

審査報告書

平成 19 年 3 月 6 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]	アゼナ点眼薬、ピエナール点眼薬、ザジテン AL 点眼薬、アイリス AG、 アイリス Z、アイリス AG-Z、アイリスアレスト
[一般名]	ケトチフェンフマル酸塩
[申請者名]	ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 6 月 3 日
[申請区分]	一般用医薬品 区分 (3)
[特記事項]	特になし
[審査担当部]	一般薬等審査部

審査結果

平成 19 年 3 月 6 日作成

[販売名] アゼナ点眼薬、ビエナール点眼薬、ザジテン AL 点眼薬、アイリス AG、
アイリス Z、アイリス AG-Z、アイリスアレスト

[一般名] ケトチフェンフマル酸塩

[申請者名] ノバルティスファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 6 月 3 日

[成分・分量] 100mL 中 ケトチフェンフマル酸塩 69mg (ケトチフェンとして
50mg) を含有する。

[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] 1 回 1～2 滴、1 日 4 回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼してください。

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。

審査報告

平成 19 年 3 月 6 日

1. 品目の概要

〔販売名〕	アゼナ点眼薬、ビエナール点眼薬、ザジテン AL 点眼薬、アイリス AG、アイリス Z、アイリス AG-Z、アイリスアレスト
〔申請者〕	ノバルティスファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 17 年 6 月 3 日
〔成分・分量〕	100mL 中 ケトチフェンフマル酸塩 69mg（ケトチフェンとして 50mg）を含有する。
〔申請時の効能・効果〕	花粉、ハウスダスト（室内塵）等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（目やにの多いとき等）、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、夕方及び就寝前）点眼してください。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目については、専門協議における専門委員の議論を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）において審査がなされた。

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、アレルギー性眼疾患治療剤として広く臨床の場で用いられてきたケトチフェンフマル酸塩を有効成分とする医療用医薬品である「ザジテン点眼液」を、一般用医薬品へスイッチ化するものである。ケトチフェンフマル酸塩は、スイス・サンドファーマ社（現ノバルティスファーマ社）で開発されたアレルギー性疾患治療剤であり、我が国では、まず経口の医療用医薬品として昭和 57 年 10 月に気管支喘息を効能として承認され、昭和 58 年 2 月にザジテンの販売名で発売された。その後、昭和 59 年 7 月にアレルギー性鼻炎、さらに昭和 61 年 4 月に湿疹・皮膚炎、蕁麻疹、皮膚そう痒症が効能に追加されるなど、経口抗アレルギー剤として有用性が確認されてきた。また、平成 3 年 3 月には、点鼻剤及び点眼剤としての承認を受けた。点眼剤としては、再審査期間 6 年を経て平成 11 年に結果通知がなされ、効能・効果、用法・用量に変更はなかった。

一般用医薬品としては、点鼻液が平成 11 年に申請され平成 17 年 3 月に承認された。また、経口カプセル剤も平成 12 年に申請され平成 18 年 8 月に承認されている。

抗アレルギー点眼剤は、対象疾患である目のアレルギー症状が一般的に重篤ではないこと、局所投与であるため高度な全身性の副作用は考えづらいことなどから、安全性の面より一般用医薬品として上市されるのに適当であると判断され、開発が行われた。

本剤の効能・効果は、医療用では「アレルギー性結膜炎」であるが、同類の既承認一般用医薬品（クロモグリク酸ナトリウム等が有効成分である品目）と同一となるよう、「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）」として申請された。

本剤の安全性については、ト項で詳しく述べるが、医療用医薬品申請時の臨床試験第Ⅱ相 210 例（うち、至適濃度検討 14 例）中 14 例（6.7%）に副作用がみられたがいずれも軽微であり、また第Ⅲ相二重盲検比較試験 138 例中では 0 例であった。長期投与試験においても 3 カ月以上投与の 25 例中 1 例で「眠気」があったのみで、眼検査及び臨床検査でも問題となる例はなかった。市販後の使用成績調査では、安全性解析対象症例 6,184 例で、副作用発現症例率は 3.3%（205/6,184 例）で、承認時までの 4.0%（15/373 例）と同程度であった。このうち重点調査項目である「眠気」については、副作用発現症例率 0.2%（15/6,184 例）であった。

点眼剤としては、国外に先がけ我が国で三共株式会社により開発されたものであり、承認取得後海外に導出され、米国、スイスなどで承認されている。ただし、欧米は日本と異なり、スギ花粉等の季節性アレルギー性結膜炎を引き起こす強力な抗原はなく比較的症状の軽い患者が中心であるため、医療用としても濃度が日本の 1/2 で、用法も 1 日 2 回となっている。なお、一般用医薬品としては、米国で 2006 年 10 月にそれと同一の濃度・用法で承認がなされた。

機構は、本剤が医療用として既に十分な使用実績があること、安全性についても特に懸念すべき点はないと考えられること、また既に同じ有効成分の経口剤及び点鼻剤が一般用として承認されていること等より、本剤を一般用医薬品として開発する意義は高いとした申請者の考え方について、特に問題となる点はないと考えた。

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

本剤の規格及び試験方法は、医療用医薬品が平成 3 年 3 月に承認された後、平成 ■ 年 ■ 月に添加剤量の変更のため一部変更承認がなされた。一般用医薬品の申請においては、それらの資料に基づきながら「不溶性微粒子試験」が追加された。また容器材料も追加（ポリエチレンに加えてポリエチレンテレフタレート（PET））され、規格に適合することが確認された。その他、現在の申請に則した記載に変更された。

機構は、確認試験にハロゲン溶媒が用いられているため変更するよう照会したところ、申請者は新たに試験を行い、これを用いない方法に変更した。また、機構は申請書の記載整備等についても照会し、申請者の回答により適切に修正されたと判断した。

ハ．安定性に関する資料

本項については、医療用医薬品申請時及び一部変更承認申請時に提出された各試験成績より、通常の保存状態で 3 年間安定であると考えられた。また PET 容器での加速試験、保存効力試験が行われ、安定であることが示された。

機構はいずれも問題ないと判断した。

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において効力を裏付ける試験及び一般薬理試験が行われ、それが本申請の資料概要中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

本項についても、医療用医薬品申請時の試験成績が本申請の資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

へ. 毒性に関する資料

本項についても、医療用医薬品申請時の試験成績が本申請の資料概要中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

本項についても、医療用医薬品申請時の臨床試験成績及び使用成績調査結果が本申請の資料概要中にまとめられており、新たな試験や調査は行われていない。以下にその概略を記す。

医療用医薬品承認時までのケトチフェンフマル酸塩（以下、HC）のアレルギー性結膜炎に対する臨床試験は、第 I 相試験として 18 例、第 II 相試験として 196 例、別に至適濃度検討として 29 例（同濃度 14 例、低濃度 15 例）、第 III 相試験として二重盲検比較試験が 41 施設 279 例（ケトチフェンフマル酸塩投与は 138 例）、その他長期投与試験として 25 例が実施された。また、承認取得後、平成 3 年 7 月より使用成績調査として 6,394 例の調査票が収集された。

第 I 相試験は、外眼部及び前眼部に対する安全性を確認するため、健常成人男子 18 名に対して、HC 点眼液基剤、0.05% HC 点眼液（ケトチフェンとして 0.5mg/mL）、0.1% HC 点眼液（同 1mg/mL）、2%クロモグリク酸ナトリウム（以下、DSCG）点眼液を左眼、右眼に割り付けて 1 回 2 滴 1 日 4 回点眼し、さらに同被験者を 3 群（1 群 6 名）に分けて、点眼基剤以外の 3 種を割り付けて 1 回 2 滴 1 日 4 回（朝、昼、夕、就寝前）7 日間点眼した。その結果、特記すべき障害は認められなかったが、自覚症状として、0.1% HC 点眼液は他と比較するとやや強い刺激性が認められたため、0.05% HC 点眼液を選択すべきだと考えられた。

第 II 相試験は、第 I 相試験の他、非臨床試験や臨床試験を行う前の █████ 大学での院内製剤としての実績等を考慮して、0.05% HC 点眼液としての臨床評価が、29 施設 196 例で、アレルギー性結膜炎、春期カタルに対してオープン試験として行われた。また、低濃度（0.025%）との比較をするための評価も別に行われた。

0.05% HC 点眼液の臨床試験としては、有効性は、全般改善度は採用 154 例中、改善以上が 96 例（62.3%）であり、アレルギー性結膜炎では 123 例中 86 例（69.9%）であった。そのうち、陽性抗原別全般改善度は、改善以上が花粉で 27 例中 20 例（74.1%）、ダニ・ハウスダストが 41 例中 29 例（70.7%）であった。また、症状別改善度では、そう痒感が改善以上で 134 例中 83 例（61.9%）であった。一方、安全性として、総投与症例 196 例で副作用発現は 14 例（7.1%）であり、内訳は刺激感等が 7 例の他、重篤な例は認められなかった。低濃度での評価に関しては、有効性においては 0.05% HC 点眼液がすぐれ、安全性に関しては差がないことが分かった。

第 III 相試験は、0.05% HC 点眼液について、2%DSCG 点眼液を対照薬とした多施設二重盲検比較試験が行われ、また、長期投与試験として 25 例が実施された。

二重盲検比較試験は、アレルギー性結膜炎及び春期カタル患者 279 例を対象に全国 41 施設で行われた。このうち、HC 群 138 例、DSCG 群 141 例であり、有効性の評価としてそれぞれ 131 例、138 例が採用された。安全性はすべての症例で評価された。投与方法・期間は 1 回 1～2 滴、1 日 4 回（朝、昼、夕、就寝前）、4 週間点眼とされた。

最終全般改善度における改善率（「中等度改善」以上）は HC 群 64.1%（84/131 例）、DSCG 群 62.3%（86/138 例）であり、有意差は認められなかった。全般安全度について、判定不明を除いた非安全率は判定不明を除いた HC 群 0%（0/125 例）、DSCG 群 2.8%（4/129 例）であり、HC 群が DSCG 群に比べて有意にまさる成績であった。有用度では、有意な差は認められなかった。その他、HC 群では花粉症やハウスダストに対しても有効性を示唆する高い改善率を示した。

長期投与試験においては、投与期間 3 カ月以上とし評価を行った。総症例数 25 例のうち、総合効果として改善以上がアレルギー性結膜炎で 73.3%（11/15 例）であり、副作用も 1 例に「眠気」がみられたのみで、眼検査及び臨床検査においても異常はみられなかった。

使用成績調査として、再審査期間中に全国 611 施設より 6,394 例の調査票が収集された。このうち、6,184 例が安全性解析対象症例、6,125 例が有効性解析対象症例とされた。また、重点調査項目として、「眠気」の調査が設定された。

安全性について、副作用発現症例率は 3.3%（205/6,184 例）であり、承認時までの 4.0%（15/373 例）と同程度であった。内訳として、種類別では「しみる、眼刺激」の副作用が 165 例で最も多く、副作用全体の大半を占めた。それ以外には、「眼瞼炎」17 例、「眠気」15 例、接触（性）皮膚炎及び眼瞼そう痒感各 7 例等であった。重点調査項目に関して、問題となる事項はなかった。

また、医師が高度又は重度と判定し、厚生省（当時）に報告した副作用は、使用成績調査 1 例 1 件、副作用自発報告 6 例 6 件であり、転帰としてはすべてが回復・軽快していた。なお、このうち眼瞼炎、接触（性）皮膚炎については、平成 4 年 5 月に使用上の注意改訂の指示があり、追加記載された。再審査期間終了後の副作用自発報告では、126 例 151 件あり、重篤な副作用は 5 件認められた。添付文書に記載がない副作用として、アナフィラキシー様症状、意識消失の 2 件がみられたが、本剤との因果関係は不明又は低いと考えられた。なお、5 件いずれの症例も、本剤の投与中止、処置等により回復又は軽快した。

有効性について、有効率（改善以上）は 74.7%（4,564/6,108 例）であり、承認時までの 71.9%（192/267 例）と同程度であった。

機構は、使用成績調査でアナフィラキシー様症状が 1 件みられたことについて、使用上の注意への記載が必要ないか照会した。申請者は、自発報告の内容から本剤との因果関係が不明であること、現段階では症例数が 1 件であることより、引き続き情報収集に努めるが現時点では記載の必要はないと考えると回答した。

機構は、使用成績調査で小児のうち 1 歳未満の解析対象が 0 例となっていることについて、OTC では使用される可能性も考えられることより、医療現場での使用実績等を基に検討を行うよう照会した。申請者は、使用されないよう添付文書に記載すると回答した。

機構は、使用成績調査の結果で合併症がある場合に副作用発現率が高かったことについて、注意喚起をする必要がないか検討するよう照会した。申請者は、薬局向け説明文書に記載し、注意喚起を行うと回答した。

以上について機構は了承した。

◎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

本剤は、医療用医薬品の「ザジテン点眼液」と同一の成分・分量であり、製造方法も同一である。「ザジテン点眼液」の効能・効果は「アレルギー性結膜炎」であり、一般用医薬品としてもこれを適用するのが適切であると考えられた。ただし OTC としては、一般消費者に分かりやすい表現である必要があるため、既承認の 2%DSCG を有効成分とする「エージーアイズ」等の効能・効果に合わせて「花粉、ハウスダスト（室内塵）等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（目やにの多いとき等）、なみだ目、異物感（コロコロする感じ）」として申請された。なお、2%DSCG 点眼液との比較臨床試験により、各症状に対する有効性はほぼ同等であることが確認されている。

機構は、効能・効果中の「等」を前例と同一の「など」に変更する以外は、この効能・効果で問題ないと判断した。

用法・用量について

用法・用量についても、「ザジテン点眼液」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、夕方及び就寝前）点眼してください。」とされた。

専門協議において、通常1回の点眼は1滴で充分であり2滴は必要ないのではないかとの意見が出たが、機構は、医療用医薬品と同一であることや他製剤との整合性も考慮して、この用法・用量で差し支えないと判断した。

使用上の注意について

使用上の注意（案）は、医療用医薬品の添付文書を基に、平成14年8月29日付医薬安発第0829001号・医薬審発第0829001号「かぜ薬等の添付文書等に記載する使用上の注意について」等の通知を勘案して設定された。

機構は、「相談すること」の2の「使用を中止して医師又は薬剤師に相談する」項目として、皮膚症状を追加する必要がないか照会した。申請者は、(1)の表中に、部位として「皮ふ」、症状として「かゆみ」を追加すると回答した。

機構は、「相談すること」の2の(3)で「2週間位使用しても症状がよくなる場合」とされていることについて、即効性を期待する薬剤ではないが、OTCとしてはなるべく早い段階で効果の確認ができることが望ましいため、その期間を短縮できないか試験結果などを再度検証するよう照会した。申請者は、使用成績調査で7日以内でも74.7%の有効率があることより、「1週間位」としても問題はないと考えられるため変更すると回答した。

機構は、臨床試験や使用成績調査において、副作用として「接触（性）皮膚炎」「眼瞼炎」が多くみられているため、「相談すること」2の(1)の表中の「目」の症状である「刺激感、痛み、

はれ、かゆみ」について、必要に応じて、「目のまわりも含む」と記載する必要はないか検討するよう照会した。申請者は、表中に明確化して記載すると回答した。

以上について機構は了承した。

3. 総合評価

以上のような検討を行った結果、機構は提出された申請内容について、以下の効能・効果、用法・用量において本品を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する。

[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] 1回1～2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼してください。

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。