ロープレッサ点眼液 0.02%

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は参天製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

参天製薬株式会社

目次

1.5　開発の経緯 3
1.5.1　起原又は発見の経緯 3
1.5.2　開発の経緯 4
1.5.3　本剤の特徴のまとめ 14
1.5.4　参考文献 19

Confidential

表 1.5-1. 開発の経緯で用いた略語一覧

略語又は用語	略さない表現又は定義
AR-13503	ネタルスジルの活性代謝物
AR-13165	ネタルスジルのラセミ体
AR-13084	AR-13503 のラセミ体
^{14}C-STN1013900 点眼液	有効成分として ^{14}C 標識したネタルスジルメシル酸塩を含有する点眼液
^{14}C-STN1013900 溶液	有効成分として ^{14}C 標識したネタルスジルメシル酸塩を含有する静脈内投与液
CAI	Carbonic Anhydrase Inhibitor（炭酸脱水酵素阻害薬）
C_{max}	Maximum concentration（最高濃度）
CYP	Cytochrome P450（チトクロム P450）
DUES	Deepening of the upper eyelid sulcus（上眼瞼溝深化）
EVP	Episcleral venous pressure（上強膜静脈圧）
FP 受容体	Prostaglandin $F_{2\alpha}$ receptor（プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 受容体）
GLP	Good Laboratory Practice（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
NET	Norepinephrine transporter（ノルエピネフリントランスポーター）
NTG	Normal tension glaucoma（正常眼圧緑内障）
OAG	Open-Angle Glaucoma（開放隅角緑内障）
OHT	Ocular Hypertension（高眼圧症）
PG324 点眼液	有効成分として 0.02%ネタルスジル/0.005%ラタノプロストを含有する点眼液
POAG	Primary Open-Angle Glaucoma（原発開放隅角緑内障）
ROCK	Rho-associated protein kinase（Rho 関連キナーゼ）
STN1013900 点眼液	有効成分としてネタルスジルメシル酸塩を含有する点眼液
STN1013900 溶液	有効成分としてネタルスジルメシル酸塩を含有する静脈内投与液
$T_{1/2}$	Elimination half-life（消失半減期）
UVB	Ultraviolet B（紫外線 B 波）

Confidential

1.5 開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 緑内障の病態と治療の現状及び未充足ニーズ

緑内障は、視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患である。緑内障は、世界の失明原因の第2位を占めており、2013年の推定患者数は6,430万人で、2040年には1億1180万人に増加すると予想されている[1]。日本でも緑内障は失明原因の第1位であり[2]、40歳以上の日本人における緑内障の有病率は5.0%〔原発開放隅角緑内障（以下、POAG）3.9%、原発閉塞隅角緑内障0.6%、続発緑内障0.5%〕、高眼圧症（以下、OHT）は0.8%であった[3][4]。

Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) [5]、Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) [6]及びEarly Manifest Glaucoma Trial (EMGT) [7]等の複数の大規模臨床試験で示されるように、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、眼圧下降点眼薬による治療がその主体となっている。また、緑内障診療ガイドライン（第5版）において眼圧下降治療における薬物治療の一般的方針としては、第一選択薬として単剤での治療を開始し、単剤で目標眼圧を達成できない場合に、薬剤の切替えあるいは作用機序の異なる薬剤の追加併用が推奨されている[8]。

現在、プロスタノイドFP受容体作動薬（FP作動薬）、プロスタノイドEP2受容体選択性作動薬（EP2作動薬）、交感神経β受容体遮断薬（β遮断薬）、Rhoキナーゼ阻害薬（ROCK阻害薬）、交感神経α2受容体作動薬（α2作動薬）、炭酸脱水酵素阻害薬（CAI）及び副交感神経作動薬等の眼圧下降点眼薬が存在する。これら薬剤の房水動態への薬理作用はそれぞれ異なっており、房水流出路に作用するもの（FP作動薬、EP2作動薬、ROCK阻害薬、α2作動薬及び副交感神経作動薬）や房水産生抑制作用を有するもの（β遮断薬、α2作動薬及びCAI）がある。一般的に、POAGやOHTには、FP作動薬が第一選択薬として推奨される。その主な理由は、優れた眼圧下降作用を有し、1日1回投与で使用しやすいこと等である。続いてEP2作動薬及びβ遮断薬も第一選択になり得る[8][9]。

薬剤の効果がない場合、効果が不十分な場合、あるいは薬剤耐性が生じた場合には、まず薬剤の変更を考慮し単剤（単薬）治療を目指すことが推奨されている。また、単剤（単薬）での効果が不十分であるときには多剤併用療法（配合点眼薬を含む）を行うことが推奨されている。一方で、現在第一選択薬以外には単剤（単薬）で1日1回点眼の製品は存在しないことから、第一選択薬からの変更を行う場合は1日の点眼回数が増加する。また、多剤併用療法（配合点眼薬を含む）においては、プロスタノイド受容体関連薬とβ遮断薬の配合点眼剤以外は、1日1回点眼の製品は存在しないことから、1日の点眼回数が増加する。点眼回数が増加すると、アドヒアランスが低下することが知られており[10]、このことは緑内障の薬物治療における課題の一つとなっている。また、眼圧下降薬にはそれぞれ特徴的な副作用が知られており、治療上の課題となっている。例えばFP作動薬は、睫毛の伸長、眼瞼及び虹彩の色素沈着並びに上眼瞼溝深化（DUES）等の審美上の副作用を有することから使用が忌避されることがある。β遮断薬は、心血管系及び呼

吸器系の合併症を有する患者には禁忌であり、これらを合併することが多い高齢の緑内障患者には使用できないことが多い。また、多剤併用療法においてFP作動薬と併用した場合の、既存薬の追加効果が限定的であることも課題とされている。

これらの課題を解決するため、1日1回点眼で、単剤（単薬）で強力な眼圧下降作用を有し、かつ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現在も必要とされている。参天製薬株式会社（以下、参天製薬）は、このような医療上の未充足ニーズを満たすため、STN1013900点眼液の開発を開始した。

1.5.1.2 起原及び開発の背景

ネタルスジルメシル酸塩は、Alcon Inc.（以下、Alcon社）が創出した化合物である。0.02%ネタルスジルを含有する1日1回投与の点眼液は、緑内障及び高眼圧症に対する眼圧下降剤として、アメリカで2017年に新薬として承認され、販売されている（販売名：Rhopressa®）。同製品はヨーロッパにおいても2019年に承認され、販売されている（販売名：Rhokiinsa®）。また、0.02%ネタルスジルと0.005%ラタノプロストを配合した1日1回投与の点眼液は緑内障及び高眼圧症に対する眼圧下降剤として、2019年にアメリカで（販売名：Rocklatan®）、2021年にヨーロッパで（販売名：Roclanda®）承認され、販売されている。

1.5.2 開発の経緯

参天製薬株式会社はAlcon社からネタルスジルメシル酸塩を導入し、緑内障及び高眼圧症に対する眼圧下降剤（STN1013900点眼液）として日本での開発を開始した。

PMDA相談での指導・助言に基づき、日本で第Ⅱ相試験（AR-13324-CS208）及び第Ⅲ相試験（AR-13324-CS305、101390001LT及び101390002LT）を実施し、日本人における本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、承認申請に至った。

STN1013900点眼液の開発の経緯を図 1.5-1に示した。

試験項目 ＼ 年			[redacted]																
品質試験	原薬	安定性																	
	製剤	製剤化検討																	
		安定性																	
非臨床試験	薬理試験																		
	吸収・分布・代謝・排泄																		
	毒性試験	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																	
臨床試験	外国	外国第Ⅰ相試験（AR-13324-CS102、参考試験）																	
		外国第Ⅰ相反復投与試験（AR-13324-CS103、評価試験）																	
		外国第Ⅰ相単回及び反復投与試験（AR-13324-CS104、評価試験）																	
		外国第Ⅱ相試験（AR-13324-CS204、参考試験）								9									
		外国第Ⅱ相用量設定試験（AR-13324-CS205、参考試験）									11～	～10							
		外国第Ⅱ相比較試験（AR-13324-CS206、参考試験）									9～	～4							
		外国第Ⅲ相試験（AR-13324-CS301、参考試験）						6～	～3										
		外国第Ⅲ相試験（AR-13324-CS302、参考試験）						6～		～3									
		外国第Ⅲ相試験（AR-13324-CS303、参考試験）						8～		～12									
		外国第Ⅲ相試験（AR-13324-CS304、参考試験）							8～	～12									

Confidential

試験項目 ＼ 年																			
		外国第Ⅲ相観察研究（AR-13324-OBS01、参考試験）																	
	国内	国内第Ⅱ相用量設定試験（AR-13324-CS208、評価試験）												3～9					
	国内	国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験（AR-13324-CS305、評価試験）													11～	～7			
	国内	国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験（101390001LT、評価試験）														5～	～5		
	国内	国内第Ⅲ相長期投与試験（101390002LT、評価試験）														5～			～11

図中のグレー網掛けは実施期間を、数字は開始月・終了月を示す。

図 1.5-1. STN1013900 点眼液　開発の経緯図

Confidential

1.5.2.1 当局相談

1.5.2.1.1 [redacted]相談（[redacted]、対面助言：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]について、指導・助言を得た。

1.5.2.1.2 [redacted]相談（[redacted]、対面助言：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]並びに[redacted]について、指導・助言を得た。

1.5.2.1.3 [redacted]相談（[redacted]、対面助言：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]について、指導・助言を得た。

1.5.2.1.4 [redacted]相談（[redacted]、対面助言：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]について、指導・助言を得た。

1.5.2.2 品質に関する試験

1.5.2.2.1 原薬開発

規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル、液体クロマトグラフィー）、純度試験（[redacted]、類縁物質、鏡像異性体、[redacted]、[redacted]）、[redacted]、水分、微生物限度、定量法を設定した。

ネタルスジルメシル酸塩は、淡黄色～白色の粉末で、含量は[redacted]%（液体クロマトグラフィー）である。

ネタルスジルメシル酸塩は加速試験で 12 ヵ月、長期保存試験で 60 ヵ月まで安定であったことから、リテスト期間を 5 年間（60 ヵ月間）とする。

1.5.2.2.2 製剤開発

申請製剤は、容器、中栓及びキャップで構成された 3 ピース点眼容器に充填されたネタルスジルを 0.02%含有する水性点眼液である。添加剤として緩衝剤、等張化剤、防腐剤及び pH 調節剤を配合した。

規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（液体クロマトグラフィー）、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、類縁物質）及び定量法を設定した。

本剤は加速試験で6ヵ月、長期保存試験で12ヵ月まで安定であった。長期保存試験が申請の時点で継続中であることから、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成15年6月3日付医薬審発第0603004号）に基づき、長期保存試験結果がカバーする期間に6ヵ月を外挿し、暫定的に有効期間を1.5年間（18ヵ月間）とする。

1.5.2.3 非臨床試験

1.5.2.3.1 薬理試験

ネタルスジル及びその活性代謝物であるAR-13503のヒトROCK1、ヒトROCK2に対する阻害活性（Ki値）は1.19 nmol/L、1.72 nmol/L（ネタルスジル）及び0.12 nmol/L、0.13 nmol/L (AR-13503) であり、AR-13503の阻害活性はネタルスジルに比較してそれぞれ9.9倍および13.2倍と高活性であった。また、ネタルスジルはヒトノルエピネフリントランスポーター (NET) に対する阻害活性（IC_{50}値）は1.15 µmol/Lであった。正常眼圧ウサギを用いた房水動態試験（トノグラフィー法）及び房水動態試験（リカバリー法）において、0.02% STN1013900点眼投与による統計的に有意な房水流出率（C値）の増大 (56%) 及び房水産生の低下 (50%) が認められた。これら検討結果から、STN1013900点眼液は、ROCK阻害作用に基づく線維柱帯流出路を介した房水流出促進及びネタルスジルのNET阻害作用に基づいた房水産生抑制によって眼圧下降作用を示すことが明らかとなり、ネタルスジルはROCK/NETデュアル阻害薬であることが確認された。ネタルスジルの一部は、眼組織で代謝を受け、さらに強力なROCK阻害作用を有するAR-13503となる。したがって、ヒトにおいて1日1回点眼で24時間にわたり安定して眼圧をコントロールするSTN1013900点眼液の強力かつ持続的な眼圧下降作用は、ネタルスジルの物理化学的及び薬理学特性、すなわちネタルスジルのROCK/NETデュアル阻害による房水流出促進作用及び房水産生抑制作用に続き、AR-13503の強力なROCK阻害による房水流出促進作用が発揮されることに起因していると考えられた。

安全性薬理試験については、GLPを遵守して実施された。中枢神経系及び呼吸器系の影響について、ラットを用いた7日間反復静脈内投与試験にて評価した。その結果、最高用量の10 mg/kg/dayまで中枢神経系及び呼吸数への影響は認められなかった。心血管系への影響について、イヌを用いた単回静脈内投与試験にて評価した。その結果、12.5 mg/kg/day以上の用量で血圧の低下及び心拍数の増加が認められた。血圧の低下はネタルスジルのROCK阻害作用に起因するものであり、心拍数の増加は血圧の低下に伴う副次的効果と考えられた。以上より、安全性薬理試験では薬理作用に起因する心血管系への影響が認められたが、無影響量での全身曝露量と本剤の臨床用法用量での全身曝露量の間に十分な安全域があり、本剤の臨床使用時における安全性上の懸念はないと考えられた。

1.5.2.3.2 薬物動態試験

有色ウサギに ^{14}C-STN1013900 点眼液を単回点眼したとき、血液及び血漿中放射能濃度は、それぞれ点眼後 0.25 時間及び 0.5 時間に C_{max} に達した後、緩やかに消失した。有色ウサギ及びサルに STN1013900 点眼液をそれぞれ 6 ヵ月及び 9 ヵ月反復点眼したとき、ほとんどの試料において、血漿中ネタルスジル及び AR-13503 濃度は定量下限未満となり、全身曝露は極めて低いことが明らかとなった。

有色ウサギに ^{14}C-STN1013900 点眼液を単回点眼したとき、ほとんどの眼組織中放射能濃度は点眼後 0.25–0.5 時間で C_{max} に達し、房水中放射能濃度は点眼後 8 時間に C_{max} に達した。点眼後の眼組織中放射能濃度は、角膜が最も高く、次いで結膜、虹彩毛様体、網脈絡膜、房水、硝子体、及び水晶体の順に高値を示し、メラニン色素含有組織である虹彩毛様体及び網脈絡膜中放射能濃度の $T_{1/2}$ は、メラニン色素非含有組織よりも長い傾向を示した。また、有色ウサギに ^{14}C-STN1013900 点眼液を反復点眼したとき、ほとんどの眼組織中放射能濃度は最終点眼時に定常状態に達していると考えられたものの、メラニン色素含有組織である網脈絡膜は、最終点眼時においても蓄積傾向を示した。有色ラットに ^{14}C-STN1013900 溶液を単回静脈内投与したとき、大部分の組織における放射能濃度は、投与後 0.5–1 時間に C_{max} に達したのち、放射能濃度は投与後 168 時間において定量下限未満又は定量下限付近まで減少したものの、一部組織においては放射能の消失は緩やかであると考えられた。副腎（皮質）及び包皮腺、並びにメラニン色素含有組織では、投与後 168 時間まで放射能濃度がほとんど消失しなかった。STN1013900 点眼液をサルに 9 ヵ月間反復点眼したときに眼局所に重篤な所見は認められなかったこと、ラットに STN1013900 溶液を 28 日間反復静脈内投与したときに、被験物質投与に関連した全身における変化は認められなかったことから、眼局所及び全身安全性に影響を及ぼす懸念はないと考えられた。

各動物種及びヒト肝ミクロソームとネタルスジルをインキュベーションしたとき、いずれにおいてもネタルスジルが代謝されるとともに AR-13503 が生成したことから、肝ミクロソーム中でネタルスジルは AR-13503 に代謝されると考えられた。また、AR-13503 を肝ミクロソームと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 濃度は初濃度と同程度の値を示したことから、AR-13503 は CYP 等の酵素で代謝されないと考えられた。各動物種及びヒト摘出角膜とネタルスジルをインキュベーションしたとき、いずれにおいてもネタルスジルは時間とともに代謝されたことから、ネタルスジルは角膜中で代謝されると考えられた。ネタルスジル、AR-13165（ネタルスジルのラセミ体）及び AR-13084（AR-13503 のラセミ体）は、CYP 代謝活性を阻害する可能性を有するものの、STN1013900 点眼液点眼後のネタルスジル及び AR-13503 の全身曝露は極めて低いことから、CYP 阻害による薬物相互作用の懸念はないと考えられた。

有色ウサギに ^{14}C-STN1013900 点眼液を単回点眼したとき、点眼後 168 時間までに尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 12.43%及び 61.81%が排泄されたことから、ネタルスジルの主排泄経路は糞中と考えられた。

1.5.2.3.3 毒性試験

本剤及びその有効成分であるネタルスジルメシル酸塩の毒性試験は、ICH M3 ガイドラインに従って単回投与毒性試験を除き GLP を遵守して実施された。反復投与毒性試験として、臨床投与経路である点眼投与時の毒性を評価するために、ウサギを用いた 7 日間、28 日間、3 ヵ月間及び 6 ヵ月間反復点眼試験、及びサルを用いた 7 日間、1 ヵ月間及び 9 ヵ月間反復点眼試験を実施した。なお、ウサギ 3 ヵ月間反復点眼試験では PG324 点眼液（0.02%ネタルスジル/0.005%ラタノプロスト）を投与した。その結果、いずれの動物種においても結膜充血及び角膜混濁を含む眼刺激性症状が認められた。これらの変化はいずれも臨床適用濃度では軽度かつ一過性の回復性変化であり、ウサギでは臨床適用濃度の 0.02%（点眼回数は 1 日 2 回）、サルでは臨床適用濃度の 2 倍の 0.04%（点眼回数は 1 日 2 回）での忍容性が確認された。また、0.005%ラタノプロスト配合による新たな毒性は認められなかった。なお、これら反復点眼試験において全身性の所見は認められなかった。全身への毒性作用をより詳細に評価するために、ラットを用いた 7 日間及び 28 日間反復静脈内投与試験及びイヌを用いた 7 日間及び 28 日間反復静脈内投与試験を実施した。その結果、心血管系への影響及び投与部位の腫脹が認められたものの、無毒性量での全身曝露量と本剤の臨床用法用量での全身曝露量の間に十分な安全域があり、本剤の臨床使用時における安全性上の懸念はないと考えられた。遺伝毒性評価として *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験を実施し、いずれも陰性であった。がん原性試験は実施しなかったが、本剤の全身曝露が極めて低い等の理由から発がん性懸念はないと判断した。生殖発生毒性試験では、ラット及びウサギの胚・胎児試験において、流産の兆候、子宮重量の減少、体重増加抑制傾向、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、生存胎児率の減少及び胎児重量の減少が認められたものの、無毒性量での全身曝露量と本剤の臨床用法用量での全身曝露量の間に十分な安全域があり、本剤の臨床使用時における安全性上の懸念はないと考えられた。光毒性試験では、UVB への曝露を増加させた条件における *in vitro* 光毒性評価において潜在的な光毒性が懸念されたものの十分な安全域があること、臨床試験において光毒性に起因する副作用は認められていないことから、臨床使用における安全性上の懸念はないと考えられた。以上より、本剤の臨床適用に際しては、用法用量を守って適正に使用することにより、安全性上の大きな懸念は生じないものと考えられた。

1.5.2.4 臨床試験

1.5.2.4.1 評価試験

1.5.2.4.1.1 AR-13324-CS103（外国第 I 相反復投与試験）

日系アメリカ人の健康被験者を対象に、0.02%及び 0.04% STN1013900 点眼液（1 日 1 回）の全身曝露量及び 8 日間反復点眼したときの眼局所及び全身安全性を評価した。その結果、日系アメリカ人被験者における投与後のネタルスジルの全身曝露は低く、0.02%及び 0.04% STN1013900 点眼液の 1 日 1 回点眼の安全性と忍容性が確認された。

1.5.2.4.1.2 AR-13324-CS104（外国第Ⅰ相単回及び反復投与試験）

アメリカ国内の日本人/日系アメリカ人の健康被験者を対象に、0.02%及び0.04% STN1013900点眼液（1日1回）の眼局所及び全身安全性をプラセボと比較した。本試験では、第1期に単回投与し、7日間の休薬期間後、第2期で7日間投与した。その結果、0.02%及び0.04% STN1013900点眼液の1日1回点眼の安全性と忍容性が確認された。

1.5.2.4.1.3 AR-13324-CS208（国内第Ⅱ相用量設定試験）

日本人のOAG又はOHT患者を対象に、0.01%、0.02%及び0.04% STN1013900点眼液（1日1回）を4週間点眼した時の安全性、眼圧下降作用及び至適濃度を評価した。その結果、0.01%、0.02%及び0.04% STN1013900点眼液は、プラセボと比較して有意な眼圧下降作用を示した。0.01% STN1013900点眼液の眼圧下降作用は、0.02%及び0.04% STN1013900点眼液より小さかった。有害事象はほとんどが軽度であり、STN1013900点眼液の用量が大きいほど発現割合が高かった。これらの結果から、STN1013900点眼液の1日1回点眼は、日本人被験者においても有効性及び安全性が確認された。また、STN1013900点眼液の日本人集団における至適濃度は0.02%であると考えられた。

1.5.2.4.1.4 AR-13324-CS305（国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験）

日本人のPOAG及びOHT患者を対象に、0.02% STN1013900点眼液（1日1回）と0.4%リパスジル点眼液（1日2回）を4週間点眼した時の有効性及び安全性を比較評価した。その結果、投与後4週の平均日中眼圧において、0.02% STN1013900点眼液の1日1回点眼は0.4%リパスジル点眼液の1日2回点眼と比較して有意な眼圧下降作用を示し、優越性が検証された。さらに、投与後すべての時点において、0.4%リパスジル点眼液よりも眼圧下降作用が大きいことが確認された。また、安全性及び忍容性に問題はないと考えられた。

1.5.2.4.1.5 101390001LT（国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験）

日本人における0.005%ラタノプロスト点眼液で眼圧下降作用が不十分なPOAG又はOHT患者を対象に、0.005%ラタノプロスト点眼液（1日1回）併用下での、0.02% STN1013900点眼液（1日1回）の眼圧下降作用におけるプラセボ点眼液に対する優越性を4週間にわたり検証し、安全性についても評価した。その結果、0.02% STN1013900点眼液は、0.005%ラタノプロスト点眼液との併用下において、プラセボ点眼液と比較して統計的に有意な眼圧下降作用を示し、プラセボに対する優越性が検証され、ラタノプロスト点眼液に対する上乗せ効果が認められた。また、安全性については、0.02% STN1013900点眼液はプラセボ点眼液に比べて有害事象及び副作用の発現が多くみられたものの、安全性及び忍容性に問題はないと考えられた。

1.5.2.4.1.6 101390002LT（国内第Ⅲ相長期投与試験）

日本人におけるPOAG（広義）（POAG又はNTG）、落屑緑内障、色素緑内障又はOHT患者を対象に、0.02%STN1013900点眼液（1日1回）を単独又はプロスタノイド受容体関連薬（0.005%ラタノプロスト点眼液）、β遮断薬（0.5%チモロール点眼液）のいずれかとの併用投与時の安全性及び眼圧下降作用を52週間にわたって評価した。その結果、単剤療法及び0.005%ラタノプロスト点眼液並びに0.5%チモロール点眼液との併用療法のいずれにおいても、52週間に

わたり安定した眼圧下降作用を有することが示された。また、単剤療法においてベースライン日中眼圧に関わらず、眼圧下降作用を示すことが確認された。加えて、0.005%ラタノプロスト点眼液及び0.5%チモロール点眼液との併用療法において、相加的に眼圧下降作用を示すことが確認された。安全性については、治験使用薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象はなかった。また、結膜充血、アレルギー性結膜炎及び渦巻き角膜が高頻度に認められたが、程度はほとんどが軽度であり、追跡不能例を除き全例軽快/回復したことから、0.02% STN1013900 点眼液単剤療法及び0.005%ラタノプロスト点眼液又は0.5%チモロール点眼液との併用療法の 52 週までの安全性に大きな懸念はないと考えられた。

1.5.2.4.2 外国における臨床試験（参考試験）

1.5.2.4.2.1 AR-13324-CS102（外国第Ⅰ相試験）

アメリカの健康被験者を対象に、0.02% STN1013900 点眼液（1 日 1 回）を 7 日間投与した時の房水動態に及ぼす影響をプラセボと比較して評価した。その結果、0.02% STN1013900 点眼液は、眼圧下降、房水流量の減少、房水流出の増加、及び上強膜静脈圧 (EVP) の低下を示し、プラセボと比較して統計的な有意差が確認された。安全性についても大きな懸念はなかった。

1.5.2.4.2.2 AR-13324-CS204（外国第Ⅱ相試験）

アメリカの OAG 又は OHT 患者を対象に、0.02% STN1013900 点眼液（1 日 1 回）の 7 日間投与後の 24 時間にわたる眼圧下降作用をプラセボと比較して評価した。その結果、STN1013900 群のベースラインからの変化量は、24 時間にわたってすべての時点でプラセボと比較して統計的な有意差が確認され、0.02% STN1013900 点眼液の 24 時間にわたる眼圧下降作用が認められた。また、安全性及び忍容性に問題はないと考えられた。

1.5.2.4.2.3 AR-13324-CS205（外国第Ⅱ相用量設定試験）

アメリカ国内の日本人／日系アメリカ人の OAG 又は OHT 患者を対象に、0.02% 及び 0.04% STN1013900 点眼液（1 日 1 回）を 28 日間投与した時の安全性、眼圧下降作用、及び臨床使用時の至適濃度を評価した。本試験では、0.02% 及び 0.04% STN1013900 点眼液の 1 日 1 回点眼は、プラセボと比較して有意な眼圧下降作用を示した。また、0.02%及び 0.04% STN1013900 点眼液の安全性及び忍容性は概ね良好であった。

1.5.2.4.2.4 AR-13324-CS206（外国第Ⅱ相比較試験）

アメリカの POAG 又は OHT 患者を対象に、0.02% STN1013900 点眼液（1 日 1 回）を 7 日間投与した時の線維柱帯を介した房水流出への作用をプラセボと比較評価した。また、安全性、眼圧下降作用及び上強膜静脈圧 (EVP) への作用をプラセボと比較評価した。その結果、0.02% STN1013900 点眼液は、プラセボと比較して有意な線維柱帯を介した房水流出の増加、眼圧下降作用及び EVP の低下を示した。安全性についても大きな懸念はなかった。

1.5.2.4.2.5 AR-13324-CS301（外国第Ⅲ相試験）

アメリカの OAG 又は OHT 患者を対象に、0.02% STN1013900 点眼液（1 日 1 回）を 3 ヵ月間投与した時の眼圧下降作用及び安全性を、0.5%チモロール点眼液（1 日 2 回）と比較評価した。

その結果、0.02% STN1013900 点眼液の 1 日 1 回点眼は、すべての眼圧測定時点において臨床的に意義があり、統計的にも有意なベースラインからの眼圧下降が認められた。また、ベースライン眼圧が 23 mmHg 以下の集団及びベースライン眼圧が 25 mmHg 未満の集団では、0.5%チモロール点眼液の 1 日 2 回点眼に対する非劣性が示された。安全性に大きな懸念はなかった。

1.5.2.4.2.6 AR-13324-CS302（外国第Ⅲ相試験）

アメリカの OAG 又は OHT 患者を対象に、0.02% STN1013900 点眼液（1 日 1 回又は 1 日 2 回）又は 0.5%チモロール点眼液（1 日 2 回）を 3 ヵ月間点眼した時の眼圧下降作用を比較評価した。また、0.02% STN1013900 点眼液（1 日 1 回又は 1 日 2 回）を 12 ヵ月間点眼した時の安全性を評価した。その結果、0.02% STN1013900 点眼液（1 日 1 回及び 1 日 2 回）の眼圧下降作用における 0.5%チモロール点眼液に対する非劣性が確認された。また、眼圧下降作用は投与後 12 ヵ月まで維持された。安全性について、0.02% STN1013900 点眼液（1 日 1 回）と比較して 0.02% STN1013900 点眼液（1 日 2 回）では治験中止率がより高かったことから、忍容性は 0.02% STN1013900 点眼液（1 日 1 回）の方が高いと考えられた。0.02% STN1013900 点眼液（1 日 1 回）の忍容性は良好であった。これらの結果から、STN1013900 点眼液の 0.5%チモロール点眼液に対する眼圧下降作用における非劣性及び STN1013900 点眼液の至適用法が 1 日 1 回であることが示された。

1.5.2.4.2.7 AR-13324-CS303（外国第Ⅲ相試験）

カナダの OAG 又は OHT 患者を対象に、0.02% STN1013900 点眼液（1 日 1 回及び 1 日 2 回）を 12 ヵ月間点眼した時の安全性を 0.5%チモロール点眼液（1 日 2 回）と比較評価した。その結果、0.02% STN1013900 点眼液（1 日 1 回及び 1 日 2 回）の安全性と忍容性が確認された。また 0.02% STN1013900 点眼液（1 日 1 回）は 0.02% STN1013900 点眼液（1 日 2 回）と比較して安全性及び忍容性がより良好であった。

1.5.2.4.2.8 AR-13324-CS304（外国第Ⅲ相試験）

アメリカの OAG 又は OHT 患者を対象として 0.02% STN1013900 点眼液（1 日 1 回）を 3 ヵ月間点眼した時の眼圧下降作用、及び 6 ヵ月間点眼した時の安全性を 0.5%チモロール点眼液（1 日 2 回）と比較評価した。その結果、0.02% STN1013900 点眼液（1 日 1 回）の眼圧下降作用における 0.5%チモロール点眼液（1 日 2 回）に対する非劣性が確認された。安全性、忍容性も良好であった。

1.5.2.4.2.9 AR-13324-OBS01（外国第Ⅲ相観察研究）

AR-13324-CS301 試験及び AR-13324-CS302 試験で渦巻き角膜が発現した被験者を対象に、追加の安全性データを収集した。その結果、STN1013900 点眼液で発現した渦巻き角膜は、視機能に対する臨床的に意義のある影響は示さなかった。

1.5.3 本剤の特徴のまとめ

1.5.3.1 非臨床試験からの特徴及び有用性

1.5.3.1.1 新規作用機序の眼圧下降剤である

STN1013900 点眼液は眼圧下降剤として初の作用機序である ROCK 阻害作用及び NET 阻害作用の両方を有する薬剤である。眼圧下降機序として、非臨床試験で ROCK 阻害作用による主要房水排出経路である線維柱帯を介した房水流出の促進、及び NET 阻害作用による房水産生の抑制が確認されている。また、臨床試験 (AR-13324-CS206) で、ROCK 阻害及び NET 阻害作用による上強膜静脈圧 (EVP) の下降作用が確認されている。

STN1013900 点眼液を点眼したとき、ネタルスジルは ROCK 阻害及び NET 阻害活性によって眼圧下降作用を発揮するが、これに加えて、眼局所における代謝により生成した AR-13503 はより強力な ROCK 阻害活性により眼圧下降作用を発揮する。

このように、STN1013900 点眼液は、ネタルスジルの ROCK 阻害及び NET 阻害活性に加え、活性代謝物の AR-13503 による ROCK 阻害活性のブースト効果によって、強力かつ持続的な眼圧下降作用を効果的に発揮する画期的な新規作用機序の薬剤である。

1.5.3.2 臨床試験からの特徴及び有用性

1.5.3.2.1 1 日 1 回投与製剤である

国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) において 1 日 1 回の STN1013900 点眼液の点眼で 0.005%ラタノプロスト点眼液に対する眼圧下降作用の相加効果が検証された。国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) では、STN1013900 点眼液単剤の 1 日 1 回点眼で、長期に渡る安定した眼圧下降作用が確認された。また、0.005%ラタノプロスト点眼液又は 0.5%チモロール点眼液との併用においても、それぞれの薬剤に対する STN1013900 点眼液の 1 日 1 回点眼での相加効果が確認された。

また、外国第Ⅱ相試験 (AR-13324-CS204) では、STN1013900 点眼液の 1 日 1 回点眼で 24 時間にわたり安定した眼圧下降作用を有することが確認されている。

最小限の点眼回数（1 日 1 回）で、強力かつ長期間安定した眼圧下降作用を有することの臨床上のメリットは以下が挙げられる。

- 緑内障治療の課題の一つである、点眼アドヒアランス低下に対して有効である
- 既存の緑内障点眼治療（第一選択薬、第二選択薬及び配合点眼液）と STN1013900 点眼液との併用療法を検討するいずれの場合においても、点眼スケジュールを変更することなく治療強化が可能である

このように 1 日 1 回点眼で強力かつ長期間安定した眼圧下降作用を有することは、既存の第二選択薬では実現できていない特徴であり、緑内障治療上のアンメットニーズを満たし得る STN1013900 点眼液の最大のメリットである。

1.5.3.2.2 強力な眼圧下降作用を有する

1.5.3.2.2.1 既存の第二選択薬である0.4%リパスジル点眼液（グラナテック®点眼液：1日2回点眼）よりも強力な眼圧下降作用を有する

既存の第二選択薬であり ROCK 阻害薬である 0.4%リパスジル点眼液（グラナテック®点眼液：1 日 2 回点眼）と ROCK/NET デュアル阻害薬である STN1013900 点眼液（1 日 1 回点眼）を比較した国内第Ⅲ相試験 (AR-13324-CS305) において、STN1013900 点眼液の 0.4%リパスジル点眼液に対する眼圧下降作用における優越性が検証された。投与後 4 週の平均日中眼圧 (LS Mean) は、STN1013900 群で 15.96 mmHg、リパスジル群で 17.71 mmHg であり統計的な有意差が確認され、その群間差（両側 95%信頼区間）は-1.74 (-2.17～-1.31) mmHg であった。すなわち、STN1013900 点眼液（1 日 1 回点眼）は、0.4%リパスジル点眼液（1 日 2 回点眼）よりも少ない点眼回数で、より強力な眼圧下降作用を有することが確認された。

また、外国第Ⅲ相試験（AR-13324-CS302 及び AR-13324-CS304）で眼圧下降作用における 0.5%チモロール点眼液との非劣性が検証されている。このことからも、STN1013900 点眼液は 1 日 1 回点眼で既存の第二選択薬よりも強力な眼圧下降作用を持ち、その効果は第一選択薬に劣らない程度である可能性が示唆される。

以上より、STN1013900 点眼液は第一選択薬が効果不十分又は使用できない場合に、1 日 1 回点眼で強力な眼圧下降作用を有する新しい治療選択肢として、緑内障治療上の価値があると考える。

1.5.3.2.2.2 他の緑内障治療薬との併用において強力な相加的眼圧下降作用を有する

国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) では、0.005%ラタノプロスト点眼液で眼圧下降作用が不十分な POAG 又は OHT 患者において、0.005%ラタノプロスト点眼液と STN1013900 点眼液の併用群は 0.005%ラタノプロスト点眼液単剤群と比較して優れた眼圧下降作用を示し、0.005% ラタノプロスト点眼液に対する上乗せ効果が確認された。緑内障診療ガイドライン[8]では、FP 作動薬に 2 剤目を追加投与した場合の相加効果のメタアナリシスの結果として、β 遮断薬又は炭酸脱水酵素阻害薬の相加効果はいずれも-1～-1.5 mmHg 程度であったことが報告されているが、本試験で STN1013900 点眼液が 0.005%ラタノプロスト点眼液に対して確認された相加効果〔4 週の平均日中眼圧 (LS Mean) の群間差（両側 95%信頼区間）〕は-2.36 (-2.83～-1.88) mmHg であった。また、国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) では、STN1013900 点眼液と 0.005% ラタノプロスト点眼液又は 0.5%チモロール点眼液との併用群は、STN1013900 点眼液単剤群と比較していずれも相加的な眼圧下降作用が確認され、その作用は長期的に安定していた。STN1013900 点眼液と 0.005%ラタノプロスト点眼液又は 0.5%チモロール点眼液との長期併用投与において、副作用の増強は認められなかった。

0.005%ラタノプロスト点眼液はぶどう膜強膜路の流出促進を作用機序とする薬剤であり、同様の作用機序を有するプロスタノイド受容体関連薬、α1 遮断薬及び α2 作動薬との併用においても、STN1013900 点眼液は相加的かつ長期的に安定した眼圧下降作用が期待できると考えられる。また、0.5%チモロール点眼液は房水産生抑制による眼圧下降作用機序を有する緑内障治療薬であり、同様の眼圧下降作用機序を有する β 遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬及び α2 作動薬との併

用においてもSTN1013900点眼液は相加的かつ長期的に安定した眼圧下降作用が期待できると考えられる。

以上より、STN1013900点眼液は作用機序の異なる緑内障治療薬との併用において強力な相加的眼圧下降作用が期待でき、併用療法のアンメットニーズを満たす新たな選択肢を提供できると考える。

1.5.3.2.2.3 低ベースライン眼圧患者に対しても強力な眼圧下降作用を有する

ベースライン眼圧別の眼圧下降作用の比較結果から、比較的低眼圧の患者においても強力な眼圧下降作用を示すことが確認された（AR-13324-CS305及び101390001LT）。また、外国第Ⅲ相試験（AR-13324-CS302及びAR-13324-CS304）ではSTN1013900点眼液は低ベースライン眼圧患者において、0.5%チモロール点眼液に劣らない眼圧下降作用が確認された。

以上、比較的低眼圧の患者においても強力な眼圧下降作用を発揮できることから、日本人に多い正常眼圧緑内障患者に対しての新たな選択肢としても価値があると考えられる。

1.5.3.2.3 長期的に安定した眼圧下降作用が持続する

国内第Ⅲ相長期投与試験（101390002LT）では、STN1013900点眼液単剤治療群並びに、STN1013900点眼液と0.005%ラタノプロスト点眼液又は0.5%チモロール点眼液との併用群の長期にわたる良好な眼圧下降作用が確認された。また、STN1013900点眼液と0.005%ラタノプロスト点眼液又は0.5%チモロール点眼液との長期併用投与において、副作用の増強は認められず、単剤及び併用の長期使用における安全性に大きな問題がないことが確認された。また、低眼圧ベースライン患者を対象にした投与群において、長期的かつ安定的なSTN1013900点眼液の眼圧下降作用が確認された。

以上、STN1013900点眼液は単剤及び併用において長期的に安定した眼圧下降作用を有することから、長期間の眼圧コントロールを必要とされる緑内障の治療に必要な要件を有していると考える。

1.5.3.2.4 第一選択薬であるFP作動薬及びβ遮断薬に特徴的な副作用の懸念がない

FP作動薬に特徴的な副作用として、眼局所の色素沈着、多毛、上眼瞼溝深化が知られているが、STN1013900点眼液の長期投与においてこれらの副作用は認められなかった。β遮断薬の特徴的な副作用として喘息発作の誘発、増悪等の呼吸器系、あるいは徐脈、心不全増悪等の循環器系の全身性の副作用が問題とされるが、STN1013900点眼液の長期投与においてこれらの副作用は認められなかった。したがって、STN1013900点眼液は第一選択薬が効果不十分な場合又は使用できない場合に、FP作動薬及びβ遮断薬に特徴的な副作用の懸念のない新たな治療の選択肢を提供できる。

Confidential

1.5.3.3 本剤の使用に際して想定されるリスク

1.5.3.3.1 結膜充血

結膜充血はSTN1013900点眼液で最も高頻度に認められた有害事象である。発現割合は、併合解析1（短期投与試験）のSTN1013900群で49.4%（87/176例）で、長期投与試験(101390002LT)で62.7%（163/260例）であった。重症度はほとんどが軽度であった（併合解析1：軽度85例、中等度2例、高度0例、長期投与試験：軽度154例、中等度9例、高度0例）。結膜充血により中止に至った症例の割合は、併合解析1のSTN1013900群で0.6%（1/176例）、長期投与試験で4.2%（11/260例）であった。長期投与試験での追跡不能例1例（軽度）を除いた全例でSTN1013900点眼液の投与中又は投与中止/終了後に軽快又は回復した。

以上から、結膜充血は発現頻度の高い事象であるものの、STN1013900点眼液を使用するうえで問題となる可能性は低いと考えられた。

1.5.3.3.2 渦巻き角膜

渦巻き角膜は短期投与試験と比較して長期投与試験(101390002LT)で発現割合が上昇した有害事象である。発現割合は長期投与試験で42.3%（110/260例）であり、重症度はほとんどが軽度であった（軽度106例、中等度4例、高度0例）。渦巻き角膜により中止に至った症例の割合は、8.1%（21/260例）であった。転居による追跡不能例1例（軽度）を除いた全例でSTN1013900点眼液の投与中又は投与中止/終了後に軽快又は回復した。渦巻き角膜の初発発現の時期別集計では、投与開始から91～180日で発現割合が最大となり、181日以降は発現割合が減少した。渦巻き角膜の発現中又は発現前後のNational Eye Institute Visual Function Questionnaire(VFQ-25)、最高矯正視力、コントラスト感度、渦巻き角膜のグレード分類・位置を評価した結果、渦巻き角膜と視機能との関連は認めなかった。

以上、渦巻き角膜は長期投与試験で発現割合の上昇がみられたものの一定期間以降の発現割合は減少しており、視機能への影響を認めない可逆的な有害事象であることから、STN1013900点眼液を使用するうえで問題となる可能性は低いと考えられた。

1.5.3.3.3 アレルギー性結膜炎

アレルギー性結膜炎は長期投与試験(101390002LT)で発現割合が上昇した有害事象である。長期投与試験での発現割合は28.8%（75/260例）であり、重症度はほとんどが軽度であった（軽度61例、中等度14例、高度0例）。アレルギー性結膜炎により中止に至った症例の割合は、16.2%（42/260例）であった。全例がSTN1013900点眼液の投与中又は投与中止/終了後に回復した。アレルギー性結膜炎の初発発現の時期別集計では、投与開始から31～90日で発現割合が最大となり、181日以降は発現割合が減少した。

以上、アレルギー性結膜炎は長期投与試験で発現割合の上昇がみられたものの一定期間以降の発現割合は減少しており、可逆的な有害事象であることから、STN1013900点眼液を使用するうえで問題となる可能性は低いと考えられた。

Confidential

1.5.3.4 STN1013900 点眼液の臨床的意義

STN1013900 点眼液は、眼圧下降剤として初の作用機序である ROCK 阻害作用及び NET 阻害作用の両方を有する緑内障治療薬である。ROCK/NET デュアル阻害による主要房水排出経路である線維柱帯を介した房水流出促進作用、房水産生抑制作用、EVP の下降作用、並びに代謝による ROCK 阻害活性のブースト効果により、1 日 1 回点眼で、長期間安定した眼圧下降作用を示し、既存の第二選択薬である 0.4%リパスジル点眼液（グラナテック®点眼液：1 日 2 回点眼）よりも強力な眼圧下降作用が確認された新規作用機序の薬剤である。

また、STN1013900 点眼液は、第一選択薬として広く使用されている 0.005%ラタノプロスト点眼液又は 0.5%チモロール点眼液との併用療法において、いずれの組み合わせにおいても長期的に安定した相加的な眼圧下降作用が確認された。さらに、ベースライン眼圧別の眼圧下降作用の比較結果から、比較的低眼圧の患者においても強力な眼圧下降作用を発揮できることが確認された。

安全性面では本剤の点眼において、結膜充血、渦巻き角膜、アレルギー性結膜炎といった眼局所での有害事象の発現が認められたものの、重症度はほとんどが軽度であり、いずれも可逆性であることから、STN1013900 点眼液の治療上の問題となる可能性は低いと考えられる。一方、FP 作動薬の課題である虹彩や眼瞼周辺皮膚の色素沈着や睫毛異常伸長、上眼瞼溝深化 (DUES) といった容貌に変化が生じる副作用や、β 遮断薬の課題である呼吸器系（喘息発作の誘発・増悪）や心血管系（心不全、洞性徐脈などの増悪）などの全身性の副作用は STN1013900 点眼液では認めなかった。

緑内障の眼圧下降治療において、1 日 1 回点眼で、既存の第二選択薬よりも強力な眼圧下降作用を有し、既存薬において治療継続の妨げとなる容貌の変化や呼吸器系・心血管系の副作用がない薬剤は今までになかったことから、上記の特徴を有する STN1013900 点眼液は、臨床現場で第一選択薬に次ぐ重要な選択肢になり得ると考える。STN1013900 点眼液と 0.005%ラタノプロスト点眼液又は 0.5%チモロール点眼液との併用においては、相加的で長期にわたり安定した眼圧下降作用が確認され、安全性についても単剤投与時と比較して副作用の増強はなかったことから、併用による治療強化時にも有用な選択肢となり得る。また、本剤の用法が 1 日 1 回であることは、多剤併用療法時に点眼回数の増加を最小化でき、1 日の中での点眼スケジュールも維持可能であることから、緑内障治療の課題であるアドヒアランス低下に対しても臨床的に価値のある新薬である。

1.5.3.5 まとめ

以上のことから、STN1013900 点眼液は臨床的意義が明確で、リスクに比してベネフィットが勝ると考えられることから、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」、用法・用量を「1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。」として製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.4 参考文献

(1) Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. 2014;121:2081-90.

(2) Morizane Y, Morimoto N, Fujiwara A, Kawasaki R, Yamashita H, Ogura Y, et al. Incidence and causes of visual impairment in Japan: the first nation-wide complete enumeration survey of newly certified visually impaired individuals. Jpn J Ophthalmol. 2019;63:26-33.

(3) Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al; The Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi study. Ophthalmology. 2004;111:1641-8.

(4) Yamamoto T, Iwase A, Araie M, Suzuki Y, Abe H, Shirato S, et al; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The Tajimi study report 2: prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population. Ophthalmology. 2005;112:1661-9.

(5) The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am J Ophthalmol. 2000;130:429-40.

(6) Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The ocular hypertension treatment study. A randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2002;120(6):701-13.

(7) Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E, et al.; the Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: The Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol. 2003;121(1):48-56.

(8) 緑内障診療ガイドライン（第 5 版）. 日本眼科学会雑誌. 2022;126:85-177.

(9) Alm A. Latanoprost in the treatment of glaucoma. Clinical Ophthalmology. 2014;8:1967-85.

(10) Tsai JC. A comprehensive perspective on patient adherence to topical glaucoma therapy. Ophthalmology. 2009 Nov;116(11 Suppl):S30-6.

1.6　外国の使用状況

ネタルスジルメシル酸塩を有効成分とする本剤は、緑内障・高眼圧症患者を対象に米国、欧州、英国、タイ、韓国、シンガポール及び香港の世界7つの国と地域で承認を取得している（2025年5月現在）。

外国での承認状況を表 1.6-1 に示す。また、米国における Rhopressa の添付文書を 1.6.1 に、その和訳を 1.6.2 に示す。

表 1.6-1. 外国での承認状況

国名	販売名	承認日	効能・効果	濃度	用法・用量
米国	Rhopressa®	2017年12月18日	開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者における上昇した眼圧の下降	0.02%	1回1滴1日1回
欧州[a]	Rhokiinsa®	2019年11月19日	原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の成人患者における上昇した眼圧の下降	0.02%	1回1滴1日1回
英国[b]	Rhokiinsa®	2021年1月1日	原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の成人患者における上昇した眼圧の下降	0.02%	1回1滴1日1回
タイ	Rhopressa®	2023年1月6日	開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者における上昇した眼圧の下降	0.02%	1回1滴1日1回
韓国	Rhopressa®	2023年2月3日	開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者における上昇した眼圧の下降	0.02%	1回1滴1日1回
シンガポール	Rhopressa®	2023年7月4日	原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者における上昇した眼圧の下降	0.02%	1回1滴1日1回
香港	Rhopressa®	2024年6月19日	原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の成人患者における上昇した眼圧の下降	0.02%	1回1滴1日1回

[a]オーストリア、ベルギー、ブルガリア、キプロス、チェコ、クロアチアデンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイスランド、アイルランド、イタリア、ラトビア、リヒテンシュタイン、リトアニア、ルクセンブルク、マルタ、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、北アイルランド

[b]英国ライセンスには、イギリスのイングランド、スコットランド、ウェールズが含まれる。この英国ライセンスは、もともとは2019年11月19日に欧州として中央審査にて承認された。2021年1月1日は、ブレグジット後、EUライセンスを継承し、英国にて承認された日であり、その日からサンセット条項が計算される。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use RHOPRESSA® safely and effectively. See full prescribing information for RHOPRESSA®.

RHOPRESSA® (netarsudil ophthalmic solution) 0.02%, for topical ophthalmic use
Initial U.S. Approval: 2017

----------RECENT MAJOR CHANGES----------
Warnings and Precautions, Epithelial Corneal Edema (5.1) 9/2024

----------INDICATIONS AND USAGE----------
RHOPRESSA® is a Rho kinase inhibitor indicated for the reduction of elevated intraocular pressure in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
One drop into the affected eye(s) once daily in the evening. (2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Ophthalmic solution containing netarsudil 0.02%. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
None. (4)

----------ADVERSE REACTIONS----------
The most common adverse reaction is conjunctival hyperemia (53%). Other common adverse reactions, approximately 20% include: corneal verticillata, instillation site pain, and conjunctival hemorrhage. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Alcon Laboratories, Inc. at 1-800-757-9195, or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 9/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Epithelial Corneal Edema
5.2 Bacterial Keratitis
5.3 Use with Contact Lenses
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE
RHOPRESSA is indicated for the reduction of elevated intraocular pressure (IOP) in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
The recommended dosage is one drop in the affected eye(s) once daily in the evening.

If one dose is missed, treatment should continue with the next dose in the evening. Twice a day dosing is not well tolerated and is not recommended. If RHOPRESSA is to be used concomitantly with other topical ophthalmic drug products to lower IOP, administer each drug product at least 5 minutes apart *[see Patient Counseling Information (17)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
Ophthalmic solution containing netarsudil 0.02% (0.2 mg/mL).

4 CONTRAINDICATIONS
None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Epithelial Corneal Edema
Epithelial corneal edema, described as honeycomb or bullous, has been reported in some patients with pre-existing corneal stromal edema or following ocular procedures that could affect corneal endothelial function. Epithelial corneal edema typically resolves upon discontinuation of RHOPRESSA. Advise patients to notify their physician if they experience eye pain or decreased vision while using RHOPRESSA. *[see Adverse Reactions (6.2) and Patient Counselling Information (17)]*.

5.2 Bacterial Keratitis
There have been reports of bacterial keratitis associated with the use of multiple-dose containers of topical ophthalmic products. These containers had been inadvertently contaminated by patients who, in most cases, had a concurrent corneal disease or a disruption of the ocular epithelial surface *[see Patient Counseling Information (17)]*.

5.3 Use with Contact Lenses
Contact lenses should be removed prior to instillation of RHOPRESSA and may be reinserted 15 minutes following its administration.

6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The most common ocular adverse reaction observed in controlled clinical studies with RHOPRESSA dosed once daily was conjunctival hyperemia which was reported in 53% of patients. Six percent of patients discontinued therapy due to conjunctival hyperemia. Other common (approximately 20%) ocular adverse reactions reported were: corneal verticillata, instillation site pain, and conjunctival hemorrhage. Instillation site

erythema, corneal staining, blurred vision, increased lacrimation, erythema of eyelid, and reduced visual acuity were reported in 5-10% of patients.

Corneal Verticillata
Corneal verticillata occurred in approximately 20% of the patients in controlled clinical studies. The corneal verticillata seen in RHOPRESSA-treated patients were first noted at 4 weeks of daily dosing. This reaction did not result in any apparent visual functional changes in patients. Most corneal verticillata resolved upon discontinuation of treatment.

6.2 Postmarketing Experience
The following adverse reactions have been identified during postmarketing use of RHOPRESSA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Eye disorders: Epithelial corneal edema has been reported in some patients with pre-existing corneal stromal edema or following ocular procedures that could affect corneal endothelial function *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
Risk Summary
There are no available data on RHOPRESSA use in pregnant women to inform any drug associated risk; however, systemic exposure to netarsudil from ocular administration is low *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Intravenous administration of netarsudil to pregnant rats and rabbits during organogenesis did not produce adverse embryofetal effects at clinically relevant systemic exposures *(see Data)*.

Data
Animal Data
Netarsudil administered daily by intravenous injection to rats during organogenesis caused abortions and embryofetal lethality at doses ≥0.3 mg/kg/day (126-fold the plasma exposure at the recommended human ophthalmic dose [RHOD], based on C_{max}). The no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) for embryofetal development toxicity was 0.1 mg/kg/day (40-fold the plasma exposure at the RHOD, based on C_{max}).

Netarsudil administered daily by intravenous injection to rabbits during organogenesis caused embryofetal lethality and decreased fetal weight at 5 mg/kg/day (1480-fold the plasma exposure at the RHOD, based on C_{max}). Malformations were observed at ≥3 mg/kg/day (1330-fold the plasma exposure at the RHOD, based on C_{max}), including thoracogastroschisis, umbilical hernia and absent intermediate lung lobe. The NOAEL for embryofetal development toxicity was 0.5 mg/kg/day (214-fold the plasma exposure at the RHOD, based on C_{max}).

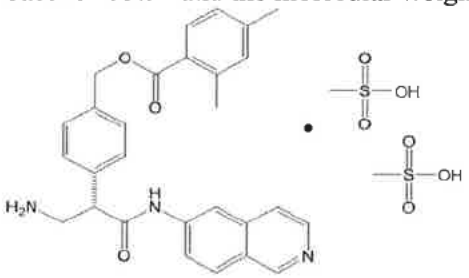
8.2 Lactation
Risk Summary
There are no data on the presence of RHOPRESSA in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. However, systemic exposure to netarsudil following topical ocular administration is low *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, and it is not known whether measurable levels of netarsudil would be present in maternal milk following topical ocular administration.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for RHOPRESSA and any potential adverse effects on the breast-fed child from RHOPRESSA.

8.4 Pediatric Use
Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 18 years have not been established.

8.5 Geriatric Use
No overall differences in safety or effectiveness have been observed between elderly and other adult patients.

11 DESCRIPTION
Netarsudil is a Rho kinase inhibitor. Its chemical name is (S)-4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-yl-amino)-1-oxopropan-2-yl) benzyl 2,4-dimethylbenzoate dimesylate. The molecular formula of the free base is $C_{28}H_{27}N_3O_3$ and the molecular formula of the dimesylate is $C_{30}H_{35}N_3O_9S_2$. The molecular weight of the free base is 453.54 and the molecular weight of the dimesylate is 645.74. The chemical structure is:



Netarsudil dimesylate is a light yellow-to-white powder that is freely soluble in water, soluble in methanol, sparingly soluble in dimethyl formamide, and practically insoluble in dichloromethane and heptane.

RHOPRESSA (netarsudil ophthalmic solution) 0.02% is supplied as a sterile, isotonic, buffered aqueous solution of netarsudil dimesylate with a pH of approximately 5 and an osmolality of approximately 295 mOsmol/kg. It is intended for topical application in the eye. Each mL of RHOPRESSA contains 0.2 mg of netarsudil (equivalent to 0.28 mg of netarsudil dimesylate). Benzalkonium chloride, 0.015%, is added as a preservative. The inactive ingredients are: boric acid, mannitol, sodium hydroxide to adjust pH, and water for injection.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
Netarsudil is a rho kinase inhibitor, which is believed to reduce IOP by increasing the outflow of aqueous humor through the trabecular meshwork. The exact mechanism is unknown.

12.3 Pharmacokinetics
Absorption

The systemic exposures of netarsudil and its active metabolite, AR-13503, were evaluated in 18 healthy subjects after topical ocular administration of RHOPRESSA 0.02% once daily (one drop bilaterally in the morning) for 8 days. There were no quantifiable plasma concentrations of netarsudil (lower limit of quantitation (LLOQ) 0.100 ng/mL) post dose on Day 1 and Day 8. Only one plasma concentration at 0.11 ng/mL for the active metabolite was observed for one subject on Day 8 at 8 hours post-dose.

Metabolism

After topical ocular dosing, netarsudil is metabolized by esterases in the eye.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term studies in animals have not been performed to evaluate the carcinogenic potential of netarsudil. Netarsudil was not mutagenic in the Ames test, in the mouse lymphoma test, or in the *in vivo* rat micronucleus test. Studies to evaluate the effects of netarsudil on male or female fertility in animals have not been performed.

14 CLINICAL STUDIES

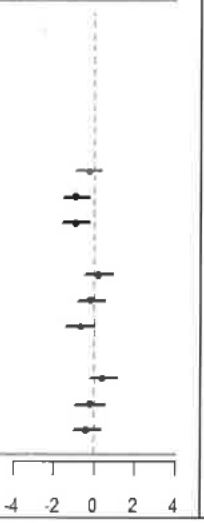
RHOPRESSA 0.02% was evaluated in three randomized and controlled clinical trials, namely AR-13324-CS301 (NCT 02207491, referred to as Study 301), AR-13324-CS302 (NCT 02207621, referred to as Study 302), and AR-13324-CS304 (NCT 02558374, referred to as Study 304), in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Studies 301 and 302 enrolled subjects with baseline IOP lower than 27 mmHg and Study 304 enrolled subjects with baseline IOP lower than 30 mmHg. The treatment duration was 3 months in Study 301, 12 months in Study 302, and 6 months in Study 304.

The three studies demonstrated up to 5 mmHg reductions in IOP for subjects treated with RHOPRESSA 0.02% once daily in the evening. For patients with baseline IOP < 25 mmHg, the IOP reductions with RHOPRESSA 0.02% dosed once daily were similar to those with timolol 0.5% dosed twice daily (see Table 1). For patients with baseline IOP equal to or above 25 mmHg, however, RHOPRESSA 0.02% resulted in smaller mean IOP reductions at the morning time points than timolol 0.5% for study visits on Days 43 and 90; the difference in mean IOP reduction between the two treatment groups was as high as 3 mmHg, favoring timolol.

Table 1: Mean IOP Change from Baseline of Study Eye (mmHg) by Visit and Time

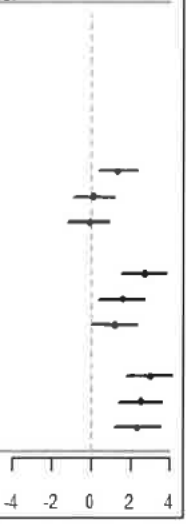
Study 301: Subjects with Baseline IOP < 25 mmHg

Visit	Rhopressa (N=113)	Timolol (N=124)	Difference (95% CI) Rhopressa - Timolol
Baseline			
8am	22.4	22.5	
10am	21.3	21.1	
4pm	20.6	20.5	
Change From Baseline			
Day 15			
8am	-5.1	-4.7	-0.3 (-0.9, 0.3)
10am	-5.0	-4.2	-0.9 (-1.5, -0.3)
4pm	-4.4	-3.4	-0.9 (-1.6, -0.3)
Day 43			
8am	-4.5	-4.7	0.2 (-0.5, 0.9)
10am	-4.3	-4.2	-0.2 (-0.8, 0.5)
4pm	-4.0	-3.3	-0.7 (-1.4, 0.0)
Day 90			
8am	-4.2	-4.6	0.4 (-0.2, 1.1)
10am	-3.9	-3.7	-0.2 (-0.9, 0.5)
4pm	-3.6	-3.2	-0.4 (-1.0, 0.3)



Study 301: Subjects with Baseline IOP >= 25 and < 27 mmHg

Visit	Rhopressa (N=69)	Timolol (N=64)	Difference (95% CI) Rhopressa - Timolol
Baseline			
8am	25.1	25.1	
10am	23.9	23.6	
4pm	23.7	23.3	
Change From Baseline			
Day 15			
8am	-4.3	-5.7	1.3 (0.4, 2.3)
10am	-4.9	-5.0	0.1 (-0.9, 1.2)
4pm	-4.7	-4.6	-0.1 (-1.2, 0.9)
Day 43			
8am	-3.3	-6.0	2.7 (1.5, 3.8)
10am	-3.7	-5.3	1.6 (0.4, 2.7)
4pm	-3.7	-4.8	1.2 (0.0, 2.3)
Day 90			
8am	-2.6	-5.5	3.0 (1.8, 4.1)
10am	-2.2	-4.7	2.5 (1.4, 3.6)
4pm	-2.6	-4.9	2.3 (1.2, 3.5)



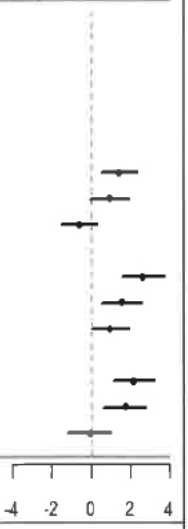
Study 302: Subjects with Baseline IOP < 25 mmHg

Visit	Rhopressa (N=129)	Timolol (N=142)	Difference (95% CI) Rhopressa - Timolol
Baseline			
8am	22.5	22.5	
10am	21.3	21.3	
4pm	20.4	20.7	
Change From Baseline			
Day 15			
8am	-4.5	-4.9	0.4 (-0.2, 1.0)
10am	-4.6	-4.4	-0.2 (-0.8, 0.4)
4pm	-3.9	-3.8	-0.1 (-0.6, 0.5)
Day 43			
8am	-4.6	-5.1	0.5 (-0.1, 1.1)
10am	-4.4	-4.7	0.3 (-0.3, 0.9)
4pm	-3.5	-4.0	0.5 (-0.1, 1.1)
Day 90			
8am	-4.3	-5.1	0.8 (0.1, 1.5)
10am	-4.3	-4.4	0.1 (-0.5, 0.8)
4pm	-3.4	-3.7	0.3 (-0.4, 1.0)



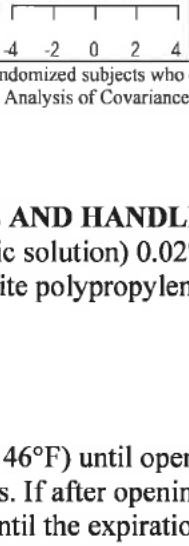
Study 302: Subjects with Baseline IOP >= 25 and < 27 mmHg

Visit	Rhopressa (N=77)	Timolol (N=75)	Difference (95% CI) Rhopressa - Timolol
Baseline			
8am	25.1	25.2	
10am	24.0	23.9	
4pm	23.5	23.3	
Change From Baseline			
Day 15			
8am	-4.5	-5.9	1.4 (0.5, 2.3)
10am	-4.5	-5.4	0.9 (-0.1, 1.9)
4pm	-4.9	-4.3	-0.6 (-1.5, 0.3)
Day 43			
8am	-3.4	-5.9	2.6 (1.5, 3.7)
10am	-3.8	-5.3	1.5 (0.5, 2.6)
4pm	-3.9	-4.9	0.9 (0.0, 1.9)
Day 90			
8am	-3.4	-5.6	2.1 (1.1, 3.2)
10am	-3.5	-5.3	1.7 (0.6, 2.8)
4pm	-4.4	-4.3	-0.1 (-1.2, 1.0)



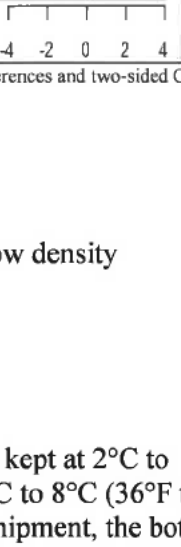
Study 304: Subjects with Baseline IOP < 25 mmHg

Visit	Rhopressa (N=186)	Timolol (N=187)	Difference (95% CI) Rhopressa - Timolol
Baseline			
8am	22.4	22.4	
10am	21.1	21.3	
4pm	20.7	20.7	
Change From Baseline			
Day 15			
8am	-4.7	-4.9	0.2 (-0.4, 0.8)
10am	-4.5	-4.5	0.0 (-0.5, 0.5)
4pm	-4.4	-3.8	-0.6 (-1.1, -0.1)
Day 43			
8am	-4.6	-4.8	0.3 (-0.3, 0.8)
10am	-4.3	-4.3	-0.1 (-0.6, 0.5)
4pm	-4.1	-4.0	-0.1 (-0.6, 0.4)
Day 90			
8am	-4.5	-5.2	0.6 (0.0, 1.2)
10am	-4.1	-4.5	0.4 (-0.2, 0.9)
4pm	-3.9	-3.9	0.0 (-0.6, 0.5)



Study 304: Subjects with Baseline IOP >= 25 and < 30 mmHg

Visit	Rhopressa (N=120)	Timolol (N=130)	Difference (95% CI) Rhopressa - Timolol
Baseline			
8am	26.3	26.0	
10am	25.2	24.9	
4pm	24.5	24.0	
Change From Baseline			
Day 15			
8am	-4.7	-5.9	1.2 (0.3, 2.0)
10am	-5.0	-5.6	0.6 (-0.2, 1.5)
4pm	-4.3	-4.9	0.6 (-0.2, 1.3)
Day 43			
8am	-4.3	-6.2	1.9 (1.0, 2.8)
10am	-4.7	-5.8	1.1 (0.2, 1.9)
4pm	-4.3	-4.4	0.2 (-0.6, 1.0)
Day 90			
8am	-4.5	-6.1	1.6 (0.6, 2.5)
10am	-4.1	-5.9	1.8 (0.9, 2.7)
4pm	-3.9	-5.0	1.1 (0.2, 1.9)



This table was produced based on the observed data from all randomized subjects who did not have major protocol violations. The treatment differences and two-sided CIs for comparing Rhopressa QD vs Timolol BID 0.5% were based on Analysis of Covariance (ANCOVA) adjusted for baseline IOP.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

RHOPRESSA® (netarsudil ophthalmic solution) 0.02% is supplied sterile in opaque white low density polyethylene bottles and tips with white polypropylene caps.

2.5 mL fill in a 4 mL container
NDC # 70727-497-25

Storage: Store at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) until opened. After opening, the product may be kept at 2°C to 25°C (36°F to 77°F) for up to 6 weeks. If after opening the product is kept refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F), then the product can be used until the expiration date stamped on the bottle. During shipment, the bottle may be maintained at temperatures up to 40°C (104°F) for a period not exceeding 14 days.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Handling the Container

Instruct patients to avoid allowing the tip of the dispensing container to contact the eye, surrounding structures, fingers, or any other surface in order to minimize contamination of the solution. Serious damage to the eye and subsequent loss of vision may result from using contaminated solutions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

When to Seek Physician Advice

Advise patients that if they develop an intercurrent ocular condition (e.g., trauma, infection, or decreased vision with or without eye pain), have ocular surgery, or develop any ocular reactions, particularly conjunctivitis and eyelid reactions, they should immediately seek their physician's advice concerning the continued use of RHOPRESSA.

Use with Contact Lenses

Advise patients that RHOPRESSA contains benzalkonium chloride, which may be absorbed by soft contact lenses. Contact lenses should be removed prior to instillation of RHOPRESSA and may be reinserted 15 minutes following its administration.

Use with Other Ophthalmic Drugs

Advise patients that if more than one topical ophthalmic drug is being used, the drugs should be administered at least 5 minutes between applications.

Missed Dose

Advise patients that if one dose is missed, treatment should continue with the next dose in the evening.

© 2024 Alcon Inc.

U.S. Pat.: www.alconpatents.com

Manufactured for: ALCON LABORATORIES,INC 6201 South Freeway Fort Worth, Texas 76134 USA
1-800-757-9195
Alcon.medinfo@alcon.com

1.6.2 Rhopressa®添付文書の和訳

処方情報の要約
当該要約情報はロープレッサ（RHOPRESSA®）を安全かつ効果的に使用するのに必要なすべての情報を記載しているものではない。
本製品に関しては完全版処方情報を参照のこと。

局所用眼科製剤ロープレッサ（RHOPRESSA®）（ネタルスジル点眼液）0.02%
初回米国承認年： 2017年

----------**最近の主要な変更**----------
警告及び注意、角膜上皮浮腫 (5.1) 2024年9月

----------**効能効果及び適用**----------
ロープレッサ（RHOPRESSA®）はRhoキナーゼ阻害薬で、開放隅角緑内障または高眼圧症患者の眼圧上昇の低下に処方される。 (1)

----------**用法及び用量**----------
夕刻、患眼に1日1回1滴投与する。 (2)

----------**剤型及び濃度**----------
ネタルスジル0.02%を含有する点眼液 (3)

----------**禁忌**----------
無し (4)

----------**副作用**----------
最も多く見られる副作用は結膜充血 (53%)である。その他のよく見られる副作用（約20%）は以下の通り： 渦巻き状角膜混濁、滴下投与部位痛及び結膜出血 (6.1)

副作用が疑われる場合は以下に報告すること。
Alcon Laboratories, Inc.
連絡先： 1-800-757-9195
または
FDA
連絡先 1-800-FDA-1088 またはwww.fda.gov/medwatch.

患者向け指導情報は、項目17を参照のこと。

改訂：2024年9月

完全版処方情報：目次*

1 効能効果及び適用
2 用法及び用量
3 剤型及び濃度
4 禁忌
5 警告及び注意
5.1 角膜上皮浮腫
5.2 細菌性角膜炎
5.3 コンタクトレンズ使用者に対する本剤の点眼
6 副作用
6.1 臨床成績
6.2 市販後使用経験
8 特定の集団における適用
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.4 小児等
8.5 高齢者
11 組成
12 臨床薬効薬理
12.1 作用機序
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性
13.1 発がん性、突然変異誘発、受胎能障害
14 臨床成績
16 製剤の性状/貯法及び取り扱い
17 患者向け指導情報

*完全版処方情報から省略された項目または小項目は列挙されていない。

完全版処方情報

1　効能効果及び適用
ロープレッサは開放隅角緑内障または高眼圧症患者の眼圧上昇の低下に処方される。

2　用法及び用量
推奨される用法用量：夕刻1日1回1滴を患眼に点眼する。

点眼を1回忘れた場合、次回投与時の夕刻に引き続き点眼すること。1日2回投与は忍容性が良好ではなく、推奨できない。眼圧低下の目的でロープレッサを他の点眼薬と併用する場合、各薬剤を少なくとも5分以上の間隔をあけて投与すること。*[患者向け指導情報(17)を参照のこと]*。

3　剤型及び濃度
本剤はネタルスジル0.02%（0.2 mg/mL）を含有する点眼液である。

4　禁忌
無し

5　警告及び注意
5.1　角膜上皮浮腫
角膜実質浮腫既往症を有する患者また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、蜂巣状または水疱性の症状を呈する角膜上皮浮腫が報告されている。角膜上皮浮腫は一般的にロープレッサの投与を中止すると解消する。ロープレッサ使用中に眼痛または視力低下を経験した場合、担当医師に報告するよう患者を指導すること。*[副作用(6.2)及び患者向け指導情報を参照のこと(17)]*

5.2　細菌性角膜炎
局所用眼科医薬品の多回投与容器使用に伴う細菌性角膜炎について複数の報告がなされている。これら容器の汚染は、患者の角膜症状併発あるいは眼の上皮表面に触れるなどのため意図せず発生することが多い。*[患者向け指導情報(17)を参照のこと]*

5.3　コンタクトレンズ使用者に対する本剤の点眼
ロープレッサ点眼前にコンタクトレンズを外しておくこと。点眼15分後に再装着することができる。

6　副作用
6.1　臨床成績
臨床試験は非常に多様な条件下で行われるため、一つの医薬品の臨床試験で見られる副作用は他の医薬品の臨床試験における比率と直接比較することはできず、実際の現場での比率を反映しない可能性もある。

ロープレッサ1日1回投与における比較臨床試験で最もよく見られる眼の副作用は結膜充血であり、患者の53%で報告された。結膜充血のため6%の患者が治療を中止した。その他のよく見られた副作用（約20%）は渦巻き状角膜混濁、滴下投与部位痛及び結膜出血であった。5-10%の患者において滴下部位紅斑、角膜着色、霧視、流涙増加、眼瞼紅斑及び視力低下が報告された。

渦巻き状角膜混濁
比較臨床試験において、渦巻き状角膜混濁が約20%の患者に発生した。ロープレッサを投与された患者における渦巻き状角膜混濁は投与第4週時に初めて観察された。この反応は明白な視力機能変化を引き起こすことはなかった。ほとんどの渦巻き状角膜混濁は治療中止時点で解消した。

6.2 市販後使用経験
以下の副作用がロープレッサ市販後使用中に確認されている。これらの副作用は規模が不確定な集団から自発的に報告されたため、必ずしも確実に副作用の頻度が推測できたり、薬剤曝露との因果関係が確立できたりするものではない。

眼疾患：角膜実質浮腫既往症を有する患者また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。*[警告及び注意(5.1)参照]*

8 特定の集団における適用
8.1 妊婦
危険性の要約

ロープレッサ使用に関し、薬剤に伴う危険性を妊婦に対して告知すべきデータは入手していない。しかし、点眼によるネタルスジルの全身曝露は低い*[臨床薬効薬理(12.3)参照]*。器官形成期の妊娠ラット及び妊娠ウサギへのネタルスジルの静脈投与は、臨床的な全身曝露量では胚胎児有害作用を誘発しなかった*(データ参照)*。

データ

動物データ

器官形成期のラットにネタルスジルを毎日静脈投与したところ、≥0.3mg/kg/day（血漿曝露量は推奨されるヒトへの点眼投与量[RHOD]の126倍：C_{max} ベース）で流産及び胚胎児死亡を引き起こした。胚胎児発生毒性の無毒性量 (NOAEL)は0.1mg/kg/day（血漿曝露量は推奨されるヒトへの点眼投与量[RHOD]の40倍：C_{max} ベース）であった。

器官形成期のウサギにネタルスジルを毎日静脈投与したところ、5mg/kg/day（血漿曝露量は推奨されるヒトへの点眼投与量[RHOD]の1480倍：C_{max} ベース）で胚胎児死亡及び胎児体重の減少を引き起こした。≥3mg/kg/day（血漿曝露量はRHODの1330倍：C_{max} ベース）で胸腹壁破裂、臍ヘルニア、中間肺葉欠如を含む奇形が見られた。胚胎児発生毒性のNOAELは0.5mg/kg/day（血漿曝露量はRHODの214倍：C_{max} ベース）であった。

8.2 授乳婦
危険性の要約

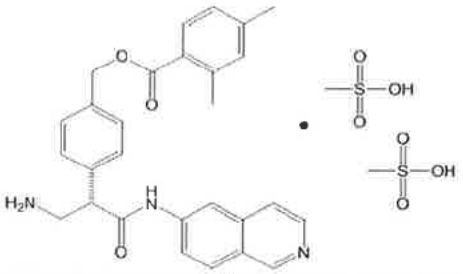
ロープレッサのヒト母乳への移行に関するデータ、母乳栄養児への影響または母乳生成への影響に関するデータはない。しかし、点眼投与後のネタルスジルの全身曝露は低く*[臨床薬効薬理(12.3)参照]*、点眼投与後において母乳中に測定可能な量のネタルスジルが存在するか否かは不明である。

授乳の発達上及び健康上の有益性は、母親におけるロープレッサの臨床上の必要性とロープレッサによる母乳栄養児への潜在的な副作用を併せて考慮しなければならない。

8.4　小児等
18歳以下の小児等の患者における安全性と有効性は確立していない。

8.5　高齢者
高齢者と他の成人患者との間の安全性と有効性における全体的な差異は観察されていない。

11　組成
ネタルスジルはRhoキナーゼ阻害剤である。化学名は(S)-4-(3-amino-1-(isoquinolin-6-yl-amino)-1-oxopropan-2-yl) benzyl 2,4-dimethylbenzoate dimesylateである。遊離塩基の分子式は$C_{28}H_{27}N_3O_3$であり、ジメシレートの分子式は$C_{30}H_{35}N_3O_9S_2$である。



遊離塩基の分子量は453.54でありジメシレートの分子量は645.74である。化学構造は上記の通り。

ネタルスジルジメシレートは淡黄色から白色の粉末で、水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、ジクロロメタン及びヘプタンにはほとんど溶けない。

ロープレッサ（ネタルスジル点眼液） 0.02%はネタルスジルジメシレートの無菌、等浸透圧、水性緩衝溶液でpHは約5であり、浸透圧は約295mOsmol/kgである。本剤は局所用点眼剤として投与されることを意図している。ロープレッサは1mL中に0.2mgのネタルスジル（ネタルスジルジメシレート0.28mgに相当する）を含有している。保存剤としてベンザルコニウム塩化物0.015%が添加されている。添加物は以下の通り：ホウ酸、マンニトール、pH調整用水酸化ナトリウム及び注射用水

12　臨床薬効薬理
12.1　作用機序
ネタルスジルはRho阻害剤であり、線維柱帯を通して房水の流出を増加させることにより眼圧を低下させると考えられている。厳密な作用機序は不明である。

12.3　薬物動態
<u>吸収</u>
18名の健康な被験者を対象にロープレッサ0.02%を1日1回（午前中、両眼に1滴）8日間点眼して、ネタルスジルとその活性代謝物であるAR-13503の全身曝露について検討した。投与1日目及び8日目に、ネタルスジルの定量可能な血漿濃度（定量下限(LLOQ) 0.100ng/mL）は見られなかった。被験者1名が8日目投与8時間後に活性代謝として1例血漿濃度0.11ng/mLを示したのみであった。

<u>代謝</u>
点眼後、ネタルスジルは眼中のエステラーゼにより代謝される。

13 非臨床毒性

13.1 発がん性、突然変異誘発、受胎能障害

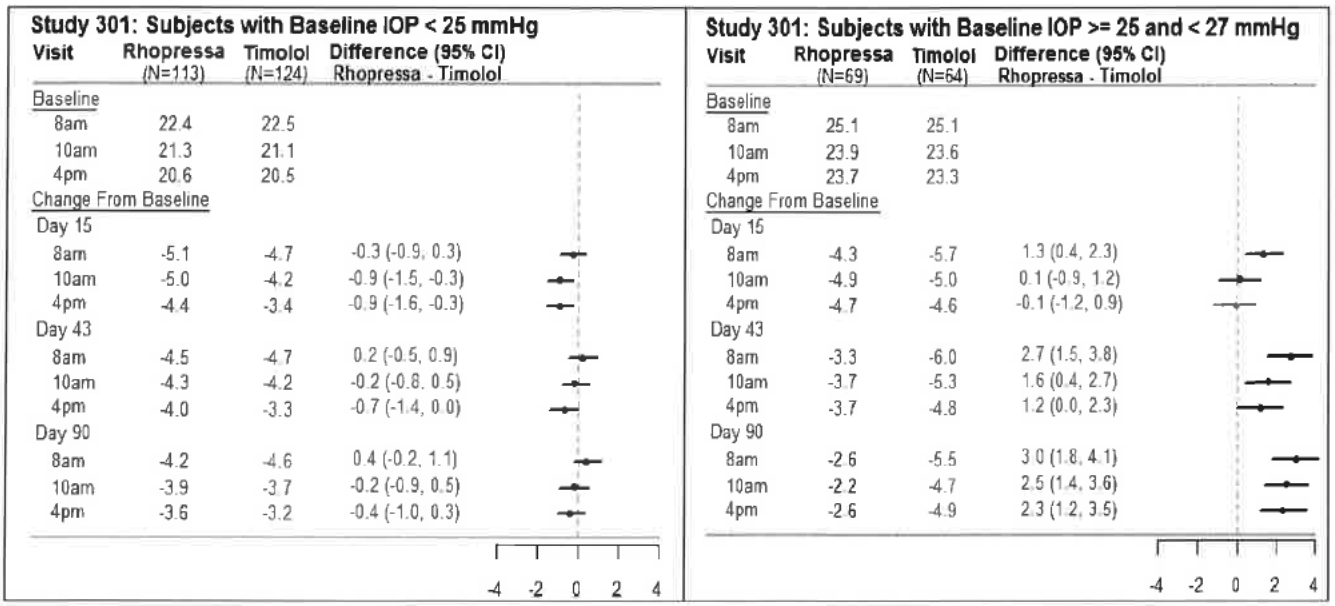
ネタルスジルの発がん性を検討するための動物における長期試験は実施していない。Ames 試験、マウスのリンパ腫試験またはラットの*in vivo* 小核試験においてネタルスジルの突然変異誘発性は見られなかった。オスまたはメス動物の受胎能を検討するための試験は実施していない。

14 臨床成績

3件の無作為比較臨床試験においてロープレッサ 0.02% を評価した。即ち、開放隅角緑内障または高眼圧症の患者を対象としたAR-13324- CS301（NCT 02207491：以下「301試験」と略称）、AR-13324-CS302（NCT 02207621：以下「302試験」）、及びAR-13324-CS304（NCT 02558374：以下「304試験」）である。301試験と302 試験ではベースライン眼圧が27mmHg未満；304試験ではベースライン眼圧が30mmHg未満の患者を組み入れた。301試験の実施期間は3か月、302試験の期間は12か月、304試験の期間は6か月であった。

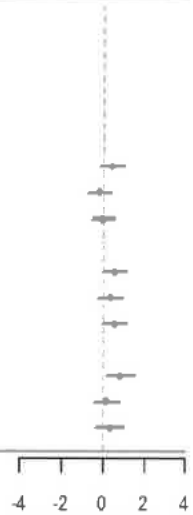
3試験ではいずれもロープレッサ0.02%を夕刻1日1回投与し、被験者の眼圧は最大5mmHg低下した。ベースライン眼圧<25mmHgの患者については、ロープレッサ0.02%1日1回投与の眼圧低下はチモロール0.5%1日2回投与と同様であった（図1参照）。しかしベースライン眼圧が≧25mmHgの患者は投与43日目及び90日目の医院訪問日の午前中にはチモロール0.5%に比べ平均眼圧低下率が少なかった。また、2剤それぞれの投与群における眼圧低下率の差は3mmHgもあり、チモロールが優位であった。

図 1:医院訪問日別及び時間別試験眼のベースラインからの平均眼圧推移（mmHg）



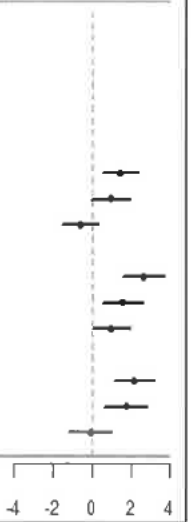
Study 302: Subjects with Baseline IOP < 25 mmHg

Visit	Rhopressa (N=129)	Timolol (N=142)	Difference (95% CI) Rhopressa - Timolol
Baseline			
8am	22.5	22.5	
10am	21.3	21.3	
4pm	20.4	20.7	
Change From Baseline			
Day 15			
8am	-4.5	-4.9	0.4 (-0.2, 1.0)
10am	-4.6	-4.4	-0.2 (-0.8, 0.4)
4pm	-3.9	-3.8	-0.1 (-0.6, 0.5)
Day 43			
8am	-4.6	-5.1	0.5 (-0.1, 1.1)
10am	-4.4	-4.7	0.3 (-0.3, 0.9)
4pm	-3.5	-4.0	0.5 (-0.1, 1.1)
Day 90			
8am	-4.3	-5.1	0.8 (0.1, 1.5)
10am	-4.3	-4.4	0.1 (-0.5, 0.8)
4pm	-3.4	-3.7	0.3 (-0.4, 1.0)



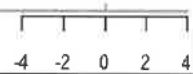
Study 302: Subjects with Baseline IOP >= 25 and < 27 mmHg

Visit	Rhopressa (N=77)	Timolol (N=75)	Difference (95% CI) Rhopressa - Timolol
Baseline			
8am	25.1	25.2	
10am	24.0	23.9	
4pm	23.5	23.3	
Change From Baseline			
Day 15			
8am	-4.5	-5.9	1.4 (0.5, 2.3)
10am	-4.5	-5.4	0.9 (-0.1, 1.9)
4pm	-4.9	-4.3	-0.6 (-1.5, 0.3)
Day 43			
8am	-3.4	-5.9	2.6 (1.5, 3.7)
10am	-3.8	-5.3	1.5 (0.5, 2.6)
4pm	-3.9	-4.9	0.9 (0.0, 1.9)
Day 90			
8am	-3.4	-5.6	2.1 (1.1, 3.2)
10am	-3.5	-5.3	1.7 (0.6, 2.8)
4pm	-4.4	-4.3	-0.1 (-1.2, 1.0)



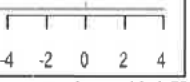
Study 304: Subjects with Baseline IOP < 25 mmHg

Visit	Rhopressa (N=186)	Timolol (N=187)	Difference (95% CI) Rhopressa - Timolol
Baseline			
8am	22.4	22.4	
10am	21.1	21.3	
4pm	20.7	20.7	
Change From Baseline			
Day 15			
8am	-4.7	-4.9	0.2 (-0.4, 0.8)
10am	-4.5	-4.5	0.0 (-0.5, 0.5)
4pm	-4.4	-3.8	-0.6 (-1.1, -0.1)
Day 43			
8am	-4.6	-4.8	0.3 (-0.3, 0.8)
10am	-4.3	-4.3	-0.1 (-0.6, 0.5)
4pm	-4.1	-4.0	-0.1 (-0.6, 0.4)
Day 90			
8am	-4.5	-5.2	0.6 (0.0, 1.2)
10am	-4.1	-4.5	0.4 (-0.2, 0.9)
4pm	-3.9	-3.9	0.0 (-0.6, 0.5)



Study 304: Subjects with Baseline IOP >= 25 and < 30 mmHg

Visit	Rhopressa (N=120)	Timolol (N=130)	Difference (95% CI) Rhopressa - Timolol
Baseline			
8am	26.3	26.0	
10am	25.2	24.9	
4pm	24.5	24.0	
Change From Baseline			
Day 15			
8am	-4.7	-5.9	1.2 (0.3, 2.0)
10am	-5.0	-5.6	0.6 (-0.2, 1.5)
4pm	-4.3	-4.9	0.6 (-0.2, 1.3)
Day 43			
8am	-4.3	-6.2	1.9 (1.0, 2.8)
10am	-4.7	-5.8	1.1 (0.2, 1.9)
4pm	-4.3	-4.4	0.2 (-0.6, 1.0)
Day 90			
8am	-4.5	-6.1	1.6 (0.6, 2.5)
10am	-4.1	-5.9	1.8 (0.9, 2.7)
4pm	-3.9	-5.0	1.1 (0.2, 1.9)



This table was produced based on the observed data from all randomized subjects who did not have major protocol violations. The treatment differences and two-sided CIs for comparing Rhopressa QD vs Timolol BID 0.5% were based on Analysis of Covariance (ANCOVA) adjusted for baseline IOP。

16　製剤の性状/貯法及び取り扱い

ロープレッサ（RHOPRESSA® ：ネタルスジル点眼液）0.02%は無菌で、不透明白色低密度ポリエチレン点眼瓶と先端が白色ポリプロピレンキャップからなる容器に充填されている。

4mL 容器に2.5mL の薬液
NDC # 70727-497-25

貯法：開封前まで2°C ～8°C（36°F～ 46°F）で保存すること。開封後、製品は最長6週間まで2°C～25°C（36°F～ 77°F）で保存できる。開封後2°C～ 8°C（36°F～ 46°F）で冷蔵保存する場合、点眼瓶に印字された有効期限まで使用することができる。輸送時、14日を越えなければ点眼瓶は最高40°C（104°F）までの温度で現状維持することができる。

17　患者向け指導情報

点眼容器の取り扱い

患者に対しては以下のように指導すること：薬液の汚染を最小限にするため、点眼容器の先端が眼、周囲の組織、指またはその他の表面に触れないようにする。汚染された薬液により重大な眼の障害及びそれに伴う視力低下が起こる場合がある。*[警告及び注意を参照のこと (5.2)]*

医師に相談する必要がある場合

患者に対しては以下のように指導すること：眼症状（例：外傷、感染または眼痛を伴う/伴わない視力低下）を併発した場合、眼手術を受けた場合、何らかの眼の反応があった場合、特に結膜炎や眼瞼反応があった場合には、ロープレッサの継続使用について、直ちに医師に相談しなければならない。

コンタクトレンズ使用者に対する本剤の点眼

患者に対しては以下のように指導すること：ロープレッサはベンザルコニウム塩化物を含有しているため、コンタクトレンズに吸着される可能性がある。ロープレッサ点眼前にはコンタクトレンズを外すこと。コンタクトレンズは点眼15分後に再装着することができる。

他の眼科薬剤との併用

患者に対しては以下のように指導すること：複数の点眼眼科薬剤を使用する場合、少なくとも5分の間隔をあけて点眼する。

点眼を忘れた場合

患者に対しては以下のように指導すること：点眼を1回忘れた場合、次回投与時の夕刻に引き続き点眼する。

© 2024 Alcon Inc.

U.S. Pat.: www.alconpatents.com
Manufactured for: ALCON LABORATORIES,INC 6201 South Freeway Fort Worth,
Texas 76134 USA
1-800-757-9195
Alcon.medinfo@alcon.com

1.7　同種同効品一覧表

STN1013900 点眼液の効能・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」であるが、本剤は既存の Rho キナーゼ阻害薬とは異なり、Rho キナーゼ阻害作用に加えノルエピネフリントランスポーター阻害作用を有するデュアル阻害薬であり、眼圧下降剤として初の作用機序である。本剤は、Rho キナーゼ阻害作用による主要房水排出経路である線維柱帯を介した房水流出促進及びノルエピネフリントランスポーター阻害作用による房水産生の抑制に加え、両阻害活性による強膜静脈圧の下降作用や眼局所で代謝された AR-13503 によるより強力な Rho キナーゼ阻害作用により、強力な眼圧下降作用を示す。

本剤と同じ薬理作用を有する 1 日 1 回点眼の眼圧下降剤は上市されていないが、同じ緑内障・高眼圧症の治療を目的とし、同じ効能・効果で 1 日 2 回点眼の Rho キナーゼ阻害作用を有する抗緑内障点眼液として、リパスジル塩酸塩水和物点眼液（販売名：グラナテック点眼液 0.4%）が販売されている。

本剤とリパスジル塩酸塩水和物点眼液の情報を表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1. 同種同効品との比較表

販売名	ロープレッサ点眼液 0.02%（申請品目）	グラナテック点眼液 0.4%
一般名	ネタルスジルメシル酸塩	リパスジル塩酸塩水和物
会社名（製造販売元）	参天製薬株式会社	興和株式会社
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	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
薬理作用	Rho キナーゼ/ノルエピネフリントランスポーター デュアル阻害薬	Rho キナーゼ阻害薬
添付文書改訂日	—	2023 年 6 月改訂（第 2 版）

1.8 添付文書（案）

日本標準商品分類番号
871319

20●●年●月作成（第1版）

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：2年

承認番号	
販売開始	—

Rhoキナーゼ/ノルエピネフリントランスポーター 阻害薬
緑内障・高眼圧症治療剤
ネタルスジルメシル酸塩点眼液
処方箋医薬品[注]

ロープレッサ®点眼液 0.02%

RHOPRESSA® ophthalmic solution

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ロープレッサ点眼液0.02%
有効成分	1mL中 ネタルスジルメシル酸塩 0.2849mg（ネタルスジルとして0.2mg）
添加剤	ホウ酸、D-マンニトール、ベンザルコニウム塩化物、pH調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	ロープレッサ点眼液0.02%
pH	4.5～5.3
浸透圧比	0.9～1.1
性状	無色澄明、無菌水性点眼剤

4. 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

5. 効能・効果に関連する注意

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。

6. 用法・用量

1回1滴、1日1回点眼する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の点眼後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、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注意すること。

8.2 本剤の投与により、渦巻き角膜や角膜上皮浮腫があらわれることがあるため、霧視、視力低下等の自覚症状が認められた場合には、受診するよう患者に指導すること。また、渦巻き角膜又は角膜上皮浮腫に伴い霧視、視力低下等が認められた場合は、本剤の継続の可否について慎重に判断すること。[9.1.1、11.1.1、11.2参照]

8.3 本剤の投与により、結膜充血があらわれることがあるため、本剤投与中は定期的に検査を行い、感染症等に伴う結膜充血との鑑別に留意すること。また、眼痛や眼脂等の自覚症状が認められた場合には、受診するよう患者に指導すること。[11.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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

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。[8.2、11.1.1参照]

9.1.2 急性閉塞隅角緑内障の患者

本剤を用いる場合には、薬物療法以外に手術療法等を考慮すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験では妊娠ラットに静脈内投与した場合、母動物に及ぼす影響として、0.3 mg/kg/日（曝露量(C_{max})はヒト点眼時の1,260倍以上（ネタルスジル）、93倍以上（活性代謝物であるAR-13503）に相当）で流産の兆候、子宮重量の減少が認められた。胚・胎児に及ぼす影響として、同じく0.3 mg/kg/日で早期吸収胚数の増加、着床後胚損失率の増加、生存胎児数の低下が認められた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 角膜上皮浮腫（頻度不明）[8.2、9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満
眼	結膜充血（55.9%）、渦巻き角膜（21.7%）、アレルギー性結膜炎[注]	眼刺激、霧視、結膜出血、眼のそう痒感、視力低下、眼瞼炎、流涙増加、点状角膜炎・角膜びらん・角膜炎等の角膜上皮障害、眼痛、結膜炎、眼脂

注）長期投与においてアレルギー性結膜炎・眼瞼炎の発現頻度が高くなる傾向が認められている。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- 本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着されることがあるので、ソフトコンタクトレンズを装用している場合には、点眼前にレンズを外し、点眼後少なくとも5～10分間の間隔をあけて再装用すること。
- 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れな

Confidential

いように注意すること。
- 患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5 分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- 他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも 5 分以上間隔をあけてから点眼すること。
- 遮光して保存すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

本剤を健康成人男女（12 例）の両眼に 1 回 1 滴、1 日 1 回 8 日間反復点眼したとき、ネタルスジル及び活性代謝物である AR-13503 の血漿中濃度はすべての被験者及び測定時点において定量下限（10.0 pg/mL）未満であった[1]。

16.3 分布

0.02%^{14}C-ネタルスジル点眼液を有色ウサギに単回点眼したとき、眼組織中 ^{14}C 濃度は角膜、結膜、虹彩毛様体で高く、房水では点眼後 8 時間、その他の眼組織では点眼後 0.25 時間から 0.5 時間に C_{max} に達した。メラニン色素含有組織である虹彩毛様体及び網脈絡膜中 ^{14}C 濃度の $T_{1/2}$ は、メラニン色素非含有組織における $T_{1/2}$ よりも長い傾向を示した[2]。

16.4 代謝

ネタルスジルは生体内のエステラーゼにより活性代謝物である AR-13503 に代謝されると推測された（*in vitro*）。AR-13503 は肝ミクロソーム中でほとんど代謝されなかった[3]（*in vitro*）。

16.7 薬物相互作用

ネタルスジルはCYP1A2、2C9、2C19、2D6及び3A4を阻害した（*in vitro*）。活性代謝物であるAR-13503のラセミ体はCYP2C19及び2D6を阻害した[1]（*in vitro*）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験（研究番号：jRCT2031200226）

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 245 例を対象とした無作為化単遮蔽並行群間比較試験において、本剤（1 日 1 回、21 時）又は 0.4%リパスジル塩酸塩水和物点眼液（1 日 2 回、9 時及び 21 時）を両眼に 4 週間点眼した。その結果、有効性の主要評価項目である投与後 4 週の平均日中眼圧（9 時、11 時及び 16 時の眼圧値の平均値）は表 1 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検証された（表 1、図 1）。

副作用は、本剤群 122 例中 72 例(59.0%)に認められ、主な副作用は結膜充血 54.1%（66/122 例）であった[5]。

表 1 単剤投与時の眼圧値の比較(mmHg)

	本剤群 (n=122)	リパスジル群 (n=123)
ベースラインの平均日中眼圧（平均値±標準偏差）（評価例数）	20.48±2.77(122)	20.83±3.55(123)
投与後 4 週の平均日中眼圧（平均値±標準偏差）（評価例数）	15.79±2.43(118)	17.77±3.50(120)
投与後 4 週の群間差（本剤－対照薬）[注)]（最小二乗平均値[95%信頼区間]）	-1.74 [-2.17, -1.31]	
p 値[注)]	<0.001	

注）欠測値は多重代入法を用いて補完し、ベースラインの平均日中眼圧を共変量、主効果を投与群とする共分散分析モデルにより解析した。有意水準両側 5%

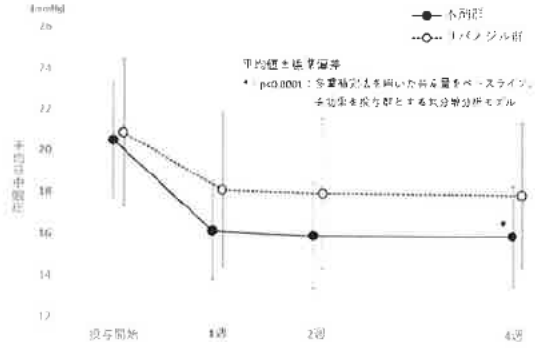


図 1 単剤投与時の眼圧推移

17.1.2 国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験（研究番号：jRCT2031210122）

0.005%ラタノプロスト点眼液で眼圧下降作用が不十分な原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 246 例を対象とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験において、0.005%ラタノプロスト点眼液を 6 週間以上点眼後、0.005%ラタノプロスト点眼液に追加して本剤又はプラセボ点眼液を 1 日 1 回（21 時）、両眼に 4 週間併用点眼した。その結果、有効性の主要評価項目である投与後 4 週の平均日中眼圧（9 時、11 時及び 16 時の眼圧値の平均値）は表 2 のとおりであり、本剤群はプラセボ群に対して有意な眼圧下降作用を示した（表 2、図 2）。

副作用は、本剤群 122 例中 75 例(61.5%)に認められ、主な副作用は結膜充血 53.3%（65/122 例）であった[6]。

表 2 ラタノプロスト点眼液併用下の眼圧値の比較(mmHg)

	本剤+ラタノプロスト併用群 (n=122)	プラセボ+ラタノプロスト併用群 (n=124)
ベースラインの平均日中眼圧（平均値±標準偏差）（評価例数）	19.58±1.36(122)	19.34±1.39(124)
投与後 4 週の平均日中眼圧（平均値±標準偏差）（評価例数）	15.38±2.52(120)	17.51±2.17(123)
投与後 4 週の群間差（本剤－対照薬）[注)]（最小二乗平均値[95%信頼区間]）	-2.36 [-2.83, -1.88]	
p 値[注)]	<0.001	

注）欠測値は多重代入法を用いて補完し、ベースラインの平均日中眼圧を共変量、主効果を投与群とする共分散分析モデルにより解析した。有意水準両側 5%

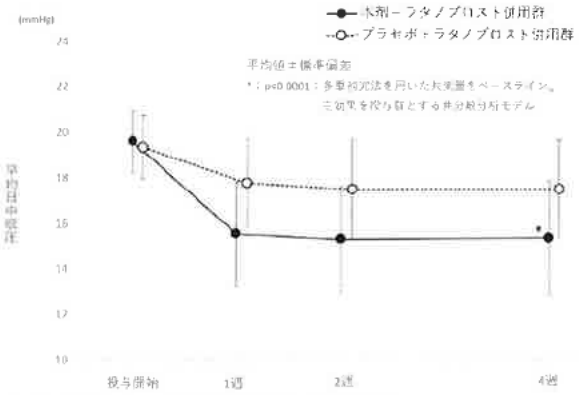


図 2 ラタノプロスト点眼液併用下の眼圧推移

Confidential

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 Rho キナーゼ阻害作用

ネタルスジルは Rho キナーゼ（ヒト ROCK-1 及び ROCK-2）に対して阻害作用（Ki 1.19 nmol/L, 1.72 nmol/L）を示した。また、活性代謝物である AR-13503 はネタルスジルよりも強い阻害作用（Ki 0.12 nmol/L, 0.13 nmol/L）を示した[7]（*in vitro*）。

18.1.2 ノルエピネフリントランスポーター阻害作用

ネタルスジルはヒトノルエピネフリントランスポーターに対して阻害作用（IC_{50} 1.15 μmol/L）を示した[8]（*in vitro*）。

18.1.3 房水動態

ウサギに 0.02%ネタルスジル点眼液を単回点眼したとき、房水の流出は生理食塩水を点眼したときに比べて 56%増大し、房水の産生は 50%低下した[9,10]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ネタルスジルメシル酸塩（Netarsudil Mesilate）

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

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

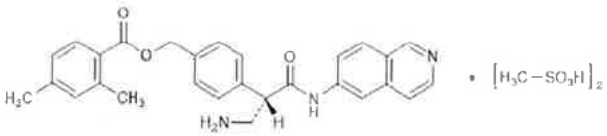
分子量：645.74

性　状：

淡黄色～白色の粉末である。

水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすい。

構造式：



20. 取扱い上の注意

- 外箱開封後は、遮光して保存すること。
- 点眼容器開封後は添付の遮光用投薬袋に入れ、1 ヵ月以内であれば室温で保存できる。

22. 包装

プラスチック点眼容器：2.5mL×5 本、2.5mL×10 本

23. 主要文献

1) 社内資料：海外第 I 相安全性及び薬物動態試験（AR-13324-CS103）（XXXX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.2）〔XXXXX〕

2) 社内資料：有色ウサギ眼組織分布試験（XXXX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.4.4.1）〔XXXXX〕

3) 社内資料：*In vitro* 代謝試験（XXXX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.4.5.2）〔XXXXX〕

4) 社内資料：薬物代謝酵素の阻害試験（XXXX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.4.5.4）〔XXXXX〕

5) 社内資料：国内第Ⅲ相リバスジル点眼液比較試験（AR-13324-CS305）（XXXX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.4）〔XXXXX〕

6) 社内資料：国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験（101390001LT）（XXXX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.6.5）〔XXXXX〕

7) 社内資料：ROCK1 及び ROCK2 酵素アッセイ系における *in vitro* 阻害活性（XXXX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.1.1）〔XXXXX〕

8) 社内資料：ノルエピネフリントランスポーターに対する *in vitro* 阻害活性（XXXX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.1.1）〔XXXXX〕

9) 社内資料：ウサギ房水流出に及ぼす影響（XXXX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.1.2）〔XXXXX〕

10) 社内資料：ウサギ房水産生に及ぼす影響（XXXX 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.1.2）〔XXXXX〕

24. 文献請求先及び問い合わせ先

参天製薬株式会社　製品情報センター

〒530-8552（個別郵便番号）　大阪市北区大深町 4-20

TEL　0120-921-839　06-7664-8624

受付時間　9:00～17:00（土・日・祝日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

参天製薬株式会社

大阪市北区大深町 4-20

Confidential

1.8.2　効能・効果及びその設定根拠

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

【設定根拠】

緑内障は、視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善もしくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患である。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、眼圧下降点眼薬による治療がその主体となっている。一般的に、POAG や OHT には、プロスタノイド受容体関連薬である FP 受容体作動薬が第一選択薬として推奨されている。続いて EP2 作動薬及びβ遮断薬も第一選択になり得る[1][2]。第二選択薬として、炭酸脱水酵素阻害薬、α_2作動薬、ROCK 阻害薬、α_1遮断薬、イオンチャネル開口薬、副交感神経作動薬などの点眼薬があげられる。薬剤の効果がない場合、効果が不十分な場合、あるいは薬剤耐性が生じた場合には、まず薬剤の変更を考慮し単剤（単薬）治療を目指すことが推奨されている。また、単剤（単薬）での効果が不十分であるときには多剤併用療法（配合点眼薬を含む）を行うことが推奨されている。一方で、現在第一選択薬以外には単剤（単薬）で 1 日 1 回点眼の製品は存在しないことから、第一選択薬からの変更を行う場合は 1 日の点眼回数が増加する。また、多剤併用療法（配合点眼薬を含む）においては、プロスタノイド受容体関連薬とβ遮断薬の配合点眼剤以外は、1 日 1 回点眼の製品は存在しないことから、1 日の点眼回数が増加する。点眼回数が増加すると、アドヒアランスが低下することが知られており[3]、このことは緑内障の薬物治療における課題の一つとなっている。また、眼圧下降薬にはそれぞれ特徴的な副作用が知られており、治療上の課題となっている。これらの課題を解決するため、1 日 1 回の点眼で、単剤で強力な眼圧下降作用を有し、かつ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必要とされており、STN1013900 点眼液の開発を開始した。

STN1013900 点眼液は、ネタルスジルメシル酸塩を有効成分として 0.02%含有する、1 回 1 滴、1 日 1 回点眼の Rho キナーゼ及びノルエピネフリントランスポーターを阻害する新規の眼圧下降剤である。STN1013900 点眼液による眼圧下降作用には、眼の主要房水排出経路である線維柱帯からの房水流出促進、房水産生の抑制、及び上強膜静脈圧の下降等の複数の機序があると考えられている。STN1013900 点眼液の臨床試験は、外国で多数実施されており、緑内障及び高眼圧症に対する眼圧下降剤（用法：1 日 1 回、用量：0.02%）として、アメリカやヨーロッパにおいて承認され、販売されている。日本における臨床試験では、至適濃度の検討、単剤又は他剤併用下における有効性及び安全性について検討した。

国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208) では、日本人の OAG 又は OHT 患者を対象に、0.01%、0.02%及び 0.04% STN1013900 点眼液（1 日 1 回）を 4 週間点眼した時の安全性、眼圧下降作用及び至適濃度を評価した。その結果、0.01%、0.02%及び 0.04% STN1013900 点眼液は、プラセボと比較して有意な眼圧下降作用を示した。0.01% STN1013900 点眼液の眼圧下降作用は、0.02%及び 0.04% STN1013900 点眼液より小さかった。有害事象はほとんどが軽度であり、STN1013900 点眼液の用量が高くなるほど発現割合が高かった。これらの結果から、STN1013900 点眼液の有効性及び安全性が確認され、STN1013900 点眼液の至適濃度は 0.02%であると考えら

Confidential

れた。

国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) では、日本人の POAG 及び OHT 患者を対象に、0.02% STN1013900 点眼液（1 日 1 回）と 0.4%リパスジル点眼液（1 日 2 回）を 4 週間点眼した時の有効性及び安全性を比較評価した。その結果、投与後 4 週の平均日中眼圧において、0.02% STN1013900 点眼液は 0.4%リパスジル点眼液と比較して有意な眼圧下降作用を示し、優越性が検証された。また、投与後すべての時点において、0.4%リパスジル点眼液よりも眼圧下降作用が大きいことが確認され、安全性及び忍容性に問題はないと考えられた。

国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) では、第二選択薬として想定される使用方法を踏まえ、日本人における 0.005%ラタノプロスト点眼液で眼圧下降作用が不十分な POAG 又は OHT 患者を対象に、0.005%ラタノプロスト点眼液（1 日 1 回）併用下での、0.02% STN1013900 点眼液（1 日 1 回）の眼圧下降作用におけるプラセボ点眼液に対する優越性を 4 週間にわたり検証し、安全性についても評価した。その結果、0.02% STN1013900 点眼液は、0.005%ラタノプロスト点眼液の併用下において、プラセボ点眼液と比較して統計的に有意な眼圧下降作用を示し、プラセボに対する優越性が検証され、0.005%ラタノプロスト点眼液に対する上乗せ効果が認められた。また、安全性については、0.02% STN1013900 点眼液はプラセボ点眼液に比べて有害事象及び副作用の発現が多くみられたものの、安全性及び忍容性に問題はないと考えられた。

国内第Ⅲ相長期投与試験 (101390002LT) では、日本人における OAG 又は OHT 患者を対象に、0.02%STN1013900 点眼液（1 日 1 回）を単独又はプロスタノイド受容体関連薬（0.005%ラタノプロスト点眼液）、β 遮断薬（0.5%チモロール点眼液）のいずれかとの併用投与時の安全性及び眼圧下降作用を 52 週間にわたって評価した。その結果、単剤療法、0.005%ラタノプロスト点眼液及び 0.5%チモロール点眼液との併用療法のいずれにおいても、52 週間にわたり安定した眼圧下降作用を有することが示された。また、単剤療法においてベースライン日中眼圧に関わらず、眼圧下降作用を示すことが確認された。加えて、0.005%ラタノプロスト点眼液及び 0.5%チモロール点眼液との併用療法において、相加的に眼圧下降作用を示すことが確認された。安全性については、結膜充血、アレルギー性結膜炎及び渦巻き角膜が高頻度に認められたが、程度はほとんどが軽度であり、追跡不能例を除き全例軽快/回復したことから、0.02% STN1013900 点眼液単剤療法及び 0.005%ラタノプロスト点眼液並びに 0.5%チモロール点眼液との併用療法の 52 週までの安全性に大きな懸念はないと考えられた。

以上の臨床試験結果から、本剤は、緑内障及び高眼圧症患者において、緑内障眼圧下降治療の第二選択薬である 0.4%リパスジル点眼液よりも有意な眼圧下降作用を示し、また、0.005%ラタノプロスト点眼液との上乗せ効果を示した。さらに、単剤で長期的に安定した眼圧下降作用を示し、0.005%ラタノプロスト点眼液及び 0.5%チモロール点眼液との併用において、相加的かつ長期的に安定した眼圧下降作用を示した。これらのことから、申請効能・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」と設定した。

Confidential

1.8.3　用法・用量及びその設定根拠

1回1滴、1日1回点眼する。

【設定根拠】

0.02% STN1013900 点眼液は、非臨床及び外国で実施した臨床試験の結果から、1回1滴、1日1回の点眼により眼圧を有意に下降させることが明らかになっている。また、アメリカにおいて、Rhopressa®の製品名で2017年に承認され、ヨーロッパにおいてRhokiinsa®の製品名で2019年に承認され、販売されている。そのため、日本における開発を1回1滴、1日1回点眼で進めた。

日本における開発については、アメリカにて日系アメリカ人/日本人の健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験2試験（AR-13324-CS103及びAR-13324-CS104）を実施し、0.02% STN1013900 点眼液の忍容性及び安全性を評価した。また、AR-13324-CS103 試験では薬物動態も評価した。これら第Ⅰ相試験2試験の結果から、日系アメリカ人/日本人の健康被験者における0.02% STN1013900 点眼液の安全性は高く、忍容性は概ね良好であった。

国内第Ⅱ相用量設定試験 (AR-13324-CS208)では、STN1013900 点眼液（0.01%、0.02%及び0.04%）を投与（1回1滴、1日1回）したときの有効性及び安全性をプラセボと比較して4週間評価した。日本人被験者における共分散分析による投与後4週の平均日中眼圧 (LS Mean) は、プラセボ群では18.94 mmHg であったのに対し、0.01%群、0.02%群、0.04%群ではそれぞれ16.53 mmHg、15.82 mmHg、16.06 mmHg であった。平均日中眼圧のプラセボ群との差 (LS Mean) は、いずれのSTN1013900 群においても、有意水準0.05 で統計的に有意であった。0.01%群では、投与後4週の眼圧下降作用が0.02%群及び0.04%群よりもわずかに小さかった。また、いずれのSTN1013900 群においても安全性は高く、忍容性は概ね良好であることが示された。なお、有害事象を1件以上認めた被験者数は、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、STN1013900 の用量が高くなるほど発現割合が上昇することが示された。以上、有効性と安全性の結果から、0.02%を日本人集団における STN1013900 点眼液の臨床至適濃度と判断し、開発を進めた。

国内第Ⅲ相リパスジル点眼液比較試験 (AR-13324-CS305) では、臨床至適濃度として決定した0.02% STN1013900 点眼液の投与（1回1滴、1日1回）による眼圧下降作用及び安全性を、緑内障/高眼圧症の治療における既存の第二選択薬である0.4% リパスジル点眼液（1回1滴、1日2回）を実薬対照として、4週間にわたり有効性及び安全性を比較評価した。共分散分析による投与後4週の平均日中眼圧 (LS Mean) は、STN1013900 群 (15.96 mmHg) はリパスジル群 (17.71 mmHg) と比較して低く、その差は有意水準0.05 で統計的に有意 ($p<0.0001$) だった。これらの結果から、0.02% STN1013900 点眼液の0.4%リパスジル点眼液に対する優越性が検証された。また、0.02% STN1013900 点眼液の安全性に懸念はなかった。

国内第Ⅲ相ラタノプロスト点眼液併用比較試験 (101390001LT) では、第二選択薬として想定される使用方法を踏まえ、0.005%ラタノプロスト点眼液で眼圧下降作用が不十分な原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者を対象に、0.005%ラタノプロスト点眼液併用下における0.02% STN1013900 点眼液（1回1滴、1日1回）の眼圧下降作用におけるプラセボ点眼液に対する優越

性及び安全性を 4 週間比較検討した。有効性の主要評価項目の解析について共分散分析による投与後 4 週の平均日中眼圧 (LS Mean±SE) は、STN1013900 群で 15.29±0.172 mmHg、プラセボ群で 17.65±0.170 mmHg であった。その差は有意水準 0.05 で統計的に有意 (p<0.0001) であり、0.02% STN1013900 点眼液のプラセボ点眼液に対する優越性が検証された。副次評価項目においても、ほとんどの項目において、STN1013900 群はプラセボ群と比較して統計的に有意な眼圧下降作用が認められ、0.005%ラタノプロスト点眼液に対する上乗せ効果が認められた。また、0.02% STN1013900 点眼液の安全性に懸念はなかった。

国内第Ⅲ相長期投与試験（101390002LT）では、0.02% STN1013900 点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回）の長期的な安全性及び眼圧下降作用を相加的に評価することを目的に、0.005%ラタノプロスト点眼液又は 0.5%チモロール点眼液と併用した場合の安全性及び眼圧下降作用を 52 週間評価した。有効性については、単剤療法及び 0.005%ラタノプロスト点眼液（1 回 1 滴、1 日 1 回）並びに 0.5% チモロール点眼液（1 回 1 滴、1 日 2 回）との併用療法のいずれにおいても、0.02% STN1013900 点眼液は、52 週間にわたり安定した眼圧下降作用を有することが示された。また、0.005%ラタノプロスト点眼液及び 0.5%チモロール点眼液との併用療法においては、相加的に眼圧下降作用を示すことが確認された。安全性については、治験使用薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象がないこと、結膜充血に加え、長期投与でアレルギー性結膜炎及び渦巻き角膜が高頻度に認められたが、程度はほとんどが軽度であり、追跡不能例を除き、全例軽快/回復したことから、0.02% STN1013900 点眼液単剤療法及び 0.005%ラタノプロスト点眼液並びに 0.5%チモロール点眼液との併用療法の 52 週までの安全性に大きな懸念はないと考えられた。

以上、STN1013900 点眼液は 1 回 1 滴、1 日 1 回の用法、0.02%の用量において、単剤でプラセボ点眼液及び 0.4%リパスジル点眼液と比較して有意な眼圧下降作用を示し、さらに 0.005%ラタノプロスト点眼液及び 0.5%チモロール点眼液併用下においても長期的な上乗せ眼圧下降作用を示した。また、安全性にも大きな問題は認められなかった。これらの結果から、STN1013900 点眼液の推奨用量は 0.02%とし、用法・用量を「1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。」とした。

Confidential

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を以下に示す。

使用上の注意（案）	設定根拠
2 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2.1 過敏症に対する一般的な注意事項として設定した。
5. 効能･効果に関連する注意 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。	想定される本剤の治療上の位置付けを明示するため設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤の点眼後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、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注意すること。 8.2 本剤の投与により、渦巻き角膜や角膜上皮浮腫があらわれることがあるため、霧視、視力低下等の自覚症状が認められた場合には、受診するよう患者に指導すること。また、渦巻き角膜又は角膜上皮浮腫に伴い霧視、視力低下等が認められた場合は、本剤の継続の可否について慎重に判断すること。［9.1.1、11.1.1、11.2 参照］ 8.3 本剤の投与により、結膜充血があらわれることがあるため、本剤投与中は定期的に検査を行い、感染症等に伴う結膜充血との鑑別に留意すること。また、眼痛や眼脂等の自覚症状が認められた場合には、受診するよう患者に指導すること。［11.2 参照］	8.1 臨床試験において、霧視、羞明等が発現している。これらの症状が生じた場合、機械類の操作や自動車等の運転を行うことは危険であるため記載した。 8.2 渦巻き角膜または角膜上皮浮腫に伴い、霧視、視力低下等の自覚症状が認められた場合には、適切な処置を行うための受診勧奨が必要であることから記載した。 8.3 本剤投与後に、一過性ではない結膜充血を呈する事例がみられたことから、感染症等で発現する結膜充血との鑑別が必要であるため記載した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 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 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。［8.2、11.1.1 参照］ 9.1.2 急性閉塞隅角緑内障の患者 本剤を用いる場合には、薬物療法以外に手術療法等を考慮すること。 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験では妊娠ラットに静脈内投与した場合、母動物に及ぼす影響として、0.3 mg/kg/日（曝露量（C_{max}）はヒト点	9.1.1 海外の自発報告において、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に使用した場合に角膜上皮浮腫、及びそれに伴う視力低下を起こしたとの報告があるため設定した。 9.1.2 急性閉塞隅角緑内障の場合は手術療法が基本となることから、本剤の位置づけを明確にするために記載した。 9.5, 9.6 臨床試験では、妊婦、授乳中、妊娠している可能性がある、試験期間中に妊娠を希望する又は試験期間中に適切な避

Confidential

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>眼時の1,260倍以上（ネタルスジル）、93倍以上（活性代謝物であるAR-13503）に相当）で流産の兆候、子宮重量の減少が認められた。胚・胎児に及ぼす影響として、同じく0.3 mg/kg/日で早期吸収胚数の増加、着床後胚損失率の増加、生存胎児数の低下が認められた。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>妊が行えない女性を対象から除外しており、使用経験がないことから設定した。
9.7 臨床試験では、20歳以上を対象としており、小児等への使用経験がないことから設定した。</td></tr>
<tr><td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 角膜上皮浮腫（頻度不明）[8.2、9.1.1参照]
11.2 その他の副作用
<table><tr><th></th><th>10%以上</th><th>1～10%未満</th></tr><tr><td>眼</td><td>結膜充血（55.9%）、渦巻き角膜（21.7%）、アレルギー性結膜炎注)</td><td>眼刺激、霧視、結膜出血、眼のそう痒感、視力低下、眼瞼炎、流涙増加、点状角膜炎・角膜びらん・角膜炎等の角膜上皮障害、眼痛、結膜炎、眼脂</td></tr></table>注）長期投与においてアレルギー性結膜炎・眼瞼炎の発現頻度が高くなる傾向が認められている。</td><td>本剤の日本人で実施された臨床試験の併合解析における副作用発現状況を示した。

11.1.1 海外において、角膜上皮浮腫、及びそれに伴う視力低下を起こしたとの報告があるため設定した。本剤の日本人で実施された臨床試験において発現は認められなかったため、頻度不明とした。

11.2 「その他の副作用」として、一定の症例数が集積している発現率1%以上（6例以上）の副作用を記載した。</td></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。
・ 本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着されることがあるので、ソフトコンタクトレンズを装用している場合には、点眼前にレンズを外し、点眼後少なくとも5～10分間の間隔をあけて再装用すること。
・ 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
・ 患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
・ 他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。
・ 遮光して保存すること。</td><td>令和5年2月17日最終改正　事務連絡「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」及び既存薬の記載事項を参考に、点眼剤の一般的な注意事項として設定した。
本剤はベンザルコニウム塩化物を含有している。ソフトコンタクトレンズ装用時にベンザルコニウム塩化物を含有する点眼液を点眼すると、ベンザルコニウム塩化物がレンズに吸着されるとの報告があることから記載した。</td></tr>
</table>

Confidential

1.8.5 参考文献

(1) 緑内障診療ガイドライン（第 5 版）. 日本眼科学会雑誌. 2022;126:85-177.

(2) Alm A. Latanoprost in the treatment of glaucoma. Clinical Ophthalmology. 2014;8:1967-85.

(3) Tsai JC. A comprehensive perspective on patient adherence to topical glaucoma therapy. Ophthalmology. 2009 Nov;116(11 Suppl):S30-6.

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　JAN

令和4年11月18日付薬生薬審発1118第1号により通知された。

JAN（日本名）：　ネタルスジルメシル酸塩

JAN（英　名）：　Netarsudil Mesilate

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-オキソプロパン-2-イル]フェニル}メチル　二メタンスルホン酸塩

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

1.9.2　INN

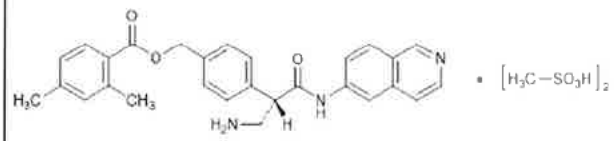
WHO の Recommended INN: List 75（WHO Drug Information, Vol. 30, No. 1, p137, 2016）に掲載された。

rINN：　netarsudil

化学名：　{4-[(2*S*)-3-amino-1-(isoquinolin-6-ylamino)-1-oxopropan-2-yl]phenyl}methyl 2,4-dimethylbenzoate

Confidential

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料まとめ

化学名・別名	ネタルスジルメシル酸塩
構造式	
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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ネタルスジルメシル酸塩 製剤：ロープレッサ点眼液 0.02%
毒性	急性

動物種	期間	経路	投与量	主な所見
ラット	単回	静脈内	1、3、45 mg/kg/日	45 mg/kg/日：投与部位の刺激性、自発運動低下、円背位、立毛、摂餌量減少、乏便、紅涙 概略の致死量：＞45 mg/kg/日
イヌ	単回	静脈内	10、30、60 mg/kg/日	60 mg/kg/日：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。赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、カリウムの低値。平均赤血球容積、絶対的及び相対的単球数、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、アルカリフォスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼの高値。赤血球大小不同、多染性赤血球、有核赤血球。 概略の致死量：＞60 mg/kg/日

亜急性

動物種	期間	経路	投与量	無毒性量	主な所見
ラット	7日間	静脈内	1、3、10 mg/kg/日	1 mg/kg/日	3 mg/kg/日～：平均赤血球容積の増加。平均血色素量、血小板、網状赤血球数の増加。総ビリルビンの増加。肝臓における髄外造血。 10 mg/kg/日：皮膚発赤、立毛、尾の擦過傷、投与部位の異常（痣、黒化、腫脹）。赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均血色素濃度の減少。有核赤血球、大小不同及び多染性赤血球の発現増加を含む赤血球形態の異常、プロトロンビン時間の延長。塩素、グロブリンの増加。総タンパク、アルブミン、アルブミン／グロブリン比の減

Confidential

					少。
ラット	28 日間	静脈内	0.1、0.3、1 mg/kg/日	1 mg/kg/日	なし
イヌ	7 日間	静脈内	1、12.5、25 mg/kg/日	1 mg/kg/日	1 mg/kg/日: 眼の発赤、皮膚の発赤、投与部位の腫脹 12.5 mg/kg/日～: 体温の上昇、呼吸異常、活動量の低下を含む瀕死状態。赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、リンパ球数、カルシウムの減少。相対的好中球数、アルカリフォスファターゼの増加。活性化部分トロンボプラスチン時間の延長。投与部位の浮腫/出血/顆粒球浸潤、腎尿細管円柱/顆粒球浸潤、肺の浮腫/出血/顆粒球浸潤、心臓の出血/うっ血/血管炎、胆嚢の胆石、副腎皮質の顆粒球浸潤、骨髄の枯渇。 25 mg/kg/日: 総ビリルビンの増加
イヌ	28 日間	静脈内	0.1、0.3、1 mg/kg/日	1 mg/kg/日	なし
ウサギ	7 日間	点眼	0.04%、0.08%（1 日 1 回） 0.04%（1 日 4 回）	0.08%（1 日 1 回） 0.04%未満（1 日 4 回）	0.04%～（1 日 1 回）：結膜充血 0.04%（1 日 4 回）：結膜充血、角膜フルオレセイン染色
ウサギ	28 日間	点眼	0.02%、0.04%、0.06%（1 日 2 回）	0.02%	0.02%～: 結膜充血、角膜混濁、角膜フルオレセイン染色 0.04%～: 角膜変性/びらん
サル	7 日間	点眼	0.01%、0.04%、0.12%（1 日 4 回）	0.01%	0.01%～: 結膜充血 0.04%～: 角膜混濁、角膜フルオレセイン染色、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
サル	7 日間	点眼	0.02%、0.04%（1 日 2 回） 0.04%、0.08%（1 日 1 回）	0.04%（1 日 2 回） 0.08%（1 日 1 回）	0.02%～（1 日 2 回）：結膜充血、角膜上皮の肥厚及び過形成 0.04%～（1 日 1 回）：結膜充血 0.08%（1 日 1 回）：角膜上皮の肥厚及び過形成
サル	1 ヵ月間	点眼	0.02%、0.04%、0.06%（1 日 2 回）	0.02%	0.04%～: 角膜混濁 0.06%: 角膜上皮の過形成

慢性

動物種	期間	経路	投与量	無毒性量	主な所見
ウサギ	6 ヵ月間	点眼	0.01%、0.02%、0.04%（1 日 2 回）	0.02%	0.01%～: 結膜充血、角膜混濁、角膜フルオレセイン染色 0.04%: 血管新生、炎症性細胞浸潤及び角膜上皮の菲薄化を

Confidential

						伴う角膜病変、角膜潰瘍
	サル	9ヵ月間	点眼	0.01%、0.02%、0.04%（1日2回）	0.04%	0.01%～: 結膜充血 0.02%～: 角膜混濁
副作用	副作用発現率	388例/558例 = 69.5%		臨床検査異常発現率	1例/558例 = 0.2%	
	副作用の種類	例数（発現率）		臨床検査異常の種類	例数（発現率）	
	結膜充血	312（55.9%）		眼圧上昇	1（0.2%）	
	渦巻き角膜	121（21.7%）				
	アレルギー性結膜炎	65（11.6%）				
	眼刺激	45（8.0%）				
	霧視	30（5.4%）	等			
	記載根拠とした臨床試験名 ・AR-13324-CS208 ・AR-13324-CS305 ・101390001LT ・101390002LT					
会社	参天製薬株式会社　製剤：製造					

Confidential