

## 再審査報告書

令和 2 年 10 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

|                    |                      |
|--------------------|----------------------|
| 販 売 名              | タブコム配合点眼液            |
| 有 効 成 分 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             |
| 承 認 の<br>効 能 ・ 効 果 | 緑内障、高眼圧症             |
| 承 認 の<br>用 法 ・ 用 量 | 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。 |
| 承 認 年 月 日          | 平成 25 年 9 月 20 日     |
| 再 審 査 期 間          | 6 年                  |
| 承 認 条 件            | なし                   |
| 備 考                |                      |

提出された資料から、本品目について、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（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

タブコム配合点眼液（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

| 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） |                                                                                                                                     |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的                   | 使用実態下における本剤の長期使用時の安全性及び有効性を確認する                                                                                                     |
| 重点調査項目               | 無治療患者における本剤の安全性と有効性※ <sup>1</sup>                                                                                                   |
| 調査方法                 | 中央登録方式                                                                                                                              |
| 対象患者                 | これまでに本剤を使用したことのない緑内障・高眼圧症患者                                                                                                         |
| 実施期間                 | 平成 27 年 1 月～平成 30 年 9 月                                                                                                             |
| 目標症例数                | 1,000 例                                                                                                                             |
| 観察期間                 | 本剤投与開始後 1 年以上、最長 2 年                                                                                                                |
| 実施施設数                | 224 施設                                                                                                                              |
| 収集症例数                | 1,410 例                                                                                                                             |
| 安全性解析対象症例数           | 1,369 例                                                                                                                             |
| 有効性解析対象症例数           | 1,369 例                                                                                                                             |
| 備考                   | ※ <sup>1</sup> 本剤投与開始前 6 カ月から投与している緑内障・高眼圧症治療薬の情報を調査して本剤投与開始時点で無治療（緑内障前治療薬の投与がなく、本剤を新たに投与すること）であった患者を特定し、これらの患者における本剤の安全性と有効性を検討する。 |

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1 特定使用成績調査

#### 4.1.1 副作用発現状況

本調査の主な副作用の発現状況<sup>1)</sup> は表 2 のとおりであった。本調査の副作用発現割合は、承認時までの臨床試験の副作用発現割合 24.8% (94/379 例) より、高くはなく、副作用の種類及び重篤度にも大きな違いはなかった。

本剤は PG 系緑内障治療薬タフルプロストと  $\beta$  遮断緑内障治療薬チモロールマレイン酸塩の配合剤であり、各薬剤に特徴的な副作用<sup>2)</sup> の発現状況を検討したところ、眼充血（結膜充血を含む）24 例（1.8%）、点状角膜炎 12 例（0.9%）、眼瞼色素沈着 7 例（0.5%）、睫毛の異常 3 例（0.2%）、

<sup>1)</sup> 副作用（PT）が全体症例で 7 件以上、重篤症例で 1 件以上みられた事象をまとめた。

<sup>2)</sup> 特徴的な副作用として、眼充血、点状角膜炎、眼瞼色素沈着、睫毛の異常、眼瞼溝深化、虹彩色素沈着、眼瞼部多毛、循環器系障害、呼吸器系障害の発現状況を検討した。

眼瞼溝深化 2 例 (0.1%)、循環器系障害<sup>3)</sup> 26 例 (1.9%)、呼吸器系障害<sup>4)</sup> 4 例 (0.3%) で、虹彩色素沈着、眼瞼部多毛の発現はなかった。

曝露期間別の副作用発現割合は、90日間隔で区切った場合、1～90日が4.4%と最も高く、その後経時的に減少傾向を示した。361日以上長期投与909例では、32例に副作用が発現し、このうち361日以上にのみ発現した副作用は、眼瞼溝深化、咳嗽が各2例、眼精疲労、狭心症、洞結節機能不全、収縮期血圧低下が各1例であり、本剤曝露の長期化による副作用発現割合の上昇は認められなかった。

心循環系パラメータである拡張期血圧、収縮期血圧及び脈拍数の24カ月を通した変動は、それぞれ-4～-1 mmHg、-4～0 mmHg 及び-2～0 拍/分と大きなものではなかった。

表2 特定使用成績調査における主な副作用発現状況<sup>※2</sup>

| 項目                | 全体症例           | 重篤症例           | 非重篤症例          |
|-------------------|----------------|----------------|----------------|
| 調査症例数 (全体)        | 1,369          |                |                |
| 副作用発現症例数          | 148            | 8              | 140            |
| 副作用発現件数           | 179            | 10             | 169            |
| 副作用発現割合 (%)       | 10.8           | 0.6            | 10.2           |
| 副作用名              | 発現数<br>(発現割合%) | 発現数<br>(発現割合%) | 発現数<br>(発現割合%) |
| 感染症および寄生虫症        | 9 (0.7)        | 0              | 9 (0.7)        |
| 結膜炎               | 9              | 0              | 9              |
| 眼障害               | 99 (7.2)       | 1 (0.1)        | 98 (7.2)       |
| 眼の異常感             | 7              | 0              | 7              |
| 眼瞼色素沈着            | 7              | 0              | 7              |
| 眼瞼炎               | 12             | 0              | 12             |
| アレルギー性結膜炎         | 8              | 0              | 8              |
| ドライアイ             | 7              | 0              | 7              |
| 眼痛                | 8              | 0              | 8              |
| 眼瞼下垂              | 1              | 1              | 0              |
| 眼充血               | 9              | 0              | 9              |
| 点状角膜炎             | 12             | 0              | 12             |
| 結膜充血              | 15             | 0              | 15             |
| 心臓障害              | 8 (0.6)        | 3 (0.2)        | 5 (0.4)        |
| 狭心症               | 1              | 1              | 0              |
| 心房細動              | 1              | 1              | 0              |
| 洞結節機能不全           | 1              | 1              | 0              |
| 血管障害              | 2 (0.1)        | 1 (0.1)        | 1 (0.1)        |
| 高血圧               | 1              | 1              | 0              |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (0.2)        | 1 (0.1)        | 2 (0.1)        |
| 腹部不快感             | 2              | 1              | 1              |
| 体調不良              | 2              | 1              | 1              |
| 臨床検査              | 25 (1.8)       | 2 (0.1)        | 23 (1.7)       |
| 拡張期血圧低下           | 12             | 0              | 12             |
| 血圧上昇              | 3              | 1              | 2              |
| 眼圧上昇              | 8              | 1              | 7              |
| 外科および内科処置         | 2 (0.1)        | 1 (0.1)        | 1 (0.1)        |
| 白内障手術             | 1              | 1              | 0              |

※2SOC は症例数、PT は件数

MedDRA/J version 21.1

#### 4.1.2 重点調査項目

本剤の臨床試験では検討されていない無治療患者（緑内障前治療薬の投与がなく、本剤を新たに投与した患者）の安全性について検討するため、緑内障前治療薬の有無別の副作用発現割合を

<sup>3)</sup> 拡張期血圧低下 12 件、血圧上昇及び不整脈各 3 件、拡張期血圧上昇 2 件、狭心症、収縮期血圧上昇、収縮期血圧低下、徐脈、心房細動、低血圧、動悸及び洞結節機能不全各 1 件（1 例 2 件の症例が 2 例あり）

<sup>4)</sup> 咳嗽 2 件、喘息及び呼吸困難各 1 件

比較したところ、「緑内障前治療薬なし<sup>5)</sup>」は 11.9% (31/261 例)、「緑内障前治療薬あり」は 10.6% (117/1,108 例)であり、同程度であった。副作用の種類に関して、「緑内障前治療薬なし」で認められた主な副作用はいずれも「緑内障前治療薬あり」でも認められた。

以上より、本剤の安全性について特段の問題がないことが確認できた。

## 4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、71 例 80 件（未知<sup>6)</sup>・重篤 11 例 13 件、既知<sup>7)</sup>・重篤 3 例 3 件、未知・非重篤 59 例 64 件）であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用のうち、「使用上の注意」から予測できない主な副作用<sup>8)</sup>は表 3 のとおりであった。これらのうち、眼圧上昇及び高眼圧症は、効果不十分の範疇であると考えた。その他の未知の副作用はいずれも 5 件以下であり、重篤症例の集積も少ないことから新たな安全対策を講じる必要はないと考えた。

表 3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

| 副作用等の種類           | 総数  |    | 重篤  |    | 非重篤 |    |
|-------------------|-----|----|-----|----|-----|----|
|                   | 症例数 | 件数 | 症例数 | 件数 | 症例数 | 件数 |
| 神経系障害             | 9   | 9  | 1   | 1  | 8   | 8  |
| てんかん              | 1   | 1  | 1   | 1  | 0   | 0  |
| 眼障害               | 10  | 10 | 1   | 1  | 9   | 9  |
| 高眼圧症              | 1   | 1  | 1   | 1  | 0   | 0  |
| 心臓障害              | 3   | 3  | 3   | 3  | 0   | 0  |
| 狭心症               | 1   | 1  | 1   | 1  | 0   | 0  |
| 心房細動              | 1   | 1  | 1   | 1  | 0   | 0  |
| 洞結節機能不全           | 1   | 1  | 1   | 1  | 0   | 0  |
| 血管障害              | 1   | 1  | 1   | 1  | 0   | 0  |
| 高血圧               | 1   | 1  | 1   | 1  | 0   | 0  |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害     | 8   | 10 | 1   | 1  | 7   | 9  |
| 間質性肺疾患            | 1   | 1  | 1   | 1  | 0   | 0  |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 7   | 8  | 1   | 2  | 6   | 6  |
| 胸部不快感             | 1   | 1  | 1   | 1  | 0   | 0  |
| 体調不良              | 4   | 4  | 1   | 1  | 3   | 3  |
| 臨床検査              | 20  | 21 | 3   | 3  | 17  | 18 |
| 血圧上昇              | 5   | 5  | 2   | 2  | 3   | 3  |
| 眼圧上昇              | 12  | 12 | 1   | 1  | 11  | 11 |
| 外科および内科処置         | 2   | 2  | 1   | 1  | 1   | 1  |
| 白内障手術             | 1   | 1  | 1   | 1  | 0   | 0  |

MedDRA/J version 22.0

以上、再審査期間中に収集した安全性に関する情報に基づき検討した結果、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。

<sup>5)</sup> 本剤投与開始前 7 日以内に緑内障前治療薬の投与がない症例を「緑内障前治療薬なし」と定義した。

<sup>6)</sup> 添付文書の記載から予測できない副作用

<sup>7)</sup> 添付文書の記載から予測できる副作用

<sup>8)</sup> 重篤な副作用が 1 件以上みられた事象について、まとめた。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1 特定使用成績調査

本剤の有効性については、眼圧の推移と視野への影響について検討した。

#### 5.1.1 眼圧の推移

本調査における眼圧の推移は表 4 のとおりで、本剤投与 3 カ月後から 24 カ月後までの各評価時期の眼圧値はいずれも 14 mmHg 台にコントロールされ、安定した眼圧下降が認められた。

表 4 眼圧の推移

| 測定時期     | 症例数   | 実測値 (mmHg)<br>平均値±標準偏差 | 変化量 (mmHg)<br>平均値±標準偏差 | 変化率 (%)<br>平均値±標準偏差 |
|----------|-------|------------------------|------------------------|---------------------|
| 投与開始時    | 1,317 | 17.7±5.7               | —                      | —                   |
| 投与 3 カ月  | 1,258 | 14.6±4.2               | −3.1±4.8               | −14.6±19.4          |
| 投与 6 カ月  | 1,014 | 14.8±4.1               | −2.7±4.5               | −12.4±20.1          |
| 投与 9 カ月  | 931   | 14.9±4.2               | −2.5±4.2               | −11.6±19.2          |
| 投与 12 カ月 | 855   | 14.8±4.2               | −2.5±4.4               | −11.8±20.7          |
| 投与 15 カ月 | 632   | 14.5±4.2               | −2.6±4.0               | −12.6±20.1          |
| 投与 18 カ月 | 500   | 14.4±4.2               | −2.7±4.1               | −13.3±19.9          |
| 投与 21 カ月 | 406   | 14.7±4.8               | −2.3±5.5               | −10.3±23.4          |
| 投与 24 カ月 | 338   | 14.3±3.8               | −2.6±3.9               | −12.8±19.7          |

#### 5.1.2 診断名別の眼圧の推移

診断名別の眼圧の推移は表 5 のとおりであった。原発閉塞隅角緑内障以外の診断名では、本剤投与開始時より低値を示し、コントロールされていた。原発閉塞隅角緑内障では、投与後の眼圧値は投与 21 カ月（症例数 14 例）では眼圧下降が認められなかった<sup>9)</sup> が、その他は 14～15 mmHg 台にコントロールされていた。

表 5 診断名別の眼圧の推移

| 診断名              | 症例数 | 投与開始時 (mmHg)<br>平均値±標準偏差 | 各評価時期 <sup>※3</sup> の<br>眼圧平均値の範囲<br>(mmHg) | 各評価時の <sup>※3</sup><br>平均変化率の範囲<br>(%) |
|------------------|-----|--------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|
| 原発開放隅角緑内障 (POAG) | 554 | 19.3±5.3                 | 15.2～16.2                                   | −13.0～−16.1                            |
| 原発閉塞隅角緑内障 (PACG) | 53  | 19.3±6.9                 | 14.4～19.3                                   | −18.1～4.0                              |
| 正常眼圧緑内障 (NTG)    | 542 | 14.7±3.0                 | 12.6～13.1                                   | −7.7～−12.7                             |
| 高眼圧症             | 81  | 22.2±4.5                 | 16.9～18.2                                   | −11.5～−17.8                            |
| その他              | 87  | 21.9±10.2                | 15.5～17.8                                   | −9.0～−17.8                             |

※3 測定時期：投与開始時、3 カ月後、6 カ月後、9 カ月後、12 カ月後、15 カ月後、18 カ月後、21 カ月後、24 カ月後

#### 5.1.3 重点調査項目

有効性に関して、投与開始時眼圧値は「緑内障前治療薬なし」では 21.0±8.1 mmHg、「緑内障前治療薬あり」では 16.9±4.7 mmHg であったが、投与後はいずれも 24 カ月を通して 14～15 mmHg

<sup>9)</sup> 原発閉塞隅角緑内障 (PACG) 症例のうち、1 例が投与 21 カ月目に緑内障発作の有害事象を発現し、眼圧値が 67.7 mmHg に上昇したことの影響による。

台にコントロールされ、安定した眼圧下降が認められた。

以上より、本剤の有効性について特段の問題がないことが確認できた。

## **6. 措置報告及び研究報告**

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の措置の実施はなかった。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

## **7. 機構の評価**

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上