

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）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

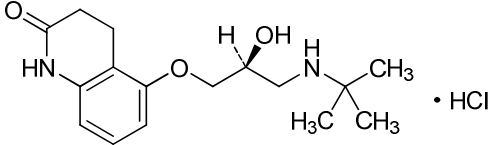
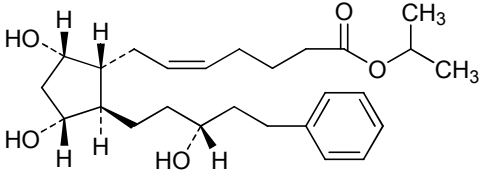
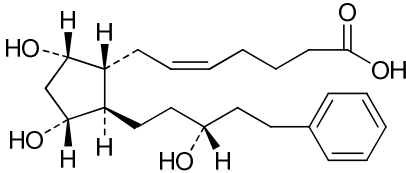
大塚製薬株式会社

目次

目次	2
略号一覧	3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要	4
2.7.1.1 ヒト血漿中薬物濃度の測定法バリデーション	4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約	6
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析	6
2.7.1.4 付録	6

略号一覧

略号	省略していない表現
LC/MS/MS	Liquid chromatography/ Mass spectrometry/ Mass spectrometry: 液体クロマトグラフィーと質量分析計 2 台を直結した分析器

名称（由来） カルテオロール塩酸塩（JAN） Carteolol Hydrochloride（JAN） Carteolol（INN） OPC-1085	構造式  及び鏡像異性体
ラタノプロスト（JAN） Latanoprost（JAN, INN）	
ラタノプロスト遊離酸 Latanoprost free acid	

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 ヒト血漿中薬物濃度の測定法バリデーション

ラタノプロストは生体内で速やかに加水分解され、活性体が遊離酸であることから、測定対象をラタノプロスト遊離酸とした。ラタノプロスト遊離酸については、内部標準法により、200 μ L の加ヘパリン血漿から、固相抽出法により目的物質を単離した後、LC/MS/MS にて 10.00～5000 pg/mL の濃度範囲で測定を行った。

カルテオロールについては、内部標準法により、200 μ L の加ヘパリン血漿から、ジエチルエーテル/ヘキサン (3:1, v/v) 抽出により目的物質を単離した後、LC/MS/MS にて 0.02000～2.500 ng/mL の濃度範囲で測定を行った。

ヒト血漿中における薬物濃度測定に用いた分析方法及び定量分析バリデーション試験成績の一覧を表 2.7.1.1-1 に示した。いずれの方法においても良好な成績を示した。

表 2.7.1.1-1 分析法及び定量分析バリデーション試験成績の一覧

試料		血漿	血漿	血漿
分析物		ラタノプロスト遊離酸	カルテオロール	カルテオロール
方法		LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
バリ デ ー シ ョ ン パ ラ メ ー タ	標準曲線範囲	10.00 ～ 5000 pg/mL	0.02000 ～ 2.500 ng/mL	0.02 ～ 2.5 ng/mL
	回帰モデル ^a	Linear 重み付け = 1/X ²	Linear 重み付け = 1/Y	Linear 重み付け = 1/Y
	精度：(変動係数%)			
	日内	0.8 ～ 6.6%	0.8 ～ 7.0%	2.6 ～ 18.2%
	日間	4.4 ～ 8.3%	1.3 ～ 5.9%	10.8 ～ 15.9%
	真度：(偏差%)			
	日内	1.2 ～ 12.5%	0.3 ～ 7.7%	−14.1 ～ 17.9
	日間	0.6 ～ 2.9%	1.1 ～ 4.7%	−8.7 ～ 7.5
安 定 性	室温，冷蔵	24 時間 (冷蔵，4℃)	24 時間 (室温)	ND
	オートサンプラー	72 時間 (4℃)	ND	48 時間 (10℃)
	標準溶液	24 時間 (室温)，35 日 (−20℃)	24 時間 (室温)	1 ヲ月 (10℃)
	凍結保存	34 日 (−20℃，−80℃)	211 日 (−20℃，−80℃)	3 ヲ月 (−20℃)
	凍結融解	6 サイクル	6 サイクル	3 サイクル
報告書番号		NB056V	NB057V	NB049 ^b
試験番号		1085EL004	1085EL004	1085EL004
試験報告書添付場所 (資料番号)		5.3.1.4-01	5.3.1.4-02	5.3.1.4-03

ND: 検討せず

a: Linear = 直線回帰, X = 濃度, Y = Peak Area Ratio b: オートサンプラー中及び標準溶液の安定性を試験番号 1085EL-004 で引用

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4 付録

該当なし

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）

2.7.2 臨床薬理試験

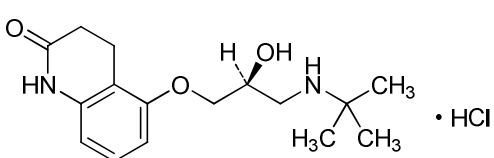
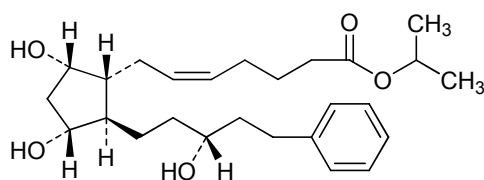
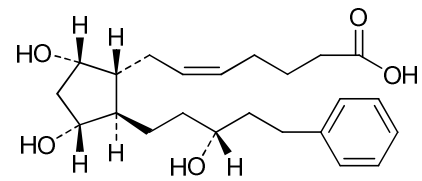
大塚製薬株式会社

目次

目次	2
略号一覧	3
2.7.2 臨床薬理試験	4
2.7.2.1 背景及び概観	4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約	5
2.7.2.2.1 001 試験	5
2.7.2.2.2 004 試験	8
2.7.2.3 全試験を通しての試験結果の比較と解析	14
2.7.2.3.1 薬物動態	14
2.7.2.3.2 配合による相互作用	14
2.7.2.4 特別な試験	15
2.7.2.5 付録	15

略号一覧

略号	省略していない表現
001 試験	1085EL-001 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_t	点眼後 0 時間から最終測定可能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
OPC-1085EL 群	OPC-1085EL 点眼液群
$t_{1/2,z}$	最終相の血漿中消失半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
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%群
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%
ラタノプロスト群	ラタノプロスト点眼液 0.005%群
ラタノプロスト点眼液	ラタノプロスト点眼液 0.005%
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	
ラタノプロスト（JAN） Latanoprost（JAN, INN）	
ラタノプロスト遊離酸 Latanoprost free acid	

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

OPC-1085EL 点眼液（以下、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 1085EL-001 試験（以下、001 試験）を、本剤の薬物動態及び安全性を検討する目的で 1085EL-004 試験（以下、004 試験）を実施した。

表 2.7.2.1-1 に臨床薬理試験の一覧を示した。

表 2.7.2.1-1 臨床薬理試験の一覧

試験番号 試験の目的	対象	被験薬及び対照薬	被験者数	投与期間
001 試験 安全性、薬力学作用、 薬物動態	健康成人男性	OPC-1085EL 点眼液	10 例	7 日間
		プラセボ点眼液	5 例	
004 試験 薬物動態、安全性	健康成人男性	OPC-1085EL 点眼液	10 例	7 日間
		カルテオロール LA 点眼液	10 例	
		ラタノプロスト点眼液	10 例	

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 001 試験

(1) 試験デザイン

健康成人男性を対象として本剤を1回1滴、1日1回、7日間、両眼に反復点眼したときの安全性、薬力学作用及び薬物動態を検討するために、単施設、プラセボ対照、無作為化、単盲検試験を実施した。

点眼1日目、4日目及び6日目の点眼前、点眼後5分(8:05)、点眼後15分(8:15)、点眼後30分(8:30)、点眼後1時間(9:00)、点眼後2時間(10:00)及び点眼後8時間(16:00)に採血を行い、血漿中薬物濃度を測定した。

(2) 結果

(a) カルテオロールの血漿中濃度

本剤を1日1回反復点眼したときの点眼1日目、4日目及び6日目のカルテオロールの血漿中濃度を表 2.7.2.2.1-1 に示した。

点眼1日目、4日目及び6日目の血漿中カルテオロール濃度の平均値はいずれも点眼後15分にピーク〔点眼1日目： 1.006 ± 0.6022 ng/mL (平均値 $\pm$ 標準偏差, 以下同様)、点眼4日目： 1.141 ± 0.4793 ng/mL, 点眼6日目： 1.415 ± 0.8524 ng/mL〕を示し、その後緩やかに消失した。点眼4日目及び6日目の点眼前はほぼ同様の値であり、少なくとも点眼4日目には定常状態に達していると考えられた。血漿中カルテオロール濃度はばらつきが大きいものの、10例中9例で点眼1日目と比較して点眼4日目又は6日目が高値を示したことから、本剤を反復点眼することにより血漿中カルテオロールはわずかながら累積することが確認された。

表 2.7.2.2.1-1 血漿中カルテオロール濃度

点眼群	統計量	1日目					
		点眼前	8:15	8:30	9:00	10:00	16:00
OPC-1085EL	例数	10	10	10	10	10	10
	算術平均値	0	1.006	0.8820	0.7582	0.6155	0.5096
	標準偏差	0	0.6022	0.4984	0.4084	0.3272	0.3033
	変動係数 (%)	-	59.8	56.5	53.9	53.2	59.5
	最小値	0	0.3460	0.4626	0.3507	0.2427	0.1505
	中央値	0	0.8275	0.6431	0.5856	0.5821	0.4824
	最大値	0	2.052	1.811	1.494	1.222	1.124

点眼群	統計量	4日目					
		点眼前	8:15	8:30	9:00	10:00	16:00
OPC-1085EL	例数	10	10	10	10	10	10
	算術平均値	0.2697	1.141	1.128	1.088	1.062	0.7484
	標準偏差	0.1146	0.4793	0.4453	0.5228	0.5598	0.4318
	変動係数 (%)	42.5	42.0	39.5	48.0	52.7	57.7
	最小値	0.09839	0.5050	0.5588	0.5086	0.3763	0.2371
	中央値	0.2528	1.158	1.142	0.9665	0.9841	0.6755
	最大値	0.4728	1.890	1.742	1.953	2.067	1.616

点眼群	統計量	6日目					
		点眼前	8:15	8:30	9:00	10:00	16:00
OPC-1085EL	例数	10	10	10	10	10	10
	算術平均値	0.3258	1.415	1.323	1.278	1.378	1.040
	標準偏差	0.2250	0.8524	0.7510	0.7558	0.9408	0.6891
	変動係数 (%)	69.1	60.2	56.8	59.1	68.3	66.3
	最小値	0.1121	0.3723	0.3837	0.4844	0.4126	0.2513
	中央値	0.2598	1.203	1.124	1.075	1.290	0.8934
	最大値	0.8719	2.614	2.439	2.595	3.132	2.660

単位：ng/mL

-：算出不可，定量下限未満（＜0.02000 ng/mL）の血漿中薬物濃度は0 ng/mLとして計算

点眼後15分：8:15，点眼後30分：8:30，点眼後1時間：9:00，点眼後2時間：10:00，点眼後8時間：16:00

＜資料番号5.3.3.1-01：表11.5-1より作成＞

(b) ラタノプロスト遊離酸の血漿中濃度

本剤を1日1回反復点眼したときの点眼1日目，4日目及び6日目のラタノプロスト遊離酸の血漿中濃度を表2.7.2.2.1-2に示した。

血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度は10例中1例が全ての採血時期で定量下限（10.00 pg/mL）を下回った。点眼1日目，4日目及び6日目の血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度の平均値はいずれも点眼後5分にピーク（点眼1日目：17.61 ± 12.42 pg/mL，点眼4日目：23.83 ± 17.53 pg/mL，点眼6日目：29.57 ± 22.81 pg/mL）を示し，その後速やかに消失した。また，各点眼後1時間の濃度及び点眼4日目，6日目の点眼前の濃度はいずれも定量下限（10.00 pg/mL）未満であった。

表 2.7.2.2.1-2 血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度

点眼群	統計量	点眼前	1日目			
			8:05	8:15	8:30	9:00
OPC-1085EL	例数	10	10	10	10	10
	算術平均値	0	17.61	15.53	4.916	0
	標準偏差	0	12.42	12.18	7.997	0
	変動係数 (%)	-	70.5	78.5	162.7	-
	最小値	0	0	0	0	0
	中央値	0	17.59	17.40	0	0
	最大値	0	38.10	35.24	19.17	0

点眼群	統計量	点眼前	4日目			
			8:05	8:15	8:30	9:00
OPC-1085EL	例数	10	10	10	10	10
	算術平均値	0	23.83	16.45	4.957	0
	標準偏差	0	17.53	11.32	6.515	0
	変動係数 (%)	-	73.5	68.8	131.4	-
	最小値	0	0	0	0	0
	中央値	0	25.94	15.89	0	0
	最大値	0	51.75	37.96	15.36	0

点眼群	統計量	点眼前	6日目			
			8:05	8:15	8:30	9:00
OPC-1085EL	例数	10	10	10	10	10
	算術平均値	0	29.57	22.37	8.068	0
	標準偏差	0	22.81	13.27	9.187	0
	変動係数 (%)	-	77.1	59.3	113.9	-
	最小値	0	0	0	0	0
	中央値	0	28.18	21.82	5.180	0
	最大値	0	69.84	40.77	23.09	0

単位：pg/mL

-：算出不可，定量下限未満（< 10.00 pg/mL）の血漿中薬物濃度は 0 pg/mL として計算

点眼後 5 分：8:05，点眼後 15 分：8:15，点眼後 30 分：8:30，点眼後 1 時間：9:00

<資料番号 5.3.3.1-01：表 11.5-2 より作成>

(3) 結論

- 本剤の反復点眼において，平均血漿中カルテオロール濃度は 1 日目，4 日目及び 6 日目とも，点眼後 15 分にピークに達した。
- 本剤の反復点眼により，血漿中カルテオロールの累積傾向がみられた。
- 本剤の反復点眼において，平均血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度は 1 日目，4 日目及び 6 日目とも，点眼後 5 分にピークに達した。
- 血漿中ラタノプロスト遊離酸は点眼後 1 時間で定量下限未満となった。

2.7.2.2.2 004 試験

(1) 試験デザイン

健康成人男性を対象として本剤、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%（以下、カルテオロール LA 点眼液）又はラタノプロスト点眼液 0.005%（以下、ラタノプロスト点眼液）を 1 日 1 回、7 日間反復点眼し、カルテオロールとラタノプロスト遊離酸の血漿中濃度推移から、本剤の各成分について配合による薬物動態及び安全性への影響を検討するために、単施設、実薬対照、無作為化試験を実施した。

点眼 1 日目及び 7 日目の点眼前、点眼後 5 分、点眼後 10 分、点眼後 15 分、点眼後 20 分、点眼後 30 分、点眼後 1 時間、点眼後 2 時間、点眼後 4 時間、点眼後 8 時間、点眼後 12 時間、点眼 2 日目及び 6 日目の点眼前に採血を行い、血漿中薬物濃度を測定した。

(2) 結果

(a) カルテオロールの血漿中濃度

本剤及びカルテオロール LA 点眼液を 1 日 1 回反復点眼したときの点眼 1 日目及び 7 日目のカルテオロールの血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.2.2-1 及び図 2.7.2.2.2-2 に示した。点眼 1 日目及び 7 日目の血漿中カルテオロール濃度の平均値は、OPC-1085EL 群、カルテオロール LA 群ともに点眼後 15 分にピーク [1 日目 ; OPC-1085EL 群 : 0.8239 ± 0.2693 ng/mL, カルテオロール LA 群 : 0.9153 ± 0.4898 ng/mL 及び 7 日目 ; OPC-1085EL 群 : 1.128 ± 0.2921 ng/mL, カルテオロール LA 群 : 1.476 ± 0.5507 ng/mL, 資料番号 5.3.3.1-02, 14.1.2 薬物動態の表 Table 14.1.2.1-1 及び Table 14.1.2.1-9 より引用] を示し、その後緩やかに消失した。

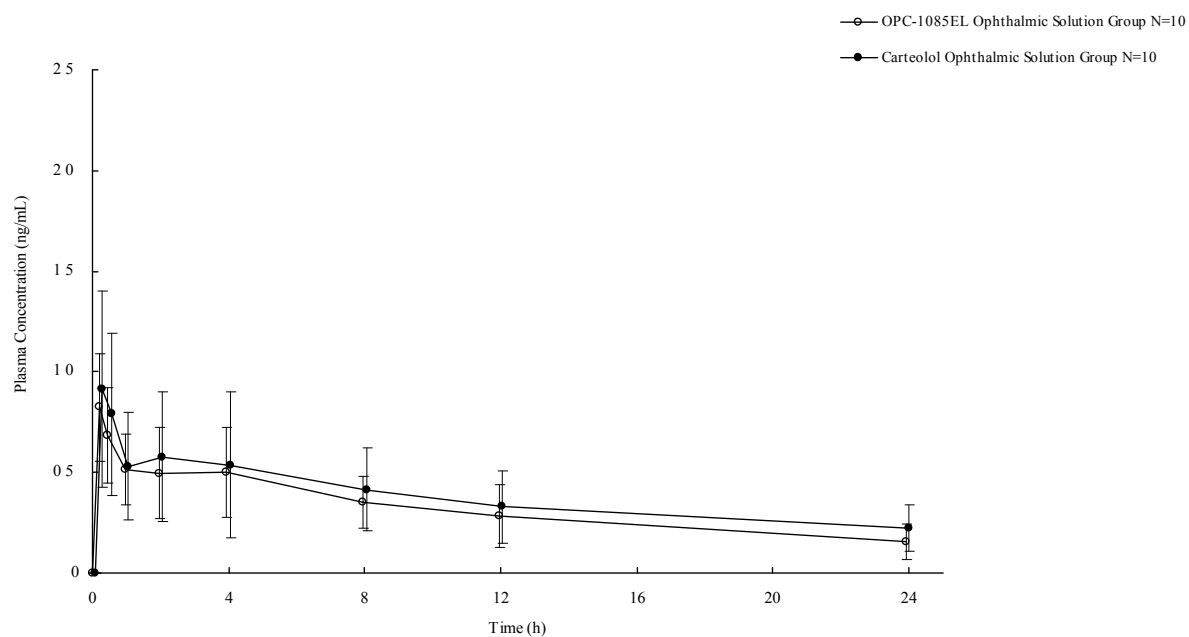


図 2.7.2.2.2-1 本剤及びカルテオロール LA 点眼液点眼後の血漿中カルテオロール濃度推移（点眼 1 日目）

注：定量下限未満（＜0.02000 ng/mL）の血漿中濃度は 0 ng/mL として計算

平均値 ± 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-02：図 11.5.2.3.1-1>

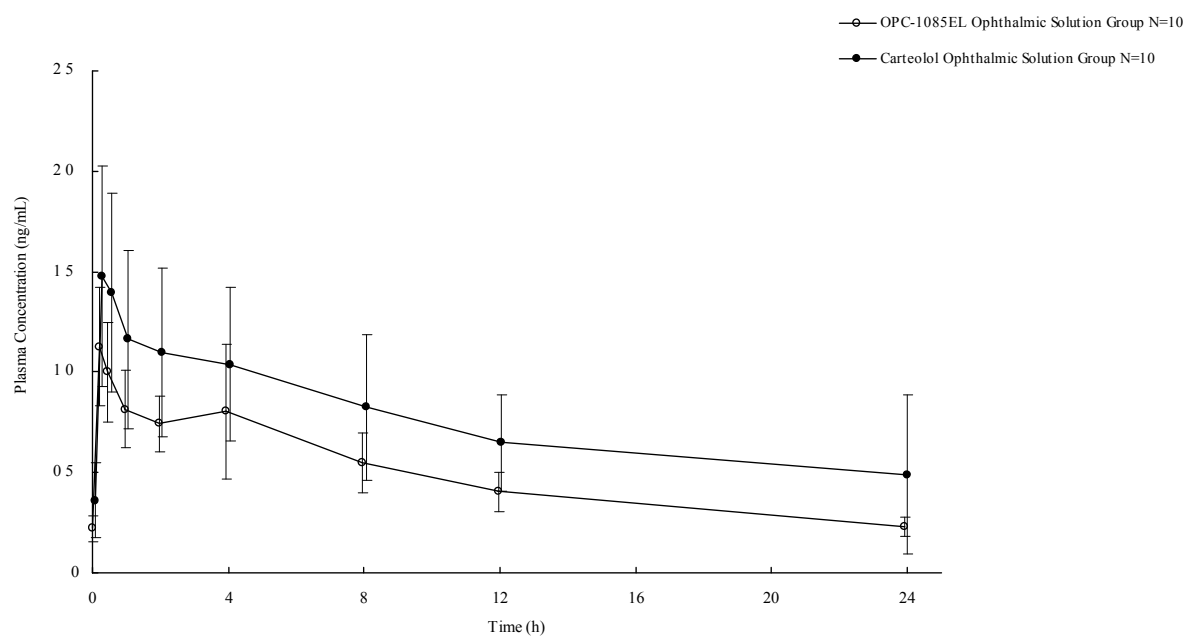


図 2.7.2.2.2-2 本剤及びカルテオロール LA 点眼液反復点眼後の血漿中カルテオロール濃度推移（点眼 7 日目）

平均値 ± 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-02：図 11.5.2.3.1-2>

(b) カルテオロールの薬物動態パラメータ

本剤及びカルテオロール LA 点眼液を 1 日 1 回反復点眼したときの点眼 1 日目及び 7 日目のカルテオロールの薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2.2-1 及び表 2.7.2.2.2-2 に示した。

点眼 1 日目の血漿中カルテオロールの $C_{\max}$ は OPC-1085EL 群及びカルテオロール LA 群でそれぞれ 0.8558 ± 0.2658 ng/mL 及び 0.9984 ± 0.4832 ng/mL, AUC_{∞} はそれぞれ 11.0 ± 7.48 ng·h/mL 及び 12.7 ± 4.17 ng·h/mL となり, カルテオロール LA 群の $C_{\max}$ 及び OPC-1085EL 群の AUC_{∞} のばらつきが大きいものの両点眼群はほぼ同様の値を示した。点眼 7 日目の $C_{\max}$ は OPC-1085EL 群及びカルテオロール LA 群でそれぞれ 1.174 ± 0.3085 ng/mL 及び 1.627 ± 0.5001 ng/mL, AUC_{24h} はそれぞれ 11.6 ± 2.97 ng·h/mL 及び 18.0 ± 5.90 ng·h/mL となり, OPC-1085EL 群でやや低値を示した。また, $t_{\max}$ 及び $t_{1/2,z}$ については点眼 1 日目及び 7 日目ともにいずれの群でもほぼ同様の値を示した。

表 2.7.2.2.2-1 本剤及びカルテオロール LA 点眼液点眼後のカルテオロールの血漿中薬物動態パラメータ (点眼 1 日目)

	血漿中カルテオロール	
	OPC-1085EL 群	カルテオロール LA 群
N	10	10
$C_{\max}$ (ng/mL)	0.8558 ± 0.2658	0.9984 ± 0.4832
AUC_{∞} (ng·h/mL)	11.0 ± 7.48^b	12.7 ± 4.17^c
AUC_t (ng·h/mL)	7.73 ± 2.99	9.00 ± 3.70
AUC_{24h} (ng·h/mL)	7.35 ± 2.89^b	9.74 ± 3.73^c
$t_{\max}$ (h) ^a	0.25 (0.25 - 4.00)	0.25 (0.25 - 23.92)
$t_{1/2,z}$ (h)	13.9 ± 7.32^b	12.5 ± 2.92^c

平均値 ± 標準偏差

^a: 中央値 (最小値 - 最大値)

^b: N = 9

^c: N = 6

<資料番号 5.3.3.1-02 : Table 14.1.2.1-2 より作成>

表 2.7.2.2.2-2 本剤及びカルテオロール LA 点眼液反復点眼後のカルテオロールの血漿中薬物動態パラメータ (点眼 7 日目)

	血漿中カルテオロール	
	OPC-1085EL 群	カルテオロール LA 群
N	10	10
$C_{\max}$ (ng/mL)	1.174 ± 0.3085	1.627 ± 0.5001
AUC_{24h} (ng·h/mL)	11.6 ± 2.97	18.0 ± 5.90
$t_{\max}$ (h) ^a	0.25 (0.25 - 4.00)	0.38 (0.25 - 24.00)
$t_{1/2,z}$ (h)	13.5 ± 2.34	14.1 ± 2.77^b

平均値 ± 標準偏差

^a: 中央値 (最小値 - 最大値)

^b: N = 6

<資料番号 5.3.3.1-02 : Table 14.1.2.1-10 より作成>

(c) ラタノプロスト遊離酸の血漿中濃度

本剤及びラタノプロスト点眼液を1日1回反復点眼したときの点眼1日目及び7日目のラタノプロスト遊離酸の血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.2.2-3 及び図 2.7.2.2.2-4 に示した。

点眼1日目及び7日目の血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度は、OPC-1085EL 群及びラタノプロスト群ともに点眼後10分にピーク [1日目；OPC-1085EL 群：18.48 ± 8.921 pg/mL，ラタノプロスト群：20.21 ± 9.409 pg/mL 及び7日目；OPC-1085EL 群：16.51 ± 7.989 pg/mL，ラタノプロスト群：17.12 ± 8.785 pg/mL，資料番号 5.3.3.1-02，14.1.2 薬物動態の表 Table 14.1.2.1-4 及び Table 14.1.2.1-12 より引用] を示し，その後速やかに消失した。また，血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度は，点眼日数や点眼群に関わらず点眼後24時間には全被験者で定量下限（10.00 pg/mL）未満になった。

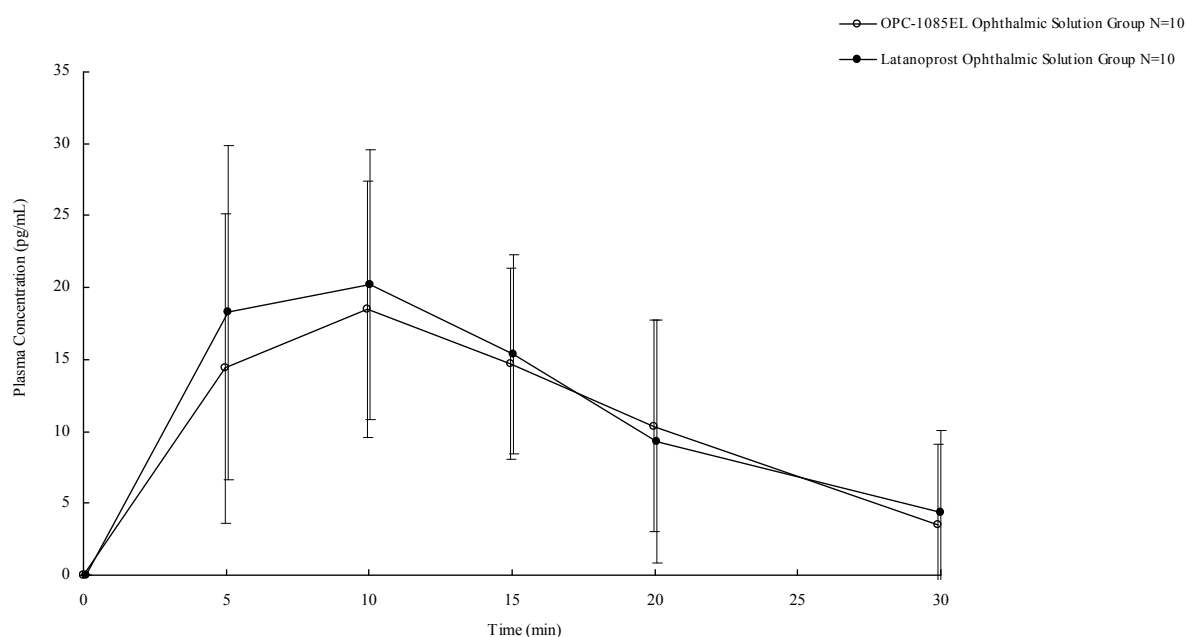


図 2.7.2.2.2-3 本剤及びラタノプロスト点眼液点眼後の血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度推移（点眼1日目）

注：定量下限未満（< 10.00 pg/mL）の血漿中濃度は 0 pg/mL として計算

平均値 ± 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-02：図 11.5.2.3.2-1>

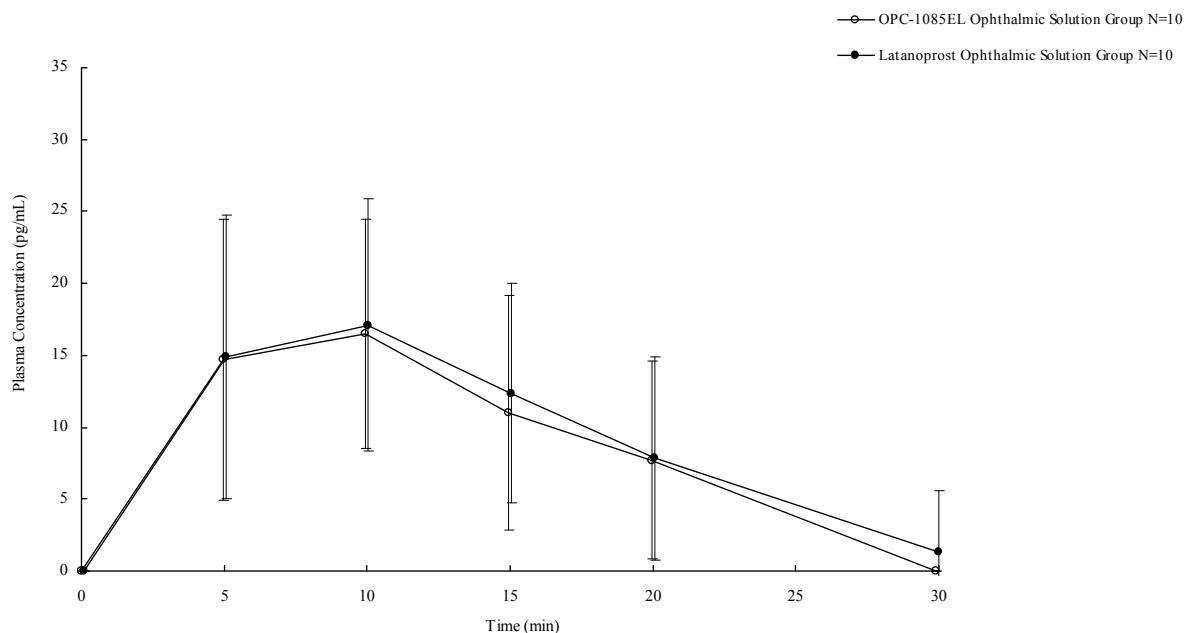


図 2.7.2.2.2-4 本剤及びラタノプロスト点眼液反復点眼後の血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度推移（点眼 7 日目）

注：定量下限未満（< 10.00 pg/mL）の血漿中濃度は 0 pg/mL として計算

平均値 ± 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-02：図 11.5.2.3.2-2>

(d) ラタノプロスト遊離酸の薬物動態パラメータ

本剤及びラタノプロスト点眼液を 1 日 1 回反復点眼したときの点眼 1 日目及び 7 日目のラタノプロスト遊離酸の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2.2-3 及び表 2.7.2.2.2-4 に示した。

点眼 1 日目の血漿中ラタノプロスト遊離酸の C_{max} は OPC-1085EL 群及びラタノプロスト群それぞれ 19.77 ± 10.13 pg/mL 及び 21.22 ± 10.16 pg/mL, $AUC_{0.5h}$ はそれぞれ 6.15 ± 2.42 pg·h/mL 及び 6.68 ± 3.08 pg·h/mL となり、いずれのパラメータもばらつきが大きいものの、両点眼群はほぼ同様の値を示した。点眼 7 日目の C_{max} は OPC-1085EL 群及びラタノプロスト群でそれぞれ 18.47 ± 8.913 pg/mL 及び 17.48 ± 8.892 pg/mL, $AUC_{0.5h}$ はそれぞれ 4.97 ± 1.96 pg·h/mL 及び 5.31 ± 2.72 pg·h/mL となり、いずれのパラメータもばらつきが大きいものの両点眼群はほぼ同様の値を示した。また、 t_{max} についても点眼 1 日目及び 7 日目ともにいずれの群でもほぼ同様の値を示した。

表 2.7.2.2.2-3 本剤及びラタノプロスト点眼液点眼後のラタノプロスト遊離酸の血漿中薬物動態パラメータ（点眼 1 日目）

	血漿中ラタノプロスト遊離酸	
	OPC-1085EL 群	ラタノプロスト群
N	10	10
C _{max} (pg/mL)	19.77 ± 10.13	21.22 ± 10.16
AUC _∞ (pg·h/mL)	12.9 ± 1.62 ^b	12.9 ± 2.28 ^d
AUC _t (pg·h/mL)	4.99 ± 3.00	5.67 ± 3.72
AUC _{0.5h} (pg·h/mL)	6.15 ± 2.42 ^c	6.68 ± 3.08 ^c
t _{max} (min) ^a	10 (5 - 10) ^c	10 (5 - 10) ^c
t _{1/2,z} (min)	17.8 ± 3.49 ^b	14.7 ± 3.74 ^d

平均値 ± 標準偏差

^a : 中央値（最小値 - 最大値）

^b : N = 4

^c : N = 9

^d : N = 5

<資料番号 5.3.3.1-02 : Table 14.1.2.1-5 より作成>

表 2.7.2.2.2-4 本剤及びラタノプロスト点眼液反復点眼後のラタノプロスト遊離酸の血漿中薬物動態パラメータ（点眼 7 日目）

	血漿中ラタノプロスト遊離酸	
	OPC-1085EL 群	ラタノプロスト群
N	10	10
C _{max} (pg/mL)	18.47 ± 8.913	17.48 ± 8.892
AUC _{0.5h} (pg·h/mL)	4.97 ± 1.96 ^b	5.31 ± 2.72 ^b
t _{max} (min) ^a	5 (5 - 10) ^b	10 (5 - 10) ^b
t _{1/2,z} (min)	11.7 ± NC ^c	18.8 ± NC ^c

平均値 ± 標準偏差

^a : 中央値（最小値 - 最大値）

^b : N = 9

^c : N = 2

NC = Not Calculated

<資料番号 5.3.3.1-02 : Table 14.1.2.1-13 より作成>

(3) 結論

- 血漿中カルテオロールは、OPC-1085EL 群、カルテオロール LA 群とも点眼 7 日目の方が点眼 1 日目に比べて濃度が高く推移し、累積はみられたが、点眼 1 日目の AUC_∞と点眼 7 日目の AUC_{24h} の間に明確な差は認められなかったことから蓄積性はないと考えられた。
- 血漿中カルテオロールは、点眼 1 日目は OPC-1085EL 群、カルテオロール LA 群ともほぼ同様の濃度推移及び薬物動態パラメータの値を示した。点眼 7 日目では OPC-1085EL 群の濃度はカルテオロール LA 群と比べやや低く推移し、薬物動態パラメータの値（C_{max}, AUC_{24h}）もやや低かった（それぞれ 0.72 倍, 0.64 倍）が、個々の値のばらつきを考慮すると両点眼群に明らかな差はないと考えられた。血漿中ラタノプロスト遊離酸は、OPC-1085EL 群、ラタ

ノプロスト群とも点眼 1 日目と 7 日目の薬物動態パラメータはほぼ同様の値を示したことから、累積はないと考えられた。

- 血漿中ラタノプロスト遊離酸は、点眼 1 日目と点眼 7 日目のいずれにおいても OPC-1085EL 群とラタノプロスト群でほぼ同様の濃度推移を示し、薬物動態パラメータの値もほぼ同様であったことから、両点眼群に差はないと考えられた。

2.7.2.3 全試験を通しての試験結果の比較と解析

2.7.2.3.1 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, 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 $C_{\max}$ は約 1.4 倍上昇した。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はないと考えられた。

2.7.2.3.2 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、OPC-1085EL 点眼液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 (表 2.7.2.3.2-1)。

表 2.7.2.3.2-1 OPC-1085EL 点眼液及びカルテオロール LA 点眼液の反復点眼における血漿中カルテオロール濃度推移

薬剤	N	点眼後時間 (h)					
		0	0.25	0.5	1	2	8
OPC-1085EL 点眼液 ^a	20	0.2737 (0.1698)	1.271 (0.6375)	1.162 (0.5683)	1.047 (0.5871)	1.060 (0.7313)	0.7929 (0.5474)
カルテオロール LA 点眼液	10	0.3614 (0.1876)	1.476 (0.5507)	1.396 (0.4965)	1.163 (0.4427)	1.098 (0.4200)	0.8240 (0.3619)

平均値 (標準偏差), 単位: ng/mL

a: OPC-1085EL 点眼液の血漿中濃度: 001 試験は 6 日目, 004 試験は 7 日目のデータを用いた。

<資料番号 5.3.3.1-01: 付表 16.3.1 及び資料番号 5.3.3.1-02: Table 14.1.2.1-9 より作成>

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、OPC-1085EL 点眼液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。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

該当なし

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）

2.7.3 臨床的有効性

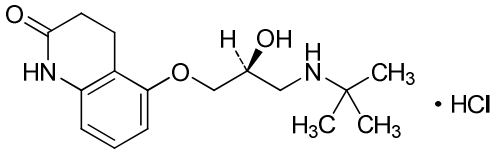
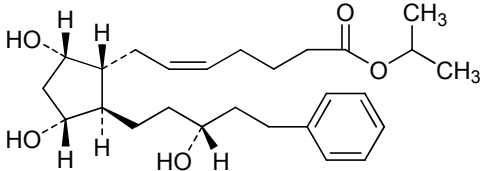
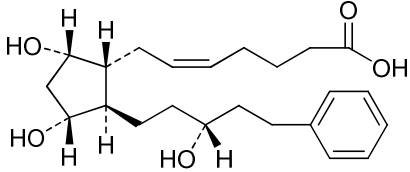
大塚製薬株式会社

目次

目次	2
略号一覧	3
2.7.3 臨床的有效性	5
2.7.3.1 背景及び概観	5
2.7.3.2 個々の試験結果の要約	10
2.7.3.2.1 第 III 相検証試験（002 試験）	10
2.7.3.2.2 第 III 相検証試験（003 試験）	15
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析	21
2.7.3.3.1 試験対象集団	21
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の検討	23
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較	24
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	25
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性	25
2.7.3.6 付録	26

略号一覧

略号	省略していない表現
FAS	Full analysis set（最大解析対象集団）
LOCF	Last observation carried forward
PPS	Per protocol set（治験実施計画書適合対象集団）
002 試験	1085EL- XXXXXXXXXX -002 試験
003 試験	1085EL- XXXXXXXXXX -003 試験
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	 及び鏡像異性体
ラタノプロスト（JAN） Latanoprost（JAN, INN）	
ラタノプロスト遊離酸 Latanoprost free acid	

2.7.3 臨床的有効性

緑内障又は高眼圧症患者に対する OPC-1085EL 点眼液（以下、本剤）の有効性は、2つの第 III 相検証試験 [1085EL-002 試験（以下、002 試験）及び 1085EL-003 試験（以下、003 試験）] の結果に基づいて評価した。

2.7.3.1 背景及び概観

両試験はいずれも実薬対照試験として実施した。試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示した。

表 2.7.3.1-1 有効性を評価した試験の概要

試験の種類	第 III 相検証試験（比較対照試験）	
	002 試験 ^a	003 試験 ^b
対象疾患	原発開放隅角緑内障（広義），高眼圧症	
デザイン 対照の種類	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 用法・投与期間	OPC-1085EL 点眼液	
	両眼に 1 回 1 滴，1 日 1 回（朝）8 週間点眼	
対照薬 用法・投与期間	ラタノプロスト点眼液	カルテオロール LA 点眼液
	両眼に 1 回 1 滴，1 日 1 回（朝）8 週間点眼	
参照薬 用法・投与期間	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
		両眼に 1 回 1 滴，1 日 1 回（朝） 8 週間点眼
総登録数 群ごとの割付け例数/ 有効性解析対象例数	<u>238 例</u> OPC-1085EL 群：119/118 例 ラタノプロスト群：119/119 例	<u>193 例</u> OPC-1085EL 群：78/78 例 カルテオロール LA 群：78/78 例 ラタノプロスト + カルテオロール LA 群：37/37 例
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	①眼圧測定値，②眼圧下降値，③眼圧下降率，④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，⑤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，⑥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%，参照薬：被験薬との有効性の類似性を考察するため設定した。

<a：資料番号 5.3.5.1-01，b：資料番号 5.3.5.1-02>

(1) 対象疾患

両試験共に、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) 導入期治療（スクリーニング期間）

両試験共に、スクリーニング開始時検査翌日からスクリーニング終了時検査日まで導入期治療を行った。

- 002 試験

ラタノプロスト点眼液 0.005%（以下、ラタノプロスト点眼液）を両眼に 1 回 1 滴，1 日 1 回，朝（9～11 時），4 週間点眼した。

- 003 試験

カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%（以下、カルテオロール LA 点眼液）を両眼に 1 回 1 滴，1 日 1 回，朝（9～11 時），4 週間点眼した。

(3) 選択基準

両試験共に以下を設定した。

【スクリーニング開始時】

- 性別：不問
- 入院・外来の別：外来
- 年齢：20 歳以上 80 歳以下（同意取得の時点）
- 両眼とも対象疾患と診断されている

【スクリーニング終了時】

- 対照薬による単剤治療 4 週間後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

(4) 試験薬の用法，点眼期間

- 002 試験

本剤及びラタノプロスト点眼液は，スクリーニング終了時検査日の翌日から点眼 8 週間検査日まで，両眼に 1 回 1 滴，1 日 1 回，朝（9～11 時），8 週間点眼した。

- 003 試験

本剤及びカルテオロール LA 点眼液は，スクリーニング終了時検査日の翌日から点眼 8 週間検査日まで，両眼に 1 回 1 滴，1 日 1 回，朝（9～11 時），8 週間点眼した。併用療法は，ラタノプロスト点眼液とカルテオロール LA 点眼液をそれぞれ両眼に 1 回 1 滴，1 日 1 回，朝（9～11 時），8 週間点眼した。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 点眼液を点眼した。

(5) 解析対象集団

両試験共に，有効性の解析対象集団として「FAS」及び「PPS」を設けた。主たる解析対象集

団は「FAS」とした。「PPS」では、感度分析の観点から集計解析を行った。

1) FAS

FAS は、無作為割付け後に治験薬が 1 回以上点眼され、スクリーニング終了時及び少なくとも治験薬点眼開始後に 1 個以上眼圧測定値がある被験者とした。

2) PPS

FAS のうち、以下の被験者を除外した。

- 対象外疾患，選択基準に合致しない被験者及び除外基準に抵触する被験者
- 治験薬の点眼期間が 4 週未満で中止した被験者
- 治験薬点眼状況不良（半分ぐらい点眼していない，ほとんど点眼していない）の被験者

(6) 評価対象眼

両試験共に、スクリーニング終了時検査日の朝点眼前の眼圧が高い方の眼，両眼が同値の場合は右眼を評価対象眼とし，有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の解析を行った。反対眼は非評価対象眼とした。

(7) 眼圧測定時期

両試験共に、スクリーニング終了時検査日は朝点眼前，朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後の 3 ポイント，点眼 4 週後検査日は朝点眼前の 1 ポイント，点眼 8 週後検査日は朝点眼前，朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後の 3 ポイントで眼圧を測定した。なお，朝点眼 8 時間後の眼圧に関しては，眼圧が測定された被験者のみ評価した。

(8) 主要評価項目と解析方法

両試験共に以下を設定した。

【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

【解析対象】

FAS, PPS

【解析方法】

投与群を要因，ベースライン眼圧値を共変量とする共分散分析を行い，被験群の対照群に対する優越性を検証した。

(9) 副次的評価項目と解析方法

両試験共に以下を設定した。

【副次的評価項目】

1) 眼圧測定値

点眼 4 週後：朝点眼前

点眼 8 週後：朝点眼前，朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後

2) 眼圧下降値

点眼 4 週後：朝点眼前

点眼 8 週後：朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後

3) 眼圧下降率

点眼 4 週後：朝点眼前

点眼 8 週後：朝点眼前，朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後

4) 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

点眼 8 週後：朝点眼前，朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後

5) 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

点眼 8 週後：朝点眼前，朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後

6) 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

点眼 8 週後：朝点眼前，朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後

【解析対象】

FAS, PPS

【解析方法】

1) 及び 2) は，投与群を要因とし，ベースラインの眼圧値を共変量とする共分散分析を行い，被験群と対照群を比較した。

3) は，投与群ごとに各時点における記述統計量を求めた。

4) 及び 5) は，被験群と対照群を，ロジスティック回帰モデルを用いて比較した。

6) は，投与群ごとに各時点における割合を求めた。

(10) データの取扱い

両試験共に，有効性の解析において欠測がある場合，LOCF 法を用いて補完した。ただし，治験薬点眼開始前の値は用いないこととした。また，治験薬点眼状況不良症例「来院日前日に点眼していない」の場合は，その来院時のデータについて，FAS では採用とするが，PPS からは除外とした。また，治験薬点眼状況不良症例「来院日当日に点眼して来院した」の場合は，その来院時のデータについて，FAS では「朝点眼前」のデータは除外するが，「朝点眼 2 時間後」及び「朝点眼 8 時間後」のデータは採用とし，PPS では「朝点眼前」，「朝点眼 2 時間後」及び「朝点眼 8 時間後」のいずれのデータとも除外とした。

(11) 併用薬及び併用療法

両試験共に，スクリーニング開始時検査時から点眼 8 週後検査時まで以下の薬剤/療法を禁止した。

- ・ 緑内障・高眼圧症治療薬（点眼，全身）
- ・ 副腎皮質ホルモン（眼瞼以外の皮膚局所投与は可能）
- ・ 緑内障に禁忌の薬剤（スコポラミンなどの抗コリン薬，マジンドールなど）
- ・ β 遮断薬（局所，全身）
- ・ プロスタグランジン製剤（局所，全身）
- ・ 眼科的手術（白内障手術，トラベクレクトミー，トラベクロトミー，虹彩切除術など）
- ・ 眼科的処置（レーザー線維柱帯形成術などのレーザー治療，冷凍凝固療法，コンタクトレ

ンズなど)

(12) 治験デザイン

- 両試験共に、無作為化、実薬対照、並行群間比較試験とした。
- 被験者の割付けは、施設内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の眼圧の投与群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, 24 mmHg 以上のカテゴリーに分類して動的割付を行った。
- 品質保証の面で、本剤とラタノプロスト点眼液は点眼容器を同一にできないことから、002 試験は単盲検（評価者盲検）とした。003 試験は、本剤とカルテオロール LA 点眼液について同一の点眼容器を用いた二重盲検とした。しかしながら、本剤と併用療法の比較は、点眼本数が異なることなどから、単盲検（評価者盲検）とした。両試験とも外見が同一で識別不能な小箱に点眼液を入れるなど、盲検性を維持するための対策を講じた。

(13) 目標症例数

002 試験では 220 例（本剤 110 例，ラタノプロスト点眼液 110 例），003 試験では 175 例（本剤 70 例，カルテオロール LA 点眼液 70 例，併用療法 35 例）とした。

(14) 002 試験を単盲検（評価者盲検）で実施した経緯

本剤とラタノプロスト点眼液の点眼容器は材質や容量が異なり、ラタノプロスト点眼液を本剤と同じ容器に詰め替えた場合、品質保証が困難となる。また、プラセボを設定したダブルダミー法による二重盲検試験の可能性について検討したが、ラタノプロストの先発品は特殊な製造工程によって製造されており、ラタノプロストの空容器を入手したとしても、先発品と同等の品質のプラセボを製造することは困難であり、技術的にダブルダミー法を実施することは不可能という結論に至った。これらのことから、本治験は単盲検（評価者盲検）試験として、必要な対策（資料番号 5.3.5.1-01 : 16.1.1 6.3.2 参照）を講じ、可能な限り盲検の維持に努め実施することとした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 第 III 相検証試験（002 試験）

(1) 試験の目的

原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者を対象とし、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。

(2) 試験のデザイン

本試験は、ラタノプロスト点眼液を対照薬とした、無作為化、単盲検（評価者盲検）、実薬対照、並行群間比較試験として実施した。治験薬の点眼を開始するまでの導入期（スクリーニング期間）には、ラタノプロスト点眼液を 1 日 1 回、4 週間点眼した。

(3) 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

(4) 結果

FAS として採用された 237 例（OPC-1085EL 群 118 例及びラタノプロスト群 119 例）を有効性の解析対象とした。

(a) 主要評価項目

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、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 2.7.3.2.1-1)。

表 2.7.3.2.1-1 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 2.7.6.2.1-5 より作成>

(b) 副次的評価項目

i) 眼圧測定値

副次的評価項目の眼圧測定値の群間比較を表 2.7.3.2.1-2 に示した。

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 2.7.3.2.1-2 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 2.7.6.2.1-6 より作成>

点眼 8 週後に「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」の群間比較を表 2.7.3.2.1-3 に示した。

FAS を解析対象とした点眼 8 週後の朝点眼前の眼圧測定値が 18 mmHg 以下, 16 mmHg 以下及び 14 mmHg 以下に達した被験者の割合は, いずれも OPC-1085EL 群がラタノプロスト群を上回った。この傾向は, 点眼 8 週後の朝点眼 2 時間後及び 8 時間後も同様に認められた。

表 2.7.3.2.1-3 点眼 8 週後に既定の眼圧測定値に達した被験者の割合の群間比較 (FAS, LOCF)

眼圧測定値	OPC-1085EL 群	ラタノプロスト群	p 値*
朝点眼前	117 例	118 例	
18 mmHg 以下	88 (75.2%)	66 (55.9%)	p = 0.0004
16 mmHg 以下	47 (40.2%)	27 (22.9%)	p = 0.0038
14 mmHg 以下	18 (15.4%)	8 (6.8%)	p = 0.0634
朝点眼 2 時間後	114 例	118 例	
18 mmHg 以下	82 (71.9%)	66 (55.9%)	p = 0.0350
16 mmHg 以下	54 (47.4%)	32 (27.1%)	p = 0.0053
14 mmHg 以下	26 (22.8%)	14 (11.9%)	p = 0.1069
朝点眼 8 時間後	88 例	92 例	
18 mmHg 以下	66 (75.0%)	65 (70.7%)	p = 0.6311
16 mmHg 以下	50 (56.8%)	34 (37.0%)	p = 0.0046
14 mmHg 以下	22 (25.0%)	10 (10.9%)	p = 0.0234

例数 (割合), *: ラタノプロスト群と OPC-1085EL 群との群間比較 (ベースライン眼圧値を共変量としたロジスティック回帰モデル)

<表 2.7.6.2.1-9 より作成>

ii) 眼圧下降値

副次的評価項目の眼圧下降値の群間比較を、表 2.7.3.2.1-4 に示した。

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 2.7.3.2.1-4 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 2.7.6.2.1-7 より作成>

点眼 8 週後に「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」の群間比較を、表 2.7.3.2.1-5 に示した。

FAS を解析対象とした点眼 8 週後の朝点眼前の眼圧下降値が 2 mmHg 以上, 4 mmHg 以上及び 6 mmHg 以上に達した被験者の割合は、いずれも OPC-1085EL 群がラタノプロスト群を上回

った。この傾向は、点眼 8 週後の朝点眼 2 時間後及び 8 時間後も同様に認められた。

表 2.7.3.2.1-5 点眼 8 週後に既定の眼圧下降値に達した被験者の割合の群間比較 (FAS, LOCF)

眼圧下降値	OPC-1085EL 群	ラタノプロスト群	p 値*
朝点眼前	117 例	118 例	
2 mmHg 以上	89 (76.1%)	61 (51.7%)	p = 0.0002
4 mmHg 以上	42 (35.9%)	25 (21.2%)	p = 0.0201
6 mmHg 以上	10 (8.5%)	4 (3.4%)	p = 0.2417
朝点眼 2 時間後	114 例	118 例	
2 mmHg 以上	71 (62.3%)	48 (40.7%)	p = 0.0005
4 mmHg 以上	25 (21.9%)	19 (16.1%)	p = 0.2552
6 mmHg 以上	5 (4.4%)	3 (2.5%)	p = 0.7104
朝点眼 8 時間後	88 例	92 例	
2 mmHg 以上	43 (48.9%)	33 (35.9%)	p = 0.0811
4 mmHg 以上	19 (21.6%)	9 (9.8%)	p = 0.0391
6 mmHg 以上	5 (5.7%)	1 (1.1%)	p = 0.2803

例数 (割合), *: ラタノプロスト群と OPC-1085EL 群との群間比較 (ベースライン眼圧値を共変量としたロジスティック回帰モデル)

<表 2.7.6.2.1-10 より作成>

iii) 眼圧下降率

副次的評価項目の眼圧下降率を、表 2.7.3.2.1-6 に示した。

OPC-1085EL 群の眼圧下降率の平均値は、いずれの測定時点においてもラタノプロスト群を上回った。

表 2.7.3.2.1-6 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)
朝点眼前	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 2.7.6.2.1-8 より作成>

点眼 8 週後の「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」を、表 2.7.3.2.1-7 に示した。

FAS を解析対象とした点眼 8 週後の朝点眼前の眼圧下降率が 10%以上、20%以上及び 30%以上に達した被験者の割合は、いずれも OPC-1085EL 群がラタノプロスト群を上回った。点眼 8 週後の朝点眼 2 時間後及び 8 時間後では、眼圧下降率が 10%以上及び 20%以上に達した被験

者の割合に同様の傾向がみられた。

表 2.7.3.2.1-7 点眼 8 週後に既定の眼圧下降率に達した被験者の割合の群間比較
(FAS, LOCF)

眼圧下降率	OPC-1085EL 群	ラタノプロスト群
朝点眼前	117 例	118 例
10%以上	83 (70.9%)	55 (46.6%)
20%以上	35 (29.9%)	19 (16.1%)
30%以上	7 (6.0%)	2 (1.7%)
朝点眼 2 時間後	114 例	118 例
10%以上	62 (54.4%)	41 (34.7%)
20%以上	23 (20.2%)	12 (10.2%)
30%以上	1 (0.9%)	2 (1.7%)
朝点眼 8 時間後	88 例	92 例
10%以上	43 (48.9%)	29 (31.5%)
20%以上	19 (21.6%)	7 (7.6%)
30%以上	0 (0.0%)	0 (0.0%)

例数 (割合)

<表 2.7.6.2.1-11 より作成>

2.7.3.2.2 第 III 相検証試験（003 試験）

(1) 試験の目的

原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者を対象とし，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。

(2) 試験のデザイン

本試験は，カルテオロール LA 点眼液を対照薬とした，無作為化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較試験として実施した。治験薬の点眼を開始するまでの導入期（スクリーニング期間）には，カルテオロール LA 点眼液を 1 日 1 回，4 週間点眼した。

(3) 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

(4) 結果

FAS として採用された 156 例（OPC-1085EL 群 78 例及びカルテオロール LA 群 78 例）を有効性の解析対象とした。

(a) 主要評価項目

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」では，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 2.7.3.2.2-1）。

表 2.7.3.2.2-1 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 2.7.6.2.2-5 より作成>

(b) 副次的評価項目

i) 眼圧測定値

副次的評価項目の眼圧測定値の群間比較を、表 2.7.3.2.2-2 に示した。

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 2.7.3.2.2-2 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
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
点眼 8 週後 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 2.7.6.2.2-6 より作成>

点眼 8 週後の「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」の群間比較を表 2.7.3.2.2-3 に示した。

FAS を解析対象とした点眼 8 週後の朝点眼前の眼圧値が 18 mmHg 以下, 16 mmHg 以下及び 14 mmHg 以下に達した被験者の割合は, いずれも OPC-1085EL 群がカルテオロール LA 群を有意に上回った。この傾向は, 点眼 8 週後の朝点眼 2 時間後及び 8 時間後も同様であった。

表 2.7.3.2.2-3 点眼 8 週後に既定の眼圧測定値に達した被験者の割合の群間比較 (FAS, LOCF)

眼圧測定値	OPC-1085EL 群	カルテオロール LA 群	p 値*
朝点眼前	78 例	77 例	
18 mmHg 以下	66 (84.6%)	45 (58.4%)	< 0.0001
16 mmHg 以下	48 (61.5%)	19 (24.7%)	< 0.0001
14 mmHg 以下	14 (17.9%)	5 (6.5%)	0.0313
朝点眼 2 時間後	76 例	77 例	
18 mmHg 以下	69 (90.8%)	48 (62.3%)	< 0.0001
16 mmHg 以下	58 (76.3%)	30 (39.0%)	< 0.0001
14 mmHg 以下	22 (28.9%)	10 (13.0%)	0.0088
朝点眼 8 時間後	62 例	54 例	
18 mmHg 以下	56 (90.3%)	36 (66.7%)	0.0002
16 mmHg 以下	45 (72.6%)	24 (44.4%)	< 0.0001
14 mmHg 以下	25 (40.3%)	4 (7.4%)	< 0.0001

例数 (割合), *: カルテオロール LA 群と OPC-1085EL 群との群間比較 (ベースライン眼圧値を共変量としたロジスティック回帰モデル)

<表 2.7.6.2.2-9 より作成>

ii) 眼圧下降値

副次的評価項目の眼圧下降値の群間比較を表 2.7.3.2.2-4 に示した。

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 2.7.3.2.2-4 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	
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	
点眼 8 週後 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 2.7.6.2.2-7 より作成>

点眼 8 週後に「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」の群間比較を、表 2.7.3.2.2-5 に示した。

FAS を解析対象とした点眼 8 週後の朝点眼前の眼圧下降値が 2 mmHg 以上, 4 mmHg 以上及び 6 mmHg 以上に達した被験者の割合は、いずれも OPC-1085EL 群がカルテオロール LA 群を

有意に上回った。また、点眼 8 週後の朝点眼 2 時間後及び 8 時間後も OPC-1085EL 群の方がカルテオロール LA 群に比べ割合が高かった。

表 2.7.3.2.2-5 点眼 8 週後に既定の眼圧下降値に達した被験者の割合の群間比較 (FAS, LOCF)

眼圧下降値	OPC-1085EL 群	カルテオロール LA 群	p 値*
朝点眼前	78 例	77 例	
2 mmHg 以上	68 (87.2%)	39 (50.6%)	<0.0001
4 mmHg 以上	36 (46.2%)	11 (14.3%)	<0.0001
6 mmHg 以上	13 (16.7%)	4 (5.2%)	0.0215
朝点眼 2 時間後	76 例	77 例	
2 mmHg 以上	61 (80.3%)	29 (37.7%)	<0.0001
4 mmHg 以上	28 (36.8%)	6 (7.8%)	<0.0001
6 mmHg 以上	5 (6.6%)	1 (1.3%)	0.1885
朝点眼 8 時間後	62 例	54 例	
2 mmHg 以上	50 (80.6%)	12 (22.2%)	<0.0001
4 mmHg 以上	19 (30.6%)	6 (11.1%)	0.0339
6 mmHg 以上	10 (16.1%)	0 (0.0%)	0.0041

例数 (割合), *: カルテオロール LA 群と OPC-1085EL 群との群間比較 (ベースライン眼圧値を共変量としたロジスティック回帰モデル)

<表 2.7.6.2.2-10 より作成>

iii) 眼圧下降率

副次的評価項目の眼圧下降率を、表 2.7.3.2.2-6 に示した。

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 2.7.3.2.2-6 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)
朝点眼前	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 2.7.6.2.2-8 より作成>

点眼 8 週後の「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」を、表 2.7.3.2.2-7 に示した。

FAS を解析対象とした点眼 8 週後の朝点眼前の眼圧下降率が 10%以上、20%以上及び 30%以上に達した被験者の割合は、いずれも OPC-1085EL 群がカルテオロール LA 群を上回った。

この傾向は、点眼 8 週後の朝点眼 2 時間後及び 8 時間後も同様であった。

表 2.7.3.2.2-7 点眼 8 週後に既定の眼圧下降率に達した被験者の割合の群間比較 (FAS, LOCF)

眼圧下降率	OPC-1085EL 群	カルテオロール LA 群
朝点眼前	78 例	77 例
10%以上	66 (84.6%)	35 (45.5%)
20%以上	34 (43.6%)	9 (11.7%)
30%以上	8 (10.3%)	2 (2.6%)
朝点眼 2 時間後	76 例	77 例
10%以上	59 (77.6%)	24 (31.2%)
20%以上	27 (35.5%)	6 (7.8%)
30%以上	5 (6.6%)	1 (1.3%)
朝点眼 8 時間後	62 例	54 例
10%以上	50 (80.6%)	12 (22.2%)
20%以上	18 (29.0%)	6 (11.1%)
30%以上	8 (12.9%)	0 (0.0%)

例数 (割合)

<表 2.7.6.2.2-11 より作成>

(c) 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

FAS (OPC-1085EL 群 78 例及び併用群 37 例) を解析対象とした。OPC-1085EL 点眼液と併用療法の眼圧下降作用の類似性を検討した (表 2.7.3.2.2-8, 表 2.7.3.2.2-9, 表 2.7.3.2.2-10, 表 2.7.3.2.2-11)。すべての測定時期で両点眼群の眼圧測定値, 眼圧下降値及び眼圧下降率は類似し, 同程度の眼圧下降作用が確認された。

表 2.7.3.2.2-8 各点眼群の眼圧測定値 (FAS, LOCF)

眼圧測定時期		眼圧測定値 (mmHg)	
		OPC-1085EL 群	LAT + CAR 群
点眼 4 週後	朝点眼前	16.7 ± 2.2 (78)	16.9 ± 2.6 (35)
	朝点眼 2 時間後	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)

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 2.7.6.2.2-12 より作成>

表 2.7.3.2.2-9 各点眼群の眼圧下降値 (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 ± 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)

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 2.7.6.2.2-13 より作成>

表 2.7.3.2.2-10 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	LAT + CAR 群
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 2.7.6.2.2-14 より作成>

表 2.7.3.2.2-11 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)

<資料番号 5.3.5.4-01 より作成>

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、002 試験及び 003 試験の結果について解析した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

両試験の被験者背景を、表 2.7.3.3.1-1 に示した。

両試験の各点眼群の平均年齢は、002 試験 59.9 及び 60.8 歳、003 試験 56.6～60.6 歳であった。性別は、男性の割合が 002 試験 36.1%及び 48.3%，003 試験 43.2%～50.0%であった。診断名は、002 試験で原発開放隅角緑内障 59.7%及び 61.0%，正常眼圧緑内障 5.9%及び 7.6%，高眼圧症 31.4%及び 34.5%，003 試験で原発開放隅角緑内障 50.0%～59.5%，正常眼圧緑内障 5.1%～10.8%，高眼圧症 29.7%～44.9%であった。治験前に眼圧下降薬を使用していた被験者の割合は、両試験共に約 80%であった。スクリーニング終了時の朝点眼前眼圧の平均値は、両試験共に約 20 mmHg であった。このように、両試験の被験者背景は類似していた。

表 2.7.3.3.1-1 被験者背景（FAS）

項目		002 試験		003 試験		
		EL 群	LAT 群	EL 群	CAR 群	LAT + CAR 群
例数		118	119	78	78	37
年齢	65 歳未満	71 (60.2)	69 (58.0)	49 (62.8)	42 (53.8)	24 (64.9)
	65 歳以上	47 (39.8)	50 (42.0)	29 (37.2)	36 (46.2)	13 (35.1)
	平均値 ± 標準偏差	59.9 ± 11.4	60.8 ± 11.5	57.9 (12.1)	60.6 (10.6)	56.6 (12.8)
性別	男	57 (48.3)	43 (36.1)	38 (48.7)	39 (50.0)	16 (43.2)
	女	61 (51.7)	76 (63.9)	40 (51.3)	39 (50.0)	21 (56.8)
診断名	原発開放隅角緑内障	72 (61.0)	71 (59.7)	39 (50.0)	42 (53.8)	22 (59.5)
	正常眼圧緑内障	9 (7.6)	7 (5.9)	4 (5.1)	8 (10.3)	4 (10.8)
	高眼圧症	37 (31.4)	41 (34.5)	35 (44.9)	28 (35.9)	11 (29.7)
前治療薬	有	102 (86.4)	103 (86.6)	61 (78.2)	65 (83.3)	29 (78.4)
	無	16 (13.6)	16 (13.4)	17 (21.8)	13 (16.7)	8 (21.6)
眼圧	18 mmHg 以上 21 mmHg 未満	80 (67.8)	78 (65.5)	59 (75.6)	59 (75.6)	28 (75.7)
	21 mmHg 以上 24 mmHg 未満	30 (25.4)	34 (28.6)	15 (19.2)	13 (16.7)	6 (16.2)
	24 mmHg 以上	8 (6.8)	7 (5.9)	4 (5.1)	6 (7.7)	3 (8.1)
	平均値 ± 標準偏差 (mmHg)	20.1 ± 2.2	20.1 ± 1.9	19.8 ± 1.7	19.8 ± 2.4	19.7 ± 2.1

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 2.7.6.2.1-4 及び表 2.7.6.2.2-4 より作成>

両試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3.1-2 に示した。

中止例は、002 試験で 237 例中 8 例及び 003 試験で 193 例中 4 例であり、002 試験での中止例数が 003 試験に比べてやや多かったが、特定の群で中止例が多く発現する傾向はなかった。

表 2.7.3.3.1-2 被験者の内訳

	002 試験		003 試験		
	EL 群	LAT 群	EL 群	CAR 群	LAT + CAR 群
投与例数	118	119	78	78	37
完了例数	113	116	76	76	37
中止例数	5	3	2	2	0
有害事象の発現	1	2	2	1	0
被験者の希望	2	0	0	0	0
併用禁止薬の投与	2	0	0	1	0
上記以外の理由で医師が中止を決定	0	1	0	0	0
FAS 採用例数	118	119	78	78	37
PPS 採用例数	115	117	77	76	36

CAR : カルテオロール LA, EL : OPC-1085EL, LAT : ラタノプロスト

<図 2.7.6.2.1-1, 表 2.7.6.2.1-2, 表 2.7.6.2.1-3, 図 2.7.6.2.2-1, 表 2.7.6.2.2-2 及び表 2.7.6.2.2-3 より作成>

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の検討

(1) 試験結果の比較

002 試験及び 003 試験は、導入期治療及び対照薬が異なる以外、試験デザインは同様であり、表 2.7.3.3.1-1 で示したように被験者背景が類似していたことから、本剤の有効性結果（眼圧下降効果）を試験間で比較した（表 2.7.3.3.2-1）。

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乗せ効果が確認された。

表 2.7.3.3.2-1 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）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 2.7.6.2.1-5～2.7.6.2.1-8 及び表 2.7.6.2.2-5～2.7.6.2.2-8 より作成>

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

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（65 歳以上，65 歳未満），性別（男性，女性），診断名別（原発開放隅角緑内障，正常眼圧緑内障，高眼圧症）及びスクリーニング終了時の朝点眼前眼圧値別（18 mmHg 以上 21 mmHg 未満，21 mmHg 以上 24 mmHg 未満，24 mmHg 以上）で比較した（表 2.7.3.3.3-1）。

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 2.7.3.3.3-1 有効性の主要評価項目の層別比較（FAS，LOCF）

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
<u>年齢別</u>				
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)
<u>性別</u>				
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)
<u>診断名別</u>				
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)
<u>眼圧値別</u>				
18 mmHg 以上 21 mmHg 未満	2.7 ± 1.7 (79)	1.7 ± 2.0 (78)	3.3 ± 1.7 (59)	1.5 ± 1.7 (58)
21 mmHg 以上 24 mmHg 未満	3.1 ± 2.2 (30)	1.2 ± 2.3 (34)	3.8 ± 2.1 (15)	1.6 ± 2.3 (13)
24 mmHg 以上	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），平均値の単位：mmHg，眼圧値：スクリーニング終了時の朝点眼前眼圧値

<表 2.7.6.2.1-12 及び表 2.7.6.2.2-15 より作成>

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の有効成分であるカルテオロール塩酸塩は、ミケラン®LA 点眼液 1%及び 2%（カルテオロール LA 点眼液）としてすでに市販され、1%剤で十分な効果が得られない場合に 2%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、本剤におけるカルテオロール塩酸塩の配合濃度を 2%に設定した。もう 1 つの有効成分であるラタノプロストは、キサラタン®点眼液 0.005%（ラタノプロスト点眼液）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。また、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はいずれも、1 回 1 滴、1 日 1 回であることから、本剤の用法も同様に 1 回 1 滴、1 日 1 回とした。

この用法及び用量で、原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症患者を対象に、2 つの第 III 相検証試験（002 試験及び 003 試験）を実施した。その結果、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、本剤のラタノプロスト点眼液又はカルテオロール LA 点眼液に対する優越性が検証され、単剤を上回る眼圧下降作用が確認された。また、それぞれの試験の副次的評価項目（眼圧測定値及び眼圧下降値）においても、主要評価項目と同様に本剤の有効性が認められ、003 試験では、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の眼圧下降効果が認められた。

これらのことから、本剤は、カルテオロール塩酸塩 2%、ラタノプロスト 0.005%の配合量で、1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する用法により、それぞれの単剤に比べ優れた眼圧下降効果を示し、緑内障及び高眼圧症に対する良好な治療効果が期待できると考える。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2 つの第 III 相検証試験（002 試験及び 003 試験）において、8 週間の点眼期間を通して本剤の眼圧下降効果の減弱は認められなかった。これら試験では、8 週間以上の点眼期間での効果の持続及び耐薬性は検討できていないが、ミケラン®LA 点眼液単剤の特定使用成績調査（資料番号 2.7.6.3）及び当該調査からのラタノプロスト併用による有効性の追加解析結果（資料番号 5.3.6-03）を基に、本剤の長期使用による効果の持続を考察した。

ミケラン®LA 点眼液単剤を 1 日 1 回、1 年間点眼した調査では、有効性解析対象症例 445 例の有効率〔有効症例数^{*} / (全体の症例数 - 判定不能の症例数) × 100〕は 91.7%であり、緑内障全体、高眼圧症、原発開放隅角緑内障及び正常眼圧緑内障患者のいずれにおいても、点眼開始 2 週間後には点眼前に比べ有意な眼圧の低下がみられ、その作用は 12 ヶ月後まで継続した。更に、緑内障及び高眼圧症患者の視野の経時的推移において、ミケラン®LA 点眼液投与前後で視野の有意な悪化は認められなかった。

ミケラン®LA 点眼液 2%とラタノプロスト点眼液が併用された症例を対象とした追加解析では、ミケラン®LA 点眼液 2%の点眼開始 4 週間後には点眼開始前に比べ眼圧の低下がみられ、点眼 12 ヶ月後まで安定した効果が認められた（表 2.7.3.5-1）。

以上、002 試験及び 003 試験で、本剤の眼圧下降効果に、有効成分（カルテオロール塩酸塩及びラタノプロスト）それぞれの単剤に対する優越性が認められ、本剤と併用療法の眼圧下降作用は同程度であった。更に、それぞれの単剤を併用したときの有効性は減弱することなく長期的に

眼圧を下降した調査結果を考慮すると、本剤は、長期間の使用において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。

* 症例としての有効性（有効，無効，判定不能）は、投与眼別の眼圧及び視野に対する有効性と投与前後の患者の状態を比較して判定した。

表 2.7.3.5-1 ミケラン®LA 点眼液 2%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 2% （ラタノプロスト点眼液 併用例） （N = 53）	眼圧 [mmHg]	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 [mmHg]	－	－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)

－：該当なし

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

<資料番号 5.3.6-03 表 7 より作成>

2.7.3.6 付録

該当なし。

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）

2.7.4 臨床的安全性

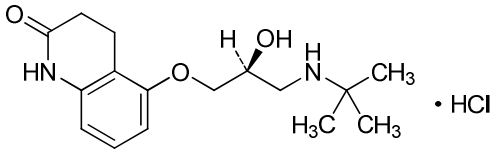
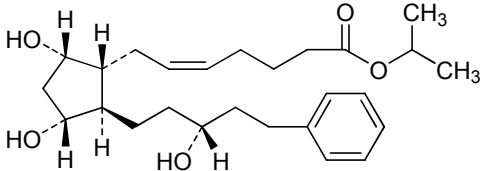
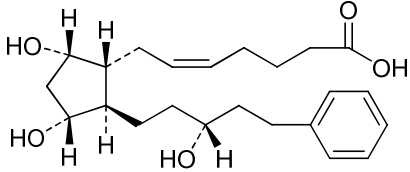
大塚製薬株式会社

目次

目次	2
略号一覧	3
2.7.4 臨床的安全性	5
2.7.4.1 医薬品への曝露	5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況	7
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	7
2.7.4.2 有害事象	9
2.7.4.2.1 有害事象の解析	9
2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象	9
2.7.4.2.1.2 死亡	12
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象	12
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象	12
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析	13
2.7.4.2.1.6 高度と判定された有害事象	13
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明	13
2.7.4.3 臨床検査値の評価	13
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	14
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性	14
2.7.4.5.1 内因性要因	14
2.7.4.5.2 外因性要因	15
2.7.4.5.3 薬物相互作用	15
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用	16
2.7.4.5.5 過量投与	16
2.7.4.5.6 薬物乱用	16
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象	16
2.7.4.5.8 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	17
2.7.4.6 市販後データ	18
2.7.4.7 付録	19
2.7.4.8 文献	43

略号一覧

略号	省略していない表現
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J (ICH 国際医薬用語集日本語版)
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
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%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	 及び鏡像異性体
ラタノプロスト（JAN） Latanoprost（JAN, INN）	
ラタノプロスト遊離酸 Latanoprost free acid	

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

(1) 安全性を評価した試験

OPC-1085EL 点眼液（以下，本剤）の安全性は，健康成人男性を対象とした 2 種の第 I 相試験 [1085EL-001 試験（以下，001 試験）及び 1085EL-004 試験（以下，004 試験），いずれも 7 日間点眼]，及び緑内障又は高眼圧症患者を対象とした 2 種の第 III 相検証試験 [1085EL-002 試験（以下，002 試験）及び 1085EL-003 試験（以下，003 試験），いずれも 8 週間点眼] の結果に基づいて評価した。各試験の安全性の解析はいずれも，安全性解析対象集団（治験薬を 1 回以上点眼したすべての被験者）を対象とした。本剤の安全性評価対象試験の概要を表 2.7.4.1.1-1 に示した。なお，ミケラン®LA 点眼液の長期特定使用成績調査結果（資料番号 2.7.6.3）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。

表 2.7.4.1.1-1 安全性評価対象試験の概要

試験の種類	第Ⅰ相試験		第Ⅲ相検証試験	
	001 試験 ^a	004 試験 ^b	002 試験 ^c	003 試験 ^d
対象被験者	健康成人男性		原発開放隅角緑内障（広義），高眼圧症	
デザイン 対照の種類	無作為化，単施設， 単盲検， プラセボ対照	無作為化，単施設， 実薬対照	無作為化，並行群間 比較，単盲検（評価 者盲検），実薬対照	無作為化，並行群間 比較，二重盲検， 実薬対照
被験薬 用法	OPC-1085EL 点眼液			
	両眼に 1 回 1 滴，1 日 1 回（朝）点眼			
対照薬	プラセボ	CAR 点眼液， LAT 点眼液	LAT 点眼液	CAR 点眼液
用法	両眼に 1 回 1 滴，1 日 1 回（朝）点眼			
参照薬 用法	設定なし			LAT 点眼液と CAR 点眼液の併用
				両眼に各点眼液を 1 回 1 滴，1 日 1 回（朝） 点眼
投与期間	7 日間		8 週間	
総登録例数 群ごとの割付 け例数/ 安全性解析対 象例数	<u>15 例</u> EL 群：10/10 例 プラセボ群：5/5 例	<u>30 例</u> EL 群：10/10 例 CAR 群：10/10 例 LAT 群：10/10 例	<u>238 例</u> EL 群：119/118 例 LAT 群：119/119 例	<u>193 例</u> EL 群：78/78 例 CAR 群：78/78 例 LAT + CAR 群： 37/37 例
安全性 評価項目	有害事象，身体所見，眼科的自覚症状，バイタルサイン，眼底検査，視力，臨床検査， 眼瞼・生体顕微鏡検査			
	結膜充血，瞳孔径	眼圧	点眼液の使用感	
	標準 12 誘導心電図			

CAR：カルテオロール LA，EL：OPC-1085EL，LAT：ラタノプロスト

<a：資料番号 5.3.3.1-01，b：資料番号 5.3.3.1-02，c：資料番号 5.3.5.1-01，d：資料番号 5.3.5.1-02>

(2) 安全性の評価方法

安全性評価対象試験で設定した有害事象の定義等を以下に記述した。

(a) 有害事象の定義と取扱い

安全性評価項目に挙げた各種観察・検査において、治験薬点眼開始後に点眼前と比べ、被験者にとって「新たな異常の発現」又は「悪化」と治験責任又は分担医師が判断した場合を有害事象として取扱った。

有害事象の治験薬との因果関係は、「関連性は否定できる」及び「関連性は否定できない」で評価し、「関連性は否定できない」と判定された有害事象を「副作用」とした。

(b) 重篤な有害事象の定義

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- その他の状況、すなわち即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、被験者を危機にさらしたり、上記のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象

(c) 重症度の判定基準

- 軽度：不快感を覚えるが、日常生活に支障ない
- 中等度：日常生活に制限、又は影響がある程度に不快である
- 高度：仕事や日常生活を行うことができない

(d) 治験薬との因果関係の判定基準

全試験に共通した判定基準を以下に示した。

- 関連性は否定できる：次のような理由から、有害事象発現の合理的な可能性が考え難い場合。①原疾患、合併症、又は既往歴から推測される場合。②年齢、性別などから推測される場合。③治験薬投与と事象発現に、時間的な関連性は考え難い場合。④治験薬投与と事象の経過から、関連性は考え難い場合。⑤併用薬の影響と考えられる場合。⑥偶発的な事象（事故、偶発症など）と考えられる場合。⑦その他、医学的にみて、治験薬の関与は否定できると考えられる場合。（①及び⑤は、002 試験及び 003 試験にのみ適用）
- 関連性は否定できない：次のような理由から、有害事象発現の合理的な可能性が考えられる場合。①治験薬の薬理又は毒性作用から推測される場合。②これまでに実施された非臨床及び臨床試験の結果で認められた事象の場合。③治験薬投与と事象発現に時間的な関連性が疑われる場合。④治験薬投与中止又は減量と事象の転帰との関係から疑われる場合。⑤その他、医学的にみて、治験薬の関与を否定できないと考えられる場合。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

各試験の点眼群別の点眼期間を表 2.7.4.1.2-1 に示した。

001 試験及び 004 試験では、すべての被験者が 7 日間の点眼を完了した。

002 試験及び 003 試験では、本剤の点眼が 31 日以下の被験者の割合はそれぞれ、1.7%及び 2.6%、32 日以上 of 被験者の割合はそれぞれ、98.3%及び 97.4%であった。

表 2.7.4.1.2-1 治験薬の点眼期間

点眼群	001 試験 ^a	004 試験 ^b	002 試験 ^c		003 試験 ^d	
	点眼期間（日）					
	7	7	1～31	32～	1～31	32～
OPC-1085EL 群	10 (100.0)	10 (100.0)	2 (1.7)	116 (98.3)	2 (2.6)	76 (97.4)
カルテオロール LA 群	—	10 (100.0)	—	—	2 (2.6)	76 (97.4)
ラタノプロスト群	—	10 (100.0)	2 (1.7)	117 (98.3)	—	—
プラセボ群	5 (100.0)	—	—	—	—	—
ラタノプロスト + カルテオロール LA 群	—	—	—	—	0 (0.0)	37 (100.0)

例数（%），—：該当なし

< a：資料番号 5.3.3.1-01 表 14.1-3, b：資料番号 5.3.3.1-02 Table 14.1.1.3-1, c：資料番号 5.3.5.1-01 表 12.1-1 及び
d：資料番号 5.3.5.1-02 表 12.1-1 から作成 >

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

第Ⅰ相試験（001 試験及び 004 試験）及び第Ⅲ相検証試験（002 試験及び 003 試験）の被験者背景を試験ごとに表 2.7.4.1.3-1 に示した。

第Ⅰ相試験に組入れた各点眼群の平均年齢は、001 試験 23.1 及び 24.4 歳、004 試験 24.0～26.7 歳であった。

第Ⅲ相検証試験に組入れた各点眼群の平均年齢は、002 試験 59.9 及び 60.8 歳、003 試験 56.6～60.6 歳であった。性別は、男性の割合が 002 試験 36.1%及び 48.3%、003 試験 43.2%～50.0%であった。診断名は、いずれの試験も原発開放隅角緑内障が最も多く、002 試験 59.7%及び 61.0%、003 試験 50.0%～59.5%であった。各試験の被験者背景はいずれも類似していた。

表 2.7.4.1.3-1 試験ごとの被験者背景

項目		001 試験 ^a		004 試験 ^b			002 試験 ^c		003 試験 ^d		
		EL 群	PL 群	EL 群	CAR 群	LAT 群	EL 群	LAT 群	EL 群	CAR 群	LAT + CAR 群
解析対象例数		10	5	10	10	10	118	119	78	78	37
年齢	～64 歳	10	5	10	10	10	71 (60.2)	69 (58.0)	49 (62.8)	42 (53.8)	24 (64.9)
	65 歳～	－	－	－	－	－	47 (39.8)	50 (42.0)	29 (37.2)	36 (46.2)	13 (35.1)
	平均値 ± 標準偏差	23.1 ± 3.4	24.4 ± 3.4	26.7 ± 5.7	25.5 ± 3.0	24.0 ± 2.8	59.9 ± 11.4	60.8 ± 11.5	57.9 ± 12.1	60.6 ± 10.6	56.6 ± 12.8
性別	男	10	5	10	10	10	57 (48.3)	43 (36.1)	38 (48.7)	39 (50.0)	16 (43.2)
	女	－	－	－	－	－	61 (51.7)	76 (63.9)	40 (51.3)	39 (50.0)	21 (56.8)
診断名	原発開放隅角緑内障	－	－	－	－	－	72 (61.0)	71 (59.7)	39 (50.0)	42 (53.8)	22 (59.5)
	正常眼圧緑内障	－	－	－	－	－	9 (7.6)	7 (5.9)	4 (5.1)	8 (10.3)	4 (10.8)
	高眼圧症	－	－	－	－	－	37 (31.4)	41 (34.5)	35 (44.9)	28 (35.9)	11 (29.7)

例数（％），－：該当なし，CAR：カルテオロール LA，EL：OPC-1085EL，LAT：ラタノプロスト，PL：プラセボ
診断名は評価対象眼

<a：資料番号 5.3.3.1-01 表 11.2-1，b：資料番号 5.3.3.1-02 表 11.2-1，c：資料番号 5.3.5.1-01 表 11.2-1 及び d：資料番号 5.3.5.1-02 表 11.2-1 から作成>

2.7.4.2 有害事象

第Ⅰ相試験（001 試験及び 004 試験）及び第Ⅲ相検証試験（002 試験及び 003 試験）で認められた有害事象に基づき、本剤の安全性を評価した。治験薬点眼開始後に発現した有害事象を評価対象とした。各試験で観察された有害事象はすべて MedDRA/J Version 17.0 で読替えた。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

有害事象の要約を試験ごとに表 2.7.4.2.1-1 に示した。

第Ⅲ相検証試験で認められた有害事象の発現割合は、002 試験で OPC-1085EL 群 25.4% (30/118 例) 及びラタノプロスト群 19.3% (23/119 例)、003 試験で OPC-1085EL 群 32.1% (25/78 例)、カルテオロール LA 群 15.4% (12/78 例)、ラタノプロスト + カルテオロール LA 群（以下、併用群）21.6% (8/37 例) であり、両試験の OPC-1085EL 群に認められた有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。

001 試験、004 試験、002 試験及び 003 試験で認められたすべての有害事象及び副作用は、それぞれ 2.7.6.1.1 (表 2.7.6.1.1-8)、2.7.6.1.2 (表 2.7.6.1.2-7)、2.7.6.2.1 (表 2.7.6.2.1-14, 表 2.7.6.2.1-15) 及び 2.7.6.2.2 (表 2.7.6.2.2-17, 表 2.7.6.2.2-18) に示した。

表 2.7.4.2.1-1 試験ごとの有害事象の要約

試験番号	001 試験 ^a		004 試験 ^b		
点眼群	EL 群	PL 群	EL 群	CAR 群	LAT 群
解析対象例数	10	5	10	10	10
有害事象	10 (100.0)	0 (0.0)	6 (60.0)	4 (40.0)	8 (80.0)
重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用	9 (90.0)	0 (0.0)	6 (60.0)	4 (40.0)	8 (80.0)
重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

試験番号	002 試験 ^c		003 試験 ^d		
点眼群	EL 群	LAT 群	EL 群	CAR 群	LAT + CAR 群
解析対象例数	118	119	78	78	37
有害事象	30 (25.4)	23 (19.3)	25 (32.1)	12 (15.4)	8 (21.6)
重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
投与中止	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
副作用	8 (6.8)	5 (4.2)	15 (19.2)	2 (2.6)	6 (16.2)
重篤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与中止	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数 (%)、CAR：カルテオロール LA、EL：OPC-1085EL、LAT：ラタノプロスト、PL：プラセボ

<a：資料番号 5.3.3.1-01 表 12.2-1、b：資料番号 5.3.3.1-02 表 12.2.1-1、c：資料番号 5.3.5.1-01 表 12.2.1-1 及び d：資料番号 5.3.5.1-02 表 12.2.1-1 から作成>

2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

「比較的良好に見られる有害事象」は、各試験でいずれかの点眼群に「複数例かつ 2%以上の発現

割合で認められた事象」とした。

(1) 健康成人を対象とした試験の解析

001 試験で、OPC-1085EL 群に比較的良好にみられる有害事象は、「結膜充血」90.0% (9/10 例) 及び「点状角膜炎」20.0% (2/10 例) であった。「結膜充血」はすべて副作用と判定され、「点状角膜炎」はすべて治験薬との因果関係は否定された。いずれの事象も重症度は軽度で無処置で回復した。

004 試験で、OPC-1085EL 群に比較的良好にみられる有害事象は、「結膜充血」60.0% (6/10 例) であり、本事象はすべて副作用と判定された。カルテオロール LA 群に比較的良好にみられる有害事象は、「結膜充血」30.0% (3/10 例) であり、本事象はすべて副作用と判定された。ラタノプロスト群に比較的良好にみられる有害事象は、「結膜充血」80.0% (8/10 例) 及び「角膜障害」30.0% (3/10 例) であり、これら事象はすべて副作用と判定された。OPC-1085EL 群、カルテオロール LA 群及びラタノプロスト群に認められた有害事象の重症度はすべて軽度であり、無処置で回復した。

(2) 緑内障又は高眼圧症患者を対象とした試験の解析

002 試験で、いずれかの点眼群に比較的良好にみられる有害事象を表 2.7.4.2.1.1-1 に示した。

OPC-1085EL 群に比較的良好にみられる有害事象は、「鼻咽頭炎」3.4% (4/118 例) 及び「尿中ブドウ糖陽性」2.5% (3/118 例) であり、いずれの事象もすべて治験薬との関連性は否定された。ラタノプロスト群に比較的良好にみられる有害事象は、「鼻咽頭炎」5.9% (7/119 例) であり、すべて治験薬との関連性は否定された。

003 試験で、いずれかの点眼群に比較的良好にみられる有害事象を表 2.7.4.2.1.1-2 に示した。

OPC-1085EL 群に比較的良好にみられる有害事象は、「眼痛」3.8% (3/78 例)、「結膜充血」, 「眼刺激」, 「眼充血」, 「眼の異常感」, 「眼瞼炎」, 「点状角膜炎」, 「眼の異物感」, 「眼そう痒症」及び「鼻咽頭炎」各 2.6% (2/78 例) であり、「眼痛」, 「結膜充血」, 「眼刺激」, 「眼充血」, 「眼の異常感」, 「眼瞼炎」, 「眼の異物感」及び「眼そう痒症」の全例, 「点状角膜炎」の 1 例が副作用と判定された。カルテオロール LA 群に比較的良好にみられる有害事象は「鼻咽頭炎」2.6% (2/78 例) であり、すべて治験薬との関連性は否定された。併用群に比較的良好にみられる有害事象は「結膜充血」5.4% (2/37 例) であり、すべて副作用と判定された。

OPC-1085EL 群に認められた有害事象のほとんどは「眼障害」であった。

表 2.7.4.2.1.1-1 有害事象（複数例かつ発現割合 2%以上）及び副作用一覧（002 試験）

器官別大分類 事象名	有害事象		副作用	
	EL群	LAT群	EL群	LAT群
	(N=118) n (%)	(N=119) n (%)	(N=118) n (%)	(N=119) n (%)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	4 (3.4)	7 (5.9)	—	—
臨床検査				
尿中ブドウ糖陽性	3 (2.5)	0 (0.0)	—	—

MedDRA/J ver.17.0, —：該当なし, EL：OPC-1085EL, LAT：ラタノプロスト
 <資料番号 5.3.5.1-01 Table 14.1.1.3-10 及び Table 14.1.1.3-5 から作成>

表 2.7.4.2.1.1-2 有害事象（複数例かつ発現割合 2%以上）及び副作用一覧（003 試験）

器官別大分類 事象名	有害事象			副作用		
	EL群	CAR群	LAT + CAR群	EL群	CAR群	LAT + CAR群
	(N=78) n (%)	(N=78) n (%)	(N=37) n (%)	(N=78) n (%)	(N=78) n (%)	(N=37) n (%)
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	—	—	—
眼障害						
結膜充血	2 (2.6)	1 (1.3)	2 (5.4)	2 (2.6)	1 (1.3)	2 (5.4)
眼刺激	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.7)
眼痛	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.7)
眼の異常感	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状角膜炎	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の異物感	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J ver.17.0, —：該当なし, CAR：カルテオロール LA, EL：OPC-1085EL, LAT：ラタノプロスト
 <資料番号 5.3.5.1-02 Table 14.1.1.3-10 及び Table 14.1.1.3-5 から作成>

(3) 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）。「眼の異物感」の全例、「点状角膜炎」及び「眼瞼炎」の各 2 例は副作用と判定された。

これら有害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^{1,2}。

表 2.7.4.2.1.1-3 両試験に共通し OPC-1085EL 群にのみ認められた有害事象

器官別大分類 事象名	OPC-1085EL群	
	002試験	003試験
	(N=118) n (%)	(N=78) n (%)
眼障害		
点状角膜炎	2 (1.7)	2 (2.6)
眼瞼炎	1 (0.8)	2 (2.6)
眼の異物感	1 (0.8)	2 (2.6)

MedDRA/J ver.17.0, いずれかの試験で複数例かつ発現割合が 2%以上の有害事象を抽出した。

<資料番号 5.3.5.1-01 表 12.2.2.1-1 及び資料番号 5.3.5.1-02 表 12.2.2.1-1 から作成>

2.7.4.2.1.2 死亡

すべての臨床試験で死亡例は報告されなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2.1.3-1 に示した。

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「硬膜下血腫」が 78 例中 1 例 (1.3%) 認められた。001 試験、004 試験及び 002 試験に重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.3-1 死亡以外の重篤な有害事象一覧

試験番号	症例番号 点眼群	年齢 性別	有害事象名	発現までの期間	持続期間	重症度	転帰	治験薬との因果関係	中止の有無
003 試験	308-30180 カルテオロール LA 群	73 男	硬膜下血腫	18 日	22 日	中等度	回復	なし	あり

MedDRA/J ver.17.0

<資料番号 5.3.5.1-02 表 12.3.1.2-1 から作成>

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

重要な有害事象は、治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を含む）とした。治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.4.2.1.4-1 に示した。

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) , OPC-1085EL 群 0.8% (1/118 例, 「眼そう痒症」及び「視力障害」) 及びラタノプロスト群 0% (0/119 例) であった。また、003 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 1.0% (2/193 例) , OPC-1085EL 群 1.3% (1/78 例, 「眼痛」) , カルテオロール LA 群 1.3% (1/78 例, 「硬膜下血腫」) 及び併用群 0% (0/37 例) 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。

001 試験及び 004 試験に治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4.2.1.4-1 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧

試験番号	症例番号 点眼群	年齢 性別	有害事象名	発現まで の期間	持続 期間	重症度	転帰	重篤/ 非重篤	治験薬との 因果関係
002 試験	207-20070 OPC-1085EL 群	64 男	眼そう痒症	31 日	12 日	軽度	回復	非重篤	あり
			視力障害	31 日	16 日	軽度	回復	非重篤	あり
003 試験	306-30029 OPC-1085EL 群	65 女	眼痛	15 日	19 日	軽度	回復	非重篤	あり
	308-30180 カルテオロ ール LA 群	73 男	硬膜下血腫	18 日	22 日	中等度	回復	重篤	なし

MedDRA/J ver.17.0

<資料番号 5.3.5.1-01 表 12.3.1.3-1 及び資料番号 5.3.5.1-02 表 12.3.1.3-1 から作成>

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

002 試験及び 003 試験の OPC-1085EL 群に認められた器官別の有害事象を表 2.7.4.7-1 に示した。

(1) 眼障害

OPC-1085EL 群に認められた器官別大分類が「眼障害」の有害事象の種類は 20 事象あり、その内、両試験に共通して認められた事象は「眼瞼炎」、「結膜出血」、「点状角膜炎」、「眼の異物感」、「眼そう痒症」及び「霧視」であった。

(2) 眼障害以外の有害事象

OPC-1085EL 群に認められた器官別大分類が「眼障害」以外の有害事象の種類は 26 事象あり、その内、両試験に共通して認められた事象は「鼻咽頭炎」であった。

2.7.4.2.1.6 高度と判定された有害事象

すべての試験を通じて高度と判定された有害事象はなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の詳細な叙述は、2.7.6.2.2.3(5)(d)に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

(1) 健康成人を対象とした試験の臨床検査値の評価

001 試験において、OPC-1085EL 群に「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」10.0% (1/10 例) 及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」10.0% (1/10 例) が認められた。これらはいずれも副作用と判定されたが、重症度は軽度ですべて無処置で回復した。

004 試験に有害事象として報告された臨床検査値の変動はなかった。

(2) 緑内障又は高眼圧症患者を対象とした試験の臨床検査値の評価

002 試験及び 003 試験で有害事象として報告された臨床検査値変動を表 2.7.4.7-2 に示した。

002 試験で、有害事象として報告された臨床検査値変動は全体で 3 例にみられ、すべて OPC-1085EL 群の「尿中ブドウ糖陽性」であった。本事象の治験薬との関連性は否定された。

003 試験で、有害事象として報告された臨床検査値変動は全体で 3 例にみられ、OPC-1085EL 群 1 例「便潜血」（日常診療で認められた事象）及びカルテオロール LA 群 2 例（「 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」及び「肝機能検査異常」各 1 例）であった。これら事象の治験薬との関連性は否定された。

両試験の点眼群にみられた臨床検査値変動に重篤及び高度なものはなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

(1) 健康成人を対象とした試験の評価

001 試験及び 004 試験のバイタルサイン及び標準 12 誘導心電図で有害事象と判定される異常変動はみられなかった。

(2) 緑内障又は高眼圧症患者を対象とした試験の評価

002 試験で、OPC-1085EL 群の脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は、ラタノプロスト群と異なり、いずれも点眼後に低下傾向を示したが、大きな変動ではなく、有害事象と判定される被験者はいなかった。また、ラタノプロスト群 1 例に有害事象として「高血圧」が認められたが、重症度は中等度で回復し、点眼後に特徴的な変化を示すことはなかった。

003 試験で、OPC-1085EL 群の脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は、カルテオロール LA 群及び併用群と同様の推移を示した。また、OPC-1085EL 群 1 例に有害事象として「高血圧」が認められたが、重症度は軽度で回復し、点眼後に特徴的な変化を示すことはなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

内因性要因として、性及び年齢の影響を検討した。

002 試験及び 003 試験の性別でまとめた有害事象をそれぞれ、表 2.7.4.7-3 及び表 2.7.4.7-4 に、副作用をそれぞれ、表 2.7.4.7-5 及び表 2.7.4.7-6 に示した。

また、002 試験及び 003 試験の年齢別（65 歳未満、65 歳以上）でまとめた有害事象をそれぞれ、表 2.7.4.7-7 及び表 2.7.4.7-8 に、副作用をそれぞれ、表 2.7.4.7-9 及び表 2.7.4.7-10 に示した。なお、ICH E7 を参考に、65 歳未満を非高齢者、65 歳以上を高齢者と定義した。

(1) 性別

本剤は、002 試験で男性 57 例及び女性 61 例、003 試験で男性 38 例及び女性 40 例に点眼された。有害事象の発現割合は、002 試験で男性 26.3%（15/57 例）及び女性 24.6%（15/61 例）、003 試験で男性 31.6%（12/38 例）及び女性 32.5%（13/40 例）であった。また、副作用は、002 試験で男性 8.8%（5/57 例）及び女性 4.9%（3/61 例）、003 試験で男性 15.8%（6/38 例）及び女性 22.5%（9/40 例）であり、いずれの試験も性別による有害事象及び副作用の発現割合に傾向はみられなかった。

(2) 年齢別

本剤は、002 試験で 65 歳以上の高齢者 47 例及び 65 歳未満の非高齢者 71 例、003 試験で 65 歳以上の高齢者 29 例及び 65 歳未満の非高齢者 49 例に点眼された。有害事象の発現割合は、002 試験で 65 歳以上 21.3% (10/47 例) 及び 65 歳未満 28.2% (20/71 例)、003 試験で 65 歳以上 34.5% (10/29 例) 及び 65 歳未満 30.6% (15/49 例) であった。副作用は、002 試験で 65 歳以上 4.3% (2/47 例) 及び 65 歳未満 8.5% (6/71 例)、003 試験で 65 歳以上 20.7% (6/29 例) 及び 65 歳未満 18.4% (9/49 例) であり、年齢別による有害事象及び副作用の発現割合に傾向はみられなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因に関する検討は行わなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用についての検討は行わなかった。ただし、本剤はカルテオロール塩酸塩とラタノプロストの配合剤であり、アルギン酸を含有した製剤であることから、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液及びラタノプロスト点眼液の添付文書を参考に以下の規定を設けることとした。

- 重要な基本的注意

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。

- 相互作用

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
β遮断剤（全身投与）	全身的なβ遮断作用が増強することがあるので、減量するなど注意すること。	相加的にβ遮断作用を増強させる。
交感神経系に対し抑制的に作用する他の薬剤 レセルピン等	過剰の交感神経抑制を来すおそれがあるので、減量するなど注意すること。	相加的に交感神経抑制作用を増強させる。
カルシウム拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩	徐脈、房室ブロック等の伝導障害、うっ血性心不全等があらわれることがある。併用する場合には用量に注意すること。	相互に作用が増強される。
アドレナリン	類薬（チモロールマレイン酸塩点眼液）でアドレナリンの散瞳作用が助長されたとの報告がある。	アドレナリンのβ作用のみが遮断され、α作用が優位になる。
プロスタグランジン系点眼薬 イソプロピルウノプロストン ビマトプロスト等	眼圧上昇がみられたとの報告がある。	機序不明

2.7.4.5.4 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、非臨床試験において、カルテオロール塩酸塩をラットに経口投与した場合、乳汁中への移行が報告されている。また、ラタノプロストは、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。

以上から、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。

2.7.4.5.5 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。

2.7.4.5.6 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。

2.7.4.5.7 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。

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.5.8 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。

2.7.4.6 市販後データ

本剤は国内外ともに未承認である。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は、それぞれ単剤の点眼液としてすでに市販されている。本項には、ミケラン®LA 点眼液 1%・2%の安全性評価の一環として実施した、長期特定使用成績調査（資料番号 2.7.6.3）及び当該調査からラタノプロストと併用された患者の安全性に関する追加解析結果（資料番号 5.3.6-03）の要約を記載した。

本調査の点眼期間は最短 2 日から最長 610 日であり、平均点眼日数は 314 日（中央値）であった。安全性解析対象例は 453 例であり、1 年以上点眼された症例は 322 例であった。安全性解析対象症例 453 例のうち、ミケラン®LA 点眼液 1%・2%の副作用は 14 例（3.09%）認められた。主な副作用は、頭痛 2 例（0.44%）、眼瞼炎 2 例（0.44%）、角膜びらん 2 例（0.44%）などであり、未知の副作用として頻尿が 1 例（0.22%）認められたが、重篤な副作用は認められなかった。高齢者、腎疾患を有する患者、肝疾患を有する患者及び長期使用例について検討したが、特に問題点は見出されなかった。重点調査項目として循環器系（徐脈等）及び呼吸器系（喘息等）の副作用について検討した結果、循環器系副作用として不整脈 1 例及び動悸 1 例が認められ、それぞれ軽微及び中等度で発現割合としても特に問題ないものと考えられた。呼吸器系副作用は認められなかった。

また、安全性解析対象例のうち、眼併用薬ありの患者は 195 例（ラタノプロストと併用された患者 145 例、ラタノプロストと併用されなかった患者 50 例）であり、副作用の発現割合は、ラタノプロストと併用された患者 2.76% (4/145 例) 及びラタノプロストと併用されなかった患者 2.00% (1/50 例) であった（表 2.7.4.6-1）。「ラタノプロスト併用あり」にみられた副作用の発現症例数はいずれも 1 例であり、すべて単剤で報告されている事象であったことから、ミケラン®LA 点眼液 1%・2%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。以上のことから、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。

表 2.7.4.6-1 副作用発現までの日数別の副作用発現状況（ミケラン®LA 点眼液 1%・2%）

副作用発現までの日数	ラタノプロスト併用あり (145 例)		ラタノプロスト併用なし (50 例)	
	副作用名	例数	副作用名	例数
28 日未満			眼瞼炎	1
28 日以上 84 日未満	眼充血	1		
84 日以上 168 日未満				
168 日以上 252 日未満	頭痛	1		
252 日以上 336 日未満	角膜炎	1		
336 日以上				
不明	不整脈	1		

<資料番号 5.3.6-03 表 3 から作成>

2.7.4.7 付録

(1) 本文中で引用した表一覧

表 2.7.4.7-1 OPC-1085EL 群に認められた有害事象 (002 試験, 003 試験)

表 2.7.4.7-2 有害事象と評価された臨床検査値変動一覧 (002 試験, 003 試験)

表 2.7.4.7-3 性別の有害事象一覧 (002 試験)

表 2.7.4.7-4 性別の有害事象一覧 (003 試験)

表 2.7.4.7-5 性別の副作用一覧 (002 試験)

表 2.7.4.7-6 性別の副作用一覧 (003 試験)

表 2.7.4.7-7 年齢別の有害事象一覧 (002 試験)

表 2.7.4.7-8 年齢別の有害事象一覧 (003 試験)

表 2.7.4.7-9 年齢別の副作用一覧 (002 試験)

表 2.7.4.7-10 年齢別の副作用一覧 (003 試験)

(2) 国内及び海外で製造販売後に報告されたミケラン点眼液 1%・2%及びミケラン LA 点眼液 1%・2%の副作用

表 2.7.4.7-11 20 年 月 日までに国内及び海外で製造販売後に報告された副作用 (国内)

表 2.7.4.7-12 20 年 月 日までに国内及び海外で製造販売後に報告された副作用 (海外)

表 2.7.4.7-1

OPC-1085EL 群に認められた有害事象 (002 試験, 003 試験)

器官別大分類 事象名	OPC-1085EL	
	002試験	003試験
	(N=118) n (%)	(N=78) n (%)
例数	30 (25.4)	25 (32.1)
感染症および寄生虫症	9 (7.6)	3 (3.8)
鼻咽頭炎	4 (3.4)	2 (2.6)
インフルエンザ	1 (0.8)	0 (0.0)
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.8)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (0.8)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (0.8)	0 (0.0)
感染性腸炎	1 (0.8)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	1 (1.3)
細菌性結膜炎	0 (0.0)	1 (1.3)
神経系障害	1 (0.8)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.8)	0 (0.0)
眼障害	13 (11.0)	18 (23.1)
結膜充血	0 (0.0)	2 (2.6)
眼刺激	0 (0.0)	2 (2.6)
睫毛の成長	2 (1.7)	0 (0.0)
眼痛	0 (0.0)	3 (3.8)
眼充血	0 (0.0)	2 (2.6)
眼の異常感	0 (0.0)	2 (2.6)
眼瞼炎	1 (0.8)	2 (2.6)
結膜出血	2 (1.7)	1 (1.3)
点状角膜炎	2 (1.7)	2 (2.6)
眼の異物感	1 (0.8)	2 (2.6)
眼そう痒症	1 (0.8)	2 (2.6)
角膜障害	0 (0.0)	1 (1.3)
アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	1 (1.3)
眼脂	1 (0.8)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (0.8)	0 (0.0)
眼瞼知覚障害	0 (0.0)	1 (1.3)
毛様充血	1 (0.8)	0 (0.0)
霧視	2 (1.7)	1 (1.3)
眼窩脂肪ヘルニア	1 (0.8)	0 (0.0)
視力障害	1 (0.8)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (1.3)
高血圧	0 (0.0)	1 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (1.3)
鼻漏	0 (0.0)	1 (1.3)
胃腸障害	2 (1.7)	2 (2.6)
腹部不快感	1 (0.8)	0 (0.0)
胃炎	1 (0.8)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	1 (1.3)
悪心	0 (0.0)	1 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)	0 (0.0)
湿疹	1 (0.8)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.5)	2 (2.6)
背部痛	0 (0.0)	1 (1.3)
筋骨格痛	1 (0.8)	0 (0.0)
筋炎	1 (0.8)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (0.8)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	0 (0.0)
滴下投与部位刺激感	1 (0.8)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (1.3)
不規則月経	0 (0.0)	1 (1.3)
臨床検査	3 (2.5)	1 (1.3)
尿中ブドウ糖陽性	3 (2.5)	0 (0.0)
便潜血	0 (0.0)	1 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	0 (0.0)
手骨折	1 (0.8)	0 (0.0)

MedDRA/J ver. 17.0

<資料番号 5.3.5.1-01 表 12.2.2.1-1 及び資料番号 5.3.5.1-02 表 12.2.2.1-1 から作成>

表 2.7.4.7-2 有害事象と評価された臨床検査値変動一覧（002 試験，003 試験）

Study number					Date/time of					
Treatment group	Gender	Parameters			sample		Reference range		Measured	
Subject number	Age (years)	(Unit)	Visit	Timepoint	collection		Lower	Upper	value	
1085EL-002	Male	Cholesterol	Start of screening	-	08JUL2014	18 00	0	<200	201	H
OPC-1085EL	65	(mg/dL)	Week 8	2 hours	27SEP2014	11:40	0	<200	174	
208-20024		Urine dipstick glucose	Start of screening	-	08JUL2014	18:30	NEGATIVE	-	NEGATIVE	
			Week 8	2 hours	27SEP2014	11:45	NEGATIVE	-	1+	H
			Unscheduled	-	06OCT2014	18 00	NEGATIVE	-	NEGATIVE	
1085EL-002	Male	AST	Start of screening	-	07MAY2014	17:35	0	<=37	36	
OPC-1085EL	75	(U/L)	Week 8	2 hours	30JUL2014	10:42	0	<=37	43	H
210-20063		ALT	Start of screening	-	07MAY2014	17:35	0	<=41	48	H
		(U/L)	Week 8	2 hours	30JUL2014	10:42	0	<=41	53	H
		Urine dipstick glucose	Start of screening	-	07MAY2014	17 00	NEGATIVE	-	NEGATIVE	
			Week 8	2 hours	30JUL2014	10 59	NEGATIVE	-	3+	H
			Unscheduled	-	06AUG2014	09 02	NEGATIVE	-	NEGATIVE	
		Urine dipstick protein	Start of screening	-	07MAY2014	17 00	NEGATIVE	-	TRACE	H
			Week 8	2 hours	30JUL2014	10 59	NEGATIVE	-	NEGATIVE	
1085EL-002	Female	Creatinine	Start of screening	-	04SEP2014	11:20	0 50	0 90	0 92	H
OPC-1085EL	61	(mg/dL)	Week 8	2 hours	28NOV2014	12:30	0 50	0 90	0 84	
221-20161		Calcium	Start of screening	-	04SEP2014	11:20	8 4	10 3	10 4	H
		(mg/dL)	Week 8	2 hours	28NOV2014	12:30	8 4	10 3	9 9	
		AST	Start of screening	-	04SEP2014	11:20	0	<=31	33	H
		(U/L)	Week 8	2 hours	28NOV2014	12:30	0	<=31	33	H
		ALT	Start of screening	-	04SEP2014	11:20	0	<=33	61	H
		(U/L)	Week 8	2 hours	28NOV2014	12:30	0	<=33	59	H
		Cholesterol	Start of screening	-	04SEP2014	11:20	0	<200	259	H
		(mg/dL)	Week 8	2 hours	28NOV2014	12:30	0	<200	227	H
		Urine dipstick glucose	Start of screening	-	04SEP2014	11 50	NEGATIVE	-	NEGATIVE	
			Week 8	2 hours	28NOV2014	12 07	NEGATIVE	-	3+	H
			Unscheduled	-	12DEC2014	10 00	NEGATIVE	-	3+	H
		Urine dipstick protein	Start of screening	-	04SEP2014	11 50	NEGATIVE	-	TRACE	H
			Week 8	2 hours	28NOV2014	12 07	NEGATIVE	-	NEGATIVE	
			Unscheduled	-	12DEC2014	10 00	NEGATIVE	-	NEGATIVE	
1085EL-003	Male	Potassium	Start of screening	-	28JUN2014	10:45	3 3	5 1	4 4	
Carteolol	51	(mEq/L)	Week 8	2 hours	16SEP2014	12:10	3 3	5 1	5 4	H
305-30065		AST	Start of screening	-	28JUN2014	10:45	0	<=37	19	
		(U/L)	Week 8	2 hours	16SEP2014	12:10	0	<=37	40	H
		ALT	Start of screening	-	28JUN2014	10:45	0	<=41	19	
		(U/L)	Week 8	2 hours	16SEP2014	12:10	0	<=41	48	H
		Cholesterol	Start of screening	-	28JUN2014	10:45	0	<200	253	H
		(mg/dL)	Week 8	2 hours	16SEP2014	12:10	0	<200	262	H
		GGT	Start of screening	-	28JUN2014	10:45	8	61	93	H
		(U/L)	Week 8	2 hours	16SEP2014	12:10	8	61	214	H
			Unscheduled	-	07OCT2014	10:35	8	61	182	H
1085EL-003	Male	Creatinine	Start of screening	-	01OCT2014	16:22	0 70	1 20	0 68	L
Carteolol	70	(mg/dL)	Week 8	2 hours	24DEC2014	11:25	0 70	1 20	0 69	L
313-30107			Unscheduled	-	28JAN2015	15:35	0 70	1 20	0 67	L
		AST	Start of screening	-	01OCT2014	16:22	0	<=37	31	
		(U/L)	Week 8	2 hours	24DEC2014	11:25	0	<=37	47	H
			Unscheduled	-	28JAN2015	15:35	0	<=37	31	
		Cholesterol	Start of screening	-	01OCT2014	16:22	0	<200	272	H
		(mg/dL)	Week 8	2 hours	24DEC2014	11:25	0	<200	298	H
			Unscheduled	-	28JAN2015	15:35	0	<200	280	H
		LDH	Start of screening	-	01OCT2014	16:22	0	<=250	206	
		(U/L)	Week 8	2 hours	24DEC2014	11:25	0	<=250	277	H
			Unscheduled	-	28JAN2015	15:35	0	<=250	225	
		Urine dipstick glucose	Start of screening	-	01OCT2014	16:30	NEGATIVE	-	2+	H
			Week 8	2 hours	24DEC2014	10:44	NEGATIVE	-	1+	H

H = high value, L = low value (compared to the reference range); ALT = Alanine aminotransaminase, AST = Aspartate transaminase, GGT = Gamma glutamyl transferase, LDH = Lactic dehydrogenase

<資料番号 5.3.5.1-01 表 12.2.2.1-1, Listing 14.1.1.3-34 及び資料番号 5.3.5.1-02 表 12.2.2.1-1, Listing 14.1.1.3-34 から作成>

表 2.7.4.7-3 性別の有害事象一覧（002 試験）

器官別大分類 事象名	OPC-1085EL (N=118)		ラタノプロスト (N=119)	
	Male (N=57)	Female (N=61)	Male (N=43)	Female (N=76)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	15 (26.3)	15 (24.6)	10 (23.3)	13 (17.1)
感染症および寄生虫症	3 (5.3)	6 (9.8)	4 (9.3)	6 (7.9)
鼻咽頭炎	2 (3.5)	2 (3.3)	2 (4.7)	5 (6.6)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (2.3)	0 (0.0)
カンピロバクター胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
带状疱疹	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性腸炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	9 (15.8)	4 (6.6)	5 (11.6)	5 (6.6)
睫毛の成長	1 (1.8)	1 (1.6)	1 (2.3)	0 (0.0)
眼そう痒症	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.3)
眼瞼色素沈着	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.3)
結膜出血	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
点状角膜炎	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	1 (1.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)	0 (0.0)
眼瞼炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
眼脂	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力障害	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の異物感	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛様充血	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
眼窩脂肪ヘルニア	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
胃腸障害	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (2.3)	0 (0.0)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (2.3)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.3)
湿疹	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
結節性紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.8)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
滴下投与部位刺激感	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	2 (3.5)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	2 (3.5)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
手骨折	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膝蓋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)

MedDRA/J ver. 17.0

<資料番号 5.3.5.1-01 Table 14.1.1.3-14 から作成>

表 2.7.4.7-4 性別の有害事象一覧（003 試験）

器官別大分類 事象名	OPC-1085EL (N=78)		カルテオロール (N=78)		ラタノプロスト + カルテオロール (N=37)	
	Male (N=38)	Female (N=40)	Male (N=39)	Female (N=39)	Male (N=16)	Female (N=21)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	12 (31.6)	13 (32.5)	8 (20.5)	4 (10.3)	2 (12.5)	6 (28.6)
感染症および寄生虫症	2 (5.3)	1 (2.5)	1 (2.6)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	2 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性結膜炎	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	9 (23.7)	9 (22.5)	4 (10.3)	0 (0.0)	2 (12.5)	6 (28.6)
結膜充血	1 (2.6)	1 (2.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (4.8)
眼刺激	1 (2.6)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
眼痛	1 (2.6)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
眼の異常感	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状角膜炎	1 (2.6)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の異物感	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜障害	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
眼精疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
眼瞼知覚障害	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視神経乳頭出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (2.6)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
多毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.6)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不規則月経	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (2.6)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便潜血	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬膜下血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J ver. 17.0

<資料番号 5.3.5.1-02 Table 14.1.1.3-14 から作成>

表 2.7.4.7-5 性別の副作用一覧（002 試験）

器官別大分類 事象名	OPC-1085EL (N=118)		ラタノプロスト (N=119)	
	Male (N=57)	Female (N=61)	Male (N=43)	Female (N=76)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	5 (8.8)	3 (4.9)	2 (4.7)	3 (3.9)
眼障害	5 (8.8)	2 (3.3)	2 (4.7)	3 (3.9)
睫毛の成長	1 (1.8)	1 (1.6)	1 (2.3)	0 (0.0)
眼瞼色素沈着	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.3)
霧視	1 (1.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
眼脂	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
点状角膜炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力障害	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の異物感	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
毛様充血	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
滴下投与部位刺激感	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J ver. 17.0

<資料番号 5.3.5.1-01 Table 14.1.1.3-15 から作成>

表 2.7.4.7-6 性別の副作用一覧（003 試験）

器官別大分類 事象名	OPC-1085EL (N=78)		Carteolol (N=78)		ラタノプロスト + カルテオロール (N=37)	
	Male (N=38)	Female (N=40)	Male (N=39)	Female (N=39)	Male (N=16)	Female (N=21)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	6 (15.8)	9 (22.5)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (6.3)	5 (23.8)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	6 (15.8)	9 (22.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (6.3)	5 (23.8)
結膜充血	1 (2.6)	1 (2.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (4.8)
眼刺激	1 (2.6)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
眼痛	1 (2.6)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
眼の異常感	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の異物感	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜障害	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
アレルギー性結膜炎	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
点状角膜炎	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
多毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)

MedDRA/J ver. 17.0

<資料番号 5.3.5.1-02 Table 14.1.1.3-15 から作成>

表 2.7.4.7-7 年齢別の有害事象一覧 (002 試験)

器官別大分類 事象名	OPC-1085EL (N=118)		ラタノプロスト (N=119)	
	< 65 years (N=71)	65 years ≤ (N=47)	< 65 years (N=69)	65 years ≤ (N=50)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	20 (28.2)	10 (21.3)	14 (20.3)	9 (18.0)
感染症および寄生虫症	7 (9.9)	2 (4.3)	7 (10.1)	3 (6.0)
鼻咽頭炎	4 (5.6)	0 (0.0)	6 (8.7)	1 (2.0)
インフルエンザ	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
カンピロバクター胃腸炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
带状疱疹	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性腸炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	11 (15.5)	2 (4.3)	8 (11.6)	2 (4.0)
睫毛の成長	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
眼そう痒症	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)
眼瞼色素沈着	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (2.0)
結膜出血	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)
点状角膜炎	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (2.0)
眼瞼炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
眼脂	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力障害	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
目の異物感	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛様充血	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
眼窩脂肪ヘルニア	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
胃腸障害	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	1 (2.0)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.0)
胃炎	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.0)
湿疹	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
結節性紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.4)	2 (4.3)	1 (1.4)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
滴下投与部位刺激感	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (1.4)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.4)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
手骨折	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膝蓋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

MedDRA/J ver. 17.0

< 資料番号 5.3.5.1-01 Table 14.1.1.3-16 から作成 >

表 2.7.4.7-8 年齢別の有害事象一覧 (003 試験)

器官別大分類 事象名	OPC-1085EL (N=78)		Carteolol (N=78)		ラタノプロスト + カルテオロール (N=37)	
	< 65 years (N=49)	65 years ≤ (N=29)	< 65 years (N=42)	65 years ≤ (N=36)	< 65 years (N=24)	65 years ≤ (N=13)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	15 (30.6)	10 (34.5)	3 (7.1)	9 (25.0)	5 (20.8)	3 (23.1)
感染症および寄生虫症	3 (6.1)	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	2 (4.1)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性結膜炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	11 (22.4)	7 (24.1)	0 (0.0)	4 (11.1)	5 (20.8)	3 (23.1)
結膜充血	1 (2.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (8.3)	0 (0.0)
眼刺激	1 (2.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
眼痛	1 (2.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
眼の異常感	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	1 (2.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状角膜炎	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の異物感	1 (2.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	1 (2.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜障害	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
眼精疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
アレルギー性結膜炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
眼瞼知覚障害	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視神経乳頭出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (2.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
多毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不規則月経	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (2.4)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
便潜血	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬膜下血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J ver. 17.0

< 資料番号 5.3.5.1-02 Table 14.1.1.3-16 から作成 >

表 2.7.4.7-9 年齢別の副作用一覧（002 試験）

器官別大分類 事象名	OPC-1085EL (N=118)		ラタノプロスト (N=119)	
	< 65 years (N=71)	65 years ≤ (N=47)	< 65 years (N=69)	65 years ≤ (N=50)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	6 (8.5)	2 (4.3)	3 (4.3)	2 (4.0)
眼障害	6 (8.5)	1 (2.1)	3 (4.3)	2 (4.0)
睫毛の成長	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
眼瞼色素沈着	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (2.0)
霧視	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
眼脂	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
点状角膜炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力障害	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の異物感	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
毛様充血	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
滴下投与部位刺激感	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J ver. 17.0

< 資料番号 5.3.5.1-01 Table 14.1.1.3-17 から作成 >

表 2.7.4.7-10 年齢別の副作用一覧（003 試験）

器官別大分類 事象名	OPC-1085EL (N=78)		Carteolol (N=78)		ラタノプロスト + カルテオロール (N=37)	
	< 65 years (N=49)	65 years ≤ (N=29)	< 65 years (N=42)	65 years ≤ (N=36)	< 65 years (N=24)	65 years ≤ (N=13)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	9 (18.4)	6 (20.7)	1 (2.4)	1 (2.8)	4 (16.7)	2 (15.4)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	9 (18.4)	6 (20.7)	0 (0.0)	1 (2.8)	4 (16.7)	2 (15.4)
結膜充血	1 (2.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (8.3)	0 (0.0)
眼刺激	1 (2.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
眼痛	1 (2.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
眼の異常感	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	1 (2.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の異物感	1 (2.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	1 (2.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜障害	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
アレルギー性結膜炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
点状角膜炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)
多毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)

MedDRA/J ver. 17.0

< 資料番号 5.3.5.1-02 Table 14.1.1.3-17 から作成 >

表 2.7.4.7-11

20 年 月 日までに国内及び海外で製造販売後に報告された
副作用（国内）

器官別大分類	事象名	ラタノプロストとの非併用		ラタノプロストとの併用		合計
		ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	
感染症および寄生虫症	急性副鼻腔炎		1			1
	結膜炎		1			1
	鼻咽頭炎		1		1	2
	肺炎		1	1		2
血液およびリンパ系障害	貧血		1			1
	播種性血管内凝固	1				1
免疫系障害	過敏症	1	2			3
	季節性アレルギー	1				1
内分泌障害	副腎障害	1				1
代謝および栄養障害	脱水				1	1
	高尿酸血症				1	1
	低血糖症			1		1
	食欲減退	1				1
精神障害	不安		1			1
	うつ病	1				1
	幻視	1				1
	不眠症		1			1
	無為	1				1
	抑うつ症状	1				1
	不安障害	1				1
	早朝覚醒型不眠症		1			1
神経系障害	味覚消失	2			1	3
	灼熱感	2				2
	認知症		1			1
	浮動性めまい	12	18	2	2	34
	体位性めまい				1	1
	味覚異常	17	24		2	43
	頭部不快感		2			2
	頭痛	6	9	1	3	19
	感覚鈍麻		2		1	3
	味覚減退		1		1	2
	低血糖昏睡			1		1
	意識消失	3		1	1	5
	記憶障害	1		1		2
	不随意性筋収縮	1				1
	筋痙直	1	2	1		4
	錯感覚	1				1
	嗅覚錯誤	1	1			2
	老年認知症	1				1
	傾眠		1			1
	失神	1	2	1		4
	一過性全健忘			1		1
	振戦		1			1
	視野欠損		4	1		5
	第6脳神経麻痺				1	1
	計算力障害	1				1
	嗅覚減退		2		1	3
	睡眠の質低下		1			1
	視覚保続		1			1

表 2.7.4.7-11

20 年 月 日までに国内及び海外で製造販売後に報告された
副作用（国内）（続き）

器官別大分類	事象名	ラタノプロストとの非併用		ラタノプロストとの併用		合計
		ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	
眼障害	眼の異常感	6	12	3	2	23
	眼精疲労	1	2			3
	眼瞼色素沈着	3	5	1	1	10
	眼瞼炎	19	28	1	2	50
	白内障			1		1
	色視症		1			1
	後天性色覚異常			1		1
	結膜びらん		1			1
	結膜浮腫	2				2
	アレルギー性結膜炎	2	1			3
	角膜上皮欠損	2	1	1		4
	角膜びらん	1	10	1	2	14
	角膜混濁	4				4
	複視	2	2	1		5
	眼乾燥		2		3	5
	眼瞼湿疹	1	1			2
	眼瞼紅斑	9	5		1	15
	眼のアレルギー	1				1
	眼脂	4	12			16
	眼の障害		3	1		4
	眼刺激	19	25	1	4	49
	眼痛	7	13	2		22
	眼部腫脹		1		1	2
	眼瞼浮腫	10	8			18
	眼瞼下垂	2				2
	緑内障		1	1		2
	眼の知覚低下		1	1		2
	虹彩炎	1				1
	角膜炎	3	1		1	5
	涙液分泌低下		1			1
	流涙増加	3	3			6
	水晶体混濁	1				1
	黄斑浮腫		1			1
	散瞳	1				1
	近視	1				1
	眼充血	4	9	3	2	18
	羞明	2	1			3
	点状角膜炎	2	35	5	1	43
	霧視	13	17	2	1	33
	視力低下	3	4			7
	視力障害	5	17	2		24
	硝子体浮遊物	1		1		2
	睫毛の成長		1			1
	虹彩色素過剰	1		1		2
	眼の異物感	1	6	1	2	10
	結膜充血	17	9	4		30
	眼瞼そう痒症	3	3	1		7
	眼そう痒症	1	11		3	15
	眼部不快感		1			1
	角膜血管新生	1				1
	アレルギー性角膜炎	1				1

表 2.7.4.7-11

20 年 月 日までに国内及び海外で製造販売後に報告された
副作用（国内）（続き）

器官別大分類	事象名	ラタノプロストとの非併用		ラタノプロストとの併用		合計
		ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	
眼障害	睫毛変色		2			2
	睫毛剛毛化		1	1		2
	眼瞼びらん		2			2
	眼瞼障害		1			1
	角膜障害	6	2	2	1	11
	瞼裂斑炎		1			1
	潰瘍性角膜炎	1				1
	結膜蒼白			1		1
	眼瞼皮膚乾燥		1			1
	眼瞼溝深化	1	1		1	3
耳および迷路障害	耳痛		1			1
	耳鳴	1	1	1	3	6
	回転性めまい	1				1
	中耳の炎症		1			1
心臓障害	急性心筋梗塞	1				1
	アダムス・ストークス症候群	2				2
	狭心症	2	2			4
	不整脈	1	4	2	3	10
	冠動脈攣縮		1			1
	心房細動		1		1	2
	房室ブロック		1			1
	完全房室ブロック	1		1		2
	第二度房室ブロック				2	2
	徐脈	17	9	1	4	31
	心不全	2			1	3
	心筋梗塞		1		1	2
	結節性不整脈	1				1
	結節性調律	1				1
	動悸	4	15			19
	プリンツメタル狭心症			1		1
	洞結節機能不全	3				3
	洞停止	1				1
	洞性徐脈	2	1			3
	頻脈		2	1		3
血管障害	大動脈瘤破裂		1			1
	血圧変動	1				1
	充血	1	1		1	3
	高血圧		1	1		2
	低血圧	1	2			3
	末梢冷感		2			2
	ショック		1			1
	血管収縮		1			1
	コントロール不良の血圧		1			1
	出血	1				1
	ほてり	1				1

表 2.7.4.7-11

20 年 月 日までに国内及び海外で製造販売後に報告された
副作用（国内）（続き）

器官別大分類	事象名	ラタノプロストとの非併用		ラタノプロストとの併用		合計
		ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	16	3	1	2	22
	咳嗽	5	8		1	14
	咽喉乾燥		1			1
	発声障害	1	1			2
	呼吸困難	8	6	6	1	21
	鼻出血	2	1		1	4
	しゃっくり	1				1
	喉頭痛		1			1
	鼻閉	1	2		2	5
	鼻乾燥		1			1
	鼻茸		1			1
	咽頭浮腫	1	1			2
	湿性咳嗽	3	1			4
	呼吸不全	2			1	3
	鼻漏		1	1		2
	喘息発作重積	2				2
	上気道性喘鳴			1		1
	咽喉刺激感				1	1
	喘鳴	1	1			2
	鼻腔内異常感覚		1			1
	鼻部不快感		1			1
	喉頭不快感		2		2	4
	鼻粘膜肥厚		4			4
	鼻粘膜障害		1			1
	口腔咽頭不快感	4	1			5
	口腔咽頭痛		3			3
胃腸障害	腹部不快感		1			1
	腹部膨満				1	1
	腹痛	1	1			2
	下痢	2			1	3
	消化不良	1				1
	舌炎	1				1
	舌痛	1	1			2
	血便排泄				1	1
	口唇変色		1			1
	口唇腫脹		1			1
	悪心	3	6			9
	口腔浮腫			1		1
	口腔内不快感		2	1		3
	口腔内痛		2			2
	口内炎	2	4			6
	舌変色	1				1
	舌障害	1	1			2
	嘔吐	1				1
	頬粘膜のあれ		1			1
	口蓋浮腫	1				1
	口の感覚鈍麻	1	3			4
	口の錯感覚		1			1
	口腔粘膜剥脱		1			1
	口腔粘膜びらん		1			1
肝胆道系障害	肝機能異常	2				2
	肝障害	1	1			2
	肝損傷	1				1

表 2.7.4.7-11

20 年 月 日までに国内及び海外で製造販売後に報告された
副作用（国内）（続き）

器官別大分類	事象名	ラタノプロストとの非併用		ラタノプロストとの併用		合計
		ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	
皮膚および皮下組織障害	水疱		1		1	2
	冷汗		1			1
	皮膚炎	2	5	1		8
	接触性皮膚炎	15	5	7		27
	薬疹	1				1
	湿疹	2	4			6
	紅斑	1	2			3
	多汗症	1				1
	多毛症		1			1
	点状出血		1			1
	そう痒症	15	6		3	24
	発疹	1	3		1	5
	紅斑性皮疹		1			1
	皮膚色素脱失	2				2
	皮膚変色	1	1			2
	蕁麻疹	1	5	1		7
	睫毛眉毛脱落症	1	1			2
	皮膚のべとつき感		1			1
	全身性そう痒症	1				1
	皮膚腫瘍		1			1
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1	1			2
	背部痛		1			1
	筋固縮			1	1	2
	筋痙縮		2			2
	筋攣縮		1			1
	筋肉痛	3	2			5
	頸部痛				1	1
	四肢痛	2				2
	不快感		1			1
	運動性低下	1				1
	筋骨格硬直	2	2	1		5
腎および尿路障害	着色尿		1			1
	頻尿		3			3
	腎障害		1			1
	尿閉	1			1	2
妊娠、産褥および周産期の状	切迫流産	1				1
生殖系および乳房障害	良性前立腺肥大症			1		1
	不規則月経	1				1
	勃起不全		1			1

表 2.7.4.7-11

20 年 月 日までに国内及び海外で製造販売後に報告された
副作用（国内）（続き）

器官別大分類	事象名	ラタノプロストとの非併用		ラタノプロストとの併用		合計
		ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位刺激感	4	1			5
	適用部位疼痛	2				2
	無力症	1	3			4
	胸部不快感	3	9	1	1	14
	胸痛	3		1		4
	死亡				1	1
	不快感	3				3
	薬物相互作用	1				1
	顔面浮腫	1				1
	疲労	3				3
	異常感	1				1
	冷感	1				1
	熱感	1				1
	歩行障害	1	1			2
	倦怠感	5	1			6
	疼痛	5	1			6
	発熱	1	1		1	3
	不快感		1			1
	腫脹	2				2
	口渇	1	1		1	3
	適用部位乾燥		1			1
	滴下投与部位刺激感	1	1			2
	異物感	3				3
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1			1
	血中ブドウ糖減少	2	1			3
	血中ブドウ糖増加		1			1
	血中免疫グロブリンE増加	1				1
	血中カリウム増加	1				1
	血圧低下	3	5	1		9
	血圧上昇	3	2	1		6
	血中尿素増加				1	1
	心電図異常		1			1
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1				1
	心拍数減少	2	3			5
	心拍数増加		2			2
	眼圧低下	1				1
	眼圧上昇	3	7		1	11
	呼吸数減少		1			1
	白血球数増加	1				1
	心電図T波振幅増加	1				1
	尿量減少	2		1		3
	残留薬剤存在	1	2			3
傷害、中毒および処置合併症	転倒	1			2	3
	眼内異物		2		1	3
	処方に基づく過量投与		1			1
外科および内科処置	心臓ペースメーカー挿入		1		1	2
	眼内レンズ挿入		1			1
総計		462	575	88	93	1218

MedDRA/J Ver. 17.0

<資料番号 5.3.6-02 表 1>

表 2.7.4.7-12

20 年 月 日までに国内及び海外で製造販売後に報告された
副作用（海外）

器官別大分類	事象名	ラタノプロストとの非併用		ラタノプロストとの併用		合計
		ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	
感染症および寄生虫症	慢性副鼻腔炎	1				1
	結膜炎	18	5			23
	眼感染	1				1
	胃腸炎	1				1
	鼻咽頭炎	2				2
	咽頭炎	1				1
	肺炎		1			1
	鼻炎	4				4
	尿路感染	1				1
	細菌感染	1				1
	大腸菌感染	1				1
良性、悪性および詳細不明の 物（嚢胞およびポリープを含	髄膜腫	1				1
血液およびリンパ系障害	好酸球増加症	1				1
	白血球増加症	1				1
	偽リンパ腫	1				1
	血小板減少症	1				1
	免疫性血小板減少性紫斑病			1		1
免疫系障害	アナフィラキシーショック	1				1
	薬物過敏症		2			2
	過敏症	20	1			21
代謝および栄養障害	脱水	1				1
	糖尿病		1			1
	体液貯留		1			1
	高血糖	1	1			2
	高カリウム血症	2				2
	低血糖症	3				3
	代謝性アシドーシス	1				1
精神障害	異常な夢	1				1
	激越		1			1
	不安	3	1			4
	自殺既遂				1	1
	譫妄	1				1
	うつ病	4	1		1	6
	多幸気分	1				1
	幻覚	1				1
	初期不眠症	1				1
	不眠症	1	9		1	11
	リビドー減退	2	1			3
	神経過敏	2				2
	悪夢	1	4			5
	落ち着きのなさ	1				1
	睡眠障害	3	1			4
	自殺念慮	1				1
	緊張		1			1
	精神緩慢	1				1

表 2.7.4.7-12

20 年 月 日までに国内及び海外で製造販売後に報告された
副作用（海外）（続き）

器官別大分類	事象名	ラタノプロストとの非併用		ラタノプロストとの併用		合計
		ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	
神経系障害	味覚消失	4				4
	無嗅覚	2				2
	自律神経失調	1				1
	良性頭蓋内圧亢進		1			1
	脳血管発作	1				1
	脳血管障害	1				1
	昏睡		1			1
	痙攣発作		1			1
	意識レベルの低下	2				2
	浮動性めまい	19	7			26
	体位性めまい		1			1
	味覚異常	9	9		1	19
	ジスキネジア	1				1
	蟻走感				1	1
	頭部不快感		1			1
	頭痛	17	10			27
	知覚過敏	1				1
	運動過多	1				1
	感覚鈍麻	3				3
	低血糖昏睡	1				1
	筋緊張低下		1			1
	企図振戦	1				1
	意識消失	1	1	1		3
	片頭痛	1				1
	筋痙直	6				6
	重症筋無力症		1			1
	ミオクロームス	1				1
	神経系障害		1			1
	錯感覚	3	2			5
	嗅覚錯誤	1				1
	失神寸前の状態		1			1
	傾眠	1	1		1	3
	会話障害	1				1
	失神	6	3			9
	遅発性ジスキネジア	1				1
	振戦	3	1			4
	視野欠損		1			1
	平衡障害	2				2
	第7脳神経麻痺	1				1

表 2.7.4.7-12

20 年 月 日までに国内及び海外で製造販売後に報告された
副作用（海外）（続き）

器官別大分類	事象名	ラタノプロストとの非併用		ラタノプロストとの併用		合計
		ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	
眼障害	弱視	2				2
	眼精疲労	1	1			2
	眼瞼炎	10	7		2	19
	アレルギー性眼瞼炎	5	1			6
	眼瞼痙攣	1				1
	色視症	1				1
	結膜刺激	1	1			2
	結膜浮腫	2				2
	アレルギー性結膜炎	3	1			4
	角膜浮腫	2				2
	角膜色素沈着	1				1
	複視	3	2			5
	眼乾燥	2	5			7
	眼瞼湿疹	6	3			9
	眼瞼紅斑	2	1			3
	眼のアレルギー	5	2			7
	眼脂	4	3			7
	眼の障害	9				9
	眼の炎症	1				1
	眼刺激	39	47		1	87
	眼痛	40	31		1	72
	眼部腫脹	1	4			5
	眼瞼浮腫	9	4		1	14
	眼瞼下垂	1	1			2
	虹彩炎	1				1
	角膜炎	1				1
	流涙増加	5	8			13
	黄斑浮腫	1				1
	散瞳	3				3
	眼充血	6	17			23
	高眼圧症		1			1
	虚血性視神経症	1				1
	羞明	6				6
	光視症		1			1
	瞼裂斑		1			1
	点状角膜炎	1				1
	網膜症	1				1
	ぶどう膜炎	1				1
	霧視	16	5		1	22
	視力低下	5			1	6
	視力障害	5	1			6
	硝子体障害	1				1
	硝子体出血	1				1
	眼の異物感		1			1
	結膜充血	5				5
	眼瞼そう痒症	2				2
	眼瞼縁痂皮	1	1			2
	眼球浮腫	1	1			2
	眼そう痒症	7	3			10
	眼部不快感	1	6			7
	結膜の混濁		1			1
	眼瞼刺激	1	3			4
	結膜障害	4				4

表 2.7.4.7-12

20 年 月 日までに国内及び海外で製造販売後に報告された
副作用（海外）（続き）

器官別大分類	事象名	ラタノプロストとの非併用		ラタノプロストとの併用		合計
		ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	
眼障害	角膜障害	1				1
	涙器障害	6				6
	眼瞼落屑	2				2
	潰瘍性角膜炎		1			1
	非感染性結膜炎	2				2
耳および迷路障害	聴覚障害		1			1
	聴覚過敏		1			1
	耳鳴	3				3
	回転性めまい	3	2			5
	耳不快感		1			1
心臓障害	不整脈	6				6
	上室性不整脈		1			1
	心房細動	2				2
	心房粗動	1				1
	房室ブロック	2	1			3
	完全房室ブロック	1				1
	第一度房室ブロック	1				1
	第二度房室ブロック	2				2
	徐脈	27	13			40
	脚ブロック	3				3
	心不全	3				3
	心血管障害		1			1
	伝導障害	1				1
	冠動脈疾患	1				1
	冠動脈閉塞	2				2
	チアノーゼ	1				1
	心室拡張		1			1
	期外収縮	3	1			4
	心筋梗塞	2				2
	結節性不整脈	1				1
	動悸	15	6			21
	右室不全	1				1
	洞房ブロック	1				1
	洞性徐脈	3				3
	頻脈	2				2
	心不快感	1				1
	心障害	2	1			3
血管障害	大動脈狭窄		1			1
	循環虚脱	2				2
	潮紅	1				1
	血腫	2		1		3
	充血	3				3
	高血圧	2	1			3
	低血圧	5	5			10
	リンパ浮腫	1				1
	起立性低血圧	2				2
	蒼白	1				1
	末梢冷感	1	2			3
	末梢循環不良		1			1
	レイノー現象	1	4	1	1	7
	ショック	1				1

表 2.7.4.7-12

20 年 月 日までに国内及び海外で製造販売後に報告された
副作用（海外）（続き）

器官別大分類	事象名	ラタノプロストとの非併用		ラタノプロストとの併用		合計
		ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性肺水腫	1				1
	窒息		1			1
	喘息	10				10
	慢性気管支炎	1				1
	気管支痙攣	9	1			10
	息詰まり	1				1
	息詰まり感	1				1
	慢性閉塞性肺疾患	1				1
	咳嗽	4	6			10
	発声障害		1			1
	呼吸困難	22	11	1		34
	労作性呼吸困難	6	2			8
	鼻出血	1				1
	低酸素症	1				1
	喉頭痙攣	1				1
	鼻閉	1			1	2
	鼻茸		1			1
	鼻中隔穿孔		1			1
	湿性咳嗽		1			1
	呼吸停止	1		1		2
	呼吸障害	1	1			2
	呼吸不全	1	1			2
	鼻漏		1			1
	睡眠時無呼吸症候群		1			1
	くしゃみ	1				1
	咽喉刺激感	1				1
	咽喉絞扼感	1				1
	鼻部不快感		1			1
	口腔咽頭痛	1				1

表 2.7.4.7-12

20 年 月 日までに国内及び海外で製造販売後に報告された
副作用（海外）（続き）

器官別大分類	事象名	ラタノプロストとの非併用		ラタノプロストとの併用		合計
		ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	
胃腸障害	腹部膨満		3			3
	腹痛	1	3		2	6
	上腹部痛	1	1			2
	便秘	1	1			2
	下痢	3	3			6
	口内乾燥	1	8			9
	消化不良	1				1
	嚥下障害	1				1
	変色便	1				1
	放屁	1				1
	胃炎		1			1
	胃食道逆流性疾患		1			1
	胃腸障害		1			1
	消化器痛	1				1
	吐血	1				1
	過敏性腸症候群	1				1
	口腔内出血	1				1
	悪心	6	5		2	13
	口腔浮腫		1			1
	口腔扁平苔癬	1				1
	口腔粘膜水疱形成		1			1
	口腔内痛		1			1
	舌腫脹	1				1
	舌の運動障害	1				1
	嘔吐	2			1	3
	食道不快感		1			1
	胃障害				2	2
肝胆道系障害	肝障害	1				1

表 2.7.4.7-12

20 年 月 日までに国内及び海外で製造販売後に報告された
副作用（海外）（続き）

器官別大分類	事象名	ラタノプロストとの非併用		ラタノプロストとの併用		合計
		ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	9	13			22
	全頭脱毛症		1			1
	冷汗	1				1
	アレルギー性皮膚炎	2	4			6
	水疱性皮膚炎		1			1
	接触性皮膚炎	1				1
	剥脱性皮膚炎	1				1
	皮膚乾燥		1			1
	斑状出血		1			1
	湿疹	2	1			3
	紅斑	1	1			2
	皮膚肉芽腫		1			1
	皮下出血	1				1
	毛髪成長異常	1				1
	毛質異常		1			1
	多汗症	3	4			7
	白斑	1				1
	爪の障害		1			1
	寝汗	1			1	2
	天疱瘡		1			1
	そう痒症	7	2		1	10
	乾癬	2	4			6
	紫斑	1				1
	発疹	11	2		1	14
	紅斑性皮疹	1	1			2
	全身性皮疹	2				2
	斑状丘疹状皮疹	1				1
	酒さ				1	1
	皮膚変色	2				2
	皮膚剥脱		1			1
	皮膚刺激		1			1
	皮膚臭異常		1			1
	蕁麻疹	4	2			6
	急性汎発性発疹性膿疱症		1			1
	睫毛眉毛脱落症	1				1
	全身性そう痒症	1				1
	皮膚エリテマトーデス	1				1
	乾癬様皮膚炎	1				1
	皮膚腫瘍		1			1

表 2.7.4.7-12

20 年 月 日までに国内及び海外で製造販売後に報告された
副作用（海外）（続き）

器官別大分類	事象名	ラタノプロストとの非併用		ラタノプロストとの併用		合計
		ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	
筋骨格系および結合組織障害	筋萎縮症	1				1
	強直性脊椎炎		2			2
	関節痛	1				1
	関節炎				1	1
	関節障害	1				1
	関節腫脹		1		1	2
	筋障害	1				1
	筋痙縮	3	3		1	7
	筋力低下	4	4			8
	筋骨格痛	2				2
	筋肉痛	5	4		1	10
	頸部痛		1			1
	変形性関節症	1				1
	四肢痛	1	5			6
	関節リウマチ		1		1	2
	不快感				1	1
	全身性エリテマトーデス	2	3		1	6
	ループス様症候群	1				1
	筋骨格系胸痛		1			1
	筋骨格硬直	1				1
	脊椎炎		1		1	2
	筋拘縮		1			1
	腱痛		1			1
腎および尿路障害	排尿困難	2				2
	尿意切迫	1				1
	頻尿	2				2
	尿閉	2				2
	尿路障害		1			1
妊娠、産褥および周産期の状態	自然流産	1				1
	誘発分娩	1				1
	子癇前症	1				1
	早産		1			1
生殖系および乳房障害	子宮頸部障害		1			1
	ペイロニー病	1	1			2
	前立腺閉塞	1				1
	勃起不全	8	2			10
先天性、家族性および遺伝性障害	肥大型心筋症	1				1

表 2.7.4.7-12

20 年 月 日までに国内及び海外で製造販売後に報告された
副作用（海外）（続き）

器官別大分類	事象名	ラタノプロストとの非併用		ラタノプロストとの併用		合計
		ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	ミケラン 点眼液	ミケラン LA点眼液	
一般・全身障害および投与部位 状態	投与部位反応	1				1
	適用部位疼痛	5	1			6
	無力症	2	2			4
	胸部不快感	4				4
	胸痛	4	2		2	8
	状態悪化		1			1
	泣き	4				4
	死亡	1				1
	不快感	1				1
	薬物相互作用	3	3			6
	顔面浮腫	4	1			5
	疲労	12	13		3	28
	酩酊感				1	1
	歩行障害	1				1
	空腹		1			1
	低体温	1				1
	滴下投与部位痛		1			1
	倦怠感	5	1			6
	非特異反応	1				1
	末梢性浮腫	2				2
	疼痛	6	1			7
	発熱	1				1
	苦悶感		2			2
	突然死	1				1
	口渇	1				1
	投与部位疼痛	5				5
	疾患進行	2				2
	疾患再発	1				1
	薬物不耐性		3			3
	滴下投与部位異物感		1			1
	有害事象なし		5	1		6
	製品溶解性の異常		1			1
	製品中の沈着物	1				1
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1				1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1				1
	血圧低下	2				2
	血中甲状腺刺激ホルモン増加		1			1
	心電図QRS群延長	1				1
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1			1
	心拍数減少	6				6
	心拍数不整	1				1
	眼圧上昇	1	1	1		3
	脈圧低下	1				1
	体重減少				1	1
	体重増加	2				2
	白血球数減少	1				1
	血中ブドウ糖変動	1				1
	抗甲状腺抗体		1			1
傷害、中毒および処置合併症	鉗子分娩不成功	1				1
	転倒	2				2
	眼内異物	2				2
	頭部損傷	1				1
	交通事故	1				1
	心臓処置合併症	1				1
外科および内科処置	帝王切開		1			1
	白内障手術	1				1
総計		826	470	8	41	1345

MedDRA/J Ver. 17.0

<資料番号 5.3.6-02 表 2>

2.7.4.8 文献

- ¹ 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)
- ² 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)

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）

2.7.5 参考文献

大塚製薬株式会社

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 2.7.1 章の参考文献

なし

2.7.5.2 2.7.2 章の参考文献

なし

2.7.5.3 2.7.3 章の参考文献

なし

2.7.5.4 2.7.4 章の参考文献

- 1) 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)
- 2) 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)

ミケルナ点眼液

第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）

2.7.6 個々の試験のまとめ

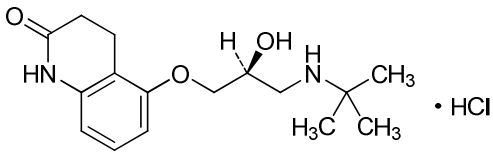
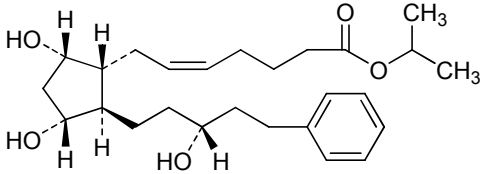
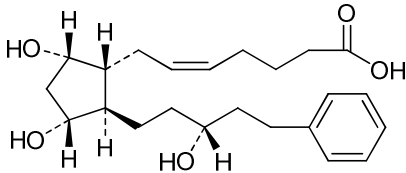
大塚製薬株式会社

目次

目次	2
略号一覧	3
2.7.6 個々の試験のまとめ	5
2.7.6.1 臨床薬理試験	9
2.7.6.1.1 健康成人男性を対象とした安全性を検討する第 I 相試験（日本： 1085EL-001 試験，添付資料番号 5.3.3.1-01）【評価資料】	9
2.7.6.1.2 健康成人男性を対象とした薬物動態を検討する第 I 相試験（日本： 1085EL-004 試験，添付資料番号 5.3.3.1-02）【評価資料】	26
2.7.6.2 有効性及び安全性試験	42
2.7.6.2.1 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象としたラタノプロス ト点眼液 0.005%との単盲検（評価者盲検）比較試験（日本： 1085EL-002 試験，添付資料番号 5.3.5.1-01）【評価資料】	42
2.7.6.2.2 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象としたカルテオロー ル塩酸塩持続性点眼液 2%との二重盲検比較試験（日本： 1085EL-003 試験，添付資料番号 5.3.5.1-02）【評価資料】	71
2.7.6.3 ミケラン LA 点眼液の長期特定使用成績調査（日本）	105
2.7.6.3.1 ミケラン LA 点眼液 1%，2%の特定使用成績調査（日本，添付資料 番号 5.3.6-01）【参考資料】	105

略号一覧

略号	省略していない表現
ANCOVA	Analysis of covariance（共分散分析）
AUC	Area under the concentration-time curve（血漿中濃度 - 時間曲線下面積）
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 _t	点眼後 0 時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC %Extrap	AUC _∞ に対する t _{last} から∞時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積の比率
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
BMI	Body mass index（肥満度指数）
C _{max}	最高血漿中濃度
FAS	Full analysis set（最大解析対象集団）
FEV _{1.0%}	Forced expiratory volume 1.0 (second)%（1 秒率）
HBs	Hepatitis B surface（B 型肝炎ウイルス表面）
HCV	Hepatitis C virus（C 型肝炎ウイルス）
HIV	Human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス）
ID	Identification（識別番号）
IMP	Investigational medicinal product（治験薬）
λ _z	最終相の消失速度定数
LOCF	Last observation carried forward
MD	Mean deviation 値又は Mean defect 値
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）
OTC	Over-the-counter（市販の）
PPS	Per protocol set（治験実施計画書適合対象集団）
SD	Standard deviation（標準偏差）
SS	Safety set（安全性解析対象集団）
TEAE	Treatment-emergent adverse event（治験薬投与開始後に発現した有害事象）
t _{max}	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2,z}	最終相の血漿中消失半減期
t _{last}	最終測定可能時間
TP	Treponema pallidum（梅毒トレポネーマ）

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	 及び鏡像異性体
ラタノプロスト（JAN） Latanoprost（JAN, INN）	
ラタノプロスト遊離酸 Latanoprost free acid	

2.7.6 個々の試験のまとめ

申請データパッケージに含めた国内で実施した臨床試験の一覧を表 2.7.6-1 に示した。

いずれの試験も既に終了し、完全な報告書が存在する。

なお、試験の目的、対象、評価項目を含む本項の記載について、できるだけ試験間で統一した表現としたことから、個々の治験総括報告書の表現と異なる場合がある。

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

試験の種類 試験番号 添付資料番号 (実施国) (資料の取扱い)	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法	投与期間	被験者数	試験の進行状況 試験期間
臨床薬理試験							
1085EL-001 5.3.3.1-01 (日本) (評価資料)	OPC-1085EL 点眼液の安全性, 薬物動態, 薬力学作用	単施設 無作為化 単盲検 (被験者盲検) プラセボ対照 並行群間	健康成人男性	OPC-1085EL 点眼液又はプラセボ点眼液を, 1 回 1 滴, 1 日 1 回 (8 時) 両眼点眼	7 日間	15 例	完了 2014.04.13 ～ 2014.05.06
1085EL-004 5.3.3.1-02 (日本) (評価資料)	OPC-1085EL 点眼液の薬物動態, 安全性	単施設 無作為化 非盲検 実薬対照 並行群間	健康成人男性	OPC-1085EL 点眼液, カルテオロール点眼液 ^a 又はラタノプロスト点眼液 ^b を, 1 回 1 滴, 1 日 1 回 (9 時) 両眼点眼	7 日間	30 例	完了 2014.04.13 ～ 2014.05.06
有効性及び安全性試験							
1085EL-002 5.3.5.1-01 (日本) (評価資料)	OPC-1085EL 点眼液の有効性, 優越性の検証, 安全性	多施設共同 無作為化 単盲検 (評価者盲検) 実薬対照 並行群間	原発開放隅角緑内障 (広義), 高眼圧症患者	OPC-1085EL 点眼液又はラタノプロスト点眼液 ^b を, 1 回 1 滴, 1 日 1 回 (9～11 時) 両眼点眼	8 週間	238 例	完了 2014.04.28 ～ 2015.03.20
1085EL-003 5.3.5.1-02 (日本) (評価資料)	OPC-1085EL 点眼液の有効性, 優越性の検証, 安全性	多施設共同 無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間	原発開放隅角緑内障 (広義), 高眼圧症患者	OPC-1085EL 点眼液, カルテオロール点眼液 ^a 又はラタノプロスト点眼液 ^b + カルテオロール点眼液 ^a を, 1 回 1 滴, 1 日 1 回 (9～11 時) 両眼点眼	8 週間	193 例	完了 2014.04.27 ～ 2015.01.21

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 (実施国) (資料の取扱い)	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法	投与期間	被験者数	試験の進行状況 試験期間
特定使用成績調査							
－ 5.3.6-01 (日本) (参考資料)	ミケラン LA 点眼液の有効性, 安全性	多施設共同	緑内障, 高眼圧症患者	ミケラン LA 点眼液を, 1 回 1 滴, 1 日 1 回点眼	1 年間	484 例	完了 2008.01～12(登録期間) 2010.05.07 調査終了

^a: カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%, ^b: ラタノプロスト点眼液 0.005%, －: 該当せず

ラタノプロスト点眼液 + カルテオロール点眼液では, 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点眼液を点眼した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

国内と海外の試験の有害事象について

臨床試験はすべて国内試験であった。臨床試験で認められた有害事象の程度，治験薬との関連性について以下に示した。また，有害事象は治験薬投与後に発現した有害事象について記載した。

(1) 程度

臨床試験では，有害事象の程度を，「軽度」，「中等度」，「高度」の3段階で判定した。

(2) 治験薬との関連性

臨床試験では，治験薬との関連性を，「関連性は否定できない」，「関連性は否定できる」の2分類で判定した。「関連性は否定できない」有害事象を副作用とした。

2.7.6.1 臨床薬理試験

2.7.6.1.1 健康成人男性を対象とした安全性を検討する第Ⅰ相試験（日本：1085EL-001試験，添付資料番号 5.3.3.1-01）【評価資料】

2.7.6.1.1.1 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	健康成人男性を対象とし，OPC-1085EL 点眼液の安全性を，1 日 1 回，7 日間反復点眼して検討する。また，薬力学作用及び薬物動態を併せて検討する。
試験デザイン	単施設，無作為化，単盲検，プラセボ対照，並行群間
対象	健康成人男性
選択基準	【スクリーニング検査時】 1) 性別：男性 2) 年齢：20 歳以上 45 歳以下（同意取得の時点） 3) BMI {体重 (kg) ÷ [身長 (m)]²} が 18.5 以上 25.0 未満の者 4) 眼圧：16 mmHg 以上 22 mmHg 未満（片眼可） 【スクリーニング及び入院日検査時】 5) 治験責任又は分担医師により，治験実施医療機関の検査基準値をもとに，健康であると医学的に判断された者
除外基準	1) 眼疾患の合併がある者 2) 眼圧が 22 mmHg 以上の者，又は眼圧が 10 mmHg 未満の者 [スクリーニング検査時は選択基準 4) を満たさなかった方の眼，ベースライン測定日の点眼前検査時は両眼] 3) 矯正視力が 1.0 未満の者 4) 眼科的スクリーニング検査時から治験終了時までコンタクトレンズの使用を中止できない者 5) ベースライン測定予定日の前 12 ヶ月以内に眼科的手術歴，レーザー処置歴のある者 6) 鼻涙管排出異常，鼻涙管手術，鼻涙管の流出に影響のある眼瞼手術歴のある者 7) 屈折矯正手術歴のある者 8) 薬物（処方薬，OTC 薬をすべて含む）に対する過敏症のある者（既往も含む） 9) アルコール依存者，薬物依存者又は乱用の経験がある者 10) ベースライン測定予定日の前 2 週間以内に処方薬又は OTC 薬を使用した者，又は療法が実施された者 11) ベースライン測定予定日の前 4 ヶ月以内に他の治験薬を使用した者

項目	内容
	12) ベースライン測定予定日の前 1 ヶ月以内に 200 mL, 3 ヶ月以内に 400 mL, 1 年以内に 1200 mL を超える採血をされた者 (献血など) 又は 2 週間以内に成分献血をした者 13) 体重が 50 kg 未満の者 14) 収縮期血圧が 140 mmHg 以上, 拡張期血圧が 90 mmHg 以上, 又は低血圧の臨床症状が認められる者 15) 脈拍数が 100 回/分以上又は 40 回/分以下の者 16) 心疾患を合併している者又は既往歴のある者, スクリーニング検査で標準 12 誘導心電図に異常が認められる者, 過去に心電図異常を指摘されたことがある者 17) 体温が 37.2°C 以上の者 18) ウイルス検査 (HBs 抗原, HCV 抗体, HIV 抗原抗体) 又は梅毒検査 (梅毒脂質抗体, 梅毒 TP 抗体) で陽性の者 (スクリーニング検査時のみ) 19) ベースライン測定予定日から治験終了時まで, 本人及びパートナーの避妊ができない者 20) カルテオロール塩酸塩点眼液の禁忌又は慎重投与に該当する者 a) カルテオロール塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある者 b) 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者 c) 気管支喘息, 気管支痙攣又はそれらの既往歴のある者, 重篤な慢性閉塞性肺疾患のある者 d) 肺高血圧による右心不全の者 e) うっ血性心不全の者 f) コントロール不十分な糖尿病の者 g) 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者 21) ラタノプロスト点眼液 0.005% の禁忌又は慎重投与に該当する者 a) ラタノプロストに対し過敏症の既往歴のある者 b) 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の者 c) 気管支喘息又はその既往歴のある者 d) 眼内炎 (虹彩炎, ぶどう膜炎) のある者 e) ヘルペスウイルスが潜在している可能性のある者 22) 治験期間中に他院への受診予定が判明している者 23) その他, 治験責任又は分担医師が対象として不適切と判断した者
使用薬剤, ロット番号	被験薬: OPC-1085EL 点眼液, [REDACTED] 対照薬: プラセボ点眼液, [REDACTED]
用量及び投与方法	両眼に 1 回 1 滴, 1 日 1 回 (午前 8 時) 点眼した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目	内容
投与期間	7 日間
目標被験者数	計画時：15 例（OPC-1085EL 群 10 例，プラセボ群 5 例）
目標被験者数の 設定根拠	一般的な第 I 相試験の症例数を参考にし，OPC-1085EL 点眼液の安全性，薬力学作用及び薬物動態を検討するために必要な例数として設定した。
主な併用薬の規定	ベースライン測定予定日の 2 週間前から退院時まで，有害事象に対する治療及び緊急の危険を回避するための治療を除き，治験薬以外の薬剤の使用及び療法の実施はすべて禁止した。
評価項目	薬物動態： カルテオロール及びラタノプロスト遊離酸の各時点における血漿中濃度 薬力学作用： 眼圧 安全性： 有害事象，身体的徴候及び症状，眼科的自覚症状，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，視力検査，外眼部検査，生体顕微鏡検査，結膜充血，瞳孔径検査，眼底検査及び臨床検査
解析方法	薬物動態： 薬物動態の解析対象は，評価期間に治験薬が 1 回以上投与され，投与後に薬物濃度が測定されたすべての被験者とした。カルテオロール及びラタノプロスト遊離酸の血漿中濃度の記述統計量を算出した。 薬力学作用： 薬力学作用の解析対象は，評価期間に治験薬が 1 回以上投与され，その投与前及び投与後に眼圧が測定されたすべての被験者とした。評価対象眼及び非評価対象眼の眼圧実測値及び変化量を解析した。変化量については，ベースライン測定日（-1 日目）の各測定時刻の眼圧をベースラインとした場合と評価期間 1 日目点眼前の眼圧をベースラインとした場合の両方で解析した。 安全性： 安全性の解析対象は，評価期間に治験薬が 1 回以上投与された被験者とした。有害事象及び副作用（治験薬との関連性が否定できない有害事象）について，全事象及び事象ごとに発現例数，発現割合，発現件数を求めた。標準 12 誘導心電図，並びに身体的徴候及び症状については，各時点での異常所見の「あり」「なし」のシフトテーブルを作成した。バイタルサイン（体温・血圧・脈拍数）については，各時点における実測値及び投与前からの変化量の記述統計量を求めた。瞳孔径検査については，各時点における実測値及び投与前からの変化量の記述統計量を左右眼に分けて求めた。視力検査については，各時点で

項目	内容
	のシフトテーブルを左右眼に分けて作成した。結膜充血については、各時点での異常所見の総合的な程度のシフトテーブルを、また、眼科的自覚症状、外眼部検査、生体顕微鏡検査及び眼底検査については、各時点での異常所見の「あり」「なし」のシフトテーブルを、それぞれ左右眼に分けて作成した。臨床検査の計量的項目については、各時点における実測値及び投与前からの変化量の記述統計量、及び施設基準値を用いて正常、低値異常、高値異常に分類したシフトテーブルを作成した。臨床検査の計数的項目については、各時点の判定のシフトテーブルを作成した。
治験実施医療機関	日本 1 施設
治験期間	20■年■月■日（最初の被験者の同意取得日）～20■年■月■日（最後の被験者の評価期間 9 日目）

2.7.6.1.1.2 治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.1.1-1 に示した。

表 2.7.6.1.1-1 治験スケジュール

	同意 取得	スクリー ニング 検査	入院日	ベースライン測定日								評価期間														
				スクリー ニング 検査前	-28日 ～ -3日	-2日	-1日								1日目											
							13時	点眼前	8時	10時	12時	16時	20時	26時	点眼前	8時	8時 05分	8時 15分	8時 30分	9時	10時	12時	16時	20時		
同意取得	●		●																							
被験者背景		●																								
身長及び体重		●																								
身体的徴候及び症状		●		●										●				●	●	●	●					
眼科的自覚症状		●		●			●		●	●		●		●				●	●	●	●	●	●	●		
バイタルサイン		●		●										●					●	●	●	●	●	●		
標準12誘導心電図		●		●														●								
視力検査		●	●																							
外眼部検査		●		●										●					●	●	●	●	●	●		
生体顕微鏡検査		●		●										●					●	●	●	●	●	●		
結膜充血		●		●										●					●	●	●	●	●	●		
瞳孔径検査		●		●															●	●	●	●	●	●		
眼底検査		●		●																			●	●		
臨床検査		●	●																							
ウイルス・梅毒検査		●																								
薬物乱用 スクリーニング検査		●																								
有害事象	←																							→		
眼圧		●		●			●		●	●		●	●	●						●	●	●	●	●		
血漿中濃度測定用採血														●		●	●	●	●		●		●			
プラセボ点眼							○																			
割付表に従った点眼															○											

	評価期間												
	2日目		3日目	4日目									5日目
	点眼前	8時	8時	点眼前	8時	8時05分	8時15分	8時30分	9時	10時	16時	20時	8時
身体的徴候及び症状	●			●								●	
眼科的自覚症状	●			●								●	
バイタルサイン	●			●									
標準12誘導心電図										●			
視力検査	●			●									
外眼部検査	●			●									
生体顕微鏡検査	●			●									
結膜充血	●			●									
瞳孔径検査	●			●									
眼底検査	●			●									
臨床検査													
有害事象	←												
眼圧	●			●									
血漿中濃度測定用採血				●		●	●	●	●	●	●		
割付表に従った点眼		○	○		○								○

	評価期間																				
	6日目										7日目							8日目は中止時		9日目	
	点眼前	8時	8時05分	8時15分	8時30分	9時	10時	16時	20時	点眼前	8時	10時	12時	16時	20時	26時	8時	20時	8時		
身体的徴候及び症状	●								●	●		●	●	●	●		●	●	●		
眼科的自覚症状	●								●	●		●	●	●	●		●	●	●		
バイタルサイン										●		●	●	●	●		●				
標準12誘導心電図												●					●				
視力検査																	●				
外眼部検査										●							●				
生体顕微鏡検査										●		●	●	●	●		●		●		
結膜充血										●		●	●	●	●		●		●		
瞳孔径検査																	●				
眼底検査																	●				
臨床検査																	●				
有害事象	←																				→
眼圧										●		●	●	●	●	●	●	●	●		
血漿中濃度測定用採血	●		●	●	●	●	●	●													
割付表に従った点眼		○									○										

<資料番号 5.3.3.1-01 : 表 9.5-1>

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1.1.3 試験結果

(1) 被験者の内訳

本治験での被験者の内訳を図 2.7.6.1.1-1 に示した。

健康成人男性 35 例から文書による同意を取得し、スクリーニング検査を実施した。適格と判断され入院した被験者は 18 例であり、そのうち 15 例に治験薬（OPC-1085EL 群 10 例、プラセボ群 5 例）を点眼した。治験薬点眼開始後の中止例はなく、治験薬を点眼した全例が治験を完了した。

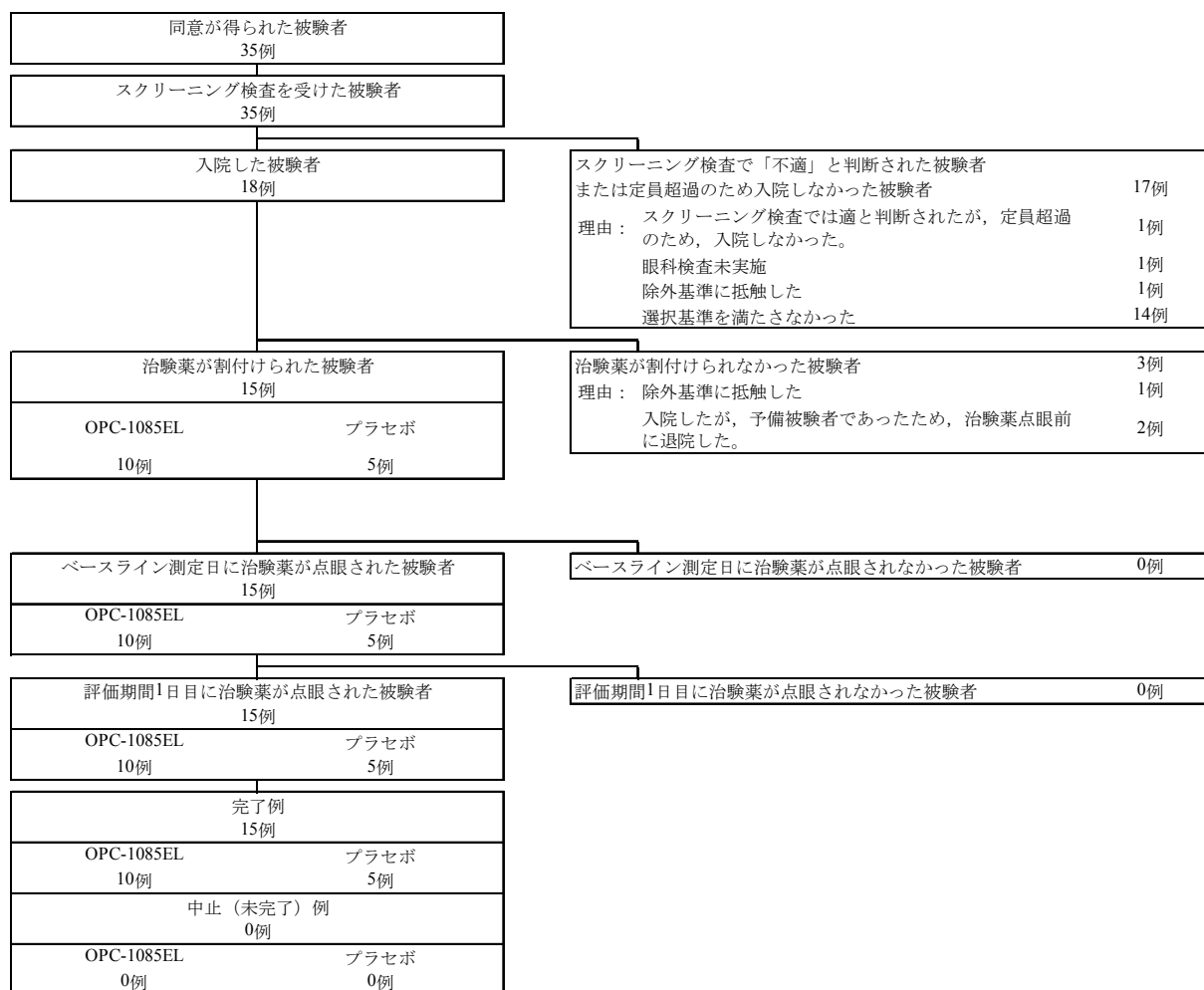


図 2.7.6.1.1-1 被験者の内訳

<資料番号 5.3.3.1-01 : 図 10.1-1>

(2) 解析したデータセット

安全性解析対象例及び薬力学作用解析対象例はいずれも 15 例（OPC-1085EL 群 10 例、プラセボ群 5 例）とし、薬物動態解析対象例は OPC-1085EL 群の 10 例とした。

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性の集計結果を表 2.7.6.1.1-2 に示した。

被験者の年齢，身長，体重，BMI，既往症及び現症は，各点眼群で類似していた。

表 2.7.6.1.1-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（薬力学作用解析対象集団）

		OPC-1085EL	プラセボ
年齢 (歳)	例数	10	5
	平均値	23.1	24.4
	標準偏差	3.4	3.4
	最小値	20	21
	中央値	22.0	23.0
	最大値	32	28
身長 (cm)	例数	10	5
	平均値	174.29	172.24
	標準偏差	4.83	7.85
	最小値	165.5	163.4
	中央値	175.05	171.30
	最大値	180.5	184.3
体重 (kg)	例数	10	5
	平均値	61.33	63.74
	標準偏差	4.87	10.98
	最小値	53.3	50.0
	中央値	60.65	67.60
	最大値	69.7	76.4
BMI	例数	10	5
	平均値	20.21	21.32
	標準偏差	1.89	2.10
	最小値	18.5	18.7
	中央値	19.50	22.50
	最大値	23.6	23.0
既往症	なし	10 (100.0%)	5 (100.0%)
	あり	0 (0.0%)	0 (0.0%)
現症	なし	10 (100.0%)	5 (100.0%)
	あり	0 (0.0%)	0 (0.0%)

薬力学作用解析対象集団と安全性解析対象集団の集計結果は同じ。また，薬物動態解析対象集団の集計結果は，薬力学作用解析対象集団の OPC-1085EL 群の集計結果に同じ。

<資料番号 5.3.3.1-01：表 11.2-1>

(4) 薬物動態

(a) 血漿中薬物濃度

血漿中カルテオロール及びラタノプロスト遊離酸濃度の記述統計量を，それぞれ表 2.7.6.1.1-3 及び表 2.7.6.1.1-4 に示した。カルテオロール及びラタノプロスト遊離酸の定量下限は，それぞれ 0.02000 ng/mL 及び 10.00 pg/mL であり，定量下限未満の血漿中濃度の記述統計量はいずれも「0」として扱った。

血漿中カルテオロールは，1 日目，4 日目及び 6 日目点眼後のすべての測定時点で全被験者に

検出され、平均値でみるといずれの測定日も点眼後 15 分が最も濃度が高く（それぞれ 1.006 ± 0.6022 , 1.141 ± 0.4793 及び 1.415 ± 0.8524 ng/mL ; 平均値 $\pm$ 標準偏差）, 以降徐々に低下するパターンを示した。また, 4 日目及び 6 日目の点眼前にも血漿中カルテオロールが検出され（それぞれ 0.2697 ± 0.1146 及び 0.3258 ± 0.2250 ng/mL ; 平均値 $\pm$ 標準偏差）, 両測定日ではほぼ同様の値であった。

一方, ラタノプロスト遊離酸は, 1 日目, 4 日目及び 6 日目点眼後の 5 分から 30 分の間に 10 例中 9 例の被験者で検出され, 点眼後 1 時間の時点ではすべて定量下限 (10.00 pg/mL) 未満となった。平均値でみると, いずれの測定日も点眼後 5 分の血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度が最も高く（それぞれ 17.61 ± 12.42 , 23.83 ± 17.53 及び 29.57 ± 22.81 pg/mL ; 平均値 $\pm$ 標準偏差）, 以降徐々に低下するパターンを示した。4 日目及び 6 日目の点眼前の血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度はいずれも定量下限未満であった。

(b) 薬物動態のまとめ

OPC-1085EL 点眼液を両眼に 1 日 1 回の頻度で反復点眼した結果, すべての被験者に血漿中カルテオロールが検出され, 4 日目及び 6 日目の点眼前の血漿中カルテオロール濃度はほぼ同様であった。OPC-1085EL 点眼液を反復点眼することで血漿中カルテオロールの累積が認められた。また, 血漿中ラタノプロスト遊離酸も 10 例中 9 例の被験者で検出され, 点眼 1 日目, 4 日目及び 6 日目の最高濃度の平均値は, それぞれ 17.61, 23.83 及び 29.57 pg/mL と経日的に高値となったが, 点眼後 1 時間の濃度はいずれも定量下限未満となった。

表 2.7.6.1.1-3 血漿中カルテオロール濃度

点眼群	統計量	1日目						4日目						6日目					
		点眼前	8:15	8:30	9:00	10:00	16:00	点眼前	8:15	8:30	9:00	10:00	16:00	点眼前	8:15	8:30	9:00	10:00	16:00
OPC-1085EL	例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	算術平均値	0	1.006	0.8820	0.7582	0.6155	0.5096	0.2697	1.141	1.128	1.088	1.062	0.7484	0.3258	1.415	1.323	1.278	1.378	1.040
	標準偏差	0	0.6022	0.4984	0.4084	0.3272	0.3033	0.1146	0.4793	0.4453	0.5228	0.5598	0.4318	0.2250	0.8524	0.7510	0.7558	0.9408	0.6891
	変動係数 (%)	-	59.8	56.5	53.9	53.2	59.5	42.5	42.0	39.5	48.0	52.7	57.7	69.1	60.2	56.8	59.1	68.3	66.3
	最小値	0	0.3460	0.4626	0.3507	0.2427	0.1505	0.09839	0.5050	0.5588	0.5086	0.3763	0.2371	0.1121	0.3723	0.3837	0.4844	0.4126	0.2513
	中央値	0	0.8275	0.6431	0.5856	0.5821	0.4824	0.2528	1.158	1.142	0.9665	0.9841	0.6755	0.2598	1.203	1.124	1.075	1.290	0.8934
	最大値	0	2.052	1.811	1.494	1.222	1.124	0.4728	1.890	1.742	1.953	2.067	1.616	0.8719	2.614	2.439	2.595	3.132	2.660

単位：ng/mL, -：算出不可

<資料番号 5.3.3.1-01：表 11.5-1>

表 2.7.6.1.1-4 血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度

点眼群	統計量	1日目					4日目					6日目				
		点眼前	8:05	8:15	8:30	9:00	点眼前	8:05	8:15	8:30	9:00	点眼前	8:05	8:15	8:30	9:00
OPC-1085EL	例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	算術平均値	0	17.61	15.53	4.916	0	0	23.83	16.45	4.957	0	0	29.57	22.37	8.068	0
	標準偏差	0	12.42	12.18	7.997	0	0	17.53	11.32	6.515	0	0	22.81	13.27	9.187	0
	変動係数 (%)	-	70.5	78.5	162.7	-	-	73.5	68.8	131.4	-	-	77.1	59.3	113.9	-
	最小値	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	中央値	0	17.59	17.40	0	0	0	25.94	15.89	0	0	0	28.18	21.82	5.180	0
	最大値	0	38.10	35.24	19.17	0	0	51.75	37.96	15.36	0	0	69.84	40.77	23.09	0

単位：pg/mL, -：算出不可

<資料番号 5.3.3.1-01：表 11.5-2>

2.7.6 個々の試験のまとめ

(5) 薬力学作用

(a) 眼圧に対する作用

薬力学作用解析対象の OPC-1085EL 群 10 例及びプラセボ群 5 例で評価した。

各点眼群の眼圧の記述統計量及び眼圧平均値の推移を、それぞれ表 2.7.6.1.1-5 及び図 2.7.6.1.1-2 に示した。また、1 日目点眼前をベースラインとしたときの各点眼群の眼圧変化量の記述統計量及び眼圧変化量の平均値の推移を、それぞれ表 2.7.6.1.1-6 及び図 2.7.6.1.1-3 に示し、ベースライン測定日（-1 日目）の同時刻をベースラインとしたときの各点眼群の眼圧変化量の記述統計量及び眼圧変化量の平均値の推移を、それぞれ表 2.7.6.1.1-7 及び図 2.7.6.1.1-4 に示した。

OPC-1085EL 群及びプラセボ群の評価対象眼の眼圧平均値は、いずれも-1 日目（点眼前，10 時，12 時，16 時，20 時及び 26 時）から 1 日目の点眼前まで同様のパターンで推移したが，点眼開始後から最終点眼後 48 時間までの眼圧の推移は，プラセボ群では点眼前と大きな変化が認められなかったのに対し，OPC-1085EL 群では下降傾向が認められた。また，1 日目点眼前をベースラインとしたときの眼圧変化量の平均値及び-1 日目の同時刻をベースラインとしたときの眼圧変化量の平均値は，いずれも 1 日目点眼後に測定したすべての時点で，OPC-1085EL 群はプラセボ群より低く推移した。

表 2.7.6.1.1-5 眼圧値

点眼群		統計量	-1日目					
			点眼前	10 00	12 00	16 00	20 00	26 00
OPC-1085SEL	評価対象眼	例数	10	10	10	10	10	10
		平均値	16.04	14.11	14.76	15.13	14.13	14.64
		標準偏差	2.37	1.85	1.95	2.72	1.54	2.23
		標準誤差	0.75	0.58	0.62	0.86	0.49	0.70
		95%CI	14.34－17.74	12.79－15.43	13.37－16.15	13.18－17.08	13.03－15.23	13.05－16.23
		最小値	12.7	11.7	10.3	11.3	12.0	12.0
		中央値	15.70	13.85	15.00	15.00	13.85	14.15
		最大値	20.3	16.7	17.3	19.0	16.7	19.0
プラセボ	評価対象眼	例数	5	5	5	5	5	5
		平均値	17.68	15.00	16.00	16.32	15.68	15.94
		標準偏差	1.23	2.47	1.76	2.03	1.99	0.90
		標準誤差	0.55	1.10	0.79	0.91	0.89	0.40
		95%CI	16.15－19.21	11.94－18.06	13.82－18.18	13.80－18.84	13.21－18.15	14.82－17.06
		最小値	16.7	13.0	14.0	14.0	13.3	14.7
		中央値	17.00	13.30	15.30	16.30	15.70	16.30
		最大値	19.7	17.7	18.0	19.3	18.7	16.7

点眼群		統計量	1日目			2日目		4日目
			点眼前	10 00	12 00	16 00	20 00	点眼前
OPC-1085SEL	評価対象眼	例数	10	10	10	10	10	10
		平均値	15.43	12.46	12.78	12.19	12.20	14.06
		標準偏差	2.39	2.02	2.50	1.92	1.99	2.45
		標準誤差	0.76	0.64	0.79	0.61	0.63	0.78
		95%CI	13.72－17.14	11.02－13.90	10.99－14.57	10.81－13.57	10.78－13.62	12.31－15.81
		最小値	12.3	9.0	9.7	9.7	9.3	11.0
		中央値	14.50	12.50	12.35	12.00	12.15	13.85
		最大値	20.0	15.3	16.0	15.0	14.7	19.0
プラセボ	評価対象眼	例数	5	5	5	5	5	5
		平均値	17.06	16.34	15.46	15.02	14.38	15.92
		標準偏差	1.55	1.57	2.39	2.33	2.55	1.80
		標準誤差	0.69	0.70	1.07	1.04	1.14	0.80
		95%CI	15.13－18.99	14.39－18.29	12.49－18.43	12.13－17.91	11.22－17.54	13.69－18.15
		最小値	15.3	14.7	13.0	12.7	12.3	14.3
		中央値	17.00	16.00	14.30	13.70	13.00	15.30
		最大値	19.3	18.7	19.0	18.0	17.3	19.0

点眼群		統計量	7日目					8日目		9日目
			点眼前	10 00	12 00	16 00	20 00	26 00	8 00	20 00
OPC-1085SEL	評価対象眼	例数	10	10	10	10	10	10	10	10
		平均値	13.77	11.57	11.86	12.20	12.23	12.73	12.76	12.43
		標準偏差	2.31	2.04	2.25	2.27	2.32	1.81	2.22	2.14
		標準誤差	0.73	0.64	0.71	0.72	0.73	0.57	0.70	0.68
		95%CI	12.12－15.42	10.11－13.03	10.25－13.47	10.58－13.82	10.57－13.89	11.43－14.03	11.17－14.35	10.90－13.96
		最小値	11.0	8.3	8.0	7.7	8.3	10.0	8.3	8.0
		中央値	13.85	11.35	11.50	12.35	12.00	12.30	12.85	12.85
		最大値	19.3	16.0	16.3	15.3	15.7	16.0	15.3	16.0
プラセボ	評価対象眼	例数	5	5	5	5	5	5	5	5
		平均値	17.08	15.66	14.60	14.54	14.60	15.08	15.14	14.88
		標準偏差	1.87	1.56	2.12	2.98	1.88	1.98	2.00	2.02
		標準誤差	0.83	0.70	0.95	1.33	0.84	0.89	0.89	0.90
		95%CI	14.76－19.40	13.73－17.59	11.97－17.23	10.85－18.23	12.26－16.94	12.62－17.54	12.66－17.62	12.37－17.39
		最小値	14.7	13.7	12.3	11.0	12.7	12.7	12.7	12.0
		中央値	17.30	15.30	14.70	14.30	14.00	15.00	15.30	15.00
		最大値	19.0	18.0	17.7	18.7	17.3	18.0	17.7	17.7

単位：mmHg, 95%CI：95%信頼区間（下限－上限）

<資料番号 5.3.3.1-01：表 11.4-1>

表 2.7.6.1.1-6 眼圧変化量：1 日目の点眼前をベースライン

点眼群		統計量	1 日 目				2 日 目	4 日 目
			10 00	12 00	16 00	20 00	点眼前	点眼前
OPC-108SEL	評価対象眼	例数	10	10	10	10	10	10
		平均値	-2.97	-2.65	-3.24	-3.23	-1.37	-1.53
		標準偏差	1.83	2.21	2.23	1.98	1.47	1.44
		標準誤差	0.58	0.70	0.71	0.63	0.47	0.46
		95%CI	-4.28－-1.66	-4.23－-1.07	-4.84－-1.64	-4.65－-1.81	-2.42－-0.32	-2.56－-0.50
		最小値	-4.7	-5.3	-6.0	-5.4	-3.6	-4.0
		中央値	-3.35	-3.60	-4.00	-3.30	-1.20	-1.70
		最大値	1.0	2.3	0.3	0.3	1.4	1.0
プラセボ	評価対象眼	例数	5	5	5	5	5	5
		平均値	-0.72	-1.60	-2.04	-2.68	-1.14	0.68
		標準偏差	1.61	1.73	2.18	2.51	0.91	1.17
		標準誤差	0.72	0.77	0.97	1.12	0.41	0.52
		95%CI	-2.71－-1.27	-3.74－-0.54	-4.74－-0.66	-5.80－-0.44	-2.27－-0.01	-0.77－2.13
		最小値	-2.4	-3.4	-4.3	-5.4	-2.4	-1.0
		中央値	-0.60	-2.30	-1.60	-3.00	-1.00	1.00
		最大値	1.0	0.7	1.0	1.3	-0.3	1.7

点眼群		統計量	7 日 目					8 日 目		9 日 目
			点眼前	10 00	12 00	16 00	20 00	26 00	8 00	20 00
OPC-108SEL	評価対象眼	例数	10	10	10	10	10	10	10	10
		平均値	-1.66	-3.86	-3.57	-3.23	-3.20	-2.70	-2.67	-3.00
		標準偏差	1.52	1.34	1.29	1.75	2.30	1.49	1.76	1.83
		標準誤差	0.48	0.42	0.41	0.55	0.73	0.47	0.56	0.58
		95%CI	-2.75－-0.57	-4.82－-2.90	-4.49－-2.65	-4.48－-1.98	-4.84－-1.56	-3.77－-1.63	-3.93－-1.41	-4.31－-1.69
		最小値	-4.3	-6.3	-5.3	-5.6	-6.0	-5.0	-4.7	-4.7
		中央値	-1.80	-4.00	-3.55	-3.40	-4.00	-2.50	-3.00	-4.00
		最大値	0.7	-2.0	-1.0	-0.7	2.0	-1.0	1.3	0.4
プラセボ	評価対象眼	例数	5	5	5	5	5	5	5	5
		平均値	0.02	-1.40	-2.46	-2.52	-2.46	-1.98	-1.92	-2.18
		標準偏差	1.20	0.42	1.51	2.39	1.58	1.91	1.66	1.76
		標準誤差	0.54	0.19	0.68	1.07	0.71	0.86	0.74	0.79
		95%CI	-1.47－1.51	-1.93－-0.87	-4.34－-0.58	-5.49－-0.45	-4.42－-0.50	-4.35－-0.39	-3.98－-0.14	-4.37－-0.01
		最小値	-1.3	-1.7	-4.7	-6.0	-4.3	-4.3	-4.3	-5.0
		中央値	-0.60	-1.60	-2.30	-2.60	-2.00	-1.30	-1.60	-1.60
		最大値	1.3	-0.7	-0.7	0.0	-0.3	0.3	0.3	-0.6

単位：mmHg, 95%CI：95%信頼区間（下限－上限），眼圧の変化量＝（各時点での眼圧）－（1 日目点眼前の眼圧）
 ＜資料番号 5.3.3.1-01：表 11.4-2＞

表 2.7.6.1.1-7 眼圧変化量：-1 日目の同時刻をベースライン

		1 日 目					2 日 目	4 日 目	
点眼群		統計量	点眼前	1000	1200	1600	2000	点眼前	点眼前
OPC-108SEL	評価対象眼	例数	10	10	10	10	10	10	10
		平均値	-0.61	-1.65	-1.98	-2.94	-1.93	-1.98	-2.14
		標準偏差	1.97	0.97	1.55	2.12	1.48	1.25	1.92
		標準誤差	0.62	0.31	0.49	0.67	0.47	0.40	0.61
		95%CI	-2.02－0.80	-2.34－0.96	-3.09－0.87	-4.45－1.43	-2.99－0.87	-2.87－1.09	-3.52－0.76
		最小値	-5.0	-2.7	-4.6	-5.7	-4.7	-4.7	-5.0
		中央値	-0.15	-1.70	-1.80	-3.15	-1.65	-1.85	-2.50
		最大値	1.6	0.3	-0.3	1.6	1.0	-0.3	1.0
プラセボ	評価対象眼	例数	5	5	5	5	5	5	5
		平均値	-0.62	1.34	-0.54	-1.30	-1.30	-1.76	0.06
		標準偏差	1.08	1.37	0.87	0.92	1.84	0.68	1.55
		標準誤差	0.48	0.61	0.39	0.41	0.82	0.30	0.69
		95%CI	-1.96－0.72	-0.36－3.04	-1.62－0.54	-2.44－0.16	-3.58－0.98	-2.60－0.92	-1.86－1.98
		最小値	-2.0	-0.7	-1.0	-2.6	-3.4	-2.4	-2.4
		中央値	-0.40	1.40	-1.00	-1.30	-1.70	-1.70	0.60
		最大値	0.7	3.0	1.0	0.0	1.3	-0.7	1.7

		7 日 目					8 日 目		9 日 目			
点眼群		統計量	点眼前	1000	1200	1600	2000	2600	8 00	2000	8 00	
OPC-108SEL	評価対象眼	例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		平均値	-2.27	-2.54	-2.90	-2.93	-1.90	-1.91	-3.28	-1.70	-2.01	
		標準偏差	1.96	1.03	0.99	1.71	1.62	2.14	1.45	2.01	1.89	
		標準誤差	0.62	0.33	0.31	0.54	0.51	0.68	0.46	0.64	0.60	
		95%CI	-3.67－0.87	-3.28－1.80	-3.61－2.19	-4.15－1.71	-3.06－0.74	-3.44－0.38	-4.32－2.24	-3.14－0.26	-3.36－0.66	
		最小値	-5.0	-4.3	-4.0	-6.0	-4.0	-6.0	-6.4	-4.4	-5.7	
		中央値	-2.50	-2.30	-3.15	-3.00	-1.65	-1.50	-2.85	-1.50	-2.20	
		最大値	1.3	-0.7	-1.0	0.3	0.0	1.0	-1.6	1.4	1.3	
プラセボ	評価対象眼	例数	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
		平均値	-0.60	0.66	-1.40	-1.78	-1.08	-0.86	-2.54	-0.80	-1.36	
		標準偏差	1.53	1.97	1.24	1.41	0.84	1.26	1.12	0.63	1.25	
		標準誤差	0.68	0.88	0.55	0.63	0.38	0.56	0.50	0.28	0.56	
		95%CI	-2.50－1.30	-1.78－3.10	-2.94－0.14	-3.53－0.03	-2.12－0.04	-2.43－0.71	-3.93－1.15	-1.58－0.02	-2.91－0.19	
		最小値	-2.0	-2.4	-3.0	-3.6	-2.4	-2.0	-4.3	-1.3	-3.0	
		中央値	-1.00	0.70	-1.00	-1.00	-0.70	-1.30	-2.00	-1.00	-0.70	
		最大値	2.0	2.7	-0.3	-0.6	-0.3	1.3	-1.7	0.3	-0.1	

単位：mmHg, 95%CI：95%信頼区間（下限－上限），眼圧の変化量＝（各時点での眼圧）－（-1 日目の同時刻の眼圧）
 ＜資料番号 5.3.3.1-01：表 11.4-3＞

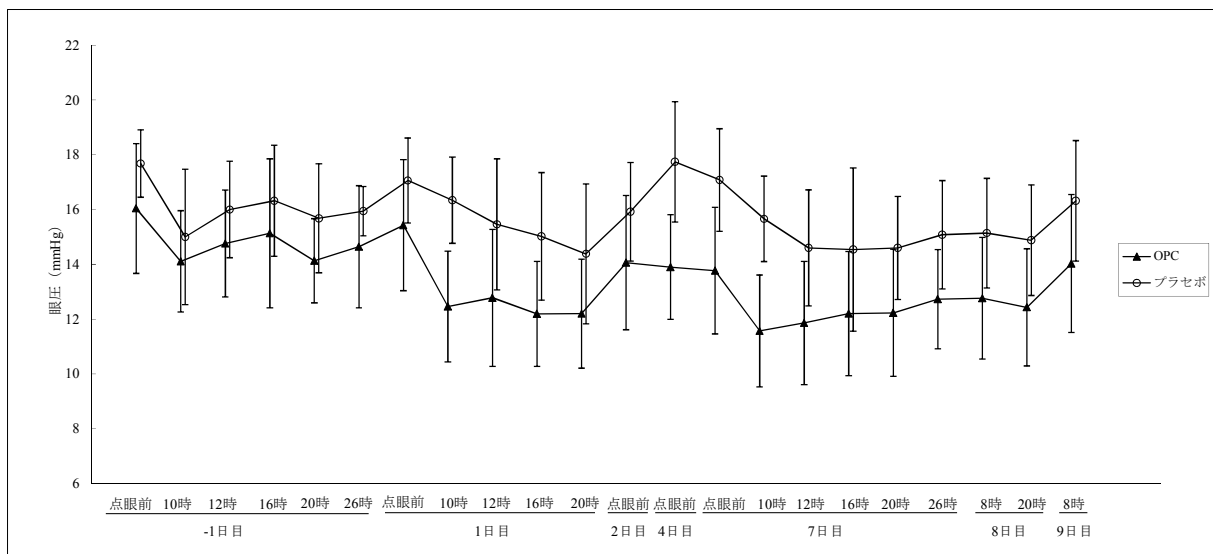


図 2.7.6.1.1-2 眼圧値（評価対象眼）

平均値 ± 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-01 : 図 11.4-1>

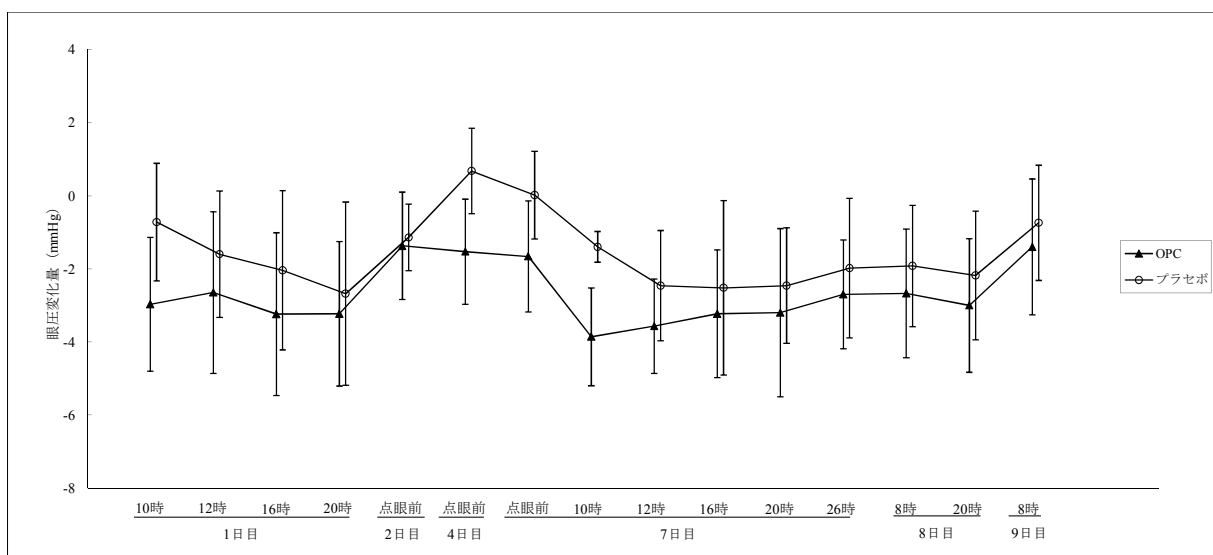


図 2.7.6.1.1-3 眼圧変化量：1日目の点眼前をベースライン（評価対象眼）

平均値 ± 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-01 : 図 11.4-2>

2.7.6 個々の試験のまとめ

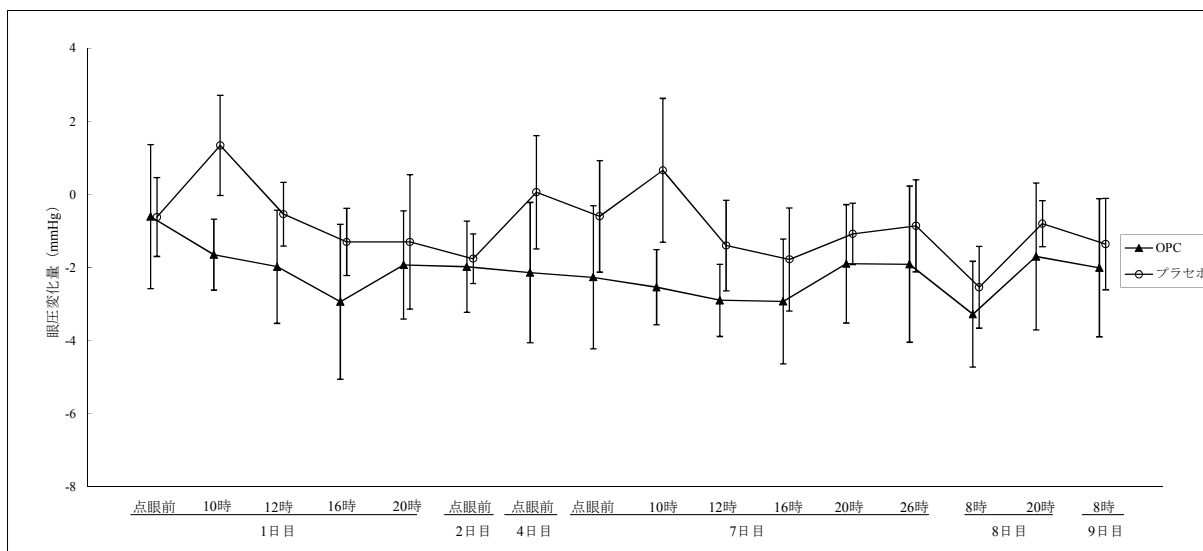


図 2.7.6.1.1-4 眼圧変化量：-1 日目の同時刻をベースライン（評価対象眼）

平均値 ± 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-01：図 11.4-3>

(b) 薬力学作用のまとめ

健康成人男性に OPC-1085EL 点眼液又はプラセボ点眼液を、それぞれ 1 日 1 回 7 日間反復点眼し、OPC-1085EL 群の眼圧、1 日目点眼前をベースラインとしたときの眼圧変化量及び-1 日目の同時刻をベースラインとしたときの眼圧変化量をプラセボ群と比較した。

OPC-1085EL 群では、1 日目の点眼開始後に眼圧下降が認められた。

(6) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

OPC-1085EL 群 10 例及びプラセボ群 5 例に治験薬をそれぞれ、1 回 1 滴、1 日 1 回、7 日間点眼した。治験薬の投与を途中で中止した被験者はいなかった。

(b) 有害事象及び治験薬の関連性が否定できない有害事象（副作用）

重症度別の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.6.1.1-8 に示した。

OPC-1085EL 群に認められた有害事象は、発現割合の高い順に「結膜充血」90% (9/10 例)、「点状角膜炎」20% (2/10 例)、並びに「マイボーム腺機能不全」、「口内炎」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」がそれぞれ 10% (1/10 例) であった。「結膜充血」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」はいずれも副作用と判定された。「結膜充血」は、9 例のうち 7 例が点眼 1 日目から発現し、点眼を継続しても重症度（軽度）が増すことはなかった。また、「結膜充血」は、最終点眼 24 時間後の 8 日目 8:00 には 8 例が無処置で回復し、9 日目 8:00 には全例が無処置で回復した。その他、OPC-1085EL 群で認められた有害事象はすべて無処置にて回復又は軽快した。

表 2.7.6.1.1-8 重症度別有害事象及び副作用の発現割合（安全性解析対象集団）

器官別大分類/事象名	有害事象									副作用								
	OPC-1085EL (10例)						プラセボ (5例)			OPC-1085EL (10例)						プラセボ (5例)		
	軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
眼障害	9	90.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	9	90.0	0	0.0	0	0.0
点状角膜炎	2	20.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	—	—	—	—	—	—
結膜充血	9	90.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	9	90.0	0	0.0	0	0.0
マイボーム腺機能不全	1	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	—	—	—	—	—	—
胃腸障害	1	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	—	—	—	—	—	—
口内炎	1	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	—	—	—	—	—	—
臨床検査	1	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0

—：該当なし，MedDRA/J Ver.16.0

<資料番号 5.3.3.1-01：表 14.3-1 から作成>

(c) 死亡、その他の重篤な有害事象

i) 死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii) その他の重篤な有害事象

本治験で重篤な有害事象は報告されなかった。

(d) 投与中止に至った有害事象

本治験で投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

(e) 臨床検査

OPC-1085EL 群に有害事象として、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が、それぞれ 10 例中 1 例認められ副作用と判定されたが、いずれも軽度で無処置で回復した。

(f) その他の安全性評価項目

その他の安全性評価項目は、身体的徴候及び症状、眼科的自覚症状（刺激感、眼そう痒感、流涙、羞明、異物感、眼痛、霧視及び眼脂）、バイタルサイン（体温、血圧及び脈拍数）、標準 12 誘導心電図、視力検査、外眼部検査、生体顕微鏡検査〔眼瞼、眼瞼縁、結膜（充血は除く）、角膜、虹彩、前房及び水晶体〕、結膜充血、瞳孔径検査及び眼底検査（網膜、硝子体及び視神経）とした。

バイタルサイン、標準 12 誘導心電図、視力検査、外眼部検査、瞳孔径検査及び眼底検査に大きな変動又は異常所見は認められなかった。

身体的徴候及び症状、眼科的自覚症状及び生体顕微鏡検査で認められた異常所見、並びに結膜充血の所見は、すべて有害事象として報告した。

(g) 安全性のまとめ

本治験で、死亡を含む重篤な有害事象はなかった。高度な有害事象は報告されず、有害事象による中止例はなかった。OPC-1085EL 群では、主な副作用として「結膜充血」が高い発現割合（10 例中 9 例）で認められたが、重症度はすべて軽度であり、無処置で回復した。また、他の副作用として「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」がそれぞれ 10 例中 1 例認められたが、いずれも軽度で無処置で回復した。

以上から、OPC-1085EL 点眼液の安全性に大きな問題はないと考えられた。

(7) 結論

健康成人男性 15 例を対象に、OPC-1085EL 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、7 日間反復点眼し、本点眼液の薬力学作用、薬物動態及び安全性を検討した。

- OPC-1085EL 点眼液に眼圧下降作用が認められた。

- OPC-1085EL 点眼液の反復点眼により，血漿中カルテオロールの累積が認められた。血漿中ラタノプロスト遊離酸は投与後 1 時間で定量下限未満となった。
- 死亡を含む重篤な有害事象はなかった。高度な有害事象は報告されず，有害事象による中止例はなかった。OPC-1085EL 点眼液の反復点眼により，副作用として「結膜充血」が高い割合で認められたが，すべて軽度で無処置で回復した。他に認められた副作用もすべて軽度で無処置で回復した。
- 以上，OPC-1085EL 点眼液は，健康成人男性に対して眼圧下降作用を有し，安全性に大きな問題のないことが示された。

2.7.6.1.2 健康成人男性を対象とした薬物動態を検討する第Ⅰ相試験（日本：1085EL-004 試験，添付資料番号 5.3.3.1-02）【評価資料】

2.7.6.1.2.1 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	健康成人男性を対象とし，OPC-1085EL 点眼液，カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%（以下，カルテオロール点眼液）又はラタノプロスト点眼液 0.005%（以下，ラタノプロスト点眼液）を 1 日 1 回，7 日間反復点眼し，カルテオロールとラタノプロスト遊離酸の血漿中濃度推移から，OPC-1085EL 点眼液の各成分について配合による薬物動態への影響を検討する。また，安全性も併せて検討する。
試験デザイン	単施設，無作為化，非盲検，実薬対照，並行群間
対象	健康成人男性
選択基準	【スクリーニング検査時】 1) 性別：男性 2) 年齢：20 歳以上 45 歳以下（同意取得の時点） 3) BMI {体重 (kg) ÷ [身長 (m)]²} が 18.5 以上 25.0 未満の者 【スクリーニング及び評価期間 1 日目点眼前検査時】 4) 治験責任又は分担医師により，健康であると医学的に判断された者
除外基準	1) 眼疾患の合併がある者 2) 眼圧が 22 mmHg 以上の者，又は眼圧が 10 mmHg 未満の者 3) 矯正視力が 1.0 未満の者 4) 眼科的スクリーニング検査時から治験終了時までコンタクトレンズの使用を中止できない者 5) 治験薬点眼開始日の前 12 ヶ月以内に眼科的手術歴，レーザー処置歴のある者 6) 鼻涙管排出異常，鼻涙管手術，鼻涙管の流出に影響のある眼瞼手術歴のある者 7) 屈折矯正手術歴のある者 8) 薬物（処方薬，OTC 薬をすべて含む）に対する過敏症のある者（既往も含む） 9) アルコール依存者，薬物依存者又は乱用の経験がある者 10) 治験薬点眼開始日の前 2 週間以内に処方薬又は OTC 薬を使用した者，又は療法が実施された者 11) 治験薬点眼開始日の前 4 ヶ月以内に他の治験薬を使用した者 12) 治験薬点眼開始日の前 1 ヶ月以内に 200 mL，3 ヶ月以内に 400 mL，1 年以内に 1200 mL を超える採血をされた者（献血など）又は 2 週間以内に成分献血をした者

項目	内容
	13) 体重が 50 kg 未満の者 14) 収縮期血圧が 140 mmHg 以上、拡張期血圧が 90 mmHg 以上、又は低血圧の臨床症状が認められる者 15) 脈拍数が 100 回/分以上又は 40 回/分以下の者 16) 心疾患を合併している者又は既往歴のある者、スクリーニング検査で標準 12 誘導心電図に異常が認められる者、過去に心電図異常を指摘されたことがある者 17) 体温が 37.2℃ 以上の者 18) ウイルス検査（HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原抗体）又は梅毒検査（梅毒脂質抗体、梅毒 TP 抗体）で陽性の者（スクリーニング検査時のみ） 19) 治験薬点眼開始日から治験終了時まで、本人及びパートナーの避妊ができない者 20) カルテオロール点眼液の禁忌又は慎重投与に該当する者 a) カルテオロール塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある者 b) 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者 c) 気管支喘息、気管支痙攣又はそれらの既往歴のある者、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある者 d) 肺高血圧による右心不全の者 e) うっ血性心不全の者 f) コントロール不十分な糖尿病の者 g) 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者 21) ラタノプロスト点眼液の禁忌又は慎重投与に該当する者 a) ラタノプロストに対し過敏症の既往歴のある者 b) 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の者 c) 眼内炎（虹彩炎、ぶどう膜炎）のある者 d) ヘルペスウイルスが潜在している可能性のある者 22) 治験期間中に他院への受診予定が判明している者 23) 過去に OPC-1085EL 点眼液の治験に登録し、治験薬の点眼を受けた者 24) その他、治験責任又は分担医師が対象として不適切と判断した者
使用薬剤, ロット番号	被験薬：OPC-1085EL 点眼液, [REDACTED] 対照薬：カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%, [REDACTED] 対照薬：ラタノプロスト点眼液 0.005%, [REDACTED]
用量及び投与方法	両眼に 1 回 1 滴, 1 日 1 回（午前 9 時）点眼した。
投与期間	7 日間

項目	内容
目標被験者数	計画時：30 例（OPC-1085EL 群 10 例，カルテオロール群 10 例，ラタノプロスト群 10 例）
目標被験者数の設定根拠	一般的な第 I 相試験及び第 I 相試験（1085EL- XXXX -001）の結果から，OPC-1085EL 点眼液の薬物動態の対照薬との比較検討，及び安全性の検討に必要な症例数として設定した。
主な併用薬の規定	治験薬点眼開始日の 2 週間前から評価期間 8 日目の検査が終了するまで，有害事象に対する治療を除き，治験薬以外の薬剤の使用及び療法の実施はすべて禁止した。
評価項目	薬物動態： - カルテオロール及びラタノプロスト遊離酸の血漿中濃度 - 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 1 日目：C_{max}，AUC_{∞}，AUC_t，$AUC_{0.5h}^*$，AUC_{24h}^{**}，t_{max}，λ_z，$AUC_{\%Extrap}$，$t_{1/2,z}$，t_{last} 7 日目：C_{max}，$AUC_{0.5h}^*$，AUC_{24h}^{**}，t_{max}，λ_z，$t_{1/2,z}$，t_{last} *：ラタノプロスト遊離酸のみ，**：カルテオロールのみ 安全性： 有害事象，身体所見，眼科的自覚症状，バイタルサイン（体温・血圧・脈拍数），標準 12 誘導心電図，視力検査，眼瞼・生体顕微鏡検査，眼底検査，臨床検査，眼圧測定
解析方法	薬物動態： 薬物動態の解析対象は，血漿中薬物濃度が測定された被験者とした。カルテオロール及びラタノプロスト遊離酸について，血漿中濃度の記述統計量（例数，算術平均値，標準偏差，変動係数，最小値，中央値，最大値）と薬物動態パラメータの記述統計量（例数，算術平均値，標準偏差，変動係数，幾何平均値，最小値，中央値，最大値）を算出した。 安全性： 安全性の解析対象は，治験薬が 1 回以上投与された被験者とした。有害事象及び副作用（治験薬との関連性が否定できない有害事象）について，発現例数，発現割合及び発現件数を求めた。また，器官別大分類ごと，MedDRA の基本語ごと，及び重症度ごとの発現例数及び発現割合を求めた。バイタルサイン（体温・血圧・脈拍数）については，各時点における実測値及び評価期間 1 日目投与前からの変化量の記述統計量を求めた。視力検査については，各時点でのシフトテーブルを左右眼に分けて作成した。眼科的自覚症状，眼瞼・生体顕微鏡検査，眼底検査については，各時点における異常所見の程度別の被験者

項目	内容
	数及び割合を左右眼で求めた。眼圧については、実測値及び評価期間 1 日目投与前からの変化量について、左右眼に分けて記述統計量を求めた。臨床検査（尿定性検査を除く）については、各時点における項目ごとの実測値及び評価期間 1 日目投与前からの変化量の記述統計量を求めた。更に、項目ごとの正異判定について、投与前とその他の時点におけるシフトテーブルを作成した。臨床検査（尿定性検査）については、項目ごとに評価期間 1 日目投与前とその他の時点におけるシフトテーブルを作成した。
治験実施医療機関	日本 1 施設
治験期間	2014 年 4 月 13 日（最初の被験者の同意取得日）～2014 年 5 月 6 日（最後の被験者の治験終了日）

2.7.6.1.2.2 治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.1.2-1 に示した。

表 2.7.6.1.2-1 治験スケジュール

	同意取得	スクリーニング検査	-1日目	1日目											
	スクリーニング検査前	-28~-2日	13:00	点眼前	9:00	9:05	9:10	9:15	9:20	9:30	10:00	11:00	13:00	17:00	21:00
同意取得	●		●												
被験者背景		●													
身体所見		●		●								●	●	●	●
眼科的自覚症状		●		●											
バイタルサイン		●		●								●	●	●	●
標準12誘導心電図		●		●											
視力検査		●		▲											
眼瞼・生体顕微鏡検査		●		●											
眼圧測定		●		●											
眼底検査		●		●											
臨床検査		●		▲											
ウイルス・梅毒検査		●													
薬物乱用スクリーニング検査		●													
血漿中濃度用採血				●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
治験薬点眼					●										
有害事象	←														→

	2日目		3日目	4日目		5日目		6日目	
	点眼前	9:00	9:00	点眼前	9:00	点眼前	9:00	点眼前	9:00
身体所見	●			●				●	
眼科的自覚症状	●			●				●	
バイタルサイン	●			●				●	
眼瞼・生体顕微鏡検査	●								
眼圧測定	●								
血漿中濃度用採血	●							●	
治験薬点眼		●	●		●		●		●
有害事象	←								→

▲：前日の実施可とする。

	7日目												8日目
	点眼前	9:00	9:05	9:10	9:15	9:20	9:30	10:00	11:00	13:00	17:00	21:00	9:00
身体所見	●								●	●	●	●	●
眼科的自覚症状	●												●
バイタルサイン	●								●	●	●	●	●
標準12誘導心電図													●
視力検査													●
眼瞼・生体顕微鏡検査	●												●
眼圧測定	●												●
眼底検査													●
臨床検査													●
血漿中濃度用採血	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
治験薬点眼		●											
有害事象	←												→

<資料番号 5.3.3.1-02 : 表 9.5.1-1>

2.7.6.1.2.3 試験結果

(1) 被験者の内訳

本治験での被験者の内訳を図 2.7.6.1.2-1 に示した。

健康成人男性 54 例から文書による同意を取得し、スクリーニング検査を実施した。スクリーニング検査の結果から適格と判断され治験薬が割付けられた被験者 30 例に治験薬を点眼した（OPC-1085EL 群、カルテオロール群及びラタノプロスト群 各 10 例）。治験薬点眼開始後の中止例はなく、治験薬を点眼した全例が治験を完了した。

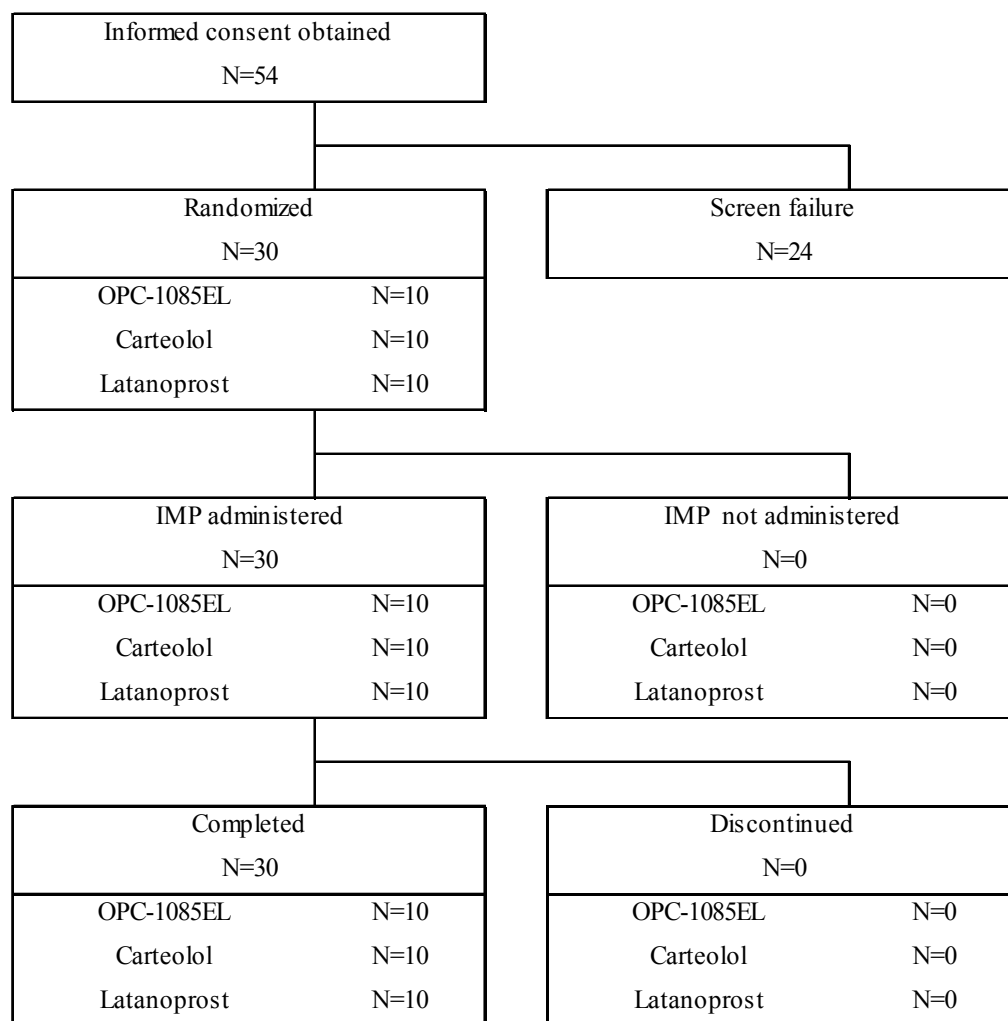


図 2.7.6.1.2-1 被験者の内訳

IMP : Investigational medicinal product, Screen failure : 同意を取得したが、治験薬を割付けられなかった被験者
＜資料番号 5.3.3.1-02 : 図 10.1-1＞

(2) 解析したデータセット

安全性解析対象例及び薬物動態解析対象例はいずれも 30 例（OPC-1085EL 群、カルテオロール群及びラタノプロスト群 各 10 例）とした。

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性の集計結果を表 2.7.6.1.2-2 に示した。

被験者の年齢，身長，体重，BMI，既往症及び現症から，被験者背景は各点眼液群で類似していた。

表 2.7.6.1.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（薬物動態解析対象集団）

Characteristics		OPC-1085EL (N=10)	Carteolol (N=10)	Latanoprost (N=10)
Gender (n [%])	Male	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)
Age (years)	n	10	10	10
	Mean	26.7	25.5	24.0
	SD	5.7	3.0	2.8
	Min	20	20	20
	Median	26.0	25.5	23.5
	Max	39	30	29
Height (cm)	n	10	10	10
	Mean	172.32	171.42	173.14
	SD	5.30	7.85	5.34
	Min	165.5	159.2	166.7
	Median	170.75	171.25	173.45
	Max	180.5	183.9	183.5
Body weight (kg)	n	10	10	10
	Mean	62.49	62.38	65.40
	SD	5.78	7.81	9.19
	Min	54.0	55.0	54.1
	Median	61.85	60.45	67.25
	Max	71.3	79.1	76.2
BMI (kg/m ²)	n	10	10	10
	Mean	21.02	21.17	21.75
	SD	1.29	1.51	2.36
	Min	18.8	18.6	19.1
	Median	21.15	21.65	21.10
	Max	22.8	23.4	24.7
Medical history (n [%])	Present	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Absent	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)
Ongoing disease/condition (n [%])	Present	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Absent	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)

薬物動態解析対象集団と安全性解析対象集団の集計結果は同じ。

<資料番号 5.3.3.1-02 : 表 11.2-1>

(4) 薬物動態

(a) カルテオロール

OPC-1085EL 点眼液及びカルテオロール点眼液を点眼したときの群ごとの血漿中カルテオロ

ール濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.6.1.2-2（評価期間 1 日目），図 2.7.6.1.2-3（評価期間 7 日目）及び図 2.7.6.1.2-4（評価期間 5, 6, 7 日目の点眼後 24 時間）に示した。

評価期間 1 日目及び 7 日目の血漿中カルテオロール濃度は，OPC-1085EL 群，カルテオロール群共に点眼後速やかに増加し，ピークに達した後，緩やかに減少した。OPC-1085EL 群及びカルテオロール群の血漿中カルテオロール濃度は，評価期間 1 日目ではほぼ同じ推移であったが，評価期間 7 日目ではカルテオロール群と比較して OPC-1085EL 群では低い推移を示した。

評価期間 5, 6, 7 日目の点眼後 24 時間の血漿中カルテオロール濃度は，カルテオロール群と比較して OPC-1085EL 群ではやや低い推移を示したが，いずれの群においても評価期間 6 日目までには定常状態に達した。

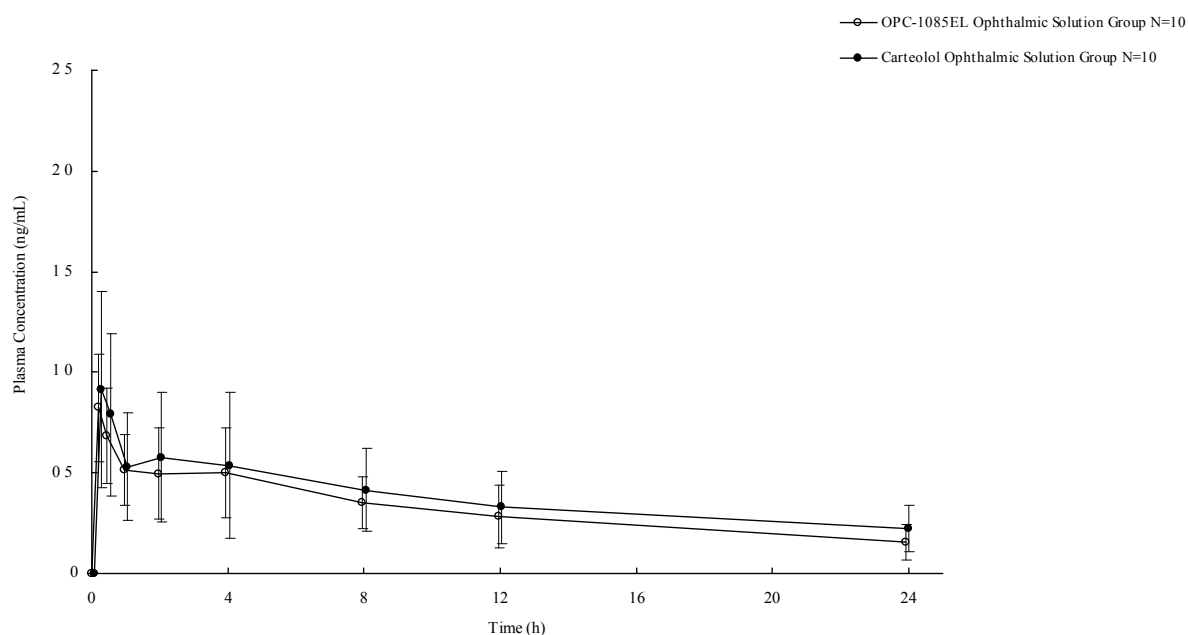


図 2.7.6.1.2-2 OPC-1085EL 点眼液及びカルテオロール点眼液点眼時の血漿中カルテオロール濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（評価期間 1 日目）

注）定量下限未満（< 0.02000 ng/mL）の血漿中濃度は 0 ng/mL として算出

<資料番号 5.3.3.1-02：図 11.5.2.3.1-1>

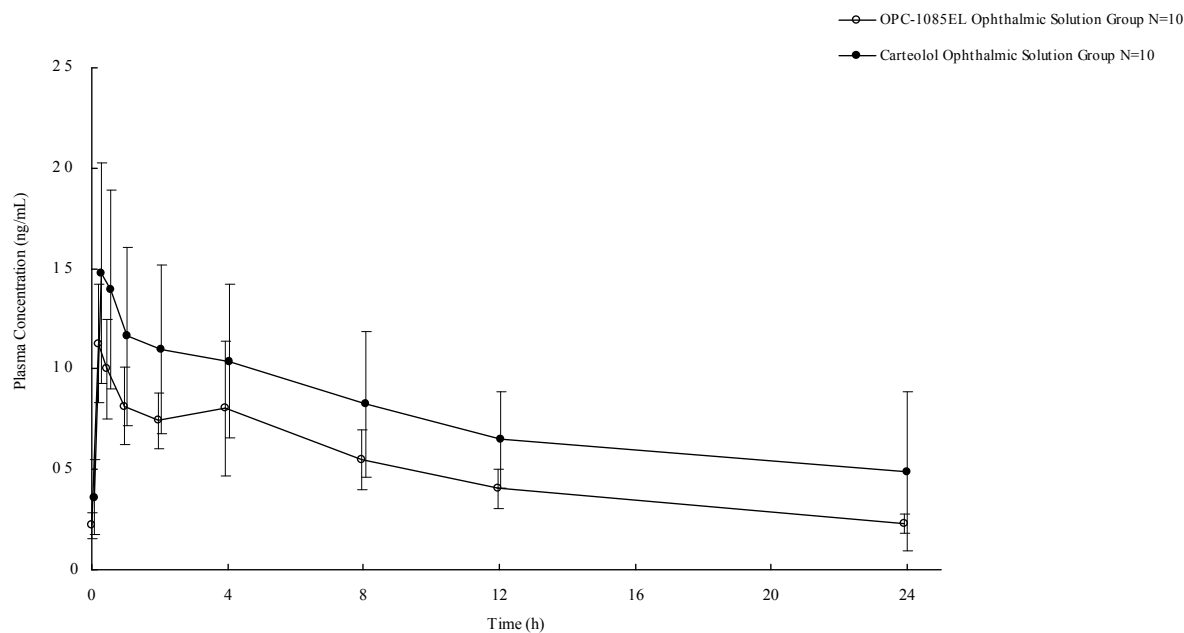


図 2.7.6.1.2-3 OPC-1085EL 点眼液及びカルテオロール点眼液反復点眼時の血漿中カルテオロール濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（評価期間 7 日目）

<資料番号 5.3.3.1-02 : 図 11.5.2.3.1-2>

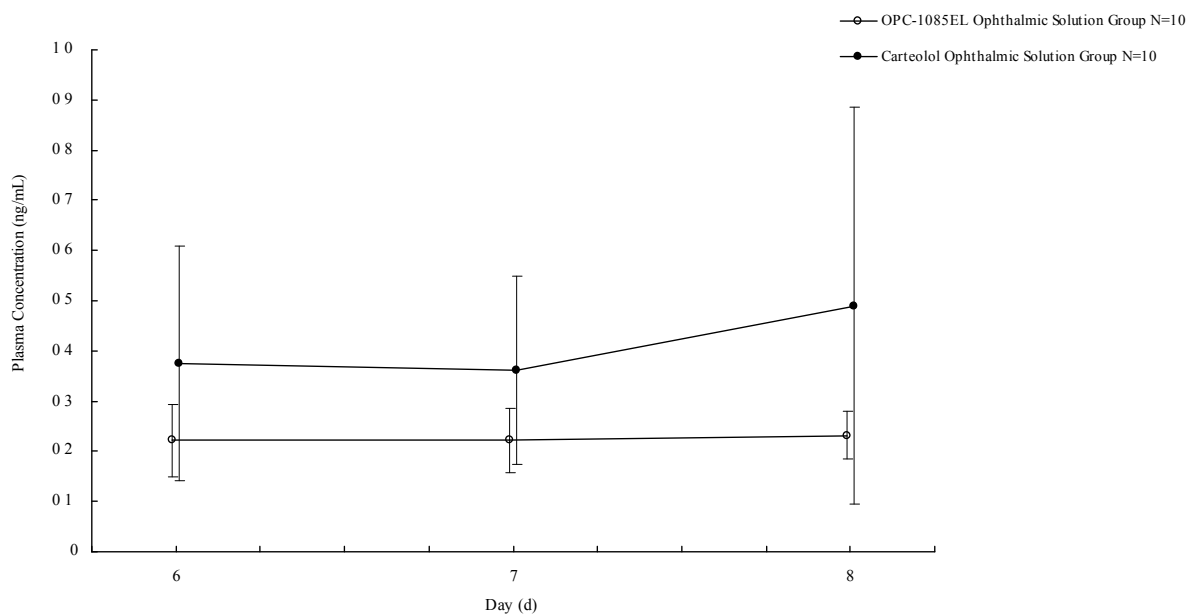


図 2.7.6.1.2-4 OPC-1085EL 点眼液及びカルテオロール点眼液反復点眼時の血漿中カルテオロール濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（評価期間 5, 6, 7 日目の点眼後 24 時間）

<資料番号 5.3.3.1-02 : 図 11.5.2.3.1-3>

カルテオロールの主要な血漿中薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.6.1.2-3 (評価期間 1

日目) 及び表 2.7.6.1.2-4 (評価期間 7 日目) に示した。

評価期間 1 日目の血漿中カルテオロールの $C_{\max}$ (平均値 $\pm$ 標準偏差, 以下同様) は, OPC-1085EL 群及びカルテオロール群でそれぞれ 0.8558 ± 0.2658 ng/mL 及び 0.9984 ± 0.4832 ng/mL, 同様に, AUC_{∞} はそれぞれ 11.0 ± 7.48 ng·h/mL 及び 12.7 ± 4.17 ng·h/mL であり, いずれの群でもほぼ同様であった。 $t_{\max}$ の中央値はいずれの群でも 0.25 時間であり, $t_{1/2,z}$ の平均値はそれぞれ 13.9 時間及び 12.5 時間と, いずれの群でもほぼ同様であった。

評価期間 7 日目の血漿中カルテオロールの $C_{\max}$ は, OPC-1085EL 群及びカルテオロール群でそれぞれ 1.174 ± 0.3085 ng/mL 及び 1.627 ± 0.5001 ng/mL, 同様に, AUC_{24h} はそれぞれ 11.6 ± 2.97 ng·h/mL 及び 18.0 ± 5.90 ng·h/mL であり, カルテオロール群と比較して OPC-1085EL 群ではやや低かった。 $t_{\max}$ の中央値はそれぞれ 0.25 時間及び 0.38 時間, $t_{1/2,z}$ の平均値はそれぞれ 13.5 時間及び 14.1 時間であり, いずれの群でもほぼ同様であった。

1 日目の AUC_{∞} の平均値と 7 日目の AUC_{24h} の平均値を比較すると, OPC-1085EL 群はほぼ同じ値, また, カルテオロール群でも明確な差は認められず, 点眼後のカルテオロールの蓄積性はないと考えられた。

表 2.7.6.1.2-3 OPC-1085EL 点眼液及びカルテオロール点眼液点眼時のカルテオロールの血漿中薬物動態パラメータ (評価期間 1 日目)

	血漿中カルテオロール	
	OPC-1085EL 群	カルテオロール群
N	10	10
$C_{\max}$ (ng/mL)	0.8558 ± 0.2658	0.9984 ± 0.4832
AUC_{∞} (ng·h/mL)	11.0 ± 7.48^b	12.7 ± 4.17^c
AUC_t (ng·h/mL)	7.73 ± 2.99	9.00 ± 3.70
AUC_{24h} (ng·h/mL)	7.35 ± 2.89^b	9.74 ± 3.73^c
$t_{\max}$ (h) ^a	0.25 (0.25 - 4.00)	0.25 (0.25 - 23.92)
$t_{1/2,z}$ (h)	13.9 ± 7.32^b	12.5 ± 2.92^c

平均値 $\pm$ 標準偏差, ^a: 中央値 (最小値 - 最大値), ^b: N=9, ^c: N=6

<資料番号 5.3.3.1-02 : 表 11.5.2.3.1-1>

表 2.7.6.1.2-4 OPC-1085EL 点眼液及びカルテオロール点眼液反復点眼時のカルテオロールの血漿中薬物動態パラメータ (評価期間 7 日目)

	血漿中カルテオロール	
	OPC-1085EL 群	カルテオロール群
N	10	10
$C_{\max}$ (ng/mL)	1.174 ± 0.3085	1.627 ± 0.5001
AUC_{24h} (ng·h/mL)	11.6 ± 2.97	18.0 ± 5.90
$t_{\max}$ (h) ^a	0.25 (0.25 - 4.00)	0.38 (0.25 - 24.00)
$t_{1/2,z}$ (h)	13.5 ± 2.34	14.1 ± 2.77^b

平均値 $\pm$ 標準偏差, ^a: 中央値 (最小値 - 最大値), ^b: N=6

<資料番号 5.3.3.1-02 : 表 11.5.2.3.1-2>

(b) ラタノプロスト遊離酸

OPC-1085EL 点眼液及びラタノプロスト点眼液を点眼したときの群ごとの血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度の推移(平均値 ± 標準偏差)を図 2.7.6.1.2-5(評価期間 1 日目)及び図 2.7.6.1.2-6(評価期間 7 日目)に示した。

評価期間 1 日目及び 7 日目の血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度は、OPC-1085EL 群、ラタノプロスト群共に点眼後速やかに増加し、ピークに達した後、緩やかに減少した。また、OPC-1085EL 群及びラタノプロスト群の血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度は、評価期間 1 日目及び 7 日目とも、ほぼ同じ推移を示した。なお、評価期間 1 日目の血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度において、すべての採血時期を通して定量下限未満(< 10.00 pg/mL)であった被験者が、両点眼液群にそれぞれ 1 例確認された(資料番号 5.3.3.1-02 : Table 14.1.2.1-4 参照)。評価期間 7 日目も同様であった(資料番号 5.3.3.1-02 : Table 14.1.2.1-12 参照)。

評価期間 5, 6, 7 日目の点眼後 24 時間の血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度は、いずれの群でも検出されなかった(資料番号 5.3.3.1-02 : Figure 14.2.2.1-6 参照)。

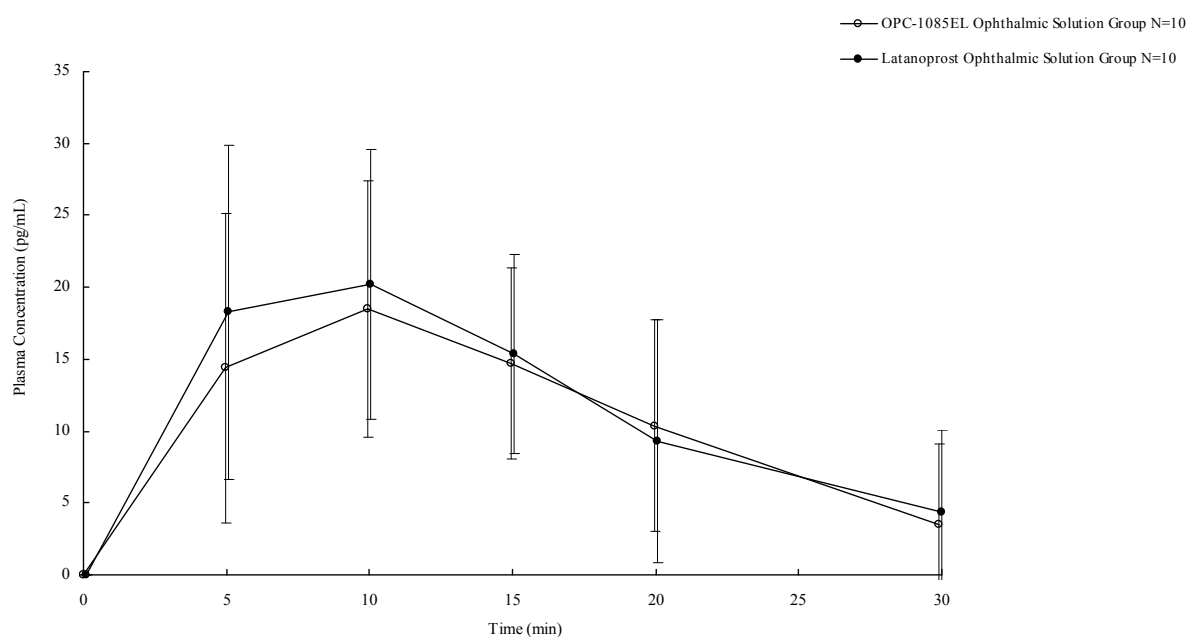


図 2.7.6.1.2-5 OPC-1085EL 点眼液及びラタノプロスト点眼液点眼時の血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度推移(平均値 ± 標準偏差)(評価期間 1 日目)

注) 定量下限未満(< 10.00 pg/mL)の血漿中濃度は 0 pg/mL として算出
<資料番号 5.3.3.1-02 : 図 11.5.2.3.2-1>

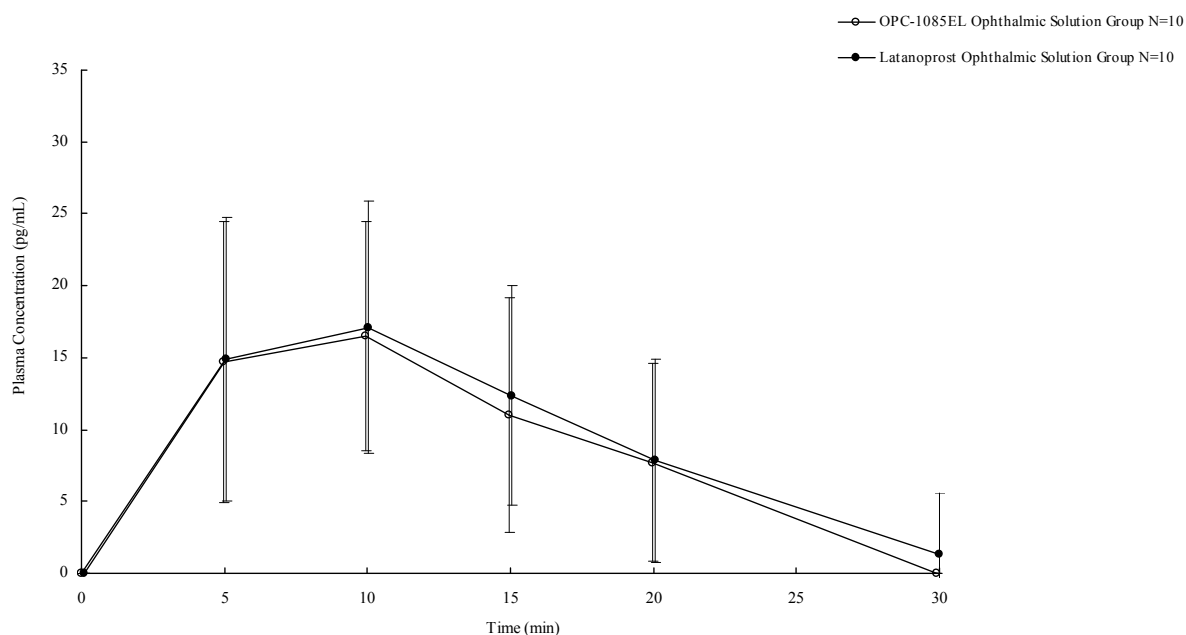


図 2.7.6.1.2-6 OPC-1085EL 点眼液及びラタノプロスト点眼液反復点眼時の血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（評価期間 7 日目）

<資料番号 5.3.3.1-02 : 図 11.5.2.3.2-2>

ラタノプロスト遊離酸の主要な血漿中薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.6.1.2-5（評価期間 1 日目）及び表 2.7.6.1.2-6（評価期間 7 日目）に示した。

評価期間 1 日目の血漿中ラタノプロスト遊離酸の C_{max} （平均値 ± 標準偏差，以下同様）は，OPC-1085EL 群及びラタノプロスト群でそれぞれ 19.77 ± 10.13 pg/mL 及び 21.22 ± 10.16 pg/mL，同様に， AUC_{∞} はそれぞれ 12.9 ± 1.62 pg·h/mL 及び 12.9 ± 2.28 pg·h/mL であり，いずれの群でも同様であった。 t_{max} の中央値はいずれの群でも 10 分であった。 $t_{1/2,z}$ は，それぞれ 17.8 ± 3.49 分及び 14.7 ± 3.74 分と，明確な差は認められなかった。

評価期間 7 日目の血漿中ラタノプロスト遊離酸の C_{max} は，OPC-1085EL 群及びラタノプロスト群でそれぞれ 18.47 ± 8.913 pg/mL 及び 17.48 ± 8.892 pg/mL，同様に， $AUC_{0.5h}$ はそれぞれ 4.97 ± 1.96 pg·h/mL 及び 5.31 ± 2.72 pg·h/mL であり，いずれの群でもほぼ同様であった。 t_{max} の中央値（最小値 - 最大値）はそれぞれ 5（5 - 10）分及び 10（5 - 10）分であり，明確な差はなかった。 $t_{1/2,z}$ の平均値はそれぞれ 11.7 分及び 18.8 分であったが， $t_{1/2,z}$ が算出できたのは，いずれの群でも 2 例であり，正確な比較はできなかった。

7 日目の点眼後 24 時間の血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度は，いずれの群でも検出されなかったことから，ラタノプロスト遊離酸の蓄積性はないと考えられた。

表 2.7.6.1.2-5 OPC-1085EL 点眼液及びラタノプロスト点眼液点眼時のラタノプロスト遊離酸の血漿中薬物動態パラメータ（評価期間 1 日目）

	血漿中ラタノプロスト遊離酸	
	OPC-1085EL 群	ラタノプロスト群
N	10	10
C _{max} (pg/mL)	19.77 ± 10.13	21.22 ± 10.16
AUC _∞ (pg·h/mL)	12.9 ± 1.62 ^b	12.9 ± 2.28 ^d
AUC _t (pg·h/mL)	4.99 ± 3.00	5.67 ± 3.72
AUC _{0.5h} (pg·h/mL)	6.15 ± 2.42 ^c	6.68 ± 3.08 ^c
t _{max} (min) ^a	10 (5 - 10) ^c	10 (5 - 10) ^c
t _{1/2,z} (min)	17.8 ± 3.49 ^b	14.7 ± 3.74 ^d

平均値 ± 標準偏差, ^a: 中央値（最小値 - 最大値）, ^b: N = 4, ^c: N = 9, ^d: N = 5

<資料番号 5.3.3.1-02 : 表 11.5.2.3.2-1>

表 2.7.6.1.2-6 OPC-1085EL 点眼液及びラタノプロスト点眼液反復点眼時のラタノプロスト遊離酸の血漿中薬物動態パラメータ（評価期間 7 日目）

	血漿中ラタノプロスト遊離酸	
	OPC-1085EL 群	ラタノプロスト群
N	10	10
C _{max} (pg/mL)	18.47 ± 8.913	17.48 ± 8.892
AUC _{0.5h} (pg·h/mL)	4.97 ± 1.96 ^b	5.31 ± 2.72 ^b
t _{max} (min) ^a	5 (5 - 10) ^b	10 (5 - 10) ^b
t _{1/2,z} (min)	11.7 ± NC ^c	18.8 ± NC ^c

平均値 ± 標準偏差, ^a: 中央値（最小値 - 最大値）, ^b: N = 9, ^c: N = 2, NC = not calculated

<資料番号 5.3.3.1-02 : 表 11.5.2.3.2-2>

(c) 薬物動態のまとめ

OPC-1085EL 群, カルテオロール群共に 7 日間反復点眼により血漿中カルテオロールは定常状態に達した。評価期間 7 日目の OPC-1085EL 群の血漿中カルテオロール濃度は, 平均値で見るとカルテオロール群と比較して低く推移し, また, 血漿中カルテオロールの C_{max} 及び AUC_{24h} の平均値はカルテオロール群と比較して OPC-1085EL 群ではやや低かったが(それぞれ 0.72 倍, 0.64 倍), 個々の値のばらつきを考慮すると明らかな違いはみられなかった。t_{max} の中央値及び t_{1/2,z} の平均値はいずれの群でもほぼ同様であった。カルテオロールは蓄積性がないと考えられた。

OPC-1085EL 群及びラタノプロスト群共に, 点眼後 24 時間の血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度は検出されなかった。評価期間 7 日目の OPC-1085EL 群の血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度は, ラタノプロスト群とほぼ同様に推移し, 血漿中ラタノプロスト遊離酸の C_{max} 及び AUC_{0.5h} の平均値並びに t_{max} の中央値はいずれの群でもほぼ同様であった。ラタノプロスト遊離酸は蓄積性がないと考えられた。

(5) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

OPC-1085EL 群、カルテオロール群及びラタノプロスト群の各 10 例の両眼に治験薬をそれぞれ、1 回 1 滴、1 日 1 回 7 日間点眼した。治験薬の点眼を途中で中止した被験者はいなかった。

(b) 有害事象及び治験薬の関連性が否定できない有害事象（副作用）

TEAE 及び副作用の発現割合を表 2.7.6.1.2-7 に示した。

各点眼液群で認められた TEAE はすべて眼障害であった。

OPC-1085EL 群に認められた TEAE は、「Conjunctival hyperaemia (以下、結膜充血)」6 例 (60.0%) であり、すべて副作用と判定された。本事象は、6 例中 4 例が最終点眼日に発現したが、最終点眼日の 6 日後までにはすべて無処置で回復した。

カルテオロール群に認められた TEAE は、「結膜充血」3 例 (30.0%) 及び「Accommodation disorder (以下、調節障害)」1 例 (10.0%) であり、いずれの事象もすべて副作用と判定された。これら事象は、最終点眼翌日 (8 日目) の観察時にはすべて無処置で回復した。

ラタノプロスト群に認められた TEAE は、発現割合の高い順に「結膜充血」8 例 (80.0%) , 「Corneal disorder (以下、角膜障害)」3 例 (30.0%) 及び「Eye pruritus (以下、眼そう痒症)」1 例 (10.0%) であり、すべて副作用と判定された。「結膜充血」及び「角膜障害」は、それぞれ 8 例中 5 例及び 3 例中 2 例が最終点眼日又はその翌日 (8 日目) に発現した。これら事象は、いずれも最終点眼日の 4 日後までには無処置で回復した。「眼そう痒症」は、点眼開始翌日に発現し点眼 3 日目には無処置で回復した。

本治験で高度又は中等度と判定された TEAE はなく、すべて軽度の事象であった。

表 2.7.6.1.2-7 器官別大分類別及び事象別 TEAE 及び副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Treatment-emergent adverse events			Potentially drug-related treatment-emergent adverse events		
	OPC-1085EL (N=10) n (%)	Carteolol (N=10) n (%)	Latanoprost (N=10) n (%)	OPC-1085EL (N=10) n (%)	Carteolol (N=10) n (%)	Latanoprost (N=10) n (%)
Total number of TEAEs	10	4	15	10	4	15
Total number of subjects with TEAEs	6 (60.0)	4 (40.0)	8 (80.0)	6 (60.0)	4 (40.0)	8 (80.0)
Eye disorders	6 (60.0)	4 (40.0)	8 (80.0)	6 (60.0)	4 (40.0)	8 (80.0)
Accommodation disorder	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Conjunctival hyperaemia	6 (60.0)	3 (30.0)	8 (80.0)	6 (60.0)	3 (30.0)	8 (80.0)
Eye pruritus	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
Corneal disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (30.0)

MedDRA Ver.17.0

<資料番号 5.3.3.1-02 : 表 12.2.2.1-1>

(c) 死亡、その他の重篤な有害事象

i) 死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii) その他の重篤な有害事象

本治験で重篤な有害事象は報告されなかった。

(d) 投与中止に至った有害事象

本治験で投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

(e) 臨床検査

各群で行った生化学検査、血液学検査及び尿定性検査のいずれの検査項目においても、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

(f) その他の安全性評価項目

その他の安全性評価項目は、身体所見、眼科的自覚症状（刺激感、眼そう痒感、流涙、羞明、異物感、眼痛、霧視及び眼脂）、バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）、標準 12 誘導心電図、視力検査、眼瞼・生体顕微鏡検査（眼瞼、眼球結膜、眼瞼結膜、眼瞼縁、虹彩、角膜、前房及び水晶体）、眼底検査（網膜、硝子体、視神経及び視神経乳頭）及び眼圧とした。

身体所見、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図、視力検査及び眼底検査に大きな変動又は異常所見は認められなかった。眼圧は、各治験薬の薬理作用に起因した変化（眼圧下降）が観察された。眼科的自覚症状及び眼瞼・生体顕微鏡検査で認められた異常所見は、すべて有害事象として報告した。

(g) 安全性のまとめ

健康成人男性を対象に OPC-1085EL 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回 7 日間反復点眼した結果、安全性において問題となる変化又は異常は認められなかった。

OPC-1085EL 群、カルテオロール群及びラタノプロスト群で認められた TEAE の発現割合は、それぞれ 60.0%（6/10 例）、40.0%（4/10 例）及び 80.0%（8/10 例）であり、すべて副作用と判定された。また、これら TEAE はすべて眼障害であった。

OPC-1085EL 群、カルテオロール群及びラタノプロスト群に共通して、「結膜充血」が最も高い発現割合（それぞれ、60.0%、30.0%及び 80.0%）で認められた。本事象の重症度はいずれの点眼液群も軽度であり、無処置で回復した。

死亡を含む重篤な TEAE の発現はなかった。また、TEAE による中止例はなかった。

各点眼液群の臨床検査、バイタルサイン、心電図検査、視力検査、及び眼底検査の項目に臨床的に問題となる変化又は異常所見は認められなかった。

(6) 結論

健康成人男性 30 例を対象に、OPC-1085EL 点眼液、カルテオロール点眼液又はラタノプロスト点眼液を両眼に 1 回 1 滴、1 日 1 回 7 日間反復点眼し、各点眼液の薬物動態及び安全性を検討した。

- OPC-1085EL 群及びカルテオロール群の血漿中カルテオロール濃度推移、OPC-1085EL 群及びラタノプロスト群の血漿中ラタノプロスト遊離酸濃度推移、及び薬物動態パラメータ

に明確な違いがみられなかったことから、OPC-1085EL 点眼液の各成分について配合による薬物動態への影響はないと考えられた。

- 死亡を含む重篤な有害事象はなかった。高度な有害事象は報告されず、有害事象による中止例はなかった。OPC-1085EL 群に多く認められた「結膜充血」の発現割合は、ラタノプロスト群と同様であり、重症度はすべて軽度で、無処置で回復した。
- OPC-1085EL 点眼液の安全性プロファイルは、第 I 相試験（1085EL-XXXX-001）の試験結果から予測された結果と同様であり、新たな安全性上の懸念はなかった。

2.7.6.2 有効性及び安全性試験

2.7.6.2.1 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象としたラタノプロスト点眼液 0.005%との単盲検（評価者盲検）比較試験（日本：1085EL-002 試験，添付資料番号 5.3.5.1-01）【評価資料】

2.7.6.2.1.1 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とし，OPC-1085EL 点眼液の眼圧下降作用のラタノプロスト点眼液 0.005%（以下，ラタノプロスト点眼液）に対する優越性を検証する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，単盲検（評価者盲検），実薬対照，並行群間
対象	原発開放隅角緑内障（広義），高眼圧症
選択基準	【スクリーニング開始時】 1) 性別：不問 2) 入院・外来の別：外来 3) 年齢：20 歳以上 80 歳以下（同意取得の時点） 4) 両眼とも対象疾患と診断されている患者 【スクリーニング終了時】 5) 眼圧：ラタノプロスト点眼液による単剤治療 4 週間後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
除外基準	スクリーニング開始時又はスクリーニング終了時検査で，以下の基準のいずれかに抵触する被験者は除外した。眼に対する基準においては，いずれか一方の眼が該当する場合，除外基準抵触とした。 1) 最高矯正視力が 0.2 以下の患者 2) スクリーニング開始時検査から治験終了時までコンタクトレンズの使用を中止できない患者 3) スクリーニング期間中のラタノプロスト点眼液による単剤治療が患者にリスクを与えると治験責任又は分担医師が判断した患者 4) カルテオロール塩酸塩点眼液又はラタノプロスト点眼液の成分に過敏症のある患者 5) 過去に β 遮断薬による眼圧下降治療歴があり，反応性が認められなかったと治験責任又は分担医師が判断した患者 6) ゴールドマン圧平式眼圧測定が適切に行えない患者 7) 次の眼疾患の合併又は既往のある患者 a) 糖尿病網膜症，加齢黄斑変性，網膜剥離など視野に影響を及

項目	内容
	ぼす進行性の網膜疾患の合併 b) 重症のドライアイの合併又は既往 c) 急性及び慢性の閉塞隅角（Shaffer 分類が II 未満）の合併又は既往 d) 同意取得前 6 ヶ月以内の角膜への異物混入又は眼外傷の既往又は合併 e) 眼感染症の合併又は同意取得前 2 ヶ月以内の急性の眼感染症の既往又は合併 f) 同意取得前 2 ヶ月以内の眼内炎又は炎症性の眼疾患（強膜炎，ぶどう膜炎）の既往又は合併 g) 同意取得前 1 年以内のヘルペス性角膜炎の既往又は合併 h) 同意取得前 1 年以内の角膜潰瘍の既往又は合併 i) 治験責任又は分担医師が除外すべきと判断した著しい視野障害，特に高度の中心視野障害 8) 次の治療の既往のある患者 a) 白内障手術，無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼 b) トラベクレクトミー，トラベクロトミー，虹彩切除術を含む内眼手術 c) 同意取得前 3 ヶ月以内のレーザー線維柱帯形成術及びその他のレーザー手術，冷凍凝固療法 d) 角膜屈折矯正手術 9) 次の全身性の疾患の合併又は既往のある患者 a) 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 b) 気管支喘息，気管支痙攣，重篤な慢性閉塞性肺疾患 c) 肺高血圧による右心不全 d) うっ血性心不全 e) コントロール不十分な糖尿病 f) 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシス g) 治験責任又は分担医師が除外すべきと判断した肝臓疾患，腎臓疾患 10) 治験期間中に併用禁止薬又は併用禁止療法を受ける予定のある患者 11) 同意取得前 2 ヶ月以内に他の治験薬の投与を受けた患者 12) 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，治験期間中に妊娠を希望する患者，パートナーの妊娠を希望する患者 13) 過去に OPC-1085EL 点眼液の治験に登録し，治験薬の点眼を受け

項目	内容
	た患者 14) その他, 治験責任又は分担医師が対象として不適切と判断した患者
使用薬剤, ロット番号	被験薬: OPC-1085EL 点眼液, [REDACTED] 対照薬: ラタノプロスト点眼液, [REDACTED]
用量及び投与方法	被験薬及び対照薬のいずれも, 両眼に 1 回 1 滴, 1 日 1 回, 朝 (9:00~11:00) 点眼した。
投与期間	8 週間
目標被験者数	計画時: 220 例 (OPC-1085EL 群及びラタノプロスト群 各 110 例)
目標被験者数の 設定根拠	ラタノプロスト点眼液に対するカルテオロール塩酸塩持続性点眼液の追加効果に関する試験成績を参考に, 本治験の例数設計では, 被験群と対照群の眼圧下降値の差を 1.5 mmHg と仮定した。また, 眼圧下降薬の第 III 相試験で用いられた標準偏差を参考に, 本治験における眼圧下降値の標準偏差を 3.2 mmHg と見積もり, 有意水準 5% (両側), 検出力 90% で検証するには 1 群 97 例必要と算出された。これに除外・中止・脱落例を考慮し, 1 群 110 例とした。
主な併用薬の規定	併用禁止薬/療法 スクリーニング開始時検査時から点眼 8 週間後検査時まで以下の薬剤及び療法を禁止した。 【併用禁止薬】 緑内障・高眼圧症治療薬 (点眼, 全身), 副腎皮質ホルモン (眼瞼以外の皮膚局所投与は可能), 緑内障に禁忌の薬剤 (スコポラミンなどの抗コリン薬, マジンドールなど), β 遮断薬 (局所, 全身), プロスタグランジン製剤 (局所, 全身) 【併用禁止療法】 眼科的手術 (白内障手術, トラベクレクトミー, トラベクロトミー, 虹彩切除術など), 眼科的処置 (レーザー線維柱帯形成術などのレーザー治療, 冷凍凝固療法, コンタクトレンズなど)
評価項目	有効性 主要評価項目: 点眼 8 週間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 点眼 4 週間後: 朝点眼前 点眼 8 週間後: 朝点眼前, 朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後 - 眼圧下降値 点眼 4 週間後: 朝点眼前 点眼 8 週間後: 朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後

項目	内容
	3) 眼圧下降率 点眼 4 週後：朝点眼前 点眼 8 週後：朝点眼前，朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後 4) 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 点眼 8 週後：朝点眼前，朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後 5) 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 点眼 8 週後：朝点眼前，朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後 6) 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 点眼 8 週後：朝点眼前，朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後 安全性 有害事象，身体所見，眼科的自覚症状，点眼液の使用感，バイタルサイン，視力検査，眼瞼・生体顕微鏡検査，眼底検査及び臨床検査
有効性の評価対象眼	スクリーニング終了時検査日の朝点眼前の眼圧が高い方の眼，同値の場合は右眼を評価対象眼とした。
解析方法	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）について，投与群を要因，ベースライン眼圧値を共変量とする共分散分析を行い，被験群の対照群に対する優越性を検証した。
治験実施医療機関	日本 28 施設
治験期間	2014 年 4 月 28 日～2015 年 3 月 20 日

2.7.6.2.1.2 治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.1-1 に示した。

表 2.7.6.2.1-1 治験スケジュール

	同意取得	スクリーニング期間（導入期）				評価期間（治療期）				
	スクリーニング 開始時前	スクリーニング 開始時	スクリーニング ² 2週後 （LAT点眼開始 14日目±3日）	スクリーニング ² 終了時 ¹ （LAT点眼開始28日目±3日）			点眼4週後 （治験薬点眼開始 28日目±3日）	点眼8週後（中止時） （治験薬点眼開始56日目±3日）		
			朝点眼 前	朝点眼 前	朝点眼 2時間後	朝点眼 8時間後 ²	朝点眼 前	朝点眼 前	朝点眼 2時間後 ³	朝点眼 8時間後 ²
同意取得	●									
被験者背景		●								
身体所見		●	●	●			●		●	
眼科的自覚症状		●	●	●			●		●	
点眼状況			●	●			●	●		
点眼液の使用感							●		●	
バイタルサイン		●		●			●		●	
視力検査		●		●					●	
眼瞼・生体顕微鏡検査		●	●	●			●		●	
眼底検査		●		●					●	
隅角検査		△								
視野検査		△								
臨床検査		●							●	
妊娠検査 ⁴		●								
有害事象	←									→
眼圧測定 ⁵		●	●	●	●	●	●	●	●	●
治験薬割付				▲						
LAT処方 ⁶		● ⁸								
LAT点眼（施設）			□	□						
治験薬処方 ⁷				● ⁸			● ⁸			
治験薬点眼（施設）							□	□		

¹: スクリーニングを開始して4週後。ただし、LATの眼圧下降作用がプラトーに達していないと判断される場合は、スクリーニング期間を延長する(最大延長4週間)。期間延長を決定した場合は、被験者の安全性を確認するためにスクリーニング2週後検査と同じ検査は少なくとも実施する。

²: 可能な限り実施し、スクリーニング終了時に実施した被験者は点眼8週後も実施する。

³: 眼圧測定以外の検査項目は、可能な限り治験薬点眼後2時間±1時間に実施する。

⁴: 妊娠の可能性がない被験者又は閉経後12ヵ月以上経過している被験者は実施しなくてもよい。

⁵: 朝点眼前は9:00～11:00、朝点眼2時間後はLAT又は治験薬点眼後2時間±30分、朝点眼8時間後はLAT又は治験薬点眼後8時間±1時間に実施する。

⁶: 治験責任又は分担医師はスクリーニング開始時検査終了後、適格と判断された以降にLATを処方する。

⁷: 治験責任又は分担医師は登録システムで「適」の判定が下りた以降に、割付けられた薬剤番号の治験薬を処方する。

⁸: LAT又は治験薬の点眼は翌日より開始する。

□: 朝点眼前の検査終了後にLAT又は治験薬の点眼を行う。点眼時刻は9:00～11:00とする。

△: スクリーニング期間中の実施可、同意取得前6ヵ月以内のデータの利用可

▲: 朝点眼前の検査・調査終了後に実施する。

LAT: ラタノプロスト点眼液0.005%

<資料番号5.3.5.1-01: 表9.5.1.1-1>

本剤とラタノプロスト点眼液の点眼容器は材質や容量が異なり、ラタノプロスト点眼液を本剤と同じ容器に詰め替えた場合、品質保証が困難となる。また、プラセボを設定したダブルダミー法による二重盲検試験の可能性について検討したが、ラタノプロストの先発品は特殊な製造工程

によって製造されており、ラタノプロストの空容器を入手したとしても、先発品と同等の品質のプラセボを製造することは困難であり、技術的にダブルダミー法を実施することは不可能という結論に至った。これらのことから、本治験は単盲検（評価者盲検）試験として、必要な対策（資料番号 5.3.5.1-01：16.1.1 6.3.2 参照）を講じ、可能な限り盲検の維持に努め実施することとした。

2.7.6.2.1.3 試験結果

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2.1-1 に示した。

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 268 例から文書による同意を取得し、スクリーニング検査を実施した。スクリーニング検査で適格と判断され治験薬が割付けられた被験者 238 例のうち、治験薬点眼開始前に治験を中止した OPC-1085EL 群の 1 例（228-20323、中止理由：有害事象「眼圧上昇」の発現による中止）を除く 237 例（OPC-1085EL 群 118 例、ラタノプロスト群 119 例）が治験薬を点眼した。治験薬点眼開始後は 8 例（OPC-1085EL 群 5 例、ラタノプロスト群 3 例）が治験を中止し、229 例（OPC-1085EL 群 113 例、ラタノプロスト群 116 例）が治験を完了した。

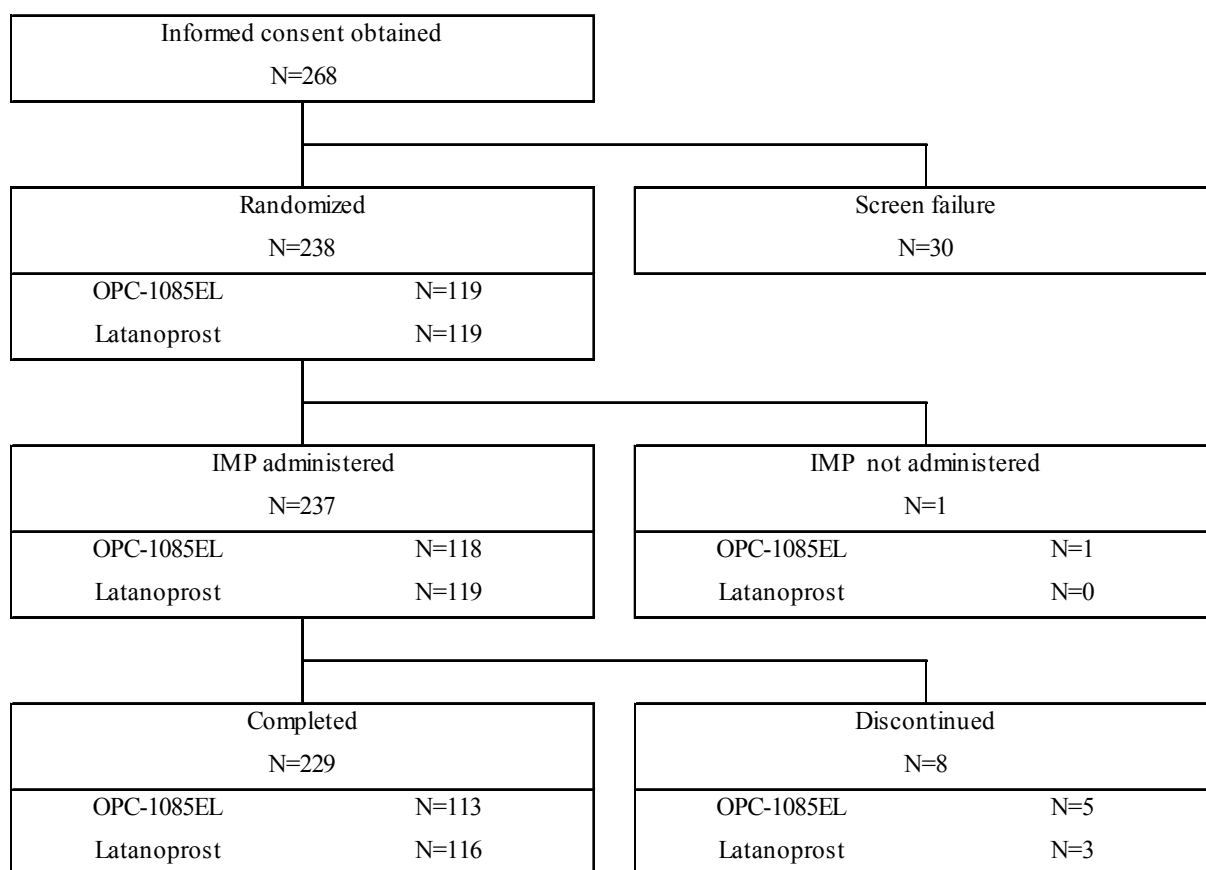


図 2.7.6.2.1-1 被験者の内訳

IMP：Investigational medicinal product，Screen failure：同意を取得したが、治験薬を割付けられなかった被験者
 ＜資料番号 5.3.5.1-01：図 10.1-1＞

表 2.7.6.2.1-2 に治験の中止理由を示した。

治験薬点眼開始後の中止例は、OPC-1085EL 群では、有害事象の発現による中止が 1 例、被験者の希望による中止が 2 例、併用禁止薬の使用による中止が 2 例であった。ラタノプロスト群では、有害事象の発現による中止が 2 例（いずれも治験薬点眼開始前に発現した有害事象による中止）、治験責任医師の判断による中止が 1 例であった。治験薬点眼開始前に発現した有害事象により中止した 2 例（症例番号 221-20355：視力低下、症例番号 227-20315：眼圧上昇）では、いずれも治験薬点眼開始後に発現した有害事象としては取り扱われていない。したがって、当該被験者で認められた視力低下及び眼圧上昇は、治験薬の投与中止に至った有害事象に含んでいない（表 2.7.6.2.1-16 参照）。

表 2.7.6.2.1-2 治験の中止理由（治験薬点眼開始後に治験を中止した被験者）

群・ 症例番号	治験中止時検査 日・中止理由	有害事象名	発現日 (発現時期)	転帰・ 回復日/ 転帰確認日	治験薬に 対する処置
OPC-1085EL 207-20070	2014/7/7 治験薬の投与継続 が困難な有害事象 が発現した	視力障害	2014/7/5	回復 2014/7/20	投与中止
		眼そう痒症	2014/7/5	回復 2014/7/16	投与中止
OPC-1085EL 208-20021	2014/9/17 被験者が中止を申 し出た				
OPC-1085EL 219-20264	2014/12/11 併用禁止薬の投与 又は併用禁止療法 が実施された				
OPC-1085EL 226-20370	2015/1/14 被験者が中止を申 し出た				
OPC-1085EL 227-20316	2014/11/19 併用禁止薬の投与 又は併用禁止療法 が実施された				
Latanoprost 203-20028	2014/9/20 治験責任又は分担 医師が治験を中止 すべきと判断した				
Latanoprost 221-20355	2014/12/26 治験薬の投与継続 が困難な有害事象 が発現した	視力低下	2014/12/11	未回復 2015/1/27	
Latanoprost 227-20315	2014/12/2 治験薬の投与継続 が困難な有害事象 が発現した	眼圧上昇	2014/11/18	回復 2014/12/15	

<資料番号 5.3.5.1-01：表 10.1-1 から作成>

(2) 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2.1-3 に示した。

FAS では、治験薬が割付けられた被験者 238 例のうち、治験薬点眼開始前に治験を中止した OPC-1085EL 群の 1 例を除く 237 例（OPC-1085EL 群 118 例，ラタノプロスト群 119 例）すべてを採用し，PPS では，FAS から OPC-1085EL 群 3 例，ラタノプロスト群 2 例の計 5 例を不採用とし，232 例（OPC-1085EL 群 115 例，ラタノプロスト群 117 例）を採用した。

表 2.7.6.2.1-3 解析対象集団の内訳

Analysis population		OPC-1085EL	Latanoprost
		N (%) ^a	N (%) ^a
Randomized		119	119
Safety set	Excluded	1 (0.8)	0 (0.0)
	Included	118 (99.2)	119 (100.0)
Full analysis set	Excluded	1 (0.8)	0 (0.0)
	Included	118 (99.2)	119 (100.0)
Per protocol set	Excluded	4 (3.4)	2 (1.7)
	Included	115 (96.6)	117 (98.3)

^a Percentages calculated vs number of subjects randomized.

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 11.1-1>

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.1-4 に示した。

OPC-1085EL 群及びラタノプロスト群の性別に点眼群間の偏り（有意水準 15%）がみられた以外，被験者の背景因子に点眼群間の明らかな違いはみられなかった。

表 2.7.6.2.1-4 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS)

		OPC-1085EL群 (N=118)	ラタノプロスト群 (N=119)	p値
対象疾患[例数(%)]	原発開放隅角緑内障	72 (61.0)	71 (59.7)	0.7964 ^a
	正常眼圧緑内障	9 (7.6)	7 (5.9)	
	高眼圧症	37 (31.4)	41 (34.5)	
性別[例数(%)]	男性	57 (48.3)	43 (36.1)	0.0661 ^a
	女性	61 (51.7)	76 (63.9)	
年齢(歳)	例数	118	119	0.5344 ^b
	平均値	59.9	60.8	
	標準偏差	11.4	11.5	
	最小値	29	20	
	中央値	62.0	62.0	
	最大値	79	80	
年齢の層別化[例数(%)] (歳)	< 65	71 (60.2)	69 (58.0)	0.7920 ^a
	65 ?	47 (39.8)	50 (42.0)	
既往症[例数(%)]				
眼科疾患	有	8 (6.8)	12 (10.1)	0.4843 ^a
	無	110 (93.2)	107 (89.9)	
その他	有	10 (8.5)	15 (12.6)	0.3982 ^a
	無	108 (91.5)	104 (87.4)	
合併症[例数(%)]				
眼科疾患	有	78 (66.1)	78 (65.5)	1.0000 ^a
	無	40 (33.9)	41 (34.5)	
その他	有	99 (83.9)	91 (76.5)	0.1924 ^a
	無	19 (16.1)	28 (23.5)	
前治療薬[例数(%)]				
原疾患 ^c	有	102 (86.4)	103 (86.6)	1.0000 ^a
	無	16 (13.6)	16 (13.4)	
その他の眼科疾患	有	5 (4.2)	7 (5.9)	0.7685 ^a
	無	113 (95.8)	112 (94.1)	
その他の疾患 (眼科疾患を除く)	有	14 (11.9)	12 (10.1)	0.6834 ^a
	無	104 (88.1)	107 (89.9)	
併用薬[例数(%)]				
その他の眼科疾患 (原疾患を除く)	有	43 (36.4)	35 (29.4)	0.2708 ^a
	無	75 (63.6)	84 (70.6)	
その他の疾患 (眼科疾患を除く)	有	80 (67.8)	75 (63.0)	0.4954 ^a
	無	38 (32.2)	44 (37.0)	
眼科疾患に対する前処置[例数(%)]	有	1 (0.8)	2 (1.7)	1.0000 ^a
	無	117 (99.2)	117 (98.3)	
眼科疾患に対する併用療法[例数(%)]	有	0 (0.0)	0 (0.0)	- ^a
	無	118 (100.0)	119 (100.0)	
評価対象眼の視野[例数(%)]				
緑内障性視野障害	有	60 (50.8)	52 (43.7)	0.2991 ^a
	無	58 (49.2)	67 (56.3)	
中心性視野障害	有	5 (4.2)	8 (6.7)	0.5701 ^a
	無	113 (95.8)	111 (93.3)	

^a Fisher's exact test^b t test^c 原発開放隅角緑内障, 正常眼圧緑内障及び高眼圧症

表 2.7.6.2.1-4 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS) (続き)

		OPC-1085EL群 (N=118)	ラタノプロスト群 (N=119)	p値
評価対象眼の隅角鏡検査[例数(%)]	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0.7486 ^a
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	
	2	4 (3.4)	6 (5.0)	
	3-4	114 (96.6)	113 (95.0)	
評価対象眼のスクリーニング終了時眼圧(朝点眼前) (mmHg)	例数	118	119	0.9238 ^b
	平均値	20.1	20.1	
	標準偏差	2.2	1.9	
	最小値	18	18	
	中央値	20.0	20.0	
	最大値	29	28	
評価対象眼のスクリーニング終了時眼圧の層別化 (朝点眼前)[例数(%)]	18 ≤ to < 21 mmHg	80 (67.8)	78 (65.5)	0.8613 ^a
	21 ≤ to < 24 mmHg	30 (25.4)	34 (28.6)	
	24 mmHg ≤	8 (6.8)	7 (5.9)	

^a Fisher's exact test^b t test

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 11.2-1 日本語表記>

(4) 有効性

(a) 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

FAS を解析対象とした点眼 8 週後の朝点眼前の眼圧下降値を表 2.7.6.2.1-5 に示した。

OPC-1085EL 群及びラタノプロスト群の眼圧下降値の調整済み平均値 (95%信頼区間) は、それぞれ 2.9 (2.5 – 3.3) mmHg 及び 1.6 (1.2 – 2.0) mmHg、両群の眼圧下降値の調整済み平均値の差 (95%信頼区間) は 1.3 (0.7 – 1.8) mmHg であり、OPC-1085EL 群の眼圧下降値がラタノプロスト群を有意に上回った ($p < 0.0001$, ANCOVA)。この結果から、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 2.7.6.2.1-5 点眼 8 週後の朝点眼前における眼圧下降値 (LOCF)

Summary of analysis results (mmHg)	OPC-1085EL (N=118)	Latanoprost (N=119)
n ^a	117	118
Baseline predose mean (SE)	20.1 (0.2)	20.0 (0.2)
Week 8 predose mean (SE)	17.2 (0.2)	18.4 (0.3)
Mean change from baseline (SE)	2.9 (0.2)	1.6 (0.2)
Adjusted mean change from baseline (SE) ^b	2.9 (0.2)	1.6 (0.2)
95% Confidence limits of adjusted mean change from baseline ^b	[2.5, 3.3]	[1.2, 2.0]
Difference from Latanoprost (SE) ^b		1.3 (0.3)
95% Confidence limits of difference from Latanoprost ^b		[0.7, 1.8]
p-value ^b		<0.0001

LOCF = last observation carried forward.

Baseline: End of screening

^a Number of subjects with both non-missing baseline values and non-missing values at each timepoint

^b ANCOVA model: A response variable was the change from baseline in intraocular pressure, a covariate was the baseline measurement of intraocular pressure and a factor was a treatment group.

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 11.4.1.1-1>

(b) 副次的評価項目

i) 眼圧測定値

FAS を解析対象とした眼圧測定値を表 2.7.6.2.1-6 及び図 2.7.6.2.1-2 (朝点眼前の眼圧測定値のみ表記) に示した。

両点眼群の点眼 4 週後の朝点眼前, 点眼 8 週後の朝点眼前, 朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後に対応するベースライン眼圧値の平均値 (標準誤差) は, OPC-1085EL 群でそれぞれ 20.1 (0.2) mmHg, 20.1 (0.2) mmHg, 19.0 (0.3) mmHg 及び 18.4 (0.3) mmHg, ラタノプロスト群でそれぞれ 20.0 (0.2) mmHg, 20.0 (0.2) mmHg, 19.4 (0.2) mmHg 及び 18.4 (0.2) mmHg であった。

OPC-1085EL 群の点眼 4 週後の朝点眼前, 点眼 8 週後の朝点眼前, 朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後の眼圧測定値の調整済み平均値 (標準誤差) は, それぞれ 17.3 (0.2) mmHg, 17.1 (0.2) mmHg, 17.2 (0.2) mmHg 及び 16.7 (0.2) mmHg であり, ラタノプロスト群は, それぞれ 18.6 (0.2) mmHg, 18.4 (0.2) mmHg, 18.2 (0.2) mmHg 及び 17.4 (0.2) mmHg であった。

OPC-1085EL 群及びラタノプロスト群の点眼 4 週後の朝点眼前, 点眼 8 週後の朝点眼前, 朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後の眼圧測定値の調整済み平均値の差 (95%信頼区間) は, それぞれ -1.3 (-1.8 - -0.7) mmHg, -1.3 (-1.8 - -0.7) mmHg, -1.0 (-1.6 - -0.5) mmHg 及び -0.7 (-1.3 - -0.2) mmHg であり, いずれの時点においても OPC-1085EL 群の眼圧測定値はラタノプロスト群に比べ有意に低かった (点眼 4 週後の朝点眼前及び点眼 8 週後の朝点眼前 $p < 0.0001$, 点眼 8 週後の朝点眼 2 時間後 $p = 0.0003$, 及び点眼 8 週後の朝点眼 8 時間後 $p = 0.0108$, いずれも

ANCOVA)。眼圧測定値の推移図は、図 2.7.6.2.1-3 に示した。

表 2.7.6.2.1-6 各測定時期の眼圧測定値 (LOCF)

Visit	Timepoint	Summary of analysis results (mmHg)	OPC-1085EL	Latanoprost
			(N=118)	(N=119)
Week 4	Predose	n ^a	115	118
		Baseline mean (SE, SD)	20.1 (0.2, 2.2)	20.0 (0.2, 1.9)
		Mean intraocular pressure (SE)	17.3 (0.2)	18.6 (0.2)
		Adjusted mean intraocular pressure (SE) ^b	17.3 (0.2)	18.6 (0.2)
		95% Confidence limits of adjusted mean intraocular pressure ^b	[16.9, 17.7]	[18.2, 19.0]
		Difference from Latanoprost (SE) ^b	-1.3 (0.3)	
		95% Confidence limits of difference from Latanoprost ^b	[-1.8, -0.7]	
		p-value ^b	<0.0001	
Week 8	Predose	n ^a	117	118
		Baseline mean (SE, SD)	20.1 (0.2, 2.2)	20.0 (0.2, 1.9)
		Mean intraocular pressure (SE)	17.2 (0.2)	18.4 (0.3)
		Adjusted mean intraocular pressure (SE) ^b	17.1 (0.2)	18.4 (0.2)
		95% Confidence limits of adjusted mean intraocular pressure ^b	[16.8, 17.5]	[18.0, 18.8]
		Difference from Latanoprost (SE) ^b	-1.3 (0.3)	
		95% Confidence limits of difference from Latanoprost ^b	[-1.8, -0.7]	
		p-value ^b	<0.0001	
	2 hours	n ^a	114	118
		Baseline mean (SE, SD)	19.0 (0.3, 2.8)	19.4 (0.2, 2.5)
		Mean intraocular pressure (SE)	17.0 (0.3)	18.3 (0.3)
		Adjusted mean intraocular pressure (SE) ^b	17.2 (0.2)	18.2 (0.2)
		95% Confidence limits of adjusted mean intraocular pressure ^b	[16.8, 17.6]	[17.8, 18.6]
		Difference from Latanoprost (SE) ^b	-1.0 (0.3)	
		95% Confidence limits of difference from Latanoprost ^b	[-1.6, -0.5]	
		p-value ^b	0.0003	
	8 hours	n ^a	88	92
		Baseline mean (SE, SD)	18.4 (0.3, 2.5)	18.4 (0.2, 2.3)
		Mean intraocular pressure (SE)	16.7 (0.3)	17.5 (0.2)
		Adjusted mean intraocular pressure (SE) ^b	16.7 (0.2)	17.4 (0.2)
		95% Confidence limits of adjusted mean intraocular pressure ^b	[16.3, 17.1]	[17.1, 17.8]
		Difference from Latanoprost (SE) ^b	-0.7 (0.3)	
		95% Confidence limits of difference from Latanoprost ^b	[-1.3, -0.2]	
		p-value ^b	0.0108	

LOCF = last observation carried forward.

Baseline: Each timepoint at End of screening

^a Number of subjects with both non-missing baseline values and non-missing values at each timepoint

^b ANCOVA model: A response variable was measurement of intraocular pressure, a covariate was the baseline measurement of intraocular pressure and a factor was a treatment group.

<資料番号 5.3.5.1-01 : Listing 16.2.6.1 から算出>

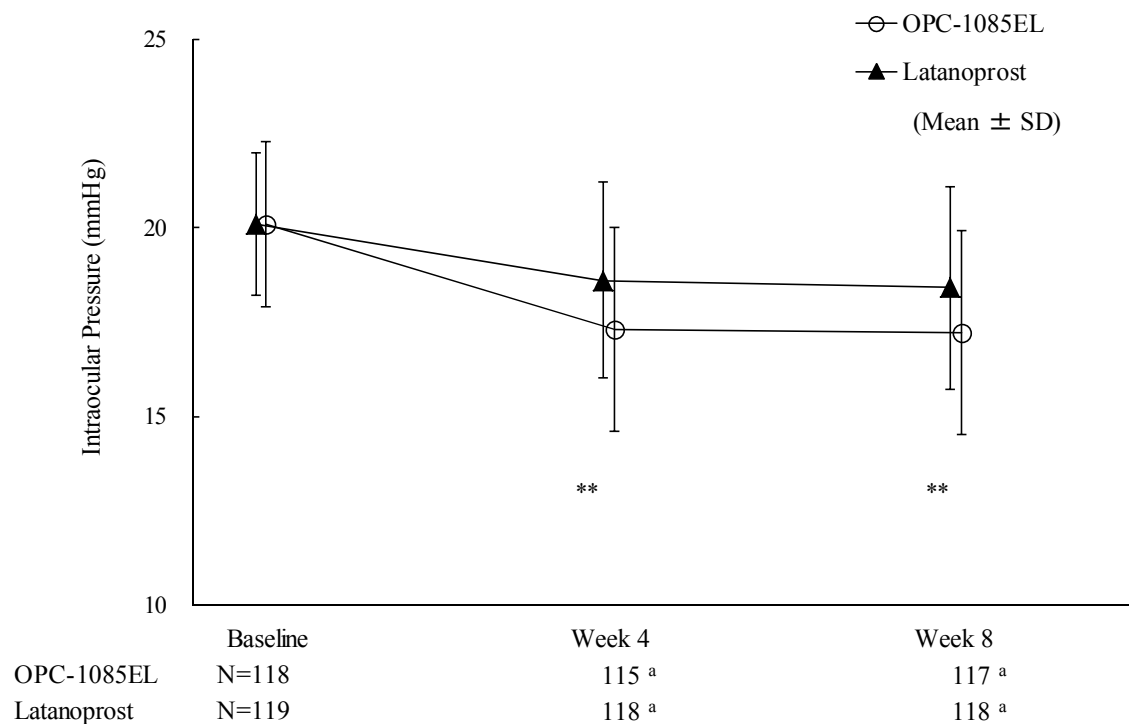


図 2.7.6.2.1-2 朝点眼前の眼圧測定値の推移 (LOCF)

LOCF = last observation carried forward.

Baseline: End of screening

Analysed timepoint of each visit was at predose.

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

p-value was calculated as significance probability for the effect of treatment group included ANCOVA model^b.

^a Number of subjects with both non-missing baseline values and non-missing values at each timepoint

^b ANCOVA model: A response variable was the change from baseline in intraocular pressure, a covariate was the baseline measurement of intraocular pressure and a factor was a treatment group.

<資料番号 5.3.5.1-01 : 図 11.4.1.2.1-1>

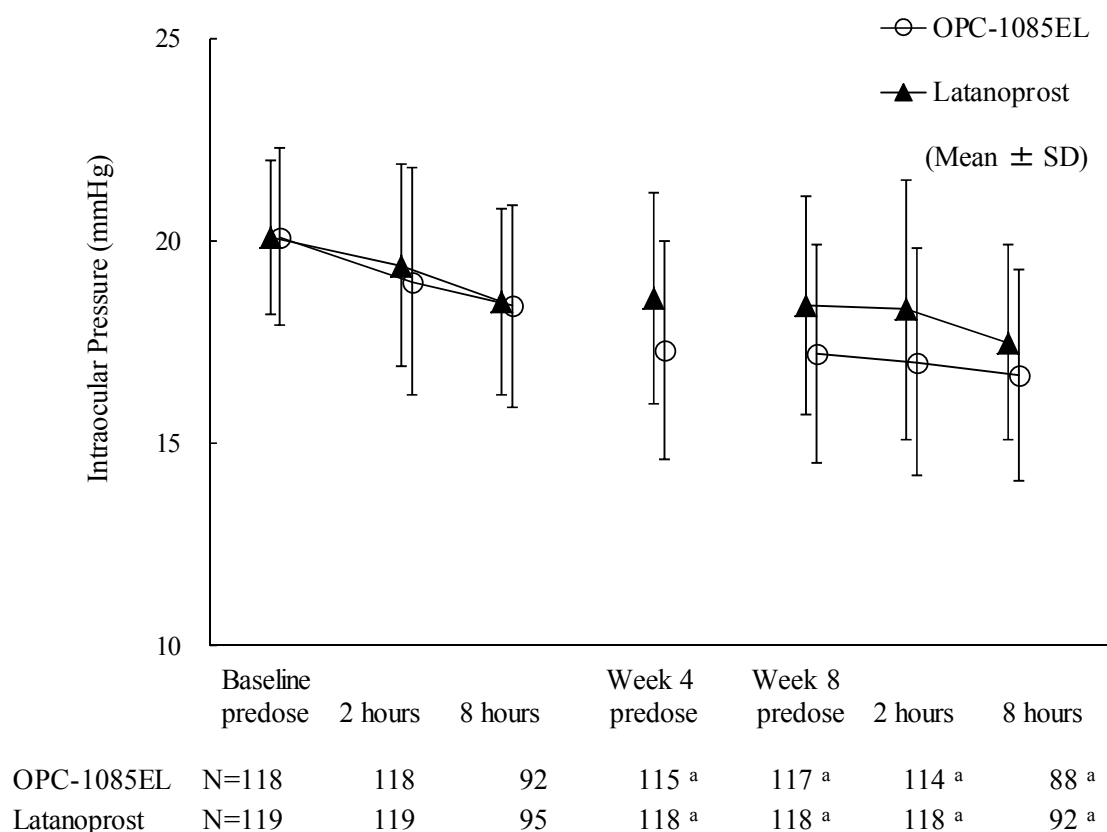


図 2.7.6.2.1-3 眼圧測定値の推移 (LOCF)

LOCF = last observation carried forward.

Baseline: End of screening

Analysized timepoint of each visit was at predose.

^aNumber of subjects with both non-missing baseline values and non-missing values at each timepoint

<資料番号 5.3.5.1-01 : 図 11.4.1.2.1-2>

ii) 眼圧下降値

FAS を解析対象とした眼圧下降値を表 2.7.6.2.1-7 及び図 2.7.6.2.1-4 (朝点眼前の眼圧下降値のみ表記) に示した (点眼 8 週後の朝点眼前の眼圧下降値は表 2.7.6.2.1-5 参照)。

OPC-1085EL 群及びラタノプロスト群の点眼 4 週後の朝点眼前, 点眼 8 週後の朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後の眼圧下降値の調整済み平均値の差 (95%信頼区間) は, それぞれ 1.3 (0.7 – 1.8) mmHg, 1.0 (0.5 – 1.6) mmHg 及び 0.7 (0.2 – 1.3) mmHg であり, いずれの時点においても OPC-1085EL 群の眼圧下降値はラタノプロスト群に比べ有意に大きかった (点眼 4 週後の朝点眼前 $p < 0.0001$, 点眼 8 週後の朝点眼 2 時間後 $p = 0.0003$, 及び点眼 8 週後の朝点眼 8 時間後 $p = 0.0108$, いずれも ANCOVA)。

表 2.7.6.2.1-7 各測定時期の点眼開始時からの眼圧下降値 (LOCF)

Visit	Timepoint	Summary of analysis results (mmHg)	OPC-1085EL	Latanoprost
			(N=118)	(N=119)
Week 4	Predose	n ^a	115	118
		Baseline mean (SE)	20.1 (0.2)	20.0 (0.2)
		Mean change from baseline (SE)	2.7 (0.2)	1.5 (0.2)
		Adjusted mean change from baseline (SE) ^b	2.7 (0.2)	1.5 (0.2)
		95% Confidence limits of adjusted mean change from baseline ^b	[2.3, 3.1]	[1.1, 1.8]
		Difference from Latanoprost (SE) ^b		1.3 (0.3)
		95% Confidence limits of difference from Latanoprost ^b		[0.7, 1.8]
		p-value ^b		<0.0001
Week 8	2 hours	n ^a	114	118
		Baseline mean (SE)	19.0 (0.3)	19.4 (0.2)
		Mean change from baseline (SE)	2.0 (0.2)	1.1 (0.2)
		Adjusted mean change from baseline (SE) ^b	2.1 (0.2)	1.0 (0.2)
		95% Confidence limits of adjusted mean change from baseline ^b	[1.7, 2.4]	[0.6, 1.4]
		Difference from Latanoprost (SE) ^b		1.0 (0.3)
		95% Confidence limits of difference from Latanoprost ^b		[0.5, 1.6]
		p-value ^b		0.0003
	8 hours	n ^a	88	92
		Baseline mean (SE)	18.4 (0.3)	18.4 (0.2)
		Mean change from baseline (SE)	1.6 (0.2)	1.0 (0.2)
		Adjusted mean change from baseline (SE) ^b	1.7 (0.2)	1.0 (0.2)
		95% Confidence limits of adjusted mean change from baseline ^b	[1.3, 2.1]	[0.6, 1.3]
		Difference from Latanoprost (SE) ^b		0.7 (0.3)
		95% Confidence limits of difference from Latanoprost ^b		[0.2, 1.3]
		p-value ^b		0.0108

LOCF = last observation carried forward.

Baseline: Each timepoint at End of screening

^a Number of subjects with both non-missing baseline values and non-missing values at each timepoint

^b ANCOVA model: A response variable was the change from baseline in intraocular pressure, a covariate was the baseline measurement of intraocular pressure and a factor was a treatment group.

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 11.4.1.2.2-1>

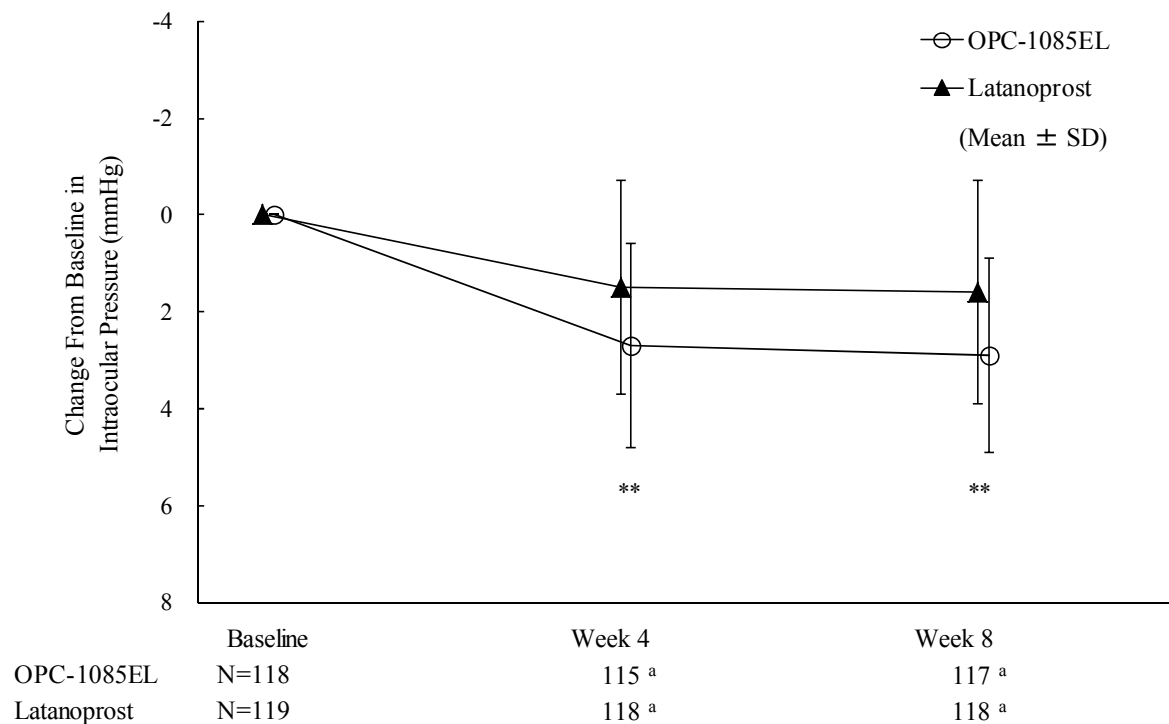


図 2.7.6.2.1-4 朝点眼前の点眼開始時からの眼圧下降値の推移 (LOCF)

LOCF = last observation carried forward.

Baseline: End of screening

Analysed timepoint of each visit was at predose.

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

p-value was calculated as significance probability for the effect of treatment group included ANCOVA model^b.

^a Number of subjects with both non-missing baseline values and non-missing values at each timepoint

^b ANCOVA model: A response variable was the change from baseline in intraocular pressure, a covariate was the baseline measurement of intraocular pressure and a factor was a treatment group.

<資料番号 5.3.5.1-01 : 図 11.4.1.2.2-1>

iii) 眼圧下降率

FAS を解析対象とした眼圧下降率を表 2.7.6.2.1-8 に示した。

OPC-1085EL 群の眼圧下降率の平均値は、いずれの時点においてもラタノプロスト群を上回った。

表 2.7.6.2.1-8 各測定時期の点眼開始時からの眼圧下降率 (LOCF)

Study eye		OPC-1085EL			Latanoprost		
(%)		(N=118)			(N=119)		
Visit		Predose	2 hours	8 hours	Predose	2 hours	8 hours
Week 4	n	115	-	-	118	-	-
	Mean	13.52	-	-	7.13	-	-
	SD	10.14	-	-	11.01	-	-
	Min	-10.0	-	-	-16.7	-	-
	Median	15.00	-	-	5.26	-	-
	Max	36.8	-	-	44.4	-	-
Week 8	n	117	114	88	118	118	92
	Mean	14.53	10.30	8.48	8.02	5.24	4.91
	SD	9.58	10.14	11.37	11.08	12.34	9.21
	Min	-10.0	-27.3	-20.0	-20.8	-31.6	-21.4
	Median	15.00	11.11	6.46	9.31	5.56	5.56
	Max	38.9	33.3	27.3	35.7	36.8	27.3

LOCF = last observation carried forward.

Baseline: End of screening

Week 8: Week 8 or Discontinuation

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 11.4.1.2.3-1>

iv) 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

FAS を解析対象とした点眼 8 週後の朝点眼前の眼圧測定値が 18 mmHg 以下, 16 mmHg 以下及び 14 mmHg 以下に達した被験者の割合は, いずれも OPC-1085EL 群がラタノプロスト群を上回った(それぞれ, $p = 0.0004$, $p = 0.0038$ 及び $p = 0.0634$, Logistic regression) (表 2.7.6.2.1-9)。この傾向は, 点眼 8 週後の朝点眼 2 時間後及び 8 時間後も同様に認められた。

表 2.7.6.2.1-9 点眼 8 週後に既定の眼圧測定値に達した被験者の割合 (LOCF)

Timepoint	Number of subjects	OPC-1085EL (N=118)	Latanoprost (N=119)	Wald ^{c,d} chi-square test
	Category ^a	n (%) ^b	n (%) ^b	p-value
Predose	n	117	118	-
	≤ 18 mmHg	88 (75.2)	66 (55.9)	0.0004
	≤ 16 mmHg	47 (40.2)	27 (22.9)	0.0038
	≤ 14 mmHg	18 (15.4)	8 (6.8)	0.0634
2 hours	n	114	118	-
	≤ 18 mmHg	82 (71.9)	66 (55.9)	0.0350
	≤ 16 mmHg	54 (47.4)	32 (27.1)	0.0053
	≤ 14 mmHg	26 (22.8)	14 (11.9)	0.1069
8 hours	n	88	92	-
	≤ 18 mmHg	66 (75.0)	65 (70.7)	0.6311
	≤ 16 mmHg	50 (56.8)	34 (37.0)	0.0046
	≤ 14 mmHg	22 (25.0)	10 (10.9)	0.0234

LOCF = last observation carried forward.

^a Category was measurements of intraocular pressure at Week 8.

^b Percentages calculated vs number of subjects with measured intraocular pressure at each timepoint.

^c Logistic regression model: A response variable was a proportion, and fixed effects were baseline measurement of intraocular pressure and treatment group.

^d p-value was calculated as significance probability for fixed effect of treatment group.

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 11.4.1.2.4-1>

v) 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

FAS を解析対象とした点眼 8 週後の朝点眼前の眼圧下降値が 2 mmHg 以上, 4 mmHg 以上及び 6 mmHg 以上に達した被験者の割合は, いずれも OPC-1085EL 群がラタノプロスト群を上回った (それぞれ, $p = 0.0002$, $p = 0.0201$ 及び $p = 0.2417$, Logistic regression) (表 2.7.6.2.1-10)。この傾向は, 点眼 8 週後の朝点眼 2 時間後及び 8 時間後も同様に認められた。

表 2.7.6.2.1-10 点眼 8 週後に既定の眼圧下降値に達した被験者の割合 (LOCF)

Timepoint	Number of subjects Category ^a	OPC-1085EL (N=118)	Latanoprost (N=119)	Wald ^{c,d} chi-square test
		n (%) ^b	n (%) ^b	p-value
Predose	n	117	118	-
	2 mmHg ≤	89 (76.1)	61 (51.7)	0.0002
	4 mmHg ≤	42 (35.9)	25 (21.2)	0.0201
	6 mmHg ≤	10 (8.5)	4 (3.4)	0.2417
2 hours	n	114	118	-
	2 mmHg ≤	71 (62.3)	48 (40.7)	0.0005
	4 mmHg ≤	25 (21.9)	19 (16.1)	0.2552
	6 mmHg ≤	5 (4.4)	3 (2.5)	0.7104
8 hours	n	88	92	-
	2 mmHg ≤	43 (48.9)	33 (35.9)	0.0811
	4 mmHg ≤	19 (21.6)	9 (9.8)	0.0391
	6 mmHg ≤	5 (5.7)	1 (1.1)	0.2803

LOCF = last observation carried forward.

^a Category was measurements of intraocular pressure at Week 8.

^b Number of subjects with both non-missing baseline values and non-missing values at each timepoint

^c Logistic regression model: A response variable was a proportion, and fixed effects were baseline measurement of intraocular pressure and treatment group.

^d p-value was calculated as significance probability for fixed effect of treatment group.

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 11.4.1.2.5-1>

vi) 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

FAS を解析対象とした点眼 8 週後の朝点眼前の眼圧下降率が 10%以上, 20%以上及び 30%以上に達した被験者の割合は, いずれも OPC-1085EL 群がラタノプロスト群を上回った (表 2.7.6.2.1-11)。点眼 8 週後の朝点眼 2 時間後及び 8 時間後では, 眼圧下降率が 10%以上及び 20%以上に達した被験者の割合に同様の傾向がみられた。

表 2.7.6.2.1-11 点眼 8 週後に既定の眼圧下降率に達した被験者の割合 (LOCF)

Timepoint	Number of subjects Category	OPC-1085EL (N=118)	Latanoprost (N=119)
		n (%) ^a	n (%) ^a
Predose	n	117	118
	10% ≤	83 (70.9)	55 (46.6)
	20% ≤	35 (29.9)	19 (16.1)
	30% ≤	7 (6.0)	2 (1.7)
2 hours	n	114	118
	10% ≤	62 (54.4)	41 (34.7)
	20% ≤	23 (20.2)	12 (10.2)
	30% ≤	1 (0.9)	2 (1.7)
8 hours	n	88	92
	10% ≤	43 (48.9)	29 (31.5)
	20% ≤	19 (21.6)	7 (7.6)
	30% ≤	0 (0.0)	0 (0.0)

LOCF = last observation carried forward.

^a Number of subjects with both non-missing baseline values and non-missing values at each timepoint

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 11.4.1.2.6-1>

(c) 部分集団の検討

FAS を対象に, 有効性の主要評価項目 [点眼 8 週後の朝点眼前の眼圧下降値 (LOCF)] の結果を, 年齢別 (65 歳以上, 65 歳未満), 性別 (男性, 女性), スクリーニング終了時検査日の朝点眼前眼圧値別 (18 mmHg 以上 21 mmHg 未満, 21 mmHg 以上 24 mmHg 未満, 24 mmHg 以上) 及び診断名別 (原発開放隅角緑内障, 正常眼圧緑内障, 高眼圧症) に集計した (表 2.7.6.2.1-12)。

すべての部分集団で, OPC-1085EL 群の眼圧下降値の平均値は, ラタノプロスト群を上回った。

また, OPC-1085EL 群及びラタノプロスト群は共に, 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検査日の朝点眼前眼圧値の解析では, OPC-1085EL 群及びラタノプロスト群共に, 当該眼圧値が高い集団で, 点眼 8 週後の朝点眼前の眼圧下降値が大きくなる傾向が認められた。

表 2.7.6.2.1-12 点眼 8 週後の朝点眼前の点眼開始時からの眼圧下降値（部分集団別集計，LOCF）

Study eye (mmHg)			OPC-1085EL (N=118)	Latanoprost (N=119)
Age categorization (years)	< 65	n	71	69
		Mean	2.7	1.7
		SD	2.0	2.6
		Min	-2	-5
		Median	3.0	2.0
		Max	8	10
	65 ≤	n	46	49
		Mean	3.2	1.5
		SD	2.0	1.9
		Min	0	-3
		Median	3.0	2.0
		Max	10	5
Gender	Male	n	57	43
		Mean	3.3	2.1
		SD	2.0	2.4
		Min	-2	-3
		Median	3.0	2.0
		Max	8	6
	Female	n	60	75
		Mean	2.6	1.3
		SD	2.0	2.2
		Min	0	-5
		Median	2.0	1.0
		Max	10	10
Intraocular pressure categorization for the study eye at End of screening (predose)	18 ≤ to < 21 mmHg	n	79	78
		Mean	2.7	1.7
		SD	1.7	2.0
		Min	-2	-3
		Median	3.0	2.0
		Max	7	6
	21 ≤ to < 24 mmHg	n	30	34
		Mean	3.1	1.2
		SD	2.2	2.3
		Min	-1	-3
		Median	3.0	1.0
		Max	8	6
	24 mmHg ≤	n	8	6
		Mean	4.5	3.7
		SD	2.9	4.9
		Min	2	-5
		Median	3.5	4.0
		Max	10	10

LOCF = last observation carried forward.

Baseline: Predose at End of screening

表 2.7.6.2.1-12 点眼 8 週後の朝点眼前の点眼開始時からの眼圧下降値（部分集団別集計，LOCF）（続き）

Study eye (mmHg)			OPC-1085EL (N=118)	Latanoprost (N=119)
Diagnosis	Primary open-angle glaucoma	n	71	70
		Mean	3.0	1.5
		SD	2.2	2.1
		Min	-2	-3
		Median	3.0	1.0
		Max	10	6
	Normal tension glaucoma	n	9	7
		Mean	3.7	2.0
		SD	1.7	2.1
		Min	1	-2
		Median	4.0	2.0
		Max	7	4
	Ocular hypertension	n	37	41
		Mean	2.5	1.7
		SD	1.7	2.7
		Min	0	-5
		Median	3.0	2.0
		Max	7	10

LOCF = last observation carried forward.

Baseline: Predose at End of screening

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 14.1.1.2-3>

(d) 有効性のまとめ

主要評価項目として「点眼 8 週後の朝点眼前における眼圧下降値」を設定した。OPC-1085EL 群及びラタノプロスト群の眼圧下降値の調整済み平均値の差 (95%信頼区間) は 1.3 (0.7 – 1.8) mmHg であり，OPC-1085EL 群がラタノプロスト群を有意 ($p < 0.0001$, ANCOVA) に上回ったことから，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。

副次的評価項目として「眼圧測定値」，「眼圧下降値」，「眼圧下降率」，「既定の眼圧測定値に達した被験者の割合」，「既定の眼圧下降値に達した被験者の割合」及び「既定の眼圧下降率に達した被験者の割合」を設定した。点眼 4 週後及び 8 週後の各測定時点（朝点眼前，朝点眼 2 時間後及び 8 時間後）で OPC-1085EL 点眼液とラタノプロスト点眼液の効果を比較した結果，OPC-1085EL 群は，ほぼすべての項目でラタノプロスト群を上回った。

OPC-1085EL 群及びラタノプロスト群の「点眼 8 週後の朝点眼前における眼圧下降値」を，年齢別，性別，診断名別及びスクリーニング終了時検査日の朝点眼前眼圧値別の部分集団で比較した。すべての部分集団で，OPC-1085EL 群の眼圧下降値はラタノプロスト群を上回った。また，両群とも，眼圧下降値の年齢，性及び診断名の違いによる傾向はみられなかったが，スクリーニング終了時眼圧値が高い集団で，眼圧下降値が大きくなる傾向がみられた。

以上の結果から，OPC-1085EL 点眼液の眼圧下降作用は，1 日を通してラタノプロスト点眼液を上回り，配合点眼液としての有効性が示された。

(5) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

両点眼群の点眼期間に偏りはなかった（表 2.7.6.2.1-13）。

表 2.7.6.2.1-13 治験薬の曝露状況（SS）

		OPC-1085EL	Latanoprost
		(N=118)	(N=119)
Duration of IMP exposure (day)	n	118	119
	Mean	54.9	55.2
	SD	6.2	6.3
	Min	7	2
	Median	56.0	56.0
	Max	59	59
Treatment period (n [%])	≤ 4 weeks	2 (1.7)	2 (1.7)
	4 weeks <	116 (98.3)	117 (98.3)

IMP = investigational medicinal product.

Duration of IMP exposure = End date of administration - Start date of administration + 1.

End date of administration is defined as date of Week 8 or Discontinuation.

Start date of administration is defined as date of End of screening + 1.

≤ 4 weeks: within 31 days of the Start date of administration

4 weeks <: after 31 days of the Start date of administration

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 12.1-1>

(b) 有害事象

重症度別の TEAE の発現割合を表 2.7.6.2.1-14 に示した。

OPC-1085EL 群及びラタノプロスト群で認められた TEAE の発現割合は、それぞれ 25.4% (30/118 例) 及び 19.3% (23/119 例) であった。

OPC-1085EL 群の 2 例以上に認められた TEAE は、「Nasopharyngitis（以下、鼻咽頭炎）」4 例 (3.4%)、「Glucose urine present（以下、尿中ブドウ糖陽性）」3 例 (2.5%)、「Growth of eyelashes（以下、睫毛の成長）」、「Conjunctival haemorrhage（以下、結膜出血）」、「Punctate keratitis（以下、点状角膜炎）」及び「Vision blurred（以下、霧視）」が各 2 例 (1.7%) であった。これら事象のうち、「睫毛の成長」1 例を除く事象はすべて無処置又は適切な処置により回復又は軽快した。「睫毛の成長」1 例は、治験薬との関連性ありと判定され、未回復で治験を終了した。また、本点眼群で発現例数が 1 例の TEAE は、そのほとんどが無処置又は適切な処置により回復したが、「Periorbital fat herniation（眼窩脂肪ヘルニア）」及び「尿中ブドウ糖陽性」は未回復で治験を終了した。両事象の治験薬との関連性は否定された。

ラタノプロスト群の 2 例以上に認められた TEAE は、「鼻咽頭炎」7 例 (5.9%)、「Eye pruritus

（以下、眼そう痒症）」，「Blepharal pigmentation（以下、眼瞼色素沈着）」，「Eye irritation（以下、眼刺激）」及び「Conjunctival hyperaemia（以下、結膜充血）」が各2例（1.7%）であり，すべて無処置又は適切な処置により回復又は軽快した。また，本点眼群で発現例数が1例のTEAEは，そのほとんどが無処置又は適切な処置により回復又は軽快したが，「Cataract（白内障）」は未回復で治験を終了した。本事象は治験薬との関連性は否定された。

本治験で高度と判定されたTEAEはなかった。中等度のTEAEがOPC-1085EL群の1例「Campylobacter gastroenteritis（カンピロバクター胃腸炎）」及びラタノプロスト群の1例「Hypertension（以下、高血圧）」に認められたが，適切な処置により回復した。その他，両点眼群に認められたTEAEはすべて軽度であった。

表 2.7.6.2.1-14 重症度別の TEAE の発現割合 (SS)

器官別大分類 事象名	OPC-1085EL群 (N=118)			ラタノプロスト群 (N=119)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	29 (24.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	22 (18.5)	1 (0.8)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	8 (6.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	10 (8.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	4 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンピロバクター胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
带状疱疹	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性腸炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	13 (11.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (8.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
睫毛の成長	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼色素沈着	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状角膜炎	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼脂	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の異物感	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛様充血	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼窩脂肪ヘルニア	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結節性紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滴下投与部位刺激感	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
手骨折	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膝蓋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 17.0

<資料番号 5.3.5.1-01 : Table 14.1.1.3-12 日本語表記>

(c) 治験薬の関連性が否定できない有害事象（副作用）

重症度別の副作用の発現割合を表 2.7.6.2.1-15 に示した。各点眼群に認められた副作用の重症度はすべて軽度であった。

OPC-1085EL 群の 2 例以上に認められた副作用は、「睫毛の成長」及び「霧視」が各 2 例 (1.7%) であった。「睫毛の成長」1 例を除く事象はいずれも無処置で回復した。また、本点眼群で発現例数が 1 例の副作用は、すべて無処置で回復又は軽快した。

ラタノプロスト群の 2 例以上に認められた副作用は、「眼瞼色素沈着」2 例 (1.7%) であり、いずれも無処置で回復又は軽快した。また、本点眼群で発現例数が 1 例の副作用は、すべて無処置で回復又は軽快した。

表 2.7.6.2.1-15 重症度別の副作用の発現割合（SS）

器官別大分類 事象名	OPC-1085EL群 (N=118)			ラタノプロスト群 (N=119)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	8 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	7 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
睫毛の成長	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼色素沈着	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼脂	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状角膜炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の異物感	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛様充血	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滴下投与部位刺激感	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 17.0

<資料番号 5.3.5.1-01 : Table 14.1.1.3-13 日本語表記>

(d) 死亡、その他の重篤な有害事象

i) 死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii) その他の重篤な有害事象

本治験で重篤な有害事象は報告されなかった。

(e) 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE を表 2.7.6.2.1-16 に示した。

治験薬の投与中止に至った TEAE が、OPC-1085EL 群 1 例 (0.8%) に発現した [同一被験者に「Visual impairment (以下、視力障害)」及び「眼そう痒症」が発現]。いずれの事象も治験薬との関連性がありと判定されたが、重症度は軽度であり無処置で回復した。

表 2.7.6.2.1-16 治験薬の投与中止に至った TEAE

Treatment group	Subject number	Gender Age (years)	Preferred term Verbatim term	Time to onset ^a (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
				Outcome Duration ^b (days)		
OPC-1085EL (N=119)	207-20070	Male 64	Visual impairment	31	Related	No
			Transient visual impairment(Both eyes)	Recovered/Resolved	Mild	Drug Withdrawn
				16		
			Eye pruritus	31	Related	No
			Itching(Both eyes)	Recovered/Resolved	Mild	Drug Withdrawn
				12		

MedDRA Ver 17.0

^aDate of onset - Start date of administration + 1

^bDate of outcome - Date of onset + 1

<資料番号 5.3.5.1-01 : 表 12.3.1.3-1>

(f) 特に注目すべき有害事象

OPC-1085EL 点眼液は、カルテオロール塩酸塩及びラタノプロストを有効成分として配合していることから、それぞれの点眼液単剤で報告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 TEAE として評価した。本治験では、注目すべき TEAE として「結膜充血」、「点状角膜炎」及び「眼瞼色素沈着」が認められた。

「結膜充血」の発現割合は、OPC-1085EL 群 0% (0/118 例) 及びラタノプロスト群 1.7% (2/119 例) であった。ラタノプロスト群に認められた事象の重症度は軽度であった。

「点状角膜炎」の発現割合は、OPC-1085EL 群 1.7% (2/118 例) 及びラタノプロスト群 0% (0/119 例) であった。OPC-1085EL 群に認められた事象の重症度は軽度であった。

「眼瞼色素沈着」の発現割合は、OPC-1085EL 群 0% (0/118 例) 及びラタノプロスト群 1.7% (2/119 例) であった。ラタノプロスト群に認められた事象の重症度は軽度であった。

これら以外の注目すべき TEAE は、本治験で認められなかった。

(g) 臨床検査

i) 治験期間を通しての臨床検査値

いずれの点眼群も、血液学的検査及び生化学的検査の項目に特記すべき変動は認められなかった。

ii) 個々の臨床的に重要な異常

いずれの点眼群も、臨床検査項目に重要と考えられる異常は観察されなかった。

(h) バイタルサイン（資料番号 5.3.5.1-01 : Table 14.1.1.3-30 参照）

OPC-1085EL 群の脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は、ラタノプロスト群と異なり、いずれも点眼後に低下傾向を示したが、大きな変動ではなく、TEAE と判定される被験者はいなかった。一方、ラタノプロスト群の 1 例に TEAE として「高血圧」が認められた。本事象の重症度は中等度であったが回復しており、点眼後に特徴的な変化を示すことはなかった。

(i) 他の安全性の評価項目

その他の安全性評価項目は、身体所見、眼科的自覚症状（刺激感、眼そう痒感、流涙、羞明、異物感、眼痛、霧視及び眼脂）、点眼液の使用感（差し心地）、眼瞼・生体顕微鏡検査（眼瞼、眼球結膜、眼瞼結膜、眼瞼縁、虹彩、角膜、前房及び水晶体）、視力検査及び眼底検査（網膜、硝子体、視神経及び視神経乳頭）とした。

身体所見、眼科的自覚症状及び眼瞼・生体顕微鏡検査で認められた異常所見は、すべて有害事象として報告した。点眼液の差し心地に支障あり（点眼するうえで支障があり、我慢できない）と答えた被験者は、両点眼群共にいなかった。OPC-1085EL 群の 1 例に TEAE として「視力障害」が認められたが、当該被験者の視力に変動はみられなかった。

(j) 安全性のまとめ

治験薬の安全性は、有害事象、身体所見、バイタルサイン、眼科的自覚症状、点眼液の使用感、視力検査、眼瞼・生体顕微鏡検査、眼底検査及び臨床検査で評価した。

OPC-1085EL 群及びラタノプロスト群で認められた TEAE の発現割合は、それぞれ 25.4% (30/118 例) 及び 19.3% (23/119 例) であった。

OPC-1085EL 群の 2 例以上に認められた TEAE は、「鼻咽頭炎」4 例、「尿中ブドウ糖陽性」3 例、「睫毛の成長」、「結膜出血」、「点状角膜炎」及び「霧視」が各 2 例であり、「睫毛の成長」1 例を除く事象はすべて回復又は軽快した。

OPC-1085EL 群及びラタノプロスト群に、死亡を含む重篤な TEAE 及び重症度が高度な TEAE は認められなかった。

OPC-1085EL 群の 1 例に、治験薬の投与中止に至った TEAE（「視力障害」及び「眼そう痒症」が同一被験者に発現）が認められたが、いずれも重症度は軽度で無処置で回復した。

注目すべき TEAE として「点状角膜炎」が OPC-1085EL 群の 2 例に認められたが、いずれも重症度は軽度で、大きな問題になるものはなかった。

OPC-1085EL 群で臨床上重要な変化又は異常は認められなかったことから、OPC-1085EL 点眼液の安全性に特段の懸念はなく、忍容できるものであった。

(6) 結論

- 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者に OPC-1085EL 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回 8 週間反復点眼した結果、ラタノプロスト点眼液に対する眼圧下降作用の優越性が検証された。

- OPC-1085EL 群に死亡を含む重篤な TEAE 及び重症度が高度な TEAE は認めなかった。TEAE による中止例が 1 例認められたが、重症度は軽度で無処置で回復した。
- その他、安全性に関して、OPC-1085EL 群に臨床上重要な変化又は異常は認めなかった。
- 以上、OPC-1085EL 点眼液は、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者の眼圧下降治療で、ラタノプロスト点眼液単剤よりも優れ、安全性の面で大きく問題となるものはなかった。

2.7.6.2.2 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象としたカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%との二重盲検比較試験（日本：1085EL-003 試験，添付資料番号 5.3.5.1-02）【評価資料】

2.7.6.2.2.1 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とし，OPC-1085EL 点眼液の眼圧下降作用のカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%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 0.005%（以下，ラタノプロスト点眼液）－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%の併用療法の眼圧下降作用について類似性を考察する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，実薬対照，並行群間
対象	原発開放隅角緑内障（広義），高眼圧症
選択基準	【スクリーニング開始時】 1) 性別：不問 2) 入院・外来の別：外来 3) 年齢：20 歳以上 80 歳以下（同意取得の時点） 4) 両眼とも対象疾患と診断されている患者 【スクリーニング終了時】 5) 眼圧：カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%による単剤治療 4 週間後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
除外基準	スクリーニング開始時又はスクリーニング終了時検査で，以下の基準のいずれかに抵触する被験者は除外した。眼に対する基準においては，いずれか一方の眼が該当する場合，除外基準抵触とした。 1) 最高矯正視力が 0.2 以下の患者 2) スクリーニング開始時検査から治験終了時までコンタクトレンズの使用を中止できない患者 3) スクリーニング期間中のカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%による単剤治療が患者にリスクを与えると治験責任又は分担医師が判断した患者 4) カルテオロール塩酸塩点眼液又はラタノプロスト点眼液の成分に過敏症のある患者 5) 過去にプロスタグランジン関連薬による眼圧下降治療歴があり，反応性が認められなかったと治験責任又は分担医師が判断した患者 6) ゴールドマン圧平式眼圧測定が適切に行えない患者 7) 次の眼疾患の合併又は既往のある患者

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目	内容
	a) 糖尿病網膜症，加齢黄斑変性，網膜剥離など視野に影響を及ぼす進行性の網膜疾患の合併 b) 重症のドライアイの合併又は既往 c) 急性及び慢性の閉塞隅角（Shaffer 分類が II 未満）の合併又は既往 d) 同意取得前 6 ヶ月以内の角膜への異物混入又は眼外傷の既往又は合併 e) 眼感染症の合併又は同意取得前 2 ヶ月以内の急性の眼感染症の既往又は合併 f) 同意取得前 2 ヶ月以内の眼内炎又は炎症性の眼疾患（強膜炎，ぶどう膜炎）の既往又は合併 g) 同意取得前 1 年以内のヘルペス性角膜炎の既往又は合併 h) 同意取得前 1 年以内の角膜潰瘍の既往又は合併 i) 治験責任又は分担医師が除外すべきと判断した著しい視野障害，特に高度の中心視野障害 8) 次の治療の既往のある患者 a) 白内障手術，無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼 b) トラベクレクトミー，トラベクロトミー，虹彩切除術を含む内眼手術 c) 同意取得前 3 ヶ月以内のレーザー線維柱帯形成術及びその他のレーザー手術，冷凍凝固療法 d) 角膜屈折矯正手術 9) 次の全身性の疾患の合併又は既往のある患者 a) 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 b) 気管支喘息，気管支痙攣，重篤な慢性閉塞性肺疾患 c) 肺高血圧による右心不全 d) うっ血性心不全 e) コントロール不十分な糖尿病 f) 糖尿病性ケトアシドーシス及び代謝性アシドーシス g) 治験責任又は分担医師が除外すべきと判断した肝臓疾患，腎臓疾患 10) 治験期間中に併用禁止薬又は併用禁止療法を受ける予定のある患者 11) 同意取得前 2 ヶ月以内に他の治験薬の投与を受けた患者 12) 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，治験期間中に妊娠を希望する患者，パートナーの妊娠を希望する患者

項目	内容
	13) 過去に OPC-1085EL 点眼液の治験に登録し、治験薬の点眼を受けた患者 14) その他、治験責任又は分担医師が対象として不適切と判断した患者
使用薬剤, ロット番号	被験薬：OPC-1085EL 点眼液, [REDACTED] 対照薬：カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%, [REDACTED] 参照薬：ラタノプロスト点眼液, [REDACTED] 及びカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%, [REDACTED]
用量及び投与方法	いずれの薬剤も両眼に 1 回 1 滴, 1 日 1 回, 朝 (9:00~11:00) 点眼した。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塩酸塩持続性点眼液 2%を点眼した。
投与期間	8 週間
目標被験者数	計画時：175 例 (OPC-1085EL 群及びカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群 各 70 例, ラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群 35 例)
目標被験者数の 設定根拠	カルテオロール塩酸塩点眼液又はその他の β 遮断薬に対するラタノプロスト点眼液の追加効果に関する試験成績を参考に, 本治験の例数設計では, 被験群と対照群の眼圧下降値の差を 2 mmHg と仮定した。また, 眼圧下降薬の第 III 相試験で用いられた標準偏差を参考に, 本治験における眼圧下降値の標準偏差を 3.2 mmHg と見積もり, 有意水準 5% (両側), 検出力 90%で検証するには 1 群 55 例必要と算出された。これに除外・中止・脱落例を考慮すると共に, 被験群：対照群：参照群の比が 2:2:1 となるよう, 被験群及び対照群を 70 例, 参照群を 35 例とした。
主な併用薬の規定	併用禁止薬/療法 スクリーニング開始時検査時から点眼 8 週間後検査時まで以下の薬剤及び療法を禁止した。 【併用禁止薬】 緑内障・高眼圧症治療薬 (点眼, 全身), 副腎皮質ホルモン (眼瞼以外の皮膚局所投与は可能), 緑内障に禁忌の薬剤 (スコポラミンなどの抗コリン薬, マジンドールなど), β 遮断薬 (局所, 全身), プロスタグランジン製剤 (局所, 全身) 【併用禁止療法】 眼科的手術 (白内障手術, トラベクトミー, トラベクトトミー, 虹彩切除術など), 眼科的処置 (レーザー線維柱帯形成術などのレーザー治療, 冷凍凝固療法, コンタクトレンズなど)
評価項目	有効性 主要評価項目：点眼 8 週間後の朝点眼前における眼圧下降値

項目	内容
	副次的評価項目： 1) 眼圧測定値 点眼 4 週後：朝点眼前 点眼 8 週後：朝点眼前，朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後 2) 眼圧下降値 点眼 4 週後：朝点眼前 点眼 8 週後：朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後 3) 眼圧下降率 点眼 4 週後：朝点眼前 点眼 8 週後：朝点眼前，朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後 4) 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 点眼 8 週後：朝点眼前，朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後 5) 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 点眼 8 週後：朝点眼前，朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後 6) 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 点眼 8 週後：朝点眼前，朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後 安全性 有害事象，身体所見，眼科的自覚症状，点眼液の使用感，バイタルサイン，視力検査，眼瞼・生体顕微鏡検査，眼底検査及び臨床検査
有効性の評価対象眼	スクリーニング終了時検査日の朝点眼前の眼圧が高い方の眼，同値の場合は右眼を評価対象眼とした。
解析方法	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）について，投与群を要因，ベースライン眼圧値を共変量とする共分散分析を行い，被験群の対照群に対する優越性を検証した。
治験実施医療機関	日本 20 施設
治験期間	2014 年 4 月 27 日～2015 年 1 月 21 日

2.7.6.2.2.2 治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.2-1 に示した。

表 2.7.6.2.2-1 治験スケジュール

	同意取得	スクリーニング期間（導入期）				評価期間（治療期）				
	スクリーニング 開始時前	スクリーニング 開始時	スクリーニング ² 2週後 （LA点眼開始 14日目±3日）	スクリーニング ² 終了時 ¹ （LA点眼開始28日目±3日）			点眼4週後 （治験薬点眼開始 28日目±3日）	点眼8週後（中止時） （治験薬点眼開始56日目±3日）		
			朝点眼 前	朝点眼 前	朝点眼 2時間後	朝点眼 8時間後 ²	朝点眼 前	朝点眼 前	朝点眼 2時間後 ³	朝点眼 8時間後 ²
同意取得	●									
被験者背景		●								
身体所見		●	●	●			●		●	
眼科的自覚症状		●	●	●			●		●	
点眼状況			●	●			●	●		
点眼液の使用感							●		●	
バイタルサイン		●		●			●		●	
視力検査		●		●					●	
眼瞼・生体顕微鏡検査		●	●	●			●		●	
眼底検査		●		●					●	
隅角検査		△								
視野検査		△								
臨床検査		●							●	
妊娠検査 ⁴		●								
有害事象	←									→
眼圧測定 ⁵		●	●	●	●	●	●	●	●	●
治験薬割付				▲						
LA処方 ⁶		● ⁸								
LA点眼（施設）			□	□						
治験薬処方 ⁷				● ⁸			● ⁸			
治験薬点眼（施設）							□	□		

¹ : スクリーニングを開始して 4 週後。ただし、LA の眼圧下降作用がプラトーに達していないと判断される場合は、スクリーニング期間を延長する（最大延長 4 週間）。期間延長を決定した場合は、被験者の安全性を確認するためにスクリーニング 2 週後検査と同じ検査は少なくとも実施する。

² : 可能な限り実施し、スクリーニング終了時に実施した被験者は点眼 8 週後も実施する。

³ : 眼圧測定以外の検査項目は、可能な限り治験薬点眼後 2 時間±1 時間に実施する。

⁴ : 妊娠の可能性がない被験者又は閉経後 12 ヶ月以上経過している被験者は実施しなくてもよい。

⁵ : 朝点眼前は 9:00～11:00、朝点眼 2 時間後は LA 又は治験薬点眼後 2 時間±30 分、朝点眼 8 時間後は LA 又は治験薬点眼後 8 時間±1 時間に実施する。

⁶ : 治験責任又は分担医師はスクリーニング開始時検査終了後、適格と判断された以降に LA を処方する。

⁷ : 治験責任又は分担医師は登録システムで「適」の判定が下りた以降に、割付けられた薬剤番号の治験薬を処方する。

⁸ : LA 又は治験薬の点眼は翌日より開始する。

□ : 朝点眼前の検査終了後に LA 又は治験薬の点眼を行う。点眼時刻は 9:00～11:00 とする。

△ : スクリーニング期間中の実施可、同意取得前 6 ヶ月以内のデータの利用可

▲ : 朝点眼前の検査・調査終了後に実施する。

LA : カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%

<資料番号 5.3.5.1-02 : 表 9.5.1.1-1>

2.7.6.2.2.3 試験結果

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2.2-1 に示した。

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 201 例から文書による同意を取得し、スクリーニング検査を実施した。スクリーニング検査で適格と判断され治験薬が割付けられた被験者 193 例（OPC-1085EL 群 78 例、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群 78 例、ラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群 37 例）が治験薬を点眼した。治験薬点眼開始後に 4 例（OPC-1085EL 群 2 例、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群 2 例）が治験を中止し、189 例（OPC-1085EL 群 76 例、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群 76 例、ラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群 37 例）が治験を完了した。

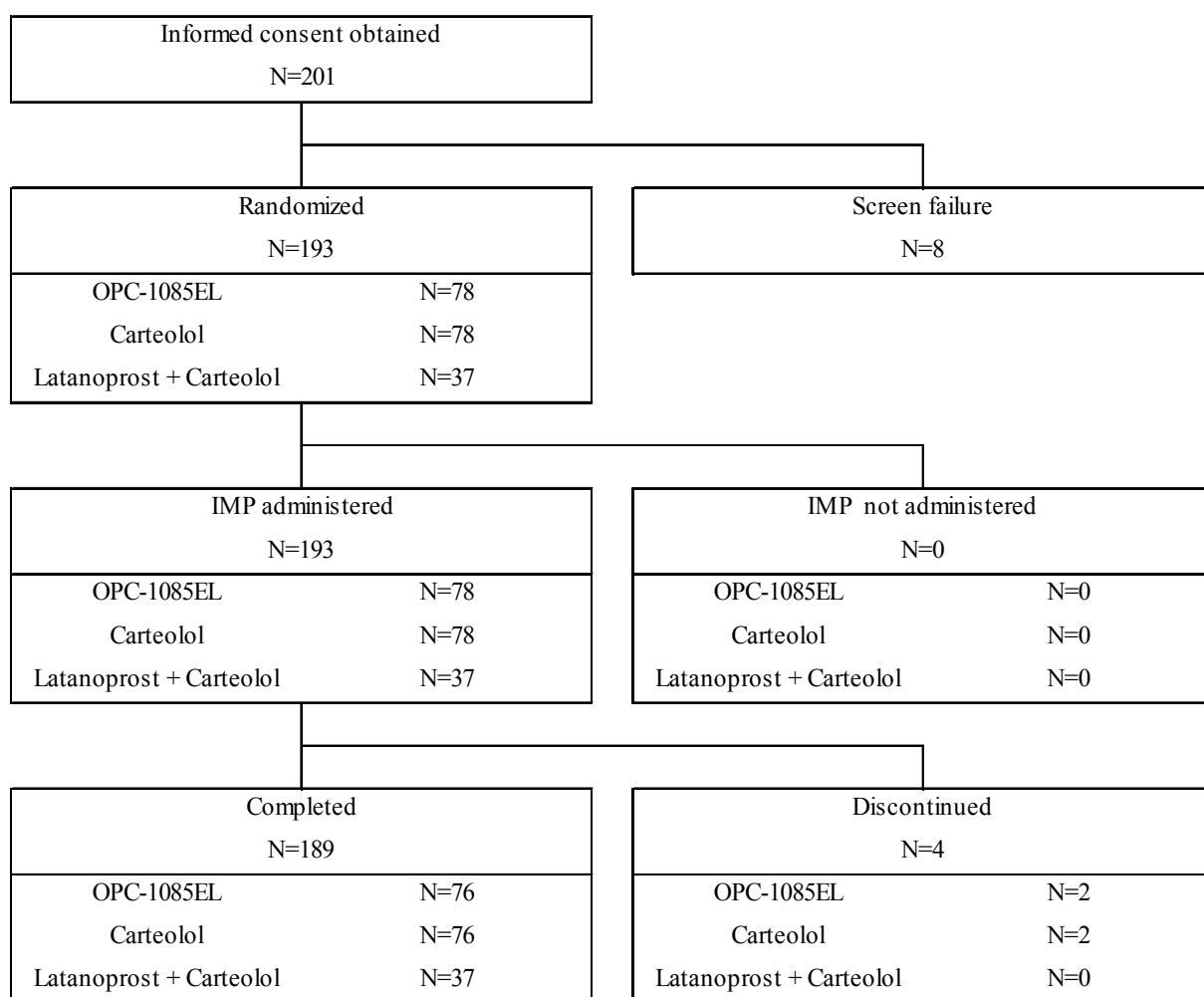


図 2.7.6.2.2-1 被験者の内訳

IMP：Investigational medicinal product, Screen failure：同意を取得したが、治験薬を割付けられなかった被験者
 Latanoprost + Carteolol：ラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群
 ＜資料番号 5.3.5.1-02：図 10.1-1＞

表 2.7.6.2.2-2 に治験の中止理由を示した。OPC-1085EL 群では、有害事象の発現による中止が 2 例あった。そのうち 1 例（症例番号 318-30227）は、投与 2 日目に眼充血及び眼の異物感が発現したが投与は継続され、発現後 8 日目に回復した。しかし、回復日の 3 日後（10 月 14 日）に患者より治験の中止の申し出があり、治験責任医師が被験者に聞き取った中止理由が有害事象であったため、治験の中止理由として「治験薬の投与継続が困難な有害事象が発現した」が選択された。同日、治験薬の投与が中止されたが、この時点では有害事象が回復しており、有害事象発現後の治験薬に対する処置は「変更なし」と判断された。このため、当該症例で認められた眼充血及び眼の異物感は、治験薬の投与中止に至った有害事象に含めなかった（表 2.7.6.2.2-20 参照）。カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群では、有害事象の発現による中止が 1 例、併用禁止薬の使用による中止が 1 例であった。

表 2.7.6.2.2-2 治験の中止理由

群 症例番号	治験中止時検査 日・中止理由	有害事象名	発現日	転帰 回復日/転帰確認日	治験薬に 対する処置
OPC-1085EL 306-30029	2014/8/14 治験薬の投与継続 が困難な有害事象 が発現した	眼刺激	2014/7/18	回復 2014/8/13	変更なし
		結膜充血	2014/7/18	回復 2014/8/14	変更なし
		眼痛	2014/8/1	回復 2014/8/19	投与中止
OPC-1085EL 318-30227	2014/10/20 治験薬の投与継続 が困難な有害事象 が発現した	眼充血	2014/10/3	回復 2014/10/11	変更なし
		眼の異物感	2014/10/3	回復 2014/10/11	変更なし
Carteolol 308-30180	2014/9/29 治験薬の投与継続 が困難な有害事象 が発現した	硬膜下血腫	2014/9/19	回復 2014/10/10	投与中止
Carteolol 310-30098	2014/8/4 併用禁止薬の投与 又は併用禁止療法 が実施された				

<資料番号 5.3.5.1-02 : 表 10.1-1>

(2) 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2.2-3 に示した。

治験薬を点眼した 193 例（OPC-1085EL 群 78 例，カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群 78 例，ラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群 37 例）すべてを FAS 及び SS として採用した。PPS は，FAS から OPC-1085EL 群 1 例，カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群 2 例，ラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群 1 例を除いた 189 例を採用した。

表 2.7.6.2.2-3 解析対象集団の内訳

Analysis population		OPC-1085EL	Carteolol	Latanoprost + Carteolol
		N (%) ^a	N (%) ^a	N (%) ^a
Randomized		78	78	37
Safety set	Excluded	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Included	78 (100.0)	78 (100.0)	37 (100.0)
Full analysis set	Excluded	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Included	78 (100.0)	78 (100.0)	37 (100.0)
Per protocol set	Excluded	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (2.7)
	Included	77 (98.7)	76 (97.4)	36 (97.3)

^aPercentages calculated vs number of subjects randomized.

Latanoprost + Carteolol：ラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群
 <資料番号 5.3.5.1-02：表 11.1-1>

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.2-4 に示した。

OPC-1085EL 群とカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群で，年齢，その他疾患の既往症，その他疾患の合併症及びその他疾患の併用薬に点眼群間の偏り（有意水準 15%）がみられた以外，被験者の背景因子に点眼群間の明らかな違いはみられなかった。ラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群の被験者背景は，他の点眼群と類似していた。

表 2.7.6.2.2-4 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS)

		OPC-1085EL群	カルテオロールLA群	ラタノプロスト + カルテオロールLA群	p値
		(N=78)	(N=78)	(N=37)	
対象疾患[例数(%)]	原発開放隅角緑内障	39 (50.0)	42 (53.8)	22 (59.5)	0.3414 ^a
	正常眼圧緑内障	4 (5.1)	8 (10.3)	4 (10.8)	
	高眼圧症	35 (44.9)	28 (35.9)	11 (29.7)	
性別[例数(%)]	男性	38 (48.7)	39 (50.0)	16 (43.2)	1.0000 ^a
	女性	40 (51.3)	39 (50.0)	21 (56.8)	
年齢(歳)	例数	78	78	37	0.1416 ^b
	平均値	57.9	60.6	56.6	
	標準偏差	12.1	10.6	12.8	
	最小値	28	32	30	
	中央値	59.5	62.5	56.0	
	最大値	80	77	79	
年齢の層別化[例数(%)]	< 65	49 (62.8)	42 (53.8)	24 (64.9)	0.3299 ^a
(歳)	65 ?	29 (37.2)	36 (46.2)	13 (35.1)	
既往症[例数(%)]					
眼科疾患	有	8 (10.3)	5 (6.4)	1 (2.7)	0.5640 ^a
	無	70 (89.7)	73 (93.6)	36 (97.3)	
その他	有	3 (3.8)	10 (12.8)	4 (10.8)	0.0788 ^a
	無	75 (96.2)	68 (87.2)	33 (89.2)	
合併症[例数(%)]					
眼科疾患	有	42 (53.8)	50 (64.1)	21 (56.8)	0.2545 ^a
	無	36 (46.2)	28 (35.9)	16 (43.2)	
その他	有	48 (61.5)	64 (82.1)	27 (73.0)	0.0072 ^a
	無	30 (38.5)	14 (17.9)	10 (27.0)	
前治療薬[例数(%)]					
原疾患 ^c	有	61 (78.2)	65 (83.3)	29 (78.4)	0.5427 ^a
	無	17 (21.8)	13 (16.7)	8 (21.6)	
その他の眼科疾患	有	1 (1.3)	5 (6.4)	3 (8.1)	0.2096 ^a
	無	77 (98.7)	73 (93.6)	34 (91.9)	
その他の疾患 (眼科疾患を除く)	有	5 (6.4)	11 (14.1)	3 (8.1)	0.1858 ^a
	無	73 (93.6)	67 (85.9)	34 (91.9)	
併用薬[例数(%)]					
その他の眼科疾患 (原疾患を除く ^c)	有	24 (30.8)	26 (33.3)	12 (32.4)	0.8639 ^a
	無	54 (69.2)	52 (66.7)	25 (67.6)	
その他の疾患 (眼科疾患を除く)	有	41 (52.6)	55 (70.5)	24 (64.9)	0.0320 ^a
	無	37 (47.4)	23 (29.5)	13 (35.1)	
眼科疾患に対する前処置[例数(%)]	有	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (2.7)	1.0000 ^a
	無	77 (98.7)	77 (98.7)	36 (97.3)	
眼科疾患に対する併用療法[例数(%)]	有	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1.0000 ^a
	無	78 (100.0)	77 (98.7)	37 (100.0)	
評価対象眼の視野[例数(%)]					
緑内障性視野障害	有	32 (41.0)	37 (47.4)	20 (54.1)	0.5192 ^a
	無	46 (59.0)	41 (52.6)	17 (45.9)	
中心性視野障害	有	12 (15.4)	11 (14.1)	6 (16.2)	1.0000 ^a
	無	66 (84.6)	67 (85.9)	31 (83.8)	
評価対象眼の隅角鏡検査[例数(%)]	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.4968 ^a
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	2	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	
	3-4	78 (100.0)	76 (97.4)	37 (100.0)	

^a Fisher's exact test

^b t test

^c 原発開放隅角緑内障, 正常眼圧緑内障及び高眼圧症

ラタノプロスト + カルテオロール LA 群: ラタノプロスト点眼液-カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群

表 2.7.6.2.2-4 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS) (続き)

		OPC-1085EL群	カルテオロールLA群	ラタノプロスト + カルテオロールLA群	p 値
		(N=78)	(N=78)	(N=37)	
評価対象眼のスクリーニング終了時眼圧 (朝点眼前) (mmHg)	例数	78	78	37	0.8465 ^b
	平均値	19.8	19.8	19.7	
	標準偏差	1.7	2.4	2.1	
	最小値	18	18	18	
	中央値	19.5	19.0	19.0	
	最大値	25	30	26	
評価対象眼のスクリーニング終了時眼圧の層別化 (朝点眼前) [例数 (%)]	18 ≤ to < 21 mmHg	59 (75.6)	59 (75.6)	28 (75.7)	0.8109 ^a
	21 ≤ to < 24 mmHg	15 (19.2)	13 (16.7)	6 (16.2)	
	24 mmHg ≤	4 (5.1)	6 (7.7)	3 (8.1)	

^a Fisher's exact test^b t test

ラタノプロスト + カルテオロール LA 群：ラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群

< 資料番号 5.3.5.1-02：表 11.2-1 日本語表記 >

(4) 有効性

(a) 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

FAS を解析対象とした点眼 8 週後の朝点眼前の眼圧下降値を表 2.7.6.2.2-5 に示した。

OPC-1085EL 群及びカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群の眼圧下降値の調整済み平均値 (95%信頼区間) は、それぞれ 3.5 (3.1 – 3.9) mmHg 及び 1.6 (1.2 – 2.0) mmHg、両群の眼圧下降値の調整済み平均値の差 (95%信頼区間) は 1.9 (1.3 – 2.5) mmHg であり、OPC-1085EL 群の眼圧下降値がカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群を有意に上回った ($p < 0.0001$, ANCOVA)。この結果から、OPC-1085EL 群のカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群に対する優越性が検証された。

表 2.7.6.2.2-5 点眼 8 週後の朝点眼前における眼圧下降値 (LOCF)

Summary of analysis results (mmHg)	OPC-1085EL (N=78)	Carteolol (N=78)
n ^a	78	77
Baseline predose mean (SE)	19.8 (0.2)	19.9 (0.3)
Week 8 predose mean (SE)	16.3 (0.2)	18.2 (0.3)
Mean change from baseline (SE)	3.5 (0.2)	1.6 (0.2)
Adjusted mean change from baseline (SE) ^b	3.5 (0.2)	1.6 (0.2)
95% Confidence limits of adjusted mean change from baseline ^b	[3.1, 3.9]	[1.2, 2.0]
Difference from Carteolol (SE) ^b		1.9 (0.3)
95% Confidence limits of difference from Carteolol ^b		[1.3, 2.5]
p-value ^b		<0.0001

LOCF = last observation carried forward.

Baseline: End of screening

^a Number of subjects with both non-missing baseline values and non-missing values at each timepoint

^b ANCOVA model: A response variable was the change from baseline in intraocular pressure, a covariate was the baseline measurement of intraocular pressure and a factor was a treatment group.

< 資料番号 5.3.5.1-02：表 11.4.1.1-1 >

(b) 副次的評価項目

i) 眼圧測定値

FAS を解析対象とした眼圧測定値を表 2.7.6.2.2-6 及び図 2.7.6.2.2-2 (朝点眼前の眼圧測定値のみ表記) に示した。

OPC-1085EL 群及びカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群の点眼 4 週後の朝点眼前, 点眼 8 週後の朝点眼前, 朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後に対応するベースライン眼圧値の平均値 (標準誤差) は, OPC-1085EL 群でそれぞれ 19.8 (0.2) mmHg, 19.8 (0.2) mmHg, 18.7 (0.3) mmHg 及び 18.4 (0.3) mmHg, カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群でそれぞれ 19.9 (0.3) mmHg, 19.9 (0.3) mmHg, 18.6 (0.3) mmHg 及び 18.0 (0.3) mmHg であった。

OPC-1085EL 群の点眼 4 週後の朝点眼前, 点眼 8 週後の朝点眼前, 朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後の眼圧測定値の調整済み平均値 (標準誤差) は, それぞれ 16.7 (0.2) mmHg, 16.3 (0.2) mmHg, 15.7 (0.2) mmHg 及び 15.2 (0.3) mmHg であり, カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群は, それぞれ 18.0 (0.2) mmHg, 18.2 (0.2) mmHg, 17.8 (0.2) mmHg 及び 17.9 (0.3) mmHg であった。

OPC-1085EL 群及びカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群の点眼 4 週後の朝点眼前, 点眼 8 週後の朝点眼前, 朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後の眼圧測定値の調整済み平均値の差 (95%信頼区間) は, それぞれ-1.3 (-2.0 - -0.7) mmHg, -1.9 (-2.5 - -1.3) mmHg, -2.1 (-2.7 - -1.6) mmHg 及び-2.7 (-3.5 - -1.9) mmHg であり, いずれの時点においても OPC-1085EL 群の眼圧測定値はカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群に比べ有意に低かった (すべての時点で $p < 0.0001$, ANCOVA)。

表 2.7.6.2.2-6 各測定時期の眼圧測定値 (LOCF)

Visit	Timepoint	Summary of analysis results (mmHg)	OPC-1085EL (N=78)	Carteolol (N=78)
Week 4	Predose	n ^a	78	77
		Baseline mean (SE, SD)	19.8 (0.2, 1.7)	19.9 (0.3, 2.4)
		Mean intraocular pressure (SE)	16.7 (0.3)	18.1 (0.3)
		Adjusted mean intraocular pressure (SE) ^b	16.7 (0.2)	18.0 (0.2)
		95% Confidence limits of adjusted mean intraocular pressure ^b	[16.3, 17.1]	[17.6, 18.5]
		Difference from Carteolol (SE) ^b	-1.3 (0.3)	
		95% Confidence limits of difference from Carteolol ^b	[-2.0, -0.7]	
		p-value ^b	< 0.0001	
Week 8	Predose	n ^a	78	77
		Baseline mean (SE, SD)	19.8 (0.2, 1.7)	19.9 (0.3, 2.4)
		Mean intraocular pressure (SE)	16.3 (0.2)	18.2 (0.3)
		Adjusted mean intraocular pressure (SE) ^b	16.3 (0.2)	18.2 (0.2)
		95% Confidence limits of adjusted mean intraocular pressure ^b	[15.9, 16.7]	[17.8, 18.6]
		Difference from Carteolol (SE) ^b	-1.9 (0.3)	
		95% Confidence limits of difference from Carteolol ^b	[-2.5, -1.3]	
		p-value ^b	< 0.0001	
	2 hours	n ^a	76	77
		Baseline mean (SE, SD)	18.7 (0.3, 2.2)	18.6 (0.3, 2.4)
		Mean intraocular pressure (SE)	15.7 (0.2)	17.8 (0.3)
		Adjusted mean intraocular pressure (SE) ^b	15.7 (0.2)	17.8 (0.2)
		95% Confidence limits of adjusted mean intraocular pressure ^b	[15.3, 16.1]	[17.4, 18.3]
		Difference from Carteolol (SE) ^b	-2.1 (0.3)	
		95% Confidence limits of difference from Carteolol ^b	[-2.7, -1.6]	
		p-value ^b	< 0.0001	
	8 hours	n ^a	62	54
		Baseline mean (SE, SD)	18.4 (0.3, 2.7)	18.0 (0.3, 2.4)
		Mean intraocular pressure (SE)	15.4 (0.3)	17.8 (0.5)
		Adjusted mean intraocular pressure (SE) ^b	15.2 (0.3)	17.9 (0.3)
		95% Confidence limits of adjusted mean intraocular pressure ^b	[14.7, 15.7]	[17.4, 18.5]
		Difference from Carteolol (SE) ^b	-2.7 (0.4)	
		95% Confidence limits of difference from Carteolol ^b	[-3.5, -1.9]	
		p-value ^b	< 0.0001	

LOCF = last observation carried forward.

Baseline: Each timepoint at End of screening

^a Number of subjects with both non-missing baseline values and non-missing values at each timepoint

^b ANCOVA model: A response variable was measurement of intraocular pressure, a covariate was the baseline measurement of intraocular pressure and a factor was a treatment group.

< 資料番号 5.3.5.1-02 : Listing 16.2.6.1 から算出 >

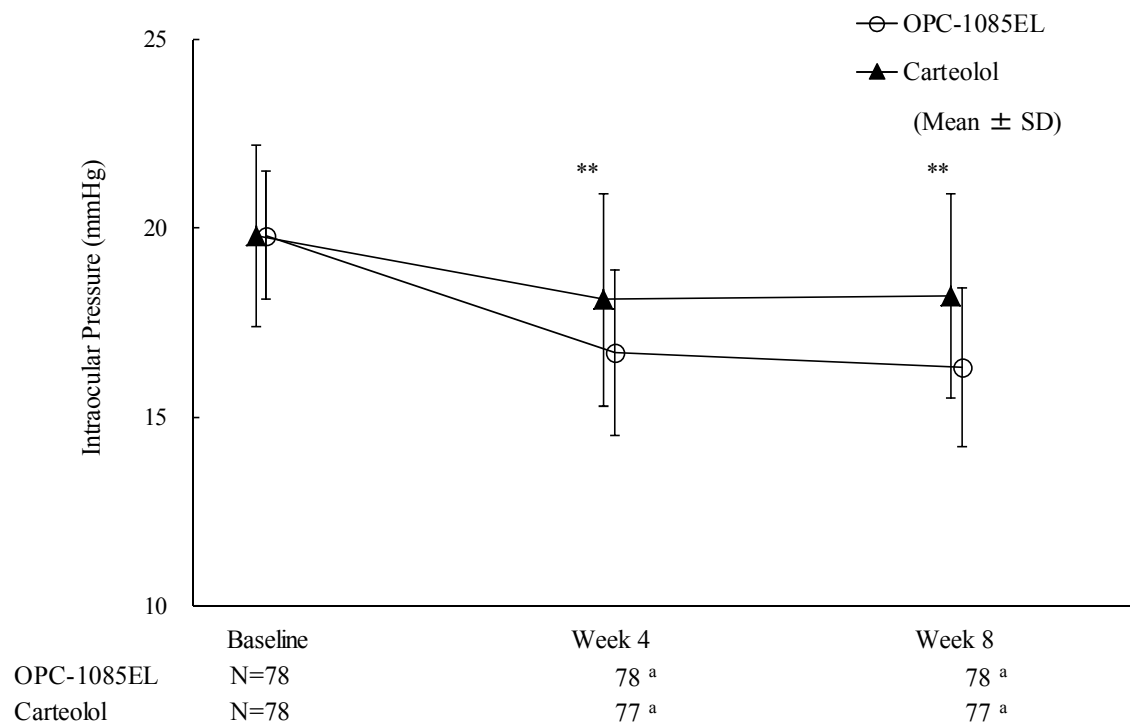


図 2.7.6.2.2-2 朝点眼前の眼圧測定値の推移 (LOCF)

LOCF = last observation carried forward.

Baseline: End of screening

Analysized timepoint of each visit was at predose.

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

p-value was calculated as significance probability for the effect of treatment group included ANCOVA model^b.

^aNumber of subjects with both non-missing baseline values and non-missing values at each timepoint

^bANCOVA model: A response variable was the change from baseline in intraocular pressure, a covariate was the baseline measurement of intraocular pressure and a factor was a treatment group.

<資料番号 5.3.5.1-02 : 図 11.4.1.2.1-1>

ii) 眼圧下降値

FAS を解析対象とした眼圧下降値を表 2.7.6.2.2-7 及び図 2.7.6.2.2-3 (朝点眼前の眼圧下降値のみ表記) に示した (点眼 8 週後の朝点眼前の眼圧下降値は表 2.7.6.2.2-5 参照)。

OPC-1085EL 群及びカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群の点眼 4 週後の朝点眼前、点眼 8 週後の朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後の眼圧下降値の調整済み平均値の差 (95%信頼区間) は、それぞれ 1.3 (0.7 – 2.0) mmHg, 2.1 (1.6 – 2.7) mmHg 及び 2.7 (1.9 – 3.5) mmHg であり、いずれの時点においても、OPC-1085EL 群の眼圧下降値はカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群に比べ有意に大きかった (すべての時点で $p < 0.0001$, ANCOVA)。

表 2.7.6.2.2-7 各測定時期の点眼開始時からの眼圧下降値 (LOCF)

Visit	Timepoint	Summary of analysis results (mmHg)	OPC-1085EL (N=78)	Carteolol (N=78)
Week 4	Predose	n ^a	78	77
		Baseline mean (SE)	19.8 (0.2)	19.9 (0.3)
		Mean change from baseline (SE)	3.1 (0.2)	1.8 (0.2)
		Adjusted mean change from baseline (SE) ^b	3.1 (0.2)	1.8 (0.2)
		95% Confidence limits of adjusted mean change from baseline ^b	[2.7, 3.6]	[1.3, 2.2]
		Difference from Carteolol (SE) ^b	1.3 (0.3)	
		95% Confidence limits of difference from Carteolol ^b	[0.7, 2.0]	
		p-value ^b	<0.0001	
Week 8	2 hours	n ^a	76	77
		Baseline mean (SE)	18.7 (0.3)	18.6 (0.3)
		Mean change from baseline (SE)	2.9 (0.2)	0.8 (0.2)
		Adjusted mean change from baseline (SE) ^b	2.9 (0.2)	0.8 (0.2)
		95% Confidence limits of adjusted mean change from baseline ^b	[2.5, 3.3]	[0.4, 1.2]
		Difference from Carteolol (SE) ^b	2.1 (0.3)	
		95% Confidence limits of difference from Carteolol ^b	[1.6, 2.7]	
		p-value ^b	<0.0001	
	8 hours	n ^a	62	54
		Baseline mean (SE)	18.4 (0.3)	18.0 (0.3)
		Mean change from baseline (SE)	3.1 (0.3)	0.2 (0.3)
		Adjusted mean change from baseline (SE) ^b	3.0 (0.3)	0.3 (0.3)
		95% Confidence limits of adjusted mean change from baseline ^b	[2.5, 3.6]	[-0.3, 0.8]
		Difference from Carteolol (SE) ^b	2.7 (0.4)	
		95% Confidence limits of difference from Carteolol ^b	[1.9, 3.5]	
		p-value ^b	<0.0001	

LOCF = last observation carried forward.

Baseline: Each timepoint at End of screening

^aNumber of subjects with both non-missing baseline values and non-missing values at each timepoint

^bANCOVA model: A response variable was the change from baseline in intraocular pressure, a covariate was the baseline measurement of intraocular pressure and a factor was a treatment group.

<資料番号 5.3.5.1-02 : 表 11.4.1.2.2-1>

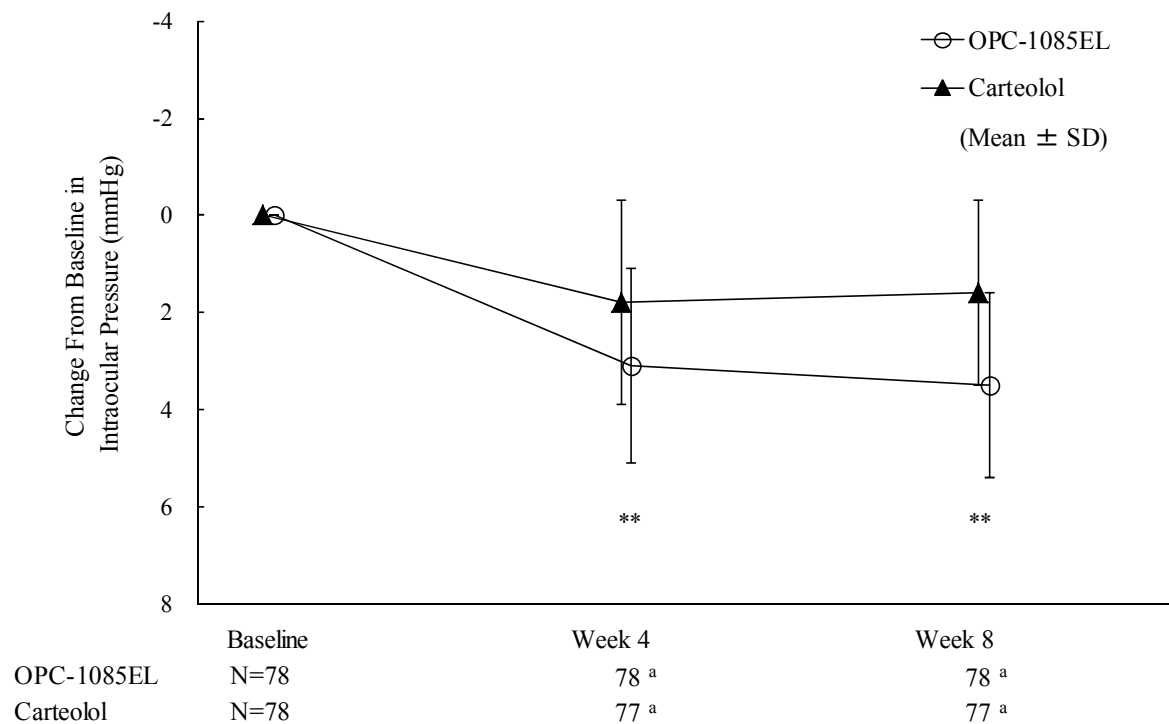


図 2.7.6.2.2-3 朝点眼前の点眼開始時からの眼圧下降値の推移 (LOCF)

LOCF = last observation carried forward.

Baseline: End of screening

Analysed timepoint of each visit was at predose.

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

p-value was calculated as significance probability for the effect of treatment group included ANCOVA model^b.

^aNumber of subjects with both non-missing baseline values and non-missing values at each timepoint

^bANCOVA model: A response variable was the change from baseline in intraocular pressure, a covariate was the baseline measurement of intraocular pressure and a factor was a treatment group.

<資料番号 5.3.5.1-02 : 図 11.4.1.2.2-1>

iii) 眼圧下降率

FAS を解析対象とした眼圧下降率を表 2.7.6.2.2-8 に示した。

OPC-1085EL 群の眼圧下降率の平均値は、いずれの時点においてもカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群を上回った。

表 2.7.6.2.2-8 各測定時期の点眼開始時からの眼圧下降率（LOCF）

Study eye		OPC-1085EL			Carteolol		
(%)		(N=78)			(N=78)		
Visit		Predose	2 hours	8 hours	Predose	2 hours	8 hours
Week 4	n	78	-	-	77	-	-
	Mean	15.58	-	-	8.80	-	-
	SD	9.54	-	-	10.67	-	-
	Min	0.0	-	-	-22.2	-	-
	Median	15.00	-	-	7.69	-	-
	Max	42.9	-	-	33.3	-	-
Week 8	n	78	76	62	77	77	54
	Mean	17.54	15.47	16.08	8.06	4.34	1.01
	SD	9.19	8.74	10.13	9.29	10.20	12.85
	Min	0.0	-6.7	-6.7	-11.1	-16.7	-43.8
	Median	16.67	15.39	15.19	7.14	0.00	0.00
	Max	40.0	36.8	41.7	30.0	30.0	27.8

LOCF = last observation carried forward.

Baseline: End of screening

Week 8: Week 8 or Discontinuation

<資料番号 5.3.5.1-02 : 表 11.4.1.2.3-1>

iv) 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

FAS を解析対象とした点眼 8 週後の朝点眼前の眼圧測定値が, 18 mmHg 以下, 16 mmHg 以下及び 14 mmHg 以下に達した被験者の割合は, いずれも OPC-1085EL 群がカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群を有意に上回った (それぞれ, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0313$, Logistic regression) (表 2.7.6.2.2-9)。点眼 8 週後の朝点眼 2 時間後及び 8 時間後も同様の結果であった。

表 2.7.6.2.2-9 点眼 8 週後に既定の眼圧測定値に達した被験者の割合 (LOCF)

Timepoint	Number of subjects Category ^a	OPC-1085EL (N=78)	Carteolol (N=78)	Wald ^{c,d} chi-square test
		n (%) ^b	n (%) ^b	p-value
Predose	n	78	77	-
	≤ 18 mmHg	66 (84.6)	45 (58.4)	<0.0001
	≤ 16 mmHg	48 (61.5)	19 (24.7)	<0.0001
	≤ 14 mmHg	14 (17.9)	5 (6.5)	0.0313
2 hours	n	76	77	-
	≤ 18 mmHg	69 (90.8)	48 (62.3)	<0.0001
	≤ 16 mmHg	58 (76.3)	30 (39.0)	<0.0001
	≤ 14 mmHg	22 (28.9)	10 (13.0)	0.0088
8 hours	n	62	54	-
	≤ 18 mmHg	56 (90.3)	36 (66.7)	0.0002
	≤ 16 mmHg	45 (72.6)	24 (44.4)	<0.0001
	≤ 14 mmHg	25 (40.3)	4 (7.4)	<0.0001

LOCF = last observation carried forward.

^a Category was measurements of intraocular pressure at Week 8.

^b Percentages calculated vs number of subjects with measured intraocular pressure at each timepoint.

^c Logistic regression model: A response variable was a proportion, and fixed effects were baseline measurement of intraocular pressure and treatment group.

^d p-value was calculated as significance probability for fixed effect of treatment group.

<資料番号 5.3.5.1-02 : 表 11.4.1.2.4-1>

v) 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

FAS を解析対象とした点眼 8 週後の朝点眼前の眼圧下降値が 2 mmHg 以上, 4 mmHg 以上及び 6 mmHg 以上に達した被験者の割合は, いずれも OPC-1085EL 群がカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群を有意に上回った (それぞれ, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0215$, Logistic regression) (表 2.7.6.2.2-10)。点眼 8 週後の朝点眼 2 時間後及び 8 時間後も, OPC-1085EL 群の方がカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群に比べ割合が高かった。

表 2.7.6.2.2-10 点眼 8 週後に既定の眼圧下降値に達した被験者の割合 (LOCF)

Timepoint	Number of subjects	OPC-1085EL (N=78)	Carteolol (N=78)	Wald ^{c,d} chi-square test
	Category ^a	n (%) ^b	n (%) ^b	p-value
Predose	n	78	77	-
	2 mmHg ≤	68 (87.2)	39 (50.6)	<0.0001
	4 mmHg ≤	36 (46.2)	11 (14.3)	<0.0001
	6 mmHg ≤	13 (16.7)	4 (5.2)	0.0215
2 hours	n	76	77	-
	2 mmHg ≤	61 (80.3)	29 (37.7)	<0.0001
	4 mmHg ≤	28 (36.8)	6 (7.8)	<0.0001
	6 mmHg ≤	5 (6.6)	1 (1.3)	0.1885
8 hours	n	62	54	-
	2 mmHg ≤	50 (80.6)	12 (22.2)	<0.0001
	4 mmHg ≤	19 (30.6)	6 (11.1)	0.0339
	6 mmHg ≤	10 (16.1)	0 (0.0)	0.0041

LOCF = last observation carried forward.

^a Category was measurements of intraocular pressure at Week 8.

^b Number of subjects with both non-missing baseline values and non-missing values at each timepoint

^c Logistic regression model: A response variable was a proportion, and fixed effects were baseline measurement of intraocular pressure and treatment group.

^d p-value was calculated as significance probability for fixed effect of treatment group.

<資料番号 5.3.5.1-02 : 表 11.4.1.2.5-1>

vi) 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

FAS を解析対象とした点眼 8 週後の朝点眼前の眼圧下降率が 10%以上, 20%以上及び 30%以上に達した被験者の割合は, いずれも OPC-1085EL 群がカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群を上回った (表 2.7.6.2.2-11)。点眼 8 週後の朝点眼 2 時間後及び 8 時間後も同様の結果であった。

表 2.7.6.2.2-11 点眼 8 週後に既定の眼圧下降率に達した被験者の割合 (LOCF)

Timepoint	Number of subjects Category	OPC-1085EL (N=78)	Carteolol (N=78)
		n (%) ^a	n (%) ^a
Predose	n	78	77
	10% ≤	66 (84.6)	35 (45.5)
	20% ≤	34 (43.6)	9 (11.7)
	30% ≤	8 (10.3)	2 (2.6)
2 hours	n	76	77
	10% ≤	59 (77.6)	24 (31.2)
	20% ≤	27 (35.5)	6 (7.8)
	30% ≤	5 (6.6)	1 (1.3)
8 hours	n	62	54
	10% ≤	50 (80.6)	12 (22.2)
	20% ≤	18 (29.0)	6 (11.1)
	30% ≤	8 (12.9)	0 (0.0)

LOCF = last observation carried forward.

^a Number of subjects with both non-missing baseline values and non-missing values at each timepoint

<資料番号 5.3.5.1-02 : 表 11.4.1.2.6-1>

(c) 参照群（ラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法）との比較

i) 眼圧測定値

FAS を解析対象とした OPC-1085EL 群の各時点の眼圧測定値は、ラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群とほぼ同様であり（表 2.7.6.2.2-12），点眼開始以降，カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群に比べ低く推移した（図 2.7.6.2.2-4）。

表 2.7.6.2.2-12 各測定時期の眼圧測定値（LOCF）

Study eye (mmHg)		OPC-1085EL (N=78)			Latanoprost + Carteolol (N=37)		
Visit		Predose	2 hours	8 hours	Predose	2 hours	8 hours
Baseline	n	78	78	63	37	37	30
	Mean	19.8	18.8	18.5	19.7	18.6	18.3
	SD	1.7	2.3	2.7	2.1	2.2	2.4
	Min	18	15	12	18	15	16
	Median	19.5	18.0	18.0	19.0	18.0	18.0
	Max	25	26	25	26	25	27
Week 4	n	78	-	-	35	-	-
	Mean	16.7	-	-	16.9	-	-
	SD	2.2	-	-	2.6	-	-
	Min	12	-	-	11	-	-
	Median	16.0	-	-	17.0	-	-
	Max	23	-	-	23	-	-
Week 8	n	78	76	62	37	37	30
	Mean	16.3	15.7	15.4	16.6	16.3	15.8
	SD	2.1	2.1	2.4	2.6	3.1	2.6
	Min	11	12	11	12	10	11
	Median	16.0	16.0	15.0	16.0	16.0	15.0
	Max	21	24	22	22	25	24

LOCF = last observation carried forward.

Week 8: Week 8 or Discontinuation

Baseline: End of screening

Latanoprost + Carteolol : ラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群

<資料番号 5.3.5.1-02 : 表 11.4.1.3.1-1>

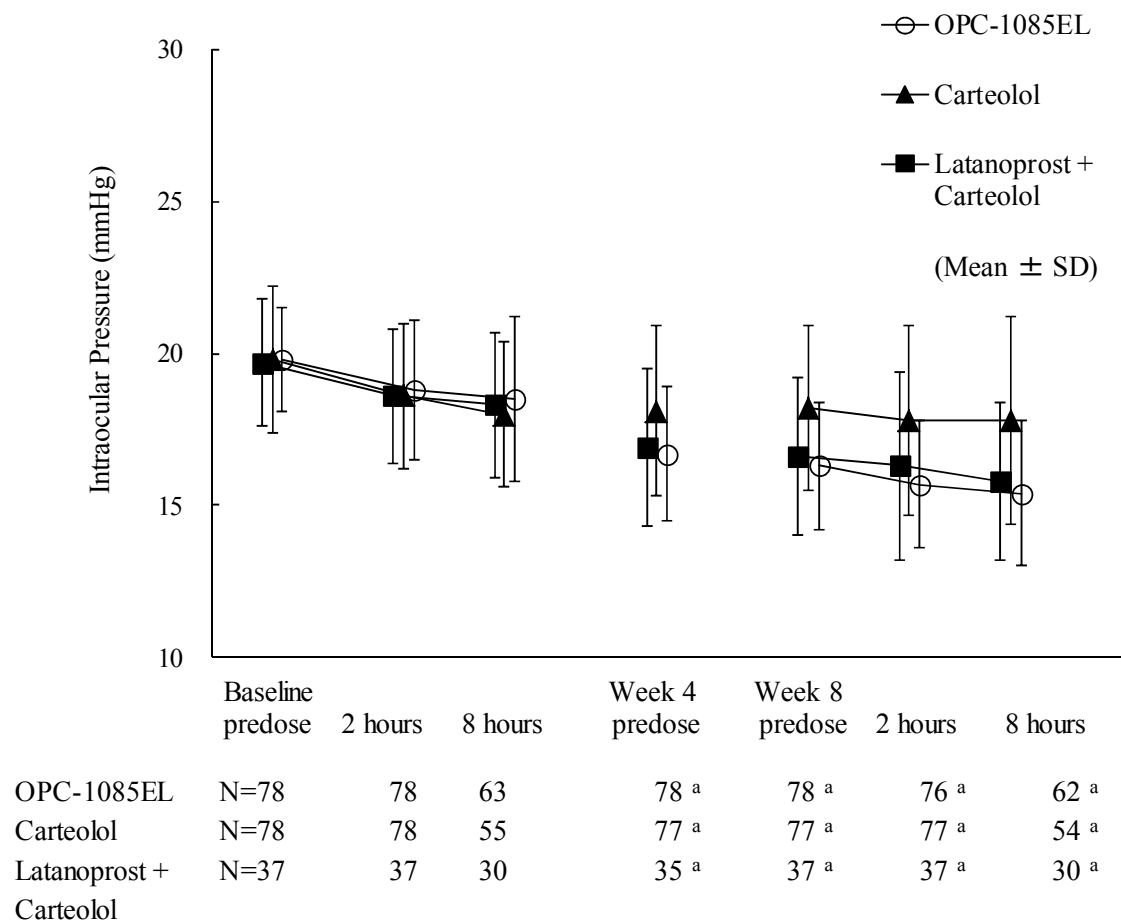


図 2.7.6.2.2-4 眼圧測定値の推移 (LOCF)

LOCF = last observation carried forward.

Baseline: End of screening

Analysized timepoint of each visit was at predose.

^aNumber of subjects with both non-missing baseline values and non-missing values at each timepoint

Latanoprost + Carteolol : ラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群

<資料番号 5.3.5.1-02 : 図 11.4.1.3.1-1>

ii) 眼圧下降値

FAS を解析対象とした OPC-1085EL 群の各時点の眼圧下降値は、ラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群とほぼ同様であった (表 2.7.6.2.2-13)。

表 2.7.6.2.2-13 各測定時期の点眼開始時からの眼圧下降値（LOCF）

Study eye (mmHg)		OPC-1085EL (N=78)			Latanoprost + Carteolol (N=37)		
		Predose	2 hours	8 hours	Predose	2 hours	8 hours
Week 4	n	78	-	-	35	-	-
	Mean	3.1	-	-	2.7	-	-
	SD	2.0	-	-	2.1	-	-
	Min	0	-	-	-1	-	-
	Median	3.0	-	-	2.0	-	-
	Max	9	-	-	8	-	-
Week 8	n	78	76	62	37	37	30
	Mean	3.5	2.9	3.1	3.1	2.3	2.5
	SD	1.9	1.8	2.1	2.3	2.4	2.4
	Min	0	-1	-1	-2	-3	-1
	Median	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0
	Max	10	7	10	10	8	11

LOCF = last observation carried forward.

Baseline: End of screening

Week 8: Week 8 or Discontinuation

Latanoprost + Carteolol : ラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群

<資料番号 5.3.5.1-02 : 表 11.4.1.3.2-1>

iii) 眼圧下降率

FAS を解析対象とした OPC-1085EL 群の各時点の眼圧下降率は、ラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群とほぼ同様であった（表 2.7.6.2.2-14）。

表 2.7.6.2.2-14 各測定時期の点眼開始時からの眼圧下降率（LOCF）

Study eye		OPC-1085EL			Latanoprost + Carteolol		
(%)		(N=78)			(N=37)		
Visit		Predose	2 hours	8 hours	Predose	2 hours	8 hours
Week 4	n	78	-	-	35	-	-
	Mean	15.58	-	-	13.73	-	-
	SD	9.54	-	-	10.26	-	-
	Min	0.0	-	-	-4.5	-	-
	Median	15.00	-	-	11.11	-	-
	Max	42.9	-	-	38.9	-	-
Week 8	n	78	76	62	37	37	30
	Mean	17.54	15.47	16.08	15.65	12.46	13.13
	SD	9.19	8.74	10.13	10.78	12.53	11.18
	Min	0.0	-6.7	-6.7	-10.5	-13.6	-6.3
	Median	16.67	15.39	15.19	15.79	11.76	12.50
	Max	40.0	36.8	41.7	38.5	38.9	40.7

LOCF = last observation carried forward.

Baseline: End of screening

Week 8: Week 8 or Discontinuation

Latanoprost + Carteolol : ラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群

<資料番号 5.3.5.1-02 : 表 11.4.1.3.3-1>

(d) 部分集団の検討

FAS を対象に、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（LOCF）〕の結果を、年齢別（65 歳以上，65 歳未満），性別（男性，女性），スクリーニング終了時検査日の朝点眼前眼圧値別（18 mmHg 以上 21 mmHg 未満，21 mmHg 以上 24 mmHg 未満，24 mmHg 以上）及び診断名別（原発開放隅角緑内障，正常眼圧緑内障，高眼圧症）に集計した（表 2.7.6.2.2-15）。

すべての部分集団で OPC-1085EL 群の眼圧下降値の平均値は，カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群を上回った。

また，OPC-1085EL 群及びカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群は共に，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検査日の朝点眼前眼圧値別の解析では，OPC-1085EL 群及びカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群共に，当該眼圧値が高い集団で，点眼 8 週後の朝点眼前の眼圧下降値が大きくなる傾向が認められた。

表 2.7.6.2.2-15 点眼 8 週後の朝点眼前の点眼開始時からの眼圧下降値（部分集団別集計，LOCF）

Study eye (mmHg)			OPC-1085EL (N=78)	Carteolol (N=78)
Age categorization (years)	< 65	n	49	42
		Mean	3.5	1.7
		SD	1.8	1.9
		Min	0	-2
		Median	3.0	1.0
		Max	7	6
	65 ≤	n	29	35
		Mean	3.5	1.6
		SD	2.1	2.0
		Min	0	-2
		Median	3.0	2.0
		Max	10	6
Gender	Male	n	38	38
		Mean	3.9	1.4
		SD	2.0	2.0
		Min	0	-2
		Median	4.0	2.0
		Max	10	6
	Female	n	40	39
		Mean	3.1	1.8
		SD	1.8	1.8
		Min	0	-1
		Median	3.0	1.0
		Max	7	6
Intraocular pressure categorization for the study eye at End of screening (predose)	18 ≤ to < 21 mmHg	n	59	58
		Mean	3.3	1.5
		SD	1.7	1.7
		Min	0	-2
		Median	3.0	1.0
		Max	7	6
	21 ≤ to < 24 mmHg	n	15	13
		Mean	3.8	1.6
		SD	2.1	2.3
		Min	0	-1
		Median	4.0	1.0
		Max	6	6
	24 mmHg ≤	n	4	6
		Mean	5.8	3.0
		SD	3.4	2.2
		Min	3	0
		Median	5.0	2.5
		Max	10	6

LOCF = last observation carried forward.

Baseline: Predose at End of screening

表 2.7.6.2.2-15 点眼 8 週後の朝点眼前の点眼開始時からの眼圧下降値（部分集団別集計，LOCF）（続き）

Study eye (mmHg)			OPC-1085EL (N=78)	Carteolol (N=78)
Diagnosis	Primary open-angle glaucoma	n	39	42
		Mean	3.8	1.4
		SD	2.0	1.9
		Min	0	-2
		Median	4.0	1.0
		Max	10	6
	Normal tension glaucoma	n	4	7
		Mean	3.5	2.3
		SD	1.0	1.3
		Min	3	1
		Median	3.0	3.0
		Max	5	4
	Ocular hypertension	n	35	28
		Mean	3.1	1.9
		SD	1.9	2.0
		Min	0	-2
		Median	3.0	2.0
		Max	7	6

LOCF = last observation carried forward.

Baseline: Predose at End of screening

<資料番号 5.3.5.1-02 : 表 14.1.1.2-3>

(e) 有効性のまとめ

主要評価項目として「点眼 8 週後の朝点眼前における眼圧下降値」を設定した。OPC-1085EL 群及びカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群の眼圧下降値の調整済み平均値の差 (95%信頼区間) は 1.9 (1.3 - 2.5) mmHg であり、OPC-1085EL 群がカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群を有意 ($p < 0.0001$, ANCOVA) に上回ったことから、OPC-1085EL 群のカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群に対する優越性が検証された。

副次的評価項目として「眼圧測定値」，「眼圧下降値」，「眼圧下降率」，「既定の眼圧測定値に達した被験者の割合」，「既定の眼圧下降値に達した被験者の割合」及び「既定の眼圧下降率に達した被験者の割合」を設定した。点眼 4 週後及び 8 週後の各測定時点（朝点眼前，朝点眼 2 時間後及び朝点眼 8 時間後）で OPC-1085EL 点眼液とカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%の効果を比較した結果，OPC-1085EL 群は，すべての項目でカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群を上回った。

OPC-1085EL 群及びカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群の「点眼 8 週後の朝点眼前における眼圧下降値」を年齢別，性別，診断名別及びスクリーニング終了時検査日の朝点眼前眼圧値別の部分集団で比較した。すべての部分集団で，OPC-1085EL 群の眼圧下降値はカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群を上回った。また，両群とも，眼圧下降値に年齢，性及び診断名の違いによる傾向はみられなかったが，スクリーニング終了時眼圧値が高い集団で眼圧下降値が大きくなる傾向がみられた。

OPC-1085EL 群と参照群（ラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法）の眼圧測定値，眼圧下降値及び眼圧下降率を比較したところ，OPC-1085EL 点眼液の眼圧下降作用は，ラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法と同程度であった。

以上の結果から，OPC-1085EL 点眼液の眼圧下降作用は，1 日を通してカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%を上回り，配合点眼液としての有効性が示された。

(5) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

各点眼群の点眼期間に偏りはなかった（表 2.7.6.2.2-16）。

表 2.7.6.2.2-16 治験薬の曝露状況（SS）

		OPC-1085EL (N=78)	Carteolol (N=78)	Latanoprost + Carteolol (N=37)
Duration of IMP exposure (day)	n	78	78	37
	Mean	55.1	55.3	56.2
	SD	5.4	4.4	1.3
	Min	19	28	53
	Median	56.0	56.0	56.0
	Max	59	59	59
Treatment period (n [%])	≤ 4 weeks	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)
	4 weeks <	76 (97.4)	76 (97.4)	37 (100.0)

IMP = investigational medicinal product.

Duration of IMP exposure = End date of administration - Start date of administration + 1.

End date of administration is defined as date of Week 8 or Discontinuation.

Start date of administration is defined as date of End of screening + 1.

≤ 4 weeks: within 31 days of the Start date of administration

4 weeks <: after 31 days of the Start date of administration

Latanoprost + Carteolol: ラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群

<資料番号 5.3.5.1-02: 表 12.1-1>

(b) 有害事象

重症度別の TEAE の発現割合を表 2.7.6.2.2-17 に示した。

OPC-1085EL 群、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群及びラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群で認められた TEAE の発現割合は、それぞれ 32.1% (25/78 例) , 15.4% (12/78 例) 及び 21.6% (8/37 例) であった。

OPC-1085EL 群の 2 例以上に認められた TEAE は、「Eye pain (以下, 眼痛)」3 例 (3.8%) , 「Conjunctival hyperaemia (以下, 結膜充血)」, 「Eye irritation (以下, 眼刺激)」, 「Ocular hyperaemia (以下, 眼充血)」, 「Abnormal sensation in eye (以下, 眼の異常感)」, 「Blepharitis (以下, 眼瞼炎)」, 「Punctate keratitis (以下, 点状角膜炎)」, 「Foreign body sensation in eyes (以下, 眼の異物感)」, 「Eye pruritus (以下, 眼そう痒症)」及び「Nasopharyngitis (以下, 鼻咽頭炎)」が各 2 例 (2.6%) であった。これら事象はすべて軽度で無処置又は適切な処置により回復又は軽快した。また、本点眼群に認められた他の TEAE の内、1 例に認められた「Back pain (以下, 背部痛)」を除く事象はすべて、重症度は軽度であり、無処置又は適切な処置により回復又は軽快した。「背部痛」の重症度は中等度であったが、適切な処置により回復した。本事象の治験薬との関連性は否定された。

カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群の 2 例以上に認められた TEAE は、「鼻咽頭炎」2 例 (2.6%) であり、いずれも適切な処置により回復した。本点眼群では、「Visual acuity reduced (視力低下)」, 「Gamma-glutamyltransferase increased (γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加)」及び「Photophobia (羞明)」が各 1 例認められ、未回復で治験を終了した。また、「Helicobacter infection (ヘリコバクター感染)」が 1 例に認められ、転帰は不明で治験を終了した。これら事象はいずれも軽度で治験薬との関連性は否定された。また、同群に「Subdural haematoma (以下, 硬膜下血腫)」が 1 例認められ、重症度は中等度であったが、適切な処置により回復した。本事象の治験薬との関連性は否定された。

ラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群の 2 例以上に認められた TEAE は、「結膜充血」2 例 (5.4%) であり、いずれも軽度で無処置で回復した。本点眼群では、「Hypertrichosis (以下, 多毛症)」が 1 例 (眼瞼の多毛, 両眼) 認められ、治験薬との関連性はありと判定されたが、未回復で治験を終了した。本事象の重症度は軽度であった。

表 2.7.6.2.2-17 重症度別の TEAE の発現割合 (SS)

器官別大分類 事象名	OPC-1085EL群 (N=78)			カルテオロールLA群 (N=78)			ラタノプロスト + カルテオロールLA群 (N=37)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	24 (30.8)	1 (1.3)	0 (0.0)	11 (14.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	8 (21.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性結膜炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	18 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (21.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜充血	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼刺激	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼痛	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の異常感	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状角膜炎	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の異物感	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼精疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼知覚障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視神経乳頭出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
多毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不規則月経	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便潜血	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬膜下血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 17.0

ラタノプロスト + カルテオロール LA 群：ラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群

<資料番号 5.3.5.1-02 : Table 14.1.1.3-12 日本語表記>

(c) 治験薬の関連性が否定できない有害事象（副作用）

重症度別の副作用の発現割合を表 2.7.6.2.2-18 に示した。各点眼群に認められた副作用の重症度はすべて軽度であった。

OPC-1085EL 群の 2 例以上に認められた副作用は、「眼痛」3 例（3.8%）,「結膜充血」,「眼刺激」,「眼充血」,「眼の異常感」,「眼瞼炎」,「眼の異物感」及び「眼そう痒症」が各 2 例（2.6%）であった。これら副作用及び発現例数が 1 例の副作用はすべて回復した。

カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群の 2 例以上に認められた副作用はなかった。また, 1 例に認められた副作用はすべて回復した。

ラタノプロスト点眼液ーカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群の 2 例以上に認められた副作用は「結膜充血」2 例（5.4%）であり, いずれも回復した。また, 本点眼群の 1 例に認められた副作用のうち, 「多毛症」を除く事象はすべて回復した。

表 2.7.6.2.2-18 重症度別の副作用の発現割合（SS）

器官別大分類 事象名	OPC-1085EL群 (N=78)			カルテオロールLA群 (N=78)			ラタノプロスト+カルテオロールLA群 (N=37)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
例数	15 (19.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (16.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	15 (19.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (16.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜充血	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼刺激	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼痛	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の異常感	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の異物感	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状角膜炎	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
多毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 17.0

ラタノプロスト + カルテオロール LA 群：ラタノプロスト点眼液ーカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群

<資料番号 5.3.5.1-02 : Table 14.1.1.3-13 日本語表記>

(d) 死亡, その他の重篤な有害事象

i) 死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii) その他の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な TEAE を表 2.7.6.2.2-19 に示した。

死亡以外の重篤な TEAE として, カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群の 1 例（1.3%）

に「硬膜下血腫」が認められた。本事象は、治験薬との関連性が否定され、適切な処置により回復した。

表 2.7.6.2.2-19 重篤な TEAE

Treatment group	Subject number	Gender Age (years)	Preferred term Verbatim term	Time to onset ^a (days) Outcome Duration ^b (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
Carteolol (N=78)	308-30180	Male 73	Subdural haematoma Chronicsubdural haematoma	18 Recovered/Resolved 22	Not Related Moderate	Yes Drug Withdrawn

MedDRA Version 17.0

^a Date of onset - Start date of administration + 1

^b Date of outcome - Date of onset + 1

<資料番号 5.3.5.1-02 : 表 12.3.1.2-1>

この重篤な TEAE の叙述を以下に示した。

この重篤な AEA の経過を以下に示した。

被験者番号：308-30180		事象の分類：□ 死亡，■ 死亡以外の重篤な有害事象， ■ 治験薬の投与中止に至った有害事象，□ その他の重要な事象			
年齢：73 歳	性別：男性	人種：Unknown	民族：Unknown		
治験薬の使用状況					
治験薬		用量	投与開始日		
カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%		2%	2014 年 9 月 2 日		
有害事象					
症例報告書記載名/ 基本語（英語） / 基本語（日本語）		重篤/ 中止	発現日/ 転帰日	関連性/ 重症度	処置/ 転帰
Chronicsubdural haematoma/ Subdural haematoma/ 硬膜下血腫		はい/ はい	2014 年 9 月 19 日/ 同年 10 月 10 日	Not related/ 中等度	投与中止/ 回復
病歴			発症時期		継続
Hypertension			同意取得の 6 ヶ月より前		はい
Hypercholesterolaemia			同意取得の 6 ヶ月より前		はい
Sleep apnea syndrome			同意取得の 6 ヶ月より前		はい
Insomnia			同意取得の 6 ヶ月より前		はい
Chronic gastritis			同意取得の 6 ヶ月より前		はい
Cataract			同意取得の 6 ヶ月より前		はい

被験者番号 308-30180, 73 歳, 男性は, 正常眼圧緑内障を有しており, 重篤と判断された硬膜下血腫の発現により治験薬投与中止に至った。治験責任医師は, 当該事象を中等度と判定し, 治験薬との因果関係は Not related と判断した。治験依頼者は当該事象と治験薬との関連性を, Not related と判断した。

被験者は 2014 年 8 月 8 日からの導入期治療としてカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%

の投与を開始し、同年9月2日からの評価期治療として治験薬のカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%の投与を開始した。硬膜下血腫発現までに被験者が使用していた併用薬は、カンデサルタン シレキセチル、アゼルニジピン、プラバスタチンナトリウム、トリメブチンマレイン酸塩、ゾルピデム酒石酸塩、ピレノキシシン、五苓散、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物であった。

同年9月19日、被験者は硬膜下血腫と診断され、治療のため入院となったため、重篤な有害事象と判定された。臨床経過を次に示した。

同年7月22日、同意取得。

同年8月7日、スクリーニング検査を実施。

同年8月8日、導入期治療としてカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%の点眼を開始。

同年8月22日、スクリーニング開始2週間後検査を実施。

同年9月1日、スクリーニング終了時検査を実施。被験者より同年8月31日より頭痛がするとの訴えがあった。

同年9月2日、評価期間薬を点眼開始（同年9月2日～同年9月16日まで点眼）。

同年9月18日、被験者より頭痛が気になるため治験を中止したいとの連絡があり、治験薬点眼を中止するよう指示した。同日、被験者が他院1病院を受診、硬膜下血腫が見つかり他院2病院を紹介される。他院1病院より五苓散（1回1包 毎食後）とカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物 30 mg（1回1錠 1日3回）が処方され、2回服用したとの事。

同年9月19日、他院2病院を受診、硬膜下血腫と診断され、当日手術(skull puncture drainage)となった。手術後、集中治療室で経過観察。使用点滴薬剤は、フルルビプロフェンアキシセチル（9月19日）、ファモチジン（9月19日～9月20日）、セファゾリンナトリウム（9月19日～9月20日）。

同年9月21日、他院2病院の集中治療室から一般病棟へ移動。

同年9月24日、他院2病院を退院。

同年9月26日、他院2病院へ手術後の経過確認のため来院。五苓散（1回1包 毎食後）が処方となる。

同年9月29日、治験中止時検査のため来院、中止時検査実施。

同年10月1日、体調不良。

同年10月2日、他院2病院を受診。当日に再度、手術（skull puncture drainage）となった。

同年10月3日、使用点滴薬剤は、ファモチジン（10月3日～10月4日）、セファゾリンナトリウム（10月3日～10月4日）。

同年10月10日、回復し、他院2病院を退院。

同年11月4日、9月26日から処方されている五苓散(1回1包 毎食後)は継続して服用中。

同年11月6日、自宅療養中とのこと。

当該事象に関連して実施したバイタルサイン、心電図検査又は臨床検査結果は報告されなかった。硬膜下血腫に対し、ファモチジン（投与量不明）、フルルビプロフェンアキシセチル（投与量不明）、セファゾリンナトリウム（投与量不明）、五苓散 7.5 g/日が投与された。当該事象の発現により、治験薬のカルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%の投与が中止された。当該

事象は、同年 10 月 10 日に回復と判断され、被験者は退院した。

(e) 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE を表 2.7.6.2.2-20 に示した。

治験薬の投与中止に至った TEAE として、OPC-1085EL 群 1 例（1.3%）に「眼痛」、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群 1 例（1.3%）に「硬膜下血腫」が認められた。これら事象はいずれも回復した。

表 2.7.6.2.2-20 治験薬の投与中止に至った TEAE

Treatment group	Subject number	Gender Age (years)	Preferred term Verbatim term	Time to onset ^a (days) Outcome Duration ^b (days)	Causality Severity	Seriousness Action regarding IMP
OPC-1085EL (N=78)	306-30029	Female	Eye pain	15	Related	No
		65	Eye pain (Right)	Recovered/Resolved 19	Mild	Drug Withdrawn
Carteolol (N=78)	308-30180	Male	Subdural haematoma	18	Not Related	Yes
		73	Chronic subdural haematoma	Recovered/Resolved 22	Moderate	Drug Withdrawn

MedDRA Version 17.0

^a Date of onset - Start date of administration + 1

^b Date of outcome - Date of onset + 1

<資料番号 5.3.5.1-02 : 表 12.3.1.3-1>

(f) 特に注目すべき有害事象

OPC-1085EL 点眼液は、カルテオロール塩酸塩及びラタノプロストを有効成分として配合していることから、それぞれの点眼液単剤で報告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、うつ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 TEAE として評価した。本治験では、注目すべき TEAE として「結膜充血」及び「点状角膜炎」が認められた。

「結膜充血」の発現割合は、OPC-1085EL 群 2.6%（2/78 例）、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群 1.3%（1/78 例）及びラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群 5.4%（2/37 例）であった。各点眼群に認められた事象の重症度はいずれも軽度であった。

「点状角膜炎」の発現割合は、OPC-1085EL 群 2.6%（2/78 例）、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群 0%（0/78 例）及びラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群 0%（0/37 例）であった。OPC-1085EL 群に認められた事象の重症度は軽度であった。これら以外の注目すべき TEAE は、本治験で認められなかった。

(g) 臨床検査（資料番号 5.3.5.1-02 : Table 14.1.1.3-20～Table 14.1.1.3-24 参照）

i) 治験期間を通しての臨床検査値

いずれの点眼群も、血液学的検査及び生化学的検査の項目に特記すべき変動は認められなかった。

ii) 個々の臨床的に重要な異常

いずれの点眼群も、臨床検査項目に重要と考えられる異常は観察されなかった。

(h) バイタルサイン（資料番号 5.3.5.1-02 : Table 14.1.1.3-30 参照）

OPC-1085EL 群の 1 例に TEAE として「Hypertension（高血圧）」が認められたが、重症度は軽度で回復しており、点眼後に特徴的な変化を示すことはなかった。

(i) 他の安全性の評価項目（資料番号 5.3.5.1-02 : Table 14.1.1.3-25～Table 14.1.1.3-29 参照）

その他の安全性評価項目は、身体所見、眼科的自覚症状（刺激感、眼そう痒感、流涙、羞明、異物感、眼痛、霧視及び眼脂）、点眼液の使用感（差し心地）、眼瞼・生体顕微鏡検査（眼瞼、眼球結膜、眼瞼結膜、眼瞼縁、虹彩、角膜、前房及び水晶体）、視力検査及び眼底検査（網膜、硝子体、視神経及び視神経乳頭）とした。

身体所見、眼科的自覚症状及び眼瞼・生体顕微鏡検査で認められた異常所見は、すべて有害事象として報告した。

OPC-1085EL 群の 2 例が、点眼液の差し心地に支障あり（点眼するうえで支障があり、我慢できない）と答えた。これらは治験を中止した被験者であった。その他の被験者は問題なし（点眼するうえでまったく問題がない、又は、多少支障あるが、問題なし）であった。

カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群の 1 例が、自覚的な視力低下を訴え、有害事象として報告されたが、視力検査で異常変動はみられなかった。

眼底検査で異常所見を示した被験者はいなかった。

(j) 安全性のまとめ

治験薬の安全性は、有害事象、身体所見、バイタルサイン、眼科的自覚症状、点眼液の使用感、視力検査、眼瞼・生体顕微鏡検査、眼底検査及び臨床検査で評価した。

OPC-1085EL 群、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%群及びラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群で認められた TEAE の発現割合は、それぞれ 32.1%（25/78 例）、15.4%（12/78 例）及び 21.6%（8/37 例）であった。

OPC-1085EL 群の 2 例以上に認められた TEAE は、「眼痛」3 例、「結膜充血」、「眼刺激」、「眼充血」、「眼の異常感」、「眼瞼炎」、「点状角膜炎」、「眼の異物感」、「眼そう痒症」及び「鼻咽頭炎」が各 2 例であり、すべて回復又は軽快した。

OPC-1085EL 群及びラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法群に、死亡を含む重篤な TEAE 及び重症度が高度な TEAE は認められなかった。カルテオロー

ル塩酸塩持続性点眼液 2%群の 1 例に重篤な TEAE（治験薬の投与中止に至った TEAE）として「硬膜下血腫」が認められたが、治験薬との関連性は否定され、適切な処置により回復した。

OPC-1085EL 群の 1 例に認められた、治験薬の投与中止に至った TEAE「眼痛」は、軽度で無処置で回復した。

注目すべき TEAE として OPC-1085EL 群に「結膜充血」2 例及び「点状角膜炎」2 例が認められたが、いずれも重症度は軽度で、大きな問題になるものはなかった。

OPC-1085EL 群で臨床上重要な変化又は異常は認められなかったことから、OPC-1085EL 点眼液の安全性に特段の懸念はなく、忍容できるものであった。

(6) 結論

- 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者に OPC-1085EL 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回 8 週間反復点眼した結果、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%に対する眼圧下降作用の優越性が検証された。
- OPC-1085EL 点眼液の眼圧下降作用は、ラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法と同程度であった。
- 安全性に関して、OPC-1085EL 群に、臨床上重要な変化又は異常は認めなかった。
- OPC-1085EL 群に、死亡を含む重篤な TEAE 及び重症度が高度な TEAE は認めなかった。TEAE による中止例が 1 例認められたが、重症度は軽度で無処置で回復した。
- 以上、OPC-1085EL 点眼液は、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者の眼圧下降治療で、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%単剤よりも優れ、ラタノプロスト点眼液－カルテオロール塩酸塩持続性点眼液 2%併用療法と同様の効果を有し、安全性の面で大きく問題となるものはなかった。

2.7.6.3 ミケラン LA 点眼液の長期特定使用成績調査（日本）

2.7.6.3.1 ミケラン LA 点眼液 1%, 2%の特定使用成績調査(日本, 添付資料番号 5.3.6-01)

【参考資料】

OPC-1085EL 点眼液の長期使用による安全性及び有効性を考察するための参考として、カルテオロール塩酸塩持続性点眼液（ミケラン®LA 点眼液）の日本国内で実施した長期特定使用成績調査の概要を以下に記載した。

2.7.6.3.1.1 調査方法の概略

項目	内容
調査の目的	ミケラン LA 点眼液 1%, 2%（以下、本点眼剤）の製造販売後における有効性、安全性を確認する。
調査デザイン	中央登録方式
対象	緑内障、高眼圧症
調査薬剤 （添付文書引用）	ミケラン®LA 点眼液 1%（1 mL 中カルテオロール塩酸塩 10 mg） ミケラン®LA 点眼液 2%（1 mL 中カルテオロール塩酸塩 20 mg）
用量及び投与方法 （添付文書引用）	通常、1%製剤を 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合は、2%製剤を用いて 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。
投与期間	1 年間
被験者数	目標数：300 例（本点眼剤を 1 年間投与） 登録数：485 例（ 図 2.7.6.3.1-1 参照）
主な併用薬の規定	特に規定せず。
主な調査項目	- 患者情報：患者略名（イニシャル）、患者 ID（患者識別番号など）、性別、妊娠の有無、生年月日、本点眼剤投与開始時の受診区分（入院・外来） - 患者背景：評価対象眼、対象疾患名、罹病期間、眼科領域の合併症、眼科領域以外の合併症、眼科領域の既往歴、眼科領域以外の既往歴、過敏性素因、医薬品副作用歴、再診の状況 - 本点眼剤投与 1 ヶ月前から投与開始日までのミケラン点眼液使用：投与眼、製剤の種類、1 日投与量（1 回滴数、1 日投与回数）、投与期間（投与開始日、投与終了日） - 本点眼剤投与 1 ヶ月前から投与開始日までの治療薬：薬剤名、投与経路、1 日投与量、投与期間（投与開始日、投与終了日） - 本点眼剤投与前のその他の療法（眼科領域）：処置眼、処置/手術名、処置日 - 本点眼剤の投与状況：投与眼、製剤の種類、1 日投与量（1 回滴数、1 日投与回数）、投与期間（投与開始日、投与終了日）、1 日投与

項目	内容
	量の変更理由，投与状況，中止理由 - 併用薬剤の投与状況：眼科領域の併用薬剤の有無，眼科領域以外の併用薬剤の有無 - その他の療法：眼科領域のその他の療法の有無，眼科領域以外のその他の療法の有無 - 眼の理学的所見（測定結果は，原則 1 ヶ月ごとに記載）：点眼時刻，眼圧，眼圧測定時刻，瞳孔径，視力（裸眼，矯正），中間透光体，眼底検査，視野 - 有効性：投与眼別の眼圧と視野の判定，総合評価 - 臨床検査値：血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査（それぞれ異常変動に対するコメント） - その他検査項目：FEV_{1.0%}測定の有無，血圧・脈拍数測定の有無，心電図検査の有無 - 有害事象：有害事象の種類，発現日，重篤性，重篤性の判断の理由，転帰判定日，転帰（死亡の場合はその死因），本点眼剤との因果関係，本点眼剤以外の有害事象の原因と考えられる要因，有害事象に対する処置，有害事象の発現前後の状況，有害事象に対するコメント <重点調査項目> 循環器系有害事象（徐脈等），呼吸器系有害事象（喘息等）
解析方法	有効性評価基準については，投与眼別の眼圧及び視野に対する有効性と投与前後の患者の状態を比較して，症例としての有効性（有効，無効，判定不能）の判定を行うこととした。 有効性解析対象症例の除外基準として，両眼で使用目的（対象疾患）が異なる症例については，対象疾患別の症例としての有効性を判定できないため除外することとした。また，眼ごとの有効性解析対象症例は，両眼で対象疾患が異なる症例を加算したすべての症例（眼数）を対象とした。 患者背景別の安全性及び有効性の統計学的検討は，2 群間比較は Fisher の直接確率法による検定を行った。3 群以上のカテゴリーのあるものは χ^2 検定を行い，有意差が認められたものは更に全体を適切な 2 群に分けて Fisher の直接確率法による検定を行った。検定結果の p 値が 0.05 以上であった場合には「有意差なし」と判断した。また，眼圧における投与前値と投与後の測定値との比較においては，対応のある t 検定を実施した。
調査医療機関	75 施設（すべて眼科）

項目	内容
調査期間	2008 年 1 月～2008 年 12 月末（登録期間） 2010 年 5 月 7 日調査終了

2.7.6.3.1.2 調査結果

(1) 症例の内訳

本調査での症例構成を図 2.7.6.3.1-1 に示した。

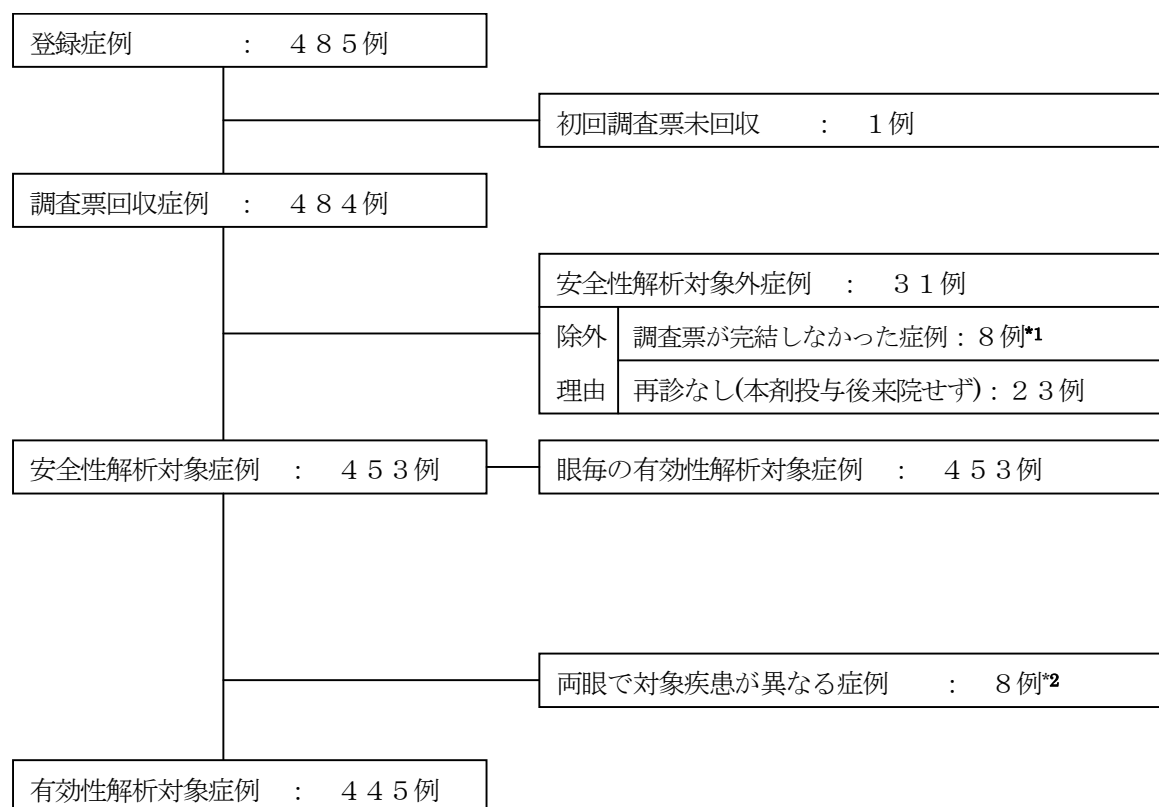


図 2.7.6.3.1-1 症例構成

*1 再調査不能のため、調査票が完結しなかった症例 8 例は、すべて同一施設・同一医師の症例であった。その内訳は、初回調査票 4 例及び継続調査票 3 例（うち 2 例は登録患者と異なる内容が記載されてきた）が調査を終了せざるを得ず、初回調査票が記載され、投与継続中にもかかわらず継続調査票が完成しなかった 1 例を含め、安全性解析対象除外症例とした。なお、8 例中 3 例 3 件（点状角膜炎 2 例 2 件、乾燥角膜炎 1 例 1 件）の副作用症例が認められたが、重篤性はすべて軽微で、転帰も回復又は軽快であった。

*2 有効性解析対象症例の除外基準として、両眼で使用目的（対象疾患）が異なる症例については、対象疾患別の症例としての有効性を判定できないため除外することとした。

<資料番号 5.3.6-01 : 図 1>

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象症例 453 例の患者背景の内訳を表 2.7.6.3.1-1 に示した。

表 2.7.6.3.1-1 患者背景の内訳

項目	患者背景	症例数	構成比(%)
合計	安全性解析対象症例	453	100.00
性	男	211	46.58
	女	242	53.42
年齢層	15才未満	0	0.00
	15才以上65才未満	171	37.75
	65才以上	282	62.25
年齢 平均:66才 最低:21才 最高:97才	40才未満	16	3.53
	40才以上50才未満	39	8.61
	50才以上60才未満	68	15.01
	60才以上70才未満	121	26.71
	70才以上80才未満	151	33.33
	80才以上	58	12.80
投与開始時の受診区分	入院	2	0.44
	外来	451	99.56
製剤の種類	1%製剤	125	27.59
	2%製剤	318	70.20
	1%製剤+2%製剤	10	2.21
罹病期間	1年未満	29	6.40
	1年以上5年未満	64	14.13
	5年以上10年未満	42	9.27
	10年以上20年未満	22	4.86
	20年以上	7	1.55
	不明	289	63.80
使用理由	高眼圧症	64	14.13
	高眼圧症・緑内障*	8	1.77
	緑内障	381	84.11
	原発開放隅角緑内障	175	38.63
	正常眼圧緑内障	161	35.54
	原発閉塞隅角緑内障	15	3.31
	混合型緑内障	4	0.88
	続発緑内障	20	4.42
	発達緑内障	2	0.44
眼合併症	無	170	37.53
	有	283	62.47
眼以外合併症	無	237	52.32
	有	143	31.57
	不明	73	16.11

表 2.7.6.3.1-1 患者背景の内訳（続き）

項目	患者背景	症例数	構成比(%)
眼既往歴	無	320	70.64
	有	119	26.27
	不明	14	3.09
眼以外既往歴	無	328	72.41
	有	28	6.18
	不明	97	21.41
前投薬(ミケラン点眼液)	無	406	89.85
	有	47	10.38
眼併用薬	無	103	22.74
	有	350	77.26
	不明	0	0.00
眼以外併用薬	無	337	74.39
	有	115	25.39
	不明	1	0.22
眼併用療法	無	418	92.27
	有	35	7.73
	不明	0	0.00
眼以外併用療法	無	422	93.16
	有	31	6.84
	不明	0	0.00
過敏性素因	無	367	81.02
	有	10	2.21
	不明	76	16.78
1日平均投与量	0.6mg未満	31	6.84
	0.6mg以上1.2mg未満	181	39.96
	1.2mg	241	53.20
投与日数 最大:610日	28日未満	15	3.31
	28日以上84日未満	34	7.51
	84日以上168日未満	31	6.84
	168日以上252日未満	19	4.19
	252日以上336日未満	32	7.06
	336日以上	322	71.08
総投与量 最大:732mg	100mg未満	68	15.01
	100mg以上200mg未満	59	13.02
	200mg以上300mg未満	112	24.72
	300mg以上400mg未満	27	5.96
	400mg以上500mg未満	158	34.88
	500mg以上	29	6.40

*両眼で使用理由が異なる症例

<資料番号 5.3.6-01 : 表 3>

(3) 安全性

(a) 副作用発現状況

安全性解析対象症例 453 例のうち、副作用は 14 例（3.09%、14/453 例）18 件認められ、主な副作用は頭痛 2 件（0.44%）、眼瞼炎 2 件（0.44%）及び角膜糜爛 2 件（0.44%）であった。未知の副作用として頻尿が 1 件（0.22%）認められたが（表 2.7.6.3.1-2 参照）、重篤な副作用は認められなかった。

表 2.7.6.3.1-2 副作用・感染症の発現状況

時期	承認時迄の状況		長期特定使用 成績調査	合計
	国内	海外		
調査施設数	27	51	74	150 ^{注1)}
調査症例数	74	218	453	745
副作用等の発現症例数	9	12	14	35
副作用等の発現件数	11	12	18	41
副作用等の発現症例率	12.16%	5.50%	3.09%	4.70%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)			
神経系障害	3 (4.05)	6 (2.75)	3 (0.66)	12 (1.61)
浮動性めまい	2 (2.70)	2 (0.92)	1 (0.22)	5 (0.67)
味覚異常(LLT:苦味)		4 (1.83)		4 (0.54)
頭痛	1 (1.35)		2 (0.44)	3 (0.40)
眼障害	5 (6.76)	4 (1.83)	9 (1.99)	18 (2.42)
眼の異常感(LLT:眼乾燥感)	1 (1.35)			1 (0.13)
眼瞼炎			2 (0.44)	2 (0.27)
結膜浮腫	1 (1.35)			1 (0.13)
角膜上皮欠損			1 (0.22)	1 (0.13)
角膜糜爛			2 (0.44)	2 (0.27)
眼脂	1 (1.35)			1 (0.13)
眼刺激		1 (0.46)		1 (0.13)
角膜炎			1 (0.22)	1 (0.13)
眼充血			1 (0.22)	1 (0.13)
点状角膜炎		3 (1.38)		3 (0.40)
霧視	1 (1.35)			1 (0.13)
視力障害			1 (0.22)	1 (0.13)
結膜充血	1 (1.35)			1 (0.13)
眼そう痒症	1 (1.35)		1 (0.22)	2 (0.27)
瞼裂斑炎			1 (0.22)	1 (0.13)
心臓障害		1 (0.46)	2 (0.44)	3 (0.40)
不整脈			1 (0.22)	1 (0.13)
徐脈		1 (0.46)		1 (0.13)
動悸			1 (0.22)	1 (0.13)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (0.46)		1 (0.13)
呼吸困難		1 (0.46)		1 (0.13)
胃腸障害	1 (1.35)			1 (0.13)
悪心	1 (1.35)			1 (0.13)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.35)		1 (0.22)	2 (0.27)
皮膚炎	1 (1.35)			1 (0.13)
そう痒症			1 (0.22)	1 (0.13)
蕁麻疹			1 (0.22)	1 (0.13)
腎および尿路障害			1 (0.22)	1 (0.13)
* 頻尿			1 (0.22)	1 (0.13)

MedDRA/J Ver. 13.1

LLT : Lowest level term

* : 現行の使用上の注意から予測できない副作用

注 1) 調査施設数は診療科別に重複を除いて集計している。

※感染症に該当する症例はなかった。

<資料番号 5.3.6-01 : 表 7>

(b) 要因別の検討

安全性に影響を与えると考えられる要因別〔性，年齢層，年齢，投与開始時の受診区分，製剤の種類，罹病期間，使用理由（緑内障の種類），眼合併症の有無（眼合併症の種類），眼以外合併症の有無（眼以外合併症の種類），眼既往歴の有無，眼以外既往歴の有無，眼併用薬の有無，眼以外併用薬の有無，眼併用療法の有無，眼以外併用療法の有無，過敏性素因の有無，1日平均投与量〕の副作用・感染症発現症例率を検討した。その結果，上記のすべての要因別の項目において有意差は認められなかった。製剤別の副作用発現症例率は，1%製剤で 1.60% (2/125 例)，2%製剤で 3.77% (12/318 例) と 2%製剤で高い傾向を示したものの，有意差は認められなかった。

(c) 重点調査項目

重点調査項目として，循環器系（徐脈等）及び呼吸器系（喘息等）の全身性副作用を設定した。以下にその経過を記載する。

循環器系副作用として不整脈 1 件及び動悸 1 件の計 2 件（2 例）が認められた。これらの経過は以下に記載するが，いずれの副作用も非重篤・既知であり，転帰は本点眼剤を中止することにより「軽快又は回復」した。

- ・ 不整脈の症例は，60 歳代の女性で発現までの日数は不明であった。投与 113 日目に本点眼剤を中止し，当日には軽快した。調査担当医師は，本点眼剤との因果関係は「あるかもしれない」とした。
- ・ 動悸の症例は，60 歳代の女性で，本点眼剤投与 8 日目で 1 日 4～5 回動悸発現したが，本点眼剤は続行した。投与 22 日目に本点眼剤を中止し，翌日には回復した。調査担当医師は，本点眼剤との因果関係は「明らか」とした。

呼吸器系副作用は認められなかった。

(d) 特別な背景を有する患者

i) 小児

15 歳未満の小児に使用された症例はなかった。

ii) 高齢者

安全性解析対象症例 453 例の中で，65 歳以上の高齢者は 282 例であり，最高年齢は 97 歳（1 例）であった。副作用は 3.19%（9/282 例）に認められたが，65 歳未満の患者の副作用発現症例率 2.92%（5/171 例）と比較して統計学的有意差は認められなかった（ $p = 1.0000$ ）。また，高齢者（65 歳以上）に認められた副作用は，視力障害 1 件，角膜上皮欠損 1 件，頻尿 1 件，眼瞼炎 1 件，めまい 1 件，動悸 1 件，そう痒症 1 件，頭痛 1 件，角膜炎 1 件，角膜糜爛 2 件の 9 例 11 件であった。未知の副作用として頻尿が 1 件（0.22%）認められたが，重篤な副作用は認められなかった。なお，対象患者の高齢者の割合が高いことから，65 歳以上の高齢者を更に 65 歳以上 75 歳未満群，75 歳以上群に分けて検討した。75 歳以上群の副作用発現症例率は 3.03%（4/132 例）であり，65 歳以上 75 歳未満群の副作用発現症例率 3.33%（5/150 例）と比

較して有意差はなかった ($p = 1.0000$)。65 歳未満群も含めて 3 群で比較した結果においても有意差は認められなかった ($p = 1.0000$)。

iii) 妊産婦

本調査で妊産婦に使用された症例はなかった。一方、副作用・感染症自発報告においては、妊産婦症例は 3 例報告されたが、3 例とも有害事象の発現はなかった。

iv) 腎疾患を有する患者

腎疾患を合併した患者は 3 例（腎不全 1 例，慢性腎不全 1 例，糸球体腎炎 1 例）あったが，副作用は認められなかった。腎疾患を合併していない患者の副作用発現症例率 3.11% (14/450 例) であり，腎疾患を合併した患者の副作用発現症例率 0.00%と比較して統計学的有意差は認められなかった ($p = 1.0000$)。

v) 肝疾患を有する患者

肝疾患を合併した患者は 3 例（慢性肝炎 1 例，肝機能障害 1 例，肝硬変 1 例）あったが，副作用は認められなかった。肝疾患を合併していない患者の副作用発現症例率は 3.11% (14/450 例) であり，肝疾患を合併した患者の副作用発現症例率 0.00%と比較して統計学的有意差は認められなかった ($p = 1.0000$)。

vi) 長期使用例

安全性解析対象症例 453 例の投与期間は最短 2 日から最長 610 日であり，平均投与日数は 314 日（中央値）であった。本点眼剤が 1 年以上投与された症例は 322 例であった。収集した症例を投与期間別に累積症例に区分して計算した結果，適切な検定方法がないため有意差検定は行っていないが，28 日未満の副作用発現割合が僅かに高い傾向であった（表 2.7.6.3.1-3 参照）。

表 2.7.6.3.1-3 投与日数別の副作用発現症例率

要因	症例数	副作用 発現例数	副作用 発現症例率
28 日未満	453	5	1.10%
28 日以上 84 日未満	438	2	0.46%
84 日以上 168 日未満	404	3	0.74%
168 日以上 252 日未満	373	1	0.27%
252 日以上 336 日未満	354	2	0.56%
336 日以上	322	1	0.31%
総計	453	14	3.09%

※副作用発現例数は、初発の副作用発現までの期間で集計している。

適切な検定方法がないため、検定は行っていない。

<資料番号 5.3.6-01：表 29>

また、投与開始から 8 週（56 日）以降に発現した副作用は、角膜糜爛 2 件（57 日目及び 61 日目）、眼そう痒症 1 件（約 3 ヶ月後）、頻尿 1 件（約 5 ヶ月後）、頭痛 1 件（190 日目）、眼瞼炎 1 件（275 日目）、角膜炎 1 件（305 日目）、角膜上皮欠損 1 件（342 日目）、眼裂斑炎 1 件（373 日目）であったが、いずれも軽微で転帰は回復又は軽快であった（表 2.7.6.3.1-4 参照）。

表 2.7.6.3.1-4 副作用発現までの日数別に区分した副作用発現状況

副作用発現までの日数	副作用名	件数
28 日未満	眼瞼炎、動悸、浮動性めまい、視力障害、頭痛、蕁麻疹	6
28 日以上 84 日未満	そう痒症、眼充血、角膜糜爛、角膜糜爛	4
84 日以上 168 日未満	頻尿、眼そう痒症	2
168 日以上 252 日未満	頭痛	1
252 日以上 336 日未満	眼瞼炎、角膜炎	2
336 日以上	角膜上皮欠損、眼裂斑炎	2
不明	不整脈	1

<資料番号 5.3.6-01：表 6>

(4) 有効性

安全性解析対象症例 453 例から、両眼で対象疾患が異なる症例 8 例を除外した 445 例を有効性解析対象症例とし有効率 [= 有効症例数 / (全体の症例数 - 判定不能の症例数) × 100] を算出した結果、有効性解析対象症例 445 例の有効率（判定不能 94 例を除く）は 91.7%（322/351 例）であった。

(a) 眼ごとの有効性

有効性解析対象症例 445 例（787 眼）に、両眼で対象疾患が異なる症例 8 例（16 眼）を加算した、眼ごとの有効性解析対象症例 453 例（803 眼）を対象とした。

表 2.7.6.3.1-5 に、使用目的別の症例構成を示した。

表 2.7.6.3.1-5 眼ごとの有効性解析対象症例の症例構成（使用目的別）

使用目的	例数	眼数
原発開放隅角緑内障	175	316
原発閉塞隅角緑内障	15	24
正常眼圧緑内障	164	301
続発緑内障	20	29
混合型緑内障	4	7
発達緑内障	2	4
落屑緑内障	4	8
高眼圧症	69	114
合計	453	803

<資料番号 5.3.6-01：表 11>

i) 「緑内障全体群」と「高眼圧症群」の眼圧の推移

原発開放隅角緑内障，正常眼圧緑内障，原発閉塞隅角緑内障，混合型緑内障，続発緑内障，発達緑内障及び落屑緑内障を緑内障全体群とした。

緑内障全体群 384 例（689 眼）及び高眼圧症群 69 例（114 眼）のいずれにおいても、眼圧は投与後下降し、12 ヶ月後における眼圧下降値（平均 ± 標準偏差）は投与前に比べ、緑内障全体群で 1.8 ± 3.7 mmHg（ $p < 0.01$ ），高眼圧症群で 3.1 ± 4.7 mmHg（ $p < 0.01$ ）と、有意な眼圧の低下が認められた（図 2.7.6.3.1-2 及び表 2.7.6.3.1-6 参照）。

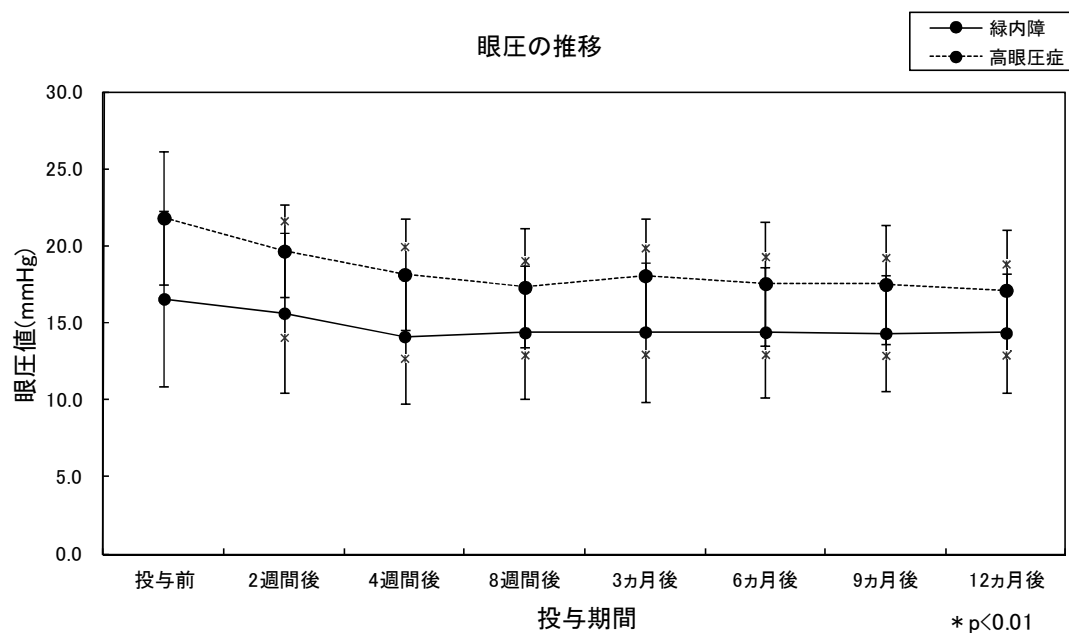


図 2.7.6.3.1-2 緑内障全体群と高眼圧症群における眼圧の推移

<資料番号 5.3.6-01 : 図 4>

表 2.7.6.3.1-6 緑内障全体群と高眼圧症群における眼圧の推移

緑内障全体群

投与期間 (例数)	投与前 (376)	2週間後 (56)	4週間後 (130)	8週間後 (179)	3ヵ月後 (257)	6ヵ月後 (275)	9ヵ月後 (256)	12ヵ月後 (244)
眼数	666	98	228	317	454	485	452	429
平均	16.6	15.6	14.1	14.4	14.4	14.4	14.3	14.4
標準偏差	5.7	5.2	4.3	4.3	4.5	4.2	3.8	3.9
眼圧下降値								
平均		3.4	1.9	2.1	2.2	1.6	1.8	1.8
標準偏差		5.1	3.4	3.8	3.8	3.4	4.4	3.8
眼圧下降率								
平均		13.981	9.181	9.958	10.122	7.424	7.119	7.548
標準偏差		17.566	18.464	18.889	20.472	21.129	24.863	20.667

高眼圧症群

投与期間 (例数)	投与前 (66)	2週間後 (13)	4週間後 (20)	8週間後 (25)	3ヵ月後 (42)	6ヵ月後 (40)	9ヵ月後 (42)	12ヵ月後 (42)
眼数	110	21	32	38	69	65	68	66
平均	21.8	19.7	18.1	17.3	18.1	17.6	17.5	17.1
標準偏差	4.3	3.0	3.6	3.8	3.7	4.0	3.9	3.9
眼圧下降値								
平均		4.6	3.9	4.8	3.2	3.9	3.3	3.1
標準偏差		3.1	4.1	4.5	4.2	4.7	4.5	4.7
眼圧下降率								
平均		18.438	15.993	19.755	12.845	15.754	13.842	13.184
標準偏差		11.139	17.960	16.716	17.420	19.370	19.009	20.793

※眼圧下降率 = (投与前 - 投与後(各時点)) / 投与前 × 100

<資料番号 5.3.6-01 : 表 13>

ii) 「原発開放隅角緑内障群」と「正常眼圧緑内障群」の眼圧の推移

原発開放隅角緑内障群の 12 ヶ月後における眼圧下降値 (平均 ± 標準偏差) は、投与前に比

べ 2.5 ± 4.1 mmHg ($p < 0.01$) と有意に下降した。また、正常眼圧緑内障群においても 0.7 ± 2.4 mmHg ($p < 0.01$) と有意な眼圧低下が認められた (図 2.7.6.3.1-3 及び表 2.7.6.3.1-7 参照)。

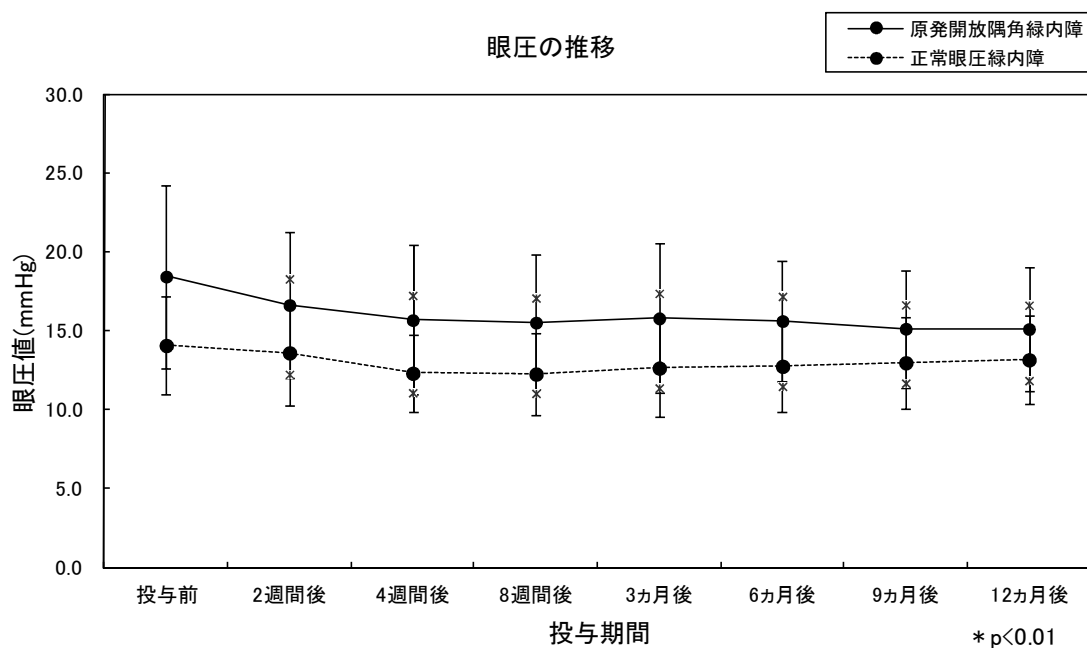


図 2.7.6.3.1-3 原発開放隅角緑内障群と正常眼圧緑内障群における眼圧の推移

<資料番号 5.3.6-01 : 図 5>

表 2.7.6.3.1-7 原発開放隅角緑内障群と正常眼圧緑内障群における眼圧の推移

原発開放隅角緑内障

投与期間 (例数)	投与前 (174)	2週間後 (28)	4週間後 (53)	8週間後 (83)	3ヵ月後 (120)	6ヵ月後 (127)	9ヵ月後 (124)	12ヵ月後 (119)
眼数	304	48	93	151	213	224	219	209
平均	18.4	16.6	15.7	15.5	15.8	15.6	15.1	15.1
標準偏差	5.8	4.6	4.7	4.3	4.8	3.8	3.7	3.9
眼圧下降値								
平均		4.5	1.7	2.3	2.7	2.1	2.6	2.5
標準偏差		6.3	4.4	3.9	4.0	4.0	5.1	4.1
眼圧下降率								
平均		16.892	5.775	10.101	11.271	8.618	9.929	10.954
標準偏差		20.620	22.889	20.438	21.515	23.873	28.335	22.529

正常眼圧緑内障

投与期間 (例数)	投与前 (160)	2週間後 (23)	4週間後 (62)	8週間後 (72)	3ヵ月後 (106)	6ヵ月後 (120)	9ヵ月後 (105)	12ヵ月後 (101)
眼数	291	43	111	129	194	213	188	180
平均	14.1	13.6	12.3	12.3	12.6	12.8	13.0	13.2
標準偏差	3.1	3.3	2.4	2.5	3.0	2.9	2.9	2.8
眼圧下降値								
平均		1.4	1.9	1.4	1.4	1.1	1.0	0.7
標準偏差		1.9	2.1	2.1	2.4	2.4	2.6	2.4
眼圧下降率								
平均		8.588	11.818	9.151	8.290	6.489	5.236	3.408
標準偏差		12.502	14.318	15.019	18.954	17.921	19.069	18.080

※眼圧下降率 = (投与前 - 投与後(各時点)) / 投与前 × 100

<資料番号 5.3.6-01 : 表 14>

iii) 「緑内障全体群」の眼圧の推移（前薬・併用薬の有無）

緑内障全体群の前薬（ミケラン点眼液）・併用薬有無の条件で、12 ヶ月後における眼圧下降値（平均 ± 標準偏差）は、投与前に比べ、前薬無・併用薬無で 2.2 ± 2.7 mmHg ($p < 0.01$) , 前薬無・併用薬有で 5.5 ± 7.5 mmHg ($p < 0.01$) , 前薬有・併用薬有で 1.8 ± 3.8 mmHg ($p < 0.01$) と有意に下降していたが、前薬有・併用薬無で有意差は認められなかった。

緑内障全体群の前薬有・併用薬無で有意差が認められなかった理由については、前薬で眼圧が低下しており、本点眼剤への切替え後も眼圧が維持されているためと考えられた。

iv) 「高眼圧症群」の眼圧の推移（前薬・併用薬の有無）

高眼圧症群の前薬有無の条件で、12 ヶ月後における眼圧下降値（平均 ± 標準偏差）は、投与前に比べ、前薬無・併用薬無で 5.9 ± 4.4 mmHg ($p < 0.01$) , 前薬無・併用薬有で 5.7 ± 2.5 mmHg ($p < 0.01$) と有意に下降していたが、前薬有・併用薬無で 0.4 ± 4.3 mmHg, 前薬有・併用薬有で 1.2 ± 3.6 mmHg の両条件では有意差は認められなかった。

高眼圧症群の前薬有・併用薬無及び前薬有・併用薬有で有意差が認められなかった理由については、前薬で眼圧が低下しており、本点眼剤への切替え後も眼圧が維持されているためと考

えられた。

v) 視野の経時的推移

緑内障全体群と高眼圧症群を合わせた 453 例（803 眼）について、眼ごとの機種別に左右の MD（Mean deviation 値又は Mean defect 値）を抽出し、各測定期間（投与前、6 ヶ月、12 ヶ月）の平均 ± 標準偏差を算出し、視野の経時的推移を検討した（図 2.7.6.3.1-4、表 2.7.6.3.1-8 参照）。

その結果、本点眼剤投与前後で両群の視野に有意な悪化は認められなかった。

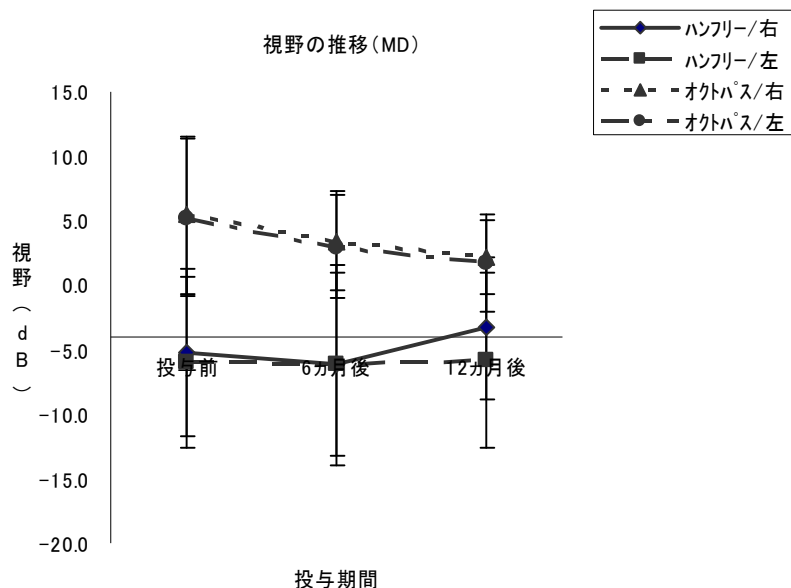


図 2.7.6.3.1-4 緑内障全体群・高眼圧症群（全体）の経時的 MD 値の推移

<資料番号 5.3.6-01：図 13>

表 2.7.6.3.1-8 緑内障全体群・高眼圧症群（全体）の経時的 MD 値の推移

機種	ハンフリー						オクトパス					
	右			左			右			左		
対象眼	MD			MD			MD			MD		
視野(dB)	MD			MD			MD			MD		
投与前	投与前	6ヵ月後	12ヵ月後	投与前	6ヵ月後	12ヵ月後	投与前	6ヵ月後	12ヵ月後	投与前	6ヵ月後	12ヵ月後
n	127	34	29	134	31	30	23	6	5	26	8	7
平均	-5.2	-6.1	-3.3	-6.0	-6.2	-5.9	5.4	3.4	2.2	5.3	3.0	1.7
標準偏差	6.4	7.0	5.5	6.7	7.7	6.8	6.1	3.9	2.8	6.1	4.0	3.8
変化量												
平均		-0.2	-0.3		-0.4	-0.3		0.1	-0.5		0.2	2.6
標準偏差		1.8	2.0		1.4	2.3		0.8	1.8		0.7	5.9

※6ヵ月後、12ヵ月後は投与前が存在するデータを対象とする

<資料番号 5.3.6-01：表 22>

(b) 特別な背景を有する患者

i) 小児

15 歳未満の小児に使用された症例はなかった。

ii) 高齢者

有効性解析対象症例 445 例について、65 歳未満と 65 歳以上の高齢者における有効性を検討した結果、65 歳以上の高齢者における有効率は 93.2%、65 歳未満は 89.4%と統計学的有意差は認められなかった ($p = 0.2336$)。なお、65 歳以上の高齢者を更に 65 歳以上 75 歳未満群、75 歳以上群に分けて検討した。75 歳以上群の有効率は 92.2%であり、65 歳以上 75 歳未満群の有効率 94.0%と比較して有意差は認められなかった ($p = 0.7897$)。65 歳未満群も含めて 3 群で比較した結果においても有意差は認められなかった ($p = 0.4169$)。

iii) 妊産婦

妊産婦に使用された症例はなかった。

iv) 腎疾患を有する患者

有効性解析対象症例 445 例について、腎疾患の有無別の有効性について検討した結果、腎疾患を合併していない患者の有効率は 91.7%であり、腎疾患を合併した患者の有効率 100.0%と比較して統計学的有意差は認められなかった ($p = 1.0000$)。

v) 肝疾患を有する患者

有効性解析対象症例 445 例について、肝疾患の有無別の有効性について検討した結果、統計学的有意差は認められなかった。

vi) 長期使用例

有効性解析対象症例 445 例について、投与期間別の有効性を検討した結果、統計学的有意差は認められなかった (表 2.7.6.3.1-9 参照)。

表 2.7.6.3.1-9 投与日数別の有効率

要因	症例数	有効	無効	判定不能	有効率(%)	検定結果
28 日未満	15	8	1	6	88.9	$p = 0.5422$ NS
28 日以上 84 日未満	34	19	4	11	82.6	
84 日以上 168 日未満	31	22	1	8	95.7	
168 日以上 252 日未満	19	13	2	4	86.7	
252 日以上 336 日未満	32	20	1	11	95.2	
336 日以上	314	240	20	54	92.3	

検定方法： χ^2 検定，NS：not significant

<資料番号 5.3.6-01：表 30>

2.7.6.3.1.3 特定使用成績調査のまとめ

(1) 安全性

- 安全性解析対象症例 453 例のうち、本点眼剤の副作用は 14 例 (3.09%) 18 件認められた。主な副作用は、頭痛 2 件 (0.44%)，眼瞼炎 2 件 (0.44%)，角膜糜爛 2 件 (0.44%) などであり、未知の副作用として頻尿が 1 件 (0.22%) 認められたが、重篤な副作用は認められなかった。
- 製剤別の副作用発現症例率は、1%製剤で 1.60% (2/125 例)，2%製剤で 3.77% (12/318 例) と 2%製剤で高い傾向を示したものの、有意差は認められなかった。
- 重点調査項目の副作用として、不整脈 1 件及び動悸 1 件の計 2 件 (2 例) が認められ、それぞれ軽微及び中等度であり、発現割合としても特に問題ないものと考えられた。不整脈及び動悸はいずれも既知であり、転帰は本点眼剤を中止することにより「軽快又は回復」した。呼吸器系の副作用は認められなかった。
- 特別な背景を有する患者として、高齢者、腎疾患を有する患者、肝疾患を有する患者及び長期使用例について検討したが、特に問題点は見出されなかった。

(2) 有効性

- 有効性解析対象症例 445 例から判定不能 94 例を除いた 351 例の有効率は 91.7% (322/351 例) であった。
- 有効性解析対象症例に両眼で対象疾患が異なる症例 8 例 (16 眼) を加算した眼ごとの有効性解析対象症例 453 例 (803 眼) において、本点眼剤は、緑内障全体、高眼圧症、原発開放隅角緑内障及び正常眼圧緑内障のいずれの群に対しても眼圧下降を示し、12 ヶ月後に有意な眼圧の低下が認められた。
- 緑内障と高眼圧症を合わせた全体の眼ごとの視野の経時的推移では、本点眼剤投与前後で視野の有意な悪化は認められなかった。
- 高齢者 (65 歳未満と 65 歳以上の患者)、腎疾患 (有無別)、肝疾患 (有無別) 及び長期使用例 (投与期間別) について本点眼剤の有効性をそれぞれ比較したが、いずれも統計学的に有意な差は認められなかった。