

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	アイファガン点眼液 0.1%
有 効 成 分 名	ブリモニジン酒石酸塩
申 請 者 名	千寿製薬株式会社
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又は使用できない場合：緑内障、 高眼圧症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。
承 認 年 月 日	平成 24 年 1 月 18 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

アイファガン点眼液 0.1%（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ける本剤の安全性、有効性の確認及び問題点を検出する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない、緑内障、高眼圧症の患者
実施期間	平成 24 年 12 月～平成 29 年 12 月
目標症例数	3,000 例以上（投与開始後 1 年間以上の経過観察症例として）
観察期間	本剤投与開始から原則 1 年間以上、最長 2 年間（本剤の投与を中止した場合は、投与中止日まで）
実施施設数	439 施設
収集症例数	4,833 例
安全性評価対象症例数	4,666 例
有効性評価対象症例数	無効率：3,432 例* 眼圧推移：4,603 例**
備考	*安全性評価対象症例から、観察期間が 1 年未満の症例（1,153 例）、有効性判定不能症例（80 例）等を除外 **採用基準については、表 4 を参照

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 使用成績調査

本調査における副作用発現割合は 15.4%（720/4,666 例）であり、承認時までの試験における副作用発現割合 27.5%（122/444 例）と比較して高くなかった。本調査で認められた副作用 845 件のうち、主な副作用（基本語で 10 件以上）は表 2 のとおりであった。重篤な副作用は 12 件（眼圧上昇 4 件、視野欠損 2 件、その他の副作用は各 1 件）で、本調査で認められた副作用の多くは、承認時までの試験と同様、眼局所に生じた非重篤な事象であった。

表 2 使用成績調査における主な副作用の発現状況

副作用の種類	発現件数
アレルギー性結膜炎	241
結膜充血	102
眼瞼炎	88
結膜炎	50
点状角膜炎	48

霧視	26
眼の異常感	24
眼乾燥	21
眼そう痒症	18
眼痛	12
アレルギー性眼瞼炎	10
浮動性めまい	21
傾眠	14
眼圧上昇	22

MedDRA/J version (21.0)

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は 51 例 88 件で、このうち、再審査申請時の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 29 例 44 件、予測できない重篤な副作用は 31 例 44 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は、3,815 例 4,925 件であった。このうち、再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない副作用は 633 例 728 件であり、主な副作用（基本語で 10 件以上）を表 3 に示す。これら「使用上の注意」から予測できない副作用については、併用薬の影響、原疾患の悪化等、本剤以外の要因が考えられる症例や情報不足である症例等、いずれについても本剤との関連が明確ではないことから、現時点において、「使用上の注意」の改訂等は不要と考える。

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	633	728	32	45	605	683
神経系障害	53	53	4	4	49	49
体位性めまい	10	10	0	0	10	10
眼障害	256	286	8	13	249	273
眼瞼下垂	41	41	0	0	41	41
眼瞼溝深化	35	35	0	0	35	35
眼瞼色素沈着	31	31	0	0	31	31
視力障害	25	25	0	0	25	25
睫毛の成長	12	12	0	0	12	12
霧視	12	12	0	0	12	12
心臓障害	18	18	1	1	17	17
不整脈	11	11	0	0	11	11
血管障害	30	31	1	1	29	30
蒼白	23	23	0	0	23	23
胃腸障害	60	67	1	2	59	65
味覚不全	16	16	0	0	16	16
皮膚および皮下組織障害	45	48	1	1	44	47
そう痒症	16	19	0	0	16	19
臨床検査	70	70	7	7	63	63
眼圧上昇	57	57	5	5	52	52

MedDRA/J version (22.1)

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。

有効性評価対象症例（無効率）3,432 例について、本剤投与開始から 1 年以上経過した最終観察時点の状況により、調査担当医師が「有効」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の 3 段階 4 区分で評

価し、「悪化」と判定された症例を無効症例として扱い、無効率を算出した。その結果、「有効」2,707 例、「不変」647 例、「悪化」78 例で、使用成績調査における無効率は 2.3% (78/3,432 例) であった。

眼圧の推移については、眼圧実測値が得られた全症例を評価対象とすることが適切と考え、安全性評価対象症例及び主要な安全性評価対象症例（安全性評価対象症例から、投与開始日からの観察期間が 1 年（360 日）未満の症例を除いた症例）のうち、表 4 に示す条件を満たす症例（それぞれ眼圧推移評価対象症例、主要な眼圧推移評価対象症例）を評価対象として検討することとした¹⁾。本調査における眼圧推移の結果を表 5 に示す。

表 4 眼圧推移の評価対象症例の採用基準

<眼圧推移評価対象症例、主要な眼圧推移評価対象症例共通> ・投与開始時点において、緑内障又は高眼圧症に罹患していること ・本剤投与期間において、投与開始時を含む 2 時点以上で眼圧を測定していること
<主要な眼圧推移評価対象症例> ・本剤投与期間が 360 日を超えていること ・投与開始 360 日以内に、本剤を含む緑内障薬（投与経路問わず）の終了・変更・追加がないこと ・投与開始 360 日以内に、眼圧に影響のある併用療法が施行されていないこと

表 5 使用成績調査における眼圧の推移

観察期間	眼圧推移評価対象症例				主要な眼圧推移評価対象症例			
	例数	眼圧平均値 ±標準偏差 (mmHg)	変化量平均値 ±標準偏差 (mmHg)	平均 変化率 (%)	例数	眼圧平均値 ±標準偏差 (mmHg)	変化量平均値 ±標準偏差 (mmHg)	平均 変化率 (%)
開始前	4,603	17.3±5.8	—	—	2,625	16.5±4.7	—	—
1-3 カ月	4,079	14.4±4.5	-3.0±4.7	-14.3	2,286	13.8±3.7	-2.7±3.2	-14.6
4-6 カ月	4,045	14.2±4.3	-2.9±4.4	-14.1	2,492	13.7±3.6	-2.7±3.4	-14.5
7-9 カ月	3,615	14.1±4.0	-2.8±4.5	-13.7	2,405	13.8±3.6	-2.7±3.6	-13.9
10-12 カ月	3,403	14.1±4.2	-2.8±4.3	-13.8	2,398	13.9±3.9	-2.6±3.6	-13.5
13-15 カ月	3,227	14.1±4.3	-2.9±4.4	-14.7	2,396	13.9±4.0	-2.6±3.7	-13.8
16-18 カ月	2,960	13.8±4.0	-3.1±4.3	-15.5	2,126	13.5±3.6	-2.9±3.6	-15.2
19-21 カ月	2,763	13.9±4.0	-3.0±4.2	-15.3	1,955	13.6±3.6	-2.8±3.6	-14.7
22-24 カ月	2,809	13.9±3.9	-3.0±4.2	-15.4	1,962	13.6±3.7	-2.7±3.7	-14.5
最終観察時	4,603	14.4±4.9	-2.8±5.0	-13.5	2,625	13.9±4.1	-2.6±3.9	-13.6

本剤投与開始時と比較して、いずれの観察期間においても眼圧下降を示し、24 カ月までに安定した眼圧下降が確認された。眼圧の平均変化率については、観察期間を通じ眼圧推移評価対象症例で-13.7～-15.5%、主要な眼圧推移評価対象症例で-13.5～-15.2%であった。承認時までの第Ⅲ相長期投与試験では、本剤単剤群及びプロスタグランジン関連薬（PG）併用群における眼圧の平均変化率は、観察期間を通じて、それぞれ-19.1～-24.5%及び-15.2～-20.6%であり、本調査における平均変化率の方が小さかったが、本剤投与開始時の眼圧平均値に違いがあることが要因と考えられ（第Ⅲ相長期投与試験の本剤投与開始時の眼圧値±標準偏差は、本剤単剤群：21.4±3.2、PG 併用群：18.4±2.4）、本調査における本剤の有効性に特段の問題はないと考える。

6. 措置報告及び研究報告

¹⁾ 評価眼は、投与開始時点における投与眼とし、両眼が該当する場合は、投与開始時の眼圧が高い方の眼（眼圧が同一の場合は右眼）とした。

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研究報告は 1 件であり、外国措置報告はなかった。研究報告の概要を表 6 に示すが、情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 6 研究報告の概要

研究報告	① 皮膚手術時の止血目的でプリモニジンゲル 0.33%を投与した場合、全身的な中枢抑制作用が発現する可能性があることを示唆した報告（平成 29 年 8 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