

審議結果報告書

平成 26 年 9 月 11 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] グラナテック点眼液0.4%
[一 般 名] リパスジル塩酸塩水和物
[申 請 者 名] 興和株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 10 月 10 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 9 月 4 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。

本品目の再審査期間は 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のいずれにも該当しないとされた。

審査報告書

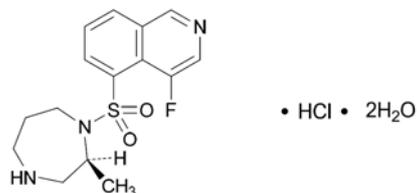
平成 26 年 8 月 19 日

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]	グラナテック点眼液 0.4%
[一 般 名]	リパスジル塩酸塩水和物
[申 請 者 名]	興和株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 25 年 10 月 10 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 mL 中にリパスジル塩酸塩水和物 4.896 mg (リパスジルとして 4.0 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： C₁₅H₁₈FN₃O₂S • HCl • 2H₂O

分子量： 395.88

化学名：

(日 本 名) 4-フルオロ-5-{{(2*S*)-2-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル}スルホニル}イソキノリンー塩酸塩二水和物

(英 名) 4-Fluoro-5-{{(2*S*)-2-methyl-1,4-diazepan-1-yl}sulfonyl}isoquinoline monohydrochloride dihydrate

[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査報告 (1)

平成 26 年 6 月 13 日

I. 申請品目

[販 売 名]	グラナテック点眼液 0.4%
[一 般 名]	リパスジル塩酸塩水和物
[申 請 者 名]	興和株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 10 月 10 日
[剤形・含量]	1 mL 中にリパスジル塩酸塩水和物 4.896 mg (リパスジルとして 4.0 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

グラナテック点眼液（以下、「本剤」）の有効成分であるリパスジル塩酸塩水和物（以下、「本薬」）は、興和株式会社により開発された Rho キナーゼ（Rho-associated, coiled-coil containing protein kinase: ROCK）阻害薬である。

本邦においては、■■■■ 年 ■ 月より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に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

なお、2014 年 4 月現在、海外において本剤は開発されていない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色～黄白色の粉末であり、溶解性、吸湿性、融点、解離定数、分配係数、旋光度、結晶多形について検討されている。原薬には■■■■及び■■■■が存在するが、■■■■工程において■■■■を用いた■■■■が実施され、工程内試験として■■■■測定が、規格及び試験方法において■■■■が設定されており、実生産においては■■■■のみが製造される。また、通常の保存条件では■■■■の状態であることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、赤外吸収スペクトル（IR）、紫外可視吸収スペクトル（UV）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-、¹³C-NMR）、単結晶 X 線構造解析により確認されている。また、原薬は S 体である。

表2 製剤の安定性試験（実生産スケール製剤）

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℃	40%RH	PP製容器 ^{a)}	24ヵ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	20%RH	PP製容器 ^{a)}	6ヵ月
	実生産 3ロット	40℃	20%RH	紫外線吸収剤含有PP製容器 ^{a)}	6ヵ月

a) 5 mL

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、紫外線吸収剤含有 PP 製容器に入れ、室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、以下のような検討を行った結果、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。

製剤の規格について

機構は、製剤の規格として純度試験を設定しないことの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXの結果、いずれのロットにおいてもXXXXXXXXXXは認められておらず、XXXXXXXXXXと考えることから、本製剤において純度試験を規格に設定する必要性は低いと考えることを説明した。また申請者は、承認後はXXXXXXXXXXのXXXXXXXXXXを実施し、XXXXXXXXXXを計画していることを説明した。

機構は、製剤の規格としてベンザルコニウム塩化物の含量を設定しないことの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、XXXXXXXXXXから、ベンザルコニウム塩化物の含量にXXXXXXXXXXはないこと、XXXXXXXXXXにおいてもXXXXXXXXXXが認められていないこと、製剤に含まれるベンザルコニウム塩化物の含量はXXXXXXXXXXであり、XXXXXXXXXXと考えることから、本製剤においてベンザルコニウム塩化物の含量を規格に設定する必要性は低いと考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。特に記載のない限り、本薬の濃度及び投与量は遊離塩基換算量、数値は平均値又は平均値 ± 標準誤差で示されている。なお、本薬の点眼投与には、申請製剤と同じ添加剤を用い、浸透圧比が申請製剤と同等となるよう調製した製剤が用いられた。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 酵素阻害作用及び受容体親和性

① 酵素阻害作用 (4.2.1.1-1、4.2.1.1-2)

In vitro 酵素活性測定試験における本薬、代謝物（1-ヒドロキシ体（以下、「M1」）、5-ケト体（以下、「M2」）、1-ヒドロキシ-5-ケト体（以下、「M6」））及びその他の Rho キナーゼ阻害薬（Y-27632 及び HA-1077）の Rho キナーゼ（ROCK-1、ROCK-2）及びその他の主なセリン・スレオニン蛋白リン酸化酵素（プロテインキナーゼ AC α 、プロテインキナーゼ C、カルモジュリンキナーゼ 2 α ）¹⁾ に対する 50%阻害濃度（以下、「IC₅₀」）は表 3 のとおりであった。また、本薬の ROCK-1 及び ROCK-2 に対する阻害定数（以下、「Ki」）は、それぞれ 0.023 及び 0.037 $\mu\text{mol/L}$ であった。

表 3 本薬、代謝物（M1、M2、M6）、Y-27632 及び HA-1077 の各種セリン・スレオニン蛋白リン酸化酵素に対する阻害作用（IC₅₀（ $\mu\text{mol/L}$ ））

	ROCK-1	ROCK-2	PKAC α ^{a)}	PKC ^{b)}	CaMK2 α ^{c)}
本薬	0.051 [0.041, 0.064]	0.019 [0.017, 0.021]	2.1 [1.9, 2.4]	27 [23, 33]	0.37 [0.30, 0.47]
M1	0.32 [0.28, 0.36]	0.17 [0.14, 0.19]	5.4 [4.7, 6.2]	43 [38, 50]	2.4 [1.8, 3.2]
M2	1.4 [1.2, 1.7]	0.47 [0.34, 0.66]	>50	>50	5.6 [1.9, 23]
M6	20 [17, 23]	7.1 [5.1, 10]	>50	>50	>50
Y-27632	0.11 [0.088, 0.15]	0.17 [0.10, 0.28]	50 [38, 70]	32 [25, 43]	8.1 [3.9, 19]
HA-1077	0.29 [0.24, 0.34]	0.35 [0.21, 0.62]	1.1 [0.99, 1.3]	17 [14, 22]	2.9 [1.3, 6.4]

平均値 [95%信頼区間]

a) プロテインキナーゼ AC α 、b) プロテインキナーゼ C、c) カルモジュリンキナーゼ 2 α

② 各種受容体、チャネル、酵素に対する親和性（参考 4.2.1.1-3）

In vitro 試験において、本薬（1 $\mu\text{mol/L}$ ）の各種受容体及びチャネル^{2) 3)} に対する結合親和性、炭酸脱水酵素及び HMG-CoA 還元酵素³⁾ に対する阻害作用を検討した。いずれの受容体及びチャネルに対しても親和性は認められず、炭酸脱水酵素及び HMG-CoA 還元酵素に対する阻害作用も認められなかった。

2) 眼圧下降作用

① 正常眼圧白色ウサギにおける単回点眼による眼圧下降作用（4.2.1.1-4）

ウサギの片眼に本薬（0.0625、0.125、0.25 及び 0.5%）50 μL を単回点眼投与したとき、いずれの濃度においても最大眼圧下降作用は点眼 1 時間後に認められ、本薬 0.0625、0.125、0.25 及び 0.5%点眼 1 時間後における点眼 0 時間値からの眼圧変化量は、それぞれ-2.90、-3.60、-7.80 及び-8.55 mmHg であった。また、0.25%以上の点眼群では点眼 0.5 時間後及び 2 時間後においても眼圧下降作用が認められた。

② 正常眼圧白色ウサギにおける反復点眼による眼圧下降作用（4.2.1.1-5）

ウサギの片眼に本薬（0.5 及び 1.0%）50 μL を 1 日 2 回、7 日間反復点眼投与したとき、7 日目の眼圧推移は初回点眼後と同様であった。

③ 高眼圧白色ウサギにおける単回点眼による眼圧下降作用（4.2.1.1-6）

0.4%カルボキシビニルポリマーを片眼に前房内投与し、30~45 mmHg の高眼圧を誘発したウサギの被検眼に本薬（0.4%）50 μL を単回点眼投与したとき、点眼 1~4 時間後の眼圧下降量は基剤点眼時と比較して本薬点眼時の方が大きかった。

④ 正常眼圧サルにおける単回点眼による眼圧下降作用（4.2.1.1-7）

サルの片眼に本薬（0.1、0.2 及び 0.4%）20 μL 及びラタノプロスト（0.005%）20 μL を単回点眼投与したとき、本薬群では濃度によらず点眼 2 時間後、ラタノプロスト群では点眼 4 時間後に最大眼圧下降作

¹⁾ プロテインキナーゼ C はラット脳由来酵素、それ以外のリン酸化酵素はヒト組換え型酵素を用いて評価された。

²⁾ 各種受容体として、アドレナリン受容体 (α_1 、 α_2 、 β_1 、 β_2 、 β_3)、アンジオテンシン II 受容体 (AT₁、AT₂)、エンドセリン受容体 (ET_A、ET_B)、グルタミン酸受容体 (AMPA、kainate、NMDA)、ヒスタミン受容体 (H₁、H₂)、ムスカリン受容体 (M)、プロスタノイド受容体 (EP₁、EP₂、EP₄、FP、TP、IP)、セロトニン受容体 (5-HT)、各種チャネルとして Ca²⁺チャネル (L 及び N)、K⁺チャネル (K_{ATP}、K_v、SKca) が検討された。

³⁾ α 受容体、グルタミン酸受容体、M 受容体、5-HT 受容体及び各種チャネルはラット脳由来標品、HMG-CoA 還元酵素はハムスター組換え型酵素、それ以外の受容体及び酵素はヒト由来標品又はヒト由来細胞株を用いて評価された。

用が認められた。本薬 0.1%群、0.2%群、0.4%群及びラタノプロスト群における点眼 0 時間からの最大眼圧変化量は、それぞれ -2.29 ± 0.24 、 -3.28 ± 0.28 、 -4.36 ± 0.32 及び -2.50 ± 0.16 mmHg であった。

⑤ 正常眼圧サルにおけるラタノプロストとの併用点眼による眼圧下降作用 (4.2.1.1-8)

サルの片眼に本薬 (0.4%) 及びラタノプロスト (0.005%) 20 μ L をそれぞれ単剤点眼投与又は両者を 5 分間隔で併用して単回点眼投与 (併用群) したとき、併用群ではラタノプロスト群と比較して眼圧下降作用が大きい傾向が認められた。また、併用群では本薬群と比較して、最大眼圧変化量に大きな違いはないものの、眼圧下降作用の持続時間が長い傾向が認められた。

⑥ 正常眼圧白色ウサギにおけるニプラジロールとの併用点眼による眼圧下降作用 (4.2.1.1-9)

ウサギの片眼に本薬 (0.4%) 及びニプラジロール (0.25%) 50 μ L をそれぞれ単剤点眼投与又は両者を 5 分間隔で併用して単回点眼投与 (併用群) したとき、併用群では本薬群及びニプラジロール群と比較して、眼圧下降作用が大きい傾向が認められた。

⑦ 正常眼圧白色ウサギにおける炭酸脱水酵素阻害剤との併用点眼による眼圧下降作用 (4.2.1.1-10)

ウサギの片眼に本薬 (0.4%) 及びブリンゾラミド (1%) 50 μ L のそれぞれを単剤点眼投与又は両者を 5 分間隔で併用して単回点眼投与 (併用群) したとき、併用群ではブリンゾラミド群と比較して眼圧下降作用が大きい傾向が認められた。また、最大眼圧変化量に大きな違いはないものの、併用群では本薬群と比較して眼圧下降作用の持続時間が長い傾向が認められた。

(2) 副次的薬理試験

1) 正常眼圧白色ウサギの房水動態に対する作用

① 房水流出率に対する作用 (4.2.1.2-1)

ウサギの片眼に基剤及び本薬 (0.4%) 50 μ L を単回点眼投与したとき、Two-level constant pressure 法⁴⁾により測定した房水流出率はそれぞれ 0.086 ± 0.021 及び 0.193 ± 0.038 μ L/min/mmHg であり、本薬点眼により房水流出率が増加する傾向が認められた。

② ぶどう膜強膜流量に対する作用 (4.2.1.2-2)

ウサギの片眼に基剤及び本薬 (0.4%) 50 μ L を単回点眼投与したとき、FITC-Dextran 灌流法⁵⁾により測定したぶどう膜強膜流量はそれぞれ 0.134 ± 0.026 及び 0.155 ± 0.023 μ L/min であり、本薬点眼によるぶどう膜強膜流量への影響は認められなかった。

③ 房水産生量に対する作用 (4.2.1.2-3)

ウサギの片眼に 10%フルオレセインを点眼投与した 17 時間後に本薬 (0.4%) 50 μ L を単回点眼投与し、本薬点眼投与前後 2 時間の角膜及び前房内フルオレセイン濃度より房水流量を測定⁶⁾した結果、本薬による房水流量の変化は認められず、本薬は房水産生量に影響を及ぼさないと考えられている。

2) 正常眼圧有色ウサギの血液房水柵に対する影響 (4.2.1.2-4)

ウサギの片眼に本薬 (1.0%) 50 μ L を 30 分間隔で 4 回反復点眼投与し、最終点眼 30 分後より 3 時間後まで前房中の蛋白濃度及び細胞数を測定した結果、前房中の蛋白濃度及び細胞数に本薬投与眼と非投与眼で差はなく、本薬は血液房水柵に影響を及ぼさないと考えられている。

⁴⁾ Bárány EH, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 3: 135-143, 1964

⁵⁾ Suguro K et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 26: 810-813, 1985、Goh Y et al, *Graef's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 227: 476-481, 1989

⁶⁾ Kanno M et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39: 736-743, 1998

3) 正常眼圧白色ウサギにおける M1 単回点眼による眼圧下降作用の検討 (4.2.1.2-5)

ウサギの片眼に本薬 (0.4%) 及び M1 (0.4%) 50 μ L を単回点眼投与したとき、それぞれ投与 1 時間後及び 2 時間後に最大眼圧下降作用が認められ、最大眼圧変化量はそれぞれ-8.4 及び-2.8 mmHg であった。

(3) 安全性薬理試験

1) 一般症状及び中枢神経系への影響 (4.2.1.3-1)

ラットに本薬 (0.3、3 及び 30 mg/kg) を単回経口投与したとき、30 mg/kg 投与群で耳介及び四肢の赤色化が認められ、投与 90 及び 150 分後に一過性かつ軽度の体温低下が認められた。

2) 呼吸器系への影響 (4.2.1.3-2)

ラットに無麻酔無拘束下で本薬 (0.3、3 及び 30 mg/kg) を単回経口投与したとき、30 mg/kg 投与群で投与 30 分後に呼吸数及び分時換気量の減少、投与 150 分後に分時換気量の増加が認められた。

3) 心血管系への影響

イヌに無麻酔無拘束下で本薬 (0.03、0.3 及び 3 mg/kg) を単回経口投与したとき、血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧)、心拍数及び心電図への影響は認められなかった (4.2.1.3-3)。

ウサギ摘出プルキンエ線維標本において、本薬 (0.82、8.2、82 及び 100 μ mol/L) による自発運動、活動電位の早期及び遅延性後期再分極への影響は認められなかったが、すべての濃度で 50%活動電位持続時間 (以下、「APD₅₀」) の延長が、8.2 μ mol/L 以上で APD₇₀ 及び APD₉₀ の延長が認められ、82 μ mol/L 以上で活動電位最大立ち上がり速度の減少が認められた (4.2.1.3-4)。

hERG を発現させたヒト胎児由来腎臓細胞において、本薬 (1、10、30、100 及び 1,000 μ mol/L) は濃度依存的に hERG 電流を抑制し、IC₅₀ 値は 39.5 μ mol/L であった (4.2.1.3-5)。

<審査の概略>

(1) 本薬の眼圧下降作用について

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。

まず申請者は、本薬はヒトにおいて 2 種類のアイソフォーム (ROCK-1、ROCK-2) が存在する Rho キナーゼ (Nakagawa O et al, *FEBS Letters*, 392: 189-193, 1996) に対する阻害薬であること、Rho キナーゼは低分子量 G タンパク質である Rho と結合するセリン・スレオニン蛋白質リン酸化酵素であり、平滑筋細胞の収縮、各種細胞の形態制御など様々な生理機能を担っていること (Shimokawa H et al, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25: 1767-1775, 2005)、眼組織においては毛様体筋、線維柱帯、虹彩、網膜及び角膜上皮において ROCK-1 及び ROCK-2 の発現が確認されていることを説明した (Fukiage C et al, *Biochem Biophys Res Commun*, 288: 296-300, 2001)。

その上で申請者は、房水減少による眼圧下降の機序として、線維柱帯-シュレム管を介する房水流出増加、ぶどう膜強膜流量増加、房水産生抑制が考えられているが (緑内障治療ガイドライン第 3 版, *日本眼科学会雑誌*, 116: 3-46, 2012)、本薬は房水流出率の増加を示す一方で、ぶどう膜強膜流量及び房水産生量に影響を及ぼさなかったことから (4.2.1.2-1、4.2.1.2-2、4.2.1.2-3)、本薬の眼圧下降作用の機序として、Rho キナーゼを阻害し、線維柱帯-シュレム管を介する主流出路からの房水流出を増加させると推定されることを説明した。

機構は、本薬の眼圧下降作用について、非臨床薬理試験成績等に基づき適切な考察がなされているものとする。

(2) 本薬の安全性について

機構は、ラット安全性薬理試験（4.2.1.3-1、4.2.1.3-2）において認められた一般症状（耳介及び四肢の赤色化、体温低下）及び呼吸器系の所見（呼吸数及び分時換気量の減少、投与 150 分後における分時換気量の増加）の発現機序及びこれらの所見に関連した事象が臨床で認められる可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

Rho キナーゼを阻害することにより血管平滑筋収縮機構の最終段階であるミオシン軽鎖のリン酸化が阻害され血管を拡張させることが報告されており（天野睦紀ほか、*脈管学*, 47: 337-341, 2007）、耳介及び四肢の赤色化は本薬の薬理作用に起因した所見であると考え。体温低下については投与直後には明らかな影響が認められず、投与 90 及び 150 分後に認められたこと、30 mg/kg 群では皮膚血流の増加が認められていたことから、皮膚血流の増加に伴った影響と考える。呼吸数及び分時換気量の減少については、一回換気量への影響は認められなかったことから、呼吸数の減少により分時換気量が減少したと考えられるが、呼吸数に対する Rho キナーゼの影響に関する報告はないこと、また本薬投与時の肺泡毛細血管拡張作用、血中酸素分圧への影響等の情報も得られていないことから、本薬投与時にこれらの事象が認められた機序は明らかではない。本薬投与 150 分後における分時換気量の増加については、有意な変化ではないものの、同時期に 1 回換気量が増加する傾向が認められていること、Rho キナーゼ阻害薬である Y-27632 が気道平滑筋を弛緩させることにより気道抵抗を減少させることが報告されていること（Yoshii A et al, *Am J Respir Cell Mol Biol*, 20: 1190-1200, 1999）から、本薬の気道平滑筋弛緩作用により気道抵抗が減少し、1 回換気量が増加したことによって分時換気量が増加した可能性が考えられる。

以上より、本薬の薬理作用に基づけば体温、血圧及び呼吸器系へ影響を及ぼす可能性が考えられるものの、ラットにおいて耳介及び四肢の赤色化、体温低下、呼吸数の減少及び分時換気量の増減が認められなかった 3 mg/kg 経口投与時の血漿中未変化体の最高濃度（以下、「 C_{max} 」、雄及び雌でそれぞれ 487 ± 155 及び 740 ± 121 ng/mL）⁷⁾ から算出したヒトにおける安全域⁸⁾ は 761.7 倍であった。また、本薬の薬理作用から血圧低下が起こる可能性が考えられ、イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-4）において、ラットに 30 mg/kg 経口投与時よりも曝露量が低い 7.5 mg/kg/日群の雌で血圧の低下が認められているものの、当該影響が認められなかった 3.75 mg/kg/日投与時の血漿中未変化体の C_{max} (121 ng/mL) から算出したヒトにおける安全域⁸⁾ は 189.3 倍であった。さらに、非臨床試験において認められた事象に関連する有害事象（呼吸抑制、血圧・脈拍数の変動）は臨床試験において認められていない。以上を踏まえると、ラット安全性薬理試験において認められた所見が本剤臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

なお、本剤の臨床使用時の血漿中未変化体の C_{max} ⁸⁾ は本薬の ROCK-1 及び ROCK-2 阻害作用の IC_{50} （それぞれ 0.051 及び 0.019 μ mol/L）と比較して十分低く、臨床使用時に本薬の薬理作用に起因した全身性の作用が生じる可能性は低いと考える。

機構は、申請者が考察しているように、非臨床試験において認められた本薬による皮膚の赤色化、並びに血圧、体温及び呼吸器系への影響が本剤臨床使用時に大きな問題となる可能性は高くないと考えるが、ヒトにおける安全性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

⁷⁾ ラットに本薬 3 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度（4.2.2.2-1）

⁸⁾ 本剤 0.4% を 1 日 2 回 7 日間、健康成人日本人男性に反復点眼投与したとき（K-115-02 試験）の血漿中未変化体の C_{max} 及び投与間隔における濃度-時間曲線下面積（ AUC_t ）の中央値に基づき、 C_{max} は 0.64 ng/mL (0.002 μ mol/L)、 AUC_{0-24h} は 0.508 ng · h/mL (AUC_t の 2 倍値) と比較して評価された。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ウサギ及びラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。生体試料中の未変化体及び代謝物 (M1、M2、*N*-オキシド体 (以下、「M3」)、ニトロソ体 (以下、「M4」)、5-ケト-*N*-オキシド体 (以下、「M5」)、M6) 濃度は、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 (定量下限: [未変化体] ラット血漿中 2.5~5 ng/mL、ラット尿中 2 ng/mL、ラット糞ホモジネート中 1 ng/g、ウサギ血漿及び尿中 2 ng/mL、ウサギ糞ホモジネート中 1 ng/g、ウサギ角膜溶解液、眼房水及び水晶体ホモジネート中 0.25 ng/sample、[M1、M3、M5、M6] ラット血漿中 2.5 ng/mL、[M2] ラット血漿中 1.25 ng/mL、[M4] ラット血漿中 5 ng/mL) により測定された。¹⁴C 標識体 (本薬無水物) 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を用いて測定された。本薬の濃度及び投与量は遊離塩基換算量として示されており、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値 ± 標準偏差で示されている。なお、本薬の点眼投与には、申請製剤と同じ添加剤を用い、浸透圧比が申請製剤と同等となるように調製した製剤が用いられた。

(1) 吸収

雄性有色ウサギ (3 例) の両眼に本薬 (0.4%) 50 µL を単回点眼投与したとき、眼組織中 (角膜、眼房水及び水晶体) 未変化体の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった (4.2.2.6-3)。

表 4 雄性有色ウサギに本薬 0.4% を単回点眼投与したときの眼組織中薬物動態パラメータ (4.2.2.6-3)

	t_{\max} (h)	C_{\max} (ng/g or ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/g or ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
角膜	0.25	68,135.4	44,729	7.44
眼房水	0.25	4,126.4	5,688	7.21
水晶体	0.5	154.4	2,860	13.03

雄性ウサギ (3 例) の片眼に本薬 (1.0%) 50 µL を単回点眼投与したとき、血漿中未変化体は投与 6.26 分後に C_{\max} (63.9 ± 16.6 ng/mL) に達し、24.9 ± 5.9 分の消失半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) で消失した。0 から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積 (以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」) は 2,180 ± 950 ng·min/mL であった。また、雄性白色ウサギ (2~3 例/群⁹⁾) に本薬 1、3 及び 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 32.2 ± 5.5、44.7 ± 8.0 及び 88.5 分、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 9,350 ± 1,630、35,400 ± 8,020 及び 165,000 ng·min/mL であり、投与量の増加に伴い $t_{1/2}$ は延長し、 $AUC_{0-\infty}$ は用量比を上回って増加した。1 mg/kg 静脈内投与時の $AUC_{0-\infty}$ に基づき算出した本薬 (1.0%) 50 µL 点眼投与時のバイオアベイラビリティ (以下、「BA」) は 95.8 ± 41.4% であった (4.2.2.2-3)。

雌雄ラット (雌雄各 3 例/群) に本薬 1、3 及び 10 mg/kg を絶食下单回経口投与又は本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。経口投与時の BA が投与量の増加に伴って増加した理由については、肝初回通過効果の飽和による影響と推測されている (4.2.2.2-1)。

⁹⁾ 3 例/群で実施されたが、10 mg/kg 群の 1 例が死亡し、当該動物は薬物動態の解析に含まれていない。

表5 雌雄ラットに本薬を静脈内投与及び経口投与したときの薬物動態パラメータ (4.2.2.2-1)

投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	t_{max} (min)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·min/mL)	$t_{1/2}$ (min)	BA (%)
静脈内投与	1	雄	—	—	28,700 ± 2,170	47.1 ± 10.3	—
		雌	—	—	27,800 ± 5,390	82.3 ± 34.9	—
経口投与	1	雄	14.9 ± 0.1	72.9 ± 18.5	3,370 ± 990	30.9 ± 9.0	11.7
		雌	11.8 ± 5.7	186 ± 34	6,860 ± 950	30.1 ± 0.8	24.7
	3	雄	15.0 ± 0.1	487 ± 155	25,100 ± 10,600	38.4 ± 6.4	29.2
		雌	15.0 ± 0.1	740 ± 121	36,300 ± 9,790	35.6 ± 8.3	43.5
	10	雄	25.5 ± 9.0	2,850 ± 811	309,000 ± 68,600	54.2 ± 17.7	108
		雌	15.5 ± 0.4	2,790 ± 128	241,000 ± 4,580	66.6 ± 5.2	86.7

平均値 ± 標準偏差

雄性ラット (6例/群、3例/時点) に ^{14}C 標識体 (本薬無水物) 1、3 及び 10 mg/kg を絶食下单回経口投与したとき、血漿中放射能は投与 0.25~0.5 時間後に C_{max} に達し、29.1~35.4 時間の $t_{1/2}$ で消失した。 C_{max} はそれぞれ 0.315、1.36 及び 3.27 $\mu g eq./mL$ 、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 1.37、3.94 及び 13.42 $\mu g eq. \cdot h/mL$ であった。また、雄性ラット (6例、3例/時点) に ^{14}C 標識体 (本薬無水物) 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中放射能は 27.5 時間の $t_{1/2}$ で消失し、 $AUC_{0-\infty}$ は 1.51 $\mu g eq. \cdot h/mL$ 、当該 $AUC_{0-\infty}$ に基づき算出した 1、3 及び 10 mg/kg 経口投与時の見かけの吸収率は 84~86% であった (4.2.2.2-2)。

(2) 分布

1) 全身組織・臓器分布

雄性白色ラット (3例/時点) に ^{14}C 標識体 (本薬無水物) 3 mg/kg を絶食下单回経口投与したとき、放射能濃度はほとんどの組織で投与 15 分後に C_{max} に達した後、投与 24 時間後までに速やかに減少した。消化管壁以外の組織・臓器中放射能濃度は肝臓及び腎臓において高く、 C_{max} は血漿と比較してそれぞれ 11.9 及び 8.8 倍高値であったが、投与 24 時間後には C_{max} の 1/10 以下まで低下した (4.2.2.2-2)。

雄性白色ラット (1例/時点) に ^{14}C 標識体 (本薬無水物) 3 mg/kg を絶食下单回経口投与し、全身オートラジオグラフィーにより放射能の全身分布を検討したとき、放射能は投与 15 分後にはほとんどの組織に分布し、消化管内容物、膀胱尿、腎盂、腎臓、胆汁、肝臓等に高濃度の放射能の分布が認められた。放射能濃度は経時的に減少し、投与 168 時間後には、肝臓、篩骨、腎臓髄質外帯にわずかに放射能が認められた (4.2.2.3-1)。

雄性白色及び有色ラット (各 1例/時点) に ^{14}C 標識体 (本薬無水物) 1 mg/kg を単回静脈内投与し、全身オートラジオグラフィーにより放射能の全身分布を検討したとき、白色ラットでは、消化管内容物、膀胱尿、腎盂、腎臓、胆汁、肝臓、肺等に高濃度の放射能の分布が認められた。放射能濃度は経時的に減少し、投与後 168 時間では肝臓、篩骨、腎臓、消化管内容物、肺等においてわずかな放射能が認められた。有色ラットでは、メラニン非含有組織における投与 168 時間後までの放射能の分布は白色ラットと同様であった。メラニンを含有するぶどう膜、皮膚、脳底部、横静脈洞及び後頭骨と小脳の間放射能濃度は、投与直後に C_{max} に達した後、経時的に減少する傾向が認められたが、投与 336 時間後においても分布が認められた (4.2.2.3-2)。

2) 眼組織分布

雄性白色及び有色ウサギ (各 1例/時点) の片眼に ^{14}C 標識体 (本薬無水物、1.0%) 50 μL を単回点眼投与し、眼部オートラジオグラフィーにより放射能の眼内分布を検討したとき、白色ウサギでは、水晶体は投与 4 時間後、その他の眼組織では投与 15 分後に放射能濃度が C_{max} に達した。有色ウサギでは、メラニン非含有眼組織における放射能分布は白色ウサギと同様であったが、メラニン含有組織である虹彩、毛様体及び網膜・脈絡膜における放射能濃度は白色ウサギと比べて高く、白色ウサギでは投与 72 時

間後以降には明確な放射能の分布が認められなかったのに対し、有色ウサギでは投与 336 時間後においても認められた (4.2.2.3-3)。

雄性有色ウサギ (3 例/時点) の両眼に ^{14}C 標識体 (本薬無水物、1.0%) 50 μL を単回点眼投与したとき、虹彩・毛様体、水晶体及び網膜・脈絡膜では投与 1 時間後、その他の眼組織では投与 0.25 時間後に放射能濃度が C_{max} に達し、 C_{max} は虹彩・毛様体、角膜、網膜・脈絡膜、眼房水の順に高かった。投与 336 時間後の放射能濃度の C_{max} に対する割合は、メラニン非含有組織では強膜 (後眼部) を除き 3.0% 以下であったが、メラニン含有組織である虹彩・毛様体及び網膜・脈絡膜ではそれぞれ 8.0 及び 28.5% であった (4.2.2.3-4)。

雄性有色ウサギ (3 例/時点) の両眼に ^{14}C 標識体 (本薬無水物、1.0%) 50 μL を 1 日 2 回 7 日間反復点眼投与したとき、最終投与後の放射能濃度は、水晶体及び網膜・脈絡膜では投与 1 及び 24 時間後、その他の眼組織では投与 0.25 時間後に C_{max} に達し、 C_{max} は虹彩・毛様体、網膜・脈絡膜、角膜、眼房水の順に高かった。1 日 2 回 7 日間反復投与後の $\text{AUC}_{0-336\text{h}}$ の単回投与時に対する比は網膜・脈絡膜、虹彩・毛様体及び強膜 (後眼部) でそれぞれ 7.5、5.2 及び 5.4 倍、その他の眼組織で 1.2~3.9 倍であり、メラニン含有組織で高い傾向が認められた¹⁰⁾ (4.2.2.3-4)。

3) タンパク結合率、血球移行性、メラニン親和性、角膜透過性

イヌ、ウサギ及びラット血漿に ^{14}C 標識体 (本薬無水物) (終濃度 10~1,000 ng/mL) を添加したとき、平衡透析法による本薬の血漿タンパク結合率は添加濃度によらず一定であり、それぞれ 41.8~43.1、41.2~41.9 及び 35.3~36.7% であった。また、イヌ、ウサギ及びラット全血に ^{14}C 標識体 (本薬無水物) (終濃度 10~1,000 ng/mL) を添加したとき、本薬の血球移行率は添加濃度によらず一定であり、それぞれ 47.5~52.2、47.6~50.9 及び 48.0~49.4% であった (4.2.2.3-5)。

雄性ラット (3 例/時点) に ^{14}C 標識体 (本薬無水物) 3 mg/kg を絶食下单回経口投与したとき、本薬の血球移行率は投与 15 分後で 22%、投与 168 時間後で 86% であり、経時的な増加が認められた (4.2.2.2-2)。

合成メラニン懸濁液 (終濃度 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) にクロロキン (陽性対照)、本薬、M1 及び M2 (いずれも終濃度 0.39~100 $\mu\text{mol}/\text{L}$) を添加したとき、メラニン結合率はそれぞれ 91.7~98.1、31.5~82.5、33.4~85.4 及び 2.6~11.4% であり、本薬、M1 及び M2 のメラニン結合率は添加濃度の増加により低下する傾向が認められた。また、クロロキンのメラニンからの解離率は 3.4% 以下であったのに対し、本薬、M1 及び M2 の解離率はそれぞれ 12.2~40.9、9.6~41.8 及び 71.0~107.3% であり、添加濃度の増加に伴って増加する傾向が認められた (4.2.2.3-7)。

サル、イヌ及びウサギ角膜における本薬 (5 mg/mL) の角膜透過性定数はそれぞれ 6.44×10^{-6} 、 2.91×10^{-6} 及び 5.96×10^{-6} cm/s であった (4.2.2.3-8、4.2.2.3-9)。

サル、イヌ、白色ウサギ及び有色ウサギ水晶体の 10% ホモジネートに本薬 (終濃度 10~1,000 ng/mL¹¹⁾) を添加したとき、水晶体タンパク結合率は添加濃度によらず一定であり、それぞれ 23.6、20.3~25.6、17.9~23.8 及び 17.6~24.4% であった (4.2.2.3-10、4.2.2.3-11)。

4) 胎児移行性

妊娠 18 日目のラット (1 例/時点) に ^{14}C 標識体 (本薬無水物) 3 mg/kg を単回経口投与したとき、胎児への放射能の移行が認められ、母体及び胎児のほとんどの部位における放射能濃度は投与 15 分後に C_{max} に達し、経時的に減少した。投与 24 時間後の胎児膀胱尿及び投与 72 時間後の胎児消化管内容物の

¹⁰⁾ 強膜はメラニン非含有組織であるが、後眼部では隣接する網膜・脈絡膜の影響があらわれたと考えられている。

¹¹⁾ サルは 100 ng/mL のみ。

放射能濃度は同時点における母体血液中濃度を上回った。胎児のその他の部位では肝臓で比較的高濃度の放射能が認められたものの、母体血液中濃度よりも低値であった（4.2.2.3-6）。

(3) 代謝

雄性有色ウサギ（3例/時点）の両眼に¹⁴C標識体（本薬無水物、1.0%）50 μLを単回点眼投与又は1日2回7日間反復点眼投与したとき、単回及び反復点眼投与のいずれにおいても角膜、眼房水及び虹彩・毛様体には未変化体及びM1が認められ、M1濃度は投与24時間後まで一貫して未変化体濃度よりも低値であった。M2、M3、M4、M5及びM6はいずれの眼組織においても定量下限未満であった（4.2.2.3-4）。

雄性ラット（血漿試料、並びに尿及び糞試料採取用各3例）に¹⁴C標識体（本薬無水物）3 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中には未変化体、M1、M2、M3、M4、M5及びM6が認められ、M3及びM5の総放射能に対する割合（それぞれ14.9～27.4%及び18.9～27.9%）は未変化体（11.3%以下¹²⁾）よりも高値であった。投与24時間後までに尿中に排泄された代謝物の総放射能に対する割合は血漿中と大きく異ならなかった。糞中ではM4及びM5が認められず、M3の存在割合は1.6%と低かった一方、未同定代謝物が多く認められた。尿試料及び糞試料のβ-グルクロニダーゼ処理及びスルファターゼ処理により、代謝物プロファイルに変化は認められなかった（4.2.2.4-1）。

雌雄ラット（各3例/群）に本薬1、3及び10 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中未変化体及び代謝物のC_{max}及びAUC_{0-last}は表6のとおりであり、性差が認められた（4.2.2.4-2）。

表6 雌雄ラットに本薬を単回経口投与したときの血漿中未変化体及び代謝物のC_{max}及びAUC_{0-last}（4.2.2.4-2）

	性別	C _{max} (ng/mL)			AUC _{0-last} (ng·h/mL)		
		1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg
未変化体	雄	28.85 ± 8.56	265.01 ± 168.69	2,109.15 ± 312.97	16.71 ± 3.93	240.71 ± 118.33	3,066.59 ± 840.30
	雌	120.78 ± 18.01	632.07 ± 105.33	2,347.06 ± 467.12	84.14 ± 8.60	560.20 ± 126.05	3,229.47 ± 722.95
M1	雄	11.04 ± 1.67	25.14 ± 6.76	98.45 ± 31.32	8.94 ± 3.51	46.35 ± 13.41	325.89 ± 86.62
	雌	23.79 ± 4.58	34.02 ± 14.69	112.30 ± 30.76	28.07 ± 3.58	75.48 ± 27.04	300.79 ± 34.47
M2	雄	14.27 ± 3.07	85.38 ± 38.78	528.74 ± 182.22	11.56 ± 2.33	101.58 ± 48.85	1,144.00 ± 539.19
	雌	95.66 ± 15.65	333.34 ± 16.05	1,101.15 ± 145.46	185.65 ± 25.53	857.45 ± 116.96	4,841.69 ± 1,924.85
M3	雄	43.97 ± 13.82	98.83 ± 67.34	402.45 ± 200.51	61.93 ± 22.10	203.97 ± 86.06	1,288.29 ± 526.07
	雌	37.94 ± 10.35	75.57 ± 34.60	194.42 ± 173.32	64.20 ± 10.50	175.17 ± 66.67	560.95 ± 358.25
M4 ^{a)}	雄	21.93 ± 2.24	154.56 ± 79.62	591.34 ± 35.33	10.04 ± 4.89	126.54 ± 59.83	1,085.30 ± 184.79
	雌	33.71 ± 4.27	113.60 ± 8.68	276.01 ± 22.73	25.66 ± 7.92	144.46 ± 23.85	663.88 ± 194.75
M5	雄	73.29 ± 11.63	288.77 ± 110.31	930.44 ± 108.63	79.76 ± 15.82	505.76 ± 183.27	2,744.21 ± 674.15
	雌	14.61 ± 2.38	46.19 ± 1.43	168.23 ± 63.84	39.35 ± 5.21	182.52 ± 4.06	836.13 ± 446.52
M6	雄	—	5.97 ± 4.01	22.09 ± 15.69	—	6.18 ± 6.59	51.79 ± 43.89
	雌	6.61 ± 3.38	14.96 ± 6.79	46.25 ± 10.46	8.66 ± 6.40	39.45 ± 15.74	213.25 ± 84.68

評価例数 各群3例 平均値 ± 標準偏差

a) 試験終了後、検量線作成に用いた標準物質の純度低下が認められたため、参考値とされている。

サル、イヌ、ウサギ及びラット肝S9に¹⁴C標識体（本薬無水物）（終濃度3 μmol/L）を添加したとき、本薬の代謝固有クリアランスには種差が認められ、NADPH生成系の存在下ではウサギ、サル、ラット、イヌの順で大きかった。総放射能に対するM1、M2、M3、M4、M5及びM6の割合を検討したところ、NADPH存在下における主な代謝物はサルではM1、M2及びM6、イヌではM4、ウサギではM2、M3及びM4、ラットではM4であった。イヌでM3及びM5、ウサギでM5、ラットでM6の生成は認められなかった。サル及びウサギではNADPH生成系の非存在下においても本薬の代謝が認められたが、ウサギではNADPH生成系存在下と比較して非存在下で代謝固有クリアランスが低下した。NADPH生成系の非存在下において生成が認められた代謝物は、サル及びウサギのいずれにおいてもM1のみであった。

¹²⁾ 投与4時間後以降は放射エネルギーが低く、定量されていない。

また、サル、イヌ、ウサギ及びラット凍結肝細胞に ^{14}C 標識体（本薬無水物）（終濃度 $5\ \mu\text{mol/L}$ ）添加したとき、各動物種における本薬の代謝プロファイルは肝 S9 の結果と概ね類似していた（4.2.2.4-5）。

以上の結果及びヒト生体試料を用いた試験の結果（「4. 臨床に関する試料（i）臨床薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（1）ヒト生体試料を用いた試験」の項参照）から、本薬の推定代謝経路は図1のとおりであると考えられている。

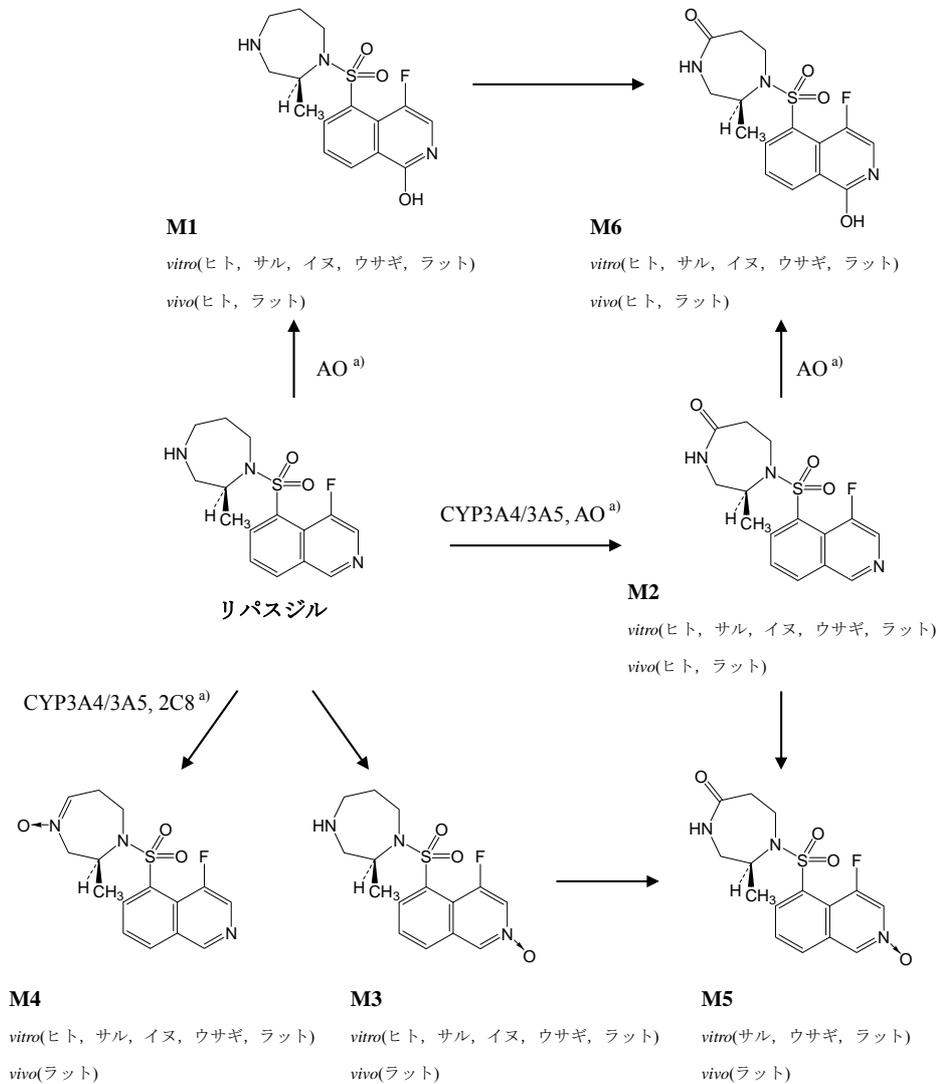


図1 本薬の推定代謝経路

() 内は各代謝物が認められた動物種 AO: アルデヒドオキシダーゼ
 a) ヒトにおいて関与すると考えられている代謝酵素

(4) 排泄

雄性ウサギ（3例/群）の片眼に本薬（1.0%） $50\ \mu\text{L}$ を単回点眼投与、又は本薬1、3及び $10\ \text{mg/kg}$ を単回静脈内投与したとき、未変化体の投与72時間後までの尿中及び糞中排泄率はいずれの投与経路でも低く、点眼投与時ではそれぞれ投与量の1.7及び0.4%、静脈内投与時ではそれぞれ投与量の0.6~0.8及び0.2~0.8%であった（4.2.2.2-3）。

雌雄ラット（各3例/群）に本薬1、3及び $10\ \text{mg/kg}$ を絶食下单回経口投与、又は本薬 $1\ \text{mg/kg}$ を単回静脈内投与したとき、投与72時間後までの未変化体の尿中及び糞中排泄率はいずれの投与経路でも低

く、経口投与時ではそれぞれ投与量の 0.6~4.4 及び 0.2~0.7%、静脈内投与時ではそれぞれ投与量の 5.7~6.3 及び 0.2%であった (4.2.2.2-1)。

雄性ラット (経口投与及び静脈内投与 各 3 例) に ^{14}C 標識体 (本薬無水物) 3 mg/kg を絶食下单回経口投与、又は ^{14}C 標識体 (本薬無水物) 1 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、糞中及び呼気中に、経口投与時ではそれぞれ投与放射能の 43.8、42.1 及び 3.6%、静脈内投与時ではそれぞれ投与放射能の 39.2、49.5 及び 3.3%が排泄された。尿中では 24 時間以内、糞中では 48 時間以内に総排泄量の 90%以上が排泄された。また、胆管カニューレを施した雄性ラット (3 例) に ^{14}C 標識体 (本薬無水物) 3 mg/kg を絶食下单回経口投与したとき、投与 48 時間後までの尿中、胆汁中及び糞中に、それぞれ投与放射能の 46.0、38.9 及び 9.8%が排泄された (4.2.2.2-2)。

授乳期ラット (4 例) に ^{14}C 標識体 (本薬無水物) 3 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中に放射能が認められ、血漿中と乳汁中における放射能濃度推移、並びに未変化体、M1 及び M2 の総放射能に対する存在割合は類似していた (4.2.2.5-1)。

(5) 薬物相互作用

雄性有色ウサギ (3 例/群) の両眼に本薬 (0.4%) 及びラタノプロスト (0.005%) /チモロールマレイン酸塩 (チモロールとして 0.5%) 配合点眼液 50 μL を単回点眼投与、又は両者を併用して単回点眼投与¹³⁾ したとき、未変化体の角膜、房水及び水晶体中濃度、並びにチモロール及びラタノプロスト酸の房水中濃度について、一部の組織及び測定時点において単独投与時と併用投与時の間で違いが認められたものの、薬物動態パラメータに明らかな差はなく、本薬とラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩配合点眼液の併用により眼内における各薬物濃度に影響を及ぼす可能性は低いと考えられている (4.2.2.6-3)。

<審査の概略>

(1) 本薬の薬物動態の性差について

機構は、ラットにおいて本薬経口投与時の薬物動態に性差が認められていることから (4.2.2.2-1、4.2.2.4-2)、その要因及びヒトにおいて本薬の薬物動態、有効性及び安全性に性差が認められる可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ラット肝 S9 を用いた検討 (4.2.2.4-5) において NADPH 生成系非存在下で本薬の代謝は認められなかったことから、ラットにおける本薬の代謝は主に CYP が関与していると考えられること、一般的に雄性ラットでは雌性ラットと比較して CYP を含む代謝酵素の活性が高いこと (Kobliakov V et al, *Eur J Biochem*, 195: 585-591, 1991、Kato R et al, *Toxicol Lett*, 64/65: 661-667, 1992) から、ラットで認められた本薬の薬物動態の性差の要因は、本薬の代謝に関与する酵素の活性の違いによるものとする。

その上で、ヒトにおける本薬投与時の薬物動態は男性のみで検討しており、性差については明らかでないものの、以下の点を踏まえると、本薬のヒトにおける薬物動態に性差が認められる可能性は低いと考える。

- ラットにおいては特に血漿中未変化体、M2 及び M5 濃度の性差が大きい傾向が認められていることから、未変化体から M2 を経て M5 へ至る代謝経路が性差の主たる要因と考えるが、ヒトにおいて認められる代謝物は主に M1 であり、主要な代謝経路がラットとは異なること。

¹³⁾ 本薬 0.4% 50 μL を単回点眼投与した 5 分後に、ラタノプロスト (0.005%) /チモロールマレイン酸塩 (チモロールとして 0.5%) 配合点眼液 50 μL が単回点眼投与された。

- ヒト生体試料を用いた種々の検討の結果 (4.2.2.4-5、4.2.2.4-6)、ヒトにおける本薬の代謝には主にアルデヒドオキシダーゼ (以下、「AO」) が関与しており、AO 活性について、性差に関する報告はないこと。
- ヒト凍結肝細胞を用いた検討 (4.2.2.4-5) において、3 ロット間の比較ではあるものの、ドナーの性別により代謝固有クリアランスの明らかな違いは認められていないこと。
- 肝 S9 を用いた検討 (4.2.2.4-5) において、ヒトに最も類似した本薬の代謝プロファイルを有していた動物種はサルであったが、サル 52 週間反復点眼投与毒性試験 (4.2.3.2-6) における投与後 364 日の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は表 7 のとおりであり、明らかな性差は認められていないこと。

表 7 サル 52 週間反復点眼投与毒性試験における投与後 364 日の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} (4.2.3.2-6)

	性別	C_{max} (ng/mL)			AUC_{0-24h} (ng·h/mL)		
		1.0%1 日 2 回	2.0%1 日 2 回	2.0%1 日 4 回	1.0%1 日 2 回	2.0%1 日 2 回	2.0%1 日 4 回
未変化体	雄	10.2 ± 4.0	22.4 ± 6.7	19.7 ± 15.1	6.4 ± 3.8	15.8 ± 5.1	17.9 ± 14.4
	雌	12.0 ± 4.4	17.3 ± 8.3 ^{a)}	20.4 ± 10.7 ^{a)}	9.4 ± 5.0	15.2 ± 8.8 ^{a)}	16.5 ± 10.4 ^{a)}

点眼液量: 20 μ L、評価例数: 各群 5 例 平均値 ± 標準偏差

a) 4 例

また、臨床試験での本剤の有効性及び安全性における性差については以下のように考える。有効性については、プラセボ対照比較試験 (以下、「短期投与試験」: K-115-03 試験、K-115-05 試験、K-115-06 試験、K-115-08 試験) において本剤の有効性に明らかな性差は認められなかった (表 22 参照)。安全性については、短期投与試験 (K-115-03 試験、K-115-05 試験、K-115-06 試験、K-115-08 試験の併合) 及び長期投与試験 (K-115-07 試験) における性別の有害事象発現状況は表 8 のとおりであり、女性で発現割合が高い傾向が認められ、個々の事象では結膜充血及び鼻咽頭炎の発現割合が男性と比較して女性で高い傾向が認められたものの、ほとんどは軽度であり回復性の事象であった。また、結膜充血のみを理由として治験薬の投与中止に至った症例は少数であった。以上より、本剤の臨床使用にあたって、性別が有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表 8 短期投与試験及び長期投与試験における性別の有害事象発現状況 (K-115-03 試験、K-115-05 試験、K-115-06 試験、K-115-08 試験、K-115-07 試験、安全性解析対象集団)

		短期投与試験 (併合)		長期投与試験
		プラセボ群	本剤 0.4%群	本剤 0.4%
評価例数	男性	135	123	146
	女性	126	136	208
すべての有害事象	男性	46 (34.1)	87 (70.7)	132 (90.4)
	女性	41 (32.5)	108 (79.4)	201 (96.6)
眼局所の有害事象	男性	21 (15.6)	78 (63.4)	126 (86.3)
	女性	24 (19.0)	97 (71.3)	190 (91.3)
全身性の有害事象	男性	32 (23.7)	20 (16.3)	62 (42.5)
	女性	21 (16.7)	33 (24.3)	110 (52.9)
主な眼局所の有害事象 (いずれかで 10%以上)				
眼瞼炎	男性	0	0	29 (19.9)
	女性	0	1 (0.7)	44 (21.2)
アレルギー性結膜炎	男性	0	0	24 (16.4)
	女性	0	3 (2.2)	37 (17.8)
眼刺激	男性	5 (3.7)	8 (6.5)	12 (8.2)
	女性	8 (6.3)	12 (8.8)	24 (11.5)
結膜充血	男性	7 (5.2)	75 (61.0)	98 (67.1)
	女性	9 (7.1)	89 (65.4)	166 (79.8)
主な眼局所の有害事象 (いずれかで 10%以上)				
鼻咽頭炎	男性	10 (7.4)	6 (4.9)	21 (14.4)
	女性	6 (4.8)	9 (6.6)	51 (24.5)

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) メラニン含有組織における安全性について

機構は、本薬はメラニン親和性を有することから、メラニン含有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、以下のように説明した。

¹⁴C 標識体（本薬無水物）を投与したとき、有色ウサギ及びラットでは白色ウサギ及びラットと比較してメラニン含有組織における放射能濃度が高値を示したが（4.2.2.3-2、4.2.2.3-3）、メラニン含有組織における放射能はメラニン非含有組織と比較して緩やかではあるものの経時的に減少したこと（4.2.2.3-4）、*in vitro* 試験において本薬及び代謝物はメラニンからの解離が認められていること（4.2.2.3-7）から、本薬及び代謝物のメラニンとの結合は可逆的であると考えられる。メラニン含有組織における放射能の消失はメラニン非含有組織と比較して遅い傾向が認められ、眼局所以外の組織において薬物動態が定常状態に達するまでの期間は明らかでないものの、眼局所では本薬を1日2回反復点眼投与した場合、メラニン含有組織において本薬及び代謝物の濃度は投与80日後までに定常状態に達すると考えられ、本薬の非臨床試験で実施された眼科学的検査及び病理組織学的検査の結果、メラニン含有組織（網膜、脈絡膜、虹彩、毛様体、皮膚、毛根、内耳（蝸牛）、脳（黒質））において本薬に起因すると考えられる毒性所見は認められていない。また、短期投与試験（K-115-03 試験、K-115-05 試験、K-115-06 試験、K-115-08 試験）においてプラセボ群と本剤群におけるメラニン含有組織に関連する有害事象¹⁴⁾の発現状況に大きな違いはなかった。長期投与試験（K-115-07 試験）において、メラニン含有組織に関連する有害事象¹⁴⁾により42例が投与中止に至ったものの、要因となった事象は、病歴（脳梗塞後遺症）に関連するとされ治験薬との因果関係が否定されている視野欠損1例を除きアレルギー・炎症関連の眼障害であり、これらの事象に対しては発現した場合に適切に対応することにより臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える（「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>（2）安全性について、4）アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象について」の項参照）。したがって、本薬はメラニン親和性を有するものの、メラニン含有組織において臨床上大きな問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承するが、長期投与によりメラニン含有組織に本薬が蓄積する可能性があり、長期投与時の安全性を確認した患者数は限られていることから、メラニン含有組織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確認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>

本薬の毒性評価に関して、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の試験（感作性試験、光感作性試験）の成績が提出された。特に記載のない

¹⁴⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象とされた。

網膜関連: 有害事象名に「網膜」、「緑内障」、「視神経乳頭」、「黄斑」、「視野」、「視力」又は「光視症」を含む事象

脈絡膜、毛様体、虹彩関連: 有害事象名に「脈絡膜」、「毛様体」、「虹彩」、「羞明」又は「霧視」を含む事象

皮膚関連: 皮膚に認められた事象（明らかな外傷を除く）

毛根関連: 有害事象名に「毛」を含む事象（有害事象名に「毛様体」を含む事象を除く）

内耳（蝸牛）関連: 有害事象名に「内耳」、「蝸牛」、「耳管」、「めまい」、「耳鳴」又は「難聴」を含む事象

脳（黒質）関連: 有害事象名に「脳」、「黒質」又は脳組織の一部を含む事象（「脳梗塞」及び「くも膜下出血」を除く）、並びに「静止時振戦」、「強剛」、「無動」、「姿勢反射障害」、「自律神経障害」、「うつ」、「睡眠障害」、「認知症」、「便秘」、「不眠」及び「頻尿」

限り、本薬の投与量は遊離塩基換算量で示されている。なお、本薬の点眼投与には、申請製剤と同じ添加剤を用い、浸透圧比が申請製剤と同等となるように調製された製剤が用いられた。

(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、参考 4.2.3.2-9)

単回投与毒性として、マウス及びラットにおける経口投与試験及び静脈内投与試験が実施された。概略の致死量は、マウスにおいて経口投与時 122.55 mg/kg、静脈内投与時の雄 20.42 mg/kg、雌 20.42 mg/kg 超、ラットにおいて経口投与時 101.96 mg/kg、静脈内投与時 20.42 mg/kg 超と判断されている。イヌにおける単回投与毒性試験は実施されていないが、2 週間反復経口投与毒性予備試験において急性毒性が評価されており、概略の致死量は 25 mg/kg 超と判断されている。本薬投与後の症状として、マウスでは自発運動減少、頻呼吸、振戦、攣縮、体温低下、部分的閉眼、立毛、体重減少、肝臓の退色等、ラットでは自発運動減少、頻呼吸、歩行異常、痙攣、攣縮、うずくまり、部分的閉眼、立毛、皮膚発赤等、イヌでは痙攣、振戦、自発運動の減少、継続的な強直性歩行等が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ウサギ (9 及び 26 週間)、イヌ (4 及び 13 週間) 及びサル (52 週間) における点眼投与試験、ラット (4 週間)、イヌ (4 及び 13 週間) における経口投与試験が実施された。点眼投与試験では、水晶体前皮質の混濁、水晶体前部の線維変性及び上皮細胞多層化が認められた。経口投与試験では、イヌで嘔吐、流涎、振戦、自発運動減少及び硬直性歩行、血圧低下、肝臓の所見 (実質炎症性細胞集簇の増加及び限局性肝細胞壊死)、ラットで痙攣、歩行異常及び刺激に対する過敏反応、肝臓の所見 (小葉中心性肝細胞肥大、胆管過形成)、出血に関する所見 (肺胞赤血球貪食細胞増加及び色素沈着、脾臓の髓外造血増加並びにリンパ節のうっ血等)、腎臓に関する所見 (腎臓皮質の塩基性尿管等)、生殖器に関する所見 (精巣上体の精液瘤肉芽腫、精巣の精細管の拡張等) が認められた。これらの所見は肝臓、腎臓、生殖器を除き、いずれも本薬の薬理作用に起因する変化又は薬理作用に関連した二次的変化と考えられている。

反復点眼投与試験における無毒性量は、ウサギで 1.0% (2 回/日) (4.2.3.2-2)、イヌで 2.0% (4 回/日) (4.2.3.2-5)、サルで 2.0% (4 回/日) (4.2.3.2-6) と判断されており、本剤臨床使用時 (0.4%、2 回/日) の眼局所における安全域はそれぞれ 2.5、10 及び 10 倍¹⁵⁾ と推定されている。経口投与毒性試験における無毒性量はラットの雄 10 mg/kg/日、雌 30 mg/kg/日、イヌ 7.5 mg/kg/日と判断されており、臨床用量における本薬の曝露量 (AUC_{0-24h})⁸⁾ と比較した安全域はラットの雄及び雌でそれぞれ 5,531 及び 13,346 倍、イヌの雄及び雌でそれぞれ 730 及び 531 倍と推定されている。

1) ウサギ 26 週間反復点眼投与毒性試験 (4.2.3.2-1)

Dutch ウサギ (雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (プラセボ)、1.0%及び 2.0%を 1 回 50 µL、約 2 時間間隔で 1 日 4 回 26 週間反復点眼投与したとき、本薬の投与に起因した死亡は認められなかった。一般状態の変化として、1.0%以上の群の投与眼で薬理作用に起因した一過性の眼球結膜及び眼瞼結膜の充血、散発的な白色分泌物が認められたが、薬理作用に起因した変化であり、眼局所での出血又は炎症を示唆する所見は認められていないことから毒性学的意義の低い変化であると判断されている。眼科学的検査におい

¹⁵⁾ 点眼投与毒性試験における安全域は点眼濃度と投与回数に基づき評価された。

て、1.0%以上の群で水晶体前皮質の白色点、2.0%群の雌で水晶体前皮質の混濁が認められた。病理組織学的検査では2.0%群の雄及び1.0%以上の群の雌の投与眼で水晶体前部の上皮細胞多層化及び上皮細胞欠損、2.0%群の投与眼で水晶体前部の線維変性が認められた。水晶体前部の上皮細胞欠損については、組織固定法を改善したウサギ反復点眼投与による水晶体変化の回復性試験(4.2.3.2-3)において再現性が認められなかったことより、試験操作に起因した変化であると考察されている。以上の結果より、無毒性量は1.0%(4回/日)未満と判断されている。

2) ウサギ 26 週間反復点眼投与毒性試験：無毒性量確認試験 (4.2.3.2-2)

Dutch ウサギ(雌雄各10例/群)に本薬0(プラセボ)、0.5%及び1.0%を1回50µL、7~8時間間隔で1日2回26週間反復点眼投与したとき、本薬の投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態の変化として、0.5%以上の群で薬理作用に起因した眼球結膜及び眼瞼結膜の充血が認められた。以上の結果より、無毒性量は1.0%(2回/日)と判断されている。

3) ウサギ反復点眼投与による水晶体変化の回復性試験 (4.2.3.2-3)

Dutch ウサギ(雌雄各12例/群)に本薬0(プラセボ)及び2.0%を1回50µL、約2時間間隔で1日4回9週間反復点眼投与したとき、本薬の投与に起因した死亡は認められず、一般状態の変化として、薬理作用に起因した一過性の眼球結膜及び眼瞼粘膜の充血が認められた。眼科学的検査では投与5週から水晶体縫合線の白色点(泡沫状含む)、投与7週から水晶体前皮質の白色点(白色斑)、投与9週では水晶体前皮質の混濁が認められ、これらの変化は全て縫合線部に限定して認められた。病理組織学的検査では、眼科学的検査において縫合線部に変化が認められた個体に、水晶体前部の線維変性が認められ、一部の個体では水晶体前部の上皮細胞多層化を伴っていた。水晶体前部の上皮細胞多層化は、線維変性に起因した二次的な変化であると判断されている。水晶体に変化が認められた雌雄各3例について13週間の休薬期間を設け、回復性を検討した結果、休薬期間中の眼科学的検査において、水晶体前皮質の白色点、白色斑及び混濁は継続して認められ、病理組織学的検査において、水晶体前部の線維変性は認められたが、水晶体前部の上皮細胞多層化は認められなかった。また、水晶体前部の線維変性について、変性の程度に回復性は認められなかったが、発現部位は上皮細胞の直下部位から深部(核側)への移動が認められた。以上の結果より、眼科学的検査における水晶体変化及び病理組織学的検査における水晶体前部の線維変性は回復性のない変化であると判断されている。また、水晶体前部の線維変性が休薬期間終了後、上皮細胞直下から深部(核側)へと移動したことから、本薬は新規に形成される水晶体線維細胞に影響を及ぼしたと考察されている。

4) イヌ 4 週間反復点眼及び経口投与毒性試験 (4.2.3.2-4)

ビーグル犬(雌雄各3又は5例/群)に本薬0(ゼラチンカプセル¹⁶⁾)、3.75、7.5及び15mg/kg/日を4週間反復経口投与、あるいは本薬2.0%を1回100µL、約4時間間隔で1日2回4週間反復点眼投与した。また、0及び15mg/kg/日群の雌雄各2例に4週間の休薬期間を設定し、変化の回復性を検討した。15mg/kg/日群の雄2例で投与17日及び休薬11日に、雌1例で投与5日に一般状態の悪化及び痙攣が認められたことから切迫剖検された。休薬期間中の死亡例では、休薬10日より自発運動の減少、ふらつきが認められたが、休薬9日まで一般状態に変化が認められなかったことから、本薬との関連性は不明と判断されている。生存例では、一般状態の変化として、点眼投与群及び3.75mg/kg/日以上経口投与群で眼球の充血、瞬膜露出及び嘔吐、7.5mg/kg/日以上経口投与群で流涎、15mg/kg/日群で振戦、自発運動減少及び硬直性歩行が認められた。眼球の充血及び瞬膜露出は点眼投与群においても認められた薬

¹⁶⁾ 本薬はゼラチンカプセルに入れて投与され、対照群ではゼラチンカプセルのみが投与された。

理作用に起因する変化であり、嘔吐及び流涎の発生例数及び頻度から点眼投与群及び 3.75 mg/kg/日経口投与群で認められた変化は毒性学的意義が低いと判断されている。血圧測定において、15 mg/kg/日群の雄及び 7.5 mg/kg/日以上群の雌で血圧の低値が認められ、本薬の血管拡張作用に起因した変化であると判断されている。病理組織学的検査において、3.75 mg/kg/日以上群及び点眼投与群で脾臓の腺房細胞脱顆粒、7.5 mg/kg/日以上群で精巣の分節的低形成、15 mg/kg/日群で肝臓の実質性炎症性細胞集簇の増加及び精巣の未成熟、雄のみで肝臓の限局性肝細胞壊死が認められた。脾臓の腺房細胞脱顆粒については、明確な用量相関性が認められず、対照群と同程度であったことから毒性学的意義の低い変化と判断されている。これらの変化に関し、回復性の評価が可能であった雌では回復性が認められた。以上の結果より、無毒性量は経口投与では雄で 3.75 mg/kg/日、雌で 7.5 mg/kg/日、点眼投与では 2.0% (2 回/日) と判断されている。

5) イヌ 13 週間反復点眼及び経口投与毒性試験 (4.2.3.2-5)

ビーグル犬 (雌雄各 3 例/群) に本薬 3.75 及び 7.5 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与、あるいは本薬 0 (プラセボ)、1.0 及び 2.0%を 1 回 100 µL、約 2 時間間隔で 1 日 4 回 13 週間反復点眼投与したとき、本薬の投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態の変化として 1.0%以上の点眼投与群で薬理作用に起因した眼球結膜及び眼瞼結膜の充血が認められ、眼科学的検査における前眼部刺激性の観察では結膜の充血が認められたが軽度であり、Draize の基準に基づき実質的に刺激性なしと判断されている。病理組織学的検査において、2.0%点眼投与群の雄で水晶体前部の線維変性、雌で水晶体前部の上皮細胞多層化が認められたが、本薬投与に起因した水晶体線維変性は縫合線部分に認められており、眼科学的検査で異常が認められないこと、試験操作により水晶体上皮細胞の配列が乱れることが確認されていること、本薬投与による上皮細胞多層化は水晶体線維変性に関連した二次的変化¹⁷⁾であり、本試験で認められた上皮細胞の多層化像とは明らかに異なることが示唆されていることから、試験操作に関連した変化であると考察されている。以上の結果より、無毒性量は経口投与では 7.5 mg/kg/日、点眼投与では 2.0% (4 回/日) と判断されている。

6) サル 52 週間反復点眼投与毒性試験 (4.2.3.2-6)

カニクイザル (雌雄各 5 例/群) に本薬 0 (プラセボ) 及び 2.0%を 1 回 20 µL、2~3 時間間隔で 1 日 4 回又は本薬 1.0%及び 2.0%を 1 回 20 µL、7~8 時間間隔で 1 日 2 回の投与頻度で 52 週間反復点眼投与したとき、本薬の投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態の変化として、2.0% (4 回/日) 群の雄で眼球結膜の充血、雌で眼瞼結膜の充血が認められたが、薬理作用に起因する変化と判断されている。眼科学的検査において、1.0%以上の群で角膜内皮細胞の境界不明瞭及び大小不同、2.0% (4 回/日) 群で水晶体後皮質の混濁が認められた。角膜内皮細胞の境界不明瞭及び大小不同については、最終投与後 24 時間では回復性が認められたこと、並びに角膜厚又は角膜内皮細胞数に変化は認められず、病理組織学的検査においても特記すべき形態変化が認められなかったことから毒性学的意義の低い変化と判断されている。また、水晶体後皮質の混濁は、2.0% (2 回/日) 群において投与前の変化として認められていること、ウサギ反復点眼投与による水晶体変化の回復性試験 (4.2.3.2-3) では水晶体の変化は前囊部の縫合線部に限定されたことから、偶発的な変化であると判断されている。以上の結果より、無毒性量は 2.0% (4 回/日) と判断されている。

¹⁷⁾ イヌに本薬 2.0%よりも高濃度を点眼投与した別の試験において、本薬 4.0 及び 6.0%を 1 日 4 回 13 週間反復点眼投与したとき、線維変性を伴う水晶体前部の上皮細胞多層化が認められている。

7) ラット 4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-8)

SD ラット (雌雄各 10 又は 15 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、10、30 及び 90 mg/kg/日 が 4 週間反復経口投与された。また、0 及び 90 mg/kg/日 群の雌雄各 5 例に休薬期間を設定し、変化の回復性が検討された。90 mg/kg/日 群の雄 3 例が投与 6 日又は 15 日に死亡し、うち 2 例は死亡前に痙攣症状が認められたこと、同群の雄生存例についても歩行異常及び刺激に対する過敏反応等の一般状態悪化が認められたことから、90 mg/kg 群の雄では 15 日間で投与が中止された。生存例では、一般状態の変化として 10 mg/kg/日以上以上の群で薬理作用に起因した四肢発赤、10 mg/kg/日以上以上の群の雄及び 30 mg/kg/日以上以上の群の雌で皮膚温上昇、30 mg/kg/日以上以上の群で部分的閉眼が認められた。また、30 mg/kg/日 群の雄及び 90 mg/kg/日 群の雌で流涎も認められたが、いずれの所見も一過性又は単発的な変化であり毒性学的意義は低いと判断されている。

出血に関する変化として、90 mg/kg/日 群の雄で赤血球数の低値、平均赤血球色素量及び平均赤血球容積の高値、多染色赤血球症等が認められ、剖検時及び病理組織学的検査では、30 mg/kg/日以上以上の群の雄で肺における出血性変化 (肺泡赤血球貪食細胞増加及び色素沈着等)、30 mg/kg/日以上以上の群の雄及び 90 mg/kg/日 群の雌で脾臓の髄外造血の程度増加、90 mg/kg/日 群でリンパ節洞内 (顎下及び腸間膜) の赤血球増加及び貪食細胞の増加に関連したリンパ節のうっ血が認められた。これらの変化については、本薬の薬理作用 (Rho キナーゼ阻害) に起因する血管拡張作用により毛細血管での血流量が増加し、出血が生じたことに関連した変化であると考察されている。肝臓に関する変化として、30 mg/kg/日以上以上の群の雄及び 90 mg/kg/日 群の雌で総コレステロール及び総蛋白質の高値等が認められ、剖検時及び病理組織学的検査では、肝臓重量の高値、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、90 mg/kg/日 群では肝臓の胆管過形成が認められた。腎臓に関する変化として、30 mg/kg/日以上以上の群の雄でクレアチニン、尿素及び尿量の増加等が認められ、病理組織学的検査では、90 mg/kg/日 群の雄で腎臓皮質の塩基性尿細管が認められた。生殖器に関する変化として、30 mg/kg/日以上以上の群の雄で精巣上体管腔内の精細胞変性発現率増加、90 mg/kg/日 群の雄で精巣及び精巣上体の重量高値を伴う肥大、精巣上体の精液瘤肉芽腫、精巣の精細管の拡張等が認められた。その他、30 mg/kg/日以上以上の群の雄で涙腺の腺房萎縮が認められた。

これらすべての変化について、休薬期間終了後に回復又は回復傾向が認められた。以上の結果より、無毒性量は雄で 10 mg/kg/日、雌で 30 mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験については、*in vitro* 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験 (4.2.3.3.1-1)、培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験 (4.2.3.3.1-2)、*in vivo* 試験として、ラットを用いた小核試験 (4.2.3.3.2-1) 及びウサギ角膜を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (4.2.3.3.2-2) が実施された。その結果、培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験において、短時間処理法 (3 時間処理) 及び代謝活性化なしの条件下で本薬 36.5 µg/mL 以上、並びに連続処理法 (20 時間処理) 及び代謝活性化なしの条件下で本薬 18.25 µg/mL により倍数性細胞の増加が認められた。また、短時間処理法 (3 時間処理) 及び代謝活性化ありの条件下で本薬 584 µg/mL 以上により染色体構造異常を示す細胞数の増加が認められたが、再現性確認試験において構造異常が認められなかったことから、初回試験において陰性対照群の構造異常発現頻度が極めて低いことに起因した偶発性変化であると判断されている。細菌を用いた復帰突然変異試験、ラットを用いた小核試験及びウサギ角膜を用いた UDS 試験は陰性であった。

(4) 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た。いずれの試験でも催奇形性は示されなかった。ラットでは母動物分娩率の低値及び妊娠期間の軽微な延長が認められ、胚・胎児発生では、30 mg/kg/日群で生存胎児数及び生存胎児体重の低値、胎盤重量、着床後死亡率及び初期吸収胚数の高値が認められた。なお、本薬は胎盤及び乳汁移行性が認められている（4.2.2.3-6、4.2.2.5-1）。

1) 雄ラット授胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1-1）

SD ラット（雄 22 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、3、10 又は 30 mg/kg/日を交配前 4 週から 63～65 日間反復経口投与したとき、本薬の投与に起因した死亡は認められなかった。一般状態の変化として 3 mg/kg/日以上以上の群で薬理作用に起因した皮膚発赤が認められた。器官重量の変化として 30 mg/kg/日群で精巣上体及び精囊の重量低値が認められ、病理組織学的検査では、精巣上体管腔内の精細胞変性、精子検査では精子形態異常発現率の増加が認められたが、精子運動率、交尾率及び授胎能には変化が認められなかったため、生殖能に対する影響はなく毒性学的意義の低い変化と判断されている。以上の結果より、無毒性量は一般毒性、生殖能及び初期胚発生に対し 30 mg/kg/日と判断されている。

2) 雌ラット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 22 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、3、10 及び 30 mg/kg/日を交配前 2 週間から妊娠 7 日まで反復経口投与したとき、本薬の投与に起因した死亡は認められなかった。一般状態の変化として、3 mg/kg/日以上以上の群で薬理作用に起因した皮膚発赤が認められた。その他に、母動物及び初期胚に対し本薬の投与に起因した特記すべき変化は認められなかった。以上の結果より、無毒性量は一般毒性、生殖能及び初期胚発生に対し 30 mg/kg/日と判断されている。

3) ラット胚・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（雌 22 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、3、10 及び 30 mg/kg/日を妊娠 6 日から 17 日まで反復経口投与したとき、本薬の投与に起因した死亡は認められなかった。母動物では、一般状態の変化として 10 mg/kg/日以上以上の群で流涎及び薬理作用に起因した皮膚発赤が認められた。流涎は発現例数及び頻度から毒性学的意義の低い変化と判断されている。体重の変化として 30 mg/kg/日群で摂餌量減少を伴う体重減少が認められた。胚・胎児発生では、30 mg/kg/日群で生存胎児数及び生存胎児体重の低値、胎盤重量、着床後死亡率及び初期吸収胚の高値が認められ、骨格観察では、胎児体重の低値に起因した胸骨分節の不完全骨化/未骨化の発現率増加が認められた。以上の結果より、無毒性量は母動物及び胚・胎児発生に対し 10 mg/kg/日と判断されている。

本薬 10 mg/kg/日における曝露量 AUC_{0-24h} は、臨床曝露量⁸⁾と比較し 2,303 倍であった。

4) ウサギ胚・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（雌 22 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、3、10 及び 30 mg/kg/日を妊娠 6 日から 19 日まで反復経口投与したとき、30 mg/kg/日群の 1 例で継続的な痙攣、同群 1 例で後肢の動作不能、頻呼吸が認められたため、それぞれ妊娠 8 日及び妊娠 14 日に切迫剖検された。母動物では、一般状態の変化として、10 mg/kg/日以上以上の群で頻呼吸、薬理作用に起因した皮膚発赤、30 mg/kg/日群で痙攣、部分的閉眼、自発運動減少、自発運動亢進、流涎、摂餌量減少を伴う体重増加抑制が認められた。10 mg/kg/日群で認められた頻呼吸に関しては、発現例数及び頻度から毒性学的意義の低い変化であると判断されている。胚・胎児発生では、内臓検査における変化として、30 mg/kg/日群で肝臓の過剰分葉、骨格検査において

30 mg/kg/日群で頭蓋の過剰縫合線発現頻度増加が認められたが、試験実施施設の背景値内または背景値をわずかに上回る程度の軽微な変化であり、毒性学的意義の低い変化と判断されている。以上の結果より、無毒性量は母動物に対し 10 mg/kg/日、胚・胎児発生に対し 30 mg/kg/日と判断されている。

本薬 10 mg/kg/日における曝露量 AUC_{0-24h} は、臨床曝露量⁸⁾と比較し 543 倍であった。

5) ラット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 (4.2.3.5.3-2)

妊娠 SD ラット (雌 22 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、3、10 及び 30 mg/kg/日を妊娠 7 日から授乳 20 日まで反復経口投与したとき、本薬の投与に起因する死亡は認められなかった。F₀ 母動物では、一般状態の変化として、3 mg/kg/日以上で薬理作用に起因した発赤、30 mg/kg/日群で妊娠期間に摂餌量減少を伴う体重減少、授乳期間に摂餌量減少を伴う体重増加抑制が認められた。生殖能に関する変化として、30 mg/kg/日群で分娩率の低値及び妊娠期間の軽微な延長が認められ、1 例で早期吸収胚による分娩兆候消失、2 例で分娩時の全児死亡が認められた。F₁ 出生児では、30 mg/kg/日群で平均産児数、平均出生児数、出生率及び体重の低値が認められ、離乳後のオープンフィールドテストでは、30 mg/kg/日群の雄で移動区画数の低値が認められた。オープンフィールドテストで認められた所見は活動性の低下を示唆しており、体重低値に起因した変化であると考察されている。F₂ 初期胚において、本薬の投与に起因する変化は認められなかった。以上の結果より、無毒性量は F₀ 母動物の一般毒性及び生殖能、F₁ 出生児に対し 10 mg/kg/日と判断されている。

本試験においてトキシコキネティクス (TK) は実施されていないが、ラット胚・胎児発生への影響に関する試験 (4.2.3.5.2-2) と同程度の曝露であったと想定し、本薬 10 mg/kg/日における曝露量 AUC_{0-24h} は、臨床曝露量⁸⁾と比較し 2,303 倍と推定されている。

(5) 局所刺激性試験

局所刺激性試験として、本薬 2.0%を 1 時間ごとに 1 日 8 回点眼投与するウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験 (4.2.3.6-1) 及び本薬 2.0%を 1 時間ごとに 1 日 4 回 14 日間投与するウサギを用いた眼粘膜累積刺激性試験 (4.2.3.6-2) が実施された。その結果、本薬は「極軽度の刺激性あり」と判断され、累積刺激性は認められなかった。

(6) その他の試験

1) 感作性試験

感作性試験として、マウス局所リンパ節増殖試験 (4.2.3.7.1-1) 及びモルモット皮膚感作性試験 (4.2.3.7.1-2) が実施された。本薬によるリンパ節増殖反応は認められなかった。モルモット皮膚感作性試験において本薬 2.0%を用いて惹起した皮膚で 1/10 例 (陽性率 10%) に軽度な紅斑が認められたため、本薬が感作性を有する可能性は否定できないが、一般的に陽性率が 30%以上で感作性陽性と判断すること (OECD test guideline 406, 1992) から、その程度は低いと判断されている。

2) 光感作性試験

光感作性試験として、マウス光照射局所リンパ節増殖試験 (4.2.3.7.1-3) 及びモルモット皮膚光感作性試験 (4.2.3.7.1-4) が実施された。その結果、紫外線照射により皮膚観察における変化は認められず、リンパ節増殖反応も認められなかったことから、本薬が皮膚光感作性を有する可能性は低いと判断されている。

<審査の概略>

(1) 水晶体線維変性について

機構は、ウサギを用いた反復点眼投与試験において認められた水晶体混濁及び線維変性に関し、ヒトへの外挿性及び臨床使用において発現する可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ウサギ水晶体で認められた水晶体の混濁及び病理組織学的検査における水晶体線維変性の発現機序を検討するために、ヒト水晶体上皮細胞 (HLEpiC) を用いて水晶体の形態形成における本薬の影響を検討した結果 (参考 4.2.3.7.3-1)、本薬 3 $\mu\text{mol/L}$ (約 970 ng/mL) 以上でアクチンストレスファイバーの減少、30 $\mu\text{mol/L}$ (約 9,700 ng/mL) 以上で細胞遊走阻害が認められたことから、本薬の Rho キナーゼ阻害作用により、アクチンストレスファイバー形成が阻害され、水晶体上皮細胞の水晶体線維細胞への分化、その後の伸展、遊走が阻害されることで縫合線部への変性像が生じたと考える。ウサギ、イヌ及びサルにおける本薬 1.0% 単回点眼投与後の角膜、眼房水及び水晶体中未変化体濃度を検討した結果 (参考 4.2.3.7.7-5、参考 4.2.3.7.7-6、参考 4.2.3.7.7-7)、各眼組織における未変化体の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ は表 9 のとおりであり、イヌ及びサルと比較してウサギにおける眼組織中未変化体濃度は高値を示した。各動物種とヒトにおける涙液のターンオーバー (1 分間に交換される涙液の割合) を考慮すると、ヒトにおける眼組織中未変化体濃度はイヌ及びサルと類似していると推測され¹⁸⁾、本剤臨床使用時に反復投与による未変化体の眼房水及び水晶体における蓄積はほとんどないと考えられる。

表 9 ウサギ、イヌ及びサルにおける本薬 1.0% 単回点眼投与後の角膜、眼房水及び水晶体中未変化体の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$
(参考 4.2.3.7.7-5、参考 4.2.3.7.7-6、参考 4.2.3.7.7-7)

動物種	C_{max} (ng/mL)			$\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ (ng·h/mL)		
	角膜	眼房水	水晶体	角膜	眼房水	水晶体
ウサギ	124,012	4,329.6	626.8	167,986	4,971.3	4,673.3
イヌ	42,099	499.8	176.1	90,698	1,538.3	1,405.8
サル	21,129	789.2	82.2	56,360	1,178.5	1,498.6

その上で、アクチンストレスファイバーの阻害傾向は 3 $\mu\text{mol/L}$ (約 970 ng/mL) から認められているものの、以下の点を踏まえると、当該濃度で細胞伸張や脱核などを始めとした線維分化が阻害され、水晶体の混濁等が発現する可能性は低いと考えており、本剤臨床使用時の眼房水及び水晶体中未変化体濃度の推定される C_{max} を細胞遊走阻害が認められた濃度 (30 $\mu\text{mol/L}$ (約 9,700 ng/mL)) と比較すると、十分な安全域があると考ええる。また、サル及びイヌの水晶体に対する無毒性量 (2.0%、1 日 4 回) と比較した本剤臨床使用時の安全域は 10 倍¹⁵⁾ であった。

- 本薬によるアクチンストレスファイバーの阻害は回復性のある変化であり、3 $\mu\text{mol/L}$ (約 970 ng/mL)、1 時間処理での形成阻害の程度は弱いことを確認していること。
- 眼房水中薬物濃度は時間と共に低下するため眼房水中の未変化体の C_{max} は維持されないこと。
- 3 $\mu\text{mol/L}$ (約 970 ng/mL) より眼房水中未変化体の C_{max} が高くなると想定される反復投与毒性試験 (ウサギ 26 週間反復点眼投与毒性試験 (無毒性量確認試験、4.2.3.2-2)、イヌ 13 週間反復点眼及び経口投与毒性試験 (4.2.3.2-5)、サル 52 週間反復点眼投与毒性試験 (4.2.3.2-6)) において水晶体の混濁又は線維変性が認められていないこと。

¹⁸⁾ 涙液のターンオーバーはウサギ及びヒトでそれぞれ 7.0 及び 17.0%/分 (Lee VH et al, *J Ocul Pharmacol*, 2: 67-108, 1986)、イヌで 20~30%/分 (Onodera J, et al, *Adv Exp Med Bio*, 506: 127-1281, 2002)、涙液の消失にかかわると考えられる瞬きの回数はウサギで 0 回/分 (Maurice D, *J Ocul Pharmacol Ther*, 11: 297-304, 1995)、イヌで 14 回/分 (Carrington SD et al, *J Small Anim Pract*, 28: 605-622, 1987)、サルで 7~10 回/分 (Kleven MS et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 279: 1211-1219, 1996) とされていることから、ヒトにおける点眼投与後の涙液中薬物濃度はウサギよりもイヌ及びサルと類似していると考察されている。

さらに、短期投与試験（K-115-03 試験、K-115-05 試験、K-115-06 試験、K-115-08 試験）の本剤群における白内障関連の有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であり、長期投与試験（K-115-07 試験）において、投与期間の延長に伴って白内障関連の有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった（表 10）。また長期投与試験（K-115-07 試験）において白内障 6 例、後嚢部混濁 1 例が認められたが、2 例を除き、白内障を合併している症例であり、1 例を除き自然経過により発生したものと判断され、本剤との因果関係は否定されていること、本剤との因果関係が否定されなかった 1 例は試験開始前より白内障手術を検討されており、本剤投与後に水晶体混濁の進行速度が速くなった等の特定の傾向は認められていないことから、7 例で認められた白内障及び後嚢部混濁について、いずれも本剤との関連性は否定的である。

表 10 長期投与試験における白内障関連有害事象の初発発現時期別の発現割合（K-115-07 試験、安全性解析対象集団）

	≤12 週	12 週 < ≤24 週	24 週 < ≤36 週	36 週 < ≤48 週	48 週 < ≤52 週
評価例数	354	333	304	273	246
白内障関連の有害事象	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (1.1)	0
白内障	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.1)	0
後嚢部混濁	0	0	1 (0.3)	0	0

例数 (割合 %)

以上より、ウサギにおいて認められた水晶体線維変性の発現は本剤に起因した変化であるが、臨床試験において本剤により白内障関連の有害事象の発現割合が高い傾向は認められていないことを踏まえると、水晶体線維変性が臨床において安全性上の問題となる可能性は低いと考える。

機構は、得られた試験成績から本剤臨床使用時における白内障の発現又は悪化のリスクが高いとまではいえないものの、本剤臨床使用時の眼組織中濃度は不確定であり、申請者が提示した安全域が確保されているかは明らかではなく、本剤の長期使用等により水晶体線維変性に起因する有害事象が発現する可能性は否定できないと考える。したがって、白内障の発現又は悪化のリスク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。

(2) 倍数体細胞の発現について

機構は、本薬の遺伝毒性試験において倍数体細胞の増加が認められていることから、眼局所における反復投与時の蓄積も考慮して、ヒトにおいて当該所見に関連した事象が発現する可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

有糸細胞分裂時の収縮環収縮に Rho キナーゼの関与が報告されていること（Kosako H et al, *Oncogene*, 19: 6059-6064, 2000）から、培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験（4.2.3.3.1-2）において認められた倍数性細胞数の増加は本薬の薬理作用による収縮環の収縮阻害に起因する変化であると考え、影響が認められなかった濃度（9.13 µg/mL）は本剤臨床使用時の血漿中未変化体の C_{max}⁸⁾ と比較し約 14,000 倍であった。

有色ウサギに本薬 1.0% を 1 日 2 回反復点眼投与したときの眼組織中放射能濃度の結果（4.2.2.3-4）を踏まえると、メラニン非含有組織では角膜において未変化体の濃度が最も高くなり、使用する点眼液の濃度や涙液動態における種差を考慮して推定した本剤臨床使用時の角膜中未変化体濃度は、培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験（4.2.3.3.1-2）において染色体異常が認められた濃度（18.25 µg/mL）を超えないものの、染色体異常が認められなかった 9.13 µg/mL を一時的に超える可能性がある。眼局所に及ぼす影響として、生体で倍数体細胞が発現した場合、多核細胞の増加が認められると考えられるが、ウ

サギ 26 週間反復点眼投与毒性試験 (4.2.3.2-1)、イヌ 13 週間反復点眼及び経口投与毒性試験 (4.2.3.2-5) 及びサル 52 週間反復点眼投与毒性試験 (4.2.3.2-6) において本剤 2.0%、1 日 4 回反復点眼投与した際、角膜の C_{max} は 18.25 $\mu\text{g/mL}$ を超えていたと推定されるものの、病理組織学的検査及び走査型電子顕微鏡検査において、細胞分裂が比較的盛んである角膜上皮細胞に多核細胞増加などの異常は認められていない。

また、本薬はメラニン親和性を有しており、網膜、脈絡膜、虹彩、毛様体では、反復投与により、培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験 (4.2.3.3.1-2) において染色体異常が認められた濃度 (18.25 $\mu\text{g/mL}$) を超えて蓄積する可能性が高いと考えられるものの、虹彩及び網膜は発生学的に中枢神経系由来であり、成体後には細胞分裂を行うことはほとんどないとされており (春田雅俊ほか *実験医学*, 20: 1307-11, 2002、Heimann K, *Ophthal Res*, 3: 257-73, 1972)、ウサギ 26 週間反復点眼投与毒性試験 (4.2.3.2-1) 及びサル 52 週間反復点眼投与試験 (4.2.3.2-6) においても、虹彩及び網膜を含む眼局所組織に倍数体増加を示唆する所見は認められていない。なお、網膜障害後に細胞分裂が起きることが報告されていることから (Akaike A et al, *Nihon Yakurigaku Zasshi* 135: 142-5, 2010)、創傷治癒過程において細胞分裂が起きる可能性が考えられるものの、最も高曝露が予想される虹彩及び毛様体における本剤臨床使用時の未変化体濃度は、ウサギ 26 週間反復点眼投与毒性試験 (4.2.3.2-1)、イヌ 13 週間反復点眼及び経口投与毒性試験 (4.2.3.2-5) 及びサル 52 週間反復点眼投与毒性試験 (4.2.3.2-6) における本剤 2.0%、1 日 4 回反復点眼投与したときの本薬の角膜濃度と同程度又は下回っていると考えられ、創傷治癒過程で細胞分裂が起きた場合でも、倍数体細胞が発現し増加する可能性は低いと考える。

以上より、臨床使用時に本薬による倍数体細胞の増加に関連した事象が発現する可能性は低いと考える。

機構は申請者の説明を了承した。

機構は、現時点でこの他に臨床使用時に特段の注意が必要となる明確なリスクは示唆されていないと考えるが、ヒトにおける安全性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

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、日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1.1: K-115-01 試験、5.3.3.1.2: K-115-02 試験) 及び臨床薬理試験 (5.3.5.4.1: K-115-09 試験) の成績が提出された。また、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (4.2.2.3-5、4.2.2.4-5、4.2.2.4-6、4.2.2.4-7、4.2.2.4-8、4.2.2.6-1、4.2.2.6-2) の成績も提出された。血漿中及び尿中の未変化体、M1、M2 及び M6 濃度は、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 (定量下限: 血漿中 0.1 ng/mL 、尿中 0.5 ng/mL) により測定された。また、 ^{14}C 標識体 (本薬無水物) 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により測定された。本薬の濃度は遊離塩基換算量で示されており、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 \pm 標準偏差で示されている。

なお、本剤は新有効成分含有医薬品であるが、非臨床試験成績から本剤臨床使用時に心血管系に対する影響はほとんどないと考えられること、臨床試験において明らかな心血管系への影響は認められていないことから、本剤の QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関するリスクは低いと判断されており、「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価につい

て」(平成21年10月23日付薬食審査発1023第1号)に基づくQT/QTc間隔評価のための臨床薬理試験は実施されていない。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿、4%ヒト血清アルブミン(以下、「HSA」)溶液及び0.1% α_1 -酸性糖タンパク(以下、「 α_1 -AGP」)溶液に ^{14}C 標識体(本薬無水物)(終濃度10~1,000 ng/mL)を添加したとき、平衡透析法による本薬の血漿タンパク、HSA及び α_1 -AGP結合率は添加濃度によらずほぼ一定であり、それぞれ55.4~59.8、19.7~22.7及び27.6~30.4%であった。また、ヒト全血に ^{14}C 標識体(本薬無水物)(終濃度10~1,000 ng/mL)を添加したとき、本薬の血球移行率は添加濃度によらずほぼ一定であり、37.7~45.8%であった(4.2.2.3-5)。

ヒト肝S9に ^{14}C 標識体(本薬無水物)(終濃度3 $\mu\text{mol/L}$)を添加したとき、NADPH生成系の存在下及び非存在下のいずれにおいても代謝物として主にM1が認められ、60分後の総放射能の80.9~84.0%がM1であった。NADPH生成系の存在下及び非存在下で少量(総放射能の2.0%以下)のM2及びM6、NADPH生成系の存在下で少量のM4の生成も認められた。ヒト肝S9のNADPH生成系非存在下における代謝物の生成はメナジオン(アルデヒドオキシダーゼ(以下、「AO」)阻害薬)100 $\mu\text{mol/L}$ により一部阻害されラロキシフェン(強力なAO阻害薬)100 $\mu\text{mol/L}$ により完全に阻害されたが、アロプリノール(キサンチンオキシダーゼ阻害薬)100 $\mu\text{mol/L}$ による影響は認められなかった。また、ヒト凍結肝細胞に ^{14}C 標識体(本薬無水物)(終濃度5 $\mu\text{mol/L}$)を添加したとき、代謝物として主にM1が認められ、少量のM2、M3、M4及びM6も認められた。代謝物の生成速度には個体差が認められた(4.2.2.4-5)。

ヒト肝S9を用いて本薬及び代謝物(M1、M2、M3、M4、M5及びM6)の代謝を検討したとき、NADPH生成系存在下及び非存在下のいずれにおいても代謝物の代謝固有クリアランスは未変化体の28.6%以下であった。代謝物を用いた検討では、NADPH生成系存在下及び非存在下のいずれにおいてもM2からM6への代謝が認められ、NADPH生成系存在下ではM4からM2及びM6への代謝も認められた。また、8種のヒト遺伝子組換えCYP発現系(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4及びCYP3A5)を用いて本薬及び代謝物(M1、M2、M3、M4、M5及びM6)3 $\mu\text{mol/L}$ の代謝を検討したとき、未変化体はCYP3A4及びCYP3A5によりM2へ、CYP2C8、CYP3A4及びCYP3A5によりM4へ代謝された。いずれのヒト遺伝子組換えCYP発現系においても未変化体及び代謝物の代謝固有クリアランスは小さく、未変化体の代謝固有クリアランスはヒト遺伝子組換えAO発現系における代謝固有クリアランスの1/10未満であった(4.2.2.4-6)。

ヒト凍結肝細胞に本薬(終濃度0.0032~10 $\mu\text{mol/L}$)を添加し、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4の特異的基質¹⁹⁾を用いてそれぞれの酵素活性に及ぼす影響を検討したとき、本薬によりCYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4に対する明らかな誘導は認められなかった(4.2.2.4-7)。

ヒト肝ミクロソーム、ヒト肝S9及び西洋わさびペルオキシダーゼ/過酸化水素反応系を用いてグルタチオン存在下で本薬(終濃度10 $\mu\text{mol/L}$)を添加したとき、未変化体及び代謝物のグルタチオン付加体は認められなかった(4.2.2.4-8)。

ヒト肝ミクロソームに本薬及びM1(いずれも終濃度0.04~25 $\mu\text{mol/L}$)を添加し、CYP1A2、CYP2C8、

¹⁹⁾ CYP1A2のマーカ代謝活性としてフィナセチンO-脱エチル化、CYP2B6のマーカ代謝活性としてブプロピオン水酸化、CYP3A4のマーカ代謝活性としてテストステロン6 β -水酸化が用いられた。

CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の特異的基質²⁰⁾ を用いてそれぞれの酵素活性に及ぼす影響を検討したとき、未変化体により 30 分のプレインキュベーション（前処置）実施下で CYP2D6 及び CYP3A4/5²¹⁾ の阻害が認められ、IC₅₀はそれぞれ 3.8 及び 14 µmol/L、前処置なしの場合は CYP2D6 の阻害が認められ、IC₅₀は 5.1 µmol/L であった（4.2.2.6-1）。

ヒト肝サイトゾルに本薬（終濃度 0.00064～10 µmol/L）を添加したとき、AO 阻害作用が認められ、IC₅₀は 1.4 µmol/L であった（4.2.2.6-2）。

(2) 健康成人における検討

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 40 例、各群 8 例）を対象に、本剤 0.05、0.1、0.2、0.4 又は 0.8%を両眼に 1 滴単回点眼投与したとき、未変化体及び M1 の血漿中薬物動態パラメータ、並びに尿中排泄率は表 11 のとおりであり、未変化体及び M1 の薬物動態は 0.4%までの範囲で概ね用量比例性を示した。未変化体の尿中排泄はわずかであり、未変化体及び M1 の大部分は投与 12 時間以内に排泄された。なお、血漿中及び尿中における M2 濃度はほとんどの測定時点で定量下限未満であった（5.3.3.1.1: K-115-01 試験）。

表 11 本剤単回点眼投与時の未変化体及び M1 の血漿中薬物動態パラメータ及び尿中排泄率（K-115-01 試験）

本剤濃度 (%)	血漿中薬物動態パラメータ				尿中排泄率	
	t _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	Ae _{0-12h} (%)	Ae _{0-48h} (%)
未変化体						
0.05	-	BLQ	-	-	BLQ	BLQ
0.1	0.08 (0.08, 0.25) ^{b)}	0.12 ± 0.08	0.02 ± 0.02	-	0.4 ± 0.5	0.4 ± 0.5
0.2	0.08 (0.08, 0.25)	0.46 ± 0.19	0.17 ± 0.07	0.73 ^{c)}	1.4 ± 0.4	1.4 ± 0.4
0.4	0.25 (0.08, 1.00)	0.66 ± 0.35	0.39 ± 0.17	0.62 ± 0.21 ^{d)}	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3
0.8	0.17 (0.08, 0.25)	0.88 ± 0.41	0.47 ± 0.23	0.50 ± 0.15 ^{d)}	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2
M1						
0.05	0.50 (0.50, 1.00) ^{e)}	0.17 ± 0.09	0.28 ± 0.24	-	25.5 ± 10.8	26.8 ± 11.1
0.1	0.75 (0.50, 1.00)	0.40 ± 0.09	1.10 ± 0.43	2.30 ± 0.26 ^{f)}	29.5 ± 7.5	31.3 ± 8.1
0.2	0.75 (0.50, 1.00)	1.25 ± 0.14	3.80 ± 0.55	2.06 ± 0.22	42.9 ± 9.4	46.0 ± 9.4
0.4	1.00 (0.50, 2.00)	2.35 ± 0.75	8.61 ± 2.27	0.66 ± 0.48	44.9 ± 12.0	48.7 ± 11.9
0.8	1.00 (0.50, 1.00)	3.01 ± 0.99	10.64 ± 4.15	2.44 ± 0.37	29.7 ± 10.5	32.0 ± 11.0

評価例数 各群 8 例 平均値 ± 標準偏差 BLQ: すべての測定時点で定量下限未満

a) 中央値（最小値、最大値）、b) 6 例、c) 1 例、d) 2 例、e) 7 例、f) 4 例

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 40 例、各群 8 例）を対象に、本剤 0.05、0.1、0.2、0.4 又は 0.8%を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回 7 日間反復点眼投与したとき、初回投与後及び投与 7 日目（13 回目投与後）における未変化体及び M1 の血漿中薬物動態パラメータは表 12 のとおりであり、0.4%以上では初回投与後と比較して増加する傾向が認められたが、未変化体及び M1 の投与 7 日目の薬物動態は 0.8%までの範囲で概ね用量比例性を示した。血漿中未変化体濃度のトラフ値はすべての測定時点で定量下限未満であり、血漿中 M1 濃度のトラフ値の検討により、本剤投与時の血漿中薬物動態は投与 2 日目には定常状態に達すると考えられている。未変化体及び M1 の尿中排泄量は、投与 7 日目までほぼ一定であり、M2 の血漿中及び尿中濃度はほとんどの測定時点で定量下限未満であった。また、血漿及び尿中に少量の M6 が認められたが、その他の代謝物は確認されなかった（5.3.3.1.2: K-115-02 試験、4.2.2.4-3、4.2.2.4-4）。

²⁰⁾ CYP1A2 のマーカー代謝活性としてフィナセチン O-脱エチル化、CYP2C8 のマーカー代謝活性としてパクリタキセル 6α-水酸化、CYP2C9 のマーカー代謝活性としてジクロフェナク 4'-水酸化、CYP2C19 のマーカー代謝活性として S-メフェニトイン 4'-水酸化、CYP2D6 のマーカー代謝活性としてデキストロメトトルファン O-脱メチル化、CYP3A4/5 のマーカー代謝活性としてテストステロン 6β-水酸化及びミダゾラム 1'-水酸化が用いられた。

²¹⁾ テストステロン 6β-水酸化に対する阻害作用。

表 12 本剤 1 日 2 回反復点眼投与時の未変化体及び M1 の血漿中薬物動態パラメータ (K-115-02 試験)

本剤濃度 (%)	t _{max} (h) ^{a)}		C _{max} (ng/mL)		AUC _t (ng·h/mL)		t _{1/2} (h)
	初回投与後	7 日目	初回投与後	7 日目	初回投与後	7 日目	7 日目
未変化体							
0.05	0.08 ^{b)}	0.08 ^{b)}	0.01 ± 0.04	0.01 ± 0.04	0.002 ± 0.005	0.002 ± 0.005	-
0.1	0.25 (0.08, 0.25) ^{c)}	0.17 (0.08, 0.25)	0.20 ± 0.13	0.26 ± 0.08	0.10 ± 0.09	0.11 ± 0.06	-
0.2	0.08 (0.08, 0.25)	0.08 (0.08, 0.25)	0.46 ± 0.14	0.48 ± 0.15	0.21 ± 0.07	0.21 ± 0.07	0.78 ^{b)}
0.4	0.08 (0.08, 0.08) ^{d)}	0.08 (0.08, 0.25)	0.42 ± 0.28	0.62 ± 0.16	0.18 ± 0.14	0.23 ± 0.09	0.46 ^{b)}
0.8	0.08 (0.08, 0.25)	0.08 (0.08, 0.08)	1.23 ± 0.86	1.97 ± 0.94	0.71 ± 0.42	1.10 ± 0.52	0.36 ± 0.13 ^{d)}
M1							
0.05	0.75 (0.50, 2.00)	0.50 (0.50, 1.00)	0.24 ± 0.07	0.24 ± 0.05	0.68 ± 0.36	0.61 ± 0.29	-
0.1	0.75 (0.50, 1.00)	0.50 (0.50, 1.00)	0.55 ± 0.28	0.63 ± 0.18	1.58 ± 1.05	1.79 ± 0.75	1.98 ± 0.42 ^{d)}
0.2	0.50 (0.50, 1.00)	0.50 (0.50, 1.00)	1.43 ± 0.24	1.42 ± 0.45	4.91 ± 1.21	4.49 ± 1.36	2.25 ± 0.43
0.4	0.50 (0.50, 1.00)	0.50 (0.50, 1.00)	1.20 ± 0.58	1.47 ± 0.50	3.84 ± 2.09	4.76 ± 1.87	2.19 ± 0.47
0.8	0.75 (0.50, 1.00)	0.50 (0.50, 0.50)	3.48 ± 1.72	5.02 ± 1.74	11.22 ± 4.81	16.62 ± 5.78	4.55 ± 2.80

評価例数 各群 8 例 平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)、b) 1 例、c) 6 例、d) 7 例

(3) 薬力学試験

日本人健康成人男性 (薬力学評価例数 30 例) を対象に、一方の眼にプラセボ、他方の眼にプラセボ又は本剤 0.4% を 1 回 1 滴、1 日 2 回 7 日間反復点眼投与し、血流の指標である Mean Blur Rate (以下、「MBR」) 等を用いて本剤が眼血流動態に与える影響を検討した。本剤を投与した被験者において、一部の評価時点では本剤を投与した眼の MBR 変化率が対側眼と比較して有意に増加していたものの、本剤が眼血流動態に与える影響は明確とならなかった (5.3.5.4.1: K-115-09 試験)。

<審査の概略>

薬物動態学的相互作用について

機構は、本剤臨床使用時の薬物動態学的相互作用について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤臨床使用時の代謝については、ヒト生体試料を用いた種々の検討の結果 (4.2.2.4-5、4.2.2.4-6) より、ヒトにおいて本薬は主に AO によって代謝されると考えられ、CYP 代謝酵素による代謝はほとんどなく、本剤臨床使用時の血漿中未変化体濃度を考慮すると全身において本薬により CYP 代謝酵素が誘導及び阻害される可能性はほとんどないと考えられる。ヒトにおいて眼における AO の発現に関する報告はないが、ウシ眼においては AO の代謝活性が確認されていること (Shimada S et al, *Curr Eye Res*, 7: 1069-1075, 1988)、ウサギに本薬を点眼投与したときに眼組織中に M1 が認められたこと (4.2.2.3-4) から、ヒトに本剤を点眼投与したときに眼組織で代謝される可能性が考えられる。しかしながら、ウサギ点眼投与時の M1 の眼組織中濃度は未変化体よりも低く推移したこと、一般に眼組織での代謝酵素活性は低いと考えられていること (Abraham NG et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 28: 1464-72, 1987) を考慮すると²²⁾、ヒトにおいて本薬は、主に全身移行後に特に AO の発現が高いことが報告されている肝臓 (Gerattini E et al, *Drug Metabolism Reviews*, 43: 374-386, 2011、Nishimura M et al, *Drug Metab Pharmacokinet*, 21: 357-374, 2006、Moriwaki Y et al, *Histol Histopathol*, 16: 745-753, 2001) において M1 へ代謝されると考える。

その上で、AO を介した薬物相互作用が生じる可能性について、以下のように考える。AO 阻害作用の IC₅₀ が 1 μmol/L 未満と報告されている代表的な AO 阻害薬であるラロキシフェン、アミトリプチリン、フェロジピン、クロミプラミン、ロラタジン、プロメタジン及びノルトリプチリン (Obach RS et al, *J Clin*

²²⁾ ウサギにおける AO 活性に関する報告は得られていない。

Pharmacol, 44: 7-19, 2004) について、各薬物の臨床用量における血漿中非結合型濃度²³⁾ は AO 阻害作用の IC₅₀ の 1/18 よりも低く、これらの薬物と併用した際に AO 阻害により本薬の代謝が阻害される可能性は低いと考える。また、本薬の AO 阻害作用の IC₅₀ は 1.4 μmol/L であり (4.2.2.6-2)、臨床使用時の血漿中未変化体の C_{max} (中央値) が 1.977 nmol/L であることを考慮すると (5.3.3.1.2)、全身循環への移行後に本薬が AO を阻害することにより併用薬に影響を与える可能性は低いと考える。一方、眼局所においては本薬の未変化体濃度が AO 阻害作用の IC₅₀ を大きく上回ることから、AO 阻害作用を示す可能性が考えられる。本剤と併用される可能性のある眼局所に投与される薬剤のうち、ブリモニジン酒石酸塩 (以下、「ブリモニジン」) は AO により代謝されるが (「アイファガン点眼液 0.1%」医薬品インタビューフォーム 第 4 版)、ウサギ及びサルに ¹⁴C 標識体 (ブリモニジン) を点眼投与したときの眼組織における総放射能に対する未変化体の割合は 50%以上と高く (「アイファガン点眼液 0.1%」承認申請資料概要)、眼局所における本薬による AO 阻害がブリモニジンの薬物動態に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

以上より、全身循環及び眼局所で AO を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承するが、臨床試験においてブリモニジンとの併用に関する検討はなされていないことから、臨床使用時に併用される薬剤との相互作用の可能性については、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 I 相試験 2 試験 (5.3.3.1.1: K-115-01 試験、5.3.3.1.2: K-115-02 試験)、国内第 II 相試験 2 試験 (5.3.5.1.1: K-115-04 試験、5.3.5.1.2: K-115-03 試験)、国内第 III 相試験 3 試験 (5.3.5.1.3: K-115-05 試験、5.3.5.1.4: K-115-06 試験、5.3.5.1.5: K-115-08 試験)、国内長期投与試験 (5.3.5.2.1: K-115-07 試験) 及び国内臨床薬理試験 (5.3.5.4.1: K-115-09 試験) の成績が提出された。また参考資料として、国内臨床薬理試験 (参考 5.3.5.1.6: K-115-10 試験) の成績が提出された。本剤の濃度は遊離塩基として示されており、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) 第 I 相試験

1) 国内第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1.1: K-115-01 試験<■■■年■■月～■■■年■■月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 50 例、各ステップ²⁴⁾ 10 例 (本剤群 8 例、プラセボ群 2 例) を対象に、本剤 0.05、0.1、0.2、0.4 及び 0.8% を単回点眼投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボを対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された (薬物動態については「(i)

²³⁾ ラロキシフェン: MSD 株式会社, Hochner-Celnikier D, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 85: 23-29, 1999

アミトリプチリン: MSD 株式会社, 「トリプタノール錠 10、同錠 20」医薬品インタビューフォーム第 9 版, 2010

フェロジピン: テバ製薬株式会社, 「カトラジール錠 2.5 mg、同錠 5 mg」医薬品インタビューフォーム第 3 版, 2012

クロミプラミン: アルフレッサファーマ株式会社, 「アナフラニール錠 10 mg、同錠 25 mg」医薬品インタビューフォーム第 6 版, 2013

ロラタジン: MSD 株式会社, 「クラリチン錠 10 mg、同レディタブ錠 10 mg、同ドライシロップ 1%」医薬品インタビューフォーム第 13 版, 2013

プロメタジン: 田辺三菱製薬株式会社, 「ヒベルナ糖衣錠 5 mg、同糖衣錠 25 mg、同散 10%」医薬品インタビューフォーム第 2 版 A, 2012

ノルトリプチリン: 大日本住友製薬株式会社, 「ノリトレン錠 10 mg、同錠 25 mg」医薬品インタビューフォーム第 12 版, 2010

²⁴⁾ ステップ 1: 本剤 0.05%、ステップ 2: 本剤 0.1%、ステップ 3: 本剤 0.2%、ステップ 4: 本剤 0.4%、ステップ 5: 本剤 0.8%

臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、各ステップ²⁴⁾においてプラセボ又は本剤(0.05、0.1、0.2、0.4又は0.8%)を両眼に1滴単回点眼投与すると設定された。

総投与症例50例全例が安全性解析対象集団であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)²⁵⁾は、プラセボ群10.0%(1/10例)、0.05%群87.5%(7/8例)、0.1%群50.0%(4/8例)、0.2%群62.5%(5/8例)、0.4%群50.0%(4/8例)、0.8%群87.5%(7/8例)に認められた。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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)²⁵⁾は、0.05%群62.5%(5/8例)、0.1%群50.0%(4/8例)、0.2%群62.5%(5/8例)、0.4%群37.5%(3/8例)、0.8%群87.5%(7/8例)に認められ、主な事象は、結膜充血(0.05%群50.0%(4/8例)、0.1%群50.0%(4/8例)、0.2%群62.5%(5/8例)、0.4%群25.0%(2/8例)、0.8%群87.5%(7/8例))、結膜濾胞(0.05%群12.5%(1/8例)、0.4%群25.0%(2/8例))であった。

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(視力、眼圧、眼底検査等)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0.05、0.1、0.2、0.4及び0.8%を単回点眼投与したとき、結膜充血が高頻度に認められるものの無処置で回復する一過性の事象であり、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I相反復投与試験(5.3.3.1.2: K-115-02 試験< 年 月～ 年 月 >)

日本人健康成人男性(目標症例数: 第I期10例(本剤群8例、プラセボ群2例)、第II期50例(各ステップ²⁴⁾10例(本剤群8例、プラセボ群2例))を対象に、本剤0.05、0.1、0.2、0.4及び0.8%を7日間反復点眼投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボを対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された(薬物動態については「(i)臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、第I期ではプラセボ又は本剤0.8%を両眼に1回1滴を12時間間隔で2回、第II期ではプラセボ又は本剤(0.05、0.1、0.2、0.4又は0.8%)を両眼に1回1滴、1日2回(9時、21時)7日間反復点眼投与すると設定された。

総投与症例(第I期10例、第II期50例)全例が安全性解析対象集団であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)²⁶⁾は、第I期では本剤群75.0%(6/8例)に認められた。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。第II期では、プラセボ群10.0%(1/10例)、0.05%群37.5%(3/8例)、0.1%群37.5%(3/8例)、0.2%群87.5%(7/8例)、0.4%群87.5%(7/8例)、0.8%群100%(8/8例)に認められた。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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)²⁶⁾は、第I期では本剤群75%(6/8例)、第II期では0.05%群25.0%(2/8例)、0.1%群12.5%(1/8例)、0.2%群87.5%(7/8例)、0.4%群87.5%(7/8例)、0.8%群100.0%(8/8例)に認められ、主な事象は、結膜充血(第I期: 本剤群75%(6/8例)、第II期: 0.05%群12.5%(1/8例)、0.1%群12.5%(1/8例)、0.2%群87.5%(7/8例)、0.4%群87.5%(7/8例)、0.8%群100.0%(8/8例))、眼脂(第II期0.05%群12.5%(1/8例))、眼刺激(第II期0.05%群12.5%(1/8例))、霧視(第II期0.05%群12.5%(1/8例))であった。

²⁵⁾ MedDRA/J ver.9.1

²⁶⁾ MedDRA/J ver.10.0

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（視力、眼圧、眼底検査等）について、第Ⅰ期及び第Ⅱ期のいずれにおいても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を頻回及び反復点眼投与したとき、結膜充血が高頻度に認められるものの無処置で回復する一過性の事象であり、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。

3) 国内臨床薬理試験 (5.3.5.4.1: K-115-09 試験< 年 月～ 年 月 >)

日本人健康成人男性（目標症例数: A群 16例（A1群 8例、A2群 8例）²⁷⁾、B群 14例（B1群 7例、B2群 7例）²⁸⁾）を対象に、本剤 0.4%を 7日間反復点眼投与したときの安全性及び眼血流動態を検討するため、プラセボを対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された（眼血流動態については「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量は、A群では片眼に本剤 0.4%、反対眼にプラセボ、B群では両眼にプラセボを 1回 1滴、1日 2回（9時、21時）、7日間反復点眼投与すると設定された。

総投与症例（A群 16例、B群 14例）全例が安全性解析対象集団であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）²⁹⁾は、A群100%（16/16例）、B群14.3%（2/14例）に認められた。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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）²⁹⁾は、結膜充血がA群100%（16/16例）、B群7.1%（1/14例）に認められた。

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（視力、眼圧、眼底検査等）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 0.4%を反復点眼投与したとき、結膜充血が高頻度に認められるものの無処置で回復する一過性の事象であり、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) 第Ⅱ相試験

1) 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした 24 時間眼圧下降効果検討試験

(5.3.5.1.1: K-115-04 試験< 年 月～ 年 月 >)

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断され、片眼の眼圧が 21 mmHg 以上かつ両眼の眼圧が共に 30 mmHg 未満の日本人患者（目標症例数 21 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非遮蔽 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各投与期にプラセボ又は本剤 0.2%若しくは 0.4%を両眼に 1回 1滴、1日 2回（9時、21時）点眼投与すると設定され、投与期間は 1 日間、投与期の間隔は 5 から 30 日間と設定された。

無作為化された 28 例全例が安全性解析対象集団、並びに Full Analysis Set（以下、「FAS」）及び Per Protocol Set（以下、「PPS」）であった。

主要評価項目である PPS における評価眼³⁰⁾の眼圧値及び投与前値（投与期 1 の 1 日目の 9 時）からの

²⁷⁾ A1 群（右眼：本剤 0.4%、左眼：プラセボ）、A2 群（右眼：プラセボ、左眼：本剤 0.4%）

²⁸⁾ B1 群（両眼：プラセボ（右眼：主要眼、左眼：副次眼）、B2 群（両眼：プラセボ（右眼：副次眼、左眼：主要眼））

²⁹⁾ MedDRA/J ver.14.1

³⁰⁾ 投与期 1 の 1 日目 9 時（投与前）の眼圧が高い方が有効性評価眼とされた。両眼の眼圧値が同じ場合は右眼が有効性評価眼とされた。

眼圧変化量は表 13 のとおりであった。

表 13 各観察時点における眼圧値及び投与前値^{a)}からの眼圧変化量 (mmHg) (K-115-04 試験、PPS)

	評価例数	眼圧値			眼圧変化量		
		プラセボ 投与時	本剤 0.2% 投与時	本剤 0.4% 投与時	プラセボ 投与時	本剤 0.2% 投与時	本剤 0.4% 投与時
	28	28	28	28	28	28	
1 日目	9 時	20.34 ± 3.68	20.89 ± 3.90	20.71 ± 3.60	—	—	—
	10 時	18.89 ± 4.44	16.00 ± 5.04	15.30 ± 4.27	-1.45 ± 1.89	-4.89 ± 2.48	-5.41 ± 1.99
	11 時	18.41 ± 4.79	15.63 ± 4.32	14.30 ± 3.62	-1.93 ± 2.32	-5.27 ± 2.34	-6.41 ± 2.03
	13 時	18.70 ± 4.26	16.30 ± 3.66	15.88 ± 3.75	-1.64 ± 2.45	-4.59 ± 2.44	-4.84 ± 2.10
	16 時	18.38 ± 4.17	16.73 ± 3.81	16.64 ± 4.26	-1.96 ± 2.78	-4.16 ± 2.48	-4.07 ± 2.52
	19 時	18.36 ± 4.22	18.20 ± 3.96	17.64 ± 3.92	-1.98 ± 2.95	-2.70 ± 2.26	-3.07 ± 2.08
	21 時	16.91 ± 3.78	16.73 ± 3.22	16.38 ± 3.45	-3.43 ± 2.62	-4.16 ± 2.44	-4.34 ± 2.16
	22 時	16.73 ± 3.99	14.25 ± 3.13	13.77 ± 3.55	-3.61 ± 3.32	-6.64 ± 2.72	-6.95 ± 2.49
2 日目	23 時	16.39 ± 3.80	14.09 ± 3.56	13.45 ± 3.78	-3.95 ± 2.47	-6.80 ± 2.32	-7.27 ± 3.04
	1 時	17.29 ± 4.00	15.00 ± 3.10	14.23 ± 3.62	-3.05 ± 2.76	-5.89 ± 3.15	-6.48 ± 2.82
	4 時	17.36 ± 4.11	16.02 ± 3.32	15.30 ± 3.47	-2.98 ± 3.38	-4.88 ± 3.82	-5.41 ± 3.02
	7 時	18.73 ± 3.84	18.29 ± 3.14	17.75 ± 2.82	-1.61 ± 2.93	-2.61 ± 3.87	-2.96 ± 2.74
	9 時	19.77 ± 4.04	19.23 ± 3.91	19.07 ± 4.29	-0.57 ± 2.38	-1.66 ± 2.24	-1.64 ± 2.49

平均値 ± 標準偏差

a) 投与期 1 の 1 日目の 9 時

有害事象（臨床検査値異常を含む）³¹⁾ は、プラセボ点眼時 25.0%（7/28 例）、本剤 0.2%点眼時 78.6%（22/28 例）、0.4%点眼時 96.4%（27/28 例）に認められた。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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）³¹⁾ は、プラセボ点眼時 10.7%（3/28 例）、0.2%点眼時 78.6%（22/28 例）、0.4%点眼時 96.4%（27/28 例）に認められ、主な事象は、結膜充血（プラセボ点眼時 3.6%（1/28 例）、0.2%点眼時 78.6%（22/28 例）、0.4%点眼時 96.4%（27/28 例））、点状角膜炎（プラセボ点眼時 7.1%（2/28 例）、0.4%点眼時 7.1%（2/28 例））等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）及び眼科的検査（視力、眼圧、眼底検査等）について、臨床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、プラセボ点眼時に対する本剤 0.2%及び 0.4%点眼時の眼圧下降作用が示唆され、投与 1 から 4 時間後に最大となったこと、有害事象として結膜充血が認められるものの、無処置にて回復する一過性のものであり、その他に安全性上問題となる事象は認められなかったことを説明した。

2) 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした用量反応試験

(5.3.5.1.2: K-115-03 試験<■■■年■■月～■■■年■■月>)

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断され、眼圧確認時(-2 週から-1 日)と治療期開始時(0 週)の 9 時において少なくとも片眼の眼圧が 2 時点共に 21 mmHg 以上かつ 2 時点の眼圧差が 3 mmHg 以下であり、両眼共に 35 mmHg 未満の日本人患者（目標症例数 200 例、各群 50 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遮蔽並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 0.1%、0.2%若しくは 0.4%を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時、21 時）点眼投与すると設定され、投与期間は 8 週間と設定された。

無作為化された 210 例（プラセボ群 54 例、0.1%群 53 例、0.2%群 54 例、0.4%群 49 例）全例が安全性解析対象集団、プラセボ群の投与後の有効性データを有さない 1 例を除外した 209 例が FAS、さらに有害事象により中止した 5 例（プラセボ群 1 例、0.1%群 3 例、0.2%群 1 例）及び処方変更禁止薬の処方が

³¹⁾ MedDRA/J ver.11.0

変更された 0.2%群 1 例を除く 203 例（プラセボ群 52 例、0.1%群 50 例、0.2%群 52 例、0.4%群 49 例）が PPS であった。

主要評価項目である PPS における有効性評価眼³²⁾ の 0 週（投与前）の同一時刻に対する 8 週時の眼圧変化量は表 14 のとおりであった。

表 14 各観察時点における眼圧値及びベースラインからの眼圧変化量 (mmHg) (K-115-03 試験、PPS)

		プラセボ群	0.1%群	0.2%群	0.4%群
評価例数		52	50	52	49
眼圧値	0 週朝点眼直前	23.03 ± 2.13	23.41 ± 2.45	23.21 ± 2.01	23.22 ± 1.88
	0 週点眼 2 時間後	22.52 ± 2.28	22.67 ± 2.53	22.60 ± 2.35	22.65 ± 2.12
	0 週点眼 8 時間後	22.11 ± 2.41	22.07 ± 2.66	21.84 ± 2.24	22.01 ± 2.67
	8 週点眼直前	20.86 ± 3.40	20.00 ± 3.19	20.03 ± 2.85	19.77 ± 2.54
	8 週点眼 2 時間後	20.00 ± 2.95	18.92 ± 3.00	18.42 ± 2.66	18.19 ± 2.64
	8 週点眼 8 時間後	20.15 ± 3.70	18.87 ± 2.96	19.11 ± 2.51	18.89 ± 2.64
眼圧変化量 ^{a)}	8 週点眼直前	-2.179 ± 0.307	-3.404 ± 0.303	-3.183 ± 0.307	-3.459 ± 0.316
	8 週点眼 2 時間後	-2.537 ± 0.308	-3.732 ± 0.314	-4.174 ± 0.308	-4.458 ± 0.317
	8 週点眼 8 時間後	-1.922 ± 0.321	-3.210 ± 0.324	-2.730 ± 0.317	-3.123 ± 0.327
プラセボ群との群間差 ^{a)}	8 週点眼直前	—	-1.225 [-2.090, -0.360]	-1.004 [-1.859, -0.148]	-1.280 [-2.148, -0.411]
	8 週点眼 2 時間後	—	-1.195 [-2.064, -0.327]	-1.637 [-2.495, -0.778]	-1.922 [-2.793, -1.050]
	8 週点眼 8 時間後	—	-1.288 [-2.188, -0.389]	-0.809 [-1.698, 0.080]	-1.201 [-2.104, -0.299]

眼圧値: 平均値 ± 標準偏差、眼圧変化量: 調整済み平均値 ± 標準誤差

プラセボ群との群間差: 調整済み平均値 [95%信頼区間]

a) 投与前値 (0 週朝点眼直前の眼圧) を共変量、投与群を因子とした共分散分析モデルにより調整

有害事象（臨床検査値異常を含む）³³⁾ は、プラセボ群 50.0% (27/54 例)、0.1%群 60.4% (32/53 例)、0.2%群 70.4% (38/54 例)、0.4%群 71.4% (35/49 例) に認められた。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例（鉄欠乏性貧血）、0.1%群 1 例（大腿骨頸部骨折）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ている。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 2 例（鉄欠乏性貧血、網膜裂孔 各 1 例）、0.1%群 3 例（大腿骨頸部骨折、羞明・眼部不快感、喘息 各 1 例）、0.2%群 1 例（結膜充血）に認められ、0.1%群の羞明・眼部不快感及び喘息、0.2%群の結膜充血の治験薬との因果関係は否定されていない。

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）³³⁾ は、プラセボ群 24.1% (13/54 例)、0.1%群 52.8% (28/53 例)、0.2%群 59.3% (32/54 例)、0.4%群 63.3% (31/49 例) に認められ、主な事象は、結膜充血（プラセボ群 11.1% (6/54 例)、0.1%群 43.4% (23/53 例)、0.2%群 57.4% (31/54 例)、0.4%群 63.3% (31/49 例)）、眼刺激（プラセボ群 9.3% (5/54 例)、本剤 0.1%群 3.8% (2/53 例)、0.2%群 1.9% (1/54 例)、0.4%群 12.2% (6/49 例)）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）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。眼科的検査（視力、眼圧、眼底検査等）では、細隙灯顕微鏡検査の結膜充血の観察³⁴⁾ において、0 週以降に程度が 2+と評価された被験者は 3 例（0.1%群、0.2%群及び 0.4%群、各 1 例、いずれも両眼）認められたが、3+と評価された被験者はいなかった。

³²⁾ 有効性評価眼は眼圧確認時 (-2 週から-1 日) と治療期開始時 (0 週) の 9 時において少なくとも片眼の眼圧が 2 時点共に 21 mmHg 以上かつ 2 時点の眼圧差が 3 mmHg 以下を満たす眼とされ、両眼ともに満たす場合は、以下の順序で選定された。

- 1、治療期開始時 (0 時) の眼圧が高い眼
- 2、眼圧確認時 (-2 週～-1 日) と治療期開始時 (0 週) の 9 時の眼圧差が少ない眼
- 3、右眼

³³⁾ MedDRA/J ver.12.1

³⁴⁾ 細隙灯顕微鏡検査による結膜充血の評価基準は以下の程度に分類された。

- : 所見なし、又はごくわずかな所見を認めるが生理的な変化
- +: 数本の血管拡張が認められる
- 2+: 多数の血管拡張又は輪部の血管拡張が認められる
- 3+: 全体の血管拡張が認められる

以上より申請者は、本剤投与時の眼圧下降効果に用量反応性が認められたこと、有害事象として結膜充血が認められるものの、無処置にて回復する軽度の症状であり、その他に安全性上問題となる事象は認められなかったことを説明した。

(3) 第Ⅲ相試験

1) プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1.3: K-115-05 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断され、眼圧確認時(-2 週から-1 日)と治療期開始時(0 週)の9 時において少なくとも片眼の眼圧が2 時点共に 21 mmHg 以上かつ2 時点の眼圧差が 3 mmHg 以下であり、両眼共に 35 mmHg 未満の日本人患者(目標症例数 100 例、各群 50 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遮蔽並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 0.4%を両眼に1 回1 滴、1 日2 回(9 時、21 時)点眼投与すると設定され、投与期間は8 週間と設定された。

無作為化された 107 例(プラセボ群 54 例、本剤群 53 例)全例が安全性解析対象集団及び FAS であった。治療期中止例は本剤群の 1 例(選択基準違反)であった。

主要評価項目である FAS における有効性評価眼³²⁾ の治療期開始時(0 週)の同一時刻に対する 4、6、8 週時の眼圧変化量(朝点眼直前、点眼 2 時間後)及び本剤群とプラセボ群の群間差とその 95%信頼区間は表 15 のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた(朝点眼直前: $p=0.013$ 、点眼 2 時間後: $p\leq 0.01$ 、投与群及び時点(4 週、6 週、8 週の 3 時点)を固定効果、被験者を変量効果とした繰り返し測定型分散分析³⁵⁾)。また、眼圧の推移は図 2 のとおりであった。

表 15 各観察時点におけるベースラインからの眼圧変化量 (mmHg) (K-115-05 試験、FAS)

評価例数 ^{a)}	プラセボ群	本剤群	群間差 [95%信頼区間]
	54	53	
朝点眼直前	-1.843 ± 0.284	-2.865 ± 0.289	-1.023 ± 0.405 [-1.826, -0.219]
点眼 2 時間後	-1.679 ± 0.279	-3.962 ± 0.284	-2.283 ± 0.398 [-3.072, -1.493]

調整済み平均値 ± 標準誤差

投与群及び時点(4 週、6 週、8 週の 3 時点)を固定効果、被験者を変量効果とした繰り返し測定型分散分析モデルにより調整

a) FAS のうち、4 週、6 週又は 8 週の結果を有していたのはプラセボ群 54 例、本剤群 52 例

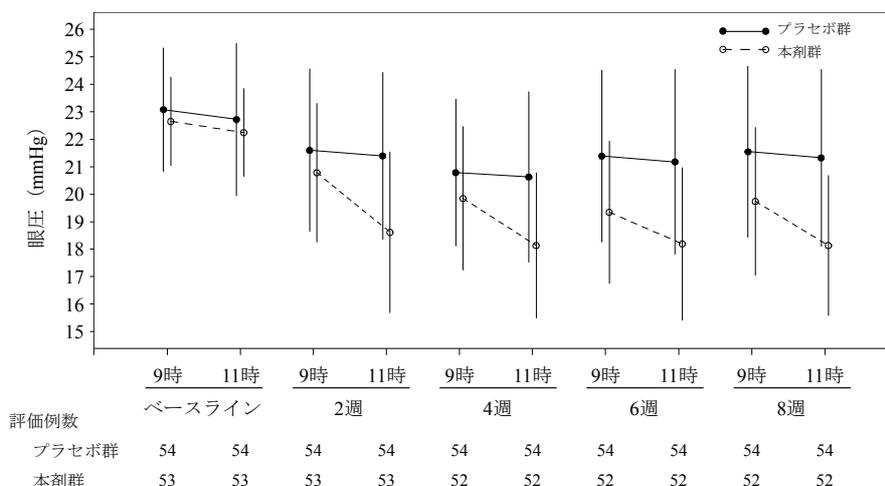


図 2 眼圧の推移 (K-115-05 試験、FAS、平均値 ± 標準偏差)

³⁵⁾ 時点間(朝点眼直前、点眼 2 時間後)の検定の多重性は積命題として取り扱うことにより調整。

有害事象（臨床検査値異常を含む）³⁶⁾ は、プラセボ群 20.4%（11/54 例）、本剤群 84.9%（45/53 例）に認められた。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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）³⁶⁾ は、プラセボ群 3.7%（2/54 例）、本剤群 79.2%（42/53 例）に認められ、主な事象は、結膜充血（プラセボ群 1.9%（1/54 例）、本剤群 73.6%（39/53 例））、眼刺激（プラセボ群 1.9%（1/54 例）、本剤群 5.7%（3/53 例））等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）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。眼科的検査（視力、眼圧、眼底検査等）では、細隙灯顕微鏡検査による結膜充血の評価³⁴⁾において、左右平均値を用いた群間比較の結果、本剤群ではプラセボ群と比較して充血の程度が増加した。

以上より申請者は、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証され、本剤群では多くの患者で結膜充血が認められるものの、無処置にて回復する軽度の症状であり、その他に安全性上問題となる事象は認められなかったことを説明した。

2) ラタノプロスト点眼液併用試験（5.3.5.1.4: K-115-06 試験<■■■年■■月～■■■年■■月>）

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断され、ラタノプロスト点眼液 0.005%（以下、「ラタノプロスト」）の単剤療法を 4 週間以上継続した後、眼圧確認時（-2 週から-1 日）と治療期開始時（0 週）の 9 時において少なくとも片眼の眼圧が 2 時点共に 18 mmHg 以上かつ 2 時点の眼圧差が 3 mmHg 以下であり、両眼共に 35 mmHg 未満の日本人患者（目標症例数 200 例、各群 100 例）を対象に、本剤とラタノプロスト併用時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遮蔽並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 0.4%を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時、21 時）点眼投与し、5 分以上空けてからラタノプロストを両眼に 1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時）点眼投与すると設定され、投与期間は 8 週間と設定された。

無作為化された 205 例（プラセボ群 103 例、本剤群 102 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS であった。治療期中止例はプラセボ群 6 例（併用禁止療法及び医学的理由、各 2 例、有害事象及び医学的以外の理由、各 1 例）、本剤群 3 例（同意撤回 2 例、医学的以外の理由 1 例）であった。

主要評価項目である FAS における治療期開始時（0 週）の同一時刻に対する 4、6、8 週時の有効性評価眼³²⁾の眼圧変化量（朝点眼直前、点眼 2 時間後）及びプラセボ群と本剤群の群間差とその 95%信頼区間は表 16 のとおりであり、本剤群において朝点眼直前ではプラセボ群に対する統計学的な有意差は認められなかったが、多重性を考慮していない解析であるものの、点眼 2 時間後ではプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた（朝点眼直前: $p=0.060$ 、点眼 2 時間後: $p\leq 0.01$ 、投与群及び時点（4 週、6 週、8 週の 3 時点）を固定効果、被験者を変量効果とした繰り返し測定型分散分析³⁵⁾）。また、眼圧の推移は図 3 のとおりであった。

³⁶⁾ MedDRA/J ver.14.1

表 16 各観察時点におけるベースラインからの眼圧変化量 (mmHg) (K-115-06 試験、FAS)

	プラセボ群	本剤群	群間差 [95%信頼区間]
評価例数	103	102	
朝点眼直前 ^{a)}	-1.808 ± 0.163	-2.246 ± 0.164	-0.438 ± 0.231 [-0.894, 0.018]
点眼 2 時間後	-1.835 ± 0.177	-3.191 ± 0.178	-1.356 ± 0.251 [-1.852, -0.861]

調整済み平均値 ± 標準誤差

投与群及び時点 (4 週、6 週、8 週の 3 時点) を固定効果、被験者を変量効果とした繰り返し測定型分散分析モデルにより調整

a) FAS のうち、4 週、6 週又は 8 週の結果を有していたのはプラセボ群 102 例、本剤群 101 例

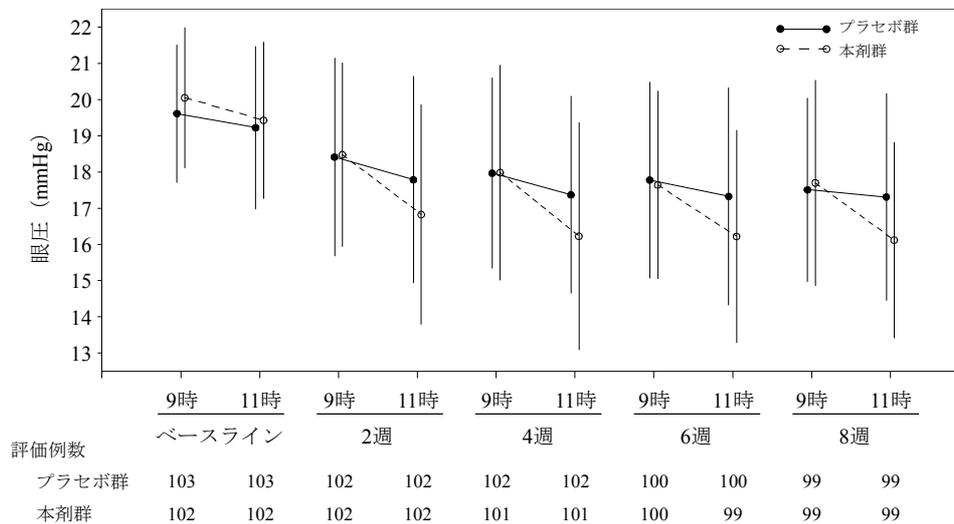


図 3 眼圧の推移 (K-115-06 試験、FAS、平均値 ± 標準偏差)

有害事象 (臨床検査値異常を含む)³⁶⁾ は、プラセボ群 40.8% (42/103 例)、本剤群 70.6% (72/102 例) に認められた。死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象がプラセボ群 1 例 (脊椎圧迫骨折) に、治験薬の投与中止に至った有害事象がプラセボ群 1 例 (眼圧上昇) 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ている。

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)³⁶⁾ は、プラセボ群 15.5% (16/103 例)、本剤群 55.9% (57/102 例) に認められ、主な事象は、結膜充血 (プラセボ群 6.8% (7/103 例)、本剤群 54.9% (56/102 例))、眼刺激 (プラセボ群 7.8% (8/103 例)、本剤群 5.9% (6/102 例)) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) は、脈拍数が 8 週及び 8 週 (中止時) にプラセボ群と比較して本剤群で増加する傾向が認められたが、プラセボ群の脈拍数減少によるものと考えられている。眼科的検査 (視力、眼圧、眼底検査等) では、細隙灯顕微鏡検査において 8 週及び 8 週 (中止時) にプラセボ群と比較して本剤群で角膜所見の有意な改善を認めたが、プラセボ群で悪化方向へ変化した患者が多く、本剤群で改善方向へ変化した患者が多いことによるものと考えられている。

以上より申請者は、ラタノプロストで効果不十分な日本人原発開放隅角緑内障患者又は高眼圧症患者に対して、ラタノプロストと併用した際、有効性については、朝点眼直前ではプラセボ群と本剤群の間に有意差は認められなかったものの、多重性を考慮していない解析ではあるが点眼 2 時間後では本剤群のプラセボ群に対する有意差が認められており、本剤群における両時点の眼圧変化量の推定値はプラセボ群と比較して大きく、本剤の眼圧下降が示唆されたこと、安全性については、多くの患者で結膜充血が認められるものの、無処置にて回復する軽度の症状であり、その他に安全性上問題となる事象は認め

られなかったことを説明した。

3) チモロール点眼液併用試験 (5.3.5.1.5: K-115-08 試験< 年 月～ 年 月 >)

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断され、チモロール点眼液 0.5% (以下、「チモロール」) の単剤療法を 4 週間以上継続した後、眼圧確認時(-2 週から-1 日)と治療期開始時(0 週)の 9 時において少なくとも片眼の眼圧が 2 時点共に 18 mmHg 以上かつ 2 時点の眼圧差が 3 mmHg 以下であり、両眼共に 35 mmHg 未満の日本人患者 (目標症例数 200 例、各群 100 例) を対象に、本剤とチモロール併用時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遮蔽並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 0.4%を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回 (9 時、21 時) 点眼投与した後、5 分以上の間隔を空けてチモロールを両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回 (9 時、21 時) 点眼投与すると設定され、投与期間は 8 週間と設定された。

無作為化された 208 例 (プラセボ群 104 例、本剤群 104 例) 全例が安全性解析対象集団及び FAS であった。治療期中止例はプラセボ群 4 例 (有害事象 3 例、同意撤回 1 例)、本剤群 2 例 (医学的以外の理由及び治療継続困難、各 1 例) であった。

主要評価項目である FAS における治療期開始時 (0 週)の同一時刻に対する 4、6、8 週時の有効性評価対象眼³²⁾の眼圧変化量 (朝点眼直前、点眼 2 時間後)及び本剤群とプラセボ群の群間差とその 95%信頼区間は表 17 のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた (両時点において $p \leq 0.01$ 、投与群及び時点 (4 週、6 週、8 週の 3 時点) を固定効果、被験者を変量効果とした繰り返し測定型分散分析)³⁵⁾。また、眼圧の推移は図 4 のとおりであった。

表 17 各観察時点におけるベースラインからの眼圧変化量 (mmHg) (K-115-08 試験、FAS)

評価例数 ^{a)}	プラセボ群	本剤群	群間差 [95%信頼区間]
	104	104	
朝点眼直前	-1.485 ± 0.161	-2.382 ± 0.161	-0.897 ± 0.228 [-1.345, -0.448]
点眼 2 時間後	-1.301 ± 0.171	-2.881 ± 0.172	-1.580 ± 0.243 [-2.059, -1.101]

調整済み平均値 ± 標準誤差

投与群及び時点 (4 週、6 週、8 週の 3 時点) を固定効果、被験者を変量効果とした繰り返し測定型分散分析モデルにより調整

a) FAS のうち、4 週、6 週又は 8 週の結果を有していたのはプラセボ群 103 例、本剤群 102 例

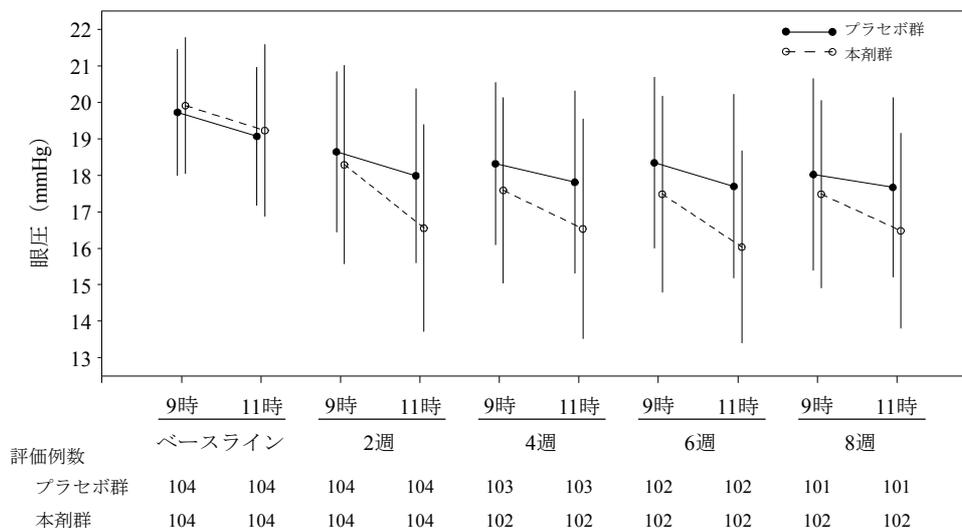


図 4 眼圧の推移 (K-115-08 試験、FAS、平均値 ± 標準偏差)

有害事象（臨床検査値異常を含む）³⁶⁾は、プラセボ群 32.7% (34/104 例)、本剤群 75.0% (78/104 例) に認められた。死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象はプラセボ群 1 例（胆管結石）に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群 3 例（眼圧上昇、胆管結石、喘息 各 1 例）に認められ、喘息の治験薬との因果関係は否定されていない。

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）³⁶⁾は、プラセボ群 12.5% (13/104 例)、本剤群 66.3% (69/104 例) に認められ、主な事象は、結膜充血（プラセボ群 5.8% (6/104 例)、本剤群 65.4% (68/104 例)）、眼刺激（プラセボ群 2.9% (3/104 例)、本剤群 9.6% (10/104 例)）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）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。眼科的検査（視力、眼圧、眼底検査等）では、細隙灯顕微鏡検査における結膜充血の評価³⁴⁾において、左右平均値を用いた群間比較の結果、本剤群ではプラセボ群と比較して充血の程度が増加した。

以上より申請者は、チモロールで効果不十分な日本人原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者に対し、チモロールとの併用では、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証されたこと、安全性については多くの患者で結膜充血が認められるものの、無処置にて回復する軽度の症状であり、その他に安全性上問題となる事象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: K-115-07 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

原発開放隅角緑内障、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症と診断され、眼圧確認時 (-2 週から-1 日) と治療期開始時 (0 週) の 9 時において少なくとも片眼の眼圧が 2 時点共に 15 mmHg 以上かつ 2 時点の眼圧差が 3 mmHg 以下であり、両眼共に 35 mmHg 未満の日本人患者（目標症例数 350 例以上、コホート 1 150 例以上、コホート 2~4 各群 50 例以上）³⁷⁾を対象に、本剤の単剤療法、又は PG 関連薬、β 遮断薬、若しくは PG 関連薬と β 遮断薬の配合剤との併用時の有効性及び安全性を検討するため、非対照試験が実施された。

用法・用量は、PG 関連薬、β 遮断薬又は PG 関連薬と β 遮断薬の配合剤の併用下、若しくは非併用下で、本剤 0.4%を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時、21 時）点眼投与すると設定され³⁸⁾、投与期間は 52 週間と設定された。

総投与症例 354 例（コホート 1 で 173 例、コホート 2 で 62 例、コホート 3 で 60 例、コホート 4 で 59 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS であった。

有効性評価項目である FAS における有効性評価眼³⁹⁾における眼圧の推移は図 5 のとおりであった。

³⁷⁾ コホート 1：本剤単剤群、コホート 2：PG 関連薬併用群、コホート 3：β 遮断薬併用群、コホート 4：PG 関連薬及び β 遮断薬の配合剤併用群

³⁸⁾ PG 関連薬、β 遮断薬又は PG 関連薬と β 遮断薬の配合剤は、本剤投与後 5 分以上の間隔を空けて点眼投与すると設定された。

³⁹⁾ 有効性評価眼は、眼圧確認時と治療期開始時 (0 週) の眼圧が 2 時点ともに 15 mmHg 以上かつ 2 時点の眼圧差が 3 mmHg 以下を満たす眼とされ、両眼ともに満たす場合は以下の順序で選定された。

- 1、治療期開始 (0 週) の 9 時の眼圧が高い眼
- 2、眼圧確認時 (-2 週~-1 日) と治療期開始時 (0 週) の 9 時の眼圧差が小さい眼
- 3、右眼

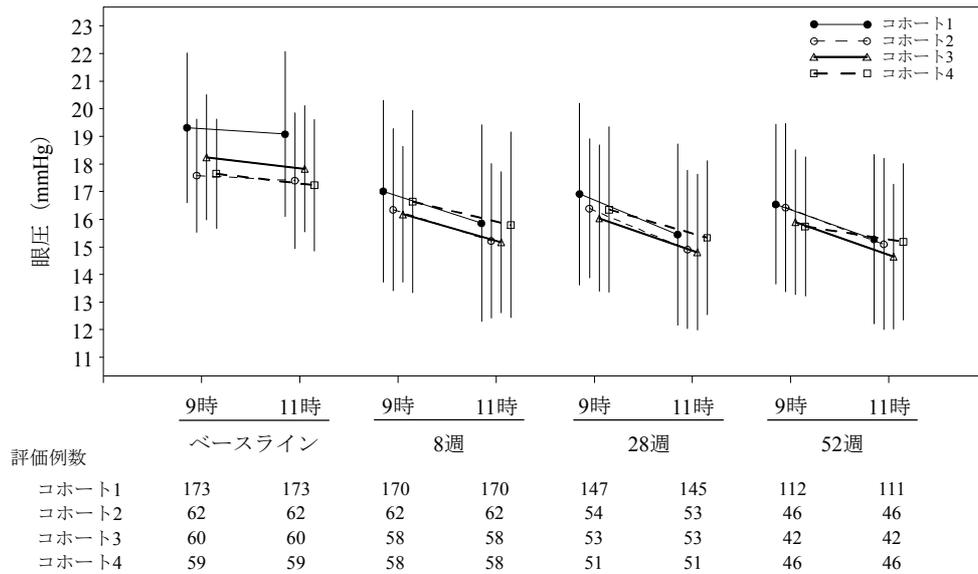


図5 眼圧の推移 (K-115-07 試験、FAS、平均値 ± 標準偏差)

有害事象（臨床検査値異常を含む）⁴⁰⁾ は、コホート1で94.8%（164/173例）、コホート2で95.2%（59/62例）、コホート3で88.3%（53/60例）、コホート4で96.6%（57/59例）に認められた。死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、コホート1で6例（前立腺癌、急性心筋梗塞、甲状腺腺腫、食道静脈瘤、間質性肺疾患、胆嚢炎 各1例）、コホート2で4例（挫傷、くも膜下出血、頸動脈狭窄、脳梗塞 各1例）、コホート3で1例（尺骨神経麻痺）、コホート4で3例（心房細動2例、脊椎すべり症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ている。治験薬の投与中止に至った有害事象は表18のとおりであり、コホート1における硝子体出血、前立腺癌、急性心筋梗塞、眼瞼炎、アレルギー性結膜炎 各1例、コホート2における白内障、関節リウマチ、脳梗塞 各1例、コホート3における白内障1例、コホート4における視野欠損、眼圧上昇、心房細動 各1例以外の事象の治験薬との因果関係は否定されていない。

表18 治験薬の投与中止に至った有害事象 (K-115-07 試験、安全性解析対象集団)

コホート1 (45例)	眼瞼炎12例、アレルギー性結膜炎7例、アレルギー性結膜炎・眼瞼炎5例、結膜充血3例、結膜充血・結膜炎、結膜充血・眼瞼炎、結膜炎、眼瞼炎・結膜炎、各2例、硝子体出血、結膜充血・眼瞼炎・結膜濾胞、眼瞼紅斑、前立腺癌*、急性心筋梗塞*、アレルギー性結膜炎・皮膚潰瘍、接触性皮膚炎、結膜充血・眼瞼そう痒症、アレルギー性結膜炎・結膜充血、眼圧上昇 各1例
コホート2 (12例)	アレルギー性結膜炎2例、眼瞼炎、流涙増加、結膜充血・眼瞼そう痒症、白内障、関節リウマチ、脳梗塞*、アレルギー性結膜炎・アレルギー性眼瞼炎、アレルギー性結膜炎・眼瞼炎、眼痛・眼瞼炎、眼瞼炎・結膜充血 各1例
コホート3 (12例)	眼瞼炎、アレルギー性結膜炎 各4例、眼瞼湿疹、白内障、巨大乳頭結膜炎、眼瞼炎・結膜充血 各1例
コホート4 (8例)	眼瞼炎・視野欠損、眼瞼炎、結膜充血・結膜炎、眼瞼そう痒症、眼圧上昇、心房細動*、アレルギー性結膜炎、結膜充血・眼瞼炎 各1例

*: 重篤な有害事象

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）⁴⁰⁾ は、コホート1で86.7%（150/173例）、コホート2で90.3%（56/62例）、コホート3で81.7%（49/60例）、コホート4で78.0%（46/59例）に認められ、主な事象は表19のとおりであった。

⁴⁰⁾ MedDRA/J ver.16.0

表 19 治験薬との因果関係が否定されなかった主な有害事象
(K-115-07 試験、安全性解析対象集団)

	コホート 1	コホート 2	コホート 3	コホート 4
評価例数	173	62	60	59
眼瞼炎	37 (21.4)	7 (11.3)	13 (21.7)	6 (10.2)
結膜炎	10 (5.8)	3 (4.8)	2 (3.3)	1 (1.7)
アレルギー性結膜炎	34 (19.7)	7 (11.3)	8 (13.3)	5 (8.5)
眼刺激	16 (9.2)	7 (11.3)	8 (13.3)	5 (8.5)
結膜充血	131 (75.7)	49 (79.0)	41 (68.3)	42 (71.2)
眼瞼そう痒症	8 (4.6)	3 (4.8)	0 (0.0)	3 (5.1)

例数 (割合 %)

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）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。眼科的検査（視力、眼圧、眼底検査等）では、細隙灯顕微鏡による結膜充血に関する検査において、治療期前後の比較でその程度の増加が認められ、有害事象である結膜充血及びアレルギー・炎症関連の眼障害が関係している可能性が考えられている。角膜内皮細胞密度の変化量の検討では、治療期開始後に有意に低下した時点が認められたが、治療期を通じた変化に一定の傾向は認められなかった。角膜厚の変化量の検討では、治療期を通じて 0 週からの有意な低下が認められたが、28 週及び 52 週に実施した治験薬投与前の測定では、治験薬投与後に測定した場合と比べて角膜厚の回復傾向が認められた。

以上より申請者は、日本人原発開放隅角緑内障、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症患者において、本剤の単剤療法、又は PG 関連薬、 β 遮断薬、若しくは PG 関連薬と β 遮断薬の配合剤との併用での長期投与により眼圧下降効果の減弱は認められなかったこと、安全性については、多くの被験者で結膜充血及びアレルギー・炎症関連の眼障害が認められるものの、可逆性の事象であり、その他に安全性上問題となる事象は認められなかったことを説明した。

<審査の概略>

(1) 有効性について

1) ラタノプロスト併用時の有効性について

機構は、第Ⅲ相プラセボ対照比較試験 (K-115-05 試験) 及び第Ⅲ相チモロール点眼液併用試験 (K-115-08 試験) では、主要評価項目とした朝点眼前と点眼 2 時間後のいずれにおいても本剤群ではプラセボ群を上回る眼圧下降作用が認められているが、第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用試験 (K-115-06 試験) では、主要解析である投与群及び時点 (4 週、6 週、8 週の 3 時点) を固定効果、被験者を変量効果とした繰り返し測定型分散分析 (以下、「主要な解析」) による朝点眼直前の評価でプラセボ群と本剤群の比較における p 値が有意水準 0.05 を上回り、主要評価項目である眼圧変化量では本剤群とプラセボ群の間で統計学的有意差が認められていないことから、その要因及び本剤とラタノプロストを併用することの有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

K-115-06 試験において主要な解析による朝点眼直前の評価でプラセボ群と本剤群の比較における p 値が有意水準 0.05 を上回った要因としては、ラタノプロストに対する本剤併用効果が想定よりも小さかったことによる検出力不足である可能性が考えられる。その他の要因として、有効性評価時点において本剤の眼圧下降効果が定常状態に達していなかった可能性を考えたが、短期投与試験 (K-115-03 試験、K-115-05 試験、K-115-06 試験及び K-115-08 試験) の本剤群とプラセボ群との眼圧変化量の差は投与 4 週後以降の時点ではほぼ同様であり、遅くとも投与 4 週後では眼圧下降効果が定常状態に達していると考えられる。

しかしながら、以下の点から本剤とラタノプロストとの併用療法は、1 日を通じてラタノプロスト単剤療法を上回る眼圧下降効果が期待できると考える。

- 本剤とラタノプロストを併用したときの有効性について（表 20）、朝点眼直前の評価において主要な解析ではプラセボ群と本剤群の間に統計学的有意差は認められなかったものの、2 週、4 週、6 週及び 8 週のいずれの評価時点におけるベースラインからの眼圧変化量もプラセボ群と比較して本剤群で上回る傾向が認められ、副次解析である投与群及び時点（2 週、4 週、6 週、8 週の 4 時点）を固定効果、被験者を変量効果とした繰り返し測定型分散分析によるプラセボ群と本剤群の比較においては統計学的な有意差が認められること。

表 20 ラタノプロスト点眼液併用試験におけるベースラインからの眼圧変化量 (mmHg) (K-115-06 試験、FAS)

		9 時 (朝点眼直前)		11 時 (点眼 2 時間後)	
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数		103	102	103	102
眼圧値 ^{a)}	ベースライン	19.62 ± 1.90 (103)	20.05 ± 1.94 (102)	19.23 ± 2.25 (103)	19.43 ± 2.16 (102)
	2 週	18.42 ± 2.74 (102)	18.48 ± 2.54 (102)	17.79 ± 2.85 (102)	16.83 ± 3.03 (102)
	4 週	17.97 ± 2.63 (102)	17.99 ± 2.97 (101)	17.37 ± 2.72 (102)	16.23 ± 3.14 (101)
	6 週	17.78 ± 2.71 (100)	17.65 ± 2.58 (100)	17.33 ± 3.00 (100)	16.22 ± 2.94 (99)
	8 週	17.51 ± 2.53 (99)	17.70 ± 2.84 (99)	17.31 ± 2.86 (99)	16.12 ± 2.70 (99)
眼圧変化量 ^{b)}	2 週	-1.191 ± 0.182 (102)	-1.574 ± 0.182 (102)	-1.426 ± 0.196 (102)	-2.603 ± 0.196 (102)
	4 週	-1.637 ± 0.201 (102)	-2.035 ± 0.202 (101)	-1.843 ± 0.207 (102)	-3.168 ± 0.209 (102)
	6 週	-1.850 ± 0.188 (100)	-2.390 ± 0.188 (100)	-1.910 ± 0.220 (100)	-3.182 ± 0.221 (101)
	8 週	-2.051 ± 0.203 (99)	-2.338 ± 0.203 (99)	-1.864 ± 0.196 (99)	-3.283 ± 0.196 (99)
眼圧変化量 ^{c)}		-1.808 ± 0.163	-2.246 ± 0.164	-1.835 ± 0.177	-3.191 ± 0.178
群間差 ^{c)} [95%信頼区間]		-0.438 ± 0.231 [-0.894, 0.018]		-1.356 ± 0.251 [-1.852, -0.861]	
眼圧変化量 ^{d)}		-1.667 ± 0.146	-2.078 ± 0.146	-1.742 ± 0.168	-3.034 ± 0.169
群間差 ^{d)} [95%信頼区間]		-0.410 ± 0.206 [-0.817, -0.004]		-1.292 ± 0.239 [-1.763, -0.821]	

() 内: 各評価時点における評価例数

a) 平均値 ± 標準偏差、b) 平均値 ± 標準誤差

c) 投与群及び時点（4 週、6 週、8 週の 3 時点）を固定効果、被験者を変量効果とした繰り返し測定型分散分析モデルによる調整済み平均値 ± 標準誤差

d) 投与群及び時点（2 週、4 週、6 週、8 週の 4 時点）を固定効果、被験者を変量効果とした繰り返し測定型分散分析モデルによる調整済み平均値 ± 標準誤差

- ラタノプロスト併用の第Ⅲ相試験（K-115-06 試験）では投与直前と 2 時間後の 2 時点のみの評価であったことから、本剤投与後の複数時点における眼圧下降効果を確認するためにラタノプロストで効果不十分な原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者⁴¹⁾を対象として、ラタノプロストを併用した無作為化単遮蔽 2 群 2 期クロスオーバー試験（K-115-10 試験、参考 5.3.5.1.6）⁴²⁾を実施した結果（表 21）、本剤投与時の投与前値（0 週時の 9 時の眼圧）からの眼圧変化量は治験薬投与 4 週間において朝点眼前から投与 9 時間後までプラセボ投与時を上回る傾向が認められ、各群の先行治験薬に基づく結果においても同様の傾向が認められたこと。

⁴¹⁾ ラタノプロスト点眼液 0.005%の単剤療法を 4 週間以上継続した後の朝 9 時の眼圧値が 18 mmHg 以上の患者が対象とされた。

⁴²⁾ ラタノプロスト点眼液 0.005%を両眼に 1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時）点眼投与し、各投与期においてプラセボ又は本剤 0.4%を両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時、21 時）点眼投与すると設定され、投与期間は各投与期 4 週間と設定された。

表 21 治験薬投与 4 週後の投与前値からの眼圧変化量 (mmHg) (K-115-10 試験、FAS)

全体	治験薬	眼圧値 ^{b)}		眼圧変化量 ^{c)}		眼圧変化量の群間差 ^{c)}
		プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	
	評価例数	33	33	33	33	
	投与前値 ^{a)}	20.41 ± 1.88		—	—	—
	4 週後朝点眼直前	19.91 ± 2.10	18.14 ± 2.70	-0.513 [-1.219, 0.193]	-2.267 [-2.973, -1.562]	-1.755 [-2.492, -1.017]
	4 週後朝点眼 2 時間後	19.24 ± 1.92	17.02 ± 2.85	-1.171 [-2.014, -0.328]	-3.389 [-4.232, -2.546]	-2.218 [-3.049, -1.386]
	4 週後朝点眼 6 時間後	18.80 ± 2.16	17.03 ± 2.96	-1.625 [-2.418, -0.832]	-3.368 [-4.161, -2.574]	-1.743 [-2.596, -0.889]
	4 週後朝点眼 9 時間後	18.97 ± 2.65	17.68 ± 3.72	-1.449 [-2.394, -0.503]	-2.733 [-3.679, -1.788]	-1.285 [-2.087, -0.483]
先行 治験薬	先行治験薬	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	
	評価例数	17	16	17	16	
	投与前値 ^{a)}	20.74 ± 2.05	20.06 ± 1.68	—	—	—
	4 週後朝点眼直前	20.65 ± 1.84	17.97 ± 2.49	-0.09 [-0.72, 0.54]	-2.09 [-3.11, -1.08]	-2.01 [-3.13, -0.88]
	4 週後朝点眼 2 時間後	19.71 ± 1.90	16.84 ± 2.48	-1.03 [-1.98, -0.08]	-3.22 [-4.39, -2.05]	-2.19 [-3.63, -0.75]
	4 週後朝点眼 6 時間後	19.74 ± 2.41	17.06 ± 2.59	-1.00 [-1.85, -0.15]	-3.00 [-4.20, -1.80]	-2.00 [-3.39, -0.61]
	4 週後朝点眼 9 時間後	19.59 ± 3.20	17.13 ± 2.64	-1.15 [-2.32, 0.03]	-2.94 [-4.05, -1.82]	-1.79 [-3.35, -0.23]

a) 0 週時の 9 時の眼圧、b) 平均値 ± 標準偏差

c) 全体: 調整済み平均値 [95%信頼区間] (投与群、治療期及び薬剤を固定効果、投与群×被験者を変量効果とした混合効果モデル)
先行治験薬: 平均値 [95%信頼区間]

機構は、本剤の有効性について以下のように考える。

第Ⅲ相プラセボ対照比較試験 (K-115-05 試験) 及び第Ⅲ相チモロール点眼液併用試験 (K-115-08 試験) において、本剤群ではプラセボ群を上回る眼圧下降作用が示されており、本剤単剤投与時及びチモロールとの併用投与時の有効性は示されていると考える。

また、第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用試験 (K-115-06 試験) において、主要な解析による朝点眼直前の評価でプラセボ群と本剤群の比較における p 値が有意水準 0.05 を上回り、主要評価項目である眼圧変化量について、事前に計画された主要解析方法では本剤群とプラセボ群の間で統計学的有意差は認められなかったものの、以下の点を踏まえると、本剤はラタノプロストとの併用効果が期待できると考える。

- 第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用試験 (K-115-06 試験) の朝点眼直前の評価において、2 週、4 週、6 週及び 8 週のいずれの評価時点におけるベースラインからの眼圧変化量もプラセボ群と比較して本剤群で上回る傾向が認められており、副次解析である投与群及び時点 (2 週、4 週、6 週、8 週の 4 時点) を固定効果、被験者を変量効果とした繰り返し測定型分散分析によるプラセボ群と本剤群の比較においては統計学的な有意差が認められること。
- 第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用試験 (K-115-06 試験) の点眼 2 時間後の評価では、主要な解析及び副次的解析のいずれにおいても本剤群ではプラセボ群を上回るプラセボ群と本剤群の比較において統計学的な有意差が認められること。
- 臨床薬理試験 (K-115-10 試験) において、投与 6 及び 9 時間後で本剤とラタノプロストを併用したときの眼圧下降効果は維持される傾向が認められており、点眼直前においてもラタノプロストと本剤併用投与時の眼圧下降作用を否定する結果ではないこと。

2) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

第Ⅲ相試験 (K-115-05、K-115-06、K-115-08 試験) における患者背景因子別の眼圧変化量及び群間差は表 22 のとおりであり、一定の傾向を示す因子は認められなかった。また、投与 8 週後の眼圧変化量について、投与群、試験 (K-115-05、K-115-06、K-115-08 試験)、時点 (朝点眼直前、朝点眼 2 時間後)、患

者背景因子（性別、年齢、前治療薬、対象疾患、ベースライン眼圧値）、投与群×試験、投与群×時点、投与群×各患者背景因子を固定効果とし、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルによる解析において、検討した患者背景因子が薬効に影響を及ぼす傾向は認められなかった。また、第Ⅲ相試験（K-115-05、K-115-06、K-115-08 試験）において、正常眼圧緑内障患者は組入れられていないが、長期投与試験（K-115-07 試験）のコホート 1 における正常眼圧緑内障患者⁴³⁾において、眼圧は本剤投与前から低下する傾向が認められ、眼圧変化量、眼圧変化率が-20%及び-30%を達成した被験者数の割合は正常眼圧緑内障以外の患者と大きな違いはなかった。以上より、各患者背景因子（性別、年齢、前治療薬、対象疾患、ベースライン眼圧値）が本剤の有効性に及ぼす影響は小さいと判断した。

表 22 患者背景因子別の眼圧変化量（最終評価時点（投与 8 週後又は中止時）と 0 週との差）及び群間差（mmHg）

		K-115-05 試験			K-115-06 試験			K-115-08 試験			
		単剤			ラタノプロスト併用			チモロール併用			
		プラセボ群	本剤群	群間差	プラセボ群	本剤群	群間差	プラセボ群	本剤群	群間差	
評価例数		54	53		103	102		104	104		
性別	男性	朝点眼直前	-1.55 (29)	-2.96 (24)	-1.41 [-2.93, 0.12]	-1.53 (53)	-2.19 (47)	-0.66 [-1.58, 0.26]	-1.96 (53)	-2.63 (52)	-0.67 [-1.45, 0.10]
		点眼 2 時間後	-1.38 (29)	-4.00 (24)	-2.62 [-4.00, -1.24]	-1.48 (53)	-3.24 (47)	-1.76 [-2.62, -0.91]	-1.77 (53)	-2.90 (52)	-1.13 [-1.96, -0.30]
	女性	朝点眼直前	-1.52 (25)	-2.55 (29)	-1.03 [-2.21, 0.15]	-2.28 (50)	-2.36 (55)	-0.08 [-0.81, 0.64]	-1.32 (51)	-2.14 (52)	-0.82 [-1.52, -0.12]
		点眼 2 時間後	-1.42 (25)	-3.83 (29)	-2.41 [-3.61, -1.20]	-2.02 (50)	-3.14 (55)	-1.12 [-1.86, -0.37]	-0.72 (51)	-2.50 (52)	-1.78 [-2.48, -1.09]
年齢	65 歳以上	朝点眼直前	-1.29 (26)	-2.47 (19)	-1.19 [-2.53, 0.16]	-1.84 (58)	-2.32 (52)	-0.47 [-1.25, 0.30]	-1.69 (44)	-2.28 (53)	-0.59 [-1.36, 0.18]
		点眼 2 時間後	-1.63 (26)	-3.37 (19)	-1.73 [-3.17, -0.30]	-1.68 (58)	-3.13 (52)	-1.44 [-2.22, -0.67]	-1.03 (44)	-2.62 (53)	-1.59 [-2.49, -0.69]
	65 歳未満	朝点眼直前	-1.77 (28)	-2.88 (34)	-1.11 [-2.46, 0.23]	-1.96 (45)	-2.25 (50)	-0.29 [-1.19, 0.60]	-1.62 (60)	-2.50 (51)	-0.88 [-1.61, -0.16]
		点眼 2 時間後	-1.18 (28)	-4.21 (34)	-3.03 [-4.20, -1.85]	-1.82 (45)	-3.25 (50)	-1.43 [-2.25, -0.60]	-1.42 (60)	-2.78 (51)	-1.37 [-2.04, -0.69]
前治療薬	なし	朝点眼直前	-1.57 (21)	-2.48 (22)	-0.91 [-2.58, 0.77]	-1.80 (5)	-3.83 (3)	-2.03 [-6.13, 2.06]	-1.74 (27)	-2.30 (30)	-0.56 [-1.44, 0.32]
		点眼 2 時間後	-1.24 (21)	-3.66 (22)	-2.42 [-3.94, -0.90]	-2.60 (5)	-3.50 (3)	-0.90 [-4.53, 2.73]	-1.50 (27)	-2.77 (30)	-1.27 [-2.03, -0.50]
	あり	朝点眼直前	-1.52 (33)	-2.92 (31)	-1.40 [-2.55, -0.26]	-1.90 (98)	-2.24 (99)	-0.34 [-0.93, 0.25]	-1.62 (77)	-2.43 (74)	-0.81 [-1.45, -0.16]
		点眼 2 時間後	-1.50 (33)	-4.08 (31)	-2.58 [-3.71, -1.45]	-1.70 (98)	-3.18 (99)	-1.48 [-2.05, -0.91]	-1.17 (77)	-2.68 (74)	-1.51 [-2.21, -0.81]
対象疾患	原発開放隅角緑内障	朝点眼直前	-1.38 (24)	-2.07 (21)	-0.70 [-2.13, 0.74]	-1.73 (64)	-2.30 (62)	-0.56 [-1.28, 0.15]	-1.61 (48)	-2.40 (50)	-0.79 [-1.51, -0.06]
		点眼 2 時間後	-1.15 (24)	-3.55 (21)	-2.40 [-3.88, -0.92]	-1.63 (64)	-3.24 (62)	-1.62 [-2.31, -0.92]	-1.13 (48)	-2.60 (50)	-1.48 [-2.39, -0.56]
	高眼圧症	朝点眼直前	-1.67 (30)	-3.17 (32)	-1.51 [-2.77, -0.24]	-2.15 (39)	-2.26 (40)	-0.11 [-1.12, 0.90]	-1.68 (56)	-2.38 (54)	-0.70 [-1.46, 0.06]
		点眼 2 時間後	-1.60 (30)	-4.14 (32)	-2.54 [-3.68, -1.40]	-1.94 (39)	-3.10 (40)	-1.16 [-2.12, -0.20]	-1.37 (56)	-2.80 (54)	-1.43 [-2.08, -0.78]
ベースライン眼圧値	中央値以上 ^{a)}	朝点眼直前	-1.51 (37)	-2.71 (42)	-1.20 [-2.33, -0.07]	-2.07 (45)	-2.51 (59)	-0.44 [-1.30, 0.42]	-2.11 (51)	-2.31 (55)	-0.20 [-0.99, 0.59]
		点眼 2 時間後	-1.41 (37)	-4.01 (42)	-2.61 [-3.73, -1.48]	-1.54 (45)	-3.29 (59)	-1.74 [-2.59, -0.89]	-1.50 (51)	-2.69 (55)	-1.19 [-2.03, -0.35]
	中央値以下 ^{a)}	朝点眼直前	-1.59 (17)	-2.82 (11)	-1.23 [-3.13, 0.67]	-1.76 (58)	-1.98 (43)	-0.22 [-1.02, 0.58]	-1.21 (53)	-2.48 (49)	-1.27 [-1.94, -0.60]
		点眼 2 時間後	-1.38 (17)	-3.50 (11)	-2.12 [-3.53, -0.71]	-1.90 (58)	-3.05 (43)	-1.15 [-1.90, -0.40]	-1.02 (53)	-2.71 (49)	-1.70 [-2.40, -0.99]

平均値、() 内: 評価例数、[] 内: 95%信頼区間

a) 中央値は試験毎に 0 週 9 時の眼圧値から算出、K-115-05 試験: 22 mmHg、K-115-06 試験: 19.5 mmHg、K-115-08 試験: 19.5 mmHg

機構は、申請者の説明を了承し、検討された各患者背景因子（性別、年齢、前治療薬、対象疾患、ベースライン眼圧値）が本剤の有効性に及ぼす影響は小さいと考える。

⁴³⁾ ベースライン眼圧値が 21 mmHg 未満の原発開放隅角緑内障患者が正常眼圧緑内障患者として取り扱われた。

(2) 安全性について

1) 本剤の安全性プロファイルについて

機構は、本剤の安全性プロファイルについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

第Ⅲ相試験（K-115-05、K-115-06、K-115-08 試験）及び長期投与試験（K-115-07 試験）における有害事象の発現状況はそれぞれ表 23 及び表 24 のとおりであり、いずれの試験においても本剤により主に結膜充血の発現が高い割合で認められ、また長期投与試験においてはアレルギー性結膜炎及び眼瞼炎の発現割合も高かった。これらの事象の程度は軽度又は中等度であり、多くが投与毎に発現と消失を繰り返すもので、転帰は回復又は軽快であったことから、臨床使用において大きく問題となる可能性は低いと考える。全身性の有害事象については、本剤群における発現割合に一定の傾向はなく、認められた主な事象はプラセボ群及び本剤群のいずれにおいても鼻咽頭炎であった。

本剤単剤投与時と他の緑内障治療薬併用投与時の安全性プロファイルについては以下のように考える。本剤は第一選択薬とされている PG 関連薬及び β 遮断薬と併用される可能性が高いと考えられることから、臨床試験においてはこれらの薬剤と併用したときの安全性について検討した。本剤の単剤投与である K-115-05 試験、ラタノプロスト併用の K-115-06 試験及びチモロール併用の K-115-08 試験における本剤群の有害事象の発現割合を比較すると、K-115-05 試験において眼局所及び全身性の有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、認められた主な有害事象に大きな相違はなかった。長期投与試験（K-115-07 試験）の PG 関連薬（コホート 2）、 β 遮断薬（コホート 3）、又は両薬剤の配合剤との併用（コホート 4）における有害事象の発現割合が本剤単剤投与（コホート 1）と比較して高い傾向も認められなかった。したがって、本剤の単剤投与時と PG 関連薬及び β 遮断薬併用時の安全性プロファイルに、大きな違いはないと考える。

表 23 第Ⅲ相試験における有害事象発現状況
(K-115-05 試験、K-115-06 試験、K-115-08 試験、安全性解析対象集団)

	K-115-05 試験		K-115-06 試験		K-115-08 試験	
	単剤		ラタノプロスト併用		チモロール併用	
	プラセボ群	本剤 0.4%群	プラセボ群	本剤 0.4%群	プラセボ群	本剤 0.4%群
評価例数	54	53	103	102	104	104
すべての有害事象	11 (20.4)	45 (84.9)	42 (40.8)	72 (70.6)	34 (32.7)	78 (75.0)
因果関係が否定されていないすべての有害事象	2 (3.7)	42 (79.2)	16 (15.5)	57 (55.9)	13 (12.5)	69 (66.3)
重篤な有害事象	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	1 (1.0)	0	3 (2.9)	0
眼局所の有害事象	3 (5.6)	42 (79.2)	24 (23.3)	62 (60.8)	18 (17.3)	71 (68.3)
全身性の有害事象	8 (14.8)	16 (30.2)	26 (25.2)	24 (23.5)	19 (18.3)	13 (12.5)
主な眼局所の有害事象						
眼瞼炎	0	0	0	1 (1.0)	0	0
結膜出血	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
結膜炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.9)
眼刺激	2 (3.7)	3 (5.7)	8 (7.8)	6 (5.9)	3 (2.9)	11 (10.6)
点状角膜炎	0	0	4 (3.9)	6 (5.9)	2 (1.9)	2 (1.9)
視野欠損	0	0	1 (1.0)	2 (2.0)	0	1 (1.0)
結膜充血	1 (1.9)	39 (73.6)	9 (8.7)	57 (55.9)	6 (5.8)	68 (65.4)
眼瞼そう痒症	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.0)
主な全身性の有害事象						
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.9)	2 (3.8)	4 (3.9)	3 (2.9)	2 (1.9)	0
鼻咽頭炎	1 (1.9)	4 (7.5)	11 (10.7)	7 (6.9)	4 (3.8)	4 (3.8)

例数 (割合%)

表 24 長期投与試験における有害事象発現状況 (K-115-07 試験、安全性解析対象集団)

	コホート 1	コホート 2	コホート 3	コホート 4
	単剤療法	PG 関連薬との併用療法	β 遮断薬との併用療法	PG 関連薬と β 遮断薬の配合剤との併用療法
評価例数	173	62	60	59
すべての有害事象	164 (94.8)	59 (95.2)	53 (88.3)	57 (96.6)
因果関係が否定されていないすべての有害事象	150 (86.7)	56 (90.3)	49 (81.7)	46 (78.0)
重篤な有害事象	6 (3.5)	4 (6.5)	1 (1.7)	3 (5.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	45 (26.0)	12 (19.4)	12 (20.0)	8 (13.6)
眼局所の有害事象	155 (89.6)	56 (90.3)	50 (83.3)	55 (93.2)
全身性の有害事象	78 (45.1)	34 (54.8)	26 (43.3)	34 (57.6)
主な眼局所の有害事象				
眼瞼炎	44 (25.4)	9 (14.5)	14 (23.3)	6 (10.2)
結膜出血	4 (2.3)	2 (3.2)	2 (3.3)	4 (6.8)
結膜炎	16 (9.2)	3 (4.8)	4 (6.7)	3 (5.1)
アレルギー性結膜炎	35 (20.2)	8 (12.9)	9 (15.0)	9 (15.3)
眼刺激	16 (9.2)	7 (11.3)	8 (13.3)	5 (8.5)
点状角膜炎	6 (3.5)	2 (3.2)	0	5 (8.5)
睫毛の成長	0	0	0	3 (5.1)
視野欠損	7 (4.0)	3 (4.8)	1 (1.7)	6 (10.2)
結膜充血	131 (75.7)	49 (79.0)	42 (70.0)	42 (71.2)
眼瞼そう痒症	10 (5.8)	3 (4.8)	0	3 (5.1)
眼そう痒症	3 (1.7)	4 (6.5)	0	2 (3.4)
主な全身性の有害事象				
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.6)	0	3 (5.0)	0
鼻咽頭炎	38 (22.0)	12 (19.4)	7 (11.7)	15 (25.4)

例数 (割合%)

その他の緑内障治療薬として、炭酸脱水酵素阻害薬 (ドルゾラミド塩酸塩 (以下、「ドルゾラミド」))、ブリンゾラミド塩酸塩 (以下、「ブリンゾラミド」))、 α_2 作動薬 (ブリモニジン)、 α_1 遮断薬 (ブナゾシン塩酸塩 (以下、「ブナゾシン」))、コリン作動薬 (ピロカルピン塩酸塩) 等があり、本剤がこれらの緑内障治療薬と併用されることも想定されるが、これらの薬剤との併用時に临床上問題となる薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える (「(i) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略>

(1) 薬物動態学的相互作用について」の項参照)。また、因果関係が否定されていない主な眼局所の有害事象⁴⁴⁾として、ドルゾラミドでは眼刺激及び結膜充血、ブリンゾラミドでは眼瞼炎、結膜炎、点状角膜炎等のアレルギー・炎症関連の眼障害、霧視及び不快感、ブリモニジンではアレルギー・炎症関連の眼障害、結膜充血及び眼そう痒症、ブナゾシンでは結膜充血が認められており、アレルギー・炎症関連の眼障害、結膜充血、眼刺激は本剤投与時にも共通して認められる事象であることから、併用時に発現割合の増加や程度の増強が認められる可能性は否定できないが、症状や所見に応じて本剤の中止も含めた適切な対応をすることにより、大きな問題となる可能性は低いと考える。

機構は、提出された臨床試験成績より、本剤の臨床使用において大きな問題となる可能性のある眼局所の有害事象、及び非臨床安全性薬理試験で認められた本薬による血圧や体温、呼吸器系への影響に関連する事象を含めた全身性の有害事象の発現は認められていないと考える。また本剤の単剤投与時と PG 関連薬及び β 遮断薬との併用投与時においても、特段問題となる安全性プロファイルの違いは認められないと考える。しかしながら PG 関連薬及び β 遮断薬以外の緑内障治療薬との併用の安全性は臨床試験

⁴⁴⁾ 医薬品インタビューフォームにおいて発現割合が 2.0%以上の副作用

ドルゾラミド塩酸塩: MSD 株式会社, 「トルソプト点眼液 0.5%、同点眼液 1%」医薬品インタビューフォーム第 15 版, 2013

ブリンゾラミド: 日本アルコン株式会社, 「エイゾプト懸濁性点眼液 1%」医薬品インタビューフォーム第 6 版, 2012

ブリモニジン: 千住製薬株式会社, 「アイファガン点眼液 0.1%」医薬品インタビューフォーム第 4 版, 2013

ブナゾシン塩酸塩: 参天製薬株式会社, 「デタントール 0.01%点眼液」医薬品インタビューフォーム第 8 版, 2011

ピロカルピン塩酸塩: 参天製薬株式会社, 「サンピロ点眼液 0.5%、同点眼液 1%、同点眼液 2%、同点眼液 3%、同点眼液 4%」医薬品インタビューフォーム第 6 版, 2012

において検討されていないことから、本剤と既承認の緑内障治療薬併用時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ことが必要と考える。

長期投与時の安全性及び臨床試験において高頻度に発現が認められた結膜充血等の個々の有害事象に関する以下の議論も踏まえ、結膜充血、アレルギー・炎症関連の眼障害等の有害事象が発現した場合に適切な対応がなされることにより、本剤の安全性は許容可能と考える。

2) 長期投与時の安全性について

機構は、本剤の長期投与時に眼局所の有害事象の発現割合が増加することはないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、長期投与試験（K-115-07 試験）における眼局所の有害事象の初発発現時期別の発現割合は表 25 のとおりであり、結膜充血及び眼刺激は、4 週までの発現割合が最も高く、投与期間の延長に伴って発現割合が高くなる傾向は認められなかったこと、眼瞼炎及びアレルギー性結膜炎については、12 週までの発現割合と比較して、12 週以降の発現割合が高い傾向が認められたこと、その他に投与期間の延長に伴って発現割合が高くなる傾向が認められた眼局所の有害事象はなかったことを説明した。

表25 長期投与試験における眼局所の有害事象の初発発現時期別の発現割合（K-115-07試験、安全性解析対象集団）

	全体	≤4 週	4 週<≤8 週	8 週<≤12 週	12 週<≤24 週	24 週<≤36 週	36 週<≤48 週	48 週<≤52 週
評価例数	354	354	350	345	333	304	273	246
眼局所における有害事象	316 (89.3)	236 (66.7)	30 (8.6)	35 (10.1)	80 (24.0)	91 (29.9)	62 (22.7)	22 (8.9)
眼瞼炎	73 (20.6)	1 (0.3)	0	7 (2.0)	25 (7.5)	22 (7.2)	20 (7.3)	6 (2.4)
結膜炎	26 (7.3)	1 (0.3)	3 (0.9)	4 (1.2)	4 (1.2)	8 (2.6)	6 (2.2)	1 (0.4)
アレルギー性結膜炎	61 (17.2)	0	4 (1.1)	6 (1.7)	24 (7.2)	19 (6.3)	9 (3.3)	1 (0.4)
眼刺激	36 (10.2)	30 (8.5)	4 (1.1)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0
結膜充血	264 (74.6)	228 (64.4)	5 (1.4)	7 (2.0)	15 (4.5)	10 (3.3)	6 (2.2)	2 (0.8)

例数（割合）

その上で申請者は、以下のように説明した。

長期投与試験（K-115-07 試験）において 21.8%（77/354 例）（うち、因果関係が否定されていない事象は 18.9%（67/354 例））の患者が有害事象により本剤投与中止に至っているものの、起因した主な事象は眼瞼炎（9.6%（34/354 例））及びアレルギー性結膜炎（6.5%（23/354 例））であり、いずれも投与中止や治療によって回復又は軽快する可逆的な事象であった。したがって、これらの事象の発現が認められた場合は、必要に応じて本剤の休薬又は中止を含めた適切な対処を行うことにより、本剤の長期投与により特段の問題が生じる可能性は低いと考えるが、長期投与においてアレルギー性結膜炎及び眼瞼炎の発現割合が高くなることについては、添付文書において注意喚起する。なお、PG 関連薬であるビマトプロスト、β 遮断薬のチモロール、第二選択薬である α₂ 作動薬のブリモニジン及び炭酸脱水酵素阻害薬の布林ゾラミドの点眼剤に係る長期投与試験における中止に至った有害事象（布林ゾラミドは因果関係が否定されていない事象）の発現割合は、それぞれ 11.8%、2.6%、24.8%及び 7.9%であり、本剤の長期投与時の中止に至った有害事象の発現割合はビマトプロスト、チモロール及び布林ゾラミドと比較して高く、ブリモニジン点眼液と同程度であった。

機構は、以下のように考える。

本剤の長期投与試験において、12 週以上投与したときに眼瞼炎及びアレルギー性結膜炎の発現割合が 12 週以前と比較して高い傾向が認められており、本剤長期投与時には当該有害事象の発現に注意する必要があると考える。その他に本剤の長期投与に伴い発現割合の増加する事象は特段認められていないも

の、長期投与時の安全性を検討した患者数は限られていることから、長期投与時の安全性については製造販売後調査において引き続き確認する必要があると考える。

3) 結膜充血について

機構は、臨床試験において発現割合が高い有害事象として結膜充血が認められていることから、その発現状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

結膜充血は本剤の Rho キナーゼ阻害作用に起因する影響と考えられる。第 I 相試験 (K-115-01 試験、K-115-02 試験) 及び第 II 相臨床薬理試験 (K-115-04 試験) において、細隙灯顕微鏡検査で経時的に確認したところ、結膜充血は投与 30 分から 1 時間後に発現し、30 分から 5.5 時間程度持続した。また、短期投与試験 (K-115-04 試験、K-115-05 試験、K-115-06 試験、K-115-08 試験) 及び長期投与試験 (K-115-07 試験) において、結膜充血が投与毎に発現と消失を繰り返す場合を「一過性」と定義し、問診結果及び診察時の他覚所見等をもとに担当医師が認められた結膜充血の「一過性」又は「その他」を判定したところ、本剤投与時に認められた結膜充血の発現状況は表 26 のとおりであった。短期投与試験 (K-115-03、K-115-05、K-115-06、K-115-08 試験) ではほとんどが処置を要しない一過性の結膜充血であり、その程度はすべて軽度で、治験薬の投与中止に至った症例はなかった。長期投与試験 (K-115-07 試験) では、「その他」の結膜充血も認められ、これらの多くはアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象を併発しており、処置を要した「その他」の結膜充血の約半数では結膜充血とアレルギー・炎症関連の眼障害の両方に対する処置が行われていた。高度の結膜充血は認められておらず、結膜充血のみが原因で治験薬の投与中止に至った患者が 3 例認められたが、いずれも投与中止により回復又は軽快している。以上より、本剤投与時に結膜充血が高頻度で発現したものの、投与毎に発現と消失を繰り返す一過性の事象がほとんどであり、臨床使用において問題となる可能性は低いと考える。

表 26 短期投与試験及び長期投与試験における結膜充血の発現状況
(K-115-03、K-115-05、K-115-06、K-115-08 試験、K-115-07 試験、安全性解析対象集団)

試験	群/コホート	発現例数 (発現件数)	各事象の発現パターン及び処置の有無				
			一過性		その他		
			発現件数	うち処置あり	発現件数	うち処置あり	
短期 投与試験	K-115-03 試験 (単剤療法)	本剤 0.1%群	23 (23)	21 (91.3)	0	2 (8.7)	0
		本剤 0.2%群	31 (31)	30 (96.8)	1 (3.3)	1 (3.2)	0
		本剤 0.4%群	32 (32)	30 (93.8)	0	2 (6.3)	0
	K-115-05 試験 (単剤療法)	本剤 0.4%群	39 (39)	38 (97.4)	0	1 (2.6)	0
	K-115-06 試験 (ラタノプロスト併用)	本剤 0.4%群	57 (57)	53 (93.0)	0	4 (7.0)	0
K-115-08 試験 (チモロール併用)	本剤 0.4%群	68 (69)	67 (97.1)	0	2 (2.9)	1 (50.0)	
長期投与試験 K-115-07 試験	コホート 1	131 (138)	106 (76.8)	3 (2.8)	32 (23.2)	12 (37.5)	
	コホート 2	49 (51)	37 (72.5)	0	14 (27.5)	2 (14.3)	
	コホート 3	42 (42)	34 (81.0)	0	8 (19.0)	1 (12.5)	
	コホート 4	42 (43)	36 (83.7)	0	7 (16.3)	3 (42.9)	
	全コホート	264 (274)	213 (77.7)	3 (1.4)	61 (22.3)	18 (29.5)	

() 内: 割合%

機構は、本剤投与による結膜充血の発現割合は高いものの、多くは投与毎に発現・消退するものであり、臨床試験においても投与中止に至らず、本剤の投与が継続されていたことから、当該事象が臨床で大きな問題となる可能性は高くないと考える。

4) アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象について

機構は、長期投与試験（K-115-07 試験）において、アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象が多く認められており、投与中止の原因にもなっていること、また、投与再開の際に再発した患者も認められていることから、本剤によるアレルギー・炎症関連の眼障害のリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

長期投与試験（K-115-07 試験）においてアレルギー・炎症関連の眼障害⁴⁵⁾の有害事象は 49.2% (174/354 例)の患者で認められ、主な事象（発現割合が 5%以上）は、眼瞼炎 20.6% (73/354 例)、アレルギー性結膜炎 17.2% (61/354 例)、結膜炎 7.3% (26/354 例)等であった。休薬により回復し、その後の投与再開により再発した事象が 34 例 45 件（眼瞼炎 21 例 23 件、アレルギー性結膜炎 13 例 13 件等）に認められており、本剤投与との関連が考えられる。各臨床試験において認められたアレルギー・炎症関連の眼障害⁴⁵⁾の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、投与中止や治療によって回復又は軽快する可逆的な事象であったことから、本剤の使用にあたっては、アレルギー・炎症関連の眼障害の発現に留意する必要があるものの、これらの事象を認めた際には速やかに医療機関を受診し、症状、所見に応じて本剤の中止も含めた適切な対応をすることが可能と考える。なお、アレルギー・炎症関連の有害事象発現の機序について検討した結果、本薬は皮膚のバリア機能を脆弱化させ、潜在的に刺激性を有する物質の皮膚刺激性をわずかに増加させる可能性が考えられたが、当該作用と本剤長期投与試験におけるアレルギー・炎症関連の眼障害発現との関連は明らかではない。

機構は、本剤を投与する際には、アレルギー・炎症関連の眼障害が発現した場合には適切な処置が行われるよう、本剤投与により当該事象が発現する可能性があることを注意喚起する必要があると考える。また機構は、本剤投与によるアレルギー・炎症関連の眼障害の臨床的影響については、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。

5) 角膜への影響について

機構は、長期投与試験（K-115-07 試験）において角膜厚の減少が認められていることから、その要因及び臨床上問題となる可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

まず、本剤投与による角膜厚減少の要因について、Rho キナーゼ阻害により角膜内皮細胞のポンプ機能を高めるとの報告があることから（Bi YL et al, *Exp Ther Med*, 5: 433-437, 2013）、本薬の薬理作用により角膜内皮細胞のポンプ機能が亢進し、角膜実質内の水が汲み出され角膜厚が減少した可能性が考えられる。また、毒性的意義は低いと判断しているものの、サル 52 週反復点眼投与毒性試験におけるスペキュラーマイクロスコープによる観察で認められた角膜内皮細胞の形態学的変化（境界不明瞭及び大小不同）は、角膜内皮細胞の平滑面のゆがみによる影響と考慮しており⁴⁶⁾、本剤投与による角膜内皮細胞のゆがみが長期投与試験（K-115-07 試験）における角膜厚の測定に影響を及ぼした可能性も考えられる。

⁴⁵⁾ 「アレルギー・炎症関連の眼障害」として以下の有害事象が集計されている。

眼瞼炎、アレルギー性眼瞼炎、眼瞼湿疹、眼瞼紅斑、眼のアレルギー、眼瞼浮腫、接触性皮膚炎、発疹、皮膚潰瘍、アレルギー性結膜炎、結膜濾胞、結膜浮腫、結膜炎、巨大乳頭結膜炎、点状角膜炎、角膜びらん、角膜炎、角膜障害、眼瞼そう痒症、眼そう痒症、上瞼膜炎、虹彩毛様体炎、瞼裂斑炎

⁴⁶⁾ 本薬はアクチンストレスファイバーの形成を阻害することが確認されていること、細胞形態維持に重要な役割を担っているアクチンストレスファイバーの形成を阻害することにより細胞張力が弱まり、細胞が膨張することが報告されていることから（Nagayama K et al, *Am J Physiol Cell Physiol*, 295: C1569-1578, 2008）、本薬によるアクチンストレスファイバーの形成阻害により角膜内皮細胞の平滑面がゆがんだことでスペキュラーマイクロスコープの光軸に沿った反射光を得られなくなったことが原因と考察されている。

その上で、角膜への影響が臨床上問題となる可能性について、以下のように考える。

長期投与試験（K-115-07試験）において、一部の医療機関で角膜厚及び角膜内皮細胞密度を測定（目標症例数30例）した結果、角膜厚の減少を認めたものの、本剤の投与終了により回復することが確認されており、角膜内皮細胞密度の変化量では、治療期開始後に有意に低下した時点が認められたものの、治療期を通じて一定の傾向は認められなかった。また、臨床試験（K-115-03試験、K-115-05試験、K-115-06試験、K-115-07試験、K-115-08試験）において角膜内皮細胞の機能不全を示唆する有害事象（水疱性角膜症、角膜混濁、角膜浮腫）の発現は認められなかった。臨床試験における角膜に関連する有害事象発現割合は表27のとおりであり、短期投与試験（K-115-03、K-115-05、K-115-06、K-115-08試験の併合）においては本剤群とプラセボ群の発現割合は同程度であり、短期投与試験と比較して長期投与試験（K-115-07試験）で発現割合が著しく高くなる傾向は認められなかった。以上より、本剤による角膜への影響が臨床使用時に大きな問題となる可能性は低いと考える。

表 27 角膜に関連する有害事象の発現割合
(K-115-03、K-115-05、K-115-06、K-115-08 試験、K-115-07 試験、安全性解析対象集団)

	有害事象			因果関係が否定されていない有害事象		
	短期投与試験（併合）		長期投与試験	短期投与試験（併合）		長期投与試験
	プラセボ群	本剤 0.4%群	本剤 0.4%群	プラセボ群	本剤 0.4%群	本剤 0.4%群
評価例数	315	308	354	315	308	354
角膜びらん	1 (0.3)	5 (1.6)	7 (2.0)	0	2 (0.6)	5 (1.4)
角膜炎	0	0	5 (1.4)	0	0	4 (1.1)
点状角膜炎	8 (2.5)	9 (2.9)	13 (3.7)	4 (1.3)	5 (1.6)	5 (1.4)
角膜障害	0	0	3 (0.8)	0	0	3 (0.8)

例数（割合%）

機構は、現時点において本剤投与による角膜への影響が臨床上大きな問題となる可能性は示唆されていないものの、長期投与試験における角膜内皮細胞密度及び角膜厚の評価は一部の症例における検討であること、少なくとも非臨床試験において本薬に起因すると推測される角膜内皮細胞の形態学的な変化が認められていること、より長期的な本薬による角膜への影響は不明であることから、本剤使用時の角膜への影響については製造販売後調査において引き続き検討すべきと考える。

6) 出血について

本剤と同様の Rho キナーゼ阻害作用を有するファスジル塩酸塩（「エリル点滴静注液」）では全身性の出血が認められており、添付文書において注意喚起されていることから、本剤投与時の出血のリスクについて、申請者は以下のように説明した。

本剤は点眼投与する薬剤であることから、本剤投与時の出血関連の有害事象について、「結膜出血」と「その他の出血」⁴⁷⁾に分類して検討した。短期投与試験（K-115-04 試験、K-115-05 試験、K-115-06 試験、K-115-08 試験の併合）及び長期投与試験（K-115-07 試験）における出血関連の有害事象の発現状況は表 28 のとおりであり、短期投与試験においてプラセボ群と比較して本剤群において出血関連の有害事象の発現割合が高い傾向は認められなかった。長期投与試験においては、短期投与試験と比較すると発現割合が高い傾向が認められるものの、多くの事象は治験薬との因果関係が否定されている。認められた事象のほとんどは軽度であり、中等度の事象として、長期投与試験で硝子体内出血及びくも膜下出血 各 1 例が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されており、高度の事象は認められな

⁴⁷⁾ 「結膜出血」及び「その他の出血」として、MedDRA PT で以下の事象が収集された。

「結膜出血」：結膜出血、結膜障害

「その他の出血」：網膜裂孔、眼窩周囲挫傷、視神経乳頭出血、硝子体出血、糖尿病網膜症、網膜出血、尿中血陽性、鼻出血、くも膜下出血、出血性関節症、便潜血陽性

った。以上より、本剤投与時に出血関連の有害事象の発現リスクは高くなく、臨床上問題となる可能性は低いと考える。

表 28 短期投与試験及び長期投与試験における出血関連の有害事象の発現状況
(K-115-03、K-115-05、K-115-06、K-115-08 試験、K-115-07 試験、安全性解析対象集団)

	有害事象			因果関係が否定されていない有害事象		
	短期投与試験 (併合)		長期投与試験	短期投与試験 (併合)		長期投与試験
	プラセボ群	本剤群	全体	プラセボ群	本剤群	全体
評価例数	315	308	354	315	308	354
結膜出血	4 (1.3)	1 (0.3)	12 (3.4)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
その他の出血 例数 (割合%)	3 (1.0)	2 (0.6)	13 (3.7)	0	1 (0.3)	1 (0.3)

機構は、現時点において、本剤投与時に出血関連の有害事象の発現リスクが高い傾向は認められていないと考えるが、臨床試験において検討された患者数は限られており、本剤投与時の出血関連の有害事象発現リスクについては、製造販売後調査において引き続き確認する必要があると考える。

(3) 本剤の用法・用量について

機構は、本剤の推奨用量 (0.4%) 及び用法の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

第Ⅱ相用量反応試験 (K-115-03 試験) において、投与後 8 週時の眼圧変化量の検討から 0.2%又は 0.4%が推奨用量として選択可能と考えられたが、眼圧変化量の調整平均のプラセボとの群間差はすべての時点で 0.2%群よりも 0.4%群で大きかった。安全性の観点からは、有害事象及び因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合に用量反応性が認められ、本剤の薬理作用に基づく結膜充血の発現割合は 0.4%群が高かったものの、0.4%群で認められた結膜充血の重症度はすべて軽度であり、結膜充血のほとんどが、投与毎に発現し無治療で消失する一過性のものであった。眼局所の有害事象による投与中止例 (0.2%群で結膜充血、0.1%群で羞明・眼部不快感、各 1 例) が認められたが、認められた事象は投与中止以外の処置を行うことなく回復又は軽快した。なお、本剤投与時に認められた重篤な有害事象 (0.1%群、大腿骨頸部骨折) の治験薬との因果関係は否定されている。以上より、本剤の臨床推奨濃度は 0.4%が適切であると判断した。

また、本剤の用法については以下の点も考慮し、1 日 2 回点眼投与とすることが妥当と判断した。

- 本剤投与時には高頻度に結膜充血が認められるが、1 日 2 回投与であれば、起床時や就寝時前に投与することで結膜充血の発現時間帯を生活への影響が小さい時間帯にコントロールしやすいのに対し、1 日 3 回以上とする場合には日中の投与が避けられず、日中に結膜充血が発現することで、患者によっては QOL の低下につながる可能性があること。
- 点眼アドヒアランスに影響する各種要因の調査では、1 日の点眼回数が 3~5 回の群に比べて 1~2 回の群は点眼状況が良好であり、1 日の点眼回数を少なくすることで患者の点眼行為への負担を減少できることが報告されており (池田博昭ほか, *YAKUGAKU ZASSHI*, 121: 799-806, 2001)、点眼回数を 1 日 3 回以上とすることは、アドヒアランスの不良につながる可能性があること。

その上で、本剤 0.4%を 1 日 2 回投与と設定して実施した第Ⅲ相試験において、単剤療法及びチモロールとの併用療法による有効性が示された。ラタノプロスト併用時の眼圧下降作用については、K-115-06 試験において、主要評価項目である眼圧変化量について、主要解析による結果ではプラセボ群と本剤群の間に統計学的有意差は示されなかったものの、当該試験における副次的な解析結果、ラタノプロスト併用時の経時的な眼圧下降作用を検討した臨床薬理試験 (K-115-10 試験) の成績を踏まえると、ラタノ

プロストと併用したときに1日を通した眼圧下降作用が期待できると考える。以上より、本剤の用法として、1日2回点眼投与と設定することは妥当と考える。

機構は、提出された臨床試験の結果、及びラタノプロスト併用時の有効性に関する議論（「(1) 有効性について、1) ラタノプロスト併用時の有効性について」の項参照）を踏まえ、用法・用量として本剤0.4%を1日2回点眼投与と設定することに特段の問題はないと考える。

(4) 本剤の臨床的位置づけ及び効能・効果について

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

申請者は、以下のように説明した。

緑内障診療ガイドライン（緑内障診療ガイドライン（第3版）、*日眼会誌*, 116: 5-46, 2012）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」とされており、薬物治療においてはPG関連薬及びβ遮断薬が第一選択薬と位置づけられているが、PG関連薬ではメラニン産生増加に伴う虹彩・眼瞼の色素沈着や睫毛の変化が生じること（羽田麻以, *あたらしい眼科*, 22（別巻）: 159-162, 2005）、ノンレスポonderが存在すること（橋爪公平ほか, *あたらしい眼科*, 30: 1171-1173, 2013）、β遮断薬では心血管系や呼吸器系への影響が懸念されること（結城賢弥, *あたらしい眼科*, 25: 148-150, 2008）、コントロール不十分な心不全、気管支喘息等の患者は禁忌であり、長期使用により効果減弱（long-term drift）が発現すること（杉山和久, *あたらしい眼科*, 22: 146-149, 2005）等の種々の問題が指摘されている。

緑内障診療ガイドラインでは単剤治療が推奨されているが、単剤治療により期待した効果が得られない場合には、まず薬剤の変更を試みて単剤治療の継続を目指し、単剤での効果が不十分であるときには追加眼圧下降効果と副作用に留意しながら併用療法を行うこととされており、実臨床においても第一選択薬であるPG関連薬やβ遮断薬では十分な眼圧下降効果が得られず、5割程度の患者が複数薬剤を併用していることが報告されている（中井義幸, *あたらしい眼科*, 25: 1581-1585, 2008）。

このように緑内障に対する既存の薬物療法にはいくつかの問題点が指摘されていることを踏まえると、以下の点から、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、第一選択薬では効果不十分又は使用できない患者において、本剤が新たな治療選択肢となると考える。

- 本剤はRhoキナーゼ阻害薬であり、緑内障治療薬として新規の作用機序であること。
- プラセボを対照とした二重遮蔽比較試験の成績に基づき本剤0.4%単剤投与時の眼圧下降効果を第一選択薬であるPG関連薬及びβ遮断薬と比較したところ⁴⁸⁾、異なる臨床試験間の比較であり厳密な評価はできないものの、プラセボとの眼圧変化量のトラフ値及びピーク値⁴⁹⁾の群間差が、本剤ではそれぞれ-1.023及び-2.283 mmHgであったのに対し、PG関連薬ではそれぞれ-2.1～-5.1及び-3.3～-5.1 mmHg、β遮断薬であるチモロールではそれぞれ-3.10及び-3.15 mmHgであり、本剤の眼圧下降作用は第一選択薬とされている薬剤ほど大きくないと考えられる。しかしながら、本剤とチモロールとの

⁴⁸⁾ 比較された薬剤と臨床試験は、PG関連薬ではトラバプロスト点眼液0.004%の国内第Ⅱ相試験（C-00-20試験）（日本アルコン株式会社、「トラバタンズ点眼液0.004%」承認申請資料Module2）、タフルプロスト点眼液0.0015%の国内第Ⅱ相試験（00850202試験）（参天製薬株式会社、「タプロス点眼液0.0015%」承認申請資料Module2）、ピマトプロスト点眼液0.03%の国内第Ⅱ相試験（903試験）（千寿製薬株式会社、「ルミガン点眼液0.03%」承認申請資料Module2）であった。β遮断薬ではチモロールマレイン酸塩点眼液0.5%について、ピマトプロスト点眼液0.03%の海外第Ⅱ相試験（192024-002試験）（千寿製薬株式会社、「ルミガン点眼液0.03%」承認申請資料Module2）成績に基づき比較された。

⁴⁹⁾ ベースラインからの眼圧変化量は各臨床試験における主な解析の結果とされ、評価された眼圧変化量のうち、被験薬の眼圧変化量が日内変動推移を踏まえ最も大きいと考えられる時刻の値がピーク値、投与時刻の値がトラフ値とされた。引用された資料においてプラセボ群との群間差が記載されていない場合は、（被験薬群の変化量）－（プラセボ群の変化量）の式にて算出された。

併用療法における眼圧下降作用ではプラセボに対する優越性が示されており、ラタノプロストとの併用についてもラタノプロスト単剤療法を上回る眼圧下降効果が期待できると考えること（「(1) 有効性について、1) ラタノプロストと併用した際の有効性について」の項参照）。

- プラセボを対照とした二重遮蔽比較試験の成績に基づき本剤と第一選択薬とされている PG 関連薬又は β 遮断薬を併用したときの眼圧下降作用を既承認の第二選択薬である α_2 作動薬（ブリモニジン）及び炭酸脱水酵素阻害薬（ドルゾラミド）と比較したところ⁵⁰、異なる臨床試験間の比較であり厳密な評価はできないものの、朝点眼前及び点眼 2 時間後のプラセボとの眼圧変化量の群間差⁵¹に関し、PG 関連薬併用について、本剤ではそれぞれ-0.391 及び-1.444 mmHg、ブリモニジンではそれぞれ-0.3 及び-1.2 mmHg、 β 遮断薬との併用について、本剤ではそれぞれ-0.740 及び-1.447 mmHg、ドルゾラミドではそれぞれ-0.99 及び-0.96 mmHg であり、PG 関連薬又は β 遮断薬と併用したときの本剤の眼圧下降作用は α_2 作動薬（ブリモニジン）及び炭酸脱水酵素阻害薬（ドルゾラミド）と遜色がないと考えられたこと。

以上より、本剤の効能・効果を「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」とした上で、本剤の臨床的位置づけがより明確となるよう、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「プロスタグランジン関連薬や β 遮断薬等の他の緑内障治療薬で効果不十分又は副作用等で使用できない場合に本剤の使用を検討すること」と記載し、注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。

本剤と緑内障治療における第一選択薬とされている PG 関連薬及び β 遮断薬を直接比較した臨床試験は実施されておらず、その効果の差を議論することは困難であるものの、申請者が説明するように本剤の眼圧下降効果は PG 関連薬及び β 遮断薬ほど大きくないと考えられる。しかしながら、本剤は、既存製剤とは異なる新たな作用機序を有する薬剤であり、臨床試験において本剤の単剤療法及び第一選択薬との併用療法による有効性が示唆されていることから、第一選択薬とされている PG 関連薬及び β 遮断薬が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対して本剤は新たな選択肢を与えるものとする。また、申請者の設定した効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意における注意喚起に問題はないと考える。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、臨床試験において検討した患者数は限られていること、本剤は長期使用されることが想定されるが 1 年を超えて投与された患者はいないことから、緑内障及び高眼圧症患者を対象とした製造販売後調査（目標症例数: 3,000 例、観察期間: 2 年間）を実施し、使用実態下における安全性及び有効性を把握すると説明している。

機構は、眼局所における有害事象（白内障、角膜への影響、アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象等）、出血関連の有害事象、長期投与時の安全性、メラニン含有組織における安全性、既承認の緑内

⁵⁰ プロスタグランジン関連薬との併用についてはブリモニジン点眼液 0.1%の国内第Ⅲ相試験（3-04 試験）（千寿製薬株式会社、「アイファガン点眼液 0.1%」承認申請資料 Module2）、 β 遮断薬との併用についてはドルゾラミド塩酸塩 1%/チモロールマレイン酸塩 0.5%配合点眼液の国内第Ⅲ相試験（149 試験）（萬有製薬株式会社、「コソプト配合点眼液」承認申請資料 Module2、チモロール群と併用療法群の比較）成績に基づき比較された。

⁵¹ ベースラインからの眼圧変化量の群間差は、本剤及びブリモニジンでは平均値、ドルゾラミドでは投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルにより調整した平均値を示す。

障治療薬と併用したときの安全性、薬物相互作用については製造販売後調査において、さらに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（5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.5、5.3.5.2.1）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、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。本剤は、既承認の緑内障治療薬とは異なる作用機序により眼圧下降作用を示す薬剤であり、緑内障及び高眼圧症治療における新たな選択肢を提供するものであると考える。なお、眼局所における有害事象（白内障、角膜への影響、アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象等）、長期投与時の安全性、メラニン含有組織における安全性、出血関連の有害事象、既承認の緑内障治療薬と併用したときの安全性、薬物相互作用については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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 26 年 8 月 8 日

I. 申請品目

[販 売 名]	グラナテック点眼液 0.4%
[一 般 名]	リパスジル塩酸塩水和物
[申 請 者 名]	興和株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 10 月 10 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、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 白内障の発現及び悪化のリスク及び角膜への影響について

専門協議では、臨床使用時の本剤による白内障の誘発リスク及び角膜への影響に関する機構の考え（審査報告 (1)、「3. 非臨床に関する資料、(iii) 毒性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (1) 水晶体線維変性について」及び「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＞ (2) 安全性について、5) 角膜への影響について」の項参照）は支持された。その上で、製造販売後調査においては、水晶体及び角膜の細隙灯顕微鏡検査等の結果を確実に情報収集することが必要であること、白内障関連の有害事象及び角膜関連の有害事象の発現時期及び発現割合と本剤の投与期間との関係を検討すること、並びに本剤の白内障誘発リスクを検討するために本剤投与前の白内障に関連する所見の合併の有無別の比較ができるように計画する必要があること等の意見が示された。また、本剤投与による角膜厚及び角膜内皮細胞密度の変化に関する情報は重要であり、本剤投与前と一定期間投与後の角膜厚及び角膜内皮細胞密度を測定し、評価する必要があるとされた。さらに、角膜厚は眼圧の測定値に影響を及ぼすことから、臨床試験で認められた本剤投与による角膜厚の減少が眼圧の測定結果に影響を及ぼした可能性について確認する必要があるとの意見が出された。

以上の議論を踏まえて機構は、本剤投与による角膜厚の減少が眼圧の測定結果に影響を及ぼした可能性がないか臨床試験成績に基づき説明するよう申請者に求めた。また、製造販売後調査において本剤投与前と一定期間投与後に角膜厚及び角膜内皮細胞密度を評価するとともに、本剤投与による白内障誘発リスク及び角膜への影響について検討できるように計画するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤投与による角膜厚減少が眼圧の測定結果へ及ぼす影響について、以下のように説明した。長期投与試験で角膜厚を測定した患者において、角膜厚変化量と眼圧変化量が相関する傾向はなく、本剤投与による角膜厚減少は眼圧の測定結果に影響を及ぼしていないと考える。しかしながら、本剤投与により角膜厚減少が認められることの情報提供は必要と考えることから、添付文書のその他の注意にその旨を記載する。

また申請者は、製造販売後調査における白内障誘発リスク及び角膜への影響の検討について、調査項目に角膜厚及び角膜内皮細胞密度の測定、白内障の罹患の有無、細隙灯顕微鏡検査（角膜、水晶体所見等）を含めること、白内障誘発リスクについては投与前及び観察期間中の水晶体混濁の有無を、角膜への影響については角膜混濁、角膜浮腫等を確認することを説明した。

機構は申請者の説明を了承した。

(2) 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議においては、本剤は既承認の緑内障治療薬と併用されることが想定されること、臨床試験においてはPG関連薬及びβ遮断薬以外の緑内障治療薬と併用したときの安全性及び有効性に関する成績はなく、製造販売後調査では当該検討が必要との意見が示された。

機構は、審査報告（1）の「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＞（5）製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表29に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表30に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表29 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・アレルギー・炎症関連の眼障害	・白内障 ・角膜への影響	・PG関連薬及びβ遮断薬以外の緑内障治療薬併用時の安全性
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

表30 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・製造販売後調査 <li style="padding-left: 20px;">予定症例数：3,000例 <li style="padding-left: 20px;">調査方法：中央登録方式 <li style="padding-left: 20px;">1例あたりの観察期間：2年間 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供

機構は上記を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。また、以下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よう指導した。

- 出血関連の有害事象（結膜出血等）
- メラニン含有組織（網膜、脈絡膜、虹彩、毛様体等）における安全性
- 薬物相互作用

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、高眼圧症患者を対象に、表31に示す特定使用成績調査を実施することを説明し、機構はこれを了承した。

表 31 製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	本剤の使用実態下での長期使用における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	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、高眼圧症患者
観察期間	2年
予定症例数	3,000例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（年齢、眼圧、診断名、罹病期間、合併症） ・併用薬の投与状況 ・眼圧 ・視力 ・細隙灯顕微鏡検査 ・有害事象発現状況 ・角膜厚及び角膜内皮細胞密度（一部の施設） ・視野

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果は申請時のとおり「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」とすることに問題はなく、用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤は新有効成分含有医薬品であることから、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又は使用できない場合：
 緑内障、高眼圧症
- [用法・用量] 1回1滴、1日2回点眼する。