

審議結果報告書

令和 4 年 8 月 29 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 グラアルファ配合点眼液
〔一 般 名〕 リパスジル塩酸塩水和物、ブリモニジン酒石酸塩
〔申 請 者 名〕 興和株式会社
〔申請年月日〕 令和 3 年 11 月 25 日

〔審 議 結 果〕

令和 4 年 8 月 25 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。

審査報告書の修正表

[販 売 名] グラアルファ配合点眼液
[一 般 名] リパスジル塩酸塩水和物、ブリモニジン酒石酸塩
[申 請 者] 興和株式会社
[申請年月日] 令和3年11月25日

令和4年8月4日付の上記品目の審査報告書別紙について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
17	表14 結膜充血	コホート別 コホート1 PG併用 : 33 (68.8)	コホート別 コホート1 PG併用 : 33 (66.8)

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和4年8月4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] グラアルファ配合点眼液
- [一 般 名] リパスジル塩酸塩水和物、ブリモニジン酒石酸塩
- [申 請 者] 興和株式会社
- [申請年月日] 令和3年11月25日
- [剤形・含量] 1 mL 中にリパスジル塩酸塩水和物 4.896 mg（リパスジルとして 4.0 mg）及びブリモニジン酒石酸塩 1.0 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 4 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] グラアルファ配合点眼液
[一 般 名] リパスジル塩酸塩水和物、ブリモニジン酒石酸塩
[申 請 者] 興和株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 11 月 25 日
[剤形・含量] 1 mL 中にリパスジル塩酸塩水和物 4.896 mg (リパスジルとして 4.0 mg) 及びブリモニジン酒石酸塩 1.0 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又は使用できない場合：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	4
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	7
7. 臨床の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	26
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	26

[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、ROCK 阻害薬であるリパスジル塩酸塩水和物（リパスジルとして 0.4%含有）及び α_2 作動薬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）を有効成分とする配合点眼剤である。本邦において、リパスジル塩酸塩水和物を単一の有効成分とする点眼剤としてグラナテック点眼液 0.4%が 2014 年 9 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、ブリモニジン酒石酸塩を単一の有効成分とする点眼剤としてアイファガン点眼液 0.1%が 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、以降後発医薬品が複数承認されている。なお、ブリモニジン酒石酸塩を有効成分の一つとして含有する配合点眼剤が複数承認されているが、リパスジル塩酸塩水和物を有効成分の一つとして含有する配合点眼剤は承認されていない。

本邦において、2020 年 2 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。

なお、2022 年 5 月末現在、海外において本剤が承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 リパスジル塩酸塩水和物

リパスジル塩酸塩水和物は、既承認製剤であるグラナテック点眼液 0.4%に用いられている原薬と同一である。

2.1.2 ブリモニジン酒石酸塩

2.1.2.1 特性

ブリモニジン酒石酸塩は、白色、微黄色又は微褐色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、pH、比旋光度、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXについて検討されている。

ブリモニジン酒石酸塩の化学構造は、UV/VIS、IR、核磁気共鳴スペクトル (^1H -、 ^{13}C -)、質量スペクトル及び元素分析により確認されている。

2.1.2.2 製造方法

ブリモニジン酒石酸塩の製造方法は、MF（MF 登録番号 XXXXXXXXXX）に登録されているとおりであり、既承認製剤に用いられている原薬と同一である。

2.1.2.3 原薬の管理

ブリモニジン酒石酸塩の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、UV/VIS）、比旋光度、純度試験〔類縁物質（HPLC）、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX）〕、乾燥減量、強熱残分及び定量法（電位差滴定法）が設定されている。

2.1.2.4 原薬の安定性

ブリモニジン酒石酸塩の主な安定性試験は表 1 のとおりであり、長期保存試験の結果は 48 カ月まで安定、60 カ月時点において 1 ロットで純度試験〔類縁物質〕に規格の逸脱が認められた。加速試験の結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、光に安定であった。

表 1 原薬（ブリモニジン酒石酸塩）の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	25°C±2°C	60%RH±5%RH	二重ポリエチレン袋	60 カ月
加速試験	/3 ロット	40°C±2°C	75%RH±5%RH	/ポリエチレン容器	6 カ月

以上より、ブリモニジン酒石酸塩のリテスト期間は、二重ポリエチレン袋/ポリエチレン容器に入れて室温保存するとき、48 カ月と設定された。

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 中にリパスジル塩酸塩水和物 4.896 mg 及びブリモニジン酒石酸塩 1.0 mg を含有する点眼剤である。製剤には、リン酸二水素ナトリウム、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム、濃ベンザルコニウム塩化物液 50 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、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXXXX、XXXXXX、XXXX、XXXX、XXXX、包装・表示・保管・試験からなり、XXXX工程、XXXXXX工程及びXXXX工程が重要工程とされている。なお、XXXX工程、XXXXXX工程、XXXXXX工程、XXXX工程及びXXXXXX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）、浸透圧比、pH、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法〔リパスジル（HPLC）、ブリモニジン酒石酸塩（HPLC）〕が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、紫外線吸収剤含有褐色ポリプロピレン製容器に充てんされた製剤は光に安定であった。なお、使用時を想定した開封後の安定性試験¹⁾の結果、開封後 28 日間安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	25°C±2°C	40%RH±5%RH	紫外線吸収剤含有褐色ポリ	24 カ月
加速試験	/3 ロット	40°C±2°C	25%RH 以下	プロピレン製容器/ラベル	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、紫外線吸収剤含有褐色ポリプロピレン製容器に入れ、シュリンクラベル包装し室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験はXXXX 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

本剤の非臨床薬理試験として、本剤を用いた効力を裏付ける試験の成績が提出された。なお、投与濃度は、リパスジル点眼液ではリパスジルとしての濃度で、ブリモニジン点眼液ではブリモニジン酒石酸塩としての濃度で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 眼圧下降作用（CTD 4.2.1.1-1）

1) 紫外線吸収剤含有褐色ポリプロピレン製容器を倒立状態で保管（25°C±2°C/60%RH±5%RH）し、1 日 2 回、検体 1 本につき 1 回 2 滴の滴下操作を 28 日間行った後、容器中の残液について試験を実施した。

正常眼圧の白色ウサギの片眼に、本剤 50 µL を単回点眼投与（本剤群）又はリパスジル点眼液 0.4% とブリモニジン点眼液 0.1% をそれぞれ 50 µL 単回点眼投与（併用群）したときの、点眼 6 時間後までの眼圧変化量が非点眼群を含む 3 群 3 期クロスオーバー法（休薬期間 3 日間）で検討された。その結果、本剤群及び併用群のいずれも、点眼 1 時間後をピークとした眼圧下降作用が認められ、点眼前値からの眼圧変化量は点眼 0.5、1、2 及び 3 時間後において非点眼群と比較して統計学的な有意差が認められた。本剤群と併用群の間にはいずれの時点でも統計学的な有意差は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 眼圧下降作用について

申請者は、本剤の眼圧降下作用について以下のように説明している。

リパスジルは、ROCK1 及び ROCK2 を選択的に阻害することで、線維柱帯路からの房水流出を促進し、眼圧下降作用を示すと考えられている（「グラナテック点眼液 0.4%」申請資料概要）。また、ブリモニジンは交感神経 α_2 受容体を選択的に作動させることで、毛様体上皮での房水産生を抑制し、さらにぶどう膜強膜流出路からの房水流出を促進し、眼圧下降作用を示すと考えられている（Surv Ophthalmol 1996; 41: S9-18、Arch Ophthalmol 1995; 113: 1514-7）。両薬剤の眼圧下降機序は異なることから、両薬剤を併用することで相加的な眼圧下降作用を示すことが期待され、また併用による相加的な眼圧下降作用がヒト及びウサギで報告されている（日眼会誌 2018; 122: 453-9、J Ophthalmol 2017: 2017; Article ID 7079645）。

正常眼圧の白色ウサギを用いた検討において、本剤を点眼又はリパスジル点眼液 0.4% とブリモニジン点眼液 0.1% を併用点眼したときの眼圧下降作用は同様であった（3.1.1 参照）。

以上から、本剤に含まれる各単剤を併用することにより相加的な眼圧下降作用が期待でき、また本剤は各単剤を併用する際と同程度の眼圧下降作用が得られることが期待できると考える。

機構は、申請者の説明に特に問題はなく、本剤を点眼投与又はリパスジル点眼液 0.4% とブリモニジン点眼液 0.1% を併用点眼投与したときの眼圧下降作用は同様であることは示されたと考えるが、ヒトにおける本剤の各単剤と比較した有効性及び配合意義については、臨床試験成績等を踏まえて、7.R.1 項及び 7.R.3 項で引き続き検討する。

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

本剤の非臨床薬物動態試験として、ウサギにおける吸収及び分布に関する試験の成績が提出された。なお、代謝及び排泄に関しては、各単剤の承認審査時に既に評価済みであり、点眼投与後のリパスジル及びブリモニジンの血漿中濃度はいずれも微量であることから、体内に吸収された後の両薬物の薬物動態は各単剤点眼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、眼房水及び虹彩・毛様体中のリパスジル及びブリモニジン濃度は、LC-MS/MS（リパスジルの定量下限：血漿 0.1 ng/mL、眼房水 1.5 ng/mL、虹彩・毛様体 100 ng/g、ブリモニジンの定量下限：血漿 0.01 ng/mL、眼房水 0.5 ng/mL、虹彩・毛様体 10 ng/g）により測定された。

なお、投与濃度は、リパスジル点眼液ではリパスジルとしての濃度で、ブリモニジン点眼液ではブリモニジン酒石酸塩としての濃度で示す。また、薬物動態パラメータは、リパスジル及びブリモニジンともに、それらの遊離塩基濃度に基づき算出された。

4.1 吸収・分布（CTD 4.2.2.2-1）

雄性有色ウサギに本剤、リパスジル点眼液 0.4%又はブリモニジン点眼液 0.1% 50 μ L/眼を両眼に単回点眼投与したとき、血漿中、眼房水中及び虹彩・毛様体中のリパスジル及びブリモニジンの薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。

表 3 雄性有色ウサギに本剤、リパスジル点眼液 0.4%又はブリモニジン点眼液 0.1%を単回点眼投与したときの血漿中、眼房水中又は虹彩・毛様体中の薬物動態パラメータ

測定対象		投与薬剤	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
血漿	リパスジル	本剤	3	70.7 $\pm$ 12.3	0.1 [0.1, 0.1] ^{a)}	43.9 $\pm$ 6.1	0.85 $\pm$ 0.15
		リパスジル	3	60.5 $\pm$ 13.3	0.1 [0.1, 0.1] ^{a)}	34.1 $\pm$ 10.3	0.80 $\pm$ 0.25
	ブリモニジン	本剤	3	6.87 $\pm$ 2.33	0.1 [0.1, 0.25] ^{a)}	5.37 $\pm$ 1.18	0.80 $\pm$ 0.06
		ブリモニジン	3	3.61 $\pm$ 0.99	0.25 [0.25, 0.5] ^{a)}	4.68 $\pm$ 1.05	0.79 $\pm$ 0.05
眼房水	リパスジル	本剤	3/時点	3540	0.3	8950	30.6
		リパスジル	3/時点	3570	0.3	5050	18.8
	ブリモニジン	本剤	3/時点	267	0.3	784	28.8
		ブリモニジン	3/時点	1130	0.3	1330	28.6
虹彩・毛様体	リパスジル	本剤	3/時点	44700	1.0	2100000	73.7
		リパスジル	3/時点	25500	1.0	1540000	81.0
	ブリモニジン	本剤	3/時点	3600	24.0	428000	—
		ブリモニジン	3/時点	8240	4.0	666000	153

平均値 $\pm$ 標準偏差又は平均値、—：算出せず

a) 中央値 [範囲]

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、本剤及び各単剤投与時の薬物動態（表 3）に関し、各単剤投与時と比較して本剤投与時において、①血漿中ブリモニジンの C_{max} が高く、t_{max} が短縮したこと、②眼房水中リパスジルの AUC_{0-t} 及び虹彩・毛様体中リパスジルの C_{max} が高かったこと、③眼房水中及び虹彩・毛様体中ブリモニジンの C_{max} 及び AUC_{0-t} が低かったことについて、その原因を考察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。

①について、本剤群ではリパスジルの ROCK 阻害作用に基づく血管平滑筋の弛緩作用により、点眼直後のブリモニジンの循環血への移行が増加したため、血漿中ブリモニジン濃度における t_{max} が短縮し、C_{max} が高値となったと考えられる。なお、ブリモニジンは交感神経 α_1 受容体を介した血管平滑筋の収縮作用を有するが、ウサギにブリモニジンとリパスジルを併用点眼投与したときに交感神経 α_1 受容体に対する作用である一過性の眼圧上昇が認められなかったことが報告されていること（J Ophthalmol 2017; 2017; Article ID 7079645）を踏まえると、ウサギではリパスジルの血管平滑筋に対する弛緩作用がブリモニジンによる収縮作用よりも優位に働いたため、リパスジルの循環血への移行に変化はなく、血漿中リパスジル濃度は本剤投与時と単剤投与時で大きな差異がなかったと考えられる。

②及び③について、点眼投与された薬物は角膜を介して眼房水及び虹彩・毛様体へ移行するが、薬物の生体膜透過性は酸塩基解離定数及び pH に基づく分子型－イオン型割合の影響を受けることが知られており、角膜を介した β 遮断薬の吸収は点眼液 pH の影響を受けることが報告されている（Pharm Res 1991; 8: 1166-74）。リパスジル及びブリモニジンはいずれも塩基性化合物であり、製剤 pH の上昇に伴い分子型の割合が増加するため、角膜透過性が高くなると推測される。本剤、リパスジル点眼液 0.4%及びブリモニジン点眼液 0.1%の pH はそれぞれ 6.5、6.0 及び 7.0 であるため、本剤ではリパスジル点眼液 0.4%と比較して角膜透過性が高く、ブリモニジン点眼液 0.1%と比較して角膜透過性が低くなった結果、本剤投与時のリパスジルの眼内濃度はリパスジル点眼液 0.4%投与時よりも高く、ブリモニジンの眼内濃度はブリモニジン点眼液 0.1%投与時よりも低くなったと考えられる。

機構は、以上について了承し、提出された試験成績に特段の問題はないと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験として、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（充血評価試験、不純物の安全性評価）の成績が提出された。なお、投与濃度は、リパスジル点眼液ではリパスジルとしての濃度で、ブリモニジン点眼液ではブリモニジン酒石酸塩としての濃度で示す。

5.1 局所刺激性試験

ウサギを用いて眼粘膜に対する本剤の一次刺激性及び累積刺激性が評価された結果、リパスジルの薬理作用に基づく結膜の発赤が認められたものの、懸念すべき局所刺激性は認められなかったことから（表 4）、本剤をヒトに点眼投与したときに、眼局所刺激性が問題となる可能性は低いと申請者は説明している。

表 4 局所刺激性試験成績の概略

試験系	試験方法	結果	CTD
雄ウサギ (JW)	本剤を 1 日 2 回又は 1 日 8 回片眼に 1 日間点眼投与したときの眼粘膜に対する一次刺激性を評価。比較対照として、ブリモニジン点眼液 0.1% の単独投与群、及びブリモニジン点眼液 0.1% とリパスジル点眼液 0.4% の併用投与群を設け、同様に評価。	本剤群では、結膜の発赤が投与後 1 時間に認められたが、以降の観察では消失し、眼粘膜刺激性は「實際上刺激性なし」に分類され、ブリモニジン点眼液 0.1% とリパスジル点眼液 0.4% の併用投与群と同様であった。また、特記すべき瞬目反応及び角膜上皮障害は認められなかった。	4.2.3.6-1
雄ウサギ (JW)	本剤を 1 日 4 回片眼に 2 週間反復点眼投与したときの眼粘膜に対する累積刺激性を評価。比較対照として、プラセボ点眼液群を設け、同様に評価。	本剤群では、投与期間を通して結膜の発赤が認められたが、累積刺激性は認められなかった。また、特記すべき瞬目反応及び角膜上皮障害は認められず、眼球（視神経を含む）及び付属器に対する病理組織学的変化も認められなかった。	4.2.3.6-2

5.2 その他の毒性試験

5.2.1 眼球結膜に対する充血評価試験

ウサギを用いて眼球結膜に対する本剤の充血誘発作用が評価された結果、本剤の充血の発現時間はリパスジル点眼液 0.4% よりわずかに延長する可能性が示唆されたが、充血の程度は増強しないこと、本剤の充血の発現推移はブリモニジン点眼液 0.1% とリパスジル点眼液 0.4% の併用投与と同様であったことから（表 5）、本剤をヒトに点眼投与したときに、臨床上問題となるような充血が発現する可能性は低いと申請者は説明している。

表 5 眼球結膜に対する充血評価試験成績の概略

試験系	試験方法	結果	CTD
雄ウサギ (JW)	本剤を 1 日 2 回片眼に 1 日間点眼投与したときの眼球結膜に対する充血誘発作用を評価。比較対照として、リパスジル点眼液 0.4% の単独投与群、及びブリモニジン点眼液 0.1% とリパスジル点眼液 0.4% の併用投与群を設け、同様に評価。	本剤群では、投与後 5 分から充血が認められ、リパスジル点眼液 0.4% の単独投与群と比較し、充血の発現時間の延長が認められたが、充血の程度に増強は認められなかった。また、本剤群ではブリモニジン点眼液 0.1% とリパスジル点眼液 0.4% の併用投与群と比較し、充血の発現時間及び程度は同様であった。	4.2.3.7-1

5.2.2 不純物の安全性評価

『「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン」の一部改正について』（平成 30 年 6 月 27 日付け薬生薬審発 0627 第 1 号）に基づき、本剤中に含まれ得る不純物について、*in silico* (Q)SAR 解析が実施された結果、原薬（ブリモニジン酒石酸塩）に由来する不純物である Impurity G に対して変異原性の懸念を示唆する警告構造が認められた（CTD 4.2.3.7.6-1）。しかしながら、*in silico* (Q)SAR 解析で同様の警告構造が認められた原薬（ブリモニジン酒石酸塩）又は類似構造を有する類似化合物の細菌を用いる復帰突然変異試験が陰性であることを踏まえ、Impurity G は非変異原性不純物と判断したと申請者は説明している。

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、本剤の安全性について毒性学的観点からは特段の問題はないと考えるが、ヒトにおける本剤の局所刺激性及び充血誘発作用の影響は、臨床試験成績等を踏まえて、7.R.2 項で引き続き検討する。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

ヒト血漿中リパスジル及びリパスジルの代謝物 (M1)、並びに血漿中ブリモニジン濃度は、LC-MS/MS (リパスジル及びリパスジルの代謝物 (M1) の定量下限:0.100 ng/mL、ブリモニジンの定量下限:2.00 pg/mL) により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験 (CTD 5.3.3.1-1 : K-232-04 試験) の成績が提出された。なお、リパスジル点眼液としてはリパスジルとして 0.4% を含有する点眼剤が、ブリモニジン点眼液としてはブリモニジン酒石酸塩として 0.1% を含有する点眼剤が用いられた。また、薬物動態パラメータは、リパスジル及びブリモニジンともに、それらの遊離塩基濃度に基づき算出された。

6.2.1 健康成人における検討 (CTD 5.3.3.1-1 : K-232-04 試験)

日本人健康成人 (薬物動態評価例数 : 17 例) に、本剤、リパスジル点眼液又はブリモニジン点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回 (9 時及び 21 時) 両眼に 8 日間²⁾点眼投与したとき、投与 8 日目における血漿中リパスジル及びリパスジルの代謝物 (M1)、並びに血漿中ブリモニジンの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 日本人健康成人に本剤、リパスジル点眼液又はブリモニジン点眼液を反復点眼投与したときの血漿中リパスジル及びリパスジルの代謝物 (M1)、並びに血漿中ブリモニジンの薬物動態パラメータ

測定対象	投与薬剤	例数	C _{max} ^{a)}	t _{max} (h)	AUC _{0-τ} ^{b)}	t _{1/2} (h)
リパスジル	本剤	17	0.41 ± 0.26	0.08 [0.08, 0.25]	0.14 ± 0.11	0.33 ^{c)}
	リパスジル	17	0.80 ± 0.63	0.08 [0.08, 0.25]	0.23 ± 0.18	0.25 ^{c)}
リパスジルの代謝物 (M1)	本剤	17	0.82 ± 0.41	0.50 [0.50, 1.00]	2.79 ± 1.45	3.10 ± 0.57
	リパスジル	17	1.07 ± 0.55	0.50 [0.50, 0.50]	3.37 ± 2.01	3.26 ± 1.18
ブリモニジン	本剤	17	38.0 ± 19.9	0.08 [0.08, 0.25]	66.8 ± 31.3	1.90 ± 0.59
	ブリモニジン	17	24.0 ± 8.91	0.50 [0.25, 1.00]	83.4 ± 32.2	2.09 ± 0.66

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) リパスジル及びリパスジルの代謝物 (M1) : ng/mL、ブリモニジン : pg/mL

b) リパスジル及びリパスジルの代謝物 (M1) : ng·h/mL、ブリモニジン : pg·h/mL、c) 1 例

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤及び各単剤投与時における薬物動態の差異について

機構は、臨床薬理試験 (K-232-04 試験) において、リパスジル群と比較して本剤群で血漿中リパスジルの未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-τ} が低かったこと、及びブリモニジン群と比較して本剤群で血漿中ブリモニジンの C_{max} が高く、t_{max} が短縮したことについて、その原因を考察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。

2) 8 日目は朝 (9 時) のみ治験薬が投与された。

リパスジル及びブリモニジンは点眼投与後に、一部は眼周囲血管から、多くは鼻涙管を通り鼻粘膜血管から循環血へ移行する。本剤を点眼投与後、ブリモニジンの交感神経 α_1 受容体を介した血管平滑筋の収縮作用により眼周囲血管や鼻粘膜血管が収縮することで、リパスジル群と比較して本剤群で投与直後のリパスジルの循環血への移行速度が減少し、血漿中リパスジルの未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が低下した可能性が考えられる。一方、リパスジルの ROCK 阻害作用に基づく血管平滑筋の弛緩作用により眼周囲血管や鼻粘膜血管が拡張することで、ブリモニジン群と比較して本剤群で投与直後のブリモニジンの循環血への移行速度が増加し、血漿中ブリモニジンの C_{max} が高くなり、 t_{max} が短縮した可能性が考えられる。

なお、ブリモニジン点眼液投与時と比較して本剤投与時において血漿中ブリモニジン濃度が高くなる可能性があるが、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2：K-232-02 試験）において眼以外の有害事象の発現割合がブリモニジン群と比較して本剤群で高い傾向は認められず、長期投与試験（CTD 5.3.5.2-1：K-232-03 試験）においても全身性の安全性に特段の問題は認められなかったこと（7.R.2.1 参照）を踏まえると、当該差異が本剤の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以上について了承し、本剤と各単剤投与時の薬物動態の差異が臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 7 に示す国内臨床試験 4 試験の成績が提出された。なお、各臨床試験では、リパスジル点眼液としてはリパスジルとして 0.4%を含有する点眼剤が、ブリモニジン点眼液としてはブリモニジン酒石酸塩として 0.1%を含有する点眼剤が用いられた。

表 7 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 CTD	相	対象被験者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	K-232-04 試験 5.3.3.1-1	Ⅲ	健康成人男性	18	本剤、リパスジル点眼液又はブリモニジン点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回、両眼に 8 日間点眼投与	薬物動態 安全性
		K-232-01 試験 5.3.5.1-1		原発開放隅角 緑内障（広義） 又は高眼圧症患者	206	＜スクリーニング期＞ リパスジル点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回、両眼に 4 週間以上点眼投与 ＜治療期＞ 本剤又はリパスジル点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回、両眼に 8 週間点眼投与	有効性 安全性
		K-232-02 試験 5.3.5.1-2			282	＜スクリーニング期＞ ブリモニジン点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回、両眼に 4 週間以上点眼投与 ＜治療期＞ 本剤、ブリモニジン点眼液、又はリパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回、両眼に 8 週間点眼投与	有効性 安全性
		K-232-03 試験 5.3.5.2-1		原発開放隅角 緑内障（広義）、 落屑緑内障、 色素緑内障 又は高眼圧症患者	179	＜スクリーニング期＞ 指定併用薬 ^{a)} 及びスクリーニング期使用可能薬 ^{b)} を両眼に 4 週間以上点眼投与 ＜治療期＞ 指定併用薬の使用に加え、本剤を 1 回 1 滴、1 日 2 回、両眼に 52 週間点眼投与	安全性 有効性

a) コホート 1：PG 関連薬、コホート 2：PG 関連薬及び β 遮断薬、コホート 3：PG 関連薬、 β 遮断薬及び CAI、コホート 4：その他（併用薬なしを含む）

b) リパスジル点眼液又はブリモニジン点眼液のいずれか

7.1 臨床薬理試験（CTD 5.3.3.1-1：K-232-04 試験＜2020 年 6 月～9 月＞）

日本人健康成人（目標被験者数 18 例、各群 6 例）を対象に、本剤、リパスジル点眼液又はブリモニジン点眼液を反復点眼したときの薬物動態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 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（薬物動態の試験成績については 6.2.1 参照）。

用法・用量は、本剤、リパスジル点眼液又はブリモニジン点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時及び 21 時）両眼に 8 日間²⁾点眼投与するとされ、各投与期の休薬期間は 5 日間以上とされた。

無作為化された 18 例（各群 6 例）全例に治験薬が投与され安全性解析対象集団とされた。中止例は 1 例（治験責任医師の判断）であり、リパスジル点眼液投与期中に中止され本剤及びブリモニジン点眼液は投与されなかった。

有害事象は、本剤投与期で 100%（17/17 例）、リパスジル点眼液投与期で 100%（18/18 例）、ブリモニジン点眼液投与期で 70.6%（12/17 例）（以下同順）に認められた。死亡例及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との関連性が否定されなかった有害事象は、100%（17/17 例）、100%（18/18 例）、58.8%（10/17 例）に認められ、いずれかの投与期で 2 例以上に認められた事象は、結膜充血（17 例、18 例、8 例）、点状角膜炎（4 例、2 例、3 例）であった。

バイタルサイン（体温、血圧及び脈拍数）及び眼科的検査（視力検査、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、瞳孔検査、角膜内皮細胞密度及び角膜厚測定）について、臨床的に大きな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

7.2.1 リパスジル点眼液対照比較試験（CTD 5.3.5.1-1：K-232-01 試験＜2020 年 3 月～11 月＞）

リパスジル点眼液で効果不十分³⁾な原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者⁴⁾（目標被験者数 200 例⁵⁾、各群 100 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二重遮蔽並行群間比較試験が実施された。

本試験はスクリーニング期（4～6 週間）及び治療期（8 週間）から構成された。用法・用量について、スクリーニング期⁶⁾においてリパスジル点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時及び 21 時）、両眼に 4 週間以上点眼投与した後、適格性が確認された被験者を本剤群又はリパスジル群に 1:1 の比で無作為に割り付け⁷⁾、その後の治療期において、二重遮蔽下⁸⁾で、本剤又はリパスジル点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時及び 21 時）、両眼に 8 週間点眼投与するとされた。

スクリーニング期に移行した 228 例のうち、無作為化され、治療期に治験薬の投与を受けた 206 例（本

3) スクリーニング期としてリパスジル点眼液（K-232-01 試験）又はブリモニジン点眼液（K-232-02 試験）を 4 週間以上点眼し、眼圧確認時（投与前 1～14 日目）と治療期開始時（投与 1 日目）の 9 時の眼圧値が以下のすべてを満たす患者

- ・少なくとも片眼が 2 度ともに 18 mmHg 以上かつ 2 度の眼圧差が 3 mmHg 以下であること
- ・両眼ともに眼圧値が 35 mmHg 未満であること

4) いずれかの眼の隅角の Shaffer 分類 Grade が 0～2 の患者は除外された

5) 主要評価項目である治療期 4、6 及び 8 週におけるベースラインからの眼圧変化量（点眼後 2 時間値）について、ブリモニジン点眼液の第Ⅲ相 PG 関連薬併用試験の結果（日眼会誌 2012; 116: 955-66）を参考に、本剤群とリパスジル群の群間差を -1.2 mmHg、個体間分散を 3.034、個体内分散を 2.026 と仮定したとき、治療期 4、6 及び 8 週を繰り返し時点とした繰り返し測定型分散分析でリパスジル群に対する本剤群の優越性の検討をした場合の検出力が 90%以上となる例数は 1 群あたり 56 例であるが、安全性を十分に評価できる被験者数として 1 群あたり 100 例と設定された。

6) スクリーニング期においてリパスジル点眼液（K-232-01 試験）又はブリモニジン点眼液（K-232-02 試験）以外の緑内障治療薬の使用は禁止され、ウォッシュアウトの目的でリパスジル点眼液（K-232-01 試験）又はブリモニジン点眼液（K-232-02 試験）以外の緑内障治療薬の使用を中止する場合は、スクリーニング期検査開始時に中止された。

7) 実施医療機関を因子とする層別割付が実施された。

8) 識別不能な治験薬を用いることにより遮蔽性が維持された。

剤群 103 例、リパスジル群 103 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。治療期中止例は 13 例（4 例、9 例）であり、主な中止理由は有害事象 11 例（3 例、8 例）であった。

主要評価項目とされた有効性評価対象眼⁹⁾の治療期 4、6 及び 8 週時におけるベースラインからの眼圧変化量（点眼後 2 時間値）は表 8 のとおりであり、本剤群のリパスジル群に対する統計学的な有意差が認められた（ $p \leq 0.01$ 、繰り返し測定型分散分析）。また、眼圧値の推移は図 1 のとおりであった。

表 8 治療期 4、6 及び 8 週時におけるベースラインからの眼圧変化量（点眼後 2 時間値）（mmHg）（K-232-01 試験、FAS）

投与群	ベースラインの 眼圧値 ^{a)}	治療期 4、6 及び 8 週時における ベースラインからの眼圧変化量 ^{b)c)}	群間比較	
			群間差 ^{d)}	p 値 ^{e)}
本剤群	17.96 ± 2.03 (103)	-2.57 ± 0.144 (100)	-1.40 [-1.81, -1.00]	≤ 0.01
リパスジル群	18.01 ± 2.24 (103)	-1.17 ± 0.147 (96)		

欠測値の補完は実施されていない

a) 平均値 ± 標準偏差（評価例数）、b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差（評価例数）

c) 治療期 4、6 及び 8 週を繰り返し時点とし、群、時点モデルを含めた繰り返し測定型分散分析

d) 最小二乗平均値 [95%CI]、本剤群－リパスジル群、e) 有意水準両側 0.05

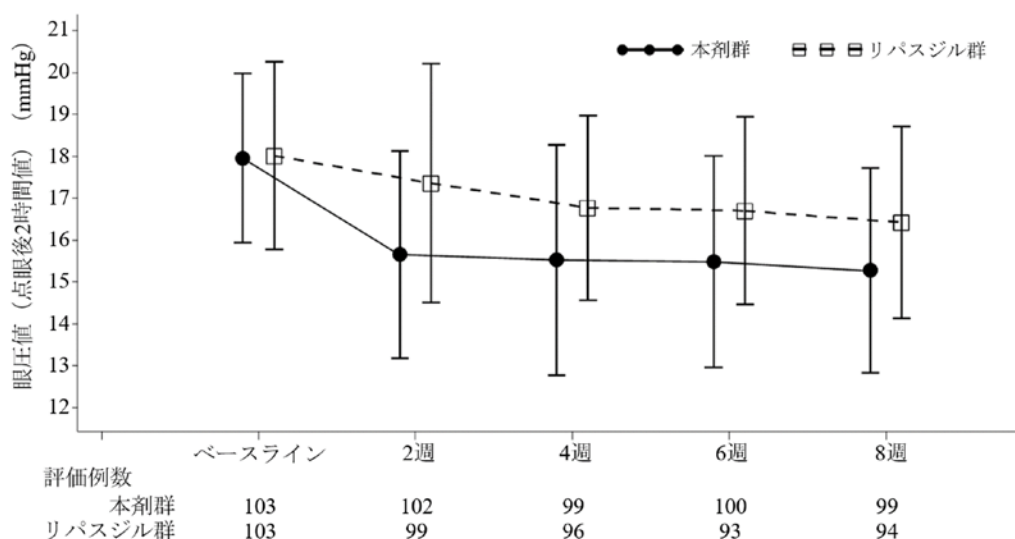


図 1 眼圧値（点眼後 2 時間値）の推移（K-232-01 試験、FAS、平均値 ± 標準偏差）

有害事象¹⁰⁾は、本剤群で 63.1%（65/103 例）、リパスジル群で 64.1%（66/103 例）（以下同順）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、本剤群で 2 例（心房細動、蜂巣炎各 1 例）、リパスジル群で 1 例（心不全）に認められ、いずれも治験薬との関連性は否定されている。

治験薬との関連性が否定されなかった有害事象は、53.4%（55/103 例）、58.3%（60/103 例）に認められ、いずれかの投与群で 3%以上に認められた事象は、結膜充血（45 例、58 例）、眼刺激（9 例、5 例）、眼瞼炎（1 例、5 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数）及び眼科的検査（視力検査、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、視野検査）について、臨床的に大きな問題となるような変動は認められなかった。

9) 有効性評価対象眼は、「原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症」、かつ「眼圧確認時（投与前 1～14 日目）と治療期開始時（投与 1 日目）の 9 時の眼圧が 2 度ともに 18 mmHg 以上かつ 2 度の眼圧差が 3 mmHg 以下」を満たす眼とし、両眼ともに満たす場合は、①9 時のベースラインの眼圧が高い眼、②眼圧確認時と治療期開始時の 9 時の眼圧差が小さい眼、③右眼の順序で選定された。

10) 本試験では臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）は実施されていない。

7.2.2 ブリモニジン点眼液対照比較試験（CTD 5.3.5.1-2：K-232-02 試験＜2020年3月～12月＞）

ブリモニジン点眼液で効果不十分³⁾な原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者⁴⁾（目標被験者数 250 例¹¹⁾、本剤群 100 例、ブリモニジン群 100 例、併用群¹²⁾50 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並行群間比較試験が実施された。

本試験はスクリーニング期（4～6 週間）及び治療期（8 週間）から構成された。用法・用量について、スクリーニング期⁶⁾においてブリモニジン点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時及び 21 時）、両眼に 4 週間以上点眼投与した後、適格性が確認された被験者を本剤群、ブリモニジン群又は併用群（ブリモニジン点眼液及びリパスジル点眼液を併用¹³⁾）に 2：2：1 の比で無作為に割り付け⁷⁾、その後の治療期において、評価者遮蔽下¹⁴⁾で、本剤、ブリモニジン点眼液、又はリパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回（9 時及び 21 時）、両眼に 8 週間点眼するとされた。

スクリーニング期に移行した 324 例のうち、無作為化され、治療期に治験薬の投与を受けた 282 例（本剤群 113 例、ブリモニジン群 113 例、併用群 56 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。治療期中止例は 6 例（3 例、1 例、2 例）であり、いずれも中止理由は有害事象であった。

主要評価項目とされた有効性評価対象眼⁹⁾の治療期 4、6 及び 8 週時におけるベースラインからの眼圧変化量（点眼後 2 時間値）は表 9 のとおりであり、本剤群のブリモニジン群に対する統計学的な有意差が認められた（ $p \leq 0.01$ 、繰り返し測定型分散分析）。また、眼圧値の推移は図 2 のとおりであった。

表 9 治療期 4、6 及び 8 週時におけるベースラインからの眼圧変化量（点眼後 2 時間値）（mmHg）（K-232-02 試験、FAS）

投与群	ベースラインの 眼圧値 ^{a)}	治療期 4、6 及び 8 週時における ベースラインからの眼圧変化量 ^{b) c)}	群間比較	
			群間差 ^{d)}	p 値 ^{e)}
本剤群	18.44 ± 2.51 (113)	-3.36 ± 0.166 (111)	-1.83 [-2.29, -1.37]	≤ 0.01
ブリモニジン群	18.52 ± 2.31 (113)	-1.53 ± 0.165 (113)		

欠測値の補完は実施されていない

a) 平均値 ± 標準偏差（評価例数）、b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差（評価例数）

c) 治療期 4、6 及び 8 週を繰り返し時点とし、群、時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析

d) 最小二乗平均値 [95%CI]、本剤群－ブリモニジン群、e) 有意水準両側 0.05

11) 主要評価項目である治療期 4、6 及び 8 週時におけるベースラインからの眼圧変化量（点眼後 2 時間値）について、リパスジル点眼液の第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用試験（「グラナテック点眼液 0.4%」申請資料概要）を参考に、本剤群とブリモニジン群の群間差を -1.356 mmHg、個体間分散を 2.613、個体内分散を 1.745 と仮定したとき、治療期 4、6 及び 8 週時を繰り返し時点とした繰り返し測定型分散分析でブリモニジン群に対する本剤群の優越性の検討をした場合の検出力が 90%以上となる例数は 1 群あたり 38 例であるが、安全性を十分に評価できる被験者数として 1 群あたり 100 例と設定された。なお、併用群の目標症例数は 50 例と設定されたが、ブリモニジン群と併用群を主要評価項目の解析と同様の方法で比較した場合に、併用群の薬効推定値（絶対値）がブリモニジン群を下回らない確率は、本剤と各単剤の併用の薬効が同一という仮定の下で 99%以上であった。

12) 主要評価項目の解析には用いないが、各単剤の併用と本剤の眼圧下降効果及び安全性が同程度であることを確認するため設定された。

13) リパスジル点眼液を先に点眼投与し、5 分以上あけて、かつ 10 分以内にブリモニジン点眼液を点眼投与するとされた。なお、本剤群及びブリモニジン群では、リパスジル点眼液のプラセボを先に点眼投与し、5 分以上あけて、かつ 10 分以内に本剤又はブリモニジン点眼液を点眼投与するとされた。

14) [] から、外見が同一で識別不能な小箱に治験薬を入れる、評価に関わる治験担当医師等は、被験者から治験薬の識別に係る情報を確認せず、治験薬の交付及び回収作業には関与しない等の対策が講じられた上で、評価者遮蔽下で実施された。

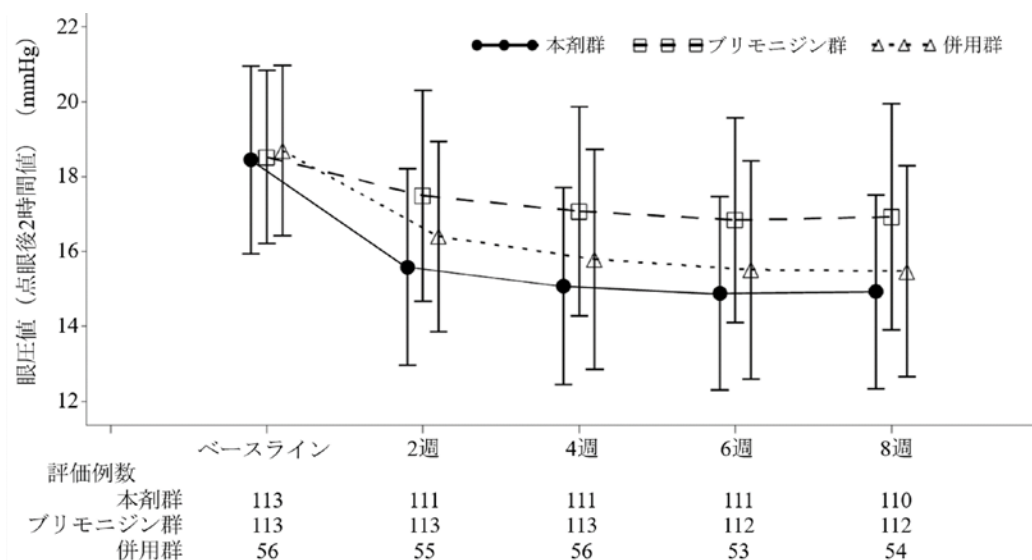


図2 眼圧値（点眼後2時間値）の推移（K-232-02試験、FAS、平均値±標準偏差）

有害事象¹⁰⁾は、本剤群で57.5%（65/113例）、ブリンモニジン群で29.2%（33/113例）、併用群で57.1%（32/56例）（以下同順）に認められた。死亡例及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との関連性が否定されなかった有害事象は、55.8%（63/113例）、13.3%（15/113例）、57.1%（32/56例）に認められ、いずれかの投与群で3%以上に認められた主な事象は、結膜充血（61例、8例、32例）、眼刺激（6例、5例、5例）、アレルギー性結膜炎（1例、1例、3例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数）及び眼科的検査（視力検査、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、視野検査）について、臨床的に大きな問題となるような変動は認められなかった。

7.2.3 長期投与試験（CTD 5.3.5.2-1：K-232-03試験＜2020年2月～2021年11月＞）

原発開放隅角緑内障（広義）、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症患者⁴⁾¹⁵⁾（目標被験者数160例、各コホート40例）を対象に、本剤を他の緑内障治療薬と併用及び長期投与したときの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。

本試験はスクリーニング期（4～6週間）及び治療期（52週間）から構成された。用法・用量について、被験者をコホート1（PG関連薬併用）、コホート2（PG関連薬及びβ遮断薬併用）、コホート3（PG関連薬、β遮断薬及びCAI併用）、コホート4（その他）のいずれかのコホートに割り当て、スクリーニング期¹⁶⁾において、コホートごとの指定併用薬及びスクリーニング期使用可能薬¹⁵⁾を両眼に4週間以上点眼投与した後、適格性が確認された被験者に、治療期において、指定併用薬¹⁵⁾に加え、本剤を1回1滴、1日2回（9時及び21時）、両眼に52週間点眼投与するとされた。

スクリーニング期に移行した200例のうち、治療期に治験薬の投与を受けた179例（コホート1：48例、コホート2：44例、コホート3：41例、コホート4：46例、以下同順）全例が安全性解析対象集団

15) スクリーニング期として以下の指定併用薬及びスクリーニング期使用可能薬を各薬剤の添付文書の用法・用量で4週間以上点眼投与し、治療期開始時（投与1日目）の9時の眼圧が少なくとも片眼で15mmHg以上であり、両眼ともに眼圧値が35mmHg未満である患者

・指定併用薬：コホート1（PG関連薬）、コホート2（PG関連薬及びβ遮断薬）、コホート3（PG関連薬、β遮断薬及びCAI）、コホート4（その他（併用なしを含む））

・スクリーニング期使用可能薬：リバスジル点眼液又はブリンモニジン点眼液のいずれか

16) ウォッシュアウトの目的で指定併用薬及びスクリーニング期使用可能薬以外の緑内障治療薬の使用を中止する場合は、スクリーニング期検査開始時に中止された。

及び FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 38 例（12 例、8 例、6 例、12 例）であり、主な中止理由は有害事象 36 例（12 例、8 例、6 例、10 例）であった。

試験全体及びコホート別の有効性評価対象眼¹⁷⁾の各評価時期におけるベースラインからの眼圧変化量（点眼後 2 時間値）は表 10 のとおりであり、投与期間を通じて眼圧下降効果が維持された。

表 10 各評価時期におけるベースラインからの眼圧変化量（点眼後 2 時間値）（mmHg）（K-232-03 試験、FAS）

	コホート 1	コホート 2	コホート 3	コホート 4	試験全体
ベースライン	16.49 ± 1.97 (48)	17.49 ± 3.33 (44)	15.95 ± 2.12 (41)	17.40 ± 3.03 (46)	16.85 ± 2.73 (179)
8 週	-3.84 ± 2.11 (46)	-3.48 ± 3.13 (43)	-3.21 ± 2.28 (40)	-4.19 ± 2.51 (45)	-3.70 ± 2.54 (174)
28 週	-4.11 ± 2.45 (37)	-3.50 ± 2.78 (36)	-3.03 ± 2.54 (38)	-3.63 ± 2.92 (38)	-3.56 ± 2.68 (149)
52 週	-3.47 ± 2.84 (35)	-3.33 ± 3.37 (36)	-2.69 ± 3.15 (35)	-4.13 ± 2.97 (34)	-3.40 ± 3.10 (140)

平均値±標準偏差（評価例数）、各評価時期における眼圧値－ベースラインの眼圧値、欠測値の補完は実施されていない

有害事象は、試験全体で 92.2%（165/179 例）、コホート 1 で 91.7%（44/48 例）、コホート 2 で 88.6%（39/44 例）、コホート 3 で 92.7%（38/41 例）、コホート 4 で 95.7%（44/46 例）に認められた。死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、試験全体で 2.2%（4/179 例）、コホート 1 で 1 例（血栓性脳梗塞）、コホート 3 で 1 例（尿管ヘルニア・前立腺癌）、コホート 4 で 2 例（橈骨骨折、膝蓋骨骨折各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定されている。

治験薬との関連性が否定されなかった有害事象は、試験全体で 76.0%（136/179 例）、コホート 1 で 83.3%（40/48 例）、コホート 2 で 75.0%（33/44 例）、コホート 3 で 65.9%（27/41 例）、コホート 4 で 78.3%（36/46 例）に認められ、いずれかのコホートで 5%以上に発現した事象は表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかのコホートで 5%以上に発現した治験薬との関連性が否定されなかった有害事象（K-232-03 試験、安全性解析対象集団）

	コホート 1	コホート 2	コホート 3	コホート 4
評価例数	48	44	41	46
結膜充血	33 (68.8)	22 (50.0)	21 (51.2)	28 (60.9)
眼瞼炎	8 (16.7)	9 (20.5)	8 (19.5)	6 (13.0)
アレルギー性結膜炎	8 (16.7)	8 (18.2)	8 (19.5)	9 (19.6)
点状角膜炎	6 (12.5)	3 (6.8)	3 (7.3)	2 (4.3)
眼刺激	6 (12.5)	2 (4.5)	2 (4.9)	3 (6.5)
結膜炎	3 (6.3)	3 (6.8)	2 (4.9)	3 (6.5)
眼そう痒症	3 (6.3)	1 (2.3)	2 (4.9)	1 (2.2)
霧視	3 (6.3)	1 (2.3)	0	0

発現例数（発現割合（%））

バイタルサイン（血圧、脈拍数）及び眼科的検査（視力検査、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、視野検査、角膜内皮細胞形態、角膜内皮細胞密度、角膜厚測定）について、臨床的に大きな問題となるような変動は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、本剤の有効性について以下のように説明している。

本剤の有効性を検証するにあたり、本剤は緑内障点眼剤における第二選択薬であるリパスジル塩酸塩水和物及びブリモニジン酒石酸塩の配合剤であることから、各単剤に対する本剤の眼圧下降効果の優越性を検証することが適切と考え、国内第Ⅲ相試験である K-232-01 試験及び K-232-02 試験において、それぞれリパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液で効果不十分な患者を対象に、各単剤に対する本剤の

17) 有効性評価対象眼は、「原発開放隅角緑内障（広義）、落屑緑内障、色素緑内障又は高眼圧症」、かつ「治療期開始時（投与 1 日目）の 9 時の眼圧が 15 mmHg 以上」を満たす眼とし、両眼ともに満たす場合は、①治療期開始時の 9 時の眼圧が高い眼、②右眼の順序で選定された。

優越性を検証する計画とした。なお、各単剤の併用時と配合剤である本剤の眼圧下降効果が同程度であることを確認するため、K-232-02 試験において各単剤の併用群を参照群として設定した。

K-232-01 試験及び K-232-02 試験の主要評価項目としては、以下の点に基づき、「治療期 4、6 及び 8 週時におけるベースラインからの眼圧変化量（点眼後 2 時間値）」と設定した。

- 緑内障に対するエビデンスに基づいた唯一確実な治療法は眼圧下降であるとされていること（日眼会誌 2022; 126: 85-177）から、主要評価指標としてベースラインからの眼圧変化量を設定した。

- を踏まえ、主要評価項目に用いる眼圧値の測定時間として朝（9 時）の点眼 2 時間後（11 時）と設定した。

- から、主要評価時点は点眼後 4 週以降の 3 時点（4、6 及び 8 週時）と設定した。

上記の主要評価項目を設定した K-232-01 試験及び K-232-02 試験のいずれの主要評価項目の解析においても、本剤の各単剤に対する眼圧下降効果の優越性が検証された（表 8 及び表 9）。また、K-232-02 試験におけるベースラインからの眼圧変化量（点眼後 2 時間値）（最小二乗平均値±標準誤差）について、投与 4 週時点で本剤群 -3.24 ± 0.200 mmHg 及び併用群 -2.90 ± 0.281 mmHg（以下同順）、投与 6 週時点で -3.44 ± 0.196 及び -3.11 ± 0.284 mmHg、投与 8 週時点で -3.40 ± 0.209 及び -3.18 ± 0.298 mmHg であり、本剤の眼圧下降効果は各単剤の併用時と同程度であることが確認された。

また、本剤を他の緑内障治療薬と併用又は本剤を単独で長期投与したときの有効性を評価した長期投与試験（K-232-03 試験）において、コホート別及び試験全体のいずれの集団においても、52 週時までの投与期間を通じて眼圧下降効果は維持されていた（表 10）。

以上から、緑内障及び高眼圧症に対する本剤の有効性は示されたと考える。

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。

本剤の 1 日を通じた眼圧下降効果を検討するため、K-232-01 試験及び K-232-02 試験における眼圧の測定時間として、主要評価項目に用いた点眼後 2 時間値に加え、朝点眼直前値及び点眼後 7 時間値を測定した¹⁸⁾。

K-232-01 試験及び K-232-02 試験の各測定時間におけるベースラインからの眼圧変化量は表 12 のとおりであり、朝点眼直前値以外では、いずれの試験でも本剤群は各単剤群に対して名目上有意¹⁹⁾な眼圧下

18) 朝点眼直前値：朝（9 時）点眼直前－30 分以内、点眼後 2 時間値：朝（9 時）点眼後 2 時間±30 分以内、点眼後 7 時間値：朝（9 時）点眼後 7 時間±30 分以内。なお、点眼後 7 時間値の測定については同意が得られた被験者のみで実施され、全体集団と点眼後 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。

19) 多重性が調整されていない検定結果

降を示したが、朝点眼直前値では、いずれの試験でも本剤群は各単剤群に対する名目上有意¹⁹⁾な眼圧下降を示さず、ベースラインからの眼圧変化量の群間差も他の測定時間と比較して小さかった。

表 12 各測定時間におけるベースラインからの眼圧変化量 (mmHg) (K-232-01 試験及び K-232-02 試験、FAS)

試験名	解析対象集団	眼圧測定時間	投与群	ベースラインの眼圧値 ^{a)}	ベースラインからの眼圧変化量 ^{b)}	群間差 ^{c)}
K-232-01 試験	全体集団	朝点眼直前	本剤群	19.81 ± 1.74 (103)	-1.88 ± 0.140 (102)	-0.32 [-0.72, 0.07]
			リバスジル群	19.95 ± 1.98 (103)	-1.55 ± 0.144 (96)	
		点眼 2 時間後	本剤群	17.96 ± 2.03 (103)	-2.57 ± 0.144 (100)	-1.40 [-1.81, -1.00]
			リバスジル群	18.01 ± 2.24 (103)	-1.17 ± 0.147 (96)	
	点眼後 7 時間値測定集団	朝点眼直前及び点眼 2 時間後の平均	本剤群	18.88 ± 1.74 (103)	-2.22 ± 0.127 (100)	-0.86 [-1.22, -0.51]
			リバスジル群	18.98 ± 1.99 (103)	-1.36 ± 0.130 (96)	
K-232-02 試験	全体集団	朝点眼直前	本剤群	20.60 ± 2.23 (113)	-1.71 ± 0.152 (111)	-0.26 [-0.68, 0.16]
			ブリモニジン群	20.60 ± 2.05 (113)	-1.45 ± 0.150 (113)	
		点眼 2 時間後	本剤群	18.44 ± 2.51 (113)	-3.36 ± 0.166 (111)	-1.83 [-2.29, -1.37]
			ブリモニジン群	18.52 ± 2.31 (113)	-1.53 ± 0.165 (113)	
		朝点眼直前及び点眼 2 時間後の平均	本剤群	19.52 ± 2.23 (113)	-2.54 ± 0.137 (111)	-1.05 [-1.43, -0.67]
			ブリモニジン群	19.56 ± 2.08 (113)	-1.49 ± 0.135 (113)	
	点眼後 7 時間値測定集団	点眼 7 時間後	本剤群	18.63 ± 2.76 (111)	-1.68 ± 0.204 (109)	-0.92 [-1.49, -0.34]
			ブリモニジン群	18.46 ± 2.55 (105)	-0.76 ± 0.207 (105)	
		朝点眼直前、点眼 2 時間後及び点眼 7 時間後の平均	本剤群	19.19 ± 2.36 (111)	-2.18 ± 0.145 (109)	-1.04 [-1.45, -0.63]
			ブリモニジン群	19.10 ± 2.22 (105)	-1.15 ± 0.148 (105)	

欠測値の補完は実施されていない

a) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差 (評価例数)、全体集団を対象とした解析は治療期 4、6 及び 8 週を繰り返し時点とし、群、時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析、点眼後 7 時間値測定集団を対象とした解析は治療期 4 及び 8 週を繰り返し時点とし、群、時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析

c) 最小二乗平均値 [95%CI]、本剤群－リバスジル群 (K-232-01 試験) 又はブリモニジン群 (K-232-02 試験)

朝点眼直前値において本剤の眼圧下降効果に関する各単剤との群間差が小さかった理由としては、リバスジル点眼液及びブリモニジン点眼液のプラセボを対照とした臨床試験成績 (「グラナテック点眼液 0.4%」申請資料概要、あたらしい眼科 2012; 29: 1303-11、日眼会誌 2012; 116: 955-66) から、いずれも点眼 2 時間後をピークに眼圧下降効果が減弱していく傾向にあることが原因と考えられる。朝点眼直前値における眼圧下降効果に関する各単剤との群間差は他の測定時間に比べて小さいものの、眼圧平均値が 1 mmHg 上がるごとに緑内障の進行のリスクが 12～13%上昇するとの報告 (Ophthalmology 2007; 114: 1965-72) 及び眼圧値をベースラインから 1 mmHg 下げると高眼圧症から原発開放隅角緑内障への移行リスクを 11%軽減できるとの報告 (Am J Ophthalmol 2007; 144: 266-75) があり、緑内障に対するエビデンスに基づいた唯一確実な治療法は眼圧下降であるとされていること (日眼会誌 2022; 126: 85-177) を踏まえると、いずれの試験でも本剤の朝点眼直前値における眼圧下降効果は各単剤を上回っており、一定の臨床的意義があるものとする。

以上から、本剤は各単剤に対して 1 日を通じた臨床的に意義のある追加の眼圧下降効果が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の有効性を検証する上で、K-232-01 試験及び K-232-02 試験において、それぞれリバスジル点眼液及びブリモニジン点眼液単剤で効果不十分な患者を対象に、各単剤に対する本剤の優越性を検証する計画としたこと、主要評価項目を治療期 4、6 及び 8 週時におけるベースラインからの眼圧変化量 (点眼 2 時間値) と設定したことについて、特に問題はない。

その上で、K-232-01 試験、K-232-02 試験及び K-232-03 試験における結果及び上記の申請者の説明を踏まえ、以下のように考えることから、リパスジル点眼液又はブリモニジン点眼液で効果不十分な緑内障及び高眼圧症患者に対する本剤の有効性は示されたと判断する。

- K-232-01 試験及び K-232-02 試験において、本剤のリパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液に対する優越性がそれぞれ検証され、また K-232-02 試験における本剤の眼圧下降効果は、リパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液の併用時と同程度であった。
- K-232-01 試験及び K-232-02 試験において、朝点眼直前値では他の測定時間の値と比較してベースラインからの眼圧変化量に関する本剤と各単剤との群間差が小さい傾向にあったものの、いずれの試験でも各単剤の眼圧下降効果を上回る傾向にあり、点眼後 2 時間値及び 7 時間値の結果も考慮すると、本剤の臨床的有用性を損なうものではない。
- K-232-03 試験において、本剤を他の緑内障治療薬と併用又は本剤を単独で長期投与したときに、眼圧下降効果が明らかに減弱することは示唆されていない。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1 項～7.R.2.4 項の検討結果から、本剤投与にあたっては、各単剤で既知の事象である、結膜充血、アレルギー・炎症関連の眼障害等について特に注意する必要があるものの、各単剤と同様の注意喚起を行うことで、本剤の安全性は許容可能と考える。

7.R.2.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（K-232-01 試験及び K-232-02 試験）における有害事象の発現状況は表 13 のとおりであった。K-232-01 試験において、本剤群で結膜充血が高頻度に認められたが、その他の事象も含めて、有害事象の発現状況に本剤群とリパスジル群で大きな差異は認められず、本剤群で認められた重篤な有害事象（心房細動、蜂巣炎各 1 例）はいずれも本剤との関連性は否定され、投与中止に至った有害事象（心房細動、アレルギー性角膜炎、COVID-19 各 1 例）のうち、アレルギー性角膜炎は本剤との関連性が否定されなかった。K-232-02 試験において、本剤群ではブリモニジン群と比較してすべての有害事象の発現割合が高い傾向にあったものの、これは結膜充血の発現割合が高いことに起因していると考えられ、併用群の発現割合と比較すると同程度であった。本剤群で認められた投与中止に至った有害事象（結膜充血・動悸、結膜充血、眼瞼炎、アレルギー性結膜炎各 1 例）はいずれも本剤との関連性は否定されなかった。なお、各試験の本剤群にて 2 例以上に認められた眼以外の有害事象は、K-232-01 試験で関節痛（3 例）及び傾眠（2 例）、K-232-02 試験で上咽頭炎（2 例）であり、傾眠（2 例）は本剤との関連性は否定されなかった。

表 13 有害事象の発現状況 (K-232-01 試験及び K-232-02 試験、安全性解析対象集団)

	K-232-01 試験		K-232-02 試験		
	本剤群	リバスジル群	本剤群	プリモニジン群	併用群
評価例数	103	103	113	113	56
すべての有害事象	65 (63.1)	66 (64.1)	65 (57.5)	33 (29.2)	32 (57.1)
重篤な有害事象	2 (1.9)	1 (1.0)	0	0	0
投与中止に至った有害事象	3 (2.9)	7 (6.8)	3 (2.7)	1 (0.9)	2 (3.6)
眼の有害事象 ^{a)}	55 (53.4)	65 (63.1)	64 (56.6)	22 (19.5)	32 (57.1)
結膜充血	45 (43.7)	58 (56.3)	63 (55.8)	8 (7.1)	32 (57.1)
眼刺激	9 (8.7)	5 (4.9)	6 (5.3)	6 (5.3)	5 (8.9)
眼瞼炎	2 (1.9)	6 (5.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	0
結膜出血	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.8)	3 (2.7)	0
アレルギー性結膜炎	1 (1.0)	4 (3.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (5.4)
眼の異常感	0	3 (2.9)	1 (0.9)	0	0
眼以外の有害事象 ^{a)}	18 (17.5)	7 (6.8)	10 (8.8)	14 (12.4)	1 (1.8)
関節痛	3 (2.9)	0	1 (0.9)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) 個別の事象はいずれかの群で 2%以上に認められた事象を記載

長期投与試験 (K-232-03 試験) におけるコホート別及び指定併用薬の有無別を含めた有害事象の発現状況は表 14 のとおりであり、試験全体で認められた重篤な有害事象 (血栓性脳梗塞、単径ヘルニア・前立腺癌、橈骨骨折、膝蓋骨骨折各 1 例) はいずれも本剤との関連性が否定されており、また投与中止に至った有害事象のうち、被験者全体で 2 例以上に認められた事象は、アレルギー性結膜炎 16 例、眼瞼炎 9 例、結膜充血 8 例であり、いずれも本剤との関連性は否定されていない。K-232-01 試験及び K-232-02 試験 (表 13) と比較して、K-232-03 試験におけるアレルギー性結膜炎及び眼瞼炎の発現割合は高いが、投与中止に至ったこれら事象の重症度のほとんどは軽度であり転帰はいずれも回復であった。また、特定のコホートや指定併用薬の併用により特定の有害事象の発現割合が明らかに高まる傾向は認められなかった。

表 14 コホート別及び指定併用薬の有無別を含む有害事象の発現状況 (K-232-03 試験、安全性解析対象集団)

	試験全体	コホート別				指定併用薬の有無別	
		コホート 1	コホート 2	コホート 3	コホート 4	なし	あり
		PG 併用	PG/β 併用	PG/β/CAI 併用	その他		
評価例数	179	48	44	41	46	25	154
すべての有害事象	165 (92.2)	44 (91.7)	39 (88.6)	38 (92.7)	44 (95.7)	24 (96.0)	141 (91.6)
重篤な有害事象	4 (2.2)	1 (2.1)	0	1 (2.4)	2 (4.3)	1 (4.0)	3 (1.9)
投与中止に至った有害事象	36 (20.1)	12 (25.0)	8 (18.2)	6 (14.6)	10 (21.7)	5 (20.0)	31 (20.1)
眼の有害事象 ^{a)}	149 (83.2)	43 (89.6)	33 (75.0)	34 (82.9)	39 (84.8)	22 (88.0)	127 (82.5)
結膜充血	104 (58.1)	33 (66.8)	22 (50.0)	21 (51.2)	28 (60.9)	17 (68.0)	87 (56.5)
眼瞼炎	46 (25.7)	14 (29.2)	11 (25.0)	9 (22.0)	12 (26.1)	8 (32.0)	38 (24.7)
アレルギー性結膜炎	38 (21.2)	9 (18.8)	8 (18.2)	11 (26.8)	10 (21.7)	7 (28.0)	31 (20.1)
点状角膜炎	17 (9.5)	7 (14.6)	5 (11.4)	3 (7.3)	2 (4.3)	1 (4.0)	16 (10.4)
眼刺激	13 (7.3)	6 (12.5)	2 (4.5)	2 (4.9)	3 (6.5)	2 (8.0)	11 (7.1)
結膜炎	13 (7.3)	4 (8.3)	4 (9.1)	2 (4.9)	3 (6.5)	2 (8.0)	11 (7.1)
眼そう痒症	11 (6.1)	4 (8.3)	3 (6.8)	3 (7.3)	1 (2.2)	1 (4.0)	10 (6.5)
結膜出血	9 (5.0)	3 (6.3)	1 (2.3)	2 (4.9)	3 (6.5)	3 (12.0)	6 (3.9)
白内障	6 (3.4)	2 (4.2)	2 (4.5)	1 (2.4)	1 (2.2)	0	6 (3.9)
霧視	4 (2.2)	3 (6.3)	1 (2.3)	0	0	0	4 (2.6)
眼脂	4 (2.2)	2 (4.2)	0	2 (4.9)	0	0	4 (2.6)
眼内異物	4 (2.2)	1 (2.1)	0	2 (4.9)	1 (2.2)	1 (4.0)	3 (1.9)
眼以外の有害事象 ^{a)}	76 (42.5)	22 (45.8)	16 (36.4)	19 (46.3)	19 (41.3)	10 (40.0)	66 (42.9)
上咽頭炎	10 (5.6)	2 (4.2)	2 (4.5)	3 (7.3)	3 (6.5)	2 (8.0)	8 (5.2)
発熱	8 (4.5)	3 (6.3)	2 (4.5)	1 (2.4)	2 (4.3)	0	8 (5.2)
背部痛	7 (3.9)	1 (2.1)	0	3 (7.3)	3 (6.5)	2 (8.0)	5 (3.2)
注射部位疼痛	6 (3.4)	1 (2.1)	3 (6.8)	1 (2.4)	1 (2.2)	1 (4.0)	5 (3.2)
下痢	4 (2.2)	2 (4.2)	0	1 (2.4)	1 (2.2)	0	4 (2.6)

発現例数 (発現割合 (%))、PG: PG 関連薬、β: β 遮断薬

a) 個別の事象は被験者全体で 2%以上に認められた事象を記載

K-232-03 試験における発現時期別（初発発現時期別）の有害事象の発現状況は表 15 のとおりであり、結膜充血、眼刺激及び霧視は 12 週以下の発現割合が高く投与開始早期から発現する傾向が認められた。眼瞼炎は 36 週超の発現割合が最も高かったが、他の区分の期間と同様となるよう 36 週超 48 週以下で集計すると 7.3%（11/151 例）となり、24 週超 36 週以下（8.6%）よりも少なくなることから、投与期間に応じて発現時期別の眼瞼炎の発現割合が高まる傾向は認められていないと考える。その他、投与期間に応じて特定の有害事象の発現時期別の発現割合が高まる傾向は認められなかった。

表 15 発現時期別（初発発現時期別）の有害事象の発現状況（K-232-03 試験、安全性解析対象集団）

	発現時期（初発発現時期）			
	12 週以下	12 週超 24 週以下	24 週超 36 週以下	36 週超
評価例数	179	173	163	151
すべての有害事象	124 (69.3)	62 (35.8)	65 (39.9)	59 (39.1)
重篤な有害事象	2 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.7)
投与中止に至った有害事象	12 (6.7)	12 (6.9)	9 (5.5)	5 (3.3)
眼の有害事象 ^{a)}	114 (63.7)	51 (29.5)	42 (25.8)	36 (23.8)
眼瞼炎	8 (4.5)	10 (5.8)	14 (8.6)	15 (9.9)
アレルギー性結膜炎	12 (6.7)	15 (8.7)	8 (4.9)	9 (6.0)
点状角膜炎	7 (3.9)	6 (3.5)	5 (3.1)	4 (2.6)
結膜充血	91 (50.8)	14 (8.1)	7 (4.3)	3 (2.0)
結膜炎	4 (2.2)	6 (3.5)	3 (1.8)	2 (1.3)
結膜出血	4 (2.2)	4 (2.3)	2 (1.2)	1 (0.7)
白内障	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.7)
眼脂	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.7)
眼そう痒症	6 (3.4)	3 (1.7)	3 (1.8)	0
眼内異物	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.2)	0
眼刺激	13 (7.3)	0	0	0
霧視	4 (2.2)	0	0	0
眼以外の有害事象 ^{a)}	27 (15.1)	16 (9.2)	30 (18.4)	31 (20.5)
発熱	0	0	0	8 (5.3) ^{b)}
注射部位疼痛	0	0	2 (1.2)	6 (4.0) ^{b)}
背部痛	2 (1.1)	0	3 (1.8)	2 (1.3)
下痢	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (1.3)
上咽頭炎	4 (2.2)	2 (1.2)	4 (2.5)	1 (0.7)

発現例数（発現割合（%））

a) 個別の事象は被験者全体で 2%以上に認められた事象を記載

b) 新型コロナウイルス感染症ワクチン接種による影響と考察されている

以上より、K-232-01 試験、K-232-02 試験及び K-232-03 試験において、本剤で認められた主な有害事象は、各単剤の既知の副作用である、結膜充血、アレルギー性結膜炎及び眼瞼炎であり、長期投与に伴いアレルギー性結膜炎及び眼瞼炎の累積発現割合が高くなり、治験薬の投与中止の主な原因となったものの、その多くが軽度であり、投与中止に至った事象はいずれも回復したことから、本剤特有の安全性上の新たなリスクは示唆されなかったと考える。

機構は、K-232-01 試験、K-232-02 試験及び K-232-03 試験における有害事象の発現状況を踏まえると、各単剤で未知の有害事象が本剤投与後に生じる等、本剤特有の新たな安全性上の懸念は示唆されておらず、また本剤と他の緑内障治療薬との併用においても特段の安全性上の懸念は示唆されていないと考える。以下の 7.R.2.2 項～7.R.2.4 項において、各単剤で既知の副作用である、結膜充血及びアレルギー・炎症関連の眼障害の発現状況の詳細やグラナテック点眼液 0.4%の製造販売後の安全性情報等について引き続き検討する。

7.R.2.2 結膜充血について

申請者は、本剤投与時の結膜充血の発現リスク等について以下のように説明している。

本剤投与時の結膜充血の原因は、本剤の有効成分の一つであるリパスジルの ROCK 阻害作用による血管平滑筋の弛緩に基づく血管拡張によるものと考えられる（Nature 1997; 389: 990-4）。

臨床薬理試験（K-232-04試験）における細隙灯顕微鏡検査による本剤投与後の結膜充血所見の経時変化の評価では、眼瞼結膜充血及び眼球結膜充血ともに、充血の程度が本剤点眼15分後に最も増加した後、時間経過とともに減少する傾向を認め、この傾向はリパスジル群も同様であった。

国内第Ⅲ相試験（K-232-01 試験及び K-232-02 試験）及び長期投与試験（K-232-03 試験）における結膜充血の重症度及び発現パターンは表 16 のとおりであり、本剤群で認められた事象の多くが軽度で、点眼後一過性に生じるものであり、K-232-01 試験において本剤群とリパスジル群の重症度及び発現パターンの分布に大きな差異は認められなかった。本剤群で認められた結膜充血について、10 例（K-232-01 試験：2 例、K-232-02 試験：1 例、K-232-03 試験：7 例）を除き無処置であり、無処置での回復例が多く、また 5 例（いずれも K-232-03 試験、発現パターンはいずれも「その他」）では、結膜充血のみが原因で治験中止とされたが、いずれも転帰は回復であった。

表 16 結膜充血の発現状況（K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 試験、安全性解析対象集団）

		K-232-01 試験		K-232-02 試験			K-232-03 試験
		本剤群	リパスジル群	本剤群	ブリモニジン群	併用群	試験全体
評価例数		103	103	113	113	56	179
すべての有害事象		45 (43.7)	58 (56.3)	63 (55.8)	8 (7.1)	32 (57.1)	104 (58.1)
重症度	軽度	45 (43.7)	57 (55.3)	62 (54.9)	8 (7.1)	32 (57.1)	100 (55.9)
	中等度	0	1 (1.0)	1 (0.9)	0	0	4 (2.2)
	高度	0	0	0	0	0	0
発現パターン ^{a)}	点眼後一過性	34 (33.0)	48 (46.6)	56 (49.6)	5 (4.4)	30 (53.6)	81 (45.3)
	その他	11 (10.7)	10 (9.7)	6 (5.3)	3 (2.7)	2 (3.6)	23 (12.8)

発現例数（発現割合（％））

a) 結膜充血が点眼ごとに発現と消失を繰り返す場合に「点眼後一過性」、それ以外は「その他」と分類された

以上より、リパスジル点眼液と同様に、本剤投与に伴い多くの患者で、点眼ごとに一過性に発現と消失を繰り返す結膜充血が発現することが予想されるが、そのほとんどは軽度で、かつ無処置で回復することから、当該事象が本剤の臨床使用にあたって問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤投与による結膜充血の発現割合は高く、一部の症例では点眼後の一過性なものではなく投与中止に至っている症例も存在している点には留意する必要がある。一方、結膜充血のみが原因で中止に至った症例数は少なく、当該症例でも回復が認められていること、また本剤投与時の結膜充血のリスクがリパスジル点眼液投与時を上回る傾向は認められていないことを踏まえると、リパスジル点眼液と同様に適切な注意喚起を行うことを前提とすれば、当該事象が本剤の臨床使用上大きな問題となる可能性は低い。

7.R.2.3 アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象について

申請者は、本剤投与時のアレルギー・炎症関連の眼障害の発現リスク等について以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（K-232-01 試験及び K-232-02 試験）及び長期投与試験（K-232-03 試験）におけるアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象²⁰⁾の発現状況は表 17 のとおりであり、投与期間を 8 週間とし

20) MedDRA PT 「眼瞼炎」、「結膜濾胞」、「アレルギー性結膜炎」、「点状角膜炎」、「眼瞼腫脹」、「眼瞼そう痒症」、「眼そう痒症」、「アレルギー性角膜炎」、「瞼裂斑炎」、「結膜炎」、「結膜浮腫」、「アレルギー性眼瞼炎」、「角膜浸潤」、「眼瞼紅斑」、「角膜炎」、「角膜後面沈着物」

た K-232-01 試験及び K-232-02 試験においては、群間に大きな差異は認められなかったが、投与期間を 52 週間とした K-232-03 試験においては、K-232-01 試験及び K-232-02 試験と比較して発現割合が高まる傾向にあり、投与中止に至った事象の発現割合も高まる傾向にあった。一方、K-232-03 試験において認められた事象の多くが軽度であり、高度又は重篤な事象は認められず、投与中止又はステロイド点眼等の処置により、1 例を除き回復又は軽快した。また、K-232-03 試験におけるコホート別及び指定併用薬の有無別並びに発現時期別を含めた有害事象の発現状況（表 14 及び表 15）から、特定のコホートや指定併用薬の併用によりアレルギー・炎症関連の眼障害の発現割合が明らかに高まる傾向は認められず、当該事象の初発時期が特定の時期に集中する傾向は認められなかった。

表 17 アレルギー・炎症関連の眼障害の発現状況（K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 試験、安全性解析対象集団）

	K-232-01 試験		K-232-02 試験			K-232-03 試験
	本剤群	リパスジル群	本剤群	ブリモニジン群	併用群	試験全体
評価例数	103	103	113	113	56	179
すべての有害事象	8 (7.8)	15 (14.6)	5 (4.4)	5 (4.4)	4 (7.1)	99 (55.3)
重症度	軽度	14 (13.6)	5 (4.4)	5 (4.4)	2 (3.6)	88 (49.2)
	中等度	0	0	0	2 (3.6)	11 (6.1)
	高度	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (1.0)	5 (4.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (1.8)	26 (14.5)
主な有害事象（いずれかの本剤群で 2%に認められた事象）						
眼瞼炎	2 (1.9)	6 (5.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	0	46 (25.7)
アレルギー性結膜炎	1 (1.0)	4 (3.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (5.4)	38 (21.2)
点状角膜炎	0	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (1.8)	0	17 (9.5)
眼そう痒症	1 (1.0)	2 (1.9)	0	0	1 (1.8)	11 (6.1)
結膜炎	1 (1.0)	0	0	2 (1.8)	0	13 (7.3)

発現例数（発現割合（%））

以上より、本剤の長期投与では、投与期間を通じてアレルギー・炎症関連の眼障害の発現割合が高くなり、投与中止に至る症例数も増加する傾向にあったことから、本剤の使用においては定期的な診察にて注意が必要であるものの、その多くが軽度であり、投与中止又は治療により回復又は軽快する可逆性の事象であったことを踏まえると、当該事象が本剤の臨床使用にあたって大きな問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の長期投与時に、アレルギー・炎症関連の眼障害の発現割合が高くなっており、投与中止に至る症例数も増加したことには留意する必要がある。一方、それらの多くが軽度であり、投与中止又は治療により回復又は軽快する可逆性の事象であった。加えて、K-232-03 試験におけるアレルギー・炎症関連の眼障害の発現割合は 55.3%であり、リパスジル点眼液の長期投与試験におけるアレルギー・炎症関連の眼障害の発現割合である 49.2%（平成 26 年 8 月 19 日付け「グラナテック点眼液 0.4%」審査報告書）と比較しても、本剤の長期投与により当該事象の発現割合がリパスジル点眼液投与時と比較して明らかに高まる傾向は示唆されていないことも踏まえると、各単剤と同様に適切な注意喚起を行うことを前提とすれば、当該事象が本剤の臨床使用上大きな問題となる可能性は低い。

7.R.2.4 グラナテック点眼液 0.4%の製造販売後安全性情報について

機構は、リパスジル点眼液であるグラナテック点眼液 0.4%の製造販売後において、リパスジル点眼液と比較して、リパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液の併用時や他の緑内障治療薬の併用時において安全性の懸念が認められていないか、グラナテック点眼液 0.4%の使用成績調査の結果を踏まえ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。

グラナテック点眼液 0.4%の使用成績調査における有害事象の発現状況は表 18 のとおりであった。リパスジル点眼液のみを投与した例と比較して全併用例では、すべての有害事象、投与中止に至った有害事象及び眼の有害事象のいずれにおいても発現割合が高い傾向は認められなかった。重篤な有害事象において、リパスジル点眼液のみを投与した例と比較して全併用例で発現割合が高い傾向が認められたが、当該事象のうちリパスジル点眼液との関連性が否定されなかった有害事象は、リパスジル点眼液のみを投与した例で 0.3% (1/345 例)、全併用例で 0.4% (3/834 例) であり、全併用例で発現割合が高い傾向は認められなかった。全併用例において 2%以上に認められた事象は、いずれもリパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液で既知の事象であり、リパスジル点眼液のみを投与した場合と比較して発現割合が明らかに高い事象は認められなかった。また、リパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液のみの併用例において、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、眼充血等の発現割合がリパスジル点眼液のみを投与した例と比較して高かったが、リパスジル点眼液のみを投与した例と比較して評価例数が少なく評価困難であった。その他、リパスジル点眼液とブリモニジン点眼液に加えてβ遮断薬を含有する点眼剤のみを併用した例も評価例数が少なく評価困難であったものの、リパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液に加えて併用された緑内障治療薬の種類別の有害事象の発現状況に顕著な違いは認められなかった。

表 18 グラナテック点眼液 0.4%の使用成績調査における有害事象の発現状況

	全例	リパスジル 単剤	全併用例 ^{a)}	リパスジル +ブリモニジン ^{b)}	リパスジル +ブリモニジン+他剤		
					PG 関連薬 ^{c)}	β 遮断薬 ^{d)}	その他 ^{e)}
評価例数	3374	345	834	26	99	7	702
すべての有害事象	1293 (38.3)	128 (37.1)	306 (36.7)	15 (57.7)	42 (42.4)	4 (57.1)	245 (34.9)
重篤な有害事象	131 (3.9)	6 (1.7)	46 (5.5)	2 (7.7)	5 (5.1)	1 (14.3)	38 (5.4)
投与中止に至った有害事象	649 (19.2)	79 (22.9)	114 (13.7)	12 (46.2)	25 (25.3)	2 (28.6)	75 (10.7)
眼の有害事象 ^{f)}	1244 (36.9)	127 (36.8)	293 (35.1)	14 (53.8)	41 (41.4)	4 (57.1)	234 (33.3)
眼瞼炎	302 (9.0)	31 (9.0)	63 (7.6)	3 (11.5)	14 (14.1)	2 (28.6)	44 (6.3)
結膜充血	198 (5.9)	17 (4.9)	50 (6.0)	3 (11.5)	4 (4.0)	0	43 (6.1)
白内障	128 (3.8)	8 (2.3)	40 (4.8)	0	6 (6.1)	0	34 (4.8)
アレルギー性結膜炎	187 (5.5)	31 (9.0)	30 (3.6)	0	2 (2.0)	2 (28.6)	26 (3.7)
眼充血	106 (3.1)	10 (2.9)	30 (3.6)	5 (19.2)	3 (3.0)	0	22 (3.1)
結膜炎	87 (2.6)	13 (3.8)	18 (2.2)	2 (7.7)	7 (7.1)	0	9 (1.3)
眼以外の有害事象	82 (2.4)	4 (1.2)	28 (3.4)	3 (11.5)	3 (3.0)	0	22 (3.1)

発現例数（発現割合（%））

a) リパスジル及びブリモニジンが併用されたすべての患者

b) リパスジル及びブリモニジンのみが投与された患者

c) リパスジル、ブリモニジン及び PG 関連薬（EP2 作動薬を含む）からなる 3 成分の併用例

d) リパスジル、ブリモニジン及び β 遮断薬からなる 3 成分の併用例

e) 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 β 遮断薬の併用例を含む）

f) 個別の事象は全併用例で 2%以上に認められた事象を記載

同調査における発現時期別の有害事象の発現状況は表 19 のとおりであり、リパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液のみの併用例は評価例数が少なく評価困難であったものの、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、眼の有害事象及び眼以外の有害事象のいずれにおいても、リパスジル点眼液のみを投与した例と比較して、リパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液に加えて他の緑内障治療薬を併用した例で発現傾向に顕著な差は認められなかった。

表 19 グラナテック点眼液 0.4%使用成績調査における発現時期別の主な有害事象の発現状況

発現時期	90 日以下			90 日超 180 日以下			180 日超 360 日以下			360 日超		
投与群	RSD	RSD +BMD ^{a)}	RSD+BMD D+他剤 ^{b)}	RSD	RSD +BMD ^{a)}	RSD+BMD D+他剤 ^{b)}	RSD	RSD +BMD ^{a)}	RSD+BMD D+他剤 ^{b)}	RSD	RSD +BMD ^{a)}	RSD+BMD +他剤 ^{b)}
評価例数	345	26	808	300	23	753	255	18	691	196	11	599
すべての有害事象	34 (9.9)	7 (26.9)	70 (8.7)	34 (11.3)	5 (21.7)	59 (7.8)	42 (16.5)	7 (38.9)	98 (14.2)	36 (18.4)	1 (9.1)	128 (21.4)
重篤な有害事象	0	1 (3.8)	4 (0.5)	1 (0.3)	1 (4.3)	11 (1.5)	2 (0.8)	0	19 (2.7)	3 (1.5)	0	12 (2.0)
投与中止に至った有害事象	19 (5.5)	4 (15.4)	23 (2.8)	18 (6.0)	4 (17.4)	19 (2.5)	26 (10.2)	5 (27.8)	25 (3.6)	16 (8.2)	0	36 (6.0)
眼の有害事象 ^{c)}	34 (9.9)	6 (23.1)	65 (8.0)	33 (11.0)	4 (17.4)	57 (7.6)	41 (16.1)	6 (33.3)	89 (12.9)	36 (18.4)	1 (9.1)	122 (20.4)
眼瞼炎	2 (0.6)	1 (3.8)	11 (1.4)	6 (2.0)	0	6 (0.8)	17 (6.7)	2 (11.1)	19 (2.7)	7 (3.6)	0	24 (4.0)
結膜充血	11 (3.2)	2 (7.7)	19 (2.4)	2 (0.7)	0	5 (0.7)	4 (1.6)	0	10 (1.4)	0	1 (9.1)	15 (2.5)
白内障	1 (0.3)	0	3 (0.4)	1 (0.3)	0	12 (1.6)	1 (0.4)	0	10 (1.4)	5 (2.6)	0	17 (2.8)
アレルギー性結膜炎	9 (2.6)	0	5 (0.6)	9 (3.0)	0	8 (1.1)	6 (2.4)	0	9 (1.3)	7 (3.6)	0	8 (1.3)
眼充血	4 (1.2)	2 (7.7)	6 (0.7)	4 (1.3)	3 (13.0)	2 (0.3)	2 (0.8)	0	8 (1.2)	1 (0.5)	0	9 (1.5)
結膜炎	2 (0.6)	1 (3.8)	4 (0.5)	2 (0.7)	0	3 (0.4)	3 (1.2)	1 (5.6)	5 (0.7)	6 (3.1)	0	5 (0.8)
眼以外の有害事象	0	1 (3.8)	5 (0.6)	2 (0.7)	1 (4.3)	2 (0.3)	2 (0.8)	1 (5.6)	11 (1.6)	0	0	10 (1.7)

発現例数（発現割合（％））、RSD：リパスジル、BMD：ブリモニジン

a) リパスジル及びブリモニジンのみが投与された患者

b) リパスジル及びブリモニジンに加えて他の緑内障治療薬が投与された患者

c) 個別の事象は全併用例で 2%以上に認められた事象を記載

以上より、リパスジル点眼液のみの投与時と比較して、リパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液の併用投与時やリパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液に加えて他の緑内障治療薬を併用した際の安全性について、特段の懸念は示唆されていないと考える。

機構は、グラナテック点眼液 0.4%の使用成績調査における有害事象の発現状況から、リパスジル単剤投与時と比較して、リパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液の併用投与時やリパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液に加えて他の緑内障治療薬を併用した際に、安全性上の特段の懸念は示唆されていないことを確認した。

7.R.3 配合意義について

機構は、本剤の配合意義について、本邦における緑内障に対する薬物治療の実態を踏まえ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。

国内診療ガイドライン（日眼会誌 2022; 126: 85-177）において、緑内障に対する薬物治療では、原則として初回は単剤から治療を開始することが望ましく、単剤での効果が不十分であるときには多剤併用療法を行うとされている。多剤併用療法において複数の点眼剤を点眼する場合、点眼間隔が短いと、先に点眼した薬液が後に点眼した薬液によって洗い流されてしまい、十分な効果が得られないこと（あたらしい眼科 2010; 27: 1357-61）があるため、複数の点眼剤を併用する場合には、一定の間隔をあけて点眼することが推奨されている。また、多剤併用療法におけるアドヒアランス低下の要因として、点眼剤数又は点眼回数の増加が報告されており（YAKUGAKU ZASSHI 2001; 121: 799-806、あたらしい眼科 2012; 29: 993-7）、国内診療ガイドライン（日眼会誌 2022; 126: 85-177）においても、多剤併用療法の際には、配合点眼剤の使用により患者のアドヒアランスや Quality of Life の向上も考慮すべきとされている。

株式会社インテグリアルワールドの院外処方データベースを用いた 2021 年 12 月の緑内障点眼剤使用者の処方箋データ（ 例）によると、全体の半数以上が 2 成分以上を使用し、そのうちさらに半数以上が 3 成分以上を使用していることから、多くの患者で多剤併用療法が実施されていると推察される。また、2 成分以上の併用者における配合点眼剤の使用は 8 割近くを占め、多剤併用療法において配

合点眼剤が高い割合で使用されている。さらに、2 成分以上の併用者のうち、本剤の有効成分であるリパスジル塩酸塩水和物及びブリモニジン酒石酸塩の併用者は 8.6%であり、多剤併用療法においてリパスジル塩酸塩水和物及びブリモニジン酒石酸塩の併用は繁用されている組合せの一つと推察される。

以上より、本剤の有効成分であるリパスジル塩酸塩水和物及びブリモニジン酒石酸塩は医療現場で併用されている実態があるため、リパスジル塩酸塩水和物及びブリモニジン酒石酸塩の配合点眼剤である本剤は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。また、これまでの多剤併用療法の問題点として、本邦で承認されている既存の緑内障に対する配合点眼剤の多くは β 遮断薬を含むため、 β 遮断薬による全身性副作用の懸念がある患者には使用できないこと等が挙げられるが、本剤は β 遮断薬を含まないため、 β 遮断薬による全身性副作用の懸念がある患者にも使用可能であること等も踏まえると、本剤の配合意義はあると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の有効成分であるリパスジル塩酸塩水和物及びブリモニジン酒石酸塩は眼圧下降機序が異なり（3.R.1 参照）、第Ⅲ相試験（K-232-01 試験及び K-232-02 試験）において本剤は各単剤を上回る眼圧下降効果を示すとともに（7.R.1 参照）、本剤特有の新たな安全性上の懸念は示唆されていない（7.R.2 参照）。また、リパスジル塩酸塩水和物及びブリモニジン酒石酸塩は医療現場において一定程度併用されている一方、両成分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、リパスジル塩酸塩水和物とブリモニジン酒石酸塩の配合点眼剤である本剤は緑内障に対する多剤併用療法が必要な患者における利便性及び点眼のアドヒアランスの向上も期待できることから、本剤の配合意義は認められると判断する。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、緑内障に対する治療体系、本剤の有効成分であるリパスジル塩酸塩水和物及びブリモニジン酒石酸塩の臨床的位置付け並びにその配合点眼剤である本剤の想定される臨床的位置付け等を踏まえ、申請効能・効果の適切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。

国内診療ガイドライン（日眼会誌 2022; 126: 85-177）において、緑内障に対する薬物治療では、薬剤の効果が無い場合、効果が不十分な場合又は薬剤耐性が生じた場合は、まず薬剤の変更を考慮し、単剤（単薬）治療を目指すとして、単剤での効果が不十分なときには多剤併用療法（配合点眼剤を含む）を行うとされている。また、同ガイドラインにおいて、緑内障に対する点眼剤のうち、PG 関連薬、EP2 作動薬及び β 遮断薬は第一選択薬とされているが、EP2 作動薬については眼内レンズ挿入眼には禁忌であり、 β 遮断薬は心疾患や呼吸器疾患のある患者が禁忌であることから、これら薬剤は第一選択にはならぬものの禁忌や副作用に留意して選択するとされている。加えて、PG 関連薬は、虹彩及び眼瞼の色素沈着や睫毛変化、上眼瞼溝の顕性化等の副作用があり、美容を気にする患者には使用しづらい場合がある。本剤の有効成分であるリパスジル塩酸塩水和物及びブリモニジン酒石酸塩は、第一選択薬では効果不十分又は副作用等の理由で使用できない場合に第二選択薬として使用されている。

リパスジル点眼液又はブリモニジン点眼液で効果不十分な患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（K-232-01 試験及び K-232-02 試験）において、本剤はリパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液と比較し追加の眼圧下降効果を示すとともに、その効果はリパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液の併用時と同程度であったこと（7.R.1 参照）から、本剤の使用方法として、主にリパスジル点眼液又はブリモニジン点

眼液で効果不十分な患者に対してさらなる眼圧下降効果を期待して本剤に切り替える、又はアドヒアランスの向上を期待してリパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液の併用療法から本剤に切り替えることが想定される。また、本剤の臨床試験では、リパスジル点眼液又はブリモニジン点眼液以外の緑内障治療薬への追加の眼圧下降効果を厳密に検討していないが、リパスジル点眼液は PG 関連薬又は β 遮断薬を含有する点眼剤で効果不十分な患者に対する追加の眼圧下降効果が認められており（「グラナテック点眼液 0.4%」申請資料概要）、ブリモニジン点眼液は PG 関連薬を含有する点眼剤で効果不十分な患者に対する追加の眼圧下降効果が認められている（日眼会誌 2012; 116: 955-66）。これらの結果から、リパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液は、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ため、これら成分の配合剤である本剤もリパスジル点眼液又はブリモニジン点眼液以外の他の緑内障治療薬への追加の眼圧下降効果が期待できると考える。

第一選択薬が副作用等で使用できない場合は、上記のとおり緑内障治療においては単剤治療を目指すことが推奨されているため、まずはリパスジル点眼液又はブリモニジン点眼液等の第二選択薬の単剤治療が想定される。一方、眼圧下降効果の高い第一選択薬で想定した目標眼圧を達成するために、リパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液の各単剤よりも高い眼圧下降効果が認められている本剤で治療することも想定される。なお、長期投与試験（K-232-03 試験）において他の緑内障治療薬を併用せずに本剤のみを投与された被験者が 25 例組み入れられ、このうちスクリーニング期検査開始時前 2 年以内及びスクリーニング期に他の緑内障治療薬（リパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液を含む）を使用していなかった被験者は 8 例含まれていたが、当該被験者も含めた上記 25 例における有害事象の発現状況（表 14）について特に問題は認められなかった。

以上より、本剤はリパスジル点眼液又はブリモニジン点眼液以外を含む他の緑内障治療薬で効果不十分な患者に加えて、第一選択薬が副作用等で使用できない患者に対して投与されることも想定されることから、本剤の効能・効果については、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない緑内障及び高眼圧症と設定することが適切であると考ええる。なお、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、単剤での治療を優先する旨の注意喚起を行うこととした。

機構は、以下のように考える。

7.R.1 項～7.R.3 項における検討を踏まえると、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、リパスジル点眼液又はブリモニジン点眼液の各単剤で効果不十分な患者、並びにリパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液を併用している患者を本剤の投与対象とすることに特に問題はなく、リパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液の臨床試験において PG 関連薬等を含有する点眼剤に対する追加の眼圧下降効果が示されていること等を考慮すると、本剤の投与対象をリパスジル点眼液又はブリモニジン点眼液からの切替え例に限定しないことについても受入れ可能である。

ただし、国内診療ガイドライン（日眼会誌 2022; 126: 85-177）において、薬物治療は眼圧下降点眼薬の単剤療法から開始し、効果が不十分な場合には他剤への変更を考慮の上で単剤治療を目指し、単剤での効果が不十分である場合に配合点眼剤を含む多剤併用療法を行うことが推奨されていることを踏まえると、第二選択薬同士の配合点眼剤である本剤を他の緑内障治療薬で未治療の患者に対する最初の緑内障治療薬として投与することは一般に推奨されない。また、第二選択薬を含有する既承認の配合点眼剤については、いずれも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して承認されており、本剤も同様の効能・効果とすることが妥当である。

以上より、本剤の効能・効果は、他の緑内障治療薬が効果不十分な緑内障及び高眼圧症とすることが適切と判断する。なお、緑内障及び高眼圧症に対する薬物治療では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、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。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（K-232-01 試験及び K-232-02 試験）及び長期投与試験（K-232-03 試験）における本剤の各成分の配合濃度について、リパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液それぞれの既承認濃度である 0.4%及び 0.1%（酒石酸塩として）とした。また、用法について、各単剤の承認された用法・用量はいずれも 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼であることから、本剤についても 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼とした。

上記の用法・用量で実施した K-232-01 試験、K-232-02 試験及び K-232-03 試験において、本剤の有効性及び安全性が確認されたこと（7.R.1 及び 7.R.2）から、0.4%リパスジル及び 0.1%ブリモニジン酒石酸塩を含有する本剤の用法・用量を「1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する」と設定することは適切と考える。

機構は、K-232-01 試験、K-232-02 試験及び K-232-03 試験における本剤の各成分の配合濃度及び用法の設定理由は理解可能であり、7.R.1 項及び 7.R.2 項における検討も踏まえると、本剤の用法・用量を「1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する」と設定することに特段の問題はないものと考ええる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

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、本剤の有効成分をそれぞれ配合するリパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液の承認効能・効果及び用法・用量の範囲内と考えられること（7.R.4 及び 7.R.5 参照）。
- リパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液の併用療法は、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.3 参照）。
- 国内第Ⅲ相試験（K-232-01 試験及び K-232-02 試験）及び長期投与試験（K-232-03 試験）成績から、各単剤投与時と比較して本剤特有の新たな安全性上の懸念は示唆されていないこと（7.R.2.1～7.R.2.3 参照）。
- ブリモニジン点眼液であるアイファガン点眼液 0.1%の再審査において特段の問題は見出されていないこと（令和 2 年 11 月 10 日付け「アイファガン点眼液 0.1%」再審査報告書）。
- リパスジル点眼液であるグラナテック点眼液 0.4%の使用成績調査において、リパスジル点眼液のみの投与時と比較して、リパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液の併用投与時やリパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液に加えて他の緑内障治療薬を併用した際に、安全性上の特段の懸念は示唆されていないこと（7.R.2.4 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。本品目はリパスジル塩酸塩水和物及びブリモニジン酒石酸塩を含む初めての配合点眼剤であり、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るため、臨床的意義があると考え。また機構は、臨床的位置付け及び効能・効果、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 4 年 8 月 3 日

申請品目

[販 売 名] グラアルファ配合点眼液
[一 般 名] リパスジル塩酸塩水和物、ブリモニジン酒石酸塩
[申 請 者] 興和株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 11 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。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」に関する検討を踏まえ、リパスジル点眼液又はブリモニジン点眼液単剤で効果不十分な緑内障及び高眼圧症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（K-232-01 試験及び K-232-02 試験）において、本剤のリパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液に対する優越性がそれぞれ検証されたこと等から、リパスジル点眼液又はブリモニジン点眼液で効果不十分な緑内障及び高眼圧症患者に対する本剤の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 安全性について」に関する検討を踏まえ、本剤投与にあたっては、各単剤で既知の事象である、結膜充血、アレルギー・炎症関連の眼障害等について特に注意する必要があるものの、各単剤と同様の注意喚起を行うことで、本剤の安全性は許容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

1.3 配合意義について

機構は、審査報告 (1) に記載した「7.R.3 配合意義について」に関する検討を踏まえ、リパスジル塩酸塩水和物及びブリモニジン酒石酸塩は医療現場において一定程度併用されている一方、両成分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、リパスジル塩酸塩水和物とブリモニジン酒石酸塩の配合点眼剤である本剤は緑内障に対する多剤併用療法が必要な患者における利便性及び点眼のアドヒアランスの向上も期待できることから、本剤の配合意義は認められると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

1.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する検討を踏まえ、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と判断するとともに、リパスジル点眼液又はブリモニジン点眼液の各単剤で効果不十分な患者、並びにリパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液を併用している患者を本剤の投与対象とすることに特に問題はなく、また本剤の投与対象をリパスジル点眼液又はブリモニジン点眼液からの切替え例に限定しないことについても受入れ可能と判断した。一方、国内診療ガイドライン(日眼会誌 2022; 126: 85-177)において、薬物治療は眼圧降点眼薬の単剤療法から開始し、効果が不十分な場合には他剤への変更を考慮の上で単剤治療を目指し、単剤での効果が不十分である場合に配合点眼剤を含む多剤併用療法を行うことが推奨されていることを踏まえると、第二選択薬同士の配合点眼剤である本剤を他の緑内障治療薬で未治療の患者に対する最初の緑内障治療薬として投与することは一般に推奨されない。加えて、第二選択薬を含有する既承認の配合点眼剤については、いずれも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して承認されていることも踏まえると、本剤の効能・効果は「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」とすることが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

【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

1.5 用法・用量について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する検討を踏まえ、本剤の用法・用量をリパスジル点眼液及びブリモニジン点眼液と同様に、「1回1滴、1日2回点眼する」と設定することに特段の問題はないものと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

1.6 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.6 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20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追加の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 20 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
・アレルギー・炎症関連の眼障害	・白内障 ・角膜への影響	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
21	表 18 脚注 e)	上記 b) <u>及び</u> c) 以外の併用例	上記 b)、 <u>c)</u> <u>及び</u> d) 以外の併用例

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適合性書面調査を実施した。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 5.3.5.1-2）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、承認申請された効能・効果を以下のよう
に整備し、以下の用法・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 _{0-t}	Area Under the Curve up to time t	最終測定時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-τ}	Area Under the Curve up to time τ	時点 0 から投与間隔 τ 時間までの濃度-時間曲線下面積
CAI	Carbonic Anhydrase Inhibitor	炭酸脱水酵素阻害薬
CI	Confidence Interval	信頼区間
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
EP2 作動薬	—	選択的プロスタノイド EP2 受容体作動薬
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IR	Infrared Absorption Spectrum	赤外吸収スペクトル
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
MF	Master File	原薬等登録原簿
PG	Prostaglandin	プロスタグランジン
PT	Preferred Terms	基本語
(Q)SAR	(Quantitative) Structure-Activity Relationship	(定量的) 構造活性相関
RH	Relative Humidity	相対湿度
ROCK	Rho-associated Coiled-coil Containing Protein Kinase	Rho キナーゼ
t _{1/2}	Elimination Half-Life	消失半減期
t _{max}	Time of Maximum Concentration	最高濃度到達時間
UV/VIS	Ultraviolet-Visible Spectrum	紫外可視吸収スペクトル
α ₂ 作動薬	—	交感神経 α ₂ 受容体作動薬
β 遮断薬	—	交感神経 β 受容体遮断薬
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ブリモニジン点眼液	—	ブリモニジン酒石酸塩を含有する点眼剤
本剤	—	グラアルファ配合点眼液
リパスジル点眼液	—	リパスジル塩酸塩水和物を含有する点眼剤