUC_{0-1h} を除き、AUC は算出されていない。また、血漿中濃度が定量下限未満であった場合は、定量下限値の 1/2 (0.01 ng/mL) として $C_{\max}$ が算出された。

間後までの濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-4h}) はそれぞれ 5.77 ± 0.34 及び $5.70 \pm 0.36 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であり、トラボプロストの配合濃度による影響は認められなかった (4.2.2.2.1)。

雌雄有色ウサギにトラボプロスト/チモロールマレイン酸塩配合剤 (0.004 %/0.5 %及び 0.02 %/ 0.5 %)、トラボプロスト 0.02 %又はチモロールマレイン酸塩 0.5 %を 1 回 1 滴 (約 30 μ L)、1 日 3 回、片眼に 9 ヶ月間反復点眼したとき、血漿中 AL-5848 及びチモロール濃度は、いずれも点眼 0.25 時間後に最大となり、点眼初日と点眼 270 日目で大きな違いは認められなかった。点眼 270 日目における血漿中 AL-5848 の $C_{\max}$ は 0.004 %/0.5 %配合剤、0.02 %/0.5 %配合剤及びトラボプロスト 0.02 %でそれぞれ 0.07 ± 0.02 、 0.51 ± 0.23 及び $0.42 \pm 0.12 \text{ ng/mL}$ であり、トラボプロスト投与濃度に伴って増加し、配合剤とトラボプロスト単剤で大きな違いは認められなかった。点眼 270 日目における血漿中チモロールの $C_{\max}$ は 0.004 %/0.5 %配合剤、0.02 %/0.5 %配合剤及びチモロールマレイン酸塩 0.5 %でそれぞれ 4.94 ± 1.19 、 7.26 ± 3.83 及び $4.94 \pm 1.26 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{0-4h} は 4.54 ± 0.40 、 6.06 ± 0.68 及び $5.17 \pm 0.44 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であり、配合剤とチモロール単剤で大きな違いは認められず、トラボプロストの配合濃度による影響は認められなかった (4.2.2.2.2)。

雌雄有色ウサギに BAC 含有製剤又は BAC 非含有製剤を 1 回 1 滴 (約 30 μ L)、1 日 3 回、両眼に 3 ヶ月間反復点眼したとき、点眼 90 日目における血漿中 AL-5848 の $C_{\max}$ は BAC 含有製剤及び BAC 非含有製剤でそれぞれ 0.02 ± 0.01 及び $0.05 \pm 0.005 \text{ ng/mL}$ 、血漿中チモロールの $C_{\max}$ はそれぞれ 7.09 ± 1.71 及び $11.0 \pm 2.20 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{0-3h} はそれぞれ 10.2 ± 0.82 及び $13.5 \pm 1.23 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であり、いずれも両製剤間で大きな違いは認められなかった (4.2.2.2.4)。

雌雄サルにトラボプロスト/チモロールマレイン酸塩配合剤 (0.004 %/0.5 %及び 0.012 %/0.5 %) を 1 回 1 滴 (約 30 μ L)、1 日 2 回、片眼に 9 ヶ月間反復点眼したとき、血漿中 AL-5848 及びチモロール濃度は、いずれも点眼 0.25 時間後に最大となり、点眼初日と点眼 39 週目で大きな違いは認められなかった。点眼 39 週目における血漿中 AL-5848⁵⁾の $C_{\max}$ は 0.004 %/0.5 %配合剤及び 0.012 %/0.5 %配合剤でそれぞれ $0.12 \pm 0.06 \text{ ng/mL}$ 及び $0.45 \pm 0.22 \text{ ng/mL}$ とトラボプロストの投与濃度に伴って増加し、 AUC_{0-1h} は 0.012 %/0.5 %配合剤で $0.23 \pm 0.11 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であった。点眼 39 週目における血漿中チモロールの $C_{\max}$ は 0.004 %/0.5 %配合剤及び 0.012 %/0.5 %配合剤でそれぞれ 16.6 ± 6.9 及び $25.7 \pm 12.7 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{0-4h} はそれぞれ 19.4 ± 7.3 及び $24.5 \pm 9.2 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ であり、トラボプロストの配合濃度による影響は認められなかった (4.2.2.2.3)。

(2) 分布

雄性白色ウサギに本剤 (BAC 含有製剤)、トラボプロスト 0.004 %又はチモロールマレイン酸塩 0.5 %を 1 回 1 滴 (約 30 μ L)、片眼に単回点眼したとき、AL-5848 及びチモロールの房水、結膜、角膜、虹彩-毛様体及び血漿における $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\text{last}}$ は下表のとおりであり、AL-5848 濃度はいずれの組織においても両剤点眼時に大きな違いは認められなかったが、チモロールの眼組織中濃度はチモロール単剤点眼時と比較して本剤点眼時にやや低値を示した (4.2.2.3.1)。

表 雄性白色ウサギに本剤（トラボプロスト＜TRA＞0.004 %/チモロールマレイン酸塩（＜TIM＞0.5 %配合剤）、TRA 0.004 %又はTIM 0.5 %を9ヶ月間反復点眼したときのトラボプロストの活性代謝物（AL-5848）又はチモロールの組織中濃度

パラメータ	AL-5848 濃度				チモロール濃度			
	C _{max} ^{a)}		AUC _{0-^{last}} ^{b)}		C _{max} ^{a)}		AUC _{0-^{last}} ^{b)}	
	本剤	TRA 単剤	本剤	TRA 単剤	本剤	TIM 単剤	本剤	TIM 単剤
点眼薬剤								
房水	22 ± 9	22 ± 4	68 ± 7	66 ± 5	865 ± 490	1,160 ± 481	1,480 ± 240	2,600 ± 280
結膜	171 ± 40	162 ± 108	179 ± 21	189 ± 29	1,710 ± 620	1,810 ± 589	2,210 ± 640	2,440 ± 300
角膜	296 ± 149	304 ± 39	650 ± 84	679 ± 50	6,280 ± 2,770	8,840 ± 4,340	9,700 ± 1,300	15,700 ± 1,800
虹彩-毛様体	13 ± 6	13 ± 1	34 ± 5	32 ± 2	756 ± 219	1,100 ± 865	1,440 ± 150	2,230 ± 360
血漿	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01	- ^{c)}	- ^{c)}	4.36 ± 1.35	3.73 ± 1.19	5.82 ± 0.47	5.19 ± 0.47

a) 房水中及び血漿中は ng/mL、その他の組織濃度は ng/g

b) 房水中及び血漿中は ng·h/mL、その他の組織濃度は ng·h/g、AUC の算出時間は、AL-5848 濃度について、房水及び角膜中 0-8 時間、結膜中 0-4 時間、虹彩-毛様体中 0-6 時間、チモロール濃度について、房水及び結膜中 0-8 時間、血漿中 0-4 時間、角膜及び虹彩-毛様体中 0-24 時間までとして算出された

c) 十分なデータがないため算出されなかった

雄性白色ウサギに BAC 含有製剤又は BAC 非含有製剤を 1 回 1 滴（約 30μL）、両眼に単回点眼したとき、房水中 AL-5848 の C_{max} は BAC 含有製剤及び BAC 非含有製剤でそれぞれ 31.3 ± 13.0 ng/mL 及び 40.1 ± 10.7 ng/mL、AUC_{0-4h} はそれぞれ 3,470 ± 230 及び 5,070 ± 271 ng·hr/mL、房水中チモロールの C_{max} はそれぞれ 1,260 ± 435 及び 1,900 ± 151 ng/mL、AUC_{0-4h} はそれぞれ 86.7 ± 5.46 及び 119 ± 2.93 μg·hr/mL であり、いずれも BAC 非含有製剤で高い傾向が認められた。（4.2.2.3.2）。

<審査の概略>

(1) 本剤の眼組織内分布について

機構は、ウサギを用いた眼組織内分布試験において、本剤（BAC 含有製剤）点眼後の房水及び角膜中のチモロール濃度はチモロールマレイン酸塩単剤と比較して低値を示したことから、その原因及び臨床的影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤（BAC 含有製剤）又はチモロールマレイン酸塩点眼後の房水及び角膜中のチモロール濃度について、下図を提示し、消失速度（濃度-時間曲線の傾き）に本剤とチモロールマレイン酸塩単剤で大きな違いは認められなかったこと、本剤点眼時に低値を示した原因を明確に結論付けることは困難であるが、本剤と基剤が類似しているトラボプロスト 0.004 %（トラバタンズ®点眼液）では眼組織中 AL-5848 濃度に違いは認められていないのに対し、チモロールマレイン酸塩 0.5 %（チモロール 0.5%点眼液*）の基剤（pH 調節剤、保存剤及び溶剤）と比べて本剤では多種の添加剤（「2. 品質に関する資料」の項参照）を含有するため、点眼液基剤の組成がチモロールの吸収量に影響を及ぼした可能性は否定できないと考えていることを説明した。

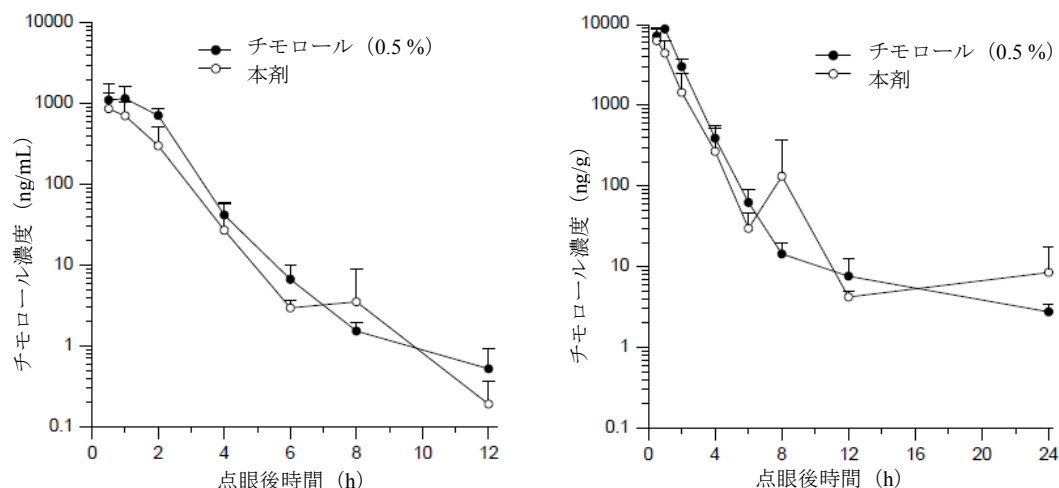


図 雄性白色ウサギに本剤（BAC 含有製剤）又はチモロールマレイン酸塩（0.5 %）を単回点眼投与したときの房水中（左）及び角膜中（右）チモロール濃度推移（4.2.2.3.1）

その上で申請者は、ヒトにおいて、房水中濃度の検討は行っていないものの、血漿中チモロール濃度は本剤とチモロールマレイン酸塩 0.5 %点眼時で同様であったこと（5.3.3.1.1: C-12*試験及び5.3.3.1.2: C-10*試験）、本剤の眼圧下降作用はトラボプロスト 0.004 %及びチモロールマレイン酸塩 0.5 %の各単剤を上回ることが示されていること（5.3.5.1.1: C-13*試験、5.3.5.1.3: C-06*試験）から、ウサギにおける眼組織分布の違いは臨床的に大きな影響を及ぼすものではないと考えていることを説明した。

機構は、BAC 非含有製剤では BAC 含有製剤と比較して房水中 AL-5848 及びチモロール濃度が高値を示したことから、その原因及び臨床的影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、BAC 非含有製剤で房水中 AL-5848 及びチモロール濃度が高値を示した原因を明確に結論付けることは困難であるが、眼圧下降作用を指標とした臨床試験（5.3.5.1.7: C-15*/C-16*試験）において、BAC 含有製剤と BAC 非含有製剤の生物学的同等性が示されていることから、これらの房水中濃度の違いは臨床的に大きな影響を及ぼすものではない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、非臨床試験で認められた薬物動態の差異が本剤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。

（ii）毒性試験の概要

＜提出された資料の概要＞

本申請においては、トラボプロスト/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、ウサギ単回点眼投与毒性試験、ウサギ 3 ヶ月間点眼投与毒性試験、ウサギ 9 ヶ月間点眼投与毒性試験及びサル 9 ヶ月間点眼投与毒性試験の成績が提出された。単回点眼投与試験は、本剤とその劣化検体を頻回投与したときの眼毒性を検討する目的で実施されており、概略の致死量は算出されていない。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、配合剤はトラボプロスト濃度/チモロール濃度、本剤（トラボプロスト 0.004 %/チモロール 0.5 %）はベンザルコニウム塩化物（BAC）の有無により BAC 含有製剤又は BAC 非含有製剤と記載している。

（1）単回点眼投与毒性試験

雌雄白色ウサギ（1 群各 4 例）に BAC 含有製剤及びその劣化検体⁶⁾を 1 回 2 滴（約 50 μ L）、片眼に 30 分間隔で 10 回点眼したとき、死亡例及び一般状態に異常は認められなかった。スリットランプ検査において、BAC 含有製剤群及び劣化検体群で結膜充血、眼脂並びに結膜腫脹が認められたが、これらの所見は点眼翌日には回復した（4.2.3.1.1）。

雌雄白色ウサギ（1 群各 4 例）の片眼に BAC 非含有製剤の 25℃又は 40℃保存検体⁷⁾を 1 回 1 滴（約 28 μ L）、30 分間隔で 10 回点眼したとき、死亡例及び一般状態に異常は認められなかった。スリットランプ検査において、25℃及び 40℃保存検体群で結膜充血が認められ、25℃保存検体群の雄 1 例で眼脂が認められた（4.2.3.1.2）。

⁶⁾ BAC 含有製剤を加速試験において 40℃/25%RH 以下で 26 週間保存した検体であり、容器からの浸出物 S 及び浸出物 U をそれぞれ最大 $\blacksquare$ 及び $\blacksquare$ ppm、個別規格を設定しない不純物を総量最大 $\blacksquare$ ppm 含有し、その他は規格値の範囲内であった。

⁷⁾ 25℃保存検体は長期保存試験において 25℃/40 % RH で 26 週間、40℃保存検体は加速試験において 40℃/25%RH 以下で 26 週間保存した検体であり、いずれも規格値の範囲内であったが、保存期間中にトラボプロスト由来の分解生成物（トラボプロスト遊離酸及び 5,6-trans 体）及び容器からの浸出物（浸出物 S、浸出物 U 等）の増加が認められている。

(2) 反復点眼投与毒性試験

雌雄有色ウサギ（1群各8例⁸⁾）にトラボプロスト/チモロールマレイン酸塩配合剤（0.004%/0.5%及び0.02%/0.5%）を1回1滴（約23又は26 µL）又はトラボプロスト0.02%を1回1滴（約26 µL）、1日3回、片眼に3ヶ月間反復点眼したとき、死亡例及び一般状態に異常は認められなかった。スリットランプ検査において、溶媒対照を含むすべての群で結膜充血が認められたが、倒像検眼鏡検査、角膜厚、眼圧、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査において異常は認められなかったことから、トラボプロスト/チモロールマレイン酸塩配合剤の無毒性量は、0.02%/0.5%（3回/日、1滴/回、約13.8/345 µg/眼/日）と判断されている（4.2.3.2.1）。

雌雄有色ウサギ（1群各6例）にトラボプロスト/チモロールマレイン酸塩配合剤（0.004%/0.5%及び0.02%/0.5%）、トラボプロスト0.02%又はチモロールマレイン酸塩0.5%を1回1滴（約30 µL）、1日3回、片眼に9ヶ月間反復点眼したとき、チモロールマレイン酸塩群の雌1例が一般状態悪化のために屠殺され、剖検において腰部脊椎骨折が認められたが、その他の死亡例及び一般状態に異常は認められなかった。溶媒対照を含むすべての群で結膜充血が認められた。その他、倒像検眼鏡検査、角膜厚、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査において異常は認められなかったことから、トラボプロスト/チモロールマレイン酸塩配合剤の無毒性量は、0.02%/0.5%（3回/日、1滴/回、約18/450 µg/眼/日）と判断されている（4.2.3.2.2）。

雌雄有色ウサギ（1群各5例）にBAC含有製剤とBAC非含有製剤を比較する目的で、両製剤（いずれもトラボプロスト0.04%/チモロールマレイン酸塩0.5%）を1回1滴（約30 µL）、1日3回、両眼に3ヶ月間反復点眼したとき、死亡例は認められなかった。スリットランプ検査において、溶媒対照を含むすべての群に結膜充血が認められたが、その程度はBAC含有製剤とBAC非含有製剤で同程度であった。その他、倒像検眼鏡検査、眼圧、角膜厚、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量及び病理組織学的検査において異常は認められなかった。（4.2.3.2.4）。

雌雄サル（1群各4例）にトラボプロスト/チモロールマレイン酸塩配合剤（0.004%/0.5%及び0.012%/0.5%）を1回1滴（約30 µL）、1日2回、片眼に9ヶ月間反復点眼したとき、死亡例及び一般状態に異常は認められなかった。スリットランプ検査において、両配合剤群で虹彩色素沈着及び眼瞼裂の拡大が認められ、病理組織学的検査において、強角膜及び虹彩-毛様体のメラニン色素含有細胞の明確化、眼球結膜上皮の肥大並びに強角膜部の亜急性炎症が認められたが、これらはプロスタグランジン製剤で一般的に知られている所見であり、眼の生理的機能に影響を与えないこと、いずれの所見も軽微又は軽度であることから毒性学的意義は低いと考えられた。その他、倒像検眼鏡検査、眼圧、角膜厚、スペキュラーマイクロスコープ検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び器官重量において異常は認められなかった。以上より、トラボプロスト/チモロールマレイン酸塩配合剤の無毒性量は、0.012%/0.5%（2回/日、1滴/回、約7.2/300 µg/眼/日）と判断されている（4.2.3.2.3）。

機構は、提出された毒性試験成績から、トラボ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新たな問題は認められていないと判断した。

⁸⁾ 8例中3例は点眼6週後に剖検が実施された。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人 (5.3.3.1.1: C-12*試験) 及び外国人 (5.3.3.1.2: C-10*試験) の健康成人を対象とした単回及び反復投与試験の結果が提出された。臨床薬物動態試験は、いずれも米国にて、本剤 (トラボプロスト 0.004 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 %配合剤) としてベンザルコニウム塩化物 (BAC) 含有製剤を用いて実施されている。

ヒト血漿及び尿中 AL-5848 濃度及びヒト血漿中チモロール濃度は LC/MS/MS (AL-5848 の定量下限: 0.01 ng/mL、チモロールの定量下限: 0.05 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、薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示されている。

(1) 日本人健康成人を対象とした単回及び反復投与試験 (5.3.3.1.1: C-12*試験)

日本人健康成人 (薬物動態評価例数 40 例) を対象に、本剤、トラボプロスト (0.004 %) 又はチモロールマレイン酸塩 (0.5 %) を 1 回 1 滴 (約 25 μ L)、1 日 1 回 (朝)、両眼に 7 日間反復点眼したとき、血漿中 AL-5848 は本剤群 1 例 (点眼 7 日目) 及びトラボプロスト群 1 例 (点眼 1 日目) でのみ定量可能で、 C_{max} はそれぞれ 0.012 及び 0.025 ng/mL であり、これらの値はトラボプロスト (0.004 %) を 7 日間反復点眼したときの C_{max} の範囲 (0.01~0.025 ng/mL) (トラバタンズ®点眼液承認時資料、C-05*試験及び C-04*試験) と同程度であった。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、点眼 1 日目と 7 日目で大きな違いは認められず、本剤群とチモロールマレイン酸塩群でほぼ同様であった。

表 日本人健康成人に本剤又はチモロールマレイン酸塩 0.5 %点眼液 (TIM) を 7 日間反復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: C-12*試験)

測定時期	1 日目		7 日目	
	本剤	TIM	本剤	TIM
C_{max} (ng/mL)	0.69 $\pm$ 0.45	0.84 $\pm$ 0.43	0.70 $\pm$ 0.41	0.91 $\pm$ 0.78
T_{max} (h)	0.5 $\pm$ 0.6	0.6 $\pm$ 0.9	0.6 $\pm$ 0.8	0.3 $\pm$ 0.2
$t_{1/2}$ (h)	3.9 $\pm$ 1.5	4.8 $\pm$ 1.9	4.7 $\pm$ 1.3	5.5 $\pm$ 1.7
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	4.2 $\pm$ 2.5	4.4 $\pm$ 2.2	4.2 $\pm$ 3.0	5.0 $\pm$ 3.2

評価例数: 各群 10 例

(2) 外国人健康成人を対象とした単回及び反復投与試験 (5.3.3.1.2: C-10*試験)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 15 例) を対象に、本剤、トラボプロスト (0.004 %) 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 (約 25 μ L)、1 日 1 回 (朝)、両眼に 3 日間反復点眼したとき、血漿中 AL-5848 は点眼 1 又は 3 日目に 4 例でのみ定量可能で、本剤及びトラボプロスト点眼時にそれぞれ 0.011~0.016 及び 0.010~0.020 ng/mL であり、両剤でほぼ同様であった。血漿中チモロール濃度は点眼 1 日目と 3 日目で大きな違いは認められず、点眼 3 日目における C_{max} は本剤及びチモロールマレイン酸塩点眼時にそれぞれ 0.69 $\pm$ 0.38 及び 0.61 $\pm$ 0.28 ng/mL、 T_{max} はそれぞれ 0.56 $\pm$ 0.38 及び 0.57 $\pm$ 0.55 時間、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 3.84 $\pm$ 2.02 及び 3.51 $\pm$ 1.56 ng·hr/mL であり、両剤でほぼ同様であった。

機構は、提出された臨床薬物動態試験成績から、トラボプロストとチモロールマレイン酸塩を配合

することによる新たな問題は認められていないと判断した。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、日本人を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-13*試験）及び長期投与試験（5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2: C-14*試験）並びに日本人及び外国人を対象とした BAC 含有製剤と BAC 非含有製剤の生物学的同等性試験（5.3.5.1.7: C-15*/C-16*試験²⁾）の成績が提出され、参考資料としてトラボプロストを用いた外国人を対象とした第Ⅲ相試験⁹⁾（5.3.5.4.1: C-03*試験）の成績が提出された。また、安全性の評価資料として日本人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.3.1.1: C-12*試験）の成績が提出され、安全性の評価資料及び有効性の参考資料として外国人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.3.1.2: C-10*試験）、第Ⅱ相試験（5.3.5.1.2: C-08*試験）及び第Ⅲ相試験 4 試験（5.3.5.1.3: C-06*試験、5.3.5.1.4: C-07*試験、5.3.5.1.5: C-11*試験、5.3.5.1.6: C-09*試験）の成績が提出された。

これら試験のうち、生物学的同等性試験（5.3.5.1.7: C-15*/C-16*試験）を除きいずれの試験においても、本剤（トラボプロスト 0.004 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 %配合剤）としてベンザルコニウム塩化物（BAC）含有製剤が用いられており、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いる。また、ベースライン眼圧値が高い方が有効性の解析対象眼とされ、主要評価項目である眼圧下降値¹⁰⁾又は眼圧値については、特に記載のない限り、患者を変量効果（投与群にネスト）、投与群、観察日、測定時刻及びそれぞれの交互作用を固定効果とした反復測定分散分析モデルによって推定されている。生物学的同等性試験（5.3.5.1.7: C-15*/C-16*試験）、日本人を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-13*試験）、外国人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.3.1.2: C-10*試験）、第Ⅱ相試験（5.3.5.1.2: C-08*試験）及び第Ⅲ相試験 4 試験（5.3.5.1.3: C-06*試験、5.3.5.1.4: C-07*試験、5.3.5.1.5: C-11*試験、5.3.5.1.6: C-09*試験）では、臨床検査は実施されておらず、有害事象について、特に記載のない投与群は発現例数が 0 例であることを示す。

(1) 第Ⅰ相試験（5.3.3.1.1: C-12*試験<20 年 月～20 年 月>）

米国在住の日本人健康成人男性（目標症例数 40 例、各群 10 例）を対象に、本剤を反復点眼したときの安全性及び薬物動態を検討するため、トラボプロスト（TRA）及びチモロールマレイン酸塩（TIM）の各単剤並びにプラセボを対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された（薬物動態は「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤、TRA（0.004 %）、TIM（0.5 %）又はプラセボを 1 回 1 滴、1 日 1 回（朝）、両眼に 7 日間点眼すると設定された。

総投与症例 40 例（本剤群、TRA 群、TIM 群及びプラセボ群各 10 例）全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 30.0 %（3/10 例）、TRA 群 50.0 %（5/10 例）、TIM 群 30.0 %（3/10 例）、プラセボ群 10.0 %（1/10 例）に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認

⁹⁾ 日本人を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-13*試験）では対照としてチモロールマレイン酸塩を設定していないことから、その妥当性を説明する目的で、トラボプロスト（0.004 %）のチモロールマレイン酸塩（0.5 %）に対する優越性が検証されている外国人を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.4.1: C-03*試験、トラバタンズ[®]点眼液承認時資料 5.3.5.1.5 と同一）の成績が提出された。

¹⁰⁾ 眼圧下降値 = 評価時点における眼圧値－ベースライン眼圧値として算出された。

められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 20.0 %（2/10 例）、TRA 群 40.0 %（4/10 例）、TIM 群 10.0 %（1/10 例）に認められ、主な事象は、眼充血（本剤群 2 例、TRA 群 3 例）、眼そう痒症（TRA 群 2 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。細隙灯顕微鏡検査において、TRA との関連性が否定されない点状角膜炎が 1 例認められたが、軽度であり、その他、眼底検査、視力及び眼圧に臨床上問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人に本剤を反復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) 第Ⅲ相試験

1) 日本人患者を対象としたトラボプロスト対照比較試験（5.3.5.1.1: C-13*試験<20 年 月～20 年 月>）

緑内障（原発開放隅角緑内障、落屑緑内障、色素緑内障）又は高眼圧症と診断され、片眼の眼圧値が 22～36 mmHg の日本人患者（目標症例数 220 例、各群 110 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、トラボプロスト（TRA）を対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は TRA（0.004 %）を、1 回 1 滴、1 日 1 回（午前 8 時）、両眼に 12 週間点眼投与すると設定された。

総投与症例 256 例（本剤群 129 例、TRA 群 127 例）全例が ITT（Intent to Treat）集団であり、安全性及び有効性解析対象であった。

主要評価項目である ITT 集団におけるすべての観察日（点眼 1、2、6 及び 12 週目）及び測定時刻（10 時、12 時及び 16 時）を併合したベースラインからの眼圧下降値は下表のとおりであり、本剤群と TRA 群の群間差（平均値とその 95 %信頼区間）は-1.0 mmHg [-1.6, -0.4] であり、本剤の TRA に対する統計学的な有意差が認められた（ $p<0.001$ 、対応のない t 検定）。

表 日本人患者に本剤又はトラボプロスト（TRA）を 1 日 1 回（午前 8 時）12 週間点眼したときの眼圧下降値
（5.3.5.1.1: C-13*試験、ITT 集団、LOCF）

測定時刻	ベースライン眼圧値 ^{a)} (mmHg)		眼圧下降値 ^{b)} (mmHg)		
	本剤群	TRA 群	本剤群	TRA 群	群間差 ^{c)}
評価例数	129	127	129	127	-
10 時	24.8 [24.3, 25.3]	24.8 [24.3, 25.3]	-7.3 [-7.7, -6.8]	-6.1 [-6.5, -5.7]	-1.1 [-1.7, -0.5]
12 時	24.6 [24.1, 25.0]	24.5 [24.1, 25.0]	-7.1 [-7.5, -6.7]	-6.0 [-6.4, -5.5]	-1.1 [-1.7, -0.6]
16 時	24.0 [23.5, 24.4]	24.1 [23.6, 24.6]	-7.0 [-7.4, -6.6]	-6.3 [-6.7, -5.9]	-0.7 [-1.3, -0.1]
併合 ^{d)}	-	-	-7.1 [-7.5, -6.7]	-6.1 [-6.5, -5.7]	-1.0 [-1.6, -0.4]

-: 該当なし

a) 平均値 [95 %信頼区間]

b) 最小二乗平均値 [95 %信頼区間]、反復測定分散分析

c) 本剤群 - TRA 群

d) すべての観察日（点眼 1、2、6 及び 12 週目）及び測定時刻（10 時、12 時及び 16 時）を併合

有害事象は、本剤群 49.6 %（64/129 例）、TRA 群 39.4 %（50/127 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（視床出血）に認められたが、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（アレルギー性結膜炎）、TRA 群 2 例（浮動性めまい・悪心、ヘルペスウイルス感染 各 1 例）に認められ、このうちヘルペスウイルス感染以外は因果関係が否定さ

れなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤群 24.8 % (32/129 例)、TRA 群 13.4 % (17/127 例) に認められ、主な事象は、眼充血 (本剤群 14 例、TRA 群 6 例)、眼瞼色素沈着 (本剤群 3 例、TRA 群 4 例)、多毛症 (本剤群 5 例、TRA 群 2 例)、眼そう痒症 (本剤群 3 例、TRA 群 3 例)、眼刺激 (本剤群 4 例) であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数) において、点眼 12 週目に本剤群及び TRA 群でベースラインからの収縮期血圧の低下 (それぞれ -4.7 及び -5.0 mmHg)、本剤群でベースラインからの脈拍数の低下 (-6.8 拍/分) が認められたが、血圧及び脈拍数に関連する臨床問題となる有害事象は認められなかった。細隙灯顕微鏡検査において、因果関係が否定されなかった有害事象として、角膜所見が本剤群 5 例 (点状角膜炎 3 例、角膜炎、アレルギー性結膜炎 各 1 例)、結膜所見が本剤群及び TRA 群 各 1 例 (いずれもアレルギー性結膜炎) に認められたが、本剤群のアレルギー性結膜炎 1 例 (中等度) を除きいずれも軽度であった。眼底検査、視野及び視力において、臨床問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、本剤のトラボ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。

(3) 長期投与試験 (5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2: C-14*試験<20 年 月～20 年 月>)

緑内障 (原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、落屑緑内障、色素緑内障) 又は高眼圧症と診断され、両眼の眼圧値が 15～36 mmHg の日本人患者 (目標症例数 100 例) を対象に、本剤を長期点眼したときの有効性及び安全性を検討するため、非遮蔽非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤を 1 回 1 滴、1 日 1 回 (朝)、両眼に 52 週間点眼すると設定された。

総投与症例 140 例全例が ITT 集団であり、安全性及び有効性解析対象であった。

主要評価項目である ITT 集団におけるベースラインからの眼圧下降値は下表のとおりであり、すべての測定時期における眼圧値はベースラインと比較して統計学的な有意差が認められた ($p<0.0001$ 、対応のある t 検定)。また、診断名別の各観察日におけるベースラインからの眼圧下降値 (最小二乗平均値、患者を変量効果<診断名にネスト>、診断名、観察日及びその交互作用を固定効果とした反復測定分散分析) の範囲は、原発開放隅角緑内障 (66 例)、正常眼圧緑内障 (50 例)、高眼圧症 (19 例) 及びその他の疾患 (5 例) でそれぞれ -6.2～-4.7、-4.6～-3.3、-6.6～-5.3 及び -8.0～-5.2mmHg の範囲であった。

表 日本人患者に本剤を 52 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下降値 (5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2: C-14*試験、ITT 集団、LOCF)

観察日	眼圧値 ^{a)} (mmHg)	眼圧下降値 ^{b)} (mmHg)
ベースライン	19.8 ± 3.1	-
1 週目	14.3 ± 3.0	-5.6 [-6.0, -5.1]
6 週目	14.5 ± 2.8	-5.3 [-5.8, -4.9]
13 週目	15.0 ± 2.8	-4.8 [-5.3, -4.4]
26 週目	15.3 ± 3.1	-4.5 [-4.9, -4.0]
39 週目	14.9 ± 2.8	-5.0 [-5.4, -4.5]
52 週目	15.3 ± 3.0	-4.5 [-5.0, -4.0]

-: 該当なし

a) 平均値 ± 標準偏差、眼圧は午前中に測定

b) 最小二乗平均値 [95 %信頼区間]、患者を変量効果、観察日を固定効果とした反復測定分散分析

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 81.4 % (114/140 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3例（下肢骨折、直腸癌、背部痛 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10例に認められ、このうち5例（眼瞼色素沈着、徐脈・眼瞼色素沈着、圧迫感、浮動性めまい・不眠症、眼瞼炎 各1例）は因果関係が否定されなかった。診断名別の有害事象の発現頻度は、原発開放隅角緑内障 74.2 % (49/66 例)、正常眼圧緑内障 90.0 % (45/50 例)、高眼圧症 84.2 % (16/19 例) 及びその他の疾患 80.0 % (4/5 例) であった。

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、36.4 % (51/140 例) に認められ、主な事象は、眼充血 16 例、眼刺激及び眼瞼色素沈着 各 8 例、眼そう痒症 7 例、点状角膜炎 6 例、眼の異物感、霧視及び眼の異常感 各 4 例、乾性角結膜炎 3 例、角膜炎、睫毛の成長、眼瞼炎及び多毛症 各 2 例であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍）において、点眼 52 週目に収縮期血圧の低下（-3.5 mmHg）及び脈拍数の低下（-7.9 拍/分）が認められ、因果関係が否定されなかった有害事象として、徐脈 1 例、拡張期血圧低下 1 例が認められた。細隙灯顕微鏡検査において、因果関係が否定されなかった有害事象として、角膜所見が 10 例（点状角膜炎 6 例、角膜炎 2 例、乾性角結膜炎 2 例）、結膜所見が 2 例（結膜炎、接触性皮膚炎 各 1 例）、フレア・炎症性細胞の観察において、前房のフレアが 1 例に認められたが、接触性皮膚炎 1 例（中等度）を除きいずれも軽度であった。眼底検査、視力、視野及び隅角において、臨床上問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、本剤を長期間（52 週間）点眼したとき、眼圧下降作用は維持され、安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

（4）日本人及び外国人患者を対象とした BAC 含有製剤対照生物学的同等性試験（5.3.5.1.7: C-15*/C-16*試験<20 年 月～20 年 月>）

原発開放隅角緑内障（落屑緑内障、色素緑内障を含む）又は高眼圧症と診断され、片眼の眼圧値が 21～36 mmHg（ただし、9 時の測定では 22～36 mmHg）の日本人及び外国人患者（目標症例数 330 例、解析対象例として日本人 60 例及び外国人 240 例）を対象に、眼圧下降作用を指標に BAC 非含有製剤（新製剤）の BAC 含有製剤（旧製剤）に対する生物学的同等性を評価するため、無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、新製剤又は旧製剤を 1 回 1 滴、1 日 1 回（9 時）、両眼に 6 週間点眼すると設定された。

総投与症例 388 例（新製剤群 195 例<日本人 44 例、外国人 151 例>、旧製剤群 193 例<日本人 43 例、外国人 150 例>）全例が安全性解析対象であり、治療期データがない 5 例（新製剤群 2 例、旧製剤群 3 例、いずれも外国人）、治験実施計画書違反 11 例（新製剤群 5 例、旧製剤群 6 例、いずれも外国人）を除く 372 例（新製剤群 188 例<日本人 44 例、外国人 144 例>、旧製剤群 184 例<日本人 43 例、外国人 141 例>）が Per Protocol Set<PPS>であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である PPS におけるすべての観察日（点眼 2 及び 6 週目/又は中止日）及び測定時刻（9 時、11 時及び 16 時）を併合した眼圧値は下表のとおりであり、新製剤群と旧製剤群の眼圧値の差（最小二乗平均値とその 95 %信頼区間）は 0.4 mmHg [-0.1, 0.8] であり、95 %信頼区間は予め設定された同等性の基準（± 1.5 mmHg）の範囲内であった。また、新製剤群及び旧製剤群のベースラインからの眼圧下降値はいずれも統計学的に有意であった（ $p < 0.0001$ 、対応のある t 検定）。

表 BAC 非含有製剤（新製剤）及び BAC 含有製剤（旧製剤）を 6 週間点眼したときのすべての観察日（点眼 2 及び 6 週目）及び測定時刻（9 時、11 時及び 16 時）をプール（併合）した眼圧値及び眼圧下降値（5.3.5.1.7: C-15*/C-16* 試験、PPS）

	眼圧値			眼圧下降値	
	新製剤	旧製剤	群間差	新製剤	旧製剤
全集団	17.1 [16.8, 17.4] (188)	16.7 [16.4, 17.1] (183)	0.4 [-0.1, 0.8]	-8.0 [-8.3, -7.6] (188)	-8.4 [-8.7, -8.0] (183)
日本人	16.9 [16.2, 17.5] (44)	16.5 [15.9, 17.2] (43)	0.3 [-0.6, 1.3]	-7.1 [-7.7, -6.4] (44)	-7.4 [-8.1, -6.8] (43)
外国人	17.2 [16.8, 17.5] (144)	16.8 [16.4, 17.2] (140)	0.4 [-0.1, 0.9]	-8.3 [-8.6, -7.9] (144)	-8.6 [-9.0, -8.3] (140)

最小二乗平均値 [95 %信頼区間] (評価例数)、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

有害事象は、新製剤群 29.2 % (57/195 例<日本人 18.2 % (8/44 例)、外国人 32.5 % (49/151 例) >)、旧製剤群 34.7 % (67/193 例<日本人 27.9 % (12/43 例)、外国人 36.7 % (55/150 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旧製剤群 1 例（交通事故損傷、外国人）に認められたが、因果関係は否定されている。有害事象による中止（いずれも外国人）は、新製剤群 4 例（眼充血 2 例、結膜充血・瞼板腺炎及び血圧低下 各 1 例）、旧製剤群 9 例（眼充血及び虹彩炎 各 2 例、眼痛・羞明、眼痛・眼充血、眼の異物感、視力低下及び全身性そう痒症 各 1 例）に認められ、このうち新製剤群の血圧低下及び旧製剤群の全身性そう痒症以外は因果関係が否定されなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象は、新製剤群 21.0 % (41/195 例<日本人 11.4 % (5/44 例)、外国人 23.8 % (36/151 例) >)、旧製剤群 21.8 % (42/193 例<日本人 7.0 % (3/43 例)、外国人 26.0 % (39/150 例) >) に認められ、主な事象は、眼充血（新製剤群 17 例<うち日本人 4 例>、旧製剤群 20 例<うち日本人 3 例>）、眼刺激（新製剤群 9 例<うち日本人 1 例>、旧製剤群 11 例）、結膜充血（新製剤群 6 例、旧製剤群 5 例）、眼そう痒症（新製剤群 6 例、旧製剤群 5 例）、眼痛（新製剤群 4 例、旧製剤群 6 例）、眼の異物感（新製剤群 4 例、旧製剤群 5 例）、眼乾燥（新製剤群 2 例、旧製剤群 5 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍）において、因果関係が否定されなかった有害事象として、新製剤群（外国人）の 1 例に軽度の徐脈が認められた。細隙灯顕微鏡検査において、因果関係が否定されなかった有害事象として、点状角膜炎が新製剤群 2 例、旧製剤群 1 例（いずれも外国人）、虹彩炎が新製剤群 1 例（日本人）、旧製剤群 2 例（いずれも外国人）に認められ、前房のフレアが旧製剤群 1 例（外国人）に認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。眼底検査、視力及び眼圧において、臨床上的問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における新製剤と旧製剤の有効性の同等性が検証され、安全性に関しても両製剤間で同様であったことを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の有効性について

1) 眼圧の日内変動を踏まえた有効性について

機構は、国内外の第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-13*試験、5.3.5.1.3: C-06*試験、5.3.5.1.4: C-07*試験、5.3.5.1.5: C-11*試験）における本剤の点眼時刻（朝 8 時）に関する設定根拠及び眼圧の日内変動を踏まえた本剤の有効性について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内外の第Ⅲ相試験における本剤の点眼時刻の設定根拠について、チモロールマレイン酸塩及びトラボプロストの眼圧下降作用がピークを示す時間は、それぞれ点眼 2 時間後（北澤克明, 緑内障, 医学書院, p.333-334, 2004、Katz IM et al, *Invest Ophthalmol*, 15: 489-492, 1976、Zimmerman TJ et al,

Arch ophthalmol, 95: 605-607, 1977) 及び 12～20 時間後（トラバタンズ[®]点眼液承認時資料概要 5.3.5.1.2: C-01*試験、5.3.5.1.3: C-02*試験）であることから、本剤群では点眼 2 時間後から 24 時間後（トラフ値）までの経時的な眼圧下降作用を検討できるよう、夜間の眼圧測定は困難であることを考慮して、本剤は朝点眼と設定したことを説明した。

また申請者は、本剤の点眼時刻に関しては、海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.2: C-08*試験）において、原発開放隅角緑内障（落屑緑内障、色素緑内障を含む）又は高眼圧症と診断され、片眼の眼圧値が 21～36 mmHg

（ただし、9 時の測定では 24～36 mmHg）の外国人患者を対象に、二重遮蔽下で本剤を 1 回 1 滴、1 日 1 回、朝（9 時）又は夜（21 時）、両眼に 6 週間点眼したときの各測定時点における眼圧値は右図のとおりであり、すべての観察日（点眼 2 及び 6 週目）を併合したときの眼圧値の差（朝点眼群 - 夜点眼群、最小二乗平均値とその 95 %信頼区間）は、9 時、11 時及び 16 時でそれぞれ -0.4 mmHg [-1.8, 0.9]、-0.2 mmHg [-1.6, 1.2] 及び 0.4 mmHg [-1.0, 1.8] であり、いずれの測定時点においても 95 %信頼区間は予め設定された同等性の基準（ ± 2.5 mmHg¹¹⁾）の範囲内であったことから、本剤の眼圧下降作用は点眼時刻にかかわらず 24 時間維持され则认为していることを説明した。

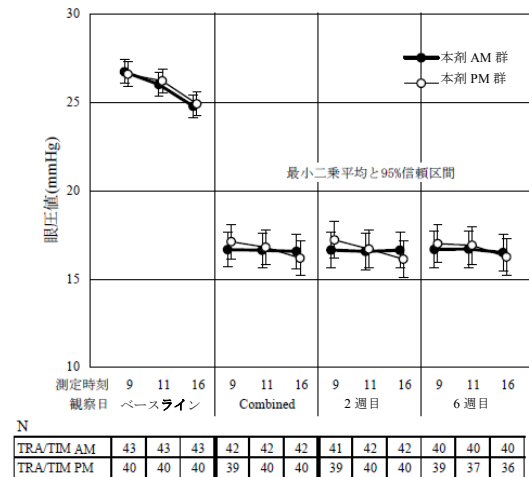


図 外国人患者に本剤を朝 9 時（AM）又は夜 21 時（PM）に点眼したときの測定時刻ごとの眼圧値
（5.3.5.1.2: C-08*試験、PPS）
（Combined: すべての観察日を併合したデータ、N: 評価例数）

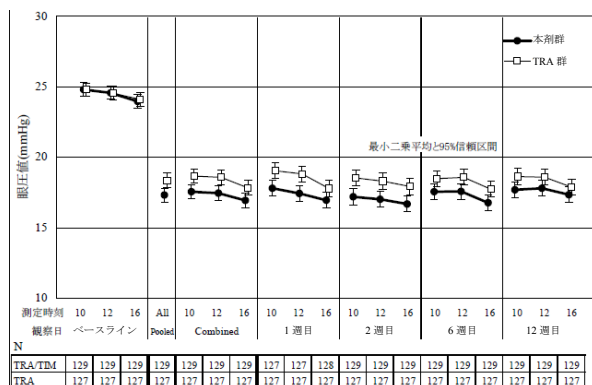
2) トラボプロスト又はチモロールマレイン酸塩（単剤）と比較した有効性について

機構は、本剤の BAC 含有製剤対照生物学的同等性試験（5.3.5.1.7: C-15*/C-16*試験）が国際共同治験として実施されていることを踏まえ、本剤の有効性について国内外で異なる傾向が認められていないか、トラボプロスト単剤と比較した国内外の試験成績をもとに説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-13*試験）では、眼圧下降値を主要評価項目として、すべての観察日（点眼 1、2、6 及び 12 週目）及び測定時刻（10 時、12 時及び 16 時）を併合した眼圧下降値の群間差が統計学的に有意である場合に優越性が検証されたと判断すると設定されたのに対し、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.3: C-06*試験）では、眼圧値を主要評価項目として、観察日（点眼 2 週目、6 週目、3 ヶ月目及び 6 ヶ月目）及び測定時刻（8 時、10 時及び 16 時）ごとのすべての測定時点（計 12 時点）において本剤群とトラボプロスト群又はチモロールマレイン酸塩群の間に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、両試験で優越性の判断基準が異なることを説明した。その上で申請者は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.3: C-06*試験）においては、12 時点中 7 時点で統計学的な有意差が認められなかった（ $p>0.05$ 、対応のない t-検定）ため、本剤のトラボプロストに対する優越性が検証されなかったこと、しかしながら、両試験における各測定時点の眼圧値は下図 A 及び B のとおりであり、眼圧の観察日及び測定時刻は国内外で異なるものの、いずれの試験においても

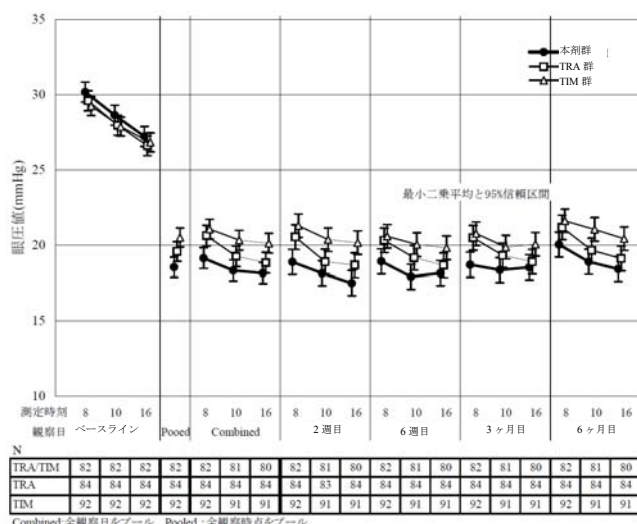
¹¹⁾ 臨床使用実態下では、点眼時刻はコンプライアンスを確保するため、利便性や患者の生活スタイルを考慮して決定されていることから、申請者はこれらを考慮するまでもなく明らかな差が認められる場合にのみ実質的な差があると判断すべきと考え、同等性の限界値は 2.5 mmHg と設定された。

すべての測定時点で本剤群はトラボプロスト（TRA）群と比べて低値を示しており、すべての観察日及び測定時刻を統合した眼圧値及び眼圧下降値の群間差（最小二乗平均値とその95%信頼区間）は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-13*試験）でそれぞれ-1.0 mmHg [-1.7, -0.3] 及び-1.0 mmHg [-1.6, -0.4]、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.3: C-06*試験）でそれぞれ-1.0 mmHg [-2.0, -0.1] 及び-1.6 mmHg [-2.6, -0.7]であり、事後的な検討であるが、いずれの比較においても統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.05$ 、対応のないt検定）ことから、本剤の有効性は国内外で同様であると考えていることを説明した。



図A 日本人患者に本剤又はトラボプロスト（TRA）を12週間点眼したときの眼圧値（5.3.5.1.1: C-13*試験、ITT 集団、LOCF）

（Pooled: すべての観察日及び観察時刻を併合、Combined: すべての観察日を併合、N: 評価例数）



図B 外国人患者に本剤、トラボプロスト（TRA）又はチモロールマレイン酸塩（TIM）を6ヶ月間点眼したときの眼圧値（5.3.5.1.3: C-06*試験、ITT 集団、LOCF）

機構は、本邦ではチモロールマレイン酸塩単剤を対照とした比較試験が実施されていないことから、日本人におけるチモロールマレイン酸塩と比較した本剤の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、トラボプロスト単剤は、本邦でブリッジングコンセプトに基づく開発により承認されており、その有効性及び安全性は日本人及び外国人で同様であると判断していること、外国人を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.4.1: C-03*試験、トラバタンズ®点眼液承認時資料 5.3.5.1.5 と同一）において、トラボプロスト単剤のチモロールマレイン酸塩（0.5%）に対する優越性が検証されているため、本剤の開発に際しては、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-13*試験）において対照薬としてチモロールマレイン酸塩を設定していないが、トラボプロスト単剤に対する優越性が検証されているため、本剤の眼圧下降作用はチモロールマレイン酸塩単剤にも優ると推測されることを説明した。また申請者は、海外第Ⅲ相試験2試験（5.3.5.1.3: C-06*試験、5.3.5.1.5: C-11*試験）において、本剤のチモロールマレイン酸塩（0.5%）に対する優越性が検証されており、前述のとおり本剤の有効性は国内外で同様であることから、日本人においても本剤の眼圧下降作用はチモロールマレイン酸塩単剤と比べて優ると判断していることを説明した。

3) 併用療法（チモロールマレイン酸塩及びトラボプロスト）と比較した有効性について

機構は、本邦では併用療法（チモロールマレイン酸塩及びトラボプロスト）を対照とした比較試験は実施されていないことから、併用療法と比較した本剤の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.4: C-07*試験、5.3.5.1.5: C-11*試験）において、原発開放隅角緑内障（落屑緑内障、色素緑内障を含む）又は高眼圧症と診断され、片眼の眼圧値（8時の測定）が22～36 mmHgの外国人患者を対象に、二重遮蔽下で本剤を1日1回（8時）、又は併用療法としてトラボ

プロスト（0.004 %）を1日1回（20時）及びチモロールマレイン酸塩（0.5 %）を1日1回（8時）、両眼に6ヶ月間点眼したとき¹²⁾、眼圧値を主要評価項目として、すべての観察日（点眼2週目、6週目、3ヶ月目及び6ヶ月目）及び測定時刻（8時、10時及び16時）（計12時点）で本剤群と併用療法群の群間差（本剤群 - 併用療法群、最小二乗平均値）の95 %又は95.1 %信頼区間¹³⁾ の上限値が予め設定した非劣性限界値（ $\Delta = 1.5 \text{ mmHg}$ ）の範囲内であった場合に非劣性が検証されたと判断すると設定されたが、各測定時点における眼圧値は下図のとおりであり、C-07*試験（5.3.5.1.4）及びC-11*試験（5.3.5.1.5）でそれぞれ12時点中4時点及び5時点で予め設定した非劣性限界値（ $\Delta = 1.5 \text{ mmHg}$ ）を上回ったため、本剤の併用療法に対する非劣性は検証されなかったことを説明した。

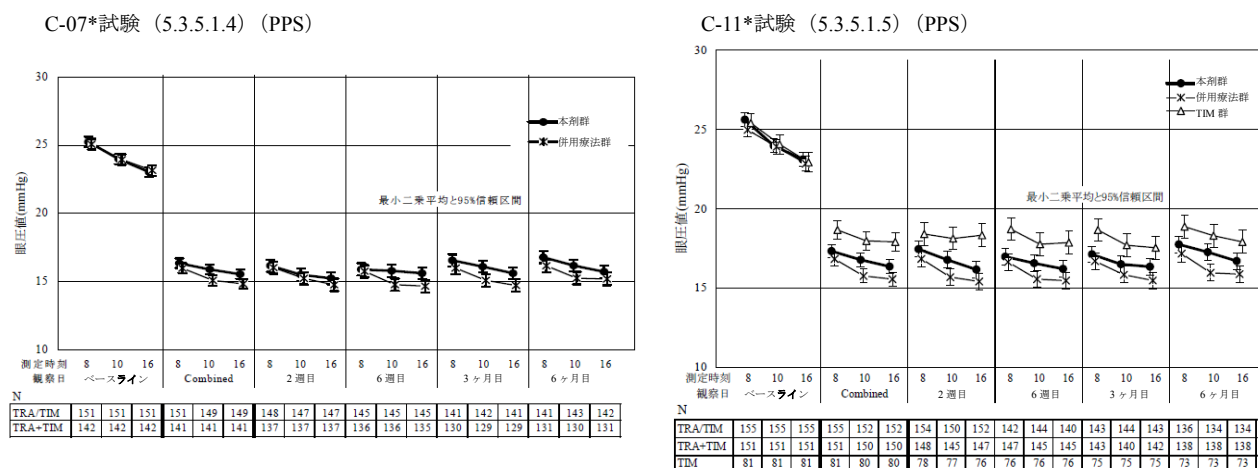


図 外国人患者に本剤を1日1回（8時）、トラバプロスト（TRA）1日1回（20時）とチモロールマレイン酸塩（TIM）1日1回（8時）を併用、又はTIMを1日2回（8時及び20時）（C-11*試験のみ）点眼したときの各測定時点における眼圧値（Combined: すべての観察日を併合したデータ、N: 評価例数）

しかしながら申請者は、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.4: C-07*試験、5.3.5.1.5: C-11*試験）におけるすべての観察日（点眼2週目、6週目、3ヶ月目及び6ヶ月目）及び測定時刻（8時、10時及び16時）を併合した眼圧値及び眼圧下降値の本剤群と併用療法群の群間差（PPS、本剤群 - 併用療法群、最小二乗平均値とその95 %又は95.1 %信頼区間）は、C-07*試験（5.3.5.1.4）で0.6 mmHg [0.2, 1.1] 及び0.6 mmHg [0.1, 1.1]、C-11*試験（5.3.5.1.5）で0.8 mmHg [0.2, 1.4] 及び0.4 mmHg [-0.2, 1.0] であり、事後的な検討であるが、95 %又は95.1 %信頼区間の上限値はいずれも非劣性限界値（ $\Delta = 1.5 \text{ mmHg}$ ）を下回ったこと、配合剤と併用療法の比較に関しては、本剤のみならず、ラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩配合剤でも配合剤と比較して併用療法の眼圧下降作用がやや高いことが報告（Diestelhorst M et al, *Br J Ophthalmol*, 88: 199-203, 2004）されているが、その差はわずかであり、多剤併用療法と比べて配合剤ではコンプライアンスが良好で（Bangalore S et al, *Am J Med*, 120: 713-719, 2007）、良好な眼圧下降作用が得られること（Francis BA, *J Clin Pharm Ther*, 29: 375-380, 2004）が報告されていることを

¹²⁾ C-11*試験（5.3.5.1.5）では、チモロールマレイン酸塩（0.5 %）を1日2回（8時及び20時）点眼群も設定され、すべての観察日（点眼2週目、6週目、3ヶ月目及び6ヶ月目）及び測定時刻（8時、10時及び16時）（計12時点）で本剤群との間に統計学的な有意差が認められ（ $p < 0.05$ 、対応のないt検定）、本剤のチモロールマレイン酸塩に対する優越性は検証された。

¹³⁾ C-07*試験（5.3.5.1.4）では、症例数の再設定を目的とした中間解析が計画され、各群20例の点眼6週目のデータが集積された時点で独立データモニタリング委員会による中間解析が実施されたが、症例数の再設定は不要と判断され、症例数の変更は行われなかった。また、当該中間解析において有意水準0.1 %を設定し、試験全体の有意水準を保つために主要な解析は有意水準4.9 %（95.1 %信頼区間）と設定された。

踏まえると、臨床使用実態下では配合剤と比べて併用療法が優れるとは必ずしも言えないと考えていることを説明した。

以上について機構は、本剤の眼圧下降作用は、点眼後 24 時間を通じて維持され、日本人と外国人で大きな違いは認められていないこと、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-13*試験）においてトラボプロストに対する優越性が検証されていること、併用療法との比較に関しては、海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.4: C-07*試験、5.3.5.1.5: C-11*試験）において非劣性は検証されていないものの、すべての観察日及び観察時刻を併合した平均眼圧値及び平均眼圧下降値では併用療法に劣らない眼圧下降作用が示唆されていることから、本剤の有効性は示されていると考える。

（2）本剤の安全性について

機構は、トラボプロスト（TRA）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説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内 2 試験（5.3.5.1.1: C-13*試験、5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2: C-14*試験）及び海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相 5 試験（5.3.5.1.2: C-08*試験、5.3.5.1.3: C-06*試験、5.3.5.1.4: C-07*試験、5.3.5.1.5: C-11*試験、5.3.5.1.6: C-09*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、本剤群でのみ認められた事象は筋骨格硬直及び挫傷（各 3 例、いずれも国内試験）であったが、いずれも因果関係は否定されていること、本剤群では眼充血及び結膜充血が多く認められ、国内試験では TRA 群と比べて発現率が高かったが、32 例中 26 例が点眼 2 週後までに発現しており、中止に至った症例はなく、1 例（中等度）を除きいずれも軽度で視機能に影響を及ぼすような随伴症状は認められなかったこと、海外試験では本剤群と TRA 群又は併用療法群で大きな違いは認められず、ラタノプロスト（LAT）/チモロールマレイン酸塩（TIM）配合剤群と比べて発現率が高かったが、TRA では LAT と比べて眼充血の発現率が高いこと（Hollo Gabor, *Expert Opin Drug Saf*, 6: 45-52, 2007）が影響したと考えており、本剤で TRA 又は併用療法を上回る安全性のリスクは認められないと考えていることを説明した。また申請者は、海外試験と比べて国内試験で発現率が高い有害事象として、眼瞼色素沈着及び鼻咽頭炎が認められ、眼瞼色素沈着はメラニン産生能の人種差（Kenji Kashiwagi et al, *J Glaucoma*, 11: 57-64, 2002）や有害事象の評価方法の違い（国内試験：肉眼的又は写真撮影により医師が 4 段階で評価、海外試験：写真撮影により読影センターが 2 段階で評価）が影響した可能性があると考えているが、国内試験における本剤群と TRA 群で大きな違いはなく、本剤群で認められた事象はいずれも軽度で臨床上問題となる随伴症状も認められなかったこと、鼻咽頭炎はいずれも因果関係が否定されていることを説明した。

表 本剤群、トラボプロスト（TRA）群、チモロールマレイン酸塩（TIM）群、併用療法群（TRA + TIM）及び
ラタノプロスト（LAT）/TIM 配合剤群に認められた主な有害事象（国内 2 試験、海外 5 試験の併合解析）

	国内試験			海外試験 ^{c)}					国際共同試験 ^{d)}	
	第Ⅲ相 ^{a)}		長期 ^{b)}	本剤群	TRA 群	TIM 群	併用療法 群	LAT/TIM 群	本剤群 (BAC 含有)	本剤群 (BAC 非含有)
	本剤群	TRA 群	本剤群							
評価例数 (安全性解析対象)	129	127	140	706	86	176	313	200	193	195
すべての有害事象	64 (49.6)	50 (39.4)	114 (81.4)	380 (53.8)	45 (52.3)	90 (51.1)	183 (58.5)	91 (45.5)	67 (34.7)	57 (29.2)
死亡例	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0	1 (0.5)	0	0
その他の重篤な有害事象	1 (0.8)	0	3 (2.1)	21 (3.0)	2 (2.3)	3 (1.7)	12 (3.8)	13 (6.5)	1 (0.5)	0
有害事象による中止	1 (0.8)	2 (1.6)	10 (7.1)	40 (5.7)	2 (2.3)	2 (1.1)	18 (5.8)	10 (5.0)	9 (4.7)	4 (2.1)
眼局所の有害事象 ^{e)}	41 (31.8)	24 (18.9)	68 (48.6)	261 (37.0)	30 (34.9)	44 (25.0)	131 (41.9)	56 (28.0)	53 (27.5)	51 (26.2)
眼充血	15 (11.6)	6 (4.7)	17 (12.1)	82 (11.6)	8 (9.3)	2 (1.1)	48 (15.3)	8 (4.0)	20 (10.4)	18 (9.2)
眼刺激	4 (3.1)	0	9 (6.4)	30 (4.2)	2 (2.3)	5 (2.8)	24 (7.7)	6 (3.0)	12 (6.2)	10 (5.1)
眼そう痒症	4 (3.1)	4 (3.1)	8 (5.7)	35 (5.0)	3 (3.5)	4 (2.3)	16 (5.1)	5 (2.5)	6 (3.1)	5 (2.6)
眼痛	1 (0.8)	0	2 (1.4)	27 (3.8)	3 (3.5)	5 (2.8)	13 (4.2)	3 (1.5)	4 (2.1)	6 (3.1)
眼の異物感	0	0	5 (3.6)	21 (3.0)	3 (3.5)	3 (1.7)	14 (4.5)	7 (3.5)	5 (2.6)	4 (2.1)
視力低下	2 (1.6)	0	1 (0.7)	23 (3.3)	5 (5.8)	11 (6.3)	14 (4.5)	5 (2.5)	4 (2.1)	3 (1.5)
結膜充血	0	0	0	22 (3.1)	2 (2.3)	1 (0.6)	16 (5.1)	0	6 (3.1)	7 (3.6)
点状角膜炎	4 (3.1)	1 (0.8)	8 (5.7)	10 (1.4)	1 (1.2)	2 (1.1)	8 (2.6)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.5)
眼瞼色素沈着	3 (2.3)	4 (3.1)	8 (5.7)	0	0	0	0	0	0	0
睫毛の成長	0	0	2 (1.4)	10 (1.4)	1 (1.2)	0	8 (2.6)	0	0	0
全身性の有害事象	34 (26.4)	34 (26.8)	89 (63.6)	221 (31.3)	27 (31.4)	67 (38.1)	111 (35.5)	54 (27.0)	22 (11.4)	14 (7.2)
鼻咽頭炎	14 (10.9)	14 (11.0)	42 (30.0)	15 (2.1)	2 (2.3)	8 (4.5)	7 (2.2)	1 (0.5)	0	1 (0.5)
高血圧	0	0	0	21 (3.0)	2 (2.3)	10 (5.7)	13 (4.2)	8 (4.0)	0	1 (0.5)

有害事象発現例数（発現率 %）

a) 国内第Ⅲ相 TRA 対照比較試験（5.3.5.1.1: C-13*試験）、点眼期間は 12 週間

b) 国内長期投与試験（5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2: C-14*試験）、点眼期間は最長 52 週間

c) 海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 5 試験（5.3.5.1.2: C-08*試験、5.3.5.1.3: C-06*試験、5.3.5.1.4: C-07*試験、5.3.5.1.5: C-11*試験、5.3.5.1.6: C-09*試験）の併合結果、点眼期間は本剤群及び LAT/TIM 群で最長 52 週間、TRA 群及び TIM 群で最長 26 週間

d) 本剤の BAC 含有製剤と BAC 非含有製剤の生物学的同等性試験（5.3.5.1.7: C-15*/C-16*試験）、点眼期間は 6 週間

e) MedDRA の器官別大分類（SOC）の「眼障害」に分類された有害事象が「眼局所の有害事象」として集計された

機構は、以上について了承し、本剤の安全性について、2 つの有効成分であるトラボプロスト及びチモロールマレイン酸塩を配合することによる新たな問題は認められておらず、各単剤と同様の注意喚起を行うことで臨床で大きな問題はないと考える。

（3）本剤の臨床的位置づけについて

1) 緑内障治療経験の有無別による本剤の有効性及び安全性について

機構は、国内第Ⅲ相試験において、緑内障治療経験がない新規患者が組み入れられていることから、緑内障治療経験の有無により本剤の有効性及び安全性に差異が認められていないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-13*試験）における新規患者及び既治療患者における眼圧下降値は下表のとおりであり、本剤は緑内障治療経験の有無にかかわらず良好な眼圧下降作用を示したことを説明した。

表 日本人患者に本剤又はトラボプロスト（TRA）を12週間点眼したときの前治療の有無別の眼圧下降値
(5.3.5.1.1: C-13*試験、ITT、LOCF)

		新規患者		既治療患者	
		本剤群	TRA 群	本剤群	TRA 群
評価例数		48	44	81	83
ベースライン 眼圧値	10 時	24.1 ± 1.8	23.8 ± 1.4	25.2 ± 3.3	25.3 ± 3.3
	12 時	23.8 ± 1.8	23.6 ± 2.0	25.0 ± 3.2	25.0 ± 3.1
	16 時	23.5 ± 1.5	23.3 ± 1.5	24.2 ± 2.8	24.5 ± 2.8
眼圧 下降 値	1 週目	10 時	-6.8 ± 3.0	-7.2 ± 3.3	-5.6 ± 3.2
		12 時	-6.5 ± 3.2	-7.5 ± 2.9	-5.6 ± 2.8
		16 時	-6.7 ± 2.5	-7.2 ± 2.9	-6.3 ± 2.8
	2 週目	10 時	-7.6 ± 2.8	-7.6 ± 3.3	-6.3 ± 3.2
		12 時	-7.4 ± 2.9	-7.6 ± 2.8	-6.1 ± 3.0
		16 時	-7.4 ± 2.5	-7.2 ± 2.9	-6.0 ± 2.9
	6 週目	10 時	-7.2 ± 2.7	-7.3 ± 3.3	-6.4 ± 3.1
		12 時	-6.9 ± 2.6	-7.0 ± 3.3	-6.0 ± 2.9
		16 時	-7.0 ± 2.6	-7.3 ± 2.7	-6.3 ± 2.8
	12 週目	10 時	-6.9 ± 2.7	-7.2 ± 3.3	-6.2 ± 3.2
		12 時	-6.4 ± 2.9	-7.0 ± 3.1	-5.7 ± 3.5
		16 時	-6.5 ± 2.4	-6.7 ± 2.7	-6.2 ± 3.1

平均値 ± 標準偏差、mmHg

また申請者は、国内2試験（5.3.5.1.1: C-13*試験、5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2: C-14*試験）における前治療の有無別の主な有害事象は下表のとおりであり、新規治療患者では既治療患者と比べて有害事象発現率が高い傾向が認められ、プロスタグランジン製剤特有の有害事象である眼充血、眼周囲の多毛化（睫毛の成長、多毛症）及び眼瞼色素沈着の発現率が高い傾向が認められたが、既治療患者ではプロスタグランジン製剤による治療経験があるため、これらの事象の訴えが新規患者と比べて少なかった可能性があると考えており、これらの事象はほとんどが軽度で視機能に影響を及ぼすような随伴症状も認められなかったことから、臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考えていることを説明した。

表 国内2試験において認められた緑内障治療の有無別の主な有害事象
(5.3.5.1.1: C-13*試験、5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2: C-14*試験)

	新規患者		既治療患者	
	本剤群	TRA 群	本剤群	TRA 群
評価例数（安全性解析対象）	78	44	191	83
すべての有害事象	54 (69.2)	21 (47.7)	124 (64.9)	29 (34.9)
死亡例	0	0	0	0
その他の重篤な有害事象	0	0	4 (2.1)	0
有害事象による中止	4 (5.1)	1 (2.3)	7 (3.7)	1 (1.2)
眼局所の有害事象 ^{a)}	37 (47.4)	12 (27.3)	72 (37.7)	12 (14.5)
眼充血	13 (16.7)	3 (6.8)	19 (9.9)	3 (3.6)
眼刺激	6 (7.7)	0	7 (3.7)	0
眼そう痒症	4 (5.1)	3 (6.8)	8 (4.2)	1 (1.2)
点状角膜炎	5 (6.4)	1 (2.3)	7 (3.7)	0
霧視	4 (5.1)	0	3 (1.6)	0
眼瞼色素沈着	6 (7.7)	4 (9.1)	5 (2.6)	0
睫毛の成長	2 (2.6)	0	0	0
全身性の有害事象	34 (43.6)	14 (31.8)	89 (46.6)	20 (24.1)
鼻咽頭炎	18 (23.1)	4 (9.1)	38 (19.9)	10 (12.0)
多毛症	4 (5.1)	2 (4.5)	3 (1.6)	0

有害事象発現例数（発現率 %）

a) MedDRA の器官別大分類（SOC）の「眼障害」に分類された有害事象が「眼局所の有害事象」として集計された

2) 緑内障治療における配合剤の臨床的位置づけについて

機構は、緑内障及び高眼圧症における本剤の臨床的位置づけについて申請者に説明を求めた。

申請者は、現時点で本邦において緑内障治療薬の配合剤は承認されておらず、そのような状況下において、緑内障診療ガイドライン（日本緑内障学会，*日眼会誌*, 110: 777-814, 2006）では、緑内障の薬

物療法は単剤から開始し、単剤で効果不十分と判断された場合に併用療法を適応することが推奨されていることを説明した。しかしながら申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: C-13*試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2: C-14*試験）において点眼剤の使用本数と利便性に関するアンケート調査を実施した結果、点眼することが「面倒（不便）」と感じている症例は、前治療薬の使用本数が1本の症例でそれぞれ8.5%（7/82例）及び7.2%（5/69例）、2本の症例でそれぞれ41.7%（25/60例）及び43.8%（14/32例）、3本以上の症例でそれぞれ73.7%（14/19例）及び81.8%（9/11例）であったのに対し、1本（治験薬）点眼後には1.2%（2/161例）及び2.7%（3/110例）（いずれも前治療薬を1本使用していた患者）に減少したことから、配合剤と併用療法では患者の利便性やコンプライアンスが異なるため、同列には論じられないと考えていることを説明した。また申請者は、一般眼科検診において緑内障と診断された250例中45例（18.0%）が緑内障後期（ハンフリー視野MD値<平均網膜感度変化指数; mean deviation>-12dB以下）と診断され、そのうち41例は無治療であったと報告（生野裕子ほか、眼科臨床医報, 100: 496-498, 2006）されており、緑内障は自覚症状に乏しいため、視野欠損が進行してから初めて患者が症状を自覚して受診する可能性があること、このような視野欠損の進行リスクが高い緑内障後期の患者では、初期から最大限の眼圧下降作用が期待できる治療を行う必要があるため、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、本剤が第一選択薬になり得ると考えていることを説明した。

機構は、本剤は緑内障薬物療法の第一選択薬として位置づけられているプロスタグランジン関連薬（トラボプロスト）及びβ遮断薬（チモロールマレイン酸塩）を配合した製剤であり、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。また機構は、緑内障治療においては、視野欠損の進行リスクを軽減させるため、速やかに目標眼圧値にまで下降させることが臨床上重要とされていることから、申請者が説明するような特定の患者に対して、本剤が第一選択薬となる可能性があることは理解するものの、薬物療法は原則として単剤療法で行うべきと考えており、本剤による有害事象発現率は既治療患者と比べて新規患者で高い傾向が認められていること、新規患者ではトラボプロスト単剤と比べて本剤による有害事象発現率が高い傾向が認められていることを踏まえると、本剤を含めた配合剤を第一選択薬と位置づけることは適切ではないと考える。なお機構は、本剤の臨床的位置づけ及び添付文書における注意喚起の要否については、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、治験依頼者に改善すべき事項が認められたものの、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。

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（5.3.5.1.1: C-13*試験、5.3.5.1.3: C-06*試験、5.3.5.1.7: C-15*/C-16*試験並びに5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2: C-14*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、原資料と症例報告書の不整合が認められ、また治験依頼者は当該事実に関して適切なモニタリングが実施されたとは言いがたいものの、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、機構は提出された承認申請資料に基づき審査を行うことに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、本剤の開放隅角緑内障及び高眼圧症に対する有効性及び安全性は示されているものとする。なお、安全性については、緑内障治療歴のない新規患者に使用された場合も含めて、製造販売後の調査においてさらに検討する必要があると考える。

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 22 年 1 月 7 日作成

1. 申請品目

〔販 売 名〕	デュオトラバ配合点眼液
〔一 般 名〕	トラボプロスト、チモロールマレイン酸塩
〔申 請 者 名〕	日本アルコン株式会社
〔申請年月日〕	平成 20 年 4 月 15 日

2. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。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。

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は支持され、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。

（1）本剤の臨床的位置づけについて

本剤の臨床的位置づけ（審査報告（1）、「4. 臨床に関する資料、（ii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（3）本剤の臨床的位置づけについて」の項参照）について、専門協議では、緑内障治療における配合剤の臨床的位置づけは現時点では確立していないものの、薬物療法は単剤から開始し、その効果を見極めてから他の薬剤との併用を考慮することが原則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 年間の症例として 300 例を対象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。