

剤群で有意に低く ($p < 0.001$, Fisher's exact test)、主な事象は、眼局所では眼痛が本剤群 2.4 % (3/124 例)、ケトチフェン群 17.1 % (21/123 例)、角膜炎 NOS が本剤群 0.8 % (1/124 例)、ケトチフェン群 0.8 % (1/123 例)、眼の異常感がケトチフェン群 1.6 % (2/123 例)、羞明増悪がケトチフェン群 0.8 % (1/123 例) であり、眼局所以外では、本剤群の ALT 増加 2 例、AST 増加 1 例であった。

両群とも治験薬による眼科検査（細隙灯検査、眼底検査、眼圧測定、視力検査）の点眼前後の有意な変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤はアレルギー性結膜炎に対する治療薬として、0.05%ケトチフェン点眼液に劣らない有効性及び安全性が示され、臨床的に有用であると考えを説明した。

(9) 第Ⅲ相比較試験 2 (添付資料ト-9、ト-追 4、ト-追 13 : 試験番号 C-06-64 < 20 年 月 ~ 月 >)

日本人アレルギー性結膜炎患者（目標症例数各群 100 例、計 200 例）を対象に、本剤のプラセボに対する優越性の検証及び安全性の確認を目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤 0.1 % 又はプラセボを両眼に 1 回 1~2 滴、1 日 4 回（朝、昼、夕、就寝前）56 日間点眼投与と設定された。

総投与症例数 220 例（各群 110 例）全例が Safety 及び FAS、PPS 解析対象であった。なお、PPS と FAS は同一集団であるが、各観察日におけるデータ評価不能例を解析時に除いて評価された。

主要評価項目である痒痒感重症度点数のスギ花粉飛散量に対する回帰係数 < スロープ解析 ; 回帰分析 (反復測定分散分析) > の群間差 (本剤群 - プラセボ群) は、FAS において -0.0011 であり、統計学的な有意差は認められなかった ($p = 0.387$, [痒痒感と自覚充血の] Hommel 法による多重性調整)。なお、PPS でも FAS と同様の結果であった。

もう一つの主要評価項目である自覚的充血の重症度点数のスギ花粉飛散量に対する回帰係数の群間差 (本剤群 - プラセボ群) は、FAS において -0.0032 で統計学的な有意差は認められなかったが ($p = 0.058$, [痒痒感と自覚充血の] Hommel 法による多重性調整)、PPS においては -0.0033 で、統計的な有意差が認められた ($p = 0.044$, [痒痒感と自覚充血の] Hommel 法による多重性調整)。

開鍵後の追加解析で、花粉飛散量を考慮しない解析として被験者のアレルギー日誌から、点眼期間中の痒痒感及び自覚的充血の頻度を群ごとに最小二乗平均値を全日プールして比較したところ、痒痒感の頻度には統計学的有意差は認められなかったが ($p = 0.088$, 反復測定分散分析)、自覚的充血の頻度は本剤群が有意に低く ($p = 0.047$)、痒痒感と自覚的充血の合計点数においても本剤群で有意に低かった ($p = 0.038$)。

有害事象は、本剤群で 97.3 % (107/110 例)、プラセボ群で 98.2 % (108/110 例) に認められたが、死亡及び重篤な事象はなかった。

副作用は、本剤群で 0.9 % (1/110 例)、プラセボ群で 1.8 % (2/110 例) に認められ、眼痛 (本剤群 1 例、プラセボ群 2 例) のみであった。

両群とも治験薬による眼科検査（細隙灯検査、眼底検査、眼圧測定、視力検査）、及び臨床検査値の点眼前後で問題となる変動は認められなかった。

以上の結果について申請者は、1 地点で測定した花粉飛散量を用いたスロープ解析では、花粉飛散量の地域差、被験者の生活範囲の多様性などにより、実際の被験者の曝露花粉量は測定地点

の花粉飛散量と乖離していたため、当初計画したスローブ解析で本剤のプラセボに対する優越性を検証するに至らなかったが、被験者が毎日痒痒感及び自覚的充血の頻度を記録したアレルギー日誌記録に基づいて検討した結果、本剤がプラセボに比して有効であることが確認されたことから、アレルギー性結膜炎の治療薬として有用であると考え旨説明した。

(10) 後期第Ⅱ相試験5：抗原誘発試験2（添付資料ト-10、ト-追14：試験番号C-06-66<20 年 月～ 月>）

無症状期のアレルギー性結膜炎の日本人（本人を含め、3世代（祖父母）前まで日本人の家系である者）患者（目標症例数136例、片眼評価であるため、各群34眼計136眼）を対象に、本剤の用量反応性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国（カリフォルニア）にて実施された。用法・用量は、同一被験者の片眼に本剤（0.15%、0.1%、0.05%、0.01%）、対眼にプラセボをそれぞれ1回1滴点眼し、点眼4時間後に抗原誘発の評価を1日4回点眼として設定した。

総投与症例数147例全例が、Safety及びFAS解析対象であった。

主要評価項目の1つである抗原誘発5分後における痒痒感の平均スコアの本剤群とプラセボ群との差と95%信頼区間は、0.15%群-0.94、[-1.27, -0.61]、0.1%群-1.19、[-1.52, -0.85]、0.05%群-1.45、[-1.77, -1.13]、0.01%群-1.20、[-1.52, -0.88]であり、本剤群間では、0.05%群と0.15%群の用量間にのみ有意差が認められた（ $p=0.032$ 、対応のないt検定）。

もう一つの主要評価項目である抗原誘発20分後における総合充血の平均スコアの本剤群とプラセボ群の差と95%信頼区間は、0.15%群-0.71、[-1.26, -0.16]、0.1%群-0.93、[-1.49, -0.37]、0.05%群-1.07、[-1.60, -0.53]、0.01%群-0.53、[-1.06, 0.01]であり、本剤群間では、用量間に有意差が認められなかったが、抗原誘発10分後では、0.01%群と0.1%群の用量間のみに有意差が認められた（ $p=0.016$ 、対応のないt検定）。

有害事象は全体で7.5%（11/147例）に認められたが、死亡及び重篤な事象はなかった。

副作用は、0.05%群の鼻出血1例のみであった。

視力、細隙灯顕微鏡所見、及び眼底所見に異常所見の発現した症例は認められなかった。

以上より申請者は、本剤の至適用量の範囲は0.05%と0.1%の間であることが認められ、痒痒感及び充血に対して有効であると考え旨説明した。

(11) 長期投与試験（添付資料ト-11：試験番号C-06-65<20 年 月～ 月>）

日本人アレルギー性結膜炎患者（目標症例数20例）を対象に、本剤の長期投与における安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤0.1%を両眼に1回1～2滴、1日4回（朝、昼、夕、就寝前）70日間点眼投与と設定された。

総症例数20例全例が、安全性解析対象及びFAS解析対象とされた。

主要評価項目の1つである痒痒感の重症度点数（平均±標準偏差）の推移は、ベースライン3.55±1.2、4週目2.13±1.4、10週目1.63±1.7であり、もう一つの主要評価項目である充血の合計点数の推移は、ベースライン4.08±1.3、4週目2.33±1.0、10週目1.55±0.8となり、時間経過に伴い重症度点数は減少した。

有害事象は85.0%（17/20例）に認められ、主な有害事象は、眼瞼痒痒症25.0%（5/20例）、結

膜浮腫 20.0 % (4/20 例)、眼脂 20.0 % (4/20 例)、結膜濾胞 15.0 % (3/20 例)、涙液増加 15.0 % (3/20 例)、鼻咽頭炎 15.0 % (3/20 例) 等であり、いずれも本剤との関連性は否定された。

視力、細隙灯顕微鏡所見、眼底所見、及び臨床検査値においても本剤投与前後で有意な変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤のアレルギー性結膜炎に対する長期投与における安全性が確認されたと考える旨を説明した。

(12) 患者第 I 相試験 3 (添付資料ト-追 6、〜追 2 : 試験番号 C-06-01<20 年 月>)

日本人 (本人を含め、3 世代 (祖父母) 前まで日本人の家系である者) アレルギー患者 (目標症例数 12 例) を対象に、本剤 0.1 %、1 日 4 回点眼時の血中薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が、米国 (ハワイ) にて実施された。用法・用量は、本剤 0.1 % を両眼 1 回 2 滴、1 日 4 回 (6 時、12 時、18 時、24 時) 4 日間点眼投与と設定された (薬物動態はへ項参照)。

総投与症例数は 12 例であり、全例が安全性解析対象であった。

有害事象は、12 例中 5 例に認められたが (眼局所においては、硝子体障害 2 例、白内障、網膜障害、各 1 例)、眼局所以外では頭痛が 2 例、蜂巣炎が 1 例認められ、そのうち頭痛の 1 例は本剤との関連性ありと判定されたが、点眼中止には至らなかった。また、死亡及び重篤な事象は認められなかった。

以上より申請者は、アレルギー性結膜炎患者に本剤 0.1 % を 1 日 4 回の点眼投与においては眼局所及び全身ともに忍容性は良好であると考えられる旨を説明した。

<機構における審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

アレルギー性結膜炎の治療は点眼剤投与が一般的であり、「アレルギー性結膜疾患の診断と治療のガイドライン」(日本眼科医会アレルギー眼疾患調査研究班, 1997) において、「視力予後が良好なアレルギー性結膜炎では保存的に治療を行い、抗アレルギー薬が治療の中心となる。増悪期に入った場合では短期間のみステロイド薬の点眼を処方する。」と記載されており、抗アレルギー薬が治療の第一選択薬とされている。抗アレルギー薬は、主たる作用機序から化学伝達物質遊離抑制薬とヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬 (抗ヒスタミン薬) に分類されるが、本剤は両作用を併せ持つ抗アレルギー薬の点眼剤として、ケトチフェン点眼剤に次いで本邦で 2 番目の薬剤になる (機構注: 以下の抗アレルギー薬名は、その抗アレルギー薬の点眼剤を示す)。スギ花粉による季節性アレルギー性結膜炎を対象とした本剤とケトチフェンとの二重盲検比較試験では、有効性は劣らず、安全性では優ることが認められ、また既存の類薬で認められている薬剤アレルギーによる副作用 (眼瞼炎、眼瞼皮膚炎、接触性皮膚炎) は、本剤を点眼した安全性評価対象 803 例では認められなかった。さらに申請者は、継続使用する点眼剤ではコンプライアンスの向上の観点から、使用感は重要であり、涙液に近い液性であることも重要であること、点眼剤の眼刺激感は、刺激性の涙液分泌によって点眼薬の濃度が低くなり、薬剤移行にも悪影響が懸念されている (新家真、眼科診療プラクティス 11:387-392, 1994) ことから、本剤の液性 pH は 6.5~7.5 であり、涙液に最も近い

ことから、コンプライアンス向上が期待され、長期投与に適していると考える旨を説明した(「(3) 本剤の安全性について」参照)。

機構は、ケトチフェンの臨床試験としてプラセボを対照とした試験の実施の有無を踏まえ、本剤との比較試験における対照薬としての妥当性について申請者の見解を示すように求めた。

申請者は、第Ⅲ相比較試験(ト-8)を計画した平成13年においては、本邦で臨床に供されていた抗アレルギー点眼剤は8剤あり、このうちプラセボに対する優越性が検証されていたのは、クロモグリク酸ナトリウム(DSCG)とトラニラストの2剤のみであり、ケトチフェンのプラセボを対照とした環境下での臨床試験成績は公表されたものはないが、本剤同様の薬理作用を有するものはケトチフェンのみであり、約10年にわたり医療現場で汎用され、その有効性及び安全性が確立されているアレルギー性結膜炎治療薬であることから、ケトチフェンが対照薬としてより適切であると判断した。

機構は、本剤のケトチフェンに対する非劣性が示されたとしていることに対して、本剤の有効性が検証できたと判断した妥当性について申請者の見解を示すように求めた。

申請者は、第Ⅲ相比較試験(ト-8)の結果、自覚症状の主要評価項目である痒痒感の重症度点数について、点眼開始後の各観察日の痒痒感の重症度点数をプールして算出した平均値及び各観察日の平均値において、群間差(本剤群-ケトチフェン群)の95%両側信頼区間の上限がいずれも非劣性マージンの+0.5を下回っていた。他覚所見の主要評価項目である充血の合計の重症度点数についても同様に、点眼開始後の各観察日の充血の合計をプールして算出した平均値及び各観察日の平均値において、群間差の信頼区間の上限がいずれも+0.5を下回っており、主要評価項目において、当初から計画した方法で本剤が有効性の確立しているケトチフェンに対して統計的に非劣性であることが検証されたことから、本剤の有効性が検証できたと考える。

さらに機構は、第Ⅲ相比較試験(ト-8)において、非劣性のマージンを0.5と設定した妥当性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

第Ⅲ相比較試験(ト-8)における主要評価項目は「痒痒感」(6段階)及び「眼瞼結膜充血と眼球結膜充血の合計」(11段階)で判定されており、ケトチフェンあるいは塩酸レボカバステンの臨床試験では、痒痒感、眼瞼結膜充血及び眼球結膜充血は4段階で評価され、本試験で使用した重症度点数判定基準は類薬と比較して重症度がより細分化されたものである。さらに、充血の合計については2種類の充血の重症度点数を合計することで、被験者の充血に関する重症度をより細かく判定することが可能である。この細分化されたスコアを採用した第Ⅲ相比較試験(ト-8)において、ケトチフェン点眼群における痒痒感のベースラインから点眼28日目までの重症度点数の差は2.09点であった。また充血の合計では、重症度点数の差は2.37点であった。したがって、本試験におけるフマル酸ケトチフェンの効果は、痒痒感及び充血の合計では約2点であった。

以上から、本試験で使用した重症度判定基準における1段階(1点)の違いは、それぞれ臨床的に期待できる効果の最小値であり、痒痒感、あるいは充血の合計が1段階改善することは、疾患の重症度が1段階改善することを意味する。なお、1段階の範囲幅は「基準となる重症度点数 \pm 0.5点」であるので、個々の重症度点数に対して0.5点は臨床的に等しいと考えられる最大限の範囲であり、0.5以下の差であれば同じ重症度に収まると考える。

機構は、事前に本評価項目におけるプラセボと対照薬であるケトチフェンの比較試験の情報が

なかったこと、1段階改善することの臨床的な意味から、非劣性マージンを0.5と設定したことについてはやむを得ないものと考え、第Ⅲ相比較試験（ト-8）において、結果的に本剤群のケトチフェン群に対する非劣性が検証されたとする申請者の考えについては了承できるものと判断した。なお、今後はプラセボ群を含めた3群での比較等も十分に検討すべきであると考えている。

（2）プラセボ対照第Ⅲ相比較試験（ト-9）について

機構は、プラセボ対照第Ⅲ相比較試験（ト-9）のスロープ解析における傾きの大きさの臨床的意義について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本試験で用いた解析方法は、米国アルコン社にて開発され、主要評価項目である癢痒感と充血の症状別重症度点数のスギ花粉飛散量に対する回帰直線からそれぞれの投与群の回帰係数（傾き）を求め、反復分散分析モデルを用いて傾きの群間比較を行い、本剤群の傾きがプラセボ群に比べ小さくなることを検証するものであり、臨床的意義は考慮されていないが、米国で実施されたプラセボ対照比較試験（ト-参4）の成績を参考として、臨床的意義をシミュレートすると、癢痒感の重症度点数の花粉飛散量に対する回帰直線において、本剤群とプラセボ群の傾きの差は0.013であり、花粉飛散量が0から75個（バーカード法）に増加した場合（日本における花粉飛散量の分類の「多い」あるいは「非常に多い」に相当）、各群間の癢痒感の重症度点数は1段階異なる旨を回答した。

機構は、プラセボ対照第Ⅲ相比較試験（ト-9）において、主要評価項目としていた2項目のいずれについてもプラセボに対する有効性が検証されていないにもかかわらず、患者日誌（アレルギー日誌）を基にした追加解析及び副次的評価項目の結果から本剤の有効性を主張することの妥当性について説明するように求め、申請者は以下のように回答した。

米国において実施されたプラセボ対照比較試験（ト-参4）において、スロープ解析により本剤の優越性が検証されていたことから、スロープ解析は適切な解析方法と考え選択した。そのためにスロープ解析に使用する花粉量の測定には、現在行われている花粉飛散量測定方法のなかでは最も精度が高いと考えられるバーカード法を使用した。さらに季節性アレルギー性結膜炎の重症度は花粉飛散状況に左右されるため、実施医療機関数を極力少なくし（東京都内2施設）、実施医療機関及び花粉測定機関を同一地域内とし、試験期間を一定期間に集中させ（平成■■年■■月■■日から■■日の間に治験薬投与が開始され、■■月■■日から■■日に終了した）、環境条件をできるだけ統一することに努めた。それにもかかわらずスロープ解析で主要評価の2項目とも、プラセボに対する優越性を検証し得なかった理由として、本試験の参考とした米国で実施されたプラセボ対照比較試験（ト-参4）では、スロープ解析に用いた抗原は、欧米では最も重要な花粉症の原因植物とされるカモガヤ等のイネ科植物（grass pollen）で、道ばた、公園、荒地及び畑などの人々の生活範囲に植生しており、遠方より飛来する都内のスギ花粉に比べると、風向きなどの気象条件の影響は受けにくいいため、抗原飛散は一定していたと考えられるのに対し、本試験期間中の東京都11個所で測定された平成■■年度の花粉飛散量には大きな地域差がみられており、2実施医療機関の所在地と解析に使用した花粉量測定地の花粉飛散量には乖離があったと考えられること、さらに被験者の居住地は、必ずしも受診した医療機関の近隣に居住していたわけではなく、職場、学校等の日常活動地域、その日の行動によって、各被験者の曝露花粉量には地域差以上の

バラツキ、変動があり、解析に使用した花粉飛散量と被験者の曝露花粉量にも乖離があったと考えた。

また申請者は、患者日誌を基にした追加解析及び副次的評価項目の結果のみから本剤の有効性を主張することの妥当性については、本試験において環境条件の統一化に最大限の努力はしたものの、結果的には当初計画した主要評価項目のスロープ解析は不適切であると結論せざるを得ず、有効性の評価には花粉飛散量を加味しない、症状の重症度のみを用いるのが妥当と判断した。さらに当初の解析方法で使用された主要評価項目の痒痒感と自覚的充血の重症度点数は、被験者が発現頻度を毎日日誌に記録し、規定観察日の過去3日間の発現頻度に基づいて算出されたもので、1週間の日誌データの残り4日間の重症度は反映されておらず、曝露花粉量に影響される重症度は日々変動しているため、治験薬点眼期間中の全日で比較することが妥当であると考え、患者日誌による追加解析を実施した。また、副次評価項目の他覚的充血は、客観的な統一された評価であり、主要評価項目の2指標はいずれも被験者による主観的評価に基づくものであるのに対し、信頼性の高い評価であると考えた。さらに、本試験では主要評価項目としたスロープ解析でプラセボに対する優越性は認められず、患者日誌による追加解析と副次的評価項目の他覚的充血の成績からプラセボより有効であると結論づけたが、2回の抗原誘発試験（ト-7、ト-10）ではプラセボに対する優越性が認められていることから、本剤はアレルギー性結膜炎に対し有効な薬剤であると考えた。

機構は、プラセボ対照第Ⅲ相比較試験（ト-9）においてプラセボとの間に有意差を示さなかった理由が、花粉量の測定誤差の問題であるならば、本剤群のスロープがプラセボ群のスロープに近づく方向（回帰直線の傾きが0に近づく方向）にバイアスが生じるはずであるが、実際には海外試験と比べてプラセボ群のスロープが本剤群に近づく形となっていることを踏まえて、国内で実施されたスロープ解析で当初の目的が検出できなかった理由について説明するように求め、申請者は以下のように回答した。

プラセボ対照第Ⅲ相比較試験（ト-9）のスロープ解析で当初の目的が検出できなかった理由は、解析に用いた地点の花粉飛散量と被験者が実際に曝露された花粉量（以下、曝露花粉量）とが一致せず乖離した場合があり、そのため花粉飛散量に誤差が多くなり、検出感度が鈍くなったことが考えられた。被験者の曝露花粉量は居住地、その日の行動範囲、外出時間等に影響されるため、定点で測定された花粉飛散量と必ずしも相関、連動していない日もあったことが推察され、また治験実施計画書では、花粉防御のためのゴーグルの着用及び洗眼は禁止したが、通常の眼鏡、マスクの装用については規定しておらず、被験者の生活様式を統一し得なかったことも、少なからず曝露花粉量に影響したと推察される。

しかしながら、プラセボとの差は有意に検出できなかったが、重症度点数と花粉飛散量には相関が認められており、自覚的充血ではプラセボとの傾きの差は、FAS では -0.0032 、PPS では -0.0033 であり、PPSにおいて有意差が認められた（FAS: $p=0.058$ 、PPS: $p=0.044$ ）。したがって、測定された花粉飛散量にはエラー（実際の曝露花粉量との差）を多く含むものの、シグナルも内在し、そのためスロープ解析における回帰直線の傾きが0に近づくという結果にならなかったと考える。

機構は、抗原誘発試験と環境試験の位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、抗原誘発試験 (Mark BA. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 228:38-42, 1999) は、環境因子の影響を排除し被験者を同一条件下において実施するため、抗アレルギー薬の薬効を適正に評価できる方法であると考えられ、米国では抗アレルギー薬の有効性評価方法として FDA からも認知された方法であり、環境試験と並び定着している試験であること、環境試験は、これまで本邦で有効性評価方法として行われてきた試験方法であり、実際に想定される臨床使用に最も近い方法で有効性と安全性を評価でき、特に安全性の評価には最適と考えられる方法であるが、環境要因に左右されるため、正確な有効性評価は難しく、再現性は抗原誘発試験より低いと考えられると説明した。

機構は、環境試験であるプラセボ対照第Ⅲ相比較試験 (ト-9) での主要評価項目では有意差が認められず、追加解析と副次的評価項目により、本剤のプラセボに対する有効性が検証されたとする主張は、不適切であるとするものの本剤の有効性が検証された米国での解析方法が、本邦では検証し得なかった理由として、国内外のアレルゲンの飛散状況に相違があり、試験方法が本邦の環境にそぐわなかった可能性が否定できないことについては、申請者の主張も理解できる。一方、日本人を対象とした抗原誘発試験でプラセボに対する優越性が示されたこと、ケトチフェンに対する非劣性が示されたことから、本剤における一定の有効性は示されているものと判断する。

(3) 用法・用量に関して

1) 至適濃度について

機構は、後期第Ⅱ相試験 (ト-10) 及び米国における抗原誘発試験 (ト-参 1) において有効性の評価項目で 0.15%濃度群が 0.1%濃度群を下回る傾向にあることを踏まえ、至適濃度を 0.1%とする妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、米国における抗原誘発試験 (ト-参 1) により、無症状期のアレルギー性結膜炎患者を対象として、本薬 0.15%、0.1%、0.05%、0.01%及びプラセボでの用量反応性を検討したところ、本薬すべての用量がプラセボに対して有効であることが確認され、0.1%と 0.15%に統計的な有意差は認められなかったこと、また後期第Ⅱ相試験 (ト-10) において、同じ 4 用量で本薬の用量反応性とプラセボに対する優越性を検討した結果、本薬のプラセボに対する有効性が確認され、用量反応性は 0.05%から 0.1%の間でプラトーであることが認められ、米国における抗原誘発試験 (ト-参 1) と類似の用量反応性を示したことから、0.1%が至適用量であることが妥当と考えられる旨説明した。さらに、本邦で、2 回の環境試験による至適用量検討試験が実施され、後期第Ⅱ相試験 (ト-3) では 3 用量 (0.1%、0.025%、0.005%)、後期第Ⅱ相試験 (ト-4) では 3 用量 (0.1%、0.01%、0.001%) が検討され、いずれの試験においても有効性では用量間に統計学的な有意差は認められなかったが、0.1%に最も高い改善率を認め、安全性においては低用量と差異がないことが確認されたこと、第Ⅲ相比較試験 (ト-8) において、本薬 0.1%のケトチフェンに対する臨床的非劣性が検証され、副作用の発現率は有意に低いことを踏まえ、本薬 0.1%の有効性及び安全性は適切に評価されたと考えること、既に米国をはじめ諸外国で 0.1%を至適用量として承認されていることから 0.15%は不要であり、0.1%を本薬の至適用量と考える旨を説明した。

機構は、至適濃度の検討について不十分であるとするものの、0.15%濃度群が 0.1%濃度群よ

り有効性が高くなる傾向は認められていないことより、申請者の回答を了承した。

2) 点眼回数について

機構は、米国においては1回1滴、1日2回が用法・用量とされており、本邦と用法・用量が異なること、また本薬の至適投与回数について1回1滴投与と1回2滴投与の臨床的な差を含め申請者の見解を示すように求めた（点眼滴数については、へ項参照）。

申請者は、点眼回数について、米国では抗原誘発試験により、本薬0.15%、0.1%、0.05%、0.01%の4用量及びプラセボにおいて検討した結果、0.1%の有効性が8時間持続することが認められ、この作用時間を1日2回点眼に相当するとして、本薬の至適用法を1日2回と設定されたこと、本邦においても開発初期に行われた臨床試験においては、点眼回数は米国と同様に1日2回点眼の用法で行われたが、臨床現場の医師の見解を調査したところ、季節性のアレルギー性結膜炎は、痒痒感を頻発するため点眼回数の多いほうが有用ではないかという意見が多勢であったことから、1日2回点眼と1日4回点眼の点眼回数検討試験を実施した結果、両群間の有効性及び安全性に顕著な差は認められなかったが、季節性のアレルギー性結膜炎は、痒痒感を頻発するため頻回点眼の必要性が高いと判断し、安全性においては1日2回点眼と差異がないことから、1日4回点眼を至適用法と設定したと説明した。さらに申請者は、点眼滴数について、1回1滴と1回2滴の用法に臨床的差異はないと判断し、本薬の点眼滴数は、点眼時確実に結膜嚢内に滴下されるよう配慮して、1回の点眼滴数を1~2滴と設定したこと、類薬の本邦および海外における用法用量においても、ケトチフェンは本邦では「0.05%1回1-2滴、1日4回点眼」であるのに対し、米国は「0.025%1回1滴、8-12時間おきに点眼」、欧州は「0.025%1回1滴、1日2回点眼」の用法用量であり、また塩酸レボカバステンは本邦では「0.025%1回1-2滴、1日4回点眼」、米国は「0.05%1回1滴、1日4回点眼」、欧州では「0.05%1回1滴、1日2回点眼（症状に応じ、3~4回まで適宜増加）」であり、本邦と海外の用法・用量は異なることを説明した。

機構は、1日2回点眼と1日4回点眼の点眼回数、並びに1回1滴点眼と1回2滴点眼の点眼滴数間に、有効性及び安全性に顕著な差が認められないことより、痒痒感を頻発する季節性のアレルギー性結膜炎患者には、洗眼の花粉対策等も踏まえ、1日4回点眼すること、また点眼滴数は、点眼時確実に結膜嚢内に滴下されるよう配慮して、1回の点眼滴数を1~2滴と設定することは妥当と判断し、申請者の回答を了承した。

(4) 本剤の安全性について

機構は、米国における本剤の添付文書では頭痛の発現率が7%認められているのに対して、本邦では0.2%（2件/803例）であること、第Ⅲ相比較試験（ト-9）における頭痛（有害事象）の発現は、本剤群では3.6%（4件/110例）に対しプラセボ群では0件であることを踏まえ、本剤による頭痛の発現について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、米国の添付文書に記載されている頭痛の発現率7%（36/492例）は、米国での承認申請に用いた臨床試験で発現した因果関係の有無を問わない有害事象を集計したもので、副作用に限定すると、発現率は0.4%（2/492例）であり、本邦における0.2%と同程度であったこと、本邦での臨床試験において、副作用と判定された頭痛は後期第Ⅱ相試験（ト-6）における1例（803

例中)であり、本剤の点眼を中止することなく3~5時間後に無治療にて消失したこと、第Ⅲ相比較試験(ト-9)では頭痛が本剤群の4例(110例中)に発現したが、これらは睡眠不足に起因する頭痛2例、治験期間以外にも発現する周期的な頭痛1例、感冒症状に伴う頭痛1例で、いずれも本剤点眼との関連性は否定されたことを説明した。また、本剤と同一成分の経口剤(アレロック錠)における頭痛の副作用発現頻度は0.5%未満であり、本剤点眼時の体内への移行量が経口剤に比べて極めて少ないことを勘案すると、本剤が頭痛の発現に多大な影響を与えているとは考えにくい旨説明した。

機構は、頭痛などの有害事象は注意深く患者を観察しないと見落とししてしまうケースがあると考えられ、米国における本薬の頭痛の発現率は7%認められていることから、国内治験時の担当医師への情報伝達、注意喚起はどのように行ったのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の臨床試験では治験担当医師に対して、頭痛に特化した注意喚起は行っていないが、本剤の有害事象に関する情報は、治験実施計画書及び治験薬概要書に国内外の臨床試験で報告されたすべての関連性の否定できない有害事象(副作用)を記載し、また治験薬概要書には海外の市販後報告などで集積された有害事象もすべて併記し、治験担当医師に提供した。さらに、同意説明文書においても同様の情報を記載した。以上より治験担当医師に対する有害事象の情報伝達と、それに基づいた治験担当医師による安全性の評価は適切に行われたものとする旨を説明した。

機構は、本薬の有害事象及び副作用として認められた頭痛について海外市販後結果を提示し、また国内での類薬の有害事象及び副作用として認められた頭痛についても整理し、本剤との比較検討を行うよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は2006年3月の時点で世界83カ国で販売されており、1997年1月から2004年12月までの間に3000万本以上が販売され、その間、海外市販後において自発的に報告された頭痛(有害事象)の件数は49件(0.000161%)であったこと、国内で市販されている類薬の臨床試験で発現した頭痛の副作用発現率は、本剤の臨床試験において副作用として発現した頭痛が1例2件/803例(発現率0.2%)であったのに対し、塩酸レボカバステチンにおいて2例2件/476例(発現率0.4%)と報告されており、本剤投与による頭痛の発現率は類薬に比し高頻度ではないこと、及び頭痛は本剤の薬理作用に基づくものとは考えにくいことから、特徴的な副作用ではないものと考えられる旨説明した。

機構は、第Ⅲ相比較試験(ト-8)及び第Ⅲ相比較試験(ト-9)において有害事象の頻度が大きく異なる点について投与期間以外に考えられる要因について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

第Ⅲ相比較試験(ト-8)及び第Ⅲ相比較試験(ト-9)での有害事象の定義は、各治験実施計画書に規定しており、その基準は両試験において同じものであり、ベースライン時の状態を基準として治験薬点眼後に発現した事象を、試験担当医師が有害事象か否か判断した。特に自覚症状や他覚所見の各有効性評価項目については、ベースライン時に比し1点以上の重症度点数の増加を認めた場合も医師の判断のもとに有害事象とされた。また、被験者は、鼻炎等のアレルギー症状を有している症例が多く、鼻汁、鼻閉、くしゃみ、頭痛及び頭重感などのアレルギー性の全身症状もベースラインの状態よりも悪化した場合にも有害事象とされたことから、両試験においては花

粉飛散量の増加に伴う原疾患の悪化も有害事象とされた。特に多かった事象は、眼局所では眼充血及び眼瞼癢痒症など原疾患の悪化に伴う症状であり、眼局所以外ではアレルギー性副鼻腔炎、アレルギー性咽頭炎及び鼻咽頭炎など原疾患の悪化及び感冒による事象であった。両試験での有害事象の頻度の相違は、選択基準の相違が原因と考えられる。すなわち、第Ⅲ相比較試験（ト-8）では選択基準により癢痒感及び他覚的充血が一定以上の被験者を症例登録しているのに対して、第Ⅲ相比較試験（ト-9）では選択基準に症状の基準を設けていなかったことから、第Ⅲ相比較試験（ト-8）でのベースラインの重症度点数の平均値は、癢痒感 3.88 点、充血の合計（他覚的充血）4.97 点であるのに対し、第Ⅲ相比較試験（ト-9）では癢痒感 2.8 点、充血の合計 3.7 点と、軽症であった。したがって、第Ⅲ相比較試験（ト-9）では、ベースラインの状態から自覚症状及び他覚所見の重症度点数が悪化した症例や全身のアレルギー性の症状が悪化した症例が、第Ⅲ相比較試験（ト-8）よりも多く認められ、有害事象の頻度が両試験で大きく異なった。

本剤の安全性について総括し説明するよう、機構は申請者に求めた。

申請者は、本剤の安全性については、本剤の副作用はそのほとんどが眼局所に限局し、全身性の副作用では関連性が明らかなものは認められていないこと、眼局所の副作用においても眼組織や視機能に対して不可逆的な影響を及ぼすものは認められていないこと、また 10 週間の連続投与を行った長期投与試験（ト-11）では副作用の発現は認められず、さらにケトチフェン点眼液を対照とした比較試験（ト-8）では、副作用発現率は本剤群 4.8 %（6/124 例）に対し、対照群 20.3%（25/123 例）であり、両群とも最も多く発現した副作用は「点眼に伴う刺激感」に起因する「眼痛」であり、発現率は、本剤群 2.4 %（3/124）、ケトチフェン群 14.6 %（18/124）であったことより、本剤は忍容性の高い安全な薬剤であると考えられる旨説明した。

機構は、予想される副作用は眼局所症状を中心としたものであると考えられ、頭痛等全身性を含めた安全性プロファイルが類薬と比較して大きく異なる可能性は低いと推察されるが、本剤の安全性については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

3. 医薬品機構（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、現・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

（1）適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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が実施され、その結果、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）。

また機構の審査の過程においても、数多くの不備（資料の添付し忘れ、誤記等）が発見され、信頼性の低い資料に基づき審査を実施することは困難であることから、今後改善するよう申請者に求めた。

申請者は、信頼性の点で問題のある資料を提出したことについて陳謝し、当初の資料については徹底的なレビューを実施し、改訂資料を作成したことを説明した。また、申請者は、今後同様の事態が二度と発生しないように、社内 SOP を改訂し申請資料の信頼性確保のためのプロセスの明確化、各部署における QC・レビューの徹底、社内勉強会・社外研究会等における QC トレーニング等を実施することを説明した。

機構は、改訂後の資料に基づき審査を継続し、評価することについては支障ないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（ト-4、6、8）に対して GCP 実地調査が実施され、特に重大な逸脱等はなく、GCP 適合と判断した。

4. 機構の総合評価

提出された資料から、本剤のアレルギー性結膜炎に対する有効性は示されていると判断する。

安全性については、現時点で重大な問題はなく、本剤によるベネフィットはリスクを上まわるものとするが、安全性等については、製造販売後において更なる確認が必要と考える。専門協議での検討を踏まえ特に問題がないと判断できる場合には、本剤の製造を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 18 年 4 月 5 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1. 本剤の有効性について

機構は、本剤の有効性に関して、医療現場において汎用されているフマル酸ケトチフェン点眼液との比較試験（ト-8）において非劣性が示されたこと、抗原誘発試験（ト-7及びト-10）の成績からプラセボに対する優越性が示されていることから、本剤における一定の有効性は示されているものと判断した。この機構の判断の妥当性について専門協議で議論した結果、アレルギー性結膜炎患者における臨床症状の自然経過と点眼薬による症状の変化の鑑別が困難である点、プラセボ対照第Ⅲ相比較試験（ト-9）では花粉飛散量と患者の曝露花粉量が乖離するなど感度及び精度が低い結果となっており、試験実施計画時に本邦の環境を考慮する等の十分な配慮が欠如していた点、臨床試験における評価方法の施設間または評価者間の差等の問題点が挙げられた。しかしながら、抗原誘発試験においてプラセボに対する明確な有意差が示されていること、フマル酸ケトチフェン点眼液との非劣性が示されたこと、さらに、海外におけるプラセボ対照比較試験（ト-参 4）においてプラセボに対する優越性が示されていること等を勘案すれば、本剤の有効性は示されたとする機構の判断は妥当であると専門委員より支持された。

2. 本剤の安全性と製造販売後調査について

機構は、本剤を医療現場において、安易に長期に漫然と投与しないための注意喚起の方策について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、添付文書の「重要な基本的注意」において、本剤の使用により効果が認められない場合は、漫然と長期にわたり投与しないよう注意する旨を記載することで注意喚起を行い、さらに製造販売直後に配布を予定している『新医薬品の「使用上の注意」の解説』、「製品情報概要」等を用いるが、別途「安全性情報リーフレット」を作成し、点眼開始後 4～6 週間において効果が認められない場合は他の治療方法に切り替えることを考慮すべきである旨を記載することで、安易に長期投与しないよう、医療機関に注意喚起する旨を説明した。また、申請者は、医薬情報担当者等が定期的に医療機関に訪問等を行う際にも、口頭及び上記資料等による情報提供や注意喚起を徹底して行う旨を説明した。

機構は、提出された資料から、予想される本剤の副作用は眼局所症状を中心としたものであり、安全性プロファイルが類薬と比較して大きく異なる可能性は低いと考える申請者の主張は現時点では妥当と考えるが、臨床現場での本剤投与による眼局所及び全身性の副作用の発現については十分に留意すべきと考え、本剤の長期使用時や小児、高齢者等における安全性についても確認できるような製造販売後調査を実施するよう、申請者に求めた。

申請者は、製造販売後に使用成績調査と長期投与についての特定使用成績調査を行い、前者では、中央登録方式により 3000 例、観察（点眼）期間 4 週間の調査を、また後者では、中央登録方式により 200 例、観察期間 12 週間の調査の実施を検討していることを説明した。また、小児、高齢者、腎・肝機能障害を有する特殊集団の患者等における安全性については、使用成績調査及び特定使用成績調査において該当症例を抽出し、評価する予定であることを説明した。

機構は回答を了承した。

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で、本剤の輸入を承認して差し支えないと判断する。製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、本剤の再審査期間は 6 年とすることが適当と判断する。また、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

| | |
|---------|--|
| 〔効能・効果〕 | アレルギー性結膜炎 |
| 〔用法・用量〕 | 通常、1 回 1～2 滴、1 日 4 回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。 |