

審議結果報告書

平成 25 年 9 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アゾルガ配合懸濁性点眼液
[一 般 名] 布林ゾラミド、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 24 年 11 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 25 年 8 月 22 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、本品目の再審査期間は 6 年、製剤は劇薬及び毒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のいずれにも該当しないとされた。

審査報告書

平成 25 年 8 月 7 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]	アゾルガ配合懸濁性点眼液
[一 般 名]	布林ゾラミド、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 24 年 11 月 30 日
[剤形・含量]	1 mL 中に布林ゾラミド 10 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 25 年 8 月 7 日

[販 売 名] アゾルガ配合懸濁性点眼液
[一 般 名] ブリンゾラミド、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 24 年 11 月 30 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な緑内障及び高眼圧症に対する本剤の有効性は示され、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判断する。なお、本剤長期投与時の安全性及び他の緑内障治療薬と本剤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な場合: 緑内障、高眼圧症
[用法・用量] 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。

により原薬等登録原簿（MF 登録番号: [REDACTED]）に登録されている。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 mL 中に布林ゾラミド 10 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) を含有する懸濁性点眼液である。製剤はエイゾプト[®]懸濁性点眼液 1% の処方を参考とされており、ベンザルコニウム塩化物液、カルボキシビニルポリマー、チロキサポール、エデト酸ナトリウム水和物、D-マンニトール、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩酸、精製水が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] の追加、[REDACTED] の無菌追加、無菌充てん及び包装からなる工程により製造される。

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 及び [REDACTED] の追加、[REDACTED] の無菌追加、並びに無菌充てん工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（布林ゾラミド〈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〈HPLC、TLC〉）、浸透圧比、粘度、pH、純度試験（類縁物質〈HPLC〉）、不溶性微粒子、無菌、粒子径（懸濁剤）、再懸濁性、ベンザルコニウム塩化物含量（HPLC）及び定量法（布林ゾラミド〈HPLC〉、チモロール〈HPLC〉）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25 C	40%RH	低密度ポリエチレン製 7.5 mL 透明容器 (シュリンクラベル付、紙箱入り)	52 週
加速試験	実生産 4 ロット	40 C	25%RH 以下		26 週

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、低密度ポリエチレン製の容器に入れ、遮光下で室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料より原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

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、有効成分である布林ゾラミド及びチモロールマレイン酸塩はいずれも房水産生抑制により眼圧下降作用を示すものの、その作用機序は異なることから、申請者は両薬物の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>

ウサギにおける吸収及び分布に関する試験成績が提出された。ウサギにおける全血中及び眼組織中ブリゾラミド (BRI) 及びその代謝物である N-デスエチルブリゾラミド (N-デスエチル体) 濃度は、超高速液体クロマトグラフィー (定量下限: 全血中 100 ng/mL、房水中 20 ng/mL、角膜中 140 ng/g、虹彩-毛様体中 166 ng/g) によりバリデートされた方法、血漿中及び眼組織中チモロール (TIM) 濃度は、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (定量下限: 血漿中 0.100 ng/mL、房水中 0.0200 ng/mL、角膜中 0.280 ng/g、虹彩-毛様体中 0.332 ng/g) によりバリデートされた方法により測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差で記載されている。なお申請者は、代謝及び排泄に関しては、BRI はほとんどが未変化体として尿中に排泄され、また複数の CYP 分子種の基質となり (エイゾプト®懸濁性点眼液 1%承認申請時添付資料へ-32)、特定の CYP 分子種の活性変動による影響を受けにくいと考えられること、TIM は主に CYP2D6 及び CYP2C19 によって代謝されるが、BRI 及び N-デスエチル体はヒトに点眼投与した際の最高血漿中濃度の 100 倍以上の濃度においても両 CYP 分子種を阻害しないことから (エイゾプト®懸濁性点眼液 1%承認申請時添付資料へ-33)、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、新たな試験は実施していない。

(1) 吸収

雌雄有色ウサギ(雌雄各 4 例/群)に、ブリゾラミド/チモロールマレイン酸塩配合点眼液(1.0%/0.5%)を 1 日 2 若しくは 3 回、又はブリゾラミド/チモロールマレイン酸塩配合点眼液 (2.0%/0.5%) を 1 日 3 回、両眼に 1 回 1 滴 9 カ月間反復点眼投与したとき、全血中 BRI 及び血漿中 TIM の最高濃度 (C_{max}) 及び 0 から 2 時間後までの濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-2h}) は表 2 のとおりであった。全血中 BRI の C_{max} 及び AUC_{0-2h} は投与量の増加に伴って増加したが、増加の程度は用量比を下回った。血漿中 TIM の C_{max} 及び AUC_{0-2h} は各群で同程度であった。なお、全血中 N-デスエチル体濃度はすべての測定時点で定量下限 (100 ng/mL) 未満又は下限に近い値であった (4.2.2.2-1)。

表 2 ウサギに BRI と TIM の配合点眼液を反復点眼投与したときの全血中 BRI 及び血漿中 TIM の C_{max} 及び AUC_{0-2h} (4.2.2.2-1)

測定日	C _{max} ^{a)}			AUC _{0-2h} ^{b)}		
	投与 1 日目	投与 92 日目	投与 273 日目	投与 1 日目	投与 92 日目	投与 273 日目
BRI						
1.0%/0.5% BID	3.29 ± 0.366	5.82 ± 0.692	5.80 ± 0.681	5.53 ± 0.840	11.1 ± 1.23	11.1 ± 1.22
1.0%/0.5% TID	4.99 ± 0.651	6.49 ± 0.525	5.95 ± 0.710	9.27 ± 1.34	12.4 ± 0.918	11.4 ± 1.30
2.0%/0.5% TID	6.18 ± 0.383	7.05 ± 0.752	6.84 ± 0.699 ^{c)}	11.9 ± 0.826	13.6 ± 1.46	13.0 ± 1.06 ^{c)}
TIM						
1.0%/0.5% BID	9.58 ± 1.55	10.2 ± 5.78	9.30 ± 3.01	9.95 ± 1.88	10.8 ± 5.64	10.2 ± 3.12
1.0%/0.5% TID	14.2 ± 7.17	7.72 ± 2.49	11.3 ± 5.44	11.7 ± 6.16	9.04 ± 3.11	11.3 ± 5.00
2.0%/0.5% TID	9.61 ± 3.76	9.03 ± 1.41	10.7 ± 4.19 ^{c)}	10.3 ± 3.77	9.77 ± 1.79	11.9 ± 5.31 ^{c)}

評価例数 各群 8 例 平均値 ± 標準偏差

BID: 1 日 2 回投与 TID: 1 日 3 回投与

a) BRI: µg/mL、TIM: ng/mL、b) BRI: µg·h/mL、TIM: ng·h/mL

c) 6 例

(2) 分布

雌性有色ウサギ (各群 3~4 例) に、本剤 (ブリゾラミド/チモロールマレイン酸塩配合点眼液 (1%/0.5%))、ブリゾラミド点眼液 1% 又はチモロールマレイン酸塩点眼液 0.5% を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回 (1 回 30 µL) 14 日間反復点眼投与したとき、投与 14 日目の眼組織中及び血液 (BRI: 全血、TIM: 血漿) 中 BRI 及び TIM の C_{max} 及び AUC_{0-12h} は表 3 及び表 4 のとおりであった。本剤点眼時とブリゾラミド点眼液 1% 点眼時の眼組織中及び全血中 BRI 濃度に大きな違いは認められなかったが、チモロー

ルマレイン酸塩点眼液 0.5%点眼時と比較して本剤点眼時では眼組織中 TIM 濃度が高値を示し、血漿中 TIM 濃度についても高い傾向が認められた。なお、眼組織中及び全血中 N-デスエチル体濃度はすべての測定時点で定量下限（全血中 100 ng/mL、房水中 20 ng/mL、角膜中 140 ng/g、虹彩-毛様体中 166 ng/g）未満又は下限に近い値であった（4.2.2.3-1）。

表3 ウサギに本剤又はプリンゾラミド 1%を反復点眼投与したときの眼組織及び全血中 BRI の C_{max} 及び AUC_{0-12h} (4.2.2.3-1)

	房水		角膜		虹彩-毛様体		全血	
	本剤	BRI	本剤	BRI	本剤	BRI	本剤	BRI
C _{max} ^{a)}	451 ± 119	391 ± 242	8190 ± 1750	6870 ± 2000	2540 ± 363	3170 ± 1660	6530 ± 305	7280 ± 675
AUC _{0-12h} ^{b)}	2290 ± 172	2170 ± 144	29400 ± 1270	27500 ± 1490	23400 ± 805	26500 ± 1300	72600 ± 1910	75400 ± 2160

評価例数 本剤: 4 例、BRI: 3 例 平均値 ± 標準偏差

a) 房水及び全血: ng/mL、角膜及び虹彩-毛様体: ng/g

b) 房水及び全血: ng·h/mL、角膜及び虹彩-毛様体: ng·h/g

表4 ウサギに本剤又はチモロールマレイン酸塩 0.5%を反復点眼投与したときの眼組織中及び血漿中 TIM の C_{max} 及び AUC_{0-12h} (4.2.2.3-1)

	房水		角膜		虹彩-毛様体		血漿	
	本剤	TIM	本剤	TIM	本剤	TIM	本剤	TIM
C _{max} ^{a)}	2390 ± 1040	946 ± 208	17300 ± 7810	9360 ± 1130	126000 ± 25900	74200 ± 21500	15.2 ± 5.33	11.7 ± 2.58
AUC _{0-12h} ^{b)}	4750 ± 430	1810 ± 89.0	38000 ± 2800	18200 ± 1030	1070000 ± 90800	546000 ± 20500	25.9 ± 2.55	19.7 ± 2.06

評価例数 本剤: 4 例、TIM: 3 例 平均値 ± 標準偏差

a) 房水及び血漿: ng/mL、角膜及び虹彩-毛様体: ng/g

b) 房水及び血漿: ng·h/mL、角膜及び虹彩-毛様体: ng·h/g

<審査の概略>

機構は、ウサギを用いた組織分布試験（4.2.2.3-1）において、チモロールマレイン酸塩点眼液 0.5%と比較して本剤点眼時の眼組織（房水、角膜及び虹彩-毛様体）中及び血漿中 TIM 濃度が高値を示した原因及びその臨床的影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ウサギにおいてチモロールマレイン酸塩点眼液 0.5%と比較して本剤点眼時に眼組織中及び血漿中の TIM 濃度が高値を示した原因として、両点眼液の添加剤の処方が異なることから¹⁾ 製剤処方の違いが TIM の吸収に影響を与えた可能性が考えられるものの、原因は明らかではないと説明した。その上で申請者は、ヒトにおいて眼組織中 TIM 濃度の検討は行っておらず、ヒトにおいてチモロールマレイン酸塩単剤点眼時と比較して本剤点眼時の眼組織中 TIM 濃度が高くなる可能性は否定できないものの、ウサギを用いた組織分布試験（4.2.2.3-1）の安全性評価において眼組織及び全身における毒性所見は認められなかったこと、本剤の有色ウサギ 9 カ月間点眼毒性試験（4.2.3.2-3）において眼局所及び全身において問題となる毒性所見は認められていないこと、本剤点眼時の血漿中 TIM 濃度がチモロールマレイン酸塩単剤点眼時と比較して高くなる傾向は認められなかったこと（5.3.3.1-1: C_■-27 試験、5.3.3.2-1: C_■-001 試験）から、ウサギにおける組織分布の違いは臨床的に意義のある影響を示唆するものではないと考えることを説明した。

機構は、非臨床試験で認められた本剤点眼時とチモロールマレイン酸塩単剤点眼時の薬物動態の差異については、臨床薬理試験成績を踏まえ、検討する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の有効成分であるプリンゾラミド（1%）及びチモロールマレイン酸塩（0.5%）はいずれも既承認の成分であり、安全性について既に評価されていることから、本申請においては、配合剤点眼時の眼局

¹⁾ チモロールマレイン酸塩点眼液 0.5%として、海外市販製剤が用いられた。

所における安全性を確認する目的で実施された反復点眼投与試験及び劣化検体の頻回投与毒性試験の成績が提出された。

(1) 反復投与毒性試験

1) ウサギ 2 週間点眼投与毒性試験 (4.2.3.2-1)

ウサギ (ニュージーランドホワイト種 (NZW)、雌雄各 4 例/群) に点眼液基剤又はブリンゾラミド/チモロールマレイン酸塩配合点眼液 (2%/0.5%) を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回 14 日間反復点眼投与したとき、点眼液基剤及び配合点眼液の毒性に起因すると考えられる死亡動物は認められず、一般状態にも特記すべき所見は認められなかった。無処置群と比較して配合点眼液群で角膜厚の増加が認められた。ウサギにおけるブリンゾラミド点眼による角膜厚増加はブリンゾラミド単剤点眼時においても認められており (エイゾプト[®]懸濁性点眼液 1%承認申請時添付資料ニー12)、サル (エイゾプト[®]懸濁性点眼液 1%承認申請時添付資料ニー14) やヒトでは発現しないことから種特異的な変化であると判断されている。以上の結果より、ブリンゾラミド/チモロールマレイン酸塩 (2%/0.5%) 配合点眼液は、本試験条件下で顕著な眼刺激性及び眼毒性を誘発しないと判断されている。

2) ウサギ 6 カ月間点眼投与毒性試験 (3 カ月中間評価も含む) (4.2.3.2-2)

ウサギ (NZW、雌雄各 10 例/群) に点眼液基剤又はブリンゾラミド/チモロールマレイン酸塩配合点眼液 (1%/0.5%又は 2%/0.5%) を両眼に 1 回 1 滴、1 日 3 回 6 カ月間反復点眼投与した。なお、各群の雌雄各 4 例は投与 3 カ月時点で中間評価のため剖検された。配合点眼液の毒性に起因すると考えられる死亡動物は認められず、一般状態や体重にも特記すべき所見は認められなかった。配合点眼液群で角膜厚の増加が認められた。配合点眼液群の動物の一部において、基剤群と比較して重症度の高い結膜充血が認められたが (基剤群ではいずれも軽微、配合点眼液群では軽微及び軽度)、軽度の結膜充血はウサギでよく認められる所見であり、正常変動の範囲内であると結論されている。以上の結果より、ブリンゾラミド/チモロールマレイン酸塩配合点眼液 (1%/0.5%及び 2%/0.5%) は、本試験条件下で顕著な眼刺激性、眼毒性及び全身毒性を誘発しないと判断されている。

3) ウサギ 9 カ月間点眼投与毒性試験 (4.2.3.2-3)

ウサギ (NZW×ニュージーランドレッド種の F1、雌雄各 6 例/群) に点眼液基剤若しくはブリンゾラミド/チモロールマレイン酸塩配合点眼液 (1.0%/0.5%又は 2.0%/0.5%) を 1 日 3 回、又はブリンゾラミド/チモロールマレイン酸塩配合点眼液 (1.0%/0.5%) を 1 日 2 回、両眼に 1 回 1 滴を 9 カ月間反復点眼投与した (無処置群も設定された)。配合点眼液 (2.0%/0.5%) 群の雌 2 例で計画外の妊娠が判明し、試験 202 日及び 269 日目に安楽死が行われたがその他に死亡動物は認められず、一般状態にも特記すべき所見は認められなかった。配合点眼液 (2.0%/0.5%) 群の雌で体重が基剤群の雌に比して低値を示したが、基剤群の雌の体重が試験開始時点からやや高かったことが原因の一つと考えられ、試験期間中を通じて体重増加が認められたこと、雄で同様の変化が認められなかったことから、配合点眼液との関連性はないと判断されている。他の毒性試験 (4.2.3.2-1、4.2.3.2-2) と同様、配合点眼液群で角膜厚の増加が認められた。配合点眼液 (2.0%/0.5%) 群で脾臓重量の高値が認められたが、自然発生変化の範囲内と考えられている。以上の結果より、ブリンゾラミド/チモロールマレイン酸塩配合点眼液 (1.0%/0.5%及び 2.0%/0.5%) は、本試験条件下で顕著な眼刺激性、眼毒性及び全身毒性を誘発しないものと判断されている。

(2) その他の毒性試験

1) 劣化検体を用いたウサギ頻回投与毒性試験 (4.2.3.7-1)

ウサギ (NZW、雌雄各 4 例/群) に、本剤²⁾ 又はその劣化検体³⁾ を右眼に 1 回 2 滴、約 30 分間隔で 10 回反復点眼投与したとき、本剤群及び劣化検体群において半眼及び充血眼の所見が認められたが、本剤群と劣化検体群の発現頻度に大きな差はなく、これらの所見は懸濁剤点眼時に一般的に認められるものと考えられている。細隙灯顕微鏡検査において本剤群及び劣化検体群のいずれにおいても結膜の腫脹が認められたが、その発現割合及び重症度は、本剤群と比較して劣化検体群で高い傾向が認められ、劣化検体中の不純物が刺激性をわずかに増強した可能性が示唆された。しかしながら、認められた刺激性所見は軽微又は軽度な変化であり、回復性が確認されていること、臨床における使用頻度を大きく上回る条件下での結果であることから、本試験で観察された刺激性が臨床的に影響を及ぼす可能性は低いと判断されている。

<審査の概略>

機構は、提出された試験成績から、ブリンゾラミドとチモロールマレイン酸塩を配合することにより、予期しない毒性が発現する可能性は低いと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人緑内障又は高眼圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.3.2-1: C-001 試験、5.3.3.2-2: C-025 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第Ⅰ相試験 (参考 5.3.3.1-1: C-27 試験) の成績が提出された。全血中ブリンゾラミド (BRI) 及びその代謝物である N-デスエチル体濃度は超高速液体クロマトグラフィーによりバリデートされた方法 (定量下限: 100 ng/mL)、血漿中チモロール (TIM) 濃度は、高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法によりバリデートされた方法 (定量下限: 0.0500 ng/mL) により測定された。また BRI 及び N-デスエチル体の赤血球中濃度は、個々の被験者のヘマトクリット値に基づき全血中濃度から換算されている。なお特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差で記載されている。

(1) 健康成人における検討

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 75 例) を対象に、本剤群及びブリンゾラミド群 (BRI 群) ではブリンゾラミドを 1 回 1 mg、チモロールマレイン酸塩群 (TIM 群) ではプラセボを 1 日 2 回 2 週間 (投与初日～14 日目) 反復経口投与し、その後本剤、ブリンゾラミド点眼液 1% 又はチモロールマレイン酸塩点眼液 0.5% を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回 13 週間 (投与 15～107 日目、最終日は朝 1 回のみ) 反復点眼投与したとき、赤血球中 BRI 及び N-デスエチル体の投与 107 日目における平均濃度 (C_{107d}) 及び AUC_{15-107d} は表 5 のとおりであり、本剤群と BRI 群で差は認められなかった。

²⁾ 25 C で 26 週間保存した製剤

³⁾ 40 C、相対湿度 25% 以下で 26 週間保存した製剤

表5 本剤又はBRIを反復点眼投与したときの赤血球中BRI及びN-デスエチル体のC_{107d}及びAUC_{15-107d} (参考5.3.3.1-1: C-27試験)

	評価例数	BRI		N-デスエチル体	
		C _{107d} (μmol/L)	AUC _{15-107d} (μmol·day/L)	C _{107d} (μmol/L)	AUC _{15-107d} (μmol·day/L)
本剤群	23	18.4 ± 3.01	1681 ± 225	1.57 ± 1.13	118 ± 61.8
BRI群	26	17.2 ± 3.86	1633 ± 263	1.63 ± 0.982	124 ± 65.9

平均値 ± 標準偏差

また、投与107日目における血漿中TIMの薬物動態パラメータは表6のとおりであり、TIM群と比較して本剤群ではC_{max}、AUC_{0-12h}が低値を示した。なお、その要因については明らかにされていない(参考5.3.3.1-1: C-27試験)。

表6 本剤又はTIMを反復点眼投与したときの投与107日目における血漿中TIMの薬物動態パラメータ (参考5.3.3.1-1: C-27試験)

	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
本剤群	23	0.824 ± 0.453	0.79 ± 0.45	4.71 ± 2.49	4.8 ± 1.8
TIM群	26	1.13 ± 0.494	1.11 ± 0.72	6.58 ± 3.18	3.9 ± 1.1

平均値 ± 標準偏差

(2) 患者における検討

日本人緑内障又は高眼圧症患者(薬物動態評価例数29例)を対象に、観察期にチモロールマレイン酸塩点眼液0.5%を両眼に1回1滴、1日2回4週間反復点眼投与した後、治療期に本剤又はチモロールマレイン酸塩点眼液0.5%を両眼に1回1滴、1日2回8週間反復点眼投与したとき、血漿中TIM濃度は表7のとおりであった(5.3.3.2-1: C-001試験)。

表7 本剤又はTIMを反復点眼投与したときの血漿中TIM濃度 (5.3.3.2-1: C-001試験)

	本剤群	TIM群
評価例数	14	15
治療期0日目投与前	0.384 ± 0.327	0.228 ± 0.103
治療期56日目投与前	0.317 ± 0.232	0.212 ± 0.0910
治療期56日目投与後0.75時間	1.23 ± 0.460	1.03 ± 0.616

平均値 ± 標準偏差 (ng/mL)

日本人緑内障又は高眼圧症患者(薬物動態評価例数36例)を対象に、本剤を両眼に1回1滴、1日2回52週間反復点眼投与したとき、全血中BRI及びN-デスエチル体濃度は、投与26週目の投与前ではそれぞれ3594 ± 551及び309 ± 270 ng/mL、投与52週目の投与前⁴⁾ではそれぞれ3793 ± 506及び459 ± 317 ng/mLであった。また、赤血球中BRI及びN-デスエチル体濃度は、投与26週目の投与前ではそれぞれ22.4 ± 3.25及び2.57 ± 2.04 μmol/L、投与52週目の投与前ではそれぞれ23.3 ± 3.07⁵⁾及び3.20 ± 2.31⁵⁾ μmol/Lであり、赤血球中BRI濃度は赤血球における炭酸脱水酵素II型飽和濃度(20~25 μmol/L (Maren TH, *Physiolog Rev*, 47: 595-781, 1967)と同程度であった(5.3.3.2-2: C-025試験)。

<審査の概略>

機構は、ヒトにおいて非臨床試験で認められたチモロールマレイン酸塩点眼液0.5%と比較した本剤点眼時におけるチモロール曝露量の増大(「3. 非臨床に関する資料(i) 薬物動態試験成績の概要<審査の概略>」の項参照)は示唆されておらず、提出された資料からヒトにおけるプリンゾラミドとチモロールマレイン酸塩の配合点眼液の薬物動態について、新たな問題は認められていないと考える。

⁴⁾ 33例の結果

⁵⁾ 検出限界未満の患者は除いて算出されている。

(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、日本人を対象とした第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-1: C-001 試験、5.3.5.1-2: C-027 試験) 及び長期投与試験 1 試験 (5.3.5.2-2: C-025 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、外国人を対象とした第Ⅱ相試験 1 試験 (参考 5.3.5.1-3: C-22 試験) 及び第Ⅲ相試験 2 試験 (参考 5.3.5.1-4: C-24 試験、参考 5.3.5.1-5: C-10 試験) の成績が提出され、安全性に関する参考資料として、外国人を対象とした第Ⅰ相試験 1 試験 (参考 5.3.3.1-1: C-27 試験)、第Ⅱ相試験 1 試験 (参考 5.3.5.1-6: C-49 試験) 及び第Ⅲ相試験 1 試験 (参考 5.3.5.1-7: C-47 試験) の成績が提出された。なお、有害事象について、特に記載が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Ⅲ相試験

1) チモロールマレイン酸塩対照比較試験 (5.3.5.1-1: C-001 試験<20 年 月~20 年 月>)

緑内障 (原発開放隅角緑内障、落屑緑内障及び色素緑内障) 又は高眼圧症と診断され、観察期としてチモロールマレイン酸塩点眼液 0.5% (TIM) を 4 週間点眼し、観察期終了日 (ベースライン) の 9 時及び 11 時の両時点において、少なくとも片眼 (同一眼) の眼圧値が 18 mmHg 以上 36 mmHg 以下、かつ両眼の眼圧がともに 36 mmHg 以下⁶⁾ の日本人患者 (目標症例数 270 例、各群 135 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、TIM 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、観察期に TIM を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回 (9 時及び 21 時) 4 週間点眼した後、二重遮蔽の治療期に本剤又は TIM を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回 (9 時及び 21 時) ダブルダミー法により 8 週間点眼すると設定された。

二重遮蔽の治療期における総投与症例 301 例 (本剤群 150 例、TIM 群 151 例) 全例が Intent to Treat (ITT) 集団及び安全性解析対象集団であった。治療期での中止例は 8 例 (本剤群 4 例、TIM 群 4 例) であった。

主要評価項目である ITT 集団における投与 8 週 11 時 (点眼 2 時間後) のベースラインからの眼圧変化量は表 8 のとおりであった。本剤群と TIM 群の眼圧変化量の群間差 [95%信頼区間]⁷⁾ は、-1.7 [-2.2, -1.2] (mmHg) であり、本剤群の TIM 群に対する統計学的な有意差が認められた ($p < 0.0001$ 、対応のない t 検定)。

表 8 投与 8 週時 (又は中止時) における眼圧値及びベースラインからの眼圧変化量 (5.3.5.1-1: C-001 試験、ITT 集団)

11 時の眼圧値 (mmHg)	ベースライン 投与 8 週時	本剤群	TIM 群	群間差 ^{a)}
		20.7 ± 2.5 (150)	20.7 ± 2.7 (151)	-
眼圧変化量 (mmHg)		17.5 ± 3.3 (148)	19.2 ± 3.3 (149)	-
		-3.2 ± 2.7 (148)	-1.4 ± 2.5 (149)	-1.7 [-2.2, -1.2]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 調整済み平均値 [95%信頼区間] (ベースライン眼圧値を共変量とした反復測定共分散分析モデル)

⁶⁾ ベースラインの午前 9 時及び 11 時に両眼の眼圧が測定され、少なくとも片眼の眼圧値がともに 18 mmHg 以上 (A)、かつ両眼の眼圧値が 36 mmHg 以下の患者を対象とした。有効性の解析対象眼は (A) に適合した眼とした。両眼が適合した場合、ベースライン 11 時の眼圧値が高い方の眼を選択した。11 時の両眼の眼圧値が等しい場合は 9 時の眼圧値が高い方の眼とし、9 時の両眼の眼圧値が等しい場合は右眼とした。

⁷⁾ 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、ベースライン眼圧値を共変量、被験者 (投与群にネスト) を変量効果、共分散構造を compound symmetry とする反復測定共分散分析モデルにより推定した。

有害事象（臨床検査値異常を含む）⁸⁾は、本剤群 20.0%（30/150 例）、TIM 群 18.5%（28/151 例）に認められた。死亡例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（眼刺激・異常感）、TIM 群 3 例（点状角膜炎、眼痛・眼乾燥及びアレルギー性結膜炎・眼瞼湿疹 各 1 例）に認められ、本剤群の眼刺激・異常感 1 例、TIM 群の点状角膜炎及び眼瞼湿疹 各 1 例の治験薬との因果関係が否定されていない。

治験薬との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）⁸⁾は、本剤群 8.7%（13/150 例）、TIM 群 3.3%（5/151 例）に認められ、主な事象は、眼刺激（本剤群 4.7%（7/150 例））等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数）について、臨床上問題となる変化は認められなかった。

眼科検査所見について、logMAR 換算の最高矯正視力の 3 段階以上の悪化は TIM 群 1 例に認められたが、眼乾燥症状によるものと判断され、治験薬との因果関係は否定されている。細隙灯顕微鏡検査におけるスコア悪化は、眼瞼/結膜所見について TIM 群 2.6%（4/151 例）、角膜所見について TIM 群 0.7%（1/151 例）に認められ、このうち 4 例（点状角膜炎、霰粒腫、アレルギー性結膜炎・眼瞼湿疹及び眼内異物 各 1 例）が有害事象として報告された。点状角膜炎及び眼瞼湿疹（中等度）以外の事象について、治験薬との因果関係は否定されており、いずれも軽度であり全て治療により消失した。視野検査においてスクリーニング時から 1 段階以上の悪化が認められた症例が本剤群 2.0%（3/150 例）及び TIM 群 4.6%（7/151 例）に認められ、TIM 群の 1 例が有害事象（視野欠損（軽度））として報告されたが、治験薬との因果関係は否定されている。

以上より申請者は、本剤群のチモロールマレイン酸塩点眼液 0.5% 群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。

2) ブリンゾラミド及びチモロールマレイン酸塩併用療法対照比較試験（5.3.5.1-2: C- -027 試験<20 年 月~20 年 月>）

緑内障（原発開放隅角緑内障、落屑緑内障及び色素緑内障）又は高眼圧症と診断され、観察期としてチモロールマレイン酸塩点眼液 0.5%（TIM）を 4 週間点眼し、観察期終了日（ベースライン）の 9 時及び 11 時の両時点において、少なくとも片眼（同一眼）の眼圧値が 18 mmHg 以上 36 mmHg 以下、かつ両眼の眼圧がともに 36 mmHg 以下⁶⁾の日本人患者（目標症例数 270 例、各群 135 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ブリンゾラミド点眼液 1%（BRI）と TIM の併用療法（BRI+TIM）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、観察期に TIM を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時及び 21 時）4 週間点眼した後、二重遮蔽の治療期に、本剤又は BRI 及び TIM を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時及び 21 時）8 週間点眼すると設定された。

二重遮蔽の治療期における総投与症例 318 例（本剤群 157 例、BRI+TIM 群 161 例）全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団であり、治験実施計画書の基準を満たさなかった 9 例（本剤群 2 例、BRI+TIM 群 7 例）を除外した 309 例（本剤群 155 例、BRI+TIM 群 154 例）が Per Protocol（PP）集団であった。治療期での中止例は 10 例（本剤群 3 例、BRI+TIM 群 7 例）であった。

主要評価項目である PP 集団における投与 8 週 11 時（点眼 2 時間後）のベースラインからの眼圧変化量は表 9 のとおりであった。本剤群と BRI+TIM 群の眼圧変化量の群間差 [95% 信頼区間]⁷⁾は、-0.1 [-0.7,

⁸⁾ MedDRA/J ver.14.1

0.4] (mmHg) であり、95%信頼区間の上限値が予め設定された非劣性限界値 (1.1 mmHg) を下回ったことから、本剤群の BRI+TIM 群に対する非劣性が検証された。

表9 投与8週時における眼圧値及びベースラインからの眼圧変化量 (5.3.5.1-2: C-027 試験、PP 集団)

		本剤群	BRI+TIM 群	群間差 ^{a)}
11 時の眼圧値 (mmHg)	ベースライン	20.8 ± 2.6 (155)	20.8 ± 2.6 (154)	-
	投与8週時	17.5 ± 3.0 (150)	17.6 ± 3.2 (149)	-
眼圧変化量 (mmHg)		-3.4 ± 2.5 (150)	-3.2 ± 2.5 (149)	-0.1 [-0.7, 0.4]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 調整済み平均値 [95%信頼区間] (ベースライン眼圧値を共変量とした反復測定共分散分析モデル)

有害事象 (臨床検査値異常を含む)⁸⁾ は、本剤群 18.5% (29/157 例)、BRI+TIM 群 24.2% (39/161 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、BRI+TIM 群の 1 例 (プリントメタル狭心症) に認められ、治験薬との因果関係は否定されていない。有害事象による中止は、本剤群 2 例 (気管支炎及びアデノウイルス結膜炎 各 1 例)、BRI+TIM 群 4 例 (アレルギー性結膜炎、鼻閉、プリントメタル狭心症及び眼そう痒症・眼充血各 1 例) に認められ、BRI+TIM 群について、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬との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)⁸⁾ は、本剤群 3.2% (5/157 例)、BRI+TIM 群 12.4% (20/161 例) に認められ、主な事象は、霧視 (BRI+TIM 群 3.1% (5/161 例))、眼刺激 (BRI+TIM 群 2.5% (4/161 例)) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数) について、臨床上問題となる変化は認められなかった。

眼科検査所見について、logMAR 換算の最高矯正視力の 3 段階以上の悪化は本剤群 0.6% (1/157 例) 及び BRI+TIM 群 0.6% (1/161 例) に認められたが、いずれも白内障による影響と判断され、有害事象としては取り扱われていない。細隙灯顕微鏡検査におけるスコア悪化は、眼瞼/結膜所見について本剤群 1.3% (2/157 例) 及び BRI+TIM 群 1.2% (2/161 例)、角膜所見について本剤群 1.3% (2/157 例) 及び BRI+TIM 群 1.2% (2/161 例)、水晶体所見について本剤群 0.6% (1/157 例) に認められた。このうち本剤群 2 例 (アデノウイルス結膜炎、点状角膜炎 各 1 例) 及び BRI+TIM 群 4 例 (アレルギー性結膜炎・眼瞼炎、アレルギー性結膜炎、角膜炎及び点状角膜炎 各 1 例) が有害事象として報告され、BRI+TIM 群におけるアレルギー性結膜炎、角膜炎及び点状角膜炎の治験薬との因果関係は否定されていない。眼底検査におけるスコア悪化は、網膜/黄斑/脈絡膜所見について本剤群 0.6% (1/157 例)、視神経所見について本剤群 1.3% (2/157 例) に認められた。このうち 2 例 (網膜変性及び視野欠損 各 1 例) が有害事象として報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。視野検査においてスクリーニング時から 1 段階以上の悪化が本剤群 3.2% (5/156 例) 及び BRI+TIM 群 6.8% (11/161 例) に認められ、本剤群の 1 例 (視野欠損) が有害事象として報告されたが、治験薬との因果関係は否定されている。

以上より申請者は、本剤群のプリンゾラミドとチモロールマレイン酸塩の併用群に対する非劣性が検証され、本剤に新たな安全性上の問題は認められなかったことを説明した。

(2) 長期投与オープン試験 (5.3.5.2-2: C-025 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、落屑緑内障及び色素緑内障）又は高眼圧症と診断され、9 時及び 11 時の眼圧値が両眼とも 15 mmHg 以上 36 mmHg 以下の日本人患者⁹⁾（目標症例数 100 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非対照非遮蔽試験が実施された。

用法・用量は、本剤を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時及び 21 時）52 週間点眼すると設定された。

総投与症例 125 例全例が安全性解析対象集団及び ITT 集団であった。

有効性評価項目である ITT 集団におけるベースラインからの眼圧変化量は表 10 のとおりであり、52 週間を通して安定した眼圧下降作用を示した。

表 10 眼圧値及びベースラインからの眼圧変化量の推移 (5.3.5.2-2: C-025 試験、ITT 集団)

	9 時		11 時	
	眼圧値 (mmHg)	眼圧変化量 (mmHg)	眼圧値 (mmHg)	眼圧変化量 (mmHg)
ベースライン	20.5 ± 3.3	-	20.8 ± 3.3	-
投与 4 週時	NA	-	16.0 ± 3.6	-4.8 ± 2.9
投与 8 週時	NA	-	15.8 ± 3.1	-5.0 ± 2.7
投与 13 週時	NA	-	15.4 ± 3.2	-5.4 ± 2.8
投与 19 週時	NA	-	15.4 ± 3.1	-5.4 ± 2.8
投与 26 週時	15.6 ± 3.4 ^{a)}	-5.0 ± 2.8	15.1 ± 3.5	-5.7 ± 2.9
投与 32 週時	NA	-	15.5 ± 3.2	-5.3 ± 3.0
投与 39 週時	NA	-	15.7 ± 3.5	-5.1 ± 3.0
投与 45 週時	NA	-	16.0 ± 3.5	-4.8 ± 3.1
投与 52 週時	16.5 ± 3.7 ^{a)}	-4.1 ± 2.9	15.9 ± 3.9	-4.9 ± 3.4

評価例数 125 例 平均値 ± 標準偏差

NA: 測定せず

a) 118 例

有害事象（臨床検査値異常を含む）⁸⁾ は 65.6%（82/125 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 5 例（胆石症、肺の悪性新生物、てんかん・突発性難聴、大脳動脈閉塞及び出血性腸炎 各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。有害事象による中止は 5 例（網膜静脈閉塞、視野欠損、肺の悪性新生物、大脳動脈閉塞及び角膜炎 各 1 例）に認められ、角膜炎について治験薬との因果関係が否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されていない有害事象（臨床検査値異常を含む）⁸⁾ は 22.4%（28/125 例）に認められ、主な事象は、点状角膜炎 9.6%（12/125 例）、眼刺激 5.6%（7/125 例）、角膜炎 3.2%（4/125 例）、味覚異常 3.2%（4/125 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数）について、臨床上問題となる変化は認められなかった。

眼科検査所見について、logMAR 換算の最高矯正視力の 3 段階以上の悪化は 1.6%（2/125 例）に認められ、1 例は有害事象である回転性めまいに伴うものと判断された。細隙灯顕微鏡検査におけるスコア悪化は、眼瞼/結膜所見について 8.8%（11/125 例）、角膜所見について 14.4%（18/125 例）に認められ、28 例が有害事象（点状角膜炎 13 例、角膜炎 4 例、結膜炎、霰粒腫及び麦粒腫 各 2 例、結膜びらん、眼

⁹⁾ 下記のいずれかに該当し、休薬期間終了日（ベースライン）の 9 時及び 11 時の両眼の眼圧値が 15 mmHg 以上 36 mmHg 以下の患者が対象とされた。

①スクリーニング時に複数の緑内障治療薬（配合剤を含む）による治療を受けている患者。

②スクリーニング時に単一の緑内障治療薬による治療を受けている患者のうち、

i) スクリーニング日の 9 時又は 11 時の眼圧値が少なくとも一方の眼で 18 mmHg 以上の原発開放隅角緑内障、落屑緑内障、色素緑内障患者又は高眼圧症患者。

ii) スクリーニング日の 9 時又は 11 時からベースラインの同一時刻までの眼圧上昇が少なくとも一方の眼で 30%未満の正常眼圧緑内障患者。

なお、有効性の解析対象眼は上記に適合した眼とした。両眼が適合した場合、ベースラインの 11 時の眼圧値が高い方の眼を選択した。

11 時の両眼の眼圧値が等しい場合は 9 時の眼圧値が高い方の眼とし、9 時の両眼の眼圧値が等しい場合は右眼とした。

瞼炎、結膜出血、アレルギー性結膜炎及び眼瞼炎・結膜炎 各1例)として報告された。いずれの事象も軽度又は中等度であり、点状角膜炎12例及び角膜炎4例以外の治験薬との因果関係は否定された。また、点状角膜炎の3例を除き治療又は無治療にて消失した。視野検査においてスクリーニング時から1段階以上の悪化が7.3% (9/123例)に認められ、3例が有害事象(いずれも視野欠損)として報告されたが、治験薬との因果関係は否定されている。

以上より申請者は、本剤を長期間(52週間)投与した場合に、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。

<審査の概略>

(1) 本剤の配合意義及び臨床的位置づけについて

機構は、本剤の配合意義について申請者に説明を求めた。

申請者は、本邦における緑内障の薬物療法において、単剤で効果不十分であるときには多剤が併用されているが、結膜嚢内の容量には限りがあり、併用療法において複数の点眼薬を連続して点眼すると、先に点眼した薬剤が結膜嚢からあふれ出ることによる眼内移行量の低下が懸念され(本田孔士, 点眼薬の使い方, 文光堂, 1999)、一般的に複数の点眼剤を使用する際には、1剤目の点眼後5分以上間隔をあけて2剤目を点眼する必要があること、多剤併用ではアドヒアランスが低下することが報告されており(Weinreb RN, *J Glaucoma*, 1: 134-136, 1992、Patel SC et al, *Ophthalmic Surgery*, 26: 233-236, 1995、Sleath B et al, *Ophthalmol*, 113: 431-436, 2006)、本邦における緑内障診療ガイドライン(第3版)においても、多剤併用療法の際には配合点眼薬の使用により患者のアドヒアランスやQOLの向上も考慮すべきとされていることを説明した。その上で申請者は、エイゾプト[®]懸濁性点眼液1%の特定使用成績調査及び薬剤の処方件数に基づくIMS MDIデータ(IMS ジャパン株式会社, 2011年12月)において、本邦でBRIを使用している患者の82.7~91.1%は他剤を併用しており、 β 遮断薬との2剤併用が7.7~11.8%、プロスタグランジン(PG)関連薬及び β 遮断薬との3剤併用が31.8~37.5%であり、このような複数の薬剤を併用している患者において、本剤を使用することにより併用薬剤数及び1日の点眼回数が低減され、患者のアドヒアランスの向上が期待できると考えることを説明した。

機構は、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、本剤の使用実態について、海外において他の緑内障治療薬から本剤に切り替える主な理由は前治療薬の効果不十分(54.0%)及び不耐容(28.9%)であること(Lanzl I et al, *Clin Ophthalmol*, 5: 291-298, 2011)を踏まえると、本邦においても本剤はドルゾラミド塩酸塩(DOR)/TIM配合点眼液と同様に他の緑内障治療薬で効果不十分な場合に用いる薬剤であると考えられることを説明した。また申請者は、本邦において既に炭酸脱水酵素阻害薬であるDORとTIMの配合点眼液が承認されているものの、IMS MDIデータ(IMS ジャパン株式会社, 2008年11月~2009年10月)に基づくと、BRIとDORの各単剤の使用割合は同程度であることを踏まえると、BRIとDORの各単剤と同様に本剤とDOR/TIM配合点眼液についても使い分けが行われると考えることを説明した。

機構は、併用療法では複数の点眼薬の連続点眼により先に点眼した薬剤が結膜嚢からあふれ出ることによる眼内移行量の低下が懸念されることから、併用する場合は5分以上間隔を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資するものと考えられる。本薬と同様の炭酸脱水酵素阻害薬であるドルゾラミド塩酸塩とチモロールマレイン酸塩を配合した緑内障治療薬が既に承認されているものの、配合成分の組み合わせが異なる本剤は、緑内障治療における新たな選択肢となりえると考えられ、

本剤の臨床的位置づけについて、DOR/TIM 配合点眼液と同様に他の緑内障治療薬で効果不十分な場合に用いるとすることに特に問題はないと考える。

(2) 眼圧の日内変動を踏まえた有効性について

機構は、本邦において BRI 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 BRI 単剤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、BRI 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と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実薬対照比較試験(エイゾプト[®]懸濁性点眼液 1%承認申請時添付資料ト-9: C-047 試験)において BRI と比較して TIM による眼圧下降効果は有意に大きかったことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験(5.3.5.1-1: C-001 試験)において本剤は TIM 単剤に対する優越性が示されており、本剤の有効性は BRI 単剤を上回ると推測できると考えることを説明した。

機構は、本剤の眼圧下降作用が 1 日を通じて維持されるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。BRI 及び TIM 各単剤の眼圧下降作用のピークは臨床試験成績、公表文献等(エイゾプト[®]懸濁性点眼液 1%承認申請時添付資料ト-6, Rikkert van der Valk et al, *Ophthalmol*, 112: 1177-1185, 2005, Silver LH et al, *Am J Ophthalmol*, 126: 400-408, 1998, Irving M et al, *Investigative Ophthalmol*, 15: 489-492, 1976, 北澤克明, *緑内障*, 333-335, 2004) を踏まえ点眼 2 時間後と考えられた。海外臨床試験(参考 5.3.5.1-4: C-24)において本剤を 1 日 2 回(8 時及び 20 時)点眼し、点眼直前、点眼 2、4、8 及び 12 時間後の眼圧を測定したところ、本剤の眼圧下降作用は点眼 2 時間後に最大となることが示唆された。これらを踏まえ、国内第Ⅲ相試験 2 試験(5.3.5.1-1: C-001 試験、5.3.5.1-2: C-027 試験)における眼圧測定時刻を 9 時(点眼前、トラフ値)及び 11 時(点眼 2 時間後、ピーク値)と設定し、一部の症例では 16 時(点眼 7 時間後)についても眼圧を測定した。その結果、国内第Ⅲ相試験 2 試験(5.3.5.1-1: C-001 試験、5.3.5.1-2: C-027 試験)のベースライン、投与 4 週時及び 8 週時の各測定時刻における眼圧値は図 1 のとおりであった。TIM 単剤を対照とした C-001 試験において、投与 8 週時のベースラインからの眼圧変化量の本剤群と TIM 群の群間差¹⁰⁾ [95%信頼区間] は 9 時(点眼前)、11 時(点眼 2 時間後)及び 16 時(点眼 7 時間後)でそれぞれ -1.2 [-1.8, -0.7]、-1.7 [-2.2, -1.2] 及び -1.7 [-2.4, -1.1] であり、いずれの測定時刻でも TIM 群を上回る眼圧下降作用が認められた。BRI+TIM 群を対照とした C-027 試験(5.3.5.1-2)において、投与 8 週時のベースラインからの眼圧変化量の本剤群と BRI+TIM 群の群間差¹⁰⁾ [95%信頼区間] は 9 時(点眼前)、11 時(点眼 2 時間後)及び 16 時(点眼 7 時間後)でそれぞれ -0.3 [-0.8, 0.3]、-0.1 [-0.7, 0.4] 及び -0.2 [-1.1, 0.7] 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(1.1 mmHg)を下回っていた。以上より、本剤の眼圧下降作用は 1 日を通じて維持されると考える。

¹⁰⁾ ベースライン眼圧値を共変量とした反復測定共分散分析モデルにより推定された群間差。なお、9 時及び 11 時は主要な有効性解析対象集団(C-001 試験: ITT 集団、C-027 試験: PP 集団)全体、16 時は主要な有効性解析対象集団のうち 3 時点での眼圧測定を行った集団において得られた結果を示す。

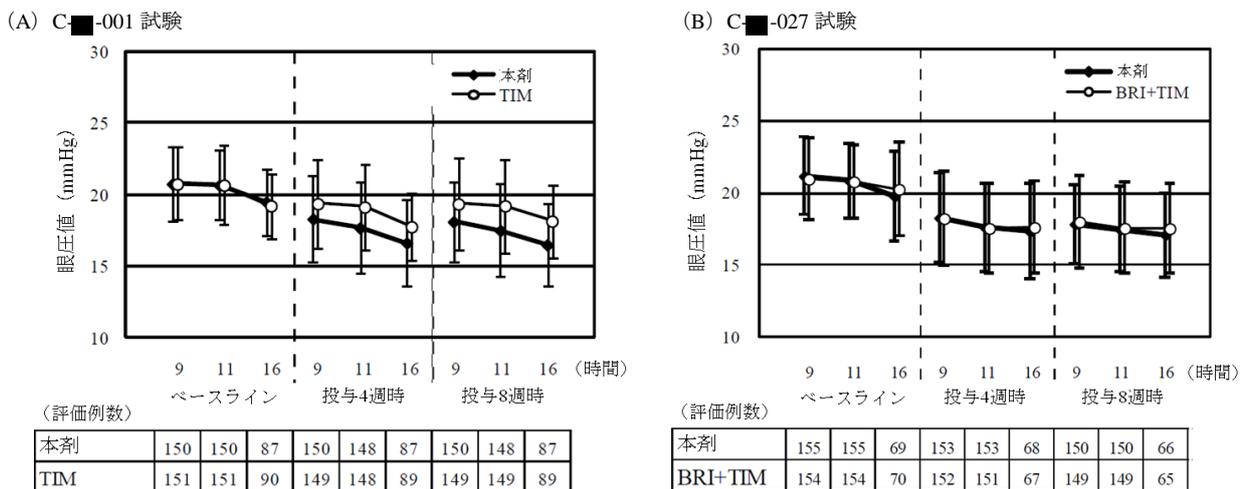


図1 国内第Ⅲ相試験における測定時点毎の眼圧値
(平均値 ± 標準偏差、A: 5.3.5.1-1: C-001 試験、ITT 集団、B: 5.3.5.1-2: C-027 試験、PP 集団)

機構は、臨床試験における測定時点毎の眼圧下降作用は、併用療法群と本剤群で同程度であることが示されており、本剤の眼圧下降作用は併用療法に劣るものではないと考える。また、本剤の眼圧下降作用は1日を通して持続すると考えるとの申請者の説明を了承し、設定された本剤の用法・用量に特に問題はないと考える。

(3) 本剤の安全性について

1) ブリンゾラミド及びチモロールマレイン酸塩の各単剤、並びに併用療法と比較した安全性について

機構は、BRI 及び TIM 各単剤、並びに併用療法と比較した本剤の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1-1: C-001 試験、5.3.5.1-2: C-027 試験、5.3.5.2-2: C-025 試験) 並びに BRI 及び TIM を対照とした海外第Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.1-4: C-24 試験) において認められた主な有害事象を提示し (表 11)、国内外ともに本剤群では眼刺激、霧視、点状角膜炎の発現割合が高かったが、BRI 及び TIM の各単剤群、並びに BRI+TIM 群を上回る傾向は認められなかったことを説明した。また、国内第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-1: C-001 試験 5.3.5.1-2: C-027 試験) において、鼻咽頭炎及び味覚異常の発現割合は TIM 群及び BRI+TIM 群と比較して本剤群で高い傾向を示したが、本剤群における鼻咽頭炎はいずれも治験薬との因果関係を否定されていること、味覚異常はいずれも軽度であり、無治療で消失したことを説明した。

また申請者は、国内第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-1: C-001 試験と 5.3.5.1-2: C-027 試験の併合) と比較して、国内長期投与試験 (5.3.5.2-2: C-025 試験) において点状角膜炎等の眼局所の有害事象の発現割合が高値を示したこと (表 11)、細隙灯顕微鏡検査に基づく角膜スコアの悪化が認められた症例の割合についても高い傾向が認められたこと (国内長期投与試験 (5.3.5.1-2: C-025 試験: 14.4% (18/125 例)、国内第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-1: C-001 試験及び 5.3.5.1-2: C-027 試験の併合): 本剤群 1.0% (3/307 例)、TIM 群 0.7% (1/151 例)、BRI+TIM 群 1.2% (2/161 例)) を説明した。その上で申請者は、国内長期投与試験 (5.3.5.2-2: C-025 試験) における時期別の有害事象発現状況を提示し (表 12)、角膜炎に関連する有害事象¹¹⁾ は投与 30 日以降に発現しているものの、長期投与により発現割合が増加

¹¹⁾ 角膜炎に関連する有害事象は、MedDRA/J ver.14.1 の器官別大分類「眼障害」に属する基本語を用いて以下の事象とされた。
角膜炎、アレルギー性角膜炎、点状角膜炎、角膜内皮炎、光線角膜炎、硬化性角膜炎、潰瘍性角膜炎、角膜びらん、角膜欠損、角膜上皮欠損、角膜穿孔、角膜浸潤、角膜癒痕、角膜非薄化、角膜障害、角膜病変、角膜混濁、角膜浮腫、角膜輪部充血、眼乾燥

する傾向は認められなかったこと、角膜炎に関連する有害事象¹⁾（点状角膜炎 13 例、角膜炎 4 例）は中等度の角膜炎 1 例を除きいずれも軽度であり、無治療で未回復の点状角膜炎 3 例を除き、いずれも無治療又は治療により消失したことを説明した。また申請者は、角膜スコアが悪化した症例数について、点眼 4 週時 3 例、8 週時 7 例、13 週時 1 例、19 週時 2 例、26 週時 1 例、32 週時 1 例、45 週時 3 例であり、長期投与によって増加する傾向は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、その他の事象についても長期投与による発現割合の増加は認められなかったことを説明した。

表 11 国内臨床試験における有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

	国内臨床試験				BRI 及び TIM を対照とした 海外第Ⅲ相試験 ^{c)}		
	国内第Ⅲ相試験 2 試験の併合成績 ^{a)}			長期投与試験 ^{b)}	本剤	BRI	TIM
	本剤	TIM	BRI+TIM	本剤			
評価例数	307	151	161	125	174	174	175
すべての有害事象	59 (19.2)	28 (18.5)	39 (24.2)	82 (65.6)	59 (33.9)	64 (36.8)	66 (37.7)
その他の重篤な有害事象	0	0	1 (0.6)	5 (4.0)	6 (3.4)	8 (4.6)	7 (4.0)
有害事象による中止	3 (1.0)	3 (2.0)	4 (2.5)	5 (4.0)	8 (4.6)	3 (1.7)	6 (3.4)
眼局所の有害事象 ^{d)}	20 (6.5)	12 (7.9)	23 (14.3)	33 (26.4)	29 (16.7)	27 (15.5)	29 (16.6)
眼刺激	8 (2.6)	0	4 (2.5)	7 (5.6)	5 (2.9)	2 (1.1)	6 (3.4)
霧視	4 (1.3)	1 (0.7)	5 (3.1)	1 (0.8)	6 (3.4)	6 (3.4)	3 (1.7)
点状角膜炎	3 (1.0)	4 (2.6)	2 (1.2)	13 (10.4)	3 (1.7)	1 (0.6)	5 (2.9)
角膜炎	0	0	1 (0.6)	4 (3.2)	1 (0.6)	0	0
霰粒腫	0	1 (0.7)	0	3 (2.4)	0	0	2 (1.1)
結膜炎	0	1 (0.7)	0	3 (2.4)	1 (0.6)	0	0
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.7)	4 (2.5)	2 (1.6)	0	0	0
全身性の有害事象 ^{d)}	43 (14.0)	19 (12.6)	21 (13.0)	66 (52.8)	46 (26.4)	47 (27.0)	46 (26.3)
鼻咽頭炎	13 (4.2)	3 (2.0)	1 (0.6)	26 (20.8)	1 (0.6)	0	2 (1.1)
インフルエンザ	0	0	0	3 (2.4)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
味覚異常	2 (0.7)	0	0	4 (3.2)	2 (1.1)	8 (4.6)	1 (0.6)
視野欠損	1 (0.3)	1 (0.7)	0	3 (2.4)	4 (2.3)	2 (1.1)	3 (1.7)
頭痛	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (1.2)	5 (4.0)	1 (0.6)	4 (2.3)	0
高血圧	0	0	0	0	1 (0.6)	3 (1.7)	7 (4.0)
浮動性めまい	0	2 (1.3)	1 (0.6)	4 (3.2)	0	0	0
突発難聴	0	0	0	3 (2.4)	0	0	0
咳嗽	0	0	1 (0.6)	3 (2.4)	2 (1.1)	0	1 (0.6)
下痢	0	1 (0.7)	0	3 (2.4)	0	0	1 (0.6)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	3 (2.4)	0	1 (0.6)	0
湿疹	1 (0.3)	0	0	3 (2.4)	0	0	0
収縮期血圧上昇	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.3)

MedDRA/J ver.14.1 発現例数（割合 %）

1 つ以上の群で発現割合が 2 % 以上であった事象

a) 5.3.5.1-1: C-001 試験、5.3.5.1-2: C-027 試験 投与期間 8 週間

b) 5.3.5.2-1: C-025 試験 投与期間 52 週間

c) 参考 5.3.5.1-4: C-24 試験 投与期間 6 カ月間

d) MedDRA SOC「眼障害」に該当する事象を眼局所の有害事象、その他の有害事象を全身性の有害事象とした。

表 12 国内長期投与試験における時期別の有害事象発現状況（5.3.5.2-2: C-025 試験、安全性解析対象集団）

		1-14 日	15-30 日	31-60 日	61-90 日	91-180 日	181-270 日	271-360 日	361 日以降
評価例数		125	125	125	124	122	117	117	91
すべての有害事象		13 (10.4)	4 (3.2)	15 (12.0)	8 (6.5)	14 (11.5)	16 (13.7)	19 (16.2)	4 (4.4)
主な個々の有害事象	点状角膜炎	0	0	5 (4.0)	1 (0.8)	3 (2.5)	1 (0.9)	4 (3.4)	0
	角膜炎	0	0	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0
	眼刺激	7 (5.6)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	0
	鼻咽頭炎	3 (2.4)	0	3 (2.4)	4 (3.2)	4 (3.3)	9 (7.7)	8 (6.8)	2 (2.2)
	味覚異常	4 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0
	胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	3 (2.6)	0

MedDRA/J ver.14.1 発現例数（割合 %）

次に申請者は、海外における本剤の定期的安全性最新報告（PSUR）（報告期間: 20 年 月～20 年 月）で報告された角膜炎関連の有害事象（非重篤な角膜障害 2 件、角膜浮腫及び角膜びらん 各 1

件)は、エイゾプト®懸濁性点眼液 1%の PSUR (報告期間: 20■年■月~20■年■月)で報告された角膜炎関連の有害事象 (重篤な潰瘍性角膜炎 1件、非重篤な角膜障害 3件、角膜浮腫、点状角膜炎及び角膜炎各 1件)と比較して大きな差異は認められず、本剤について安全性上の問題を示すものではないと考えることを説明した。

以上より申請者は、本剤点眼時の安全性について、BRI 及び TIM の各単剤、並びに BRI+TIM 併用療法と比較して、特に臨床上問題となることはないと考えていることを説明した。

2) 他の緑内障治療薬と併用したときの安全性について

機構は、本剤は PG 関連薬等の他の緑内障治療薬との併用も想定されることから ((1) 「本剤の配合意義及び臨床的位置づけについて」の項参照)、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申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤と他の緑内障治療薬を併用したときの安全性を検討した臨床試験は実施されていないことを説明した上で、以下のように説明した。プリンゾラミド (エイゾプト®懸濁性点眼液 1%) の長期特定使用成績調査において、プリンゾラミドとチモロールマレイン酸塩が併用された症例 (129 例)のうち、さらに他の緑内障治療薬を併用した症例に認められた主な有害事象は表 13 のとおりであり、ほとんどの薬剤については症例数が少なく評価は困難であった。最も症例数の多かった PG 関連薬併用症例において、点状角膜炎及び角膜障害の発現割合が高い傾向が認められたものの、中等度と判定された角膜障害 2 例を除きいずれも軽微であった。また、PG 関連薬への本剤の追加投与は良好な忍容性を有したとの報告がある (Lorenz K et al, *Clin Ophthalmol*, 5: 1745-1750, 2011)。なお、海外において報告された本剤と PG 関連薬を含む他の緑内障治療薬併用症例における有害事象 (本剤の PSUR、報告期間: 20■年■月~20■年■月)についても、国内臨床試験で認められた事象と比較して大きな差異はなかった。これらを踏まえると、本剤と PG 関連薬を併用したときに安全性上の大きな問題が生じる可能性は低いと考える。

表 13 BRI 及び TIM 併用症例における主な有害事象
(エイゾプト®懸濁性点眼液 1%の長期特定使用成績調査)

	BRI 及び TIM の全併用症例	BRI 及び TIM と併用された薬剤						
		なし	PG 関連薬	β 遮断薬	α 遮断薬	炭酸脱水 酵素阻害薬	副交感神経 刺激薬	交感神経 刺激薬
評価例数	129	25	98	9	12	8	4	1
すべての有害事象	36 (27.9)	4 (16.0)	29 (29.6)	5 (55.6)	7 (58.3)	2 (25.0)	3 (75.0)	1 (100.0)
眼局所の有害事象 ^{a)}	35 (27.1)	4 (16.0)	28 (28.6)	4 (44.4)	7 (58.3)	2 (25.0)	3 (75.0)	1 (100.0)
白内障	2 (1.6)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
角膜びらん	4 (3.1)	1 (4.0)	2 (2.0)	0	0	1 (12.5)	0	0
角膜炎	2 (1.6)	0	2 (2.0)	1 (11.1)	1 (8.3)	0	0	0
涙液増加	2 (1.6)	0	2 (2.0)	1 (11.1)	1 (8.3)	0	1 (25.0)	0
点状角膜炎	9 (7.0)	1 (4.0)	8 (8.2)	1 (11.1)	3 (25.0)	0	0	0
霧視	2 (1.6)	0	1 (1.0)	0	1 (8.3)	1 (12.5)	1 (25.0)	0
角膜障害	3 (2.3)	0	3 (3.1)	1 (11.1)	1 (8.3)	0	1 (25.0)	0

MedDRA/J ver.13.0 発現例数 (割合 %)

複数の症例で発現が認められた事象

複数の薬剤を併用していた場合、各薬剤群に重複して集計されている。

a) MedDRA SOC 「眼障害」に該当する事象

機構は、提示された臨床試験成績等を踏まえると、本剤投与時の安全性について、BRI 及び TIM の各単剤、並びに BRI+TIM 併用療法と比較して新たな問題が生じる可能性は低いと考える。また、本剤を他の緑内障治療薬と併用したときの安全性については、現時点で臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。しかしながら、本剤の長期投与時の安全性について検討された症例数は限られていること、

臨床試験において他の緑内障治療薬と併用したときの安全性は検討されていないことから、本剤長期投与時及び他の緑内障治療薬と併用したときの安全性について、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

(4) 製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査において、長期投与時の安全性及び他の緑内障治療薬と併用したときの安全性について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機構は判断した。

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）に対して GCP 実地調査を実施した。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機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、他の緑内障治療薬が効果不十分な緑内障及び高眼圧症に対する本剤の有効性は示され、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。本剤は、配合点眼剤による緑内障及び高眼圧症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、本剤長期投与時及び他の緑内障治療薬と本剤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さらに検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 8 月 7 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アゾルガ配合懸濁性点眼液
[一 般 名]	ブリンゾラミド、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 24 年 11 月 30 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並びに申請時効能・効果及び用法・用量に問題はないとの機構の考えは支持されたが、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) 製造販売後調査について

機構は、製造販売後に使用成績調査を実施し、本剤長期投与時の安全性及び他の緑内障治療薬と本剤を併用したときの安全性について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、観察期間 2 年間、目標症例数 300 例とした長期特定使用成績調査を実施し、本剤長期投与時の安全性及び他の緑内障治療薬と併用したときの安全性について検討するとともに、診断名の違いによる有効性及び安全性の差異等についても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、当該特定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 6 年、製剤は劇薬及び毒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のいずれにも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な場合：緑内障、高眼圧症
[用法・用量]	1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。