

## 再審査報告書

平成 29 年 11 月 15 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	トラバタンズ点眼液 0.004%
有 効 成 分 名	トラボプロスト
申 請 者 名	ノバルティスファーマ株式会社
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	平成 19 年 7 月 31 日
再 審 査 期 間	8 年
備 考	平成 29 年 4 月 1 日に、日本アルコン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

トラバタンズ点眼液 0.004%（以下、「本剤」）の使用成績調査として、使用実態下における安全性及び有効性を検討することを目的に、緑内障及び高眼圧症の患者を対象に、調査予定症例数を 3,000 例、観察期間を投与開始日から 24 カ月とし、平成 20 年 7 月から平成 26 年 5 月に実施された。登録は中央登録方式にて行われ、448 施設において 4,500 例が収集された。

なお、再審査期間中に特定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. 使用成績調査の概要

#### 2-1 安全性

収集された 4,500 例から 174 例（登録後の来院がなかった 171 例及び本剤未投与の 3 例）を除外した 4,326 例が安全性解析対象とされた。なお、安全性解析対象から除外された 174 例に本剤との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は認められなかった。

副作用が発現した患者の割合（以下、「発現割合」）は 33.1%（1,432/4,326 例）であり、40 件以上発現した副作用の内訳は、多毛症（552 件）、眼瞼色素沈着（484 件）、眼充血（416 件）、虹彩色素過剰（347 件）、結膜充血（286 件）及び点状角膜炎（76 件）であった。重篤な副作用は 16 例 18 件に認められ、事象の内訳は糖尿病網膜症、緑内障及び脳梗塞（各 2 件）、網膜出血、網膜静脈閉塞、閉塞隅角緑内障、嚢下白内障、脈絡膜血管新生、虹彩血管新生、視力低下、眼圧上昇、視野欠損、第 7 脳神経麻痺、関節リウマチ及びネフローゼ症候群（各 1 件）であった。転帰が死亡の副作用は認められなかった。承認時までに実施された第Ⅲ相試験である C-04-17 試験<sup>1)</sup>と比較して、発現割合が 5%以上高かった副作用は、多毛症（C-04-17 試験 0.6%（2/344 例）、使用成績調査（以下、「本調査」）12.7%（551/4,326 例）；以下同順）、眼瞼色素沈着（0.6%（2/344 例）、11.2%（484/4,326 例））、虹彩色素過剰（0%（0/344 例）、8.0%（347/4,326 例））、結膜充血（0%（0/344 例）、6.6%（286/4,326 例））であった。申請者は、多毛症、眼瞼色素沈着、虹彩色素過剰及び結膜充血の発現割合に差異が認められた要因として、これらの事象は本調査の重点調査項目として観

1) 承認申請資料として提出された臨床試験のうち、外国人患者を対象とした本剤（ベンザルコニウム塩化物非含有製剤）の無作為化二重盲検並行群間比較試験

察時点ごとに発現の有無を確認することとしていたこと、並びに C-04-17 試験の投与期間は 3 カ月であったが、本調査において多毛症、眼瞼色素沈着及び虹彩色素過剰は本剤投与開始 3 カ月以降 6 カ月以内に多く発現する傾向が認められたことが考えられると説明した。なお、C-04-17 試験と比較して、発現した副作用の種類に大きな差異は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、診療区分（入院、外来）、妊娠・授乳の有無、原疾患（使用理由）<sup>2)</sup>、合併症の有無<sup>3)</sup>、既往歴（眼）の有無、医薬品副作用歴の有無、医薬品以外のアレルギー歴の有無、眼科手術歴の有無、前治療薬の有無、併用薬剤の有無<sup>4)</sup>、併用療法の有無及び投与対象眼の隅角所見（正常、異常）について検討された。その結果、本剤の使用理由、合併症の有無、合併症（眼）の有無、医薬品以外のアレルギー歴の有無、併用薬剤（全身）の有無及び前治療薬の有無について、背景因子別の部分集団解析で各部分集団間の副作用発現割合に統計学的な有意差が認められた。

申請者は、統計学的な有意差が認められた背景因子について、各部分集団間の副作用発現割合に差異が認められた要因の特定には至らなかったが、いずれの背景因子別の部分集団においても、発現した副作用の多くは眼瞼色素沈着、眼充血、虹彩色素過剰、結膜充血及び多毛症等であり、発現した副作用の種類に特徴的な傾向はなかったことから、安全上の問題は認められなかったと説明した。

以上より、申請者は、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ことを説明した。

## 2-2 有効性

安全性解析対象の 4,326 例から 184 例（登録期限を超過して登録<sup>5)</sup>された 130 例、投与後の観察データが未記載の 35 例、投与前又は投与期間中の眼圧データが未記載の 16 例、本剤の投与歴を有した 2 例、適応外使用の 1 例）を除外した 4,142 例が有効性解析対象とされた。

有効性は、担当医師による総合評価にて「有効」、「不変」、「無効」、「判定不能」の 4 段階で評価され、有効症例率（有効性判定が未記載であった 97 例を除く）は 75.2%（3,040/4,045 例）であった。また、有効性解析対象における眼圧下降値は、投与 24 カ月までの間は $-3.8 \sim -4.0$  mmHg で推移した。日本人を対象として承認時まで実施された第Ⅲ相試験である C-02-36 試験及び C-01-98 試験での眼圧下降値は、C-02-36 試験では投与 26 週までの間は $-4.8 \sim -5.5$  mmHg、C-01-98 試験では投与 12 カ月までの間は $-6.3 \sim -7.7$  mmHg で推移した。申請者は、本調査の結果と比較して、C-02-36 試験及び C-01-98 試験における眼圧下降値が大きかった理由として、C-02-36 試験及び C-01-98 試験では本剤投与開始前に一定期間前治療薬を休薬することとされていたこと等が影響したと考えられるが、本調査のすべての観察時点において、投与開始前と比較して有意な眼圧の低下が認められたことから、本調査と承認時まで実施された臨床試験の有効性の結果に大きな差異はないと考えたと説明した。

2) 「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」、「その他の緑内障」

3) 「合併症の有無」、及び合併症の種類別に「合併症（眼）の有無」、「合併症（腎疾患）の有無」、「合併症（肝疾患）の有無」に分類された。

4) 併用薬剤の種類別に「併用薬剤（眼）の有無」、「併用薬剤（緑内障及び高眼圧症）の有無」、「併用薬剤（全身）の有無」に分類された。

5) 治験実施計画書にて規定されている登録方法「投与開始日を含めて 14 日以内に送信する」を逸脱した患者

以上より、申請者は、本剤の有効性について、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないことを説明した。

### 2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、以下のとおり本調査の安全性解析対象から該当する患者が抽出され、いずれの特別な背景を有する患者についても、発現した主な副作用は眼瞼色素沈着、眼充血、虹彩色素過剰、結膜充血及び多毛症等であり、発現した副作用の種類に特徴的な傾向は認められなかった。

**小児（15歳未満）**：2例が収集され、いずれの患者においても副作用は認められなかった。

**高齢者（65歳以上）**：2,742例が収集され、副作用発現割合は高齢者で32.1%（880/2,742例）、非高齢者（65歳未満）で34.8%（552/1,584例）と大きな差異は認められなかった。

**妊産婦**：2例が収集され、いずれの患者においても副作用は認められなかった。なお、2例中1例は出産も正常であり母子ともに異常は認められなかった。もう1例については、患者の転居及び転院により出生に関する情報は不明であった。

**腎機能障害を有する患者**：22例が収集され、副作用発現割合（腎機能障害の有無が不明な317例を除く）は腎機能障害を有する患者で31.8%（7/22例）、腎機能障害を有しない患者で32.9%（1,310/3,987例）と大きな差異は認められなかった。

**肝機能障害を有する患者**：35例が収集され、副作用発現割合（肝機能障害の有無が不明な317例を除く）は肝機能障害を有する患者で34.3%（12/35例）、肝機能障害を有しない患者で32.8%（1,305/3,974例）と大きな差異は認められなかった。

以上より、申請者は、特別な背景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ことを説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の本調査に関する申請者の説明を了承し、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

### 3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用の発現例数及び件数は41例48件であり、件数の内訳は嚢胞様黄斑浮腫（5件）、緑内障及び不整脈（各3件）、黄斑浮腫、糖尿病網膜症、黄斑症、網膜出血、ぶどう膜炎、潰瘍性角膜炎及び脳梗塞（各2件）、閉塞隅角緑内障、嚢下白内障、角膜混濁、虹彩毛様体炎、虹彩炎、角膜炎、網膜血管炎、網膜静脈閉塞、視力低下、脈絡膜血管新生、虹彩血管新生、徐脈、難聴、血圧上昇、眼圧上昇、筋痙縮、関節リウマチ、ジスキネジア、頭痛、視野欠損、第7脳神経麻痺、ネフローゼ症候群及び環状紅斑（各1件）であった。なお、転帰死亡の副作用は認められなかった。

再審査期間中に収集された未知の副作用の発現例数及び件数は、227例261件（うち、重篤が32例35件）であり、2件以上で認められた未知の副作用の内訳は、眼の異常感及び白内障（各11件）、浮動性めまい及び睫毛乱生（各10件）、結膜出血及び眼圧上昇（各7件）、眼精疲労及び視力低下（各6件）、視力障害、視野欠損及び咳嗽（各5件）、霰粒腫、網膜出血、角膜障害、不

整脈及び血圧上昇（各 4 件）、眼瞼痙攣、結膜浮腫、角膜浮腫、角膜混濁、眼瞼下垂、緑内障、網膜静脈閉塞、嚢胞様黄斑浮腫、眼瞼びらん、潰瘍性角膜炎、適用部位過敏反応、眼部単純ヘルペス、呼吸困難及び発疹（各 3 件）、結膜びらん、角膜沈着物、糖尿病網膜症、涙液分泌低下、黄斑症、視神経乳頭出血、睫毛変色、眼瞼障害、悪心、口の感覚鈍麻、異常感、関節痛、味覚異常、意識消失、子宮痛、喘息、咽喉乾燥、アレルギー性鼻炎、鼻部不快感、薬疹、紅斑及び脳梗塞（各 2 件）であった。

申請者は未知の副作用について、以下のように説明した。

再審査期間中に 2 件以上認められた未知の副作用のうち、浮動性めまい<sup>6)</sup>、眼精疲労、視力障害、咳嗽、結膜浮腫、嚢胞様黄斑浮腫<sup>7)</sup>、適用部位過敏反応<sup>8)</sup>、呼吸困難、発疹、悪心、味覚異常、喘息及び薬疹<sup>8)</sup>については、本調査及び市販後の自発報告等を踏まえ、平成 27 年 12 月に添付文書の「その他の副作用」項に追記する改訂を行った。眼の異常感、白内障、結膜出血、睫毛乱生、視力低下、不整脈、睫毛変色、眼部単純ヘルペス、関節痛、アレルギー性鼻炎、紅斑については、症例集積の状況等を踏まえ、添付文書の「その他の副作用」項に追記する改訂を行う予定である。その他の未知の副作用については、集積された件数が少なく、本剤との関連性は低いと考えられたため、引き続き症例集積等を注視することとした。

なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

#### 4. 相互作用

再審査期間中に相互作用によると考えられる副作用報告はなかった。

#### 5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 27 年 10 月時点で「開放隅角緑内障」又は「高眼圧症」の効能・効果で米国、カナダ、EU 等を含む 117 カ国で承認、販売されている。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。再審査期間中に機構に報告された海外措置報告として、米国において本剤と同一有効成分を含む医薬品が GMP 不適合により回収された旨の措置報告が 1 報あった。この GMP 不適合の対象となった製造業者は、本剤の製造には関与していないことを確認した。

以上より、申請者は、添付文書の改訂等の新たな安全性確保の措置は不要であると考えたと説明した。

#### 6. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された安全性に関する研究報告は 10 件あり、その内訳は、トラボプロストを投与後に眼瞼溝深化が発現するリスクに関する報告 7 件、及びプロスタグランジン関連薬に特徴的な有害事象が発現するリスクに関する報告 3 件であった。

これらの研究報告及び国内での対応について、申請者は以下のように説明した。

眼瞼溝深化に関する研究報告については、報告された当該事象等の発現割合（40～70%）が添付文書に記載している発現割合（5%未満）と比較して高値であったことから、平成 27 年 12 月に

6) 添付文書において「めまい」として注意喚起された。

7) 添付文書において「黄斑浮腫」として注意喚起された。

8) 添付文書において「過敏症」として注意喚起された。

添付文書の「その他の注意」項に、文献等において高い頻度で眼瞼溝深化の発現が報告されている旨を追記した。なお、プロスタグランジン関連薬に特徴的な有害事象に関する研究報告については、添付文書の「副作用」項において注意喚起していること等から新たな対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、副作用及び感染症、相互作用、重大な措置、海外からの情報、研究報告について、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断した。

### 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