

## 審議結果報告書

令和7年12月3日  
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] アップニークミニ点眼液0.1%  
[一般名] オキシメタゾリン塩酸塩  
[申請者名] 参天製薬株式会社  
[申請年月日] 令和6年12月26日

### [審議結果]

令和7年12月3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、薬事審議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4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7年11月18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] アップニークミニ点眼液 0.1%  
[一般名] オキシメタゾリン塩酸塩  
[申請者] 参天製薬株式会社  
[申請年月日] 令和6年12月26日  
[剤形・含量] 1 mL 中にオキシメタゾリン塩酸塩 1 mg を含有する水性点眼剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(8の2) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの)  
[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、本品目の後天性眼瞼下垂に対する有効性は示され、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、以下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。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、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。

### [効能又は効果]

後天性眼瞼下垂

### [用法及び用量]

通常、成人には、1回1滴、1日1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7年10月9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] アップニークミニ点眼液 0.1%  
[一般名] オキシメタゾリン塩酸塩  
[申請者] 参天製薬株式会社  
[申請年月日] 令和6年12月26日  
[剤形・含量] 1 mL 中にオキシメタゾリン塩酸塩 1 mg を含有する水性点眼剤  
[申請時の効能・効果] 後天性眼瞼下垂  
[申請時の用法・用量] 通常、1回1滴、1日1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 .....	5
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 .....	10
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 .....	25
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	25

## [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 $\alpha$ 受容体作動薬であるオキシメタゾリン塩酸塩（本薬）を0.1%含有する水性点眼剤である。本邦においては、本薬を0.05%含有する点鼻薬が一般用医薬品として販売されている。なお、本薬を0.05%含有する点鼻・点眼薬（販売名：ナシビン点鼻・点眼液0.05%）が医療用医薬品として表在性充血等の効能・効果で製造販売されていたが、当該品目は、現在は販売中止されている。

眼瞼下垂は、眼瞼の挙上筋又はその支配神経の障害により、開瞼時に正常位置より瞼縁が下がる病態と定義され、要因によって先天性と後天性に分類される（眼科学 第3版. 文光堂;2020.p23-5）。上眼瞼の挙上には上眼瞼挙筋及びミュラー筋の収縮が関与しており、上眼瞼挙筋が収縮することで上眼瞼挙筋の末梢にある挙筋腱膜を介して瞼板が持ち上がり、また、ミュラー筋の収縮が補助的に働き、上眼瞼が挙上する（JAMA Ophthalmol 2020; 138: 1168-75）。後天性眼瞼下垂の多くは、加齢等による眼瞼挙筋腱膜の退行、白内障手術等の眼科手術、コンタクトレンズの長期装用等による眼瞼挙筋腱膜の伸展等に起因するとされている（眼科学 第3版. 文光堂; 2020. p23-5、Ophthalmology 3rd ed. Mosby Elsevier; 2008. p1397-403等）。眼瞼下垂では、上方の視野欠損及び上方視野を確保するために代償的に生じる顎上げ、眉挙上に伴う頭痛等により、日常生活に支障が生じることが報告されている（Am J Ophthalmol 1996; 121: 677-86）。本邦において、後天性眼瞼下垂に対して承認された医薬品はなく、後天性眼瞼下垂に対する治療は、眼瞼下垂の重症度や挙筋機能の程度に応じて外科手術が行われている（形成外科診療ガイドライン）。

オキシメタゾリンは $\alpha_1$ 及び $\alpha_2$ 受容体サブタイプに結合親和性を示すことが報告されており（Fundam Clin Pharmacol 2010; 24: 729-39）、上眼瞼の挙瞼に関わる筋組織のうちミュラー筋上の $\alpha_1$ 及び $\alpha_2$ 受容体に作用し、ミュラー筋の収縮を介して上眼瞼を挙上させると考えられている（JAMA Ophthalmol 2020 ;138: 1168-75）。

本剤の後天性眼瞼下垂に係る開発について、本邦では20■年■月から本剤の臨床試験が開始され、今般、申請者は、後天性眼瞼下垂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。海外では、2025年10月現在、米国において、本薬0.1%を有効成分とする点眼剤が成人における後天性眼瞼下垂に係る効能・効果で承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質に係る資料が提出されている。機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

### 2.R 機構における審査の概略

#### 2.R.1 新添加剤について

本剤は新添加剤として、点眼投与における使用前例濃度を超える、■%酢酸ナトリウム水和物及び■%ヒプロメロースが含有されている。

##### 2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

いずれの新添加剤についても日本薬局方適合品であり、機構は、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

### 2.R.1.2 安全性について

全身毒性の観点からは、酢酸ナトリウム水和物及びヒプロメロースについて本邦における添加剤の使用前例の範囲内であることを確認した。さらに、眼局所毒性について、 $\blacksquare$ %酢酸ナトリウム水和物及び $\blacksquare$ %ヒプロメロースを含有する本薬を用いたウサギ26週間反復点眼毒性試験において眼局所の毒性所見は認められなかった(5.1参照)。

以上より、機構は、ヒトに $\blacksquare$ %酢酸ナトリウム水和物及び $\blacksquare$ %ヒプロメロースを含有する本剤を反復点眼したときの安全性上の懸念はないと判断した。

## 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

本薬の非臨床薬理試験として、安全性薬理試験の成績が提出された。また、効力を裏付ける試験、副次薬理試験及び安全性薬理試験に関する公表文献が提出された。提出された試験成績及び公表文献のうち主な試験成績及び公表文献の概要を以下に示す。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 アドレナリン $\alpha$ 受容体に対する結合親和性 (Fundam Clin Pharmacol 2010; 24: 729-39)

ヒトアドレナリン $\alpha$ 受容体サブタイプを発現させた HEK293 細胞株及び $\alpha_1$ 受容体リガンド ( $^3\text{H}$  標識 プラゾシン、0.3 nmol/L) 又は $\alpha_2$ 受容体リガンド ( $^3\text{H}$  標識 RX821002、0.3 nmol/L) を用いて、本薬 ( $10^{-8}$  ~  $10^{-3}$  mol/L) を添加したときの各リガンドの結合に対する本薬の  $\text{IC}_{50}$  値を指標に、 $\alpha$  受容体に対する結合親和性が検討された。その結果、ヒト  $\alpha_{1A}$ 、 $\alpha_{1B}$ 、 $\alpha_{1D}$ 、 $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$  及び  $\alpha_{2C}$  受容体における本薬の  $\text{IC}_{50}$  値は、それぞれ 0.02、0.25、4.1、0.58、5.8 及び 0.13  $\mu\text{mol/L}$  であった。

### 3.2 副次的薬理試験

#### 3.2.1 眼圧及び瞳孔に対する影響

ラットにオキシメタゾリン (3 mg/kg) を静脈内投与した結果、弱い散瞳効果が認められた (Eur J Pharmacol 1995; 274: 125-32)。

ウサギに本薬 (0.003、0.03、0.1、0.3又は3 mmol/L) を点眼した結果、用量依存的な眼圧上昇が投与直後に認められたものの、0.3 mmol/L以上の用量では眼圧低下に転じ、眼圧低下は、0.3 mmol/L群では点眼8時間後まで、3 mmol/L群では点眼6時間後まで持続した。また、用量依存的な瞳孔径の拡大が認められた (J Ocul Pharmacol 1985; 1: 3-18)。

ウサギにオキシメタゾリン (0.9  $\mu\text{g}$ ) を脳室内投与した結果、両眼性の眼圧低下が認められたが、瞳孔径への影響は認められなかった。一方で、ウサギにオキシメタゾリン (500  $\mu\text{g}$ ) を片眼に点眼した結果、両眼で眼圧低下及び散瞳が認められた (J Ocul Pharmacol 1994; 10: 393-402)。

レーザーで緑内障を誘発したサルにオキシメタゾリン (0.125~1.5%) を点眼、及び正常サルにオキシメタゾリン (0.5%) を点眼した結果、いずれも眼圧低下が認められた (Arch Ophthalmol 1993; 111: 535-8)。

以上より、本薬は眼圧下降作用及び散瞳作用を有すると考えられると申請者は説明している。

#### 3.2.2 血管に対する影響 (J Ocul Pharmacol Ther 1997; 13: 363-7)

ヒスタミン惹起によるウサギ結膜炎モデルに本薬 (0.001、0.004又は0.016%) を点眼、又はアラキドン酸惹起によるウサギ結膜炎モデルに本薬 (0.004又は0.016%) を点眼した。その結果、充血スコアはいず

れのモデルにおいても濃度依存的に減少した。

以上より、本薬は血管収縮作用を有すると考えられると申請者は説明している。

### 3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略は表1のとおりであった。

表1 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量又は濃度 投与期間	投与経路	所見	CTD 又は書誌事項
中枢神経系	ラット (各群雄7~29例)	Tail-flick 試験、 Paw-Pressure 試験	0 <sup>a)</sup> 、50、100、200、 250、300 nmol/body 単回	くも膜下腔内	用量依存的な抗 侵害受容作用	Eur J Pharmacol 1987; 140: 25-32
			0 <sup>a)</sup> 、50、100、200、 300 nmol/body 3日間		所見なし	Brain Res 1992; 599: 73-82
	ウサギ (各群雌雄3~5例)	一般状態観察、 眼の状態観察、 体重	0 <sup>b)</sup> 、0.3、0.4 mg/body 28日間	点眼	所見なし	4.2.3.2-1
ウサギ (各群雌雄15例)	0、0.14、0.21 mg/body 26週間		4.2.3.2-2			
心血管系	ラット (各群雄5~7例)	心拍数、血圧	4.0 µg/kg 単回	動脈内又は 静脈内	心拍数減少	J Pharmacol Exp Ther 1982; 223: 524-35
	ラット (雄)		10、30、60 µg/kg 単回	静脈内	心拍数減少	Arch Int Pharmacodyn Ther 1978; 231: 98-103
	ラット (各群雄3~5例)		0.1 mL/body 1、10、 100 nmol/body 単回	静脈内	昇圧反応	Life Sci 1974; 15: 887-99 J Auton Pharmacol 1981; 1: 157-69
	ラット (各群雌雄3~5例)		1、10、100 µg/kg 単回	静脈内		
	ラット (各群雄6~7例)		3、10、30 µg/body 単回	脳室内	昇圧反応、 心拍数減少	Chest 1983; 83: 296-9
	ラット (各群雄6~7例)		1、5、10 µg/kg 単回	静脈内	昇圧反応、 心拍数減少	Eur J Pharmacol 1987; 140: 25-32
	ネコ (6例)		30 µg/kg 単回	大槽内	降圧反応、 心拍数減少	

a) 溶媒：生理食塩液

b) 溶媒：■%(w/w)塩化ナトリウム、■%(w/w)塩化カリウム、■%(w/w)塩化カルシウム二水和物、■%(w/w)塩化マグネシウム六水和物、■%(w/w)酢酸ナトリウム三水和物、■%(w/w)クエン酸ナトリウム二水和物、■%(w/w)ヒプロメロースの混合液

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 本薬の薬理作用について

申請者は、後天性眼瞼下垂に対する本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

上眼瞼の挙上には上眼瞼挙筋及びミュラー筋の収縮が関与しており、上眼瞼挙筋が収縮することで上眼瞼挙筋の末梢にある挙筋腱膜を介して瞼板が持ち上がり、また、瞼板に接するミュラー筋の収縮が補助的に働き、上眼瞼が挙上する (JAMA Ophthalmol 2020; 138: 1168-75)。後天性眼瞼下垂の多くは、加齢等による眼瞼挙筋腱膜の退行、白内障手術等の眼科手術、コンタクトレンズの長期装用等による眼瞼挙筋腱膜の伸展等に起因すると考えられている (眼科学 第3版. 文光堂; 2020. p23-5、Ophthalmology 3rd ed. Mosby Elsevier 2008; p1397-403等)。

今般提出した公表文献の結果から、本薬はアドレナリン $\alpha_1$ 及び $\alpha_2$ 受容体アゴニストであり (3.1.1参照)、上眼瞼挙上に関与するミュラー筋において、 $\alpha_1$ 及び $\alpha_2$ 受容体が発現していることが報告されていること (Ophthalmic Plast Reconstr Surg 1999; 15: 92-9) を踏まえると、本薬はミュラー筋上の $\alpha_1$ 及び $\alpha_2$ 受容体に作用し、ミュラー筋を収縮させ、上眼瞼を挙上させることで、後天性眼瞼下垂を改善すると考えられる。

機構は、提出された公表文献及び後天性眼瞼下垂の病態を踏まえると、本薬はミューラー筋の機能が保たれている後天性眼瞼下垂患者に対して有効性を示すことが期待できると判断する。

#### 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

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、ウサギを用いた反復点眼毒性試験におけるトキシコキネティクスの試験成績が提出された。当該試験における生体試料中のオキシメタゾリンの濃度は、LC-MS/MSを用いて測定された（定量下限 2.5 pg/mL）。また、ウサギにおける分布、代謝及び排泄に関する公表文献が提出された。提出された試験成績及び公表文献のうち主な試験成績及び公表文献の概要を以下に示す。

##### 4.1 吸収

ウサギを用いた本薬の 26 週間反復点眼毒性試験においてトキシコキネティクスが検討された。本薬 0.1%点眼液を 1 日 2 回又は 3 回 26 週間反復点眼したときの血漿中オキシメタゾリンの薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった（CTD 4.2.3.2-2）。

表 2 本薬反復点眼時の血漿中オキシメタゾリンの薬物動態パラメータ

用法	測定時点	性別 例数/群	C <sub>max</sub> (pg/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (pg·h/mL)
BID	1 日目	雄 15	1137 ± 928.5	6.25 (0.50, 6.50)	3.51 ± 0.535	5232 ± 3189.0
		雌 15	921 ± 362.4	6.25 (0.25, 6.50)	3.48 ± 0.920 <sup>b)</sup>	4551 ± 2090.1
	182 日目	雄 15	1473 ± 397.0	6.25 (0.25, 24.00)	4.28 ± 0.884 <sup>c)</sup>	7035 ± 1944.0
		雌 15	1196 ± 305.6	6.25 (0.25, 7.00)	4.72 ± 1.350 <sup>b)</sup>	6265 ± 1917.0
TID	1 日目	雄 15	980 ± 314.4	7.00 (0.50, 13.00)	2.67 ± 0.443 <sup>b)</sup>	6935 ± 2937.6
		雌 15	990 ± 325.8	6.50 (0.25, 13.00)	3.32 ± 0.310 <sup>b)</sup>	7174 ± 2799.9
	182 日目	雄 15	1516 ± 632.3	6.25 (0.25, 24.00)	3.00 ± 0.392 <sup>d)</sup>	10484 ± 5231.2
		雌 15	1984 ± 1090.0	6.50 (0.25, 24.00)	3.98 ± 2.453 <sup>e)</sup>	14889 ± 6814.7

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値（最小値, 最大値）、b) 13 例、c) 11 例、d) 6 例、e) 9 例

##### 4.2 組織分布 (Arch Ophthalmol 1983; 101: 1122-6)

アルビノウサギの両眼に <sup>14</sup>C 標識本薬 0.025%点眼液を単回点眼し、点眼 6 時間後までの眼組織中放射能濃度が検討された。放射能濃度は瞬膜、結膜、網脈絡膜及び視神経では点眼 0.5 時間後、角膜、強膜及び硝子体液では点眼 1 時間後、房水、虹彩及び毛様体では点眼 3 時間後、並びに水晶体では点眼 6 時間後に最高値を示した。各眼組織の放射能濃度は瞬膜で最も高く、続いて角膜、結膜、強膜、虹彩、毛様体、網脈絡膜、視神経、房水、水晶体、硝子体液の順であった。

##### 4.3 代謝 (Drug Metab Dispos 2011; 39: 693-702)

ラット及びウサギの肝 S9 画分にオキシメタゾリン 0.5 µmol/L を添加し、NADPH 存在下又は非存在下、37°C で 1 時間インキュベートしたとき、未変化体残存率はラット及びウサギでそれぞれ 80 及び 35% であり、代謝物として、NADPH 存在下では主に M1 (ε-ブチル基のヒドロキシル化体)、M2 (イミダゾール体)、M6 (グルタチオン抱合体)、M7 (M2 のグルタチオン抱合体) が認められ、その他、M3 (M2 の ε-ブチル基のヒドロキシル化体)、M4 (ジヒドロキシル化体)、M5 (M2 のジヒドロキシル化体)、M8 及び M9 (システイン抱合体、ウサギのみ)、M10 及び M11 (ヒドロキシル化グルタチオン抱合体、M11 はウサギのみ) の生成が認められた。一方、NADPH 非存在下では、グルタチオン抱合体である M6

及びM7は検出されなかった。

ラット及びウサギの肝ミクロソームにオキシメタゾリン 0.5 µmol/L を添加し、NADPH 存在下、37°C で1時間インキュベートしたとき、代謝物として、M1、M2、M3、M4 及びM5（ウサギのみ）の生成が認められた。

#### 4.4 排泄

##### 4.4.1 尿中排泄 (Arch Ophthalmol 1983; 101: 1122-6)

雌性アルビノウサギに <sup>14</sup>C 標識本薬 0.05%点眼液 50 µL を両眼に単回点眼、<sup>14</sup>C 標識本薬 0.01%溶液 1 mL を単回静脈内投与、又は <sup>14</sup>C 標識本薬 0.25%溶液 20 µL を単回経鼻投与したとき、投与後 48 時間までの総投与放射能に対する尿中排泄率は各投与経路（点眼、静脈内投与及び経鼻投与）でそれぞれ 22.9、48.0 及び 22.4%であった。尿中における総放射能に対する未変化体及び代謝物の割合は、点眼で 29.6 及び 52.7%、静脈内投与で 29.7 及び 56.0%、経鼻投与で 33.3 及び 47.7%であった。

##### 4.4.2 乳汁排泄 (Ann Pharmacother 2018; 52: 263-7)

ラットにおいて乳汁中にオキシメタゾリンが移行することが示唆されたと報告されている。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態に関する試験成績について、特段の問題は認められないと判断した。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復点眼毒性試験及び遺伝毒性試験成績が提出され、当該試験において眼に対する局所刺激性が評価された。また、本剤の不純物に係る試験成績が提出された。

#### 5.1 反復投与毒性試験

市販予定製剤と同一濃度の本薬を含有する被験物質を用いて、ウサギを用いた反復点眼毒性試験が実施された(表3)。ウサギ26週間反復点眼毒性試験における無毒性量における本薬のAUC<sub>0-24h</sub>は、12687 pg·h/mLであり、本剤をヒトに1回1滴、1日1回両眼に点眼したときの本薬のAUC<sub>0-last</sub> (362 pg·h/mL)<sup>1)</sup>と比較して、約35倍であった。

表3 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	無毒性量	CTD
雌雄ウサギ(NZW)	点眼	28日間	0.1%の本薬を1日3若しくは4回(本薬0.3若しくは0.4 mg/body/day)又は溶媒 <sup>1)</sup> を1日4回 投与液量: 50 µL/眼	所見なし	0.4 mg/body/日	4.2.3.2-1
雌雄ウサギ(NZW)	点眼	26週間 + 休薬4週間	0.1%の本薬を1日2若しくは3回(本薬0.14若しくは0.21 mg/body/day)又は溶媒 <sup>1)</sup> を1日3回 投与液量: 35 µL/眼	所見なし	0.21 mg/body/日	4.2.3.2-2

- a) ■%(w/w)塩化ナトリウム、■%(w/w)塩化カリウム、■%(w/w)塩化カルシウム二水和物、■%(w/w)塩化マグネシウム六水和物、■%(w/w)酢酸ナトリウム三水和物、■%(w/w)クエン酸ナトリウム二水和物、■%(w/w)ヒプロメロースの混合液
- b) ■%(w/w)塩化ナトリウム、■%(w/w)塩化カリウム、■%(w/w)塩化カルシウム二水和物、■%(w/w)塩化マグネシウム六水和物、■%(w/w)酢酸ナトリウム三水和物、■%(w/w)クエン酸ナトリウム二水和物、■%(w/w)ヒプロメロース、塩酸、窒素の混合液

1) 日本人健康成人に本薬0.1%点眼液(1滴量■µL)を両眼に単回点眼したときの曝露量(6.2.2参照)。なお、市販予定製剤の1滴量は■µLである。

## 5.2 遺伝毒性

*in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてマウス骨髄小核試験が実施された（表 4）。

ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験では、本薬濃度 170 µg/mL 以上で数的異常を示した。当該濃度は、0.025% の本薬 50 µL をウサギに単回点眼した際の結膜及び角膜の両組織中のオキシメタズリン濃度の最高値である約 0.78 µg/g wet tissue（4.2 参照）と比べ、100 倍以上の高濃度である。したがって、本薬を 0.1% 含有する本剤を点眼した際の眼局所における本薬濃度は、数的異常を示した濃度には達し得ないと考えられた。さらに、げっ歯類を用いた骨髄小核試験において染色体異常が認められなかったことも踏まえ、申請者は、染色体異常試験においてみられた数的異常誘発能は安全性上の懸念とはならないと説明している。

表 4 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	S9 (処理時間)	濃度	試験成績	CTD	
<i>in vitro</i>	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	—	0 <sup>a)</sup> 、39.1 <sup>b)</sup> 、78.1、156、313、625、 1250、2500、5000 <sup>c)</sup> µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
		大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	+	0 <sup>a)</sup> 、78.1、156、313、625、1250、 2500、5000 µg/plate	陰性	
	ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺細胞株	— (6 時間)	0 <sup>a)</sup> 、50、80、110、140、170、200、 230、260 µg/mL	170、 230 µg/mL で 数的異常の増加	4.2.3.3.1-2
			+(6 時間)	0 <sup>a)</sup> 、50、80、110、140、170、200、 230、260 µg/mL	陰性	
			— (24 時間)	0 <sup>a)</sup> 、5、10、20、30、40、50 µg/mL	陰性	
	<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いた骨髄小核試験	雄性 CD1 マウス	—	0 <sup>d)</sup> 、0.625、1.25、2.5 mg/kg/日 (経口、1 日 1 回 2 日間)	陰性

a) ジメチルスルホキシド

b) TA1537 で実施

c) TA98、TA100、TA1535 及び WP2*uvrA* で実施

d) 注射用水

## 5.3 その他の毒性試験

### 5.3.1 不純物の毒性試験

安全性確認が必要な閾値を超える製剤由来の不純物である類縁物質 A（規格値 ■%）の局所毒性を評価する点眼試験が実施された（表 5）。本剤及び劣化させた本剤（類縁物質 A を ■% 含有）群で所見に差がなかった。

表 5 不純物の毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	無毒性量	CTD
雄性ウサギ (NZW)	点眼	13 週間 + 休薬 2 週間	本剤又は劣化させた本剤（類縁物質 A を ■% 含有）を 1 日 2 回点眼 投与液量：50 µL/眼	<本剤及び劣化させた本剤群> 散瞳、瞳孔径拡大	—	4.2.3.7.6-1

類縁物質 A の全身毒性については、ウサギ 26 週間反復点眼毒性試験（CTD 4.2.3.2-2）の投与期間のうち約 3 カ月間は ■% 以上の類縁物質 A の曝露が確認されており、当該試験において評価された（5.1 参照）。当該試験における無毒性量（本薬 0.21 mg/body/日）に含有される類縁物質 A は ■ µg/body/日

ある。本剤の1日点眼容量  $\blacksquare$   $\mu\text{L}$  で1日1回ヒトの両眼に投与すると仮定したとき、規格値  $\blacksquare$  %の本剤に含有される類縁物質 A は、 $\blacksquare$   $\mu\text{g}/\text{ヒト}/\text{日}$  である。ウサギ及びヒトの体表面積を考慮し全身曝露量を算出すると、ウサギは  $\blacksquare$   $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 、ヒトは  $\blacksquare$   $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$  となり、安全域は3倍であった。

以上より、類縁物質 A は規格上限において安全性上の懸念はないと判断された。

## 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、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

### 6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

生物薬剤学試験に関する資料は提出されていない。

生体試料中のオキシメタゾリン濃度は LC-MS/MS により測定された（定量下限：2.5 pg/mL）。

臨床試験（RVL-1201-PKP02 試験及び 101380001LT 試験）で使用された製剤と市販予定製剤の処方は同一であるが、1滴当たりの容量は、第 I 相試験（RVL-1201-PKP02 試験）のみ異なる（第 I 相試験製剤： $\blacksquare$   $\mu\text{L}$ 、国内第 III 相試験製剤及び市販予定製剤： $\blacksquare$   $\mu\text{L}$ ）。

### 6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験に関する評価資料として、日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1: RVL-1201-PKP02 試験）が提出された。また、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験に関する公表文献が提出された。以下では、主な試験成績のみを記載する。

#### 6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

##### ①血漿タンパク結合（Ann Pharmacother 2018; 52: 263-7）

オキシメタゾリンのヒト血漿タンパク結合率は50%以上である。

##### ②ヒトにおける代謝物の検討（Drug Metab Dispos 2011; 39: 693-702）

ヒト肝 S9 画分にオキシメタゾリン 0.5  $\mu\text{mol}/\text{L}$  を添加し、NADPH 存在下、37°C で1時間インキュベートしたとき、未変化体残存率は90%であり、代謝物として、M1（*t*-ブチル基のヒドロキシル化体）、M2（イミダゾール体）、M6（グルタチオン抱合体）、M7（M2のグルタチオン抱合体）が認められ、その他、M3（M2の*t*-ブチル基のヒドロキシル化体）、M8（システイン抱合体）の生成が認められた。ヒト肝ミクロソームにオキシメタゾリン 0.5  $\mu\text{mol}/\text{L}$  を添加し、NADPH 存在下、37°C で1時間インキュベートしたとき、代謝物として、M1、M2 及び M3 の生成が認められた。

##### ③P450 及び UGT による代謝

遺伝子組換えヒトシクロム P450 の各分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）とオキシメタゾリン（0.5  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ）を 37°C で1時間インキュベートし、オキシメタゾリンの代謝に関与する P450 分子種を検討した結果、本薬の代謝には CYP2C19 が関与することが示唆され、CYP2C19 発現系では M1、M2、M3、M6 及び M7 が検出された（Drug Metab Dispos 2011; 39: 693-702）。

遺伝子組換えヒト UGT の各分子種（UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15

及び 2B17) とオキシメタゾリン (0.5  $\mu\text{mol/L}$ ) を 37°C で 30 分間インキュベートし、オキシメタゾリンの代謝に関与する UGT 分子種を検討した結果、本薬の代謝には UGT1A9 が関与することが示唆され、UGT1A9 発現系ではオキシメタゾリン- $\beta$ -O-グルクロニドが検出された (J Pharm Sci 2011; 100: 784-93)。

#### ④ 酵素阻害及び誘導作用

CYP2D6 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、CYP2D6 基質 (spartein 1  $\mu\text{mol/L}$ ) の代謝に対するオキシメタゾリン (20  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用を検討した結果、オキシメタゾリンは CYP2D6 基質の代謝を阻害することが示唆された (Biomed Pharmacother 2023; 161: 114454)。

また、その他、シトクロム P450 の各分子種を阻害又は誘導する可能性は低い旨が報告されている (Ann Pharmacother 2018; 52: 263-7)。

#### ⑤ 薬物トランスポーターによる輸送

OCT2 又は OCT3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、オキシメタゾリン (2.5  $\mu\text{mol/L}$ ) の各トランスポーターを介した細胞内取込みを検討した結果、オキシメタゾリンは OCT2 及び OCT3 の基質であることが示唆された (J Med Chem 2022; 65: 12403-16)。

#### ⑥ 薬物トランスポーターの阻害作用

OCT1 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OCT1 の基質の細胞内取込みに対するオキシメタゾリン (最終濃度 20  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された結果、オキシメタゾリンは OCT1 の基質の取込みに対して明確な阻害作用を示さなかった (Biomed Pharmacother 2023; 161: 114454)。

以上の文献報告に加え、健康成人に本薬 0.1%点眼液を両眼に単回点眼したときの本薬の  $C_{\text{max}}$  (33.7  $\text{pg/mL}$  (6.2.2 参照))、本薬の血漿タンパク結合率 (6.2.1①参照) 等を踏まえると、上記で検討された各薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターを介した薬物相互作用が臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える旨を申請者は説明している。

### 6.2.2 日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: RVL-1201-PKP02 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

日本人及び外国人健康成人 (薬物動態評価例数各 12 例) を対象に、本薬 0.1%点眼液 (1 滴量  $\mu\text{L}$ ) を両眼に単回点眼したときの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 本剤を単回点眼したときの薬物動態パラメータ

	評価例数	$C_{\text{max}}$ ( $\text{pg/mL}$ )	$t_{\text{max}}$ (h)	$t_{1/2}^{\text{a)}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\text{last}}$ ( $\text{pg h/mL}$ )
日本人	12	33.7 $\pm$ 7.77 32.5 (18.9, 46.2)	1.39 $\pm$ 1.52 1.01 (0.33, 6.00)	7.20 $\pm$ 0.418 7.13 (6.62, 7.77)	362 $\pm$ 130 392 (186, 642)
外国人	10 <sup>b)</sup>	28.9 $\pm$ 11.9 30.2 (13.5, 47.3)	2.85 $\pm$ 2.23 2.75 (0.33, 6.03)	6.92 $\pm$ 2.12 7.11 (4.57, 10.1)	310 $\pm$ 124 284 (178, 521)

上段：平均値  $\pm$  標準偏差、下段：中央値 (最小値、最大値)

a) 5 例

b) すべての測定時点において血漿中本薬濃度が定量下限未満であった 1 例、及び点眼 16 時間後の血漿中本薬濃度が高値 (57.6  $\text{pg/mL}$ ) を示した 1 例は薬物動態パラメータの算出から除外された。

### 6.R 機構における審査の概略

機構は、本薬 0.1%点眼液を両眼に点眼したときの本薬の薬物動態について、特段の問題は認められな

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7に示す臨床試験の成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

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	海外	RVL-1201-PKP02 5.3.3.1-1	I	健康成人	24	本薬 0.1%点眼液を両眼に単回点眼	薬物動態 安全性
	国内	101380001LT 5.3.5.1-1	III	後天性 眼瞼下垂 患者	336	<b>治療Ⅰ期</b> 本剤群：本剤を1回1滴、QD又はBIDで両眼に3カ月間点眼 プラセボ群：プラセボを1回1滴、BIDで両眼に3カ月間点眼 <b>治療Ⅱ期</b> 治療Ⅰ期が本剤群の場合：治療Ⅰ期と同じ用法で、本剤を両眼に3カ月間点眼 治療Ⅰ期がプラセボ群の場合：本剤を1回1滴、QD又はBIDで両眼に3カ月間点眼	有効性 安全性

### 7.1 評価資料

#### 7.1.1 海外第Ⅰ相試験（CTD5.3.3.1-1: RVL-1201-PKP02 試験<20 年 月~20 年 月>）

健康成人（目標被験者24例（日本人12例、外国人12例））を対象に、本薬0.1%点眼液の薬物動態及び安全性を検討することを目的とした非遮蔽非対照試験が米国で実施された（薬物動態の試験成績については6.2.2参照）。

用法・用量は、本薬0.1%点眼液を両眼に1滴ずつ単回点眼することとされた。

治験薬が投与された24例が安全性解析対象集団とされ、中止例は認められなかった。

有害事象は16.7%（4/24例：悪心、悪心・頭痛、頭痛及び眼痛各1例）に認められた。死亡を含む重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬と因果関係ありとされた有害事象は2例（悪心・頭痛及び眼痛各1例）に認められた。

#### 7.1.2 国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-1: 101380001LT 試験<20 年 月~20 年 月>）

日本人後天性眼瞼下垂患者<sup>2)</sup>（目標被験者324例<sup>3)</sup>：治療Ⅰ期各群108例、本剤QD継続群・本剤BID継続群：各108例、P/本剤QD群・P/本剤BID群：各54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プラセボ対照無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が日本で実施された。

本試験は、観察期（7~14日）、治療Ⅰ期（3カ月）、治療Ⅱ期（3カ月）、後観察期（14日）から構成された。被験者は、観察期終了後に、治療Ⅰ期の投与群として、プラセボ群、本剤QD群又は本剤BID

2) 以下の主な選択基準を満たす18~74歳の後天性眼瞼下垂患者が対象とされた。

①後天性眼瞼下垂と診断された眼のうち少なくとも片眼が、観察期開始時においてMRD-1（瞳孔中心から上眼瞼縁までの距離）が2mm以下

②観察期の矯正視力が0.1以上

3) 本剤群とプラセボ群との比較において、主要評価項目である投与14日後（朝点眼2時間後）のベースラインからのMRD-1の変化量の群間差を0.5mm、標準偏差を1.0mmと想定し、有意水準両側5%の下、プラセボ群に対する本剤QD群及びBID群の両比較で共に有意な差を検出できる検出力が90%となる必要症例数は各群101例と算出された。投与14日後での治験薬投与中止例の割合を5%と想定し、目標症例数は324例（各群108例）と設定された。

群にそれぞれ 1:1:1 の比で無作為に割り付けられた。治療Ⅱ期の投与群として、治療Ⅰ期がプラセボ群の被験者は本剤 QD 群又は本剤 BID 群にそれぞれ 1:1 の比で無作為に割り付けられ、治療Ⅰ期が本剤 QD 群又は本剤 BID 群の被験者は、二重遮蔽下で各用法・用量を継続することとされた。

用法・用量は、治療Ⅰ期では、二重遮蔽下で①本剤を 1 回 1 滴、QD (9 時 30 分) 若しくは BID (9 時 30 分及び 17 時 30 分) で、又は②プラセボを 1 回 1 滴、BID で両眼に 3 カ月間点眼するとされ、治療Ⅱ期では、二重遮蔽下で本剤を 1 回 1 滴、QD 又は BID で、両眼に 3 カ月間点眼することとされた (図 1)。なお、本剤 QD 投与とされた被験者については、朝 (9 時 30 分) に本剤を、夕 (17 時 30 分) にプラセボを点眼することとされた。また、本試験における有効性評価は試験眼<sup>4)</sup>を対象に実施することとされた。

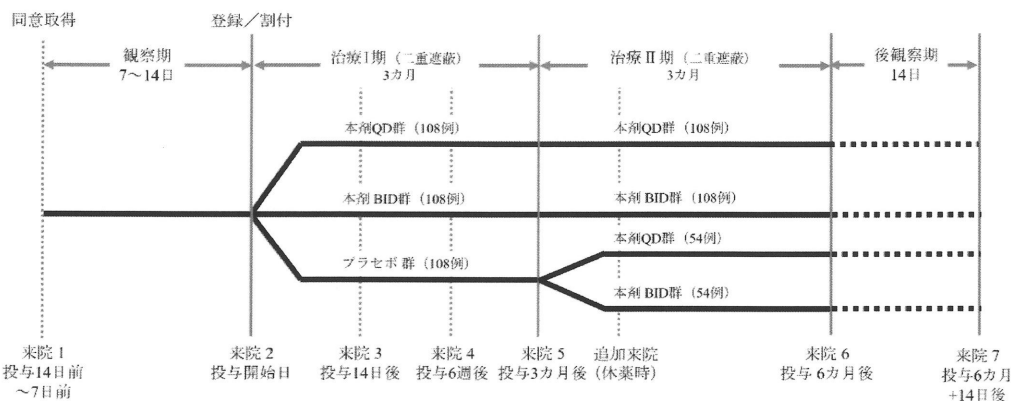


図 1 試験デザイン (101380001LT 試験)

無作為化され治験薬が投与された 336 例 (本剤 QD 群 112 例、本剤 BID 群 112 例、プラセボ群 112 例 (P/本剤 QD 群 56 例、P/本剤 BID 群 56 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Ⅰ期における試験中止例は 5 例 (本剤 QD 群 2 例、本剤 BID 群 3 例) であり、中止理由は同意撤回 3 例 (本剤 QD 群 1 例、本剤 BID 群 2 例)、治験実施計画逸脱 2 例 (本剤 QD 群 1 例、本剤 BID 群 1 例) であった。治療Ⅱ期への移行例は 329 例 (本剤 QD 継続群 110 例、本剤 BID 継続群 109 例、P/本剤 QD 群 55 例、P/本剤 BID 群 55 例) であり、治療Ⅱ期における試験中止例は 7 例 (本剤 QD 継続群 1 例、本剤 BID 継続群 2 例、P/本剤 QD 群 3 例、P/本剤 BID 群 1 例)、中止理由は同意撤回 4 例 (本剤 QD 継続群 1 例、本剤 BID 継続群 2 例、P/本剤 BID 群 1 例)、その他 3 例 (P/本剤 QD 群 3 例) であった。有効性について、主要評価項目とされた投与 14 日後 (朝点眼 2 時間後) におけるベースライン (投与開始日 0 時間値) からの MRD-1 の変化量は表 8 のとおりであり、プラセボ群に対する本剤 QD 群及び本剤 BID 群の優越性が示された。また、投与 6 カ月後までのベースラインからの MRD-1 の変化量の推移は図 2 のとおりであった。

4) 選択基準を満たし、除外基準に抵触しない眼のうち、観察期開始時の MRD-1 がより小さい (眼瞼下垂の程度がより大きい) 眼とされた。なお、両眼ともに選択基準を満たし、除外基準に抵触しない場合で、一方の眼において瞳孔中心が視認できない (MRD-1 を 0 とみなす) 場合は、もう一方の眼 (瞳孔中心が視認可能な眼) が試験眼とされた。MRD-1 が左右同値 (0 とみなす場合を含む) の場合については、右眼が試験眼とされた。

表 8 投与 14 日後（朝点眼 2 時間後）におけるベースラインからの MRD-1 の変化量  
 (101380001LT 試験、FAS (治療 I 期) )

	本剤 QD 群	本剤 BID 群	プラセボ群
ベースラインの MRD-1 (mm)	1.25 ± 0.85 (111)	1.38 ± 0.80 (112)	1.32 ± 0.85 (111)
投与 14 日後（朝点眼 2 時間後）の MRD-1 (mm)	2.34 ± 1.05 (110)	2.29 ± 0.90 (110)	1.80 ± 0.96 (111)
投与 14 日後（朝点眼 2 時間後）の MRD-1 のベースラインからの変化量 (mm) <sup>a), b)</sup>	1.09 ± 0.07 (110)	0.93 ± 0.07 (110)	0.50 ± 0.07 (111)
群間差 [95%CI] <sup>b)</sup> [95.75%CI] <sup>b)</sup> (mm)	0.59 [0.38, 0.79]	0.43 [0.23, 0.64]	
p 値 <sup>b), c)</sup>	—	< 0.0001	

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

b) 投与群、評価時点 (投与開始日の朝点眼 2 時間後及び投与 14 日後の朝点眼 2 時間後)、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時の MRD-1 と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン時の MRD-1 を共変量、被験者を変量効果とし、自由度の推定に Kenward-Roger 法を用いた MMRM により算出。

c) 有意水準両側 4.25%、仮説検定の多重性の調整方法として Truncated Hochberg 法 (truncation parameter=0.7) が用いられた。プラセボ群に対する本剤 QD 群及び本剤 BID 群の各比較から得られた p 値のうち、より大きな値であった本剤 BID 群に関する p 値が有意水準を下回ったため、主要評価項目における本剤 QD 群及び本剤 BID 群についての仮説は共に棄却された。

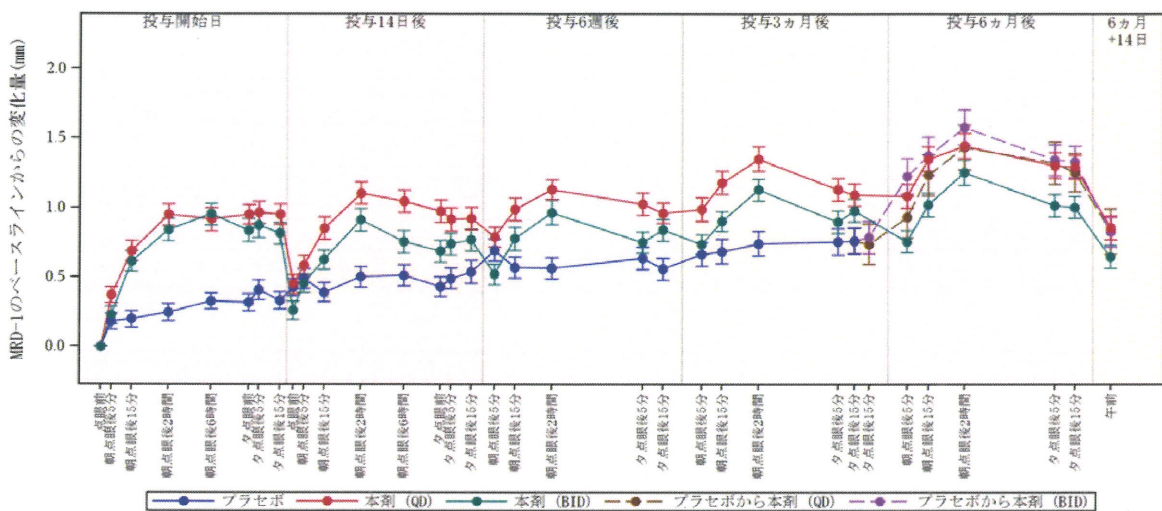


図 2 試験眼での MRD-1 のベースラインからの変化量の推移 (101380001LT 試験、平均値 ± 標準偏差、FAS)

治療 I 期において、有害事象は本剤 QD 群 25.0% (28/112 例)、本剤 BID 群 26.8% (30/112 例)、プラセボ群 24.1% (27/112 例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤 BID 群で 1.8% (2/112 例：橈骨骨折、乳癌各 1 例) に認められたが、治験薬との因果関係なしとされた。治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は、本剤 QD 群 0.9% (1/112 例：眼瞼そう痒症 1 例)、本剤 BID 群 4.5% (5/112 例：点状角膜炎、霧視、結膜充血、視力障害・点状角膜炎、血圧上昇・心拍数減少各 1 例)、プラセボ群 4.5% (5/112 例：霧視 2 例、点状角膜炎、眼刺激、散瞳各 1 例) に認められた。

治療 II 期 <sup>5)</sup>において、有害事象は本剤 QD 継続群 30.9% (34/110 例)、本剤 BID 継続群 24.8% (27/109 例)、P/本剤 QD 群 25.5% (14/55 例)、P/本剤 BID 群 23.6% (13/55 例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、P/本剤 QD 群で 1.8% (1/55 例：統合失調症 1 例) に認められたが、治験薬との因果関係なしと判断された。治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は、本剤 BID 継続群 4.6% (5/109 例：結膜充血・眼瞼湿疹・結膜浮腫、視力障害・点状角膜炎、結膜充血、霧視、血圧上昇・

5) 治療 II 期における有害事象の発現例数について、治療 II 期中に新たに発現した事象に加え、治療 I 期から継続していた事象も治療 II 期の有害事象として集計した。

心拍数減少各1例)、P/本剤 QD 群 1.8% (1/55 例:霧視 1 例)、P/本剤 BID 群 1.8% (1/55 例:点状角膜炎 1 例)に認められた。なお、本剤 QD 継続群では、治験薬と因果関係ありと判断された有害事象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、国内第Ⅲ相試験(101380001LT 試験)の試験計画について、以下のように説明している。

本邦において、後天性眼瞼下垂に対して承認された医薬品はないことから、101380001LT 試験においては、プラセボに対する本剤の優越性を検証することとした。

対象患者について、本邦では MRD-1 (瞳孔中心から上眼瞼縁までの距離)が 2 mm 以下の場合に外科手術が考慮されることから(形成外科診療ガイドライン)、MRD-1 が 2 mm 以下の後天性眼瞼下垂患者を対象とした。なお、本薬の薬理作用(3.R.1 参照)を踏まえ、後天性眼瞼下垂患者のうち、ミュラー筋に対する作用を介した本剤の有効性評価に影響を及ぼす可能性があると考えられる患者(偽性下垂、Horner 症候群、機械性眼瞼下垂を有する患者等)については除外することとした。また、眼瞼下垂の症状に日内変動があると考えられる重症筋無力症患者についても本剤の有効性評価に影響を及ぼす可能性があることから除外することとした。

101380001LT 試験の主要評価項目は、眼瞼下垂の診断や重症度の判断において一般的に用いられる評価指標である MRD-1 (形成外科診療ガイドライン、Aesthetic Plast Surg 2003; 27: 193-204)のベースラインからの変化量とした上で、以下の点を踏まえ、主要評価時点は投与 14 日後の朝点眼 2 時間後と設定した。

- ・ 本薬を充血又はうっ血に対して長期連用又は頻回投与した場合、 $\alpha_1$ 受容体の脱感作を介した反応性の低下やリバウンド現象が生じること可能性が報告されている(Mol Pharmacol 2013; 83: 870-81)。本薬を眼瞼下垂に対して使用する場合も、長期連用による反応性の低下が生じる可能性は否定できないこと等を踏まえ、海外第Ⅲ相試験(RVL-1201-201 試験及び RVL-1201-202 試験)では、休薬期間を設けた短期的な使用を想定し、主要評価時点は投与 14 日目と設定された。本邦においても同様の使用方法が想定されたことから、海外第Ⅲ相試験の設定を参考に、主要評価時点を投与 14 日後とした。
- ・ RVL-1201-201 試験及び RVL-1201-202 試験において、ベースラインからの MRD-1 の変化量が最大値を示した時点は点眼 2 時間後であったことから(JAMA Ophthalmol 2020; 138: 1168-75)、主要評価時点を朝点眼 2 時間後と設定した。

また、投与期間について、眼瞼下垂に対する手術施行まで本邦では数カ月の待機期間を要することもあり、本剤を眼瞼下垂に対する手術施行まで継続的に点眼することも想定されることを踏まえ、本剤を継続的に投与したときの有効性と安全性を評価するため、本剤を QD 又は BID で 3 カ月間点眼する治療 I 期、及び治療 I 期終了後治療 I 期と同じ用法で継続して 3 カ月間点眼(ただし、治療 I 期でプラセボ群に割り付けられた被験者は本剤に切り替えて QD 又は BID で点眼)する治療 II 期を設定した。

その上で、申請者は、101380001LT 試験の結果を踏まえ、後天性眼瞼下垂患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

主要評価項目とされた投与 14 日後におけるベースラインからの MRD-1 の変化量について、プラセボ群に対する本剤 QD 群及び BID 群の優越性が示された (7.1.2 参照)。

また、副次評価項目について、投与開始日及び投与 14 日後における各評価時点でのベースラインからの MRD-1 の変化量の結果は表 9 のとおりであり、本剤 QD 群及び BID 群のベースラインからの MRD-1 の変化量は、投与開始日における BID 群の投与 5 分後、並びに投与 14 日後における治験薬投与前及び投与 5 分後の時点を除き、1 日を通してプラセボ群を上回る傾向が認められた。

表 9 各評価時点におけるベースラインからの MRD-1 の変化量 (mm) (101380001LT 試験、FAS (治療 1 期))

評価日	評価時点 (点眼後時間)	本剤 QD 群	本剤 BID 群	プラセボ群	プラセボ群との群間差[95%CI] <sup>a)</sup>		
					本剤 QD 群	本剤 BID 群	
投与開始日	ベースライン	1.25 ± 0.85 (111)	1.38 ± 0.80 (112)	1.32 ± 0.85 (111)	—	—	
	朝	5 分	0.37 ± 0.59 (112)	0.23 ± 0.68 (111)	0.18 ± 0.60 (110)	0.19 [0.03, 0.35]	0.05 [-0.12, 0.22]
		15 分	0.69 ± 0.74 (108)	0.61 ± 0.77 (111)	0.20 ± 0.62 (111)	0.49 [0.31, 0.67]	0.41 [0.23, 0.60]
		2 時間	0.95 ± 0.83 (109)	0.84 ± 0.86 (110)	0.25 ± 0.64 (111)	0.70 [0.51, 0.90]	0.59 [0.39, 0.79]
		6 時間	0.92 ± 0.86 (106)	0.95 ± 0.81 (109)	0.33 ± 0.60 (110)	0.59 [0.39, 0.79]	0.62 [0.43, 0.81]
	夕	5 分	0.96 ± 0.83 (107)	0.87 ± 0.91 (110)	0.41 ± 0.74 (111)	0.55 [0.35, 0.76]	0.46 [0.24, 0.68]
		15 分	0.95 ± 0.76 (109)	0.82 ± 0.81 (110)	0.33 ± 0.65 (111)	0.62 [0.43, 0.81]	0.48 [0.29, 0.68]
		投与 14 日後	投与前	0.45 ± 0.73 (111)	0.26 ± 0.70 (111)	0.43 ± 0.65 (110)	0.02 [-0.16, 0.21]
朝			5 分	0.58 ± 0.79 (110)	0.46 ± 0.69 (110)	0.49 ± 0.75 (110)	0.09 [-0.11, 0.30]
	15 分		0.85 ± 0.83 (108)	0.63 ± 0.73 (111)	0.39 ± 0.72 (111)	0.46 [0.25, 0.67]	0.24 [0.04, 0.43]
	2 時間		1.10 ± 0.83 (110)	0.91 ± 0.86 (110)	0.50 ± 0.76 (111)	0.60 [0.39, 0.81]	0.41 [0.19, 0.62]
	6 時間		1.05 ± 0.85 (109)	0.76 ± 0.86 (111)	0.51 ± 0.79 (111)	0.53 [0.32, 0.75]	0.24 [0.03, 0.46]
夕	8 時間		0.97 ± 0.83 (110)	0.69 ± 0.82 (111)	0.43 ± 0.74 (111)	0.54 [0.33, 0.75]	0.26 [0.05, 0.46]
	5 分		0.92 ± 0.85 (109)	0.74 ± 0.84 (111)	0.49 ± 0.78 (111)	0.42 [0.21, 0.64]	0.25 [0.04, 0.46]
	15 分		0.92 ± 0.85 (110)	0.77 ± 0.82 (109)	0.54 ± 0.86 (110)	0.38 [0.15, 0.61]	0.23 [0.005, 0.45]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、—: 該当なし

a) 両群を併合した分散を用いた t 分布に基づく信頼区間

なお、重要な副次評価項目として設定された、投与 14 日後 (夕点眼 15 分後) におけるベースラインからの MRD-1 の変化量 (MMRM 解析<sup>6)</sup>による最小二乗平均値 ± 標準誤差) は、本剤 QD 群で 0.90 ± 0.07 mm、本剤 BID 群で 0.79 ± 0.07 mm、及びプラセボ群で 0.54 ± 0.07 mm であり、本剤 QD 群及び BID 群のいずれにおいても、プラセボ群を上回る傾向が認められ、本剤 QD 群と BID 群との間には明確な差は認められなかった。

また、101380001LT 試験における背景因子別の主要評価項目の部分集団解析結果は表 10 のとおりであり、主要評価項目の結果に明確に影響を及ぼす因子は認められなかった。

6) 投与群、評価時点 (投与開始日の夕点眼後 15 分時点と投与 14 日後の夕点眼後 15 分時点)、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン時の MRD-1 と評価時点の交互作用を固定効果、ベースライン時の MRD-1 を共変量、被験者を変量効果とし、自由度の推定に Kenward-Roger 法を用いた。

表 10 背景因子別の投与 14 日後（朝点眼 2 時間）における MRD-1 のベースラインからの変化量（mm）（FAS（治療 I 期））

背景因子	本剤 QD 群		本剤 BID 群		プラセボ群		プラセボ群との群間差 [95%CI] <sup>a)</sup>	
	ベース ライン	変化量	ベース ライン	変化量	ベース ライン	変化量	本剤 QD 群	本剤 BID 群
全体集団	1.25 ± 0.85 (111)	1.10 ± 0.83 (110)	1.38 ± 0.80 (112)	0.91 ± 0.86 (110)	1.32 ± 0.85 (111)	0.50 ± 0.76 (111)	0.60 [0.39, 0.81]	0.41 [0.19, 0.62]
年齢	18-59 歳	1.42 ± 0.83 (56)	1.06 ± 0.79 (57)	1.44 ± 0.88 (56)	0.88 ± 0.73 (55)	1.45 ± 0.74 (52)	0.57 ± 0.80 (51) [0.18, 0.79]	0.31 [0.02, 0.61]
	60-74 歳	1.06 ± 0.84 (55)	1.15 ± 0.88 (53)	1.32 ± 0.72 (56)	0.94 ± 0.98 (55)	1.21 ± 0.93 (59)	0.45 ± 0.73 (60) [0.41, 1.01]	0.49 [0.18, 0.81]
性別	男性	0.86 ± 0.82 (15)	1.10 ± 0.72 (15)	1.67 ± 1.03 (20)	0.84 ± 1.18 (19)	1.20 ± 1.44 (13)	0.38 ± 0.91 (12) [0.07, 1.36]	0.46 [-0.36, 1.28]
	女性	1.31 ± 0.84 (96)	1.11 ± 0.85 (95)	1.32 ± 0.74 (92)	0.93 ± 0.78 (91)	1.34 ± 0.75 (98)	0.52 ± 0.75 (99) [0.36, 0.81]	0.41 [0.19, 0.63]
ベース ラインの MRD-1	1 mm 未満	0.38 ± 0.31 (44)	1.21 ± 0.78 (44)	0.54 ± 0.32 (40)	1.22 ± 0.86 (39)	0.53 ± 0.29 (41)	0.59 ± 0.58 (42) [0.32, 0.91]	0.63 [0.31, 0.95]
	1 mm 以上 2 mm 未満	1.45 ± 0.29 (43)	1.30 ± 0.79 (43)	1.53 ± 0.29 (47)	0.90 ± 0.74 (47)	1.44 ± 0.30 (51)	0.62 ± 0.84 (51) [0.34, 1.01]	0.28 [-0.04, 0.60]
	2 mm 以上	2.45 ± 0.28 (24)	0.55 ± 0.79 (23)	2.45 ± 0.46 (25)	0.44 ± 0.89 (24)	2.71 ± 0.72 (19)	-0.02 ± 0.74 (18) [0.082, 1.06]	0.46 [-0.06, 0.99]
コンタクト レンズ の装用	あり	1.50 ± 0.84 (35)	1.04 ± 0.71 (36)	1.30 ± 0.76 (43)	1.01 ± 0.75 (41)	1.26 ± 0.69 (42)	0.52 ± 0.69 (42) [0.20, 0.84]	0.49 [0.18, 0.81]
	なし	1.13 ± 0.83 (76)	1.14 ± 0.89 (74)	1.44 ± 0.83 (69)	0.85 ± 0.92 (69)	1.36 ± 0.94 (69)	0.49 ± 0.81 (69) [0.36, 0.92]	0.36 [0.07, 0.65]

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 両群を併合した分散を用いた t 分布に基づく信頼区間

101380001LT 試験の投与 6 カ月後までのベースラインからの MRD-1 の変化量の推移は図 2、投与 6 週後～投与 6 カ月後の朝点眼 2 時間後におけるベースラインからの MRD-1 の変化量は表 11 のとおりであった。治療 I 期の投与 3 カ月後まで各評価時点での本剤 QD 群及び BID 群のベースラインからの MRD-1 の変化量は、プラセボ群を上回る傾向が認められ、治療 II 期である投与 6 カ月後の本剤継続群（本剤 QD 継続群及び本剤 BID 継続群）におけるベースラインからの MRD-1 の変化量は、投与 3 カ月後の時点と同様であった。

表 11 各評価時点（朝点眼 2 時間後）におけるベースラインからの MRD-1 の変化量（101380001LT 試験、FAS）

評価時点	治療群	MRD-1	ベースライン からの MRD-1 の変化量	変化量の群間差 [95%CI] <sup>a)</sup>
ベースライン	本剤 QD 群	1.25 ± 0.85 (112)	—	—
	本剤 BID 群	1.38 ± 0.80 (112)	—	—
	プラセボ群	1.31 ± 0.85 (112)	—	—
投与 6 週後	本剤 QD 群	2.37 ± 1.01 (109)	1.13 ± 0.76 (109)	0.56 [0.36, 0.77]
	本剤 BID 群	2.36 ± 0.99 (108)	0.97 ± 0.91 (108)	0.40 [0.17, 0.62]
	プラセボ群	1.86 ± 1.05 (111)	0.57 ± 0.78 (111)	—
投与 3 カ月後	本剤 QD 群	2.58 ± 1.17 (108)	1.35 ± 0.90 (108)	0.61 [0.36, 0.85]
	本剤 BID 群	2.52 ± 0.89 (109)	1.13 ± 0.82 (109)	0.38 [0.15, 0.62]
	プラセボ群	2.04 ± 1.14 (110)	0.74 ± 0.94 (110)	—
投与 6 カ月後	本剤 QD 継続群	2.68 ± 1.04 (106)	1.44 ± 0.91 (106)	—
	本剤 BID 継続群	2.59 ± 0.91 (105)	1.25 ± 0.92 (105)	—
	P/本剤 QD 群	2.87 ± 1.10 (53)	1.43 ± 1.16 (53)	—
	P/本剤 BID 群	2.75 ± 1.23 (54)	1.58 ± 0.92 (54)	—

平均値 ± 標準偏差（評価例数）、—：該当なし

a) 本剤 QD 群－プラセボ群又は本剤 BID 群－プラセボ群、両群を併合した分散を用いた t 分布に基づく信頼区間

以上より、101380001LT 試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果から、本剤の後天性眼瞼下垂患者に対する有効性は示されたと考える。

機構は、101380001LT 試験において得られた本剤の有効性の結果の臨床的意義について、申請者に説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

主要評価項目である投与 14 日後における朝点眼 2 時間後のベースラインからの MRD-1 の変化量について、本剤 QD 群及び本剤 BID 群とプラセボ群との群間差（平均値）は、それぞれ 0.59 mm 及び 0.43 mm であった。また、治療 I 期の各評価日における点眼 2 時間後のベースラインからの MRD-1 の変化量について、本剤 QD 群及び本剤 BID 群とプラセボ群との群間差（平均値）は、0.56～0.70 mm 及び 0.38～0.59 mm の範囲で推移した（図 2）。MRD-1 が 0.5 mm 変化するごとに上方視野の視角として約 5 度程度の変化が期待されると考えられている（あたらしい眼科 2011; 28: 257-60）ことから、上方視野の視角について、プラセボ群と比較して、本剤 QD 群で約 6 度、本剤 BID 群で約 4 度の改善が得られたと考えられた。また、投与 14 日後における朝点眼 2 時間後のベースラインからの MRD-1 の変化量（平均値）は、本剤 QD 群及び BID 群でそれぞれ 1.1 mm 及び 0.9 mm であり、上方視野の視角は、本剤投与前と比較してそれぞれ約 11 度及び約 9 度の改善に相当すると考えられ、上方視野の視角が改善することは一定の臨床的意義があると考ええる。

また、101380001LT 試験では、スクリーニング時点において本邦で外科手術が考慮される基準である MRD-1 が 2 mm 以下（形成外科診療ガイドライン）の後天性眼瞼下垂患者が対象とされた。治療 I 期の各評価時点における治験薬投与後に外科手術適応外となる MRD-1 が 2 mm を超えた被験者の割合は表 12 のとおりであり、いずれの評価時点においても、プラセボ群と比較して、本剤 QD 群及び BID 群が上回る傾向が認められた。したがって、本剤点眼により、眼瞼下垂に対する外科手術が不要となる程度まで眼瞼下垂が改善する被験者が一定程度存在することが示されたことは、一定の臨床的意義があると考ええる。

表 12 MRD-1 が 2 mm を超えた被験者の割合の推移（朝点眼 2 時間後及び 6 時間後）（101380001LT 試験、FAS）

評価時点		本剤 QD 群	本剤 BID 群	プラセボ群
ベースライン		24/112 (21.4)	25/112 (22.3)	19/112 (17.0)
投与開始日	2 時間	62/109 (56.9)	64/110 (58.2)	35/111 (31.5)
	6 時間	60/106 (56.6)	68/109 (62.4)	39/110 (35.5)
投与 14 日後	2 時間	74/110 (67.3)	64/110 (58.2)	41/111 (36.9)
	6 時間	66/109 (60.6)	65/111 (58.6)	44/111 (39.6)
投与 6 週後	2 時間	69/109 (63.3)	69/108 (63.9)	47/111 (42.3)
投与 3 カ月後	2 時間	70/108 (64.8)	76/109 (69.7)	55/110 (50.0)

該当例数/評価例数 (%)

なお、日常生活（活動時間帯）における作業時の視野改善等のために本剤を 14 日間未満の短期間本剤を使用する場合の有効性について、投与開始日と投与 14 日後におけるベースラインからの MRD-1 の変化量に明確な差異は認められなかった（表 9）ことから、投与 14 日後と同様と推定可能と考ええる。

以上より、101380001LT 試験において得られた本剤の有効性について、一定の臨床的意義があると考ええる。

機構は、以下のように考える。

101380001LT 試験の試験計画について、特段の問題はない。その上で、101380001LT 試験における以下の結果及び申請者の説明を踏まえると、後天性眼瞼下垂患者に対する本剤の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目とされた投与 14 日後（朝点眼 2 時間後）におけるベースラインからの MRD-1 の変化量について、本剤 QD 群及び BID 群のプラセボ群に対する優越性が示されたこと。
- 治療 I 期において、ベースラインからの MRD-1 の変化量は、本剤 QD 群及び BID 群のいずれにお

いても、日中の活動時間を通してプラセボ群の値を上回る傾向が認められたこと。

- 治療Ⅰ期における、各評価日の点眼2時間後のベースラインからのMRD-1の変化量、及びMRD-1が手術適応基準である2mmを超えた被験者の割合について、プラセボ群と比較して、いずれの評価時点においても本剤QD群及びBID群で上回る傾向が認められており、本剤の有効性について一定の臨床的意義があると考えられること。
- 本剤QD群及びBID群のいずれにおいても、長期投与時にMRD-1の改善効果が減弱する傾向は認められなかったこと。

## 7.R.2 安全性について

機構は、今般提出された臨床試験成績並びに以下の7.R.2.1項の検討結果から、本剤投与に当たっては、特に霧視等の本薬の散瞳効果に伴う事象の発現に注意する必要があるものの、当該事象に対する適切な注意喚起が行われることを前提とすれば、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(101380001LT試験)における、眼の有害事象及び眼以外の有害事象の発現状況は、表13のとおりであった。治療Ⅰ期及び治療Ⅱ期のいずれにおいても、死亡及び治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象として、治療Ⅰ期の本剤BID群で橈骨骨折1例及び乳癌1例、治療Ⅱ期のP/本剤QD群で統合失調症1例が認められたが、いずれも本剤との因果関係なしと判断された。

治療Ⅰ期において、プラセボ群と比較して、本剤群で発現割合が増加する傾向が認められた主な事象は、ドライアイ、点状角膜炎、季節性アレルギー、浮動性めまい及び腹部不快感であった。これらの事象のうち、治験薬との因果関係ありと判断された事象は、点状角膜炎3例(本剤BID群:2例、プラセボ群:1例)であったが、いずれも軽度であり、転帰は回復であった。治療Ⅱ期では、プラセボから本剤へ切り替えた群(P/本剤QD群及びP/本剤BID群)と比較して、本剤継続群(本剤QD継続群及び本剤BID継続群)で有害事象の発現割合が増加する傾向が認められたが、治療群間で発現割合に明らかな差が認められた個別の事象はなかった。本剤との因果関係ありと判断され、かつ複数例で認められた事象は、点状角膜炎2例(本剤BID継続群:1例、P/本剤BID群:1例)、結膜充血2例(本剤BID継続群)及び霧視2例(本剤BID継続群:1例、P/本剤QD群:1例)であったが、いずれも軽度の事象であり、転帰は回復であった。

表 13 有害事象の発現状況 (101380001LT 試験、安全性解析対象集団)

	治療Ⅰ期			治療Ⅱ期			
	本剤 QD 群	本剤 BID 群	プラセボ 群	本剤 QD 継続群	本剤 BID 継続群	P/本剤 QD 群	P/本剤 BID 群
評価例数	112	112	112	110	109	55	55
すべての有害事象	28 (25.0)	30 (26.8)	27 (24.1)	34 (30.9)	27 (24.8)	14 (25.5)	13 (23.6)
死亡以外の重篤な有害事象	0	2 (1.8)	0	0	0	1 (1.8)	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0
治験薬との因果関係ありと された有害事象	1 (0.9)	5 (4.5)	5 (4.5)	0	5 (4.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
主な有害事象 <sup>a)</sup>							
ドライアイ	2 (1.8)	4 (3.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.8)	0	1 (1.8)
アレルギー性結膜炎	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (2.7)	2 (1.8)	2 (1.8)	0	2 (3.6)
季節性アレルギー	2 (1.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (1.8)	0
点状角膜炎	1 (0.9)	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (1.8)
霧視	0	1 (0.9)	2 (1.8)	0	1 (0.9)	1 (1.8)	0
結膜充血	0	1 (0.9)	0	0	2 (1.8)	0	0
結膜出血	0	0	1 (0.9)	3 (2.7)	0	1 (1.8)	1 (1.8)
結膜炎	0	0	0	2 (1.8)	0	0	0
COVID-19	3 (2.7)	0	2 (1.8)	4 (3.6)	2 (1.8)	0	2 (3.6)
上咽頭炎	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.8)
発熱	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.8)	0	0	0
浮動性めまい	1 (0.9)	1 (0.9)	0	2 (1.8)	0	0	0
挫傷	1 (0.9)	0	0	2 (1.8)	0	0	1 (1.8)
腹部不快感	0	2 (1.8)	0	0	1 (0.9)	0	0
頭痛	0	1 (0.9)	2 (1.8)	0	1 (0.9)	0	0
下痢	0	0	2 (1.8)	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	2 (1.8)	0	0	0	2 (3.6)
湿疹	0	0	2 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) 個別の事象はいずれかの群で 2 例以上に認められた事象

また、本薬の薬理作用を踏まえると、本剤投与時に散瞳が生じる可能性が懸念される (3.2.1 参照)。101380001LT 試験における有害事象として、散瞳は本剤群では認められず、プラセボ群の 1 例のみに認められた。また、ベースラインからの瞳孔径の変化量は、本剤 QD 及び BID 群で投与開始日の朝点眼 6 時間後に最大となり、当該時点での試験眼のベースラインからの瞳孔径の変化量 (平均値±標準偏差) は、本剤 QD 群で  $0.38 \pm 0.63$  mm、本剤 BID 群で  $0.44 \pm 0.54$  mm、プラセボ群で  $0.03 \pm 0.49$  mm であり、プラセボ群と比較して、本剤群で瞳孔径が増大する傾向が認められたものの、ベースラインからの変化量はわずかであった。

しかしながら、散瞳との関連が否定できない有害事象として、霧視 (治療Ⅰ期で 3 例 (本剤 BID 群 : 1 例、プラセボ群 : 2 例)、治療Ⅱ期で 2 例 (本剤 BID 継続群 : 1 例、P/本剤 QD 群 : 1 例)) 及び視力障害 (治療Ⅰ期で本剤 BID 群 1 例、治療Ⅱ期で本剤 BID 継続群 1 例) が認められた。いずれも治験薬との因果関係ありと判断されたが、重症度は軽度であり、点眼後数分程度で症状は消失しており、治験薬の投与は継続され、転帰は回復であったことから、これらの症状の発現が、臨床上問題となる可能性は低いと考える。

以上より、本剤点眼後に明らかな散瞳は認められていないものの、散瞳による視機能障害が生じるおそれも否定できないこと、及び本剤は日中 (活動時間帯) の使用が想定されることを踏まえ、霧視等が発現した場合は、その症状が回復するまでは、自転車・自動車等の運転、機械類の操作は避けるよう注意喚起するとともに、必要に応じてサングラスを着用する等、太陽光や強い光を直接見ないよう注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

101380001LT 試験成績及び申請者の説明を踏まえると、後天性眼瞼下垂患者に対する本剤の安全性に重大な懸念は示されていないと判断した。また、本薬の薬理作用から懸念される散瞳効果に伴う有害事象について、臨床試験における発現状況を踏まえると、本剤投与による散瞳及び散瞳効果に伴う事象が临床上重大な問題となる可能性は低い。しかしながら、本剤投与時に散瞳効果に伴う事象の発現リスクがあり、臨床試験において、本剤と因果関係ありと判断された霧視が発現していることに加え、本剤は、作業時の視野改善等を目的として日中に使用されることが想定される。以上を踏まえ、本剤点眼後に霧視等の散瞳効果に伴う症状が現れた場合は、症状が消失するまで機械類の操作等には従事させないこと等について注意喚起することが適切と判断した。また、101380001LT 試験において、本剤投与後のベースラインからの瞳孔径の変化量は、投与6時間後に最大となったことから、本剤投与直後だけではなく、本剤投与後一定時間経過した後においても散瞳効果に伴う症状が現れる可能性があることについて、医療従事者向け資材等を用いて適切に情報提供する必要がある。

### 7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

後天性眼瞼下垂では、上方の視野欠損及び上方視野を確保するために代償的に生じる、顎上げ、肩挙上に伴う頭痛等により、日常生活に支障が生じることが報告されている（Am J Ophthalmol 1996; 121: 677-86）。視機能、特に上方視野狭窄による視機能障害の改善を目的として、眼瞼下垂の重症度や挙筋機能の程度に応じて外科手術が行われる（形成外科診療ガイドライン）。一方で、外科手術は侵襲性が高く、手術を希望しない患者や、合併症等により手術が困難な患者も存在し、侵襲性の低い新たな治療法の開発が望まれている。

後天性眼瞼下垂患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（101380001LT 試験）において、本剤の有効性が示されるとともに（7.R.1 参照）、安全性についても許容可能であった（7.R.2 参照）。また、本剤は外科手術と比較して侵襲性が低い点眼治療であり、後天性眼瞼下垂に対する経過観察期間や外科手術までの待機期間における治療だけでなく、外科手術を希望しない患者や手術が困難な患者に対する治療としても使用されることが期待できることから、本剤は後天性眼瞼下垂に対する新たな治療選択肢になり得ると考える。

機構は、101380001LT 試験において、MRD-1 が 2 mm 以下の後天性眼瞼下垂患者が対象とされ、また、後天性眼瞼下垂患者のうち、ミュラー筋に対する作用を介した本剤の有効性の評価に影響を及ぼす可能性があると考えられる患者（Horner 症候群、機械性眼瞼下垂を有する患者等）は除外されていたことから、当該試験で対象とされなかった患者集団に対しても本剤の投与が推奨されるのかも含め、実臨床において本剤の投与対象となり得る集団について説明した上で、本剤の効能・効果及び添付文書での注意喚起の適切性について説明するよう、申請者に求めた。

まず、申請者は、本剤の投与対象となる MRD-1 の程度について、以下のように説明した。

眼瞼下垂の重症度について、本邦では MRD-1 が 2 mm 以下の場合に、眼瞼下垂に対する治療として外科手術等の治療介入が考慮されること（形成外科診療ガイドライン）を踏まえ、101380001LT 試験では、少なくとも片眼において、スクリーニング時の MRD-1 が 2 mm 以下の後天性眼瞼下垂患者を対象とした。投与 14 日後（朝点眼 2 時間後）におけるベースラインからの MRD-1 の変化量について、ベースラインの MRD-1 の区分（1 mm 未満、1 mm 以上 2 mm 未満、2 mm 以上）によって有効性に明確な差異は認められていないこと（表 10）を踏まえると、MRD-1 が 2 mm 超であっても後天性眼瞼下垂と診断され

た患者に対しては、本剤の有効性が期待できると考える。なお、後天性眼瞼下垂の診断基準として、MRD-1の明確な基準はないものの、MRD-1の正常値の下限の目安は概ね3.5 mm程度（眼科学 第3版 文光堂: 2020, p23-5）と考えられており、MRD-1が正常値以下であること、及び上方視野狭窄等の患者の主訴を確認した上で、後天性眼瞼下垂と診断された患者にのみ本剤を投与する旨を医療従事者向け資料において情報提供する予定である。

次に、申請者は、本剤の投与対象となり得る後天性眼瞼下垂の病型について、以下のように説明した。

本薬はミューラー筋上のアドレナリン  $\alpha_1$  及び  $\alpha_2$  受容体に作用することで、眼瞼挙上作用を示す（3.R.1 参照）。101380001LT 試験においては、後天性眼瞼下垂のうち、重症筋無力症又は Horner 症候群に伴う眼瞼下垂、偽性下垂及び機械性眼瞼下垂については、ミューラー筋への作用を介した本剤の有効性の評価に影響を及ぼす可能性があるとして除外した。これらの試験対象から除外した後天性眼瞼下垂のうち、重症筋無力症を含む神経筋接合部性の眼瞼下垂については、ミューラー筋の機能には異常がなく、本剤の有効性が期待できると考える。また、神経原性のうち Horner 症候群に伴う眼瞼下垂については、ミューラー筋の麻痺により眼瞼下垂が引き起こされている可能性もあるものの、ミューラー筋の機能には異常がない患者も多く存在すると考える。機械性、偽性下垂及びその他の眼瞼下垂の一部に関しては、疾患の程度や原因疾患の発生部位により、多くの患者で、ミューラー筋の機能が失われている又は原因（眼瞼の腫脹、皮膚の弛緩等）を解消しない限りミューラー筋の収縮による眼瞼の挙上が十分に得られないと考えるが、これらの病型においても、一部の患者ではミューラー筋の機能が保たれていると考えられ、当該患者では本剤投与により一定の有用性が期待できる可能性がある。したがって、101380001LT 試験において有効性評価の観点から除外された病型についても本剤の投与対象から一律に除外する必要はなく、ミューラー筋の機能が保たれている後天性眼瞼下垂患者であれば、本剤の有用性は期待でき、本剤の投与対象となり得ると考える。

ミューラー筋の機能が保たれているか否かを本剤投与前に確認することは困難であることから、本剤投与後に定期的に検査を行い、MRD-1 及び患者の主訴の変化を確認しながら個々の患者ごとの投与継続の適否を判断することが適切であり、関連学会等と連携した上で、本剤の投与継続可否を医師が個々の患者の状態に応じて適切に判断できるよう、参考となる情報を提供するための医療従事者向け資料を作成する予定である。

ただし、脳卒中、脳動脈瘤、Horner 症候群、重症筋無力症、外眼筋麻痺、眼窩感染症、眼窩腫瘍等の神経疾患や眼窩疾患に伴う眼瞼下垂である場合は、原疾患に対する治療を優先すべきと考えることから、本剤投与対象の選択にあたってはこれらの治療を優先すべき原疾患がないことを確認することが重要である。したがって、後天性眼瞼下垂は、脳卒中、脳動脈瘤、Horner 症候群、重症筋無力症、外眼筋麻痺、眼窩感染症、眼窩腫瘍等の神経疾患や眼窩疾患と関連している可能性があること、及び眼瞼挙筋機能の低下やその他の神経学的兆候を伴う眼瞼下垂がある場合は、本剤による治療に際して、これらの症状を考慮する必要がある旨を添付文書で注意喚起するとともに、医療従事者向け資料において、本剤の投与開始前には、他に治療を優先すべき原疾患がないかを確認する必要がある旨を情報提供する。

次に、101380001LT 試験においては、18 歳以上の患者が対象とされていたものの、本剤の申請効能・効果及び申請用法・用量において、成人に限定する記載はなかったことから、機構は、小児に対しても本剤が投与可能であるか、申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

小児に対して本剤の使用が想定される可能性について、本邦における小児の後天性眼瞼下垂の有病率

に関する情報はなく、海外の疫学情報から有病率は低いことが想定されるものの、小児においても後天性眼瞼下垂患者は存在する（*Ophthalmology* 2011; 118: 1180-3）。成人では腱膜性が主たる病型であるのに対し、小児では神経原性、筋原性、機械性が主たる病型となることが報告されている（*JAAPOS* 2017; 21: 485-7）が、ヒトの眼瞼は、本剤の標的組織であるミュラー筋を含め、出生時点で基本構造が完成しており、解剖学的特徴は成人と概ね同様であること（*Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2016; 32: 407-14）、及び小児の眼瞼下垂患者（1.6～17.6歳）において、選択的 $\alpha_1$ 受容体刺激作用薬であるフェニレフリンの点眼により眼瞼の挙上が認められた旨の報告があること（*Brain Dev* 2017; 39: 452-4）を踏まえると、本剤について、小児においても成人と同様の有効性が期待できる可能性はあると考える。小児における本剤の安全性について、15歳未満の小児に対する本剤の投与経験としては、海外臨床試験（RVL-1201-203試験）において、13歳の1例に投与した経験があり、当該被験者においては重大な安全性上の問題は認められなかった。また、ヒトの眼球について、前眼部構造、網膜及びぶどう膜の発達は4～5歳までに完成していること（眼球と視覚の発達. 中山書店; 2012, p7-10）を踏まえると、本剤の投与による眼球の成長や器官発達への影響は考えにくいことに加え、101380001LT試験において、臨床上問題となる安全性上の懸念は認められなかったこと（7.R.2参照）、及び小児における本剤の薬物動態に係る情報は不明ではあるものの、本剤は局所点眼製剤であり全身曝露は限定的であると考えられること等を踏まえると、小児においても本剤投与時に重大な安全性上の懸念は認められない可能性が高いと考える。以上より、小児に対しても本剤の投与は可能であり、本剤の投与対象に含めることは可能と考える。

機構は以下のように考える。

後天性眼瞼下垂患者を対象とした 101380001LT 試験において、本剤の後天性眼瞼下垂に対する有効性が示され（7.R.1 参照）、適切な注意喚起の下であれば安全性は許容可能と考えられること（7.R.2 参照）を踏まえると、本剤を後天性眼瞼下垂の治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と考える。

本剤の推奨される投与対象について、投与 14 日後における朝点眼 2 時間後のベースラインからの MRD-1 の変化量のプラセボ群と本剤群の群間差はベースラインの MRD-1 の区分によらず同様であったことから（表 10）、MRD-1 が 2mm を超える後天性眼瞼下垂患者であっても本剤の有効性は期待できるとする申請者の説明は理解可能であり、MRD-1 の値によらず後天性眼瞼下垂患者を本剤の投与対象とすることは可能である。ただし、ベースラインの MRD-1 が 2 mm 未満の患者と比較して、2 mm 以上の患者では、ベースラインからの MRD-1 の変化量が小さかったことについては、医療従事者向け資材等で情報提供する必要がある。

また、本剤はミュラー筋の機能が保たれている患者であれば、病型によらず本剤の効果が期待でき、投与対象となる病型を限定する必要性は低いとする申請者の説明は理解可能である。

したがって、効能・効果については、承認申請のとおり「後天性眼瞼下垂」と設定することは可能と考える。ただし、101380001LT 試験の対象患者（MRD-1 の選択基準、除外された病型等）を添付文書の臨床成績の項において情報提供するとともに、医療従事者向け資材において、本剤の有効性が期待できる患者の特徴としてミュラー筋の機能が保たれている患者であること等を情報提供することが適切と考える。また、本剤の適切な投与対象であることを確認するために、添付文書において、他に治療を優先すべき原疾患がないことを確認すること、及び本剤の投与後は定期的に検査を行い、MRD-1 及び患者の主訴の変化を確認し、本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与を継続しないよう、注意喚起することが適切である。さらに、本剤の投与対象が適切に選択されるために、関連学会等とも連携した上で、投与対象となる患者の選択に係る情報、投与継続の可否を医師が適切に判

断するために参考となる情報等を含めた医療従事者向け資料等を作成し、医療現場に適切に情報提供し、適正使用に係る方策を実施することが重要である。

また、小児においても、後天性眼瞼下垂を発症し、治療介入が必要となる患者が存在すること、本剤の薬理作用を踏まえると、小児においても本剤の有効性が期待できると想定され、本剤を必要とする小児患者が存在するとの申請者の説明は理解可能である。一方で、本剤を含む本薬点眼剤を小児に対して投与したときの安全性等の情報は非常に少なく、本薬はアドレナリン $\alpha$ 受容体作動作用を有し、本剤点眼時の全身曝露量は少ないものの全身性の有害事象も認められていること等から、本剤（本薬0.1%）を小児に対して点眼したときの安全性は不明であり、提出された資料から、小児に対する本薬の適切な用法・用量を設定することは困難である。したがって、本剤の推奨される投与対象は成人とすることが適切と考える（7.R.4 参照）。

#### 7.R.4 用法・用量について

##### 7.R.4.1 本剤の用法・用量について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（101380001LT 試験）における本剤の用法・用量の設定根拠及び申請用法・用量の適切性について、以下のように説明している。

101380001LT 試験の用量については、後天性眼瞼下垂患者を対象とした海外臨床試験（RVL-1201-201 試験、RVL-1201-202 試験等）において、本薬 0.1%の点眼により有効性が示されたことを踏まえ、101380001LT 試験の本薬濃度を 0.1%と設定した。

また、本剤の用法については、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（RVL-1201-001 試験）において、至適用法を検討するために QD 投与と BID 投与による有効性及び安全性を比較していたことを参考に、101380001LT 試験では、日本人における至適用法を評価するために、用法として、1日1回又は2回点眼と設定し、海外臨床試験を参考に、1日2回点眼の場合の朝点眼と夕点眼の投与間隔は8時間空けることとした。

その上で、101380001LT 試験における以下の結果等を踏まえ、後天性眼瞼下垂に対する本剤の用量は 0.1%とし、用法は、1回1滴、1日1回点眼と設定した。

- 主要評価項目である投与14日後（朝点眼2時間後）におけるベースラインからの MRD-1 の変化量について、プラセボ群に対する本剤 QD 群及び BID 群の優越性が示され、投与6カ月後においても本剤継続群でベースラインからの MRD-1 の改善が認められたこと（7.R.1 参照）。
- 治療Ⅰ期におけるベースラインからの MRD-1 の変化量について、投与14日後以降のすべての評価時期及び時点において、本剤 QD 群で BID 群を上回る傾向が認められたこと（7.R.1 参照）。
- 本剤と因果関係ありと判断された有害事象の発現状況について、本剤 BID 群と比較して、QD 群で発現割合が低い傾向が認められたこと（7.R.2 参照）。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は理解可能であり、本剤の本薬濃度を 0.1%とした上で、本剤の用法を1回1滴、1日1回点眼と設定することに問題はない。なお、本剤の推奨される投与対象は成人であること（7.R.3 参照）を踏まえ、用法・用量は、「通常、成人には、1回1滴、1日1回点眼する。」とすることが適切である。

##### 7.R.4.2 反応性低下及びリバウンド現象について

本薬を充血又はうっ血に対して長期連用又は頻回投与した場合、 $\alpha_1$  受容体の脱感作を介した反応性の低下やリバウンド現象が生じる可能性が報告されていること (Mol Pharmacol 2013; 83: 870-81) を踏まえ、機構は、後天性眼瞼下垂に対する本剤長期投与による反応性低下及びリバウンド現象の発現リスク、並びに本剤の投与期間を限定する必要性について、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。

本剤の標的組織であるミューラー筋においても、 $\alpha_1$  受容体の発現が認められる (Ophthalmic Plast Reconstr Surg 1999; 15: 92-9) ことから、本剤を継続又は頻回投与したときに、本薬を充血又はうっ血に対して使用した場合と同様に、眼瞼下垂に対する反応性低下及びリバウンド現象が生じる可能性は否定できないと考える。

101380001LT 試験では、投与 3 カ月後の時点で、治療 I 期中の点眼後の MRD-1 の推移から反応性の低下が認められ、治験担当医師が必要と判断した場合は休薬する規定とされていたが、休薬が必要と判断された被験者は認められなかった。また、各評価時点の朝点眼 2 時間後におけるベースラインからの MRD-1 の変化量の結果は表 14 のとおりであり、本剤の継続投与により、ベースラインからの MRD-1 の変化量のプラセボ群との群間差は経時的に小さくなる傾向が認められているものの、MRD-1 の改善効果が著しく減弱する傾向は認められず、投与 6 カ月時点においても、ベースラインからの MRD-1 の変化量は投与 3 カ月時点と大きな差異はなかった。

表 14 各評価時点 (朝点眼 2 時間後) におけるベースラインからの MRD-1 の変化量 (mm) (101380001LT 試験、FAS)

評価時点	治療群	MRD-1	ベースラインからの MRD-1 の変化量	変化量の群間差 [95%CI] <sup>a)</sup>
ベースライン	プラセボ群	1.31 ± 0.85 (112)	—	—
	本剤 QD 群	1.25 ± 0.85 (112)	—	—
	本剤 BID 群	1.38 ± 0.80 (112)	—	—
投与 1 日後	プラセボ群	1.56 ± 0.89 (111)	0.25 ± 0.64 (111)	—
	本剤 QD 群	2.18 ± 1.07 (109)	0.95 ± 0.83 (109)	0.70 [0.51, 0.90]
	本剤 BID 群	2.23 ± 0.96 (110)	0.84 ± 0.86 (110)	0.59 [0.39, 0.79]
投与 14 日後	プラセボ群	1.80 ± 0.96 (111)	0.50 ± 0.76 (111)	—
	本剤 QD 群	2.34 ± 1.05 (110)	1.10 ± 0.83 (110)	0.60 [0.39, 0.81]
	本剤 BID 群	2.29 ± 0.90 (110)	0.91 ± 0.86 (110)	0.41 [0.19, 0.62]
投与 6 週後	プラセボ群	1.86 ± 1.05 (111)	0.57 ± 0.78 (111)	—
	本剤 QD 群	2.37 ± 1.01 (109)	1.13 ± 0.76 (109)	0.56 [0.36, 0.77]
	本剤 BID 群	2.36 ± 0.99 (108)	0.97 ± 0.91 (108)	0.40 [0.17, 0.62]
投与 3 カ月後	プラセボ群	2.04 ± 1.14 (110)	0.74 ± 0.94 (110)	—
	本剤 QD 群	2.58 ± 1.17 (108)	1.35 ± 0.90 (108)	0.61 [0.36, 0.85]
	本剤 BID 群	2.52 ± 0.89 (109)	1.13 ± 0.82 (109)	0.38 [0.15, 0.62]
投与 6 カ月後	P/本剤 QD 群	2.87 ± 1.10 (53)	1.43 ± 1.16 (53)	—
	P/本剤 BID 群	2.75 ± 1.23 (54)	1.58 ± 0.92 (54)	—
	本剤 QD 継続群	2.68 ± 1.04 (106)	1.44 ± 0.91 (106)	—
	本剤 BID 継続群	2.59 ± 0.91 (105)	1.25 ± 0.92 (105)	—

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、—: 該当なし

a) 本剤 QD 群-プラセボ群又は本剤 BID 群-プラセボ群、両群を併合した分散を用いた t 分布に基づく信頼区間

また、リバウンド現象について、101380001LT 試験の治験薬投与期間 (6 カ月間) 終了後の 2 週間を後観察期とし、後観察期終了時点 (朝 9 時) 及び投与開始日の治験薬投与前 (ベースライン) の MRD-1 の結果等に基づき、リバウンド現象の有無を評価した。その結果、試験眼又は僚眼の後観察期終了時点における MRD-1 がベースラインよりも下回った被験者は 90 例 (本剤 QD 継続群 31 例、本剤 BID 継続群 32 例、P/本剤 QD 群 15 例、P/本剤 BID 群 12 例) であったが、このうち、治験担当医師によりリバウ

7) 反応性低下の目安: 来院日の朝点眼 2 時間後の MRD-1 が、前回来院日の朝点眼 2 時間後の MRD-1 と比較して 1 mm 程度以上低下。

ンド現象と判断された被験者は本剤 QD 継続群の 2 例<sup>8)</sup>のみであった。当該 2 例においても、後観察終了時点以外でもベースラインよりも MRD-1 が下回っている時点があったことから、申請者としては、いずれも生理的な変動の範囲内と考え、臨床上問題となる悪化ではないと考えた。加えて、後観察期終了時点での各治療群のベースラインからの MRD-1 の変化量（平均値±標準偏差）は、本剤 QD 継続群で  $0.86 \pm 0.87$  mm、本剤 BID 継続群で  $0.65 \pm 0.87$  mm、P/本剤 QD 群で  $0.83 \pm 1.19$  mm、P/本剤 BID 群で  $0.83 \pm 0.80$  mm であり、MRD-1 がベースラインより悪化する傾向は認められなかった。

したがって、後天性眼瞼下垂に対して本剤を長期投与することによる反応性低下やリバウンド現象が臨床上大きな問題となる可能性は低く、本剤の投与期間や休薬期間を設定する必要性はないと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤投与後の反応性の低下に関しては、ベースラインからの MRD-1 の変化量について、投与 14 日以降一貫して本剤 BID 群の値は本剤 QD 群を数値的に下回っていたことに加え、本剤 BID 群では MRD-1 のベースラインからの変化量（朝点眼 2 時間後）のプラセボ群との群間差は、経時的に減少する傾向が認められていること（表 14）から、本剤の繰返し投与により、眼瞼下垂に対する本剤の反応性が低下する可能性は否定できない。一方で、本剤 QD 群では明らかな反応性低下は認められていないことを踏まえると、本剤の投与期間を限定する必要性はないと考えるが、本剤投与後の眼瞼下垂に対する反応性低下が起こる可能性があることについては、医療従事者向け資材にて情報提供することが適切であると判断した。

また、本剤投与終了後のリバウンド現象については、治療 I 期及び II 期を通して、眼瞼下垂の増悪に伴う有害事象の発現は報告されていない（7.R.2 参照）ものの、本剤投与後の MRD-1 がベースラインよりも低下した症例が認められていることを踏まえると、本剤の投与後にリバウンド現象が起こる可能性は否定できないと考える。したがって、本剤投与後にリバウンド現象が生じる可能性については、医療従事者向け資材において情報提供することが適切と考える。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、国内第 III 相試験（101380001LT 試験）の結果等から製造販売後に明らかにすべき懸念事項は認められていないこと等から、現時点で本剤の製造販売後調査等は実施せず、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動を実施する旨を説明した。

機構は、以下のように考える。

7.R.1 項及び 7.R.2 項における検討結果並びに申請者の説明を踏まえ、後天性眼瞼下垂に対する本剤の使用に当たり、製造販売後に明らかにすべき懸念事項はないと考えることから、後天性眼瞼下垂患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと判断した。ただし、本剤の製造販売後に、新たに検討すべき事項が確認された場合は、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があると考える。

8) 各被験者のベースライン及び後観察期終了時点（朝 9 時）の MRD-1 は、以下のとおりであった。

症例 1：（試験眼）ベースライン 0.375 mm、後観察期終了時点 0 mm、（僚眼）ベースライン 0 mm、後観察期終了時点 0.32 mm

症例 2：（試験眼）ベースライン 0.3 mm、後観察期終了時点 1.655 mm、（僚眼）ベースライン 2.39 mm、後観察期終了時点 1.84 mm

## 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

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。

### 8.2 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）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。

## 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、本品目の後天性眼瞼下垂に対する有効性は示され、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。また、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。本剤は、後天性眼瞼下垂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

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7年11月18日

### 申請品目

[販売名]            アップニークミニ点眼液 0.1%  
[一般名]            オキシメタゾリン塩酸塩  
[申請者]            参天製薬株式会社  
[申請年月日]        令和6年12月26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、後天性眼瞼下垂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から支持された。

#### 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、本剤投与に当たっては、特に霧視等の本薬の散瞳効果に伴う事象の発現について注意する必要があるものの、当該事象に対する適切な注意喚起が行われることを前提とすれば、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支持された。また、専門委員からは以下の意見も示された。

- 本剤点眼時の心血管系への影響についても、101380001LT試験において重大な懸念は示されていないものの、治験薬との関連ありとされた血圧上昇・心拍数減少が認められていること及び本剤の薬理作用等を踏まえ、留意する必要がある。

以上を踏まえ、機構は、添付文書において、心血管系疾患のある患者においては血圧及び脈拍数の変動により、症状が悪化するおそれがある旨の申請者から提案されていた注意喚起に加え、本剤の副作用として血圧上昇及び心拍数減少の発現についても注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。また、医療従事者向け資材において、本剤投与により血圧、脈拍数の変動等、心血管系に影響

を及ぼす可能性があることから、定期的に血圧、脈拍数等を検査する旨を情報提供するよう申請者に指示した。

### 1.3 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.3 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、本剤を後天性眼瞼下垂の治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断した。

効能・効果について、本剤はミュラー筋の機能が保たれている患者であれば、病型によらず本剤の効果が期待でき、投与対象となる病型を限定する必要性は低いとする申請者の説明等を踏まえると、以下の内容に対応した上で、効能・効果を「後天性眼瞼下垂」と設定することは可能と判断した。

- 本剤の適切な投与対象であることを確認するために、添付文書において、他に治療を優先すべき原疾患がないことを確認すること、及び本剤の投与後は定期的に検査を行い、MRD-1 及び患者の主訴の変化を確認し、本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与を継続しないよう、注意喚起すること。
- 101380001LT 試験の対象患者 (MRD-1 の選択基準、除外された病型等) を添付文書の臨床成績の項で情報提供するとともに、本剤の有効性が期待できる患者の特徴としてミュラー筋の機能が保たれている患者であること、及びベースラインの MRD-1 が 2 mm 未満の患者と比較して、2 mm 以上の患者では、ベースラインからの MRD-1 の変化量が小さかったことを医療従事者向け資材で情報提供すること。

さらに、本剤の投与対象が適切に選択されるために、関連学会等とも連携した上で、投与対象となる患者の選択に係る情報、投与継続の可否を医師が適切に判断するために参考となる情報等を含めた医療従事者向け資材等を作成し、医療現場に適切に情報提供し、適正使用に係る方策を実施することが重要と判断した。

また、小児に対する本剤の使用については、本剤を含む本薬点眼剤を小児に対して投与したときの安全性等の情報は非常に少なく、本薬はアドレナリン  $\alpha$  受容体作動作用を有し、本剤点眼時の全身曝露量は少ないものの全身性の有害事象も認められていること等から、本剤 (本薬 0.1%) を小児に対して点眼したときの安全性は不明であり、提出された資料から、小児に対する本薬の適切な用法・用量を設定することは困難であると考えられる。したがって、本剤の推奨される投与対象は成人とすることが適切と判断した (1.4.1 参照)。

専門協議において、以上の機構の判断は支持された。また、専門委員からは以下の意見も示された。

- 本剤の薬理作用や 101380001LT 試験で対象とされた患者を踏まえると、本剤の推奨投与対象は本質的には腱膜性の後天性眼瞼下垂と考えられ、後天性眼瞼下垂の原因が腱膜性以外と考えられる場合は、当該疾患の治療を優先すべきである。また、本剤の投与対象として、本剤の効果が期待できる患者が適切に選択されるために、101380001LT 試験で除外された病型等について、添付文書の臨床成績の項で情報提供することに加えて、当該内容を踏まえて適応患者を選択するよう注意喚起することが適切である。
- 本剤は後天性眼瞼下垂により引き起こされる上方視野狭窄等の視機能改善障害等の改善を目的に使用されるものであり、整容上の目的で使用するものではないことを、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果は承認申請どおりとし、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において、以下の内容を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。また、本剤の適正使用にあたり、本剤の投与対象、使用目的等が明確となるよう、医療従事者向け資材等を用いて適切に医療現場に情報提供するよう申請者に指示した。

[効能・効果に関連する注意]

- 後天性眼瞼下垂の原因が腱膜性以外と考えられる場合（脳卒中、脳動脈瘤、ホルネル症候群、重症筋無力症、皮膚弛緩症等）は、それらの疾患に対する治療を優先すること。
- 添付文書の臨床成績の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（MRD-1、病型等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。
- 定期的に眼瞼の位置（MRD-1）の変化及び患者の主訴（眼瞼が重い、眼瞼が下がって見えづらい等）の変化を評価し、効果が認められない場合には、投与を中止すること。

## 1.4 用法・用量について

### 1.4.1 本剤の用法・用量について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」に関する検討並びに審査報告（1）「7.R.4.1 本剤の用法・用量について」における申請者の説明を踏まえ、本剤の本薬濃度を0.1%とした上で、本剤の用法を1日1回と設定することに問題はないと判断した。なお、本剤の推奨される投与対象は成人であること（1.3 参照）を踏まえ、用法・用量は、「通常、成人には、1回1滴、1日1回点眼する」とすることが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の意見は支持されたことから、本剤の用法・用量を以下のとおり設定するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]（申請時用法・用量から下線部追加）

通常、成人には、1回1滴、1日1回点眼する。

### 1.4.2 反応性低下及びリバウンド現象について

機構は、本剤投与後の反応性低下に関しては、ベースラインからのMRD-1の変化量について、投与14日以降一貫して本剤BID群の値が本剤QD群を数値的に下回っていたことに加え、本剤BID群ではMRD-1のベースラインからの変化量（朝点眼2時間後）のプラセボ群との群間差が経時的に減少する傾向が認められていること（表14）から、本剤の繰返し投与により、眼瞼下垂に対する本剤の反応性が低下する可能性は否定できないと考えるが、本剤QD群では明らかな反応性低下は認められていないことを踏まえると、本剤の投与期間を限定する必要性はないと判断した。ただし、本剤投与後の眼瞼下垂に対する反応性低下が起こる可能性があることについては、医療従事者向け資材にて情報提供することが適切であると判断した。

また、本剤投与終了後のリバウンド現象については、治療I期及びII期を通して、眼瞼下垂の増悪に伴う有害事象の発現は報告されていないものの、本剤投与後のMRD-1がベースラインよりも低下した症例が認められていることを踏まえると、本剤の投与後にリバウンド現象が起こる可能性は否定できな

い。したがって、本剤投与後にリバウンド現象が生じる可能性については、医療従事者向け資材において情報提供することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の意見は支持されたことから、本剤投与後に眼瞼下垂に対する反応性低下及びリバウンド現象が起こる可能性があることについて、医療従事者向け資材において情報提供するよう申請者に指示した。

## 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討を踏まえ、後天性眼瞼下垂に対する本剤の使用にあたり、現時点では製造販売後に明らかにすべき懸念事項はないと考えることから、製造販売後調査等を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと判断した。ただし、本剤の製造販売後に、新たに検討すべき事項が確認された場合には、製造販売後調査等を含む追加の医薬品安全性監視活動の実施を速やかに検討する必要があると判断した。

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ことから、機構は、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 15 に示す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することが適切と判断した。

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における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の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査	・市販直後調査による情報提供

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下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。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

後天性眼瞼下垂

[用法及び用量]

通常、成人には、1回1滴、1日1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	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-xh</sub>	AUC over the last x-h dosing interval	投与時から投与後 x 時間までの AUC
BID	Bis In Die	1 日 2 回
CI	Confidence interval	信頼区間
C <sub>max</sub>	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cells 293	ヒト胎児腎臓由来細胞 293
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計法
MMRM	Mixed effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
MRD-1	Marginal Reflex Distance-1	上瞼縁角膜反射距離
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト種
OCT1	Organic cation transporter 1	有機カチオントランスポーター1
OCT2	Organic cation transporter 2	有機カチオントランスポーター2
OCT3	Organic cation transporter 3	有機カチオントランスポーター3
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
P/本剤 BID 群	—	101380001LT 試験において、治療 I 期にプラセボ点眼液を点眼し、治療 II 期に本剤を BID で点眼した群
P/本剤 QD 群	—	101380001LT 試験において、治療 I 期にプラセボ点眼液を点眼し、治療 II 期に本剤を QD で点眼した群
QD	Quaque die	1 日 1 回
TID	Ter in die	1 日 3 回
t <sub>1/2</sub>	Elimination half-life	消失半減期
t <sub>max</sub>	Time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
UDP	Uridine diphosphate	ウリジン二リン酸
UGT	UDP-glucuronyl transferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
形成外科診療ガイドライン	—	形成外科診療ガイドライン 1 2021 年版. 金原出版; 2021: 272-81

本剤	—	アップニークミニ点眼液 0.1%
本剤 BID 継続群	—	101380001LT 試験において、治療 I 期に本剤を BID で点眼し、治療 II 期でも本剤を BID で点眼した群
本剤 QD 継続群	—	101380001LT 試験において、治療 I 期に本剤を QD で点眼し、治療 II 期でも本剤を QD で点眼した群
本薬	—	オキシメタゾリン塩酸塩