グラアルファ配合点眼液

第２部（モジュール２）

2.5

臨床に関する概括評価

興和株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価 5
2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 緑内障の病態 5
2.5.1.2 緑内障の治療と問題点 5
2.5.1.3 本剤の開発を行った科学的背景 7
2.5.1.4 臨床開発計画及び規制当局からの助言 7
2.5.1.4.1 実施した臨床試験（国内試験） 7
2.5.1.4.2 海外臨床試験 8
2.5.1.4.3 [redacted]相談（[redacted]） 8
2.5.1.4.4 関連するガイダンス 9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 9
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 9
2.5.3.1 健康成人における薬物動態 9
2.5.4 有効性の概括評価 10
2.5.4.1 対象集団の特性 13
2.5.4.2 有効性の評価方法 13
2.5.4.3 有効性の評価 13
2.5.4.3.1 有効性の検証 13
2.5.4.3.2 有効性の確認 14
2.5.4.3.3 長期投与時の有効性評価 15
2.5.4.3.4 各種緑内障・高眼圧症治療薬との併用時の有効性評価 15
2.5.4.4 部分集団における有効性評価 15
2.5.4.5 有効性の結論 15
2.5.5 安全性の概括評価 16
2.5.5.1 曝露状況 18
2.5.5.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 18
2.5.5.3 有害事象 18
2.5.5.3.1 有害事象の発現率 18
2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象 19
2.5.5.3.3 死亡 20
2.5.5.3.4 その他の重篤な有害事象 20
2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象 20
2.5.5.3.6 器官別又は症候群別有害事象及びその他の安全性評価 21
2.5.5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性 23
2.5.5.4.1 内因性要因 23
2.5.5.4.2 外因性要因 24

2.5.5.4.3 薬物相互作用 24
2.5.5.4.4 妊娠及び授乳時の使用 24
2.5.5.4.5 過量投与 24
2.5.5.4.6 薬物乱用 24
2.5.5.4.7 離脱症状及び反跳現象 25
2.5.5.4.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 25
2.5.5.5 市販後データ 25
2.5.5.6 安全性の結論 25
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 27
2.5.6.1 治療の背景 27
2.5.6.1.1 疾患又は症状 27
2.5.6.1.2 現行の治療 27
2.5.6.2 ベネフィット 28
2.5.6.3 リスク 28
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 30
2.5.6.5 補遺 30
2.5.7 参考文献 30

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
$AUC_{0-\tau}$	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
Cmax	Maximum concentration	最高濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
EP2 作動薬	-	選択的 EP2 受容体作動薬
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IOP	Intraocular Pressure	眼圧
ΔIOPtime-match	-	ベースラインに対する各時期の同一測定時点の眼圧変化量
M1	1-hydroxy-K-115	リパスジルの代謝物（イソキノリン環 1 位の水酸化体）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
OH	Ocular Hypertension	高眼圧症
PG	Prostaglandin	プロスタグランジン
POAG	Primary Open Angle Glaucoma	原発開放隅角緑内障
PROBE	Prospective Randomized Open-labeled Blinded Endpoint	-
PT	Preferred Terms	基本語
ROCK	Rho-associated coiled-coil containing protein kinase	Rho キナーゼ
SOC	System Organ Class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Terminal half-life	生物学的半減期
tmax	Time of maximum concentration	最高濃度到達時間
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
ブリモニジン点眼液	-	ブリモニジン酒石酸塩点眼液
リパスジル点眼液	-	リパスジル塩酸塩水和物点眼液

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 緑内障の病態

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で視神経障害を改善若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[1)]。本疾患は適切に治療されずに高い眼圧を放置すると視野狭窄から失明に至る疾患であり、わが国の中途失明原因の第 1 位となっている[2)]。

緑内障の病型は、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、他の眼疾患、全身疾患又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きたす小児緑内障の 3 つに分類される。原発緑内障は原発開放隅角緑内障（POAG）（広義）と原発閉塞隅角緑内障に大別される。

POAG（広義）は慢性進行性の視神経症であり、視神経乳頭と網膜神経線維層に形態的特徴（乳頭陥凹の拡大と辺縁部の菲薄化、網膜神経線維層欠損）を有し、他の疾患や先天異常を欠く病型である。POAG（広義）は、臨床の場では、便宜的に高眼圧群である POAG（狭義）と正常眼圧群である正常眼圧緑内障に区分される。また、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、視野に異常のない病態は高眼圧症（OH）と呼ばれる。

続発緑内障も開放隅角緑内障と閉塞隅角緑内障に大別され､続発開放隅角緑内障としては、線維柱帯に房水流出抵抗の主座のある落屑緑内障や色素緑内障があげられる。

2000～2001 年に行われた詳細な緑内障疫学調査（多治見スタディ）では、40 歳以上の日本人における緑内障の有病率は 5.0%、その約 8 割（3.9%）は POAG（広義）であった[3)、4)]。

緑内障の視神経障害及び視野障害は、基本的には進行性であり、非可逆的である。また、緑内障では、患者の自覚なしに障害が徐々に進行するため、その早期発見と早期治療による障害の進行の阻止又は抑制が重要課題となる。

2.5.1.2 緑内障の治療と問題点

緑内障治療の目的は、患者の視覚の質とそれに伴う生活の質を維持することである。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を下降させることであり、薬物治療、レーザー治療、手術治療等の選択肢がある。緑内障の病期、病型及び状態に応じて治療法が選択され、POAG（広義）に対しては、薬物治療が第一選択とされている[1)]。

緑内障診療ガイドライン[1)]では、多剤の併用は副作用の増加やアドヒアランスの低下につながることがあるので十分に配慮し、原則として初回は、単剤から開始することが望ましいとしている。薬剤の効果がない場合、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て単剤治療を目指し、単剤での効果が不十分であるときには、追加眼圧下降効果と共に副作用や併用禁忌に留意しながら、多剤併用療法（配合剤を含む）を行うとしている。また、アドヒアランス不良は緑内障が進行する重要な要因の一つであり、治療には治療効果だけでなくアドヒアランスが得られやすい薬剤を選択することが望ましく、多

剤併用療法の際には、配合剤の使用により患者のアドヒアランスや生活の質の向上も考慮すべきとしている。一方で、併用処方時には 2 種類の β 遮断薬併用など薬理学的な作用点が同じ薬剤を選択してはならないとしている。

薬物治療では、1 剤のみでは眼圧を目標値以下にコントロールすることが困難なために複数薬剤を併用する患者が多く、緑内障・高眼圧症治療薬を使用している患者の 5 割程度が複数薬剤を併用している現状がある [5]。この報告では、複数薬剤を併用している患者のうち 3 剤以上を併用している患者が 5 割程度を占めることも示されており、複数薬剤の併用でも十分な治療効果が得られず、手術等のほかの治療法を考慮しなければならない場合があることがうかがえる。

治療薬は、PG 関連薬、β 遮断薬、EP2 作動薬が第一選択であり、効果不十分な場合、CAI、α_2 作動薬、ROCK 阻害薬等、異なる作用機序の薬剤が併用される。β 遮断薬は、β 受容体遮断作用による全身性副作用が知られており、気管支喘息、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患、コントロール不十分な心不全、洞性徐脈等の患者への投与は禁忌であり、また、EP2 作動薬は眼内レンズ挿入眼には禁忌であることから、緑内障診療ガイドライン [1]では、第一選択にはなりうるものの禁忌、副作用に留意して選択するとしている。既存の配合剤の薬理作用及び眼圧下降の作用機序を表 2.5.1-1 に示した。既存の配合剤の眼圧下降機序の組合せには、副流出路からの房水流出促進及び房水産生抑制の組合せと、共に房水産生抑制の組合せの 2 通りが存在する。これまでの多剤併用治療の問題点は、既存の配合剤の多くが β 遮断薬を含んでいるため、β 遮断薬による全身性副作用の懸念があること、配合剤同士を組み合わせた治療ができず、配合剤の種類が多いにもかかわらず患者の 1 日の点眼回数の減少に貢献できていないことである。したがって、これらと異なる組合せで緑内障・高眼圧症に対する併用治療に寄与し、加えて患者の利便性向上、アドヒアランスの向上が期待される新規配合剤の開発が望まれている。

表 2.5.1-1 既存の配合剤と本剤の比較

薬理作用	組合せ薬剤	房水流出促進（主流出路）	房水流出促進（副流出路）	房水産生抑制
PG 関連薬/β 遮断薬	ラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩 トラボプロスト/チモロールマレイン酸塩 タフルプロスト/チモロールマレイン酸塩 ラタノプロスト/カルテオロール塩酸塩		○	○
CAI/β 遮断薬	ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイン酸塩 ブリンゾラミド/チモロールマレイン酸塩			○
α_2 作動薬/β 遮断薬	ブリモニジン酒石酸塩/チモロールマレイン酸塩		○	○
α_2 作動薬/CAI	ブリモニジン酒石酸塩/ブリンゾラミド		○	○
ROCK 阻害薬/α_2 作動薬	リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩（本剤）	○	○	○

2.5.1.3 本剤の開発を行った科学的背景

リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液（以下、本剤）は、有効成分としてリパスジル塩酸塩水和物とブリモニジン酒石酸塩を配合した点眼液である。

リパスジル塩酸塩水和物は、唯一の ROCK 阻害作用に基づく緑内障・高眼圧症治療薬として 2014 年 9 月に興和株式会社が医薬品製造販売承認を取得しているグラナテック点眼液 0.4%の有効成分であり、ROCK 阻害作用に基づく線維柱帯 - シュレム管を介する主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ている [6]。

ブリモニジン酒石酸塩は、唯一の α_2受容体作動作用に基づく緑内障・高眼圧症治療薬として 2012 年 1 月に千寿製薬株式会社が医薬品製造販売承認を取得しているアイファガン点眼液 0.1%の有効成分であり、毛様体上皮での房水産生を抑制し、更に、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 [7、8]。

本剤は、グラナテック点眼液 0.4%及びアイファガン点眼液 0.1%の有効成分をそれぞれの承認濃度と同一（リパスジル：0.4%、ブリモニジン酒石酸塩：0.1%）の濃度で配合した点眼液である。

表 2.5.1-1 に示したとおり、本剤は既存の配合剤と異なり、1 剤で 3 種の眼圧下降機序の全てを網羅可能な新規配合剤である。また、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無く、更に他の多くの配合剤と作用機序が異なり配合剤同士の組合せが可能なことから、多剤併用時に点眼本数を減らすことができ、患者のアドヒアランス向上に寄与すると考えられる。以上より、本剤は、多剤併用時の患者の利便性向上、アドヒアランスの向上及び治療選択肢の拡大に寄与する薬剤になり得ると考え、開発を開始した。

2.5.1.4 臨床開発計画及び規制当局からの助言

2.5.1.4.1 実施した臨床試験（国内試験）

K-232 臨床薬理試験（K-232-04）では、健康成人男性を対象に本剤を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回、8 日間反復投与したときの血漿中薬物動態及び安全性をリパスジル点眼液 0.4%又はブリモニジン点眼液 0.1%の単独投与を対照に検討し、また、眼圧に対する影響を検討した。第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）では、リパスジル点眼液 0.4%で効果不十分な POAG（広義）又は OH 患者に対し本剤を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回、8 週間投与したときの有効性及び安全性を検討し、眼圧下降効果についてリパスジル点眼液 0.4%を比較対照に検証した。第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験（K-232-02）では、ブリモニジン点眼液 0.1%で効果不十分な POAG（広義）又は OH 患者に対し、本剤を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回、8 週間投与したときの有効性及び安全性を検討し、眼圧下降効果についてブリモニジン点眼液 0.1%を比較対照に検証した。また、リパスジル点眼液 0.4%及びブリモニジン点眼液 0.1%併用時の眼圧下降効果及び安全性を確認した。第 III 相長期投与試験（K-232-03）では、POAG（広義）、落屑緑内障、色素緑内障又は OH 患者に対し（色素緑内障は組入れなし）、本剤を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回、52 週間、PG 関連薬、β 遮断薬又は CAI と併用したとき等の安全性及び眼圧下降効果を検討した。

本剤の承認申請における臨床データパッケージは、健康成人男性を対象とした 1 試験（K-232-04）のデータと、POAG（広義）又は OH 患者を対象とした 2 試験（K-232-01、K-232-02）、POAG（広義）、落屑緑内障、色素緑内障又は OH 患者を対象（色素緑内障は組入れなし）とした 1 試験（K-232-03）のデータで構成した。

2.5.1.4.2 海外臨床試験

海外での臨床試験は実施していない。

2.5.1.4.3 [redacted]相談（[redacted]）

[redacted]相談（[redacted]）（#[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]）を行い、[redacted]、以下の助言と見解を得た[9)]。

(1) [redacted]

(2) [redacted]

1) [redacted]

2) [redacted]

3) [redacted]

(3) [redacted]

以上の相談結果を受けて、[redacted]した。

2.5.1.4.4 関連するガイダンス

全ての臨床試験は、「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）に従い実施した。

また、K-232-03 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）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）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

該当なし。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤を投与したときの薬物動態を検討するため、健康成人日本人男性を対象とした臨床薬理試験（K-232-04）を実施した。

2.5.3.1 健康成人における薬物動態

健康成人日本人男性に本剤を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回、8 日間反復投与したときのリパスジル未変化体、リパスジルの主代謝物（M1）及びブリモニジン未変化体の血漿中濃度を測定し、リパスジル点眼液 0.4%又はブリモニジン点眼液 0.1%の単独投与を対照に 3 群 3 期クロスオーバー法にて薬物動態を検討した。Day 8 の各測定対象成分の薬物動態パラメータを表 2.5.3-1、本剤と各単剤（リパスジル点眼液 0.4%及びブリモニジン点眼液 0.1%）との Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比と 90%信頼区間を表 2.5.3-2 に示した。

表 2.5.3-1 薬物動態パラメータ

測定対象成分	投与群 (n = 17)	Cmax	$AUC_{0-\tau}$	tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)
Ripasudil	K-232	0.3461	0.1064	0.083	0.325※
	Ripasudil	0.6093	0.1700	0.083	0.250※
M1	K-232	0.7379	2.4998	0.500	3.096
	Ripasudil	0.9643	2.9351	0.500	3.264
Brimonidine	K-232	33.751	59.983	0.083	1.903
	Brimonidine	22.246	76.967	0.500	2.087

Ripasudil, M1: ng/mL、Brimonidine: pg/mL

Cmax, $AUC_{0-\tau}$: 幾何平均値、tmax: 中央値、$t_{1/2}$: 算術平均値　※ n=1

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)表 11-3、表 11-4、表 11-5、表 11-6 から引用・作成

表 2.5.3-2 Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比及び 90%信頼区間

投与群	測定対象成分	Parameter	Ratio	90% CI Lower	90% CI Upper
K-232/Ripasudil	Ripasudil	Cmax	0.577	0.462	0.721
		$AUC_{0-\tau}$	0.638	0.503	0.809
K-232/Ripasudil	M1	Cmax	0.773	0.694	0.861
		$AUC_{0-\tau}$	0.864	0.768	0.973
K-232/Brimonidine	Brimonidine	Cmax	1.515	1.213	1.892
		$AUC_{0-\tau}$	0.779	0.623	0.974

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液

K-232-04(資料 5.3.3.1-1)表 11-7 から引用・作成

本剤投与群のリパスジル未変化体及びリパスジル代謝物（M1）の Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値はリパスジル点眼液 0.4%投与群よりも低い傾向を認めた。また、本剤投与群のブリモニジン未変化体はブリモニジン点眼液 0.1%投与群よりも Cmax の幾何平均値が高く、$AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値は低い傾向を認めた。

本剤の薬物動態は各単剤と異なる傾向であったが、第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）及び第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験（K-232-02）で本剤は各単剤に対して有意な眼圧下降の追加を認め（2.5.4.3.1 参照）、安全性は各単剤の併用と比較して大きく異なることはなかった（2.5.5.3 参照）ため、本剤と各単剤の薬物動態の差異が本剤の有効性及び安全性に与える影響は小さく、臨床的に大きな問題となるものではないと判断した。

2.5.4 有効性の概括評価

本剤の有効性を評価した臨床試験の概略を表 2.5.4-1 に示した。

本剤の有効性の評価は、リパスジル点眼液 0.4%で効果不十分な POAG（広義）又は OH 患者を対象に本剤を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回、8 週間投与したときのリパスジル点眼液 0.4%に対する本剤の眼圧下降効果の優越性を検証した第 III 相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）、ブリモニジン点眼液 0.1%で効果不十分な POAG（広義）又は OH 患者を対

象に本剤を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回、8 週間投与したときのブリモニジン点眼液 0.1%に対する本剤の眼圧下降効果の優越性を検証した第 III 相ブリモニジン点眼液対照比較試験（K-232-02）、POAG（広義）、落屑緑内障、色素緑内障又は OH 患者を対象（色素緑内障は組入れなし）に本剤を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回、52 週間、PG 関連薬、β 遮断薬、CAI 等と併用又は単独で使用したときの眼圧下降効果を検討した第 III 相長期投与試験（K-232-03）の 3 試験の結果に基づいて行った。

なお、本剤は、グラナテック点眼液 0.4%の有効成分であるリパスジル塩酸塩水和物とアイファガン点眼液 0.1%の有効成分であるブリモニジン酒石酸塩を配合した点眼液であり、配合する各薬剤の濃度は各単剤と同一（リパスジル：0.4%、ブリモニジン酒石酸塩：0.1%）と設定した。また、用法及び用量は各単剤と同様に、1 回 1 滴、1 日 2 回点眼とした。

表 2.5.4-1 有効性を評価した臨床試験の概略

試験の種類	治験実施計画書の識別コード	資料番号(評価/参考)	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	投与群 投与方法 投与経路	有効性解析対象(FAS) 被験者数	健康成人又は患者の診断名	投与期間
比較対照試験	K-232-01	5.3.5.1-1 評価資料	有効性及び安全性	多施設共同 無作為化 二重遮蔽 実薬対照 並行群間比較	K-232 リパスジル 両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回投与	206 例 K-232 103 例 リパスジル 103 例	POAG(広義)又は OH 患者	8 週間
比較対照試験	K-232-02	5.3.5.1-2 評価資料	有効性及び安全性	多施設共同 無作為化 単遮蔽 実薬対照 並行群間比較	K-232 ブリモニジン リパスジル、ブリモニジン併用 両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回投与	282 例 K-232 113 例 ブリモニジン 113 例 併用 56 例	POAG(広義)又は OH 患者	8 週間
長期投与試験	K-232-03	5.3.5.2-1 評価資料	長期投与での安全性及び有効性	多施設共同 オープン 長期投与	K-232 両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回投与 (指定併用薬は各薬剤の用法及び用量に従う)	179 例 PG 併用 48 例 PG、β 併用 44 例 PG、β、CAI 併用 41 例 その他(併用なしを含む) 46 例	POAG(広義)、落屑緑内障、色素緑内障又は OH 患者	52 週間

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液、リパスジル: リパスジル点眼液 0.4%、ブリモニジン: ブリモニジン点眼液 0.1%

PG: PG 関連薬、β: β 遮断薬

資料 5.2 から引用・作成

2.5.4.1 対象集団の特性

K-232-01 及び K-232-02 ではそれぞれリパスジル点眼液 0.4%及びブリモニジン点眼液 0.1%で効果不十分な POAG（広義）又は OH 患者を、K-232-03 では、PG 関連薬、β 遮断薬、CAI 等との併用下又は無治療下の POAG（広義）、落屑緑内障、色素緑内障又は OH 患者を対象（色素緑内障は組入れなし）として実施した。POAG（広義）は日本人の緑内障患者の約 8 割を占め、落屑緑内障及び色素緑内障は POAG と同様に薬物治療が第一選択とされている [1)]。本剤の予定する効能又は効果は「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」であり、有効性を評価した臨床試験の対象集団は、市販後の実臨床で本剤の投与が予想される集団であると考えた。

有効性を評価した臨床試験の人口統計学的データ及び他の基準値の基本統計量又は頻度集計の主なデータを表 2.7.3-6、表 2.7.3-7 に添付する。

2.5.4.2 有効性の評価方法

緑内障治療の真のエンドポイントは視野狭窄の進行抑制であるが、緑内障診療ガイドライン第 5 版によると緑内障のエビデンスに基づいた唯一確実な治療法は眼圧を下降することとされている [1)]ことから、本剤の有効性は眼圧で評価した。眼圧測定には世界標準の Goldmann 圧平眼圧計を用い、治験期間中は定期的に精度管理を行った。眼圧には日内変動があることが知られており [10)]、日内変動が眼圧下降効果に与える影響を除外するため、有効性評価項目は、ΔIOPtime-match とした。

K-232-01 及び K-232-02 では、本剤の眼圧下降効果を検証するため、4、6、8 週時（点眼 2 時間後）におけるベースライン（点眼 2 時間後）からの有効性評価対象眼のΔIOPtime-match を有効性の主要評価項目とした。K-232-03 では、本剤の長期投与時の眼圧下降効果を評価するため、各時期の各測定時点における有効性評価対象眼のΔIOPtime-match 及び各時期の各測定時点での有効性評価対象眼の眼圧を有効性の評価項目とした。

2.5.4.3 有効性の評価

各試験での主要な有効性解析対象集団である FAS は、K-232-01 は無作為割付された 206 例（本剤群 103 例、リパスジル群 103 例）、K-232-02 は無作為割付された 282 例（本剤群 113 例、ブリモニジン群 113 例、併用群 56 例）、K-232-03 は治験薬を投与された 179 例［コホート 1（PG 関連薬併用）：48 例、コホート 2（PG 関連薬、β 遮断薬併用）：44 例、コホート 3（PG 関連薬、β 遮断薬、CAI 併用）：41 例、コホート 4（その他）：46 例（併用なし：25 例を含む）］であった。

2.5.4.3.1 有効性の検証

K-232-01 及び K-232-02 の主要評価項目である 4、6、8 週時（点眼 2 時間後）におけるベースライン（点眼 2 時間後）からの有効性評価対象眼のΔIOPtime-match の検討では、4、6、8 週

を繰り返し時点とし、群、繰り返し時点をモデルに含めた繰り返し測定型分散分析での本剤群と各実薬対照群（K-232-01：リパスジル群、K-232-02：ブリモニジン群）との最小二乗平均値の比較にて、各実薬対照群に対する本剤群の有意な眼圧下降を認め（いずれも $p \leq 0.01$）、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。本剤群と各実薬対照群の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は、それぞれ-1.40（-1.81～-1.00）mmHg 及び-1.83（-2.29～-1.37）mmHg であり、各単剤から本剤への切替えによる眼圧下降の追加効果が検証された（2.7.3.3.2 参照）。

海外の大規模臨床研究では、緑内障性の視野狭窄進行又は視神経乳頭変化を進行と定義した場合に研究期間中の眼圧の平均値が 1 mmHg 上がるごとに緑内障の進行のリスクが 12%から 13%上昇するとの報告[11]や、眼圧をベースラインから 1 mmHg 下げるごとに OH から POAG への移行リスクを 11%軽減できるとの報告[12]があることから、各単剤から本剤への切替えによる追加の眼圧下降により緑内障の進行のリスクや OH から POAG への移行リスクの軽減が期待できる。

2.5.4.3.2 有効性の確認

(1) 1 日を通した有効性評価

K-232-01 及び K-232-02 の副次評価項目である 4、6、8 週時におけるベースラインからの有効性評価対象眼のΔIOPtime-match の検討では、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均で各実薬対照群に対する本剤群の有意な眼圧下降を認めた［(いずれも $p \leq 0.01$)、(2.7.3.3.2 参照)］。

K-232-01 及び K-232-02 の同意が得られた被験者には点眼 7 時間後の眼圧を測定した。有効性のその他の評価項目である 4、8 週時におけるベースラインからの有効性評価対象眼のΔIOPtime-match の検討では、点眼 7 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均のいずれでも各実薬対照群に対する本剤群の有意な眼圧下降を認めた［(いずれも $p \leq 0.01$)、(2.7.3.3.2 参照)］。

以上の結果、主要評価項目の点眼 2 時間後に加え、点眼 7 時間後、朝点眼直前と点眼 2 時間後の平均及び朝点眼直前と点眼 2 時間後と点眼 7 時間後の平均で、各実薬対照群に対して本剤群の有意な眼圧下降を認めたことから、各単剤に対して 1 日を通じた本剤の眼圧下降の追加効果が確認された。

(2) リパスジル点眼液 0.4%とブリモニジン点眼液 0.1%の併用と比べた有効性評価

K-232-02 のリパスジル点眼液 0.4%とブリモニジン点眼液 0.1%の併用群でのΔIOPtime-match は、朝点眼直前、点眼 2 時間後、点眼 7 時間後のいずれにおいても、本剤群と同程度であった（2.7.3.2.2 参照）。

2.5.4.3.3 長期投与時の有効性評価

K-232-03 では、被験者全体及びコホート 1、2 及び 4 では治療期の全ての時期及び測定時点で、コホート 3 では朝点眼直前の一部の時期を除く治療期の全ての時期及び測定時点でベースラインからの有意な眼圧低下が認められた（2.7.3.2.3 参照）。指定併用薬なしの部分集団でも指定併用薬ありの部分集団と同様に 2 週以降の治療期を通じて眼圧下降効果が維持された（2.7.3.3.3 参照）。

2.5.4.3.4 各種緑内障・高眼圧症治療薬との併用時の有効性評価

K-232-03 にて、指定併用薬の作用機序ごとの各種緑内障・高眼圧症治療薬（PG 関連薬、β 遮断薬、CAI、EP2 作動薬）の併用の有無で眼圧下降効果の差異を検討した。

いずれの部分集団でも 2 週以降の治療期を通じて眼圧下降効果が維持され、各部分集団で大きな違いを認めず、本剤の各種緑内障・高眼圧症治療薬との併用下で眼圧下降の追加効果を示した（2.7.3.3.3 参照）。

2.5.4.4 部分集団における有効性評価

K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 の各試験にて、年齢別、性別、対象疾患別、ベースライン眼圧別で眼圧下降効果の差異を検討した。

K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 のいずれの試験においても、各部分集団で本剤の眼圧下降効果に大きな違いを認めず、いずれの部分集団においても本剤は有効であることを示した（2.7.3.3.3 参照）。

2.5.4.5 有効性の結論

有効性を評価した 3 試験の結果から、本剤の有効性を以下のように結論付けた。

(1) 臨床推奨濃度はリパスジルが 0.4%、ブリモニジン酒石酸塩が 0.1%であり、用法及び用量は 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼が妥当であることが確認された。
(2) リパスジル点眼液 0.4%及びブリモニジン点眼液 0.1%の各単剤のいずれに対しても本剤の眼圧下降効果の優越性が検証された。また、各単剤に対して、1 日を通じた本剤の眼圧下降の追加効果が確認された。
(3) 本剤は、各単剤の併用と比べて同程度の眼圧下降効果を示した。
(4) 本剤は、各種緑内障・高眼圧症治療薬と併用又は単独で使用した際に、長期にわたり眼圧下降効果を維持した。
(5) 本剤は、年齢別、性別、対象疾患別、ベースライン眼圧別のいずれの部分集団においても眼圧下降効果を示した。

2.5.5 安全性の概括評価

本剤の安全性評価は、健康成人男性を対象とした臨床薬理試験（K-232-04）、POAG（広義）又はOH患者を対象とした第III相リパスジル点眼液対照比較試験（K-232-01）、第III相ブリモニジン点眼液対照比較試験（K-232-02）、POAG（広義）、落屑緑内障、色素緑内障又はOH患者を対象（色素緑内障の組入れはなし）とした第III相長期投与試験（K-232-03）の4試験の結果に基づいて行った。また、症例報告書で収集した有害事象名は、K-232-04ではICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J^{TM}）のVersion 23.0、K-232-01、K-232-02及びK-232-03ではVersion 24.0を用いてコーディングし、SOC及びPTで集計した。

安全性を評価した臨床試験の要約を表 2.5.5-1に示した。また、有害事象及び副作用の収集に加え、表2.7.4-2に示した検査項目にて試験ごとに安全性を評価した。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うち、リパスジル塩酸塩水和物を有効成分とするグラナテック点眼液0.4%の医薬品リスク管理計画書（令和3年12月1日提出）で重要な潜在的リスクとされている角膜への影響を評価するために、K-232-04及びK-232-03では、角膜厚、角膜内皮細胞形態及び角膜内皮細胞密度を観察し、本剤投与後の経時変化及び長期使用時の安全性をそれぞれ評価した。

表 2.5.5-1 安全性を評価した臨床試験の要約

試験の種類	治験実施計画書の識別コード	資料番号 (評価/参考)	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	投与群 投与方法 投与経路	安全性解析対象 被験者数	健康成人又は 患者の診断名	投与期間
臨床薬理試験	K-232-04	5.3.3.1-1 評価資料	薬物動態 安全性 眼圧に対する影響	単施設 無作為化 PROBE 法 3 群 3 期クロスオーバー法	K-232 リパスジル ブリモニジン 両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回投与	18 例	健康成人 日本人男性	各投与期 8 日間
比較対照試験	K-232-01	5.3.5.1-1 評価資料	有効性及び安全性	多施設共同 無作為化 二重遮蔽 実薬対照 並行群間比較	K-232 リパスジル 両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回投与	206 例 K-232 103 例 リパスジル 103 例	POAG(広義)又は OH 患者	8 週間
比較対照試験	K-232-02	5.3.5.1-2 評価資料	有効性及び安全性	多施設共同 無作為化 単遮蔽 実薬対照 並行群間比較	K-232 ブリモニジン リパスジル、ブリモニジン併用 両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回投与	282 例 K-232 113 例 ブリモニジン 113 例 併用 56 例	POAG(広義)又は OH 患者	8 週間
長期投与試験	K-232-03	5.3.5.2-1 評価資料	長期投与での安全性及び有効性	多施設共同 オープン 長期投与	K-232 両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回投与 (指定併用薬は各薬剤の用法及び用量に従う)	179 例 PG 併用 48 例 PG、β 併用 44 例 PG、β、CAI 併用 41 例 その他(併用なしを含む) 46 例	POAG(広義)、落屑緑内障、色素緑内障又は OH 患者	52 週間

K-232: リパスジル塩酸塩水和物/ブリモニジン酒石酸塩配合点眼液、 リパスジル: リパスジル点眼液 0.4%、 ブリモニジン: ブリモニジン点眼液 0.1%

PG: PG 関連薬、 β: β 遮断薬

資料 5.2 から引用・作成

2.5.5.1 曝露状況

K-232-04 は、無作為割付された 18 例のうち 17 例が規定した 8 日間の本剤投与を完了した。

K-232-01 は本剤を投与された 103 例のうち 99 例が、K-232-02 は本剤を投与された 113 例のうち 110 例が、規定した 8 週間の投与を完了した。

K-232-03 は、本剤を投与された 179 例のうち 141 例が規定した 52 週間の投与を完了した。

K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 の本剤群の治験薬投与期間別の被験者数を表 2.7.4-3 に添付する。

2.5.5.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

各試験での安全性解析対象集団は、K-232-04 では、本剤群及びブリモニジン群が 17 例、リパスジル群が 18 例、K-232-01 では、本剤群、リパスジル群とも 103 例、K-232-02 では、本剤群及びブリモニジン群が 113 例、併用群が 56 例、K-232-03 では、179 例（コホート 1 が 48 例、コホート 2 が 44 例、コホート 3 が 41 例、コホート 4 が 46 例）であった。

健康成人男性を対象とした K-232-04 での年齢は 21～32 歳であった。

患者を対象とした K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 での年齢は 29～91 歳と幅広く、平均年齢は 62.5～63.4 歳であり、加齢に伴い有病率が高くなる緑内障患者の特徴を反映していると考えた[3)、4)]。その他の人口統計学的データについても、被験者の選択基準の試験間の違いによるベースライン眼圧及び対象疾患の頻度を除き、各試験で大きく異なることはなかった。本剤群のベースライン眼圧（朝点眼直前）は、K-232-01 ではリパスジル点眼液 0.4%使用下で 18.0～26.5 mmHg（平均 19.81 mmHg）、K-232-02 ではブリモニジン点眼液 0.1%使用下で 18.0～30.0 mmHg（平均 20.60 mmHg）、K-232-03 では各種緑内障・高眼圧症治療薬の使用下（コホート 4 の 21 例は治療薬なし）で 15.0～34.0 mmHg（平均 18.25 mmHg）であり、本剤が市販後に投与されると予想される「他の治療薬で効果不十分な場合」の患者集団を反映していると考えた。対象疾患は、本剤の主な治療対象である POAG（広義）及び OH に加え、K-232-03 では POAG と同様に薬物治療が第一選択となる落屑緑内障及び色素緑内障としたが、落屑緑内障は 2 例と少なく、色素緑内障の組入れはなかった。対象疾患の分布は緑内障の病型別有病率[3)、4)]が反映された結果と考えた。

患者を対象とした K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 での安全性解析対象集団の人口統計学的データ及び他の基準値の基本統計量又は頻度集計の主なデータを表 2.7.4-4 及び表 2.7.4-5 に添付する。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 有害事象の発現率

K-232-04 での有害事象及び副作用の発現率は、本剤群及びリパスジル群でいずれも 100.0%、ブリモニジン群で 70.6%及び 58.8%であった。

K-232-01 での有害事象及び副作用の発現率は、本剤群で 63.1%及び 53.4%、リパスジル群で 64.1%及び 58.3%であり、本剤群の有害事象及び副作用の発現率はいずれもリパスジル群と比べて有意な差はなかった［(P=1.000 及び P=0.575)、(Fisher の直接確率検定)］。

K-232-02 での有害事象及び副作用の発現率は、本剤群で 57.5%及び 55.8%、ブリモニジン群で 29.2%及び 13.3%、併用群でいずれも 57.1%であり、本剤群の有害事象及び副作用の発現率はいずれもブリモニジン群と比べて有意に高く（P<0.001)、併用群と比べて有意な差はなかった［(P=1.000)、(Fisher の直接確率検定)］。

K-232-03 での被験者全体での有害事象及び副作用の発現率は、92.2%及び 76.0%であった。

いずれの試験も眼局所の症状がほとんどであり、全身性の副作用の発現は少なかった。

2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象

いずれの試験でも本剤群で最も発現頻度の高かった有害事象及び副作用は結膜充血であり、発現率は、K-232-04 ではいずれも 100.0%、K-232-01 ではいずれも 43.7%、K-232-02 では 55.8%及び 54.0%、K-232-03 ではいずれも 58.1%であった。健康成人男性を対象とした K-232-04 では、本剤投与後の結膜充血の経時変化を評価したことから、他の試験と比べて結膜充血の有害事象及び副作用の発現率が高い結果になったと考えた。患者を対象とした K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 の 3 試験での結膜充血の副作用の発現率は、リパスジル点眼液 0.4%の臨床試験時の結膜充血の副作用の発現率である 69.0%を超えることはなかった [13]。K-232-01 及び K-232-02 での対照群との比較では、結膜充血の有害事象及び副作用の発現率は、本剤群がリパスジル群及び併用群と同程度で、ブリモニジン群と比べて高かった。

本剤投与後に発現した結膜充血の程度はほとんどの事象が軽度であり、本剤群の結膜充血の発現パターンは多くが点眼ごとに一過性に発現し、ほとんどが無処置で回復する事象であった。また、本剤投与後に結膜充血のみが原因で治験中止となった被験者は 5 例と少なかった。

K-232-04 での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共に、本剤点眼 15 分後をピークに程度が一過性に増加した後、時間経過と共に減少する傾向を認めた。この傾向はリパスジル群も同様であったが、眼瞼結膜充血では、リパスジル群と比べて本剤群の発現例が少ない傾向を認めた。結膜充血の原因は、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思われる [14]。一方で、ブリモニジンには交感神経 α_1 受容体に対する親和性 [15]に起因する血管収縮が考えられることから [16]、本剤群ではブリモニジンによる血管収縮作用がリパスジルの血管拡張作用に拮抗した可能性を考えた [17]。

以上より、本剤の使用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あり、無処置で回復することから、本剤の使用にあたって問題はないと考えた。

結膜充血以外で各試験の本剤群で比較的よく見られた有害事象（K-232-04 は 2 例以上、K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 は 2%以上）は、点状角膜炎（K-232-04 で 29.4%、K-232-03

で 9.5%)、眼刺激（K-232-01 で 8.7%、K-232-02 で 5.3%、K-232-03 で 7.3%)、関節痛（K-232-01 で 2.9%)、眼瞼炎（K-232-03 で 25.7%)、アレルギー性結膜炎（K-232-03 で 21.2%)、結膜炎（K-232-03 で 7.3%)、眼そう痒症（K-232-03 で 6.1%)、上咽頭炎（K-232-03 で 5.6%)、結膜出血（K-232-03 で 5.0%)、発熱（K-232-03 で 4.5%)、背部痛（K-232-03 で 3.9%)、白内障（K-232-03 で 3.4%)、注射部位疼痛（K-232-03 で 3.4%)、眼内異物（K-232-03 で 2.2%)、霧視（K-232-03 で 2.2%)、眼脂（K-232-03 で 2.2%)、下痢（K-232-03 で 2.2%）であった。これらの有害事象のうち、点状角膜炎、眼瞼炎、アレルギー性結膜炎、結膜炎、眼そう痒症は、アレルギー・炎症関連の眼障害として 2.5.5.3.6(1)に示した。白内障は 2.5.5.3.6(2)に示した。眼刺激、関節痛、上咽頭炎、結膜出血、発熱、背部痛、注射部位疼痛、眼内異物、霧視、眼脂、下痢は、程度が全て軽度であり臨床的に問題にはならないと判断した。

2.5.5.3.3 死亡

全 4 試験では、死亡に至った被験者を認めなかった。

2.5.5.3.4 その他の重篤な有害事象

本剤群における重篤な有害事象は全 4 試験で 6 例 7 件発現した。内訳は、K-232-01 で 2 例 2 件（心房細動、蜂巣炎)、K-232-03 で 4 例 5 件（血栓性脳梗塞、鼡径ヘルニア、前立腺癌、橈骨骨折、膝蓋骨骨折）であった。また、対照群における重篤な有害事象は、K-232-01 のリパスジル群で 1 例 1 件（心不全）であった。これらの重篤な有害事象はいずれも治験責任医師等により治験薬との関連性が否定され、本剤の安全性について懸念を示すものではないと考えた。そのため、各単剤の既知の副作用情報からは発現が予測できない重篤な副作用は発現しなかった [13)、18)]。

2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象

本剤投与後に治験中止の原因となった有害事象は、全 4 試験で 42 例 55 件発現した。

K-232-04 では、治験中止の原因となった有害事象は発現しなかった。

K-232-01 では 3 例（2.9%）3 件（心房細動、アレルギー性角膜炎、COVID-19）発現し、そのうち副作用は 1 例（1.0%）1 件（アレルギー性角膜炎）であった。発現頻度、事象、程度はリパスジル群と大きく異なることはなかった。

K-232-02 では 3 例（2.7%）5 件（結膜充血 2 件、動悸、眼瞼炎、アレルギー性結膜炎が各 1 件）発現し、その全てが副作用であった。発現頻度、事象、程度はブリモニジン群及び併用群と大きく異なることはなかった。

K-232-03 では被験者全体で 36 例（20.1%）47 件（アレルギー性結膜炎 16 件、眼瞼炎 9 件、結膜充血 8 件、結膜炎 3 件、心房細動、回転性めまい、結膜濾胞、結膜出血、ドライアイ、眼そう痒症、膝蓋骨骨折、脳出血、そう痒症、高血圧、低血圧が各 1 件）発現し、そのうち副作用は 34 例（19.0%）44 件（アレルギー性結膜炎 16 件、眼瞼炎 9 件、結膜充血 8 件、結膜炎 3 件、回転性めまい、結膜濾胞、結膜出血、ドライアイ、眼そう痒症、そう痒症、高血

圧、低血圧が各 1 件）であった。発現頻度、事象、程度はコホート間で大きく異なることはなかった。

2.5.5.3.6 器官別又は症候群別有害事象及びその他の安全性評価

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うち、リパスジル塩酸塩水和物を有効成分とするグラナテック点眼液 0.4%の医薬品リスク管理計画書（令和 3 年 12 月 1 日提出）で重要な特定されたリスクとされている「アレルギー・炎症関連の眼障害」の有害事象及び重要な潜在的リスクとされている「白内障」及び「角膜への影響」に関する安全性評価結果を以下に要約した。また、臨床検査値、バイタルサイン、眼科的検査の評価結果についても要約した。

(1) アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象

K-232-04 の本剤群でのアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象は、5 例（29.4%）6 件（全て点状角膜炎）発現し、そのうち副作用は 4 例（23.5%）4 件であった。程度は全て軽度であった。発現頻度、事象、程度は群間で大きく異なることはなかった。また、治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象及び副作用はなかった。

K-232-01 の本剤群でのアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象は、8 例（7.8%）9 件［眼瞼炎 2 例（1.9%）2 件、結膜濾胞 1 例（1.0%）1 件、アレルギー性結膜炎 1 例（1.0%）1 件、眼瞼腫脹 1 例（1.0%）1 件、眼瞼そう痒症 1 例（1.0%）1 件、眼そう痒症 1 例（1.0%）1 件、アレルギー性角膜炎 1 例（1.0%）1 件、結膜炎 1 例（1.0%）1 件］発現し、そのうち副作用は眼瞼炎の 1 例（1.0%）1 件以外の全ての事象であった。程度は全て軽度で、発現頻度、事象、程度はリパスジル群と比べて大きく異なることはなかった。本剤群での治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象は、1 例（1.0%）1 件（アレルギー性角膜炎）であり、副作用と判断された。

K-232-02 の本剤群でのアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象は、5 例（4.4%）5 件［眼瞼炎 2 例（1.8%）2 件、結膜浮腫 1 例（0.9%）1 件、アレルギー性結膜炎 1 例（0.9%）1 件、点状角膜炎 1 例（0.9%）1 件］発現し、そのうち副作用は点状角膜炎の 1 例（0.9%）1 件以外の全ての事象であった。程度は全て軽度で、発現頻度、事象、程度はブリモニジン群及び併用群と比べて大きく異なることはなかった。本剤群での治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象は、2 例（1.8%）2 件（眼瞼炎、アレルギー性結膜炎が各 1 件）であり、いずれも副作用と判断された。

K-232-03 でのアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象は、被験者全体で 99 例（55.3%）161 件［眼瞼炎 46 例（25.7%）51 件、アレルギー性結膜炎 38 例（21.2%）47 件、点状角膜炎 17 例（9.5%）25 件、結膜炎 13 例（7.3%）15 件、眼そう痒症 11 例（6.1%）12 件、眼瞼そう痒症 2 例（1.1%）2 件、角膜後面沈着物 2 例（1.1%）2 件、結膜濾胞 1 例（0.6%）2 件、アレルギー性眼瞼炎、結膜浮腫、角膜浸潤、眼瞼紅斑、角膜炎が各 1 例（0.6%）1 件］発現し、そのうち副作用は 80 例（44.7%）126 件［アレルギー性結膜炎 33 例（18.4%）41 件、

眼瞼炎 31 例（17.3%）36 件、点状角膜炎 14 例（7.8%）20 件、結膜炎 11 例（6.1%）13 件、眼そう痒症 7 例（3.9%）7 件、角膜後面沈着物 2 例（1.1%）2 件、結膜濾胞 1 例（0.6%）2 件、アレルギー性眼瞼炎、結膜浮腫、眼瞼紅斑、角膜炎、眼瞼そう痒症が各 1 例（0.6%）1 件］であった。多くが軽度であり、高度・重篤な事象はなかった。治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象及び副作用は 26 例（14.5%）30 件（アレルギー性結膜炎が 16 件、眼瞼炎が 9 件、結膜炎が 3 件、結膜濾胞、眼そう痒症が各 1 件）であり、全て副作用と判断された。

アレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象及び副作用の発現率は、K-232-04（8 日間）、K-232-01 及び K-232-02（8 週間）の短期投与では、本剤群は対照群と比較して大きく異なることはなかった。K-232-03 の 1 年間の長期投与では、短期の投与試験と比べてアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象及び副作用の発現率が高まる傾向を認めた。

アレルギー性結膜炎及び眼瞼炎は治験中止の主な原因であったものの、多くが軽度であり、高度や重篤な事象はなく、長期投与で治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象のほとんどは本剤投与開始から概ね 10 週間後以降に発現し、その後は発現時期に一定の傾向はなかった。また、本剤が治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害は全て回復し、可逆性の事象であった。

(2) 白内障に関連した有害事象及び安全性評価結果

K-232-04 及び K-232-02 では、白内障及び白内障に関連した有害事象は発現しなかった。

K-232-01 では、本剤群で後嚢部混濁を 1 例（1.0%）1 件に認めた。程度は軽度であった。なお、治験責任医師等は治験薬との関連性を否定した。

K-232-03 では、被験者全体で白内障を 6 例（3.4%）6 件に、後嚢部混濁を 1 例（0.6%）1 件に認めた。程度は白内障の中等度 1 件を除き全て軽度であった。なお、いずれの事象も治験責任医師等は治験薬との関連性を否定した。

細隙灯顕微鏡検査、視力検査及び視野検査の結果から、白内障の発現を示唆する臨床的に問題となる変動及び特記すべき所見を認めなかった。

以上より、本剤投与における白内障に関連する有害事象の発現リスクは低く、本剤を使用する上で問題にはならないと考えた。

(3) 角膜への影響に関連した有害事象及び安全性評価結果

いずれの試験でも、角膜内皮細胞の機能不全を示唆する有害事象（水疱性角膜症、角膜混濁、角膜浮腫）及び有害事象としての角膜厚の減少を認めなかった。

角膜内皮細胞の形態観察では、K-232-04 にて本剤投与後に角膜内皮細胞の形態変化を認めたが、朝点眼 6 時間後には全ての被験者で回復する一過性の事象であり、リパスジル群と同様の傾向であった。K-232-03 の各時期の朝点眼直前での評価では、本剤の 1 年間の長期投与でほとんど変化を認めなかった。このため、本観察で認めた変化は、点眼ごとに一過性に発現と消失を繰り返し、長期投与においても少なくとも点眼 12 時間後には消失するものであり臨床的に問題とならないと考えた。

角膜内皮細胞密度及び角膜厚は、K-232-04 では臨床的に問題となる変動及び特記すべき所見を認めなかった。K-232-03 での角膜内皮細胞密度は、右眼が 24 週～32 週を除く治療期の全ての時期で、左眼が 16 週～32 週及び 40 週を除く治療期の全ての時期でベースラインからの有意な変化は認められず、治療期を通じた変化に一定の傾向はなかった。角膜厚は、超音波パキメータによる測定では、右眼が 48 週を除く治療期の全ての時期で、左眼が治療期の全ての時期でベースラインからの有意な変化を認めなかった。一方、非接触型スペキュラーマイクロスコープによる測定では、角膜厚は両眼とも治療期の全ての時期でベースラインからの有意な減少を認めたが、28 週時の変化量平均値は右眼-3.1 μm、左眼-4.1 μm、52 週/中止時の変化量平均値は右眼-4.3 μm、左眼-2.7 μm とわずかであった。超音波パキメータによる測定結果、非接触型スペキュラーマイクロスコープによる測定結果共に臨床的に問題となる変動はなかった。

細隙灯顕微鏡検査、視力検査及び視野検査の結果からも、角膜への影響に関連したと考えられる臨床的に問題となる変動及び特記すべき所見を認めなかった。

以上より、本剤投与後に角膜内皮細胞の形態変化を点眼ごとに一過性に認めたが、各検査値の変動等も含め、1 年間の長期投与で臨床的に大きな問題となる事象を認めなかったことから、本剤を使用する上で問題にはならないと考えた。

(4) 臨床検査値、バイタルサイン、眼科的検査

安全性評価項目である眼科的検査、バイタルサイン、臨床検査において、所見や検査値の変動が散見されたが、各検査値の変動等も含め、1 年間の長期投与で臨床的に大きな問題となる事象を認めず、本剤を使用する上で問題にはならないと考えた。

2.5.5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.4.1 内因性要因

K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 で発現した有害事象及び副作用について、内因性要因として性別及び年齢別での差異を検討した。

(1) 性別

K-232-01 及び K-232-03 では、本剤群の有害事象及び副作用の発現率は性別で大きな違いはないものと考えた。

K-232-02 では、本剤群で男性に比べて女性の有害事象及び副作用の発現率が高かった。PT 別の有害事象及び副作用の発現率の結果から、この違いは主に結膜充血の発現率の違いによるものと考えられたが、結膜充血は、2.5.5.3.2 に示すように本剤を使用する上で問題となる可能性は低いと考えた。

(2) 年齢別

K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 のいずれも、本剤群の有害事象及び副作用の発現率は年齢別で大きな違いはないものと考えた。

2.5.5.4.2 外因性要因

K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 で発現した有害事象及び副作用の発現率について、外因性要因としてスクリーニング期検査開始時前 2 年以内に使用した対象疾患の前治療薬（ROCK 阻害薬以外）の使用歴の有無別及び ROCK 阻害薬の使用歴の有無別の差異を検討した。K-232-01、K-232-02 及び K-232-03 のいずれも、本剤群の有害事象及び副作用の発現率は、前治療薬（ROCK 阻害薬以外）の使用歴の有無別及び ROCK 阻害薬の使用歴の有無別で大きな違いはないものと考えた。

また、K-232-03 で発現した有害事象及び副作用の発現率については、新型コロナウイルスワクチン接種の有無別の差異も検討し、接種の有無別で大きな違いはないものと考えた。

2.5.5.4.3 薬物相互作用

本剤と他剤との薬物動態学的薬物相互作用を確認する臨床試験は実施していない。

K-232-03 で指定併用薬として使用された各種緑内障・高眼圧症治療薬のうち、PG 関連薬、β 遮断薬、CAI、EP2 作動薬の使用の有無別の有害事象及び副作用の発現率を比較することにより、本剤と各種緑内障・高眼圧症治療薬との薬物相互作用の有無を評価した。

被験者全体の有害事象及び副作用発現率は、被験者数が極端に少ない部分集団が存在する EP2 作動薬の有無別を除き、各種緑内障・高眼圧症治療薬（PG 関連薬、β 遮断薬、CAI）使用の有無別で有害事象及び副作用の発現率に大きな違いはなく、本剤と各種緑内障・高眼圧症治療薬との併用による明らかな薬物相互作用を認めなかった。

2.5.5.4.4 妊娠及び授乳時の使用

各試験で、妊娠中、授乳中の者又は現在妊娠を希望している者を安全性上除外すべき患者と規定した。また、治験参加中は治験責任医師等が避妊を指導したため、妊娠及び授乳時における安全性についての成績は得られていない。

2.5.5.4.5 過量投与

K-232-03 にて、1 日のみ本剤を左眼に 1 回で 2 滴点眼間隔を空けて点眼した過量投与を 1 例に認めた。過量投与 104 日後にアレルギー性結膜炎（程度は中等度）を認めたが、本有害事象は過量投与の影響により発現した事象ではないと考えた。

2.5.5.4.6 薬物乱用

本剤の開発段階で、薬物乱用を示唆する所見は得られていない。

2.5.5.4.7 離脱症状及び反跳現象

本剤の開発段階で、離脱症状及び反跳現象を示唆する所見は得られていない。

2.5.5.4.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に影響する可能性のある有害事象として、傾眠を K-232-01 の本剤群で 2 例（1.9%）2 件、K-232-03 では被験者全体で 2 例（1.1%）2 件、霧視を K-232-03 の被験者全体で 4 例（2.2%）4 件、回転性めまいを K-232-02 の本剤群で 1 例（0.9%）1 件、K-232-03 の被験者全体で 1 例（0.6%）1 件、視野欠損を K-232-03 の被験者全体で 2 例（1.1%）2 件、浮動性めまいを K-232-02 の本剤群で 1 例（0.9%）1 件、メニエール病を K-232-03 の被験者全体で 1 例（0.6%）1 件、感覚鈍麻を K-232-03 の被験者全体で 1 例（0.6%）1 件認めた。そのうち、傾眠、霧視、回転性めまいは治験薬との関連性が否定されなかった。なお、これらの有害事象が原因で自動車運転及び機械操作に影響を及ぼしたか否かの情報は得られていない。

精神機能の障害を示唆する有害事象として、レム睡眠行動障害が K-232-03 の被験者全体で 1 例（0.6%）1 件認められたが、治験薬との関連性は否定された。

2.5.5.5 市販後データ

本剤は国内及び国外で市販されていない。

2.5.5.6 安全性の結論

本剤は、緑内障・高眼圧症治療薬として 2014 年 9 月に興和株式会社が医薬品製造販売承認を取得しているグラナテック点眼液 0.4%の有効成分であるリパスジル塩酸塩水和物と、同じ効能・効果で 2012 年 1 月に千寿製薬株式会社が医薬品製造販売承認を取得しているアイファガン点眼液 0.1%の有効成分であるブリモニジン酒石酸塩を配合した点眼液であり、配合する各薬剤（リパスジル及びブリモニジン酒石酸塩）の濃度はそれぞれの承認濃度と同一（リパスジル：0.4%、ブリモニジン酒石酸塩：0.1%）に設定した。各単剤の承認された用法及び用量はいずれも 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼であることから、本剤の臨床試験は全て同一の用法及び用量で実施した。

本剤の安全性評価は、健康成人男性を対象とした K-232-04、POAG（広義）又は OH 患者を対象とした K-232-01、K-232-02、POAG（広義）、落屑緑内障、色素緑内障又は OH 患者を対象（色素緑内障の組入れはなし）とした K-232-03 の 4 試験の結果に基づいて行った。

- K-232-04 での有害事象及び副作用の発現率は、本剤群及びリパスジル群でいずれも 100.0%、ブリモニジン群で 70.6%及び 58.8%であった。K-232-01 での有害事象及び副作用の発現率は、本剤群で 63.1%及び 53.4%、リパスジル群で 64.1%及び 58.3%であり、本剤群の有害事象及び副作用の発現率はいずれもリパスジル群と比べて有意な差はな

かった。K-232-02 での有害事象及び副作用の発現率は、本剤群で 57.5%及び 55.8%、ブリモニジン群で 29.2%及び 13.3%、併用群でいずれも 57.1%であり、本剤群の有害事象及び副作用の発現率はいずれもブリモニジン群と比べて有意に高く、併用群と比べて有意な差はなかった。K-232-03 での被験者全体の有害事象及び副作用の発現率は、92.2%及び 76.0%であった。

- 死亡した症例はなく、重篤な有害事象はいずれも治験責任医師等は本剤との関連性を否定した。また、各単剤の既知の副作用情報からは発現が予測できない未知重篤な副作用は発現しなかった。
- 副作用は眼局所の症状がほとんどであり、全身性の副作用の発現は少なかった。
- いずれの試験でも本剤群で最も発現頻度の高かった有害事象及び副作用は結膜充血であったが、本剤投与後に発現した結膜充血はほとんどの事象が軽度で、点眼ごとに一過性に発現し、無処置で回復する事象であった。また、結膜充血のみが原因で治験中止となった被験者は少ないことから、本剤を使用する上で問題はないと考えた。
- アレルギー性結膜炎及び眼瞼炎等のアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象及び副作用の発現率は、短期投与では各単剤群と比較して大きく異なることはなかった。1 年間の長期投与では、短期の投与試験と比べてこれらの有害事象及び副作用の発現率が高まる傾向を認めた。アレルギー性結膜炎及び眼瞼炎は治験中止の主な原因であったものの、多くが軽度で高度や重篤な事象はなく、長期投与で治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象のほとんどは本剤投与開始から概ね 10 週間後以降に発現し、その後は発現時期に一定の傾向はなかった。また、治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害は全て回復する可逆性の事象であった。
- 白内障に関連した有害事象を少数例に認めたが、いずれの事象も治験責任医師等は本剤との関連性を否定した。また、白内障の発現を示唆する臨床的に問題となるような眼科的検査結果の変動及び特記すべき所見を認めず、本剤を使用する上で問題はないと考えた。
- 角膜への影響に関連した有害事象は発現しなかった。角膜内皮細胞の形態変化を点眼ごとに一過性に認めたが、各検査値の変動等も含め、1 年間の長期投与で臨床的に大きな問題となる事象を認めなかったことから、本剤を使用する上で問題はないと考えた。
- 各種緑内障・高眼圧症治療薬（PG 関連薬、β 遮断薬、CAI）使用の有無別で有害事象及び副作用の発現率に大きな違いはなく、本剤と各種緑内障・高眼圧症治療薬との併用による明らかな薬物相互作用を認めなかった。

以上の結果より、アレルギー・炎症関連の眼障害は定期的な診察にて注意が必要なものの、1 年間の長期投与で臨床的に大きな問題となる事象を認めず、本剤の 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼の用法及び用量に対する忍容性が確認された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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で視神経障害を改善若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 [1)]。本疾患は適切に治療されずに高い眼圧を放置すると視野狭窄から失明に至る疾患であり、わが国の中途失明原因の第 1 位となっている [2)]。

緑内障の病型は、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、他の眼疾患、全身疾患又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きたす小児緑内障の 3 つに分類される。原発緑内障は POAG（広義）と原発閉塞隅角緑内障に大別される。また、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、視野に異常のない病態は OH と呼ばれる。続発緑内障も開放隅角緑内障と閉塞隅角緑内障に大別され、続発開放隅角緑内障としては、線維柱帯に房水流出抵抗の主座のある落屑緑内障や色素緑内障があげられる。

2000～2001 年に行われた詳細な緑内障疫学調査（多治見スタディ）では、40 歳以上の日本人における緑内障の有病率は 5.0%、その約 8 割（3.9%）は POAG（広義）であった [3)、4)]。

緑内障の視神経障害及び視野障害は、基本的には進行性であり、非可逆的である。また、緑内障では、患者の自覚なしに障害が徐々に進行するため、その早期発見と早期治療による障害の進行の阻止又は抑制が重要課題となる。

2.5.6.1.2 現行の治療

緑内障治療の目的は、患者の視覚の質とそれに伴う生活の質を維持することである。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を下降させることであり、薬物治療、レーザー治療、手術治療等の選択肢がある。緑内障の病期、病型及び状態に応じて治療法が選択され、POAG（広義）に対しては、薬物治療が第一選択とされている [1)]。

緑内障診療ガイドライン [1)]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、効果がない場合、効果不十分な場合、又は薬物耐性が生じた場合は、まず薬剤の変更を考慮し、単剤での効果が不十分であるときには、追加眼圧下降効果と共に副作用や併用禁忌に留意しながら、配合剤を含む多剤併用療法を行うとしている。また、アドヒアランス不良は緑内障が進行する重要な要因の一つであり、多剤併用療法の際には、配合剤の使用により患者のアドヒアランスや生活の質の向上も考慮すべきとしている。一方で、併用処方時に薬理学的な作用点が同じ薬剤を選択してはならないとしている。

治療薬は、PG 関連薬、β 遮断薬、EP2 作動薬が第一選択であり、効果不十分な場合、CAI、α_2 作動薬、 ROCK 阻害薬等、異なる作用機序の薬剤が併用される。β 遮断薬は、β 受容体遮断作用による全身性副作用が知られており、気管支喘息、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患、コントロール不十分な心不全、洞性徐脈等の患者への投与は禁忌であり、また、EP2 作

動薬は眼内レンズ挿入眼には禁忌であることから、緑内障診療ガイドライン [1)]では、第一選択になりうるものの禁忌、副作用に留意して選択するとしている。

既存の配合剤の眼圧下降機序の組合せには、副流出路からの房水流出促進及び房水産生抑制の組合せと、共に房水産生抑制の組合せの 2 通りが存在する。これまでの多剤併用療法の問題点は、既存の配合剤の多くが β 遮断薬を含んでいるため、β 遮断薬による全身性副作用の懸念があること、配合剤同士を組み合わせた治療ができず、患者の 1 日の点眼回数の減少に貢献できていないことである。したがって、これらと異なる組合せで緑内障・高眼圧症に対する併用治療に寄与し、加えて患者の利便性向上、アドヒアランスの向上が期待される新規配合剤の開発が望まれている。

2.5.6.2 ベネフィット

本剤は、グラナテック点眼液 0.4%及びアイファガン点眼液 0.1%の有効成分をそれぞれの承認濃度と同一（リパスジル：0.4%、ブリモニジン酒石酸塩：0.1%）の濃度で配合した点眼液であり、1 剤で 3 種の眼圧下降機序の全てを網羅可能な新規配合剤である。また、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無く、更に他の多くの配合剤と作用機序が異なり配合剤同士の組合せが可能なことから、多剤併用時に点眼本数を減らすことができ、患者のアドヒアランス向上に寄与すると考えられる。

K-232-01 及び K-232-02 の結果、有効性の主要評価項目において各単剤群に対する本剤群の有意な眼圧下降を認め、各単剤に対する本剤群の眼圧下降効果の優越性が検証された。副次評価項目を含め、その他のほとんどの評価項目でも同様に各単剤群に対する本剤群の有意な眼圧下降が認められ、各単剤と比較して 1 日を通して眼圧下降の追加効果を示した。以上の結果より、本剤は各単剤からの切替えにおいて、各単剤と比較して眼圧下降の追加効果を示したことから、緑内障の進行のリスクや OH から POAG への移行リスクの軽減が期待できる。

K-232-02 の結果、本剤は各単剤の併用と比較して同程度の眼圧下降効果を示したことから、各単剤を併用又は併用を予定している患者のアドヒアランス向上に寄与することが示唆された。

K-232-03 の結果、PG 関連薬、β 遮断薬及び CAI 等の繁用される薬剤やその他様々な組合せの薬剤との併用又は単独で使用した際に眼圧下降効果を示した。また、長期投与においても眼圧下降効果を維持した。

2.5.6.3 リスク

本剤の有害事象及び副作用の発現率は、ブリモニジン群より有意に高かったが、リパスジル群及び各単剤併用群と有意な差はなかった。また、死亡した症例はなく、重篤な有害事象はいずれも治験責任医師等は本剤との関連性を否定した。本剤の投与により、各単剤の既知の副作用情報からは発現が予測できない未知重篤な副作用は認められなかった。副作用は眼局所の症状がほとんどであり、全身性の副作用の発現は少なかった。

2.5 臨床に関する概括評価

グラナテック点眼液 0.4%の医薬品リスク管理計画書（令和 3 年 12 月 1 日提出）で重要な特定されたリスクとされているアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象及び副作用の発現率は、K-232-04（8 日間）、K-232-01 及び K-232-02（8 週間）の短期投与では、各単剤群と比較して大きく異なることはなかった。K-232-03 の 1 年間の長期投与では、短期投与と比べて発現率が高まる傾向を認めた。アレルギー性結膜炎及び眼瞼炎は治験中止の主な原因であったものの、多くが軽度であり、高度や重篤な事象はなく、治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害の有害事象のほとんどは本剤投与開始から概ね 10 週間後以降に発現し、その後は発現時期に一定の傾向はなかった。また、本剤が治験中止の原因となったアレルギー・炎症関連の眼障害は全て回復し、可逆性の事象であった。以上から、アレルギー・炎症関連の眼障害は、本剤の使用において定期的な診察にて注意が必要であるものの臨床的に大きな問題はないと考えた。

いずれの試験でも本剤群で最も発現頻度の高かった有害事象及び副作用は結膜充血であった。K-232-02 にて本剤の有害事象及び副作用の発現率がブリモニジン群より高かったのは、結膜充血の発現率の違いが主な原因であった。なお、本剤投与後に発現した結膜充血はほとんどの事象が軽度で、多くが点眼ごとに一過性に発現し、ほとんどが無処置で回復する事象であった。また、本剤投与後に結膜充血のみが原因で治験中止となった被験者は 5 例と少なかった。結膜充血の原因は、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た[14]。K-232-04 での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共に、本剤投与 15 分後をピークに程度が一過性に増加した後、時間経過と共に減少する傾向を認めた。この傾向はリパスジル群も同様であったが、眼瞼結膜充血では、リパスジル群と比べて本剤群は発現例が少ない傾向を認めた。この理由として、本剤群ではブリモニジンの交感神経 α_1 受容体作動作用による血管収縮作用[15), 16)]がリパスジルの ROCK 阻害作用による血管拡張作用に拮抗した可能性を考えた[17)]。以上より、本剤の使用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あり、無処置で回復することから、本剤の使用にあたって問題はないと考えた。

グラナテック点眼液 0.4%の医薬品リスク管理計画書で重要な潜在的リスクとされている白内障関連の有害事象は、白内障 6 例 6 件（全て K-232-03）及び後嚢部混濁 2 例 2 件（K-232-01、K-232-03 で各 1 例 1 件）であったが、いずれの事象も治験責任医師等は治験薬との関連性を否定した。また、細隙灯顕微鏡検査、視力検査及び視野検査の結果から、白内障の発現を示唆する臨床的に問題となる変動及び特記すべき所見を認めなかった。以上より、本剤投与における白内障に関連する有害事象の発現リスクは低く、本剤を使用する上で問題にはならないと考えた。

グラナテック点眼液 0.4%の医薬品リスク管理計画書で重要な潜在的リスクとされている角膜への影響では、いずれの試験でも角膜内皮細胞の機能不全を示唆する有害事象（水疱性角膜症、角膜混濁、角膜浮腫）及び有害事象としての角膜厚の減少を認めなかった。角膜内皮細胞の形態観察で認められた形態変化は、点眼ごとに一過性に発現と消失を繰り返し、長期投与においても少なくとも点眼 12 時間後には消失するものであり臨床的に問題とならな

いと考えた。また、1 年間の長期投与で視力に影響する変化ではなく、各検査値の変動等も含め、投与期間を通じて臨床的に大きな問題となる事象を認めなかったことから、本剤を使用する上で問題はないと考えた。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

有効性では、2 つの検証試験（K-232-01、K-232-02）において、POAG（広義）又は OH の患者を対象に、本剤は各単剤と比較して眼圧下降効果が有意に優れていること及び各単剤併用群と同程度の眼圧下降効果を有していることが示された。また、長期投与試験（K-232-03）において、1 年間を通じて安定した眼圧下降効果を示すことが確認された。安全性では、長期投与に伴いアレルギー・炎症関連の眼障害が発現するリスクがあるものの定期的な日常診察及び治療などの適切な対処を行うことで軽度に抑えることができ、リスクを軽減できると考える。結膜充血及び白内障の有害事象及び副作用においても臨床的に大きな問題となる事象を認めず、角膜への影響を示唆する有害事象も認めなかった。また、関連する各種検査の結果からも、本剤を使用する上で大きな問題はないと考えた。さらに、本剤は 1 剤で 3 種の眼圧下降機序の全てを網羅可能な新規配合剤であること及び既存の配合剤の多くが含んでいる β 遮断薬を含まない配合剤であることから、β 遮断薬による全身性副作用の懸念がないだけでなく、他の多くの配合剤と作用機序が異なり配合剤同士の組合せが可能なため、多剤併用時に点眼本数を減らすことができ、患者のアドヒアランス向上に寄与すると考える。

以上より、本剤を緑内障・高眼圧症患者に対し 1 回 1 滴、1 日 2 回、投与した際のベネフィットはリスクを上回ることが示されたことから、本剤は緑内障及び高眼圧症治療における新たな選択肢として有用な薬剤となると考えられる。

2.5.6.5 補遺

該当なし。

2.5.7 参考文献

1) 日本緑内障学会. 緑内障診療ガイドライン(第 5 版). 日眼会誌. 2022;126(2):85-177.
2) 厚生労働科学研究研究費補助金 難治性疾患克服研究事業. 網膜脈絡膜 · 視神経委縮症に関する研究. 平成 17 年度総括 · 分担研究報告書. 2006;263-7.
3) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al.; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: The Tajimi Study. Ophthalmology. 2004;111(9):1641-8.
4) Yamamoto T, Iwase A, Araie M, Suzuki Y, Abe H, Shirato S, et al.; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The Tajimi Study report 2: prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population. Ophthalmology. 2005;112(10):1661-9.
5) 黒田敦美, 井上賢治, 井上順治, 國松志保, 石田恭子, 富田剛司. 多施設による緑内障患者の実態調査 2020 年版 - 薬物治療. 臨床眼科. 2021;75(3):377-85.

6) 興和株式会社. グラナテック点眼液 0.4% 申請資料概要: 非臨床試験 薬理試験(2014 年 9 月 26 日承認, CTD2.6.2.1-8).

7) Burke J, Schwartz M. Preclinical evaluation of brimonidine. Surv Ophthalmol. 1996;41 Suppl 1:S9-18.

8) Toris CB, Gleason ML, Camras CB, Yablonski ME. Effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. Arch Ophthalmol. 1995;113:1514-7.

9) [redacted]相談 [redacted]記録(受付日・番号: [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日・#[redacted], 薬機審長発第 [redacted]号).

10) 桑山泰明. 日内変動に応じた治療をめざして. 緑内障. 2004;14(1):7-13.

11) Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z; EMGT Group. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. Ophthalmology. 2007;114(11):1965-72.

12) Miglior S, Torri V, Zeyen T, Pfeiffer N, Vaz JC, Adamsons I; EGPS Group. Intercurrent factors associated with the development of open-angle glaucoma in the European glaucoma prevention study. Am J Ophthalmol. 2007;144(2):266-75.

13) 興和株式会社. グラナテック®点眼液 0.4% 添付文書. 2020 年 4 月改訂(第 1 版).

14) Uehata M, Ishizaki T, Satoh H, Ono T, Kawahara T, Morishita T, et al. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. Nature. 1997;389:990-4.

15) 金子恵美, 和田智之, 南川洋子, 井上優. ブリモニジン酒石酸塩点眼液(アイファガン®点眼液 0.1%)の薬理学的特性および臨床効果. 日薬理誌. 2012;140(4):177-82.

16) 川﨑孝一, 上村裕一. 血管作動薬の基礎と臨床. 日臨麻会誌. 2003;23(10):297-307.

17) 李真熙, 小溝崇史, 小野喬, 八木彰子, 宮田和典, 本庄恵, 他. 健常者におけるブリモニジンとリパスジルの単回併用点眼による眼圧下降効果, 瞳孔径, 結膜充血の検討. 日眼会誌. 2018;122(6):453-9.

18) 千寿製薬株式会社. アイファガン®点眼液 0.1% 医薬品インタビューフォーム. 2020 年 10 月改訂(第 7 版).