

再審査報告書

令和 2 年 10 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アレジオン点眼液 0.05%
有 効 成 分 名	エピナスチン塩酸塩
申 請 者 名	参天製薬株式会社
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 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 25 年 9 月 20 日
再 審 査 期 間	6 年
承 認 条 件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー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（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アレジオン点眼液 0.05%（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下において、副作用の発生状況、特に重要な未知の副作用、安全性又は有効性に影響を与えと考えられる要因を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤使用歴のないアレルギー性結膜炎患者
実施期間	平成 25 年 12 月から平成 28 年 11 月
目標症例数	4,000 例
観察期間	本剤の投与開始後 12 週間
実施施設数	429 施設
収集症例数	3,937 例
安全性解析対象症例数	3,928 例
有効性解析対象症例数	3,928 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 1.3%（52/3,928 例）、発現件数は 76 件であり、承認時の国内長期投与試験における副作用発現割合 2.3%（3/130 例）と比較して高くなる傾向は認められず、また、本調査における基本語別の副作用発現割合が 0.3%以上の副作用は眼瞼炎 0.3%（12/3,928 例）のみであり、副作用の種類及び発現傾向に著しい違いはなく、特徴的な副作用は認められなかったことから、新たな対応の必要はないと考えた。

また、本剤の臨床試験において安全性等が検討されていない 7 歳未満の症例での安全性について検討した。本調査に含まれる 1 歳以上 7 歳未満の幼児における副作用発現割合は 0.5%（2/372 例）であり、観察された副作用はいずれも既知の非重篤な眼瞼炎であった。これは調査全体の副作用発現割合 1.3%（52/3,928 例）を超えるものではなく、幼児への投与における安全性に特段の問題点は認められなかった。また、本調査に 1 歳未満の症例は 4 例（2 月齢 1 例、9 月齢 2 例及び 10 月齢 1 例）含まれ、いずれの症例にも副作用はみられなかった。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した重篤な副作用はアナフィラキシーショックの 1 例であった。添付文書の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用 1 例 1 件、予測できない非重篤な副作用 120 例 135 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 5 件以上の副作用の発現状況は表 2 のとおりであった。予測できない副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、合併症等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例で、本剤投与との因果関係を明確にすることは困難であったことから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 2 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	121	136	1	1	120	135
神経系障害	25	27	0	0	25	27
味覚異常	17	17	0	0	17	17
眼障害	47	53	0	0	47	53
眼の異常感	14	16	0	0	14	16

MedDRA/J version 22.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

有効性解析対象 3,928 例における評価眼¹⁾の自覚症状及び他覚所見スコア²⁾の推移は表 3 及び表 4 のとおりであった。これらは、承認時までの国内長期投与試験における有効性（眼そう痒感

¹⁾ 本剤投与眼を評価眼とし、両眼が評価眼に該当する場合は、投与開始時の眼そう痒感スコアの高い方の眼とし、左右同じ場合は右眼とした。自覚症状及び他覚所見を下記のスコアリング基準に基づき採点した。

²⁾ 自覚症状及び他覚所見のスコアリング基準

<自覚症状>

眼そう痒感：0 なし、1 時々かゆみがある、2 持続的にかゆみがある、3 持続的にかゆみがあり、眼をこすりたい、但し、日常作業は妨げられていない、4 我慢できない程度。日常作業が妨げられるようなかゆみ

眼脂：0 ほとんどない、1 眼脂が粘つく感じ、2 眼脂が多くて拭う必要あり、3 多量に出て朝、瞼がくっついて

流涙：0 涙は出ない、1 涙っぽい、2 涙が出てときどき拭う必要あり、3 涙があふれてほほに流れる

異物感：0 ない、1 ときどきゴロゴロする、2 ゴロゴロするが努力すれば眼が開けられる、3 たえずゴロゴロして眼が開けられない

<他覚所見：眼瞼結膜>

充血：0 所見なし、1 数本の血管拡張、2 多数の血管拡張、3 個々の血管の識別不能

腫脹：0 所見なし、1 わずかな腫脹、2 びまん性の薄い腫脹、3 びまん性の混濁を伴う腫脹

濾胞：0 所見なし、1 11～9個、2 10～19個、3 20個以上

乳頭：0 所見なし、1 直径0.1～0.2mm、2 直径0.3～0.5mm、3 直径0.6mm以上

<他覚所見：眼球結膜>

充血：0 所見なし、1 数本の血管拡張、2 多数の血管拡張、3 全体の血管拡張

浮腫：0 所見なし、1 部分的腫脹、2 びまん性の薄い腫脹、3 泡状腫脹

スコアの変化：開始時 2.75 ± 0.57 から投与 9～10 週後 0.50 ± 0.47 等）と類似の結果と考えられ、本調査における本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

また、本調査に含まれる 1 歳以上 7 歳未満の幼児（372 例）における自覚症状／他覚所見スコアの推移は、本調査全体集団のスコアの推移と大きな差はなかった。

表 3 自覚症状スコアの推移

	評価時点	例数	測定値※	変化量※
眼そう痒感	開始時	3,819	2.1 ± 0.9	—
	2 週	2,170	0.9 ± 0.9	-1.2 ± 1.0
	4 週	1,819	0.7 ± 0.8	-1.4 ± 1.0
	8 週	1,150	0.6 ± 0.7	-1.6 ± 1.0
	12 週	905	0.5 ± 0.6	-1.7 ± 1.0
	最終評価時	3,819	0.6 ± 0.8	-1.5 ± 1.0
眼脂	開始時	3,749	0.7 ± 0.8	—
	2 週	2,122	0.3 ± 0.5	-0.4 ± 0.7
	4 週	1,798	0.2 ± 0.5	-0.5 ± 0.7
	8 週	1,135	0.1 ± 0.4	-0.6 ± 0.8
	12 週	890	0.1 ± 0.4	-0.6 ± 0.8
	最終評価時	3,749	0.2 ± 0.4	-0.5 ± 0.7
流涙	開始時	3,720	0.5 ± 0.8	—
	2 週	2,105	0.2 ± 0.5	-0.3 ± 0.6
	4 週	1,779	0.2 ± 0.5	-0.4 ± 0.6
	8 週	1,127	0.1 ± 0.4	-0.5 ± 0.7
	12 週	888	0.1 ± 0.4	-0.5 ± 0.7
	最終評価時	3,720	0.1 ± 0.4	-0.4 ± 0.7
異物感	開始時	3,702	0.8 ± 0.8	—
	2 週	2,092	0.3 ± 0.6	-0.5 ± 0.7
	4 週	1,769	0.3 ± 0.5	-0.5 ± 0.7
	8 週	1,121	0.2 ± 0.5	-0.6 ± 0.8
	12 週	887	0.2 ± 0.4	-0.7 ± 0.8
	最終評価時	3,702	0.2 ± 0.5	-0.5 ± 0.8

※平均±標準偏差を示す。

表 4 他覚所見スコアの推移

	評価時点	例数	測定値	変化量
眼瞼結膜・ 充血	開始時	3,769	1.4 ± 0.8	—
	2 週	2,131	0.8 ± 0.7	-0.7 ± 0.7
	4 週	1,795	0.6 ± 0.7	-0.8 ± 0.8
	8 週	1,134	0.5 ± 0.6	-0.9 ± 0.8
	12 週	890	0.4 ± 0.6	-1.0 ± 0.8
	最終評価時	3,769	0.5 ± 0.6	-0.8 ± 0.8
眼瞼結膜・ 腫脹	開始時	3,721	0.7 ± 0.8	—
	2 週	2,108	0.3 ± 0.6	-0.4 ± 0.7
	4 週	1,779	0.3 ± 0.5	-0.4 ± 0.7
	8 週	1,122	0.2 ± 0.4	-0.5 ± 0.7
	12 週	874	0.1 ± 0.4	-0.6 ± 0.8
	最終評価時	3,721	0.2 ± 0.5	-0.5 ± 0.7
眼瞼結膜・ 濾胞	開始時	3,675	0.8 ± 0.8	—
	2 週	2,079	0.5 ± 0.7	-0.3 ± 0.6
	4 週	1,759	0.4 ± 0.6	-0.3 ± 0.6
	8 週	1,113	0.3 ± 0.6	-0.5 ± 0.7
	12 週	869	0.3 ± 0.6	-0.5 ± 0.7
	最終評価時	3,675	0.4 ± 0.6	-0.4 ± 0.7

表 4 他覚所見スコアの推移（続き）

眼瞼結膜・ 乳頭	開始時	3,655	0.7±0.8	—
	2 週	2,065	0.5±0.7	-0.3±0.5
	4 週	1,749	0.4±0.6	-0.3±0.6
	8 週	1,100	0.4±0.6	-0.4±0.6
	12 週	861	0.3±0.5	-0.5±0.7
	最終評価時	3,655	0.4±0.6	-0.4±0.6
眼球結膜・ 充血	開始時	3,779	1.0±0.8	—
	2 週	2,138	0.5±0.6	-0.6±0.7
	4 週	1,802	0.4±0.6	-0.7±0.7
	8 週	1,134	0.3±0.5	-0.7±0.7
	12 週	896	0.2±0.5	-0.8±0.8
	最終評価時	3,779	0.3±0.5	-0.7±0.8
眼球結膜・ 浮腫	開始時	3,749	0.5±0.7	—
	2 週	2,123	0.2±0.5	-0.3±0.6
	4 週	1,791	0.1±0.4	-0.3±0.6
	8 週	1,132	0.1±0.3	-0.4±0.6
	12 週	891	0.1±0.3	-0.4±0.7
	最終評価時	3,749	0.1±0.4	-0.3±0.6

*平均±標準偏差を示す。

今回の調査結果から、幼児に対する安全性は一定程度確認できたことから、添付文書の「使用上の注意 4.小児等への投与」の項を「低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない（低出生体重児、新生児に対しては使用経験がない。乳児に対しては使用経験が少ない）。」と変更することが可能と考えた。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の措置は実施していない。また、再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。なお、本剤の添付文書の変更に関しては、「低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない（低出生体重児、新生児に対しては使用経験がない。乳児、幼児に対しては使用経験が少ない）。」（下線部追加）とすることは差し支えないと判断した。

以上