

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

春季カタル治療剤
タクロリムス水和物懸濁性点眼液
タリムス[®]点眼液0.1%
TALYMUS[®] OPHTHALMIC SUSPENSION 0.1%

剤形	水性懸濁性点眼剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1 mL中 タクロリムス水和物 1.02mg （タクロリムスとして1 mg）含有
一般名	和名：タクロリムス水和物（JAN） 洋名：Tacrolimus Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008年1月25日 薬価基準収載年月日：2008年4月18日 販売開始年月日：2008年5月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：千寿製薬株式会社 販売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室 TEL 0120-069-618 FAX 06-6201-0577 受付時間 9:00～17:30（土、日、祝日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.senju.co.jp/

※本IFは2023年2月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで
確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販 売 名	4
2. 一 般 名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤 形	8
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力 価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9

7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	19
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	19
2. 薬理作用	19
VII. 薬物動態に関する項目	22
1. 血中濃度の推移	22
2. 薬物速度論的パラメータ	25
3. 母集団（ポピュレーション）解析	25
4. 吸 収	25
5. 分 布	25
6. 代 謝	27
7. 排 泄	27
8. トランスポーターに関する情報	27
9. 透析等による除去率	27
10. 特定の背景を有する患者	27
11. その他	27

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	28
1. 警告内容とその理由	28
2. 禁忌内容とその理由	28
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	28
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	28
5. 重要な基本的注意とその理由	28
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	29
7. 相互作用	30
8. 副作用	30
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
10. 過量投与	34
11. 適用上の注意	34
12. その他の注意	34
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	35
1. 薬理試験	35
2. 毒性試験	36
X. 管理的事項に関する項目	39
1. 規制区分	39
2. 有効期間	39
3. 包装状態での貯法	39
4. 取扱い上の注意	39
5. 患者向け資材	39
6. 同一成分・同効薬	39
7. 国際誕生年月日	39
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	40
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	40
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	40
11. 再審査期間	40

12. 投薬期間制限に関する情報	40
13. 各種コード	40
14. 保険給付上の注意	40
XI. 文 献	41
1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	42
XII. 参考資料	43
1. 主な外国での発売状況	43
2. 海外における臨床支援情報	43
XIII. 備 考	43
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	43
2. その他の関連資料	43

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

春季カタル（vernal keratoconjunctivitis：VKC）は、I型アレルギー反応（即時型反応及び遅発型反応）に加えIV型アレルギー反応（遅延型反応）が関与すると考えられている難治性のアレルギー性結膜疾患で、特徴的所見である結膜の増殖性変化（巨大乳頭）の形成にはT細胞由来のサイトカインが大きく影響していると考えられており、重症の症例では重篤な角膜損傷が見られ中には失明にいたるケースもある。春季カタルの治療には、その適応を有する抗アレルギー点眼剤が臨床の現場で用いられているが効果が不十分な場合もあり、また、ステロイド点眼剤も用いられるが慎重な投与が必要である。そのため、抗アレルギー点眼剤でコントロールが困難な春季カタル患者に対して、ステロイドに十分匹敵する治療効果を有する薬剤の開発が臨床現場で切望されている。

タクロリムスは、1984年に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*により産生されるマクロライド構造を有する化合物で、脱リン酸化酵素のカルシニューリンを阻害することによりT細胞の活性化を特異的に阻害し、サイトカイン産生を強力に抑制することによって、細胞性免疫応答や抗体産生を抑制することが明らかとなっている。その作用に着目し、藤沢薬品工業株式会社（現 アステラス製薬株式会社）では、臓器移植及び骨髄移植などの移植領域より開発を開始し、また非移植領域での開発も行われ、現在国内では肝・腎・心・肺・膝移植における拒絶反応の抑制等を効能としてカプセル剤、顆粒剤及び注射剤が、またアトピー性皮膚炎治療剤として軟膏剤が販売されている。

タクロリムスは、このようにT細胞からのサイトカイン産生を抑制する作用を有するため、眼科領域においても、春季カタルの治療ニーズを満たす薬剤になり得ると考えられることから、点眼剤の開発に着手し、「抗アレルギー剤効果不十分の春季カタル」治療剤として希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）の指定を受け、基礎及び臨床試験においてその効果が確認できたことから、2008年1月に「タリムス点眼液0.1%」の販売名で「春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合）*」を適応症として製造販売承認を取得した。

*眼瞼結膜巨大乳頭の増殖が認められる場合

2. 製品の治療学的特性

- (1) 1日2回の点眼で春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合）*の治療に有効であり、春季カタルの特徴である巨大乳頭や角膜上皮等の臨床所見、並びに自覚症状を改善した。
[14～16ページ参照]

*眼瞼結膜巨大乳頭の増殖が認められる場合

- (2) 遅発型（I型）アレルギー性結膜炎モデル（ラット）において結膜の好酸球及びT細胞の増加を、また、遅延型（IV型）アレルギー性結膜炎モデル（ウサギ）において結膜の充血及び浮腫の発症を抑制した。[19～21ページ参照]
- (3) 国内第Ⅲ相比較試験において副作用は28例中13例（46.4%）に認められた。主な副作用は眼の異常感（眼部熱感、眼の異物感、眼の違和感）6例（21.4%）、眼刺激6例（21.4%）であった。[16ページ参照]
電子添文の副作用の項及びV. 治療に関する項の安全性の結果を参照のこと。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。」との承認条件が付されていたが、本剤の販売開始以降（2008年5月20日～2010年1月15日）に実施した使用成績調査（全例調査）の成績を提出し、2010年8月26日開催の厚生労働省薬事・食品衛生審議会にて審議され、その承認条件が解除された。[「V. 5. (6)治療的使用」の項（P.17）参照のこと。]

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

タリムス点眼液0.1%

(2) 洋名

TALYMUS OPHTHALMIC SUSPENSION 0.1%

(3) 名称の由来

本剤の有効成分である“タクロリムス水和物”の下線部分を組み合わせた造語

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

タクロリムス水和物 (JAN)

(2) 洋名(命名法)

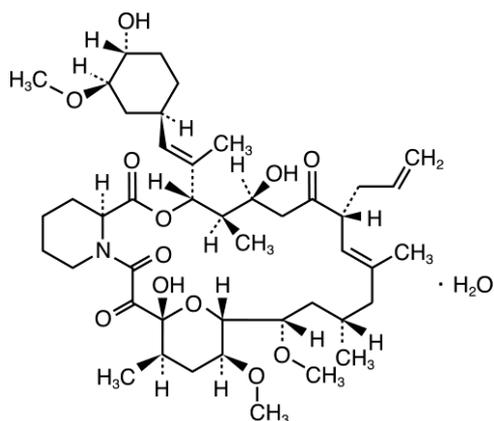
Tacrolimus Hydrate (JAN)

(3) ステム

免疫抑制剤：-imus

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₄₄H₆₉NO₁₂ · H₂O

分子量：822.03

5. 化学名（命名法）又は本質

(3*S*, 4*R*, 5*S*, 8*R*, 9*E*, 12*S*, 14*S*, 15*R*, 16*S*, 18*R*, 19*R*, 26*aS*)-5, 19-Dihydroxy-3- { (1*E*)-2-[(1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl} -14, 16-dimethoxy-4, 10, 12, 18-tetramethyl-8-(prop-2-en-1-yl)-15, 19-epoxy-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26*a*-hexadecahydro-3*H*-pyrido[2, 1-*c*][1, 4]oxaazaacyclotricosine-1, 7, 20, 21 (4*H*, 23*H*)-tetrone monohydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号 : FK506D (治験成分番号)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

メタノール又はエタノール (99.5) に極めて溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール (95) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性を認めない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 130~136°C

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

>1000 (オクタノール/水)

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -112~-117° (脱水物に換算したもの0.2g、*N,N*-ジメチルホルムアミド、20mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	温度：25℃ 湿度：60%RH	36ヵ月	三重ポリ袋 + アイアンドラム	規格内
加速試験	温度：40℃ 湿度：75%RH	6ヵ月		規格内

〔測定項目〕 性状、赤外吸収スペクトル、施光度、水分、類縁物質、定量

(社内資料)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「タクロリムス水和物」の確認試験による。

定量法

日局「タクロリムス水和物」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別

水性懸濁性点眼剤

(2) 製剤の外観及び性状

白色の無菌水性懸濁性点眼剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 4.3~5.5

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：0.9~1.1

(5) そ の 他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販 売 名	タリムス点眼液0.1%
有効成分	1 mL中 タクロリムス水和物1.02mg（タクロリムスとして1 mg）
添 加 剤	ポリビニルアルコール（部分けん化物）、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、等張化剤、pH調節剤

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱 量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力 価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

タクロリムス水和物由来の分解生成物を認めた。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	温度：25℃ 湿度：40%RH	36ヵ月	最終包装品 (5 mLポリエチレン容器/紫外線カットシュリンクフィルム/紙箱)	pHの低下及び類縁物質のわずかな増加を認めたが、すべて規格内であった。
加速試験	温度：40℃ 湿度：25%RH 以下	6ヵ月	最終包装品 (5 mLポリエチレン容器/紫外線カットシュリンクフィルム/紙箱)	pHの低下及び類縁物質の増加を認めたが、すべて規格内であった。
苛酷試験	温度：25℃ 光：D65ランプ 照射下(照度： 1000Lux、放射 エネルギー： 30 μ W/cm ²)	50日	5 mLポリエチレン容器/紫外線カットシュリンクフィルム包装品/横置	類縁物質のわずかな増加を認めたが、すべて規格内であった。
			5 mLポリエチレン容器/紫外線カットシュリンクフィルム未包装品/横置	類縁物質の増加及び含量の低下を認め、規格外となった。その他は規格内であった。

[測定項目] 長期保存試験・加速試験：性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質）、粒度分布、不溶性微粒子、無菌、定量法

苛酷試験：性状、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質）、粒度分布、不溶性微粒子、定量法

(社内資料)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

プラスチック点眼容器 5 mL×1

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

本 体：ポリエチレン

ノズル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

投薬袋

12. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

眼瞼結膜巨大乳頭の増殖が認められ、抗アレルギー剤により十分な効果が得られないと判断した場合に使用すること。

（解説）春季カタルの診断基準は「眼瞼結膜に増殖性病変が認められること」であり、また、本剤は既存療法で難治とされる「眼瞼結膜に巨大乳頭の増殖を認める春季カタル患者」において有効性及び安全性が確認されたことより適正使用を促すために記載した。

更に、本剤は副作用として眼部熱感、眼刺激等が高頻度で認められており、眼感染症が発現する可能性もあることから、本剤投与に先立ってまず、抗アレルギー剤を使用し、その抗アレルギー剤で十分な効果が得られていない場合に本剤の使用を考慮することが大切なため記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項（P.12）参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 第I相単回及び1日点眼投与試験

健康成人男子を対象に、0.01%、0.03%又は0.1%タクロリムス点眼液を1滴片眼に単回点眼、及び0.1%タクロリムス点眼液を1回1滴、1日4回、1日間点眼投与した（単回点眼投与：0.01%群8例、0.03%群8例、0.1%群7例、1日点眼投与：0.1%群8例）。

その結果、タクロリムス点眼液との因果関係が否定できない自覚症状（熱感、刺激感、痒痒感、流涙、乾燥感、異物感）が高頻度に認められたが、高度と判定されたものはな

く、ほとんどが軽度であった。また瞳孔検査、眼圧測定、その他の眼科検査のいずれにおいても異常変動は認められず、タクロリムス点眼液との因果関係が否定できない全身性の有害事象も認められなかった。

(社内資料)

2) 第 I 相反復点眼投与試験

健康成人男子を対象に、0.1%タクロリムス点眼液又はプラセボ（タクロリムス点眼液の基剤）を1回1滴、1日4回、10日間両眼に点眼投与した（0.1%群8例、プラセボ群8例）。その結果、タクロリムス点眼液との因果関係が否定できない眼部所見は、投与開始時に最も多く認められたが、自覚症状、他覚所見ともすべて軽度であり投与期間中に消失した。また、瞳孔検査、眼圧測定、その他の眼科検査のいずれにおいても異常変動は認められなかった。タクロリムス点眼液との因果関係が否定できない全身性の有害事象として「鼻の奥が熱い感じ」が1件認められたが、軽度であり発現後まもなく消失した。

(社内資料)

<注意>・本剤の承認濃度は0.1%である。

・本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

(3) 用量反応探索試験

1) 後期第 II 相濃度設定試験

10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を対象に、0.01%、0.03%、0.1%タクロリムス点眼液又はプラセボ（タクロリムス点眼液基剤）を1回1滴、1日4回、4週間点眼投与し、タクロリムス点眼液の有効性及び安全性をプラセボ対照二重遮蔽群間比較試験により検討した（0.01%群54例、0.03%群54例、0.1%群53例、プラセボ群54例）。その結果、春季カタルを含む通年性アレルギー性結膜炎に対して0.1%タクロリムス点眼液が高い有効性を示す一方、安全性については各濃度で明らかな差がないと考えられ、タクロリムス点眼液の至適濃度として0.1%を選択することが妥当と判断した。

(社内資料)

2) 前期第Ⅱ相探索的試験

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を対象に、0.01%、0.03%又は0.1%タクロリムス点眼液を1回1滴、1日4回、4週間点眼投与し、タクロリムス点眼液の安全性及び有効性を非遮蔽群間比較試験により探索的に検討した(0.01%群22例、0.03%群20例、0.1%群19例)。その結果、いずれも春季カタル及び通年性アレルギー性結膜炎に対する高い改善効果を有し、投与部位の刺激感が高頻度に発現するものの他に安全性に大きな問題は認められなかった。

(社内資料)

3) 後期第Ⅱ相点眼回数検討試験

10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を対象に、0.1%タクロリムス点眼液を1回1滴、1日2回若しくは1日4回、4週間点眼投与し、タクロリムス点眼液の有効性及び安全性を非遮蔽群間比較試験により検討した(1日2回群58例、1日4回群60例)。その結果、春季カタルを含む通年性アレルギー性結膜炎に対して0.1%タクロリムス点眼液は1日2回点眼でも高い有効性を示すことが明らかとなり、安全性も勘案した結果、1日2回を標準点眼回数とすることが妥当と判断した。

(社内資料)

- <注意>・本剤の承認された効能又は効果は「春季カタル(抗アレルギー剤が効果不十分な場合)」である。
・本剤の承認濃度は0.1%である。
・本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

第Ⅲ相比較試験¹⁾

タリムス点眼液0.1%の春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合）に対する効果をプラセボを対照に比較検討した。

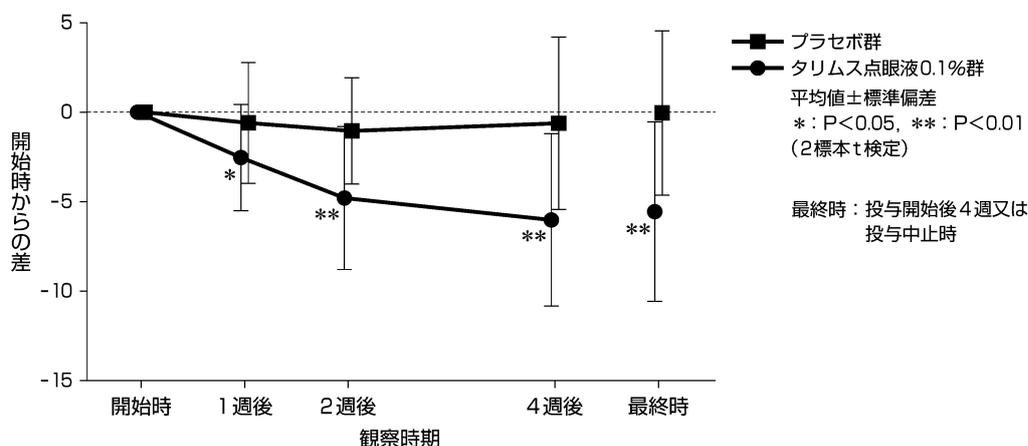
対 象：抗アレルギー点眼剤で効果不十分な中等度以上の巨大乳頭を有する6歳以上の春季カタル患者56例
試験方法：プラセボ対照多施設共同無作為化二重遮蔽並行群間比較試験
投与方法：タリムス点眼液0.1%又はプラセボ（タリムス点眼液0.1%の基剤）を1回1滴、1日2回（朝、夕）、4週間点眼
評価項目・評価基準：
1. 有効性
1) 臨床所見
投与開始前、投与開始後1週、2週、4週又は中止時に、臨床所見（眼瞼結膜充血、眼瞼結膜腫脹、眼瞼結膜濾胞、眼瞼結膜乳頭、眼瞼結膜巨大乳頭、眼球結膜充血、眼球結膜浮腫、輪部トランタス斑、輪部腫脹及び角膜上皮）の症状程度をスコア化（高度：3、中等度：2、軽度：1、なし：0）し、各時点での臨床所見の合計スコアを投与開始前と比較して変化量で評価。
・最終時（投与開始後4週又は中止時）における臨床所見合計スコアの変化量〔主要評価項目〕
・各時点での臨床所見の合計スコアの変化量〔副次評価項目〕
また、スコア化された各臨床所見を投与開始前と比較して変化量で評価。〔副次評価項目〕
2) 自覚症状
投与開始後4週又は中止時に、自覚症状の改善度を投与開始前と比較して7段階*で評価。〔副次評価項目〕
※7段階評価：「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」
2. 安全性
有害事象（随伴症状、臨床検査値異常変動）及び副作用の程度と発現頻度で評価。
解析計画：有意水準は両側5%とし、信頼区間は両側95%で表示した。
主要評価項目は、2標本t検定を用いて群間の比較を行った。
副次評価項目は、データの尺度・性質に応じて2標本t検定、Mann-WhitneyのU検定を用いて群間の比較を行った。

① 臨床所見

i) 臨床所見合計スコアの変化量（投与開始時との差）

臨床所見合計スコアは、タリムス点眼液0.1%群では1週後から経時的に低下したのに対し、プラセボ群では投与開始後ほとんど変動することなく推移し、1週後から両群間に有意差が認められた（副次評価項目）。最終時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、0.1%群 -5.6 ± 5.1 、プラセボ群 -0.1 ± 4.5 であり、タリムス点眼液0.1%群の臨床所見合計スコアはプラセボ群に比べて有意に低下した（主要評価項目）。

●臨床所見合計スコアの変化量の推移



投与群	観察時期	投与開始時	1 週後	2 週後	4 週後	最終時
プラセボ群	例 数	28	28	25	22	28
	平均値±標準偏差	—	-0.6±3.4	-1.0±3.0	-0.6±4.9	-0.1±4.5
タリムス点眼液 0.1%群	例 数	28	28	27	27	28
	平均値±標準偏差	—	-2.6±3.1	-4.8±4.0	-6.0±4.8	-5.6±5.1
検定†		—	P=0.020	P=0.000	P=0.000	P=0.000

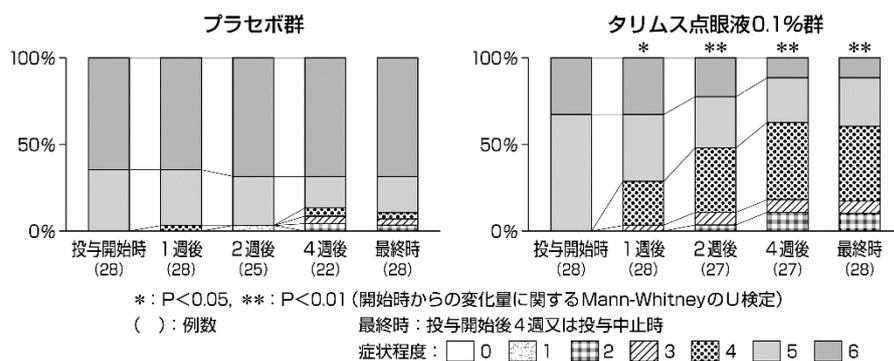
† : 2 標本t検定

ii) 巨大乳頭スコア、角膜上皮スコアの推移

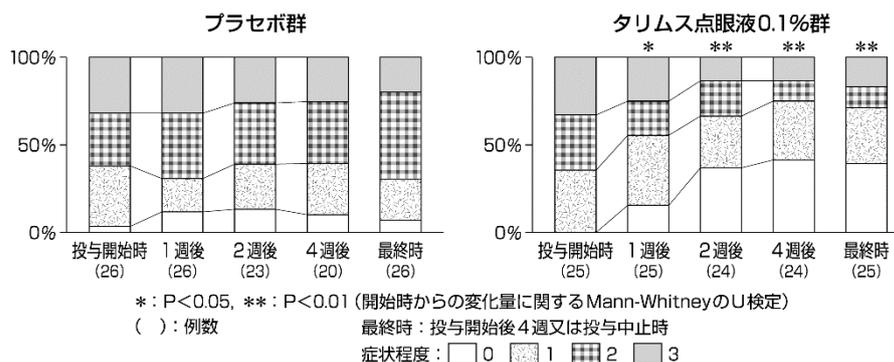
春季カタルに特徴的な結膜の増殖病変である眼瞼結膜の巨大乳頭、並びに視機能に大きく影響する角膜上皮障害に対するタリムス点眼液0.1%の効果についてみると、巨大乳頭スコア（「乳頭スコア」+「巨大乳頭スコア」として評価）^{注）}の推移においては、タリムス点眼液0.1%群では1週後からスコアの改善がみられたがプラセボ群では投与開始後の大きな変動はなく、投与開始時からのスコアの変化量はプラセボ群に比しタリムス点眼液0.1%群が有意であった。また、角膜上皮所見においても、1週後からタリムス点眼液0.1%群ではプラセボ群に比し有意なスコアの改善がみられた（副次評価項目）。

注) 眼瞼結膜の巨大乳頭は乳頭所見がさらに進行した病態であり、これらの2つの所見はひとつの連続した所見と見ることができ（乳頭はその直径により評価し、直径が1mm以上に達した場合には巨大乳頭として隆起の範囲で評価する）。これら2項目をあわせた7段階（スコア0～6点）のスコアリングにより、眼瞼結膜の組織増殖病変に対する効果をより詳細に検討した。

●巨大乳頭スコアの推移



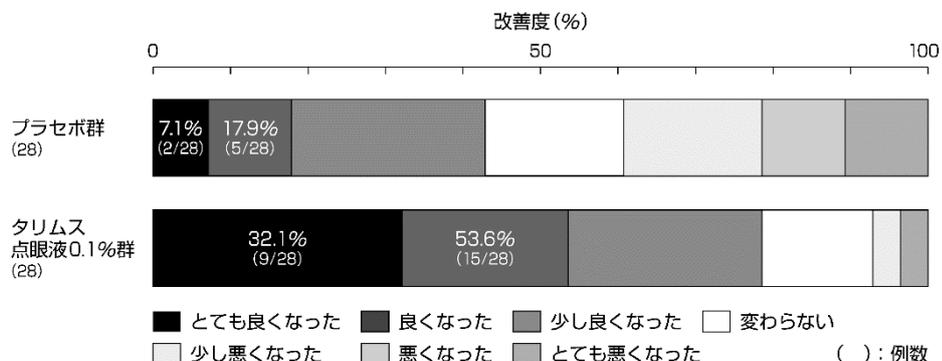
●角膜上皮スコアの推移



② 自覚症状の改善

最終時における自覚症状の改善度は、タリムス点眼液0.1%群がプラセボ群に比し有意に優っていた (Mann-WhitneyのU検定、 $P=0.001$)。改善率 (「良くなった」以上) は、タリムス点眼液0.1%群53.6% (15/28例)、プラセボ群17.9% (5/28例)であった (副次評価項目)。

●自覚症状の改善度



③ 安全性

副作用の発現率は、タリムス点眼液0.1%群46.4% (13/28例)、プラセボ群17.9% (5/28例)で、タリムス点眼液0.1%群の主な副作用は眼の異常感6例 (21.4%)、眼刺激6例 (21.4%)であった。投与中止に至った副作用はタリムス点眼液0.1%群で1例 (ヘルペス性角膜炎)、プラセボ群で1例 (発疹)であった。

2) 安全性試験

第Ⅲ相継続投与試験²⁾

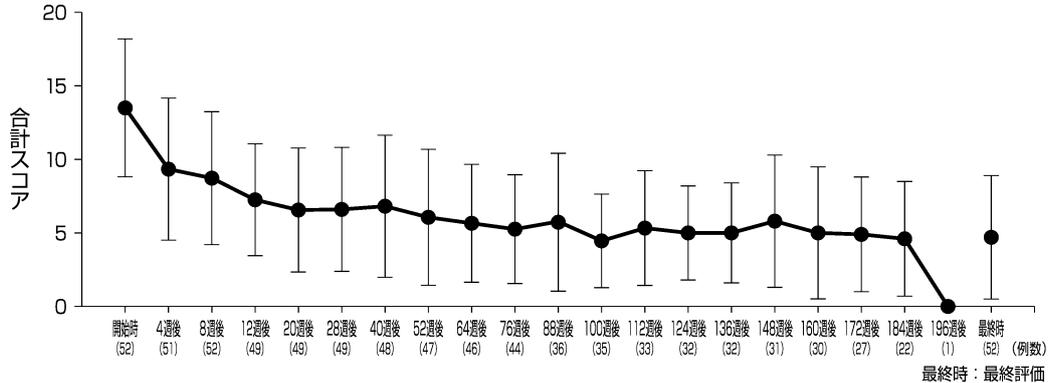
本剤は、「抗アレルギー剤効果不十分な春季カタル」治療剤として希少疾病用医薬品 (オーファンドラッグ) の指定を受け、承認された薬剤である。そのため、承認の用法及び用量内の試験成績は症例数が少なく、やむを得ず、一部承認の用法及び用量からはずれた長期投与時の成績を紹介する。

<p>対 象 : 第Ⅲ相比較試験に参加した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 (タリムス点眼液0.1%投与患者及びプラセボ投与患者)のうち、タリムス点眼液0.1%の継続投与を希望した患者52例</p> <p>試験方法 : 多施設共同非遮蔽非対照試験</p> <p>投与方法 : タリムス点眼液0.1%を1回1滴、1日2回 (朝、夕又は就寝前)で投与開始。症状に応じて1日4回を上限とした点眼回数増減、休薬及び投与再開を可とした。</p> <p>投与期間 : 治験実施期間中、治験薬の投与が必要な期間 (最長: タリムス点眼液0.1%が製造販売承認を取得するまで)</p> <p>評価項目・評価基準 :</p> <p>1. 有効性 [副次評価項目]</p> <p>1) 臨床所見 臨床所見 (眼瞼結膜、眼球結膜、輪部、角膜)の症状程度を、第Ⅲ相比較試験の評価基準に準じてスコア化し、投与開始前からの各臨床所見の合計スコアの変化量、並びに各臨床所見のスコアの変化量について評価。</p> <p>2) 自覚症状 投与開始前と比較した自覚症状の改善度を7段階*で評価。 *7段階評価: 「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」</p> <p>2. 安全性 [主要評価項目] 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について評価。</p> <p>解析計画 : 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。</p> <p>1. 有効性 臨床所見合計スコア、臨床所見の程度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。</p> <p>2. 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の集計を行った。</p>
--

① 臨床所見

臨床所見合計スコア（平均値±標準偏差）は開始時13.5±4.6であったが、4週後には9.3±4.8と大きく低下した後、更に漸減し、52週後、100週後、148週後、184週後にはそれぞれ6.0±4.6、4.4±3.2、5.8±4.5、4.6±3.9、最終時の臨床所見合計スコアは4.7±4.2となり、長期投与においても効果が持続した（副次評価項目）。

●臨床所見合計スコアの推移



② 自覚症状の改善

投与開始時と比べた自覚症状の改善率（「良くなった」以上）は、4週後で72.5%（37/51例）に達し、その後も60%以上で推移した（副次評価項目）。

③ 安全性

副作用の発現率は48.1%（25/52例）で、主な副作用は眼刺激13例（25.0%）と眼部熱感6例（11.5%）であった（主要評価項目）。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査（全例調査）

承認条件に基づき実施した全例を対象とした使用成績調査（調査期間：2008年5月～2011年8月）において、589施設より2,497例の症例を収集し、そのうち1,724例を有効性解析対象症例とした。有効性解析対象1,724例のうち、「改善」、「不変」及び「悪化」と判定された症例はそれぞれ1,560例、139例及び25例であり、「不変」又は「悪化」とされた症例を無効症例と定義したとき、その割合（無効率）は9.5%（164/1,724例）であった。また、他覚所見が経時的に観察されたスコア推移確認可能症例は1,559例であり、他覚所見スコアの改善傾向は本剤投与6ヵ月目まで継続していた。

安全性解析対象1,827例において186例262件の副作用が認められた。副作用発現割合は10.2% (186/1,827例) で主な副作用は、眼の異常感75件、眼刺激52件、結膜充血13件、眼痛11件、麦粒腫9件、流涙増加7件、眼の異物感及び眼そう痒症各6件、眼脂、点状角膜炎、霰粒腫及び眼圧上昇各5件であった。

製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験（試験期間：2008年5月～2009年2月）において有効性解析対象症例52例における本剤投与開始日及び本剤投与後の眼科的所見（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]）の合計スコアは観察期間中、経時的に減少しており、本剤の有効性に問題点は認められなかった。

眼科的所見合計スコアの推移

	本剤投与開始日	投与2週間後	投与4週間後	投与8週間後	投与12週間後
症例数	52	52	52	52	52
合計スコア	15.8±4.8	10.3±4.0	8.1±3.3	6.7±3.8	5.5±3.4

(合計スコア：平均値±標準偏差)

また、安全性解析対象52例において16例17件の副作用が認められた。副作用発現割合は30.8% (16/52例) で、主な副作用は眼の異常感8件、眼刺激6件であった。

(再審査報告書)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

本剤は、承認条件として「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。」との条件が課せられていた。

この承認条件に基づき実施した使用成績調査（全例調査）の結果を以って、2010年8月26日開催の厚生労働省薬事・食品衛生審議会にて承認条件が解除された。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

免疫抑制剤：シクロスポリン等

「注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。」

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：外眼部

作用機序：タクロリムスの作用機序^{3, 4)}

タクロリムスはカルシニューリン阻害作用により、*in vitro*におけるヒト末梢血由来単核球からのサイトカイン（IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ ）産生を抑制することが確認されている（IC₅₀値：0.02～0.11ng/mL）。これにより遅発型及び遅延型アレルギー反応を抑え、角結膜炎の進展を抑制するものと考えられている。

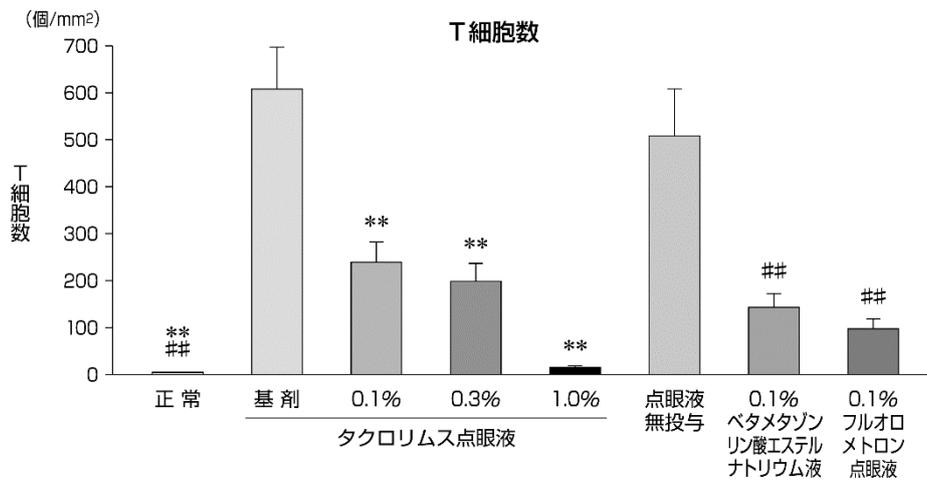
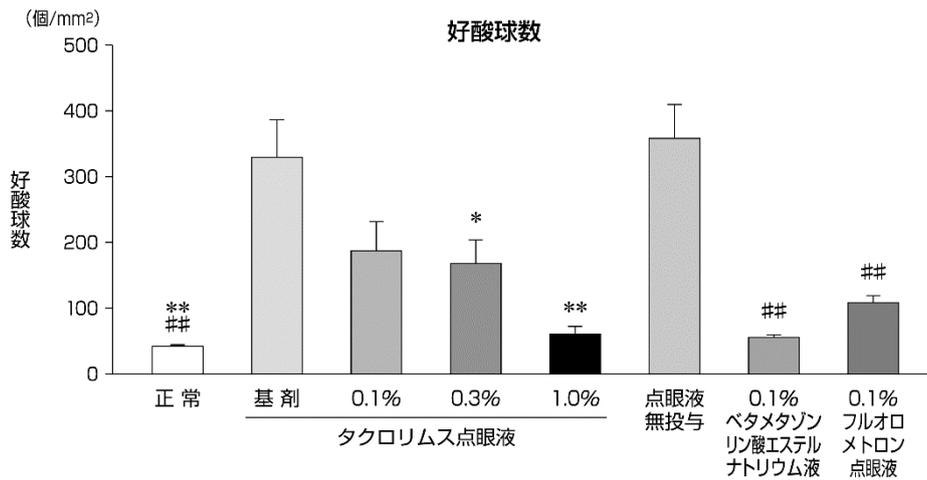
タクロリムス点眼液の作用発現機序

タクロリムスは、春季カタル患者の結膜において、Th1細胞、Th2細胞、マスト細胞、好酸球等の炎症性細胞の活性化並びにこれらの細胞からのサイトカイン産生を抑制することで、遅発型及び遅延型アレルギー反応を抑え、角結膜炎の進展を抑制するものと推察されており、その中でも主たる作用機序はT細胞からのサイトカイン産生抑制にあると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 卵白アルブミン誘発遅発型（I型）アレルギー性結膜炎モデルに対する効果（ラット）⁵⁾

タクロリムス点眼液は、ラットの卵白アルブミン誘発遅発型（I型）アレルギー性結膜炎モデルにおいて、結膜の好酸球及びT細胞の増加を抑制した。



n=10 平均値±標準誤差

*: P<0.05, **: P<0.01 (タクロリムス点眼液基剤投与群との比較)

一元配置分散分析及び Tukey-Kramer の多重比較検定

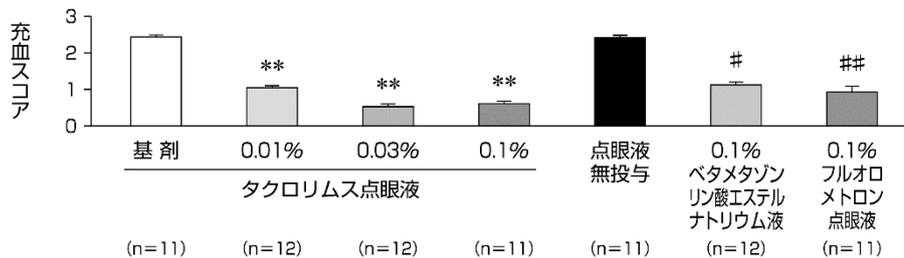
##: P<0.01 (点眼液無投与群との比較)

一元配置分散分析及び Tukey-Kramer の多重比較検定

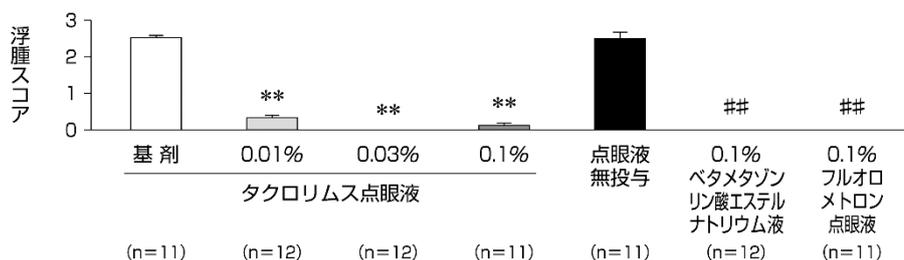
方法：雄性BNラットを卵白アルブミンと水酸化アルミニウムゲルの混合液及び百日咳死菌アジュバントで感作し、感作2週間後に卵白アルブミンを点眼投与して遅発型アレルギー反応を誘発させた。誘発24時間後に眼球を含む結膜組織を摘出し、オルトフェニレンジアミン染色及び抗 $\alpha\beta$ TCR抗体を用いた免疫染色を行い、各々好酸球数及びT細胞数を光学顕微鏡下で測定した。被験薬剤は、卵白アルブミン点眼誘発の3、1時間前及び2、4、21時間後の5時点に、20 μ L (1時点あたり5 μ Lを4回)ずつ両眼に点眼投与した。

2) ツベルクリン誘発遅延型 (IV型) アレルギー性結膜炎モデルに対する効果 (ウサギ)⁵⁾
 タクロリムス点眼液は、ウサギのツベルクリン誘発遅延型 (IV型) アレルギー性結膜炎モデルにおいて、結膜の充血及び浮腫の発症を抑制した。

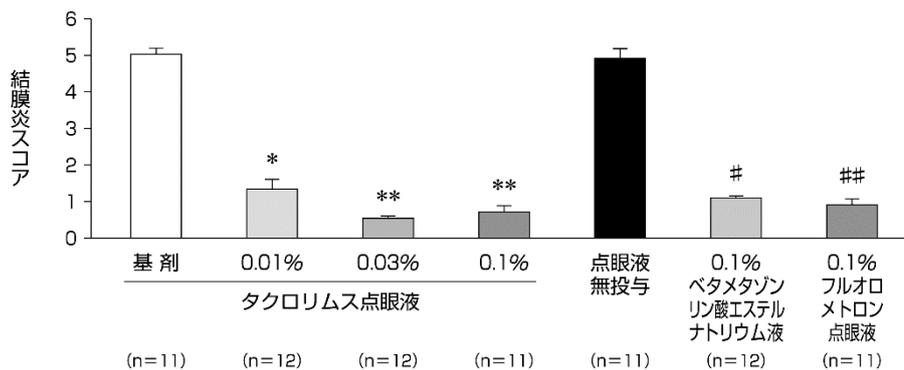
●充血スコア



●浮腫スコア



●結膜炎スコア



平均値±標準誤差

*: P<0.05, **: P<0.01 (タクロリムス点眼液基剤投与群との比較)
 (Kruskal-Wallisモデルによる多重比較 Tukey)

#: P<0.05, ##: P<0.01 (点眼液無投与群との比較)
 (Kruskal-Wallisモデルによる多重比較 Tukey)

方法: 雄性 New Zealand White ウサギを結核死菌を含むフロイント完全アジュバントで感作したその 2 週間後、上部眼球結膜内にツベルクリン活性物質を注射して遅延型アレルギー反応を誘発した。誘発 24 時間後に眼球結膜の誘発部位周辺の結膜炎 (充血、浮腫) の程度を肉眼的に観察し、採点[※]した。

被験薬剤は、誘発 3 日前から前日までは 3 時間間隔で 1 日 4 回、誘発日には誘発の 5、2 時間前及び 1、4 時間後に、誘発翌日の結膜炎判定日には判定の 5 及び 2 時間前に、30 μ L ずつ両眼に点眼投与した。

※: 充血スコア、浮腫スコア; 0: 変化なし 1: 軽度の変化 2: 中等度の変化
 3: 強度の変化
 結膜炎スコア (最高点 6) = 充血スコア + 浮腫スコア

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

- 1) 春季カタル患者にタリムス点眼液0.1%を1回1滴、1日2回、4週間点眼したときの血中濃度は以下のとおりであった^{6, 7)}。

測定時期	測定例数	血中濃度 (ng/mL)	
		平均値±標準偏差	最小値～最大値
1 週後	2	0.315±0.445	ND～0.63
2 週後	56	0.219±0.367	ND～1.34
4 週後	53	0.297±0.446	ND～1.36

ND：定量限界 (0.50ng/mL) 未満

- 2) 春季カタル患者にタリムス点眼液0.1%を1回1滴、1日2回、約12週間 (70～97日間) 点眼したときの血中濃度は以下のとおりであった (製造販売後臨床試験)⁸⁾。

測定時期	測定例数	血中濃度 (ng/mL)	
		平均値±標準偏差	最小値～最大値
4 週後	50	0.286±0.485	ND～1.69
12 週後	51	0.305±0.525	ND～1.83
投与終了時	51	0.305±0.525	ND～1.83

ND：定量限界 (0.50ng/mL) 未満

最高血中濃度到達時間

1) 単回点眼⁹⁾

健康成人男子7例の片眼にタリムス点眼液0.1%を1滴単回点眼したとき、全血中タクロリムス濃度は下表のとおりであった。最高全血中濃度 (C_{max}) は0.086～0.23ng/mL、最高全血中濃度到達時間 (t_{max}) は1又は3時間であった。

●単回点眼時の全血中濃度

被験者 No.	全血中濃度 (ng/mL)							
	点眼後時間 (h)							
	0	0.5	1	3	6	9	12	24
1	ND	ND	0.11	0.23	0.076	0.071	0.075	ND
2	ND	ND	0.051	0.094	ND	ND	ND	ND
3	ND	ND	0.066	0.15	0.080	0.073	0.051	ND
4	ND	ND	0.086	0.084	ND	ND	ND	ND
5	ND	ND	ND	0.13	0.065	ND	ND	ND
7	ND	ND	0.17	0.15	0.078	ND	ND	ND
8	ND	0.057	0.18	0.22	0.097	0.053	ND	ND

ND：定量限界 (0.051ng/mL) 未満

2) 反復点眼¹⁰⁾

健康成人男子7例の両眼にタリムス点眼液0.1%を1回1滴、4時間間隔で1日4回、10日間反復点眼したとき、全血中タクロリムス濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。初回投与後7日及び10日の濃度-時間曲線下面積 (AUC) 及び C_{max} が、同程度であったことから初回投与後7日までに定常状態に達していたと考えられた。

●反復点眼時の薬物動態パラメータ

測定時期	測定例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} † (h)	AUC ‡ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
第1日	7	0.41±0.22	13±5	6.20±3.57	—
第7日	7	1.04±0.54	9±4	20.47±10.21	—
第10日	7	1.15±0.67	11±6	22.49±12.68	35.2±14.9

(平均値±標準偏差)

†：各時期の第1回点眼後の時間。第1回点眼後13、9、11時間は、それぞれ第4回点眼後1時間、第3回点眼後1時間、第3回点眼後3時間に相当。

‡：第1日、第7日及び第10日のAUCはそれぞれ AUC_{0-23h} 、 AUC_{-1-23h} 、 AUC_{-1-24h}

<注意>・本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

<参考>

経口剤 (タクロリムスカプセル又は顆粒) を腎又は肝移植患者に投与した場合の血中濃度に関しては次のような報告がある。

成人腎移植患者¹¹⁾

成人腎移植患者9例にタクロリムスカプセル0.16mg/kgを反復経口投与したとき、全血中タクロリムスの薬物動態パラメータは次のとおりであった。

t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12h} (ng・h/mL)	トラフ値* (ng/mL)	F*** (%)
4.2±2.9	44±45	274±198	16±12	20±17.8

※12時間後血中濃度 ※※生体内利用率 (平均値±標準偏差)

注) 血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなる。

成人腎移植患者¹²⁾

成人腎移植患者9例において、タクロリムスカプセルから顆粒へ同用量で切り替えた際のカプセル投与時（顆粒切り換え前日）と顆粒投与時（顆粒に切り換え1週間後）の薬物動態を比較検討したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった。

症例番号	投与量 (mg/kg/回)	カプセル		顆粒		比(顆粒/カプセル)	
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	C _{max}	AUC _{0-12h}
1	0.03	10	42.7	18	94.4	1.80	2.21
2	0.02	10	70.2	9.3	68.6	0.93	0.98
3	0.06	27	165.4	23	113.3	0.85	0.69
4	0.02	14	105.6	7.2	41.8	0.51	0.40
6	0.02	9.9	61.5	14	69.2	1.41	1.13
7	0.03	13	92.0	13	103.8	1.00	1.13
8	0.02	6.2	36.7	6.8	27.6	1.10	0.75
9	0.02	4.1	32.6	3.8	34.1	0.93	1.05
10	0.04	20	230.8	42	320.0	2.10	1.39
平均値±標準偏差	—	—	—	—	—	1.18±0.50	1.08±0.51

小児肝移植患者¹³⁾

小児肝移植患者（平均年齢5.3歳）においては、成人に比べ体重換算で2.7～4.4倍の経口投与量で同程度の血中濃度が得られた（外国人でのカプセル投与時のデータ）。

(3) 中毒域

該当資料なし

<参考>

移植領域でのタクロリムス製剤（経口剤・注射剤）の臨床試験成績の分析では、投与直前の血中濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなることがわかっている。

「1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度の<参考>」の項参照

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

バイオアベイラビリティ¹⁴⁾

<参考：ウサギ>

ウサギに0.1%、0.3%又は1.0%タクロリムス点眼液の1滴（約30 μ L）を単回点眼投与したとき、点眼後の全血中AUC_{0-24h}を静脈内投与時のAUC_{0-24h}と比較して算出したシステミックアイラビリティは、各々11.1%、12.9%、16.6%であった。

5. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意（5）妊婦」の項（P. 29）参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意（6）授乳婦」の項（P. 29）参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考：ウサギ>

1) 眼組織内移行¹⁵⁾

① 単回点眼投与

ウサギの片眼に0.1%、0.3%又は1.0%タクロリムス点眼液を1滴（約30 μ L）単回点眼したとき、眼組織内タクロリムス濃度は投与量の増加とともに上昇する傾向を示した。投与後1時間の結膜及び角膜中タクロリムス濃度は全血中濃度に比べ高値であった。

② 反復点眼投与

ウサギの片眼に0.3%タクロリムス点眼液を1回1滴（約30 μ L）、3時間間隔で1日4回、14日間反復点眼したとき、水晶体以外の組織中タクロリムス濃度は初回投与後7日までにほぼ定常状態に達した。ウサギに0.1%又は0.3%タクロリムス点眼液を1回1滴、1日4回、6ヵ月間反復点眼したとき、水晶体中タクロリムス濃度は初回投与後3ヵ月までにほぼ定常状態に達した。

2) 全身オートグラム

ウサギに0.3%¹⁴C-タクロリムス点眼液の1滴（約30 μ L）を5分間隔で3回点眼したときの全身オートグラムにおいて、初回投与後15分では放射能は鼻道に最も多く認められた。次いで、鼻腔、眼球に多く認められたが、食道及び胃内容物への分布はわずかであった。その後、食道を経た消化管への経時的な移動が確認できたが、いずれの時点においても、脳、視神経及び気道に放射能は認められなかった。

（社内資料）

(6) 血漿蛋白結合率

<参考：in vitro>

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、5及び50ng/mLのいずれの濃度においても98.4%以上であった。

（社内資料）

6. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

CYP3A4¹⁶⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排 泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. そ の 他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 眼感染症のある患者 [8.2 参照]

（解説）

- 2.1 本剤の成分による過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏反応を起こす可能性があるため投与を避ける必要があるため記載した。

本剤の成分：

有効成分	タクロリムス水和物
添加剤	ポリビニルアルコール（部分けん化物）、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物、等張化剤、pH 調節剤

- 2.2 本剤は免疫抑制作用（Tリンパ球の活性化を特異的に阻害し細胞性免疫応答や抗体産生を抑制する作用）を有しており、眼感染症のある患者に投与すると感染症を悪化させる可能性があるため投与をしないこととした。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項（P. 11）参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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、その可能性が更に高まるおそれがあるので十分注意すること。[2.2 参照]

（解説）

- 8.1 重症型で難治性のアレルギー性結膜疾患である春季カタルは、抗アレルギー点眼剤で治療が開始されるが、十分な効果が得られない場合はステロイド（点眼、結膜下注射、内服）の併用、外科的治療が行われている。本剤は春季カタルの第一選択薬ではなく、春季カタル治療について精通している医師が病状の活動性などから、本剤とこれらの他の療法との使い分けについての確に判断する必要があるため記載した。
- 8.2 本剤の免疫抑制作用により、感染症が発現又は増悪する可能性がある。また、他の免疫抑制作用を有する薬剤と併用した場合には、さらに強い免疫抑制作用が現れる可能性があるため記載した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 緑内障のある患者

本剤投与中は定期的に眼圧検査を実施すること。眼圧が上昇することがある。

(解説) 臨床試験(後期第Ⅱ相継続投与試験)において本剤投与後に緑内障患者の眼圧が上昇した症例があったことから、緑内障患者に本剤を投与する場合には、診察時に定期的な眼圧検査を行い、眼圧上昇によるリスクを早期発見するために記載した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊 婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ウサギ:経口投与)で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある¹⁷⁾。ヒト(経口投与)で胎盤を通過することが報告されている¹⁸⁾。

(解説) 本剤は点眼剤であるが点眼の臨床試験時に血中にタクロリムスが検出されている。タクロリムスは妊娠中の投与に関する安全性が確立されておらず、また、タクロリムスは動物実験(ウサギ、経口投与)で催奇形作用、胎児毒性が報告されている¹⁷⁾。一方、産科領域など他科の国内外の成書又はガイドラインにおいて、妊娠中であっても使用可能な医薬品として本剤が挙げられていること。非臨床試験では催奇形性が認められており、臨床での報告においても奇形を有する児を認めたとの報告があるが、先天奇形の一般的な発生率と比較して、本剤に曝露した妊婦における先天奇形発生率が有意に上昇したとの報告はないこと。欧米等6カ国の海外添付文書(経口剤、注射剤、軟膏剤)において、本剤の妊婦への投与はいずれの国においても禁忌とされており、潜在的利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ投与すべきとされていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとした。また、禁忌の解除にあたり、タクロリムスの妊娠に係るリスク情報として、「ヒト(経口投与)で胎盤を通過することが報告されている¹⁸⁾」ことを記載し、タクロリムスの妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与はリスクを踏まえたうえで、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する」ことが前提であり、無条件で投与されるものではないことを注意喚起した。

(6) 授 乳 婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで母乳中へ移行する可能性がある¹⁹⁾。

(解説) 本剤の点眼の臨床試験時に血中にタクロリムスが検出されている。タクロリムスは母乳中へ移行したとの報告があり¹⁹⁾、授乳婦に投与した場合の乳児に対する安全性は確立されていないことから、本剤投与中は授乳を避ける必要があるため記載した。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説) 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児では使用経験はなく、安全性は確立していないため記載した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

(解説) 一般的に高齢者は生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあるため記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症			接触皮膚炎
眼	眼の異常感(眼部熱感、眼の異物感、眼の違和感)(21.4%)、眼刺激(21.4%)	眼精疲労、眼乾燥	流涙増加、眼脂、眼痛、眼充血、羞明、点状角膜炎、眼そう痒症、眼部不快感、上眼瞼重圧感、眼瞼そう痒症、眼瞼浮腫、眼瞼炎、霰粒腫、瞼板腺炎、結膜充血、結膜浮腫、結膜炎、結膜びらん、結膜沈着物、角膜びらん、角膜潰瘍、角膜混濁、前房のフレア、前房内細胞、閃輝性融解、霧視、視力低下、緑内障増悪、眼圧上昇
呼吸器		咽喉刺激感	咽喉頭疼痛、咽頭感覚鈍麻、鼻部不快感
感染症		ヘルペス性角膜炎	眼瞼ヘルペス、膿痂疹、麦粒腫、細菌性結膜炎、単純ヘルペスウイルス結膜炎、流行性角結膜炎、細菌性角膜炎
その他			熱感[顔面]、手指のしびれ感、AST(GOT)増加、 γ -GTP増加、LDH増加、白血球数増加、白血球数減少、好中球増加、好中球減少、単球増加、リンパ球減少、血中尿酸増加

(解説) 国内で実施した臨床試験(第Ⅲ相比較試験)28例中に発現した副作用に基づいて設定した。なお、頻度不明については、承認の用法及び用量以外も含めた、臨床試験(前期第Ⅱ相探索的試験、後期第Ⅱ相濃度設定試験、後期第Ⅱ相点眼回数検討試験、後期第Ⅱ相継続投与試験、第Ⅲ相継続投与試験)で認められた副作用を記載した。

承認の用法及び用量以外も含めた、臨床試験(前期第Ⅱ相探索的試験、後期第Ⅱ相濃度設定試験、後期第Ⅱ相点眼回数検討試験、第Ⅲ相比較試験、後期第Ⅱ相継続投与試験、第Ⅲ相継続投与試験)で安全性が評価された全症例の副作用発現状況については次のとおり。

副作用発現状況一覧表（承認の用法及び用量以外の症例を含む）

安全性評価対象例数		587 例					
副作用発現例数		389 例					
臨床試験		前期第Ⅱ相探索的試験			後期第Ⅱ相濃度設定試験		
濃度 用法・用量		0.01% 1日4回	0.03% 1日4回	0.1% 1日4回	0.01% 1日4回	0.03% 1日4回	0.1% 1日4回
安全性評価対象例数		22 例	20 例	19 例	54 例	54 例	53 例
副作用発現例数		15 例	16 例	16 例	37 例	41 例	39 例
副作用の種類		発現例数					
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	—	—	—	—	—	—
	眼の異常感	9 例	9 例	12 例	25 例	30 例	27 例
眼障害	眼刺激	8 例	7 例	6 例	20 例	24 例	19 例
	流涙増加	—	2 例	—	9 例	8 例	7 例
	眼充血	—	—	—	1 例	1 例	2 例
	眼乾燥	1 例	2 例	2 例	1 例	3 例	2 例
	眼痛	1 例	3 例	1 例	2 例	6 例	7 例
	眼精疲労	—	—	1 例	1 例	1 例	2 例
	眼脂	—	—	—	—	—	—
	羞明	1 例	1 例	—	1 例	4 例	3 例
	点状角膜炎	—	—	—	—	—	1 例
	眼そう痒症	1 例	—	1 例	1 例	2 例	—
	眼部不快感	—	—	—	—	—	—
	上眼瞼重圧感	—	—	—	—	—	—
	眼瞼そう痒症	—	—	—	1 例	1 例	—
	眼瞼浮腫	—	—	—	—	1 例	—
	眼瞼炎	—	—	—	—	—	—
	霰粒腫	—	—	1 例	—	—	—
	瞼板腺炎	—	—	—	—	—	—
	結膜充血	—	—	—	1 例	1 例	1 例
	結膜浮腫	—	—	—	—	1 例	—
	結膜炎	—	—	—	—	—	—
	結膜びらん	—	—	—	—	—	—
	結膜沈着物	—	—	—	—	—	—
	角膜潰瘍	—	—	—	—	—	—
	角膜混濁	—	—	—	—	—	—
	前房のフレア	—	—	—	—	—	—
	前房内細胞	—	—	—	—	—	—
	閃輝性融解	—	—	—	—	—	—
	霧視	—	—	—	1 例	—	—
	視力低下	—	—	—	—	1 例	—
	緑内障増悪	—	—	—	—	—	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉刺激感	—	—	—	—	—	—
	咽喉頭疼痛	—	—	—	—	—	—
	咽喉感覚鈍麻	—	—	—	—	—	—
感染性および寄生虫症	鼻部不快感	—	—	—	—	—	—
	ヘルペス性角膜炎	1 例	—	—	—	—	—
	眼瞼ヘルペス	—	—	—	—	—	—
	膿痂疹	—	—	—	—	—	—
	麦粒腫	—	—	—	—	—	1 例
	細菌性結膜炎	—	—	—	—	—	—
全身障害および投与局所様態	単純ヘルペスウイルス結膜炎	—	—	—	—	—	—
	流行性角結膜炎	—	—	—	—	—	—
熱感〔顔面〕	—	—	1 例	1 例	—	—	
神経系障害	手指のしびれ感	—	—	—	—	—	—
臨床検査	好中球減少	—	—	—	—	—	—
	単球増加	—	1 例	1 例	—	—	—
	眼圧上昇	—	—	—	—	—	—
	AST (GOT) 増加	—	—	—	—	—	1 例
	γ-GTP 増加	—	—	—	—	—	1 例
	LDH 増加	—	—	—	—	—	1 例
	白血球数増加	—	1 例	—	—	—	—
	白血球数減少	—	—	—	—	—	—
	好中球増加	—	1 例	—	—	—	1 例
	リンパ球減少	—	1 例	—	—	—	1 例
	血中尿酸増加	—	—	—	—	—	—

臨床試験		後期第Ⅱ相 点眼回数検討試験		第Ⅲ相 比較試験	後期第Ⅱ相 継続投与試験	第Ⅲ相 継続投与試験
濃度 用法・用量		0.1% 1日2回	0.1% 1日4回	0.1% 1日2回	0.1% 1日4回以下	0.1% 1日4回以下
安全性評価対象例数		58例	60例	28例	167例	52例
副作用発現例数		42例	55例	13例	92例	23例
副作用の種類		発現例数				
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	—	—	—	1例	—
	眼の異常感	32例	32例	6例	35例	6例
眼障害	眼刺激	12例	31例	6例	37例	13例
	流涙増加	10例	7例	—	11例	—
	眼充血	4例	3例	—	4例	—
	眼乾燥	2例	2例	1例	14例	2例
	眼痛	3例	3例	—	6例	1例
	眼精疲労	—	1例	1例	—	1例
	眼脂	1例	—	—	—	—
	羞明	1例	4例	—	3例	—
	点状角膜炎	1例	1例	—	1例	—
	眼そう痒症	—	1例	—	1例	—
	眼部不快感	—	1例	—	—	—
	上眼瞼重圧感	—	—	—	1例	—
	眼瞼そう痒症	—	—	—	—	—
	眼瞼浮腫	—	—	—	—	—
	眼瞼炎	—	—	—	1例	—
	霰粒腫	—	—	—	8例	3例
	瞼板腺炎	—	—	—	1例	—
	結膜充血	—	—	—	—	—
	結膜浮腫	—	—	—	—	—
	結膜炎	—	—	—	2例	—
	結膜びらん	—	—	—	1例	—
	結膜沈着物	—	—	—	1例	—
	角膜潰瘍	—	—	—	1例	—
	角膜混濁	—	—	—	—	1例
	前房のフレア	—	—	—	—	1例
	前房内細胞	—	—	—	—	1例
	閃輝性融解	—	1例	—	—	—
	霧視	—	—	—	—	—
	視力低下	—	—	—	1例	1例
	緑内障増悪	—	—	—	1例	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉刺激感	—	—	1例	1例	1例
	咽喉頭疼痛	1例	1例	—	—	—
	咽喉感覚鈍麻	1例	—	—	—	—
	鼻部不快感	—	—	—	1例	—
感染性および寄生虫症	ヘルペス性角膜炎	—	—	1例	—	1例
	眼瞼ヘルペス	1例	—	—	3例	—
	膿痂疹	—	—	—	1例	—
	麦粒腫	—	—	—	9例	3例
	細菌性結膜炎	—	—	—	1例	—
	単純ヘルペスウイルス結膜炎	—	—	—	—	1例
	流行性角結膜炎	—	—	—	2例	—
全身障害および投与局所様態	熱感[顔面]	1例	—	—	—	—
神経系障害	手指のしびれ感	—	—	—	1例	—
	好中球減少	1例	—	—	—	—
臨床検査	単球増加	1例	—	—	—	—
	眼圧上昇	—	—	—	1例	—
	AST (GOT) 増加	—	—	—	—	—
	γ-GTP 増加	—	—	—	—	—
	LDH 増加	—	—	—	—	—
	白血球数増加	—	—	—	—	—
	白血球数減少	—	—	—	—	1例
	好中球増加	—	—	—	1例	—
	リンパ球減少	—	—	—	—	—
	血中尿酸増加	—	—	—	1例	—

網掛け：承認用法及び用量での臨床試験

(承認時社内集計)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

該当しない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・ 使用時、キャップを閉じたままよく振ってからキャップを開けて点眼すること。
- ・ 薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・ 患眼を開瞼して結膜囊内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・ 点眼のとき、液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取ること。
- ・ 他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。
- ・ 使用後、眼部熱感、眼刺激等が高頻度に認められること。
- ・ 遮光性のあるフィルムにより、製品の品質を保持しているため、容器本体のフィルム（キャップ部分は含まない）を取り除かないよう注意すること。

(解説)・懸濁性点眼液の使用時における一般的な注意事項を記載した。本剤は懸濁性点眼液であり、保存時に有効成分が沈殿するため、使用時にはキャップを閉じたままよく振ってから点眼するよう患者へ指導していただくために記載した。

- ・ 本剤の容器の先端が直接目に触れることにより、薬液が二次汚染されることがある。二次汚染を防ぐため容器の先端が直接目に触れないよう患者へ指導していただくために記載した。
- ・ 点眼液は鼻涙管を経由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがある。閉瞼及び涙嚢部を圧迫することにより、全身への吸収を抑制して治療効果を高め、また全身性の副作用を防ぐために記載した。
- ・ 眼瞼炎等の副作用を防止するため記載した。
- ・ 他の点眼剤との点眼間隔が短い場合、先に使用した点眼液の吸収が不十分となり効果が現れにくくなる。また、先に使用した点眼液と後に使用した点眼液が配合変化を生じる可能性があるため、少なくとも5分間以上の間隔をあけてから点眼するよう患者へ指導していただくために記載した。
- ・ 本剤の使用後に眼部熱感、眼刺激等が高頻度に認められることを患者へ説明いただくために記載した。
- ・ 本剤は外箱開封後の光に対する安定性を確保するために、直接の容器に遮光性のシュリンクフィルムを施してある。使用開始時にはキャップを開けるためにキャップ部分のフィルムを取り除くが、容器本体のフィルムまで取り除くと遮光効果は得られない。このため、本剤を患者に渡す際に、容器本体のフィルムは取らないように指導する必要があるため記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項 (P. 19) 参照

(2) 安全性薬理試験

一般薬理²⁰⁾

タクロリムスは、静脈内投与3.2mg/kg、経口投与32mg/kgまでの投与量において、体性神経系、自律神経系及び平滑筋、腎機能、血液系に対して急性作用を示さなかった。

タクロリムスの経口投与（十二指腸内投与）では呼吸・循環器系への明らかな作用は認められなかったが、静脈内投与では麻酔イヌで呼吸数増加、血圧下降、心拍数減少及び大腿動脈血流量減少が認められた。また、中枢神経系へはマウス自発運動量抑制、ラット体温下降、消化器へはピロカルピン誘発ウサギ唾液分泌亢進、ラット胃液分泌抑制、ラット小腸内水分貯留亢進が認められた。

(3) その他の薬理試験

角膜感染症に対する影響（ウサギ）²¹⁾

タクロリムス点眼液の角膜真菌感染症及び細菌感染症に及ぼす影響を、眼感染症の主要な起因菌である*C. albicans*（低接種菌量群： 6.5×10^3 又は 6.0×10^3 CFU/eye、高接種菌量群： 2.2×10^4 又は 2.0×10^4 CFU/eye）及び*S. epidermidis*（低接種菌量群： 4.0×10^3 CFU/eye、高接種菌量群： 4.0×10^4 CFU/eye）を接種したウサギ角膜感染モデルを用い、局所の炎症反応を指標（角膜、結膜及び虹彩の炎症状態と前房の蓄膿の状態をスコア化）として検討したところ、0.1%又は1.0%タクロリムス点眼液は*C. albicans*あるいは*S. epidermidis*によるウサギ角膜感染症を悪化させなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²²⁾

(LD₅₀mg/kg)

動物種 性 投与経路	ラット		ヒヒ
	♂	♀	
静注	57.0	23.6	50*
経口	134	194	>250

*：致死量

(2) 反復投与毒性試験^{22~25)}

(無影響量mg/kg)

動物種 投与経路	ラット	ヒヒ
静注（4週間）	0.032（0.032~1.0）	<0.5（0.5~2）
経口（13週間）	1.0（0.32~3.2）	1.0（1.0~36）
経口（52週間）	0.15（0.15~1.5）	1.0（1.0~10）

（ ）：投与量範囲

体重増加量の抑制、膵臓障害（ランゲルハンス島細胞の空胞化、好酸性顆粒増加、外分泌細胞の脱顆粒）及び腎障害（皮質尿細管の好塩基性化、皮質・髄質境界部の石灰化）が主な徴候であった。

(3) 遺伝毒性試験²⁶⁾

遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及びDNA損傷試験のいずれにおいても、タクロリムスは変異原性を示さなかった。

(4) がん原性試験²⁵⁾

マウス（0.3~3.0mg/kg、経口投与）及びラット（0.2~5mg/kg、経口投与）を用いたがん原性試験の結果、タクロリムスはがん原性を示さなかった。

(5) 生殖発生毒性試験¹⁷⁾

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット）

ラット（0.32~3.2mg/kg、経口投与）で、母動物における分娩不全及び出生仔における生存率の低下、発育抑制などが高用量群で認められた。

2) 器官形成期投与試験 (ラット)

ラット (0.32~3.2mg/kg、経口投与) では高用量群の母動物、胎仔においては体重増加量の抑制及び骨格変異胎仔数の増加、また、ウサギ (0.1~1.0mg/kg、経口投与) では母動物における体重増加量の抑制、流産、胎仔における形態異常仔数の増加などが認められた。

3) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット)

ラット (0.32~3.2mg/kg、経口投与) で、母動物及び出生仔の体重増加量の抑制、出生仔生存率の低下などが高用量群で認められた。

(6) 局所刺激性試験

1) 局所刺激性 (ウサギ)²⁷⁾

白色ウサギに0.1及び0.3%タクロリムス点眼液を1回1滴 (約30 μ L)、30分間隔で1日15回、2日間点眼投与したときの眼粘膜刺激性を調べた結果、極めて軽度な結膜の充血及び虹彩のうっ血がみられたが、これら所見は速やかに回復した。これらのほかに両群に縮瞳が認められた。

幼若白色ウサギに0.1及び0.3%タクロリムス点眼液を上記と同じ試験系で投与したときにみられた所見は成熟ウサギのそれとほぼ同じであり、幼若動物に特有な眼刺激は認められなかった。

2) 反復点眼投与毒性 (サル、ラット)²⁸⁾

カニクイザルに0.03、0.1及び0.5%タクロリムス点眼液を1回1滴 (約30 μ L)、1日4回、13週間点眼投与し、眼及び全身に対する影響を調べた。その結果、濃度に依存した瞳孔径の低値が認められたが、0.5%群の1例1時点を除き投与期間を通じて投与開始前の最小値を下回ることはなかった。また、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なく、0.5%群の縮瞳も軽度と判断した。尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査などの全身性の毒性検査では被験物質投与に起因する異常所見は認められなかった。0.5%群のC_{max}は約3.3ng/mL、AUC_{0-24h}は約50ng \cdot h/mLで、全血中タクロリムス濃度については性差及び蓄積性は認められなかった。これらの結果から、無毒性濃度は雌雄いずれも0.5%と判断した。

幼若ラットに0.03、0.1及び0.3%タクロリムス点眼液を1回5 μ L、1日4回、4週間投与し、眼及び全身に対する影響を調べた。その結果、0.3%群において軽微な胸腺髄質の減少が観察されたほかに全身性毒性所見はなく、眼科学的及び眼球の病理組織学的検査にも異常所見は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験 (マウス、モルモット)²⁹⁾

マウス及びモルモットを用いた試験で、タクロリムスは抗原性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：タリムス点眼液0.1%

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「タリムス点眼液0.1%を点眼される患者さまとご家族の方へ」

「XIII. 備考 その他の関連資料」の項 (P. 43) 参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：グラセプターカプセル0.5mg・1mg・5mg、プログラフカプセル0.5mg・1mg・

5mg、プログラフ顆粒0.2mg・1mg、プログラフ注射液2mg・5mg、プロトピック

軟膏0.1%、プロトピック軟膏0.03%小児用等

同 効 薬：パピロックミニ点眼液0.1%等

7. 国際誕生年月日

1993年4月2日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2008年1月25日

承認番号：22000AMX00017000

薬価基準収載年月日：2008年4月18日

販売開始年月日：2008年5月20日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：令和元年9月11日

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。

11. 再審査期間

10年（2008年1月25日～2018年1月24日満了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
タリムス点眼液 0.1%	1319755Q1028	1319755Q1028	1182903010101	620006790

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Ohashi Y, et al. : J Ocul Pharmacol Ther, 2010 ; **26** : 165-174
- 2) 社内資料：第Ⅲ相継続投与試験（承認年月日：2008年1月25日、CTD2.7.6.7）
- 3) Bram RJ, et al. : Mol Cell Biol, 1993 ; **13** : 4760-4769 (PMID : 7687744)
- 4) Sakuma S, et al. : Int Immunopharmacol, 2001 ; **1** : 1219-1226 (PMID : 11407316)
- 5) Sengoku T, et al. : Clin Exp Allergy, 2003 ; **33** : 1555-1560 (PMID : 14616868)
- 6) 社内資料：後期第Ⅱ相点眼回数検討試験（承認年月日：2008年1月25日、CTD2.7.6.5）
- 7) 社内資料：第Ⅲ相比較試験（承認年月日：2008年1月25日、CTD2.7.6.3）
- 8) 社内資料：タクロリムス点眼液0.1%製造販売後臨床試験
- 9) 社内資料：健康成人におけるタクロリムス点眼液の単回点眼試験（承認年月日：2008年1月25日、CTD2.7.2.2）
- 10) 社内資料：健康成人におけるタクロリムス点眼液の10日間反復点眼試験（承認年月日：2008年1月25日、CTD2.7.2.2）
- 11) 石橋道男 他：移植, 1994 ; **29** : 294-313
- 12) 高原史郎 他：今日の移植, 1999 ; **12** : 537-543
- 13) McDiarmid SV, et al. : Transplantation, 1993 ; **55** : 1328-1332
- 14) 社内資料：ウサギにタクロリムス点眼液を点眼後の全血中タクロリムス濃度（承認年月日：2008年1月25日、CTD2.4.3.2）
- 15) 社内資料：ウサギにタクロリムス点眼液を点眼後の眼組織中のタクロリムス濃度（承認年月日：2008年1月25日、CTD2.4.3.3）
- 16) Shiraga T, et al. : Biochem Pharmacol, 1994 ; **47** : 727-735 (PMID : 7510480)
- 17) Saegusa T, et al. : 基礎と臨床, 1992 ; **26** : 969-981
- 18) Zheng S, et al. : Br J Clin Pharmacol, 2013 ; **76** : 988-996 (PMID : 23528073)
- 19) Jain A, et al. : Transplantation, 1997 ; **64** : 559-565
- 20) 社内資料：タクロリムスの一般薬理（1993年4月2日承認 申請資料概要ホ-2）
- 21) 社内資料：*C. albicans*, *S. epidermidis*によるウサギ角膜感染に対する影響（承認年月日：2008年1月25日、CTD2.6.2.3）
- 22) Ohara K, et al. : Transplant Proc, 1990 ; **22** : Suppl.1 83-86
- 23) Ohara K, et al. : 基礎と臨床, 1992 ; **26** : 953-967

- 24) Ohara K, et al. : 基礎と臨床, 1992 ; 26 : 3129-3137
- 25) 社内資料 : タクロリムスの毒性試験成績 (承認年月日 : 2008年1月25日、CTD2.6.7.18A)
- 26) Hirai O, et al. : 基礎と臨床, 1992 ; 26 : 989-1001
- 27) 社内資料 : 局所刺激性試験 (承認年月日 : 2008年1月25日、CTD2.6.6.7)
- 28) 社内資料 : 反復投与毒性試験 (承認年月日 : 2008年1月25日、CTD2.6.6.3)
- 29) Hirano Y, et al. : 基礎と臨床, 1992 ; 26 : 983-987

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

Tacrolimus Eye Drops (SENJU、中国、2013年発売)

Alymus Ophthalmic Suspension (Taejoon、韓国、2021年発売)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉 砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

- ・患者向け資料：「タリムス点眼液0.1%を点眼される患者さまとご家族の方へ」

