

再審査報告書

平成 24 年 2 月 2 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

販 売 名*	エイゾプト懸濁性点眼液 1 %
有 効 成 分 名	ブリンゾラミド
申 請 者 名	日本アルコン株式会社
承 認 の 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。なお、十分な効果が得られない場合には 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼することができる。
承 認 年 月 日	平成 14 年 10 月 8 日
再 審 査 期 間**	8 年
備 考	*「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号）に基づき、医療事故防止対策として、平成 19 年 3 月 30 日付で販売名が「エイゾプト 1 %点眼液」から「エイゾプト懸濁性点眼液 1 %」に変更された。 **「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成 19 年 4 月 1 日付薬食発第 0401001 号）に基づき、同日付で再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。

調査の概要

1. 製造販売後調査全般について

エイゾプト懸濁性点眼液 1 %（以下「本剤」という。）の特定使用成績調査として、長期使用に関する調査及び慢性閉塞性肺疾患（以下「COPD」という。）を合併する患者に対する調査が実施された。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。

長期使用に関する調査は、緑内障及び高眼圧症患者を対象に、日常診療下における本剤の長期使用時の安全性及び有効性を検討することを目的に、目標症例数を 300 例、観察期間を 2 年間とし、平成 16 年 3 月から平成 22 年 4 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 42 施設から 409 例が収集された。

COPD を合併する患者に対する調査は、承認時までに実施された喘息又は COPD の外国人患者を対象とした呼吸機能に及ぼす影響を検討する試験（承認申請時添付資料ト-13: C-97-46 試験）において、呼吸機能に関する副作用が認められたことを踏まえ、COPD を合併する緑内障及び高眼圧症患者を対象に、日常診療下における本剤の安全性を検討することを目的に、目標症例数を 100 例、観察期間を 1 ヶ月とし、平成 16 年 3 月から平成 18 年 11 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 24 施設から 103 例が収集された。

2. 特定使用成績調査の概要について

2-1 長期使用に関する調査

2-1-1 安全性

収集された 409 例から、再来院なし 5 例、本剤投与歴あり 3 例、本剤未投与 1 例及び本剤によ

るアレルギー・副作用歴あり 1 例の計 10 例を除外した 399 例が安全性解析対象とされた。なお、安全性解析対象除外例 10 例に副作用は認められなかった。

副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 12.8 %（51/399 例）であり、承認時までの試験とは投与期間、患者背景等が異なるものの、国内第Ⅱ相試験（承認申請時添付資料ト-2: C-97-11 試験）における副作用発現率 8.7 %（6/69 例）及び海外臨床試験¹⁾における副作用発現率 20.4 %（354/1,733 例）と比較して大きく異なる傾向は認められなかった。発現した器官別大分類別の副作用は、眼障害 12.5 %（50/399 例）が最も多く認められ、主な副作用発現件数は、点状角膜炎 10 件、角膜びらん 6 件、眼刺激 5 件、霧視 5 件、角膜上皮障害 4 件、眼瞼炎 4 件、眼痛 3 件、結膜充血 3 件であり、承認時までの試験と比較して発現した副作用の種類に異なる傾向は認められなかった。このうち重篤な副作用は白内障 1 件であったが、担当医師により加齢によるものと判断されており、転帰は回復であった。眼障害以外では、味覚異常 2 例 2 件、口渇 1 例 1 件が認められたが、いずれも既知で非重篤であった。

安全性に影響を及ぼす要因として、性別、年齢、入院/外来区分、妊娠、原疾患（原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、原発閉塞隅角緑内障、高眼圧症、その他）、合併症、既往歴、アレルギー歴、医薬品副作用歴、眼科手術歴、原疾患に対する前治療薬及び併用薬の有無、並びに本剤 1 日投与量及び投与期間²⁾の計 14 項目について検討された。その結果、性別、既往歴の有無、医薬品副作用歴の有無、原疾患に対する前治療薬の有無、本剤 1 日投与量及び投与期間において副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

性別では、男性の副作用発現率 16.9 %（32/189 例）は女性 9.0 %（19/210 例）と比較して高値を示したが、副作用の種類及び重篤度に異なる傾向は認められなかった。

既往歴の有無別では、既往歴「あり」の副作用発現率 20.0 %（28/140 例）は既往歴「なし」7.8 %（18/232 例、不明 27 例を除く）と比較して高値を示し、眼疾患既往歴「あり」の副作用発現率 21.2 %（21/99 例）が眼疾患既往歴「なし」9.6 %（28/293 例、不明 7 例を除く）と比較して高値を示したが、発現した副作用の種類及び重篤度に異なる傾向は認められなかった。

医薬品副作用歴の有無別では、医薬品副作用歴「あり」の副作用発現率 27.8 %（5/18 例）は、「なし」11.4 %（37/324 例、不明 57 例を除く）と比較して高値を示したが、調査例数の偏りが大きいいため、明確な結論を得ることは困難と考える。

原疾患に対する前治療薬（緑内障治療薬）の有無別では、前治療薬「あり」の副作用発現率 14.5 %（48/330 例）は、「なし」4.6 %（3/65 例、不明 4 例を除く）と比較して高値を示し、前治療薬「あり」の副作用発現症例 48 例中 47 例に眼障害が認められたことから、緑内障治療点眼薬の治療歴が眼局所（前眼部）の副作用発現に関与する可能性が考えられたが、白内障 1 例（前治療薬としてチモロールマレイン酸塩点眼液及びラタノプロスト点眼液が投与され、本剤投与後も併用された）を除きいずれも非重篤であったことから、臨床的に大きな問題とはならないと考える。

本剤の 1 日投与量別では、「2 滴以内」、「3～6 滴」及び「7 滴以上」の副作用発現率はそれぞれ

¹⁾ 承認時までの海外臨床試験 19 試験（承認時添付資料ト-3: C-92-25 試験、ト-4: C-94-49 試験、ト-5: C-95-46 試験、ト-6: C-95-48 試験、ト-7: C-95-38 試験、ト-8: C-95-39 試験、ト-9: C-95-47 試験、ト-10: C-97-27 試験、ト-11: C-99-88 試験、ト-12: C-96-60 試験、ト-13: C-97-46 試験、ト-14: C-00-31 試験、その他: C-92-34 試験、C-92-38 試験、C-94-71 試験、C-93-86 試験、C-97-61 試験、C-96-29 試験、C-96-40 試験）

²⁾ 本剤 1 日投与量の区分: 「2 滴以内、3～6 滴、7 滴以上」、本剤投与期間の区分: 「1 日以上 6 ヶ月以内、6 ヶ月超 12 ヶ月以内、12 ヶ月超 18 ヶ月以内、18 ヶ月超 24 ヶ月以内、24 ヶ月超」。

19.4 % (20/103 例)、10.2 % (30/293 例) 及び 33.3 % (1/3 例) であり、「7 滴以上」で副作用発現率が高値を示したが、投与量依存的な副作用発現率の増加は認められなかった。

本剤の投与期間別では、副作用発現率は「1 ヶ月未満」3.0 % (12/399 例)、「1 ヶ月以上 3 ヶ月未満」4.8 % (19/399 例)、「3 ヶ月以上 6 ヶ月未満」1.3 % (5/399 例)、「6 ヶ月以上 12 ヶ月未満」2.5 % (10/399 例)、「12 ヶ月以上 24 ヶ月未満」1.3 % (5/399 例)、「時期不明」0.5 % (2/399 例) であり、副作用発現件数は投与開始から 3 ヶ月未満までに全発現件数の 60.0 % (36/60 件) を占め、投与初期に副作用の発現が多い傾向が認められたが、投与期間に伴い発現率が高値を示した副作用及び特異的な副作用は認められなかった。

なお、プロスタグランジン関連薬 (PG) との併用別について、副作用発現率は「本剤単独投与」6.7 % (5/75 例)、「他剤併用 PG 非投与」14.8 % (9/61 例)、「PG 併用 (他剤併用含む)」14.3 % (37/258 例) (分類不能 5 例を除く) であり、有意差は認められなかった。

また、海外において、類薬であるドルゾラミド塩酸塩の長期点眼により角膜内皮細胞密度の減少や角膜厚の増加が報告 (Quinones RA et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37: S1098, 1996、Konowal A et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 37: S79, 1996) されていることを踏まえ、本剤使用前後の角膜内皮細胞密度及び角膜厚が測定されたが、明らかな変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤の長期使用時の安全性について、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないと考えることを説明した。

2-1-2 有効性

安全性解析対象症例 399 例から、有効性データなし 9 例及び原疾患 (本剤の使用理由) 未記載 2 例の計 11 例を除外した 388 例が有効性解析対象とされた。

有効性の評価は、対象眼 (投与前眼圧の高い方の眼、同眼圧の場合は右眼) における眼圧コントロール、眼底及び視野の進行等に基づき医師が総合的に判断し、「有効、不変、効果不十分、判定不能」の 3 段階 4 区分で判定され、「有効」と判定された症例の割合が「有効率」とされた。24 ヶ月後 (中止・脱落時は最終観察日) の有効率は 63.7 % (247/388 例) であった。本剤投与前からの眼圧下降値 (平均値) は 1~18 ヶ月後に -2.33~-2.78 mmHg で推移し、眼圧下降作用は維持された。承認時までの試験とは併用薬、投与前眼圧等が異なるため、明確な比較は困難であるが、単独療法による海外長期投与試験 (ト-9: C-95-47 試験) における投与 1~18 ヶ月後の眼圧下降値 (平均値) (1 日 2 回点眼群 (146 例) -2.7~-3.9 mmHg、1 日 3 回点眼群 (149 例) -2.8~-3.8 mmHg) と比較して大きく異なる傾向は認められなかった。

有効性に影響を及ぼす要因として、安全性に影響を及ぼす要因と同一の 14 項目について検討された。その結果、原疾患、本剤 1 日投与量及び投与期間別の有効率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

原疾患別の有効率は、原発開放隅角緑内障 (偽落屑症候群を含む嚢性緑内障を含む) 70.5 % (158/224 例)、高眼圧症 63.6 % (14/22 例)、正常眼圧緑内障 53.9 % (55/102 例)、原発閉塞隅角緑内障 (混合緑内障 1 例を含む) 50.0 % (11/22 例)、続発緑内障 52.9 % (9/17 例) であり、正常眼圧緑内障、原発閉塞隅角緑内障及び続発緑内障でやや低値を示したが、24 ヶ月後の眼圧下降値 (平均値 $\pm$ 標準偏差、調査例数) は、原発開放隅角緑内障 -2.55 $\pm$ 3.94 mmHg (120 例)、高眼圧症 -3.50 $\pm$ 3.56 mmHg (6 例)、正常眼圧緑内障 -1.96 $\pm$ 2.59 mmHg (66 例)、原発閉塞隅角緑内障 -3.79

± 3.83 mmHg (14 例)、続発緑内障 -5.50 ± 4.44 mmHg (8 例) であり、病型によらず投与前と比較して眼圧下降作用が認められたことから、臨床的に大きな問題とはならないと考える。

本剤 1 日投与量及び投与期間別の有効率は、本剤 1 日投与量「2 滴以内」、「3～6 滴」及び「7 滴以上」でそれぞれ 54.9 % (56/102 例)、67.5 % (191/283 例) 及び 0 % (0/3 例)、投与期間「1 日以上 6 ヶ月以内」、「6 ヶ月超 12 ヶ月以内」、「12 ヶ月超 18 ヶ月以内」、「18 ヶ月超 24 ヶ月以内」、「24 ヶ月超」でそれぞれ 52.5 % (31/59 例)、39.6 % (19/48 例)、73.9 % (17/23 例)、63.6 % (103/162 例) 及び 80.2 % (77/96 例) であり、臨床的に大きな問題とはならないと考える。

また、PG との併用別の眼圧下降値を検討した結果、「本剤単独投与」、「他剤併用 PG 非投与」及び「PG 併用 (他剤併用含む)」の 24 ヶ月後の眼圧下降値 (平均値 $\pm$ 標準偏差、調査例数) は、それぞれ -2.31 ± 2.95 mmHg (32 例)、 -1.77 ± 3.52 mmHg (30 例) 及び -2.90 ± 3.86 mmHg (128 例) であり、「PG 併用 (他剤併用含む)」のうち、前治療薬として PG が投与され、本剤のみの投与を開始した症例では -2.25 ± 2.55 mmHg (36 例) であり、いずれも本剤投与前と比較して眼圧下降作用が認められた。

本剤投与前と比較した視野所見の変化を湖崎分類及び Aulhorn 分類に基づき「改善、不変、悪化」の 3 段階で判定した結果、「改善」、「不変」及び「悪化」と判定された症例はそれぞれ、湖崎分類では 12 ヶ月後で 1、59 及び 5 例、24 ヶ月後で 3、51 及び 11 例であり、Aulhorn 分類では 12 ヶ月後で 8、79 及び 12 例、24 ヶ月後では 10、67 及び 10 例であった。なお、視野欠損又は視野障害は認められなかった。

以上より申請者は、本剤の長期使用に関する有効性について、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないと考えると説明した。

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 (高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、妊産婦) について、長期使用に関する調査において収集された症例より抽出され、安全性及び有効性が検討された。なお、小児 (15 歳未満) は収集されなかった。

高齢者 (65 歳以上) について、安全性解析対象として 233 例、有効性解析対象として 228 例が抽出された。高齢者の副作用発現率は 13.7 % (32/233 例) であり、非高齢者 (65 歳未満) 11.4 % (19/166 例) と比較して有意差は認められなかった。高齢者で発現した主な副作用は、点状角膜炎 8 件、角膜びらん 5 件、眼瞼炎及び角膜障害 各 4 件等であり、いずれも非重篤で、高齢者に特有の副作用は認められなかった。高齢者の有効率は 65.4 % (149/228 例) であり、非高齢者 61.3 % (98/160 例) と比較して有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者について、安全性及び有効性解析対象として 6 例が抽出された。6 例中 1 例に眼局所の副作用 (角膜びらん) が発現したが、非重篤であった。また、6 例中 4 例が「有効」と判定された。

肝機能障害を有する患者について、安全性解析対象として 3 例、有効性解析対象として 2 例が抽出された。いずれの症例にも副作用は認められなかった。「有効」と判定された症例はなかったが、いずれの症例も投与 12 ヶ月後まで本剤投与前と比較して眼圧下降作用が認められた。

妊産婦について、投与 6～12 ヶ月後に妊娠し、本剤の投与が中止された 1 例が抽出された。当該症例に副作用は認められず、有効性は「不変」と判定された。なお、観察期間終了後の追跡調

査は、医師の協力が得られず、詳細は不明であった。

以上より申請者は、特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、妊産婦）における本剤の安全性及び有効性について、重篤な腎機能障害のある患者は「禁忌」、肝機能障害のある患者は「慎重投与」として既に注意喚起しており、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないことを説明した。

2-2 慢性閉塞性肺疾患（COPD）を合併する患者に対する調査

2-2-1 安全性

収集された 103 例から、安全性評価未記載 8 例、登録違反 5 例及び投与期間不足（14 日未満、かつ有害事象なし）3 例の計 16 例を除外した 87 例が安全性解析対象とされた。なお、安全性解析対象除外例に副作用は認められなかった。

副作用発現率は 5.7 %（5/87 例）であった。器官別大分類別の主な副作用は、眼障害 4.6 %（4/87 例）であり、その内訳は、眼瞼炎 2 例、霧視及び眼部不快感 各 1 例であり、重篤な副作用は認められなかった。眼障害以外では、三叉神経痛 1 例（非重篤）が認められたが、呼吸機能に関する副作用は認められなかった。

また、安全性解析対象症例 87 例から、COPD 合併なし 1 例及び投与期間不足（14 日未満、有害事象として眼瞼炎あり）1 例の計 2 例を除外した 85 例を対象に、投与 4 週後に呼吸機能に関する自覚症状「息苦しさ」、「反復する咳発作」及び「喘鳴」を医師が本剤投与前と比較して「軽快、不変、悪化」の 3 段階で評価するとともに、観察された自覚症状、臨床検査値等に基づき医師が「安全である、ほぼ安全である、やや問題がある、問題がある、判定不能」の 4 段階 5 区分で評価した。その結果、いずれの自覚症状も「悪化」と判定された症例は認められず、全例が「安全である：呼吸器系所見（自覚症状及び臨床検査値等）の悪化等が認められない」と判定された。

以上より申請者は、呼吸機能に対する安全性について、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないと考えることを説明した。

2-2-2. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、小児、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、COPD を合併する患者に対する調査において収集された症例より抽出され、安全性が検討された。

高齢者（65 歳以上）について、69 例が抽出された。高齢者の副作用発現率は 4.3 %（3/69 例）であり、非高齢者 11.1 %（2/18 例）と比較して高くなる傾向は認められず、高齢者で発現した副作用は眼瞼炎 2 例及び霧視 1 例であり、高齢者に特有の副作用は認められなかった。

小児（15 歳未満）について、1 例（9 歳）が収集されたが、副作用は認められなかった。

腎機能障害を有する患者について、1 例が収集されたが、副作用は認められなかった。

肝機能障害を有する患者について、5 例が収集され、1 例に眼部不快感 1 件が認められたが、非重篤であり、転帰は回復であった。

以上より申請者は、特別な背景を有する患者（高齢者、小児、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）における本剤の安全性について、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないと考えると説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、特定使用成績調査の結果について、現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症について

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は、17 例 20 件（特定使用成績調査 1 例 1 件、自発報告 16 例 19 件）であった。このうち、重篤な副作用は 7 例 7 件（特定使用成績調査 1 例 1 件、自発報告 6 例 6 件）であり、角膜内皮障害 2 件、角膜浮腫、結膜瘢痕、白内障、血中尿素増加及びうつ病 各 1 件であった。また転帰は、回復 1 件（白内障）、軽快 2 件（結膜瘢痕、うつ病）、未回復 3 件（角膜内皮障害、角膜浮腫）、不明 1 件（血中尿素増加）であった。

再審査期間中に収集された未知の副作用（重篤を含む）は 74 例 82 件であり、主な副作用は、角膜浮腫 8 件、味覚異常 4 件、感覚鈍麻 4 件、鼻出血 4 件、角膜障害 3 件、咳嗽 3 件、動悸 3 件等であった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

角膜浮腫及び角膜障害については、既に「角膜障害（角膜内皮細胞の減少等）のある患者」を「慎重投与」として注意喚起しているが、重篤な角膜内皮障害 2 件及び角膜浮腫 1 件は、いずれも本剤投与開始前に角膜内皮細胞数の減少が認められ、本剤投与後に更に減少をきたした可能性があること、角膜内皮細胞数が減少している患者（角膜内皮細胞密度が 1,500 cells/mm² 未満）では炭酸脱水酵素阻害剤の投与は控えるべきとの報告（Akira A et al, *Jpn J Clin Ophthalmol*, 59: 1571-1573, 2005）があることから、平成 24 年 1 月に添付文書の改訂を行い、類薬であるドルゾラミド塩酸塩と同様に「角膜内皮細胞数の減少により角膜浮腫の発現が増加する可能性がある」旨を追記する。味覚異常については、既に「その他の副作用」に「味覚倒錯」として注意喚起しているが、「味覚異常（苦味、味覚倒錯等）」と記載を整備する添付文書の改訂を平成 24 年 1 月に行う。その他の事象については、本剤との関連性が明確ではないこと、集積された件数が少ないこと等から、現時点では特段な対応を行わず、今後も情報の収集に努めることとする。

なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

機構は、申請者の説明を了承し、現時点で対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 相互作用について

再審査期間中に、相互作用によると考えられる副作用の報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は平成 23 年 8 月 31 日時点で、高眼圧症又は開放隅角緑内障を効能・効果として、米国及び欧州を含む世界 129 ヶ国で承認、販売されている。再審査期間中に、緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置がとられた国はなかった。

6. 研究報告について

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された研究報告等はなかった。

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、カテゴリー1（薬事法第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