

タリムス点眼液 0.1% に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、千寿製薬株式会社に帰するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

千寿製薬株式会社

1.4 特許状況

[REDACTED]

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

春季カタル（vernal keratoconjunctivitis: VKC）は結膜の増殖性変化を特徴とする難治性のアレルギー性結膜疾患であり、若年層に多い。重症の症例では重篤な角膜損傷が見られ、中には失明に至るケースもある^{1,2)}。春季カタルの治療には春季カタルの適応を有する抗アレルギー点眼剤が臨床現場で用いられているが、その治療効果は十分とはいえず、抗アレルギー点眼剤でも効果が不十分な患者数は、国内の春季カタルの推定患者約8700人のうち約4600人程度と推定される^{3,4,5)}。抗アレルギー剤無効の春季カタル患者には、ステロイド点眼剤が臨床現場で多用されている⁶⁾。しかし、ステロイド点眼剤では眼圧上昇と高眼圧の持続による緑内障や白内障等の視覚障害の副作用が知られており、また、特に小児では眼圧上昇が起こりやすいこと⁷⁾から長期連用は避ける等慎重な投与が必要である。また、重症患者で処方されるステロイドの全身投与は、緑内障、白内障、視床下部・下垂体・副腎機能の抑制、耐糖能異常、骨粗鬆症、消化性潰瘍等の種々の副作用が知られており、特に小児においては成長抑制を来しやすい^{6,8)}とされており、臨床上大きな問題となっている。このため、抗アレルギー剤でコントロールが困難な重症の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しながら、なお且つステロイドによる副作用の回避が期待できる治療法の開発が臨床現場で切望されている^{8,9)}。

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）探索研究所で発見された放線菌 *Streptomyces tsukubaensis* により生産されるマクロライド系免疫抑制剤である。タクロリムスは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¹⁰⁾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。本邦においては、本薬を有効成分とするカプセル剤、顆粒剤、注射剤及び軟膏剤（ カプセル、同顆粒、同注射液、 軟膏：アステラス製薬株式会社）が承認されている。カプセル剤、顆粒剤及び注射剤については1993年4月に肝移植における拒絶反応の抑制に係る効能・効果で承認され、その後、腎、心、肺及び脾移植における拒絶反応の抑制、骨髓移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制に係る効能・効果で承認されている。また、カプセル剤及び顆粒剤では全身型重症筋無力症の効能・効果、さらに、カプセル剤では関節リウマチ及びループス腎炎の効能・効果で承認されている。軟膏剤はアトピー性皮膚炎の効能・効果で承認されている。2007年9月現在、本薬の経口剤及び注射剤は90カ国で、軟膏剤は66カ国で承認され、それぞれ臓器移植後の拒絶反応の抑制や自己免疫疾患の治療、及びアトピー性皮膚炎の治療に使用されている。

非臨床試験において、各種動物を用いた眼アレルギー発症モデルに対し、遅発型アレルギー反応（I型反応）及び遅延型アレルギー反応（IV型反応）に対する抑制効果が確認されたことから、I型及びIV型反応が病態形成に関与しているとされる春季カタルに対して有効性を発揮することが示唆された。また、非臨床の薬物動態及び安全性に関する試験において、臨床試験開始に際して特に問題となるような安全性上の所見は認められなかった。

以上、一連の非臨床薬理学的、薬物動態学的及び毒性学的検討結果より、本剤は臨床においても難治性の春季カタルに対して有効性を発揮する可能性が示唆され、また臨床試験の実施に際して問題となるような安全性上の所見は認められなかったことから、19■■年■■月に臨床試験が開始された。

本剤は開発当初には「春季カタル及び通年性アレルギー性結膜炎」を対象としていたが、本剤のリスク・ベネフィットを考慮し、2004年7月7日に「抗アレルギー剤効果不十分の春季カタル」にて藤沢薬品工業株式会社が希少疾病用医薬品の指定を取得し〔指定番号（16薬）第171号〕、第III相試験からは「抗アレルギー剤効果不十分の春季カタル」を対象として開発された（1.5.3.1, 1.5.3.2）。

千寿製薬株式会社は20■■年■■月に藤沢薬品工業株式会社（現アステラス製薬株式会社）から本剤の導入を決定し、共同開発契約を締結した。両社間の契約上の規定により、本剤の製造販売承認申請、承認取得後の製造、販売、市販後の安全性情報の収集等は千寿製薬株式会社が担当するが、現在までに実施済の臨床試験及び継続中の継続投与試験は、すべて藤沢薬品工業株式会社若しくはアステラス製薬株式会社が担当することになっている。なお、千寿製薬株式会社としての希少疾病用医薬品の指定は2005年12月13日に取得した〔指定番号（16薬）第171号〕。

1.5.2 開発の経緯

本剤の開発の経緯を図 1.5-1 に示す。なお、以下の非臨床試験及び臨床試験はすべて藤沢薬品工業株式会社又はアステラス製薬株式会社が担当した。

図 1.5-1 タクロロリムス点眼剤 0.1% 開発の経緯図

試験項目	
物理的・化学的性質 規格及び試験方法 製剤設計及び 製造工程最適化の検討 安定性	反復投与毒性
	局所刺激性
	その他の毒性 (反復点眼眼刺激性)
	(鼻腔) (瞳孔径)
毒 性	(機能検査) (白内障) (痛み) (強制化学品)
	効力薬理 (結膜炎モデル)
	副次的薬理
	動物 (ウサギ)
吸代 ・ 排泄 ・ 分布	第Ⅰ相試験
	第Ⅱ相試験
	第Ⅲ相試験
	継続投与試験
臨床（国内）	

1.5.2.1 非臨床試験の経緯

1.5.2.1.1 品質に関する試験

タクロリムス点眼剤については、19■■年より製剤設計が開始された。製造工程最適化の検討は、これに引き続き 19■■年より実施された。また、点眼剤の規格及び試験方法の検討は 19■■年■■月より開始された。

点眼剤の安定性については、医薬審発第 0603001 号（平成 15 年 6 月 3 日付）、医薬審発第 0603004 号（平成 15 年 6 月 3 日付）、薬審第 422 号（平成 9 年 5 月 28 日付）及び医薬審発第 0603007 号（平成 15 年 6 月 3 日付）通知に準拠し、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、湿度、光照射）が 20■■年■■月より開始された。上記の安定性試験の結果より、長期保存試験の途中結果に基づき、暫定的に室温で 18 箇月の有効期間を設定した。なお、長期保存試験は現在も継続中である。

1.5.2.1.2 薬理試験

国内における点眼剤の第 I 相試験が開始される以前に、本剤の *in vivo* におけるモルモット遅発型（I 型）アレルギー性結膜炎モデル並びにモルモット遅延型（IV 型）アレルギー性結膜炎モデルの結膜炎発症に対する作用が検討された。国内における第 I 相試験の開始以降に、対照薬との比較を目的に本剤のラット遅発型及び遅延型アレルギー性結膜炎モデル並びにウサギ遅延型アレルギー性結膜炎モデルの結膜炎発症に対する作用が検討された。また、副次的薬理試験として、本剤の角膜の真菌感染症及び細菌感染症に及ぼす影響がウサギ角膜感染モデルで検討された。以上の試験成績から、本剤は、ステロイド点眼剤と同様、結膜における遅発型及び遅延型アレルギー反応を抑制することが示された。また、本剤は *C. albicans* 及び *S. epidermidis* によるウサギ角膜感染症を悪化させないことが明らかとなった。

1.5.2.1.3 吸収、分布、代謝、排泄の試験

本剤の点眼投与時の薬物動態を明らかにするために、19■■年■■月より 19■■年■■月までの間に、種々の非臨床薬物動態試験が実施された。ウサギにタクロリムス点眼剤の非標識体を点眼投与したときの全血中及び眼組織内タクロリムス濃度の測定、標識体を点眼投与したときの眼ミクロオートラジオグラフィー及び全身オートラジオグラフィーにより、本剤の点眼投与時の吸収及び分布が検討された。その結果、タクロリムス及びその由来成分は疾患部位である結膜及び角膜において高濃度に推移していたが、網膜及び視神経にはほとんど認められなかった。また、点眼局所、鼻粘膜又は、鼻道・食道を経た消化管から循環血液中へのタクロリムスの移行が確認され、ウサギに静脈内投与後の AUC と比較して算出した点眼投与時のシステミックアベイラビリティは 11.1%~16.6%であった。ウサギの肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 代謝試験において、ラット及びヒトの場合と同様に、13 位 O-脱メチル体（M-I）が最も多く生成し、31 位 O-脱メチル体（M-II）代謝物の生成も認められたことから、ウサギに本剤を点眼投与したとき、一部は循環血を経て肝へ移行し、酸化的代謝を受ける可能性が考えられた。更に、標識

体を用いたウサギにおける静脈内投与試験の結果より、点眼投与時に循環血液中へ移行したタクロリムス由来成分は、各組織へ分布した後、胆汁排泄を経て大部分が糞中へ排泄されるものと推察された。

1.5.2.1.4 毒性試験

本剤の非臨床における安全性を評価するために、19■■年■■月より反復点眼投与毒性試験、局所刺激性試験及びその他の試験（眼毒性試験、鼻腔毒性試験、縮瞳関連試験、幼若動物試験、強制劣化品局所刺激性試験、白内障発症機作解明試験等）が実施された。重要な試験は GLP 適合試験として医薬品毒性試験法ガイドラインに準拠して実施された。

本剤投与による投与局所の所見は瞳孔径の縮小及び眼圧の上昇であり、メラニン色素を有する動物を含めて 1 日 4 回、最長 26 週間投与しても上記以外の眼科学的検査項目、眼病理検査では異常は認められなかった。無毒性濃度は瞳孔径では 0.1%、眼圧では 0.3%であった。点眼投与による全身性毒性の無毒性濃度は、片眼投与したサル 13 週間試験では 0.5%であり、単位体重あたりのタクロリムス暴露量は体重 60kg の成人の両眼に 0.1%を 1 日 4 回点眼する場合の 40 倍以上（1 日 2 回点眼では 80 倍以上）に相当する。また、幼若ラット 4 週間試験の無毒性濃度は 0.1%であり、これは 20kg の小児に 0.1%を 1 日 4 回点眼する場合の 8 倍以上（1 日 2 回点眼では 17 倍以上）の暴露量に相当する。以上、得られた所見はいずれも臨床使用濃度（0.1%）よりも高い濃度、あるいは両眼に 0.1%点眼剤を 1 日 4 回点眼した際における全身暴露量よりも単位体重あたり高い暴露量で認められており、本剤の臨床使用上、問題となる可能性は低いと判断された。

1.5.2.2 臨床開発の経緯

19■■年■■月より以下の臨床試験を開始した。

1.5.2.2.1 第Ⅰ相試験 [301, 302]

第Ⅰ相単回及び 1 日点眼投与試験 [301] では、健康成人男子被験者を対象とし、片眼に本剤 0.01%、0.03%又は 0.1%を単回点眼投与した際の安全性が検討され、更に、本剤 0.1%を片眼に 1 日に 4 回点眼投与した際の安全性が検討された（19■■年■■～■■月）。

単回投与試験では片眼にタクロリムス点眼剤 0.01%（被験者数 8 名）、0.03%（同 8 名）及び 0.1%（同 7 名）が各 1 滴ずつ順次投与され、他眼にはプラセボ点眼剤が投与された。眼部の副作用として、0.01%群では「そう痒感」及び「そう痒感及び熱感」が各 1 例、0.03%群では「異物感、刺激感、乾燥感及び熱感」及び「刺激感」が各 1 例、0.1%群では「熱感」が 1 例にみられたが、いずれも軽度であり、「そう痒感」が発現した 0.01%群の 1 例を除き発現後 24 時間以内に消失した。これら以外には問題となる眼部所見及び全身性所見はみられなかった。

1 日 4 回点眼投与試験では片眼にタクロリムス点眼剤 0.1%、他眼にプラセボ点眼剤が投与された（被験者数 8 名）。「そう痒感及び熱感」が 1 例、「熱感」若しくは「熱感 2 回」が各 1 例、「熱感 2 回及び流涙感」が 2 例に認められた。また、1 例で「刺激感、熱感及び流涙感」が認

が立案された。

1.5.2.2.3 前期第Ⅱ相探索的試験 [AC02]

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とした前期第Ⅱ相探索的試験〔AC02〕（登録例数 62 例）が 20 年 月～20 年 月に実施された。タクロリムス点眼剤 0.01%，0.03%及び 0.1%を 1 日 4 回両眼に 4 週間点眼し、本薬の安全性及び有効性が多施設共同無作為化オープンラベル試験にて検討された。

有効性では、自覚症状で最も高頻度に認められた「そう痒感」は投与前と比較して1週間から有意に低下し、最終時における自覚症状の改善率（「良くなった」以上）は、0.01%群 57.9%，0.03%群 77.8%，0.1%群 66.7%であり、濃度との関係は明らかではなかった．臨床所見合計スコアは経時的に減少し、投与4週後においていずれの群も投与前に比べて有意に改善した．また、その推移は全濃度ともにほぼ同様であった．

安全性では、副作用は各濃度において、投与部位の刺激感（投与部位刺激感、投与部位熱感、眼痛）が 63.6～78.9%にみられた。治験薬の投与中止を要した有害事象は 5 例に 7 件認められ、その内訳は、投与部位熱感 3 件、眼痛 2 件、眼瞼そう痒感 1 件、じんま疹 1 件であった。重篤な有害事象の発現は認められなかった。

各観察時期における全血中タクロリムス濃度は、0.01%群では全例で検出限界未満(0.5ng/mL未満)であり、0.03%群では4~5例(21.1~26.3%)、0.1%群では9~10例(47.4~58.8%)において血中にタクロリムスが検出された。測定された全血中タクロリムス濃度の最高値は2.25ng/mLであった。また、全血中タクロリムス濃度は投与開始1週以降はほぼ同様の濃度推移をたどった。

以上より，春季カタルを含む通年性アレルギー性結膜疾患に対して本剤が有効な治療薬となる可能性が示されたが，一方で投与部位である眼部の刺激感が高頻度で起こることも明らかとなった．

1.5.2.2.4 治験相談（2）（平成●年●月●日 ●●第●号）

■■■■■，平成■■年■■月■■日に医薬品
副作用被害救済・研究振興調査機構と治験相談（相談区分：■■■■■）が実施
された^{5.4-2}。

[redacted]
 [redacted]
 [redacted]している
 こと、[redacted]とすること、[redacted]
 [redacted]すること、[redacted]すること、等の妥当性が相談された。

その結果、[redacted]
[redacted]との助言が得られた。
また、[redacted]
[redacted]であり、[redacted]

との助言も得られた。

との見解が得られた。また、

との助言が得られた。

以上の相談結果を受けて、

が立案された。

1.5.2.2.5 後期第Ⅱ相濃度設定試験 [AC03]

10 歳以上の春季カタル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とした後期第Ⅱ相濃度設定試験 [AC03]（登録例数 220 例）が 20 年 月～20 年 月に実施された。タクロリムス点眼剤 0.01%，0.03%，0.1%及びプラセボを、治験責任医師等から指示された眼に 1 日 4 回、4 週間点眼し、本薬の有効性及び安全性が多施設共同二重盲検群間比較法にて検討された。

有効性では、主要評価項目とした最終時の臨床所見合計スコアの変化量は、プラセボ群、0.01%群、0.03%群、0.1%群において、各々、-1.6、-3.9、-4.5、-5.3であり、3濃度群ともにプラセボ群に比べて有意な低下がみられた。濃度依存性は有意ではなかったものの、濃度が高いほど変化量は大きかった。自覚症状の改善度は、各実薬群でプラセボ群に対して有意に高く、最終時点の改善率（「良くなった」以上）は、プラセボ群、0.01%群、0.03%群、0.1%群において、各々、20.4%、55.6%、50.0%、58.8%であった。春季カタルでは、臨床所見合計スコア変化量は、プラセボ群、0.01%群、0.03%群、0.1%群において、各々、-0.9、-5.9、-5.4、-8.4、自覚症状改善度は同様に各々、14.3%、58.8%、64.7%、88.2%であり、0.1%群で他の群に比べて特に高い効果が認められた。

安全性では、眼部の随伴症状（副作用）の発現率はプラセボ群で 27.8%、各濃度群で 68.5～75.9%にみられ、このうち、主なものとして眼部刺激感がプラセボ群では 20.4%、各濃度群では 66.7～74.1%に認められたが、濃度依存性はみられなかった。眼部以外の随伴症状（副作用）は 0.01%群の顔面熱感が 1 件であった。重篤な有害事象は 0.1%群の 1 例にみられた胃腸炎 1 件であり、治験薬との因果関係は「なし」であった。

各観察時期における全血中タクロリムス濃度は、0.01%群では 2 週後の 2 例（3.8%）を除く全例で検出限界未満（0.5ng/mL 未満）であり、0.03%群では 3～4 例（5.8～7.4%）、0.1%群では 17～19 例（32.1～40.4%）の症例において血中濃度が検出された。測定された全血中タクロリムス濃度の最高値は 0.1%群の 2.01ng/mL（前期第Ⅱ相試験での最高値は 2.25ng/mL）であった。

以上より、春季カタルを含む通年性アレルギー性結膜疾患に対して本剤 0.1%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、本剤の至適濃度として

0.1%を選択することが妥当と判断された。

1.5.2.2.6 治験相談（3）（平成 年 月 日 第 号）

、平成 年 月 日に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（以下、医薬品機構）との治験相談（相談区分： ）が実施された^{5.4-3}。

を計画しており、 が相談された。

その結果、 見解が得られた。また、 との見解が得られた。

との助言が得られた。 との助言が得られた。 との見解が得られた。

以上の相談結果を受けて、 が立案された。なお、 こととした。

1.5.2.2.7 後期第Ⅱ相点眼回数検討試験 [AC05]

10歳以上の春季カタル及び中等症以上の通年性アレルギー性結膜炎患者（登録例数118例）を対象とした後期第Ⅱ相点眼回数検討試験[AC05]が20 年 月～20 年 月に実施された。タクロリムス点眼剤0.1%を治験責任医師等から指示された眼に1日2回若しくは1日4回、4週間点眼し、本薬の有効性及び安全性が多施設共同非盲検ランダム化群間比較試験にて検討された。

有効性では、臨床所見合計スコアの変化量を主要評価項目とし、投与開始前と投与開始後4週又は中止時（最終時点）について群間で比較した。臨床所見合計スコアは、全時点（投与開始後1週、2週及び4週）において、1日2回群及び1日4回群ともに、投与開始時に対する有意な低下がみられたが、最終時点における臨床所見合計スコアの変化量は、1日2回群が-5.8（春季-6.1，通年性-5.4），1日4回群が-6.3（春季-7.3，通年性-5.3）で両群間に有意な差はみられなかった（春季カタルにおいても両群間に有意差なし）。最終時における自覚症状の改善率

（「良くなった」以上）は、1日2回群 66.7%（春季 73.3%，通年性 59.3%），1日4回群 66.7%（春季 71.0%，通年性 62.1%）であった。

安全性では、眼部の随伴症状（副作用）の発現率は1日2回群 72.4%，1日4回群 91.7%であり、1日2回群で有意に低かった。このうち、主たる事象として眼部刺激感が1日2回群 69.0%，1日4回群 91.7%に認められ、1日2回群で有意に低かった。眼部の感染症は、単純ヘルペス眼瞼炎が1日2回群の1例に認められた。重篤な有害事象として、伝染性膿痂疹が1日4回群の1例に発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

全血中タクロリムス濃度では、投与後4週において1日2回群では18例（36.0%）、1日4回群では26例（44.8%）の症例で血中濃度が検出された。測定された全血中タクロリムス濃度の最高値は、1日2回群で 1.72ng/mL，1日4回群で 2.78ng/mL であった。

以上より、春季カタルを含む通年性アレルギー性結膜疾患に対して本剤 0.1%が1日2回の点眼投与でも高い有効性を示すことが明らかとなり、眼部刺激感の発現率の低い1日2回を標準点眼回数とすることが妥当と考えられた。また、これまでの臨床成績をリスク／ベネフィットの観点から総合的に勘案すると、本剤は症状の比較的重症な春季カタルにおいて治療上の存在意義が特に高いと考えられたため、第III相試験以降の開発においては適応症を「抗アレルギー剤効果不十分の春季カタル」に絞ることが適切と判断された（1.5.3.2）。

1.5.2.2.8 第III相比較試験 [AC09]

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（登録例数 56 例）を対象とした第III相比較試験[AC09]（プラセボ対照比較試験）が20■年■月～20■年■月に実施された。タクロリムス点眼剤 0.1%を治験責任医師等から指示された眼に1日2回、4週間点眼し、本剤の有効性及び安全性を多施設共同二重盲検群間比較試験にて検討された。

有効性では、最終時点（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を主要評価項目とし、プラセボ群と比較した。臨床所見合計スコアは、全時点（投与開始後1週、2週及び4週）において、プラセボ群と比べてタクロリムス 0.1%群で有意に低下した。最終時における臨床所見合計スコアの変化量は、プラセボ群-0.1 に対し、タクロリムス 0.1%群では-5.6 と有意に低下した。各臨床所見のスコアにおいても、春季カタルの特徴的な所見である巨大乳頭でプラセボ群に対する有意な低下が認められ、角膜上皮障害の改善もみられた。自覚症状の改善率（「良くなった」以上）は、タクロリムス 0.1%群 53.6%，プラセボ群 17.9%であった。

安全性では、眼部の随伴症状（副作用）の発現率は、タクロリムス 0.1%群 46.4%，プラセボ群 17.9%であり、タクロリムス 0.1%群で有意に高かった。これらの大半は眼部刺激感であり、その発現率はタクロリムス 0.1%群 42.9%であった。眼部の感染症（副作用）は、ヘルペス性角膜炎がタクロリムス 0.1%群 1 例に、麦粒腫がプラセボ群 1 例に認められた。低年齢層特有の副作用はみられなかった。眼部の随伴症状により治験薬の投与が中止された症例は5例（タクロリムス 0.1%群：1 例，プラセボ群：4 例）であった。眼部以外の随伴症状により治験薬の投与が中止された症例はプラセボ群で1例であった。なお、重篤な有害事象は発現しなかった。

全血中タクロリムス濃度では、4週後にタクロリムス0.1%群の6例(22.2%)の症例で血中濃度が検出された。測定された全血中タクロリムス濃度の最高値は1.36ng/mLであった。

以上より、本剤の春季カタルに対する有効性と安全性が検証された。

1.5.2.2.9 長期継続投与試験 [AC04, AC10]

後期第Ⅱ相継続投与試験[AC04]は、前期第Ⅱ相試験[AC02]、後期第Ⅱ相濃度設定試験[AC03]又は後期第Ⅱ相点眼回数検討試験[AC05]に参加した被験者を対象とした継続投与試験で、20■年■月から実施中である。本剤0.1%を1日2回又は4回点眼で開始し、その後、1日4回を上限とし、症状に応じて点眼回数を増減可として、本剤の長期投与時の安全性及び有効性が非盲検非対照試験にて検討されている。最終評価資料は主として2007年7月時点のカットオフデータ(中間評価5)に基づいたもので、評価対象167例(春季カタル106例、通年性アレルギー性結膜炎61例)、平均観察期間は891.9日(春季カタル例1131.9日)、最長は1890日(春季カタル例1890日)である。

安全性では、主たる副作用は眼部刺激感(39.5%)であった。治験薬との因果関係の否定されない眼部の感染症が19例に発現したが、いずれも適切な処置により回復した。治験薬との因果関係が否定されない臨床検査値異常変動は、好中球百分率増加及び血中尿酸増加の各1例であった。その他の眼科検査や臨床検査値において、長期使用による安全性上の大きな問題点は見られなかった。全血中タクロリムス濃度の最高値は3.08 ng/mLであった。急性肺炎による死亡が1例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。他の重篤な有害事象として、アトピー性皮膚炎2件、緑内障、橈骨骨折、急性扁桃炎、気胸、カボジ水痘様発疹、視力低下、鎖骨骨折、虫垂炎、胸痛がそれぞれ1件の発現がみられ、緑内障のみ治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、本症例は治験開始前から緑内障を合併しており、緑内障が悪化したものであった。視力低下、アトピー性皮膚炎及び鎖骨骨折を除き、いずれの事象も経過観察又は適切な処置により回復した。治験薬の投与中止を要した眼部の随伴症状(副作用)は、ヘルペス眼感染、緑内障及び眼部刺激感(眼の異常感、流涙増加、眼刺激)、感覚消退(手指のしびれ感)、眼圧上昇であったが、いずれも治験薬中止及び適切な処置により回復した。

有効性では、全例での臨床所見合計スコア及び各臨床所見スコアは、開始後から28週にかけて経時的に低下し、52週後及びそれ以降も維持された。この効果は、春季カタル例のみでも同様であった。また、眼瞼結膜の巨大乳頭は、本剤の点眼開始後大きく改善し、52週においても改善は維持された。自覚症状の改善率(改善度「良くなった」以上)は、52週後以降もほぼ60%以上で推移した。

以上より、本剤0.1%は、長期使用でも安全性に大きな問題はないことが確認され、春季カタルに対する効果は平均2年間を超える長期使用でも持続することが確認された。

第Ⅲ相継続投与試験[AC10]は、第Ⅲ相比較試験[AC09]に参加した春季カタル患者を対象とした継続投与試験で、20■年■月から実施中である。本剤0.1%を1日2回点眼で開始し、その後症状に応じて増減可(1日4回上限)として、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を非盲検非対照試験にて検討されている。最終評価資料は主として2007年7月時点のカットオフ

データ（中間評価 5）に基づいたもので、評価対象 52 例、平均観察期間は 813.6 日、最長は 1098 日である。

安全性では、主たる副作用は眼部刺激感（32.7%）であった。それ以外では視力低下や眼圧上昇等の随伴症状の発現がみられたが、いずれも治験薬との因果関係が否定された。眼部の感染症は発現しなかった。眼部以外で治験薬との因果関係が否定されなかった随伴症状は、咽喉刺激感の 1 例（2.0%）1 件のみであった。治験薬との因果関係が否定されない臨床検査値異常変動は白血球数減少の 1 例のみであった。重篤な有害事象としてブドウ球菌性敗血症、喘息、胃腸炎の各 1 例の 3 例であったが、治験薬との因果関係は否定された。有害事象により治験薬の投与中止に至った例はなかった。全血中タクロリムス濃度の最高値は 1.60 ng/mL であった。

有効性では、臨床所見合計スコア、乳頭及び巨大乳頭合計スコアも、12 週後にかけて経時的に低下し、以降もほぼ同じ値であった。また、自覚症状の改善率（改善度「良くなった」以上）も 12 週後以降は 60%以上で維持された。このように、本試験では、春季カタルの多彩な他覚所見及び自覚所見に対して、本剤の改善効果が持続することが示された。

以上より、長期使用でも安全性に大きな問題はないことが確認され、また、長期使用においても本剤 0.1%の春季カタルに対する改善効果が持続することが示唆された。

1.5.2.3 臨床データパッケージ

本剤の承認申請における臨床データパッケージ（評価資料）は、国内で実施した健康成人を対象とした 2 試験 [301, 302]、春季カタル患者が対象に含まれる 4 試験 [AC02, AC03, AC05, AC09] のデータ、及びそれらの試験からの継続投与の 2 試験 [AC04, AC10] の途中カットオフ集計データで構成した。

1.5.3 本剤の臨床開発における対象疾患

1.5.3.1 臨床試験での対象疾患

タクロリムス点眼剤は、後期第 II 相試験に至るまで、春季カタル及び中等症以上の通年性アレルギー性結膜炎を対象に開発が行われた。後期第 II 相濃度設定試験 [AC03] に引き続きこれらの両疾患を対象として実施された後期第 II 相点眼回数検討試験 [AC05] では、本薬の有効性は 1 日 2 回投与と 1 日 4 回投与で明確な差は認められなかった。一方、疾患別の層別解析では、1 日 2 回投与及び 1 日 4 回投与ともに、本剤は春季カタルにおいて優れた有効性がみられた。安全性では、眼部刺激感の発現率は春季カタルでは通年性アレルギー性結膜炎よりも低く、特に 1 日 2 回の点眼では両疾患に差がみられた。

一方、臨床現場では、結膜の増殖性変化を伴う春季カタルは、従来の点眼剤による治療では必ずしも充足されていないが、結膜の増殖性病変を伴わないアレルギー性結膜炎に対しては、安全性の高い抗アレルギー剤等の現行の治療法によってほぼ良好な治療結果が得られている。

このような臨床実態と本剤の臨床成績をリスク／ベネフィットの観点から総合的に勘案すると、本薬は、症状の比較的軽い通年性アレルギー性結膜炎よりも、症状の比較的重症な春季

カタルにおいて治療上の存在意義が特に高いと考えられたため、第 III 相試験以降の開発においては適応症を「抗アレルギー剤効果不十分の春季カタル」に絞ることが適切と判断された。

1.5.3.2 希少疾病用医薬品指定

本剤は、抗アレルギー剤でコントロールが困難な重症の春季カタル患者に対して十分な治療効果を有しながら、なお且つステロイド点眼剤特有の眼圧上昇等の副作用が少ないため、このような患者に対して高い有用性を有する薬剤になり得ると考えられた。このことから、本剤は 2004 年 1 月 16 日に「抗アレルギー剤効果不十分の春季カタル」治療薬としての希少疾病用医薬品の指定を藤沢薬品工業株式会社（現アステラス製薬株式会社）が申請し、2004 年 7 月 7 日に希少疾病用医薬品の指定を受けている [指定番号（16 薬）第 171 号]。また、千寿製薬株式会社は 20 年 月に藤沢薬品工業株式会社（現アステラス製薬株式会社）から本剤の導入を決定し、両社間で共同開発契約を締結したことから、2005 年 12 月 13 日に千寿製薬株式会社としての希少疾病用医薬品の指定を受けた [指定番号（16 薬）第 171 号]。

1.5.4 有用性及び特徴

本剤の臨床試験成績から得られた有用性及び特徴を以下に要約する。

1.5.4.1 有効性

春季カタルを対象とした本剤の臨床試験の結果から得られた有効性について、以下に要約する。

- (1) 抗アレルギー点眼剤の効果が不十分な春季カタルに対する治療効果がプラセボを対照とした二重盲検群間比較試験によって検証されており、カルシニューリン阻害作用に基づく春季カタル治療剤として新たな治療の選択肢を提供する。
- (2) 1 日 2 回の点眼により春季カタルの多彩な臨床所見、自覚症状を改善する。
 - ・従来の点眼剤では十分な治療効果が得られなかった眼瞼結膜の巨大乳頭所見に対して、明らかな改善効果を示す。
 - ・視機能に大きく影響する角膜の上皮障害に対しても改善効果を示す。
- (3) 本剤点眼開始後 1 週より症状の改善が認められる。
- (4) 長期使用においても効果が減弱することはなく、長期間に亘って症状を良好にコントロールできる。
- (5) 長期使用においても眼圧を上昇させる危険性が低く、ステロイド点眼剤によって眼圧が上昇してしまうステロイドレスポンダーに対する有効な治療手段となる。また、ステロイド点眼剤による眼圧上昇を起こしやすいとされる小児患者に対しても有効な治療手段となる。
- (6) 春季カタルの重症例の一部では外科的乳頭切除術が繰返し施行されてきたが、本剤の使用によって外科的手術を施行することなく症状がコントロールでき、あるいは外科的手術の施行回数を減らすことが可能になり、患者の身体的負担の軽減に寄与する。

1.5.4.2 安全性

全試験の結果から得られた安全性について、以下に要約する。

- (1) 本剤点眼後、約 70%の患者で熱感、刺激感などの眼部刺激感が発現する。眼部刺激感は多くの患者では耐容し得るものであるが、眼部刺激感のために投与の継続ができない場合もある。また、点眼液が涙道を通ることにより、鼻咽頭部で刺激感を生じることがある。
- (2) 本剤使用中にヘルペス性角膜炎などの感染症が生じることがある。本剤は T 細胞の活性化を抑制する作用を有しており、感染症の経過に影響する可能性があるため、本剤使用中は感染症の発現に注意し、感染症が認められたときには本剤の使用を中止する、適切な抗菌剤、抗ウイルス剤を使用するなどの処置を速やかに行うことが望ましい。
- (3) 本剤投与により、約半数の患者において定量限界（0.50 ng/mL）以上のタクロリムスが全血中より検出される。
全血中タクロリムス濃度は点眼開始後 1 週までに定常状態に達し、点眼継続中はほぼ一定の頻度（30～40%）で全血中よりタクロリムスが検出されるが、最高でも 3 ng/mL 程度であることから、全血中タクロリムス濃度のモニタリングは不要と考えられる。
- (4) 長期使用においても、安全に使用可能であった。

以上の結果より、本剤は抗アレルギー剤が効果不十分な春季カタルに対して明らかな改善効果を示し、一方で十分に安全に使用できる薬剤と考えられ、現行治療では困難な眼疾患の治療におけるひとつの新たな選択肢として有用であると考えられたことから、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように設定し、承認申請する。

効能・効果	春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合）
用法・用量	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。

参考文献

- 1) 福田 憲, 熊谷直樹. アレルギー・アトピー性眼疾患. In:小竹 聡, 中村 聡, 大野重昭, 編. NEW MOOK 眼科第 4 巻; 眼の自己免疫疾患. 東京: 金原出版; 2003. p.83-94.
- 2) Tabbara KF. Ocular complications of vernal keratoconjunctivitis. Can J Ophthalmol. 1999; 34(2),88-92.
- 3) 中川やよい. 春季カタルの治療. あたらしい眼科. 1996;13(8):1209-2013.
- 4) 熊谷直樹. アレルギー性結膜疾患の疫学. 日本の眼科. 1998;69(8):905-909.
- 5) 内田幸男, 金子行子, 大井いく子, 金 恵媛, 松田英彦, 大野重昭, 他. 春季カタル及びアレルギー性

- ギー性結膜炎に対する Disodium Cromoglycate（インタール）点眼液の治療成績。—多施設二重盲検群間比較試験による検討— 眼科臨床医報. 1981;75(6):725-746.
- 6) 北野周作, 小暮文雄, 湯浅武之助, 佐久間 昭. アレルギー性結膜炎及び春季カタルに対する 0.1%TBX 点眼液の臨床効果—Disodium Cromoglycate 点眼液を対照薬とした二重盲検試験—. 日本眼科紀要. 1991;42(4):532-544.
- 7) 大路正人, 桑山泰明, 木下裕光, 松尾くみ美, 下村嘉一, 木下 茂, 他. 小児におけるステロイド・レスポonderの頻度. 臨床眼科. 1992;46(5):749-752.
- 8) 田川義継. アレルギー性結膜疾患の治療とその問題点—ステロイド剤の使い方—. あたらしい眼科. 1999;16(4):483-486.
- 9) Tabbara KF, Al-Kharashi SA. Efficacy of nedocromil 2% versus fluorometholone 0.1%: a randomized, double masked trial comparing the effects on severe vernal keratoconjunctivitis. Br J Ophthalmol. 1999;83(2):180-184.
- 10) Kino T, Hatanaka H, Miyata S, Inamura N, Nishiyama M, Yajima T, et al. FK506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. II. Immunosuppressive effect of FK-506 *in vitro*. J Antibiotics. 1987;40:1256-1265.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

20 年 月末現在において .
は, 19 年から 20 年 月に
において行われた。 としてを進めたが, 20 年に し、また, についても 20 年 月に している。なお、これらの試験において本剤と因果関係のある重篤な副作用は報告されていない。

表 1.7-1 同種同効品一覧①（その１）

一般的名称	シクロスポリン(ciclosporin)
販売名	
会社名	
承認年月日	
再審査年月日	
再評価年月日	
規制区分	
化学構造式	
剤型・含量	
効能・効果	
用法・用量	
禁忌	
使用上の注意	

表 1.7-1 同種同効品一覧①（その 2）

添付文書の 作成年月日	
備考	

表 1.7-2 同種同効品一覧②（その１）

一般的名称	クロモグリク酸ナトリウム (Sodium Cromoglicate)
販売名	
会社名	
承認年月日	
再審査年月日	
再評価年月日	
規制区分	
化学構造式	
剤型・含量	
効能・効果	
用法・用量	
禁忌	
使用上の注意	
添付文書の 作成年月日	
備考	

表 1.7-2 同種同効品一覧③（その１）

一般的名称	フルオロメトロン (fluorometholone)
販売名	
会社名	
承認年月日	
再審査年月日	
再評価年月日	
規制区分	
化学構造式	
剤型・含量	
効能・効果	
用法・用量	
禁忌	
使用上の注意	

表 1.7-1 同種同効品一覧③（その2）

添付文書の 作成年月日	
備考	

2007年11月作成（新様式第1版）

日本標準商品分類番号	871319
------------	--------

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること（使用期限内であつても、開栓後は速やかに使用すること）。

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	1993年 4月

春季カタル治療剤

タリムス®点眼液0.1%

TALYMUS® OPTHALMIC SUSPENSION 0.1%

タクロリムス水和物懸濁点眼液

規制区分記載

【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〕
- （3）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

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。

2. 副作用

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%）であつた（承認時）。

【組成・性状】

成分・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)
添加物	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
剤 形	懸濁点眼剤
色	白色
pH	4.3～5.5
浸透圧比	0.9～1.1
その他	無菌製剤

【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）

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。

【用法・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。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- （1）本剤の使用は、春季カタルの治療法に精通している医師のもとで行うこと。
- （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いき、漫然と投与しないこと。また、異常が認めら

	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 瞼重圧感、眼 そう痒症、眼 瞼浮腫、眼瞼 障害、霰粒 腫、瞼板腺炎、 結膜充血、結 膜浮腫、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、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
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）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。

3. 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。

4. 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婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。〕
(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。〕

5. 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）。

6. 適用上の注意

- (1) 投与経路：点眼用にのみ使用すること。
(2) 投与时：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。

7. その他の注意

白色ウサギ4週間反復投与試験（0.1～1.0%濃度製剤、点眼投与）及びイヌ4週間反復投与試験（0.1～1.0%濃度製剤、点眼投与）において、軽度な眼圧上昇が高濃度群（1.0%濃度製剤）で認められたとの報告がある。

【薬物動態】

血中濃度

健康成人男子7例の片眼に本剤を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0.086～0.23 ng/mL、 t_{max} は1又は3時間であった。

表1. 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 (0.051 ng/mL) 未満

健康成人男子7例の両眼に本剤を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表2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。

表2. 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)	$t_{max}^{\dagger}$ (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±S.D.)

† : 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 $_{-1-24h}$

※本剤の承認された用法・用量については、【用法・用量】の項を参照すること。

(参 考)

血中濃度〈成人腎移植患者〉

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¹⁾。

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

(平均±S.D.)

※※生体内利用率

血中濃度〈小児肝移植患者〉

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²⁾（外国人でのカプセル投与時のデータ）。

血中濃度〈成人腎移植患者〉

成人腎移植患者9例にタクロリムスカプセル及び顆粒を同用量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³⁾。

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 ±S.D.	—	—	—	—	—	1.18 ±0.50	1.08 ±0.51

血中濃度〈ウサギ〉

ウサギの片眼に本剤を単回点眼したときの全血中AUC $_{0-24h}$ と静脈内投与時AUC $_{0-24h}$ との比較より算出した点眼時の血中移行率は11.1%であった。

眼組織内移行〈ウサギ〉

ウサギの片眼にタクロリムスカプセル0.1%（本剤）、0.3%

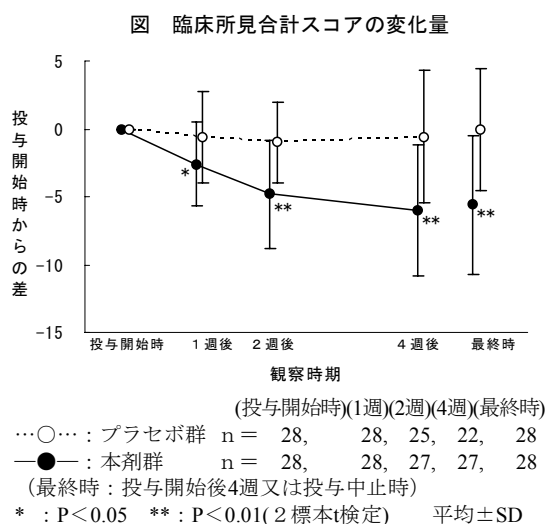
又は1.0%を1滴単回点眼したとき、眼組織内タクロリムス濃度は投与量の増加とともに上昇する傾向を示し、結膜及び角膜に高度に分布した。

ウサギの片眼にタクロリムス点眼剤 0.3%を1回1滴、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ヵ月目までにほぼ定常状態に達した。

【臨床成績】

抗アレルギー点眼液が効果不十分な春季カタル患者（6歳以上）を対象に実施したプラセボ対照二重盲検群間比較試験において、プラセボ群に比し有意な臨床所見合計スコア[†]の改善が認められた。

†：眼瞼結膜充血、眼瞼結膜腫脹、眼瞼結膜濾泡、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重症度スコアの総和



【薬効薬理】

1. 薬理作用⁴⁾

(1) ラット実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する効果

タクロリムスの点眼は、卵白アルブミン誘発遅延型(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。

(2) ウサギ実験的アレルギー性結膜炎モデルに対する効果

タクロリムスの点眼は、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。

2. 作用機序

タクロリムスはカルシニューリン阻害作用⁵⁾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⁶⁾。

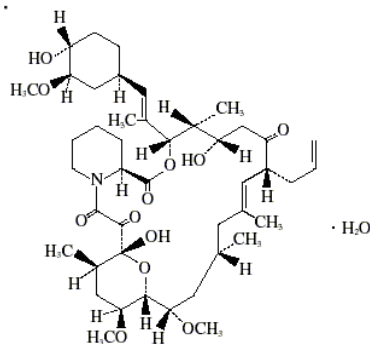
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：タクロリムス水和物

(Tacrolimus Hydrate) [JAN]

化学名：(-)-(1*R*,9*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*,18*E*,21*S*,23*S*,24*R*,25*S*,27*R*)-17-Allyl-1,14-dihydroxy-12-[(*E*)-2-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxo-4-azatricyclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-ene-2,3,10,16-tetrone hydrate

構造式：



分子式：C₄₄H₆₉NO₁₂ · H₂O

分子量：822.03

性 状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

エタノール(99.5)に極めて溶けやすく、アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、エタノール(95)又はアセトンに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

吸湿性を認めない。

【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。

【包 装】

5mL×1

【主要文献】

- 1)石橋道男他：移植, **29**, 294, 1994.
- 2)McDiarmid, S.V. et al. : Transplantation, **55**, 1328, 1993.
- 3)高原史郎他：今日の移植, **12**, 537, 1999.
- 4)Sengoku, T. et al. : Clin Exp Allergy, **33**, 1555, 2003.
- 5)Bram, R. J. et al. : Mol Cell Biol., **13**, 4760, 1993.
- 6)Sakuma, S. et al. : Int Immunopharmacol., **1**, 1219, 2001.

【文献請求先】

＜文献請求先・製品情報お問合せ先＞

千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室

〒541-0046 大阪市中央区平野町二丁目5番8号

TEL 06-6201-9618 FAX 06-6201-0577

受付時間 9:00～17:30（土、日、祝日を除く）

1.8.1 効能・効果及びその設定理由

1.8.1.1 効能・効果

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）

1.8.1.2 効能・効果の設定理由

春季カタルは、結膜の増殖性変化を特徴とする難治性のアレルギー性結膜疾患であり、国内には約8700人の患者が存在していると推定される（タクロリムス希少疾病用医薬品指定申請書資料）。本疾患は若年層に多く、重症の症例では重篤な角膜損傷が見られ、中には失明に至るケースもある^{1,2)}。このように、春季カタルは生命に直接関わるような疾患ではないが、患者のQOLに多大な影響を及ぼす疾患であり、春季カタルに対する新たな治療薬を開発することは、患者にとって非常に有益であると考えられる。

春季カタルの治療には春季カタルの適応を有する抗アレルギー点眼剤が臨床現場で用いられているが、有効性は十分とはいえず、抗アレルギー点眼剤でも効果が不十分な患者数は約4600人と推定される（タクロリムス希少疾病用医薬品指定申請書資料）。また、ステロイド点眼剤は春季カタルに臨床現場で広く使用されている³⁾が、眼圧上昇や視覚障害などの副作用が問題視されている⁴⁾。

以下、臨床試験成績より、本剤の効能・効果の妥当性について論じるが、本剤の開発当初には春季カタルとともに通年性アレルギー性結膜炎も対象疾患として考慮していたため、後期第Ⅱ相試験までは春季カタルとともに通年性アレルギー性結膜炎を対象とした臨床試験を実施している。よって、本項では後期第Ⅱ相試験の成績については、春季カタルの臨床試験成績をレトロスペクティブに考察することとする。

後期第Ⅱ相濃度設定試験〔AC03〕では、10歳以上の春季カタル（VKC）及び通年性アレルギー性結膜炎（PAC）の患者を対象に、本剤の至適濃度を検証することを目的として、プラセボ対照二重盲検比較試験により実施した。有効性の主要評価項目は臨床所見合計スコアの投与前後での変化量及び自覚症状の改善度とし、副次評価項目は各臨床所見ごとの投与前後のスコア変化量及び自覚症状のVisual Analog Scale（VAS）による評価とした。用法は、1日4回点眼とした。

春季カタルにおける有効性では、主要評価項目の一つである臨床所見合計スコアの最終時変化量は、プラセボ群 -0.9 ± 5.8 （ $n=16$ ）に対して0.01%群 -5.9 ± 4.4 （ $n=17$ ）、0.03%群 -5.4 ± 5.1 （ $n=17$ ）、0.1%群 -8.4 ± 6.2 （ $n=17$ ）であり、0.1%群の変化量が他の濃度群に比べて大きかった。自覚症状の最終時改善率（「良くなった」以上の割合）については、プラセボ群 14.3%（2/14例）に対して0.01%群 58.8%（10/17例）、0.03%群 64.7%（11/17例）、0.1%群 88.2%

（15/17例）であり、他の濃度群に比べて本剤0.1%群の改善率が高かった。臨床所見では、本剤0.1%は増殖性病変である「乳頭及び巨大乳頭」に対して改善効果を示すと考えられた。

安全性に関しては、いずれの実薬群においても眼部刺激感の発現率がプラセボ群に比べ有意に高かったが、濃度に依存して上昇する傾向はなかった。また、眼部刺激感以外に分類される随伴症状、臨床検査値異常変動の発現が実薬群で高まることはなく、本剤投与により感染症が増加する傾向も認められなかった。

以上の結果より、本剤0.1%は春季カタルに対して確実な有効性と安全性が期待できると考えられた。本試験に引き続き、本剤0.1%の点眼回数に関する有効性及び安全性の検討が行われた。

後期第II相点眼回数検討試験〔AC05〕では、10歳以上の春季カタル及び通年性アレルギー性結膜炎患者を対象に、本剤0.1%の1日2回点眼と1日4回点眼の有効性及び安全性を比較検討することを目的として、非盲検群間比較試験により実施した。有効性の主要評価項目は臨床所見合計スコアの投与前後での変化量とし、副次評価項目は各臨床所見ごとのスコア変化量、自覚症状の改善度、各自覚症状のVASによる評価とした。

春季カタル例における有効性では、主要評価項目である臨床所見合計スコアの最終時変化量は、1日4回群 -7.3 ± 4.5 （n=31）に対して1日2回群 -6.1 ± 4.5 （n=30）であった。また、増殖性病変である眼瞼結膜巨大乳頭に対しても、いずれの投与群においても改善が認められた。自覚症状の最終時改善率は、1日4回群 71.0%（22/31例）に対して1日2回群 73.3%（22/30例）であり、両群ほぼ同程度であった。

安全性に関しては、1日4回群において眼部刺激感の発現が多く、春季カタル例での眼部刺激感発現率は1日2回群 54.8%（17/31例）、1日4回群 90.3%（28/31例）であった。眼部刺激感以外に分類される随伴症状、臨床検査値異常変動については特に問題とすべき事項はなく、点眼回数による発現率の差は認められなかった。

以上の結果より、本剤の1日2回点眼は春季カタルに対して高い有効性と安全性が期待できると考えられた。

第III相比較試験〔AC09〕では、6歳以上の抗アレルギー点眼剤で効果不十分の春季カタル患者を対象に、春季カタルに対する本剤の有効性に関してプラセボに対する優越性を検証すること及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照二重盲検比較試験により実施した。本剤の用法・用量は、本剤0.1%の1日2回点眼投与とした。有効性の主要評価項目は最終時における臨床所見合計スコア変化量とし、副次評価項目は各臨床所見ごとのスコア変化、自覚症状の改善度、各自覚症状のVASによる評価とした。

主要評価項目である臨床所見合計スコアの最終時変化量は、プラセボ群 -0.1 ± 4.5 （n=28）に対して0.1%群 -5.6 ± 5.1 （n=28）であった。両群間の平均の差について2標本t検定を行い、本剤0.1%のプラセボに対する優越性が検証された。

また、副次評価項目である自覚症状については、0.1%群の改善度はプラセボ群に比べて有

意に優り、最終時改善率（改善度「良くなった」以上）は、プラセボ群17.9%（5/28例）に対して0.1%群53.6%（15/28例）であった。また、「乳頭+巨大乳頭」においては、プラセボ群に比べて0.1%群では症状の有意な改善が認められ、角膜上皮障害の改善もみられた。

安全性に関しては、眼部刺激感の発現率はプラセボ群10.7%（3/28例）に比べて0.1%群で42.9%（12/28例）と高率であったが、投与中あるいは投与終了後にすべて回復した。ヘルペス性角膜炎が1例認められたものの、ほかに眼圧上昇、縮瞳などの問題とすべき眼部随伴症状の発現はなく、眼部刺激感以外の有害事象発現率がプラセボ群に比べ上昇したり、本剤使用による他の感染症の増加が認められたりすることはなかった。

以上の結果から、本剤0.1%の1日2回点眼投与は、抗アレルギー点眼剤で効果不十分の春季カタルに対して高い有効性と安全性が期待できると考えられた。

長期継続投与試験〔AC04・AC10〕では、第Ⅱ相試験あるいは第Ⅲ相試験に参加した患者に本剤の継続使用の機会を提供するとともに本剤を長期に使用したときの安全性及び有効性を検討することを目的として、非盲検非対照試験として実施した。主要評価項目は、有害事象及び副作用の程度及び発現頻度とし、副次評価項目は臨床所見合計スコアの投与前後での変化量、各臨床所見ごとの投与前後でのスコア変化量、自覚症状の改善度、各自覚症状のVASによる評価とした。本剤の用法・用量は、AC04では本剤0.1%の1日2回点眼又は1日4回点眼から、AC10では本剤0.1%の1日2回点眼から開始し、両試験ともに1日4回を上限に症状に応じて点眼回数を増減可能とした。

安全性に関しては、春季カタル患者での本剤の副作用の大半は眼部刺激感であり、その発現率はAC04では31.1%、AC10では32.7%であった。本剤との因果関係が否定されない眼部の感染症は、AC04では167例中11例、AC10では49例中0例であり、長期投与により、発現率が上昇する傾向は認められなかった。本剤との因果関係が否定されない臨床検査値異常変動及び結膜嚢内常在菌叢の異常変動は、AC04・AC10ともに認められなかった。重篤な副作用は「緑内障の悪化」の1件のみであった。また、低年齢層（6歳以上16歳未満）において発現頻度の上昇や特有の副作用は見られなかった。血中濃度の最大値は、AC04では3.08ng/mL（1日4回点眼時）、AC10では1.42ng/mL（1日2回点眼時）であった。

有効性では、臨床所見合計スコアはAC04では開始後から28週後にかけて経時的に低下し、52週後及びそれ以降も良好に維持された。AC10では開始後から12週後にかけて経時的に低下し、以降もほぼ同じ値であった。

以上の結果から、本剤0.1%は、1日4回点眼を上限とする長期投与時においても春季カタルに対して有効性と安全性が期待できることが確認された。

以上の成績より、抗アレルギー剤効果不十分の春季カタルに対する本剤の有用性が検証されたと考える。

なお、春季カタルの中でも抗アレルギー点眼剤で十分な治療効果が得られない患者に効能

効果を絞った根拠は以下のとおりである。現在、春季カタルに対する薬剤としては主に抗アレルギー点眼剤やステロイド点眼剤が広く処方されている。しかし、抗アレルギー点眼剤は一般に十分な治療効果が得られない場合も多く、またステロイド点眼剤は眼圧上昇と高眼圧の持続による緑内障や白内障などの視覚障害が副作用として知られており、特に小児では眼圧上昇が起りやすい⁴⁾ことから、長期連用は避けるなど慎重な投与が必要である。更に、重症患者で処方されるステロイドの全身投与は、緑内障、白内障、視床下部・下垂体・副腎機能の抑制、耐糖能異常、骨粗鬆症、消化性潰瘍などの種々の副作用が知られており、特に小児では成長抑制を来しやすい^{3,5)}とされており、臨床上大きな問題となっている。このような治療実態から、医療現場では、抗アレルギー剤で効果が得られないような重症の春季カタルに対しても有効で、かつ視覚障害のような重篤な副作用がない新薬が切望されている^{5,6)}。このような医療環境のなかで、春季カタル患者において、既存療法で難治性とされる眼瞼結膜の巨大乳頭あるいは角膜上皮障害に対する有効性が確認されたことは、本剤の治療上の大きなベネフィットになり得ると考えられた。一方、リスク面からは、本剤は投与時に高率で刺激感が見られていることから、抗アレルギー剤で満足のいく成績が得られている通年性アレルギー性結膜炎患者に対しては、本剤によるベネフィットがリスクを明らかに上回るとはいえないと考えた。

これらのことから、本剤の効能・効果としては、春季カタルの中でも、より臨床ニーズが高いと考えられる抗アレルギー点眼剤で十分な治療効果が得られない春季カタル患者に限定することが妥当と判断した。

なお、本剤は2004年1月16日に藤沢薬品工業株式会社（現アステラス製薬株式会社）より「抗アレルギー剤効果不十分の春季カタル」治療薬としての希少疾病用医薬品の指定申請がなされ、2004年7月7日に希少疾病用医薬品の指定を受けている〔指定番号（16薬）第171号〕。また、千寿製薬株式会社は20■年■月に藤沢薬品工業株式会社（現アステラス製薬株式会社）から本剤の導入を決定し、両社間で共同開発契約を締結したことから、2005年12月13日に千寿製薬株式会社としての希少疾病用医薬品の指定を受けた〔指定番号（16薬）第171号〕。

1.8.2 用法・用量及びその設定理由

1.8.2.1 用法・用量

用法・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。

1.8.2.2 用法・用量の設定理由

前項でも述べたように、藤沢薬品工業株式会社（現アステラス製薬株式会社）にて実施された臨床試験は、後期第II相試験までは春季カタル及び通年性アレルギー性結膜炎を対象として実施されており、第III相試験からは抗アレルギー剤効果不十分の春季カタルに対象が変更されている。このため、第III相試験へ向けて本剤の濃度及び点眼回数が検討された後期第II相試験〔AC03, AC05〕及びその継続試験〔AC04〕においては、春季カタルの臨床試験成績をレトロスペクティブに考察し、更に申請効能・効果での対象で実施された第III相試験の成績と合わせて、今回申請する用法・用量の妥当性について論じることとする。なお、本剤は懸濁製剤のため、用時よく振り混ぜたのちに点眼することとした。

1) 濃度0.1%, 1回1滴, 1日2回点眼の設定根拠について

後期第II相濃度設定試験〔AC03〕では、1日4回点眼で本剤の3濃度（0.01%, 0.03%, 0.1%）をプラセボと比較検討した。

春季カタル例における有効性では、主要評価項目の一つである臨床所見合計スコアの最終時変化量は、プラセボ群 -0.9 ± 5.8 (n=16) に対して0.01%群 -5.9 ± 4.4 (n=17), 0.03%群 -5.4 ± 5.1 (n=17), 0.1%群 -8.4 ± 6.2 (n=17) であり、0.1%群の変化量が他の濃度群に比べて大きかった。自覚症状の最終時改善率（改善度「良くなった」以上）については、プラセボ群 14.3% (2/14例) に対して0.01%群 58.8% (10/17例), 0.03%群 64.7% (11/17例), 0.1%群 88.2% (15/17例) であり、他の濃度群に比べて本剤0.1%群の効果が高い傾向が認められた。10項目の臨床所見のうち、眼瞼結膜乳頭については0.03%群及び0.1%群、眼瞼結膜/巨大乳頭については0.01%群及び0.1%群がプラセボ群に比べ有意な症状スコアの改善を示し、本剤0.1%は増殖性病変である乳頭・巨大乳頭に対して改善効果を示すと考えられた。

安全性に関しては、いずれの実験群においても眼部刺激感の発現率がプラセボ群に比べ有意に高かったが、各濃度群の発現率に大差なく、濃度に依存して上昇する傾向もなかった。

以上の結果より、本剤0.1%は春季カタルに対する至適濃度として妥当であると考えられる。

後期第II相点眼回数検討試験〔AC05〕では、本剤0.1%の1日2回点眼と1日4回点眼の有効性及び安全性を非盲検群間比較により比較検討した。

春季カタル例における有効性では、主要評価項目である臨床所見合計スコアの最終時変化量は、1日4回群 -7.3 ± 4.5 (n=31) に対して1日2回群 -6.1 ± 4.5 (n=30) であった。また、増殖性病変である眼瞼結膜巨大乳頭に対しても、いずれの投与群においても改善が認められた。自覚症状の最終時改善率は、1日4回群 71.0% (22/31例) に対して1日2回群 73.3% (22/30例) であり、両群ほぼ同程度であった。

安全性に関しては、1日4回群において眼部刺激感の発現が多く、春季カタル例での眼部刺激感発現率は1日2回群 54.8% (17/31例), 1日4回群 90.3% (28/31例) であった。眼部刺激感以外に分類される随伴症状、臨床検査値異常変動については、点眼回数による発現率の差は認められなかった。

以上の結果より、1日2回点眼は、春季カタルに対して高い有効性が期待でき、また安全性面では1日4回に優っているため、1日2回点眼を標準点眼回数として設定することは妥当と考えられる。

第Ⅲ相比較試験〔AC09〕では、抗アレルギー点眼剤で効果不十分の春季カタル患者を対象として0.1%の1日2回点眼投与でプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。

主要評価項目である臨床所見合計スコアにおいて、本剤0.1%のプラセボに対する優越性が検証され、副次評価項目である自覚症状においてもプラセボ群に比べて有意な改善がみられた。また、「乳頭+巨大乳頭」においてもプラセボ群に対する有意な改善が認められた。

安全性に関しては、眼部刺激感が高率に認められたが、投与中あるいは投与終了後にすべて回復した。ほかに眼圧上昇、縮瞳などの問題とすべき眼部随伴症状、眼部刺激感以外の有害事象や本剤使用による感染症の増加も認められなかった。

以上の結果から、本剤0.1%製剤の1日2回点眼投与は、抗アレルギー点眼剤が効果不十分の春季カタルに対する臨床推奨用法・用量として妥当であると判断した。

なお、以上の臨床試験において点眼滴数はいずれも1回1滴で検討されている。

以上を総括すると、

- ・ 後期第Ⅱ相濃度設定試験〔AC03〕において、1日4回投与による春季カタルでの有効性は0.01%及び0.03%よりも0.1%群が上回っており、安全性では各濃度群に大きな差は認められず、0.1%群においても安全性上特に大きな問題が認められなかった。
- ・ 本剤0.1%製剤を用いて点眼回数を検討した後期第Ⅱ相点眼回数検討試験〔AC05〕において、春季カタルで有効性は1日2回点眼群と1日4回点眼群とで大きな差が見られなかった反面、安全性では眼部刺激感発現率は1日2回群よりも1日4回群の方が明らかに高かった。
- ・ 第Ⅲ相比較試験〔AC09〕において、本剤0.1%製剤の1日2回点眼時の抗アレルギー剤効果不十分の春季カタルに対する有効性が検証され、安全性についても大きな問題は認められなかった。
- ・ 以上の臨床試験では、点眼滴数は全て1回1滴で検討した。

以上より、本剤0.1%の1回1滴、1日2回点眼を標準点眼回数として設定することは妥当と考える。

参考文献

- 1) 福田 憲, 熊谷直樹. アレルギー・アトピー性眼疾患. In: 小竹 聡, 中村 聡, 大野重昭, 編. NEW MOOK 眼科第4巻; 眼の自己免疫疾患. 東京: 金原出版; 2003. p.83-94
- 2) Tabbara KF. Ocular complications of vernal keratoconjunctivitis. Can J Ophthalmol. 1999; 34(2),88-92
- 3) 中川やよい. 春季カタルの治療. あたらしい眼科. 1996;13(8):1209-1213

- 4) 大路正人, 桑山泰明, 木下裕光, 松尾くみ美, 下村嘉一, 木下 茂他. 小児におけるステロイド・レスポンスの頻度. 臨床眼科. 1992;46(5):749-752
- 5) 田川義継. アレルギー性結膜疾患の治療とその問題点ーステロイド剤の使い方ー. あたらしい眼科. 1999;16(4):483-486
- 6) Tabbara KF, Al-Kharashi SA. Efficacy of nedocromil 2% versus fluorometholone 0.1%: a randomized, double masked trial comparing the effects on severe vernal keratoconjunctivitis. Br J Ophthalmol. 1999;83(2):180-184

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 使用上の注意（案）

【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〕
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）

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．

【使用上の注意】**1. 重要な基本的注意**

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

2. 副作用

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）．

	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, 眼瞼障害, 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
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）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。

3. 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。

4. 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婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。]
- (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。]

5. 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）。

6. 適用上の注意

- (1) **投与経路**：点眼用にのみ使用すること。
- (2) **投与时**：1) 点眼後 1～5 分間閉瞼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。

7. その他の注意

白色ウサギ 4 週間反復投与試験（0.1～1.0%濃度製剤，点眼投与）及びヌ 4 週間反復投与試験（0.1～1.0%濃度製剤，点眼投与）において，軽度な眼圧上昇が高濃度群（1.0%濃度製剤）で認められたとの報告がある。

1.8.3.2 使用上の注意の設定根拠（案）

禁忌について

(1)について

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，投与を避けるべきと判断し設定した。

(2)について

本剤の免疫抑制作用により、眼感染症を悪化させる可能性があるため投与を避けるべきと判断し設定した。

(3)について

本剤は妊娠中の投与に関する安全性が現時点では確立されておらず，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ことから投与を避けるべきと判断し設定した。

（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）

効能・効果に関連する使用上の注意について

春季カタルは「眼瞼結膜に増殖性病変が認められること」を診断基準とされていることから，春季カタルに対する適正使用を促すために記載した。また，本剤は既存療法で難治とされる「眼瞼結膜の巨大乳頭の増殖を認める春季カタル患者」に対して有効性が確認されているが，本剤投与時の眼部刺激感を高頻度で認めており，本剤の免疫抑制作用により，眼感染症の発現の可

能性もあると考えられる。したがって、抗アレルギー剤により十分な効果が得られている患者については、本剤によるベネフィットがリスクを明らかに上回るとはいえないと判断し、「抗アレルギー剤で十分な効果が得られないと判断された場合に使用すること」を記載した。

重要な基本的注意について

(1) について

市販後の適正使用をより推進すべく、春季カタルの治療法に精通している医師のもとで行っていただくため記載した。

(2) について

他の免疫抑制作用を有する薬剤との併用による過度の免疫抑制により感染症が発現又は併発している感染症が増悪する可能性が高まるおそれがあることから、注意喚起のために記載した。

(3) について

特に投与初期に眼部熱感、眼刺激等の眼部刺激感の発現頻度が高いことから、患者の不安を緩和する必要があると判断し、記載した。

(4) について

春季カタル患者は症状に季節的な変動を認めることが知られており、春季カタルに対して用いられている抗アレルギー点眼剤やステロイド点眼剤は、症状に応じて点眼剤の点眼回数を増減あるいは休薬しながら使用されている。また、本剤の免疫抑制作用により、眼感染症の発現の可能性があることから、本剤を投与する場合には症状の経過を十分に観察し、漫然と投与しないこと、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を記載した。

(5)について

緑内障患者において本剤の投与により眼圧の上昇することがあるために、定期的に眼圧検査を実施することを記載した。

2. 副作用について

本剤の国内における臨床試験に基づき設定した。副作用は MedDRA を用いて集計し、本剤の標準点眼回数である 1 日 2 回投与時に 1 件以上発現した事象を記載した。また、0.01%製剤及び 0.03%製剤による試験、承認用法外の試験（最長 5 年間の長期投与試験を含む）でみられた副作用については頻度不明として記載した。

3. について

高齢の春季カタルはまれであるが、一般に注意すべきこととして記載した。

4. について

- (1) 本剤は妊娠中の投与に関する安全性が現時点では確立されておらず、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ことから妊婦又妊娠している可能性のある婦人には投与を避けるべきと判断し，記載した．
- (2) 本剤は母乳中へ移行する可能性があり，授乳婦に投与した場合の乳児に対する安全性は確立していないため，本剤投与中は授乳を避けるべきと判断し，記載した．

5. について

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．

6. について

- (1) 本剤は点眼投与の場合にその有効性・安全性が認められており，本剤の点眼以外での投与方法（点耳，点鼻）を防ぐため記載した．
- (2)
 - 1) 鼻腔への流出を防止し，本剤の全身への移行を低減させるために記載した．
 - 2) 眼瞼炎等の副作用を防止するため，既存薬の記載事項を参考に記載した．
 - 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に記載した．
 - 4) 薬剤を点眼するとその薬剤は結膜嚢内に溜まるが、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、薬剤の有効性が低下すると考えられることから記載した．
 - 5) ソフトコンタクトレンズ装着時に本剤を点眼すると本剤に含有されている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ことから、本剤の点眼時にはソフトコンタクトレンズを一旦はずし、十分な間隔をあけてから装着するよう記載した．

7. について

タクロリムスはウサギ及びイヌへの4週間反復投与試験において高濃度（1.0%）で軽度な眼圧上昇が認められているので記載した．

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成4年12月17日付け薬新薬第126号により通知された。

JAN：

(日本名) タクロリムス水和物

(英名) Tacrolimus Hydrate

化学名：

(日本名) (－)-(1*R*,9*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*,18*E*,21*S*,23*S*,24*R*,25*S*,27*R*)-17-アリル-1,14-ジヒドロキシ-12-[(*E*)-2-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルビニル]-23,25-ジメトキシ-13,19,21,27-テトラメチル-11,28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22.3.1.0^{4,9}]オクタコサ-18-エン-2,3,10,16-テトラオン 水和物

(英名) (－)-(1*R*,9*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*,18*E*,21*S*,23*S*,24*R*,25*S*,27*R*)-17-Allyl-1,14-dihydroxy-12-[(*E*)-2-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxo-4-azatricyclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-ene-2,3,10,16-tetrone hydrate

1.9.2 INN

INN：tacrolimus

化学名：(－)-(3*S*,4*R*,5*S*,8*R*,9*E*,12*S*,14*S*,15*R*,16*S*,18*R*,19*R*,26*a S*)-8-allyl-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26*a*-hexadecahydro-5,19-dihydroxy-3-[(*E*)-2-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylvinyl]-14,16-dimethoxy-4,10,12,18-tetramethyl-15,19-epoxy-3*H*-pyridol[2,1-*c*][1,4]oxaazacyclotricosine-1,7,20,21(4*H*,23*H*)-tetrone

WHO Drug Information, Vol. 6, No. 3, 1992, r-INN List 32 に記載

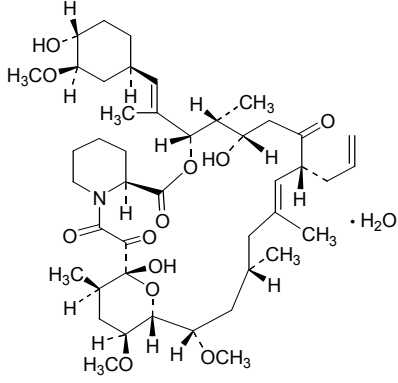
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

追 加

化学名・別名					
構 造 式					
効 能・効 果	春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合）				
用 法・用 量	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．				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	製剤：タリムス点眼液0.1%：5mL中タクロリムスとして5mg含有				
毒 性	亜急性毒性				
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
	サル	13 週	点眼	0.011-0.014, 0.037-0.044, 0.165-0.196	0.165-0.196
	幼若 ラット	4 週	点眼	0.03-0.12, 0.10-0.40, 0.30-1.20	0.10-0.40
副 作 用	[春季カタル※]				
	(※：通年性アレルギー性結膜炎を含む)				
	副作用（感染症含む）発現率：		臨床検査値異常発現率：		
	321／413＝77.7%		8／413＝1.9%		
副 作 用	副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数	
	感染症	28	単球百分率増加	3	
	眼部熱感	198	好中球百分率増加	3	
	眼刺激	161	リンパ球百分率減少	2	
	流涙	50	好中球百分率減少	1	
	眼痛	31	白血球数増加	1	
	眼の乾燥感	29	白血球数減少	1	
	羞明	16 等	AST 増加	1	
			LDH 増加	1	
			γ-GTP 増加	1	
			血中尿酸増加	1	

	[春季カタル]			
	副作用（感染症含む）発現率： 146／203＝71.9％		臨床検査値異常発現率： 3／203＝1.5％	
	副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数
	感染症	22	好中球百分率増加	1
	眼部熱感	71	白血球数減少	1
	眼刺激	83	血中尿酸増加	1
	流涙	12		
	眼痛	8		
	眼の乾燥感	14		
	羞明	7 等		
会 社	千寿製薬株式会社 製剤：製造			

現 行

化学名・別名	(-)-(1 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,12 <i>S</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>R</i> ,18 <i>E</i> ,21 <i>S</i> ,23 <i>S</i> ,24 <i>R</i> ,25 <i>S</i> ,27 <i>R</i>)-17-アリル-1,14-ジヒドロキシ-12-[(<i>E</i>)-2-[(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルビニル]-23,25-ジメトキシ-13,19,21,27-テトラメチル-11,28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22.3.1.0 ^{4,9}]オクタコサ-18-エン-2,3,10,16-テトラオン (別名タクロリムス)及びその製剤
構 造 式	
効 能 ・ 効 果	[プロトピック軟膏 0.1%, 同 0.03%小児用] アトピー性皮膚炎 [プログラフカプセル 0.5mg, 同 1mg] 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植, 肝移植, 心移植, 肺移植, 脾移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. 全身型重症筋無力症 (胸腺摘出後の治療において, ステロイド剤の投与が効果不十分, 又は副作用により困難な場合) 4. 関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る) [プログラフ顆粒 0.2mg, 同 1mg] 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植, 肝移植, 心移植, 肺移植, 脾移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. 全身型重症筋無力症 (胸腺摘出後の治療において, ステロイド剤の投与が効果不十分, 又は副作用により困難な場合) [プログラフカプセル 5mg, プログラフ注射液 5mg] 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植, 肝移植, 心移植, 肺移植, 脾移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

用法・用量	[アトピー性皮膚炎] (成人) 通常，成人には1日1～2回，適量を患部に塗布する。なお，1回あたりの塗布量は5gまでとする。 [アトピー性皮膚炎] (小児) 通常，小児には1日1～2回，適量を患部に塗布する。なお，1回あたりの塗布量は5gまでとするが，年齢により適宜減量する。 [腎移植における拒絶反応の抑制] 注射剤：通常，タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。 経口剤：通常，移植2日前よりタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与し，以後，徐々に減量する。維持量は1回0.06mg/kg，1日2回経口投与を標準とするが，症状に応じて適宜増減する。 [肝移植における拒絶反応の抑制] 注射剤：通常，タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。 経口剤：通常，初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後，徐々に減量し，維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが，症状に応じて適宜増減する。 [心移植における拒絶反応の抑制] 注射剤：通常，タクロリムスとして1回0.05mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。 経口剤：通常，初期にはタクロリムスとして1回0.03～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。また，拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には，通常，タクロリムスとして1回0.075～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後，症状に応じて適宜増減し，安定した状態が得られた後には，徐々に減量して有効最小量で維持する。 [肺移植における拒絶反応の抑制] 注射剤：通常，タクロリムスとして1回0.05mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。 経口剤：通常，初期にはタクロリムスとして1回0.05～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後，症状に応じて適宜増減し，安定した状態が得られた後には，徐々に減量して有効最小量で維持する。 [脾移植における拒絶反応の抑制] 注射剤：通常，タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。 経口剤：通常，初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以降，徐々に減量して有効最小量で維持する。 [骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制] 注射剤：通常，移植1日前よりタクロリムスとして1回0.03mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。また，移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には，通常，タクロリムスとして1回0.10mg/kgを生理食塩液又はブドウ糖注射液で希釈して24時間かけて点滴静注する。内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。 経口剤：通常，移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与し，以後，徐々に減量する。また，移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には，通常，タクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。
-------	---

用法・用量 (つづき)	なお、症状に応じて適宜増減する。 注射剤：なお、本剤の血中濃度は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。 経口剤：なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル(trough level)の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、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ので注意すること。 [全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）] 通常、成人にはタクロリムスとして 3mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。 [関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）] 通常、成人にはタクロリムスとして 3mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には 1.5mg を 1 日 1 回夕食後経口投与から開始し、症状により 1 日 1 回 3mg まで増量できる。					
劇薬等の指定	劇 薬	原体・製剤	指 定	原体・製剤	処方箋	製剤

市販名及び有効成分・分量	原体：プログラフ 製剤：プロトピック軟膏 0.1%：100g 中タクロリムスとして 0.1g 含有 プロトピック軟膏 0.03%小児用：100g 中タクロリムスとして 0.03g 含有 プログラフ注射液 5mg：1 アンプル(1mL) 中タクロリムスとして 5mg 含有 プログラフカプセル 0.5mg：1 カプセル中タクロリムスとして 0.5mg 含有 プログラフカプセル 1mg：1 カプセル中タクロリムスとして 1mg 含有 プログラフカプセル 5mg：1 カプセル中タクロリムスとして 5mg 含有 プログラフ顆粒 0.2mg：1 包(0.1g)中タクロリムスとして 0.2mg 含有 プログラフ顆粒 1mg：1 包(0.5g)中タクロリムスとして 1mg 含有									
毒 性	急性	LD ₅₀ (mg/kg)		経口	静脈	経皮		経口	静脈	
		ラット	♂	134	57	>80	ヒ ヒ	♂	>250*	50
			♀	194	23.6	>80		♀	>250*	50
		ラット(幼若)	♂	70						
			♀	32	～100					
	*概略の致死量									
	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	主な所見			
		ラット	13 週	経口	0.32, 1.0, 3.2	1.0	体重増加抑制, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的変化			
		ヒ ヒ	13 週	経口	1, 3, 6, 9, 18, 36	1.0	体重減少, 脾及びリンパ系器官の組織学的変化			
		ラット(幼若)	4 週	経口	0.32, 1.0, 3.2	0.32	腎及びリンパ系器官の組織学的変化			
		ラット	4 週	静脈	0.032, 0.1, 0.32, 1	0.032	体重増加抑制, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的変化			
		ヒ ヒ	4 週	静脈	0.5, 1, 2	<0.5	体重減少, 脾及びリンパ系器官の組織学的変化			
		ウサギ	4 週	静脈	0.1, 0.2, 0.4, 0.4(休業群)	<0.1	体重減少, 心嚢液貯留, 休業で回復			
		ラット	4 週	経皮	2, 6, 20,	2	体重増加抑制, 腎臓及びリンパ系器官の組織学的変化			
		ブ タ	13 週	経皮	0.56, 1.7, 5.6, 17	1.7	尿中カリウム上昇			
慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	主な所見				
	ラット	52 週	経口	0.15, 0.5, 1.5	0.15	体重増加抑制, 水晶体混濁, 腎及び脾の組織学的変化				
	ヒ ヒ	52 週	経口	1, 3.2, 10	1.0	体重増加抑制, 脾及びリンパ系器官の組織学的変化				
	ラット	26 週	経皮	0.6, 2, 6, 10	0.6	体重増加抑制, 水晶体混濁, 腎・脾及びリンパ系器官の組織学的変化				

副作用	[アトピー性皮膚炎] (成人)					
	副作用発現率： 818／1230 例＝66.5％		臨床検査値異常発現率： 6／1177 例＝0.5％			
	副作用の種類： 件数		臨床検査値異常の種類 件数			
	皮膚刺激感 988		白血球増多 2			
	皮膚の細菌感染症 102		γ-GTP 上昇 1			
	皮膚のウイルス感染症 52		総ビリルビン上昇 1			
	ざ瘡 48		マグネシウム低下 2			
	皮膚の真菌感染症 7 等					
	[アトピー性皮膚炎] (小児)					
	副作用発現率： 220／356 例＝61.8％		臨床検査値異常発現率： 3／353 例＝0.6％			
	副作用の種類： 件数		臨床検査値異常の種類 件数			
	皮膚刺激感 226		白血球増多 1			
	皮膚の細菌感染症 56		好酸球増多 1			
	皮膚のウイルス感染症 31		GPT 上昇 1			
	ざ瘡 15 等					
	[腎移植における拒絶反応の抑制]					
	副作用発現率： <u>注射</u> 55/194＝ 28.4％		副作用発現率： <u>経口</u> 209/290＝ 72.1％			
	副作用の種類： 件数		副作用の種類： 件数			
	(臨床検査値 腹部膨満感 12		感染症 99			
	異常を含む) 頭痛 7		腎障害 72			
			胸痛 7		高血糖 71	
			悪心 6		高カリウム血症 60	
			腸管運動障害 6 等		高尿酸血症 38	
					振戦 37	
					胸痛 28 等	
[肝移植における拒絶反応の抑制]						
副作用発現率： <u>注射</u> 14/23 ＝ 60.9 %		副作用発現率： <u>経口</u> 17/21 ＝ 81.0 %				
副作用の種類： 件数		副作用の種類： 件数				
(臨床検査値 振戦 8		感染症 11				
異常を含む) 感染症 5		高カリウム血症 5				
		BUN 上昇 5		そう痒 4		
		そう痒 4		血圧上昇 3		
		不眠 2		BUN 上昇 3		
		血圧上昇 2 等		高尿酸血症 2 等		
[骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制] (治療投与)						
副作用発現率： <u>注射</u> 23/23 ＝ 100 %		副作用発現率： <u>経口</u> 37/39 ＝ 94.9%				
副作用の種類： 件数		副作用の種類： 件数				
(臨床検査値 BUN 上昇 9		感染症 23				
異常を含む) 血清クレアチニン上昇 7		BUN 上昇 20				
		感染症 7		血清クレアチニン上昇 20		
		振戦 5		血清カリウム上昇 12		
		熱感 4 等		嘔吐 11 等		

副作用 (つづき)	(予防投与)			
	副作用(感染症含む)発現率：		臨床検査値異常発現率：	
	<u>注射</u>	<u>経口</u>	<u>注射</u>	<u>経口</u>
	44/89=49.4%	73/116=62.9%	49/89=55.1%	85/116=73.3%
	副作用の種類：			
	感染症 25	感染症 48	BUN 上昇 32	血清クレアチニン上昇 53
	高血圧 9	悪心・嘔吐 18	血清クレアチニン上昇 26	BUN 上昇 46
	悪心・嘔吐 7	頭痛 10	カリウム上昇 15	カリウム上昇 35
	頭痛 4	振戦 8	FBS 上昇 12	FBS 上昇 33
	胸痛 4	高血圧 6	尿糖 5	尿糖 26
[全身型重症筋無力症]				
	副作用(感染症含む)発現率：		臨床検査値異常発現率：	
	<u>経口</u>		<u>経口</u>	
	5/19=26.3%		6/19=31.6%	
	副作用の種類：		臨床検査値異常の種類：	
	発汗亢進 1		リンパ球減少 4	
	腹部膨満感 1		好中球増多 3	
	下痢 1		赤血球減少 1	
	月経不順 1		血色素量減少 1	
	頭痛・眼痛・結膜出血 1		ヘマトクリット値減少 1	
			ALT (GPT) 上昇 1	
			γ-GTP 上昇 2	
			HbA _{1c} 上昇 1	
			コレステロール上昇 1	
[関節リウマチ]				
	副作用(感染症含む)発現率：		臨床検査値異常発現率：	
	<u>経口</u>		<u>経口</u>	
	189/508=37.2%		196/506=38.1%	
	副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数
	感染症	76	BUN 上昇	69
	腹痛	19	血清クレアチニン上昇	47
	血圧上昇	14	尿酸上昇	34
	そう痒	14	HbA _{1c} 上昇	33
	下痢	13	血清マグネシウム低下	24
	悪心	11	Al-p 上昇	22
	腹部不快感	11	血清カリウム上昇	18
	胃潰瘍	11 等	γ-GTP 上昇	15 等
会 社	アステラス製薬株式会社 原体・製剤：製造			

1.12 添付資料一覧

モジュール No.	CTD No.	表題
第3部 (モジュール3) 品質に関する 文書	3.2.P 製剤	
	3.2.P.1	アステラス製薬株式会社 創剤研究所 ほか タクロリムス点眼剤 0.1% 製剤及び処方 資料作成年月：平成 年 月
	3.2.P.2	アステラス製薬株式会社 創剤研究所 ほか タクロリムス点眼剤 0.1% 製剤開発の経緯 資料作成年月：平成 年 月
	3.2.P.3	アステラス製薬株式会社 創剤研究所 ほか タクロリムス点眼剤 0.1% 製剤の製造 資料作成年月：平成 年 月
	3.2.P.4	アステラス製薬株式会社 創剤研究所 ほか タクロリムス点眼剤 0.1% 添加剤の管理 資料作成年月：平成 年 月
	3.2.P.5	アステラス製薬株式会社 創剤研究所 ほか タクロリムス点眼剤 0.1% 製剤の管理 資料作成年月：平成 年 月
	3.2.P.6	アステラス製薬株式会社 創剤研究所 ほか タクロリムス点眼剤 0.1% 標準品又は標準物質 資料作成年月：平成 年 月
	3.2.P.7	アステラス製薬株式会社 創剤研究所 ほか タクロリムス点眼剤 0.1% 容器及び施栓系 資料作成年月：平成 年 月
	3.2.P.8	アステラス製薬株式会社 創剤研究所 ほか タクロリムス点眼剤 0.1% 安定性 資料作成年月：平成 年 月
	3.2.P.8.1	アステラス製薬株式会社 創剤研究所 ほか タクロリムス点眼剤 0.1% 安定性 資料作成年月：平成 年 月
第4部 (モジュール4) 非臨床試験 報告書	4.2.1.1 効力を裏付ける試験	
	4.2.1.1-1	アステラス製薬株式会社 薬理研究所 ほか Brown Norway ラットの卵白アルブミン誘発遅发型(I型)アレルギー性結膜炎モデルに対するタクロリムス点眼剤及びステロイド点眼剤の作用 [平成 年 月～平成 年 月]
	4.2.1.1-2	アステラス製薬株式会社 薬理研究所 ほか 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対するタクロリムス点眼剤及びステロイド点眼剤の作用 [平成 年 月～平成 年 月]
	4.2.1.1-3	藤沢薬品工業株式会社 薬理研究所 ほか モルモット・卵白アルブミン誘発遅发型アレルギー性結膜炎に対するFK506点眼剤の作用 [平成 年 月～平成 年 月]
	4.2.1.1-4	藤沢薬品工業株式会社 薬理研究所 ほか モルモット結膜におけるツベルクリン誘発遅延型反応に対するFK506点眼剤の作用 [平成 年 月～平成 年 月]
	4.2.1.1-5	藤沢薬品工業株式会社 薬理研究所 ほか Lewis ラットを用いたツベルクリン誘発遅延型アレルギー性結膜炎モデルに対するFK506点眼剤およびステロイド点眼剤の作用 [平成 年 月～平成 年 月]
	4.2.1.1-6	<参考資料> 藤沢薬品工業株式会社 薬理研究所 ほか 抗CD3抗体および抗CD2抗体で刺激したヒト末梢血単核球からのサイトカイン産生におけるタクロリムスの作用(ステロイドとの比較) [平成 年 月～平成 年 月]

モジュール No.	CTD No.	表題
第4部 (モジュール4) 非臨床試験 報告書	4.2.1.1-7	＜参考資料＞ 藤沢薬品工業株式会社 薬理研究所 ■■■■■ほか コンカナバリンAで刺激したマウス脾臓細胞からのサイトカイン産生におけるタクロリムスの作用（ステロイドとの比較） [平成■■年■■月～平成■■年■■月]
	4.2.1.1-8	＜参考資料＞ 藤沢薬品工業株式会社 薬理研究所 ■■■■■ほか ラット好塩基球性白血病（RBL）細胞からのヒスタミン遊離およびTNF- α 産生に対するタクロリムスの作用 [平成■■年■■月～平成■■年■■月]
	4.2.1.1-9	＜参考資料＞ 藤沢薬品工業株式会社 分子生物研究室 ■■■■■ほか ヒト末梢血好酸球の脱顆粒反応に対するタクロリムスおよびステロイドの作用 [平成■■年■■月～平成■■年■■月]
	4.2.1.2 副次的薬理試験	
	4.2.1.2-1	アステラス製薬株式会社 薬理研究所 ■■■■■ほか タクロリムス点眼剤の <i>C. albicans</i> 及び <i>S. epidermidis</i> によるウサギ角膜感染に対する作用 [平成■■年■■月～平成■■年■■月]
	4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書	
	4.2.2.1-1	■■■■■ ■■■■■ほか ウサギ全血中FK506濃度定量法のバリデーション [平成■■年■■月～平成■■年■■月]
	4.2.2.1-2	■■■■■ ■■■■■ほか ウサギ眼組織中FK506濃度定量法のバリデーション（水晶体） [平成■■年■■月～平成■■年■■月]
	4.2.2.1-3	■■■■■ ■■■■■ほか ウサギ眼組織中FK506濃度定量法のバリデーション（結膜、角膜、虹彩、硝子体、毛様体、前強膜、網脈絡膜、後強膜） [平成■■年■■月～平成■■年■■月]
	4.2.2.1-4	■■■■■ ■■■■■ほか ウサギ眼組織（房水）中FK506濃度定量法のバリデーション [平成■■年■■月～平成■■年■■月]
	4.2.2.2 吸収	
	4.2.2.2-1	藤沢薬品工業株式会社 ■■■■■ほか ウサギにFK506点眼剤を単回及び反復点眼投与時の全血中及び眼組織中FK506濃度 [平成■■年■■月～平成■■年■■月]
	4.2.2.2-2	藤沢薬品工業株式会社 ■■■■■ほか Pharmacokinetic Study of FR900506 Ointment after Single Dermal Application to Rabbits [平成■■年■■月～平成■■年■■月]
	4.2.2.3 分布	
	4.2.2.3-1	藤沢薬品工業株式会社 ■■■■■ほか FK506のin vitroウサギ血漿蛋白結合 [平成■■年■■月～平成■■年■■月]

モジュール No.	CTD No.	表題
第4部 (モジュール4) 非臨床試験 報告書	4.2.2.3-2	██████████ ██████████ ほか ██████████ の動態試験 ウサギにおける分布試験 [平成████年████月～平成████年████月]
	4.2.2.3-3	██████████ ██████████ ほか ██████████ をウサギに単回静脈内投与後の分布及び排泄 [平成████年████月～平成████年████月]
	4.2.2.4	代謝
	4.2.2.4-1	藤沢薬品工業株式会社 ██████████ ほか FK506 のウサギにおける in vitro 代謝 [平成████年████月～平成████年████月]
	4.2.2.5	排泄
		CTD No. 4.2.2.3-3 として分布の項に添付
	4.2.3.2	反復投与毒性試験
	4.2.3.2-1	██████████ ██████████ ██████████ 点眼剤のカニクイザルにおける13週間反復点眼投与毒性試験 [平成████年████月～平成████年████月]
	4.2.3.2-2	藤沢薬品工業株式会社 安全性研究所 ██████████ ほか ██████████ 点眼剤の幼若ラット（22日齢）4週間点眼投与毒性試験 [平成████年████月～平成████年████月]
	4.2.3.6	局所刺激性試験
	4.2.3.6-1	藤沢薬品工業株式会社 安全性研究所 ██████████ ほか ██████████ 点眼剤の頻回点眼による眼刺激性試験 [平成████年████月～平成████年████月]
	4.2.3.6-2	藤沢薬品工業株式会社 安全性研究所 ██████████ ほか ██████████ 点眼剤の幼若ウサギへの頻回点眼による眼刺激性試験 [平成████年████月～平成████年████月]
	4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
	4.2.3.7.6-1	藤沢薬品工業株式会社 安全性研究所 ██████████ ほか ██████████ 点眼剤強制劣化品（熱）のラット4週間点眼投与毒性試験 [平成████年████月～平成████年████月]
	4.2.3.7.6-2	藤沢薬品工業株式会社 安全性研究所 ██████████ ほか FK506 点眼剤の強制劣化品（熱）の細菌を用いた復帰突然変異試験 [平成████年████月～平成████年████月]
	4.2.3.7.6-3	██████████ ██████████ FK506 点眼剤の強制劣化品（熱）のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 [平成████年████月～平成████年████月]

モジュール No.	CTD No.	表題
第4部 (モジュール4) 非臨床試験 報告書	4.2.3.7.7	その他の試験
	4.2.3.7.7-1	藤沢薬品工業株式会社 安全性研究所 [REDACTED]ほか [REDACTED]点眼剤のウサギにおける4週間反復眼粘膜刺激性試験 [平成[REDACTED]年[REDACTED]月～平成[REDACTED]年[REDACTED]月]
	4.2.3.7.7-2	藤沢薬品工業株式会社 安全性研究所 [REDACTED]ほか [REDACTED]点眼剤のウサギにおける6ヶ月間反復眼刺激性試験 [平成[REDACTED]年[REDACTED]月～平成[REDACTED]年[REDACTED]月]
	4.2.3.7.7-3	藤沢薬品工業株式会社 安全性研究所 [REDACTED]ほか [REDACTED]点眼剤の有色ウサギを用いた26週間反復点眼による眼毒性試験 [平成[REDACTED]年[REDACTED]月～平成[REDACTED]年[REDACTED]月]
	4.2.3.7.7-4	藤沢薬品工業株式会社 安全性研究所 [REDACTED]ほか [REDACTED]点眼剤のイヌにおける4週間反復眼刺激性試験 [平成[REDACTED]年[REDACTED]月～平成[REDACTED]年[REDACTED]月]
	4.2.3.7.7-5	藤沢薬品工業株式会社 安全性研究所 [REDACTED]ほか [REDACTED]点眼剤の3ヶ月間反復点眼によるウサギ瞳孔径の経時的変化及びその回復性試験 [平成[REDACTED]年[REDACTED]月～平成[REDACTED]年[REDACTED]月]
	4.2.3.7.7-6	藤沢薬品工業株式会社 安全性研究所 [REDACTED]ほか [REDACTED]点眼剤の瞳孔径縮小作用の白色ウサギと有色ウサギの比較試験 [平成[REDACTED]年[REDACTED]月～平成[REDACTED]年[REDACTED]月]
	4.2.3.7.7-7	藤沢薬品工業株式会社 安全性研究所 [REDACTED]ほか [REDACTED]点眼剤のイヌの瞳孔径に及ぼす影響 [平成[REDACTED]年[REDACTED]月～平成[REDACTED]年[REDACTED]月]
	4.2.3.7.7-8	藤沢薬品工業株式会社 安全性研究所 [REDACTED]ほか [REDACTED]点眼剤のサルの瞳孔径に及ぼす影響 [平成[REDACTED]年[REDACTED]月～平成[REDACTED]年[REDACTED]月]
	4.2.3.7.7-9	藤沢薬品工業株式会社 安全性研究所 [REDACTED]ほか [REDACTED]点眼剤の頻回点眼により生じるウサギ縮瞳眼の網膜機能について（その他の試験） [平成[REDACTED]年[REDACTED]月～平成[REDACTED]年[REDACTED]月]
	4.2.3.7.7-10	藤沢薬品工業株式会社 安全性研究所 [REDACTED]ほか [REDACTED]点眼剤の4週間反復点眼によるウサギ角膜知覚への影響 [平成[REDACTED]年[REDACTED]月～平成[REDACTED]年[REDACTED]月]
	4.2.3.7.7-11	藤沢薬品工業株式会社 安全性研究所 [REDACTED] [REDACTED]点眼剤のラット13週間反復点眼投与による鼻局所刺激性試験 [平成[REDACTED]年[REDACTED]月～平成[REDACTED]年[REDACTED]月]
	4.2.3.7.7-12	<参考資料> 藤沢薬品工業株式会社 安全性研究所 [REDACTED]ほか FK506誘発ラット水晶体混濁の発症機序 [平成[REDACTED]年[REDACTED]月～平成[REDACTED]年[REDACTED]月]

モジュール No.	CTD No.	表題
第4部 (モジュール4) 非臨床試験 報告書	4. 2. 3. 7. 7-13	<参考資料> 藤沢薬品工業株式会社 安全性研究所 ■■■■■ほか ウサギ炎症眼に対する ■■■■■ 点眼剤の疼痛性 [平成 ■■ 年■■ 月～平成 ■■ 年■■ 月]
	4. 2. 3. 7. 7-14	<参考資料> 藤沢薬品工業株式会社 安全性研究所 ■■■■■ FK506 点眼剤における縮瞳に対するカプサイシンの影響(その 他の試験) [平成 ■■ 年 ■■ 月～平成 ■■ 年 ■■ 月]
	4. 3	参考文献
第5部 (モジュール5) 臨床試験報告書	5. 2	臨床試験一覧表
	5. 3. 3. 1	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書
	5. 3. 3. 1-1	藤沢薬品工業株式会社 FK506(タクロリムス)点眼剤 第Ⅰ相単回および1日点眼投 与試験 (Protocol No301) に関する総括報告書 Vol. 1, Vol. 2 [平成 ■■ 年 ■■ 月～平成 ■■ 年 ■■ 月]
	5. 3. 3. 1-2	藤沢薬品工業株式会社 FK506(タクロリムス)点眼剤 第Ⅰ相反復点眼投与試験 (Protocol No302) に関する総括報告書 [平成 ■■ 年 ■■ 月～平成 ■■ 年 ■■ 月]
	5. 3. 3. 1-3	藤沢薬品工業株式会社 FK506 (タクロリムス) 点眼剤第Ⅰ相単回および1日点眼投与 試験における体内動態解析結果報告書
	5. 3. 3. 1-4	藤沢薬品工業株式会社 FK506 (タクロリムス) 点眼剤第1相反復点眼投与試験におけ る体内動態解析結果報告書
	5. 3. 5. 1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書
	5. 3. 5. 1-1	藤沢薬品工業株式会社 FK506(タクロリムス)点眼の春季カタルを対象とした第Ⅲ相 試験- プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験- (Protocol No. FJ-506D-AC09)に関する総括報告書 Vol. 1 治験実施計画書, 症例報告書の見本, 同意説明文書の見本 [平成 ■■ 年■■ 月～平成 ■■ 年■■ 月]
	5. 3. 5. 1-2	藤沢薬品工業株式会社 FK506(タクロリムス)点眼の春季カタル及び通年性アレルギー 性結膜炎を対象とした後期第Ⅱ相試験- プラセボを対照と した多施設共同二重盲検群間比較試験- (Protocol No. FJ-506D-AC03)に関する総括報告書 Vol. 1 藤沢薬品工業株式会社 FK506(タクロリムス)点眼の春季カタル及び通年性アレルギー 性結膜炎を対象とした後期第Ⅱ相試験- プラセボを対照と した多施設共同二重盲検群間比較試験- (Protocol No. FJ-506D-AC03)に関する総括報告書 補遺 (安全性解析対象 例変更) Vol. 1 治験実施計画書, 症例報告書の見本, 同意説明文書の見本 [平成 ■■ 年 ■■ 月～平成 ■■ 年■■ 月]
	5. 3. 5. 1-3	藤沢薬品工業株式会社 FK506(タクロリムス)点眼の春季カタル及び通年性アレルギー 性結膜炎を対象とした後期第Ⅱ相試験- 無作為割付による 点眼回数(1日2回と1日4回)の比較試験- (Protocol No. FJ-506D-AC05)に関する総括報告書 Vol. 1 治験実施計画書, 症例報告書の見本, 同意説明文書の見本 [平成 ■■ 年■■ 月～平成 ■■ 年■■ 月]

モジュール No.	CTD No.	表題
第5部 (モジュール5) 臨床試験報告書	5.3.5.2	非対照試験報告書
	5.3.5.2-1	藤沢薬品工業株式会社 FK506(タクロリムス)点眼剤の前期第Ⅱ相臨床試験- 春季カタル及び通年性アレルギー性結膜炎を対象とした探索的臨床試験- (多施設共同無作為化オープンラベル試験) (Protocol No. FJ-506D-AC02)に関する総括報告書 Vol. 1 藤沢薬品工業株式会社 FK506(タクロリムス)点眼剤の前期第Ⅱ相臨床試験- 春季カタル及び通年性アレルギー性結膜炎を対象とした探索的臨床試験- (多施設共同無作為化オープンラベル試験) (Protocol No. FJ-506D-AC02)に関する総括報告書 補遺 Vol. 1 藤沢薬品工業株式会社 FK506(タクロリムス)点眼剤の前期第Ⅱ相臨床試験- 春季カタル及び通年性アレルギー性結膜炎を対象とした探索的臨床試験- (多施設共同無作為化オープンラベル試験) (Protocol No. FJ-506D-AC02)に関する総括報告書 補遺2 (安全性解析対象例変更) Vol. 1 治験実施計画書, 症例報告書の見本, 同意説明文書の見本 [平成 ■ 年 ■ 月 ~ 平成 ■ 年 ■ 月]
	5.3.5.2-2	アステラス製薬株式会社 FK506(タクロリムス)点眼の春季カタルを対象とした第Ⅲ相継続投与試験- 第Ⅲ相試験(Protocol No. FJ-506D-AC09)に参加した患者を対象とした継続投与試験- (Protocol No. FJ-506D-AC10)に関する総括報告書 (20■ 年 ■ 月カットオフ中間評価) Vol. 1 治験実施計画書, 症例報告書の見本, 同意説明文書の見本 [平成 ■ 年 ■ 月 ~ 平成 ■ 年 ■ 月]
	5.3.5.2-2.1	アステラス製薬株式会社 FK506(タクロリムス)点眼の春季カタルを対象とした第Ⅲ相継続投与試験- 第Ⅲ相試験(Protocol No. FJ-506D-AC09)に参加した患者を対象とした継続投与試験- (Protocol No. FJ-506D-AC10)に関する総括報告書 (20■ 年 ■ 月カットオフ中間評価2) Vol. 1 [平成 ■ 年 ■ 月 ~ 平成 ■ 年 ■ 月]
	5.3.5.2-2.2	アステラス製薬株式会社 FK506(タクロリムス)点眼の春季カタルを対象とした第Ⅲ相継続投与試験- 第Ⅲ相試験(Protocol No. FJ-506D-AC09)に参加した患者を対象とした継続投与試験- (Protocol No. FJ-506D-AC10)に関する総括報告書 (20■ 年 ■ 月固定データ中間評価3) Vol. 1 [平成 ■ 年 ■ 月 ~ 平成 ■ 年 ■ 月]
	5.3.5.2-2.3	アステラス製薬株式会社 FK506(タクロリムス)点眼の春季カタルを対象とした第Ⅲ相継続投与試験- 第Ⅲ相試験(Protocol No. FJ-506D-AC09)に参加した患者を対象とした継続投与試験- (Protocol No. FJ-506D-AC10)に関する総括報告書 (20■ 年 ■ 月固定データ中間評価4) Vol. 1 [平成 ■ 年 ■ 月 ~ 平成 ■ 年 ■ 月]
	5.3.5.2-2.4	アステラス製薬株式会社 FK506(タクロリムス)点眼の春季カタルを対象とした第Ⅲ相継続投与試験- 第Ⅲ相試験(Protocol No. FJ-506D-AC09)に参加した患者を対象とした継続投与試験- (Protocol No. FJ-506D-AC10)に関する総括報告書 (2007 年 8 月固定データ中間評価5) Vol. 1 [平成 ■ 年 ■ 月 ~ 平成 ■ 年 ■ 月]

モジュール No.	CTD No.	表題
第5部 (モジュール5) 臨床試験報告書	5.3.5.2-3	アステラス製薬株式会社 FK506(タクロリムス)点眼の春季カタル及び通年性アレルギー性結膜炎を対象とした後期第Ⅱ相継続投与試験- 前期第Ⅱ相試験(FJ-506D-AC02)及び後期第Ⅱ相試験(FJ-506D-AC03, FJ-506D-AC05)に参加した被験者を対象とした継続投与試験- (Protocol No. FJ-506D-AC04)に関する総括報告書(20●●年●●月カットオフ中間評価) Vol. 1-1, Vol. 1-2 治験実施計画書, 症例報告書の見本, 同意説明文書の見本 [平成●●年●●月～平成●●年●●月]
	5.3.5.2-3.1	アステラス製薬株式会社 FK506(タクロリムス)点眼の春季カタル及び通年性アレルギー性結膜炎を対象とした後期第Ⅱ相継続投与試験- 前期第Ⅱ相試験(FJ-506D-AC02)及び後期第Ⅱ相試験(FJ-506D-AC03, FJ-506D-AC05)に参加した被験者を対象とした継続投与試験- (Protocol No. FJ-506D-AC04)に関する総括報告書(20●●年●●月カットオフ中間評価2) Vol. 1 [平成●●年●●月～平成●●年●●月]
	5.3.5.2-3.2	アステラス製薬株式会社 FK506(タクロリムス)点眼の春季カタル及び通年性アレルギー性結膜炎を対象とした後期第Ⅱ相継続投与試験- 前期第Ⅱ相試験(FJ-506D-AC02)及び後期第Ⅱ相試験(FJ-506D-AC03, FJ-506D-AC05)に参加した被験者を対象とした継続投与試験- (Protocol No. FJ-506D-AC04)に関する総括報告書(20●●年●●月固定データ中間評価3) Vol. 1 [平成●●年●●月～平成●●年●●月]
	5.3.5.2-3.3	アステラス製薬株式会社 FK506(タクロリムス)点眼の春季カタル及び通年性アレルギー性結膜炎を対象とした後期第Ⅱ相継続投与試験- 前期第Ⅱ相試験(FJ-506D-AC02)及び後期第Ⅱ相試験(FJ-506D-AC03, FJ-506D-AC05)に参加した被験者を対象とした継続投与試験- (Protocol No. FJ-506D-AC04)に関する総括報告書(20●●年●●月固定データ中間評価4) Vol. 1 [平成●●年●●月～平成●●年●●月]
	5.3.5.2-3.4	アステラス製薬株式会社 FK506(タクロリムス)点眼の春季カタル及び通年性アレルギー性結膜炎を対象とした後期第Ⅱ相継続投与試験- 前期第Ⅱ相試験(FJ-506D-AC02)及び後期第Ⅱ相試験(FJ-506D-AC03, FJ-506D-AC05)に参加した被験者を対象とした継続投与試験- (Protocol No. FJ-506D-AC04)に関する総括報告書(2007年8月固定データ中間評価5) Vol. 1 [平成●●年●●月～平成●●年●●月]
	5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
	5.3.5.3-1	アステラス製薬株式会社 複数の試験成績を併せて解析した報告書 -FK506(タクロリムス)点眼CTD解析-
	5.3.5.3-2	アステラス製薬株式会社 「健康成人及び春季カタル患者及び通年性アレルギー性結膜炎患者にFK506点眼剤を点眼投与した時の全血中濃度の比較」に関する薬物動態解析(CTD用解析)
	5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録
	5.4	参考文献
	5.4-1	医薬品機構相談記録(●●●●●●相談:平成●●年●●月●●日●● ●●●●●●第●●号) [相談日 平成●●年●●月●●日]

1.12

添付資料一覽

モジュール No.	CTD No.	表題
第 5 部 (モジュール 5) 臨床試験報告書	5.4-2	医薬品機構相談記録 (相談：平成 年 月 日 第 号) [相談日 平成 年 月 日]
	5.4-3	医薬品機構相談記録 (相談：平成 年 月 日 第 号) [相談日 平成 年 月 日]

提出すべき資料がない項目リスト

第 3 部 品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（マスターファイル利用のため）

3.2.A その他

3.2.R 各極の要求資料

3.3 参考文献

第 4 部 非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.3 安全性薬理試験

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

4.2.3.4.3 その他の試験

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

4.2.3.7.4 依存性試験

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

第5部 臨床試験報告書

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書