

再審査報告書

平成 30 年 8 月 31 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ルミガン点眼液 0.03%
有 効 成 分 名	ビマトプロスト
申 請 者 名	千寿製薬株式会社
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 21 年 7 月 7 日
再 審 査 期 間	8 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

ルミガン点眼液 0.03%（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 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	製造販売後の使用実態下において、本剤投与開始から 1 年間以上の観察が可能であった症例における安全性、有効性の確認及び問題点の検出を行う。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の使用経験がなく、緑内障、高眼圧症に対して本剤を使用した患者
実施期間	平成 21 年 10 月～平成 27 年 12 月
目標症例数	投与開始後 1 年を超える経過観察症例として 3,000 例
観察期間	最低 1 年間以上、最長 2 年間
実施施設数	504 施設
収集症例数	5,083 例
安全性解析対象症例数	4,680 例（1 年間以上観察された症例は 3,219 例）
有効性解析対象症例数	2,873 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

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 使用成績調査

本調査における副作用発現割合は 49.4% (2,310/4,680 例) であり、承認時までの臨床試験の 80.2% (259/323 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用（100 件以上）を表 2 に示すが、いずれも眼局所に発現した既知事象であった。

表 2 主な副作用の発現状況

副作用名（下層語）	発現件数（発現割合）
結膜充血	1,266（27.1%）
眼瞼色素沈着	704（15.0%）
睫毛の成長	655（14.0%）
虹彩色素過剰	376（8.0%）
点状角膜炎	376（8.0%）
くぼんだ眼	163（3.5%）
睫毛剛毛化	158（3.4%）

角膜びらん	157 (3.4%)
眼圧上昇	129 (2.8%)

MedDRA/J version (20.0)

安全性解析対象症例 4,680 例において、休薬期間を除外した本剤の実投与期間が 1 年以上の症例は 3,173 例 (67.8%) であった。1 年以上の長期使用症例で発現した主な副作用は、結膜充血、睫毛の成長、眼瞼色素沈着、虹彩色素過剰、点状角膜炎等であり、安全性解析対象症例全体における主な副作用と同様であり、1 年以上の投与症例で発現数が増大する副作用は認められなかった。

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 46 例 64 件で、このうち既知・重篤な副作用は 31 例 41 件、未知・重篤な副作用は 18 例 23 件であった。3 件以上の報告された重篤な副作用は、眼圧上昇（16 件）、視力低下（4 件）、ぶどう膜炎（3 件）、白内障関連（3 件、白内障増悪 1 件含む）で、未知・重篤として複数報告された副作用は、網膜静脈閉塞関連（3 件、網膜静脈分枝閉塞 2 件、網膜中心静脈閉塞 1 件）、水疱性角膜症及び脳梗塞（各 2 件）であった。感染症の報告はなかった。

再審査期間中に収集した未知の副作用は 367 例 432 件で、主な副作用（5 件以上）を表 3 に示す。

表 3 主な未知の副作用

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	367	432	19	24	351	408
眼障害	180	196	10	14	171	182
睫毛白変	27	27	0	0	27	27
眼瞼障害 NOS	19	19	0	0	19	19
結膜蒼白	19	19	0	0	19	19
視覚異常	8	8	0	0	8	8
視野欠損	8	8	0	0	8	8
後発白内障	5	5	0	0	5	5
麦粒腫	5	5	0	0	5	5
眼瞼痙攣	5	5	0	0	5	5
複視	5	5	0	0	5	5
睫毛の脱毛	5	5	0	0	5	5
心臓障害	22	23	3	3	19	20
動悸	10	10	1	1	9	9
神経系障害	22	22	3	3	19	19
眠気	7	7	0	0	7	7
皮膚および皮下組織障害	43	49	0	0	43	49
発疹	6	6	0	0	6	6
一般・全身障害および投与部位の状態	25	25	0	0	25	25
胸部不快感	5	5	0	0	5	5

MedDRA/J version (20.0)

製造販売後の副作用報告の集積を踏まえ、平成 23 年 1 月に黄斑浮腫及びぶどう膜炎を、平成 26

年 3 月に咳嗽を、平成 27 年 7 月に乾性角結膜炎及び流涙を、使用上の注意の「その他の副作用」の項に追記した。その他の未知の副作用については、合併症や併用薬等の本剤以外の要因が疑われる症例、詳細情報が不明な症例、発現例数が極めて少ない等のため、現時点では、新たな対応は不要と判断し、今後も引き続き情報収集を行い、安全性評価を継続していくこととした。

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 使用成績調査

有効性評価は、本剤投与開始から 1 年以上経過後の最終観察時点又は投与中止時点において、臨床経過等に基づき調査担当医師が総合的に判断し、3 段階 4 区分（有効、不変、悪化、判定不能）で評価した。「悪化」と評価された症例を無効症例と定義し、その割合を無効率として算出した。なお、「判定不能」と評価された症例は有効性解析対象から除外した。

有効性解析対象症例 2,873 例の有効性評価は、「有効」2,427 例、「不変」369 例、「悪化」77 例であり、無効率は 2.7%（77/2,873 例）であった。

6. 措置報告及び研究報告

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は実施していない。

再審査期間中に、機構に報告した外国措置報告はなく、研究報告は 6 件であり（表 4）、現時点で新たに対応が必要な事案はない。

表 4 研究報告の概要

研究報告	① プロスタグランジン点眼薬単独治療から本剤への切り替え効果と安全性に関する情報（平成 22 年 11 月） ② 本剤による上眼瞼溝変化の発生頻度に関する情報（平成 22 年 11 月） ③ 本剤による眼局所副作用に関する情報（平成 23 年 6 月） ④ 本剤使用後の上眼瞼陥凹の発生に関する情報（平成 23 年 10 月） ⑤ プロスタグランジン製剤による眼窩周囲疾患の発現頻度に関する情報（平成 25 年 9 月） ⑥ 外国で実施された開放隅角緑内障患者を対象としたビマトプロストの持続性インプラントの臨床試験に関する情報（平成 29 年 6 月）
備考	

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