

再審査報告書

平成 29 年 11 月 8 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① コソプト配合点眼液 ② コソプトミニ配合点眼液
有 効 成 分 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	参天製薬株式会社
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な場合： 緑内障、高眼圧症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	①② 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。
承 認 年 月 日	① 平成 22 年 4 月 16 日 ② 平成 27 年 3 月 10 日
再 審 査 期 間	① 6 年 ② ①の残余期間（平成 27 年 3 月 10 日～平成 28 年 4 月 15 日）
備 考	平成 26 年 8 月 2 日に、MSD 株式会社から申請者に製造販売承認権が承継された。

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、日常診療使用下におけるコソプト配合点眼液（以下、「本剤」）長期使用時の安全性及び有効性に関する情報の確認又は新たな問題点の検出等を行うことを目的に、連続調査方式にて、調査予定症例数を 600 例として、平成 23 年 1 月～平成 25 年 2 月に実施された¹。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。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

調査期間中に 131 施設から 739 例が登録され、15 例（契約外症例 1 例、初診以降来院なし症例 14 例）を除外した 724 例が安全性評価対象症例とされた。

副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は、6.4 %（46/724 例）であり、主な副作用は眼刺激（17 件）、眼痛、霧視及び眼圧上昇（各 4 件）であった。承認時までの臨床試験における副作用発現率 14.3 %（27/189 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。また、承認時までに認められた副作用のうち、本調査において発現率が上昇したものはなかった。発現した副作用を眼局所及び全身性（眼局所以外）に分類したところ、眼局所の副作用は 5.1 %（37/724 例）認められ、主な副作用は眼刺激（17 件）、眼痛、霧視及び眼圧上昇（各 4 件）であった。全身性の副作用は 1.2 %（9/724 例）に認められ、主な副作用は喘息及び不快感（各 2 件）であった。喘息（2 件）については、気管支喘息の既往歴又は合併症として喘息を有していた症例で、い

¹ コソプトミニ配合点眼液の成績は含まれていない。

れも禁忌症例への投与であったため、直ちに本剤投与が中止された。重篤な有害事象は 2.1 % (15/724 例) に 19 件認められ、内訳は眼圧上昇 (3 件)、視野欠損、緑内障及び死亡 (各 2 件) 等であった。死亡の 2 件については、いずれも本剤以外の要因と判断されている。

また、背景因子別に副作用について検討され、総投与滴数別、使用期間別及び併用薬剤 (本剤以外の緑内障・高眼圧症治療薬) 有無別の副作用発現率に有意差が認められた。総投与滴数別では、50 滴以上 18.2 %、50 滴超 150 滴以下 24.0 %、150 滴超 300 滴以下 19.4 %、300 滴超 500 滴以下 7.1 %、500 滴超 4.0 %であり、また、300 滴以下と比較して 300 滴超での副作用発現率が低かった。使用期間別では、4 週以下 20.0 %、4 週超 12 週以下 25.0 %、12 週超 24 週以下 22.4 %、24 週超 36 週以下 3.2 %、36 週超 5.0 %であり、また、24 週超では 24 週以下と比較して副作用発現率が低かった。併用薬剤 (本剤以外の緑内障・高眼圧症治療薬) 有無別では、なし 9.3 %、あり 5.0 %であった。

総投与滴数及び使用期間で有意差が認められたのは、総投与滴数は使用期間が長くなると増加すること、点眼による眼局所の副作用が治療早期に報告されやすい傾向があること、副作用が発現しない症例ほど長期使用されることによるものと考えられた。併用薬剤については、本剤開始前の緑内障等治療薬 (前治療薬) の有無及び種類、さらに本剤開始時における前治療薬の投与状況 (継続、中止、変更) による影響の可能性が考えられるが、要因の特定には至っていない。なお、併用薬剤の内訳について検討した結果、チモロールマレイン酸塩を除く β 遮断薬の併用時に副作用発現率が高かったが、症例数が少なく、他の併用薬等の可能性も考えられるため、要因の特定には至らなかった。

2-2 有効性

有効性については、調査票の全般改善度の「有効」/「無効」/「判定不能」の中から調査担当医師が有効と判断した症例で集計を行い、有効率を有効性集計対象症例 (判定不能を含む) に対する有効症例の比率とされた。有効性集計対象症例 724 例について、有効率は 79.1 %であった。

また、眼圧について、ベースライン (本剤投与前) からの眼圧変化量 (mmHg) が検討された結果、開発時と同様にベースラインから一貫した眼圧下降が認められた (開発時の眼圧変化量 (最小二乗平均値) [95 %信頼区間] : -2.50 [-2.86, -2.15]、評価時の眼圧変化量 [95 %信頼区間] : -2.3 [-2.7, -2.0])。本剤追加又は本剤への切替えによる眼圧変化が前治療別に検討された結果、プロスタグランジン (PG) 単独投与への本剤の追加群、PG+ β 遮断薬併用、及び PG+炭酸脱水酵素阻害薬 (CAI) 併用から PG+本剤切替え群において一貫した眼圧下降がみられた (-1.6~-2.5 mmHg)。PG+ β 遮断薬+CAI 併用群では、PG+本剤切替え後も眼圧下降に変化はなく (0.3 mmHg)、PG+ β 遮断薬+CAI の 3 剤併用と同程度の眼圧下降を示した。

背景因子別の有効性について検討され、総投与滴数別及び使用期間別の有効率に有意差が認められた。これは、長期使用により総投与滴数が多いほど有効率が高く、また、使用期間が 24 週以下の症例では 24 週を超えて投与された症例と比較して判定不能の率が高いことから、24 週以下の有効率を下げた可能性が考えられた。

2-3 特別な背景を有する患者

小児 (15 歳未満) は 2 例、高齢者 (65 歳以上) は 483 例、腎機能障害患者は 15 例、肝機能

障害患者は9例が収集された。妊産婦は該当症例がなかった。

高齢者：副作用発現率は5.8%（28/483例）であった。非高齢者（65歳未満）における副作用発現率7.5%（18/239例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。主な副作用は、眼刺激（9件）、霧視（4件）、眼痛（3件）であり、非高齢者と比較して特に問題となる副作用の発現は認められなかった。

なお、小児、腎機能障害患者及び肝機能障害患者においては、副作用の発現はなかった。

申請者は、特別な背景を有する患者において特に問題となる点は認められなかったことから、使用上の注意の改訂等の安全対策をとる必要はないと判断したと説明した。

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、安全性及び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. 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・感染症症例（外国症例を除く）は、24例30件であった。いずれも副作用症例で、自発報告が22例28件、特定使用成績調査が2例2件であった。器官別大分類別の主な副作用は眼障害（8例11件）及び心臓障害（7例7件）であった。主な副作用は、眼瞼下垂（5件）、徐脈（3件）であった。死亡症例は報告されていないが、流産の報告が1例あった。また、機構から入手した徐脈を生じた1例は、本剤の投与禁忌である洞性徐脈患者に投与し入院治療に至ったものであった。

使用上の注意から予測できない未知の重篤な副作用は10例に12件認められた。情報源は自発報告が8例10件、特定使用成績調査が2例2件であった。内訳は、胃癌、白内障、虹彩毛様体炎、近視、水晶体障害、左脚ブロック、労作性呼吸困難、口腔咽頭不快感、流産、異常感、事象名不明及び心電図QT延長（各1件）であった。

申請者は、未知の重篤な副作用の発現はいずれも1件のみであり、本剤との因果関係が強く疑われる症例の集積が少ないことから、使用上の注意の改訂等新たな安全対策をとる必要はないと判断したと説明した。

なお、再審査期間中に感染症に関する症例の報告はなかった。

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。

4. 相互作用

再審査期間中、他剤との相互作用が疑われた症例はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

再審査期間中に国内では安全性に関する重大な措置はなかった。

本剤と成分が同一性を有すると認められる外国で使用されている医薬品の措置報告は2件3報であった。

1報は、米国における製品への真菌汚染による回収であったが、本剤は国内で製造しており米国製品の真菌汚染とは関係がないことを確認している。

残り2報は、海外市販品であるコソプト1回使い切り製剤（保存剤非含有製剤）（以下、「SD製

剤」)の容器による眼球損傷のリスクに基づく容器の変更措置及び旧容器製剤の回収に係る措置であった。当該措置がとられたときは、国内ではSD製剤は未発売であり、また、本剤とは容器が異なることから、本剤の安全性に影響を及ぼすものではないと判断した。なお、当該措置後に国内で販売されたSD製剤(コソプトミニ配合点眼液)の容器は、海外市販品のコソプトSD製剤とは異なる容器であり、再審査期間終了時点で、国内においてSD製剤の容器による眼球損傷は報告されていない。

申請者は、以上より、使用上の注意の改訂等、新たな安全対策をとる必要はないと判断したと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に機構に報告した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、カテゴリー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