

審議結果報告書

平成24年11月27日

医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ロートアルガードプレテクト、ロートアルフィット EX

[一 般 名] トラニラスト

[申 請 者] ロート製薬株式会社

[申請年月日] 平成22年12月22日

[審 議 結 果]

平成24年11月26日開催された一般用医薬品部会において、下記の承認条件を付した上で本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

[承 認 条 件]

承認後、少なくとも3年間の安全性に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告書

平成 24 年 11 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販売名〕	ロートアルガードプレテクト、ロートアルフィット EX
〔一般名〕	トラニラスト
〔申請者〕	ロート製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 22 年 12 月 22 日
〔剤形・含量〕	100mL 中にトラニラスト 0.5g を含有する点眼剤
〔申請区分〕	一般用医薬品 区分（4）
〔特記事項〕	なし
〔審査担当部〕	一般薬等審査部

審査結果

平成 24 年 11 月 8 日作成

〔販売名〕 ロートアルガードプレテクト、ロートアルフィット EX
〔一般名〕 トラニラスト
〔申請者〕 ロート製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 22 年 12 月 22 日
〔剤形・含量〕 100mL 中にトラニラスト 0.5g を含有する点眼剤

〔審査結果〕

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで一般用医薬品として承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付すことが適当であると判断した。

〔効能・効果〕 花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような目のアレルギー症状の緩和：目の充血，目のかゆみ，目のかすみ（目やにの多いときなど），なみだ目，異物感（コロコロする感じ）
〔用法・用量〕 成人（15 歳以上）及び 7 歳以上の小児：1 回 1～2 滴，1 日 4 回（朝，昼，夕方，就寝前）点眼する。

承認条件

承認後、少なくとも 3 年間の安全性に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告

平成 24 年 11 月 8 日

1. 申請品目

〔販 売 名〕	ロートアルガードプレテクト ロートアルフィット EX
〔一 般 名〕	トラニラスト
〔申請者〕	ロート製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 22 年 12 月 22 日
〔剤形・成分・含量〕	100mL 中にトラニラスト 0.5g を含有する点眼剤
〔申請時の効能・効果〕	花粉, ハウスダスト (室内塵) などによる次のような目のアレルギー症状の緩和: 目の充血, 目のかゆみ, 目のかすみ (目やにの多いときなど), なみだ目, 異物感 (コロコロする感じ)
〔申請時の用法・用量〕	1 回 1~2 滴, 1 日 4 回 (朝, 昼, 夕方, 就寝前) 点眼する。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は以下のとおりである。なお、本剤については専門協議を実施し、当該専門委員は本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付、20 達第 8 号) の規定により、指名した。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤は、トラニラスト (以下、「本薬」) を有効成分とする医療用医薬品「リザベン点眼液 0.5%」と同一の製剤を新一般用有効成分含有医薬品として申請したものである。

本薬は、ナンテン配糖体の抗アレルギー作用に関する研究から開発されたケミカルメディエーター遊離抑制作用を主体とする抗アレルギー薬であり、本邦ではキッセイ薬品工業株式会社及び株式会社日本点眼薬研究所の共同開発により、1995 年 9 月に医療用医薬品「リザベン点眼液」及び「トラメラス点眼液」が効能・効果「アレルギー性結膜炎」、用法・用量「通常、1 回 1~2 滴を 1 日 4 回 (朝、昼、夕方及び就寝前) 点眼する」で承認された。1995 年から 2001 年にかけて実施された市販後調査に基づき、2005 年 3 月に薬事法第 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旨の再審査結果が通知された。なお、「リザベン点眼液」は 2007 年 1 月に医療事故防止の観点より「リザベン点眼液 0.5%」に販売名を変更して承認された。海外では、大韓民国で株式会社中外製薬により、1997 年 2 月に「リザベン点眼液」と同一の濃度、効能・効果、用法・用量で医療用医薬品「KRIX」として承認されているが、一般用医薬品としては承認、販売されていない。

申請者は、本剤が対象とするアレルギー性結膜炎は、日常生活の活動に影響を与えるものであるが、その主な症状は自覚することが可能な、セルフメディケーションにより一般使用者が対応できる疾患であり、本剤により生活の質の向上に寄与できると述べている。更に、「アレルギー疾患診断・治療ガイドライン 2010 (社団法人日本アレルギー学会)」(以下、「現行ガイドライン」) において、アレルギー性結膜炎の治療の第一選択薬として、メディエーター遊離抑制薬が挙げられており、本剤はその一つであること、既存の抗アレルギー点眼薬の選択肢が広がることから、本剤の開発意義があると述べている。

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は「リザベン点眼液 0.5%」と同一の点眼薬である。医療用医薬品申請時及び一部変更承認申請時の規格及び試験方法に関する資料が提出されたが、申請後に第 16 改正日本薬局方第 1 追補（以下「日本薬局方」）にトラニラスト点眼液が収載されたことから、承認時までに日本薬局方に適合することとされた。なお、一般用医薬品では容器材料（ポリエチレンテレフタレート（PET））が追加され、当該容器についても申請時に設定された規格に適合することが確認された。

機構は規格及び試験方法について、特段の問題はないと判断した。

ハ. 安定性に関する資料

安定性に関する資料として、医療用医薬品申請時の加速試験のほか、一般用医薬品の申請に際して無菌試験及び不溶性微粒子試験に関する加速試験、並びに PET 容器での加速試験が行われ、安定であることが示された。なお、申請時に本剤の容器の容量は医療用医薬品の 5mL から 20mL 以下に変更されたが、増量をすることにより、漫然と使用される可能性があること、開封後の使用期間は医療用よりも長期間となり細菌等の汚染リスクが増加することから、機構は必要最低限の容量とするよう申請者に求めた。申請者は、本剤は 2 週間を超えて使用する場合は、医師又は薬剤師に相談することとしており、約 2 週間における推定使用量とすると回答された。機構は、これを妥当と判断した。

なお、参考資料として医療用医薬品申請時の長期保存試験（39 箇月、室温：温度 6～40℃、湿度 29～92%）が提出されている。

機構は本剤の安定性について、問題ないと判断した。

ニ. 薬理作用に関する資料

薬理作用に関する資料として、医療用医薬品申請時の申請資料概要が参考資料として提出され、新たな試験は行われていない。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

吸収・分布・代謝・排泄に関する資料として、医療用医薬品申請時の申請資料概要が参考資料として提出され、新たな試験は行われていない。

ヘ. 毒性に関する資料

毒性に関する資料として、医療用医薬品申請時の申請資料概要が参考資料として提出され、新たな試験は行われていない。

ト. 臨床試験に関する資料

<提出された資料の概略>

医療用医薬品承認申請時に提出された国内の臨床試験成績として、健康人を対象とした第Ⅰ相試験 2 試験、アレルギー性結膜炎患者及び春季カタル患者を対象とした前期第Ⅱ相、後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験が提出されており、本申請においては、その際の申請資料概要及び市販後の情報として再審査申請時の申請資料概要が提出された。

表 1.提出された臨床試験成績一覧

相		対象	試験 デザイン	投与例数(例)	用法・用量、投与期間 %は本薬の濃度	主な評価項目
Ⅰ	1日 投与	健康成人男子	二重盲検	12	1眼に本薬0.25%、他眼 に本薬0.5%、 1回2滴、1日3回、1 日	自覚症状、視力、他 覚所見、眼球運動、 眼底、眼圧、前眼部 写真
	反復 投与				1眼に本薬0.25%、他眼 に本薬0.5%、 1回2滴、1日5回、14 日	自覚症状、視力、他 覚所見、眼球運動、 眼底、眼圧、前眼部 写真、色神、視野
前期Ⅱ		アレルギー性結 膜炎 春季カタル	オープン	本薬0.25%：30 本薬0.5%：32	本薬0.25%、0.5% 1 回1～2滴、1日4回、1 箇月	症状別改善度、全般 改善度、概括安全度、 有用度
後期Ⅱ			二重盲検	本薬0.5%：86 プラセボ：78	本薬0.5%、プラセボ 1 回1～2滴、1日4回、1 箇月	症状別改善度、全般 改善度、概括安全度、 有用度
Ⅲ			二重盲検比 較試験	本薬0.5%：102 DSCG※：103	本薬0.5%、DSCG 1 回1～2滴、1日4回、1 箇月	症状別改善度、全般 改善度、概括安全度、 有用度
Ⅲ			一般臨床、 オープン	本薬0.5%：56	本薬0.5% 1回1～2滴、1日4回、 1箇月	症状別改善度、全般 改善度、概括安全度、 有用度
Ⅲ			長期、 オープン	本薬0.5%：26	本薬0.5% 1回1～2滴、1日4回、 3箇月	症状別改善度、全般 改善度、概括安全度、 有用度

※2%クロモグリク酸ナトリウム点眼液

本邦における医療用医薬品の開発は、第Ⅰ～Ⅲ相まで全て国内試験を実施している。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験は、いずれもアレルギー性結膜炎及び春季カタル患者を合同で対象とした試験を実施している。本薬0.25%及び0.5%における有効性、安全性を検討した前期第Ⅱ相試験の結果より、本薬の至適濃度は0.5%であることが示唆されたことを受け、後期第Ⅱ相試験ではプラセボを対照とした二重盲検比較試験にて、本薬0.5%の有効性及び安全性が検討された。後期第Ⅱ相試験における全般改善度の改善率(中等度以上)(以下、「改善率」という)は本薬0.5%群67%(47/70例)、プラセボ群36%(22/61例)であり、本薬0.5%群がプラセボ群に比し有意に高い改善率を示した。なお、疾患別に集計したところ、アレルギー性結膜炎患者では、本薬0.5%群71%(46/65例)、プラセボ群38%(21/55例)であった。また、安全性について、本薬0.5%群で眼瞼炎1例、両眼の角膜上皮びらん1例の副作用が認められたが、いずれも使用中止により回復している。以上より、本薬の至適濃度は0.5%とされた。

2%クロモグリク酸ナトリウム点眼液(以下、「DSCG」という)を対照薬とした第Ⅲ相二重盲検比較試験では、改善率は本薬0.5%群62%(59/95例)、DSCG群52%(49/94例)であり、群間に有意な差は認められなかった。また、疾患別に集計したところ、アレルギー性結膜炎患者では、本薬0.5%群63%(59/93例)、DSCG群53%(48/91例)であり、それらの重症度別集計では、中等症では本薬0.5%群68%(40/59例)、DSCG群53%(31/58例)、軽症では本薬0.5%群55%(18/33例)、DSCG群48%(15/31例)であった。本薬0.5%製剤を用いた一般臨床試験におけるアレルギー性結膜炎患者集団での改善率は78%(42/54例)であり、それらの重症度別の集計をしたところ、中等症では80%(28/35例)、

軽症では73% (11/15 例) であった。また、使用成績調査における中等度改善以上の有効率 69.1% (3784/5472 例) は、承認申請時の2つの第Ⅲ相試験と同程度であった。

安全性に関しては、第Ⅲ相二重盲検比較試験において報告された副作用の発現率は、本薬 0.5% 群 1% (1/100 例)、DSCG 群 5% (5/101 例) であり、いずれも投与中止あるいは終了後に回復するものであった。また、一般臨床試験においては、副作用は報告されていない。また、主に春季カタル患者（アレルギー性結膜炎患者 4 例、春季カタル患者 22 例）を対象とした3ヵ月間の長期投与試験においても副作用は報告されなかった。

承認後の使用成績調査での安全性解析対象症例 5,622 例における副作用発現率は 1.19% (67/5622 例、83 件) であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 1.52% (5/329 例) と大きく異なるものではなかった。また、再審査期間中に確認された重篤な副作用は3例3件であり、いずれも自発報告にて収集されたものである。その内訳はスティーブンス・ジョンソン症候群、接触性皮膚炎、眼瞼炎が各1例1件であり、いずれも回復又は軽快している。また、使用上の注意から予測できない副作用は、使用成績調査及び副作用・感染症自発報告を合わせ73例89件であり、うち程度が軽微でないと判定された症例が3例以上であった等の理由より、「結膜充血」、「眼瞼腫脹」、「接触性皮膚炎」は使用上の注意に追加記載するための添付文書の改訂がされた。

2001年9月28日～2010年2月24日における再審査期間終了後の副作用自発報告60例のうち、2例（角膜実質炎1例、アナフィラキシーショック1例）に重篤な副作用が確認されており、いずれも症状は軽快している。

<審査の概略概要>

本剤のアレルギー性結膜炎の効能・効果に対する有効性及び安全性は、医療用医薬品としての再審査が終了しており、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されている。これを踏まえ、本剤を一般用医薬品として使用する際に留意すべき事項として以下の検討を行った。

○有効性について

医療用医薬品の申請に際して実施された臨床試験より、プラセボを対照とした後期第Ⅱ相試験では本剤はプラセボに比し有意に高い改善率が確認され、DSCG を対照とした第Ⅲ相試験では本剤と DSCG は同程度の改善率が認められた。機構は、医療用医薬品の申請に際して実施された臨床試験は、春季カタル患者及び重症例患者が組み入れられていたが、一般用医薬品である本剤はアレルギー性結膜炎を対象としていること、また、申請者は、重症例の患者は一般用医薬品の対象とすべきではないと考えていたことから、本剤の対象とすべき患者における有効性について説明を求めた。申請者は、アレルギー性結膜炎患者における重症度別の改善率について再解析を行い（表2）、軽症及び中等症の症例においても十分な有効性を示すと考えるとして説明した。機構は、事後的な集計結果であることに留意する必要があるものの、これらの臨床試験に組み入れられた被験者の多くはアレルギー性結膜炎患者であること（後期第Ⅱ相臨床試験では120/131例、第Ⅲ相二重盲検比較試験では184/189例）、また、軽症及び中等症の患者が大半を占めること（後期第Ⅱ相試験では119/131例、第Ⅲ相二重盲検比較試験では184/189例）、それらアレルギー性結膜炎患者における軽症、中等症患者での改善率は各臨床試験の全体における改善率と大きな相違はないことを確認した。なお、この重症度は当時の臨床試験において使用された雑賀、清水らが1991年に提唱した結膜臨床所見の基準の重症度分類に従って分類された。機構は、この重症度の判断基準は現行のガイドラインと異なるものの、その評価項目は大きく異なるものではなく、各評価

項目は両基準とも4段階で評価されていること等から、本剤の対象患者における有効性自体を否定するものではないと考えた。

以上より、機構は、本剤の有効性について特段の問題はないと判断した。

表 2. アレルギー性結膜炎患者における重症度別の全般改善度の改善率（中等度以上）

		後期第Ⅱ相試験		第Ⅲ相試験		
		二重盲検		二重盲検比較試験		一般臨床、オープン
		本薬 0.5%群	プラセボ群	本薬 0.5%群	DSCG 群	本薬 0.5%群
重症度	重症	67% (4/6 例)	67% (2/3 例)	100% (1/1 例)	100% (2/2 例)	75% (3/4 例)
	中等症	70% (23/33 例)	41% (12/29 例)	68% (40/59 例)	53% (31/58 例)	80% (28/35 例)
	軽症	73% (19/26 例)	30% (7/23 例)	55% (18/33 例)	48% (15/31 例)	73% (11/15 例)
	中等症＋軽症	71% (42/59 例)	37% (19/52 例)	63% (58/92 例)	52% (46/89 例)	77% (39/50 例)

○安全性について

医療用医薬品の最新の添付文書では、本剤による重大な副作用は示されていない。その他の副作用については、0.1%～5%未満の発現頻度として、眼の刺激感や痒痒感、眼瞼皮膚炎、眼瞼炎が情報提供されており、頻度不明の副作用として結膜充血、眼瞼腫脹、眼周囲の接触性皮膚炎が情報提供されている。本剤を一般用医薬品として使用した際にこれらの副作用が発現した場合には、医学薬学的に適切な対応を実施する必要があることから、基本的に直ちに使用を中止して医師又は薬剤師に相談するよう注意喚起する必要があると考えられる。

長期投与した場合の安全性については、主に春季カタル患者を対象とした試験ではあるものの、本薬 0.5%製剤の3ヵ月間の長期投与試験において副作用は報告されていない。使用成績調査において、投与期間別の副作用発現率を集計した結果、投与期間7日間以内における副作用発現率 8.07% (23/285 例) が8日間以上の投与期間における副作用発現率 (0%～1.58%) に比し高い理由について機構は説明を求めたところ、申請者は本剤の使用開始後早期に副作用を発現した症例において使用を中止している例が多く含まれるためと考えられると説明した。また、使用成績調査において、長期使用した際の安全性に関する問題はみられていない。

再審査期間中に確認された重篤な副作用3例のうち、スティーブンス・ジョンソン症候群1例、及び使用成績調査において収集された本剤との因果関係が否定された有害事象22例のうち、重篤な有害事象と判定された麦粒腫1例については、医療用医薬品の添付文書には情報提供されていないが、本剤と本事象の関連情報の収集を注意深く継続して実施することとされた。機構は、これらの事象と合わせて、再審査期間終了後の副作用自発報告にて重篤な副作用として収集されているが、医療用医薬品において添付文書等による注意喚起が行われていない角膜実質炎及びアナフィラキシーショックも含め、本剤と各事象の関連情報の収集を注意深く実施していく必要があると判断した。

以上の本剤の安全性プロファイルを踏まえ、機構は、本剤を一般用医薬品として使用することについて特段の問題はないと判断した。

○現状のアレルギー性結膜炎治療における本剤の位置付けについて

アレルギー性結膜炎疾患は「Ⅰ型アレルギーが関与する結膜の炎症性疾患で、何らかの自他覚症状を伴うもの」と定義され、そのうち、結膜に増殖性変化のみられないものが「アレルギー性結膜炎」とされる。そのうち、花粉等を主な抗原とする症状が季節性のものを季節性アレルギー性結膜炎、ハウスダス

ト、ダニ等を主な抗原とする症状が通年性のものを通年性アレルギー性結膜炎と分けられている。現行のガイドラインでは、その治療について、季節性アレルギー性結膜炎治療の第一選択は抗アレルギー点眼薬(メディエーター遊離抑制薬、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬)であるとされ、メディエーター遊離抑制薬とヒスタミン H1 受容体拮抗薬を併用することも可能であるとしている。これらの点眼薬で効果不十分の場合には抗アレルギー内服薬やステロイド点眼薬の併用を行うことが推奨され、花粉飛散予測日の約 2 週前、または症状が少しでも現れた時点で抗アレルギー点眼薬の投与を開始すると花粉飛散ピーク時の症状が軽減されるとしている。通年性アレルギー性結膜炎でも、第一選択は抗アレルギー点眼薬であり、それで不十分な場合には、経過を見ながら点眼薬の変更やステロイド点眼薬の併用を行うことを推奨している。

花粉症治療では、メディエーター遊離抑制薬は初期療法が推奨されており、花粉飛散予測日の 2 週間前又は少しでも症状が現れた時点で使用開始することで、花粉飛散ピーク時の症状が軽減されるとの報告がされている(アレルギー性結膜炎に対する予防的治療法。あたらしい眼科 2000;17:1199-1204 等)。

一般用医薬品では、アレルギー性結膜炎の治療薬として、平成 9 年にクロルフェニラミンマレイン酸塩 0.015%とクロモグリク酸ナトリウム 1.0%を配合した点眼薬が、平成 19 年にケトチフェンフマル酸塩 0.05%点眼薬、平成 23 年にアシタザノラスト水和物 0.1%点眼薬が承認されている。本剤は、医療用医薬品として使用されている 2.0%クロモグリク酸ナトリウム点眼薬との比較臨床試験にて同程度の有効性を有することが確認されており、一般用医薬品としてのメディエーター遊離抑制薬の選択肢を広げることにつながると思われる。

本薬は、平成 21 年 9 月 17 日付薬食審査発 0917 第 1 号通知(以下、「通知」)において、抗アレルギー点眼薬のスイッチ候補成分として挙げられているが、財団法人日本眼科学会より提出された平成 21 年 7 月 10 日付日眼発第 741 号「眼科用剤におけるスイッチ化候補リストに関する意見書」を踏まえて、「使用に際しては、医師によりアレルギー性結膜炎との診断を受けていることを前提とする」とされており、その理由について、①臨床的に他の結膜炎との鑑別が困難な場合もあること、②原因となるアレルゲンにより臨床症状、所見及び予後などが異なり、メディエーター遊離抑制薬とヒスタミン H1 受容体拮抗薬を使い分けていること、とされている。

機構は、既にアレルギー性結膜炎の治療薬として承認されている一般用医薬品の点眼薬の承認状況を踏まえ、1) 本剤の使用に際し、事前の医師の確定診断なく“薬剤師から提供された情報に基づく需要者の選択により使用される”とした一般用医薬品として自然なあり方における適正使用の可能性、2) 薬局等で対応することが不適切な疾患・症状の患者を医師に対して積極的に受診勧奨するという“医薬連携”の可能性の 2 つの観点より、本薬に付された条件について次のように検討した。

①財団法人日本眼科学会より提示された「臨床的に他の結膜炎との鑑別が困難な場合もあること」について、角膜潰瘍、外傷及び眼感染症等の患者、ドライアイを合併している可能性のある患者並びにアレルギー性結膜炎を有する患者でコンタクトレンズの装用を希望する患者については医療機関での受診が必要と考えるため、使用上の注意及び情報提供資料の整備を行う必要があると考え、申請者に検討するよう説明を求めた。申請者は、使用上の注意において、既に設定している角膜潰瘍、外傷及び眼感染症等の患者と合わせて、ドライアイを合併している可能性のある患者並びにアレルギー性結膜炎を有する患者でコンタクトレンズの装用を希望する患者について注意喚起すると説明した。機構は、これらの患者の該当性を確認するチェックシートの必要性について検討するよう求めた。申請者は、対応すると回答した。機構は、これらに基づく注意喚起により、軽度な疾患及び症状であれば、事前の医師の確定診断がなくとも本剤の一般用医薬品としての適正使用が期待でき、かつ、軽度な疾患及び症状に該当しない患者については、積極的な受診勧奨に結びつき、医薬連携が可能であると判断した。

②財団法人日本眼科学会より提示された「原因となるアレルゲンにより臨床症状、所見及び予後などが異なり、ケミカルメディエーター遊離抑制薬とヒスタミン H1 受容体拮抗薬を使い分けていること」について、本薬とヒスタミン H1 受容体拮抗薬の有効性を直接比較したものではないが、本薬と類似の作用機序を示す他のメディエーター遊離抑制薬及びヒスタミン H1 受容体拮抗薬における、季節性アレルギー性結膜炎に対する有効性等に係るシステマティック・レビュー、メタ・アナリシス報告 (Christopher G Owen, *et al.*, *Topical treatments for seasonal allergic conjunctivitis: systematic review and meta-analysis of efficacy and effectiveness. British Journal of General Practice, June 2004* :54: 451-456) があり、いずれか一方を推奨する十分なエビデンスはないとされている。また、医療用医薬品「ザジテン点眼液」のスイッチ OTC として承認されたケトチフェンフマル酸塩 0.05% を含有する「アゼナ点眼薬」について、アレルギー性結膜炎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験が実施され、2%クロモグリク酸ナトリウム点眼薬とケトチフェンフマル酸塩 0.05%点眼薬の有効性は同程度であったことが確認されている (中等度改善以上の全般改善度: ケトチフェンフマル酸塩群 64%、2%クロモグリク酸ナトリウム群 62%)。以上のエビデンスに基づき、軽度な疾患・症状の場合、薬剤師による十分な情報提供のもとで本剤を第一次的に使用することは否定するものではないと考えた。また、目のかすみが改善されない場合、1 週間位使用しても症状が良くならない場合等、効果がない場合であっても、医師等に相談することという条件を付けた使用であることから、積極的な受診勧奨に結びつき、医薬連携が可能であると判断した。

以上により、機構は、一般の人が自らの判断により適正に使用することが期待できると考えた。また、製造販売後調査において本剤の安全性及び適正使用を注意深く確認する必要があると考える。

◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

効能・効果について

本剤に設定された効能・効果は「花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような目のアレルギー症状の緩和：目の充血，目のかゆみ，目のかすみ（目やにの多いときなど），なみだ目，異物感（コロコロする感じ）」である。その設定根拠は、医療用医薬品「リザベン点眼液 0.5%」の効能・効果が「アレルギー性結膜炎」であることから、本剤についてもこれを対象疾患とすることとされた。また、①一般用医薬品の効能・効果は一般の人が自ら判断できる症状の記載とすべきであるとして、既に一般用医薬品に転用された抗アレルギー点眼薬の効能・効果と同一の表現であること、②第Ⅲ相二重盲検比較試験、一般臨床試験、及び使用成績調査等において有効性が認められたこと等から申請された。

機構は、効能・効果について問題はないと判断した。

用法・用量について

本剤の用法・用量については、医療用医薬品「リザベン点眼液 0.5%」と同一とすることが適当であると考えられたため、「1 回 1～2 滴，1 日 4 回（朝，昼，夕方，就寝前）点眼する」とされた。

機構は、「してはいけないこと」の項に「1 歳未満の小児」を設定したことについて、医療用医薬品の申請の際に実施された臨床試験は 6 歳未満を除外して実施していること、また、小児におけるアレルギー疾患は、同一固体にいくつも合併し、発症、増悪、軽快を繰り返すこと（アレルギーマーチ）も少なくないことから、一般用医薬品である本剤の対象とすべき年齢について申請者に説明を求めた。申請者は、安全性を考慮して少なくとも 7 歳未満の小児は本剤の対象とすべきではないと考え、用法・用量を「成人（15 歳以上）及び 7 歳以上の小児：1 回 1～2 滴，1 日 4 回（朝，昼，夕方，就寝前）点眼する」に変更すると回答した。

以上について機構は了承し、更に本剤が対象とする 7 歳以上 15 歳未満の小児においては、製造販売後調査で安全性及び適正使用を注意深く確認する必要があると考えた。

使用上の注意について

機構は、本剤の使用上の注意について、前述した検討結果及び専門協議における議論を踏まえ、適正使用とセルフメディケーション推進の観点から以下のように整備することが必要と判断した。

医療用医薬品の最新の添付文書（平成 21 年 9 月改訂）に示される副作用のうち「接触性皮膚炎（眼周囲）」、「眼瞼皮膚炎」、「眼瞼炎」、「結膜充血」、「眼瞼腫脹」は、一般の人が分かりやすいよう表 3 のようにそれぞれ読み替えられ注意喚起することとされた。

表 3.

医療用医薬品における副作用情報	本剤の「使用上の注意」における該当症状	
接触性皮膚炎（眼周囲）	皮膚	発疹・発赤
	目	かゆみ*、刺激感・しみる*、痛み*
眼瞼皮膚炎	皮膚	発疹・発赤
	目	かゆみ*、刺激感・しみる*、痛み*
眼瞼炎	目	充血、かゆみ*、刺激感・しみる*、痛み*
眼瞼腫脹	目	はれ*

*目のまわりを含む

使用上の注意（下線部は申請時からの主な変更箇所）

してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなる）

1. 次の人は使用しないでください。

- (1) 本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人
- (2) 1才未満の小児

相談すること

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師に相談してください。

- (1) 医師の治療を受けている人
- (2) 妊婦又は妊娠していると思われる人
- (3) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人
- (4) 減感作療法等、アレルギーの治療を受けている人
- (5) アトピー性皮膚炎や喘息等のアレルギー体質をもつ小児
- (6) 次の症状のある人

はげしい目の痛み、強い異物感

- (7) 眼球乾燥症候群（ドライアイ）の診断を受けた人又はその恐れがある人
- (8) コンタクトレンズを装用している人
- (9) アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしない人

とくに次のような場合はアレルギー以外の原因による症状の可能性があるためによるものとは判断できないため、使用前に医師又は薬剤師にご相談ください。

- ・片方の目だけに症状がある場合
- ・目の症状のみで、鼻には症状がみられない場合
- ・視力に影響があるが低下した場合
- ・目やにの多い場合

2. 使用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに使用を中止し、この説明書を持って医師又は薬剤師に相談してください。

関係部位	症状
皮膚	発疹・発赤、かゆみ、刺激感
目	充血、かゆみ*、はれ*（目の周りを含む）、刺激感・しみる*、痛み*

*目のまわりを含む

3. 次の場合は、使用を中止し、この説明書を持って医師又は薬剤師にご相談ください。

(1) 目のかすみが改善されない場合

~~(2) 1週間位使用しても症状がよくなる場合~~

~~4. 症状の改善がみられても使用期間が2週間を超える場合は、医師又は薬剤師にご相談ください。~~

用法・用量に関連する注意（下線部は申請時からの変更箇所）

(1) 小児に使用させる場合には、保護者の指導監督のもとに使用させてください。

(2) 目の周囲に流れ出た液はすぐにふきとってください。

(3) 容器の先を目やまぶた、まつ毛に触れさせないでください。[汚染や異物混入（目やにやほこりなど）の原因となる] また、混濁したものは使用しないでください。

~~(4) コンタクトレンズを装着したまま使用しないでください。~~

(5) 点眼用のみ使用してください。

(6) 用法・用量を厳守してください。

(7) 花粉など季節性のアレルギーによる症状に使用する場合は、花粉飛散開始の1～2週間前から、又は花粉の飛散期に入って症状が出始めたら、症状の軽い早めの時期からの使用が効果的です。

(8) 1週間位使用しても症状がよくなる場合、また、症状の改善がみられても使用期間が2週間を超える場合は、医師又は薬剤師にご相談ください。

3. 総合評価

以上の検討を行った結果、機構は本剤を一般用医薬品として、以下の効能・効果、用法・用量において承認して差し支えないと判断した。なお、以下の承認条件を付することが適当であると判断した。

〔効能・効果〕 花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような目のアレルギー症状の緩和：目の充血、目のかゆみ、目のかすみ（目やにの多いときなど）、なみだ目、異物感（コロコロする感じ）

〔用法・用量〕 成人（15歳以上）及び7歳以上の小児：1回1～2滴，1日4回（朝，昼，夕方，就寝前）点眼する。

承認条件

承認後、少なくとも3年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。