

再審査報告書

平成 22 年 3 月 30 日
医薬品医療機器総合機構

販売名*	① タリオン錠 5mg ② タリオン錠 10mg
有効成分名	ベシル酸ペポタスチン
申請者名	田辺三菱製薬株式会社
承認の効能・効果	①② アレルギー性鼻炎 蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症）
承認の用法・用量	①② 通常、成人にはベシル酸ペポタスチンとして 1 回 10mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
承認年月日 承認事項一部 変更承認年月日	①② 1. 平成 12 年 7 月 3 日：旧販売名「タリオン錠 5」及び「タリオン錠 10」での承認 2. 平成 14 年 1 月 22 日：「蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症）」の効能追加
再審査期間	①② 1. 6 年間 2. 1. の残余期間（平成 14 年 1 月 22 から平成 18 年 7 月 2 日）
備考	*タリオン錠 5mg 及びタリオン錠 10mg は、医療事故防止対策に係る販売名変更代替新規により平成 20 年 3 月 28 日に承認された。また、「ベシル酸ペポタスチン」（原薬）は、平成 18 年 2 月 24 日付で承認取得者である宇部興産株式会社により承認整理されている。

1. 製造販売後調査全般について

アレルギー性鼻炎に関する使用成績調査は、タリオン錠 5mg 及び同 10mg（以下「本剤」という）の①未知の副作用（特に重要な副作用について）、②使用実態下での副作用の発生状況（発生頻度、種類、その程度等）の把握、③安全性、有効性（本剤の印象）に影響を与えらるる要因、④腎機能障害患者における副作用の発生状況（発生頻度、種類、その程度等）を把握すると共に、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験の必要性の有無について、問題点・疑問点を検討することを目的に、目標症例数を 3,000 例として連続調査方式により平成 12 年 10 月から平成 15 年 9 月まで実施された。当該調査では標準的な観察期間を 4 週間とし、主に耳鼻咽喉科及び関連科を中心とした国内 451 施設から 3,205 例が収集された。

蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症）に関する使用成績調査は、その目的及び調査方式をアレルギー性鼻炎に関する使用成績調査と同じくし（①を除く）、目標症例数を 1,500 例として平成 14 年 3 月から平成 16 年 2 月まで実施された。当該調査では標準的な観察期間を 2 週間とし、主に皮膚科及び関連科を中心として国内 314 施設から 1,964 例が収集された。

本剤の特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験として以下が実施された。

長期使用に対する特定使用成績調査がアレルギー性鼻炎患者を対象に実施された。当該調査は長期投与時の安全性及び有効性を把握することを目的とし、使用成績調査において観察期間終了時点の投与継続が「有」である全ての症例を対象に実施され、標準的な観察期間を 6 ヶ月として平成 12 年 10 月から平成 16 年 3 月までに 1,289 例が収集された。

小児に対する特定使用成績調査が、小児における使用実態の把握並びに安全性、有効性に対する影響をレトロスペクティブに調査することを目的に、本剤が納入されている施設において本調査の契約締結時点で本剤の投与が終了しているアレルギー性鼻炎患児を対象として平成 13 年 7 月から平成 14 年 6 月まで実施された。当該調査は、①耳鼻咽喉科あるいは小児科の施設、②本剤の治験（アレルギー性鼻炎）実施施設、③製造販売後調査の受け入れ体制の整っている施設、④処方オーダーリングシステム導入施設、の何れかに該当する施設より無作為に抽出する方法で行われ、50 施設から 1,552 例が収集された。

妊産婦に対する特定使用成績調査は、本剤の妊婦における安全性及び新生児に対する影響を検討することを目的に、アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒における使用成績調査のそれぞれにおいて妊娠中である症例を抽出する手法で行われ、アレルギー性鼻炎に関する使用成績調査から該当症例 1 例が収集された。

腎機能障害患者を対象とした製造販売後臨床試験が専門協議指示事項*への回答に基づき、平成13年8月から平成14年2月まで実施された。当該試験は、腎機能障害患者及び腎機能正常者を対象に本剤5mgを単回経口投与した際の薬物動態並びに安全性について比較検討することを目的とし、「軽度腎機能障害患者」5例、「中等度又は高度腎機能障害患者」6例、「腎機能正常者」5例が収集され、薬物動態及び安全性が検討された。

*指示事項（抜粋）：「本薬の薬物動態の特徴からみて、開発段階で腎機能障害患者での薬物動態試験を
| 実施しなかった点についてコメントすること。」

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒の使用成績調査それぞれから3,205例及び1,964例の計5,169例が収集され、そのうち安全性解析対象除外症例それぞれ409例（初診以降来院せず379例、重複症例13例、契約前投与開始症例12例等）及び307例（初診以降来院せず300例、重複症例4例等）を除いた2,796例及び1,657例の計4,453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2.0%（89/4,453例、95件）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率（臨床検査異常を含まず）9.5%（137/1,446例、171件）と比べて高くはなかった。主な器官別大分類別における副作用発現率は、「神経系障害」1.5%（65例：傾眠59件、浮動性めまい4件、頭痛3件）、「胃腸障害」0.2%（11例：上腹部痛6件、悪心4件等）、「全身障害及び投与局所様態」0.2%（7例：倦怠感4件、口渇2件等）、「皮膚及び皮下組織障害」0.1%（6例：薬疹及び発疹各2件等）などで、重篤な副作用はなく、承認時までと同様の傾向であり、承認時までと比較して発現率が特に高い副作用はなかった。なお、安全性解析対象除外症例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別因子として、性別、年齢別（15歳未満、15～65歳未満、65歳以上）、受診区分別（入院、外来、入院・外来）、使用理由別、既往歴の有無別、合併症（全体、腎障害、肝障害、心疾患、気管支喘息、高血圧（症）、高脂血症、糖尿病）の有無別、併用薬（全体、副腎皮質ホルモン剤（内服剤）、同外用剤、アレルギー用剤（内服剤）、同（外用剤）、抗ヒスタミン剤、抗生物質製剤、解熱鎮痛消炎剤、血圧降下剤）の有無別、平均1日投与量別、投与期間別、総投与量別について集計・解析が行われた（投与期間別、総投与量別各層の分母は累積集計のため、検定は行われていない）。その結果、使用理由別で副作用発現率に統計学的な有意差が認められ、「蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒」の副作用発現率2.8%（47/1,657例）が「アレルギー性鼻炎」の1.5%（42/2,796例）より高かった。なお、投与期間別については「1週間未満」の副作用発現率1.4%（61/4,453例）がそれ以外の層の副作用発現率（0.1～0.3%）より高く、総投与量別については「140mg未満」の副作用発現率1.4%（61/4,452例）がそれ以外の層の副作用発現率（0.1～0.4%）より高かった。使用理由別で有意差が認められたことについて申請者は、「蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒」で多く認められた器官別大分類別副作用は「神経系障害」2.2%（37例：傾眠34件、浮動性めまい3件、頭痛1件）及び「胃腸障害」0.4%（7例：上腹部痛5件、悪心3件）であり、これらは「アレルギー性鼻炎」においても「神経系障害」1.0%（28例：傾眠25件、頭痛2件、浮動性めまい1件）及び「胃腸障害」0.1%（4例：上腹部痛、胃腸障害、舌炎、悪心各1件）と同様に認められている。また、発現した副作用に重篤なものはなく、「蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒」で副作用発現率が高かった要因は明らかではないが、特に問題となる差ではないと考える。以上から、安全性について本調査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説明した。なお、本調査で最も多く認められた副作用である傾眠については、現行の「使用上の注意」の「2.重大な基本的注意」の項に眠気を催すことがある旨が承認時より記載されている。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は申請者の説明を了承した。

2-2 有効性

アレルギー性鼻炎の有効性については、安全性解析対象症例2,796例から適応外使用症例18例（内訳：診断名不明6例、血管運動性鼻炎及び好発季節前投与開始各4例、急性鼻炎1例等）

及び判定不能症例 13 例を除いた 2,765 例が、また蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒については、安全性解析対象症例 1,657 例から判定不能症例 7 例を除いた 1,650 例が有効性解析対象症例とされた。本調査では安全性を主目的に調査が行われたため、有効性については本剤を使用した印象を確認することとされ、主治医により本剤を使用した印象について、有効性の面から「満足、ほぼ満足、不満、判定不能」の 3 段階 4 区分で評価され、「不満」の症例の割合である不満率若しくは「満足」及び「ほぼ満足」の割合を有効率として有効性が検討された。一方、承認時までの「通年性アレルギー性鼻炎」、「慢性蕁麻疹」及び「皮膚疾患に伴う痒痒」を対象とした試験での最終全般改善度は、「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分で評価され、「中等度改善」以上の割合を改善率としており、本調査とは有効性の評価方法が異なるが、参考として本調査の有効率と比較するため、「軽度改善」以上で有効率が算出された。その結果、本調査での「アレルギー性鼻炎」の有効率 91.2% (2,523/2,765 例) は、承認時までの「通年性アレルギー性鼻炎」の有効率 79.3% (157/198 例) より低くなかった。また、本調査における「蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒」の有効率 89.9% (1,484/1,650 例) は、承認時までの「慢性蕁麻疹」の有効率 88.4% (221/250 例) 及び「皮膚疾患に伴う痒痒」の有効率 84.8% (156/184 例) より低くはなかった。

アレルギー性鼻炎の有効性（不満率）に影響を及ぼす背景別要因については、性別、年齢別、受診区分別、診断名別（通年性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎、通年性+季節性アレルギー性鼻炎）、投与前重症度別（軽症、中等症、重症、最重症）、主抗原名別（ハウスダスト、スギ、ダニ）、罹病期間別、既往歴の有無別、合併症の有無別、併用薬の有無別、1 日平均投与量別について解析された。その結果、投与前重症度別、併用薬（アレルギー用剤（内服剤））の有無別、併用薬（抗ヒスタミン剤）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。

投与前重症度については、「軽症」で不満率が 5.9% (34/578 例)、「中等症」で 8.3% (138/1,663 例)、「重症」で 11.5% (52/454 例)、「最重症」で 26.1% (18/69 例) であり、「最重症」の不満率が特に高かったが、この要因については明確ではないものの、類薬においても重症患者では軽症から中等症に比べて、有効率が約 10~30%程度低くなる傾向が見られており*¹⁾~³⁾、本剤特有の現象ではないと考えられた。併用薬（アレルギー用剤（内服剤））の有無別については、「有」の不満率 15.7% (17/108 例) が「無」の 8.5% (225/2,657 例) より高かった。この要因については明確ではないものの、難治性の患者に対してアレルギー用剤（内服剤）が併用された可能性が一因と考えられる。併用薬（抗ヒスタミン剤）の有無別については、「有」の不満率 4.5% (9/198 例) が「無」の 9.1% (233/2,567 例) より低かった。この要因については明確ではないものの、本剤との併用効果も一因と考えられた。

蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒の有効性（不満率）に影響を及ぼす背景別要因については、性別、年齢別、受診区分別、診断名別（蕁麻疹、湿疹・皮膚炎群、痒疹群、皮膚痒痒群、その他）、投与前重症度別、罹病期間別、既往歴の有無別、合併症の有無別、併用薬の有無別、1 日平均投与量別について解析された。その結果、診断名別、罹病期間別、併用薬（副腎皮質ホルモン（外用剤））の有無別、併用薬（血圧降下剤）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。

診断名別については、「蕁麻疹」の不満率 15.7% (86/549 例) が「湿疹・皮膚炎群」の 6.4% (57/887 例)、「痒疹群」10.8% (8/74 例)、「皮膚痒痒症」の 10.8% (10/93 例) より高かった。類薬について「蕁麻疹」の有効率が低いという一定の報告はなく、「蕁麻疹」での不満率が高かった理由については不明であるが、何れの層の不満率も 6.4~15.7%と低い範囲であることから、特に問題はないものと考えられた。罹病期間別の不満率については、「1 年未満」8.2% (91/1,115 例)、「1 年以上 3 年未満」が 13.1% (26/199 例)、「3 年以上 10 年未満」が 18.6% (30/161 例)、

* 1) 山本祐三, 他:鼻アレルギーに対するアゼラスチンの効果. 耳鼻咽喉科 3:427-437.1993.
* 2) 高木一平, 他:小児鼻アレルギーに対する Oxatomide(セルテクトドライシロップ)の臨床効果および安全性の検討. 耳展 33:133-139.1990.
* 3) 岩崎寿美, 他:ザジテンの鼻アレルギーに対する臨床効果. 耳展補 5:380-389.1986.

「10年以上」が11.7%（14/120例）であり、罹病期間が3年以上の長い症例で不満率が高い傾向であった。類薬においても罹病期間が長いほど有効率が低下する傾向が見られていることから*4)、罹病期間が長くなることによる不満率の上昇は本剤特有の現象ではないと考えられた。併用薬（副腎皮質ホルモン（外用剤））の有無別については、「有」の不満率7.6%（61/799例）が「無」の12.3%（105/851例）より低かった。その要因については、明確ではないものの、本剤との併用効果もその一因と考えられる。併用薬（血圧降下剤）の有無別については、「有」の不満率2.5%（2/80例）が「無」の10.4%（164/1,570例）より低かった。その要因については、併用された血圧降下剤の種類に有効例（「満足」＋「ほぼ満足」）と不満例とで差異は認められず、有意差が認められた理由については明確ではないものの、「無」の不満率は10.4%と低かったことから、特に問題ないとする。

機構は、申請者の説明を了承した。

以上、本剤の安全性及び有効性について、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。

2-3 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）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。

小児（15歳未満）については、安全性解析対象症例として236例（アレルギー性鼻炎：201例及び蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒：35例）が収集された。年齢の内訳は、3歳以上7歳未満7例、7歳以上12歳未満105例、12歳以上124例であった。平均1日投与量については、「20mg」185例（78.4%）、「20mg未満」が51例（21.6%）であった。小児における副作用発現率は、1.7%（4/236例）であり、15歳以上の2.0%（85/4,217例）と差はなかった。発現した副作用は傾眠3例、舌炎1例でどれも軽微であり、舌炎が副作用発現後に来院がなく、転帰が確認できなかったことを除いてどれも回復した。小児における「アレルギー性鼻炎」及び「蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒」の不満率は10.0%（20/200例）及び11.4%（4/35例）であり、15歳以上のそれ（8.7%（222/2,566例）及び10.0%（162/1,615例））と差はなかった。

高齢者（65歳以上）については安全性解析対象症例として873例（アレルギー性鼻炎：414例及び蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒：459例）が収集された。高齢者の副作用発現率は1.9%（17/873例）であり、非高齢者の2.0%（72/3,580例）と差はなく、発現した副作用の種類及び件数についても非高齢者と比較して特に問題となる点は認められなかった。有効性については、「アレルギー性鼻炎」及び「蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒」の不満率は6.6%（27/409例）及び8.3%（38/458例）であり、非高齢者のそれ（9.1%（215/2,357例）及び10.7%（128/1,192例））より低かったが有意差はなかった。

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10例が収集されたが副作用を発現した症例はなかった。有効性については、腎障害「有」の不満率は、「アレルギー性鼻炎」及び「蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒」共に0%（0/3例及び0/7例）だった。

肝機能障害を有する患者については、安全性解析症例として45例が収集された。副作用発現率は6.7%（3/45例、内訳：傾眠2例、倦怠感1例）であり、肝機能障害「無」の副作用発現率2.0%（86/4,407例）より高かったが有意差はなかった。発現した副作用はどれも軽微な「傾眠」2例、「倦怠感」1例であり、転帰は全て回復であった。有効性については、肝機能障害「有」における「アレルギー性鼻炎」及び「蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒」の不満率は10.0%（2/20例）及び0%（0/25例）であり、「無」のそれ（8.7%（240/2,745例）及び10.2%（166/1,624例））と比較して有意差はなかった。

以上、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

* 4) 畔取康浩, 他: 気管支ぜん息、アレルギー性鼻炎、じん麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、痒疹ならびにそう痒を伴う尋常性乾癬の疾患領域におけるアレジオン錠(塩酸エピナスチン)の市販後調査。新薬と臨床 54:495-539.2005.

する患者) について、新たな対応が必要となるような問題点はないと考えられた。なお、特別な背景を有する患者のうち、妊産婦及び長期使用については、それぞれ特定使用成績調査において検討された(「3. 特定使用成績調査」を参照)。

3. 特定使用成績調査の概要

3-1 長期使用に対する特定使用成績調査

アレルギー性鼻炎での長期投与時の安全性及び有効性を把握することを目的に特定使用成績調査が実施された。本調査ではアレルギー性鼻炎の使用成績調査で収集された3,205例について、本剤投与から4週後も継続投与されていた症例を対象として1,289例が収集された。そのうち安全性解析対象除外症例115例(4週以降来院せず106例、契約前投与開始症例4例、実施要項遵守違反3例、重複症例2例)を除いた1,174例が安全性解析対象症例とされた。

安全性解析対象症例における平均投与期間は、 125.9 ± 111.2 (平均値 \pm SD)日、中央値は83日であった。本調査において発現した副作用は8例9件0.7%(8/1,174例)であり、発現した副作用は、傾眠3例4件(本剤投与からの発現日:1日後(使用成績調査期間中)、47日後、61日後、100日後)、口渇3例3件(36日後、54日後、169日後)、上腹部痛1件(61日後)、顔面浮腫1件(28日後)及び咽頭乾燥1件(44日後)であったことから、長期使用時に特異的な副作用は認められず、何れも「使用上の注意」から予測できる既知の副作用であった。また、発現した副作用は何れも軽微で、本剤の中止・減量により回復又は軽快していた(咽頭乾燥では本剤の投与は継続)。なお、安全性解析対象除外例に副作用は認められていない。

本調査における有効性については、安全性解析対象症例から適応外使用症例5例(血管運動性鼻炎及び好発季節前投薬開始各2例、診断名不明1例)及び判定不能症例2例の計7例を除外した1,167例が有効性解析対象症例とされた。本調査における不満率は3.2%(37/1,167例、有効率は96.8%)であり、承認時までの成績(アレルギー性鼻炎に対する長期投与試験での最終全般改善度における「軽度改善」以上の割合)97.8%(45/46例)と同様であった。申請者は以上の結果から、長期使用に関する特定使用成績調査において特に留意すべき点は認められなかったと説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

3-2 小児に対する特定使用成績調査

小児については、当初は使用成績調査から抽出することで検討することが予定されていたが、アレルギー性鼻炎の使用成績調査において小児への使用が多く認められたことから、アレルギー性鼻炎患児を対象にレトロスペクティブな調査として本調査が実施された。本調査は当初、調査予定症例数を100例としていたが、予想以上に多くの医療機関の協力が得られたことなどにより、最終的に調査予定症例数を1,000例以上に変更して調査が実施され、1,552例が収集された。そのうち安全性解析対象除外症例236例(初診以降来院せず161例*、契約締結日以降投与継続30例、15歳以上27例等)を除外した1,316例が安全性解析対象症例とされた。これらの年齢別収集状況は、「7歳未満」27例(2.1%)、「7歳以上12歳未満」674例(51.2%)、「12歳以上15歳未満」615例(46.7%)であった。平均1日投与量毎の収集状況については、「20mg」が最も多く960例(73.4%)、次いで「10mg」が311例(23.8%)などであった。

副作用発現率は1.1%(14/1,316例)であり、アレルギー性鼻炎の使用成績調査のそれ(1.5%、42/2,796例)と同様であった。発現した副作用は傾眠5例5件、口渇及び蕁麻疹各2例2件等であり、何れも軽微であった。また、転帰は口渇が不明だったことを除いて何れも回復又は軽快であった。なお、安全性解析対象除外例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別因子として、性別、年齢別(7歳未満、7~12歳未満、12~15歳未満)、診断名別、投与前重症度、主抗原名別、罹病期間別(1年未満、1年以上3年未満、3年以上)、既往歴の有無別、合併症(全体、副鼻腔炎、気管支喘息、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎)の有無別、併用薬(全体、副腎皮質ホルモン剤(内服剤)、同外用剤、アレルギー用剤(内服剤)、同(外用剤)、抗ヒスタミン剤)の有無別、平均1日投与量別、体重別、体重あたりの平均1日投与量、投与期間別、総投与量別について集計・解析が行われた(投与期間別、総投与量別各層の分母は累積集計のため、検定は行われていない)。その結果、性別に有

* 本剤が処方された全ての症例を対象としたため、初診以降来院のない症例も収集されたため

意差が認められ、女性の副作用発現率 1.9% (10/530 例) が男性の 0.5% (4/786 例) と比較して高かった。これについて申請者は、性別で副作用発現率に有意差が生じた理由は不明であるが、女性の副作用発現率は 2% に満たず、発現した副作用も傾眠 3 例、蕁麻疹 2 例等何れも重篤なものではないことから、臨床上特に問題ないものと考えたと説明した。有効性については、安全性解析対象症例から判定不能症例 7 例を除外した 1,309 例が有効性解析対象症例とされた。本調査における有効率は 89.5% (1,171/1,309 例) であり、アレルギー性鼻炎の使用成績調査の有効率 (91.2%、2,523/2,765 例) と同程度であった。有効性に影響を及ぼす背景別要因について、安全性と同様の背景因子について集計・解析したところ、診断名別、投与前重症度別、主抗原名 (ダニ) の有無別、既往歴の有無別、体重あたりの平均 1 日投与量別で有意差が認められた。診断名別については、「通年性+季節性アレルギー性鼻炎」の有効率 95.4% (103/108 例) が「通年性アレルギー性鼻炎」の 87.8% (573/653 例) 及び「季節性アレルギー性鼻炎」の 90.3% (495/548 例) より高かった。投与前重症度については、「軽症」で 92.7% (229/247 例)、「中等症」で 90.3% (655/725 例)、「重症」で 86.0% (276/321 例)、「最重症」で 68.8% (11/16 例) であり、「最重症」の有効率が低かった。主抗原 (ダニ) の有無別については、ダニ主抗原「有」の有効率 86.6% (187/216 例) が「無」の 92.7% (467/504 例) より低かった。既往歴の有無別については、「有」の有効率 81.9% (127/155 例) が「無」の 90.5% (1,044/1,154 例) より低かった。体重あたりの平均 1 日投与量別については、成人での通常用量 (0.3 以上 0.4mg/kg 未満) での有効率は 90.6% (155/171 例)、通常用量より少ない (0.3mg/kg 未満) 場合で 95.5% (84/88 例)、通常用量よりも多い (0.4mg/kg 以上) 場合で 85.5% (500/585 例) であり、成人の通常用量より多い場合の有効率が低かった。これらについて申請者は以下のように説明した。

主抗原名 (ダニ) の有無別については、幼小児ではダニなどの抗原に対して暴露を受ける機会が多く、慢性化の傾向を呈していることが一因と考えられる^{*5)}。また、使用成績調査においても有意差は認められていないものの、同様の成績が得られていること、殆どの患者で他の複数の抗原を重複していたにも拘わらず、高い有効率 (86.6%) を示したことから、特に問題はないと考えられた。既往歴の有無別については、主な既往歴の内訳は「気管支喘息」、「アトピー性皮膚炎」などであり、それぞれの既往歴が「有」の有効率は 79.1% (53/67 例) 及び 88.9% (32/36 例) と「気管支喘息」の既往を有する患者での有効率が低かった。アレルギー性疾患の既往が本剤の有効性に影響を与えるのか否か明確ではないが、気管支喘息の合併症「有」の有効率は 86.3% (63/73 例) と「無」の 89.6% (1,108/1,236 例) と遜色ないことから、特に留意とすべきことはないと考えられた。

有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されたが、本剤の安全性及び有効性について、現時点で特に留意すべき問題点は見られなかった。機構は申請者の説明を了承した。なお平成 15 年 1 月には、本特定使用成績調査及び使用成績調査の結果を踏まえ、「使用上の注意」の「小児等への投与」の項が「使用経験がない」から「使用経験が少ない」へと改訂されている。

3-3 妊産婦に関する調査

アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒に関する使用成績調査のそれぞれにおいて、妊娠中である症例を抽出する方法で特定使用成績調査が実施され、アレルギー性鼻炎に関する使用成績調査から該当症例 1 例 (本剤投与時に妊娠 1 ヶ月) が収集されたが、初診以降の来院がなく、妊娠中の投与に関する安全性及び新生児に対する影響についての情報は得られなかった。

4. 製造販売後臨床試験の概要

腎機能障害患者を対象とした製造販売後臨床試験が 1 施設で実施された。当該試験では、試験の同意を取得した腎機能正常者候補 18 例及び腎機能障害患者候補 8 例にスクリーニング検査を実施し、それぞれ適格とされた各群 8 例に非盲検下で本剤が空腹時単回投与された。それぞれの群における腎機能に関する組み入れ基準は、スクリーニング時の血清クレアチニン値を元に Cockcroft らの推定式より算出される推定クレアチンクリアランス (CLcr) が「腎機能正

* 5) 奥田 稔, 他: 鼻アレルギー 基礎と臨床 6.小児アレルギー性鼻炎 医薬ジャーナル社, 大阪, 420 - 428, 1999

常者」及び「腎機能障害患者」として、それぞれ 71 mL/min 以上及び 50 mL/min 以下が適格とされ、当初の計画では「腎機能正常者」として 8 例、「腎機能障害患者」として 8 例（内訳：「中等度腎機能障害患者」（ $31 \leq \text{CLcr} \leq 50 \text{ mL/min}$ ）として 5 例、「高度腎機能障害患者」（ $\text{CLcr} \leq 30 \text{ mL/min}$ ）として 3 例を目安）を組み入れて試験を実施し、「腎機能正常者」及び「腎機能障害患者」の 2 群での比較が予定されていた。しかし、スクリーニング時点では予定通りに症例が収集されたものの、本試験は試験中に 24 時間蓄尿を行うため、24 時間法による CLcr が算出されたことから、症例検討会では 24 時間法による CLcr に基づいた腎機能重症度別に解析を行うことが妥当と判断されたことなどから、最終的には「腎機能正常者」5 例、「軽度腎機能障害患者」（ $51 \leq \text{CLcr} \leq 70 \text{ mL/min}$ ）5 例、「中等度又は高度腎機能障害患者」6 例（内訳：中等度腎機能障害患者 1 例、高度腎機能障害患者 5 例）の 3 群で本剤の薬物動態及び安全性が評価された。なお、各群における 24 時間法による CLcr は「腎機能正常者」で $79.4 \pm 12.5 \text{ mL/min}$ （平均 \pm SD、以下同様）、「軽度腎機能障害患者」で $60.3 \pm 3.1 \text{ mL/min}$ 、「中等度又は高度腎機能障害患者」で $21.4 \pm 9.0 \text{ mL/min}$ であった。

本剤 5mg の経口投与時の最高血漿中濃度（ C_{max} ）は、「腎機能正常者」、「軽度腎機能障害患者」及び「中等度又は高度腎機能障害患者」でそれぞれ 55.1 ± 16.8 、 61.0 ± 10.8 及び $66.3 \pm 7.7 \text{ ng/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は、 241.1 ± 50.6 、 304.0 ± 61.7 及び $969.1 \pm 398.3 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ であり、腎機能の低下に伴い C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の上昇が認められた。発現した副作用は、「腎機能正常者」で 1 例（血中尿素増加）、「軽度腎機能障害患者」で 1 例（AST 増加）、「中等度又は高度腎機能障害患者」で 1 例（血中クレアチニン増加、血中カリウム増加）認められたが、何れも軽微で処置なく回復した。これらの成績について申請者は以下のように説明した。

本試験から得られたデータを基に、各群で本剤 5mg を反復投与した場合の予測平均血中濃度曲線を求めたところ、「腎機能正常者」の定常状態の C_{max} （ 56 ng/mL ）と比較して、「軽度腎機能障害患者」のそれ（ 66 ng/mL ）は 1.2 倍上昇し、また「中等度又は高度腎機能障害患者」のそれ（ 103 ng/mL ）は 1.8 倍上昇することが予測された。この値は、ばらつきを考慮しても第 I 相反復投与試験（1 回 20mg、1 日 2 回 7 日間）で安全性が確認されている C_{max} （初日： $138.8 \pm 10.0 \text{ ng/mL}$ 、7 日目： $138.4 \pm 9.6 \text{ ng/mL}$ ）を超えないものと考えられた。本試験で発現した副作用は何れも軽微で処置なく回復しており、以上から腎機能障害患者においても、本剤の低用量（1 回 5mg）から慎重に投与を行えば安全性に問題はないと推察された。

腎機能障害患者に本剤を投与する場合には低用量（例えば 1 回量 5mg）から慎重に投与する旨の記載は本剤の承認時から「使用上の注意」として記載されていることから、機構は本製造販売後臨床試験の結果から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ないと判断した。なお、これらの成績については、平成 15 年 1 月、添付文書の薬物動態の項に追記されている。

5. 副作用及び感染症

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、26 例 45 件（全て自発報告）であり、感染症報告はなかった。このうち重篤な副作用は浮動性めまい 3 件、薬疹 2 件、ALT 増加、AST 増加、 γ -GTP 増加、肝障害、再生不良性貧血、悪心、動悸、倦怠感、口渇、好酸球増加、傾眠、呼吸困難、肺水腫、紅斑性皮疹、アナフィラキシー様反応、発疹、嘔吐、関節痛及び多形紅斑各 1 件の 14 例 24 件であった。これらの転帰は、薬疹、関節痛及び多形紅斑各 1 件が不明であった他は全て軽快又は回復であった。これら重篤な副作用のうち、再審査申請時点の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 10 例 16 件（浮動性めまい 3 件、薬疹 2 件、ALT 増加、AST 増加、 γ -GTP 増加、悪心、倦怠感、口渇、好酸球増加、傾眠、紅斑性皮疹、発疹及び嘔吐各 1 件）であり、浮動性めまいについては、平成 14 年 1 月に「使用上の注意」に追記され、その他は承認時より「使用上の注意」に記載されている副作用であった。

再審査期間中に報告された、再審査申請時点の使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 6 例 8 件（再生不良性貧血、動悸、肝障害、アナフィラキシー様反応、呼吸困難、肺水腫、多形紅斑及び関節痛各 1 件）であった。これらについて申請者は、動悸及び呼吸困難を除いて何れも情報不足又は併用薬もしくは患者背景等の関与が疑われたとして今後の発現状況に留意

することとし、「使用上の注意」への反映は考えていないと説明した（動悸及び呼吸困難については後述）。

再審査期間中に収集された再審査申請時点の「使用上の注意」から予測できない副作用として 101 例 125 件が収集された。発現した主な副作用は、動悸及び感覚鈍麻各 5 例、呼吸困難、便秘、振戦及び鼻出血各 4 例、口内炎、味覚異常、排尿困難、鼻痛各 3 例等であった。また心臓系副作用として不整脈 3 例、徐脈、徐脈・頻脈、頻脈及び頻脈性不整脈各 1 例の合計 7 例が、さらに胆道系副作用として肝機能異常、肝障害各 2 例の合計 4 例が報告された。これらについて申請者は以下のように説明した。

動悸、呼吸困難及び感覚鈍麻については、それぞれ 5 例(うち重篤 1 例)、4 例(うち重篤 1 例)及び 5 例(全て非重篤)が集積され、何れも本剤との因果関係は明確ではないが、それぞれ発現状況等を考慮して平成 19 年 4 月に「使用上の注意」の「その他の副作用」に追記(感覚鈍麻については、「しびれ」として記載)した。鼻出血については、患者が鼻に外部的な刺激を加えた可能性が否定できないと考える。便秘、振戦、口内炎、味覚異常、排尿困難及び鼻痛については、何れも偶発的な可能性、情報が十分ではない、あるいは併用薬との関連性が示唆された等の理由により、現段階では「使用上の注意」への反映は考えておらず、今後の発現状況に留意する。心臓系副作用については、4 例は心電図等による確認がなされたものではなく、自己触診等による患者の訴えのみであった。また心電図所見がある他の 3 例についても患者の素因や患者状態によって起こりえるものであり、重篤な症例も発生していないことから、「使用上の注意」への反映は考えていない。胆道系副作用についても重篤な肝障害の 1 例以外の詳細な情報は入手できなかったが、既に「使用上の注意」には AST、ALT、 γ -GTP、LDH 及び総ビリルビンの上昇について記載されており、発現例数から判断して「使用上の注意」の改訂は必要ないと考えている。さらに、これら説明した以外の副作用については、累積症例数が 2 例以下であることから、今後の発現状況に留意することとし、現段階では「使用上の注意」への反映は考えていない。

なお再審査期間終了以降の副作用発現状況については、承認時から再審査期間終了後の平成 21 年 7 月までに 5 件以上集積した「使用上の注意」から予測できない副作用は便秘、頻尿、尿閉及び多形紅斑各 5 件であった。このうち重篤なものは、尿閉の 1 件及び多形紅斑 2 件であり、これら 3 件の転帰は軽快 2 件(尿閉及び多形紅斑)、不明 1 件(多形紅斑)だった。これら 5 件以上集積された副作用の何れも本剤との関連性が明らかな症例がないことから、現段階では「使用上の注意」への追記あるいは「重大な副作用」への記載は不要と判断している。さらに、重篤により予測できない副作用として肝障害等(肝障害、肝機能障害、黄疸、肝機能検査値異常など計 7 件)が認められているが、何れの副作用も本剤との関連性が明らかな症例がないことから、現段階では「使用上の注意」の「重大な副作用」への記載は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 相互作用

再審査期間中に相互作用に関する報告はなかった。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 21 年 7 月時点で、本邦の他、韓国において平成 16 年 7 月から販売されている。再審査期間中に、本邦を含めて重大な措置がとられた国はなかった。

8. 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された安全性及び有効性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 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