

グラナテック点眼液 0.4% に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は興和株式会社に
あります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を
利用することはできません。

興和株式会社

グラナテック点眼液 0.4%

第1部(モジュール1) 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

興和株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 緑内障の病態

緑内障は、視神経と視野に特徴的变化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善若しくは抑制し得る眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患である¹⁾。緑内障は適切に治療されずに高い眼圧を放置すると視野狭窄から失明に至る疾患であり、わが国の中途失明原因の第1位となっている²⁾。

緑内障は臨床上隅角所見、眼圧上昇を来し得る疾患(状況)の有無及び付随する要因により分類でき、眼圧上昇の原因をほかに求めることのできない原発緑内障、ほかの眼疾患や全身疾患あるいは薬物使用が原因となって眼圧上昇が生じる続発緑内障、並びに胎生期の隅角發育異常により眼圧上昇を来す発達緑内障の3病型に分類される。

原発緑内障は正常開放隅角を有する広義の原発開放隅角緑内障(POAG)と、ほかの要因なく隅角閉塞により眼圧上昇を来す原発閉塞隅角緑内障に分類される。広義のPOAGは臨床の場では、便宜的に高眼圧群であるPOAG(狭義)と正常眼圧群である正常眼圧緑内障(NTG)に区分されている。POAG(狭義)は眼圧が統計学的に規定された正常値を越え、眼圧の異常な上昇が視神経症の発症に関与していることが強く疑われるサブタイプであり、NTGは緑内障性視神経症の発生進行過程において、眼圧が常に統計学的に規定された正常値に留まるサブタイプである。ただし、視神経の眼圧に対する脆弱性には個体差があるため、NTGにおいても、視神経症の発症に眼圧異常が関与している可能性がある。また、眼圧が正常値を超えている点や房水動態など、POAG(狭義)と共通した特徴を有するものの、視神経の特徴的形態変化並びに視野異常の存在を欠く病態は、高眼圧症(OH)と呼ばれる。OHは、POAG(狭義)の前段階とする考え方がある一方、視神経症の眼圧抵抗性の強い症例とする考え方がある¹⁾。

続発緑内障も開放隅角緑内障と閉塞隅角緑内障に大別され、薬物治療が推奨されている続発開放隅角緑内障としては、線維柱帯に房水流出抵抗の主座のある落屑緑内障や色素緑内障があげられる。

2000年～2001年に行われた詳細な緑内障疫学調査(Tajimi Study)によれば、日本人の成人(40歳以上)の緑内障有病率は5.0%であり、その約8割(3.9%)はPOAG[POAG(狭義): 0.3%, NTG: 3.6%]と言われている³⁾⁻⁵⁾。

1.5.1.2 緑内障の治療と問題点

緑内障治療の目的は患者の視機能を維持することであり、現状、緑内障のエビデンスに基づいた唯一確実な治療法は「眼圧を下降すること」とされている¹⁾。その治療法には薬物治療、レーザー治療、手術治療などの選択肢がある。眼科医は緑内障の病期、病型及び状態に応じた治療法を選択しており、POAG(広義)、落屑緑内障、色素緑内障に対する治療では、薬物治療が第一選択とされている¹⁾。その他、眼圧以外の因子に対する新たな治療法として、視神経乳頭の血流改善治療や神経保護治療が注目され試みられている¹⁾。

緑内障診療ガイドライン¹⁾では、緑内障の薬物治療において、多剤の併用は副作用の増加やアドヒアランスの低下に繋がることもあるため、原則的には単剤治療により

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

副作用の有無や眼圧下降効果を評価することが望ましいとしている。単剤治療により期待した効果が得られない場合には、まずは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他剤併用療法(配合剤使用を含む)を行うとしている。他剤併用に際しては、交感神経β遮断薬と交感神経刺激薬の併用など、薬理学的にあるいは眼圧下降機序として相応しくない組み合わせがあるが、実際にはこのような組み合わせでも眼圧下降が得られることもあるため、追加眼圧下降効果は実際に試用して確認するとしている。また、同じ薬理作用の薬剤は併用すべきでないとしている。配合剤の使用は原則として多剤併用時のアドヒアランス向上が主目的であり、第一選択薬ではないとしている。更に、3剤以上の多剤併用が必要な場合は、手術などのほかの治療法も考慮すべきとしている。

現在、緑内障治療薬は、プロスタグランジン(PG)関連薬、β遮断薬、αβ遮断薬、α₁遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬、交感神経刺激薬、α₂作動薬及びそれらの配合剤などが市販されている。その中でPG関連薬とβ遮断薬は第一選択薬として位置付けられており¹⁾、ほかの薬剤も含めて、患者ごとの目標眼圧⁶⁾に応じて単剤治療、併用治療の使い分けがされている。治療は第一選択薬による単剤治療から開始することが基本になるが、PG関連薬の代表であるラタノプロスト点眼液ではノンレスポnderの存在が、β遮断薬の代表であるチモロール点眼液では使用するうちに効果が減弱する long-term drift が報告されている^{7)・8)}など、1剤のみでは眼圧を目標値以下にコントロールすることが困難なために複数薬剤を併用する患者も多く^{9)・10)}、緑内障治療薬を使用している患者の5割程度が複数薬剤を併用しているとの報告もある⁹⁾。この報告では、複数薬剤を併用している患者のうち3剤以上を併用している患者が4割程度を占めることも示されており、複数薬剤の併用でも十分な治療効果が得られず、手術などのほかの治療法を考慮しなければならない場合があることがうかがえる。

緑内障治療薬の副作用は、第一選択薬として使用されている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などが報告されている¹¹⁾。β遮断薬では心疾患系(徐脈)や呼吸器系への影響(気道閉塞)が懸念されており¹²⁾、コントロール不十分な心不全や気管支喘息などの患者では使用禁忌又は慎重投与となっている¹⁾。また、第一選択薬との併用が多い炭酸脱水酵素阻害薬では使用感(刺激感、霧視)の問題が報告されており¹³⁾、加えて重篤な腎障害のある患者では使用禁忌となっている¹⁾。更に配合剤では、配合単剤で報告されている問題と同様の懸念があるなど、現状の緑内障薬物治療ではいくつかの問題点がある。

以上から、既存薬で認められる副作用や禁忌がなく、眼圧下降作用が強力な若しくは既存薬との併用により眼圧を下降させることが可能な、新たな作用機序を有する薬剤が求められている。

1.5.1.3 リパスジル塩酸塩水和物点眼液の発見の経緯

リパスジル塩酸塩水和物点眼液(本剤)は、興和株式会社で開発を企図した緑内障治療薬である。

本剤の有効成分であるリパスジル塩酸塩水和物(本薬)の構造式を図1.5.1-1に示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

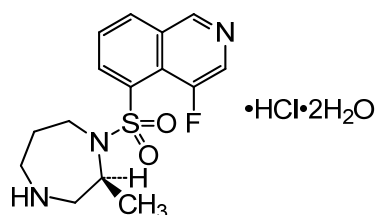


図1.5.1-1 本薬の化学構造式

本剤は既存の緑内障治療薬とは異なり、「Rho キナーゼ [ROCK(Rho-associated, coiled-coil containing protein kinase)]阻害作用」に基づき線維柱帯-シュレム管を介する主流出路からの房水流出を促進することにより眼圧を下降させる機序を有しており、単剤での使用のみならず、PG 関連薬や β 遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬などの既存の緑内障治療薬との併用使用も期待された。

併用使用について、本剤と同様に主流出路からの房水流出を促進する機序を有する既存の緑内障治療薬にジピペフリン塩酸塩があるが、交感神経刺激に基づくものであり、緑内障診療ガイドラインで示されているように β 遮断薬などの交感神経遮断薬との併用は患者によっては相応しくない組み合わせになる場合がある。本剤の房水流出機序は「Rho キナーゼ阻害作用」に基づくものであり、 β 遮断薬などの交感神経遮断薬との併用は眼圧下降機序として問題ないものと考えられた。

本剤の臨床試験開始に先立ち、薬理試験及び毒性試験などを実施した。酵素阻害作用の検討では、本薬は Rho キナーゼに対して選択的な阻害作用を示した。眼圧下降作用の検討では、白色ウサギ及びサルを用いた単回点眼試験で濃度依存的な眼圧下降を示した。また、安全性薬理試験及び毒性試験の単回投与試験、反復投与試験、生殖・発生毒性予備試験、遺伝毒性試験及び局所刺激性試験では、眼局所の充血は認めるものの、点眼剤としての安全性に大きな問題はないことを確認した。

以上より、本剤は、新規の作用機序を有する緑内障治療薬として新たな選択肢を治療の現場に提供できると考え、前述した非臨床試験成績に基づき臨床試験を開始した。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 開発の経緯図

本剤の開発経緯を表 1.5.2-1に示した。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

表1.5.2-1 開発の経緯

試験項目		
品質	原薬	物理的・化学的性質
		規格及び試験方法
		安定性試験
	製剤	規格及び試験方法
		長期保存試験
		加速試験
		過酷試験
非臨床	薬理	効力を裏付ける試験
		副次的薬理試験
		安全性薬理試験
	薬物動態	分析法及びバリデーション
		吸収
		分布
		代謝
		排泄
		薬物動態学的薬物相互作用
	毒性	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
		その他の毒性試験

■は各四半期に対応している。

非臨床試験については、評価資料とした試験の中で最も開始が早かった試験の開始日から、最も終了が遅かった試験の終了日を試験期間として示している。

*: イヌ急性毒性試験を含む。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

表1.5.2-1 開発の経緯(続き)

試験項目			
臨床	第Ⅰ相	K-115-01 (薬物動態測定)	
		K-115-02 (薬物動態測定)	
	第Ⅱ相	K-115-04	
		K-115-03	
	第Ⅲ相	K-115-05	
		K-115-06	
		K-115-08	
		K-115-07	
		K-115-09	
		K-115-10	

■は各四半期に対応している。
臨床試験については、最初の被験者の同意取得日から最後の被験者の検査・観察終了日を試験期間として示している。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.2.2 品質に関する経緯

1.5.2.2.1 品質に関する試験の経緯

本薬の原薬は、[]年[]月より物理的・化学的性質の評価を開始し、[]年[]月より規格及び試験方法の検討を開始した。また、[]年[]月より「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日、医薬審発第0603001号)及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」(平成9年5月28日、薬審第422号)に基づき安定性試験(長期保存試験、加速試験及び苛酷試験)を開始した。

製剤は、[]年[]月より製剤設計を開始し、[]年[]月より製造工程について検討を開始した。また、[]年[]月より規格及び試験方法の検討を開始し、[]年[]月より「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日、医薬審発第0603001号)及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」(平成9年5月28日、薬審第422号)に基づき安定性試験(長期保存試験、加速試験及び苛酷試験)を開始した。

なお、原薬及び製剤の安定性試験(長期保存試験)は、いずれも継続中である。

[]について、医薬品医療機器総合機構と[]相談(#[]，[]年[]月[]日までに書面で実施)を行った。

1.5.2.2.2 []相談

[]相談の結果、[]との見解を得たため、助言どおりに適切に対応することとした。

医薬品医療機器総合機構からの助言に従い、[]
[]した。

1.5.2.3 非臨床試験の経緯

1.5.2.3.1 薬理試験

本薬の薬理試験は、[]年[]月から[]年[]月にかけて実施した。

本薬は、Rhoキナーゼのアイソフォームであるヒト ROCK-1 及び ROCK-2 に対して強力かつ選択的な阻害作用を示した。

本薬をウサギ及びサルへ点眼投与した結果、濃度に依存した眼圧下降作用を示し、反復投与によっても安定した眼圧下降作用を示した。更に本薬と、ラタノプロスト、ニプラジロール又はブリンゾラミドとの併用点眼の作用を評価したところ、いずれも相加的な眼圧下降作用を示した。

本薬の点眼投与により房水流出率の増加を示したが、ぶどう膜強膜流出及び房水産生への影響はなかった。したがって眼圧下降作用の機序として、線維柱帯-シュレム管を介する主流出路からの房水流出増加作用が示唆された。

本薬の代謝物の薬理作用について検討した結果から、本薬の眼圧下降作用は主に未変化体によるものであり、代謝物の眼圧下降作用への関与の程度は小さいと考えられた。

本薬の安全性薬理試験を実施した結果、一般症状・中枢神経系、呼吸器系及び心血

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

管系に影響を引き起こす可能性は低いと考えられた。

1.5.2.3.2 薬物動態試験

本薬の薬物動態試験は、■■■年■月から■■■年■月にかけて実施した。

眼局所での吸収では、有色ウサギに本剤を点眼後、本薬は速やかに点眼部位から角膜、眼房水その後内部組織という順に移行することが示唆された。循環血への吸収では、白色ウサギに点眼後に本薬は速やかな循環血への移行を示した。

ラットへの経口投与試験の結果、本薬は速やかに循環血に移行し、高い吸収性を示したが、血漿中からの未変化体の消失は速く、未変化体及び代謝物の存在割合が用量により異なることが考えられた。

有色ラット及び有色ウサギによる *in vivo* 試験の結果から、メラニン含有組織への本薬の蓄積性が認められたが、合成メラニンを用いた *in vitro* 試験の結果からメラニンとの結合は可逆的であると考えられた。メラニンを含有しない組織への本薬の蓄積性はないと考えられた。

In vitro 試験の結果から、本薬のヒト血漿蛋白結合率は 55.4%～59.8%であった。また、ヒト血漿の構成蛋白であるヒト血清アルブミン及び酸性糖タンパクと、それぞれ 19.7%～22.7%及び 27.6%～30.4%の割合で結合した。ヒト血液を用いた本薬の血球移行率は 37.7 %～45.8%であった。

妊娠ラットでの試験結果から、本薬は胎盤経由で胎児に移行することが示唆されたが、母体の血液中濃度との比較より、その移行量は少ないと考えられた。

In vitro 試験により本薬の代謝物を評価した結果、複数の代謝物が同定され、それぞれ M1, M2, M3, M4, M5 及び M6 と命名した。第 I 相頻回・反復投与試験におけるヒト血漿及び尿中の代謝物を検索したところ、M1 が最も多く存在し、M2 及び M6 がわずかに確認された。

本薬の代謝経路としては、アルデヒドオキシダーゼにより主に M1 へ代謝され、アルデヒドオキシダーゼ、CYP3A4(チトクロム P450 酵素群の一種、以後 CYP と記載された名称は同様)及び CYP3A5 により M2 へ代謝され、CYP2C8, CYP3A4 及び CYP3A5 により M4 へ代謝されることが示された。更に、M2 はアルデヒドオキシダーゼにより M6 へ代謝されることが示唆された。なお、ヒトで反応性代謝物が生成する可能性は低いと考えられた。

有色ウサギを用いて眼局所での代謝物を評価した結果、角膜、眼房水及び虹彩・毛様体中には M1 のみが検出されたが、その存在量は、未変化体と比較して明らかに少なかった。

雄性ラットにおける本薬の排泄経路を評価したところ、約 40%が尿中、約 40%が糞中、そして約 4%が呼気中に排泄された。尿及び糞中への排泄物の多くは代謝物であり、未変化体としての排泄は少なかった。

授乳期ラットを用いた試験より、本薬は乳汁中に移行することが確認されたが、乳汁中濃度は血漿中濃度の低下に伴って消失した。

ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 試験から、本薬は CYP2D6, CYP3A4/5 及びアルデヒドオキシダーゼへの阻害作用を示したが、臨床使用では肝代謝酵素阻害を起こ

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

す可能性は低いと考えられた。また、本薬による CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用は認められなかった。

有色ウサギを用いて本剤と既存の緑内障治療薬との薬物動態学的薬物相互作用を評価した結果、本剤及びザラカム配合点眼液(0.005%ラタノプロスト・0.5%チモロールマレイン酸塩配合点眼液)を単独若しくは併用点眼した際の眼内濃度はほとんど変わらないことが示唆され、併用点眼した際の眼内濃度への相互影響はほとんどないものと考えられた。

1.5.2.3.3 毒性試験

本剤及び本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、急性毒性試験、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、皮膚感作性試験、皮膚光感作性試験、眼粘膜一次刺激性及び充血確認試験(併用点眼)などを 年 月 から 年 月 にかけて実施した。なお、 相談(# , 年 月 日までに書面で実施)で了承を得て 。

全身への影響として、死亡例及び切迫剖検例が認められた。単回投与毒性試験でのマウスの概略の致死量は、経口投与では雌雄共に 122.55mg/kg、静脈内投与では雄が 20.42mg/kg、雌が 20.42mg/kg を上回る量、ラットの概略の致死量は、経口投与では雌雄共に 101.96mg/kg、静脈内投与では雌雄共に 20.42mg/kg を上回る量であった。急性毒性試験でのイヌの最大耐量は、雄では 25mg/kg/日を下回る量、雌では 18mg/kg/日付近であった。

反復経口投与毒性試験では、ラットの雄の 90mg/kg/日群で死亡例が、イヌの雌雄の 15mg/kg/日群で切迫剖検例が認められ、ウサギの胚・胎児発生に関する試験では、30mg/kg/日群で切迫剖検例が認められた。死亡や切迫剖検が認められない最大用量での曝露量をヒト臨床曝露量と比較すると、ラットの単回経口投与では、雄は約 120000 倍、雌は約 37000 倍、ラットの反復経口投与では、雄は約 49000 倍、雌は約 67000 倍、イヌの反復経口投与では、雄は約 850 倍、雌は約 1300 倍、ウサギの反復経口投与では、約 540 倍であった。また、標的器官として、ラットでは肝臓、肺、リンパ節、精巣、精巣上体、腎臓、涙腺が、イヌでは肝臓、精巣が考えられたが、これらのすべての器官に影響が認められない最大用量での曝露量をヒト臨床曝露量と比較すると、ラットは雄で約 5500 倍、雌で約 13000 倍、イヌは雄で約 850 倍、雌で約 4000 倍であった。以上より、本剤の全身への影響が臨床使用で問題となることはない判断した。

眼局所への影響として、眼球結膜及び眼瞼結膜の充血、水晶体変化、角膜内皮細胞の形態学的変化が認められた。眼球結膜及び眼瞼結膜の充血は、本薬の薬理作用(ROCK 阻害作用)に基づく血管拡張作用で投与後一過性に起きる変化であること、一般状態観察、病理組織学的検査を含め、結膜出血や眼局所での炎症を示唆する所見は認められないことから、毒性学的意義の低い変化と判断した。また、局所刺激性試験では、同様に結膜の充血が認められたが、刺激性は「極軽度の刺激性あり」に分類され累積刺激性もないことが確認されていること、眼粘膜一次刺激性及び充血確認試験(併用点眼)では、本剤と他の緑内障治療薬との併用点眼で眼粘膜一次刺激性及び充血に及ぼす影響はほとんど認められなかったことから、本剤の臨床使用で重篤な副作用

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

に至ることはないと判断した。水晶体変化は、水晶体前皮質浅層下の縫合線部で発現する変化であった。ウサギのみで認められており発現に種差が認められたが、本剤点眼時のウサギの眼内濃度がイヌ及びサルと比較して高いことが要因と判断した。なお、他の緑内障治療薬でも、ウサギの眼内濃度がヒト及びサルに比べて高いことが確認されている。ウサギで変化の認められない 1.0%(2 回/日)はヒト臨床用量の 2.5 倍ではあるが、解剖学的にヒトの眼の構造に近いサルではヒト臨床用量の 10 倍用量である 2.0%(4 回/日)でも水晶体変化が認められていないこと、他の緑内障治療薬との併用点眼で眼内濃度への影響は認められないことから、本剤の臨床使用で水晶体変化が問題となる可能性は低いと判断した。角膜内皮細胞の形態学的変化は、本薬の薬理作用(ROCK 阻害作用)に基づく一過性の変化であり、長期反復投与で程度の増強、器質的な変化、機能への影響がないことから、毒性学的意義の低い変化と判断した。以上より、本剤の臨床使用での眼局所への影響として、一過性の充血の発現が考えられたが、重篤な副作用が発現することはないと判断した。

遺伝毒性試験では、染色体異常試験で倍数性細胞数の増加が認められたが、最大陰性用量はヒト臨床用量の C_{max}(最高血漿中濃度)の約 14000 倍に相当すること、ラット小核試験ではヒト臨床用量の C_{max} の約 8200 倍の曝露で陰性であること、ウサギ角膜 UDS(不定期 DNA 合成)試験ではヒト臨床濃度の 5 倍の濃度で陰性であることから、生体での遺伝毒性発現の懸念はないと判断した。

生殖発生毒性試験では、前述のウサギの切迫剖検例のほかに、ラットで器官形成期初期の胚発生阻害及びそれに伴う発育遅延に起因した変化、乳汁を介した出生児への影響が認められたが、最大非発現用量での曝露量は、ヒト臨床曝露量の約 2300 倍であることから、本剤の臨床使用でこれらの変化が問題となることはないと判断した。

皮膚感作性試験では、マウス局所リンパ節増殖試験は陰性であったが、モルモット皮膚感作性試験(Adjuvant and Patch Test 法)で弱い陽性反応(1/10 例で非常に軽度の紅斑)が認められた。しかしながら、30%以上で陽性反応が認められた場合に感作性陽性と判断するのが一般的であること、モルモット皮膚感作性試験の感作濃度と陽性率から感作強度を分類する方法に従うと軽度以下(評価の範囲外)に分類されること、サル 52 週間反復点眼投与毒性試験では本剤 2.0%(4 回/日)点眼群の長期投与でも眼瞼皮膚に感作性を示唆する病理組織学的所見が認められないことから、本剤の臨床使用で感作性が問題となる可能性は低いと判断した。なお、皮膚光感作性は認められなかった。

以上のことから、本剤の臨床使用では、眼局所での一過性の充血の発現が考えられるが、危惧すべき重篤な副作用が発現する可能性は低いと判断した。

1.5.2.4 臨床試験の経緯

本剤の臨床開発は 〇〇 年 〇 月より開始した。臨床開発を進めて行く上で 5 回の治験相談を実施し、医薬品医療機器総合機構から助言を得た。治験相談の内訳は、〇〇 〇〇 〇〇 相談(〇〇 年 〇 月 〇 日までに書面で実施)、〇〇 〇〇 〇〇 相談(〇〇 年 〇 月 〇 日までに書面で実施)、〇〇 〇〇 〇〇 相談(〇〇 年 〇 月 〇 日に対面助言)、〇〇 〇〇 〇〇 相談(〇〇 年 〇 月 〇 日までに書面で実施)、〇〇 〇〇 〇〇 相談(〇〇 年 〇 月 〇 日に対面

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

助言)である。

本剤の臨床試験における対象疾患は、第 II 相試験の 2 試験(K-115-04, K-115-03)及び第 III 相試験の 4 試験(K-115-05, K-115-06, K-115-08, K-115-10)では POAG 又は OH 患者とし、第 III 相試験の 1 試験(K-115-07)では POAG, 落屑緑内障, 色素緑内障又は OH 患者とした。他の 3 試験(K-115-01, K-115-02, K-115-09)は、健康成人日本人男性を対象とした。

1.5.2.4.1 [] 相談

[]に当たり、[]について相談した結果、[]
との見解を得た。[]については、[]
[]
[]との助言を得た。

以上の相談結果を受け、[]した。

1.5.2.4.2 第 I 相単回投与試験(K-115-01)

健康成人日本人男性を対象として、本剤(0.05%, 0.1%, 0.2%, 0.4%及び 0.8%)の単回点眼投与時における安全性をプラセボを対照として検討した。また、薬物動態及び探索的に眼圧下降効果を検討した([]年 []月～[]年 []月)。

本治験の結果から、本剤の薬理作用が原因と考えられる一過性の軽度な結膜充血を認めるものの、無処置にて回復し、そのほかに本剤の安全性に問題となる事象は認められなかったことから、健康成人日本人男性に本剤を最高濃度 0.8%まで単回投与した際の安全性に問題ないことを確認した。薬物動態を検討した結果、点眼後の体循環への移行及び体内からの消失が速やかであることを確認した。また、探索的に眼圧下降効果を検討した結果、すべての製剤濃度(0.05%, 0.1%, 0.2%, 0.4%及び 0.8%)で眼圧下降効果が認められ、その効果及び持続時間は高濃度になるにつれて増強及び延長することを確認した。

1.5.2.4.3 第 I 相頻回・反復投与試験(K-115-02)

健康成人日本人男性を対象として、本剤 0.8%の 1 日 2 回の頻回点眼投与時及び本剤(0.05%, 0.1%, 0.2%, 0.4%及び 0.8%)の 1 日 2 回 7 日間の反復点眼投与時における安全性をプラセボを対照として検討した。また、薬物動態及び眼圧下降効果について検討した([]年 []月～[]年 []月)。

本治験の結果から、本剤の薬理作用が原因と考えられる一過性の軽度な結膜充血を認めるものの、健康成人日本人男性に本剤を頻回投与及び反復投与した場合の安全性に問題がないことを確認した。薬物動態を検討した結果、点眼後の薬物の体循環への移行及び体内からの消失は速やかであることを確認した。また、頻回投与及び反復投与した時の眼圧下降効果が認められた。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.2.4.4 第Ⅱ相臨床薬理試験(K-115-04)

POAG 又は OH 患者を対象として、本剤(プラセボ、0.2%及び0.4%)を1日2回1日間点眼投与した際の眼圧を入院管理下で測定し、その24時間の眼圧の推移から本剤の眼圧下降効果を3群3期ラテン方格型クロスオーバー法にて検討した。また、副次的に POAG 又は OH 患者における本剤の安全性を検討した(■年■月～■年■月)。

本治験の結果から、POAG 又は OH 患者に本剤を1日2回1日間点眼した際に、0.2%、0.4%共に投与7時間後までプラセボに対し有意に眼圧を下降させ、その眼圧下降効果が投与1～4時間後に最大となった。また、結膜充血が認められるものの、軽度でかつ無処置にて回復する一過性のものであり、そのほかに安全性上、問題となる事象は認められなかった。

本治験は患者を対象に1日のみ点眼する試験であり、患者に反復投与した際の有効性、安全性の更なる検討が必要であると判断した。

1.5.2.4.5 第Ⅱ相用量反応試験(K-115-03)

POAG 又は OH 患者を対象として、無作為化二重盲検並行群間比較法を用い、本剤0.1%、0.2%、0.4%及びプラセボを1回1滴、1日2回8週間点眼投与したときの眼圧下降効果の用量反応性及び安全性を検討した(■年■月～■年■月)。

本治験の結果から、POAG 又は OH 患者に本剤を1日2回8週間点眼した際の眼圧下降効果の用量反応性及び本剤0.4%の1日を通じた眼圧下降効果を確認した。また、結膜充血を認めるものの、安全性上問題となる事象はなかった。以上から、本剤0.4%(1日2回)が臨床推奨濃度であることに加えて、本剤0.4%の1日2回点眼で1日を通じた眼圧コントロールが可能であると判断した。

1.5.2.4.6 ■■■■■ 相談

■■■■■に当たり、■■■■■
■■■■■

について相談した結果、以下の助言と見解を得た。

- (1) ■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■と考える。
- (2) ■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■と考える。
- (3) ■■■■■
■■■■■に異論はない。
- (4) ■■■■■
■■■■■

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

- と考える。
- (5) ■
■と考える。■
■
■
■と
考える。
以上の相談結果を受け、■
■
■した。

1.5.2.4.7 ■相談

- に、■
■
■について相談した結果、以下の助言、
見解を得た。
- (1) ■
■
■と考える。
- (2) ■
■
■
■と考える。■
■
■は特に否定しない。
- 以上の相談結果を受け、■
■
■を追加し、■
■
■と
定義した。

1.5.2.4.8 第 III 相比較試験(K-115-05)

POAG 又は OH 患者を対象として、無作為化二重盲検並行群間比較法を用い、本剤 0.4%を 1 回 1 滴、1 日 2 回、8 週間点眼投与したときの眼圧下降効果及び安全性をプラセボを比較対照に検証した(■年■月～■年■月)。

本治験の結果から、有効性の主解析[眼圧変化量(積命題: 朝点眼直前, 点眼 2 時間後)の検討]ではプラセボに対する眼圧下降効果の優越性及び第 II 相用量反応試験の結果が検証され、本剤 0.4%の 1 日を通じた眼圧下降効果を確認した。安全性では、多くの被験者で結膜充血を認めるものの、点眼ごとに発現と消失を繰り返し無処置で回復す

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

る軽度の症状であり、そのほかに本剤の安全性で臨床的に大きな問題となる事象は認めず、本治験における安全性を確認した。

1.5.2.4.9 第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用試験(K-115-06)

ラタノプロスト点眼液 0.005%で効果不十分な POAG 又は OH 患者を対象として、ラタノプロスト点眼液 0.005%と本剤 0.4%を 8 週間併用点眼投与したときの眼圧下降効果及び安全性について、ラタノプロスト点眼液 0.005%とプラセボの併用点眼を比較対照に無作為化二重盲検並行群間比較法にて検証した(■年 ■月～■年 ■月)。

本治験の結果から、有効性の主解析[眼圧変化量(積命題: 朝点眼直前, 点眼 2 時間後)の検討]ではプラセボに対する眼圧下降効果の優越性は検証されなかったものの、重要な副次的解析[眼圧変化量(朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均値)の検討]及び主解析結果の感度分析を目的とした追加解析(混合効果モデルに基づく検討)では、プラセボに対する眼圧下降効果の優越性を認め、本剤 0.4%の 1 日を通じた眼圧下降効果を確認した。安全性では、多くの被験者で結膜充血を認めるものの、点眼ごとに発現と消失を繰り返し無処置で回復する軽度の症状であり、そのほかに本剤の安全性で臨床的に大きな問題となる事象は認めず、本治験における安全性を確認した。

1.5.2.4.10 第Ⅲ相チモロール点眼液併用試験(K-115-08)

チモロール点眼液 0.5%で効果不十分な POAG 又は OH 患者を対象として、チモロール点眼液 0.5%と本剤 0.4%を 8 週間併用点眼投与したときの眼圧下降効果及び安全性について、チモロール点眼液 0.5%とプラセボの併用点眼を比較対照に無作為化二重盲検並行群間比較法にて検証した(■年 ■月～■年 ■月)。

本治験の結果から、有効性の主解析[眼圧変化量(積命題: 朝点眼直前, 点眼 2 時間後)の検討]ではプラセボに対する眼圧下降効果の優越性が検証され、本剤 0.4%の 1 日を通じた眼圧下降効果を確認した。安全性では、多くの被験者で結膜充血を認めるものの、点眼ごとに発現と消失を繰り返し無処置で回復する軽度の症状であり、そのほかに本剤の安全性で臨床的に大きな問題となる事象は認めず、本治験における安全性を確認した。

1.5.2.4.11 第Ⅲ相長期投与試験(K-115-07)

POAG, 落屑緑内障, 色素緑内障又は OH 患者を対象に、本剤 0.4%を 1 回 1 滴, 1 日 2 回, 52 週間単独で点眼投与若しくは PG 関連薬, β 遮断薬又はそれらの配合剤と併用で点眼投与したときの安全性及び眼圧下降効果を検討した(色素緑内障は組み入れなし)(■年 ■月～■年 ■月)。

本治験の結果から、有効性では単独点眼, 併用点眼にかかわらず長期投与で安定した眼圧下降を認め、投与期間の増加による眼圧下降効果の減弱を認めなかった。安全性では、多くの被験者で結膜充血に加え、アレルギー・炎症関連の眼障害(眼瞼炎, アレルギー性結膜炎など)を認めた。結膜充血はその多くが点眼ごとに発現と消失を繰り返す事象であった。また、アレルギー・炎症関連の眼障害は本治験での主要な中止原因であったものの、高度、重篤な事象はなく、必要に応じて本剤の休薬又は中止、

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

治療を施すことで回復又は軽快する可逆性の事象であった。そのほかに本剤の使用で臨床的に大きな問題となる事象は認めなかった。

1.5.2.4.12 臨床薬理試験(K-115-09)

健康成人男性を対象に、無作為化二重盲検法を用い、本剤 0.4%を 1 回 1 滴、1 日 2 回、1 週間点眼したときの眼血流動態へ及ぼす影響をプラセボを比較対照に検討した(年 月～ 年 月)。

本治験の結果から、有効性では本剤 0.4%を点眼した眼の血流値[MBR(mean blur rate)]変化率がプラセボを点眼した眼に対して有意に増加している時点を認めたものの、本剤の眼血流動態へ及ぼす影響は判断できなかった。安全性では、すべての被験者で、本剤の薬理作用によると考えられる結膜充血を認めたものの、多くは点眼ごとに発現と消失を繰り返し無処置で回復する軽度の症状であった。そのほかに本剤の安全性で臨床的に大きな問題となる事象は認めず、本治験における安全性を確認できた。

1.5.2.4.13 相談

に当たり、について相談した結果、以下の助言、見解を得た。なお、本相談ではについても相談した。

- (1) と考えている。
- (2) と考える。
- (3) に特に異論はない。必要がある。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

以上の相談結果を受け、(3)について了解し、(1)及び(2)への対応として、

した。

1.5.2.4.14 第 III 相ラタノプロスト点眼液併用臨床薬理試験(K-115-10)

ラタノプロスト点眼液 0.005%で効果不十分な POAG 又は OH 患者を対象として、ラタノプロスト点眼液 0.005%と本剤 0.4%を 4 週間併用点眼したときの眼圧下降効果の経時変化について、ラタノプロスト点眼液 0.005%とプラセボの併用点眼を比較対照に無作為化単盲検 2 群 2 期ラテン方格型クロスオーバー法にて検討した(年 月～ 年 月)。

本試験の結果から、朝点眼直前から点眼 9 時間後までの間、本剤 0.4%の眼圧下降効果を確認した。この結果は、第 III 相ラタノプロスト点眼液併用試験(K-115-06)の結果(本剤 0.4%の 1 日を通じた眼圧下降効果)を補足するものと考えられた。安全性では、多くの被験者で結膜充血を認めるものの、点眼ごとに発現と消失を繰り返し無処置で回復する軽度の症状であり、そのほかに本剤 0.4%の安全性で臨床的に大きな問題となる事象は認めず、本剤のこれまでの治験で得られた安全性情報と大きな違いを認めなかった。

1.5.2.4.15 相談

について相談した結果、以下の見解を得た。

・

と考える。

1.5.2.4.16 臨床データパッケージ

本剤の承認申請における臨床データパッケージは、以下の 10 試験の結果から構成されている。また、本剤 0.4%を投与した緑内障・高眼圧症患者の内訳を表 1.5.2-2に示した。

(1) 健康成人日本人男性を対象とした 3 試験

- ・ K-115-01(評価資料): 単回投与時の安全性、薬物動態及び眼圧下降効果の検討
- ・ K-115-02(評価資料): 頻回・反復投与時の安全性、薬物動態及び眼圧下降効果の検討
- ・ K-115-09(評価資料): 眼血流動態への影響、眼圧下降効果及び安全性の検討

(2) POAG 及び OH 患者を対象とした 6 試験

- ・ K-115-04(評価資料): 24 時間の眼圧推移からの眼圧下降効果及び安全性の検討
- ・ K-115-03(評価資料): 眼圧下降効果の用量反応性及び安全性の検討
- ・ K-115-05(評価資料): 単独療法時の眼圧下降効果及び安全性の検討

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

- K-115-06(評価資料): 併用療法時の眼圧下降効果及び安全性の検討
 - K-115-08(評価資料): 併用療法時の眼圧下降効果及び安全性の検討
 - K-115-10(参考資料): 併用療法時の眼圧下降効果の経時変化の検討
- (3) POAG, 落屑緑内障, 色素緑内障又は OH 患者を対象とした 1 試験
- K-115-07(評価資料): 長期投与時(単剤又は併用療法)の安全性及び眼圧下降効果の検討

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

表1.5.2-2 本剤 0.4%の投与期間及び療法別の被験者数の内訳

投与期間	単独療法					併用療法				合計
	第 II 相		第 III 相		計	第 III 相			計	
	臨床薬理	用量反応	比較	長期		比較	長期	臨床薬理		
52 週*	—	—	—	111	111	—	134	—	134	245
26 週<	—	—	—	143	143	—	158	—	158	301
1 日≤	28	49	53	173	303	206	181	33	420	723

単位: 例数

*: 52 週を基準に-14 日～+13 日(来院日の許容範囲)を採用

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.3 有用性及び特徴

本剤のベネフィットと特徴、本剤の使用に際して想定されるリスクを以下に示す。

1.5.3.1 本剤のベネフィットと特徴

1.5.3.1.1 新規作用機序の薬剤である

本剤は「Rho キナーゼ阻害作用」に基づく新しい作用機序の薬剤(Rho キナーゼ阻害薬)であり、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促進することで眼圧を下降させる薬剤である。

眼圧下降機序(房水流出促進、房水産生抑制)の面では、本剤と同様に主流出路からの房水流出を促進することで眼圧を下降させる既存の緑内障治療薬(ジピペフリン塩酸塩)はあるが、その作用機序は交感神経刺激に基づくものであり、本剤(Rho キナーゼ阻害)の作用機序とは異なる。交感神経刺激薬は、 β 遮断薬などの交感神経遮断薬との併用が患者によっては相応しくない組み合わせになる場合があることが緑内障診療ガイドラインで示されている¹⁾。一方、本剤の眼圧下降機序(主流出路からの房水流出促進)は、緑内障治療の第一選択薬として用いられている PG 関連薬(ぶどう膜強膜経路の房水流出促進)と β 遮断薬(房水産生抑制)、主に第一選択薬との併用で用いられる炭酸脱水酵素阻害薬(房水産生抑制)などとは異なる。

以上から、本剤は単独での使用のみならず、眼圧下降機序の異なる PG 関連薬や β 遮断薬などの既存の緑内障治療薬との併用使用も可能であり、緑内障治療の選択肢を増やすことが期待できる。

1.5.3.1.2 単独療法にて 1 日を通じた、長期に安定した眼圧下降効果を示す

第 II 相用量反応試験にて、本剤 0.1%, 0.2%, 0.4% 及びプラセボを POAG 又は OH 患者に 1 回 1 滴、1 日 2 回投与した際に眼圧下降の用量反応性を認め、本剤の臨床推奨濃度は 0.4%、用法は 1 回 1 滴、1 日 2 回であることが確認された。第 II 相用量反応試験及び第 III 相比較試験にて、POAG 又は OH 患者に本剤 0.4% を 1 回 1 滴、1 日 2 回投与した際に、朝点眼直前、点眼 2 時間後及び点眼 8 時間後(点眼 8 時間後は第 II 相用量反応試験のみ測定)で眼圧下降効果を認め、1 日を通じた眼圧下降効果を示した。第 III 相長期投与試験では、POAG、落屑緑内障、色素緑内障又は OH 患者に対し本剤 0.4% を 1 回 1 滴、1 日 2 回投与した際(色素緑内障は組み入れなし)に、投与期間の増加に伴う眼圧下降効果の減弱はなく、長期投与での安定した眼圧下降効果を認めた。また、長期投与試験の単独療法群で、無治療時 0 週 9 時の眼圧値が 21mmHg 未満の場合も同様に、投与期間の増加に伴う眼圧下降効果の減弱はなく、長期投与での安定した眼圧下降効果を認めた。

以上から、本剤 0.4%(1 回 1 滴、1 日 2 回)の単独療法で 1 日を通じて、また、長期に安定して眼圧をコントロールすることができる。

1.5.3.1.3 ほかの緑内障治療薬との併用療法にて 1 日を通じた、長期に安定した眼圧下降の追加効果を示す

第 III 相併用試験(K-115-06, K-115-08)にて、ラタノプロスト点眼液 0.005% 又はチモ

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ロール点眼液 0.5%で効果不十分な POAG・OH 患者に対し、ラタノプロスト点眼液 0.005%又はチモロール点眼液 0.5%と本剤 0.4%(1 回 1 滴, 1 日 2 回)を併用投与した際に, 1 日を通じた眼圧下降効果を認めた。また, 第 III 相ラタノプロスト点眼液併用臨床薬理試験にて, ラタノプロスト点眼液 0.005%で効果不十分な POAG・OH 患者に対し, ラタノプロスト点眼液 0.005%と本剤 0.4%(1 回 1 滴, 1 日 2 回)を併用投与した際に, 朝点眼直前から点眼 9 時間後までの眼圧下降効果を認めた。この結果は, 第 III 相ラタノプロスト点眼液併用試験(K-115-06)の結果(本剤 0.4%の 1 日を通じた眼圧下降効果)を補足するものと考えられた。第 III 相長期投与試験では, POAG, 落屑緑内障, 色素緑内障又は OH 患者に対し, PG 関連薬, β 遮断薬又はそれらの配合剤と本剤 0.4%(1 回 1 滴, 1 日 2 回)を併用投与した際(色素緑内障は組み入れなし)に, 投与期間の増加に伴う眼圧下降効果の減弱はなく, 長期投与での安定した眼圧下降効果を認めた。

以上から, 本剤 0.4%(1 回 1 滴, 1 日 2 回)とほかの緑内障治療薬との併用療法で 1 日を通じて, また, 長期に安定して眼圧をコントロールすることができる。

1.5.3.1.4 第一選択薬で認められる副作用の懸念が無い

第一選択薬として使用されている PG 関連薬及び β 遮断薬には, 懸念される副作用がある。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などの眼局所副作用¹¹⁾が, β 遮断薬では心疾患系(徐脈)や呼吸器系への影響(気道閉塞)といった全身性の副作用¹²⁾が報告されているが, 本剤では単独療法にてこれらの有害事象をほとんど認めず, PG 関連薬又は β 遮断薬との併用療法のいずれでもこれらの有害事象の発現を増強する傾向はなかった。

以上から, PG 関連薬又は β 遮断薬を副作用の懸念から使用できない患者, PG 関連薬又は β 遮断薬で眼圧下降効果が不十分で併用薬が必要な患者に対して, 本剤を使用することができる。

1.5.3.2 本剤の使用に際して想定されるリスク

1.5.3.2.1 発現した場合に対応が必要と考える事象

・アレルギー・炎症関連の眼障害

アレルギー・炎症関連の眼障害は, 投与期間が 8 週間までの臨床試験では発現頻度が低くプラセボ群との有害事象及び副作用の発現率に大きな違いはなかったが, 第 III 相長期投与試験では有害事象発現率が 49.2%, 副作用発現率が 41.8%であり, 主な有害事象は眼瞼炎(20.6%), アレルギー性結膜炎(17.2%), 結膜炎(7.3%)であった。長期投与試験でこれらの事象が原因で中止に至った割合は 17.8%であり, 主要な中止の原因であった。また, 本剤の休薬で回復し投与再開で再発するなど, 本剤との関連性が強く疑われる事象もあった。発現した事象の程度は軽度又は中等度であり, 高度, 重篤な事象はなく, 必要に応じて本剤の休薬又は中止, 治療を施すことにより回復又は軽快する可逆性の事象であることを確認した。投与開始から事象の発現までの期間に一定の傾向はなく, 発現までの期間に応じて中等度の事象の割合が増加することはなかった。また, ほかの緑内障治療薬との併用にてこれら事象の発現率が増加することや, 程度が増強することもない。事象の発現又は事象に起因する中止のリスク因子の

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

検討では、有意となる因子を認めたが、有意となった因子の部分集団で中止に至った事象の程度が高まる傾向を認めなかったことから、有意となった因子が本剤を使用する上で重要なリスク因子となる可能性は低いと考えた。

以上から、本剤の使用に当たってはこれら事象の発現に留意し、事象を認めた際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治療をする必要があると考える。

1.5.3.2.2 その他の事象

(1) 結膜充血

結膜充血は、本剤で最も多く認めた有害事象である。第Ⅱ相用量反応試験では、用量依存的に結膜充血の発現率が増加した。本剤 0.4%での有害事象発現率は短期投与試験の併合解析で 63.6%、長期投与試験で 74.6%と高かったが、PG 関連薬、 β 遮断薬又はそれらの配合剤との併用療法にて発現率が増加したり程度が増強する傾向はなかった。結膜充血の程度はほとんどが軽度であり、多くが点眼ごとに発現と消失を繰り返すもので、すべて回復又は軽快した。結膜充血のみが原因で治験薬の投与中止に至った被験者は少なかった。

以上から、結膜充血の発現頻度は高いものの、本剤を使用する上で問題となる可能性は低いと考える。

(2) 結膜出血

本剤と同様の作用機序を有する薬剤であるエリル点滴静注液(ファスジル塩酸塩)で全身性の出血が認められていることから¹⁴⁾、結膜出血に注目して情報を収集したが、有害事象及び副作用の発現率はプラセボ群に比較して 0.4%群で大きく異なることはなく、長期投与試験の時期別の解析では、投与期間の延長に伴って発現率が高くなる傾向はなかった。

以上から、結膜出血の発現リスクは低く、本剤を使用する上で問題となる可能性は低いと考える。

(3) 白内障

本剤の非臨床試験で水晶体の変化を認めたことから、臨床試験では注意喚起のうえ情報を収集したが、有害事象及び副作用の発現率はプラセボ群に比較して 0.4%群で大きく異なることはなく、長期投与試験の時期別の解析では、投与期間の延長に伴って発現率が高くなる傾向はなかった。

以上から、白内障の発現リスクは低く、本剤を使用する上で問題となる可能性は低いと考える。

(4) 角膜内皮細胞密度及び角膜厚への影響

本剤の非臨床試験で毒性学的意義の低い角膜内皮細胞の形態学的変化を認めたことから、第Ⅲ相長期投与試験にて一部の実施医療機関で角膜厚及び角膜内皮細胞密度を測定した。角膜厚のわずかな減少が認められたが、本剤の投与終了により回復する

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ことが確認されたこと、有害事象と判断された事例はないこと、角膜内皮細胞密度に影響は認められなかったこと、角膜内皮細胞の機能不全を示唆する有害事象が発現していないこと、臨床的に問題となる視力の変動が認められなかったことから、本剤を使用する上で問題はないと考える。

1.5.4 効能・効果及び用法・用量

本剤 0.4%を単独点眼したときの眼圧下降効果は第一選択薬(PG 関連薬, β 遮断薬)ほど強くないと考えるものの、緑内障・高眼圧症患者に対して本剤 0.4%は単独療法、併用療法での眼圧下降効果を有する新規作用機序の点眼薬として、緑内障治療の現場に新たな選択肢を提供できる臨床的に意義の高い薬剤と考える。また、本剤の使用でアレルギー・炎症関連の眼障害を発現した患者では、治療などの適切な対処を行うことでリスクを最小化、解消できると考える。

したがって、以下の効能・効果及び用法・用量で、本剤 0.4%を製造販売承認申請することは妥当であると判断した。

【効能・効果】次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合：
緑内障，高眼圧症

【用法・用量】1回1滴，1日2回点眼する。

1.5.5 参考文献

- 1) 日本緑内障学会. 緑内障診療ガイドライン(第3版). 日眼会誌 2012; 116(1): 5-46.
- 2) 厚生労働科学研究費科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 網脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究. 平成17年度総括・分担研究報告書 2006; 263-267.
- 3) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al.; The Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The Prevalence of Primary Open-Angle Glaucoma in Japanese. The Tajimi Study. Ophthalmology 2004; 111: 1641-1648.
- 4) Yamamoto T, Iwase A, Araie M, Suzuki Y, Abe H, Shirato S, et al.; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The Tajimi Study Report 2, Prevalence of Primary Angle Closure and Secondary Glaucoma in a Japanese Population. Ophthalmology 2005; 112: 1661-1669.
- 5) 岩瀬愛子. 日本緑内障学会多治見疫学調査(多治見スタディ)の概要-1988~89年の調査, 各国における疫学調査との比較を含めて-. あたらしい眼科 2005; 22(別巻): 228-233.
- 6) 松元俊. 治療と目標眼圧. あたらしい眼科 2005; 22(別巻): 142-145.
- 7) 杉山和久. 薬物療法の基本方針(第1選択薬, 追加薬の選択). あたらしい眼科 2005; 22(別巻): 146-149.
- 8) 池田陽子. ラタノプロストの Non-responder の検討. あたらしい眼科 2002; 19(6): 779-781.
- 9) 中井義幸. 多施設による緑内障患者の実態調査-薬物治療-. あたらしい眼科 2008; 25(11): 1581-1585.
- 10) 富所敦男. 交感神経遮断薬: 北澤克明. 緑内障. 東京: 医学書院 2004; 330-344.
- 11) 羽田麻以. 眼圧下降薬(房水流出促進). あたらしい眼科 2005; 22(別巻): 159-162.
- 12) 結城賢弥. β 遮断薬, α 遮断薬と $\alpha\beta$ 遮断薬の使い分けは?. あたらしい眼科 2008; 25(臨時増刊号): 148-150.
- 13) 高橋現一郎. 薬局における炭酸脱水酵素阻害薬点眼液の使用感調査. あたらしい眼科 2008; 25(9): 1285-1289.
- 14) 添付文書 エリル, 旭化成ファーマ株式会社 2010.

グラナテック点眼液 0.4%

第1部(モジュール1) 申請書等行政情報及び添付文書に 関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

興和株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6 外国における使用状況等に関する資料

リパスジル塩酸塩水和物点眼液は、外国において開発及び販売されていない。

グラナテック点眼液 0.4%

第1部(モジュール1) 申請書等行政情報及び添付文書に 関する情報

1.7 同種同効品一覧表

興和株式会社

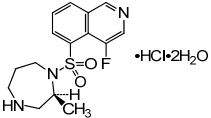
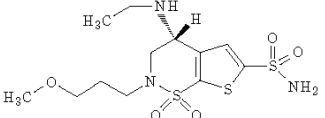
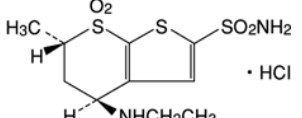
1.7 同種同効品一覧表

1.7 同種同効品一覧表

本剤及び同種同効品の一覧を表 1.7-1 に示した。

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7- 1 同種同効品一覧表

一般的名称	リパスジル塩酸塩水和物	布林ゾラミド	ドルゾラミド塩酸塩
販売名	グラナテック点眼液 0.4%	エイゾプト [®] 懸濁性点眼液 1%	トルソプト [®] 点眼液 0.5%, トルソプト [®] 点眼液 1%
会社名	興和株式会社	日本アルコン株式会社	MSD 株式会社
承認年月日		2007.3.30	1999.3.12
再審査年月日 再評価年月日		— ^{*1} — ^{*1}	2008.12.19 — ^{*1}
規制区分	処方箋医薬品	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式			
剤形・含量	水性点眼剤(0.4%)	懸濁性点眼剤(1%)	水性点眼剤(0.5%, 1%)
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 <効能・効果に関連する使用上の注意> 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。	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	次の疾患で、他の緑内障治療薬で効果不十分な場合の併用療法: 緑内障, 高眼圧症 <効能・効果に関連する使用上の注意> (1)本剤投与前には他剤での治療を実施すること。 (2)他剤による治療において効果不十分の場合、あるいは、副作用等で他剤の使用が継続不可能な場合に本剤の使用を検討すること。
用法・用量	1回1滴, 1日2回点眼する。	通常, 1回1滴, 1日2回点眼する。なお, 十分な効果が得られない場合には1回1滴, 1日3回点眼することができる。	通常, 0.5%製剤を1回1滴, 1日3回点眼する。 なお, 十分な効果が得られない場合は, 1%製剤を用いて1回1滴, 1日3回点眼する。
使用上の注意	【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 【使用上の注意】 1. 重要な基本的注意 急性閉塞隅角緑内障に対し本剤を用いる場合には, 薬物療法以外に手術療法などを考慮すること。	【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 (1)本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 (2)重篤な腎障害のある患者[使用経験がない。本剤及びその代謝物は, 主に腎より排泄されるため, 排泄遅延により副作用があらわれるおそれがある。] 【使用上の注意】 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)肝障害のある患者[使用経験が少なく, 安全性は確立していない。] (2)角膜障害(角膜内皮細胞の減少等)のある患者[安全性は確立していない。角膜内皮細胞数の減少により角膜浮腫の発現が増加する可能性がある。]	【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)重篤な腎障害のある患者[本剤は主に腎より排泄されるため, 体内に蓄積が起こるおそれがある。] 【使用上の注意】 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)肝機能障害のある患者[使用経験が少ない。] (2)眼内手術の既往等のある患者[角膜内皮細胞数の減少により角膜浮腫の発現が増加する可能性がある。]

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表(続き)

一般の名称	リバスジル塩酸塩水和物			ブリンゾラミド			ドルゾラミド塩酸塩		
使用上の 注意	2. 副作用 承認時まで実施された臨床試験において、662 例中 500 例 (75.5%)に副作用が認められた。主な副作用は結膜充血 457 例 (69.0%)，結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む)71 例(10.7%)，眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む)68 例(10.3%)等であった。(承認時) 次のような副作用が認められた場合には、中止等の適切な処置を行うこと。			2. 重要な基本的注意 (1)本剤は点眼後、全身的に吸収されるため、スルホンアミド系薬剤の全身投与時と同様の副作用があらわれるおそれがあるので注意すること。 重篤な副作用や過敏症の兆候があらわれた場合には、投与を中止すること。 (2)急性閉塞隅角緑内障患者に対して本剤を用いる場合には、薬物治療以外に手術療法などを考慮すること。 (3)本剤の点眼後、一時的に目がかすむことがあるので、機械類の操作や自動車等の運転には注意させること。			2. 重要な基本的注意 (1)点眼後、全身的に移行し、スルホンアミド系薬剤の全身投与時と同様の副作用があらわれることがあるので注意すること。特に、重篤な副作用もしくは過敏症状があらわれた場合には投与を中止すること。 (2)急性閉塞隅角緑内障に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外に手術療法などを考慮すること。		
	種類 /頻度	5%以上	0.1～5%未満						
	眼	結膜充血(69.0%) ^{注 1)} ，結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む) ^{注 2)} ，眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む) ^{注 2)} ，眼刺激	角膜上皮障害(角膜びらん，点状角膜炎等)，眼そう痒，眼の異常感，眼脂，眼痛，結膜濾胞，眼圧上昇						
	過 敏 症	-	発疹，紅斑						
	注 1)通常，点眼時に一過性に発現するが，持続する場合には注意すること。 注 2)長期投与においてアレルギー性結膜炎・眼瞼炎の発現頻度が高くなる傾向が認められている。			3. 相互作用 [併用注意](併用に注意すること)			3. 相互作用 本剤は，主として CYP2C9，2C19 及び 3A4 によって代謝される。 [併用注意](併用に注意すること)		
				薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子
			炭酸脱水酵素阻害剤 (全身投与): アセタゾラミド等	炭酸脱水酵素阻害剤の全身的な作用に対して相加的な作用を示す可能性があるため，異常が認められた場合には，投与を中止すること。	作用が相加的にあらわれる可能性がある。	炭酸脱水酵素阻害剤 (全身投与): アセタゾラミド	炭酸脱水酵素阻害剤の全身的な作用に対して相加的な作用を示す可能性がある。	作用が相加的にあらわれる可能性がある。	
			アスピリン (大量投与)	本剤を大量のアスピリンと併用すると，双方又は一方の薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので，異常が認められた場合には，投与を中止すること。	アスピリンは炭酸脱水酵素阻害剤の血漿蛋白結合と腎からの排泄を抑制し，炭酸脱水酵素阻害剤は血液の pH を低下させ，サリチル酸の血漿から組織への移行を高める可能性がある。	アスピリン (大量)	本剤を大量のアスピリンと併用すると，双方又は一方の薬剤の副作用が増強される可能性がある。	経口炭酸脱水酵素阻害剤では次のようなことが報告されている。アスピリンは炭酸脱水酵素阻害剤の血漿蛋白結合と腎からの排泄を抑制し，炭酸脱水酵素阻害剤は血液の pH を低下させ，サリチル酸の血漿から組織への移行を高める可能性がある。	

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表(続き)

一般的名称	リバスジル塩酸塩水和物	ブリンゾラミド	ドルズラミド塩酸塩																
使用上の 注意	5. 適用上の注意 (1)投 与 経 路: 点眼用にのみ使用すること。 (2)薬剤交付時: 患者に対し次の点を指導すること。 1)点眼に際して、患者は原則として仰向けの状態になり、患眼を開瞼し結膜嚢内に点眼し、1～5 分間閉瞼しながら涙嚢部を圧迫した後開瞼すること。 2)薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。 3)他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも 5 分間以上の間隔をあけて点眼すること。 4)ソフトコンタクトレンズ装着時の点眼は避けること。[本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着されることがある。] 6. その他の注意 (1)ウサギ 13 週間反復点眼投与試験の 2.0%(2 回/日)投与群及びイヌ 13 週間反復点眼投与試験の 4.0%(4 回/日)投与群において、水晶体前部の縫合線部に、混濁を伴った不可逆性の水晶体線維の変性像が認められた。水晶体におけるこれらの変化は、本剤の 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の形成阻害が起き、水晶体線維細胞への分化、その後の伸展、遊走が阻害されたため生じた変化であると考えられた。 (2)臨床試験において、角膜厚が減少する傾向が認められた。本剤投与による角膜厚の減少は可逆性であった。	4. 副作用 国内の第Ⅱ相用量反応試験において、副作用は 8.7%(6/69)に認められた。副作用は、角膜炎(1.4%), 眼充血(1.4%), 眼痛(1.4%), 嘔気(1.4%), 疲労(1.4%), 赤血球数の減少(1.4%)であった。 また、海外の臨床試験において、副作用は 20.4%(354/1733)に認められ、主な副作用は、眼局所における霧視(5.1%), 不快感(2.8%), 異物感(1.7%), 充血(1.3%), 眼痛(1.0%)であり、眼局所以外では、味覚倒錯(7.9%), 頭痛(1.2%)であった(承認時)。 市販後調査において、副作用は 11.5%(56/486)に認められ、主な副作用は、点状角膜炎(2.1%), 眼瞼炎(1.2%), 角膜びらん(1.2%), 霧視(1.2%), 眼刺激(1.0%), 角膜障害(1.0%)であった(再審査申請時)。 その他の副作用 次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。	4. 副作用 臨床試験(治験) 国内で実施された臨床試験で副作用が報告されたのは 602 例中 145 例(24.1%)211 件であった。主な副作用は、点眼時しみる等の眼刺激症状 147 件(24.4%), 結膜充血 21 件(3.5%), 点眼直後にみられる眼のかすみ 11 件(1.8%)等、眼局所におけるものであった。また、全身性の副作用として頭痛 2 件(0.3%), 悪心 2 件(0.3%)がみられた。 市販後臨床試験(再審査終了時) 市販後臨床試験で副作用が報告されたのは 173 例中 33 例(19.1%)53 件であった。主な副作用は、点眼時しみる等の眼刺激症状 33 件(19.1%), 結膜充血 3 件(1.7%), 点眼直後にみられる眼のかすみ 3 件(1.7%)等、眼局所におけるものであった。 使用成績調査(再審査終了時) 使用成績調査で副作用が報告されたのは 3,060 例中 186 例(6.1%)225 件であった。主な副作用は、点眼時しみる等の眼刺激症状 98 件(3.2%), 点眼直後にみられる眼のかすみ 28 件(0.9%), 角膜炎・角膜びらん等の角膜障害 24 件(0.8%), 眼瞼炎 15 件(0.5%), 結膜充血 14 件(0.5%)等、眼局所におけるものであった。 (1)重大な副作用 1)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群), 中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(いずれも頻度不明): 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群), 中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2)その他の副作用 次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。																
		<table><tr><th>種類 /頻度</th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th></tr><tr><td>眼</td><td>-</td><td>霧視、眼瞼炎、乾燥感、異物感、充血、眼脂、不快感、眼痛、眼刺激、そう痒感、結膜炎、疲れ目、眼瞼辺縁痂皮、角膜炎、角膜上皮障害 (点状角膜炎、角膜びらん等)、べとつき感、流涙</td><td>角結膜炎、複視</td></tr><tr><td>消化器</td><td>-</td><td>下痢、口内乾燥、消化不良、嘔気</td><td>-</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>-</td><td>脱毛、皮膚炎</td><td>蕁麻疹</td></tr></table>	種類 /頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	眼	-	霧視、眼瞼炎、乾燥感、異物感、充血、眼脂、不快感、眼痛、眼刺激、そう痒感、結膜炎、疲れ目、眼瞼辺縁痂皮、角膜炎、角膜上皮障害 (点状角膜炎、角膜びらん等)、べとつき感、流涙	角結膜炎、複視	消化器	-	下痢、口内乾燥、消化不良、嘔気	-	皮膚	-	脱毛、皮膚炎	蕁麻疹	
	種類 /頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満															
	眼	-	霧視、眼瞼炎、乾燥感、異物感、充血、眼脂、不快感、眼痛、眼刺激、そう痒感、結膜炎、疲れ目、眼瞼辺縁痂皮、角膜炎、角膜上皮障害 (点状角膜炎、角膜びらん等)、べとつき感、流涙	角結膜炎、複視															
消化器	-	下痢、口内乾燥、消化不良、嘔気	-																
皮膚	-	脱毛、皮膚炎	蕁麻疹																

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表(続き)

一般的名称	リバスジル塩酸塩水和物	ブリンゾラミド	ドルゾラミド塩酸塩																							
使用上の注意		4. 副作用(続き) <table><tr><td>種類/頻度</td><td>5%以上</td><td>0.1～5%未満</td><td>0.1%未満</td></tr><tr><td>その他</td><td>味覚異常(苦味, 味覚倒錯等)</td><td>頭痛, 鼻炎, 胸部痛, めまい, 呼吸困難, 咽頭炎</td><td>緊張亢進, 腎疼痛</td></tr></table> 5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。 6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1)動物実験で胎盤を通過することが報告されているので, 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2)動物実験で乳汁中に移行することが報告されているので, 授乳中の婦人には授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。] 7. 小児等への投与 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。 8. 適用上の注意 (1)投与経路 点眼用にのみ使用すること。 (2)投与時 患者に対し次の点に注意するよう指導すること。 1)使用時, キャップを閉じたままよく振ってからキャップを開けて点眼すること。 2)点眼のとき, 容器の先端が直接目に触れないように注意すること。 3)点眼に際しては, 原則として仰臥位をとり, 患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し, 1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後, 開瞼すること。	種類/頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	その他	味覚異常(苦味, 味覚倒錯等)	頭痛, 鼻炎, 胸部痛, めまい, 呼吸困難, 咽頭炎	緊張亢進, 腎疼痛	4. 副作用(続き) <table><tr><td>種類/頻度</td><td>頻度不明</td><td>5%以上</td><td>0.1～5%未満</td><td>0.1%未満</td></tr><tr><td>眼</td><td>-</td><td>しみる・流涙・疼痛・異物感・瘙痒感等の眼刺激症状</td><td>眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む), 角膜炎・角膜びらん等の角膜障害, 点眼直後にみられる眼のかすみ, 羞明, 結膜充血, 結膜浮腫, 眼瞼発赤, 眼瞼浮腫, 結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む)</td><td>白色の結膜下沈着物</td></tr><tr><td>その他</td><td>四肢のしびれ, 浮動性めまい</td><td>-</td><td>頭痛, 悪心</td><td>苦味</td></tr></table> 5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。 6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(ウサギ, 経口)において, 母動物に代謝性アシドーシスを生じる用量を投与したとき, 胎児の中軸骨格奇形が報告されている。] (2)本剤投与中は授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]	種類/頻度	頻度不明	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	眼	-	しみる・流涙・疼痛・異物感・瘙痒感等の眼刺激症状	眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む), 角膜炎・角膜びらん等の角膜障害, 点眼直後にみられる眼のかすみ, 羞明, 結膜充血, 結膜浮腫, 眼瞼発赤, 眼瞼浮腫, 結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む)	白色の結膜下沈着物	その他	四肢のしびれ, 浮動性めまい	-	頭痛, 悪心	苦味
		種類/頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満																					
その他	味覚異常(苦味, 味覚倒錯等)	頭痛, 鼻炎, 胸部痛, めまい, 呼吸困難, 咽頭炎	緊張亢進, 腎疼痛																							
種類/頻度	頻度不明	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満																						
眼	-	しみる・流涙・疼痛・異物感・瘙痒感等の眼刺激症状	眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む), 角膜炎・角膜びらん等の角膜障害, 点眼直後にみられる眼のかすみ, 羞明, 結膜充血, 結膜浮腫, 眼瞼発赤, 眼瞼浮腫, 結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む)	白色の結膜下沈着物																						
その他	四肢のしびれ, 浮動性めまい	-	頭痛, 悪心	苦味																						

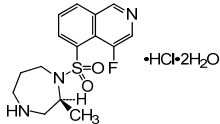
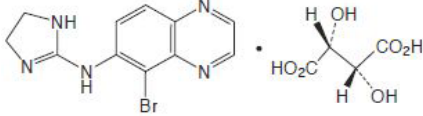
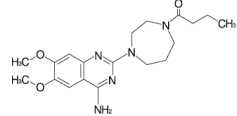
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表(続き)

一般的名称	リパスジル塩酸塩水和物	布林ゾラミド	ドルゾラミド塩酸塩
使用上の注意		8. 適用上の注意(続き) 4)他の点眼剤を併用する場合には, 少なくとも 10 分以上間隔をあけてから点眼すること。 5)本剤に含まれている塩化ベンザルコニウムは, ソフトコンタクトレンズに吸着されることがあるので, 点眼時はコンタクトレンズをはずし, 15 分以上経過後装用すること。	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。 8. 適用上の注意 (1)点眼に際しては原則として患者は仰臥位をとり, 患眼を開瞼させ結膜嚢内に点眼し, 1～5 分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後開瞼すること。 (2)本剤投与により高度の流涙を伴う眼刺激症状が発現した場合には, 薬剤が洗い流され, 所期の効果が得られないことがある。 (3)他の点眼剤と併用する場合には少なくとも 5 分間の間隔をあけて投与すること。 (4)薬液汚染防止のため, 点眼のとき, 容器の先端が眼やまわりの組織に触れないように注意すること。
添付文書等の作成年月日		2012 年 1 月改訂(第 7 版)	2013 年 5 月改訂 (第 14 版: 第十六改正日本薬局方収載に基づく改訂)
備考			

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表(続き)

一般の名称	リパスジル塩酸塩水和物	ブリモニジン酒石酸塩	ブナゾシン塩酸塩
販売名	グラナテック点眼液 0.4%	アイファガン®点眼液 0.1%	デタントール®0.01%点眼液
会社名	興和株式会社	千寿製薬株式会社	参天製薬株式会社
承認年月日		2012.1.18	2001.6.20
再審査年月日 再評価年月日		-*1 -*1	2009.9.29 -*1
規制区分	処方箋医薬品	処方せん医薬品	-*2
化学構造式			
剤形・含量	水性点眼剤(0.4%)	水性点眼剤(0.1%)	水性点眼剤(0.01%)
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 <効能・効果に関連する使用上の注意> 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。	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 <効能・効果に関連する使用上の注意> 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。	次の疾患において、他の緑内障治療薬で効果不十分な場合: 緑内障, 高眼圧症 <効能・効果に関連する使用上の注意> 他の緑内障治療薬で十分な眼圧下降効果が得られない場合、または副作用等により他の緑内障治療薬の使用が継続不可能な場合に本剤の使用を検討すること。
用法・用量	1回1滴, 1日2回点眼する。	通常, 1回1滴, 1日2回点眼する。	通常, 1回1滴, 1日2回点眼する。
使用上の注意	【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 【使用上の注意】 1. 重要な基本的注意 急性閉塞隅角緑内障に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外に手術療法などを考慮すること。	【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)低出生体重児, 新生児, 乳児又は2歳未満の幼児(「小児等への投与」の項参照) 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)脳血管障害, 起立性低血圧のある患者[血圧低下により, 症状が悪化するおそれがある。] (2)心血管系疾患のある患者[血圧及び脈拍数の変動により, 症状が悪化するおそれがある。]	【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 【使用上の注意】 1. 副作用 承認時 総症例 515 例中, 副作用が認められたのは 17 例(3.30%)であった。主な副作用は結膜充血 11 件(2.14%), 目の異物感 4 件(0.78%), 眼刺激感 4 件(0.78%)等であった。

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表(続き)

一般的名称	リパスジル塩酸塩水和物		ブリモニジン酒石酸塩		ブナゾシン塩酸塩				
使用上の 注意	2. 副作用 承認時まで実施された臨床試験において、662 例中 500 例(75.5%)に副作用が認められた。主な副作用は結膜充血 457 例(69.0%)、結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む)71 例(10.7%)、眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む)68 例(10.3%)等であった。(承認時) 次のような副作用が認められた場合には、中止等の適切な処置を行うこと。		2. 重要な基本的注意 (1)全身的に吸収されるため、アドレナリン α2 受容体作動薬の全身投与時と同様の副作用(眠気、めまい、徐脈、低血圧等)があらわれることがあるので留意すること。 (2)眠気、めまい、霧視等を起こすことがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合は注意させること。 3. 相互作用 併用注意(併用に注意すること)		1. 副作用(続き) 使用成績調査・特定使用成績調査(再審査終了時) 総症例 6,736 例中、副作用が認められたのは 291 例(4.32%)であった。主な副作用は結膜充血 121 件(1.80%)、角膜びらん、びまん性表層角膜炎等の角膜上皮障害 52 件(0.77%)、眼瞼炎 19 件(0.28%)、眼刺激感 18 件(0.27%)、霧視 18 件(0.27%)等であった。 副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。				
	種類 /頻度	5%以上	0.1～5%未満		種類 /頻度	頻度不明	0.1～5%未満		0.1% 未満
	眼	結膜充血(69.0%) ^{注 1)} 、結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む) ^{注 2)} 、眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む) ^{注 2)} 、眼刺激	角膜上皮障害(角膜びらん、点状角膜炎等)、眼そう痒、眼の異常感、眼脂、眼痛、結膜濾胞、眼圧上昇		降圧剤	降圧作用を増強する可能性 がある。	本剤による交感神経抑制作用により、相加的に降圧作用が増強されると考えられる。		
	過 敏 症	-	発疹、紅斑		中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、オピオイド系鎮痛剤、鎮静剤、麻酔剤 等 アルコール	鎮静作用を増強する可能性 がある。	本剤による交感神経抑制作用により、相加的に鎮静作用が増強されると考えられる。		
	注 1)通常、点眼時に一過性に発現するが、持続する場合には注意すること。 注 2)長期投与においてアレルギー性結膜炎・眼瞼炎の発現頻度が高くなる傾向が認められている。				モノアミン酸化酵素阻害剤	血圧変動に影響する可能性 がある。	ノルアドレナリンの代謝及び再取り込みに影響すると考えられる。		
	3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2)授乳中の婦人には投与しないこと。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット：経口投与)で乳汁中へ移行することが報告されている。]				2. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。				
	4. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。				3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット：経口)で催奇形作用が報告されている。]				

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表(続き)

一般的名称	リパスジル塩酸塩水和物	ブリモニジン酒石酸塩				ブナズシン塩酸塩	
使用上の 注意	5. 適用上の注意 (1)投 与 経 路: 点眼用にのみ使用すること。 (2)薬剤交付時: 患者に対し次の点を指導すること。 1)点眼に際して、患者は原則として仰向けの状態になり、患眼を開瞼し結膜嚢内に点眼し、1～5 分間閉瞼しながら涙嚢部を圧迫した後開瞼すること。 2)薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。 3)他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも 5 分間以上の間隔をあけて点眼すること。 4)ソフトコンタクトレンズ装着時の点眼は避けること。[本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着されることがある。] 6. その他の注意 (1)ウサギ 13 週間反復点眼投与試験の 2.0%(2 回/日)投与群及びイヌ 13 週間反復点眼投与試験の 4.0%(4 回/日)投与群において、水晶体前部の縫合線部に、混濁を伴った不可逆性の水晶体線維の変性像が認められた。水晶体におけるこれらの変化は、本剤の 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の形成阻害が起き、水晶体線維細胞への分化、その後の伸展、遊走が阻害されたため生じた変化であると考えられた。 (2)臨床試験において、角膜厚が減少する傾向が認められた。本剤投与による角膜厚の減少は可逆性であった。	4. 副作用 承認時の臨床試験での総症例 444 例中、副作用は 122 例(27.48%)に認められた。主な副作用は結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む)38 例(8.56%), 点状角膜炎 30 例(6.76%), 眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む)20 例(4.50%), 結膜充血 17 例(3.83%), 眼そう痒症 10 例(2.25%), 眼の異常感 5 例(1.13%), 接触性皮膚炎 4 例(0.90%)であった(承認時)。 副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	種類 /頻度	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	0.1～5%未満	3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(続き) 2)授乳中の婦人には投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[授乳婦に投与した場合の乳児に対する安全性は確立していない。動物実験(ラット: 経口)で乳汁中への移行が報告されている。] 4. 小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。 5. 適用上の注意 1)投与経路: 点眼用にのみ使用すること。 2)投与時: (1)薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意するよう指導すること。 (2)他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも 5 分間以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。 (3)含水性ソフトコンタクトレンズ装用時の点眼は避けるよう指導すること。 6. その他の注意 α ₁ 遮断薬を服用中又は過去に服用経験のある患者において、α ₁ 遮断作用によると考えられる術中虹彩緊張低下症候群(Intraoperative Floppy Iris Syndrome)があらわれるとの報告がある。
	過敏症	発疹、紅斑、 蕁麻疹	-	-	接触性皮膚炎、丘 疹		
	眼	眼瞼障害、麦 粒腫、角膜炎、 角膜びらん、 虹彩炎、白内 障、硝子体剥 離、硝子体浮 遊物、視野欠 損、視力低下、 縮瞳、灼熱感、 羞明	点状角膜 炎、結膜 炎(アレ ルギー性 結膜炎を 含む) ^{注2)}	眼瞼炎(アレル ギー性眼瞼炎を 含む) ^{注2)} 、眼瞼紅斑、 眼瞼浮腫、マイボ ーム腺梗塞、結膜 充血、結膜浮腫、 結膜濾胞、結膜蒼 白、結膜出血、乾 性角結膜炎、眼脂、 眼そう痒症、眼刺 激、眼痛、眼の異 常感、眼の異物感、 霧視、視覚障害、 眼精疲労、眼乾燥、 流涙増加			
	循環器	徐脈、頻脈、 低血圧、高血 圧、動悸	-	-	-		

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表(続き)

一般的名称	リパスジル塩酸塩水和物	ブリモニジン酒石酸塩				ブナゾシン塩酸塩
使用上の 注意		4. 副作用(続き)				
		種類 /頻度	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	0.1～5%未満	
		呼吸器	咳嗽，呼吸困難，気管支炎，咽頭炎，鼻炎，副鼻腔炎，鼻乾燥	-	鼻刺激感	
		精神 神経系	不眠症，うつ病，失神	-	浮動性めまい，回転性めまい，頭痛，耳鳴，傾眠	
		消化器	胃腸障害，悪心，味覚異常	-	口内乾燥，口渇	
		感染症	インフルエンザ症候群，感冒，呼吸器感染	-	-	
		その他	無力症，疲労，高コレステロール血症，気分不良	-	疣贅，貧血，血中ビリルビン増加，血中ブドウ糖増加，血中トリグリセリド増加，血中尿酸増加	
		注 1)自発報告及び海外(濃度 0.1%～0.2%)で認められた副作用のため頻度不明。 注 2)長期投与において，アレルギー性結膜炎・眼瞼炎の発現頻度が高くなる傾向が認められている。				
5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与						
(1)妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]						

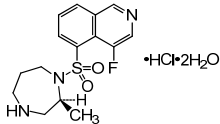
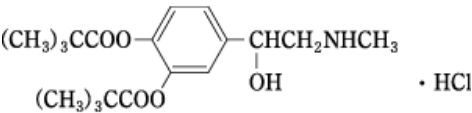
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表(続き)

一般的名称	リパスジル塩酸塩水和物	ブリモニジン酒石酸塩	ブナゾシン塩酸塩
使用上の注意		5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(続き) (2)授乳婦 授乳中の婦人に投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット：経口投与)で乳汁中に移行することが報告されている。] 6. 小児等への投与 (1)低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない(国内における使用経験がない)。 (2)低出生体重児，新生児，乳児又は2歳未満の幼児には投与しないこと。[外国での市販後において，乳児に無呼吸，徐脈，昏睡，低血圧，低体温，筋緊張低下，嗜眠，蒼白，呼吸抑制及び傾眠があらわれたとの報告がある。] (3)外国での臨床試験において，0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を1日3回投与した場合2～7歳の幼児及び小児に高頻度(25～83%)で傾眠が認められている。 7. 適用上の注意 (1)投与経路：点眼用にのみ使用すること。 (2)投与时：患者に対し次の点に注意するよう指導すること。 1)点眼に際して，患者は原則として仰向けの状態になり，患眼を開瞼し結膜囊内に点眼し，1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫した後開瞼すること。 2)点眼のとき，容器の先端が直接目に触れないように注意すること。 3)他の点眼剤を併用する場合には，少なくとも5分以上の間隔をあけて点眼すること。	
添付文書等の作成年月日		2014年4月改訂(第2版)	2013年7月改訂(第11版)
備考			

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表(続き)

一般の名称	リパスジル塩酸塩水和物	ジピペフリン塩酸塩
販売名	グラナテック点眼液 0.4%	ピバレフリン [®] 点眼液 0.04%, ピバレフリン [®] 点眼液 0.1%
会社名	興和株式会社	参天製薬株式会社
承認年月日		2008.3.13(旧名称「ピバレフリン [®] 0.04%, 0.1%」:1988.9.20)
再審査年月日 再評価年月日		1996.12.12 - ^{*1}
規制区分	処方箋医薬品	劇薬
化学構造式		
剤形・含量	水性点眼剤(0.4%)	水性点眼剤(0.04%, 0.1%)
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 <効能・効果に関連する使用上の注意> 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。	開放隅角緑内障, 高眼圧症
用法・用量	1回1滴, 1日2回点眼する。	用時, 添付溶剤に溶解し, 通常1回1滴, 1日1~2回点眼する。 なお, 通常は低濃度(0.04%)製剤を投与し, 効果が不十分な場合は, 高濃度(0.1%)製剤を投与する。
使用上の注意	【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 【使用上の注意】 1. 重要な基本的注意 急性閉塞隅角緑内障に対し本剤を用いる場合には, 薬物療法以外に手術療法などを考慮すること。	【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 1) 狭隅角や前房が浅いなどの眼圧上昇の素因のある患者 [急性閉塞隅角緑内障の発作を起こすおそれがある] 2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 【使用上の注意】 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 1) 高血圧症の患者[アドレナリンの血圧上昇作用により症状が増悪するおそれがある] 2) 動脈硬化症の患者[アドレナリンの血圧上昇作用により症状が増悪するおそれがある] 3) 冠不全又は心不全などの心臓疾患のある患者[アドレナリンのβ ₁ 作用により症状が増悪するおそれがある]

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表(続き)

一般的名称	リバスジル塩酸塩水和物		ジピペフリン塩酸塩		
使用上の 注意	2. 副作用 承認時まで実施された臨床試験において、662 例中 500 例 (75.5%)に副作用が認められた。主な副作用は結膜充血 457 例 (69.0%)、結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む)71 例(10.7%)、眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む)68 例(10.3%)等であった。(承認時) 次のような副作用が認められた場合には、中止等の適切な処置を行うこと。		1. 慎重投与(続き) 4)糖尿病の患者[アドレナリンの糖新生促進作用により症状が増悪するおそれがある] 5)甲状腺機能亢進症の患者[甲状腺機能亢進症の患者では心悸亢進、頻脈等の交感神経刺激症状がみられることがあり、本剤の投与により症状が増悪するおそれがある] 2. 重要な基本的注意 1)隅角の診断が未確定のまま本剤を投与しないこと。 2)シクロプロパン、ハロタン等で全身麻酔する前には、本剤の投与を中止すること。 3)本剤の投与により散瞳及び調節麻痺を起こすことがあるので、羞明、霧視等を訴える患者には症状が回復するまで自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。また、サングラスを着用する等太陽光や強い光を直接見ないよう指導すること。 3. 相互作用 [併用注意](併用に注意すること)		
	種類 /頻度	5%以上	0.1～5%未満		
	眼	結膜充血(69.0%) ^{注1)} 、結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む) ^{注2)} 、眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む) ^{注2)} 、眼刺激	角膜上皮障害(角膜びらん、点状角膜炎等)、眼そう痒、眼の異常感、眼脂、眼痛、結膜濾胞、眼圧上昇		
	過 敏 症	-	発疹、紅斑		
	注 1)通常、点眼時に一過性に発現するが、持続する場合には注意すること。				
	注 2)長期投与においてアレルギー性結膜炎・眼瞼炎の発現頻度が高くなる傾向が認められている。				
	3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2)授乳中の婦人には投与しないこと。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット：経口投与)で乳汁中へ移行することが報告されている。] 4. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。				
		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
		チモロールマレイン酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序は解明されていない。	
		MAO阻害剤(治療中及び治療後3週間以内)	急激な血圧上昇を起こすおそれがある。	本剤の代謝酵素を阻害することにより、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。	
		三環系及び四環系抗うつ剤、マプロチリン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩、アモキシサピン	急激な血圧上昇を起こすおそれがある。	交感神経終末でのノルアドレナリン再取り込みを阻害し、受容体のアドレナリン濃度を上昇させる。	

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表(続き)

一般的名称	リバスジル塩酸塩水和物	ジピペフリン塩酸塩				
使用上の 注意	5. 適用上の注意 (1)投 与 経 路: 点眼用にのみ使用すること。 (2)薬剤交付時: 患者に対し次の点を指導すること。 1)点眼に際して、患者は原則として仰向けの状態になり、患眼を開瞼し結膜嚢内に点眼し、1～5 分間閉瞼しながら涙嚢部を圧迫した後開瞼すること。 2)薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。 3)他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも 5 分間以上の間隔をあけて点眼すること。 4)ソフトコンタクトレンズ装着時の点眼は避けること。[本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着されることがある。] 6. その他の注意 (1)ウサギ 13 週間反復点眼投与試験の 2.0%(2 回/日)投与群及びイヌ 13 週間反復点眼投与試験の 4.0%(4 回/日)投与群において、水晶体前部の縫合線部に、混濁を伴った不可逆性の水晶体線維の変性像が認められた。水晶体におけるこれらの変化は、本剤の 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の形成阻害が起き、水晶体線維細胞への分化、その後の伸展、遊走が阻害されたため生じた変化であると考えられた。 (2)臨床試験において、角膜厚が減少する傾向が認められた。本剤投与による角膜厚の減少は可逆性であった。	4. 副作用 承認時迄の調査及び使用成績調査の総症例 3,735 例中、副作用が認められたのは 384 例(10.28%)であった。主な副作用は結膜充血 174 件(4.66%), 眼刺激感 85 件(2.28%), 眼痛 80 件(2.14%), 頭痛・頭重 58 件(1.55%), 霧視 51 件(1.37%)等であった。(再審査終了時) 1)重大な副作用(まれに 0.1%未満、ときに 0.1～5%未満、副詞なし: 5%以上又は頻度不明) 眼類天疱瘡: 眼類天疱瘡(結膜充血、角膜上皮障害、乾性角結膜炎、結膜萎縮、睫毛内反、眼瞼眼球癒着等)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2)その他の副作用 副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 全身症状があらわれた場合には投与を中止すること。				
		種類 /頻度	5%以上 又は頻度 不明	0.1～5%未満	0.1% 未満	
		過敏症	-	眼瞼炎、接触皮膚炎	-	
		眼	-	結膜充血、眼痛、霧視、羞明、散瞳、そう痒感、結膜濾胞、角膜びらん	-	
		眼 (長期連用 した場合)	-	-	結膜色素沈着	
		循環器	-	心悸亢進	-	
		その他	蒼白、発汗、振戦	頭痛	嘔気・嘔吐	

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表(続き)

一般的名称	リパスジル塩酸塩水和物	ジピペフリン塩酸塩
使用上の注意		5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない] 2)授乳中の婦人には投与しないこと。やむを得ず投与する場合には，授乳を中止させること。[授乳婦に投与した場合の乳児に対する安全性は確立していない] 6. 小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない。 7. 適用上の注意 1)投与経路: 点眼用にのみ使用すること。 2)投与時: (1)点眼に際しては患者は原則として仰臥位をとり，患眼を開瞼させ，結膜囊内に点眼し，1～5 分間閉瞼し，涙嚢部を圧迫させた後開瞼する。 (2)薬液汚染防止のため，点眼のとき，容器の先端が直接目に触れないように注意するよう指導すること。 3)調製方法: 本剤は溶解後 1 ヶ月以内に使用すること。 8. その他の注意 粉末が変色，又は溶解後，液が変色あるいは沈殿を生じたものを使用しないこと。
添付文書等の作成年月日		2013 年 7 月改訂(第 5 版)
備考		

*1: 未実施

*2: 添付文書に記載なし

グラナテック点眼液 0.4%

第1部(モジュール1) 申請書等行政情報及び添付文書に 関する情報

1.8 添付文書(案)

興和株式会社

1.8 添付文書(案)

1.8 添付文書(案)

1.8.1 効能・効果(案)及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果(案)

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

1.8.1.2 効能・効果(案)の設定根拠

現在，緑内障治療薬は，プロスタグランジン(PG)関連薬， β 遮断薬， $\alpha\beta$ 遮断薬， α_1 遮断薬，炭酸脱水酵素阻害薬，交感神経刺激薬， α_2 作動薬及びそれらの配合剤などが市販されている。その中で PG 関連薬と β 遮断薬は第一選択薬として位置付けられており¹⁾，ほかの薬剤も含めて，患者ごとの目標眼圧²⁾に応じて単剤治療，併用治療の使い分けがされている。しかし，1 剤のみでは眼圧を目標値以下にコントロールすることが困難なために複数薬剤を併用する患者も多く³⁾⁻⁴⁾，緑内障治療薬を使用している患者の 5 割程度が複数薬剤を併用しているとの報告もある³⁾。この報告では，複数薬剤を併用している患者のうち 3 剤以上を併用している患者が 4 割程度を占めることも示されており，複数薬剤の併用でも十分な治療効果が得られず，手術などのほかの治療法を考慮しなければならない場合があることがうかがえる。また，第一選択薬として使用されている PG 関連薬， β 遮断薬及びそれらを含む配合剤では副作用の懸念や一部の薬剤において禁忌の制限があるなど，現状の緑内障薬物治療ではいくつかの問題点がある。このような状況から，既存薬で認められる副作用や禁忌がなく，眼圧下降作用が強力な若しくは既存薬との併用により眼圧を下降させることが可能な，新たな作用機序を有する薬剤が求められている。

リパスジル塩酸塩水和物点眼液(本剤)は既存の緑内障治療薬とは異なり，「Rho キナーゼ阻害作用」に基づき線維柱帯-シュレム管を介する主流出路からの房水流出を促進することにより眼圧を下降させる機序を有しており，単剤での使用のみならず，PG 関連薬(ぶどう膜強膜経路の房水流出促進)や β 遮断薬(房水産生抑制)，炭酸脱水酵素阻害薬(房水産生抑制)などの既存の緑内障治療薬との併用使用も可能である。

本剤 0.4%(1 回 1 滴，1 日 2 回)は単独療法で 1 日を通じた眼圧下降を認め，正常眼圧緑内障患者を含む長期投与でも安定した眼圧下降効果を認めた。緑内障治療薬の第一選択薬(PG 関連薬， β 遮断薬)と直接比較した臨床試験は実施していないが，第一選択薬とプラセボとの比較試験成績より，本剤 0.4%の眼圧下降効果のプラセボとの差(-2.3mmHg～-1.0mmHg)は PG 関連薬⁵⁾⁻⁷⁾や β 遮断薬⁸⁾ほど強くないと考える。したがって，本剤 0.4%は主に第一選択薬との併用で使用されることが想定される。

本剤 0.4%(1 回 1 滴，1 日 2 回)は，第一選択薬との併用療法で 1 日を通じた眼圧下降の追加効果を認め，長期投与でも第一選択薬又はそれらの配合剤との併用にて安定した眼圧下降の追加効果を認めた。本剤 0.4%のラタノプロスト点眼液 0.005%への追加効果のプラセボとの差は，朝点眼直前，点眼 2 時間後及びそれらの平均値でそれぞれ-0.4mmHg，-1.4mmHg，-0.9mmHg であり， α_2 作動薬であるブリモニジン点眼液 0.1%の PG 関連薬への追加効果の-0.3mmHg，-1.2mmHg，-0.7mmHg と比べて遜色がない⁹⁾(表 1.8-1)。また，本剤 0.4%のチモロール点眼液 0.5%への追加効果のプラセボとの差は，

1.8 添付文書(案)

朝点眼直前、点眼 2 時間後でそれぞれ-0.9mmHg, -1.6mmHg であり、炭酸脱水酵素阻害薬であるドルゾラミド点眼液 1%のチモロール点眼液 0.5%への追加効果の-1.0mmHg, -1.0mmHg と比べて遜色がない¹⁰⁾(表 1.8-1)。なお、参考情報として、主に外国人のデータであるが、PG 関連薬への追加効果のベースライン眼圧との差を α_2 作動薬、 β 遮断薬及び炭酸脱水酵素阻害薬のそれぞれで算出したメタアナリシスの結果¹¹⁾を表 1.8-2 に示す。また、海外の大規模臨床研究では、緑内障性の視野狭窄進行又は視神経乳頭変化を進行と定義した場合に follow-up 中の平均眼圧を 1mmHg 下げることにより進行のリスクを 12%から 13%軽減できるとの報告¹²⁾や、眼圧をベースラインから 1mmHg 下げることにより高眼圧症(OH)から原発開放隅角緑内障(POAG)への移行リスクを 11%軽減できるとの報告¹³⁾があることから、緑内障治療における眼圧下降の意義は大きい。したがって、本剤 0.4%は既存薬で目標眼圧を達成できていない患者に対して新たな併用治療の選択肢を提供し、これらの患者の緑内障性の視野狭窄進行のリスクや OH から POAG への移行リスクを軽減できることが期待できる。

一方、副作用の面から第一選択薬が使用できない患者も存在する。 β 遮断薬は心血管系や呼吸器系への影響が懸念される¹⁴⁾ことから、コントロール不十分な心不全や気管支喘息などの患者では禁忌又は慎重投与となっている¹⁾。近年、複数の配合点眼液が発売され、患者のアドヒアランス向上に寄与しているが、市販のすべての配合剤には β 遮断薬が配合されているため同様の問題が生じる。PG 関連薬は虹彩・眼瞼の色素沈着や睫毛変化¹⁵⁾、くぼんだ眼¹⁶⁾(deepening of upper eyelid sulcus: DUES)などがあり、美容を気にする患者には使用しづらい場合がある。本剤 0.4%では β 遮断薬で認める全身性の副作用や PG 関連薬で特徴的に認められている眼局所の副作用の問題を認めていない。したがって、副作用の懸念で第一選択薬が使用できない患者には、本剤 0.4%は単独療法で使用する薬剤の選択肢の一つとなることが期待できる。

本剤 0.4%の主な有害事象、副作用は、アレルギー性結膜炎、眼瞼炎などのアレルギー・炎症関連の眼障害であった。長期投与試験ではこれら事象が原因で中止に至った割合は 17.8%と高かった。また、本剤の休薬で回復し投与再開で再発するなど、本剤との関連性が強く疑われる事象もあったことから、本剤の使用に当たってはこれら事象の発現に留意する必要がある。しかし、事象の程度は軽度又は中等度であり、高度、重篤な事象はなく、必要に応じて本剤の休薬又は中止、治療を施すことにより回復又は軽快する可逆性の事象であることを確認した。また、投与開始から事象の発現までの期間に一定の傾向はなく、発現までの期間に応じて中等度の割合が増加することはなかった。更に、ほかの緑内障治療薬との併用にて発現率が増加することや、程度が増強することはなかった。したがって、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治療をすることで、患者のリスクを最小化、解消できると考える。

ほかの有害事象、副作用について、結膜充血は Rho キナーゼ阻害薬の薬理作用である平滑筋弛緩作用¹⁷⁾により発現すると考えられ、本剤 0.4%で最も発現率の高かった有害事象である。結膜充血の多くは軽度で点眼ごとに発現と消失を繰り返すものであり、結膜充血による中止は少ないことから、本剤を使用する上で問題となる可能性は低いと考える。結膜出血及び白内障は発現リスクが低く、本剤を使用する上で問題となる

1.8 添付文書(案)

可能性は低いと考える。また、ほかの緑内障治療薬との併用で、本剤 0.4%の有害事象、副作用の発現率や程度が増加又は増強することはなかった。更に、全身性の副作用はほとんど発現しなかった。

以上より、本剤は単独療法、併用療法での眼圧下降効果を有する新規作用機序の点眼薬として、緑内障治療の現場に新たな選択肢を提供できる臨床的に意義の高い薬剤と考える。また、本剤の使用でアレルギー・炎症関連の眼障害を発現した患者では、治療などの適切な対処を行うことでリスクを最小化、解消できると考える。

したがって、リパスジル塩酸塩水和物点眼液 0.4%の効能・効果は、「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」と判断した。

1.8 添付文書(案)

表 1.8-1 第一選択薬との併用効果の他剤との比較(国内プラセボ比較試験)

被験薬	リパスジル塩酸塩水和物 点眼液 0.4%	ブリモニジン 点眼液 0.1%	リパスジル塩酸塩水和物 点眼液 0.4%	ドルゾラミド 点眼液 1%
併用薬	ラタノプロスト点眼液 0.005%	ラタノプロスト点眼液 0.005% トラボプロスト点眼液 0.004% タフルプロスト点眼液 0.0015%	チモロール点眼液 0.5%	チモロール点眼液 0.5%
出典	第 III 相ラタノプロスト 点眼液併用試験 (K-115-06)	アイファガン点眼液 第 III 相試験 (3-04 試験)	第 III 相チモロール 点眼液併用試験 (K-115-08)	コソプト配合点眼液 本邦第 III 相試験 (149 試験)
デザイン	無作為化二重盲検 並行群間比較	無作為化二重盲検 並行群間比較	無作為化二重盲検 並行群間比較	無作為化二重盲検 並行群間比較
被験者数 (被験薬群)	102 名	134 名	104 名	188 名
ベースライン眼圧 (標準偏差)	20.05 (1.94)	19.4 (1.4)	19.91 (1.86)	20.84 (2.36)
眼圧評価時点	4, 6, 8 週	4 週	4, 6, 8 週	8 週
朝点眼直前* (95%信頼区間)	-0.438 (-0.894, 0.018)	-0.3 (-0.7, 0.2)	-0.897 (-1.345, -0.448)	-0.99 (-1.54, -0.45)
点眼 2 時間後* (95%信頼区間)	-1.356 (-1.852, -0.861)	-1.2 (-1.8, -0.7)	-1.580 (-2.059, -1.101)	-0.96 (-1.58, -0.34)
朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均値* (95%信頼区間)	-0.900 (-1.330, -0.470)	-0.7 (-1.2, -0.3)	-1.238 (-1.663, -0.813)	-

眼圧の単位: mmHg , *眼圧変化量のプラセボとの差

2.7.6.6, 2.7.6.7, 参考文献 9), 10)より作表

1.8 添付文書(案)

表 1.8-2 第一選択薬との併用効果の他剤との比較(メタアナリシス)

被験薬	リパスジル塩酸塩水和物 点眼液 0.4%	チモロール点眼液 0.5% カルテオロール 点眼液 2%	ドルゾラミド点眼液 1%, 2% ブリンゾラミド懸濁性 点眼液 1%	ブリモニジン点眼液 0.1%, 0.15%, 0.2%
併用薬	ラタノプロスト点眼液 0.005%	ラタノプロスト点眼液 0.005% トラボプロスト点眼液 0.004%	ラタノプロスト点眼液 0.005% トラボプロスト点眼液 0.004%	ラタノプロスト点眼液 0.005% トラボプロスト点眼液 0.004%
出典	第 III 相ラタノプロスト 点眼液併用試験 (K-115-06)	メタアナリシス	メタアナリシス	メタアナリシス
トラフ* 眼圧 変化量	-2.246 (-2.569, -1.922)	-3.12 (-3.56, -2.68)	-2.98 (-3.23, -2.72)	-2.01 (-2.36, -1.65)
ピーク† 眼圧 変化量	-3.191 (-3.543, -2.840)	-2.51 (-3.60, -1.43)	-2.68 (-3.32, -2.04)	-3.16 (-4.01, -2.32)
日内平均‡ 眼圧 変化量	-2.719 (-3.024, -2.413)	-2.95 (-3.75, -2.16)	-2.94 (-3.26, -2.62)	-2.32 (-2.93, -1.71)

眼圧変化量: ベースラインとの差, (): 95%信頼区間, 眼圧の単位: mmHg

*点眼 9～12 時間後, †点眼 1～4 時間後, ‡8 時間以上の間隔の 2 時点以上の平均値又はすべての測定時点の平均値

前向き, 無作為化, 並行群間又はクロスオーバー, 二重盲検又は単盲検などの選択基準を満たした 10 試験のメタアナリシス

2.7.6.6, 参考文献 11)より作表

1.8 添付文書(案)

1.8.2 用法・用量(案)及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量(案)

1 回 1 滴，1 日 2 回点眼する。

1.8.2.2 用法・用量(案)の設定根拠

臨床推奨濃度及び用法は，第 II 相用量反応試験(K-115-03)及び第 II 相臨床薬理試験(K-115-04)の結果をもとに決定した。

K-115-03 では，POAG 又は OH 患者を対象として，無作為化二重盲検並行群間比較法を用い，本剤(0.1%，0.2%，0.4%及びプラセボ)を 1 回 1 滴，1 日 2 回 8 週間点眼投与したときの眼圧下降効果の用量反応性を検討した。K-115-04 では，POAG 又は OH 患者を対象として，本剤(プラセボ，0.2%，0.4%)を 1 回 1 滴，1 日 2 回(9 時・21 時)1 日間点眼投与した際の眼圧を入院管理下で測定し，その 24 時間の眼圧の推移から本剤実薬の眼圧下降効果を 3 群 3 期ラテン方格型クロスオーバー法にて検討した。

また，K-115-03，K-115-04 の結果をもとに決定した臨床推奨濃度及び用法で第 III 相試験を実施し，その妥当性を検討した。

1.8.2.2.1 臨床推奨濃度の設定根拠

1.8.2.2.1.1 有効性結果からの検討

K-115-03 の有効性の主解析(8 週時の眼圧変化量)の検討で，用量反応性(プラセボ，0.1%，0.2%，0.4%)の対比係数は朝点眼直前及び点眼 8 時間後は(3，-1，-1，-1)が，点眼 2 時間後は(5，1，-3，-3)が選択され，臨床推奨濃度は 0.2%若しくは 0.4%が選択可能と考えられた。一方，眼圧変化量(0 週の同一時刻の眼圧値に対する眼圧変化量)の調整平均のプラセボとの差 [多重性(Dunnett)調整済み 95%信頼区間]は 0.2%群と 0.4%群でそれぞれ，朝点眼直前が-1.004(-2.031，0.024)mmHg と-1.280(-2.323，-0.237)mmHg，点眼 2 時間後が-1.637(-2.668，-0.606)mmHg と-1.922(-2.969，-0.875)mmHg，点眼 8 時間後が-0.809(-1.876，0.259)mmHg と-1.201(-2.285，-0.117)mmHg と，すべての時点で 0.4%群の眼圧下降が 0.2%群より大きかった。また，0.4%群は朝点眼直前，点眼 2 時間後，点眼 8 時間後のすべての時点でプラセボ群との有意な差が認められた。

以上，有効性の観点からは，本剤の臨床推奨濃度は 0.4%と判断した。

なお，有効性の副次的解析である，朝点眼直前，点眼 2 時間後，点眼 8 時間後について週を繰り返し時点とした繰り返し測定型共分散分析でもすべての時点で眼圧下降の用量反応性を認め，対比係数は朝点眼直前及び点眼 8 時間後は(3，-1，-1，-1)が，点眼 2 時間後は(5，1，-3，-3)が選択されたが，朝点眼直前，点眼 2 時間後，点眼 8 時間後のすべての時点で 0.4%群の眼圧変化量の調整平均のプラセボ群との差は 0.2%群より大きく，この結果は主解析の結果を支持するものであった。

更に，K-115-04 では眼圧を測定した全 12 時点のうち 10 時点で本剤 0.4%の眼圧下降が本剤 0.2%の眼圧下降より大きく，この結果は臨床推奨濃度 0.4%の選択を支持するものと判断した。

1.8 添付文書(案)

1.8.2.2.1.2 安全性結果からの検討

安全性の検討で、K-115-03 では有害事象及び副作用の発現率に用量反応性が認められたものの、発現率を各群間で比較した結果、実薬群(0.1%, 0.2%, 0.4%)の間で大きな差はなかった。各群(プラセボ, 0.1%, 0.2%, 0.4%)共に、発現率が最も高かった有害事象、副作用は結膜充血であるが、実薬群の結膜充血は本剤の薬理作用に基づく発現と考えられ、実薬群の発現率はプラセボ群の発現率よりも高かった。実薬群の結膜充血の発現率は 0.4%群が高かったものの、0.4%群の結膜充血の程度はすべて軽度であり、ほかの実薬群に比べて程度が高いことはなかった。また、実薬群の結膜充血のほとんどが、点眼ごとに発現し無治療で消失する一過性のものであった。

重篤な有害事象として、鉄欠乏性貧血(プラセボ群)、大腿骨頸部骨折(0.1%群)を各 1 名 1 件認め、治験を中止したが、いずれも治験薬との関連性は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、重篤な有害事象の 2 名 2 件を含め、6 名 7 件に認めた。重篤な有害事象以外では、網膜裂孔(プラセボ群)、羞明(0.1%群)、眼部不快感(0.1%群)、喘息(0.1%群)、結膜充血(0.2%群)であった。羞明と眼部不快感は同一被験者に発現した。網膜裂孔は治験薬との関連性が否定され、羞明、眼部不快感、喘息、結膜充血は治験薬との関連性は否定されなかった。このうち実薬群に認められた眼局所の副作用は、いずれも本剤使用の中止以外に処置することなく軽快若しくは回復した。

以上、実薬群では薬理作用が原因と考えられる結膜充血の発現が多いもののほかに大きな問題はなく、安全性の観点からはいずれの濃度も臨床推奨濃度として選択可能と判断した。なお、K-115-04 でも同様に、本剤 0.2%及び 0.4%のいずれの点眼投与によっても軽度の結膜充血が認められたが、無処置にて回復する一過性のものであり、ほかに本剤の安全性上問題となる事象は認められなかった。

安全性の結果からは、いずれの濃度(0.1%, 0.2%, 0.4%)も臨床推奨濃度として選択可能と判断した。

1.8.2.2.1.3 臨床推奨濃度の選択

有効性の結果からは臨床推奨濃度は 0.4%と判断した。一方、安全性の結果からは、いずれの濃度(0.1%, 0.2%, 0.4%)も臨床推奨濃度として選択可能と判断した。

以上から、本剤の臨床推奨濃度は 0.4%であると判断した。

1.8.2.2.2 用法(点眼回数)の設定根拠

K-115-03 では、本剤 0.4%は治療期 2 週の朝点眼直前を除くすべての時点でプラセボに対し有意な眼圧下降を認めた。この結果から、本剤 0.4%は治療期 4 週以降では十分な眼圧下降を認め、1 日を通じた眼圧のコントロールが可能であると判断した。

以上から、本剤の用法(点眼回数)は 1 日 2 回であると判断した。

1.8.2.2.3 設定した臨床推奨濃度及び用法の妥当性

第 III 相比較試験(K-115-05)、第 III 相ラタノプロスト点眼液併用試験(K-115-06)、第 III 相チモロール点眼液併用試験(K-115-08)、第 III 相長期投与試験(K-115-07)、第 III

1.8 添付文書(案)

相ラタノプロスト点眼液併用臨床薬理試験(K-115-10)では、K-115-03 及び K-115-04 の結果から決定した臨床推奨濃度(0.4%), 用法(1 日 2 回)での本剤の有効性及び安全性を検討した。

単独療法での有効性を検討した K-115-05 では、朝点眼直前、点眼 2 時間後のいずれでも本剤 0.4%群はプラセボ群に対して有意な眼圧下降を認め(主解析, 朝点眼直前: $p=0.013$, 点眼 2 時間後: $p<0.001$, 積命題), K-115-03 で認めた本剤 0.4%のプラセボに対する眼圧下降効果の優越性が検証された。また, K-115-07 で、単独療法による 52 週間の長期投与で安定した眼圧下降を認め、投与期間の延長による眼圧下降効果の減弱を認めなかった。

併用療法時の有効性は、K-115-06, K-115-08 及び K-115-10 にて検討した。K-115-08 では、朝点眼直前、点眼 2 時間後のいずれでも本剤 0.4%群はプラセボ群に対して有意な眼圧下降を認め(主解析, 朝点眼直前及び点眼 2 時間後のいずれも $p<0.001$, 積命題), チモロール点眼液 0.5%に本剤 0.4%を併用した際の 1 日を通じた眼圧下降効果が確認された。K-115-06 では、点眼 2 時間後で 0.4%群はプラセボ群に対して有意な眼圧下降を認めたものの、朝点眼直前では 0.4%群はプラセボ群に対して有意な眼圧下降を認めなかった(主解析, 朝点眼直前: $p=0.060$, 点眼 2 時間後: $p<0.001$, 積命題)。しかし、副次的解析及び感度分析(追加解析)では朝点眼直前での有意な眼圧下降効果を認めたことから、ラタノプロスト点眼液 0.005%に本剤 0.4%を併用した際にも 1 日を通じた眼圧下降効果が確認されたと判断した。なお, K-115-10 では、朝点眼直前から点眼 9 時間後までの間、ラタノプロスト点眼液 0.005%併用時の本剤 0.4%の眼圧下降効果を認め、この結果は K-115-06 の結果(本剤 0.4%の 1 日を通じた眼圧下降効果)を補足するものと判断した。また, K-115-07 では、併用療法による 52 週間の長期投与で安定した眼圧下降を認め、投与期間の延長による眼圧下降効果の減弱を認めなかった。

なお、主要な 5 試験(K-115-03, K-115-05, K-115-06, K-115-08, K-115-07)の併合データによる部分集団の有効性の検討では、性別、年齢別、前治療薬別、対象疾患別のいずれでも、本剤 0.4%, 1 日 2 回での眼圧下降効果を確認した。

安全性では、K-115-03 及び K-115-04 と同様に、いずれの試験でも結膜充血が有害事象及び副作用発現率の最も高い事象であったが、程度はほとんどが軽度であり、多くが点眼ごとに発現と消失を繰り返すもので、すべて回復又は軽快した。また、結膜充血のみが原因で治験薬の投与中止に至った被験者は少なかったことから、本剤を使用する上で問題となる可能性は低いと判断した。

眼瞼炎やアレルギー性結膜炎などの「アレルギー・炎症関連の眼障害」の有害事象及び副作用は、短期投与試験である K-115-05, K-115-06, K-115-08 では K-115-03 及び K-115-04 と同様に、プラセボ群に比較して 0.4%群で発現率が大きく異なることはなかったものの、長期投与試験である K-115-07 では発現率が高かった。これらの事象は K-115-07 の主要な中止原因であったが、事象の程度は軽度又は中等度であり、高度、重篤な事象はなかった。また、事象発現までの期間に応じて程度が増強することはなく、併用療法による発現率の増加や、程度の増強もなかった。更に、これらの事象は必要に応じて本剤の休薬又は中止、治療を施すことにより回復又は軽快する可逆性の事象であった。

1.8 添付文書(案)

第 III 相試験の結果から、有効性では、本剤 0.4%の単独及び併用療法時の 1 日を通じた長期に安定した眼圧下降効果を確認し、安全性では、本剤 0.4%の使用でアレルギー・炎症関連の眼障害を発現する可能性はあるものの、発現し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治療をすることで患者のリスクを最小化、解消できると判断した。

以上、第 III 相試験(K-115-05, K-115-06, K-115-07, K-115-08, K-115-10)の有効性及び安全性の検討結果を踏まえ、第 II 相試験(K-115-03, K-115-04)の結果に基づいて決定した本剤の臨床推奨濃度(0.4%), 用法(1 日 2 回)は妥当であると判断した。

1.8 添付文書(案)

1.8.3 使用上の注意(案)及びその設定根拠

使用上の注意(案)及びその設定根拠を以下に示す。

使用上の注意(案)		設定根拠
【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者		過敏症に対する，一般的な注意喚起として設定した。
〔効能・効果に関連する使用上の注意〕 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。		本剤の臨床的位置づけが明確となるよう設定した。
【使用上の注意】 1.重要な基本的注意 急性閉塞隅角緑内障に対し本剤を用いる場合には，薬物療法以外に手術療法などを考慮すること。		急性閉塞隅角緑内障は薬物治療のみでは治療できないため設定した。
2.副作用 承認時までに実施された臨床試験において，662 例中 500 例(75.5%)に副作用が認められた。主な副作用は結膜充血 457 例(69.0%)，結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む)71 例(10.7%)，眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む)68 例(10.3%)等であった。(承認時) 次のような副作用が認められた場合には，中止等の適切な処置を行うこと。		臨床試験において，発現頻度が高いものから，上位 3 事象を記載した。
	5%以上	0.1～5%未満
	結膜充血(69.0%) ^{注1)} ，結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む) ^{注2)} ，眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む) ^{注2)} ，眼刺激	角膜上皮障害(角膜びらん，点状角膜炎等)，眼そう痒，眼の異常感，眼脂，眼痛，結膜濾胞，眼圧上昇
過敏症		発疹，紅斑
注 1)通常，点眼時に一過性に発現するが，持続する場合には注意すること。 注 2)長期投与においてアレルギー性結膜炎・眼瞼炎の発現頻度が高くなる傾向が認められている。		臨床試験において，発現例数が 3 例以上の副作用を記載した。

1.8 添付文書(案)

使用上の注意(案)	設定根拠
3.妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2)授乳中の婦人には投与しないこと。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット：経口投与)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕	(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人を対象とした試験は実施していない。また，試験の対象から除外しており，使用経験が少ないことから設定した。 (2)授乳中の婦人を対象とした試験は実施していない。また，動物実験(ラット：経口投与)で乳汁中に移行することが報告されていることから，授乳を避け，投与する場合には授乳を中止させることとした。
4.小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。	低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児における使用経験がなく，安全性が確立していないことから設定した。
5.適用上の注意 (1)投与経路：点眼用にのみ使用すること。 (2)薬剤交付時：患者に対し次の点を指導すること。 1)点眼に際して，患者は原則として仰向けの状態になり，患眼を開瞼し結膜嚢内に点眼し，1～5 分間閉瞼しながら涙嚢部を圧迫した後開瞼すること。 2)薬液汚染防止のため，点眼のとき，容器の先端が直接目に触れないように注意すること。 3)他の点眼剤と併用する場合には，少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼すること。 4)ソフトコンタクトレンズ装着時の点眼は避けること。〔本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着されることがある。〕	(1)本剤の投与経路は点眼であることから設定した。 (2)本剤を患者に交付する際，患者に指導すべき点眼薬の一般的注意事項を設定した。

1.8 添付文書(案)

使用上の注意(案)	設定根拠
6.その他の注意 (1)ウサギ 13 週間反復点眼投与試験の 2.0%(2 回/日)投与群及びイヌ 13 週間反復点眼投与試験の 4.0%(4 回/日)投与群において、水晶体前部の縫合線部に、混濁を伴った不可逆性の水晶体線維の変性像が認められた。水晶体におけるこれらの変化は、本剤の 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の形成阻害が起き、水晶体線維細胞への分化、その後の伸展、遊走が阻害されたため生じた変化であると考えられた。 (2)臨床試験において、角膜厚が減少する傾向が認められた。本剤投与による角膜厚の減少は可逆性であった。	(1)非臨床試験の成績に基づき、本剤投与に際して提供が必要と考えられる情報を記載した。 (2)臨床試験の成績に基づき、本剤投与に際して提供が必要と考えられる情報を記載した。

1.8 添付文書(案)

1.8.4 添付文書(案)

グラナテック点眼液 0.4%の添付文書(案)を次頁以降に示す。

1.8.5 参考文献

- 1) 日本緑内障学会. 緑内障診療ガイドライン(第3版). 日眼会誌 2012; 116(1): 5-46.
- 2) 松元俊. 治療と目標眼圧. あたらしい眼科 2005; 22(別巻): 142-145.
- 3) 中井義幸. 多施設による緑内障患者の実態調査-薬物治療-. あたらしい眼科 2008; 25(11): 1581-1585.
- 4) 富所敦男. 交感神経遮断薬.: 北澤克明. 緑内障. 東京: 医学書院 2004; 330-344.
- 5) トラバタンズ点眼液 0.004% 承認申請資料 日本人患者を対象とした第II相用量反応試験, 日本アルコン株式会社
- 6) タブロス点眼液 0.0015% 承認申請資料 第II相用量反応試験, 参天製薬株式会社
- 7) ルミガン点眼液 0.03% 承認申請資料 第II相試験(903試験), 千寿製薬株式会社
- 8) ルミガン点眼液 0.03% 承認申請資料 第II相試験(192024-002試験), 千寿製薬株式会社
- 9) アイファガン点眼液 0.1% 承認申請資料 第III相試験(3-04試験), 千寿製薬株式会社
- 10) コソプト配合点眼液 承認申請資料 本邦第III相試験(149試験), 萬有製薬株式会社
- 11) Tanna AP, Rademaker AW, Stewart WC, Feldman RM. Meta-analysis of the efficacy and safety of α 2-adrenergic agonists, β -adrenergic antagonists, and topical carbonic anhydrase inhibitors with prostaglandin analogs. Arch Ophthalmol. 2010; 128: 825-833.
- 12) Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z; EMGT Group. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. Ophthalmology. 2007; 114: 1965-1972.
- 13) Miglior S, Torri V, Zeyen T, Pfeiffer N, Vaz JC, Adamsons I; EGPS Group. Intercurrent factors associated with the development of open-angle glaucoma in the European glaucoma prevention study. Am J Ophthalmol. 2007; 144: 266-275.
- 14) 結城賢弥. β 遮断薬, α 遮断薬と $\alpha\beta$ 遮断薬の使い分けは?. あたらしい眼科 2008; 25(臨時増刊号): 148-150.
- 15) 羽田麻以. 眼圧下降薬(房水流出促進). あたらしい眼科 2005; 22(別巻): 159-162.
- 16) 添付文書 ルミガン点眼液 0.03%, 千寿製薬株式会社 2011
- 17) Uehata M, Ishizaki T, Satoh H, Ono T, Kawahara T, Morishita T, et al. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. Nature 1997 ; 389: 990-994.

添付文書（案）

2010年〇月作成（第1版）

日本標準商品分類番号 871319

Rho キナーゼ阻害薬
緑内障・高眼圧症治療剤

規制区分：処方箋医薬品

注意－医師等の処方箋に
より使用すること

貯 法：気密容器、室温保存
使用期限：外箱等に表示

グラナテック®点眼液 0.4%
GLANATEC® ophthalmic solution 0.4%
(リパシジル塩酸塩水和物点眼液)

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

組成・性状

成分・含量	1mL 中 リパシジル塩酸塩水和物 4.896mg (リパシジルとして 4.0mg)
添加物	無水リン酸二水素ナトリウム、グリセリン、水酸化ナトリウム、濃ベンザルコニウム塩化物液 50
色調・剤形	無色～淡黄色澄明・無菌水性点眼剤
pH	5.0～7.0
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）

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

【効能・効果に関連する使用上の注意】

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。

用法・用量

1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。

使用上の注意

1.重要な基本的注意

急性閉塞隅角緑内障に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外に手術療法などを考慮すること。

2.副作用

承認時まで実施された臨床試験において、662 例中 500 例（75.5%）に副作用が認められた。主な副作用は結膜充血 457 例（69.0%）、結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む）71 例（10.7%）、眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む）68 例（10.3%）等であった。（承認時）

次のような副作用が認められた場合には、中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満
眼	結膜充血（69.0%） ^{注1）} 、結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む） ^{注2）} 、眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む） ^{注2）} 、眼刺激	角膜上皮障害（角膜びらん、点状角膜炎等）、眼そう痒、眼の異常感、眼脂、眼痛、結膜濾胞、眼圧上昇

	5%以上	0.1～5%未満
過 敏 症		発疹、紅斑

注 1）通常、点眼時に一過性に発現するが、持続する場合には注意すること。

注 2）長期投与においてアレルギー性結膜炎・眼瞼炎の発現頻度が高くなる傾向が認められている。

3.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2)授乳中の婦人には投与しないこと。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

4.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

5.適用上の注意

- (1)投 与 経 路：点眼用にのみ使用すること。
- (2)薬剤交付時：患者に対し次の点を指導すること。
 - 1)点眼に際して、患者は原則として仰向けの状態になり、患眼を開瞼し結膜嚢内に点眼し、1～5 分間閉瞼しながら涙嚢部を圧迫した後開瞼すること。
 - 2)薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
 - 3)他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも 5 分間以上の間隔をあけて点眼すること。
 - 4)ソフトコンタクトレンズ装着時の点眼は避けること。〔本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着されることがある。〕

6.その他の注意

- (1)ウサギ 13 週間反復点眼投与試験の 2.0%(2 回/日)投与群及びビヌ 13 週間反復点眼投与試験の 4.0%(4 回/日)投与群において、水晶体前部の縫合線部に、混濁を伴った不可逆性の水晶体線維の変性像が認められた。水晶体におけるこれらの変化は、本剤の 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の形成阻害が起き、水晶体線維細胞への分化、その後の伸展、遊走が阻害されたため生じた変化であると考えられた。
- (2)臨床試験において、角膜厚が減少する傾向が認められた。本剤投与による角膜厚の減少は可逆性であった。

薬物動態

1. 血漿中濃度及び尿中排泄¹⁾

健康成人男性に本剤を両眼に1回1滴、1日2回7日間反復点眼したとき、リパスジル及び主代謝物M1（イソキノリン環1位の水酸化体）の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次の図表のとおりであり、リパスジルの体循環への移行及び体内からの消失は速やかであった。また、リパスジル及びM1は反復投与終了12時間後までにその大部分が尿中に排泄された。

図 健康成人男性における反復投与時の血漿中濃度推移

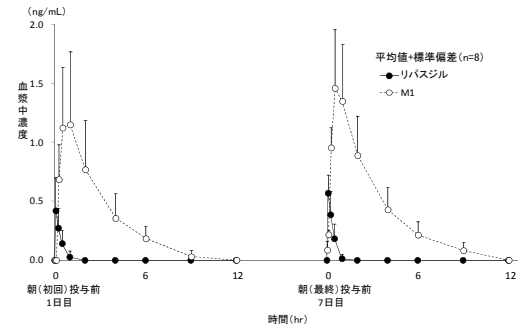


表 健康成人男性における反復投与時の血漿中薬物動態パラメータ

		tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
リパスジル	点眼 1日目	0.083[0.0] n=7	0.420±0.278 n=8	0.183±0.135 n=8	-
	点眼 7日目	0.083[56.6] n=8	0.622±0.161 n=8	0.231±0.091 n=8	0.455 n=1
M1	点眼 1日目	0.500[37.6] n=8	1.198±0.582 n=8	3.838±2.085 n=8	-
	点眼 7日目	0.500[31.4] n=8	1.465±0.504 n=8	4.761±1.869 n=8	2.189±0.465 n=8

平均値±標準偏差、ただし、tmaxは中央値[変動係数(%)]

2. 眼組織内移行²⁾

(参考)

有色ウサギに本剤(50μL)を単回両眼点眼したとき、角膜及び眼房水では0.25時間で最高濃度(68135.4ng/g及び4126.39ng/mL)に達し、その後速やかに消失した。水晶体では0.5時間で最高濃度(154.37ng/g)に達し、その後緩やかに消失した。

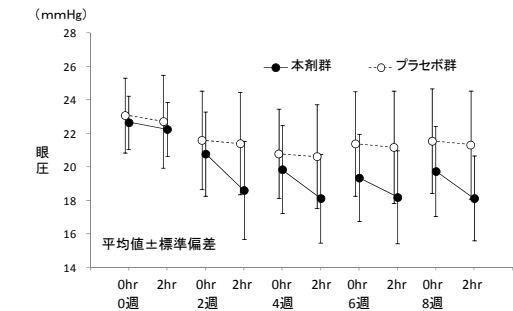
有色ウサギに¹⁴C-リパスジル塩酸塩点眼液1.0%(50μL)を単回点眼投与したとき、速やかに各眼組織に移行し、眼組織における放射能濃度は特にメラニン含有組織である虹彩・毛様体及び網膜・脈絡膜で高かった。1日2回7日間反復投与したとき、メラニン含有組織においては単回投与時と比較して放射能濃度が明らかに高くなったが、いずれの眼組織においても放射能濃度が消失する傾向が認められた。

臨床成績

1. 第III相プラセボ対照二重盲検比較試験³⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、プラセボ又は本剤を両眼に1回1滴、1日2回、8週間点眼した。眼圧の推移及び変化量は次の図表のとおりであり、プラセボ群に対して本剤群で有意な眼圧下降作用を認めた。

図 単独投与時の眼圧推移



(例数)
本剤群 (53) (53) (53) (53) (52) (52) (52) (52) (52)
プラセボ群 (54) (54) (54) (54) (54) (54) (54) (54) (54)

横軸 0hr:点眼直前、2hr:点眼2時間後（ただし0週は0hr:9時、2hr:11時）

表 単独投与時の眼圧変化量 (mmHg)

	朝点眼直前	点眼2時間後
本剤群(n=52)	-2.865±0.289[-3.439, -2.292]	-3.962±0.284[-4.525, -3.398]
プラセボ群(n=54)	-1.843±0.284[-2.405, -1.280]	-1.679±0.279[-2.232, -1.126]
群間差	-1.023±0.405*[-1.826, -0.219]	-2.283±0.398**[-3.072, -1.493]

最小二乗平均値±標準誤差、[95%信頼区間]

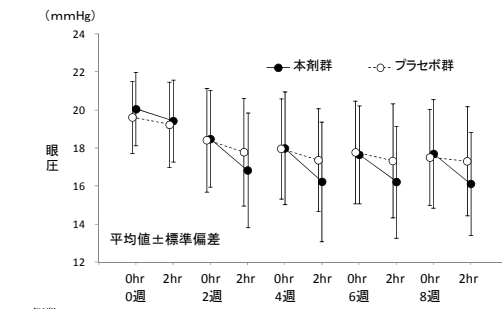
主要評価項目：0週に対する3時点（4週、6週、8週）の眼圧変化量
主解析：3時点の繰り返し測定型分散分析、時点間（朝点眼直前、点眼2時間後）の多重性は積命題で取り扱うことで調整

*p<0.05, **p<0.01

2. 第III相ラタノプロスト点眼液併用試験⁴⁾

ラタノプロスト点眼液0.005%で効果不十分な原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、プラセボ又は本剤を両眼に1回1滴、1日2回、ラタノプロスト点眼液0.005%に追加して8週間点眼した。眼圧の推移及び変化量は次の図表のとおりであった。

図 ラタノプロスト点眼液併用時の眼圧推移



(例数)
本剤群 (102) (102) (102) (102) (101) (101) (100) (99) (99)
プラセボ群 (103) (103) (102) (102) (102) (102) (100) (100) (99)

横軸 0hr:点眼直前、2hr:点眼2時間後（ただし0週は0hr:9時、2hr:11時）

表 ラタノプロスト点眼液併用時の眼圧変化量 (mmHg)

	朝点眼直前	点眼2時間後
本剤群(n=101)	-2.246±0.164[-2.569, -1.922]	-3.191±0.178[-3.543, -2.840]
プラセボ群(n=102)	-1.808±0.163[-2.129, -1.486]	-1.835±0.177[-2.184, -1.486]
群間差	-0.438±0.231[-0.894, 0.018]	-1.356±0.251**[-1.852, -0.861]

最小二乗平均値±標準誤差、[95%信頼区間]

主要評価項目：0週に対する3時点（4週、6週、8週）の眼圧変化量
主解析：3時点の繰り返し測定型分散分析、時点間（朝点眼直前、点眼2時間後）の多重性は積命題で取り扱うことで調整

**p<0.01

3. 第 III 相チモロール点眼液併用試験⁵⁾

チモロールマレイン酸塩点眼液 0.5%で効果不十分な原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、プラセボ又は本剤を両眼に1回1滴、1日2回、チモロールマレイン酸塩点眼液 0.5%に追加して8週間点眼した。眼圧の推移及び変化量は次の図表のとおりであり、プラセボ群に対して本剤群で有意な眼圧下降作用を認めた。

図 チモロールマレイン酸塩点眼液併用時の眼圧推移

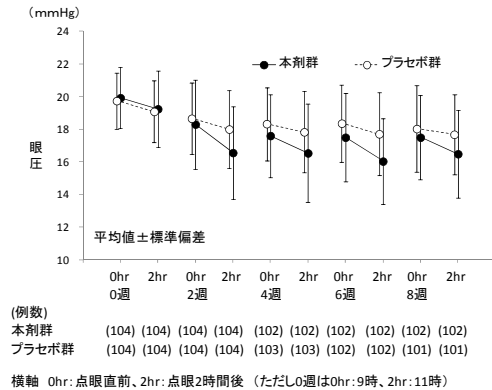


表 チモロールマレイン酸塩点眼液併用時の眼圧変化量 (mmHg)

	朝点眼直前	点眼2時間後
本剤群(n=102)	-2.382±0.161[-2.700, -2.065]	-2.881±0.172[-3.220, -2.541]
プラセボ群(n=103)	-1.485±0.161[-1.802, -1.169]	-1.301±0.171[-1.639, -0.963]
群間差	-0.897±0.228**[-1.345, -0.448]	-1.580±0.243**[-2.059, -1.101]

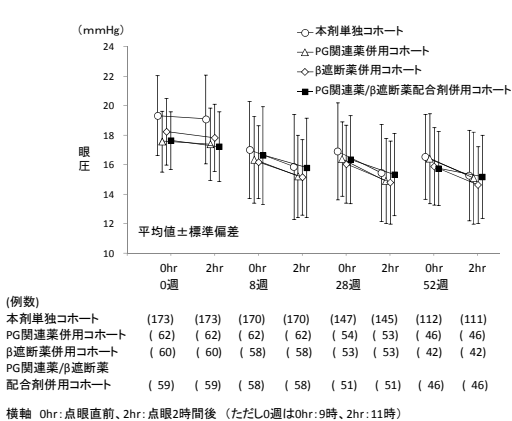
最小二乗平均値±標準誤差、[95%信頼区間]

主要評価項目: 0週に対する3時点(4週、6週、8週)の眼圧変化量
主解析: 3時点の繰返し測定型分散分析、時点間(朝点眼直前、点眼2時間後)の多重性は積命題で取り扱うことで調整
**p<0.01

4. 第 III 相長期投与試験⁶⁾

原発開放隅角緑内障、落屑緑内障又は高眼圧症患者を対象に、本剤を両眼に1回1滴、1日2回、単独及びプロスタグランジン(PG)関連薬、β遮断薬又はそれらの配合剤に追加して52週間点眼した。眼圧の推移は次の図のとおりであり、単独点眼、併用点眼にかかわらず長期投与で安定した眼圧下降を認め、投与期間の延長による眼圧下降効果の減弱を認めなかった。

図 長期投与時の眼圧推移



薬効薬理

1. 眼圧下降作用⁷⁾

ウサギにリバスジル塩酸塩水和物点眼液 0.0625～0.5%を、サルに0.1～0.4%を単回点眼投与したとき、濃度依存的な眼圧下降効果が認められた。

2. 作用機序⁷⁾

リバスジルの眼圧下降作用の機序として、Rho キナーゼ阻害作用に基づく線維柱帯-シュレム管を介する主流出路からの房水流出促進が示唆されている。

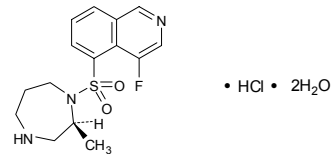
- (1)リバスジルはRho キナーゼのアイソフォームであるヒト ROCK-1 及び ROCK-2 に対して選択的な阻害作用を示した (*in vitro*)。
- (2)ウサギに本剤を単回点眼したとき、房水流出率は基剤投与群に比べて有意に増加した。
- (3)ウサギに本剤を単回点眼したとき、ぶどう膜強膜流量及び房水産生量に影響を及ぼさなかった。

有効成分に関する理化学的知見

一般名: リバスジル塩酸塩水和物 (Ripasudil Hydrochloride Hydrate)

化学名: 4-Fluoro-5-[[{(2S)-2-methyl-1,4-diazepan-1-yl]sulfonyl}isoquinoline monohydrochloride dihydrate

構造式:



分子式: C₁₅H₁₈FN₃O₂S • HCl • 2H₂O

分子量: 395.88

融点: 約 255°C (分解)

性状: 白色～黄白色の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール (99.5) に溶けにくい。

分配係数 (log P): -2.33 (pH2)、-2.13 (pH4)、-1.25 (pH6)、-0.155 (pH8)、0.812 (pH10)、1.16 (pH12)
[1-オクタノール/Britton-Robinson 緩衝液 (25±1°C)]

包装

5mL×5本、5mL×10本

主要文献

- 1) 興和(株) 社内資料: 第 I 相単回・反復投与試験
- 2) 興和(株) 社内資料: 非臨床試験 薬物動態試験
- 3) 興和(株) 社内資料: 第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験
- 4) 興和(株) 社内資料: 第 III 相ラタノプロスト点眼液併用試験
- 5) 興和(株) 社内資料: 第 III 相チモロール点眼液併用試験
- 6) 興和(株) 社内資料: 第 III 相長期投与試験
- 7) 興和(株) 社内資料: 非臨床試験 薬理試験

添付文書（案）

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

興和株式会社 医薬事業部 医薬学術部

〒103-8433 東京都中央区日本橋本町 3-4-14

製品情報お問い合わせ先

興和株式会社 医薬事業部 くすり相談センター

電話 0120-508-514

03-3279-7587

受付時間 9:00～17:00（土・日・祝日を除く）

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付、平成 18 年厚生労働省告示第 107 号一部改正）に基づき、薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して 1 年を経過するまで 1 回 14 日分を限度として投薬すること。

製造販売元 興和株式会社 東京都中央区日本橋本町三丁目 4-14

販売元 興和創薬株式会社 東京都中央区日本橋本町三丁目 4-14

グラナテック点眼液 0.4%

第1部(モジュール1) 申請書等行政情報及び添付文書に 関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

興和株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

(日本名)リパスジル塩酸塩水和物

(英名)Ripasudil Hydrochloride Hydrate

1.9.2 INN

本薬は、WHO Recommended International Nonproprietary Names (r-INN): List 71 (WHO Drug Information, Vol. 28, No. 1, 2014)に ripasudil として収載されている。

薬食審査発 0812 第 5 号
平成 25 年 8 月 12 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて」（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

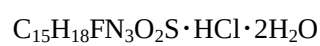
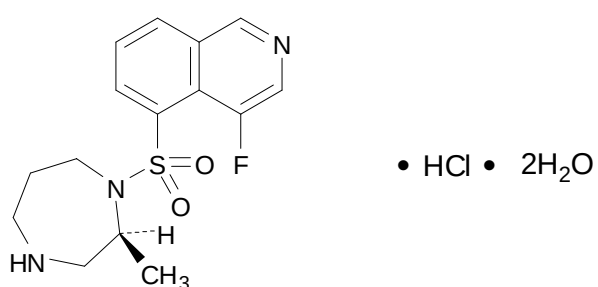
別表 1 INN との整合性が図られる可能性のあるもの

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 1)

登録番号 24-2-A2

JAN (日本名) : リパスジル塩酸塩水和物

JAN (英 名) : Ripasudil Hydrochloride Hydrate



4-フルオロ-5-{[(2S)-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 一塩酸塩
二水和物

4-Fluoro-5-{[(2S)-2-methyl-1,4-diazepan-1-yl]sulfonyl}isoquinoline monohydrochloride
dihydrate

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 71

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–109) and Recommended (1–70) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 15, 2013* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 71

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

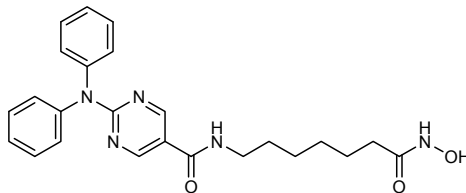
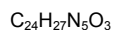
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–109) et recommandées (1–70) dans la *Liste récapitulative No. 15, 2013* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 71

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–109) y Recomendadas (1–70) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 15, 2013* (disponible sólo en CD-ROM).

**rimegepantum**

rimegepant

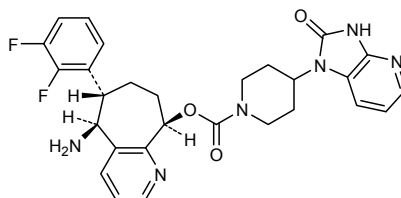
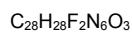
(5*S*,6*S*,9*R*)-5-amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate

rimégépant

4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)pipéridine-1-carboxylate de (5*S*,6*S*,9*R*)-5-amino-6-(2,3-difluorophényl)-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-9-yle

rimegepant

4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de (5*S*,6*S*,9*R*)-5-amino-6-(2,3-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-ciclohepta[*b*]piridin-9-ilo

**ripasudilum**

ripasudil

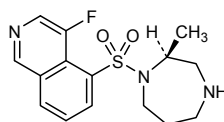
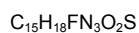
4-fluoro-5-[[[(2*S*)-2-methyl-1,4-diazepan-1-yl]sulfonyl]isoquinoline

ripasudil

4-fluoro-5-[[[(2*S*)-2-méthyl-1,4-diazépan-1-yl]sulfonyl]isoquinoléine

ripasudil

4-fluoro-5-[[[(2*S*)-2-metil-1,4-diazepan-1-il]sulfonyl]isoquinolina

**riviciclibum**

riviciclib

2-(2-chlorophenyl)-5,7-dihydroxy-8-[(2*R*,3*S*)-2-(hydroxymethyl)-1-methylpyrrolidin-3-yl]-4*H*-1-benzopyran-4-one

riviciclib

2-(2-chlorophényl)-5,7-dihydroxy-8-[(2*R*,3*S*)-2-(hydroxyméthyl)-1-méthylpyrrolidin-3-yl]-4*H*-1-benzopyran-4-one

riviciclib

2-(2-clorofenil)-5,7-dihidroxi-8-[(2*R*,3*S*)-2-(hidroximetil)-1-metilpirrolidin-3-il]-4*H*-1-benzopiran-4-ona

グラナテック点眼液 0.4%

第1部(モジュール1) 申請書等行政情報及び添付文書に 関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の 指定審査資料のまとめ

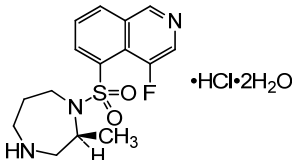
興和株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」(H10.3.18 医薬審第 268 号)に従い表 1.10-1 に示した。

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	4-フルオロ-5- $\{[(2S)$ -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（別名 リパスジル），その塩類及びその製剤					
構造式						
効能・効果	次の疾患で、他の緑内障治療薬が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。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	グラナテック点眼液 0.4%(1mL 当たり，リパスジルとして 4.0mg を含有)					
毒性	急性毒性(単回投与毒性試験)					
	動物種	投与経路	概略の致死量(mg/kg)			
	マウス	経口	122.55			
	マウス	静脈内	20.42			
	ラット	経口	101.96			
	ラット	静脈内	>20.42			
	イヌ	経口	>25			
	亜急性・慢性毒性(反復投与毒性試験)					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	4週	経口	10, 30, 90	10	30mg/kg/日以上で、好中球，単球の増加，プロトロンビン時間延長，肝臓及び肺の重量の増加，小葉中心性肝細胞肥大，肺の血管周囲でのマクロファージ褐色色素沈着を伴う炎症性細胞浸潤，肺胞でのマクロファージ褐色色素沈着，肺胞赤血球貪食細胞増加，精巣上体の管腔内精細胞変性，涙腺の腺房萎縮 90mg/kg/日で死亡例，痙攣，赤血球数の減少，平均赤血球ヘモグロビン及び平均赤血球容積の増加，精巣及び精巣上体の重量増加，肝臓の胆管過形成，

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

					脾臓の髄外造血の増加，腎臓皮質の塩基性尿細管，リンパ節洞内の赤血球増加及び赤血球貪食細胞の増加，肺胞マクロファージ集簇，精巣上体の精子数減少，精液瘤肉芽腫，精巣上体管拡張，精巣の精細管の拡張，萎縮や精巣網の膨張
イヌ	4週	経口	3.75 7.5 15	7.5	15mg/kg/日で，瀕死例，痙攣，振戦，自発運動減少，硬直性歩行，ふらつき，肝臓の限局性肝細胞壊死及び実質性炎症性細胞集簇の増加，精巣の分節的低形成及び未成熟
イヌ	13週	経口	3.75 7.5	7.5	特記すべき所見なし
副作用発現率(臨床検査値異常を含む) 500/662 (75.5%)					
副作用	副作用の種類			例数	臨床検査値異常の種類
	結膜充血			457	血中尿素増加
	眼瞼炎			64	血中尿酸増加
	眼刺激			61	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加
	アレルギー性結膜炎			55	尿中ブドウ糖陽性
	結膜炎			16	ヘマトクリット減少
					他
会社	株式会社			原体: 製造	
	株式会社			製剤: 製造	

グラナテック点眼液 0.4%

第1部(モジュール1) 申請書等行政情報及び添付文書に 関する情報

1.12 添付資料一覧

興和株式会社

1. 12. 添付資料一覧

第3部

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

3.2.S.1 一般情報

3.2.S.1.1 名称

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.1.1-1	-	3.2.S.1.1 名称(リパスジル塩酸塩水和物, ■■■■■株式会社)	評価

3.2.S.1.2 構造

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.1.2-1	-	3.2.S.1.2 構造(リパスジル塩酸塩水和物, ■■■■■株式会社)	評価

3.2.S.1.3 一般特性

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.1.3-1	-	3.2.S.1.3 一般特性(リパスジル塩酸塩水和物, ■■■■■株式会社)	評価

3.2.S.2 製造

3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.2.1-1	-	3.2.S.2.1 製造業者(リパスジル塩酸塩水和物, ■■■■■株式会社)	評価

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.2.2-1	-	3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール(リパスジル塩酸塩水和物, ■■■■■株式会社)	評価

3.2.S.2.3 原材料の管理

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.2.3-1	-	3.2.S.2.3 原材料の管理(リパスジル塩酸塩水和物, ■■■■■株式会社)	評価

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.2.4-1	-	3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理(リパスジル塩酸塩水和物, ■■■■■株式会社)	評価

1. 12. 添付資料一覧

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.2.5-1	-	3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価(リパスジル塩酸塩水和物, ██████████株式会社)	評価

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.2.6-1	-	3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯(リパスジル塩酸塩水和物, ██████████株式会社)	評価

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.3.1-1	-	3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明(リパスジル塩酸塩水和物, ██████████株式会社)	評価

3.2.S.3.2 不純物

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.3.2-1	-	3.2.S.3.2 不純物(リパスジル塩酸塩水和物, ██████████株式会社)	評価

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.4.1-1	-	3.2.S.4.1 規格及び試験方法 (リパスジル塩酸塩水和物, ██████████株式会社)	評価

3.2.S.4.2 試験方法(分析方法)

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.4.2-1	-	3.2.S.4.2 試験方法(分析方法) (リパスジル塩酸塩水和物, ██████████株式会社)	評価

1. 12. 添付資料一覧

3.2.S.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.4.3-1	-	3.2.S.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション (リパスジル塩酸塩水和物, ██████████株式会社)	評価
3.2.S.4.3-2	██████4934	K-115原薬の分析法バリデーション(確認試験(1))	評価
3.2.S.4.3-3	██████4935	K-115原薬の分析法バリデーション(確認試験(2))	評価
3.2.S.4.3-4	██████4936	K-115原薬の分析法バリデーション(確認試験(3))	評価
3.2.S.4.3-5	██████4937	K-115原薬の分析法バリデーション(確認試験(4))	評価
3.2.S.4.3-6	██████4938	K-115原薬の分析法バリデーション(純度試験(2) 重金属)	評価
3.2.S.4.3-7	██████4940	K-115原薬の分析法バリデーション(純度試験(4) 類縁物質)	評価
3.2.S.4.3-8	██████4941	K-115原薬の分析法バリデーション(純度試験(5) 対掌体)	評価
3.2.S.4.3-9	██████4942	K-115原薬の分析法バリデーション(純度試験(6) 残留溶媒)	評価
3.2.S.4.3-10	██████4944	K-115原薬の分析法バリデーション(水分)	評価
3.2.S.4.3-11	██████101857	K-115原薬における微生物限度試験法の適合性試験	評価
3.2.S.4.3-12	██████4945	K-115原薬の分析法バリデーション(定量法)	評価

3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.4.4-1	-	3.2.S.4.4 ロット分析(リパスジル塩酸塩水和物, ██████████株式会社)	評価

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.4.5-1	-	3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性(リパスジル 塩酸塩水和物, ██████████株式会社)	評価
3.2.S.4.5-2	██████4939	K-115原薬の分析法バリデーション(純度試験(3) ヒ素)	評価
3.2.S.4.5-3	██████4943	K-115原薬の分析法バリデーション(塩化物含量)	評価
3.2.S.4.5-4	██████4946	K-115原薬の分析法バリデーション(参考試験(残 留溶媒))	評価

1. 12. 添付資料一覧

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.5-1	-	3.2.S.5 標準品又は標準物質(リパスジル塩酸塩水和物, ██████████株式会社)	評価
3.2.S.5-2	██████4966	K-115標準物質の分析法バリデーション(純度試験(2)残留溶媒)	評価
3.2.S.5-3	██████4965	K-115標準物質の分析法バリデーション(定量法)	評価

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.6-1	-	3.2.S.6 容器及び施栓系(リパスジル塩酸塩水和物, ██████████株式会社)	評価

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.7.1-1	-	3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論(リパスジル塩酸塩水和物, ██████████株式会社)	評価

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.7.2-1	-	3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施(リパスジル塩酸塩水和物, ██████████株式会社)	評価

3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.S.7.3-1	-	3.2.S.7.3 安定性データ(リパスジル塩酸塩水和物, ██████████株式会社)	評価
3.2.S.7.3-2	██████4927	K-115原薬の安定性試験(長期保存試験)	評価
3.2.S.7.3-3	██████4929	K-115原薬の安定性試験(加速試験)	評価
3.2.S.7.3-4	██████4930	K-115原薬の安定性試験(苛酷試験: 加温条件)	評価
3.2.S.7.3-5	██████4931	K-115原薬の安定性試験(苛酷試験: 加湿条件)	評価
3.2.S.7.3-6	██████4932	K-115原薬の安定性試験(光安定性試験)	評価
3.2.S.7.3-7	██████4949	K-115原薬の安定性試験(苛酷試験: 加水分解)	評価

3.2.P 製剤

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.1-1	-	3.2.P.1 製剤及び処方(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価

1. 12. 添付資料一覧

3.2.P.2 製剤開発の経緯

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.2.1-1	-	3.2.P.2.1 製剤成分(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価
	-	3.2.P.2.2 製剤(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価
	-	3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価
	-	3.2.P.2.4 容器及び施栓系(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価
	-	3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価
	-	3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.3.1-1	-	3.2.P.3.1 製造者(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価

3.2.P.3.2 製造処方

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.3.2-1	-	3.2.P.3.2 製造処方(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.3.3-1	-	3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.3.4-1	-	3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.3.5-1	-	3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価

1. 12. 添付資料一覧

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.4.1-1	-	3.2.P.4.1 規格及び試験方法(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価

3.2.P.4.2 試験方法(分析方法)

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.4.2-1	-	3.2.P.4.2 試験方法(分析方法)(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価

3.2.P.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.4.3-1	-	3.2.P.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.4.4-1	-	3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.4.5-1	-	3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加物(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価

3.2.P.4.6 新規添加剤

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.4.6-1	-	3.2.P.4.6 新規添加物(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.5.1-1	-	3.2.P.5.1 規格及び試験方法(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価

3.2.P.5.2 試験方法(分析方法)

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.5.2-1	-	3.2.P.5.2 試験方法(分析方法)(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価

1. 12. 添付資料一覧

3.2.P.5.3 試験方法(分析方法)のバリデーション

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.5.3-1	-	3.2.P.5.3 試験方法(分析方法)のバリデーション(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価
3.2.P.5.3-2	4951	K-115点眼液0.4%の分析法バリデーション(確認試験)	評価
3.2.P.5.3-3	099531	K-115製剤の無菌試験の適合性試験	評価
3.2.P.5.3-4	4955	K-115点眼液0.4%の分析法バリデーション(定量法)	評価

3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.5.4-1	-	3.2.P.5.4 ロット分析(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価

3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.5.5-1	-	3.2.P.5.5 不純物の特性(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.5.6-1	-	3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価
3.2.P.5.6-2	4952	K-115点眼液0.4%の分析法バリデーション(純度試験(1)類縁物質)	評価
3.2.P.5.6-3	4954	K-115点眼液0.4%の分析法バリデーション(純度試験(2)対掌体)	評価
3.2.P.5.6-4	4953	K-115点眼液0.4%の分析法バリデーション(参考試験(ベンザルコニウム塩化物の定量法))	評価

3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.6-1	-	3.2.P.6 標準品又は標準物質(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.7-1	-	3.2.P.7 容器及び施栓系(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価

1. 12. 添付資料一覧

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.8.1-1	-	3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.8.2-1	-	3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.P.8.3-1	-	3.2.P.8.3 安定性データ(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤)	評価
3.2.P.8.3-2	4919	K-115点眼液0.4%の安定性試験(長期保存試験)	評価
3.2.P.8.3-3	4920	K-115点眼液0.4%の安定性試験(加速試験)	評価
3.2.P.8.3-4	4958	K-115点眼液0.4%の安定性試験(加速試験/紫外線吸収剤含有容器)	評価
3.2.P.8.3-5	4921	K-115点眼液0.4%の安定性試験(苛酷試験: 加温条件)	評価
3.2.P.8.3-6	4959	K-115点眼液0.4%の安定性試験(苛酷試験: 加温条件/紫外線吸収剤含有容器)	評価
3.2.P.8.3-7	4960	K-115点眼液0.4%の安定性試験(光安定性試験)	評価
3.2.P.8.3-8	4961	K-115点眼液0.4%の安定性試験(光安定性試験/紫外線吸収剤含有容器)	評価

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.A.1-1	-	3.2.A.1 製造施設及び設備(グラナテック点眼液0.4%, 株式会社)	評価

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全評価

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.A.2-1	-	3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価(グラナテック点眼液0.4%, 点眼剤, 株式会社)	評価

3.2.A.3 添加剤

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.A.3-1	-	3.2.A.3 添加剤	評価

1. 12. 添付資料一覧

3.2.R 各極の要求資料

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
3.2.R-1	-	3.2.R 各極の要求資料	評価

3.3 参考文献

資料番号	著名，文献名，発行年，巻(号)，頁
3.3-1	興和株式会社. 緑内障予防又は治療剤. 特許 号. - - .

1. 12. 添付資料一覧

第4部

4.2 非臨床試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.1.1-1	026	K-115及びK-115代謝物の酵素阻害プロファイルの検討	評価
4.2.1.1-2	111	K-115のRho-キナーゼに対する酵素阻害定数の検討	評価
4.2.1.1-3	4458	<i>In Vitro</i> Pharmacology -Study of K-115-	参考
4.2.1.1-4	031	H-4点眼液点眼投与の正常眼圧白色ウサギにおける眼圧下降作用	評価
4.2.1.1-5	007	K-115点眼液の正常眼圧白色ウサギにおける1日2回7日間反復点眼による眼圧下降作用の比較	評価
4.2.1.1-6	066	K-115点眼液単回投与の白色ウサギ高眼圧モデルに対する眼圧下降作用の検討	評価
4.2.1.1-7	203	Intraocular Pressure-Decreasing Effect of H-4 on Ocular Normotensive Monkeys	評価
4.2.1.1-8	096	K-115点眼液のカニクイザルを用いた併用投与による眼圧測定試験	評価
4.2.1.1-9	035	K-115点眼液の正常眼圧白色ウサギの眼圧下降作用に対するニブラジロールの併用効果	評価
4.2.1.1-10	034	K-115点眼液の正常眼圧白色ウサギの眼圧下降作用に対する布林ゾラミドの併用効果	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.1.2-1	062	K-115点眼液の正常眼圧白色ウサギにおける房水流出系に対する作用	評価
4.2.1.2-2	010	K-115点眼液単回点眼の正常眼圧白色ウサギにおけるぶどう膜強膜流量に対する影響	評価
4.2.1.2-3	322	K-115点眼液の正常白色ウサギにおける房水産生量に対する作用	評価
4.2.1.2-4	005	K-115点眼液の有色ウサギにおける血液房水柵に対する作用	評価
4.2.1.2-5	078	正常眼圧ウサギにおけるK-115 主代謝物(1-OH-K-115)単回点眼による眼圧下降作用の検討	評価

1. 12. 添付資料一覧

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.1.3-1	05727 38	H-4 IRWIN DOSE RANGE IN RATS INCLUDING BODY TEMPERATURE AND LOCOMOTOR ASSESSMENT (oral administration)	評価
4.2.1.3-2	05927 92	H-4 EVALUATION OF RESPIRATORY PARAMETERS IN THE CONSCIOUS RAT USING WHOLE BODY BIAS FLOW PLETHYSMOGRAPHY (oral administration)	評価
4.2.1.3-3	05829 21	H-4 EVALUATION OF CARDIOVASCULAR EFFECTS IN THE CONSCIOUS TELEMETERED BEAGLE DOG (capsule administration)	評価
4.2.1.3-4	06032 34	EFFECTS OF H-4 ON THE ACTION POTENTIAL PARAMETERS IN ISOLATED RABBIT PURKINJE FIBRES	評価
4.2.1.3-5	06131 85	H-4 EFFECTS ON CLONED hERG CHANNEL CURRENT RECORDED FROM STABLY TRANSFECTED HEK-293 CELLS	評価
4.2.1.3-6	06229 91	H-4 VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES TO SUPPORT ELECTROPHYSIOLOGY STUDIES	評価

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。

1. 12. 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.2.1-1	006	LC/MS/MS法によるH-4のラット血漿、尿及び糞中濃度測定法バリデーション試験	評価
4.2.2.1-2	023	LC/MS/MS法によるK-115のウサギ血漿、尿及び糞中濃度測定法バリデーション試験	評価
4.2.2.1-3	059	K-115及び代謝物のメラニン非結合型薬物濃度測定法バリデーション試験	評価
4.2.2.1-4	133	K-115及び1-hydroxy-K-115のLC-MS/MS法による水晶体蛋白結合試験及び角膜透過性試験における濃度測定法バリデーション試験	評価
4.2.2.1-5	048	LC-MS/MS法によるK-115及びその代謝物のラットにおける血漿中濃度測定法バリデーション	評価
4.2.2.1-6	035	LC-MS/MS法によるK-115のウサギ角膜、眼房水及び水晶体中濃度測定法バリデーション並びにTimolol及びLatanoprost acidのウサギ眼房水中濃度測定法バリデーション試験	評価
4.2.2.1-7	032	LC-MS/MSによるヒト血漿及び尿中1-hydroxy-5-keto-K-115の濃度測定法バリデーション試験	評価
4.2.2.1-8	012	LC-MS/MSによるヒト血漿及び尿中1-hydroxy-5-keto-K-115の長期保存安定性試験	評価

4.2.2.2 吸収

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.2.2-1	018	K-115のラットにおける薬物動態試験 - 経口及び静脈内単回投与時の血漿、尿及び糞中濃度測定 -	評価
4.2.2.2-2	056 31 26	[¹⁴ C]H-4 ABSORPTION, DISTRIBUTION AND EXCRETION STUDIES IN THE RAT AFTER SINGLE DOSING OF [¹⁴ C]H-4	評価
4.2.2.2-3	033	K-115のウサギにおける薬物動態試験 - 点眼及び静脈内単回投与時の血漿、尿及び糞中濃度測定 -	評価

1. 12. 添付資料一覧

4.2.2.3 分布

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.2.3-1	036	[¹⁴ C]H-4のラットにおける単回経口投与時の全身オートラジオグラフィー試験	評価
4.2.2.3-2	035	[¹⁴ C]H-4の白色及び有色ラットにおける単回静脈内投与時の全身オートラジオグラフィー試験	評価
4.2.2.3-3	020	[¹⁴ C]K-115の白色及び有色ウサギにおける単回、片眼点眼投与時の眼部オートラジオグラフィー試験	評価
4.2.2.3-4	449	[¹⁴ C]K-115のウサギにおける単回または反復点眼投与後の眼組織内分布試験	評価
4.2.2.3-5	007	K-115のヒト及び動物(ラット、ウサギ、イヌ)血漿蛋白結合ならびにヒト血漿構成蛋白(血清アルブミン、酸性糖タンパク、 γ -グロブリン)結合試験	評価
4.2.2.3-6	038	[¹⁴ C]K-115の妊娠ラット単回経口投与時の全身オートラジオグラフィーによる胎児移行試験	評価
4.2.2.3-7	088	K-115及び代謝物のメラニン親和性試験	評価
4.2.2.3-8	07	Corneal Penetration of K-115 in Rabbit, Dog, Monkey, and Human <i>In Vitro</i>	評価
4.2.2.3-9	100	K-115のウサギ、イヌ、サル及びヒトにおける <i>in vitro</i> 角膜透過性試験	評価
4.2.2.3-10	06	K-115 Binding to Eye Lens Protein in Rabbit, Dog, Monkey and Human <i>In Vitro</i>	評価
4.2.2.3-11	099	K-115のウサギ、イヌ、サル及びヒトにおける <i>in vitro</i> 水晶体蛋白結合試験	評価

1. 12. 添付資料一覧

4.2.2.4 代謝

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.2.4-1	■118	[¹⁴ C]K-115のラットにおける単回経口投与時の血漿、尿及び糞中の代謝物検索	評価
4.2.2.4-2	■064	K-115をラットに単回経口投与後のK-115及びその代謝物の血漿中濃度測定	評価
4.2.2.4-3	■001	K-115点眼後のヒト血漿及び尿中代謝物検索試験	評価
4.2.2.4-4	■088	LC-MS/MSによるヒト血漿及び尿中1-hydroxy-5-keto-K-115の濃度測定試験	評価
4.2.2.4-5	■080	[¹⁴ C]K-115の肝S9及び凍結肝細胞による代謝試験	評価
4.2.2.4-6	■146	K-115及び代謝物のヒト肝S9及び代謝酵素単発現系を用いた代謝試験及び測定法バリデーション	評価
4.2.2.4-7	■448	K-115のヒト凍結肝細胞を用いた代謝酵素誘導試験	評価
4.2.2.4-8	■053	グルタチオントラッピング法によるK-115の反応性代謝物の検討	評価

4.2.2.5 排泄

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.2.5-1	■092	[¹⁴ C]K-115の授乳期ラット単回経口投与時の乳汁中移行試験	評価

4.2.2.6 薬物動態学的相互作用

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.2.6-1	■447	K-115 および代謝物のヒト肝ミクロソームを用いた各種CYP 分子種に対する阻害試験	評価
4.2.2.6-2	■031	K-115 のヒト肝サイトゾルを用いたAldehyde oxidase に対する阻害試験	評価
4.2.2.6-3	■095	K-115及びザラカムを有色ウサギに単独並びに併用点眼後のK-115の角膜、眼房水及び水晶体中濃度測定並びにTimolol及びLatanoprost acidの眼房水中濃度測定	評価

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料なし。

1. 12. 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.3.1-1	044-2052	H-4 SINGLE DOSE TOXICITY STUDY BY ORAL GAVAGE ADMINISTRATION TO CD-1 MICE (HIGHEST NON-LETHAL/LOWEST LETHAL DOSE)	評価
4.2.3.1-2	051-2333	H-4 SINGLE DOSE TOXICITY STUDY BY INTRAVENOUS(BOLUS) ADMINISTRATION TO CD-1 MICE (HIGHEST NON-LETHAL/LOWEST LETHAL DOSE)	評価
4.2.3.1-3	050-2033	H-4 SINGLE DOSE TOXICITY STUDY BY ORAL GAVAGE ADMINISTRATION TO CD RATS	評価
4.2.3.1-4	053-2302	H-4 SINGLE DOSE TOXICITY STUDY BY INTRAVENOUS(BOLUS) ADMINISTRATION TO CD RATS (HIGHEST NON-LETHAL/LOWEST LETHAL DOSE)	評価

1. 12. 添付資料一覧

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.3.2-1	████353	A 26-Week Ocular Instillation Toxicity Study of K-115 in Rabbits.	評価
4.2.3.2-2	████116	A 26-Week Ocular Instillation Toxicity Study of K-115 in Rabbits (Investigation of NOAEL on the Lens)	評価
4.2.3.2-3	████117	A Recovery Study for Lens Damage in Rabbits Following Ocular Instillation of K-115	評価
4.2.3.2-4	████064████2933	H-4 TOXICITY STUDY BY ORAL CAPSULE AND OCULAR ADMINISTRATION TO BEAGLE DOGS FOR 4 WEEKS FOLLOWED BY A 4 WEEK RECOVERY PERIOD	評価
4.2.3.2-5	████135	A 13-Week Ocular Instillation Toxicity Study of K-115 in Beagle Dogs	評価
4.2.3.2-6	████284	A 52-Week Ocular Instillation Toxicity Study of K-115 in Cynomolgus Monkeys	評価
4.2.3.2-7	████055████2166	H-4 PRELIMINARY TOXICITY STUDY BY ORAL GAVAGE ADMINISTRATION TO CD RATS FOR 2 WEEKS	参考
4.2.3.2-8	████063████2589	H-4 TOXICITY STUDY BY ORAL GAVAGE ADMINISTRATION TO CD RATS FOR 4 WEEKS FOLLOWED BY A 4 WEEK RECOVERY PERIOD	評価
4.2.3.2-9	████049████2391	H-4 MAXIMUM TOLERATED DOSAGE STUDY BY ORAL CAPSULE ADMINISTRATION TO BEAGLE DOGS	参考

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.3.3.1-1	████045████2323	H-4 BACTERIAL REVERSE MUTATION TEST	評価
4.2.3.3.1-2	████046████2464	H-4 IN VITRO MAMMALIAN CHROMOSOME ABERRATION TEST IN HUMAN LYMPHOCYTES	評価

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.3.3.2-1	████047████2463	H-4 RAT MICRONUCLEUS TEST	評価
4.2.3.3.2-2	████030	K-115 点眼液の点眼投与によるウサギ角膜における不定期DNA合成試験	評価

1. 12. 添付資料一覧

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

該当資料なし。

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当資料なし。

4.2.3.4.3 その他の試験

該当資料なし。

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.3.5.1-1	00693 761	K-115 MALE FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT STUDY IN THE CD RAT BY ORAL ADMINISTRATION	評価
4.2.3.5.1-2	00703 626	K-115 FEMALE FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT STUDY IN THE CD RAT BY ORAL ADMINISTRATION	評価

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.3.5.2-1	05424 46	H-4 PRELIMINARY EMBRYO-FETAL TOXICITY STUDY IN CD RAT BY GAVAGE (ONCE DAILY) ADMINISTRATION	参考
4.2.3.5.2-2	00683 419	K-115 EMBRYO-FETAL TOXICITY STUDY IN THE CD RAT BY ORAL GAVAGE ADMINISTRATION	評価
4.2.3.5.2-3	05224 61	H-4 PRELIMINARY EMBRYO-FETAL TOXICITY STUDY BY GAVAGE (ONCE DAILY) ADMINISTRATION TO RABBITS	参考
4.2.3.5.2-4	00663 553	K-115 EMBRYO-FETAL TOXICITY STUDY IN THE RABBIT BY GAVAGE (ONCE DAILY) ADMINISTRATION	評価

4.2.3.5.3 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

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.3.5.3-1	218	An Oral Dose Range-Finding Study for the Effects of K-115 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function, in Rats	参考
4.2.3.5.3-2	367	Oral Study for the Effects of K-115 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function, in Rats	評価

1. 12. 添付資料一覧

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

該当資料なし。

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.3.6-1	████201	Primary Eye Mucosa Irritation Study of H-4 in Rabbits	評価
4.2.3.6-2	████202	A 2-Week Cumulative Eye Mucosa Irritation Study of H-4 in Rabbits	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.3.7.1-1	████00823 587████	K-115 ASSESSMENT OF SKIN SENSITIZATION POTENTIAL USING THE LOCAL LYMPH NODE ASSAY IN THE MOUSE (Individual animal approach)	評価
4.2.3.7.1-2	████224	Skin Sensitization Study of K-115 Ocular Formulation in Guinea Pigs (Adjuvant and Patch Test)	評価
4.2.3.7.1-3	████00832 166	K-115 (H-4) ASSESSMENT OF SKIN PHOTSENSITIZATION POTENTIAL USING A MODIFIED LOCAL LYMPH NODE ASSAY IN THE MOUSE (UV-LLNA)	評価
4.2.3.7.1-4	████225	Skin Photosensitization Study of K-115 Ocular Formulation in Guinea Pigs (Adjuvant and Strip Method)	評価

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料なし。

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.3.7.3-1	████4923	K-115による水晶体混濁の機序解明試験(ヒト水晶体上皮細胞を用いた検討)	参考

4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料なし。

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

該当資料なし。

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

該当資料なし。

1. 12. 添付資料一覧

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.3.7.7-1	4913	K-115点眼液の白色ウサギにおける眼粘膜充血の検討(併用点眼投与試験)	参考
4.2.3.7.7-2	144-123)	K-115のウサギを用いる13週間反復点眼投与試験	参考
4.2.3.7.7-3	410	A 13-Week Ocular Instillation Toxicity Study of K-115 in Cynomolgus Monkeys	参考
4.2.3.7.7-4	276	A Study for Confirmation of Morphological Changes in Corneal Endothelial Cells in Cynomolgus Monkeys Treated with K-115	参考
4.2.3.7.7-5	4918	K-115のDutchウサギにおける単回点眼時の眼組織内濃度測定	参考
4.2.3.7.7-6	4919	K-115のイヌにおける単回点眼時の眼組織内濃度測定	参考
4.2.3.7.7-7	4922	K-115のサルにおける単回点眼時の眼組織内濃度測定	参考

4.3 参考文献

資料番号	著名, 文献名, 発行年, 巻(号), 頁
4.3-1	Bárány EH. Simultaneous measurement of changing intraocular pressure and outflow facility in the vervet monkey by constant pressure infusion. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1964;3:135-43
4.3-2	Suguro K, Toris CB, Pederson JE. Uveoscleral Outflow following Cycloidalysis in the Monkey Eye Using a Fluorescent Tracer. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1985;26:810-3
4.3-3	Goh Y, Araie M, Nakajima M, et al. Effects of topical prostaglandin D ₂ on the aqueous humor dynamics in rabbits. Graef's Arch Clin Exp Ophthalmol. 1989;227:476-81
4.3-4	Kanno M, Araie M, Tomita K, Sawanobori K. Effects of topical Nipradilol, a β -Blocking Agent with α -Blocking and Nitroglycerin-Like Activities, on Aqueous Humor Dynamics and Fundus Circulation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998;39:736-43
4.3-5	Jasminder Sahi, Kishore K. Khan, Chris B. Black. Aldehyde Oxidase Activity and Inhibition in Hepatocytes and Cytosolic Fractions from Mouse, Rat, Monkey and Human. Drug Metabolism Letters. 2008;2:176-183
4.3-6	Tayama Y, Miyake K, Sugihara K, et al. Development Changes of Aldehyde Oxidase Activity in Young Japanese Children. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2007;81(4):567-572
4.3-7	DEREK EVALUATION OF THE TOXICITY OF K-115 AND THREE METABOLITES: 1-HYDROXY-K-115, 1-HYDROXY-5-KETO-K-115 AND 5-KETO-K-115. 興和株式会社 社内資料No. . .

1. 12. 添付資料一覧

4.3-8	古賀久視, 一條和幸, 渋谷千征. 塩酸ファスジル(HA-1077, AT-877)のマウスおよびラットにおける急性毒性試験. 薬理と治療. 1992; 20(suppl.6): 9(S-1433)-15(S-1439).
4.3-9	Haschek WM, Rousseaux CG. 6.Hepatobiliary System. Fundamentals of Toxicological Pathology (Haschek WM, Rousseaux CG, editor.). 1998; pp.127-151.
4.3-10	Eustis SL, Boorman GA, Harada T, et al. 7.Liver. Pathology of the Fischer Rat: Reference and Atlas (Eustis SL, Boorman GA, et al, editor.). 1990; pp.71-94.
4.3-11	Lesage G, Glaser S, Ueno Y, et al. Regression of cholangiocyte proliferation after cessation of ANIT feeding is coupled with increased apoptosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001; 281(1): G182-G190.
4.3-12	天野睦紀, 貝淵弘三. Rho/Rho-キナーゼと血管収縮機構. 脈管学. 2007; 47: 337-341.
4.3-13	岩田聖. 2.ラット・マウスにおける自然発生病変. 日本毒性病理学会主催 第20回スライドカンファレンス ハンドアウト [腎臓]. 2008.
4.3-14	Maddala R, Deng PF, Costello JM, et al. Impaired cytoskeletal organization and membrane integrity in lens fibers of a Rho GTPase functional knockout transgenic mouse. Lab Invest. 2004; 84(6): 679-692.
4.3-15	水晶体その生化学的機構(第1版) 岩田修造 編著 I 水晶体序論 D水晶体の構造 pp.31-32.
4.3-16	Rao PV, Maddala R. The Role of the Lens Actin Cytoskeleton in Fiber Cell Elongation and Differentiation. Semin Cell Dev Biol. 2006; 17(6): 698-711.
4.3-17	Honjo M, Tanihara H, Inatani M, et al. Effects of Rho-Associated Protein Kinase Inhibitor Y-27632 on Intraocular Pressure and Outflow Facility. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001; 42(1): 137-144.
4.3-18	Short BG. Safety Evaluation of Ocular Drug Delivery Formulations: Techniques and Practical Considerations. Toxicol Pathol. 2008; 36(1): 49-62.
4.3-19	Sjöquist B, Basu S, Byding P, et al. THE PHARMACOKINETICS OF A NEW ANTIGLAUCOMA DRUG, LATANOPROST, IN THE RABBIT. Drug Metab Dispos. 1998; 26(8): 745-754.
4.3-20	Sjöquist B, Johansson A, Stjernschantz J. Pharmacokinetics of Latanoprost in the Cynomolgus Monkey. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1999; 49(3): 240-249.
4.3-21	Ichhpujani P, Katz LJ, Hollo G, et al. Comparison of Human Ocular Distribution of Bimatoprost and Latanoprost. J Ocul Pharmacol Ther. 2012; 28(2): 134-145.
4.3-22	ルミガン点眼液0.03% 承認申請資料 2.6.4薬物動態試験の概要文-2.6.5薬物動態試験概要表, 千寿製薬株式会社
4.3-23	Faulkner R, Sharif NA, Orr S, et al. Aqueous Humor Concentrations of Bimatoprost Free Acid, Bimatoprost and Travoprost Free Acid in Cataract Surgical Patients Administered Multiple Topical Ocular Doses of LUMIGAN [®] or TRAVATAN [®] . J Ocul Pharmacol Ther. 2010; 26(2): 147-156.

1. 12. 添付資料一覧

4.3-24	トラバタンズ点眼液0.004% 承認申請資料 2.6.4薬物動態試験の概要文-2.6.5薬物動態試験概要表, 日本アルコン株式会社
4.3-25	Calissendorff B, Sjöquist B, Högberg G, et al. Bioavailability in the Human Eye of a Fixed Combination of Latanoprost and Timolol Compared to Monotherapy. J Ocul Pharmacol Ther. 2002; 18(2): 127-131.
4.3-26	Schmitz K, Banditt P, Motschmann M, et al. Population Pharmacokinetics of 2% Topical Dorzolamide in the Aqueous Humor of Humans. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999; 40(7): 1621-1624.
4.3-27	Acheampong AA, Shackleton M, John B, et al. DISTRIBUTION OF BRIMONIDINE INTO ANTERIOR AND POSTERIOR TISSUES OF MONKEY, RABBIT, AND RAT EYES. Drug Metab Dispos. 2002; 30(4): 421-429.
4.3-28	Nagayama K, Matsumoto T. Contribution of actin filaments and microtubules to quasi-in situ tensile properties and internal force balance of cultured smooth muscle cells on a substrate. Am J Physiol Cell Physiol. 2008; 295(6): C1569-C1578.
4.3-29	Kosako H, Yoshida T, Matsumura F, et al. Rho-kinase/ROCK is involved in cytokinesis through the phosphorylation of myosin light chain and not ezrin/radixin/moesin proteins at the cleavage furrow. Oncogene. 2000; 19(52): 6059-6064.
4.3-30	Wei L, Roberts W, Wang L, Yamada M, et al. Rho kinases play an obligatory role in vertebrate embryonic organogenesis. Development. 2001; 128(15): 2953-2962.
4.3-31	Aman A, Piotrowski T. Cell migration during morphogenesis. Developmental Biology. 2010; 341(1): 20-33
4.3-32	Kimber I, Basketter DA, Butler M, et al. Classification of contact allergens according to potency: proposals. Food Chem Toxicol. 2003; 41(12): 1799-1809.
4.3-33	経済産業省. 呼吸器感作性または皮膚感作性. 事業者向けGHS 分類ガイダンス(平成21年度改訂版). 2010.
4.3-34	OECD. Skin Sensitization. OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS. 1992; OECD test guideline 406.
4.3-35	ディビゲル1mg 承認申請資料 2.6.6毒性試験の概要文, 株式会社ポーラファルマ
4.3-36	ディビゲル1mg 承認申請資料 2.5臨床に関する概括評価 pp.27-53, 株式会社ポーラファルマ
4.3-37	アダパレンゲル0.1% 承認申請資料 2.6.6毒性試験の概要文-2.6.7毒性試験の概要表, ガルデルマ株式会社
4.3-38	アダパレンゲル0.1% 承認申請資料 2.5臨床に関する概括評価, ガルデルマ株式会社
4.3-39	ルリコナゾール, ルリコン [®] クリーム1%及びルリコン [®] 液1% 承認申請資料ニ. 毒性 pp.50-96, ポーラ化成工業株式会社, 日本農薬株式会社

1. 12. 添付資料一覧

4.3-40	ルリコナゾール, ルリコン [®] クリーム1%及びルリコン [®] 液1% 承認申請資料 ト. 臨床試験 pp.297-334, ポーラ化成工業株式会社, 日本農薬株式会社
4.3-41	トラフェルミン原液 フィブラストスプレー250 フィブラストスプレー 500(トラフェルミン(遺伝子組換え)) 承認申請資料 ニ. 急性毒性, 亜急性毒 性, 慢性毒性, 生殖に及ぼす影響, その他の毒性に関する資料 pp.263- 288, 科研製薬株式会社
4.3-42	トラフェルミン原液 フィブラストスプレー250 フィブラストスプレー 500(トラフェルミン(遺伝子組換え)) 承認申請資料 ト. 臨床試験の試験成績 に関する資料 pp.465-498, 科研製薬株式会社
4.3-43	抗真菌薬 ゼフナート [®] クリーム2% ゼフナート [®] 外用液2% 医薬品インタ ビューフォーム2010年1月(改訂第7版) 非臨床に関する項目, 鳥居薬品株式 会社
4.3-44	抗真菌薬 ゼフナート [®] クリーム2% ゼフナート [®] 外用液2% 医薬品インタ ビューフォーム2010年1月(改訂第7版) 安全性(使用上の注意等)に関する項 目, 鳥居薬品株式会社
4.3-45	Ishizaki T, Maekawa M, Fujisawa K, et al. The small GTP-binding protein Rho binds to and activates a 160 kDa Ser/Thr protein kinase homologous to myotonic dystrophy kinase. EMBO J. 1996; 15(8): 1885-93.
4.3-46	Shimokawa H, Takeshita A. Rho-Kinase Is an Important Therapeutic Target in Cardiovascular Medicine. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005; 25(9): 1767-75.
4.3-47	Nakagawa O, Fujisawa K, Ishizaki T, et al. ROCK-I and ROCK-II, two isoforms of Rho-associated coiled-coil forming protein serine/threonine kinase in mice. FEBS Lett. 1996; 392(2): 189-93.
4.3-48	Fukiage C, Mizutani K, Kawamoto Y, et al. Involvement of Phosphorylation of Myosin Phosphatase by ROCK in Trabecular Meshwork and Ciliary Muscle Contraction. Biochem Biophys Res Commun. 2001; 288(2): 296-300.
4.3-49	Waki M, Yoshida Y, Oka T, Azuma M. Reduction of intraocular pressure by topical administration of an inhibitor of the Rho-associated protein kinase. Curr Eye Res. 2001; 22(6): 470-4.
4.3-50	Koga T, Koga T, Awai M, et al. Rho-associated protein kinase inhibitor, Y-27632, induces alterations in adhesion, contraction and motility in cultured human trabecular meshwork cells. Exp Eye Res. 2006; 82(3): 362-70.

1. 12. 添付資料一覧

第5部

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	表題
5.2-1	臨床試験一覧表

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書

該当資料なし。

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書

該当資料なし。

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

該当資料なし。

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
5.3.1.4-1	037	Validation of an analytical method for the determination of K-115 and its metabolites in human plasma by liquid chromatography with tandem mass spectrometry	評価
5.3.1.4-2	038	Validation of an analytical method for the determination of K-115 and its metabolites in human urine by liquid chromatography with tandem mass spectrometry	評価
5.3.1.4-3	039	Long term storage stability of K-115 and its metabolites in human plasma and urine by liquid chromatography with tandem mass spectrometry	評価

1. 12. 添付資料一覧

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.2.3-5	007	K-115のヒト及び動物(ラット、ウサギ、イヌ)血漿蛋白結合ならびにヒト血漿構成蛋白(血清アルブミン、酸性糖タンパク、 γ -グロブリン)結合試験	評価

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.2.4-5	080	[14 C]K-115の肝S9及び凍結肝細胞による代謝試験	評価
4.2.2.4-6	146	K-115及び代謝物のヒト肝S9及び代謝酵素単発現系を用いた代謝試験及び測定法バリデーション	評価
4.2.2.4-7	448	K-115のヒト凍結肝細胞を用いた代謝酵素誘導試験	評価
4.2.2.4-8	053	グルタチオントラッピング法によるK-115の反応性代謝物の検討	評価

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
4.2.2.6-1	447	K-115および代謝物のヒト肝ミクロソームを用いた各種CYP分子種に対する阻害試験	評価
4.2.2.6-2	031	K-115のヒト肝サイトゾルを用いたAldehyde oxidaseに対する阻害試験	評価

5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
5.3.3.1.1	K-115-01	K-115点眼液 第I相単回投与試験	評価
5.3.3.1.2	K-115-02	K-115点眼液 第I相頻回・反復投与試験	評価

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし。

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし。

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし。

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

該当資料なし。

1. 12. 添付資料一覧

5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし。

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし。

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
5.3.5.1.1	K-115-04	K-115点眼液 第II相臨床薬理試験	評価
5.3.5.1.2	K-115-03	K-115点眼液 第II相用量反応試験	評価
5.3.5.1.3	K-115-05	K-115点眼液 第III相比較試験	評価
5.3.5.1.4	K-115-06	K-115点眼液 第III相ラタノプロスト点眼液併用試験	評価
5.3.5.1.5	K-115-08	K-115点眼液 第III相チモロール点眼液併用試験	評価
5.3.5.1.6	K-115-10	K-115点眼液 臨床薬理試験 ラタノプロスト点眼液併用時の眼圧変動の検討	参考

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
5.3.5.2.1	K-115-07	K-115点眼液 第III相長期投与試験	評価

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
5.3.5.3.1	K-115-AP02	統計解析結果報告書 K-115併合解析(AP02)	評価

5.3.5.4 その他の試験報告書

資料番号	試験番号	表題	評価/参考
5.3.5.4.1	K-115-09	K-115点眼液 臨床薬理試験 健康成人男性を対象とした眼血流動態の検討	評価

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

該当資料なし。

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	表題
5.3.7.1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表
5.3.7.2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表
5.3.7.3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表
5.3.7.4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表
5.3.7.5	臨床検査値の変動を適切に示した図

1. 12. 添付資料一覧

5.4 参考文献

資料番号	著名, 文献名, 発行年, 巻(号), 頁
5.4-1	日本緑内障学会. 緑内障診療ガイドライン(第3版). 日眼会誌 2012; 116(1): 5-46.
5.4-2	厚生労働科学研究費科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 網脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究. 平成17年度総括・分担研究報告書 2006; 263-267.
5.4-3	Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al.; The Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The Prevalence of Primary Open-Angle Glaucoma in Japanese. The Tajimi Study. Ophthalmology 2004; 111: 1641-1648.
5.4-4	Yamamoto T, Iwase A, Araie M, Suzuki Y, Abe H, Shirato S, et al.; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The Tajimi Study Report 2, Prevalence of Primary Angle Closure and Secondary Glaucoma in a Japanese Population. Ophthalmology 2005; 112: 1661-1669.
5.4-5	岩瀬愛子. 日本緑内障学会多治見疫学調査(多治見スタディ)の概要-1988～89年の調査, 各国における疫学調査との比較を含めて-. あたらしい眼科 2005; 22(別巻): 228-233.
5.4-6	松元俊. 治療と目標眼圧. あたらしい眼科 2005; 22(別巻): 142-145.
5.4-7	杉山和久. 薬物療法の基本方針(第1選択薬, 追加薬の選択). あたらしい眼科 2005; 22(別巻): 146-149.
5.4-8	池田陽子. ラタノプロストのNon-responderの検討. あたらしい眼科 2002; 19(6): 779-781.
5.4-9	中井義幸. 多施設による緑内障患者の実態調査-薬物治療-. あたらしい眼科 2008; 25(11): 1581-1585.
5.4-10	富所敦男. 交感神経遮断薬.: 北澤克明. 緑内障. 東京: 医学書院 2004; 330-344.
5.4-11	羽田麻以. 眼圧下降薬(房水流出促進). あたらしい眼科 2005; 22(別巻): 159-162.
5.4-12	結城賢弥. β 遮断薬, α 遮断薬と $\alpha\beta$ 遮断薬の使い分けは?. あたらしい眼科 2008; 25(臨時増刊号): 148-150.
5.4-13	高橋現一郎. 薬局における炭酸脱水酵素阻害薬点眼液の使用感調査. あたらしい眼科 2008; 25(9): 1285-1289.
5.4-14	添付文書 エリル, 旭化成ファーマ株式会社2010.
5.4-15	Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. American Journal of Ophthalmology 1998;126(4): 498-505.
5.4-16	トラバタンズ点眼液0.004% 承認申請資料 日本人患者を対象とした第II相用量反応試験, 日本アルコン株式会社
5.4-17	タブロス点眼液0.0015% 承認申請資料 第II相用量反応試験, 参天製薬株式会社
5.4-18	ルミガン点眼液0.03% 承認申請資料 第II相試験(903試験), 千寿製薬株式会社
5.4-19	ルミガン点眼液0.03% 承認申請資料 第II相試験(192024-002試験), 千寿製薬株式会社

1. 12. 添付資料一覧

5.4-20	アイファガン点眼液0.1% 承認申請資料 第III試験(3-04試験), 千寿製薬株式会社
5.4-21	コソプト配合点眼液 承認申請資料 本邦第III試験(149試験), 萬有製薬株式会社
5.4-22	Tanna AP, Rademaker AW, Stewart WC, Feldman RM. Meta-analysis of the efficacy and safety of α 2-adrenergic agonists, β -adrenergic antagonists, and topical carbonic anhydrase inhibitors with prostaglandin analogs. Arch Ophthalmol. 2010; 128: 825-833.
5.4-23	Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z; EMGT Group. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. Ophthalmology. 2007; 114: 1965-1972.
5.4-24	Miglior S, Torri V, Zeyen T, Pfeiffer N, Vaz JC, Adamsons I; EGPS Group. Intercurrent factors associated with the development of open-angle glaucoma in the European glaucoma prevention study. Am J Ophthalmol. 2007; 144: 266-275.
5.4-25	添付文書 ルミガン点眼液0.03%, 千寿製薬株式会社2011
5.4-26	Uehata M, Ishizaki T, Satoh H, Ono T, Kawahara T, Morishita T, et al. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. Nature 1997 ; 389: 990-994.