

審議結果報告書

平成 30 年 9 月 5 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] エイベリス点眼液0.002%
[一 般 名] オミデネパグ イソプロピル
[申 請 者 名] 参天製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 11 月 22 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 8 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

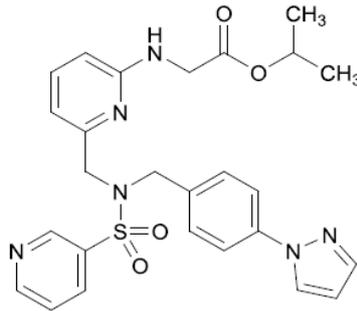
平成 30 年 8 月 21 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] エイベリス点眼液 0.002%
[一般名] オミデネパグ イソプロピル
[申請者] 参天製薬株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 11 月 22 日
[剤形・含量] 1 mL 中にオミデネパグ イソプロピル 20 µg を含有する点眼剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式：C₂₆H₂₈N₆O₄S

分子量：520.60

化学名：

(日本名) 2-[[6-({N-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル]ピリジン-3-スルホンアミド}メチル)ピリジン-2-イル]アミノ]酢酸 1-メチルエチル

(英名) 1-Methylethyl 2-[[6-({N-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]pyridine-3-sulfonamido}methyl)pyridin-2-yl]amino]acetate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

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

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

[効能又は効果]

緑内障、高眼圧症

[用法及び用量]

1回1滴、1日1回点眼する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成30年6月22日

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

申請品目

- [販売名] エイベリス点眼液 0.002%
- [一般名] オミデネパグ イソプロピル
- [申請者] 参天製薬株式会社
- [申請年月日] 平成29年11月22日
- [剤形・含量] 1 mL 中にオミデネパグ イソプロピル 20 µg を含有する点眼剤
- [申請時の効能・効果] 緑内障、高眼圧症
- [申請時の用法・用量] 1回1滴、1日1回点眼する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	17
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	18
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	37
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	38

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、宇部興産株式会社で創製された、選択的なプロスタノイド EP2 受容体作動薬であるオミデネパグのプロドラッグ体である。

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

なお、2017年11月現在、海外において本薬を有効成分とする点眼剤は承認されていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬は、 により に されている。

2.1.1 特性

原薬は白色～淡褐色の結晶又は結晶性の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、pH、解離定数、分配係数及び結晶多形について検討されている。原薬には、2種類の結晶形（A型及びB型）が認められているが、 における では が生成される。

2.1.2 製造方法

原薬は、 、 及び を出発物質として合成される。重要工程として、 工程が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、水分、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	製造所 A ^a /実生産/3 ロット	25°C	60%RH	低密度ポリエチレン袋/アルミラミネート袋/ファイバードラム	24 カ月
加速試験	製造所 A ^a /実生産/3 ロット	40°C	75%RH	ミラミネート袋/ファイバードラム	6 カ月
	製造所 B/実生産/1 ロット	40°C	75%RH		3 カ月

a) 承認申請書に記載された製造所とは異なる製造所

製造所 A 及び B の基準ロットにおける加速試験条件下での相対比較試験により、基準ロット間に品質上大きな差異は認められなかったため、製造所 A における長期保存試験の試験結果に基づき原薬の保存期間を設定すると申請者は説明している。以上より、ICH Q1E ガイドラインに基づき、原薬のリテスト期間は、低密度ポリエチレン袋及びアルミラミネート袋に入れ、これをファ

イバードラムで室温保存するとき、■カ月と設定された。なお、長期保存試験は■カ月まで継続される予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 mL 中に原薬 0.02 mg を含有する点眼剤である。製剤には、ポリオキシシル 35 ヒマシ油、濃グリセリン、クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、ベンザルコニウム塩化物、エデト酸ナトリウム水和物、水酸化ナトリウム、希塩酸及び精製水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は■、■、■、包装、表示、試験及び保管からなり、■工程、■及び■工程が重要工程とされている。なお、すべての工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

また、製剤の製造工程及び管理戦略の構築において、主に以下について検討されている。

- QTPP に基づき QA を設定
- 有効性及び安全性に対するリスク評価等により、CQA として、■、■、■、■、■及び■を抽出
- 製造工程が各 CQA に及ぼす影響を評価
- 各 CQA に影響を及ぼすとされた物質特性及び製造工程における管理戦略を構築

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (HPLC)、浸透圧比、pH、純度試験 [類縁物質 (HPLC)]、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、並びに定量法 [原薬 (HPLC) 及びベンザルコニウム塩化物 (HPLC)] が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	5°C	成り行き	ポリエチレン製容器/シュ	12 カ月
加速試験	/3 ロット	25°C	40%RH	リンクラベル包装/紙函	6 カ月

以上より、ICH Q1E ガイドラインに基づき、製剤の有効期間は、ポリエチレン製の容器に入れ、シュリンクラベル包装し、これを紙函に入れ冷蔵庫で保存するとき、18 カ月と設定された。なお、長期保存試験は■カ月まで継続される予定である。

2.R 機構における審査の概略

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

2.R.1 製剤の管理戦略について

機構は、製剤の管理戦略について検討した内容を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

まず、QTPP を達成するために必要と考えられた [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] を QA として設定した。また、有効性及び安全性に対するリスク評価において、原薬の物理的・化学的性質及び臨床試験用製剤の開発時等に得られた知識を踏まえ、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] を CQA として抽出した。

次に、製造工程が各 CQA に及ぼす影響を検討し、[REDACTED] を除くすべての CQA について、関連する物質特性及び工程パラメータを特定した上で、製造方法、並びに規格及び試験方法により管理することとした。なお、[REDACTED] については、[REDACTED] 及び [REDACTED] の管理により保証することとした。

機構は、製剤の製造工程に対し一定の検討が行われ、当該検討結果に基づき適切な管理戦略が策定されていると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。また、一部の試験では、本薬の活性代謝物であるオミデネパグについても検討が行われた。なお、特に記載のない限り、数値は平均値又は平均値±標準誤差で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 プロスタノイド受容体に対する親和性 (CTD4.2.1.1-1、4.2.1.1-2)

ヒト遺伝子組換え型受容体を発現させた細胞の膜画分を用い、各種ヒトプロスタノイド受容体 (DP1、DP2、EP1、EP2、EP3、EP4、FP 及び IP 受容体) に対する本薬及びオミデネパグの結合親和性を検討した結果は表 3 のとおりであった。

表 3 本薬及びオミデネパグ (活性代謝物) のヒトプロスタノイド受容体に対する結合阻害定数 (Ki)

受容体	発現細胞	Ki 値 (nmol/L)	
		本薬	オミデネパグ
DP1	1321N1 細胞	> 10000 ^{a)}	> 6800 ^{a)}
DP2	CHEM-1 細胞	> 10000 ^{a)}	> 10000 ^{a)}
EP1	HEK-293 細胞	1700	> 10000 ^{a)}
EP2	HEK-293 細胞	>4600 ^{a)}	3.6
EP3	HEK-293 細胞	> 10000 ^{a)}	> 10000 ^{a)}
EP4	HEK-293 細胞	> 10000 ^{a)}	> 10000 ^{a)}
FP	HEK-293 細胞	>4500 ^{a)}	> 10000 ^{a)}
IP	HEK-293 細胞	> 10000 ^{a)}	> 10000 ^{a)}

検討回数：3回

a) 検討に用いた最高濃度 (1.0×10^{-5} mol/L) における阻害率は3回中1回以上で50%未満であり、Ki 値及び IC₅₀ 値の平均値が算出されなかったため、「> IC₅₀ 値の最低値」を記載した。

3.1.2 プロスタノイド受容体に対するアゴニスト活性 (CTD4.2.1.1-4)

ヒト遺伝子組換え型受容体を発現させた細胞を用い、各種ヒトプロスタノイド受容体 (EP1、EP2、EP4 及び FP 受容体) に対する本薬及びオミデネパグのアゴニスト活性¹⁾を検討した結果は、表 4 のとおりであった。

表 4 本薬及び代謝物のヒトプロスタノイド受容体に対する結合阻害定数 (EC₅₀)

受容体	発現細胞	EC ₅₀ 値 (nmol/L)	
		本薬	オミデネパグ
EP1	HEK-293 細胞	> 10000 ^{a)}	- ^{b)}
EP2	CHO 細胞	> 10000 ^{a)}	8.3
EP4	CHO 細胞	- ^{b)}	> 10000 ^{a)}
FP	HEK-293 細胞	> 10000 ^{a)}	- ^{b)}

検討回数：3 回

a) 検討に用いた最高濃度 (1.0 × 10⁻⁵ mol/L) における反応率は 3 回とも 50%未満であったため、平均値を算出せず「> 10000」を記載した。

b) 測定せず

3.1.3 オミデネパグの各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する親和性 (CTD4.2.1.1-3)

プロスタノイド受容体 (CRTH2、DP、EP2、EP3、EP4) を含む 114 種の受容体、6 種のトランスポーター、7 種のイオンチャネルに対するオミデネパグ (10 μmol/L) の結合親和性を検討した結果、EP2 及び EP4 受容体に対する阻害率は 94.7 及び 66.0%であったが、それら以外のいずれの生体内分子に対しても 50%以上の阻害率を示すものはなかった。

3.1.4 正常眼圧サルにおける本薬の眼圧下降作用 (CTD4.2.1.1-5)

サルの片眼に本薬 (0.0001%、0.001%及び 0.01%) 又は LAT、反対眼に基剤を、それぞれ 20 μL ずつ 1 日 1 回 7 日間点眼した。点眼 1 及び 7 日目において、点眼直前、点眼後 2、4、6 及び 8 時間に眼圧を測定した結果、初回点眼直前からの眼圧変化値は、本薬 0.0001%、0.001%、0.01%群でそれぞれ-0.8~-1.7、-1.5~-7.2、-6.6~-12.9 mmHg、LAT 群で 0.2~-1.9 mmHg の範囲内で推移した。

3.1.5 レーザー誘発高眼圧サルに対する本薬の眼圧下降作用 (CTD4.2.1.1-6)

レーザー誘発高眼圧サル²⁾の片眼に本薬 0.01%又は LAT、反対眼に基剤をそれぞれ 20 μL ずつ単回点眼した³⁾。点眼直前、点眼後 2、4、6 時間に眼圧を測定した結果、本薬群及び LAT 群において点眼後 2 時間から眼圧下降作用が認められ、点眼直前の眼圧値からの眼圧変化量は点眼後 6 時間に最大となった (本薬群：-19.7±3.1 mmHg、LAT 群：-9.3±2.0 mmHg)。

3.1.6 房水動態に対する本薬の影響 (CTD4.2.1.1-7)

レーザー誘発高眼圧サル²⁾の両眼に本薬 0.002%又は基剤を 20 μL ずつ 1 日 1 回 7 日間点眼した。投与 7 日目の点眼後の房水動態をフルオロフォトメトリー法により測定した結果、高眼圧眼にお

1) EP2 受容体及び EP4 受容体に対するアゴニスト活性は細胞内 cAMP 産生量を、EP1 受容体及び FP 受容体に対するアゴニスト活性は細胞内カルシウム濃度の変化量を指標として評価した。

2) サル片眼の線維柱帯部分をアルゴンレーザーで全周にわたって照射した。

3) 各薬剤投与後に 7 日間の Washout 期間を設け、全動物に全薬剤を投与した。

ける本薬群及び基剤群の房水流量はそれぞれ 3.03 ± 0.18 及び 2.93 ± 0.26 $\mu\text{L}/\text{min}$ （基剤群に対する本薬群の増加率⁴⁾：3.5%）であり差は認められなかったが、房水流出率は 0.18 ± 0.04 及び 0.11 ± 0.03 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mmHg}$ （増加率：71.2%）、ぶどう膜強膜流出量は 2.94 ± 0.55 及び 1.07 ± 0.50 $\mu\text{L}/\text{min}$ （増加率：176.2%）であり、いずれも本薬群で増加した。

3.2 安全性薬理試験（CTD4.2.3.2-1、4.2.3.2-3、参考 CTD4.3-3、4.3-4）

本薬を用いた安全性薬理試験成績の概略は表5のとおりであった。

表5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	用量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	サル(雌雄各3例/群)	一般状態観察	本薬 0.003、0.01、0.03%、1日1回(30 $\mu\text{L}/\text{眼}$)、13週間 本薬 0.03%、1日2回(30 $\mu\text{L}/\text{眼}$ を5分間隔で2回投与し、8時間後に同じ方法で再度投与した)、13週間	点眼(片眼)	影響なし	4.2.3.2-1
	SDラット(雌雄各10例/群)	一般状態観察	本薬 0.04、0.2、1.0 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、4週間	皮下	影響なし	4.2.3.2-3
心血管系	hERG発現CHO細胞(3標本)	hERG電流	オミデネバグ 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$	<i>in vitro</i>	影響なし	4.3-3 ^{a)}
	イヌ(雌雄各2例)	心電図、血圧、心拍数、脈拍	オミデネバグを 0.04、0.27、2.60 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の順に3日間ずつ連続して投与し、3日間休薬した後 1.02 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を3日間投与	吸入	1.02 及び 2.60 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ：心拍数増加、PR間隔短縮、血圧低下、脈拍増加、QTc間隔延長	4.3-4 ^{a)}
	サル(雌雄各3例/群)	心電図、血圧	本薬 0.003、0.01、0.03%、1日1回(30 $\mu\text{L}/\text{眼}$)、13週間 本薬 0.03%、1日2回(30 $\mu\text{L}/\text{眼}$ を5分間隔で2回投与し、8時間後に同じ方法で再度投与した)、13週間	点眼(片眼)	影響なし	4.2.3.2-1
呼吸系	イヌ(雌雄各2例)	呼吸数、1回換気量、分時換気量	オミデネバグを 0.04、0.27、2.60 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の順に3日間ずつ連続して投与し、3日間休薬した後 1.02 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を3日間投与	吸入	影響なし	4.3-4 ^{a)}

a) 申請者社内資料

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、緑内障及び高眼圧症に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

3.R.1 本薬の作用機序について

機構は、本薬の作用機序について、既承認のプロスタグランジン受容体を介した緑内障治療薬と薬理学的プロファイルを比較した上で説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬は点眼後速やかに加水分解を受け、オミデネバグとしてプロスタノイド EP2 受容体に対するアゴニスト活性を示すこと（3.1.2 参照）、プロスタノイド EP2 受容体は平滑筋に広く分布し、刺激により平滑筋を弛緩させること（Pharmacol Rev 1994; 46: 205-29）から、本薬は眼内において EP2 受容体を介した平滑筋弛緩作用により、ぶどう膜強膜流出路及び線維柱帯流出路からの房水流出促進作用を示す（3.1.6 参照）と考えられる。一方、既承認のプロスタグランジン受容体を介

4) (本薬群の平均値-基剤群の平均値)/基剤群の平均値×100%で算出した。

した緑内障治療薬のうち LAT 等の FP 受容体作動薬は、細胞外マトリックスの分解によりぶどう膜強膜流出路からの房水流出を促進させる作用が考えられている (Ophthalmic Genet 2017; 38: 108-16)。また、プロスタマイドアナログであるビマトプロストは、FP 受容体と類似した機能を有するプロスタマイド受容体を介して、FP 受容体作動薬と同様の機序により眼圧下降作用を示すと考えられている (「平成 21 年 5 月 8 日付け審査報告書 ルミガン点眼液 0.03%」参照)。

機構は、以下のように考える。

緑内障及び高眼圧症に対する本薬の眼圧下降作用に関する申請者の説明は概ね受入れ可能である。ただし、本薬は既承認のプロスタグランジン受容体を介した緑内障治療薬と同様に、ぶどう膜強膜流出路からの房水流出促進作用を有すること等から、プロスタグランジン受容体を介して作用する既承認の緑内障治療薬を本薬と併用する際の安全性等については、臨床試験成績も踏まえて検討する必要がある (7.R.2.5 参照)。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、ラット、ウサギ、サル及びヒトにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。サルの血漿中本薬濃度、並びにラット、ウサギ、サル及びヒトの血漿中オミデネパグ濃度は、LC-MS/MS (定量下限は、それぞれ 0.01、0.1、0.1、0.005 及び 0.05 ng/mL) を用いて測定された。また、本薬及びオミデネパグ ¹⁴C 標識体を用いた試験における生体試料中の放射能は液体シンチレーションカウンター、マイクロプレートシンチレーションカウンター及び HPLC を用いて測定された。

なお、特に記載のない限り、本薬の投与量はオミデネパグ イソプロピルとしての投与量で示し、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示している。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.3.1-1)

雄性サル (2 例) の両眼に本薬 ¹⁴C 標識体 0.03% を 30 μ L ずつ単回点眼したとき、全血及び血漿中放射能の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、全血及び血漿中放射能濃度は C_{max} を示したあと速やかに減少し、点眼後 2 及び 4 時間以降は定量下限未満となった。

表 6 雄性サルに本薬 ¹⁴C 標識体 0.03% を単回点眼したときの全血及び血漿中放射能の薬物動態パラメータ

	評価例数	C_{max} (ng eq/g)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC _{0-last} (ng eq.h/g)
全血	2	2.58	0.25	NC	1.44
血漿	2	4.79	0.25	0.39	3.55

平均値、NC：算出されず

雄性ラット (4 例/時点) に本薬 ¹⁴C 標識体 0.03 mg/kg を単回皮下投与したとき、全血及び血漿中放射能、並びに血漿中 ¹⁴C-オミデネパグ濃度の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。また、血漿中 ¹⁴C-本薬濃度はすべての測定時点で定量下限未満であった。

表7 雄性ラットに本薬 ¹⁴C 標識体 0.03 mg/kg を単回皮下投与したときの
全血及び血漿中放射能並びに ¹⁴C-オミデネパグの薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng eq/g)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-last} (ng eq·h/mL)
全血	放射能	5.03	0.5	6.35	24.0
血漿	放射能	9.85	0.5	4.33	34.6
血漿	¹⁴ C-オミデネパグ	6.92	0.5	0.42	7.8

評価例数：4 例/時点、各値は血漿中平均濃度から算出

雌性サル（3 例）の片眼に本薬 0.1% を 30 μL 単回点眼したとき、血漿中オミデネパグの C_{max} は 2.02 ± 0.99 ng/mL、t_{max} は 0.25 h、t_{1/2} は 1.10 ± 0.06 h、AUC_{0-∞} は 0.80 ± 0.26 ng·h/mL であった。なお、血漿中本薬濃度は本薬単回点眼後 0.25 時間で 0.048 ng/mL を示した後、0.5 時間以降は定量下限未満であった。

4.1.2 反復投与試験 (CTD4.2.3.2-1、4.2.3.2-3、4.2.3.2-4)

雌雄サル（雌雄各 3～5 例/群）の片眼に本薬 0.003%、0.01% 及び 0.03% を 30 μL/眼 1 日 1 回、又は本薬 0.03% を 60 μL/眼（30 μL/眼を 5 分間隔で 2 回）8 時間間隔で 1 日 2 回、13 週間反復点眼したとき、血漿中オミデネパグの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8 サルに本薬を反復点眼したときの血漿中オミデネパグの薬物動態パラメータ

本薬投与量	評価例数	評価時期	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h) ^{a)}		t _{1/2} (h)		AUC _{0-4h} (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.003% 30 μL/回 1 日 1 回	3	1 日目	0.368 ±0.079	0.337 ±0.075	0.083	0.083	0.184 ±0.011	0.131 ±0.114	0.100 ±0.004	0.071 ±0.012
	3	4 週目	0.279 ±0.067	0.402 ±0.050	0.083	0.083	0.177 ±0.017	0.222 ±0.008	0.082 ±0.016	0.073 ±0.009
	3	13 週目	0.268 ±0.051	0.331 ±0.055	0.083	0.083	0.191 ±0.014	NC	0.073 ±0.005	0.067 ±0.013
0.01% 30 μL/回 1 日 1 回	3	1 日目	0.850 ±0.078	0.703 ±0.085	0.083	0.083	0.262 ±0.145	0.264 ±0.146	0.223 ±0.047	0.169 ±0.037
	3	4 週目	0.781 ±0.035	0.623 ±0.070	0.083	0.083	0.250 ±0.175	0.189 ±0.019	0.224 ±0.019	0.143 ±0.027
	3	13 週目	0.773 ±0.101	0.623 ±0.063	0.083	0.083	0.275 ±0.165	0.482 ±0.525	0.190 ±0.050	0.154 ±0.014
0.03% 30 μL/回 1 日 1 回	5	1 日目	1.74 ±0.44	1.75 ±0.50	0.083	0.083	0.509 ±0.364	0.361 ±0.102	0.638 ±0.145	0.565 ±0.213
	5	4 週目	1.74 ±0.51	1.87 ±0.33	0.083	0.083	0.557 ±0.406	0.359 ±0.082	0.654 ±0.209	0.602 ±0.233
	5	13 週目	1.38 ±0.18	1.40 ±0.28	0.083	0.083	0.414 ±0.273	0.336 ±0.085	0.535 ±0.153	0.479 ±0.117
0.03% 60 μL/回 1 日 2 回	5	1 日目	3.30 ±0.27	2.09 ±0.74	0.083	0.083	0.899 ±0.146	0.982 ±0.245	1.29 ±0.23	0.764 ±0.235
	5	4 週目	3.99 ±1.60	2.25 ±0.77	0.083	0.083	0.686 ±0.221	0.812 ±0.264	1.52 ±0.30	1.00 ±0.32
	5	13 週目	3.21 ±1.58	2.02 ±0.49	0.083	0.083	0.812 ±0.233	1.07 ±0.13	1.30 ±0.45	0.747 ±0.196

平均値 ± 標準偏差（評価例数）、NC：算出されず

a) 中央値

雌雄ラット（雌雄各 4 例/群）に本薬 0.01、0.02、0.04、0.2 及び 1 mg/kg を 1 日 1 回 4 週間反復皮下投与したとき、血漿中オミデネパグの薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。

表9 ラットに本薬を反復皮下投与したときの血漿中オミデネパグの薬物動態パラメータ

本薬 投与量	評価 例数	評価 時期	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h) ^{a)}		t _{1/2}		AUC _{0-8h} (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.01 mg/kg/日	4	1日目	1.58 ± 0.29	0.96 ± 0.08	0.500	0.375	0.84 ± 0.22 ^{b)}	1.35 ^{c)}	2.54 ± 0.14	1.80 ± 0.14
	4	4週目	1.55 ± 0.15	1.19 ± 0.16	1.00	0.750	1.10 ± 0.37	NC	3.96 ± 0.30	2.57 ± 0.32
0.02 mg/kg/日	4	1日目	2.68 ± 0.21	2.45 ± 0.57	0.750	0.750	1.03 ^{c)}	0.81 ± 0.12 ^{b)}	5.11 ± 0.48	4.53 ± 1.54
	4	4週目	3.77 ± 0.68	4.03 ± 2.09	1.00	0.500	0.88 ± 0.17	0.78 ± 0.21	8.41 ± 0.32	6.59 ± 0.92
0.04 mg/kg/日	8	1日目	8.47 ± 3.86	4.86 ± 1.32	0.500	0.500	0.606 ± 0.104	0.729 ± 0.155 ^{d)}	12.9 ± 3.0	9.53 ± 1.74
	8	4週目	7.08 ± 1.53	6.96 ± 3.04	1.00	1.00	1.26 ± 0.69	0.653 ± 0.122 ^{c)}	18.4 ± 1.4	14.9 ± 5.9
0.2 mg/kg/日	4	1日目	45.3 ± 9.2	28.6 ± 2.8	0.500	0.500	0.48 ± 0.05	0.56 ± 0.15 ^{b)}	71.0 ± 6.6	50.4 ± 4.7
	4	4週目	33.2 ± 3.5	22.5 ± 3.8	1.00	1.00	1.04 ± 0.27	0.70 ± 0.14	86.9 ± 5.5	51.5 ± 5.7
1.0 mg/kg/日	4	1日目	257 ± 57	203 ± 26	0.750	1.00	0.60 ± 0.15	0.553 ^{c)}	456 ± 44	356 ± 33
	4	4週目	201 ± 25	166 ± 26	1.00	1.00	0.74 ± 0.13	0.79 ± 0.18	483 ± 57	356 ± 33

平均値±標準偏差、NC：算出されず

a) 中央値、b) 3例、c) 2例、d) 7例、e) 4例

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

4.2.1.1 全身組織・臓器分布 (CTD4.2.2.2-2)

雄性ラット（血漿及び全血中濃度：2例、組織中濃度：4例/時点）に本薬 ¹⁴C 標識体 0.03 mg/kg を単回皮下投与したとき、組織中放射能濃度の C_{max} は、回腸、空腸、十二指腸、腎臓、肝臓、結腸の順に高値を示し、ほとんどの組織で投与後 0.25～1 時間後に C_{max} に達した後、血漿中濃度と同様に速やかに減少した。投与 24 時間後に放射能が定量された組織は、投与部位、消化管、全血、ハーダー腺、腎臓、肝臓、唾液腺及び皮膚であった。

4.2.1.2 眼組織分布 (CTD4.2.2.2-1)

雄性サル（2例/時点）の両眼に本薬 ¹⁴C 標識体 0.03% を 30 μL ずつ単回点眼したとき、放射能濃度は、角膜、眼球結膜、眼瞼結膜及び線維柱帯では投与 0.25 時間後、その他の眼組織では投与 1～4 時間後に C_{max} に達し、C_{max} は角膜、眼球結膜、線維柱帯、眼瞼結膜、強膜、虹彩、房水、毛様体、脈絡膜-網膜色素上皮の順に高値を示した。なお、投与 24 時間後の放射能はいずれの眼組織においても C_{max} の 1/10 未満に減少したことから、本薬を長期間点眼したときの眼局所への蓄積性は低く、また、メラニン含有組織である虹彩、毛様体及び脈絡膜-網膜色素上皮において放射能は経時的に減少し、点眼後 24 時間までに定量下限未満となることから、オミデネパグ及びその他代謝物のメラニン親和性はないと考えると申請者は説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合、血球移行性 (CTD4.2.2.3-1、4.2.2.3-2)

ラット、ウサギ、サル及びヒト血漿にオミデネパグ 0.25、2.5 及び 20 ng/mL を添加し、平衡透析法により血漿タンパク結合率を検討したとき、それぞれ 94.1～94.4%⁵⁾、96.9～97.0%⁵⁾、97.1～97.2%⁵⁾及び 97.8%であった。

マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒト全血にオミデネパグ ¹⁴C 標識体 1、10 及び 100 ng/mL を添加したとき、オミデネパグの血球分配率はそれぞれ 0～13.3%、0～16.3%、0～1.3%、0～8.3%及び 0～18.8%であり、血球画分への分配はほとんど認められなかった。

5) 血漿中オミデネパグ濃度 0.25 ng/mL では、非結合型のオミデネパグは定量下限未満となったため、正確な血漿タンパク結合率は定量できていない。

4.2.3 胎盤通過性及び胎児移行性 (CTD4.2.2.3-3)

妊娠 18 日目のラット (4 例/時点) に本薬 ^{14}C 標識体 0.03 mg/kg を単回皮下投与したとき、母動物における胎盤及び羊水、並びに胎児における組織中放射能濃度はすべての測定時点において定量下限未満であった。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝

4.3.1.1 肝細胞を用いた検討 (CTD4.2.2.4-2)

マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトの肝細胞に本薬 ^{14}C 標識体 1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、30 分後にはいずれの種においても未変化体は消失し、主要代謝物としてオミデネパグが生成された。その他、主にオミデネパグの *N*-脱アルキル化体 (M3) 及び酸化体 (M10) が認められた。

4.3.1.2 本薬の代謝に関与するカルボキシルエステラーゼ分子種の検討 (CTD4.2.2.4-4)

ヒト各カルボキシルエステラーゼ分子種 (CES1 及び CES2) 発現系に本薬 ^{14}C 標識体 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、本薬の加水分解代謝によるオミデネパグの生成を評価したとき、CES1 でのみオミデネパグが生成した。

4.3.1.3 オミデネパグの代謝に関与する CYP 分子種の検討 (CTD4.2.2.4-3)

ヒト各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) 発現系にオミデネパグ 5 nmol/L を添加したとき、オミデネパグは主に CYP3A4 で代謝された。

4.3.2 *In vivo* 代謝 (CTD4.2.2.2-2、4.2.2.4-1)

雄性ラット (4 例/時点) に本薬 ^{14}C 標識体 0.03 mg/kg を単回皮下投与したとき、血漿中に未変化体は認められず、オミデネパグ及び構造未同定の代謝物 (M34) が認められた。尿中に未変化体及びオミデネパグは認められず、投与量に対して 1%未満である 12 種の代謝物が認められた。糞中に未変化体は認められず、主にオミデネパグ及びオミデネパグの酸化体 (M9) が認められた。また、投与後 0.5 時間の腎臓中及び肝臓中代謝物を検討したとき、腎臓中にオミデネパグ及び *N*-脱アルキル化体 (M28) が認められ、肝臓中にはオミデネパグ、*N*-脱アルキル化体 (M28) 及び構造未同定の代謝物 (M45) が認められた。

雄性ウサギ (2 例/時点) の両眼に本薬 ^{14}C 標識体 0.03% を 50 μL ずつ単回点眼したとき、角膜、眼房水及び虹彩毛様体に放射能が認められ、オミデネパグの濃度が最も高かった。未変化体は、虹彩毛様体では認められず、いずれの個体においても角膜及び眼房水ではほとんどの測定時点を通じて定量下限未満であった。

雄性ラット (4 例) の両眼に本薬 ^{14}C 標識体 0.03% を 5 μL ずつ単回点眼したとき、尿中には未変化体及びオミデネパグは認められず、投与量に対して 1%未満である代謝物が 8 種認められた。

糞中には主にオミデネパグが認められ、未変化体は認められなかった。また、胆管カニュレーションを施した雄性ラット（4例）の両眼に本薬 ^{14}C 標識体 0.03% を 5 μL ずつ単回点眼したとき、胆汁中には主にオミデネパグ及びオミデネパグの酸化体 (M10) が認められ、未変化体は認められなかった。

4.4 排泄

4.4.1 排泄経路 (CTD4.2.2.2-2)

雄性ラット（4例）の両眼に本薬 ^{14}C 標識体 0.03% を 5 μL ずつ単回点眼したとき、点眼後 168 時間までの尿中、糞中及び呼気中排泄率は、投与放射能に対して $4.03 \pm 0.54\%$ 、 $82.8 \pm 4.97\%$ 及び定量下限未満であった。

雄性ラット（4例/時点）に本薬 ^{14}C 標識体 0.03 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与後 24 時間までの尿中及び糞中の排泄率はそれぞれ $4.29 \pm 0.83\%$ 及び $70.3 \pm 15.7\%$ であった。

胆管カニュレーションを施した雄性ラット（4例）の両眼に本薬 ^{14}C 標識体 0.03% を 5 μL ずつ単回点眼したとき、点眼後 48 時間までの胆汁、尿及び糞中排泄率は、投与放射能に対して $50.4 \pm 8.84\%$ 、 $3.11 \pm 0.76\%$ 及び $19.8 \pm 3.83\%$ であった。なお、胆汁及び尿中排泄率の和から、点眼時の全身への吸収率は 53.5% と推定された。

4.4.2 乳汁移行性 (CTD4.2.2.3-3)

妊娠 18 日目のラット（4例/時点）に本薬 ^{14}C 標識体 0.03 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与後 24 時間までのすべての測定時点において乳汁中放射能濃度は定量下限未満であった。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導 (CTD4.2.2.4-5)

各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4/5) に対する特異的基質⁶⁾を用いて、ヒト肝ミクロソームに対するオミデネパグ (0.003~10 $\mu\text{mol/L}$) の直接的阻害作用及び代謝依存的阻害作用を検討したとき、オミデネパグは CYP3A4/5 による代謝を直接的に阻害した (IC_{50} : 5.04 $\mu\text{mol/L}$)。また、オミデネパグは 10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で CYP1A2 を代謝依存的に阻害した。しかしながら、本薬 0.0025% をヒトの両眼に 1 日 1 回 7 日間反復点眼したときの血漿中オミデネパグの C_{max} は約 35 pg/mL (0.073 nmol/L) であり、臨床的にオミデネパグがヒト CYP 活性を阻害する可能性は低いと申請者は説明している。

4.5.2 トランスポーターによる輸送及び輸送活性阻害 (CTD4.2.2.6-1)

ヒト MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P-gp、BCRP 及び BSEP 発現細胞、並びに BSEP 発現膜小胞に本薬又はオミデネパグを 1 及び 5 $\mu\text{mol/L}$ 添加したとき、本薬はこれらの基質にはならないことが示された。また、オミデネパグは OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp の基質であることが示された。

6) CYP1A2 : フェナセチン、CYP2B6 : bupropion、CYP2C8 : amodiaquine、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : S-mephenytoin、CYP2D6 : bufuralol、CYP3A4/5 : ミダゾラム、テストステロン

各輸送体に対する基質⁷⁾を用いて、各輸送体に対する本薬及びオミデネパグ (0.313~20 µmol/L⁸⁾) の阻害活性を検討した結果、本薬は MATE1 (IC₅₀ : >5 µmol/L)、MATE2-K (IC₅₀ : 約 5 µmol/L)、OAT3 (IC₅₀ : 8.96 µmol/L)、OCT1 (IC₅₀ : 2.26 µmol/L)、OATP1B1 (IC₅₀ : 1.89 µmol/L)、OATP1B3 (IC₅₀ : >5 µmol/L) 及び BSEP (IC₅₀ : >5 µmol/L) を阻害した。また、オミデネパグは MATE2-K (IC₅₀ : >5 µmol/L)、OAT3 (IC₅₀ : 7.13 µmol/L)、OATP1B1 (IC₅₀ : 1.80 µmol/L)、OATP1B3 (IC₅₀ : >5 µmol/L) 及び P-gp (IC₅₀ : >5 µmol/L) を阻害した。しかしながら、本薬 0.0025% をヒトに反復点眼したときの血漿中オミデネパグの C_{max} は約 35 pg/mL (0.073 nmol/L) であること等から、臨床的に本薬及びオミデネパグがヒトトランスポーターの輸送活性を阻害する可能性は低いと申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

4.R.1 本薬の薬物動態の性差について

機構は、ラットにおいて本薬反復皮下投与時の血漿中オミデネパグの薬物動態に性差が認められていることから (4.1.2 参照)、その要因及びヒトにおいて本薬の薬物動態、有効性及び安全性に性差が認められる可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ラットにおいて本薬関連物質の尿中排泄率と比較して胆汁中排泄率は高値を示したこと (4.4.1 参照) から、オミデネパグは主に肝代謝によって消失すると推測される。ラットの雌雄間で各種 CYP 分子種の発現量に違いがあることが報告されていること (Biochem Pharmacol 1996; 51: 1041-50) から、ラットで認められた本薬の薬物動態の性差は、オミデネパグの代謝に雌雄差のある CYP 分子種が関与していることが要因であると考えられる。

ヒトにおける本薬投与時の薬物動態について、男性被験者のみで検討したことから性差の有無は不明である。また、ヒトにおけるオミデネパグの代謝には主に CYP3A4 が関与しているが (4.3.1.3 参照)、公表文献等においてヒトでの CYP3A4 の発現量や CYP3A 基質の臨床薬物動態の性差に関する見解は一致していないこと⁹⁾から、ヒトでの本薬の薬物動態に性差が生じる可能性を考察することは困難である。しかしながら、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (01171503 試験) のステージ 1 及びステージ 2、並びに国内第Ⅲ相試験 (01171504 試験) における 4 週時点での眼圧下降作用は、男性がそれぞれ -5.17 ± 2.78、-5.99 ± 2.68、及び -5.92 ± 3.34 mmHg、女性がそれぞれ -5.16 ± 3.05、-5.93 ± 2.27、及び -5.72 ± 2.47 mmHg であり、本薬の有効性に明らかな性差は認められなかった。また、国内臨床試験 (01171503 試験、01171504 試験及び 01171506 試験) において本薬 0.002% を単独投与した 227 例における男女別での有害事象の発現状況は表 10 のとおりであり、結膜充血等の眼局所の有

7) MATE1 : ¹⁴C-Tetraethylammonium、MATE2-K : ¹⁴C-Tetraethylammonium、OAT1 : ¹⁴C-パラアミノ馬尿酸、OAT3 : ³H-Estrone-3-sulfate、OCT1 : ¹⁴C-Tetraethylammonium、OCT2 : ¹⁴C-メトホルミン、OATP1B1 : ³H-Estradiol-17 β -D-glucuronide、OATP1B3 : ³H-Cholecystokinin octapeptide

8) P-gp、BCRP 及び BSEP に対しては、本薬又はオミデネパグ 1 及び 5 µmol/L 添加時の阻害活性 (IC₅₀) を評価した。

9) Hepatology 2003; 38: 978-88、Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2001; 26: 193-200、Biochem Pharmacol 1992; 44: 275-83、Clin Pharmacol Ther 1990; 48: 365-74、Pharmacol Exp Ther 1994; 270: 414-23、Biochem Pharmacol 1995; 50: 723-30、Drug Metab Dispos 2005; 33: 426-33

害事象の発現割合は男性と比較して女性で高値を示したが、認められた結膜充血はいずれの被験者においても非重篤であり回復したこと等から、男女別での眼局所の有害事象の発現割合の差異が、本剤の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

表 10 国内臨床試験^{a)}における男女別での有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	男性	女性
評価例数	106	121
すべての有害事象	53 (50.0)	62 (51.2)
眼局所の有害事象	25 (33.0)	49 (40.5)
主な眼局所の有害事象（いずれかで発現割合 5%以上）		
結膜充血	17 (16.0)	29 (24.0)
角膜肥厚	9 (8.5)	6 (5.0)
主な全身性の有害事象（いずれかで発現割合 5%以上）		
ウイルス性上気道感染	5 (4.7)	14 (11.6)

発現例数（発現割合（%））

a) 01171503 試験、01171504 試験及び 01171506 試験の併合

機構は、申請者の説明を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

サルを用いた単回点眼毒性試験及びラットを用いた単回皮下投与毒性試験が実施された。

表 11 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量	主な所見	概略の致死量	CTD
雌 カニクイザル	点眼 (片眼)	本薬 0.1% (30 µL/眼)	結膜充血 ^{a)}	0.1%超	参考 4.2.3.1-1
雌雄 ラット(SD)	皮下	①本薬 0.4 ^{b)} 、②1.3、 ③4.0 mg/kg	①～③：軟便	4.0 ^{c)} mg/kg 超	参考 4.2.3.1-2

a) 軽度の所見であり、点眼後 6 時間までに回復した。

b) 含有生理食塩液

c) 2 週間反復皮下投与毒性試験の初回投与後における評価結果

5.2 反復投与毒性試験

サル（13 及び 39 週）を用いた反復点眼毒性試験並びにラット（4、13 及び 26 週）を用いた反復皮下投与毒性試験が実施された。主な所見は、角膜厚の増加（サル）、肝細胞における核クロマチン増加及び腎臓近位尿細管上皮の好酸性物質の蓄積（ラット）であった。なお、サル（39 週）、ラット（26 週）の反復投与毒性試験での無毒性量（サル：0.01% (30 µL/眼)、ラット：0.03 mg/kg/日）における本薬の曝露量（AUC_{0-4h}）は、国内第 I 相試験（01171502 試験）の結果から推定された臨床用量（0.002%、1 回 1 滴、1 回/日）投与時の曝露量（AUC_{inf}）と比較して、サルで 30 倍（雄）及び 23 倍（雌）、ラットで 501 倍（雄）及び 321 倍（雌）高かった。

表 12 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	無毒性量	CTD
雌雄 カニク イザル	点眼 (片眼)	13 週間、そ の後 4 週間 休薬	①本薬 0 ⁰ %、②0.003%、 ③0.01%、④0.03% (30 µL/ 眼、1 回/日) 又は⑤0.03% (30 µL/眼、5 分間隔 2 回 投与を 2 回/日)	②～⑤：眼圧下降、縮瞳傾 向、角膜厚の増加	0.03% (30 µL/ 眼、5 分間隔 2 回投与を 2 回/ 日) ^{b)}	4.2.3.2-1
雌雄 カニク イザル	点眼 (片眼)	39 週間、そ の後 4 週間 休薬	①本薬 0 ⁰ %、②0.003%、 ③0.01% (30 µL/眼、1 回/ 日)	②、③：眼圧下降、縮瞳傾 向 ③：角膜厚の増加 (雌)	0.01% ^{b)}	4.2.3.2-2
雌雄 ラット (SD)	皮下	4 週間	①本薬 0 ⁰ 、②0.04、③ 0.2、④1.0 (mg/kg/日) (1 回/日)	②～④：肝臓の腫大・暗黒 調、肝細胞核クロマチン増 加、近位尿細管上皮内好酸 性物質 ③、④：甲状腺腫大 (雄) ④：軟便、腎臓の腫大・暗 黒調 (雄)、肝細胞 PNCA 陽性細胞増加傾向 ^{a)} 、甲状腺 コロイド濾胞拡張 (雌)、 腺胃上皮内ヒアリン封入 体、腺胃境界縁の空砲 (雄)	0.04 mg/kg/日 未満	4.2.3.2-3
雌雄 ラット (SD)	皮下	4 週間、そ の後 5 週間 休薬	①本薬 0 ⁰ 、②0.01、③ 0.02、④0.04 (mg/kg/日) (1 回/日)	④：肝細胞核クロマチン増 加、近位尿細管上皮内好酸 性物質 回復性：あり	0.02 mg/kg/日	4.2.3.2-4
雌雄 ラット (SD)	皮下	13 週間、そ の後 4 週間 休薬	本薬 0 ⁰ 、0.003、0.01、0.03 (mg/kg/日) (1 回/日)	特記所見なし	0.03 mg/kg/日	4.2.3.2-5
雌雄 ラット (SD)	皮下	26 週間、そ の後 4 週間 休薬	本薬 0 ⁰ 、0.003、0.01、0.03 (mg/kg/日) (1 回/日)	特記所見なし	0.03 mg/kg/日	4.2.3.2-6

- a) 基剤 ()、及び の)
- b) 眼圧下降は、薬理学的作用による変化であること、縮瞳傾向は回復性を有する変化であり対光反射も正常であったことから、いずれの所見も毒性所見とは判断されていない。サルを用いた 13 週点眼毒性試験で認められた角膜厚の増加は、回復性を有する変化であること及び角膜に基質的变化は認められていないことから、毒性所見とは判断されていない。なお、サルを用いた 39 週反復点眼毒性試験において認められた角膜厚の増加は、処置眼において投与開始前より対照群と比較して角膜厚の有意な増加が認められたこと、無処置眼でも対照群と比較して角膜厚の有意な増加が認められたこと、及び処置眼と無処置眼の間で角膜厚の有意な違いは認められなかったことから、偶発的な所見であると判断されている。
- c) 左眼に 0.01% DE-117 点眼液基剤 ()、及び の)、右眼に 0.003% DE-117 点眼液基剤 ()、及び の) を点眼した。
- d) 含有生理食塩液
- e) 雄の 1.0 mg/kg 群において増加傾向が認められたものの、統計学的に有意な変化ではなかった。
- f) 含有生理食塩液

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた小核試験が実施され、マウスリンフォーマ TK 試験では陽性と判定された。マウスリンフォーマ TK 試験の結果について、染色体レベルの変異を示唆する小コロニー増加率の上昇によるものであり閾値が存在すること、当該毒性試験における染色体構造異常を誘発しない濃度 (直接法 24 時間処理時 400 µg/mL) は本剤 (本薬 0.002%、20 µg/mL) と比較して 20 倍、またサル単回点眼後の眼組織内濃度の 320 倍以上高い濃度であること、及び本薬は眼局所に蓄積

する可能性が低いことから、本薬が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと申請者は説明している。

表 13 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処理)	用量 ^{a)}	試験成績	CTD
in vitro	細菌を用いる 復帰突然変異 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9-	本薬 39.1、78.1、156、 313 ^{b)} 、625 ^{b)} 、1250 ^{b)} 、2500 ^{b)} 、5000 ^{b)}	陰性	4.2.3.3.1-1
			S9+	本薬 156、313、625、1250、 2500、5000 ^{b)}		
	ほ乳類培養細胞を用いる染色 体異常試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5187Y/TK+/- 3.7.2c 細胞)	S9- (3時間)	本薬 0、1100、1200、1300、 1400、1500、1600、1700 ^{c)} 、 1800 ^{c)}	陽性 ($\geq 1200 \mu\text{g/mL}$)	4.2.3.3.1-2
			S9- (24時間)	本薬 0、400、500、600、 700、800、900、1000、1100	不明確 ($\geq 500 \mu\text{g/mL}$)	
			S9+ (3時間)	本薬 0、850、900、950、 1000、1050、1100、1150 ^{c)} 、 1200 ^{c)} 、1250 ^{c)} 、1300 ^{c)}	陰性	
	in vivo	げっ歯類を用いる小核試験	雄ラット(SD) 骨髄	/	本薬 0.4、1.3、4 (皮下、1回/1日、2日間)	陰性

a) in vitro 試験については濃度 ($\mu\text{g/mL}$)、in vivo 試験については用量 (mg/kg/日)

b) 被験物質の析出あり

c) 細胞毒性のため評価不能

5.4 がん原性試験

本薬におけるがん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、死亡胚・胎児数及び着床後胚損失率の高値、並びに生存胎児数及び胎児生存率の低値が認められた。ウサギ胚・胎児の発生に対する無毒性量 (0.08 mg/kg/日) における曝露量 ($\text{AUC}_{0-8\text{h}}$) は、国内第 I 相試験 (01171502 試験) の結果から推定された臨床用量 (0.002% 、1回1滴、1日/回) 投与時の曝露量 (AUC_{mf}) と比較して、1425 倍高かった。

表 14 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
受胎能 及び着床 までの初 期胚発生 試験	雌雄 ラット (SD)	皮下	雄：交配前 4 週～交配期間 2 週 雌：交配前 4 週～妊娠 6 日	①本薬 0 ^{a)} 、 ②0.01、③ 0.1、④1 (1 回/日)	親動物： ④：軟便 生殖能への影響なし	親動物 (一般毒 性)：0.1 親動物 (生殖 能)：1	4.2.3.5.1-1
胚・胎児 発生試験	雌 ラット (SD)	皮下	妊娠 6 日～17 日	本薬 0 ^{a)} 、 0.01、0.1、1 (1回/日)	親動物及び胎児への影 響なし	母動物 (一般毒 性)：1 胚・胎児発生：1	4.2.3.5.2-1
	雌 ウサギ (NZW)	皮下	妊娠 6 日～18 日	①本薬 0 ^{a)} 、 ②0.008、③ 0.08、④0.8 (1回/日)	母動物： ④：虹彩充血 胎児： ④：死亡胚・胎児数及 び着床後胚損失率の高 値、生存胎児数及び胎 児生存率の低値	母動物 (一般毒 性)：0.08 胚・胎児発生： 0.08	4.2.3.5.2-2

a) 含有生理食塩液

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 本薬投与に伴う角膜厚の増加について

機構は、サル 13 週間反復点眼毒性試験（5.2 参照）においてベースライン値と比較して 3～8% の角膜厚の増加が認められたことについて、当該作用の毒性学的意義を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、当該毒性試験において角膜及び内皮細胞における組織学的変化は認められず、回復性を有する変化であることから、角膜厚の増加の毒性学的意義は低いと説明した。

機構は、本薬の臨床試験において角膜肥厚が認められていることから、当該所見のヒトにおける安全性については、臨床試験成績も踏まえて検討する必要があると考える（7.R.2.4 参照）。

5.R.2 本薬投与に伴うがん原性のリスクについて

機構は、ラット 4 週間反復皮下投与毒性試験において細胞の増殖性の変化に関連する肝細胞核クロマチンの増加が認められていることから、本薬のがん原性のリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬が全身組織に対して増殖性変化を生じさせるリスクについて、ラット 4 週間反復皮下投与毒性試験において、雄では 0.2 mg/kg/日以上、雌では 0.04 mg/kg/日以上の投与群で肝細胞核クロマチンの増加が認められた。しかしながら、ラット 26 週間反復投与毒性試験において、0.03 mg/kg/日までを投与した結果からは、増殖性変化や前がん病変等のがん原性を示唆する所見は認められず、当該毒性試験における最高用量（0.3 mg/kg/日）における曝露量（AUC_{0-8h}）は、国内第 I 相試験（01171502 試験）の結果から推定された臨床用量（0.002%、1 回 1 滴、1 回/日）を投与した際の曝露量（AUC_{inf}）の約 680～1340 倍高いことから、本薬が全身組織に対して増殖性変化を生じさせるリスクは低いと考える。また、本薬が眼局所に増殖性変化を生じるリスクについて、眼局所において本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いこと（5.3 参照）、及びサルを用いた反復点眼毒性試験において眼局所に増殖性病変は認められていないことから、本薬が眼局所において増殖性変化を生じさせるリスクは低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.3 本薬投与に伴う出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に及ぼす影響について

申請者は、本薬が出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に及ぼす影響について、以下のように説明している。

本薬が出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に及ぼす影響を検討するための毒性試験は実施していないが、内因性 PGE₂ の EP 受容体に対するアゴニスト活性に基づいて算出された本薬の推定最小薬理作用量（0.41057 ng/mL）は、申請用法・用量（0.002%、1 回 1 滴、1 回/日）における本剤投与後のヒト血漿中非結合型本薬濃度（C_{max}：0.000623 ng/mL）と比べて約 660 倍高いことから、本薬が出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に及ぼすリスクは低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学試験に関する資料は提出されていない。

ヒト血漿中のオミデネパグ濃度は、LC-MS/MS 法（定量下限：1.0 pg/mL）により定量された。なお、本薬の EP2 受容体に対する結合能はオミデネパグと比較して極めて低いこと（IC₅₀：本薬 4180 nM、オミデネパグ 10 nM）、及びサル単回点眼毒性試験（4.1.1 参照）の結果からヒトに本薬 0.0025%を点眼したときの C_{max}は 2.4 pg/mL と推定され、国内第 I 相試験（01171502 試験）を計画した当時の分析技術ではヒト血漿中の本薬を検出することは困難であると考えられたことから、ヒトでの血漿中本薬濃度は定量されていない。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人及び外国人健康成人男性を対象とした第 I 相試験（CTD5.3.3.1-1：01171502 試験）の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 健康成人における検討（CTD5.3.3.1-1: 01171502 試験）

日本人及び白人健康成人男性（薬物動態評価例数：日本人及び白人各 7 例）を対象に、本薬 0.0025%を 1 回 1 滴、1 日 1 回（9 時）両眼に 7 日間点眼したとき、血漿中オミデネパグの薬物動態パラメータは表 15 のとおりであり、日本人及び白人において薬物動態パラメータに大きな差異は認められなかった。

表 15 日本人及び白人の健康成人男性に本薬 0.0025%を点眼したときの血漿中オミデネパグの薬物動態パラメータ

		評価例数	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (pg·h/mL)
日本人	1 日目	7	41.5 ± 20.1	0.08	0.49 ± 0.10	25.6 ± 5.62
	7 日目	7	37.5 ± 15.5	0.25	0.49 ± 0.07	24.5 ± 6.43
白人	1 日目	7	27.2 ± 10.2	0.25	0.39 ± 0.16 ^{b)}	15.8 ± 4.75 ^{b)}
	7 日目	7	33.3 ± 11.8	0.25	0.53 ± 0.09 ^{c)}	20.0 ± 4.81 ^{c)}

平均値±標準偏差

a) 中央値、b) 5 例、c) 6 例

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 患者での本剤の薬物動態について

機構は、本剤の薬物動態に関する検討結果として、健康成人を対象とした 01171502 試験の成績のみが提出されたことから、緑内障及び高眼圧症患者における本薬及びその代謝物の薬物動態について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

緑内障の有病率は加齢とともに上昇することから（Ophthalmology 2004; 111: 1641-8）、本剤の主な投与対象集団は高齢者と想定される。01171502 試験では 22～34 歳の健康被験者が組み入れられたことを踏まえると、本薬及びその代謝物の薬物動態が年齢による影響を受ける場合には、01171502 試験で得られた薬物動態の結果と、緑内障及び高眼圧症患者における本薬及びその代謝物の薬物動態プロファイルに差異が生じる可能性はある。しかしながら、一般に点眼後の薬物は主に結膜及び鼻粘膜から吸収され（Surv Ophthalmol 1982; 26: 207-18）、加齢に伴う肝機能低下による生物学的利用率への影響の程度は小さいと考えること等から、緑内障及び高眼圧症患者における本薬及びその代謝物の薬物動態は、01171502 試験で得られた結果と大きく異ならないと考える。

機構は、以下のように考える。

緑内障及び高眼圧症患者における本薬及びその代謝物の薬物動態を検討した試験成績は提出されていないこと、本剤の主な投与対象集団は高齢者であり、加齢に伴う肝機能低下者に対する投与も想定されること、非臨床試験の結果から本薬は肝消失型の薬剤である旨が説明されていること（4.4.1 参照）等を踏まえると、肝機能低下者に対する本剤投与時の薬物動態に関する申請者の説明には限界がある。したがって、緑内障及び高眼圧症患者における本薬及びその代謝物の薬物動態については、引き続き公表文献等を含めて情報収集し、新たな知見が得られた場合には医療現場に速やかに情報提供する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 16 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国内第 II/III 相試験 1 試験及び国内第 III 相試験 2 試験の成績が提出された。また、参考資料として、表 16 に示す海外第 I /II 相試験 1 試験及び海外第 II 相試験 2 試験の成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

表 16 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	01171502 試験	I	健康成人男性	43	本薬 0.0025%、1 回 1 滴、1 日 1 回、7 日間	安全性 薬物動態
		01171503 試験	II/III	原発開放隅角緑内障 又は高眼圧症患者	ステージ 1 : 84 ステージ 2 : 253	ステージ 1 : 本薬 0.002% 及び 0.0025%、1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間 ステージ 2 : 本薬 0.002%、又は LAT、1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間	有効性 安全性
		01171504 試験	III	原発開放隅角緑内障、正常眼 圧緑内障、落屑緑内障、色素 緑内障又は高眼圧症患者	150	本薬 0.002% 単剤、1 回 1 滴、1 日 1 回、52 週間、及び TIM 併用、1 回 1 滴、1 日 2 回、52 週間	安全性
		01171506 試験	III	LAT 治療抵抗性の原発開放隅 角緑内障又は高眼圧症患者	58	本薬 0.002%、1 回 1 滴、1 日 1 回、 4 週間	安全性
参考	海外	33-001 試験	I/II	原発開放隅角緑内障 又は高眼圧症患者	108	本薬 0.003%、0.01% 及び 0.03% 単 剤、本薬 0.003%、0.01% 及び 0.03% と TAF 併用、TAF 単剤、並びに プラセボ、1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間	安全性
		33-002 試験	II	原発開放隅角緑内障 又は高眼圧症患者	110	本薬 0.0003%、0.001%、0.002% 及 び 0.003%、LAT、並びにプラセボ、 1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間	安全性
		33-003 試験	II	原発開放隅角緑内障 又は高眼圧症患者	236	本薬 0.0012%、0.0016%、0.002%、 0.0025%、及び 0.003%、並びに LAT、1 回 1 滴、1 日 1 回、90 日 間	安全性

7.1 評価資料

7.1.1 国内第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-1: 01171502 試験< 年 月 ~ 月 >)

日本人及び白人健康成人男性(目標症例数 14 例: 日本人及び白人各 7 例)を対象に、本薬 0.0025% を反復点眼したときの安全性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された(薬物動態に関する試験成績は、6.2.1 参照)。

用法・用量は、本薬を 1 回 1 滴、1 日 1 回(9 時)両眼に 7 日間点眼すると設定された。

本試験に登録された 43 例(日本人 25 例、白人 18 例)のうち、本薬が投与された 14 例(日本人 7 例、白人 7 例)が安全性解析対象集団であり、中止例は認められなかった。

有害事象¹⁰⁾(臨床検査値異常を含む)は、28.6%(4/14 例)に認められた。死亡例、その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は、28.6%(4/14 例)に認められ、主な事象は結膜充血 3 例、羞明 2 例であった。

バイタルサイン(血圧及び脈拍数)及び心電図検査では、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

10) MedDRA/J ver. 18.1

7.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1-1: 01171503 試験 <■■■年■■月～■■■年■■月>)

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者¹¹⁾ (目標症例数 240 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、ステージ 1 及びステージ 2 から構成される試験が実施された。

ステージ 1 では、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者 (目標症例数 60 例: 本薬 0.002%群、本薬 0.0025%群及びプラセボ群各 20 例) を対象に、本薬を反復点眼したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。また、ステージ 2 では、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者 (目標症例数 180 例、本薬 0.002%群及び LAT 群各 90 例) を対象に、本薬を反復点眼したときの有効性及び安全性を検討するため、LAT を対照とした無作為化評価者盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、ステージ 1 では、本薬 0.002%、0.0025%又はプラセボを 1 回 1 滴、1 日 1 回 (21 時) 両眼に 4 週間点眼すると設定された。ステージ 2 では、本薬 0.002%又は LAT を 1 回 1 滴、1 日 1 回 (21 時) 両眼に 4 週間点眼すると設定された。

ステージ 1 に登録された 84 例のうち、無作為化された 63 例 (本薬 0.002%群 22 例、本薬 0.0025%群 22 例、プラセボ群 19 例) が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS であった。ステージ 2 に登録された 253 例のうち、無作為化された 190 例 (本薬 0.002%群 94 例、LAT 群 96 例) が安全性解析対象集団であり、利用可能なベースライン後の眼圧データが得られなかった LAT 群の 1 例を除いた 189 例が有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は 7 例 (本薬 0.002%群 5 例、LAT 群 2 例、以下同順) であり、主な中止理由は、有害事象 (2 例、2 例)、被験者都合 (3 例、0 例) であった。

ステージ 1 では、主要評価項目である FAS における治験薬投与 4 週後の平均日中眼圧 (3 時点 (9 時、13 時及び 17 時) の平均値) のベースラインからの変化量は表 17 のとおりであり、本薬群とプラセボ群の比較において統計学的な有意差が認められた。また、プラセボ群と本薬群との変化量の群間差は、点推定値では本薬 0.002%群で本薬 0.0025%群より大きい眼圧下降作用を示したことに加え、海外 33-001 試験において、本薬 0.01%群と比較して本薬 0.003%群で良好な眼圧下降作用が認められたこと、海外 33-002 試験及び 33-003 試験において、それぞれ本薬 0.0003%から 0.002%群まで及び本薬 0.0012%から 0.0025%群までは用量依存的な眼圧下降作用が認められたものの、本薬 0.003%群では減弱していたことから、本薬の眼圧下降作用は 0.002~0.0025%付近でピークに達していることが推測されたこと等を考慮し、申請者はステージ 2 における本薬の検討用量として 0.002%を選択した。

ステージ 2 では、主要評価項目である FAS における治験薬投与 4 週後の平均日中眼圧 (3 時点 (9 時、13 時及び 17 時) の平均値) のベースラインからの変化量は表 18 のとおりであり、本剤群と LAT 群の群間差の 95%CI の上限値 (1.26 mmHg) は、予め設定された非劣性マージン (1.5 mmHg) を下回ったことから、本剤群の LAT 群に対する非劣性が示された。なお、群間差の 95%CI 下限値 (0.01 mmHg) は 0 を上回っていたものの、推定値は 0.63 mmHg と小さいことから、臨床的に意義のある差はないと考えたと申請者は説明している。

11) 原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断され、1~4 週間の Washout 期の後、少なくともいずれか一方の眼圧がすべての測定時点において 22 mmHg 以上、かつ両眼とも 34 mmHg 以下の患者

表 17 治験薬投与 4 週後における平均日中眼圧のベースラインからの変化量
(01171503 試験 ステージ 1、FAS、MMRM)

投与群	眼圧測定値 ^{a)}		眼圧変化量 ^{b) c)}	プラセボ群との比較 ^{c)}	
	ベースライン	投与 4 週後		群間差 ^{d)}	p 値 ^{e)}
プラセボ群	23.41 ± 0.72 (19)	21.12 ± 2.13 (18)	-2.18 ± 0.63	-	-
本薬 0.002% 群	23.82 ± 1.42 (22)	18.66 ± 3.37 (22)	-5.11 ± 0.58	-2.92 [-4.65, -1.20]	0.0025
本薬 0.0025% 群	23.66 ± 1.40 (22)	18.65 ± 2.68 (21)	-4.83 ± 0.58	-2.65 [-4.37, -0.93]	0.0031

- a) 平均値 ± 標準偏差 (mmHg) (評価例数)
b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差 (mmHg)
c) 薬剤群、来院及び薬剤群と来院の交互作用を固定効果、ベースラインの眼圧値を共変量、被験者を変量効果とする MMRM に基づく
d) 本薬群 - プラセボ点眼液群 [95%CI]
e) Hochberg 法による調整済み p 値

表 18 治験薬投与 4 週後における平均日中眼圧のベースラインからの変化量
(01171503 試験 ステージ 2、FAS、MMRM)

投与群	眼圧測定値 ^{a)}		眼圧変化量 ^{b) c)}	群間差 ^{c) d)}
	ベースライン	投与 4 週後		
LAT 群	23.40 ± 1.51 (95)	16.96 ± 2.24 (94)	-6.56 ± 0.22	0.63 [0.01, 1.26]
本剤群	23.78 ± 1.73 (94)	17.81 ± 2.41 (89)	-5.93 ± 0.23	

- a) 平均値 ± 標準偏差 (mmHg) (評価例数)
b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差 (mmHg)
c) 薬剤群、来院及び薬剤群と来院の交互作用を固定効果、ベースラインの眼圧値を共変量、被験者を変量効果とする MMRM に基づく
d) 本剤群 - LAT 群 [95%CI]

ステージ 1 の安全性について、有害事象¹²⁾ (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群の 10.5% (2/19 例)、本薬 0.002% 群の 40.9% (9/22 例)、本薬 0.0025% 群の 45.5% (10/22 例) に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 0.0025% 群の 1 例 (眼圧上昇) で認められ、治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本薬 0.002% 群の 36.4% (8/22 例)、本薬 0.0025% 群の 40.9% (9/22 例) に認められ、主な事象は結膜充血 (本薬 0.002% 群 5 例、本薬 0.0025% 群 6 例、以下同順)、角膜肥厚 (2 例、3 例)、眼刺激 (0 例、1 例)、黄斑浮腫 (0 例、1 例)、羞明 (0 例、1 例)、眼痛 (1 例、0 例)、白血球数増加 (1 例、0 例) であった。ステージ 2 の安全性について、有害事象¹³⁾ (臨床検査値異常を含む) は、本剤群の 48.9% (46/94 例)、LAT 群の 27.1% (26/96 例) に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群の 2 例 (アデノウイルス性結膜炎 2 例)、LAT 群の 2 例 (アデノウイルス性結膜炎及び動悸各 1 例) で認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤群の 39.4% (37/94 例)、LAT 群の 18.8% (18/96 例) に認められ、主な事象は結膜充血 (本剤群 23 例、LAT 群 10 例、以下同順)、角膜肥厚 (11 例、1 例)、羞明 (4 例、0 例)、眼痛 (2 例、0 例)、及び眼そう痒感 (2 例、2 例) であった。

12) MedDRA/J ver. 18.1
13) MedDRA/J ver. 19.1

ステージ1及びステージ2のいずれにおいても、死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、ステージ1の本薬0.0025%群の1例で血圧上昇が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

7.1.3 国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-1: 01171504 試験<■■■年■月～■■■年■月>）

原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症の患者（目標症例数120例：コホート1の本剤単剤群40例、コホート2のうち本剤単剤群40例並びに本剤及びTIM併用群40例、以下それぞれグループ1、2及び3¹⁴⁾）を対象に、本剤長期投与における有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。なお、コホート1はベースライン日中眼圧が16 mmHg以上22 mmHg未満の患者集団、コホート2はベースライン日中眼圧が22 mmHg以上34 mmHg未満の患者集団であった。

用法・用量は、グループ1及び2では本剤を1回1滴、1日1回（21時）、グループ3では本剤を1回1滴、1日1回（21時）及びTIMを1回1滴、1日2回（9時、21時）、いずれも両眼に52週間点眼すると設定された。

本試験に登録された150例のうち、治験薬が投与された125例（グループ1：48例、グループ2：37例、グループ3：40例、以下同順）が安全性及び有効性解析対象集団であった。中止例は30例（11例、6例、13例）であり、主な中止理由は、有害事象（8例、1例、7例）、効果不十分（2例、2例、1例）、被験者都合（0例、1例、3例）であった。

有害事象¹⁵⁾（臨床検査値異常を含む）は、グループ1の79.2%（38/48例）、グループ2の73.0%（27/37例）、グループ3の92.5%（37/40例）に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象はグループ1で丹毒、兎径ヘルニア、皮膚有棘細胞癌各1例、グループ2で虫垂炎1例、グループ3で硝子体癒着1例が認められたが、本剤との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、グループ1の16.7%（8/48例）、グループ2の2.7%（1/37例）、グループ3の17.5%（7/40例）で認められ、事象の内訳はグループ1で黄斑浮腫3例、嚢胞様黄斑浮腫2例、嚢胞様黄斑浮腫・網膜剥離、網膜静脈閉塞、羞明・前房内細胞各1例、グループ2で嚢胞様黄斑浮腫・網膜剥離1例、グループ3で黄斑浮腫3例、虹彩炎、眼痛、前房内細胞、硝子体癒着各1例であった。治験の中止に至った有害事象のうち最も高頻度であったのは、いずれのグループにおいても黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）であり、重症度は軽度2例、中等度8例で、いずれの事象も眼内レンズ挿入眼（10/10眼）に発現した。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、グループ1の41.7%（20/48例）、グループ2の35.1%（13/37例）、グループ3の67.5%（27/40例）に認められ、主な事象は結膜充血（グループ1：7例、グループ2：7例、グループ3：17例、以下同順）、黄斑浮腫（5例、0例、3例）、嚢胞様黄斑浮腫（2例、2例、2例）、角膜肥厚（0例、2例、3例）、眼痛（2例、0例、2例）であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、グループ1の2例及びグループ3の1例で高血圧が認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

14) 1～4週間のWashout期間の後、有効性評価眼におけるベースライン日中眼圧により、コホート1及び2に割り付けた。コホート1はグループ1（本剤単剤群）に割り付け、コホート2については、置換ブロック法を用いてグループ2（本剤単剤群）及びグループ3（本剤及びTIM併用群）に1:1の割合で無作為に割り付けた。

15) MedDRA/J ver. 20.0

7.1.4 国内第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.2-2: 01171506 試験<■■■年■月~■■■年■月>)

LAT 治療抵抗性¹⁶⁾の原発性開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者 (目標症例数 30 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤を 1 回 1 滴、1 日 1 回 (21 時) 両眼に 4 週間点眼すると設定された。

本試験に登録された 58 例のうち、本剤が投与された 26 例が安全性及び有効性解析対象集団であった。中止例は 2 例であり、中止理由はいずれの被験者も効果不十分であった。

有害事象¹⁷⁾ (臨床検査値異常を含む) は、19.2% (5/26 例) に認められた。死亡例、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、7.7% (2/26 例) に認められ、主な有害事象は前房内細胞、結膜充血各 2 例であった。バイタルサインの評価は実施されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外第 I / II 相試験 (CTD5.3.5.1-2: 33-001 試験<■■■年■月~■■■月>)

外国人の原発隅角緑内障又は高眼圧症患者 (目標症例数 120 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした評価者盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 0.003%、0.01%及び 0.03%単剤、本薬 0.003%、0.01%及び 0.03%と TAF 併用、TAF 単剤、並びにプラセボを 1 回 1 滴、1 日 1 回 (20 時) 両眼に 4 週間点眼すると設定された。

本試験に登録された 108 例のうち、無作為化された 74 例 (本薬 0.003%群 16 例、本薬 0.01%群 14 例、本薬 0.03%群 3 例、本薬 0.003%及び TAF 併用群 4 例、本薬 0.01%及び TAF 併用群 3 例、本薬 0.03%及び TAF 併用群 4 例、TAF 群 16 例、プラセボ群 14 例、以下同順) が安全性解析対象集団であり、69 例が有効性解析集団であった。中止例は 17 例 (2 例、0 例、3 例、4 例、3 例、4 例、0 例、1 例) であり、主な中止理由は、有害事象 (1 例、0 例、0 例、1 例、0 例、2 例、0 例、1 例) であった。なお、本試験開始後に差明による中止が 3 例 (本薬 0.003%及び TAF 併用群 1 例、本薬 0.03%及び TAF 併用群 2 例) で発生したため、社内メディカルモニターが開鍵下で安全性を確認した結果、本薬 0.03%群並びに本薬及び TAF 併用群 (本薬 0.003%及び TAF 併用群、本薬 0.01%及び TAF 併用群並びに本薬 0.03%及び TAF 併用群) 3 群の計 4 群で虹彩炎及び差明を含む有害事象が発現していたことから、事前に設定された規定¹⁸⁾に基づき検討した結果、これらの投与群 (計 14 例) の中止が決定された。その他の投与群 (本薬 0.003%群、本薬 0.01%群、TAF 群及びプラセボ群) では安全性に問題は認められなかったため、試験が継続された。

16) 1~4 週間の Washout 期間の後、導入期として LAT を両眼に 1 回 1 滴、1 日 1 回 8 週間投与したとき、以下に該当する患者と定義された。

- Washout 期終了時 (Visit 2) のすべての測定時点において、少なくともいずれか一方の眼の眼圧が 22 mmHg 以上、及び両眼の眼圧が 34 mmHg 以下
- 導入期終了時 (Visit 4) のすべての測定時点において、両眼の眼圧が 34 mmHg 以下

17) MedDRA/J ver. 20.0

18) 本剤と同様の EP2 受容体作動薬である Taprenepag Isopropyl の臨床試験において、Taprenepag Isopropyl 単独投与群と比較し LAT 併用投与群で差明、眼痛等の有害事象の発現割合が高かったこと、ベースラインからの角膜厚の増加が認められたこと等を参考に (Curr Eye Res 2011; 36: 809-17)、虹彩炎、差明及び角膜肥厚を Events of Special Interest として事前に定義し、3 件以上の虹彩炎、3 件以上の差明、又は 5 件以上の角膜肥厚のうちいずれかに該当した場合は、一部の投与群又は試験全体の中止を検討することが規定された。

有害事象¹⁹⁾ (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群の 35.7% (5/14 例)、本薬 0.003%群の 62.5% (10/16 例)、本薬 0.01%群の 64.3% (9/14 例)、本薬 0.03%群の 100% (3/3 例)、本薬 0.003%及び TAF 併用群の 100% (4/4 例)、本薬 0.01%及び TAF 併用群の 100% (3/3 例)、本薬 0.03%及び TAF 併用群の 100% (4/4 例)、TAF 群の 43.8% (7/16 例) に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象として虹彩炎 (本薬 0.003%群 2 例、本薬 0.01%群 2 例、本薬 0.03%群 1 例、本薬 0.01%及び TAF 併用群 1 例、本薬 0.03%及び TAF 併用群 1 例)、前房のフレア (本薬 0.03%及び TAF 併用群 2 例)、羞明 (本薬 0.003%群 1 例) が認められ、いずれの事象も本薬との因果関係は否定されなかった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.2.2 海外第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.1-3: 33-002 試験<■■■年■月~■月>)

外国人の原発隅角緑内障又は高眼圧症患者 (目標症例数 90 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした評価者盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 0.0003%、0.001%、0.002%及び 0.003%、LAT、並びにプラセボを 1 回 1 滴、1 日 1 回 (20 時) 両眼に 4 週間点眼すると設定された。

本試験に登録された 110 例のうち、無作為化された 91 例 (本薬 0.0003%群 17 例、本薬 0.001%群 15 例、本薬 0.002%群 14 例、本薬 0.003%群 15 例、LAT 群 15 例、プラセボ群 15 例) が安全性解析対象集団及び有効性解析集団であり、中止例は認められなかった。

有害事象²⁰⁾ (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群の 13.3% (2/15 例)、本薬 0.001%群の 6.7% (1/15 例)、本薬 0.002%群の 64.3% (9/14 例)、本薬 0.003%群の 46.7% (7/15 例)、LAT 群の 6.7% (1/15 例) に認められた。死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。バイタルサインの評価は実施されなかった。

7.2.3 海外第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.1-4: 33-003 試験<■■■年■月~■■■年■月>)

外国人の原発隅角緑内障又は高眼圧症患者 (目標症例数 180 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした評価者盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 0.0012%、0.0016%、0.002%、0.0025%及び 0.003%、並びに LAT を 1 回 1 滴、1 日 1 回 (20 時) 両眼に 90 日間点眼すると設定された。

本試験に登録された 236 例のうち、184 例 (本薬 0.0012%群 32 例、本薬 0.0016%群 30 例、本薬 0.002%群 29 例、本薬 0.0025%群 30 例、本薬 0.003%群 31 例、LAT 群 32 例) が無作為化され、うち、利用可能なベースライン後の眼圧データが得られなかった本薬 0.0016%群の 1 例を除いた 183 例が安全性解析対象集団及び有効性解析集団であった。中止例は 11 例 (本薬 0.0012%群 3 例、本薬 0.0016%群 1 例、本薬 0.002%群 2 例、本薬 0.0025%群 2 例、本薬 0.003%群 2 例、LAT 群 1 例、以下同順) であり、主な中止理由は有害事象 (2 例、0 例、1 例、1 例、2 例、0 例) であった。

有害事象²⁰⁾ (臨床検査値異常を含む) は、本薬 0.0012%群の 59.4% (19/32 例)、本薬 0.0016%群の 51.7% (15/29 例)、本薬 0.002%群の 51.7% (15/29 例)、本薬 0.0025%群の 63.3% (19/30 例)、本薬 0.003%群の 61.3% (19/31 例)、LAT 群の 53.1% (17/32 例) に認められた。死亡例は認めら

19) MedDRA/J ver. 14.1

20) MedDRA/J ver. 16.0

れず、重篤な有害事象として血中カリウム減少（本薬 0.002%群 1 例）、ヘルニア（本薬 0.0025%群 1 例）、転倒（本薬 0.003%群 1 例）が認められたが、いずれの事象も本薬との因果関係は否定された。バイタルサインの評価は実施されていない。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（01171503 試験）における有効性評価について

申請者は、01171503 試験での有効性評価について、以下のように説明している。

ステージ 1 での結果から（7.1.2 参照）、ステージ 2 では本薬の検討用法・用量として 0.002%（1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼）を選択し、主要評価項目としてステージ 1 と同様に、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における投与開始 4 週後のベースラインからの平均日中眼圧変化量を検討することとした。また、対照薬として、緑内障及び高眼圧症患者における第一選択薬として使用されている LAT を選択し、LAT に対する本剤の非劣性を検討することとした。

機構は、01171503 試験のステージ 2 において、主要評価項目とされた投与開始 4 週後のベースラインからの平均日中眼圧変化量の非劣性マージンを 1.5 mmHg と設定した経緯、及び 01171503 試験のステージ 2 の結果から、本剤群と比較して LAT 群における眼圧変化量が高値を示したことについて、当該群間差の臨床的意義を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

01171503 試験を計画した当時、緑内障点眼薬の眼圧下降効果に関するメタアナリシス（Ophthalmology 2005; 112: 1177-85）において、ベースラインからの眼圧変化量のトラフ及びピーク時点における推定値 [95%CI] は、LAT でそれぞれ-6.8 [-7.6, -6.1] mmHg 及び-7.9 [-8.3, -7.4] mmHg、プラセボでそれぞれ-1.3 [-2.4, -0.3] mmHg 及び-1.6 [-2.7, -0.5] mmHg であったこと等から、01171503 試験の非劣性マージンは、対照薬である LAT とプラセボの眼圧変化量の差と比較して十分に小さな値として 1.5 mmHg と設定した。

01171503 試験において、投与開始 4 週後のベースラインからの平均日中眼圧変化量の群間差 [95%CI] は 0.63 [0.01, 1.26] mmHg であり、群間差の 95%CI 下限値は 0 を上回った。しかしながら、当該群間差（0.63 mmHg）は設定された非劣性マージン（1.5 mmHg）と比較して小さな値であること、上述したプラセボのベースラインからの眼圧変化量（トラフ及びピーク時点の点推定値でそれぞれ-1.3 mmHg 及び-1.6 mmHg）と比較して小さな値であること等から、当該群間差に臨床的意義はないと考えた。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて以下のように説明している。

本薬の国内臨床試験（01171503 試験、01171504 試験及び 01171506 試験）及び海外臨床試験（33-001 試験、33-002 試験及び 33-003 試験）における、本薬、本薬と TIM との併用、本薬と TAF と

の併用、LAT、TAF 及びプラセボ投与集団でのすべての有害事象、投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び眼障害関連の有害事象の発現状況を表 19、20 及び 21 に示す。

表 19 国内臨床試験における主な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

投与集団	本薬 0.002%	本薬 0.0025%	本薬 0.002% TIM 併用	LAT	プラセボ
評価例数	227	22	40	96	19
すべての有害事象	125 (55.1)	10 (45.5)	37 (92.5)	26 (27.1)	2 (10.5)
投与中止に至った有害事象	11 (4.8)	1 (4.5)	7 (17.5)	2 (2.1)	0
重篤な有害事象	4 (1.8)	0	1 (2.5)	0	0
眼障害関連の有害事象	92(40.5)	9 (40.9)	29 (72.5)	20 (20.8)	1 (5.3)

発現例数（発現割合（%））

01171503 試験、01171504 試験及び 01171506 試験の併合

表 20 海外臨床試験における主な有害事象の発現状況（本薬単剤群、安全性解析対象集団）

投与集団	本薬 ≤0.0016%	本薬 0.002%	本薬 0.0025%	本薬 0.003%	本薬 0.01%	本薬 0.03%
評価例数	93	43	30	62	14	3
すべての有害事象	35 (37.6)	24 (55.8)	19 (63.3)	36 (58.1)	9 (64.3)	3 (100)
投与中止に至った有害事象	2 (2.2)	1 (2.3)	1 (3.3)	3 (4.8)	0	0
重篤な有害事象	0	1 (2.3)	1 (3.3)	3 (4.8)	2 (14.3)	1 (33.3)
眼障害関連の有害事象	27 (29.0)	18 (41.9)	11 (36.7)	31 (50.0)	9 (64.3)	3 (100)

発現例数（発現割合（%））

33-001 試験、33-002 試験及び 33-003 試験の併合

表 21 海外臨床試験における主な有害事象の発現状況（TAF 併用群及び対照群、安全性解析対象集団）

投与集団	本薬 0.003% TAF 併用	本薬 0.01% TAF 併用	本薬 0.03% TAF 併用	LAT	TAF	プラセボ
評価例数	4	3	4	47	16	29
すべての有害事象	4 (100)	3 (100)	4 (100)	18 (38.3)	7 (43.8)	7 (24.1)
投与中止に至った有害事象	1 (25.0)	0	2 (50.0)	0	0	1 (3.4)
重篤な有害事象	0	1 (33.3)	3 (75.0)	0	0	0
眼障害関連の有害事象	4 (100)	3 (100)	4 (100)	14 (29.8)	6 (37.5)	5 (17.2)

発現例数（発現割合（%））

33-001 試験、33-002 試験及び 33-003 試験の併合

国内臨床試験において、発現割合がいずれの投与集団においても 10%以上であった眼障害関連の有害事象は、結膜充血（本薬 0.002%投与集団 20.3%、本薬 0.0025%投与集団 27.3%）であった。当該事象の重症度の内訳は中等度の 2 例（本薬 0.002%投与集団、LAT 投与集団各 1 例）を除いて軽度であり、回復又は軽快までに加療が行われた中等度の 1 例（本薬 0.002%投与集団）を除き、治験継続中又は治験終了後に無処置で回復又は軽快した。投与中止に至った有害事象は 21 例（本薬 0.002%投与集団 11 例、本薬 0.0025%投与集団 1 例、本薬 0.002%及び TIM 併用投与集団 7 例、LAT 投与集団 2 例、以下同順）に認められた。そのうち最も発現割合が高かったのは黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）（7 例、0 例、3 例、0 例）であり、重症度の内訳は中等度 8 例、軽度 2 例で、いずれの事象も治験中止後に軽快又は回復した。重篤な有害事象は 5 例（本薬 0.002%投与集団：丹毒、単径ヘルニア、皮膚有棘細胞癌及び虫垂炎各 1 例、本薬 0.002%及び TIM 併用投与集団：硝子体癒着 1 例）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。重症度は虫垂炎の高度 1 例及び単径ヘルニアの軽度 1 例を除き中等度で、治験継続中又は治験中止後に回復又は軽快した。

国内臨床試験において、発現割合がいずれかの投与集団において 10%以上であった眼局所以外の有害事象は、ウイルス性上気道感染（本薬 0.002%投与集団 10.1%、本薬 0.002%及び TIM 併用

投与集団 15.0%、LAT 群 2.1%) であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。重症度はいずれの事象も軽度であり、治験継続中又は治験終了後に回復した。

海外臨床試験と比較して国内臨床試験で 5%以上発現割合が高かった有害事象は、本薬 0.002% 投与集団では角膜肥厚（海外：0%、国内：6.6%）及びウイルス性上気道感染（海外：0%、国内：10.1%）、本薬 0.0025% 投与集団では結膜充血（海外：20.0%、国内：27.3%）及び角膜肥厚（海外：0%、国内：13.6%）であった。角膜肥厚は日本人患者でのみ認められたものの、パキメーターによる角膜厚測定では国内外ともに同程度の角膜肥厚が認められていた（7.R.2.4 参照）。ウイルス性上気道感染は、国内臨床試験の本薬 0.002% 投与集団で多く認められたものの、いずれも本薬との因果関係は否定されており、また、上気道感染を含めると海外臨床試験においても本薬 0.002% で 4.7%、本薬 0.0025% 投与集団で 6.7% の発現割合であった。結膜充血は、本薬 0.0025% 投与集団では国内臨床試験の発現割合が高かったが、本薬 0.002% 投与集団での発現割合は国内外で同程度であった。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績より、本剤の臨床使用時に大きな問題となる可能性のある全身性の有害事象は認められていないものの、LAT 投与集団と比較して本剤投与集団（TIM 併用投与集団を含む）で高発現した、結膜充血、黄斑浮腫等の眼局所の有害事象の発現状況については、医療現場に対して資材等を用いて情報提供する必要がある。

また、機構は、以下の項では、海外 33-001 試験では虹彩炎を含む有害事象の発現により一部の投与群が試験中止に至ったこと、並びに国内臨床試験でのみ認められた主な有害事象が黄斑浮腫及び角膜肥厚であったことを踏まえ、本薬投与後に認められた眼炎症、黄斑浮腫及び角膜肥厚について検討を行った。また、上記のとおり、本薬投与後に認められた有害事象の発現により、海外 33-001 試験では TAF との併用群を含む一部の投与群が試験中止に至ったことから、FP 受容体作動薬を含む緑内障治療薬との併用時における安全性について検討を行った。

7.R.2.2 眼炎症について

申請者は、本剤投与による眼炎症関連の有害事象について以下のように説明している。

本薬の国内臨床試験（01171503 試験、01171504 試験及び 01171506 試験）及び海外臨床試験（33-001 試験、33-002 試験及び 33-003 試験）における、眼炎症に関連する有害事象²¹⁾の発現状況は表 22、23 及び 24 のとおりであった。

21) MedDRA PT で虹彩炎、虹彩毛様体炎、ぶどう膜炎、前房内細胞及び前房のフレアに該当する事象

表 22 国内臨床試験における眼炎症に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

投与集団	本薬 0.002%	本薬 0.0025%	本薬 0.002% TIM 併用	LAT	プラセボ
評価例数	227	22	40	96	19
眼炎症に関連する有害事象	7 (3.1)	0	2 (5.0)	0	0
虹彩炎	3 (1.3)	0	1 (2.5)	0	0
前房内細胞	4 (1.8)	0	1 (2.5)	0	0
前房のフレア	0	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

01171503 試験、01171504 試験及び 01171506 試験の併合

表 23 海外臨床試験における眼炎症に関連する有害事象の発現状況（本薬単剤群、安全性解析対象集団）

投与集団	本薬 ≤0.0016%	本薬 0.002%	本薬 0.0025%	本薬 0.003%	本薬 0.01%	本薬 0.03%
評価例数	93	43	30	62	14	3
眼炎症に関連する有害事象	2 (2.2)	1 (2.3)	0	3 (4.8)	3 (21.4)	1 (33.3)
虹彩炎	2 (2.2)	1 (2.3)	0	3 (4.8)	2 (14.3)	1 (33.3)
前房内細胞	0	0	0	0	1 (7.1)	0
前房のフレア	0	0	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

33-001 試験、33-002 試験及び 33-003 試験の併合

表 24 海外臨床試験における眼炎症に関連する有害事象の発現状況（TAF 併用群及び対照群、安全性解析対象集団）

投与集団	本薬 0.003% TAF 併用	本薬 0.01% TAF 併用	本薬 0.03% TAF 併用	LAT	TAF	プラセボ
評価例数	4	3	4	47	16	29
眼炎症に関連する有害事象	0	2 (66.7)	3 (75.0)	1 (2.1)	0	0
虹彩炎	0	1 (33.3)	1 (25.0)	0	0	0
前房内細胞	0	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (2.1)	0	0
前房のフレア	0	0	2 (50.0)	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

33-001 試験、33-002 試験及び 33-003 試験の併合

国内臨床試験で認められた虹彩炎について、重症度は全例が軽度であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。本薬 0.002% 及び TIM 併用投与集団の 1 例は投与中止に至ったが、ステロイド性抗炎症剤の加療により治験中止後に回復した。前房内細胞について、全例で本薬との因果関係は否定されず、本薬 0.002% 投与集団並びに本薬 0.002% 及び TIM 投与集団の前房内細胞が発現した各 1 例で投与中止に至ったが、これらの中止例で認められた事象はいずれも軽度であり、治験中止後に回復又は軽快した。

海外臨床試験で認められた虹彩炎について、全例で本薬との因果関係は否定されず、6 例（本薬 0.003% 投与集団 2 例、本薬 0.0012% 投与集団、本薬 0.03% 投与集団、本薬 0.01% 及び TAF 併用投与集団、本薬 0.03% 及び TAF 併用投与集団各 1 例）で投与中止に至ったが（7.2.1 及び 7.2.3 参照）、重症度の内訳は本薬 0.003% 投与集団の 1 例を除いて軽度であり、いずれも試験中止後に回復又は軽快した。前房内細胞及び前房のフレアについて、本薬との因果関係はいずれの事象も否定されず、それぞれ 2 例（本薬 0.01% 及び TAF 併用投与集団、本薬 0.03% 及び TAF 併用投与集団各 1 例）及び 2 例（本薬 0.03% 及び TAF 併用投与集団）で投与中止に至ったが、重症度の内訳はいずれの事象も軽度で、試験中止後に回復又は軽快した。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験においてLAT投与集団では眼炎症に関連する有害事象は認められず、本薬（TIMとの併用含む）投与集団のみで認められたこと、当該事象により本薬の投与中止に至った例も認められたこと等を踏まえると、本剤投与に際しては眼炎症に関連する有害事象に対する注意が必要である。臨床試験における眼炎症に関連する有害事象の発現状況については、添付文書等において医療現場に適切に注意喚起する必要がある。また、既承認のFP受容体作動薬と比較して本剤投与による眼炎症のリスクが高い可能性もあることから、製造販売後には本剤投与による眼炎症の発現状況を情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.2.3 黄斑浮腫について

申請者は、本剤投与による黄斑浮腫に関連する有害事象について以下のように説明している。

本薬の国内臨床試験（01171503試験、01171504試験及び01171506試験）における、黄斑浮腫に関連する有害事象²²⁾の発現状況は表25のとおりであった。

表25 国内臨床試験における黄斑浮腫に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

投与集団	本薬 0.002%	本薬 0.0025%	本薬 0.002% TIM 併用	LAT	プラセボ
評価例数	227	22	40	96	19
黄斑浮腫に関連する有害事象	11 (4.8)	1 (4.5)	6 (15.0)	0	0
黄斑浮腫	5 (2.2)	1 (4.5)	4 (10.0)	0	0
嚢胞様黄斑浮腫	5 (2.2)	0	2 (5.0)	0	0
網膜剥離	2 (0.9)	0	1 (2.5)	0	0
視力低下	0	0	1 (2.5)	0	0
視力障害	1 (0.4)	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

01171503試験、01171504試験及び01171506試験の併合

少なくとも片眼が眼内レンズ挿入眼の被験者数は、本薬 0.002%投与集団 45例、本薬 0.0025%投与集団 6例、本薬 0.002%及びTIM併用投与集団 7例、LAT投与集団 8例、プラセボ投与集団 0例であった。

国内臨床試験において本薬を投与された被験者のうち、両眼とも有水晶体眼であった被験者での黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む、以下同様）の発現割合は 0.4%（1/231例）であるのに対して、少なくとも片眼が眼内レンズであった被験者での発現割合は 27.6%（16/58例）であった。本薬 0.002%投与集団で黄斑浮腫が認められた 10例全例が眼内レンズ挿入眼であり、うち 9例で本薬との因果関係が否定されなかった。本薬 0.0025%投与集団で黄斑浮腫が認められた 1例は眼内レンズ挿入眼であり、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬 0.002%及びTIM併用集団で黄斑浮腫が認められた 6例のうち 5例は眼内レンズ挿入眼であり、当該 5例では本薬との因果関係が否定されなかった。以上のすべての事象は非重篤とされ、重症度の内訳は中等度 10例、軽度 7例であった。本薬 0.002%投与集団の 1例を除くすべての被験者で視力低下を伴っていたが、ステロイド剤、非ステロイド性抗炎症剤等の加療により回復又は軽快した。

網膜剥離 3例及び視力低下 1例はいずれも黄斑浮腫を発現した被験者であったことから黄斑浮腫に伴うものと考えられ、重症度の内訳は網膜剥離が中等度 2例、軽度 1例、視力低下が軽度 1例であった。また、視力障害の 1例について、重症度は軽度であり、黄斑浮腫の発現はなく、本薬との因果関係は否定された。

22) MedDRA PT で黄斑浮腫、嚢胞様黄斑浮腫、網膜剥離、視力低下及び視力障害に該当する事象

海外臨床試験において、本薬投与後に黄斑浮腫は認められなかった。関連する有害事象として視力低下（本薬 0.003%投与集団並びに本薬 0.01%及び TAF 併用投与集団各 1 例）及び視力障害（本薬 0.003%投与集団 1 例）が発現しており、視力低下の 1 例（本薬 0.01%及び TAF 併用投与集団）については本薬との因果関係が否定されなかった。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験において、LAT 投与集団では眼内レンズ挿入眼の被験者を含めて黄斑浮腫に関連する有害事象が認められなかったのに対して、本薬投与集団では高発現し、黄斑浮腫に伴って網膜剥離、視力障害及び視力低下が認められたことから、本剤投与に際しては黄斑浮腫に対する注意が必要である。特に、国内臨床試験における黄斑浮腫の発現割合は、両眼とも有水晶体眼であった被験者では 0.4%であったのに対して、少なくとも片眼が眼内レンズ挿入眼であった被験者では 27.6%であり、眼内レンズ挿入眼の被験者において黄斑浮腫が高発現したことから、眼内レンズ挿入眼の患者に本剤を投与した場合の忍容性を許容可能と判断できない。したがって、申請者が慎重に投与する旨を注意喚起すると説明した無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者に対しては、本剤の投与を禁忌と設定することが適切である。

また、臨床試験における黄斑浮腫に関連する有害事象の発現状況については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要がある。加えて、既承認の FP 受容体作動薬と比較して本剤投与による黄斑浮腫のリスクが高い可能性もあることから、製造販売後には本剤投与による黄斑浮腫に関連する有害事象の発現状況を情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

なお、無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者に対する本剤投与の可否及び注意喚起の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.4 角膜肥厚について

申請者は、本剤投与による角膜肥厚について以下のように説明している。

本薬の国内臨床試験（01171503 試験、01171504 試験及び 01171506 試験）における角膜肥厚の発現割合は、本薬 0.002%投与集団で 6.6%（15/227 例）、本薬 0.0025%投与集団で 13.6%（3/22 例）、本薬 0.002%及び TIM 併用集団で 7.5%（3/40 例）、LAT 投与集団で 1.0%（1/96 例）であった。一方、海外臨床試験では、33-001 試験の本薬 0.01%群で 7.1%（1/14 例）に認められたのみであった。国内外の臨床試験における角膜肥厚の発現割合の差異について、いずれの国内外試験においても、パキメーターによる角膜厚の測定結果ではベースラインから 5~20 μm 程度の角膜肥厚が認められていたことから、いずれの臨床試験においても中心角膜厚の変動に関する有害事象の取扱いに一定の判断基準は設けず、その他の有害事象と同様に、医師が試験実施計画書の定義²³⁾に従い判断したことにより、角膜肥厚に関する有害事象について医師間で判断に差異が生じた可能性があると考えられる。

機構は、本薬投与による角膜肥厚の発現機序、及び本剤の臨床使用時に角膜肥厚が問題となる可能性について申請者に説明を求めた。

23) 治験薬点眼開始から被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候を有害事象とし、治験薬との因果関係の有無は問わない。

申請者は、以下のように説明した。

本薬と同様のEP2受容体作動薬であるTaprenepag Isopropyl（本邦未承認）の臨床試験において、投与後14日又は28日に最大約20 μm の角膜肥厚が認められており（Curr Eye Res 2011; 36: 809-17）、ヒトに本薬を点眼したときに認められた角膜肥厚はEP2受容体作動薬に共通して認められる変化である可能性がある。また、角膜内皮細胞にはEP2受容体が発現していることが報告されており（Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2004; 71: 277-88）、角膜肥厚の発現機序として、角膜内皮細胞のポンプ機能に対する何らかの影響に起因する角膜実質の肥厚が疑われるが、本薬の非臨床試験での眼科学的検査及び病理組織学的検査並びに臨床試験において角膜肥厚に関連する器質・形態学的変化は認められておらず、本薬投与による角膜肥厚の発現機序は明らかではない。

国内外の臨床試験では、本薬投与後に5～20 μm 程度の角膜肥厚が認められたものの、ヒトの角膜厚は40 μm 程度日内変動すると報告されていること（Br J Ophthalmol 1996; 80: 1068-72）等から、臨床的に問題となる変動ではないと考える。また、これまでに本薬投与後に有害事象として集積された角膜肥厚の重症度はすべて軽度であり回復性が認められたこと、回復までに加療を要した例や投与中止に至った例はなかったこと、角膜肥厚が認められたいずれの被験者においても視力低下等の随伴症状や角膜浮腫、角膜混濁等の関連する有害事象は認められなかったこと等から、本剤の臨床使用時に角膜肥厚が問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床使用時に角膜肥厚が問題となる可能性が低い旨の申請者の説明は概ね許容可能であるが、臨床試験における角膜肥厚の発現状況については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要がある。また、本剤投与による角膜肥厚の発現機序、臨床使用時における影響等については、引き続き公表文献等を含めて情報収集し、新たな知見が得られた場合には医療現場に速やかに情報提供する必要がある。

7.R.2.5 本剤と他の緑内障治療薬との併用について

①FP 受容体作動薬との併用について

機構は、海外 33-001 試験において本薬及び TAF 併用群で試験開始直後に羞明による試験治療の中止例が認められたこと等により当該併用群を含む一部の群が試験中止に至ったことから、海外 33-001 試験で Events of Special Interest（7.2.1 参照）として事前に規定されていた羞明及び虹彩炎について、これまでに実施した国内外臨床試験における発現状況を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内臨床試験（01171502 試験、01171503 試験及び 01171504 試験）及び海外臨床試験（33-001 試験、33-002 試験及び 33-003 試験）における羞明及び虹彩炎の発現状況は表 26、27 及び 28 のとおりであった。他の試験と比較して海外 33-001 試験で高発現した理由として、海外 33-001 試験では 0.003%群を除いて他の臨床試験では検討していない高濃度の本薬群が設定されたことに加え、TAF の併用による影響が考えられた。なお、海外 33-001 試験以降に実施された本薬の臨床試験では TAF を含め緑内障治療薬との併用は禁止されたことから、本剤の臨床使用時において FP 受容体作動薬と併用したときの更なる安全性の成績は得られていない。

表 26 国内臨床試験における羞明及び虹彩炎に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

投与集団	本薬 0.002%	本薬 0.0025%	本薬 0.002% TIM 併用	LAT
評価例数	227	36	40	96
羞明	6 (2.6)	3 (8.3)	0	0
軽度	6 (2.6)	3 (8.3)	0	0
中程度及び高度	0	0	0	0
虹彩炎	3 (1.3)	0	1 (2.5)	0
軽度	3 (1.3)	0	1 (2.5)	0
中程度及び高度	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

01171502 試験、01171503 試験及び 01171504 試験の併合

表 27 海外臨床試験における羞明及び虹彩炎に関連する有害事象の発現状況（本薬単剤群、安全性解析対象集団）

投与集団	本薬 ≤0.0016%	本薬 0.002%	本薬 0.0025%	本薬 0.003%	本薬 0.01%	本薬 0.03%
評価例数	93	43	30	62 ^{a)}	14 ^{b)}	3 ^{b)}
羞明	2 (2.2)	6 (14.0)	3 (10.0)	11 ^{c)} (17.7)	5 (35.7)	2 (66.7)
軽度	1 (1.1)	6 (14.0)	3 (10.0)	8 (12.9)	5 (35.7)	1 (33.3)
中程度及び高度	1 (1.1)	0	0	3 (4.8)	0	1 (33.3)
虹彩炎	2 (2.2)	1 (2.3)	0	3 ^{d)} (4.8)	2 (14.3)	1 (33.3)
軽度	2 (2.2)	1 (2.3)	0	2 (3.2)	2 (14.3)	1 (33.3)
中程度及び高度	0	0	0	1 (1.6)	0	0

発現例数（発現割合（%））

33-001 試験、33-002 試験及び 33-003 試験の併合

a) うち 16 例が 33-001 試験

b) すべて 33-001 試験

c) うち 7 例（高度 1 例、中等度 1 例、軽度 5 例）が 33-001 試験

d) うち 2 例（高度 1 例、軽度 1 例）が 33-001 試験

表 28 海外臨床試験における羞明及び虹彩炎に関連する有害事象の発現状況
（TAF 併用群及び対照群、安全性解析対象集団）

投与集団	本薬 0.003% TAF 併用	本薬 0.01% TAF 併用	本薬 0.03% TAF 併用	LAT	TAF	プラセボ
評価例数	4 ^{a)}	3 ^{a)}	4 ^{a)}	47	16	29 ^{b)}
羞明	2 (50.0)	2 (66.7)	3 (75.0)	1 (2.1)	1 (6.3)	0
軽度	1 (25.0)	0	1 (25.0)	1 (2.1)	1 (6.3)	0
中程度及び高度	1 (25.0)	2 (66.7)	2 (50.0)	0	0	0
虹彩炎	0	1 (33.3)	1 (25.0)	0	0	0
軽度	0	1 (33.3)	1 (25.0)	0	0	0
中程度及び高度	0	0	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

33-001 試験、33-002 試験及び 33-003 試験の併合

a) すべて 33-001 試験

b) うち 14 例が 33-001 試験

機構は、本剤と FP 受容体作動薬を併用した際の安全性を説明した上で、本剤と FP 受容体作動薬との併用の可否について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬と TAF との併用時に認められた虹彩炎等が、前眼部の炎症に起因すると仮定して、カニクイザルを用いて炎症リスク増大の機序に関する検討を行った²⁴⁾。その結果、カニクイザルに本薬及び TAF を 2 週間反復点眼したときのレーザーフレアメーターを用いた前房内フレアの値の変化は、本薬の単独点眼時と比較して大きく、FP 受容体作動薬との併用により前眼部の炎症リスクが増大することが示唆された（表 29）。

24) 試験番号：533Fm050、カニクイザルを用いた本薬を 2 週間反復併用点眼したときの前房蛋白濃度変化の検討、申請者社内資料

表 29 サルに本薬を 2 週間反復点眼したときの前房内フレアの測定結果

群番号		1		2		3		
評価例数		3		3		3		
点眼液		右眼	左眼	右眼	左眼	右眼	左眼	
		本薬 0.002%	本薬 0.002% TAF 併用	本薬 0.03%	本薬 0.03% TAF 併用	処置なし	TAF	
前房内 フレア	Day 1	投与前	3.8±1.0	3.0±1.7	3.7±2.0	4.1±1.3	3.7±1.6	4.0±1.7
	Day 4	24 時間 ^{a)}	8.7±1.8	11.3±2.3	12.0±3.0	14.5±1.5	3.5±0.4	3.8±1.3
		6 時間 ^{b)}	22.8±2.7	35.4*±4.9	45.0±18.0	67.2±11.3	5.9±0.4	5.9±1.3
	Day 7	24 時間 ^{a)}	11.9±2.5	12.1±3.6	15.1±2.8	14.5±2.8	3.7±0.9	3.6±0.9
		6 時間 ^{b)}	15.0±10.4	34.2±6.0	43.9±32.2	73.9±22.2	3.8±0.6	4.4±0.6
	Day 14	24 時間 ^{a)}	12.0±1.1	12.1±1.7	19.1±1.6	19.2±5.9	3.6±0.6	3.7±1.1
		6 時間 ^{b)}	15.9±0.8	26.9±9.9	46.0±32.1	60.3±28.2	3.6±0.8	3.8±2.6
	Day 15	24 時間 ^{a)}	11.6±1.6	13.9±5.5	23.8±3.6	23.8±5.1	2.7±0.5	4.0±2.2

平均値±標準偏差 (photon/msec)

* p≤0.05: 本薬 0.002% vs. 本薬 0.002%+TAF

a) 前日の最終投与時点からの経過時間

b) 当日の最終投与時点からの経過時間

以上より、臨床試験成績（表 26、27 及び 28）からは本薬単独投与群及び TAF 併用投与群ともに、虹彩炎等の眼炎症のリスクが本薬濃度の上昇に伴い増大する傾向が認められたものの、非臨床試験の結果（表 29）からは、本薬 0.002%と TAF との併用群でのフレアの値が、海外 33-001 試験で中止した用量である本薬 0.03%単独投与時と比較して低値であり、臨床において眼炎症が生じるリスクは低減すると想定される。したがって、本剤と TAF を含む FP 受容体作動薬との併用は可能であると考えられる。なお、本剤と FP 受容体作動薬との併用は、緑内障の薬物治療フローに従い本剤又は FP 受容体作動薬の単独投与により目標眼圧が達成できない患者のうち、循環器・呼吸器系の副作用のために β 遮断点眼薬が使用できない患者等が想定される。

②FP 受容体作動薬以外の緑内障治療薬との併用について

機構は、01171504 試験において、眼障害の発現割合が本剤群（48.2%）と比較して本剤及び TIM 併用群（72.5%）で高かったことを踏まえ、本剤と TIM との併用を含め、FP 受容体作動薬以外の緑内障治療薬との本剤併用時における安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

01171504 試験において最も高頻度に認められた眼障害は、本剤群並びに本剤及び TIM 併用群ともに結膜充血（18.8%及び 45.0%）であり、本剤群と比較して本剤及び TIM 併用群で高発現したが、その他の有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかったことから、有害事象全体の発現割合の差異は主に結膜充血に起因するものと考えられた。なお、本剤及び TIM 併用群で発現した結膜充血はいずれも軽度で、投与中止に至った例はなく、すべて治験終了後に回復した。01171504 試験において、投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群 10.6%（9/85 例）、本剤及び TIM 併用群 17.5%（7/40 例）であった。事象の内訳は、本剤群で黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む、以下同様）5 例、黄斑浮腫・網膜剥離 2 例、羞明・前房内細胞、及び網膜静脈閉塞各 1 例、本剤及び TIM 併用群で黄斑浮腫 3 例、虹彩炎、眼痛、前房内細胞及び硝子体癒着各 1 例が認められた。本剤群の黄斑浮腫及び網膜静脈閉塞各 1 例並びに本剤及び TIM 併用群の硝子体癒着 1 例を除いて、本剤との因果関係は否定されなかった。重症度の内訳は、本剤群では中等度 6 例及び軽度 3 例、本剤及び TIM 併用群では中等度 4 例及び軽度 3 例であり、本剤群の網膜静脈閉塞の 1 例を除いていずれも回復又は軽快した。

なお、FP 受容体作動薬及び TIM を除く緑内障治療薬との併用について、01171504 試験を除いて患者を対象とした本薬の国内外臨床試験（01171503 試験、01171506 試験、33-001 試験、33-002 試験及び 33-003 試験）では、治験薬以外の眼局所投与製剤（点眼剤、眼軟膏、結膜下注射剤等）が併用禁止薬として規定されており、01171504 試験でも緑内障又は高眼圧症に対する治療薬が併用禁止薬として規定されていたため、TAF 及び TIM を除く緑内障治療薬と本薬との併用時の安全性は評価されていない。

機構は、以下のように考える。

本剤と TAF との併用について、以下の理由等から、申請用法・用量である本薬 0.002% であっても TAF との併用時における差明等のリスクの程度を評価することは困難であり、両剤を併用した場合の忍容性を許容可能と判断できないことから、禁忌と設定することが適切である。

- 海外 33-001 試験の TAF 併用群において差明が認められた被験者について、半数以上で重症度が中等度以上であったが、予め定められた規定に従い試験治療が中止されたことから、これらの被験者で試験治療を継続した場合に、当該有害事象が管理可能であったのかを含め、TAF との併用時における本剤の忍容性は不明であること。
- カニクイザルを用いた非臨床試験（表 29）で得られた前房内フレアの値を群間で相対比較した結果から、本薬 0.002% と FP 受容体作動薬との併用時における眼炎症のリスクを許容可能であると申請者は説明しているが、海外 33-001 試験では本薬 0.003% 及び TAF 併用群においても中等度以上の差明が認められたこと等を踏まえると、当該非臨床試験の成績に基づく申請者の説明には限界があること。

本剤と TAF 以外の緑内障治療薬との併用について、01171504 試験では本剤単独投与時と比較して TIM との併用時に結膜充血等の有害事象の発現割合が高かったこと、並びに TAF 及び TIM 以外の緑内障治療薬と本剤との併用時における安全性は検討されていないことから、添付文書等において、TAF 以外の緑内障治療薬との併用時に結膜充血等の有害事象のリスクが高まる可能性があることを医療現場に適切に注意喚起する必要がある。また、海外 33-001 試験における本薬と TAF との併用有無別、及び 01171504 試験における本薬と TIM との併用有無別での有害事象の発現状況については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要がある。加えて、TAF を除く緑内障治療薬との併用時における本剤の安全性の成績は、TIM との併用例（40 例）のみに限られることから、本剤と他の緑内障治療薬（TAF を除く）を併用した際の安全性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要がある。

なお、本剤と他の緑内障治療薬との併用の可否及び注意喚起の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.6 長期使用時の安全性について

機構は、本剤の長期使用時の安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

01171504 試験における本剤投与開始からの発現時期別での有害事象の発現状況は表 30 のとおりであり、すべての有害事象の発現割合は Day 1-28 が最も高く、Day 29 以降は経時的に低下した。

死亡例は本剤の投与期間を通じて認められず、重篤な有害事象は Day 90～269 に 5 例（丹毒、肩径ヘルニア、皮膚有刺細胞癌、虫垂炎、硝子体癒着各 1 例）に認められたが、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。眼障害のうち最も発現割合が高かった結膜充血は主に投与初期に認められたこと、及び結膜充血以外の有害事象の発現時期に特徴的な傾向は認められなかったことから、本剤の長期投与時の安全性に大きな問題はないと考える。

表 30 本剤投与開始からの発現時期別での有害事象の発現状況（01171504 試験、安全性解析対象集団）

時期	Day 1-28	Day 29-89	Day 90-179	Day 180-269	Day 270-359	Day 360-
評価例数	125	121	113	108	101	78
すべての有害事象	48 (38.4)	39 (32.2)	30 (26.5)	27 (25.0)	29 (28.7)	5 (6.4)
投与中止に至った有害事象	2 (1.6)	4 (3.3)	6 (5.3)	2 (1.9)	2 (2.0)	0
重篤な有害事象	0	0	2 (1.8)	3 (2.8)	0	0
眼障害関連の有害事象	41 (32.8)	18 (14.9)	13 (11.5)	8 (7.4)	11 (10.9)	3 (3.8)
主な有害事象（いずれかの時期で 1%以上）						
結膜充血	31 (24.8)	3 (2.5)	1 (0.9)	0	0	0
黄斑浮腫	0	2 (1.7)	2 (1.8)	1 (0.9)	4 (4.0)	0
眼痛	4 (3.2)	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0	0
霧視	3 (2.4)	0	0	0	1 (1.0)	0
嚢胞様黄斑浮腫	0	1 (0.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (2.0)	1 (1.3)
点状角膜炎	0	0	0	1 (0.9)	2 (2.0)	0
虹彩炎	0	0	2 (1.8)	0	1 (1.0)	0
角膜肥厚	2 (1.6)	2 (1.7)	0	1 (0.9)	0	0
前房内細胞	1 (0.8)	2 (1.7)	0	0	0	0
眼瞼炎	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.9)	0	0	0
結膜出血	0	2 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0
後嚢部混濁	0	2 (1.7)	0	0	0	0
硝子体浮遊物	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	0
眼部不快感	2 (1.6)	0	0	0	0	0
網膜剥離	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.0)	1 (1.3)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.8)	1 (0.9)	0	0	1 (1.3)
白内障	0	0	0	0	0	1 (1.3)

発現例数（発現割合（%））

機構は、以下のように考える。

本剤投与時に注意を要すると判断した黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）及び眼炎症（7.R.2.2 及び 7.R.2.3 参照）は、投与期間を通じて発現が認められていることから、これらの有害事象の発現には継続的に注意する必要がある。01171504 試験の結果からは本剤の長期投与時に高発現する等の特徴的な有害事象は認められていないが、TAF 又は TIM との併用時には眼障害等のリスクが上昇すること（7.R.2.5 参照）、TAF 及び TIM を除く他の緑内障治療薬との併用経験はないこと、並びに TIM との併用時における安全性が検討されたのは 40 例と限られることから、本剤と他の緑内障治療薬（TAF を除く）との長期併用時における安全性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び申請効能・効果について、以下のように説明している。

緑内障による視野障害の進行を抑制するためのエビデンスに基づく治療法は眼圧下降治療であり²⁵⁾、国内診療ガイドラインでは、眼圧下降治療のための薬物治療として、単剤での治療から開

25) Am J Ophthalmol 2000; 130: 429-40、Am J Ophthalmol 1998; 126: 487-97、Am J Ophthalmol 1998; 126: 498-505

始し、単剤の治療により目標眼圧を達成できない場合には他の薬剤に切り替えること又は作用機序の異なる薬剤を併用することが推奨されている。緑内障治療薬の第一選択薬として、主に FP 受容体作動薬又は β 遮断点眼薬が使用されるが、単剤の治療により目標眼圧を達成できない場合が多いこと、FP 受容体作動薬では色素沈着や睫毛異常伸長、上眼瞼陥凹等、容貌が変化する局所での副作用が課題とされていること、 β 遮断点眼薬では全身性の作用に基づき禁忌とされる患者がいること等から、緑内障に対する新たな治療薬の開発が望まれている。

本剤は既承認の緑内障治療薬とは作用機序が異なる EP2 受容体作動薬であること、これまでに実施した臨床試験成績から本剤の有効性が示され、安全性は管理可能であったこと（7.R.1 及び 7.R.2 参照）等から、本剤は緑内障及び高眼圧症に対する治療薬の新たな選択肢として期待できると考える。以上より、本剤の申請効能・効果を「緑内障、高眼圧症」とすることは適切であると考ええる。

機構は、0117503 試験の対象患者は原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者であったことを踏まえ、閉塞隅角緑内障患者に対する本剤投与の適切性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内診療ガイドラインでは、閉塞隅角緑内障に対して、レーザー虹彩切開術若しくは虹彩切除術、又は水晶体摘出術による瞳孔ブロック解除が治療の第一選択とされているが、前房隅角の物理的閉塞が瞳孔ブロック解消後も遷延する高眼圧等に対しては、原発開放隅角緑内障の薬物治療に準じて、房水流出を促進する FP 受容体作動薬や房水産生を抑制する β 遮断点眼薬等を使用することが推奨されている。01171503 試験では、薬物治療が第一選択となる原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象として設定したことから、閉塞隅角緑内障患者に対する本剤の投与経験はないものの、国内診療ガイドラインでは、閉塞隅角緑内障においても原発開放隅角緑内障の薬物治療に準じた薬物治療が推奨されていることから、本剤も同様に、閉塞隅角緑内障の患者に対する投与は可能であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、並びに本剤の臨床的位置付けに関する申請者の説明から、本剤を緑内障及び高眼圧症に対する治療選択肢の一つとして位置付けること、並びに本剤の効能・効果を申請どおり「緑内障、高眼圧症」と設定することは可能であると判断した。ただし、閉塞隅角緑内障患者に対する本剤の投与経験はないことから、国内診療ガイドラインの記載も踏まえ、添付文書等を用いて、本剤を用いる場合には薬物治療以外に手術療法等を考慮する旨を注意喚起する必要がある。また、閉塞隅角緑内障患者に対する本剤投与後の安全性については、製造販売後調査において引き続き検討する必要がある。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量について以下のように説明している。

本剤の用法については、海外臨床試験（33-001 試験、33-002 試験、及び 33-003 試験）において 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼により眼圧下降作用が認められたこと等から、本邦での臨床開発において

も同一の設定とした。本剤の用量については、海外臨床試験（33-001 試験、33-002 試験、及び 33-003 試験）の結果を参考として、01171503 試験のステージ 1 での検討用量を本薬 0.002%及び 0.0025%と設定した。01171503 試験のステージ 1 において、主要評価項目とされた治験薬投与 4 週後の平均日中眼圧の変化量は、本薬 0.002%及び 0.0025%のいずれの群でも対照群とされたプラセボと比較して統計学的な有意差が認められたものの、本薬 0.0025%群と比較して本薬 0.002%群においてプラセボ群との群間差が大きかったこと、これらの本薬群の間で安全性に大きな差異はなかったこと等（7.1.2 参照）から、01171503 試験のステージ 2 の検討用量として本薬 0.002%を選定した。01171503 試験のステージ 2 の結果から、主要評価項目とされた治験薬投与 4 週後における平均日中眼圧の変化量について、対照群とされた LAT に対する本薬 0.002%の非劣性が示されたこと等から、本薬の至適用量は 0.002%であると考え。以上より、本剤の申請用法・用量を「1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。」と設定することは適切であると考え。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の用法・用量を申請どおり「1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。」と設定することは可能であると判断した。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査として、日常診療下での本剤と他の緑内障治療薬との併用投与時における安全性等を検討することを目的に、本剤を使用する緑内障患者を対象として、観察期間を 6 カ月間、目標症例数を 4000 例とする使用成績調査を計画している。

機構は、以下のように考える。

今般の承認申請時に提出された臨床試験成績等を踏まえると、本剤の製造販売後の調査において以下の点を検討する必要がある。

- 他の緑内障治療薬（ただし、TAF を除く）との併用時における安全性
- 本剤投与時に注意を要すると判断した黄斑浮腫及び嚢胞様黄斑浮腫に関連する有害事象（ただし、無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者に対する投与を除く）、眼炎症に関連する有害事象、並びに角膜肥厚に関連する有害事象
- 閉塞隅角緑内障患者における安全性

なお、本剤投与時に注意を要すると判断した有害事象及び閉塞隅角緑内障患者における安全性については、他の緑内障治療薬との併用例に加えて、本剤の単独投与例でも検討する必要があることから、目標症例数も併せて検討する必要がある。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、緑内障及び高眼圧症に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、緑内障及び高眼圧症の治療における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、製造販売後の検討事項の適切性等については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での議論を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 8 月 20 日

申請品目

[販 売 名] エイベリス点眼液 0.002%
[一 般 名] オミデネパグ イソプロピル
[申 請 者] 参天製薬株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 11 月 22 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.4 用法・用量について」及び「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 安全性について

専門協議では、専門委員からは、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 安全性について」に関する機構の考えを支持する意見に加えて、以下の意見が示された。

- 国内臨床試験における眼内レンズ挿入の有無別での本剤投与後の黄斑浮腫の発現状況から、無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者に限って本剤の投与を禁忌とすることでよいと考えるものの、本剤の臨床試験において光干渉断層計による検査の規定はなく、本剤投与による黄斑浮腫のリスクを過小に評価した可能性もあることから、製造販売後調査では、光干渉断層計により眼底所見を確認する等、黄斑浮腫の発現状況を慎重に検討する必要がある。
- 国内臨床試験で認められた角膜肥厚について、角膜肥厚により変化が生じうる球面屈折度数の変化量の平均値が小さいこと²⁶⁾等に基づき臨床的意義はないと申請者は説明しているが、各眼の球面屈折度数の変化量は絶対値として平均値が算出されていることを確認すべきである。また、変化量の絶対値が屈折検査で用いられる最小単位のレンズ度数である 0.25 D を超

26) 01171504 試験の本剤単独投与群におけるベースラインから Week 2、4、8、12 及び 26 の球面屈折度数の変化量 (平均値±標準偏差) の範囲は、有効性評価眼において $-0.135 \pm 0.416 \sim -0.068 \pm 0.397$ D、有効性非評価眼において $-0.143 \pm 0.399 \sim -0.006 \pm 0.392$ D であった。

える場合には、本剤投与により生じる角膜肥厚の臨床的意義を、裸眼視力への影響を含め、慎重に考察すべきである。

- 海外 33-001 試験の成績等から、本剤と TAF との併用については禁忌とすべきであるが、TAF との併用時に認められた眼炎症等の発現機序が明確でないこと等を考慮すると、TAF を除く、他の緑内障治療薬については本剤との併用を許容し、製造販売後において、引き続き本剤との併用時における安全性を慎重に検討すべきである。

機構は、01171504 試験の本剤単独投与群における球面屈折度数の変化量の絶対値を基に算出した平均値を提示した上で、本剤投与後に認められた角膜肥厚の臨床的意義について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

01171504 試験の本剤単独投与群での本剤投与後 26 週及び 52 週における、球面屈折度数の変化量の絶対値（平均値±標準偏差）は、それぞれ $0.33 \pm 0.27 \text{ D}$ 及び $0.32 \pm 0.27 \text{ D}$ （いずれも有効性評価眼）であり、角膜肥厚が裸眼視力に影響を及ぼす可能性を否定できないことから、医薬品リスク管理計画書において、角膜肥厚を安全性検討事項の重要な特定されたリスクに設定する。

機構は、申請者の説明を了承した。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、以下のとおり申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

- 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者を禁忌とすること。
- TAF を投与中の患者を禁忌及び TAF を併用禁忌とすること。
- 臨床試験で本剤投与後に眼炎症及び黄斑浮腫が高発現したことを踏まえ、視力低下等の異常が認められた場合は直ちに受診するよう患者を指導する旨、及び TAF を除く他の緑内障治療薬との併用により副作用が増強することがある旨を、添付文書等において注意喚起すること。
- 製造販売後調査において光干渉断層計による検査を実施すること。
- 臨床試験における本剤投与後の角膜肥厚の発現状況に加えて、球面屈折度数の変化量を踏まえると角膜肥厚が裸眼視力に影響を及ぼす可能性があることを含め、本剤投与により生じる角膜肥厚の臨床的意義を、資材等を用いて医療現場に情報提供すること。

1.2 臨床的位置付け及び効能・効果について

専門協議では、専門委員からは、審査報告（1）に記載した「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する機構の考えを支持する意見に加えて、以下の意見が示された。

- 本剤の有効性は LAT に対する非劣性により説明されているが、眼炎症等の有害事象が既存の緑内障治療薬と比較して高発現すること、及び既存の緑内障治療薬との併用時における本剤の安全性等が十分に検討されていないことを考慮すると、本剤を緑内障及び高眼圧症に対する治療選択肢の一つとして位置付けることの妥当性が不明瞭である。
- 閉塞隅角緑内障患者に対する本剤の投与経験がないことから、添付文書等において、当該患者に本剤を用いる場合には薬物治療以外に手術療法等を考慮する旨を注意喚起する必要があるとの機構の判断について、閉塞隅角緑内障患者に対する主な治療選択肢である水晶体摘出

術を実施した場合、無水晶体眼となる当該患者では本剤の投与が禁忌となることから、医療現場において混乱を生じない注意喚起の内容とすべきである。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

本剤の安全性について、眼炎症、黄斑浮腫及び角膜肥厚の発現割合は既存の緑内障治療薬と比較して高く、本剤の使用にあたってこれらの有害事象の発現に注意すべきであると考えられるものの、眼内レンズ挿入眼の患者に対する本剤投与、及びTAFとの併用を禁忌と設定した上で、有害事象の観察及び管理、本剤の投与中止等の適切な対応を医療現場において実施することが可能となる安全対策を講じることを前提として、本剤は忍容可能である。また、本剤の有効性については、第一選択薬として最も使用されているFP受容体作動薬であるLATに劣らない有効性が検証されていることに加え、循環器系、呼吸器系の有害事象の懸念等から第一選択薬とされているβ遮断点眼薬を使用できない患者がいること等を踏まえると、緑内障及び高眼圧症患者に対する新たな治療選択肢を提供する一定の意義はある。なお、TAFを除く他の緑内障治療薬と本剤の併用投与の経験は、01171504試験においてTIMと併用した40例に限られることから、製造販売後調査では中間解析を実施し、当該解析結果を速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

閉塞隅角緑内障患者に対する本剤投与については、既存の緑内障治療薬の添付文書に記載されている注意喚起の内容を参考として、閉塞隅角緑内障患者に対する本剤の使用経験はないことから慎重に投与する旨を、添付文書において注意喚起することが適切である。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する検討及び専門協議での議論を踏まえ、以下について検討することが可能となるよう、製造販売後調査の計画を見直すよう申請者に求めた。

- 他の緑内障治療薬（ただし、TAFを除く）との併用時における安全性
- 本剤投与時に注意を要すると判断した黄斑浮腫及び嚢胞様黄斑浮腫に関連する有害事象（ただし、無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者に対する投与を除く）、眼炎症に関連する有害事象、並びに角膜肥厚に関連する有害事象
- 閉塞隅角緑内障患者における安全性

申請者は、以下のように説明した。

本調査の計画を以下のように変更し、いずれの検討事項についても確実な情報収集が可能となるよう対応する

- 他の緑内障治療薬（ただし、TAFを除く）との併用時における安全性、黄斑浮腫及び嚢胞様黄斑浮腫に関連する有害事象（ただし、無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者に対する投与を除く）、眼炎症に関連する有害事象の発現状況等については、長期投与時の検討が必要であると考えられることから、観察期間を12カ月間と設定した特定使用成績調査として実施する。
- 目標症例数については、国内臨床試験（01171503試験、01171504試験及び01171506試験）の本剤単独投与集団において3.1%の発現割合で認められた虹彩炎等の眼炎症関連の有害事

象の検出可能性、観察期間における継続率等を考慮して、3900例（本剤単独投与例として2100例、TAFを除く他の緑内障治療薬との併用投与例として1800例）と設定する。

- TAFを除く他の緑内障治療薬との併用時における本剤投与時に注意を要すると判断した有害事象の発現状況等を早期に評価することが可能となるよう中間解析を実施し、中間解析の結果を速やかに医療現場に情報提供する。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表31に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表32に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表31 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • 黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む） • 眼炎症 • 角膜肥厚 	<ul style="list-style-type: none"> • TAFを除くFP受容体作動薬との併用時の眼炎症リスク上昇 	<ul style="list-style-type: none"> • 他の緑内障治療薬併用時の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表32 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査 • 長期使用に関する特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査 • 医療従事者向け情報提供資料

表33 長期使用に関する特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の長期使用時での安全性及び有効性並びに他の緑内障治療薬との長期併用時の安全性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	緑内障及び高眼圧症
観察期間	12カ月間
予定症例数	3900例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> • 患者背景（性別、罹病期間、無治療時眼圧、直近の角膜厚、合併症、眼疾患の既往症、直近の緑内障手術歴、コンタクトレンズの使用の有無等） • 本剤の投与状況（投与眼、1日点眼回数、点眼時刻、投与期間） • 緑内障、高眼圧症の前治療薬及び併用薬 • 臨床経過（眼圧検査、角膜厚検査、視力検査、光干渉断層計検査等） • 有害事象の発現状況

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
22	4	国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-1: 01171504 試験< 年 月～ 年 月>）	国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-1、5.3.5.2-3: 01171504 試験< 年 月～ 年 月>）
23	13	原発隅角緑内障	原発開放隅角緑内障
24	11	原発隅角緑内障	原発開放隅角緑内障
24	下から13	原発隅角緑内障	原発開放隅角緑内障

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

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-2、CTD 5.3.5.2-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は新有効成分含有医薬品に該当することから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原薬及び製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

緑内障、高眼圧症

[用法・用量]

1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-last}	Area Under Concentration-time Curve up to the last quantifiable time	最終定量可能時点までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area Under Concentration-time Curve up to infinity	0 から無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	乳がん耐性タンパク
BSEP	Bile Salt Export Pump	胆汁酸塩排出ポンプ
β遮断点眼薬		交感神経β受容体遮断点眼薬
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence Interval	信頼区間
C _{max}	Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度
CQA	Critical Quality Attribute	重要品質特性
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
EC ₅₀	Effective Concentration, 50%	50%有効濃度
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HEK	Human Embryonic Kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	Human Ether-a-go-go Related Gene	
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号)
IC ₅₀	Half Maximal (50%) Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
K _i	Inhibitory Constant	阻害定数
LAT	—	0.005%ラタノプロスト点眼液
LC-MS/MS	High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
MATE	Multidrug And Toxin Extrusion	—
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed Effects Models for Repeated Measures	混合効果モデル反復測定
OAT	Organic Anion Transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic Anion Transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド

OCT	Organic Cation Transporter	有機カチオントランスポーター
PG	Prostaglandin	プロスタグランジン
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PT	Preferred Term	基本語
QA	Quality Attribute	品質特性
QTc	Corrected QT	補正 QT
QTPP	Quality Target Product Profile	目標製品品質プロファイル
RH	Relative Humidity	相対湿度
ROCK	Rho-associated Protein Kinase	Rho キナーゼ
SD	Sprague Dawley	—
TAF		0.0015% タフルプロスト点眼液
TIM		0.5% チモロール点眼液
t _{max}	Time to Maximum Concentration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination Half-Life	消失半減期
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		緑内障診療ガイドライン（第4版）（日本眼科学会雑誌 2018; 122: 5-53）
本剤	—	エイベリス点眼液 0.002%
本薬	—	オミデネパグ イソプロピル