

審議結果報告書

平成 19 年 12 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] タリムス点眼液 0.1%
[一 般 名] タクロリムス水和物
[申 請 者] 千寿製薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 1 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 19 年 11 月 22 日に開催された医薬品第一部会において、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。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じるため、全例調査を行うことを承認条件とした。

審査報告書

平成 19 年 11 月 14 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]	タリムス点眼液 0.1%
[一 般 名]	タクロリムス水和物
[申 請 者 名]	千寿製薬株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 1 月 30 日
[剤型・含量]	1 mL 中にタクロリムス水和物 1.02 mg (タクロリムスとして 1 mg) を含有する点眼剤
[申請区分]	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特記事項]	希少疾病用医薬品 (平成 16 年 7 月 7 日指定)
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 19 年 11 月 14 日

[販 売 名] タリムス点眼液 0.1%
[一 般 名] タクロリムス水和物
[申 請 者 名] 千寿製薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 1 月 30 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、春季カタルに対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内臨床試験の成績等から示されたと判断する。安全性については、本剤投与時の眼局所の感染症等免疫抑制作用に基づく有害事象、副作用に対する注意が必要であり、本剤の有効成分の血中濃度も踏まえ、眼局所以外に対する本剤の安全性についても製造販売後に十分に検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合）
[用法・用量] 用時よく振り混ぜたのち、通常、1 回 1 滴を 1 日 2 回点眼する。
[承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告（1）

平成 19 年 10 月 17 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	スパンゲ点眼液 0.1%（申請時）
[一 般 名]	タクロリムス水和物
[申 請 者 名]	千寿製薬株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 1 月 30 日
[剤型・含量]	1 mL 中にタクロリムス水和物 1.02 mg（タクロリムスとして 1 mg）を含有する点眼剤
[申請時効能・効果]	春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合）
[申請時用法・用量]	用時よく振り混ぜたのち、通常、1 回 1 滴を 1 日 2 回点眼する。なお、症状により適宜増減する。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

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（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

1. 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

タクロリムス水和物（本薬）は、藤沢薬品工業株式会社（現 アステラス製薬株式会社）で発見された放線菌 *Streptomyces tsukubaensis* により生産されるマクロライド系免疫抑制剤であり、T 細胞の活性を阻害しサイトカイン産生を抑制することにより、細胞性免疫応答や抗体産生を抑制することが知られている。本邦においては、本薬を有効成分とするカプセル剤、顆粒剤、注射剤及び軟膏剤（ タクロリムス*カプセル、同顆粒、同注射液、 同*軟膏：アステラス製薬株式会社）が承認されている。カプセル剤、顆粒剤及び注射剤については 1993 年 4 月に肝移植における拒絶反応の抑制に係る効能・効果で承認され、その後、腎、心、肺及び膵移植における拒絶反応の抑制、骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制に係る効能・効果で承認されている。カプセル剤及び顆粒剤では全身型重症筋無力症の効能・効果、また、カプセル剤では関節リウマチ及びループス腎炎の効能・効果で承認されている。軟膏剤はアトピー性皮膚炎の効能・効果で承認されている。2007 年 9 月現在、本薬の経口剤及び注射剤は 90 カ国で、軟膏剤は 66 カ国で承認され、それぞれ臓器移植後の拒絶反応の抑制や自己免疫疾患の治療、及びアトピー性皮膚炎の治療に使用されている。なお、2007 年 9 月現在、海外においては、本薬の春季カタルに対する開発は実施されていない。

本薬の点眼剤（本剤）の春季カタルに対する臨床開発は、19 年 月より本邦において開始された。開発当初は「春季カタル」及び「通年性アレルギー性結膜炎」が対象とされていたが、後期第Ⅱ相までの臨床試験で示された本剤のリスク・ベネフィットを考慮し、第Ⅲ相試験以降は「抗アレルギー剤

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

効果不十分の春季カタル」を対象を限定して開発が進められ、今般、国内臨床試験成績において春季カタルに対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請が行われた。なお、本剤は、2004年7月に「抗アレルギー剤効果不十分の春季カタル」を対象として希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(16薬)第171号（平成16年7月7日付 薬食審査発第0707005号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知））。

本剤の販売名については、機構より、類似名称を有する医薬品と取り違え等が生じないように再検討を求めたところ、申請者より「タリムス点眼液 0.1%」に変更する旨申し出があり、機構はこれを了承した。

2. 品質に関する資料

本剤は、タクロリムス水和物をタクロリムスとして0.1%含有する懸濁点眼剤である。原薬であるタクロリムス水和物は既に承認されており、アステラス富山株式会社によりMF登録番号217MF11288（販売名 ██████████）として登録されている。

<提出された資料の概略>

(1) 製剤

本剤は、原薬、懸濁剤、等張化剤、緩衝剤、保存剤、pH調節剤、溶剤からなり、ポリエチレン製の白色半透明のボトル及びノズル、ポリプロピレン製のキャップ及びポリスチレン製のシュリンクラベルを容器及び施栓系とする。申請製剤は、原薬をタクロリムスとして0.1%含有する。添加剤は日局収載品又は薬添規収載品であり、新規添加剤は使用されていない。

本剤の製剤設計においては、懸濁粒子の粒子径の選択について検討が行われ、開発当初は平均粒子径 ██████ μm の懸濁粒子が選択された。第I相試験及び前期第II相試験ではこれが使用されたが、安定的な製造に限界があり、製造法の再検討の結果、安定的供給が可能な平均粒子径 ██████ μm の懸濁粒子が後期第II相試験以降に使用された。粒子径の変更については、それぞれの懸濁粒子を用いた製剤をウサギに点眼投与した検討結果から、有効成分の眼内移行性に影響がないと判断された。製剤設計においては、懸濁剤の選択、等張化剤の選択、緩衝剤の選択、保存剤の選択、製剤のpHと安定性及び過量充てんについても検討が行われた。

製剤については、物理化学的性質及び生物学的性質として、粒子径、pH、██████、██████、██████、██████ について検討が行われた。製造工程の開発に際しては、██████工程、無菌ろ過工程、充てん量、巻締めトルク、製造法と製造機器の変更及びスケールアップについて検討が行われ、工程の最適化が検討された。容器及び施栓系については、正置保存及び倒置保存時の安定性に基づく適合性評価、水分透過性に基づく透湿性評価、シュリンク包装による遮光効果について検討が行われた。また、微生物学的観点から、保存剤の選択、容器の完全性について検討が行われた。

本剤の製造工程は、溶解工程、無菌ろ過・██████工程、██████工程、濃度調整工程、充てん工程、包装工程よりなる。無菌ろ過・██████工程（██████原料のろ過滅菌工程、██████工程、分散液のろ過滅菌工程）、包装工程（充てん・巻締め工程）が重要工程とされ、管理項目及び管理値が設定されてい

る。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（薄層クロマトグラフィー）、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質）、純度試験（エタノール）、粒度分布、不溶性微粒子試験、無菌試験、定量（液体クロマトグラフィー）が設定されている。最大粒子径、塩化ベンザルコニウム含量、 、放出試験については検討されたが、規格として設定されていない。製剤中の不純物の特性として、既知の熱分解物である類縁物質 ■A*、本剤特有に観測される加水分解物である類縁物質 ■B*の生成が確認されており、規格として類縁物質 ■A* ■% 以下、類縁物質 ■B* ■%以下、個々の類縁物質 ■%以下、総類縁物質の量 ■%以下に設定されている。これらの類縁物質の安全性については0.01%製剤の劣化品を用いたラット4週間点眼反復投与毒性試験に基づき、考察されている。

製剤の安定性については、パイロットスケールで生産された製剤を用いて、紫外線カットシュリンクフィルム/紙箱の包装形態で、長期保存試験（25℃/40%RH、暗所、39ヵ月まで実施）、加速試験（40℃/20%RH、正置及び倒置、暗所、6ヵ月）、苛酷試験（熱 [50℃、暗所、3ヵ月]）、苛酷試験（湿度 [25℃/80%RH、暗所、3ヵ月]）が実施された。またシュリンクフィルム包装を施さない形態で苛酷試験（光 [横置、120万 lx・hr+200W・h/m²以上]）が実施された。これらの試験では、性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質）、粒子径（粒度分布、最大粒子径）、不溶性微粒子試験、無菌試験、塩化ベンザルコニウム、定量、 、質量変化試験が測定項目とされた。

長期保存試験においては、類縁物質 ■A*及び類縁物質 ■B*、塩化ベンザルコニウム含量の■、pH及び質量の■、粒度分布における粒子径の が認められたが、規格の範囲内であった。加速試験においては、類縁物質 ■A*、類縁物質 ■B*及び■種の分解生成物、塩化ベンザルコニウム含量の■、pH及び質量の■が認められ、粒度分布における粒子径の が認められたが規格の範囲内であり、品質への影響はないものと考えられた。また保存条件（正置及び倒置）で安定性試験結果に差は認められなかった。苛酷試験（熱）においては、類縁物質 ■A*、類縁物質 ■B*及び■種の分解生成物、塩化ベンザルコニウム含量の■、pH及び質量の■が認められ、粒度分布における粒子径の が認められた。苛酷試験（湿度）においては、いずれの試験項目においてもほとんど変化は認められなかった。苛酷試験（光）においては、シュリンクフィルム包装をせずに保存したものでは分解生成物が多種認められ、類縁物質の総量が■%増加し、含量が■%減少した。本剤の貯法及び有効期間は、長期保存試験の結果に基づいて、遮光した点眼用プラスチック容器に入れたときに、室温保存、36ヵ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、本剤を類薬のような使い捨て製剤ではなく、多回使用製剤として開発した理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、当初より本剤を多回使用の製剤として開発することを企図していたこと、また、 効果が、本剤の に寄与することが確認されたことから、製剤化には の添加が必須であり、使い捨て製剤とするメリットを特に見出さなかったことを説明した。

機構は、劣化製剤の毒性試験において0.01%製剤を使用した理由及び当該試験成績により申請製剤

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

(0.1%製剤)における類縁物質の安全性を評価可能と考えた理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、開発段階では0.01%製剤又は0.03%製剤が申請製剤となることも想定していたため、当該製剤の25℃ 40% RH 24ヵ月保存品中の類縁物質 ■A*及び ■B*の含量を予備的に検討したところ、0.03%製剤の ■A*を除き、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改訂について」(平成15年6月24日付 医薬審発第0624001号)に規定される安全性の確認が必要な閾値(本薬の最大1日投与量からともに1.0%)を超えていたことから、0.01%製剤の劣化品(類縁物質 ■A*及び ■B*をそれぞれ ■µg/mL及び ■µg/mL含有)を用いた毒性試験を実施したことを説明した。また、申請製剤(0.1%製剤)における類縁物質 ■A*及び ■B*の規格値はそれぞれ ■%以下及び ■%以下と設定されており、現段階では当該毒性試験はガイドライン上必須の試験ではなくなっていることを説明した上で、当該試験における ■A*及び ■B*の体重あたりの曝露量を規格上限の ■A*及び ■B*を含有する申請製剤をヒトに1日2回及び1日4回点眼投与したと仮定した場合の体重あたりの曝露量と比較すると、類縁物質 ■A*についてはそれぞれ約49倍以上及び24倍以上、類縁物質 ■B*についてはそれぞれ約82倍以上及び41倍以上に相当することから、当該試験成績に基づき申請製剤における類縁物質の安全性は確認されていると考える旨を説明した。

機構は、本剤が実際に使用されている状況下での品質の変化の有無についてどのような検討が行われたのか申請者に説明を求めた。

申請者は、連続的に点眼を繰り返した時の容器中残液の原薬含量及び粒度分布の変化について検討したところ、薬液量が25%まで減少した時点でも点眼前と比べ大きな変化は認められなかったこと、また、臨床使用時のワーストケースを想定し、残量が25%まで減少した薬液を25℃、24万lx・hr曝光という苛酷条件下で保存した場合にも、保存前後で性状、pH、粒度分布及び含量にほとんど変化が認められなかったことから、市販後の実際の使用時にも品質の変化はないと考えられることを説明した。

機構は、以上の回答を了承し、製剤の規格、試験方法、貯法及び有効期間について妥当と判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

本薬の薬理作用については、作用機序及び安全性薬理試験(一般薬理試験)を含め既承認効能取得時に評価が行われている。

本申請においては、春季カタルに対する効力を裏付ける試験として、各種アレルギー性結膜炎モデルに対する効果が検討されている。また、副次的薬理試験として、本薬のウサギ角膜感染症モデルに対する影響が検討されている。安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は新たに実施されていない。

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

春季カタルは眼瞼結膜巨大乳頭の増殖を特徴とするアレルギー性結膜疾患であるが、このような増殖性の結膜乳頭形成を示す動物モデルの報告はない。申請者は、春季カタルで想定される発症機序と

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

して I 型アレルギーの遅発型反応及び IV 型アレルギー反応の関与が考えられていることより（深川和己, あたらしい眼科 13: 853-861, 1996、石崎道治, 眼科 37: 1263-1269, 1995、石崎道治, あたらしい眼科 10: 1821-1830, 1993、庄司純, アレルギー性眼疾患<NEW MOOK 眼科 No.6> 金原出版, 10-20, 2003)、以下のアレルギー性結膜炎モデルにおいて本薬の有効性を検討した。

1) I 型アレルギー遅発型反応モデルでの検討

① ラット卵白アルブミン誘発アレルギー性結膜炎モデル (4.2.1.1-1)

卵白アルブミン (EA) にて感作されたラットに EA 溶液を点眼することによりアレルギー性結膜炎を惹起させた。抗原曝露 24 時間後における炎症性細胞の浸潤を指標とした結膜炎スコア (0~4) は基剤点眼群では平均 2.4 に達し、本薬 0.1%、0.3%及び 1.0%点眼液を抗原液点眼前後に 5 回 (3 時間前、1 時間前、2 時間後、4 時間後、21 時間後) 20 μ L ずつ点眼することによりそれぞれ 1.6、1.5 及び 0.1 に低下した。同様に投与されたリン酸ベタメタゾン 0.1%点眼液群及びフルオロメトロン 0.1%点眼液群での結膜炎スコアはいずれも 1.1 であった。一方、抗原曝露 24 時間後における結膜の好酸球数は基剤点眼群では平均 328 個/mm²に増加し、その増加は本薬 0.1%、0.3%及び 1.0%点眼液の投与により抑制され、抑制率はそれぞれ 50%、56%及び 94%であり、同様に投与されたリン酸ベタメタゾン 0.1%点眼液及びフルオロメトロン 0.1%点眼液での抑制率はそれぞれ 96%及び 79%であった。また、抗原曝露 24 時間後における結膜の T 細胞数は基剤点眼群では平均 607 個/mm²に増加し、その増加は本薬 0.1%、0.3%及び 1.0%点眼液の投与により抑制され、抑制率はそれぞれ 61%、68%及び 98%であり、同様に投与されたリン酸ベタメタゾン 0.1%点眼液及びフルオロメトロン 0.1%点眼液での抑制率はそれぞれ 73%及び 82%であった。

② モルモット卵白アルブミン誘発アレルギー性結膜炎モデル (4.2.1.1-3)

EA にて感作されたモルモットに EA 溶液を点眼することによりアレルギー性結膜炎を惹起させた。抗原曝露 6 時間後における炎症性細胞の浸潤を指標とした結膜炎スコア (0~4) は基剤点眼群では平均 3.3 に達し、本薬 0.01%、0.03%、0.1%、0.3%及び 1.0%点眼液を抗原液点眼前後に 3 回 (4 時間前、2 時間前、2 時間後) 20 μ L ずつ点眼することによりそれぞれ 1.6、1.0、1.0、0.9 及び 1.0 に低下した。

2) IV 型アレルギー反応モデルでの検討

① ラットツベルクリン誘発アレルギー性結膜炎モデル (4.2.1.1-5)

フロイント完全アジュバント (CFA) により感作したラットの眼瞼結膜内にツベルクリン活性物質 (PPD) を注射することによりアレルギー性結膜炎を惹起した。PPD の注射 20 時間後にエバンズブルーを静脈内投与し、その 4 時間後に眼瞼結膜を摘出し血管透過性の指標として色素漏出量を測定したところ、本薬 0.03%、0.1%及び 0.3%点眼液を PPD の注射前後に 4 回 (2 時間前、直前、2 時間後、4 時間後) 20 μ L ずつ点眼することにより、色素漏出量は基剤点眼群と比較してそれぞれ 53%、86%及び 90%抑制された。同様に投与されたリン酸ベタメタゾン 0.1%点眼液群及びフルオロメトロン 0.1%点眼液群での抑制率はいずれも 80%であった。

② モルモットツベルクリン誘発アレルギー性結膜炎モデル (4.2.1.1-4)

CFA により感作したモルモットの眼瞼結膜内に PPD を注射することによりアレルギー性結膜炎を惹起した。PPD の注射 20 時間後にエバンズブルーを静脈内投与し、その 4 時間後に眼瞼部を摘出し血管透過性の指標として色素漏出量を測定したところ、本薬 0.01%、0.03%、0.1%、0.3%及び 1.0%点

眼液を PPD の注射前後に 3 回（4 時間前、2 時間前、3 時間後）20 μ L ずつ点眼することにより、色素漏出量は基剤投与群と比較してそれぞれ 8%、-5%、45%、59%及び 70%抑制された。

③ ウサギツベルクリン誘発アレルギー性結膜炎モデル（4.2.1.1-2）

CFA により感作したウサギの眼球結膜内に PPD を注射することによりアレルギー性結膜炎を惹起した。PPD の注射 24hr 後における結膜炎スコア（充血スコア(0~3)及び浮腫スコア(0~3)の合計）は基剤点眼群では平均 5.0 に達し、本薬 0.01%、0.03%及び 0.1%点眼液を PPD の注射前後に 18 回（PPD 注射 3 日前から前日まで 3 時間間隔で 1 日 4 回、注射 5 時間前、2 時間前、1 時間後、4 時間後、19 時間後、22 時間後）30 μ L ずつ点眼することによりそれぞれ 1.3、0.5 及び 0.7 に低下した。同様に投与されたリン酸ベタメタゾン 0.1%点眼液群及びフルオロメトロン 0.1%点眼液群での結膜炎スコアはそれぞれ 1.1 及び 0.9 であった。

（2）副次的薬理試験

眼感染症モデルでの検討（4.2.1.2-1）

眼科領域における日和見感染のモデルとして、ウサギの角膜実質内にカンジタ属真菌である *C. albicans* 菌懸濁液（低接種菌量群； 6.5×10^3 又は 6.0×10^3 cfu、高接種菌量群； 2.2×10^4 又は 2.0×10^4 cfu）を接種し、感染症状の指標として 14 日間の炎症スコア（角膜、結膜及び虹彩の炎症状態並びに前房の蓄膿状態の総合スコア）を評価した。また同様に、表皮ブドウ球菌である *S. epidermidis* 菌懸濁液（低接種菌量群； 4.0×10^3 cfu、高接種菌量群； 4.0×10^4 cfu）を接種し、7 日間の炎症スコアを評価した。本薬 0.1%及び 1.0%点眼液を菌接種 7 日前から 3 時間間隔で 1 日 4 回（接種日は 3 回）12 日間投与したところ、*S. epidermidis* 低接種菌量群において本薬 1.0%点眼液群が基剤群と比較して炎症スコアを悪化させる傾向が認められた以外、本薬による炎症スコアの増悪は認められなかった。*S. epidermidis* 低接種菌量群で認められた結果に関して、申請者は両群間に統計学的な有意差はなく（Wilcoxon 符号付き順位和検定；有意水準 $p < 0.05$ ）、治癒過程にも顕著な差はなかったことから増悪ではないと判断した旨を説明した。

<審査の概略>

機構は、春季カタルに特徴的な所見である眼瞼結膜巨大乳頭に対する本薬の薬理的な効果について、申請者に考察を求めた。

申請者は、春季カタルに特異的な石垣状巨大乳頭は結膜での線維芽細胞の増殖や細胞外マトリックスの過剰沈着から成り（Leonardi A et al., *Br J Ophthalmol* 79: 482-485, 1995、Leonardi A et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 4175-4181, 2000）、①抗原により活性化を受けたT細胞が放出するサイトカイン、特にIL-4が、結膜実質の線維芽細胞に直接作用し、その増殖促進や細胞外マトリックスの過剰産生を惹き起こす（Fujitsu Y et al., *Exp Eye Res* 76: 107-114, 2003、Fujitsu Y et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46: 797-802, 2005、Leonardi A et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44: 183-189, 2003、Fukuda K et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47: 2857-2864, 2006）、②結膜に浸潤した好酸球やマクロファージも増殖因子を放出して、線維芽細胞の増殖をもたらす（Leonardi A et al, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 4175-4181, 2000、石崎道治, *眼科* 37: 1263-1269, 1995、石崎道治, *あたらしい眼科* 10: 1821-1830, 1993）、③さらにT細胞

活性化の持続により隣接する乳頭の融合が惹起され巨大乳頭に至る（大橋裕一、*新しい免疫学的アプローチと眼疾患*＜眼科 New Insight No.4＞ メジカルビュー社, 56-65, 1995）、といった一連の機序により発症すると考えられていることを説明した上で、本薬は活性化T細胞からのサイトカインの産生、それに続く好酸球、マクロファージからの増殖因子の産生を強力に抑制することから、臨床試験における本薬の巨大乳頭増殖（線維芽細胞の増殖、細胞外マトリックスの過剰産生）に対する効果はこれらサイトカイン（増殖因子を含む）の産生、放出抑制によって導かれたものと考えられる旨を説明した。

機構は、以上の試験結果、回答等の提出された資料から、本薬 0.1%点眼液の春季カタルに対する薬理効果は説明可能と判断した。ただし、本薬の免疫抑制作用による眼感染症のリスクに関しては、副次的薬理試験結果からは懸念は少ないことが示されているものの、臨床使用時においては十分な注意が必要であり、臨床試験において検討された症例数は限られていることから、製造販売後調査においても注意深く検討していく必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験の概要

＜提出された資料の概略＞

ウサギにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験結果が提出された。薬物動態の検討には非標識化合物及び¹⁴C 標識化合物が用いられた。非標識体（本薬）の定量には、抗タクロリムスマウスモノクローナル抗体及びタクロリムス標識パーオキシダーゼを用いた酵素免疫測定法（定量下限：全血 0.4 ng/mL、各眼組織中では 0.6-20 ng/g tissue）が用いられた。また、¹⁴C 標識化合物を用いた組織中放射能は、液体シンチレーションカウンターにより測定された（定量下限：バックグラウンドの 2 倍値）。薬物動態パラメータは、平均値±標準誤差又は個体値で示している。

(1) 吸収

各群 3 匹の雄性白色ウサギの片眼に、本薬 0.1、0.3 又は 1.0 %点眼液の 1 滴（約 30 µL）を単回投与したとき、全血中本薬濃度の T_{max} は各群ともに投与後 0.8~1.0 時間とほぼ一定であり、一方 C_{max} はそれぞれ 1.1 ± 0.2 、 1.9 ± 0.2 及び 3.7 ± 0.5 ng/mL、AUC はそれぞれ 1.9 ± 0.7 、 7.2 ± 2.4 及び 33.5 ± 3.1 ng·h/mL と投与量とともに増大した（4.2.2.2-1）。

雄性白色ウサギ（3 匹）に本薬 1 mg/mL を単回静脈内投与したときの $AUC_{0-\infty}$ は 2481 ± 378 ng·h/mL であり、点眼時のバイオアベイラビリティは 11.1~16.6 %であった（4.2.2.2-1、4.2.2.2-2）。

雄性白色ウサギ（3 匹）の片眼に、本薬 0.3 %点眼剤を 3 時間ごとに 1 回 1 滴（約 30 µL）ずつ 1 日 4 回 14 日間反復投与したとき、7 日目及び 14 日目の初回投与後 24 時間の全血中本薬濃度はそれぞれ 1.3 ± 0.0 及び 1.5 ± 0.1 ng/mL であり、顕著な違いは認められなかったことから、投与 7 日目には定常状態に達しているものと考えられた。なお、最終投与後の全血中濃度は経時的に減少し、最終投与から 7 日後には定量限界未満になった（4.2.2.2-1）。

(2) 分布

各群 3 匹の雄性白色ウサギの片眼に、本薬 0.1、0.3 又は 1.0 %点眼液の 1 滴（約 30 µL）を単回投与

したとき、全血中及び眼組織内本薬濃度は投与量の増加とともに上昇した。1.0 %群の全血中本薬濃度の C_{max} は 2.7 ± 0.1 ng/mL (投与後 1 時間) であったのに対し、結膜、角膜、虹彩、毛様体、前強膜及び後強膜の投与後 1 時間における濃度はそれぞれ 148 ± 36 、 900 ± 115 、 120 ± 40 、 33 ± 33 、 145 ± 40 及び 15 ± 8 ng/g tissue と全血中濃度に比べ高値を示し、特に疾患部位である結膜及び角膜においては、それぞれ 50 倍及び 300 倍以上高かった。水晶体中本薬濃度は、0.3 及び 1.0 %群の投与後 24 時間で各 3 例中 1 例に検出された (それぞれ 10 及び 13 ng/g tissue) (4.2.2.2-1)。

雄性白色ウサギ (3 匹) の片眼に、本薬 0.3 %点眼液を 3 時間ごとに 1 回 1 滴 (約 30 μ L) ずつ 1 日 4 回 14 日間反復投与したときの全血中及び眼組織内濃度推移は下表のとおりであり、結膜、角膜、虹彩及び前強膜中本薬濃度は、単回投与時と同様に全血中濃度より非常に高濃度で推移した。全血中及び眼組織内本薬濃度は、水晶体以外の組織では 7 日目にはほぼ定常状態に達していると考えられた。水晶体中濃度については、14 日目においても上昇する傾向を示したが、これは水晶体における本薬濃度の半減期が長いため (最終投与後の半減期; 12.3 日) と考えられた (4.2.2.2-1)。

表 ウサギに本薬 0.3 %を反復投与したときの血中及び組織中本薬濃度

	1 日目		7 日目		14 日目	
	10 時間 ^a	24 時間 ^b	10 時間 ^a	24 時間 ^b	10 時間 ^a	24 時間 ^b
全血	3.0 ± 0.5	0.62 ± 0.07	3.8 ± 0.2	1.3 ± 0.0	4.9 ± 0.2	1.5 ± 0.1
結膜	223 ± 34	136 ± 107	253 ± 52	117 ± 19	317 ± 37	280 ± 82
房水	nd	nd	nd	nd	nd	nd
角膜	800 ± 104	207 ± 19	867 ± 60	323 ± 62	700 ± 58	407 ± 9
虹彩	177 ± 3	36 ± 4	267 ± 3	52 ± 3	220 ± 20	82 ± 14
水晶体	16 ± 8	3.7 ± 3.7	54 ± 8	57 ± 3	80 ± 8	135 ± 22
硝子体	2.5 ± 0.4	1.6 ± 1.1	2.2 ± 0.4	1.3 ± 0.1	4.4 ± 1.0	2.6 ± 0.7
毛様体	121 ± 31	7.7 ± 7.7	113 ± 7	36 ± 6	136 ± 21	53 ± 8
前強膜	240 ± 25	65 ± 15	303 ± 7	108 ± 26	333 ± 73	140 ± 31
網脈絡膜	77 ± 26	8.3 ± 8.3	75 ± 13	28 ± 3	116 ± 12	71 ± 2
後強膜	61 ± 17	15 ± 9	77 ± 20	30 ± 5	112 ± 19	78 ± 16

(ng/mL 又は g) 平均値 \pm 標準誤差 (n=3)

a: 各投与日 4 回目投与後 1 時間後に相当、b: 各投与日 4 回目投与後 15 時間後に相当

nd: 定量限界未満

雄性白色ウサギ (3 匹) の片眼に、本薬 0.1 又は 0.3 %点眼液を 3 時間ごとに 1 回 1 滴 (約 30 μ L) ずつ 1 日 4 回反復投与したとき、投与 3 及び 6 ヶ月後の水晶体中本薬濃度は、0.1%群でそれぞれ 137 ± 17 及び 147 ± 22 ng/g、0.3%群でそれぞれ 150 ± 0 及び 183 ± 7 ng/g であり、いずれの投与群においても各月でほぼ同様の値を示したことから、3 ヶ月目には定常状態に達していると考えられた (4.2.3.7.7-2)。

雄性白色ウサギ (3 匹) の片眼に 14 C 標識体 0.3 %点眼液の 1 滴 (約 30 μ L) を単回投与したとき、投与後 15 分の眼マイクロオートラジオグラムでは、角膜において他の部位に比べて多くの放射能が認められ、結膜及び強膜にも放射能が認められた。投与後 48 時間までに各部位における放射能は経時的に減少したが、角膜では投与後 24 及び 48 時間においても放射能が検出された。また、投与後 15 分における全身オートラジオグラムでは、鼻道に最も多くの放射能が認められ、眼球、鼻腔、食道及び胃内容物にも認められた。投与後 4 時間には眼球、食道、胃内容物、腸及び腸内容物において放射能が認められたが、いずれの時点においても脳、視神経及び気道には認められなかった (4.2.2.3-2)。

雄性白色ウサギ (3 匹) の片眼に 14 C 標識体 0.3 %点眼液の 1 滴 (約 30 μ L) を 5 分間隔で 3 回反復

投与したとき、初回投与後 15 分の眼マイクロオートラジオグラムでは、角膜に最も多くの放射能が検出され、次いで結膜に多く認められた。虹彩及び強膜にも放射能は認められたが、網膜及び視神経には認められなかった。投与後 24 及び 48 時間では角膜以外の部位に放射能はほとんど認められなかった。また、投与後 15 分における全身オートラジオグラムでは、放射能は鼻道に最も多く認められ、次いで鼻腔、眼球に多く認められた。初回投与後 1 及び 4 時間では胃内容物に最も多くの放射能が認められ、腸内容物にも認められた。以上のことから、点眼投与時には、本薬は主として鼻道、食道を経て消化管に移行すると考えられた (4.2.2.3-2)。

雄性白色ウサギ (3 匹) に ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、多くの組織の放射能濃度は投与後 5 分に最高値に達し、腎臓で最も高く、血漿中放射能濃度の 46 倍を示した。また、他の組織内放射能濃度も投与後いずれの時点においても血漿より高い濃度を示した。投与後 30 分及び 4 時間での全身オートラジオグラムでは、腸内容物及び胆汁に高い放射能が認められ、投与後 120 時間では、腸内容物、ハーダー腺、胃内容物、脳、胆汁にわずかな放射能が認められた (4.2.2.3-3)。

限外ろ過法により求めたウサギの *in vitro* 血漿蛋白結合率は、本薬 5 及び 50 ng/mL において 98.4 % 以上であった (4.2.2.3-1)。

(3) 代謝

ウサギ肝ミクロソームと ^{14}C 標識体を NADPH 存在下で反応させたとき、13 位 O-脱メチル化体 (M-I) 及び 31 位 O-脱メチル化体 (M-II) が生成した。

(4) 排泄

雄性白色ウサギ (3 匹) に ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 7 日までに投与放射能の 4.5 % が尿中に、また 94.9 % が糞中に排泄され、主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄と考えられた。

<審査の概略>

(1) 反復点眼時の蓄積性及び安全性について

機構は、本剤を反復点眼投与した際に眼部組織に本薬の蓄積が認められる可能性、及び蓄積による安全性への影響について考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、ウサギ 14 日間反復点眼投与試験における眼組織中本薬濃度からシミュレーションを行った結果、水晶体においては投与後 3 ヶ月まで、その他の組織では投与後 7 日までに定常状態に達していると考えられることを説明し、その上で、分布試験において高い放射能濃度を示した結膜、角膜、虹彩及び前強膜に関しては、毒性試験において問題となる病理的所見はみられておらず、臨床試験においては、長期継続試験 (後期第 II 相継続試験 (AC04) 及び第 III 相継続試験 (AC10)) でこれらの部位に関連する副作用*として、霰粒腫 8 例、角膜混濁/前房のフレア/前房内細胞・点状表層角膜症・結膜結石・結膜びらん・マイボーム腺炎各 1 例 (計 13/219 例) が認められたが、そのほとんどが偶発的

* 眼部刺激感についてはそのほとんどが投与早期に発現していること、眼部感染症についてはその発現機序から蓄積との関連は低いと考えられることから、当該集計からは除外されている。

と考えられる事象であったこと、さらに組織中濃度の半減期が長かった水晶体に関しても、毒性試験において異常は認められず、臨床試験においては、後期第Ⅱ相継続試験（AC04）で、水晶体に関連する有害事象が3例（水晶体混濁1例、白内障2例）認められたものの、いずれも軽度又は中等度であり、年齢や合併症、前治療薬等が原因で白内障をきたす可能性が高かった症例であることなどから、本薬の眼部組織への蓄積により安全性に影響を及ぼす可能性は大きくないものとする旨を説明した。

機構は、現時点では、本剤の反復点眼時の蓄積性について大きな懸念は示唆されていないと考えるが、特に水晶体中には本薬が比較的長く滞留する可能性が否定できないことも踏まえ、製造販売後においても長期投与時の眼部への影響について留意していく必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の毒性試験として反復投与毒性試験（サル13週間点眼投与試験、22日齢幼若ラット4週間点眼投与試験）、局所刺激性試験（ウサギ眼刺激性試験、6週齢幼若ウサギ眼刺激性試験）、不純物の毒性試験（強制劣化品を用いたラット4週間点眼投与試験、強制劣化品を用いた遺伝毒性試験）並びにその他の試験として反復点眼投与眼毒性試験（白色ウサギ4週間眼毒性試験、白色ウサギ6ヵ月間眼毒性試験、有色ウサギ6ヵ月間眼毒性試験）及び瞳孔に与える影響、鼻局所に与える影響、水晶体に与える影響、炎症結膜での疼痛性に関する試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験

既存効能の開発時に実施された静脈内又は経口投与毒性試験において、十分な高用量で全身曝露した際の毒性が評価されていることから、今回の申請にあたり点眼投与による単回投与毒性試験は実施しなかった。

(2) 反復投与毒性試験

1) サル13週間点眼投与試験（4.2.3.2-1; SBL43-92）

各群雌雄各3匹のカニクイザルの片眼に、本薬0.03、0.1又は0.5%点眼液を1回1滴（約30µL）ずつ1日4回13週間反復投与した結果、全投薬群で投与6週目より瞳孔径の縮小が認められたが、投与期間中の各群の瞳孔径は、0.5%群の雄1例の投与9週値（4.0mm）を除き、各群全例における投与開始前の最小値（4.5mm）以上で推移していたことから、その程度は軽度と判定され、眼科学的検査及び眼球・眼瞼の病理組織学的検査に異常所見は認められなかったことから、無毒性濃度は雌雄ともに0.5%、無毒性量は雄0.165mg/kg/day、雌0.196mg/kg/dayと判断された。

2) 22日齢幼若ラット4週間点眼投与試験（4.2.3.2-2; TX003006）

各群雌雄各10匹の離乳期（22日齢）ラットの片眼に、本薬0.03、0.1又は0.3%点眼液を1回5µLずつ1日4回4週間反復投与した結果、0.3%群の雌1例及び雄2例で軽微な胸腺髄質の減少が認められた以外には全身性及び眼局所の異常所見は観察されなかった。無毒性濃度は0.1%、無毒性量は投与初日の体重を50gとして算出した場合には雌雄ともに0.40mg/kg/day、投与終了時の体重を200g

として算出した場合には雌雄ともに 0.10 mg/kg/day と判断された。

(3) 局所刺激性試験

1) ウサギ眼刺激性試験 (4.2.3.6-1; TX978005)

各群雄 5 匹の 14 週齢白色ウサギの片眼に、本薬 0.1 %又は 0.3 %点眼液を 30 分間隔で 1 回 1 滴 (約 30 µL) ずつ 1 日 15 回 2 日間反復投与した結果、0.1 %群では結膜の充血 (1 例) 及び瞳孔径の縮小 (1 例)、0.3 %群では結膜の充血 (2 例)、虹彩のうっ血 (1 例) 及び瞳孔径の縮小 (3 例) が認められた。虹彩のうっ血、結膜の充血の程度はいずれも軽度で、最終投与後 8~24 時間で速やかに回復することが確認された。

2) 6 週齢幼若ウサギ眼刺激性試験 (4.2.3.6-2; TX008003)

各群雄 5 匹の離乳期 (6 週齢) 白色ウサギの片眼に、本薬 0.1 %又は 0.3 %点眼剤を 30 分間隔で 1 回 1 滴 (約 30 µL) ずつ 1 日 15 回 2 日間反復投与した結果、0.1 %群では結膜の充血 (1 例) 及び瞳孔径の縮小 (1 例)、0.3 %群では虹彩のうっ血 (2 例) 及び瞳孔径の縮小 (1 例) が認められた。虹彩のうっ血、結膜の充血の程度はいずれも軽度で、速やかに回復することが確認された。本試験で観察された所見及びその程度は成熟動物を対象とした上記試験 (TX978005) と同様であり、幼若動物に特有な眼刺激性は惹起されないと考えられた。

(4) 不純物の毒性試験

類縁物質 ■A*を 5.30 %及び ■B*を 13.15 %含有する本薬 0.01 %点眼液の強制熱劣化品を用いて、ラット 4 週間点眼投与試験、細菌を用いた復帰突然変異試験及び細胞を用いた染色体異常試験が行われた。なお、申請製剤における類縁物質 ■A*及び ■B*の規格値はそれぞれ ■ %以下及び ■ %以下であり、ガイドラインにおいて安全性の確認が必要とされる分解物には該当しない。

1) 強制劣化品を用いたラット 4 週間点眼投与試験 (4.2.3.7.6-1; TX033001)

各群雌雄各 10 匹のラットの片眼に、本薬 0.01 %点眼液の熱劣化品又は非劣化品を 1 回 10 µL ずつ 1 日 4 回 4 週間反復投与した結果、各群ともに異常所見は認められなかった。

2) 強制劣化品を用いた遺伝毒性試験 (4.2.3.7.6-2; TX027185、4.2.3.7.6-3; 6979(148-076))

本薬 0.01 %点眼液の熱劣化品を用い、*Salmonella typhimurium* TA100、TA98、TA1535、TA1537 及び *E.coli* WP2 uvrA を用いた復帰突然変異試験、及びチャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL/IU) を用いた *in vitro* 染色体異常試験を実施した結果、復帰変異コロニー数の増加、染色体の構造異常をもつ細胞の出現頻度の増加等、遺伝毒性を示唆する所見は認められなかった。

(5) その他の毒性試験

1) 白色ウサギ 4 週間眼毒性試験 (4.2.3.7.7-1; TX968004)

各群雄 5 匹の白色ウサギの片眼に、本薬 0.1、0.3 又は 1 %点眼液を 1 回 1 滴 (約 30 µL) ずつ 1 日 4 回 4 週間反復投与した結果、全身への作用として、1 %群で体重増加抑制、眼局所への作用として、

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた。

全投薬群で瞳孔径の縮小、1 %群の2例で眼圧上昇が認められた。眼圧上昇はいずれも軽度で、最終投与翌日には正常値に回復しており、毒性学的意義は低いと考えられた。瞳孔径の変化については、追加試験（4.2.3.7.7-5; TX978002、4.2.3.7.7-6; TX978004、4.2.3.7.7-7; TX979117、4.2.3.7.7-8; TX979118、4.2.3.7.7-9; TX989038（非 GLP）、4.2.3.7.7-10; TX998004）を実施し、その毒性意義を判断することとした。

2) 白色ウサギ 6 ヶ月間眼毒性試験 (4.2.3.7.7-2; TX968007)

各群雄5匹の白色ウサギの片眼に、本薬 0.1、0.3 又は 1 %点眼液を1回1滴（約 30 µL）ずつ1日4回26週間投与した結果、1 %群で体重増加抑制、全投薬群で瞳孔径の縮小が認められた。

3) 有色ウサギ 6 ヶ月間眼毒性試験 (4.2.3.7.7-3; TX998005)

各群雌雄各5匹の有色ウサギの片眼に、本薬 0.03、0.1 又は 0.5 %点眼液を1回1滴（約 30 µL）ずつ1日4回26週間反復投与し、眼組織中のメラニン色素への吸着に起因する眼毒性の有無を検討した。その結果、0.1 %群の雌2例が膀胱結石による排尿障害に伴う衰弱により死亡又は切迫殺されたが、0.5 %群には途中死亡例はなかったため、偶発的と判断され、本薬との関連はないと考えられた。0.5 %群の雌で体重増加抑制、全投薬群で瞳孔径の縮小が認められたが、これらは白色ウサギと同様の所見であり、本薬によりメラニン色素に関連する眼毒性は惹起されないと考えられた。

4) イヌ 4 週間眼毒性試験 (4.2.3.7.7-4; TX968006)

各群雄3匹のビーグル犬の片眼に、本薬 0.1、0.3 又は 1.0 %点眼液を1回1滴（約 30 µL）ずつ1日4回4週間反復投与した結果、1.0 %群の2例で投与4週後に軽度の眼圧上昇が認められたが、各例とも最終投与翌日には回復傾向を示し、毒性学的意義は低いと考えられた。

5) 瞳孔に与える影響試験 (4.2.3.7.7-5; TX978002、4.2.3.7.7-6; TX978004、4.2.3.7.7-7; TX979117、4.2.3.7.7-8; TX979118、4.2.3.7.7-9; TX989038（非 GLP[†]）、4.2.3.7.7-10; TX998004)

毒性試験において縮瞳が認められたことから、白色ウサギを用いた13週間反復投与及び4週間休薬試験により、瞳孔径変動の程度・推移及び休薬による回復性を検討したところ、0.1 %群ではプラセボ群の変動幅の下限值（約 7 mm）を下回る変動は認められず、0.3 %群ではプラセボ群に比べ明らかな低値を示したが、投与期間に伴う増悪は認められず、休薬により回復した。また、ウサギ（白色および有色）、イヌ、サルを用いた連続6回点眼試験により、瞳孔への影響の系統差及び種差を検討したところ、ウサギは白色、有色ともに0.1 %以上、イヌは1.0 %で瞳孔径の縮小を示し、サルでは瞳孔径の変化は認められなかった。さらに、白色ウサギを用いて、網膜電位（a波、b波及び律動様小波）及び角膜知覚反応（ウサギ髭を角膜に接触させた場合の瞬目反応）により縮瞳眼の機能を検討したところ、網膜電位の変化が認められたものの、毒性学的意義はないと考えられ、角膜知覚反応については本薬の点眼による影響は認められなかった。以上の試験成績等より、本薬点眼後に発現した縮

[†] 本試験は機能を検討するための副次的試験であるとの理由から非 GLP 下で実施されたものの、GLP に準じて実施され、加えて、社外専門家の評価を受けたものであること（TX989038）から、評価に耐えうる資料となりうると考え提出された。

瞳は、発現頻度及び程度に濃度依存性が認められることから、本薬に起因した所見であると考えられるものの、変化が軽度であること、散瞳剤に反応すること、投与期間や点眼回数により増悪しないこと、病理学的な異常は認められず、眼機能への影響もないと考えられること、さらに経口投与及び静脈内投与毒性試験では縮瞳は認められておらず、全身を介した作用ではないと考えられることなどから、毒性学的な意義は低いものと判断された。

6) 縮瞳のメカニズム検討試験 (4.2.3.7.7-14; TX959164 (非 GLP^f)) (参考資料)

縮瞳に対するサブスタンス P あるいは substance P-like tachykinin の関与を検討する目的で、substance P-like tachykinin を枯渇する作用のあるカプサイシンで前処理したウサギの片眼に本薬を投与したところ、縮瞳の発現が抑制され、本薬による縮瞳には substance P-like tachykinin が関与していることが示唆された。

7) 鼻局所に与える影響

結膜、角膜より吸収される本剤の一部が鼻涙管を経て鼻腔から鼻咽頭管、さらに、咽頭及び喉頭に移行することを想定し、各群雌雄 10 匹のラットの片眼に、本薬 0.1 又は 1.0 %点眼液を 1 回 1 滴 (約 30 µL) ずつ 1 日 4 回 13 週間反復投与して、鼻 (鼻腔粘膜、副鼻腔、鼻涙管及び鼻咽頭管)、咽頭及び喉頭への影響を検討した結果、本薬に起因した病理組織学的所見は認められなかった。

8) 水晶体混濁試験 (4.2.3.7.7-12; TX959098 (非 GLP^f)) (参考資料)

各群雄 20 匹のラットの片眼に、本薬 0.3 又は 1 %点眼液を 1 回 10 µL ずつ 1 日 3 回 13 週間反復投与し、別の 20 匹に本薬 3.2 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与して、投与経路の違いによる水晶体への影響を検討した。その結果、経口投与では 5 例に水晶体混濁が認められたが、点眼投与では水晶体の異常所見は認められなかった。また、経口投与群では耐糖能の低下、膵臓中インスリン量の減少、水晶体中ソルビトールの増加が認められ、点眼投与群ではこれらのパラメータの変化に用量依存的な傾向が認められたものの変化量は僅かであった。以上より、水晶体混濁の機序は全身性作用を介した血糖の上昇とそれに伴う水晶体ソルビトールの蓄積であると推察された。

9) 炎症眼に対する疼痛性試験 (4.2.3.7.7-13; TX989063 (非 GLP^f)) (参考資料)

ラウリル硫酸ナトリウムにより炎症を惹起させた白色ウサギの片眼に、本薬 0.1 又は 1.0 %点眼液を 1 滴 (約 30 µL) 投与し、瞬目回数を指標として疼痛性を評価したところ、1.0 %群では痛みを惹起する傾向が認められた。

^f これらの試験はメカニズムを検討するための、又は特殊な試験系を用いた副次的試験であるとの理由から非 GLP 下で実施されたものの、いずれの試験も GLP に準じて実施され、加えて、十分な動物数を用い経時的な変化を調べた試験であること (TX959164)、論文化されていること (TX959098) もしくは既存の試験法を参考に実施され、作製された炎症眼は陽性対照液に対して刺激性を示していたこと (TX989063) 等の理由により評価に耐えうる資料となりうると考え、提出された。

<審査の概略>

機構は、22日齢幼若ラット4週間点眼投与試験(4.2.3.2-2; TX003006)で観察された胸腺髄質減少について、ヒト(特に小児)で顕在化する可能性はないか、申請者に考察を求めた。

申請者は、当該試験では、胸腺の髄質領域の縮小を認めたが、皮質の肥厚を伴う変化であり、胸腺重量には変化が認められなかったことから、胸腺全体としてのリンパ球数の減少は少ないと考えられること、また、本薬の成熟ラット13週間経口投与試験と幼若ラット4週間経口投与試験を比較すると、幼若ラットではより低用量から胸腺への影響が認められており、幼若動物における胸腺での感受性は成熟動物に比べ高い可能性は否定できないものの、臨床では点眼剤とほぼ同程度の全身曝露を示すと考えられる本薬0.03%軟膏剤の小児への塗布において、*Pneumococcal vaccinen*に対する血清学的反応、CD4+及びCD8+リンパ球数への影響は認められておらず、全身性免疫能の低下はみられていないこと(Stiehm ER et al., *J Am Acad Dermatol.* 53; S206-213, 2005)を踏まえると、本薬の小児への点眼投与においても、胸腺に影響が生じる可能性は大きくないものと考えていると説明した。

機構は、申請者の回答について了承するが、幼若動物では胸腺に対する感受性が高い傾向が認められていることを踏まえると、本薬の点眼投与においても免疫抑制作用を有する薬剤との併用時等には、特に幼小児でその作用が増強されやすい可能性も否定できないと考えるため、製造販売後調査等においても確認が必要と考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の全血中濃度を測定した臨床試験成績として、国内で健康成人を対象として実施された第I相試験(第I相単回及び1日点眼投与試験<5.3.3.1.1: 301>及び第I相反復投与試験<5.3.3.1.2: 302>)の結果、並びに国内で春季カタル患者及び通年性アレルギー性結膜炎患者を対象として実施された第II相試験(探索的試験<5.3.5.2-1: AC02>、濃度設定試験<5.3.5.1-2: AC03>、点眼回数検討試験<5.3.5.1-3: AC05>)、第III相試験(5.3.5.1-1: AC09)、長期継続投与試験(第II相継続投与試験<5.3.5.2-3.4: AC04>、第III相継続投与試験<5.3.5.2-2.4: AC10>)の結果が提出された。全血中本薬濃度は、301及び302試験では、抗タクロリムスマウスモノクローナル抗体及びタクロリムス標識ペルオキシダーゼを用いた酵素免疫測定法を用いてバリデートされた方法で測定された(定量下限: 0.051 ng/mL)。また、AC02、AC03、AC05、AC09、AC04及びAC10試験では、液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリー(LC/MS/MS)によりバリデートされた方法で測定された(定量下限: 0.5 ng/mL)。

(1) 健康成人における検討

<日本人における成績>

1) 第I相単回及び1日点眼投与試験(5.3.3.1.1: 301試験<19■■年■■月〜■■月>)

日本人健康成人男性(20~31歳、16例、0.01%群と0.1%群は同一被験者)を対象として、本剤0.01、0.03又は0.1%の1滴を片眼に単回投与し、投与後0、0.5、1、3、6、9、12及び24時間の全血中本

薬濃度を測定した。その結果、0.01 %群では全例（8/8 例）でいずれの測定時点においても定量限界未満であった。0.03 %群では 8 例中 2 例において本薬濃度が検出され、各例の濃度は 0.065 ng/mL（投与後 3 時間）、並びに 0.12 及び 0.14 ng/mL（投与後 1 及び 3 時間）であった。0.1 %群では全例（7/7 例）において 2～5 時点で本薬濃度が検出され、 C_{max} は 0.086～0.23 ng/mL、 T_{max} は 1 又は 3 時間であった。

単回投与試験における 0.03 %群の被験者を対象に、本剤 0.1 %を 4 時間間隔で 4 回点眼したときの全血中本薬濃度は下表のとおりであった。

表 日本人健康成人男性に本剤 0.1 %を 4 回点眼（4 時間間隔）したときの全血中本薬濃度（平均値±標準偏差）

第 1 回点眼		第 2 回点眼		第 3 回点眼		第 4 回点眼		第 1 回点眼
開始前	1 時間後	開始前	1 時間後	開始前	1 時間後	開始前	1 時間後	24 時間後
nd	0.072 ± 0.063	0.073 ± 0.070	0.15 ± 0.08	0.15 ± 0.09	0.22 ± 0.15	0.17 ± 0.10	0.19 ± 0.11	0.12 ± 0.06

nd: 定量限界未満

(ng/mL)

2) 第 I 相反復投与試験（5.3.3.1.2: 302 試験<19■■年■■月～■■月>）

日本人健康成人男性（21～30 歳、薬物動態評価例 7 例）を対象として、本剤 0.1 %を両眼に 1 回 1 滴ずつ 1 日 4 回 10 日間反復投与したときの投与第 1 日、7 日及び 10 日目の全血中薬物動態パラメータは下表のとおりであった。全血中本薬濃度の個体間変動は大きく、第 10 日における C_{max} の最大値（2.3 ng/mL）と最小値（0.40 ng/mL）に約 6 倍の差が認められた。第 7 日と第 10 日の C_{max} 及び AUC 値に大きな差異はないことから、第 7 日までに定常状態に達すると考えられた。最終点眼（第 10 日）後の $t_{1/2}$ は健康成人や腎移植待機患者に本薬を全身投与した時の報告値と同程度であった（Bekersky I. et al., *J Clin Pharmacol.*, 1999, 39: 1032-7、Gruber SA. et al., *J Clin Pharmacol.*, 1994, 34: 859-64）。

表 日本人健康成人男性に本剤 0.1 %を反復点眼したときの全血中本薬濃度パラメータ

測定時期	C_{max} (ng/mL)	T_{max}^a (h)	AUC ^b (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
第 1 日	0.41 ± 0.22 (0.15, 0.75)	13 ± 5 (6, 23)	6.20 ± 3.57 (2.20, 10.91)	-
第 7 日	1.04 ± 0.54 (0.52, 1.9)	9 ± 4 (2, 14)	20.47 ± 10.21 (9.97, 36.10)	-
第 10 日	1.15 ± 0.67 (0.40, 2.3)	11 ± 6 (6, 24)	22.49 ± 12.68 (8.44, 44.30)	35.2 ± 14.9 (16.3, 52.4)

平均値±標準偏差（最小値、最大値）(n=7)

a: 各時期の第 1 回点眼後の時間。

b: 第 1、7 及び 10 日の AUC はそれぞれ AUC_{0-23hr}、AUC_{-1-23hr} 及び AUC_{-1-24hr}

（2）患者における検討

<日本人における成績>

1) 前期第 II 相探索的試験（5.3.5.2-1: AC02 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

日本人春季カタル患者及び通年性アレルギー性結膜炎患者（16～75 歳）に、本剤 0.01、0.03、0.1 %又はプラセボを両眼に 1 回 1 滴ずつ 1 日 4 回 4 週間反復投与し、投与 1、2、3 及び 4 週後の全血中本薬濃度を測定した。各測定時点で全血中本薬濃度が定量限界以上であった患者は、0.01 %群では 0/18～0/20 例、0.03 %群では 4/19～5/19 例（21.1～26.3%）、0.1 %群で 9/19～10/17 例（47.4～58.8%）であった。また、0.03 %群及び 0.1 %群とも血中濃度の平均値は 1 週間以降ほぼ一定で推移し、1 週間後

には定常状態に達していると考えられた。最高値は0.1%群の1週後で検出された2.25 ng/mLであり、その他の症例ではいずれも2 ng/mL未満であった。

2) 後期第Ⅱ相濃度設定試験 (5.3.5.1-2: AC03 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人春季カタル患者及び通年性アレルギー性結膜炎患者(10~75歳)に、本剤0.01、0.03、0.1%又はプラセボを片眼又は両眼に1回1滴ずつ1日4回4週間反復投与し、投与開始時、投与1、2及び4週後の全血中本薬濃度を測定した。

試験期間中に1度でも定量限界以上の本薬濃度が検出された患者は、プラセボ群1/54例(1.9%; プロトピック®軟膏0.1%併用例)、0.01%群2/54例(3.7%)、0.03%群6/54例(11.1%)及び0.1%群27/53例(50.9%)であり、本薬濃度に依存して増加した。また最大値は、プラセボ群0.53 ng/mL、0.01%群0.63 ng/mL、0.03%群1.27 ng/mL及び0.1%群2.01 ng/mLであり、本薬濃度に依存して上昇した。

3) 後期第Ⅱ相試験からの継続投与試験 (5.3.5.2-3.4: AC04 試験<20■■年■■月~20■■年■■月(継続中)>)

前期第Ⅱ相探索的試験(AC02)、後期第Ⅱ相濃度設定試験(AC03)及び後期第Ⅱ相点眼回数検討試験(AC05)に参加した日本人春季カタル患者及び通年性アレルギー性結膜炎患者を対象として、本剤0.1%又はプラセボを片眼又は両眼に1日4回を上限として投与したときの各測定時点における全血中本薬濃度は下表のとおりであった。投与期間に伴う本薬濃度の上昇は認められず、試験期間中に本薬濃度が一度でも検出された症例の割合は64.1%(107/167例)であり、2 ng/mL以上を示した症例の割合は6.6%(11/167例)であった。

表 全血中本薬濃度の推移

測定時期	例数	血中濃度 (ng/mL)						平均値±標準偏差 ^a	最大
		nd	<1	1≤~<2	2≤~<3	3≤			
開始時	167	138 (82.6)	19 (11.4)	10 (6.0)	—	—	0.160 ± 0.372	1.78	
1 週後	87	50 (57.5)	19 (21.8)	16 (18.4)	2 (2.3)	—	0.456 ± 0.616	2.56	
2 週後	160	95 (59.4)	38 (23.8)	24 (15.0)	3 (1.9)	—	0.418 ± 0.579	2.64	
4 週後	162	98 (60.5)	35 (21.6)	25 (15.4)	3 (1.9)	1 (0.6)	0.422 ± 0.622	3.05	
12 週後	153	103 (67.3)	26 (17.0)	20 (13.1)	3 (2.0)	1 (0.7)	0.369 ± 0.617	3.08	
28 週後	139	93 (66.9)	32 (23.0)	13 (9.4)	1 (0.7)	—	0.309 ± 0.489	2.43	
52 週後	126	86 (68.8)	26 (20.8)	12 (9.6)	1 (0.8)	—	0.282 ± 0.481	2.69	
76 週後	103	40 (61.5)	16 (24.6)	8 (12.3)	1 (1.5)	—	0.327 ± 0.538	2.65	
100 週後	96	38 (71.7)	7 (13.2)	7 (13.2)	1 (1.9)	—	0.268 ± 0.519	2.42	
124 週後	81	58 (71.6)	16 (19.8)	5 (6.2)	2 (2.5)	—	0.288 ± 0.548	2.47	
148 週後	63	56 (88.9)	6 (9.5)	1 (1.6)	—	—	0.081 ± 0.243	1.22	
172 週後	55	48 (87.3)	2 (3.6)	5 (9.1)	—	—	0.134 ± 0.377	1.58	
196 週後	44	39 (88.6)	4 (9.1)	1 (2.3)	—	—	0.085 ± 0.256	1.23	
220 週後	18	13 (72.2)	4 (22.2)	1 (5.6)	—	—	0.251 ± 0.478	1.75	
244 週後	13	10 (76.9)	2 (15.4)	1 (7.7)	—	—	0.205 ± 0.405	1.15	
268 週後	5	3 (60.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	—	—	0.474 ± 0.670	1.42	

例数 (%)

nd: 定量限界 (0.50 ng/mL) 未満、a: nd を 0 ng/mL として算出

4) 後期第Ⅱ相点眼回数検討試験 (5.3.5.1-3: AC05 試験<20■■年■■月～■■月>)

日本人春季カタル患者及び通年性アレルギー性結膜炎患者 (10～76 歳) に、本剤 0.1 %を片眼又は両眼に 1 回 1 滴ずつ 1 日 2 回又は 4 回 4 週間反復投与し、投与開始時、投与 2 及び 4 週後の全血中本薬濃度を測定した。全血中本薬濃度が定量限界以上であった患者は、2 週後で 1 日 2 回群 14/53 例 (26.4 %)、1 日 4 回群 23/57 例 (40.4 %)、4 週後で 1 日 2 回群 18/50 例 (36.0 %)、1 日 4 回群 26/58 例 (44.8 %) であり、1 日 2 回群に比べて 1 日 4 回群が多かった。また、最大値は 1 日 2 回群 1.72ng/mL、1 日 4 回群 2.78ng/mL であり、1 日 2 回群に比べて 1 日 4 回群が高かった。

5) 第Ⅲ相比較試験 (5.3.5.1-1: AC09 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>)

日本人春季カタル患者 (6～36 歳) を対象として、本剤 0.1 %又はプラセボを片眼又は両眼に 1 回 1 滴ずつ 1 日 2 回 4 週間反復投与し、投与開始時、投与 2 及び 4 週後の全血中本薬濃度を測定した。全血中本薬濃度が定量限界以上であった患者は、2 週後で 5/27 例 (18.5 %)、4 週後で 6/27 例 (22.2 %) であり、最大値は 1.36 ng/mL (4 週後) であった。

6) 第Ⅲ相試験からの継続試験 (5.3.5.2-2.4: AC10 試験<20■■年■■月～20■■年■■月 (継続中) >)

第Ⅲ相試験 (AC09) に参加した日本人春季カタル患者を対象として、本剤 0.1 %を片眼又は両眼に 1 日 2 回投与したときの各測定時点における全血中薬物濃度は下表のとおりであった。投与期間に伴う本薬濃度の上昇は認められず、試験期間中に本薬濃度が一度でも検出された症例の割合は 34.6 % (18/52 例) であり、1 ng/mL 以上を示した症例の割合は 9.6 % (5 例) であった。

表 全血中本薬濃度の推移

測定時期	例数	血中濃度 (ng/mL)					平均値±標準偏差 ^a	最大
		nd	<1	1≤～<2	2≤			
開始時	52	52 (100.0)	—	—	—	0.000±0.000	nd	
2 週後	52	43 (82.7)	9 (17.3)	—	—	0.120±0.273	0.96	
4 週後	51	41 (80.4)	8 (15.7)	2 (3.9)	—	0.161±0.347	1.42	
12 週後	49	41 (83.7)	5 (10.2)	3 (6.1)	—	0.130±0.316	1.17	
28 週後	46	41 (89.1)	4 (8.7)	1 (2.2)	—	0.086±0.279	1.53	
52 週後	41	33 (80.5)	5 (12.2)	3 (7.3)	—	0.185±0.420	1.60	
76 週後	42	36 (85.7)	5 (11.9)	1 (2.4)	—	0.109±0.281	1.17	
100 週後	32	28 (87.5)	2 (6.3)	2 (6.3)	—	0.131±0.372	1.47	
124 週後	30	26 (86.7)	3 (10.0)	1 (3.3)	—	0.108±0.291	1.10	
148 週後	24	21 (87.5)	2 (8.3)	1 (4.2)	—	0.109±0.332	1.47	

例数 (%)

nd: 定量限界 (0.50 ng/mL) 未満、a: nd を 0 ng/mL として算出

< 審査の概略 >

(1) 本薬の血中濃度の個体間変動と安全性について

機構は、本剤投与時の全血中本薬濃度に個体間変動がみられていることから、この原因について考察し、血中濃度が上昇するリスク因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、短期投与試験及び長期継続試験の全血中本薬濃度データについて、年齢層、性、重症度 (春季カタルと通年性アレルギー性結膜炎、眼瞼結膜巨大乳頭の有無及び角膜上皮所見の有無により

検討)、投与期間及び投与頻度別に比較を行ったところ、年齢層については、16歳未満の全血中濃度は16歳以上と比べ低値を示す傾向にあったものの、16歳以上では年齢層による明らかな差異は認められず(下表)、性、重症度及び投与期間についても各層の全血中濃度の平均値、最大値等に一定の傾向は認められなかったことから、これらの因子が血中濃度上昇のリスク因子となる可能性は低いと考えられること、一方、投与頻度別の比較では、点眼回数が増加するに従い全血中濃度が上昇する傾向が示され(下表)、点眼回数はリスク因子になるものと考えられたが、臨床試験における最大点眼回数である各眼1日4回、両眼合計で1日8回の点眼を行った場合においても、全血中濃度の平均値±標準偏差は $0.378 \pm 0.592 \text{ ng/mL}$ 、最大値は 3.08 ng/mL であったことから、本剤の臨床使用において安全性上問題となるレベルまで血中濃度が上昇する危険性は低いと考える旨を説明した。

表 年齢別血中濃度(短期投与試験)

年齢(歳)	測定例数	全血中濃度 (ng/mL)					
		nd	<1	$1 \leq < 2$	$2 \leq < 3$	平均±標準偏差	最大
6~9	8	8 (100.0)				0.000 ± 0.000	nd
10~15	69	54 (78.3)	9 (13.0)	6 (8.7)		0.202 ± 0.431	1.78
16~25	121	77 (63.6)	25 (20.7)	16 (13.2)	3 (2.5)	0.376 ± 0.581	2.78
26~35	94	67 (71.3)	15 (16.0)	12 (12.8)		0.271 ± 0.460	1.63
36~45	35	31 (88.6)	2 (5.7)	2 (5.7)		0.107 ± 0.312	1.17
46~55	18	10 (55.6)	4 (22.2)	4 (22.2)		0.500 ± 0.653	1.91
56~	23	12 (52.2)	9 (39.1)	2 (8.7)		0.373 ± 0.433	1.32

例数 (%)

nd: 定量限界 (0.50ng/mL) 未満

表 年齢別血中濃度(長期継続試験)

観察時期	全血中濃度 (ng/mL)						
	年齢 (歳)						
	6~9	10~15	16~25	26~35	36~45	46~55	56~
12 週後	0.000 ± 0.000 (nd) (15 例)	0.107 ± 0.308 (1.18) (70 例)	0.491 ± 0.548 (1.86) (51 例)	0.582 ± 0.845 (3.08) (41 例)	0.296 ± 0.446 (1.26) (11 例)	0.130 ± 0.344 (0.91) (7 例)	0.334 ± 0.674 (1.79) (7 例)
52 週後	0.000 ± 0.000 (nd) (12 例)	0.104 ± 0.280 (1.16) (61 例)	0.460 ± 0.556 (1.67) (40 例)	0.369 ± 0.590 (2.69) (34 例)	0.236 ± 0.416 (1.20) (10 例)	0.633 ± 0.635 (1.27) (3 例)	0.226 ± 0.386 (0.83) (7 例)
100 週後	0.000 ± 0.000 (nd) (10 例)	0.128 ± 0.359 (1.70) (53 例)	0.461 ± 0.610 (1.79) (28 例)	0.307 ± 0.602 (2.42) (25 例)	0.290 ± 0.553 (1.44) (7 例)	0.000 ± 0.000 (nd) (2 例)	0.183 ± 0.318 (0.55) (3 例)
220 週後	- (-) (0 例)	0.070 ± 0.210 (0.63) (9 例)	0.554 ± 0.641 (1.75) (7 例)	0.000 ± 0.000 (nd) (2 例)	- (-) (0 例)	- (-) (0 例)	- (-) (0 例)

平均±標準偏差(最大値)(例数)

nd: 定量限界 (0.50ng/mL) 未満

表 本剤 0.1%投与後の点眼回数別血中薬物濃度(短期投与試験)

測定時期	1日2回点眼			1日4回点眼		
	測定例数	血中濃度 (ng/mL)		測定例数	血中濃度 (ng/mL)	
		平均値±標準偏差	最小値~最大値		平均値±標準偏差	最小値~最大値
1 週後	4	0.470 ± 0.599	n.d.~1.25	75	0.335 ± 0.548	n.d~2.25
2 週後	80	0.202 ± 0.388	n.d~1.34	125	0.404 ± 0.551	n.d~2.25
4 週後	77	0.274 ± 0.443	n.d~1.72	123	0.408 ± 0.548	n.d~2.78

n.d.: 定量限界 (0.50 ng/mL) 以下

表 点眼回数（両眼合計）別血中濃度（長期継続試験）

1日点眼回数 (両眼合計)	測定例数 ^a	血中濃度 (ng/mL)	
		平均値 ±標準偏差	最大値
1-2 回	60	0.100 ±0.265	1.33
3-4 回	151	0.210 ±0.443	2.47
5-6 回	97	0.285 ±0.455	2.37
7-8 回	154	0.378 ±0.592	3.08

(a: 投与前を除く)

機構は、本剤点眼により本薬の全身への移行が認められていることを踏まえ、本薬軟膏剤（XXXXXXXXXX タクロリムス*軟膏 0.1%）の場合と同様に、本剤の添付文書に投与後の腎機能検査に関する規定を設定する必要性について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、XXXXXXXXXX タクロリムス*軟膏 0.1%に関しては、臨床試験における全血中本薬濃度の検討の結果、平均値については投与初期にピークに達し（第Ⅲ相試験[†]におけるピーク値は投与 3 日後の 1.85±2.62ng/mL）、その後は皮膚状態の改善に伴い低下することが示されたが、最大値については投与初期に 10 ng/mL 以上に上昇した症例が存在し（第Ⅲ相試験における最大値は投与 3 日後に認められた 14.0ng/mL）、特に治療開始初期等の障害皮膚のバリア機能が低下した状態下においては血中濃度が高まる可能性が示唆されたことから、添付文書には重度の皮疹若しくは広範囲な塗布面積に使用する際には腎機能検査を実施することが規定されているが、本剤に関しては、上述のとおり、臨床試験での最大点眼回数である 1 日 8 回点眼（各眼 4 回）を行った場合にも血中濃度が安全性上問題となるレベルまで上昇する危険性は低いと考えられること、また、これまでに実施された本剤の臨床試験において腎機能異常の副作用は認められていないことから、投与後の腎機能検査を規定する必要はないと考える旨を説明した。

機構は、現時点では、本剤使用により臨床問題となるレベルまで本薬の血中濃度が上昇する可能性は低いとの申請者の説明に大きな問題はないと考えるが、臨床試験における検討では症例数が限られていることから、製造販売後においても本薬の血中濃度に及ぼす可能性のある因子についてさらに検討する必要があると考える。また、腎機能検査の必要性及び添付文書等での注意喚起の記載については、専門協議での議論を踏まえて判断することとしたい。

(2) 薬物相互作用について

機構は、本剤と併用が想定される薬剤との相互作用の可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、上述のとおり、本剤の全身への移行性は低いと推察されることから、他剤との併用により全身性の相互作用が生じる可能性は低いと考えているが、本剤投与後に血中に本薬が検出される症例が存在することも勘案し、ステロイド製剤やシクロスポリン製剤等の免疫抑制作用を有する薬剤との併用時には感染症が発現又は増悪する恐れがあることを添付文書等で注意喚起する予定である旨を説明した。また、本剤との併用が想定される点眼剤（XXXXXXXXXX フルオロメトロン*0.1、XXXXXXXXXX ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム*液、XXXXXXXXXX ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム・フラジオマイシン硫酸塩*液、XXXXXXXXXX リン酸デキサメタゾンナトリウム*点眼・点耳液（以

[†] 成人アトピー性皮膚炎患者 569 例に XXXXXXXXXX タクロリムス*軟膏 0.1% を 1 回最大 10g、1 日 1~2 回塗布し、52 週間にわたり経過観察を行った長期投与試験。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

上、ステロイド剤)、**■**塩酸レボカバチン*点眼液 0.025%、**■**トラニラスト*点眼液、**■**クロモグリク酸ナトリウム*点眼液、**■**フマル酸ケトチフェン*点眼液（以上、抗アレルギー剤）、**■**レボフロキサシン*点眼液、**■**オフロキサシン*点眼液、ガチフロ 0.3%点眼液、ロメフロロン点眼液、**■**エリスロマイシン・コリスチン*点眼液（以上、抗菌剤）、**■**ヒアルロン酸ナトリウム*0.1、ティアバランス点眼液）に関して、本剤又は本剤ろ液と混合した際の配合変化を検討したところ、**■**ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム*液、**■**クロモグリク酸ナトリウム*点眼液及び**■**エリスロマイシン・コリスチン*点眼液については、本剤又は本剤ろ液との混合によりわずかに濁りが生じ、これは本剤に配合されているベンザルコニウム塩化物のカチオンと当該薬剤の有効成分であるアニオンとのイオン相互作用により不溶化物が生じたことによるものと考えられたが、その含量は1%以下と微量であり、本剤とこれらの薬剤をウサギに併用点眼投与した際に異常は認められなかったこと、臨床試験においても、**■**クロモグリク酸ナトリウム*の併用例と非併用例とで安全性に大きな差異は認められなかったことなどから、これらの不溶化物が本剤の安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられるものの、眼局所での希釈による有効性への影響及び安全性担保を考慮し、本剤と他の点眼剤を併用する場合には、5分以上間隔をあけて投与する旨の注意喚起を行うこととする旨を説明した。

機構は、現時点では申請者の説明に大きな問題はないと考えるが、使用実態下における併用薬投与時の安全性データ等を踏まえ、相互作用等が生じる可能性について情報収集する必要があると考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

今回の申請にあたり、有効性及び安全性の評価資料として、第I相試験（単回点眼及び1日点眼投与試験 <5.3.3.1-1:301>、反復点眼投与試験<5.3.3.1-2:302>）、第II相試験（探索的試験<5.3.5.2-1:AC02>、濃度設定試験<5.3.5.1-2:AC03>、点眼回数検討試験<5.3.5.1-3:AC05>）、第III相試験（5.3.5.1-1:AC09）、長期投与試験（第II相継続投与試験<5.3.5.2-3.4:AC04>、第III相継続投与試験<5.3.5.2-2.4:AC10>）の成績が提出された。

<提出された資料の概略>

(1) 第I相試験

1) 単回点眼及び1日点眼投与試験 (5.3.3.1-1:301 <19**■**年**■**月~19**■**年**■**月>)

健康成人男性（目標症例数各群8例、計16例）を対象に、本剤単回及び1日点眼投与時の安全性及び薬物動態を検討するため単盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤0.01%（Step1）、0.03%（Step2）又は0.1%（Step3）を右眼、プラセボを左眼に1回1滴ずつ1日1回点眼投与、Step4では本剤0.1%を右眼、プラセボを左眼に1回1滴ずつ1日4回4時間ごとに1日点眼投与と設定された。Step1と3及びStep2と4は同一被験者で実施され、各Step間の休薬期間は2週間以上とされた（薬物動態は「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

総投与症例数は16例であり、Step3の開始前に試験への参加を辞退した1例を除く、延べ31例が安全性解析対象とされた。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

眼部の有害事象は、単回点眼投与試験では延べ23例中5例10件、1日点眼投与試験では8例中6例14件に認められた。単回点眼投与試験における眼部の因果関係が否定できない有害事象（副作用）は21.7%（5/23例9件）に認められ、その内訳は0.01%群：そう痒感及びそう痒感/熱感各1例、0.03%群：異物感/乾燥感/刺激感/熱感及び刺激感各1例、0.1%群：熱感1例であった。事象の程度はいずれも軽度であり、0.01%群の1例（熱感）は48時間持続し、その他4例は発現後12時間以内に消失した。1日点眼投与試験における眼部の副作用は、75.0%（6/8例14件）に認められ、その内訳はそう痒感/熱感1例、熱感2例、熱感2回/流涙感2例、刺激感/熱感/流涙感1例であり、1例（熱感）は中等度で5日間持続し、その他5例は軽度で発現後30時間以内に消失した。全身の有害事象は、単回点眼試験では0.01%群2例2件（下痢、頭痛）、0.03%群1例2件（下痢、腹痛）、0.1%群1例4件（熱感、咳嗽、咽頭痛、頭痛）に、臨床検査値異常変動は0.03%群3例3件（血糖上昇2件、CK上昇1件）、0.1%群2例2件（血糖上昇2件）に認められたが、事象の程度はいずれも軽度であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。1日点眼投与試験では全身の有害事象は認められなかった。

以上より申請者は、本剤0.1%の濃度までの用量で単回及び1日点眼投与時の忍容性が確認され、反復投与試験への移行は妥当と考えられた旨を説明した。

2) 反復点眼投与試験 (5.3.3.1-2 : 302 <19■■年■■月~19■■年■■月>)

健康成人男性（目標症例数各群8例、計16例）を対象に、本剤を1日4回、10日間反復点眼投与時の安全性及び薬物動態を検討するため単盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤0.1%又はプラセボを両眼に1回1滴ずつ1日4回4時間ごとに10日間反復投与と設定された（薬物動態は「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

総投与症例は16例（本剤群：8例、プラセボ群：8例）であり、全例が安全性解析対象とされた。

眼部の有害事象は、本剤群で100%（8/8例25件）、プラセボ群で50.0%（4/8例6件）に認められた。眼部の副作用は、本剤群で100%（8/8例25件）（熱感8件、刺激感6件、流涙感3件、眼瞼結膜充血2件、乳頭増殖2件、SPK 1件等）、プラセボ群で37.5%（3/8例5件）（熱感1件、流涙感1件、眼瞼結膜充血1件、SPK 1件等）に認められたが、すべて軽度であり、発現後60時間以内に消失した。全身の有害事象は、本剤群50.0%（4/8例9件）、プラセボ群12.5%（1/8例1件）に認められたが死亡及び重篤な事象はなく、副作用は本剤群の「鼻の奥が熱い感じ」1件であった。また臨床検査値異常は、本剤群37.5%（3/8例9件）、プラセボ群37.5%（3/8例4件）に認められたが、いずれも因果関係は否定された。有害事象による中止は本剤群に1例（虫垂炎）が認められたが、因果関係はないと判断された。

以上より申請者は、本剤0.1%の1日4回10日間反復点眼投与時の忍容性は確認されたと考える旨を説明した。

(2) 第Ⅱ相試験

1) 探索的試験 (5.3.5.2-1 : AC02 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

16歳以上の春季カタル患者及び中等症以上の通年性アレルギー性結膜炎患者（目標症例数各群20例、計60例）を対象に、本剤0.01%、0.03%又は0.1%を1日4回4週間反復点眼投与した時の安全

性及び有効性を検討するため無作為化非盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.01 %、0.03 %又は 0.1 %を両眼に 1 回 1 滴ずつ 1 日 4 回（朝、昼、夕、就寝前）4 週間反復投与とされた。なお、治療群の割付に際し、診断（春季カタル、通年性アレルギー性結膜炎でアトピー性皮膚炎合併例及び非合併例）及び実施医療機関を割付因子とした最小化法が用いられた（薬物動態は「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

総投与症例数 61 例（0.01 %群：22 例、0.03 %群：20 例、0.1 %群：19 例）全例が安全性解析対象とされ、対象選択・除外基準違反（前治療に副腎皮質ステロイド剤及び免疫抑制剤を投与）3 例、併用薬違反（抗アレルギー薬を新規投与）1 例、投与期間不十分（有害事象＜投与部位熱感・眼痛＞により 2 日間で投与中止）1 例を除く 56 例（0.01 %群：20 例、0.03 %群：18 例、0.1 %群：18 例）が有効性解析対象とされた。なお、有効性解析対象のうち春季カタル例は各群 8 例（0.01 %群：40 %＜8/20 例＞、0.03 %群：44 %＜8/18 例＞、0.1 %群：44 %＜8/18 例＞）であった。

有効性評価項目である臨床所見合計スコア[‡]の投与前から最終時（4 週間後又は中止時）までの変化量（平均値±標準偏差）は、0.01 %群：-6.3±5.3、0.03 %群：-5.6±3.6、0.1 %群：-6.4±5.8（ベースライン値は、それぞれ 9.7±5.9、8.4±4.0、9.6±5.6）、このうち春季カタル例では 0.01 %群：-11.3±4.8、0.03 %群：-7.0±4.4、0.1 %群：-7.3±6.7（ベースライン値は、それぞれ 15.8±4.0、10.8±3.3、11.0±6.7）であった。

有害事象は、0.01 %群：77.3 %（17/22 例 31 件）、0.03 %群：80.0 %（16/20 例 31 件）、0.1 %群：84.2 %（16/19 例 28 件）に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。副作用は 0.01 %群：68.2 %（15/22 例 22 件）、0.03 %群：80.0 %（16/20 例 26 件）、0.1 %群：84.2 %（16/19 例 25 件）に認められ、内訳は下表のとおりであった。

表 投与群別の副作用発現例数

症状	投与群（評価例数）		
	0.01 %群（22 例）	0.03 %群（20 例）	0.1 %群（19 例）
投与部位刺激感	8 例	7 例	6 例
投与部位熱感	9 例	12 例	12 例
眼痛	1 例	2 例	1 例
羞明	1 例	1 例	-
流涙	-	2 例	-
眼の乾燥感	1 例	2 例	2 例
眼精疲労	-	-	1 例
角膜疱疹（ヘルペス）	1 例	-	-
眼瞼そう痒感	1 例	-	1 例
霰粒腫	-	-	1 例
顔面熱感	-	-	1 例
計	22 例	26 例	25 例

臨床検査値異常変動は 0.01 %群：0 %（0/22 例）、0.03 %群：20.0 %（4/20 例 9 件）、0.1 %群：10.5 %（2/19 例 3 件）に認められ、このうち 0.03 %群：5.0 %（1/20 例 4 件、白血球増多・好中球増多・リン

[‡] 眼瞼結膜（充血、浮腫、濾胞、乳頭）、眼球結膜（充血、浮腫）、輪部、角膜（潰瘍、びらん）の 9 項目について治験責任医師等の観察による臨床所見の程度をスコア化（なし：0、軽度：1、中等度：2、高度：3）し、合計した。

パ球減少・単球増多各1件)、0.1%群:5.3%(1/19例1件、単球増加)が副作用とされたが、いずれも軽度であった。

有害事象による中止は0.01%群3例(投与部位熱感/眼瞼そう痒感・投与部位熱感・蕁麻疹各1例)、0.03%群1例(投与部位熱感/眼痛)、0.1%群1例(眼痛)に認められ、いずれも投与中止後に回復したが、蕁麻疹1件を除いて因果関係が否定されなかった。

以上より申請者は、春季カタル及び通年性アレルギー性結膜炎に対する本剤の有効性が示唆されたが、一方で投与眼部の刺激感が高頻度で発現することが明らかとなった旨を説明した。

2) 濃度設定試験 (5.3.5.1-2: AC03 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

10歳以上の春季カタル及び中等症以上の通年性アレルギー性結膜炎患者(目標症例数各群50例、計200例)を対象に、本剤0.01%、0.03%又は0.1%を1日4回4週間反復点眼投与した時の有効性及び安全性を検討するため無作為化二重盲検プラセボ対照群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤0.01%、0.03%、0.1%又はプラセボを両眼又は片眼に1回1滴ずつ1日4回(朝、昼、夕、就寝前)4週間連日投与とされた。なお、治療群の割付に際し、診断(春季カタルでアトピー性皮膚炎合併例及び非合併例、通年性アレルギー性結膜炎でアトピー性皮膚炎合併例及び非合併例)及び実施医療機関を割付因子とした最小化法が用いられた(薬物動態については「(i)臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

総投与症例数215例(0.01%群:54例、0.03%群:54例、0.1%群:53例、プラセボ群:54例)全例が安全性解析対象とされ、対象選択・除外基準違反(開始前からの副腎皮質ステロイド剤(全身投与)継続使用)1例を除く214例(0.01%群:54例、0.03%群:54例、0.1%群:52例、プラセボ群:54例)が有効性解析対象 Full Analysis Set (FAS) とされた。さらに治験薬投与不完全9例、主要評価眼の観察不適切10例、併用禁止薬又は併用禁止療法違反4例(いずれも重複あり)の18例を除く196例(0.01%群:51例、0.03%群:51例、0.1%群:47例、プラセボ群:47例)が Per Protocol Set (PPS) とされた。なお、FASのうち春季カタル例は67例(0.01%群:31.5%<17/54例>、0.03%群:31.5%<17/54例>、0.1%群:32.7%<17/52例>、プラセボ群:29.6%<16/54例>)であった。

主要評価項目はFASにおける臨床所見合計スコア[§]の開始時から最終時(4週後又は中止時)までの変化量及び最終時(4週後又は中止時)での自覚症状の改善度^{**}の2項目とされ、プラセボ群との比較において両項目で統計学的有意差が見られた群のみ効果が検証されたものと判断することとされた。臨床所見合計スコアの変化量(平均値±標準偏差)は0.01%群:-3.9±3.4、0.03%群:-4.5±4.0、0.1%群:-5.3±4.7、プラセボ群:-1.6±3.8であり(ベースライン値は、それぞれ9.7±5.6、9.2±4.1、9.7±4.9、9.4±4.9)、各群ともにプラセボ群に対して統計学的に有意な低下を認めた(それぞれ、p=0.007、p=0.001及びp<0.001、Dunnnett型多重比較^{††})。春季カタル例における臨床所見合計スコアの変化量(平均値±標準偏差)は、0.01%群:-5.9±4.4、0.03%群:-5.4±5.1、0.1%群:-8.4±6.2、

[§] 眼瞼結膜(充血、腫脹、濾胞、乳頭、巨大乳頭)、眼球結膜(充血、浮腫)、輪部(トランタス斑、腫脹)、角膜(上皮)の10項目について治験責任医師等の観察による臨床所見の程度をスコア化(なし:0、軽度:1、中等度:2、高度:3)し、合計した。

^{**} 被験者(代諾者)が以下の7段階(1とても良くなった 2良くなった 3少し良くなった 4変わらない 5少し悪くなった 6悪くなった 7とても悪くなった)で判定した。

^{††} 臨床所見合計スコアの変化量は連続量に対するDunnnett型多重比較を、自覚症状の改善度は順序データに対するDunnnett型多重比較を用いた。

プラセボ群：-0.9±5.8であった（ベースライン値は、それぞれ15.4±5.7、12.8±3.1、14.1±5.1、14.0±4.9、p値は、それぞれ、p=0.027、p=0.057及びp=0.001、Dunnnett型多重比較）。最終時（4週後又は中止時）での自覚症状の改善度は下表のとおりであり、各群ともにプラセボ群に対して統計学的に有意な改善を示した（0.01%群：p<0.001、0.03%群：p=0.001、0.1%群：p<0.001、Dunnnett型多重比較）。春季カタル例においても、各群ともにプラセボ群に対して統計学的に有意な改善を示した（それぞれ、p=0.005、p=0.020及びp<0.001、Dunnnett型多重比較）。

表 最終時における自覚症状の改善度

	自覚症状の改善度							合計
	とても良くなった	良くなった	少し良くなった	変わらない	少し悪くなった	悪くなった	とても悪くなった	
0.01%群	10 (3)	20 (7)	14 (5)	7 (1)	3 (1)	-	-	54 (17)
0.03%群	11 (5)	16 (6)	14 (3)	10 (1)	-	1	2 (2)	54 (17)
0.1%群	10 (7)	20 (8)	13 (1)	6 (1)	-	1	1	51 (17)
プラセボ群	4 (1)	6 (1)	10 (2)	18 (4)	4 (1)	4 (3)	3 (2)	49 (14)

例数（うち春季カタル例）

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、0.01%群：79.6%（43/54例96件）、0.03%群：85.2%（46/54例111件）、0.1%群：77.4%（41/53例101件）、プラセボ群53.7%（29/54例59件）に認められた。死亡例はなく、重篤な有害事象は、0.1%群に胃腸炎が1件認められたが、因果関係は否定され、入院加療により回復した。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は0.01%群：68.5%（37/54例65件）、0.03%群：75.9%（41/54例85件）、0.1%群：73.6%（39/53例77件）、プラセボ群：29.6%（16/54例22件）に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

臨床検査値異常変動は0.01%群：13.0%（7/54例13件）、0.03%群：11.1%（6/54例10件）、0.1%群：13.2%（7/54例15件）、プラセボ群9.3%（5/54例13件）に出現し、このうち0.1%群2例5件（好中球増加・リンパ球減少・AST上昇・LDH上昇・γ-GTP上昇各1件）、プラセボ群1例1件（AST上昇）が副作用とされたが、いずれも軽度であった。

有害事象による中止は0.01%群1例（眼部刺激感/霧視）、0.03%群6例（眼部刺激感3例、流涙/視力低下・眼部刺激感/結膜充血/結膜浮腫/眼瞼浮腫・喘息/鼻炎各1例）、0.1%群4例（眼部刺激感2例、眼部刺激感/羞明/流涙/眼の充血・結膜充血各1例）、プラセボ群4例（眼部刺激感・眼瞼炎・眼の異物感/流涙/眼瞼そう痒感・動悸各1例）に認められ、眼瞼炎、動悸・喘息、鼻炎以外の事象は因果関係が否定されなかった。

以上より申請者は、春季カタル及び通年性アレルギー性結膜炎に対して本剤0.1%がより高い有効性を示す傾向が示唆された一方、安全性については各濃度で明らかな差は認められないことから、本剤の至適濃度として0.1%が妥当と考えられる旨を説明した。

表 投与群別の主な副作用発現例数

	投与群			
	0.01%群	0.03%群	0.1%群	プラセボ群
例数	54例	54例	53例	54例
眼部刺激感	36例	40例	36例	11例
麦粒腫	-	-	1例	-
流涙	3例	4例	2例	2例
羞明	-	2例	2例	
眼の乾燥感	1例	2例	2例	1例
眼球重感	-	1例	2例	2例
顔面熱感	1例	-	-	-

3) 点眼回数検討試験 (5.3.5.1-3 : AC05 <20 年 月~20 年 月>)

10歳以上の春季カタル及び中等症以上の通年性アレルギー性結膜炎患者（目標症例数各群50例、計100例）を対象に、本剤0.1%を1日2回又は1日4回4週間反復点眼投与した時の有効性及び安全性を検討するため無作為化非盲検群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤0.1%を両眼又は片眼に1回1滴ずつ、1日2回（朝、夕）又は4回（朝、昼、夕、就寝前）4週間連日投与とされた。なお、治療群の割付に際し、診断（春季カタルでアトピー性皮膚炎合併例及び非合併例、通年性アレルギー性結膜炎でアトピー性皮膚炎合併例及び非合併例）及び実施医療機関を割付因子とした最小化法が用いられた（薬物動態は「i）臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

総投与症例数118例（1日2回群：58例、1日4回群：60例）全例が安全性解析対象とされ、前治療薬中止前に口頭同意のみが取得され、文書による同意が取得されていなかった1例を除く117例（1日2回群：57例、1日4回群：60例）が有効性解析対象（FAS）とされた。さらに、併用薬違反10例、投与期間違反7例、投与回数違反2例（重複有り）の17例を除く100例（1日2回群：46例、1日4回群：54例）がPPSとされた。なお、有効性解析対象のうち春季カタル例は61例（1日2回群：52.6%<30/57例>、1日4回群：51.7%<31/60例>）であった。

主要評価項目であるFASにおける臨床所見合計スコアの開始時から最終時（4週間又は中止時）までの変化量（平均値±標準偏差）は、1日2回群：-5.8±4.0、1日4回群：-6.3±4.1（ベースライン値は、それぞれ11.5±4.5、11.9±4.7）であり、両群間に統計学的な有意差は認められなかった（p=0.470、2標本t検定）。なお、春季カタル例における臨床所見合計スコアの変化量（平均値±標準偏差）は1日2回群：-6.1±4.5、1日4回群：-7.3±4.5（ベースライン値は、それぞれ13.6±4.7、14.6±4.5）であり、両群間に統計学的な有意差は認められなかった（p=0.302、2標本t検定）。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、1日2回群：75.9%（44/58例84件）、1日4回群：93.3%（56/60例109件）に認められ、1日2回群に比べて1日4回群の発現率は統計学的に有意に高かった（p=0.010、Fisherの直接確率計算法）。死亡例はなく、重篤な有害事象は、1日4回群に伝染性膿痂疹が1件認められたが、因果関係は否定され、入院加療により回復し治験薬投与を完了した。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は1日2回群：72.4%（42/58例72件）（眼部刺激感60件、眼充血2件、単純ヘルペス性眼瞼炎・眼乾燥NOS・眼脂・流涙増加・点状角膜炎・熱感・咽喉頭疼痛・

咽頭感覚鈍麻各 1 件)、1 日 4 回群 : 91.7 % (55/60 例 88 件) (眼部刺激感 79 件、眼充血 2 件、眼精疲労・流涙増加・羞明・点状角膜炎・閃輝性融解・眼部不快感・咽喉頭疼痛各 1 件) に認められ、1 日 2 回群に比べて 1 日 4 回群の発現率は統計学的に有意に高かった ($p=0.008$ 、Fisher の直接確率計算法)。

臨床検査値異常変動は 1 日 2 回群 : 3.4 % (2/58 例 3 件)、1 日 4 回群 : 5.0 % (3/60 例 4 件) に認められ、このうち 1 日 2 回群の 1 例 2 件 (好中球減少及び単球増加) が副作用とされたが、いずれも軽度であった。

有害事象による中止は 1 日 2 回群 : 4 例 (眼部刺激感 3 例、眼部刺激感/点状角膜炎/咽喉頭疼痛 1 例)、1 日 4 回群 : 2 例 (眼部刺激感/流涙増加 1 例、眼部刺激感 1 例) に認められ、全例で回復又は軽快したが、いずれの事象も因果関係が否定されなかった。

以上より申請者は、本剤 0.1 % の標準点眼回数としては、1 日 4 回点眼と同程度の有効性を示し、かつ安全性がより高いと考えられる 1 日 2 回点眼が適切であると考えを説明した。

また、これまでの臨床試験成績等より、本剤の有効性については春季カタル等の重症例でより治療効果が高い傾向があり、安全性については眼部刺激感が高頻度に発現するが、軽症例に比べ春季カタル等の重症例の方がその発現率が低いこと等が示されたこと (「審査の概略、(3) 安全性について」の項参照)、さらに、一般的に通年性アレルギー性結膜炎の多くは既存治療でコントロール可能であるが、春季カタルでは既存治療の充足度は低いこと等を考慮し、本剤のリスク・ベネフィットを総合的に評価した結果、より重症である春季カタルにおいて本剤の臨床的価値・存在意義がより高いと考えられたため、申請者は、第Ⅲ相試験以降の開発においては適応症を「抗アレルギー薬で効果不十分の春季カタル」に絞ることが適切と判断した旨を説明した。

(3) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : AC09 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

抗アレルギー剤で効果不十分な 6 歳以上の春季カタル患者 (目標症例数各群 25 例、計 50 例) を対象に、本剤 0.1 % を 1 日 2 回 4 週間反復点眼投与した時の有効性及び安全性を検討するため無作為化二重盲検プラセボ対照群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 0.1 % またはプラセボを両眼又は片眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回 (朝、夕) 4 週間連日投与とされた。なお、治療群の割付に際し、アトピー性皮膚炎合併の有無及び実施医療機関を割付因子とした最小化法が用いられた (薬物動態については「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

総投与症例数 56 例 (本剤群 : 28 例、プラセボ群 : 28 例) 全例が安全性及び有効性解析対象 (FAS) とされ、併用薬違反 2 例を除く 54 例 (本剤群 : 27 例、プラセボ群 : 27 例) が PPS とされた。

主要評価項目である FAS における臨床所見合計スコアの開始時から最終時 (4 週間又は中止時) までの変化量 (平均値±標準偏差) は、本剤群 : -5.6 ± 5.1 、プラセボ群 : -0.1 ± 4.5 (ベースライン値は、それぞれ 15.3 ± 4.9 、 17.1 ± 4.5) であり、本剤群はプラセボ群に比べて統計学的に有意な低下を認めた ($p < 0.001$ 、2 標本 t 検定)。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤群 : 60.7 % (17/28 例 24 件)、プラセボ群 : 53.6 % (15/28 例 24 件) に認められ、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は本剤群 : 46.4 % (13/28 例 16 件) (眼部刺激感 14 件、ヘル

ペス性角膜炎・咽喉刺激感各 1 件)、プラセボ群 : 17.9 % (5/28 例 7 件) (眼部刺激感 3 件、麦粒腫・眼刺激・発疹 (眼部)・発疹 (眼以外) 各 1 件) に認められた。

臨床検査値異常変動はプラセボ群のみに 4 例 6 件認められたが、いずれも因果関係は否定された。

有害事象による中止は本剤群 : 1 例 (ヘルペス性角膜炎)、プラセボ群 : 4 例 (視力低下 3 件、眼周囲皮疹 1 件) に認められ、ヘルペス性角膜炎及び眼周囲皮疹の因果関係は否定されなかったが、全例で回復又は軽快した。

以上より申請者は、本剤 0.1%1 日 2 回点眼の春季カタルに対する有効性が検証され、安全性は容認し得るものとする旨を説明した。

(4) 長期投与試験

1) 第Ⅱ相継続投与試験 (5.3.5.2-3.4 : AC04 <20■■年■■月~20■■年■■月 (継続中) >)

春季カタル及び通年性アレルギー性結膜炎を対象とした AC02、AC03 又は AC05 試験に組み入れられた患者のうち継続治療を希望する患者 (目標症例数最大 360 例) を対象に、本剤 0.1 %を長期点眼投与した時の安全性及び有効性を検討するため非盲検非対照試験を実施中であり、中間報告 (2007 年 7 月カットオフ) が提出された。なお、対象患者のうち通年性アレルギー性結膜炎患者については 20■■年■■月■■日に改訂された実施計画書第 4 版において 20■■年■■月■■日までに本剤の投与・観察を終了することとされた。

用法・用量は、本剤 0.1 %を両眼又は片眼に 1 回 1 滴ずつ 1 日 2 回 (朝、夕又は就寝前) 又は 1 日 4 回 (朝、昼、夕、就寝前) 投与で開始され、症状により 1 日 4 回を上限に点眼回数を増減可とされた。また、症状により本剤の休薬及び再開も可とされた (薬物動態は「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

2007 年 7 月 31 日までに、AC02、AC03 又は AC05 試験から 167 例 (春季カタル 106 例、通年性アレルギー性結膜炎 61 例) が本試験に登録され (前試験での投与群は下表のとおり)、全例に治験薬が投与され、全例が安全性及び有効性解析対象とされた。

表 前試験における投与群

試験番号	AC02			AC03				AC05	
	0.01 %	0.03 %	0.1 %	プラセボ	0.01 %	0.03 %	0.1 %	0.1 %	0.1 %
1 日の点眼回数	4 回	4 回	4 回	4 回	4 回	4 回	4 回	2 回	4 回
春季カタル症例数	4	2	2	10	14	13	11	24	26
通年性アレルギー性結膜炎症例数	3	3	-	8	4	8	7	15	13

前試験終了から本試験投与開始までの期間 (平均値±標準偏差) は、AC02 試験 (14 例) : 492.6±203.9 日、AC03 試験のプラセボ群 (18 例) : 78.0±61.5 日、本剤群 (57 例) : 58.4±31.6 日、AC05 試験 (78 例) : 6.8±28.7 日であった。投与中止例は春季カタル例では 71/106 例あり、主な理由は症状の寛解、改善 (30 例)、被験者・代諾者からの治験参加撤回 (19 例)、定期来院困難 (15 例)、既存療法による治療可能 (7 例)、有害事象 (5 例)、症状の悪化又は改善せず (4 例) 等であった。通年性アレルギー性結膜炎例では 61 例全例が投与を中止したが、多くは本剤の開発方針変更によるものであり (38 例)、その他の理由は被験者・代諾者からの治験参加撤回 (16 例)、定期来院困難 (11 例)、症状

の寛解、改善（6例）、症状の悪化又は改善せず（3例）等であった。

本試験の投与・観察期間（平均値±標準偏差）は 892±525 日（うち春季カタル例では 1132±488 日、最長 1890 日）、被験者の年齢構成は 10-15 歳：34.7%（58 例）、16-19 歳：13.2%（22 例）、20-29 歳：28.1%（47 例）、30-39 歳：12.0%（20 例）、40-49 歳：3.6%（6 例）、50 歳以上：8.4%（14 例）、このうち春季カタル例では 10-15 歳：51.9%（55 例）、16-19 歳：16.0%（17 例）、20-29 歳：20.8%（22 例）、30-39 歳：7.5%（8 例）、40-49 歳：3.8%（4 例）、50 歳以上：0.0%（0 例）であった。春季カタル例における臨床所見合計スコアの開始時から最終時（268 週後又は中止時）までの変化量（平均値±標準偏差）は、-6.7±5.8（ベースライン値：11.2±5.6）、最終時の自覚症状の改善率は 74.5%（79/106 例）であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 92.2%（154/167 例 878 件）に認められた。死亡例は 1 例（急性膵炎）であり本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 10 例 11 件（アトピー性皮膚炎 2 件、緑内障・気胸・橈骨骨折・急性扁桃炎・カポジ水痘様発疹症・視力低下・鎖骨骨折・虫垂炎・胸痛各 1 件）に認められ、このうち緑内障の 1 例のみ因果関係が否定されず、投与中止、手術により回復した。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 55.1%（92/167 例 154 件）（2 件以上発現した眼部の事象は、眼部刺激感 93 件、眼乾燥 10 件、麦粒腫 9 件、霰粒腫 8 件、ヘルペス眼感染・流涙増加・羞明各 3 件、結膜炎・アデノウイルス結膜炎各 2 件、眼部以外の事象は、感覚減退・咽喉刺激感・鼻部不快感・接触性皮膚炎各 1 例）に認められた。高度の事象は眼部刺激感 3 件、ヘルペス眼感染 1 件、緑内障 1 件、眼圧上昇 1 件であり、中等度の事象は 48 件であった。

臨床検査値異常変動は 69 例 156 件に認められ、そのうち 2 例（好中球増加・血中尿酸増加各 1 件）は因果関係が否定されなかったこと、有害事象による中止は 8 例（眼圧上昇 3 例、視力低下・ヘルペス眼感染・緑内障・眼部刺激感/感覚減退・急性膵炎（上記死亡例と同一症例）各 1 例）であり、ヘルペス眼感染・緑内障・眼部刺激感/感覚減退・眼圧上昇各 1 例は因果関係が否定されなかったことより申請者は、本剤の長期投与（最長 268 週）において効果の減弱は認められず、眼部感染症に注意を要するものの、忍容性に大きな問題は認められないと考える旨を説明した。

2) 第Ⅲ相継続投与試験（5.3.5.2-2.4：AC10 <20■■年■■月～20■■年■■月（継続中）>）

AC09 試験に組み入れられた患者のうち、継続治療を希望する春季カタル患者（目標症例数最大 50 例）を対象に、本剤 0.1% を長期点眼投与した時の安全性及び有効性を検討するため非盲検非対照試験を実施中であり、中間報告（2007 年 7 月カットオフ）が提出された。

用法・用量は、本剤 0.1% を両眼又は片眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 2 回（朝、夕又は就寝前）投与で開始され、症状悪化もしくは効果不十分と治験責任医師が判断した場合には 1 日 4 回を上限に点眼回数を増減可とされた。また、症状により本剤の休薬及び再開も可とされた（薬物動態については「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

AC09 試験の登録例 56 例のうち 52 例が本試験に登録され、全例に治験薬が投与され、全例が安全性及び有効性解析対象とされた。前試験である AC09 試験での投与群は本剤群 48.1%（25 例）、プラセボ群 51.9%（27 例）、前試験終了からの本試験投与開始までの期間（平均値±標準偏差）は本剤群

39±26日、プラセボ群42±39日であった。投与中止例は40.4% (21/52例)あり、主な理由は症状の寛解、改善又は安定、既存療法による治療可能(12例)、症状の悪化又は改善せず(5例)、被験者・代諾者からの治験参加撤回(3例)等であった。本試験の投与・観察期間(平均値±標準偏差)は814±262日、最長1098日、被験者の年齢構成は6-9歳:28.8%(15例)、10-15歳:26.9%(14例)、16-19歳:11.5%(6例)、20-29歳:21.2%(11例)、30-36歳:11.5%(6例)であった。

有効性の評価項目である臨床所見合計スコアの開始時から最終時(148週後又は中止時)までの変化量(平均値±標準偏差)は、-7.6±6.1(ベースライン値:13.5±4.6)、最終時の自覚症状の改善率は72.5%(37/51例)であった。

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は88.5%(46/52例263件)に認められた。死亡例は無く、重篤な有害事象は3例3件(ブドウ球菌性敗血症・喘息・胃腸炎各1件)に認められたが、いずれも入院治療により回復し、本剤との因果関係は否定された。

副作用(臨床検査値異常変動を含む)は44.2%(23/52例37件)(眼部刺激感23件、霰粒腫3件、麦粒腫3件、単純ヘルペス眼感染・ヘルペス性角膜炎・角膜混濁・視力低下・前房のフレア・前房内細胞・咽喉刺激感1件)に認められたが、眼部刺激感・単純ヘルペス眼感染・ヘルペス性角膜炎・視力低下各1例(中等度)以外はすべて軽度で回復又は軽快した。

臨床検査値異常変動は26例55件認められたが、白血球数減少1件を除き因果関係は否定された。

有害事象による中止はなかったが、5例(眼刺激・霰粒腫・単純ヘルペス眼感染/ヘルペス性角膜炎・頭痛/悪心・視力低下各1例)で休薬され、そのうち眼刺激、霰粒腫及び単純ヘルペス眼感染/ヘルペス性角膜炎の各1例については因果関係が否定されなかった。

以上より申請者は、本剤の長期投与(最長148週)において効果の減弱は認められず、眼部感染症に注意を要するものの、忍容性に大きな問題は認められないと考える旨を説明した。

<審査の概略>

(1) 春季カタルにおける有効性評価の妥当性について

機構は、春季カタルに特徴的な眼瞼結膜の巨大乳頭、角膜所見等に重点を置かず、各臨床所見の合計スコアを第Ⅲ相試験(AC09)における有効性の主要評価項目としたことの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、春季カタルの特徴的な所見は眼瞼結膜の巨大乳頭及びそれに伴う角膜障害であるが、これら以外にも結膜の充血、浮腫、乳頭形成、輪部結膜の腫脹、堤防隆起などアレルギー炎症反応に起因する多くの所見が出現し、患者によって様ではないことから、当該疾患に対する薬効評価に際しては、巨大乳頭の推移に着目するとともに、眼表面でのアレルギー炎症反応全体に対する効果を総合的に判断することが適切であると考えられること、また、第Ⅲ相試験で用いた臨床所見合計スコアは、多様な症状を呈するアレルギー性結膜疾患全般に対する臨床評価を可能とすることを目的として日本眼科アレルギー研究会小委員会により作成された「アレルギー性結膜疾患の臨床評価基準」に基づくものであり(「アレルギー性結膜疾患の新しい臨床評価機運と重症度分類」医薬ジャーナル2001)、眼瞼結膜(充血、腫脹、濾胞、乳頭、巨大乳頭)、眼球結膜(充血、浮腫)、輪部(トランタス斑、腫脹)、角膜(上皮)の主要10所見をそれぞれ3段階にグレード分類し、各グレードごとに標準写真を

提示することにより客観的かつ定量的な評価が可能となるよう配慮されていることから、当該基準を主要評価項目としたことは妥当であったと判断していると説明した。

機構は、臨床所見合計スコアとこれを構成する各臨床所見スコアとの相関性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験の有効性解析対象例 56 例の臨床所見合計スコアの変化量と各臨床所見変化量の相関性をピアソン相関係数及び散布図に基づき検討した結果、ピアソン相関係数については、眼瞼結膜充血：0.810、眼瞼結膜腫脹：0.758、眼瞼結膜濾胞：0.660、眼瞼結膜乳頭：0.334、眼瞼結膜巨大乳頭：0.569、眼瞼結膜充血：0.768、眼球結膜浮腫：0.668、輪部トランタス斑 0.500、輪部腫脹：0.563、角膜上皮：0.698 であり、散布図については、眼瞼結膜乳頭及び輪部トランタス斑以外の各所見においてはそのスコアの増加に伴い合計スコアも増加する傾向がみられたことから、眼瞼結膜乳頭及び輪部トランタス斑を除く各所見については程度の差はあるものの合計スコアへの寄与が示唆されていると考える旨を説明した。また申請者は、輪部トランタス斑については組み入れ時点で症状を持たない症例が大部分（40/56 例）であったため、合計スコアとの明らかな関連が示されなかったものと考えられること、また、眼瞼結膜乳頭については、乳頭所見及び巨大乳頭所見は連続した一連のスコアになっており、巨大乳頭所見の消退が得られて初めて乳頭所見の推移が評価可能となるため、巨大乳頭所見が消失（スコア 0）にまで至らない症例が多かった（49/56 例）本試験では、眼瞼結膜乳頭の改善までは至らず、合計スコアとの相関性が低くなったと考えられる旨を説明した。

機構は、眼瞼結膜の巨大乳頭は春季カタルに特徴的な所見であるとともに、重篤な角膜障害を惹起し失明に至る恐れもあるため、治療においては当該所見の改善が重視されていることを踏まえると、春季カタルに対する薬効評価においても眼瞼結膜巨大乳頭の評価に重点を置くことを考慮すべきではないかと考えるが、第Ⅲ相試験では主要評価項目である臨床合計スコアについてプラセボ群に対する本剤群の優越性が検証されていることに加え、臨床所見合計スコアの変化量と眼瞼結膜巨大乳頭スコアの変化量に正の相関が認められ、合計スコアが改善したにもかかわらず巨大乳頭スコアが悪化した症例はプラセボ群の 1 例のみであったこと、副次評価においても眼瞼結膜巨大乳頭スコア変化量（中央値 [第 1 四分位点～第 3 四分位点]）は、本剤群：-1.0 [-2.0～0.0]、プラセボ群：0.0 [0.0～0.0] であり、プラセボ群に対し本剤群は有意な改善を示していること（ $p < 0.001$ 、Mann-Whitney の U 検定（ベースライン値は、それぞれ 2.0 [2.0～3.0]、3.0 [2.0～3.0]））などから、本剤の有効性は確認されているものと判断した。

（2）本剤の用法・用量について

1）濃度設定の妥当性について

機構は、濃度設定試験（AC03）において 0.01、0.03 及び 0.1%の有効性に大きな差異は認められていないこと、AC03 試験にはアレルギー性結膜炎患者も含まれていることから、春季カタル患者に対する本剤の至適濃度を 0.1%と設定することの妥当性について、春季カタル患者での部分集団解析結果も踏まえて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、濃度設定試験（AC03）について春季カタル患者での部分集団解析を行った結果、①有効性の主要評価項目の 1 つである臨床所見合計スコアの変化量（平均値±標準偏差）は、0.01 %群（17

例) : -5.9 ± 4.4 、0.03 %群 (17 例) : -5.4 ± 5.1 、0.1 %群 (17 例) : -8.4 ± 6.2 、プラセボ群 (16 例) : -0.9 ± 5.8 であり、実薬群間で統計学的な有意差は認められないものの 0.1%群の変化量が最も大きく、この傾向は全体集団での成績 (0.01 %群 : -3.9 ± 3.4 、0.03 %群 : -4.5 ± 4.0 、0.1 %群 : -5.3 ± 4.7 、プラセボ群 : -1.6 ± 3.8) と比べてもより顕著であったこと、②同様に主要評価項目である自覚症状の改善度をもとに自覚症状の改善率 (「良くなった」以上の割合) を検討したところ、0.01 %群 : 58.8% (10/17 例)、0.03 %群 : 64.7% (11/17 例)、0.1 %群 : 88.2% (15/17 例)、プラセボ群 : 14.3% (2/14 例) であり、0.1%群で高い改善率が示されたこと、③春季カタルに特徴的な所見である眼瞼結膜の巨大乳頭スコアの変化量 (中央値 [第 1 四分位点~第 3 四分位点]) は、0.01 %群 (16 例) : -1.0 [$-1.0 \sim 0.0$]、0.03 %群 (13 例) : 0.0 [$-1.0 \sim 0.0$]、0.1 %群 (14 例) : -1.0 [$-2.0 \sim 0.0$]、プラセボ群 (13 例) : 0.0 [$0.0 \sim 0.0$] であり、0.01 % 群及び 0.1% 群でプラセボ群に対し統計学的な有意差 (0.01 %群 $p=0.046$ 、0.1 %群 $p=0.013$ 、順序データに対する Dunnett 型多重比較) を認めたこと、④春季カタル例における有害事象及び副作用発現率は 0.01 %群でそれぞれ 70.6 % (12/17 例) 及び 47.1 % (8/17 例)、0.03 %群で 82.4 % (14/17 例) 及び 70.6 % (12/17 例)、0.1 %群で 70.6 % (12/17 例) 及び 58.8 % (10/17 例)、プラセボ群で 62.5 % (10/16 例) 及び 18.8 % (3/16 例) であり、濃度依存性は認められなかったことなどを勘案すると、春季カタルに対する至適濃度として 0.1%を選択したことは妥当であるとする旨を説明した。

機構は、現時点では 0.1%を至適濃度とすることに大きな問題はないと考えるが、0.01、0.03 及び 0.1%の点眼液を 1 日 1 回単回投与した第 I 相試験 (301) では点眼液の濃度に依存して血中濃度が上昇する傾向がみられていることから (「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)、製造販売後において使用実態下における血中濃度も踏まえ、本剤の安全性及び有効性について確認する必要があると考える。

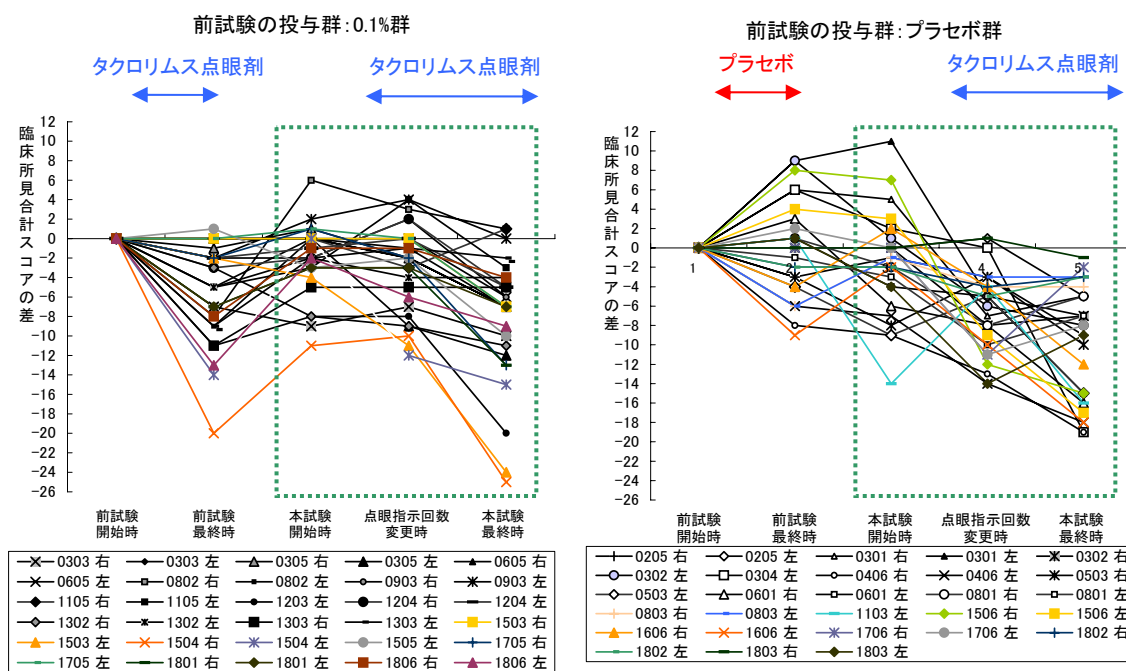
2) 点眼回数について

機構は、後期第 II 相点眼回数試験 (AC05) における春季カタル部分集団での臨床所見合計スコアの投与開始時から最終時の変化量 (平均値 \pm 標準偏差) は、1 日 2 回投与群 -6.1 ± 4.5 、1 日 4 回投与群 -7.3 ± 4.5 と両群間の差は僅かであり、自覚症状の改善度についても 1 日 2 回投与群 73.3 %、1 日 4 回投与群 71.0 % と差が認められていないことから、用法・用量に適宜増減の規定を設けることが妥当と判断した根拠を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、春季カタルは季節的要因により症状が変動することが知られており、既存のステロイド点眼薬ではこのような季節的な症状増悪に対して点眼回数を適宜増減することにより対応していることを参考に、第 III 相継続投与試験 (AC10) は 1 日 2 回点眼で投与開始後、担当医師の判断により症状に応じて 1 日 4 回を限度として点眼回数を適宜増減できる条件で実施したところ、2007 年 7 月時点で、52 例中 31 例 58 眼が 1 日 3 回以上に点眼回数が増えられ、下図のとおり、点眼回数増加後に多くの症例で臨床合計スコアの改善が認められていること、点眼回数が 1 日 3 回以上に増加された症例 31 例 (増量群) と観察期間を通じて 1 日 2 回以下であった症例 21 例 (非増量群) で有害事象及び副作用発現率を比較したところ、下表のとおり、有害事象発現率については非増量群に比べ増量群で高かったものの、副作用発現率については両群で同程度であり、点眼回数の増加によって特に安全性上

の問題が生じることはないと考えられること、また、増量群と非増量群で被験者背景を比較したところ、より症状の重い被験者で点眼回数が増やされる傾向があり、増量理由の多くは「症状の悪化又は効果不十分」であったこと等を勘案すると、医師の判断により症状に応じて点眼回数を調節することは妥当と考える旨を説明した。なお、本剤の臨床試験では1日4回を越える投与経験がないことから、上限の設定が必要と判断し、現行の適宜増減に係る規定について、1日4回を上限に適宜増減する旨に改めることが併せて回答された。

機構は、第Ⅲ相継続投与試験では明確な増減基準は設定されておらず、点眼回数増加前後の有効性を厳密に比較することは困難であるものの、春季カタルにおいては季節的な症状増悪が予想されることを考慮すると、本剤の用法・用量に1日4回を上限として適宜増減の規定を設けることは了承し得ると考えるが、臨床試験における増量例は限られており、後期第Ⅱ相点眼回数試験(AC05)等では、1日4回投与群の血中本薬濃度は1日2回投与群に比べ高く、有害事象及び副作用発現率も1日4回投与群で有意に増加することが示されていることなども踏まえると、安易な増量や増量期間を漫然と継続することを避けるよう注意喚起する等の対策が少なくとも必要と考えられる。



点眼指示回数変更時：点眼指示回数が初めて1日3回以上に変更された日の直前の観察データ（変更日のデータを含む）
 本試験最終時：最終時の観察データ。ただし、点眼指示回数が1日2回以下に変更された場合は変更直前の観察データ（変更日のデータを含む）。中間評価5（2007年7月カットオフ）による。

図 点眼回数増加例における臨床所見合計スコアの試験開始時からの差

表 点眼回数増量の有無別の有害事象発現率

点眼指示回数		増量あり例		増量なし例	
例数		31		21	
		有害事象	副作用	有害事象	副作用
随伴症状		30 (96.8)	14 (45.2)	16 (76.2)	8 (38.1)
眼部随伴症状		24 (77.4)	14 (45.2)	11 (52.4)	8 (38.1)
症状分類	眼部刺激感	12 (38.7)	12 (38.7)	5 (23.8)	5 (23.8)
	眼部感染症	2 (6.5)	2 (6.5)	3 (14.3)	3 (14.3)
	その他の随伴症状	18 (58.1)	3 (9.7)	6 (28.6)	0
眼部以外の随伴症状		27 (87.1)	0	15 (71.4)	1 (4.8)
臨床検査値異常変動		16 (51.6)	0	10 (47.6)	1 (4.8)

(3) 安全性について

機構は、本剤投与後に高頻度に認められた眼部刺激感について、申請者に説明を求めた。

申請者は、前期第Ⅱ相探索的試験 (AC02)、後期第Ⅱ相濃度設定試験 (AC03)、後期第Ⅱ相点眼回数検討試験 (AC05) 及び第Ⅲ相試験 (AC09) を統合した解析 (通年性アレルギー性結膜炎例も含む全体集団についての解析) の結果、眼部刺激感の有害事象及び副作用発現率は、本剤群ではそれぞれ 71.5 % (263/368 例) 及び 71.2 % (262/368 例)、プラセボ群ではいずれも 17.1 % (14/82 例) であり、本剤群で副作用とされた眼部刺激感の代表的な症状及び発現率は、眼刺激 34.8 % (128/368 例)、眼部熱感 50.8 % (187/368 例)、眼痛 7.1 % (26/368 例)、流涙 8.2 % (30/368 例) であったこと、これらの症状の程度は多くは軽度であったが、高度の症状も眼刺激の 3.9 % (5/128 例)、眼部熱感の 5.9 % (11/187 例)、眼痛の 30.8 % (8/26 例)、流涙の 16.7 % (5/30 例) に認められたこと、眼部熱感は約半数 (49.7 % (93/187 例)) が投与継続中に回復したが、眼刺激の 61.0 % (78/128 例)、眼痛の 73.0 % (19/26 例)、流涙の 80.0 % (24/30 例) については 4 週間の投与終了時又は中止時以降まで継続し、未回復であった症例も眼部刺激感発現例全体で 7 % (18/262 例；後期第Ⅱ相点眼回数試験において眼部刺激感を発現し未回復のまま継続投与試験に参加 17 例、前期第Ⅱ相探索的試験において眼部刺激感を発現後来院せず追跡不能 1 例) 認められたこと、さらに診断別では通年性アレルギー性結膜炎例における眼部刺激感の発現率 (78.8 % (160/203 例)) よりも春季カタル例 (61.8 % (102/165 例)) の方が低く、春季カタルの中でも重症例ほど発現率が低い傾向 (軽症 76.8 % (40/52 例)、中等症 60.7 % (34/56 例)、重症 49.1 % (28/57 例)) が認められたことなどを説明し、本剤による眼部刺激感の発現率は高いものの、多くの被験者は「不快さがほとんどなく、日常生活に支障がない程度」であると報告しており、春季カタル患者での眼部刺激感による投与中止例は 165 例中 2 例 (通年性アレルギー性結膜炎患者では 203 例中 17 例) であったことなどから、眼部刺激感は春季カタル患者においては本剤投与の大きな支障にはならないものと考える旨を説明した。

機構は、本剤で想定される投与期間を説明するとともに、短期投与時と比較し長期投与時に発現率が上昇した事象、特徴的に認められた事象等について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、春季カタルの治療において本剤は抗アレルギー点眼剤による治療で十分な効果が得られない症例に速やかな症状の改善を期待して使用されるケースが多いと考えるものの、一方で既存治療による治療が極めて困難で高度の巨大乳頭を有するような重症患者や本剤の減量・中止後に症状の再

燃が懸念される患者に対しては長期的に使用されることが想定され、実際に本剤の後期第Ⅱ相継続投与試験（AC04）及び第Ⅲ相継続投与試験（AC10）の2007年7月時点における春季カタル例での平均投与期間（最長投与期間）はそれぞれ1131.9±488.1日（1890日）、813.6±261.5日（1098日）であることを踏まえると、一部の症例では本剤が長期にわたり投与される可能性があると考えられる旨を説明した。また申請者は、本剤の安全性（通年性アレルギー性結膜炎例を含む）について、短期試験（前期第Ⅱ相探索的試験（AC02）、後期第Ⅱ相濃度設定試験（AC03）、後期第Ⅱ相点眼回数検討試験（AC05）及び第Ⅲ相試験（AC09））の併合成績と長期継続試験（後期第Ⅱ相継続投与試験（AC04）及び第Ⅲ相継続投与試験（AC10））の併合成績を比較したところ、下表のとおり、短期試験と比べ長期継続試験における有害事象発現率は眼部刺激感を除き高くなっているが、副作用で比較した場合には眼部感染症以外に発現率が上昇した症状分類は認められないこと、眼部感染症については長期継続試験で発現率が上昇しているものの、結膜嚢内常在菌叢検査では異常変動を認めていないことなどから本剤の長期使用による易感染を示唆するものではなく、観察期間の長さに応じて発現件数が増加したものと考えられること、さらに本薬の血中濃度についても本剤の投与期間に依存して上昇する傾向は認められていないこと（「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要、審査の概略」の項参照）などから、本剤の長期投与時の安全性については眼部感染症の発現に注意を払う必要はあるものの、それ以外には大きな問題はないと考える旨を説明した。

表 試験を併合した有害事象の発現率

投与群	全事象			副作用		
	短期投与		長期継続	短期投与		長期継続
	本剤群	プラセボ群	本剤群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	368	82	219	368	82	219
有害事象†	296 (80.4)	44 (53.7)	200 (91.3)	274 (74.5)	21 (25.6)	115 (52.5)
眼部随伴症状	283 (76.9)	29 (35.4)	172 (78.5)	273 (74.2)	20 (24.4)	112 (51.1)
眼部刺激感	263 (71.5)	14 (17.1)	83 (37.9)	262 (71.2)	14 (17.1)	83 (37.9)
感染症	5 (1.4)	2 (2.4)	35 (16.0)	4 (1.1)	1 (1.2)	24 (11.0)
その他の随伴症状	71 (19.3)	18 (22.0)	121 (55.3)	49 (13.3)	7 (8.5)	31 (14.2)
眼部以外の随伴症状	62 (16.8)	18 (22.0)	165 (75.3)	7 (1.9)	1 (1.2)	4 (1.8)
感染症	30 (8.2)	7 (8.5)	114 (52.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他の随伴症状	36 (9.8)	12 (14.6)	137 (62.6)	7 (1.9)	1 (1.2)	4 (1.8)
臨床検査値異常変動	31 (8.4)	9 (11.0)	95 (43.4)	5 (1.4)	1 (1.2)	3 (1.4)

発現例数（発現率 [%]）

†: 随伴症状あるいは臨床検査値異常変動の発現が認められた被験者を有害事象発現例とした。タクロリムス群: タクロリムス点眼剤 0.01%, 0.03%, 0.1%のいずれかを投与された被験者群, プラセボ群: プラセボを投与された被験者群

機構は、長期継続投与試験（後期第Ⅱ相継続投与試験（AC04）及び第Ⅲ相継続投与試験（AC10））

において眼圧上昇が複数例に認められていることから、眼圧上昇と本剤の長期使用との関係について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、長期継続試験では、2007年7月までに「眼圧上昇」が16例25件、「緑内障増悪」が4例5件に認められている（通年性アレルギー性結膜炎例を含む）が、多くは治験薬継続中に回復したこと等により本剤との因果関係が否定されており、副作用とされたのは「眼圧上昇」1例1件と「緑内障増悪」1例1件であったこと、当該2例はいずれも緑内障合併例であり、治験責任医師等は本剤投与中に発現した事象であるため因果関係を完全に否定することはできないと判定しているものの、同時に緑内障の自然経過の可能性も指摘していることを説明し、症例の発現状況を勘案すると本剤が直接眼圧を上昇させる可能性は低いと推察されるが、緑内障合併例等の眼圧不安定な患者に対して本剤を長期間使用するには、本剤による影響も勘案しながら眼圧の変動に留意すべきと考える旨を説明した。

機構は、本剤による眼部刺激感発現率が高く、回復が遅延する症例も認められるため、製造販売後において忍容性に及ぼす影響、長期投与時の発現状況の推移等も含め、さらに検討を行う必要があると考える。また、長期投与時の安全性については、現時点では大きな問題は認められていないものと考えられるが、臨床試験において検討された症例数は限られていること、本薬は免疫抑制剤であり、血中への移行も認められていることなどから、医療現場に対して点眼投与時の情報のみならず本薬経口剤、静注剤及び軟膏剤の安全性データ等についても十分に情報提供し、重篤な副作用、感染症等の発現に留意して患者の状態を十分に観察しながら本剤を投与すべきであること、また、漫然と投与すべきではないこと等を注意喚起することが必要と考える。さらに、長期投与時の安全性については、製造販売後において本薬血中濃度との関連性も含めて引き続き検討する必要があると考える。

（４）6歳未満小児患者に対する使用の可能性について

機構は、本剤の臨床試験は6歳以上の患者を対象に実施されているが、市販後に6歳未満の患児に対して本剤が使用される可能性、及びその際の有効性及び安全性について考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、疫学調査等を踏まえると6歳未満で発症する春季カタル患者は全体の2割程度と推計され、また、春季カタルでは10歳代後半になって症状増悪により初めて受診する例が多いとされている（湯浅ら、アレルギーの臨床、1997）ことなどから、本剤の治療対象となり得る6歳未満の患児は多くはないと予想されるが、小児での春季カタルの治療においては、ステロイド点眼剤は特に小児では眼圧上昇が起こりやすい（大路ら 臨床眼科 1992）こと、ステロイド全身投与は一般的なステロイド剤の副作用に加えて小児では成長抑制をきたしやすいこと、外科的処置は小児においては侵襲が大きいこと等の難点があることを勘案すると、6歳未満患児に本剤が使用される可能性はあると考えられることを説明した。また、第Ⅲ相試験（AC09）における本剤群及びプラセボ群の年齢層別での臨床所見合計スコアの変化量（平均値±標準偏差）を算出したところ、6-9歳（8例及び9例）ではそれぞれ -7.8 ± 6.3 及び -0.4 ± 5.2 、10-15歳（5例及び7例）では -5.6 ± 3.8 及び 1.6 ± 5.4 、16歳以上（15例及び12例）では -4.5 ± 4.8 及び -0.9 ± 3.4 であり、いずれの年齢層においてもプラセボ群に比べて統計学的に有意に低下しており、少数例での結果ではあるものの年齢による有効性への影響は小さいと

考えられること、安全性については、第Ⅲ相試験における本剤群の副作用発現率に各年齢層間で大きな差はなく（6-9歳 50.0% < 3/8 例 3件；いずれも眼部の随伴症状>、10-15歳 60.0% < 3/5 例 4件；いずれも眼部の随伴症状>、16歳以上 46.7% < 8/15 例 9件；眼部の随件事象 7例 8件、眼部以外の随件事象 1例 1件>）、移植領域及び軟膏剤として使用された他のタクロリムス製剤の安全性データにおいても、6歳未満の患児と6歳以上の患者の安全性に特段の差異は認められていないこと、さらに短期及び長期継続試験における全血中濃度データの年齢層別の解析結果から、本剤投与後の血中濃度は低年齢患者において低くなる傾向が示されていること（「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要、審査の概略」の項参照）などから、6歳未満の患児に対する本剤の安全性は確立されていないものの、仮に使用された場合においても重大な安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、市販後には6歳未満の患児に対しても本剤が使用される可能性も想定されるため、製造販売後調査等においては、当該年齢層の患児も対象に含める必要があると考える。

(5) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、春季カタルの治療における本剤の位置付けについて、同種同効薬であるシクロスポリン点眼剤（XXXXXXXXXX点眼液 0.1%）の動向等も踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、春季カタルの薬物治療においては第一選択薬として抗アレルギー点眼剤を用い、抗アレルギー点眼剤が効果不十分な場合にはステロイド点眼剤を使用するとの治療方針が推奨されているが（「アレルギー性結膜疾患の診断と治療のガイドライン」日本眼科医会アレルギー眼疾患調査研究班, 1997）、シクロスポリン点眼剤が上市されたことに伴い、当該薬剤の臨床的位置付けを確立することを目的として、春季カタルに精通した眼科医による「春季カタル治療薬研究会」（代表 大橋裕一 愛媛大学 眼科学教室 教授）が2006年4月に立ち上げられ、ステロイド点眼剤による眼局所副作用、特に小児における眼圧上昇のリスクを回避するために必要以上のステロイド点眼剤の使用を避けるべきとの観点を念頭に、下記のステップからなる新たな治療法案が提案されていることを説明した上で、本剤はシクロスポリンとほぼ同様の作用機序を有することから、当該治療法に従って、シクロスポリン点眼剤と同様の位置付けで使用されると想定される旨を説明した。

第一ステップ：第一選択薬として抗アレルギー点眼剤による治療を行う。

第二ステップ：抗アレルギー点眼薬による効果不十分例に対し、シクロスポリン点眼剤の併用を開始する。

第三ステップ：第二ステップでも効果が得られない場合には、ステロイド点眼剤を追加し、症状の寛解に伴いステロイド点眼薬の漸減・離脱を図る。

第四ステップ：第三ステップでも効果が得られない場合には、ステロイド内服、ステロイド眼板下注射、外科的乳頭切除のいずれかを選択する。

（また、既に抗アレルギー点眼剤とステロイド点眼剤の治療が行われている患者に対しても、ステロイドに起因する副作用のリスクを軽減するために、シクロスポリン点眼剤を追加併用した後、症状の寛解に伴いステロイド点眼剤を漸減・離脱することが勧められている。）

機構は、本剤とシクロスポリン点眼剤、ステロイド点眼剤の有効性及び安全性を直接比較可能な臨床試験成績は得られていないため、各薬剤の使い分け等については、使用実態下でのリスク・ベネフィットに係る情報等を十分に収集・整理した上で、上記研究会、関連学会等の協力のもとに、さらなる検討がなされることが望ましいと考える。また、本剤の有効成分は免疫抑制薬であることを踏まえ、春季カタルの適切な診断及び本剤の適正使用が図られるよう、本剤の使用は春季カタルの治療法に精通した医師に限定することが適切であり、さらに本剤の適応対象には小児も含まれるため、適正な使用方法が遵守されるよう、本剤の安全性及び有効性について患者又は保護者にも情報を提供し十分な理解を得た上で使用されることが重要であると考えます。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.3.1-1、5.3.3.1-2、5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.2-1、5.3.5.2-2、5.3.5.2-2.1、5.3.5.2-3、5.3.5.2-3.1)に対して GCP 実地調査が行われ、その結果、一部の医療機関において改訂された同意説明文書により再同意が文書により取得されていない事例、治験審査委員会の運営の不備、治験実施計画書からの逸脱等(以上、治験実施医療機関)及びこれらの事項に対するモニタリング手順書の不遵守による未確認(以上、治験依頼者)が認められたものの、大きな問題はなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことは支障ないものと機構は判断した。

IV. 機構の総合評価

提出された資料から、本剤の春季カタルに対する有効性は示されているものと判断する。また、本剤の安全性については、眼局所症状を中心に副作用が認められ、また免疫抑制作用に関連する可能性のある眼感染症発症に対する注意が必要であり、製造販売後においても十分に検討すべきであると考えます。

専門協議での検討を踏まえ、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと判断する。

審査報告（2）

平成 19 年 11 月 14 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 用法・用量について

用法・用量に「症状により 1 日 4 回を限度に適宜回数を増減する」との規定を設けることについては、専門委員より後期第Ⅱ相点眼回数試験（AC05）では 1 日 2 回点眼群と 1 日 4 回点眼群の有効性に大差はなく、副作用発現率については 1 日 4 回点眼群で高いこと、市販後においてはステロイド点眼薬等との併用が予想されることを踏まえると製造販売後調査等において本剤の増量時の安全性を適確に評価することは困難と考えられることから、増量意義等をより慎重に評価した上で検討すべきではないかとの意見が出された。これについて、第Ⅲ相継続投与試験（AC10）ではより症状の重い被験者で点眼回数が増やされる傾向が示されていることを踏まえ、点眼回数試験に関する重症度別での群間比較等のさらに詳細な検討を申請者に求めたところ、申請者よりいずれの重症度においても 1 日 4 回点眼群の有効性が数値的にはやや上回る傾向はあるものの、増量時の有効性を支持する客観的な根拠は乏しいと判断されることから、本剤の使用は 1 日 2 回までとし、適宜増減に係る規定は設けない旨が回答され、機構はこれを了承した。

2. 腎機能検査等の必要性について

機構は、本剤点眼により本薬の全身への移行が認められていることから、本薬軟膏剤（XXXXXXXXXX）XXXXXXXXXXタクロリムス*軟膏 0.1%）の場合と同様に、本剤の添付文書に投与後の腎機能検査に関する規定を設定する必要性等について専門協議を踏まえた検討を行い、現時点では本剤について腎機能検査に係る規定は要しないものの、点眼投与後の本薬の全身移行性について、タクロリムス水和物を移植医療等の他の疾患に用いたときの血中濃度レベル等も参照して情報提供することが必要であると判断した。

3. 製造販売後調査等について

機構は、臨床試験において検討された症例数も少なく、本剤は免疫抑制剤であり、小児に繰り返し使用される可能性があることから、本剤の安全性及び有効性に関するデータを血中濃度データも含め、早期に収集する必要があると考え、製造販売後は一定数の症例が集積されるまでは本剤の使用を眼科医に限定し、使用症例の全例を登録して調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、全例調査を実施すると回答し、本剤の製造販売後の一定期間は、投与症例について全例

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

を登録して、本剤の安全性及び有効性を検討できるような使用成績調査を行い、調査にあたっては、最長 6 ヶ月の経過観察が記録できる調査票を用い、集積された結果については定期的に報告する旨を説明し、臨床試験では 6 歳以上の症例を対象と設定したが、市販後は 6 歳未満の小児にも投与される可能性が高く、これら小児患者も含めた対象での調査等を行う旨を説明した。また、申請者は本剤点眼後の血中濃度データについては、製造販売後臨床試験を別途計画し、使用実態下での血中濃度データを踏まえ、年齢、重症度、併用薬等の影響も含め、本剤の安全性及び有効性について検討を行う旨説明した。

機構は、製造販売後調査等は速やかに実施する必要があるとあり、新たに得られた情報等については速やかに臨床現場に提供すべきと考える。また、機構は本剤の承認に際しては以下の事項を承認条件とすることが適切であると判断した。

[承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付し、効能・効果及び用法・用量を下記のように整備した上で、本剤の製造販売を承認して差し支えないと判断する。製剤は劇薬に該当し、本剤の再審査期間は希少疾病用医薬品であることから 10 年とすることが適当と判断する。また、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

[効能・効果] 春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合）

[用法・用量] 用時よく振り混ぜたのち、通常、1 回 1 滴を 1 日 2 回点眼する。

[承認条件] 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。