

審議結果報告書

令和 6 年 6 月 17 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] マイティアルミファイ
[一 般 名] ブリモニジン酒石酸塩
[申 請 者] 千寿製薬株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 6 月 14 日

[審 議 結 果]

令和 6 年 5 月 23 日に開催された要指導・一般用医薬品部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

なお、本品目は要指導医薬品に該当し、再審査期間は 4 年とされた。

令和 6 年 6 月 25 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

[販 売 名] マイティアルミファイ
[一 般 名] ブリモニジン酒石酸塩
[申 請 者] 千寿製薬株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 6 月 14 日

令和 6 年 4 月 25 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
7	6	単施設 <u>無作為化</u> 二重遮蔽 並行群間比較試験	単施設 <u>共同</u> 二重遮蔽並行 群間比較試験

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和 6 年 4 月 25 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	マイティアルミファイ
[一 般 名]	ブリモニジン酒石酸塩
[申 請 者]	千寿製薬株式会社
[申請年月日]	令和 5 年 6 月 14 日
[申 請 区 分]	要指導・一般用医薬品 区分（3）－①
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	一般薬等審査部

審査結果

令和 6 年 4 月 25 日作成

[販 売 名]	マイティアルミファイ
[一 般 名]	ブリモニジン酒石酸塩
[申 請 者]	千寿製薬株式会社
[申請年月日]	令和 5 年 6 月 14 日
[成分・分量]	100 mL 中ブリモニジン酒石酸塩 0.01 g

[審 査 結 果]

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]	結膜充血
[用法・用量]	年齢：成人（15 歳以上） 1 回量：1 滴を点眼する。 1 日の点眼回数：4 回まで 点眼間隔は 4 時間以上あけてください。

審査報告

令和 6 年 4 月 25 日

1. 申請品目

〔販 売 名〕	■ (申請時)
〔一 般 名〕	ブリモニジン酒石酸塩
〔申 請 者〕	千寿製薬株式会社
〔申請年月日〕	令和 5 年 6 月 14 日
〔成分・分量〕	100 mL 中ブリモニジン酒石酸塩 0.01 g
〔申請時の効能・効果〕	結膜充血
〔申請時の用法・用量〕	1 回量：1 滴を点眼する。 1 日の点眼回数：4 回まで

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本剤については専門協議を実施し、当該専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

「マイティアアルミファイ」（以下、「本剤」という。）は、ブリモニジン酒石酸塩（以下、「本薬」という。）を有効成分とする点眼剤である。

本薬は、Allergan 社（現 AbbVie Inc.）で開発されたアドレナリン α_2 受容体作動薬であり、結膜血管における血管平滑筋のアドレナリン α_2 受容体を刺激して結膜血管を収縮させ、血流量を低下させることにより結膜充血を除去する。本邦においては、医療用医薬品として本薬 0.1% の点眼液「アイファガン点眼液 0.1%」が、「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」の効能・効果で平成 24 年 1 月に承認され、再審査期間 8 年が指定された。その後、医療用医薬品として本薬とチモロールマレイン酸塩を配合する「アイベータ配合点眼液」、本薬と布林ゾラミドを配合する「アイラミド配合懸濁性点眼液」及び本薬とリパスジル塩酸塩水和物を配合する「グラアルファ配合点眼液」が、「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」の効能・効果でそれぞれ令和元年 9 月、令和 2 年 3 月及び令和 4 年 9 月に承認され、再審査期間 6 年が指定された。また、「アイファガン点眼液 0.1%」は、令和 2 年 12 月 24 日に再審査結果が通知され、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 号イからハのいずれにも該当しないと判断された。

本剤の申請効能・効果が、本薬を含有する医療用医薬品、要指導医薬品又は一般用医薬品のいずれにおいても初めての効能・効果であることから、本剤は、申請区分 (3) -①新効能医薬品として申請された。

申請者は、次に示す点から、アドレナリン α_2 受容体作動薬である本剤を要指導・一般用医薬品として開発する意義があると述べている。

- 既存の血管収縮薬は、アドレナリン α_1 受容体を介して充血除去作用を示すが、反復使用後にみられるリバウンド（反跳性充血）やタキフィラキシー（反応性の低下）により、効果の減弱あるいは消失などが起こることが知られていること¹⁾
- リバウンドは、既存の血管収縮薬がアドレナリン α_1 受容体を刺激して結膜の動脈に対する血管収縮作用を生じた結果、局所粘膜組織の酸素分圧が低下し、恒常性維持のためのネガティブフィードバックとして血管拡張物質が放出されることにより、引き起こされるものと考えられており²⁾、アドレナリン α_1 受容体作動薬に比べ細い動脈及び静脈に作用するアドレナリン α_2 受容体作動薬は、結膜酸素分圧の低下は起こりにくいと推察されること
- タキフィラキシーの発現にはアドレナリン α_1 受容体の細胞内陥入によるダウンレギュレーションが関与していると考えられること³⁾ から、アドレナリン α_2 受容体作動薬ではタキフィラキシーによる効果の減弱や消失を引き起こさない可能性があること
- 医療用医薬品における本薬の濃度では、過剰のブリモニジンが血管内皮細胞又はシナプス前神経終末のアドレナリン α_2 受容体、さらにはアドレナリン α_1 受容体まで刺激した結果、ネガティブフィードバックによりリバウンド充血を引き起こす可能性がある⁴⁾ が、本剤は医療用医薬品より低濃度であることから、受容体に対する作用は小さく、リバウンド充血は起こりにくいと考えられること
- これらの背景から、結膜充血除去を目的とした本薬を含有する OTC 点眼液の開発が進められ、米国等では既に販売されていること

外国での使用状況について、本薬を含有する OTC 点眼液は、令和 5 年 6 月時点で米国、韓国、アラブ首長国連邦、カナダの 4 カ国において販売されている。

なお、本剤の販売名は、適正使用の観点から、申請後に「XXXXXXXXXX」か

¹⁾ Arch Ophthalmol. 1997;115(1):34-38.

²⁾ Clinical Optometry. 2020;12:95-105.

³⁾ FEBS Letters. 1987;212(1):149-153.、The New England Journal Of Medicine. 1996;334(9):580-585.

⁴⁾ Adv Ther. 2016;33(11):1885-1895.

ら「マイティアルミファイ」に変更された。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

ロ-1 原薬

原薬の規格は、[REDACTED]の規格及び試験方法[REDACTED]、日本薬局方の通則、製剤総則及び一般試験法に従い[REDACTED]として設定された。[REDACTED]

ロ-2 製剤

製剤は、100 mL 中に本薬 0.01 g を含有する水性点眼剤である。製剤には、[REDACTED]、濃グリセリン、ホウ酸、ホウ砂、クエン酸ナトリウム水和物、[REDACTED]ベンザルコニウム塩化物[REDACTED]及び[REDACTED]が含まれる。

製剤の規格及び試験方法として、含量規格、性状、確認試験、pH、[REDACTED]不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法が設定されている。規格及び試験方法に関する資料として、本剤について実施された 3 ロット 3 回の実測値が提出された。

ハ. 安定性に関する資料

製剤の安定性に関する資料として、[REDACTED]無色ポリプロピレン製容器に充てんし、紙箱で包装された検体 3 ロットを用いた加速試験成績が提出された。その結果、品質上問題となる変化は認められず、室温保存において 3 年間の安定性が担保可能と推定された。

ニ. 薬理作用に関する資料

薬理に関する資料として、以下の資料が提出された。また、「アイファガン点眼液 0.1%」申請時の資料が参考資料として提出された。

ニ-1 効力を裏付ける試験

ニ-1-1 各種受容体、チャネル、トランスポーターに対する親和性（評価資料ニ-1）

in vitro 受容体結合試験において、本薬（ 1×10^{-5} mol/L、プリモニジンとして 2.92 μ g/mL）は、検討した 62 種の受容体、チャネル及びトランスポーターのうち、アドレナリン α_{1A} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 及び α_{2C} 受容体に対してそれぞれ 58.0、99.7、94.3 及び 97.6%の阻害率⁵⁾を示し、これら以外にイミダゾリン受容体及びセロトニン 5-HT_{1A}受容体に対してそれぞれ 98.5～99.1 及び

⁵⁾ 各受容体等に対応した放射性同位体標識リガンドとの結合に対するプリモニジンの阻害活性を検討した。
阻害率 (%) = $[1 - (B - N) / (B_0 - N)] \times 100$ 、B: 被験物質存在下での結合放射能量、B₀: 被験物質非存在下での総結合放射能量、N: 非特異的結合放射能量。

88.1%の阻害率を示した。

ニ-1-2 ウサギ伏在静脈における血管収縮作用（評価資料ニ-2）

ウサギ伏在静脈から作製した輪状標本（6 例/群）に対し、マグヌス管内で本薬の最終濃度が $\blacksquare$ mol/L となるよう累積添加したとき、 $\blacksquare$ mol/L L-ノルエピネフリン塩酸塩水溶液添加時の最大収縮反応に対する収縮率は 7.5 ± 3.5 、 21.8 ± 8.9 、 49.6 ± 10.9 、 76.7 ± 7.2 、 98.9 ± 4.6 、 110.3 ± 4.0 及び $117.2 \pm 3.4\%$ （平均値 $\pm$ 標準誤差、以下同様）であり、陰性対照として本薬の添加量に合わせて注射用水を添加したとき、 $2.4 \pm 0.9 \sim 3.1 \pm 0.7\%$ であった。本薬の収縮率の $pEC_{50}^{6)}$ は 7.870 ± 0.163 であった。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

吸収・分布・代謝・排泄に関する資料として、以下の試験が提出された。また、「アイファガン点眼液 0.1%」及び「アイラミド配合懸濁性点眼液」申請時の資料が参考資料として提出された。

ホ-1 吸収（評価資料ホ-2）

雌性有色ウサギ（ $\blacksquare$ 例）の片眼に本薬 0.01%、 $\blacksquare$ μ L を単回点眼したとき、血漿中ブリモニジン濃度の最高濃度到達時間（ t_{max} ）は 0.167 ± 0.000 h（平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）、最高濃度（ C_{max} ）は 183 ± 96 pg/mL、半減期（ $t_{1/2}$ ）は 0.559 h 及び 0.448 h（ $\blacksquare$ 例）、投与後 0 から 6 時間までの薬物濃度-時間曲線下面積（ AUC_{0-6} ）は 119 ± 52 pg $\cdot$ h/mL であった。

ホ-2 分布（評価資料ホ-2）

雌性有色ウサギの片眼に本薬 0.01%、 $\blacksquare$ μ L を単回点眼したとき、結膜及び房水中のブリモニジンの薬物動態パラメータは、表 1 のとおりであった。

表 1 結膜中及び房水中のブリモニジンの薬物動態パラメータ

組織	例数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/g)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-6} (ng $\cdot$ h/g)
結膜	3/時点	0.167	37.0	5.29	35.5
房水	3/時点	0.167	58.0	1.05	48.3

へ. 毒性に関する資料

毒性に関する資料として、「アイファガン点眼液 0.1%」申請時の資料が参考資料として提出され、新たな試験は実施されていない。

⁶⁾ 50%反応濃度の逆対数値：被験物質の各濃度の収縮率、各濃度の常用対数から濃度反応曲線を回帰し算出した。

ト．臨床試験に関する資料

本申請に際し、有効性及び安全性に関する資料として表 2 に示す臨床試験成績が提出された。

表 2 臨床試験の概要

実施国	試験名	対象	用法・用量の概略	投与例数
日本	国内第Ⅱ相試験	眼疾患に起因しない結膜充血	①本薬 0.01%群 ②本薬 0.025%群 ③プラセボ群 ※いずれも両眼 1 回 1 滴 1 日 4 回、2 週間 (1 日目及び 14 日目は 1 日 1 回)	①17 例 ②17 例 ③17 例
日本	国内第Ⅲ相試験	眼疾患に起因しない結膜充血	①本薬 0.01%群 ②プラセボ群 ※いずれも両眼 1 回 1 滴 1 日 4 回、2 週間 (1 日目及び 14 日目は 1 日 1 回)	①109 例 ②22 例

ト-1 国内第Ⅱ相試験（評価資料ト-1）

眼疾患に起因しない結膜充血を有する 15 歳以上の日本人を対象に、本薬の臨床至適用量を検討することを目的とした単施設無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 0.01%、本薬 0.025%又はプラセボを両眼に 1 滴ずつ 1 日 4 回、14 日間投与することとされた。なお、治験薬投与開始日（1 日目）及び最終投与日（14 日目）は 1 回投与された。

治験薬が投与された 51 例（本薬 0.01%群：17 例、本薬 0.025%群：17 例、プラセボ群：17 例）全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団（FAS）とされた。

有効性について、主要評価項目とされた治験薬投与開始日の治験薬投与 5、15、30、60、90、120、180 及び 240 分後の結膜充血スコア⁷⁾の投与前からの変化量は表 3 のとおりであった。

表 3 治験薬投与 1 日目投与 5～240 分後の期間平均的な結膜充血スコアの投与前からの変化量（FAS）

	本薬 0.01%群 (17 例)	本薬 0.025%群 (17 例)	プラセボ群 (17 例)
最小二乗平均値±標準誤差	-1.037±0.0913	-0.882±0.0916	-0.309±0.0911
プラセボ群との最小二乗平均値 の差 (95%両側信頼区間)	-0.728 (-1.022, - 0.434)	-0.574 (-0.869, - 0.278)	-

-: 該当なし

安全性について、有害事象はプラセボ群の 1 例に 1 件頭痛が認められた。当該有害事象

⁷⁾ 治験責任医師又は治験分担医師が細隙灯顕微鏡等を用いて両眼の結膜充血を観察し判定したスコア。判定基準は以下のとおり。0.5 刻みでも評価可能とされた。

0: なし:

1.0: 軽度:

2.0: 中等度:

3.0: 高度:

4.0: 極めて高度:

は中止に至った有害事象であったが、軽度であり治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

ト-2 国内第Ⅲ相試験（評価資料ト-2）

眼疾患に起因しない結膜充血を有する 15 歳以上の日本人を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価することを目的とした多施設共同無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 0.01%又はプラセボを両眼に 1 滴ずつ 1 日 4 回、14 日間投与することとされた。なお、治験薬投与開始日（1 日目）及び最終投与日（14 日目）は 1 回投与された。

治験薬が投与された 131 例（本薬 0.01%群：109 例、プラセボ群：22 例）全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団（FAS）とされた。

有効性について、治験薬投与開始日の治験薬投与 5、15、30、60、90、120、180 及び 240 分後の結膜充血スコア⁷⁾の治験薬投与前からの変化量は表 4 のとおりであった。

表 4 治験薬投与 1 日目投与 5～240 分後の期間平均的な結膜充血スコアの投与前からの変化量（FAS）

	本薬 0.01%群 (109 例)	プラセボ群 (22 例)
最小二乗平均値±標準誤差	-0.884±0.0333	-0.120±0.0741
プラセボ群との最小二乗平均値 の差 (95%両側信頼区間)	-0.764 (-0.925, - 0.603)	-
p 値	p<0.0001	-

-: 該当なし

安全性について、有害事象は本薬 0.01%群 7.3% (8/109 例)、プラセボ群 4.5% (1/22 例) に、副作用は本薬 0.01%群の 1 例に眼圧低下⁸⁾が認められた。認められた有害事象は表 5 のとおりであり、いずれも軽度であった。

表 5 有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本薬 0.01%群 (109 例)	プラセボ群 (22 例)
点状角膜炎	3 (2.8)	0
麦粒腫	2 (1.8)	0
結膜びらん	1 (0.9)	0
眼の異物感	1 (0.9)	0
上咽頭炎	1 (0.9)	1 (4.5)
COVID-19	1 (0.9)	0
眼圧低下	1 (0.9)	0

例数 (%)

⁸⁾ 1 日目の治験薬投与 120 分後に眼圧低下が認められた (16.5 mmHg 〈治験薬投与前〉→11.3 mmHg 〈治験薬投与 120 分後〉)。発現後も治験薬投与は継続され、治療薬の投与や処置は要さなかった。また、当該事象は治験終了時点で治験薬投与前までの回復は認められず (11.0 mmHg)、未回復であったが、スクリーニング検査日の眼圧値は 12.0 mmHg であったことから、安全性上問題ないと判断され追跡調査終了となった。

中止に至った有害事象は本薬 0.01%群に 4 例（麦粒腫 2 例、眼の異物感、上咽頭炎及び COVID-19 各 1 例）、プラセボ群に 1 例（上咽頭炎 1 例）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

○添付文書理解度調査について

「要指導医薬品の添付文書理解度調査ガイダンスについて」（平成 28 年 5 月 20 日付け薬生審査発 0520 第 1 号）に基づき実施された調査結果が参考資料として提出され、特に問題は認められなかった。

<審査の概略>

本審査では、本剤を要指導・一般用医薬品として使用する際に留意すべき事項として以下の検討を行った。

○規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、本剤の規格及び試験方法並びに安定性について、提出された試験成績に基づいて特段の問題はないと判断した。

○薬理作用について

申請者は、ブリモニジンの血管収縮作用を、伏在静脈で評価した理由について、以下のよう

に説明している。

伏在静脈を含む多くの静脈でアドレナリン α_2 受容体が発現していることから、球結膜血管の静脈でもアドレナリン α_2 受容体が発現していると考えられる。ブリモニジンの血管収縮作用を評価する方法として、薬剤を投与した際の組織の収縮・弛緩を検出できるマグヌス法が適切であると考えたが、マグヌス法により結膜血管の収縮を評価する試験系の報告は無く、また、結膜血管が非常に細いことから試験系の構築は困難であると判断した。そこで、実績のある試験系として「ウサギ伏在静脈を用いたマグヌス法による血管収縮評価試験」を選択した。

球結膜血管におけるアドレナリン α_2 受容体の発現について、直接的に支持する根拠データは見つからないものの、ヒトの結膜血管のアドレナリン α_2 受容体を刺激することにより結膜血管を収縮させることが複数の文献において推察されている⁹⁾。これらの文献はヒト球結膜血管にアドレナリン α_2 受容体が発現していることを支持すると考える。

機構は、提出された試験成績及び申請者の説明を踏まえ以下のように考える。

⁹⁾ Journal of Refractive Surgery. 2002;18:468-471.、European Journal of Ophthalmology. 2005;15(2):228-232.他

本剤での薬理作用の検討はなされていないものの、本薬のアドレナリン α_2 受容体に対する親和性及びアドレナリン α_2 受容体が発現している伏在静脈に対する収縮作用が示されていることから、本剤の薬理作用は期待できる。

○吸収・分布・代謝・排泄について

機構は、提出された試験成績から、本剤の吸収・分布・代謝・排泄に特段の問題はないと判断した。

○毒性について

機構は、提出された試験成績から、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

○有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

国内第Ⅱ相試験において、治験薬投与開始日の投与 5、15、30、60、90、120、180 及び 240 分後の結膜充血スコアの治験薬投与前からの変化値は、本薬 0.01%群及びプラセボ群で -1.037 ± 0.0913 及び -0.309 ± 0.0911 であった。本薬 0.01%群とプラセボ群との最小二乗平均値の差 (95%両側信頼区間) は -0.728 ($-1.022, -0.434$) であり、統計学的に有意であった。

国内第Ⅲ相試験において、治験薬投与開始日の投与 5、15、30、60、90、120、180 及び 240 分後の結膜充血スコアの治験薬投与前からの変化値は、本薬 0.01%群及びプラセボ群で -0.884 ± 0.0333 及び -0.120 ± 0.0741 であった。本薬 0.01%群とプラセボ群との最小二乗平均値の差 (95%両側信頼区間) は -0.764 ($-0.925, -0.603$) であり、統計学的に有意な改善が認められ、本剤の有効性が確認された。

機構は、提出された試験成績から、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

○安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。

国内第Ⅱ相試験では本薬 0.01%群 17 例において有害事象は認められなかった。国内第Ⅲ相試験で認められた有害事象は表 5 のとおりであった。

また、「アイファガン点眼液 0.1%」の使用成績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) と比較して高くはなかった。使用成績調査で認められた副作用 845 件のうち、主な副作用 (50 件以上) は、アレルギー性結膜炎 241 件、結膜充血 102 件、眼瞼炎 88 件、結膜炎 50 件であった。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、使用成績調査で認められた副作用の多くは、「アイファガン点眼液 0.1%」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。

機構は、提出された試験成績及び本剤より高濃度で本薬を含有する「アイファガン点眼液

0.1%」の使用成績調査において安全性に特段懸念は認められていないと考える。ただし、本剤と「アイファガン点眼液 0.1%」では添加剤を含め組成が異なり、本剤の安全性の評価は国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験に限られていることから、製造販売後調査等において、新たな情報が得られた場合には、追加の注意喚起を行う等、必要に応じて適切な措置を講じる必要があると考える。

○効能・効果について

「○有効性について」の項に記載したとおり、プラセボ対照二重遮蔽比較試験である国内第Ⅲ相試験において、結膜充血に関する主要評価項目について、本剤の有効性が認められていることから、機構は、本剤の効能・効果を「結膜充血」とすることについて、特段の問題はないと判断した。

○小児の使用について

申請者は、本剤の使用対象者を 15 歳以上とすることを想定し

を根拠に、申請時の添付文書案の「してはいけないこと」に「15 歳未満の小児」と記載していた。一方、本剤の申請において提出された国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験の組み入れ基準は 15 歳以上とされており、本剤は小児に対する投与経験がなかった。

申請者は、15 歳以上の小児における本剤の使用について、以下のように説明している。

有効性について、本剤の対象としている、眼疾患に起因しない結膜充血は機械的刺激等を原因としており、成人の有効性を小児に外挿できると考える。また、安全性について、本薬 0.025%を含有する米国の OTC（以下、「Lumify」という。）の開発の際に実施した臨床試験における

当該年齢層における安全性の問題は認められていない。さらに、本薬 0.2%含有点眼剤の海外臨床試験において

、
15 歳以上の小児に使用可能である。

機構は、上述のように説明されているものの、国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験では小児は組み入れられておらず小児における本剤の有効性及び安全性の評価がなされていないこと、臨床試験での評価例数は限られていることを踏まえると、15 歳以上の小児を本剤の使用対象とする根拠は十分ではないと考える。なお、国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験に組み入れられた被験者は 15 歳以上であり、結果として 15 歳については評価がなされなかったが、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（平成 29 年 6 月 8 日付け薬生安発 0608 第 1 号）において、小児の年齢の目安は「7 歳以上、15 歳未満」とされていること、15 歳と 15 歳の間で本剤の有効性及び安全性

の評価に及ぼす影響は少ないと考えられることから、本剤の使用対象年齢を 15 歳以上とすることで差し支えないと考える。

本剤の専門協議では専門委員より、15 歳未満においては本剤の対象となるような眼疾患に起因しない結膜充血は少なく、眼疾患の見逃しの可能性があること等から 15 歳未満は使用不可とすることが妥当との意見が出され、以上の機構の考えは支持された。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量に「年齢：成人（15 歳以上）」を追記し、添付文書の「してはいけないこと」において、15 歳未満の小児は本剤を使用しないよう注意喚起するよう申請者に求めたところ、申請者は適切に対応した。

○用法・用量について

申請者は、申請時の用法・用量を「1 回量：1 滴を点眼する。1 日の点眼回数：4 回まで」とした根拠を以下のように説明している。

1 回 1 滴、1 日 4 回投与とした国内第Ⅲ相試験において、本剤の有効性及び安全性が確認された。また、本剤を頓用とし、用法・用量において 4 回までとする根拠は次のとおりである。国内第Ⅲ相試験において、初回投与後から有効性が示されたことから、結膜充血に対する効果は投与回数に依存せず、単回で十分な効果を示すと考えられた。加えて、国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験において、経時的に結膜充血スコアが上昇する傾向があること、投与 4 時間未満でベースラインに戻る被験者も見受けられたことから複数回投与する可能性があることを踏まえ、安全確保の観点から、臨床試験で安全性が確認された範囲内である 4 回までと設定した。

機構は、申請時の用法・用量について、国内第Ⅲ相試験では 1 日 4 回について 4 時間間隔の投与時刻が設定されていたこと、Lumify の用法・用量には投与間隔に関する規定があることから、用法・用量に投与間隔を含めていないことの適切性について説明するよう求めた。

申請者は、用法・用量に投与間隔を記載することについて再検討を行い、「点眼間隔は 4 時間以上あけてください。」と追記することとした旨説明した。

機構は、用法・用量について、申請者の説明を了承し、本剤の用法・用量は、以下のとおりとすることが適切と考えた。

年齢：成人（15 歳以上）

1 回量：1 滴を点眼する。

1 日の点眼回数：4 回まで

点眼間隔は 4 時間以上あけてください。

○適正使用について

本剤の適正使用の方策として、添付文書のほか、購入前に適正な使用者であることを確認するチェックシート、販売店向けの情報提供資料、使用者向け情報提供資料が提出されている。

申請者は、本剤の開発根拠として、本薬がアドレナリン α_2 受容体作動薬であることから、リバウンドやタキフィラキシーによる効果の減弱や消失を引き起こさない可能性があることを挙げている。この根拠として、申請者は、事後的な解析ではあるものの、国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験の本薬 0.01% 群治験薬投与完了例 17 例及び 104 例においてリバウンド及びタキフィラキシー¹⁰⁾ に相当する事象が認められていないこと、Lumify の開発で実施された第Ⅲ相試験 (13-100-0005 試験) ではタキフィラキシー¹¹⁾ が評価され、本薬 0.025% 群例においてタキフィラキシーが認められていないことを説明している。また、結膜充血以外の効能では、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象とした本薬 0.1% の長期投与試験において 52 週間投与後も眼圧下降効果は安定し、効果の減弱が認められていないこと、酒さに伴う紅斑を対象とした外用剤の臨床試験において本薬 0.5% 1 日 2 回群及び 0.18% 1 日 1 又は 2 回群でリバウンド又はタキフィラキシーが認められていないことを説明している。

これらの根拠から、申請者は、販売店向け情報提供資料において、既存のアドレナリン受容体作動薬の充血除去成分と異なり、本剤ではリバウンド及びタキフィラキシーが起こりにくいことが期待される旨を記載し、また、既存の充血除去成分を含有する OTC の添付文書では求められている注意喚起 (「過度に使用すると、異常なまぶしさを感じたり、かえって充血を招くことがある。」) を本剤では行わないとしている。

機構は、既存の充血除去成分との直接比較はないものの、リバウンド及びタキフィラキシーが起こりにくい根拠が作用機序に基づき説明されていること、及び国内外の臨床試験で相当する事象が認められていないことを踏まえ、販売店向け情報提供資料及び添付文書において、既存の充血除去成分と異なる対応をすることは差し支えないと考える。

本剤の専門協議において、専門委員より、長期使用によって、結膜濾胞の形成等の副作用を示すことがあり長期使用に関する対策が必要である旨、美容目的に近い使用者の濫用の可能性を考慮する必要がある旨、結膜下出血時には本剤を使用すべきではなく医療機関に受診できるよう適切に添付文書、販売店及び使用者向け情報提供資料、並びにチェックシートに記載すべき旨の意見が出された。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、本剤は頓用であり長期使用は避けるべきであること、本剤が眼の疾患に起因しない充血に使用されるものであること、結膜下出血時に使用するものではなく相当する症状がある場合には医師又は薬剤師に相談すること及び本剤は軽度の眼刺激により目が充血したときに使用することを、適切に添付文書、販売店及び使用者向け情報提供資料、並びにチェックシートに記載するよう、申請者に対応を求めた。

申請者は、以上の点について、添付文書、販売店及び使用者向け情報提供資料、並びにチェックシートに反映する旨回答し、機構は、申請者の回答を了承した。

10) リバウンドは「[REDACTED]」、タキフィラキシーは「[REDACTED]」と定義された。

11) [REDACTED]を用いて評価された。

申請者は、コンタクトレンズ装用時の本剤の使用について以下のように説明している。

本剤はコンタクトレンズに対する適合性等を確認していないことから、使用者がコンタクトレンズを装用したまま本剤を使用することがないように添付文書等に注意喚起する。また、販売店向け情報提供資料において、本剤使用後にコンタクトレンズを装用する場合には5分以上経過してから装着するよう、使用者に指導する旨を記載する。

機構は、本剤が添加剤としてベンザルコニウム塩化物 0.1% を含有していること、本剤と同濃度のベンザルコニウム塩化物を含有する他の点眼剤における使用後のコンタクトレンズ装用までの時間、及び Lumify では使用後のコンタクトレンズ装用までの時間が 10 分以上とされていることを踏まえ、本剤で 5 分以上とする妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

Lumify における記載根拠の詳細は不明であるが、本剤では「点眼剤の適正使用ハンドブック-Q&A-第2版」(令和4年12月 公益社団法人 東京医薬品工業協会 点眼剤研究会作成)に記載されている「コンタクトレンズ再装用までの時間について」に従って標準的な時間として記載している。また、ターンオーバーにより眼表面の涙液全体が入れ替わるのに要する時間が約5分とされていること¹²⁾からも、本剤を点眼後5分以上経過してからコンタクトレンズを再装用することで、ベンザルコニウム塩化物がコンタクトレンズに吸着して角膜に悪影響を及ぼすことはないため、装用までの時間を5分以上とすることは妥当と考える。なお、ベンザルコニウム塩化物が本剤と同濃度のOTC点眼剤において、使用後のコンタクトレンズ装用までの時間を5分以上として情報提供がなされているが製造販売後に角膜に関する安全性に問題は認められていない。

機構は、本剤使用後のコンタクトレンズ装用までの時間を5分以上とすることについて、差し支えないと判断した。

以上の機構の判断は、本剤の専門協議において専門委員より支持された。

機構は、本薬について、令和6年4月5日に「角膜混濁」が「使用上の注意の改訂等に繋がりうる注目しているリスク情報」として公表されたことを踏まえ、本剤における今後の対応を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、医療用医薬品での状況も踏まえ、本剤においても適切に対応する方針であると回答した。

機構は、以上の検討から、本剤の適正使用及び情報提供資料について、現段階で特段の問題はないと考える。ただし、製造販売後調査において適正使用状況について十分に確認し、必要に応じて適切な措置を検討する必要があると考える。

¹²⁾ 日本白内障学会誌. 2021;33:32-36、眼科. 1985;27:925-934.

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の検討を行った結果、機構は提出された申請内容について、以下の効能・効果、用法・用量にて本剤を承認して差し支えないと判断した。なお、本剤は新効能医薬品に該当することから再審査期間を4年とすることが適当であり、要指導医薬品に該当すると考える。

[効能・効果] 結膜充血

[用法・用量] 年齢：成人（15歳以上）

1回量：1滴を点眼する。

1日の点眼回数：4回まで

点眼間隔は4時間以上あけてください。