

審議結果報告書

平成 22 年 3 月 5 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 コソプト配合点眼液
〔一 般 名〕 ドルゾラミド塩酸塩、チモロールマレイン酸塩
〔申 請 者〕 萬有製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 20 年 6 月 30 日

〔審 議 結 果〕

平成 22 年 2 月 26 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・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、原体については、ドルゾラミド塩酸塩は毒薬又は劇薬に該当せず、チモロールマレイン酸塩は劇薬に該当し、製剤については毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 22 年 2 月 3 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〕	コソプト配合点眼液
〔一 般 名〕	ドルゾラミド塩酸塩、チモロールマレイン酸塩
〔申 請 者 名〕	萬有製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 20 年 6 月 30 日
〔剤型・含量〕	1 mL 中にドルゾラミド塩酸塩 11.13 mg（ドルゾラミドとして 10 mg）及びチモロールマレイン酸塩 6.83 mg（チモロールとして 5 mg）を含有する点眼剤
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（2）新医療用配合剤
〔特 記 事 項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第三部

審査結果

平成 22 年 2 月 3 日

[販 売 名] コソプト配合点眼液
[一 般 名] ドルゾラミド塩酸塩、チモロールマレイン酸塩
[申 請 者 名] 萬有製薬株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 6 月 30 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の緑内障、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判断する。なお、本剤を長期点眼したときの安全性、他の緑内障治療薬と併用したときの安全性、診断名別（正常眼圧緑内障、原発開放隅角緑内障等）の安全性及び有効性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合：緑内障、高眼圧症
[用法・用量] 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。

審査報告 (1)

平成 22 年 1 月 6 日作成

I. 申請品目

〔販 売 名〕	コソプト点眼液（申請時）
〔一 般 名〕	ドルゾラミド塩酸塩、チモロールマレイン酸塩
〔申請者名〕	萬有製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 20 年 6 月 30 日
〔剤型・含量〕	1 mL 中にドルゾラミド塩酸塩 11.13 mg（ドルゾラミドとして 10 mg）及びチモロールマレイン酸塩 6.83 mg（チモロールとして 5 mg）を含有する点眼剤
〔申請時効能・効果〕	緑内障、高眼圧症 ただし、他の緑内障治療薬で十分な効果が得られない患者
〔申請時用法・用量〕	1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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（以下、機構）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤は、炭酸脱水酵素阻害剤であるドルゾラミド塩酸塩及び非選択的 β 遮断薬であるチモロールマレイン酸塩を有効成分として、それぞれドルゾラミドとして 1 % 及びチモロールとして 0.5 %（以下、濃度はそれぞれドルゾラミド及びチモロール換算量として示す）含有する配合剤である。本邦において、ドルゾラミド塩酸塩（0.5 及び 1 %¹⁾）を有効成分とする製剤（販売名：トルソプト®点眼液）は、1999 年 3 月に「次の疾患で他の緑内障治療薬で効果不十分な場合の併用療法：緑内障、高眼圧症」²⁾ を効能・効果として、「1 回 1 滴、1 日 3 回点眼」の用法・用量で承認されており、チモロールマレイン酸塩（0.25 及び 0.5 %）を有効成分とする製剤（販売名：チモプトール®点眼液）は、1981 年 6 月に「緑内障、高眼圧症」を効能・効果として、「1 回 1 滴、1 日 2 回点眼」の用法・用量で承認されている。

海外においては 19 年 月よりドルゾラミド塩酸塩 2 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 % 配合剤の臨床試験が開始され、2009 年 11 月現在、米国及び EU において β 遮断点眼剤の単剤療法で効果不十分な開放隅角緑内障及び高眼圧症を適応症として承認されているほか、世界 89 ヶ国において承

¹⁾ 海外においてはドルゾラミド塩酸塩の 2 % 製剤が市販されているが、本邦においては後期第 II 相試験（トルソプト®点眼液承認時添付資料ト-4）において、0.5 % 以上の濃度で眼圧下降作用はプラトーに達していたこと、2 % では刺激感、結膜充血の副作用が多く認められたこと等を踏まえ、0.5 及び 1 % 製剤が申請され、承認されている。

²⁾ ドルゾラミド塩酸塩については、トルソプト®点眼液開発時に原発開放隅角緑内障及び高眼圧症患者を対象に実施されたドルゾラミド 0.5 % 点眼液（1 日 3 回点眼）のチモロールマレイン酸塩 0.25 % 点眼液（1 日 2 回点眼）を対照とした無作為化単盲検（評価者盲検）並行群間比較試験（トルソプト®点眼液承認時資料概要ト-5）において、主要評価項目である 8 及び 12 週間点眼後の outflow pressure 下降率（眼圧下降値を「ベースライン眼圧値 - 上強膜静脈圧 < 10 mmHg >」で除した値、%）で統計学的な同等性（非劣性）が検証できなかったため、「次の疾患で、他の緑内障治療薬で効果不十分な場合の併用療法：緑内障、高眼圧症」を効能・効果として承認された。

認されている。本剤の開発は、本邦において20■■年■■月より臨床試験が開始され、今般申請者は、緑内障及び高眼圧症に対する有効性及び安全性が確認されたと判断して、製造販売承認申請を行った。

なお、本剤の販売名については、リスクマネジメントの観点から、「コソプト配合点眼液」に変更されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

本剤の2つの有効成分のうち原薬ドルゾラミド塩酸塩は、トルソプト®点眼液0.5%及び同1%（承認番号: 21100AMZ00243000、21100AMZ00244000）の原薬として使用されている。もう1つの有効成分である原薬チモロールマレイン酸塩は、日本薬局方（日局）収載品であり、チモプトール®点眼液0.25%及び同0.5%（承認番号: 21800AMX10287000、21800AMX10288000）の原薬として使用されている。

(2) 製剤

製剤は、原薬、保存剤、粘稠剤、等張化剤、緩衝剤、pH調節剤及び溶剤より構成される無菌水性点眼液であり、申請製剤はドルゾラミド塩酸塩（ドルゾラミド換算）1%及びチモロールマレイン酸塩（チモロール換算）0.5%を含有する。低密度ポリエチレン製容器（低密度ポリエチレン製中栓及びポリプロピレン製キャップを付帯）に5.5 mLずつ充てんされ、ポリエチレンテレフタレート製のシュリンクラベルを装着し、紙函に梱包される。使用される添加剤のうち、ヒドロキシエチルセルロース（■■■■）に別紙規格が設定され、その他は日局収載品であり、新規添加剤は使用されていない。

製剤の開発において、トルソプト®点眼液及び海外市販製剤³⁾（ドルゾラミド塩酸塩2%/チモロールマレイン酸塩0.5%配合剤）の製剤開発で得られた知見をもとに、溶解度、pH、粘度、保存効力等について検討され、pHはドルゾラミド塩酸塩の溶解度を考慮して5.5～5.8に設定された。

本剤の製造工程は、第一工程（■■■■及び滅菌工程）、第二工程（■■■■及び無菌ろ過工程）、第三工程（■■■■工程）、第四工程（■■■■工程）、第五工程（包装工程）及び第六工程（試験・保管工程）からなり、第■■工程、第■■工程及び第■■工程が重要工程とされている。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（ドルゾラミド塩酸塩<液体クロマトグラフィー; HPLC>、チモロールマレイン酸塩<HPLC>）、pH、類縁物質（HPLC）、不溶性微粒子、不溶性異物、無菌及び含量（ドルゾラミド<HPLC>、チモロール<HPLC>）が設定されており、審査の過程において、性状の項に記載されていた浸透圧比及び粘度が別途規格として設定され、浸透圧比の規格値が実測値を踏まえて変更された。類縁物質に関しては、申請時には■■■■類縁

³⁾ 海外市販製剤（ドルゾラミド塩酸塩2%/チモロールマレイン酸塩0.5%配合剤）は、本剤と比べて、ドルゾラミド塩酸塩の濃度が異なるほか、■■■■（■■■■）（本剤: ■■■■mg/mL、海外市販製剤: ■■■■mg/mL）及び■■■■（■■■■）の濃度が異なる。

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた。

物質A* のみが設定されていたが、審査の過程でドルゾラミド塩酸塩由来の類縁物質として、
類縁物質B* 、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX、チモロールマレイン酸塩
由来の類縁物質として、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが新たに設定された。

製剤の安定性については、パイロットスケールで製造された3ロットを用いて、長期保存試験（ $30 \pm 2^{\circ}\text{C}/40 \pm 5\% \text{RH}$ /暗所、24ヶ月）、加速試験（ $40 \pm 2^{\circ}\text{C}/20 \pm 5\% \text{RH}$ /暗所、6ヶ月）及び苛酷試験（光＜総照度120万lux・h以上及び総近紫外放射エネルギー $200\text{W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$ 以上＞）が実施された。これらの試験において、包装形態は、長期保存試験及び加速試験では低密度ポリエチレン製容器/紙函、苛酷試験＜光＞ではシュリンクラベルなし/紙函なし又は遮光袋とされ、測定項目は、性状、浸透圧比、粘度、pH、類縁物質（ドルゾラミド塩酸塩由来類縁物質、チモロールマレイン酸塩由来類縁物質）、凝固点及び含量（ドルゾラミド、チモロール、ベンザルコニウム塩化物＜HPLC＞）が設定され、長期保存試験及び加速試験では、これらに加えて不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び水分損失が測定された。いずれの試験においても、類縁物質A* の増加が認められたが、規格値の範囲内であった。苛酷試験（光）において、シュリンクラベルなし/紙函なしの条件下でドルゾラミド塩酸塩及びチモロールマレイン酸塩由来の類縁物質の増加並びにチモロール及びベンザルコニウム塩化物の含量の低下が規格値を逸脱して認められたが、遮光袋包装条件下では、すべての項目に曝光による変化は認められなかった。

これらの試験結果から、製剤（紙函を二次包装とする）の貯蔵方法は気密容器、遮光、室温保存、有効期間は3年間と設定された。

<審査の概略>

(1) 製剤

機構は、本剤の貯蔵方法は室温（ $1\sim 30^{\circ}\text{C}$ ）保存と設定されているが、ドルゾラミド塩酸塩の解離定数（pKa）には温度依存性が認められることから、本剤を低温条件で保存したときにドルゾラミド塩酸塩が析出する可能性はないか申請者に説明を求めた。

申請者は、ドルゾラミド塩酸塩の溶解度は、温度の低下に伴うpHの上昇によって低下し、海外市販製剤（ドルゾラミド塩酸塩2%/チモロールマレイン酸塩0.5%配合剤）でも同様の変化が確認されているが、XXXX°Cにおけるドルゾラミド塩酸塩の溶解度は、海外市販製剤の温度とpHの関係から約XXXXmg/mLと推定され、本剤のドルゾラミド塩酸塩の濃度（10mg/mL）を超えること、本剤とpHの規格値が同一であるトルソプト®点眼液1%を用いた低温条件における安定性試験（ 5°C /なりゆき湿度、3ヶ月）及び海外市販製剤を用いた温度サイクル試験（ -18°C 及び $30^{\circ}\text{C}/35\% \text{RH}$ を1週間ごとに2サイクル）において、ドルゾラミド塩酸塩の析出やpH及び含量の変化は認められなかったことから、設定した本剤の貯蔵温度に特に問題はないと考えており、本剤の開発過程においてドルゾラミド塩酸塩の析出は認められていないことを説明した。

機構は、本剤の開封後の繰り返し使用を想定した品質の変化について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤を遮光袋あり又はなしの包装形態で、室温、なりゆき湿度、室内散光下で6週間保存し、5日/週、1日2回1滴ずつ滴下した安定性試験において、性状（外観）、含量（ドルゾラミド、チモロール、ベンザルコニウム塩化物）、類縁物質（ドルゾラミド塩酸塩由来類縁物質、チ

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

モロールマレイン酸塩由来類縁物質)、pH、浸透圧比及び粘度を測定した結果、いずれも明確な品質の変化は認められなかったことを説明した。

機構は、以上の回答を了承し、製剤の規格及び試験方法並びに貯蔵方法及び有効期間について妥当と判断した。

3. 非臨床に関する資料

非臨床試験においては、海外市販製剤（ドルゾラミド塩酸塩 2 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 % 配合剤）を用いた検討が行われ、本剤を用いた薬理、毒性及び薬物動態に関する非臨床試験は実施されていない。また、非臨床薬理試験においては、海外市販製剤（ドルゾラミド塩酸塩 2 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 % 配合剤）と同一処方である防腐剤（ベンザルコニウム塩化物 0.01 %）含有製剤に加えて防腐剤非含有製剤⁴⁾ が使用された。

（i）薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請においては、効力を裏付ける試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、数値は平均値又は平均値 ± 標準誤差で示されている。

（1）効力を裏付ける試験（4.2.1.1）

1) レーザー誘発高眼圧サルに対する作用

片眼の眼線維柱帯部にアルゴンレーザーを照射して高眼圧を誘発させたカニクイザルにドルゾラミド塩酸塩 2 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 % 配合剤（防腐剤含有又は非含有製剤）を 50 µL 単回点眼し、点眼直前、点眼 0.5、1、2、3、4、5 及び 6 時間後に眼圧が測定された。配合剤点眼時の基剤点眼時との眼圧値の差（配合剤点眼時 - 基剤点眼時）の最大値は、防腐剤含有及び非含有製剤群でそれぞれ -22.1 ± 1.3 及び -16.3 ± 2.1 mmHg であった。また、ドルゾラミド塩酸塩 2 % 及びチモロールマレイン酸塩 0.5 % を 50 µL ずつ併用して単回点眼したときの基剤点眼時との眼圧値の差の最大値は -17.3 ± 2.1 mmHg であった。

2) 正常眼圧白色ウサギに対する作用

正常眼圧白色ウサギにドルゾラミド塩酸塩 2 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 % 配合剤（防腐剤含有又は非含有製剤）又は基剤を 50 µL 単回点眼し、点眼直前、点眼 0.5、1、2、3 及び 4 時間後に眼圧が測定された。配合剤群における投与前値からの眼圧下降値の最大値（平均値 ± 標準偏差）は、防腐剤含有及び非含有製剤群でそれぞれ -6.0 ± 2.1 及び -5.1 ± 2.1 mmHg であった。

3) α-キモトリプシン誘発高眼圧ウサギに対する作用

片眼に α-キモトリプシンを眼内注射して高眼圧を誘発させた白色ウサギにドルゾラミド塩酸塩 2 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 % 配合剤（防腐剤含有又は非含有製剤）又は基剤を 50 µL 単回点眼し、点眼直前、点眼 0.5、1、2、3、4 及び 5 時間後に眼圧が測定された。配合剤における投与前値

⁴⁾ 海外においては防腐剤（ベンザルコニウム塩化物）非含有製剤が欧州等の世界約 20 ヶ国で承認されている。

からの眼圧下降値の最大値（平均値 ± 標準偏差）は、防腐剤含有及び非含有製剤群でそれぞれ-7.6 ± 2.8 及び-7.4 ± 1.9 mmHg であった。

<審査の概略>

機構は、ドルゾラミド塩酸塩及びチモロールマレイン酸塩はいずれも房水産生抑制により眼圧下降作用を示すが、ドルゾラミド塩酸塩 2 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 %配合剤を用いた効力を裏付ける試験においては各単剤と比較した検討は行われていないことから、両成分の配合剤で各単剤と比較して相加的又は相乗的な眼圧下降作用が得られるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、ドルゾラミド塩酸塩及びチモロールマレイン酸塩はともに房水産生抑制により眼圧下降作用を示すが、それぞれ炭酸脱水酵素のアイソザイム II 型阻害及び非選択的 β アドレナリン受容体阻害という異なる作用機序により房水産生抑制作用を発現すること（Frampton JE et al, *Drugs Aging*, 23: 977-995, 2006）、レーザー誘発高眼圧サルにドルゾラミド塩酸塩 2 %とチモロールマレイン酸塩 0.5 %を併用して点眼したとき、チモロールマレイン酸塩 0.5 %点眼時と比較して相加的な眼圧下降作用が得られたと報告（Wang RF et al, *J Glaucoma*, 9: 458-462, 2000）されていること、正常眼圧者（40 例）にプラセボ、ドルゾラミド塩酸塩 2 %（合計 5 回、8 時、12 時、17 時、翌 8 時、翌 12 時）、チモロールマレイン酸塩 0.5 %（合計 2 回、8 時、翌 8 時）又は両者を併用して点眼したとき⁵⁾、房水産生量（平均値 ± 標準偏差、プラセボ群に対する変化率）はそれぞれ 3.07 ± 0.63、2.53 ± 0.60 (-17.6 %)、1.64 ± 0.35 (-46.6 %) 又は 1.37 ± 0.33 (-55.4 %) μL/min であり、眼圧値（平均値 ± 標準偏差、プラセボ群に対する変化率）はそれぞれ 12.0 ± 2.4、10.4 ± 2.2 (-13.3 %)、9.3 ± 2.4 (-22.5 %) 又は 8.9 ± 2.5 (-25.8 %) mmHg であったこと（Wayman L et al, *Arch Ophthalmol*, 115: 1368-1371, 1997）、高眼圧症患者（30 例）にドルゾラミド塩酸塩 2 %（1 日 3 回）、チモロールマレイン酸塩 0.5 %（1 日 2 回）又は両者を併用して 1 週間点眼したとき⁶⁾、房水産生量（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれベースラインの 2.6 ± 0.9、2.3 ± 0.7 又は 2.5 ± 0.8 μL/min から 2.0 ± 0.7、1.7 ± 0.6 又は 1.4 ± 0.6 μL/min に抑制され、朝点眼 3 時間後の眼圧値（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれベースラインの 19.1 ± 2.7、19.2 ± 3.0 又は 19.1 ± 2.7 mmHg から 17.0 ± 2.7、15.9 ± 2.6 又は 14.8 ± 2.6 mmHg に下降したこと（Toris CB et al, *J Glaucoma*, 13: 210-215, 2004）から、ドルゾラミド塩酸塩とチモロールマレイン酸塩の併用により相加的な眼圧下降作用が得られると考えていることを説明した。

機構は、以上について了承し、提出された薬理試験成績に特に問題はないと判断した。

⁵⁾ 無作為化二重盲検並行群間比較試験であり、第 1 期として、片眼にドルゾラミド塩酸塩 2 %、反対眼にプラセボを合計 5 回（8 時、12 時、17 時、翌 8 時、翌 12 時）点眼し、2 週間のウォッシュアウトを経て、第 2 期として、片眼にドルゾラミド塩酸塩 2 %（合計 5 回：8 時、12 時、17 時、翌 8 時、翌 12 時）及びチモロールマレイン酸塩 0.5 %（合計 2 回：8 時、翌 8 時）、反対眼にプラセボ（合計 5 回）及びチモロールマレイン酸塩 0.5 %（合計 2 回：8 時、翌 8 時）を併用して点眼した後、翌 8 時から 16 時の房水産生量及び 16 時の眼圧値が測定された（Wayman L et al, *Arch Ophthalmol*, 115: 1368-1371, 1997）。

⁶⁾ 無作為化二重盲検交叉比較試験であり、第 1 期として、基剤又はドルゾラミド塩酸塩 2 %を 1 日 3 回（8 時、15 時、22 時）1 週間点眼した後、アセタゾラミド（250 mg 1 日 4 回経口投与）と併用してさらに 1 週間点眼した。その後、3 週間のウォッシュアウトを経て、第 2 期として、チモロールマレイン酸塩 0.5 %を 1 日 2 回（8 時、20 時）1 週間点眼した後、基剤又はドルゾラミド塩酸塩 2 %（1 日 3 回）と併用してさらに 1 週間点眼した。ベースラインの房水産生量及び眼圧値は第 1 期及び第 2 期の点眼前の合計 2 回測定されたが、本報告書では各投与期前の測定値をベースライン値として記載している（Toris CB et al, *J Glaucoma*, 13: 210-215, 2004）。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請においては、ウサギにおける分布に関する試験成績が提出された。吸収、代謝及び排泄に関しては、ヒトにおいてドルゾラミド及びチモロールはいずれも約 80 %が全身へ移行することが報告されている (Ormrod D et al, *Drugs Aging*, 17: 477-496, 2000、Korte JM et al, *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 240: 430-435, 2002) が、健康成人にドルゾラミド塩酸塩又はチモロールマレイン酸塩を反復点眼したときのドルゾラミド、その活性代謝物 (N-脱メチル体) 及びチモロールの血漿中濃度はいずれも 0.05 µM 未満と低かったこと (トルソプト[®]点眼液承認時添付資料へ-32、へ-33、へ-37 及びト-2、Shedden AH et al, *Doc Ophthalmol*, 103: 73-79, 2001)、ドルゾラミドの代謝にはチトクローム P450 (CYP) 2C9、2C19 及び 3A4 が関与する (Wong BK et al, *ISSX Proceedings*, 8: 140, 1995) が、尿中には主に未変化体として排泄され (トルソプト[®]点眼液承認時添付資料へ-32 及びト-2、参考 5.3.3.1: PN023)、チモロールは主に CYP2D6 により代謝され (Lennard MS et al, *Br J Clin Pharmacol*, 27: 429-434, 1989)、両薬物の代謝に関与する薬物代謝酵素は異なること、新たに実施されたヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験 (5.3.2.2) において、ドルゾラミドはチモロールの代謝に影響を及ぼさないことが示されたことから、新たな試験は実施されていない。

ウサギにおけるドルゾラミド及びチモロールの眼組織中濃度は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定された。試験実施当時 (19■■年)、薬物濃度測定法に関する標準業務手順書は作成されておらず、使用した測定法における分析精度及び真度に関するデータは提出されなかったが、機構は、提出された試験成績は複数例 (4~12 例) の測定値に基づき平均値及び標準偏差が算出されていることを踏まえ、当該試験成績を参考として評価することとした。眼組織中濃度は、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 分布 (4.2.2.3)

雄性有色ウサギにドルゾラミド塩酸塩 2 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 %配合剤、ドルゾラミド塩酸塩 2 %又はチモロールマレイン酸塩 0.5 %を 1 回 1 滴 (50 µL)、両眼に単回点眼したとき、点眼 1 及び 4 時間後のドルゾラミド及びチモロールの眼組織中濃度は下表のとおりであり、配合剤点眼時には単剤点眼時と比較して、ドルゾラミド濃度は角膜、水晶体、網膜、脈絡膜及び強膜において低値を示し、チモロール濃度は脈絡膜及び強膜において高値を示した。

表 雄性有色ウサギにドルゾラミド塩酸塩 (DOR) 2 %/チモロールマレイン酸塩 (TIM) 0.5 %配合剤、DOR 2 %又は TIM 0.5 %を単回点眼したときのドルゾラミド又はチモロールの眼組織中濃度

点眼薬剤	ドルゾラミド濃度				チモロール濃度			
	DOR 単剤 (n=12)		DOR/TIM 配合剤 (n=10)		TIM 単剤 (n=12)		DOR/TIM 配合剤 (n=10)	
	1 時間	4 時間	1 時間	4 時間	1 時間	4 時間	1 時間	4 時間
角膜	73.4 ± 23.4	14.5 ± 6.4	38.1 ± 19.5	15.3 ± 12.2 ^{a)}	21.1 ± 9.3	6.1 ± 4.7	15.9 ± 6.2	3.8 ± 4.3 ^{a)}
房水	10.1 ± 3.5	2.6 ± 1.3 ^{b)}	6.8 ± 3.1	4.3 ± 3.6 ^{a)}	1.0 ± 1.1	0.1 ± 0.1	1.6 ± 1.1	0.3 ± 0.3 ^{a)}
虹彩・毛様体	22.2 ± 6.8	25.6 ± 8.9	15.4 ± 6.9	37.8 ± 17.0 ^{a)}	23.7 ± 12.5	28.3 ± 18.7	20.4 ± 4.4	30.7 ± 6.7 ^{a)}
水晶体	1.0 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1 ^{a)}	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0 ^{a)}
硝子体	0.3 ± 0.2	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0 ^{a)}	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0 ^{a)}
網膜	3.0 ± 1.6	4.4 ± 4.3	1.0 ± 0.5	1.2 ± 1.2 ^{a)}	0.1 ± 0.0 ^{d)}	0.0 ± 0.0 ^{d)}	0.2 ± 0.1 ^{d)}	0.1 ± 0.0 ^{d)}
脈絡膜	23.6 ± 9.4	12.6 ± 5.5	11.7 ± 5.5	9.9 ± 9.4 ^{a)}	4.3 ± 1.9	3.2 ± 2.0	11.6 ± 3.1	13.2 ± 5.4 ^{a)}
強膜	34.0 ± 19.9	15.6 ± 6.7	16.0 ± 11.5	7.0 ± 6.7 ^{a)}	1.2 ± 0.8 ^{b)}	0.9 ± 0.9	4.2 ± 3.4	1.4 ± 1.3 ^{a)}

平均値 ± 標準偏差、房水中及び硝子体中濃度は µg/mL、その他の組織中濃度は µg/mg

a) n=8、b) n=11、c) n=7、d) n=4 (3 例ずつプールして測定)

<審査の概略>

(1) 単剤及び配合剤における薬物動態の差異について

機構は、ウサギ眼組織内分布試験（4.2.2.3）において、単剤と配合剤で眼組織中の薬物動態に異なる点が認められていることから、これらが有効性及び安全性へ及ぼす影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、ウサギ眼組織内分布試験（4.2.2.3）において、ドルゾラミド塩酸塩 2 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 %配合剤点眼時には各単剤点眼時と比べて、ドルゾラミド濃度が角膜、水晶体、網膜、脈絡膜及び強膜において低値を示し、チモロール濃度が脈絡膜及び強膜において高値を示したが、当該試験における眼組織中濃度は全体的にばらつきが大きく、個体間の偏りが影響した可能性が考えられ、本質的に大きな違いはないと考えていることを説明した。その上で申請者は、有効性に関しては、ドルゾラミド塩酸塩及びチモロールマレイン酸塩の薬効発現標的部位は毛様体である（Ormrod D et al, *Drugs Aging*, 17: 477-496, 2000）こと、安全性に関しては、ドルゾラミド塩酸塩 2 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 %配合剤によるサル、ウサギ及びイヌを用いた局所刺激性試験（4.2.3.6）において特に問題となる事象は認められなかったことから、これらの眼組織内分布の違いが有効性及び安全性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えていることを説明した。

機構は、以上について了承するが、ウサギ眼組織内分布試験において認められた配合剤と単剤の薬物動態の違いが有効性及び安全性へ及ぼす影響については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概要>

本申請においては、ドルゾラミド塩酸塩 2 %及びチモロールマレイン酸塩 0.5 %の併用又は配合剤による毒性試験として、サル、ウサギ及びイヌを用いた局所刺激性試験、並びにドルゾラミド塩酸塩と他の緑内障治療薬を併用したときの局所刺激性を評価するためウサギを用いた眼薬物相互作用試験の成績が提出された。なお、ドルゾラミド塩酸塩及びチモロールマレイン酸塩の毒性プロファイルは各単剤の開発時にそれぞれ評価されている（トルソプト[®]点眼液承認時添付資料ニ-1～ニ-18、チモプトール[®]点眼液承認時添付資料IV-1、IV-5、IV-6、V-11）ことから、両成分の併用又は配合剤を用いた単回投与毒性試験は実施されていない。

(1) 局所刺激性試験（4.2.3.6）

サル（雌雄各 4 例/群）にドルゾラミド塩酸塩 2 %及びチモロールマレイン酸塩 0.5 %を 1 回 1 滴（約 30 μ L）ずつ併用して 1 日 3 回、片眼に 15 日間反復点眼したとき、死亡例は認められず、一般状態、体重及び摂餌量において異常は認められなかった。チモロールマレイン酸塩点眼後に透明な流涙を伴う瞬目が認められたが、眼科学的検査において異常は認められなかった。

白色ウサギ（雌雄各 4 例/群）にドルゾラミド塩酸塩 2 %、チモロールマレイン酸塩 0.5 %又はドルゾラミド塩酸塩 2 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 %配合剤を 1 回 1 滴（約 30 μ L）、1 日 3 回、片眼に 28 日間反復点眼したとき、死亡例は認められず、一般状態及び体重において異常は認められなかった。すべての投与群で瞬目及び眼球結膜の一時的な充血が認められたが、ドレイズ法（Draize

JH et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 82: 377-390, 1944) による眼刺激検査、眼科学的検査、角膜厚測定及び眼の病理組織学的検査において異常は認められなかった。

白色ウサギ（雌雄各4例/群）にドルゾラミド塩酸塩2%/チモロールマレイン酸塩0.5%配合剤を1回1滴（約30 µL）、1日3回、91日間反復点眼したとき、死亡例は認められず、一般状態及び体重において異常は認められなかった。瞬目及び眼球結膜の充血がドレイズ法による眼刺激検査スコアの増加（最大値110に対してスコア0~0.2）に伴って認められたが、眼科学的検査、角膜厚測定及び眼の病理組織学的検査において異常は認められなかった。

イヌ（雌雄各4例/群）にドルゾラミド塩酸塩2%/チモロールマレイン酸塩0.5%配合剤を1回1滴（約30 µL）、1日3回、182日間反復点眼したとき、死亡例は認められず、一般状態、体重及び摂餌量において異常は認められなかった。流涙及び瞬目が認められたが、ドレイズ法による眼刺激検査、眼科学的検査及び眼の病理組織学的検査において異常は認められなかった。

(2) その他の毒性試験 (4.2.3.7.7)

白色ウサギ（雌雄各3例/群）にチモロールマレイン酸塩0.5%、ピロカルピン塩酸塩（ピロカルピン換算）4%、ベタキシロール塩酸塩（ベタキシロール換算）0.5%若しくはジピペフリン塩酸塩（ジピペフリン換算）0.1%を単独で、又はそれぞれドルゾラミド塩酸塩2%と併用して、1回1滴（約30 µL）ずつ、1日3回、28日間併用反復点眼したとき、チモロールマレイン酸塩0.5%群及びベタキシロール0.5%群の各1例に介在性の胸膜肺炎による死亡が認められたが、その他、一般状態及び体重に異常は認められなかった。ドルゾラミド塩酸塩2%とチモロールマレイン酸塩0.5%併用群、ピロカルピン4%併用群及びジピペフリン0.1%併用群で流涙、瞬目及び充血、ドルゾラミド塩酸塩2%とベタキシロール0.5%併用群で流涙及び瞬目が認められたが、これらの変化は各薬剤の単独点眼時と同程度であり、併用による強い眼刺激性はないと判断されている。

<審査の概略>

機構は、ドルゾラミド塩酸塩及びチモロールマレイン酸塩を併用又は配合剤を点眼したときの毒性評価は、主として眼局所刺激性について検討されており、全身性の剖検及び病理組織学的検査を伴う検討はなされておらず、かつ両成分を併用又は配合したときの全身移行性（薬物動態における吸収）は非臨床又は臨床のいずれにおいても検討されていないこと（「(ii) 薬物動態試験成績の概要」及び「4. 臨床に関する資料、(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力薬試験成績の概要」の項参照）から、ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイン酸塩配合剤による全身性への影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、単回投与時の全身性の毒性評価は、ドルゾラミド塩酸塩ではマウス、ラット及びイヌを用いた経口、腹腔内、皮下又は静脈内投与（トルソプト[®]点眼液承認時添付資料ニ-1~ニ-8）、チモロールマレイン酸塩ではマウス、ラット及びウサギを用いた経口、腹腔内、皮下又は静脈内投与（チモプトール[®]点眼液承認時添付資料IV-1、IV-5、IV-6）を実施して検討しており、最も感受性の高い動物種におけるLD₅₀は、ドルゾラミドで雄469 mg/kg、雌601 mg/kg（マウス、静脈内投与）、チモロールで雌雄ともに34 mg/kg（ウサギ、静脈内投与）であり、これらはヒトに本剤を点眼した

ときの臨床最大用量（ドルゾラミド 0.023 mg/kg/日、チモロール 0.011 mg/kg/日）と比べてドルゾラミドで約 20,000 倍、チモロールで約 3,100 倍の安全域が示されていることを説明した。

また申請者は、反復投与時の全身性の毒性評価は、ドルゾラミド塩酸塩ではラット最長 53 週間、イヌ最長 53 週間及びサル最長 32 日間の反復経口投与毒性試験（トルソプト®点眼液承認時添付資料ニ-9～ニ-18）、チモロールマレイン酸塩ではラット 5 週間反復皮下投与毒性試験、ラット最長 67 週間及びイヌ最長 54 週間の反復経口投与試験（チモプトール®点眼液承認時添付資料 V-1～V-11）を実施して検討した結果、認められた主な毒性所見は下表のとおりであり、このうちドルゾラミド塩酸塩のラット経口反復投与毒性試験では、膀胱移行上皮過形成及び腎乳頭細胞質顆粒増加が認められたため無毒性量が算出できなかったが、これらの所見はドルゾラミドの薬理作用に関連する二次的な組織変化であり、イヌ及びサルでは認められていないため、ラット特異的な変化であると判断していること、これらの所見が認められた最小作用量（それぞれ 0.1 及び 0.05 mg/kg/日）は本剤の臨床最大用量のそれぞれ 4 及び 2 倍であり、同様の所見はチモロールマレイン酸塩では認められていないため、当該所見が両成分の併用又は配合により悪化する可能性は低いと考えていること、その他の毒性所見については少なくとも 7 倍以上の安全域が示されていることから、仮に本剤点眼時に投与されたすべての用量のドルゾラミド塩酸塩及びチモロールマレイン酸塩が吸収されたととしても、これらの安全域は担保されていることを説明した。

表 ドルゾラミド塩酸塩（ラット最長 53 週間、イヌ最長 53 週間及びサル最長 32 日間、経口投与）又はチモロールマレイン酸塩（ラット 5 週間皮下投与、ラット最長 67 週間及びイヌ最長 54 週間、経口投与）の反復投与毒性試験における主な毒性所見（トルソプト®点眼液承認時添付資料ニ-9～ニ-18、チモプトール®点眼液承認時添付資料 V-1～V-11）

	動物種	主な毒性所見	無毒性量 ^{a)}	安全域 ^{b)}
ドルゾラミド塩酸塩	ラット	流涎、体重増加抑制、摂餌量減少、膀胱移行上皮の過形成*、腎乳頭細胞質顆粒の増加*、胃頸部粘膜細胞肥厚、総コレステロール増加、血清カリウム低下、尿 pH 増加、尿中ナトリウム増加	0.15 mg/kg/日 未満	7 倍未満
	イヌ	活動性低下、体重増加抑制*、摂餌量減少*、心拍数減少、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少、胃頸部粘膜細胞肥厚、脾臓ヘモジデリン沈着、脾臓うっ血*、血清カリウム低下、血清 pH 低下、尿 pH 増加	雄: 0.5 mg/kg/日 雌: 0.2 mg/kg/日 未満	雄: 約 22 倍 雌: 9 倍未満
	サル	体重増加抑制*、摂餌量減少*、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少、胃頸部粘膜細胞肥厚、血清 BUN 増加、血清 pH 低下、尿中ナトリウム増加	2 mg/kg/日	約 87 倍
チモロールマレイン酸塩	ラット	流涎、体重増加抑制、摂餌量減少、眼瞼下垂、肝・心・腎・脾臓の重量増加*、血色素濃度増加*、脾臓うっ血*	25 mg/kg/日	約 2,300 倍
	イヌ	流涎、体重増加抑制、摂餌量減少、腎尿細管ネフローゼ、心拍数減少*	2 mg/kg/日	約 180 倍

*: 無毒性量と関連した毒性所見

a) フリー体（ドルゾラミド又はチモロール）換算量

b) 本剤の臨床最大投与量（ドルゾラミド 0.023 mg/kg/日、チモロール 0.011 mg/kg/日）に対する無毒性量の比

さらに申請者は、ドルゾラミド塩酸塩（トルソプト®点眼液）の使用成績調査（参考 5.3.5.4: 507PV1、標準観察期間 12 週間）及び長期特別調査（参考 5.3.5.4: 507PV2、標準観察期間 52 週間、使用成績調査の期間を含まない）において、全集団の有害事象発現率はそれぞれ 8.1 %（247/3,060 例）及び 6.7 %（41/612 例）、このうちチモロールマレイン酸塩との併用症例（両成分以外の薬剤を含む 3 剤以上の併用症例を含む）における有害事象発現率はそれぞれ 6.5 %（66/1,022 例）及び 6.5 %（15/230 例）とほぼ同様であり、チモロールマレイン酸塩との併用症例に特異的な有害事象は認められなかったこと、β 遮断薬以外の他の緑内障治療薬との併用症例と比較しても異なる傾向は認められなかったことから、ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイン酸塩配合剤を点眼したときに単剤と異なる

新たな安全性の問題が生じる可能性は低く、本剤の臨床試験を開始するにあたって、両成分の併用又は配合剤を用いた全身性への影響を検討しなくても特段の問題はないと判断したことを説明した。

以上について機構は、ドルゾラミド塩酸塩及びチモロールマレイン酸塩を点眼したときの全身移行率が高いこと（Ormrod D et al, *Drugs Aging*, 17: 477-496, 2000、Korte JM et al, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 240: 430-435, 2002）を踏まえると、本剤の開発にあたっては、両成分の併用又は配合剤を用いた反復投与毒性試験として局所刺激性のみならず全身性の影響も併せて検討すべきであったと考える。しかしながら機構は、本剤の開発時には、海外においてドルゾラミド塩酸塩 2 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 % 配合剤が既に上市されていたこと、本邦の臨床使用実態下において両成分の併用時に特異的な有害事象は認められていなかったこと等を勘案し、申請者の回答を了承した。

4. 臨床に関する資料

（i）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験の成績が提出された。その他の臨床薬物動態試験については、ドルゾラミド塩酸塩及びチモロールマレイン酸塩の各単剤を用いた薬物動態試験、今回新たに実施された *in vitro* 代謝試験（5.3.2.2）の成績等を踏まえ、両成分の併用又は配合剤を用いた新たな試験は実施されていない（「3. 非臨床に関する資料、（ii）薬物動態試験成績の概要」の項参照）。

ヒト肝ミクロソーム中におけるチモロールの濃度は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により測定された。試験実施当時（19■■年）、薬物濃度測定法に関する標準業務手順書は作成されておらず、使用した測定法における分析精度及び真度に関するデータは提出されなかったが、機構は、提出された試験成績は複数の検体（各測定点につき 3 本）を用いて検討されていることを踏まえ、当該試験成績を参考として評価することとした。

（1）ヒト生体試料を用いた試験（5.3.2.2）

ヒト肝ミクロソームを用いて、NADPH 存在下におけるチモロール（添加濃度 79 nM）の代謝に及ぼすドルゾラミドの影響を検討したとき、ドルゾラミド 200 μ M 添加時のドルゾラミド非添加試料に対するチモロールの代謝率は 96 % であり、ドルゾラミドは 200 μ M までの濃度でチモロールの代謝を阻害しなかった。

（ii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、国内第Ⅲ相試験 1 試験（5.3.5.1: 149 試験）の成績が提出された。また、有効性及び安全性の参考資料として、ドルゾラミド塩酸塩（トルソプト®点眼液 0.5 %

又は同 1 %) を用いた市販後臨床試験 2 試験⁷⁾ (参考 5.3.5.4: TAZ1C702、参考 5.3.5.4: TAZ1C705)、使用成績調査 (参考 5.3.5.4: 507PV1) 及び長期特別調査 (参考 5.3.5.4: 507PV2)、並びに海外市販製剤 (ドルゾラミド塩酸塩 2 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 %) を用いた海外第Ⅲ相試験 6 試験 (参考 5.3.5.1: 043 試験、参考 5.3.5.1: 058 試験、参考 5.3.5.1: 044 試験、参考 5.3.5.1: 047 試験、参考 5.3.5.1: 063 試験及び参考 5.3.5.1: 064 試験) の成績が提出された。

有害事象について、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: 149 試験) においては、有害事象とされた診断名に特徴的な随伴症状 (臨床検査値異常変動を含む) は独立した有害事象として集計されておらず、臨床検査値異常変動は別途集計された。なお、特に記載のない投与群は発現例数が 0 例であることを示す。

(1) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: 149 試験<20 年 月~20 年 月>)

原発開放隅角緑内障 (広義) 又は高眼圧症と診断され、観察期終了時の眼圧値⁸⁾ が 18 mmHg 以上の患者 (目標症例数 450 例、本剤群 180 例、ドルゾラミド塩酸塩 1 %とチモロールマレイン酸塩 0.5 %の併用療法群 180 例、チモロールマレイン酸塩 0.5 %群 90 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、併用療法及びチモロールマレイン酸塩 0.5 % (TIM) を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、観察期に TIM を 1 回 1 滴、1 日 2 回 (9 時及び就寝前)、片眼又は両眼に点眼した後、治療期 (二重盲検期) に本剤若しくは TIM を 1 日 2 回 (9 時及び就寝前) 又はドルゾラミド塩酸塩 1 %を 1 日 3 回 (9 時、15 時及び就寝前) と TIM を 1 日 2 回 (9 時及び就寝前) の併用療法をいずれも 1 回 1 滴ずつ、片眼又は両眼に点眼すると設定され、投与期間は観察期 4 週間、治療期 8 週間と設定された。

総投与症例 474 例 (本剤群 189 例、TIM 群 92 例、併用療法群 193 例) 全例が安全性解析対象であり、主要評価項目に関するデータ欠測 11 例を除外した 463 例 (本剤群 185 例、TIM 群 90 例、併用療法群 188 例) が FAS (Full Analysis Set) であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である FAS における治療期 8 週後の朝の点眼 2 時間後のベースライン (治療期開始時) からの眼圧値変化量は下表のとおりであり、本剤群と TIM 群又は併用療法群の差 (本剤群 - TIM 群又は併用療法群) の最小二乗平均値とその 95 %信頼区間は、TIM 群-0.68 mmHg [-1.30, -0.06]、併用療法群 0.28 mmHg [-0.22, 0.78] であり、TIM 群との比較において 95 %信頼区間の上限値は 0 を下回り、かつ、併用療法群との比較において 95 %信頼区間の上限値が予め設定された非劣性限界

⁷⁾ トルソプト®点眼液の承認条件「類薬との臨床的同等性 (非劣性) が臨床試験では検証できなかったことから、本薬の臨床的有用性をさらに明確にするための市販後臨床試験を実施し、再審査資料として結果を提出すること。」に基づき、緑内障患者を対象にβ遮断薬に加えてトルソプト®点眼液 0.5 %、ピロカルピン塩酸塩 (ピロカルピンとして) 1 %又はプラセボを点眼したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験、並びにトルソプト®点眼液 0.5 %と他の緑内障治療薬の併用により眼圧コントロールが不十分な患者を対象にトルソプト®点眼液 1 %へ増量したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした非対照非盲検試験の 2 つの市販後臨床試験が実施された。なお、これらの試験成績はトルソプト®点眼液の再審査において既に評価されている。

⁸⁾ 観察期終了日の朝のチモロールマレイン酸塩点眼直前及び点眼 2 時間後に両眼の眼圧が測定され (ベースライン眼圧値)、眼圧値がいずれも 18 mmHg 以上の患者を対象とし、それらのうち眼圧値が最も高値を示した眼、左右で眼圧値が同等の場合は右眼が有効性の解析対象眼とされた。

値 ($\Delta=1.2$ mmHg) を下回ったことから、本剤の TIM に対する優越性及び併用療法に対する非劣性が検証された⁹⁾ (ベースライン眼圧値を共変量、投与群を要因とした共分散分析)。

表 最終評価時 (点眼 8 週間又は中止時) における点眼 2 時間後の眼圧値及びベースライン (治療期開始時) からの眼圧変化量 (5.3.5.1: 149 試験、FAS)

測定時期	眼圧値 (mmHg)		
	本剤群	TIM 群	併用療法群
評価例数	185	90	188
ベースラインの眼圧値 ^{a)}	20.58 ± 2.07	20.27 ± 1.85	20.41 ± 2.32
最終評価時の眼圧値 ^{a)}	18.04 ± 2.79	18.51 ± 2.91	17.64 ± 2.90
眼圧変化量の最小二乗平均値 ^{b)}	-2.50	-1.82	-2.78
[95%信頼区間]	[-2.86, -2.15]	[-2.33, -1.31]	[-3.13, -2.43]
本剤群との差 ^{b)}	-	-0.68	0.28
[95%信頼区間]	-	[-1.30, -0.06]	[-0.22, 0.78]

-: 該当なし

a) 平均値 ± 標準偏差

b) ベースライン眼圧値を共変量、投与群を要因とした共分散分析

有害事象は、本剤群 32.3 % (61/189 例)、併用療法群 31.6 % (61/193 例)、TIM 群 23.9 % (22/92 例) に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は本剤群 2 例 (脳梗塞及び閉塞性動脈硬化症 各 1 例)、TIM 群 1 例 (前腕骨折) に認められたが、いずれも因果関係は否定された。有害事象による中止は、本剤群 7 例 (閉塞性動脈硬化症、眼瞼炎、血圧上昇、霧視、心肥大、頭痛及び不眠症 各 1 例)、併用療法群 6 例 (点状角膜炎、麦粒腫、結膜炎、浮動性めまい、感音性難聴及び眼圧上昇 各 1 例)、TIM 群 1 例 (前腕骨折 1 例) に認められ、このうち本剤群 3 例 (眼瞼炎、霧視及び頭痛) 及び併用療法群 1 例 (浮動性めまい) は因果関係が否定されなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象¹⁰⁾ は、本剤群 13.8 % (26/189 例)、併用療法群 8.8 % (17/193 例)、TIM 群 3.3 % (3/92 例) に認められ、主な事象は、滴下投与部位刺激感 (本剤群 13 例、併用療法群 7 例)、点状角膜炎 (本剤群 3 例、併用療法群 3 例)、角膜上皮欠損 (本剤群 1 例、併用療法群 4 例、TIM 群 2 例)、頭痛 (本剤群 3 例)、結膜充血 (本剤群 2 例、併用療法群 2 例)、霧視 (本剤群 2 例、TIM 群 1 例) であった。

臨床検査値異常変動は、本剤群 7.4 % (14/189 例)、併用療法群 8.3 % (16/193 例)、TIM 群 7.7 % (7/91 例) に認められ、このうち本剤群 1 例 (尿中血陽性)、併用療法群 2 例 (ALT 増加及び ALT 増加・AST 増加・ALP 増加・血中カリウム増加 各 1 例)、TIM 群 1 例 (尿中血陽性) は因果関係が否定されなかった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数)、細隙灯検査所見、視力、視野、眼瞼及び眼底検査において、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、 β 遮断薬により十分な眼圧コントロールが得られない原発開放隅角緑内障 (広義) 又は高眼圧症患者において、本剤のチモロールマレイン酸塩に対する優越性及び併用療法に対する非劣性が検証され、安全性は併用療法又はチモロールマレイン酸塩とほぼ同様であったことを説明した。

⁹⁾ チモロールマレイン酸塩に対する優越性及び併用療法に対する非劣性の検証は、それぞれ有意水準片側 2.5 % により行われ、両仮説がいずれも示された場合にのみ、優越性及び非劣性が検証されると設定された。

¹⁰⁾ 有害事象の因果関係は、「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」、「考えにくい」又は「確実になし」の 5 段階で判定され、「確実にあり」、「たぶんあり」及び「どちらともいえない」と判定された事象が「因果関係が否定されなかった有害事象」として集計された。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置づけについて

機構は、本剤の緑内障治療における臨床的位置づけについて申請者に説明を求めた。

申請者は、本邦の緑内障診療ガイドライン（日本緑内障学会, *日眼会誌*, 110: 777-814, 2006）では、 β 遮断薬及びプロスタグランジン関連薬が第一選択薬として位置づけられており、ドルゾラミド塩酸塩を含む炭酸脱水酵素阻害剤は他の緑内障治療薬で効果不十分な場合の併用療法に用いられていること、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1: 149 試験）では、これらの位置づけを考慮し、 β 遮断薬であるチモロールマレイン酸塩により十分な眼圧コントロールが得られていない患者を対象としたことを説明した。その上で申請者は、本剤が適応となる主な対象は β 遮断薬の点眼により十分な眼圧コントロールが得られない患者であると考えているが、一方でプロスタグランジン製剤等により十分な眼圧コントロールが得られない患者や忍容性に問題がある患者に対しても本剤へ切り替えられる可能性があると考えていることから、本剤の適応は β 遮断薬からの切り替え症例のみに限定せず、ドルゾラミド塩酸塩と同様に「他の緑内障治療薬で十分な効果が得られない緑内障及び高眼圧症」とすることが適切と考えていることを説明した。

また申請者は、緑内障治療薬の併用療法においては、異なる作用機序の薬剤を組み合わせることが推奨されており、 β 遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬及びプロスタグランジン製剤の 3 剤併用は薬理学的に相加効果が得られやすいと考えられていること（白土城照, *日医雑誌*, 132: 1305-1308, 2004）、実際に国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1: 149 試験）での前治療薬、2003 年に実施された岐阜大学での使用実態調査（石澤聡子ほか, *臨床眼科*, 60: 1679-1684, 2006）及び薬剤の売上高に基づく IMS リサーチデータ（IMS MDI, 2008 年 12 月）において、下表のとおり 5.4～12.1 % の患者で β 遮断薬、炭酸脱水酵素阻害薬及びプロスタグランジン製剤の 3 剤併用療法が行われていたこと、このような併用療法において、本剤を使用することにより併用薬剤数及び 1 日の点眼回数が低減され、患者の利便性及びコンプライアンス向上が期待できると考えていることを説明した。

表 緑内障治療薬の併用薬剤数とその内訳

	国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: 149 試験) ^{a)}	岐阜大学での 使用実態調査 ^{b)}	IMS リサーチデータ ^{c)}
評価例数	391	265	22,499
単剤療法	61.6 (241)	38.9 (103)	62.5 (14,055)
β 遮断薬	40.2 (157)	6.4 (17)	19.9 (4,487)
プロスタグランジン製剤 (PG)	18.4 (72)	29.8 (79)	35.1 (7,887)
炭酸脱水酵素阻害薬 (CAI)	0 (0)	1.5 (4)	2.2 (497)
その他	3.1 (12)	1.1 (3)	5.3 (1,184)
2 剤併用療法	28.4 (111)	32.8 (87)	27.1 (6,102)
β 遮断薬 + PG	20.5 (80)	21.5 (57)	15.6 (3,521)
β 遮断薬 + CAI	2.6 (10)	2.3 (6)	2.1 (462)
PG + CAI	2.0 (8)	4.2 (11)	5.5 (1,238)
その他	3.3 (13)	4.9 (13)	3.9 (881)
3 剤併用療法	8.4 (33)	20.0 (53)	9.6 (2,149)
β 遮断薬 + PG + CAI	5.4 (21)	12.1 (32)	7.4 (1,673)
その他	3.1 (12)	7.9 (21)	2.1 (476)
4 剤以上併用	1.5 (6)	8.3 (22)	0.9 (193)

評価例数に対する割合 % (例数)

a) FAS のうち前治療薬ありの症例における試験登録時の使用薬剤

b) 石澤聡子ほか, *臨床眼科*, 60: 1679-1684, 2006

c) IMS MDI, 2008 年 12 月、単位 1,000 例、1,000 例未満は四捨五入。

機構は、ドルゾラミド塩酸塩の効能・効果が「他の緑内障治療薬で効果不十分な場合の併用療法」とされていること、点眼剤の併用療法においては点眼間隔を5分以上あける必要があることを考慮すると、本剤は患者の利便性の向上に明らかに資するものであり、本剤の適応をβ遮断薬からの切り替え症例のみに限定せず、ドルゾラミド塩酸塩と同様に他の緑内障治療薬で効果不十分な緑内障及び高眼圧症とするという申請者の説明に大きな問題はないと考えるが、このような考え方については専門協議での検討を踏まえて判断したい。

(2) 眼圧の日内変動を踏まえた有効性について

機構は、本剤の用法及び用量（濃度）の設定根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の用法・用量は、本剤が他の緑内障治療薬で効果不十分な場合に適応となることを考慮し、本邦におけるドルゾラミド塩酸塩及びチモロールマレイン酸塩の承認用法・用量（ドルゾラミド塩酸塩: 0.5 及び 1 %、1 日 3 回、チモロールマレイン酸塩: 0.25 及び 0.5 %、1 日 2 回）の範囲内で最大の用法（1 日 2 回）及び濃度（ドルゾラミド塩酸塩 1 % 及びチモロールマレイン酸塩 0.5 %）を選択したことを説明した。

機構は、本剤の眼圧下降作用が1日を通して維持されるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、ドルゾラミド塩酸塩及びチモロールマレイン酸塩の眼圧下降作用はそれぞれ点眼2及び2～4時間後に最大となること（北澤克明ほか、*眼科臨床医報*, 73: 1498-1504, 1979、トルソプト[®]点眼液承認時添付資料ト-7）、海外市販製剤（ドルゾラミド塩酸塩2%/チモロールマレイン酸塩0.5%配合剤）を用いた検討では、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1: 043 試験）において、朝の点眼直前、点眼2及び8時間後に眼圧を測定した結果、ベースラインからの眼圧変化値及び眼圧変化率はいずれも点眼2時間後に最大値を示し、点眼直前に最小値を示したこと、海外市販後臨床試験（Feldman RM et al, *Curr Med Res Opin*, 24: 2403-2412, 2008）において、1日2回（8時及び20時）点眼し、点眼直前、点眼2、6、10及び12時間後（18、20、22、翌2、6、8、10及び14時）に眼圧を測定した結果、眼圧値は相対的に点眼2～4時間後に低値を示し、点眼直前に最高値を示したことから、本剤の眼圧下降作用も同様に点眼2時間後に最大となり、点眼直前に最小となると考え、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1: 149 試験）における眼圧測定時刻は、朝の点眼直前（トラフ値）及び点眼2時間後（ピーク値）に設定したことを説明した。

その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1: 149 試験）における点眼4週後及び最終評価時（点眼8週後又は中止時）のベースラインからの眼圧変化量は下表のとおりであり、最終評価時の点眼2時間後及び点眼直前において、本剤群とチモロールマレイン酸塩0.5%（TIM）群の差の95%信頼区間の上限値はいずれも0を下回り、本剤群と併用療法（チモロールマレイン酸塩0.5%及びドルゾラミド塩酸塩1%）群の差の95%信頼区間の上限値は点眼2時間後に予め設定された非劣性限界値（ $\Delta=1.2$ mmHg）を下回り、点眼直前においても同様であったことから、本剤の眼圧下降作用は1日を通して持続すると考えていることを説明した。

表 点眼 4 週後及び最終評価時（点眼 8 週後又は中止時）における朝の点眼 2 時間後及び点眼直前の眼圧値及びベースライン（治療期開始時）からの眼圧変化量（5.3.5.1: 149 試験、FAS）

	眼圧測定時刻	点眼 2 時間後			点眼直前（点眼 12 時間後）		
	投与群	本剤群	TIM 群 ^{a)}	併用療法群 ^{b)}	本剤群	TIM 群 ^{a)}	併用療法群 ^{b)}
点 眼 4 週 後	評価例数	185	90	187	188	92	189
	ベースライン眼圧値 ^{c)}	20.58 ± 2.07	20.27 ± 1.85	20.41 ± 2.33	20.93 ± 2.21	20.40 ± 1.78	20.84 ± 2.37
	点眼 4 週後の眼圧値 ^{c)}	18.23 ± 2.57	18.47 ± 2.40	17.81 ± 2.87	19.20 ± 2.56	19.21 ± 2.35	18.90 ± 2.88
	眼圧変化量の 最小二乗平均値 ^{d)} [95%信頼区間]	-2.31 [-2.63, -1.98]	-1.86 [-2.33, -1.39]	-2.61 [-2.94, -2.29]	-1.69 [-2.00, -1.39]	-1.30 [-1.74, -0.87]	-1.92 [-2.23, -1.62]
	本剤群との 最小二乗平均値の差 ^{d)} [95%信頼区間]	-	-0.44 [-1.02, 0.13]	0.31 [-0.15, 0.77]	-	-0.39 [-0.93, 0.14]	0.23 [-0.20, 0.66]
最 終 評 価 時	評価例数	185	90	188	188	92	191
	ベースライン眼圧値 ^{c)}	20.58 ± 2.07	20.27 ± 1.85	20.41 ± 2.32	20.93 ± 2.21	20.40 ± 1.78	20.84 ± 2.36
	最終評価時の眼圧値 ^{c)}	18.04 ± 2.79	18.51 ± 2.91	17.64 ± 2.90	19.04 ± 2.55	19.28 ± 2.57	18.57 ± 2.70
	眼圧変化量の 最小二乗平均値 ^{d)} [95%信頼区間]	-2.50 [-2.86, -2.15]	-1.82 [-2.33, -1.31]	-2.78 [-3.13, -2.43]	-1.84 [-2.16, -1.53]	-1.25 [-1.70, -0.80]	-2.25 [-2.56, -1.94]
	本剤群との 最小二乗平均値の差 ^{d)} [95%信頼区間]	-	-0.68 [-1.30, -0.06]	0.28 [-0.22, 0.78]	-	-0.59 [-1.14, -0.05]	0.40 [-0.04, 0.84]

-: 該当なし

a) チモロールマレイン酸塩 1 日 2 回、b) チモロールマレイン酸塩 1 日 2 回及びドルゾラミド塩酸塩 1 日 3 回

c) 平均値 ± 標準偏差 (mmHg)、d) ベースラインを共変量、投与群を要因とした共分散分析

機構は、本剤の眼圧下降作用が 1 日を通して持続すると思われるという申請者の説明を了承し、本剤の設定された用法・用量に特に問題はないと考える。

(3) 本剤の安全性について

1) 本剤の単剤及び併用療法と比較した安全性について

機構は、本剤の安全性について、チモロールマレイン酸塩単剤及びチモロールマレイン酸塩とドルゾラミド塩酸塩の併用療法と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は海外市販製剤（ドルゾラミド塩酸塩 2 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 %配合剤）と有効成分の濃度が異なるが、これは本邦と海外でドルゾラミド塩酸塩単剤の承認用量（本邦: 1 %、海外: 2 %）が異なるためであることを説明した上で、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1: 149 試験）及び海外第Ⅲ相試験 6 試験（参考 5.3.5.1: 043 試験、参考 5.3.5.1: 058 試験、参考 5.3.5.1: 044 試験、参考 5.3.5.1: 047 試験、参考 5.3.5.1: 063 試験、参考 5.3.5.1: 064 試験）において、本剤又は海外市販製剤で認められた主な有害事象は下表のとおりであり、本剤群では滴下投与部位刺激感、頭痛、結膜充血、点状角膜炎、海外市販製剤群では眼灼熱感/眼部刺痛、味覚倒錯、角膜びらん、眼のそう痒感が多く認められ、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1: 149 試験）では本剤群の滴下投与部位刺激感及び頭痛の発現率が併用療法群と比較して高値を示したが、いずれも軽度であり、併用療法群の 1 例を除き回復していること、国内外で有害事象名の読み替えによる違いはあるものの、主な事象はいずれも眼刺激症状に関連する事象であり、国内外それぞれにおいて、本剤群又は海外市販製剤群でチモロールマレイン酸塩（TIM）又はドルゾラミド塩酸塩（DOR）の各単剤群又は併用療法群（国内外ともに TIM は 1 日 2 回、DOR は 1 日 3 回点眼ただし、海外 058 試験では 1 日 2 回点眼）と比較して異なる傾向は認められなかったことから、現時点で DOR/TIM 配合剤に特有の安全性に関する新たな問題は認められていないと考えていることを説明した。

表 国内第Ⅲ相試験における本剤又は海外第Ⅲ相試験（6 試験併合）における海外市販製剤（ドルゾラミド塩酸塩 2 % / チモロールマレイン酸塩 0.5 % 配合剤）のチモロールマレイン酸塩（TIM、国内外とも 0.5 %）、ドルゾラミド塩酸塩（DOR、海外: 2 %）又は両剤の併用療法群（国内: DOR 1 % + TIM 0.5 %、海外: DOR 2 % + TIM 0.5 %）と比較した主な有害事象

	国内第Ⅲ相試験（1 試験） ^{a)}			海外第Ⅲ相試験（6 試験併合） ^{b)}			
	本剤群	TIM 群	併用療法群	海外市販製剤群	DOR 群	TIM 群	併用療法群
DOR 濃度 (%)	1	-	1	2	2	-	2
TIM 濃度 (%)	0.5	0.5	0.5	0.5	-	0.5	0.5
評価例数	189	92	193	706	327	424	269
すべての有害事象	61 (32.3)	22 (23.9)	61 (31.6)	365 (51.7)	178 (54.4)	201 (47.4)	108 (40.1)
死亡例	0	0	0	3 (0.4)	0	1 (0.2)	0
その他の重篤な有害事象	2 (1.1)	1 (1.1)	0	12 (1.7)	4 (1.2)	2 (0.5)	0
有害事象による中止	7 (3.7)	1 (1.1)	6 (3.1)	23 (3.3)	4 (1.2)	5 (1.2)	4 (1.5)
眼局所の有害事象 ^{c)}	22 (11.6)	10 (10.9)	23 (11.9)	265 (37.5)	122 (37.3)	128 (30.2)	74 (27.5)
角膜上皮欠損	2 (1.1)	2 (2.2)	5 (2.6)	0	0	0	0
結膜充血	3 (1.6)	1 (1.1)	4 (2.1)	16 (2.3)	14 (4.3)	7 (1.7)	4 (1.5)
点状角膜炎	3 (1.6)	0	6 (3.1)	0	0	0	0
霧視	2 (1.1)	1 (1.1)	0	20 (2.8)	8 (2.4)	19 (4.5)	9 (3.3)
結膜炎	1 (0.5)	0	1 (0.5)	5 (0.7)	5 (1.5)	0	3 (1.1)
角膜びらん	0	0	1 (0.5)	15 (2.1)	9 (2.8)	17 (4.0)	2 (0.7)
眼灼熱感/眼部刺痛	0	0	0	109 (15.4)	50 (15.3)	31 (7.3)	14 (5.2)
味覚倒錯	0	0	0	56 (7.9)	34 (10.4)	7 (1.7)	18 (6.7)
眼のそう痒感	0	0	0	15 (2.1)	6 (1.8)	9 (2.1)	4 (1.5)
角膜着色	0	0	0	10 (1.4)	3 (0.9)	7 (1.7)	9 (3.3)
流涙	0	0	0	13 (1.8)	8 (2.4)	4 (0.9)	1 (0.4)
全身性の有害事象	35 (18.5)	14 (15.2)	39 (20.2)	211 (30.0)	105 (32.1)	21 (5.0)	114 (42.4)
滴下投与部位刺激感	13 (6.9)	0	7 (3.6)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	5 (2.6)	3 (3.3)	8 (4.1)	0	0	0	0
骨関節炎	1 (0.5)	1 (1.1)	4 (2.1)	0	0	0	0
頭痛	4 (2.1)	0	0	24 (3.4)	16 (4.9)	23 (5.4)	8 (3.0)
上気道感染	0	0	0	25 (3.5)	20 (6.1)	19 (4.5)	4 (1.5)
臨床検査値異常 ^{d)}	14/189 (7.4)	7/91 (7.7)	16/193 (8.3)	19/339 (5.6)	11/224 (4.9)	13/222 (5.9)	5/121 (4.1)
ALT 増加	4/189 (2.1)	2/91 (2.2)	5/193 (2.6)	1/338 (0.3)	1/220 (0.5)	1/219 (0.5)	0
尿中ブドウ糖増加	5/189 (2.6)	1/91 (1.1)	9/193 (4.7)	1/327 (0.3)	0	1/219 (0.5)	1/120 (0.8)
血中/血清ブドウ糖増加	0	0	0	3/337 (0.9)	3/220 (1.4)	2/219 (0.9)	3/121 (2.5)

有害事象発現例数（発現率 %）、-: 該当なし

a) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1: 149 試験）、点眼期間 8 週間

b) 海外第Ⅲ相試験 6 試験（参考 5.3.5.1: 043 試験<二重盲検期>、参考 5.3.5.1: 058 試験、参考 5.3.5.1: 044 試験<二重盲検期>、参考 5.3.5.1: 047 試験、参考 5.3.5.1: 063 試験、参考 5.3.5.1: 064 試験）の併合結果、いずれも点眼期間 3 ヶ月

c) 「眼局所の有害事象」として、国内第Ⅲ相試験では器官別大分類の「眼障害」、海外第Ⅲ相試験では「特殊感覚器」に分類された有害事象が集計された。なお、「味覚倒錯」は海外第Ⅲ相試験では「特殊感覚器」（眼局所の有害事象）に分類されたが、国内第Ⅲ相試験では「神経系障害」（全身性の有害事象）に分類された。

d) 臨床検査値異常発現例数/検査実施例数（発現率 %）

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1: 149 試験）における投与期間は 8 週間であり、本剤を用いた長期投与試験は実施されていないことから、本剤を長期点眼したときの安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、ドルゾラミド塩酸塩（トルソプト[®]点眼液 0.5 % 又は同 1 %）を用いた使用成績調査（参考 5.3.5.4: 507PV1、標準観察期間 12 週間）において、安全性解析対象 3,060 例のうちドルゾラミド塩酸塩とチモロールマレイン酸塩が併用された 1,022 例¹¹⁾（他の緑内障治療薬の併用を含む）にお

¹¹⁾ トルソプト[®]点眼液の使用成績調査（参考 5.3.5.4: 507PV1、標準観察期間 12 週間）及び長期特別調査（参考 5.3.5.4: 507PV2、標準観察期間 52 週間）において、ドルゾラミド塩酸塩（0.5 又は 1 %）とチモロールマレイン酸塩（0.25 又は 0.5 %）が併用された症例のうちドルゾラミド塩酸塩 1 %とチモロールマレイン酸塩の併用例は使用成績調査で 1,022 例中 840 例、特別調査で 320 例中 185 例であり、ドルゾラミド塩酸塩の濃度により異なる傾向は認められなかった。なお、当該調査においてチモロールマレイン酸塩の濃度は調査項目とされなかったため、チモロールマレイン酸塩 0.25 又は 0.5 %のいずれが併用されたかは不明である。

ける観察期間別（併用期間別）の有害事象は下表のとおりであり、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1: 149 試験）における本剤群又は併用療法群と同様に適用部位刺激感、霧視等が多く認められたが、そのほとんどが3ヶ月以内に発現したこと、長期特別調査（参考5.3.5.4: 507PV2、標準観察期間52週間）において、使用成績調査から移行した安全性解析対象612例のうちドルゾラミド塩酸塩とチモロールマレイン酸塩が併用された320例¹¹⁾における併用期間別の有害事象（使用成績調査の期間を含む）は、6ヶ月未満、7～12ヶ月、13～18ヶ月、19～24ヶ月、25ヶ月以降でそれぞれ16件/230例（7.0%）、10件/207例（4.8%）、3件/184例（1.6%）、0件/144例、1件/38例（2.6%）であり、併用期間が長くなることにより有害事象発現率が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

表 ドルゾラミド塩酸塩の使用成績調査においてチモロールマレイン酸塩との併用例に認められた併用期間別の主な有害事象（参考5.3.5.4: 507PV1、安全性解析対象）

	総件数	併用期間別の有害事象発現件数							
		1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	4ヶ月	5ヶ月	6ヶ月	7ヶ月	不明
評価例数	1,022	1,022	948	894	841	660	492	370	-
すべての有害事象	80 (7.8)	42 (4.1)	14 (1.5)	11 (1.2)	6 (0.7)	3 (0.5)	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (-)
適用部位刺激感	19 (1.9)	17 (1.7)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0
霧視	12 (1.2)	8 (0.8)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0
目の異物感	4 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0	0	0	0	1 (-)
眼瞼炎	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0	0	0	0
結膜充血	4 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0
角膜炎	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
角膜上皮欠損	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0	0
眼部不快感	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0
流涙増加	3 (0.3)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0

有害事象発現件数（評価例数に対する有害事象発現件数の割合 %）、-: 該当なし

また申請者は、海外市販製剤（ドルゾラミド塩酸塩2%/チモロールマレイン酸塩0.5%配合剤）を用いて実施された海外第Ⅲ相試験のうち二重盲検期に続く非盲検期が設定された2試験（参考5.3.5.1: 043試験、参考5.3.5.1: 044試験）において、二重盲検期に海外市販製剤群に割り付けられた症例の二重盲検期（いずれも3ヶ月間）及び非盲検期（043試験: 9ヶ月、044試験: 12ヶ月）に認められた主な有害事象は下表のとおりであり、非盲検期では結膜充血、視野欠損、視野悪化及び水晶体混濁の発現率が高値を示したが、いずれの事象も二重盲検期における発現率との差は僅かであること、このうち結膜充血4例（いずれも044試験）、視野欠損1例（044試験）、視野悪化3例（043試験: 1例、044試験: 2例）は因果関係が否定されなかったが、重篤例や投与中止に至った症例は認められなかったことから、ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイン酸塩配合剤を長期点眼したときの安全性に臨床上大きな問題は認められないと考えていることを説明した。

表 海外第Ⅲ相試験における二重盲検期及びそれに続く非盲検期における主な臨床症状に関する有害事象（5.3.5.1: 043試験、5.3.5.1: 044試験、二重盲検期に海外市販製剤群に割り付けられた安全性解析対象）（1/2）

	海外 043 試験		海外 044 試験	
	二重盲検期	非盲検期	二重盲検期	非盲検期
観察期間	3ヶ月間	9ヶ月間	3ヶ月間	12ヶ月間
評価例数	121	107	115	110
すべての有害事象	41 (33.9)	50 (46.7)	55 (47.8)	63 (57.3)
霧視	1 (0.8)	2 (1.9)	5 (4.3)	5 (4.5)
眼灼熱感/眼部刺痛	1 (0.8)	0	7 (6.1)	3 (2.7)
異物感	2 (1.7)	0	4 (3.5)	0
眼脂	4 (3.3)	0	0	0
結膜充血	0	0	0	7 (6.4)
結膜炎	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (2.7)

表 海外第Ⅲ相試験における二重盲検期及びそれに続く非盲検期における主な臨床症状に関する有害事象
(5.3.5.1: 043 試験、5.3.5.1: 044 試験、二重盲検期に海外市販製剤群に割り付けられた安全性解析対象) (2/2)

	海外 043 試験		海外 044 試験	
	二重盲検期	非盲検期	二重盲検期	非盲検期
観察期間	3 ヶ月間	9 ヶ月間	3 ヶ月間	12 ヶ月間
評価例数	121	107	115	110
視野欠損	2 (1.7)	1 (0.9)	0	5 (4.5)
視野悪化	0	2 (1.9)	0	5 (4.5)
水晶体混濁	2 (1.7)	5 (4.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
角膜着色	0	0	4 (3.5)	4 (3.6)
頭痛	4 (3.3)	0	4 (3.5)	4 (3.6)
気管支炎	0	4 (3.7)	4 (3.5)	3 (2.7)
上気道感染	2 (1.7)	1 (0.9)	4 (3.5)	0

有害事象発現件数 (評価例数に対する有害事象発現件数の割合 %)

機構は、以上について了承し、本剤の安全性について現時点でドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイン酸の併用療法を上回るリスクは認められておらず、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。なお機構は、本剤の安全性については、臨床試験成績が限られていることから、長期点眼時の安全性を含めて、製造販売後に引き続き検討する必要があると考える。

2) 他の緑内障治療薬と併用したときの安全性について

機構は、本剤はプロスタグランジン製剤等の他の緑内障治療薬との併用も想定される（「(1) 本剤の臨床的位置づけについて」の項参照）ことから、本剤と他の緑内障治療薬を併用したときの安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤と他の緑内障治療薬を併用したときの安全性は検討していないが、ドルゾラミド塩酸塩（トルソプト®点眼液 0.5 %又は同 1 %）を用いた使用成績調査（参考 5.3.5.4: 507PV1）及び長期特別調査（参考 5.3.5.4: 507PV2）において、ドルゾラミド塩酸塩とチモロールマレイン酸塩が併用された症例のうち、さらに他の緑内障治療薬を併用した症例に認められた主な有害事象は下表のとおりであり、症例数が少なく評価困難な薬剤もあるが、3 剤併用療法の主な組み合わせであり、製造販売後に本剤との併用が想定されるドルゾラミド塩酸塩及びチモロールマレイン酸塩に加えてプロスタグランジン製剤が併用された症例における有害事象は、ドルゾラミド塩酸塩及びチモロールマレイン酸塩のみの併用症例と比べて大きな違いは認められなかったこと、海外製造販売後の安全性情報（報告期間: 1998 年 2 月 19 日～2008 年 9 月 12 日）において、海外市販製剤（ドルゾラミド塩酸塩 2 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 %配合剤）による副作用は、海外市販製剤単独で 2,071 例、他の緑内障治療薬との併用で 755 例（このうちプロスタグランジン製剤との併用は 570 例）報告されたが、両症例で副作用の発現傾向に大きな違いは認められなかったことを踏まえると、本剤と他の緑内障治療薬を併用した場合の安全性についても臨床上大きな問題を生じる可能性は低いと考えていることを説明した。

表 ドルゾラミド塩酸塩（DOR）の使用成績調査及び長期特別調査におけるチモロールマレイン酸塩（TIM）との併用症例
及びさらに他の緑内障治療薬を併用した症例に認められた主な有害事象
（参考 5.3.5.4: 507PV1、参考 5.3.5.4: 507PV2、安全性解析対象のうちドルゾラミド塩酸塩及びチモロールマレイン酸塩併用例）

	全併用例 ^{a)}	DOR + TIM のみ	DOR + TIM に加えてさらに併用された薬剤					
			プロスタ グランジン 製剤	副交感神経 刺激薬	非選択的 交感神経 刺激薬	経口 炭酸脱水酵 素阻害薬	α ₂ 遮断薬	β 遮断薬 ^{b)}
使用成績調査（標準観察期間 12 週間）								
評価例数	1,022	387	553	121	78	56	19	16
すべての有害事象	66 (6.5)	30 (7.8)	28 (5.1)	6 (5.0)	3 (3.9)	2 (3.6)	2 (10.5)	1 (6.3)
適用部位刺激感	20 (2.0)	13 (3.4)	7 (1.3)	1 (0.8)	0	0	0	0
霧視	13 (1.3)	6 (1.6)	7 (1.3)	1 (0.8)	1 (1.3)	0	0	0
眼瞼炎	4 (0.4)	0	2 (0.4)	1 (0.8)	1 (1.3)	0	0	0
目の異物感	4 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.4)	1 (0.8)	0	0	0	0
結膜充血	4 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.4)	0	1 (1.3)	0	1 (5.3)	0
角膜上皮欠損	3 (0.3)	0	3 (0.5)	1 (0.8)	1 (1.3)	0	0	0
角膜炎	3 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (6.3)
流涙増加	3 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.4)	1 (0.8)	0	0	0	0
眼部不快感	3 (0.3)	2 (0.5)	0	1 (0.8)	0	0	0	0
長期特別調査 ^{c)} （標準観察期間 52 週間）								
評価例数	230	62	148	27	22	17	8	9
すべての有害事象	15 (6.5)	4 (6.5)	10 (6.8)	3 (11.1)	3 (13.6)	3 (17.7)	1 (12.5)	1 (11.1)
結膜充血	3 (1.3)	0	3 (2.0)	0	0	0	1 (12.5)	0
結膜炎	2 (0.9)	0	2 (1.4)	1 (3.7)	1 (4.6)	0	0	0
霧視	2 (0.9)	2 (3.2)	0	0	0	0	0	0

有害事象発現件数（評価例数に対する有害事象発現件数の割合 %）

DOR 及び TIM 以外に複数の緑内障治療薬が併用された場合は、それぞれの併用群として重複して集計された

a) DOR 及び TIM を併用したすべての症例、b) チモロールマレイン酸塩を除く β 遮断薬、c) 使用成績調査の期間を含まない

機構は、ドルゾラミド塩酸塩（トルソプト[®]点眼液 0.5 %又は同 1 %）の使用成績調査及び長期特別調査の結果等を踏まえると、現時点で本剤と他の緑内障治療薬を併用したときの安全性が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、本剤と他の緑内障治療薬を併用したときの安全性については、製造販売後調査において十分な検討が必要と考える。

Ⅲ. 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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1: 149 試験）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、原資料と症例報告書の不整合（眼圧値、疾患名等）、治験実施計画書からの逸脱（視野検査等の未実施）等が認められ、治験依頼者はこれらの事例に関して手順書に従った適切なモニタリングを実施したとは言いがたいが、資料の評価にあたり大きな問題は認められないことから、機構は提出された承認申請資料に基づき審査を行うことに支障のないものと判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、他の緑内障治療薬で十分な効果が得られない開放隅角緑内障及び高眼圧症に対する本剤の有効性及び安全性は示されているものとする。なお、安全性については、製造販売後の調査においてさらに検討する必要がある、特に他の緑内障治療薬と併用したときの安全性、本剤を長期間点眼したときの安全性、前治療薬による安全性及び有効性の違い等について、十分な検討が必要とする。

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、本剤を承認して差し支えないとする。

審査報告 (2)

平成 22 年 2 月 2 日作成

1. 申請品目

〔販 売 名〕	コソプト配合点眼液
〔一 般 名〕	ドルゾラミド塩酸塩、チモロールマレイン酸塩
〔申 請 者 名〕	萬有製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 20 年 6 月 30 日

2. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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、本申請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 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）に記載した機構の判断は支持され、機構は以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

（1）本剤の臨床的位置づけについて

本剤の臨床的位置づけ（審査報告（1）「4. 臨床に関する資料、（ii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）本剤の臨床的位置づけについて」の項参照）について、専門協議では、ドルゾラミド塩酸塩と同様に他の緑内障治療薬で効果不十分な緑内障及び高眼圧症とすることが適切と考える機構の判断は支持され、配合剤では含有する双方の有効成分に起因する副作用が発現するおそれがあるため、緑内障の薬物治療は原則として単剤療法で行うべきであるとの意見が出された。これを踏まえ機構は、添付文書において、単剤治療を優先する旨の注意喚起を行うよう申請者に求め、申請者は添付文書を適切に変更した。

（2）皮膚障害について

機構は、海外においてドルゾラミド塩酸塩（2 %）及び海外市販製剤（ドルゾラミド塩酸塩 2 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 %配合剤）による皮膚粘膜眼症候群（Stevens- Johnson syndrome; SJS）及び中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis; TEN）の副作用が報告され、企業中核データシート（CCDS）が改訂された旨の連絡を専門協議後に申請者より受けたことから、その詳細について申請者に説明を求めた。

申請者は、海外においてドルゾラミド塩酸塩（2 %）及び海外市販製剤（ドルゾラミド塩酸塩 2 %/チモロールマレイン酸塩 0.5 %配合剤）の点眼による SJS 又は TEN が、下表のとおり合計 7 例（それぞれ 5 及び 2 例）集積され、いずれも重篤であり、転帰は 3 例（いずれもドルゾラミド塩酸塩 2 %）で角膜線維症、角膜血管新生等の後遺症が認められたが、4 例で回復又は軽快したこと、現時点で日本人における同様の事象は報告されていないことを説明した。

表 海外において報告されたドルゾラミド塩酸塩（2%；DOR）及び海外市販製剤（ドルゾラミド塩酸塩 2%/チモロールマレイン酸塩 0.5%配合剤；DOR/TIM）の点眼による皮膚粘膜眼症候群（SJS）又は中毒性表皮壊死症（TEN）

点眼薬剤	副作用名	年齢/性別 (合併症)	発現国 /報告年	点眼状況	併用薬	転帰
DOR	TEN	70 歳代/女性 (開放隅角緑内障)	スペイン ^{a)} /2008 年	8 日間点眼後中止 (発現日不明)	(不明)	回復したが 後遺症あり
		40 歳代/男性 (開放隅角緑内障、 慢性 B 型肝炎)	韓国 ^{b)} /2009 年	発現前 2 週間点眼 (発現日不明)	(不明)	回復
		50 歳代/女性 (開放隅角緑内障、 高眼圧症、高血圧)	韓国 ^{c)} /2009 年	2 週間点眼後中止 (発現日不明)	エプロサルタン (本邦未承認)	回復したが 後遺症あり
		50 歳代/女性 (開放隅角緑内障、 高眼圧症)	韓国 ^{c)} /2009 年	2 週間点眼後中止 (発現日不明)	ピロカルピン	回復したが 後遺症あり
	SJS	60 歳代/女性 (開放隅角緑内障、 非活動性 B 型肝炎)	韓国 ^{c)} /2009 年	1 週間点眼後中止 (発現日不明)	(不明)	回復
DOR/TIM	SJS	40 歳代/男性 (緑内障)	英国 ^{d)} /2001 年	約1ヵ月* (発現日下記参照) *	(不明)	軽快
	TEN	60 歳代/女性 (緑内障)	スペイン ^{e)} /2007 年	9 日間点眼後発現 発現日に中止	LAT/TIM	回復

LAT/TIM: ラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩配合剤

a) Asensio-Sanchez VM, *An Med Interna*, 25: 47-48, 2008

b) Chun JS et al, *Ann Dermatol (Seoul)*, 20: 260-262, 2008

c) Kim J-W et al, *Korean J Dermatology*, 47: 317-321, 2009

d) 自発報告

e) Florez A et al, *J Am Acad Dermatol*, 53: 909-911, 2005

投与終了4日前に発現

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた。

また申請者は、これらの報告を踏まえ、2011年12月にCCDSが改訂され、副作用としてSJS及びTENが追記されたこと、本邦においても、ドルゾラミド塩酸塩（トルソプト[®]点眼液）の添付文書では、既に「重要な基本的注意」の項にスルホンアミド系薬剤の全身投与時と同様の副作用が現れるおそれがある旨を記載しているが、新たに「重大な副作用」の項にSJS及びTENを追記して注意喚起する予定であり、本剤でも同様の対応を行う予定であることを説明した。

機構は、以上について了承し、現時点でドルゾラミド塩酸塩及びチモロールマレイン酸塩の各単剤と比較して本剤に特有の安全性に関する新たな問題は認められないと考える（審査報告（1）「4. 臨床に関する資料、（ii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（3）本剤の安全性について、1）本剤の単剤及び併用療法と比較した安全性について」の項参照）が、ドルゾラミド塩酸塩及びチモロールマレイン酸塩を点眼したときの全身移行率は高い（Ormrod D et al, *Drugs Aging*, 17: 477-496, 2000、Korte JM et al, *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 240: 430-435, 2002）ことから、本剤点眼時には眼局所の有害事象のみならず、全身性の有害事象にも十分注意する必要がある、皮膚障害を含む全身性の有害事象については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

（3）製造販売後調査について

機構は、製造販売後に使用成績調査を実施し、本剤を長期点眼したときの安全性、眼局所の有害事象（滴下投与部位刺激感等）及び全身性の有害事象（皮膚障害、循環器系の有害事象等）について検討するとともに、診断名（正常眼圧緑内障、原発開放隅角緑内障等）、前治療薬又は併用薬と本剤の安全性及び有効性の関係、眼圧の日内変動並びに視野への影響について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、観察期間 6 ヶ月以上の症例として 600 例を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査を実施し、上記内容について検討できるよう調査項目、調査票等に配慮することを説明した。

機構は、上記の特定使用成績調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 6 年、製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品に該当しないと判断する。

[効能・効果]	次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合：緑内障、高眼圧症
[用法・用量]	1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。