

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2013に準拠して作成

春季カタル治療剤

タリムス[®]点眼液0.1%

TALYMUS[®] OPHTHALMIC SUSPENSION 0.1%

タクロリムス水和物懸濁点眼液

剤形	水性懸濁点眼剤
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・発売年月日	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 発売年月日：2008年5月20日
開発・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 http://www.senju.co.jp/

※本IFは2018年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

※最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

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、添付文書と略す）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る。医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF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、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

IFを薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

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・製剤学的特性	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法	6
4. 有効成分の定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	8
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8
5. 製剤の各種条件下における安定性	8
6. 溶解後の安定性	9
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
8. 溶出性	9

9. 生物学的試験法	9
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
11. 製剤中の有効成分の定量法	9
12. 力 価	9
13. 混入する可能性のある夾雑物	9
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10
15. 刺 激 性	10
16. そ の 他	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 用法及び用量	11
3. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	18
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 薬理作用	18
VII. 薬物動態に関する項目	21
1. 血中濃度の推移・測定法	21
2. 薬物速度論的パラメータ	24
3. 吸 収	24
4. 分 布	24
5. 代 謝	25
6. 排 泄	26
7. トランスポーターに関する情報	26
8. 透析等による除去率	26
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	27
1. 警告内容とその理由	27
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	27

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	27
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	27
5. 慎重投与内容とその理由	27
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	28
7. 相互作用	28
8. 副作用	28
9. 高齢者への投与	33
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	33
11. 小児等への投与	33
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
13. 過量投与	34
14. 適用上の注意	34
15. その他の注意	34
16. その他	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. 有効期間又は使用期限	39
3. 貯法・保存条件	39
4. 薬剤取扱い上の注意点	39
5. 承認条件等	39
6. 包装	40
7. 容器の材質	40
8. 同一成分・同効薬	40
9. 国際誕生年月日	40
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	40

11. 薬価基準収載年月日	41
12. 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	41
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	41
14. 再審査期間	41
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	41
16. 各種コード	41
17. 保険給付上の注意	41
XI. 文 献	42
1. 引用文献	42
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
その他の関連資料	43

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・膵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・製剤学的特性

- (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。
〔12～17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。〔18～20ページ参照〕
- (3) 承認時での総症例86例中、副作用は55例（64.0%）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）38例（44.2%）、眼刺激18例（20.9%）、流涙増加10例（11.6%）であった（承認時）。〔28～32ページ参照〕

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)

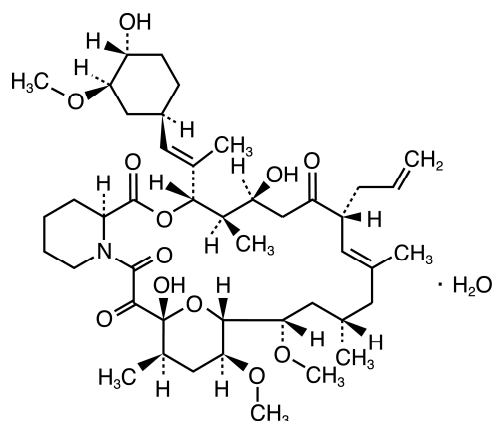
Tacrolimus Hydrate (JAN)

(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)

(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

慣用名、別名、略号：なし

記号番号：FK506D (治験成分番号)

7. CAS登録番号

109581-93-3

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）に極めて溶解やすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール（95）に溶解やすく、水にほとんど溶解しない。

(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：130～133℃

(5) 酸塩基解離定数

酸塩基解離基を有しない。

(6) 分配係数

1000以上（1-オクタノール／水系）

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ ：-112～-117°（脱水物に換算したものの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

試験項目：性状、赤外吸収スペクトル、施光度、類縁物質、水分、定量、TLC

保存条件		保存期間	保存形態	結果
長期 保存試験	30℃	39ヵ月	二重ポリ袋 + アイアンドラム	いずれの項目もほとんど変化を認めず安定。
加速試験	40℃ 75%RH	6ヵ月		いずれの項目もほとんど変化を認めず安定。
苛酷 試験	熱	50℃		3ヵ月
	湿度	30℃ 75%RH	3ヵ月	いずれの項目もほとんど変化を認めず安定。
	光	室内散光 (1000ルクス)	50日	
			シャーレ開放	

3. 有効成分の確認試験法

日局「タクロリムス水和物」の確認試験による。

4. 有効成分の定量法

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) 投与経路

点眼

(2) 剤形の区別、外観及び性状

1) 剤形の区別

水性懸濁点眼剤

2) 規格

1 mL中にタクロリムス水和物1.02mg (タクロリムスとして1 mg) を含有する。

3) 性状

色：白色

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：4.3～5.5

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：0.9～1.1

(6) 無菌の有無

無菌製剤

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

有効成分の含量：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

(2) 添加物

ポリビニルアルコール（部分けん化物）（懸濁剤）、ベンザルコニウム塩化物（保存剤）、塩化ナトリウム（等張化剤）、リン酸水素ナトリウム水和物（緩衝剤）、リン酸二水素ナトリウム（緩衝剤）、リン酸（pH調節剤）、水酸化ナトリウム（pH調節剤）を含有する。

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

用時よく振り混ぜたのち点眼すること。

5. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験

項目 \ 期間 (月)	開始時	6	12	18	24	36
性状	白色の懸濁液	同 左	同 左	同 左	同 左	同 左
pH*	5.34	5.19	5.08	5.08	4.83	4.61
浸透圧比*	1.01	1.01	1.03	1.04	1.04	1.05
タクロリムス 残存率* (%)	100.0	99.6	100.1	99.4	101.0	102.3

保存条件：温度25℃ 湿度40%RH

保存形態：最終包装（5mL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）

*：3ロットの平均値

加速試験

項目 \ 期間 (月)	開始時	1	3	6
性状	白色の懸濁液	同 左	同 左	同 左
pH*	5.34	5.22	5.02	4.80
浸透圧比*	1.01	1.01	1.03	1.04
タクロリムス 残存率* (%)	100.0	99.6	100.2	100.8

保存条件：温度40℃ 湿度20%RH

保存形態：最終包装（5mL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）

*：3ロットの平均値

苛酷試験（光）

包装形態	試験項目	開始時	曝光量	
			60万Lux・hr 180W・hr/m ²	120万Lux・hr 360W・hr/m ²
紫外線カット シュリンクフィルム 包装品	性状	白色の懸濁液	同左	同左
	pH	5.34	5.33	5.27
	浸透圧比	1.01	1.00	1.01
	タクロリムス 残存率 (%)	100.0	98.7	98.7
紫外線カット シュリンクフィルム 未包装品	性状	白色の懸濁液	同左	同左
	pH	5.34	5.31	5.21
	浸透圧比	1.01	1.00	1.01
	タクロリムス 残存率 (%)	100.0	94.1	90.8

保存条件：D65ランプ照射下（照度：1000Lux、放射エネルギー：30μW/cm²）

保存形態：紫外線カットシュリンクフィルム包装・未包装品、横置

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

11. 製剤中の有効成分の定量法

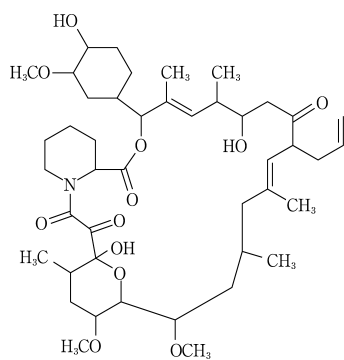
液体クロマトグラフィー

12. カ 価

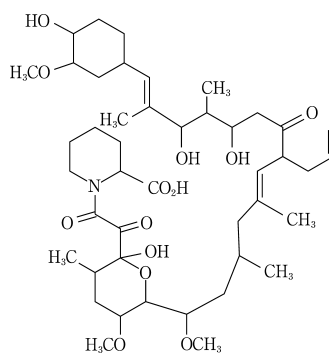
該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質 XI（熱分解物）



類縁物質 XVI（加水分解物）



14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意の項（p.34）参照

15. 刺激性

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (4) その他の特殊毒性 1) 点眼毒性の項（p.37～38）参照

16. 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）

効能・効果に関連する使用上の注意

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。

2. 用法及び用量

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 2) 比較試験の項 (p. 13～16) 参照。

(3) 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・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) 探索的試験

1) 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盲検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）

2) 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盲検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・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・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。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

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盲検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）

<注 意>・本剤の承認された効能・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・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。

2) 比較試験

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。

<p>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</p> <p>試験方法：プラセボ対照多施設二重盲検群間比較試験</p> <p>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</p> <p>評価項目・評価基準：</p> <p>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〕</p> <p>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」</p>

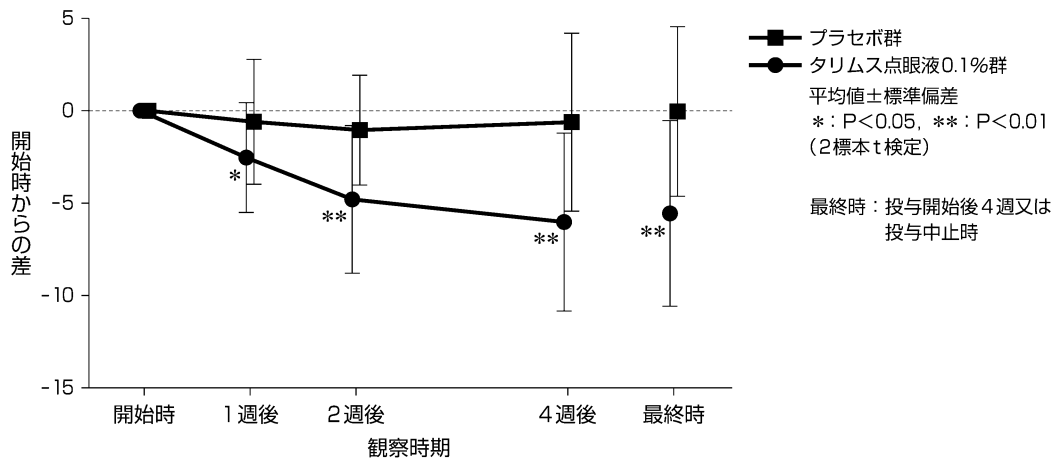
① 臨床所見

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

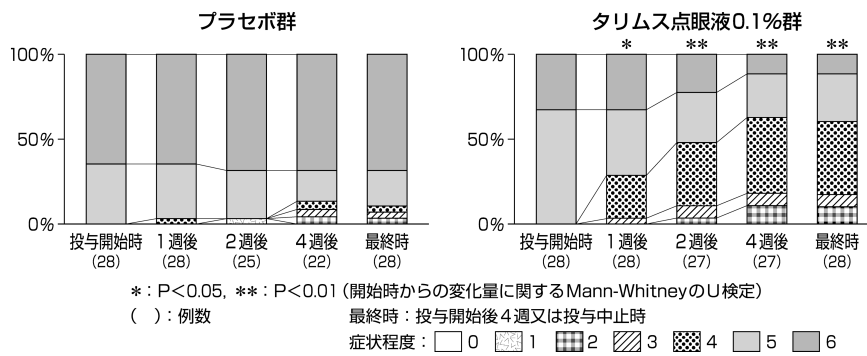
† : 2標本t検定

ii) 巨大乳頭スコア、角膜上皮スコアの推移

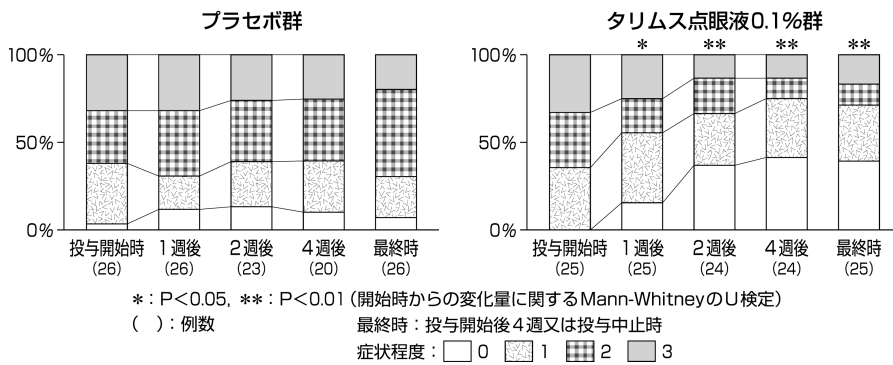
春季カタルに特徴的な結膜の増殖病変である眼瞼結膜の巨大乳頭、ならびに視機能に大きく影響する角膜上皮障害に対するタリムス点眼液0.1%の効果についてみると、巨大乳頭スコア（「乳頭スコア」+「巨大乳頭スコア」として評価）^{注)}の推移においては、タリムス点眼液0.1%群では1週後からスコアの改善がみられたがプラセボ群では投与開始後の大きな変動はなく、投与開始時からのスコアの変化量はプラセボ群に比しタリムス点眼液0.1%群が有意に優っていた。また、角膜上皮所見においても、1週後からタリムス点眼液0.1%群ではプラセボ群に比し有意なスコアの改善がみられた。（副次評価項目）

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出来る（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



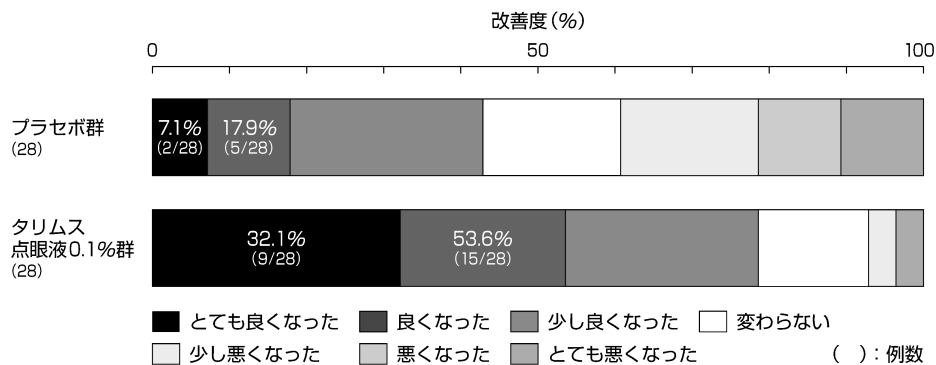
●角膜上皮スコアの推移



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46.3% (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刺激と眼部熱感であった。

(社内資料)

3) 安全性試験

第Ⅲ相継続投与試験

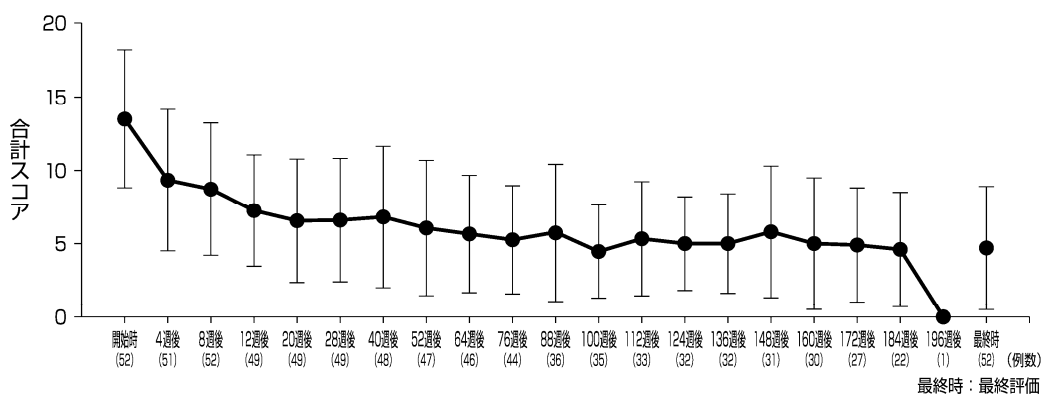
本剤は、「抗アレルギー剤効果不十分な春季カタル」治療剤として希少疾病用医薬品(オーファンドラッグ)の指定を受け、承認された薬剤である。そのため、承認用法・用量内の試験成績は症例数が少なく、やむを得ず、一部承認用法・用量からはずれた長期投与時の成績を紹介する。

<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：多施設共同非盲検非対照試験</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が増減、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： 〔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、なら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>

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と眼部熱感であった。

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

※再審査期間は2018年1月24日に満了し、2018年9月現在、再審査申請中である。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

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）の結果は下記のとおりで、この成績を以って、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。

使用成績調査（全例調査） ※承認条件解除時

全例を対象とした使用成績調査（2008年5月20日～2010年1月15日）において、6ヵ月の経過観察が完了し有効性評価対象症例とした1,001例における無効率は9.3%（93/1,001）であった。自覚症状及び他覚所見の各観察項目の経時的推移について検討した結果、すべての観察項目（スコア0, 1, 2, 3の4段階で判定）において、投与開始1ヵ月目にスコアは有意に低下し（ $P < 0.001$ 、paired t-検定及びWilcoxon符号付順位検定）、投与継続により経時的にスコアが低下した。

安全性評価対象症例1,082例における副作用発現症例率は11.37%（123/1,082）であった。

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

免疫抑制剤として

シクロスポリン

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^{2), 3)}

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）。

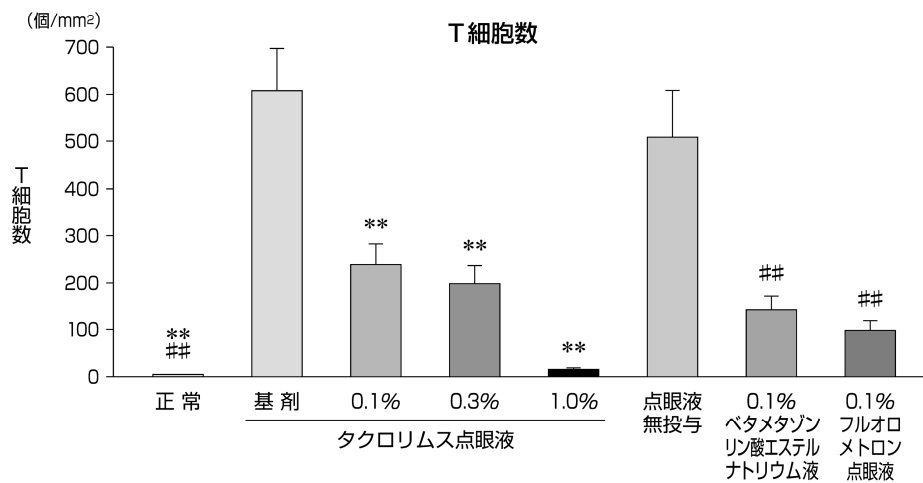
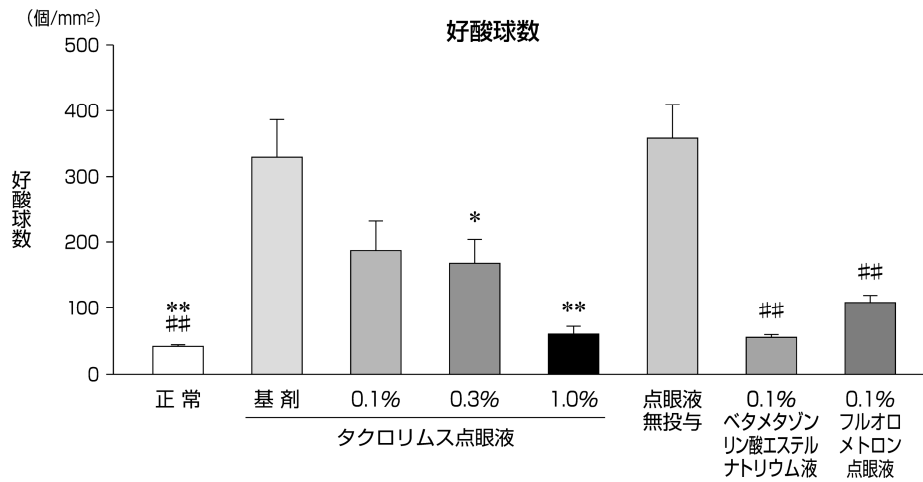
タクロリムス点眼液の作用発現機序

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）⁴⁾

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)

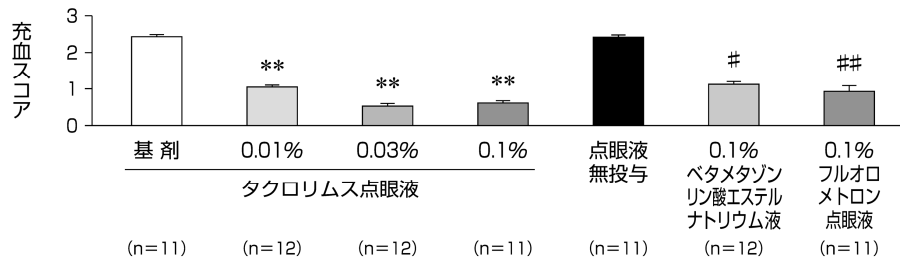
一元配置分散分析及び Tukey-Kramer の多重比較検定

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。

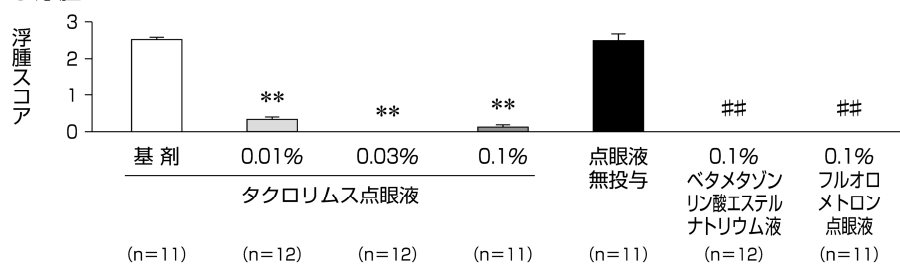
2) ツベルクリン誘発遅延型 (IV型) アレルギー性結膜炎モデルに対する効果 (ウサギ)⁴⁾

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。

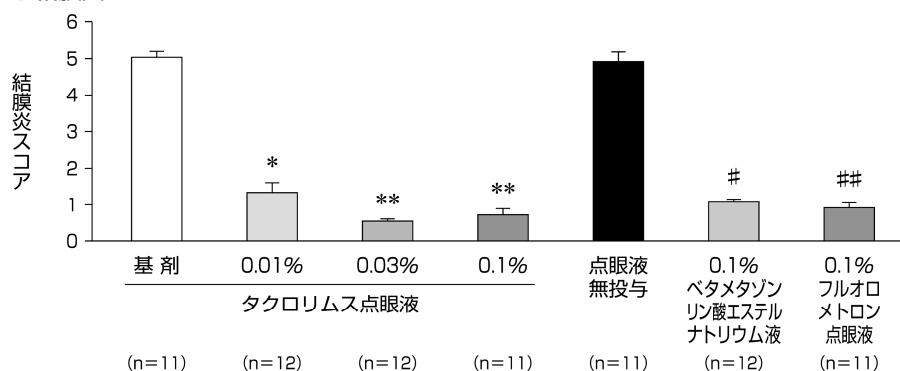
●充血スコア



●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 μL 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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

1) 単回点眼

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、全例でタクロリムスが検出され、 C_{max} は0.086~0.23ng/mL、 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

(社内資料)

2) 反復点眼

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、全血中濃度から算出した薬物速度論的パラメータは下表のとおりであった。AUC及び C_{max} が、第7日と第10日で大差ないことより第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}

(社内資料)

<注 意>・本剤の承認された用法・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⁵⁾

成人腎移植患者9例にタクロリムスカプセル0.16mg/kgを経口投与したとき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)

小児肝移植患者⁶⁾

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）。

成人腎移植患者⁷⁾

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

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。

(3) 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全血中濃度は以下のとおりであった。

測定時期	測定例数	全血中濃度 (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

(社内資料)

- 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) 点眼したときの全血中濃度は以下のとおりであった (製造販売後臨床試験)。

測定時期	測定例数	全血中濃度 (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

(社内資料)

(4) 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。

VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (2) 最高血中濃度到達時間の

<参考>の項 (p. 22) 参照。

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

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) バイオアベイラビリティ

<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ベイラビリティは、各々11.1%、12.9%、16.6%であった。

(社内資料)

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 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)

3. 吸 収

該当資料なし

4. 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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

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、結膜及び角膜に高度に分布した。

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の眼組織内濃度は水晶体以外の組織では7日目までにはほぼ定常状態に達した。水晶体については別に実施した6ヵ月間反復点眼試験において3ヵ月目までにはほぼ定常状態に達した。

(社内資料)

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)

5. 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（CYP450等）の分子種

CYP3A4⁸⁾

(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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 眼感染症のある患者 [免疫抑制により感染症が悪化する可能性がある]

（解説）第(1)項：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しないこととした。

なお、本剤にはタクロリムス水和物の他に、添加物としてポリビニルアルコール（部分けん化物）、ベンザルコニウム塩化物、塩化ナトリウム、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム、リン酸、水酸化ナトリウムが含まれている。

第(2)項：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

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。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。
- (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。
- (3) 使用後、眼部熱感、眼刺激等が高頻度に認められるので、その旨を患者に説明すること。
- (4) 本剤を長期にわたり投与する場合には観察を十分に行い、漫然と投与しないこと。また、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。
- (5) 緑内障患者に投与する場合は、眼圧が上昇することがあるため、本剤投与中は定期的に眼圧検査を実施すること。

(解説) 第(1)項：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的確に判断する必要があるため記載した。

第(2)項：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。

第(3)項：春季カタルの治療の臨床試験において「眼部熱感」、「眼刺激」が高頻度に報告されているが、大半は数時間以内に回復しており本剤の投与継続が可能であったことから、患者の不安を緩和する必要があると考え記載した。ただし、高度な症状が持続する場合は、休薬もしくは中止するなど適切な処置が必要である。

本剤を投与する際にはこれらの症状について患者へ十分に説明を行うこと。

第(4)項：本剤は免疫抑制作用を有しており眼感染症の発現や増悪の可能性があるので、本剤を投与する場合は症状の経過を十分に観察し漫然と投与しないように注意する必要がある。また、異常を認めた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行う必要があるため記載した。

第(5)項：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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時での総症例86例中、副作用は55例（64.0%）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）38例（44.2%）、眼刺激18例（20.9%）、流涙増加10例（11.6%）であった（承認時）。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}			接触性皮膚炎
眼 ^{注)}	(40%以上) 眼の異常感(眼部熱感、眼の異物感、眼の違和感) (20～40%未満) 眼刺激 (10～20%未満) 流涙増加	眼精疲労、眼乾燥、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 ^{注)}		咽喉刺激感、咽喉頭疼痛、咽頭感覚鈍麻	鼻部不快感
感染症 ^{注)}		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 ^{注)}		熱感[顔面]、好中球減少、単球増加	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、リンパ球減少、血中尿酸増加

0.1%濃度製剤(本剤)の1日2回投与における成績に基づいて記載した。ただし、「頻度不明」には最長5年間の長期投与試験を含むそれ以外の用法での試験(0.01%濃度製剤及び0.03%濃度製剤による試験、1日2回を超える投与がなされた試験)及び使用成績調査で認められた副作用を記載した。

注) 副作用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。

(解説)「春季カタル」について実施された比較試験を含む臨床試験(後期第Ⅱ相点眼回数検討試験、第Ⅲ相比較試験)において、承認の用法・用量(0.1%濃度製剤、1日2回点眼)で安全性が評価された総症例86例中55例(64.0%)に認められた副作用は次項のとおり。「頻度不明」以外の副作用は、この副作用発現状況に基づいて記載した。

また、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相継続投与試験及び第Ⅲ相継続投与試験では、承認外の濃度の製剤や、承認外の用法・用量などの症例もあり、これらの副作用も本剤の使用で発現する可能性が否定できないことから「頻度不明」として記載した。更に、製造販売後以降に実施している使用成績調査で集積した副作用についても「頻度不明」とした。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧表 (0.1%濃度製剤、1日2回点眼)

安全性評価対象例数		86例		
副作用発現例数		55例 (64.0%)		
副作用の種類		発現例数 (%)		
眼障害	眼の異常感	眼部熱感	37例 (43.0%)	
		眼の異物感	1例 (1.2%)	
		眼の違和感	1例 (1.2%)	
			38例 ^{※1} (44.2%)	
		眼刺激	18例 (20.9%)	
		流涙増加	10例 (11.6%)	
		眼充血	4例 (4.7%)	
		眼乾燥	3例 (3.5%)	
		眼痛	3例 (3.5%)	
		眼精疲労	1例 (1.2%)	
		眼脂	1例 (1.2%)	
		羞明	1例 (1.2%)	
	点状角膜炎	1例 (1.2%)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咽喉刺激感	1例 (1.2%)	
		咽喉頭疼痛	1例 (1.2%)	
		咽頭感覚鈍麻	1例 (1.2%)	
感染症および寄生虫症		ヘルペス性角膜炎	1例 (1.2%)	
		眼瞼ヘルペス	1例 (1.2%)	
全身障害および投与局所様態		熱感〔顔面〕	1例 (1.2%)	
臨床検査		好中球減少	1例 (1.2%)	
		単球増加	1例 (1.2%)	

(承認時社内集計)

※1 「眼部熱感」、「眼の異物感」、「眼の違和感」を合わせ「眼の異常感」として扱うが、「眼の異物感」及び「眼の違和感」を併発した症例1例含むことから合計発現例数は38例となる。

承認の用法・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・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	—	—	—	—	—	
	咽頭感覚鈍麻	—	—	—	—	—	
	鼻部不快感	—	—	—	—	—	
感染性および寄生虫症	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	—	—	—	—	—	
	単純ヘルペスウイルス結膜炎	—	—	—	—	—	
全身障害および投与局所様態	熱感[顔面]	—	—	1 例	1 例	—	
	神経系障害	—	—	—	—	—	
臨床検査	手指のしびれ感	—	—	—	—	—	
	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
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・用量での臨床試験（発現頻度記載根拠）

（承認時社内集計）

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】（抜粋）

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

（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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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⁹⁾。ヒト（経口投与）で胎盤を通過することが報告されている¹⁰⁾。〕

(2) 授乳中の婦人には授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行する可能性がある。〕

（解説）第(1)項：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⁹⁾。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のみに投与すべきとされていること。このことから、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¹⁰⁾」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。

第(2)項：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¹¹⁾、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。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児では安全性は確立していない（使用経験がない）。

（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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

- (1) 投与経路：点眼用にのみ使用すること。
- (2) 投与時：1) 点眼後1～5分間閉眼しながら涙嚢部を圧迫するよう指導すること。
2) 点眼したときに液が眼瞼皮膚等についた場合は、すぐにふき取るよう指導すること。
3) 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。
4) 他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼すること。
5) ベンザルコニウム塩化物がソフトコンタクトレンズに吸着することがあるので、コンタクトレンズを装着している場合は、点眼前に一旦レンズをはずし、十分な間隔をあけてから再度装着すること。
- (3) 薬剤交付時：患者に渡す際は、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指導すること〔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〕。

(解説) 第(1)項：本剤は点眼投与の場合にのみ、その有効性及び安全性が認められていることから、本剤の点眼以外での投与（点耳、点鼻等）を防ぐため記載した。

第(2)項：1) 点眼液は鼻涙管を經由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがある。閉眼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記載した。

2) 眼瞼炎等の副作用を防止するため記載した。

3) 本剤の容器の先端が直接目に触れ、薬液が二次汚染されることを防ぐため記載した。

4) 一般的に、点眼剤を併用する際には5分間以上の間隔をあけることにより配合変化を防ぐことが知られている。また、複数の点眼剤を短い間隔で点眼すると、初めに点眼された薬剤が後に点眼された薬剤により結膜嚢から洗い流され、有効性が得られないため記載した。

5) 本剤に含まれるベンザルコニウム塩化物はソフトコンタクトレンズに吸着することがあるため、ソフトコンタクトレンズを装着したまま本剤を点眼することは避ける必要がある。点眼時はコンタクトレンズを外し、少なくとも点眼後5分間以上の間隔をあけてから、コンタクトレンズを装着する必要があるため記載した。

第(3)項：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。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

一般薬理

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。

(社内資料)

(4) その他の薬理試験

角膜感染症に対する影響（ウサギ）

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およぼす影響を、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。

(社内資料)

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹²⁾

(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^{12, 13, 14)}

(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。

(社内資料)

(3) 生殖発生毒性試験⁹⁾

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

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 (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 (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。

(4) その他の特殊毒性

1) 点眼毒性

① 局所刺激性

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。

(社内資料)

② 反復点眼投与毒性

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にはなかった。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。

(社内資料)

2) 抗原性試験¹⁵⁾

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。

3) 変異原性試験¹⁶⁾

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

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。

(社内資料)

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. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年（使用期限内であっても、開栓後は速やかに使用すること。）

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

本剤は、振り混ぜても粒子が分散しにくくなる場合があるので、上向きに保管すること。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意の項（p. 34）参照

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

「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. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (6) 治療的使用の項（p. 17）参照。〕。

6. 包 装

5 mL×1

7. 容器の材質

5 mL点眼瓶

容器本体：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

8. 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、タクロリムスカプセル0.5mg・1mg・5mg「サンド」、タクロリムスカプセル0.5mg・1mg・5mg「JG」、タクロリムスカプセル0.5mg・1mg・5mg「ニプロ」、タクロリムスカプセル0.5mg・1mg・5mg「ファイザー」、タクロリムス錠0.5mg・1mg・1.5mg・3mg・5mg「あゆみ」、タクロリムス錠0.5mg・1mg・1.5mg・3mg・5mg「トーワ」、タクロリムス錠0.5mg・1mg・5mg「日医工」、タクロリムス軟膏0.1%「イワキ」、タクロリムス軟膏0.1%「NP」、タクロリムス軟膏0.1%「タカタ」、タクロリムス軟膏0.1%「PP」、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

同 効 薬：シクロスポリン

9. 国際誕生年月日

1993年4月2日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008年1月25日

承 認 番 号：22000AMX00017000

11. 薬価基準収載年月日

2008年4月18日

12. 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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

10年（2008年1月25日～2018年1月24日満了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
タリムス点眼液0.1%	1182903010101（5mL×1）	1319755Q1028	620006790

17. 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., **26**, 165, 2010.
- 2) Bram, R.J. et al. : Mol. Cell. Biol., **13**, 4760, 1993.
- 3) Sakuma, S. et al. : Int. Immunopharmacol., **1**, 1219, 2001.
- 4) Sengoku, T. et al. : Clin. Exp. Allergy, **33**, 1555, 2003.
- 5) 石橋道男 他 : 移植, **29**, 294, 1994.
- 6) McDiarmid, S.V. et al. : Transplantation, **55**, 1328, 1993.
- 7) 高原史郎 他 : 今日の移植, **12**, 537, 1999.
- 8) Shiraga, T. et al. : Biochem. Pharmacol., **47**, 727, 1994.
- 9) Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床, **26**, 969, 1992
- 10) Zheng, S. et al. : Br J Clin. Pharmacol., **76**, 988, 2013.
- 11) Jain, A. et al. : Transplantation **64**, 559, 1997
- 12) Ohara, K. et al. : Transplant. Proc. **22** : Suppl.1 83, 1990.
- 13) Ohara, K. et al. : 基礎と臨床, **26**, 953, 1992.
- 14) Ohara, K. et al. : 基礎と臨床, **26**, 3129, 1992.
- 15) Hirano, Y. et al. : 基礎と臨床, **26**, 983, 1992.
- 16) Hirai, O. et al. : 基礎と臨床, **26**, 989, 1992.

2. その他の参考文献

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)

2. 海外における臨床支援情報

な し

XIII. 備 考

その他の関連資料

