

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）

2.5 臨床に関する概括評価

大塚製薬株式会社

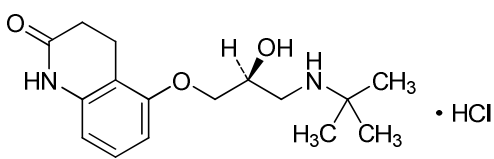
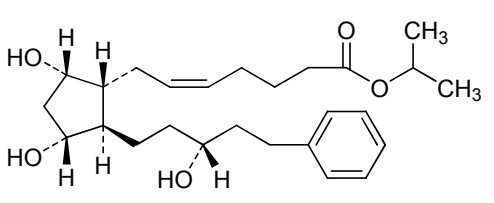
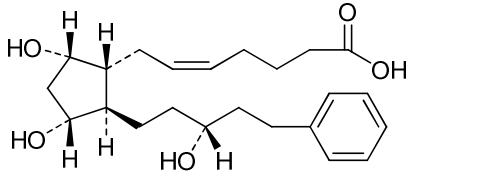
目次

目次	2
略号一覧	4
2.5 臨床に関する概括評価	6
2.5.1 製品開発の根拠	6
2.5.1.1 緑内障の病態と現状	6
2.5.1.2 緑内障の薬物治療	7
2.5.1.3 多剤併用療法における配合点眼液の位置付け	8
2.5.1.4 OPC-1085EL 点眼液を開発するに至った経緯	9
2.5.1.5 開発計画	10
2.5.1.5.1 医薬品 ■■■■■■■■■■ 相談	10
2.5.1.5.2 第 I 相試験（001 試験）	11
2.5.1.5.3 薬物動態試験（004 試験）	11
2.5.1.5.4 ラタノプロスト点眼液と比較した第 III 相試験（002 試験）	11
2.5.1.5.5 カルテオロール LA 点眼液と比較した第 III 相試験（003 試験）	11
2.5.1.5.6 ミケラン®LA 点眼液の長期特定使用成績調査	12
2.5.1.6 臨床試験の要約と OPC-1085EL 点眼液の臨床的有用性	12
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	14
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	15
2.5.3.1 薬物動態	15
2.5.3.2 配合による相互作用	15
2.5.4 有効性の概括評価	16
2.5.4.1 有効性評価に用いた試験	16
2.5.4.1.1 試験の概要	17
2.5.4.2 個々の臨床試験成績	18
2.5.4.2.1 002 試験	18
2.5.4.2.2 003 試験	20
2.5.4.3 有効性試験を通して得られた結果	24
2.5.4.4 臨床試験の対象集団と予想される患者集団との相違	27
2.5.4.5 有効性のまとめ	27
2.5.5 安全性の概括評価	28
2.5.5.1 安全性評価の外観	28
2.5.5.2 治験薬への曝露	28

2.5.5.3	有害事象の解析	28
2.5.5.3.1	有害事象の要約	28
2.5.5.3.2	比較的良好とみられる有害事象	29
2.5.5.3.3	特に注目すべき有害事象	30
2.5.5.3.4	死亡	30
2.5.5.3.5	死亡以外の重篤な有害事象	30
2.5.5.3.6	投与中止に至った有害事象	30
2.5.5.3.7	重症度が高度と判定された有害事象	30
2.5.5.3.8	副作用	30
2.5.5.3.9	長期投与による安全性	31
2.5.5.4	特別な患者集団及び状況下における安全性	31
2.5.5.4.1	内因性要因	31
2.5.5.4.2	薬物相互作用	32
2.5.5.4.3	妊娠及び授乳時の使用	32
2.5.5.4.4	過量投与	32
2.5.5.4.5	薬物乱用	32
2.5.5.4.6	離脱症状及び反跳現象	32
2.5.5.4.7	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	32
2.5.5.5	安全性のまとめ	33
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	34
2.5.6.1	ベネフィット	34
2.5.6.1.1	利便性を向上し、アドヒアランスの改善に貢献できる	34
2.5.6.1.2	配合点眼液として適切な製剤設計	34
2.5.6.1.3	単剤と比べて優れ、併用療法と同程度の眼圧下降作用	35
2.5.6.1.4	配合点眼液として忍容できる安全性プロファイル	35
2.5.6.2	リスク	36
2.5.6.3	結論	38
2.5.7	参考文献	39

略号一覧

略号	省略していない表現
001 試験	1085EL-001 試験
002 試験	1085EL-002 試験
003 試験	1085EL-003 試験
004 試験	1085EL-004 試験
AUC _∞	点眼後 0 時間から∞時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{0.5h}	点眼後 0 時間から 0.5 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{24h}	点眼後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
C _{max}	最高血漿中濃度
FAS	Full analysis set (最大解析対象集団)
LOCF	Last observation carried forward
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J (ICH 国際医薬用語集日本語版)
t _{max}	最高血漿中濃度到達時間
カルテオロール LA 点眼液	カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%
カルテオロール LA 群	カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%点眼群
ラタノプロスト点眼液	ラタノプロスト点眼液 0.005%
ラタノプロスト群	ラタノプロスト点眼液 0.005%点眼群
併用群	ラタノプロスト点眼液 0.005%とカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%の併用点眼群
本剤	OPC-1085EL 点眼液

名称（由来）	構造式
カルテオロール塩酸塩（JAN） Carteolol Hydrochloride（JAN） Carteolol（INN） OPC-1085	 <chem>CC(C)(C)NCCOC1=CC=C2C(=C1)C(=O)NCC2.[Cl-]</chem>
ラタノプロスト（JAN） Latanoprost（JAN, INN）	 <chem>CC(C)C(=O)OCC1=CC=CC=C1CC[C@H]2[C@H](O)[C@@H](O)C2/C=C/C3=CC=CC=C3</chem>
ラタノプロスト遊離酸 Latanoprost free acid	 <chem>OC(=O)CC[C@H]2[C@H](O)[C@@H](O)C2/C=C/C3=CC=CC=C3</chem>

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

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。ミケラン®点眼液は 1991 年に、ミケラン®LA 点眼液は 2012 年に再審査を終了し、それぞれ有効性と安全性が確認されている。これら 4 剤は単剤治療又は多剤併用療法で幅広く使用されているが、眼圧下降作用に優れ、点眼回数が 1 日 1 回という利便性の良いミケラン®LA 点眼液 2%が最も汎用されている。

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_{2α} 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。2008 年に再審査を終了し、有効性と安全性が確認されている。

このように、本剤は作用機序が異なり、有効性と安全性が確認されたカルテオロール塩酸塩 2%とラタノプロスト 0.005%を有効成分とする配合点眼液である。また、本剤は、後述するように、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、ミケラン®LA 点眼液で使用されているアルギン酸を含有し、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た。なお、本剤は室温保管可能な製剤である。

2.5.1.1 緑内障の病態と現状

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、日本における失明原因の上位に位置する疾患である。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。また、緑内障は自覚症状に乏しく病態の進行が緩やかなため、患者自身が緑内障に罹患していることに気付きにくく、しばしば医療機関への受診が遅れ、その時点で病態が著しく進行していることがある。そのため、医療現場では早期発見、早期治療が重要な課題とされている。

緑内障は、眼圧上昇を来たしうる疾患（状況）の有無及び付随する要因により、原発緑内障、続発緑内障、発達緑内障に分類される。原発緑内障は隅角の閉塞の有無により、原発開放隅角緑内障（広義）と原発閉塞隅角緑内障に分類される。更に、原発開放隅角緑内障（広義）は、眼圧が常に統計学的正常範囲に留まるかどうかで、原発開放隅角緑内障（狭義）と正常眼圧緑内障に分類される。また、眼圧など房水動態の点では原発開放隅角緑内障と共通する特徴を有しながら、視神経症の特徴的变化及び視野異常の存在を欠く病型を高眼圧症という。高眼圧症と緑内障の病態は異なるが、高眼圧症から緑内障に進展することもあるため、緑内障と同様に治療を行う場合がある。

日本緑内障学会が実施した疫学調査（多治見スタディ）によると^{11,12}、40歳以上の緑内障の有病率は5.0%、高眼圧症の有病率は0.8%であった。年齢別にみると、高齢になるほど緑内障の有病率が上昇する傾向が認められた。病型別にみると原発開放隅角緑内障（広義）の有病率は3.9%であり、全緑内障有病率の78%を占めた。また、同調査では緑内障の新規発見率が89%と、治療を受けていない緑内障患者が多数潜在していることが明らかにされた。高齢化に伴い、今後も患者数は増加すると予想されている¹³。

2.5.1.2 緑内障の薬物治療

眼圧は、毛様体上皮で産生される房水の前房内への流入量と、線維柱帯からシュレム管に抜ける経路（線維柱帯流出路、主経路）又は毛様体筋の間隙を抜けて強膜から眼外へと抜ける経路（ぶどう膜強膜流出路、副経路）を介した流出量のバランスで決定される。眼圧は、緑内障の発症及び進行において最も重要なリスクファクターであり、現在、眼圧下降治療が緑内障に対する唯一エビデンスに基づいた治療法とされている。眼圧下降は薬物治療、レーザー治療、及び手術治療によって房水産生を抑制又は房水流出を促進することで行われているが、侵襲性の少ない薬物治療が眼圧下降治療の中心となっている。

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、 $\alpha\beta$ 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。図 2.5.1.2-1 に緑内障の薬物治療フロー¹⁰を示す。薬物治療はまず単剤治療から開始する。 β 遮断薬又はプロスタグランジン関連薬は、優れた眼圧下降効果と良好な忍容性を持つため、通常、第一選択薬として使用される。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。

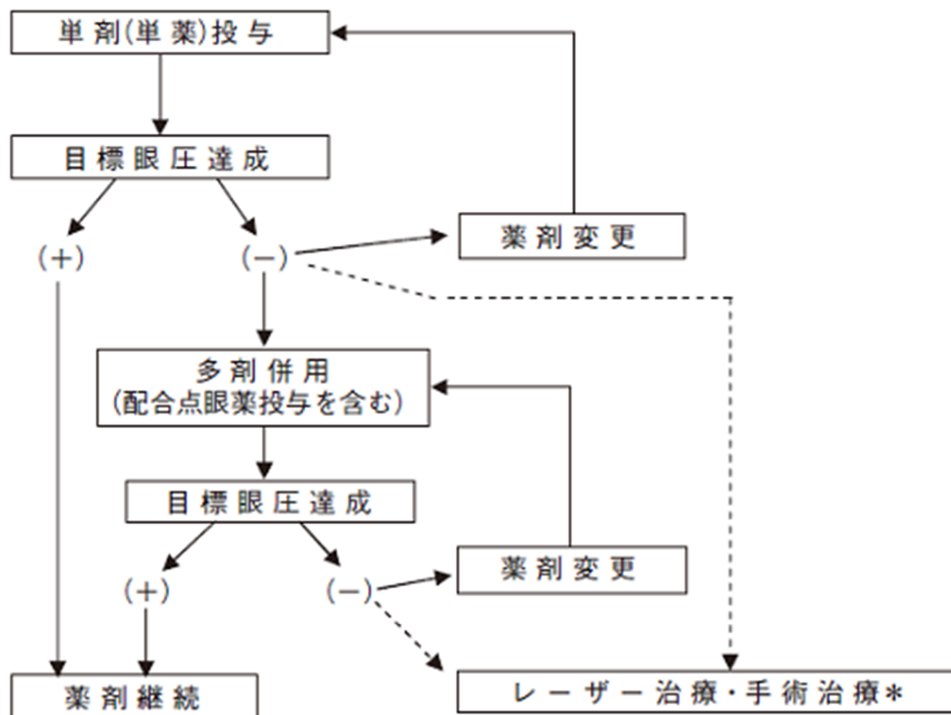


図 2.5.1.2-1 眼圧下降治療：薬物治療の導入〔原発開放隅角緑内障（広義）〕¹⁰

2.5.1.3 多剤併用療法における配合点眼液の位置付け

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。

実際、点眼アドヒアランスに関しては、多剤併用療法時にアドヒアランス不良例が増加すること¹⁴、2剤目の追加によって1剤目のアドヒアランスが低下すること¹⁵など、処方複雑さに伴いアドヒアランスが低下することが報告されている。

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¹⁶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。

以下に、配合点眼液のメリットを列挙する。

- 配合点眼液による治療は多剤併用療法と比べると、薬剤数が減り、点眼間隔をあける必要がないため、利便性に優れる。
- 利便性が向上することで点眼忘れが減少するなどアドヒアランスが向上し、確実な眼圧コ

ントロールが得られる。

- 多剤併用療法と比べると、点眼回数が減るため、保存剤に曝露される機会を減らすことが可能となり、安全性が高く、忍容性に優れた治療法となる。

日本において、「緑内障，高眼圧症」を効能・効果とする配合点眼液は，2010 年以降製造販売承認を受け，臨床現場で使用できるようになった。緑内障診療ガイドラインでは，多剤併用療法における配合点眼液の位置付け及び有用性を「多剤の併用は，副作用の増加やアドヒアランスの低下につながることもある。アドヒアランスの向上のため配合点眼液の使用も考慮すべき」と述べている。

2.5.1.4 OPC-1085EL 点眼液を開発するに至った経緯

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¹⁷に及ぼす影響，眼刺激作用¹⁸や血中脂質¹⁹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に鑑みると，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。

多剤併用療法では， β 遮断薬はプロスタグランジン関連薬と最も多く併用されている^{20,21,22,23}。カルテオロール塩酸塩についても同様に，表 2.5.1.4-1 に示すように，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薬剤は，プロスタグランジン関連薬で，その中でも，ラタノプロスト点眼液が最も多く，39.6% (288/727) であった。製造販売後の臨床研究で，カルテオロール塩酸塩持続性点眼液とラタノプロスト点眼液の併用効果が複数報告されており，また，併用時の安全性に対する懸念は報告されていない^{24,25,26,27}。これらのことから，より多くの患者が使用できるようにするため，カルテオロール塩酸塩の配合相手として，併用の頻度が高いラタノプロストと組合せることとした。

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りと考え，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。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，既存のラタノプロスト製剤の多くは，ラタノプロストの安定性のために冷蔵保存を余儀なくされているが，利便性をより向上させるために，本剤は，可溶剤等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。

前項で述べた配合点眼液のメリットを考えあわせると，カルテオロール塩酸塩とラタノプロストの配合点眼液は，多剤併用療法時の利便性向上，利便性向上による点眼アドヒアランス向上，アドヒアランス向上の結果として眼圧コントロールの改善，配合点眼液治療の選択肢拡大という

点で意義があると判断し、本剤の開発に至った。

表 2.5.1.4-1 ミケラン®LA 点眼液及びミケラン®点眼液の処方件数

		処方件数（千件）*
単独		1,199
併用		900
併用薬上位	プロスタグランジン関連薬	727
	ラタノプロスト	288
	タフルプロスト	178
	ビマトプロスト	171
	トラボプロスト	90
	炭酸脱水酵素阻害薬	293
	ブリンゾラミド	182
	ドルゾラミド塩酸塩	95
	アセタゾラミド	16
	その他	
	ブリモニジン酒石酸塩	108
	ブナゾシン塩酸塩	42
	ピロカルピン塩酸塩	33

<©2015IMS ヘルス>

MDI（2015年）をもとに作成（無断転載禁止）

集計はジェネリック医薬品を含む。

*：3 剤以上の併用例もあるため、併用の処方件数と、併用内訳の合計の処方件数は一致しない。

2.5.1.5 開発計画

2.5.1.5.1 医薬品AとBの相談

本剤の開発に先立ち、2015年11月10日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構と医薬品AとBの相談（受付番号15-0001号）を行った。対面助言における主な助言の内容を以下に示す。

【医薬品Aに関する主な助言】

- 医薬品A及びBを併用とした点眼液を本剤として実施する。
- 本剤として、Bの点眼液においてAとBとの併用を強く推奨する。
- 長期点眼時の安全性を説明するために、ミケラン®LA 点眼液の長期特定使用成績調査を臨床データパッケージに含めてもよい。

【Bのデザイン又はBに関する主な助言】

- BとAの併用を本剤として実施すること。Bの併用が適切と考える。
- Bを併用した点眼液の点眼液におけるBとAの併用に問題はない。

2.5 臨床に関する概括評価

討した。有効性の主要評価項目である点眼 8 週後の朝点眼前のベースラインからの眼圧下降値において、カルテオロール LA 点眼液に対する優越性が検証された。また、副次的評価項目として設定した朝点眼 2 時間後及び 8 時間後のベースラインからの眼圧下降値においても、本剤の有効性が確認された。更に本剤は、参照薬として設定されたラタノプロスト点眼液とカルテオロール LA 点眼液の併用療法と比較して同程度の眼圧下降作用を有することが示された。本剤の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者に対する安全性が確認された。

2.5.1.5.6 ミケラン®LA 点眼液の長期特定使用成績調査

緑内障又は高眼圧症患者を対象として、ミケラン®LA 点眼液の使用実態下における長期点眼時の有効性及び安全性について評価し、追加解析として、ミケラン®LA 点眼液とラタノプロストの併用時の有効性及び安全性について検討した。ミケラン®LA 点眼液のラタノプロスト点眼液への併用投与で、1 年間に渡り眼圧が下降した。ミケラン®LA 点眼液とラタノプロスト点眼液の併用時に発現割合が大きく上昇する特徴的な副作用は認められなかった。ラタノプロスト点眼液との併用時の長期有効性及び安全性が確認された。

2.5.1.6 臨床試験の要約と OPC-1085EL 点眼液の臨床的有用性

本剤の眼圧下降作用において、ラタノプロスト点眼液とカルテオロール LA 点眼液の単剤に比べ優越性が示され、カルテオロール LA 点眼液とラタノプロスト点眼液の併用療法と比べて同程度であることが示された。また、本剤の副作用は、各単剤又は併用療法と比べて特徴的又は大きく発現割合が上昇したものはなく、配合による薬物動態への影響はみられなかった。加えて、ミケラン®LA 点眼液とラタノプロスト点眼液の長期併用投与で発現割合が大きく上昇する特徴的な副作用は認められなかった。

前述した臨床データパッケージで、緑内障又は高眼圧症において、本剤の有効性及び安全性が確認されたと判断し、以下に示す効能・効果及び用法・用量で製造販売承認申請を行うこととした。

【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ため、1 日 1 回を超えて投与しないこと。

なお、緑内障診療ガイドラインにおいて、「原則的に初回から配合点眼薬を使用することなく、

単剤併用により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、単剤での治療を優先していることから、効能・効果に関連する使用上の注意として「原則として、単剤での治療を優先すること。」を設定した。また、本剤はカルテオロール塩酸塩の眼表面での滞留性向上及び持続性発揮のためアルギン酸を添加していること、及びプロスタグランジン関連薬では、頻回投与により効果が減弱することが報告されていることから、用法・用量に関連する使用上の注意として「（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。」を設定した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

該当なし。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤の安全性、薬力学作用及び薬物動態を検討する目的で健康成人男性を対象に 001 試験を、本剤の薬物動態及び安全性を検討する目的で健康成人男性を対象に 004 試験をそれぞれ実施した。

2.5.3.1 薬物動態

本剤初回点眼時の血漿中カルテオロールの $C_{\max}$ は 0.8558 ± 0.2658 ng/mL (平均値 $\pm$ 標準偏差, 以下同様), AUC_{∞} は 11.0 ± 7.48 ng·h/mL, $t_{\max}$ は 0.25 (0.25 – 4.00) h [中央値 (最小値 – 最大値), 以下同様] であった。本剤を反復点眼することにより $C_{\max}$ は上昇した。また, 反復点眼時の AUC_{24h} 値と初回点眼時の AUC_{∞} 値との間に明確な差は認められなかった。以上より, 反復点眼によりカルテオロールの累積はあるものの蓄積性はないと考えられた。

本剤初回点眼時の血漿中ラタノプロスト遊離酸の $C_{\max}$ は 19.77 ± 10.13 pg/mL, $AUC_{0.5h}$ は 6.15 ± 2.42 pg·h/mL, $t_{\max}$ は 10 (5 – 10) min であった。また, 反復点眼によるラタノプロスト遊離酸の累積性はないと考えられた。

2.5.3.2 配合による相互作用

本剤及びカルテオロール LA 点眼液点眼時の血漿中カルテオロール濃度の平均値は, ばらつきが大きいものの両剤でほぼ同程度であったことから, 本剤中のラタノプロストは, カルテオロールの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。一方, 本剤及びラタノプロスト点眼液点眼時の血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度の平均値は, ばらつきが大きいものの両剤でほぼ同程度であったことから, 本剤中のカルテオロールは, ラタノプロストの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

以上より, OPC-1085EL 群のカルテオロール及びラタノプロスト遊離酸の薬物動態は単剤点眼群と比較して明確な差が認められなかったことから, 両化合物に配合による薬物動態的な相互作用はないと考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた試験

本剤の緑内障及び高眼圧症に対する有効性は、2つの第III相検証試験(002試験及び003試験)の成績に基づいて評価した。試験の概要を表2.5.4.1-1に示した。

表 2.5.4.1-1 有効性評価試験の概要

試験の種類	002 試験	003 試験
試験の目的	OPC-1085EL 点眼液の眼圧下降作用のラタノプロスト点眼液に対する優越性を検証する。	OPC-1085EL 点眼液の眼圧下降作用のカルテオロール LA 点眼液に対する優越性を検証する。また、OPC-1085EL 点眼液の眼圧下降作用と、ラタノプロスト点眼液－カルテオロール LA 点眼液の併用療法の眼圧下降作用について類似性を考察する。
対象疾患	原発開放隅角緑内障（広義），高眼圧症	
試験デザイン	無作為化，単盲検（評価者盲検），実薬対照，並行群間比較	無作為化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較
導入期治療（スクリーニング期間）	ラタノプロスト点眼液を両眼に 1回1滴，1日1回（朝） 4週間点眼	カルテオロール LA 点眼液を両眼に 1回1滴，1日1回（朝） 4週間点眼
主な選択基準	ラタノプロスト点眼液による単剤治療4週間後（スクリーニング終了時）の朝点眼前の眼圧が，片眼は18 mmHg 以上 35 mmHg 未満，反対眼は35 mmHg 未満	カルテオロール LA 点眼液による単剤治療4週間後（スクリーニング終了時）の朝点眼前の眼圧が，片眼は18 mmHg 以上 35 mmHg 未満，反対眼は35 mmHg 未満
被験薬	OPC-1085EL 点眼液	
対照薬	ラタノプロスト点眼液	カルテオロール LA 点眼液
参照薬	設定なし	ラタノプロスト点眼液とカルテオロール LA 点眼液の併用
用法，投与期間（評価期間）	両眼に1回1滴，1日1回（朝），8週間点眼 （参照薬は，ラタノプロスト点眼液を先に点眼し，10分の間隔をあけてカルテオロール LA 点眼液を点眼する）	
主要評価項目	点眼8週後の朝点眼前における眼圧下降値	
副次的評価項目	・眼圧測定値・眼圧下降値・眼圧下降率 ・眼圧測定値が18 mmHg 以下，16 mmHg 以下，14 mmHg 以下に達した被験者の割合 ・眼圧下降値が2 mmHg 以上，4 mmHg 以上，6 mmHg 以上であった被験者の割合 ・眼圧下降率が10%以上，20%以上，30%以上であった被験者の割合	

カルテオロール LA 点眼液：カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%，ラタノプロスト点眼液：ラタノプロスト点眼液 0.005%

<表 2.7.3.1-1 から作成>

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.4.1.1 試験の概要

002 試験及び 003 試験で設定した主な試験方法及び設定根拠について記述した。

(1) 対象疾患

本剤はカルテオロール塩酸塩及びラタノプロストの配合点眼液であることから、両化合物の有効性の検証試験で用いられた対象疾患である原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を本剤の検証試験の対象疾患とした。原発開放隅角緑内障のサブタイプである正常眼圧緑内障は、原発開放隅角緑内障と同一のスペクトラム上にある疾患と考えられていること、正常眼圧緑内障の治療は原発開放隅角緑内障と基本的に同じであること、更に、日本では原発開放隅角緑内障のうち正常眼圧緑内障の割合が大きく、製造販売承認後多くの患者に使用されることが予想されることから、本剤の検証試験では、正常眼圧緑内障を含め、原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症を対象疾患とした。

(2) 試験デザイン

本剤の有効性及び安全性を適切に評価するため、両試験共に実薬対照、無作為化、盲検、並行群間比較試験とした。

(3) 導入期治療

緑内障診療ガイドラインには、単剤での効果が不十分なときに多剤併用療法を行うこと、原則として配合点眼薬は第一選択薬ではないことが記載されており、本剤は製造販売承認後、主にラタノプロスト点眼液単剤及びカルテオロール LA 点眼液単剤で効果不十分な患者に使用されることが予想されることから、002 試験ではラタノプロスト点眼液の、003 試験ではカルテオロール LA 点眼液の導入期治療（各単剤を両眼に 1 回 1 滴、1 日 1 回朝、4 週間点眼）を設定した。

(4) 眼圧の選択基準

目標眼圧は患者の病期、無治療時眼圧、余命や年齢などの因子を勘案して設定する必要があることから、効果不十分例の眼圧を一律の値に設定することは困難である。しかしながら、緑内障診療ガイドラインでは、初期例は 19 mmHg 以下に目標眼圧を設定することを推奨しており、また、海外の臨床試験（The Advanced Glaucoma Intervention Study²⁸）では、18 mmHg 未満に眼圧をコントロールすることで視野障害の進行が有意に抑制されたことを報告していることから、眼圧の選択基準の下限を 18~19 mmHg に設定することは妥当性があると考え、スクリーニング終了時の朝点眼前の眼圧の下限を片眼 18 mmHg 以上とした。上限は患者の安全性に配慮し両眼 35 mmHg 未満とした。

(5) 対照薬又は参照薬

カルテオロール塩酸塩とラタノプロストの配合意義（単剤治療に対する追加効果）を確認するため、002 試験ではラタノプロスト点眼液を、003 試験ではカルテオロール LA 点眼液を対照薬に設定した。また、003 試験で参照薬として設定したラタノプロスト点眼液とカルテオロール LA 点眼液の併用は、本剤の製造販売後、併用療法からの本剤への切替えも予想されることから、本

剤との眼圧下降作用の類似性を考察するために設定した。

(6) OPC-1085EL 点眼液の用量及び用法

カルテオロール塩酸塩は、ミケラン®LA 点眼液 1%, 2%として製造販売承認を受け、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定められている。配合剤はより強力な眼圧下降作用を発揮することに意義があることから、本剤のカルテオロール塩酸塩の配合濃度を 2%に設定した。ラタノプロストは、キサラタン®点眼液 0.005%の承認濃度が 0.005%であることから、配合濃度を 0.005%に設定した。

本剤の用法は、カルテオロール LA 点眼液及びラタノプロスト点眼液の承認用法がいずれも 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼であることから、1 回 1 滴、1 日 1 回点眼とし、点眼の時間帯は朝に設定した。

(7) 点眼期間

カルテオロール LA 点眼液及びラタノプロスト点眼液とも、一般的に 2~4 週間の点眼で眼圧下降作用がプラトーに達することから、これらを配合する本剤の眼圧下降作用は、点眼 8 週間には十分プラトーに達していると考え、点眼期間を 8 週間に設定した。

(8) 盲検性

品質保証の面から本剤とラタノプロスト点眼液では点眼容器を同一にできないため、002 試験では単盲検（評価者盲検）とした。外見が同一で識別不能な小箱に点眼液を入れるなどの対策を講じることで、二重盲検と同程度の盲検性が維持できると判断して実施した。003 試験では、本剤とカルテオロール LA 点眼液は同一の点眼容器を用いることで二重盲検とした。併用療法（併用群）は、使用する点眼液の本数が本剤（被験群）と異なるため、単盲検（評価者盲検）とした。被験群、対照群及び併用群のいずれも、外見が同一で識別不能な小箱に点眼液を入れるなどの対策を講じた。

(9) 被験者の割付け

施設内での投与群のバランス及び評価対象眼のスクリーニング終了時眼圧の投与群でのバランスを確保するために、18 mmHg 以上 21 mmHg 未満、21 mmHg 以上 24 mmHg 未満及び 24 mmHg 以上の 3 つのカテゴリーに分類して動的割付を行った。

(10) 主要評価項目としての眼圧測定時期

朝点眼前の眼圧は、次の点眼直前（点眼後約 24 時間）の眼圧であり、治験薬の眼圧下降作用が最も弱い時間帯と想定できることから、被験薬の有効性を評価するうえで適切と考え設定した。

2.5.4.2 個々の臨床試験成績

2.5.4.2.1 002 試験

原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者を対象に、ラタノプロスト点眼液による 4 週間の導入期治療を行った後、被験者に本剤又はラタノプロスト点眼液を割付け、点眼 4 週間及び 8

週後に眼圧下降作用を評価した。

(1) 主要評価項目の解析

「点眼 8 週後の朝点眼前における眼圧下降値」を主要評価項目とした。

OPC-1085EL 群及びラタノプロスト群の眼圧下降値（調整済み平均値 ± 標準誤差，以下同様）は，それぞれ 2.9 ± 0.2 mmHg 及び 1.6 ± 0.2 mmHg であり，両群の眼圧下降値の差（95%信頼区間）は 1.3 ($0.7 - 1.8$) mmHg であった。OPC-1085EL 群の眼圧下降値は，ラタノプロスト群を有意に上回り（ $p < 0.0001$ ，共分散分析），OPC-1085EL 群のラタノプロスト群に対する優越性が検証された（表 2.5.4.2.1-1）。

表 2.5.4.2.1-1 点眼 8 週後の朝点眼前における眼圧下降値の優越性の解析 (FAS, LOCF)

評価項目	OPC-1085EL 群	ラタノプロスト群
眼圧下降値 (mmHg)	2.9 ± 0.2 (117)	1.6 ± 0.2 (118)
群間差と 95%信頼区間 (下限, 上限)	1.3 ($0.7, 1.8$)	
p 値*	$p < 0.0001$	

調整済み平均値 ± 標準誤差（例数），*：ラタノプロスト群と OPC-1085EL 群との群間比較（共分散分析）
<表 2.7.3.2.1-1>

(2) 副次的評価項目の解析

(a) 眼圧測定値

OPC-1085EL 群の眼圧測定値は，ラタノプロスト群と比較し，すべての測定時点で有意に低かった（表 2.5.4.2.1-2）。

表 2.5.4.2.1-2 眼圧測定値の群間比較 (FAS, LOCF)

眼圧測定時期		眼圧測定値 (mmHg)	
		OPC-1085EL 群	ラタノプロスト群
点眼 4 週後	朝点眼前	17.3 ± 0.2 (115)	18.6 ± 0.2 (118)
	群間差と 95%信頼区間 (下限, 上限)	-1.3 ($-1.8, -0.7$)	
	p 値*	$p < 0.0001$	
点眼 8 週後	朝点眼前	17.1 ± 0.2 (117)	18.4 ± 0.2 (118)
	群間差と 95%信頼区間 (下限, 上限)	-1.3 ($-1.8, -0.7$)	
	p 値*	$p < 0.0001$	
	朝点眼 2 時間後	17.2 ± 0.2 (114)	18.2 ± 0.2 (118)
	群間差と 95%信頼区間 (下限, 上限)	-1.0 ($-1.6, -0.5$)	
	p 値*	$p = 0.0003$	
	朝点眼 8 時間後	16.7 ± 0.2 (88)	17.4 ± 0.2 (92)
	群間差と 95%信頼区間 (下限, 上限)	-0.7 ($-1.3, -0.2$)	
	p 値*	$p = 0.0108$	

調整済み平均値 ± 標準誤差（例数），*：ラタノプロスト群と OPC-1085EL 群との群間比較（共分散分析）
<表 2.7.3.2.1-2>

(b) 眼圧下降値

OPC-1085EL 群の眼圧下降値は、ラタノプロスト群と比較し、すべての測定時点で有意に上回った（表 2.5.4.2.1-3）。

表 2.5.4.2.1-3 眼圧下降値の群間比較（FAS, LOCF）

眼圧測定時期		眼圧下降値（mmHg）	
		OPC-1085EL 群	ラタノプロスト群
点眼 4 週後	朝点眼前	2.7 ± 0.2（115）	1.5 ± 0.2（118）
	群間差と 95%信頼区間（下限，上限）	1.3（0.7，1.8）	
	p 値*	p < 0.0001	
点眼 8 週後	朝点眼 2 時間後	2.1 ± 0.2（114）	1.0 ± 0.2（118）
	群間差と 95%信頼区間（下限，上限）	1.0（0.5，1.6）	
	p 値*	p = 0.0003	
	朝点眼 8 時間後	1.7 ± 0.2（88）	1.0 ± 0.2（92）
	群間差と 95%信頼区間（下限，上限）	0.7（0.2，1.3）	
	p 値*	p = 0.0108	

調整済み平均値 ± 標準誤差（例数），*：ラタノプロスト群と OPC-1085EL 群との群間比較（共分散分析）
<表 2.7.3.2.1-4>

(c) 眼圧下降率

OPC-1085EL 群の眼圧下降率の平均値は、すべての測定時点でラタノプロスト群を上回った（表 2.5.4.2.1-4）。

表 2.5.4.2.1-4 各点眼群の眼圧下降率（FAS, LOCF）

眼圧測定時期		眼圧下降率（%）	
		OPC-1085EL 群	ラタノプロスト群
点眼 4 週後	朝点眼前	13.52 ± 10.14（115）	7.13 ± 11.01（118）
	朝点眼 2 時間後	14.53 ± 9.58（117）	8.02 ± 11.08（118）
点眼 8 週後	朝点眼 2 時間後	10.30 ± 10.14（114）	5.24 ± 12.34（118）
	朝点眼 8 時間後	8.48 ± 11.37（88）	4.91 ± 9.21（92）

平均値 ± 標準偏差（例数）

<表 2.7.3.2.1-6>

2.5.4.2.2 003 試験

原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者を対象に、カルテオロール LA 点眼液による 4 週間の導入期治療を行った後、本剤、カルテオロール LA 点眼液、又はラタノプロスト点眼液とカルテオロール LA 点眼液の併用療法に被験者を割付け、点眼 4 週後及び 8 週後に眼圧下降作用を評価した。

(1) 主要評価項目の解析

「点眼 8 週後の朝点眼前における眼圧下降値」を主要評価項目とした。

OPC-1085EL 群及びカルテオロール LA 群の眼圧下降値（調整済み平均値 ± 標準誤差，以下同様）は，それぞれ 3.5 ± 0.2 mmHg 及び 1.6 ± 0.2 mmHg であり，両群の眼圧下降値の差（95%信頼区間）は 1.9（1.3 – 2.5）mmHg であった。OPC-1085EL 群の眼圧下降値は，カルテオロール LA 群と比較して有意に上回り（ $p < 0.0001$ ，共分散分析），OPC-1085EL 群のカルテオロール LA 群に対する優越性が検証された（表 2.5.4.2.2-1）。

表 2.5.4.2.2-1 点眼 8 週後の朝点眼前における眼圧下降値の優越性の解析 (FAS, LOCF)

評価項目	OPC-1085EL 群	カルテオロール LA 群
眼圧下降値 (mmHg)	3.5 ± 0.2 (78)	1.6 ± 0.2 (77)
群間差と 95%信頼区間 (下限, 上限)	1.9 (1.3, 2.5)	
p 値*	$p < 0.0001$	

調整済み平均値 ± 標準誤差（例数），*：カルテオロール LA 群と OPC-1085EL 群との群間比較（共分散分析）
<表 2.7.3.2.2-1>

(2) 副次的評価項目の解析

(a) 眼圧測定値

OPC-1085EL 群の眼圧測定値は，カルテオロール LA 群と比較し，すべての測定時点で有意に低かった（表 2.5.4.2.2-2）。

表 2.5.4.2.2-2 眼圧測定値の群間比較 (FAS, LOCF)

眼圧測定時期		眼圧測定値 (mmHg)	
		OPC-1085EL 群	カルテオロール LA 群
点眼 4 週後	朝点眼前	16.7 ± 0.2 (78)	18.0 ± 0.2 (77)
	群間差と 95%信頼区間 (下限, 上限)	-1.3 (-2.0, -0.7)	
	p 値*	$p < 0.0001$	
点眼 8 週後	朝点眼前	16.3 ± 0.2 (78)	18.2 ± 0.2 (77)
	群間差と 95%信頼区間 (下限, 上限)	-1.9 (-2.5, -1.3)	
	p 値*	$p < 0.0001$	
	朝点眼 2 時間後	15.7 ± 0.2 (76)	17.8 ± 0.2 (77)
	群間差と 95%信頼区間 (下限, 上限)	-2.1 (-2.7, -1.6)	
	p 値*	$p < 0.0001$	
	朝点眼 8 時間後	15.2 ± 0.3 (62)	17.9 ± 0.3 (54)
	群間差と 95%信頼区間 (下限, 上限)	-2.7 (-3.5, -1.9)	
	p 値*	$p < 0.0001$	

調整済み平均値 ± 標準誤差（例数），*：カルテオロール LA 群と OPC-1085EL 群との群間比較（共分散分析）
<表 2.7.3.2.2-2>

(b) 眼圧下降値

OPC-1085EL 群の眼圧下降値は、カルテオロール LA 群と比較し、すべての測定時点で有意に上回った（表 2.5.4.2.2-3）。

表 2.5.4.2.2-3 眼圧下降値の群間比較（FAS, LOCF）

眼圧測定時期		眼圧下降値（mmHg）	
		OPC-1085EL 群	カルテオロール LA 群
点眼 4 週後	朝点眼前	3.1 ± 0.2 (78)	1.8 ± 0.2 (77)
	群間差と 95%信頼区間（下限, 上限）	1.3 (0.7, 2.0)	
	p 値*	p < 0.0001	
点眼 8 週後	朝点眼 2 時間後	2.9 ± 0.2 (76)	0.8 ± 0.2 (77)
	群間差と 95%信頼区間（下限, 上限）	2.1 (1.6, 2.7)	
	p 値*	p < 0.0001	
	朝点眼 8 時間後	3.0 ± 0.3 (62)	0.3 ± 0.3 (54)
	群間差と 95%信頼区間（下限, 上限）	2.7 (1.9, 3.5)	
	p 値*	p < 0.0001	

調整済み平均値 ± 標準誤差（例数），*：カルテオロール LA 群と OPC-1085EL 群との群間比較（共分散分析）
<表 2.7.3.2.2-4>

(c) 眼圧下降率

OPC-1085EL 群の眼圧下降率の平均値は、すべての測定時点でカルテオロール LA 群を上回った（表 2.5.4.2.2-4）。

表 2.5.4.2.2-4 各点眼群の眼圧下降率（FAS, LOCF）

眼圧測定時期		眼圧下降率（%）	
		OPC-1085EL 群	カルテオロール LA 群
点眼 4 週後	朝点眼前	15.58 ± 9.54 (78)	8.80 ± 10.67 (77)
	朝点眼 2 時間後	17.54 ± 9.19 (78)	8.06 ± 9.29 (77)
点眼 8 週後	朝点眼 2 時間後	15.47 ± 8.74 (76)	4.34 ± 10.20 (77)
	朝点眼 8 時間後	16.08 ± 10.13 (62)	1.01 ± 12.85 (54)

平均値 ± 標準偏差（例数）

<表 2.7.3.2.2-6>

(3) カルテオロール LA 点眼液とラタノプロスト点眼液併用との比較

OPC-1085EL 群でみられた各時点の眼圧測定値、眼圧下降値及び眼圧下降率は、いずれも併用群と類似しており、本剤の眼圧下降効果は、ラタノプロスト点眼液とカルテオロール LA 点眼液を併用した場合と同程度であった（表 2.5.4.2.2-5 及び表 2.5.4.2.2-6）。

表 2.5.4.2.2-5 眼圧測定値、眼圧下降値及び眼圧下降率の群間比較 (FAS, LOCF)

項目	眼圧測定時期	OPC-1085EL 群	LAT + CAR 群
眼圧測定値 (mmHg)	点眼 4 週後 朝点眼前	16.7 ± 2.2 (78)	16.9 ± 2.6 (35)
	朝点眼前	16.3 ± 2.1 (78)	16.6 ± 2.6 (37)
	点眼 8 週後 朝点眼 2 時間後	15.7 ± 2.1 (76)	16.3 ± 3.1 (37)
	朝点眼 8 時間後	15.4 ± 2.4 (62)	15.8 ± 2.6 (30)
眼圧下降値 (mmHg)	点眼 4 週後 朝点眼前	3.1 ± 2.0 (78)	2.7 ± 2.1 (35)
	朝点眼前	3.5 ± 1.9 (78)	3.1 ± 2.3 (37)
	点眼 8 週後 朝点眼 2 時間後	2.9 ± 1.8 (76)	2.3 ± 2.4 (37)
	朝点眼 8 時間後	3.1 ± 2.1 (62)	2.5 ± 2.4 (30)
眼圧下降率 (%)	点眼 4 週後 朝点眼前	15.58 ± 9.54 (78)	13.73 ± 10.26 (35)
	朝点眼前	17.54 ± 9.19 (78)	15.65 ± 10.78 (37)
	点眼 8 週後 朝点眼 2 時間後	15.47 ± 8.74 (76)	12.46 ± 12.53 (37)
	朝点眼 8 時間後	16.08 ± 10.13 (62)	13.13 ± 11.18 (30)

平均値 ± 標準偏差 (例数)，CAR：カルテオロール LA，LAT：ラタノプロスト

<表 2.7.3.2.2-8，表 2.7.3.2.2-9 及び表 2.7.3.2.2-10 から作成>

表 2.5.4.2.2-6 眼圧下降作用の類似性 (FAS, LOCF)

眼圧測定時期	眼圧下降値 (mmHg)	
	OPC-1085EL 群	LAT + CAR 群
点眼 4 週後 朝点眼前	3.1 ± 0.2 (78)	2.7 ± 0.3 (35)
群間差と 95%信頼区間 (下限, 上限) *	0.4 (-0.4, 1.2)	
朝点眼前	3.5 ± 0.2 (78)	3.1 ± 0.3 (37)
群間差と 95%信頼区間 (下限, 上限) *	0.4 (-0.4, 1.1)	
点眼 8 週後 朝点眼 2 時間後	2.9 ± 0.2 (76)	2.3 ± 0.3 (37)
群間差と 95%信頼区間 (下限, 上限) *	0.6 (-0.1, 1.4)	
朝点眼 8 時間後	3.0 ± 0.2 (62)	2.5 ± 0.4 (30)
群間差と 95%信頼区間 (下限, 上限) *	0.5 (-0.3, 1.4)	

調整済み平均値 ± 標準誤差 (例数)，CAR：カルテオロール LA，LAT：ラタノプロスト

*：LAT + CAR 群と OPC-1085EL 群との群間比較 (共分散分析)

<表 2.7.3.2.2-11>

2.5.4.3 有効性試験を通して得られた結果

(1) カルテオロール塩酸塩とラタノプロストの上乗せ効果

002 試験及び 003 試験の被験者背景は、年齢、性、診断名及び前治療薬の有無のいずれも類似していた。また、導入期治療に用いた薬剤に違いがあるものの、スクリーニング終了時の朝点眼前眼圧値に両試験間で大きな違いはみられなかった（表 2.5.4.3-1）。

表 2.5.4.3-1 被験者背景（FAS）

項目		002 試験		003 試験	
		OPC-1085EL 群	LAT 群	OPC-1085EL 群	CAR 群
		118 例	119 例	78 例	78 例
年齢	20 歳以上 64 歳以下	71 (60.2)	69 (58.0)	49 (62.8)	42 (53.8)
	65 歳以上 80 歳以下	47 (39.8)	50 (42.0)	29 (37.2)	36 (46.2)
	平均値 ± 標準偏差	59.9 ± 11.4	60.8 ± 11.5	57.9 ± 12.1	60.6 ± 10.6
性	男	57 (48.3)	43 (36.1)	38 (48.7)	39 (50.0)
	女	61 (51.7)	76 (63.9)	40 (51.3)	39 (50.0)
診断名	原発開放隅角緑内障	72 (61.0)	71 (59.7)	39 (50.0)	42 (53.8)
	正常眼圧緑内障	9 (7.6)	7 (5.9)	4 (5.1)	8 (10.3)
	高眼圧症	37 (31.4)	41 (34.5)	35 (44.9)	28 (35.9)
前治療薬	有	102 (86.4)	103 (86.6)	61 (78.2)	65 (83.3)
	無	16 (13.6)	16 (13.4)	17 (21.8)	13 (16.7)
眼圧	18 mmHg 以上 21 mmHg 未満	80 (67.8)	78 (65.5)	59 (75.6)	59 (75.6)
	21 mmHg 以上 24 mmHg 未満	30 (25.4)	34 (28.6)	15 (19.2)	13 (16.7)
	24 mmHg 以上	8 (6.8)	7 (5.9)	4 (5.1)	6 (7.7)
	平均値 ± 標準偏差 (mmHg)	20.1 ± 2.2	20.1 ± 1.9	19.8 ± 1.7	19.8 ± 2.4

例数 (%)，CAR：カルテオロール LA，EL：OPC-1085EL，LAT：ラタノプロスト，前治療薬：眼圧下降薬，眼圧：スクリーニング終了時の朝点眼前眼圧
 <表 2.7.3.3.1-1 から作成>

OPC-1085EL 群の眼圧測定値の平均値は、両試験共にすべての眼圧測定時期でそれぞれの対照群を下回り、また、眼圧下降値及び眼圧下降率はいずれも上回ったことから、カルテオロール塩酸塩とラタノプロストの有意な上乘せ効果が確認された（表 2.5.4.3-2）。

表 2.5.4.3-2 OPC-1085EL 点眼液の眼圧下降効果の比較（FAS, LOCF）

項目		002 試験			003 試験		
		EL 群	LAT 群	p 値	EL 群	CAR 群	p 値
① 眼 圧 測 定 値	点眼 4 週後の朝点眼前	17.3 ± 0.2 (115) 16.9, 17.7	18.6 ± 0.2 (118) 18.2, 19.0	< 0.0001	16.7 ± 0.2 (78) 16.3, 17.1	18.0 ± 0.2 (77) 17.6, 18.5	< 0.0001
	点眼 8 週後の朝点眼前	17.1 ± 0.2 (117) 16.8, 17.5	18.4 ± 0.2 (118) 18.0, 18.8	< 0.0001	16.3 ± 0.2 (78) 15.9, 16.7	18.2 ± 0.2 (77) 17.8, 18.6	< 0.0001
	点眼 8 週後の朝点眼 2 時間後	17.2 ± 0.2 (114) 16.8, 17.6	18.2 ± 0.2 (118) 17.8, 18.6	0.0003	15.7 ± 0.2 (76) 15.3, 16.1	17.8 ± 0.2 (77) 17.4, 18.3	< 0.0001
	点眼 8 週後の朝点眼 8 時間後	16.7 ± 0.2 (88) 16.3, 17.1	17.4 ± 0.2 (92) 17.1, 17.8	0.0108	15.2 ± 0.3 (62) 14.7, 15.7	17.9 ± 0.3 (54) 17.4, 18.5	< 0.0001
② 眼 圧 下 降 値	点眼 4 週後の朝点眼前	2.7 ± 0.2 (115) 2.3, 3.1	1.5 ± 0.2 (118) 1.1, 1.8	< 0.0001	3.1 ± 0.2 (78) 2.7, 3.6	1.8 ± 0.2 (77) 1.3, 2.2	< 0.0001
	点眼 8 週後の朝点眼前	2.9 ± 0.2 (117) 2.5, 3.3	1.6 ± 0.2 (118) 1.2, 2.0	< 0.0001	3.5 ± 0.2 (78) 3.1, 3.9	1.6 ± 0.2 (77) 1.2, 2.0	< 0.0001
	点眼 8 週後の朝点眼 2 時間後	2.1 ± 0.2 (114) 1.7, 2.4	1.0 ± 0.2 (118) 0.6, 1.4	0.0003	2.9 ± 0.2 (76) 2.5, 3.3	0.8 ± 0.2 (77) 0.4, 1.2	< 0.0001
	点眼 8 週後の朝点眼 8 時間後	1.7 ± 0.2 (88) 1.3, 2.1	1.0 ± 0.2 (92) 0.6, 1.3	0.0108	3.0 ± 0.3 (62) 2.5, 3.6	0.3 ± 0.3 (54) -0.3, 0.8	< 0.0001
③ 眼 圧 下 降 率	点眼 4 週後の朝点眼前	13.52 ± 10.14 (115)	7.13 ± 11.01 (118)	—	15.58 ± 9.54 (78)	8.80 ± 10.67 (77)	—
	点眼 8 週後の朝点眼前	14.53 ± 9.58 (117)	8.02 ± 11.08 (118)	—	17.54 ± 9.19 (78)	8.06 ± 9.29 (77)	—
	点眼 8 週後の朝点眼 2 時間後	10.30 ± 10.14 (114)	5.24 ± 12.34 (118)	—	15.47 ± 8.74 (76)	4.34 ± 10.20 (77)	—
	点眼 8 週後の朝点眼 8 時間後	8.48 ± 11.37 (88)	4.91 ± 9.21 (92)	—	16.08 ± 10.13 (62)	1.01 ± 12.85 (54)	—

上段：調整済み平均値 ± 標準誤差（例数）〔①, ②〕又は平均値 ± 標準偏差〔③〕，下段：95%信頼区間（下限，上限）〔①, ②〕又は例数〔③〕，—：該当せず，CAR：カルテオロール LA，EL：OPC-1085EL，LAT：ラタノプロスト，検定：①及び②は、両試験共に共分散分析で被験群と対照群を比較
<表 2.7.3.3.2-1>

(2) 効果の持続と耐薬性

ミケラン®LA 点眼液とラタノプロスト点眼液を併用した患者を対象とした眼圧下降効果の追加解析（資料番号 5.3.6-03）では、ミケラン®LA 点眼液の点眼開始 4 週後には点眼前に比べ眼圧の低下がみられ、点眼期間（1 年間）を通じて安定した眼圧下降作用が認められた（表 2.5.4.3-3）。

このことから、本剤は、長期間の使用においても、眼圧下降作用の減弱を示すことなく、安定した効果が期待できると考える。

表 2.5.4.3-3 ミケラン®LA 点眼液点眼開始後の眼圧の推移（ラタノプロスト点眼液併用例）（有効性解析対象症例）

		投与前	2 週間後	4 週間後	8 週間後
ミケラン®LA 点眼液 （ラタノプロスト点眼液 併用例） （N = 53）	眼圧 [mm Hg]	16.33 ± 5.46 (n = 82)	18.38 ± 4.07 (n = 8)	12.94 ± 3.90 (n = 34)	15.16 ± 6.98 (n = 36)
	変化量 [mm Hg]	—	-2.66 ± 3.32 (n = 8)	-1.79 ± 3.26 (n = 34)	-0.68 ± 3.11 (n = 35)

3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後
14.74 ± 4.87 (n = 63)	13.87 ± 4.25 (n = 57)	13.65 ± 3.80 (n = 63)	13.48 ± 4.01 (n = 55)
-1.90 ± 3.93 (n = 61)	-1.24 ± 3.05 (n = 55)	-1.88 ± 4.14 (n = 61)	-1.84 ± 3.15 (n = 55)

平均値 ± 標準偏差，—：該当せず，N：症例数（投与前～12 カ月後のいずれかの時点で眼圧が確認された対象症例数），n：眼数（各時点における対象眼数），変化量：各時点の眼圧 - 投与前の眼圧

<表 2.7.3.5-1>

(3) 部分集団の解析

002 試験及び 003 試験で得られた有効性の主要評価項目（点眼 8 週後の朝点眼前における眼圧下降値）の結果を、年齢別、性別、診断名別及びスクリーニング終了時の朝点眼前眼圧値別で比較した（表 2.5.4.3-4）。

両試験のいずれの部分集団においても、OPC-1085EL 群の眼圧下降値の平均値は、ラタノプロスト群又はカルテオロール LA 群を上回った。

また、両試験のいずれの点眼群においても、眼圧下降値の平均値に年齢、性及び診断名の違いによる傾向はみられなかった。一方、スクリーニング終了時の朝点眼前眼圧値の層別解析では、OPC-1085EL 群、カルテオロール LA 群及びラタノプロスト群共に、当該眼圧値が高い集団で眼圧下降値は大きくなる傾向が認められた。

表 2.5.4.3-4 主要評価項目の層別比較 (FAS, LOCF)

層別項目		002 試験		003 試験	
		OPC-1085EL 群	ラタノプロスト群	OPC-1085EL 群	カルテオロール LA 群
年 齢	65 歳未満	2.7 ± 2.0 (71)	1.7 ± 2.6 (69)	3.5 ± 1.8 (49)	1.7 ± 1.9 (42)
	65 歳以上	3.2 ± 2.0 (46)	1.5 ± 1.9 (49)	3.5 ± 2.1 (29)	1.6 ± 2.0 (35)
性	男性	3.3 ± 2.0 (57)	2.1 ± 2.4 (43)	3.9 ± 2.0 (38)	1.4 ± 2.0 (38)
	女性	2.6 ± 2.0 (60)	1.3 ± 2.2 (75)	3.1 ± 1.8 (40)	1.8 ± 1.8 (39)
診 断 名	原発開放隅角緑内障	3.0 ± 2.2 (71)	1.5 ± 2.1 (70)	3.8 ± 2.0 (39)	1.4 ± 1.9 (42)
	正常眼圧緑内障	3.7 ± 1.7 (9)	2.0 ± 2.1 (7)	3.5 ± 1.0 (4)	2.3 ± 1.3 (7)
	高眼圧症	2.5 ± 1.7 (37)	1.7 ± 2.7 (41)	3.1 ± 1.9 (35)	1.9 ± 2.0 (28)
眼 圧 値	18 mmHg ≤, < 21 mmHg	2.7 ± 1.7 (79)	1.7 ± 2.0 (78)	3.3 ± 1.7 (59)	1.5 ± 1.7 (58)
	21 mmHg ≤, < 24 mmHg	3.1 ± 2.2 (30)	1.2 ± 2.3 (34)	3.8 ± 2.1 (15)	1.6 ± 2.3 (13)
	24 mmHg ≤	4.5 ± 2.9 (8)	3.7 ± 4.9 (6)	5.8 ± 3.4 (4)	3.0 ± 2.2 (6)

平均値 ± 標準偏差 (例数), 眼圧値: スクリーニング終了時の朝点眼前眼圧値

<表 2.7.3.3.3-1 から作成>

2.5.4.4 臨床試験の対象集団と予想される患者集団との相違

本剤の製造販売後に適用対象となる患者集団は、緑内障及び高眼圧症を想定している。本剤の検証試験の対象疾患には緑内障の一病型である原発開放隅角緑内障（広義）を選択したが、緑内障の大部分が原発開放隅角緑内障（広義）であることから、製造販売後に適用されると予想される患者集団と大きくは異ならないと考える。

2.5.4.5 有効性のまとめ

- 本剤は、主要評価項目の「点眼 8 週後の朝点眼前における眼圧下降値」において、カルテオロール LA 点眼液単剤又はラタノプロスト点眼液単剤に比べ有意な眼圧下降作用を示し、両点眼液に対する優越性が認められた。また、併用群（ラタノプロスト点眼液とカルテオロール LA 点眼液の併用）との比較では、眼圧下降作用の類似性が示された。
- 本剤は、点眼 8 週後の朝点眼前のみならず、朝点眼 2 時間後及び 8 時間後のいずれの時点においても、カルテオロール LA 点眼液単剤又はラタノプロスト点眼液単剤に比べ有意な眼圧下降作用を示し、1 日を通して眼圧を良好にコントロールすることが示唆された。
- 導入期（ラタノプロスト点眼液単剤又はカルテオロール LA 点眼液単剤を点眼）から本剤に切替えることにより、さらなる眼圧の下降が認められた。
- ラタノプロスト点眼液とカルテオロール LA 点眼液の併用で長期間使用した有効性に関する調査で、点眼期間を通じて安定した眼圧下降効果が示された。

以上から、本剤は、1 日 1 回の点眼で 1 日を通して優れた眼圧下降作用を発揮し、長期使用でも効果が減弱することなく持続することが期待され、緑内障患者及び高眼圧症患者の視機能の維持に有用であると考えられる。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の外観

本剤の緑内障又は高眼圧症患者に対する安全性は、2つの第III相検証試験（002試験及び003試験）で評価した。

また、ミケラン®LA点眼液の長期特定使用成績調査（2.7.6.3参照）とその追加解析結果（資料番号5.3.6-03）を、本剤の長期安全性を類推するうえでの参考資料として引用した。

2.5.5.2 治験薬への曝露

2つの試験を通じて本剤を点眼した被験者数は196例であった（表2.5.5.2-1）。

002試験の点眼期間は、OPC-1085EL群 54.9 ± 6.2 日（平均値 ± 標準偏差，以下同様）及びラタノプロスト群 55.2 ± 6.3 日であった。003試験は、OPC-1085EL群 55.1 ± 5.4 日、カルテオロール群 55.3 ± 4.4 日及び併用群 56.2 ± 1.3 日であった。

本剤の点眼期間及び分布は、対照群及び併用群と大きな違いはなかった。

表 2.5.5.2-1 治験薬への曝露状況

点眼群	002 試験		003 試験	
	点眼期間（日）			
	1～31	32～	1～31	32～
OPC-1085EL 群	2 (1.7)	116 (98.3)	2 (2.6)	76 (97.4)
カルテオロール LA 群	－	－	2 (2.6)	76 (97.4)
ラタノプロスト群	2 (1.7)	117 (98.3)	－	－
ラタノプロスト + カルテオロール LA 群	－	－	0 (0.0)	37 (100.0)

例数（%），—：該当せず

<表 2.7.4.1.2-1 から作成>

2.5.5.3 有害事象の解析

2つの試験で認められた有害事象は、いずれも MedDRA/J Version 17.0 を用いて読替え，試験ごとに解析を行った。

2.5.5.3.1 有害事象の要約

002試験で認められた有害事象の発現割合は、OPC-1085EL群25.4%（30/118例）及びラタノプロスト群19.3%（23/119例），003試験は、OPC-1085EL群32.1%（25/78例），カルテオロールLA群15.4%（12/78例）及び併用群21.6%（8/37例）であった（表2.5.5.3.1-1）。

表 2.5.5.3.1-1 有害事象の要約

	002 試験		003 試験		
	OPC-1085EL 群	LAT 群	OPC-1085EL 群	CAR 群	LAT + CAR 群
解析対象例	118 例	119 例	78 例	78 例	37 例
有害事象発現例	30 (25.4)	23 (19.3)	25 (32.1)	12 (15.4)	8 (21.6)
副作用発現例	8 (6.8)	5 (4.2)	15 (19.2)	2 (2.6)	6 (16.2)
重篤な有害事象発現例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
有害事象による投与中止例	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)

例数 (%) , CAR : カルテオロール LA, LAT : ラタノプロスト

<表 2.7.4.2.1-1 から作成>

2.5.5.3.2 比較的良好にみられる有害事象

002 試験及び 003 試験で、いずれかの点眼液群に「複数例かつ 2%以上の発現割合」で認められた事象を、比較的良好にみられる有害事象として評価した。

OPC-1085EL 群に比較的良好にみられる有害事象は、そのほとんどが眼障害であり、「点状角膜炎」、「眼そう痒症」、「眼瞼炎」及び「眼の異物感」は両試験に共通して認められた。眼障害以外では、「鼻咽頭炎」が両試験に共通して認められた（表 2.5.5.3.2-1）。

OPC-1085EL 群に比較的良好にみられる有害事象に重篤なものはなく、重症度はすべて軽度で、回復又は軽快した。

表 2.5.5.3.2-1 比較的良好にみられる有害事象（複数例かつ発現割合 2%以上）

	事象名	002 試験		003 試験		
		OPC-1085EL 群 118 例	LAT 群 119 例	OPC-1085EL 群 78 例	CAR 群 78 例	LAT + CAR 群 37 例
眼障害	結膜充血	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (2.6)	1 (1.3)	2 (5.4)
	眼刺激	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.7)
	点状角膜炎	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼そう痒症	1 (0.8)	2 (1.7)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.7)
	眼の異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼炎	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼の異物感	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害 以外	鼻咽頭炎	4 (3.4)	7 (5.9)	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)
	尿中ブドウ糖陽性	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数 (%) , CAR : カルテオロール LA, LAT : ラタノプロスト

<資料番号 5.3.5.1-01 Table 14.1.1.3-4 及び表 2.7.4.2.1.1-2 から作成>

(1) 本剤群に認められ、対照群又は併用群で認められなかった有害事象

002 試験及び 003 試験共に発現し、OPC-1085EL 群にのみ認められた有害事象は、「点状角膜炎」、「眼瞼炎」及び「眼の異物感」であった（表 2.7.4.2.1.1-3）。これら事象に重篤なものは

なく、重症度はすべて軽度であり回復又は軽快した。また、すべての事象がカルテオロール点眼液又はラタノプロスト点眼液の副作用として既知の事象であった^{29,30}。

(2) 有害事象の発現時期

002 試験及び 003 試験で、OPC-1085EL 群に発現した有害事象を発現時期別（点眼開始 31 日以前、点眼開始 32 日以降）にみると、同点眼群の複数例に点眼開始 32 日以降、新たに発現した有害事象は、002 試験で認められた「尿中ブドウ糖陽性」2.5%（3/118 例）及び 003 試験で認められた「眼瞼炎」2.6%（2/78 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01 Table 14.1.1.3-18 及び資料番号 5.3.5.1-02 Table 14.1.1.3-18）。

2.5.5.3.3 特に注目すべき有害事象

カルテオロール塩酸塩及びラタノプロストの点眼液単剤で報告^{29,30}されている重大な副作用（カルテオロール塩酸塩：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、うっ血性心不全及び冠攣縮性狭心症、ラタノプロスト：虹彩色素沈着）及び発現割合の高い（2%以上）副作用（カルテオロール塩酸塩：なし、ラタノプロスト：角膜びらん、結膜充血、点状角膜炎、眼瞼色素沈着及び虹彩色素沈着）を注目すべき有害事象として評価した。

002 試験又は 003 試験で OPC-1085EL 群に認められた注目すべき有害事象は、「結膜充血」2.6%（2/78 例：003 試験）及び「点状角膜炎」1.7%（2/118 例：002 試験）、2.6%（2/78 例：003 試験）であり、いずれの事象も重症度は軽度で回復又は軽快した（資料番号 5.3.5.1-01 及び資料番号 5.3.5.1-02）。

2.5.5.3.4 死亡

死亡例はなかった。

2.5.5.3.5 死亡以外の重篤な有害事象

003 試験のカルテオロール LA 群に、死亡以外の重篤な有害事象として「硬膜下血腫」が 1 例（1.3%）認められたが、治験薬との因果関係は否定され回復した。

2.5.5.3.6 投与中止に至った有害事象

002 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、試験全体で 0.4%（1/237 例）であり、OPC-1085EL 群 0.8%（1/118 例）に認められた「眼そう痒症」及び「視力障害」であった。

003 試験では、試験全体で 1.0%（2/193 例）、OPC-1085EL 群 1.3%（1/78 例、「眼痛」）及びカルテオロール LA 群 1.3%（1/78 例、「硬膜下血腫」）であった。特定の点眼群で中止例が多くなる傾向はなかった。

2.5.5.3.7 重症度が高度と判定された有害事象

両試験を通じ、すべての点眼群に高度と判定された有害事象はなかった。

2.5.5.3.8 副作用

002 試験及び 003 試験で、いずれかの点眼液群に「複数例かつ 2%以上の発現割合」で認められ

た副作用を、比較的よくみられる副作用として評価した。

比較的よくみられる副作用はすべて眼障害であった。両試験に共通して OPC-1085EL 群に認められた副作用は「眼の異物感」及び「眼そう痒症」であり、いずれも重症度は軽度で回復した（表 2.5.5.3.8-1）。

表 2.5.5.3.8-1 比較的よくみられる副作用（複数例かつ発現割合 2%以上）

事象名		002 試験		003 試験		
		OPC-1085EL 群 118 例	LAT 群 119 例	OPC-1085EL 群 78 例	CAR 群 78 例	LAT + CAR 群 37 例
眼 障 害	結膜充血	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (2.6)	1 (1.3)	2 (5.4)
	眼刺激	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.7)
	眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.7)
	眼の異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼の異物感	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼そう痒症	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数 (%), CAR : カルテオロール LA, LAT : ラタノプロスト

<資料番号 5.3.5.1-01 Table 14.1.1.3-5 及び表 2.7.4.2.1.1-2 から作成>

2.5.5.3.9 長期投与による安全性

ミケラン®LA 点眼液を長期投与（平均点眼日数：中央値として 314 日）した調査（2.7.6.3 参照）では、安全性解析対象症例 453 例のうち、14 例（3.09%）に「頭痛」、「眼瞼炎」、「角膜びらん」などの副作用が認められたが、重篤な副作用はなかった。また、高齢者、腎疾患患者及び肝疾患患者について検討したが特に問題点はなく、重点調査項目（循環器系及び呼吸器系）で発現した副作用（「不整脈」1 例及び「動悸」1 例）も、重症度が高度なものはなかった。

更に、安全性解析対象症例の中で、ラタノプロストと併用された患者 145 例及びラタノプロストと併用されていない患者 50 例を対象とした追加解析（資料番号 5.3.6-03 参照）において、副作用の発現割合は、前者 2.76%（4/145 例、「眼充血、頭痛、角膜炎及び不整脈」）及び後者 2.00%（1/50 例、「眼瞼炎」）であった。「ラタノプロストと併用された患者」に認められた副作用の発現例数はいずれも 1 例であり、すべて単剤（ラタノプロストとの非併用）において報告されている事象〔2.7.4.7(2)参照〕であったことから、カルテオロール LA 点眼液とラタノプロスト点眼液の長期併用で安全性のリスクが増加することはないと考える。

これらのことから、本剤の長期点眼時の安全性に特段の懸念はないと考える。

2.5.5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.4.1 内因性要因

性別では、両試験のいずれの点眼群においても、男性と女性で有害事象及び副作用の種類や発現割合に大きな違いはみられなかった（2.7.4.5.1(1)参照）。

年齢別では、両試験のいずれの点眼群においても、高齢者（65 歳以上）及び非高齢者（65 歳未満）で認められた有害事象及び副作用の種類や発現割合に大きな違いはみられなかった（2.7.4.5.1(2)参照）。

2.5.5.4.2 薬物相互作用

本剤の臨床試験では、薬物相互作用についての検討はなされていない。

2.5.5.4.3 妊娠及び授乳時の使用

本剤の臨床試験では、妊娠又は妊娠している可能性のある患者及び授乳中の患者を安全性上除外したことから、妊娠及び授乳時に使用した場合の安全性の成績は得られていない。ただし、非臨床試験では、カルテオロール塩酸塩をラットへ経口投与した場合、カルテオロールの乳汁移行が報告されている。また、ラタノプロストの妊娠ウサギにおける器官形成期投与試験において、臨床用量の約 80 倍量（5.0 µg/kg/日）の静脈内投与により、流産及び後期吸収胚の発現率増加、並びに胎児体重の減少が認められたこと、更に、ラットに静脈内投与した場合、乳汁中への移行が報告されている。

以上、本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある患者及び授乳婦を介した胎児及び乳児への影響は不明であるが、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみの投与とする必要がある。また、授乳中の女性にやむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせる必要がある。

2.5.5.4.4 過量投与

本剤の臨床試験では、用法を 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼と規定し、それぞれの試験で設定した点眼期間での安全性は確認しているが、これを超えた場合の安全性情報は得られていない。

2.5.5.4.5 薬物乱用

本剤の臨床試験では、本項に該当するような事象は報告されていない。

2.5.5.4.6 離脱症状及び反跳現象

本剤の臨床試験では、本項に該当するような事象は報告されていない。

2.5.5.4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の 002 試験及び 003 試験に「霧視」が認められた。また、本剤の有効成分であるカルテオロール塩酸塩及びラタノプロストの副作用にそれぞれ「霧視」が報告されている。したがって、本剤の投与により「霧視」などの自動車運転及び機械操作に影響するような事象が発現した場合は、症状が回復するまで自動車の運転や機械の操作をしないよう指導する必要がある。

2.5.5.5 安全性のまとめ

(1) 比較的良好にみられる有害事象

(a) 眼障害

OPC-1085EL 群で比較的良好にみられる有害事象のうち、眼障害は、「結膜充血」、「眼刺激」、「点状角膜炎」、「眼そう痒症」、「眼痛」、「眼充血」、「眼の異常感」、「眼瞼炎」及び「眼の異物感」であった。これら事象の重症度はすべて軽度であり、回復又は軽快した。

(b) 眼障害以外

OPC-1085EL 群で比較的良好にみられる有害事象のうち、眼障害以外の事象は「鼻咽頭炎」及び「尿中ブドウ糖陽性」であった。これら事象の治験薬との関連性は否定された。また、これら事象の重症度はすべて軽度であり、回復した。

(2) 高齢者における安全性

OPC-1085EL 群に、高齢者と非高齢者の有害事象の種類や発現割合に大きな違いはみられなかった。

(3) 長期投与による安全性

ミケラン®LA 点眼液を長期反復点眼した調査で認められた副作用の発現割合は 3.09% (14/453 例) であり、重篤な副作用はなかった。また、高齢者、腎疾患患者及び肝疾患患者について検討したが特に問題点はなく、循環器系及び呼吸器系を対象とした重点調査項目で発現した副作用も、重症度が高度な事象はなかった。ラタノプロストと併用された患者 145 例と併用されていない患者 50 例を対象とした追加解析では、副作用の発現割合は、それぞれ 2.76%及び 2.00%であった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

2.5.6.1.1 利便性を向上し、アドヒアランスの改善に貢献できる

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こともある。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。しかしながら、単剤（単薬）治療で眼圧をコントロールし、視野障害の進行を抑制することはしばしば困難である。この場合、通常多剤併用療法が実施されるが、利便性低下によるアドヒアランス低下が問題となる。緑内障診療ガイドラインでは、「多剤の併用は、副作用の増加やアドヒアランスの低下につながることもあり、アドヒアランス向上のため配合点眼薬の使用も考慮すべき」と配合点眼液の使用が推奨されており、配合点眼液の有用性が期待されている。

本剤は、多剤併用療法患者における点眼薬剤数と点眼回数を減らすことで、患者の利便性を向上し、アドヒアランスの改善を介して、眼圧コントロールの改善に貢献することが期待される。また、緑内障薬物治療の臨床現場では、 β 遮断薬とプロスタグランジン関連薬が併用されることが最も多いことから、本剤はより多くの患者の利便性向上に貢献できると期待される。更に、本剤は室温保存が可能であることから、患者だけでなく医療機関にとっても、薬剤の保管において負担が少ない薬剤である。

2.5.6.1.2 配合点眼液として適切な製剤設計

本剤は有効成分として房水産生抑制作用を有する非選択性 β 遮断薬のカルテオロール塩酸塩とぶどう膜強膜房水流出促進作用を有するプロスタグランジン関連薬のラタノプロストを含む配合点眼液である。カルテオロール塩酸塩とラタノプロストは作用機序が異なることから、上乗せ効果が期待できる組合せである。

日本で販売されている配合点眼液は、いずれも有効成分の上乗せ効果が確認されているが、併用療法と比べて有効成分の点眼回数が減る配合剤³¹では、併用療法と同等の眼圧下降作用が得られない可能性が報告されている。本剤はミケラン®LA 点眼液と同様に眼圧下降作用の持続化剤としてアルギン酸を添加し、有効成分の 1 日点眼回数を単剤併用療法と同じとしたことから、ミケラン®LA 点眼液 2%とラタノプロスト点眼液 0.005%の併用療法と、同程度の眼圧下降作用が期待できる。

また、日本で販売されている配合点眼液は、いずれも β 遮断薬のチモロールマレイン酸塩が配合されている。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、心循環器系に対する影響、呼吸機能に及ぼす影響、眼刺激作用や血中脂質に対する影響が小さいことが知られている。チモロールマレイン酸塩と比べると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、より安全性の高い治療法として治療の選択肢を増やす。

更に、点眼液は一般的に、ベンザルコニウム塩化物など細胞障害性のある保存剤を含有しており、多剤併用療法時には保存剤の総曝露回数や総曝露量が増え、角結膜上皮障害が発症するリスクが高くなる。本剤は配合点眼液として、保存剤の総曝露回数や総曝露量を減らすだけでなく、

ベンザルコニウム塩化物を使用していないため、角結膜上皮の安全性に配慮した製剤となっている。

2.5.6.1.3 単剤と比べて優れ、併用療法と同程度の眼圧下降作用

002 試験において、導入期にラタノプロスト点眼液を 4 週間点眼し、治療期として本剤に切替え、8 週間点眼した後の朝点眼前における眼圧下降値は 2.9 ± 0.2 mmHg（調整済み平均値 $\pm$ 標準誤差、以下同様）、ラタノプロスト点眼液は 1.6 ± 0.2 mmHg、群間差は 1.3 ± 0.3 mmHg と有意（ $p < 0.0001$ ，共分散分析）であったことから、本剤のラタノプロスト点眼液に対する優越性が検証された。朝点眼 2 時間後及び 8 時間後においても同様に、ラタノプロスト点眼液と比べて、有意な眼圧下降が確認された。

003 試験において、導入期にカルテオロール LA 点眼液を 4 週間点眼し、治療期として本剤に切替え、8 週間点眼した後の朝点眼前における眼圧下降値は 3.5 ± 0.2 mmHg（調整済み平均値 $\pm$ 標準誤差、以下同様）、カルテオロール LA 点眼液は 1.6 ± 0.2 mmHg、群間差は 1.9 ± 0.3 mmHg と有意（ $p < 0.0001$ ，共分散分析）であったことから、本剤のカルテオロール LA 点眼液に対する優越性が検証された。朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後においても同様に、カルテオロール LA 点眼液と比べて、有意な眼圧下降が確認された。

また、003 試験において、本剤の眼圧下降値は、いずれの測定時点においても、カルテオロール LA 点眼液とラタノプロスト点眼液の併用療法と同程度であった。ミケラン®LA 点眼液の長期特定使用成績調査ではラタノプロスト点眼液にミケラン®LA 点眼液を併用投与した際の眼圧下降値は 12 ヶ月後 1.84 ± 3.15 mmHg（平均値 $\pm$ 標準偏差）と、眼圧下降は 1 年間に渡って安定していた。これらのことから、本剤はカルテオロール LA 点眼液とラタノプロスト点眼液の併用療法と同程度の長期的有効性を示すと考えられた。

緑内障又は高眼圧症を対象とした無作為化比較試験では、眼圧下降が視野障害の進行又は緑内障の発症予防に有効であったことが報告^{32,33,34,35}されていること、そのうち Early Manifest Glaucoma Trial³³では 1 mmHg の眼圧下降が視野障害の進行リスクを約 10%軽減すると報告されていることから、患者を対象とした臨床試験でみられた本剤の眼圧下降作用は、臨床的にも意味のある効果と考えられた。

2.5.6.1.4 配合点眼液として忍容できる安全性プロファイル

患者を対象とした臨床試験で報告された本剤の副作用の発現割合は、カルテオロール LA 点眼液と比べて高かったが、ラタノプロスト点眼液やラタノプロスト点眼液とカルテオロール LA 点眼液の併用療法と比べて同程度であった。個々の副作用でみると、いずれの副作用もミケラン®点眼液及びミケラン®LA 点眼液又はキサラタン®点眼液の副作用として既知であり、発現例数は少なく、発現割合が高いものはなかった。また、副作用の程度はいずれも軽度で、多くは無処置で回復した。

本剤の長期安全性試験は実施していないが、本剤の長期点眼時の安全性は、ミケラン®LA 点眼液の長期特定使用成績調査の成績から考察可能と考えた。当該長期特定使用成績調査における、ミケラン®LA 点眼液とラタノプロスト点眼液の併用の成績を検討したところ、安全性について特段の懸念はみられなかった。

以上のことから、本剤は配合点眼液としての安全性に特に問題はないと判断した。

2.5.6.2 リスク

本剤の有効成分であるカルテオロール塩酸塩とラタノプロストは、ミケラン[®]点眼液及びミケラン[®]LA点眼液又はキサラタン[®]点眼液として、緑内障及び高眼圧症患者に長年に渡って使用され、再審査を終了し安全性が確認された薬剤である。前述したように、本剤で報告された副作用は、いずれもミケラン[®]点眼液及びミケラン[®]LA点眼液又はキサラタン[®]点眼液の副作用として既知であり、発現割合も高くなく、副作用の程度は軽度であった。したがって、本剤の安全性プロファイルは、カルテオロール LA 点眼液及びラタノプロスト点眼液の安全性プロファイルの範囲内にあると予想した。この理由から、両薬剤の添付文書情報を参考にして、本剤投与時のリスクとして、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、副作用（重大な副作用）を設定した。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

カルテオロール塩酸塩に基づく項目

- コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック（Ⅱ・Ⅲ 度）、心原性ショックのある患者〔β-受容体遮断による刺激伝導系抑制作用・心拍出量抑制作用により、これらの症状が増悪するおそれがある。〕

カルテオロール塩酸塩及びラタノプロスト両方に共通する項目

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 気管支喘息、気管支痙攣又はそれらの既往歴のある患者、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者〔β-受容体遮断による気管支平滑筋収縮作用により、これらの症状が増悪するおそれがある。〕

【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】

カルテオロール塩酸塩に基づく項目

- 肺高血圧による右心不全の患者〔心機能を抑制し症状が増悪するおそれがある。〕
- うっ血性心不全の患者〔心機能を抑制し症状が増悪するおそれがある。〕
- コントロール不十分な糖尿病の患者〔低血糖症状を起こしやすく、かつ症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること。〕
- 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。〕

ラタノプロストに基づく項目

- 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者〔嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下を起こすとの報告がある。〕
- 眼内炎（虹彩炎、ぶどう膜炎）のある患者〔眼圧上昇がみられたことがある。〕
- ヘルペスウイルスが潜在している可能性のある患者〔角膜ヘルペスがみられたことがある。〕
- 妊婦、産婦、授乳婦等

【重要な基本的注意】

カルテオロール塩酸塩及びラタノプロスト両方に共通する項目

本剤は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 を含む配合点眼液であり、カルテオロール塩酸塩とラタノプロスト双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使用を検討すること。

カルテオロール塩酸塩に基づく項目

- 本剤は眼表面でのカルテオロール塩酸塩の滞留性向上及び持続性発揮のためアルギン酸を添加している。そのため、他の点眼剤との併用時には、本剤が他の点眼剤の吸収性に、あるいは他剤が本剤の持続性に影響を及ぼす可能性がある。したがって、他の点眼剤との併用にあたっては、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よう指導すること。なお、やむを得ず本剤点眼後に他の点眼剤を使用する場合には、点眼後に十分な間隔をあけて他の点眼剤を使用するよう指導すること。
- 全身的に吸収される可能性があり、β 遮断薬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、留意すること。

ラタノプロストに基づく項目

- 本剤の投与により、虹彩色素沈着（メラニンの増加）があらわれることがある。投与に際しては虹彩色素沈着及び色調変化について患者に十分説明しておくこと。この色素沈着は投与により徐々に増加し、投与中止により停止するが、投与中止後消失しないことが報告されている。また、虹彩色素沈着による色調変化があらわれる可能性があり、特に片眼治療の場合、左右眼で虹彩の色調に差が生じる可能性がある。褐色を基調とする虹彩の患者において、虹彩色素沈着が多く報告されているが、虹彩の変色が軽度であり、臨床所見によって発見されないことが多い。
- 本剤投与中に角膜上皮障害（点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん）があらわれることがあるので、しみる、そう痒感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、直ちに受診するよう患者に十分指導すること。
- 本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は、使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。
- 本剤の点眼後、一時的に霧視があらわれることがあるため、症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

【副作用－重大な副作用－】

カルテオロール塩酸塩に基づく項目

- 喘息発作（頻度不明）：喘息発作を誘発することがあるので、咳・呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 失神（頻度不明）：高度な徐脈に伴う失神があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 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（頻度不明）：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，冠攣縮性狭心症があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

- カルテオロール塩酸塩の類薬で，眼類天疱瘡，脳虚血，脳血管障害，全身性エリテマトーデス（頻度不明）の報告がある。

ラタノプロストに基づく項目

- 虹彩色素沈着（頻度不明）：虹彩色素沈着があらわれることがあるので，患者を定期的に診察し，虹彩色素沈着があらわれた場合には臨床状態に応じて投与を中止すること。

2.5.6.3 結論

緑内障の薬物治療は単剤では不十分なことが多く，その場合多剤併用療法又は配合点眼液治療が行われる。多剤併用療法の場合，点眼アドヒアランスが単剤治療に比べて低下することから，本剤の使用により点眼薬剤数や点眼回数を減らすことで，点眼アドヒアランスの向上に貢献すると期待される。また，現在上市されている配合点眼液はいずれもチモロールマレイン酸塩を含有しており，チモロールマレイン酸塩と比べて安全性プロファイルに優れたカルテオロール塩酸塩を配合する本剤は，治療の選択肢を増やすうえで意義がある。有効性では，本剤はカルテオロール点眼液及びラタノプロスト点眼液単剤に比べて眼圧下降作用の優越性が確認され，また，これらの併用療法と同程度の眼圧下降作用が確認された。本剤の安全性に懸念される問題はなかった。

以上の理由から，本剤は緑内障の薬物治療，特に単剤で効果不十分な場合の薬物治療に貢献できると考えられる。

2.5.7 参考文献

- 1 Yabuuchi Y, Kinoshita D. Cardiovascular studies of 5-(3-tert-butylamino-2-hydroxy)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl 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, Sébastien 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 Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al.; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology.* 2004;111:1641-8. (資料番号 5.4-11)
- 12 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;112:1661-9. (資料番号 5.4-12)
- 13 Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:262-7. (資料番号 5.4-13)
- 14 Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. *Ophthalmic Surg.* 1995;26:233-6. (資料番号 5.4-14)
- 15 Robin AL, Covert D. Does adjunctive glaucoma therapy affect adherence to the initial primary therapy? *Ophthalmology.* 2005;112:863-8. (資料番号 5.4-15)
- 16 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)
- 17 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)

- 18 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)
- 19 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)
- 20 石澤 聡子, 近藤 雄司, 山本 哲也. 一大学附属病院における緑内障治療薬選択の実態調査. *臨眼*. 2006 ; 60 : 1679-84. (資料番号 5.4-20)
- 21 清水 美穂, 今野 伸介, 片井 麻貴, 前田 祥恵, 中村 聡, 藤原 慎太郎 ほか. 札幌医科大学およびその関連病院における緑内障治療薬の実態調査. *あたらしい眼科*. 2006 ; 23 : 529-32. (資料番号 5.4-21)
- 22 中井 義幸, 井上 賢治, 森山 涼, 若倉 雅登, 井上 治郎, 富田 剛司. 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 : 1581-5. (資料番号 5.4-22)
- 23 塩川 美菜子, 井上 賢治, 富田 剛司. 多施設における緑内障実態調査 2012 年版－薬物治療－. *あたらしい眼科*. 2013 ; 30 : 851-6. (資料番号 5.4-23)
- 24 井上 賢治, 野口 圭, 若倉 雅登, 井上 治郎, 富田 剛司. 原発開放隅角緑内障 (広義) 患者における持続型カルテオロール点眼薬の短期効果. *あたらしい眼科*. 2008 ; 25 : 1291-4. (資料番号 5.4-24)
- 25 井上 賢治, 塩川 美菜子, 若倉 雅登, 富田 剛司. 持続型カルテオロール点眼薬のラタノプロスト点眼薬への追加効果. *眼臨紀*. 2010 ; 3 : 14-7. (資料番号 5.4-25)
- 26 柴田 真帆, 杉山 哲也, 小嶋 祥太, 岡本 兼児, 高橋 則善, 植木 麻理 ほか. ラタノプロスト・ β 遮断持続性点眼液併用による原発開放隅角緑内障の視神経乳頭血流の変化. *あたらしい眼科*. 2011 ; 28 : 1017-21. (資料番号 5.4-26)
- 27 新垣 淑邦, 與那原 理子, 澤口 昭一. 2 種類の持続型 β 遮断薬のラタノプロストへの追加効果と副作用の比較. *眼臨紀*. 2013 ; 6 : 91-6. (資料番号 5.4-27)
- 28 The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol*. 2000;130:429-40. (資料番号 5.4-28)
- 29 大塚製薬株式会社. ミケラン®LA 点眼液 1%・2%. 医薬品インタビューフォーム. 2013. (資料番号 5.4-29)
- 30 ファイザー株式会社. キサラタン®点眼液 0.005%. 医薬品インタビューフォーム. 2014. (資料番号 5.4-30)
- 31 Diestelhorst M, Larsson LI; European Latanoprost Fixed Combination Study Group. A 12 week study comparing the fixed combination of latanoprost and timolol with the concomitant use of the individual components in patients with open angle glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:199-203. (資料番号 5.4-31)
- 32 Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1998;126:498-505. (資料番号 5.4-32)
- 33 Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:1268-79. (資料番号 5.4-33)
- 34 Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:701-13. (資料番号 5.4-34)

- 35 Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, et al.; CIGTS Study Group. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology*. 2001;108:1943-53. (資料番号 5.4-35)