

再審査報告書

令和2年11月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アゾルガ配合懸濁性点眼液
有 効 成 分 名	布林ゾラミド・チモロールマレイン酸塩
申 請 者 名 ※1	ノバルティスファーマ株式会社
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	1回1滴、1日2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	※1 日本アルコン株式会社からノバルティスファーマ株式会社に承継された（平成29年4月1日）。

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

アゾルガ配合懸濁性点眼液（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

アゾルガ配合懸濁性点眼液 特定使用成績調査	
目的	日常診療下における、緑内障・高眼圧症患者に対する本剤長期使用時の安全性及び有効性の情報を収集し検討する。
重点調査項目	眼局所の有害事象及び呼吸循環器系等の全身性の有害事象
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された緑内障・高眼圧症患者
実施期間	平成 26 年 9 月～令和元年 5 月
目標症例数	300 例
観察期間	本剤投与開始後 24 カ月間
実施施設数	57 施設
収集症例数	340 例
安全性解析対象症例数	339 例
有効性解析対象症例数	311 例
備考	

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

本調査における副作用発現状況は、表2のとおりであった。国内第Ⅲ相臨床試験（C-10-001、C-10-025及びC-10-027試験）の副作用発現割合は10.6%（46/432例）で、主な副作用は眼刺激が3.5%（15例）、点状角膜炎が3.2%（14例）、味覚異常が1.4%（6例）であった。直接比較は難しいものの、本調査の副作用発現割合は申請時の国内臨床試験の副作用発現割合よりも高くはなく、本調査の副作用の種類は、国内臨床試験で認められた副作用と概ね類似していた。

初回発現時期別の副作用発現状況の結果から、本剤投与開始日から6カ月以内累積の発現症例数が7例で、他の6カ月間隔の期間と比較して多かったが、特定の時期に偏って副作用が発現する傾向は認められず、特定の事象のみが好発することはなく、投与期間の長期化に伴う副作用発現の増加傾向は認められなかった。

また、診断名別の副作用発現割合は、高眼圧症9.5%（2/21例）、正常眼圧緑内障（NTG）9.5%（7/74

例)、原発開放隅角緑内障 (POAG) 7.6% (14/185例)、その他¹⁾ 13.8% (4/29例) で、原発閉塞隅角緑内障 (PACG) 及び落屑緑内障の症例には副作用はみられなかった。

表2 特定使用成績調査における副作用発現状況 (基本語別)

項目	全体症例	重篤症例	非重篤症例
調査症例数 (全体)	339		
副作用発現症例数	27	1	27
副作用発現件数	36	1	35
副作用発現割合 (%)	8.0	0.3	8.0
副作用名	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)	発現数 (発現割合%)
感染症および寄生虫症	2 (0.6)	0	2 (0.6)
結膜炎	2	0	2
神経系障害	3 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.6)
味覚異常*	2	0	2
第3脳神経麻痺	1	0	1
頭蓋内動脈瘤	1	1 ²⁾	0
眼障害	22 (6.5)	0	22 (6.5)
眼刺激*	6	0	6
霧視*	5	0	5
眼瞼炎	4	0	4
眼充血	4	0	4
点状角膜炎*	2	0	2
眼の異常感	1	0	1
角膜混濁*	1	0	1
眼脂	1	0	1
眼部腫脹	1	0	1
角膜炎*	1	0	1
角膜症*	1	0	1
視力障害	1	0	1
角膜後面沈着物*	1	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)
喘息*	1	0	1

* : 重点調査項目

MedDRA/J version 22.0

4.1.2 重点調査項目

重点調査項目の副作用の発現割合は5.3% (18例) であった。定義別では、眼局所 (角膜関連疾患、眼刺激、霧視) の副作用発現割合は4.7% (16例)、呼吸器系・循環器系等の全身性 (味覚異常、呼吸器系疾患及び循環器系疾患) の副作用発現割合は0.9% [3例 (味覚異常2例及び喘息1例)] で、重篤な副作用は認められなかった。また、初回発現時期別の重点調査項目の副作用発現状況から、特定の時期に偏って発現した傾向は認められず、投与期間の長期化に伴う副作用発現割合の増加傾向は認められなかった。

以上の結果より、長期使用における日常診療下でも本剤の安全性に問題はないと考えた。

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、86 例 98 件 (未

¹⁾ その他 29 例の内訳：続発性緑内障 12 例、血管新生緑内障 8 例、ぶどう膜炎性緑内障 3 例、開放隅角緑内障 3 例、発達緑内障 1 例、緑内障 1 例、高眼圧症 1 例 (担当医師は使用理由を「高眼圧症」ではなく「その他」を選択したため、解析上「その他」として取り扱った。)

²⁾ 重篤症例の頭蓋内動脈瘤 1 件は、他院の脳神経外科による診察では、動脈瘤は古いもので治療の必要性はないとの判断から経過観察となり、本剤の投与は継続された (転院後の転帰は不明)。

知³⁾・重篤 12 例 15 件、既知⁴⁾・重篤 16 例 17 件、未知・非重篤 58 例 66 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⁵⁾は表 3 のとおりであった。いずれも本剤との関連性の合理的な可能性を認める症例の集積が少ないことから、追加の安全対策は不要と判断した。今後も類似の報告に留意し、慎重に対処していくこととする。

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
合計	70	81	12	15	58	66
感染症および寄生虫症	6	6	2	2	4	4
虫垂炎	1	1	1	1	0	0
ヘルペス眼感染	1	1	1	1	0	0
代謝および栄養障害	1	1	1	1	0	0
栄養補給障害	1	1	1	1	0	0
精神障害	1	1	1	1	0	0
故意の自傷行為	1	1	1	1	0	0
神経系障害	7	8	1	2	6	6
第 3 脳神経麻痺	1	1	1	1	0	0
頭蓋内動脈瘤	1	1	1	1	0	0
眼障害	22	22	3	3	19	19
角膜混濁	2	2	2	2	0	0
角膜障害	1	1	1	1	0	0
眼瞼溝深化	3	3	0	0	3	3
心臓障害	1	1	1	1	0	0
心筋梗塞	1	1	1	1	0	0
血管障害	3	3	1	1	2	2
ショック症状	1	1	1	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	9	1	1	7	8
咽喉刺激感	1	1	1	1	0	0
胃腸障害	5	5	1	1	4	4
腹部不快感	1	1	1	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	7	9	0	0	7	9
皮膚変色	3	3	0	0	3	3
腎および尿路障害	1	1	1	1	0	0
腎機能障害	1	1	1	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4	4	1	1	3	3
胸部不快感	1	1	1	1	0	0
臨床検査	7	7	0	0	7	7
眼圧上昇	6	6	0	0	6	6

MdeDRA/J version 22.0

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（湖崎分類⁶⁾ 及び Aulhorn 分類 Greve 変法⁷⁾）について検討した。

³⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

⁴⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

⁵⁾ 基本語で、総数は 3 件以上、重篤は 1 件以上みられた事象をまとめた。

⁶⁾ 視野状況について、I a～VI までの 10 段階に分類し、I a を「正常」とし、それ以外は「異常」に分類する。

⁷⁾ 視野状況について、「正常」の分類はなく、「異常」の状況を Stage0-1～Stage6 の 7 段階に分類する。

5.1.1 眼圧の推移

本調査の眼圧の推移の結果は表4のとおりであった。本剤投与1カ月後から24カ月後までの各評価時期の眼圧変化量（平均値）は -4.1 mmHg $\sim$ -3.1 mmHgの範囲であり、すべての評価時期で眼圧下降を維持した。国内第Ⅲ相臨床試験（C-10-025試験）では、4週目から52週目までの各観察時点における眼圧変化量の最小二乗平均は -5.7 mmHg $\sim$ -4.1 mmHgで、12カ月間を通して安定した眼圧降下が認められた。本調査においても同様の傾向がみられ、長期使用における日常診療下でも本剤の有効性を示したと考えた。

表4 眼圧の推移（本剤投与開始時からの変化量及び変化率）

測定時期	症例数	測定値（mmHg） 平均値 $\pm$ 標準偏差	変化量（mmHg） ^{※2} 平均値 $\pm$ 標準偏差	変化率（%） ^{※3} 平均値 $\pm$ 標準偏差
投与開始時	311	19.1 $\pm$ 6.43	—	—
1カ月後	178	15.8 $\pm$ 5.01	-3.3 ± 4.60	-14.501 ± 19.2184
3カ月後	152	15.8 $\pm$ 4.89	-3.1 ± 4.95	-13.841 ± 21.9819
6カ月後	203	14.6 $\pm$ 3.69	-4.1 ± 5.90	-17.537 ± 20.4078
9カ月後	181	14.6 $\pm$ 3.79	-3.9 ± 5.19	-17.206 ± 19.3725
12カ月後	171	15.1 $\pm$ 4.70	-3.5 ± 5.28	-16.061 ± 22.4545
18カ月後	165	14.4 $\pm$ 4.76	-3.7 ± 5.18	-17.994 ± 20.3686
24カ月後	116	14.7 $\pm$ 3.71	-3.7 ± 5.29	-16.712 ± 18.7733
最終評価時	311	15.1 $\pm$ 4.80	-4.0 ± 5.54	-17.561 ± 20.6848

※2 本剤投与開始時からの変化量：各評価時期の測定値－本剤投与開始日の測定値

※3 本剤投与開始時からの変化率（%）：（各評価時期の測定値－本剤投与開始時の測定値）/（本剤投与開始時の測定値） $\times 100$
本剤投与開始時及び最終評価時の測定値がある症例を対象とした。

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、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た。原発閉塞隅角緑内障（PACG）では、投与3カ月後の眼圧値は20 mmHgと上昇したが、他の評価時期では本剤投与開始時より低値を示した。原発閉塞隅角緑内障（PACG）の本剤投与3カ月後の眼圧値（平均値）が20mmHgと上昇したのは、1例の眼圧値が22mmHg（投与開始前眼圧値）から33mmHg（3カ月後の眼圧値）と上昇したことにより、全体の眼圧値の平均値に影響したと考えている。

表5 診断名別の眼圧の推移

診断名	症例数	投与開始時（mmHg） 平均値 $\pm$ 標準偏差	各評価時期 ^{※4} の 眼圧平均値の範囲 （mmHg）	最終評価時（mmHg） 平均値 $\pm$ 標準偏差
原発開放隅角緑内障（POAG）	165	19.2 $\pm$ 6.06	14.5 $\sim$ 16.2	15.2 $\pm$ 4.82
原発閉塞隅角緑内障（PACG）	12	18.3 $\pm$ 4.36	14.4 $\sim$ 20	15.3 $\pm$ 3.98
正常眼圧緑内障（NTG）	69	14.9 $\pm$ 2.58	12.3 $\sim$ 13.1	12.8 $\pm$ 2.35
高眼圧症	20	25.1 $\pm$ 5.14	18.0 $\sim$ 20.7	18.6 $\pm$ 2.72
落屑緑内障	17	21.8 $\pm$ 7.35	14.2 $\sim$ 16.7	16.5 $\pm$ 6.91
その他	28	22.8 $\pm$ 9.27	14.6 $\sim$ 18.1	16.8 $\pm$ 6.47

※4 測定時期：投与開始時、1カ月後、3カ月後、6カ月後、9カ月後、12カ月後、18カ月後、24カ月後

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、出荷停止等の重大な措置の実施はなかった。

再審査期間中に機構に報告する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