

事 務 連 絡

令和 8 年 1 月 15 日

(別記) 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

新薬審査第三部

「緑内障配合点眼剤の開発の考え方 (Early Consideration)」について

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査等業務に対し、ご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

緑内障に対する薬物治療では、単剤での効果が不十分であるときには多剤併用療法を行うとされ、多剤併用時のアドヒアランス向上等のため、複数の有効成分を含有する配合点眼剤の開発が進められているところです。

上記の状況を踏まえ、今般、緑内障配合点眼剤の開発の考え方を整理しましたので、別添のとおりにお知らせいたします。

なお、Early consideration とは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進するための参考情報として、その時点における考え方を示したものであり、今後、新たに得られる知見や科学の進歩等により、変わり得るものであることにご留意ください。

(別記)

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業協会在日執行委員会

一般社団法人 欧州製薬団体連合会

(別添)

緑内障配合点眼剤の開発の考え方 (Early Consideration)

令和 8 年 1 月 15 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
新薬審査第三部

1. はじめに

緑内障は、視神経障害を特徴とする進行性の眼疾患であり、本邦においても 40 歳以上の 5%以上が罹病することが知られ、視覚障害の主たる原因疾患として報告されている¹⁾。

緑内障に対するエビデンスに基づいた唯一確実な治療法は眼圧下降治療とされており、点眼剤による治療が主体となっている²⁾。緑内障治療薬として、作用機序の異なる複数の点眼剤が製造販売承認されており、日本緑内障学会・緑内障診療ガイドライン改訂委員会により取りまとめられた「緑内障診療ガイドライン（第 5 版）」では、点眼剤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、点眼剤の導入に関する一般的な方針が示されている。有効成分を一つ含有する単味製剤で目標となる眼圧下降が達成できない場合、又は十分に視野障害の進行を抑制できない場合は多剤併用療法を選択することになる。しかしながら、点眼剤の種類や点眼回数の増加に伴う患者のアドヒアランスの低下は眼圧下降治療の成否に大きくかわることから、多剤併用時には、アドヒアランス向上のため、複数の有効成分を含有する配合点眼剤の使用を考慮すべきとされている²⁾。

本邦では第一選択薬又は第二選択薬の有効成分のうち、2 種類を組み合わせた配合点眼剤がすでに複数上市されている。

本 Early Consideration の目的は、本邦において緑内障及び高眼圧症に対して既承認の有効成分のみを組み合わせた緑内障配合点眼剤の開発時に実施する検証的試験の計画に関する留意事項等を提示するものである。なお、ここに示す留意事項については、これまでに得られている知見に基づいて検討したものであり、今後得られる新たな知見等により変わりうることに留意されたい。また、以下では、主に二つの有効成分を組み合わせた配合点眼剤の検証的試験の考え方を示しており、三つ以上の有効成分を組み合わせた配合点眼剤の開発にあたっては機構に相談されたい。

2. 検証的試験について

2.1 全般的事項

有効性の検討は、適切な対照群を設定した無作為化並行群間比較試験により行い、対照薬

に対する優越性を検証することを目的とした試験デザインとする。

2.2 対照薬

第一選択薬の有効成分同士又は第二選択薬の有効成分同士を組み合わせた配合剤の場合、含有する各有効成分の単味製剤をそれぞれ対照薬とする。第一選択薬と第二選択薬の有効成分を組み合わせた配合剤の場合は、第二選択薬に対して効果不十分な患者に第一選択薬を上乗せする目的で当該配合剤に切り替える可能性は低いと考えられることから、第一選択薬のみを対照薬とする。

2.3 対象患者

対象患者については、対照薬（含有する各有効成分の単味製剤）に対して効果不十分な緑内障又は高眼圧症患者とする。ただし、第一選択薬及び第二選択薬の有効成分を組み合わせた配合剤の場合は、上述のように第二選択薬に対して効果不十分な場合に第一選択薬を上乗せする目的で当該配合剤に切り替える可能性は低いと考えられることから、第一選択薬に対して効果不十分な患者を対象とする。なお、検証的試験の対象患者として、開発する配合剤の各有効成分と概ね同様の作用機序を有する別の有効成分に対して効果不十分な患者を組み入れる場合は、機構に相談すること。

対象患者の選択にあたって、対照薬に対して効果不十分とは、対照薬となる単味製剤を一定期間（少なくとも4週間）点眼したときの眼圧値が18 mmHg以上であることを目安とする。

2.4 主要評価項目

緑内障に対するエビデンスに基づいた唯一確実な治療法は眼圧下降治療とされていること²⁾から、主要評価項目はベースラインからの眼圧変化量とする。

眼圧の評価時点（測定時刻）については、含有する各有効成分の眼圧下降プロファイルを踏まえて適切な時点（眼圧下降効果がピークを示す時間等）を設定する。含有する各有効成分の眼圧下降プロファイル（眼圧下降効果がピークを示す時間等）が異なる場合は、当該プロファイルを踏まえ、適切と考えられる複数の時点での眼圧測定値の変化量の平均値（平均眼圧変化量）を主要評価項目とする。

なお、眼圧は日内変動があることが知られており²⁾、当該変動を考慮し、主要評価項目として単一の測定時点の眼圧変化量を設定した場合であっても、副次評価項目等として眼圧下降効果の一日を通じた持続性について検討可能となるよう、点眼直前の時点も含め、一日あたり複数の時点で眼圧を測定することが望ましい。

2.5 投与期間・評価期間

主要評価時点については、単味製剤の臨床試験成績等に基づき、少なくとも眼圧下降効果

がプラトーに達することが確認できる時点とする。

2.6 遮蔽性

被験者、治験担当医師等によるバイアスを最小限に抑えるため、原則、二重遮蔽で実施すべきである。やむを得ない場合は単遮蔽（評価者遮蔽）とすることでも差し支えないが、その場合は、以下に例示するような適切な対策を講じて遮蔽性を可能な限り担保すること。

- ・ 被験薬と対照薬で外見上識別可能である場合は、外見が同一で識別不能な小箱に治験薬を入れる
- ・ 評価に関わる治験担当医師等は、被験者から治験薬の識別に係る情報を確認せず、治験薬の交付及び回収作業には関与しない

3. その他

配合点眼剤に含有される各有効成分の単味製剤の製造販売後調査等の結果から、各有効成分を併用して長期投与したときの有効性及び安全性の評価が困難である場合は、当該配合点眼剤の長期投与試験の実施が必要となる可能性があることから、機構に相談すること。なお、配合点眼剤の長期投与試験を実施する場合、臨床使用時に当該配合点眼剤との併用が想定される緑内障治療を目的とした点眼剤については、併用可能な計画とした上で、開発する配合剤と当該薬剤を長期併用したときの安全性について情報収集することが望ましい。

4. 参考文献

- 1) A nationwide survey of newly certified visually impaired individuals in Japan for the fiscal year 2019: impact of the revision of criteria for visual impairment certification. Jpn J Ophthalmol 2023; 67: 346-52
- 2) 緑内障診療ガイドライン第5版 日眼会誌 2022; 126: 85-177
- 3) Current and emerging fixed combination therapies in glaucoma: a safety and tolerability review. Expert Opin Drug Saf 2020; 19: 1445-60

以上