

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

アトピー性皮膚炎治療剤(免疫抑制外用剤)
 タクロリムス水和物 軟膏

プロトピック®軟膏 0.03%小児用

Protopic® Ointment for Pediatric

剤形	軟膏剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} (注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1g 中 日局 タクロリムス水和物……………0.31mg (タクロリムスとして 0.3mg)
一般名	和名：タクロリムス水和物 (JAN) 洋名：Tacrolimus Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2003年7月17日 薬価基準収載年月日：2003年12月12日 販売開始年月日：2003年12月12日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売：マルホ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	マルホ株式会社 製品情報センター TEL：0120-12-2834 受付時間：9時30分～17時30分 (土、日、休日および当社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.maruho.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2020 年 9 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
 最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで
 確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	15
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移	15
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	16
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析	17
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 吸収	17
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 分布	17
6. RMP の概要	2	6. 代謝	19
II. 名称に関する項目	3	7. 排泄	19
1. 販売名	3	8. トランスポーターに関する情報	19
2. 一般名	3	9. 透析等による除去率	19
3. 構造式又は示性式	3	10. 特定の背景を有する患者	19
4. 分子式及び分子量	3	11. その他	19
5. 化学名（命名法）又は本質	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 警告内容とその理由	20
III. 有効成分に関する項目	4	2. 禁忌内容とその理由	20
1. 物理化学的性質	4	3. 効能又は効果に関連する注意と その理由	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	4. 用法及び用量に関連する注意と その理由	21
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	5. 重要な基本的注意とその理由	21
IV. 製剤に関する項目	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22
1. 剤形	5	7. 相互作用	23
2. 製剤の組成	5	8. 副作用	23
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
4. 力価	5	10. 過量投与	27
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	11. 適用上の注意	28
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	12. その他の注意	28
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	IX. 非臨床試験に関する項目	29
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	1. 薬理試験	29
9. 溶出性	7	2. 毒性試験	29
10. 容器・包装	7	X. 管理的事項に関する項目	32
11. 別途提供される資材類	7	1. 規制区分	32
12. その他	7	2. 有効期間	32
V. 治療に関する項目	8	3. 包装状態での貯法	32
1. 効能又は効果	8	4. 取扱い上の注意	32
2. 効能又は効果に関連する注意	8	5. 患者向け資材	32
3. 用法及び用量	8	6. 同一成分・同効薬	32
4. 用法及び用量に関連する注意	8	7. 国際誕生年月日	32
5. 臨床成績	9	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	32
VI. 薬効薬理に関する項目	12	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	32
1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	12	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	32
2. 薬理作用	12		

11.再審査期間	32
12.投薬期間制限に関する情報	33
13.各種コード	33
14.保険給付上の注意	33
XI. 文献	34
1. 引用文献	34
2. その他の参考文献	35
XII. 参考資料	36
1. 主な外国での発売状況	36
2. 海外における臨床支援情報	38
XIII. 備考	40
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	40
2. その他の関連資料	40

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1984年、藤沢薬品（現 アステラス製薬株式会社）は放線菌 *Streptomyces tsukubaensis* の代謝産物の中からマクロライド系の新規免疫抑制剤タクロリムスを見出した。タクロリムスの臨床開発は移植領域より開始され、現在、国内では経口剤及び注射剤が、(1)腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植及び小腸移植における拒絶反応の抑制、(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を効能・効果として発売され、海外でも100カ国以上で発売されている。さらに、国内において、重症筋無力症、関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）、ループス腎炎（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）、難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の効能・効果を経口剤（プログラフのみ）で取得している。

タクロリムスは、リンパ球の一種であるT細胞に作用し免疫抑制作用を発現する。ヘルパーT細胞はIL-2、IFN- γ 等のサイトカインを産生するTh1細胞と、IL-4、IL-5等を産生するTh2細胞の2つのサブセットに分類されるが、タクロリムスはこれらのヘルパーT細胞によるサイトカイン産生をいずれも阻害する。さらに、炎症性細胞である肥満細胞にも直接作用しヒスタミン遊離を抑制する。

タクロリムスがつ上記薬理作用から、アトピー性皮膚炎に対する治療効果が期待され、臨床開発を企画したが、小児における開発は成人における有効性、安全性が確立された後に開始することとし、まず成人での臨床開発を先行させた。そこで、1989年12月よりタクロリムス外用剤の製剤化研究に着手し、製剤処方改良を経て、その安全性及び有効性が確認され、1999年6月に成人の「アトピー性皮膚炎」を効能・効果としてプロトピック軟膏0.1%が承認された。

その後、小児を対象とした臨床開発に着手し、0.03%に成人の臨床推奨濃度である0.1%を加えた2濃度を設定し、有効性、安全性を確認する臨床試験を実施した。その結果、小児アトピー性皮膚炎に対しては0.03%が臨床推奨濃度であるとの結論を得て、2003年7月にプロトピック軟膏0.03%小児用が承認された。

なお、欧米においては本邦に先だつて小児アトピー性皮膚炎患者を対象とする臨床開発が成人と並行して実施され、既に小児に対して欧米ともに0.03%軟膏が承認されている。

2017年10月に製造販売承認がアステラス製薬株式会社よりマルホ株式会社に承継された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性

- 1) ヒトのアトピー性皮膚炎に類似した病態を形成するラット皮膚炎及びNCマウス自然発症皮膚炎における皮膚局所炎症反応、真皮での炎症性細胞の増加を抑制する。（「VI.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- 2) IV型アレルギー反応（遅延型アレルギー反応）を強く抑制する。（マウス）（「VI.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- 3) I型アレルギー反応の即時型反応には無効であるが、遅発型反応に対しては軽度の抑制効果を有する。（マウス）（「VI.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- 4) ヒト・ヘルパーT細胞によるサイトカインの産生をステロイドと同等もしくはより強く抑制する。（*in vitro*）（「VI.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- 5) ヒト肥満細胞の脱顆粒、好酸球の活性化、ランゲルハンス細胞の抗原提示能をステロイドよりも強く抑制する。（「VI.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- 6) ステロイド外用剤に認められる皮膚萎縮作用を示さない。（「VI.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(2) 臨床試験成績からみた特徴及び有用性

[有効性]

- 1) 小児アトピー性皮膚炎に対して優れた有効性を示す。（「V.5.(4)1有効性検証試験」の項参照）
- 2) 長期使用時においても良好な効果を示し、塗布量の減少にも関わらず、その効果は維持できた。（「V.5.(4)2安全性試験」の項参照）

[安全性]

- 1) 本剤の副作用のうち、最も発現率の高いものは塗布部位にみられる皮膚刺激感（ヒリヒリ感、ほてり感、そう痒感等）であったが、ほとんどが軽度～中等度であった。（「V.5.(4)2安全性試験」の項参照）また、通常、本剤による皮膚刺激感は治療開始初期に塗布後一過性に発現し、皮膚症状の改善に伴い発現しなくなる。
- 2) 全身的な副作用の発現頻度は低かった。（「VIII.8.(2)その他の副作用」の項参照）

3)承認時までの臨床試験では、小児 356 例中 220 例(61.8%)に、臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は疼痛 130 例(36.5%)、熱感 58 例(16.3%)、毛嚢炎 30 例(8.4%)、そう痒感 28 例(7.9%)、伝染性膿痂疹 18 例(5.1%)であった。(「VIII.8.(2)その他の副作用」の項参照)

(承認時：2003 年 7 月)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

本剤の長期使用例について、免疫抑制作用に伴う有害事象の発現状況を調査すること。

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

プロトピック軟膏 0.03%小児用

(2)洋名

Protopic Ointment for Pediatric

(3)名称の由来

Prograf (タクロリムス水和物のカプセル剤・顆粒剤及び注射剤の商標)の「Pro」と、Topical 及び Atopic Dermatitis の「topic」を組み合わせたものである

2. 一般名

(1)和名(命名法)

タクロリムス水和物 (JAN)

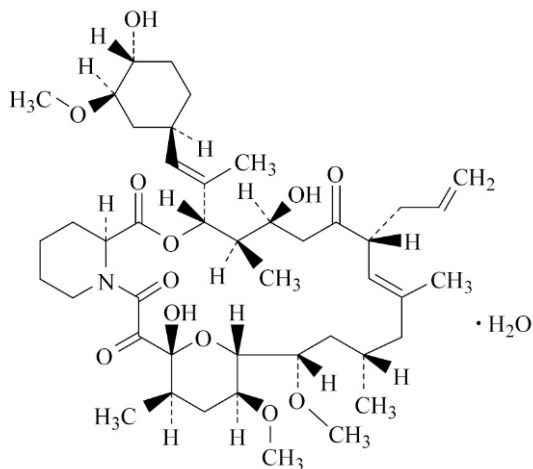
(2)洋名(命名法)

Tacrolimus Hydrate (JAN)
tacrolimus (INN)

(3)ステム(stem)

免疫抑制剤、ラパマイシン誘導体：-rolimus

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₄₄H₆₉NO₁₂ · H₂O

分子量：822.03

5. 化学名(命名法)又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：FR900506、FK506

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

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

(3) 吸湿性

吸湿性を認めない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：130～133℃

(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〔α〕_{25 D}：-112～-117 主（脱水物に換算したもの 0.2g、*N, N*-ジメチルホルムアミド、20mL、100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃		二重 ポリエチレン袋 + アイアンドラム	39 カ月	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 カ月	いずれの項目もほとんど変化を認めず安定
苛酷試験	温度	50℃		3 カ月	含量のわずかな低下傾向を認め、TLC においてわずかに変化を認めた。その他の項目は変化なし。
	湿度	30℃/75%RH	シャーレ開放	3 カ月	いずれの項目もほとんど変化を認めず安定
	光	室内散光 (1000lx)		50 日	いずれの項目もほとんど変化を認めず安定

試験項目：性状、確認試験（赤外吸収スペクトル）、旋光度、純度試験（類縁物質）、水分、定量

強制分解による主分解物

（製剤の分解物については「IV. 製剤に関する項目 5. 混入する可能性のある夾雑物」の項参照）

(1) 固体状態における主分解物

光により生成する可能性のある分解物：類縁物質V、類縁物質VI(※)、類縁物質VII、類縁物質VIII

(2) 溶液状態における主分解物

熱により生成する可能性のある分解物：類縁物質X

光により生成する可能性のある分解物：類縁物質VI(※)、類縁物質VIII

※類縁物質Vのエピマー

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「タクロリムス水和物」の確認試験法（呈色反応、赤外吸収スペクトル測定法）による

定量法

日局「タクロリムス水和物」の定量法（液体クロマトグラフィー）による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

軟膏剤

(2) 製剤の外観及び性状

白色～微黄色の軟膏剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

適度の固さを有する軟膏剤

稠度(Po) : 180～290

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

1g 中 日局タクロリムス水和物 0.31mg (タクロリムスとして 0.3mg)

添加剤

炭酸プロピレン、サラシミツロウ、流動パラフィン、パラフィン、白色ワセリン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

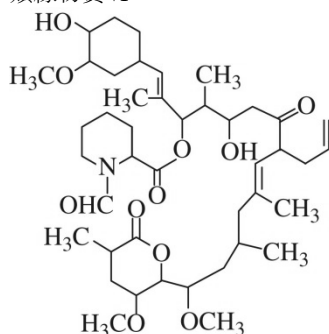
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

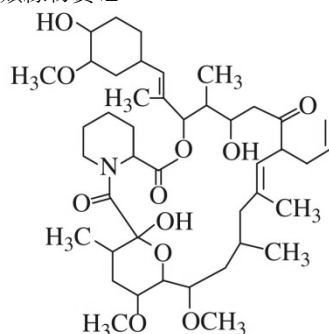
熱により生成する可能性のある分解物：類縁物質IX、XI、XV

光により生成する可能性のある分解物：類縁物質VI、VIII、XI、XV

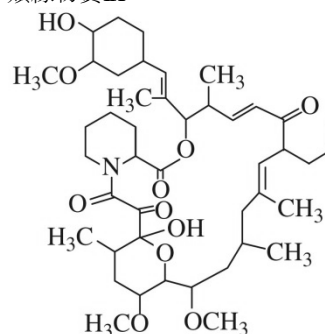
類縁物質VI



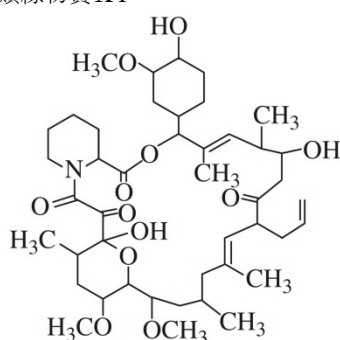
類縁物質VIII



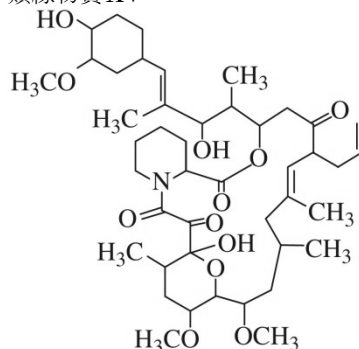
類縁物質IX



類縁物質XI



類縁物質XV



6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH (暗所)		アルミチューブ	24 カ月	規格内
苛酷試験	温度	50°C (暗所)	アルミチューブ	3 カ月	含量の低下及び類縁物質の増加を認めたが、規格内であった。
		-20°C⇔30°C ^{注)} (暗所)	アルミチューブ	8 週間	規格内
	湿度	25°C/90%RH (暗所)	無色ガラスビーカー (開放)	3 カ月	類縁物質のわずかな増加を認めたが、規格内であった。
	光	白色蛍光灯下 (1000lx)	ガラス板に薄く均一に塗布	7 日	含量の低下及び類縁物質の増加を認めたが、規格内であった。

試験項目：性状、稠度、純度試験（類縁物質）、定量

注) -20°C で 2 週間、引き続き 30°C で 2 週間の保存を繰り返した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

本剤は基剤中に微細な液滴として分散した液滴分散系軟膏である。他剤あるいはワセリンと混合することにより液滴が合一して大きくなるため、混合することは好ましくない。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

チューブ:5g×10

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

チューブ：アルミニウム

キャップ：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

アトピー性皮膚炎

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

ステロイド外用剤等の既存療法では効果が不十分又は副作用によりこれらの投与ができないなど、本剤による治療がより適切と考えられる場合に使用する。

(解説)

本剤は2年以上の臨床成績がなく、それ以上の長期使用時における安全性は不明である。また、アトピー性皮膚炎の薬物治療としてはステロイド外用剤が主体と考えられていることから、本剤による治療がより適切と考えられる場合に使用すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

(投与方法とその理由)

臨床試験において1日2回の塗布により十分な効果が認められた。また、使用開始初期は1日2回塗布の症例が多かったが、使用期間が長期になるに従い、1日1～2回あるいは1日1回でもコントロール可能な症例が増加した。したがって、塗布回数は1日1～2回とした。なお、副作用発現頻度に対する塗布回数の影響は認められなかった。

(1回あたりの塗布量を5gまでとした理由)

臨床試験時の1回塗布量の上限を最大5gとし、その用量の範囲内での有効性及び安全性が確認された。また、アトピー性皮膚炎患者では高い血中濃度が持続する移植患者とは状況が異なるが、移植領域でみられるような全身副作用の発現を避けるため、市販後においても1回塗布量の上限を5gとした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 1回あたりの最大塗布量については、次の表を目安にする。

年齢(体重)区分	1回塗布量の上限
2歳～5歳(20kg未満)	1g
6歳～12歳(20kg以上50kg未満)	2g～4g
13歳以上(50kg以上)	5g

参考：臨床試験時の用量 [17.1.1 参照]

7.2 皮疹の増悪期には角質層のバリア機能が低下し、血中濃度が高くなる可能性があるため、本剤の使用にもかかわらず2週間以内に皮疹の改善が認められない場合には使用を中止すること。また、皮疹の悪化をみる場合にも使用を中止すること。

7.3 症状改善により本剤塗布の必要がなくなった場合は、速やかに塗布を中止し、漫然と長期にわたって使用しないこと。

7.4 1日2回塗布する場合はおよそ12時間間隔で塗布すること。

(解説)

7.1 小児は年齢による体格の違いが大きいため、本剤の適宜減量時の目安として、国内臨床試験(2歳から15歳の小児患者を対象)で用いた体重区分(「V.治療に関する項目 5.臨床成績」の項参照)及び各年齢における標準体重を参考にし、1回塗布量の上限を年齢(体重)ごとに3段階に分けて設定した。

- 7.2 皮疹の改善が認められない場合に漫然と使用を続けると、高い血中濃度が持続する可能性があるため、全身性の副作用を避けるために記載した。また、本剤の臨床試験結果にもとづき、症状が改善しない場合でも 2 週間程度は経過をみることにし、それでも皮疹の改善が認められない場合は使用を中止することが妥当であると判断した。
- 7.3 アトピー性皮膚炎は症状の寛解・増悪を繰り返し、慢性に経過することを特徴とする皮膚疾患であり、治療の際は症状の改善に応じて塗布量、塗布回数を減らしながら寛解導入の実現を目指すことになる。従って、症状改善後の必要以上の塗布、あるいは予防的な使用は避けるべきであることから、症状の改善により本剤塗布の必要がなくなった場合は速やかに塗布を中止すること。
- 7.4 1 日 2 回の場合、塗布間隔が短いと血中濃度が高くなる可能性があるため、1 日 2 回使用の場合の最大間隔であるおよそ 12 時間間隔で塗布する旨を記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験	目的	対象	塗布部分、用法・用量
第Ⅲ相試験	比較試験 (対照：軟膏基剤)	アトピー性皮膚炎患者、 中等度以上	軟膏基剤又はタクロリムス軟膏 0.03%、0.1% を 1 日 2 回単純塗布・3 週間
	長期観察試験	アトピー性皮膚炎患者、 中等度以上	タクロリムス軟膏 0.03%、0.1% を 1 日 1～2 回 単純塗布・52 週間

第Ⅲ相試験後、継続試験を実施

(2) 臨床薬理試験

小児を対象とした該当資料はないが、参考として健康成人男子を対象とした臨床薬理試験の成績を以下に記載する²⁾。

<参考>

健康成人男子 12 例への 0.1～2% タクロリムス軟膏 30mg/2cm² の単回塗布試験で、パッチテスト、光パッチテストともに刺激性は認められず、健康成人男子 6 例への 2% タクロリムス軟膏 30mg/4×4cm の 1 日 2 回、7 日間反復塗布試験でも皮膚刺激性は認められなかった。両塗布試験で自他覚症状、臨床検査、理学的検査等に異常所見は認められなかった。なお、タクロリムスは血中において定量限界付近の濃度が検出されただけで、反復塗布によっても血中濃度の蓄積性はみられなかった。

注)本剤の承認されている用法・用量は「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。」である。

なお、本試験におけるタクロリムス軟膏は製剤処方改良にて添加剤を変更する前のものであるが、現行の製品に含有される添加剤はすべて含まれている。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

2 歳以上 16 歳未満の中等症以上の小児アトピー性皮膚炎患者を対象に、タクロリムス軟膏 0.1%、0.03% 又は軟膏基剤を 1 日 2 回 (1 回量最大 5g)、3 週間単純塗布による二重盲検比較試験を実施した³⁾。
試験デザイン：多施設共同二重盲検群間比較試験 (検証的試験)

対象：中等症～重症の小児アトピー性皮膚炎患者

選択基準：中等症～重症 (Rajka and Langeland の基準) のアトピー性皮膚炎患者 (Hanifin and Rajka の基準) と診断された患者。患者の体重区分毎に定めた治験薬の 1 回塗布量の上限ですべての皮疹に塗布可能な患者。躯幹又は四肢に中等度以上 (治験薬の有効性を評価できる程度) の皮疹が存在する患者。年齢：2 歳以上 16 歳未満の患者。

除外基準：治験薬塗布部位にアトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患を有する患者。治験薬塗布開始前 4 週間以内に PUVA 療法を含む光線療法、ステロイド剤及び免疫抑制剤の全身投与を受けた患者。併用禁止薬及び併用禁止療法を中止できない患者。薬物過敏症を有する患者。悪性腫瘍の合併あるいは既往のある患者。感染症を合併している患者。高度の腎機能障害、高度の高カリウム血症を合併する患者。又はそれらに起因する症状を有する患者。明らかな心・肝・腎・膵・血液疾患を合併する患者。タクロリムスを使用中あるいは使用した経験のある患者。

試験方法：治験薬 (タクロリムス軟膏 0.03%、タクロリムス軟膏 0.1% 又は軟膏基剤) を被験部位に 1 日 2 回 (およそ 12 時間間隔)、3 週間単純塗布する。

表 患者の体重区分毎に定めた1回塗布量の上限

体重区分	1回塗布量の上限
20kg未満	1g
20kg以上30kg未満	2g
30kg以上40kg未満	3g
40kg以上50kg未満	4g
50kg以上	5g

主要評価項目：主有効性観察・評価部位における改善度

治験薬塗布開始3週後（又は中止時）の開始日（第1日）に対する皮膚症状スコアの合計の変化（変化率）を治験依頼者が計算し、以下の改善度判定基準に従い機械的に改善度を求める。副次的に治験薬塗布開始1、2週後も同様に行う。なお、治験薬塗布開始日の症状スコア4（高度）で以降悪化した4を◎で囲んだものについては症状スコア5（高度からの悪化）とする。

改善度判定基準

改善度判定	変化率（%）
1.寛解	100
2.著明改善	67～99
3.中等度改善	34～66
4.軽度改善	1～33
5.不変	0
6.悪化	<0

副次評価項目：主有効性観察・評価部位における皮膚症状スコアの合計、皮膚症状スコアの変化。治験薬塗布部位（顔面・頸部、軀幹、上肢、下肢別）における皮膚症状スコアの合計、皮膚症状スコアの変化。治験薬塗布部位（顔面・頸部、軀幹、上肢、下肢別）における皮疹面積の変化。そう痒の程度の変化。治験薬塗布部位全体における全般改善度

統計手法：有意水準は両側5%とし、被験者背景因子の不均衡は両側15%を指標として検討する。

有効性：主有効性観察・評価部位における改善度（「著明改善」以上の改善率）を算出し、Dunnett型多重比較を用いて軟膏基剤とタクロリムス軟膏各群（0.03%群、0.1%群）間の比較を行う。副次的にタクロリムス軟膏0.03%群と0.1%群の比較をFisherの直接確率法を用いて行う。

安全性：副作用について発現率を算出し、Fisherの直接確率法を用いて各群間の対比較を行う。なお、因果関係にかかわらずすべての有害事象についての解析も行う。

結果：

最終時改善度では0.03%、0.1%両群ともそれぞれ66.7%（48/72例）、75.7%（53/70例）と高い改善率（「著明改善」以上）を示し、両濃度とも軟膏基剤群12.7%（9/71例）に比べ有意に優れた有効性を認めたが、両濃度間に有意差はなかった。

同様に観察時期別の改善度についても、各観察時期において0.03%群及び0.1%群は基剤群よりも高い改善率で推移し、いずれの時期においても基剤群と0.03%群及び0.1%群の間にはそれぞれ有意差が認められた。一方、両濃度間ではいずれの時期においても有意差は認められなかった。

副作用発現頻度は、本剤群で49.3%（36/73例）であった。主な副作用は塗布部位の刺激感（刺激感、ほてり感、そう痒感等）45.2%（33/73例）、塗布部位の感染症（毛包炎（毛囊炎）、伝染性軟属腫、伝染性膿痂疹）9.6%（7/73例）であった。

注)0.1%軟膏は成人にのみ承認されている。また、本剤の承認されている用法・用量は「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。」である。

2) 安全性試験

長期観察試験^{4),5)}

小児アトピー性皮膚炎患者に、タクロリムス軟膏0.03%又は0.1%を1日1～2回（1回量最大5g）、単純塗布による長期使用時（1年間）の安全性及び有効性を検討した。その結果、塗布部位の刺激感が0.03%群で50%（52/104例）、0.1%群で62.4%（68/109例）に認められたが、両濃度群の発現率に有意差はなかった。また、刺激感の大半は軽度～中等度で、多くは塗布開始後1週間以内に発現したが、皮疹の改善とともに軽快した。副作用発現頻度は66.3%（69/104例）であった。主な副作用は塗布部位の刺激感（ヒリヒリ感、そう痒感、ほてり感等）50.0%（52/104例）、塗布部位の感染症（毛包炎（毛囊炎）、伝染性膿痂疹、単純疱疹等）33.7%（35/104例）であった。なお、本剤との因果関係を否定し得ない重篤な副作用や長期使用により特異的に発現するような副作用は認められなかった。

臨床効果は、両濃度とも1年間の観察期間中、良好に維持された。塗布部位全体での「著明改善」以上の改善率は、0.1%群(76.3%)が0.03%群(62.2%)に比べて高かった。中等度改善率は0.03%群でも塗布開始後経時的に上昇し、高い有効性を示した。また、塗布回数については、使用開始初期は1日2回塗布を必要とする症例が多かったが、その後は1日1回塗布でも1日2回塗布と同様の効果が得られた。

注)0.1%軟膏は成人にのみ承認されている。また、本剤の承認されている用法・用量は「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。」である。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

本剤のがん原性に関する試験結果⁶⁾

0.1%プロトピック軟膏をマウスの皮膚に2年間塗布投与すると悪性リンパ腫の発生が増加することを0.1%プロトピック軟膏の審査過程において既に報告⁷⁾しているが、本試験でも同様の成績が得られた。しかし、本試験では52週間塗布の時期に関しては、マウス生涯の前半あるいは後半の塗布時期による発生頻度の差は認められなかった。マウスの寿命の1/4である26週間の塗布では、塗布時期に関わらず本剤は悪性リンパ腫発生頻度に影響を与えなかった。また、無処置の2群、sham群と軟膏基剤塗布群の計4群の対照群間で悪性リンパ腫の発生頻度に統計学的な有意差が認められなかった。軟膏塗布により増加した悪性リンパ腫は、その組織型や免疫組織型、超微形態的特徴や遺伝解析において、各対照群に自然発生した悪性リンパ腫と同等であった。その他、血液学検査、脾臓及びリンパ節の経時的なリンパ球サブセット解析を実施したが、いずれも有意な変動はなかった。

本試験結果から、0.1%プロトピック軟膏塗布で増加する悪性リンパ腫の発生は、B6c3F1マウスに自然発生する悪性リンパ腫の発生が増強されたものと考えられ、これはマウスでは薬物血中濃度が持続するため全身性免疫低下によることが示唆された。(塗布がん原性試験については「IX.非臨床試験に関する項目 2.毒性試験 (4)がん原性試験」の項参照)

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ステロイド等の免疫抑制剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

タクロリムスはT細胞、肥満細胞、好酸球、ランゲルハンス細胞等の炎症性細胞の働き、中でもT細胞からのサイトカインの産生を強く抑制し、これらの炎症性細胞の相互作用により誘発されるアトピー性皮膚炎に対して抑制作用を示すと考えられる。

1) サイトカイン産生抑制作用⁸⁾

ヒト・ヘルパーT細胞によるIL-2、IL-3、IL-4、IL-5、インターフェロン- γ 、GM-CSF等のサイトカインの産生をステロイドと同等もしくはより強く抑制する(*in vitro*)。

2) 肥満細胞脱顆粒抑制作用^{9),10)}

抗IgE抗体刺激によるヒト肥満細胞からのヒスタミン遊離をステロイドより強く抑制する(*in vitro*)。

3) 好酸球脱顆粒抑制作用¹¹⁾

カルシウムイオノフォア刺激によるヒト好酸球からの塩基性蛋白(ECP)の遊離をステロイドより強く抑制する(*in vitro*)。

4) 抗原提示能抑制作用¹²⁾

ヒト皮膚ランゲルハンス細胞をタクロリムスで前処理することにより、ランゲルハンス細胞を抗原提示細胞とする混合リンパ球反応を抑制する(*in vitro*)。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 動物皮膚炎モデルに対する作用

① ラット抗原連続塗布皮膚炎モデルに対する作用¹³⁾

Brown Norway系雄性ラット耳介部でのジニトロクロロベンゼン連続塗布皮膚炎モデルを用いて、0.1%及び0.3%タクロリムス軟膏(各n=9)、0.12%ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏(n=8-9)及び0.1%アルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏(n=8)の作用を検討した。統計学的な検定は一元配置分散分析及びTukey-Kramerの多重比較を用いて行った。

無塗布群(n=9)では耳浮腫及び炎症部位における肥満細胞及び好酸球の増加というアトピー性皮膚炎に類似の所見が認められた。

タクロリムス軟膏群ではいずれの濃度においてもほぼ同等に明らかな耳浮腫の抑制効果を示し、軟膏基剤群(n=9)との間に有意な差が認められ、その作用はベタメタゾン吉草酸エステル軟膏より強く、アルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏より弱かった。また、無塗布群及び軟膏基剤群でみられた真皮における肥満細胞及び好酸球の増加は、いずれの軟膏群においても抑制もしくは抑制される傾向を示した。

② NCマウス自然発症皮膚炎に対する作用¹⁴⁾

雌雄のNC/Nga(NC)マウスでの自然発症皮膚炎モデルを用いてタクロリムス軟膏の皮膚炎に対する作用を検討した。

皮膚炎未発症NCマウス(5~8週齢)の頸部、頭部及び顔面に0.1%、0.3%、0.5%及び1%タクロリムス軟膏(各n=11)、0.12%ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏(n=15~16)及び0.1%アルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏(n=17)を塗布(100mg/匹、週2回、約9週間)したところ、無塗布群(n=11)では皮膚炎が発症し、真皮での炎症性細胞の増加及びIL-4、IL-5、IgEの上昇が認められたが、タクロリムス軟膏群では濃度依存性はみられないものの、軟膏基剤群(n=12)と比べて明らかな皮膚炎発症抑制がみられ、真皮での炎症性細胞の増加抑制、IL-4、IL-5の低下及び濃度に依存したIgE値の低下作用が認められた。両ステロイド軟膏群では、明らかな皮膚炎抑制作用はみられなかったが、真皮での炎症性細胞の増加抑制及びIL-4、IgE値の低下作用がみられた。

また、既に皮膚炎を発症した11~15週齢のNCマウスに0.1~0.5%タクロリムス軟膏を塗布(100mg/匹、週2回、約9週間)する治療的投与においても、皮膚炎の進展が抑制された。

③ I 型（即時型及び遅発型）皮膚アレルギー反応に対する作用

i) マウス抗原誘発即時型及び遅発型皮膚アレルギー反応

BALB/c 系雌性マウスでのアスカリス抽出物溶液腹腔内投与による能動感作モデル (n=8) を用いて、0.1~1% タクロリムス軟膏、0.12% ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏及び 0.1% アルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏を反応誘発前後に塗布し、2 相性（即時型及び遅発型）反応に対する作用を検討した。耳の厚さの測定及び漏出色素量の測定結果の統計解析は、一元配置分散分析及び Tukey-Kramer の多重比較で行い、各々 $p < 0.05$ の時、有意差ありとした。

無塗布群では誘発 1 時間後及び 24 時間後を極大反応とする即時型、遅発型浮腫反応が観察され、タクロリムス軟膏は即時型の反応には作用を示さなかったが、遅発型の反応には濃度依存的に抑制作用を示し、両ステロイド軟膏は両反応に対して明らかな抑制作用を示した¹⁵⁾。

なお、タクロリムスは受動感作したマウスで抗原により誘発した即時型の反応に無効であるが、遅発型の反応を抑制することが報告されている¹⁶⁾。

ii) マウス受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応¹⁵⁾

C3H 系雄性マウスでの耳介内側への同種抗 dinitrophenyl (DNP) IgE モノクローナル抗体皮内投与による受動感作モデル (n=9~12) を用いて、0.01~1% タクロリムス軟膏、0.12% ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏及び 0.1% アルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏を反応誘発前に塗布し、PCA 反応に対する作用を検討した。

タクロリムス軟膏は本反応に対し抑制作用を示さず、両ステロイド軟膏は明らかな抑制作用を示した。

④ IV 型（遅延型）皮膚アレルギー反応に対する作用

i) マウス接触性皮膚遅延型反応

BDF₁ 系雌性マウスでの腹部皮膚へのオキサゾロン塗布による感作モデル (n=10) を用いて、0.1~1% タクロリムス軟膏、0.12% ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏及び 0.1% アルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏を反応誘発前後に塗布し、オキサゾロン接触性遅延型反応に対する作用を検討した。無塗布群では誘発 24 時間後に浮腫反応（耳の厚さの増加）が観察され、タクロリムス軟膏群では濃度依存的に本反応を抑制し、その抑制率は約 53~75% を示した。両ステロイド軟膏は本反応に対して完全な抑制作用を示し、タクロリムス軟膏より明らかに強かったが、両ステロイドは正常マウスの耳の厚さを減少させ、遅延型反応抑制作用に皮膚萎縮作用も関与するものと考えられた。タクロリムス軟膏は正常マウスの耳の厚さに影響を与えなかった¹⁵⁾。

なお、局所投与したタクロリムスはジニトロフルオロベンゼンにより誘発したブタ皮膚遅延型反応を抑制することが報告されている¹⁷⁾。

ii) マウス・ツベルクリン反応¹⁵⁾

BALB/c 系雌性マウスでの腋下及び鼠径部への結核死菌を含む Freund's incomplete adjuvant 懸濁液皮下注射による感作モデル (n=8) を用いて、0.1~1% タクロリムス軟膏、0.12% ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏及び 0.1% アルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏を反応誘発前後に塗布し、ツベルクリン遅延型反応に対する作用を検討した。

無塗布群では誘発 24 時間後に浮腫反応が観察されたが、タクロリムス軟膏は明らかな抑制作用を示し、その抑制率は約 80~90%、ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏及びアルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏では各々約 98%、約 83% であった。

2) *in vitro* 試験

試験項目	動物種	試験結果 IC ₅₀ ^{a)} (ng/mL)		
		タクロリムス	ベタメタゾン 吉草酸 エステル	アルクロメタゾン プロピオン酸 エステル
T細胞からのサイトカイン産生 1)末梢血単核球からのサイトカイン産生(抗CD3・抗CD2抗体刺激) ⁸⁾	ヒト			
IL-2		0.02	0.27	5.54
IL-3		0.02	0.17	1.76
IL-4		0.02	0.16	2.09
IL-5		0.07	0.08	0.89
IFN- γ		0.11	0.72	3.26
GM-CSF		0.07	0.10	0.76
2)脾臓細胞からのサイトカイン産生(Con A 刺激) ¹⁸⁾	マウス			
IL-2		0.04	0.26	1.89
IL-3		0.04	0.08	0.83
IL-4		0.08	0.08	0.37
IL-5		0.46	0.07	0.59
IFN- γ		0.10	0.09	0.63
GM-CSF		0.18	0.07	0.56
肥満細胞及び好塩基球からのヒスタミン遊離及びサイトカイン産生				
1)皮膚肥満細胞ヒスタミン遊離(抗IgE抗体刺激) ⁹⁾	ヒト	1.8 ^{b)}	— ^{c)}	— ^{c)}
2)末梢血好塩基球ヒスタミン遊離(抗IgE抗体刺激) ¹⁹⁾	ヒト	3.1	1000ng/mL で無効	1000ng/mL で無効
3)腹腔肥満細胞ヒスタミン遊離(抗原刺激) ²⁰⁾	ラット	1000ng/mL で無効	1000ng/mL で無効	1000ng/mL で無効
4)好塩基球性白血病細胞ヒスタミン遊離(抗原刺激) ²¹⁾	ラット	3.2	1000ng/mL で無効	1000ng/mL で無効
5)好塩基球性白血病細胞TNF- α 産生(抗IgE抗体刺激) ²¹⁾	ラット	12.0	0.5	3.5
好酸球の脱顆粒 末梢血好酸球からのECP遊離(calcium ionophore 刺激) ¹¹⁾	ヒト	10～100ng/mL で約42～45%の抑制	100ng/mL で無効	100ng/mL で無効
ランゲルハンス細胞の抗原提示能 皮膚ランゲルハンス細胞抗原提示能(皮膚混合リンパ球反応) ¹²⁾	ヒト	3.0	222.4	— ^{c)}

a)50% inhibitory concentration

b)IC₄₀ 値

c)未実施

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない（吸収されて作用を示す薬剤ではない）

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 反復塗布（外国人データ）²²⁾

通常用量での該当資料はないが、参考としてタクロリムス軟膏 0.1%を反復塗布したデータを以下に記載する。

小児アトピー性皮膚炎患者 39 例を塗布面積により 3 群に分け、タクロリムス軟膏 0.1%を 14 日間反復塗布（初日及び 14 日目は 1 日 1 回、2 日目から 13 日目までは 1 日 2 回塗布）した。その結果、塗布後の全身移行性は低く、全測定試料中 92%で血中濃度は 1ng/mL 以下であり、17%は定量限界(0.025ng/mL)以下であった。また、タクロリムスの全身移行性は塗布面積とともに増加する傾向にあったが、塗布前の全血中濃度(C₀)及び塗布後 24 時間の全血中濃度(C_{min})の比較からタクロリムスの蓄積はないと考えられた。

反復塗布時の薬物動態パラメータ

塗布面積 範囲(cm ²)	平均塗布 面積(cm ²)	例 数	測定日 (日)	塗布量 (g)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (h)	C ₀ ^{b)} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
≤ 1500	1001 ± 443	16	1	2.3 ± 1.2	0.44 ± 0.76	4	—	0.12 ± 0.17	5.17 ± 8.82
			4	—	—	—	0.29 ± 0.28	—	—
			14	2.1 ± 1.0	0.20 ± 0.19	6	0.16 ± 0.16	0.11 ± 0.08	3.34 ± 2.50
> 1500 ≤ 3000	2317 ± 466	14	1	3.8 ± 1.3	0.99 ± 1.37	23	—	0.95 ± 1.37	17.48 ± 25.74
			4	—	—	—	0.96 ± 0.90	—	—
			14	3.7 ± 1.1	0.83 ± 1.34	4	0.67 ± 1.12	0.59 ± 1.08	15.44 ± 28.80
> 3000 ≤ 5000	3903 ± 534	9	1	4.8 ± 1.1	1.03 ± 1.13	4	—	0.78 ± 1.18	11.03 ± 11.88
			4	—	—	—	0.96 ± 1.58	—	—
			14	4.2 ± 1.0	0.98 ± 1.03	2.5	0.32 ± 0.30	0.41 ± 0.40	11.35 ± 8.66

a) : 中央値、b) : 塗布前血中濃度、— : 算出せず

(平均値 ± S.D.)

注)小児で承認された製剤は 0.03%軟膏である。また、本剤の承認されている用法・用量は「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。」である。

2) 長期使用時⁴⁾

小児アトピー性皮膚炎患者 104 例に 0.03%軟膏を 1 回最大 5g、1 日 1～2 回塗布し 52 週後まで血中濃度を測定したところ下表のとおりであった。

長期使用時の血中濃度

測定時期	測定例数	血中濃度(ng/mL)						
		平均値 ^{b)} ± S.D.	N.D. ^{a)}	<1 ^{a)}	1≦～<3 ^{a)}	3≦～<5	5≦	最小値～最大値
4 日目	52	0.07±0.26	48(92.3)	3(5.8)	1(1.9)			N.D.～1.50
1 週後	104	0.04±0.17	99(95.2)	4(3.8)	1(1.0)			N.D.～1.39
2 週後	101	0.03±0.13	97(96.0)	4(4.0)				N.D.～0.93
12 週後	98	0.01±0.06	97(99.0)	1(1.0)				N.D.～0.59
28 週後	96	0.02±0.12	93(96.9)	3(3.1)				N.D.～0.86
52 週後	97	0.01±0.05	96(99.0)	1(1.0)				N.D.～0.54

N.D. : 定量限界(0.50ng/mL)未満

a)例数 (%)

b)測定された全例の平均 (N.D.を 0ng/mL として計算)

(3) 中毒域

該当資料なし

<参考>移植領域におけるデータ

移植領域での経口剤・注射剤の臨床試験成績の分析では、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ことがわかっている。

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

<参考>静脈内投与時のデータ (ラット、ブタ)

ラット²³⁾及びブタ²⁴⁾にタクロリムス 1mg/kg を静脈内投与したところ、全身クリアランス (平均値±S.E.) は各々 1.47±0.03L/h/kg(n=5)、0.26±0.03L/h/kg(n=3)であった。

(5) 分布容積

該当資料なし

<参考>静脈内投与時のデータ (ラット、ブタ)

ラット²³⁾及びブタ²⁴⁾にタクロリムス 1mg/kg を静脈内投与したところ、定常状態での分布容積 (平均値±S.E.) は各々 17.3±1.8L/kg(n=5)、5.27±0.43L/kg(n=3)であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

<参考> バイオアベイラビリティ（ラット、ブタ）

ラットの健常及び角質層を除去した損傷皮膚(n=5~7)に 0.5%タクロリムス軟膏 100mg/10cm² を密封法で単回塗布したところ、AUC から算出した経皮投与によるタクロリムスのシステミックアベイラビリティは健常皮膚で 4.7%、損傷皮膚で 62.4%であった²³⁾。また、ブタの健常皮膚（n=3）に 0.1%タクロリムス軟膏 100mg/10cm²/kg を密封法で単回塗布したところ、システミックアベイラビリティは 0.94%であった²⁴⁾。

<参考> 吸収率（ラット）²⁵⁾

ラットの健常及び角質層を除去した損傷皮膚（n=3）に 0.5%¹⁴C-タクロリムス軟膏 320mg/kg を密封法で単回塗布したときの尿及び糞中への排泄率の合計から、健常及び損傷皮膚からの吸収率は各々4.6%、56.0%と推定された。なお、ラット健常皮膚（n=3）への単純塗布では 5.6%と推定された。

5. 分布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考> 脳内移行性（ラット）²⁵⁾

角質層を除去したラット損傷皮膚に 0.5%¹⁴C-タクロリムス軟膏 320mg/kg を密封法で単回塗布したときの組織内放射能濃度は以下のとおりである。

組織	放射能濃度(ng eq./g)				
	塗布後 30 分	2 時間	8 時間	24 時間	72 時間
大脳	8±2	9±1	8±0	10±1	10±1
小脳	N.D.	7±3	N.D.	7±1	N.D.

平均値±S.E.(n=3)

N.D. : 検出限界以下

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

移植領域におけるデータ（外国人データ）²⁶⁾

タクロリムスを経口投与された妊婦 8 名（外国人移植患者：腎臓 4 例、腎臓/脾臓 1 例、腎臓/心臓 1 例、肝臓 2 例）の分娩後速やかに採取された母体血と臍帯静脈血の平均濃度は、それぞれ 9.0±3.4ng/mL（8 例）、6.6±1.8ng/mL（7 例）であった。また、平均血漿中濃度は、それぞれ 0.40±0.20ng/mL（7 例）、0.09±0.04ng/mL（6 例）であった。

移植領域におけるデータ（外国人データ）²⁷⁾

タクロリムスを投与された妊婦の分娩 3 日後までの平均血漿中濃度*は 1.46ng/mL（15 例）、臍帯血濃度は 0.71ng/mL（13 例）、羊水中濃度は 0.2ng/mL 未満（2 例）で、このとき新生児の平均血漿中濃度*は 0.54ng/mL（7 例）、髄液中濃度（1 例）は測定限界以下であった（外国人肝移植患者）。

*血漿中濃度：国内では通常、全血（whole blood）にて血中濃度測定が行われている。ヘマトクリット値等の条件により多少異なるが、血漿中濃度は全血濃度の約 1/10 である。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考> 移植領域におけるデータ（外国人データ）²⁷⁾

タクロリムスを投与された妊婦の分娩 3 日後までの平均血漿中濃度*は 1.46ng/mL（15 例）で、このとき平均初乳中濃度は 0.79ng/mL（6 例）と母体血漿中濃度*のほぼ半分であった（外国人肝移植患者）。

*血漿中濃度：国内では通常、全血（whole blood）にて血中濃度測定が行われている。ヘマトクリット値等の条件により多少異なるが、血漿中濃度は全血濃度の約 1/10 である。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考>移植領域におけるデータ（外国人データ）²⁸⁾

外国人患者 1 例で、髄液中に本剤は検出されず（<0.1ng/mL）、このときの血漿中濃度*は 3.3ng/mL であった。

*血漿中濃度：国内では通常、全血（whole blood）にて血中濃度測定が行われている。ヘマトクリット値等の条件により多少異なるが、血漿中濃度は全血濃度の約 1/10 である。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>組織への分布（ラット）²⁵⁾

角質層を除去したラット損傷皮膚に 0.5%¹⁴C-タクロリムス軟膏 320mg/kg を密封法で単回塗布したときの臓器・組織内放射能濃度は以下のとおりである。

組 織	放射能濃度(ng eq./mL 又は g)				
	塗布後 30 分	2 時間	8 時間	24 時間	72 時間
血漿	26±5	13±2	N.D.	N.D.	N.D.
全血	44±5	28±4	N.D.	N.D.	N.D.
大脳	8±2	9±1	8±0	10±1	10±1
小脳	N.D.	7±3	N.D.	7±1	N.D.
下垂体	135±53	272±90	271±38	127±42	N.D.
眼球	22±8	30±7	23±1	14±4	9±1
ハート腺	53±12	91±22	88±10	33±11	12±2
耳下腺	73±26	199±48	115±7	39±12	10±1
舌下腺	102±28	211±70	112±13	32±7	N.D.
下顎腺	147±49	281±78	168±13	55±14	17±1
甲状腺	495±138	548±78	155±4	N.D.	N.D.
胸腺	48±16	92±26	116±10	91±36	23±3
心臓	499±147	556±90	199±16	83±19	31±2
肺	1469±97	1134±137	310±24	81±21	25±2
肝臓	361±142	528±122	199±18	76±30	51±3
腎臓	446±113	501±86	170±7	65±15	34±4
副腎	815±289	1036±203	282±30	66±25	N.D.
脾臓	312±111	575±137	232±21	61±18	16±2
膵臓	249±91	355±88	207±25	87±25	25±2
筋肉	54±22	55±19	83±11	28±10	7±2
白色脂肪	60±27	90±27	55±6	11±4	N.D.
褐色脂肪	534±151	490±82	184±12	70±3	23±4
骨髄	110±44	171±42	63±14	N.D.	N.D.
皮膚	47±15	92±21	72±1	41±15	12±3
睾丸	6±2	9±2	11±1	12±6	11±1
前立腺	61±21	101±22	91±9	25±7	8±0
リンパ節	95±38	214±50	183±27	58±19	15±3
胃	160±48	288±79	131±13	81±24	42±1
小腸	123±57	209±82	121±8	78±32	26±2
大腸	57±19	140±50	93±7	87±31	58±4
膀胱	34±15	73±25	89±18	106±36	100±18
筋肉(塗布部)	71±27	100±14	73±3	33±12	10±1
皮膚(塗布部)	146556±53208	16052±6110	1311±131	729±135	313±78

平均値±S.E.(n=3)

N.D.：検出限界以下

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白との結合率は以下のとおりである²⁹⁾。

血漿蛋白結合率

測定法	化合物	濃度(ng/mL)	蛋白結合率(%)
平衡透析法(<i>in vitro</i>)	タクロリムス	1.0	>98.5
		10	99.0±0.2
平衡透析法(<i>in vitro</i>)	³ H-dihydro-タクロリムス	0.5	99.2±0.5
		5.0	99.0±0.2

平均値±S.D.(n=3~8)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考> (ラット、外国人データ)

ラットの皮膚マイクロゾームと ^{14}C -タクロリムスを NADPH 存在下で好氣的に反応させると、13 位 *O*-脱メチル体の生成が認められたが、その代謝活性は、肝マイクロゾームに比べ約 1/2700 と非常に弱かった。また、ラットに 0.5% ^{14}C -タクロリムス軟膏を 14 日間反復塗布したときの最終塗布後 1 及び 7 日の皮膚 (塗布部) 中の未変化体濃度の測定においても、放射能の 90% 以上が未変化体であった³⁰⁾。したがって、タクロリムスはラットの皮膚中でほとんど代謝を受けないことが考えられた。なお、外国人肝移植患者での血中、尿中代謝物は主として脱メチル体であったが、胆汁中代謝物は主として水酸化体であった³¹⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

主として CYP3A4 で代謝される³²⁾ (*in vitro*)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

<参考> (*in vitro*)³³⁾

ラット肝マイクロゾームによる *in vitro* 反応系を用いて同定された 8 種類の代謝物のうち、主代謝物である 13 位の *O*-脱メチル体の薬理活性はタクロリムスに比べて非常に弱かった。

7. 排泄

該当資料なし

<参考> 排泄率 (ラット)²⁵⁾

ラットの健常皮膚及び角質層を除去した損傷皮膚 (n=3) に 0.5% ^{14}C -タクロリムス軟膏 320mg/kg を密封法で単回塗布したときの 168 時間までの尿及び糞中への放射能排泄率は、健常皮膚で各々 0.4%、4.2%、損傷皮膚で各々 2.4%、53.6% であった。また、ラット健常皮膚 (n=3) への単純塗布法では各々 0.5%、5.1% であった。

8. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験の結果、タクロリムスは P-糖蛋白質の基質であると考えられる³⁴⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考> 移植領域におけるデータ (外国人データ)²⁸⁾

透析液中の濃度は検出限界以下であり、透析により除去されない。

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤の使用は、小児のアトピー性皮膚炎の治療法に精通している医師のもとで行うこと。
- 1.2 マウス塗布がん原性試験において、高い血中濃度の持続に基づくリンパ腫の増加が認められている。また、本剤使用例において関連性は明らかではないが、リンパ腫、皮膚がんの発現が報告されている。本剤の使用にあたっては、これらの情報を患者又は代諾者に対して説明し、理解したことを確認した上で使用すること。[15.2.2 参照]
- 1.3 潰瘍、明らかに局面を形成しているびらんを使用する場合には、血中濃度が高くなり、腎障害等の副作用が発現する可能性があるため、あらかじめ処置を行い、潰瘍、明らかに局面を形成しているびらの改善を確認した後、本剤の使用を開始すること。[2.1 参照]

(解説)

- 1.1 小児のアトピー性皮膚炎患者に本剤をより適切に使用するために、小児のアトピー性皮膚炎の治療法に精通している医師のもとで本剤を使用するよう、「警告」の項に記載し、注意を喚起することとした。
- 1.2 マウスの全体表面積の40%相当部位にタクロリムス軟膏0.03%、0.1%を2年間塗布した実験において、0.1%群で高い血中濃度の持続に基づく内臓のリンパ腫の増加が認められている(「IX.非臨床試験に関する項目 2.毒性試験(4)がん原性試験」の項参照)。本剤を適正に使用した場合には全身性の免疫抑制作用が発現するほど高い血中濃度が持続する可能性はほとんどないと考えられるが、本剤は長期使用(例えば5~10年程度)の成績はなく、長期使用時におけるリンパ腫、皮膚がんの発現に及ぼす影響については不明である。また、自然発症の可能性が考えられるあるいは情報不足等、本剤との因果関係は明らかではないが、タクロリムス軟膏を使用したアトピー性皮膚炎患者でリンパ腫、皮膚がんが報告されている。したがって、本剤の使用にあたっては、これらの情報を患者に対して説明し、理解したことを確認した上で使用することとした。
- 1.3 本剤の臨床試験において、特に高いタクロリムス血中濃度は検出されていない。しかし、本剤の経皮吸収が高まる可能性がある皮膚の損傷が激しい部分に本剤を使用した場合、タクロリムス血中濃度が持続し、タクロリムス経口剤・注射剤を投与した移植患者で認められている腎障害等の副作用が発現する可能性を否定できない。したがって、潰瘍、明らかに局面を形成しているびらんでは皮膚の損傷が激しいことから、タクロリムス血中濃度の上昇による全身性副作用の発現を避けるため、これらの部位への使用を禁忌とし、十分な注意喚起を行うために「警告」の項にも記載した。潰瘍、明らかに局面を形成しているびらんへの使用にあたっては、本剤使用前にあらかじめ亜鉛華軟膏等で処置を行い、改善を確認した後に使用を開始すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 患部に潰瘍、明らかに局面を形成しているびらんのある患者 [1.3 参照]
- 2.2 高度の腎障害、高度の高カリウム血症の患者 [9.1.1、9.2.1 参照]
- 2.3 魚鱗癬様紅皮症を呈する疾患(Netherton 症候群等)の患者〔経皮吸収が高く、本剤の血中濃度が高くなり、腎障害等の副作用が発現する可能性がある。〕 [9.1.2 参照]
- 2.4 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児 [9.7 参照]
- 2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.6 PUVA 療法等の紫外線療法を実施中の患者 [10.1、15.2.1 参照]

(解説)

- 2.1 「1.警告内容とその理由 1.3」の項参照
- 2.2 移植領域での経口剤・注射剤の投与において腎障害、高カリウム血症が高頻度に見られていることから、高度の腎障害、高度の高カリウム血症のある患者は「禁忌」とし、腎障害、高カリウム血症のある患者は「特定の背景を有する患者に関する注意」に設定した。
- 2.3 Netherton 症候群の患者で本剤使用後にタクロリムス血中濃度が上昇し、腎不全を認めた症例が報告されたことから、先天性に角質バリア機能が高度に障害されている Netherton 症候群のような患者には何らかの使用制限が必要と考えられた。また、Netherton 症候群患者の皮膚の状態として「魚鱗癬様紅皮症」を呈することが知られているので、皮膚の臨床像から早期に判断できるよう「魚鱗癬様紅皮症を呈する疾患(Netherton 症候群等)の患者」を記載した。

- 2.4 本剤の臨床試験は国内外ともに2歳以上の小児を対象としており、低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児では使用経験がなく、安全性は確立していないので使用しないこと。
- 2.5 一般に、ある薬剤の成分により過敏症を生じた患者に、同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがある。
- 2.6 アルビノ無毛マウスに40週間にわたりUVA及びUVBを照射し、その後12週間無処置期間を設けて観察すると試験動物のすべてに皮膚腫瘍が発生するが、この試験系において紫外線照射と並行して本剤を塗布すると皮膚腫瘍の発生時期が早まることが示されている（「IX.非臨床試験に関する項目2.毒性試験(7)その他の特殊毒性3)」の項参照）。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 重度の皮疹もしくは塗布面積が広範囲にわたる場合は、血中濃度が高くなる可能性があるため、本剤使用開始の2～4週間後に1回、その後は必要に応じて適宜腎機能検査を行い、異常が認められた場合には、直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8.2 密封法及び重層法での臨床使用経験はないので、密封法及び重層法は行わないこと。
- 8.3 本剤使用時は日光への曝露を最小限にとどめること。また、日焼けランプ/紫外線ランプの使用を避けること。[15.2.1 参照]
- 8.4 2年以上の長期使用時の局所免疫抑制作用（結果として、感染症を増加させたり、皮膚がんの誘因となる可能性がある）については、臨床試験成績がなく不明である。
- 8.5 皮膚感染症を伴うアトピー性皮膚炎患者には使用しないことを原則とするが、やむを得ず使用する場合には、感染部位を避けて使用するか、又はあらかじめ適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤による治療を行う、もしくはこれらとの併用を考慮すること。[9.1.3 参照]
- 8.6 使用後、一過性に皮膚刺激感（灼熱感、ほてり感、疼痛、そう痒感等）が高頻度に認められるが、通常、皮疹の改善とともに発現しなくなるので、皮膚刺激感があることについて患者に十分説明すること。

（解説）

- 8.1 タクロリムス経口剤・注射剤を投与した移植患者では腎障害、高カリウム血症が高頻度にみられており、これらはタクロリムスの血中濃度上昇が大きな要因である。重度の皮疹もしくは塗布面積が広範囲にわたる場合はタクロリムスの血中濃度が高くなる可能性があることから、皮膚の状態が悪くタクロリムスの血中移行が高いと考えられる使用開始2～4週後に1回、その後は必要に応じて適宜腎機能検査を行うこと。
- 8.2 本剤での密封法及び重層法による臨床使用経験はなく、安全性は確立していない。
- 8.3 アルビノ無毛マウスに40週間にわたりUVA及びUVBを照射し、その後12週間無処置期間を設けて観察すると試験動物のすべてに皮膚腫瘍が発生するが、この試験系において紫外線照射と並行して本剤を塗布すると皮膚腫瘍の発生時期が早まることが示されている。また、過度の紫外線曝露は皮膚腫瘍のリスクファクターであることから、日光への曝露を最小限にとどめ、日焼けランプ/紫外線ランプの使用は避けること（「IX.非臨床試験に関する項目2.毒性試験(7)その他の特殊毒性3)」の項参照）。
- 8.4 本剤の使用について、外国では2年の臨床試験成績があるが、それ以上の期間の使用経験はなく、長期使用によるリスクについては不明であるため、その旨を記載した。
- 8.5 本剤は免疫抑制作用を有しており、皮膚感染症を伴う患者では皮膚感染症が増悪するおそれがある。
- 8.6 本剤使用後における皮膚刺激感の発現頻度はかなり高いこと、多くは皮疹の改善に伴い発現しなくなる⁴⁾ことから、患者の不安を緩和するため皮膚刺激感があることをあらかじめ十分説明すること。また、刺激感が入浴時に増強することがある。
なお、使用期間中に高度の刺激感が持続する場合には休薬もしくは中止する。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高カリウム血症の患者（高度の高カリウム血症の患者を除く）

高カリウム血症が増悪する可能性がある。[2.2 参照]

9.1.2 全身に皮疹を認める紅皮症の患者

経皮吸収が高く、広範囲の使用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。[2.3 参照]

9.1.3 皮膚感染症を伴う患者

皮膚感染症が増悪するおそれがある。[8.5 参照]

(解説)

9.1.1 「2.禁忌内容とその理由 2.2」の項を参照すること。

9.1.2 紅皮症と薬剤の吸収との関連は明確ではないが、全身に皮疹を認めるような紅皮症の患者では、正常皮膚の破壊に伴い経皮吸収が高くなる可能性がある。そのような患者に本剤を広範囲に使用すると血中濃度が上昇する可能性があることから、慎重に使用すること。

9.1.3 本剤は免疫抑制作用を有しており、皮膚感染症を伴う患者では皮膚感染症が増悪するおそれがある。やむを得ず使用する場合には、感染部位を避けて使用するか、又はあらかじめ適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤による治療を行う、もしくはこれらとの併用を考慮すること。

(2) 腎機能障害患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度の腎障害の患者

使用しないこと。腎障害が増悪する可能性がある。[2.2 参照]

9.2.2 腎障害の患者（高度の腎障害の患者を除く）

腎障害が増悪する可能性がある。

(解説)

腎障害が増悪する可能性があることから、腎障害の患者（高度の腎障害患者を除く）には慎重に使用すること。「2.禁忌内容とその理由 2.2」の項を参照すること。

(3) 肝機能障害患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度の肝障害の患者

薬物代謝能が低下し、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

(解説)

経皮吸収されたタクロリムスは肝臓にて代謝されるため、高度の肝障害のある患者では血中濃度が上昇する可能性があることから、慎重に使用すること。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。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³⁵⁾。ヒト（経口投与）で胎盤を通過することが報告されている²⁶⁾。

(解説)

ラットの妊娠前・妊娠初期、胎仔器官形成期、周産期及び授乳期に経口投与した試験では3.2mg/kg以下の投与量でいずれも催奇形作用、胎仔毒性は認められなかったが、ウサギの胎仔器官形成期に経口投与した試験では、1.0mg/kg群で胎仔に形態異常児数の増加が認められている（「IX.非臨床試験に関する項目 2.毒性試験 (5)生殖発生毒性試験」の項参照）。また、妊婦8名（外国人移植患者：腎臓4

例、腎臓/脾臓 1 例、腎臓/心臓 1 例、肝臓 2 例) にタクロリムスを経口投与した試験では、胎盤を通過することが認められている (「VII.薬物動態に関する項目 5.分布 (2)血液-胎盤関門通過性」の項参照) ため、本項に記載した。

(6) 授乳婦

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで母乳中へ移行する可能性がある²⁷⁾。

(解説)

外国人肝移植患者でタクロリムスを投与された妊婦の分娩 3 日後までの平均初乳中濃度は 0.79ng/mL であった (「VII.薬物動態に関する項目 5.分布 (3)乳汁への移行性」の項参照)。

(7) 小児等

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児には使用しないこと。2 歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない。[2.4 参照]

(解説)

本剤の臨床試験は国内外ともに 2 歳以上の小児を対象としており、低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児での使用経験はない。したがって、安全性は確立していないので、低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児には使用しないこととした。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10. 相互作用

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

本剤使用中に PUVA 療法等の紫外線療法を行わないこと。[2.6、15.2.1 参照]

(解説)

アルビノ無毛マウスに 40 週間にわたり UVA 及び UVB を照射し、その後 12 週間無処置期間を設けて観察すると試験動物のすべてに皮膚腫瘍が発生するが、この試験系において紫外線照射と並行して本剤を塗布すると皮膚腫瘍の発生時期が早まることが示されている (「IX.非臨床試験に関する項目 2.毒性試験 (7)その他の特殊毒性 3)」の項参照)。

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
適用部位の皮膚刺激感 ^{注1)}	疼痛(ヒリヒリ感、しみる等)(36.5%)、熱感(灼熱感、ほてり感等)(16.3%)、そう痒感		
皮膚感染症 ^{注2)}	細菌性感染症(毛囊炎、伝染性膿痂疹等)(16.3%)、ウイルス性感染症(単純疱疹、カポジ水痘様発疹症等)		真菌性感染症(白癬等)
その他の皮膚症状		ざ瘡、丘疹	ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、接触皮膚炎、紅斑、酒さ様皮膚炎、適用部位浮腫
皮膚以外の症状		皮膚以外の感染症(上気道炎、リンパ節炎等) ^{注3)}	頭痛、頭重感

注1)刺激感は入浴時に増強することがある。通常、塗布後一過性に発現し、皮疹の改善とともに発現しなくなるが、ときに使用期間中持続することがある。高度の刺激感が持続する場合は、休薬もしくは中止すること。

注2)このような症状があらわれた場合には、適切な抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には、本剤の使用を中止すること。

注3)皮膚以外の感染症が発現し、遷延する場合には本剤の使用を中止すること。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの臨床試験では、小児 356 例中 220 例(61.8%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は疼痛 130 例(36.5%)、熱感 58 例(16.3%)、毛囊炎 30 例(8.4%)、そう痒感 28 例(7.9%)、伝染性膿痂疹 18 例(5.1%)であった。
(承認時：2003 年 7 月)

	プロトピック 軟膏 0.1%の 承認時迄の状況	プロトピック 軟膏 0.03%の 承認時迄の状況	プロトピック 軟膏 0.1%の 市販後の調査	合計
安全性解析対象症例数	1,230	356	5,383	6,969
副作用の発現症例数(%)	819(66.59)	220(61.80)	1,637(30.41)	2,676(38.40)
副作用の発現件数	1,230	337	2,125	3,692

添付文書上の記載	副作用等の種類 (MedDRA PT)	プロトピック 軟膏 0.1%の 承認時迄の状況	プロトピック 軟膏 0.03%の 承認時迄の状況	プロトピック 軟膏 0.1%の 市販後の調査	合計
熱感	適用部位刺激感(LLT:灼熱感)	203(16.50)	8(2.25)	82(1.52)	293(4.20)
	適用部位熱感	367(29.84)	51(14.33)	573(10.64)	991(14.22)
	ほてり	1(0.08)	0	0	1(0.01)
	潮紅	0	0	1(0.02)	1(0.01)
疼痛	適用部位刺激感(LLT:ヒリヒリ感)	38(3.09)	19(5.34)	97(1.80)	154(2.21)
	適用部位異常感覚	2(0.16)	0	0	2(0.03)
	適用部位知覚過敏	1(0.08)	0	0	1(0.01)
	適用部位知覚消失	2(0.16)	0	0	2(0.03)
	適用部位疼痛	252(20.49)	112(31.46)	673(12.50)	1,037(14.88)
そう痒感	適用部位そう痒感	117(9.51)	28(7.87)	182(3.38)	327(4.69)
細菌性感染症	せつ	6(0.49)	4(1.12)	1(0.02)	11(0.16)
	ブドウ球菌感染	1(0.08)	0	0	1(0.01)
	感染性表皮嚢胞	1(0.08)	0	3(0.06)	4(0.06)
	眼瞼炎	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	細菌感染	1(0.08)	0	1(0.02)	2(0.03)
	丹毒	1(0.08)	0	0	1(0.01)
	爪囲炎	1(0.08)	0	2(0.04)	3(0.04)
	膿痂疹	5(0.41)	18(5.06)	15(0.28)	38(0.55)
	膿痂疹性湿疹	4(0.33)	4(1.12)	3(0.06)	11(0.16)
	膿疱性皮疹	1(0.08)	1(0.28)	1(0.02)	3(0.04)
	麦粒腫	3(0.24)	2(0.56)	0	5(0.07)
	皮下組織膿瘍	1(0.08)	0	0	1(0.01)
	皮膚感染	0	1(0.28)	5(0.09)	6(0.09)
	蜂巣炎	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	毛包炎	77(6.26)	30(8.43)	71(1.32)	178(2.55)
	皮膚びらん	0	1(0.28)	0	1(0.01)
ウイルス性感染症	カポジ水痘様発疹	26(2.11)	10(2.81)	65(1.21)	101(1.45)
	ヒトとの接触を介する感染症の伝播	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	陰部ヘルペス	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	眼部単純ヘルペス	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	口腔ヘルペス	0	0	17(0.32)	17(0.24)
	水痘	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	帯状疱疹	2(0.16)	2(0.56)	7(0.13)	11(0.16)
	単純ヘルペス	19(1.54)	9(2.53)	62(1.15)	90(1.29)
	伝染性軟属腫	2(0.16)	10(2.81)	2(0.04)	14(0.20)
	皮膚乳頭腫	3(0.24)	3(0.84)	5(0.09)	11(0.16)
小水疱性皮疹	0	0	1(0.02)	1(0.01)	

添付文書上の記載	副作用等の種類 (MedDRA PT)	プロトピック 軟膏 0.1%の 承認時迄の状 況	プロトピック 軟膏 0.03%の 承認時迄の状 況	プロトピック 軟膏 0.1%の 市販後の調査	合計
真菌性感染症	体部白癬	0	0	2(0.04)	2(0.03)
	頭部白癬	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	白色癬	6(0.49)	0	4(0.07)	10(0.14)
	皮膚カンジダ	1(0.08)	0	0	1(0.01)
ざ瘡	ざ瘡	48(3.90)	16(4.49)	111(2.06)	175(2.51)
	膿疱性ざ瘡	0	1(0.28)	7(0.13)	8(0.11)
ざ瘡様皮疹	ざ瘡様皮膚炎	3(0.24)	0	14(0.26)	17(0.24)
丘疹	丘疹	0	1(0.28)	2(0.04)	3(0.04)
	適用部位丘疹	4(0.33)	0	0	4(0.06)
皮膚乾燥	適用部位乾燥	5(0.41)	0	3(0.06)	8(0.11)
	皮膚乾燥	0	0	6(0.11)	6(0.09)
接触性皮膚炎	接触性皮膚炎	3(0.24)	0	20(0.37)	23(0.33)
紅斑	適用部位紅斑	0	0	12(0.22)	12(0.17)
皮膚以外の感染症	リンパ節炎	1(0.08)	0	0	1(0.01)
	細菌性リンパ節炎	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	上気道の炎症	2(0.16)	0	0	2(0.03)
	鼻咽頭炎	0	1(0.28)	1(0.02)	2(0.03)
頭痛	頭痛(LLT：頭痛)	4(0.33)	0	0	4(0.06)
頭重感	頭痛(LLT：頭重感)	1(0.08)	0	0	1(0.01)
	ダニ症	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	インフルエンザ	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	甲状舌管嚢胞感染	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	心内膜炎	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	アトピー性皮膚炎	0	0	2(0.04)	2(0.03)
	アレルギー性結膜炎	0	1(0.28)	0	1(0.01)
	悪心	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	眼の異常感	1(0.08)	0	0	1(0.01)
	眼刺激	1(0.08)	0	1(0.02)	2(0.03)
	眼充血	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	眼痛	1(0.08)	0	0	1(0.01)
	光線性皮膚症	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	蒼白	1(0.08)	0	0	1(0.01)
	多汗症	2(0.16)	0	0	2(0.03)
	中毒性皮疹	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	爪甲離床症	1(0.08)	0	0	1(0.01)
	適用部位腫脹	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	適用部位蒼白	1(0.08)	0	0	1(0.01)
	点状角膜炎	0	1(0.28)	0	1(0.01)
	疲労	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	皮膚剥脱	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	便秘	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	毛細血管拡張症	1(0.08)	0	0	1(0.01)
	流涙増加	0	0	1(0.02)	1(0.01)

添付文書上の記載	副作用等の種類 (MedDRA PT)	プロトピック 軟膏 0.1%の 承認時迄の状況	プロトピック 軟膏 0.03%の 承認時迄の状況	プロトピック 軟膏 0.1%の 市販後の調査	合計
	蕁麻疹	0	0	2(0.04)	2(0.03)
	アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加	0	1(0.28)	3(0.06)	4(0.06)
	ヘモグロビン増加	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	リンパ球数減少	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	γ-グルタミルトランスフ フェラーゼ増加	1(0.08)	0	2(0.04)	3(0.04)
	肝機能異常	0	0	6(0.11)	6(0.09)
	肝酵素上昇	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	血小板数減少	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	血小板数増加	0	0	2(0.04)	2(0.03)
	血中アルカリホスファタ ーゼ減少	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	血中アルカリホスファタ ーゼ増加	0	0	2(0.04)	2(0.03)
	血中カリウム増加	0	0	2(0.04)	2(0.03)
	血中カルシウム増加	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	血中クレアチニン減少	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	血中クレアチニン増加	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	血中ビリルビン増加	1(0.08)	0	2(0.04)	3(0.04)
	血中マグネシウム減少	2(0.16)	0	0	2(0.03)
	血中マグネシウム増加	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	2(0.04)	2(0.03)
	血中尿酸増加	0	0	4(0.07)	4(0.06)
	好酸球数増加	0	1(0.28)	1(0.02)	2(0.03)
	赤血球数増加	0	0	1(0.02)	1(0.01)
	尿中蛋白陽性	0	0	2(0.04)	2(0.03)
	白血球数減少	0	0	3(0.06)	3(0.04)
	白血球数増加	2(0.16)	1(0.28)	6(0.11)	9(0.13)

プロトピック軟膏 0.1%の再審査期間：1999年6月16日～2009年6月15日

MedDRA PT：ICH 国際医療用語集 基本語

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

<参考>移植領域におけるデータ（外国人データ）^{36),37)}

外国での移植領域における経口剤投与にて、意図した投与量の30倍まで投与した例では無症状以外に腎機能検査値（BUN、クレアチニン）上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等の症状がみられた。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤使用時の注意

- 14.1.1 皮膚以外の部位（粘膜等）及び外陰部には使用しないこと。また、眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。万一、眼に入った場合には刺激感を認めることがあるので直ちに水で洗い流すこと。また、洗い流した後にも刺激感が持続する場合は、医療機関を受診し治療を受けるよう指導すること。

（解説）

本剤が粘膜等の皮膚以外の部位や外陰部に使用された経験はなく、誤って使用された場合に刺激感を生じる可能性が否定できないため記載した。なお、ウサギの結膜嚢内に0.1%あるいは0.5%タクロリムス軟膏を投与し、眼粘膜に対する刺激性を評価した結果、眼粘膜刺激性はないものと考えられた（「IX.非臨床試験に関する項目 2.毒性試験 (6)局所刺激性試験」の項参照）。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 アルビノ無毛マウスに40週間にわたりUVA及びUVBを照射し、その後12週間無処置期間を設けて観察すると試験動物のすべてに皮膚腫瘍が発生するが、この試験系において紫外線照射と並行して本剤を塗布すると皮膚腫瘍の発生時期が早まることが示されている。
[2.6、8.3、10.1参照]
- 15.2.2 マウス塗布がん原性試験で高い血中濃度の持続に基づいたリンパ腫の増加が認められた。
[1.2参照]
- 15.2.3 ラット(1.0~3.0mg/kg、皮下投与)で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた。

（解説）

- 15.2.1 40週間にわたりUVA及びUVBを照射し、その後12週間無処置期間を設けて観察するとすべての試験動物に皮膚腫瘍が発生するアルビノ無毛マウスの試験系において、0.03~1%タクロリムス軟膏の塗布が紫外線曝露による皮膚腫瘍の発生時期に影響を与えるか否かを検討したところ、紫外線照射と並行して本剤を塗布すると皮膚腫瘍の発生時期が早まることが示された³⁸⁾（「IX.非臨床試験に関する項目 2.毒性試験 (7)その他の特殊毒性3」の項参照）。

本試験系は紫外線照射単独ですべてのマウスに皮膚腫瘍を発生させる極めて高感度のものであり、臨床的意義は必ずしも明確ではない。しかし、紫外線曝露は皮膚腫瘍のリスクファクターであるため、実験結果とともに「禁忌」「併用禁忌」の項に「PUVA療法等の紫外線療法を実施中の患者」を記載した。

- 15.2.2 マウスの全体表面積の40%相当部位にタクロリムス軟膏0.03%、0.1%を2年間塗布しがん原性を検討した実験において、皮膚のがん性は示されなかったが、0.1%群で高い血中濃度の持続に基づく内臓のリンパ腫の増加が認められた⁷⁾（「IX.非臨床試験に関する項目 2.毒性試験 (4)がん原性試験」）。

本剤の適正使用のもとでは、全身の免疫抑制が発現するほど高い血中濃度が持続する可能性はほとんどないと考えられるが、動物実験の結果から注意喚起した。

- 15.2.3 ラットにタクロリムス1.0~3.0mg/kg/日を2週間、高い血中濃度を示す皮下投与した試験系において雄性生殖能を検討したところ、用量依存的に精巣上部尾部の精子数の減少及び精子活性の低下がみられ、3mg/kg/日投与群で着床数及び着床率の低下傾向が認められたことから、記載した³⁹⁾（「IX.非臨床試験に関する項目 2.毒性試験 (5)生殖発生毒性試験4」）。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

ラット背部皮膚に 0.3% タクロリムス軟膏 200mg を 1 日 1 回、21 日間連続塗布して皮膚萎縮作用の有無を検討したところ、タクロリムス軟膏は皮膚萎縮作用を示さなかった⁴⁰⁾。

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の毒性を示さなかった⁴¹⁾。

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、消化器系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、ラット小腸水分貯留亢進が認められた⁴¹⁾。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラットの刈毛した体表 10% 相当の健常及び擦過傷背部皮膚に 0.3%、1% タクロリムス軟膏 8g/kg を 24 時間密封塗布して 15 日後に剖検した。死亡例はなく一般状態、皮膚症状及び臓器の肉眼的観察にも異常は観察されず、経皮致死量はタクロリムスとして 80mg/kg 以上であった。なお、1% 軟膏群(健常皮膚の雌)に軽度な体重増加抑制が認められた⁴²⁾。

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びブタの刈毛した背部皮膚にタクロリムス軟膏を連日投与し毒性を検討した。

	動物種	投与経路（投与期間）	軟膏濃度（軟膏塗布量）	無毒性量
試験 1 ⁴³⁾	ラット	経皮(4 週間、6 時間/日) 非密封法	0、0.1、0.3、1% 体表の 10% (2g/kg/日)	0.1% 2mg/kg/日 ^{注)}
試験 2 ⁴⁴⁾	ブタ	経皮(13 週間、12 時間×2 回/日) 非密封法	0、0.1、0.3、1、3% 体表の 40% (2 μ L/cm ² ×2 回/日)	0.3% 1.7mg/kg/日 ^{注)}
試験 3 ⁴⁵⁾	ラット	経皮(26 週間、6 時間/日) 非密封法	0、0.03、0.1、0.3、0.5% 体表の 10% (2g/kg/日)	0.03% 0.6mg/kg/日 ^{注)}
試験 4 ⁴⁶⁾	ブタ	経皮(離乳期より 52 週間、2 回/日) 非密封法	0、0.03、0.1、0.3、1、3% 体表の 40% (2 μ L/cm ² ×2 回/日)	雄 3.0% 15.25mg/kg/日 ^{注)} 雌 1.0% 4.95mg/kg/日 ^{注)}

注) タクロリムス量

- ・試験 1：4 週間塗布したラットにおいて、すべての群の軟膏塗布部位は肉眼的観察で正常状態であった。全身性毒性所見は主に 1% 軟膏群で認められ、それらは体重増加抑制、BUN の上昇、脾臓ランゲルハンス島細胞の空胞化等であった。0.3% 軟膏群では 1 例に脾臓ランゲルハンス島細胞の空胞化がみられた。なお、1% 軟膏を擦過傷皮膚に塗布した全身性毒性所見は健常皮膚のそれに比べ特記すべき差はなかった。
- ・試験 2：13 週間塗布したブタにおいて、軟膏基剤を含む軟膏群の塗布部位に丘疹がみられた。全身性毒性所見としては 1% 以上の軟膏群に尿中カリウム量の増加が認められた。
- ・試験 3：26 週間塗布したラットにおいて、すべての群の軟膏塗布部位は肉眼的観察で正常状態であった。全身性毒性所見は主に 0.3%、0.5% 軟膏群で脾臓や腎臓等にみられ、これらの所見は 0.1% 軟膏群でも少数例にみられた。
- ・試験 4：離乳期から 52 週間塗布したブタにおいて、軟膏基剤群を含む軟膏群の塗布部位に発症と回復を繰り返す丘疹及び変色がみられた。全身性毒性所見としては 3.0% 軟膏群の雌に軽度な体重増加抑制が認められた。本試験系においてタクロリムス軟膏は幼若期における免疫系の発達に悪影響を及ぼさなかった。

(3) 遺伝毒性試験⁴⁷⁾

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

(4) がん原性試験

0.03～3%タクロリムス軟膏 100 μ L をマウスの体表の 40%相当部位に 1 日 1 回、2 年間非密封塗布した。0.3%以上の軟膏群でタクロリムスの全身毒性による途中死亡例が多発したことから、sham、軟膏基剤、0.03%及び 0.1%軟膏群でがん原性を評価したところ、皮膚に対して発がん性を示さなかった。なお、皮膚以外に対しては高い血中濃度を示した 0.1%軟膏群でリンパ腫の増加が認められた⁷⁾(承認条件として実施した追加試験結果については「V.治療に関する項目 5.臨床成績 (6)治療的使用 2)」の項参照)。

また、市販後にマウス皮膚二段階発がん性試験法を用い、プロトピック軟膏、プロトピック軟膏基剤のマウス皮膚腫瘍発生に対する影響を検索した。その結果、プロトピック軟膏は 0.03%及び 0.1%の濃度で DMBA 及び TPA による二段階皮膚発がんを用量依存的に抑制することが示された。なお、プロトピック軟膏基剤は擬処置と差異はなく、皮膚発がん発生への影響はみられなかった⁴⁸⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験³⁵⁾

ラット (0.32～3.2mg/kg、経口投与) で、母動物に分娩不全及び出生児に生存率の低下、発育抑制等が高用量群で認められた。

2) 器官形成期投与試験³⁵⁾

ラット (0.32～3.2mg/kg、経口投与) では母動物及び胎児に体重増加量の抑制が高用量群に、また、ウサギ (0.1～1.0mg/kg、経口投与) では母動物に体重増加量の抑制あるいは体重減少がすべての群で、流産が中用量以上の群で、及び胎児に形態異常児数の増加が高用量群で認められた。

3) 周産期及び授乳期投与試験³⁵⁾

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

4) 精子形成及び精子運動能に及ぼす影響³⁹⁾

ラット (1.0～3.0mg/kg、皮下投与) で精子数の減少及び精子運動能の低下が、またラット (3mg/kg、皮下投与) では繁殖能の軽度低下が認められた。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性

① 皮膚一次刺激性試験⁴⁹⁾

ウサギ皮膚 (除毛背部) へ 0.5%、1%タクロリムス軟膏 0.5g/25cm² を 24 時間密封塗布したところ、刺激性所見は認められなかった。

② 皮膚累積刺激性試験⁵⁰⁾

ウサギ皮膚 (刈毛腰背部) へ 0.1～0.5%タクロリムス軟膏 0.5g/25cm² を 1 日 6 時間、4 週間非密封塗布したところ、塗布開始 3～4 日後から軟膏基剤を含めたすべての軟膏群に軽度あるいは明らかな紅斑及び浮腫が認められたが、これらの症状は投与回数を増加しても悪化することはなく、刺激性としては弱いものと判断された。

③ 皮膚累積刺激性 (回復性) 試験⁵¹⁾

ウサギ皮膚 (刈毛背部) に 0.1%タクロリムス軟膏 0.5g/25cm² を 1 日 6 時間、4 週間非密封塗布し、その後休薬したところ、休薬後経日的に刺激性症状は改善し 10 日後には完全に回復した。

④ 眼粘膜刺激試験⁵²⁾

ウサギ結膜囊内へ 0.1%、0.5%タクロリムス軟膏 0.1g を単回投与したところ、刺激性所見は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 皮膚感作性⁵³⁾、皮膚光感作性試験⁵⁴⁾

0.1%、0.3%タクロリムス軟膏はモルモットにおいて皮膚感作性、皮膚光感作性を示さなかった。

2) 光毒性試験⁵⁵⁾

0.03~3%タクロリムス軟膏はマウスにおいて光毒性を示さなかった。

3) 光遺伝毒性試験^{56), 57)}

タクロリムスは光化学物質突然変異試験及び光化学物質染色体異常試験いずれにおいても光遺伝毒性を示さなかった。

4) 塗布光がん原性試験³⁸⁾

紫外線を40週間曝露するとほぼすべての動物に皮膚腫瘍がみられるアルビノ無毛マウスの試験系により、0.03~1%タクロリムス軟膏の塗布が紫外線による皮膚腫瘍の発生時期に影響を与えるか検討した。軟膏基剤群と比べたとき、雌雄合算の解析では1%軟膏群のみ有意な皮膚腫瘍発生時期の短縮を示した。なお、発生時期には性差が認められ、雄は0.1~1.0%軟膏群で有意に短縮したが、雌は1%軟膏群でも有意な短縮は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：プロトピック軟膏 0.03%小児用
劇薬、処方箋医薬品^{注)}

有効成分：タクロリムス水和物 劇薬

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：プロトピック軟膏を使用される方へ

プロトピック軟膏 0.03%小児用 小児患者・保護者のみなさまへ（小児用）

<https://www.maruho.co.jp/medical/protopic/patient-tool/>

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：プロトピック軟膏 0.1%、プログラフカプセル 0.5mg・1mg・5mg、プログラフ注射液 2mg・5mg、プログラフ顆粒 0.2mg・1mg、タリムス点眼液 0.1%、グラセプターカプセル 0.5mg・1mg・5mg

同 効 薬：ベタメタゾン吉草酸エステル、アルクロメタゾンプロピオン酸エステル等

7. 国際誕生年月日

1993年4月2日（国内開発）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2003年7月17日	21500AMZ00458	2003年12月12日	2003年12月12日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

2003年7月17日～2013年7月16日（10年）

12. 投薬期間制限に関する情報

「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」（厚生労働省告示第107号：平成18年3月6日付）とその一部改正（厚生労働省告示第97号：平成20年3月19日付）により「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
2699709M2024	2699709M2024	115695903	620000444

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験 [G3052913]
- 2) 川島 眞 他：臨床医薬 1995; 11(5) : 953-960 [G3050887]
- 3) 大槻マミ太郎ら：臨床医薬 2003; 19(6) : 569-595 [G3051532]
- 4) 川島 眞ら：臨床医薬 2003; 19(6) : 597-636 [G3051533]
- 5) 社内資料：長期観察試験（2003年7月17日承認、申請資料概要ト.1.2）
- 6) 社内報告書 [G3052892]
- 7) 社内報告書 [G3050004]
- 8) Sakuma, S. et al. : Int. Immunopharmacol. 2001; 1(6), 1219-1226 [G3051182] (PMID : 11407316)
- 9) de Paulis, A. et al. : J. Invest. Dermatol. 1992; 99(6) : 723-728 [G3050859] (PMID : 1281861)
- 10) Cohan, V. L. et al. : Am. Rev. Respir. Dis. 1989; 140(4), 951-954 [G3052157] (PMID : 2478059)
- 11) 社内報告書：ヒト好酸球・薬理作用 (*in vitro*) [G3050010]
- 12) Panhans-Groß, A. et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 107(2), 345-352 [G3051133] (PMID : 11174203)
- 13) 藤井康友ら：基礎と臨床 1997; 31(8) : 2693-2700 [G3050947]
- 14) Hiroi, J. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1998; 76(2) : 175-183 [G3050968] (PMID : 9541280)
- 15) 仙石隆則ら：日本薬理学雑誌 1998; 112(3) : 221-232 [G3050988]
- 16) Katayama, I. et al. : Int. Arch. Allergy Immunol. 1996; 109(4), 390-397 [G3050944] (PMID : 8634525)
- 17) Meingassner, J. G. et al. : Int. Arch. Allergy Immunol. 1992; 99(2-4) : 486-489 [G3050863]
- 18) 社内報告書 [G3050006]
- 19) 社内報告書 [G3050007]
- 20) 社内報告書 [G3050008]
- 21) 社内報告書 [G3050009]
- 22) 社内報告書：小児アトピー性皮膚炎患者・薬物動態（2003年7月17日承認、申請資料概要へ.1.1）(4)
[G3050002]
- 23) Kawamura, A. et al. : 薬物動態 1999; 14(1) : 11-15 [G3051012]
- 24) 社内報告書 [G3050013]
- 25) Iwasaki, K. et al. : 薬物動態 1999; 14(1) : 1-10 [G3051011]
- 26) Zheng, S et al. : Br J Clin Pharmacol. 2013; 76 (6) : 988-996 [G3052995] (PMID : 23528073)
- 27) Jain, A. et al. : Transplantation 1997; 64(4) : 559-565 [G3052159] (PMID : 9293865)
- 28) Venkataramanan, R. et al. : Transplantation Proc. 1990; 22(1) Suppl.1 : 52-56 [G3052160] (PMID : 1689899)
- 29) Iwasaki, K. et al. : Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. 1996; 94(3) : 251-257 [G3052158] (PMID : 9029671)
- 30) 社内報告書 [G3050014]
- 31) Christians, U. et al. : Transplantation Proc. 1991; 23(6) : 2741-2744 [G3052161] (PMID : 1721262)
- 32) Shiraga, T. et al. : Biochem. Pharmacol. 1994; 47(4) : 727-735 [G3052162] (PMID : 7510480)
- 33) 岩崎 一秀：今日の移植 1999; 12(1) : 11-18 [G3052163]
- 34) Oda, K. et al. : Biopharm. Drug Dispos, 2014; 35(3) : 135-144 [G3052854] (PMID : 24822242)
- 35) Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 1992; 26(3) : 969-981 [G3052166]
- 36) Curran, C. F. et al. : Transplantation 1996; 62(9) : 1376-1377 [G3052164] (PMID : 8932293)
- 37) Mrvos, R. et al. : J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997; 35(4) : 395-399 [G3052165] (PMID : 9204100)
- 38) 社内報告書 [G3050027]
- 39) Hisatomi, A. et al. : Toxicology 1996; 109(2-3) : 75-83 [G3052167] (PMID : 8658548)
- 40) Hisatomi, A. et al. : J. Toxicol. Pathol. 1997, 10(2) : 97-102 [G3050993]
- 41) 社内報告書 [G3052171]
- 42) 社内報告書 [G3050015]
- 43) 社内報告書 [G3050016]
- 44) 社内報告書 [G3050017]
- 45) 社内報告書 [G3050018]
- 46) 社内報告書 [G3050003]
- 47) Hirai, O. et al. : 基礎と臨床 1992, 26(3) : 989-1001 [G3052168]
- 48) 社内報告書 [G3052172]
- 49) 社内報告書 [G3050019]
- 50) 社内報告書 [G3050020]
- 51) 社内報告書 [G3050021]
- 52) 社内報告書 [G3050022]

- 53)社内報告書 [G3050023]
- 54)社内報告書 [G3050024]
- 55)社内報告書 [G3050026]
- 56)社内報告書 [G3052173]
- 57)社内報告書 [G3052174]

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

プロトピック軟膏 0.03%は、アトピー性皮膚炎を効能・効果として 2014 年 11 月時点で世界 75 カ国以上で承認又は販売されている。

なお、プロトピック軟膏 0.1%^{注)}も、アトピー性皮膚炎を効能・効果として 1999 年に本邦で承認されて以来、2014 年 11 月時点で世界 75 カ国以上で承認又は販売されている。

注)0.1%軟膏は成人にのみ承認されている。

本邦における効能・効果及び用法・用量は以下のとおりである。

効能・効果

アトピー性皮膚炎

用法・用量

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。

外国における主な発売状況等

国名	販売名	発売会社	発売年月	剤形	含量	効能・効果 ^{注2)}
アメリカ	Protopic	LEO PHARMA ^{注1)}	2001 年 2 月	軟膏	0.03% 0.1%	PROTOPIC Ointment, both 0.03% and 0.1% for adults, and only 0.03% for children aged 2 to 15 years, is indicated as <i>second-line therapy</i> for the short-term and non-continuous chronic treatment of moderate to severe atopic dermatitis in non-immunocompromised adults and children who have failed to respond adequately to other topical prescription treatments for atopic dermatitis, or when those treatments are not advisable.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/050777s018lbl.pdf

(2020/09/14 現在)

注 1) 2016 年 4 月に LEO PHARMA 社に譲渡。

注 2) 0.03%軟膏は国内では小児にのみ承認されている。

国名	販売名	発売会社	発売年月	剤形	含量	効能・効果 ^{注2)}
イギリス	Protopic	Leo Laboratories Ltd. ^{注1)}	2002 年 4 月	軟膏	0.03% 0.1%	Protopic 0.03% ointment is indicated in adults, adolescents and children from the age of 2 years. Flare treatment <i>Adults and adolescents (16 years of age and above)</i> Treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adults who are not adequately responsive to or are intolerant of conventional therapies such as topical corticosteroids. <i>Children (2 years of age and above)</i> Treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children who failed to respond adequately to conventional therapies such as topical corticosteroids. Maintenance treatment Treatment of moderate to severe atopic dermatitis for the prevention of flares and the prolongation of flare-free intervals in patients experiencing a high frequency of disease exacerbations (i.e. occurring 4 or more times

					<p>per year) who have had an initial response to a maximum of 6 weeks treatment of twice daily tacrolimus ointment (lesions cleared, almost cleared or mildly affected).</p> <p>Protopic 0.1% ointment is indicated in adults and adolescents (16 years of age and above).</p> <p><u>Flare treatment</u> <i>Adults and adolescents (16 years of age and above)</i></p> <p>Treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adults who are not adequately responsive to or are intolerant of conventional therapies such as topical corticosteroids.</p> <p><u>Maintenance treatment</u> Treatment of moderate to severe atopic dermatitis for the prevention of flares and the prolongation of flare-free intervals in patients experiencing a high frequency of disease exacerbations (i.e. occurring 4 or more times per year) who have had an initial response to a maximum of 6 weeks treatment of twice daily tacrolimus ointment (lesions cleared, almost cleared or mildly affected).</p>
--	--	--	--	--	--

(0.03%) <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1612/smhc>

(0.1%) <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1608/smhc>

(2020/09/14 現在)

注 1) 2016 年 4 月に Leo Laboratories Ltd. に譲渡。

注 2) 0.03% 軟膏は国内では小児にのみ承認されている。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。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³⁵⁾。ヒト（経口投与）で胎盤を通過することが報告されている²⁶⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで母乳中へ移行する可能性がある²⁷⁾。

出典	分類
FDA の分類： Pregnancy Category	C(2011年11月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C(2018年6月)

参考：分類の概要

FDA の分類：Pregnancy Category

FDA：Pregnancy Category

C：Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/050777s018lbl.pdf

(2020/08/11 現在)

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

C：Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>

(2020/08/11 現在)

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC と異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

(0.03%)

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児には使用しないこと。2歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない。[2.4 参照]

(0.1%)^{注)}

9.7 小児等

9.7.1 2歳未満の幼児等

使用しないこと。低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。[2.4 参照]

9.7.2 2歳以上の小児等

より低濃度の小児用製剤を使用し、本剤は使用しないこと。血中濃度の上昇により副作用が発現する可能性がある。[2.4 参照]

注)0.1%軟膏は成人にのみ承認されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2011年11月)	<p>Pediatric Use PROTOPIC Ointment is not indicated for children less than 2 years of age.</p> <p>Only the lower concentration, 0.03% of PROTOPIC Ointment is recommended for use as a <i>second-line therapy</i> for short-term and non-continuous chronic treatment of moderate to severe atopic dermatitis in non-immunocompromised children 2 to 15 years of age who have failed to respond adequately to other topical prescription treatments for atopic dermatitis, or when those treatments are not advisable.</p> <p>The long-term safety and effects of PROTOPIC Ointment on the developing immune system are unknown (see boxed WARNING, WARNINGS and INDICATIONS and USAGE).</p>

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/050777s018lbl.pdf

(2020/09/14 現在)

出典	記載内容
英国の SPC (2020年8月)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u></p> <p>Flare treatment</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>Children (2 years of age and above) should use the lower strength Protopic 0.03% ointment. Treatment should be started twice a day for up to three weeks. Afterwards the frequency of application should be reduced to once a day until clearance of the lesion.</p> <p>Protopic ointment should not be used in children aged below 2 years until further data are available.</p> <p><u>Maintenance treatment</u></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>Children (2 years of age and above) should use the lower strength Protopic 0.03% ointment. Protopic ointment should be applied once a day twice weekly (e.g. Monday and Thursday) to areas commonly affected by atopic dermatitis to prevent progression to flares. Between applications there should be 2–3 days without Protopic treatment.</p> <p>The review of the child`s condition after 12 months treatment should include suspension of treatment to assess the need to continue this regimen and to evaluate the course of the disease.</p> <p>Protopic ointment should not be used in children aged below 2 years until further data are available.</p>

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/1612/smpe>

(2020/09/14 現在)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当しない