

再審査報告書

平成 21 年 12 月 22 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	① ゼペリン原末 ② ゼペリン点眼液 0.1%
有効成分名	アシタザノラスト水和物
申請者名	わかもと製薬株式会社
承認の 効能・効果	① 医薬品の製造原料として用いる。 ② アレルギー性結膜炎
承認の 用法・用量	① 医薬品の製造原料として用いる。 ② 1 回 1～2 滴、1 日 4 回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。
承認年月日	平成 12 年 9 月 22 日
再審査期間	6 年間
備考	

調査の概要

1. 市販後調査全般について

ゼペリン点眼液 0.1%（以下、「本剤」という。）の市販後の調査は販売委託先である興和株式会社等の協力の下で行われた。

使用成績調査は、本剤の使用実態下における副作用発生状況の把握、未知の副作用の検出、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を把握すると共に、特別調査、市販後臨床試験の必要性の有無を確認することを目的として 3,000 例を目標に連続調査方式にて平成 12 年 9 月から平成 15 年 9 月までに実施され、564 施設から 3,160 例が収集された。

なお、特別調査、市販後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査について

1) 安全性

収集された 3,160 例から登録票記入ミス 65 例、契約前投与症例 10 例、再調査拒否 5 例、再来院無し 2 例の合計 82 例が除外され、3,078 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という）は 1.2%（36/3,078 例、41 件）であり、承認時までの成績（前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験、長期投与試験各 1 試験、用法検討試験 2 試験の合計 6 試験）2.4%（9/374 例、15 件）と比べて高くはなかった。

器官別大分類別における主な副作用は、眼障害 33 例（1.1%）38 件（内訳：眼刺激 10 件、眼瞼炎 5 件、眼痛及び眼瞼浮腫各 4 件、結膜充血 3 件、結膜浮腫、点状角膜炎及び角膜びらん各 2 件等）であり、眼瞼炎を除いて承認時までと比較して報告が特に多い副作用は認められなかった（承認時までには眼瞼炎の副作用は認められていない）。また、発現した 41 件の副作用に重篤なものはなかった。副作用 41 件の転帰については、「不明」7 件（内訳：眼瞼炎 2 件、眼刺激、結膜浮腫、眼瞼浮腫、結膜充血及び角膜びらん各 1 件）、「未回復」1 件（眼刺激）を除き、何れも「軽快」あるいは「回復」であった。なお、眼瞼炎については平成 20 年 11 月に「使用上の注意」に記載済みであり、安全性解析対象から除外された 82 例に副作用は認められなかった。

安全性（副作用発現率）に影響を及ぼす要因として、性別、妊娠の有無別、罹病期間別、年齢別、入院・外来の区分別、使用理由別（アレルギー性結膜炎・その他）、投与前重症度別、対象眼別（左眼、右眼、両眼）、病態別（季節性・非季節性、季節性について季節の内訳）、既往歴の有無別（眼、全身）、合併症の有無別（眼合併症、肝機能障害、腎機能障害、その他）、副作用歴の有無別、アレルギー性疾患の家族歴の有無別、アレルギー検査（陽性、陰性、未実施）、前治療薬の有無別、1 日投与量別、総投与量別、使用期間別、併用薬（有無及び種類）、併用療法の有無別、有害事象の有無別について検討が行われた。その結果、入院・外来の区分別、病態別、眼既往歴の有無別、眼合併症の有無別、前治療薬の有無別、総投与量別、使用期間別、有害事象の有無別で有意差が認められた。これらについて、申請者は以下のように説明した。

病態別については、「非季節性」の副作用発現率 1.5%（13/875 例）が「季節性」の 0.6%（9/1,426 例）より高かった。病態別に発現した副作用を検討したところ、「非季節性」における眼瞼の過

敏症状（眼瞼炎 3 件、眼瞼浮腫及び眼瞼眼瞼そう痒症各 1 件）が「季節性」における眼瞼の過敏症状（眼瞼浮腫及び眼そう痒症各 1 件）より多く発現していた。しかし、「非季節性」の副作用発現率は承認時の副作用発現率（2.4%）より低く、発現した副作用に重篤なものではなく、また承認時の病態別の副作用発現率（季節性：2.9%（6/204 例）、非季節性：1.7%（2/115 例））と比較しても大きな隔たりは認められなかったことから、当該背景の違いは副作用発現の要因と考えられるものの、特に対応の必要はないと判断した。眼既往歴の有無別については、「有」の副作用発現率 1.9%（16/859 例）が「無」の 0.9%（19/2,065 例）より高かった。眼既往歴の有無は副作用発現の要因と考えられたが、「有」の副作用発現率は承認時の副作用発現率（2.4%）より低値であり、既往歴の有無で発現した副作用に特異な差は認められず、また重篤なものではなく、症状も多くは可逆的であったことから、特段の対応の必要性はないと判断した。眼合併症の有無については、「有」の副作用発現率 2.0%（24/1,196 例）が「無」の 0.6%（12/1,870 例）より高かった。合併症の内訳別では「ドライアイ」の副作用発現率 4.4%（6/137 例）が他の眼合併症の副作用発現率（0.6～2.7%）より高かった。「ドライアイ」合併症例 137 例で発現した副作用は何れも軽微な眼瞼浮腫 2 件、眼痛、結膜浮腫、眼刺激及び麦粒腫、結膜充血各 1 件であり、転帰が確認できなかった症例（結膜浮腫、眼瞼浮腫・結膜充血の 2 例）を除くと全症例回復していること、発現した副作用は可逆的な症状であったことから、ドライアイの合併は副作用発現の要因として否定できないが、特に対応の必要はないと判断した。前治療薬の有無別については、「有」の副作用発現率 2.8%（12/435 例）が「無」の 0.9%（24/2,560 例）より高かった。前治療薬「有」の副作用発現率は、承認時の前治療薬「有」群の副作用発現率 2.7%（2/74 例）と大きな隔たりは認められず、また前治療薬「有」の症例について、他の背景因子の偏りに起因するものであるのか要因別に副作用状況を検討したが、その他の患者背景因子と関連した副作用の発現は認められておらず、発現した副作用に重篤なものではなく、症状も多くは可逆的であることから、特段の対応の必要性はないと判断した。

以上の他、副作用発現率に有意差が認められたその他の背景別要因についても検討したが、本剤の安全性について、現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題点は認められなかった旨を申請者は説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）はこれを了承した。

2）有効性

有効性については、有効性評価基準^{*}に該当する症例が有効性解析対象症例とされ、当該基準に抵触する 741 例が安全性解析対象症例から除外され、2,337 例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価は担当医師により、臨床経過などから総合的に判断した全般改善度が「改善、不変、悪化、判定不能」の 3 段階 4 区分で評価され、判定不能を除いた症例数に対する「改善」例の割合が改善率とされた。一方、承認時までの有効性の評価としては、全般改善度が「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化」の 5 段階で評価され、「改善」以上の割合から改善率が算出されており、評価方法が本調査と異なっていることから、両者の有効性を直接比較することは困難と考えられたが、参考までに比較された。本調査における改善率は 90.4%（2,113/2,337 例）であり、承認時（前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験の合計 4 試験の成績から春季カタルの症例を除いた成績）の改善率 69.0%（145/210 例）より低くはなかった。有効性（無効率^{**}）に影響を及ぼす要因について、安全性と同様に検討が行われた。その結果、投与前重症度、病態別（季節性・非季節性）、副作用歴の有無別、前治療薬の有無別、総投与量別、有害事象の有無別で有意差が認められた。これらの要因について、申請者

^{*} 有効性評価対象基準（括弧内は基準に抵触して除外された症例数）

- 使用理由がアレルギー性結膜炎の症例を評価する（17 例）
- 間欠投与されている症例は除外する（19 例）
- 2 週間以上投与され、且つ 2 週間以上の経過観察が行われている症例を評価する（623 例）
- 投与が終了した日から最終観察日まで 1 日以上経過していない症例を評価する（45 例）
- 判定不能と評価された症例は除外する（37 例）

^{**} 無効率(%)=100-改善率(%)

は以下のように説明した。

投与前重症度については、「軽症」、「中等症」及び「重症」の無効率はそれぞれ 11.8% (126/1,072 例)、7.8% (87/1,118 例) 及び 7.5% (11/147 例) であり、「軽症」の無効率が他の層に比較して高く、投与前重症度は有効性に対する影響因子と考えられたものの、本調査における重症度別の無効率は、承認時の重症度別無効率（軽症：34.1% (28/82 例)、中等症 29.3% (36/123 例)、重症 20.0% (1/5 例)）よりも何れも低く、特に有効性について問題はないと判断した。病態別については、「非季節性」の無効率 11.4% (81/713 例) が「季節性」の無効率 7.7% (83/1,084 例) より高く、病態は有効性に対する影響因子と考えられたものの、承認時までの無効率（季節性：28.8% (32/111 例)、非季節性：36.0% (27/75 例)）と比較して低いものであり、問題はないと判断した。副作用歴の有無別については、「有」の無効率 18.0% (14/78 例) が「無」の 8.4% (169/2,008 例) より高かった。この原因は症例集積数の偏りによると推測されるが、何れの無効率も承認時までの成績（改善率 69.0%、無効率 31.0%）より低いことから、特に問題はないと判断した。前治療薬の有無別については、「有」の無効率 16.0% (61/381 例) が「無」の 8.3% (157/1,886 例) より高く、前治療の有無は有効性に対する影響因子と考えられたが、何れの無効率も承認時までの無効率（前治療歴「有」：38.6% (17/44 例)、「無」：28.9% (48/166 例)）と比較して低いことから、特に問題はないと判断した。

以上の他、無効率に有意差が認められたその他の背景別要因についても検討したが、本剤の有効性について現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題点は認められなかったと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

3) 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出し、各々安全性、有効性が検討された。なお、妊産婦に対する使用例はなかった。

小児（15 歳未満）については安全性解析対象症例として 428 例（1 歳未満：1 例、1～6 歳：111 例、7～14 歳：316 例）が収集され、4 例 4 件の副作用が認められた。副作用発現率は 0.9% (4/428 例) であり、成人（15 歳以上）の 1.2% (32/2,650 例) と比較して高くはなかった。小児で発現した副作用は軽微な眼刺激（6 歳）及び眼瞼炎（6 歳）、中等度の眼刺激（13 歳）及びアレルギー性鼻炎（9 歳）であり、転帰は眼瞼炎が不明の他は何れも軽快又は回復しており、アレルギー性鼻炎を除いて副作用に小児特有の傾向はみられなかった。なお、アレルギー性鼻炎の副作用を認めた症例については、合併症として鼻アレルギーを有していた症例であり、副作用発現後も本剤の投与は継続され、処置薬の併用により軽快していた。有効性については、有効性解析対象症例として 263 例が収集され、小児での無効率は 8.4% (22/263 例) であり、成人の無効率 9.7% (202/2,074 例) より高くはなかった。

高齢者（65 歳以上）については安全性解析対象症例として 952 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 1.4% (13/952 例、17 件) であり、非高齢者（65 歳未満）の 1.1% (23/2,126 例、24 件) と比較して高かったものの、有意差はなかった。高齢者で発現した主な副作用は、眼刺激及び結膜充血各 3 件、眼痛及び眼瞼浮腫各 2 件等であり、高齢者では充血の副作用（結膜充血 3 件及び眼充血 1 件）が非高齢者（0 件）よりも多く発現したが、これについて申請者は、重篤な副作用は認められておらず、可逆的な副作用であり、現行添付文書に記載されている副作用であることから、特別な注意喚起の必要性は無いと判断したと説明した。有効性については 824 例が解析対象例とされ、高齢者での無効率は 8.9% (73/824 例) であり、非高齢者の無効率 10.0% (151/1,513 例) より高くはなかった。

腎機能障害を有する患者については、安全性解析対象症例として 16 例が収集され、軽微な角膜びらん 1 例 1 件の副作用が認められたが本剤の投与は継続され、転帰は軽快であった。また、有効性解析対象症例 12 例に無効例は認められなかった。

肝機能障害を有する患者については、安全性解析対象症例として 13 例が収集され、軽微な角膜びらん 1 例 1 件の副作用が認められたが本剤の投与は継続され、転帰は軽快であった。また、有効性解析対象症例 9 例に無効例は認められなかった。

長期使用については、3 ヶ月を超えて本剤が継続投与された症例を長期使用例とし、安全性解析対象症例として 383 例が収集されたが、それらの症例で副作用は発現しなかった。有効性については、本剤が 3 ヶ月以上投与された有効性解析対象症例として 375 例が収集された。3 ヶ月以上投与された症例の無効率は 8.5% (32/375 例) であり、より短期投与症例の無効率（例えば、3 週間未満投与症例は 11.2% (47/418 例)、2 ヶ月以上 3 ヶ月未満投与症例では 9.0% (30/335 例)）より低く、長期使用により有効率が低下する傾向は認められなかった。

以上より、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者）について、安全性及び有効性において特段の問題点は認められなかったと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

3. 副作用及び感染症について

再審査期間中に厚生労働省又は機構へ報告が行われた副作用は、使用成績調査 3 例 3 件（内訳：アレルギー性鼻炎、角膜びらん及び霧視各 1 件）、自発報告 6 例 6 件（内訳：眼瞼炎 4 件、皮膚変色及び接触性皮膚炎各 1 件）であったが、何れの症例の転帰も軽快又は回復であった。このうち重篤な副作用は使用上の注意に記載のある眼瞼炎 1 例 1 件（自発報告）であった。当該症例は、花粉症症状を訴えた患者に対し、本剤が 1 日 2 回両眼点眼にて処方され、その夜から両眼瞼の発赤、腫脹が出現後、開眼が困難な状態であると電話にて医師に連絡があった症例である。医師の指示により本剤の投与は中止され、その 2 日後に医師が電話にて回復を確認しているが、患者の来院はなかった。これについて申請者は、眼瞼炎については、平成 13 年 11 月に、「使用上の注意」の副作用の項へ「過敏症：（頻度不明）眼瞼皮膚炎」として追記されていること、当該症例は重篤症例と判断されるが、患者の申告と電話問診のみで、医師の所見がなく、処置薬もなく副作用発現から短期間に回復していることなどから、更なる注意喚起の必要は無いと考えると説明した。なお、当該使用上の注意の記載は、平成 20 年 11 月に使用成績調査の結果等を踏まえて「過敏症：（0.1%未満）眼瞼皮膚炎、眼瞼炎」として整備されている。

再審査期間中に使用上の注意から予測できない副作用として眼瞼炎 17 件、接触性皮膚炎及び結膜充血 3 件、点状角膜炎、角膜びらん、角膜炎、眼そう痒症各 2 件等、計 41 例 42 件が収集された。これらの副作用のうち、先述の眼瞼炎 1 例が重篤であった他は何れも非重篤な副作用であり、転帰も不明の 7 例 8 件を除いて何れも本剤の投与中止後に軽快又は回復していた。これらについて申請者は以下のように説明した。

眼瞼炎及び眼局所における副作用の発現が多い理由として、原疾患症状の影響により皮膚粘膜が過敏になっていること及び擦過等を行うことにより皮膚粘膜が過敏状態であることが考えられる。これら未知の副作用として報告された主なものについては、先述の眼瞼皮膚炎及び眼瞼炎と共に、再審査申請後の平成 20 年 11 月に「使用上の注意」に「接触性皮膚炎」、「結膜充血」、「角膜炎」、「眼そう痒症」として追記しており、それ以外の報告件数が少なかった副作用については、何れも集積件数が少なく、現時点では注意喚起の必要はないと判断した。

機構は、以上申請者の説明を了承した。なお、再審査期間中に感染症報告に該当する報告はなかった。

4. 相互作用について

再審査期間中に相互作用によると思われる副作用の報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報について

平成 18 年 9 月時点で、本剤は韓国において日本と同じ効能・効果で承認されており、平成 16 年 7 月より販売されている。再審査期間中に両国において、緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置はとられていない。

6. 研究報告について

報告対象となるような本剤に関する研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第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。

以上