

審議結果報告書

平成 25 年 8 月 7 日
医薬食品局審査管理課

[販売名] タブコム配合点眼液
[一般名] タフルプロスト、チモロールマレイン酸塩
[申請者名] 参天製薬株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 10 月 26 日

[審議結果]

平成 25 年 8 月 2 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、本品目の再審査期間は 6 年、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

審査報告書

平成 25 年 7 月 9 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]	タブコム配合点眼液
[一 般 名]	タフルプロスト、チモロールマレイン酸塩
[申 請 者 名]	参天製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 24 年 10 月 26 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 mL 中にタフルプロスト 0.015 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 25 年 7 月 9 日

[販 売 名] タブコム配合点眼液
[一 般 名] タフルプロスト、チモロールマレイン酸塩
[申 請 者 名] 参天製薬株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 10 月 26 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の緑内障及び高眼圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤を長期投与したときの安全性については、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] 緑内障、高眼圧症
[用法・用量] 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。

審査報告 (1)

平成 25 年 5 月 15 日

I. 申請品目

[販 売 名]	タプティコム W 配合点眼液 (申請時)
[一 般 名]	タフルプロスト、チモロールマレイン酸塩
[申 請 者 名]	参天製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 24 年 10 月 26 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 mL 中にタフルプロスト 0.015 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
[申請時用法・用量]	1 回 1 滴、1 日 1 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、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) 誘導体であるタフルプロスト及び非選択的 β アドレナリン受容体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含有する配合点眼剤である。タフルプロスト (0.0015%) 又はチモロールマレイン酸塩 (チモロールとして 0.25 及び 0.5%) のみを有効成分とする製剤は、本邦において、「緑内障、高眼圧症」を効能・効果として、それぞれ 2008 年 10 月及び 1981 年 6 月に承認されている。

本剤は、本邦において、■■■ 年 ■ 月から臨床試験が開始され、今般申請者は、本剤の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、リスクマネージメントの観点から、「タプコム配合点眼液」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タフルプロストは、既承認製剤「タプロス[®]点眼液 0.0015% (承認番号: 22000AMX02366000)」で用いられている原薬 (MF 登録番号 ■■■■■■■■■■) と同じである。

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、■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ 原薬 (MF 登録番号 ■■■■■■■■■■) ■■■■■■■■■■ である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 mL 中にタフルプロスト 0.015 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) を含有する水性無菌点眼液である。製剤には、ポリソルベート 80、リン酸二水素ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和物、濃グリセリン、ベンザルコニウム塩化物、水酸化ナトリウム、希塩酸が添加剤として含まれ、タプロス®点眼液 0.0015% の処方の基本としている。なお、塩基性化合物であるチモロールの房水内移行性とタフルプロストの安定性を考慮して pH を [] とされている。

2) 製造方法

製剤は、[]ろ過滅菌 []及び包装・表示からなる工程により製造される。無菌製剤であることから、[]工程が重要工程とされ、工程管理項目が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC、UV）、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質<HPLC>）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌並びに定量法（タフルプロスト<HPLC>、チモロール<HPLC>、ベンザルコニウム塩化物<HPLC>）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 1 のとおりであり、加速試験において明確な品質の変化が認められた。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	40%RH	シュリンクラベル包装/ 紙函	18 カ月
中間的試験	実生産 3 ロット	30℃	65%RH		12 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	25%RH 以下		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、遮光下で室温保存するとき 18 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

<審査の概略>

(1) 製剤

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

機構は、pH []に伴って原薬タフルプロストの分解が促進されることから []の規格値 []においても品質の担保が可能であるか申請者に説明を求めた。

申請者は、原薬タフルプロストは []に伴って 化合物A への分解が []では室温における分解が緩徐であり、室温保存が可能と考えられたことを説明した上で、化合物A の生成量を []から予測した結果、 []の規格値 []製剤では 36 カ月後の 化合物A の生成量が規格値 []推定されたため []規格値を変更することを説明した。

機構は、以上について了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

※：新薬承認情報提供時に置き換え

タフルプロスト/チモロールマレイン酸塩配合剤を用いた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、投与濃度は遊離塩基で、数値は平均値 ± 標準誤差で示されている。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 配合比及び眼圧下降作用の検討 (4.2.1.1-002)

正常眼圧カニクイザルの片眼に本剤(タフルプロスト 0.0015%/チモロールマレイン酸塩 0.5%配合点眼液)、タフルプロスト 0.0015%/チモロールマレイン酸塩 0.25%配合点眼液、タフルプロスト点眼液(0.0015%)、チモロールマレイン酸塩点眼液(0.25%及び0.5%) 20 µL を単回点眼した。点眼前、点眼 2、4、6 及び 8 時間後の眼圧を測定したとき、眼圧変化量はチモロールマレイン酸塩点眼液では点眼 2 時間後、その他の点眼液では点眼 8 時間後に最大となった。タフルプロスト点眼液 0.0015%、チモロールマレイン酸塩点眼液 0.25% 及びチモロールマレイン酸塩点眼液 0.5% 点眼後の最大眼圧変化量は、それぞれ -3.2 ± 0.2 、 -1.9 ± 0.1 及び -2.9 ± 0.2 mmHg であったのに対し、本剤及びタフルプロスト 0.0015%/チモロールマレイン酸塩 0.25% 配合点眼液では、それぞれ -5.1 ± 0.3 及び -4.0 ± 0.2 mmHg であった。

2) 配合剤点眼及び単剤連続点眼の眼圧下降作用の比較 (4.2.1.1-003)

正常眼圧カニクイザルの片眼に本剤(タフルプロスト 0.0015%/チモロールマレイン酸塩 0.5%配合点眼液) 20 µL を単回点眼又はチモロールマレイン酸塩点眼液 0.5% 及びタフルプロスト点眼液 0.0015% それぞれ 20 µL を連続点眼した。点眼前、点眼 2、4、6 及び 8 時間後の眼圧を測定したとき、眼圧変化量は点眼 8 時間後に最大となり、配合点眼液単回点眼後及び単剤連続点眼後の最大眼圧変化量は、それぞれ -4.6 ± 0.4 及び -2.9 ± 0.2 mmHg であった。

<審査の概略>

機構は、提出された試験成績から、本剤の眼圧下降作用が示唆されていると考えるが、ヒトにおける本剤の有効性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット及びサルにおける吸収及び分布に関する試験成績が提出された。血漿中及び房水中タフルプロストカルボン酸(タフルプロストの活性代謝物)濃度及びチモロール濃度は、液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計(定量下限: 血漿中タフルプロストカルボン酸及びチモロール 0.1 ng/mL、房水中タフルプロストカルボン酸 0.76~10 ng/mL、房水中チモロール 0.82~2.1 ng/mL)を用いてバリデートされた方法により測定された。投与濃度は遊離塩基として示されており、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。なお、申請者は、代謝及び排泄に関しては、タフルプロスト及びチモロールの代謝経路(それぞれ組織中エステラーゼによる加水分解・β 酸化及び CYP2D6 を介した代謝)が異なることから、体内に吸収された後の両薬物の薬物動態は各単剤点眼時と大きく異ならないと判断し、新たな試験は実施していない。

(1) 吸収

雌性ラットに本剤（タフルプロスト 0.0015%/チモロールマレイン酸塩 0.5%配合点眼液）、タフルプロスト点眼液 0.0015%、チモロールマレイン酸塩点眼液 0.5%若しくはチモロールマレイン酸塩 GS 点眼液（ゲル化することにより眼内への移行を高めた製剤）0.5%をそれぞれ 5 μ L 両眼に単回点眼、又はチモロールマレイン酸塩点眼液 0.5%を 5 μ L 両眼に単回点眼した 5 分間後にタフルプロスト点眼液 0.0015%を 5 μ L 両眼に単回点眼したとき（併用点眼）、血漿中タフルプロストカルボン酸及びチモロールの薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。本剤点眼時とタフルプロスト点眼液の単剤点眼時及びチモロールマレイン酸点眼液との併用点眼時の血漿中タフルプロストカルボン酸濃度に大きな違いは認められなかった。チモロールマレイン酸塩点眼液及びチモロールマレイン酸塩 GS 点眼液の単剤点眼時と比較すると、本剤点眼時及び併用点眼時の血漿中チモロール濃度の最高濃度（ C_{max} ）及び 0 から 4 時間後までの濃度-時間曲線下面積（ AUC_{0-4h} ）は低値を示す傾向が認められた（4.2.2.2-001）。

表 2 雌性ラットにおける血漿中タフルプロストカルボン酸又はチモロール濃度の薬物動態パラメータ

血漿中タフルプロストカルボン酸濃度				
点眼薬剤	本剤	タフルプロスト点眼液	併用 ^{a)}	
AUC_{0-4h} (ng·h/mL)	0.113 \pm 0.0504	0.142 \pm 0.118	0.172 \pm 0.0858	
C_{max} (ng/mL)	0.378 \pm 0.0981	0.760 \pm 0.841	0.590 \pm 0.294	
T_{max} (h) ^{c)}	0.0833 (0.0833, 0.15)	0.0833 (0.05, 0.117)	0.167 (0.0333, 0.167)	
血漿中チモロール濃度				
点眼薬剤	本剤	チモロールマレイン酸塩点眼液	チモロールマレイン酸塩 GS 点眼液	併用 ^{b)}
AUC_{0-4h} (ng·h/mL)	46.9 \pm 10.1	65.9 \pm 36.0 ^{d)}	84.7 \pm 27.6	39.7 \pm 15.5
C_{max} (ng/mL)	45.5 \pm 14.6	294 \pm 235	371 \pm 233	94.2 \pm 67.0
T_{max} (h) ^{c)}	0.5 (0.25, 0.55)	0.0833 (0.0833, 0.217)	0.0833 (0.0833, 0.25)	0.25 (0.117, 0.25)

評価例数 4 例/群

a) 時間はタフルプロスト点眼液 0.0015%を点眼後の時間、b) 時間はチモロールマレイン酸塩点眼液 0.5%を点眼後の時間

c) 中央値（最小値，最大値）

d) 各個体における血漿中チモロール濃度の最終評価時点は点眼 4.25、4.28、4.23 及び 4.18 時間後であったため、 $AUC_{0-4.25h}$ 、 $AUC_{0-4.28h}$ 、 $AUC_{0-4.23h}$ 及び $AUC_{0-4.18h}$ の平均値

雌雄サルに本剤（タフルプロスト 0.0015%/チモロールマレイン酸 0.5%配合点眼液）、タフルプロスト 0.0045%/チモロールマレイン酸 1.5%配合点眼液¹⁾、タフルプロスト点眼液 0.0045%¹⁾ 又はチモロールマレイン酸塩点眼液 1.5%¹⁾ をそれぞれ 1 回 30 μ L、1 日 2 回、片眼に 13 週間反復投与したとき、点眼 1 日目及び点眼 13 週目の血漿中タフルプロストカルボン酸及びチモロールの C_{max} は表 3 のとおりであった。血漿中タフルプロストカルボン酸及びチモロールの C_{max} は、ばらつきが大きいものの、いずれも投与濃度に依存した増加が認められ、タフルプロスト及びチモロールマレイン酸塩の各単剤と、タフルプロスト 0.0045%/チモロールマレイン酸 1.5%配合点眼液を点眼したときの血漿中タフルプロストカルボン酸濃度又は血漿中チモロール濃度に著しい違いは認められなかった（4.2.3.2-001）。

表 3 雌雄サルにおける血漿中タフルプロストカルボン酸及びチモロールの C_{max}

測定対象	タフルプロストカルボン酸			チモロール			
	配合点眼液 (タフルプロスト/ チモロールマレイン酸塩)		タフルプロスト 点眼液	配合点眼液 (タフルプロスト/ チモロールマレイン酸塩)		チモロールマレ イン酸塩点眼液	
点眼濃度	0.0015%/0.5%	0.0045%/1.5%	0.0045%	0.0015%/0.5%	0.0045%/1.5%	1.5%	
雄	1 日目	0.168 ^{a)}	0.455 \pm 0.0918	0.345 \pm 0.137	6.87 \pm 2.19	26.7 \pm 3.20	30.2 \pm 0.458
	13 週目	0.139 \pm 0.0323	0.311 \pm 0.0287	0.395 \pm 0.183	6.36 \pm 2.25	18.6 \pm 4.05	15.2 \pm 3.69
雌	1 日目	0.145 \pm 0.00608	0.316 \pm 0.218	0.553 \pm 0.0747	12.4 \pm 3.58	28.4 \pm 21.4	31.1 \pm 10.5
	13 週目	0.297 \pm 0.0935	0.840 \pm 0.345	0.809 \pm 0.507	10.3 \pm 4.96	37.9 \pm 37.7	13.6 \pm 0.917

評価例数 3 例/群 平均値 \pm 標準偏差 (ng/mL)

a) 1 例 (3 例中 2 例は定量下限未満のため)

¹⁾ タフルプロスト 0.0045%/チモロールマレイン酸塩 1.5%配合点眼液、タフルプロスト点眼液 0.0045%、チモロールマレイン酸塩点眼液 1.5%として、本剤とタフルプロスト及びチモロールマレイン酸塩の濃度以外の処方と同じ製剤が使用された。

(2) 分布

雌性ラットに本剤（タフルプロスト 0.0015%/チモロールマレイン酸塩 0.5%配合点眼液）、タフルプロスト点眼液 0.0015%、チモロールマレイン酸塩点眼液 0.5%若しくはチモロールマレイン酸塩 GS 点眼液 0.5%をそれぞれ 5 µL 両眼に単回点眼、又はチモロールマレイン酸塩点眼液 0.5%を 5 µL 両眼に単回点眼した 5 分後にタフルプロスト点眼液 0.0015%を 5 µL 両眼に単回点眼したとき（併用点眼）、房水中タフルプロストカルボン酸及びチモロールの薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。本剤点眼時とタフルプロスト点眼液の単剤点眼時及びチモロールマレイン酸点眼液との併用点眼時の房水中タフルプロストカルボン酸濃度に大きな違いは認められなかった。チモロールマレイン酸塩点眼液の単剤点眼時と比較してタフルプロスト点眼液との併用点眼時及び本剤点眼時の房水中チモロール濃度の C_{max} 及び AUC_{0-4h} は高値を示す傾向が認められた（4.2.2.2-001）。

表 4 雌性ラットにおける房水中タフルプロストカルボン酸又はチモロールの薬物動態パラメータ

房水中タフルプロストカルボン酸濃度				
点眼薬剤	本剤	タフルプロスト点眼液	併用 ^{a)}	
AUC_{0-4h} (ng·h/mL)	87.5	79.0	87.9 ^{b)}	
C_{max} (ng/mL)	90.4	75.6	89.7	
T_{max} (h)	0.5	0.5	0.417	
房水中チモロール濃度				
点眼薬剤	本剤	チモロールマレイン酸塩点眼液	チモロールマレイン酸塩 GS 点眼液	併用 ^{c)}
AUC_{0-4h} (ng·h/mL)	2080	1210	1820	1660
C_{max} (ng/mL)	2330	1330	3350	1960
T_{max} (h)	0.25	0.0833	0.25	0.25

a) 時間はタフルプロスト点眼液 0.0015%を点眼後の時間、b) $AUC_{0-3.92h}$

c) 時間はチモロールマレイン酸塩点眼液 0.5%を点眼後の時間

雌性ラットにチモロールマレイン酸塩点眼液 0.5%を 5 µL 両眼に単回点眼した 5 分後にタフルプロスト点眼液 0.0015%を 5 µL 両眼に単回点眼、又はチモロールマレイン酸塩点眼液 0.5%を 5 µL 両眼に単回点眼した後に連続してタフルプロスト点眼液 0.0015%を 5 µL 両眼に単回点眼したとき、房水中チモロール及びタフルプロストカルボン酸の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。5 分間隔で点眼した場合と比較して、間隔をあげずに連続点眼した場合では房水中チモロール濃度は低値を示す傾向が認められた。点眼間隔の違いにより、房水中タフルプロストカルボン酸濃度に大きな違いは認められなかった（4.2.2.3-001）。

表 5 雌性ラットにおける房水中タフルプロストカルボン酸又はチモロールの薬物動態パラメータ

点眼間隔	房水中タフルプロストカルボン酸濃度 ^{a)}		房水中チモロール濃度 ^{b)}	
	5 分間	間隔なし	5 分間	間隔なし
AUC_{0-4h} (ng·h/mL)	113	109	1890	1200
C_{max} (ng/mL)	104	119	1600	1220
T_{max} (h)	0.417	0.25	0.5	0.25

a) 時間はタフルプロスト点眼液 0.0015%を点眼後の時間

b) 時間はチモロールマレイン酸塩点眼液 0.5%を点眼後の時間

<審査の概略>

(1) 本剤点眼時とチモロールマレイン酸塩単剤点眼時の薬物動態の差異について

機構は、ラットにおいて、チモロールマレイン酸塩単剤点眼時と比較し、本剤点眼時の血漿中チモロール濃度は低値、房水中チモロール濃度は高値を示す傾向が認められることから、その要因について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

まず、チモロールマレイン酸塩単剤点眼時と比較し、本剤点眼時の血漿中チモロール濃度が低値を示したことについては、ウサギにおいて血管を収縮させるエピネフリン及びフェニレフリンをチモロールと併用点眼するとチモロールの全身循環血への吸収が減少すること (Urtti A et al, *J Ocul Pharmacol*, 5: 127-132, 1989) が報告されている。また、プロスタグランジン関連薬はプロスタノイド受容体を介した血管収縮作用を有することから (Errasti AE et al, *Eur J Pharmacol*. 610: 68-74, 2009、Daray FM et al, *Br J Pharmacol*, 139: 1409-1416, 2003)、タフルプロストが結膜及び鼻粘膜の血流量に影響を及ぼした結果、チモロールの全身循環血への吸収が減少し、血漿中チモロール濃度が低値を示した可能性について検討した。しかしながら、タフルプロストによる結膜及び鼻粘膜の血流量への影響についてこれまでに報告されておらず、その要因は明らかではなかった。なお、サル及びヒトにおいて、チモロールマレイン酸塩単剤点眼時と比較し、本剤点眼時に血漿中チモロール濃度の著しい低下は認められていない (4.2.3.2-001、5.3.3.1-001: 01111002 試験)。

チモロールマレイン酸塩単剤点眼時と比較し、本剤点眼時の房水中チモロール濃度が高値を示したことについては、タフルプロストがチモロールの房水中への移行又はチモロールの房水中からの消失に影響を及ぼす要因として、タフルプロストの薬理作用、角膜及び毛様体に発現しチモロールの薬物輸送に関与していると考えられるトランスポーターを介した相互作用等の可能性について検討したものの、その要因は明らかにできなかった。

また、ヒトでは本剤点眼時とチモロールマレイン酸塩単剤点眼時の房水中チモロール濃度について検討しておらず、ヒトにおける房水中チモロール濃度に及ぼすタフルプロストの影響は明らかではない。しかしながら、臨床試験における本剤点眼時の眼局所の有害事象は、チモロールマレイン酸塩及びタフルプロスト各単剤点眼時に認められる事象と同様であり、認められた事象はいずれも軽度又は中等度で、中止に至った眼局所の有害事象 (点状角膜炎、虹彩炎、眼充血・眼刺激・眼瞼浮腫、眼充血、結膜充血・眼瞼紅斑、アデノウイルス結膜炎及び後嚢部混濁、各 1 例) は点眼中止により回復していることを踏まえると、本剤点眼時の眼局所における安全性について臨床的に大きな問題となることはないと考ええる。

機構は、非臨床試験で認められた本剤点眼時と単剤点眼時との薬物動態の差異が本剤の有効性及び安全性に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える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の有効成分であるタフルプロスト (0.0015%) 及びチモロールマレイン酸塩 (チモロール 0.5%) はいずれも既承認の成分であり、安全性について既に評価されていることから、本申請においては、配合点眼液としての眼局所及び全身における安全性を確認する目的で実施された反復点眼投与試験の成績が提出された。

(1) 反復投与毒性試験

1) サル 13 週間反復点眼試験 (4.2.3.2-001)

カニクイザル (雌雄各 3 例/群) に、本剤のプラセボ²⁾、本剤 (タフルプロスト 0.0015%/チモロールマレイン酸塩 0.5%配合点眼液)、タフルプロスト 0.0045%/チモロールマレイン酸塩 1.5%配合点眼液¹⁾、

²⁾ プラセボとして、タフルプロスト及びチモロールマレイン酸塩以外の処方本剤と同じ製剤が使用された。

タフルプロスト点眼液 0.0045%¹⁾、チモロールマレイン酸塩点眼液 1.5%¹⁾ を左眼に 12 時間間隔で 1 日 2 回、13 週間投与された。右眼は無処置対照とされた。死亡動物は認められなかった。一般状態観察において本剤群の雄 1 例、タフルプロスト 0.0045%/チモロールマレイン酸塩 1.5% 配合点眼液群の雌 1 例、並びにタフルプロスト点眼液 0.0045% 群の雄 2 例及び雌 1 例で虹彩の色調変化(暗色化)が認められたが、当該変化はタフルプロスト点眼液で報告されている変化であり、チモロールマレイン酸塩との配合による増悪は認められなかった。眼圧測定においては、プラセボ群及びチモロールマレイン酸塩 1.5% 点眼液群の雄を除く全ての投与群で、薬理作用と考えられる眼圧の下降傾向が認められた。その他、眼科学的検査や剖検、病理組織学的検査において、本剤投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された毒性試験において、タフルプロストとチモロールマレイン酸塩を配合することによる新たな問題は認められていないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人男性を対象とした反復投与試験 (5.3.3.1-001: 01111002 試験<以下、「002 試験」>) の成績が提出された。血漿中タフルプロストカルボン酸及びチモロール濃度は液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計(定量下限: 0.01 ng/mL)によりバリデートされた方法で測定された。なお、投与濃度は遊離塩基として示されており、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 日本人健康成人を対象とした反復投与試験 (5.3.3.1-001: 002 試験)

日本人健康成人(薬物動態評価例数 32 例)を対象に、本剤(1 回 1 滴、1 日 1 回)、タフルプロスト点眼液 0.0015% (TAF) (1 回 1 滴、1 日 1 回)、チモロールマレイン酸塩点眼液 0.5% (TIM) (1 回 1 滴、12 時間間隔で 1 日 2 回) 又は TAF (1 回 1 滴、1 日 1 回) 及び TIM (1 回 1 滴、1 日 2 回) 併用を両眼に 7 日間反復投与した。血漿中タフルプロストカルボン酸及びチモロールの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、いずれのパラメータについても点眼 1 日目と 7 日目で大きな違いは認められなかった。また、本剤点眼時、TAF 点眼時及び TAF+TIM 併用点眼時の血漿中タフルプロストカルボン酸、並びに本剤点眼時、TIM 点眼時及び TAF+TIM 併用点眼時のチモロール濃度に大きな違いは認められなかった。

表 6 日本人健康成人における血漿中タフルプロストカルボン酸又はチモロール濃度の薬物動態パラメータ

血漿中タフルプロストカルボン酸濃度				
点眼薬剤		本剤点眼	TAF 点眼	TAF+TIM 併用点眼 ^{a)}
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1 日目	0.0156 ± 0.00376 ^{b)}	0.0176 ± 0.0115 ^{c)}	0.0254 ^{d)}
	7 日目	0.0136 ± 0.00448 ^{e)}	0.0141 ± 0.00579 ^{e)}	0.0157 ± 0.00608 ^{f)}
C _{max} (ng/mL)	1 日目	0.0248 ± 0.00537	0.0249 ± 0.00946	0.0332 ± 0.0413
	7 日目	0.0222 ± 0.0127	0.0249 ± 0.00770	0.0248 ± 0.00929
T _{max} (h) ^{g)}	1 日目	0.167 (0.117, 0.250)	0.167 (0.117, 0.250)	0.167 (0.083, 0.167)
	7 日目	0.142 (0.117, 0.250)	0.142 (0.117, 0.250)	0.167 (0.083, 0.167)
血漿中チモロール濃度				
点眼薬剤		本剤点眼	TIM 点眼	TAF+TIM 併用点眼 ^{h)}
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1 日目	6.77 ± 1.89	6.35 ± 3.00	7.36 ± 2.56
	7 日目	6.45 ± 2.77	7.80 ± 2.78	8.40 ± 2.37
C _{max} (ng/mL)	1 日目	1.41 ± 0.344	1.35 ± 0.719	1.57 ± 0.663
	7 日目	1.29 ± 0.551	1.54 ± 0.690	1.76 ± 0.698
T _{max} (h) ^{g)}	1 日目	0.250 (0.117, 2.000)	0.167 (0.117, 1.000)	0.250 (0.117, 0.750)
	7 日目	0.625 (0.117, 1.000)	0.375 (0.167, 2.000)	0.250 (0.117, 1.000)

評価例数 16 例/群 平均値 ± 標準偏差

a) 時間はタフルプロスト点眼液 0.0015% を点眼後の時間、b) 6 例、c) 8 例、d) 1 例、e) 9 例、f) 2 例

g) 中央値 (最小値, 最大値)、h) 時間はチモロールマレイン酸塩点眼液 0.5% を点眼後の時間

<審査の概略>

機構は、提出された臨床薬物動態試験成績から、タフルプロストとチモロールマレイン酸塩を配合することによる新たな問題は認められていないと判断した。

(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>

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人を対象とした第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-001: 01111004 試験<以下、「004 試験」>、5.3.5.1-002: 01111005 試験<以下、「005 試験」>) 及び長期投与試験 (5.3.5.2-002: 01111006 試験<以下、「006 試験」>) の成績が提出された。また、安全性に関する評価資料として、日本人健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験 (5.3.3.1-001: 002 試験) の成績が提出された。投与濃度は遊離塩基として示されており、有害事象について、特に記載がない群は発現例数が 0 例であることを示す。

(1) 第Ⅰ相試験

1) 第Ⅰ相試験 (5.3.3.1-001: 002 試験<■■年■月～■■年■月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 32 例、各群 8 例) を対象に、本剤を反復点眼したときの安全性及び薬物動態を検討するため、タフルプロスト点眼液 0.0015% (TAF)、チモロールマレイン酸塩点眼液 0.5% (TIM) 及び TAF と TIM の併用 (TAF+TIM) を対照とした無作為化評価者遮蔽交叉比較試験³⁾ が実施された (薬物動態は「(i) 臨床薬理の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤を 1 回 1 滴、1 日 1 回 (朝)、TAF を 1 回 1 滴、1 日 1 回 (朝)、TIM を 1 回 1 滴、1 日 2 回 (朝、夜) 又は TAF を 1 回 1 滴、1 日 1 回 (朝) 及び TIM を 1 回 1 滴、1 日 2 回 (朝、夜) (TAF+TIM) を、両眼に 7 日間点眼すると設定された。

総投与症例 32 例⁴⁾ 全例が安全性解析対象集団であった。

³⁾ 点眼期【第Ⅰ期】でいずれかの治験薬を 7 日間両眼点眼し、7 日間の休薬期間を設け、点眼期【第Ⅱ期】では第Ⅰ期とは異なる治験薬を 7 日間両眼に点眼した。

⁴⁾ 本剤と TAF、本剤と TIM、TAF+TIM と TAF、TAF+TIM と TIM のクロスオーバー 各 8 例

有害事象⁵⁾は、本剤群 100% (16/16 例)、TAF群 100% (16/16 例)、TIM群 81.3% (13/16 例)、TAF+TIM群 100% (16/16 例) に認められた。死亡、その他の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤群100% (16/16例)、TAF群100 % (16/16例)、TIM群81.3% (13/16例)、TAF+TIM群100% (16/16例) に認められ、主な事象は、結膜充血(本剤群 93.8% (15/16例)、TAF群 87.5% (14/16例)、TIM群 43.8% (7/16例)、TAF+TIM群 93.8% (15/16例))、点状角膜炎(本剤群 43.8% (7/16例)、TAF群 62.5% (10/16例)、TIM群 25.0% (4/16例)、TAF+TIM群 62.5% (10/16例))、結膜浮腫(本剤群 25.0% (4/16例)、TAF群 31.3% (5/16例)、TAF+TIM群 25.0% (4/16例)) 等であった。

臨床検査値の異常変動は、本剤群で単球上昇及び尿蛋白の異常変動が1例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。バイタルサイン(血圧、脈拍数、体温)及び心電図において、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、日本人健康成人男性に本剤を反復点眼したときの安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

(2) 第Ⅲ相試験

1) タフルプロスト及びタフルプロスト/チモロールマレイン酸塩対照比較試験 (5.3.5.1-001: 004試験< 年 月 ~ 年 月 >)

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断され、導入期としてタフルプロスト点眼液 0.0015% (TAF) を4週間点眼後に、片眼の眼圧値が18 mmHg以上、両眼の眼圧値がともに34 mmHg以下の日本人患者(目標症例数: 480例、各群160例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、TAF及びTAFとチモロールマレイン酸塩0.5% (TIM)の併用(TAF+TIM)を対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、導入期にTAFを1回1滴、1日1回(朝)4週間点眼した後、二重遮蔽の治療期に本剤を1回1滴、1日1回(朝)、TAFを1回1滴、1日1回(朝)又はTAFを1回1滴、1日1回(朝)及びTIMを1回1滴、1日2回(朝、夜)、ダブルダミー法⁶⁾により両眼に4週間点眼投与すると設定された。

二重遮蔽の治療期における総投与症例488例(本剤群161例、TAF群164例、TAF+TIM群163例)全例が安全性解析対象集団であり、TAF群1例(0週の導入期用TAF点眼2時間後の眼圧測定後に治療期用点眼液を誤って点眼され、0週の点眼8時間後の眼圧値が欠測であったため)を除いた487例(本剤群161例、TAF群163例、TAF+TIM群163例)が有効性解析対象集団のFAS(Full Analysis Set)であった。治療期中止例は4例(本剤群2例、TAF群2例)であった。

主要評価項目であるFASにおける治療期終了時(4週又は中止時)のベースラインからの平均日中眼圧変化量⁷⁾(平均値±標準偏差)は、本剤群 -2.6 ± 1.8 mmHg、TAF群 -0.9 ± 1.7 mmHg、TAF+TIM群 -2.2 ± 1.8 mmHgであった。本剤群とTAF群の群間差(調整済み平均値±標準誤差)とその95%信頼区間は

⁵⁾ MedDRA/J ver.13.1

⁶⁾ 本剤及びTAFは本剤の容器型、TIM及びプラセボはTIMの容器型の点眼容器に充填されており、2種類の点眼容器の組合せによるダブルダミー法が用いられた

⁷⁾ 平均日中眼圧は、朝点眼前、点眼2時間後及び点眼8時間後の眼圧の平均値が使用された。

-1.7 ± 0.2 mmHg [-2.1, -1.3] であり、本剤のTAFに対する統計学的な有意差が認められた (p < 0.001、投与群を要因、ベースラインを共変量とした共分散分析)。また、閉検定手順により本剤群とTAF+TIM群の群間比較をした結果、群間差とその95%信頼区間は-0.3 ± 0.2 mmHg [-0.7, 0.1] であり、95%信頼区間の上限値は、事前に規定した非劣性限界値 (1.5 mmHg) を下回ったことから、本剤群のTAF+TIM群に対する非劣性が認められた。なお、各観察時点における眼圧値及びベースラインからの眼圧変化量は表7のとおりであった。

表7 各観察時点における眼圧 (実測値) 及びベースラインからの眼圧変化量
(5.3.5.1-001: 004 試験、FAS、Last observation carried forward (LOCF))

評価例数	本剤群			TAF 群			TAF+TIM 群		
	161			163			163		
観察時点	0 時間値	2 時間値	8 時間値	0 時間値	2 時間値	8 時間値	0 時間値	2 時間値	8 時間値
ベースラインの眼圧値	20.1 ± 1.9	19.8 ± 2.4	18.9 ± 2.4	19.8 ± 1.9	19.3 ± 2.5	18.5 ± 2.6	19.9 ± 2.1	19.3 ± 2.4	18.6 ± 2.7
治験期終了時の眼圧値	17.0 ± 2.4	17.0 ± 2.5	17.0 ± 2.9	18.5 ± 2.9	18.4 ± 3.1	18.1 ± 3.1	17.2 ± 2.6	17.0 ± 2.6	17.0 ± 3.0
治験期終了時の眼圧変化量	-3.1 ± 2.2	-2.7 ± 2.1	-1.8 ± 2.2	-1.3 ± 2.0	-0.9 ± 2.1	-0.4 ± 2.2	-2.7 ± 2.2	-2.4 ± 2.1	-1.6 ± 2.2
治験期終了時の眼圧変化量の 本剤群との群間差 [95%信頼区間]	-	-	-	-1.8 ± 0.2 [-2.2, -1.3]	-1.7 ± 0.2 [-2.2, -1.3]	-1.3 ± 0.2 [-1.8, -0.9]	-0.3 ± 0.2 [-0.8, 0.1]	-0.3 ± 0.2 [-0.7, 0.2]	-0.2 ± 0.2 [-0.7, 0.3]

平均値 ± 標準偏差 (mmHg)

有害事象は、本剤群 23.0% (37/161 例)、TAF 群 19.5% (32/164 例)、TAF+TIM 群 12.3% (20/163 例) に認められた。死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による中止は、本剤群の 1 例 (点状角膜炎) に認められ、軽度であったが治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は全て眼障害であり、本剤群 10.6% (17/161 例)、TAF 群 7.9% (13/164 例)、TAF+TIM 群 8.6% (14/163 例) に認められた。主な事象は、点状角膜炎 (本剤群 3.7% (6/161 例)、TAF 群 2.4% (4/164 例)、TAF+TIM 群 3.1% (5/163 例))、結膜充血 (本剤群 3.1% (5/161 例)、TAF 群 2.4% (4/164 例)、TAF+TIM 群 1.8% (3/163 例)) 等であった。

臨床検査値の異常変動は、本剤群 5.6% (9/161 例)、TAF 群 4.3% (7/164 例)、TAF+TIM 群 4.3% (7/163 例) に認められ、本剤群の尿糖 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数) において、临床上問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、本剤群のタフルプロスト群に対する優越性及びタフルプロストとチモロールマレイン酸塩の併用群に対する非劣性が検証され、安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

2) チモロールマレイン酸塩対照比較試験 (5.3.5.1-002: 005 試験 < 年 月 ~ 年 月 >)

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症と診断され、導入期としてチモロールマレイン酸塩 0.5% (TIM) を 4 週間点眼後に、片眼の眼圧値が 20 mmHg 以上、両眼の眼圧値がともに 34 mmHg 以下の日本人患者 (目標症例数 140 例、各群 70 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、TIM を対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、導入期に TIM を 1 回 1 滴、1 日 2 回 (朝、夜) 両眼に点眼した後、二重遮蔽の治療期に本剤を 1 回 1 滴、1 日 1 回 (朝) 又は TIM を 1 回 1 滴、1 日 2 回 (朝、夜)、ダブルダミー法により、両眼に 4 週間点眼すると設定された。

二重遮蔽の治療期における総投与症例 166 例 (本剤群 82 例、TIM 群 84 例) 全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS であった。治療期中止例は 8 例 (本剤群 5 例、TIM 群 3 例) であった。

主要評価項目である FAS における治療期終了時（4 週又は中止時）のベースラインからの平均日中眼圧変化量⁷⁾（平均値 ± 標準偏差）は本剤群 -3.2 ± 2.1 mmHg、TIM 群 -1.7 ± 2.1 mmHg であった。本剤群と TIM 群の群間差（調整済み平均値 ± 標準誤差）とその 95 %信頼区間は -1.5 ± 0.3 mmHg [-2.2, -0.9] であり、本剤群の TIM 群に対する統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、投与群を要因、ベースラインを共変量とした共分散分析）。なお、各観察時点における眼圧値及びベースラインからの眼圧変化量は表 8 のとおりであった。

表 8 各観察時点における眼圧（実測値）及びベースラインからの眼圧変化量（5.3.5.1-002:005 試験、FAS、LOCF）

評価例数	本剤群			TIM 群		
	82			84		
観察時点	0 時間値	2 時間値	8 時間値	0 時間値	2 時間値	8 時間値
ベースラインの眼圧値	21.7 ± 1.8	20.4 ± 2.5	20.0 ± 2.8	21.6 ± 1.7	20.6 ± 2.6	19.8 ± 2.7
治験期終了時の眼圧値	17.6 ± 2.7	17.6 ± 3.1	17.4 ± 3.0	19.3 ± 3.2	18.7 ± 3.6	18.8 ± 3.5
治験期終了時の眼圧変化量	-4.0 ± 2.2	-2.8 ± 2.5	-2.6 ± 2.9	-2.2 ± 2.3	-1.9 ± 2.4	-1.0 ± 2.5
治験期終了時の眼圧変化量の 本剤群との群間差 [95%信頼区間]	-	-	-	-1.8 ± 0.4 [-2.5, -1.1]	-0.9 ± 0.4 [-1.6, -0.1]	-1.5 ± 0.4 [-2.3, -0.7]

平均値 ± 標準偏差 (mmHg)

有害事象は、本剤群25.6%（21/82例）、TIM群14.3%（12/84例）に認められた。死亡例は認めず、その他の重篤な有害事象として、導入期に大腸癌1例が認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。有害事象による中止は、本剤群で5例（虹彩炎、眼充血・眼刺激・眼瞼浮腫、眼充血、結膜充血・眼瞼紅斑及びアデノウイルス結膜炎、各1例）に認められ、アデノウイルス結膜炎以外の本剤との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤群19.5%（16/82例）、TIM群3.6%（3/84例）に認められ、主な事象は、眼充血（本剤群7.3%（6/82例）、TIM群1.2%（1/84例））、結膜充血（本剤群6.1%（5/82例））等であった。

臨床検査値の異常変動は、本剤群13.4%（11/82例）、TIM群3.6%（3/84例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

バイタルサイン（血圧、脈拍数）において、临床上問題となる変化は認められなかった。

以上より申請者は、本剤群のチモロールマレイン酸塩群に対する優越性が検証され、安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

(3) 長期投与試験（5.3.5.2-002: 006 試験< 年 月 ~ 年 月 >）

緑内障（原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、落屑緑内障、色素緑内障）又は高眼圧症と診断され、両眼の眼圧値がともに2剤（配合剤は1剤で2剤と換算）以下で治療中又は無治療下で13~34 mmHgの日本人患者（目標症例数126例）を対象に、本剤を長期点眼したときの有効性及び安全性を検討するため、非遮蔽非対照試験が実施された。

用法・用量は、4 週間の導入期⁸⁾の後、治療期において本剤を1回1滴、1日1回（朝）、両眼に52 週間点眼すると設定された。

⁸⁾ 導入期点眼液として、TAF、TIM 又は TAF と TIM の併用のいずれかに無作為割付され、導入期において、割りつけられた点眼液が4 週間点眼された。

治療期における総投与症例 136 例(導入期における TAF 点眼患者 48 例、TIM 点眼患者 45 例、TAF+TIM 点眼患者 43 例) 全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団であった。治療期中止例は 26 例(導入期における TAF 点眼患者 5 例、TIM 点眼患者 9 例、TAF+TIM 点眼患者 12 例)であった。

有効性評価項目である朝点眼前の眼圧値及びベースラインからの眼圧変化量は表 9 のとおりであり、本剤投与例全例のすべての測定時期における眼圧値は 0 週と比較して統計学的な有意差が認められた ($p<0.001$ 、対応のある t 検定)。また、導入期点眼薬別の眼圧値の推移は図 1 のとおりであり、TAF 及び TIM から切り替え例では本剤投与により 0 週と比較して統計学的に有意な眼圧下降を示したが、TAF+TIM から切り替え例では 0 週と比較して有意な眼圧下降は認められず本剤投与後に大きな眼圧の変動は認められなかった。

表 9 日本人患者における朝点眼前の眼圧値及び眼圧変化量 (5.3.5.2-002: 006 試験、有効性解析対象集団)

時期	眼圧値	眼圧変化量
0 週	16.7 ± 2.7 (136)	
4 週	15.2 ± 3.0 (136)	-1.4 ± 2.3 (136)
8 週	15.2 ± 2.9 (131)	-1.5 ± 2.2 (131)
12 週	15.2 ± 3.0 (126)	-1.4 ± 2.1 (126)
16 週	15.1 ± 2.9 (120)	-1.4 ± 2.3 (120)
20 週	15.0 ± 2.5 (118)	-1.4 ± 2.2 (118)
24 週	14.9 ± 2.7 (116)	-1.5 ± 2.2 (116)
28 週	15.1 ± 2.9 (115)	-1.3 ± 2.2 (115)
52 週	14.7 ± 2.5 (111)	-1.8 ± 2.2 (111)
終了/中止時 ^{a)}	15.0 ± 2.8 (136)	-1.7 ± 2.4 (136)

平均値 ± 標準偏差 (mmHg)、() 内は評価例数
a) 52 週時又は中止した症例の中止時 (LOCF)

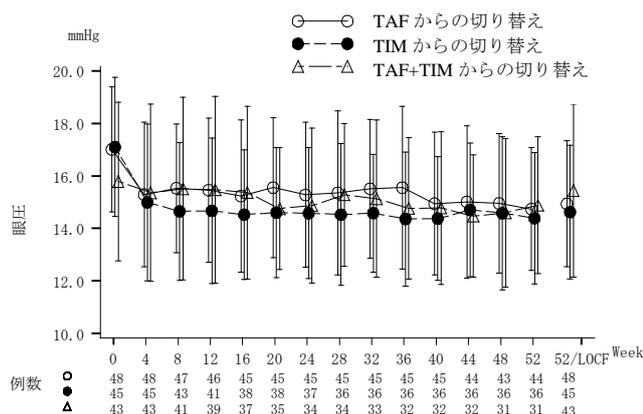


図 1 日本人患者における導入期の点眼薬別の朝点眼前の眼圧値の推移 (平均値 ± 標準偏差、5.3.5.2-002: 006 試験、有効性解析対象集団)

有害事象⁹⁾は72.8% (99/136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導入期に1例(蜂巣炎)、治療期に6例(足骨折、胆管癌、小細胞肺癌(病期不明)、急性心筋梗塞、大腿骨骨折及び子宮癌 各1例)に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。有害事象による中止は3例(後囊部混濁、全身性皮疹及び頭痛 各1例)に認められ、全身性皮疹及び頭痛の本剤との因果関係は否定されていない。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、44.1% (60/136例) に認められた。主な事象は、睫毛の成長24.3% (33/136例)、結膜充血9.6% (13/136例)、点状角膜炎8.1% (11/136例)、眼瞼色素沈着6.6% (9/136例) 等であった。

52 週時点における臨床検査値の異常変動は、9.6% (13/136例) に認められ、白血球数低下及び尿ウロビリノーゲン上昇 各1例の本剤との因果関係は否定されていない。

バイタルサイン(血圧、脈拍数)について、高血圧3例、血圧上昇及び心房細動 各1例が有害事象として報告されたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

以上より申請者は、本剤を長期間(52 週間)点眼したときに眼圧下降作用は維持され、安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

< 審査の概略 >

(1) 本剤の配合意義及び臨床的位置づけについて

⁹⁾ MedDRA/J ver.14.1

機構は、本剤の配合意義について、本邦における緑内障・高眼圧症に対する薬物治療の実態を踏まえ説明するよう申請者に求めた。

申請者は、緑内障・高眼圧症の治療には、プロスタグランジン関連薬や β 遮断薬が第一選択薬として使用されているが、単剤で十分な眼圧下降を達成できない場合があり、2009年に実施された疫学調査によると、2剤併用患者が24.3%、3剤併用患者が12.8%であったこと、2剤併用される薬剤はプロスタグランジン関連薬が中心であり、プロスタグランジン関連薬と β 遮断薬の併用が過半数を占めていたことを説明した（井上賢治ほか、*あたらしい眼科*, 28: 874-878, 2011）。また申請者は、点眼剤の併用療法では、結膜囊には点眼剤1滴分しか貯留できないため、適切な間隔を置かず連続して点眼した場合、先に点眼した点眼液が洗い流されることによる薬効の減弱が懸念され、点眼間隔を5分以上あける必要があるが、30%近くの患者が1分以内に2剤を点眼しており（阿部春樹、*あたらしい眼科*, 16: 907-912, 1999）、国内の緑内障診療ガイドラインでは、薬物治療におけるアドヒアランス不良は緑内障性視神経症が進行する重要な要因の一つとされていること、多剤併用療法の際には配合点眼薬の使用によりアドヒアランスやQOLの向上も考慮すべきとされていることを説明した（緑内障診療ガイドライン第3版、*日眼会誌*, 116: 3-46, 2012）。その上で申請者は、本剤は最も多く併用される薬剤であるプロスタグランジン関連薬と β 遮断薬を組み合わせた配合剤であり、患者の利便性及びアドヒアランスの向上を図った薬剤であり、臨床試験において本剤はタフルプロスト1日1回点眼及びチモロールマレイン酸塩1日2回点眼に対する優越性が検証された製剤であること（「(2)有効性について」の項を参照）を説明した。

また申請者は、本邦において、現在、本剤と同様にプロスタグランジン関連薬とチモロールマレイン酸塩を配合した緑内障治療薬であるザラカム[®]配合点眼液及びデュオトラバ[®]配合点眼液が既に承認されているが、プロスタグランジン関連薬の眼圧下降作用には個人差があること（Kaback M et al, *Curr Med Res Opin*, 20: 1341-1345, 2004、Scherzer ML et al, *Adv Ther*, 28: 661-670, 2011、相原一、*あたらしい眼科*, 29: 443-450, 2012）を説明した。その上で申請者は、プロスタグランジン関連薬とチモロールマレイン酸塩の配合点眼液の有効性にも個人差があることが推測され、臨床現場においては個々の患者の目標眼圧の達成度を見ながら配合点眼液の使い分けが行われると考えられることから、本剤は本邦における緑内障治療薬として新たな選択肢となり得ると考えることを説明した。

機構は、配合剤である本剤の臨床的位置づけについて申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、本剤の臨床的位置づけについて、以下のように説明した。欧州では本邦と同様に緑内障の薬物治療は単剤から開始することが推奨されているが、眼科医を対象とした調査では配合点眼液が第一選択薬として、ある一定の割合で使用されており、眼圧が著しく高い患者に対して第一選択薬として使用することの妥当性について報告されている（Stewart WC et al, *Eur J Ophthalmol*, 19: 588-593, 2009）。したがって、本邦においても本剤を含む配合点眼液が緑内障薬物治療における第一選択薬として使用される可能性は否定できないと考えられる。しかしながら、本邦の緑内障診療ガイドラインでは、「原則として配合点眼薬は多剤併用時のアドヒアランス向上が主目的であり、第一選択薬ではない」とされており（緑内障診療ガイドライン（第3版）、*日眼会誌*, 116: 3-46, 2012）、本剤についても、既承認の配合点眼液と同様に、効能・効果に関連する使用上の注意において、原則として、単剤での治療を優先する旨の注意喚起を行う。

機構は、本剤は緑内障薬物療法的第一選択薬として位置づけられているプロスタグランジン関連薬（タフルプロスト）と β 遮断薬（チモロールマレイン酸塩）を配合した製剤であり、点眼剤の併用療法では適切な間隔を置かず連続して点眼した場合、先に点眼した点眼液が洗い流されることによる薬効の減弱が

懸念され、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資するものとする。また、プロスタグランジン関連薬に対する反応性には個人差があり、臨床現場においては複数の成分が使い分けられていることを踏まえると、プロスタグランジン関連薬とチモロールマレイン酸塩を配合した緑内障治療薬は既に複数の薬剤が承認されているものの、既存製剤とは配合成分の組み合わせが異なる本剤は、緑内障治療における新たな選択肢となり得ると考える。また本剤の臨床的位置づけについて、国内外の緑内障診療ガイドラインにおいて示されているとおり、緑内障に対する薬物療法は原則として単剤療法が用いられるべきと考えており、申請者の説明しているように、既承認の配合点眼液と同様に、本剤についても効能・効果に関連する使用上の注意において、原則として、単剤での治療を優先する旨の注意喚起を行うことが必要と考える。

(2) 有効性について

1) 眼圧の日内変動を踏まえた有効性について

機構は、本剤の眼圧下降作用の1日を通じた持続性について説明した上で、本剤の用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の有効成分の最大眼圧下降効果について、タフルプロスト及びチモロールマレイン酸塩の眼圧下降作用がピークを示す時間は、それぞれ点眼 8~12 時間後 (74451-EU 試験及び 74453-EU 試験) 及び点眼 2 時間後 (北澤克明編, 緑内障 第 1 版, 医学書院, p.330-344, 2004) であり、本剤の眼圧下降効果を評価する上で、眼圧下降作用のトラフ値 (0 時間値) と両薬剤の眼圧下降作用がピークを示す時間の眼圧を評価する必要があると考え、第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-001: 004 試験、5.3.5.1-002: 005 試験) においては、眼圧の測定時間として、点眼 2 時間後、点眼 8 時間後及びトラフ値 (0 時間値) を設定したことを説明した。また申請者は、夜間の眼圧測定は困難であることを考慮して、本剤は朝点眼と設定したことを説明した。

その上で申請者は、004 試験 (5.3.5.1-001) における本剤群及び TAF 群、並びに 005 試験 (5.3.5.1-002) における本剤群及び TIM 群の眼圧の推移を提示し (図 2)、以下のように説明した。最終評価時の点眼 0、2 及び 8 時間後における本剤群と TAF 群の群間差とその 95% 信頼区間は、それぞれ -1.7 ± 0.2 [-2.2, -1.3]、 -1.7 ± 0.2 [-2.2, -1.3] 及び -1.4 ± 0.2 [-1.8, -0.9]、本剤群と TIM 群の群間差とその 95% 信頼区間は、それぞれ -1.8 ± 0.4 [-2.6, -1.1]、 -1.0 ± 0.4 [-1.8, -0.3] 及び -1.7 ± 0.4 [-2.5, -0.8] であり、95% 信頼区間の上限はいずれも 0 を下回った。したがって、本剤の眼圧下降作用は 1 日を通して持続すると考えられ、本剤は 1 日 1 回点眼の用法により有効な薬剤であるとする。

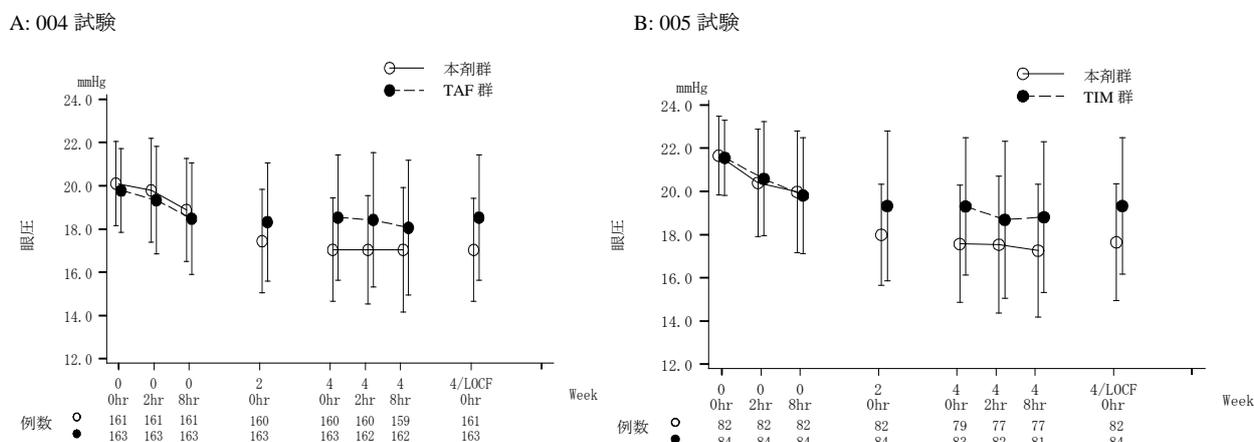


図 2 眼圧値の推移 (平均値 ± 標準偏差、5.3.5.1-001: 004 試験、5.3.5.1-002: 005 試験、FAS)

2) 併用療法と比較した本剤の眼圧下降効果について

機構は、TAFとチモロールマレイン酸塩（TIM）の併用療法（TAF+TIM併用）と比較した本剤の眼圧下降効果について、申請者に説明を求めた。

まず申請者は、本剤はTAF+TIM併用からの切り替えが想定されることから、004試験（5.3.5.1-001）において、TAF+TIM併用群を設定して本剤との眼圧下降効果を比較したことを説明した。その結果、本剤群及びTAF+TIM群の眼圧の推移は図3のとおりであったこと、最終評価時の点眼0、2及び8時間後のベースラインから眼圧変化量について、本剤群とTAF+TIM群の群間差（本剤群-TAF+TIM群、平均値±標準偏差）とその95%信頼区間は、それぞれ -0.3 ± 0.2 [-0.8, 0.1]、 -0.3 ± 0.2 [-0.7, 0.1]及び -0.2 ± 0.2 [-0.7, 0.3]であり、いずれの評価時点においても本剤群の眼圧下降効果が併用群を下回る傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、長期投与試験（5.3.5.2-002: 006試験）においてTAF+TIM併用からの切り替え例では眼圧値に大きな変動がなかったこと（表9参照）を説明した。以上を踏まえて申請者は、本剤とTAF+TIM併用療法の眼圧下降効果には大きな差はないと考えることを説明した。

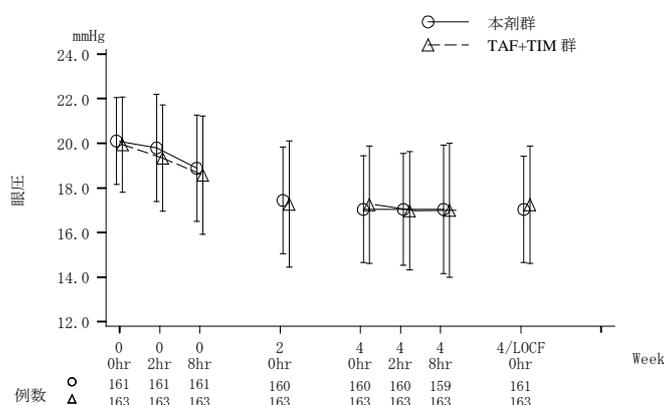


図3 眼圧値の推移（平均値±標準偏差、5.3.5.1-001: 004試験、FAS）

なお申請者は、004試験（5.3.5.1-001）において、本剤群とTAF+TIM群の非劣性を検討するための非劣性限界値を、報告されているプロスタグランジン関連薬及びβ遮断薬単剤とプラセボとの眼圧下降効果の差（van der Valk R et al, *Ophthalmology*, 112, 1177-1185, 2005）を基に1.5 mmHgと設定して実施したところ、主要評価項目である治療期終了時（4週又は中止時）のベースラインからの平均日中眼圧変化量⁷⁾の本剤群とTAF+TIM群の群間差（本剤群-TAF+TIM群、平均値±標準偏差）とその95%信頼区間は -0.3 ± 0.2 mmHg [-0.7, 0.1]であり、95%信頼区間の上限値は、1.5 mmHgを下回ったことを併せて説明した。

機構は、実施された第Ⅲ相試験2試験（5.3.5.1-001: 004試験、5.3.5.1-002: 005試験）において、いずれの評価時点でも本剤群はタフルプロスト又はチモロールマレイン酸塩の各単剤群を上回る眼圧下降効果が認められており、設定された用法・用量に特に問題はないと考える。また、本剤とTAF+TIM併用時の眼圧下降効果に大きな差はないと判断することにも特に問題はないと考える。なお、申請者は004試験（5.3.5.1-001）において本剤群とTAF+TIM群の非劣性を検討しているが、本剤群とTAF+TIM併用群の非劣性を検討するのであれば、その非劣性限界値の設定にはTAF単剤の効果も考慮する必要があったと考えており、事前に試験の目的、デザイン等の詳細を機構と十分議論しておくことが望ましかったと考える。

(3) タフルプロスト及びチモロールマレイン酸塩の各単剤、並びに併用療法と比較した安全性について

機構は、タフルプロスト（TAF）及びチモロールマレイン酸塩（TIM）の各単剤及び併用療法と比較した本剤の安全性プロファイルについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.1-001: 004 試験、5.3.5.1-002: 005 試験）及び長期投与試験（5.3.5.2-002: 006 試験）において認められた主な有害事象を示し（表 10）、以下のとおり説明した。結膜充血、眼充血及び鼻咽頭炎の発現割合は TAF 群、TIM 群及び TAF+TIM 群と比較し、本剤群において発現割合が高かった。しかし、認められた事象はいずれも TAF 群及び TAF+TIM 群と同様であり、軽度又は中等度の事象であった。また、本剤群でのみ投与中止に至った有害事象が認められ（点状角膜炎、虹彩炎、眼充血・眼刺激・眼瞼浮腫、眼充血、結膜充血・眼瞼紅斑、アデノウイルス結膜炎、後囊部混濁、全身性皮疹及び頭痛 各 1 例）、アデノウイルス結膜炎及び後囊部混濁以外の事象は本剤投与との因果関係は否定されていないが、いずれも本剤の中止により回復した。

表 10 本剤群、TAF 群、TIM 群、TAF+TIM 群に認められた主な有害事象
（5.3.5.1-001: 004 試験、5.3.5.1-002: 005 試験、5.3.5.2-002: 006 試験、安全性解析対象集団）

	第Ⅲ相試験				長期投与試験
	本剤群	TAF 群	TIM 群	TAF+TIM 群	本剤群
評価例数	243	164	84	163	136
すべての有害事象	58 (23.9)	32 (19.5)	12 (14.3)	20 (12.3)	99 (72.8)
有害事象による中止	6	0	0	0	3
結膜充血	11 (4.5)	5 (3.0)	1 (1.2)	4 (2.5)	17 (12.5)
点状角膜炎	10 (4.1)	5 (3.0)	0	7 (4.3)	15 (11.0)
眼瞼色素沈着	0	0	0	1 (0.6)	9 (6.6)
睫毛の成長	0	0	0	1 (0.6)	33 (24.3)
鼻咽頭炎	8 (3.3)	3 (1.8)	3 (3.6)	2 (1.2)	19 (14.0)

MedDRA ver.14.1 発現例数（割合 %）

また申請者は、本剤及びタフルプロスト単剤（TAF）の長期投与試験（5.3.5.2-002: 006 試験、タプロス点眼液 0.0015% 申請時資料 5.3.5.2-001: 00850305 試験）で認められたプロスタグランジン関連薬に特徴的な有害事象の時期別の発現割合を示し（表 11）、以下のように説明した。臨床試験の実施時期が異なること、本剤の長期投与試験（5.3.5.2-002: 006 試験）では本剤による治療期の前に既承認薬点眼の導入期を設けているのに対し、TAF の長期投与試験（タプロス点眼液 0.0015% 申請時資料 5.3.5.2-001: 00850305 試験）では TAF による治療期の前に点眼薬による治療を行わない期間を設けており、試験デザイン等が異なることから、厳密な比較は困難である。その上で、結膜充血の発現割合は本剤では点眼 4～12 週、TAF では 4 週までにおいて高かったが、いずれの試験でもその後緩徐に減少した。眼瞼色素沈着及び睫毛の成長の発現割合は、4～12 週では TAF よりも本剤で高値を示す傾向が認められ、いずれの試験でも 12～28 週で最も発現割合が高かった。また、本剤点眼時に認められた事象はいずれも軽度又は中等度であった。

表 11 タフルプロスト点眼時と比較した発現時期別プロスタグランジン関連薬に特徴的な有害事象
（5.3.5.2-002: 006 試験、タプロス点眼液 0.0015% 申請時資料 5.3.5.2-001: 00850305 試験、安全性解析対象集団）

		全期間	発現時期			
			～4 週	4～12 週	12～28 週	28 週～52 週
評価例数	本剤	136	136	133	123	115
	TAF	351	351	342	336	286
眼充血	本剤	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0
	TAF	61 (17.4)	53 (15.1)	3 (0.9)	3 (0.9)	2 (0.7)
結膜充血	本剤	17 (12.5)	2 (1.5)	6 (4.5)	2 (2.4)	7 (6.1)
	TAF	76 (21.7)	32 (9.1)	20 (5.8)	15 (4.5)	9 (3.1)
眼瞼色素沈着	本剤	9 (6.6)	0	4 (3.0)	5 (4.1)	0
	TAF	32 (9.1)	0	3 (0.9)	20 (6.0)	9 (3.1)
睫毛の成長	本剤	33 (24.3)	0	10 (7.5)	16 (13.0)	7 (6.1)
	TAF	92 (26.2)	0	10 (2.9)	62 (18.5)	20 (7.0)

MedDRA ver.14.1 発現例数（割合 %）、治験薬投与開始日=0 日目

以上より申請者は、タフルプロスト及びチモロールマレイン酸塩の単剤又は併用点眼時と比較して、本剤の安全性が大きく異なることはないことを説明した。

機構は、本剤点眼時に認められた有害事象は、各配合成分の単剤投与時及び併用投与時に認められた事象と相違はなく、現時点で臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。しかしながら、4～12週における眼瞼色素沈着及び睫毛の成長の発現割合はタフルプロスト単剤点眼時よりも本剤で高い傾向が認められており、これらの眼局所の有害事象の発現状況を含め、本剤長期投与時の安全性については、製造販売後に引き続き検討が必要と考える。

(4) 製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査において、本剤長期投与時の安全性について引き続き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た。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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（5.3.5.1-001、5.3.5.1-002）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の緑内障及び高眼圧症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、配合点眼剤による緑内障及び高眼圧症治療における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、本剤長期投与時の安全性については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 7 月 5 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	タブコム配合点眼液
[一 般 名]	タフルプロスト、チモロールマレイン酸塩
[申 請 者 名]	参天製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 10 月 26 日

II. 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、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 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 1 年以上（最長 2 年）、登録症例数 1,000 例とした長期特定使用成績調査を実施し、長期投与時の安全性について検討するとともに、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）の安全性等についても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、以上について了承するが、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。

(2) 本剤の有効期間について

申請者は、継続中である長期保存試験の 24 カ月までの結果を提出し、特段の問題を認めなかったことから、本剤の有効期間を 24 カ月と設定すると説明した。

機構は、本剤の有効期間について了承した。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で、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、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	緑内障、高眼圧症
[用法・用量]	1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。