

再審査報告書

平成 27 年 9 月 16 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	パタノール点眼液 0.1%
有 効 成 分 名	オロパタジン塩酸塩
申 請 者 名	日本アルコン株式会社
承認の効能・効果	アレルギー性結膜炎
承認の用法・用量	通常、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 18 年 7 月 26 日
再 審 査 期 間	6 年間（平成 18 年 7 月 26 日～平成 24 年 7 月 25 日）

1. 製造販売後調査全般について

下表に示す使用成績調査及び特定使用成績調査が実施された。製造販売後臨床試験は実施されていない。使用成績調査は日本アルコン株式会社及び協和発酵キリン株式会社¹が共同で実施し、特定使用成績調査は日本アルコン株式会社¹が実施した。以下の記載では、オロパタジン塩酸塩を「本薬」、パタノール点眼液 0.1%を「本剤」と略す。

使用成績調査					
目 的	アレルギー性結膜炎患者を対象として、日常診療下における本剤の安全性及び有効性を確認する。				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	平成 19 年 11 月 ～平成 22 年 12 月	観 察 期 間	4 週間
施 設 数	638 施設	収 集 症 例 数	5,156 例	目 標 症 例 数	3,000 例
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）					
目 的	アレルギー性結膜炎患者を対象として、日常診療下における本剤の長期使用例での安全性及び有効性を確認する。				
調 査 方 式	中央登録方式 ^{a)}	調 査 期 間	平成 19 年 11 月 ～平成 22 年 12 月	観 察 期 間	12 週間 ^{b)}
施 設 数	48 施設	収 集 症 例 数	245 例	目 標 症 例 数	200 例
^{a)} 使用成績調査の観察期間（4 週間）終了時に、投与を継続する症例がある場合には、本剤の投与を継続する時点で症例登録された。					
^{b)} 投与開始から 4 週間は使用成績調査として観察・評価された。					

2. 使用成績調査

アレルギー性結膜炎患者を対象として、日常診療下における本剤の安全性及び有効性を確認することを主目的とした使用成績調査が実施された。当該調査は、目標症例数を 3,000 例、観察期間を 4 週間として中央登録方式により平成 19 年 11 月から平成 22 年 12 月までの期間に実施され、638 施設（眼科、耳鼻科、内科等）から 5,156 例が収集された。

¹ オロパタジン塩酸塩は協和発酵キリン株式会社により研究開発され、米国アルコン社にライセンス供与された。

2-1 安全性

収集された 5,156 例から、計 1,644 例（初診以降来院せず 1,629 例、本剤未投与 4 例、契約締結日以前に投与開始 11 例）を除いた 3,512 例が安全性解析対象とされた。安全性解析対象 3,512 例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 0.6%（21 例 30 件）であった。投与期間、患者背景等が異なるが、本調査における副作用発現率は、承認時までの臨床試験²における副作用発現率 4.9%（39/803 例）を上回る傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における副作用と発現率は、「眼障害」0.6%（21 例 28 件）、並びに「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」各 0.03%（各 1 例 1 件）であり、発現した主な基本語別の事象は、眼刺激及び眼痛各 0.1%（各 5 例 5 件）、眼瞼炎及び眼瞼浮腫各 0.1%（各 3 例 3 件）、並びに眼そう痒症 0.1%（2 例 2 件）であった。発現した事象はいずれも非重篤であり、転帰は回復又は軽快 23 件、未回復 1 件（眼そう痒症）及び不明 6 件³であった。眼刺激、眼瞼炎及び眼そう痒症は、承認時までの臨床試験において認められなかったものの、「眼障害」の副作用発現率（0.6%）は承認時までの臨床試験における 4.1%（33/803 例）を上回る傾向は認められなかった。投与開始日からの投与期間別の副作用発現率は、1～8 日 0.5%（17 例 24 件）、9～15 日 0.1%（3 例 4 件）及び 30 日以降 0.03%（1 例 2 件）であり、16～22 日及び 23～29 日に副作用は認められなかった。副作用の 80.0%（24/30 件）が投与開始 8 日以内に認められた。発現した事象は、1～8 日に眼痛 0.1%（5 例 5 件）、眼刺激 0.1%（4 例 4 件）及び眼瞼炎 0.1%（3 例 3 件）等で、9 日～15 日に眼そう痒症、眼刺激、眼瞼湿疹及び角膜炎各 0.03%（各 1 例 1 件）、並びに 30 日以降に眼瞼浮腫及び眼瞼紅斑各 0.03%（各 1 例 1 件）であり、投与期間に伴い副作用発現率が増加する傾向、また特徴的な副作用が発現する傾向は認められなかった。なお、安全性解析対象除外例（契約締結日以前に投与開始 11 例）には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検討するため、性別、年齢（15 歳未満、15 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）、受診区分、原疾患（季節性アレルギー性結膜炎、通年性アレルギー性結膜炎、その他⁴及びこれらの合併症例）、罹病期間（3 ヶ月未満、3 ヶ月以上 1 年未満、1 年以上 3 年未満、3 年以上）、合併症の有無、既往歴の有無、副作用歴の有無、アレルギー歴の有無、前治療薬の有無、本剤の 1 日投与量（3 滴以下、4 滴以上 8 滴以下、9 滴以上）、併用薬の有無、併用療法の有無及び診療科（眼科、他科）について、部分集団解析が実施された。その結果、副作用歴の有無において、副作用発現率が異なる傾向が認められ、これについて申請者は以下のように説明した。

副作用歴の有無別において、有の副作用発現率は 5.3%（3/57 例）であり、無の副作用発現率は 0.5%（16/3,254 例）であった。副作用歴「有」の 3 例に発現した事象は、それぞれ眼瞼炎・結膜充血・眼瞼浮腫、眼瞼浮腫・鼻出血、及び眼痛であり、いずれも本剤の中止により回復した。また、副作用歴「有」の 3 例における副作用歴に係る医薬品名及び副作用名は、それぞれレボカバステチン塩酸塩による眼瞼炎、トロピカミドフェニレフリン塩酸塩による目のかゆみ、並びにミノサイクリン塩酸塩、アスピリンアルミニウム及びグリシネート炭酸マグネシウムによる蕁麻疹であり、医薬品名及び副作用名に特定の傾向は認められなかった。

本調査において初診以降来院がなかった症例が多かった要因について、申請者は、以下のように説明した。合併症の有無別及び併用薬の有無別について、合併症無及び併用薬無の割

² 前期第Ⅱ相試験（投与期間 28 日間）、後期第Ⅱ相試験①（同 28 日間）、後期第Ⅱ相試験②（同 14 日間）、後期第Ⅱ相試験③（同 28 日間）、第Ⅲ相比較試験①（同 28 日間）、第Ⅲ相比較試験②（同 56 日間）及び長期投与試験（同 70 日間）。

³ 眼刺激 2 件、眼瞼炎、結膜炎、眼そう痒症及び眼瞼湿疹各 1 件。

⁴ 季節性アレルギー性結膜炎及び通年性アレルギー性結膜炎に区別されない疾患で、内訳はアレルギー性結膜炎 71 例、春季カタル 9 例及び非アレルギー性結膜炎 1 例。

合⁵は、安全性解析対象症例及び初診以降来院せずの症例の順に、38.0% (1,336/3,512 例) 及び 57.3% (932/1,627 例)、並びに 31.6% (1,064/3,372 例) 及び 66.1% (719/1,088 例) であった。本剤の「用法・用量」に従い 1 回 1~2 滴、1 日 4 回点眼した場合に、約 20~40 日間の投与が可能であるため、合併症のない症例及び併用薬が投与されていない症例については、疾患の状態等に特に問題がない限り薬剤がなくなるまで本調査の観察期間である 4 週間以内に再来院しなかった可能性が考えられた。初診以降来院がなかった症例における情報は不十分ではあるものの、有害事象の発現は確認されておらず⁶、有効性にも大きな問題は無いものと考えた。

2-2 有効性

安全性解析対象症例から計 48 例（登録違反⁷37 例、適応外使用 10 例⁸、有効性未記載 1 例）を除いた 3,464 例が有効性解析対象とされた。有効性は、担当医師により投与 4 週後又は投与終了・中止時に本剤投与開始前の自覚症状及び他覚的所見と比較し⁹、「有効、無効、判定不能」で評価された。総合評価による有効率（「有効」の割合）は、91.2% (3,159 例) であった。一方、承認時までの臨床試験¹⁰における有効性は、全般改善度が「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化」の 5 段階で評価され、全般改善度による有効率（「軽度改善」以上の割合）は 82.7% (339/410 例) であった。

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、妊産婦、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、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において腎機能障害を有する患者は収集されなかった。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象症例として 721 例が収集された。小児の副作用発現率は 0.6% (4 例) であり、成人（15 歳以上 65 歳未満）及び高齢者（65 歳以上）の副作用発現率 0.5% (11/2,086 例) 及び 0.9% (6/705 例) と比較して大きな相違は認められなかった。また、有効性解析対象症例として 704 例が収集され、総合評価による有効率は 91.6% (645 例) であった。一方、成人及び高齢者の有効率は 90.9% (1,873/2,061 例) 及び 91.7% (641/699 例) であった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 705 例が収集された。上述のとおり、高齢者の副作用発現率（0.9%）は小児及び成人の副作用発現率と比較して大きな相違は認められなかった。また、有効性解析対象症例として 699 例が収集され、上述のとおり、総合評価による有効率は 91.7% であった。

妊産婦：安全性及び有効性解析対象症例として 4 例が収集された。妊産婦の症例に副作用は認められなかった。なお、出生状況に関する情報が得られた 1 例について、出生児に異常は

⁵ 未記載を除いて計算された。

⁶ 初診以降来院せずの症例において、何らかの手段（電話等）により有害事象の情報が入手された場合には調査票に記入することとされていたが、有害事象の記載された調査票は収集されなかった。

⁷ 本剤投与開始後 7 日以内に登録されなかった症例。

⁸ 春季カタル 9 例及び非アレルギー性結膜炎 1 例。

⁹ 対象眼（投与前の重症度が重い方の眼、重症度が同じ場合は右眼）における自覚症状（そう痒感、流涙、眼脂）及び他覚的所見（眼科では眼瞼結膜の充血・腫脹・濾胞・乳頭・巨大乳頭、眼球結膜の充血・浮腫、輪部のトランタス斑・腫脹、角膜の上皮障害。眼科以外の診療科では眼球結膜の充血・浮腫）が総合的に評価された。

¹⁰ 前期第 II 相試験、後期第 II 相試験①及び後期第 II 相試験②。

認められなかった。他の3例について、出生状況に関する情報は不明であった。また、総合評価による有効率は50.0%（2例）であった。

肝機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例として6例が収集された。肝機能障害を有する患者に副作用は認められなかった。また、総合評価による有効率は100%（6例）であった。

以上より、申請者は、本調査において、安全性及び有効性に特段の問題は認められず、新たな対応を要する事項はないと考えられた旨を説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、本調査の結果から現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められないと判断した。

3. 特定使用成績調査

アレルギー性結膜炎患者を対象として、日常診療下における本剤の長期使用時の安全性及び有効性を確認することを主目的とした特定使用成績調査が実施された。当該調査は、目標症例数を200例、観察期間を12週間として中央登録方式により平成19年11月から平成22年12月までの期間に実施され、48施設（眼科）から245例が収集された。なお、当該症例は、投与開始から4週間は使用成績調査として観察・評価され、投与を継続する場合には、使用成績調査の観察期間終了時に症例登録された。

3-1 安全性

収集された245例から本剤投与開始5週目以降の臨床経過が観察されていない13例を除外した232例が安全性解析対象とされた。安全性解析対象症例232例における副作用発現率は0.9%（2例3件）であった。投与期間、患者背景等が異なるが、本調査における副作用発現率は、承認時までの臨床試験における副作用発現率4.9%を上回る傾向は認められなかった。本調査において発現した副作用は器官別大分類別の「眼障害」のみで、内訳は角膜びらん、眼瞼紅斑及び眼瞼浮腫各1例1件であった。発現した事象はいずれも非重篤で、転帰は回復であった。角膜びらん及び眼瞼紅斑は承認時までの臨床試験において認められなかったものの、「眼障害」の副作用発現率（0.9%）は承認時までの臨床試験における4.1%を上回る傾向は認められなかった。発現時期は、眼瞼浮腫及び眼瞼紅斑は投与開始から39日目であり、角膜びらんは97日目であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、「2-1 安全性」の項と同様の項目¹¹を因子とする部分集団解析が実施された。その結果、部分集団間で副作用発現率が異なる傾向が認められた背景因子はなかった。

特別な背景を有する患者については、安全性解析対象症例として、小児（15歳以下）49例、高齢者（65歳以上）71例及び肝機能障害を有する患者1例が収集された。小児及び肝機能障害を有する患者には副作用は認められなかった。高齢者の副作用発現率は2.8%（2例3件）であり、発現した事象は角膜びらん、眼瞼浮腫及び眼瞼紅斑各1例1件であった。

3-2 有効性

安全性解析対象症例から計6例（適応外使用5例¹²、登録違反1例）を除いた226例が有効性解析対象とされた。担当医師により投与12週後又は投与終了・中止時に本剤投与開始

¹¹ 診療科は除かれた。また、原疾患（その他）として春季カタル5例が収集された。

¹² 春季カタル5例。

前の自覚症状及び他覚的所見と比較し、使用成績調査の有効性と同等に評価された（「2-2 有効性」の項参照）。総合評価による有効率（「有効」の割合）は 97.8%（221 例）であった。

特別な背景を有する患者については、有効性解析対象症例として、小児（15 歳以下）46 例、高齢者（65 歳以上）71 例及び肝機能障害を有する患者 1 例が収集された。総合評価による有効率は、小児 100%（46 例）、高齢者 97.2%（69 例）及び肝機能障害を有する患者 100%（1 例）であった。

以上より、申請者は、アレルギー性結膜炎患者において本剤の長期使用における安全性及び有効性に特段の問題は認められなかった旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用は 2 例 2 件（自発報告 2 例）であり、感染症報告はなかった。いずれも「使用上の注意」から予測できない未知の副作用であり、重篤であった。内訳は過敏症及びアナフィラキシー様反応各 1 例 1 件であり、転帰は回復又は軽快であった。また、再審査期間中に「使用上の注意」から予測できない未知の副作用として 62 例 74 件が収集された。内訳は、接触性皮膚炎 7 件、眼瞼紅斑 5 件、並びに角膜びらん、眼瞼湿疹、悪心及び傾眠各 3 件等であった。

再審査期間終了以降（平成 24 年 7 月 26 日～平成 27 年 4 月 17 日）に新規に収集された副作用は自発報告 32 例 47 件であり、器官別大分類別における主な副作用は「眼障害」27 例 39 件であった。このうち「使用上の注意」から予測できる既知の副作用は 21 例 32 件であり、主な基本語別の事象は眼瞼浮腫及び眼癢痒症各 5 例 5 件、眼痛 4 例 4 件、並びに眼の異常感 3 例 3 件であった。また「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 14 例 15 件であり、主な基本語別の事象は霧視 2 例 2 件であった。重篤な副作用は、未知のアナフィラキシー反応 1 例 1 件であり、転帰は不明であった。

申請者は、再審査期間及びそれ以降における副作用の集積状況を踏まえ、本剤の安全対策について以下のように説明した。

「眼瞼炎」の集積状況を踏まえ、また「癢痒感」は、通常眼瞼に限定されるよりも眼部全体として認識されることが多いことから、平成 20 年 6 月に、添付文書の「その他の副作用」の項に「眼瞼炎」を追記するとともに、「眼瞼癢痒症」を「癢痒症」に変更して注意喚起を行った。「使用上の注意」から予測できない未知の副作用について、症例の詳細、集積された事象、集積件数、重篤性等を検討した結果、現時点において添付文書の「使用上の注意」の改訂等の安全確保措置を講じる必要はないと判断し、引き続き同様の事象の収集に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中、再審査期間終了以降（平成 24 年 7 月 26 日～平成 27 年 4 月 17 日）に、相互作用に関する報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 27 年 4 月現在、米国、欧州を含む海外 137 カ国において承認・販売されている。

再審査期間中に、国内における緊急安全性情報の配布、警告、「効能・効果」の削除、回収、出荷停止等、安全性及び有効性に関する重大な措置に該当する事項はなかった。

再審査期間中に海外における措置報告 1 報が報告され、申請者は以下のように説明した。

本報告は、本薬を含有する点鼻剤の米国添付文書の **WARNINGS AND PRECAUTIONS** 等の項が改訂され、製造販売後臨床試験（長期投与試験）の結果及び製造販売後の点鼻剤に関する有害事象名（鼻中隔穿孔、浮動性めまい、味覚異常、鼻出血、頭痛、鼻部不快感、口腔咽頭痛、傾眠、嗅覚減退、無嗅覚、うつ病の悪化等）が記載され、注意喚起が行われたものである。点鼻剤（本薬 0.6% 含有）では、本剤と「効能・効果」、「用法・用量」、及び適応部位が異なり、本剤の血中濃度は点鼻剤と比較して低いことにより副作用の発現リスクが異なると考えられた。さらに記載された有害事象は国内外において集積件数が少なかった。以上より、国内において添付文書改訂等の新たな対応は不要と判断した。

なお、再審査期間中、再審査期間終了以降（平成 24 年 7 月 26 日～平成 27 年 4 月 17 日）に、重大な措置に該当する事項はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7. 研究報告

再審査期間中、再審査期間終了以降（平成 24 年 7 月 26 日～平成 27 年 4 月 17 日）に、機構に報告された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（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 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上