

再審査報告書

平成 30 年 12 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ムコスタ点眼液 UD2%
有 効 成 分 名	レバミピド
申 請 者 名	大塚製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	ドライアイ
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、1 回 1 滴、1 日 4 回点眼する。
承 認 年 月 日	平成 23 年 9 月 26 日
再 審 査 期 間	6 年
承 認 条 件	なし

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

ムコスタ点眼液 UD2% (以下、「本剤」) について、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

本剤に関して、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)	
目的	ドライアイに本剤を使用する症例について、1 年間の観察を行い、使用実態下における安全性及び有効性を検討すること。
調査方法	中央登録方式
対象患者	ドライアイに対して本剤を新たに投与開始した患者
実施期間	平成 24 年 8 月～平成 27 年 1 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤投与開始後 1 年間
実施施設数	159 施設
収集症例数	1,068 例
安全性解析対象症例数	916 例
有効性解析対象症例数	916 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤について、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

安全性解析対象 916 例のうち、134 例に 175 件の副作用が認められ、主な副作用 (基本語別で 3 件以上) は表 2 のとおりであった。副作用発現割合は 14.6% (134/916 例) であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 24.3% (163/670 例) に比べて高くなかった。

表 2 特定使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)	
感染症および寄生虫症	6	(0.7)
結膜炎	5	(0.5)
神経系障害	85	(9.3)
味覚異常	85	(9.3)
眼障害	60	(6.6)
眼瞼炎	5	(0.5)
アレルギー性結膜炎	6	(0.7)

眼痛	5	(0.5)
霧視	29	(3.2)
眼そう痒症	4	(0.4)
胃腸障害	5	(0.5)
悪心	3	(0.3)

MedDRA/J version 20.0

本剤の総投与期間が「30 日以下」、「31 日以上 60 日以下」、「61 日以上 120 日以下」、「121 日以上 240 日以下」、「241 日以上 360 日以下」及び「361 日以上」での副作用発現割合は、それぞれ 28.0% (28/100 例)、20.2% (18/89 例)、21.0% (25/119 例)、15.3% (17/111 例)、14.5% (23/159 例) 及び 6.8% (23/337 例) であり、本剤の投与期間の延長に伴い、副作用の発現割合が上昇する傾向はみられなかった。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 109 例 172 件、予測できない重篤な副作用は 32 例 41 件、予測できない非重篤な副作用は 510 例 633 件であった。感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 5 件以上収集された副作用は表 3 のとおりであった。本剤との関連性が明確な症例が集積している副作用はなかったことから、現時点で新たな安全確保措置を講じる必要はないと考える。

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	538	674	32	41	510	633
免疫系障害	7	7	1	1	6	6
過敏症	6	6	0	0	6	6
精神障害	13	14	0	0	13	14
不眠症	8	8	0	0	8	8
神経系障害	69	72	3	3	66	69
味覚消失	5	5	0	0	5	5
無嗅覚	5	5	2	2	3	3
味覚異常	21	21	0	0	21	21
感覚鈍麻	8	8	0	0	8	8
味覚錯誤	12	12	0	0	12	12
傾眠	6	6	0	0	6	6
眼障害	76	82	6	6	71	76
眼精疲労	7	7	0	0	7	7
眼瞼色素沈着	10	10	0	0	10	10

眼瞼痙攣	5	5	0	0	5	5
羞明	17	18	0	0	17	18
眼瞼機能障害	5	5	0	0	5	5
心臓障害	12	12	2	2	10	10
動悸	10	10	2	2	8	8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	119	143	4	6	115	137
咳嗽	17	17	1	1	16	16
発声障害	15	15	0	0	15	15
呼吸困難	5	5	1	1	4	4
鼻出血	8	8	0	0	8	8
湿性咳嗽	6	6	0	0	6	6
鼻漏	8	8	0	0	8	8
喀痰増加	5	5	0	0	5	5
咽喉刺激感	5	5	0	0	5	5
咽頭不快感	12	13	0	0	12	13
痰貯留	6	6	0	0	6	6
口腔咽頭痛	13	13	1	1	12	12
胃腸障害	114	129	0	0	114	129
腹痛	8	8	0	0	8	8
上腹部痛	14	14	0	0	14	14
便秘	13	13	0	0	13	13
下痢	15	16	0	0	15	16
口内炎	8	8	0	0	8	8
口の間覚鈍麻	14	14	0	0	14	14
口の錯覚	7	7	0	0	7	7
皮膚および皮下組織障害	47	49	0	0	47	49
接触皮膚炎	6	6	0	0	6	6
皮膚変色	5	5	0	0	5	5
睫毛眉毛脱落症	9	10	0	0	9	10
一般・全身障害および投与部位の状態	41	46	1	1	40	45
異常感	11	11	0	0	11	11
倦怠感	5	5	1	1	4	4
臨床検査	17	21	6	7	11	14
血圧上昇	6	6	3	3	3	3
眼圧上昇	5	5	0	0	5	5
傷害、中毒および処置合併症	21	22	0	0	21	22
体内異物	7	7	0	0	7	7

MedDRA/J version 20.0

5. 有効性

特定使用成績調査における本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

本剤の有効性の指標として検討した、生体染色スコア¹⁾及び涙液層破壊時間（以下、「BUT」）の推移は、それぞれ表4及び表5のとおりであった。本剤投与4週時から52週時までのすべての観察時期において、開始時に比べて、生体染色スコアでは低下が、BUTでは延長がみられ、いずれも承認時と同様に改善が認められた。

表4 生体染色スコアの推移

観察時期	症例数	実測値(平均値±標準偏差)		変化量 (平均値±標準偏差)
		開始時	評価時	
本剤投与開始前	886	3.1±2.3	—	—
4週時	508	3.0±2.3	1.8±1.8	-1.3±1.5
12週時	399	3.3±2.3	1.8±1.8	-1.6±1.7
24週時	257	3.7±2.5	1.5±1.7	-2.2±2.0
36週時	219	3.5±2.5	1.4±1.6	-2.1±2.0
52週時	203	3.7±2.5	1.3±1.4	-2.3±2.0

表5 BUTの推移

観察時期	症例数	実測値(平均値±標準偏差)		変化量 (平均値±標準偏差)
		開始時	評価時	
本剤投与開始前	744	3.006±1.634	—	—
4週時	334	2.857±1.629	3.981±2.057	1.124±1.919
12週時	256	2.910±1.656	4.352±2.129	1.442±2.106
24週時	142	2.854±1.726	4.662±2.446	1.808±2.369
36週時	137	2.938±1.569	5.018±2.279	2.080±2.272
52週時	114	2.762±1.426	4.532±2.155	1.771±2.166

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、回収、出荷停止等の措置は実施していない。

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

¹⁾ 2006年ドライアイ診断基準に基づき、耳側球結膜、角膜、鼻側球結膜における染色の程度を各々3点満点で判定し、これを合算して9点満点として算出した。