

再審査報告書

平成 30 年 1 月 11 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① タプロス点眼液 0.0015% ② タプロスミニ点眼液 0.0015%
有効成分名	タフルプロスト
申請者名	参天製薬株式会社
承認の 効能・効果	緑内障、高眼圧症
承認の 用法・用量	1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。
承認年月日	① 平成 20 年 10 月 16 日 ② 平成 25 年 1 月 11 日
再審査期間	① 8 年 ② ①の残余期間（平成 25 年 1 月 11 日～平成 28 年 10 月 15 日）
備 考	

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査として、タプロス点眼液 0.0015%及びタプロスミニ点眼液 0.0015%（以下、「本剤」¹⁾）の長期使用に関する調査と正常眼圧緑内障の視野障害進行抑制効果に関する 2 つの調査が行われた。日本人の疫学調査では、緑内障のうち正常眼圧緑内障は 72%を占めており、眼圧を低く抑えることで視野障害進行を遅らせることが示されているところ、眼圧を下降させても視野の悪化する患者が認められたことから眼圧以外の要因の関与も示唆される²⁾。そのため、本剤の緑内障進行抑制効果を検討するため、正常眼圧緑内障における本剤の視野障害進行抑制効果に関する調査を行った。

長期使用に関する調査は、製造販売後の使用実態下での本剤の副作用発現状況、未知の副作用及び遅発性有害事象の発現状況、及び安全性又は有効性に影響を与えると考えられる要因の把握を目的として行われ、観察期間 2 年間、プロスペクティブな中央登録方式にて、2008 年 12 月から 2014 年 12 月の調査期間に実施され、544 施設から 4,455 例の調査票が収集された。

正常眼圧緑内障における視野障害進行抑制効果に関する調査は、製造販売後の使用実態下における視野障害進行抑制効果とその効果に影響を及ぼすと考えられる要因を検討することを目的として行われ、観察期間 2～3 年、プロスペクティブな中央登録方式にて、2011 年 11 月から 2015 年 12 月の調査期間に実施され、158 施設から 1,423 例の調査票が収集された。

なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

¹⁾ タプロスミニ点眼液 0.0015%の成績は含まれていない。

²⁾ Collaborative Normal-tension Glaucoma Study Group. Am J Ophthalmol 1998;126:487-97.

2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の概要

調査票が収集された 4,455 例から、190 例（登録基準違反 12 例、本剤未投与 5 例、初診以降来院なし 173 例）を除外した 4,265 例が安全性及び有効性の解析対象とされた。

2-1 安全性

2-1-1 副作用発現状況

副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は、18.6%（795/4,265 例）であった。器官別大分類別による主な副作用は、眼障害 728 件、皮膚および皮下組織障害 90 件、感染症および寄生虫症 48 件であり、主な副作用は、眼瞼色素沈着（168 件）、結膜充血（93 件）、多毛症（87 件）、睫毛の成長（85 件）、虹彩色素過剰（80 件）、点状角膜炎（63 件）、アレルギー性結膜炎（47 件）、眼乾燥（46 件）、眼瞼炎（44 件）であった。本調査と承認時までには実施された臨床試験では、患者背景や観察（検査等）頻度が異なるため、副作用の発現状況の結果解釈には留意する必要があるが、本調査の副作用発現率は承認時までの発現率 67.5%（326/483 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。また、主な副作用に大きな違いはなかった。なお、本調査の主な副作用のうち、承認時までの臨床試験と比べて発現率が高かった副作用は、アレルギー性結膜炎、眼乾燥及び眼瞼炎であった。

重篤な副作用は 0.3%（13/4,265 例）に認められた。器官別大分類別では、眼障害 0.2%（8/4,265 例）、神経系障害 0.1%（3/4,265 例）、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）並びに耳および迷路障害各 0.02%（各 1/4,265 例）であった。副作用は、白内障（0.1%、6/4,265 例、6 例の転帰：回復）、転移（転帰：軽快）、脳梗塞（転帰：不明）、くも膜下出血（転帰：不明）、視神経炎（転帰：未回復）、網膜剥離（転帰：軽快）、網膜静脈閉塞（転帰：不明）及び突発性難聴（転帰：回復したが後遺症あり）（各 0.02%、各 1/4,265 例）であった。詳細については、「4. 副作用及び感染症」の項で述べる。なお、承認時までの臨床試験において、重篤な副作用は認められなかった。

眼充血（結膜充血、眼充血）並びに遅発性の事象として虹彩色素沈着（虹彩色素過剰）、睫毛の異常（睫毛の成長、睫毛乱生、睫毛剛毛化）、眼瞼色素沈着及び眼瞼部多毛の発現状況を検討した結果、承認時までの臨床試験と比べて発現率が高かった事象はなかった。

循環器系の有害事象について、器官別大分類別では心臓障害 5 件、血管障害 2 件であり、承認時までの臨床試験ではそれぞれ 2 件及び 6 件であった。有害事象は、本調査では心筋梗塞及び高血圧（各 2 件）、発作性頻脈、動悸、狭心症（各 1 件）、承認時までの臨床試験では血圧上昇（6 件）、潮紅、高血圧（各 2 件）、不整脈、動悸、上腸間膜動脈症候群、高血圧緊急症（各 1 件）であった。本調査における循環器系の有害事象の発現率は低く、承認時までの発現状況と比べても大きな違いはなかった。

矯正視力に関して、悪化方向への有意な変動は 24 カ月の観察期間を通して認められなかった。

本調査の解析対象除外症例 190 例のうち、1 例に副作用（眼部不快感、非重篤）が認められた。また、解析対象症例のうち、1 例で調査終了後に副作用（虹彩色素沈着、非重篤）が認められたが、本症例は白内障手術のために本剤投与が中止され、その後本剤の投与を再開してから副作用が認められた症例であった。

2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす要因として、性別、診断名、眼合併症、アレルギー体質、既往歴等の 30 項目の背景因子を検討した結果、有意差が認められ、かつリスク比が 0.666 以下又は 1.500 以上の因子は、プロスタグランジン（以下、「PG」）系緑内障治療薬の使用歴、プロスト系 PG（ラタノプロスト、トラボプロスト、ビマトプロスト）前治療薬、その他併用薬、その他併用薬の種類（ステロイド点眼薬、非ステロイド抗炎症点眼薬、その他の点眼薬）であった。これら要因について、申請者は以下のとおり説明した。なお、PG 系緑内障治療薬の使用歴とプロスト系 PG 前治療薬は、同様の要因であることから、リスク比の大きかったプロスト系 PG 前治療薬について検討した。

プロスト系 PG 前治療薬について、使用症例は 1,145 例あった。副作用発現率は、あり 13.4%（154/1,145 例）、なし 20.5%（641/3,120 例）であり、そのリスク比（プロスト系 PG 前治療薬あり／なし）[95%信頼区間]は、0.655 [0.557,0.770] であった。ありの患者の副作用発現リスクは、なしの患者より有意に低かった。その理由として、プロスト系 PG 前治療薬のある患者では、多毛症、結膜充血、眼瞼色素沈着、睫毛の成長及び虹彩色素過剰などのプロスト系 PG 点眼薬に特徴的な副作用の発現率が低かったことから、プロスト系 PG 前治療薬ありの患者では、他のプロスト系 PG 点眼薬を本剤に切り替えた後に新たにこれらの事象が発現あるいは悪化することが少なかったものと考えられた。また、緑内障治療薬以外の併用薬使用例でリスク比に有意差が認められたが、ヒアルロン酸ナトリウム点眼薬、ステロイド点眼薬、抗アレルギー点眼薬等のこれらの併用薬は、眼乾燥、アレルギー性結膜炎、点状角膜炎、眼瞼炎などの副作用発現後の処置薬として使用されることも多く、見かけ上、副作用発現率が高まったものと考えられる。

以上、長期使用に関する本調査において、安全性に影響を及ぼす背景因子を検討した結果、注意喚起が必要と考えられる背景因子は認められなかった。

2-1-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者として、小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害患者、肝機能障害患者における安全性を検討した。

小児：15 歳未満の小児は 3 例であり、年齢の内訳は 9 歳 1 例、14 歳 2 例であった。これら小児 3 例において、副作用は認められなかった。

高齢者：65 歳以上の高齢者は 2,670 例であった。副作用発現率は、高齢者 19.6%（522/2,670 例）、非高齢者 17.1%（273/1,595 例）であり、高齢者と非高齢者の副作用発現率に有意差は認められなかった。高齢者で認められた主な副作用は、眼瞼色素沈着（4.4%）、虹彩色素過剰（2.3%）、結膜充血（2.2%）、多毛症（2.1%）、睫毛の成長（2.0%）、点状角膜炎（1.4%）、眼瞼炎（1.2%）、眼乾燥、アレルギー性結膜炎（各 1.1%）、結膜炎（1.0%）であり、これらの副作用発現率は非高齢者と比較して特に高くはなかった。

妊産婦：本剤投与開始時に妊娠中の女性はいなかったが、本剤投与中に妊娠が確認された症例は 4 例あった。いずれも妊娠が判明した後、本剤の投与を中止しており、本剤投与中に有害事象は認められなかった。そのうち 3 例の追跡調査を実施したところ、2 例の妊娠週は 14 週と 16 週（1 例は本剤 4 カ月投与、1 例は本剤 18 カ月投与）であったこと以外、分娩や出生児に関する情報は入手できなかった。他の 1 例は正常分娩であり、その後の出生児の成長も正常であった。ま

た、解析対象除外症例のうち 1 例に妊婦症例が認められたが、初診以降来院がなく、追跡調査を実施したがその後の状況は不明である。

腎機能障害患者：腎機能障害患者は 27 例であった。副作用発現率は 22.2% (6/27 例) であり、腎機能障害を合併していない患者の副作用発現率は 18.6% (755/4,054 例) で、腎機能障害の合併の有無別の副作用発現率に有意差は認められなかった。また、腎機能障害患者で重篤な副作用は認められなかった。

肝機能障害患者：肝機能障害患者は 17 例であった。副作用発現率は 17.6% (3/17 例) であり、肝機能障害を合併していない患者の副作用発現率は 18.7% (758/4,064 例) で、肝機能障害の合併の有無別の副作用発現率に有意差は認められなかった。また、肝機能障害患者で重篤な副作用は認められなかった。

以上、特別な背景を有する患者における安全性を検討したが、特に問題となる点は認められなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

解析対象 4,265 例において、2 年間の観察期間を通じた眼圧下降効果の長期的推移、眼圧下降効果に影響を及ぼす要因及び視野（MD スロープ³）に及ぼす影響を検討した。

2-2-1 眼圧の推移

投与前後の眼圧値データの揃った症例を対象とし、投与開始時、2 週目、1～24 カ月目における眼圧の推移を検討した。なお、同一症例内の眼圧値は投与開始時の眼圧計と同じ眼圧計を用いて測定された値のみを採用した。本剤投与開始時の眼圧（平均値±標準偏差）は 18.6±5.9mmHg であったが、本剤投与後はいずれの時点においても 24 カ月を通して有意な眼圧下降が認められた（投与 1 カ月後 15.1±4.5mmHg、投与 3 カ月後 14.8±4.1mmHg、投与 6 カ月後 14.8±4.0mmHg、投与 12 カ月後 14.8±4.1mmHg、投与 18 カ月後 14.3±4.1mmHg、投与 24 カ月後 14.5±3.7mmHg）。投与後の眼圧は概ね 15mmHg 以下にコントロールされており、眼圧下降率はほぼ 24 カ月にわたり 15%以上を示すなど安定した眼圧下降効果が認められた。なお、眼圧下降率 20%以上の症例の割合は、24 カ月を通して 40%以上を占めた。

2-2-2 眼圧下降に影響を及ぼす因子

眼圧下降に影響を及ぼす要因について、性別、年齢別（小児／非小児、非高齢者／高齢者）、診断名別（原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障（全体、低眼圧側、高眼圧側）、原発閉塞隅角緑内障、その他緑内障、高眼圧症）、眼手術歴（緑内障手術歴、白内障手術歴、角膜屈折矯正手術歴）、眼圧測定（眼圧計、眼圧測定時間帯）、無治療時眼圧値、投与開始時眼圧、本剤点眼時刻、投与パターン別（新規単独投与、切替え単独投与、併用投与（β遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬等）の 3 つ

³ Mean Deviation

のパターン)などの背景因子について眼圧下降効果を検討した。本剤投与後はいずれもほぼ24カ月を通して安定した眼圧下降が認められた。

2-2-3 視野に及ぼす影響

視野解析は、本剤を18カ月以上投与している症例のうち、本剤投与期間中に内眼手術(レーザーを含む)を実施していない症例を対象とした。MDスロープを算出するため、本剤投与開始前180日以内に測定された投与前MD値があり、投与後MD値は、前値と同一の視野計、測定法、プログラムで測定されたもののみを採用した。検討症例数の多かった視野計/測定法/プログラムは、Humphery視野計/SITA fast/中心30-2(以下、「HFA/SITA fast」)及びHumphery視野計/SITA standard/中心30-2⁴(以下、「HFA/SITA standard」)であり、MDスロープが算出可能であった症例数はそれぞれ312例及び257例であった。HFA/SITA fastにおけるMDスロープの平均値[95%信頼区間]は、0.16[-0.01,0.32]dB/年、そのうち緑内障症例304例では0.14[-0.02,0.31]dB/年であり、有意な視野障害の進行は認められなかった。また、HFA/SITA standardにおけるMDスロープの平均値[95%信頼区間]は、257例では-0.02[-0.16,0.12]dB/年、そのうち緑内障症例250例では-0.01[-0.15,0.13]dB/年であり、有意な視野障害の進行は認められなかった。

以上、承認前の長期試験の投与期間であった52週間を超える2年間の観察期間において本剤の有効性を検討した結果、診断名や投与パターンに関わらず長期に安定した眼圧下降効果を示すことが確認できた。また、視野に及ぼす影響を検討したところ、本剤投与後に有意な視野障害の進行は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査(その他)の概要

本調査は、正常眼圧緑内障における本剤の視野障害進行抑制効果とその効果に影響を及ぼすと考えられる要因を検討することを目的として実施された。

調査票が収集された1,423例から、計70例(登録基準違反7例、本剤未投与3例、初診以降来院なし60例)を除外した1,353例が解析対象症例とされた。このうち、視野解析除外症例937例(無治療時あるいは投与開始時眼圧が21mmHg超42例、本剤投与開始後同一プログラムによる信頼性のあるMD値測定回数が4回未満895例)を除いた416例が視野解析対象症例とされた。

症例ごとに算出したMDスロープの平均値[95%信頼区間]は、-0.09[-0.17,-0.01]dB/年であった。観察期間中に本剤の単独投与が可能だった323例のMDスロープの平均値[95%信頼区間]は-0.03[-0.11,0.06]dB/年で、正常眼圧緑内障における本剤の視野障害進行抑制効果が示唆された。

⁴ 汎用されている静的自動視野計の一つで、緑内障性視野異常検出用の測定プログラムによりSITA standardとSITA fastがある。一般的にSITA fastはSITA standardより短時間で測定されるが、その分精度が落ちるとされている。

⁵ 視野解析対象症例は、下記3条件を満たす症例とした。

- ・本剤投与開始時にHumphery視野計/SITA standard/中心30-2により測定した視野検査結果(MD値)に信頼性があり、MD値が-15dB以上であること。
- ・本剤投与開始後4回以上の同一プログラムによる信頼性のあるMD値があること。
- ・本剤投与開始後640日以上のMD値があること。

本剤投与開始後に緑内障治療薬を併用した 45 例を含む併用投与 93 例の MD スロープの平均値 [95%信頼区間] は-0.32 [-0.53,-0.10] dB/年で単独投与の MD スロープと有意差が認められた。併用投与例には、緑内障治療中に視野障害の進行があったために緑内障治療薬の併用を必要とした症例が含まれており、結果的に MD スロープの負の傾きが大きかったと考えられ、併用薬の影響を受けた結果ではないと考えた。

視野解析対象症例のうち、本剤の新規単独投与（前治療薬も併用薬もないもの）263 例の症例ごとに算出した MD スロープの平均値 [95%信頼区間] は、-0.02 [-0.12,0.08] dB/年であった。新規単独投与における要因別の MD スロープの解析で、本剤投与開始時の Humphrey 視野 MD 値の 3 分類（視野欠損程度：-6dB 超（初期）、-6dB 以下～-12dB 以上（中期）、-12dB 未満（後期））間に有意差が認められ、視野障害が後期の-12dB 未満で MD スロープの負の傾きは大きかった（初期：-0.07、中期：0.26、後期：-0.52）。緑内障症例には治療しても視野障害の進行を抑制できない症例が少なからず存在することから、本剤投与開始時に既に視野欠損程度が後期の症例にこれらの症例が含まれていた可能性が考えられた。

MD スロープと本剤投与後の眼圧パラメーターとの相関⁶を検討したところ、MD スロープと平均眼圧変化量 ($r=-0.173$) 及び平均眼圧変化率 ($r=-0.194$) には有意な負の相関が認められた。さらに、平均眼圧変化量を-2mmHg 以下と-2mmHg 超で区分したときの MD スロープの平均値 [95%信頼区間] は、それぞれ 0.12 [-0.02,0.25] dB/年、-0.17 [-0.32,-0.02] dB/年で有意差が認められたこと、平均眼圧変化率を-10%以下と-10%超で区分したときの MD スロープの平均値 [95%信頼区間] は、それぞれ 0.11 [-0.00,0.23] dB/年、-0.22 [-0.39,-0.05] dB/年で有意差が認められたことから、正常眼圧緑内障では本剤の投与により眼圧を 2mmHg 以上又は 10%以上下降させることで、視野障害進行を抑制する可能性が示唆された。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告した副作用症例（外国症例を除く）は、26 例 28 件（自発報告 13 例 15 件、特定使用成績調査 13 例 13 件）であり、これらの副作用症例はすべて添付文書の使用上の注意から予測できない、未知の副作用症例であった。使用上の注意から予測できる既知の重篤な副作用はなかった。

器官別大分類別による主な副作用は、眼障害 13 例 14 件及び神経系障害 6 例 7 件であった。複数例に認められた副作用は、白内障（7 例；自発報告 1 例、特定使用成績調査 6 例）、視神経炎（3 例；自発報告 2 例、特定使用成績調査 1 例）、網膜剥離（2 例；自発報告 1 例、特定使用成績調査 1 例）及び嚢胞様黄斑浮腫（2 例；自発報告 2 例）、他はすべて 1 例であった。死亡症例はなかった。生命を脅かす可能性のあった副作用として高血圧（1 例、自発報告）が認められた。報告した副作用症例について、申請者は以下のとおり説明した。

白内障について、7 例のうち 6 例は元々白内障を合併していたこと、7 例とも 70 歳以上と高齢であったことから、白内障の進行は加齢に伴うものと考えられた。

視神経炎について、3 例とも本剤投与開始後に認められ、時間的な関連性以外に本剤との因果関係を疑う要因はなかった。

⁶ Pearson 相関係数

網膜剥離について、2 例のうち 1 例は嚢胞様黄斑浮腫に伴い漿液性網膜剥離が生じたものであり、裂孔原性網膜剥離の 1 例は、本剤投与開始後に認められているものの、処置（網膜光凝固術）後も本剤の投与は継続されており、その後再発を認めていないことから加齢変化によるものと考えられた。嚢胞様黄斑浮腫は非重篤な事象及び黄斑浮腫も含めて 10 件の集積があり、因果関係が否定できない症例も複数あったことから、添付文書の使用上の注意を改訂する必要があると判断し、機構に相談し、使用上の注意を改訂した（改訂日：平成 29 年 2 月）。他の集積件数 1 例の各事象については、本剤との因果関係が否定できない症例はなかった。

高血圧（自発報告 1 例）について、副作用発現は併用薬によるものと考えられたが、投与経過及び発現状況より本剤との因果関係は否定できない症例であった。

なお、再審査期間中に感染症報告はなかった。

以上、本剤との因果関係が否定できない症例の集積が少ないことから、新たな安全対策をとる必要はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中に本剤との相互作用に関する情報はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 29 年 11 月時点で、緑内障、高眼圧症の効能・効果で 87 カ国で承認、販売されている。再審査期間中に本剤の安全性及び有効性に関する国内外の措置はなかった。

7. 研究報告

再審査期間中に本剤の安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ－1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上