

審議結果報告書

令和 8 年 6 月 3 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ロープレッサ点眼液0.02%
[一 般 名] ネタルスジルメシル酸塩
[申 請 者 名] 参天製薬株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 7 月 30 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 5 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事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 8 年、原体及び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] ロープレッサ点眼液 0.02%
[一 般 名] ネタルスジルメシル酸塩
[申 請 者] 参天製薬株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 7 月 30 日

令和 8 年 5 月 8 日付の上記品目の審査報告書について、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
31	12	白血球数増加	白血球増加

(下線部変更)

以上

審査報告書

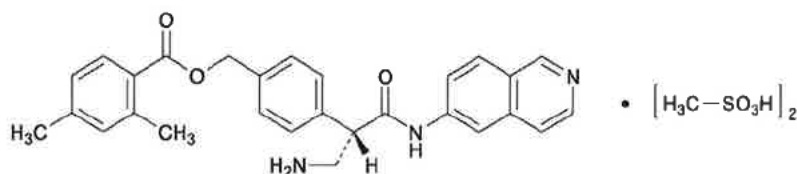
令和 8 年 5 月 8 日

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] ロープレッサ点眼液 0.02%
- [一 般 名] ネタルスジルメシル酸塩
- [申 請 者] 参天製薬株式会社
- [申請年月日] 令和 7 年 7 月 30 日
- [剤形・含量] 1 mL 中にネタルスジルメシル酸塩を 0.2849 mg (ネタルスジルとして 0.2 mg) を含有する水性点眼剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式: $C_{28}H_{27}N_3O_3 \cdot 2CH_4O_3S$

分子量: 645.74

化学名:

(日 本 名) 2,4-ジメチル安息香酸{4-[(2*S*)-3-アミノ-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキシプロパン-2-イル]フェニル}メチル ニメタンスルホン酸塩

(英 名) {4-[(2*S*)-3-Amino-1-(isoquinolin-6-ylamino)-1-oxopropan-2-yl]phenyl}methyl 2,4-dimethylbenzoate dimethanesulfonate

[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、本品目の他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合の緑内障及び高眼圧症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、原体及び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]

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

[用法及び用量]

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 8 年 3 月 13 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〕 ロープレッサ点眼液 0.02%

〔一 般 名〕 ネタルスジルメシル酸塩

〔申 請 者〕 参天製薬株式会社

〔申請年月日〕 令和 7 年 7 月 30 日

〔剤形・含量〕 1 mL 中にネタルスジルメシル酸塩を 0.2849 mg (ネタルスジルとして 0.2 mg) を含有する水性点眼剤

〔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 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.....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
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.....	6
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.....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
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.....	21
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.....	22
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.....	48
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	49

〔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、米国の Aerie Pharmaceuticals 社（現 Alcon 社）により創製された Rho キナーゼ（Rho-associated protein kinase: ROCK）及びノルアドレナリントランスポーター（NET）に対する阻害作用を有する有効成分であるネタルスジルメシル酸塩（本薬）を含有する水性点眼剤である。

本邦において、20 年 月から本剤の臨床試験が開始され、今般、申請者は、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合の緑内障及び高眼圧症に対する本剤の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、米国で 2017 年 12 月に、欧州で 2019 年 11 月に、緑内障及び高眼圧症に係る効能・効果で承認され、2026 年 2 月現在、42 の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のネタルスジルメシル酸塩は により MF 登録番号 として MF に登録されている。

2.1.1 特性

原薬は淡黄色～白色の粉末であり、性状、pH、解離定数、分配係数、旋光度、溶解性、融点、
、吸湿性、立体化学について検討されている。原薬は、2 種類の結晶形が認められており、実生産における製造方法では、
。また、原薬は 1 つの不斉炭素を有する S 体である。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、MS、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR)、UV 及び単結晶 X 線結晶構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC）、純度試験 [
、類縁物質（HPLC）、鏡像異性体（HPLC）
]、
、水分、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	-20℃± 5℃	—	スクリーキャップ 付きガラス容器	60 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、スクリーキャップ付きガラス容器に入れ、-20℃±5℃で遮光保存するとき、60 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中にネタルスジルメシル酸塩 0.2849 mg (ネタルスジルとして 0.2 mg) を含有する水性点眼剤である。製剤には、ホウ酸、D-マンニトール、ベンザルコニウム塩化物、XXXXXXXXXX 及び精製水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は受入試験、薬液調製、無菌ろ過、充填、装栓、包装・表示、試験及び保管からなる工程により製造される。重要工程として、XXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXX が設定され、いずれも工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表2）。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメント

表2 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	規格及び試験方法
主薬含量	規格及び試験方法
XXXXXXXXXX 、 XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
XXXXXX	XXXXXXXXXX 、 XXXXXXXXXX
XXXXXX	XXXXXXXXXX
XXXXXX	XXXXXXXXXX 、 XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
XXXXXX	XXXXXXXXXX 、 XXXXXXXXXX
確認試験	規格及び試験方法

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/UV）、浸透圧比、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、純度試験〔鏡像異性体（HPLC）、類縁物質（HPLC）〕、及び定量法（HPLC）が設定されている。

なお、審査の過程において、ベンザルコニウム塩化物定量法（HPLC）が設定された。

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3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、製剤は光に不安定であった。なお、使用時を想定した開封後の安定性試験の結果、開封後31日間安定であった。

表3 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 3ロット	5°C±3°C	成り行き 湿度	ポリエチレン製容器/シュリンクラベル包装/紙箱	18 カ月
加速試験	実生産 3ロット	25°C±2°C	40%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポリエチレン製容器に入れ、これを紙箱に入れて2～8°Cで遮光保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験はXXXXXX 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、提出された資料及び以下の検討等から、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。

なお、本品目においては、MFに係る資料がMF登録者から別途提出されており、機構において審査を行った結果は、別添のとおりである。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、点眼における使用前例量を超える新添加剤であるD-マンニトールが含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

新添加剤は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

D-マンニトールは、提出された資料から見て、機構は、今回の使用量における安全性上の問題点はないものと判断した。

機構は、2.R.1.1及び2.R.1.2を踏まえ、本製剤における本添加剤の使用において、特段の問題点はないものと判断した。

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

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。以下に主な試験成績を記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 ROCK1及びROCK2に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1)

ROCK1及びROCK2が基質¹⁾をリン酸化する際に生成されるADP量を指標として、ヒトROCK1及びヒトROCK2に対する本薬及び活性代謝物AR-13503の阻害作用を検討した。その結果、ヒトROCK1及びヒトROCK2に対する K_i 値は、本薬でそれぞれ1.19 nmol/L及び1.72 nmol/L、活性代謝物AR-13503でそれぞれ0.12 nmol/L及び0.13 nmol/Lであった。

3.1.1.2 各種受容体、酵素、イオンチャネル及びトランスポーターへの影響 (CTD 4.2.1.1-3)

本薬及びAR-13084 (活性代謝物AR-13503のラセミ体) (いずれも10 μ mol/L) について、受容体、イオンチャネル、ヒトNETを含むトランスポーター等 (計70種類) に対する結合親和性、並びに酵素 (5種類) に対する阻害作用が検討された。その結果、本薬はヒトNETに加え、アドレナリン α_2 受容体、セロトニントランスポーターを含む25種類の受容体等に対して50%以上の結合親和性又は阻害作用を示した。一方、AR-13084は、CYP2C19及びCYP2D6に対して阻害作用 (阻害率はそれぞれ78%及び

1) S6K基質 (Lys-Arg-Arg-Arg-Leu-Ala-Ser-Leu-Arg)

65%)を示したものの、ヒトNETを含むその他の受容体、イオンチャネル、トランスポーター等には阻害作用を示さなかった。

なお、本薬はヒトNET以外にも複数のタンパクに対して結合親和性又は阻害作用を示したが、本検討では単一濃度(10 µmol/L)のみの検討であることから、本剤を臨床用量で投与したときに眼局所においてこれらのタンパクに対して結合又は阻害活性を示すかは不明である、と申請者は説明している。

3.1.1.3 NETに対する阻害作用(CTD 4.2.1.1-4)

ヒトNETを発現させたMDCK細胞を用いて、ノルアドレナリンを添加後に細胞質へ取り込まれたノルアドレナリン量を指標として本薬のNET阻害作用を検討した。その結果、本薬はヒトNETに対して阻害作用を示し、IC₅₀値は1.15 µmol/Lであった。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 房水動態に対する本薬の影響(CTD 4.2.1.1-5、4.2.1.1-6)

正常眼圧のウサギの片眼に、0.02%本薬点眼液(50 µL/眼)又は生理食塩液を単回点眼し、トノグラフィ法²⁾により、点眼4時間後における房水流出率(C値)を推定した結果、房水流出率は、それぞれ0.28 µL/min/mmHg及び0.18 µL/min/mmHgであり、本薬点眼により房水流出率が56%増加³⁾した。

正常眼圧のウサギの片眼に、0.02%本薬点眼液(50 µL/眼)、0.5%チモプトール点眼液(50 µL/眼、陽性対照)又は生理食塩液(陰性対照)をそれぞれ単回点眼し、眼圧回復率⁴⁾を指標として房水産生に対する影響を検討した⁵⁾。その結果、本薬群、チモプトール点眼液群及び生理食塩液群の眼圧回復率はそれぞれ0.09 mmHg/min、0.07 mmHg/min及び0.18 mmHg/minであり、本薬点眼により房水産生を50%抑制⁶⁾することが推定された。

以上の検討結果から、本薬は房水流出促進作用に加えて、房水産生抑制作用を有する可能性が示唆された。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略は表4のとおりであった。

なお、*in vitro* 試験において、本薬はhERGチャネルに対して阻害作用を示したが、IC₅₀値(0.4 µmol/L)は、ヒト臨床用量点眼時における血漿中本薬濃度(0.01 ng/mL(0.02 nmol/L)未満、6.2.2.1参照)と比較して、18000倍以上高かった。また、イヌでの心血管系に及ぼす影響を検討した試験の無毒性量(1 mg/kg)における本薬及び活性代謝物AR-13503の血漿中濃度はそれぞれ26.6 ng/mL⁷⁾及び1.26 ng/mL⁸⁾であり、ヒト臨床用量点眼時における本薬及び活性代謝物AR-13503の血漿中濃度(0.01 ng/mL未満、6.2.2.1参照)と比較して、それぞれ2660及び120倍以上高かった。

2) 眼球圧迫による眼圧の変化量を指標として房水流出率を推定し、房水流出能を評価する方法。

3) 増加率(%)：(本薬群の房水流出率(平均値)－生理食塩液群の房水流出率(平均値))／生理食塩液群の房水流出率(平均値)×100で算出。

4) 眼球圧迫終了直後からの各測定時点における処置眼の眼圧値の変化量(眼圧変化量)の散布図の近似直線の傾きを眼圧回復率とした。

5) 眼球圧迫により房水を排出させることで眼圧を低下させ、その後の眼圧の回復を指標として房水産生能を評価した。

6) 抑制率(%)：(生理食塩液群の眼圧回復率(平均値)－本薬群の眼圧回復率(平均値))／生理食塩液群の眼圧回復率(平均値)×100で算出。

7) 雄性イヌを用いた心血管系に及ぼす影響を検討した試験(CTD 4.2.1.3-2)における本薬1 mg/kg単回投与30分後の血漿中濃度。

8) 雌雄イヌを用いた28日間反復静脈内投与毒性試験(CTD 4.2.3.2-12)における本薬1 mg/kg(実際の投与量0.76～0.96 mg/kg)投与7日目の雄のC_{max}。

表4 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	投与経路	所見	CTD
中枢神経系 呼吸器系	ラット (SD) (各群雌雄各8例)	FOB 法	0 ^{a)} 、1、3、10 mg/kg/日 7日間	静脈内	影響なし	4.2.3.2-9
心血管系	HEK293 細胞	hERG 電流	0.3、1 ^{b)} 、3 ^{b)} μmol/L	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ : 0.4 μmol/L	4.2.1.3-1
	イヌ (ビーグル) (各群雄3例)	血圧、心拍数、心電図 及び体温	0 ^{a)} 、1、12.5、25 mg/kg/日 単回	静脈内	12.5、25 mg/kg/日群 : 心 拍数増加、血圧低下	4.2.1.3-2
	イヌ (ビーグル) (各群雌雄各3例)	心電図	0 ^{a)} 、1、12.5/3 ^{a)} 、 25/6 ^{a)} mg/kg/日 7日間		(心電図に係る所見) ^{a)} 影響なし	4.2.3.2-11
			0 ^{a)} 、0.1 ^{a)} 、0.3 ^{a)} 、 1 ^{a)} mg/kg/日 28日間		(その他の所見) 12.5/3、25/6 mg/kg/日 群 : 瀕死	
					影響なし	4.2.3.2-12

a) 生理食塩液

b) 調製物分析の結果、調製物中の本薬濃度が設定値を下回っており、実際の投与用量は1 μmol/L 群で0.8 μmol/L、3 μmol/L 群で2.9 μmol/L であった。

c) 投与2日目(雌)及び3日目(雄)までは12.5 mg/kg/日を投与したが、一般状態が悪化したため、投与3日目(雌)及び4日目(雄)から3 mg/kg/日に変更した。ただし、重度の投与部位の腫脹が認められた動物への本薬の投与は中止され、本薬の減量が実施されたのは雌2例のみであった。

d) 投与2日目(雌)及び3日目(雄)までは25 mg/kg/日を投与したが、一般状態が悪化したため、投与3日目(雌)及び4日目(雄)から6 mg/kg/日に変更した。ただし、重度の投与部位の腫脹が認められた動物への本薬の投与は中止され、本薬の減量が実施されたのは雌1例のみであった。

e) 心電図の評価は0及び1 mg/kg/日群で実施された。

f) 調製物分析の結果、調製物中の本薬濃度が設定値を下回っており、実際の投与量は0.1 mg/kg/日群で0.06~0.07 mg/kg/日、0.3 mg/kg/日群で0.21~0.26 mg/kg/日、1 mg/kg/日群で0.76~0.96 mg/kg/日であった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、緑内障及び高眼圧症に対する本薬の作用機序について、以下のように説明している。

本薬について、*in vitro*試験で本薬及び活性代謝物であるAR-13503のROCK1及びROCK2に対する阻害作用(3.1.1.1参照)及び本薬のNETに対する阻害作用(3.1.1.3参照)が示されるとともに、*in vivo*試験において本薬は房水流出促進作用及び房水産生抑制作用を有すること(3.1.2.1参照)が示された。

ROCK1及びROCK2に対する阻害作用を作用機序とする緑内障治療薬であるリパスジルは、線維柱帯流出路を介した房水流出促進作用により眼圧を下降させることが報告されていることから(Curr Eye Res 2014; 39: 813-22)、本薬において認められた房水流出促進作用(3.1.2.1参照)は、ROCK1及びROCK2に対する阻害作用によるものと考えられる。一方で、リパスジルにおいては、房水産生量に影響は及ぼさないことが報告されている(Curr Eye Res 2014; 39: 813-22)ことから、本薬において認められた房水産生抑制作用はROCK阻害以外によるものと考えられた。

NETは、中枢神経系及び末梢神経系のシナプス終末、並びに副腎クロマフィン細胞に発現するトランスポーターであり、ノルアドレナリンの再取込みに重要な機能を担っており、眼組織においても虹彩及び毛様体にNETが発現していることが示唆されている(Exp Eye Res 1970; 9: 73-81)。アドレナリンα₂受容体作動薬であるブリモニジンについて、ぶどう膜又は毛様体血管内のアドレナリンα₂受容体を刺激し、房水産生抑制作用等を示すことが報告されている(Sci Rep 2024; 14: 7861)ことを踏まえると、本薬による房水産生抑制作用は、NETを阻害することによりノルアドレナリン再取込みが阻害され、シナプス間隙におけるノルアドレナリン濃度が上昇し、フィードバック機構によりアドレナリンα₂受容体が刺激されることにより、房水産生が抑制されたことによると推察される。

さらに、ウサギに0.04%本薬点眼液を点眼したとき、上強膜静脈圧が低下することが示されている (J Ocul Pharmacol Ther 2015; 31: 146-51)。眼圧には上強膜静脈圧も一定程度関与する可能性が示唆されていること (Surv Ophthalmol 2025; 70: 918-29) から、本薬の眼圧下降作用には上強膜静脈圧の低下も関与している可能性が考えられる。

以上のことから、本薬がROCK及びNETを阻害することに加え、活性代謝物がROCKを阻害することで、房水流出促進作用、房水産生抑制作用、及び上強膜静脈圧低下作用を介して眼圧を低下させると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬による上強膜静脈圧の低下が眼圧下降に影響を及ぼすことの臨床的意義は明確ではないものの、本薬の ROCK 阻害を介した房水流出促進作用に係る申請者の説明について、特段の問題はない。また、本薬による房水産生抑制作用の機序について、眼局所における本薬の NET 阻害を介した α_2 受容体刺激に関する検討が実施されていないこと、及び本薬がヒト NET 以外のタンパクに対しても結合親和性又は阻害作用を示した (3.2.1 参照) こと等を踏まえると、NET 阻害を介したアドレナリン α_2 受容体作動作用も関与する可能性があるとの申請者の説明は、あくまでも推察にとどまるものの、一定の理解は可能である。以上を踏まえると、本剤は緑内障及び高眼圧症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

本薬の非臨床薬物動態試験として、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ブタ、サルにおける吸収、分布、代謝、排泄に関する試験成績が提出された。生体試料中のネタルスジル及び活性代謝物である AR-13503、並びに AR-13323 (ネタルスジルの R 体) 及び AR-13534 (AR-13503 の R 体) の濃度は、LC-MS/MS を用いて定量された (定量下限: 0.100~1.00 ng/mL)。 ^{14}C 標識本薬を用いた試験における生体試料中放射能濃度は、液体シンチレーションカウンター及び定量的オートラジオグラフィーを用いて測定された。なお、本薬の投与量はネタルスジル量として記載した。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-1)

有色ウサギ (雄 3 例/時点) に ^{14}C 標識本薬 0.02% 点眼液 (35 μL /眼 (14 μg /body)) を単回点眼 (両眼) した時の血液及び血漿中放射能濃度の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、放射能の血液/血漿比 ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$) は 0.74 であった。

表 5 ^{14}C 標識本薬単回点眼時の血液及び血漿中放射能の薬物動態パラメータ

組織	C_{max} (ng eq./g)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ (ng eq.·h/g)
血液	0.700	0.25	27.2	19.3
血漿	0.880	0.5	16.4	26.1

パラメータは各測定時点の組織中濃度の平均値に基づき算出。

4.1.2 反復投与試験

4.1.2.1 ウサギ 6 カ月反復点眼毒性試験 (CTD 4.2.3.2-3)

有色ウサギを用いた 6 カ月反復点眼毒性試験において、本薬 0.02% (35 μL /眼 (28 μg /body)) 又は 0.04% (35 μL /眼 (56 μg /body)) 点眼液を 1 日 2 回 6 カ月間反復点眼 (両眼) したときのトキシコキネ

ティクスが検討された。血漿中ネタルスジル濃度は、0.04%群（雌雄各 11 例）の 1 例における 12 週目の 2 回目点眼 0.5 時間後のサンプル（2.09 ng/mL）を除き、いずれの投与群、測定時点においても定量下限（1.00 ng/mL）未満であった。血漿中 AR-13503 濃度は、0.02%群（雌雄各 9 例）における 1 日目の 2 回目点眼 0.5 時間後及び 1 時間後の各 1 例（順に 1.51 ng/mL 及び 1.05 ng/mL）、並びに 0.04%群における 1 日目の 2 回目点眼 0.5 時間後及び 1 時間後の各 5 例（順に 1.29 ± 0.175 ng/mL 及び 1.34 ± 0.208 ng/mL（平均値±標準偏差））を除き、いずれの投与群、測定時点においても定量下限（1.00 ng/mL）未満であった。また、血漿中 AR-13323 及び AR-13534 濃度は、いずれの投与群、測定時点においても定量下限（1.00 ng/mL）未満であった。

4.1.2.2 サル 9 カ月反復点眼毒性試験（CTD 4.2.3.2-8）

サルを用いた 9 カ月反復点眼毒性試験において、本薬 0.02%（35 µL/眼（28 µg/body））又は 0.04%（35 µL/眼（56 µg/body））点眼液を 1 日 2 回 9 カ月間反復点眼（両眼）したときのトキシコキネティクスが検討された。血漿中ネタルスジル、AR-13503、AR-13323 及び AR-13534 濃度はいずれの投与群、測定点においても定量下限（1.00 ng/mL）未満であった。

4.1.2.3 反復静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-10、4.2.3.2-12）

ラット及びイヌを用いた 28 日間反復静脈内投与毒性試験においてトキシコキネティクスが検討され、本薬⁹⁾を 1 日 1 回 28 日間反復静脈内投与した時の血漿中ネタルスジル、AR-13323 及び AR-13503 の薬物動態パラメータは、表 6 及び表 7 のとおりであった。

9) ■■■■ を ■■■■ %含む。

表6 ラットに本薬^{a)}を28日間反復静脈内投与したときの
血漿中ネタルスジル、AR-13323及びAR-13503の薬物動態パラメータ

測定対象	測定日	投与群 ^{a)} (mg/kg/日)	性別 (例数)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-last} (ng·h/mL)
ネタルスジル	1日目	0.07	雄 (3例/時点)	4.74	0.167	0.49	4.60
			雌 (3例/時点)	4.39	0.167	0.49	4.49
		0.21	雄 (3例/時点)	19.7	0.167	2.7	30.8
			雌 (3例/時点)	9.80	0.167	2.0	20.0
		0.70	雄 (3例/時点)	64.9	0.167	3.6	103
			雌 (3例/時点)	59.4	0.167	3.8	105
	28日目	0.07	雄 (3例/時点)	4.06	0.167	-	1.85
			雌 (3例/時点)	4.39	0.167	0.54	3.91
		0.21	雄 (3例/時点)	18.2	0.167	1.8	20.7
			雌 (3例/時点)	12.6	0.167	1.7	16.8
		0.70	雄 (3例/時点)	64.5	0.167	3.1	102
			雌 (3例/時点)	57.0	0.167	3.7	91.9
AR-13323 ^{b)}	1日目	0.21	雄 (3例/時点)	0.680	0.167	-	-
		0.70	雄 (3例/時点)	3.12	0.167	-	1.40
			雌 (3例/時点)	2.51	0.167	-	1.14
	28日目	0.21	雄 (3例/時点)	0.363	0.167	-	-
		0.70	雄 (3例/時点)	3.04	0.167	-	1.37
			雌 (3例/時点)	2.30	0.167	-	1.04
AR-13503 ^{c)}	1日目	0.21	雄 (3例/時点)	0.860	0.167	-	0.0718
			雌 (3例/時点)	1.00	0.167	-	0.333
		0.70	雄 (3例/時点)	1.99	0.5	2.9	3.62
			雌 (3例/時点)	5.45	0.5	-	2.16
	28日目	0.21	雄 (3例/時点)	0.950	0.5	-	0.272
			雌 (3例/時点)	7.00	0.167	0.45	4.26
		0.70	雄 (3例/時点)	4.10	0.167	9.0	6.93
			雌 (3例/時点)				

パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値に基づき算出、-：算出せず。

- a) 調製物分析の結果、調製物中の本薬濃度が設定値を下回っており、実際の投与用量は0.07 mg/kg/日群で0.04～0.07 mg/kg/日、0.21 mg/kg/日群で0.16～0.21 mg/kg/日、0.70 mg/kg/日群で0.59～0.74 mg/kg/日であった。
- b) 投与群0.07 mg/kg/日（雌雄）及び0.21 mg/kg/日（雌）は、いずれの測定時点においてもAR-13323は定量下限（1.00 ng/mL）未満であった。
- c) 投与群0.07 mg/kg/日（雌雄）の投与1日目、並びに投与群0.07 mg/kg/日（雌雄）及び0.21 mg/kg/日（雄）の投与28日目では、いずれの測定時点においてもAR-13503は定量下限（1.00 ng/mL）未満であった。

表7 イヌに本薬⁹⁾を28日間反復静脈内投与したときの
血漿中ネタルスジル、AR-13323 及び AR-13503 の薬物動態パラメータ

測定物質	測定日	投与群 ^{a)} (mg/kg/日)	性別 (例数)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{b)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-1ast} (ng·h/mL)
ネタルスジル	1日目	0.07	雄 (3例)	3.18±0.287	0.167	11.1±7.51	10.1±3.18
			雌 (3例)	4.56±0.555	0.167	4.37±2.46	11.2±4.69
		0.21	雄 (3例)	11.4±2.20	0.167	9.90±4.04	29.6±1.76
			雌 (3例)	11.8±0.12	0.167	12.2±3.04	57.6±20.0
		0.70	雄 (5例)	52.7±11.2	0.167	9.46±2.11	282±62.0
			雌 (5例)	41.8±3.42	0.167	9.46±0.76	210±43.4
	28日目	0.07	雄 (3例)	5.56±0.609	0.167	18.3±7.77	42.1±20.2
			雌 (3例)	4.76±0.650	0.167	29.4±21.5	28.2±20.6
		0.21	雄 (3例)	13.1±0.36	0.167	11.1±5.95	34.3±4.08
			雌 (3例)	14.5±1.46	0.167	12.0±3.87	109±27.8
		0.70	雄 (5例)	63.3±11.2	0.167	13.0±2.64	482±152
			雌 (5例)	51.5±4.41	0.167	12.6±2.13	335±96.1
AR-13323 ⁹⁾	1日目	0.70	雄 (5例)	2.68±0.400	0.167	1.4 ^{c)}	1.65±1.12
			雌 (5例)	2.25±0.240	0.167	-	1.03±0.094
	28日目	0.70	雄 (5例)	2.83±0.516	0.167	1.83±0.25 ^{d)}	2.61±1.39
			雌 (5例)	2.27±0.165	0.167	-	1.06±0.072
AR-13503 ⁹⁾	28日目	0.70	雄 (5例)	1.51±0.201	6.4	-	14.3±11.6
			雌 (5例)	1.80±0.288	6.8	25.6 ^{e)}	31.5±12.8

平均値±標準偏差、-：算出せず。

a) 調製物分析の結果、調製物中の本薬濃度が設定値を下回っており、実際の投与用量は0.07 mg/kg/日群で0.04～0.05 mg/kg/日、0.21 mg/kg/日群で0.15～0.18 mg/kg/日、0.70 mg/kg/日群で0.53～0.67 mg/kg/日であった。

b) 平均値、c) 個別値、d) 3例

e) 投与群 0.07 mg/kg/日 (雌雄) 及び 0.21 mg/kg/日 (雌雄) は、いずれの測定時点においても AR-13323 は定量下限 (1.00 ng/mL) 未満であった。

f) 投与群 0.07 mg/kg/日 (雌雄) 及び 0.21 mg/kg/日 (雌雄) 並びに 1 日目時点の 0.70 mg/kg/日 (雌雄) は、いずれも定量下限 (1.00 ng/mL) 未満であった。

4.2 分布

4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.3-1、4.2.2.3-2)

有色ウサギ (雄 3 例/時点) の両眼に ¹⁴C 標識本薬 0.02%点眼液 (35 µL/眼 (14 µg/body)) を単回点眼したときの点眼 48 時間後までの眼組織中 ¹⁰⁾放射能濃度が検討された。放射能濃度は、結膜、角膜、水晶体、硝子体及び網脈絡膜において点眼 0.25～0.5 時間後、虹彩毛様体では点眼 0.25～8 時間後、房水中では点眼 8 時間後に最高濃度に達した。各眼組織中の最高濃度は、角膜が最も高く (3666～3972 ng eq./g)、次いで結膜 (2442～3292 ng eq./g)、虹彩毛様体 (416～955 ng eq./g)、網脈絡膜 (50.3～79.8 ng eq./g)、房水 (16.3～22.6 ng eq./g)、硝子体 (4.43～7.27 ng eq./g)、及び水晶体 (1.77 ng eq./g) の順に高値を示した。メラニン含有組織である虹彩毛様体中放射能の消失半減期 ¹¹⁾は右眼 112 時間、網脈絡膜中放射能の消失半減期は右眼 67.8 時間、左眼 204 時間であり、メラニン色素非含有組織における消失半減期 (右眼 12.9～83.3 時間、左眼 12.2～98.6 時間) と比較して長い傾向を示した。

有色ウサギ (雄 3 例/時点) の両眼に ¹⁴C 標識本薬 0.02%点眼液 (35 µL/眼 (14 µg/body)) を単回点眼したときの点眼 168 時間後、及び 1 日 1 回を 2、4、又は 7 日間反復点眼したときのそれぞれの最終点眼 24 時間後までの眼組織中 ¹²⁾放射能濃度が検討された。単回点眼において、網脈絡膜以外の組織では点眼 0.25～48 時間後に放射能は最高濃度に達し、その後、168 時間後まで概ね経時的に放射能濃度は減少したが、網脈絡膜においては点眼 168 時間後に放射能濃度が最も高値を示した。7 日間反復点眼において、房水及び結膜中放射線濃度は、反復投与により増加する傾向は認められなかった。硝子体、角膜、水晶体

10) 房水、硝子体、結膜、角膜、虹彩毛様体、水晶体、網脈絡膜

11) 各組織中放射能の消失半減期は、各時点の平均放射能濃度に基づいて算出された。なお、虹彩毛様体の左眼の消失半減期は算出されなかった。

12) 房水、硝子体、結膜、角膜、虹彩毛様体、水晶体、網脈絡膜、視神経、強膜、瞬膜

体、視神経、強膜及び瞬膜中放射能濃度は、反復投与により増加が認められたものの、投与7日目までには定常状態に達していると考えられた。網脈絡膜中放射能濃度は、反復投与により経時的に増加し、7日間反復点眼24時間後の濃度は単回点眼24時間後の99～372倍であった。

有色ラット（雄1例/時点）に ^{14}C 標識本薬（1mg/kg）を単回静脈内投与したときの投与168時間後までの全身組織中 ^{13}I 放射能濃度が検討された。放射能濃度は、多くの組織¹⁴⁾で投与0.5～1時間後に最高濃度に達し、胸腺、膀胱、副腎（皮質）、眼窩内涙腺、包皮腺、骨、眼（ぶどう膜）においては投与4時間後に最高濃度に達した。大部分の組織¹⁵⁾における放射能濃度は投与4時間後から経時的に減少傾向を示し、投与168時間後において一部の組織¹⁶⁾では検出下限未満となった。一方、副腎（皮質）、副腎（髄質）、包皮腺及び精巣、並びにメラニン含有組織である眼（ぶどう膜）及び髄膜では、放射能濃度の経時的な減少傾向は認められなかった。

4.2.2 メラニン結合 (CTD 4.2.2.3-4)

メラニン溶液（50 $\mu\text{g/mL}$ ）に本薬（0.1～75 $\mu\text{mol/L}$ ）、AR-13503（0.3～134 $\mu\text{mol/L}$ ）、クロロキン（陽性対照）、又はプロフロキサシン（陽性対照）を添加した時、本薬及びAR-13503のメラニン結合定数はそれぞれ23 $\mu\text{mol/L}$ 及び20 $\mu\text{mol/L}$ であり、本薬及びAR-13503のメラニン親和性は陽性対照であるクロロキン（結合定数：14 $\mu\text{mol/L}$ ）よりも弱く、プロフロキサシン（結合定数：35 $\mu\text{mol/L}$ ）より強いことが示唆された。

4.2.3 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-3)

ラット及びイヌ血漿に本薬（10～1000 $\mu\text{mol/L}$ ）又はAR-13503（10～1000 $\mu\text{mol/L}$ ）を添加し、限外ろ過法により血漿タンパク結合率が検討された。本薬の血漿タンパク結合率は、ラットで97.3～99.95%、イヌで97.3～99.96%であり、AR-13503の血漿タンパク結合率は、ラットで47.7～49.9%、イヌで42.4～45.4%であった。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-2)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルの肝ミクロソームに本薬20 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37℃で1時間インキュベーションしたとき、未変化体の残存率は、マウスで25.4%/13.4%（雄/雌）、ラットで69.3%/103%（雄/雌）、ウサギで6.5%（雄）、イヌで117%/103%（雄/雌）、サルで58.2%/46.9%（雄/雌）であり、いずれの動物種でも代謝物としてAR-13503の生成が認められ、AR-13503の生成量は未変化体の減少量

13) 全血、血漿、全血（動脈）、骨髄、リンパ節、脾臓、胸腺、胆汁（胆管）、腎臓（皮質）、腎臓（髄質）、肝臓、膀胱、膀胱（内容物）、小脳、大脳、延髄、髄膜、脊髄、副腎（皮質）、副腎（髄質）、下垂体、甲状腺、眼窩外涙腺、眼窩内涙腺、ハーダー腺、乳腺、膵臓、唾液腺、褐色脂肪、白色脂肪、皮膚（色素無）、皮膚（色素有）、精巣上体、包皮腺、前立腺、精囊、精巣、骨、骨膜、心臓、骨格筋、肺、鼻甲介、盲腸、盲腸（内容物）、結腸、結腸（内容物）、食道、口腔粘膜、小腸、小腸（内容物）、胃（胃粘膜）、胃（内容物）、眼（水晶体）、眼（ぶどう膜）

14) 全血、血漿、全血（動脈）、骨髄、リンパ節、脾臓、胆汁（胆管）、腎臓（皮質）、腎臓（髄質）、肝臓、膀胱（内容物）、小脳、大脳、延髄、脊髄、副腎（髄質）、下垂体、甲状腺、眼窩外涙腺、ハーダー腺、乳腺、膵臓、唾液腺、褐色脂肪、白色脂肪、皮膚（色素無）、皮膚（色素有）、精巣上体、前立腺、精囊、骨膜、心臓、骨格筋、鼻甲介、結腸、食道、口腔粘膜、小腸、小腸（内容物）、胃（胃粘膜）、胃（内容物）

15) 全血、血漿、全血（動脈）骨髄、リンパ節、脾臓、胸腺、胆汁（胆管）、腎臓（皮質）、腎臓（髄質）、肝臓、膀胱、膀胱（内容物）、小脳、大脳、延髄、脊髄、下垂体、甲状腺、眼窩外涙腺、眼窩内涙腺、ハーダー腺、乳腺、膵臓、唾液腺、褐色脂肪、白色脂肪、皮膚（色素無）、皮膚（色素有）、精巣上体、前立腺、精囊、骨、骨膜、心臓、骨格筋、鼻甲介、結腸、食道、口腔粘膜、小腸、小腸（内容物）、胃（胃粘膜）、胃（内容物）

16) 血漿、全血（動脈）、膀胱（内容物）、小脳、大脳、延髄、脊髄、白色脂肪、精巣上体、骨、骨格筋、鼻甲介、盲腸、盲腸（内容物）結腸、結腸（内容物）、食道、口腔粘膜、胃（内容物）、眼（水晶体）

と概ね一致した。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル肝ミクロソームに AR-13503 20 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 1 時間インキュベーションしたとき、いずれの動物種においても AR-13503 の代謝は認められなかった。

ウサギ、イヌ、ブタ及びサル角膜に本薬 200 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 4 時間インキュベートしたとき、未変化体の残存率は、それぞれ 29.9%、23.4%、36.3%及び 48.4%であった。

ラット、ウサギ、イヌ及びサル血漿に本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 3 時間インキュベートしたとき、ラット、イヌ及びサル血漿中での未変化体残存率は、それぞれ 88%、89%及び 96%であった。一方、ウサギ血漿中の未変化体残存率は 17%であった。

本薬の肝ミクロソーム、角膜及び血漿における代謝速度や未変化体残存率に種差が認められたことについて、申請者は、肝臓、角膜及び血漿中のエステラーゼの活性に種差が報告されている (Drug Metab Lett 2009; 3: 70-7、Drug Metab Dispos 2025; 53: 100145) ためと説明している。

4.3.2 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.4-1)

アルビノウサギ (雄 2 例/時点) の両眼に本薬 0.02%点眼液 (50 μL /眼 (10 μg /眼)) を単回点眼したときの点眼 8 時間後までの角膜及び房水中のネタルスジル及び AR-13503 濃度が測定された。角膜中ネタルスジル及び AR-13503 濃度はいずれも点眼 1 時間後に最高値を示した。ネタルスジルに対する AR-13503 の角膜中 AUC_{0-8h} 比は、0.072 であった。房水中ネタルスジル濃度はすべての時点において定量下限 (0.2 ng/mL) 未満であった一方、AR-13503 は房水中においてすべての時点で定量可能であり、房水中 AR-13503 濃度は点眼 4 時間後に最高値を示した。

4.4 排泄 (CTD 4.2.2.3-1、4.2.2.3-2)

有色ウサギ (雄 4 例/時点) の両眼に ¹⁴C 標識本薬 0.02%点眼液 (35 μL /眼 (14 μg /body)) を単回点眼したとき、点眼 168 時間後までの投与放射能に対する尿中及び糞中への放射能の排泄率はそれぞれ 12.4%及び 61.8%であった。

有色ウサギ (雄 4 例/時点) の両眼に ¹⁴C 標識本薬 0.02%点眼液 (35 μL /眼 (14 μg /body)) を 7 日間反復点眼したとき、点眼後 168 時間後までの投与放射能に対する尿中及び糞中への放射能の排泄率はそれぞれ 16.0%及び 52.5%であった。

有色ラット (雄 3 例/時点) に ¹⁴C 標識本薬 (1 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの投与放射能に対する尿中及び糞中への放射能の排泄率はそれぞれ 14.4%及び 75.9%であった。

4.5 胎盤通過性及び乳汁移行性

本薬及び代謝物の胎盤通過性及び胎児移行性、並びに乳汁移行性については検討されていない。本薬及び活性代謝物はいずれも塩基性であり、本薬はタンパク結合率が高いものの脂溶性も高く、活性代謝物は脂溶性が低いもののタンパク結合率も低いことから、本薬及び代謝物は胎盤を通過し胎児へ移行する可能性、並びに乳汁中に移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 メラニン含有組織における安全性について

機構は、組織分布試験等において本薬及び活性代謝物である AR-13503 のメラニン親和性が示唆されていることから (4.2.1 及び 4.2.2 参照)、メラニン含有組織への蓄積による安全性の懸念はないか、申

請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

有色ウサギの両眼に ^{14}C 標識本薬 0.02%点眼液を単回点眼した眼組織分布試験 (CTD 4.2.2.2-1) において、メラニン含有組織である虹彩毛様体中及び網脈絡膜中放射線濃度は、点眼 48 時間後では、最高濃度を示した点眼 0.25～8 時間後と比較して低値を示したことから、本薬及び代謝物のメラニンとの結合は可逆的であると考えられる。本薬の毒性試験で実施された眼科学系検査及び病理学的検査の結果では、サル 7 日間反復点眼毒性試験 (CTD 4.2.3.2-5) において視神経乳頭の充血及び網膜浮腫が認められたものの、当該所見は回復性を示し、ウサギ 6 カ月反復点眼毒性試験 (CTD 4.2.3.2-3) 及びサル 9 カ月反復点眼毒性試験 (CTD 4.2.3.2-8) においては、虹彩毛様体、網膜色素上皮及び脈絡膜に毒性所見は認められなかった。また、臨床試験におけるメラニン含有組織の変化に関連する有害事象¹⁷⁾の発現状況について、併合解析 (CS208 試験、CS305 試験、101390001LT 試験及び 101390002LT 試験) を用いて検討した結果、2 例以上に認められた有害事象は霧視 5.6% (17/305 例)、視力低下 5.6% (17/305 例)、眼瞼炎 4.9% (15/305 例)、眼瞼そう痒症 1.3% (4/305 例)、眼瞼湿疹 0.7% (2/305 例) であったが、いずれも軽度から中等度であり、重篤な有害事象は認められなかった。したがって、本薬及び AR-13503 はメラニン親和性を有するものの、メラニン含有組織において臨床上大きな問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、提出されたウサギ 7 日間反復点眼時の眼組織分布等の非臨床薬物動態試験成績から、本薬及び代謝物がメラニン含有組織に蓄積する可能性はあるものの、毒性試験及び臨床試験成績を踏まえると、本薬点眼時にメラニン含有組織において安全性上の問題は認められていないと判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、光毒性試験の成績が提出された。いずれの試験においても投与量はネタルスジルメシル酸塩量として記載する。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回静脈内毒性試験が実施された (表 8)。

表 8 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量	CTD
雌雄 ラット (SD)	静脈内	1、3、45	45: 投与部位の刺激性所見、自発運動低下、円背位、立毛、摂餌量減少、乏便、紅涙、四肢の発赤	45 mg/kg 超	4.2.3.1-1
雌雄 イヌ (ビーグル)	静脈内	10、30、60	60: 網状赤血球増加が認められない赤血球の低下、自発運動低下、斜視、姿勢異常、歩行異常、黒色便、摂餌量減少、体重減少、皮膚発赤、強膜発赤、血圧の低下、心拍数の増加	60 mg/kg 超	4.2.3.1-2

5.2 反復投与毒性試験

ウサギ (7 日、28 日及び 6 カ月間) を用いた反復点眼毒性試験、サル (7 日、1 カ月及び 9 カ月間) を用いた反復点眼毒性試験、ラット (7 日及び 28 日間) を用いた反復静脈内投与毒性試験、イヌ (7 日及

17) MedDRA PT「前房炎症」、「毛様充血」、「霧視」、「視力低下」、「視野欠損」、「眼瞼炎」、「眼瞼湿疹」、「眼瞼浮腫」、「眼瞼そう痒症」、「眼瞼腫脹」、「まつ毛・眉毛の脱落」、「皮膚炎」、「円形脱毛症」、「接触皮膚炎」及び「皮膚乾燥」

び28日間)を用いた反復静脈内投与毒性試験が実施された(表9及び表10)。ウサギ(6カ月間)、サル(9カ月間)の反復点眼毒性試験での無毒性量(ウサギ:0.02%(35 µL/眼)2回/日、サル:0.04%(30 µL/眼)2回/日)におけるネタルスジルの血漿中濃度は定量下限(1.00 ng/mL)未満であった。ラット(28日間)、イヌ(28日間)の反復静脈内投与毒性試験での無毒性量(ラット及びイヌともに1 mg/kg(ネタルスジルとしてそれぞれ0.74及び0.67 mg/mL))におけるネタルスジル及び活性代謝物 AR-13503 の血漿中濃度(C_{max}) (ラット:雄 64.5 ng/mL 雌 57.0 ng/mL、雄 7.00 ng/mL 雌 4.10 ng/mL、イヌ:雄 63.3 ng/mL 雌 51.5 ng/mL、雄 1.51 ng/mL 雌 1.80 ng/mL、4.1.2.3 参照)は、ヒト臨床用量点眼時(0.02%、1回1滴、1日1回)における血漿中濃度(0.01 ng/mL 未満、6.2.2.1 参照)と比較して、それぞれ6000倍以上及び150倍以上高かった。

表9 反復点眼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 (ダッチベル テッド)	点眼	7日間	0.04、0.08 (%、30 µL/ 眼、1回/日)	≥0.04：結膜充血、結膜浮腫 回復性あり	0.08 ^{a)}	4.2.3.2-1
		7日間 休薬7日間	0 ^{b)} 、0.04 (%、30 µL/ 眼、4回/日)	0.04：眼分泌物、眼瞼痙攣、結膜充 血、結膜浮腫、分泌物、角膜フルオ レセイン染色陽性 回復性あり	0.04 未満	
雌雄ウサギ (ダッチベル テッド)	点眼	28日間 休薬14日間 (0、0.06%)	0 ^{b)} 、0.02、0.04、0.06 (%、30 µL/眼、2回/ 日)	≥0.02：結膜充血、結膜浮腫、角膜 混濁、眼局性角膜潰瘍、角膜フルオ レセイン染色陽性 ≥0.04：眼分泌物、角膜変性、角膜 びらん 回復性あり	0.02 ^{a)}	4.2.3.2-2
雌雄ウサギ (ダッチベル テッド)	点眼	6カ月間 休薬14日間 (0、0.04%)	0 ^{b)} 、0.01、0.02、0.04 (%、35 µL/眼、2回/ 日)	≥0.01：結膜発赤、強膜発赤、分泌 物、角膜混濁、角膜フルオレセイン 染色陽性 ≥0.02：結膜充血 0.04：結膜浮腫、角膜の血管新生、 角膜の炎症性細胞浸潤、角膜上皮の 菲薄化、角膜潰瘍 回復性あり	0.02 ^{a)}	4.2.3.2-3
雌雄 カニクイザル	点眼	7日間 休薬7日間 (0%、0.12%)	0 ^{b)} 、0.01、0.04、0.12 (%、30 µL/眼、4回/ 日)	≥0.01：結膜充血、結膜浮腫、分泌 物、結膜上皮の肥厚・過形成、炎症 性細胞の結膜下浸潤・鼻涙管粘膜下 浸潤、角膜上皮の肥厚・過形成 ≥0.04：結膜発赤、強膜発赤、眼瞼 下垂、角膜混濁、角膜フルオレセイン 染色陽性、硝子体混濁、視神経乳 頭の充血、網膜浮腫、血液生化学検 査値の変動（フィブリノーゲン高 値）、角膜上皮/実質の浮腫、角膜上 皮/内皮のアポトーシスの増加 回復性あり（角膜上皮のアポトーシ スの増加、0.12%群における角膜混 濁を除く）	0.01 ^{a)}	4.2.3.2-5
雌雄 カニクイザル	点眼	7日間	0 ^{b)} 、0.02、0.04 (%、 30 µL/眼、2回/日)	≥0.02：眼瞼下垂、結膜充血、結膜 浮腫、分泌物、角膜上皮の肥厚・過 形成 ^{c)} 回復性あり	0.04 ^{a)}	4.2.3.2-6
			0.04、0.08 (%、30 µL/ 眼、1回/日)	≥0.04：結膜充血、結膜浮腫、角膜 上皮の肥厚・過形成 ^{c)} 0.08：眼瞼下垂 回復性あり	0.08 ^{a)}	
雌雄 カニクイザル	点眼	1カ月間 休薬14日間 (0、0.06%)	0 ^{b)} 、0.02、0.04、0.06 (%、30 µL/眼、2回/ 日)	≥0.04：眼周囲の発赤、角膜混濁 0.06：眼周囲の浮腫、眼瞼下垂、角 膜上皮の過形成 ^{c)} 回復性あり	0.02	4.2.3.2-7
雌雄 カニクイザル	点眼	9カ月間 休薬1カ月間 (0、0.02、 0.04%)	0 ^{b)} 、0.01、0.02、0.04 (%、35 µL/眼、2回/ 日)	≥0.01：結膜充血、結膜浮腫、分泌 物 ≥0.02：閉目、角膜混濁 0.04：眼瞼発赤 回復性あり	0.04 ^{a)}	4.2.3.2-8

a) 無毒性量以下で認められた所見については、その変化が軽度であること、回復性があること等から毒性所見ではないと判断された。

b) 基剤（ホウ酸、D-マンニトール、ベンザルコニウム塩化物、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX）

c) 角膜・結膜上皮では炎症に伴い一過性の修復反応として過形成が認められる（J Toxicol Pathol 2018; 31: 97S-214S、Toxicol Pathol 2024; 52: 368-455）。

表 10 反復静脈内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
雌雄ラット (SD)	静脈内	7日間 休薬7日間	0 ^{a)} 、1、3、10 (mg/kg、1回/日)	≥3: 血液検査値の変動 (平均赤血球容積・平均血色素量・血小板・網状赤血球数高値)、血液生化学検査値の変動 (総ビリルビン高値、アルカリフォスファターゼ・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ・アラニンアミノトランスフェラーゼ低値)、投与部位の異常 (色素沈着、アカントーシス、痂皮形成、慢性活動性炎症、巣状壊死、巣状性上皮びらん)、肝臓における髄外造血 (雄) 10: 皮膚発赤・立毛・尾の擦過傷、投与部位の異常 (あざ、黒化、腫脹)、血液検査値の変動 (赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値・平均血色素濃度低値)、赤血球形態の異常 (有核赤血球、大小不同及び多染性赤血球の発現増加)、プロトロンビン時間の延長、血液生化学検査値の変動 (塩素・グロブリン高値、総タンパク・アルブミン・アルブミン/グロブリン比低値)、脳・心臓・肝臓・脾臓の重量増加 回復性あり (平均赤血球容積の増加を除く)	1	4.2.3.2-9
雌雄ラット (SD)	静脈内	28日間 休薬14日間	0 ^{a)} 、0.1 ^{b)} 、0.3 ^{b)} 、1 ^{b)} (mg/kg、1回/日)	毒性所見なし	1	4.2.3.2-10
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	7日間	0 ^{a)} 、1、12.5/3 ^{c)} 、25/6 ^{d)} (mg/kg、1回/日)	死亡: 12.5/3 (雄2例、一般状態の悪化により安楽殺)、25/6 (雄3例、一般状態の悪化により安楽殺) ≥1: 眼の発赤、皮膚の発赤、投与部位腫脹 ≥12.5/3: 重度の投与部位腫脹、糞便の異常、体重増加量の低下、摂餌量の低下、赤血球数低値、アラニンアミノトランスフェラーゼ高値、 25/6: 白内障、カリウム低値、心房の心外膜出血、尿管管性好塩基球増加、腎皮質に限局した慢性炎症、胆石	1 ^{e)}	4.2.3.2-11
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	28日間 休薬14日間 (0、1mg/kg)	0 ^{a)} 、0.1 ^{f)} 、0.3 ^{f)} 、1 ^{f)} (mg/kg、1回/日)	毒性所見なし	1	4.2.3.2-12

a) 生理食塩液

b) 調製物分析の結果、調製物中の本薬濃度が設定値を下回っており、実際の投与用量は 0.1 mg/kg/日群で 0.06~0.1 mg/kg/日、0.3 mg/kg/日群で 0.23~0.3 mg/kg/日、1 mg/kg/日群で 0.84~1.06 mg/kg/日であった。

c) 投与2日目 (雌) ~3日目 (雄) までは 12.5 mg/kg/日を投与したが、一般状態が悪化したため、投与3日目 (雌) ~4日目 (雄) から 3 mg/kg/日に変更した。ただし、重度の投与部位の腫脹が認められた動物への本薬の投与は中止され、本薬の減量を実施されたのは雌2例のみであった。

d) 投与2日目 (雌) ~3日目 (雄) までは 25 mg/kg/日を投与したが、一般状態が悪化したため、投与3日目 (雌) ~4日目 (雄) から 6 mg/kg/日に変更した。ただし、重度の投与部位の腫脹が認められた動物への本薬の投与は中止され、本薬の減量を実施されたのは雌1例のみであった。

e) 無毒性量以下で認められた所見については、その変化が軽度であること、回復性があること等から毒性所見ではないと判断された。

f) 調製物分析の結果、調製物中の本薬濃度が設定値を下回っており、実際の投与用量は 0.1 mg/kg/日群で 0.06~0.07 mg/kg/日、0.3 mg/kg/日群で 0.21~0.26 mg/kg/日、1 mg/kg/日群で 0.76~0.96 mg/kg/日であった。

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、*in vivo* 試験として

ラットを用いた小核試験が実施された（表 11）。

表 11 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処理)	用量 ^{a)}	試験成績	CTD
in vitro	細菌を用いる 復帰突然変異 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9－	TA98、TA100、TA1535 及び TA1537：0.20～60.0 WP2uvrA：2.0～600	陰性	4.2.3.3.1-1
			S9＋	2.0～600		
	ほ乳類培養細胞を用いる染色 体異常試験	マウスリンフォー マ細胞 (L5187Y/TK ⁺ 、 3.7.2c 細胞)	S9－ (4 時間)	0.1～2	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9－ (24 時間)	0.5～1.1		
			S9＋ (4 時間)	3～7		
in vivo	げっ歯類を用 いる小核試験	雌雄ラット (SD) 骨髄		0、1、3、10 (静脈内、1 回/日、7 日間)	陰性	4.2.3.2-9

a) in vitro 試験については濃度 (μg/plate：細菌を用いる復帰突然変異試験 (CTD 4.2.3.3.1-1)、μg/mL：ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (CTD 4.2.3.3.1-2))、in vivo 試験については用量 (mg/kg/日)。

5.4 がん原性試験

本薬におけるがん原性試験は実施されていない。申請者は、以下の点を踏まえると本薬の発がんリスクは低いと説明している。

- ウサギ 6 カ月間反復点眼毒性試験及びサル 9 カ月間反復点眼毒性試験において、前がん病変及び腫瘍性病変は認められていない (5.2 参照)。
- ヒト臨床用量でのネタルスジル及び活性代謝物 (AR-13503) のヒト血漿中濃度 (0.01 ng/mL (0.02 nmol/L 及び 0.03 nmol/L)) 未満 (6.2.2.1 参照)、並びに本薬及び活性代謝物 (AR-13503) の ROCK、NET 等に対する阻害活性の程度 (3 参照) 等を踏まえると、本薬が投与局所以外で活性を示す懸念は低い。
- 本薬の遺伝毒性試験はいずれも陰性であった (5.3 参照)。
- ROCK 阻害作用を有する薬剤 (ファスジル塩酸塩) 及び NET 阻害作用を有する薬剤 (アトモキセチン塩酸塩) のがん原性試験はいずれも陰性である。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 12)。ラット及びウサギの胚・胎児の発生に対する無毒性量 (それぞれ 0.1 及び 3 mg/kg/日) における C_{max} はそれぞれ 4.07 及び 133 ng/mL であり、ヒト臨床用量点眼時 (0.02%、1 回 1 滴、1 日 1 回) における血漿中濃度 (0.01 ng/mL 未満、6.2.2.1 参照) と比較して、407～13300 倍高かった。

表 12 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
受胎能 及び着床までの初 期胚発生試験	雌雄 ラット (SD)	静脈内	雄：交配前 2 週～交配期間 ～剖検前日 (投与開始後 45/46 日) 雌：交配前 2 週～着床日	0 ^{a)} 、0.03、 0.1、0.3、1 (1 回/日)	1：投与部位の腫脹 (雄)、体重増加抑制 (雄)、体重低値 (雄) 生殖能への影響なし	親動物 (一般毒性)： 0.3 (生殖能)：1	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生試験	雌 ラット (SD)	静脈内	妊娠 6 日～17 日	0 ^{a)} 、0.03 ^{b)} 、 0.1 ^{b)} 、0.3、3 (1 回/日)	母動物： 死亡：0.3 (2/24 例)、 一般状態の悪化 ≥0.3：赤色、褐色又は 黒色の膣分泌物、子宮 重量の減少、臓器（肝 臓、胃、腎臓）の蒼白化、 胃内の赤褐色物質 胎児 ≥0.3：早期吸収胚数の 増加、着床後胚損失率 の増加、生存胎児数の 低下	母動物：0.1 ^{b)} 胚・胎児発生： 0.1 ^{b)}	4.2.3.5.2-2
	雌 ウサギ (NZW)	静脈内	妊娠 6 日～19 日	0 ^{a)} 、0.5、 3、5 (1 回/日)	母動物： 5：体重増加抑制 胎児： 5：早期吸収胚数の増 加、着床後胚損失率の 増加、生存胎児率の減 少、胎児重量の減少	母動物：3 胚・胎児発生：3	4.2.3.5.2-5
出生前及び出生後 の発生並びに母体 の機能に関する試 験	雌 ラット (SD)	静脈内	妊娠 6 日～出 産後 20 日	0 ^{a)} 、0.03、 0.1、0.3 (1 回/日)	母動物：なし 出生児：なし	母動物：0.3 出生児：0.3	4.2.3.5.3-1

a) 生理食塩液

b) 調製物分析の結果、調製物中の本薬濃度が設定値を下回っており、実際の投与用量は 0.03 mg/kg/日群で 0.022 mg/kg/日、0.1 mg/kg/日群で 0.08 mg/kg/日であった。

5.6 光毒性試験

本薬は 246～288 nm の波長で 10914～64291 L/mol・cm のモル吸光係数を示したことから、マウス Balb/c 3T3 線維芽細胞を用いた *in vitro* ニュートラルレッド取込み光毒性試験が実施された（表 13）。当該試験の結果から、本薬は光毒性の可能性を有し、活性代謝物 AR-13503 は光毒性ありと予測されたが、申請者は臨床試験において光毒性に関連する有害事象は報告されていないことを踏まえると、本薬の光毒性のリスクは低いと判断している。

表 13 光毒性試験成績の概要

試験の種類	試験系	試験方法	試験成績 (PIF)	CTD
<i>in vitro</i>	マウス繊維芽細胞 Balb/c 3T3	本薬：4.64～1000 µg/mL AR-13503：6.81～100（非照射下では 1000）µg/mL UVA 及び UVB 照射	AR-13324：3.2 AR-13503：> 12.65	4.2.3.7.7-2

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 角膜混濁について

申請者は、サルを用いた反復点眼毒性試験において認められた細かい点状の沈着物又は液滴を伴う角膜混濁（5.2 参照）の発生機序及びヒトでの安全性について、以下のように説明している。

サル 9 カ月間反復点眼毒性試験で認められた角膜混濁は、角膜表層に複数の微細な点状沈着物又は液

滴として認められた。当該角膜混濁所見の特徴は、アミオダロン塩酸塩誘発性渦巻き角膜の初期像として報告されている所見 (Ophthalmology 1984; 91: 1184-7) と類似していた。アミオダロン塩酸塩では、カチオン性両親媒性薬物構造に起因して、角膜上皮にリン脂質が蓄積することによるリン脂質症に伴い渦巻き角膜を誘発することが報告されている (J Lipid Res 2021; 62: 100089)。本薬においても、アミオダロン塩酸塩と同様にカチオン性両親媒性薬物構造を有していることから、角膜のリン脂質症を引き起こし (Biochim Biophys Acta. 2013; 1831: 602-11)、それに伴い渦巻き角膜が生じる可能性があると考えられる。したがって、サルを用いた反復点眼毒性試験において認められた細かい点状の沈着物又は液滴を伴う角膜混濁は、薬剤性の渦巻き角膜と関連する所見と示唆された。

サル 9 カ月間反復点眼毒性試験において細かい点状の沈着物又は液滴を伴う角膜混濁が認められた個体では、倒像鏡検査、網膜電位図検査等の眼科学的検査結果に異常は認められず、視機能への影響は示唆されず、当該所見については回復性が認められたことから、これらの所見が臨床使用時に大きな問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のよう考える。

サルを用いた反復点眼試験において細かい点状の沈着物又は液滴を伴う角膜混濁に関する申請者の説明は理解可能である。渦巻き角膜、角膜混濁等の角膜における有害事象は臨床試験においても認められていることから、角膜における安全性については、臨床試験における発現状況等を踏まえ、7.R.2.2 において引き続き議論する。

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

血漿中ネタルスジル及び活性代謝物 AR-13503 の濃度は LC-MS/MS により測定された (定量下限: 0.01 ng/mL)。

国内第Ⅲ相試験 (CS305 試験、101390001LT 試験及び 101390002LT 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。

なお、本薬の投与量はネタルスジル量として記載した。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

①タンパク結合

ヒト血漿に本薬 (10~1000 $\mu\text{mol/L}$) 又は AR-13503 (10~1000 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、限外ろ過法により血漿タンパク結合率が検討された。本薬の血漿タンパク結合率は、97.3~99.97%、AR-13503 の血漿タンパク結合率は、60.7~70.9%であった (CTD 4.2.2.3-3)。

②ヒトにおける代謝物の検討

ヒト摘出角膜に本薬 200 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 4 時間インキュベートしたとき、AR-13503 の生成が認められ、未変化体の残存率は 60.5%であった。

ヒト肝ミクロソーム及び S9 画分に本薬 20 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 2 時間インキュベートしたとき、AR-13503 はそれぞれ 11.63 $\mu\text{mol/L}$ 及び 9.41 $\mu\text{mol/L}$ 検出された。

AR-13503 はネタルスジルの加水分解により生成されると推測されること、及び角膜や肝臓中にはエステラーゼの存在が報告されていることから (Biopharm Drug Dispos 1982; 3: 291-300、Biochem Pharmacol

1993; 46: 1125-9)、本薬の AR-13503 への代謝には生体内のエステラーゼが関与していると考えられると申請者は説明している。

ヒト肝ミクロソームに AR-13503 を 20 $\mu\text{mol/L}$ 添加し、37°C で 1 時間インキュベートしたとき、AR-13503 の代謝は認められなかった (CTD 4.2.2.4-2)。

③酵素阻害作用¹⁸⁾

CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 に対する基質¹⁹⁾を用いて、各 P450 分子種に対する本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、本薬はいずれの P450 分子種に対しても阻害作用を示した (阻害率: それぞれ 88%、80%、100%、92% 及び 84%)。

各 P450 分子種に対する活性代謝物 AR-13503 の阻害作用については検討されていないが、AR-13503 のラセミ体である AR-13084 (10 $\mu\text{mol/L}$) の CYP2C19 及び 2D6 に対する阻害作用を検討した結果、AR-13084 は CYP2C19 及び 2D6 に対して阻害作用を示した (阻害率: それぞれ 78% 及び 65%) (CTD 4.2.1.1-3)。

6.2.2 健康成人を対象とした試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: AR-13324-CS103 試験<20 年 月>)

日系アメリカ人²⁰⁾の健康成人 (薬物動態評価例数 24 例: 本薬 0.02% 群 12 例、本薬 0.04% 群 12 例) を対象に、本薬 0.02 又は 0.04% 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼に 8 日間点眼した時の血漿中ネタルスジル及び AR-13503 の薬物動態が検討された。

その結果、血漿中ネタルスジル濃度は、いずれの測定時点においても全例で定量下限 (0.01 ng/mL) 未満であった。血漿中 AR-13503 濃度は、本薬 0.02% 群ではいずれの測定時点においても全例で定量下限 (0.01 ng/mL) 未満であり、0.04% 群では、点眼 1 日目における 1 例の 1 時点 (投与 3 時間後: 0.0118 ng/mL)、並びに点眼 8 日目における、1 例の 1 時点 (投与 1 時間後: 0.0110 ng/mL) 及び 2 例の 3 時点 (投与 1 時間後: 0.0100 ng/mL、0.0113 ng/mL、投与 2 時間後: 0.0136 ng/mL、0.0140 ng/mL、投与 3 時間後: 0.0108 ng/mL、0.0100 ng/mL) 以外の測定時点では定量下限未満であった。

0.04% 群における点眼 8 日目に血漿中 AR-13503 濃度が 3 時点で定量可能であった 2 例における C_{max} はそれぞれ 0.0136 及び 0.0140 ng/mL であり、 $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ はそれぞれ 0.0280 及び 0.0287 ng·h/mL であった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、本薬を臨床用量で両眼に点眼したとき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 14 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。

18) ヒトに本剤を 1 回 1 滴、1 日 1 回両眼に 8 日間点眼したときのネタルスジル及び代謝物の血中濃度 (0.01 ng/mL (0.02 nmol/L 及び 0.03 nmol/L) 未満 (6.2.2.1 参照))、及びタンパク結合率 (6.2.1①参照) 等を考慮すると、本薬又は代謝物の酵素阻害による薬物相互作用が臨床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。

19) CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6: 3-Cyano-7-ethoxycoumarin、CYP3A4: 7-Benzylxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin

20) 2 世までの日系アメリカ人が対象とされた。

表 14 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 (jRCT 番号等)	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	海外	AR-13324-CS103 試験 5.3.3.1-1	I	健康成人	24	本薬 0.02%又は 0.04%点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、 両眼に 8 日間点眼	薬物動態 安全性
		AR-13324-CS104 試験 5.3.5.1-1	I	健康成人	25	本薬 0.02、0.04%点眼液又はプラセボを 1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼に 7 日間点眼	安全性
	国内	AR-13324-CS208 試験 5.3.5.1-2 (jRCT2080224561)	II	開放隅角緑内障又は高 眼圧症患者	215	本薬 0.01、0.02、0.04%点眼液又はプラセボを 1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼に 28 日間点眼	有効性 安全性
		AR-13324-CS305 試験 5.3.5.1-3 (jRCT2031200226)	III	原発開放隅角緑内障 又は高眼圧症患者	245	本剤を 1 回 1 滴、1 日 1 回又はリバスジル点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回、両眼に 28 日間点眼	有効性 安全性
		101390001LT 試験 5.3.5.2-1 (jRCT2031210122)	III	原発開放隅角緑内障 又は高眼圧症患者 (LAT 点眼液で効果不 十分)	246	<導入期> LAT 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼に 6 週間以 上点眼 <治療期> LAT 点眼液併用下で、本剤又はプラセボを 1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼に 4 週間点眼	有効性 安全性
		101390002LT 試験 5.3.5.2-1 (jRCT2031210125)	III	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	260	<グループ 1 及び 2> 本剤を 1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼に 52 週間点眼 <グループ 3> 本剤及び LAT 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回、両眼に 52 週間点眼 <グループ 4> 本剤を 1 回 1 滴、1 日 1 回及び TIM 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回、両眼に 52 週間点眼	有効性 安全性

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1: AR-13324-CS103 試験<20 年 月>)

日系アメリカ人²⁰⁾の健康成人 (目標被験者 24 例 (各群 12 例)) を対象に、本薬 0.02%又は 0.04%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並行群間比較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 0.02%又は 0.04%点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回 (朝)、両眼に 8 日間点眼することとされた。

本試験に登録され治験薬が投与された 24 例全例が安全性解析対象集団とされ、治験中止例は認められなかった。

有害事象は本薬 0.02%群 100% (12/12 例)、本薬 0.04%群 100% (12/12 例) に認められた。認められた事象は結膜充血 (本薬 0.02%群 12 例、本薬 0.04%群 12 例、以下同順)、眼そう痒症及び上気道感染 (0 例、1 例)、並びに角膜生体染色陽性 (1 例、0 例) であり、上気道感染以外の事象は治験薬との因果関係²¹⁾ありとされた。

死亡を含む重篤な有害事象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。

バイタルサイン (心拍数及び血圧)、心電図、臨床検査及び眼科的検査 (眼圧、最高矯正視力、散瞳下眼底検査及び C/D 比) について、臨床的に問題となる変動又は所見は認められなかった。一方で、細隙灯顕微鏡検査においては、全例で結膜充血及び角膜生体染色陽性 (本薬 0.02%群 1 例) が認められたが、いずれも軽度から中等度であり、治験期間中に回復した。

21) 本剤の臨床試験において、治験薬との因果関係は、「関連あり」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連なし」及び「関連なし」の 4 段階で判定され、このうち「関連あり」及び「関連があるかもしれない」が「因果関係あり」とされ、「おそらく関連なし」及び「関連なし」が「因果関係なし」とされた。

7.1.2 海外第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: AR-13324-CS104 試験<2019年12月～2020年12月>)

米国在住の日本人又は日系アメリカ人²⁰⁾の健康成人(目標被験者 24 例(各群 8 例))を対象に、本薬 0.02%又は 0.04%点眼液の安全性を検討することを目的とした二重遮蔽無作為化プラセボ対照並行群間比較試験が米国で実施された。

本試験は、スクリーニング期、第 1 期(1 日間)及び第 2 期(7 日間)から構成され、被験者は、スクリーニング期終了後に、本薬 0.02%群、本薬 0.04%群又はプラセボ群に 1:1:1 の比で無作為に割り付けられた。用法・用量は、第 1 期は本薬 0.02%若しくは 0.04%点眼液、又はプラセボを両眼に単回点眼することとされ、第 2 期は本薬 0.02%若しくは 0.04%点眼液、又はプラセボを 1 回 1 滴、1 日 1 回(朝)、両眼に 7 日間点眼することとされた。

本試験に登録され治験薬が投与された 25 例全例が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 1 例(本薬 0.04%群)であり、中止理由は同意撤回であった。

有害事象は本薬 0.02%群 100% (8/8 例)、本薬 0.04%群 100% (9/9 例)、プラセボ群 62.5% (5/8 例)に認められた。認められた事象は、結膜充血(本薬 0.02%群 7 例、本薬 0.04%群 9 例、プラセボ群 2 例、以下同順)、流涙増加(2 例、1 例、0 例)、角膜生体染色陽性(1 例、1 例、4 例)、眼そう痒症(1 例、0 例、0 例)、目の異物感(0 例、0 例、1 例)、霧視(0 例、1 例、0 例)、網膜出血(0 例、0 例、1 例)であり、このうち結膜充血(7 例、9 例、1 例)、眼そう痒症(1 例、0 例、0 例)、目の異物感(0 例、0 例、1 例)、流涙増加(2 例、1 例、0 例)、霧視(0 例、1 例、0 例)、角膜生体染色陽性(1 例、0 例、0 例)は、治験薬との因果関係ありとされた。

死亡を含む重篤な有害事象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。

バイタルサイン(心拍数及び血圧)について、本薬 0.02%群 1 例で軽度の血圧上昇が認められたが、その他臨床的に意義のある変動は認められなかった。心電図について、プラセボ群 2 例で心電図の変化が認められたが、軽度であり、治験期間中に回復した。その他、プラセボ群 1 例で臨床的に意義のある所見(T 波逆転)が認められたが、軽度であり治験期間中に回復した。臨床検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。眼科的検査(眼圧、最高矯正視力、細隙灯顕微鏡検査、散瞳下眼底検査及び C/D 比)について、結膜充血(本薬 0.02%群 7 例、本薬 0.04%群 9 例)、網膜点状出血(プラセボ群 1 例)及び硝子体液異常(プラセボ群 1 例)の他に、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: AR-13324-CS208 試験<2019年3月～9月>)

開放隅角緑内障又は高眼圧症患者²²⁾(目標被験者 208 例(各群 52 例²³⁾))を対象に、本薬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。

- 22) ①両眼ともに開放隅角緑内障若しくは高眼圧症、又は片眼が開放隅角緑内障かつもう片眼が高眼圧症と診断され、②スクリーニング来院時に少なくとも片眼の眼圧値が 14 mmHg 以上、かつ両眼ともに眼圧値が 30 mmHg 未満であり、③2 回の適格性確認来院時の 9 時の眼圧値、並びに 2 回目の適格性確認来院時の 11 時及び 16 時の眼圧値が以下のいずれかの基準を満たす患者。
・開放隅角緑内障の場合、有効性評価対象眼の眼圧値が 15 mmHg 以上、35 mmHg 未満
・高眼圧症の場合、有効性評価対象眼の眼圧値が 22 mmHg 以上、35 mmHg 未満
また、偽落屑又は色素散乱の緑内障、閉塞隅角緑内障の既往又は狭隅角 (Shaffer 分類グレード 2 以下) の患者は除外された。
なお、有効性評価対象眼は、選択基準に合致する眼とし、両眼で選択基準を満たすと判断された場合はベースラインの 9 時時点で眼圧が高い方の眼とした。ベースラインの 9 時時点で両眼の眼圧が同じ場合は、右眼を有効性評価対象眼とした。
- 23) 群間差を 2.0 mmHg、共通の標準偏差を 3.5、測定時点間の相関を 0.6 と仮定し、有意水準両側 5%で検出力 90%を達成するために必要な症例数は各群 49 例と算出され、5%程度の脱落を考慮し目標症例数は各群 52 例とされた。

本試験はスクリーニング期（5日～6週間以上のウォッシュアウト期を含む）、治療期（28日間）及び観察期²⁴⁾から構成され、被験者は、スクリーニング期終了後に、本薬 0.01%群、本薬 0.02%群、本薬 0.04%群又はプラセボ群に 1:1:1:1 の比で無作為に割り付けられた。用法・用量は、本薬 0.01%、0.02%若しくは 0.04%点眼液又はプラセボを 1回 1滴、1日 1回（夜）、両眼に 28日間点眼することとされた。

本試験に登録された 237 例のうち、無作為化され治験薬が投与された 215 例（本薬 0.01%群 55 例、本薬 0.02%群 54 例、本薬 0.04%群 51 例、プラセボ群 55 例）が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされた。ITT 集団が有効性の主要な解析対象集団とされた。治験中止例は 8 例（本薬 0.01%群 1 例、本薬 0.02%群 1 例、本薬 0.04%群 5 例、プラセボ群 1 例、以下同順）であり、中止理由は有害事象 6 例（1 例、1 例、4 例、0 例）、同意撤回 1 例（0 例、0 例、1 例、0 例）及び有効性欠如 1 例（0 例、0 例、0 例、1 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた有効性評価対象眼の投与 4 週間における平均日中眼圧値（9 時、11 時及び 16 時の眼圧値の平均値）は、表 15 のとおりであった。

表 15 投与 4 週間における平均日中眼圧値 (mmHg) (CS208 試験、ITT 集団)

平均日中眼圧値 ^{a)}	本薬 0.01%群	本薬 0.02%群	本薬 0.04%群	プラセボ群
ベースライン	20.51 ± 2.84(55)	20.28 ± 2.80(54)	20.76 ± 3.20(51)	21.14 ± 3.70(55)
4 週間後	16.32 ± 2.61 (54)	15.41 ± 2.41(53)	16.16 ± 4.50(46)	19.25 ± 3.73(54)
群間差 ^{b)}	-2.41 [-3.15, -1.67]	-3.12 [-3.87, -2.38]	-2.88 [-3.66, -2.10]	—

a) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

b) ベースライン平均日中眼圧値を共変量とした ANCOVA により算出。欠測値は多重代入法により補完された。多重性の調整はなされなかった。

c) 最小二乗平均値 [95%信頼区間]、本薬群－プラセボ群

有害事象は本薬 0.01%群 38.2% (21/55 例)、本薬 0.02%群 50.0% (27/54 例)、本薬 0.04%群 70.6% (36/51 例)、プラセボ群 9.1% (5/55 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象は、結膜充血（本薬 0.01%群 13 例、本薬 0.02%群 20 例、本薬 0.04%群 29 例、プラセボ群 1 例、以下同順）、眼刺激（3 例、5 例、2 例、0 例）、結膜出血（0 例、3 例、3 例、0 例）、眼痛（0 例、0 例、2 例、0 例）、結膜炎（2 例、0 例、2 例、0 例）、上咽頭炎（0 例、2 例、3 例、0 例）であった。

死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。治験薬投与中止に至った有害事象は、本薬 0.01%群 1 例（浮動性めまい 1 例）、本薬 0.02%群 1 例（結膜充血 1 例）、本薬 0.04%群 4 例（結膜充血 2 例、眼瞼炎、点状表層角膜炎各 1 例）に認められ、このうち浮動性めまい以外は治験薬との因果関係ありとされた。

臨床検査について、尿の異常に起因する有害事象が本薬 0.02%群で 1 例に認められたが、軽度及び非重篤であり、治験期間中に回復した。その他、バイタルサイン（心拍数及び血圧）及び臨床検査に臨床的に意義のある変動は認められなかった。最高矯正視力について、臨床的に意義がある変動²⁵⁾が 6 例に認められた。細隙灯顕微鏡検査について、眼瞼紅斑、結膜浮腫、角膜染色、前房細胞及び前房フレア並びに結膜充血が認められたが、その他に臨床的な問題は認められなかった。散瞳下眼底検査について、有害事象として網膜裂孔（本薬 0.04%群 1 例）及び飛蚊症（本薬 0.02%群 1 例）が認められたが、軽度であり、治験期間中又は治験終了後に回復した。また、視神経乳頭陥凹拡大（本薬 0.02%群及び本薬 0.04%群各 1 例）が認められたが、当該所見はスクリーニング時に認められ、疾患の進行と一致していた。C/D 比について、プラセボ群の 2 例で臨床的に意義のある C/D 比の増加が認められたが、いずれも治験責任

24) 治療期において渦巻き角膜が発現した被験者のみ観察期に移行する。観察期は、両眼で渦巻き角膜が消失又は安定と判断されるまで継続する。

25) 最高矯正視力がベースラインから log MAR 値で 0.3 (ETDRS 視力表で 3 ライン) 以上低下した場合

医師によって有害事象として報告されなかった。

7.3 国内第Ⅲ相試験

7.3.1 実薬対照国内第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1-3: AR-13324-CS305 試験<2020年11月~2021年7月>)

未治療又は既治療の日本人の原発性開放隅角緑内障患者及び高眼圧症患者²⁶⁾ (目標被験者数 240 例 (各群 120 例²⁷⁾)) 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単遮蔽並行群間比較試験が日本で実施された。

本試験はスクリーニング期 (5 日~6 週間以上のウォッシュアウト期を含む) 及び治療期 (28 日間) から構成され、被験者は、スクリーニング期終了後、本剤群又は対照群であるリパスジル群に 1:1 の比で無作為に割り付けられた。

用法・用量は、本剤を 1 回 1 滴、1 日 1 回 (9 時±1 時間)²⁸⁾ 又はリパスジル点眼液 (販売名: グラナテック点眼液 0.4%) を 1 回 1 滴、1 日 2 回 (9 時±1 時間及び 21 時±1 時間) で両眼に 28 日間点眼することとされた。

本試験に登録された 260 例のうち、無作為化され治験薬が投与された 245 例 (本剤群 122 例、リパスジル群 123 例) が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされた。ITT 集団が有効性の主要な解析対象集団とされた。

治験中止例は 7 例 (本剤群 4 例、リパスジル群 3 例) であり、中止理由は有害事象 5 例 (本剤群 2 例、リパスジル群 3 例)、同意撤回 2 例 (本剤群 2 例) であった。

有効性について、主要評価項目とされた有効性評価対象眼の投与 4 週後における平均日中眼圧値 (9 時、11 時及び 16 時の眼圧値の平均値) は、表 16 のとおりであり、本剤群のリパスジル群に対する優越性が示された。

表 16 投与 4 週後における平均日中眼圧値 (mmHg) (CS305 試験、ITT 集団)

平均日中眼圧値 ^{a)}	本剤群	リパスジル群
ベースライン	20.48 ± 2.77 (122)	20.83 ± 3.55 (123)
4 週後	15.79 ± 2.43 (118)	17.77 ± 3.50 (120)
群間差 ^{b)}	-1.74 [-2.17, -1.31]	
p 値 ^{b)}	< 0.0001	

a) 平均値±標準偏差 (評価例数)

b) ベースライン平均日中眼圧値を共変量とした ANCOVA により算出。欠測は多重代入法により補完された。有意水準両側 5%

c) 最小二乗平均値 [95%信頼区間]、本薬群ーリパスジル群

有害事象は、本剤群 59.8% (73/122 例)、リパスジル群 69.1% (85/123 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リパスジル群で 2 例 (肺炎、多形紅斑各 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。治験薬の投与中止に至った有害事象は本

26) ①両眼ともに原発開放隅角緑内障若しくは高眼圧症、又は片眼が原発開放隅角緑内障かつもう片眼が高眼圧症と診断され、②スクリーニング来院時に少なくとも片眼の眼圧値が 14 mmHg 以上、かつ両眼ともに眼圧値が 30 mmHg 未満であり、③2 回の適格性確認来院時の 9 時の眼圧値、並びに 2 回目の適格性確認来院時の 11 時及び 16 時の眼圧値が以下のいずれかの基準を満たす患者。

・原発開放隅角緑内障の場合、有効性評価対象眼の眼圧値が 15 mmHg 以上、35 mmHg 未満

・高眼圧症の場合、有効性評価対象眼の眼圧値が 22 mmHg 以上、35 mmHg 未満

また、偽層又は色素散乱の緑内障、閉塞隅角緑内障の既往又は狭隅角 (Shaffer 分類グレード 2 以下) の患者は除外された。

なお、有効性評価対象眼は、選択基準に合致する眼とし、両眼が選択基準を満たす場合は、ベースラインの 9 時時点で眼圧が高い方の眼とした。ベースラインの 9 時時点で両眼の眼圧が同じ場合は、右眼を有効性評価対象眼とした。

27) 症例数設計においては、ベースラインからの変化量と変化後の値で群間差及びばらつきの指標に大きな差はないと考えたことから、投与 4 週後における平均日中眼圧値のベースラインからの変化量に基づき目標症例数を算出した。投与 4 週後における平均日中眼圧値のベースラインからの変化量について、本剤群とリパスジル群の群間差を -1.1 mmHg、共通の標準偏差を 2.3 と仮定し、有意水準両側 5% で検出力 90% を達成するために必要な症例数は各群 93 例と算出され、脱落を考慮し目標症例数は各群 104 例とされた。

28) 本剤群では、夜 (21 時±1 時間) にブラセボを両眼に点眼することとされた。

剤群 4 例（結膜充血 2 例、眼瞼炎、結膜浮腫／眼瞼浮腫／結膜充血各 1 例）、リパスジル群 3 例（結膜炎、結膜充血、肺炎各 1 例）に認められた。このうち、リパスジル群の肺炎以外は治験薬との因果関係ありとされ、本剤群 2 例（眼瞼炎、結膜浮腫／眼瞼浮腫／結膜充血各 1 例）及びリパスジル群の 3 例（結膜炎、結膜充血、肺炎各 1 例）では治験中止に至った。

治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は、本剤群 59.0% (72/122 例)、リパスジル群 65.9% (81/123 例) に認められた。このうち、いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象は、結膜充血（本剤群 67 例、リパスジル群 77 例、以下同順）、眼刺激（7 例、7 例）、視力低下（3 例、0 例）、結膜浮腫（2 例、0 例）、点状角膜炎（2 例、1 例）、結膜出血（6 例、0 例）、渦巻き角膜（2 例、0 例）、眼そう痒症（2 例、2 例）、眼脂（2 例、0 例）、霧視（2 例、0 例）であった。

バイタルサイン（心拍数及び血圧）について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。眼科学的検査（最高矯正視力、細隙灯顕微鏡検査、散瞳下眼底検査及び C/D 比）について、最高矯正視力に臨床的に意義がある変動²⁵⁾が 3 例に認められ、うち 1 例は視力低下に関連する有害事象が報告された。細隙灯顕微鏡検査について、有害事象として結膜充血、結膜浮腫、角膜染色、眼瞼紅斑及び眼瞼浮腫が認められたが、その他に臨床的な問題は認められなかった。散瞳下眼底検査について、本剤群 1 例で硝子体異常の新規発現が報告されたが、関連する有害事象は報告されなかった。C/D 比に臨床的に意義のある変動は認められなかった。

7.3.2 LAT 点眼液併用国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-4: 101390001LT 試験＜2021 年 5 月～2022 年 5 月＞）

LAT 点眼液で眼圧下降作用が不十分²⁹⁾な原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者³⁰⁾（目標症例数 234 例（各群 117 例）³¹⁾）を対象に、LAT 点眼液併用下における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、導入期（2～7 日）及び治療期（4 週間）から構成された。被験者は、導入期終了後に、本剤/LAT 群又はプラセボ/LAT 群に 1:1 の比で無作為に割り付けられた。

用法・用量は、本剤又はプラセボを 1 回 1 滴、1 日 1 回（21 時±1 時間）両眼に点眼し、5 分以上の間隔をあけて LAT 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 1 回両眼に点眼することとされ、投与期間は 4 週間とされた。

無作為化され治験薬が投与された 246 例（本剤/LAT 群 122 例、プラセボ/LAT 群 124 例）が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされた。ITT 集団が有効性の主要な解析対象集団とされた。

治験中止例は 3 例（本剤/LAT 群 2 例及びプラセボ/LAT 群 1 例）であり、中止理由は有害事象 2 例（本剤/LAT 群 2 例）及び治験実施計画書逸脱 1 例（プラセボ/LAT 群 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた有効性評価対象眼³²⁾の投与 4 週間における平均日中眼圧値は、表 17 のとおりであり、本剤/LAT 群のプラセボ/LAT 群に対する優越性が示された。

29) ①LAT 点眼液を 6 週間以上投与後、少なくともいずれか一方の同一眼において、Visit2（適格性確認 1）の 9 時に測定した眼圧が 18 mmHg 以上、35 mmHg 未満であり、②Visit2（適格性確認 1）から 2～7 日後の Visit3（Day 1、適格性確認 2）の 9 時、11 時及び 16 時に測定した眼圧が 18 mmHg 以上、35 mmHg 未満の患者。

30) 両眼ともに原発開放隅角緑内障若しくは高眼圧症、又は片眼が原発開放隅角緑内障かつもう片眼が高眼圧症と診断された患者。偽層又は色素散乱の緑内障、閉塞隅角緑内障の既往又は狭隅角（Shaffer 分類グレード 2 以下）の患者は除外された。

31) 症例数設計においては、ベースラインからの変化量と変化後の値で群間差及びばらつきの指標に大きな差はないと考えたことから、投与 4 週間における平均日中眼圧値のベースラインからの変化量に基づき目標症例数を算出した。投与 4 週間における平均日中眼圧値のベースラインからの変化量について、本剤群で -3.0 mmHg、プラセボ群で -2.1 mmHg、共通の標準偏差を 2.0 mmHg と仮定し、有意水準両側 5% で検出力 90% を達成するために必要な症例数は各群 105 例と算出され、10% 程度の脱落を考慮し目標症例数は各群 117 例とされた。

32) 有効性評価対象眼は、選択基準に合致する眼とし、両眼で選択基準を満たすと判断された場合はベースラインの 9 時時点で眼圧が高い方の眼とした。ベースラインの 9 時時点で両眼の眼圧が同じ場合は、右眼を有効性評価対象眼とした。

表 17 投与 4 週後における平均日中眼圧値 (mmHg) (101390001LT 試験、ITT 集団)

平均日中眼圧値 ^{a)}	本剤/LAT 群	プラセボ/LAT 群
ベースライン	19.58 ± 1.36 (122)	19.34 ± 1.39 (124)
4 週後	15.38 ± 2.52 (120)	17.51 ± 2.17 (123)
群間差 ^{b)}	-2.35 [-2.83, -1.88]	
p 値 ^{b)}	< 0.0001	

a) 平均値±標準偏差 (評価例数)

b) ベースライン平均日中眼圧値を共変量とした ANCOVA。欠測は多重代入法により補完された。有意水準両側 5%

c) 最小二乗平均値 [95%信頼区間]、本剤/LAT 群-プラセボ/LAT 群

有害事象は本剤/LAT 群 64.8% (79/122 例)、プラセボ/LAT 群 21.0% (26/124 例) に認められた。

死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤/LAT 群 2 例 (眼瞼炎及び COVID-19 各 1 例) に認められ、このうち眼瞼炎は治験薬との因果関係ありとされ、治験中止に至った。プラセボ/LAT 群では治験薬の投与中止に至った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判断された有害事象は、本剤/LAT 群 61.5% (75/122 例)、プラセボ/LAT 群 8.1% (10/124 例) に認められた。そのうち、いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象は、結膜充血 (本剤/LAT 群 65 例、プラセボ/LAT 群 7 例、以下同順)、渦巻き角膜 (9 例、0 例)、眼刺激 (7 例、1 例)、眼そう痒症 (7 例、0 例)、霧視 (5 例、0 例)、眼脂 (3 例、0 例)、眼瞼炎 (2 例、0 例)、結膜出血 (2 例、0 例)、眼充血 (2 例、0 例) であった。

バイタルサイン (心拍数及び血圧) について、臨床的に意義のある変動は認められなかった。眼科学的検査 (最高矯正視力検査、細隙灯顕微鏡検査及び散瞳下眼底検査) について、最高矯正視力に臨床的に意義のある変動²⁹⁾が 5 例に認められ、うち 1 例が視力低下の有害事象とされたが、治験薬との因果関係なしと判断された。細隙灯顕微鏡検査について、結膜充血スコアがベースラインから 1 段階以上重症度が上昇した被験者は、本剤/LAT 群で 45.9% (56/122 例)、プラセボ/LAT 群で 5.6% (7/124 例) に認められたが、その他の細隙灯顕微鏡検査所見スコアについて、臨床的意義のある変動は認められなかった。散瞳下眼底検査について、臨床的意義のある変動は認められなかった。

7.3.3 国内長期投与試験 (CTD5.3.5.2-1: 101390002LT 試験<2021 年 5 月~2024 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³³⁾ (目標症例数 260 例 (各群 65 例)) を対象に、本剤単独又は本剤と LAT 点眼液若しくは TIM 点眼液併用での本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした非遮蔽非対照試験が日本で実施された。

本試験は観察期 (5 日~6 週間のウォッシュアウト期含む) 及び治療期から構成された。被験者は、ウォッシュアウト期終了後、治療期開始時 (ベースライン) の試験眼の眼圧値によって、コホート 1 (15 mmHg 以上 22 mmHg 未満) 又はコホート 2 (22 mmHg 以上 35 mmHg 未満) に分けられた後、コホート 1 の被験者は本剤単独投与 (グループ 1) に割り付けられ、コホート 2 に該当する被験者は、グル

33) ①両眼ともに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と診断され (片眼と対側眼で異なる診断も可)、②スクリーニング来院時に少なくとも片眼の眼圧値が 14 mmHg 以上、かつ両眼ともに眼圧値が 30 mmHg 未満であり、③2 回の適格性確認来院時の 9 時の眼圧値、並びに 2 回目の適格性確認来院時の 9 時、11 時及び 16 時の眼圧値が以下のいずれかの基準を満たす患者。

- ・原発開放隅角緑内障 (広義)、落屑緑内障、色素緑内障の場合、試験眼の眼圧値が 15 mmHg 以上、35 mmHg 未満
- ・高眼圧症の場合、試験眼の眼圧値が 22 mmHg 以上、35 mmHg 未満

また、閉塞隅角緑内障の既往又は狭隅角 (Shaffer 分類グレード 2 以下) の患者は除外された。

なお、試験眼は、選択基準に合致した眼とし、両眼で選択基準を満たすと判断された場合、ベースラインの 9 時時点で眼圧が高い方の眼とした。ベースラインの 9 時時点で両眼の眼圧が同じ場合は、右眼を試験眼とした。

ープ2（本剤単独投与）、グループ3（本剤/LAT 併用投与）、グループ4（本剤/TIM 併用投与）に1：1：1の割合で無作為に割り付けられた。用法・用量は、表18のとおりとされた。

表18 101390002LT試験の用法・用量

		用法・用量
コホート1	グループ1 (本剤単独)	本剤を1回1滴、1日1回(21時±1時間)両眼に点眼
コホート2	グループ2 (本剤単独)	
	グループ3 (本剤/LAT 併用)	本剤を1回1滴、1日1回(21時±1時間)両眼に点眼及び LAT点眼液を1回1滴、1日1回(21時±1時間)両眼に点眼
	グループ4 (本剤/TIM 併用)	本剤を1回1滴、1日1回(21時±1時間)両眼に点眼及び TIM点眼液を1回1滴、1日2回(9時±1時間及び21時±1時間)両眼に点眼

治験薬が投与された260例（グループ1：67例、グループ2：62例、グループ3：65例、グループ4：66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。

治験中止例は129例（グループ1：32例、グループ2：32例、グループ3：34例、グループ4：31例）であり、中止理由は有害事象89例（グループ1：26例、グループ2：22例、グループ3：22例、グループ4：19例）、有効性欠如5例（グループ2：4例、グループ4：1例）、対象疾患の悪化1例（グループ4：1例）、被験者都合34例（グループ1：6例、グループ2：6例、グループ3：12例、グループ4：10例）であった。

グループ別の試験眼の各評価時期における平均日中眼圧値は表19、平均日中眼圧値の推移は図1のとおりであり、いずれのグループにおいても、投与後すべての評価時期において、平均日中眼圧値はベースラインに比べて低値を示しており、投与期間を通して眼圧下降効果が維持された。

表19 各評価時期における平均日中眼圧値（mmHg）（101390002LT試験、FAS）

評価時期	コホート1	コホート2		
	グループ1 (本剤単独)	グループ2 (本剤単独)	グループ3 (本剤/LAT 併用)	グループ4 (本剤/TIM 併用)
ベースライン	17.81 ± 1.59 (67)	23.40 ± 1.82 (62)	23.42 ± 1.85 (65)	23.41 ± 1.88 (66)
2週	13.95 ± 1.71 (65)	18.53 ± 2.84 (60)	16.17 ± 2.91 (63)	16.44 ± 2.41 (65)
4週	13.91 ± 1.62 (66)	18.20 ± 3.20 (60)	15.58 ± 2.98 (61)	16.38 ± 2.29 (63)
8週	14.31 ± 2.42 (65)	18.24 ± 3.11 (58)	15.72 ± 2.60 (60)	15.86 ± 2.43 (61)
12週	14.39 ± 3.04 (59)	18.30 ± 3.45 (52)	15.66 ± 2.60 (53)	16.33 ± 2.39 (58)
26週	13.78 ± 1.92 (47)	18.64 ± 4.22 (38)	15.71 ± 2.65 (46)	16.14 ± 2.97 (44)
40週	14.20 ± 1.97 (38)	17.88 ± 3.44 (33)	15.47 ± 3.09 (35)	15.78 ± 2.48 (36)
52週	14.19 ± 2.13 (35)	17.55 ± 3.06 (30)	14.99 ± 2.99 (31)	15.70 ± 2.68 (35)

平均値±標準偏差（評価例数）

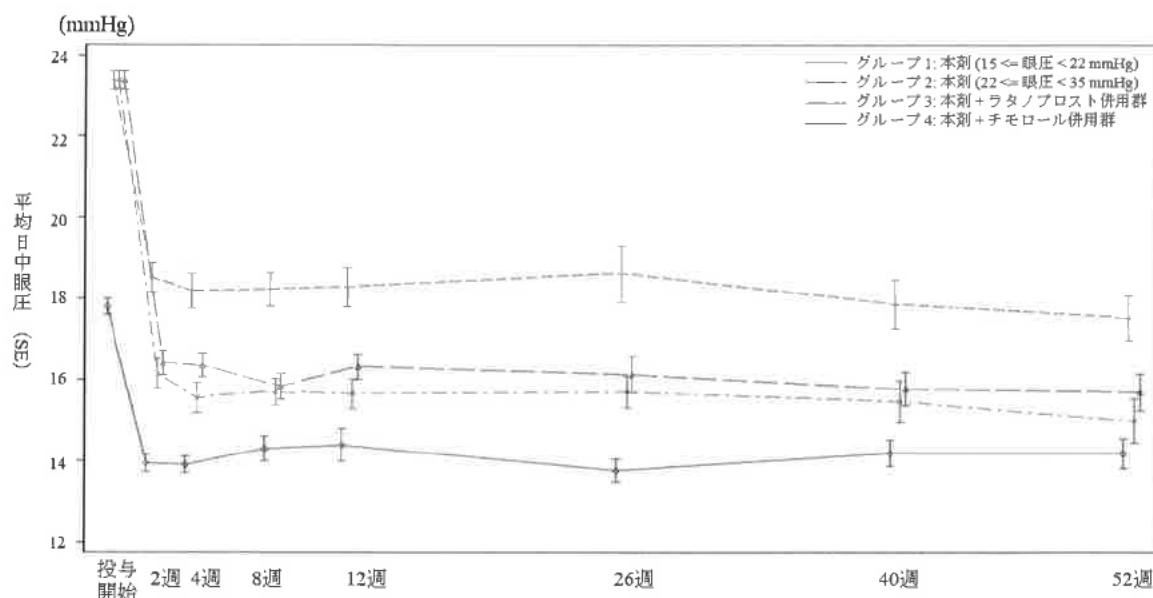


図1 平均日中眼圧値 (mmHg) の推移 (101390002LT 試験、FAS、平均値±標準誤差)

有害事象はグループ1で100% (67/67例)、グループ2で93.5% (58/62例)、グループ3で96.9% (63/65例)、グループ4で90.9% (60/66例)に認められた。

死亡例はグループ1で1例 (誤嚥性肺炎)に認められ、死亡以外の重篤な有害事象は、グループ1で1例 (脂肪腫)、グループ2で2例 (うっ血性心不全、腸ヘルニア各1例)、グループ3で3例 (リンパ腫、尿路感染、硬膜下血腫・外傷性くも膜下出血各1例)、グループ4で1例 (慢性副鼻腔炎)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしとされた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、表20のとおりであり、グループ1の誤嚥性肺炎、グループ2の視野欠損及びリンパ管拡張症、グループ3の蕁麻疹、結膜出血、眼圧上昇/視野欠損、グループ4の突発性難聴、頭位性回転性めまい及びぶどう膜炎以外は治験薬との因果関係ありとされた。

表20 治験薬の投与中止に至った有害事象 (101390002LT 試験、安全性解析対象集団)

投与群	発現状況	内訳
グループ1	44.8% (30/67例)	アレルギー性結膜炎12例、渦巻き角膜5例、渦巻き角膜/視力低下、霧視各2例、アレルギー性結膜炎/接触皮膚炎、渦巻き角膜/霧視、渦巻き角膜/霧視/視力低下、円形脱毛症、眼瞼炎、眼瞼炎/アレルギー性結膜炎、結膜充血、誤嚥性肺炎、毛様充血各1例
グループ2	38.7% (24/62例)	アレルギー性結膜炎9例、眼瞼炎2例、アレルギー性眼瞼炎、リンパ管拡張症、渦巻き角膜、渦巻き角膜/霧視、角膜混濁、眼瞼炎/結膜充血/眼瞼そう痒症、結膜炎、結膜充血、結膜充血/アレルギー性結膜炎、結膜充血/結膜浮腫/渦巻き角膜、視野欠損、前房の炎症/結膜充血/角膜混濁、霧視各1例
グループ3	40.0% (26/65例)	アレルギー性結膜炎10例、結膜充血4例、渦巻き角膜3例、アレルギー性眼瞼炎/アレルギー性結膜炎、アレルギー性結膜炎/渦巻き角膜、アレルギー性結膜炎/眼そう痒症、渦巻き角膜/霧視、眼圧上昇/視野欠損、眼瞼湿疹、結膜出血、視力低下、蕁麻疹各1例
グループ4	36.4% (24/66例)	アレルギー性結膜炎、渦巻き角膜各5例、結膜充血3例、アレルギー性眼瞼炎/アレルギー性結膜炎、角膜障害、角膜浮腫、眼そう痒症、結膜炎、結膜充血/ぶどう膜炎、結膜充血/眼そう痒症、結膜充血/眼刺激/眼の異物感/涙液増加/頭位性回転性めまい、結膜出血/霧視、突発性難聴、老視各1例

発現状況：発現割合 (発現例数/評価例数)、内訳：発現例数

治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は、グループ1で91.0% (61/67例)、グループ2で83.9% (52/62例)、グループ3で83.1% (54/65例)、グループ4で80.3% (53/66例)に認められた。このう

ちいずれかの群で2例以上認められた有害事象は、結膜充血(42例、36例、44例、38例)、渦巻き角膜(34例、26例、23例、27例)、アレルギー性結膜炎(27例、16例、13例、9例)、霧視(10例、3例、4例、6例)、視力低下(9例、2例、3例、5例)、結膜出血(8例、4例、5例、6例)、眼刺激(7例、3例、7例、8例)、眼瞼炎(5例、5例、1例、0例)、眼そう痒症(4例、5例、2例、4例)、流涙増加(3例、4例、2例、3例)、結膜炎(3例、2例、0例、2例)、点状角膜炎(2例、2例、1例、3例)、滴下投与部位痛(2例、2例、0例、2例)、視覚コントラスト感度低下(2例、0例、1例、2例)、眼の異常感(2例、0例、0例、0例)、アレルギー性眼瞼炎(2例、1例、2例、1例)、眼痛(2例、1例、0例、4例)、眼脂(2例、0例、0例、0例)、角膜びらん(0例、1例、0例、2例)、角膜混濁(0例、2例、1例、0例)、ドライアイ(0例、2例、1例、0例)、眼瞼湿疹(0例、1例、2例、1例)、眼瞼そう痒症(1例、3例、0例、2例)であった。

臨床検査について、血中尿酸増加がグループ1に1例、高カリウム血症がグループ2に1例、白血球数増加がグループ3に1例、高尿酸血症がグループ4に1例認められた。血中尿酸増加、白血球数増加及び高尿酸血症は、いずれも軽度であり、治験薬との因果関係はなしと判断された。高カリウム血症は重篤であったが、治験開始時よりカリウム値の高値が認められていたことから、治験薬との因果関係はなしと判断された。その他、バイタルサイン(心拍数及び血圧)及び臨床検査について臨床的に意義のある変動は認められなかった。最高矯正視力について、臨床的に意義がある変動²⁹⁾が25例に認められた。関連する有害事象として視力低下が23例に認められたが、軽度又は中等度であり、治験期間中又は治験終了後に回復した。細隙灯顕微鏡検査について、結膜充血スコアがベースラインから1段階以上重症度が上昇した被験者は、71.5%(186/260例)に認められたが、その他の細隙灯顕微鏡検査所見スコアについて、臨床的に意義のある変動は認められなかった。視野検査について、視野欠損が3例(グループ2:1例、グループ3:2例)に認められたが、いずれも軽度であった。グループ3の1例は治験期間中に回復したが、グループ2及び3の各1例は、追跡調査不要と判断され、未回復で終了した。散瞳下眼底検査について、臨床的意義のある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、国内第Ⅲ相試験(CS305試験及び101390001LT試験)の試験計画の設定根拠について、以下のように説明している。

本剤はROCK阻害作用及びNET阻害作用を有する薬剤である。緑内障診療ガイドラインにおいて、緑内障治療薬はその作用機序に応じて第一選択薬及び第二選択薬に分類されている。本剤と同様にROCK阻害作用を有するリバスジル点眼液は、第一選択薬に次ぐ位置付けである第二選択薬に位置付けられており、本剤については、第一選択薬に次ぐ位置付けの薬剤となることを期待して開発することとした。

そこで、本剤単独投与時の有効性の検討として、CS305試験では、緑内障診療ガイドラインにおいて、第二選択薬として位置付けられ、かつ本剤と同様にROCK阻害作用を有するリバスジル点眼液に対する優越性を検証する計画とした。

また、上記位置付けの薬剤として使用される場合、第一選択薬で効果不十分な患者に対して本剤が第一選択薬に上乗せして使用されることも想定されることから、101390001LT試験では、第一選択薬であるLAT点眼液で効果不十分な患者を対象に、LAT点眼液併用下での、プラセボに対する本剤の優越性を検証する計画とした。

CS305 試験及び 101390001LT 試験の主要評価項目については、以下の点を踏まえ、投与 4 週後における平均日中眼圧値（9 時、11 時及び 16 時の眼圧値の平均値）と設定した。

- 緑内障治療における真のエンドポイントは視野障害の進行抑制であり、視野障害の進行を抑制するためのエビデンスに基づく唯一確実な治療法は眼圧下降であるとされていること（緑内障診療ガイドライン）、また、眼圧値を一定値以下まで低下させ維持することが重要と考えたことから、主要評価項目として眼圧値を設定した。なお、緑内障診療ガイドラインにおいては、実臨床において目標眼圧を設定する上では無治療時の眼圧を考慮し、無治療時からの眼圧下降率を目標とすることが推奨されていることを踏まえ、CS305 試験及び 101390001LT 試験において、主要評価項目の主要解析にあたっては、ベースラインの眼圧値を共変量とした共分散分析を用いることとした。
- 眼圧には日内変動があることが知られており、緑内障治療では、1 日を通した眼圧のコントロールが重要であることから、1 日の複数時点の眼圧値の平均値により有効性を評価することが適切と考えた。国内第Ⅱ相試験（CS208 試験）において、本剤投与後 24 時間を通して安定した眼圧下降作用が認められたこと、CS305 試験の対照薬であるリパスジル点眼液の開発時に実施された国内第Ⅱ相試験（K-115-04 試験）において、投与後 2 時間で最大の眼圧下降効果が認められ、投与 7 時間後まで眼圧下降効果が継続したこと（「グラナテック点眼液 0.4%」医薬品インタビューフォーム）、及び実施医療機関での実施可能性も考慮し、CS305 試験及び 101390001LT 試験の主要評価項目に用いる眼圧の測定時点として、9 時（本剤投与 12 時間後及びリパスジル朝投与直前）、11 時（本剤投与 14 時間後及びリパスジル朝投与 2 時間後）、16 時（本剤投与 19 時間後及びリパスジル朝投与 7 時間後）の 3 時点を設定した。
- 国内第Ⅱ相試験（CS208 試験）及び海外臨床試験の成績から、本剤投与 2 週以降から安定した眼圧下降効果が得られると考えられたこと、及びリパスジル点眼液の臨床試験（K-115-04 試験及び国内第Ⅲ相試験（K-115-05 試験））の成績（「グラナテック点眼液 0.4%」医薬品インタビューフォーム）から、リパスジル点眼液投与 4 週以降から安定した眼圧下降効果が得られると考えられたことから、CS305 試験及び 101390001LT 試験における主要評価項目の評価時点は投与 4 週後と設定した。

その上で、申請者は、CS305 試験、101390001LT 試験及び 101390002LT 試験の結果を踏まえ、本剤の有効性について、それぞれ以下の①～③のように説明している。

①本剤単独投与時の有効性について

国内第Ⅲ相試験（CS305 試験）において、主要評価項目である投与 4 週後の平均日中眼圧値について、本剤群のリパスジル群に対する優越性が検証された（表 16、7.3.1 参照）。また、投与 1 週、2 週及び 4 週後の各測定時点の眼圧値及び平均日中眼圧値、並びにそれらのベースラインからの変化量の結果は表 21 のとおりであり、いずれの時点においても、本剤群の眼圧下降効果はリパスジル群を上回る傾向が認められた。

表 21 各時点の眼圧値及び平均日中眼圧値のベースラインからの変化量 (mmHg) (CS305 試験、ITT 集団)

評価時期	測定時点	本剤群		リバスジル群		変化量の 群間差 ^{c)}
		各測定時点の 眼圧値 ^{a)}	ベースライン からの変化量 ^{a)b)}	各測定時点 の眼圧値 ^{a)}	ベースライン からの変化量 ^{a)b)}	
ベース ライン	9 時	20.78 ± 2.85 (122)	—	21.26 ± 3.61 (123)	—	—
	11 時	20.48 ± 2.92 (122)	—	20.87 ± 3.57 (123)	—	—
	16 時	20.16 ± 2.92 (122)	—	20.36 ± 3.71 (123)	—	—
	平均日中 眼圧値	20.48 ± 2.77(122)	—	20.83 ± 3.55 (123)	—	—
1 週	9 時	16.69 ± 2.53 (120)	-4.07 ± 1.93 (120)	19.11 ± 3.96 (123)	-2.15 ± 1.85 (123)	-2.12 [-2.64, -1.61]
	11 時	15.83 ± 2.50 (118)	-4.66 ± 2.07 (118)	17.05 ± 3.63 (121)	-3.71 ± 1.93 (121)	-1.11 [-1.62, -0.60]
	16 時	15.79 ± 2.52 (118)	-4.35 ± 2.26 (118)	17.70 ± 3.46 (121)	-2.54 ± 2.08 (121)	-1.89 [-2.40, -1.38]
	平均日中 眼圧値	16.11 ± 2.38 (120)	-4.35 ± 1.76 (120)	18.06 ± 3.70 (123)	-2.78 ± 1.57 (123)	-1.53 [-1.94, -1.11]
2 週	9 時	16.53 ± 2.64 (118)	-4.23 ± 2.22 (118)	19.05 ± 3.86 (121)	-2.11 ± 2.13 (121)	-2.34 [-2.91, -1.78]
	11 時	15.47 ± 2.73 (118)	-5.03 ± 2.27 (118)	17.06 ± 3.67 (121)	-3.71 ± 2.27 (121)	-1.47 [-2.04, -0.91]
	16 時	15.53 ± 2.69 (118)	-4.61 ± 2.19 (118)	17.53 ± 3.74 (121)	-2.71 ± 2.45 (121)	-1.98 [-2.55, -1.41]
	平均日中 眼圧値	15.84 ± 2.51 (118)	-4.62 ± 1.89 (118)	17.88 ± 3.63 (121)	-2.84 ± 1.95 (121)	-1.75 [-2.23, -1.27]
4 週	9 時	16.39 ± 2.47 (118)	-4.38 ± 2.14 (118)	18.89 ± 3.77 (120)	-2.29 ± 2.16 (120)	-2.30 [-2.84, -1.76]
	11 時	15.36 ± 2.65 (118)	-5.13 ± 2.21 (118)	16.93 ± 3.62 (120)	-3.85 ± 2.07 (120)	-1.43 [-1.97, -0.89]
	16 時	15.61 ± 2.65 (118)	-4.53 ± 2.33 (118)	17.48 ± 3.54 (120)	-2.77 ± 2.27 (120)	-1.82 [-2.37, -1.27]
	平均日中 眼圧値	15.79 ± 2.43 (118)	-4.68 ± 1.87 (118)	17.77 ± 3.50 (120)	-2.97 ± 1.80 (120)	-1.67 [-2.13, -1.21]

平均日中眼圧値：9 時、11 時及び 16 時の眼圧値の平均値。

a) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

b) 測定時点におけるベースラインの同時刻測定値からの変化量、又は各評価時期のベースラインの平均日中眼圧値からの変化量

c) 群、評価時点、測定時点、群と評価時点の交互作用、群と測定時点の交互作用、評価時点と測定時点の交互作用、群と評価時点と測定時点の交互作用を固定効果、対応する評価時点のベースラインの眼圧を共変量とした MMRM により算出。共分散構造は無構造とされた。

d) 本剤群－リバスジル群。最小二乗平均値 [95%信頼区間]

主要評価項目について、患者背景因子³⁴⁾別の部分集団解析を実施したが、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。

以上より、緑内障及び高眼圧症患者に対する本剤単独投与時の有効性は示されたと考える。

②LAT 点眼液に本剤を上乗せ投与した場合の有効性について

LAT 点眼液で効果不十分な患者を対象に、LAT 点眼液に本剤を上乗せ投与した場合の有効性を検討した国内第Ⅲ相試験 (101390001LT 試験) において、主要評価項目である投与 4 週間後における平均日中眼圧値について、本剤/LAT 群のプラセボ/LAT 群に対する優越性が検証された (表 17、7.3.2 参照)。また、投与 1 週、2 週及び 4 週間後の各測定時点の眼圧値及び平均日中眼圧値、並びにそれらのベースラインからの変化量の結果は表 22 のとおりであり、いずれの測定時点においても、本剤群の眼圧下降効果は、プラセボ群を上回る傾向が認められた。

34) 次の背景因子別に、ベースラインの平均日中眼圧値を共変量とした共分散分析が行われた。また、平均日中眼圧値の算出にあたり、3 つの測定時刻 (9、11、16 時) のすべての眼圧値が欠測していた被験者は除外された。

年齢 (65 歳未満/65 歳以上)、性別 (男性/女性)、前治療薬 (無治療/プロスタグランジン関連薬/ β 受容体遮断薬/その他の単剤治療/プロスタグランジン関連薬及び β 受容体遮断薬併用治療/その他の併用治療)、眼圧 (20 mmHg 未満/20 mmHg 以上)、原因疾患 (原発開放隅角緑内障/高眼圧症)

表 22 各測定時点の眼圧値及び平均日中眼圧値のベースラインからの変化量 (mmHg) (101390001LT 試験、ITT 集団)

評価時期	測定時点	本剤/LAT 群		プラセボ/LAT 群		変化量の群間差 ^{c,d)}
		各測定時点の 眼圧値 ^{a)}	ベースライン からの変化量 ^{a,b)}	各測定時点の 眼圧値 ^{a)}	ベースライン からの変化量 ^{a,b)}	
ベース ライン	9 時	19.76 ± 1.63 (122)	—	19.65 ± 1.77 (124)	—	—
	11 時	19.52 ± 1.52 (122)	—	19.30 ± 1.54 (124)	—	—
	16 時	19.45 ± 1.48 (122)	—	19.06 ± 1.34 (124)	—	—
	平均日中 眼圧値	19.58 ± 1.36 (122)	—	19.34 ± 1.39 (124)	—	—
1 週	9 時	15.98 ± 2.62 (120)	-3.79 ± 2.36 (120)	18.07 ± 2.25 (124)	-1.58 ± 1.97 (124)	-2.13 [-2.71, -1.55]
	11 時	15.26 ± 2.40 (120)	-4.28 ± 2.12 (120)	17.69 ± 2.03 (124)	-1.61 ± 1.78 (124)	-2.49 [-3.02, -1.97]
	16 時	15.36 ± 2.34 (120)	-4.08 ± 1.98 (120)	17.55 ± 2.11 (123)	-1.50 ± 1.77 (123)	-2.29 [-2.82, -1.76]
	平均日中 眼圧値	15.53 ± 2.29 (120)	-4.05 ± 1.85 (120)	17.78 ± 1.93 (124)	-1.56 ± 1.49 (124)	-2.48 [-2.90, -2.06]
2 週	9 時	15.64 ± 2.53 (120)	-4.10 ± 2.22 (120)	17.79 ± 2.42 (123)	-1.85 ± 2.30 (123)	-2.20 [-2.79, -1.61]
	11 時	15.22 ± 2.40 (121)	-4.31 ± 2.01 (121)	17.50 ± 2.40 (123)	-1.80 ± 2.17 (123)	-2.33 [-2.90, -1.76]
	16 時	15.09 ± 2.46 (121)	-4.37 ± 2.07 (121)	17.19 ± 2.51 (123)	-1.86 ± 2.23 (123)	-2.19 [-2.79, -1.60]
	平均日中 眼圧値	15.31 ± 2.33 (121)	-4.27 ± 1.87 (121)	17.49 ± 2.20 (123)	-1.83 ± 1.84 (123)	-2.42 [-2.88, -1.96]
4 週	9 時	15.60 ± 2.66 (120)	-4.17 ± 2.37 (120)	17.72 ± 2.29 (123)	-1.92 ± 1.95 (123)	-2.14 [-2.73, -1.55]
	11 時	15.29 ± 2.74 (120)	-4.23 ± 2.41 (120)	17.52 ± 2.29 (123)	-1.78 ± 1.95 (123)	-2.27 [-2.87, -1.66]
	16 時	15.24 ± 2.56 (118)	-4.19 ± 2.19 (118)	17.31 ± 2.35 (123)	-1.74 ± 2.10 (123)	-2.15 [-2.74, -1.56]
	平均日中 眼圧値	15.38 ± 2.52 (120)	-4.20 ± 2.03 (120)	17.51 ± 2.17 (123)	-1.81 ± 1.72 (123)	-2.35 [-2.83, -1.88]

平均日中眼圧値：9 時、11 時及び 16 時の眼圧値の平均値。

a) 平均値±標準偏差 (評価例数)。

b) 各測定時点におけるベースラインの同時刻測定値からの変化量、又は各評価時期のベースラインの平均日中眼圧値からの変化量。

c) 群、評価時点、測定時点、群と評価時点の交互作用、群と測定時点の交互作用、評価時点と測定時点の交互作用、群と評価時点と測定時点の交互作用を固定効果、対応する評価時点のベースラインの眼圧を共変量とした MMRM により算出。共分散構造は無構造とされた。

d) 本剤/LAT 群—プラセボ/LAT 群。最小二乗平均 [95%信頼区間]

主要評価項目について、患者背景因子別 ³⁴⁾の部分集団解析を実施したが、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。

以上より、本剤の LAT 点眼液に上乘せしたときの本剤の有効性は示されたと考える。

③本剤の長期有効性について

本剤長期投与時の有効性について、国内長期投与試験 (101390002LT 試験) において、本剤を単独投与、又は LAT 点眼液若しくは TIM 点眼液と併用投与したとき、被験者の半数近くが治験中止に至ったものの (グループ 1 (本剤単独) : 47.8% (32/67 例)、グループ 2 (本剤単独) : 51.6% (32/62 例)、グループ 3 (本剤/LAT 併用) : 52.3% (34/65 例)、グループ 4 (本剤/TIM 併用) : 47.0% (31/66 例))、平均日中眼圧値のベースラインからの変化量の推移は図 2 のとおりであり、いずれのグループにおいても、52 週までの投与期間を通じて眼圧下降効果は維持された。なお、グループ 4 (本剤/TIM 併用) では、グループ 3 (本剤/LAT 併用) と概ね同程度の眼圧下降効果が示された。

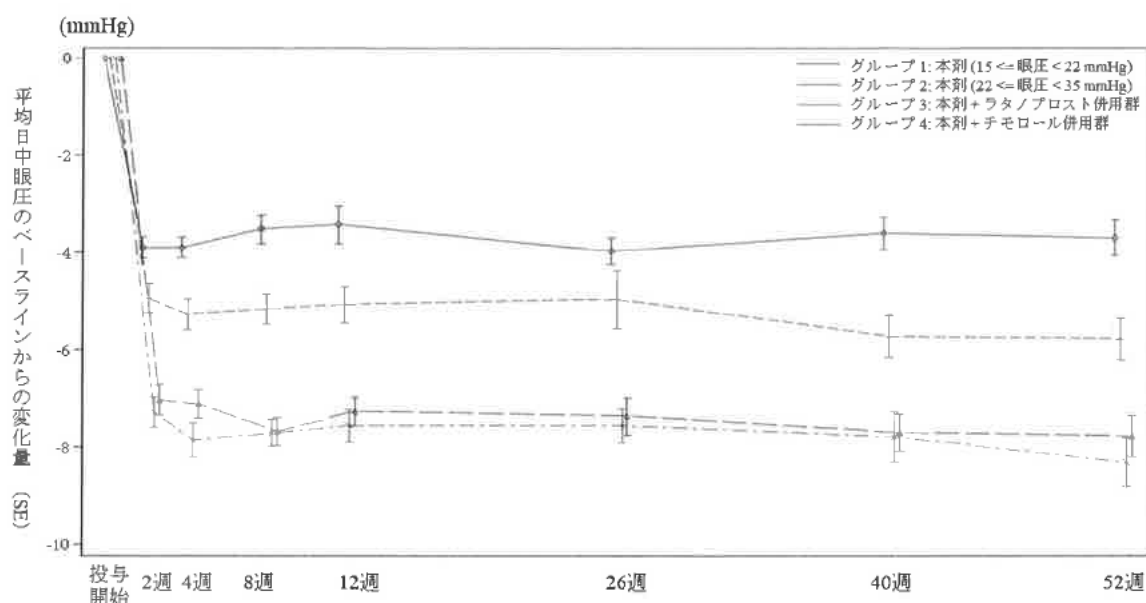


図2 平均日中眼圧値のベースラインからの変化量の推移 (101390002LT 試験、FAS、平均値±標準誤差)

機構は、以下のように考える。

CS305 試験及び 101390001LT 試験における試験計画について、大きな問題はない。

その上で、CS305 試験及び 101390001LT 試験における次の結果等を踏まえると、緑内障及び高眼圧症に対する治療薬としての本剤の有効性は示されたと判断する。

- CS305 試験において、主要評価項目とされた投与 4 週後の平均日中眼圧値について、本剤のリパシジル点眼液に対する優越性が検証され、ベースラインからの平均日中眼圧値の変化量についてもリパシジル群を上回る傾向が示されたこと。
- 101390001LT 試験において、主要評価項目とされた投与 4 週後の平均日中眼圧値について、本剤/LAT 群のプラセボ/LAT 群に対する優越性が検証され、ベースラインからの平均日中眼圧値の変化量についてもプラセボ/LAT 群を上回る傾向が示されたこと。
- 眼圧には日内変動があることが知られているものの、CS305 試験及び 101390001LT 試験ではすべての評価時点・測定時点において、本剤投与後の眼圧値及びベースラインからの眼圧変化量について、対照群を上回る傾向が示され、本剤の眼圧下降効果について、1 日を通した持続性が示されたこと。
- 101390002LT 試験において、本剤単独、又は本剤と LAT 点眼液若しくは TIM 点眼液併用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傾向は認められていないこと。

なお、臨床試験成績等を踏まえた、本剤の臨床的位置付けについては、7.R.3 で議論する。

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、及び 7.R.2.1～7.R.2.5 における検討結果から、本剤投与にあたっては、ROCK 阻害薬投与時の既知のリスクである、結膜充血及びアレルギー・炎症関連の眼障害に加え、渦巻き角膜及び角膜上皮浮腫の発現に注意する必要があるものの、これらの事象に対する適切な注意喚起等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（CS305 試験及び 101390001LT 試験）及び国内長期投与試験（101390002LT 試験）における、有害事象の発現状況は表 23 のとおりであった。

CS305 試験において、有害事象の発現割合に本剤群とリパスジル群で明らかな差は認められなかった。本剤群では重篤な有害事象は認められず、本剤群の治験中止に至った有害事象（眼瞼炎、結膜浮腫／眼瞼浮腫／結膜充血各 1 例）はいずれも治験薬との因果関係ありと判断されたが、いずれも転帰は回復であった。

LAT 点眼液併用の 101390001LT 試験では、プラセボ/LAT 群と比較して、本剤/LAT 群で有害事象の発現割合が増加する傾向が認められ、プラセボ/LAT 群と比較して本剤/LAT 群で発現割合が特に高かった事象は結膜充血であった。本剤/LAT 群の治験中止に至った有害事象（眼瞼炎及び COVID-19 各 1 例）のうち眼瞼炎は治験薬との因果関係ありと判断されたが、転帰は回復であった。

国内長期投与試験（101390002LT 試験）では、グループ間での比較において、有害事象の発現割合に明らかな差は認められず、LAT 点眼液又は TIM 点眼液との併用により本剤単独投与と比較して有害事象の割合が高くなる傾向は認められなかった。いずれのグループにおいても、結膜充血の発現割合が最も高く、次いで、渦巻き角膜の発現割合が高かった。死亡に至った有害事象（グループ 1（本剤単独）：誤嚥性肺炎）、及び死亡以外の重篤な有害事象（グループ 1（本剤単独）：脂肪腫 1 例、グループ 2（本剤単独）：うっ血性心不全 1 例、腸ヘルニア 1 例、グループ 3（本剤/LAT 併用）：リンパ腫 1 例、尿路感染 1 例、硬膜下血腫及び外傷性くも膜下出血 1 例、グループ 4（本剤/TIM 併用）：慢性副鼻腔炎 1 例）については、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。治験中止に至った有害事象のうち、全体の 3%以上に認められた事象は、アレルギー性結膜炎 16.2%（42/260 例）、渦巻き角膜 8.1%（21/260 例）、結膜充血 4.2%（11/260 例）であり、いずれも治験薬との因果関係ありと判断されたが、軽度又は中等度の事象であり、渦巻き角膜の追跡不能 1 例を除き、転帰は回復又は軽快であった。

表 23 有害事象の発現状況 (CS305 試験、101390001LT 試験及び 101390002LT 試験、安全性解析対象集団)

	CS305 試験		101390001LT 試験		101390002LT 試験			全体
	本剤群	リバスジ ル群	本剤 /LAT 群	プラセボ /LAT 群	グループ 1/ グループ 2 (本剤単独)	グループ 3 (本剤/ LAT 併用)	グループ 4 (本剤/ TIM 併用)	
評価例数	122	123	122	124	129	65	66	260
すべての有害事象	73 (59.8)	85 (69.1)	79 (64.8)	26 (21.0)	125 (96.9)	63 (96.9)	60 (90.9)	248 (95.4)
死亡	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
重篤な有害事象	0	2 (1.6)	0	0	4 (3.1)	3 (4.6)	1 (1.5)	8 (3.1)
重症度	軽度	71 (58.2)	81 (65.9)	79 (64.8)	25 (20.2)	96 (74.4)	50 (76.9)	200 (76.9)
	中等度	2 (1.6)	4 (3.3)	0	1 (0.8)	27 (20.9)	12 (18.5)	45 (17.3)
	高度	0	0	0	0	2 (1.6)	1 (1.5)	3 (1.2)
治験中止に至った有害事象	2 (1.6)	3 (2.4)	2 (1.6)	0	48 (37.2)	22 (33.8)	19 (28.8)	89 (34.2)
投与中止に至った有害事象	4 (3.3)	3 (2.4)	2 (1.6)	0	54 (41.9)	26 (40.0)	24 (36.4)	104 (40.0)
治験薬との因果関係あり とされた有害事象	72 (59.0)	81 (65.9)	75 (61.5)	10 (8.1)	113 (87.6)	54 (83.1)	53 (80.3)	220 (84.6)
主な有害事象 (個別の事象はいずれかの群で 2%以上認められた事象)								
結膜充血	67 (54.9)	77 (62.6)	65 (53.3)	8 (6.5)	79 (61.2)	45 (69.2)	39 (59.1)	163 (62.7)
眼刺激	7 (5.7)	7 (5.7)	7 (5.7)	1 (0.8)	11 (8.5)	7 (10.8)	8 (12.1)	26 (10.0)
結膜出血	6 (4.9)	0	3 (2.5)	0	29 (22.5)	12 (18.5)	11 (16.7)	52 (20.0)
視力低下	3 (2.5)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	13 (10.1)	5 (7.7)	5 (7.6)	23 (8.8)
眼そう痒症	2 (1.6)	2 (1.6)	8 (6.6)	0	10 (7.8)	2 (3.1)	4 (6.1)	16 (6.2)
点状角膜炎	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.6)	4 (3.2)	8 (6.2)	3 (4.6)	3 (4.5)	14 (5.4)
渦巻き角膜	2 (1.6)	0	9 (7.4)	0	60 (46.5)	23 (35.4)	27 (40.9)	110 (42.3)
霧視	2 (1.6)	0	6 (4.9)	0	14 (10.9)	5 (7.7)	6 (9.1)	25 (9.6)
眼脂	2 (1.6)	0	3 (2.5)	0	3 (2.3)	0	0	3 (1.2)
眼痛	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.3)	0	4 (6.1)	7 (2.7)
眼瞼炎	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	0	14 (10.9)	1 (1.5)	2 (3.0)	17 (6.5)
アレルギー性結膜炎	1 (0.8)	0	0	0	48 (37.2)	16 (24.6)	11 (16.7)	75 (28.8)
滴下投与部位痛	1 (0.8)	0	0	0	4 (3.1)	0	2 (3.0)	6 (2.3)
上咽頭炎	1 (0.8)	0	0	0	6 (4.7)	4 (6.2)	2 (3.0)	12 (4.6)
ドライアイ	1 (0.8)	0	0	0	4 (3.1)	2 (3.1)	2 (3.0)	8 (3.1)
結膜炎	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	7 (5.4)	0	2 (3.0)	9 (3.5)
麦粒腫	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.6)	0	3 (4.5)	5 (1.9)
眼の異物感	0	0	3 (2.5)	0	0	0	1 (1.5)	1 (0.4)
COVID-19	0	0	2 (1.6)	0	4 (3.1)	1 (1.5)	2 (3.0)	7 (2.7)
免疫反応	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	9 (7.0)	4 (6.2)	7 (10.6)	20 (7.7)
流涙増加	0	0	1 (0.8)	0	10 (7.8)	2 (3.1)	3 (4.5)	15 (5.8)
悪心	0	0	1 (0.8)	0	3 (2.3)	0	0	3 (1.2)
細菌性結膜炎	0	0	0	0	5 (3.9)	0	0	5 (1.9)
眼瞼そう痒症	0	0	0	0	4 (3.1)	0	2 (3.0)	6 (2.3)
発熱	0	0	0	0	3 (2.3)	4 (6.2)	1 (1.5)	8 (3.1)
アレルギー性眼瞼炎	0	0	0	0	3 (2.3)	2 (3.1)	1 (1.5)	6 (2.3)
コロナウイルス感染症	0	0	0	0	3 (2.3)	2 (3.1)	0	5 (1.9)
季節性アレルギー	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	3 (1.2)
眼瞼湿疹	0	0	0	0	2 (1.6)	4 (6.2)	1 (1.5)	7 (2.7)
角膜混濁	0	0	0	0	2 (1.6)	2 (3.1)	0	4 (1.5)
視覚コントラスト感度 低下	0	0	0	0	2 (1.6)	1 (1.5)	2 (3.0)	5 (1.9)
視野欠損	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (3.1)	0	3 (1.2)
結核	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (3.1)	0	3 (1.2)
背部痛	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (3.1)	0	3 (1.2)
角膜びらん	0	0	0	0	1 (0.8)	0	2 (3.0)	3 (1.2)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	2 (3.0)	2 (0.8)

発現例数 (発現割合 (%))

101390002LT 試験における発現時期別 (初回発現時期別) 有害事象の発現状況は表 24 のとおりであり、結膜充血、眼刺激、流涙増加及び点状角膜炎は投与開始から 30 日以内に発現する傾向が認められたが、その他の事象の多くは、投与 1~6 カ月後に発現する傾向が認められた。これらの事象はいずれも軽

度又は中等度の事象であり、転帰は、渦巻き角膜、視力低下、結膜充血及び点状角膜炎各 1 例を除き回復又は軽快であった。また、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上昇する傾向は認められなかった。

表 24 発現時期別（初回発現時期別）の有害事象の発現状況（101390002LT 試験、安全性解析対象集団）

時期	全体	Day 1-30	Day 31-90	Day 91-180	Day 181-270	Day 271-360	Day 361-
評価例数	260	260	245	197	161	142	68
すべての有害事象	248 (95.4)	158 (60.8)	51 (20.8)	21 (10.7)	12 (7.5)	6 (4.2)	0
重篤な有害事象	8 (3.1)	1 (0.4)	3 (1.2)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.4)	0
治験中止に至った有害事象	89 (34.2)	14 (5.4)	38 (15.5)	22 (11.2)	13 (8.1)	2 (1.4)	0
投与中止に至った有害事象	104 (40.0)	25 (9.6)	39 (15.9)	23 (11.7)	15 (9.3)	2 (1.4)	0
主な有害事象（全体で5%以上に認められた事象）							
結膜充血	163 (62.7)	127 (48.8)	21 (8.6)	10 (5.1)	4 (2.5)	1 (0.7)	0
渦巻き角膜	110 (42.3)	8 (3.1)	41 (16.7)	36 (18.3)	19 (11.8)	6 (4.2)	0
アレルギー性結膜炎	75 (28.8)	3 (1.2)	31 (12.7)	23 (11.7)	12 (7.5)	5 (3.5)	1 (1.5)
結膜出血	52 (20.0)	9 (3.5)	22 (9.0)	14 (7.1)	2 (1.2)	4 (2.8)	1 (1.5)
眼刺激	26 (10.0)	26 (10.0)	0	0	0	0	0
霧視	25 (9.6)	7 (2.7)	5 (2.0)	12 (6.1)	0	1 (0.7)	0
視力低下	23 (8.8)	4 (1.5)	5 (2.0)	3 (1.5)	9 (5.6)	1 (0.7)	1 (1.5)
免疫反応	20 (7.7)	4 (1.5)	6 (2.4)	7 (3.6)	3 (1.9)	0	0
眼瞼炎	17 (6.5)	2 (0.8)	5 (2.0)	5 (2.5)	3 (1.9)	2 (1.4)	0
眼そう痒症	16 (6.2)	5 (1.9)	6 (2.4)	5 (2.5)	0	0	0
流涙増加	15 (5.8)	6 (2.3)	2 (0.8)	4 (2.0)	1 (0.6)	2 (1.4)	0
点状角膜炎	14 (5.4)	4 (1.5)	3 (1.2)	2 (1.0)	2 (1.2)	3 (2.1)	0

発現例数（発現割合（%））

以上より、国内第Ⅲ相試験（CS305 試験、101390001LT 試験）において、本剤群で認められた主な有害事象は、ROCK 阻害薬であるリバスジル点眼液で既知の事象である結膜充血であり、国内長期投与試験（101390002LT 試験）では、結膜充血に加えて、アレルギー性結膜炎及び渦巻き角膜の発現についても多く認められた。101390002LT 試験において、結膜充血、アレルギー性結膜炎及び渦巻き角膜は治験中止の主な原因となったものの、その多くが軽度であり、治験中止に至った事象は、追跡不能例を除き、回復又は軽快した。さらに、アレルギー性結膜炎及び渦巻き角膜は国内第Ⅲ相試験よりも長期投与試験で発現割合が高かったが、一定期間以降は発現が減少していることを踏まえると、本剤を長期的に使用する上で、これらの事象の発現が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

また、ROCK 阻害作用を有する薬剤であるファスジルの副作用として全身性の出血が知られており、本剤の臨床試験においては、全身性の出血に関する事象として 101390002LT 試験で外傷性くも膜下出血、硬膜下血腫各 1 例が認められ、いずれも重篤な有害事象であったものの、治験薬との因果関係はなしとされた。眼局所の出血に関する事象として、本剤投与時に結膜出血が認められており、長期投与試験で発現割合が高くなる傾向が認められたが（表 23）、いずれも転帰は回復又は軽快であった。以上より、本剤点眼時の出血のリスクは低いと考える。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験において、本剤投与後に認められた主な有害事象として、結膜充血、アレルギー性結膜炎及び渦巻き角膜が認められ、このうち、結膜充血及びアレルギー性結膜炎については、本剤と同様に ROCK 阻害薬であるリバスジル点眼液で既知の事象であり、CS305 試験において、本剤投与時の発現割合はリバスジル群を上回る傾向は認められていない。一方で、渦巻き角膜については、リバスジル点眼液の副作用としては報告されておらず、本剤特有の事象と考えられる。これらの事象は臨床試験において治験中止の主な原因とされていたことを踏まえ、以下の 7.R.2.2～7.R.2.4 において、渦巻き角膜、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、並びにこれらに対する注意喚起の必要性について、引き続き検討する。また、米国添付文書では角膜上皮浮腫に対する注意喚起がなされていることから、角膜上皮浮腫に対する注意喚起の必要性についても 7.R.2.5 で検討する。

7.R.2.2 渦巻き角膜について

申請者は、本剤投与時の渦巻き角膜の発現リスクについて、以下のように説明している。

渦巻き角膜を引き起こす薬剤としてアミオダロンが知られている (Surv Ophthalmol 2017; 62: 286-301)。アミオダロン塩酸塩では、アミオダロンのカチオン性両親媒性薬物構造がリン脂質代謝に係る酵素 (Lysosomal Phospholipase A2 (LPLA2)) とリン脂質の結合を阻害し、リン脂質の代謝が阻害され (Biochim Biophys Acta 2013; 1831: 602-11)、角膜上皮にリン脂質が蓄積することにより渦巻き角膜が発現すると考えられている (J Lipid Res 2021; 62: 100089)。本薬においてもアミオダロンと同様にカチオン性両親媒性薬物構造を有していることに加え、本薬の毒性試験において、アミオダロン誘発性渦巻き角膜の初期像と類似する所見が認められていること (5.R.1 参照) を踏まえると、アミオダロンと同様の機序で渦巻き角膜が生じた可能性が考えられる。

CS305 試験、101390001LT 試験及び 101390002LT 試験における、渦巻き角膜の発現状況は表 25 のとおりであり、国内長期投与試験においては、国内第Ⅲ相試験と比較して、渦巻き角膜の発現割合及び治験中止に至った事象の発現割合は増加する傾向が認められたものの、多くの症例で重症度は軽度であり、重度の事象は認められなかった。また、多くの症例で転帰は回復又は軽快であったことから、可逆性の事象である可能性が高いと考える。

表 25 渦巻き角膜の発現状況 (CS305 試験、101390001LT 試験及び 101390002LT 試験、安全性解析対象集団)

		CS305 試験		101390001LT 試験		101390002LT 試験
		本剤群	リバスジル群	本剤/LAT 群	プラセボ/LAT 群	全体
評価例数		122	123	122	124	260
すべての事象		2 (1.6)	0	9 (7.4)	0	110 (42.3)
重症度	軽度	2 (1.6)	0	9 (7.4)	0	106 (40.8)
	中等度	0	0	0	0	4 (1.5)
	重度	0	0	0	0	0
治験中止に至った事象		0	0	0	0	21 (8.1)
投与中止に至った有害事象		0	0	0	0	22 (8.5)
転帰	回復	2 (1.6)	0	0	0	80 (30.8)
	軽快	0	0	7 (5.7)	0	29 (11.2)
	未回復	0	0	2 (1.6)	0	1 (0.4)

発現例数 (発現割合 (%))

101390002LT 試験における、渦巻き角膜の初回発現時期 (中央値 (最小値、最大値)) は 118.5 日 (15 日、345 日) であり、投与開始から 91~180 日で発現割合が最大になったが、181 日以降は減少し、投与期間の経過に伴って継続的に発現割合が増加する傾向は認められなかった (表 24)。渦巻き角膜が発現した症例のうち転帰が回復であった 80 例について、渦巻き角膜発現から回復に至るまでの日数 (中央値 (最小値、最大値)) は 284.0 日 (13 日、673 日) であった。

また、101390002LT 試験において、治験薬投与後に渦巻き角膜が認められた症例に対する追加観察として、試験眼及び対側眼における最高矯正視力のベースラインからの変化量、NEI VFQ-25 による自覚症状スコア³⁵⁾のベースラインからの変化量、及びコントラスト感度を評価したが、渦巻き角膜の発現によ

35) 視覚に関連した健康関連 QOL を測定する尺度であり、生活場面における視機能と、見え方による身体的・精神的・社会的な生活側面の制限の程度を測定する 12 の領域 (下位尺度) から構成される (Health Qual Life Outcomes 2005; 3: 65)。101390002LT 試験では、NEI VFQ-25 (日本語版 v1.4、自己記入用) が用いられた。

って臨床的に意義のある変化は認められなかった。

なお、101390002LT 試験で渦巻き角膜の発現が認められた 110 例の被験者について、本剤の投与継続の有無別での渦巻き角膜の転帰及び発現から回復までの期間は表 26 のとおりであり、発現から回復までの期間は、投与継続例では投与中止例と比較して長期間となる傾向が認められたが、本剤の投与を継続した場合であっても回復又は軽快に至った症例の割合に投与継続の有無で明らかな差は認められなかった。

表 26 渦巻き角膜の転帰及び発現から回復までの期間 (101390002LT 試験、安全性解析対象集団)

		投与継続例	投与中止例
評価例数		88	22
転帰 ^{a)}	回復	63 (71.6)	16 (72.7)
	軽快	25 (28.4)	5 (22.7)
	未回復	0	1 (4.5)
発現から回復までの期間 ^{b)} (日)		302.0 [13, 673] (63)	193.0 [82, 510] (16)

a) 発現例数 (発現割合 (%))

b) 中央値 [最小値, 最大値] (評価例数)

機構は、渦巻き角膜の発現が視覚に影響を及ぼす可能性はないか、視覚に関連する有害事象の発現との関連について説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように説明した。

101390002LT 試験においては、渦巻き角膜が認められた被験者では追加観察が行われたため有害事象の収集頻度が高かったと考えられること等から厳密な比較は困難であるものの、渦巻き角膜の有無別の視覚に関連する有害事象の発現状況を検討した結果、霧視 (渦巻き角膜あり : 18.2% (20/110 例)、渦巻き角膜なし : 3.3% (5/150 例)、以下同順) 及び視力低下 (16.4% (18/110 例)、3.3% (5/150 例)) について、発現割合に差異がある傾向が認められた。また、渦巻き角膜及び霧視又は視力低下が併発した被験者は 33 例 (渦巻き角膜と霧視が併発した症例 : 15 例、渦巻き角膜と視力低下が併発した症例 : 13 例、渦巻き角膜・霧視・視力低下が併発した症例 : 5 例) であり、すべての症例で渦巻き角膜と、霧視又は視力低下の発現期間が 1 日以上重複していたものの、渦巻き角膜が発現する前に霧視又は視力低下が発現している症例や、霧視又は視力低下が消失後も渦巻き角膜が持続している症例が存在する等、各事象の発現開始時期及び消失時期は完全には重なっていなかった。さらに、渦巻き角膜と併発した霧視及び視力低下は、いずれも重症度は軽度又は中等度であり、視力低下の 1 例 (治験薬との因果関係はなしとされた) を除き、転帰は回復であった。以上より、本剤使用時に、渦巻き角膜の発現が臨床上的問題となる可能性は低いと考え、添付文書にて、本剤の副作用として渦巻き角膜の発現状況を注意喚起することで、渦巻き角膜の発現リスクは管理可能と考えた。なお、本剤投与により霧視が認められていることについては、霧視等が発現した場合にはその症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう添付文書にて注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験 (CS305 試験、101390001LT 試験及び 101390002LT 試験) において認められた渦巻き角膜について、重度の事象は認められておらず、多くの症例で回復又は軽快に至ったものの、渦巻き角膜の発現により治験中止に至った症例も一定数存在した。101390002LT 試験において、渦巻き角膜発現後に本剤の投与を継続した場合であっても回復した症例が一定数認められているものの、渦巻き角膜の発現から回復までの期間は最大で約 20 カ月程度を要しており、渦巻き角膜が認められた被験者において本剤投与を継続した場合、投与を中止した場合と比較して、回復までの期間が延長する傾向が認められている。

また、101390002LT 試験において、渦巻き角膜が発現した症例で必ずしも霧視、視力低下等の視覚障害が生じてはいないものの、渦巻き角膜と霧視又は視力低下の発現が認められた被験者については渦巻き角膜と、霧視又は視力低下の発現時期及び持続期間は重なる傾向が認められていることを踏まえると、渦巻き角膜の発現に伴い霧視及び視力低下等の視覚障害が生じる可能性も否定はできない。

以上より、添付文書において、臨床試験における本剤投与時の渦巻き角膜の発現状況を情報提供するに留まらず、渦巻き角膜とともに霧視、視力低下等の視覚障害の発現が認められる可能性もあることに注意し、本剤の継続投与の可否について慎重に検討する必要があることについて、添付文書及び資材等において注意喚起を行うことが適切であると考え。また、渦巻き角膜の発現にかかわらず、霧視等が発現した場合にはその症状が回復するまでは機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう添付文書及び資材等にて注意喚起することが適切と判断した。

7.R.2.3 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、ROCK 阻害作用に起因する血管平滑筋の収縮抑制に基づく血管拡張作用によるものと考えられる (Nature 1997; 389: 990-4)。

CS305 試験及び 101390002LT 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³⁶⁾の経時変化の結果は表 27 及び表 28 のとおりであった。CS305 試験において、結膜充血ありと判定された被験者の割合は、いずれの評価時期においても、測定された時点のうち、リバスジル群では投与 2 時間後に高くなり、投与 7 時間及び 12 時間後では減少する傾向であった一方、本剤群では投与 12 時間後及び 14 時間後 (11 時) で最も高く、投与 19 時間後においても一定の割合の被験者で結膜充血が認められた。また、投与 12 時間後における結膜充血ありと判定された被験者の割合は、リバスジル群と比較して本剤群で高かった。101390002LT 試験においても、CS305 試験と同様に、本剤投与後の結膜充血所見は、投与 19 時間後においても一定の割合の被験者で認められた。

36) 細隙灯顕微鏡検査による結膜充血の評価基準は以下の程度に分類された。

なし：正常。外見は白く、少数の結膜血管を容易に観察できる

軽度：眼球結膜及び眼瞼結膜のいずれも顕著なピンクから赤色

中等度：眼球結膜及び眼瞼結膜が鮮やかな紅赤色

重度：点状出血を伴う「牛肉のような赤」、眼球結膜及び眼瞼結膜が深赤色で結膜下出血の所見を伴う

表 27 本剤又はリバスジル点眼液投与時の各評価時点における細隙灯顕微鏡による結膜充血所見の経時的推移
(CS305 試験、安全性解析対象集団)

評価 時期	結膜充血の有無 (有の場合は重 症度)		本剤群			リバスジル群		
			投与 12 時間後 (9 時)	投与 14 時間後 (11 時)	投与 19 時間後 (16 時)	投与 12 時間後 (朝投与前) (9 時)	投与 2 時間後 (11 時)	投与 7 時間後 (16 時)
1 週	なし		73.7 (87/118)	66.1 (78/118)	79.7 (94/118)	96.7 (117/121)	81.0 (98/121)	96.7 (117/121)
	あり	軽度	25.4 (30/118)	33.1 (39/118)	20.3 (24/118)	3.3 (4/121)	18.2 (22/121)	3.3 (4/121)
		中等度	0.8 (1/118)	0.8 (1/118)	0	0	0.8 (1/121)	0
		重度	0	0	0	0	0	0
2 週	なし		74.6 (88/118)	72.9 (86/118)	83.9 (99/118)	94.2 (114/121)	81.8 (99/121)	95.9 (116/121)
	あり	軽度	25.4 (30/118)	26.3 (31/118)	16.1 (19/118)	5.8 (7/121)	17.4 (21/121)	4.1 (5/121)
		中等度	0	0.8 (1/118)	0	0	0.8 (1/121)	0
		重度	0	0	0	0	0	0
4 週	なし		78.8 (93/118)	72.9 (86/118)	83.9 (99/118)	95.0 (114/120)	75.0 (90/120)	95.0 (114/120)
	あり	軽度	21.2 (25/118)	26.3 (31/118)	16.1 (19/118)	5.0 (6/120)	24.2 (29/120)	5.0 (6/120)
		中等度	0	0.8 (1/118)	0	0	0.8 (1/120)	0
		重度	0	0	0	0	0	0

% (該当例数/評価例数)

表 28 本剤投与時の各評価時点における細隙灯顕微鏡による結膜充血所見の経時的推移
(101390002LT 試験、安全性解析対象集団、本剤投与例)

評価時点	結膜充血の有無 (有の場合は重症度)		投与 12 時間後 (9 時)	投与 14 時間後 (11 時)	投与 19 時間後 (16 時)
4 週	なし		73.3 (181/247)	72.5 (179/247)	75.3 (186/247)
	あり	軽度	25.5 (63/247)	26.3 (65/247)	23.5 (58/247)
		中等度	1.2 (3/247)	1.2 (3/247)	1.2 (3/247)
		重度	0	0	0
8 週	なし		65.8 (154/234)	67.9 (159/234)	73.4 (171/233)
	あり	軽度	30.3 (71/234)	27.4 (64/234)	22.7 (53/233)
		中等度	3.0 (7/234)	3.8 (9/234)	3.0 (7/233)
		重度	0.9 (2/234)	0.9 (2/234)	0.9 (2/233)
12 週	なし		61.5 (128/208)	61.7 (127/206)	67.8 (139/205)
	あり	軽度	31.3 (65/208)	30.1 (62/206)	26.8 (55/205)
		中等度	7.2 (15/208)	8.3 (17/206)	5.4 (11/205)
		重度	0	0	0
26 週	なし		53.0 (88/166)	52.7 (87/165)	57.1 (93/163)
	あり	軽度	36.1 (60/166)	37.0 (61/165)	34.4 (56/163)
		中等度	10.2 (17/166)	9.7 (16/165)	8.0 (13/163)
		重度	0.6 (1/166)	0.6 (1/165)	0.6 (1/163)
40 週	なし		49.6 (69/139)	50.4 (70/139)	52.5 (73/139)
	あり	軽度	41.7 (58/139)	41.0 (57/139)	39.6 (55/139)
		中等度	7.9 (11/139)	7.9 (11/139)	7.2 (10/139)
		重度	0.7 (1/139)	0.7 (1/139)	0.7 (1/139)
52 週	なし		54.2 (71/131)	55.0 (72/131)	56.5 (74/131)
	あり	軽度	37.4 (49/131)	38.2 (50/131)	38.9 (51/131)
		中等度	8.4 (11/131)	6.9 (9/131)	4.6 (6/131)
		重度	0	0	0

% (該当例数/評価例数)

一方で、CS305 試験、101390001LT 試験及び 101390002LT 試験における、有害事象としての結膜充血の発現状況は表 29 のとおりであり、本剤群とリバスジル群で発現割合に明らかな差異はなく、本剤の長期投与に伴い、発現割合及び治験中止に至った事象の発現割合は増加する傾向が認められたものの、いずれも重症度は軽度又は中等度であり、転帰は回復又は軽快であった。

表 29 結膜充血の発現状況 (CS305 試験、101390001LT 試験及び 101390002LT 試験、安全性解析対象集団)

		CS305 試験		101390001LT 試験		101390002LT 試験
		本剤群	リパスジル群	本剤/LAT 群	プラセボ/LAT 群	全体
評価例数		122	123	122	124	260
すべての事象		67 (54.9)	77 (62.6)	65 (53.3)	8 (6.5)	163 (62.7)
重症度	軽度	65 (53.3)	76 (61.8)	65 (53.3)	8 (6.5)	154 (59.2)
	中等度	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	9 (3.5)
	重度	0	0	0	0	0
治験中止に至った事象		1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	11 (4.2)
投与中止に至った事象		2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	16 (6.2)

発現例数 (発現割合 (%))

以上より、本剤使用時に、結膜充血の発現が臨床上問題となる可能性は低いと判断し、添付文書にて本剤の副作用として結膜充血の発現状況を注意喚起することで、結膜充血の発現リスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

CS305 試験、101390001LT 試験及び 101390002LT 試験において認められた結膜充血は、いずれの事象も軽度又は中等度であり、転帰は回復又は軽快であったものの、結膜充血の発現により治験中止に至った症例が一定割合で認められた。細隙灯顕微鏡検査による結膜充血所見に関しては、CS305 試験において、リパスジル群と比較して、本剤群では結膜充血の持続時間は長くなる傾向が認められ、次の投与までに結膜充血が消退しない被験者も一定数存在する可能性が高い。また、101390002LT 試験では、CS305 試験と比較して結膜充血所見の重症度は高くなる傾向が認められたことを踏まえると、本剤の長期投与により結膜充血の重症度が高くなる可能性は否定できない。

以上より、本剤投与による結膜充血の発現割合は高く、本剤の継続投与により結膜充血が持続する可能性があるものの、臨床試験で認められた結膜充血はほとんどが軽度又は中等度であり、いずれも転帰は回復又は軽快であったこと、また、本剤投与時の結膜充血の発現割合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、当該事象が臨床使用時に大きな問題となる可能性は低い。ただし、本剤の継続投与により結膜充血が持続した場合、角結膜感染等による結膜充血との鑑別が困難となり、診断及び治療に遅れを生じるおそれがあると考えられることから、本剤投与中は定期的に検査を行い、眼痛や眼脂等の自覚症状が出現した際には受診するよう、添付文書及び資材等にて注意喚起を行う必要がある。

7.R.2.4 アレルギー・炎症関連の眼障害について

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について、以下のように説明している。

CS305 試験、101390001LT 試験及び 101390002LT 試験における、アレルギー・炎症関連の眼障害³⁷⁾の発現状況は表 30 のとおりであり、本剤の長期投与に伴い、発現割合及び治験中止に至った事象の発現割合は増加する傾向が認められたものの、いずれの事象においても、重症度は軽度又は中等度であり、多くの事象で転帰は回復又は軽快であった。

37) MedDRA PT「眼瞼炎」、「眼瞼そう痒症」、「アレルギー性眼瞼炎」、「眼瞼湿疹」、「眼瞼紅斑」、「眼そう痒症」、「流涙増加」、「眼脂」、「アレルギー性結膜炎」、「結膜炎」、「結膜浮腫」、「結膜濾胞」、「点状角膜炎」、「角膜びらん」、「角膜障害」、「前房の炎症」、「接触皮膚炎」、「免疫反応」

表 30 アレルギー・炎症関連の眼障害の発現状況
(CS305 試験、101390001LT 試験及び 101390002LT 試験、安全性解析対象集団)

		CS305 試験		101390001LT 試験		101390002LT 試験
		本剤群	リバスジル群	本剤/LAT 群	プラセボ/LAT 群	全体
評価例数		122	123	122	124	260
すべての事象		10 (8.2)	5 (4.1)	18 (14.8)	6 (4.8)	139 (53.5)
重症度	軽度	9 (7.4)	4 (3.3)	18 (14.8)	6 (4.8)	119 (45.8)
	中等度	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	20 (7.7)
	重度	0	0	0	0	0
治験中止に至った事象		2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	51 (19.6)
投与中止に至った事象		2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	57 (21.9)
主な有害事象						
眼そう痒症		2 (1.6)	2 (1.6)	8 (6.6)	0	16 (6.2)
点状角膜炎		2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.6)	4 (3.2)	14 (5.4)
眼脂		2 (1.6)	0	3 (2.5)	0	3 (1.2)
結膜浮腫		2 (1.6)	0	0	0	2 (0.8)
眼瞼炎		1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	0	17 (6.5)
アレルギー性結膜炎		1 (0.8)	0	0	0	75 (28.8)
結膜炎		0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	9 (3.5)
結膜濾胞		0	1 (0.8)	0	0	1 (0.4)
免疫反応		0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	20 (7.7)
流涙増加		0	0	1 (0.8)	0	15 (5.8)
眼瞼紅斑		0	0	1 (0.8)	0	1 (0.4)
眼瞼湿疹		0	0	0	0	7 (2.7)
アレルギー性眼瞼炎		0	0	0	0	6 (2.3)
眼瞼そう痒症		0	0	0	0	6 (2.3)
角膜びらん		0	0	0	0	3 (1.2)
角膜障害		0	0	0	0	2 (0.8)
接触皮膚炎		0	0	0	0	2 (0.8)
前房の炎症		0	0	0	0	1 (0.4)

発現例数（発現割合（%））

以上より、本剤使用時に、アレルギー・炎症関連の眼障害の発現が临床上問題となる可能性は低いと判断した。

機構は、以下のように考える。

アレルギー・炎症関連の眼障害の発現割合は、CS305 試験及び 101390001LT 試験において、リバスジル群又はプラセボ/LAT 群と比較して、本剤群又は本剤/LAT 群で高く、また、101390002LT 試験では、CS305 試験及び 101390001LT 試験と比較して、アレルギー・炎症関連の眼障害の発現割合及び治験中止に至った事象の発現割合が増加する傾向が認められた。しかしながら、いずれの試験においても、本剤投与による重度の事象は認められず、多くの事象で転帰は回復又は軽快であった。また、長期投与により、アレルギー・炎症関連の眼障害の発現割合は増加する傾向が認められているものの、本剤投与時のアレルギー・炎症関連の眼障害の発現割合は、リバスジル点眼液長期投与時のアレルギー・炎症関連の眼障害の発現割合（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）を大きく上回る傾向は認められていない。

以上より、本剤を投与する際には、アレルギー・炎症関連の眼障害が発現した場合に適切な処置が行われるよう、本剤投与により当該事象が発現する可能性があることを注意喚起する必要があると考えるものの、リバ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、アレルギー・炎症関連の眼障害が本剤の臨床使用において大きな問題となる可能性は低い。

7.R.2.5 角膜上皮浮腫について

本剤の国内外の臨床試験では角膜上皮浮腫の発現は認められていないものの、海外添付文書において、角膜上皮浮腫の発現について注意喚起がなされている。機構は、海外製造販売後における当該事象の発現状況とともに、本邦の添付文書における注意喚起の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外での製造販売後に、自発報告、文献報告等により、本剤使用時に角膜上皮浮腫が発現した症例として 58 例の報告があった（2024 年 2 月時点）。重篤と判定された症例は 15 例であり、当該事象の発現後に視力が大幅に低下した症例も認められた。本剤の投与が中止された症例は 44 例であり、このうち 39 例では本剤の中止により回復又は軽快に至った。なお、26 例では De-challenge 陽性（投与中止により事象消失）と判定され（うち 2 例は Re-challenge 陽性（投与再開により事象再発））、本剤投与時のリスクである可能性が示唆された。

本剤による角膜上皮浮腫の発現機序は明らかとはなっていないものの、リパスジル投与時にも発現することが報告されており（Indian J Ophthalmol 2022; 70: 1163-70）、ROCK 阻害作用に起因する可能性が示唆されている（Am J Ophthalmol 2020; 217: 20-6、Digit J Ophthalmol 2022; 28: 34-7）。

また、角膜上皮浮腫の危険因子として、角膜実質浮腫の既往歴及び角膜実質浮腫の素因を有すること、並びに角膜移植及び緑内障ドレーナージ手術等の角膜内皮機能に影響する可能性がある手術歴を有することが報告されており（Am J Ophthalmol 2020; 217: 20-6）、上記の海外製造販売後に報告された症例においても複数の症例で角膜浮腫や眼科手術歴を有していた。

これらの状況を踏まえ、海外添付文書において、製造販売後に添付文書の改訂が行われ、角膜実質浮腫既往症を有する患者又は角膜内皮機能に影響する可能性がある眼科手術後の患者において、角膜上皮浮腫が報告されている旨の注意喚起が追加された。

国内臨床試験において角膜上皮浮腫は発現していないものの、上記の海外での状況等を踏まえ、本邦の添付文書においても、角膜実質浮腫を有する患者又は角膜内皮機能に影響する可能性のある手術歴を有する患者では角膜上皮浮腫及びそれに伴う視力低下を起こすとの報告がある旨を注意喚起する予定である。

機構は以下のように考える。

国内臨床試験において角膜上皮浮腫は認められていないものの、海外製造販売後の発現状況等を踏まえると、日本人患者においても角膜上皮浮腫が発現する可能性は否定できない。また、角膜上皮浮腫は視力障害につながるおそれがあること、また、海外製造販売後の症例報告において角膜実質浮腫の角膜実質浮腫の既往や角膜内皮機能に影響する可能性のある手術歴のない患者においても角膜上皮浮腫の発現が認められていることを踏まえると、添付文書において、重大な副作用として注意喚起するとともに、角膜上皮浮腫を示唆する所見として、視力低下等が認められた場合は受診するよう患者に指導する旨を注意喚起することが適切と判断した。

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。

緑内障による視野障害の進行を抑制するためのエビデンスに基づく唯一確実な治療法は眼圧下降であり（緑内障診療ガイドライン等）、眼圧下降点眼薬による治療がその主体となっている。緑内障診療ガイドラインにおいて、眼圧下降における薬物治療の一般的方針としては、第一選択薬単剤による治療を

開始し、単剤で目標眼圧を達成できない場合に、薬剤の変更又は作用機序の異なる薬剤の追加併用が推奨されている。医療現場では、緑内障治療薬の第一選択薬として FP 受容体作動薬、EP2 受容体作動薬及び β 受容体遮断薬が主に使用されているが、単剤で目標眼圧を達成出来ない場合も多い。また、EP2 受容体作動薬では眼内レンズ挿入眼が、 β 受容体遮断薬では心疾患や呼吸器疾患のある患者がそれぞれ禁忌とされており、これらの薬剤は第一選択にはなりうるものの禁忌や副作用に留意して選択することとされている。加えて、プロスタグランジン関連薬は、虹彩及び眼瞼の色素沈着や睫毛変化、上眼瞼溝深化等の副作用があり、審美上の観点で使用しづらい場合がある。

薬剤の変更又は追加併用にあたっては、まず薬剤の変更を考慮し単剤治療を目指すことが推奨されており、単剤での効果が不十分であるときに、多剤併用療法（配合点眼薬を含む）を行うことが推奨されている（緑内障診療ガイドライン）。一方で、第一選択薬以外で、単剤で 1 日 1 回点眼の既承認薬は存在しないことから、第一選択薬からの薬剤の変更又は追加併用を行う場合は 1 日の点眼回数が増加し、点眼回数の増加はアドヒアランス低下の要因の一つとされている（Ophthalmology 2009; 116: S30-6）。このような状況から、1 日 1 回の点眼で、既存の第一選択薬等と併用可能な新規の眼圧下降点眼薬の開発が望まれている。

本剤は、本薬及び活性代謝物による ROCK に対する阻害作用に加えて、本薬による NET に対する阻害作用を示し、線維柱帯流出路からの房水流出促進、房水産生抑制及び上強膜静脈圧の低下による眼圧下降作用が期待される薬剤である（3.R.1 参照）。本剤 1 日 1 回点眼の臨床試験における以下の臨床試験成績等を踏まえると、本剤は、緑内障治療薬における第一選択薬に次ぐ位置付けとして、第一選択薬が効果不十分又は使用できない患者に使用されることが想定される。

- ・ 101390001LT 試験において、第一選択薬である LAT 点眼液で効果不十分な患者に対して LAT 点眼液に対する本剤の上乗せ効果が示されたこと。
- ・ CS305 試験において、第二選択薬であるリバスジルに対する本剤単独投与の優越性が検証されたこと。
- ・ 国内長期投与試験において、本剤と第一選択薬である LAT 点眼液又は TIM 点眼液併用時の安全性は許容可能であったこと。
- ・ 本剤と TIM 点眼液の有効性及び安全性を比較した 3 つの海外臨床試験（ROCKET-1 試験、ROCKET-2 試験及び ROCKET-4 試験）のうち、ROCKET-1 試験では TIM 点眼液に対する非劣性は示されなかったものの、ROCKET-2 試験及び ROCKET-4 試験では、主解析とされたベースラインの眼圧が 25 mmHg 未満の患者において TIM 点眼液に対する非劣性が示された（Am J Ophthalmol 2019; 200: 130-7、Am J Ophthalmol: 2019; 204: 97-104 等）ことから、本剤の眼圧下降効果は第一選択薬である β 受容体遮断薬に劣らない程度である可能性が示唆されたこと。

以上より、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又は使用できない場合：緑内障、高眼圧症」と設定することが適切と考える。また、効能・効果に関連する注意の項においては、本剤の想定される臨床的位置付けを踏まえ、他の緑内障治療薬で十分な眼圧下降効果が得られない場合、又は副作用等により他の緑内障治療薬の使用が継続不可能な場合に本剤の使用を検討する旨を注意喚起する。

本剤と他の緑内障治療薬との併用については、LAT 点眼液又は TIM 点眼液との併用時に、本剤単独投与と比較して安全性上の問題は認められていないことから、LAT 点眼液及び TIM 点眼液以外のプロス

タノイド受容体関連薬及び β 受容体遮断薬との併用は可能と考えられる。その他の緑内障治療薬については、本剤と併用したときの安全性は検討されておらず現時点で併用可否に関する情報は得られていないが、緑内障診療ガイドラインでは、併用処方時には薬理学的な作用点が同じ薬剤を選択してはならないとされていることを踏まえると、ROCK 阻害薬であるリバスジルとの併用は想定されない。

機構は、以下のように考える。

101390001LT 試験において、LAT 点眼液で効果不十分な患者に対して LAT 点眼液に対する上乘せ効果が示され、CS305 試験において、リバスジルに対する優越性が示されたこと (7.R.1 参照)、また、適切な注意喚起の下であれば安全性も許容可能と考えられること (7.R.2 参照) 等を踏まえると、本剤は、リバスジルと同様に、第一選択薬が効果不十分又は使用できない緑内障又は高眼圧症患者に対する新たな治療選択肢となると判断する。なお、TIM 点眼液に対する本剤の非劣性が示された旨の根拠とされている解析結果は、ベースラインの眼圧が 25 mmHg 未満の患者を対象に実施されたものであることを考慮すると、本邦における緑内障・高眼圧症の患者集団を適切に反映している条件で計画、実施されたものとは言い難く、当該結果から β 受容体遮断薬に対する本剤の眼圧下降効果の程度に関して結論付けることは困難である。

以上より、本剤の効能・効果を「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」とした上で、本剤の臨床的位置付けがより明確となるよう、効能・効果に関連する注意の項において、「プロスタグランジン関連薬や β 遮断薬等の他の緑内障治療薬で効果不十分又は副作用等で使用できない場合に本剤の使用を検討すること。」と注意喚起することが適切と判断した。

なお、第一選択薬が効果不十分又は使用できない緑内障又は高眼圧症患者に対する既存の緑内障治療薬と本剤との使い分けや LAT 点眼液及び TIM 点眼液以外の緑内障治療薬との併用については、現時点では知見が限られることから、これまでに得られている臨床試験成績に加え、製造販売後に得られる情報等も踏まえ、今後、関連学会等において議論されていくことが望まれる。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (CS305 試験及び 101390001LT 試験) 及び国内長期投与試験 (101390002LT 試験) における用法・用量の設定根拠、及び本剤の申請用法・用量の適切性について、以下のように説明している。

用法については、本剤は未変化体だけではなく活性代謝物においても ROCK 阻害作用を有するため、既存の ROCK 阻害薬よりも眼圧下降作用は持続する可能性があると考え、海外臨床試験における本剤の用法は 1 日 1 回点眼とすることとされた。海外臨床試験において、1 回 1 滴、1 日 1 回点眼により、眼圧下降作用が示されたこと (Am J Ophthalmol: 2019; 204: 97-104 等) 等を踏まえ、国内臨床試験においても本剤の用法は、1 回 1 滴、1 日 1 回点眼とした。

用量 (薬液濃度) について、国内第Ⅱ相試験 (CS208 試験) において、投与 4 週後の平均日中眼圧値のベースラインからの変化量は、本薬 0.01% 群、0.02% 群、0.04% 群及びプラセボ群でそれぞれ -4.1、-4.8、-4.8 及び -1.7 mmHg であり、本薬 0.02% 群及び 0.04% 群と比較して、0.01% 群では眼圧下降作用が小さかったこと、及び有害事象の発現割合について、本薬 0.01% 群、0.02% 群、0.04% 群でそれぞれ 38.2% (21/55 例)、50.0% (27/54 例)、70.6% (36/51 例) であり、用量が高くなるほど発現割合の増加が認められたことから、0.02% を選択した。

上記の用法・用量で実施した CS305 試験、101390001LT 試験及び 101390002LT 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.2 及び 7.R.3 参照）から、本剤の本薬濃度は 0.02%とし、申請用法・用量は 1 回 1 滴、1 日 1 回と設定した。

機構は、申請者の説明は理解可能であり、本剤の用法・用量を申請どおり「1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する」と設定することに特段問題はないものとする。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の点を踏まえ、製造販売後に明らかにすべき懸念事項は見出されていないため、本剤の製造販売後調査等を含む追加の医薬品安全性監視活動は実施せず、通常の医薬品安全性監視活動により得られた情報に基づき必要に応じて適切なリスク最小化策を速やかに検討・実施し、医療現場に情報提供することが適切と考える旨を説明している。

- 本薬投与時に特に注意を要する有害事象（7.R.2 参照）について、渦巻き角膜及び角膜上皮浮腫以外には既承認の ROCK 阻害薬における既知のリスクであり、現時点で本薬に特有の安全性の懸念は確認されていないこと。
- 渦巻き角膜及び角膜上皮浮腫の発現状況等については、本剤の臨床試験成績及び海外製造販売後情報から一定程度明らかにされていると考えること。
- 既承認の ROCK 阻害薬（リパスジル点眼液）については、製造販売後の一定の使用実績があり、当該使用実績において日本人患者において新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること。

機構は、以下のように考える。

7.R.1 及び 7.R.2 における検討結果並びに申請者の説明を踏まえ、緑内障又は高眼圧症に対する本剤の使用に当たり、現時点では製造販売後に速やかに明らかにすべき懸念事項はないと考えることから、緑内障又は高眼圧症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. 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書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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 5.3.5.1-3）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「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」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、原体及び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、緑内障及び高眼圧症治療における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。

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 8 年 5 月 8 日

申請品目

〔販 売 名〕	ロープレッサ点眼液 0.02%
〔一 般 名〕	ネタルスジルメシル酸塩
〔申 請 者〕	参天製薬株式会社
〔申請年月日〕	令和 7 年 7 月 30 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」、「7.R.4 用法・用量について」及び「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 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、ROCK 阻害薬投与時の既知のリスクである、結膜充血及びアレルギー・炎症関連の眼障害に加え、渦巻き角膜及び角膜上皮浮腫の発現に注意する必要があるものの、これらの事象に対する適切な注意喚起等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、専門委員から以下の意見が示された。

- 本剤の長期投与により、アレルギー性結膜炎に加え、眼瞼炎の発現頻度が増加する傾向があることについて、リパスジル点眼液と同様に添付文書において注意喚起する必要がある。
- 渦巻き角膜とともに霧視、視力低下等の視覚障害の発現が認められた場合、及び角膜上皮浮腫を示唆する所見として視力低下等の自覚症状が認められた場合の注意喚起 (7.R.2 及び 7.R.5 参照) について、渦巻き角膜と角膜上皮浮腫で自覚症状が認められた場合における対応は同様と考える。したがって、渦巻き角膜や角膜上皮浮腫を示唆する所見として、霧視、視力低下等の自覚症状が認められた場合は、受診するように患者に指導するとともに、投与継続の可否を慎重に判断する旨を注意喚起することが適切である。
- 角膜上皮浮腫の発現機序や角膜内皮に及ぼす影響については明らかとなっていないことから、引き続き検討する必要がある。

以上を踏まえ、機構は、添付文書において、リバスジル点眼液と同様に、アレルギー性結膜炎に加え、眼瞼炎についても本剤の長期投与により発現頻度が高くなる傾向があることについて注意喚起する旨、並びに添付文書及び資材において、渦巻き角膜及び角膜上皮浮腫を示唆する所見として、霧視、視力低下等の自覚症状が認められた場合は、受診するように患者に指導するとともに、投与継続の可否について慎重に判断する旨の注意喚起を行うよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

また、本剤投与による角膜上皮浮腫の発現機序や角膜内皮に及ぼす影響については、製造販売後も引き続き検討し、臨床的に意義のある情報が得られた場合は、医療現場に情報提供するよう申請者に指示した。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

本剤の製造販売後の検討事項について、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 31 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 32 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 31 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
- 渦巻き角膜 - 角膜上皮浮腫	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 32 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。また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年と判断する。

[効能・効果]

次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合：緑内障、高眼圧症

[用法・用量]

1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。

[承認条件]

(修正反映版)

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
ADP	Adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AUC	Area under the concentration versus time curve	血中濃度－時間曲線下面積
BCVA	Best Corrected Visual Acuity	最高矯正視力
C/D 比	Cup to Disc Ratio	陥凹乳頭径比
C _{max}	Maximum concentration	最高血中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CS208 試験	—	AR-13324-CS208 試験
CS305 試験	—	AR-13324-CS305 試験
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
EP2	Prostaglandin EP2	プロスタグランジン EP2
ETDRS	early treatment diabetic retinopathy study	—
FOB	Functional observational battery	機能観察総合評価法
FP	Prostaglandin F _{2α} receptor	プロスタグランジン F _{2α}
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HEK293 細胞	Human embryonic kidney 293 細胞	ヒト胎児腎臓由来細胞 293
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal 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
ICH Q1E ガイドライン	—	「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）
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	Intent-to-treat	—
Ki	Inhibition constant	阻害定数
LAT 点眼液	—	ラタノプロストを 0.005%含有する点眼剤
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
MDCK	Madin-Darby canine kidney	イヌ腎臓尿細管上皮由来
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	Master file	原薬等登録原簿
mmHg	Millimeters of Mercury	水銀柱ミリメートル
MMRM	Mixed models repeated measures	反復測定混合効果モデル
MS	Mass spectrometry	質量分析
NET	Norepinephrine Transporter	ノルエピネフリントランスポーター（ノルアドレナリントランスポーター）

NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
PIF	Photo irritation factor	光毒性係数
PT	Preferred Term	基本語
RH	Relative humidity	相対湿度
ROCK	Rho-associated protein kinase	—
S9	Submitochondrial fraction	サブミトコンドリア画分
SD	Sprague Dawley	—
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TIM 点眼液	—	チモロールマレイン酸塩を（チモロールとして 0.5%）含有する点眼剤
t_{max}	Maximum concentration time	最高血中濃度到達時間
UV	Ultraviolet spectrophotometry	紫外吸光度測定法
UVA	Ultraviolet A	紫外線 A 波
UVB	Ultraviolet B	紫外線 B 波
VFQ-25	Visual Function Questionnaire 25	米国国立眼研究所の視覚機能質問票
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
緑内障診療ガイドライン	—	緑内障診療ガイドライン（第 5 版）日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン改訂委員会 編
プラセボ/LAT 群	—	101390001LT 試験において、プラセボと LAT 点眼液を併用して点眼した群
本剤	—	ロープレッサ点眼液 0.02%
本剤/LAT 群	—	101390001LT 試験において、本剤と LAT 点眼液を併用して点眼した群
本剤/LAT 併用	—	101390002LT 試験において、本剤と LAT 点眼液を併用して点眼した群（グループ 3）
本剤/TIM 併用	—	101390002LT 試験において、本剤と TIM 点眼液を併用して点眼した群（グループ 4）
本薬	—	ネタルスジルメシル酸塩
リパスジル点眼液	—	リパスジル塩酸塩水和物を（リパスジルとして 0.4%）含有する点眼剤