エイベリス点眼液 0.002%

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は参天製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

参天製薬株式会社

エイベリス点眼液 0.002%

第 1 部（モジュール 1）:

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

参天製薬株式会社

目次

1.5　開発の経緯 3
1.5.1　起原又は発見の経緯 3
1.5.2　開発の経緯 4
1.5.3　DE-117 点眼液の特徴のまとめ 15
1.5.4　参考文献 22

Confidential

表 1.5-1. 開発の経緯で用いた略語一覧

略語又は用語	略さない表現又は定義
^{14}C-オミデネパグ イソプロピル	オミデネパグ イソプロピルの ^{14}C-標識体
ATC コード	Anatomical Therapeutic Chemical コード
AUC	Area under the concentration-time curve（濃度-時間曲線下面積）
BSEP	Bile salt export pump（胆汁排泄ポンプ）
CES	Carboxylesterase（カルボキシルエステラーゼ）
CHO	Chinese hamster ovary（チャイニーズハムスターの卵巣）
C_{max}	Maximum concentration（最高濃度）
DE-117	オミデネパグ イソプロピル
^{14}C-DE-117 点眼液	有効成分として ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを含有する点眼液
DE-117 点眼液	有効成分としてオミデネパグ イソプロピルを含有する点眼液
GLP	Good laboratory practice
hERG	human Ether-a-go-go Related Gene（ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子）
LAT	latanoprost（ラタノプロスト）
MATE1	Multidrug and toxin extrusion protein 1
MATE2-K	Multidrug and toxin extrusion protein 2
OAT3	Organic anion transporter 3（有機アニオントランスポーター3）
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide 1B1（有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1）
OATP1B3	Organic anion transporting polypeptide 1B3（有機アニオン輸送ポリペプチド 1B3）
OCT1	Organic cation transporter 1（有機カチオントランスポーター1）
PG	Prostaglandin（プロスタグランジン）
P-gp	P-glycoprotein（P-糖タンパク）
PK	Pharmacokinetics（ファーマコキネティクス）
TK	Toxicokinetics（トキシコキネティクス）
T-MF	Total mutant frequency（総遺伝子突然変異頻度）
WHOCC	WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology

1.5 開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 緑内障とその治療の現状及び未充足ニーズ

緑内障は、視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患であると定義されている[1]。緑内障は隅角所見、眼圧上昇を来しうる疾患及び要因により分類することができ、眼圧上昇の原因を他の疾患に求めることのできない原発緑内障〔原発開放隅角緑内障と原発閉塞隅角緑内障に大別される〕、他の眼疾患や全身疾患あるいは薬物使用が原因となって眼圧上昇が生じる続発緑内障、胎生期の隅角発育異常や他の疾患・要因により小児期に眼圧上昇を来す小児緑内障の 3 病型に分類される。なお、原発開放隅角緑内障のうち、緑内障性視神経症の発生進行過程において、眼圧が常に統計学的に決定された正常値に留まるサブタイプは正常眼圧緑内障と分類されている。一方、高眼圧症は眼圧が統計学的に定められた正常上限を超えていながら、視神経、視野に異常のない例とされている。

緑内障により視野障害が進行すると、日常生活に支障が生ずるのみでなく、最終的には失明に至る。2005 年度に報告された厚生労働科学研究[2]によると、眼疾患による失明原因としては緑内障が第一位であった。2000～2001 年に実施された詳細な緑内障疫学調査である多治見スタディ[3][4]において、40 歳以上の日本人における緑内障の有病率は 5.0%（原発開放隅角緑内障 3.9%、原発閉塞隅角緑内障 0.6%、続発緑内障 0.5%）、高眼圧症は 0.8%であった。緑内障の有病率は、年齢とともに高くなることが知られており、日本の高齢化に伴って患者の数はさらに増加することが予想されるため、早期発見・早期治療がますます重要となる。

視野障害の進行を抑制するためのエビデンスに基づく唯一確実な治療法は眼圧下降であり[5] [6] [7]、眼圧下降剤による治療が主体となっている。緑内障診療ガイドライン（第 4 版）[1]において眼圧下降治療における薬物治療の一般的方針としては、第一選択薬として単剤での治療を開始し、単剤で目標眼圧を達成できない場合に、薬剤の切り替えあるいは作用機序の異なる薬剤の追加併用が推奨されている。

現在、緑内障治療薬の第一選択薬として PG 誘導体である FP 受容体作動薬、β遮断薬が主に使用されているが、薬効の面では単剤で目標眼圧を達成出来ない場合も多く、更なる眼圧下降作用を得るために作用機序の異なる薬剤の追加併用や配合剤の使用がされていること[1]、また、FP 受容体作動薬にも非反応性や低反応性の患者が存在すること[8]から、現状においても第一選択薬としては未充足で、更に強力な眼圧下降剤や、新たな作用機序の眼圧下降剤が必要とされている。また、安全性の面においても、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の副作用が見られ治療継続における課題となっていたり、β遮断薬では心臓や呼吸器系等全身性の作用に基づき禁忌が設定されており、より安全性プロファイルの良い薬剤が求められている。

以上のことから、参天製薬株式会社は、これらの課題を解決するために新規作用機序の眼圧下降剤が必要と考え、DE-117 の開発を開始した。

1.5.1.2 オミデネパグ イソプロピル発見の経緯

PGE_2 や、その受容体の一つである EP2 受容体に対する作動薬であるブタプロストなどは、眼圧下降作用を示すことが古くより知られてきた[9] [10]。また、ブタプロストの方が PGE_2 よりも局所安全性プロファイルが良かったことから、PGE_2 の受容体の中でも EP2 受容体をターゲットとし、優れた眼圧下降作用とより良い副作用プロファイルの両立した眼圧下降剤を目指し、選択性の高い EP2 受容体作動薬を探索した。

その経緯で発見されたオミデネパグ イソプロピルは、宇部興産株式会社（以下、宇部興産）で創製された非 PG 骨格の低分子化合物で、選択的な EP2 受容体作動薬であるオミデネパグのプロドラッグであるイソプロピルエステル体である（図 1.5.1.2-1, 図 1.5.1.2-2, 図 1.5.1.2-3）。

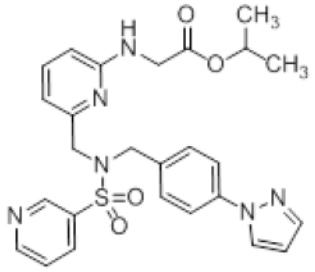


図 1.5.1.2-1. オミデネパグ イソプロピルの構造式

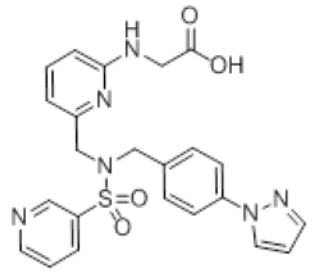


図 1.5.1.2-2. オミデネパグの構造式

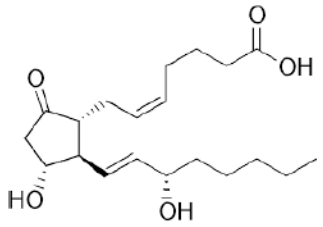


図 1.5.1.2-3. PGE_2 の構造式

1.5.2 開発の経緯

参天製薬は、[redacted]年に宇部興産と契約を締結し、オミデネパグ イソプロピルを主薬として含有する DE-117 点眼液の開発に着手した。DE-117 点眼液の開発の経緯を図 1.5.2-1 に示した。

予備製剤を用い、非臨床において安全性を確認した後、緑内障、高眼圧症を対象としてアメリカにおいて臨床試験を開始した。いわゆる Proof of concept をアメリカにおいて確認した後、日本での開発を本格的に開始した。アメリカ後期第Ⅱ相試験（33-003 試験）以降の日本で実施したす

べての臨床試験は[redacted]で試験を実施しており、[redacted]のものである。日本における開発と並行してシンガポール、台湾、インド、韓国の 4 ヵ国で「A Phase III, Randomized, Observer-Masked, Active-Controlled, Parallel-Group, Multinational and Multicenter Study Assessing the Safety and Efficacy of DE-117 Ophthalmic Solution 0.002% Compared with Latanoprost Ophthalmic Solution 0.005% in Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension- PEONY Study」（01171505 試験）を[redacted]年[redacted]月より開始し、現在実施中である。アメリカにおける開発では、現在第Ⅲ相試験の実施を検討している。

なお、宇部興産は、本剤開発において、原薬開発の役割を担っている。

Confidential

試験項目				
品質試験	製剤	規格及び試験方法（継続中）		
		安定性	長期保存試験（継続中）	
			加速試験	
			苛酷試験	
			開封後の安定性試験験	
薬理	薬理試験			
動態	吸収・分布・代謝・排泄			
毒性	単回投与（サル、点眼、1 日）			
	単回投与（ラット、皮下、1 日）			
	反復投与（サル、点眼、3 ヵ月）			
	反復投与（サル、点眼、9 ヵ月）			
	反復投与（ラット、皮下、1 ヵ月）			
	反復投与（ラット、皮下、1 ヵ月）			
	反復投与（ラット、皮下、3 ヵ月）			
	反復投与（ラット、皮下、6 ヵ月）			
	遺伝毒性　復帰突然変異試験（ネズミチフス菌、大腸菌）			
	遺伝毒性　マウスリンフォーマ TK 試験（マウスリンフォーマ細胞）			
	遺伝毒性　小核試験（ラット、皮下）			
	生殖発生　受胎能・初期胚発生（ラット、皮下）			
	生殖発生　胚・胎児（ラット、皮下）			
	生殖発生　胚・胎児（ウサギ、皮下）			

[redacted]

図 1.5.2-1. DE-117 点眼液　開発の経緯

Confidential

試験項目		[redacted]
臨床	アメリカ第Ⅰ/Ⅱ相試験（33-001 試験）（参考資料）	
	アメリカ前期第Ⅱ相試験（33-002 試験）（参考資料）	
	アメリカ後期第Ⅱ相試験（33-003 試験）（参考資料）	
	第Ⅰ相試験（01171502 試験）	
	第Ⅱ/Ⅲ相試験（01171503 試験）	
	第Ⅲ相長期投与試験（01171504 試験）	
	第Ⅲ相 LAT 切替臨床試験（01171506 試験）	

図 1.5.2-1. DE-117 点眼液　開発の経緯（続き）

Confidential

1.5.2.1 治験相談

1.5.2.1.1 [redacted]相談（[redacted]、対面助言：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]、並びに[redacted]及び[redacted]を確認した。また、[redacted]について、指導・助言を得た。

1.5.2.1.2 [redacted]相談（[redacted]、対面助言：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]、[redacted]も含めた、[redacted]について確認し、指導・助言を得た。

1.5.2.1.3 [redacted]相談（[redacted]、対面助言：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]を確認した。[redacted]、[redacted]のうち、[redacted]について、[redacted]があると考える、との見解を得た。これを受け、[redacted]を用いて、[redacted]を実施し、[redacted]することを提案し、異論はないとの回答を得た。

1.5.2.1.4 [redacted]相談（[redacted]、対面助言：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]、[redacted]も含めた、[redacted]について確認し、指導・助言を得た。

1.5.2.2 品質に関する試験

オミデネパグ イソプロピルは、白色から淡褐色の結晶又は結晶性の粉末で、水にはほとんど溶けない。

申請製剤は、オミデネパグ イソプロピルを 0.002%含有する水性の点眼液である。点眼液として汎用性の高い水性点眼液とするために可溶化剤を配合し、更に緩衝剤、等張化剤、安定剤、防腐剤及び pH 調節剤を配合した。容器、中栓及びキャップで構成された 3 ピース点眼容器に入れられ、冷蔵で安定であることが確認されている。

規格として、性状、確認試験（紫外可視吸収スペクトル）、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、ベンザルコニウム塩化物含量、オミデネパグ イソプロピル含量を設定した。

DE-117 点眼液のラベル包装品は市場流通 3 年間（36 ヵ月間）安定であることが推定されるが、長期保存試験が申請の時点で継続中（[redacted]ヵ月まで測定終了）であることから、暫定的に有効期間を[redacted]ヵ月とする。

1.5.2.3 非臨床試験

1.5.2.3.1 薬理試験

- 受容体親和性及びアゴニスト活性に関する試験

✓ 各種プロスタノイド受容体に対する親和性の検討、各種プロスタノイド受容体に対するアゴニスト活性の検討、及びその他の各種受容体等に対する選択性の検討の結果より、オミデネパグは非常に選択性の高いヒト EP2 受容体作動薬であることが確認された。

- 眼圧下降作用に関する試験

✓ 正常眼圧のサルに 0.0001%、0.001%及び 0.01% DE-117 点眼液又は 0.005% ラタノプロスト点眼液を 1 日 1 回、20 μL、7 日間点眼した結果、DE-117 点眼液は 0.0001%から 0.01%の範囲で濃度依存的な眼圧下降作用を示した。0.001%及び 0.01% DE-117 点眼液は点眼 1 日及び点眼 7 日目で有意な眼圧下降作用を示し、0.0001% DE-117 点眼液では点眼 7 日目で有意であった。また、0.005% ラタノプロスト点眼液は点眼 1 日及び点眼 7 日目で有意な眼圧下降作用を示した。

✓ レーザー照射により高眼圧を誘発したサルに 0.01% DE-117 点眼液又は 0.005% ラタノプロスト点眼液を 1 回 20 μL 点眼した結果、両薬剤共に有意な眼圧下降作用を示した。

- 作用機序に関する試験

✓ 試験には 0.002% DE-117 点眼液を用いた。オミデネパグ イソプロピル点眼による房水流量の変化は認められなかったため、オミデネパグ イソプロピルは房水産生量に影響を与えないと考えられた。一方、DE-117 点眼により、房水流出率及びぶどう膜強膜流出量の増大が確認されたことから、オミデネパグ イソプロピルは、線維柱帯経路及びぶどう膜強膜経路を介した房水流出促進により眼圧下降作用を示すと考えられた。

- 安全性薬理試験

✓ オミデネパグを用い hERG チャネルを発現させた CHO 細胞を用いて hERG 試験を実施した。ヒトに予定臨床用量である 0.002% DE-117 点眼液を点眼した時の予想 C_{max} である 28.3 pg/mL の約 17 万倍である 10 μM（4785 ng/mL）においても、遅延整流性カリウムチャネルへの影響は認められなかった。（非 GLP で実施した参考資料）

✓ イヌにオミデネパグを 0.0369、0.268、1.02 及び 2.60 mg/kg/日の用量で吸入投与した結果、呼吸系において、すべての用量で影響は認められなかった。心血管系において、1.02 及び 2.60 mg/kg/日の用量で心拍数の増加、PR 間隔の短縮、血圧低下及び QTc の延長が認められたが、0.268 mg/kg/日では影響は認められなかった。以上より、呼吸系に対する無毒性量は 2.60 mg/kg/日、心血管系に対する無毒性量は 0.268 mg/kg/日と考えられた。この無毒性量を投与したときのオミデネパグの全身曝露量は、臨床用量である DE-117 点眼液 0.002%を両眼に 1 日 1 回点眼した際に想定されるオミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグのヒト予想全身曝露量と比較して、2 千 3 百倍～2 千 9 百倍であり、

1.02 及び 2.60 mg/kg 吸入時にみられた影響は安全性上の懸念にはつながらないものと考えられた。（非 GLP で実施した参考資料）

- ✓ サルの片眼に 0.003%、0.01%及び 0.03% DE-117 点眼液を 1 日 1 回（30 μL/眼）、もしくは、0.03% DE-117 点眼液を 1 日 2 回〔60 μL/眼（30 μL/眼を 5 分間隔で 2 回）を、8 時間間隔で 1 日 2 回〕、13 週間反復点眼した結果、一般状態観察において、最高用量である 0.03%（12 μg/kg/日）にも中枢神経系への作用に起因すると思われる所見は認められなかった。また、心電図及び血圧に影響はみられなかった。この投与量は、臨床用量である 0.02 μg/kg/日の 600 倍であった。（反復投与毒性試験にて実施した検査結果）
- ✓ ラットに、DE-117 を 0.04、0.2 及び 1.0 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、4 週間皮下投与した結果、投与後約 1 時間の一般状態観察において、最高用量である 1.0 mg/kg/日群にも中枢神経系への作用に起因すると思われる所見は認められなかった。（反復投与毒性試験にて実施した検査結果）

1.5.2.3.2 薬物動態試験

- 吸収
  - ✓ サルに ^{14}C-DE-117 点眼液を単回両眼点眼したとき、吸収は速やかで血漿中放射能濃度は点眼後 15 分に C_{max} に到達した後速やかに減少した。ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与したとき、血漿中総放射能濃度及びオミデネパグ濃度はいずれも投与後 0.5 時間に C_{max} に達した後、放射能濃度は緩やかに減少し、オミデネパグ濃度は速やかに減少した。
  - ✓ サルに DE-117 点眼液を 13 週間反復片眼点眼したとき、血漿中オミデネパグの C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴い増加した。反復投与による蓄積は認められず、雄雌差は認められなかった。ラットに DE-117 溶液を 4 週間反復皮下投与したとき、血漿中オミデネパグ濃度の C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴い増加した。反復投与による濃度の変動は認められず、雄の C_{max} 及び AUC が雌よりも高い傾向を示した。ラットにおいて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推測された。
- 分布
  - ✓ サルに ^{14}C-DE-117 点眼液を両眼単回点眼したとき、放射能は、角膜、結膜、及び線維柱帯において高濃度に分布し、点眼後 15 分で C_{max} に達した後減衰した。メラニン色素含有の虹彩、脈絡膜－網膜色素上皮及び毛様体においては C_{max} に達した後減衰し、点眼後 24 時間までに定量下限未満であったことから、メラニン親和性はないことが示唆された。
  - ✓ ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与したとき、放射能は消化管組織、肝臓及び腎臓に高濃度に分布した。組織中放射能は C_{max} に達した後、血漿中濃度と同様に速やかに減衰したことから、組織残留性の可能性は低いと考えられた。

- ✓ オミデネパグの *in vitro* 血漿タンパク結合率は、ラット 94.1～94.4%、ウサギ 96.9～97.0%、サル 97.1～97.2%、ヒト 97.8%であり、オミデネパグ濃度に依存した変動は認められなかった。
- ✓ 妊娠ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与したとき、母体の血漿中放射能濃度は投与後 30 分に C_{max} を示し、羊水中及び胎児中放射能濃度は、定量下限未満であったことから、オミデネパグ及びその代謝物の胎盤通過及び胎児分布はほとんどないと考えられた。

• 代謝

- ✓ ウサギに ^{14}C-DE-117 点眼液を単回両眼点眼したとき角膜、房水及び虹彩毛様体にオミデネパグ イソプロピルはほとんどの個体で認められず、主としてオミデネパグへ速やかに代謝されることが明らかとなった。
- ✓ ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与したとき、血漿、肝臓、腎臓、尿、糞及び胆汁中にオミデネパグ イソプロピルは認められず、主としてオミデネパグが認められたことから、オミデネパグ イソプロピルは生体内で速やかにオミデネパグに代謝された後、排泄されると考えらえれた。同時にオミデネパグはさらに酸化反応によって代謝されると推定された。
- ✓ *In vitro* において、マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒト肝細胞によって生成される代謝物を比較した結果、いずれの動物種においてもオミデネパグ イソプロピルは速やかに消失し、主代謝物としてオミデネパグが検出された。オミデネパグ イソプロピルの肝代謝には種差が存在することが確認されたが、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。
- ✓ ヒト CYP 発現系 bactosomes 及びヒトカルボキシルエステラーゼ発現系 bactosomes を用いて検討した結果、オミデネパグはヒトでは CYP3A4 により代謝され、オミデネパグ イソプロピルは CES1 によってオミデネパグへ代謝された。
- ✓ ヒト肝ミクロソームを用いて検討した結果、オミデネパグの直接阻害及び代謝依存的阻害を評価した結果、直接阻害評価において CYP2C19 の代謝活性をやや阻害する傾向を示し、CYP3A4/5 の代謝活性の阻害が認められた。代謝依存的阻害においては、CYP1A2 にて若干の阻害が認められたが、臨床においては代謝活性の阻害を示す可能性は低いと考えられた。

• 排泄

- ✓ ラットに ^{14}C-DE-117 点眼液を単回両眼点眼又は ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与したとき、放射能の大部分は糞中に排泄された。また、胆管カニュレーションを施したラットに ^{14}C-DE-117 点眼液を点眼したとき、50.4%が胆汁中に、3.11%が尿中に排泄されたことことから、放射能は胆汁中に排泄された後、糞中へ排泄されると考えられた。

✓ 授乳期ラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与したとき、血漿中放射能濃度は投与後 30 分に C_{max} を示した後減少した。乳汁中に放射能が認められなかったことから、乳汁中への排泄はほとんどないと考えられた。

- 薬物相互作用

✓ *In vitro* における各種ヒトトランスポーターに対する基質認識性を検討した結果、オミデネパグ イソプロピルに対する基質認識性は認められなかったが、オミデネパグは OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp の基質であることが示唆された。また、*in vitro* における各種ヒトトランスポーター輸送活性に及ぼす影響を検討した結果、オミデネパグ イソプロピルは MATE1、MATE2-K、OAT3、OCT1、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP、オミデネパグは MATE2-K、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp の輸送活性に対する阻害が認められた。臨床においては DE-117 点眼液と併用される可能性がある薬剤やその他薬剤との薬物動態学的相互作用に基づく副作用が生じる可能性は低いと考えられた。

1.5.2.3.3 毒性試験

- 単回投与毒性

✓ サルの片眼に 0.1% DE-117 点眼液を 30 μL/眼で単回点眼し、眼局所への影響を点眼後 5、30 分、4 時間及び 6 時間に McDonald-Shadduck 法を用いた細隙灯顕微鏡検査により確認した。その結果、軽度の結膜充血が、点眼直後から全例で認められたが、点眼後 6 時間までにはすべて回復した。一般状態観察において、0.1% DE-117 点眼液の投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

✓ ラットに 0.4、1.3 及び 4 mg/kg の用量で DE-117 溶液を単回皮下投与した結果、すべての投与群で軽度の軟便が主に投与後 1 時間から 5 時間において一過性に観察された。軟便の認められた頻度は、用量に伴って増加した。この他に、全身の急性毒性を示唆する所見はみられなかった。

- 反復投与毒性

✓ サルの片眼に 0.003%、0.01%及び 0.03% DE-117 点眼液を 1 日 1 回、もしくは、0.03% DE-117 点眼液を 1 日 2 回、13 週間点眼した。その結果、DE-117 の点眼に起因した毒性学的に意義のある変化は認められず、眼局所及び全身性の無毒性量は 0.03% （3 kg のサルに 60 μL/眼を、8 時間間隔で 1 日 2 回。投与量：12 μg/kg/日）と考えられた。

✓ サルの片眼に 0.003%及び 0.01% DE-117 点眼液を 1 日 1 回、39 週間点眼した。その結果、DE-117 の点眼に起因した毒性学的に意義のある変化は認められず、眼局所及び全身性の無毒性量は 0.01%（3 kg のサルに 30 μL/眼を 1 日 1 回。投与量：1 μg/kg/日）と考えられた。

✓ ラットに 0.01、0.02、0.04、0.2 及び 1.0 mg/kg/日の用量で DE-117 溶液を 4 週間皮下投与した結果、0.04 mg/kg 以上で肝臓、腎臓あるいは甲状腺の腫大、病理変化として肝細胞核クロマチンの軽度な増加、近位尿細管上皮内の好酸性物質の蓄積が認められた。また、1.0 mg/kg では軟便がみられた。よって、無毒性量は 0.02 mg/kg/日と考えられた。

- ✓ ラットに 0.003、0.01 及び 0.03 mg/kg/日の用量で DE-117 溶液を 13 週あるいは 26 週間皮下投与した結果、DE-117 の投与に起因した変化は認められず、無毒性量はいずれの試験においても 0.03 mg/kg/日と考えられた。

• 遺伝毒性

- ✓ 細菌を用いた復帰突然変異試験並びにラット小核試験において、遺伝毒性は陰性であった。
- ✓ マウスリンフォーマ TK 試験において、直接法の短時間処理で陽性、連続処理で結果不明確、代謝活性化法の短時間処理で陰性であった。直接法の結果は、小コロニー出現率の増加により T-MF が増加したことによるものと考えられた。T-MF の有意な増加が認められなかった最高濃度は、臨床試験における至適濃度 0.002%より、20 倍から 55 倍高い濃度であった。加えて、DE-117 及びその活性代謝物であるオミデネパグは眼局所に蓄積しないと推測されたことより、本試験の結果は、本剤点眼時の眼局所における遺伝毒性懸念を示すものではないと考えられた。

• 生殖発生毒性

- ✓ ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、雄に交配前 4 週間、交配期間及び剖検前日まで（合計 6 週間）、雌に交配前 2 週間、交配期間及び妊娠 6 日まで、DE-117 溶液を 0.01、0.1 及び 1 mg/kg/日の用量で皮下投与した。その結果、母動物の 1 mg/kg で軟便が認められた以外に、受胎能及び初期胚発生に影響はみられず、無毒性量は雌雄親動物について 0.1 mg/kg/日、受胎能及び初期胚について 1 mg/kg/日と考えられた。
- ✓ ラット胚・胎児発生に関する試験において、妊娠ラットに妊娠 6 日から 17 日の間、DE-117 溶液を 0.01、0.1 及び 1 mg/kg/日の用量で皮下投与した。その結果、DE-117 の投与に起因すると考えられる変化は認められず、母動物及び胎児の無毒性量は 1 mg/kg/日と考えられた。
- ✓ ウサギ胚・胎児発生に関する試験において、妊娠ウサギに妊娠 6 日から 18 日の間、DE-117 溶液を 0.008、0.08 及び 0.8 mg/kg/日の用量で皮下投与した。その結果、0.8 mg/kg において、母動物に虹彩充血が認められたほか、死亡胚胎児数、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がみられた。以上の結果より、母動物及び胎児の無毒性量は 0.08 mg/kg/日と考えられた。

• その他の安全性試験

- ✓ 光安全性評価の初期評価として、DE-117 及びオミデネパグの吸収スペクトル検討を行ったところ、光安全性評価が必要とされる閾値を上回った。しかしながら、これまでにアメリカ及び日本で実施した DE-117 の臨床試験において、光安全性との関連を疑わせる有害事象（皮膚炎等）は認められなかった。

1.5.2.4 臨床試験

1.5.2.4.1 アメリカにおける臨床試験（参考資料）

アメリカで実施した第Ⅰ/Ⅱ相試験（33-001 試験、参考資料）は、0.003%、0.01%、0.03% DE-117 点眼液の単剤､及びそれらの DE-117 点眼液と 0.0015% タフルプロスト点眼液（FP 受容体作動薬、Zioptan™）との併用の、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者における安全性及び有効性について、1 回 1 滴 1 日 1 回、20 時両眼点眼による 28 日の投与期間で検討した。治験開始後に認められた有害事象により、単剤の最高用量である 0.03%群及びすべての DE-117 点眼液/0.0015%タフルプロスト点眼液併用療法群を中止し、0.003%及び 0.01% DE-117 点眼液単剤療法群、0.0015% タフルプロスト点眼液単剤療法群及びプラセボ点眼液群の合計 4 群で試験を継続した。その結果､DE-117 点眼液の 0.01%以下の濃度の有効性及び安全性が確認された。有効性においては、0.003%及び 0.01% DE-117 点眼液の眼圧下降作用が確認されたが、明確な用量反応性は認められなかった。

アメリカで実施した前期第Ⅱ相試験（33-002 試験、参考資料）は、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者における DE-117 点眼液の 4 濃度、0.0003%、0.001%、0.002%、0.003%の有効性及び安全性について、0.005% ラタノプロスト点眼液群及びプラセボ点眼液群を対照として、1 回 1 滴 1 日 1 回、20 時両眼点眼による 28 日の投与期間で検討した。その結果、全 91 例において有害事象は忍容性があると判断され､0.002% DE-117 点眼液は 0.005% ラタノプロスト点眼液群と同程度の眼圧下降作用を示した。また、DE-117 点眼液は 0.002%付近の濃度で眼圧下降作用が頭打ちになることが示唆された。

アメリカで実施した後期第Ⅱ相試験（33-003 試験、参考資料）は、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者における DE-117 点眼液の 5 濃度、0.0012%、0.0016%、0.002%、0.0025%及び 0.003%の有効性、安全性及び至適濃度について、0.005% ラタノプロスト点眼液を対照として、1 回 1 滴 1 日 1 回、20 時両眼点眼による 3 ヵ月の投与期間で検討した。その結果、発現した眼局所の有害事象の大部分は軽度であり、重篤な眼の有害事象は認められなかった。有効性について、DE-117 点眼液群の中で最大の眼圧下降作用を示したのは 0.0025%群であり、3 ヵ月間に渡り 0.0025% DE-117 点眼液群の平均日中眼圧は 0.005% ラタノプロスト点眼液群と同程度であったことが確認された。また、眼圧下降作用の用量反応性は、0.0012～0.0025%の範囲において認められた。

アメリカで実施したこれらの 3 つの臨床試験（33-001 試験、33-002 試験、33-003 試験）の結果から、DE-117 点眼液は緑内障治療薬の第一選択薬となり得る眼圧下降作用を示し、副作用においても忍容性があると判断されたことから、日本における眼圧下降剤としての開発を開始することとなった。

1.5.2.4.2 国内における臨床試験

1.5.2.4.2.1 PK 試験（試験番号 01171502 試験）

日本人及び白人の健康成人男性志願者を対象に､0.0025% DE-117 点眼液を 1 回 1 滴､1 日 1 回、7 日間両眼に点眼し血漿中薬物動態を検討した結果、活性本体であるオミデネパグは点眼後速やかに消失し、反復点眼による蓄積はないことが確認された。

1.5.2.4.2.2 第Ⅱ/Ⅲ相試験（試験番号 01171503 試験）

ステージ 1 では原発開放隅角緑内障 及び高眼圧症を対象に、0.002%又は 0.0025% DE-117 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間両眼に点眼した結果、0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液において、問題となる副作用は認められず、安全性及び忍容性が確認された。いずれの濃度の DE-117 点眼液においても、4 週間にわたりプラセボ点眼液と比較して統計的に有意な眼圧下降作用を示した。また、DE-117 両投与群の点推定値等から、0.002% DE-117 点眼液は 0.0025% DE-117 点眼液より優れた眼圧下降作用を有すると考えられた。有効性及び安全性の結果を総合的に踏まえ、日本人における至適濃度は 0.002%であることが確認された。

ステージ 2 では原発開放隅角緑内障 及び高眼圧症を対象に、0.002% DE-117 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間両眼に点眼した結果、問題となる副作用は認められず、安全性及び忍容性が確認された。有効性に関して、比較対照薬として用いた 0.005% ラタノプロスト投与群に臨床的に劣らない眼圧下降作用を示した。

1.5.2.4.2.3 長期投与試験（試験番号 01171504 試験）

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象として 0.002% DE-117 点眼液及び 0.002% DE-117 点眼液と 0.5% チモロール点眼液との併用における長期投与時の安全性及び眼圧下降作用を検討した。この結果、問題となる副作用は認められず、安全性及び忍容性が確認された。有効性に関しては、単剤療法及びチモロール点眼液（1 回 1 滴、1 日 2 回点眼）との併用療法のいずれにおいても 52 週間にわたり安定した眼圧下降を示した。また、チモロール点眼液との併用療法により、0.002% DE-117 点眼液単剤療法と比較して相加的な眼圧下降作用が得られることが確認された。

1.5.2.4.2.4 第Ⅲ相 0.005% ラタノプロスト点眼液からの切替試験（試験番号 01171506 試験）

0.005% ラタノプロスト点眼液治療抵抗性の原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象として、0.005% ラタノプロスト点眼液から 0.002% DE-117 点眼液に切替え、1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間両眼に点眼した結果、問題となる副作用は認められず、安全性及び忍容性が確認された。有効性に関して、0.002% DE-117 点眼液は、0.005% ラタノプロスト点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、8 週間点眼）から切替え後に統計的に有意かつ 4 週にわたり安定した眼圧下降作用を示した。

1.5.3 DE-117 点眼液の特徴のまとめ

1.5.3.1 DE-117 点眼液の臨床的位置づけ

DE-117 点眼液は、非プロスタグランジン（PG）骨格の化合物で、選択的ヒト EP2 受容体作動薬であり、緑内障治療における眼圧下降剤としては世界初の作用機序である。DE-117 点眼液はぶどう膜強膜房水流出路及び線維柱帯経路からの房水流出を促進させることで眼圧下降作用を示すと考えられ、両経路からの房水流出を促進する既存の眼圧下降剤は無く、眼圧下降剤として房水動態の観点からも新規作用機序であると言える。

0.002% DE-117 点眼液の 1 日 1 回投与における眼圧下降効果は、既存薬の中で眼圧下降作用が強いと考えられる第一選択薬である FP 受容体作動薬の 0.005% ラタノプロスト点眼液と非劣性で

あり、長期にわたって眼圧のコントロールが可能であった。また、本剤の点眼において、結膜充血、黄斑浮腫、眼炎症といった眼局所での副作用の発現が認められた。これらは注意すべき事象で注意喚起も必要であるが、いずれも既存の眼圧下降剤でも認められる副作用であること及びほとんどが軽度で回復性であることから、0.002% DE-117 点眼液には許容出来ないリスクは認められていないと考えられる。さらに、0.002% DE-117 点眼液の長期投与において虹彩や眼瞼周辺皮膚の色素沈着や睫毛異常伸長、上眼瞼溝深化といった FP 受容体作動薬に特徴的な容貌に変化が生じる副作用や、呼吸器系（喘息発作の誘発・増悪）や心循環系（心不全、洞性除脈などの増悪）への影響といったβ遮断薬で問題とされている全身性の副作用は認められなかった。

既存薬では 1 日 1 回投与で FP 受容体作動薬に劣らない眼圧下降作用を有する薬剤は無く、副作用プロファイルも既存薬とは異なることから、本剤は新たな第一選択薬候補として、眼圧下降治療に貢献出来るものと考える。

0.002% DE-117 点眼液は、0.005% ラタノプロスト点眼液に治療抵抗性の原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者に対して優れた眼圧下降作用を示した。緑内障治療における単剤での眼圧下降治療の選択肢を広げる可能性を示し、更に 1 日 1 回投与の本剤は患者の投薬の負担を増やすことがなく、アドヒアランスを維持・向上させることに寄与出来るものと思われる。

0.002% DE-117 点眼液と 0.5% チモロール点眼液の併用においては、本剤単剤療法に比して相加的な、また長期にわたり良好な安定した眼圧下降作用を示し、併用による特段の安全性の懸念も示されなかった。よって、新規の作用機序の眼圧下降剤として、眼圧下降剤の併用治療においても新たな選択肢を提供できると考えられる。

以上のことから、0.002% DE-117 点眼液は、EP2 受容体作動薬という新規作用機序を介して 1 日 1 回の投与で第一選択薬に劣らない眼圧下降作用を有し、更に既存の眼圧下降剤の治療継続の妨げとなっていた副作用を示さない、眼圧下降剤の Unmet Medical Needs（UMNs）に合致する、新たな治療選択肢を提供する可能性が示された。眼圧下降剤による緑内障治療において、第一選択薬の候補であり、その他にも他剤で治療抵抗性の患者の治療切り替え時に選択されたり、β 遮断薬等の薬剤と併用して治療強化の際にも使用されたりする可能性が考えられる。

1.5.3.2 非臨床及び臨床試験成績からの特徴及び有用性

本剤のベネフィットを以下に示す。

1.5.3.2.1 新規作用機序による眼圧下降作用を有する

DE-117 点眼液は、非 PG 骨格のオミデネパグのプロドラッグであるオミデネパグ イソプロピルを有効成分とする選択的な EP2 受容体作動薬であり、線維柱帯経路及びぶどう膜強膜経路の両経路を介して房水流出を促進することで眼圧下降作用を示すと考えられる。同薬理作用機序の眼圧下降剤としては世界初であり、主に線維柱帯経路からの房水流出を促進することで眼圧を下降させる既存の緑内障治療薬は Rho キナーゼ阻害薬、主にぶどう膜強膜経路からの房水流出を促進することで眼圧を下降させる既存の緑内障治療薬は FP 受容体作動薬、α1 遮断薬、αβ 遮断薬、及び α2 作動薬があるが、両経路からの房水流出を促進する既存の眼圧下降剤は無く、本剤は眼圧下降剤として房水動態の観点からも新規作用機序であると言える。

緑内障診療ガイドライン（第４版）において眼圧下降における薬物治療の一般的方針としては、第一選択薬単剤による治療を開始し、単剤で目標眼圧を達成できない場合に、薬剤の切り替えあるいは作用機序の異なる薬剤の追加併用が推奨されている。臨床現場では、緑内障治療薬の第一選択薬として FP 受容体作動薬、β 遮断薬が主に使用されているが、単剤で目標眼圧を達成出来ない場合も多く、更なる眼圧下降作用を得るために作用機序の異なる薬剤の追加併用や配合剤が使用されており、更に強力な眼圧下降剤や、新たな作用機序の眼圧下降剤が必要とされている。

以上から、新規作用機序による眼圧下降作用を有する本剤は、単剤治療のみならず他の緑内障治療薬との併用治療による新たな緑内障治療の選択肢になりうる。

なお、オミデネパグ (omidenepag) に対し、WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOCC) から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付で暫定的に ATC コード* が付与され、抗緑内障薬の中で既存薬の作用機序とは異なる分類に割付された**。

1.5.3.2.2 第一選択薬として使用されている 0.005% ラタノプロスト点眼液に、１日１回点眼で劣らない長期的に安定した眼圧下降作用を有する

0.005% ラタノプロスト点眼液を対照とした原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者での比較試験において、0.005% ラタノプロスト点眼液に対する 0.002% DE-117 点眼液の 1 日 1 回点眼における眼圧下降作用の非劣性が検証された。また、長期投与試験において、0.002% DE-117 点眼液は正常眼圧緑内障、落屑緑内障を含む開放隅角緑内障及び高眼圧症の患者において長期に渡り 1 日 1 回点眼で良好な眼圧コントロールが可能であった。

0.005% ラタノプロスト点眼液は緑内障及び高眼圧症患者に対して第一選択薬として使用されている FP 受容体作動薬であることから、0.002% DE-117 点眼液は第一選択薬として緑内障及び高眼圧症患者に対する新たな治療の選択肢を提供できる。

1.5.3.2.3 第一選択薬として使用されている 0.005% ラタノプロスト点眼液に治療抵抗性である緑内障患者に有効である

0.005% ラタノプロスト点眼液に対し治療抵抗性の原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者において、0.002% DE-117 点眼液は優れた眼圧下降作用を示した。このことから、0.005% ラタノプロスト点眼液が有効でない場合において 2 剤目の眼圧下降剤を追加することなく、また点眼回数を増やすことなく、0.002% DE-117 点眼液への切り替えによる新たな治療の選択肢を提供できる。

1.5.3.2.4 他の緑内障治療薬との併用において相加的かつ長期的に安定した眼圧下降作用を有する

長期投与試験において、0.002% DE-117 点眼液と 0.5% チモロール点眼液の併用は本剤単剤治療と比較して相加的な眼圧下降作用を示し、長期に渡り良好な眼圧コントロールが可能であった。

---

* ATCコードは、WHOCCで管理されているコードであり、薬効、作用部位・器官および化学的特徴によって分類される医薬品の分類法である。

** omidenepagのATCコード：S01EX06 (S01EX: Other antiglaucoma preparations)
FP受容体作動薬のATCコード：S01EExx (S01EE: Prostaglandin analogues)
WHOCCのウェブサイト：https://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/

0.5% チモロール点眼液は房水産生抑制による眼圧下降作用機序を有する緑内障治療薬であり、同様の眼圧下降作用機序を有するαβ遮断薬、炭酸脱水素酵素阻害薬、及びα2作動薬との併用においても0.002% DE-117点眼液は相加的かつ長期的に安定した眼圧下降作用が期待できると考えられる。

1.5.3.2.5 第一選択薬であるFP受容体作動薬及びβ遮断薬に特徴的な副作用の懸念がない

FP受容体作動薬に特徴的な副作用として、容貌の変化する眼局所の色素沈着、多毛、上眼瞼溝深化が知られているが、0.002% DE-117点眼液の長期投与においてこれらの副作用は認められなかった。β遮断薬の特徴的な副作用として喘息発作の誘発、増悪等の呼吸器系、あるいは除脈、心不全増悪等の循環器系の全身性の副作用が問題とされるが、0.002% DE-117点眼液の長期投与においてこれらの副作用は認められなかった。また、本剤とβ遮断薬の併用においてもβ遮断薬に特徴的な副作用を増強しなかった。これらのことから、0.002% DE-117点眼液はFP受容体作動薬及びβ遮断薬に特徴的な副作用の懸念のない新たな治療の選択肢を提供できる。

1.5.3.3 本剤の使用に際して想定されるリスク

本剤の使用に関して想定されるリスクを以下に示す。

1.5.3.3.1 結膜充血

結膜充血はDE-117点眼液で最も多く認められた有害事象である。01171503試験、01171504試験及び01171506試験で0.002% DE-117点眼液単剤療法を行った全症例における発現頻度は、20.3%（46/227例）であった。重症度はほとんどが軽度であり、本事象により投与中止に至った症例はなかった。

また、01171504試験の0.002% DE-117点眼液＋0.5% チモロール点眼液併用療法群では45.0%（18/40例）に認められた。0.5% チモロール点眼液併用療法群の結膜充血の発現割合が高かったものの、重症度はいずれも軽度であり本事象により投与中止に至った症例はなかった。

結膜充血は発現頻度の高い事象であるものの、0.002% DE-117点眼液を使用する上で問題となる可能性は低いと考える。

1.5.3.3.2 黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）

嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫は、ラタノプロスト等のFP受容体作動薬において無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者で発現することが知られているが、0.002% DE-117点眼液投与症例（01171503試験、01171504試験及び01171506試験で0.002% DE-117点眼液単剤療法を行った全症例＋チモロール点眼液併用療法群）でも6.0%（16/267例）に認められ、治験薬との因果関係ありと判断された黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）はいずれも眼内レンズ挿入眼で発現した。01171503試験、01171504試験及び01171506試験で0.002% DE-117点眼液単剤療法を行った全症例における有害事象発現頻度は4.4%（10/227例）であり、眼内レンズ挿入眼症例での発現頻度は22.2%（10/45例）であった。いずれの黄斑浮腫も、01171504試験で投与後4週を超えた時期に発現していた。黄斑浮腫の重篤度と重症度は、いずれも非重篤と軽度又は中等度であった。1例を除きすべての症例で視力低下あるいは視力障害を伴っており、発現時期の中央値は投与後247.5

日、10 例中 7 例は治験中止に至った。中止した症例はステロイド剤、非ステロイド性抗炎症剤等の治療により回復/軽快している。

また、01171504 試験の 0.002% DE-117 点眼液＋0.5% チモロール点眼液併用療法では 15.0%（6/40 例）に黄斑浮腫が発現し、眼内レンズ挿入眼症例での有害事象発現頻度は 71.4%（5/7 例）であった。黄斑浮腫の重篤度と重症度は、いずれも非重篤と軽度又は中等度であった。いずれも視力低下あるいは視力障害を伴っており、発現時期の中央値は投与後 208 日、6 例中 3 例は治験中止に至った。中止した症例はステロイド剤、非ステロイド性抗炎症剤等の治療により回復/軽快している。

黄斑浮腫の状況、及び FP 受容体作動薬においても無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者での嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫の発現やそれに伴う視力低下が知られていることから、本剤 0.002%においても同様に注意すべき事象と考えられた。

1.5.3.3.3 眼炎症

01171503 試験、01171504 試験及び 01171506 試験で 0.002% DE-117 点眼液単剤療法を行った全症例で眼炎症に関する有害事象が、虹彩炎 1.3%（3/227 例）、前房内細胞 1.8%（4/227 例）に認められた。これらの事象はいずれも非重篤、軽度であったが、前房内細胞の 1 例は治験の中止に至った。いずれも本剤の投与継続中あるいは投与中止・終了後に回復している。

01171504 試験の 0.002% DE-117 点眼液＋0.5% チモロール点眼液併用療法では、虹彩炎が 2.5%（1/40 例）、前房内細胞が 2.5%（1/40 例）に認められた。重篤度と重症度はいずれも非重篤と軽度であったが、治験の中止に至った。転帰はいずれも投与中止後に回復している。

眼炎症性の事象は、いずれも軽度であったが、投与中止を要する場合もあること、及びラタノプロスト等の FP 受容体作動薬においても虹彩炎、ぶどう膜炎等の炎症性の副作用が知られていることから、0.002% DE-117 点眼液においても同様に注意すべき事象と考えられた。

1.5.3.3.4 FP 受容体作動薬との併用

アメリカで実施した 33-001 試験（参考資料）では、0.003%、0.01%、及び 0.03% DE-117 点眼液の単剤療法群に加え、各 0.003%、0.01%及び 0.03% DE-117 点眼液と 0.0015% タフルプロスト点眼液の併用療法群（以下、タフルプロスト併用療法群）、タフルプロスト群、及びプラセボ群の 8 群を設定し、目標症例数は各群 15 例とした。本試験の治験開始直後に有害事象（羞明）による中止が数件発生したため、社内メディカルモニターが開錠下で確認した結果、0.03% DE-117 点眼液単剤療法 1 群及びタフルプロスト併用療法 3 群の合計 14 例では安全性に配慮して治験継続を中止した。これら中止群における症例数は、0.03% DE-117 点眼液単剤療法群 3 例、0.003% DE-117 点眼液とタフルプロスト併用療法群 4 例、0.01% DE-117 点眼液とタフルプロスト併用療法群 3 例、0.03% DE-117 点眼液とタフルプロスト併用療法群 4 例であった。治験中止となった単剤療法 1 群及びタフルプロスト併用療法 3 群では、眼の有害事象発現頻度は 100.0%であった。0.003%、0.01%又は 0.03% DE-117 点眼液＋0.0015% タフルプロスト点眼液併用療法群においてよく見られた有害事象の発現頻度はそれぞれ、結膜充血 25.0%（1/4 例）、66.7%（2/3 例）及び 75.0%（3/4 例）、眼そう痒症 25.0%（1/4 例）、33.3%（1/3 例）及び 50.0%（2/4 例）、羞明 50.0%（2/4 例）、66.7%（2/3 例）及び 75.0%（3/4 例）、眼痛 75.0%（3/4 例）、66.7%（2/3 例）及び 75.0%（3/4 例）、虹彩炎 0.0%

（0/4 例）、33.3%（1/3 例）及び 25.0%（1/4 例）であった。一方、0.003%、0.01%及び 0.03% DE-117 点眼液単剤療法群における発現頻度はそれぞれ、結膜充血 25.0%（4/16 例）、28.6%（4/14 例）及び 66.7%（2/3 例）、眼そう痒症 0.0%（0/16 例）、0.0%（0/14 例）及び 66.7%（2/3 例）、羞明 43.8%（7/16 例）、35.7%（5/14 例）及び 66.7%（2/3 例）、眼痛 18.8%（3/16 例）、14.3%（2/14 例）及び 33.3%（1/3 例）、虹彩炎 12.5%（2/16 例）、14.3%（2/14 例）及び 33.3%（1/3 例）であり、ほとんどの事象で併用療法群の発現頻度は単剤療法群に比べ高かった。また、本剤濃度が高いほど各事象の発現頻度が高くなる傾向が認められた。なお、併用療法群で認められた有害事象は前房のフレア及び流涙増加を除きいずれも単剤療法群でも認められたものであった。

0.003%、0.01%又は 0.03% DE-117 点眼液＋0.0015% タフルプロスト点眼液併用療法群合計 11 例における、虹彩炎、前房内細胞及び前房のフレアといった眼炎症との関連が示唆される有害事象の発現頻度はそれぞれ 18.2%（2/11 例）、18.2%（2/11 例）及び 18.2%（2/11 例）であった。一方、0.003%、0.01%及び 0.03% DE-117 点眼液単剤療法群の合計 33 例における発現頻度はそれぞれ 15.2%（5/33 例）、3.0%（1/33 例）及び 0%（0/33 例）であり、併用療法群の検討症例数が少ないものの、DE-117 点眼液（0.003%～0.03%）と 0.0015% タフルプロスト点眼液との併用では眼炎症の発現リスクが増大することが推察された。

重篤な有害事象の発現頻度は、0.003%、0.01%又は 0.03% DE-117 点眼液＋0.0015% タフルプロスト点眼液併用療法群においてそれぞれ 0.0%（0/4 例）、33.3%（1/3 例）及び 75.0%（3/4 例）であった。また 0.003%、0.01%及び 0.03% DE-117 点眼液単剤療法群においてそれぞれ 12.5%（2/16 例）、14.3%（2/14 例）及び 33.3%（1/3 例）であり、重篤な有害事象の発現頻度の用量依存的な増加が示唆された。

DE-117 点眼液とタフルプロスト等の FP 受容体作動薬を併用したときの炎症発現リスク増大の機序は薬物動態学的な相互作用とは考えられず、未だ不明であるが、FP 受容体作動薬においても虹彩炎、ぶどう膜炎等の炎症性の副作用が知られていることから、両剤が持つ眼炎症作用が増強された可能性が考えられる。なお、アメリカ第Ⅰ/Ⅱ相試験（33-001 試験）以降、FP 受容体作動薬との併用は検討しておらず、0.002% DE-117 点眼液を FP 受容体作動薬と併用した場合の安全性に関する情報は得られていない。上記のとおり、DE-117 点眼液の眼炎症発現リスクは濃度と関連することから、FP 受容体作動薬との併用を検討した最低濃度である 0.003%よりも低濃度の 0.002%では、FP 受容体作動薬との併用による眼炎症発現リスクは 0.003%よりも低いと想定されるものの臨床使用経験がないことから十分注意して使用する必要があると考える。

1.5.3.4 臨床的意義

0.002% DE-117 点眼液は、1 日 1 回点眼で、第一選択薬である FP 受容体作動薬のラタノプロストに劣らない眼圧下降効果を示し、長期にわたって眼圧のコントロールが可能であった。また、0.002% DE-117 点眼液は、0.005% ラタノプロスト点眼液に対して治療抵抗性の原発開放隅角緑内障及び高眼圧患者に対して優れた眼圧下降作用を示した。安全性の面においては FP 受容体作動薬の課題である虹彩や眼瞼周辺皮膚の色素沈着や睫毛異常伸長、上眼瞼溝深化といった容貌の変化が生じる局所の副作用、β 遮断薬の課題である呼吸器系（喘息発作の誘発・増悪）や心循環系（心不全、洞性除脈などの増悪）など全身性の副作用が 0.002% DE-117 点眼液の長期投与において認

められなかった。既存の眼圧下降治療において、1 日 1 回点眼で FP 受容体作動薬に効果が劣らず、更に治療継続の妨げとなる因子の一つであった色素沈着等の局所副作用がない薬剤は、今までに無かったものであり、患者のアドヒアランスを考慮しながら治療方針を検討するとき、FP 受容体作動薬と並ぶ治療薬の選択肢として、臨床上の意義があると考える。また、ラタノプロスト治療抵抗性の患者に奏効を示すことから、FP 受容体作動薬が使用されている患者においても治療方針の変更を検討するときに選択肢として考慮出来るものであり、更に 1 日 1 回点眼で効果が得られることから、アドヒアランスの低下の懸念が少ないと思われる。0.002% DE-117 点眼液と β 遮断薬との併用においては、相加的で長期にわたって安定した眼圧下降作用が認められ、単剤投与時に比して充血の発現割合が高かったものの、いずれも軽度であり治験継続に影響はなかったことから、治療強化においても価値のある選択肢と考えられる。

0.002% DE-117 点眼液の副作用プロファイルにおいては、眼内レンズ挿入眼での黄斑浮腫、眼炎症、FP 受容体作動薬との併用時の炎症反応の増強が特徴であり、使用においては注意喚起を行うことでリスクを軽減することが出来ることから、これらのリスクを考慮しても、臨床上の意義があると考える。

1.5.3.5 まとめ

以上のことから、0.002% DE-117 点眼液は臨床的意義が明確で、また、認められたベネフィットと比較して許容できないリスクは認められていないと考えており、効能・効果を「緑内障、高眼圧症」、用法・用量を「1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。」として DE-117 点眼液の製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.4 参考文献

(1) 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.

(2) 中江公裕, 増田寛次郎, 妹尾　正, 小暮文雄, 澤　充, 金井　淳, ほか. わが国における視覚障害の現状. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業　網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究. 平成 17 年度 総括・分担研究報告書. 2006:263-7.

(3) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al.; The Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi study. Ophthalmology. 2004;111:1641-8.

(4) Yamamoto T, Iwase A, Araie M, Suzuki Y, Abe H, Shirato S, et al.; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The Tajimi study report 2: prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population. Ophthalmology. 2005;112:1661-9.

(5) The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am J Ophthalmol. 2000;130:429-40.

(6) Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Am J Ophthalmol. 1998;126:487-97.

(7) Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol. 1998;126:498-505.

(8) Ikeda Y, Mori K, Ishibashi T, Naruse S, Nakajima N, Kinoshita S. Latanoprost nonresponders with open-angle glaucoma in the Japanese population. Jpn J Ophthalmol. 2006;50:153-7.

(9) Flach AJ, and Eliason JA. Topical prostaglandin E_2 effects on normal human intraocular pressure. J Ocul Pharmacol. 1998;4:13-8.

(10) Gabelt BT, Hennes EA, Bendel MA, Constant CE, Okka M, and Kaufman PL. Prostaglandin subtype-selective and non-selective IOP-lowering comparison in monkeys. J Ocul Pharmacol Ther. 2009;25:1-8.

エイベリス点眼液 0.002%

第 1 部（モジュール 1）:

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

参天製薬株式会社

1.6　外国の使用状況

オミデネパグ イソプロピルを有効成分とする点眼液は、いずれの国においても承認取得、販売されていない（2017 年 11 月時点）。

Confidential

エイベリス点眼液 0.002%

第 1 部（モジュール 1）:

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7　同種同効品一覧表

参天製薬株式会社

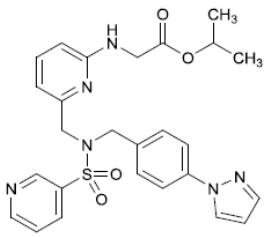
1.7　同種同効品一覧表

DE-117 点眼液の効能及び効果は「緑内障、高眼圧症」であるが、既存の FP 受容体作動薬とは異なり非プロスタグランジン骨格構造を有する選択的 EP2 受容体作動薬であり、その主たる作用機序は線維柱体経路及びぶどう膜強膜経路を介した房水流出促進による眼圧下降である。

本剤と同じ作用機序を有する眼圧下降剤は上市されていないが、同じ緑内障・高眼圧症の治療を目的とし、1 日 1 回の点眼で強い眼圧下降を示す抗緑内障点眼液として、ラタノプロスト点眼液（販売名：キサラタン点眼液 0.005%）、トラボプロスト点眼液（販売名：トラバタンズ点眼液 0.004%）、タフルプロスト点眼液（販売名：タプロス点眼液 0.0015%）及びビマトプロスト点眼液（販売名：ルミガン点眼液 0.03%）が販売されている。

本剤及びそれらの品目の一覧を表 1.7-1～表 1.7-5 に示す。

表 1.7-1. 同種同効品一覧表（本剤）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>オミデネパグ イソプロピル</td><td rowspan="8">化学構造式
</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>エイベリス点眼液 0.002%</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>参天製薬株式会社</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>―</td></tr>
<tr><td>再審査年月日</td><td>―</td></tr>
<tr><td>再評価年月日</td><td>―</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>劇薬、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>点眼剤
1 mL 中にオミデネパグ イソプロピルを 20 μg 含有</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>緑内障、高眼圧症</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="2">1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td colspan="2">1) 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者［嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下及び視力障害を起こすおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。］
2) タフルプロストを投与中の患者［「相互作用」の項参照］
3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td colspan="2">1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
虹彩炎、ぶどう膜炎等の眼炎症性疾患のある患者［本剤の投与により眼炎症が悪化するおそれがある。］
2. 重要な基本的注意
1) 本剤の投与により、嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及び虹彩炎があらわれることがある。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こと。［「重大な副作用」の項参照］
2) 本剤の点眼後、一時的に霧視、羞明等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。
3) 本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は、使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。
3. 相互作用
1) 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>タフルプロスト
タプロス点眼液
タプコム配合点眼液</td><td>中等度以上の羞明、虹彩炎等の眼炎症が高頻度に認められている。</td><td>機序不明</td></tr>
</table>
2) 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>タフルプロストを除く緑内障・高眼圧症治療薬
チモロールマレイン酸塩等</td><td>チモロールマレイン酸塩との併用例で結膜充血等の眼炎症性副作用の発現頻度の上昇が認められた。他の薬剤との併用経験はない。</td><td>機序不明</td></tr>
</table>
4. 副作用
国内で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験（4 週間投与、116 例）、第Ⅲ相長期投与試験（52 週間投与、125 例）及び第Ⅲ相切替試験（4 週間投与、26 例）の併合解析において、本剤を投与された 267 例中 107 例（40.1%）に副作用が認められた。主な副作用は結膜充血 61 例（22.8%）であった。</td></tr>
</table>

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

1) 重大な副作用

嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫（5.2%）[注)]：本剤投与後に視力低下、視力障害等の症状があらわれた場合は、速やかに視力検査や眼底検査、及び可能であれば光干渉断層計や蛍光眼底造影等の検査を実施し、黄斑浮腫が確認された場合は、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。［「禁忌」及び「重要な基本的注意」の項参照］

注）発現頻度は承認時までの国内臨床試験の結果に基づき算出した。なお、いずれも眼内レンズ挿入眼患者において認められた。

2) その他の副作用

種類＼頻度	10%以上	1～10%未満
眼	結膜充血	角膜肥厚、虹彩炎、眼痛、羞明、眼の不快な症状（刺激感等）、角膜上皮障害

発現頻度は承認時までの国内臨床試験の結果に基づき算出した。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［動物実験では妊娠ウサギに皮下投与した場合、0.8 mg/kg/日（臨床用量*の 40,000 倍）では死亡胚胎児数、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がみられた。］

* 本剤 0.002%を 60 kg の患者の両眼に 1 回 1 滴（30 μL）を点眼投与したときの投与量（0.02 μg/kg/日）

2) 授乳中の女性への投与は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。［授乳期のラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピル 0.03 mg/kg を単回皮下投与したとき、乳汁中への移行は認められなかったが、ヒトにおける乳汁中への移行は不明である。］

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 適用上の注意

1) 投与経路：点眼用にのみ使用すること。

2) 薬剤交付時の注意：患者に対し次の点を指導すること。

(1) 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。

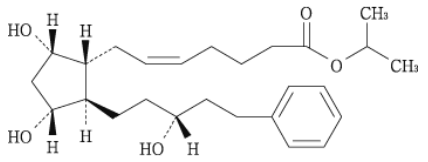
(2) 他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも 5 分間以上の間隔をあけて点眼すること。

(3) ベンザルコニウム塩化物によりコンタクトレンズを変色させることがあるので、コンタクトレンズを装用している場合は、点眼前にレンズを外し、点眼から 15 分以上経過後に再装用すること。

添付文書 作成年月日	—
備考	—

Confidential

表 1.7-2. 同種同効品一覧表（ラタノプロスト）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ラタノプロスト</td><td rowspan="8">化学構造式
</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>キサラタン点眼液 0.005%</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>ファイザー株式会社</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>1999 年 3 月 12 日</td></tr>
<tr><td>再審査年月日</td><td>2008 年 12 月 19 日</td></tr>
<tr><td>再評価年月日</td><td>—</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>点眼剤
1 mL 中にラタノプロストを 50 μg 含有</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>緑内障、高眼圧症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="2">1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
頻回投与により眼圧下降作用が減弱する可能性があるので、1 日 1 回を超えて投与しないこと。</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td colspan="2">本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td colspan="2">1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者［嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下を起こすとの報告がある。］
(2) 気管支喘息又はその既往歴のある患者［喘息発作を悪化又は誘発するおそれがある（「その他の注意」の項参照）。］
(3) 眼内炎（虹彩炎、ぶどう膜炎）のある患者［眼圧上昇がみられたことがある。］
(4) ヘルペスウイルスが潜在している可能性のある患者［角膜ヘルペスがみられたことがある。］
(5) 妊婦、産婦、授乳婦等［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］
2. 重要な基本的注意
(1) 本剤の投与により、虹彩色素沈着（メラニンの増加）があらわれることがある。投与に際しては虹彩色素沈着及び色調変化について患者に十分説明しておくこと。この色素沈着は投与により徐々に増加し、投与中止により停止するが、投与中止後消失しないことが報告されている。また、虹彩色素沈着による色調変化があらわれる可能性があり、特に片眼治療の場合、左右眼で虹彩の色調に差が生じる可能性がある。褐色を基調とする虹彩の患者において、虹彩色素沈着が多く報告されているが、虹彩の変色が軽度であり、臨床所見によって発見されないことが多い。［「重大な副作用」、「臨床成績」の項参照］
(2) 本剤投与中に角膜上皮障害（点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん）があらわれることがあるので、しみる、そう痒感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、直ちに受診するよう患者に十分指導すること。
(3) 本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は、使用経験が少ないことから慎重に投与することが望ましい。
(4) 本剤の点眼後、一時的に霧視があらわれることがあるため、症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。
3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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</td><td>眼圧上昇がみられたとの報告がある。</td><td>機序不明</td></tr>
</table>
4. 副作用
承認時までの調査症例数 402 例中、副作用発現症例は 107 例（26.6%）であり、副作用発現件数は延べ 142 件であった。その主なものは、結膜充血 71 件（17.7%）、眼刺激症状 15 件（3.73%）、そう痒感 14 件（3.48%）、虹彩色素沈着 11 件（2.74%）、眼痛 6 件（1.49%）、角膜上皮障害（点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん）8 件（2.00%）、眼瞼炎 3 件（0.75%）等であった。（承認時までの調査の集計）
市販後の使用成績調査症例数 3022 例中、副作用発現症例は 769 例（25.5%）であり、副作用発現件数は延べ 1117 件であった。その主なものは、結膜充血 191 件（6.32%）、点状表層角膜炎 145 件（4.80%）、眼瞼色素沈着 101 件（3.34%）、角膜びらん 76 件（2.51%）、虹彩色素沈着 70 件（2.32%）等であった。（再審査終了時における調査の集計）
(1) 重大な副作用
虹彩色素沈着（2.37%）：虹彩色素沈着があらわれることがあるので、患者を定期的に診察し、虹彩色素沈着があらわれた場合には臨床状態に応じて投与を中止すること。［「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照］
(2) その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<tr><td rowspan="5">眼</td><td>結膜</td><td>結膜充血</td><td>結膜炎、眼脂、結膜濾胞</td><td>偽眼類天疱瘡</td></tr>
<tr><td>ぶどう膜</td><td></td><td>ぶどう膜炎、虹彩炎</td><td>虹彩嚢腫</td></tr>
<tr><td>角膜</td><td></td><td>角膜上皮障害、点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん、角膜浮腫</td><td>ヘルペス性角膜炎、角膜沈着物、角膜混濁、潰瘍性角膜炎</td></tr>
<tr><td>眼瞼</td><td></td><td>眼瞼色素沈着、眼瞼炎、眼瞼部多毛、眼瞼浮腫、眼瞼発赤</td><td>眼瞼溝深化</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>しみる等の眼刺激症状、そう痒感、眼痛、霧視、前房細胞析出、流涙、</td><td>嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそ</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Confidential

			睫毛の異常（睫毛が濃く、太く、長くなる）、異物感等の眼の異常感	れに伴う視力低下、接触性皮膚炎、羞明
循環器				動悸、狭心症
その他			頭痛、そう痒感、咽頭異和感、嘔気、めまい、胸痛	喘息、筋肉痛、関節痛、発疹

注：自発報告のため頻度不明

5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物実験（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）を静脈内投与したことにより、流産及び後期吸収胚の発現率増加、胎児体重の減少が認められた。］
(2) 授乳婦
授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット：静脈内投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。］

7. 小児等への投与
小児等に対する安全性は確立していない（低出生体重児、新生児又は乳児には使用経験がない。幼児又は小児には使用経験が少ない）。

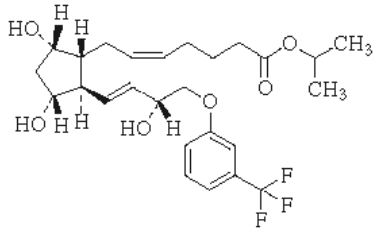
8. 適用上の注意
(1) 投与経路
点眼用にのみ使用すること。
(2) 薬剤交付時
次のことを患者に指導すること。
1) 点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
2) 点眼のとき、液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取ること。
3) 本剤と他の点眼剤と併用する場合には、5 分間以上の間隔をあけて点眼すること。
4) ベンザルコニウム塩化物によりコンタクトレンズを変色させることがあるので、コンタクトレンズを装用している場合は、点眼前にレンズを外し、15 分以上経過後に再装用すること。

9. その他の注意
(1) 外国において、眼局所有害事象として、網膜動脈閉塞、網膜剥離、糖尿病性網膜症に伴う硝子体出血、全身有害事象として、上気道感染症、感冒、インフルエンザ、筋肉痛、関節痛、腰痛、胸痛、狭心症、皮疹、アレルギー性皮膚反応があらわれたとの報告がある。
(2) ラタノプロストをサルに静脈内投与（2 μg/kg）すると一過性の気道抵抗の増加が起こった。しかし、臨床用量（1.5 μg/眼）の 7 倍量のラタノプロストを中等度の気管支喘息患者 11 例に点眼した場合、肺機能に影響はなかったとの報告がある。

添付文書 作成年月日	2017 年 11 月改訂
備考	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（01171503）の対照薬

Confidential

表 1.7-3. 同種同効品一覧表（トラボプロスト）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>トラボプロスト</td><td rowspan="8">化学構造式
</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>トラバタンズ点眼液 0.004%</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>ノバルティス ファーマ株式会社</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>2007 年 7 月 31 日</td></tr>
<tr><td>再審査年月日</td><td>—</td></tr>
<tr><td>再評価年月日</td><td>—</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>点眼剤
1 mL 中にトラボプロストを 40 μg 含有</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>緑内障、高眼圧症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="2">1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
頻回投与により眼圧下降作用が減弱する可能性があるので、1 日 1 回を超えて投与しないこと。</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td colspan="2">本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td colspan="2">1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者［嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下を起こすおそれがある。］
(2) 眼内炎（虹彩炎、ぶどう膜炎）のある患者［眼圧上昇を起こすおそれがある。］
(3) 妊婦、産婦、授乳婦等［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］
2. 重要な基本的注意
(1) 本剤の投与により、虹彩や眼瞼への色素沈着（メラニンの増加）による色調変化、あるいは眼周囲の多毛化があらわれることがある。これらは投与の継続によって徐々に進行し、投与中止により停止する。眼瞼色調変化及び眼周囲の多毛化については、投与中止後徐々に消失、あるいは軽減する可能性があるが、虹彩色調変化については投与中止後も消失しないことが報告されている。混合色虹彩の患者では虹彩の色調変化は明確に認められるが、暗褐色の単色虹彩の患者（日本人に多い）においても変化が認められている。特に片眼投与の場合、左右眼で虹彩の色調に差が生じる可能性がある。これらの症状については、長期的な情報が十分に得られていないので、患者を定期的に診察し、十分観察すること。投与に際しては、これらの症状について患者に十分説明し、また、眼瞼色調変化、眼周囲の多毛化の予防あるいは軽減のため、投与の際に液が眼瞼皮膚等についた場合には、よくふき取るか、洗顔するよう患者を指導すること。
(2) 本剤投与中に角膜上皮障害（点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん）があらわれることがあるので、しみる、そう痒感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、直ちに受診するよう患者に十分指導すること。
(3) 本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は、使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。
(4) 本剤の点眼後、一時的に霧視があらわれることがあるため、症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。
3. 副作用
トラボプロスト点眼液（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）の臨床試験
承認時までに日本人患者を対象として実施された臨床試験において、副作用は 40.2%（51/127）に認められ、主な副作用は、眼の充血（22.0%）、眼瞼色素沈着（7.1%）、眼のそう痒感（6.3%）、眼周囲の多毛化（3.9%）、虹彩色素沈着（3.1%）、眼の不快感（2.4%）、角膜炎（2.4%）、眼脂（1.6%）、眼痛（1.6%）、角膜びらん（1.6%）、眼瞼炎（1.6%）、霧視（1.6%）であった。また、承認時までに外国人患者を対象として実施された臨床試験において、副作用は 46.1%（298/646）に認められ、主な副作用は、眼の充血（36.4%）、眼のそう痒感（5.6%）、眼の不快感（5.0%）、眼痛（2.9%）、虹彩色素沈着（2.3%）、眼の異物感（2.2%）、眼の乾燥（1.9%）、角膜炎（1.5%）であった。
本剤の臨床試験
承認時までに、生物学的同等性の検証を目的に外国人患者を対象として実施された臨床試験において、副作用は 22.1%（76/344）に認められ、主な副作用は、眼の充血（6.1%）、眼のそう痒感（5.2%）、眼の不快感（3.8%）、眼の異物感（2.6%）、眼の乾燥（1.7%）、眼痛（1.7%）、角膜炎（1.2%）であった。
本剤の使用成績調査
使用成績調査において、副作用は 32.9%（1,408/4,278）に認められ、主な副作用は、眼の充血（16.2%）、眼周囲の多毛化（13.7%）、眼瞼色素沈着（11.1%）、虹彩色素沈着（7.9%）であった。［第 9 回安全性定期報告時］
(1) 重大な副作用
虹彩色素沈着（7.3%）：虹彩色素沈着があらわれることがあるため、患者を定期的に診察し、虹彩色素沈着があらわれた場合には臨床状態に応じて投与を中止すること。
(2) その他の副作用[注 1)]
次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th>種類／頻度</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明[注 2)]</th></tr>
<tr><td>眼</td><td>充血、眼周囲の多毛化（睫毛が長く、太く、多くなる等を含む）、</td><td>結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む）、眼脂、結膜濾胞、角膜びらん、角膜炎、ぶどう膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎、眼瞼炎、眼瞼そう痒感、眼瞼溝深化[注 3)]（上眼瞼がくぼむ、二重瞼になる等）、眼瞼紅斑、眼瞼辺縁痂皮、眼瞼浮腫、</td><td>前房細胞析出、フレア、結膜浮腫、黄斑浮腫</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Confidential

	眼瞼色素沈着	そう痒感、眼痛、異物感、不快感、眼刺激、眼乾燥、霧視、羞明、流涙、視力障害、眼精疲労	
精神神経系		頭痛	不安
循環器			徐脈、低血圧
呼吸器		咳嗽	喘息、呼吸困難
消化器			腹痛、悪心
皮膚			発疹
その他		過敏症	倦怠感、味覚異常、耳鳴り、筋骨格痛、前立腺特異性抗原増加、胸痛、めまい

注 1) 発現頻度はトラボプロスト点眼液（ベンザルコニウム塩化物非含有製剤）の承認時までの臨床試験および使用成績調査（第 9 回安全性定期報告時）の結果を合わせて算出した。
注 2) トラボプロスト点眼液（ベンザルコニウム塩化物含有製剤）の臨床試験、市販後の自発報告及び外国において認められた副作用は頻度不明とした。
注 3) 頻度については、8. その他の注意参照。

4. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験では、妊娠ラットに 10 μg/kg/日（臨床用量※）の 250 倍）を静脈内投与した場合に、催奇形性が認められ、妊娠マウスに 1 μg/kg/日（臨床用量※）の 25 倍）を皮下投与、又は妊娠ラットに 10 μg/kg/日（臨床用量※）の 250 倍）を静脈内投与した場合に、着床後胚死亡率の増加及び胎児数の減少が認められた。また、妊娠ウサギに 0.1 μg/kg/日（臨床用量※）の 2.5 倍）を静脈内投与もしくは 0.003%点眼液（体重当りの投与量として臨床用量※）の約 10 倍に相当）を投与した場合、全胚・胎児死亡が観察された。さらに、妊娠・授乳ラットに 0.12 μg/kg/日（臨床用量※）の 3 倍）以上の用量を妊娠 7 日目から授乳 21 日目に皮下投与した場合に、発育及び分化に対する影響（早期新生児の死亡率の増加、新生児の体重増加の抑制、又は眼瞼開裂の遅延等）が認められた。また、摘出ラット子宮を用いた実験では、日本人健康成人で認められた本剤の最高血漿中濃度（0.025 ng/mL＝0.05 nmol/L）の約 6 倍以上の濃度（0.3 nmol/L）で、用量依存的な子宮収縮作用が認められた。］
※）本剤 0.004%を体重 50kg の患者に 1 回 1 滴（25 μL）を両眼に投与したと仮定して算出された投与量（0.04 μg/kg/日）との比較
(2) 授乳婦
授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット：皮下投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。］

6. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

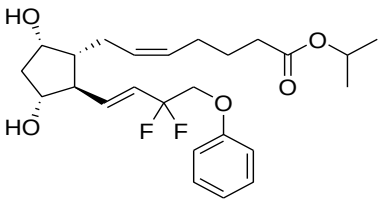
7. 適用上の注意
(1) 投与経路
点眼用にのみ使用すること。
(2) 投与時
患者に対し次の点に注意するよう指導すること。
1) 点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
2) 点眼に際しては、原則として仰臥位をとり、患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5 分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
3) 他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも 5 分以上間隔をあけてから点眼すること。
4) 点眼のとき、液が眼瞼皮膚等についた場合には、よくふき取るか、洗顔すること。

8. その他の注意
文献等において高い頻度で眼瞼溝深化が発現することが報告されている。

添付文書作成年月日	2017 年 4 月改訂
備考	—

Confidential

表 1.7-4. 同種同効品一覧表（タフルプロスト）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>タフルプロスト</td><td rowspan="8">化学構造式
</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>タプロス点眼液 0.0015%</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>参天製薬株式会社</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>2008 年 10 月 16 日</td></tr>
<tr><td>再審査年月日</td><td>—</td></tr>
<tr><td>再評価年月日</td><td>—</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>劇薬、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>点眼剤
1 mL 中にタフルプロストを 15 μg 含有</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>緑内障、高眼圧症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="2">1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
頻回投与により眼圧下降作用が減弱する可能性があるので、1 日 1 回を超えて投与しないこと。</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td colspan="2">本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td colspan="2">1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
1) 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者［嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下を起こすとの報告がある。］
2) 気管支喘息又はその既往歴のある患者［喘息発作を悪化又は誘発するおそれがある。］
3) 眼内炎（虹彩炎、ぶどう膜炎）のある患者［類薬で眼圧上昇がみられたとの報告がある。］
4) 妊婦、産婦、授乳婦等［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］
2. 重要な基本的注意
1) 本剤の投与により、虹彩や眼瞼への色素沈着（メラニンの増加）による色調変化、あるいは眼周囲の多毛化があらわれることがある。これらは投与の継続によって徐々に進行し、投与中止により停止する。眼瞼色調変化及び眼周囲の多毛化については、投与中止後徐々に消失、あるいは軽減する可能性があるが、虹彩色調変化については投与中止後も消失しないことが報告されている。混合色虹彩の患者では虹彩の色調変化は明確に認められるが、暗褐色の単色虹彩の患者（日本人に多い）においても変化が認められている。特に片眼投与の場合、左右眼で虹彩の色調に差が生じる可能性がある。これらの症状については、長期的な情報が十分に得られていないので、患者を定期的に診察し、十分観察すること。投与に際しては、これらの症状について患者に十分説明し、また、眼瞼色調変化、眼周囲の多毛化の予防あるいは軽減のため、投与の際に液が眼瞼皮膚等についた場合には、よくふき取るか、洗顔するよう患者を指導すること。
2) 本剤投与中に角膜上皮障害（点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん）があらわれることがあるので、しみる、そう痒感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。
3) 本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は、使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。
4) 本剤の点眼後、一時的に霧視があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。
3. 副作用
承認時
総症例 483 例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められたのは 326 例（67.5%）であった。主な副作用は、結膜充血 151 件（31.3%）、睫毛の異常 93 件（19.3%）、そう痒感 85 件（17.6%）、眼刺激感 65 件（13.5%）、虹彩色素沈着 39 件（8.1%）等であった。
特定使用成績調査（第 5 回安全性定期報告時）
総症例 3,260 例中、副作用が認められたのは 396 例（12.1%）であった。主な副作用は、眼瞼色素沈着 93 件（2.9%）、結膜充血 74 件（2.3%）、角膜びらん等の角膜上皮障害 58 件（1.8%）、眼瞼の多毛症 40 件（1.2%）、睫毛の異常 39 件（1.2%）等であった。
1) 重大な副作用
虹彩色素沈着（8.1%）：虹彩色素沈着があらわれることがあるため、患者を定期的に診察し、虹彩色素沈着があらわれた場合には臨床状態に応じて投与を中止すること。
2) その他の副作用
副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</td></tr>
</table>

種類＼頻度	頻度不明	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満
眼	結膜炎、虹彩炎、乾性角結膜炎、上眼瞼溝深化、黄斑浮腫	結膜充血、睫毛の異常（睫毛が長く、太く、多くなる等）、そう痒感、刺激感、異物感、眼瞼色素沈着、点状表層角膜炎等の角膜上皮障害、眼の異常感（違和感、ねばつき感、乾燥感等）	眼痛、眼瞼部多毛、眼脂、羞明、眼重感、流涙、霧視、結膜浮腫、眼瞼炎（眼瞼発赤・浮腫等）	結膜下出血
精神神経系	—	—	頭痛	めまい
過敏症	眼瞼皮膚炎、発疹	—	紅斑	—
その他	—	—	AST (GOT) 上昇、尿蛋白	ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、尿糖

				陽性、血清カリウム上昇	陽性、好酸球増加、白血球数減少、尿酸上昇

発現頻度はベンザルコニウム塩化物を含有するタプロス点眼液 0.0015%の承認時までの臨床試験の結果に基づき算出した。

4. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物実験では妊娠ラットに静脈内投与した場合、30 μg/kg/日（臨床用量*の 2000 倍）では催奇形性及び着床後胚死亡率の増加がみられ、10 μg/kg/日（臨床用量*の約 670 倍）では胎児の発育に対する影響（胎児体重の低値及び胸骨未骨化）が認められた。妊娠ウサギに静脈内投与した場合、0.1 μg/kg/日（臨床用量*の約 6.7 倍）では流産、着床後死亡率の増加、黄体数･着床数の減少等が観察され、0.03 μg/kg/日（臨床用量*の 2 倍）では催奇形性が認められた。妊娠･授乳ラットに静脈内投与した場合、1 μg/kg/日（臨床用量*の約 67 倍）では母動物の哺育不良及び出生児の 4 日生存率の低値が認められた。また、摘出ラット子宮を用いた実験では、臨床用量*点眼投与時の推定血漿中濃度（30 pg/mL 未満）の約 3.3 倍、タンパク結合率にて換算した推定血漿中非結合型薬物濃度（0.24 pg/mL 未満）の約 420 倍で、子宮収縮への作用が認められている。］
* 本剤 0.0015%を 60 kg の患者の両眼に 1 回 1 滴（30 μL）を点眼投与したときの投与量（0.015 μg/kg/日）
2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット：点眼投与）で乳汁中への移行が報告されている。］

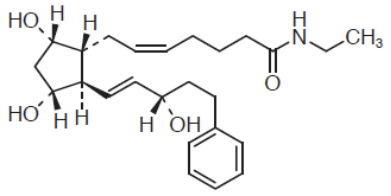
6. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 適用上の注意
1) 投与経路：点眼用にのみ使用すること。
2) 投与時：
患者に対し次の点に注意するよう指導すること。
(1) 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
(2) 点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取るか、洗顔すること。
(3) 他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも 5 分間以上の間隔をあけて点眼すること。
(4) ベンザルコニウム塩化物によりコンタクトレンズを変色させることがあるので、コンタクトレンズを装用している場合は、点眼前にレンズを外し、点眼 15 分以上経過後に再装用すること。

添付文書 作成年月日	2017 年 6 月改訂
備考	—

Confidential

表 1.7-5. 同種同効品一覧表（ビマトプロスト）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ビマトプロスト</td><td rowspan="6">化学構造式
</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>ルミガン点眼液 0.03%</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>千寿製薬株式会社</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>2009 年 7 月 7 日</td></tr>
<tr><td>再審査年月日</td><td>―</td></tr>
<tr><td>再評価年月日</td><td>―</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>処方箋医薬品</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>点眼剤
1 mL 中にビマトプロストを 0.3 mg 含有</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>緑内障、高眼圧症</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="2">1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
頻回投与により眼圧下降作用が減弱する可能性があるので、1 日 1 回を超えて投与しないこと。</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td colspan="2">本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td colspan="2">1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者［嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下を起こすとの報告がある。］
(2) 眼内炎（虹彩炎、ぶどう膜炎）のある患者［類薬で眼圧上昇がみられたとの報告がある。］
(3) ヘルペスウイルスが潜在している可能性のある患者［角膜ヘルペスが再発したとの報告がある。］
(4) 妊婦、産婦、授乳婦等［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］
2. 重要な基本的注意
(1) 本剤の投与により、虹彩や眼瞼への色素沈着（メラニンの増加）による色調変化、あるいは眼周囲の多毛化があらわれることがある。これらは投与の継続により徐々に進行し、投与中止により停止する。眼瞼色調変化及び眼周囲の多毛化については、投与中止後徐々に消失、あるいは軽減する可能性があるが、虹彩色調変化については投与中止後も消失しないことが報告されている。混合色虹彩の患者では虹彩の色調変化は明確に認められるが、暗褐色の単色虹彩の患者（日本人に多い）においても変化が認められている。特に片眼投与の場合、左右眼で虹彩の色調に差が生じる可能性がある。これらの症状については、長期的な情報が十分に得られていないので、患者を定期的に診察し、十分観察すること。投与に際しては、これらの症状について患者に十分説明し、また、眼瞼色調変化、眼周囲の多毛化の予防あるいは軽減のため、投与の際に液が眼瞼皮膚等についた場合には、よくふき取るか、洗顔するよう患者を指導すること。
(2) 本剤投与中に角膜上皮障害（点状表層角膜炎、糸状角膜炎、角膜びらん）があらわれることがあるので、しみる、そう痒感、眼痛等の自覚症状が持続する場合には、直ちに受診するよう患者に十分に指導すること。
(3) 本剤を閉塞隅角緑内障に投与する場合は、使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。
(4) 本剤の点眼後、一時的に霧視があらわれることがあるため、症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう指導すること。
3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>プロスタグランジン系点眼剤
ラタノプロスト含有点眼剤</td><td>眼圧上昇がみられたとの報告がある。</td><td>機序不明</td></tr>
</table>
4. 副作用
承認時の臨床試験での総症例 323 例中 259 例（80.19%）に副作用が認められた。主な副作用は、睫毛の異常 149 例（46.13%）、結膜充血 147 例（45.51%）、眼瞼色素沈着 62 例（19.20%）、虹彩色素沈着 40 例（12.38%）、眼そう痒症 30 例（9.29%）、角膜びらん 17 例（5.26%）、眼瞼の多毛症 17 例（5.26%）、結膜浮腫 16 例（4.95%）、眼の異常感 15 例（4.64%）、結膜炎 11 例（3.41%）、眼瞼紅斑 9 例（2.79%）、眼瞼浮腫 8 例（2.48%）、くぼんだ眼 7 例（2.17%）、眼瞼そう痒症 7 例（2.17%）、眼刺激 6 例（1.86%）、眼瞼障害 6 例（1.86%）、結膜出血 6 例（1.86%）、点状角膜炎 6 例（1.86%）、霧視 5 例（1.55%）、眼脂 4 例（1.24%）（承認時）。
(1) 重大な副作用
虹彩色素沈着（12.38%）：虹彩色素沈着があらわれることがあるため、患者を定期的に診察し、虹彩色素沈着があらわれた場合には臨床状態に応じて投与を中止すること。［「重要な基本的注意」の項参照］
(2) その他の副作用
副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>頻度不明</th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>0.1～1%未満</th></tr>
<tr><td>眼</td><td>ぶどう膜炎、黄斑浮腫、乾性角結膜炎、流涙</td><td>結膜充血、眼そう痒症、眼瞼色素沈着、角膜びらん、睫毛の異常（睫毛が長く、太く、濃くなる等）、眼瞼の多毛症</td><td>結膜炎、結膜浮腫、結膜出血、眼瞼浮腫、眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、眼瞼障害、眼脂、点状角膜炎、眼刺激、霧視、眼の異常感（違和感、べとつき感等）、くぼんだ眼注)</td><td>結膜色素沈着、眼瞼炎、眼瞼下垂、涙液分泌低下、霰粒腫、マイボーム腺梗塞、糸状角膜炎、角膜血管新生、虹彩炎、眼乾燥、眼の灼熱感、眼痛、羞明、白内障、眼精疲労、視力低下、視覚障害、眼球運動失調、眼圧上昇</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td></td><td>狭心症発作、高血圧</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td></td><td></td><td>胃不快感</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Confidential

呼吸器	咳嗽				
その他				尿潜血、CK 増加	口唇疱疹、浮動性めまい、頭痛、胸痛、耳鳴、白血球数増加、ALT（GPT）増加、γ－GTP 増加

注）「その他の注意」の項参照

5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験では、妊娠マウスに 0.3 mg/kg/日以上を経口投与した場合に、流産及び早産が認められ、妊娠・授乳ラットに 0.3 mg/kg/日以上を経口投与した場合に、胎児毒性（胎児死亡等）が認められた。なお、これら所見が発現した際の親動物における曝露量（AUC）はヒト点眼時の 68 倍以上であった。］
(2) 授乳婦
授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物試験（ラット：静脈内投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。］

7. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意
(1) 投与経路：点眼用にのみ使用すること。
(2) 投与時：患者に対し次の点に注意するよう指導すること。
1) 点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合は、すぐにふき取るか、洗顔すること。
2) 点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
3) 他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも 5 分間以上の間隔をあけて点眼すること。
4) ベンザルコニウム塩化物によりコンタクトレンズを変色させることがあるので、コンタクトレンズを装着している場合は、点眼前に一旦レンズを外し、点眼 15 分以上経過後に再装用すること。

9. その他の注意
投与前後で精密に眼瞼の状態を比較した場合、「くぼんだ眼」が高頻度で認められるとの報告がある。

添付文書 作成年月日	2015 年 7 月改訂
備考	―

Confidential

エイベリス点眼液 0.002%

第 1 部（モジュール 1）:

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8　添付文書（案）

参天製薬株式会社

1.8.1　　添付文書（案）

20XX 年 X 月改訂（第 1 版）

日本標準商品分類番号
871319

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

選択的 EP2 受容体作動薬
緑内障・高眼圧症治療剤

劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

エイベリス点眼液 0.002%

EYBELIS ophthalmic solution 0.002%

オミデネパグ イソプロピル点眼液

貯　　法：気密容器、遮光、2～8℃保存
使用期限：外箱及びラベルに記載（●年）
注　　意：取扱い上の注意の項参照

Santen

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕
1）無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者［嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下及び視力障害を起こすおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。］
2）タフルプロストを投与中の患者［「相互作用」の項参照］
3）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

販　売　名	エイベリス点眼液 0.002%
有効成分	オミデネパグ イソプロピル
含量（1mL 中）	20 μg
添　加　物	ポリオキシル 35 ヒマシ油、濃グリセリン、エデト酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、pH 調節剤
pH	5.5～6.1
浸透圧比	0.9～1.0
性　　状	無色澄明、無菌水性点眼剤

〔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。

〔使用上の注意〕

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

虹彩炎、ぶどう膜炎等の眼炎症性疾患のある患者［本剤の投与により眼炎症が悪化するおそれがある。］

2.重要な基本的注意

1）本剤の投与により、嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及び虹彩炎があらわれることがある。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こと。［「重大な副作用」の項参照］
2）本剤の点眼後、一時的に霧視、羞明等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。
3）本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は、使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。

3.相互作用

1）併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タフルプロスト タプロス点眼液 タプコム配合点眼液	中等度以上の羞明、虹彩炎等の眼炎症が高頻度に認められている。	機序不明

2）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
タフルプロストを除く緑内障・高眼圧症治療薬 チモロールマレイン酸塩等	チモロールマレイン酸塩との併用例で結膜充血等の眼炎症性副作用の発現頻度の上昇が認められた。他の薬剤との併用経験はない。	機序不明

4.副作用

国内で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験（4 週間投与、116 例）、第Ⅲ相長期投与試験（52 週間投与、125 例）及び第Ⅲ相切替試験（4 週間投与、26 例）の併合解析において、本剤を投与された 267 例中 107 例（40.1%）に副作用が認められた。主な副作用は結膜充血 61 例（22.8%）であった。
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

1）重大な副作用

嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫（5.2%）[注]：本剤投与後に視力低下、視力障害等の症状があらわれた場合は、速やかに視力検査や眼底検査、及び可能であれば光干渉断層計や蛍光眼底造影等の検査を実施し、黄斑浮腫が確認された場合は、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。［「禁忌」及び「重要な基本的注意」の項参照］

注）発現頻度は承認時までの国内臨床試験の結果に基づき算出した。なお、いずれも眼内レンズ挿入眼患者において認められた。

2）その他の副作用

種類＼頻度	10%以上	1～10%未満
眼	結膜充血	角膜肥厚、虹彩炎、眼痛、羞明、眼の不快な症状（刺激感等）、角膜上皮障害

発現頻度は承認時までの国内臨床試験の結果に基づき算出した。

5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1）妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［動物実験では妊娠ウサギに皮下投与した場合、0.8 mg/kg/日（臨床用量*の 40,000 倍）では死亡胚胎児数、着床後胚損

Confidential

失率の高値、生存胎児数及び胎児生存率の低値がみられた。]

＊ 本剤 0.002%を 60 kg の患者の両眼に1回1滴(30 μL)を点眼投与したときの投与量(0.02 μg/kg/日)

2) 授乳中の女性への投与は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。[授乳期のラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピル 0.03 mg/kg を単回皮下投与したとき、乳汁中への移行は認められなかったが、ヒトにおける乳汁中への移行は不明である。]

6.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

7.適用上の注意

1) 投与経路:点眼用にのみ使用すること。

2) 薬剤交付時の注意:患者に対し次の点を指導すること。

(1) 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。

(2) 他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも 5 分間以上の間隔をあけて点眼すること。

(3) ベンザルコニウム塩化物によりコンタクトレンズを変色させることがあるので、コンタクトレンズを装用している場合は、点眼前にレンズを外し、点眼から15 分以上経過後に再装用すること。

〔薬物動態〕

1.血漿中濃度 [1)]

0.0025%オミデネパグ イソプロピル点眼液を健康成人(日本人及び白人、各7例)の両眼に 1 回1滴、1日1回7日間反復点眼し、活性代謝物であるオミデネパグの血漿中濃度を測定したとき、点眼後 10 分に約 34 pg/mL(1 日目)及び点眼後 15 分に約 35 pg/mL(7 日目)で最高に達し、半減期約 30 分(1 及び 7 日目)で減少した。(注)本剤の濃度は 0.002%である。

2.動物における眼組織移行 [2)]

(参考:サル)

0.03% ^{14}C-オミデネパグ イソプロピル点眼液をサルに単回点眼したとき、各眼組織における濃度は点眼後 15 分～4 時間で最高に達し、特に角膜、結膜及び線維柱帯に高濃度に分布した。これらの組織では、点眼後 15 分に最高濃度を示した後、消失した。

〔臨床成績〕

第Ⅱ/Ⅲ相 0.005%ラタノプロスト点眼液対照評価者盲検並行群間比較試験 [3)]

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 189 例を対象とした評価者盲検並行群間比較試験において、本剤(1 日 1 回)又は対照薬(0.005%ラタノプロスト点眼液: 1 日 1 回)を投与した結果、最初の規定来院日である投与後 1 週から眼圧下降作用が認められ、本剤投与後 4 週の眼圧変化量(平均値±標準偏差)は-5.96±2.45 mmHg であり、対照薬に対する非劣性が検証された。

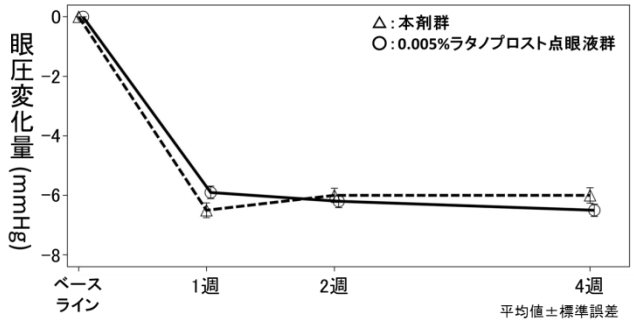


表 第Ⅱ/Ⅲ相試験 眼圧の比較(mmHg)

	本剤 (N=94)	対照薬 (N=95)
ベースラインの平均日中眼圧	23.78±1.73	23.40±1.51
投与後 4 週の平均日中眼圧	17.81±2.41	16.96±2.24
投与後 4 週のベースラインからの平均日中眼圧変化量	-5.96±2.45	-6.45±2.01
投与後 4 週の平均日中眼圧変化量の群間差 (本剤－対照薬)	0.63	
群間差の 95%信頼区間	0.01～1.26	

(平均値±標準偏差)

〔薬効薬理〕

1.眼圧下降作用 [4), 5)]

1) 正常眼圧サルに 0.0001%～0.01%のオミデネパグ イソプロピル点眼液を 1 日 1 回、7 日間点眼したとき、濃度依存的な眼圧下降作用が認められ、その作用は点眼 7 日目においても持続していた。

2) レーザー誘発高眼圧サルに 0.01%オミデネパグ イソプロピル点眼液を単回点眼したとき、有意な眼圧下降作用が認められた。

2.作用機序 [6)～10)]

オミデネパグ イソプロピル点眼液の眼圧下降作用機序は、EP2 受容体刺激作用により、線維柱帯流出路及びぶどう膜強膜流出路を介した房水流出が促進されることによると考えられている。

1) 活性代謝物であるオミデネパグは、EP2 受容体に対して選択的に結合(Ki＝3.6 nM)し、高いアゴニスト活性(EC_{50}＝8.3 nM)を示した(in vitro)。

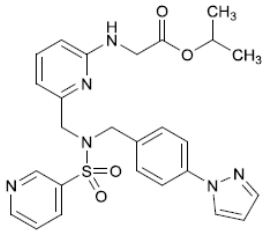
2) レーザー誘発高眼圧サルを用いて、0.002%オミデネパグ イソプロピル点眼液を1日1回7日間点眼したときの房水動態をフルオロフォトメトリー法により検討したところ、房水産生量に変化は認められず、房水流出率(線維柱帯流出路を介すると推測される)及びぶどう膜強膜流出量が有意に増大した。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名: オミデネパグ イソプロピル(Omidenepag Isopropyl)

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

構造式:



分子式: $C_{26}H_{28}N_6O_4S$

分子量: 520.60

性　状: 本品は白色から淡褐色の結晶又は結晶性の粉末で、水にほとんど溶けず、エタノールに溶けにくく、*N*,*N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすい。

融　点: 105.6℃

〔取扱い上の注意〕

開封後は添付の遮光用投薬袋に入れ、1 ヵ月以内であれば室温で保存できる。

〔包装〕

プラスチック点眼容器: 2.5 mL×5 本
2.5 mL×10 本

Confidential

〔主要文献及び文献請求先〕

＜主要文献＞

1) A pharmacokinetic study of DE-117 ophthalmic solution in healthy adult male subjects - Phase I study -, 参天製薬㈱社内資料
2) Ocular tissue distribution of radioactivity following topical ocular administration of ^{14}C-UR-7385 to cynomolgus monkeys, 参天製薬㈱社内資料
3) DE-117 点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした臨床試験－第Ⅱ/Ⅲ相－, 参天製薬㈱社内資料
4) Effect of UR-7385 ophthalmic solution on intraocular pressure with repeated dosing for 7 days in ocular normotensive monkeys, 参天製薬㈱社内資料
5) Effect of UR-7385 ophthalmic solution on intraocular pressure in laser-induced ocular hypertensive monkeys, 参天製薬㈱社内資料
6) DE-117 及び UR-7276 の DP2 受容体への親和性評価, 参天製薬㈱社内資料
7) DE-117 及び UR-7276 の各種プロスタノイド受容体への親和性評価, 参天製薬㈱社内資料
8) Binding study of UR-7276 to various receptors, 参天製薬㈱社内資料
9) DE-117 及び UR-7276 の EP1、EP2、EP4 及び FP 受容体に対するアゴニスト活性評価, 参天製薬㈱社内資料
10) Effect of DE-117, a selective EP2 receptor agonist, on aqueous humor dynamics in monkeys, 参天製薬㈱社内資料

＜文献請求先・製品に関するお問い合わせ先＞

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

参天製薬株式会社　医薬事業部　医薬情報室
〒533-8651（個別郵便番号）大阪市東淀川区下新庄 3-9-19
TEL　0120-921-839　　06-6321-7056
受付時間　9:00～17:00（土・日・祝日を除く）

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3月 19 日付）に基づき、20XX 年 X 月末日までは、1回 14 日分を限度として投薬すること。

製造販売元　**参天製薬株式会社**
大阪市北区大深町 4-20

Confidential

1.8.2　効能・効果及びその設定根拠

緑内障、高眼圧症

【設定根拠】

緑内障は、視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患であると定義されている[1]。緑内障は隅角所見、眼圧上昇を来しうる疾患及び要因により分類することができ、眼圧上昇の原因を他の疾患に求めることのできない原発緑内障（原発開放隅角緑内障と原発閉塞隅角緑内障に大別される）、他の眼疾患や全身疾患あるいは薬物使用が原因となって眼圧上昇が生じる続発緑内障、胎生期の隅角発育異常や他の疾患・要因により小児期に眼圧上昇を来す小児緑内障の 3 病型に分類される。原発開放隅角緑内障のうち、緑内障性視神経症の発生進行過程において、眼圧が常に統計学的に決定された正常値に留まるサブタイプは正常眼圧緑内障と分類されている。一方、高眼圧症は眼圧が統計学的に定められた正常上限を超えていながら、視神経、視野に異常のない例とされている。

緑内障により視野障害が進行すると、日常生活に支障が生ずるのみでなく、最終的には失明に至る。2005 年度に報告された厚生労働科学研究[2]によると、眼疾患による失明原因としては緑内障が第一位であった。2000～2001 年に実施された詳細な緑内障疫学調査である多治見スタディ[3][4]において、40 歳以上の日本人における緑内障の有病率は 5.0%（原発開放隅角緑内障 3.9%、原発閉塞隅角緑内障 0.6%、続発緑内障 0.5%）、高眼圧症は 0.8%であった。緑内障の有病率は、年齢とともに高くなることが知られており、日本の高齢化に伴って患者の数はさらに増加することが予想されるため、早期発見・早期治療がますます重要となる。視野障害の進行を抑制するためのエビデンスに基づく唯一確実な治療法は眼圧下降であり[5][6][7]、眼圧下降剤による治療が主体となっている。緑内障診療ガイドライン（第 4 版）[1]において眼圧下降治療における薬物治療の一般的方針としては、第一選択薬として単剤での治療を開始し、単剤で目標眼圧を達成できない場合に、薬剤の切替えあるいは作用機序の異なる薬剤の追加併用が推奨されている。現在、緑内障治療薬の第一選択薬としてプロスタグランジン誘導体である FP 受容体作動薬、β 遮断薬が主に使用されているが、薬効の面では単剤で目標眼圧を達成出来ない場合も多く、更なる眼圧下降作用を得るために作用機序の異なる薬剤の追加併用や配合剤が使用されていること[1]、また、FP 受容体作動薬にも非反応性や低反応性の患者が存在すること[8]から、現状においても第一選択薬としては未充足で、更に強力な眼圧下降剤や、新たな作用機序の眼圧下降剤が必要とされている。また、安全性の面においても、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の副作用が見られ治療継続における課題となっていたり、β 遮断薬では心臓や呼吸器系等全身性の作用に基づき禁忌とされており、より安全性プロファイルの良い薬剤が求められている。

DE-117 点眼液は、有効成分としてオミデネパグ イソプロピルを含有する水性点眼液である。DE-117 は、既存の緑内障治療薬とは異なり新しい作用機序である EP2 受容体作動薬であり、ぶど

う膜強膜及び線維柱帯流出路からの房水流出を促進することで眼圧を下降させると考えられる。このことから、DE-117 点眼液単剤での使用のみならず、β 遮断薬（房水産生抑制）、炭酸脱水酵素阻害薬（房水産生抑制）等の既存の緑内障治療薬との併用使用も有効と考えられる。

DE-117 点眼液の眼圧下降効果を検討するために、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象としてウォッシュアウト後に 0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液、あるいはプラセボ点眼液のいずれかの投与群に無作為割付けし、1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼した第Ⅱ/Ⅲ相試験（01171503 試験）ステージ 1 の結果、0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液はプラセボと比較して 4 週間にわたり統計的に有意な眼圧下降作用を示した。また、0.002% DE-117 点眼液は 0.0025% DE-117 点眼液よりも優れた眼圧下降作用を有することが示唆された。引き続き実施した 01171503 試験ステージ 2 では、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象としてウォッシュアウト後に 0.002% DE-117 点眼液、あるいは 0.005% ラタノプロスト点眼液のいずれかの投与群に無作為割付けし、1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼した。この結果、主要評価項目である Week 4 におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量（平均値±標準偏差）は、0.002% DE-117 点眼液群で-5.96±2.45 mmHg、0.005% ラタノプロスト点眼液群で-6.45±2.01 mmHg であった。この群間差（0.002% DE-117 点眼液群－0.005% ラタノプロスト点眼液群、平均値±標準誤差）は 0.63±0.32 mmHg、95%信頼区間は 0.01～1.26 mmHg であり、その上限値は非劣性マージンとして設定した 1.5 mmHg を超えず、非劣性が検証された。一方、下限値は 0.01 mmHg であり統計的な有意差（P=0.0477）が認められたものの、群間差が 0.63±0.32 mmHg と小さいことから、臨床的意義はないと考えられた。また、診断名別の Week 4 におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量（平均値±標準偏差）では、原発開放隅角緑内障で-6.38±1.80 mmHg、高眼圧症で-5.65±2.80 mmHg であり、いずれの診断名においても良好な眼圧下降作用が認められた。

また、正常眼圧緑内障及び落屑緑内障を含む開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした 0.002% DE-117 点眼液単剤療法（1 回 1 滴、1 日 1 回、52 週間点眼）、及び 0.002% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、52 週間点眼）と 0.5% チモロール点眼液（1 回 1 滴、1 日 2 回、52 週間点眼）の併用療法の安全性及び眼圧下降作用を長期投与試験（01171504 試験）で検討した。ウォッシュアウト後の有効性評価眼のベースライン日中眼圧が 16 mmHg 以上 22 mmHg 未満の被験者集団をグループ 1、22 mmHg 以上 34 mmHg 以下の被験者集団をグループ 2 及びグループ 3 とし、グループ 1 及びグループ 2 に 0.002% DE-117 点眼液単剤療法、グループ 3 に 0.002% DE-117 点眼液と 0.5% チモロール点眼液の併用療法を行った。この結果、Week 2 から Week 52 におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量(最小～最大値の平均値±標準誤差)は、グループ 1 で-3.66±0.34～-2.41±0.40 mmHg（P<0.0001）、グループ 2 で-5.89±0.44～-4.85±0.55 mmHg（P<0.0001）、グループ 3 で-8.36±0.62～-7.28±0.66 mmHg（P<0.0001）であり、いずれのグループにおいてもすべての規定来院日において統計的に有意な下降（P<0.0001）を示した。0.002% DE-117 単剤療法と比較して 0.002% DE-117 点眼液と 0.5% チモロール点眼液の併用療法では、すべての規定来院日において相加的な眼圧下降作用が認められた。

安全性に関して、0.002% DE-117 点眼液で最も多く認められた有害事象は、結膜充血であった。そのほとんどは軽度であり、治験継続に問題なく投与中止に至った症例はいなかったことから、

結膜充血は発現頻度の高い有害事象であるものの、本剤の使用にあたり問題はないと考えられた。治験中止に至った有害事象で最も多かったものは、黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）であった。重症度は軽度又は中等度であり、ステロイド剤や非ステロイド性抗炎症剤による加療により回復/軽快した。治験薬との因果関係ありと判断された黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）が発現したのはいずれも眼内レンズ挿入眼であったことから、眼内レンズ挿入眼を有する症例への 0.002% DE-117 点眼液の使用にあたっては注意が必要と考えられた。また、虹彩炎、前房内細胞といった眼炎症に関する有害事象が認められた。これらはいずれも軽度であったが、投与中止を要する場合もあったこと、及びラタノプロスト等の FP 受容体作動薬においても虹彩炎、ぶどう膜炎等の炎症性の副作用が知られていることから、0.002% DE-117 点眼液においても同様に注意すべき事象と考えられた。

第一選択薬で使用されている FP 受容体作動薬で特徴的な副作用として眼局所の色素沈着、多毛、上眼瞼溝深化、β 遮断薬では心血管系や呼吸器系への副作用が懸念されるが、0.002% DE-117 点眼液ではこれらの副作用は認められていない。したがって、これらの副作用のために FP 受容体作動薬や β 遮断薬が使用できない場合において、0.002% DE-117 点眼液は新たな治療薬の選択肢として期待できると考えられた。

以上のとおり、0.002% DE-117 点眼液は新規作用機序による眼圧下降作用を有する、緑内障症治療の新たな第一選択薬の選択肢として使用できると判断し、効能・効果を「緑内障、高眼圧症」と設定した。

Confidential

1.8.3　　用法・用量及びその設定根拠

1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。

【用法の設定根拠】

非臨床試験及びアメリカで実施した原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした臨床試験（33-001 試験、33-002 試験、及び 33-003 試験）の結果から、DE-117 点眼液の 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼による眼圧下降効果が確認されたため日本における臨床開発を 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼で進めた。

01171503 試験ステージ 2 の結果、Week 1 から Week 4 における 0.002% DE-117 点眼液投与後 12 時間、16 時間、20 時間に相当する各測定時点（9 時、13 時、17 時）のベースラインからの平均眼圧変化量（最小～最大値の平均値±標準偏差）は、-6.05±2.63～-5.67±2.57 mmHg（9 時）、-6.83±2.77～-6.09±2.58 mmHg（13 時）、-6.48±2.59～-6.11±2.91 mmHg（17 時）であり、いずれの測定時点においても良好な眼圧下降作用が認められた。また、0.005% ラタノプロスト点眼液に対する非劣性が検証された。

01171504 試験の Week 2 から Week 52 における 0.002% DE-117 点眼液投与後 12 時間、16 時間、20 時間に相当する各測定時点（9 時、13 時、17 時）のベースラインからの平均眼圧変化量（最小～最大値の平均値±標準偏差）は、有効性評価眼のベースライン日中眼圧が 16 mmHg 以上 22 mmHg 未満の被験者集団に 0.002% DE-117 点眼液単剤療法を行ったグループ 1 で-3.81±2.53～-1.89±3.38 mmHg（9 時）、-3.82±2.70～-2.84±3.09 mmHg（13 時）、-3.34±2.07～-2.33±2.53 mmHg（17 時）、有効性評価眼のベースライン日中眼圧が 22 mmHg 以上 34 mmHg 以下の被験者集団に 0.002% DE-117 点眼液単剤療法を行ったグループ 2 で-5.67±3.39～-4.94±3.49 mmHg（9 時）、-5.93±3.01～-4.61±3.47 mmHg（13 時）、-6.22±3.15～-5.00±3.35 mmHg（17 時）、有効性評価眼のベースライン日中眼圧が 22 mmHg 以上 34 mmHg 以下の被験者集団に 0.002% DE-117 点眼液及び 0.5% チモロール点眼液の併用療法を行ったグループ 3 で-8.37±3.62～-6.88±3.40 mmHg（9 時）、-8.78±3.89～-7.63±4.17 mmHg（13 時）、-8.11±3.59～-7.09±3.94mmHg（17 時）であり、いずれの測定時点においても良好な眼圧下降作用が認められた。以上のことから、DE-117 点眼液の用法は、1 回 1 滴、1 日 1 回点眼であると判断した。

【用量の設定根拠】

アメリカで実施した原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象とした臨床試験（33-001 試験、33-002 試験、及び 33-003 試験）の結果を参考に、日本で実施した 01171503 試験ステージ 1 においてプラセボ点眼液を対象として 0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液を用いて至適濃度の検討を行った。この結果、主要評価項目である Week 4 におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ点眼液群で-2.30±1.94 mmHg、0.002% DE-117 点眼液群で-5.16±2.85 mmHg、0.0025% DE-117 点眼液群で-4.93±3.05 mmHg であり、DE-117 点眼液のいずれの群も眼圧下降作用を示した。また、プラセボ群と DE-117 点眼液群の Week 4 におけるベースライン

からの平均日中眼圧変化量の群間差は、0.002% DE-117 点眼液群（0.002% DE-117 点眼液群－プラセボ群、平均値±標準誤差）で-2.92±0.86 mmHg（P=0.0025）及び 0.0025% DE-117 点眼液群（0.0025% DE-117 点眼液群－プラセボ群、平均値±標準誤差）で-2.65±0.86 mmHg（P=0.0031）であり、両 DE-117 点眼液群ともプラセボ投与群と比較して統計的に有意な眼圧下降が認められた。点推定値における両 DE-117 点眼液群のベースラインからの平均日中眼圧変化量及び変化率の比較では、Week 1 及び Week 4 において 0.002% DE-117 点眼液群が 0.0025% DE-117 点眼液群より優れた眼圧下降作用を示した。また、各眼圧測定時点におけるベースラインからの眼圧変化量及び変化率においては、Week 4 のすべての測定時点において 0.002% DE-117 点眼液群が 0.0025% DE-117 点眼液群より優れた眼圧下降作用を示した。0.002% DE-117 点眼液群及び 0.0025% DE-117 点眼液群で認められた有害事象はそれぞれ 40.9%（9/22 例）及び 45.5%（10/22 例）であり、重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の重症度は中等度のインフルエンザを除きすべて軽度であり、治験薬投与中又は終了後、速やかに回復又は軽快した。高頻度に認められた有害事象は、結膜充血（0.002%群：22.7%、0.0025%群：27.3%）、角膜肥厚（0.002%群：9.1%、0.0025%群：13.6%）であり、すべて軽度であった。このことより、DE-117 点眼液の安全性及び忍容性に問題はなく、0.0025%よりも 0.002%の安全性が優れていると考えられた。

以上のことから、DE-117 点眼液の至適濃度は 0.002%と判断した。

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕
1）無水晶体眼又は眼内レンズ挿入眼の患者［嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及びそれに伴う視力低下及び視力障害を起こすおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。］
2）タフルプロストを投与中の患者［「相互作用」の項参照］
3）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td><td>1）臨床試験において、視力低下や視力障害を伴う黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）が有害事象として 16 例に認められ、有水晶体眼患者における発現割合は 0.5%（1/215 例）であったのに対し、眼内レンズ挿入眼患者では 28.8%（15/52 例）と高発現し、これらの患者における本剤の忍容性を許容可能と判断できないため。
2）本剤より高濃度（0.003%、0.01%、0.03%）のオミデネパグ イソプロピル点眼液をタフルプロスト 0.0015%点眼液と併用投与した海外の臨床試験で、投与中止を要するような中等度以上の羞明及び虹彩炎等の眼炎症が高頻度に認められた。本剤（0.002%）との併用経験はないものの、タフルプロストと併用した場合の忍容性は許容可能と想定できないため。
3）過敏症に対する一般的な注意事項として設定した。</td></tr>
<tr><td>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
虹彩炎、ぶどう膜炎等の眼炎症性疾患のある患者［本剤の投与により眼炎症が悪化するおそれがある。］</td><td>臨床試験において、虹彩炎、前房内細胞といった眼炎症に関連する副作用が認められており、虹彩炎、ぶどう膜炎等の眼炎症性疾患のある患者に本剤を投与する場合は、症状が悪化する可能性があることから記載した。</td></tr>
<tr><td>2. 重要な基本的注意
1）本剤の投与により、嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫、及び虹彩炎があらわれることがある。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こと。［「重大な副作用」の項参照］
2）本剤の点眼後、一時的に霧視、羞明等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。
3）本剤を閉塞隅角緑内障患者に投与する場合は、使用経験がないことから慎重に投与することが望ましい。</td><td>1）本剤投与後に認められた黄斑浮腫は、ほとんどの場合、視力低下や視力障害を伴い、また、虹彩炎では羞明や眼痛等の症状を伴うことも多い。早期に適切な処置を行うため、患者指導が重要であることから記載した。
2）臨床試験において、霧視、羞明等が発現している。これらの症状が生じた場合、機械類の操作や自動車等の運転を行うことは危険であるため記載した。
3）閉塞隅角緑内障患者を対象とする臨床試験を行っておらず、当該疾患に対する使用経験がないことから記載した。</td></tr>
<tr><td>3. 相互作用
1）併用禁忌（併用しないこと）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>タフルプロスト
タプロス点眼液
タプコム配合点眼液</td><td>中等度以上の羞明、虹彩炎等の眼炎症が高頻度に認められている。</td><td>機序不明</td></tr></table>
2）併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>タフルプロストを除く緑内障・高眼圧症治療薬
チモロールマレイン酸塩等</td><td>チモロールマレイン酸塩との併用例で結膜充血等の眼炎症性副作用の発現頻度の上昇が認められた。他の薬剤との併用経験はない。</td><td>機序不明</td></tr></table></td><td>1）本剤より高濃度（0.003%、0.01%、0.03%）のオミデネパグ イソプロピル点眼液をタフルプロスト 0.0015%点眼液と併用投与した海外の臨床試験で、投与中止を要するような中等度以上の羞明及び虹彩炎等の眼炎症が高頻度に認められたことから記載した。
2）チモロール点眼液との併用時の安全性を検討した第Ⅲ相長期投与試験で、結膜充血の発現割合は本剤単独群の 18.8%（16/85 例）と比べて併用群では 45.0%（18/40 例）と高かった。一方、本剤（0.002%オミデネパグ イソプロピル点眼液）の臨床試験で、他の緑内障治療薬との併用を検討したのは本試験のみであり、他の薬剤との併用経験がないことから記載した。</td></tr>
</table>

Confidential

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>4. 副作用
国内で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験（4 週間投与、116 例）、第Ⅲ相長期投与試験（52 週間投与、125 例）及び第Ⅲ相切替試験（4 週間投与、26 例）の併合解析において、本剤を投与された 267 例中 107 例（40.1%）に副作用が認められた。主な副作用は結膜充血 61 例（22.8%）であった。
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
1）重大な副作用
嚢胞様黄斑浮腫を含む黄斑浮腫（5.2%）注）：本剤投与後に視力低下、視力障害等の症状があらわれた場合は、速やかに視力検査や眼底検査、及び可能であれば光干渉断層計や蛍光眼底造影等の検査を実施し、黄斑浮腫が確認された場合は、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。［「禁忌」及び「重要な基本的注意」の項参照］
注）発現頻度は承認時までの国内臨床試験の結果に基づき算出した。なお、いずれも眼内レンズ挿入眼患者において認められた。
2）その他の副作用
<table><tr><th>種類＼頻度</th><th>10%以上</th><th>1～10%未満</th></tr><tr><td>眼</td><td>結膜充血</td><td>角膜肥厚、虹彩炎、眼痛、羞明、眼の不快な症状（刺激感等）、角膜上皮障害</td></tr></table>発現頻度は承認時までの国内臨床試験の結果に基づき算出した。</td><td>本剤の国内臨床試験の併合解析における副作用発現状況を示した。

1）「重大な副作用」として、臨床試験でほとんどの症例で自覚的又は他覚的な視力低下を伴って発現した黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）を記載した。症状が認められた場合は、早期に検査を行って黄斑浮腫であるかを確認し、本剤の投与中止等の適切な処置を行うことが重要である。

2）「その他の副作用」として、一定の症例数が集積している発現率 1%以上（3 例以上）の副作用を記載した。</td></tr>
<tr><td>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
1）妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［動物実験では妊娠ウサギに皮下投与した場合、0.8 mg/kg/日（臨床用量*の 40,000 倍）では死亡胚胎児数、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がみられた。］
* 本剤 0.002%を 60 kg の患者の両眼に 1 回 1 滴（30 μL）を点眼投与したときの投与量（0.02 μg/kg/日）
2）授乳中の女性への投与は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。［授乳期のラットに ^{14}C-オミデネパグ イソプロピル 0.03 mg/kg を単回皮下投与したとき、乳汁中への移行は認められなかったが、ヒトにおける乳汁中への移行は不明である。］</td><td>1）、2）臨床試験では、妊婦、授乳中、妊娠している可能性がある、試験期間中に妊娠を希望する又は試験期間中に適切な避妊が行えない女性を対象から除外しており、使用経験がないことから設定した。</td></tr>
<tr><td>6. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</td><td>臨床試験では、20 歳以上を対象としており、小児等への使用経験がないことから設定した。</td></tr>
<tr><td>7. 適用上の注意
1）投与経路：点眼用にのみ使用すること。
2）薬剤交付時の注意：患者に対し次の点を指導すること。
(1) 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
(2) 他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも 5 分間以上の間隔をあけて点眼すること。
(3) ベンザルコニウム塩化物によりコンタクトレンズを変色させることがあるので、コンタクトレンズを装用している場合は、点眼前にレンズを外し、点眼から 15 分以上経過後に再装用すること。</td><td>1）本剤の投与経路は点眼であり、それ以外の投与経路で使用することのないよう設定した。
2）(1)、(2) 本剤を患者に交付する際、患者に指導すべき点眼液の一般的注意事項として設定した。
(3) 本剤はベンザルコニウム塩化物を含有している。ベンザルコニウム塩化物がコンタクトレンズを変色させる可能性があるので記載した。</td></tr>
</table>

Confidential

1.8.5 参考文献

(1) 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.

(2) 中江公裕, 増田寛次郎, 妹尾　正, 小暮文雄, 澤　充, 金井　淳, ほか. わが国における視覚障害の現状. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業　網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究班平成 17 年度研究報告書. 2006: 263-7.

(3) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al. The Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese. the Tajimi study. Ophthalmology. 2004; 111: 1641-8.

(4) Yamamoto T, Iwase A, Araie M, Suzuki Y, Abe H, Shirato S, et al. The Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The Tajimi study report 2. prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population. Ophthalmology. 2005; 112: 1661-9.

(5) The Advanced Glaucoma Intervention Study Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am J Ophthalmol 2000; 130: 429-40.

(6) The Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Am J Ophthalmol 1998; 126: 487-97.

(7) The Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 1998; 126: 498-505.

(8) Ikeda Y, Mori K, Ishibashi T, Naruse S, Nakajima N, and Kinoshita S. Latanoprost nonresponders with open-angle glaucoma in the Japanese population. Jpn J Ophthalmol 2006; 50: 153–7.

エイベリス点眼液 0.002%

第 1 部（モジュール 1）:

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9　一般的名称に係る文書

参天製薬株式会社

1.9　一般的名称に係る文書

JAN 及び INN は下記のとおりである。

（1）　JAN

平成 28 年 12 月 9 日付薬生薬審発 1209 第 1 号により通知された。

JAN（日本名）：　オミデネパグ イソプロピル

JAN（英　名）：　Omidenepag Isopropyl

化学名（日本名）：　2-{[6-({*N*-[4-(1*H*-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

化学名（英　名）：　1-Methylethyl　2-{[6-({*N*-[4-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzyl]pyridine-3-sulfonamido}methyl)pyridin-2-yl]amino}acetate

（2）　INN

WHO の Recommended INN: List 76（Vol. 30, No. 3, p524, 2016）に掲載された。

rINN：　omidenepag

化学名：　({6-[(*N*-{[4-(1*H*-pyrazol-1-yl)phenyl]methyl}pyridine-3-sulfonamido)methyl]pyridin-2-yl}amino)acetic acid

Confidential

エイベリス点眼液 0.002%

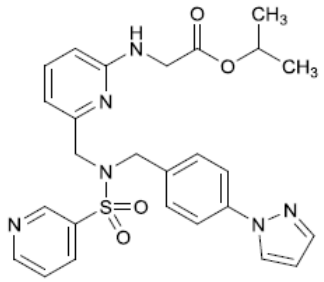
第 1 部（モジュール 1）:

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

参天製薬株式会社

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>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-メチルエチル及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>緑内障、高眼圧症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：オミデネパグ イソプロピル
製剤：エイベリス点眼液 0.002%</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>期間</th><th>経路</th><th>投与量</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>サル</td><td>単回</td><td>点眼</td><td>0.1% (10 μg/kg/日) a)</td><td>急性の眼刺激性及び急性毒性なし</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>単回 b)</td><td>皮下</td><td>0.4～4 mg/kg/日</td><td>0.4 mg/kg 以上で一過性の軽度な軟便
概略の致死量：＞4 mg/kg</td></tr>
</table>
a) サルの体重を 3 kg として算出した。b) 2 週間反復投与毒性試験の初回投与後に評価した。

亜急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>期間</th><th>経路</th><th>投与量</th><th>無毒性量</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>サル</td><td>13 週間</td><td>点眼</td><td>0.003～0.03%
(0.3～12 μg/kg/日)</td><td>眼局所：0.03%（60 μL/眼を 1 日 2 回）
全身性：12 μg/kg/日（0.03%、60 μL/眼を 1 日 2 回）</td><td>毒性学的に意義のある所見なし</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4 週間</td><td>皮下</td><td>0.04～1 mg/kg/日</td><td>0.04 mg/kg/日未満</td><td>1 mg/kg で一過性の軽度な軟便、0.04 mg/kg 以上で肝細胞の核クロマチンの軽度な増加、腎臓近位尿細管の好酸性物質の軽度な蓄積</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4 週間</td><td>皮下</td><td>0.01～0.04 mg/kg/日</td><td>0.02 mg/kg/日</td><td>0.04 mg/kg で肝細胞の核クロマチンのごく軽度な増加、腎臓近位尿細管の好酸性物質のごく軽度な蓄積</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>13 週間</td><td>皮下</td><td>0.003～0.03 mg/kg/日</td><td>0.03 mg/kg/日</td><td>毒性学的に意義のある所見なし</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Confidential

<table>
<tr><td></td><td>慢性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>期間</th><th>経路</th><th>投与量</th><th>無毒性量</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>サル</td><td>39 週間</td><td>点眼</td><td>0.003、0.01%
(0.3、1 μg/kg/日)</td><td>眼局所：0.01%（30 μL/眼を 1 日 1 回）
全身性：1 μg/kg/日（0.01%、30 μL/眼を 1 日 1 回</td><td>毒性学的に意義のある所見なし</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>26 週間</td><td>皮下</td><td>0.003～0.03 mg/kg/日</td><td>0.03 mg/kg/日</td><td>毒性学的に意義のある所見なし</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率　107/267＝40.1%　　臨床検査異常発現率　1/267＝0.4%
副作用の種類　件数　　臨床検査異常の種類　件数
結膜充血　61　　白血球数増加　1
角膜肥厚　18
黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）　14
眼痛　7
羞明　6
前房内細胞　5　等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>参天製薬株式会社　製剤：製造</td></tr>
</table>

Confidential

エイベリス点眼液 0.002%

第 1 部（モジュール 1）:

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12　添付資料一覧

参天製薬株式会社

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
3.2 データ又は報告書							
3.2.S　原薬（オミデネパグ　イソプロピル、[redacted]）							
3.2.S.1　一般情報（オミデネパグ　イソプロピル、[redacted]）							
3.2.S.1.1	名称	（開示パート）	—	—	—	—	—
3.2.S.1.2	構造	（開示パート）	—	—	—	—	—
3.2.S.1.3	一般特性	（開示パート）	—	—	—	—	—
3.2.S.2　製造（オミデネパグ　イソプロピル、[redacted]）							
3.2.S.2.1	製造業者	（開示パート）	—	—	—	—	—
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	（開示パート）	—	—	—	—	—
3.2.S.3　特性（オミデネパグ　イソプロピル、[redacted]）							
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	（開示パート）	—	—	—	—	—
3.2.S.3.2	不純物	（開示パート）	—	—	—	—	—
3.2.S.4　原薬の管理（オミデネパグ　イソプロピル、[redacted]）							
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	（開示パート）	—	—	—	—	—
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	（開示パート）	—	—	—	—	—
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	（開示パート）	—	—	—	—	—
3.2.S.4.4	ロット分析	（開示パート）	—	—	—	—	—
3.2.S.5　標準品又は標準物質（オミデネパグ　イソプロピル、[redacted]）							
3.2.S.5	標準品又は標準物質（オミデネパグ イソプロピル、[redacted]）	（開示パート）	—	—	—	—	—

Confidential

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
3.2.S.6　容器及び施栓系（オミデネパグ　イソプロピル、[redacted]）							
3.2.S.6	容器及び施栓系（オミデネパグ イソプロピル、[redacted]）	（開示パート）	—	—	—	—	—
3.2.S.7　安定性（オミデネパグ イソプロピル、[redacted]）							
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	（開示パート）	—	—	—	—	—
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	（開示パート）	—	—	—	—	—
3.2.S.7.3	安定性データ	（開示パート）	—	—	—	—	—

Confidential

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
3.2.P　製剤（DE-117点眼液）		参天製薬株式会社	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.1　製剤及び処方（DE-117点眼液）							
3.2.P.1	製剤及び処方（DE-117点眼液）	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2　製剤開発の経緯（DE-117点眼液）							
3.2.P.2.1	製剤成分	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2	製剤	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器/用具との適合性	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3　製造（DE-117点眼液）							
3.2.P.3.1	製造者	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	製造処方	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

Confidential

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
3.2.P.4　添加剤の管理（DE-117点眼液）							
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6	新規添加剤	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5　製剤の管理（DE-117点眼液）							
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-1	0.002% DE-117点眼液中のオミデネパグイソプロピル定量及び類縁物質測定法バリデーション	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料 (561Wm290, 595Wn070)	評価資料
3.2.P.5.3-2	0.002% DE-117点眼液中のベンザルコニウム塩化物定量法バリデーション	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料 (561Wm300, 595Wn080)	評価資料
3.2.P.5.4	ロット分析	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	不純物の特性	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

Confidential

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
3.2.P.6　標準品又は標準物質（DE-117点眼液）							
3.2.P.6	標準品又は標準物質（DE-117点眼液）	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.7　容器及び施栓系（DE-117点眼液）							
3.2.P.7	容器及び施栓系（DE-117点眼液）	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8　安定性（DE-117点眼液）							
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3	安定性データ	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-1	0.002% DE-117点眼液の長期保存試験（12ヵ月まで）	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料 (561Wm180)	評価資料
3.2.P.8.3-2	0.002% DE-117点眼液の加速試験	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料 (561Wm190)	評価資料
3.2.P.8.3-3	0.002% DE-117点眼液の苛酷試験（光）	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料 (012Wn040)	評価資料
3.2.P.8.3-4	0.002% DE-117点眼液の苛酷試験（温度）	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料 (012Wn020)	評価資料
3.2.P.8.3-5	0.002% DE-117点眼液の繰り返し使用時の安定性試験	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料 (012Wn050)	評価資料
3.2.A　その他（DE-117点眼液）							
3.2.A.1	製造施設及び設備	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.A.3	添加剤	参天製薬株式会社	—	参天製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.R　各極の要求資料							

Confidential

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
3.3 参考文献							
3.3-1	マルチカラーシュリンクラベルからの溶出物を含む調製物のウサギを用いた1日10回点眼による眼刺激性試験	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料（469Fn030）	参考資料
3.3-2	マルチカラーシュリンクラベルからの溶出物を含む0.002% DE-117点眼液のウサギを用いた1日10回点眼による眼刺激性試験	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料（469Fn040）	参考資料

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	DE-117及びUR-7276の各種プロスタノイド受容体への親和性評価	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（584Qm040）	評価資料
4.2.1.1-2	DE-117及びUR-7276のDP2受容体への親和性評価	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料（597Qm020）	評価資料
4.2.1.1-3	Binding Study of UR-7276 to Various Receptors	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]）	評価資料
4.2.1.1-4	DE-117及びUR-7276 のEP1、EP2、EP4及びFP受容体に対するアゴニスト活性評価	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（584Qm050）	評価資料
4.2.1.1-5	Effect of UR-7385 ophthalmic solution on intraocular pressure with repeated dosing for 7 days in ocular normotensive monkeys.	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料（416Qg070）	評価資料
4.2.1.1-6	Effect of UR-7385 ophthalmic solution on intraocular pressure in laser-induced ocular hypertensive monkeys.	[redacted]，他	[redacted]	参天製薬株式会社	国内	社内資料（416Qg080）	評価資料
4.2.1.1-7	Effect of DE-117, a selective EP2 receptor agonist, on aqueous humor dynamics in monkeys	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料（502Qm030）	評価資料
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	Validation of a LC-MS/MS Analytical Method for the Determination of UR-7276 in Rat Plasma	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料 (515Lg01A)	評価資料
4.2.2.1-2	Partial Validation of a LC-MS/MS Analytical Method for the Determination of UR-7276 in Rat Plasma ~Change in the analytical instrument~	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料 (515Lg03A)	評価資料
4.2.2.1-3	Partial Validation of an Analytical Method for the Determination of UR-7276 in Rat Plasma by LC-MS/MS	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料 ([redacted]281)	評価資料
4.2.2.1-4	Validation of an analytical method for the determination of UR-7276 in rabbit plasma	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料 ([redacted]293)	評価資料
4.2.2.1-5	Validation of an Analytical Method for the Determination of UR-7276 in Cynomolgus Monkey Plasma by LC-MS/MS	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料 ([redacted]213)	評価資料
4.2.2.1-6	Validation of a LC-MS/MS analytical method for the determination of UR-7276 in phosphate buffered saline (PBS) and plasma of rat, rabbit, monkey and human	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料 (543Lg01A)	評価資料
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	Ocular Tissue Distribution of Radioactivity Following Topical Ocular Administration of ^{14}C-UR-7385 to Cynomolgus Monkeys	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料 ([redacted]94)	評価資料
4.2.2.2-2	Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-DE-117 Following Topical Ocular or Subcutaneous Administration to Rats	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料 ([redacted]92)	評価資料
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	Determination of *in vitro* plasma protein binding ration of UR-7276 in rat, rabbit, monkey and human	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料 (543Lg02A)	評価資料
4.2.2.3-2	*In Vitro* Blood-to-Plasma Partitioning of ^{14}C-UR-7276 in Mouse, Rat, Rabbit, Monkey, and Human	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料 ([redacted]91)	評価資料
4.2.2.3-3	Distribution to fetus via placenta and excretion to breast milk following subcutaneous administration of ^{14}C-DE-117 to SD rats	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料 ([redacted])	評価資料

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	Metabolite profile of DE-117 in ocular tissues after ocular instillation of 0.03% ^{14}C-DE-117 ophthalmic solution to rabbits	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料 (543Lm07A)	評価資料
4.2.2.4-2	Metabolism of ^{14}C-DE-117 in Mouse, Rat, Rabbit, Monkey, and Human Primary Hepatocytes	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料 ([redacted]87)	評価資料
4.2.2.4-3	Metabolism of UR-7276 with recombinant human CYP enzymes	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料 (516Lj03A)	評価資料
4.2.2.4-4	Metabolism of DE-117 with recombinant human carboxylesterase enzymes	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料 (387Ll01A)	評価資料
4.2.2.4-5	Inhibitory Potential of UR-7276 towards Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Isoenzymes	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料 ([redacted]89)	評価資料
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
4.2.2.6-1	Evaluation of ^{14}C-DE-117 and ^{14}C-UR-7276 as a Substrate and Inhibitor of a Panel of Human Drug Transporters	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料 ([redacted]24)	評価資料
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	EP2のサルを用いた単回点眼後の全身曝露確認試験	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料 (469Ff050)	参考資料
4.2.3.1-2	UR-7385 のラットを用いた皮下投与による2週間反復投与毒性試験	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料 (529Ff030)	参考資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	A 13-Week Ocular Toxicity Study of UR-7385 Ophthalmic Solution in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-Week Recovery Period	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料 ([redacted]212)	評価資料
4.2.3.2-2	A 39-week ocular toxicity study of DE-117 ophthalmic solution in cynomolgus monkeys with a recovery period of 4 weeks	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料 ([redacted]7689)	評価資料
4.2.3.2-3	A 4-Week Repeated Subcutaneous Dose Toxicity Study of UR-7385 in Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料 (112201)	評価資料
4.2.3.2-4	A 4-Week Repeated Subcutaneous Dose Toxicity Study of UR-7385 in Rats -Additonal Study-	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料 (112203)	評価資料
4.2.3.2-5	A 13-week subcutaneous toxicity study of UR-7385 in rats with a recovery period of 4 weeks	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料 ([redacted]7645)	評価資料
4.2.3.2-6	A 26-week subcutaneous toxicity study of UR-7385 in rats with a recovery period of 4 weeks	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料 ([redacted]7774)	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験							
4.2.3.3.1-1	A Bacterial Reverse Mutation Test of UR-7385	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料 ([redacted]224)	評価資料
4.2.3.3.1-2	A Mouse Lymphoma TK Assay of UR-7385	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料 ([redacted]225)	評価資料
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験							
4.2.3.3.2-1	A Micronucleus Test of UR-7385 in Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料 ([redacted]226)	評価資料

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
4.2.3.4.3 その他の試験							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-1	A Study for Effects of DE-117 on Fertility and Early Embryonic Development up to Implantation by Subcutaneous Administration in Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]333）	評価資料
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	A Study for Effects of UR-7385 on Embryo-Fetal Development by Subcutaneous Administration in Rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]295）	評価資料
4.2.3.5.2-2	A Study for Effects of UR-7385 on Embryo-Fetal Development by Subcutaneous Administration in Rabbits	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]294）	評価資料
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
4.2.3.7.4 依存性試験							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
4.2.3.7.7 その他の試験							

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
4.3 参考文献							
4.3-1	Topical prostaglandin E_2 effects on normal human intraocular pressure.	Flach AJ，他	—	—	—	J Ocul Pharmacol. 1988;4:13-8.	—
4.3-2	Prostaglandin subtype-selective and non-selective IOP-lowering comparison in monkeys.	Gabelt BT，他	—	—	—	J Ocul Pharmacol Ther. 2009;25:1-8.	—
4.3-3	Effects of UR-7276 on Potassium Currents in hERG Transfected CHO Cells (non-GLP Study).	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料 ([redacted]022)	参考資料
4.3-4	UR-7276: Maximum Tolerated Dose and Preliminary Cardiovascular Pharmacology Study by Inhalation Administration to Beagle Dogs.	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料 ([redacted]0004)	参考資料
4.3-5	Multiple forms of human P450 expressed in Saccharomyces cerevisiae. Systematic characterization and comparison with those of the rat.	Imaoka S，他	—	—	—	Biochem Pharmacol. 1996;51:1041-50.	—
4.3-6	Esterase distribution in the rabbit cornea and its implications in ocular drug bioavailability.	Lee VH，他	—	—	—	Biopharm Drug Dispos. 1982;3:291-300.	—
4.3-7	Drug transporter and cytochrome P450 mRNA expression in human ocular barriers: Implications for ocular drug disposition.	Zhang T，他	—	—	—	Drug Metab Dispos. 2008;36:1300-7.	—
4.3-8	Quantification of gastrointestinal liquid volumes and distribution following a 240 mL dose of water in the fasted state.	Mudie DM，他	—	—	—	Mol Pharm. 2014;11:3039-47.	—
4.3-9	Interaction of ocular hypotensive agents (PGF2α analogs-bimatoprost, latanoprost, and travoprost) with MDR efflux pumps on the rabbit cornea.	Hariharan S，他	—	—	—	J Ocul Pharmacol Ther. 2009;25:487-97.	—
4.3-10	Enzymes and pharmacogenetics of cardiovascular drugs.	Siest G，他	—	—	—	Clin Chim Acta. 2007;381:26-31.	—
4.3-11	Active secretion of drugs from the small intestinal epithelium in rats by P-glycoprotein functioning as an absorption barrier.	Terao T，他	—	—	—	J Pharm Pharmacol. 1996;48:1083-9.	—
4.3-12	Pharmacokinetics of topically applied ophthalmic drugs.	Shell JW	—	—	—	Surv Ophthalmol. 1982;26:207-18.	—

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
4.3-13	Penetration routes of topically applied eye medications.	Doane MG，他	—	—	—	Am J Ophthalmol. 1978;85:383-6.	—
4.3-14	Expression of ABC-transporters in human corneal tissue and the transformed cell line, HCE-T.	Becker U，他	—	—	—	J Ocul Pharm Ther. 2007;23:172-81.	—
4.3-15	Interpretation of the biological relevance of genotoxicity test results: the importance of thresholds.	Kirkland DJ，他	—	—	—	Mutat Res. 2000;464:137-147.	—
4.3-16	品質保証書：宇部興産株式会社にて実施した紫外線-可視光における吸収スペクトル測定結果.	宇部興産株式会社	—	—	—	社内資料	—
4.3-17	Laser Energy levels for trabecular meshwork damage in the primate eye.	Quigley HA，他	—	—	—	Invest Ophthalmol Vis Sci. 1983;24:1305-07.	—
4.3-18	Aqueous humor dynamics in monkeys with laser-induced glaucoma.	Toris CB，他	—	—	—	J Ocul Pharmacol Ther. 2000;16:19-27.	—
4.3-19	Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction.	Toris CB，他	—	—	—	Surv Ophthalmol. 2008;53 Suppl1:S107-20.	—
4.3-20	Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing and Labeling Recommendations (draft guidance).	FDA	—	—	—	February,2012.	—
4.3-21	UR-7385のウサギを用いた皮下投与および経口投与による単回投与後の全身曝露確認試験.	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	参天製薬株式会社	国内	社内資料（104Ff040）	参考資料
4.3-22	医薬品インタビューフォーム「プロスタグランジン E_2錠 0.5 mg「科研」 2016年6月改訂（第8版）.	科研製薬株式会社	—	—	—	—	—
4.3-23	Prostaglandin E2・Methylhesperidin 複合体（KPE）の生殖試験（第2報）－ラットにおける周産期および授乳期投与試験－.	石崎 綸，他	—	—	—	薬理と治療. 1981;9:1395-1408.	—
4.3-24	Threshold of toxicological concern (TTC) in food safety assessment.	Kroes R，他	—	—	—	Toxicol Letters. 2002;127,43-46.	—
4.3-25	A Phase 2, randomized, dose-response trial of taprenepag isopropyl (PF-04217329) versus Latanoprost 0.005% in open-angle glaucoma and ocular hypertension.	Schachar RA，他	—	—	—	Curr. Eye Res. 2011;36,809–817.	—

Confidential

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料
4.3-26	Prostaglandin E_2 receptor subtypes, EP_1, EP_2, EP_3 and EP_4 in human and mouse ocular tissues-a comparative immunohistochemical study.	Biswas S，他	—	—	—	Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2004;71,277-288.	—
4.3-27	Investigation of ocular events associated with taprenepag isopropyl, a topical EP2 agonist in development for treatment of glaucoma.	Yanochko GM，他	—	—	—	J Ocul Pharmacol Ther. 2014;30,429-439.	—
4.3-28	Subclinical increased anterior stromal reflectivity with topical taprenepag isopropyl.	Schachar RA，他	—	—	—	Cornea. 2013;32:306-312.	—

Confidential

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料	申請電子データ有無
5.3 臨床試験報告書								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書								
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書								
5.3.1.3 *In Vitro -In Vivo* の関連を検討した試験報告書								
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-1	Validation of an analytical method for the determination of UR-7276 in human plasma	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]01）	評価資料	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書								
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.1-1	A Pharmacokinetic Study of DE-117 Ophthalmic Solution in Healthy Adult Male Subjects - Phase I Study -	－	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	－	国内	社内資料（01171502）	評価資料	無
5.3.3.1-2	Determination of UR-7276 in human plasma by LC/MS/MS — A pharmacokinetic study of DE-117 ophthalmic solution in healthy adult male subjects - phase I study - (Protocol No. 01171502)	[redacted]，他	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内資料（[redacted]02）	評価資料	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書								
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								

Confidential

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料	申請電子データ有無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1-1	DE-117点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした臨床試験－第Ⅱ/Ⅲ相－	－	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	－	国内	社内資料 (01171503)	評価資料	有
5.3.5.1-2	A Phase I/II, Randomized, Observer-Masked, Placebo-and-Active Controlled, Parallel-Group, Multi-center Study Assessing the Safety and Efficacy of DE-117 Ophthalmic Solution in Subjects with Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	－	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	－	海外	社内資料 (33-001)	参考資料	無
5.3.5.1-3	A Phase II, Randomized, Observer-Masked, Placebo-and Active-Controlled, Parallel Group, Multi-Center Study Assessing the Safety and Efficacy of DE-117 Ophthalmic Solution Compared with Latanoprost and Placebo in Subjects with Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension	－	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	－	海外	社内資料 (33-002)	参考資料	無
5.3.5.1-4	A Phase IIb, Randomized, Observer-Masked, Active-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study Assessing the Safety and Efficacy of DE-117 Ophthalmic Solution Compared with Latanoprost Ophthalmic Solution, 0.005% in Subjects with Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension – SEE Study	－	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	－	海外	社内資料 (33-003)	参考資料	無
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	DE-117点眼液の開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした単剤及びチモロール点眼液併用におけるオープンラベル長期投与試験－第Ⅲ相－	－	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月 （申請時は[redacted]年[redacted]月までの結果を提出）	－	国内	社内資料 (01171504)	評価資料	無
5.3.5.2-2	DE-117点眼液の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象としたラタノプロスト点眼液からの切替臨床試験―第Ⅲ相―	－	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	－	国内	社内資料 (01171506)	評価資料	無
5.3.5.2-3	DE-117点眼液の開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした単剤及びチモロール点眼液併用におけるオープンラベル長期投与試験－第Ⅲ相－（52週）	－	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	－	国内	社内資料 (01171504)	評価資料	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	有効性統合解析 Integrated Summary of Efficacy	－	－	－	－	－	評価資料	無
5.3.5.3-2	安全性統合解析 Integrated Summary of Safety	－	－	－	－	－	評価資料	無

Confidential

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料	申請電子データ有無
5.3.5.4 その他の試験報告書								
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								

Confidential

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料	申請電子データ有無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	－	－	－	－	－	評価資料	無
5.3.7.2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	－	－	－	－	－	評価資料	無
5.3.7.3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	－	－	－	－	－	評価資料	無
5.3.7.4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	－	－	－	－	－	評価資料	無
5.3.7.5	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	－	－	－	－	－	評価資料	無
5.4 参考文献								
5.4-1	緑内障診療ガイドライン（第3版）.	－	－	－	－	日本眼科学会雑誌. 2012;116:3-46.	－	－
5.4-2	わが国における視覚障害の現状.	中江公裕，他	－	－	－	厚生労働省難治性疾患克服研究事業　網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究班平成17年度研究報告書. 2006:263-7.	－	－
5.4-3	The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese. the Tajimi study.	Iwase A，他	－	－	－	Ophthalmology. 2004;111:1641-8.	－	－
5.4-4	The Tajimi study report 2. prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population.	Yamamoto T，他	－	－	－	Ophthalmology. 2005;112:1661-9.	－	－
5.4-5	The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration.	The Advanced Glaucoma Intervention Study Investigators	－	－	－	Am J Ophthalmol. 2000;130:429-40.	－	－
5.4-6	Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures.	The Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study group	－	－	－	Am J Ophthalmol. 1998;126:487-97.	－	－

Confidential

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料	申請電子データ有無
5.4-7	The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma.	The Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study group	－	－	－	Am J Ophthalmol. 1998;126:498-505.	－	－
5.4-8	Latanoprost nonresponders with open-angle glaucoma in the Japanese population.	Ikeda Y，他	－	－	－	Jpn J Ophthalmol. 2006;50:153–7.	－	－
5.4-9	薬物療法の基本方針（第1選択薬，追加薬の選択）.	杉山和久	－	－	－	あたらしい眼科. 2005;22(別巻):146-9.	－	－
5.4-10	Drug transporter and cytochrome P450 mRNA expression in human ocular barriers: Implications for ocular drug disposition.	Zhang T，他	－	－	－	Drug Metab Dispos. 2008;36:1300-7.	－	－
5.4-11	Pharmacokinetics of topically applied ophthalmic drugs.	Shell JW	－	－	－	Surv Ophthalmol. 1982;26:207-18.	－	－
5.4-12	Quantification of gastrointestinal liquid volumes and distribution following a 240 mL dose of water in the fasted state.	Mudie DM，他	－	－	－	Mol Pharm. 2014;11:3039-47.	－	－
5.4-13	Interaction of ocular hypotensive agents (PGF2α analogs-bimatoprost, latanoprost, and travoprost) with MDR efflux pumps on the rabbit cornea.	Hariharan S，他	－	－	－	J Ocul Pharmacol Ther. 2009;25:487-97.	－	－
5.4-14	Enzymes and pharmacogenetics of cardiovascular drugs.	Siest G，他	－	－	－	Clin Chim Acta. 2007;381:26-31.	－	－
5.4-15	Active secretion of drugs from the small intestinal epithelium in rats by P-glycoprotein functioning as an absorption barrier.	Terao T，他	－	－	－	J Pharm Pharmacol. 1996;48:1083-9.	－	－
5.4-16	Penetration routes of topically applied eye medications.	Doane MG，他	－	－	－	Am J Ophthalmol. 1978;85:383-6.	－	－
5.4-17	Expression of ABC-transporters in human corneal tissue and the transformed cell line, HCE-T.	Becker U，他	－	－	－	J Ocul Pharmacol Ther. 2007;23:172-81.	－	－
5.4-18	多施設における緑内障実態調査2012年版 －薬物治療－.	塩川美菜子，他	－	－	－	あたらしい眼科. 2013;30(6):851-6.	－	－
5.4-19	Intraocular pressure–lowering effects of all commonly used glaucoma drugs. A meta-analysis of randomized clinical trials.	Van der Valk R，他	－	－	－	Ophthalmology. 2005;112:1177-85.	－	－

Confidential

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価資料／参考資料	申請電子データ有無
5.4-20	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.	－	－

Confidential