

## 2 概要

治験依頼者： アステラス製薬株式会社	治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：タリムス®点眼液 0.1%	申請資料中の該当箇所	
有効成分名：タクロリムス	分冊番号： ページ：	
治験の標題： FK506(タクロリムス)点眼の春季カタルを対象とした第 相継続投与試験 - 第 相試験(FJ-506D-AC09)に参加した患者を対象とした継続投与試験 -		
治験責任医師名： [REDACTED] ( [REDACTED] )他		
治験実施施設： 14 施設(同意取得例なし 1 施設) [REDACTED] 他		
公表文献(本治験結果の報告論文)：未公表		
治験実施期間：46 か月 治験開始日：2004 年 5 月 8 日 治験終了日：2008 年 2 月 27 日	開発のフェーズ： 第 相試験	
目的： FK506 点眼の春季カタルを対象とした第 相試験(比較試験)に参加した患者に FK506 点眼の継続使用の機会を提供するとともに、FK506 点眼を長期に使用したときの安全性及び有効性を検討する。		
治験方法： 抗アレルギー点眼剤で効果不十分な 6 歳以上の春季カタル患者を対象とした第 相比較試験(実施計画書 No.FJ-506D-AC09)に参加した患者のうち、患者(代諾者となるべき者)から FK506 点眼による継続治療の希望があり、治験責任医師等が FK506 点眼による継続治療が必要あるいは適切と判断した患者を対象とする。用法・用量は、治験薬投与開始時には、FK506 点眼 0.1%を 1 日 2 回(朝、夕又は就寝前)、治験責任医師等が指定した眼(右眼、左眼、両眼)に、片眼 1 回 1 滴ずつ投与するが、治験薬投与開始後は、治験責任医師等の判断により、1 日 4 回を上限とした点眼回数が増減、休薬及び投与再開を可とする。投与期間は治験実施期間中、治験薬の投与が必要な期間とする。安全性については、随伴症状の観察、一般検査(身長、体重)、眼科検査(視力、眼圧、瞳孔検査、結膜、輪部、角膜、虹彩、水晶体、前房、眼底所見)、臨床検査(血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)、結膜嚢内常在菌叢の検査を行い、有害事象の有無、程度、治験薬との因果関係等を評価する。有効性については、臨床所見[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)]の程度と自覚症状の改善度及びVAS(Visual Analog Scale)を評価する。		
被験者数： 登録例 : 52 例 安全性解析対象例：52 例 有効性解析対象例：52 例		
診断及び主要な組み入れ基準： 第 相比較試験(実施計画書 No.FJ-506D-AC09)の選択基準 1)「アレルギー性結膜疾患の診断基準と重症度分類」により春季カタルと診断された患者 2)被験者登録前 1 年以内に実施された皮膚テスト、抗原特異的 IgE(免疫グロブリン E)抗体測定、眼脂又は結膜擦過物中好酸球の存在等から I 型アレルギー反応陽性が確認された患者 3)治験薬投与開始の 4 週以前より、春季カタルの適応を持つ抗アレルギー点眼剤による治療を実施しているにもかかわらず中等度以上の巨大乳頭を認める患者 4)年齢：6 歳以上(同意取得時)		

<b>治験依頼者：</b> アステラス製薬株式会社 <b>商品名：</b> タリムス®点眼液 0.1% <b>有効成分名：</b> タクロリムス	<b>治験の要約表</b>  <b>申請資料中の該当箇所</b> <b>分冊番号：</b> <b>ページ：</b>	<b>(審査当局使用欄)</b>
<b>診断及び主要な組み入れ基準：</b> 本治験(実施計画書 No.FJ-506D-AC10) 1. 選択基準 1) 第 相試験(比較試験)(実施計画書 No.FJ-506D-AC09)に組み入れられた患者 2) 患者(代諾者となるべき者)から FK506 点眼による継続治療の希望がある 3) 治験責任医師等が FK506 点眼による継続治療が必要あるいは適切と判断した患者 2. 除外基準 1) 有効性評価上の観点からの基準 (1) 治験薬投与開始時に併用禁止薬[副腎皮質ステロイド薬(点眼, 結膜下注射及び全身投与), 免疫抑制薬(点眼及び全身投与), 血管収縮点眼剤及び非ステロイド性抗炎症点眼剤]を中止できない患者(点眼は本剤の投与を行う眼についてのみ) (2) 治験薬投与開始前 4 週以内に本剤の投与を行う眼の乳頭に対し冷凍凝固・切除術等を受けた患者 (3) 減感作療法及び変調療法を実施中の患者 (4) 治験薬投与期間中, 本剤の投与を行う眼にコンタクトレンズの装用が必要な患者 2) 安全性確保及び評価上の観点からの基準 (1) 第 相試験(比較試験)において選択基準違反が治験薬投与開始後に判明し中止した患者 (2) 第 相試験(比較試験)において治験薬による副作用が発現し, 治験薬を使用することによる危険性が有用性を上回ると予想される患者 (3) 本剤の投与を行う眼に治験薬投与開始前 3 か月以内に観血的な外科的治療を受けた患者(ただし, 非観血的治療や乳頭に対する冷凍凝固・切除術等は除く) (4) 本剤の投与を行う眼に治験薬投与開始前 4 週以内にレーザー治療を受けた患者 (5) 本剤の投与を行う眼に眼感染症を併発している患者 (6) 本剤の投与を行う眼に散瞳下で詳細な眼底検査が行えない程度の白内障を併発している患者 (7) 妊婦, 授乳婦及び妊娠を希望している女性患者 (8) 薬物過敏症を有する患者 (9) 悪性腫瘍の合併あるいは既往のある患者 (10) 全身症状を有する感染症を合併している患者 (11) 糖尿病と診断されている患者 (12) 心・腎・肝・膵疾患を合併し, 入院を要する治療を受けている患者 3) 同意取得前 3 か月以内に他の治験[第 相試験(比較試験: FJ-506D-AC09)を除く]又は製造販売後臨床試験(医療機器を含む)に参加した患者 4) その他治験責任医師等が, 対象として不適当と判断した患者		
<b>被験薬, 用量及び投与方法, ロット番号：</b> 1) 点眼濃度 FK506 点眼 0.1% 2) 投与方法 治験責任医師等が指示した眼(右眼, 左眼, 両眼)に, 指示した点眼回数で, 片眼 1 回 1 滴ずつ点眼 3) 点眼回数 治験薬投与開始時: 1 日 2 回 治験薬投与開始後: 症状悪化もしくは効果不十分のため, 点眼回数を増やすべきと治験責任医師等が判断した場合, 1 日 4 回を上限に点眼回数を増やすことは可能とし, 症状に応じて 1 日 4 回を上限に点眼回数を増減することも可とする 4) 点眼時期 1 日 4 回の場合: 朝, 昼, 夕, 就寝前 1 日 3 回の場合: 朝, 昼, 夕, 就寝前のいずれか 3 回 1 日 2 回の場合: 朝, 夕又は就寝前 1 日 1 回の場合: 朝, 昼, 夕, 就寝前のいずれか 1 回 5) 休薬及び投与再開 治験責任医師等の判断で休薬及び投与再開を可とする 6) 被験薬・ロット番号(製剤ロット/包装ロット) FK506 点眼 0.1% : 1 ボトル(5 mL)中に FK506 を 0.1%含有する懸濁点眼剤 ( ) ( ) ( )		
<b>治療期間：</b> 治験実施期間中, 治験薬の投与が必要な期間		

<b>治験依頼者：</b> アステラス製薬株式会社 <b>商品名：</b> タリムス®点眼液 0.1% <b>有効成分名：</b> タクロリムス	<b>治験の要約表</b>  <b>申請資料中の該当箇所</b> <b>分冊番号：</b> <b>ページ：</b>	<b>(審査当局使用欄)</b>																																														
<b>評価基準：</b> <p>1. 安全性評価</p> <p>1) 有害事象の程度          随伴症状の程度          以下の3段階で判定する。</p> <table border="1" data-bbox="239 448 813 537"> <tr> <td>1</td> <td>軽度(日常生活に支障がない程度)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>中等度(日常生活に支障をきたす程度)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>高度(日常生活を困難にする程度)</td> </tr> </table> <p>臨床検査値異常変動の程度          「医薬品等の副作用の重篤度分類」(1992年6月29日 薬安第80号)のグレードを目安に3段階で判定する。ただし、「医薬品等の副作用の重篤度分類」にない項目については程度の判定は行わない。</p> <table border="1" data-bbox="239 627 813 716"> <tr> <td>1</td> <td>軽度：グレード1</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>中等度：グレード2</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>高度：グレード3</td> </tr> </table> <p>2) 有害事象の重篤度          以下の基準で判定する。</p> <p>1. 重篤ではない</p> <p>2. 重篤          死亡          死亡につながるおそれのあるもの          (その事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていた場合)          治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされるもの(治療のために入院したが、特に処置を行っていない場合も該当する)          障害(日常生活に支障をきたす程度の機能不全の発現を示すもの)          障害につながるおそれのあるもの          から に準じて重篤であるもの          (即座に生命を脅かしたり、死や入院に至らなくとも、患者を危険にさらしたり、 ~ のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大なもの)          後世代における先天性の疾病又は異常</p> <p>3) 有害事象と治験薬の因果関係          以下の4段階で判定する。          1. あり 2. 多分あり 3. 可能性あり 4. なし</p> <p>4) 眼科検査          (1) 結膜、輪部、角膜          「臨床所見判定基準(アレルギー性結膜疾患の臨床評価基準)」に従って症状の程度を判定する。          (2) 虹彩、水晶体、前房[光束(フレア)、微塵(セル)]、眼底所見          以下の基準に従って判定する。</p> <table border="1" data-bbox="239 1388 1021 1803"> <tr> <td>虹彩、水晶体</td> <td>0</td> <td>異常なし</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">眼底所見</td> <td>1</td> <td>軽度の異常を認める</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>中等度の異常を認める</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>重度の異常を認める</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">光束(フレア)</td> <td>0</td> <td>混濁を認めない</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>かすかな混濁を認める</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>明瞭な混濁を認めるも、虹彩紋理は明確</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>強い混濁のため、虹彩紋理の観察がやや困難</td> </tr> <tr> <td></td> <td>4</td> <td>フィブリンの析出を伴う強い混濁が認められる</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">微塵(セル)</td> <td>0</td> <td>微塵を認めない</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>1視野で数個(10個未満)の微塵が認められる</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1視野で10~20程度の微塵が認められる</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>1視野で20~50程度の微塵が認められる</td> </tr> <tr> <td></td> <td>4</td> <td>50個以上の微塵又は前房蓄膿が認められる</td> </tr> </table> <p>5) 臨床検査値異常変動の有無          「臨床検査値異常の採択基準(日本化学療法学会)」を参考に判定する。</p> <p>2. 有効性評価</p> <p>1) 臨床所見(眼瞼結膜、眼球結膜、輪部、角膜)          「臨床所見判定基準(アレルギー性結膜疾患の臨床評価基準)」に従って症状の程度を判定する。</p> <p>2) 自覚症状の改善度          以下の7段階で判定する。</p> <p>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</p>			1	軽度(日常生活に支障がない程度)	2	中等度(日常生活に支障をきたす程度)	3	高度(日常生活を困難にする程度)	1	軽度：グレード1	2	中等度：グレード2	3	高度：グレード3	虹彩、水晶体	0	異常なし	眼底所見	1	軽度の異常を認める	2	中等度の異常を認める	3	重度の異常を認める	光束(フレア)	0	混濁を認めない	1	かすかな混濁を認める	2	明瞭な混濁を認めるも、虹彩紋理は明確	3	強い混濁のため、虹彩紋理の観察がやや困難		4	フィブリンの析出を伴う強い混濁が認められる	微塵(セル)	0	微塵を認めない	1	1視野で数個(10個未満)の微塵が認められる	2	1視野で10~20程度の微塵が認められる	3	1視野で20~50程度の微塵が認められる		4	50個以上の微塵又は前房蓄膿が認められる
1	軽度(日常生活に支障がない程度)																																															
2	中等度(日常生活に支障をきたす程度)																																															
3	高度(日常生活を困難にする程度)																																															
1	軽度：グレード1																																															
2	中等度：グレード2																																															
3	高度：グレード3																																															
虹彩、水晶体	0	異常なし																																														
眼底所見	1	軽度の異常を認める																																														
	2	中等度の異常を認める																																														
	3	重度の異常を認める																																														
光束(フレア)	0	混濁を認めない																																														
	1	かすかな混濁を認める																																														
	2	明瞭な混濁を認めるも、虹彩紋理は明確																																														
	3	強い混濁のため、虹彩紋理の観察がやや困難																																														
	4	フィブリンの析出を伴う強い混濁が認められる																																														
微塵(セル)	0	微塵を認めない																																														
	1	1視野で数個(10個未満)の微塵が認められる																																														
	2	1視野で10~20程度の微塵が認められる																																														
	3	1視野で20~50程度の微塵が認められる																																														
	4	50個以上の微塵又は前房蓄膿が認められる																																														

治験依頼者： アステラス製薬株式会社 商品名：タリムス®点眼液 0.1% 有効成分名：タクロリムス	治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	(審査当局使用欄)
<b>統計手法：</b> 有意水準は両側 5%とし、推定には両側 95%信頼区間を用いた。 投与開始前の臨床所見合計スコアが高い方(左右で同じ場合は右眼)を主要評価眼として定義し、有効性については主要評価眼に対する解析で評価した。 1)安全性 有害事象(随伴症状、臨床検査値等異常変動)及び副作用の発現率を集計した。 2)有効性 臨床所見合計スコア、臨床所見の程度、自覚症状の VAS に関する群内比較を行った。解析にはデータの尺度・性質に応じて、対応のある t 検定、Wilcoxon 1 標本検定を用いた。		
<b>要約・結論</b> <b>有効性の結果</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>本試験に登録された 52 例全例を有効性解析対象とした。</li> <li>開始時の臨床所見合計スコア(平均 ± SD)は 13.5 ± 4.6 であったが、4 週後に大きく低下した後、更に漸減し、52 週後、100 週後、148 週後の平均は、それぞれ 6.0、4.4、5.8 となった。</li> <li>難治性所見である眼瞼結膜巨大乳頭や角膜上皮障害を含むいずれの臨床所見でもスコアが改善し、52 週及びそれ以上の長期投与でも改善が持続した。</li> <li>自覚症状を開始時と比べて「とても良くなった」又は「良くなった」と評価した被験者の比率(改善率)は、4 週後で 72.5%に達し、その後も 60%以上で推移した。</li> <li>いずれの自覚症状の VAS も投与開始後に低下し、そう痒感、異物感、流涙、眼脂は 4 週後、眼痛、充血は 12 週後、羞明は 28 週後には開始時の 50%以下に低下した。</li> <li>52 例(100 眼)のうち 31 例(58 眼)で点眼指示回数が 1 日 3 回以上に増量された。増量 4 週後のスコアの減少量が、増量前 4 週間のスコアの変化量を上回り、かつ増量 4 週後のスコアと増量時のスコアとの差が 2 以上の改善である場合を増量効果ありと定義したところ、13 例 18 眼が該当した。これらの被験者では疾患の変動や自然経過ではなく、点眼指示回数増量による明らかな効果の増強が認められたものと考えられた。</li> </ul> <b>結論：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>FK506 点眼 0.1%の長期投与では、春季カタルの他覚所見及び自覚所見のいずれに対しても、本剤の改善効果が持続した。</li> </ul> <b>安全性の結果</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>52 例全例を安全性解析対象とした。</li> <li>死亡例はなかった。重篤な有害事象としてブドウ球菌性敗血症、喘息、胃腸炎が各 1 例に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、治験薬の点眼回数減少、休薬、中止を要することなく、対症療法により回復した。</li> <li>治験薬の点眼回数減少、休薬、中止のいずれかを要した有害事象は、眼圧上昇、眼刺激、霰粒腫(感染症)、霰粒腫(その他の随伴症状)、単純ヘルペス眼感染、ヘルペス性角膜炎、視力低下、頭痛、悪心の各 1 例であった。眼圧上昇は発現眼への投与中止が必要と判断された。眼圧上昇以外ではいずれも本剤が休薬された。頭痛、悪心は軽快、眼圧上昇は不変であったが、その他は回復した。</li> <li>眼部の随伴症状(全事象)は 37 例(71.2%)に発現し、治験薬との因果関係が否定されない眼部の随伴症状は 24 例(46.2%)に発現した。眼部刺激感は 17 例(32.7%)に 23 件発現し、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。眼部の感染症は 9 例(17.3%)に 12 件発現し、1 件を除いて治験薬との因果関係が否定されなかった。眼部のその他の随伴症状は 25 例(48.1%)に 51 件発現し、そのうち 3 例(5.8%) 6 件では治験薬との因果関係が否定されなかった。</li> <li>眼部以外の随伴症状(全事象)は 42 例(80.8%)に 144 件発現し、そのうち 1 例 1 件では治験薬との因果関係が否定されなかった。</li> <li>臨床検査値異常変動(全事象)は 27 例(51.9%)に 62 件発現し、そのうち 1 例 1 件では治験薬との因果関係が否定されなかった。</li> <li>結膜囊内常在菌叢検査では、異常変動は認められなかった。</li> <li>治験薬(FK506)の血中濃度は、低値で推移し、全身に及ぼす影響は小さいと考えられた。</li> </ul> <b>結論：</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>FK506 点眼 0.1%の長期投与では、副作用として眼部刺激感が高頻度に発現したが、その多くは軽度で、投与開始早期に発現し、投与期間が長期化するにしたがって発現例数が増加することはなかった。また、治験薬との因果関係が否定できない眼感染症が 11 件発現したが、軽度又は中等度で無処置あるいは抗菌剤、抗ウイルス剤等の処置によりいずれも回復した。高度の副作用はなく、副作用のために治験薬の投与が中止された被験者もなかった。また FK506 の全血中濃度は低値で推移し、全身に及ぼす影響は小さいと考えられた。以上、本試験では安全性上の大きな問題は認められなかった。</li> </ul>		

治験依頼者： アステラス製薬株式会社	治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名：タリムス®点眼液 0.1%	申請資料中の該当箇所	
有効成分名：タクロリムス	分冊番号： ページ：	
<b>結論：</b> FK506 点眼 0.1%は長期投与においても春季カタルに対する改善効果が持続し ,かつ安全に使用できる有用な薬剤であることが示された。		