

審議結果報告書

平成 28 年 9 月 14 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ミケルナ配合点眼液
[一 般 名] カルテオロール塩酸塩、ラタノプロスト
[申 請 者 名] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 10 月 1 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 9 月 7 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 6 年、製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 28 年 8 月 15 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ミケルナ配合点眼液
[一 般 名] カルテオロール塩酸塩、ラタノプロスト
[申 請 者] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 10 月 1 日
[剤形・含量] 1 mL 中にカルテオロール塩酸塩 20 mg 及びラタノプロスト 50 µg を含有する点眼剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部
[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本剤の緑内障及び高眼圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] 緑内障、高眼圧症
[用法及び用量] 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。
[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 28 年 6 月 9 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ミケルナ配合点眼液
[一 般 名] カルテオロール塩酸塩、ラタノプロスト
[申 請 者] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 10 月 1 日
[剤形・含量] 1 mL 中にカルテオロール塩酸塩 20 mg 及びラタノプロスト 50 µg を含有する点眼剤

- [申請時の効能又は効果] 緑内障、高眼圧症
[申請時の用法及び用量] 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	8
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	18
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	19

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the curve	濃度-時間曲線下面積
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CAR		ミケラン LA 点眼液 2% (カルテオロール塩酸塩を 2%含有)
CI	Confidence interval	信頼区間
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」 (平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
LAT		ラタノプロスト点眼液 0.005% (ラタノプロストを 0.005%含有)
LC-ESI-MS/MS	Liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフ/エレクトロスプレーイオン化/タンデム型質量分析計法
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計法
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値で欠測値を補完する方法
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Master file	原薬等登録原簿
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
PE	Polyethylene	ポリエチレン
PG	Prostaglandin	プロスタグランジン
PT	Preferred terms	基本語
SOC	System organ class	器官別大分類
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
t _{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
日局		日本薬局方
本剤		ミケルナ配合点眼液

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、 β 遮断薬であるカルテオロール塩酸塩及び $\text{PGF}_{2\alpha}$ 誘導体であるラタノプロストを有効成分として含有する配合点眼剤である。カルテオロール塩酸塩（カルテオロール塩酸塩を 1%又は 2%含有）又はラタノプロスト（ラタノプロストを 0.005%含有）のみを有効成分とする単剤の点眼剤（ミケラン点眼液 1%、同点眼液 2%及びキサラタン点眼液 0.005%）は、本邦において「緑内障、高眼圧症」を効能・効果として、それぞれ 1984 年 2 月及び 1999 年 3 月に承認されている。また、カルテオロール塩酸塩（カルテオロール塩酸塩を 1%又は 2%含有）については、単剤の持続性製剤（ミケラン LA 点眼液 1%及び同点眼液 2%）が 2007 年 4 月に同様の効能・効果で承認されている。本邦において緑内障及び高眼圧症を効能・効果とする配合点眼剤として、チモロールマレイン酸塩/タフルプロスト、チモロールマレイン酸塩/トラボプロスト、チモロールマレイン酸塩/ドルゾラミド塩酸塩、チモロールマレイン酸塩/布林ゾラミド、チモロールマレイン酸塩/ラタノプロストの配合点眼剤が承認されている。本剤は上記の製剤とは異なり、チモロールマレイン酸塩以外の β 遮断薬が配合された製剤であり、緑内障治療における新たな選択肢として開発された。なお、利便性の観点から、1 日 1 回の投与で 24 時間の眼圧下降作用を示すことを可能とするために、本剤には CAR と同様の持続化技術が用いられている。

本剤は、本邦において 20 年 月 から臨床試験が開始され、今般申請者は、本剤の緑内障及び高眼圧症に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

なお、2015 年 10 月現在、海外においてカルテオロール塩酸塩及びラタノプロストの配合点眼剤は承認されていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

本剤の有効成分のうち、カルテオロール塩酸塩の原薬は日局収載品であり、既承認製剤ミケラン LA 点眼液 1%及び同点眼液 2%（承認番号: 21900AMZ00063000 及び 21900AMZ00064000）で用いられている原薬と同じである。本申請において、長期保存試験の結果が提出され、明確な品質の変化は認められなかったことから、原薬のリテスト期間が 年と設定されている。

もう 1 つの有効成分であるラタノプロストは、以下のとおりである。

2.1.1 特性

原薬（ラタノプロスト）は微黄色～黄色の粘稠性のある液体であり、性状、溶解性及び比旋光度について検討されている。

原薬（ラタノプロスト）の化学構造は、IR、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、MS、元素分析及び旋光度により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬（ラタノプロスト）の製造方法は、MF（MF 登録番号 ）に登録されているとおりであり、既承認製剤の製造に使用している原薬と同一である。

2.1.3 原薬の管理

原薬（ラタノプロスト）の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、旋光度、純度試験（類縁物質<HPLC>、残留溶媒<GC>）、水分、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬（ラタノプロスト）の安定性試験は表1のとおりである。

表1 原薬（ラタノプロスト）の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産/3ロット	5℃	成り行き	褐色ガラスバイアル	60カ月
加速試験	実生産/3ロット	30℃	65% RH		6カ月

以上より、原薬（ラタノプロスト）のリテスト期間は、褐色ガラスバイアルに入れて冷蔵保存するとき、■■ カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 mL 中にカルテオロール塩酸塩 20 mg 及びラタノプロスト 50 µg を含有する点眼剤である。製剤には、アルギン酸、ホウ酸、エドト酸ナトリウム水和物、ポリソルベート 80、水酸化ナトリウム、精製水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、調製、■■■■■■■■■■、包装、表示からなり、調製、■■■■■■■■■■ 工程が重要工程とされ、工程管理が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、浸透圧比、pH、類縁物質（HPLC）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、■■■■■■■■■■ 及び定量法（カルテオロール塩酸塩<HPLC>、ラタノプロスト<HPLC>）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表2のとおりである。また、光安定性試験の結果、透明ガラス容器中に充填した製剤では光に不安定であったが、酸化チタン含有 PE 製容器に充填された製剤は光に安定であった。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット/3ロット	25℃	40% RH	酸化チタン含有 PE 製容器 (紙箱入り)	18 カ月
加速試験	パイロット/3ロット	40℃	20% RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、酸化チタンを含有する PE 製の容器に入れ、室温保存するとき、30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 製剤の着色について

機構は、本剤の安定性試験において、微黄色の着色傾向が認められていることから、その原因及び本剤の安全性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤と同様に[]が配合されている CAR においても 60℃で 2 カ月間保存した場合に微黄色の着色が認められたことから、本剤の着色は[]に由来すると考えられる。また、CAR は苛酷試験のみにおいて着色が認められたが、本剤は加速試験及び長期保存試験でも着色が認められた。CAR では添加剤として含まれている[]と[]し、[]が抑制されるため、本剤とは[]の程度が異なると考えられた。その上で、本剤の安定性試験で着色が認められた測定時点において他の全ての試験項目が規格に適合していること、ウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験において着色が認められた CAR の安全性が確認されていることから、着色は本剤の安全性に影響を及ぼす品質の変化ではないと考える。

機構は、以上について了承した。

2.R.2 開封後の安定性について

機構は、本剤の開封後の繰り返し使用を想定した品質の変化について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤 1 本を 1 日 1 回 1 カ月間繰り返し使用することを想定し、本剤（酸化チタン含有 PE 製容器の包装形態）を成り行き室温/成り行き湿度/白色蛍光灯下（照度：800 lx）で 35 日間保存し、1 日 1 回 1 滴ずつ滴下した安定性試験を実施した。その結果、性状、浸透圧比、pH、類縁物質（HPLC）、不溶性異物、[]及び含量（カルテオロール塩酸塩<HPLC>、ラタノプロスト<HPLC>）に、特段の変化は認められなかった。当該試験結果を踏まえ、開封後約 1 カ月を経過した場合は残液を使用しない旨を情報提供する。

機構は、以上について了承した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新医療用配合剤としての申請であるが、有効成分であるカルテオロール塩酸塩（2%）及びラタノプロスト（0.005%）はいずれも既承認の成分であり、両薬物を併用することにより相加効果が得られると考えられること（眼臨紀 2010; 3: 14-7）から、「非臨床薬理試験に関する資料」は各単剤の承認時に既に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請においては、ウサギにおける吸収及び分布に関する試験成績が提出された。ウサギ血漿中及び眼組織中のカルテオロール及びラタノプロスト遊離酸（活性本体）濃度は、LC-ESI-MS/MS（カルテオロールの定量下限：房水 10 ng/mL、房水以外の眼組織 40 ng/g、血漿 0.5 ng/mL、ラタノプロスト遊離酸の定量下限：房水 1 ng/mL、房水以外の眼組織 4 ng/g、血漿 0.05 ng/mL）により測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示されている。なお、代謝及び排泄に関しては、カルテオロール塩酸塩及びラタノプロストの代謝経路が異なること（それぞれチトクローム P450 2D6 を介した代謝及び組織中エステラーゼによる加水分解

解)、体内移行後の両薬物の薬物動態は各単剤投与時と大きく異ならないと考えられることから、新たな試験は実施されていない。

4.1 吸収

雄性有色ウサギ (3 例/薬剤) の両眼に本剤、CAR 又は LAT をそれぞれ 25 μ L ずつ単回投与したとき、血漿中カルテオロール及びラタノプロスト遊離酸の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであり、血漿中カルテオロールの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は CAR 投与時と比較して本剤投与時に低値を示した。また、血漿中ラタノプロスト遊離酸の C_{max} 及び AUC_{0-last} は、LAT 投与時と比較して本剤投与時に低値を示した (CTD 4.2.2.2-1)。

表 3 雄性有色ウサギの両眼に本剤、CAR 又は LAT を単回投与したときの血漿中カルテオロール又はラタノプロスト遊離酸の薬物動態パラメータ

	投与薬剤	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL) ^{b)}
血漿中カルテオロール	本剤	27.50 \pm 14.06	0.25 (0.25, 0.50)	1.3 \pm 0.2	38.71 \pm 14.65
	CAR	38.74 \pm 15.63	0.25 (0.25, 0.50)	1.7 \pm 0.1	55.93 \pm 20.27
血漿中ラタノプロスト遊離酸	本剤	0.2398 \pm 0.0180	0.25 (0.25, 0.25)	-	0.0707 \pm 0.0060
	LAT	0.4152 \pm 0.1565	0.25 (0.25, 0.25)	-	0.1605 \pm 0.0772

平均値 \pm 標準偏差、評価例数: 3 例/薬剤

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 血漿中カルテオロール: $AUC_{0-\infty}$ 、血漿中ラタノプロスト遊離酸: AUC_{0-last}

4.2 分布

雄性有色ウサギの両眼に本剤、CAR 又は LAT をそれぞれ 25 μ L ずつ単回投与したとき、眼組織中カルテオロール及びラタノプロスト遊離酸の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。房水及び虹彩-毛様体中のカルテオロールの C_{max} 及び AUC_{0-6h} は CAR 投与時と比較して本剤投与時に 1.7~2.2 倍と高値を示したが、角膜及び結膜では大きな違いは認められなかった。また、結膜のラタノプロスト遊離酸の C_{max} は LAT 投与時と比較して本剤投与時に低値を示したものの、 AUC_{0-6h} は同程度であり、その他の眼組織中の薬物動態パラメータについては本剤投与時と LAT 投与時で大きな違いは認められなかった (CTD 4.2.2.2-1)。

表 4 雄性有色ウサギの両眼に本剤、CAR 又は LAT を単回投与したときの眼組織中カルテオロール及びラタノプロスト遊離酸の薬物動態パラメータ

眼組織中カルテオロール						
パラメータ	C_{max} ^{a)}		t_{max} (h)		AUC_{0-6h} ^{b)}	
投与薬剤	本剤	CAR	本剤	CAR	本剤	CAR
房水	780.8	455.6	1.00	1.00	2139	1107
虹彩-毛様体	7801	3576	2.00	6.00	31690	16620
角膜	6876	5425	1.00	2.00	16300	14920
結膜	2233	1954	1.00	1.00	4372	6755
眼組織中ラタノプロスト遊離酸						
パラメータ	C_{max} ^{a)}		t_{max} (h)		AUC_{0-6h} ^{b)}	
投与薬剤	本剤	LAT	本剤	LAT	本剤	LAT
房水	105.2	88.82	1.00	2.00	284.5	286.6
虹彩-毛様体	104.8	93.67	0.50	0.50	257.0	236.3
角膜	962.4	885.3	0.50	0.50	2116	1916
結膜	63.55	137.4	1.00	0.50	113.4	112.0

各評価時点の平均値から算出、2~3 例/評価時点

a) 房水: ng/mL、虹彩-毛様体、角膜、結膜: ng/g

b) 房水: ng·h/mL、虹彩-毛様体、角膜、結膜: ng·h/g

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本剤と CAR の薬物動態の差異について

機構は、ウサギにおいて、CAR 投与時と比較し、本剤投与時の血漿中カルテオロール濃度は低値を、房水及び虹彩-毛様体中カルテオロール濃度は高値を示す傾向が認められることから、その原因及び本剤のヒトにおける分布がウサギと同様の傾向を示す可能性、並びに CAR と本剤の薬物動態の違いが安全性に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

一般的に、薬物の角膜透過性には薬物の物性、角膜の状態とともに、点眼剤の pH、粘性、基剤の性質等が影響すること（専門医のための眼科診療クオリファイ. 中山書店; 2012. p76-81）、本剤の添加剤であるエデト酸ナトリウム水和物はウサギにおいてカルテオロールの角膜透過性を亢進させること（Pharm Res 1995; 12: 1146-50）が報告されている。ウサギを用いた薬物動態試験において、本剤投与時の房水及び虹彩-毛様体中のカルテオロールの C_{max} が CAR 投与時より高値を示したこと（表 4）を踏まえると、本剤に含まれる添加剤によりカルテオロールの眼内への移行性が変化した可能性は否定できないと考える。しかしながら、国内第Ⅲ相試験における眼障害関連の有害事象¹⁾の発現割合は、本剤投与集団²⁾15.8%（31/196 例）、CAR 投与集団³⁾5.1%（4/78 例）であり、本剤投与集団で発現割合が高かったが、すべて軽度の事象であった。また、CAR 投与時と比較し本剤投与時のカルテオロール濃度が高値であった房水及び虹彩-毛様体を含む眼内部に関連する有害事象（視力障害、毛様充血）の発現状況に差異は認められなかった。以上を踏まえると、カルテオロール単剤投与時と比較して、本剤投与時に眼局所のカルテオロールが高濃度に分布する可能性は否定できないが、臨床的に大きな問題となることはないと考える。

機構は、以上について了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の有効成分であるカルテオロール塩酸塩（2%）及びラタノプロスト（0.005%）はいずれも既承認の成分であり、安全性について既に評価されていることから、本申請においては、これらの成分の配合剤である本剤投与時の眼局所における安全性を確認する目的で実施された局所刺激性試験の成績が提出された。

5.1 その他の試験

5.1.1 局所刺激性試験

5.1.1.1 有色ウサギを用いた眼一次刺激性試験（CTD 4.2.3.6-1）

ウサギ（Dutch、雄各 3 例/群）に生理食塩液、基剤⁴⁾又は本剤が右眼に 50 μ L/回、2 時間間隔で計 4 回投与された。左眼は無処置対照とされた。眼科学的検査において、本剤投与に起因する変化は認められなかった。

1) MedDRA SOC「眼障害」に該当する事象

2) CTD 5.3.5.1-01: 1085EL-■■■■-002 試験及び CTD 5.3.5.1-02: 1085EL-■■■■-003 試験の併合成績

3) CTD 5.3.5.1-02: 1085EL-■■■■-003 試験

4) 有効成分以外の処方が本剤と同じ製剤が使用された。

5.1.1.2 有色ウサギを用いた 2 週間投与累積刺激性試験 (CTD 4.2.3.6-2)

ウサギ (Dutch、雄各 5 例/群) に生理食塩液、基剤⁴⁾又は本剤が右眼に 4 時間間隔で 50 µL/回、1 日 2 回 2 週間反復投与された。左眼は無処置対照とされた。眼科学的検査において、本剤投与に起因する変化は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績から、カルテオロール塩酸塩とラタノプロストを配合することによる新たな毒性学的懸念は認められないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

日本人健康成人男性を対象とした反復投与試験 (CTD 5.3.3.1-01: 1085EL-■■■■-001 試験及び CTD 5.3.3.1-02: 1085EL-■■■■-004 試験) の成績が提出された。血漿中カルテオロール及びラタノプロスト遊離酸の濃度は LC/MS/MS (カルテオロールの定量下限: 0.02 ng/mL、ラタノプロスト遊離酸の定量下限: 0.01 ng/mL) により測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

6.1 健康成人における検討

日本人健康成人男性 (薬物動態評価例数 10 例) を対象に、本剤を 1 回 1 滴、1 日 1 回 (朝) 両眼に 7 日間反復投与したとき、投与 1 日目、4 日目及び 6 日目における血漿中カルテオロール濃度はいずれも投与 15 分後に最大値を示し、それぞれ 1.006 ± 0.6022 、 1.141 ± 0.4793 、 1.415 ± 0.8524 ng/mL であった。また、投与 1 日目、4 日目及び 6 日目における血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度はいずれも投与 5 分後に最大値を示し、それぞれ 17.61 ± 12.42 、 23.83 ± 17.53 、 29.57 ± 22.81 pg/mL であったが、いずれも投与 1 時間後には全例において定量下限未満であった (CTD 5.3.3.1-01: 1085EL-■■■■-001 試験)。

日本人健康成人男性 (薬物動態評価例数 30 例) を対象に、本剤、CAR 又は LAT を 1 回 1 滴、1 日 1 回 (朝) 両眼に 7 日間反復投与したとき、血漿中カルテオロール及びラタノプロスト遊離酸の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。投与 7 日目における血漿中カルテオロールの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は CAR 投与時と比較して本剤投与時にやや低値を示したが、血漿中ラタノプロスト遊離酸はいずれのパラメータも本剤投与時と LAT 投与時で大きな違いは認められなかった。また、投与 1 日目と 7 日目における血漿中カルテオロール及びラタノプロスト遊離酸の薬物動態パラメータを比較したところ、7 日目における血漿中カルテオロールの C_{max} は本剤投与時及び CAR 投与時のいずれも 1 日目と比較して高値を示したが、血漿中ラタノプロスト遊離酸は本剤投与時及び LAT 投与時のいずれも投与 1 日目と 7 日目の薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかった (CTD 5.3.3.1-02: 1085EL-■■■■-004 試験)。

表5 日本人健康成人男性に本剤、CAR 又は LAT を1日1回7日間反復投与したときの
血漿中カルテオロール及びラタノプロスト遊離酸の薬物動態パラメータ (1085EL-004 試験)

血漿中カルテオロール					
投与薬剤		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL) ^{b)}
本剤	1日目	0.8558 ± 0.2658	0.25 (0.25, 4.00)	13.9 ± 7.32 ^{c)}	11.0 ± 7.48 ^{d)}
	7日目	1.174 ± 0.3085	0.25 (0.25, 4.00)	13.5 ± 2.34	11.6 ± 2.97
CAR	1日目	0.9984 ± 0.4832	0.25 (0.25, 23.92)	12.5 ± 2.92 ^{c)}	12.7 ± 4.17 ^{e)}
	7日目	1.627 ± 0.5001	0.38 (0.25, 24.00)	14.1 ± 2.77 ^{c)}	18.0 ± 5.90
血漿中ラタノプロスト遊離酸					
投与薬剤		C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-0.5h} (pg·h/mL)
本剤	1日目	19.77 ± 10.13	0.17 (0.083, 0.17) ^{d)}	0.30 ± 0.058 ^{e)}	6.15 ± 2.42 ^{d)}
	7日目	18.47 ± 8.913	0.083 (0.083, 0.17) ^{d)}	0.19, 0.21 ^{f)}	4.97 ± 1.96 ^{d)}
LAT	1日目	21.22 ± 10.16	0.17 (0.083, 0.17) ^{d)}	0.25 ± 0.062 ^{g)}	6.68 ± 3.08 ^{d)}
	7日目	17.48 ± 8.892	0.17 (0.083, 0.17) ^{d)}	0.28, 0.35 ^{f)}	5.31 ± 2.72 ^{d)}

平均値±標準偏差、評価例数: 10 例/薬剤

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 単回投与は AUC_{0-∞}

c) 6 例、d) 9 例、e) 4 例、f) 2 例のため個別値を記載、g) 5 例

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績から、カルテオロール塩酸塩とラタノプロストを配合することにより、薬物動態の観点から新たな問題は認められていないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人を対象とした国内第Ⅲ相試験 2 試験 (CTD 5.3.5.1-01: 1085EL-002 試験、CTD 5.3.5.1-02: 1085EL-003 試験) の成績が提出され、安全性に関する評価資料として、日本人健康成人男性を対象とした国内第Ⅰ相試験 2 試験 (CTD 5.3.3.1-01: 1085EL-001 試験、CTD 5.3.3.1-02: 1085EL-004 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、CAR の特定使用成績調査 (CTD 5.3.6-01、CTD 5.3.6-03) の結果が提出された。有害事象について、特に記載がない投与群は発現例数が 0 例であることを示す。

7.1 第Ⅰ相試験

7.1.1 国内第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.3.1-01: 1085EL-001 試験<20 年 月 月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 15 例、プラセボ群 5 例、本剤群 10 例) を対象に、本剤を反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化被験者盲検並行群間比較試験が実施された (薬物動態は 6.1 参照)。

用法・用量は、プラセボ又は本剤を 1 回 1 滴、1 日 1 回 (朝) 両眼に 7 日間投与すると設定された。

無作為化症例 15 例 (プラセボ群 5 例、本剤群 10 例) 全例が安全性解析対象集団であり、中止例は認められなかった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む)⁵⁾は、本剤群の 100% (10/10 例) に認められた。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤群の 90% (9/10 例) に認められ、主な事象は結膜充血 (本剤群 9 例) であった。

5) MedDRA/J ver.16.0

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）、心電図及び眼科的検査（視力、外眼部、瞳孔径及び眼底）において、臨床的に問題となる変動又は所見は認められなかった。

7.1.2 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-02: 1085EL- -004 試験<2014 年 4 月～5 月>）

日本人健康成人男性（目標症例数 30 例、各群 10 例）を対象に、本剤を反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、CAR 及び LAT を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態は 6.1 参照）。

用法・用量は、本剤、CAR 又は LAT を 1 回 1 滴、1 日 1 回（朝）両眼に 7 日間投与すると設定された。

無作為化症例 30 例（本剤群、CAR 群、LAT 群各 10 例）全例が安全性解析対照集団であり、中止例は認められなかった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）⁶⁾は、本剤群の 60%（6/10 例）、CAR 群の 40%（4/10 例）、LAT 群の 80%（8/10 例）に認められた。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群の 60%（6/10 例）、CAR 群の 40%（4/10 例）、LAT 群の 80%（8/10 例）に認められ、主な事象は結膜充血（本剤群 6 例、CAR 群 3 例、LAT 群 8 例）、角膜障害（LAT 群 3 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）、心電図及び眼科的検査（視力及び眼底）において、臨床的に問題となる変動又は所見は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人男性に本剤を反復投与したときの安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 1085EL- -002 試験<2014 年 4 月～2015 年 3 月>）

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断され、導入期に LAT を 4 週間投与した後、導入期終了時（ベースライン）の治験薬投与前の片眼の眼圧測定値が 18 mmHg 以上、両眼の眼圧測定値が 35 mmHg 未満の日本人患者（目標症例数 220 例、各群 110 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、LAT を対照とした無作為化評価者盲検⁷⁾並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、導入期に LAT を 1 回 1 滴、1 日 1 回（朝）両眼に 4 週間投与した後、治療期に本剤又は LAT を 1 回 1 滴、1 日 1 回（朝）両眼に 8 週間投与すると設定された。

無作為化症例 238 例（本剤群 119 例、LAT 群 119 例）のうち治験薬未投与例 1 例（本剤群 1 例）を除いた 237 例（本剤群 118 例、LAT 群 119 例）が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS であった。治療期中止例は 8 例（本剤群 5 例、LAT 群 3 例）であり、主な中止理由は、有

6) MedDRA/J ver.17.0

7) 品質保証の観点から本剤と LAT で容器を同一にできなかったことから、本試験は単盲検（評価者盲検）で実施されたが、外見が同一で識別不能な小箱に治験薬を入れるなどの対策を講じており、可能な限り被験者に対する盲検も維持できる計画で実施された。

害事象の発現（本剤群 1 例、LAT 群 2 例⁸⁾）、併用禁止薬の使用（本剤群 2 例）、被験者の希望（本剤群 2 例）であった。

主要評価項目である FAS における治験薬投与 8 週後における朝投与前のベースラインからの眼圧下降値は表 6 のとおりであり、本剤群と LAT 群の比較において統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.0001$ 、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析）。

表 6 治験薬投与 8 週後における朝投与前のベースラインからの眼圧下降値
(1085EL-002 試験、FAS、LOCF)

投与群	評価例数 ^{a)}	眼圧測定値（朝投与前）		眼圧下降値 ^{b)}	群間比較 ^{c)}	
		ベースライン	投与 8 週後		群間差 ^{d)}	p 値
本剤群	117	20.1 ± 2.2	17.2 ± 2.7	2.9 ± 2.0	1.3	P<0.0001
LAT 群	118	20.0 ± 1.9	18.4 ± 2.7	1.6 ± 2.3	[0.7, 1.8]	

平均値 ± 標準偏差 (mmHg)

- a) FAS のうち、ベースライン及び治験薬投与開始後 1 時点以上で治験薬投与前の眼圧が測定された被験者を評価対象とした
b) ベースラインの眼圧測定値－投与 8 週後の眼圧測定値
c) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく
d) 本剤群－LAT 群 [95%CI]

有害事象（臨床検査値異常を含む）⁶⁾は、本剤群の 25.4% (30/118 例)、LAT 群の 19.3% (23/119 例) に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群の 1 例（視力障害・眼そう痒症）で認められ、治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群の 6.8% (8/118 例)、LAT 群の 4.2% (5/119 例) に認められ、主な事象は睫毛の成長（本剤群 2 例、LAT 群 1 例）、霧視（本剤群 2 例）、眼そう痒症（本剤群 1 例、LAT 群 1 例）、眼瞼色素沈着（LAT 群 2 例）であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、LAT 群の 1 例で高血圧が認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。

以上より申請者は、日本人原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者において、有効性について本剤の LAT に対する優越性が示され、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

7.2.2 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-02: 1085EL-003 試験<2014 年 4 月～2015 年 1 月>）

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断され、導入期に CAR を 4 週間投与した後、導入期終了時（ベースライン）の治験薬投与前の片眼の眼圧測定値が 18 mmHg 以上、両眼の眼圧測定値が 35 mmHg 未満の日本人患者（目標症例数 175 例、本剤群 70 例、CAR 群 70 例、CAR+LAT 群 35 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、CAR を対照とした無作為化二重盲検⁹⁾ 並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、導入期に CAR を 1 回 1 滴、1 日 1 回（朝）両眼に 4 週間投与した後、治療期に本剤又は CAR を 1 回 1 滴、1 日 1 回（朝）両眼に 8 週間投与すると設定された。また、CAR+LAT 群は、導入期終了後、LAT 及び CAR をそれぞれ 1 回 1 滴、1 日 1 回（朝）¹⁰⁾両眼に 8 週間投与すると設定された。

8) LAT 群の 2 例では治験薬投与開始前に発現した有害事象による中止であった。

9) CAR+LAT 群については治験薬の本数が本剤群及び CAR 群と異なるため、単盲検（評価者盲検）で実施された。

10) CAR+LAT 群は LAT を先に投与し、10 分の間隔をあけて CAR を投与すると設定された。

無作為化症例 193 例（本剤群 78 例、CAR 群 78 例、CAR+LAT 群 37 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS であった。治療期中止例は 4 例（2 例、2 例、0 例）であり、主な中止理由は有害事象の発現（2 例、1 例、0 例）であった。

主要評価項目である FAS における治験薬投与 8 週後における朝投与前のベースラインからの眼圧下降値は表 7 のとおりであり、本剤群と CAR 群の比較において統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.0001$ 、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析）。また、本剤群と CAR+LAT 群の眼圧下降値は同程度であった。

表 7 治験薬投与 8 週後における朝投与前のベースラインからの眼圧下降値
(1085EL-003 試験、FAS、LOCF)

投与群	評価例数 ^{a)}	眼圧測定値（朝投与前）		眼圧下降値 ^{b)}	群間比較 ^{c)}	
		ベースライン	投与 8 週後		群間差 ^{d)}	p 値
本剤群	78	19.8 ± 1.7	16.3 ± 2.1	3.5 ± 1.9	1.9 [1.3, 2.5]	p < 0.0001
CAR 群	77	19.9 ± 2.4	18.2 ± 2.7	1.6 ± 1.9		
CAR+LAT 群	37	19.7 ± 2.1	16.6 ± 2.6	3.1 ± 2.3		

平均値 ± 標準偏差 (mmHg)

- a) FAS のうち、ベースライン及び治験薬投与開始後 1 時点以上で治験薬投与前の眼圧が測定された被験者を評価対象とした
- b) ベースラインの眼圧測定値 - 投与 8 週後の眼圧測定値
- c) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく
- d) 本剤群 - CAR 群 [95%CI]

有害事象（臨床検査値異常を含む）⁶⁾は、本剤群の 32.1%（25/78 例）、CAR 群の 15.4%（12/78 例）、CAR+LAT 群の 21.6%（8/37 例）に認められた。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は、CAR 群の 1 例で硬膜下血腫が認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群の 1 例（眼痛）、CAR 群の 1 例（硬膜下血腫）に認められ、眼痛については治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群の 19.2%（15/78 例）、CAR 群の 2.6%（2/78 例）、CAR+LAT 群の 16.2%（6/37 例）に認められ、主な事象は眼痛（本剤群 3 例、CAR 群 0 例、CAR+LAT 群 0 例、以下同順）、結膜充血（2 例、1 例、2 例）、眼刺激（2 例、0 例、1 例）、眼充血（2 例、0 例、1 例）、眼の異常感、眼瞼炎、眼の異物感、眼そう痒症（いずれも本剤群 2 例、0 例、0 例）、角膜障害（1 例、0 例、1 例）であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、本剤群の 1 例で高血圧が認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。

以上より申請者は、日本人原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者において、有効性について本剤の CAR に対する優越性が示され、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の配合意義及び臨床的位置付けについて

機構は、本剤の配合意義について、本邦における緑内障及び高眼圧症に対する薬物治療の実態を踏まえ説明するよう申請者に求めた。

申請者は、緑内障及び高眼圧症の薬物治療では、単剤で十分な眼圧下降を達成できない場合には多剤併用療法が行われるが、結膜嚢が一度に保持できる容量は点眼 1 滴分程度であり、複数の薬剤を続けて投与すると先に投与した薬剤が洗い流されることによる薬効の減弱が懸念されるため、一般的に投与間隔を 5 分以上あけることが必要とされることを説明した。また申請者は、多剤併用療法では患者のアドヒアランスの不良が問題とされており（Ophthalmic Surg 1995; 26: 233-

6、Ophthalmology 2005; 112: 863-8)、本邦の緑内障診療ガイドライン(第3版)においても、多剤併用療法の際には「アドヒアランスの向上のために配合点眼薬の使用も考慮すべき」(日眼会誌 2012; 116: 3-46)とされていることを説明した。その上で申請者は、2012年に実施された使用実態調査によると、緑内障及び高眼圧症患者のうち、2剤、3剤、4剤及び5剤併用患者は、それぞれ22.9%、9.1%、2.9%及び0.4%であったこと(あたらしい眼科 2013; 30: 851-6)、カルテオロール塩酸塩を有効成分とするミケラン LA 点眼液及びミケラン点眼液についても、薬剤の処方件数に基づく IMS MDI データ(2011年)において、全処方件数のうち、およそ43%は他剤との併用であることを説明した。以上より申請者は、複数の薬剤を併用している緑内障及び高眼圧症の患者において、配合剤を使用することにより併用薬剤数が低減され、患者の利便性及びアドヒアランスの向上が期待できると考えることを説明した。

機構は、配合剤である本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本邦において緑内障治療薬として承認されている配合点眼剤は、いずれもβ遮断薬としてチモロールマレイン酸塩が含まれていることを説明し、カルテオロール塩酸塩はチモロールマレイン酸塩と比べて心循環器系(Adv Ther 1993; 10: 95-131)、呼吸機能(現代医療 1984; 16: 1259-63)、眼刺激作用(Am J Ophthalmol 1988; 105: 150-4)、血中脂質(J Glaucoma 1996; 5: 252-7)に対する影響が小さいことが知られていることを説明した。また申請者は、ラタノプロストは最も多く使用されている緑内障治療薬であり、薬剤の処方件数に基づく IMS MDI データ(2011年)において、PG 関連薬の中でもミケラン LA 点眼液及びミケラン点眼液と最も多く併用されていることを説明した。その上で申請者は、本剤は最も多く併用される組合せである PG 関連薬とβ遮断薬の配合剤であり、チモロールマレイン酸塩以外のβ遮断薬を含む配合点眼剤として新たな選択肢となり得ると考えることを説明した。また申請者は、本邦の緑内障診療ガイドライン(第3版)では、「原則として配合点眼薬は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」(日眼会誌 2012; 116: 3-46)とされている一方で、眼圧が著しく高く、単剤では目標眼圧を達成することが困難と予想される患者又は高度の視野障害を有し速やかな眼圧下降を要する患者では、配合点眼剤が第一選択薬として使用される場合があること(専門医のための眼科診療クオリファイ 11 緑内障薬物治療ガイド 第1版. 中山書店; 2012: p192-6)を説明した。その上で申請者は、本剤を含む配合点眼剤が緑内障薬物治療の第一選択薬として使用される可能性は否定できないが、ガイドラインに準じて、本剤についても既承認の配合点眼剤と同様に、効能・効果に関連する使用上の注意において、原則として単剤での治療を優先する旨の注意喚起を行うことを説明した。

機構は、併用療法では、適切な間隔をあげずに投与した場合、先に投与された薬剤が洗い流されることによる薬効減弱の懸念があり、5分以上の投与間隔をあげることが必要であることを考慮すると、本剤は患者の利便性の向上に資するものと考えます。また機構は、β遮断薬であるチモロールマレイン酸塩と PG 関連薬を配合した緑内障治療薬は既に承認されているものの、本剤はチモロールマレイン酸塩以外のβ遮断薬を配合しており、緑内障治療における選択肢の1つとなり得ると考える。なお機構は、本邦の緑内障診療ガイドライン(第3版)(日眼会誌 2012; 116: 3-46)に示されているとおり、緑内障に対する薬物療法は原則として単剤療法が用いられるべきと考えることから、既承認の配合点眼剤と同様に、本剤についても効能・効果に関連する使用上の注意において、原則として単剤での治療を優先する旨の注意喚起を行うことが必要と考える。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 眼圧の日内変動を踏まえた有効性について

機構は、本剤の眼圧下降作用の1日を通じた持続性について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、本剤における各成分の濃度について以下のように説明した。既承認のカルテオロール塩酸塩点眼液の濃度は1%と2%があり、1%製剤で十分な効果が得られない場合に2%製剤を用いることとなっている（「ミケランLA点眼液」添付文書）。配合点眼剤による治療の対象となる主な患者層は単剤治療では眼圧下降が不十分な患者であることから、本剤のカルテオロール塩酸塩濃度として2%を選択した。また、ラタノプロストについては既承認のラタノプロスト製剤の濃度と同じ0.005%を選択した。次に申請者は、本剤の有効成分の眼圧下降作用がピークを示す時間について、ラタノプロストは投与約8~12時間後（基礎と臨床 1995; 29: 4271-85、Am J Ophthalmol 1999; 128: 15-20）、β遮断薬は投与2時間後（緑内障 第1版. 医学書院; 2004: p333-5）と報告されており、本剤の1日を通じた眼圧下降作用を評価する上で、眼圧下降作用のトラフ値（0時間値）及び両薬剤の眼圧下降作用がピークを示す時間の眼圧を評価することが適切と考え、国内第Ⅲ相試験では朝投与前、投与2時間後及び8時間後を眼圧の測定時点に設定したことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験における眼圧測定値の推移は図1のとおりであり、治験薬投与8週時の朝投与前（0）、投与2及び8時間後における本剤群とLAT群のベースラインからの眼圧下降値の群間差（本剤群-LAT群）及びその95%CIは、それぞれ1.3[0.7, 1.8]、1.0[0.5, 1.6]及び0.7[0.2, 1.3] mmHg、本剤群とCAR群のベースラインからの眼圧下降値の群間差（本剤群-CAR群）及びその95%CIは、それぞれ1.9[1.3, 2.5]、2.1[1.6, 2.7]及び2.7[1.9, 3.5] mmHgであったことを説明した。

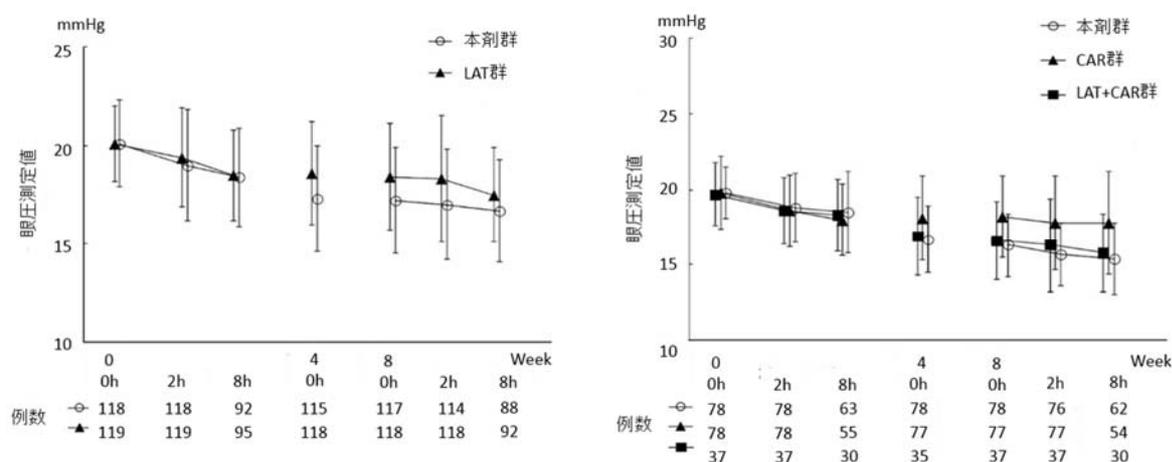


図1 眼圧測定値の推移（平均値±標準偏差、LOCF、左：1085EL-002試験、右：1085EL-003試験）

さらに申請者は、国内第Ⅲ相試験（1085EL-003試験）においては、本剤投与時とCAR及びLAT併用投与時の眼圧下降作用の類似性を検討するためにCAR+LAT群を設定したが、治験薬投与8週時の投与0、2及び8時間後における本剤群とCAR+LAT群のベースラインからの眼圧下降値の群間差（本剤群-CAR+LAT群）及びその95%CIは、それぞれ0.4[-0.4, 1.1]、0.6[-0.1, 1.4]及び0.5[-0.3, 1.4] mmHgであり、いずれの評価時点においても本剤の眼圧下降作用はCAR+LAT群を下回る傾向は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、本剤の眼圧下降作用は1日を通じて維持され、また、その効果はCARとLATの併用療法に劣るものではないと考えることを説明した。

7.R.2.2 長期投与時の眼圧下降作用について

機構は、本剤の長期投与時の眼圧下降作用について、申請者に説明を求めた。

申請者は、CARの特定使用成績調査において、LAT単剤使用患者にCARを併用投与した際の眼圧測定値及び眼圧下降値の推移は表8のとおりであり、12カ月間に亘り眼圧下降作用が維持されていたこと、本剤とCAR+LATの8週間投与時の眼圧下降作用に大きな差はないこと(7.R.2.1参照)を踏まえると、本剤の長期投与時においても眼圧下降作用は維持されると考えることを説明した。

表8 LAT単剤使用患者にCARを併用投与した際の眼圧測定値の推移(CARの特定使用成績調査)

投与期間	投与前	4週間後	8週間後	3カ月後	6カ月後	9カ月後	12カ月後
眼圧測定値	16.33 ± 5.46 (82)	12.94 ± 3.90 (34)	15.16 ± 6.98 (36)	14.74 ± 4.87 (63)	13.87 ± 4.25 (57)	13.65 ± 3.80 (63)	13.48 ± 4.01 (55)
眼圧下降値		1.79 ± 3.26 (34)	0.68 ± 3.11 (35)	1.90 ± 3.93 (61)	1.24 ± 3.05 (55)	1.88 ± 4.14 (61)	1.84 ± 3.15 (55)

平均値 ± 標準偏差 (mmHg) (評価眼数)

機構は、実施された国内第Ⅲ相試験(1085EL-■■■-002試験、1085EL-■■■-003試験)において、いずれの評価時点でも本剤群の眼圧下降作用はCAR及びLATの各単剤群を上回ることが示されていること、CAR+LAT群と本剤群の眼圧下降作用に大きな差は認められなかったことから、本剤の眼圧下降作用は1日を通して持続するとの申請者の説明に問題はないと考える。また機構は、CARの特定使用成績調査の結果を踏まえると、本剤は長期投与時においても有効性が期待できると考える。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 CAR及びLATの各単剤、並びに併用療法と比較した安全性について

機構は、CAR及びLATの各単剤投与時、並びに併用療法(CAR+LAT投与時)と比較した本剤の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験(1085EL-■■■-002試験、1085EL-■■■-003試験)において認められた主な有害事象⁹⁾の発現割合は表9のとおりであり、本剤投与集団における有害事象の発現割合は、CAR投与集団及びLAT投与集団と比較して高い傾向を示したが、CAR+LAT投与集団を大きく上回る傾向は認められず、認められた有害事象はいずれも軽度又は中等度であったこと、PG関連薬に特徴的な有害事象¹¹⁾の発現割合は、LAT投与集団及びCAR+LAT投与集団を上回る傾向は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、本剤投与集団でのみ点状角膜炎、眼瞼炎、眼痛、霧視、眼の異物感、眼の異常感、尿中ブドウ糖陽性が認められたが、これらの事象はいずれもCAR又はLATの臨床試験又は製造販売後安全性情報においても認められた事象であったことを説明した。また申請者は、本剤投与集団で投与中止に至った有害事象(眼そう痒症・視力障

11) MedDRA PTで毛様充血、結膜充血、眼瞼色素沈着、睫毛の成長、眼充血、虹彩色素過剰、睫毛剛毛化、睫毛変色、長睫毛症、睫毛色素過剰、多毛症(発現部位が眼以外の場合を除く)、投与部位多毛症(発現部位が眼以外の場合を除く)、適応部位多毛症(発現部位が眼以外の場合を除く)、滴下投与部位変色(発現部位が眼以外の場合を除く)、投与部位変色(発現部位が眼以外の場合を除く)に該当する事象

害、眼痛)について、本剤との因果関係は否定されていないが、いずれも軽度であり本剤の投与中止により無処置で回復したことを説明した。

表9 国内第Ⅲ相試験における主な有害事象の発現割合(安全性解析対象集団)

投与集団	本剤 ^{a)}	LAT ^{b)}	CAR ^{c)}	CAR+LAT ^{c)}
評価例数	196	119	78	37
すべての有害事象	55 (28.1)	23 (19.3)	12 (15.4)	8 (21.6)
投与中止に至った有害事象	2 (1.0)	0	1 (1.3)	0
重篤な有害事象	0	0	1 (1.3)	0
眼障害関連の有害事象	33 (16.8)	11 (9.2)	4 (5.1)	8 (21.6)
PG 関連薬に特異的な有害事象	7 (3.6)	4 (3.4)	1 (1.3)	3 (8.1)
主な有害事象				
鼻咽頭炎	6 (3.1)	7 (5.9)	2 (2.6)	0
点状角膜炎	4 (2.0)	0	0	0
眼そう痒症	3 (1.5)	2 (1.7)	0	0
結膜出血	3 (1.5)	0	1 (1.3)	0
眼瞼炎	3 (1.5)	0	0	0
眼痛	3 (1.5)	0	0	0
霧視	3 (1.5)	0	0	0
眼の異物感	3 (1.5)	0	0	0
結膜充血	2 (1.0)	2 (1.7)	1 (1.3)	2 (5.4)
眼刺激	2 (1.0)	2 (1.7)	0	1 (2.7)
睫毛の成長	2 (1.0)	1 (0.8)	0	0
眼充血	2 (1.0)	0	0	1 (2.7)
眼の異常感	2 (1.0)	0	0	0
眼瞼色素沈着	0	2 (1.7)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	3 (1.5)	0	0	0

発現例数(発現割合(%))

a) 1085EL-002 試験及び 1085EL-003 試験の併合成績

b) 1085EL-002 試験

c) 1085EL-003 試験

以上より申請者は、本剤投与時の安全性について、CAR 又は LAT の各単剤、並びに CAR+LAT の併用療法と比較して、臨床上特に問題となることはないと考えられることを説明した。

7.R.3.2 長期投与及び他の緑内障治療薬と併用した際の安全性について

機構は、本剤は長期投与及び他の緑内障治療薬との併用が想定されることから(7.R.1 参照)、本剤の長期投与時及び他の緑内障治療薬との併用時の安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の長期投与試験は実施していないが、CAR の特定使用成績調査において、長期投与時(観察期間 1 年間)の安全性を検討したこと、当該調査における CAR と LAT 併用症例に認められた有害事象¹²⁾の発現割合は表 10 のとおりであったことを説明した。

12) MedDRA/J ver. 15.1

表 10 CAR と LAT 併用症例における有害事象の発現割合
(CAR の特定使用成績調査)

	CAR と LAT 併用症例		
	全例	他の緑内障治療薬の併用	
		なし	あり
評価例数	112	56	56
すべての有害事象	12 (10.71)	6 (10.71)	6 (10.71)
投与中止に至った有害事象	3 (2.68)	2 (3.57)	1 (1.79)
重篤な有害事象	1 (0.89)	1 (1.79)	0
眼障害関連の有害事象	9 (8.04)	4 (7.14)	5 (8.93)
PG 関連薬に特異的な有害事象	1 (0.89)	1 (1.79)	0
CAR と LAT 併用症例で認められたすべての有害事象			
角膜炎	2 (1.79)	0	2 (3.57)
角膜障害	2 (1.79)	1 (1.79)	1 (1.79)
結膜炎	2 (1.79)	0	2 (3.57)
眼瞼炎	1 (0.89)	0	1 (1.79)
結膜出血	1 (0.89)	0	1 (1.79)
不整脈	1 (0.89)	0	1 (1.79)
眼充血	1 (0.89)	1 (1.79)	0
眼内異物	1 (0.89)	1 (1.79)	0
視神経鞘出血	1 (0.89)	1 (1.79)	0
頭痛	1 (0.89)	1 (1.79)	0
裂傷	1 (0.89)	1 (1.79)	0
肺炎	1 (0.89)	1 (1.79)	0

発現例数 (発現割合 (%))

その上で申請者は、有害事象発現までの日数別の状況を提示し (表 11)、投与 4 週以降に認められた事象は角膜炎、角膜障害 (各 2 例)、眼内異物、眼充血、視神経鞘出血、結膜出血、頭痛、裂傷 (各 1 例) であり、長期投与に伴い特定の事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、重篤な有害事象は肺炎のみで、治療により本剤継続中に回復し、本剤との因果関係は否定されていること、投与中止に至った有害事象 (眼充血、頭痛、不整脈 各 1 例) は、いずれも非重篤で、本剤の投与中止により回復又は軽快したことを説明した。さらに、CAR 及び LAT に加えて他の緑内障治療薬¹³⁾を併用した症例について、申請者は、有害事象の発現割合は CAR と LAT のみを併用した症例と比較して高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、本剤の長期投与時及び他の緑内障治療薬との併用時に安全性上の大きな問題が生じる可能性は低いと考えることを説明した。

13) PG 関連薬、β 遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬、交感神経刺激薬、副交感神経刺激薬、α₂ 遮断薬

表 11 CAR と LAT 併用症例における有害事象の発現時期別の発現割合^{a)}
(CAR の特定使用成績調査)

投与開始からの週数	4 週未満	4 週以上 12 週未満	12 週以上 24 週未満	24 週以上 36 週未満	36 週以上 48 週未満	48 週以上
評価例数	112	111	104	96	93	83
すべての有害事象	3 (2.68)	4 (3.60)	1 (0.96)	2 (2.08)	2 (2.15)	0
角膜炎	0	0	0	1 (1.04)	1 (1.08)	0
角膜障害	0	1 (0.90)	1 (0.96)	0	0	0
結膜炎	2 (1.79)	0	0	0	0	0
眼瞼炎	1 (0.89)	0	0	0	0	0
結膜出血	0	0	0	1 (1.04)	0	0
眼充血	0	1 (0.90)	0	0	0	0
眼内異物	0	1 (0.90)	0	0	0	0
視神経鞘出血	0	1 (0.90)	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	1 (1.04)	0	0
裂傷	0	0	0	0	1 (1.08)	0
肺炎	1 (0.89)	0	0	0	0	0

発現例数（発現割合 (%)）

a) 発現時期が不明の有害事象は不整脈（1 例）であった。

機構は、提示された臨床試験成績等を踏まえると、本剤投与時の安全性について、CAR 及び LAT の各単剤投与時、並びに CAR+LAT 投与時と比較して新たな問題が生じる可能性は低いと考える。しかしながら、国内第Ⅲ相試験において、軽度ではあるが本剤投与時のみに認められている眼障害に関連する有害事象があること、本剤の長期投与試験は実施されていないことから、長期投与時の安全性について、製造販売後調査において引き続き検討することが必要と考える。また、他の緑内障治療薬との併用時の安全性については、現時点で臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、CAR の特定使用成績調査における該当症例数は限られているため、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.4 製造販売後の検討事項について

機構は、提示された臨床試験成績、カルテオロール塩酸塩製剤の製造販売後安全性情報等を踏まえると、本剤の製造販売後調査において、長期投与時の安全性及び他の緑内障治療薬との併用時の安全性について引き続き検討する必要があると考える。

なお申請者は、本剤の製造販売後調査として、緑内障及び高眼圧症の患者を対象に、観察期間を 1 年間とする特定使用成績調査（目標症例数 300 例）を実施予定であることを説明している。

機構は、これらの対応の適切性については、専門協議における議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-01、CTD 5.3.5.1-02）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の緑内障及び高眼圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、既承認の配合点眼剤とは異なる β 遮断薬を配合しており、緑内障及び高眼圧症における新たな治療の選択肢を提供するものであると考える。なお、製造販売後の検討事項の適切性については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

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

審査報告 (2)

平成 28 年 8 月 15 日

申請品目

[販 売 名] ミケルナ配合点眼液
[一 般 名] カルテオロール塩酸塩、ラタノプロスト
[申 請 者] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 10 月 1 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した「7.R.1 本剤の配合意義及び臨床的位置付けについて」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、本剤長期投与時の安全性について、プロスタグランジン関連薬に特徴的な事象である虹彩色素沈着等が、一定期間の本剤投与に伴い発現することもあることから、特定使用成績調査の観察期間及び症例数を再度検討するよう申請者に求めた。

申請者は、観察期間を 2 年間、目標症例数を 300 例とした特定使用成績調査を実施し、本剤長期投与時の安全性及び他の緑内障治療薬と併用したときの安全性について検討することを説明した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表 12 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 13 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 12 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none">・ 喘息発作・ 失神・ 房室ブロック、洞不全症候群、洞停止等の徐脈性不整脈、うっ血性心不全、冠攣縮性狭心症・ 虹彩色素沈着・ 角膜上皮障害	<ul style="list-style-type: none">・ 眼類天疱瘡・ 脳虚血、脳血管障害・ 全身性エリテマトーデス	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none">・ 長期投与時の有効性		

表 13 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 特定使用成績調査（長期）	なし

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、緑内障及び高眼圧症の患者を対象として、表 14 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 14 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	本剤の使用実態下での長期使用における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	緑内障、高眼圧症の患者
観察期間	2 年間
予定症例数	300 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景 ・ 本剤の投与状況 ・ 前治療薬、併用薬 ・ 有害事象の発現状況 ・ 臨床経過（眼圧、前眼部所見、視野等）

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果については、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、本品目を承認して差し支えないと判断する。本品目は新医療用配合剤であることから再審査期間は 6 年、製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]	緑内障、高眼圧症
[用法及び用量]	1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。
[承認条件]	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上