

再審査報告書

平成 29 年 4 月 12 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	パピロックミニ点眼液 0.1%
有 効 成 分	シクロスポリン
申 請 者	参天製薬株式会社
承認の効能・効果	春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合）
承認の用法・用量	通常、1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。
承 認 年 月 日	平成 17 年 10 月 11 日
再 審 査 期 間	10 年間（平成 17 年 10 月 11 日～平成 27 年 10 月 10 日）

1. 製造販売後調査全般について

下表に示す使用成績調査及び特定使用成績調査が実施された。製造販売後臨床試験は実施されていない。パピロックミニ点眼液 0.1%の承認時に、承認条件として、「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。」が付されたことを踏まえ、使用成績調査は本剤が使用された全例を対象として実施された。なお、当該調査の中間解析成績（データロック日：平成 19 年 6 月 27 日）が厚生労働省医薬食品局審査管理課（現 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）に提出され、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。」の内容について確認できたものと判断されている（平成 20 年 2 月 28 日付け事務連絡）。

以下の記載では、パピロックミニ点眼液 0.1%を「本剤」と略す。

使用成績調査					
目 的	市販後の使用実態下で、多種多様な患者集団における本剤の安全性、有効性を検討すると共に、本剤の適正使用に必要な情報を医療現場に提供する。				
調 査 方 式	中央登録方式 (全例調査)	調 査 期 間	平成 18 年 1 月～ 平成 20 年 2 月	観 察 期 間	6 カ月間
施 設 数	951 施設	収集症例数	2,931 例		

特定使用成績調査					
目 的	年間を通した本剤の投与状況、安全性及び有効性を検討する。				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	平成 20 年 6 月～ 平成 26 年 12 月	観 察 期 間	1 年間
施 設 数	223 施設	収集症例数	780 例 ^{a)}	目 標 例 数	1,000 例

a) 希少疾病用医薬品であることに加えて、使用成績調査終了後の調査であったため、調査対象の「本剤の使用経験のない患者」は更に限定されたこと等から、目標例数に達しなかった。

2. 使用成績調査

春季カタル患者を対象として、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討することを主目的とした使用成績調査が実施された。当該調査は、観察期間を6カ月間として、本剤が使用された全例を対象として中央登録方式により平成18年1月から平成20年2月まで実施され、951施設から2,931例が収集された。収集された2,931例から284例（初診以降来院なし243例、本剤投与歴あり28例、本剤未投与3例、有害事象の有無が再調査により確認不能10例）を除外した2,647例が安全性解析対象とされ、安全性解析対象症例から適応外使用¹⁾（巨大乳頭結膜炎10例、アレルギー性結膜炎9例、潰瘍性角膜炎7例等）の50例を除いた2,597例が有効性解析対象とされた。

2.1 安全性

安全性解析対象症例2,647例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は7.4%（197例）であり、患者背景及び投与期間等が異なるが、承認時までの臨床試験²⁾における副作用発現率24.4%（11/45例）を上回らなかった。本調査において発現した器官別大分類別の副作用と発現率は「眼障害」5.3%（141例）、「感染症および寄生虫症」1.5%（40例）、「臨床検査」0.42%（11例）、「皮膚および皮下組織障害」0.19%（5例）、「神経系障害」0.08%（2例）、「血管障害」、「胃腸障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」各0.04%（1例）であり、発現した副作用の主な基本語別の内訳は、眼刺激2.5%（67例）、眼そう痒症0.64%（17例）、点状角膜炎0.49%（13例）及び流涙増加0.45%（12例）であった。重篤な副作用として、細菌性角膜炎2例2件、ヘルペス性角膜炎2例2件、角膜びらん1例1件及び潰瘍性角膜炎1例1件が認められ、転帰は回復4件、軽快1件及び後遺症1件³⁾であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、表1のとおり、部分集団解析が実施され、副作用発現率の異同が検討された⁴⁾。その結果、性別及び小児／非小児において部分集団間で副作用発現率が異なる傾向が認められたが、副作用発現率が異なった理由に関して明確な結論は得られなかった。なお、性別及び小児／非小児において部分集団間で重篤な副作用発現率に違いは認められなかった。

¹⁾ 症例登録時に適応外使用が判明した場合は、調査担当医師に対して適応外疾患へ使用しないよう注意喚起が実施された。

²⁾ 春季カタル患者を対象とした前期第Ⅱ相試験（投与期間8週間）及び第Ⅱ/Ⅲ相試験（同8週間）。

³⁾ 細菌性角膜炎が認められた1例において、後遺症として角膜白斑が認められた。

⁴⁾ 表1の患者背景のほかに、妊娠の有無、非高齢／高齢、7歳未満、診断名、投与前他覚所見合計スコア、投与前乳頭合計スコア、コンタクトレンズ使用有無、眼合併症の種類、全身合併症の種類、薬剤過敏の既往、他のシクロスポリン点眼剤からの切替えの有無、ステロイド点眼剤からの切替えの有無、ステロイド製剤の種類及びその他の併用薬剤の種類が検討された。

表 1 患者背景別の副作用の発現状況

患者背景因子		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現率 (%)
合計		2,647	197	7.4
性別	男性	1,918	112	5.8
	女性	729	85	11.7
年齢	7 歳未満	137	2	1.5
	7 歳以上 15 歳未満	1,125	70	6.2
	15 歳以上 25 歳未満	653	51	7.8
	25 歳以上 35 歳未満	409	30	7.3
	35 歳以上 45 歳未満	168	24	14.3
	45 歳以上 55 歳未満	57	9	15.8
	55 歳以上 65 歳未満	42	5	11.9
	65 歳以上	56	6	10.7
小児／非小児	小児（15 歳未満）	1,262	72	5.7
	非小児（15 歳以上）	1,385	125	9.0
眼合併症	なし	1,777	111	6.3
	あり	870	86	9.9
全身合併症	なし	1,051	67	6.4
	あり	1,485	123	8.3
	不明	111	7	6.3
ステロイド製剤の併用	なし	905	81	9.0
	あり	1,742	116	6.7
その他の併用薬剤	なし	511	35	6.9
	あり	2,135	162	7.6
	不明	1	0	0
併用療法	なし	2,515	184	7.3
	あり	128	12	9.4
	不明	4	1	25
本剤 1 日平均点眼回数	1 回以下	12	2	16.7
	1 回超 2 回以下	95	9	9.5
	2 回超 3 回以下	2,374	175	7.4
	3 回超 4 回以下	162	11	6.8
	4 回超	4	0	0
発現時期別	1 日以上 7 日以下	2,642	69	2.6
	8 日以上 14 日以下	2,501	21	0.8
	15 日以上 30 日以下	2,333	24	1.0
	31 日以上 60 日以下	1,983	28	1.4
	61 日以上 120 日以下	1,614	25	1.5
	121 日以上 180 日以下	1,183	10	0.8
	181 日以上	726	6	0.8
	不明／再投与	5	10 ^{a)} ／4 ^{b)}	—

発現時期別の副作用発現症例数は、再投与を含まない副作用発現日を基に集計。

a) 副作用発現日が不明のもの。b) 再投与時にのみ副作用が発現した症例数。

2.2 有効性

有効性について、自覚症状の 6 症状（そう痒感、眼脂、流涙、羞明感、異物感及び眼痛）及び他覚症状の 10 所見〔眼瞼結膜（充血、腫脹、濾胞、乳頭及び巨大乳頭）、眼球結膜（充血及び浮腫）、輪部（トランタス斑及び腫脹）及び角膜上皮傷害〕が 4 段階（0, 1, 2, 3）で評価された。各時点における自覚症状合計スコア（0～18）の投与開始時からの変化量±標準偏差（解析対象症例）の経時推移は 1 カ月－4.0±4.0（1,777 例）、3 カ月－4.8±4.6（966 例）、6 カ月－5.1±4.7（611 例）及び最終観察時－4.6±4.5（2,266 例）であった。また、各時点における他覚症状合計スコア（0～30）の投与開始時からの変化量±標準偏差（解析対

象症例)の経時推移は1カ月 -4.6 ± 4.6 (1,808例)、3カ月 -6.1 ± 5.6 (983例)、6カ月 -6.5 ± 5.7 (627例)及び最終観察時 -6.0 ± 5.6 (2,311例)であった。

以上より、申請者は、本調査において、本剤の安全性及び有効性に特段の問題は認められなかった旨を説明している。

2.3 重点調査項目

本調査において、重点調査項目として、眼感染症の発現状況が設定された。安全性解析対象症例における眼感染症の副作用発現率は1.4%(38例)であった。その内、重篤な副作用は細菌性角膜炎及びヘルペス性角膜炎の各2例であり、転帰は回復2例、軽快1例及び後遺症1例³⁾であった。

以上より、申請者は、重点調査項目(眼感染症)について安全性上特記すべき事項は認められていない旨を説明している。

2.4 特別な背景を有する患者

小児(15歳未満)：安全性解析対象症例として1,262例が収集され、副作用発現率は5.7%(72例)であり、非小児における副作用発現率9.0%(125/1,385例)と比較して、副作用発現率に大きな違いは認められなかった。その内、重篤な副作用は4例4件であり、転帰は回復2件、軽快1件及び後遺症1件³⁾であった。また、7歳未満における副作用発現率は1.5%(2/137例)であり、いずれも非重篤であった。有効性について、自覚症状合計スコア(0~18)の最終観察時における投与開始時からの変化量±標準偏差(解析対象症例)は、小児で -4.9 ± 4.9 (1,126例)、非小児で -4.2 ± 4.1 (1,140例)、並びに他覚症状合計スコア(0~30)の最終観察時における投与開始時からの変化量±標準偏差(解析対象症例)は、小児で -6.6 ± 6.0 (1,153例)、非小児で -5.4 ± 5.1 (1,158例)であり、年齢で大きな違いは認められなかった。

高齢者(65歳以上)：安全性解析対象症例として56例が収集され、副作用発現率は10.7%(6例)であった。高齢者で認められた副作用はいずれも非重篤であった。非高齢者における副作用発現率7.4%(191/2,591例)と比較して、副作用発現率に大きな違いは認められなかった。有効性について、自覚症状合計スコア(0~18)の最終観察時における投与開始時からの変化量±標準偏差(解析対象症例)は、高齢者で -4.0 ± 4.4 (39例)、非高齢者で -4.6 ± 4.5 (2,227例)、並びに他覚症状合計スコア(0~30)の最終観察時における投与開始時からの変化量±標準偏差(解析対象症例)は、高齢者で -5.3 ± 5.2 (38例)、非高齢者で -6.0 ± 5.6 (2,273例)であり、年齢で大きな違いは認められなかった。

妊産婦：安全性解析対象症例として2例が収集されたが、副作用は認められなかった。また、有効性について、妊産婦における自覚症状合計スコア(0~18)の最終観察時における投与開始時からの変化量(解析対象症例)は -2.0 (1例)、並びに他覚症状合計スコア(0~30)の最終観察時における投与開始時からの変化量(解析対象症例)は -1.0 (1例)であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として4例が収集されたが、副作用は認められなかった。また、有効性について、腎機能障害を有する患者における自覚症状合計スコア(0~18)の最終観察時における投与開始時からの変化量±標準偏差(解析対象症例)

は -6.7 ± 4.0 (3 例)、並びに他覚症状合計スコア (0~30) の最終観察時における投与開始時からの変化量±標準偏差 (解析対象症例) は -8.0 ± 10.6 (3 例) であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 3 例が収集されたが、副作用は認められなかった。また、有効性について、肝機能障害を有する患者における自覚症状合計スコア (0~18) の最終観察時における投与開始時からの変化量±標準偏差 (解析対象症例) は -7.5 ± 0.7 (2 例)、並びに他覚症状合計スコア (0~30) の最終観察時における投与開始時からの変化量±標準偏差 (解析対象症例) は -2.5 ± 2.1 (2 例) であった。

長期使用例：本剤投与が 2 カ月 (60 日)⁵⁾を超える症例を長期使用時の安全性解析対象症例として 1,614 例が収集された。再投与を含まない投与期間別の副作用発現率⁶⁾は、1~7 日 2.6%、8~14 日 0.8%、15~30 日 1.0%、31~60 日 1.4%、61~120 日 1.5%、121~180 日 0.8%及び 181 日以上 0.8%であり、長期使用時に副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。また、全期間で 3 件以上発現した副作用のうち長期使用例にのみ発現した事象はなく、本剤による遅発性の副作用は認められなかった。また、長期使用時の有効性は、本剤投与が 2 カ月間を超え、かつ、投与 3 カ月目以降の有効性データが利用可能な症例を対象に検討され、各時点における自覚症状合計スコア及び他覚所見合計スコアの投与開始時からの変化量±標準偏差 (解析対象症例) の経時推移は 1 カ月 -4.0 ± 4.0 (1,136 例)、3 カ月 -4.8 ± 4.6 (963 例)、6 カ月 -5.1 ± 4.7 (611 例) 及び最終観察時 -5.0 ± 4.7 (1331 例) であった。各時点における他覚所見合計スコアの投与開始時からの変化量±標準偏差 (解析対象症例) の経時推移は 1 カ月 -4.4 ± 4.5 (1,167 例)、3 カ月 -6.1 ± 5.6 (981 例)、6 カ月 -6.5 ± 5.7 (627 例) 及び最終観察時 -6.7 ± 5.8 (1,367 例) であった。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) は、以上の申請者の説明を了承し、安全性及び有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査

春季カタル患者を対象として、1 年間を通した本剤の投与状況、安全性及び有効性を検討することを主目的とした特定使用成績調査が実施された。当該調査は、目標例数を 1,000 例、観察期間を 1 年間として中央登録方式により平成 20 年 6 月から平成 26 年 12 月まで実施され、223 施設から 780 例が収集された。収集された 780 例から 126 例 (初診以降来院なし 113 例、本剤投与なし 2 例、登録基準違反 11 例) を除外した 654 例が安全性及び有効性の解析対象とされた。解析対象症例のうち再投与例⁷⁾は 108 例であり、解析対象症例における再投与を含む累積投与期間別の内訳は、1~7 日 40 例、8~14 日 66 例、15~30 日 91 例、31~60 日 107 例、61~120 日 127 例、121~180 日 62 例、181~240 日 38 例、241~300 日 28 例、301~360 日 38 例及び 361 日以上 57 例であった。

3.1 安全性

安全性解析対象症例における副作用発現率は、6.6% (43 例) であった。本調査において

⁵⁾ 承認時までの臨床試験における本剤の投与期間は 8 週間であった。

⁶⁾ 最初の副作用発現日を基に集計。

⁷⁾ 観察期間中に投与を中止後、再投与した症例。

発現した器官別大分類別の副作用発現率は「眼障害」4.6%（30例）、「感染症および寄生虫」1.2%（8例）、「胃腸障害」0.31%（2例）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」、「血管障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「臨床検査」各0.15%（1例）であり、発現した主な副作用の基本語別の内訳は、眼刺激1.7%（11例）、眼痛0.76%（5例）、霰粒腫及び眼そう痒症各0.61%（4例）であった。発現した副作用はいずれも非重篤であり、重篤な副作用は認められなかった。発現時期別の副作用の結果⁶⁾は表2のとおりであり、181日以降に認められた副作用は、麦粒腫、アデノウイルス感染、細菌性結膜炎、眼の母斑、霰粒腫及び点状角膜炎各1件であった。麦粒腫、細菌性結膜炎及び霰粒腫は180日以前にも発現し、本剤の長期使用に伴い発現件数が増加する等の発現時期に特徴のある副作用は認められなかった。

表2 発現時期別の副作用の状況

副作用発現時期 ^{a)}	投与症例数	副作用発現症例数	副作用発現率(%)
1日以上7日以下	654	18	2.8
8日以上14日以下	599	3	0.5
15日以上30日以下	528	5	1.0
31日以上60日以下	421	2	0.5
61日以上120日以下	307	4	1.3
121日以上180日以下	182	2	1.1
181日以上240日以下	133	3	2.3
241日以上300日以下	96	2	2.1
301日以上	79	1	1.3

a) 再投与期間は含まない。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、表3のとおり、部分集団解析が実施され、副作用発現率の異同が検討された⁸⁾。その結果、小児／非小児において部分集団間で副作用発現率が異なる傾向が認められたが、副作用発現率が異なった理由に関して明確な結論は得られなかった。

⁸⁾ 表3の患者背景のほかに、7歳未満、高齢者／非高齢者、薬剤過敏の有無、眼合併症の種類、全身合併症の種類、ステロイド製剤の種類及びステロイド製剤以外の併用薬剤の種類が検討された。

表 3 患者背景別の副作用の発現状況

患者背景因子		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現率 (%)
合計		654	43	6.6
性別	男性	372	22	5.9
	女性	282	21	7.5
年齢	7 歳未満	55	2	3.6
	7 歳以上 15 歳未満	269	12	4.5
	15 歳以上 25 歳未満	113	7	6.2
	25 歳以上 35 歳未満	94	6	6.4
	35 歳以上 45 歳未満	67	5	7.5
	45 歳以上 55 歳未満	23	3	13.0
	55 歳以上 65 歳未満	17	4	23.5
	65 歳以上	16	4	25.0
小児／非小児	小児（15 歳未満）	324	14	4.3
	非小児（15 歳以上）	330	29	8.8
眼合併症	なし	400	26	6.5
	あり	254	17	6.7
全身合併症	なし	357	22	6.2
	あり	252	18	7.1
	不明	45	3	6.7
ステロイド製剤の併用	なし	311	21	6.8
	あり	343	22	6.4
ステロイド製剤以外の 併用薬剤の有無	なし	201	7	3.5
	あり	453	36	8.0
併用療法	なし	650	41	6.3
	あり	4	2	50.0
本剤 1 日平均点眼回数	1 回以下	4	0	0
	1 回超 2 回以下	71	8	11.3
	2 回超 3 回以下	534	33	6.2
	3 回超 4 回以下	45	2	4.4

3.2 有効性

有効性については、自覚症状の 6 症状（そう痒感、眼脂、流涙、羞明感、異物感及び眼痛）及び他覚症状の 10 所見〔眼瞼結膜（充血、腫脹、濾胞、乳頭及び巨大乳頭）、眼球結膜（充血及び浮腫）、輪部（トランタス斑及び腫脹）及び角膜上皮傷害〕が 4 段階（0, 1, 2, 3）で評価された。各時点における自覚症状合計スコアの投与開始時からの変化量±標準偏差（解析対象症例）の経時推移は 1 カ月－4.1±3.5（352 例）、6 カ月－4.6±4.2（72 例）、12 カ月－5.0±3.9（41 例）及び最終観察時－4.4±3.7（566 例）であった。また、各時点における他覚所見合計スコアの投与開始時からの変化量±標準偏差（解析対象症例）の経時推移は 1 カ月－6.2±4.7（358 例）、6 カ月－6.5±5.1（73 例）、12 カ月－8.4±5.4（41 例）及び最終観察時－6.8±5.0（578 例）であった。

3.3 重点調査項目

本調査において、重点調査項目として、眼感染症の発現状況が設定された。安全性解析対象症例における眼感染症の副作用発現率は 1.7%（11 例）であり、いずれも非重篤であった。

3.4 特別な背景を有する患者

小児（15歳未満）：安全性解析対象症例として324例が収集され、副作用発現率は4.3%（14例）であり、いずれも非重篤であった。また、7歳未満における副作用発現率は3.6%（2/55例）であった。非小児における副作用発現率8.8%（29/330例）と比較して、副作用発現率が上回る傾向は認められなかった。有効性について、自覚症状合計スコア（0～18）の最終観察時における投与開始時からの変化量±標準偏差（解析対象症例）は、小児で -4.6 ± 3.6 （271例）、非小児で -4.2 ± 3.8 （295例）、並びに他覚症状合計スコア（0～30）の最終観察時における投与開始時からの変化量±標準偏差（解析対象症例）は、小児で -7.6 ± 5.1 （279例）、非小児で -6.2 ± 4.8 （298例）であり、年齢で大きな違いは認められなかった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として16例が収集され、副作用発現率は25.0%（4例）であった。非高齢者における副作用発現率6.1%（39/638例）と比較して、高齢者における副作用発現率は高い傾向にあったが、高齢者で認められた副作用はいずれも非重篤であった。有効性について、自覚症状合計スコア（0～18）の最終観察時における投与開始時からの変化量±標準偏差（解析対象症例）は、高齢者で -2.4 ± 3.7 （13例）、非高齢者で -4.4 ± 3.7 （553例）、並びに他覚症状合計スコア（0～30）の最終観察時における投与開始時からの変化量±標準偏差（解析対象症例）は、高齢者で -4.4 ± 3.5 （14例）、非高齢者で -6.9 ± 5.0 （563例）であり、年齢で大きな違いは認められなかった。

妊産婦：安全性解析対象症例として本剤投与中に妊娠が確認された症例2例及び本剤投与中止後に妊娠が確認された症例1例が収集されたが、副作用は認められなかった。また、有効性について、妊産婦における自覚症状合計スコア（0～18）の最終観察時における投与開始時からの変化量±標準偏差（解析対象症例）は -9.7 ± 7.5 （3例）、並びに他覚症状合計スコア（0～30）の最終観察時における投与開始時からの変化量±標準偏差（解析対象症例）は -7.7 ± 4.6 （3例）であった。

腎機能障害を有する患者：収集されなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として1例が収集されたが、副作用は認められなかった。また、有効性について、肝機能障害を有する患者における自覚症状合計スコア（0～18）の最終観察時における投与開始時からの変化量（解析対象症例）は -3.0 （1例）、並びに他覚症状合計スコア（0～30）の最終観察時における投与開始時からの変化量（解析対象症例）は -18.0 （1例）であった。

機構は、以上の本調査の結果から、安全性及び有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に報告された重篤な副作用は表4のとおりであり、感染症報告はなかった。

表 4 再審査期間中に報告された重篤な副作用

副作用の種類		件数	転帰	情報源
使用上の注意から予測できる重篤な副作用		0 件		使用成績 調査
使用上の注意から予測できない重篤な副作用		6 例 6 件	回復 4 例 4 件、軽快 1 例 1 件、 後遺症 1 例 1 件	
感染症および寄生虫症		4 例 4 件	回復 2 例 2 件、軽快 1 例 1 件、 後遺症 1 例 1 件	
	細菌性角膜炎	2 例 2 件		
	眼部単純ヘルペス	2 例 2 件		
眼障害		2 例 2 件	回復 2 例 2 件	
	角膜びらん	1 例 1 件		
	潰瘍性角膜炎	1 例 1 件		

申請者は、副作用の集積情報を踏まえ、本剤の安全対策について以下のように説明した。

再審査期間中に報告された未知の副作用 82 例 87 件のうち、5 件以上集積された眼圧上昇、緑内障及び高眼圧症 14 件（各 11 件、1 件及び 2 件）、霰粒腫及び眼の異物感各 5 件について、本剤の安全対策措置の要否を検討した。これらの副作用については、原疾患又は併用薬による影響等の本剤以外の要因も考えられるほか、臨床経過等の情報不足により、本剤と副作用との関係が明確でなかった。

なお、角膜びらん・角膜潰瘍等、眼瞼炎、ヘルペス性角膜炎、麦粒腫、細菌性結膜炎、細菌性角膜潰瘍については、使用成績調査の結果等に基づき、添付文書上の使用上の注意の項に追記し注意喚起を行った。また、未知で重篤な副作用として扱われたものは、いずれの副作用も使用上の注意に記載済みであるが、重篤度が重篤であったために未知の副作用として報告した。これら未知重篤副作用についても、現時点では本剤と因果関係が明確な症例は少ないため、今後も関連情報の収集に努め、適宜対応する。

以上より、新たな安全対策は不要と判断した。

機構は、以上の説明を了承するが、今後も引き続き通常的安全性監視体制下で情報を収集する必要があると考える。

5. 相互作用

再審査期間中に、相互作用に関する副作用報告、研究報告及び措置報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、本邦以外で販売されていない。再審査期間中に、重大な措置報告はなかった。

7. 研究報告

再審査期間中に報告された安全性に関する研究報告 6 報は、いずれも移植後の免疫抑制治療におけるシクロスポリン製剤の使用によるもので本剤と投与経路及び適応が異なる報告であり、本剤で新たな対応が必要となる報告はなかった。

8. 承認条件

機構は、「1. 製造販売後調査全般について」の項に記載のとおり、使用成績調査に基づ

き、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。」について、満たされたものと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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。）と判断した。

以上