ミケルナ配合点眼液

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

大塚製薬株式会社

2.2　緒言

OPC-1085EL 点眼液（以下，本剤）は有効成分としてカルテオロール塩酸塩 2%とラタノプロスト 0.005%を含有する緑内障及び高眼圧症治療を目的とした配合点眼液である。

カルテオロール塩酸塩は，大塚製薬株式会社（以下，大塚製薬）が合成した内因性交感神経刺激様作用を有する非選択性のβ遮断薬[1,2]で，毛様体上皮における房水産生を抑制することで眼圧を下降させると考えられている。大塚製薬は，日本では 1984 年に「緑内障，高眼圧症」を効能・効果[3]として，1 日 2 回点眼製剤の「ミケラン®点眼液 1%及び 2%」の製造承認を，2007 年には，アルギン酸を添加することでカルテオロール塩酸塩の眼圧下降作用を持続化[4,5,6,7,8]させた 1 日 1 回点眼製剤の「ミケラン®LA 点眼液 1%及び 2%」の製造販売承認を取得した。

もう一方の有効成分であるラタノプロストは，ファルマシア・アップジョン株式会社（現ファイザー株式会社）により開発されたプロスタグランジン関連薬（$PGF_{2\alpha}$誘導体）であり，「キサラタン®点眼液 0.005%」の販売名で 1999 年に「緑内障，高眼圧症」を効能・効果[9]として製造承認された。眼圧下降の作用機序は，プロスタノイド FP 受容体の活性化によるぶどう膜強膜からの房水流出の促進である。眼圧下降作用に優れ，忍容性が良く，1 日 1 回点眼という利便性の良さから，現在最も使用されている緑内障・高眼圧症治療薬である。

緑内障は，「視神経と視野に特徴的変化を有し，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もしくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患」と定義される慢性の視神経症[10]である。緑内障の病態は進行性かつ不可逆なため，いったん発症すると視機能が回復することはなく，適切に治療を行わないと失明に至る可能性もある。視機能の障害は患者の Quality of life を大きく損なうため，視機能維持を目的として，患者は生涯治療を続ける必要がある。

日本で上市されている緑内障・高眼圧症治療薬は，β 遮断薬，プロスタグランジン関連薬，αβ 遮断薬，炭酸脱水酵素阻害薬，α_1 遮断薬，α_2 刺激薬，交感神経刺激薬，副交感神経刺激薬などに分類され，眼圧下降作用や副作用の面でそれぞれ特徴が異なる。これらの薬剤の中から，目標眼圧が達成できるよう，また良好なアドヒアランスが得られるよう，患者に合わせた薬剤が選択されるが，目標眼圧に到達しない場合，目標眼圧に到達しているにもかかわらず視野障害が進行する場合，又は，副作用が忍容できない場合において，治療薬の変更が行われる。薬剤の切替えで効果が不十分な場合は，眼圧下降作用の増強を目的として，作用機序の異なる薬剤による多剤併用療法（配合点眼薬投与を含む）が行われる。

投与手技としての点眼は煩雑で，特に高齢者や視覚障害のある患者において，結膜嚢内に正確に点眼することは容易ではない。加えて多剤併用療法の場合，結膜嚢が一度に保持できる容量はおよそ点眼液 1 滴分であることから，続けて点眼すると 2 剤目の点眼液が 1 剤目の点眼液を洗い流してしまうため，一般的に点眼間隔を 5 分以上あけるように指導される。また，ミケラン®LA 点眼液など有効成分の薬理作用を持続化させた製剤では，持続化剤の特性から，10 分以上の間隔をあけて最後に点眼するよう指導される。このように，多剤併用療法では，患者は，煩雑な投与手技に加え，5～10 分以上点眼間隔をあけなければならないばかりか，点眼の順番にも注意を払わなければならないため，利便性が悪く，点眼アドヒアランスに影響が生じる。

更に，点眼液は一般的に，微生物の繁殖を防止するため，ベンザルコニウム塩化物など細胞障

害性のある保存剤[11]を含有している。多剤併用療法は，単剤治療に比べると，総点眼回数が多く，保存剤に曝露される機会が増えるため，角結膜上皮障害があらわれることがあり，また，それによって忍容性が低下する可能性がある。

申請時点において，日本で製造販売承認されている配合点眼液は，いずれも非選択性 β 遮断薬であるチモロールマレイン酸塩を配合しており，配合点眼液を使用する際には，必然的にチモロールマレイン酸塩を投与することになる。一方，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[3]に対する影響，呼吸機能[12]に及ぼす影響，眼刺激作用[13]や血中脂質[14]に対する影響が小さいことが知られている。大塚製薬は，眼科医が配合点眼液を処方するにあたり，チモロールマレイン酸塩を配合した配合点眼液しか選択できないという現状を鑑みると，チモロールマレイン酸塩と比べ安全性プロファイルに優れたカルテオロール塩酸塩を含有する配合点眼液は，患者の利便性向上のみならず，より安全性の高い治療法として，医療現場に貢献できると考えた。

配合点眼液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。したがって，最大かつ長時間，眼圧下降作用が発揮されるようにする必要があると考え，本剤のカルテオロール塩酸塩濃度は 2%とし，カルテオロール塩酸塩の眼圧下降作用の持続化剤としてのアルギン酸をミケラン®LA 点眼液と同濃度の 1%添加することとした。もう一方の有効成分としては，現在最も強力な眼圧下降作用を有するプロスタグランジン関連薬の中で，併用実績が十分あるラタノプロストを，有効性及び安全性の面から選択した。また，角結膜上皮障害の原因となりうるベンザルコニウム塩化物を保存剤として含有しない製剤設計とし，眼局所の安全性の面でも最大のメリットが出せるようにした。更に，利便性をより向上させるために，本剤は，可溶剤などの添加によりラタノプロストを安定化させて，室温保管を可能な製剤とした。

本剤の開発に先立ち，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，総合機構）と医薬品[redacted]相談（受付番号 [redacted] 号）を行った。総合機構の助言を踏まえ，第 I 相試験（1085EL-[redacted]-001 試験），薬物動態試験（1085EL-[redacted]-004 試験），第Ⅲ相試験（1085EL-[redacted]-002 試験及び 1085EL-[redacted]-003 試験）を実施し，本剤の薬物動態，有効性及び安全性を確認した。これらの試験成績にミケラン®LA 点眼液の長期特定使用成績調査結果を加え，以下の効能・効果及び用法・用量で本剤の製造販売承認申請をすることとした。

【効能・効果】

緑内障，高眼圧症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

原則として，単剤での治療を優先すること。

【用法・用量】

1 回 1 滴，1 日 1 回点眼する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

（1）他の点眼剤を併用する場合には，本剤投与前に少なくとも 10 分間の間隔をあけて，本剤を最後に点眼すること。

(2) 頻回投与により，眼圧下降作用が減弱する可能性があるので，1 日 1 回を超えて投与しないこと。

参考文献

1 Yabuuchi Y, Kinoshita D. Cardiovascular studies of 5-(3-tert-butylamino-2-hydroxy) propoxy-3,4-dihydrocarbostyril hydrochloride (OPC-1085), a new potent β-adrenergic blocking agent. Jpn J Pharmacol. 1974;24:853-61.（資料番号 5.4-01）

2 Zimmerman TJ. Topical ophthalmic beta blockers: a comparative review. J Ocul Pharmacol . 1993;9:373-84.（資料番号 5.4-02）

3 Kitazawa Y. Multicenter double-blind comparison of carteolol and timolol in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Adv Ther. 1993;10:95-131.（資料番号 5.4-03）

4 Tissié G, Sébastian C, Elena PP, Driot JY, Trinquand C. Alginic acid effect on carteolol ocular pharmacokinetics in the pigmented rabbit. J Ocul Pharmacol Ther. 2002;18:65-73.（資料番号 5.4-04）

5 山本 哲也，カルテオロール持続性点眼液研究会．塩酸カルテオロール 1%持続性点眼液の眼圧下降効果の検討－塩酸カルテオロール 1%点眼液を比較対照とした高眼圧患者における無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験－．日眼会誌. 2007;111:463-72.（資料番号 5.4-05）

6 川瀬 和秀，山本 哲也，村松 知幸，小野 純治，中島 徹，松久 充子 ほか．カルテオロール塩酸塩 2%持続性点眼液の第Ⅳ相試験－眼圧下降作用, 安全性および血漿中カルテオロール濃度の検討－．日眼会誌. 2010;114:976-82.（資料番号 5.4-06）

7 Trinquand C, Romanet JP, Nordmann JP, Allaire C;Groupe d'étude. Efficacy and safety of long-acting carteolol 1% once daily. A double-masked, randomized study. J Fr Ophthalmol. 2003;26:131-6.（資料番号 5.4-07）

8 Demailly P, Allaire C, Trinquand C; Once-daily Carteolol Study Group. Ocular hypotensive efficacy and safety of once daily carteolol alginate. Br J Ophthalmol. 2001;85:921-4.（資料番号 5.4-08）

9 三嶋 弘，増田 寛次郎，新家 真，北澤 克明，塩瀬 芳彦，東 郁郎 ほか．原発開放隅角緑内障および高眼圧症を対象とする PhXA41 点眼液の臨床第Ⅲ相試験－0.5%マレイン酸チモロールとの多施設二重盲検試験－．眼臨医報. 1996;90:607-15.（資料番号 5.4-09）

10 阿部 春樹，相原 一，桑山 泰明，酒井 寛，白柏 基宏，白土 城照 ほか．緑内障診療ガイドライン（第 3 版）．日眼会誌. 2012;116:3-46.（資料番号 5.4-10）

11 Furrer P, Mayer JM, Gurny R. Ocular tolerance of preservatives and alternatives. Eur J Pharm Biopharm. 2002;53:263-80.（資料番号 5.4-16）

12 佐野 靖之，村上 新也，工藤 宏一郎，中川 武正，森田 寛，坂本 芳雄 ほか．気管支喘息患者に及ぼす β-遮断点眼薬の影響－Carteolol と Timolol との比較－．現代医療. 1984;16:1259-63.（資料番号 5.4-17）

13 Scoville B, Mueller B, White BG, Krieglstein GK. A double-masked comparison of carteolol and timolol in ocular hypertension. Am J Ophthalmol. 1988;105:150-4.（資料番号 5.4-18）

14 Yamamoto T, Kitazawa Y, Noma A, Maeda S, Kato A, Ando Y, et al. The effects of the β-adrenergic-blocking agents, timolol and carteolol, on plasma lipids and lipoproteins in Japanese glaucoma patients. J Glaucoma. 1996;5:252-7.（資料番号 5.4-19）