

審議結果報告書

平成 23 年 12 月 9 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 アイファガン点眼液0.1 %

〔一 般 名〕 ブリモニジン酒石酸塩

〔申 請 者〕 千寿製薬株式会社

〔申請年月日〕 平成23年3月18日

〔審 議 結 果〕

平成 23 年 12 月 2 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

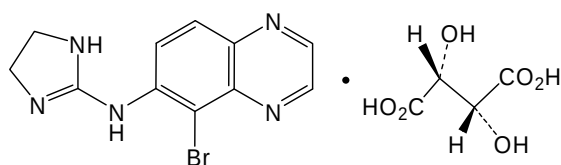
審査報告書

平成 23 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] アイファガン点眼液 0.1 %
[一 般 名] ブリモニジン酒石酸塩
[申 請 者 名] 千寿製薬株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 3 月 18 日
[剤形・含量] 1 mL 中にブリモニジン酒石酸塩 1 mg を含有する点眼剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{11}H_{10}BrN_5 \cdot C_4H_6O_6$

分子量： 442.22

化学名：

(日 本 名) 5-ブロモ-N-(4,5-ジヒドロ-1*H*-イミダゾール-2-イル)キノキサリン-6-アミン
一-(2*R*,3*R*)-酒石酸塩

(英 名) 5-Bromo-N-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)quinoxaline-6-amine mono-(2*R*,3*R*)-tartrate

[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 23 年 11 月 10 日

[販 売 名] アイファガン点眼液 0.1 %
[一 般 名] ブリモニジン酒石酸塩
[申 請 者 名] 千寿製薬株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 3 月 18 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合の緑内障及び高眼圧症患者に対する本剤の有効性及び安全性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、眼局所及び全身性の有害事象、他の緑内障治療薬との併用療法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] 次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合：
 緑内障、高眼圧症
[用法・用量] 通常、1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。

審査報告 (1)

平成 23 年 10 月 5 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アイファガン点眼液 0.1 %
[一 般 名]	ブリモニジン酒石酸塩
[申 請 者 名]	千寿製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 3 月 18 日
[剤形・含量]	1 mL 中にブリモニジン酒石酸塩 1 mg を含有する点眼剤
[申請時効能・効果]	次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合： 緑内障、高眼圧症
[申請時用法・用量]	通常、1 回 1 滴、1 日 2 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

本剤の有効成分であるブリモニジン酒石酸塩（本薬）は、米国アラガン社において開発されたアドレナリン α_2 受容体作動薬である。本剤は本薬を 0.1 % 含有する点眼剤であり、保存剤として亜塩素酸ナトリウム液を含有する。

海外において、本薬を有効成分とする点眼剤は、1996 年 9 月より臨床試験が開始され、保存剤としてベンザルコニウム塩化物（BAK）を含有する 0.2 % 製剤が 1996 年 9 月に米国で承認された後、保存剤として亜塩素酸ナトリウム液を含有する 0.15 % 及び 0.1 % 製剤¹⁾ がそれぞれ 2001 年 3 月及び 2005 年 8 月に米国でいずれも開放隅角緑内障及び高眼圧症を適応症として承認され、2010 年 9 月現在、欧州を含む世界 72 ヶ国で承認されている²⁾。なお、本剤は海外で承認されている 0.15 % 製剤と原薬濃度以外の処方は同一である³⁾。

本邦においては、2006 年 9 月より本剤を用いた臨床試験が開始され、今般申請者は、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合の緑内障及び高眼圧症患者に対する有効性及び安全性が確認されたと判断して、製造販売承認申請を行った。

なお、本邦では、同様の作用機序を有する緑内障治療薬は承認されていないが、アドレナリン α_2 受容体作動薬であるアプラクロニジン塩酸塩（アイオピジン[®]UD 点眼液 1 %）が「アルゴンレーザー線維柱帯形成術、アルゴンレーザー虹彩切開術及び Nd-ヤグレーザー後囊切開術後に生じる眼圧上昇の防止」を効能・効果として承認されている。

¹⁾ 海外において販売されている本薬の 0.2 % 製剤（BAK 含有、pH 6.3）と 0.15 % 製剤（亜塩素酸ナトリウム液含有、pH 7.2）、0.2 % 製剤（BAK 含有、pH 6.3）と 0.1 % 製剤（亜塩素酸ナトリウム液含有、pH 7.7）は、いずれも外国人緑内障又は高眼圧症患者を対象とした臨床試験において、同程度の眼圧下降作用を示すことが確認されている（5.3.5.1-13: 190342-007 試験、5.3.5.1-14: 190342-008 試験、5.3.5.1-16: 190342-021 試験）。

²⁾ 欧州では、開放隅角緑内障及び高眼圧症の「局所 β 遮断薬による適用が禁忌の患者における単独療法」及び「単剤で目標眼圧を達成できないとき、他の眼圧下降薬の補助療法」を効能・効果として承認されている。

³⁾ 本報告書では、申請製剤（本剤 0.1 %）と原薬の濃度以外の処方（保存剤及び pH）が同一の製剤（海外で販売されている 0.15 % 製剤を含む）を「本剤」と記載している。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

原薬であるプリモニジン酒石酸塩は、Piramal Healthcare Limited により原薬等登録原簿（MF）に登録番号 222MF10073 として登録されている。原薬に関し提出された資料の概略及び審査の概略は別添のとおりである。

(1) 製剤

製剤は、原薬、等張化剤、緩衝剤、粘稠剤、保存剤、pH 調節剤及び溶剤から構成される水性無菌点眼液であり、0.1 %製剤（5 mL）が申請されている。一次包装として緑色ポリエチレン（PE）製容器（PE 製ノズル及びポリプロピレン製キャップを付帯）にポリエチレンテレフタレート製シュリンクラベルが施され、二次包装として紙箱が使用されている。添加剤のうち、亜塩素酸ナトリウム液は [REDACTED] により販売名 [REDACTED] として MF に登録されており（登録番号: [REDACTED]）、カルメロースナトリウム（粘稠剤）及び亜塩素酸ナトリウム液（保存剤）は新規添加物、その他は日本薬局方（日局）収載品又は日本薬局方外医薬品規格収載品である。

製剤の開発において、保存剤の種類及び濃度、pH、並びに容器について検討された。保存剤について、ベンザルコニウム塩化物よりも眼組織に対する毒性が弱い（4.2.3.7.7-17、4.3-39: Ingram P.R et al, *Free Radic Res*, 38: 739-750, 2004）亜塩素酸ナトリウム液を選択し、保存効力試験及び安定性の結果を考慮し、その濃度は [REDACTED] ppm（[REDACTED] として⁴⁾）に設定された。pH について、原薬の解離定数が 7.8 であり、pH が中性からアルカリ性になるに従い溶解度が低下することを考慮し、眼粘膜に刺激のない範囲である pH 7.2 と設定された。また、容器について、亜塩素酸ナトリウム液は光に対して不安定な物質であるため、褐色 PE 容器よりも遮光性が高い緑色 PE 容器が採用された。

製剤の製造工程は、第一工程（薬液調製工程）、第二工程（無菌ろ過工程）、第三工程（充てん・装栓工程）及び第四工程（包装工程）からなり、第二工程及び第三工程が重要工程とされ、管理項目及び管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（薄層クロマトグラフィー; TLC）、pH、浸透圧比、純度試験（類縁物質〈液体クロマトグラフィー; HPLC〉）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び含量（HPLC）が設定されている。類縁物質については、[REDACTED] 化合物 A*、[REDACTED] 化合物 B*、[REDACTED] 化合物 C*、[REDACTED] 化合物 D*⁵⁾、その他個々の類縁物質及び総類縁物質が設定されている。なお、粘度及び亜塩素酸ナトリウム液含量（[REDACTED]）については、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。

製剤の安定性については、パイロットスケールで製造された 3 ロットを用いて、長期保存試験（25℃/40 %RH、緑色 PE 製容器〈丸瓶〉/シュリンクラベル/紙箱、横倒し、39 ヶ月）及び加速試験（40℃/25 %RH 以下、緑色 PE 製容器〈丸瓶及び扁平瓶〉/シュリンクラベル/紙箱、横倒し、6 ヶ月）が実施され、[REDACTED] ロットを用いて、苛酷試験（凍結融解 [-25℃以下にて凍結、室温/なりゆき湿度にて融解を [REDACTED] サイクル繰り返し、緑色 PE 製容器〈丸瓶〉/シュリンクラベル/紙箱、横倒し]、温度 [60℃/なりゆき湿度、緑色 PE 製容器〈丸瓶〉/シュリンクラベル/紙箱、横倒し、4 週間]、

⁴⁾ 保存剤（亜塩素酸ナトリウム液）の含量は、[REDACTED] 及び [REDACTED] を用いた [REDACTED] により、[REDACTED] として測定される。

⁵⁾ [REDACTED]

光〔総照度 120 万 lx・h 以上及び総近紫外放射エネルギー $200\text{W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$ 以上、 25°C /なりゆき湿度、無色 PE 製容器（丸瓶）、緑色 PE 製容器（丸瓶及び扁平瓶）、緑色 PE 製容器（丸瓶及び扁平瓶）/シュリンクラベル又は緑色 PE 製容器（丸瓶及び扁平瓶）/シュリンクラベル/紙箱、横倒し〕が実施された。また、容器の形状変更（丸瓶から扁平瓶）に伴い、相対比較試験（ $40^\circ\text{C}/25\% \text{RH}$ 以下、緑色 PE 製容器（丸瓶及び扁平瓶）/シュリンクラベル/紙箱、横倒し、3 ヶ月）が実施された。これらの試験では、性状、確認試験（TLC）、pH、浸透圧比、粘度、純度試験（類縁物質（HPLC））、不溶性異物、不溶性微粒子及び含量（原薬（HPLC）及び亜塩素酸ナトリウム液（ NaClO_2 ））が測定項目とされ、これらに加えて、長期保存試験、加速試験及び相対比較試験では無菌、質量変化試験及び保存効力試験、苛酷試験（温度）では質量変化試験が測定項目とされた。長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度）において、pH の僅かな低下（開始時 pH から pH まで）、水分損失に伴う質量の低下（最大 $\%$ ）、類縁物質の増加（総類縁物質として最大 $\%$ ）及び亜塩素酸ナトリウム液含量の低下（開始時 ppm から ppm ）が認められたが、いずれも規格の範囲内⁶⁾であった。苛酷試験（凍結融解）において、いずれの測定項目にも経時的変化は認められなかった。苛酷試験（光）において、無色 PE 製容器（丸瓶）の包装形態では色調の変化（ L^* から L^* ）、pH の低下（開始時 pH から pH ）、類縁物質の増加（総類縁物質として最大 $\%$ ）、原薬含量の低下（残存率 $\%$ ）及び亜塩素酸ナトリウム液含量の低下（開始時 ppm から ppm ）が認められたが、緑色 PE 製容器（丸瓶及び扁平瓶）及び緑色 PE 製容器（丸瓶及び扁平瓶）/シュリンクラベルの包装形態ではそれらの影響は僅かであり、緑色 PE 製容器（丸瓶及び扁平瓶）/シュリンクラベル/紙箱の包装形態ではいずれの測定項目にも曝光による変化は認められなかった。また、相対比較試験において、緑色 PE 製容器の形状（丸瓶又は扁平瓶）は製剤の品質に影響を及ぼさないことが確認された。これらの結果から、製剤の貯蔵方法及び有効期間は、室温 3 年と設定された。

<審査の概略>

(1) 製剤について

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（緑色 PE 製容器（扁平瓶）/シュリンクラベル/紙箱の包装形態）を $^\circ\text{C}/\% \text{RH}$ 、横倒しで 週間保存し、開封後 日 回、 回 滴ずつ滴下した安定性試験において、性状、pH、純度試験（類縁物質（HPLC））、不溶性異物、含量（本薬及び亜塩素酸ナトリウム液）を測定した結果、類縁物質の僅かな増加（総類縁物質として最大 $\%$ ）及び亜塩素酸ナトリウム液含量の僅かな低下（開始時 ppm から ppm ）が認められたが、⁶⁾であったことを説明した。

機構は、以上について了承し、製剤の規格、試験方法、貯蔵方法及び有効期間について適切と判断した。

(2) 新添加物について

本剤には、新添加物として、カルメロースナトリウム（粘稠剤）及び亜塩素酸ナトリウム液（保存剤）が使用されている。

機構は、カルメロースナトリウムは日局収載品であり、亜塩素酸ナトリウム液の規格及び試験

⁶⁾ 亜塩素酸ナトリウム液含量は、規格及び試験方法に設定されていない。

方法に特段の問題はないと考える。また機構は、安全性について、提出された資料から、カルメロースナトリウムに関して特段の問題は認められず、亜塩素酸ナトリウム液に関して本剤の容器（緑色 PE 製容器）及び臨床推奨用量において安全性上の問題が生じる可能性は極めて低く、本剤におけるこれらの添加物の使用に特段の問題はないものとする。なお機構は、亜塩素酸ナトリウム液については、曝光、pH の低下等により二酸化塩素を発生し、二酸化塩素から生じる[]により生体物質の酸化傷害を引き起こす可能性があることから、当該添加物の安定性を考慮し、本剤のように適切に二酸化塩素の発生を制御した条件下においてのみ使用すべきであり、一般的な使用前例としては取り扱わないことが適切であると判断した。

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>

特に記載のない限り、数値は平均値又は平均値 ± 標準誤差で示されている。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 作用機序

① アドレナリン α 受容体に対する作用

in vitro 受容体結合試験において、ヒト大脳皮質、ラット腎皮質、ヒト結腸癌由来細胞株（HT-29 細胞）、並びにヒトアドレナリン α_2 受容体を発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来細胞株（CHO 細胞）及びアフリカミドリザル腎臓由来細胞株（COS-7 細胞）の膜画分における本薬、クロニジン及び *p*-アミノクロニジン（アプラクロニジン）のアドレナリン α 受容体サブタイプに対する阻害定数（ K_i 値）は表 1 のとおりであり、本薬は特にアドレナリン α_{2A} 受容体に対して選択性を示した。また、ウサギ虹彩毛様体における本薬のアドレナリン α_2 受容体に対する K_i 値は、アプラクロニジンの約 1/7～1/2 倍であった（4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、参考 4.2.1.1-3）。

表 1 各種アドレナリン α 受容体サブタイプに対する結合親和性（ K_i 値 nM）

受容体	膜画分	本薬	クロニジン	アプラクロニジン
α_1	ヒト大脳皮質	1,850 ± 322	513 ± 108	181 ± 18
α_{2A}	HT-29 細胞	1.9 ± 0.5	3.4 ± 0.4	7.8 ± 1.2
	CHO 細胞	2.7 ± 0.3	3.8 ± 0.4	2.6 ± 0.1
	COS-7 細胞	84 ± 9.2	-	92 ± 8.1
α_{2B}	ラット腎皮質	11.5 ± 1.3	4.1 ± 0.9	3.3 ± 0.3
	CHO 細胞	52 ± 6	8.3 ± 0.2	3.4 ± 0.1
	COS-7 細胞	553 ± 133	-	148 ± 15
α_{2C}	CHO 細胞	44 ± 3.3	30 ± 2	-
	COS-7 細胞	212 ± 48	-	184 ± 40

平均値 ± 標準誤差、-: 該当なし

本薬、クロニジン及びアプラクロニジンのウサギ胸部大動脈、虹彩散大筋及び伏在静脈に対する収縮作用、並びにウサギ精輸管の電気刺激による縮に対する弛緩作用の 50 %有効濃度（ EC_{50} ）は表 2 のとおりであり、本薬はアドレナリン α_2 受容体に対して選択性を示した（4.2.1.1-1、4.2.1.1-2）。

表 2 各種アドレナリン α 受容体関連標本に対する収縮又は弛緩作用（ EC_{50} nM）

標本	受容体	本薬	クロニジン	アプラクロニジン
大動脈	α_1	1,490 ± 214	293 ± 47	180 ± 10
虹彩散大筋		2,650 ± 341	943 ± 168	218 ± 14
伏在静脈	α_2 （接合部後）	33 ± 5	180 ± 26	318 ± 56
精輸管	α_2 （接合部前）	1.0 ± 0.07	4.4 ± 0.4	1.9 ± 0.2

平均値 ± 標準誤差

② 房水動態に及ぼす影響

ウサギの片眼に本薬（0.3 %）25 μ L を単回点眼したとき、フルオロフォトメトリー法により測定した房水流量は、投与眼において投与後 1 時間に最大 43.9 ± 4.6 %減少した。また、ウサギの片眼に本薬（0.15 %）50 μ L を単回点眼したとき、フルオロフォトメトリー法により測定した房水流量は、投与眼及び反対眼において点眼 1 時間後にそれぞれ最大 24.9 ± 8.7 %及び 26.7 ± 3.3 %減少した（4.2.1.1-5）。

カニクイザルの片眼に本薬（0.1、0.25、0.4、0.5、0.6、0.75、1.0、1.5 及び 2.5 %）を 1 回 5 μ L、30 秒間隔で 2 回点眼したとき、フルオロフォトメトリー法により測定した房水流量は、投与眼及び反対眼においてそれぞれ用量依存的に最大 8.7～46.3 %及び 4.4～40.1 %減少した（参考 4.2.1.1-12）。

カニクイザルの片眼に本薬（0.45 %）及び β 遮断薬（ベタキシロール 0.5 %、チモロール 0.5 % 及び *l*-ブノロール 1 %）50 μ L を単回点眼したとき、フルオロフォトメトリー法により測定した房水流量⁷⁾ は、いずれの薬剤も投与眼及び反対眼において同程度に減少した（参考 4.2.1.1-13）。

2) 眼圧下降作用

① 正常眼圧ウサギにおける眼圧下降作用

ウサギの片眼に本薬（0.045 %）50 μ L を単回点眼したとき、眼圧は点眼 1 時間後まで一過性に上昇した後、4 時間後までに最大 16～17.9 %低下した（4.2.1.1-4）。

ウサギの片眼に本薬（0.0015、0.015 及び 0.15 %）及びアブラクロニジン（0.01、0.1 及び 1 %）50 μ L を単回点眼したとき、投与眼における眼圧は本薬 0.015 及び 0.15 %では点眼 1 時間後まで一過性に上昇し、本薬による最大眼圧下降値は検討した濃度範囲で用量依存的に増加した。一方、アブラクロニジンでは 0.01 %で僅かな眼圧下降作用を示したが、0.1 及び 1 %では一過性の眼圧上昇のみ認められ、眼圧下降作用は認められなかった（4.2.1.1-2）。

ウサギの片眼に本薬（0.000015、0.00015、0.0015、0.015 及び 0.15 %）50 μ L を単回点眼したとき、投与眼における眼圧は本薬 0.015 及び 0.15 %では点眼 1 時間後まで一過性に上昇し、最大眼圧下降値は検討した濃度範囲で用量依存的に増加した。また、本薬 0.15 %では反対眼でも眼圧下降が認められた（4.2.1.1-4）。

ウサギの片眼に本薬（0.5 %）を 1 回 1 滴（約 35 μ L）、1 日 2 回（8 時間毎）28 日間反復点眼したとき、投与眼における眼圧は点眼 1 日目以外の全ての測定日、反対眼における眼圧は全ての測定日ですべて点眼 2 時間後に最低値を示し、最低眼圧は最終測定日までほぼ一定であった。また、ウサギの片眼に本薬（0.08、0.2、0.5 及び 0.8 %）を 1 回 1 滴（約 35 μ L）、1 日 2 回（4 時間毎）3 及び 6 ヶ月間反復点眼したとき、眼圧下降作用は投与期間によらず同様に、効果の減弱は認められなかった（4.2.1.1-7）。

② サルにおける眼圧下降作用

正常眼圧カニクイザルの片眼に本薬（0.045、0.15 及び 0.45 %）50 μ L を単回点眼したとき、両眼で同様の眼圧下降作用が認められた（4.2.1.1-4）。

レーザー照射により高眼圧を誘発させたカニクイザルの片眼に本薬（0.045、0.15 及び 0.45 %）及びアブラクロニジン（0.3、1 及び 3 %）50 μ L を単回点眼したとき、投与眼における最大眼圧下降率はいずれも用量依存的に増加し、それぞれ最大 14～40 %及び 18～32 %であった（4.2.1.1-2）。

⁷⁾ 全身麻酔下で測定された。

レーザー照射により高眼圧を誘発させたカニクイザルの片眼に本薬（0.1 %）50 μ L を単回点眼したとき、点眼 4 時間後まで眼圧下降作用⁷⁾ が認められた（参考 4.2.1.1-11）。

正常眼圧及びレーザー照射により高眼圧を誘発させたカニクイザルの片眼に本薬（0.45 %）及び β 遮断薬（ベタキソロール 0.5 %⁸⁾、チモロール 0.5 % 及び *L*-ブノロール 1 %）50 μ L を単回点眼したとき、本薬では正常眼圧サル、並びに高眼圧サルの投与眼及び反対眼において同様の眼圧下降作用が認められた。一方、 β 遮断薬では正常眼圧サルの投与眼及び反対眼、並びに高眼圧サルの反対眼（正常眼圧眼）において眼圧下降作用は認められなかった（参考 4.2.1.1-13）。

正常眼圧カニクイザルの片眼に本薬（0.5 %）を 1 回 1 滴（約 35 μ L）、1 日 2 回 28 日間反復点眼したとき、投与眼及び反対眼における眼圧はいずれの測定日でも点眼 2～4 時間後に最低値を示し、眼圧下降作用は反復点眼により減弱する傾向が認められた（4.2.1.1-7）。

③ 各種受容体拮抗薬が本薬の眼圧下降作用に及ぼす影響

正常眼圧ウサギの片眼にアドレナリン α_1 受容体拮抗薬（プラゾシン 0.3 %）及び α_2 受容体拮抗薬（ラウオルシン 1 %）50 μ L を点眼し、30 分後に本薬（0.045 %）50 μ L を単回点眼したとき、本薬単独点眼時に認められる点眼 1 時間後までの一過性の眼圧上昇は抑制され、併用時の最大眼圧下降率（プラゾシン及びラウオルシン単独投与時の平均眼圧を差し引いた値）はそれぞれ 12.9 及び 7.1 %であった（4.2.1.1-4）。

正常眼圧カニクイザルの片眼にアドレナリン α_1 受容体拮抗薬（プラゾシン 0.3 %）、アドレナリン α_2 受容体拮抗薬（ラウオルシン 1 %）、アドレナリン α_2 受容体・イミダゾリン受容体拮抗薬（イダゾキササン 1 %）及び接合部後膜アドレナリン α_2 受容体拮抗薬（SKF105854 1 %）50 μ L を点眼し、30 分間後に本薬（0.45 %）50 μ L を単回点眼したとき、本薬による眼圧下降作用はイダゾキササンにより阻害され、プラゾシン、ラウオルシン及び SKF105854（1 %）による影響は認められなかった（4.2.1.1-4）。

正常眼圧カニクイザルの片眼に本薬（1.14 %）及びピロカルピン（10 %）を 1 回 5 μ L、30 秒間隔で 2 回、それぞれ単独又はピロカルピン点眼 30 分後に本薬を併用して点眼したとき、最大眼圧下降率（点眼 1 時間後）は本薬及びピロカルピン単独点眼時にそれぞれ 55 及び 20 %、併用時に 57 %であった（参考 4.2.1.1-13）。

④ 受容体脱感作（4.2.1.1-9）

ウサギの片眼に本薬（0.5 %）を 1 回 1 滴、1 日 2 回（8 時間毎）28 日間反復点眼した後、摘出した毛様体標本において、本薬（ 10^{-8} 、 10^{-7} 、 10^{-6} 及び 10^{-5} M）はイソプロテレノール（ 5×10^{-7} M）による cAMP 産生を用量依存的に抑制し、反復点眼による受容体の脱感作は示唆されなかった。

3) 代謝物の薬理作用（参考 4.2.1.1-17）

ヒト大脳皮質及びヒトアドレナリン α_2 受容体を発現させた CHO 細胞の膜画分を用いた *in vitro* 受容体結合試験において、本薬とその代謝物（M5、M4、M6、M10 及び M11⁹⁾）のアドレナリン α 受容体サブタイプに対する K_i 値は表 3 のとおりであり、最も高い活性を示した M10 の K_i 値は本薬の 15 倍以上であった。

⁸⁾ 高眼圧カニクイザルには、ベタキソロール 1 %、25 μ L が単回点眼された。

⁹⁾ M4: イミダゾリン-4,5-ジオン体、M5: イミダゾリン-4-オン体、M6: キノキサリン-2,3-ジオン体、M10: アリルグアニジン体、M11: 4,5-脱水素体。本薬の代謝物のうち、構造決定及び合成が可能な化合物について検討された。

表3 本薬及び代謝物のアドレナリン α 受容体に対する結合親和性 (K_i 値 nM)

受容体	膜画分	本薬	M4	M5	M6	M10	M11
α_1	ヒト大脳皮質	1,850	>100,000	>100,000	23,897	17,217	>100,000
α_{2A}	CHO 細胞	2.7	6,087	13,117	309	41	512
α_{2B}	CHO 細胞	52	44,882	47,630	2,358	1,118	12,910
α_{2C}	CHO 細胞	44	74,827	90,877	4,346	1,543	9,673

平均値

(2) 副次的薬理試験

1) 各種受容体、チャネル及びトランスポータに対する親和性 (4.2.1.2-3)

in vitro 受容体結合試験において、本薬 (10^{-5} M、ブリモニジンとして 2.92 $\mu\text{g/mL}$) は、検討した 62 種の受容体、チャネル及びトランスポータのうち、アドレナリン α_{1A} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 及び α_{1C} 受容体に対してそれぞれ 57.98、99.69、94.29 及び 97.60 %の阻害率¹⁰⁾を示し、これら以外にイミダゾリン受容体及びセロトニン 5-HT_{1A} 受容体に対してそれぞれ 98.48~99.06 及び 88.06 %の阻害率を示した。なお、本薬のセロトニン 5-HT_{1A} 受容体を介した機能発現には 10^{-4} M 以上の濃度が必要と報告 (Newman-Tancredi A et al, *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 358: 197-206, 1998) されており、本剤点眼時にセロトニン 5-HT_{1A} 受容体を介した作用を発現する可能性は極めて低いと考えられている。

2) ヒト網膜微小血管径への影響 (4.2.1.2-1)

ハムスターの頬袋に移植したヒト網膜片において、本薬 (10^{-9} ~ 10^{-4} M) は細動脈の血管径にほとんど影響を及ぼさなかったが、クロニジン (10^{-9} ~ 10^{-4} M) 及びアプラクロニジン (10^{-13} ~ 10^{-4} M) はそれぞれ 10^{-8} 及び 10^{-11} M 以上の濃度で血管収縮作用 (それぞれ最大 35 及び 26 %) を示した。

(3) 安全性薬理試験

安全性薬理試験に相当する試験 (4.2.1.3-1、4.2.1.3-2、4.2.1.3-3) は安全性薬理試験ガイドライン (平成 13 年 6 月 21 日医薬審査発 902 号審査管理課長通知) が施行される以前に GLP 非準拠で実施され、一部の試験成績は効力を裏付ける試験 (4.2.1.1-4) において検討された。機構は、これらの試験成績はいずれも原資料の確認が可能であることから、試験が実施された時期等を考慮し、提出された試験成績に基づき評価した。また、心血管系への影響 (4.2.3.2-11) 及び呼吸器系への影響 (4.2.3.1-1、4.2.3.1-3) に関する毒性試験成績、並びに心室再分極遅延 (QT 間隔延長) の潜在的可能性及び内分泌系・消化器系・泌尿器系への影響に関する公表文献が提出された。

1) 心血管系への影響

カニクイザルの両眼に本薬 (0.1 及び 0.2 %) 35 μL を単回点眼したとき、平均血圧は点眼 1 時間後にそれぞれ最大 9.4 ± 1.4 及び 23.6 ± 3.5 %、心拍数は点眼 2 時間後にそれぞれ最大 17.4 ± 2.7 及び 25.9 ± 3.9 %低下した (4.2.1.3-1)。

カニクイザルの片眼に本薬 (0.045、0.15 及び 0.45 %) 50 μL を単回点眼し、血圧及び心拍数を投与 6 時間後まで測定したとき、いずれも濃度依存的に低下し、0.45 %で収縮期血圧は点眼 2 時間後に最大 31.0 ± 3.1 %、拡張期血圧は点眼 1 時間後に最大 36.7 ± 2.1 %、心拍数は点眼 2 時間後に最大 42.0 ± 3.1 %低下した。また、カニクイザルの片眼に本薬 (0.45 %) 2.5、5、10 及び 25 μL を単回点眼したとき、収縮期血圧は 5 μL 以上、心拍数は 2.5 μL 以上で低下し、25 μL で収縮期血

¹⁰⁾ 阻害率 (%) = $[1 - (B - N) / (B_0 - N)] \times 100$; B: 被験物質存在下での結合放射能量、B₀: 被験物質非存在下での総結合放射能量、N: 非特異的結合放射能量。

圧は点眼 1 時間後に最大 $24.9 \pm 1.8 \%$ 、拡張期血圧は点眼 2 時間後に最大 $11.4 \pm 2.0 \%$ 、心拍数は点眼 2 時間後に最大 $37.0 \pm 1.8 \%$ 低下した (4.2.1.1-4)。

カニクイザルに本薬 (4.5 及び $26 \mu\text{g/kg}$) を単回静脈内投与し、血圧及び心拍数を投与 1 時間後まで測定したとき、 $4.5 \mu\text{g/kg}$ では収縮期血圧及び拡張期血圧は投与 20 分後にそれぞれ最大 12 ± 3.8 及び $14 \pm 3.8 \%$ 、心拍数は投与 45 分後に最大 $17 \pm 4.8 \%$ 低下し、 $26 \mu\text{g/kg}$ ではいずれも投与 60 分後に収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ最大 46 ± 3.3 及び $48 \pm 3.5 \%$ 、心拍数は最大 $47 \pm 3.6 \%$ 低下した (4.2.1.3-2)。

カニクイザルに本薬 (11.4、22.7、45.4 及び $114 \mu\text{g}$) を単回静脈内投与し、血圧及び心拍数を投与 6 時間後まで測定したとき、いずれも用量依存的に低下し、 $114 \mu\text{g}$ で収縮期血圧及び拡張期血圧は投与 1 時間後にそれぞれ最大 39.9 ± 1.5 及び $43.5 \pm 3.9 \%$ 低下した後、投与 4 時間後までに回復し、心拍数は投与 1 時間後に最大 $52.5 \pm 2.7 \%$ 低下した後、投与 6 時間後までに回復した (4.2.1.1-4)。

カニクイザルに本薬 (0.15、0.76 及び 3.8 mg/kg/日) を 52 週間経口投与したとき、 0.76 mg/kg/日 以上の群で心拍数の低下 (最大 45.8%)、RR 間隔の延長 (最大 92.9%)、QT 間隔の延長 (最大 18.9%)、 3.8 mg/kg/日 群で血圧低下 (収縮期血圧 21.0% 、拡張期血圧 22.5%) が認められた (4.2.3.2-11)。

イヌ摘出心筋標本において、ブリモニジン ($10^{-10} \sim 10^{-5} \text{ M}$) は 10^{-9} M (292 pg/mL) 以上の濃度で 90% 再分極時点における活動電位持続時間 (APD_{90}) を用量依存的に $3.66 \sim 7.32 \%$ 延長した (参考 4.3-50: Samson RA et al, *Am J Physiol*, 268:H2024-2035, 1995)。

イヌ摘出心筋プルキンエ線維において、ブリモニジン (10^{-7} M) による APD_{90} 延長作用は、 I_{to} チャネル阻害剤 (4-アミノピリジン) 存在下で抑制され、 I_{Kr} チャネル阻害剤 (d -ソタロール)、 I_{Ks} チャネル阻害剤 (インダパマイド)、 I_{Cl} チャネル阻害剤 (メフェナミン酸) 及び I_{Ca} チャネル阻害剤 (ニフェジピン) 存在下で影響は認められなかった (参考 4.3-51: Lee HC et al, *J Pharm Exp Ther*, 278:597-606, 1996)。

2) 中枢神経系への影響

マウスに本薬 (25.3、76、253 及び $757 \mu\text{g/kg}$) を単回静脈内投与したとき、ヘキシバルビタール誘発睡眠は用量依存的に延長 (最大約 33 分) した。また、ラットに本薬を単回静脈内投与したとき、投与後 5 分間の自発運動量は用量依存的に抑制され、 50% 阻害用量 (ID_{50}) は $117 \mu\text{g/kg}$ であった (4.2.1.3-3)。

3) 呼吸器系への影響

マウスに本薬 (8 mg/kg) を単回経口投与したとき、投与 2~30 分後から呼吸困難が認められ、投与 4 時間後に回復した (4.2.3.1-1)。

ラットに本薬 (8 mg/kg) を単回経口投与したとき、投与 0.5~1 時間後から浅速呼吸が認められ、投与 4 時間後までに回復した (4.2.3.1-3)。

4) 内分泌系、消化器系及び泌尿器系への影響

マウスに本薬 (ブリモニジンとして 3、10、30、100、300、1,000、3,000、10,000 $\mu\text{g/kg}$) を単回腹腔内投与したとき、 $10 \mu\text{g/kg}$ 以上で用量依存的な血糖値の上昇が認められた (参考 4.3-17: Angel I et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 246: 1098-1103, 1988)。

ラットに本薬を皮下投与したとき、用量依存的な止瀉作用及び利尿作用が認められ、その 50% 有効用量 (ED_{50}) はブリモニジンとしてそれぞれ 24 及び $28 \mu\text{g/kg}$ であった (参考 4.3-18: Megens AA et al, *Eur J Pharmacol*, 129: 57-64, 1986)。

<審査の概略>

(1) 本薬の眼圧下降作用について

1) 本薬の作用機序について

機構は、本薬の眼圧下降作用の機序について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬はアドレナリン α_2 受容体に作用し (4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、参考 4.2.1.1-3、4.2.1.1-4)、アドレナリン α_2 受容体はアドレナリン β_2 受容体と同様に神経-効果器接合部前膜に発現し、抑制性 G_i タンパク質を介したアデニル酸シクラーゼの活性化抑制により cAMP 濃度を低下させ、アドレナリン β_2 受容体と対立してノルアドレナリン (NA) の分泌に係る負のフィードバック調節を担っていること、毛様体上皮には各種アドレナリン受容体が発現しており、頸部交感神経切除患者では房水産生の低下が報告 (Bron AJ, *Br J Ophthalmol*, 53: 37-45, 1969, Brazier DJ, *Br J Ophthalmol*, 67: 297-301, 1983) されており、房水産生における NA の関与が示唆されること、本薬はウサギにおいてフルオロフォトメトリー法により測定した房水流量を抑制したこと (4.2.1.1-5) を説明した。

また申請者は、本薬はウサギ (Lee PY et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 33: 1118, 1992) 及び高眼圧症患者 (Toris CB et al, *Arch Ophthalmol*, 113: 1514-1517, 1995、参考 4.3-24: Toris CB et al, *Am J Ophthalmol*, 128: 8-14, 1999) においてぶどう膜強膜流出経路からの房水流出を促進することが報告されており、本薬は毛様体筋細胞においてマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の発現を増加させたが、MMP 活性に変化は認められなかったことから、その作用機序はプロスタグランジン (PG) 関連薬のような MMP 活性化による毛様体の細胞外マトリックスのリモデリング誘発とは異なる可能性が高いこと (Ooi YH et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50: 4237-4243, 2009)、また、本薬は線維柱帯流出路からの房水流出には影響しないと報告 (Toris CB et al, *Arch Ophthalmol*, 113: 1514-1517, 1995、Toris CB et al, *Am J Ophthalmol*, 128: 8-14, 1999) されていることを説明した。

以上より申請者は、本薬の眼圧下降作用は房水産生の抑制及びぶどう膜強膜流出路からの房水流出の促進の 2 つの作用によると考えていることを説明した。

2) 本薬の眼圧下降作用の種差について

機構は、本薬の眼圧下降作用の種差について、申請者に説明を求めた。

申請者は、正常眼圧ウサギ及びサルの片眼に本薬 (0.015 及び 0.15 %) 50 μ L を単回点眼したとき (4.2.1.1-4、参考 4.2.1.1-10)、投与眼及び反対眼における眼圧の経時推移は図 1 のとおりであり、ウサギでは投与眼において点眼直後の一過性の眼圧上昇を伴う眼圧下降作用が認められ、反対眼における眼圧下降作用は高濃度 (0.15 %) でのみ認められたのに対し、サルでは濃度によらず両眼でほぼ同様の推移を示し、ウサギの反対眼において眼圧下降作用が認められた濃度 (0.15 %) でのみ眼圧下降作用が認められたこと、本薬の眼圧下降作用は、ウサギではアドレナリン α_2 受容体拮抗薬 (ラウオルシン) により阻害されたのに対し、サルではラウオルシンにより阻害されず、アドレナリン α_2 受容体・イミダゾリン受容体拮抗薬 (イダゾキサン) により阻害されたこと、*in vitro* 受容体結合試験において、 ^3H 標識体 (本薬) に対する K_i 値は、ラウオルシンはウサギ虹彩毛様体とサル脳幹でほぼ同様であったのに対し、イダゾキサンはウサギ虹彩毛様体と比較してサル脳幹で約 30 倍低値を示したこと (Burke J et al, *Ann NY Acad Sci*, 763: 78-95, 1995) から、本薬の眼圧下降作用は、ウサギでは眼局所 (毛様体) のアドレナリン α_2 受容体、サルでは中枢 (脳幹の外側網様核) のイミダゾリン受容体を介して発現し、高濃度の本薬点眼時に認められたウサギの反対眼における眼圧下降作用は全身循環を介して反対眼に移行した本薬が作用したものであると考えていることを説明した。

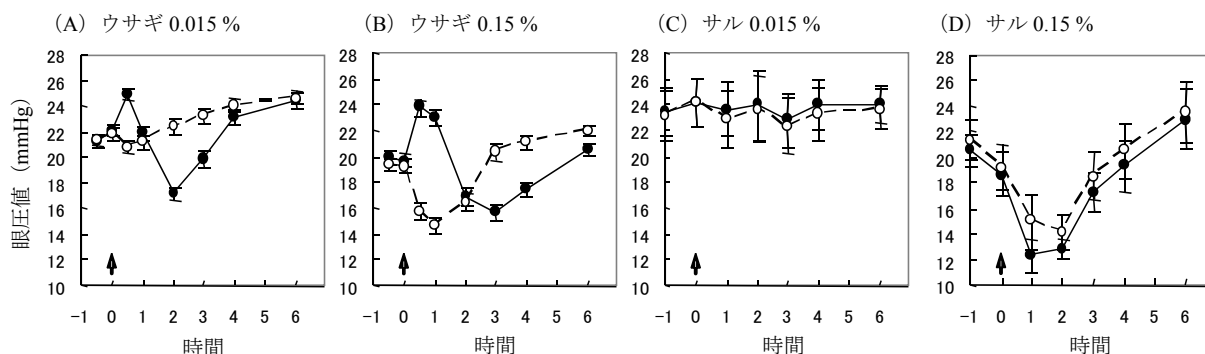


図1 正常眼圧ウサギ (A 及び B) 及びサル (C 及び D) の片眼に本薬 (0.015 及び 0.15 %) 50 μ L を単回点眼したときの投与眼 (●) 及び反対眼 (○) における眼圧の経時推移 (平均値 $\pm$ 標準誤差)

その上で申請者は、緑内障又は高眼圧症患者に本薬 (0.2 %) を点眼したとき、反対眼でも僅かな眼圧変化が認められるものの、投与眼における眼圧下降作用は反対眼と比較して顕著であること (Toris CB et al, *Arch Ophthalmol*, 113: 1514-1517, 1995, Toris CB et al, *Am J Ophthalmol*, 128: 8-14, 1999, Yüksel N et al, *Ophthalmologica*, 216: 45-49, 2002) から、ヒトにおける本薬の眼圧下降作用に中枢の関与は少なく、ウサギと同様に主に眼局所におけるアドレナリン α_2 受容体を介して発現すると考えていることを説明した。

機構は、本薬点眼直後の一過性の眼圧上昇の作用機序について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ウサギにおいて、本薬点眼直後の一過性の眼圧上昇は本薬 0.015 %以上の濃度で投与眼に認められ、その作用機序は、アドレナリン α_1 受容体作動作用 (Inneme HC et al, *Doc Ophthalmol*, 52: 287-295, 1982) に基づく、外眼筋の収縮による眼球圧迫に起因する (Burke JA et al, *Curr Eye Res*, 5: 665-676, 1986) と報告されているが、サルの外眼筋にはアドレナリン β 受容体のみが発現している (Kern R et al, *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 175: 359-374, 1968) ため、同様の変化は起こらなかったと考えていること、またヒトにおいては、本薬点眼 1 時間後より眼圧下降作用が認められ、一過性の眼圧上昇は認められていない (5.3.5.1-11: 190342-004 試験、5.3.5.1-12: 190342-005 試験) ことを説明した。

機構は、サルにおいて、反復点眼時に眼圧下降作用が減弱する傾向が認められていることから、ヒトにおいて同様の傾向が認められるおそれがないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、サルの片眼に本薬 (0.5 %) を 1 回 1 滴、1 日 2 回 28 日間反復点眼したとき (4.2.1.1-7)、眼圧下降作用が減弱する傾向が認められたが、中枢を介して血圧下降作用を発現するクロニジンでも脱感作が報告 (小澤光, *日薬理誌*, 71: 273-284, 1975) されていることから、サルでは中枢を介して眼圧下降作用を発現するため、減弱傾向を示したと考えていること、一方、アドレナリン α_2 受容体を介して眼圧下降作用を発現すると考えているウサギ (4.2.1.1-7) 及びヒト (5.3.5.2-1: 3-01 試験) では、それぞれ 28 日間及び 1 年間の反復点眼により、眼圧下降作用の減弱は認められなかったことを説明した。

以上について機構は、申請者の説明を了承し、本薬の薬理作用は概ね明らかにされているものとする。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット、ウサギ及びサルにおける吸収、分布、代謝、排泄、胎児移行性及び乳汁移行性に関する試験成績が提出された。生体試料中の未変化体濃度は、高速液体クロマトグラフィー/紫外吸光度分析 (HPLC/UV、定量下限: ラット血漿中 10 ng/mL、ウサギ血漿中 2.1 ng/mL、ウサギ房水中 30 ng/mL)、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC/MS/MS、定量下限: ウサギ房水中 20 ng/mL) 又はガスクロマトグラフィー/質量分析 (GC/MS、定量下限: ラット血漿中 0.02 ng/mL、ウサギ血漿中 0.0498 ng/mL、サル血漿中 0.049 ng/mL) 法を用いてバリデートされた方法で測定された。放射標識体 (^3H 標識体、 ^{14}C 標識体、2,3- ^{14}C 標識体)¹¹⁾ を用いた試験における生体試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンター (LSC) を用いて測定された。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 $\pm$ 標準偏差で示されている。

(1) 吸収

1) 本薬を用いた検討

雌性白色ウサギ眼球表面に ^3H 標識体 (本薬) を角膜経路及び結膜-強膜経路を介して投与したとき、虹彩及び毛様体中放射能濃度は、結膜-強膜経路と比較して角膜経路で高く、本薬は主に角膜を経由して虹彩及び毛様体へ吸収されることが示唆された (4.2.2.2-1)。

雌性白色ウサギの片眼に ^{14}C 標識体 (本薬) 0.10、0.30、0.45、0.62 及び 0.90 %、35 μL を単回点眼したとき、点眼 40 分後の血液、血漿、房水及び虹彩・毛様体中放射能濃度はいずれも ^{14}C 標識体 (本薬) の濃度にほぼ依存して増加した (4.2.2.2-2)。

雌雄白色ウサギの片眼に ^{14}C 標識体 (本薬) 0.6 % (雄) 及び 0.68 % (雌)、35 μL を単回点眼したとき、血液中放射能の最高濃度到達時間 ($T_{\max}$) はいずれも 1 時間、消失半減期 ($t_{1/2}$) はそれぞれ 1.6 及び 2.3 時間であった (4.2.2.2-12、4.2.2.2-13)。

雌性白色ウサギの片眼に ^{14}C 標識体 (本薬) 0.5 %、35 μL を 1 日 2 回 (12 時間毎) 2 週間反復点眼したとき、最終点眼後の血液及び血漿中放射能濃度はいずれも点眼 1 時間後に最高値 ($C_{\max}$) に達し、 $C_{\max}$ はそれぞれ 0.0108 ± 0.0017 及び 0.0179 ± 0.0033 $\mu\text{g eq./mL}$ 、点眼 10 分後から 6 時間後までの薬物濃度-時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{10\text{min-6h}}$) はそれぞれ 0.034 及び 0.060 $\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$ であった (4.2.2.2-19)。

雌雄白色ウサギの片眼に本薬 0.2 及び 0.8 %、35 μL を 1 日 4 回 (2 時間毎) 2 週間反復点眼したとき、最終点眼 30 分後の血漿及び房水中未変化体濃度に大きな性差は認められず、血漿中未変化体濃度は 1 及び 14 日目ではほぼ同程度であったが、房水中未変化体濃度は 0.2 及び 0.8 % 点眼時に 1 日目で 1.05 ± 0.41 及び 10.28 ± 5.04 $\mu\text{g/mL}$ 、14 日目で 0.55 ± 0.23 及び 5.14 ± 1.79 $\mu\text{g/mL}$ であり、反復点眼により減少した¹²⁾ (4.2.2.1-1)。

雄性サルの両眼に ^{14}C 標識体 (本薬) 0.5 %、35 μL を単回点眼したとき、血液及び血漿中放射能濃度はいずれも点眼 0.5~4 時間後まで $0.004\sim 0.008$ $\mu\text{g eq./mL}$ で推移し、点眼 24 時間後には 0.001 $\mu\text{g eq./mL}$ 又は検出限界未満であった。血漿中未変化体濃度は点眼 0.5 時間後に $C_{\max}$ (0.003 $\mu\text{g/mL}$) に達し、点眼 8 時間後には定量下限未満となった (4.2.2.2-14)。

¹¹⁾ 本薬の放射標識体として、 ^3H 標識体 (イミダゾリン環の 4,5 位を ^3H で標識)、 ^{14}C 標識体 (キノキサリン環のベンゼン環部位を ^{14}C で標識) 及び 2,3- ^{14}C 標識体 (キノキサリン環の 2,3 位を ^{14}C で標識) が用いられた。

¹²⁾ 雌性白色ウサギに ^3H 標識体 (本薬) を前房内投与したときの房水クリアランス (CL) は、本薬 0.5%、35 μL を片眼に 1 日 2 回 20 日間反復点眼する前処置により、無処置と比較して高値を示した (4.2.2.2-3) ことから、本薬反復点眼時には血流量の増加に伴い組織からの消失が亢進したことが原因の一つであると考察されている。

雄性サルの両眼に ^{14}C 標識体（本薬）0.5 %、35 μL を1日2回（12時間毎）2週間反復点眼したとき、点眼1時間後の血漿中放射能及び未変化体濃度は7及び13日目ではほぼ同程度であった（4.2.2.2-20）。

雌雄ラットに本薬 0.39 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体の $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ は雄及び雌でそれぞれ 0.024 及び 0.041 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 0.817 ± 0.167 及び 1.03 ± 0.233 時間、分布容積 (V_d) はそれぞれ 8.06 ± 1.98 及び 6.71 ± 0.58 L/kg、CL はそれぞれ 11.3 ± 2.5 及び 6.5 ± 1.26 L/h/kg であった（4.2.2.2-7）。

雌雄ラットに ^{14}C 標識体（本薬）1.76 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の C_{max} は雄及び雌でそれぞれ 0.023 ± 0.007 及び 0.031 ± 0.015 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ はそれぞれ 0.081 及び 0.106 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 1.9 及び 2.3 時間、バイオアベイラビリティ (BA) はそれぞれ 94 及び 69 %¹³⁾ であった（4.2.2.2-9、4.2.2.2-10）。

雄性サルに 2,3- ^{14}C 標識体（本薬）0.079 mg/kg を単回静脈内投与又は 1.30 mg/kg を単回経口投与（非絶食下）したとき、経口投与時の血漿中未変化体は投与 0.67 時間後に C_{max} に達し、 C_{max} は 0.002 ± 0.001 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ は 0.007 ± 0.003 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 2.8 ± 0.52 時間、BA は 2.4 ± 1.6 % であった。静脈内投与時の血漿中未変化体の V_d は 8.35 ± 1.33 L/kg、 $t_{1/2}$ は 2.5 ± 1.1 時間、CL は 1.99 ± 0.34 L/h/kg であった（4.2.2.2-16、4.2.2.2-17）。

2) 製剤を用いた検討

雌性白色ウサギの両眼に保存剤 (pH) が異なる2種の本薬 0.2 %製剤 35 μL を交叉比較法により単回点眼したとき、房水中未変化体の C_{max} は BAK 含有製剤 (pH6.3) 及び亜塩素酸ナトリウム液含有製剤 (pH7.4) でそれぞれ 2.69 ± 1.44 及び 1.74 ± 0.26 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-5\text{h}}$ はそれぞれ 3.78 及び 2.77 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、保存剤の変更に伴う pH の上昇により房水移行量が増加した（4.2.2.2-5）。

雌性白色ウサギの両眼に本薬の 0.2 %BAK 含有製剤 (pH6.3)、0.15 %BAK 含有製剤 (pH6.3) 及び 0.15 %亜塩素酸ナトリウム液含有製剤 (pH7.2) 35 μL を交叉比較法により単回点眼したとき、房水中未変化体の C_{max} はそれぞれ 0.647 ± 0.124 、 0.496 ± 0.248 及び 0.931 ± 0.221 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-3\text{h}}$ はそれぞれ 1.17、0.987 及び 1.10 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、0.2 % BAK 含有製剤と 0.15 %亜塩素酸ナトリウム液含有製剤点眼時ではほぼ同程度であった（4.2.2.2-6）。

雌性白色ウサギの両眼に pH が異なる2種の本薬 0.2 %BAK 含有製剤 (pH6.3 及び 7.5) 35 μL を1日3回（8時間毎）4日間反復点眼（4日目は1日1回）したとき、最終点眼後の房水中未変化体はいずれも点眼 0.67 時間後に C_{max} に達し、 C_{max} は pH6.3 及び 7.5 でそれぞれ 0.714 ± 0.137 及び 1.080 ± 0.290 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ はそれぞれ 1.140 及び 1.760 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、pH7.5 では pH6.3 と比較して房水移行量が増加した。一方、最終点眼後の血漿中未変化体の C_{max} は pH6.3 及び 7.5 でそれぞれ 0.00314 ± 0.00087 及び 0.00232 ± 0.00090 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ はそれぞれ 0.00295 及び 0.00312 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、pH により大きな差は認められなかった（4.2.2.2-4）。

(2) 分布

1) 組織・臓器分布

雌雄ラットに ^{14}C 標識体（本薬）2.24 mg/kg を単回経口投与したとき、組織中放射能分布に大きな性差は認められず、組織中放射能濃度は大腸では投与 8 時間後、その他の組織では投与 4 時間後以内に C_{max} に達し、 C_{max} は血漿中放射能濃度と比較して胃、小腸、肝臓及び腎臓で 6.7～89.0

¹³⁾ 本薬 0.39 mg/kg 単回静脈内投与時（4.2.2.2-7）の AUC を用いて線形性を仮定して算出された。

倍高値を示したが、いずれの組織においても投与 48 時間後までに $C_{\max}$ の 1/10 以下まで低下した (4.2.2.3-1)。

2) 眼組織分布

雌性白色ウサギの片眼に ^{14}C 標識体 (本薬) 0.5 %、35 μL を単回点眼したとき、投与眼の組織中放射能濃度は房水、水晶体、硝子体、視神経で点眼 40 分後、網脈絡膜で点眼 1.5 時間後、その他の眼組織で点眼 10 分後に $C_{\max}$ に達し、 $C_{\max}$ は血液中放射能濃度と比較して涙液で 12,181 倍、角膜、下結膜、下強膜、上結膜、虹彩、毛様体及び上強膜で 210～970 倍、網脈絡膜、房水、水晶体、硝子体及び視神経では 7.1～97 倍高値を示した。非投与眼の組織中放射能濃度はいずれの眼組織でも血液中放射能濃度と同程度又はそれ以下であった (4.2.2.3-2)。

雌雄白色ウサギの片眼に ^{14}C 標識体 (本薬) 0.6 % (雄) 及び 0.68 % (雌)、35 μL を単回点眼したとき、眼組織中放射能分布に大きな性差は認められず、いずれの眼組織でも $t_{1/2}$ は 3.6 時間以内であった (4.2.2.2-12、4.2.2.2-13)。

雌性白色ウサギの片眼に ^{14}C 標識体 (本薬) 0.5 %、35 μL を 1 日 2 回 (12 時間毎) 2 週間反復点眼したとき、単回点眼時 (4.2.2.2-12) と比較して眼組織中放射能の $\text{AUC}_{10\text{min-6h}}$ が高値を示す組織は認められなかった (4.2.2.2-19)。

雌性有色ウサギの片眼に ^{14}C 標識体 (本薬) 0.5 %、35 μL を単回点眼したとき、投与眼の組織中放射能の $C_{\max}$ は白色ウサギ (4.2.2.2-12、4.2.2.2-13) と比較して虹彩・毛様体で 3.8～10.7 倍高値を示したが、上結膜、下結膜、角膜、房水及び水晶体では大きな差は認められなかった (4.2.2.3-3)。

雌性有色ウサギの片眼に ^{14}C 標識体 (本薬) 0.5 %、35 μL を 1 日 2 回 (12 時間毎) 2 週間反復点眼したとき、投与眼の組織中放射能の $C_{\max}$ は単回点眼時 (4.2.2.3-3) と比較して硝子体、下強膜、虹彩、毛様体、上強膜及び網脈絡膜で 2.5～6.5 倍高値を示したが、涙液、上結膜、下結膜、角膜、房水及び水晶体では大きな差は認められなかった (4.2.2.3-4)。

雄性サルの両眼に ^{14}C 標識体 (本薬) 0.5 %、35 μL を単回点眼したとき、眼組織中放射能濃度は虹彩¹⁴⁾ 及び網脈絡膜で点眼 8 時間後、毛様体で点眼 24 時間後、その他の組織では点眼 1 時間後までに $C_{\max}$ に達し、 $C_{\max}$ は血液中放射能濃度と比較して虹彩、涙液、下結膜及び上結膜で 2,013～15,750 倍、角膜、下強膜、上強膜、毛様体及び網脈絡膜で 213～996 倍、房水、水晶体及び硝子体で 1.25～58.5 倍高値を示した (4.2.2.2-14、4.2.2.2-15)。

雄性サルの両眼に ^{14}C 標識体 (本薬) 0.5 %、35 μL を 1 日 2 回 (12 時間毎) 2 週間反復点眼したとき、眼組織中放射能の $C_{\max}$ は単回点眼時 (4.2.2.2-14、4.2.2.2-15) と比較して上結膜、下結膜及び下強膜で 1.8～2.9 倍、上強膜、虹彩、毛様体、水晶体、硝子体及び網脈絡膜では 4.1～17.2 倍高値を示し、涙液、角膜及び房水では大きな差は認められなかった。また、雄性サルの片眼に ^{14}C 標識体 (本薬) 0.5 %、35 μL を 1 日 2 回 (12 時間毎) 2 週間反復点眼したとき、反対眼では投与眼の 0.27～4.7 % の放射能が検出された (4.2.2.2-20、4.2.2.2-21)。

3) タンパク結合率、血球移行性、メラニン親和性

in vitro において、ラット及びサル血漿に ^{14}C 標識体 (本薬) をブリモニジンとして 0.2～200 ng/mL となるように添加したとき、平衡透析法により測定したタンパク非結合率はいずれの動物種も検討した濃度範囲ではほぼ一定であり、ラットで 82.6 %、サルで 66.3 %であった (4.2.2.3-6)。

¹⁴⁾ 点眼 8 時間後の動物の虹彩重量が著しく低値であったため、虹彩中放射能濃度は高値を示した。当該動物を除外すると虹彩中放射能濃度は点眼 1 時間後が最高値であった。

in vitro において、ラット及びサル血液に ^{14}C 標識体 (本薬) をブリモニジンとして 5.30~707 ng/mL となるように添加し、37°C で 30 分間インキュベートしたとき、血液/血漿中放射能濃度比 (B/P 比) はラットで 1.10~1.18、サルで 0.71~0.97 であった (4.2.2.3-8)。

雌雄ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 1.76 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後の *in vivo* B/P 比は 0.78~0.80 であった (4.2.2.2-10)。

雌性白色ウサギに ^{14}C 標識体 (本薬) 0.68 %, 35 μL を単回点眼したとき、点眼 6 時間後の *in vivo* B/P 比は 0.81 であった (4.2.2.2-12)。

雄性サルに ^{14}C 標識体 (本薬) 0.079 mg/kg を単回静脈内投与及び 1.30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後の *in vivo* B/P 比はそれぞれ 0.95 及び 0.74 であった (4.2.2.2-16)。

in vitro において、ウシの眼組織から抽出したメラニンに本薬をブリモニジンとして 5、50 及び 250 μM となるように添加し、37°C で 8 時間インキュベートしたとき、メラニン結合率はそれぞれ 89、68 及び 43 % であり、本薬のメラニン結合能は 0.225 $\mu\text{mol}/\text{mg}$ であった。メラニンに結合した本薬のリン酸緩衝食塩液を用いた洗浄による回収率は 68~100 % であり、本薬のメラニンへの結合は可逆的であることが示唆された (4.2.2.3-9)。

4) 胎児移行性

妊娠 18 日目のラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 0.250 mg/kg 単回経口投与したとき、組織中放射能濃度は胎児腎臓で投与 2 時間後、その他の母体及び胎児組織では投与 0.5 時間後に C_{max} に達し、母体において C_{max} は肝臓及び腎臓で血漿中濃度の 8.2~12.0 倍高値を示したが、投与 72 時間後には C_{max} の 1/100 程度まで低下した。胎児では投与 0.5~8 時間後の組織中に母体血漿中濃度の 12~46 % の放射能が認められたが、投与 24 時間後以降では検出されなかった (4.2.2.3-7)。

(3) 代謝

in vitro において、ウサギの眼組織に ^{14}C 標識体 (本薬) をブリモニジンとして 9.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となるように添加し、37°C で 5 時間インキュベートしたとき、結膜及び虹彩・毛様体で代謝物が検出されたが、総放射能の 4 % 未満であり、角膜、房水及び強膜では代謝物は検出されなかった (4.2.2.4-1)。

in vitro において、ラット及びサルの肝 S9 に ^{14}C 標識体 (本薬) をブリモニジンとして 0.913~364 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となるように添加し、37°C で 4~5 時間インキュベートしたとき、イミダゾリン環ヒドロキシ体 (M1)、イミダゾリン-4,5-ジオン体 (M4、ラットのみ)、キノキサリン-2,3-ジオン体 (M6)、キノキサリノン体 (M8 及び M9)、アリルグアニジン体 (M10)、4,5-脱水素体 (M11) 及び M13¹⁵⁾ (サルのみ) が認められた (4.2.2.4-2、4.2.2.4-3)。

in vitro において、ウサギの肝アルデヒドオキシダーゼ、肝 S9 及び肝ミクロソーム画分に ^{14}C 標識体 (本薬) を 1.1 μmol となるように添加し、37°C で 4 時間インキュベートしたとき、肝 S9 では M6、M8、M9、M10 及び M11、肝アルデヒドオキシダーゼでは M6、M8 及び M9、肝ミクロソーム画分では M10 及び M11 が認められ、M6、M8 及び M9 の生成にアルデヒドオキシダーゼの関与が示唆された (4.2.2.4-5)。

鼻涙管を閉塞させた雌性白色ウサギの眼表面に ^3H 標識体 (本薬) 0.35 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び ^{14}C 標識体 (本薬) 115 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を 1 時間曝露したとき、眼組織における総放射能に対する代謝物の割合は、結膜 (50 % 以上)、角膜 (10 % 未満)、房水 (10 % 未満)、虹彩 (24 %)、毛様体 (23 %) 及び強膜 (38 %) で放射標識体の種類によらず同様に、結膜ではいずれも M6、M8 及び M9 が認められた (4.2.2.4-1)。

¹⁵⁾ M13 は未同定代謝物。

雌雄白色ウサギの片眼に ^{14}C 標識体（本薬）0.6 %（雄）及び 0.68 %（雌）、35 μL を単回点眼したとき、点眼 2 時間後における総放射能に対する未変化体の割合に大きな性差は認められず、結膜で 30.5～65.1 %、虹彩・毛様体で 73.7～74.8 %、角膜及び房水で 90.6 %以上であった。代謝物として結膜及び虹彩・毛様体では M6、M8 及び M9、角膜では M8 及び M9、房水（雄のみ）では M6 及び M9 が認められた（4.2.2.2-12、4.2.2.2-13）。

雌性白色ウサギの片眼に ^{14}C 標識体（本薬）0.5 %、35 μL を 1 日 2 回（12 時間毎）2 週間反復点眼したとき、最終点眼 3 時間後の眼組織において、結膜でのみ代謝物（M6、M8 及び M9）が認められた（4.2.2.2-19）。

雄性サルの両眼に ^{14}C 標識体（本薬）0.5 %、35 μL を単回点眼したとき、点眼 24 時間後の涙液、結膜、角膜、房水、虹彩及び毛様体における放射能の 73.8～99.3 %は未変化体であり、いずれの眼組織でも M6、M8 及び M9 が認められた（4.2.2.2-14、4.2.2.2-15）。

雄性サルの両眼に ^{14}C 標識体（本薬）0.5 %、35 μL を 1 日 2 回（12 時間毎）2 週間反復点眼したとき、最終点眼 1 時間後の涙液、結膜、角膜、房水、虹彩及び毛様体における放射能の 82.7～96.8 %は未変化体であり、いずれの眼組織でも M6、M8 及び M9 が認められた（4.2.2.2-20、4.2.2.2-21）。

雌雄ラットに 2,3- ^{14}C 標識体（本薬）0.10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までの尿中に未変化体は雄及び雌でそれぞれ 36 及び 34 %検出され、検出された主な代謝物に大きな性差は認められず、M1（10 %）、M2（6～10 %）、M6（9～15 %）、M8（7～9 %）及び M9（10～13 %）であった。投与 24 時間後までの糞中に未変化体は雌雄ともに検出されず、M1、M2、M6、M8、M9 及び M10（雄のみ）が認められた（4.2.2.4-6、4.2.2.4-7）。

雌雄ラットに ^{14}C 標識体（本薬）1.71 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿中に未変化体は雄及び雌でそれぞれ 14 及び 18 %検出され、検出された主な代謝物に大きな性差は認められず、M1（4～10 %）、M2（16～20 %）、M3（9～10 %）、M6（7～12 %）、M8（7～10 %）、M9（11～14 %）及び M10（9～12 %）であった（4.2.2.2-9、4.2.2.4-6）。

雄性サルに 2,3- ^{14}C 標識体（本薬）0.079 mg/mL を単回静脈内投与及び 1.30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿中に未変化体がそれぞれ 39 及び 4 %検出され、主な代謝物は M6（20 及び 23 %）、M2（17 及び 30 %）及び M1（11 及び 13 %）であった。いずれの投与経路でも投与 24 時間後までの糞中に M1 及び M2、血漿中に M1 及び M2（経口投与のみ）が検出された（4.2.2.4-6）。

以上の結果から、本薬の推定代謝経路は図 2 のとおりと考えられている。

雄性ラットに本薬 0.6 又は 6 mg/kg/日を 1 週間反復腹腔内投与し、肝代謝酵素活性を測定したとき、肝ミクロソームのタンパク質量及びチトクローム P450 量の減少、並びに 7-エトキシマリン O-デエチラーゼ活性の僅かな変動¹⁶⁾ が認められたが、NADPH-チトクローム c リダクターゼ、ベンズフェタミン N-デメチラーゼ及び UDP-グルクロン酸転移酵素活性に対する影響は認められなかった（4.2.2.4-8）。

¹⁶⁾ 7-エトキシマリン O-デエチラーゼ活性は、0.6 mg/kg で減少、6 mg/kg で増加した。

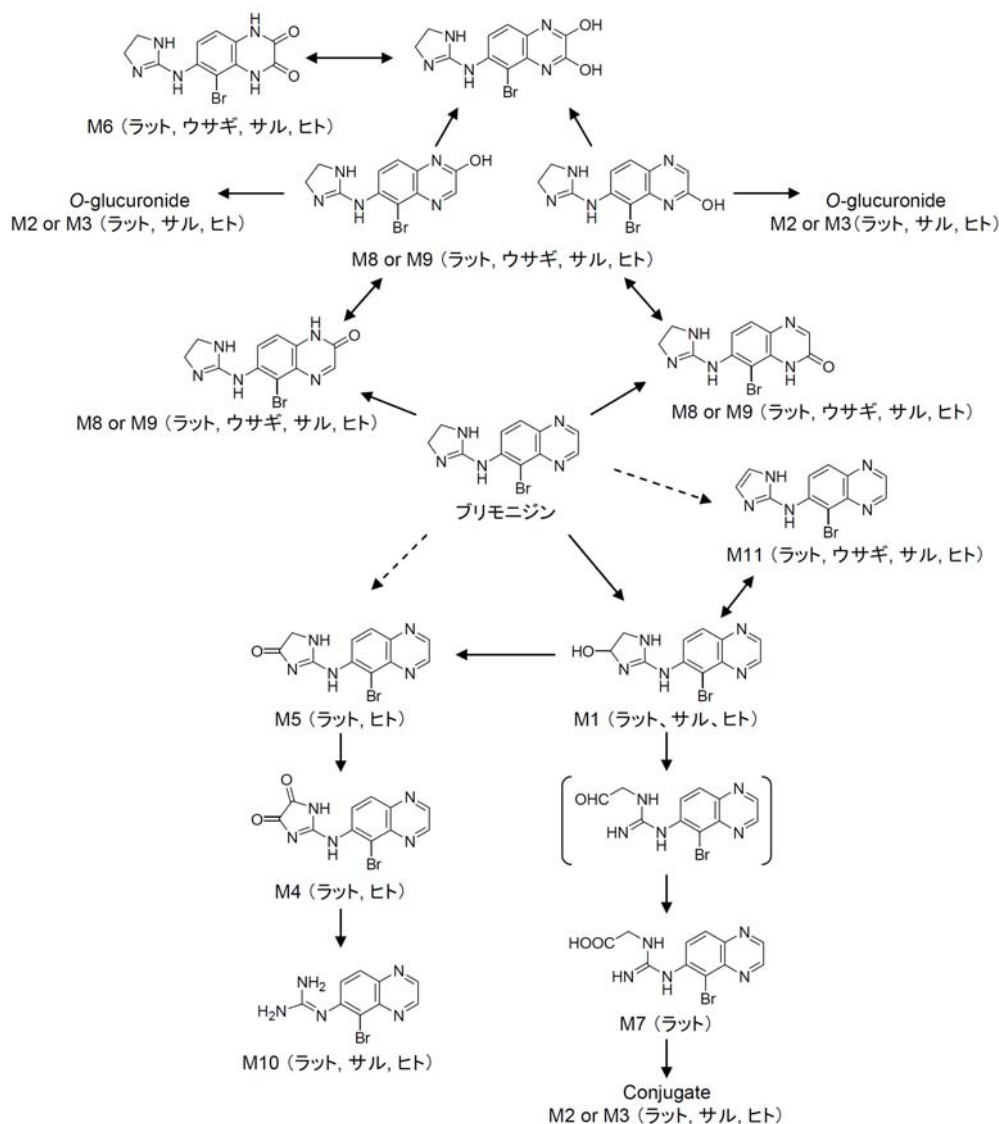


図2 本薬の推定代謝経路

(4) 排泄

雌雄ラットに 2,3-¹⁴C 標識体 (本薬) 0.10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの尿中及び糞中の累積排泄率は、雄でそれぞれ 77.9 ± 5.7 及び 29.6 ± 3.2 %、雌でそれぞれ 66.6 ± 12.7 及び 34.8 ± 7.9 %であった (4.2.2.4-7)。

雌雄ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 1.71 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの尿中及び糞中の累積排泄率は、雄でそれぞれ 58.1 ± 6.7 及び 35.3 ± 7.5 %、雌でそれぞれ 64.1 ± 2.9 及び 30.0 ± 3.1 %であった (4.2.2.2-9)。

雄性サルに 2,3-¹⁴C 標識体 (本薬) 0.079 mg/kg を単回静脈内投与及び 1.30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 120 時間後までの尿中及び糞中の累積排泄率は、静脈内投与時でそれぞれ 75.4 ± 8.8 及び 15.8 ± 2.1 %、経口投与時でそれぞれ 64.8 ± 2.2 及び 22.3 ± 2.2 %であった (4.2.2.2-16)。

授乳期ラットに ^{14}C 標識体（本薬）0.250 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 2～8 時間に血漿中濃度の 9.4～12 倍であったが、投与後 24 時間には血漿中濃度と同程度となり、投与後 72 時間には乳汁及び血漿中のいずれでも検出されなかった（4.2.2.3-7）。

<審査の概略>

（1）本剤点眼時の眼組織における蓄積性について

機構は、本剤点眼時の眼組織における蓄積性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬の ^{14}C 標識体（本薬）0.5 %を単回又は 1 日 2 回、14 日間反復点眼したとき、眼組織中放射能濃度の反復/単回 $C_{\max}$ 比は、白色ウサギ（4.2.2.2-19、4.2.2.3-2）ではいずれの眼組織も 1.6 倍以下であったが、有色ウサギ（4.2.2.3-3、4.2.2.3-4）及びサル（4.2.2.2-14、4.2.2.2-15、4.2.2.2-20、4.2.2.2-21）では表 4 のとおりであり、メラニン含有組織である虹彩、毛様体及び網脈絡膜、並びに網脈絡膜に隣接する強膜及び硝子体に蓄積する可能性があること、これらの試験における眼組織中放射能濃度を用いたシミュレーション結果より、1 日 2 回点眼時に定常状態に達する期間は有色ウサギ及びサルの虹彩でそれぞれ 7 及び 38 日、毛様体でそれぞれ 34 及び 62 日、網脈絡膜でそれぞれ 74 及び 147 日であったことを説明した。

表 4 有色ウサギ及びサルに ^{14}C 標識体（本薬）0.5%を単回点眼及び 1 日 2 回、14 日間反復点眼したときの総放射能 $C_{\max}$

眼組織	有色ウサギ			サル		
	単回点眼 $C_{\max}$ ($\mu\text{g eq. /g}$)	反復点眼 $C_{\max}$ ($\mu\text{g eq. /g}$)	反復/ 単回比	単回点眼 $C_{\max}$ ($\mu\text{g eq. /g}$)	反復点眼 $C_{\max}$ ($\mu\text{g eq. /g}$)	反復/ 単回比
涙液	195 ± 147	240 ± 240	1.2	88.3	24.8 ± 20.4	0.3
上結膜	12.9 ± 11.8	7.91 ± 2.00	0.6	16.1	29.1 ± 9.3	1.8
下結膜	12.9 ± 8.64	8.87 ± 5.57	0.7	20.7	56.2 ± 39.4	2.7
角膜	11.5 ± 7.4	13.6 ± 8.0	1.2	7.97	9.79 ± 6.10	1.2
上強膜	4.53 ± 3.11	18.2 ± 6.3	4.0	3.40	20.1 ± 5.0	5.9
下強膜	3.35 ± 1.20	9.01 ± 2.20	2.7	6.15	17.7 ± 5.4	2.9
房水	1.26 ± 0.78	0.842 ± 0.486	0.7	0.468	0.326 ± 0.022	0.7
虹彩	53.8 ± 18.8	150 ± 56.0	2.8	126	610 ± 132	4.8
毛様体	19.1 ± 10.3	63.9 ± 28.1	3.3	1.94	32.7 ± 12.0	16.9
水晶体	0.107 ± 0.063	0.120 ± 0.078	1.1	0.163	0.671 ± 0.424	4.1
硝子体	0.0493 ± 0.0440	0.124 ± 0.048	2.5	0.010	0.061 ± 0.016	6.1
網脈絡膜	3.22 ± 1.14	20.8 ± 5.2	6.5	1.70	29.3 ± 8.3	17.2

平均値 ± 標準偏差

機構は、本薬の蓄積性が認められた眼組織における安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬のメラニン結合は可逆的であり（4.2.2.3-9）サル 1 年間反復点眼投与毒性試験において眼組織の病理組織学的検査に異常は認められなかったこと（4.2.3.2-5）、虹彩、毛様体、網脈絡膜及び強膜に関連した有害事象として、国内臨床試験¹⁷⁾では網膜出血 2 例、眼精疲労及び調節障害 各 1 例が認められたが、いずれも非重篤で、眼精疲労 1 例を除き因果関係は否定されて

¹⁷⁾ 国内臨床試験における安全性は、緑内障又は高眼圧症患者を対象とした第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: 2-01 試験）、第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.1-2: 3-02 試験、5.3.5.1-3: 3-04 試験）及び長期投与試験（5.3.5.2-1: 3-01 試験）の計 4 試験の成績に基づき検討された。

いること、海外臨床試験¹⁸⁾では因果関係が否定されていない有害事象¹⁹⁾として、虹彩炎3例及び視神経乳頭陥凹3例が認められたが、いずれも非重篤であったこと、海外製造販売後の安全性情報（報告期間: 1996年10月1日〈国際誕生日〉から2010年9月30日まで）²⁰⁾では重篤な有害事象として視力低下12件、虹彩毛様体炎7件、ブドウ膜炎4件、黄斑浮腫3件等が報告され、このうち視力低下1件、虹彩毛様体炎6件、ブドウ膜炎2件及び黄斑浮腫1件は因果関係が否定されていないものの、これらの発現頻度は推定使用患者数（約1,616万人）と比較して極めて低いことから、メラニン含有組織における安全性に大きな問題はないと考えていることを説明した。

機構は、本薬はメラニン含有組織に蓄積する可能性があるものの、現時点で当該眼組織における安全性に大きな問題はないと考える。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（抗原性試験及び不純物の毒性試験）の成績が提出された。

（1）単回投与毒性試験（4.2.3.1-1、4.2.3.1-2、4.2.3.1-3、4.2.3.1-4、4.2.3.2-11）

単回投与毒性については、マウス、ラット及びサルにおける経口投与試験が実施された。概略の致死量は、マウスで10 mg/kg 超、ラットで10 mg/kg 超、サルで3.8 mg/kg 超と判断されている。投与後の症状として、げっ歯類では鎮静、運動失調、呼吸困難、背弯姿勢、軽度の被毛粗剛、衰弱、散瞳、角膜反射低下等が一過性に認められ、サルでは鎮静が認められた。

（2）反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ウサギ（1及び6ヶ月間）及びサル（1年間）における点眼投与試験、ラット（1年間）及びサル（1年間）における混餌又は経口投与試験が実施された。点眼投与試験では、いずれの動物種においても鎮静が認められ、ウサギで血糖値の上昇、サルで縮瞳が認められた。経口投与試験では、ラットで腸管の所見（筋層肥厚及び上皮過形成）、サルで血圧低下、心拍数低下及び心電図の変化（QT間隔の延長等）が認められた。これらの所見は心電図の変化を除き、いずれも本薬の薬理作用に起因するものと考えられており、ラットで認められた腸管の所見はアドレナリン α_2 受容体を介した腸陰窩細胞増殖促進作用（参考 4.3-26: Kennedy MF et al, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 10: 577-586, 1983、参考 4.3-27: Tutton PJ et al, *Cell Tissue Kinet*, 7: 125-136, 1974）によるげっ歯類に特異的な所見と考えられている。

¹⁸⁾ 海外臨床試験における安全性は、緑内障又は高眼圧症患者を対象とした、本薬 BAK 含有製剤を用いた第Ⅱ相試験2試験（参考 5.3.5.1-6: A342-110-7831 試験、参考 5.3.5.1-7: A342-119-7831 試験）及び第Ⅲ相試験3試験（参考 5.3.5.1-8: A342-103-7831 試験、参考 5.3.5.1-9: A342-104-7831 試験、参考 5.3.5.1-10: A342-124-7831 試験）、本剤を用いた第Ⅱ相試験2試験（参考 5.3.5.1-11: 190342-004 試験、参考 5.3.5.1-12: 190342-005 試験）及び第Ⅲ相試験3試験（参考 5.3.5.1-13: 190342-007 試験、参考 5.3.5.1-14: 190342-008 試験、参考 5.3.5.1-15: 190342-017 試験）、本薬亜塩素酸ナトリウム液含有製剤（pH 7.4～8.0）を用いた第Ⅲ相試験2試験（参考 5.3.5.1-16: 190342-021 試験、参考 5.3.5.1-17: 190342-022 試験）、本薬 0.2 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 %配合剤（Combigan®）を用いた第Ⅲ相試験4試験（参考 5.3.5.1-18: 190342-012T 試験、参考 5.3.5.1-19: 190342-013T 試験、参考 5.3.5.1-20: 190342-019T 試験、参考 5.3.5.1-21: 190342-506T 試験）の合計 16 試験の成績に基づき検討された。

¹⁹⁾ 海外臨床試験のうち、本薬 BAK 含有製剤を用いた第Ⅲ相試験3試験（参考 5.3.5.1-8: A342-103-7831 試験、参考 5.3.5.1-9: A342-104-7831 試験、参考 5.3.5.1-10: A342-124-7831 試験）では、有害事象の因果関係、重篤/非重篤及び転帰が判定されていないため、これらの試験において認められた虹彩萎縮3例、虹彩癒着3例、視神経乳頭陥凹2例、黄斑変性2例、網膜色素沈着1例は集計に含めていない。

²⁰⁾ 海外製造販売後の安全性情報は、本薬を有効成分として含有するすべての点眼剤（0.2 %製剤、0.15 %製剤及び0.1 %製剤）について集計されており、各製剤の推定使用患者数はそれぞれ約 11,093,000、4,242,000 及び 828,000 人と推定されている。

無毒性量はウサギ点眼投与試験（4.2.3.2.3）で 0.1 %（35 μ L $\times$ 3 回/日、0.035 mg/kg/日相当²¹⁾）、サル点眼投与試験（4.2.3.2-5）で 0.5 %（35 μ L $\times$ 2 回/日、0.0875 mg/kg/日相当²¹⁾）、ラット混餌投与試験（4.2.3.2-8）で 0.375 mg/kg/日、サル経口投与試験（4.2.3.2-11）で 0.15 mg/kg/日と判断されており、臨床用量（0.1 %、1 日 2 回点眼）における本薬の曝露量（AUC_{0- ∞} ）²²⁾と比較した安全域²³⁾はそれぞれ 4.9、37.4、29.5 及び 2.7 倍と推定されている。

1) ウサギ 1 ヶ月点眼投与試験（4.2.3.2-1）

NZW ウサギ（雌雄各 8 例/群）の片眼に本薬（0.02、0.08、0.2 及び 0.8 %）50 μ L を 1 日 4 回（2 時間毎）5 週間点眼したとき、本薬投与に関連した死亡例は認められなかった。0.2 %以上の群で鎮静が認められたが、0.2%群で認められた鎮静は低頻度で一過性であることから、無毒性量は 0.2 %（50 μ L $\times$ 4 回/日、0.133 mg/kg/日相当²¹⁾）と判断されている。

2) ウサギ 6 ヶ月点眼投与試験（4.2.3.2-2）

NZW ウサギ（雌雄各 20 例/群）の片眼に本薬（0.08、0.2、0.5 及び 0.8 %）35 μ L を 1 日 2 回（4 時間毎）13 又は 26 週間点眼したとき、本薬投与に関連した死亡例は認められなかった。0.5 %以上の群で鎮静及び反対眼（非投与眼）にも眼圧下降が認められたことから、無毒性量は 0.2 %（35 μ L $\times$ 2 回/日、0.047 mg/kg/日相当²¹⁾）と判断されている。

3) ウサギ 6 ヶ月点眼投与試験（Purite 含有製剤、4.2.3.2-3）

NZW ウサギ（雌雄各 15 例/群）の片眼に本薬（0.1 及び 0.2%）35 μ L を 1 日 3 回（3 時間毎）26 週間点眼したとき、本薬投与に関連した死亡例は認められなかった。0.1 %以上の群で鎮静及び血中グルコースの高値が認められたが、0.1 %群で認められた鎮静は低頻度で一過性であること、血中グルコースの高値は軽度であることから、無毒性量は 0.1 %（35 μ L $\times$ 3 回/日、0.035 mg/kg/日相当²¹⁾）と判断されている。

4) サル 1 年間点眼投与試験（4.2.3.2-5）

カニクイザル（雌雄各 6 例/群）の片眼に本薬（0.2、0.5 及び 0.8 %）35 μ L を 1 日 2 回（6 時間毎）51～54 週間点眼したとき、本薬投与に関連した死亡例は認められなかった²⁴⁾。0.2 %以上の群で縮瞳、0.5 %以上の群で鎮静が認められたが、縮瞳は点眼 1 ヶ月程度で消失する一過性的変化であること、0.5 %群で認められた鎮静は 1 例（雄）のみであることから、無毒性量は 0.5 %（35 μ L $\times$ 2 回/日、0.0875 mg/kg/日相当²¹⁾）と判断されている。

5) ラット 1 年間混餌投与試験（4.2.3.2-8）

SD ラット（雌雄各 30 例/群）に本薬（0.075、0.375 及び 1.5 mg/kg/日）を 13 又は 52 週間混餌投与したとき、本薬投与に関連した死亡例は認められなかった。1.5 mg/kg 群の雌雄で体重増加抑制、血小板数の低値、盲腸の小型化及び内容物の変化（固化及び少量）、回腸及び盲腸を主とした筋層肥厚及び上皮過形成、回腸を主とした杯細胞数の増加、雄で摂餌量の低下及び血液学的検査値の変化（リンパ球数、好酸球数、白血球数の低値）が認められた。これらの所見は、血液学的検

²¹⁾ 点眼投与毒性試験における体重あたりの投与量は、投与前の平均体重がウサギ（4.2.3.2-1、4.2.3.2-2、4.2.3.2-3）では雄 2.21～3.02 kg、雌 2.24～3.07 kg であったことから「3 kg」、サル（4.2.3.2-5）では雄 3.5 kg、雌 2.7 kg であったことから「4 kg」として算出されている。

²²⁾ 日本人健康成人に本剤 0.2 %を 1 日 2 回 7 日間反復点眼したとき（5.3.3.1-1: 1-01 試験、ステップ 3）の AUC_{0- ∞} に 1/2 を乗じて算出された。

²³⁾ サル 1 年間点眼投与毒性試験（4.2.3.2-5）及びサル 1 年間経口投与毒性試験（4.2.3.2-11）では AUC が算出されていないため、サル単回点眼投与試験（4.2.2.2-14、4.2.2.2-15）における 0.0875 mg/kg 群の AUC_{0-4h}の推定値（11,000 pg·h/mL）及びサル単回経口投与試験（4.2.2.2-16、4.2.2.2-17、4.2.2.2-18）における ¹⁴C 本薬 1.3 mg/kg 群の AUC_{0-8h}（68,800 pg·h/mL）に用量比を乗じて算出された推定値と比較した安全域が算出された。

²⁴⁾ サル 1 年間点眼投与毒性試験（4.2.3.2-5）において、0.2 %群の雌 1 例は 33 日目に傷口からの感染による健康状態の悪化により安楽死させたため、代替動物に 1 年間点眼した。なお、安楽死させた動物は評価例数から除外した。

査値の変化を除き、いずれも2ヶ月間の休薬期間中に回復した。無毒性量は0.375 mg/kg/日と判断されている。

6) サル1年間経口投与試験 (4.2.3.2-11)

カニクイザル（雌雄各6例/群）に本薬（0.15、0.76及び3.8 mg/kg/日）を52週間経口投与したとき、本薬投与に関連した死亡例は認められなかった。0.76 mg/kg/日以上で鎮静、心拍数の減少、心電図の変化（PR間隔の延長、RR間隔の延長及びQT間隔の延長）、3.8 mg/kg/日群で血圧低下、体温上昇が認められた。これらの所見は8週間の休薬期間中に回復した。無毒性量は0.15 mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、*in vitro* 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験（4.2.3.3.1-1）、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（4.2.3.3.1-2）、*in vivo* 試験として、ウサギ角膜における不定期DNA合成（UDS）試験（4.2.3.3.2-1）が実施された。細菌を用いる復帰突然変異試験では代謝活性化（S9 mix）の非存在下で1,670 µg/plate以上でTA1537株に復帰変異コロニー数の増加が認められたが、ウサギ角膜におけるUDS試験ではUDS誘発細胞の増加は認められなかった。

(4) がん原性試験

がん原性については、マウス及びラットにおける長期投与によるがん原性試験が実施され、いずれの試験においてもがん原性は認められなかった。

1) マウスにおける91週間がん原性試験 (4.2.3.4.1-3)

CD-1マウス（雌雄各50例/群）に本薬（0.15、0.75及び3.75 mg/kg/日）を91週間混餌投与したとき、本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、本薬はマウスにおいてがん原性を示さないと判断されている。なお、非腫瘍性変化として、体重増加抑制、ALPの高値、腸管の所見（筋層肥厚及び粘膜上皮過形成）が認められた。

2) ラットにおける104週間がん原性試験 (4.2.3.4.1-6)

SDラット（雌雄各60例/群）に本薬（0.075、0.375及び1.5 mg/kg/日）を104週間混餌投与したとき、本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、本薬はラットにおいてがん原性を示さないと判断されている。なお、非腫瘍性変化として、体重増加抑制、摂餌量の低下、腸管の所見（筋層肥厚及び粘膜上皮過形成）、胃の上皮潰瘍、角膜炎、角膜血管新生、足底の腫脹（潰瘍）及び肺泡マクロファージの集簇が認められたが、胃の上皮潰瘍は対照群でも認められていること、角膜炎及び角膜血管新生はクロニジン（アドレナリン α_2 受容体作動薬）の経口投与でも認められ、ラット特異的であると報告（Weisse I et al., *Arch Toxicol*, 41:89-98, 1978）されていること、足底の腫脹（潰瘍）は吊り下げ型ゲージ（金網床）で長期飼育した場合に足底に持続的な圧力がかかることによる潰瘍形成及び二次感染（伊東信行編, *最新毒性病理学*, 中山書店, 349, 1994）によるもの、肺泡マクロファージの集簇は混餌投与による誤飲や足底の潰瘍が一因で発現したものと考えられている。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施され、流産及び出生児の体重増加抑制が認められた。

が、胎児発生に対する影響及び催奇形性は認められなかった。なお、ラットにおいて本薬の胎児移行性及び乳汁移行性（4.2.2.3-7）が認められている。

1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1-2）

SD ラット（雌雄各 40 例/群）に本薬（0.01、0.1 及び 1.0 mg/kg/日）を雄では交配前 10 週から交配期間を通して剖検前日まで、雌では交配前 2 週間から妊娠 19 日（帝王切開前日）又は分娩後 20 日（離乳前日）まで経口投与したとき、親動物では 1.0 mg/kg/日群の雌雄で体重増加抑制及び尿による下腹部の汚れ、出生児では 1.0 mg/kg/日群で体重低下が認められたが、親動物の生殖能及び胎児に対する影響は認められなかった。無毒性量は、親動物の一般毒性について 0.1 mg/kg/日、生殖能について 1.0 mg/kg/日、胎児について 1.0 mg/kg/日、出生児について 0.1 mg/kg/日と判断されている。

2) ラットにおける胚・胎児発生への影響に関する試験（4.2.3.5.2-2）

妊娠 SD ラット（25 例/群）に本薬（0.1、1.0 及び 2.5 mg/kg/日）を妊娠 6 日から 15 日まで経口投与したとき、母動物では 1.0 mg/kg/日以上群で体重増加抑制、摂餌量の低下、泌尿生殖器周囲の汚れ及び赤色の膣分泌物、2.5 mg/kg/日群で散瞳、ふらつき歩行、自発運動低下及び腹部の汚れが認められたが、胎児に影響は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性について 0.1 mg/kg/日、生殖能について 2.5 mg/kg/日、胎児について 2.5 mg/kg/日と判断されている。

3) ウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験（4.2.3.5.2-4）

妊娠 NZW ウサギ（20 例/群）に本薬（0.25、1.0 及び 5.0 mg/kg/日）を妊娠 6 日から 18 日まで経口投与したとき、母動物では 1.0 mg/kg/日以上群で体重増加抑制、5.0 mg/kg/日群で摂餌量の低下、流産、自発運動の低下、ふらつき歩行、眼瞼下垂、筋緊張低下、呼吸緩徐及び縮瞳が認められたが、胎児に影響は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性について 0.25 mg/kg/日、生殖能について 1.0 mg/kg/日、胎児について 5.0 mg/kg/日と判断されている。

4) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3-1）

妊娠 SD ラット（25 例/群）に本薬（0.01、0.1 及び 1.0 mg/kg/日）を妊娠 16 日から分娩後 20 日まで経口投与したとき、母動物では 1.0 mg/kg/日群で尿による汚れ、眼の蒼白化、散瞳、摂餌量の低下、体重増加抑制及び体重低下が認められ、出生児では 1.0 mg/kg/日群で体重増加抑制及び体重低下が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性について 0.1 mg/kg/日、生殖能について 1.0 mg/kg/日、出生児について 0.1 mg/kg/日と判断されている。

（6）その他の毒性試験

1) 抗原性試験（4.2.3.7.1-1）

雄 Hartley モルモット（10 例/群）に本薬（0.1、0.5 及び 1.0 mg/kg）を単独又は完全フロイントアジュバント（FCA）と混合して 1 週間毎に 3 回皮下投与して感作し、本薬（1 mg/kg）の静脈内投与による能動全身アナフィラキシー反応（ASA）及び受動皮膚アナフィラキシー反応（PCA）を検討したとき、ASA 及び PCA 反応は認められなかった。

2) 不純物の毒性試験

類縁物質 D6（ブリモニジン二量体）を含有する本剤を用いて、一般毒性試験（ウサギにおける 3 ヶ月反復点眼投与毒性試験）及び遺伝毒性試験（ウサギ角膜における UDS 試験）が実施された。

① ウサギ 3 ヶ月間反復点眼投与毒性試験（4.2.3.7.6-2）

NZW ウサギ（雌雄各 4～6 例/群）の両眼に本剤（D6 を 3.39 %含有）50 µL を 1 日 2 回（12 時間毎）13 週間点眼したとき、全身及び眼局所に毒性所見は認められなかった。

② ウサギ角膜における UDS 試験 (4.2.3.7.6-3)

雄 JW ウサギ (各 3 例/群) の両眼に本剤 (D6 を 3.39 %含有) 50 µL を単回点眼したとき、摘出した角膜上皮細胞において UDS 誘発細胞の増加は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の遺伝毒性について

機構は、本剤の臨床使用において、本薬の遺伝毒性が問題となる可能性はないか申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬は細菌を用いる復帰突然変異試験 (4.2.3.3.1-1) において代謝活性化の非存在下で TA1537 株に陽性を示したことについて、TA1537 株は DNA にインターカレートする化合物に対して反応性が高いこと (Speck WT and Rosenkranz HS, *Mutation Res*, 77: 37-43, 1980)、本薬は分子内に平面性の高いキノキサリン環を有し、平面性の高い分子構造を持つ化合物は DNA に対するインターカレート作用を有すること (Lerman LS, *Proc Natl Acad Sci USA*, 49: 94-102, 1963) から、本薬が DNA にインターカレートすることにより復帰突然変異を誘発した可能性があると考えていることを説明した。

しかしながら申請者は、本薬は細菌を用いる復帰突然変異試験 (4.2.3.3.1-1) において、代謝活性化の非存在下で 1,670 µg/plate (0.24%²⁵⁾) 以上で復帰変異コロニー数の増加が認められたが、陰性対照と比較して 2~6 倍程度の軽度な影響であること、陽性を示した濃度は DNA にインターカレートする化合物として知られているアクリジノンオレンジや臭化エチジウムが代謝活性化の存在下で TA1537 株に陽性を示した濃度 (それぞれ 20 及び 26 µg/plate 以上、Martin SE et al, *Mutation Res*, 82: 41-46, 1981、MacCann J et al, *Proc Nat Acad Sci USA*, 72: 5135-5139, 1975、Macgregor JT et al, *Mutation Res*, 48: 103-108, 1977) と比較して高濃度であること、10,000 µg/plate (1.4 %²⁵⁾) でも更なる復帰変異コロニー数の増加は認められなかったことから、本薬の復帰突然変異誘発能は比較的弱いと考えていることを説明した。

また申請者は、本薬が細菌を用いる復帰突然変異試験において陽性を示した濃度 (0.24 %) は、本剤の臨床濃度 (0.1 %) と近接しているものの、本薬は点眼時に涙液から速やかに消失すること (4.2.2.2-2)、ウサギ角膜における UDS 試験において、アクリジンオレンジ (2.5 %) 及び臭化エチジウム (0.25 %) は DNA 損傷修復を誘発したが (4.2.3.7.7-35、4.2.3.7.7-36)、本薬は 0.1 及び 0.2 %いずれの濃度でも DNA 損傷修復を誘発させなかったこと (4.2.3.3.2-1) から、本剤の臨床使用において遺伝毒性を誘発することはないと考えていることを説明した。

機構は、以上の説明を了承し、本剤の臨床使用において本薬の遺伝毒性が問題となる可能性は極めて低いと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1-1 及び 5.3.3.1-2: 1-01 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした本剤を用いた第 I 相試験 (参考 5.3.3.1-3 及び 5.3.3.1-4: 190342-006 試験) 及び本薬 BAK 含有製剤を用いた第 I 相試験

²⁵⁾ 本薬添加量を 1 plate あたりの液量 0.7 mL (試験菌 0.1 mL、緩衝液 0.5 mL、被験物質液 0.1 mL) で除した値。

2 試験(参考 5.3.3.1-5 及び 5.3.3.1-6: A342-106-7831 試験、参考 5.3.3.1-7 及び 5.3.3.1-8: A342-120-8042 試験)の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験(4.2.2.3-6、4.2.2.3-8、4.2.2.4-2、4.2.2.4-4)の成績も提出された。血漿中未変化体濃度は、GC/MS 法(定量下限: 2 pg/mL)によりバリデートされた方法で測定された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿に ^{14}C 標識体(本薬)をブリモニジンとして 0.2~200 ng/mL になるように添加し、37°C で 4 時間インキュベートしたとき、平衡透析法により測定した *in vitro* 血漿タンパク非結合率は検討した濃度範囲でほぼ一定であり、78.8 ± 5.0 %であった(4.2.2.3-6)。

ヒト血液に ^{14}C 標識体(本薬)をブリモニジンとして 7.07~707 ng/mL になるように添加し、37°C で 30 分間インキュベートしたとき、*in vitro* B/P 比は 1.12~1.31 であった(4.2.2.3-8)。

ヒト肝 S9 に ^{14}C 標識体(本薬)をブリモニジンとして 0.913~364 µg/mL になるように添加し、37°C で 5 時間インキュベートしたとき、主な代謝物として M6、M8 及び M9 が認められ、その他 M1、M10 及び M13 も検出された。また、ヒト肝スライスに ^{14}C 標識体(本薬)を約 19.9 µg/mL になるように添加し、37°C で 3 時間インキュベートしたとき、ヒト肝 S9 で認められた代謝物に加え、M2、M3 及び M5 も検出された(4.2.2.4-2、4.2.2.4-4)。

(2) 健康成人における検討

<日本人における成績>

1) 国内第 I 相薬物動態試験(5.3.3.1-1 及び 5.3.3.1-2: 1-01 試験)

日本人健康成人男性 24 例(各群 6 例)を対象に、本剤 0.15 又は 0.20 %を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 又は 3 回 7 日間反復点眼したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、 $C_{\max}$ 及び AUC はいずれも 1 日目(初回点眼後)と 7 日目(最終点眼後)で大きな差は認められず、1 日 2 回点眼時に濃度依存性は明確ではなかったが、1 日 3 回点眼時には濃度に依存して増加した。

表 5 日本人健康成人男性に本剤を反復点眼したときの血漿中未変化体薬物動態パラメータ
(5.3.3.1-1 及び 5.3.3.1-2: 1-01 試験)

点眼回数 濃度	1 日 2 回				1 日 3 回			
	0.15 %		0.20 %		0.15 %		0.20 %	
日数	1 日目	7 日目	1 日目	7 日目	1 日目	7 日目	1 日目	7 日目
$T_{\max}$ (h)	1.1 ± 0.5	1.1 ± 1.4	1.7 ± 0.5	0.6 ± 0.2	1.5 ± 0.5	0.8 ± 0.6	1.3 ± 0.6	0.6 ± 0.2
$C_{\max}$ (pg/mL)	35.6 ± 15.3	38.6 ± 11.2	35.2 ± 11.6	44.3 ± 14.9	31.2 ± 13.4	48.7 ± 16.4	53.0 ± 11.4	66.4 ± 13.5
AUC _{0-4h} (pg·h/mL)	110.5 ± 47.3	101.1 ± 30.9	108.0 ± 36.1	109.0 ± 31.4	95.8 ± 44.1	125.2 ± 47.3	161.6 ± 36.6	170.4 ± 37.3
AUC _{0-∞} (pg·h/mL)	192.1 ± 49.4 ^{a)}	170.3 ± 66.5 ^{a)}	189.7 ± 98.6 ^{b)}	171.6 ± 49.3	133.4 ± 59.2	195.8 ± 87.2	293.6 ± 137.1	274.3 ± 76.8
$t_{1/2}$ (h)	3.0 ± 1.7 ^{a)}	2.7 ± 0.8 ^{a)}	1.7 ± 0.2 ^{b)}	2.5 ± 1.0	1.8 ± 0.6	2.5 ± 0.9	2.9 ± 2.3	2.8 ± 1.5

平均値 ± 標準偏差、評価例数 6 例、a) 5 例、b) 3 例

<審査の概略>

(1) 本剤点眼時の血漿中未変化体濃度に影響を及ぼす要因とその安全性について

機構は、本剤点眼時に未変化体の全身移行が認められることから、本剤点眼時の血漿中未変化体濃度に影響を及ぼす要因とその安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、外国人健康成人の両眼に本剤 0.1 及び 0.2 % (参考 5.3.3.1-3 及び 5.3.3.1-4: 190342-006

試験)、本薬 0.08、0.2 及び 0.5 %BAK 含有製剤 (参考 5.3.3.1-7 及び 5.3.3.1-8: A342-120-8042 試験)、並びに本薬 0.2 %BAK 含有製剤 (参考 5.3.3.1-5 及び 5.3.3.1-6: A342-106-7831 試験) を単回点眼したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、製剤 (保存剤及び pH) の違いによる大きな影響は認められず、 C_{max} 及び AUC_{0-t} は濃度依存的に増加したこと、海外第 II 相試験 (参考 5.3.5.1-6: A342-110-7831 試験) において外国人緑内障又は高眼圧症患者の両眼に本薬 0.08、0.2 及び 0.5 %BAK 含有製剤を 1 回 1 滴、1 日 2 回 28 日間反復点眼したとき、主な全身性の有害事象として口内乾燥がそれぞれ 13.3 % (6/45 例)、16.7 % (8/48 例) 及び 35.4 % (17/48 例)、疲労/傾眠がそれぞれ 6.7 % (3/45 例)、10.4 % (5/48 例) 及び 29.2 % (14/48 例) に認められ、これらの有害事象の発現率は濃度依存的に高値を示したことを説明した。

表 6 外国人健康成人に本剤及び本薬 BAK 含有製剤を単回点眼したときの薬物動態パラメータ

試験名	190342-006 試験 ^{a)}		A342-120-8042 試験 ^{b)}			A342-106-7831 試験 ^{c)}	
製剤	本剤		BAK 含有製剤			BAK 含有製剤	
濃度 (高齢者/非高齢者)	0.1 %	0.2 %	0.08 %	0.2 %	0.5 %	0.2 % 非高齢者 高齢者	
評価例数	13	13	24	24	24	7	9
T_{max} (h)	1.5 ± 0.7	1.8 ± 0.6	3.2 ± 2.8	1.7 ± 0.9	2.0 ± 1.0	2.4 ± 1.0	2.5 ± 1.0
C_{max} (pg/mL)	23.3 ± 14.1	48.4 ± 35.1	22.2 ± 10.8	46.5 ± 22.8	102.7 ± 48.7	41.3 ± 8.8	52.4 ± 34.1
AUC_{0-t} (pg·h/mL) ^{d)}	79.3 ± 47.8 ^{e)}	211 ± 147	107 ± 55.7	241 ± 122	487 ± 205	251 ± 88.6	324 ± 220

平均値 ± 標準偏差

a) 参考 5.3.3.1-3 及び 5.3.3.1-4、1 日 3 回 28 日間点眼したときの初回点眼後 (1 日目) のデータ

b) 参考 5.3.3.1-7 及び 5.3.3.1-8、交叉比較試験

c) 参考 5.3.3.1-5 及び 5.3.3.1-6、非高齢者は 1 日 2 回 10 日間点眼したときの初回点眼後 (1 日目) のデータ、高齢者は単回点眼したときのデータ

d) 190342-006 試験では 8 時間後、A342-120-8042 試験では 12 時間後、A342-106-7831 試験では 24 時間後まで測定

e) 12 例

また申請者は、本薬は主に肝臓においてアルデヒドオキシダーゼによって代謝され、未変化体及び代謝物はいずれも主に尿中に排泄されること、高齢者における血漿中未変化体濃度は非高齢者と比較して大きな差は認められず (参考 5.3.3.1-6: A342-106-7831 試験)、国内臨床試験¹⁷⁾ において本剤が投与された高齢者 185 例に非高齢者と異なる安全性上の問題は認められなかったこと、肝及び腎機能障害患者における薬物動態は検討していないが、国内臨床試験¹⁷⁾ において本剤が投与された肝機能障害患者 26 例及び腎機能障害患者 6 例のうち、因果関係が否定されていない全身性の有害事象が認められた症例は肝機能障害患者 2 例 (接触性皮膚炎及び皮膚乳頭腫 各 1 例) のみであり、いずれも血漿中未変化体濃度の増加に伴って発現した可能性は低いこと、海外製造販売後の安全性情報 (報告期間: 1996 年 10 月 1 日から 2010 年 9 月 30 日まで) に基づくリスク要因の検討において、高齢者、肝及び腎機能障害患者はリスク要因とならないと判断していることを説明した。

一方で申請者は、本薬の代謝酵素であるアルデヒドオキシダーゼの活性は新生児及び乳児では成人よりも低く、生後 12 ヶ月程度でプラトーに達すること (Tayama et al, *Clin Pharmacol Ther*, 81: 567-572, 2007)、生後 4 週の乳児に本薬 0.2 %BAK 含有製剤を点眼したとき、点眼 3 時間後の血漿中未変化体濃度は 1,459 pg/mL と著しく高値を示したこと (Berlin RJ et al, *J Pediatr*, 138: 441-443, 2001) が報告されており、海外製造販売後の安全性情報 (報告期間: 1996 年 10 月 1 日から 2010 年 9 月 30 日まで) に基づくリスク要因の検討において、小児 51 例に報告された年齢区分別の有害事象は表 7 のとおりであり、特に 2 歳未満の乳幼児では重篤な全身性の有害事象が多く認められたこと、一方、2~7 歳の外国人小児緑内障患者に本薬 0.2 % BAK 含有製剤を 1 日 3 回反復投与したとき (参考 5.3.5.1-22: 190342-015 試験)、傾眠 55.3 % (21/38 例)、咽頭炎 13.2 % (5/38 例) 等

の有害事象の発現率は成人と比較して高値を示したものの、いずれも軽度又は中等度で重篤な事象は認められなかったことから、海外添付文書では 2 歳未満の乳幼児を「禁忌」としており、本邦でも同様の注意喚起を行っていることを説明した。

表 7 海外製造販売後に報告された小児における主な有害事象

年齢	1 ヶ月未満		1～23 ヶ月		2～11 歳		12～16 歳	
重篤/非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤
すべての事象	10	0	16	6	4	12	0	2
無呼吸	4	0	8	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	5	6	3	7	0	1
徐脈	4	0	6	1	1	0	0	0
嗜眠	3	0	1	5	0	0	0	1
低体温	3	0	4	1	0	0	0	0
筋緊張低下	1	1	4	2	1	0	0	0
低血圧	2	0	3	0	0	0	0	0
低喚気	0	0	3	0	0	0	0	0
チアノーゼ	0	0	3	0	0	0	0	0

有害事象発現例数、報告期間: 1996 年 10 月 1 日から 2010 年 9 月 30 日まで
年齢不明の 1 例（非重篤な有害事象として疲労が報告）を除く

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の添付文書（案）において、海外と同様に 2 歳未満の乳幼児を「禁忌」とする等、必要な注意喚起はなされていると考えるが、特別な患者集団（特に腎及び肝機能障害患者）における安全性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

（ii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: 2-01 試験）、国内第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.1-2: 3-02 試験、5.3.5.1-3: 3-04 試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2-1: 3-01 試験）の成績が提出され、安全性に関する評価資料として、国内第Ⅰ相試験（5.3.3.1-1: 1-01 試験）及び国内臨床薬理試験（5.3.5.1-4: 3-03 試験）の成績が提出された。また、有効性及び安全性に関する参考資料として、本薬 BAK 含有製剤を用いた海外第Ⅱ相試験 2 試験（参考 5.3.5.1-6: A342-110-7831 試験、参考 5.3.5.1-7: A342-119-7831 試験）及び海外第Ⅲ相試験 3 試験（参考 5.3.5.1-8: A342-103-7831 試験、参考 5.3.5.1-9: A342-104-7831 試験、参考 5.3.5.1-10: A342-124-7831 試験）、本剤³⁾を用いた海外第Ⅱ相試験 2 試験（参考 5.3.5.1-11: 190342-004 試験、参考 5.3.5.1-12: 190342-005 試験）及び海外第Ⅲ相試験 3 試験（参考 5.3.5.1-13: 190342-007 試験、参考 5.3.5.1-14: 190342-008 試験、参考 5.3.5.1-15: 190342-017 試験）、本薬亜塩素酸ナトリウム液含有製剤（pH 7.7）²⁶⁾を用いた海外第Ⅲ相試験 2 試験（参考 5.3.5.1-16: 190342-021 試験、参考 5.3.5.1-17: 190342-022 試験）、並びに本薬 0.2 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 %配合剤（Combigan[®]）を用いた海外第Ⅲ相試験 4 試験（参考 5.3.5.1-18: 190342-012T 試験、参考 5.3.5.1-19: 190342-013T 試験、参考 5.3.5.1-20: 190342-019T 試験、参考 5.3.5.1-21: 190342-506T 試験）の成績が提出され、安全性に関する参考資料として、本剤を用いた海外第Ⅰ相試験（参考 5.3.3.1-3: 190342-006 試験）、並びに本薬 BAK 含有製剤を用いた海外第Ⅰ相試験（参考 5.3.5.1-5: A342-115-7831 試験）及び小児を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-22: 190342-015 試験）の成績が提出された。

臨床検査は、国内第Ⅰ相試験（5.3.3.1-1: 1-01 試験）、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: 2-01 試験）、国内長期投与試験（5.3.5.2-1: 3-01 試験）、本剤を用いた海外第Ⅰ相試験（参考 5.3.3.1-3: 190342-006

²⁶⁾ 本剤（亜塩素酸ナトリウム液含有、pH 7.4）と保存剤は同一であるが、pH が異なる。

試験)、本薬 BAK 含有製剤を用いた海外第Ⅲ相試験 3 試験 (参考 5.3.5.1-8: A342-103-7831 試験、参考 5.3.5.1-9: A342-104-7831 試験、参考 5.3.5.1-10: A342-124-7831 試験) 及び本薬 0.2 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 %配合剤を用いた海外第Ⅲ相試験 3 試験 (参考 5.3.5.1-18: 190342-012T 試験、参考 5.3.5.1-19: 190342-013T 試験、参考 5.3.5.1-21: 190342-506T 試験) においてのみ実施されており、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) 国内第Ⅰ相試験 (5.3.3.1-1: 1-01 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 54 例、各ステップにおいて各群 6 例) を対象に、本剤 0.15 及び 0.2 %を単回及び 7 日間反復点眼したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態については「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 0.15、0.2 %又はプラセボを、ステップ 1 では両眼に 1 滴、単回点眼、ステップ 2 では両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回 7 日間反復点眼、ステップ 3 では両眼に 1 回 1 滴、1 日 3 回 7 日間反復点眼すると設定された。

総投与症例 54 例全例が安全性解析対象であった。

有害事象は、ステップ 1 ではプラセボ群 16.7 % (1/6 例、眼の異常感)、ステップ 2 では本剤 0.15 %群 16.7 % (1/6 例、眼そう痒症) 及び 0.2 %群 33.3 % (2/6 例、眼刺激及び眼そう痒症 各 1 例)、ステップ 3 では本剤 0.15 %群 16.7 % (1/6 例、眼そう痒症) 及び 0.2 %群 16.7 例 (1/6 例、眼そう痒症) 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なかった。

臨床検査値の異常変動は、ステップ 1 では本剤 0.15 %群 16.7% (1/6 例)、0.2 %群 16.7 % (1/6 例) 及びプラセボ群 33.3 % (2/6 例)、ステップ 2 では本剤 0.15 %群 16.7% (1/6 例)、0.2 %群 16.7% (1/6 例) 及びプラセボ群 16.7 % (1/6 例)、ステップ 3 では本剤 0.15 %群 33.3 % (2/6 例) に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温)、心電図及び眼科的検査 (眼科的所見、視力、瞳孔径、涙液検査、眼圧、眼底検査及び網膜電図) について、臨床上問題となる変動又は所見は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人男性に本剤 0.15 及び 0.2 %を単回及び反復点眼したときの安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

(2) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1: 2-01 試験<20 年 月~20 年 月>)

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断され、有効性評価対象眼²⁷⁾の眼圧値がそれぞれ 18.0 又は 22 mmHg 以上の日本人患者 (目標症例数 120 例、各群 40 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ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、本剤 0.1、0.15 %又はプラセボを両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼すると設定され、投与期間は 4 週間と設定された。

総投与症例 133 例 (本剤 0.1 %群 44 例、0.15 %群 45 例、プラセボ群 44 例) 全例が FAS (Full Analysis Set) であり、安全性解析対象であった。また、FAS から前治療薬 (ウォッシュアウト) 違反 1 例、併用禁止薬違反 2 例及び点眼時刻規定外 2 例の合計 5 例を除く 128 例 (本剤 0.1%群 43 例、0.15 %

²⁷⁾ 有効性評価対象眼は、治験薬点眼開始日の眼圧 (0 時間値) が高い方の眼、左右の同一の場合は右眼と設定された。なお、安全性評価は両眼が対象とされた。

群 43 例、プラセボ群 42 例) が PPS (Per Protocol Set) であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である治療期終了時 (点眼 4 週間後) における 0 時間値 (朝の点眼直前) 及び 2 時間値 (朝の点眼 2 時間後) の点眼開始日からの眼圧変化値は表 8 のとおりであり、いずれの観察時点でも本剤 0.1 及び 0.15 %群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた (0 時間値はそれぞれ $p=0.0055$ 及び 0.0230 、2 時間値はいずれも $p<0.0001$ 、Dunnett の多重比較)。

表 8 治療期終了時 (点眼 4 週間後) における眼圧変化値 (5.3.5.1-1: 2-01 試験、PPS)

観察時点	本剤 0.1 %		本剤 0.15 %		プラセボ	
	0 時間値	2 時間値	0 時間値	2 時間値	0 時間値	2 時間値
評価例数	43	43	43	43	42	42
点眼開始日の眼圧値 (mmHg)	22.1 ± 2.1	21.7 ± 2.5	22.4 ± 2.7	21.8 ± 3.0	22.2 ± 2.3	21.6 ± 2.4
治療期終了時の眼圧値 (mmHg)	18.5 ± 2.4	16.6 ± 2.5	19.0 ± 2.9	16.9 ± 2.5	19.9 ± 2.9	19.3 ± 3.0
眼圧変化値 (mmHg)	-3.7 ± 2.0	-5.1 ± 2.5	-3.4 ± 2.2	-4.9 ± 2.0	-2.3 ± 2.2	-2.3 ± 2.4
眼圧変化値の群間差 (mmHg) (本剤群 - プラセボ群) (p 値 ^{a)})	-1.4 (0.0055)	-2.9 (<0.0001)	-1.2 (0.0230)	-2.7 (<0.0001)	-	-

平均値 $\pm$ 標準偏差、-:該当なし、a) Dunnett の多重比較

有害事象は、本剤 0.1 %群 25.0 % (11/44 例)、0.15 %群 31.1 % (14/45 例)、プラセボ群 22.7 % (10/44 例) に認められ、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されていない有害事象は、本剤 0.1 %群 13.6 % (6/44 例)、0.15 %群 13.3 % (6/45 例)、プラセボ群 4.5 % (2/44 例) に認められ、点状角膜炎 (本剤 0.1 %群 4 例、0.15 %群 6 例、プラセボ群 1 例)、結膜充血 (本剤 0.1 %群 1 例、0.15 %群 1 例)、結膜浮腫 (本剤 0.15 %群 1 例)、眼の異常感 (本剤 0.1 %群 1 例)、眼刺激 (本剤 0.1 %群 1 例)、眼瞼そう痒症 (プラセボ群 1 例) であった。

臨床検査値の異常変動は、本剤 0.15 %群 8.9 % (4/45 例)、プラセボ群 15.9 % (7/44 例) に認められ、このうち本剤 0.15 %群 2 例 (いずれも血中クレアチンホスホキナーゼ増加) は因果関係が否定されていない。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) 及び眼科的検査 (眼科的所見、視力検査、眼圧検査、眼底検査及び視野検査) について、臨床上問題となる変動又は所見は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 0.1 及び 0.15 %はいずれもプラセボと比較して有意な眼圧下降作用を示し、有効性及び安全性に大きな差はないと考え、本剤の臨床推奨濃度は 0.1 %と判断したことを説明した。

(3) 国内第Ⅲ相試験

1) 単剤療法におけるチモロールマレイン酸塩対照比較試験 (5.3.5.1-2: 3-02 試験<20 年 月～20 年 月>)

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断され、有効性評価対象眼²⁷⁾ の眼圧値がそれぞれ 18.0 又は 22.0 mmHg 以上の日本人患者 (目標症例数 200 例、各群 100 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、チモロールマレイン酸塩点眼液 (チモロール) を対照とした無作為化単盲検²⁸⁾ 並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.1 %又はチモロール 0.5 %を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼すると設定され、投与期間は 4 週間と設定された。

総投与症例 207 例 (本剤 0.1 %群 109 例、チモロール群 98 例) 全例が安全性解析対象であり、

²⁸⁾ チモロールマレイン酸塩 0.5 %点眼液は、本剤と点眼容器の材質が異なり、他の容器に再充填した際の安定性が担保されないことから、単盲検 (評価者盲検) 試験として実施された。

点眼期間不足（2週間未満）3例を除く204例（本剤0.1%群108例、チモロール群96例）がFASであった。また、FASから除外基準違反1例、併用禁止薬違反3例、眼圧測定規定違反1例、検査前日の点眼なし1例、眼圧測定時間規定違反1例及び中止例1例の合計8例を除く196例（本剤0.1%群103例、チモロール群93例）がPPSであり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である投与終了時（点眼4週間後）の点眼開始日からの平均眼圧変化値（0及び2時間値の平均値）は、本剤群 -4.0 ± 2.0 mmHg、チモロール群 -4.7 ± 2.1 mmHgであり、両群間の差（本剤群 - チモロール群）とその95%信頼区間は $0.7 [0.1, 1.3]$ mmHg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（ $\Delta=1.2$ ）を上回った。また、副次評価項目である4週間までの眼圧値及び眼圧変化値は表9のとおりであった。

表9 本剤単剤療法における眼圧値及び眼圧変化値（5.3.5.1-2: 3-02 試験、PPS）

観察時点		本剤（0.1%）群				チモロール（0.5%）群			
		0時間値	2時間値	7時間値 ^{a)}	0,2時間平均値 ^{b)}	0時間値	2時間値	7時間値 ^{a)}	0,2時間平均値 ^{b)}
評価例数		103	103	38	103	93	93	45	93
眼圧値 (mmHg)	点眼開始日	22.4 ± 2.5	22.3 ± 2.7	20.9 ± 2.7	22.3 ± 2.5	22.5 ± 2.8	22.1 ± 3.1	20.8 ± 2.7	22.3 ± 2.9
	2週間後	19.7 ± 3.2	17.5 ± 3.2	-	18.6 ± 3.1	18.1 ± 2.8	$17.4 \pm 2.7^{c)}$	-	$17.8 \pm 2.6^{c)}$
	4週間後	19.3 ± 2.9	17.4 ± 3.1	17.4 ± 3.1	18.3 ± 2.9	17.9 ± 3.0	17.2 ± 2.8	$16.8 \pm 2.8^{d)}$	17.5 ± 2.8
眼圧変化値 (mmHg)	2週間後	-2.7 ± 2.0	-4.9 ± 2.0	-	-3.8 ± 1.7	-4.3 ± 2.4	$-4.7 \pm 2.3^{c)}$	-	$-4.5 \pm 2.1^{c)}$
	4週間後	-3.1 ± 2.3	-4.9 ± 2.0	-3.4 ± 2.2	-4.0 ± 2.0	-4.6 ± 2.3	-4.9 ± 2.3	$-3.9 \pm 2.5^{d)}$	-4.7 ± 2.1

平均値 ± 標準偏差、-: 該当なし

a) 7時間値の眼圧測定は同意が得られた症例のみで実施された b) 0及び2時間値の平均値、c) 92例、d) 44例

有害事象は、本剤群33.0%（36/109例）、チモロール群38.8%（38/98例）に認められ、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による中止は、本剤群2例（浮動性めまい及び鼻出血 各1例）、チモロール群1例（血圧上昇）に認められ、このうち本剤群1例（浮動性めまい）及びチモロール群1例（血圧上昇）は因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されていない有害事象は、本剤群18.4%（20/109例）、チモロール群24.5%（24/98例）に認められ、主な事象は表10のとおりであった。

表10 単剤療法における因果関係が否定されていない主な有害事象（5.3.5.1-2: 3-02 試験、安全性解析対象）

	本剤群	チモロール群
評価例数	109	98
すべての有害事象	36 (33.0)	38 (38.8)
因果関係が否定されていない有害事象	20 (18.4)	24 (24.5)
点状角膜炎	6 (5.5)	9 (9.2)
眼刺激	0	9 (9.2)
結膜充血	2 (1.8)	5 (5.1)
眼そう痒症	3 (2.8)	2 (2.0)
眼の異常感	2 (1.8)	0
眼脂	2 (1.8)	1 (1.0)
眼精疲労	1 (0.9)	2 (2.0)
眼痛	2 (1.8)	0
徐脈	0	2 (2.0)

有害事象発現例数（割合 %）

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、チモロール群で血圧上昇1例及び徐脈2例が認められた。眼科的検査（眼科的所見、視力検査、眼底検査及び視野検査）について、臨床上問題となる所見は認められなかった。

以上より申請者は、日本人原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者に本剤0.1%を1日2回点眼したとき、眼圧下降作用についてチモロールに対する非劣性は検証されなかったものの、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

2) プロスタグランジン関連薬との併用療法におけるプラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-3: 3-04 試験 <20 年 月~20 年 月>)

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断され、プロスタグランジン (PG) 関連薬²⁹⁾ により治療され、有効性評価対象眼²⁷⁾ の眼圧値が 18.0 mmHg 以上の日本人患者 (目標症例数 266 例、本剤群 133 例、プラセボ群 133 例) を対象に、本剤と PG 関連薬との併用療法における有効性及び安全性を検討するため、プラセボ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、本剤又はプラセボを両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回、PG 関連薬²⁹⁾ (両眼に 1 回 1 滴、1 日 1 回朝又は夜) と併用して点眼すると設定され、投与期間は 4 週間と設定された。

総投与症例 268 例 (本剤群 134 例、プラセボ群 134 例) 全例が安全性解析対象、点眼期間不足 (2 週間未満) 2 例を除く 266 例 (本剤群 134 例、プラセボ群 132 例) が FAS 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 4 週後の点眼開始日からの平均眼圧変化値 (0 及び 2 時間値の平均値) は、本剤群 -2.9 ± 1.8 mmHg、プラセボ群 -2.1 ± 1.8 mmHg、両群間の差とその 95 %信頼区間は -0.7 [$-1.2, -0.3$] mmHg であり、本剤群とプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差が認められた ($p=0.0010$, t 検定)。また、副次評価項目である 4 週間までの眼圧値及び眼圧変化値は表 11 のとおりであった。

表 11 PG 関連薬との併用療法における眼圧値及び眼圧変化値 (5.3.5.1-3: 3-04 試験、FAS、LOCF)

観察時点		本剤群				プラセボ群			
		0 時間値	2 時間値	7 時間値 ^{a)}	0, 2 時間 平均値 ^{b)}	0 時間値	2 時間値	7 時間値 ^{a)}	0, 2 時間 平均値 ^{b)}
評価例数		134	134	62	134	132	132	63	132
眼圧値 (mmHg)	点眼開始日	19.4 $\pm$ 1.4	18.8 $\pm$ 1.7	18.7 $\pm$ 1.9	19.1 $\pm$ 1.4	19.6 $\pm$ 1.6	19.2 $\pm$ 1.9	18.6 $\pm$ 1.9	19.4 $\pm$ 1.6
	2 週後	17.4 $\pm$ 2.0	15.6 $\pm$ 2.2	-	16.5 $\pm$ 2.0	18.3 $\pm$ 2.3	17.7 $\pm$ 2.4	-	18.0 $\pm$ 2.2
	4 週後	17.1 $\pm$ 2.3	15.4 $\pm$ 2.3	16.2 $\pm$ 2.2 ^{c)}	16.3 $\pm$ 2.1	17.5 $\pm$ 2.2	17.0 $\pm$ 2.3	17.1 $\pm$ 2.2	17.3 $\pm$ 2.1
眼圧変化値 (mmHg)	2 週後	-2.0 $\pm$ 1.8	-3.2 $\pm$ 2.3	-	-2.6 $\pm$ 1.7	-1.4 $\pm$ 1.9	-1.5 $\pm$ 2.1	-	-1.4 $\pm$ 1.7
	4 週後	-2.3 $\pm$ 2.0	-3.4 $\pm$ 2.2	-2.5 $\pm$ 2.0 ^{c)}	-2.9 $\pm$ 1.8	-2.1 $\pm$ 1.8	-2.2 $\pm$ 2.3	-1.6 $\pm$ 2.0	-2.1 $\pm$ 1.8

平均値 $\pm$ 標準偏差、-: 該当なし

a) 7 時間値の眼圧測定は同意が得られた症例のみで実施された b) 0 及び 2 時間値の平均値、c) 61 例

有害事象は、本剤群 28.4 % (38/134 例)、プラセボ群 20.2 % (27/134 例) に認められ、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による中止は、本剤群 1 例 (耳鳴・舌乾燥・眼そう痒症・眼痛) 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ていない有害事象は、本剤群 19.4 % (26/134 例)、プラセボ群 9.7 % (13/134 例) に認められ、主な事象は表 12 のとおりであった。

表 12 PG 関連薬との併用療法における因果関係が否定されていない主な有害事象 (5.3.5.1-3: 3-04 試験、安全性解析対象)

	本剤群	プラセボ群
評価例数	134	134
すべての有害事象	38 (28.4)	27 (20.2)
因果関係が否定されていない有害事象	26 (19.4)	13 (9.7)
点状角膜炎	10 (7.5)	4 (3.0)
眼そう痒症	6 (4.5)	2 (1.5)
結膜充血	2 (1.5)	2 (1.5)
結膜変色	2 (1.5)	0

有害事象発現例数 (割合 %)

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、本剤群 1 例に血圧上昇及び心拍数増加が認めら

²⁹⁾ ラタノプロスト、トラボプロスト又はタフルプロスト

れたが、因果関係は否定されている。眼科的検査（眼科的所見、視力検査及び眼底検査）について、臨床問題となる所見は認められなかった。

以上より申請者は、日本人原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者において、PG 関連薬との併用療法下での眼圧下降作用について本剤 0.1 % のプラセボに対する優越性が検証され、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

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

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断され、有効性評価対象眼²⁷⁾の眼圧値が単剤療法ではそれぞれ 18.0 又は 22.0 mmHg 以上、PG 関連薬との併用療法では 16.0 mmHg 以上の日本人患者（目標症例数 150 例）に本剤を長期点眼したときの安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.1 % を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回、単剤療法では本剤単独で、併用療法では PG 関連薬（両眼に 1 回 1 滴、1 日 1 回）と併用して点眼すると設定され、投与期間は 52 週間と設定された。

総投与症例 157 例（単剤療法 98 例、併用療法 59 例）全例が安全性解析対象であり、点眼期間不足（4 週間未満）2 例を除く 155 例（単剤療法 97 例、併用療法 58 例）が FAS であった。また、FAS から除外基準違反 1 例、併用禁止薬違反 14 例及び中止例 12 例の合計 27 例を除く 128 例（単剤療法 82 例、併用療法 46 例）が PPS 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開始日からの眼圧変化値は表 13 のとおりであり、単剤療法及び併用療法のいずれも観察期間を通じた眼圧下降作用が認められた。

表 13 本剤の単剤療法又は PG 関連薬との併用療法における眼圧値及び眼圧変化値 (5.3.5.2-1: 3-01 試験、PPS)

観察時点		単剤療法				PG 関連薬との併用療法			
		0 時間値	2 時間値	7 時間値 ^{a)}	0, 2 時間 平均値 ^{b)}	0 時間値	2 時間値	7 時間値 ^{a)}	0, 2 時間 平均値 ^{b)}
眼圧値 (mmHg)	点眼開始日	22.5 ± 2.7 (82)	21.4 ± 3.2 (82)	20.9 ± 2.4 (41)	22.0 ± 2.7 (82)	19.0 ± 1.8 (46)	18.4 ± 2.4 (46)	18.1 ± 2.3 (46)	18.7 ± 2.0 (46)
	12 週後 (8 週後) ^{c)}	18.3 ± 2.8 (77)	16.0 ± 2.7 (77)	16.9 ± 2.4 (38)	17.2 ± 2.7 (77)	16.2 ± 2.8 (45)	14.9 ± 2.6 (45)	16.0 ± 2.5 (46)	15.5 ± 2.6 (45)
	28 週後 (24 週後) ^{c)}	18.5 ± 3.0 (74)	16.4 ± 2.6 (74)	17.0 ± 2.4 (38)	17.4 ± 2.7 (74)	16.2 ± 2.4 (41)	14.4 ± 2.1 (41)	15.3 ± 2.3 (43)	15.3 ± 2.1 (41)
	52 週後 (48 週後) ^{c)}	17.9 ± 3.2 (62)	15.7 ± 2.7 (62)	16.8 ± 2.8 (33)	16.8 ± 2.8 (62)	16.7 ± 2.7 (34)	15.2 ± 2.2 (34)	15.9 ± 2.1 (37)	15.9 ± 2.3 (34)
眼圧変化値 (mmHg)	12 週後 (8 週後) ^{c)}	-4.2 ± 2.6 (77)	-5.4 ± 3.0 (77)	-4.0 ± 2.6 (38)	-4.8 ± 2.5 (77)	-2.8 ± 2.2 (45)	-3.5 ± 2.5 (45)	-2.1 ± 2.1 (46)	-3.1 ± 2.1 (45)
	28 週後 (24 週後) ^{c)}	-4.2 ± 3.1 (74)	-5.2 ± 3.1 (74)	-3.9 ± 2.4 (38)	-4.7 ± 2.8 (74)	-2.7 ± 2.1 (41)	-3.9 ± 2.4 (41)	-2.7 ± 2.2 (43)	-3.3 ± 1.9 (41)
	52 週後 (48 週後) ^{c)}	-4.5 ± 2.9 (62)	-5.2 ± 3.0 (62)	-4.0 ± 2.0 (33)	-4.8 ± 2.7 (62)	-2.1 ± 1.9 (34)	-3.2 ± 2.1 (34)	-2.0 ± 1.9 (37)	-2.7 ± 1.7 (34)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 7 時間値の眼圧測定は同意が得られた症例のみで実施された b) 0 及び 2 時間値の平均値

c) 括弧内は 7 時間値の観察時点を示す

有害事象は、単剤療法 69.4 % (68/98 例)、併用療法 74.6 % (44/59 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単剤療法 5 例（狭心症・急性心筋梗塞、膀胱癌、硬膜外血腫、脳梗塞、肝障害 各 1 例）、併用療法 2 例（心房細動、回転性めまい 各 1 例）に認められ、併用療法 1 例（回転性めまい）は因果関係が否定されていない。有害事象による中止は表 14 のとおりであった。

表 14 有害事象による中止 (5.3.5.2-1: 3-01 試験、安全性解析対象)

単剤療法 (22 例) (このうち 16 例は因果関係が否定されていない)	眼瞼炎 4 例*、アレルギー性結膜炎 4 例*、結膜充血*、結膜出血*、喘息、急性心筋梗塞・狭心症、眼圧上昇、硬膜外血腫、アレルギー性結膜炎*・眼瞼炎*、接触性皮膚炎*・アレルギー性結膜炎*、脳梗塞、結膜炎*・接触性皮膚炎*、アレルギー性結膜炎*・アレルギー性眼瞼炎*、突発難聴、結膜炎*、結膜濾胞*・結膜充血* 各 1 例
PG 関連薬との併用療法 (17 例) (このうち 14 例は因果関係が否定されていない)	アレルギー性結膜炎 4 例*、結膜充血 2 例*、眼瞼炎 2 例*、アレルギー性結膜炎*・眼瞼炎* 2 例、口腔咽頭腫脹、心房細動、貧血*、眼瞼炎*・結膜炎*、回転性めまい*、頭痛*、片耳難聴 各 1 例

*: 因果関係が否定されていない有害事象

因果関係が否定されていない有害事象は、単剤療法 38.8 % (38/98 例)、併用療法 52.5 % (31/59 例) に認められ、主な事象は表 15 のとおりであった。

表 15 因果関係が否定されていない主な有害事象 (5.3.5.2-1: 3-01 試験、安全性解析対象)

	単剤療法	PG 関連薬との併用療法
評価例数	98	59
すべての有害事象	68 (69.4)	44 (74.6)
因果関係が否定されていない有害事象	38 (38.8)	31 (52.5)
アレルギー性結膜炎	18 (18.4)	14 (23.7)
眼瞼炎	9 (9.2)	9 (15.3)
結膜充血	7 (7.1)	5 (8.5)
点状角膜炎	7 (7.1)	3 (5.1)
結膜炎	3 (3.1)	3 (5.1)
接触性皮膚炎	3 (3.1)	1 (1.7)

有害事象発現例数 (割合 %)

臨床検査値の異常変動は、単剤療法 3.1 % (3/98 例)、併用療法群 3.4 % (2/59 例) に認められ、単剤療法 1 例 (血中ビリルビン増加・抱合ビリルビン増加)、併用療法群 2 例 (赤血球数減少・ヘモグロビン減少、血中ブドウ糖増加・血中トリグリセリド増加・血中尿酸増加 各 1 例) は因果関係が否定されていない。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、単剤療法 1 例に心拍数増加が認められたが、因果関係は否定されている。眼科的検査 (眼科的所見、視力検査、視野検査及び眼底検査) について、臨床上問題となる所見は認められなかった。

以上より申請者は、日本人原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者に本剤 0.1 % を単剤療法又は PG 関連薬との併用療法により長期点眼したとき、安全性に大きな問題は認められず、安定した眼圧下降作用が認められたことを説明した。

(5) 臨床薬理試験 (5.3.5.1-4: 3-03 試験<20 年 月～20 年 月>)

心血管系又は呼吸器系疾患を有さない日本人高齢者 (目標症例数 100 例、各群 50 例) を対象に、本剤の心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響を検討するため、チモロールを対照とした無作為化単盲検並行群間比較試験²⁸⁾ が実施された。

用法・用量は、本剤 0.1 % 又はチモロール 0.5 % を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼すると設定され、投与期間は 4 週間と設定された。

総投与症例 100 例 (本剤群 50 例、チモロール群 50 例) 全例が安全性解析対象であった。

有害事象は、本剤群 64.0 % (32/50 例)、チモロール群 54.0 % (27/50 例) に認められ、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による中止は、本剤群 5 例 (肺機能検査異常 2 例、眼の異常感・眼脂・眼そう痒症・結膜充血、眼圧低下、鼻咽頭炎 各 1 例)、チモロール群 4 例 (肺機能検査異常 2 例、眼痛・結膜充血・結膜浮腫・結膜濾胞、胃腸の炎症 各 1 例) に認められ、このうち本剤群の鼻咽頭炎 1 例以外はいずれも因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されていない有害事象は、本剤群 50.0 % (25/50 例)、チモロール群 50.0 % (25/50 例) に認められ、主な事象は表 16 のとおりであった。

表 16 因果関係が否定されていない主な有害事象 (5.3.5.1-4: 3-03 試験、安全性解析対象)

		本剤群	チモロール群
評価例数		50	50
すべての有害事象		32 (64.0)	27 (54.0)
因果関係が否定されていない有害事象		25 (50.0)	25 (50.0)
眼局所	点状角膜炎	6 (12.0)	5 (10.0)
	眼そう痒症	5 (10.0)	2 (4.0)
	眼刺激	0	5 (10.0)
	結膜充血	1 (2.0)	3 (6.0)
全身 (眼以外)	徐脈	3 (6.0)	12 (24.0)
	肺機能検査異常	2 (4.0)	3 (6.0)
	血圧低下	3 (6.0)	1 (2.0)

有害事象発現例数 (割合 %)

バイタルサイン (呼吸機能、血圧及び脈拍数) について、4 週後の朝の点眼直前、点眼 1 及び 2 時間後に測定した 1 秒量 ($FEV_{1.0}$)、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数は、本剤群では $FEV_{1.0}$ はすべての観察時点、収縮期血圧及び拡張期血圧は点眼 1 及び 2 時間後、脈拍数は点眼 2 時間後に点眼開始日と比較して有意に低下し ($FEV_{1.0} p \leq 0.010$ 、収縮期血圧 $p < 0.001$ 、拡張期血圧 $p < 0.001$ 、脈拍数 $p = 0.003$ 、対応のある t 検定)、チモロール群では $FEV_{1.0}$ 及び脈拍数はすべての観察時点で点眼開始日と比較して有意に低下したが ($FEV_{1.0} p < 0.001$ 、脈拍数 $p \leq 0.001$ 、対応のある t 検定)、収縮期血圧及び拡張期血圧に有意な変動は認められなかった。4 週後の点眼開始前と比較した $FEV_{1.0}$ の前後比、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の前後差は図 3 のとおりであり、 $FEV_{1.0}$ は点眼 2 時間後、脈拍数はすべての観察時点でチモロール群における変動は本剤群と比較して有意に大きく ($FEV_{1.0} p = 0.046$ 、脈拍数 $p \leq 0.017$ 、t 検定)、収縮期血圧は点眼 1 及び 2 時間後で本剤群における変動はチモロール群と比較して有意に大きかった ($p \leq 0.011$ 、t 検定)。

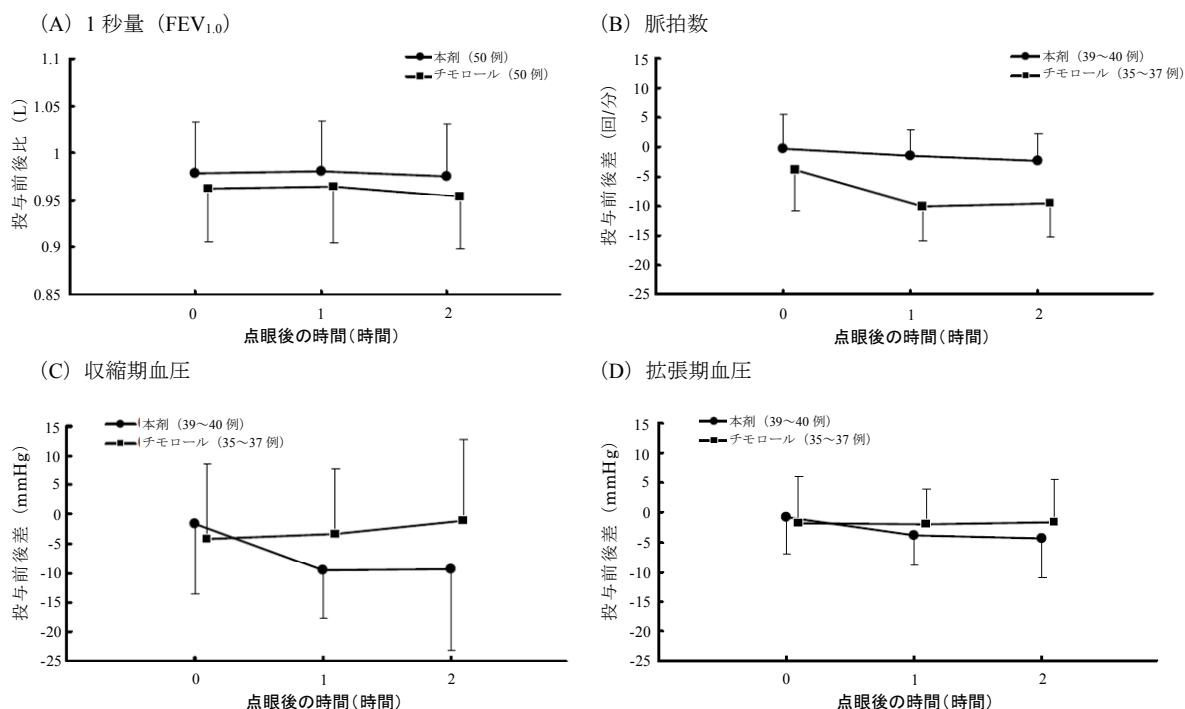


図 3 日本人高齢者に本剤 (0.1 %) 又はチモロール (0.5 %) を 1 日 2 回 4 週間反復点眼した後の点眼開始日と比較した 1 秒量 ($FEV_{1.0}$) の前後比 (A)、脈拍数 (B)、収縮期血圧 (C) 及び拡張期血圧 (D) の前後差 (5.3.5.1-4: 3-03 試験、安全性解析対象、平均値 $\pm$ 標準偏差、 $FEV_{1.0}$ のみ LOCF)

心電図及び眼科的検査（眼科的所見、視力検査及び眼底検査）について、臨床上問題となる変動又は所見は認められなかった。

以上より申請者は、心血管系又は呼吸器系疾患を有さない高齢者に本剤 0.1 %を 4 週間点眼したとき、血圧への影響が認められたものの、呼吸機能及び脈拍数への影響はチモロールと比較して小さいことが示されたことを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置づけについて

機構は、本剤の緑内障治療における臨床的位置づけについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、本邦の緑内障診療ガイドライン（日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会、*緑内障診療ガイドライン 第2版*、*日眼会誌*, 110: 777-814, 2006）では、「緑内障に対するエビデンスに基づいた唯一確実な治療法は眼圧を下降させること」とされ、PG 関連薬及び β 遮断薬が薬物療法の第一選択薬とされていること、しかしながら、PG 関連薬は結膜充血、睫毛の伸長、眼瞼及び虹彩の色素沈着等の美容上の副作用を嫌う患者には使用が制限され（佐伯忠賜朗ほか、*あたらしい眼科*, 25: 755-763, 2008、北澤克明編、*緑内障*、医学書院, 345-358, 2004）、ノンレスポonder が 10~40 %存在すること（池田陽子ほか、*あたらしい眼科*, 19: 779-781, 2002、木村英也ほか、*臨眼*, 57: 700-704, 2003、井上賢治ほか、*臨眼*, 59: 553-557, 2005、美馬彩ほか、*臨眼*, 60: 1613-1616, 2006、湯川英一ほか、*眼紀*, 57: 195-198, 2006）、 β 遮断薬は気管支喘息、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患、コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック（Ⅱ度、Ⅲ度）及び心原性ショックのある患者に禁忌であり、長期使用により効果減弱（long-term drift）や角膜上皮障害が高頻度に発現すること（東出朋巳、*あたらしい眼科*, 25: 775-782, 2008、根木昭編、*眼科プラクティス*, 11. *緑内障診療の進めかた*、文光堂, 257-261, 2006、高橋奈美子ほか、*臨眼*, 53: 1199-1203, 1999）等の問題があることを説明した。

また申請者は、緑内障診療ガイドライン（日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会、*緑内障診療ガイドライン 第2版*、*日眼会誌*, 110: 777-814, 2006）では単剤治療が推奨されているが、「単剤治療での効果が不十分なときには多剤での併用治療をめざす」、「併用治療を選択する場合、同じ薬理作用の薬剤は併用すべきではない」とされていること、本邦でも約 20~30 %で 2 剤以上、約 5~10 %で 3 剤以上の併用療法が行われていること（佐藤章子ほか、*眼科臨床医報*, 100:4-8, 2006、吉川啓司ほか編、*緑内障 3 分診療を科学する！症例に学ぶマネジメントの実践*、中山書店, 215, 2006、清水美穂ほか、*あたらしい眼科*, 23: 529-532, 2006）を説明した。

その上で申請者は、本剤はアドレナリン α_2 受容体作動薬であり、新規の作用機序を有すること、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: 3-02 試験）では、平均眼圧変化値（0 及び 2 時間値の平均値）を指標とした眼圧下降作用について、 β 遮断薬であるチモロール（0.5 %）に対する非劣性は検証されなかったが、0 時間値（トラフ時）が低値を示したことが要因と考えており、2 時間値（ピーク時）には同程度の眼圧下降作用が認められたこと、同様の傾向は本剤 0.15 %又は本薬 0.2 %BAK 含有製剤を 1 日 2 回点眼した海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-8: A342-103-7831 試験、参考 5.3.5.1-9: A342-104-7831 試験）でも認められていること、一方、本剤（0.1 %）はチモロール（0.5 %）と比較して呼吸機能及び脈拍数への影響は少ないこと（5.3.5.1-4: 3-03 試験）、単剤療法（5.3.5.1-1: 2-01 試験）及び PG 関連薬との併用療法（5.3.5.1-3: 3-04 試験）における眼圧下降作用について、プラセボに対する優越性が示されていることから、緑内障及び高眼圧症治療の第一選択薬とはならないものの、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない患者において新たな治療の選択肢を

与えていることを説明した。

なお申請者は、海外において、本剤は併用療法における重要な選択肢の一つとされており（Cantor LB et al, *Ther Clin Risk Manag*, 2: 337-346, 2006、Fudenberg SJ et al, *Expert Opin Drug Saf*, 7: 795-799, 2008、Rahman MQ et al, *Expert Opin Drug Saf*, 9: 483-491, 2010）、米国アラガン社が2010年に実施した米国における使用実態調査では、本剤の使用は単剤療法 27.8 %、併用療法 72.2 %であり、併用療法の 80 %以上が PG 関連薬との併用であったことを説明した。

機構は、本剤の眼圧下降作用は、単剤療法においてチモロールに対する非劣性は示されていないものの、単剤療法及び PG 関連薬との併用療法における有効性が示されていることから、本剤は他の緑内障治療薬で効果不十分又は使用できない緑内障又は高眼圧症患者において、新規作用機序を有する薬剤として新たな選択肢を与えるものとする。

(2) 本剤の用法・用量について

機構は、本剤の推奨用量（0.1 %）の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、海外第Ⅱ相試験（参考 5.3.5.1-12: 190342-005 試験）において、外国人緑内障又は高眼圧症患者に本剤 0.1 及び 0.2 %を 1 日 2 回 4 週間点眼したとき、点眼 4 週後の眼圧変化値は図 4（A）のとおりであり、本剤 0.1 及び 0.2 %はいずれも 2 時間値（ピーク時）でプラセボとの対比較において統計学的な有意差が認められたこと（いずれも $p < 0.001$ 、ベースライン値を共変量とした共分散分析）、また海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-13: 190342-007 試験³⁰⁾）において、本剤 0.15 及び 0.2 %を 1 日 3 回 52 週間点眼したとき、点眼 52 週後の眼圧変化値は図 4（B）のとおりであり、本剤 0.15 %及び 0.2 %の眼圧下降作用は同等であり、一方で有害事象発現率は、アレルギー性結膜炎が 0.15 %群 7.1 %（14/196 例）、0.2 %群 14.7 %（29/197 例）、浮動性めまいが 0.15 %群 0.5 %（1/196 例）、0.2 %群 4.1 %（8/197 例）と 0.2 %では一部の有害事象発現率が高値を示したことから、本剤の推奨用量として 0.2 %は適切ではないと考え、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: 2-01 試験）において検討する用量として、本剤 0.1 及び 0.15 %を選択したことを説明した。

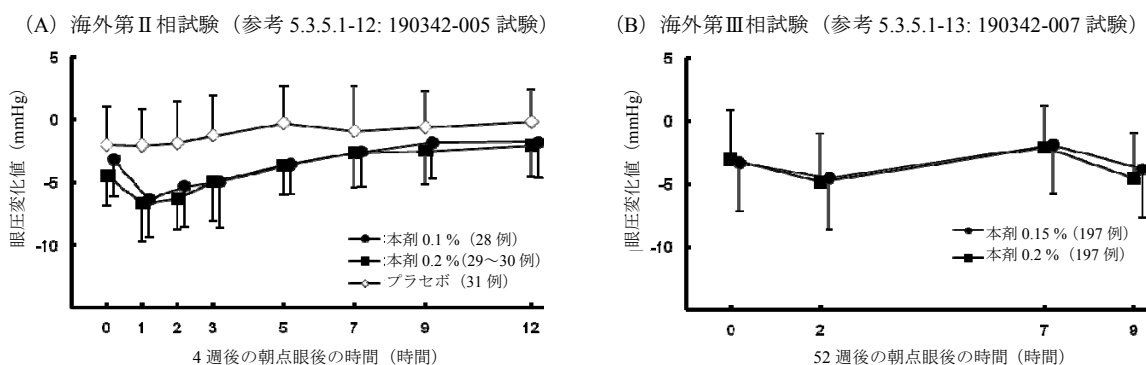


図 4 外国人緑内障又は高眼圧症患者に濃度が異なる本剤を 1 日 2 回 4 週間（A）又は 1 日 3 回 52 週間（B）点眼したときの眼圧変化値の日内変動（平均値 $\pm$ 標準偏差）

その上で申請者は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1: 2-01 試験）において、治療期終了時（点眼 4 週間後）における眼圧変化値は、本剤 0.1 及び 0.15 %はいずれも 0 時間値（トラフ時）及び 2 時間値（ピーク時）ともにプラセボと比較して有意な眼圧下降作用を示したことから、日本人における本剤の推奨用量は 0.1 %と判断したことを説明した。

³⁰⁾ 本剤 0.15 及び 0.2 %を 1 日 3 回 52 週間点眼した海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-14: 190342-008 試験）においても、本剤 0.15 及び 0.2 %の点眼 52 週目における眼圧変化値の推移及び有害事象の発現傾向は、参考 5.3.5.1-13: 190342-007 試験とほぼ同様であった。

機構は、本剤の推奨用法（1 日 2 回点眼）について、本薬を有効成分として含有する点眼剤の用法は、米国では 1 日 3 回、欧州では 1 日 2 回と規定されていること、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2: 3-02 試験）において、本剤を 1 日 2 回点眼したときの眼圧下降作用は、0 時間値（トラフ時）でチモロールと比較して低値を示したこと（「（1）本剤の臨床的位置づけについて」の項参照）を踏まえて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、海外における本薬を有効成分として含有する点眼剤の用法は、本薬 0.2 %BAK 含有製剤を用いて 1 日 2 回及び 1 日 3 回点眼を比較した海外第Ⅱ相試験（参考 5.3.5.1.7: A342-119-7831 試験）の成績に基づき設定されており、当該試験における 12 週後の朝の点眼直前から点眼 11 時間後（0～11 時間値）までの眼圧値は図 5 のとおりであり、0 時間値（トラフ時）は点眼回数によらず同様であり、1 日 3 回点眼では 9 及び 11 時間値（2 回目の点眼 2 及び 4 時間後）で 1 日 2 回点眼と比較して低値を示したこと、当該結果を踏まえ、米国では 1 日 3 回、欧州では 1 日 2 回が推奨用法と設定されたことを説明した。

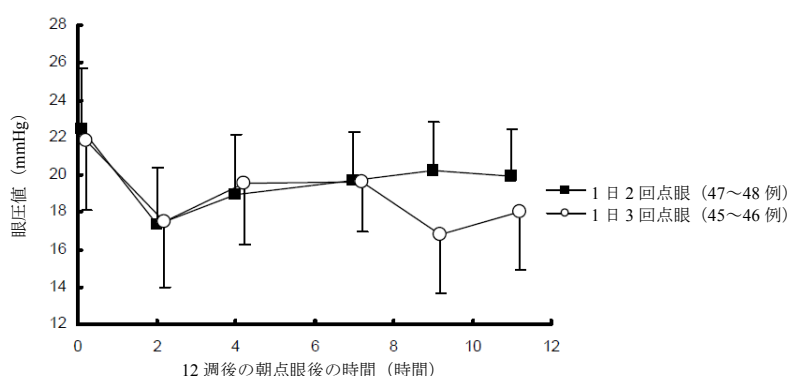


図 5 外国人緑内障又は高眼圧症患者に本薬 0.2 %BAK 含有製剤を 1 日 2 回又は 1 日 3 回 12 週間点眼したときの眼圧の日内変動（参考 5.3.5.1.7: A342-119-7831 試験、平均値 $\pm$ 標準偏差）

しかしながら申請者は、本薬 0.2 %BAK 含有製剤を用いた海外第Ⅱ相試験（参考 5.3.5.1.7: A342-119-7831 試験）における 12 週後の日内平均眼圧値（0～11 時間値の平均値）は 1 日 2 回点眼群 19.8 ± 2.29 mmHg、1 日 3 回点眼群 18.9 ± 2.74 mmHg と大きく異ならなかったこと、本剤 0.1 %を 1 日 2 回（参考 5.3.5.1-12: 190342-005 試験）及び 1 日 3 回（参考 5.3.5.1-11: 190342-004 試験）点眼した海外第Ⅱ相試験において、4 週後の眼圧変化値（平均値 $\pm$ 標準偏差）は 0 時間値（トラフ時）でそれぞれ -3.16 ± 2.99 mmHg（28 例）及び -2.84 ± 2.01 mmHg（25 例）、日内平均値（0～12 時間値の平均値）でそれぞれ -3.75 ± 2.13 mmHg（28 例）及び -3.14 ± 1.59 mmHg（25 例）であったことから、点眼回数により 0 時間値（トラフ時）及び日内平均眼圧値に違いは認められないこと、一般的に点眼回数が少ないほどコンプライアンスは良好であることを考慮すると、本薬を有効成分とする点眼剤の推奨用法は 1 日 2 回点眼であると考えていることを説明した。

機構は、国内第Ⅱ相試験において、本剤 0.1 及び 0.15 %はいずれも 0 時間値（トラフ時）及び 2 時間値（ピーク時）ともにプラセボと比較して有意な眼圧下降作用を示したこと、海外臨床試験において、本薬の眼圧下降作用は点眼回数を 1 日 3 回としても 0 時間値（トラフ時）に更なる眼圧下降作用が認められないことから、本剤の推奨用法・用量を 0.1 %、1 日 2 回点眼とすることに臨床的に大きな問題はないと考える。

（3）本剤の安全性について

1) 眼局所の有害事象について

機構は、本剤を点眼投与したときの眼局所における安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、緑内障又は高眼圧症患者を対象とした国内臨床試験（5.3.5.1-1: 2-01 試験、5.3.5.1-2: 3-02 試験、5.3.5.1-3: 3-04 試験、5.3.5.2-1: 3-01 試験）及び海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-13: 190342-007 試験、参考 5.3.5.1-14: 190342-008 試験、参考 5.3.5.1-17: 190342-022 試験）における主な眼局所の有害事象は表 17 のとおりであり、国内外のいずれにおいてもアレルギー性結膜炎、点状角膜炎、結膜充血、眼瞼炎等が認められたが、国内臨床試験ではいずれも軽度又は中等度であり、海外第Ⅲ相試験でも重度の事象はアレルギー性結膜炎 4 例、結膜充血 4 例、眼そう痒症 3 例、結膜炎 2 例、眼瞼炎 1 例、眼刺激 1 例（眼瞼炎 1 例を除きいずれも 1 日 3 回点眼）のみであったことから、これらの事象が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えていること、また国内臨床試験において本剤単剤療法と PG 関連薬との併用療法で異なる傾向は認められなかったことを説明した。

表 17 本剤を用いた国内外の臨床試験における主な眼局所の有害事象（安全性解析対象）

	国内第Ⅱ相試験 ^{a)}		国内第Ⅲ相試験 ^{b)}		国内長期投与試験 ^{c)}		海外第Ⅲ相試験 ^{d)}	
濃度	0.1 %	0.15 %	0.1 %		0.1 %		0.15 %	
点眼回数	1 日 2 回		1 日 2 回		1 日 2 回		1 日 2 回	1 日 3 回
投与期間	4 週間		4 週間		52 週間		52 週間	52 週間
単剤/併用療法	単剤		単剤	PG 関連薬併用	単剤	PG 関連薬併用	単剤	単剤
評価例数	44	45	109	134	98	59	102	380
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (0.9)	2 (1.5)	29 (29.6)	23 (39.0)	2 (2.0)	36 (9.5)
点状角膜炎	6 (13.6)	10 (22.2)	6 (5.5)	12 (9.0)	9 (9.2)	4 (6.8)	5 (4.9)	7 (1.8)
結膜充血	1 (2.3)	1 (2.2)	2 (1.8)	3 (2.2)	9 (9.2)	6 (10.2)	12 (11.8)	80 (21.1)
結膜炎	0	0	0	0	4 (4.1)	3 (5.1)	0	10 (2.6)
結膜濾胞	0	0	1 (0.9)	0	2 (2.0)	0	12 (11.8)	23 (6.1)
眼そう痒症	0	0	3 (2.8)	6 (4.5)	2 (2.0)	0	4 (3.9)	35 (9.2)
眼瞼炎	0	0	0	0	14 (14.3)	10 (16.9)	3 (2.9)	14 (3.7)
視覚障害	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	30 (7.9)
眼刺激	1 (2.3)	0	0	1 (0.7)	1 (1.0)	0	2 (2.0)	30 (7.9)

有害事象発現例数（割合 %）

a) 5.3.5.1-1: 2-01 試験、b) 単剤療法は 5.3.5.1-2: 3-02 試験、PG 関連薬との併用療法は 5.3.5.1-3: 3-04 試験、c) 5.3.5.2-1: 3-01 試験

d) 1 日 2 回点眼は参考 5.3.5.1-17: 190342-022 試験、1 日 3 回点眼は参考 5.3.5.1-13: 190342-007 試験及び参考 5.3.5.1-14: 190342-008 試験の併合

また申請者は、アレルギー性結膜炎、結膜充血及び眼瞼炎は長期点眼時に多く認められており、国内長期投与試験（5.3.5.2-1: 3-01 試験）及び海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-13: 190342-007 試験、参考 5.3.5.1-14: 190342-008 試験）における投与期間別の発現状況は表 18 のとおりであり、いずれの事象も 13～48 週に発現率が高値を示したこと、これらの有害事象は本薬 0.2 %BAK 含有製剤及び本薬 0.1 %亜塩素酸ナトリウム液製剤（参考 5.3.5.1-13: 190342-007 試験、参考 5.3.5.1-14: 190342-008 試験²⁶⁾）でも認められていることを説明した。

表 18 本剤を 52 週間点眼したときの投与期間別の主な有害事象（安全性解析対象）

点眼期間	4 週未満	4～8 週	9～12 週	13～24 週	25～36 週	37～48 週	49 週以上
国内長期投与試験 ^{a)} （本剤 0.1 %、1 日 2 回点眼）							
評価例数	157	154	153	150	141	125	113
アレルギー性結膜炎	3 (1.9)	2 (1.3)	7 (4.6)	20 (13.3)	13 (9.2)	5 (4.0)	2 (1.8)
結膜充血	0	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (2.0)	6 (4.3)	2 (1.6)	1 (0.9)
眼瞼炎	0	0	2 (1.3)	8 (5.3)	6 (4.3)	7 (5.6)	1 (0.9)
海外第Ⅲ相試験 ^{b)} （本剤 0.15 %、1 日 2 回又は 1 日 3 回点眼）							
評価例数	482	472	454	444	397	365	338
アレルギー性結膜炎	3 (0.6)	3 (0.6)	2 (0.4)	16 (3.6)	8 (2.0)	5 (1.4)	0
結膜充血	10 (2.1)	8 (1.7)	5 (1.1)	24 (5.4)	23 (5.8)	16 (4.4)	5 (1.5)
眼瞼炎	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	5 (1.1)	4 (1.0)	2 (0.5)	0

有害事象発現例数（割合 %）

a) 5.3.5.2-1: 3-01 試験、単剤療法及び PG 関連薬との併用療法の合計

b) 1 日 2 回点眼（参考 5.3.5.1-17: 190342-022 試験）と 1 日 3 回点眼（参考 5.3.5.1-13: 190342-007 試験、参考 5.3.5.1-14: 190342-008 試験）の併合

2) 全身性の有害事象について

機構は、本剤点眼時に未変化体の全身移行が認められる（5.3.3.1-1: 1-01 試験）ことから、本薬を有効成分として含有する点眼剤で認められている全身性の有害事象について、申請者に説明を求めた。

申請者は、緑内障又は高眼圧症患者を対象とした国内外の臨床試験^{17, 18)} 及び海外製造販売後の安全性情報（報告期間: 1996 年 10 月 1 日〈国際誕生日〉から 2010 年 9 月 30 日まで）²⁰⁾ において認められた主な全身性の有害事象は表 19 のとおりであり、本薬のアドレナリン α_2 受容体作動作用に関連する事象として口内乾燥、傾眠、浮動性めまい、低血圧、徐脈等が認められており、特に 2 歳未満の乳幼児では重篤な事象を発現するリスクが高いこと（「(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）、なお、本剤の添付文書（案）においては「全身的に吸収されるため、 α_2 受容体作動薬の全身投与時と同様の副作用（眠気、めまい、徐脈、低血圧等）があらわれることがあるので留意すること」を注意喚起していることを説明した。

表 19 緑内障又は高眼圧症患者を対象とした国内外の臨床試験及び
海外製造販売後の安全性情報における主な全身性の有害事象

製剤/濃度	国内 臨床試験 ^{a)}	海外臨床試験			海外製造販売後の 安全性情報 ^{e)}					
	本剤 0.1 %	BAK 含有製剤 0.2 % ^{b)}	本剤 0.15 % ^{c)}	亜塩素酸 ナトリウム 含有製剤 0.1 % ^{d)}	BAK 含有製剤 0.2 %	本剤 0.15 %		亜塩素酸 ナトリウム 含有製剤 0.1 %		
評価例数/ 推定使用患者数	444	2,210	685	319	約 11,093,000	約 4,242,000		約 828,000		
					重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤
口内乾燥	1 (0.2)	280 (12.7)	22 (3.2)	3 (0.9)	1	208	0	39	0	4
傾眠 ^{f)}	2 (0.5)	135 (6.1)	3 (0.4)	3 (0.9)	9	162	1	43	0	9
過敏症	0	25 (1.1)	7 (1.0)	2 (0.6)	3	149	0	63	1	5
浮動性めまい	4 (0.9)	56 (2.5)	8 (1.2)	2 (0.6)	4	132	1	45	1	6
頭痛	9 (2.0)	146 (6.6)	13 (1.9)	6 (1.9)	3	113	1	33	3	6
低血圧	0	9 (0.4)	4 (0.6)	2 (0.6)	13	43	3	12	0	1
高血圧	0	60 (2.7)	27 (3.9)	18 (5.6)	6	32	1	13	0	3
胸痛	0	17 (0.8)	0	3 (0.9)	13	13	0	6	3	0
徐脈	0	5 (0.2)	0	0	13	11	2	3	0	1
感染 ^{g)}	0	75 (3.4)	46 (6.7)	20 (6.3)	0	1	0	0	0	0
鼻咽頭炎 ^{g)}	39 (8.8)	0	0	0	0	1	0	0	0	1

国内臨床試験及び海外臨床試験では有害事象発現例数（割合 %）、海外製造販売後の安全性情報では有害事象発現件数

a) 5.3.5.1-1: 2-01 試験、5.3.5.1-2: 3-02 試験、5.3.5.1-3: 3-04 試験及び 5.3.5.2-1: 3-01 試験の併合

b) 参考 5.3.5.1-6: A342-110-7831 試験、参考 5.3.5.1-7: A342-119-7831 試験、参考 5.3.5.1-10: A342-124-7831 試験、参考 5.3.5.1-15: 190342-017 試験、参考 5.3.5.1-8: A342-103-7831 試験、参考 5.3.5.1-9: A342-104-7831 試験、参考 5.3.5.1-11: 190342-004 試験、参考 5.3.5.1-13: 190342-007 試験、参考 5.3.5.1-14: 190342-008 試験、参考 5.3.5.1-16: 190342-021 試験、参考 5.3.5.1-18: 190342-012T 試験、参考 5.3.5.1-19: 190342-013T 試験、参考 5.3.5.1-20: 190342-019T 試験及び参考 5.3.5.1-21: 190342-506T 試験の併合

c) 参考 5.3.5.1-15: 190342-017 試験、参考 5.3.5.1-17: 190342-022 試験、参考 5.3.5.1-13: 190342-007 試験及び参考 5.3.5.1-14: 190342-008 試験の併合

d) 参考 5.3.5.1-16: 190342-021 試験、参考 5.3.5.1-17: 190342-022 試験（本剤と保存剤は同一であるが、pH が異なる製剤）

e) 報告期間: 1996 年 10 月 1 日（国際誕生日）から 2010 年 9 月 30 日まで

f) 一部の海外臨床試験（参考 5.3.5.1-6: A342-110-7831 試験、参考 5.3.5.1-8: A342-103-7831 試験、参考 5.3.5.1-9: A342-104-7831 試験及び参考 5.3.5.1-10: A342-124-7831 試験）では「傾眠/疲労」（93 件）として収集された

g) 因果関係が判定されていない海外臨床試験（参考 5.3.5.1-8: A342-103-7831 試験、参考 5.3.5.1-9: A342-104-7831 試験、参考 5.3.5.1-10: A342-124-7831 試験）を除き、臨床試験ではいずれも因果関係は否定されている

3) PG 関連薬以外の他の緑内障治療薬との併用療法における安全性について

機構は、本剤と PG 関連薬以外の緑内障治療薬との併用療法における安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤とβ遮断薬点眼剤との併用療法における安全性について、海外では本薬0.2%/チモロールマレイン酸塩（チモロール）0.5%配合剤（Combigan[®]）が販売されており、当該配合剤を用いた海外第Ⅲ相試験（参考5.3.5.1-18: 190342-012T 試験、参考5.3.5.1-19: 190342-013T 試験、参考5.3.5.1-20: 190342-019T 試験）において認められた主な有害事象は表20のとおりであり、本薬0.2%/チモロール0.5%の併用又は配合剤点眼時に本薬0.2%BAK含有製剤と比較して新たな事象又は発現率が高値を示す事象は認められなかったことを説明した。

表20 外国人緑内障又は高眼圧症患者に本薬0.2%/チモロール0.5%の併用又は配合剤を点眼したときの主な有害事象

投与期間		4週間 ^{a)}			52週間 ^{b)}		
投与群		本薬群 ^{c)}	併用群 ^{d)}	配合剤群 ^{e)}	本薬群 ^{c)}	チモロール群	配合剤群 ^{e)}
評価例数		85	167	174	382	392	385
すべての有害事象		20 (23.5)	63 (37.7)	60 (34.5)	306 (80.1)	271 (69.1)	304 (79.0)
因果関係が否定されていない有害事象		14 (16.5)	48 (28.7)	48 (27.6)	240 (62.8)	160 (40.8)	204 (53.0)
眼局所の有害事象 (因果関係は問わない)	眼刺激	3 (3.5)	10 (6.0)	16 (9.2)	30 (7.9)	53 (13.5)	43 (11.2)
	眼痛	0	6 (3.6)	9 (5.2)	23 (6.0)	38 (9.7)	33 (8.6)
	視覚障害	0	6 (3.6)	6 (3.4)	19 (5.0)	17 (4.3)	19 (4.9)
	結膜充血	0	1 (0.6)	2 (1.1)	90 (23.6)	31 (7.9)	66 (17.1)
	結膜濾胞	0	0	0	35 (9.2)	7 (1.8)	19 (4.9)
	アレルギー性結膜炎	0	2 (1.2)	0	37 (9.7)	2 (0.5)	20 (5.2)
	眼そう痒症	1 (1.2)	0	1 (0.6)	47 (12.3)	15 (3.8)	22 (5.7)
	眼瞼炎	0	0	0	16 (4.2)	5 (1.3)	16 (4.2)
	目の異物感	1 (1.2)	4 (2.4)	3 (1.7)	19 (5.0)	7 (1.8)	8 (2.1)
全身性の有害事象 (因果関係は問わない)	流涙増加	0	0	1 (0.6)	20 (5.2)	7 (1.8)	14 (3.6)
	口内乾燥	3 (3.5)	9 (5.4)	4 (2.3)	36 (9.4)	2 (0.5)	8 (2.1)
	無力症	3 (3.5)	3 (1.8)	6 (3.4)	17 (4.5)	3 (0.8)	11 (2.9)
	頭痛	2 (2.4)	6 (3.6)	5 (2.9)	16 (4.2)	9 (2.3)	9 (2.3)
	高血圧	0	1 (0.6)	0	13 (3.4)	17 (4.3)	25 (6.5)
	感染	1 (1.2)	4 (2.4)	1 (0.6)	35 (9.2)	36 (9.2)	39 (10.1)

有害事象発現例数（割合 %）

a) 参考5.3.5.1-20: 190342-019T 試験、b) 参考5.3.5.1-18: 190342-012T 試験及び参考5.3.5.1-19: 190342-013T 試験の併合

c) 本薬BAK含有製剤（0.2%）を1日3回点眼

d) 本薬BAK含有製剤（0.2%）1日3回とチモロール（0.5%）1日2回を併用して点眼

e) 本薬0.2%/チモロール0.5%配合剤を1日2回点眼

また申請者は、本剤と他の緑内障治療薬（PG関連薬、β遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬、副交感神経刺激薬等）を2～4剤併用したとき、5.2%（29/552例）に有害事象が認められたが、いずれも既知の事象であり、重篤な有害事象は認められなかったと報告（Lee DA et al, *J Glaucoma*, 10: 220-226, 2001）されていることから、本剤はPG関連薬以外の緑内障治療薬との併用療法においても、安全性に大きな問題が生じる可能性は低いと考えていることを説明した。

以上について機構は、本剤点眼時にはアレルギー性結膜炎、点状角膜炎、結膜充血、眼瞼炎等の眼局所の有害事象のみならず、口内乾燥、傾眠、浮動性めまい、低血圧、徐脈等の全身性の有害事象が認められることから、アドレナリンα₂受容体作動薬の全身投与と同様の副作用を発現する可能性があることに注意する必要があると考える。また機構は、本剤と他の緑内障治療薬との併用療法における安全性について、日本人ではPG関連薬以外の緑内障治療薬との併用療法における安全性は検討されていないものの、海外臨床試験成績等を踏まえると現時点で単剤療法と異なる傾向は認められておらず、臨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、これらの眼局所及び全身性の有害事象、並びに本剤と他の緑内障治療薬を併用したときの安全性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

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た。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障は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、5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、治験依頼者において、重篤で予測できない副作用等の情報入手後、直ちに治験責任医師及び実施医療機関の長に通知していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障は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は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、眼局所（アレルギー性結膜炎、点状角膜炎、結膜充血、眼瞼炎等）及び全身性（口内乾燥、傾眠、浮動性めまい、低血圧、徐脈等）の有害事象、並びに本剤と他の緑内障治療薬との併用療法における安全性等については、製造販売後調査において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 23 年 11 月 9 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	アイファガン点眼液 0.1%
〔一 般 名〕	ブリモニジン酒石酸塩
〔申 請 者 名〕	千寿製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 3 月 18 日

II. 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、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 本剤点眼時のアプラクロニジンの使用について

専門協議では、本薬と同様のアドレナリン α_2 受容体作動薬であるアプラクロニジンは長期連用により重篤な局所アレルギーを引き起こすことが知られていること、本剤長期点眼時にもアレルギー性結膜炎等が認められていること（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) 本剤の安全性について」の項参照）から、本剤使用中の患者にレーザー術後の眼圧上昇に対してアプラクロニジンを使用した場合の安全性について、特に注意する必要があるかとの意見が出された。これを踏まえ機構は、本薬とアプラクロニジンとの併用時の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤長期点眼時に認められたアレルギー性結膜炎等の発現機序は特定されていないこと、しかしながら、アプロクロニジンによるアレルギー反応はヒドロキノン様構造の酸化により生じた中間体が生体成分と共有結合してハプテン化することにより発現すると考えられているが、本薬はヒドロキノン様構造を有さず、アプラクロニジンと同様の機序によりアレルギー反応を誘発しないこと（Thompson CD, et al, *Exp Eye Res*, 64: 767-773, 1997）、アプラクロニジンにアレルギー反応を示した患者に本薬を投与してもアレルギーの交叉反応性は認められなかったと報告（Williams GC et al, *J Glaucoma* 9: 235-238, 2000、Shin DH et al, *Am J Ophthalmol*. 127: 511-515, 1999、Gordon RN et al, *Eye (Lond)* . 12: 697-700, 1998）されていること、本薬はアプラクロニジンと共通する構造としてイミダゾリン環を有するが、イミダゾリン環がアレルギー反応を誘発するとの報告はないことから、本薬とアプラクロニジンがアレルギーの交叉反応性を示す可能性は低いと考えていることを説明した。

また申請者は、海外製造販売後の安全性情報（報告期間：1996 年 9 月 1 日から 2010 年 9 月 30 日）において、本薬とアプラクロニジンが併用された 9 例に両薬物の併用によると考えられる有害事象は報告されておらず、現時点では本薬とアプラクロニジンの併用時の安全性について特に注意すべき事項はないと考えていることを説明した。

なお申請者は、本剤長期点眼時に認められたアレルギー性結膜炎等の発現機序を検討するため、新たに光毒性試験（4.2.3.7.7-37）及び皮膚光感作性試験（4.2.3.7.7-38）を実施したが、本薬 0.1 % はいずれも陰性であったことを併せて説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤点眼時にアプラクロニジンを使用した場合の安全性については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

（2）製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査を実施し、眼局所の有害事象（アレルギー性結膜炎、点状角膜炎、結膜充血、眼瞼炎等）及び全身性の有害事象（口内乾燥、傾眠、浮動性めまい、低血圧、徐脈等）について検討するとともに、他の緑内障治療薬との併用療法時の安全性及び有効性、本剤点眼時にアプラクロニジンを使用した場合の安全性、特別な患者集団（腎及び肝機能障害患者、2 歳以上の小児等）における安全性等について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、緑内障及び高眼圧症 3,000 例以上を対象に、観察期間 1～2 年の使用成績調査を実施し、上記内容について検討できるよう調査項目、調査票等に配慮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。

Ⅲ．総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体は劇薬に該当し、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]	次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合： 緑内障、高眼圧症
[用法・用量]	通常、1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。