

再審査報告書

令和3年1月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	① タリオン錠 5 mg ^{※1} ② タリオン錠 10 mg ^{※1} ③ タリオン OD 錠 5 mg ④ タリオン OD 錠 10 mg
有効成分名	ベポタスチンベシル酸塩
申請者名	田辺三菱製薬株式会社
承認の 効能・効果	<成人> 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、皮膚瘙癢症） <小児> <u>アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚瘙癢症）に伴う瘙痒</u>
承認の 用法・用量	<成人> 通常、成人にはベポタスチンベシル酸塩として1回10 mg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。 <小児> <u>通常、7歳以上の小児にはベポタスチンベシル酸塩として1回10 mgを1日2回経口投与する。</u>
承認年月日	1.③④ 平成19年3月14日〔剤形追加〕 2.①② 平成20年3月28日〔販売名変更〕 ^{※1} 3.①②③④ 平成27年5月26日〔効能追加：小児の効能・効果、用法・用量〕
再審査期間	1. なし 2. なし 3. 4年
承認条件	<u>医薬品リスク管理計画を策定し、適切に実施すること。</u> ^{※2}
備考	^{※1} 平成12年7月3日付けの初回承認時の販売名はタリオン錠5及び同錠10であり、効能・効果は「アレルギー性鼻炎」であった。平成14年1月22日付けで、「蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙癢症）」の効能・効果が承認された。その後、販売名変更に伴う代替新規申請により、平成20年3月28日付けでタリオン錠5 mg及び同錠10 mgに変更された。 ^{※2} 小児の効能・効果に係る承認事項一部変更承認時に承認条件が付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、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）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

タリオン錠 5 mg、同錠 10 mg、同 OD 錠 5 mg 及び同 OD 錠 10 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・該当なし	・傾眠	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における小児患者に対する有効性		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・小児患者に関する特定使用成績調査	・小児患者に関する特定使用成績調査	・該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

小児患者に関する調査	
目的	使用実態下において、本剤が使用される小児患者の安全性及び有効性に関する情報を収集し、評価する。
安全性検討事項	傾眠
有効性に関する検討事項	使用実態下における小児患者に対する有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚瘙癢症）に伴う瘙癢の小児患者（投与開始時 7 歳以上 15 歳以下）
実施期間	平成 27 年 7 月～平成 28 年 9 月
目標症例数	350 例
観察期間	投与開始から 12 週間 (観察期間中に本剤の投与を中止した場合、投与中止時点まで)
実施施設数	88 施設
収集症例数	405 例
安全性解析対象症例数	331 例 ^{※1}
有効性解析対象症例数	290 例 ^{※2}
備考	※1 収集症例数から、未服用（1 例）及び初回処方以降来院なし（73 例）を除いた症例数。 ※2 安全性解析対象症例数から有効性未評価の症例（41 例）を除いた症例数。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

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. 安全性検討事項

本剤の重要な潜在的リスクとされた傾眠の特定使用成績調査における発現割合は 1.5% (5/331 例、5 件、いずれも非重篤) であり、承認時の国内臨床試験における傾眠の副作用発現割合 0.8% (5/615 例) を大きく上回ることはなかった。また、傾眠については、使用上の注意の「副作用」の項で注意喚起していることから、新たな懸念はなく、特段の対応は不要と判断した。なお、重要な特定されたリスク及び重要な不足情報は設定されていない。

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」）に報告した副作用は 32 例 40 件であり、すべて再審査終了時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点の添付文書の「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 3 件以上の副作用の発現状況は表 3 のとおりであった。なお、表 3 の「一般・全身障害および投与部位の状態」の項の有害事象の総数 20 例 20 件のうち、小児例（15 歳以下、年齢不明も含む）が 16 例 16 件であり、小児例の割合が 80%と高くなったが、20 例 20 件のすべてが公益財団法人日本中毒情報センター（以下、JPIC）からの情報であり、これらは具体的な事象名がないものだったため、有害事象（基本語）として集計した。また、JPIC への問合せの患者年齢別で 12 歳までが 78%を占める（JPIC のホームページ¹⁾ から）ため、本調査において有害事象（基本語）の小児例の割合が 80%と高くなったものと考えた。これ以外に、小児例に特徴的な副作用発現の傾向はみられなかった。脱毛症関連の副作用が総数 22 例 24 件報告されたが、うち 16 例 18 件は本剤の処方元ではない同一施設からの報告であった。脱毛症関連の副作用を含めて、未知の副作用はいずれも原疾患、併用薬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強く疑う症例はなかったことから、「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 3 「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 ^{※1}	症例数	件数 ^{※1}	症例数	件数 ^{※1}
合計	223	265	30	34	195	231
免疫系障害	3	3	0	0	3	3
過敏症	3	3	0	0	3	3
精神障害	8	10	3	3	5	7
不眠症	2	3	0	0	2	3
眼障害	12	12	1	1	11	11
ドライアイ	4	4	0	0	4	4
霧視	3	3	0	0	3	3

¹⁾ <https://www.j-poison-ic.jp/jyushin/2018-2/>

表3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（続き）

呼吸器、胸郭および縦隔障害	26	30	0	0	26	30
咳嗽	5	5	0	0	5	5
口腔咽頭不快感	4	4	0	0	4	4
鼻乾燥	4	4	0	0	4	4
鼻漏	5	5	0	0	5	5
胃腸障害	25	26	3	3	22	23
口の感覚鈍麻	3	3	0	0	3	3
消化不良	3	3	1	1	2	2
皮膚および皮下組織障害	45	47	12	13	33	34
そう痒症	9	9	0	0	9	9
円形脱毛症	12	13	7	7	5	6
脱毛症	6	6	0	0	6	6
汎発性脱毛症	4	4	4	4	0	0
筋骨格系および結合組織障害	10	17	1	1	9	16
関節痛	2	4	0	0	2	4
筋骨格硬直	3	3	0	0	3	3
腎および尿路障害	8	8	0	0	8	8
着色尿	3	3	0	0	3	3
頻尿	3	3	0	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	34	35	1	1	33	34
発熱	3	3	0	0	3	3
有害事象 ^{※2}	20	20	0	0	20	20
臨床検査	27	30	1	1	26	29
血圧上昇	4	4	0	0	4	4
血中ブドウ糖増加	5	5	0	0	5	5
体重増加	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version 22.0

※1 同一症例において、基本語が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の件数は発現回数にて計算した。

※2 JPICにおける電話相談等の受信記録からの集計であり、具体的な事象名の記載がないため、有害事象（基本語）として集計した。

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。

特定使用成績調査の有効性解析対象症例において、本剤の全般改善度を指標とした最終評価時の有効率²⁾（調査全体及び使用理由別）は表4のとおりであった。承認時までの国内臨床試験における有効性は、アレルギー性鼻炎患者では鼻の3主徴（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）合計スコア³⁾、アトピー性皮膚炎患者では癢痒スコア⁴⁾を指標としており、直接比較はできないものの、本調査において90%台の有効率であったことから有効性に特段の問題はないと判断した。

²⁾ 全般改善度は、調査担当医師が対象疾患の症状・所見を本剤投与前と比較し、著効、有効、無効、判定不能の4段階で評価した。有効率は著効又は有効と評価された症例の割合とした。

³⁾ 保護者が記入する鼻アレルギー日誌より、「鼻アレルギー診療ガイドライン2013年版」における重症度判定基準に準じて、くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉を各0～4点で評価した合計点。合計スコアの平均、各鼻症状の個別スコアの平均を算出する際は、鼻の3主徴のスコアがすべて揃った日のデータのみが対象とされ、治験責任（分担）医師により鼻症状の評価に影響を与える事象ありと判断された日のデータは除外された。

⁴⁾ 被験者又は保護者が記入するかゆみ日誌より、日中及び夜間の症状を各0～4点で評価し、日中又は夜間のいずれか高い方のスコア。（川島ら、*臨床皮膚科* 56: 692-697, 2002）

表 4 最終評価時の全般改善度を指標にした有効率

全般改善度	調査全体		アレルギー性鼻炎		蕁麻疹／皮膚掻痒	
	症例数	有効率	症例数	有効率	症例数	有効率
著効	99	92.1%	53	93.1%	46	90.4%
有効	168		110		58	
無効	19	—	9	—	10	—
判定不能	4	—	3	—	1	—
総症例数	290	—	175	—	115	—

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、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

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。

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上