

再審査報告書

令和元年 6 月 21 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	タリムス点眼液 0.1%
有 効 成 分 名	タクロリムス水和物
申 請 者 名	千寿製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合）
承 認 の 用 法 ・ 用 量	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。
承 認 年 月 日	平成 20 年 1 月 25 日
再 審 査 期 間	10 年
承 認 条 件 *	なし
備 考	*承認時に付与された承認条件「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。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬食品局審査管理課（現 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）に提出され、審査の結果、満たしたものと判断されている（平成 22 年 8 月 27 日付け事務連絡）

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

タリムス点眼液 0.1%（以下、「本剤」）について、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査及び表 2 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下での副作用発現状況、未知の副作用、有効性ならびに安全性に影響を与えと考えられる要因を把握する。
重点調査項目	眼感染症の発現
調査方法	全例調査方式
対象患者	春季カタル（抗アレルギー剤が効果不十分な場合）に使用された患者
実施期間	平成 20 年 5 月～平成 23 年 8 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤の投与開始日から 4 週間以上 ただし、投与の継続、中止あるいは休薬期間の有無を問わず、すべての投与期間について 24 週（6 カ月）時点に観察を行う。
実施施設数	589 施設
収集症例数	2,497 例
安全性解析対象症例数	1,827 例
有効性解析対象症例数	1,724 例
備考	製造販売後臨床試験にて集積された 52 例は、すべて使用成績調査に移行し、最長 6 カ月まで観察を継続した。

表 2 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験	
目的	春季カタル患者（抗アレルギー剤効果不十分例）に対する本剤の投与開始 4 週間後及び 12 週間後における血中タクロリムス濃度を測定するとともに、12 週間継続点眼時の安全性及び有効性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、非対照非盲検試験
対象患者	春季カタル患者（抗アレルギー剤効果不十分例）
実施期間	平成 20 年 5 月～平成 21 年 2 月
用法・用量	用時よく振り混ぜたのち、両眼に 1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する。
観察期間	本剤の投与開始から 12 週間
予定症例数	50 例（年齢別、重症度別にそれぞれ 5 例以上集積を目標）
評価項目	全血中タクロリムス濃度 有効性： 眼科的所見のスコア（結膜所見、輪部所見、角膜所見）、自覚症状のスコア 安全性： 有害事象の程度と発現頻度、臨床検査、視力、眼圧、前房所見
投与症例数	52 例
安全性解析対象症例数	52 例
有効性解析対象症例数	52 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤について、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 1,827 例のうち、186 例に 262 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 5 件以上）は表 3 のとおりであった。副作用発現割合は 10.2%（186/1,827 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 64.0%（55/86 例）より高くなかった。

表 3 使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
感染症および寄生虫症	27	(1.5)
麦粒腫	9	(0.5)
眼障害	157	(8.6)
眼の異常感	75	(4.1)
眼刺激	52	(2.8)
流涙増加	7	(0.4)
眼痛	11	(0.6)
結膜充血	13	(0.7)
眼の異物感	6	(0.3)
眼脂	5	(0.3)
点状角膜炎	5	(0.3)
眼そう痒症	6	(0.3)
霰粒腫	5	(0.3)
臨床検査	7	(0.4)
眼圧上昇	5	(0.3)

MedDRA/J version 20.1

4.1.2. 重点調査項目

安全性解析対象症例のうち、器官別大分類「感染症および寄生虫症」の副作用は 27 例に 28 件認められ、眼局所における感染症は 22 例に 23 件認められた。感染症の副作用発現割合は 1.5%（27/1,827 例）であり、承認時までの臨床試験における感染症の副作用発現割合 2.3%（2/86 例）より高くなかった。

4.2. 製造販売後臨床試験

安全性解析対象 52 例のうち、16 例に 17 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 30.8%（16/52 例）であった。複数発現した副作用は眼の異常感 8 件及び眼刺激 6 件で、他は各 1 件（味覚異常、気管支炎、咽喉刺激感）の発現であり、いずれも軽度であった。

全血中タクロリムス濃度を、本剤投与開始日、投与 4、12 週間後（又は中止時）に採血し、測定したところ、2 ng/mL 以上を示した症例はなく（平均値は 1 ng/mL 未満）、本剤投与 4 週間後では 70.0%（35/50 例）、12 週間後及び本剤投与終了時では 68.6%（35/51 例）の症例で検出限界値未満であった。

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 7 例 7 件、予測できない重篤な副作用は 5 例 5 件、予測できない非重篤な副作用は 41 例 52 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 2 件以上収集された副作用は表 4 のとおりであった。いずれも集積件数は少なく、本剤との関連性が明確でないことから、現時点で新たな対応は必要ないと判断したが、今後も情報収集に努める。

表 4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	45	57	5	5	41	52
感染症および寄生虫症	7	7	1	1	6	6
上咽頭炎	2	2	0	0	2	2
帯状疱疹	2	2	0	0	2	2
神経系障害	5	6	0	0	5	6
浮動性めまい	2	2	0	0	2	2
一般・全身障害および投与部位の状態	5	6	0	0	5	6
倦怠感	3	3	0	0	3	3
発熱	2	2	0	0	2	2

MedDRA/J version 20.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

本剤の有効性は、調査担当医師が臨床経過等に基づき総合的に評価し、「改善」、「不変」、「悪化」及び「判定不能」の 3 段階 4 区分で判定された。有効性解析対象 1,724 例のうち、「改善」、「不変」及び「悪化」と判定された症例はそれぞれ 1,560 例、139 例及び 25 例であり、「不変」又は「悪化」とされた症例を無効症例と定義したとき、その割合（無効率）は 9.5%（164/1,724 例）であった。

安全性解析対象 1,827 例のうち、他覚所見が経時的に観察されたスコア推移確認可能症例¹⁾は 1,559 例であり、他覚所見スコアの改善傾向は本剤投与 6 カ月目まで継続していた（表 5）。

¹⁾ 本剤投与開始時に全観察項目のスコアがあり、かつ、少なくとも本剤投与後 1 時点以上のスコアが記録されている症例。

表 5 他覚所見スコアの推移

	本剤投与開始日	投与後1カ月目	投与後2カ月目	投与後3カ月目	投与後6カ月目
例数	1,559	1,161	926	718	514
他覚所見スコア	15.2±5.0	8.2±4.7	7.3±4.7	6.8±4.7	5.8±4.5

他覚所見スコア：平均値±標準偏差

承認時までに実施した国内第Ⅲ相比較投与試験における本剤投与開始日及び本剤投与 4 週間後の他覚所見スコアはそれぞれ 15.3±4.9 (28 例、平均値±標準偏差、以下同様) 及び 9.3±4.8 (27 例) であった。本調査の本剤投与 1 カ月目 (試験では投与 4 週間後) におけるスコアは 7.0 低下しており (国内第Ⅲ相比較投与試験では 6.0 低下)、使用実態下における本剤の有効性に特段の問題はないと考えた。

5.2. 製造販売後臨床試験

本剤投与開始日及び本剤投与後の眼科的所見 (眼瞼結膜 [充血、腫脹、濾胞、乳頭、巨大乳頭]、眼球結膜 [充血、浮腫]、輪部 [トランタス斑、腫脹]、角膜 [上皮]) の合計スコアは表 6 に示すとおりであった。合計スコアは、観察期間中、経時的に減少しており、本剤の有効性に問題点は認められなかった。

表 6 眼科的所見合計スコアの推移

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

合計スコア：平均値±標準偏差

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した外国の措置報告はなく、研究報告は 2 件であり (表 7)、現時点で新たに対応が必要な事案はない。

表 7 研究報告の概要

研究報告	① 肝移植後の固形臓器癌の発現には、肝移植後 1 年間のタクロリムスの平均血中濃度が影響しているとの報告 (平成 27 年 12 月) ② 肝移植後 1 年間のタクロリムスの平均血中濃度のトラフ値 (>8 ng/mL) は新規固形癌発現の危険因子の一つであったとの報告 (平成 28 年 3 月)
------	---

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上