

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】 ペミラストン AG 点眼薬

【一 般 名】 ペミロラストカリウム

【申 請 者】 アルフレッサ ファーマ株式会社

【申請年月日】 平成23年9月30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ロ12[※]、ロートアルガードコアバスター[※]

〔一般名〕 ペミロラストカリウム

〔申請者〕 ロート製薬株式会社[※]

〔申請年月日〕 平成23年9月30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。

※部会後に自主的に取り下げられた。

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】 ノアールPガード点眼液

【一 般 名】 ペミロラストカリウム

【申 請 者】 佐藤製薬株式会社

【申請年月日】 平成23年9月30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〕	①ペミラストン AG 点眼薬 ②ロートアルガードプロ 12 [※] 、ロートアルガードコアバスター [※] ③ノアール P ガード点眼液
〔一 般 名〕	ペミロラストカリウム
〔申請者名〕	①アルフレッサ ファーマ株式会社 ②ロート製薬株式会社 [※] ③佐藤製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 9 月 30 日
〔剤形・含量〕	100mL 中にペミロラストカリウム 0.1g 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

※部会後に自主的に取り下げられた。

審査結果

平成 24 年 11 月 8 日作成

〔販 売 名〕	①ペミラストン AG 点眼薬 ②ロートアルガードプロ 12、 [※] ロートアルガードコアバスター [※] ③ノアール P ガード点眼液
〔一 般 名〕	ペミロラストカリウム
〔申請者名〕	①アルフレッサ ファーマ株式会社 ②ロート製薬株式会社 [※] ③佐藤製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 9 月 30 日
〔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 滴、1 日 2 回（朝、夕）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。

※部会後に自主的に取り下げられた。

審査報告

平成 24 年 11 月 8 日

1. 申請品目

〔販 売 名〕	①ペミラストン AG 点眼薬 ②ロートアルガードプロ 12、※ロートアルガードコアバスター※ ③ノアール P ガード点眼液
〔一 般 名〕	ペミロラストカリウム
〔申請者名〕	①アルフレッサ ファーマ株式会社、②ロート製薬株式会社、※ ③佐藤製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 9 月 30 日
〔剤形・含量〕	100mL 中にペミロラストカリウム 0.1g を含有する点眼剤
〔申請時効能・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）
〔申請時用法・用量〕	1 回 1 滴、1 日 2 回（朝、夜）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、ペミロラストカリウム（以下、本薬）を有効成分とする医療用医薬品「ペミラストン点眼液 0.1%」、「アレギサル点眼液 0.1%」と同一の点眼薬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、米国のブリストル・マイヤーズ社（現ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニー）で合成された抗アレルギー薬であり、主に肥満細胞膜のイノシトールリン脂質代謝を阻害することにより、アレルギー反応の引き金となる種々のケミカルメディエーター（ヒスタミン、ロイコトリエン、トロンボキサン A2 等）の遊離を抑制し、アレルギー症状を緩和する。

最初に本薬は経口剤として開発され、本邦において、ブリストル・マイヤーズ スクイブ（現ブリストル・マイヤーズ）及び東京田辺製薬（現田辺三菱製薬）により、1 錠中に本薬 10mg を含有する錠剤「ペミラストン錠」及び「アレギサル錠」が気管支喘息の効能・効果で平成 3 年 1 月 18 日に承認された。その後、ドライシロップ剤型の追加、5mg 錠の追加、アレルギー性鼻炎効能・効果の追加が行われている。これら経口剤については、平成 9 年 1 月 17 日に再審査期間が終了し、平成 11 年 3 月 3 日に再審査結果が通知されている。また外国では、韓国において 2004 年 10 月より販売されている。

点眼薬としての開発は、昭和 62 年よりブリストル・マイヤーズ スクイブと参天製薬が共同で行い、平成 7 年 1 月 20 日に「ペミラストン点眼液」、「アレギサル点眼液」（以下、「医療用ペミロラストカリウム点眼薬」）が効能・効果「アレルギー性結膜炎、春季カタル」、用法・用量「通常、1 回 1 滴、1 日 2 回（朝、夕）点眼する」で承認された。その後、6 年間の再審査期間を経て平成 17 年 1 月 13 日に再審査結果が公示されている。なお、医療用ペミロラストカリウム点眼薬の販売名は、平成 16 年 6 月 2 日付薬食発第 0602009 号厚生労働省医薬食品局長通知「医薬品関連医療事故防止対策の強

化・徹底について」に基づき、平成 18 年 8 月に「ペミラストン点眼液 0.1%」、平成 19 年 7 月に「アレギサル点眼液 0.1%」へ、それぞれ変更されている。また、ペミラストン点眼液 0.1%は、平成 20 年 2 月にアルフレッサ ファーマに製造販売承認が承継されている。

外国での承認状況は、現在（2012/10/18）、米国、台湾やアジア各国等の 9 つの国又は地域で医療用医薬品として承認されている。なお、一般用医薬品としてペミロラストカリウムの点眼薬の使用は確認されていない。

本剤を一般用医薬品とすることの意義について申請者は、一般用医薬品における抗アレルギー点眼薬の選択肢が増えること、また、既存の一般用抗アレルギー点眼薬の 1 日の点眼回数が 4 回～6 回であるのに対し、本剤の点眼回数が 1 日 2 回であり、利便性やコンプライアンスの向上に寄与している。

ロ. 物理的・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、医療用ペミロラストカリウム点眼薬と同一の点眼薬であり、設定された規格及び試験方法は医療用ペミロラストカリウム点眼薬と同じである。一次包装容器の材質が医療用ペミロラストカリウム点眼薬におけるポリエチレンだけでなくポリエチレンテレフタレートも使用するため、ポリエチレンテレフタレート容器に充填された製剤について規格及び試験方法に係る試験成績が提出されており、全ての項目で適合が確認されている。

製造方法に関しては、医療用ペミロラストカリウム点眼薬の容量が 5mL であるのに対し、本剤の容量は 20mL 以下と規定されている。申請者は、本剤の容量を医療用ペミロラストカリウム点眼薬よりも増加する理由について以下のように説明している。

一般用点眼薬の承認基準を定めた昭和 61 年 7 月 29 日付薬発第 623 号厚生省薬務局長通知「眼科用薬製造（輸入）承認基準について」（以下、「承認基準」）において、「最大容量は 20mL を限度とする」とされていること、また、点眼薬の直接の容器には、販売名、区分表示、製造販売業者の氏名及び住所、有効成分名及び分量、容量、製造記号を表示することが薬事法で定められていることに加えて注意事項を自主的に表記しているため、医療用医薬品と比較して表示事項が多く、表示面積確保のために一定のサイズ以上の容器が必要となること、さらに、医療用医薬品と同じ 5mL の容器とする場合には [] ため、各種容量の製品の製造が可能となるよう 20mL 以下と規定した。

点眼薬の 1 滴の容量は一般的には 30～50 μ L とされており、本剤を用法・用量に従って使用した場合、少なくとも 5mL で約 25 日間使用可能である。機構は、一般用医薬品である本剤の使用に際しては、適正使用の観点から「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、医師又は薬剤師に相談すること」が必要（ト、臨床試験に関する資料 <審査の概略> 参照）と考えており、医療用ペミロラストカリウム点眼薬よりも増量する必要は無いと考える。承認基準では容量上限を定めているに過ぎず、直接の容器の表示事項に関しては薬事法施行規則等において特例が認められており、注意事項を記載していない点眼薬も多数市販されている。また、製造ラインに関しては、本剤を製造予定の製造所では現在でも多種多様な容量、形状の点眼薬を製造しており、本剤に限った問題ではない。以上を踏まえ、機構は、本剤の容量について再度検討するよう申請者に求めた。申請者は本剤の容量を、既存の OTC 点眼薬の容量のうち最小の 8mL の容器を使用すると回答し、機構は、これを了承した。

ハ. 安定性に関する資料

本剤は、医療用ペミロラストカリウム点眼薬と同様のポリエチレン製容器だけでなくポリエチレンテレフタレート製容器にも充てんすることから、ポリエチレンテレフタレート製容器での加速試験（40℃、75%RH、6 ヶ月）の結果が提出された。

機構は、本剤の安定性について特段の問題は無いと判断した。

ニ. 薬理作用に関する資料

本項については、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、当該試験成績が資料概要にまとめられており、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

本項については、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、当該試験成績が資料概要にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ヘ. 毒性に関する資料

本項については、医療用医薬品申請時の申請資料の要旨が参考資料として提出され、当該試験成績が資料概要にまとめられており、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>

医療用ペミロラストカリウム点眼液の承認申請時に提出された資料概要並びに再審査申請時の資料概要が提出された。

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) ^{※1}	用法・用量、投与期間 ^{※2} mg 数は本薬の含有量	主な評価項目、目的
I	健康成人男子	オープン	5	本薬 0.05、0.1 又は 0.5%点眼液を 1 日 4 回、1 日間	安全性
			6	本薬 0.5%点眼液を 1 日 4 回、1 週間	安全性
II	アレルギー性結膜炎 春季カタル	オープン	195	本薬 0.1 又は 0.25%点眼液を 1 日 4 回、2 週間	全般改善度他、 至適濃度の検討
II (追加)	アレルギー性結膜炎	二重盲検	26	本薬 0.01 又は 0.1%点眼液を 1 日 2 回、2 週間	全般改善度他、 至適濃度の検討
II	アレルギー性結膜炎	オープン	101	本薬 0.1%点眼液を 1 日 2 回又は 1 日 4 回、2 週間	全般改善度他、 点眼回数の検討
III	アレルギー性結膜炎 春季カタル	二重盲検	205	本薬 0.1%点眼液又は 2%DSCG 点眼液 ^{※3} を 1 日 4 回、2 週間	全般改善度他、 対照薬との有効性の比較
III		封筒法	81	本薬 0.1%点眼液を 1 日 2 回又は 1 日 4 回、2 週間	全般改善度他、 点眼回数の検討
III		封筒法	94	本薬 0.1%点眼液を 1 日 3 回又は 1 日 4 回、2 週間	全般改善度他、 点眼回数の検討
III (追加)		オープン	85	本薬 0.1%点眼液を 1 日 2 回、2 週間	全般改善度他、 1 日 2 回点眼における有効性の追加検討

※1 アレルギー性結膜炎及び春季カタルを対象とした試験については、アレルギー性結膜炎症例数を記載した。

※2 アレルギー性結膜炎及び春季カタルを対象とした試験については、アレルギー性結膜炎症例の投与期間を記載した。

※3 クロモグリク酸ナトリウム点眼液

医療用ペミロラストカリウム点眼液の臨床試験は全て国内で実施されている。なお、本薬の至適濃度を検討した第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験では、アレルギー性結膜炎及び春季カタルを区別せずに組み入れており、試験終了後に各疾患別の有効性を検討している。

第Ⅰ相試験では、本薬 0.5%を含有する点眼薬を 1 日 4 回、1 週間反復使用した際の安全性が確認されている。第Ⅱ相試験では、本薬 0.1%又は 0.25%を含有する製剤を用いた至適濃度を検討する試

験、本薬 0.1%を含有する製剤を用いた至適点眼回数を検討する試験がそれぞれ非盲検で行われ、本薬の濃度は 0.1%、点眼回数は 1 日 2 回で治療効果が期待できると判断された。この結果を基に、2.0% クロモグリク酸ナトリウム点眼液（以下、「DSCG」）を対照薬として本薬の有効性を検討する第Ⅲ相二重盲検比較試験が実施された。ただし、DSCG 点眼液の点眼回数は 1 日 4 回であることから、本薬の点眼回数も 1 日 4 回として比較試験が実施され、別途、本薬の点眼回数の違いによる有効性を検討するため、1 日 2 回点眼と 1 日 4 回点眼を比較する試験及び 1 日 3 回点眼と 1 日 4 回点眼を比較する試験が封筒法による被験者割付により実施された。第Ⅲ相二重盲検比較試験でのアレルギー性結膜炎患者における全般改善度（経過良好度）の改善率は、本薬 66.7%（58/87 例）、DSCG 点眼液 67.9%（53/78 例）であった。また、アレルギー性結膜炎患者における本薬 1 日 2 回点眼の全般改善度（経過良好度）の改善率は 67.6%（23/34 例）であり、1 日 4 回点眼の改善率 71.4%（20/28 例）と同程度であった。これらのデータを持って承認申請が行われたが、申請後に、本薬の濃度設定根拠が不十分であること、また、本薬 1 日 2 回点眼における有効性を検討した症例数が限られていることが指摘されたため、本薬 0.01%及び 0.1%製剤を用いた至適濃度を検討する二重盲検臨床試験及び 1 日 2 回点眼時の有効性を検討する一般臨床試験が追加実施され、承認に至っている。

安全性に関しては、全臨床試験を通じて、眼痛（しみる）、眼刺激感、充血等 17 例 21 件の副作用が報告されている。重篤な副作用は報告されていない。また、第Ⅲ相二重盲検比較試験における本薬群の副作用発現率は 1.6%（2/123 例）であり、DSCG 群の副作用発現率 7.3%（9/124 例）に比べて低かった。使用成績調査では総調査例数 3758 例中 34 例の副作用が報告され、主な症状は眼刺激 12 例、眼瞼炎 8 例、眼瞼痒感及び眼脂各 5 例である。これまでに重篤な副作用の発現として把握されているものは眼瞼炎と上強膜炎の併発に関する自発報告 1 例である。眼瞼炎については、他の報告症例もあり、平成 7 年 11 月に使用上の注意が改訂されている。上強膜炎については、現在までに同副作用の報告はない。

<審査の概略>

医療用ペミロラストカリウム点眼液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

本邦における医療用ペミロラストカリウム点眼液の開発では、プラセボを対照とした臨床試験や 1 日 2 回点眼の有効性を検証した臨床試験が実施されていないが、その後、下記の臨床試験成績が報告されている。

参天製薬による米国での開発では、本薬 0.1%点眼液を用いて 1 日 4 回点眼による有効性を検証する第Ⅲ相試験がプラセボ対照の無作為化二重盲検平行群間比較試験で実施されている。当該試験では、アレルギーシーズン中を通して 1 回 1～2 滴ずつ、1 日 4 回点眼され、投与期間中の痒感なしの日数及び日内最大痒感の区間平均スコアが評価された。その結果、プラセボ群に比べて本薬群における「痒感の全く無かった延べ日数の割合」が有意に高いこと、日内最大痒感の区間平均スコアが有意に低いことが検証されている（*J Ocul Pharmacol Ther.* 2002 Oct;18(5):475-88.）。1 日 2 回点眼の有効性については、フィンランドのサンテン・オイ（Santen Oy：参天製薬の子会社）が南アフリカで実施した無作為化観察者盲検平行群間比較試験において、本薬 0.1%点眼液の 1 日 2 回投与と 1 日 4 回投与の有効性が比較されており、非劣性が検証されている（*J Ocul Pharmacol Ther.* 2004

¹ 全般改善度（経過良好度）は、極めて良好、良好、やや良好、不良、極めて不良の 5 段階で評価され、「極めて良好」及び「良好」と判定された症例の割合が改善率とされている。

Apr;20(2):139-50.)。また、本薬 0.1%点眼液 1 日 2 回点眼の有効性が 2%ネドクロミルナトリウム点眼液² 1 日 2 回投点眼の有効性と同程度であることを示した無作為化臨床試験二重盲検比較試験の報告がある (Adv Ther. 2003 Jan-Feb;20(1):31-40)。これらの情報から、機構は、アレルギー性結膜炎に対する本薬 0.1%点眼液 1 日 2 回投与の有効性が明確に示されていることを確認した。

また、医療用ペミロラストカリウム点眼液の臨床試験では、疾患の重症度に関して中等度の症例が最も多く組入れられ、ステロイド治療歴を有する症例も含まれていることから、機構は、重症度により治療効果に差は無いのか申請者に説明を求めた。申請者は、1 日 2 回点眼が実施された第Ⅲ相試験 2 試験 (封筒法による割付で 1 日 2 回と 1 日 4 回の比較を行った臨床試験、追加で実施したオープン試験) における改善率について重症度別に集計したところ、軽度の症例の改善率は 78% (7/9 例)、81% (30/37 例) であり、軽症例においても良好な結果が得られていると説明した。機構は、事後的な集計結果であることに留意する必要はあるものの、軽症例での改善率は全体における改善率と大きな相違はないと判断した。

○安全性について

医療用医薬品の最新の添付文書では、重大な副作用は示されておらず、その他の副作用としては以下の情報が提供されている。

	0.1～5%	0.1%未満
過敏症	眼瞼炎	眼瞼皮膚炎
眼	結膜充血、刺激感、眼脂、そう痒感	結膜炎

本剤を OTC 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が必要があると考えられる。

長期投与時の安全性については、市販後の特別調査として長期使用に関する調査が実施されており、320 例中 6 例 7 件の副作用が確認されている。確認された症状は、いずれも既知、非重篤であり、長期使用に関連した問題はみられていない。

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

アレルギー性結膜疾患診療ガイドライン 2009 (以下、「ガイドライン」) において、アレルギー性結膜疾患は「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。さらに、花粉等を主な抗原とする季節性アレルギー性結膜炎とハウスダスト、ダニ等を主な抗原とする通年性アレルギー性結膜炎に分けられている。その治療については薬物療法が中心であり、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。また、季節性アレルギー性結膜炎 (花粉症) については、花粉飛散予測日の約 2 週間前、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 (アレルギーの臨床 1994;14(9):650-654、臨床 2007;61(3):313-317、耳鼻臨床 2009;102(2):153-162) ことから、季節前投与 (初期療法) が推奨されている。なお、アレ

² 本邦では未承認である。

アレルギー性結膜炎の治療では、抗原回避や除去が重要であることは言うまでもなく、生活環境の改善や可能な限りコンタクトレンズ装用を中止するなどの対策が推奨される。

本邦におけるアレルギー性結膜炎患者数は年々増加しているとされ、東京都福祉保健局の実施した調査では、都内における花粉症の推定有病率は昭和 58 年～62 年に 10.0%であったものが平成 8 年では 19.4%に上昇し、平成 18 年では 28.2%と報告されている（花粉症患者実態調査報告書 平成 19 年 9 月 <http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/kanho/kafun/torikumi/jittai/houkokusyo.pdf>）。また、平成 19 年に中川が実施したアレルギー性結膜炎に関するアンケート調査では、76,980 例の回答者のうち、12,092 例（15.7%）が平成 19 年の花粉飛散時期（1 月～4 月）にアレルギー性結膜炎症状を自覚しており、そのうち 5,255 例（43.5%）が医療機関を受診している一方で、6102 例（50.5%）が薬局で目薬を購入したとされている（*新薬と臨床* 2008;57(2):150-168）。また、季節性アレルギー性結膜炎では初期療法が推奨されているものの、平成 19 年の中川のアンケート調査では、アレルギー性結膜炎と診断され抗アレルギー点眼薬の処方を受けた 790 例中、66.3%は初期療法を知らないと回答しており、別のアンケート調査では、初期療法を認識しているが受診しなかった理由として、通うのが面倒である（12.5%）、忘れていた（7.8%）という結果が報告されている（*あたらしい眼科* 2002;19:113-120）。このような状況を鑑みると、アレルギー性結膜炎患者が適切な治療薬にアクセスできる環境を整備し、利便性を向上することは重要と考えられる。

一般用医薬品を用いたアレルギー性結膜炎の治療については、昭和 61 年に制定された「眼科用薬製造（輸入）承認基準」（昭和 61 年 7 月 29 日薬発第 623 号薬務局長通知）において、0.03%クロロフェニラミンマレイン酸塩を配合した点眼薬が認められている。その後、平成 9 年よりクロロ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使用可能となり、近年では、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。第一世代抗ヒスタミン薬のクロロフェニラミンマレイン酸塩は、眼圧上昇等の抗コリン作用による副作用に留意する必要がある、「緑内障の診断を受けた人」は使用前に医師又は薬剤師に相談することとされている。また、クロモグリク酸ナトリウム 1.0%は医療用医薬品の半分の濃度であるなど、医療用医薬品に比べて効果や使用対象が限られていた。近年承認されたケトチフェンフマル酸塩 0.05%点眼薬やアシタザノラスト水和物 0.1%点眼薬は、医療用医薬品と同一の点眼薬であり、それらを適切に使用することで、より効果的なセルフメディケーションが可能となってきている。

本剤は、一般用医薬品としてのメディエーター遊離抑制薬の点眼薬の選択肢を広げることに加え、他の抗アレルギー点眼薬の用法が 1 日 4 回点眼であるのに対し、1 日 2 回の点眼で有効性が期待できることは、一般使用者におけるメリットとなると考える。ただし、本剤の販売時には、自己判断で本剤を使用することが不適切な疾患・症状の可能性のある患者に対して、医療機関への受診を積極的に推奨する必要がある。申請者は、既承認の OTC の抗アレルギー点眼薬と同様にアトピー性角結膜炎、春季カタル、巨大乳頭結膜炎、ウイルス性結膜炎、クラミジア結膜炎、細菌性結膜炎、結膜濾胞症、ドライアイ等のアレルギー性結膜炎以外の疾患への誤用を防ぐために、「医師の治療を受けている人」、「はげしい目の痛み」、「視力にも影響がある場合」、「目やにの多い場合」、「片方の目だけに症状がある場合」及び「目の症状のみで、鼻には症状がみられない場合」について医療機関への受診を勧奨するとしている。機構は、これらの条件に加え、コンタクトレンズ装用の継続を希望するアレルギー性結膜炎患者では、自己判断で OTC の抗アレルギー点眼薬を使用すべきではなく、原則、眼科医の診療・治療を受ける必要があると考える。また、ドライアイへの誤用を防ぐ目的で設定されている「目の症状のみで、鼻には症状がみられない場合」の条件では、ドライアイを合併している患者は除外されないため、ドライアイの既往又はドライアイの恐れのある人について注意喚起することが必要と考える。

○小児における使用について

本剤の使用対象年齢について、申請時は、「1歳未満の小児」には使用しないことと設定されていた。機構は、医療用医薬品の申請の際に実施された臨床試験では、小児のデータは非常に限られていること、また、小児のアレルギー性結膜炎は、喘息やアトピー性皮膚炎などの他のアレルギー疾患に合併することが多いため、アトピー素因の評価を含めて総合的なアレルギー対策が望ましく、一般用医薬品である本剤を小児に使用することについては慎重に判断すべきと考える。特に、幼児や未就学児では、上記の懸念事項に十分注意する必要があることに加え、自身の症状を正確に訴えるためのコミュニケーション力にも留意する必要がある。以上を踏まえ、機構は、本剤の使用対象年齢について再度検討するよう申請者に求め、OTCである本剤の使用対象は、成人及び7歳以上の小児とされた。

以上について機構は了承した。また、7歳以上15歳未満の小児における使用については、製造販売後調査で適正使用等について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。これは、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り、機構は、効能・効果について問題は無いと判断した。

用法・用量について

医療用ペミロラストカリウム点眼薬の用法・用法は「1回1滴、1日2回（朝、夕）点眼する」であるが、申請された本剤の用法用量は、コンタクトレンズ装用者の使用における利便性を理由として「1回1滴、1日2回（朝、夜）点眼する」と設定されていた。アレルギー性結膜炎の症状を呈している状態では、抗原暴露の軽減や物理的刺激による炎症惹起や炎症増強を避けるため、さらに、ドライアイのリスク因子である等から、原則、コンタクトレンズを使用すべきではない。また、仮に、コンタクトレンズ装用を継続する場合には、眼科医の指導の下で行うべきである。以上より、本剤の用法・用量は医療用ペミロラストカリウム点眼薬と同様に「1回1滴、1日2回（朝、夕）点眼する」とした。また、前述の使用対象年齢に関する検討を踏まえ、本剤の用法・用量は「成人（15歳以上）及び7歳以上の小児：1回1滴、1日2回（朝、夕）点眼する」に整備された。

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。また、機構は、これらの使用上の注意に記載した事項については、薬剤師向け情報提供資料において更に詳しい情報を提供するとともに、チェックシートを整備することが必要と判断した。

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~~ ~~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）減感作療法など、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のある人

（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

●視力が低下したにも影響がある場合

●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、 <u>かゆみ、はれ</u>
目	充血、刺激感・ <u>しみる*</u> 、目やに、 <u>かゆみ*</u> 、 <u>はれ、痛み*</u>

*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らない場合~~

~~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。~~

（4）点眼用にのみ使用してください。

(5) 用法・用量を厳守してください。

(6) 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、又は花粉飛散期に入ってから症状が出始めたら、症状の軽い早めの時期からの使用が効果的です。

(7) 1週間位使用しても症状がよくならない場合、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滴、1日2回（朝、夕）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。