

再審査報告書

平成 21 年 9 月 2 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	リボスチン点眼液 0.025 %
有効成分名	塩酸レボカバチン
申請者名	ヤンセン ファーマ株式会社
承認の 効能・効果	アレルギー性結膜炎
承認の 用法・用量	1 回 1～2 滴を 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

調査の概要

1. 市販後調査全般について

使用成績調査はリボスチン点眼液 0.025 %（以下「本剤」という。）の市販後の安全性・有効性を調査・確認することを目的に、調査予定症例数を 3,000 例とし、平成 13 年 1 月 31 日から平成 15 年 12 月 31 日までの 2 年 11 ヶ月間に連続調査方式にて実施され、526 施設から 3,547 例の症例が収集された。

特別調査は本剤の妊産婦及び胎児に対する安全性を確認することを目的に、「妊産婦に対する調査」が実施された。妊娠中に本剤が投与され追跡調査可能な症例についてレトロスペクティブに調査を行うこととされ、平成 13 年 1 月 31 日から平成 18 年 9 月 21 日までの間に実施され、2 施設から 2 例の症例が収集された。

なお、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

2-1 安全性

安全性については、収集された 3,547 例から、「投与開始日順に登録されていない症例」15 例、「初診以降再診のない症例」7 例等計 26 例を除外した 3,521 例が集計対象とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 2.2 %（77/3,521 例）であり、承認時までの試験の副作用発現率 3.8 %（18/476 例）と比較して高くはなかった。器官別大分類別における主な副作用発現率は、「眼障害」2.0 %（72/3,521 例）、「感染症及び寄生虫症」、「神経系障害」、「皮膚及び皮下組織障害」各 0.1 %（2/3,521 例）等で、発現した主な副作用は、眼刺激 25 件、眼瞼炎 9 件、結膜充血 8 件、結膜浮腫 7 件、眼そう痒症 6 件等であり、承認時までの試験と同様な傾向であった。なお、安全性集計対象除外例 26 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因子について、性別、年齢別、受診区分（入院・外来）別、診断名別（アレルギー性結膜炎・その他）、投与開始時重症度別、擦過の程度別（よく目をこする・あまり目をこすらない）、コンタクトレンズ使用の有無別、罹病期間別、合併症の有無別、合併症（眼疾患、肝障害、腎障害、その他）の有無別、抗原名別（ハウスダスト・ダニ・スギ・カビ・複数抗原・その他）、アレルギー性結膜炎の治療歴の有無別、併用薬剤の有無別、投与方法別、副作用発現までの投与期間別について解析が行われた。その結果、年齢別、罹病期間別、アレルギー性結膜炎の治療歴の有無別、副作用発現までの投与期間別における解析で副作用発現率に有意差が認められた。

年齢については、各年齢層における副作用発現率は、「<7 歳」：0.7 %（1/150 例）、「7 歳 ≤ < 15 歳」：1.7 %（8/462 例）、「15 歳 ≤ < 20 歳」：0.4 %（1/228 例）、「20 歳 ≤ < 30 歳」：1.3 %（5/374 例）、「30 歳 ≤ < 40 歳」：3.2 %（12/378 例）、「40 歳 ≤ < 50 歳」：1.5 %（5/327 例）、「50 歳 ≤ < 60 歳」：3.3 %（14/422 例）、「60 歳 ≤ < 65 歳」：4.1 %（12/296 例）、「65 歳 ≤」：2.1 %（19/884 例）であり、「30 歳 ≤ < 40 歳」、「50 歳 ≤ < 60 歳」及び「60 歳 ≤ < 65 歳」の症例で高かった。しかし、年齢と副作用発現率に一定の傾向は認められず、年齢別で有意差が認められた要因は不明であった。なお、最も副作用発現率が高かった「60 歳 ≤ < 65 歳」の症例で発現した副作用は、眼刺激 5 件、眼瞼炎 2 件、傾眠、眼瞼紅斑、眼脂、角膜炎、羞明、眼そう痒症及び接触性皮膚炎 各 1 件であり、特異的な副作用が多発する傾向は認められなかった。

罹病期間については、「再発 1～5 年未満」: 3.0 % (27/893 例)、「再発 1 年未満」: 2.9 % (13/441 例)、「再発 5 年以上」: 1.5 % (5/334 例)、「初発」 1.3 % (19/1,505 例) の順に副作用発現率が高かった。また、再発のうち罹病期間不明症例では 3.7 % (13/348 例) であった。再発症例における副作用発現率は 2.9 % (58/2,016 例) と初発症例の 1.3 % (19/1,505 例) と比較して高かった。罹病期間別で有意差が認められた要因は不明であったが、再発・初発別に主な副作用を検討したところ、再発症例では、眼刺激 19 件、眼瞼炎 7 件、結膜浮腫及び結膜充血 各 6 件、眼そう痒症 4 件等で、初発症例では、眼刺激 6 件、眼瞼炎、結膜充血及び眼そう痒症 各 2 件等であり、各副作用の発現率は再発症例で高かったものの、両群における副作用の種類は同様であった。

アレルギー性結膜炎の治療歴の有無については、治療歴「有」の症例の副作用発現率は 4.7 % (20/428 例) であり、治療歴「無」の症例の 1.8 % (57/3,093 例) と比較して高かった。有意差が認められた要因は不明であったが、治療歴「有」の症例で発現した主な副作用は、眼刺激 6 件、眼瞼炎 3 件、眼の異物感 2 件等であり、治療歴「無」の症例と同様な傾向であり、治療歴「有」の症例で副作用が発現した 20 例において、本剤投与開始前に投与されていた薬剤別の副作用についても検討されたが、特異的な傾向は認められなかった。

副作用発現までの投与期間については、投与 2 週間以下の症例の副作用発現率 4.8 % (48/1,000 例) が他の投与期間の症例より高く、投与初期に副作用が発現する傾向が認められた。投与 2 週間以下の症例に発現した主な副作用は、眼刺激 16 件、眼瞼炎 6 件、眼そう痒症 4 件等であった。投与初期に発現せず、投与 4 週間を超えて発現した副作用は角膜炎、結膜障害 各 2 件、結膜出血、角膜上皮障害及び角膜びらん 各 1 件であったが、再来がないため転帰が不明であった角膜炎 1 件及び結膜障害 2 件を除き、いずれも本剤の投与継続もしくは投与中止により転帰は軽快又は回復であった。

申請者は、今回の調査結果から、4 要因の副作用発現率に有意差が認められたが、特に問題となる傾向は認められず、また、本調査の副作用発現率は承認時までの試験の副作用発現率と比較して高くはなく、副作用発現傾向も同様であったことより、特段の対応は不要と考える旨を説明した。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、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ないものと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性集計対象症例から適応外使用症例 25 例（巨大乳頭性結膜炎 13 件、結膜炎、春季カタル 各 3 件、薬剤アレルギー 2 件等）、有効性判定不能症例 47 例等計 77 例を除いた 3,444 例が集計対象とされた。担当医師により全般改善度が「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」以上を改善症例として、その割合が改善症例率（以下「改善率」という。）とされた。承認時までの試験においても同様に評価され、「中等度改善」以上を改善症例として、その割合が改善率とされている。本調査における改善率は 66.9 % (2,304/3,444 例) であり、承認時までの試験における改善率 69.1 % (159/230 例) と同程度であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子については、全般改善度「不変」、「悪化」を無効症例と定義し、その割合を無効率として、性別、年齢別、受診区分別、診断名別（通年性、季節性、通年性+季節性）、投与開始時重症度別、擦過の程度別、コンタクトレンズ使用の有無別、罹病期間別、合併症の有無別、合併症（眼疾患、肝障害、腎障害、その他）の有無別、抗原名別、アレルギー性結膜炎の治療歴の有無別、併用薬剤の有無別、投与方法別、投与期間別について解析が行われた。その結果、診断名別、罹病期間別、アレルギー性結膜炎の治療歴の有無別、併用薬剤の有無別、投与期間別について無効率に有意差が認められた。

診断名については、通年性の無効率は 12.6 % (116/924 例) で、季節性の 9.4 % (234/2,500 例) と比較して高かった。一般的にアレルギー性結膜炎の症状は抗原に曝露されることにより発現し、抗原量の増加によって増悪するが、ダニ等を抗原とする通年性症例では、年間を通じて抗原に曝露されることにより症状が消失しがたく、不変と判定された症例が多かったことが要因として考えられた（無効例 116 例のうち、「不変」と判定された症例は 101 例）。

罹病期間については、「再発 5 年以上」: 12.3 % (40/324 例)、「再発 1 年未満」: 12.3 % (53/431

例)、「再発 1～5 年未満」: 11.0 % (96/872 例)、「初発」: 7.7 % (113/1,473 例) の順に無効率が高かった。また、再発のうち罹病期間不明症例では 15.1 % (52/344 例) であった。再発症例における無効率は 12.2 % (241/1,971 例) と初発症例の 7.7 % (113/1,473 例) と比較して高く、また、アレルギー性結膜炎の治療歴の有無については、治療歴「有」の症例の無効率は 13.3 % (55/414 例) であり、治療歴「無」の症例の 9.9 % (299/3,030 例) と比較して高かった。これは、再発症例やアレルギー性結膜炎の治療歴「有」の症例には、治療抵抗性の症例が多く含まれていた可能性があり、このことが無効率に影響しているものと考えられた。

併用薬剤の有無については、併用薬剤「無」の症例の無効率は 14.1 % (178/1,261 例) であり、併用薬剤「有」の症例の 8.1 % (176/2,183 例) と比較して高かった。併用薬剤「有」の症例の 5 割以上で重症例に対しても有効とされるステロイド剤が併用されており、本剤単独投与と比較して、より症状の重い症例においても症状改善が認められたためと考えられた。

投与期間については、投与期間が短いほど無効率が高かったが、症状の改善を認めなかった症例で早期に投与中止されたことが要因と考えられた。

申請者は、今回の調査結果から、5 要因の無効率に有意差が認められたが、臨床上問題となる事項は認められず、また、本調査の改善率は承認時までの試験と同程度であったことより、特段の対応は不要と考える旨を説明した。機構は、申請者の説明を了承し、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ないものと判断した。

〔重点調査項目〕

承認審査時の専門協議における指摘事項*に基づき、「開発時の眼誘発試験結果の一般化に関する事項」が重点調査項目に設定された。本剤の有効性評価に影響する可能性がある、眼誘発試験における患者モデルと本調査対象患者の背景要因の相違は、「擦過等の要因による悪化の有無」及び「予防的投与と治療的投与の差異」の 2 要因と考えられたことから、季節性アレルギー性結膜炎患者を対象として、①発症から本剤投与開始までの期間別全般改善度、②擦過の程度別全般改善度及び③本剤投与開始時の花粉飛散の有無別全般改善度が検討された。集計対象症例については、可能な限り承認申請時の眼誘発試験の対象症例と合わせ、重点調査項目の比較に影響を及ぼす可能性を少なくするため、有効性集計対象症例 3,444 例から、「季節性アレルギー以外の症例」944 例、「季節性アレルギーのうち、好発期が春でない症例」1,322 例、「本剤開始日が 2 月～4 月ではない症例」1,500 例、「本剤投与開始時にアレルギー性結膜炎以外の眼疾患を合併している症例」1,173 例、「本剤投与開始前にアレルギー性結膜炎に対し、治療歴のある患者」414 例の計 2,462 例（重複あり）を除外した、982 例が重点調査項目対象症例とされた。

- ① 発症から本剤投与開始までの期間別全般改善度については、最終判定時全般改善度評価による改善率は、「1 日」73.1 % (264/361 例)、「1 日 < ≤ 7 日」63.9 % (195/305 例) 及び「7 日 <」70.1 % (211/301 例) であり、「1 日 < ≤ 7 日」の症例で低かったものの、発症から本剤投与開始までの無治療期間の長さに比例して改善率が低下する傾向は認められなかった（発症からの本剤投与開始までの期間が不明、未記載症例 15 例除く）。
- ② 擦過の程度別全般改善度については、「よく目をこする」及び「あまり目をこすらない」症例における改善率は、それぞれ 73.9 % (300/406 例) 及び 67.9 % (231/340 例) で有意差はなかった（擦過の程度が不明、未記載症例 236 例除く）。
- ③ 本剤投与開始時の花粉飛散の有無別全般改善度については、花粉飛散「有」及び「無」の症例における改善率は、それぞれ 68.7 % (581/846 例) 及び 70.6 % (96/136 例) で有意差はなかった。

申請者は、①及び②の結果より、擦過等の要因による悪化の有無は本剤の有効性への影響は少ないと考えられること、また、③の結果より、予防的投与（花粉飛散「無」の症例）と治療的投与（花粉飛散「有」の症例）の差異についても本剤の有効性への影響は少ないと考えられることから、承認時の眼誘発試験の結果が一般化可能であったと考える旨を説明した。機構は、申請者の説明を了承した。

*:「市販後調査において、患者モデルで検討された眼誘発試験の結果が一般化できることを確認するための方策を述べること。」

眼誘発試験の結果：無症状期のアレルギー性結膜炎患者の志願者を対象に、抗原誘発の 10 分前に二重盲検法により片眼に本剤を他眼にプラセボを点眼し検討した結果、本剤のプラセボに対する有用性が示された。

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、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、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。

小児（15歳未満）については、安全性集計対象症例として612例が収集された。小児の副作用発現率は1.5%（9/612例）であり、15歳以上の症例の2.3%（68/2,909例）に比べて高くなる傾向は認められなかった。小児において発現した副作用は、眼刺激3件、眼瞼炎、結膜浮腫各2件等で小児に特有な副作用発現傾向は認められず、いずれの副作用も非重篤であった。一方、有効性については、安全性集計対象症例から有効性判定不能症例等8例を除いた604例が集計対象とされた。小児における無効率は9.1%（55/604例）であり、15歳以上の症例の10.5%（299/2,840例）と同程度であった。

高齢者（65歳以上）については、安全性集計対象症例として884例が収集された。高齢者の副作用発現率は2.1%（19/884例）であり、非高齢者（65歳未満）の2.2%（58/2,637例）と同程度であった。高齢者において発現した主な副作用は、眼刺激5件、霧視、眼の異物感、結膜充血及び結膜障害各2件等で高齢者に特有な副作用発現傾向は認められず、いずれの副作用も非重篤であった。一方、有効性については、安全性集計対象症例から有効性判定不能症例等10例を除いた874例が集計対象とされた。高齢者における無効率は10.1%（88/874例）であり、非高齢者の無効率10.4%（266/2,570例）と同程度であった。

腎機能障害を有する患者については、安全性集計対象症例として11例収集され、副作用は認められなかった。一方、有効性については、安全性集計対象症例と同じ11例が集計対象とされた。腎機能障害を有する患者における無効率は18.2%（2/11例）であり、腎機能障害を有しない患者の10.3%（352/3,433例）と比較して高かったが、有意差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、安全性集計対象症例として20例が収集され、うち1例に1件の副作用（眼刺激）が認められた。なお、当該副作用の程度は非重篤で、転帰は回復であった。一方、有効性については、安全性集計対象症例と同じ20例が集計対象とされた。肝機能障害を有する患者における無効率は15.0%（3/20例）であり、肝機能障害を有しない患者の10.3%（351/3,424例）と比較して高かったが、有意差は認められなかった。

長期使用患者（8週間以上投与）については、安全性集計対象症例として830例が収集された。長期使用患者の副作用発現率は1.7%（14/830例）であり、非長期使用患者（8週間未満投与）の2.3%（62/2,688例）に比べて高くなる傾向は認められなかった。長期使用患者において発現した主な副作用は、眼刺激及び結膜充血各4件、角膜炎及び結膜障害各2件等であり、長期使用患者に特有な副作用発現傾向は認められなかった。なお、結膜障害は長期使用症例のみに発現しているが、程度は非重篤であり、転帰は不明であるが本剤の投与は継続されており、臨床上特段の問題はないと考えられた。一方、有効性については、安全性集計対象症例から有効性判定不能症例等26例を除いた804例が集計対象とされた。長期使用患者における無効率は5.8%（47/804例）であり、非長期使用患者の11.6%（307/2,640例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。

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。

3. 特別調査について

再審査期間中に、妊娠中に本剤の投与が確認された5例中2例で追跡調査が実施され、そのうちの1例については、分娩前までの情報のみの入手であったが、副作用は認められなかった。残りの1例については分娩前後の情報が入手され、当該症例において、母子ともに異常は認められなかった。しかしながら症例数が十分ではなく、妊娠中の本剤の投与に関する安全性は確立していないことから、本剤の妊産婦に対する投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみに限るよう注意喚起を図っていくこととする旨を申請者は説明し、機構はこれを了承した。

4. 副作用及び感染症について

報告された重篤な副作用は、再審査期間中に3例4件（アレルギー性結膜炎、角膜浮腫、眼刺激及び接触性皮膚炎 各1件）、再審査期間終了後から平成21年7月14日時点までの間に1例1件（アナフィラキシーショック）であった（いずれも自発報告）。また、未知の副作用としては、再審査期間中に61例68件、再審査期間終了後から平成21年7月14日までの間に20例27件が収集された。主な副作用は結膜浮腫11件、アレルギー性結膜炎10件、眼圧上昇7件、結膜炎及び眼の異常感 各4件、浮動性めまい3件等であった。これらの副作用に関して申請者は次のように説明した。結膜炎関連事象として、アレルギー性結膜炎10件、結膜炎4件の計14件が集積され、原疾患であるアレルギー性結膜炎の悪化により発現した可能性も考えられるが、再審査期間終了後にCCDS（Company Core Data Sheet）に結膜炎が追記されたことも勘案し、使用上の注意へ追記したいと考える。眼刺激、接触性皮膚炎については現行の使用上の注意で注意喚起しており、結膜浮腫については11件集積されているが、原疾患の悪化による可能性も考えられること、前述のように結膜炎について使用上の注意への反映を予定しており、現行の使用上の注意においても既に接触皮膚炎として記載しているため新たな対応は不要と考える。また、アナフィラキシーショックについては、本剤及びフルオロメトロン点眼直後に、両眼瞼浮腫、咳、呼吸困難が発現し、その後薬物療法にて回復した症例で、経過より本剤あるいはフルオロメトロンによる可能性が考えられるが、承認時より当該症例1件のみの集積であり、現時点において使用上の注意への反映は不要と考える。その他の副作用についても、原疾患の悪化の影響等、本剤との関連性は明らかではなく、報告件数も少ないこと等から現時点においては使用上の注意への反映等の特段の対応は不要と見え、今後も同様の副作用の発現に留意し、情報の収集に努め、類似症例の発現状況をみて対応することとする。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

また、再審査期間中に感染症の報告はなかった。

5. 相互作用について

再審査期間中に収集した副作用のうち、相互作用によると思われる症例はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報について

2008年11月時点において、本剤（塩酸レボカバスチン点眼薬0.025%製剤）は本邦及びフランスで承認されているが、販売は本邦のみである。一方、塩酸レボカバスチン点眼薬0.05%製剤は約70ヶ国で承認され、約50ヶ国で販売されている。

再審査期間中に国内においては、緊急安全性情報の配布、警告及び禁忌の項の新設等安全性に関係した重大な措置は取られなかった。海外においても、回収、販売中止等適正使用等の確保措置は行われなかったが、同一成分を有する点鼻液に関し、ドイツ規制当局により塩化ベンザルコニウム含有点鼻薬使用の際の安全性について、ドイツ国内の医薬品の添付文書改訂指示に関する通達が発出され、本件に関する1報の措置報告書が提出された。

申請者は、当該通達は、警告の欄に塩化ベンザルコニウムにより鼻粘膜が障害（線毛運動数の減少）されることがある旨、使用期間の項に塩化ベンザルコニウム含有点鼻薬の使用日数は5-7日とする旨の追記指示であったが、鼻粘膜に対する点鼻薬特有の措置であり、点眼液については対応不要と判断したと説明し、機構はこれを了承した。

7. 研究報告について

本剤の安全性に関して厚生労働省又は機構に報告された研究報告はなかった。有効性に関して1報の研究報告が行われた。当該研究報告は、塩酸レボカバスチン点眼薬0.05%製剤のアレルギー性結膜炎に対する治療効果及び予防効果をプラセボと比較した結果、有意差が認められなかったとする内容であった。申請者は、当該報告において、治療効果に有意差が認められなかったのは、アレルギー反応のスコアが低い条件下で試験が実施されたこと、プラセボにも物理的な洗浄効果作用等により効果が認められていたこと等、試験方法が主な原因であったと考えられること、また、予防効果にも有意差が認められなかったものの、アレルギー反応を抑制する傾向が認められていることから、塩酸レボカバスチン点眼薬0.05%製剤の有効性を否定す

る結果ではないと考え、現時点では特段の対応は必要ないと考えるが、今後も同様の情報の収集に努める旨を説明した。機構は、申請者の説明を了承した。

総合評価

以上の安全性及び有効性評価に基づき、機構は、カテゴリ1と判断した。

以上