

審議結果報告書

令和元年 9 月 4 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 アイベータ配合点眼液
〔一 般 名〕 ブリモニジン酒石酸塩、チモロールマレイン酸塩
〔申 請 者 名〕 千寿製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 30 年 12 月 25 日

〔審 議 結 果〕

令和元年 8 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 6 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

〔承 認 条 件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和元年8月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] アイベータ配合点眼液
[一 般 名] ブリモニジン酒石酸塩、チモロールマレイン酸塩
[申 請 者] 千寿製薬株式会社
[申請年月日] 平成30年12月25日
[剤形・含量] 1 mL 中にブリモニジン酒石酸塩 1 mg 及びチモロールマレイン酸塩 6.8 mg (チモロールとして 5 mg) を含有する点眼剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部
[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、他の緑内障治療薬が効果不十分な緑内障、高眼圧症に対する本品目の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合：緑内障、高眼圧症

[用法及び用量]

1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和元年 6 月 10 日

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

申請品目

- [販 売 名] アイベータ配合点眼液
[一 般 名] ブリモニジン酒石酸塩、チモロールマレイン酸塩
[申 請 者] 千寿製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 12 月 25 日
[剤形・含量] 1 mL 中にブリモニジン酒石酸塩 1 mg 及びチモロールマレイン酸塩 6.8 mg (チモロールとして 5 mg) を含有する点眼剤
[申請時の効能・効果] 次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合: 緑内障、高眼圧症
[申請時の用法・用量] 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	8
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	19
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	20

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、アドレナリン α_2 受容体作動薬であるプリモニジン酒石酸塩（プリモニジン酒石酸塩として 0.1%含有）及び非選択的アドレナリン β 遮断薬であるチモロールマレイン酸塩（チモロールとして 0.5%含有）を有効成分とする配合点眼剤である。本邦において、プリモニジン酒石酸塩（プリモニジン酒石酸塩として 0.1%含有）のみを有効成分とする単剤の点眼剤（アイファガン点眼液 0.1%）は、2012 年 1 月に「次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合：緑内障、高眼圧症」を効能・効果として承認されている。また、チモロールマレイン酸塩（チモロールとして 0.25 又は 0.5%含有）のみを有効成分とする単剤の点眼剤（チモプトール点眼液 0.25%及び同点眼液 0.5%）は、1981 年 6 月に「緑内障、高眼圧症」を効能・効果として承認され、以降当該有効成分のみを含む単剤の点眼剤が複数承認されている。

海外においては、本剤とプリモニジン酒石酸塩の含有量が異なる、プリモニジン酒石酸塩（プリモニジン酒石酸塩として 0.2%含有）及びチモロールマレイン酸塩（チモロールとして 0.5%含有）の配合点眼剤が 2003 年 12 月にカナダで承認され、以降 2018 年 12 月時点で米国を含む 60 を超える国又は地域で承認されている。

本邦において 20 年 月から本剤の臨床試験が開始され、今般、申請者は、緑内障及び高眼圧症に対する有効性及び安全性が確認されたとして、本剤の製造販売承認申請を行った。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

本剤の有効成分のうち、プリモニジン酒石酸塩は、 により原薬等登録原簿（登録番号 ）に登録されており、既承認製剤で用いられている原薬と同一である。

もう 1 つの有効成分であるチモロールマレイン酸塩は、日局収載品であり、 により原薬等登録原簿（登録番号 ）に登録されており、既承認製剤で用いられている原薬と同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 mL 中にプリモニジン酒石酸塩 1 mg 及びチモロールマレイン酸塩 6.8 mg（チモロールとして 5 mg）を含有する点眼剤である。製剤には、塩化ナトリウム、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム水和物、エデト酸ナトリウム水和物、濃ベンザルコニウム塩化物液 50、水酸化ナトリウム及び精製水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、 、 、 、 及び包装・表示・保管・試験からなり、 工程及び 工程が重要工程とされている。なお、 工程、 工程及び 工程に、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、紫外吸収スペクトル）、pH、浸透圧比、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法〔ブリモニジン酒石酸塩（HPLC）、チモロール（HPLC）〕が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。光安定性試験の結果、緑色ポリエチレン製容器に充てんされた製剤は光に安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット /3 ロット	25℃	40%RH	緑色ポリエチレン製容器/シュ リンクラベル包装/紙箱	24 カ月
加速試験		40℃	25%RH 以下		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、緑色ポリエチレン製の容器に入れ、シュリンクラベル包装し、これを紙箱に入れ室温で保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 24 カ月まで継続される予定である。

2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新医療用配合剤としての申請であるが、本剤の有効成分であるブリモニジン酒石酸塩（ブリモニジン酒石酸塩として 0.1%含有）及びチモロールマレイン酸塩（チモロールとして 0.5%含有）はいずれも既承認の成分であり、各単剤の「非臨床薬理試験に関する資料」は既に評価済みであることに加え、両薬剤を併用することで相加効果が得られることが臨床上報告されていることから（Arch Ophthalmol 2001; 119: 492-5、Arch Ophthalmol 2006; 124: 1230-8）、新たな非臨床薬理試験は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請においては、ウサギにおける吸収及び分布に関する試験成績が提出された。なお、代謝及び排泄に関しては、ブリモニジン酒石酸塩及びチモロールマレイン酸塩はいずれも主に代謝によって消失するが、それぞれアルデヒドオキシダーゼ及びチトクローム P450 2D6 によって代謝され、代謝経路が異なることから（CTD 1.13.1.1.4: 「アイファガン点眼液 0.1%」承認申請資料、Drug Metab Dispos 2014; 42: 2068-76）、体内に吸収された後の両薬物の薬物動態は各単剤投与時と大きく異ならないと判断され、新たな非臨床薬物動態試験は実施されていない。

ウサギ血漿中のブリモニジン濃度は LC-MS/MS（定量下限: 2 pg/mL）又はガスクロマトグラフィー質量分析法（定量下限: 0.05 ng/mL）、ウサギ血漿中のチモロール濃度は LC-MS/MS（定量下限: 10 pg/mL ～0.05 ng/mL）、ウサギ房水中のブリモニジン及びチモロール濃度は LC-MS/MS（定量下限: ブリモニジン 0.5 ng/mL、チモロール 2.5 ng/mL）を用いて測定され、薬物動態パラメータはブリモニジン酒石酸塩又はチモロールマレイン酸塩の遊離塩基濃度に基づき算出された。また、ブリモニジン酒石酸塩の ¹⁴C 標識体及びチモロールマレイン酸塩の ³H 標識体を用いた試験における生体試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンターを用いて測定された。

4.1 吸収

雄性ウサギ（3 例/薬剤）に本剤、0.1%BMD 又は 0.5%TIM 35 μ L を片眼に単回点眼したとき、血漿中ブリモニジン及びチモロールの薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。血漿中ブリモニジンの薬物動態パラメータは各薬剤投与時で大きな違いは認められなかったものの、血漿中チモロールの AUC_{0-2h} は 0.5%TIM 投与時と比較して本剤投与時に高値を示した（CTD 4.2.2.2-1）。

表 2 雄性ウサギの片眼に本剤、0.1%BMD 又は 0.5%TIM を単回点眼したときの
血漿中ブリモニジン及びチモロールの薬物動態パラメータ

測定対象	投与薬剤	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-t} (pg·h/mL) ^{b)}
血漿中ブリモニジン	本剤	1190 ± 230	0.25	1540 ± 100
	0.1%BMD	947 ± 70	0.50	1380 ± 100
血漿中チモロール	本剤	11300 ± 3500	0.25	15700 ± 2200
	0.5%TIM	11400 ± 2900	0.25	10300 ± 1200

平均値±標準偏差、評価例数: 3 例/薬剤

a) 中央値

b) ブリモニジンは AUC_{0-4h}、チモロールは AUC_{0-2h}

雄性ウサギ（2～6 例/評価時点）に本剤 35 μ L を片眼に単回点眼するとともに、反対眼に 0.1%BMD、0.5%TIM 又は 0.1%BMD/0.5%TIM（併用）をそれぞれ 35 μ L ずつ単回点眼したとき¹⁾、各眼における房水中ブリモニジン及びチモロールの薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。房水中ブリモニジンの C_{max} 及び AUC_{0-4h} は、本剤及び 0.1%BMD 投与時と比較して 0.1%BMD/0.5%TIM（併用）投与時に高値を示した。また、房水中チモロールの C_{max} 及び AUC_{0-4h} は、0.5%TIM 投与時と比較して本剤投与時に高値を示した（CTD 4.2.2.2-1）。

表 3 雄性ウサギの片眼に本剤、0.1%BMD、0.5%TIM 又は 0.1%BMD/0.5%TIM（併用）を
単回点眼したときの房水中ブリモニジン及びチモロールの薬物動態パラメータ

測定対象	投与薬剤	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-4h} (ng·h/mL)
房水中ブリモニジン	本剤	393	0.50	599
	0.1%BMD	244、545 ^{a)}	0.50	595
	0.1%BMD/0.5%TIM（併用）	673	1.0	911
房水中チモロール	本剤	3410	1.0	5550
	0.5%TIM	2580	0.25	3520
	0.1%BMD/0.5%TIM（併用）	3560	0.50	5160

各評価時点の平均値から算出、評価例数: 2～6 例/評価時点

a) 評価例数: 2 例

4.2 分布

雌性ウサギの両眼に 0.2%¹⁴C-BMD/0.5%³H-TIM、0.2%¹⁴C-BMD 又は 0.5%³H-TIM 35 μ L/眼を単回点眼したとき、¹⁴C 及び ³H に由来する眼組織中放射能の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。¹⁴C に由来する眼組織中放射能の C_{max} 及び AUC_{0-6h} は、0.2%¹⁴C-BMD 投与時と比較して 0.2%¹⁴C-BMD/0.5%³H-TIM 投与時に高値を示した。また、³H に由来する眼組織中放射能の C_{max} 及び AUC_{0-6h} は、0.5%³H-TIM 投与時と比較して、0.2%¹⁴C-BMD/0.5%³H-TIM 投与時に高値を示した（参考 CTD 4.2.2.3-1）。

1) 0.1%BMD/0.5%TIM（併用）は、0.5%TIM 35 μ L を投与した 5 分後に 0.1%BMD 35 μ L を投与した。

表 4 雌性ウサギの両眼に 0.2%¹⁴C-BMD/0.5%³H-TIM、0.2%¹⁴C-BMD 又は 0.5%³H-TIM を
単回点眼したときの ¹⁴C 又は ³H に由来する眼組織中放射能の薬物動態パラメータ

¹⁴ C に由来する眼組織中放射能				
薬物動態パラメータ	C _{max} (ng eq/g)		AUC _{0-6h} (ng eq・h/g)	
投与薬剤	0.2% ¹⁴ C-BMD/0.5% ³ H-TIM	0.2% ¹⁴ C-BMD	0.2% ¹⁴ C-BMD/0.5% ³ H-TIM	0.2% ¹⁴ C-BMD
涙液	19300	10900	9550	6860
上結膜	3650	1430	3800	1680
下結膜	5140	1220	2970	1190
角膜	5870	3110	6860	3230
強膜	1190	478	1980	663
房水	677	505	1230	580
虹彩	1990	1300	3010	1470
毛様体	1810	1210	2660	1310
水晶体	64.9	35.0	175	122
硝子体	38.7	16.8	52.0	22.7 ^{a)}
網膜	239	63.8	233 ^{a)}	106
脈絡膜	237	98.5	395 ^{a)}	173 ^{a)}
視神経	134	45.8	51.9 ^{b)}	7.63 ^{b)}
³ H に由来する眼組織中放射能				
パラメータ	C _{max} (ng eq/g)		AUC _{0-6h} (ng eq・h/g)	
投与薬剤	0.2% ¹⁴ C-BMD/0.5% ³ H-TIM	0.5% ³ H-TIM	0.2% ¹⁴ C-BMD /0.5% ³ H-TIM	0.5% ³ H-TIM
涙液	77700	53100	51100	70000
上結膜	12000	11500	11900	5790
下結膜	17700	4750	9670	3990
角膜	23200	13500	29800	14300
強膜	2950	1640	3980	1840
房水	2510	1640	4440	2410
虹彩	6650	4260	10800	5780
毛様体	5750	2920	8920	3880
水晶体	144	115	487	333
硝子体	137	56.5	267	103
網膜	887	358	1200	497
脈絡膜	913	876	1810	958
視神経	438	228	499 ^{a)}	235 ^{c)}

各評価時点の平均値から算出、2例 4眼/評価時点/薬剤

a) AUC_{0-3h}

b) AUC_{0-0.667h}

c) AUC_{0-1.5h}

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本剤及び各単剤投与時の薬物動態の差異について

機構は、本剤の非臨床薬物動態試験において、本剤及び各単剤投与時の薬物動態に以下の差異が認められたことから、その原因について考察した上で、当該差異が本剤の安全性に及ぼす影響を説明するよう申請者に求めた。

- ① ウサギを用いた単回点眼試験において、0.5%TIM 投与時と比較して本剤投与時に房水中チモロール濃度が高値を示し、また、ウサギを用いた眼組織分布試験において、0.5%³H-TIM 投与時と比較して 0.2%¹⁴C-BMD/0.5%³H-TIM 投与時に ³H-チモロールマレイン酸塩由来の眼組織中放射能濃度が高値を示した。
- ② ウサギを用いた眼組織分布試験において、0.2%¹⁴C-BMD 投与時と比較して 0.2%¹⁴C-BMD/0.5%³H-TIM 投与時に ¹⁴C-ブリモニジン酒石酸塩由来の眼組織中放射能濃度が高値を示した。

申請者は、以下のように説明した。

①について、ウサギにおいて、チモロールマレイン酸塩点眼剤を血管収縮作用を有するエピネフリン又はフェニレフリンの点眼剤と併用投与した際に、チモロールマレイン酸塩点眼剤単剤投与時と比較して、血漿中チモロールの C_{max} が低値を示し、チモロールマレイン酸塩の全身循環への吸収が遅延したこ

とが報告されている（J Ocul Pharmacol 1989; 5: 127-32）。また、ヒトにおける検討結果ではあるものの、ブリモニジン酒石酸塩は血管収縮作用を有することが報告されていることを踏まえると（Optom Vis Sci 2018; 95: 264-71）、本剤投与時においてもブリモニジン酒石酸塩の血管収縮作用により、チモロールマレイン酸塩の全身循環への吸収が遅延した結果、房水中チモロール濃度及び ^3H -チモロールマレイン酸塩由来の眼組織中放射能濃度が高値を示した可能性が考えられる。ウサギを用いた局所刺激性試験では眼の異常は認められておらず、ウサギを用いた反復投与毒性試験では COMBIGAN 群及び 0.5%TIM 群のいずれにおいても眼の不快感が認められたものの、一過性であり、毒性学的に意義のある所見は認められなかった（5.1 及び 5.2 参照）。また、本剤の臨床試験及びアイファガン点眼液 0.1%の使用成績調査の結果においても、本剤投与時とチモロールマレイン酸塩投与時との間で眼局所の安全性に明らかな差異は認められなかった（7.R.3 参照）。以上を踏まえると、本剤及びチモロールマレイン酸塩投与時におけるチモロールの薬物動態の違いが安全性に大きな影響を及ぼすことはないと考ええる。

②について、ウサギにおいて、pH7.5 又は pH6.3 の 0.2%BMD を投与したとき、pH6.3 の場合と比較して pH7.5 の場合に房水中ブリモニジン濃度は高値を示すことが確認されている（CTD 1.13.1.1.6: 「アイファガン点眼液 0.1%承認申請資料」）。ウサギを用いた眼組織分布試験で使用した 0.2% ^{14}C -BMD 及び 0.2% ^{14}C -BMD/0.5% ^3H -TIM の pH はそれぞれ 6.3～6.5 及び 7.2～7.4 であったこと、また、ウサギを用いた単回点眼試験で使用した本剤及び 0.1%BMD の pH はそれぞれ 6.8～7.4 及び 6.7～7.5 と同程度であり、当該試験では本剤投与時と 0.1%BMD 投与時で房水中ブリモニジン濃度は同程度であったことを踏まえると、ウサギを用いた眼組織分布試験で認められた ^{14}C -ブリモニジン酒石酸塩由来の眼組織中放射能濃度の差異は、製剤間の pH の違いに起因するものと考えられる。しかしながら、本剤及びアイファガン点眼液 0.1%の pH はそれぞれ 6.8～7.4 及び 6.7～7.5 と同程度であることから、臨床使用時において、ブリモニジン酒石酸塩投与時と比較して、本剤投与時に眼組織中ブリモニジン濃度が高値を示す可能性は低いと考える。

機構は、以上について了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の有効成分であるブリモニジン酒石酸塩（ブリモニジン酒石酸塩として 0.1%含有）及びチモロールマレイン酸塩（チモロールとして 0.5%含有）はいずれも既承認の成分であり、各単剤投与時の安全性については既に評価されていることから、本申請においては、配合点眼剤としての全身及び眼局所における安全性を評価する目的で実施された反復投与毒性試験、局所刺激性試験及び不純物の毒性試験の成績が提出された。

5.1 反復投与毒性試験

雌雄 NZW ウサギを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験が実施された（表 5）。COMBIGAN 群及び 0.2%BMD 群では鎮静が認められたが、当該変化は一過性であり、ブリモニジン酒石酸塩の薬理作用であるアドレナリン α_2 受容体活性化によるものと考えられることから、毒性学的意義は低いと申請者は説明している。

表 5 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	投与群	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ウサギ (NZW)	点眼	6 カ月間 (左眼に 1 回 1 滴 ^{a)} 、 1 日 3 回、 3 時間間隔)	基剤、COMBIGAN、 0.2%BMD、0.5%TIM	COMBIGAN 群：鎮静 0.2%BMD 群：鎮静 すべての群：眼の不快感	4.2.3.2-1

a) 約 35 μ L

5.2 局所刺激性試験

雄性 JW ウサギを用いた局所刺激性試験が実施され（表 6）、本剤は眼刺激性を有しないと判断された。

表 6 局所刺激性試験成績の概略

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄ウサギ (JW)	眼	本剤を右眼に 1 回 50 μ L、1 日 4 回、3 時間間隔で 7 日間反復点眼	なし	4.2.3.6-1

5.3 不純物の毒性試験

ブリモニジン酒石酸塩を有効成分とする既承認のアイファガン点眼液 0.1%に含まれないが、本剤に含まれる [] の不純物である 物質イ*（分解生成物の 1 つ）の安全性を評価するために、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験が実施された。

5.3.1 不純物の反復投与毒性試験

雌性 NZW ウサギを用いた 1 カ月間反復投与毒性試験が実施され（表 7）、全身及び眼局所に本剤の不純物に起因する毒性所見は認められなかった。

表 7 不純物を用いた反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	投与群	主な所見	添付資料 CTD
雌ウサギ (NZW)	点眼	1 カ月間 (左眼に 1 回 1 滴 ^{a)} 、 1 日 3 回、 3 時間間隔)	基剤、基剤劣化品、 COMBIGAN、COMBIGAN 劣化品 (物質イ*を []%含む)	すべての群：眼の不快感	4.2.3.7.6-2

a) 約 35 μ L

5.3.2 不純物の遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験が実施され（表 8）、遺伝毒性は陰性であることが示された。

表 8 不純物を用いた遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処理)	物質イ* の用量又は濃度	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA102	S9+/+	0 ^{a)} 、0.056、0.18、0.56、1.85、 5.6、18.65、56.0 ^{b)} (μ g/plate)	陰性	4.2.3.7.6-3
	ほ乳類細胞染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞	S9+/+ (4 時間) S9- (20 時間)	0、0.625、1.25、2.5、5、10、 20 (μ g/mL)	陰性	4.2.3.7.6-4

a) リン酸緩衝生理食塩水

b) 細胞毒性のため、最高用量は 56.0 μ g/plate に設定された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、ブリモニジン酒石酸塩とチモロールマレイン酸塩を配合することによる毒性学的な観点から新たな問題は認められていないと判断した。

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

評価資料として、健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1-1: 1-01 試験）の成績が提出された。ヒト血漿中ブリモニジン及びチモロール濃度は、LC-MS/MS（定量下限: ブリモニジン 2 pg/mL、チモロール 10 pg/mL）を用いて測定され、薬物動態パラメータはブリモニジン酒石酸塩又はチモロールマレイン酸塩の遊離塩基濃度に基づき算出された。

6.1 国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1-1: 1-01 試験）

日本人健康成人（薬物動態解析対象集団：24 例）を対象に、本剤、0.1%BMD 又は 0.5%TIM を 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時及び 21 時）両眼に 7 日間²⁾点眼したとき、投与 7 日目の血漿中ブリモニジン及びチモロール濃度は表 9 のとおりであった。血漿中ブリモニジンの AUC_{0-t} は、0.1%BMD 群と比較して本剤群で高値を示す傾向が認められた。この理由として、本剤群の 1 例で血漿中ブリモニジンの AUC_{0-t} が極端に高かったこと（369 pg・h/mL）が考えられ、当該被験者において血漿中ブリモニジン濃度が高値を示した原因は不明であるが、有害事象の発現はなく、安全性上の問題は認められなかったと申請者は説明している。また、0.5%TIM 群と比較して本剤群で血漿中チモロールの C_{max} は低値を示し、 t_{max} は遅延する傾向が認められた。この理由として、ブリモニジン酒石酸塩の血管収縮作用により、チモロールマレイン酸塩の全身循環への吸収が遅延した可能性が考えられる（4.R.1 参照）と申請者は説明している。

表 9 日本人健康成人に本剤、0.1%BMD 又は 0.5%TIM を 1 日 2 回 7 日間反復点眼したときの
血漿中ブリモニジン及びチモロールの薬物動態パラメータ

測定対象	投与薬剤	例数	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (pg・h/mL)
血漿中ブリモニジン	本剤	9	27.0 ± 14.9	0.75	2.4 ± 1.1	106 ± 108
	0.1%BMD	7	27.4 ± 6.0	0.75	2.4 ± 0.7	73.9 ± 29.0
血漿中チモロール	本剤	9	426 ± 292	0.75	4.4 ± 1.4	2690 ± 2270
	0.5%TIM	8	664 ± 438	0.25	4.7 ± 0.8	2440 ± 1780

平均値±標準偏差

a) 中央値

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、ブリモニジン酒石酸塩とチモロールマレイン酸塩を配合することにより、薬物動態の観点から新たな問題は認められていないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 10 に示す国内第Ⅰ相試験、国内第Ⅲ相試験及び国内長期投与試験の成績が提出された。その他、参考資料として、海外で実施された臨床試験成績が提出された。

2) 7 日目は朝（9 時）のみ治験薬が投与された。

表 10 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象被験者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	1-01	I	健康成人	30	本剤、0.1%BMD 又は 0.5%TIM を 1 回 1 滴、1 日 2 回、7 日間点眼投与	安全性 薬物動態
		3-02	III	原発開放隅角緑内障（広義） 又は高眼圧症患者	470	観察期: 0.5%TIM を 1 回 1 滴、1 日 2 回、4 週間点眼投与 治療期: 本剤、0.5%TIM 又は 0.1%BMD/0.5%TIM（併用）を 1 回 1 滴、1 日 2 回、4 週間点眼投与	有効性 安全性
		3-01	III （長期投与）	原発開放隅角緑内障（広義） 又は高眼圧症患者	152	観察期: 0.5%TIM を 1 回 1 滴、1 日 2 回、4 週間点眼投与 治療期: 本剤を 1 回 1 滴、1 日 2 回、52 週間点眼投与	安全性 有効性

7.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1: 1-01 試験＜20 年 月～ 月＞）

日本人健康成人（目標被験者数 30 例、各群 10 例）を対象に、本剤、0.1%BMD 又は 0.5%TIM を反復点眼したときの安全性及び薬物動態を検討することを目的とした実薬対照無作為化評価者遮蔽並行群間比較試験が実施された（薬物動態は 6.1 参照）。

用法・用量は、本剤、0.1%BMD 又は 0.5%TIM を 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時及び 21 時）両眼に 7 日間 2 点眼すると設定された。

治験薬の投与を受けた 30 例（本剤群、0.1%BMD 群、0.5%TIM 群各 10 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団であった。中止例は 1 例（0 例、0 例、1 例）であり、中止理由は被験者からの同意撤回であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）³⁾は、40.0%（4/10 例）、50.0%（5/10 例）、20.0%（2/10 例）に認められた。死亡例、死亡以外の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、40.0%（4/10 例）、40.0%（4/10 例）、20.0%（2/10 例）に認められ、いずれも点状角膜炎であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）及び眼科的検査（視力等）では、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.2 国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-1: 3-02 試験＜20 年 月～ 月＞）

原発開放隅角緑内障（広義）⁴⁾又は高眼圧症と診断され、観察期として 0.5%TIM を 4 週間点眼し、観察期終了日（治療期開始日）の眼圧が以下のすべてを満たす患者（目標症例数 408 例、本剤群 175 例、0.5%TIM 群 175 例、0.1%BMD/0.5%TIM（併用）群 58 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした実薬対照無作為化評価者遮蔽⁵⁾並行群間比較試験が実施された。

- 0.5%TIM 投与前及び 2 時間後の有効性評価対象眼⁶⁾における眼圧値が 18.0 mmHg 以上及び 31.0 mmHg 以下であること。
- 0.5%TIM 投与前及び 2 時間後の有効性評価対象眼⁶⁾における眼圧値の差が 3.0 mmHg 以内であること。

3) MedDRA/J version 20.1

4) 国内診療ガイドラインの定義に基づく、原発開放隅角緑内障又は正常眼圧緑内障の患者

5) 品質保証の観点から本剤及び 0.1%BMD と 0.5%TIM の容器を同一にできなかったことから、本試験は評価者遮蔽で実施されたが、外見が同一で識別不能な小箱に治験薬を入れる等の対策が講じられていた。

6) 有効性評価対象眼は、観察期終了日（治療期開始日）の眼圧値（0 時間値）が高い方の眼、左右の眼圧値（0 時間値）が同一の場合は右眼と設定された。なお、安全性評価対象眼は両眼とされた。

- 両眼の眼圧値が 31.0 mmHg 以下であること。

用法・用量は、観察期に 0.5%TIM を 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時及び 21 時）両眼に 4 週間点眼⁷⁾した後、治療期では、ダブルダミー法により、本剤及びプラセボ又は 0.5%TIM 及びプラセボを 1 回 1 滴⁸⁾、1 日 2 回（9 時及び 21 時）両眼に 4 週間点眼すると設定された。また、0.1%BMD/0.5%TIM（併用）群⁹⁾では、観察期終了後、0.1%BMD 及び 0.5%TIM を 1 回 1 滴⁸⁾、1 日 2 回（9 時及び 21 時）両眼に 4 週間点眼すると設定された。

観察期に 0.5%TIM の投与を受けた 470 例のうち、無作為化され、治療期に治験薬の投与を受けた 385 例（本剤群 163 例、0.5%TIM 群 164 例、0.1%BMD/0.5%TIM（併用）群 58 例、以下同順）が安全性解析対象集団とされ、そのうち治療期開始以降の有効性データが得られなかった 5 例を除く 380 例が FAS とされ、主要な有効性解析対象集団とされた。中止例は 5 例（4 例、1 例、0 例）であり、中止理由は同意撤回（1 例、0 例、0 例）及びプロトコル逸脱（3 例、1 例、0 例）であった。

主要評価項目である治療期投与 4 週における眼圧変化値（2 時間値）は表 11 のとおりであり、本剤群の 0.5%TIM 群に対する統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.0001$ 、 t 検定）。また、本剤群の眼圧変化値（2 時間値）は 0.1%BMD/0.5%TIM（併用）群と同程度であった。

表 11 3-02 試験の治療期投与 4 週における眼圧値及び眼圧変化値（2 時間値）（FAS、LOCF）

投与群	評価例数	眼圧値（2 時間値）		眼圧変化値 ^{a)}	群間比較	
		治療期開始日	治療期投与 4 週		群間差 ^{b)}	p 値 ^{c)}
本剤群	159	19.71 ± 1.79	16.57 ± 2.42	-3.14 ± 2.36	-1.34 [-1.83, -0.86]	<0.0001
0.5%TIM 群	163	19.72 ± 1.87	17.92 ± 2.75	-1.80 ± 2.06		
0.1%BMD/0.5%TIM（併用）群	58	19.81 ± 1.83	16.81 ± 2.18	-3.00 ± 2.23		

平均値 ± 標準偏差（mmHg）

a) 治療期投与 4 週における眼圧値（2 時間値）—治療期開始日における眼圧値（2 時間値）

b) 本剤群—0.5%TIM 群 [95%信頼区間]

c) t 検定（有意水準：両側 5%）

有害事象¹⁰⁾¹¹⁾は、23.9%（39/163 例）、17.7%（29/164 例）、19.0%（11/58 例）で認められた。死亡例はなく、死亡以外の重篤な有害事象は 0.5%TIM 群の 1 例（不整脈）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、11.0%（18/163 例）、4.3%（7/164 例）、8.6%（5/58 例）に認められ、主な事象は点状角膜炎（4 例、3 例、1 例）、眼刺激（4 例、2 例、1 例）、結膜充血（4 例、1 例、2 例）、角膜びらん（2 例、0 例、0 例）、眼部不快感（2 例、0 例、0 例）であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び眼科的検査（視力等）について、臨床的に問題となる変動は認めなかった。

7.3 長期投与試験（CTD 5.3.5.2-1: 3-01 試験<20 年 月～20 年 月>）

原発開放隅角緑内障（広義）⁴⁾又は高眼圧症と診断され、観察期として 0.5%TIM を 4 週間点眼し、観察期終了日（治療期開始日）の 0.5%TIM 投与前及び 2 時間後の有効性評価対象眼⁶⁾における眼圧値が 15 mmHg 以上かつ同時点の両眼の眼圧値が 31 mmHg 以下の患者（目標症例数 125 例）を対象に、本剤長期投与時における安全性及び有効性を検討することを目的とした非対照非遮蔽試験が実施された。

7) 観察期開始日の夜（21 時）から観察期終了日（治療期開始日）の朝（9 時）まで 0.5%TIM が投与され、観察期終了日（治療期開始日）の夜（21 時）から治療期の治験薬投与が開始された。

8) 治験薬の点眼順序は問わないが、1 剤目と 2 剤目の点眼間隔は 5 分以上 10 分以内とされた。

9) 本剤投与時と 0.1%BMD/0.5%TIM（併用）投与時の眼圧降下効果の類似性を検討するために参照群として設定された。

10) MedDRA/J version 19.1

11) 本試験では臨床検査は実施されていない。

用法・用量は観察期に 0.5%TIM を 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時及び 21 時）両眼に 4 週間点眼⁷⁾した後、治療期に本剤を 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時及び 21 時）両眼に 52 週間点眼すると設定された。

観察期に 0.5%TIM の投与を受けた 152 例のうち、治療期に本剤を投与された 136 例全例が安全性対象解析集団とされ、そのうち 4 例（併用禁止薬使用 2 例、治療期開始日以降の有効性データなし 2 例）を除く 132 例が FAS とされ、主要な有効性解析対象集団とされた。中止例は 28 例であり、主な中止理由は有害事象 20 例、同意撤回 3 例、治験実施計画書からの逸脱 3 例であった。

有効性評価項目である各評価時期における眼圧値（0 時間値及び 2 時間値）及び治療期開始日からの眼圧変化値は表 12 のとおりであり、本剤投与期間を通じて安定した眼圧下降効果が認められた。

表 12 3-01 試験の各評価時期における眼圧値及び眼圧変化値（0 時間値及び 2 時間値）（FAS）

評価時期	0 時間値			2 時間値		
	評価例数	眼圧値	眼圧変化値 ^{a)}	評価例数	眼圧値	眼圧変化値 ^{a)}
治療期開始日	132	18.13 ± 2.45		132	17.52 ± 2.30	
4 週	130	16.07 ± 2.37	-2.04 ± 1.65	130	14.67 ± 2.56	-2.82 ± 1.85
8 週	129	15.82 ± 2.45	-2.28 ± 1.99	129	14.52 ± 2.43	-2.96 ± 1.93
12 週	126	15.65 ± 2.42	-2.44 ± 2.10	126	14.06 ± 2.31	-3.41 ± 2.28
20 週	124	15.87 ± 2.80	-2.20 ± 2.34	124	14.29 ± 2.41	-3.17 ± 2.17
28 週	119	16.11 ± 2.62	-1.96 ± 2.33	119	14.38 ± 2.38	-3.10 ± 2.22
36 週	115	16.05 ± 2.77	-1.97 ± 2.35	115	14.11 ± 2.52	-3.30 ± 2.20
44 週	108	15.95 ± 2.71	-1.93 ± 2.42	108	14.48 ± 2.43	-2.83 ± 2.10
52 週	108	15.79 ± 2.65	-2.10 ± 2.03	107	14.50 ± 2.62	-2.85 ± 2.19

平均値 ± 標準偏差（mmHg）

a) 各評価時期における眼圧値—治療期開始日における眼圧値

有害事象¹⁰⁾（臨床検査値異常を含む）は、72.1%（98/136 例）に認められた。死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は 10 例（間質性肺疾患、熱中症・変形性関節症、骨髄異形成症候群、尿管結石症、黄疸、機械的イレウス、胃癌、乳癌、関節リウマチ、アルコール性肝疾患各 1 例）で認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は 14.7%（20/136 例）に認められ、内訳はアレルギー性結膜炎（7 例）、眼瞼炎（2 例）、アレルギー性結膜炎・眼瞼炎、眼乾燥、浮動性めまい、尿路結石、骨髄異形成症候群、椎間板突出、慢性腎臓病、乳癌、喘息、アレルギー性鼻炎、アルコール性肝疾患（各 1 例）であった。本剤との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 19.9%（27/136 例）に認められ、主な事象はアレルギー性結膜炎（12 例）、点状角膜炎（10 例）、眼瞼炎（3 例）、結膜充血（2 例）であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び眼科的検査（視力等）について、臨床的に問題となる変動は認めなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国内第Ⅲ相試験のデザインについて

機構は、国内第Ⅲ相試験（3-02 試験）における本剤の各成分の配合濃度及び対照薬の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤における各成分の配合濃度について、チモロールマレイン酸塩は 0.25%及び 0.5%製剤が本邦で承認されているが、本剤を使用する患者は単剤療法で効果不十分な患者であると想定し、より大きな眼圧下降効果を発揮することに意義があると考えたため、既承認の最高濃度である 0.5%を選択した。また、ブリモニジン酒石酸塩は既承認のアイファガン点眼液 0.1%と同じ 0.1%とした。

また、3-02 試験における対照薬について、本邦の緑内障薬物治療において、チモロールマレイン酸塩を含む β 遮断薬は PG 関連薬とともに第一選択薬として広く使用されている一方、ブリモニジン酒石酸塩は第一選択薬が効果不十分又は使用できない場合の第二選択薬として位置付けられており、他の緑内障治療薬との併用療法で使用されることが多い (7.R.4 参照)。このような各単剤の臨床的位置付けを踏まえると、本剤は主にチモロールマレイン酸塩で効果不十分な場合やチモロールマレイン酸塩及びブリモニジン酒石酸塩の併用時に併用薬剤数を減らす場合に投与されることが想定された。本剤の主たる投与対象を踏まえて、本剤の配合意義を示す 3-02 試験においては、0.5%TIM で効果不十分な患者を対象とした上で、本剤の 0.5%TIM に対する優越性を検証することとした。さらに、参照群として、0.1%BMD/0.5%TIM (併用) 群を設定することで、本剤投与時と各単剤併用時の有効性が同程度であることを確認することとした。

機構は、本剤における各成分の配合濃度の設定根拠は理解可能であり、また各単剤の臨床的位置付けを踏まえた本剤の主たる投与対象を考慮し、3-02 試験における対照薬を 0.5%TIM と設定したことについては、受入れ可能と考える。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 眼圧の日内変動を踏まえた有効性について

機構は、本剤の眼圧下降効果の 1 日を通じた持続性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

3-02 試験の眼圧測定時点について、眼圧の日内変動に対する 0.1%BMD 及び 0.5%TIM の作用を検討した海外臨床試験 (190342-005 試験) (CTD 1.13.1.1.9: 「アイファガン点眼液 0.1%」承認申請資料) では、0.1%BMD と 0.5%TIM で異なる眼圧下降プロファイルを示し、眼圧下降効果は、0 時間値及び 7 時間値以降では 0.1%BMD 群より 0.5%TIM 群で大きく、2 時間値では 0.5%TIM 群より 0.1%BMD 群で大きかった。以上の結果を踏まえ、1 日を通じた眼圧下降効果を評価するために、本試験ではピーク値として 2 時間値、トラフ値として 0 時間値、ピーク値及びトラフ値の中間として 7 時間値の計 3 時点¹²⁾を設定した。

3-02 試験において、治療期投与 4 週の各測定時点における眼圧変化値は表 13 のとおりであり、2 時間値及び 7 時間値については本剤群で 0.5%TIM 群よりも眼圧変化値が大きい傾向が認められた。また、各測定時点における眼圧変化値について、本剤群と 0.1%BMD/0.5%TIM (併用) 群との間で明らかな差異は認められなかった。

12) 0 時間値：朝の治験薬点眼前、かつ 9:00 $\pm$ 1 時間、2 時間値：朝の治験薬点眼後 2 時間 $\pm$ 30 分以内、かつ 12:30 まで、7 時間値：朝の治験薬点眼後 7 時間 $\pm$ 1 時間以内、かつ 18:00 まで。なお、7 時間値については同意が得られた患者のみ測定することとされ、全体集団と 7 時間値が測定された患者集団で患者背景に大きな差異は認められなかった。

表 13 3-02 試験の各測定時点における眼圧値及び眼圧変化値 (FAS^{a)}、LOCF)

投与群	本剤群			0.5%TIM 群			0.1%BMD/0.5%TIM (併用) 群		
評価例数 ^{a)}	137			137			47		
測定時点	0 時間値	2 時間値	7 時間値	0 時間値	2 時間値	7 時間値	0 時間値	2 時間値	7 時間値
治療期開始日の眼圧値	19.93 ± 1.88	19.73 ± 1.78	18.91 ± 2.42	20.22 ± 1.76	19.73 ± 1.87	19.16 ± 2.09	20.45 ± 1.82	19.98 ± 1.94	19.48 ± 2.17
治療期投与 4 週の眼圧値	18.05 ± 2.32	16.51 ± 2.32	16.94 ± 2.71	18.60 ± 2.53	18.05 ± 2.76	18.08 ± 2.50	18.13 ± 2.33	16.99 ± 2.28	17.14 ± 2.52
眼圧変化値 ^{b)}	-1.88 ± 2.17	-3.22 ± 2.16	-1.98 ± 2.24	-1.62 ± 1.96	-1.68 ± 2.06	-1.07 ± 1.97	-2.31 ± 2.04	-2.99 ± 2.33	-2.34 ± 2.09
試験期投与 4 週の眼圧変化値の群間差 ^{c)}	-0.55 [-1.13, 0.03]	-1.54 [-2.14, -0.93]	-1.14 [-1.77, -0.52]						

平均値 ± 標準偏差 (mmHg)

a) FAS のうち、7 時間値の測定に同意が得られた患者集団

b) 治療期投与 4 週における眼圧値—治療期開始日における眼圧値

c) 本剤群—0.5%TIM 群 [95%信頼区間]

機構は、本剤群と 0.5%TIM 群での治療期投与 4 週における眼圧変化値の群間差について、2 時間値及び 7 時間値と比較して 0 時間値で小さい傾向が認められることから、当該理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

0.1%BMD と 0.5%TIM の眼圧下降効果を比較した国内第Ⅲ相試験 (SNJ-2022/3-02 試験) (CTD 1.13.1.1.9: 「アイファガン点眼液 0.1%」承認申請資料) において、0.1%BMD 群及び 0.5%TIM 群における投与 4 週でのベースラインからの眼圧変化値 (平均値 ± 標準偏差) は、0 時間値でそれぞれ -3.1 ± 2.3 及び -4.6 ± 2.3 mmHg、2 時間値でそれぞれ -4.9 ± 2.0 及び -4.9 ± 2.3 mmHg、7 時間値でそれぞれ -3.4 ± 2.2 及び -3.9 ± 2.5 mmHg であり、0 時間値での眼圧下降効果は 0.5%TIM と比較して 0.1%BMD で小さかった。このため、3-02 試験においても、0 時間値ではブリモニジン酒石酸塩による眼圧下降効果が小さく、本剤群と 0.5%TIM 群との群間差が小さかった可能性が考えられる。また、観察期に 0.5%TIM を 4 週間点眼した 3-02 試験では、本剤群及び 0.5%TIM 群の治療期開始日における眼圧値 (0 時間値) はそれぞれ 19.9 ± 1.9 及び 20.2 ± 1.8 mmHg であり、上述の国内第Ⅲ相試験 (SNJ-2022/3-02 試験) の 0.1%BMD 群及び 0.5%TIM 群におけるベースラインの眼圧値 (それぞれ 22.4 ± 2.5 及び 22.5 ± 2.8 mmHg) よりも低かったことから、3-02 試験では眼圧下降効果の群間差が出にくかった可能性も考えられる。

7.R.2.2 ブリモニジン酒石酸塩単剤に対する本剤の有効性について

機構は、本邦においてブリモニジン酒石酸塩単剤を対照に本剤の有効性を検討することを目的とした臨床試験は実施されていないことから、ブリモニジン酒石酸塩単剤と比較した本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

上述の国内第Ⅲ相試験 (SNJ-2022/3-02 試験) で主要評価項目とされた、投与 4 週でのベースラインからの眼圧変化値 (0 時間値と 2 時間値の平均値、平均値 ± 標準偏差) は、0.1%BMD 群及び 0.5%TIM 群でそれぞれ -4.0 ± 2.0 及び -4.7 ± 2.1 mmHg であり、0.1%BMD の眼圧下降効果が 0.5%TIM の眼圧下降効果を上回る傾向は認められなかった。その上で、3-02 試験において、0.5%TIM 群に対する本剤群の優越性が検証されていること等を踏まえると、厳密な比較は困難であるものの、本剤の有効性はブリモニジン酒石酸塩単剤を上回ると推測できる。

機構は、以上の申請者の説明を了承するとともに、本剤の有効性について以下のように考える。

3-02 試験において、主要評価項目である治療期投与 4 週における眼圧変化値（2 時間値）について本剤群の 0.5%TIM 群に対する優越性が検証され、長期投与試験（3-01 試験）においては、治療期投与 52 週まで安定した本剤の眼圧下降効果が認められた。また、3-02 試験の治療期投与 4 週における眼圧変化値は 0 時間値、2 時間値及び 7 時間値のいずれにおいても 0.5%TIM 群と比較して本剤群で大きい傾向を示し、0.1%BMD/0.5%TIM（併用）群との比較においても明らかな差異は認められておらず、本剤の眼圧下降効果は 1 日を通じて持続することを確認した。以上より、0.5%TIM で効果不十分な原発開放隅角緑内障（広義）⁴⁾又は高眼圧症患者に対する本剤の有効性は示されたと判断できる。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 プリモニジン酒石酸塩及びチモロールマレイン酸塩の各単剤、並びにそれらの併用療法と比較した安全性について

機構は、プリモニジン酒石酸塩及びチモロールマレイン酸塩の各単剤、並びにプリモニジン酒石酸塩及びチモロールマレイン酸塩の併用療法と比較した本剤の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内臨床試験において、本剤、0.1%BMD 並びに 0.5%TIM 及び 0.1%BMD/0.5%TIM（併用）投与時に認められた主な有害事象は表 14 のとおりであり、すべての有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び個別の有害事象の発現割合が本剤投与時に顕著に増加する傾向は認められなかった。また、プリモニジン酒石酸塩及びチモロールマレイン酸塩はともに心拍数及び血圧低下作用を有することが一般に知られているが、当該作用を起因すると考えられる低血圧や徐脈等の有害事象は本剤群で認められておらず、各単剤投与時と比較して本剤投与時に低血圧や徐脈等の有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。以上より、0.1%BMD、0.5%TIM 及び 0.1%BMD/0.5%TIM（併用）と比較して、本剤の安全性に特段の問題は認められていないと考える。

表 14 国内臨床試験における主な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

試験	本剤の国内第Ⅲ相試験 (3-02 試験)			アイファガン点眼液 0.1%の国内第Ⅲ相試験 (SNJ-2022/3-02 試験)	
	本剤群	0.5%TIM 群	0.1%BMD/0.5%TIM（併用）群	0.1%BMD 群	0.5%TIM 群
投与群	163	164	58	109	98
評価例数	163	164	58	109	98
すべての有害事象	39 (23.9)	29 (17.7)	11 (19.0)	36 (33.0)	38 (38.8)
重篤な有害事象	0	1 (0.6)	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	2 (1.8)	1 (1.0)
眼局所の有害事象	26 (16.0)	15 (9.1)	7 (12.1)	19 (17.4)	27 (27.6)
点状角膜炎	8 (4.9)	9 (5.5)	3 (5.2)	6 (5.5)	13 (13.3)
眼刺激	4 (2.5)	3 (1.8)	1 (1.7)	0	9 (9.2)
結膜充血	4 (2.5)	1 (0.6)	2 (3.4)	2 (1.8)	5 (5.1)
アレルギー性結膜炎	2 (1.2)	0	0	1 (0.9)	1 (1.0)
角膜びらん	2 (1.2)	0	0	0	0
眼部不快感	2 (1.2)	0	0	0	0
眼そう痒症	1 (0.6)	0	0	3 (2.8)	2 (2.0)
結膜出血	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0
麦粒腫	1 (0.6)	0	0	0	0
睫毛乱生	1 (0.6)	0	0	0	0
結膜炎	0	1 (0.6)	0	0	1 (1.0)
眼瞼炎	0	0	0	0	1 (1.0)
眼局所以外の有害事象	17 (10.4)	17 (10.4)	4 (6.9)	18 (16.5)	16 (16.3)
上咽頭炎	6 (3.7)	5 (3.0)	0	8 (7.3)	9 (9.2)
眼挫傷	2 (1.2)	0	0	0	0
視野欠損	2 (1.2)	0	0	0	0
咽頭炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.9)	0
湿疹	1 (0.6)	0	0	0	0
肋間神経痛	1 (0.6)	0	0	0	0
膀胱炎	1 (0.6)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.0)
挫傷	0	0	1 (1.7)	1 (0.9)	0
浮動性めまい	0	0	0	2 (1.8)	0
関節痛	0	1 (0.6)	0	0	0
背部痛	0	0	1 (1.7)	0	0

MedDRA/J version 21.0、発現例数（発現割合（％））

7.R.3.2 長期投与時の安全性について

機構は、本剤を長期投与した際の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

3-01 試験における発現時期別の主な有害事象の発現状況は表 15 のとおりであり、個々の有害事象のうち、季節性アレルギー及びパラインフルエンザウイルス感染以外は、発現時期と発現割合との間に一定の傾向は認められなかった。なお、季節性アレルギー及びパラインフルエンザウイルス感染は季節との関連があると考えられた。また、重篤な有害事象については、投与 169 日以降に 10 例 11 件認められているが（7.3 参照）、いずれの事象も 1 件のみであり、特定の事象の発現割合は増加していないことに加え、治験薬との因果関係も否定されている。以上より、本剤を長期投与したときの安全性について特段の問題は認められていないと考える。

表 15 3-01 試験における発現時期別の主な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

投与日数	～84 日	85 日～168 日	169 日～252 日	253 日～
評価例数	136	136	136	136
すべての有害事象	45 (33.1)	20 (14.7)	18 (13.2)	15 (11.0)
重篤な有害事象	0	0	5 (3.7)	5 (3.7)
投与中止に至った有害事象	4 (2.9)	6 (4.4)	6 (4.4)	4 (2.9)
眼局所の有害事象	19 (14.0)	10 (7.4)	9 (6.6)	12 (8.8)
アレルギー性結膜炎	5 (3.7)	6 (4.4)	2 (1.5)	6 (4.4)
点状角膜炎	5 (3.7)	4 (2.9)	1 (0.7)	2 (1.5)
結膜出血	4 (2.9)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)
眼瞼炎	0	2 (1.5)	3 (2.2)	2 (1.5)
結膜炎	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.7)	0
季節性アレルギー	0	0	0	3 (2.2)
眼局所以外の有害事象	29 (21.3)	17 (12.5)	19 (14.0)	18 (13.2)
鼻咽頭炎	6 (4.4)	4 (2.9)	11 (8.1)	5 (3.7)
湿疹	3 (2.2)	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.7)
便秘	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
アレルギー性鼻炎	2 (1.5)	0	0	3 (2.2)
インフルエンザ	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (1.5)
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	1 (0.7)	3 (2.2)
背部痛	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	0
浮動性めまい	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)
糖尿病	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
関節痛	0	1 (0.7)	0	2 (1.5)

MedDRA/J version 19.1、発現例数（発現割合（%））

7.R.3.3 アイファガン点眼液 0.1%の製造販売後安全性情報について

機構は、ブリモニジン酒石酸塩及びチモロールマレイン酸塩に加えて他の緑内障治療薬を併用したときの安全性を含め、アイファガン点眼液 0.1%の製造販売後に安全性の懸念が認められていないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

アイファガン点眼液 0.1%の使用成績調査¹³⁾における主な有害事象の発現状況は表 16 のとおりである。死亡が 4 例認められたが、いずれもブリモニジン酒石酸塩との因果関係は否定された。ブリモニジン酒石酸塩単剤投与例と比較してブリモニジン酒石酸塩及びチモロールマレイン酸塩の全併用投与例では視野欠損及び眼局所以外の有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、当該事象のうちブリモニジン酒石酸塩との因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合は、ブリモニジン酒石酸塩単剤投与例でそれぞれ 1 例（0.1%）及び 8 例（0.9%）、ブリモニジン酒石酸塩及びチモロールマレイン酸塩の全併用投与例でそれぞれ 5 例（0.3%）及び 37 例（1.9%）であり、両集団で明確な差異は認められなかった。ブリモニジン酒石酸塩単剤投与例と比較してブリモニジン酒石酸塩及びチモロールマレイン酸塩の全併用投与例で低血圧や徐脈等の有害事象の発現割合が顕著に増加する傾向も認められなかった。また、視野欠損も含めて、ブリモニジン酒石酸塩及びチモロールマレイン酸塩の全併用投与例で認められた事象の多くは、併用されている各薬剤単剤の添付文書上で既に注意喚起されている事象であり、それ以外の事象についても発現割合は低く、安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、ブリモニジン酒石酸塩及びチモロールマレイン酸塩に加えて他の緑内障治療薬を併用したときを含めて、安全性上の重大な懸念は認められておらず、本剤を単剤又は他の緑内障治療薬と併用した際に、未知の事象が発現する可能性及び既知の事象の発現割合が増加する可能性は低いと考える。な

13) 各症例における観察期間は原則 1 年間以上、最長 2 年間とされ、3 カ月毎の観察所見が収集された。主な観察（調査）項目は、患者背景、アイファガン点眼液 0.1%の使用状況、併用薬・併用療法、眼科的検査（眼圧検査、視野検査）、有害事象、有効性評価とされた。

お、アイファガン点眼液 0.1%の製造販売後の副作用報告において、重篤な角膜混濁が認められたため、添付文書における使用上の注意の改訂を検討している。

表 16 アイファガン点眼液 0.1%の使用成績調査における主な有害事象の発現状況

	全投与例	ブリモニジン 酒石酸塩 単剤投与例	ブリモニジン酒石酸塩及びチモロールマレイン酸塩の併用投与例				
			全併用投与例	2 剤のみ ^{a)}	2 剤＋ PG 関連薬 ^{b)}	2 剤＋ CAI ^{c)}	その他 ^{d)}
評価例数	4666	887	1999	53	573	139	1234
すべての有害事象	1547 (33.2)	217 (24.5)	777 (38.9)	13 (24.5)	203 (35.4)	39 (28.1)	522 (42.3)
重篤な有害事象	123 (2.6)	10 (1.1)	71 (3.6)	1 (1.9)	11 (1.9)	3 (2.2)	56 (4.5)
投与中止に至った有害事象	639 (13.7)	123 (13.9)	264 (13.2)	7 (13.2)	72 (12.6)	11 (7.9)	174 (14.1)
眼局所の主な有害事象	1145 (24.5)	188 (21.2)	547 (27.4)	11 (20.8)	146 (25.5)	30 (21.6)	360 (29.2)
視野欠損	197 (4.2)	13 (1.5)	128 (6.4)	0	20 (3.5)	5 (3.6)	103 (8.3)
アレルギー性結膜炎	306 (6.6)	66 (7.4)	123 (6.2)	8 (15.1)	37 (6.5)	11 (7.9)	67 (5.4)
眼瞼炎	113 (2.4)	15 (1.7)	58 (2.9)	1 (1.9)	15 (2.6)	2 (1.4)	40 (3.2)
結膜充血	110 (2.4)	16 (1.8)	51 (2.6)	0	12 (2.1)	2 (1.4)	37 (3.0)
結膜炎	89 (1.9)	19 (2.1)	43 (2.2)	0	8 (1.4)	2 (1.4)	33 (2.7)
白内障	69 (1.5)	6 (0.7)	40 (2.0)	1 (1.9)	12 (2.1)	4 (2.9)	23 (1.9)
点状角膜炎	61 (1.3)	7 (0.8)	35 (1.8)	0	9 (1.6)	1 (0.7)	25 (2.0)
眼乾燥	46 (1.0)	11 (1.2)	20 (1.0)	0	6 (1.0)	1 (0.7)	13 (1.1)
眼局所以外の主な有害事象	575 (12.3)	43 (4.8)	337 (16.9)	6 (11.3)	70 (12.2)	13 (9.4)	248 (20.1)
浮動性めまい	24 (0.5)	3 (0.3)	8 (0.4)	0	6 (1.0)	0	2 (0.2)
傾眠	14 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)
上咽頭炎	6 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.3)	0	2 (0.3)	0	3 (0.2)
アレルギー性鼻炎	5 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
頭痛	5 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
認知症	4 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)
異常感	3 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
徐脈	3 (0.1)	0	3 (0.2)	0	0	1 (0.7)	2 (0.2)
血圧上昇	3 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)

MedDRA/J version 21.0、発現例数（発現割合（%））

a) ブリモニジン酒石酸塩及びチモロールマレイン酸塩のみの併用例

b) ブリモニジン酒石酸塩、チモロールマレイン酸塩及び PG 関連薬から成る 3 成分の併用例

c) ブリモニジン酒石酸塩、チモロールマレイン酸塩及び CAI から成る 3 成分の併用例

d) 上記 b)及び c)以外の併用例（4 成分以上が併用されている PG 関連薬又は CAI の併用例を含む）

機構は、本剤の安全性について以下のように考える。

本剤の 3-02 試験及び 3-01 試験、並びにアイファガン点眼液 0.1%の国内臨床試験（SNJ-2022/3-02 試験）の成績に加え、アイファガン点眼液 0.1%の使用成績調査における主な有害事象の発現状況も踏まえると、本剤投与時に、ブリモニジン酒石酸塩及びチモロールマレイン酸塩の各単剤、並びにそれらの併用療法と比較して、臨床上的新たな問題が生じる可能性は低い。また、アイファガン点眼液 0.1%の使用成績調査における主な有害事象の発現状況を踏まえると、本剤と他の緑内障治療薬併用時においても臨床上的問題が生じる可能性は低い。したがって、ブリモニジン酒石酸塩及びチモロールマレイン酸塩各単剤の添付文書において注意喚起されている内容を本剤でも同様に注意喚起することが妥当である。

7.R.4 本剤の配合意義及び臨床的位置付けについて

機構は、本剤の配合意義及び臨床的位置付けについて、本邦における緑内障及び高眼圧症に対する薬物治療の実態を踏まえ説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

現在の国内診療ガイドラインにおいて、緑内障及び高眼圧症に対しては点眼剤による薬物治療が第一選択であり、まずは単剤療法から開始し、目標眼圧に達していない等、有効性が十分でない場合には多剤併用療法を行うとされている。株式会社 JMDC の健康保険データベースを用いた 2017 年 4 月～2018

年3月の使用実態調査では、眼圧下降剤が2成分以上処方されている緑内障及び高眼圧症患者の割合は46%（3成分以上：21%）と推測されている。なお、多剤併用療法特有の問題点として、アドヒアランスの低下や点眼剤に含まれる保存剤による角膜上皮障害、点眼間隔を十分に空けずに投与することによる治療効果の減弱（洗い流し効果）等が認められ（薬局 2014; 65: 1835-9 等）、国内診療ガイドラインでは、多剤併用療法の際にはアドヒアランスの向上のために配合点眼剤の使用を考慮するとされている。上述の使用実態調査によると、本剤の配合成分の一つであるブリモニジン酒石酸塩が処方されている緑内障及び高眼圧症患者のうち、約85%が他剤と併用されており、このうち約64%でβ遮断薬が併用され、β遮断薬のうちチモロールマレイン酸塩は最も併用頻度が高い。このようにブリモニジン酒石酸塩とチモロールマレイン酸塩を含むβ遮断薬は一定の併用実態があるものの、本邦ではブリモニジン酒石酸塩及びβ遮断薬が配合された点眼剤は承認されていないため、本剤により併用薬剤数が低減され、患者の利便性及びアドヒアランスの向上が期待できると考える。

0.5%TIM で効果不十分な患者を対象とした3-02試験において、本剤は0.5%TIM と比較し統計学的に有意な眼圧下降効果を示すとともに、その効果は0.1%BMD/0.5%TIM（併用）群と同程度であった（7.2参照）。当該結果より、本剤はβ遮断薬で効果不十分な患者に対して更なる眼圧下降効果を示すことが期待できるとともに、ブリモニジン酒石酸塩及びチモロールマレイン酸塩の併用療法からの切替えが可能な薬剤であることが確認できたと考える。また、本剤の主な投与対象はチモロールマレイン酸塩を含むβ遮断薬で効果不十分な患者であると考え、国内診療ガイドラインでは併用療法を行う際に、薬理学的な作用点等を考慮して、PG 関連薬、β遮断薬、CAI、α₂受容体作動薬、Rho キナーゼ阻害薬等を候補薬剤とするとされていることから、PG 関連薬等で効果不十分である患者に対しても、薬理学的な作用点が異なる本剤への切替えや本剤の併用投与が考慮される可能性がある。その上で、ブリモニジン酒石酸塩は単剤療法に加えてPG 関連薬との併用療法における有効性が示されていることを以て、他の緑内障治療薬で効果不十分又は使用できない緑内障及び高眼圧症患者が投与対象とされていることも踏まえると、ブリモニジン酒石酸塩を含む本剤の投与対象についても、β遮断薬からの切替え例のみに限定せずに、他の緑内障治療薬で効果不十分な場合とすることが適切と考えた。

なお、国内診療ガイドラインにおいて、原則として初回は単剤から開始することが望ましい旨や単剤での効果が不十分であるときには多剤併用療法（配合点眼薬を含む）を行う旨が記載されていることを踏まえると、配合剤である本剤よりもまずは単剤療法を優先すべきと考えられることから、効能・効果に関連する使用上の注意において、原則として単剤での治療を優先する旨の注意喚起を行う必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の配合意義について、併用療法において適切な点眼間隔を空けずに投与した場合、先に投与された薬剤が洗い流されることによる治療効果減弱の懸念があり、投与間隔を一定期間空けることが必要であるとされていることを考慮すると、配合点眼剤である本剤は患者の利便性の向上に資するものである。また、本剤の配合成分である各単剤の臨床的位置付け、及び0.5%TIM で効果不十分な患者を対象とした3-02試験において0.5%TIM 群と比較し統計学的に有意な本剤の眼圧下降効果が示されていること等を踏まえると（7.R.2参照）、本剤の配合意義の科学的合理性は説明可能である。

本剤の臨床的位置付けについて、医療現場ではブリモニジン酒石酸塩とβ遮断薬が一定程度併用されている一方、ブリモニジン酒石酸塩とβ遮断薬を含む配合点眼剤は承認されていないことを踏まえると、ブリモニジン酒石酸塩とチモロールマレイン酸塩の配合剤である本剤は緑内障及び高眼圧症治療におけ

る選択肢の一つとなり得る。また、本剤の投与対象を β 遮断薬からの切替え例に限定しないことについては、本邦における併用実態や配合成分の一つであるブリモニジン酒石酸塩の承認状況等を考慮すると受入れ可能である。

なお、国内診療ガイドラインに示されているとおり、緑内障及び高眼圧症に対する薬物治療では原則として単剤療法が優先されるべきであることから、既承認の配合点眼剤と同様に、本剤についても効能・効果に関連する使用上の注意において、原則として単剤での治療を優先する旨の注意喚起を行うとする申請者の対応は適切である。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、本剤の臨床試験成績等を踏まえ、製造販売後における医薬品安全性監視活動の方策を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の臨床試験成績、アイファガン点眼液 0.1%の製造販売後安全性情報等から、本剤で懸念される新たなリスクは見い出されていない（7.R.3 参照）。また、本剤投与時の重要なリスクとして、心・血管系の有害事象（心ブロック、うっ血性心不全、心停止等）や呼吸器系の有害事象（気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全等）等があるが、これらはチモロールマレイン酸で既知の事象であることに加え、当該事象の発現割合は低く、使用成績調査では当該事象を収集できないおそれがあること等も踏まえると、本剤については、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集することが適切と考える。

機構は、以下の点を踏まえると、現時点では、本剤の製造販売後において追加の医薬品安全性監視活動を実施せず、通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナルを検出した上で、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

- 本剤の効能・効果及び用法・用量は、本剤の有効成分であるブリモニジン酒石酸塩及びチモロールマレイン酸塩の承認効能・効果及び用法・用量の範囲内と考えられること。
- ブリモニジン酒石酸塩及びチモロールマレイン酸塩の併用療法は、既に国内で一定程度の使用経験があると考えられること（7.R.4 参照）。
- 本剤の 3-02 試験及び 3-01 試験成績等から、本剤投与時に、チモロールマレイン酸塩単剤、ブリモニジン酒石酸塩単剤及びそれらの併用療法と比較して、臨床上の新たな問題が生じる可能性は低いと考えられること（7.R.3.1 及び 7.R.3.2 参照）。
- チモロールマレイン酸塩は国内での使用経験が豊富にあると判断できること。
- アイファガン点眼液 0.1%の使用成績調査等において、ブリモニジン酒石酸塩単剤、ブリモニジン酒石酸塩とチモロールマレイン酸塩との併用療法、並びに当該併用療法と他の緑内障治療薬との併用において、安全性上の重大な懸念は認められていないことから、本剤投与時及び本剤に加え他の緑内障治療薬を投与したときに臨床上の新たな問題が生じる可能性は低いと考えられること（7.R.3.3 参照）。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、他の緑内障治療薬が効果不十分な緑内障及び高眼圧症に対する本品目の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は既承認の配合点眼剤に含まれない α_2 受容体作動薬を配合しており、緑内障及び高眼圧症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。なお、機構は、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和元年 8 月 9 日

申請品目

〔販 売 名〕 アイベータ配合点眼液
〔一 般 名〕 ブリモニジン酒石酸塩、チモロールマレイン酸塩
〔申 請 者〕 千寿製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 30 年 12 月 25 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 本剤の配合意義及び臨床的位置付けについて

機構は、審査報告（1）では、緑内障及び高眼圧症に対する薬物治療では原則として単剤療法が優先されるべきであることから、効能・効果に関連する使用上の注意において、原則として単剤での治療を優先する旨の注意喚起を行うとする申請者の対応は適切であると考えた（7.R.4 参照）。しかしながら、第二選択薬として位置付けられているブリモニジン酒石酸塩を配合する本剤の投与対象は他の緑内障治療薬で効果不十分な患者であり、 β 遮断薬又は PG 関連薬の単剤での治療等に先立ち本剤を投与することは推奨されないと考えられたことを踏まえ再検討した結果、当該注意喚起から原則とする旨を削除することが適切と判断した。以上の機構の判断は専門委員にも支持されたことから、機構は、効能・効果に関連する使用上の注意において、単剤での治療を優先する旨を注意喚起するよう申請者に求めたところ、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 17 に示す安全性検討事項を設定すること、追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施せず、通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナルを検出することが適切と判断した。

表 17 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全 - 心ブロック、うっ血性心不全、心停止 - 脳虚血、脳血管障害 - 失神	- 眼類天疱瘡 - 全身性エリテマトーデス	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

2. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
2	14	承認されている	承認及び販売されている
18	7	約 64%	約 73%

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

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新医療用配合剤であることから再審査期間は 6 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能・効果〕

次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合：緑内障、高眼圧症

〔用法・用量〕

1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度－時間曲線下面積
CAI	Carbonic Anhydrase Inhibitors	炭酸脱水酵素阻害薬
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
COMBIGAN		海外において承認されているブリモニジン酒石酸塩を 0.2%及びチモロールを 0.5%含有する配合点眼剤
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
JW	Japanese White	日本白色種
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LOCF	Last Observation Carried Forward	
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト種
PG	Prostaglandin	プロスタグランジン
RH	Relative Humidity	相対湿度
t _{1/2}	Elimination Half-life	消失半減期
t _{max}	Time to Maximum Concentration	最高濃度到達時間
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		緑内障診療ガイドライン（第4版）（日眼会誌 2018; 122: 5-53）
0 時間値		治験薬投与前の眼圧（変化）値
2 時間値		治験薬投与 2 時間後の眼圧（変化）値
7 時間値		治験薬投与 7 時間後の眼圧（変化）値
1-01 試験		SJP-0135/1-01 試験
3-01 試験		SJP-0135/3-01 試験
3-02 試験		SJP-0135/3-02 試験
0.1%BMD		ブリモニジン酒石酸塩を 0.1%含有する点眼剤
0.2%BMD		ブリモニジン酒石酸塩を 0.2%含有する点眼剤
0.1%BMD/0.5%TIM（併用）		ブリモニジン酒石酸塩を 0.1%含有する点眼剤とチモロールを 0.5%含有する点眼剤との併用
0.2% ¹⁴ C-BMD		¹⁴ C 標識されたブリモニジン酒石酸塩を 0.2%含有する点眼剤

0.5% ³ H-TIM		³ H 標識されたチモロールを 0.5%含有する点眼剤
0.5%TIM		チモロールを 0.5%含有する点眼剤
日局		第十七改正日本薬局方
0.2% ¹⁴ C-BMD/0.5% ³ H-TIM		¹⁴ C 標識されたブリモニジン酒石酸塩を 0.2%及び ³ H 標識されたチモロールを 0.5%含有する配合点眼剤
本剤		アイベータ配合点眼液