エイベリス点眼液 0.002%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

参天製薬株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 3
2.5.1　製品開発の根拠 3
2.5.1.1　申請医薬品の薬理学的分類 3
2.5.1.2　緑内障及び高眼圧症の臨床的/病態的側面 3
2.5.1.3　本剤開発の意義 4
2.5.1.4　臨床開発計画 4
2.5.1.5　規制当局による助言 7
2.5.1.6　関連するガイダンス 8
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 8
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 8
2.5.3.1　ヒト生体材料を用いた *in vitro* 試験 8
2.5.3.2　臨床薬理試験 10
2.5.3.3　臨床薬理のまとめ 11
2.5.4　有効性の概括評価 11
2.5.4.1　有効性を評価した試験 11
2.5.4.2　個々の試験における有効性の結果 16
2.5.4.3　全試験を通しての結果の比較と解析 22
2.5.4.4　長期点眼時の有効性 26
2.5.4.5　用法・用量の検討 27
2.5.4.6　有効性のまとめ 28
2.5.5　安全性の概括評価 29
2.5.5.1　安全性を評価した試験 29
2.5.5.2　安全性の評価方法 30
2.5.5.3　有害事象 30
2.5.5.4　臨床検査値の評価 37
2.5.5.5　血圧・脈拍数の評価 37
2.5.5.6　眼科検査結果の評価 37
2.5.5.7　安全性のまとめ 38
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 38
2.5.6.1　ベネフィット 38
2.5.6.2　リスク 40
2.5.6.3　結論 42
2.5.7　参考文献 43

表 2.5-1. 臨床概括評価で用いた略語一覧

略語又は用語	略さない表現又は定義
AUC_{inf}	AUC extrapolated to infinity（投与後無限大までの濃度-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）
C_{max}	Maximum concentration（最高血漿中濃度）
DE-117	オミデネパグ イソプロピル
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
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration（50%阻害濃度）
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）
P-gp	P-glycoprotein（P-糖タンパク）
QOL	Quality Of Life（生活の質）
$T_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）
T_{max}	Time to reach maximum concentration（最高血漿中濃度到達時間）
対照薬	治験において比較の対照として用いられる薬剤
治験薬	治験依頼者から提供する被験薬、導入期用点眼液及び対照薬
被験薬	有効性及び安全性評価の対象とされる薬剤（DE-117 点眼液）

Confidential

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

DE-117 点眼液は、宇部興産株式会社で創製された非プロスタグランジン骨格を有する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、眼圧下降剤としては新しい作用機序であり、線維柱帯経路及びぶどう膜強膜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。

2.5.1.2 緑内障及び高眼圧症の臨床的/病態的側面

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。

2.5.1.3 本剤開発の意義

現在の緑内障治療薬には、ぶどう膜強膜からの房水流出を促進する FP 受容体作動薬及び α1 遮断薬、房水産生を抑制する β 遮断薬及び炭酸脱水酵素阻害薬、線維柱帯からの房水流出を促進する Rho キナーゼ阻害薬、ぶどう膜強膜からの房水流出及び房水産生を抑制する αβ 遮断薬及び α2 作動薬があり、これらの配合剤も市販されている。薬物治療は単剤から開始されるが、第一選択薬として使用される薬剤は FP 受容体作動薬又は β 遮断薬である。FP 受容体作動薬は強力な眼圧下降作用を有するものの、十分な眼圧下降効果が得られにくい治療抵抗性の患者が知られている。また、安全性では全身性の副作用は少ないものの、眼瞼や虹彩の色素沈着、睫毛異常伸長、上眼瞼溝深化等の眼局所副作用が問題となる。β 遮断薬は長期的な使用において眼圧下降作用が減弱する long-term drift が報告されており[9]、安全性では循環器・呼吸器系への副作用の懸念から使用が不適切な患者も少なくない。単剤で目標眼圧にコントロールできない場合、作用機序の異なる薬剤の追加併用となるが、多剤併用療法では点眼回数の増加に伴う安全性の懸念、アドヒアランスや QOL の低下が問題となる。また、配合剤は配合された各単剤と同様の副作用の懸念や効果減弱の問題点がある。これらのことから、既存の緑内障治療薬で懸念される安全性の問題がなく、新たな作用機序による強力な眼圧下降作用を有した薬剤が望まれている。

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。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下降作用を示すと考えられる。オミデネパグ イソプロピルは、正常眼圧サル及びレーザー誘発高眼圧サルモデルにおいて強い眼圧下降作用を示し、非臨床における安全性の評価により臨床試験を実施することが可能と判断できたことから臨床試験を開始した。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 本剤の臨床試験

0.002% DE-117 点眼液の臨床データパッケージを表 2.5.1.4.1-1 に示す。

DE-117 点眼液の臨床開発はアメリカから開始し、第 I /II 相試験（以下、33-001 試験）、前期第 II 相試験（以下、33-002 試験）、後期第 II 相試験（以下、33-003 試験）を実施した。これに引き続き、日本での臨床開発を開始し、第 I 相試験（以下、01171502 試験）では健康成人男性を対象に薬物動態及び安全性を検討した。第 II /III 相試験（以下、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としてDE-117点眼液の至適用量の検討をおこない、0.002%を至適用量として選択し、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として0.005%ラタノプロスト点眼液に対する非劣性を検証した。第Ⅲ相長期投与試験（以下、01171504試験）では、開放隅角緑内障（正常眼圧緑内障を含む広義の原発開放隅角緑内障、色素緑内障、落屑緑内障）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療法における長期投与時の安全性を検討した（色素緑内障は組み入れなし）。第Ⅲ相0.005% ラタノプロスト点眼液からの切替え試験（以下、01171506試験）では、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、0.002% DE-117点眼液への切り替えにおける有効性を検討した。

DE-117点眼液の承認申請における臨床データパッケージ（評価資料）は、01171502試験、01171503試験、01171504試験、及び01171506試験のデータで構成し、33-001試験、33-002試験、及び33-003試験を参考資料とした。

表 2.5.1.4.1-1. 臨床データパッケージ

	試験番号 （試験区分）	実施国	デザイン	投与期間 治験薬	対象 （人種）	目標 症例数	試験期間	CSR 作成状況
評価資料	01171502 試験 （第Ⅰ相試験）	日本	オープン試験	7 日間 ・0.0025% DE-117	健康成人 男性 （日本人、白人）	14 例	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	完了
	01171503 試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験）							
	第Ⅱ相試験 （ステージ 1）	日本	二重盲検並行群間比較試験	4 週間 ・0.002% DE-117 ・0.0025% DE-117 ・PLA	POAG/OH （日本人）	60 例	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	完了
	第Ⅲ相試験 （ステージ 2）		評価者盲検並行群間比較試験	4 週間 ・0.002% DE-117 ・LAT		180 例		完了
	01171504 試験 （第Ⅲ相長期投与試験）	日本	オープン試験	52 週間 ・0.002% DE-117 ・0.002% DE-117 ＋TIM 併用	OAG/OH （日本人）	120 例	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	完了
	01171506 試験 （第Ⅲ相 LAT からの切替試験）	日本	LAT からの切替オープン試験	4 週間 ・0.002% DE-117	POAG/OH （日本人）	30 例	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	完了
参考資料	33-001 試験 （第Ⅰ/Ⅱ相試験）	アメリカ	評価者盲検並行群間比較試験	4 週間 ・0.003% DE-117 ・0.01% DE-117 ・0.03% DE-117 ・0.003% DE-117 ＋TAF 併用 ・0.01% DE-117 ＋TAF 併用 ・0.03% DE-117 ＋TAF 併用 ・TAF ・PLA	POAG/OH （非日本人）	120 例	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	完了
	33-002 試験 （前期第Ⅱ相試験）	アメリカ	評価者盲検並行群間比較試験	4 週間 ・0.0003% DE-117 ・0.001% DE-117 ・0.002% DE-117 ・0.003% DE-117 ・LAT ・PLA	POAG/OH （非日本人）	90 例	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	完了
	33-003 試験 （後期第Ⅱ相試験）	アメリカ	評価者盲検並行群間比較試験	3 ヵ月 ・0.0012% DE-117 ・0.0016% DE-117 ・0.002% DE-117 ・0.0025% DE-117 ・0.003% DE-117 ・LAT	POAG/OH （非日本人）	180 例	[redacted]年[redacted]月 ～[redacted]年[redacted]月	完了

PLA：プラセボ点眼液
LAT：0.005% ラタノプロスト点眼液
TIM：0.5% チモロール点眼液
TAF：0.0015% タフルプロスト点眼液
POAG：原発開放隅角緑内障
OAG：開放隅角緑内障
OH：高眼圧症
CSR：治験総括報告書

Confidential

2.5.1.5 規制当局による助言

[redacted]に関して、[redacted]相談（オーファン以外）及び[redacted]相談（オーファン以外）を実施し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの指導・助言を得た。

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

[redacted]は、対面助言での以下の指導・助言に従い[redacted]した。

（1）これまでに実施された臨床試験において[redacted]は[redacted]になっていないことから、[redacted]との見解を得た。[redacted]において、[redacted]、[redacted]は受け入れ可能であり、[redacted]にも異論はないとの回答を得た。

（2）[redacted]について臨床試験において検討する必要があるとの見解を得た。[redacted]において[redacted]、[redacted]に異論はないとの回答を得た。

（3）[redacted]において[redacted]を踏まえ、[redacted]、[redacted]について検討する必要があるとの見解を得た。

（4）DE-117 点眼液は新有効成分含有医薬品であることを踏まえ、臨床試験において心電図検査を実施し、DE-117 点眼液のヒトにおける心電図への影響について適切に評価する必要があるとの見解を得た。[redacted]について、[redacted]に異論はないが、[redacted]には、[redacted]との助言を得た。また、[redacted]にて、[redacted]に異論はないとの回答を得た。

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

[redacted]、[redacted]を確認した。

Confidential

2.5.1.6 関連するガイダンス

すべての臨床試験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成 9 年 3 月 27 日付、平成 9 年 4 月 1 日施行)に従い実施した。また、01171504 試験は「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」(平成 7 年 5 月 24 日付、平成 9 年 4 月 1 日施行)に従い実施した。各試験の有効性及び安全性の統計解析に関しては、「臨床試験のための統計的原則」(平成 10 年 11 月 30 日付)のガイドラインを考慮して解析を実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

該当しない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 ヒト生体材料を用いた *in vitro* 試験

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へ加水分解されるため（添付資料 4.2.2.2-2、4.2.2.4-1、4.2.2.4-2）、オミデネパグの *in vitro* 血漿タンパク結合率を評価した。ヒト血漿におけるオミデネパグの血漿タンパク結合率は 97.8%となり、オミデネパグ濃度による血漿タンパク結合率への影響は認められなかった（添付資料 4.2.2.3-1）。0.0025% DE-117 点眼液をヒトに反復両眼点眼したときの血漿中オミデネパグ濃度の C_{max} は約 35 pg/mL であり（添付資料 5.3.3.1-1）、血漿中の代表的な結合タンパクであるアルブミンの血漿中濃度（約 40 mg/mL）と比較して著しく低いことから、オミデネパグが併用される薬剤の血漿タンパクに影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。また、DE-117 点眼液（0.0003%~0.01%）をヒトに両眼点眼したとき、全身性副作用は 0.0016%、0.003%及び 0.01%でのみそれぞれ 1 例ずつ認められ、用量依存的な全身性副作用発現頻度の増加は認められていないと考えられる（添付資料 5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）ことから、併用薬剤によってオミデネパグのタンパク結合が影響を及ぼされる場合においても、副作用発現頻度が増加する可能性は低いと考えられた。

ヒト肝細胞においてオミデネパグ イソプロピルは速やかに代謝され、主要代謝物としてオミデネパグが認められたことから、ヒト肝においてオミデネパグ イソプロピルは速やかにオミデネパグに代謝されることが明らかとなった（添付資料 4.2.2.4-2）。

ヒト CYP 発現系 bactosomes を用いた *in vitro* 試験において、オミデネパグの代謝に関与する酵素について検討した。CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 におけるオミデネパグの代謝安定性を評価した結果、CYP3A4 でのみオミデネパグの減少が認められたことから、オミデネパグはヒトでは CYP3A4 により代謝されることが明らかとなった（添付資料 4.2.2.4-3）。また、^{14}C-オミデネパグ イソプロピルの代謝に関与するヒト CES 分子種について検討した結果、オミデネパグ イソプロピルは CES1 によってオミデネパグに代謝された（添付資料 4.2.2.4-4）。DE-117 点眼液と併用される可能性がある緑内障・高

眼圧症治療点眼剤が、CYP3A4 及び CES1 に影響するか否かを文献検索した結果、これら酵素を阻害するという文献情報は存在しなかった。またヒト眼組織において CYPA4/5 の発現量はわずかである[10]ことから、CYP3A4 及び CES1 が関与する薬物動態学的相互作用によって副作用が認められる可能性は低いと考えられた。全身においては、0.01% DE-117 点眼液をヒトに両眼点眼したとき、用量依存的な全身性副作用発現頻度の増加は認められていないと考えられる（添付資料 5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）。従って併用される薬剤により、仮にオミデネパグ イソプロピル又はオミデネパグの全身における薬物動態が影響を及ぼされる場合においても、副作用発現頻度が増加する可能性は低いと推測された。

ヒト肝ミクロソームを用いてオミデネパグの各 CYP 分子種における代謝の直接阻害及び代謝依存的阻害を検討した。直接阻害の評価において、オミデネパグは CYP2C19 及び CYP3A4/5（テストステロン 6β-水酸化）の代謝活性を若干阻害する傾向を示し、CYP3A4/5（ミダゾラム 1'-水酸化）における IC_{50} は 5.04 μmol/L を示した。代謝依存的阻害においては、CYP1A2 にて若干の阻害を示したが、その他 CYP 分子種に影響は認められなかった（添付資料 4.2.2.4-5）。眼局所にこれら CYP の mRNA が認められないことが報告されている[10]ことから、眼局所において CYP 代謝が関与する薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。また、点眼した薬物はそのほとんどが鼻涙管を通り鼻粘膜又は消化管から吸収されることが一般的に知られている[11]。0.002% DE-117 点眼液を申請用量（1 滴約 30 μL/眼を単回両眼点眼で 1.2 μg/個体）で点眼したとき、点眼された全てのオミデネパグ イソプロピルが消化管に移行した後にオミデネパグに代謝されると仮定した場合、胃内溶液量 35 mL[12]を考慮すると、管腔内中のオミデネパグ濃度は約 72 nmol/L になると推測される。本推定値はオミデネパグの CYP3A4/5 に対する阻害活性値 (IC_{50} = 5.04 μmol/L) よりも極めて低い。また、0.0025% DE-117 点眼液をヒトに 1 日 1 回 7 日間反復両眼点眼したときの血漿中オミデネパグ濃度の C_{max} は約 35 pg/mL（≈ 0.073 nmol/L）であることから（添付資料 5.3.3.1-1）、オミデネパグによる代謝阻害が関与する薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

各種ヒトトランスポーターのオミデネパグ イソプロピル及びオミデネパグに対する基質認識性を *in vitro* で検討した（添付資料 4.2.2.6-1）。いずれのトランスポーターにおいてもオミデネパグ イソプロピルは基質として認識されず、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。DE-117 点眼液と併用される可能性がある緑内障・高眼圧症治療点眼剤が、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp に影響する薬剤が存在するか否かを確認するために文献検索した結果、これらトランスポーターを阻害するという文献情報は存在しなかった。従って、緑内障・高眼圧症治療点眼剤の併用によりオミデネパグ イソプロピルの眼局所動態が変動する可能性は低いと考えられた。また、DE-117 点眼液をヒトに両眼点眼したとき、用量依存的な全身性副作用発現頻度の増加は認められていないと考えられる（添付資料 5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）。従って仮に併用される薬剤により OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp が阻害され血漿中オミデネパグ濃度が上昇する場合においても、全身性副作用の発現頻度が増加する可能性は低いと考えられた。

In vitro においてオミデネパグ イソプロピル及びオミデネパグが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。これらトランスポーターが、DE-117 点眼液と併用される可能性がある点眼剤の輸送に関与するか文献検索した結果、FP 受容体作動薬及びβ受容体遮断薬が P-gp により輸送されることを示す報告[13][14][15]が存在した。上述したように申請用量で点眼したときの消化管腔内中のオミデネパグ濃度は約 72 nmol/L になると推測され、本推定値はオミデネパグの P-gp に対する阻害活性値 (IC_{50} >5 μmol/L) よりも極めて低い。また、0.0025% DE-117 点眼液をヒトに点眼したときの血漿中オミデネパグ濃度の C_{max} は著しく低く（≈ 0.073 nmol/L）、点眼後の薬物の主な眼内移行経路として知られている角膜[16]には P-gp タンパク及びその mRNA は存在しないと報告[17]されていることから、併用の可能性がある緑内障・高眼圧症治療点眼剤及びその他 P-gp に輸送される薬剤との全身及び眼局所における薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

2.5.3.2 臨床薬理試験

0.0025% DE-117 点眼液を反復点眼したときの薬物動態を確認する目的で、日本人及び白人健康成人男性を対象とした 01171502 試験を実施した。

2.5.3.2.1 01171502 試験

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へ加水分解されるため（添付資料 4.2.2.2-2、4.2.2.4-1、4.2.2.4-2）、日本人及び白人の健康成人男性 14 例（日本人 7 例、白人 7 例）に 0.0025% DE-117 点眼液を反復点眼（1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼点眼、7 日間）したときの血漿中オミデネパグ濃度を測定後、薬物動態パラメータを算出し、表 2.5.3.2-1 に示した。

0.0025% DE-117 点眼液の点眼第 1 及び 7 日における被験者全体の薬物動態パラメータを比較した結果、第 1 日における T_{max}、$T_{1/2}$、C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ約 0.17 h、約 0.45 h、約 34 pg/mL 及び約 22 pg·h/mL、第 7 日における T_{max}、$T_{1/2}$、C_{max} 及び AUC_{inf} は、それぞれ 0.25 h、約 0.51 h、約 35 pg/mL 及び約 22 pg·h/mL であった。第 1 日及び第 7 日における各薬物動態パラメータはほぼ同様の値を示したことから、DE-117 点眼液の反復点眼にともなう血漿中薬物動態の変動はないと考えられた。

点眼第 1 日及び第 7 日における日本人の血漿中オミデネパグ濃度の T_{max} は、それぞれ 0.0833 及び 0.25 h であり、白人の T_{max} はいずれも 0.25 h であった。点眼第 1 日及び第 7 日における日本人の $T_{1/2}$ はいずれも約 0.49 h であり、白人の $T_{1/2}$ はそれぞれ約 0.39 及び 0.53 h であった。点眼第 1 日及び第 7 日における日本人の血漿中オミデネパグ濃度の C_{max} はそれぞれ約 42 及び 38 pg/mL、AUC_{inf} はそれぞれ約 26 及び約 24 pg·h/mL であり、白人の C_{max} はそれぞれ約 27 及び 33 pg/mL、AUC_{inf} はそれぞれ約 16 及び約 20 pg·h/mL であった（添付資料 5.3.3.1-1）。

表 2.5.3.2-1. オミデネパグの血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	測定日	日本人 (N=7)	白人 (N=7)	全体 (N=14)
T_{max} (h)	第 1 日	0.0833 (0.0833, 0.2500)	0.2500 (0.0833, 0.2500)	0.1667 (0.0833, 0.2500)
	第 7 日	0.2500 (0.0833, 0.2500)	0.2500 (0.0833, 0.2500)	0.2500 (0.0833, 0.2500)
$T_{1/2}$ (h)	第 1 日	0.4935±0.0994	0.3864±0.1616 [a]	0.4488±0.1339 [b]
	第 7 日	0.4911±0.0691	0.5261±0.0946 [c]	0.5072±0.0803 [d]
C_{max} (pg/mL)	第 1 日	41.5000±20.0656	27.2143±10.1729	34.3571±16.9864
	第 7 日	37.5286±15.5231	33.3143±11.8101	35.4214±13.4302
AUC_{inf} (pg·h/mL)	第 1 日	25.6429±5.6193	15.8020±4.7496 [a]	21.5425±7.1487 [b]
	第 7 日	24.4857±6.4323	20.0167±4.8118 [c]	22.4231±5.9759 [d]

T_{max} は中央値（最小値、最大値）、$T_{1/2}$、C_{max} 及び AUC_{inf} は平均値±標準偏差
a: 5 例の平均値±標準偏差
b: 12 例の平均値±標準偏差
c: 6 例の平均値±標準偏差
d: 13 例の平均値±標準偏差

2.5.3.3 臨床薬理のまとめ

ヒト肝細胞においてオミデネパグ イソプロピルは速やかにオミデネパグに代謝されることが明らかとなった。また、本剤と併用される可能性がある緑内障・高眼圧症治療点眼剤及びその他薬剤との併用投与において、薬物動態学的相互作用による眼局所及び全身性の副作用が発生する可能性は低いと考えられた。

日本人及び白人の健康成人男性において、0.0025% DE-117 点眼液を反復点眼（1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼点眼、7 日間）したときの血漿中オミデネパグ濃度を測定し、薬物動態パラメータを評価した結果、点眼後オミデネパグの全身循環への吸収及び体内からの消失は速やかであることが確認された。また、血漿中オミデネパグ濃度の C_{max} 及び AUC_{inf} は、日本人及び白人間で明確な差を認められず、点眼第 1 日及び第 7 日の薬物動態パラメータに大きな違いは認められなかったことから、反復点眼による蓄積はないことが確認された。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性を評価した試験

有効性の評価は、0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液のプラセボ点眼液を対照とした 01171503 試験ステージ 1、0.002% DE-117 点眼液の 0.005% ラタノプロスト点眼液との非劣性を検証した 01171503 試験ステージ 2、0.002% DE-117 点眼液の単剤療法及び 0.002% DE-117 点眼液と 0.5% チモロール点眼液の併用療法における長期投与時の有効性を検討した 01171504 試験、並びに 0.005%

Confidential

ラタノプロスト点眼液から 0.002% DE-117 点眼液への切り替えにおける有効性を検討した 01171506 試験の成績に基づいて行った。

有効性を評価した臨床試験の一覧を表 2.5.4.1-1 に示した。

表 2.5.4.1-1. 有効性を評価した試験の一覧

試験番号（試験区分）	デザイン	試験目的	対象（人種）	投与期間 治験薬	有効性解析対象集団	
					FAS	PPS
01171503 試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験）	ステージ 1：二重盲検並行群間比較	用量反応性を含む有効性	原発開放隅角緑内障、高眼圧症（日本人）	4 週間 ・ プラセボ点眼液 ・ 0.002% DE-117 点眼液 ・ 0.0025% DE-117 点眼液	63 例	63 例
	ステージ 2：評価者盲検並行群間比較	ラタノプロストに対する非劣性	原発開放隅角緑内障、高眼圧症（日本人）	4 週間 ・ 0.002% DE-117 点眼液 ・ 0.005% ラタノプロスト点眼液	189 例	187 例
01171504 試験（第Ⅲ相長期投与試験）	オープン試験	長期投与における有効性	原発開放隅角緑内障（広義）（原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障）、落屑緑内障、色素緑内障、高眼圧症（日本人）	52 週間 ・ 0.002% DE-117 点眼液 ・ 0.002% DE-117 点眼液及び 0.5% チモロール点眼液（併用）	125 例	
01171506 試験（第Ⅲ相 0.005% ラタノプロスト点眼液からの切替試験）	0.005% ラタノプロスト点眼液からの切替オープン試験	ラタノプロスト治療抵抗性の患者に対する有効性	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、高眼圧症（日本人）	8 週間（導入期） ・ 0.005% ラタノプロスト点眼液 4 週間（治療期） ・ 0.002% DE-117 点眼液	26 例	25 例

2.5.4.1.1 有効性の評価方法

緑内障治療における真のエンドポイントは視野障害の進行防止にあるが、視野障害の進行は長期にわたるため当該エンドポイントを用いることは現実的でないと考え、その代替エンドポイントとして眼圧を用いた。眼圧は、多数の緑内障治療薬の有効性評価に用いられており、現在までに製造販売承認を得ている緑内障治療薬は、すべて眼圧を主たるエンドポイントとして評価されている。

緑内障治療では、眼圧の日中コントロール（眼圧の日内変動）が重要であることから、01171503 試験及び 01171506 試験では、日中に複数の眼圧測定時点を設定し、Week 4 (Day 29) におけるベースライン (Day1) からの平均日中眼圧変化量を主要評価項目とした。これまでに実施したアメリカでの臨床試験並びに日本での実施可能性も考慮して、点眼時間は 21 時とし、眼圧測定時刻は投与後 12 時間（9 時）、16 時間（13 時）及び 20 時間（17 時）とした。治験薬投与期間における眼圧下降作用の推移を測定するため眼圧測定時期 はベースライン (Day 1) 、Week 1 (Day 8) 、Week 2 (Day 15) 及び Week 4 (Day 29) と設定した。副次評価項目として、Week 4 (Day 29) におけ

るベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧変化率、Week 1 (Day 8) 及び Week 2 (Day 15) におけるベースライン (Day 1) からの平均日中眼圧変化量及び平均日中眼圧変化率、Week 1 (Day 8)、Week 2 (Day 15)及び Week 4 (Day 29) におけるベースライン (Day 1) からの各眼圧測定時点の平均眼圧変化量及び平均眼圧変化率、及び Week 4 (Day 29) におけるレスポンダーの症例割合を設定した。

01171504 試験の点眼時間及び眼圧測定時刻は、01171503 試験及び 01171506 試験と同一とし、ベースラインからの平均日中眼圧変化量及び変化率、並びにベースラインからの平均眼圧変化量及び変化率を評価した。眼圧測定時期は、安全性評価に必要な来院日として、ベースライン (Day 1) 、Week 2 (Day 15) 、Week 4 (Day 29) 、Week 8 (Day 57) 、Week 12 (Day 85) 、Week 26 (Day 183) 、Week 40 (Day 281) 及び Week 52 (Day 365) を設定した。

眼圧測定は、Goldmann 圧平眼圧計にて 2 回連続して測定した平均値とした。2 回の測定値に 3 mmHg 以上の差異が生じた場合、3 回目の測定を行い中央値を採用した。

2.5.4.1.2 対象患者

01171503 試験では、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした。眼圧値下限は統計的な高眼圧である 22 mmHg とし、上限は被験者の安全性確保のため 34 mmHg とした。

01171504 試験では、正常眼圧緑内障が多い日本での実態をふまえ、原発開放隅角緑内障（広義）（原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障）、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症を対象とした。正常眼圧緑内障を対象に含めるため、正常眼圧の平均値（平均値±標準偏差）が 15.5±2.6mmHg 前後であることから眼圧値下限を 16 mmHg とし、上限は被験者の安全性確保のため 34 mmHg とした。

01171506 試験では、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした。Washout 期終了時の眼圧値下限は統計的な高眼圧である 22 mmHg とし、上限は被験者の安全性確保のため 34 mmHg とした。緑内障診療ガイドライン第 3 版[18]では、緑内障治療における目標眼圧について無治療時眼圧から 20%あるいは 30%の眼圧下降率を目標として設定することが推奨されていることから、当該試験において 0.005% ラタノプロスト点眼液治療抵抗性の被験者を対象とするため、導入期終了時に、少なくとも片眼において Washout 期終了時と比較した眼圧下降率が 15%以下とした。また、導入期中及び導入期終了時の眼圧値上限は被験者の安全性確保のため 34 mmHg とした。

なお、対象疾患は高齢者に多く認められることから、いずれの試験においても年齢の下限は日本における成人年齢とし、上限は設定しなかった。

2.5.4.1.3 試験デザイン

2.5.4.1.3.1 対照薬

01171503 試験ステージ 1 では、バイアスを回避し有効性及び安全性を絶対的に評価するため、無作為化二重盲検法によるプラセボ点眼液対照試験とした。

01171503 試験ステージ 2 では、対照薬として 0.005% ラタノプロスト点眼液を選択した。0.005% ラタノプロスト点眼液は、眼圧下降を主体とする緑内障・高眼圧症治療薬の第一選択薬として広く用いられており[19]、これまでの緑内障治療薬の開発において実薬対照薬として用いられていることから対照薬として選択し、非劣性を検証した。また、バイアスを回避し有効性及び安全性を評価するため、無作為化を設定した。なお、0.005% ラタノプロスト点眼液を DE-117 点眼液の点眼容器に再充填した場合、治験期間中の品質が担保できないため、二重盲検ではなく評価者盲検とした。非劣性マージンは、1）緑内障薬の眼圧下降作用をメタアナリシスした文献[20]によると、トラフ及びピークにおけるベースラインからの眼圧変化量（95%信頼区間）は、0.005% ラタノプロスト点眼液でそれぞれ-6.8 (-7.6~-6.1) mmHg 及び-7.9 (-8.3~-7.4) mmHg、プラセボ点眼液でそれぞれ-1.3 (-2.4~-0.3) mmHg 及び-1.6 (-2.7~-0.5) mmHg であったこと、２）対照薬である 0.005% ラタノプロスト点眼液とプラセボ点眼液の眼圧変化量の差よりも十分に小さな値であること、３）これまでの眼圧下降剤の非劣性試験において非劣性マージンとして 1.5 mmHg が最も広く使用されており臨床的にも許容されていることから、1.5 mmHg と設定した。

2.5.4.1.3.2 Washout 期又は導入期

01171503 試験、01171504 試験及び 01171506 試験において、治験薬投与後の有効性及び安全性評価に、併用禁止薬に該当する緑内障又は高眼圧症に対する治療薬の持ち越し効果が影響すると考えられたため、前治療薬の影響が消失すると考えられる期間として、Washout 期を前治療薬の種類に基づき 1～4 週間と設定した。

01171506 試験では、0.005% ラタノプロスト点眼液治療抵抗性の患者を確実に同定するために、導入期として、0.005% ラタノプロスト点眼液の有効性が定常状態となる 4 週を超え、被験者の負担を考慮した 4 週間ごとの Visit となる 8 週間を設定した。

2.5.4.1.3.3 治療期

01171503 試験ステージ 1 は、治療期開始時に、プラセボ点眼液、0.002% DE-117 点眼液又は 0.0025% DE-117 点眼液に無作為に割付け、二重盲検下で実施した。01171503 試験ステージ 2 は、治療期開始時に、0.002% DE-117 点眼液又は 0.005% ラタノプロスト点眼液に無作為に割付け、評価者盲検下で実施した。

01171504 試験は、治療期開始時に、有効性評価眼のベースライン (Day 1) の日中眼圧（ベースライン日中眼圧）により、コホート 1 と 2 に割付けた。緑内障治療薬の併用療法は、単剤で十分眼圧下降作用が認められない場合に行われるものであり、一般的に眼圧コントロール不良な高眼

圧の患者が対象となることから、多剤併用群はベースライン日中眼圧の高い患者を対象とすることが適切と考えられた。また、0.002% DE-117 点眼液単剤療法群と 0.002% DE-117 点眼液及び 0.5% チモロール点眼液併用療法群の安全性及び有効性を比較するためには、同様のベースライン日中眼圧の患者を対象とした 0.002% DE-117 点眼液単剤群を設定することが適切であると考えた。以上より、ベースライン日中眼圧によるコホート別とし、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コホート 1 として単剤療法群に割付け、ベースライン日中眼圧が 22 mmHg 以上 34mmHg 以下の被験者集団をコホート 2 として単剤療法群又は併用療法群に無作為に割付けることとした。

01171503 試験及び 01171506 試験における治療期間は、アメリカで実施した 33-003 試験の結果において、点眼後 4 週で眼圧下降作用が定常状態に達すると考えられたことから、4 週間で有効性評価は可能と判断し、4 週間と設定した。また、01171504 試験では、長期投与における検討を行うため、ICH-E1 ガイドライン「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（1995 年）を満たす期間として 52 週間を設定した。

2.5.4.1.3.4 症例数

01171503 試験ステージ 1 では、アメリカで実施した 33-002 及び 33-003 試験におけるプラセボ群、0.002% DE-117 点眼液群及び 0.0025% DE-117 点眼液群の日中眼圧のベースラインからの変化量を併合した標準偏差は 3.0 mmHg であったため、日中眼圧のベースラインからの変化量について DE-117 点眼液各群とプラセボ群の群間差を 4.0 mmHg、標準偏差を 3.0 mmHg と仮定すると、DE-117 点眼液群のプラセボ群に対する優越性を 90%の検出力で検出するために必要な被験者数は 1 群 16 例と考えられた（有意水準両側 0.025、Bonferroni 法）。眼圧についてベースライン後の評価がなく脱落する被験者を 20%と仮定し、無作為化例を全体で 60 例（各群 20 例）と設定した。

01171503 試験ステージ 2 では、ステージ 1 の平均日中眼圧における投与 4 週時のベースラインからの変化量で、0.002% DE-117 点眼液群の標準偏差は約 2.85 mmHg、3 群を併合した場合の標準偏差は約 2.60 mmHg であったため、より大きい標準偏差である 2.85 mmHg に基づき必要症例数を設定した。標準偏差 2.9 mmHg、有意水準両側 0.05、検出力 90%、非劣性マージン 1.5 mmHg のもとでの必要症例数は 1 群 80 例であり、脱落率を約 10%と仮定し、無作為化被験者数を 180 例（各群：90 例）と設定した。

01171504 試験では、日本人における DE-117 点眼液の有効性及び安全性評価に際して 52 週点眼例を 100 例確保するため目標症例数を 120 例と設定した。

01171506 試験では、0.005% ラタノプロスト点眼液を 8 週間点眼し効果が不十分であった症例に 0.002% DE-117 点眼液を 4 週間点眼した時の、最低限として期待される眼圧下降値を 2.0 mmHg、標準偏差を 3.0 mmHg とし、有意水準を 5%、検出力を 90%として一標本 t 検定を実施した場合に必要な例数は 26 例であり、脱落率を約 10%と仮定し、目標症例数を 30 例と設定した。

2.5.4.2 個々の試験における有効性の結果

2.5.4.2.1 01171503 試験

2.5.4.2.1.1 ステージ 1(用量反応性を含む有効性検討)

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における 0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼）の眼圧下降作用及び安全性についてプラセボ点眼液を対照とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験により検討した。また、DE-117 点眼液の有効性に関する用量反応性についても検討し、至適濃度を決定した。なお、用量については、アメリカ後期第Ⅱ相試験結果から、0.002%又は 0.0025%のいずれかが日本人の臨床推奨用量と考えられたため設定した。

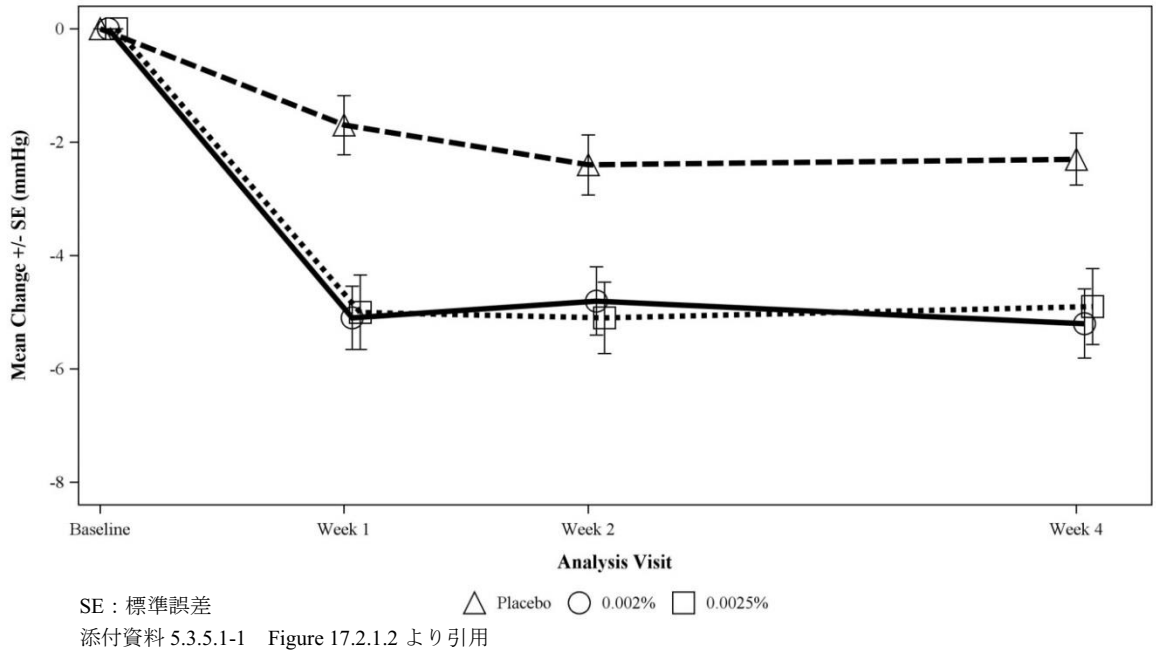
原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に 1～4 週間の Washout 期の後、置換ブロック法により 3 群（0.002% DE-117 点眼液、0.0025% DE-117 点眼液、プラセボ点眼液）に無作為に割付け、二重盲検下で、1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼した。

文書同意を得た 84 例のうち、、63 例の症例に治験薬が無作為に割付けられた。2 例（プラセボ点眼液群 1 例、0.0025% DE-117 点眼液群 1 例）が効果不十分により治験を中止し、治験を完了した症例は 61 例であった。

ベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移を図 2.5.4.2-1 に示した。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 であった。また、Week 4 におけるプラセボ点眼液群と DE-117 点眼液群との変化量の群間差は、0.002% DE-117 点眼液群（0.002% DE-117 点眼液群－プラセボ点眼液群、平均値±標準誤差）で-2.92±0.86 mmHg（P=0.0025、調整済み P 値）及び 0.0025% DE-117 点眼液群（0.0025% DE-117 点眼液群－プラセボ点眼液群、平均値±標準誤差）で-2.65±0.86 mmHg（P=0.0031、調整済み P 値）であり、DE-117 点眼液群は両濃度ともプラセボ点眼液群と比較して統計的に有意な眼圧下降が認められた。また、点推定値では 0.002% DE-117 点眼液群が 0.0025% DE-117 点眼液群より、0.23 mmHg 大きい眼圧下降作用を示した。

原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者を対象として 0.002% DE-117 点眼液及び 0.0025% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼）は、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。

これらの結果から、DE-117 点眼液の眼圧下降作用はプラセボと比較して有意に優れており、至適濃度は 0.002%であると考えられた。



SE：標準誤差

添付資料 5.3.5.1-1　Figure 17.2.1.2 より引用

図 2.5.4.2-1. ベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移（FAS、評価眼）（ステージ 1）

2.5.4.2.1.2　ステージ 2(ラタノプロストに対する非劣性検討)

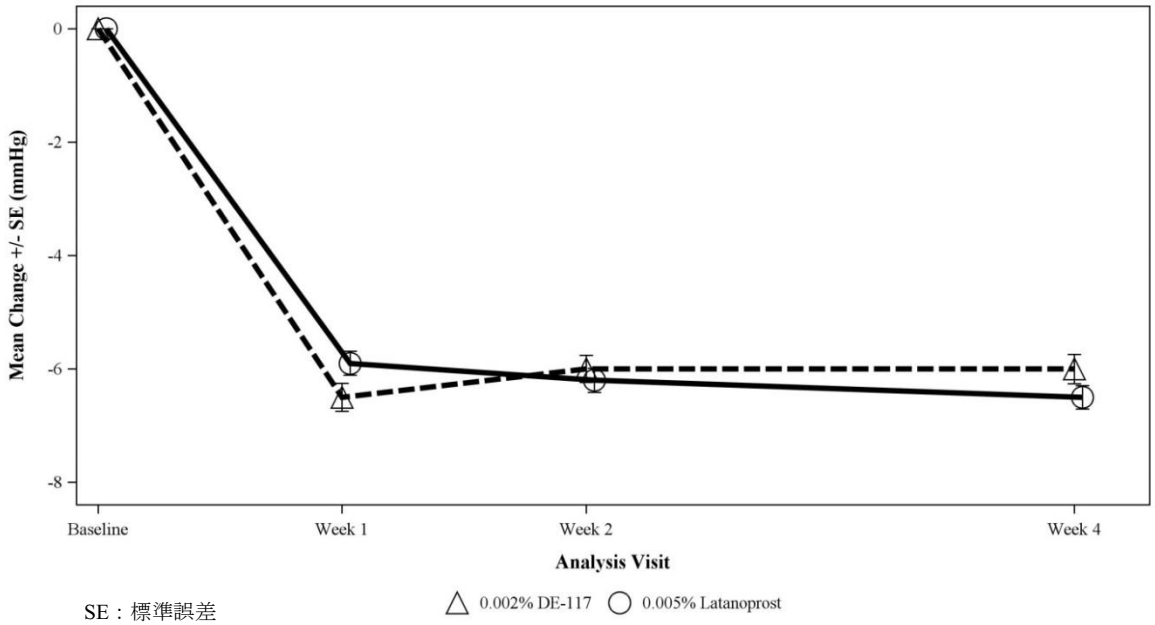
原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における DE-117 点眼液のステージ 1 で決定した至適濃度（1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼）の眼圧下降作用について 0.005% ラタノプロスト点眼液に対する非劣性を多施設共同無作為化評価者盲検並行群間比較試験により検証した。また、DE-117 点眼液の安全性についても確認した。

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に 1～4 週間の Washout 期の後、置換ブロック法により 2 群（0.002% DE-117 点眼液、0.005% ラタノプロスト点眼液）に無作為に割付け、評価者盲検下で、1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼した。

文書同意を得た 253 例のうち、190 例の症例に治験薬が無作為に割付けられた。7 例（0.002% DE-117 点眼液群 5 例、0.005% ラタノプロスト点眼液群 2 例）が、有害事象もしくは被験者都合により治験を中止し、治験を完了した症例は 183 例であった。

ベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移を図 2.5.4.2-2 に示した。最初の規定来院日である Week 1 から 0.002% DE-117 点眼液群の眼圧下降作用が認められ、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。Week 4 における 0.002% DE-117 点眼液群と 0.005% ラタノプロスト点眼液群の変化量の群間差（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、95%信頼区間の下限値は 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。

これらの結果から、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者を対象として 0.002% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼）は 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。



SE：標準誤差
添付資料 5.3.5.1-1　Figure 17.5.1.2 より引用

図 2.5.4.2-2. ベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移（FAS、評価眼）（ステージ 2）

2.5.4.2.2　　01171504 試験（長期投与における有効性検討）

開放隅角緑内障又は高眼圧症患者における 0.002% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、52 週間点眼）の安全性及び眼圧下降作用をオープンラベルによる多施設共同試験により検討した。また、0.5% チモロール点眼液（1 回 1 滴、1 日 2 回、52 週間点眼）と併用した場合の安全性及び眼圧下降作用を検討した。

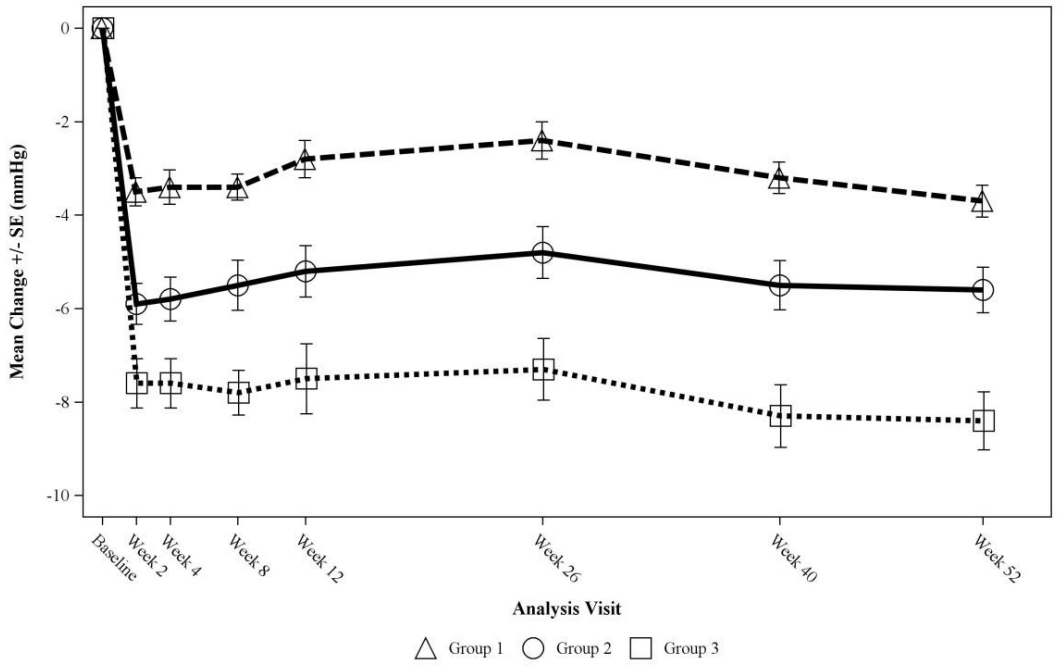
両眼が原発開放隅角緑内障（広義）（原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障）、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症と診断された患者を対象に 1～4 週間の Washout 期間の後、有効性評価眼の Day 1 の日中眼圧（ベースライン日中眼圧）により、コホート 1 と 2 に割付け安全性及び眼圧下降作用を検討した。コホート 1 は、有効性評価眼のベースライン日中眼圧が 16 mmHg 以上 22 mmHg 未満の被験者集団とし、グループ 1〔0.002% DE-117 点眼液単剤（1 回 1 滴、1 日 1 回、52 週間両眼点眼）〕に割付けた。コホート 2 は、有効性評価眼のベースライン日中眼圧が 22 mmHg 以上 34 mmHg 以下の被験者集団をコホート 2 とし、置換ブロック法を用いてグループ 2〔0.002% DE-117 点眼液単剤（1 回 1 滴、1 日 1 回、52 週間両眼点眼）又はグループ 3〔0.002% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、52 週間両眼点眼）及び 0.5% チモロール点眼液（1 回 1 滴、1 日 2 回、52 週間両眼点眼）併用〕に、1:1 の割合で無作為に割付けた。

文書同意を得た 150 例のうち、125 例に治験薬が投与された。30 例（グループ 1　11 例、グループ 2　6 例、グループ 3　13 例）が治験を中止し、Week 52 完了例は 95 例（グループ 1　37 例、グループ 2　31 例、グループ 3　27 例）であった。

有効性解析対象集団における各規定来院日のベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移を図 2.5.4.2-3 に示した。ベースラインからの平均日中眼圧変化量は、いずれのグループにおいても、最初の規定来院日である Week 2 から Week 52 の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。Week 52 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±標準誤差)は、グループ 1 で-3.66±0.34 mmHg (P<0.0001) 、グループ 2 で-5.64±0.49 mmHg (P<0.0001) 、グループ 3 で-8.36±0.62 mmHg (P<0.0001)であり、0.002% DE-117 点眼液は 52 週にわたり安定的に眼圧を下降させることが確認された。

さらに、0.002% DE-117 点眼液と 0.5% チモロール点眼液を併用したグループ 3 では、組入れ基準（ベースライン日中眼圧 : 22 mmHg 以上 34 mmHg 以下）が同一で DE-117 点眼液単剤を使用したグループ 2 と比較して、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。

落屑緑内障や正常眼圧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本試験において、0.002% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回点眼）は単剤療法及び 0.5% 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、0.5% 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。



SE：標準誤差
添付資料 5.3.5.2-3　Figure 14.5.1.2 より引用

図 2.5.4.2-3. ベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移（有効性解析対象集団）

2.5.4.2.3 01171506 試験（ラタノプロスト治療抵抗性の患者に対する有効性検討）

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又は高眼圧症患者における 0.002% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間点眼）の眼圧下降作用及び安全性をオープンラベルによる多施設共同試験により検討した。

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に 1～4 週間の Washout 期間の後、導入期として 0.005% ラタノプロスト点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、8 週間両眼点眼した。導入期終了時に少なくともいずれか一方の眼が 0.005% ラタノプロスト点眼液治療抵抗性を有する場合、治療期に移行し 0.002% DE-117 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、4 週間両眼点眼した。なお、緑内障診療ガイドライン第 3 版[1]では、緑内障治療における目標眼圧について無治療時眼圧から 20%あるいは 30%の眼圧下降率を目標として設定することが推奨されていることから、導入期終了時に、少なくとも片眼において Washout 期終了時と比較した眼圧下降率が 15%以下の被験者を、0.005% ラタノプロスト点眼液治療抵抗性の被験者と定義した。

文書同意を得た 58 例のうち、導入期に 32 例が中止し、26 例が治療期に移行した。治療期では 2 例が治験を中止し、治験完了例は 24 例であった。

各規定来院日の平均日中眼圧を表 2.5.4.2-1 に、各規定来院日におけるベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移を図 2.5.4.2-4 に示した。Day 1 及び Week 4 における平均日中眼圧（平均値±標準偏差）は、それぞれ 23.12±2.80 mmHg 及び 20.13±3.83 mmHg であった。また、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±標準誤差）は-2.99±0.43 mmHg であり、ベースラインと比較して統計的に有意な眼圧下降 (P<0.0001) が認められた。

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又は高眼圧症患者を対象とした本試験において、0.002% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回点眼）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。

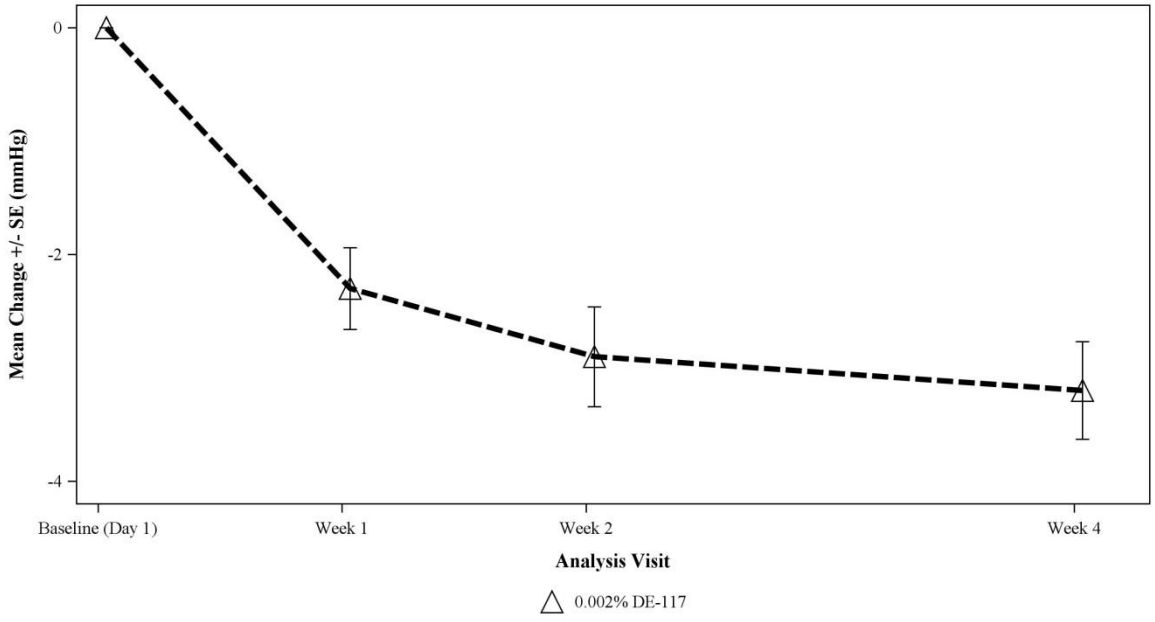
表 2.5.4.2-1. 日中眼圧（FAS）

来院日	日中眼圧 (mmHg)	DE-117 0.002% (N=26)
Week -8	n	26
	平均値（標準偏差）	25.00 (2.66)
	中央値	24.25
	最小値,最大値	22.3, 33.2
Week -4	n	26
	平均値（標準偏差）	21.80 (3.23)
	中央値	20.42
	最小値,最大値	18.3, 31.7
Baseline (Day 1)	n	26
	平均値（標準偏差）	23.12 (2.80)
	中央値	21.83
	最小値,最大値	19.7, 31.7

表 2.5.4.2-1. 日中眼圧（FAS）（続き）

来院日	日中眼圧 (mmHg)	DE-117 0.002% (N=26)
Week 1	n	25
	平均値（標準偏差）	20.89 (3.47)
	中央値	20.33
	最小値,最大値	16.1, 32.3
Week 2	n	24
	平均値（標準偏差）	19.93 (3.32)
	中央値	19.25
	最小値,最大値	15.7, 27.7
Week 4/Observed case only	n	24
	平均値（標準偏差）	19.63 (3.04)
	中央値	18.84
	最小値,最大値	15.8, 27.5
Week 4/LOCF [1]	n	26
	平均値（標準偏差）	20.13 (3.83)
	中央値	19.09
	最小値,最大値	15.8, 32.3

[1] LOCF（Last Observation Carried Forward）により補完
添付資料 5.3.5.2-2　Table 14.2.1 より引用



SE：標準誤差
添付資料 5.3.5.2-2　Figure 14.5.1.2 より引用

図 2.5.4.2-4. ベースラインからの平均日中眼圧変化量の推移 (FAS)

Confidential

2.5.4.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.5.4.3.1 試験対象集団

人口統計学的及び他の基準値の特性について、平均年齢は、63.6～66.3 歳であり、高齢者（65 歳以上）の割合は、58.2～65.4%と半数以上を占めた。

01171503 試験では、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症が、ステージ 1 で 39.7%（25 例）及び 60.3%（38 例）、ステージ 2 で 41.8%（79 例）及び 58.2%（110 例）組入れられた。01171504 試験では、原発開放隅角緑内障が 52.0%（65 例）、高眼圧症が 35.2%（44 例）、正常眼圧緑内障が 12.0%（15 例）、落屑緑内障が 0.8%（1 例）組入れられた。01171506 試験では、原発開放隅角緑内障が 80.8%（21 例）、高眼圧症が 19.2%（5 例）組入れられた。

前治療薬なしの割合は 24.6%であり、前治療薬ありの割合が 70%以上を占めた。

2.5.4.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

有効性を評価した 4 試験のうち、試験デザイン（盲検下並行群間比較試験）、投与期間（4 週間）及び対象被験者（原発開放隅角緑内障又は高眼圧症）が同じである 01171503 試験ステージ 1 及びステージ 2 の 2 試験を対象に、有効性の比較検討を実施した。

01171503 試験ステージ 1 及びステージ 2 における 0.002% DE-117 点眼液群の平均日中眼圧を比較した結果、ベースライン及び Week 4 の平均日中眼圧値（平均値±標準偏差）は、ステージ 1 で 23.82±1.42 mmHg 及び 18.66±3.37 mmHg、ステージ 2 で 23.78±1.73 mmHg 及び 17.81±2.41 mmHg であった。

また、ステージ 1 及びステージ 2 における 0.002% DE-117 点眼液群の平均日中眼圧変化量を比較した結果、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、ステージ 1 で-5.16±2.85 mmHg、ステージ 2 で-5.96±2.45 mmHg であり、同程度であった。

2.5.4.3.3 部分集団における結果の比較

有効性を評価した 4 試験のうち、投与期間（4 週間）及び対象被験者（原発開放隅角緑内障又は高眼圧症）が同じである 01171503 試験ステージ 1 及びステージ 2、並びに 01171504 試験の 3 試験について、部分集団における比較検討の評価を実施した。01171504 試験については、01171503 試験とベースライン眼圧の基準が同じであり DE-117 点眼液単剤投与群であるグループ 2 のみについて検討した。

Confidential

2.5.4.3.3.1 診断名

診断名別に、0.002% DE-117 点眼液の Week 4 における眼圧下降作用を表 2.5.4.3-1 に示した。0.002% DE-117 点眼液の眼圧下降作用は、原発開放隅角緑内障、高眼圧症、正常眼圧緑内障、落屑緑内障のいずれの集団でも認められた。

表 2.5.4.3-1. Week 4 における診断名別の眼圧下降作用

診断名	変化量 (mmHg)	01171503 試験 ステージ 1	01171503 試験 ステージ 2	01171504 試験
原発開放隅角緑内障（POAG）	例数	9	37	18
	平均値（標準偏差）	-4.56 (3.49)	-6.38 (1.80)	-5.32 (3.20)
	中央値	-6.00	-6.67	-5.00
	最小値, 最大値	-9.2, 1.0	-9.3, -1.8	-13.3, 0.0
高眼圧症（OH）	例数	13	52	17
	平均値（標準偏差）	-5.58 (2.37)	-5.65 (2.80)	-6.29 (2.30)
	中央値	-5.17	-5.67	-6.25
	最小値, 最大値	-9.7, -2.3	-16.8, 0.3	-11.2, -2.0
正常眼圧緑内障（NTG）	例数			1
	平均値（標準偏差）			-2.34 (-)
	中央値			-2.34
	最小値, 最大値			-2.3, -2.3
落屑緑内障	例数			1
	平均値（標準偏差）			-10.33 (-)
	中央値			-10.33
	最小値, 最大値			-10.3, -10.3

2.5.4.3.3.2 性別

男女別に、0.002% DE-117 点眼液の Week 4 における眼圧下降作用を表 2.5.4.3-2 に示した。0.002%DE-117 点眼液の眼圧下降作用は、男女いずれの集団にも認められた。

Confidential

表 2.5.4.3-2. Week 4 における男女別の眼圧下降作用

性別	変化量 (mmHg)	01171503 試験 ステージ 1	01171503 試験 ステージ 2	01171504 試験
男	例数	11	41	18
	平均値（標準偏差）	-5.17 (2.78)	-5.99 (2.68)	-5.92 (3.34)
	中央値	-5.17	-6.00	-5.75
	最小値, 最大値	-9.7, -0.3	-16.8, 0.2	-13.3, 0.0
女	例数	11	48	19
	平均値（標準偏差）	-5.16 (3.05)	-5.93 (2.27)	-5.72 (2.47)
	中央値	-6.00	-6.09	-5.66
	最小値, 最大値	-9.2, 1.0	-12.0, 0.3	-10.3, -2.0

2.5.4.3.3.3 年齢

年齢別に、0.002% DE-117 点眼液の Week 4 における眼圧下降作用を表 2.5.4.3-3 に示した。0.002% DE-117 点眼液の眼圧下降作用は、非高齢者、高齢者いずれの集団にも認められた。

表 2.5.4.3-3. Week 4 における年齢別の眼圧下降作用

年齢	変化量 (mmHg)	01171503 試験 ステージ 1	01171503 試験 ステージ 2	01171504 試験
65 歳未満	例数	8	35	18
	平均値（標準偏差）	-5.99 (3.12)	-6.01 (2.64)	-5.62 (3.13)
	中央値	-5.83	-6.00	-5.34
	最小値, 最大値	-9.7, -0.3	-16.8, -0.5	-11.2, 0.0
65 歳以上	例数	14	54	19
	平均値（標準偏差）	-4.69 (2.68)	-5.92 (2.34)	-6.00 (2.71)
	中央値	-5.25	-6.50	-6.00
	最小値, 最大値	-9.0, 1.0	-12.0, 0.3	-13.3, -2.3

2.5.4.3.3.4 ベースラインの眼圧

ベースライン（Washout 終了時）の眼圧別に、0.002% DE-117 点眼液の Week 4 における眼圧下降作用を表 2.5.4.3-4 に示した。0.002% DE-117 点眼液の眼圧下降作用は、いずれのベースラインの集団にも認められた。

表 2.5.4.3-4. Week 4 におけるベースラインの眼圧別の眼圧下降作用

ベースライン時の日中眼圧 (mmHg)	変化量 (mmHg)	01171503 試験 ステージ 1	01171503 試験 ステージ 2	01171504 試験
25 mmHg 未満	例数	17	74	29
	平均値（標準偏差）	-5.34 (2.98)	-5.80 (2.24)	-5.41 (2.74)
	中央値	-5.17	-6.00	-5.50
	最小値, 最大値	-9.7, 1.0	-12.0, 0.3	-13.3, 0.0
25 mmHg 以上	例数	5	15	8
	平均値（標準偏差）	-4.57 (2.57)	-6.71 (3.30)	-7.29 (3.09)
	中央値	-6.00	-6.67	-8.25
	最小値, 最大値	-7.2, -1.3	-16.8, -2.7	-11.2, -2.3

2.5.4.3.3.5 前治療薬

前治療別に、0.002% DE-117 点眼液の Week 4 における眼圧下降作用を表 2.5.4.3-5 に示した。0.002% DE-117 点眼液の眼圧下降作用は、前治療薬の種類に関わらず認められた。

表 2.5.4.3-5. Week 4 における前治療別の眼圧下降作用

緑内障前治療薬	変化量 (mmHg)	01171503 試験 ステージ 1	01171503 試験 ステージ 2	01171504 試験
なし	例数	5	26	6
	平均値（標準偏差）	-6.45 (2.22)	-6.46 (2.99)	-4.91 (2.92)
	中央値	-6.50	-6.51	-5.17
	最小値, 最大値	-9.7, -3.8	-16.8, 0.2	-8.7, 0.0
プロスタグランジン関連薬（PG）	例数	10	22	5
	平均値（標準偏差）	-5.07 (3.03)	-5.68 (2.02)	-4.70 (2.06)
	中央値	-5.17	-5.84	-5.00
	最小値, 最大値	-9.2, -0.3	-9.3, -1.5	-7.2, -2.0
β遮断薬（β）	例数	2	8	3
	平均値（標準偏差）	-6.09 (3.19)	-4.50 (2.41)	-8.66 (4.25)
	中央値	-6.09	-5.00	-7.66
	最小値, 最大値	-8.3, -3.8	-7.3, 0.3	-13.3, -5.0
炭酸脱水酵素阻害薬（CAI）	例数			1
	平均値（標準偏差）			-8.67 (-)
	中央値			-8.67
	最小値, 最大値			-8.7, -8.7
PG + β	例数	2	14	6
	平均値（標準偏差）	-2.50 (4.95)	-5.52 (1.81)	-6.03 (2.37)
	中央値	-2.50	-5.42	-6.42
	最小値, 最大値	-6.0, 1.0	-8.5, -2.7	-8.8, -2.3

Confidential

表 2.5.4.3-5. Week 4 における前治療別の眼圧下降作用（続き）

緑内障前治療薬	変化量 (mmHg)	01171503 試験 ステージ 1	01171503 試験 ステージ 2	01171504 試験
PG + CAI	例数	1	1	
	平均値（標準偏差）	-5.17 (-)	-6.83 (-)	
	中央値	-5.17	-6.83	
	最小値, 最大値	-5.2, -5.2	-6.8, -6.8	
他の 2 剤療法	例数	1	6	4
	平均値（標準偏差）	-2.33 (-)	-6.34 (1.43)	-4.60 (1.59)
	中央値	-2.33	-6.34	-4.58
	最小値, 最大値	-2.3, -2.3	-8.3, -4.0	-6.3, -3.0
3 剤以上併用療法	例数	1	12	12
	平均値（標準偏差）	-6.00 (-)	-6.57 (2.89)	-6.08 (3.27)
	中央値	-6.00	-6.67	-5.67
	最小値, 最大値	-6.0, -6.0	-12.0, -0.5	-11.2, -2.3

2.5.4.4 長期点眼時の有効性

両眼が原発開放隅角緑内障（広義）（原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障）、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症と診断された患者を対象に 1～4 週間の Washout 期間の後、有効性評価眼の Day 1 の日中眼圧（ベースライン日中眼圧）により、コホート 1 と 2 に割付け、長期点眼時の眼圧下降作用を検討した。コホート 1 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 未満の被験者集団とし、グループ 1〔0.002% DE-117 点眼液単剤（1 回 1 滴、1 日 1 回、52 週間両眼点眼）〕に割付けた。コホート 2 は、有効性評価眼のベースライン日中眼圧が 22 mmHg 以上 34 mmHg 以下の被験者集団をコホート 2 とし、置換ブロック法を用いてグループ 2〔0.002% DE-117 点眼液単剤（1 回 1 滴、1 日 1 回、52 週間両眼点眼）又はグループ 3〔0.002% DE-117 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回、52 週間両眼点眼）及び 0.5% チモロール点眼液（1 回 1 滴、1 日 2 回、52 週間両眼点眼）併用〕に、1:1 の割合で無作為に割付けた。

ベースラインからの平均日中眼圧変化量はいずれのグループにおいても、Week 2 から Week 52 の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。Week 52 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±標準誤差）は、グループ 1 で-3.66±0.34 mmHg (P < 0.0001)、グループ 2 で-5.64±0.49 mmHg (P < 0.0001)、グループ 3 で-8.36±0.62 mmHg (P < 0.0001)であり、ベースラインからの平均日中眼圧変化率（平均値±標準誤差）は、グループ 1 で-19.51±1.81% (P < 0.0001)、グループ 2 で-23.44±1.87% (P < 0.0001)、グループ 3 で-35.61±2.47% (P < 0.0001)であった。このことから、0.002% DE-117 点眼液は 52 週にわたり安定的に眼圧を下降させることが確認された。また、0.5% 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。

2.5.4.5 用法・用量の検討

2.5.4.5.1 推奨用法・用量

用法について、非臨床及びアメリカで実施した臨床試験（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作用が確認されたため、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（平均値±標準偏差）の最小値～最大値は、-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（平均値±標準偏差）の最小値～最大値は、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、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。

用量について、アメリカで実施した臨床試験（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。これらの結果から、DE-117 点眼液の至適濃度は 0.002%と判断した。

2.5.4.6 有効性のまとめ

1. DE-117 点眼液の用法は 1 回 1 滴、1 日 1 回、至適濃度は 0.002%であることが確認された。
2. 0.002% DE-117 点眼液は、第一選択薬である 0.005%ラタノプロスト点眼液に劣らない眼圧下降作用を示した。
3. 0.002% DE-117 点眼液は、長期的に安定した眼圧下降作用を示した。
4. 0.002% DE-117 点眼液は、診断名、性別、年齢等のいずれの部分集団においても良好な眼圧下降作用を示した。
5. 0.002% DE-117 点眼液は、0.005% ラタノプロスト点眼液治療抵抗性の緑内障患者にも有効であることが確認された。
6. 0.002% DE-117 点眼液は、0.5% チモロール点眼液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示した。

Confidential

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性を評価した試験

DE-117 点眼液の安全性の評価は、健康成人男性を対象とした 01171502 試験、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした 01171503 試験、原発開放隅角緑内障（広義）（原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障）、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症を対象とした 01171504 試験、及び 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又は高眼圧症患者を対象とした 01171506 試験の結果に基づき実施した。

また、緑内障及び高眼圧症患者における 0.002% DE-117 点眼液の安全性を対照群と比較する目的で、緑内障前治療薬をウォッシュアウト後に投与期間 4 週を設けた 01171503 試験のステージ 1 及びステージ 2（計 253 例）について併合解析を実施した（以下、併合解析 1）。さらに、緑内障及び高眼圧症患者における 0.002% DE-117 点眼液の安全性を検討する目的で 01171503 試験、01171504 試験及び 01171506 試験において 0.002% DE-117 点眼液の単剤療法を受けた症例(計 227 例）の併合解析を実施した（以下、併合解析 2）。なお、0.002% DE-117 点眼液単剤療法の安全性を評価するため、01171504 試験における 0.002% DE-117 点眼液＋0.5% チモロール点眼液併用療法群（グループ 3）は併合解析 2 には含めず、併用療法における安全性については 2.5.5.3.9 に示した。

安全性を評価した臨床試験の一覧を表 2.5.5.1-1 に、併合解析の集計方法を表 2.5.5.1-2 に示した。

表 2.5.5.1-1. 安全性を評価した臨床試験の一覧

試験番号 （試験区分）	デザイン	対象 （人種）	投与期間 治験薬	安全性解析 対象集団
01171502 試験 （第Ⅰ相試験）	オープン試験	健康成人男性志願者 （日本人、白人）	7 日間 ・ 0.0025% DE-117 点眼液	14 例
01171503 試験 （第Ⅱ/Ⅲ相試験）	ステージ 1： 二重盲検並行群間比較試験	原発開放隅角緑内障、高眼圧症 （日本人）	4 週間 ・ プラセボ点眼液 ・ 0.002% DE-117 点眼液 ・ 0.0025% DE-117 点眼液	63 例
	ステージ 2： 評価者盲検並行群間比較試験	原発開放隅角緑内障、高眼圧症 （日本人）	4 週間 ・ 0.002% DE-117 点眼液 ・ 0.005% ラタノプロスト点眼液	190 例
01171504 試験 （第Ⅲ相長期投与試験）	オープン試験	原発開放隅角緑内障（広義）（原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障）、落屑緑内障、色素緑内障、高眼圧症 （日本人）	52 週間 ・ 0.002% DE-117 点眼液 ・ 0.002% DE-117 点眼液及び 0.5% チモロール点眼液(併用)	125 例
01171506 試験 （第Ⅲ相 0.005% ラタノプロスト点眼液からの切替試験）	0.005% ラタノプロスト点眼液からの切替オープン試験	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、高眼圧症 （日本人）	8 週間（導入期） ・ 0.005% ラタノプロスト点眼液 4 週間（治療期） ・ 0.002% DE-117 点眼液	26 例

Confidential

表 2.5.5.1-2. 併合解析の集計方法

併合解析	集団	使用データ（投与期間）
＜併合解析 1＞ 01171503 試験ステージ 1 及びステージ 2 の併合解析	プラセボ点眼液群	01171503 試験ステージ 1 プラセボ点眼液群（4 週間）
	0.002% DE-117 点眼液併合群	01171503 試験ステージ 1 0.002% DE-117 点眼液群（4 週間） 01171503 試験ステージ 2 0.002% DE-117 点眼液群（4 週間）
	0.0025% DE-117 点眼液群	01171503 試験ステージ 1 0.0025% DE-117 点眼液群（4 週間）
	0.005% ラタノプロスト点眼液群	01171503 試験ステージ 2 0.005% ラタノプロスト点眼液群（4 週間）
＜併合解析 2＞ 01171503 試験、01171504 試験及び 01171506 試験の 0.002%DE-117 点眼液単剤療法の併合解析	0.002% DE-117 点眼液併合群	01171503 試験ステージ 1 0.002% DE-117 点眼液群（4 週間） 01171503 試験ステージ 2 0.002% DE-117 点眼液群（4 週間） 01171504 試験 0.002% DE-117 点眼液群（グループ 1 及びグループ 2）（52 週間） 01171506 試験 0.002% DE-117 点眼液群（4 週間）

2.5.5.2 安全性の評価方法

01171503 試験において、有害事象、臨床検査、血圧・脈拍数及び眼科的検査（細隙灯顕微鏡検査、中心角膜厚測定、視力検査、眼底検査）を、01171504 試験において、有害事象、臨床検査、血圧・脈拍数及び眼科的検査（細隙灯顕微鏡検査、前眼部所見観察、屈折度・角膜曲率半径測定、視力検査、中心角膜厚測定、角膜内皮細胞密度測定、視野検査、眼底検査）を、01171506 試験において、有害事象、臨床検査及び眼科的検査（細隙灯顕微鏡検査、中心角膜厚測定、視力検査、眼底検査）を安全性の観察項目とした。

有害事象は、治験薬点眼開始から最終規定来院日又は治療期中止時までに治験薬を投与された被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候（臨床検査値の異常を含む）と定義し、治験薬との因果関係の有無は問わなかった。なお、有害事象が治験薬によって発現した合理的な可能性がありの場合を因果関係ありと扱い、それ以外の場合を因果関係なしと扱った。

また、過去に実施された DE-117 点眼液の外国臨床試験の結果から「虹彩炎」を重要なリスクとして規定し、被験者が試験を中止する原因となった有害事象を重要な有害事象とした。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 比較的よく見られる有害事象

2.5.5.3.2 健康成人を対象とした試験

日本人及び白人に認められた有害事象は、それぞれ 14.3%（1/7 例）及び 42.9%（3/7 例）であり、それらはすべて副作用（治験薬との因果関係ありと判断された有害事象）と判断された。その内訳は、日本人において結膜充血 14.3%（1/7 例）、ALT 増加 14.3%（1/7 例）及び AST 増加 14.3%（1/7 例）、白人において結膜充血 28.6%（2/7 例）及び羞明 28.6%（2/7 例）であった。重症度はいずれも軽度であり、すべての有害事象は無処置にて回復した。

重篤な有害事象及び有害事象のため治験薬の投与中止に至った症例は認められなかった。

2.5.5.3.3 患者を対象とした試験

併合解析 1 において DE-117 点眼液における有害事象の発現頻度は 0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液群でそれぞれ 47.4%（55/116 例）及び 45.5%（10/22 例）であった。プラセボ点眼液群及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群における発現頻度はそれぞれ 10.5%（2/19 例）及び 27.1%（26/96 例）であり、DE-117 点眼液両群に比べ発現頻度が低かった。副作用の発現頻度は 0.002%及び 0.0025%DE-117 点眼液群でそれぞれ 38.8%（45/116 例）及び 40.9%（9/22 例）であった。プラセボ点眼液群及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群における発現頻度はそれぞれ 0.0%（0/19 例）及び 18.8%（18/96 例）であり、DE-117 点眼液両群に比べ発現頻度が低かった。

また、併合解析 2 において 0.002% DE-117 点眼液の有害事象及び副作用の発現頻度はそれぞれ 55.1%（125/227 例）及び 35.2%（80/227 例）であった。

以下に、併合解析 1 及び 2 において比較的よく見られた有害事象について考察した。

（1） 併合解析 1

1） 結膜充血

DE-117 点眼液において最もよく見られた有害事象は結膜充血であり、0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液群でそれぞれ 24.1%（28/116 例）及び 27.3%（6/22 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係ありと判断された。プラセボ点眼液群及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群における発現頻度はそれぞれ 0.0%（0/19 例）及び 10.4%（10/96 例）であった。副作用の発現頻度は 0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液群でそれぞれ 24.1%（28/116 例）及び 27.3%（6/22 例）であり、プラセボ点眼液群及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群ではそれぞれ 0.0%（0/19 例）及び 10.4%（10/96 例）であった。プラセボ点眼液群及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群と比較して DE-117 点眼液の両群の有害事象及び副作用の発現頻度が高かったものの、重症度は 0.002% DE-117 点眼液群の中等度 1 例及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群の中等度 1 例を除きすべて軽度であり、すべて治験継続中又は治験終了後に無処置で回復/軽快した。また、いずれの群においても本事象により治験中止に至った症例はなかったことから、DE-117 点眼液の使用に安全性上の問題はないと考えられた。

2） 角膜肥厚

有害事象の発現頻度は 0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液群でそれぞれ 11.2%（13/116 例）及び 13.6%（3/22 例）であり、いずれも治験薬との因果関係ありと判断された。プラセボ点眼液群及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群における発現頻度はそれぞれ 0.0%（0/19 例）及び 1.0%（1/96 例）であった。副作用の発現頻度は 0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液群でそれぞれ 11.2%（13/116 例）及び 13.6%（3/22 例）であり、プラセボ点眼液群及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群ではそれぞれ 0.0%（0/19 例）及び 1.0%（1/96 例）であった。プラセボ点眼液群及び 0.005% ラタノ

プロスト点眼液群と比較して DE-117 点眼液の両群の有害事象及び副作用の発現頻度が高かったものの、重症度はいずれの群においてもすべて軽度であり、すべて無処置で治験継続中又は治験終了後に回復した。また、本事象により治験中止に至った症例はなかったことから、DE-117 点眼液の使用に安全性上の問題はないと考えられた。

3） ウイルス性上気道感染

有害事象の発現頻度は 0.002%及び 0.0025% DE-117 点眼液群でそれぞれ 5.2%（6/116 例）及び 0.0%（0/22 例）であり、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。プラセボ点眼液群及び 0.005% ラタノプロスト点眼液群における発現頻度はそれぞれ 0.0%（0/19 例）及び 2.1%（2/96 例）であった。重症度はいずれの群においてもすべて軽度であり、すべて治験継続中又は治験終了後に回復した。また、本事象により治験中止に至った症例はなかったことから、DE-117 点眼液の使用に安全性上の問題はないと考えられた。

（2） 併合解析 2

1） 結膜充血

有害事象発現頻度は 20.3%（46/227 例）で、2 例を除き治験薬との因果関係ありと判断された。重症度は中等度 1 例を除きすべて軽度であり、すべて治験継続中又は治験終了/中止後に回復/軽快した。また、回復/軽快までに加療が行われたのは 1 例のみであり、その他は無処置で回復/軽快した。また、いずれの群においても、本事象により治験中止に至った症例はなかったことから、DE-117 点眼液の使用に安全性上の問題はないと考えられた。

2） ウイルス性上気道感染

有害事象発現頻度は 10.1%（23/227 例）で、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。重症度はすべて軽度であり、すべて治験継続中又は治験終了後に回復した。また、いずれの群においても、本事象により治験中止に至った症例はなかったことから、DE-117 点眼液の使用に安全性上の問題はないと考えられた。

3） 角膜肥厚

有害事象発現頻度は 6.6%（15/227 例）で、いずれも治験薬との因果関係ありと判断された。重症度はすべて軽度であり、すべて治験継続中又は治験終了後に回復した。また、回復までに加療を要した症例及び治験中止に至った症例はなかったことから、DE-117 点眼液の使用に安全性上の問題はないと考えられた。

2.5.5.3.4 重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.5.5.3.4.1 死亡又は重篤な有害事象

国内で実施した 4 試験（01171502 試験、01171503 試験、01171504 試験及び 01171506 試験）において死亡例は認められなかった。また、国内で実施した 4 試験において、その他の重篤な有害事象は、丹毒、鼠径ヘルニア、皮膚有棘細胞癌、虫垂炎及び硝子体癒着（CRF 記載：黄斑牽引症候群）の 5 例に認められすべて治験薬との因果関係はなしと判断された。重症度は鼠径ヘルニアの 1 例（軽度）及び「虫垂炎」の 1 例（高度）を除き中等度で、治験継続中又は治験中止後に回復/軽快した。

2.5.5.3.4.2 その他の重要な有害事象

国内で実施した 4 試験（01171502 試験、01171503 試験、01171504 試験及び 01171506 試験）において有害事象により治験薬の投与中止に至った症例は計 21 例であった。このうち、0.002% DE-117 点眼液投与例では計 18 例（0.002% DE-117 点眼液で 11 例、0.002% DE-117 点眼液＋0.5% チモロール点眼液併用療法で 7 例）であり、内訳は 0.002% DE-117 点眼液でアデノウイルス結膜炎 2 例、黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）5 例、網膜静脈閉塞 1 例、羞明及び前房内細胞 1 例、嚢胞様黄斑浮腫及び網膜剥離 2 例、0.002% DE-117 点眼液＋0.5% チモロール点眼液併用療法で黄斑浮腫 3 例、虹彩炎 1 例、眼痛 1 例、前房内細胞 1 例、硝子体癒着 1 例であった。なお、網膜剥離が発現した症例では嚢胞様黄斑浮腫が同時期に発現しており、網膜剥離の症例報告書上の記載は漿液性網膜剥離で嚢胞様黄斑浮腫の一形態であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち最も頻度が高かったのは、黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）であり、重症度は軽度又は中等度で、いずれもステロイド剤や非ステロイド性抗炎症剤等による加療により治験中止後に回復/軽快した。これらはいずれも眼内レンズ挿入眼に発現した。なお、中止に至らなかった事象を含め、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）はすべて眼内レンズ挿入眼に発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち 0.002% DE-117 点眼液との因果関係が否定された事象は、0.002% DE-117 点眼液の嚢胞様黄斑浮腫 1 例、網膜静脈閉塞 1 例とすべてのアデノウイルス性結膜炎及び 0.002% DE-117 点眼液＋0.5% チモロール点眼液併用療法の硝子体癒着であった。因果関係ありと判断され加療が必要であった事象は、0.002% DE-117 点眼液の黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）及び前房内細胞、0.002% DE-117 点眼液＋0.5% チモロール点眼液併用療法の黄斑浮腫、前房内細胞及び虹彩炎であった。

国内で実施した 4 試験（01171502 試験、01171503 試験、01171504 試験及び 01171506 試験）において、重要なリスク（虹彩炎）は計 4 例（0.002% DE-117 点眼液で 3 例、0.002% DE-117 点眼液＋0.5% チモロール点眼液併用療法で 1 例）に認められ、因果関係はいずれもありであった。0.002% DE-117 点眼液＋0.5% チモロール点眼液併用療法の 1 例は治験中止に至った。重症度はいずれも軽度で、無処置又はステロイド又は非ステロイド性抗炎症剤等の治療により治験終了/中止後に回復した。

2.5.5.3.5 特別な患者集団における安全性

2.5.5.3.5.1 高齢者、小児

併合解析 2 における年齢別の比較において、重篤な有害事象の発現頻度に差はなかった。重要なリスクとして規定した虹彩炎の発現頻度は非高齢者 0.0%（0/87 例）及び高齢者 2.1%（3/140 例）であり、高齢者にのみ認められたものの、重症度はいずれも軽度で、無処置又は適切な処置によりすべて治験継続中又は治験終了後に回復した。前房内細胞も高齢者のみに認められた（2.9%、4/140 例）が、程度はすべて軽度で無処置又は適切な処置により治験継続中又は治験終了/中止後に回復した。有害事象により中止に至った症例は、非高齢者 1.1%（1/87 例）及び高齢者 7.1%（10/140 例）であった。治験の中止に至った有害事象のうち最も頻度が高かった黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫含む）の発現頻度は、非高齢者 0.0%（0/87 例）及び高齢者 5.0%（7/140 例）であり、高齢者でのみ認められた。また、いずれも眼内レンズ挿入眼で認められた。併合解析 2 において片眼あるいは両眼に眼内レンズを挿入していた 45 症例の年齢構成は非高齢者 6.7%（3/45 例）及び高齢者 93.3%（42/45 例）であり、眼内レンズ挿入例の高齢者の割合が 90%を超えており、このことが高齢者でのみ発現している主な原因と考えられた。なお、黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）の重症度は軽度又は中等度で、いずれもステロイド剤や非ステロイド性抗炎症剤等による加療により治験中止後に回復/軽快した。その他、非高齢者/高齢者別の有害事象及び副作用の発現頻度に大きな差異は認められなかった。このことから、高齢者における 0.002% DE-117 点眼液の安全性に問題はないと考えられた。なお、小児は組入れておらず、安全性に関する情報は得られていない。

2.5.5.3.5.2 妊婦・授乳婦

妊婦・授乳婦は組入れておらず、安全性に関する情報は得られていない。

2.5.5.3.6 過量投与時の安全性

実施された DE-117 点眼液の臨床試験において、本剤の過量投与の報告はなかった。

2.5.5.3.7 長期投与における安全性

長期投与における安全性を検討する目的で、緑内障前治療薬ウォッシュアウト後に本剤を長期投与した 01171504 試験の 0.002% DE-117 点眼液単剤療法群（グループ 1 及びグループ 2）（以下、長期投与群）と緑内障前治療薬ウォッシュアウト後に本剤を 4 週投与した併合解析 1 の 0.002% DE-117 点眼液群（以下、4 週投与群）の有害事象及び副作用を比較した。

4 週投与群と比較して、長期投与群でのみ発現した有害事象のうち器官別大分類で眼障害に該当する事象は、黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）11.8%（10/85 例）、前房内細胞 2.4%（2/85 例）、アレルギー性結膜炎 2.4%（2/85 例）、角膜後面沈着物 2.4%（2/85 例）、眼部不快感 2.4%（2/85 例）、後嚢部混濁 2.4%（2/85 例）、点状角膜炎 2.4%（2/85 例）、網膜剥離 2.4%（2/85 例）、網膜出血 2.4%（2/85 例）、眼瞼炎 1.2%（1/85 例）、白内障 1.2%（1/85 例）、霰粒腫 1.2%（1/85

例）、結膜浮腫 1.2%（1/85 例）、黄斑繊維症 1.2%（1/85 例）、視神経乳頭出血 1.2%（1/85 例）、網膜静脈閉塞 1.2%（1/85 例）及び硝子体混濁 1.2%（1/85 例）であった。このうち、最も発現頻度の高かった黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）10 例の発現時期は治験薬投与後 37、57、152、176、218、277、320、358、358 及び 358 日であった。いずれも眼内レンズ挿入眼に発現しており、重症度は軽度又は中等度で、いずれもステロイド又は非ステロイド性抗炎症剤等の加療により治験中止後に回復/軽快した。また、嚢胞様黄斑浮腫 1 例を除き治験薬との因果関係はありと判断された。重篤な有害事象と判断された事象はなかった。長期投与試験でのみ発現した眼障害のうち黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）以外の有害事象は発現頻度が 2.4%以下と低く、網膜剥離（中等度）1 例、白内障（中等度）1 例及び網膜静脈閉塞（中等度）1 例を除きいずれも軽度であった。なお、網膜剥離が発現した症例では嚢胞様黄斑浮腫が同時期に発現しており、網膜剥離の症例報告書上の記載は漿液性網膜剥離で嚢胞様黄斑浮腫の一形態であった。

長期投与群及び 4 週投与群の両群で発現が認められた事象のうち、長期投与群の発現頻度が 4 週投与群に比べ 3%以上高かった有害事象はウイルス性上気道感染であり、長期投与群及び 4 週投与群において 18.8%（16/85 例）及び 5.2%（6/116 例）に認められた。いずれも治験薬との因果関係はなく、重症度はすべて軽度で、すべて治験継続中又は終了後に回復した。その他、4 週投与群と比較して長期投与群で発現頻度が大きく増加した有害事象及び副作用は認められなかった。また、FP 受容体作動薬で認められる色素沈着、多毛、上眼瞼溝深化や、β 遮断薬で認められる喘息発作の誘発、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はなかった。

以上、0.002% DE-117 点眼液を中・長期的に使用した場合に、眼内レンズ挿入眼において黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫を含む）が発現するリスクが存在すると考えられた。

2.5.5.3.8　　ラタノプロストからの切替えにおける安全性

01171506 試験において、0.005% ラタノプロスト点眼液から Washout 期間を設けずに 0.002% DE-117 点眼液に切替えた後の有害事象は 19.2%（5/26 例）に、副作用は 7.7%（2/26 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は前房内細胞 7.7%（2/26 例）、結膜充血 7.7%（2/26 例）及び尿中ブドウ糖陽性 7.7%（2/26 例）であり、副作用は前房内細胞 7.7%（2/26 例）及び結膜充血 7.7%（2/26 例）であった。重症度はいずれも軽度であった。切替え後に重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重要なリスクと規定した虹彩炎は認められなかった。

その他の国内 2 試験（0117153 試験及び 01171504 試験）と比較して、01171506 試験のみで認められた有害事象は眼瞼紅斑 3.8%（1/26 例）、気管支炎 3.8%（1/26 例）であった。いずれも軽度であり、眼瞼紅斑については無処置で、気管支炎については適切な加療にて治験継続中に回復した。また、眼瞼紅斑については治験薬との因果関係ありと判断された。

以上より、0.005% ラタノプロスト点眼液から 0.002% DE-117 点眼液への切替えにおける安全性について特段の懸念はないものと考えられた。

2.5.5.3.9 薬物相互作用

2.5.5.3.9.1 0.5% チモロール点眼液との併用

01171504 試験において、0.002% DE-117 点眼液＋0.5% チモロール点眼液併用療法群における有害事象の発現頻度は 92.5%（37/40 例）であり（グループ 3）、0.002% DE-117 点眼液単剤療法群（グループ 1 及びグループ 2）での発現頻度 76.5%（65/85 例）より高かった。眼障害では結膜充血が最も高頻度に認められ、併用療法群及び単剤療法群の発現頻度は、それぞれ 45.0%（18/40 例）及び 18.8%（16/85 例）であった。単剤療法群と比較して併用療法群の発現頻度が高かったものの、重症度はいずれも軽度で、ほとんどの症例が無処置ですべて回復/軽快した。眼障害に分類されるその他の有害事象の発現頻度及び重症度は、大きな群間差はなかったことから、有害事象全体の発現頻度の差異は主に結膜充血の発現頻度の差異に起因するものと考えられた。眼障害以外の有害事象については単剤療法群の発現頻度の方が高かったが、重症度に大きな群間差は認められず、ほとんどの事象が治験薬との因果関係なしと判断された。

併用療法群における副作用の発現頻度は 67.5%（27/40 例）であり、単剤療法群での発現頻度 38.8%（33/85 例）よりも高かった。眼障害では、有害事象と同様に結膜充血が最も高頻度に認められ、発現頻度は併用療法群及び単剤療法群においてそれぞれ 42.5%（17/40 例）及び 16.5%（14/85 例）であり、併用療法群の方が高かった。眼障害に分類されるその他の副作用及び眼障害以外の副作用の発現頻度に大きな群間の差異は認められなかったことから、副作用全体の発現頻度の差異は主に結膜充血の発現頻度の差異に起因するものと考えられた。

有害事象による中止は併用療法群で 17.5%（7/40 例）に認められ、単剤療法群 10.6%（9/85 例）よりもやや頻度が高かった。中止理由の内訳は併用療法群で黄斑浮腫 3 例、虹彩炎 1 例、眼痛 1 例、前房内細胞 1 例、硝子体癒着（CRF 記載：黄斑牽引症候群）1 例、単剤療法群で嚢胞様黄斑浮腫 2 例、黄斑浮腫 3 例、羞明及び前房内細胞 1 例、嚢胞様黄斑浮腫及び網膜剥離（CRF 記載：漿液性網膜剥離）2 例、網膜静脈閉塞（CRF 記載：網膜中心静脈閉塞）1 例であり両群に大きな差異はなかった。重症度は両群ともに軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係なしと判断された網膜静脈閉塞 1 例を除き中止後に回復/軽快した。

以上より、0.002% DE-117 点眼液を 0.5% チモロール点眼液と併用した場合、単剤療法の場合と比べ結膜充血の発現頻度が高かったものの、重症度はいずれも軽度で回復性のものであったことから、0.002% DE-117 点眼液を 0.5% チモロール点眼液と併用した場合の安全性は臨床上許容可能なものと考えられた。

2.5.5.3.9.2 0.0015% タフルプロスト点眼液との併用

アメリカで実施した 33-001 試験（参考資料）における、DE-117 点眼液（0.003%、0.01%又は 0.03%）と 0.0015% タフルプロスト点眼液との併用療法における安全性を検討した。

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、直ちに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 点眼液群及び DE-117 点眼液（0.003%、0.01% 又は 0.03%）＋0.0015% タフルプロスト点眼液併用 3 群の計 4 群において、安全性に配慮し 14

例の治験の継続を中止した。安全性に問題はないと判断された 0.003%及び 0.01% DE-117 点眼液群、0.0015% タフルプロスト点眼液群並びにプラセボ点眼液群の計 4 群は予定通りに試験を継続し、60 例が治験を完了した。

検討症例数が少ないものの、DE-117 点眼液と 0.0015% タフルプロスト点眼液との併用療法群における有害事象及び副作用の発現頻度は、DE-117 点眼液単剤療法群に比べ高かった。また、DE-117 点眼液と 0.0015% タフルプロスト点眼液を併用した場合の有害事象や眼炎症発現リスクは DE-117 点眼液濃度の上昇に伴い増大するものと推察された。0.0015% タフルプロスト点眼液等の FP 受容体作動薬は虹彩炎等の炎症性の副作用が知られていることから、それぞれの単剤では想定できなかった副作用が発生したのではなく、DE-117 点眼液と FP 受容体作動薬との併用により双方の薬剤の持つ特徴的な副作用である眼炎症作用が増強された可能性が考えられた。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。

2.5.5.4 臨床検査値の評価

併合解析 1 及び 2 の解析対象集団において、各臨床検査値の大きな変動は認められなかった。

2.5.5.5 血圧・脈拍数の評価

併合解析 1 及び 2 の解析対象集団において、血圧・脈拍数の大きな変動は認められなかった。

2.5.5.6 眼科検査結果の評価

併合解析 1 及び 2 の解析対象集団において、細隙灯顕微鏡検査（角膜、水晶体、結膜、眼瞼、前房）の結膜充血及び中心角膜厚を除き、大きな変動は認められなかった。結膜充血のスコアがベースラインと比較して 2 段階以上悪化した症例は、併合解析 1 の 0.002% DE-117 点眼液群で Week 4 に至るまでに 4.3～5.3%（評価眼、非評価眼）、併合解析 2 で Week 52 に至るまでに 0.0～4.3%（評価眼、非評価眼）認められたが、有害事象の結膜充血の重症度はほとんどの症例で軽度であり、投与中止に至った症例はなかったことから、0.002% DE-117 点眼液の使用にあたり問題はないと考えられた。中心角膜厚がベースラインから 50 μm を超える増加を示した症例の割合は、併合解析 1 の 0.002% DE-117 点眼液群で Week 4 に至るまでに 0.9～4.5%（評価眼）、1.7～4.3%（非評価眼）、併合解析 2 で Week 52 に至るまでに 2.7～6.5%（評価眼）、1.2～8.6%（非評価眼）認められた。併合解析 1 及び 2 におけるベースラインから Week4 又は Week52 までの中心角膜厚の平均変化量は約 15 μm で、中心角膜厚の増加は DE-117 点眼液に特徴的な事象と考えられるものの、いずれの症例においても視力低下等の随伴症状や角膜浮腫、角膜混濁等の関連する有害事象は認められなかったことから、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

眼底検査、視力検査、視野検査、前眼部所見観察、角膜内皮細胞密度、屈折度数及び角膜曲率半径について安全性上の問題は特段認めなかった。

2.5.5.7 安全性のまとめ

1. 死亡した症例はなく、重篤な有害事象として虫垂炎、丹毒、鼠径ヘルニア、皮膚有棘細胞癌、硝子体癒着が各1例に認められたが、0.002% DE-117点眼液との因果関係は否定された。
2. 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。また、0.5% チモロール点眼液との併用で結膜充血の発現割合の増加が認められたが、すべて軽度で治験継続に問題はなく投与中止に至った症例はいなかった。これらのことから、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。
3. 治験中止に至った有害事象で最も多いものは、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等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）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。
4. 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、治験中止や加療が必要であったことから注意が必要と考えられた。
5. 0.002% DE-117点眼液の長期投与において、FP受容体作動薬で認められる色素沈着、多毛、上眼瞼溝深化や、β遮断薬で認められる喘息発作の誘発、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はなかった。
6. アメリカで実施した33-001試験（参考資料）において、DE-117点眼液とFP受容体作動薬との併用により双方の薬剤の持つ特徴的な副作用である眼炎症作用が増強される可能性が推察された。今回承認申請を行う0.002% DE-117点眼液は、33-001試験で使用された濃度よりも低濃度であるものの、DE-117点眼液とFP受容体作動薬との併用については、注意が必要と考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

0.002% DE-117点眼液のベネフィットを以下に示す。

（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、非プロスタグランジン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、線維柱体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、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、DE-117 点眼液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）[1]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、単剤療法のみならず他の緑内障治療薬との併用療法による新たな緑内障治療の選択肢になりうる。

（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（01171503 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（01171504 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。

（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での切替え試験（01171506 試験）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。

（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

01171504 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療法は 0.002% DE-117 点眼液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。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。

（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、容貌が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、0.002% DE-117 点眼液と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。

2.5.6.2 リスク

0.002% DE-117 点眼液の使用に関して想定されるリスクを以下に示す。

（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（併合解析 2）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。

（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（併合解析 2＋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。併合解析 2 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。ほとんど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、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。

（3） 眼炎症

併合解析 2 で虹彩炎 1.3%（3/227 例）、前房内細胞 1.8%（4/227 例）といった眼炎症に関する有害事象が認められた。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。

（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%

Confidential

（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、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 DE-117 点眼液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。

2.5.6.3 結論

緑内障治療の最終目標は患者の視覚の質と、それに伴う生活の質の維持であるが、視神経障害は非可逆的であり、緩徐に進行するため治療効果の判定に長期間を要することから、患者ごとに目標とすべき眼圧レベル（目標眼圧）を設定して緑内障を治療することが合理的な方法とされている[1]。

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、また長期にわたって眼圧のコントロールが可能であった。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ないことから、EP2 受容体作動薬である

0.002% DE-117 点眼液は新規作用機序である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。

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。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。

一方、0.002% DE-117 点眼液の点眼において、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、また、ほとんどが軽度で回復性があることから、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（DUES）といった FP 受容体作動薬に特徴的な容貌が変化する副作用や、呼吸器系（喘息発作の誘発・増悪）や心循環系（心不全、洞性除脈等の増悪）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。

0.002% DE-117 点眼液と 0.5% チモロール点眼液の併用療法においては、0.002% DE-117 点眼液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。

これらのことから、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る可能性が考えられる。

以上、0.002% DE-117 点眼液は、「緑内障及び高眼圧症」治療における新たな選択肢を提供できると考え、製造販売承認申請を行うこととした。

2.5.7 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, Kinoshita S. Latanoprost nonresponders with open-angle glaucoma in the Japanese population. Jpn J Ophthalmol. 2006;50:153–7.

(9) 杉山和久. 薬物療法の基本方針(第 1 選択薬，追加薬の選択). あたらしい眼科 2005; 22(別巻): 146-149.

(10) Zhang T, Xiang CD, Gale D, Carreiro S, Wu EY, Zhang EY. Drug transporter and cytochrome P450 mRNA expression in human ocular barriers: Implications for ocular drug disposition. Drug Metab Dispos. 2008; 36: 1300-7.

(11) Shell JW. Pharmacokinetics of topically applied ophthalmic drugs. Surv Ophthalmol. 1982; 26: 207-18.

(12) Mudie DM, Murray K, Hoad CL, Pritchard SE, Garnett MC, Amidon GL, et al. Quantification of gastrointestinal liquid volumes and distribution following a 240 mL dose of water in the fasted state. Mol Pharm. 2014; 11: 3039-47.

(13) Hariharan S, Minocha M, Mishra GP, Pal D, Krishna R, Mitra AK. Interaction of ocular hypotensive agents (PGF2 α analogs-bimatoprost, latanoprost, and travoprost) with MDR efflux pumps on the rabbit cornea. J Ocul Pharmacol Ther. 2009; 25: 487-97.

(14) Siest G, Jeannesson E, Visvikis-Siest S. Enzymes and pharmacogenetics of cardiovascular drugs. Clin Chim Acta. 2007; 381: 26-31.

(15) Terao T, Hisanaga E, Sai Y, Tamai I, Tsuji A. Active secretion of drugs from the small intestinal epithelium in rats by P-glycoprotein functioning as an absorption barrier. J Pharm Pharmacol. 1996; 48: 1083-9.

(16) Doane MG, Jensen AD, Dohlman CH. Penetration routes of topically applied eye medications. Am J Ophthalmol. 1978; 85: 383-6.

(17) Becker U, Ehrhardt C, Daum N, Baldes C, Schaefer UF, Ruprecht KW, et al. Expression of ABC-transporters in human corneal tissue and the transformed cell line, HCE-T. J Ocul Pharmacol Ther. 2007; 23: 172-81.

(18) 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.

(19) 塩川美菜子、井上賢治、富田剛司．多施設における緑内障実態調査 2012 年版 －薬物治療－．あたらしい眼科. 2013; 30(6): 851-6.

(20) Van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, Zeegers MP, Hendrikse F, Prins MH. Intraocular Pressure–Lowering Effects of All Commonly Used Glaucoma Drugs. A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. Ophthalmology. 2005; 112: 1177-85.