

＜審査の概略＞

機構は、前期第Ⅱ相試験において本剤 0.01%液と 0.1%液における発現した有害事象及び副作用（眼障害）の程度と発現例数が異なることから、製剤濃度と有害事象及び副作用との関連性について申請者の見解を求めた。

申請者は本剤 0.01%液と 0.1%液の間で有害事象及び副作用の発現率に有意差はみられなかったが、副作用の程度は 0.01%群の 1 例が重度であったのに対し、0.1%群では、軽度、中等度及び重度の副作用が各 1 症例認められたと説明し、臨床試験の例数が少なく、製剤濃度と副作用の程度については不明確であるが製剤濃度に相関する可能性も考えられることを説明した。

機構は本剤の薬物相互作用について春季カタルの合併症も踏まえ、臨床現場で併用される可能性のある薬物を考察し、全身及び局所それぞれの相互作用の可能性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

春季カタルではアレルギーに起因する全身性疾患（眼以外）を合併する症例が多くみられ、近年、アトピー性皮膚炎及び気管支喘息を合併している患者の比率が増加している（中川やよい、*眼科診療プラクティス*, 56: 20-23, 2000）。アトピー性皮膚炎及び気管支喘息については、それぞれ治療に関するガイドラインが策定され、疾患の特性や症状に応じた薬物治療が推奨されており、本剤はこれらの薬剤と併用される可能性が高いと考えられるが、0.1%液をヒトに点眼したときの全身への移行量は極めて少なく、併用薬との薬物相互作用によってシクロスポリンの血中濃度が増加したとしても、血中濃度に由来する副作用が発現する可能性は低いと考えられる（臨床的評価については 4. (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要参照）。眼局所における薬物相互作用について、非臨床では本剤とベミロラストカリウム点眼液あるいはクロモグリク酸ナトリウム点眼液を併用投与したとき、本剤の薬効に影響がみられず、安全性評価における所見に増強がみられなかったこと、第Ⅲ相試験では本剤と抗アレルギー点眼液との併用した際の本剤の有効性と安全性を確認していることから、薬物相互作用は問題とならないと考えられる。

なお、本剤と併用されることが考えられる他の点眼液（アレギサール[®]点眼液、インタール[®]点眼液、フルメトロン[®]0.1、リンデロン[®]液、クラビット[®]点眼液、ロメフロネ[®]眼科耳科用液、ニフラン[®]点眼液、プロナック[®]点眼液、ヒアレイン[®]0.1、サンコバ[®]点眼液）との配合変化について検討した結果、結晶析出等は見られないことを確認している。

機構は、以上について了承するが、本剤の非臨床試験及び臨床において、未変化体の血漿中薬物濃度は、定量限界以下であったため、薬物動態パラメータは算出されていないこと、またすべての試験において未変化体の血漿中薬物濃度は定量限界未満であったものの、患者の炎症症状の重症度及び併用薬による薬物相互作用により、血中への移行性亢進及び血中濃度が上昇する可能性は否定できないため、添付文書等での記載が適切かつ十分であるかについては、専門協議での議論を踏まえて判断することとしたい。

（ii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

（1）第Ⅰ相試験 （5.3.3.1-001 <19■■年■■月～19■■年■■月>）

健康成人男性（目標症例数各群 6 例、計 18 例）を対象に、本剤反復投与時の安全性及び薬物動

態を検討するため非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 0.1% (Step1) 又は 0.5% (Step2) を右眼に 1 回 1 滴、1 日 3 回、1 日点眼投与、左眼は無処置とし、Step1 と Step2 は同一被験者で実施し、各 Step の休薬期間は 1 週間以上とした。また、Step3 では本剤 0.5% 1 回 1 滴、1 日 3 回、7 日間点眼投与と設定された (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)。

総投与症例数は 12 例であり、1 日点眼試験の各症例が 2 用量の投与を受けたため、18 例について情報が収集され、全例が安全性解析対象であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、すべて眼局所の自覚症状であり、1 日点眼試験では眼そう痒症 (0.1%群 2 例)、および眼刺激 (0.1%群 2 例、0.5%群 2 例) が認められたが、事象の程度はいずれも軽度であり、臨床上特に問題となるものではなかった。また、7 日間点眼試験では有害事象は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 0.5% の濃度までの用量で反復投与時の忍容性が確認されたと考えることを説明した。

(2) 前期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-002<19■■年■■月~19■■年■■月>)

春季カタル患者 (7 歳以上 64 歳以下、目標症例数 40 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、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 0.01% 又は 0.1% を 1 回 1 滴ずつ 1 日 3 回 (朝、昼、夜) 8 週間反復点眼投与、評価対象眼は、投与開始前の症状の程度が重い方の眼、重症度が同程度の場合は右眼と設定された。なお、被験薬投与直前まで薬物療法中の患者に対しては、点眼薬については 1 週間以上、内服薬については 2 週間以上の休薬期間を設け、この間は人工涙液型点眼液を 1 回 1 滴ずつ 1 日 3 回 (朝、昼、夜) 投与とされた (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参照)。なお、本試験では同一のプロトコールでアレルギー性結膜炎患者も組入れられたが、眼刺激性を中心とする副作用が高率に認められ、アレルギー性結膜炎患者に対し本剤の臨床的有用性は低いと考えられたことから、対象疾患を春季カタルに絞って開発が進められた。

春季カタル患者における総投与症例数 38 例のうち、治験薬未投与 1 例を除く 37 例 (0.01%群 : 19 例、0.1%群 : 18 例) が安全性解析対象であり、さらに投与期間不足、併用薬違反等 16 例を除く 21 例 (0.01%群 : 9 例、0.1%群 : 12 例) が全般改善度解析対象Ⅰとされた。また、この解析対象Ⅰに「症状の不変・悪化」による中止・脱落例のうち、投与期間不足のみの理由で解析対象Ⅰから除外された 4 例を加えた 25 例 (0.01%群 : 11 例、0.1%群 : 14 例) が全般改善度解析対象Ⅱとされた。

主要評価項目である全般改善度 (著明改善、改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能の 6 段階で判定) における「改善」以上の割合 (改善率) は、全般改善度解析対象Ⅰにおいて 0.01%群で 55.6% (5/9 例)、0.1%群で 66.7% (8/12 例) であり、全般改善度解析対象Ⅱにおいて 0.01%群で 45.5% (5/11 例)、0.1%群で 57.1% (8/14 例) であり、いずれも 2 濃度群間に有意差は認められなかった。副次的評価項目では 0.1%群において他覚所見合計スコア (12 所見、最高合計 32 点) に有意な低下が 2 週目より認められ、春季カタルに特有の所見である眼瞼結膜乳頭所見スコア (最高 3 点) の有意な低下が 4 週目より認められた。

全般改善度解析対象Ⅱにおける副次評価項目（LOCF）

	濃度	0w	2w	4w	8w
他覚所見合計スコア	0.01%	11.18±6.26	9.91±6.52	7.64±5.82	6.27±6.23*
	0.1%	13.43±4.96	10.07±4.39*	8.93±5.43*	8.07±4.94*
眼瞼結膜乳頭所見スコア	0.01%	2.36±0.67	2.18±0.75	2.00±1.00	1.91±0.94
	0.1%	2.50±0.65	2.36±0.84	2.00±0.96*	2.00±1.11*

* ; 0w との比較（対応のある t 検定） p<0.05

有害事象発現率は 0.01%群で 26.3%（5/19 例）、0.1%群で 33.3%（6/18 例）に認められたが、死亡及び重篤な事象はなかった。

因果関係が否定できなかった有害事象は、0.01%群で眼刺激 1 例、0.1%群で眼刺激及び眼乾燥 NOS、眼痛及び流涙増加、角膜浮腫、前房内細胞及び前房のフレア（各 1 例、計 3 例）が認められ、角膜浮腫、前房内細胞及び前房のフレア以外は、いずれの症状も無処置、投与中止により 1 週間以内に消失している。

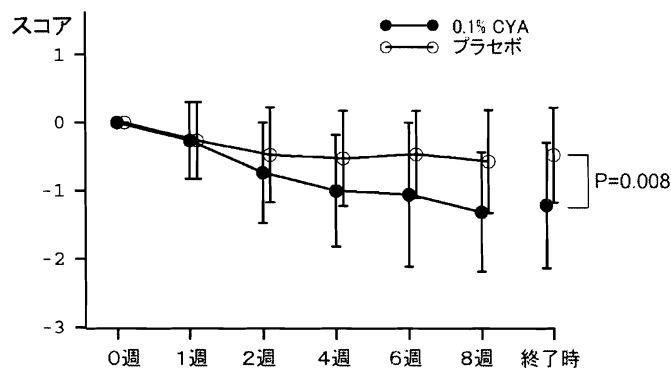
臨床検査値異常発現率は 0.01%群で 5.3%（1/19 例）、0.1%群で 5.6%（1/18 例）で、このうち因果関係が否定できなかった事象は 0.1%群 1 例における ALT(GPT)、CPK、尿素窒素上昇および尿ケトン体陽性化であった。

以上より申請者は、本剤 0.1%までの用量で忍容性に問題がないこと、全般改善度、他覚所見合計及び眼瞼結膜乳頭所見スコアの結果から、臨床推奨濃度は 0.1%と考える旨を説明した。

（3）検証的試験（5.3.5.1-001-1 <20 年 月～20 年 月>）

抗アレルギー点眼液が効果不十分な春季カタル患者（7 歳以上 64 歳以下、目標症例数各群 24 例、計 48 例）を対象とし、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、プラセボ又は本剤 0.1 %を 1 回 1 滴ずつ 1 日 3 回（朝、昼、夜）8 週間反復点眼投与、評価対象眼は、両眼性の患者では、投与開始時における眼瞼結膜巨大乳頭所見が重症である方の眼、両眼の重症度が同じ場合には右眼と設定された。総症例数 54 例（本剤群：27 例、プラセボ群：27 例）全例が安全性解析対象であり、点眼不遵守 1 例を除く 53 例（本剤群：27 例、プラセボ群：26 例）が FAS（Full Analysis Set）における有効性解析対象であった。また、投与期間不足、前治療薬違反等 15 例を除く 38 例（本剤群：19 例、プラセボ群：19 例）が PPS（Per Protocol Set）における有効性解析対象であった。なお、割付けに際して、アトピー性皮膚炎（AD）合併症の有無を因子とした最小化法による動的割付けが実施された。

主要評価項目は、春季カタルの主徴候である眼瞼結膜乳頭所見（巨大乳頭及び乳頭）スコアの投与前値から治療終了時における変化量（平均±標準偏差）とされ、PPS 解析対象における本剤群で-1.21±0.92、プラセボ群で-0.47±0.70、変化量の差の 95 %信頼区間は[-1.27, -0.20]であり、プラセボ群に対し本剤群で有意な改善が認められた（対応のない t 検定、p=0.008）。なお、FAS においても同様な結果であった。



眼瞼結膜乳頭所見スコアの平均変化量の推移 (PPS)

有害事象発現率は本剤群で 85.2% (23/27 例)、プラセボ群で 88.9% (24/27 例) に認められたが、死亡及び重篤な事象はなかった。

因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤群で 22.2% (6/27 例)、プラセボ群で 14.8% (4/27 例) に認められ、本剤群では眼掻痒症が 7.4% (2/27 例)、眼刺激が 14.8% (4/27 例)、プラセボ群では眼刺激が 11.1% (3/27 例)、水疱が 3.7% (1/27 例) に認められたが、いずれも軽度であった。

臨床検査値異常変動発現率は本剤群で 11.1% (3/27 例)、プラセボ群で 11.1% (3/27 例) に認められ、因果関係が否定できなかった事象は、本剤群で LDH 及び Mg 上昇各 1 例であった。

以上より申請者は、本剤の抗アレルギー点眼液が効果不十分な春季カタルの眼瞼結膜乳頭所見を改善する効果が検証され、安全性上も問題ないを考える旨を説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付け及び使い分け等について

機構は、本剤は春季カタル以外にアレルギー性結膜炎等を対象とした臨床試験が行われているが、対象疾患を春季カタルだけに開発を進めた理由を示し、今回申請された効能・効果「春季カタル (抗アレルギー剤が効果不十分な場合)」の妥当性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本剤の臨床開発について、薬理学的特性と臨床応用の観点から角膜移植、スティーブンス・ジョンソン症候群による角膜上皮形成術後の拒否反応抑制も対象疾患として臨床試験を開始し、さらに、角膜移植分野での臨床応用以外にも、各種免疫原性疾患に対する効果が期待できると考え、春季カタル、アレルギー性結膜炎及びシェーグレン症候群に伴うドライアイへの適応拡大を計画した。本剤の臨床試験成績の結果、全層角膜移植については、ステロイド剤を始めとする既存の治療薬による拒否反応抑制効果は十分に高いこと、また、羊膜の使用等を含めた術式の進歩により、本剤の臨床ニーズは高くないと考えられた。スティーブンス・ジョンソン症候群による角膜上皮形成術に対しては、本疾患に対する本剤の希少疾病用医薬品の指定について厚生省 (当時) と検討が行われたが、角膜移植のなかで極めて稀な術式であり、一般的に実施されていないこと

から希少疾病用医薬品の指定は不可能との見解が得られ、開発の継続は困難と考えられた。シェーグレン症候群に伴うドライアイについては、角結膜障害の改善作用が認められたが、副作用の発現が多く、本疾患においては本製剤への忍容性が低いものと考え、開発の継続は困難と考えた。アレルギー領域においては、アレルギー性結膜炎に対する本剤の有効性は認められたものの、即時型アレルギーを主とする本疾患は通常、結膜の増殖性変化はみられないことから、既存の抗アレルギー点眼液にて治療可能であり、本剤の刺激性を含めたりスクを考慮した場合、臨床的有用性は高くないと判断し、開発の継続は行わなかった。一方、春季カタルは重篤かつ難治で、ステロイドでの眼圧上昇の可能性が高い若年層に多く認められる疾患であることから本剤の臨床的有用性は高いと考えられたこと、臨床ニーズが非常に高かったこと等から臨床開発が進められた。また、検証的試験において、春季カタルの適応を持つ抗アレルギー点眼液により 4 週間以上治療しているにも拘わらず、中等度以上の眼瞼結膜巨大乳頭所見が認められる患者を対象として、主要評価項目である眼瞼結膜乳頭所見（巨大乳頭及び乳頭）スコアの変化量で、本剤群ではプラセボ群に比して有意な低下が認められた。よって本剤は、抗アレルギー剤のみでは治療効果が得られないような春季カタルの眼瞼結膜乳頭所見に対して有効性を示したことから、今回申請した効能・効果が妥当であると考えを説明した。

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申請者の見解を求めたところ、以下のように説明した。

春季カタルの薬物治療において第一選択薬として抗アレルギー点眼液を用いることが推奨されており、抗アレルギー点眼液が効果不十分な春季カタルに対しては、外眼部炎症の適応を持つステロイド剤が使用されるが（「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）、眼圧上昇を始めとする各種副作用があるため、眼圧上昇の危惧される症例等にはステロイド剤が回避されることから、本剤の上市後においては現在の治療指針と同様に、第一選択薬は抗アレルギー点眼液が使用され、眼瞼結膜巨大乳頭の増殖を抑えられない場合や乳頭切除術等の外科的処置を繰り返す症例において、本剤が用いられると考えられた。一方、ステロイド剤においては、本剤使用におけるコントロール不能例（眼瞼結膜巨大乳頭の隆起が認められる）のうち、眼瞼結膜巨大乳頭所見は改善傾向にあるが、平坦化には至っていない患者に対しては、抗炎症作用を期待して、本剤治療経過によりステロイド点眼液への切り替え／併用が選択され、また眼瞼結膜巨大乳頭所見の不変または悪化例については、ステロイド剤への切り替えや外科的な乳頭切除による治療が考えられる旨を説明した。

機構は他のアレルギー性疾患との合併例における春季カタルの治療に対する本剤への影響について申請者に説明を求めた。

申請者は前期第Ⅱ相試験及び検証的試験の春季カタル患者において、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎及び気管支喘息の合併例が多数認められたことから、これらの合併症の有無による眼病変の重症度の違い及び本剤の有効性との関連性について検討した結果、前期第Ⅱ相試験では治験開始前の眼瞼結膜乳頭スコアについて合併症の有無により有意差は認められず、有効性に関しては、合併症の有無及び治療薬の種類の違いにより、治験薬投与前後での眼瞼結膜乳頭スコアの変化量に違いは認められないこと、また検証的試験においても、合併症の有無による眼瞼結膜巨大乳頭スコアの分布に違いは認められず、治験薬投与前後での眼瞼結膜巨大乳頭スコアの変化

量に影響は及ぼさないことから、有効性への明確な関連性はないものと考えられる旨を説明した。また、合併症の治療薬としてステロイド剤、抗アレルギー剤及び抗ヒスタミン剤が使用された場合、春季カタルの症状緩和にプラスとなる可能性が考えられる一方、本剤の点眼における全身への曝露量は経口剤及び注射剤に比して小さいことから、副作用発現リスクが増大する可能性は低いと考えられる旨を説明した。

機構は、春季カタルとアレルギー性結膜炎等、疾患の鑑別が日常診療において可能であるか、また本剤の使用について診療科別の限定等の必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は、日常診療の中で春季カタルと他疾患の鑑別についてアンケート調査を実施したところ、春季カタルの特徴的な臨床所見等から、対象となったアレルギーを専門としない眼科医師全て（9名）及び眼科以外の診療科において、過去に春季カタルの診療経験がある医師（アレルギー科、小児科、皮膚科、各1名）からは「鑑別は可能」との回答であったが、春季カタルの診療経験がない医師（耳鼻科、3名）は、「鑑別は不可能」との回答から、本剤の使用について眼科に限定する必要はないと考えるが、過去に春季カタルの診療経験がない場合、春季カタルの鑑別が困難と考えられたことより、他科ではアレルギーに精通している医師に限定する必要があると考える旨を説明した。

機構は効能・効果について了承するが、市販後における本剤の適正使用についてはアレルギー性結膜炎等と区別して使用されるように適切に診断する必要がある、春季カタルに対してのみ、使用するよう医師等への十分な理解が必要であることは無論のこと、本剤は免疫抑制剤であることから本剤の安全性及び有効性については、十分な情報を患者又は保護者にも提供し、内容を理解したことを確認した上で治療を開始するべきであり、春季カタルに精通した医師のみに使用されるべき薬剤であるとする。また、本剤の使用方法及び安全性については、臨床現場に情報が提供される必要がある、春季カタル治療の中での位置付けも含め関連学会等においても積極的に対応することが望まれる。本剤とステロイド剤との使い分け等、治療上の位置付けについては、安全性・有効性を踏まえ、専門協議でさらに議論することとしたい。

（2）本剤の用法・用量に関して

機構は、臨床推奨濃度の設定において前期第Ⅱ相試験では本剤0.01%と0.1%間で有効性には有意差が認められず、安全性で劣る0.1%を用量として設定した妥当性について申請者の見解を求めた。

申請者は前期第Ⅱ相試験において、改善率は、全般改善度解析対象Ⅰにおいて0.01%群で55.6%（5/9例）、0.1%群で66.7%（8/12例）及び全般改善度解析対象Ⅱにおいて0.01%群で45.5%（5/11例）、0.1%群で57.1%（8/14例）であり、いずれの集団においても2濃度間で有意差は認められなかったが、事後解析における春季カタルの主徴候である眼瞼結膜乳頭スコアは0.1%群において4週目より有意な改善が認められたこと、一方、安全性に関しては、有害事象として同一症例でみられた角膜浮腫・前房のフレア・前房内細胞以外は1週間で消失しており、またこの症例は治験開始時より角膜障害がみられたことから、これに付随した角膜の症状と考えられ、副作用はすべて眼局所におけるものであり、また、他の角膜障害を有した症例（角膜移植29例、角膜上皮形成術5例）では同様の有害事象は発生していないことから、これらの副作用は本剤の有用性を大き

く損なうものではないと考えられ、春季カタルが難治性で重篤な疾患であることを考慮すると眼瞼結膜乳頭スコアの改善効果から、0.1%が春季カタルに対して有用な臨床濃度であると判断した旨を説明した。

機構は検証的試験において本剤 0.1%点眼液は、主要評価項目である眼瞼結膜乳頭所見（最高 6 点）でプラセボ群に対し有意差を示したもののその差は 0.7 点程度にすぎず、具体的にどのような病態に対して有効であるのか、臨床試験の結果を踏まえ申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明した。

春季カタルは眼瞼結膜巨大乳頭を主徴候とした増悪、軽快を繰り返す重篤かつ難治性のアレルギー性結膜疾患であり、本剤は本疾患の特徴的な眼瞼結膜巨大乳頭所見を改善することを目的に使用されると考えられている。検証的試験では主要評価項目として設定された眼瞼結膜乳頭所見（巨大乳頭及び乳頭）スコアの投与前後での変化量はプラセボ点眼液群に対して本剤点眼液群で有意な眼瞼結膜乳頭所見スコアの低下が認められ、また眼瞼結膜巨大乳頭所見が 1 段階以上改善した症例は本剤群において 73.7%（14/19 例）、プラセボ群において 36.8%（7/19 例）であった。更に治療終了の目安である「軽度」（乳頭は平坦）以下まで改善した症例は 52.6%（10/19 例）、プラセボ群においては 21.1%（4/19 例）であった（いずれも PPS 解析対象集団）。なお、眼瞼結膜乳頭所見は、全症例で高度（3+：直径 0.6mm 以上）のまま変化がなかった。

眼瞼結膜巨大乳頭*の変化 [検証的試験]

治験開始時 \ 治験終了時			高度（3+）	中等度（2+）	軽度（1+）	なし（-）
高度（3+）	本剤	16 例	4 例（不変例）	4 例	7 例	1 例
	プラセボ	13 例	8 例（不変例）	3 例	2 例	0 例
中等度（2+）	本剤	3 例	0 例	1 例（不変例）	2 例	0 例
	プラセボ	6 例	0 例	4 例（不変例）	2 例	0 例

* ： 乳頭所見は、全症例で「3+」のまま変化なしであった。

高度 ： 上眼瞼結膜の 1/2 以上の範囲で隆起

中等度 ： 上眼瞼結膜の 1/2 未満の範囲で隆起

軽度 ： 乳頭は平坦

なし ： 直径 1mm 未満

機構は、検証的試験の眼瞼結膜乳頭所見スコアにおいて、本剤群はプラセボ群に対して改善が認められた一方、副次的評価項目である他覚的所見合計スコアでは有意差が認められなかった理由について申請者の見解を求めたところ、以下のように説明した。

患者毎の状態を総合的にみるために他覚所見の合計を副次的評価項目として設定したが、他覚的所見合計スコアの標準偏差が大きかったこと、治験期間中に無症状の他覚所見が多く含まれ、さらにその例数は 0.1%群に多く認められたことから、他覚所見合計スコアは有効性評価の指標としては十分な感度を有していなかったものと考えられた。また、眼瞼結膜乳頭スコア変化量と他覚的所見合計スコア変化量の間には有意な相関がみられ（相関係数＝0.54）、乳頭スコア変化量が大きくなるほど他覚的所見合計スコア変化量が大きくなる傾向が認められたことから、主要

評価項目と副次的評価項目の結果に相違はあったものの、有効性についての評価は妥当であると考ええる。

機構は、春季カタルの罹病期間・重症度・年齢の違いにより薬効に影響を及ぼすか申請者に説明を求めた。

申請者は、眼瞼結膜巨大乳頭が1段階以上改善された症例は、投与開始前の眼瞼結膜乳頭スコアが中等度の症例において2/3例(66%)、高度の症例において12/16例(75%)となり、本剤は重症度によらず有効性を示すと考えられ、また同試験の本剤群において17歳以上例(7例)と16歳以下例(12例)に2分類し、年齢を共変量とした共分散分析により、眼瞼結膜乳頭所見スコア変化を検討したところ、年齢の影響はほとんどなく(F検定 $p=0.630$)、また、個別症例のスコアの推移から罹病期間(発症から本剤投与までの期間)によらず薬効を発揮すると考えている旨を説明した。

機構は、0.2%以上の濃度を検討しなかった理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は0.2%以上の高濃度製剤はろ過滅菌において十分なる過量を得ることができないことから、製造が困難であるため検討しなかったことを説明した。

機構は、用法・用量について、前期Ⅱ相試験において主要評価項目で群間に差が認められていないが副次評価項目では0.1%群で他覚所見合計スコアが2週目より、(春季カタルに特有の所見である)眼瞼結膜乳頭所見スコアが4週目より有意な低下が認められており、検証的試験では、春季カタルの主徴候である眼瞼結膜巨大乳頭所見に対する治療の目安である乳頭平坦化が0.1%群で52.6%に認められ、プラセボ点眼液群を上回る効果が示されたこと、主要評価項目においてもプラセボ群に対して有意な差が認められたことから、本剤0.1%点眼液の有効性は確認されていると判断した。しかし、製造工程上の理由からより高濃度での臨床試験は実施されておらず、今後製造工程上の問題が解決すれば高濃度製剤を検討する余地は残されているものと考えている。

(3) 本剤の最低投与対象年齢について

機構は、本臨床試験では7歳以上の患者を対象としていることから、本疾患の発症年齢を踏まえ、本剤の有効性及び安全性を担保することができる最低年齢について考察するよう求め、申請者は以下のように説明した。

春季カタル患者の発症及び初診時年齢に関する報告(湯浅武之助, アレルギーの臨床, 17: 919-921, 1997)では、10歳未満に発症するケースが多いが、特に10歳代後半になって症状増悪のために受診する例が多いとされており、また前期第Ⅱ相試験及び検証的試験から集積したデータにおいて、既往歴から発症年齢が算出可能であった85例の発症推定年齢は、両試験を合わせて17例(20%)が7歳未満で春季カタルを発症しており、1歳で発症した1例以外の16例において、3歳以上で発症したと考えられた。上記の報告及び治験におけるデータから、幼児(7歳未満)で発症する割合は患者全体の約2~4割と推計されるが、本剤の治療対象となる中等症以上の眼瞼結膜巨大乳頭所見を有する春季カタルにおいては、幼児患者数は更に少なくなると考えられるものの、本剤使用の可能性は否定できないと考えている。また、本臨床試験では、試験開始時点でシクロスポリンの経口及び注射剤における乳幼児の安全性が確立されていなかったため小児(7歳以上)を対象としたことから、幼児(7歳未満)等の低年齢児の投与経験が無いが、検証的試験

では、小児（16 歳以下）とそれ以外（17 歳以上）において、主要評価項目である眼瞼結膜乳頭所見スコアの平均変化量は年齢層にかかわらず類似しており、年齢を共変量として共分散分析を行った場合においても結果にはほとんど影響なく、年齢が有効性に与える影響は小さいものと考えられたこと、前期第Ⅱ相試験を合わせた 16 歳以下の副作用発現率は 16.2%（6/37 例）、17 歳以上が 14.8%（4/27 例）であり、特に小児患者で副作用発現率が高いという傾向は認められなかったことから、年齢が安全性に与える影響は小さいものとする。一方、幼児（7 歳未満）の春季カタル患者に対するシクロスポリン含有点眼液の使用に関して、国内外で 7 件報告されており、いずれも有効性及び安全性に特記すべき事象は認められていない。しかし、幼児での症例数も限られていることから、本剤の有効性及び安全性が担保できると考えられる最低年齢を考察することはできないものの、幼児等の低年齢層においても重篤な副作用が発生する可能性は低いと考える。

機構は、安全性については本剤が免疫抑制剤であることから、本剤の長期使用及び再発における複数回の治療による安全性確保について特段の配慮が必要と考えられ、また有効性については検証的試験において 16 歳以下の層でプラセボ群に差が認められていないことから製造販売後調査の中で検討する必要があると考え、この点については専門協議にてさらに議論することとした。

（4）安全性について

1）副作用について

機構は、アレルギー性結膜炎等において、本剤の眼刺激症状を中心とする副作用により開発が中止されていることから、本剤の刺激性について説明するとともに、眼局所の有害事象について説明するよう申請者に求めた。

申請者は前期第Ⅱ相試験及び検証的試験の本剤群でみられた有害事象は、重篤なものではなく、眼局所を中心に認められ、「角膜上皮障害」、「眼脂」、「結膜充血」、「眼そう痒症」、「眼の異常感」、「結膜浮腫」、「結膜濾胞」、「羞明増悪」、「眼痛」、「視力低下」、「流涙増加」、「眼刺激」等、春季カタルの随伴症状の悪化と考えられる有害事象が認められており、副作用は、全て眼局所での事象であり、特に「眼刺激」、「眼そう痒症」が高頻度で認められ、本剤の基剤による影響も含め眼刺激性を有すると考えられるが、そのほとんどが軽度であり忍容できる範囲であったこと、及びアレルギー性結膜炎の病態と比べ、春季カタルの病態の重篤性を考慮すると、リスク・ベネフィットから許容できる程度にあり、現時点において、眼局所の副作用は問題になるおそれはないと考えられる旨を説明した。

機構は、本剤の免疫抑制作用に関連すると思われる有害事象について説明するよう申請者に求めた。

申請者は本剤の作用機序から「感染症の発現又は増悪」の可能性が考えられるが、本剤の臨床試験の結果では抗アレルギー点眼剤との併用で感染症発症の報告がないことから、本剤単剤あるいは抗アレルギー点眼剤との併用による感染症発症のリスクは高くないものと考えられた。また、ステロイド剤との併用では、全層角膜移植後の拒否反応抑制を目的とした臨床試験において、前部ぶどう膜炎（感染疑い）の発症が 1 例に認められたが、当該事象は、ステロイド点眼剤併用において点眼開始約 16 週目に発症したものであり、本剤は継続投与され、さらに抗菌剤、ステロイド剤を併用することにより軽快したことから、本剤及び他剤併用による感染症発症のリスクは高

くないものと考えているが、本剤が免疫抑制作用を有することから、添付文書中に「【禁忌】眼感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある〕」を記載し、注意喚起を行い、また製造販売後調査において重点調査事項として「眼感染症の発現状況」を設定し、情報収集を行う旨が述べられた。

機構は、シクロスポリン点眼剤における国内外での使用経験も含め安全性について説明するように求め、申請者は以下のように回答した。

国内の文献調査によるとシクロスポリン点眼液による副作用のうち、本剤の治験下ではみられなかったものとしては、視覚障害、霧視、点状角膜炎、眼部不快感、眼瞼部の皮膚軟化および色素沈着が挙げられ、海外においては0.1%以上の濃度の点眼液の使用下で、上記の事象以外では眼刺激、流涙増加、角膜上皮障害、眼の充血等の報告があった。また、本剤の春季カタル以外の眼疾患を対象とした臨床試験ではいずれの副作用も眼局所の症状であった。

本剤の副作用一覧

対象	濃度	被験者数	投与期間	発現例数	事象 (Preferred Term) *
アレルギー性結膜炎	0.01%	18 例	8 週間	6 例	眼刺激 (3 例)、眼そう痒症(3 例)、 眼充血(2 例)、結膜浮腫(1 例)、 結膜濾胞(1 例)、眼瞼浮腫 (1 例)、 羞明 (1 例)、眼痛 (1 例)、 流涙増加 (1 例)、眼の異常感 (1 例)
	0.1%	21 例		3 例	麦粒腫 (1 例)、眼刺激 (2 例)、 眼充血 (1 例)
全層角膜移植	0.05%	29 例	24 週間	2 例	眼痛 (1 例)、眼刺激 (1 例)
	0.1%	29 例		2 例	前部ブドウ膜炎 (1 例)、眼痛 (1 例)、 赤視症 (1 例)
ステーブンス・ジョンソン症候群に対する角膜上皮形成術	0.1%	5 例	24 週間	2 例	眼刺激 (2 例)
シェーグレン症候群に伴うドライアイ	0.1%	12 例	12 週間	10 例	眼刺激 (4 例)、眼充血 (1 例)、発疹 NOS (1 例)、 眼瞼そう痒症 (1 例)、眼痛 (5 例)、 そう痒症 (1 例)、眼そう痒症 (1 例)

*: MedDRA Ver.5.1

機構は、シクロスポリンの他剤形での使用経験を参考とした上で、本剤の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、経口・注射剤において腎機能障害、肝機能障害、多毛、振戦等が副作用として認められたが、経口投与等に比して点眼投与による血中への移行量は極めて少なく、カプセル・内用液・注射液で認められるような全身性の副作用が発現する可能性は低いと推察され、他剤形の経験等を考慮した場合においても注意すべき副作用は、眼局所における「眼刺激」及び「眼そう痒症」であると考えられる旨を説明した。

機構は、予想される副作用は眼局所症状を中心としたものであると考えられるが、経口・静注剤にみられる重篤な副作用及び感染症等には十分留意すべきであり、本剤の安全性については、

製造販売後調査でさらに検討する必要があると考える。

2) 長期投与について

機構は、本剤の推奨すべき投与期間又は無効症例と判断する時期について申請者に見解を求めた。

申請者は、春季カタルの治療目標は、眼瞼結膜巨大乳頭を中心とする炎症反応を軽快させ、抗アレルギー点眼液で症状を維持しながら自然寛解させることと考えており、検証的試験では本剤 0.1%点眼液の 8 週間投与によりプラセボ点眼液群に比して有意な眼瞼結膜乳頭所見スコアの低下が認められ、前期Ⅱ相試験及び検証的試験ともに 4 週からスコアが安定しはじめ、8 週まではほぼ同様に推移したことから、本剤の推奨投与期間として 8 週間を想定し、また遅くとも 8 週間の時点で無効症例の判断は可能と考える旨を説明した。

機構は本剤については長期試験が実施されていないことから、8 週間を超えた投与への注意喚起及び今後の対応方針について申請者の見解を求めた。

申請者は 8 週間を超える投与については角膜移植及びドライアイを対象とした臨床試験及びシクロスポリン油性点眼液等の情報より、重大な事象が発現する可能性は低いと考えられたことを述べた上で添付文書の「重要な基本的注意」の項で「長期にわたり投与する場合（通常 8 週間を超える投与）には観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと（8 週間を超える使用経験がない）。」を記載し適正使用を周知徹底する旨を説明した。また、疾患の特性上、長期にわたり投与される可能性があることから、製造販売後調査の特定使用成績調査にて使用実態下における本剤の投与期間に関する調査を速やかに実施し、その中から 8 週間を超えて本剤が使用されている症例があれば、長期使用時の安全性及び有効性について評価・検討を行い、客観的な情報が入手できるよう考慮する旨が述べられた。

機構は、本剤を不必要に漫然と投与することがないように十分な情報が臨床現場に提供されるべきであると考え、また投与期間については症状の改善度により投与を延長される症例もあることが予想されるため、長期投与時の安全性及び有効性について、製造販売後調査において検討が必要と考える。

Ⅲ. 医薬品機構（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、現・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、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）が、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は支障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（5.3.5.1-001、5.3.5.1-002）に対して GCP 実地調査が実施され、特に重大な逸脱等はなく、GCP 適合と判断した。

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（抗アレルギー剤が効果不十分な場合）に対する有効性は示されていると判断する。

安全性については、本剤投与時の眼局所症状を中心に事象が認められ、また免疫抑制作用に基づく事象、眼感染症発症に対する注意が必要であり、製造販売後調査の中で十分に検討すべきであるとする。なお、添付文書等でのさらなる注意喚起の必要性については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断できる場合には、本剤の製造を承認して差し支えないと考える。

審査報告（２）

平成 17 年 8 月 9 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。

1. 有効期間について

申請者は、本製剤について 36 ヶ月までの長期保存試験の資料を提出し、その結果より有効期間を 36 ヶ月と設定した。機構は、提出された資料を確認した結果、特に問題はないと判断した。

2. 薬物相互作用について

機構は、春季カタルではアトピー性皮膚炎及び気管支喘息等の合併症を有する症例も多く（中川やよい, 眼科診療プラクティス, 56: 20-23, 2000）、他剤との併用の可能性が高いと考えられるが、多くの薬剤との相互作用が報告されているシクロスポリンの経口剤及び注射剤と比し、本剤の点眼投与時の全身暴露量はきわめて少ない（血中濃度は検出限界以下）ため、全身暴露において経口剤及び注射剤同様の注意喚起は必要ないと考え、また、眼局所における薬物相互作用についても現時点において併用される可能性が高いと考えられる抗アレルギー点眼液と併用した際の安全性についての検討の結果、大きな問題がないと判断したが、本剤の免疫抑制効果を鑑み、眼局所における他の免疫抑制作用を有する薬剤との併用については注意喚起が必要と考える。この考えについては専門委員からも支持され、申請者からも添付文書における「重要な基本的注意」を以下のように追記する旨同意が得られた。

1. 重要な基本的注意

- 2) 本剤投与により感染症が発現又は増悪するおそれがあり、他の免疫抑制作用を有する薬剤との併用時には、その可能性がさらに高まるおそれがあるので十分注意すること。

機構は、製造販売後調査においても薬物相互作用の情報収集、特にステロイド剤等との薬物相互作用及び安全性について調査を実施する必要があると判断する（5. 製造販売後調査の項参照）。

3. 本剤を処方可能とする医師について

市販後における本剤の適正使用については、アレルギー性結膜炎等と区別して使用されるように適切に診断する必要があるとあり、春季カタルに精通した医師のみに使用されるべきとする機構の考えは、専門委員からも支持され、申請者も添付文書の「重要な基本的注意」に以下のように追記することを同意した。

1. 重要な基本的注意

- 1) 本剤の使用は、春季カタルの治療法に精通している医師のもとで行うこと。

4. 本剤とステロイド剤との治療上の位置付けについて

機構は、春季カタルの治療として临床上使用される実態の多いステロイド剤の使用状況について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

現在、春季カタルの治療として抗アレルギー点眼剤による治療下での難治例には外眼部炎症の適応を有する各種ステロイド剤（点眼、結膜下注射、内服）がアレルギー炎症の抑制効果を期待して使用されているが、ステロイド剤による副作用として種々の全身的な副作用に加え、ステロイド白内障やステロイド緑内障等眼科領域での副作用も認められる。よってステロイド剤の使用に関しては安全性上特段の注意を要し、アレルギー性結膜疾患の治療指針（「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）においても短期間かつ低用量の使用が推奨されている。

機構は、春季カタル難治例の外眼部炎症に対するステロイド剤の使用実態を鑑み、ステロイド剤から本剤への切替え及び本剤とステロイド剤の併用も予想されるが、春季カタル患者の治療における本剤とステロイド製剤との関係は検討されておらず、また両者を併用する場合の安全性及び有効性は確立していないことから、製造販売後調査の中で十分に検討していく必要があると考える（5. 製造販売後調査の項参照）。

5. 製造販売後調査について

機構は、臨床試験において投与期間が8週間と設定されているが、難治例および治療効果が期待される場合には8週間を超えて投与される可能性があること及び間欠的に繰り返し使用される可能性があるため、長期使用成績の調査が必要であると考ええる。また、臨床試験では7歳以上の症例を対象としたが、市販後は7歳未満の小児にも投与される可能性が高く、これら小児患者を対象とした調査も必要となると考えられる。さらに機構は、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調査結果を早期に収集する必要があると考え、市販後は一定数の症例が集積されるまでは眼科医に限定し、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、定期訪問できる約1500施設を納入対象とし、当該施設での投与症例について全例を登録して、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、8週間を超えて投与される情報も収集できるよう、最長6ヵ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説明した。

機構は、以上を踏まえ、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]

治験症例が極めて限られていることから、市販後、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、以下の条件を付し、下記の効能・効果及び用法・用量で、本剤の製造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] 通常、1回1滴、1日3回点眼する。

[承認条件] 治験症例が極めて限られていることから、市販後、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）の訂正

- 1) p7.7 行目以降について：「検証的試験」は「第Ⅱ／Ⅲ相試験」に訂正する。