

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

<p>アトピー性皮膚炎治療剤 タクロリムス水和物 軟膏</p> <p>プロトピック®軟膏 0.1% Protopic®Ointment</p>

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……………1.02mg (タクロリムスとして1mg)
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：1999年6月16日 薬価基準収載年月日：1999年11月19日 販売開始年月日：1999年11月24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	19
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移	19
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	20
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	21
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 吸収	21
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 分布	21
6. RMP の概要	2	6. 代謝	23
II. 名称に関する項目	3	7. 排泄	23
1. 販売名	3	8. トランスポーターに関する情報	23
2. 一般名	3	9. 透析等による除去率	24
3. 構造式又は示性式	3	10. 特定の背景を有する患者	24
4. 分子式及び分子量	3	11. その他	24
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	25
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 警告内容とその理由	25
III. 有効成分に関する項目	4	2. 禁忌内容とその理由	25
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	26
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	26
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	26
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	27
1. 剤形	5	7. 相互作用	29
2. 製剤の組成	5	8. 副作用	29
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	32
4. 力価	5	10. 過量投与	32
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	11. 適用上の注意	33
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	12. その他の注意	33
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	34
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	1. 薬理試験	34
9. 溶出性	7	2. 毒性試験	34
10. 容器・包装	7	X. 管理的事項に関する項目	37
11. 別途提供される資材類	7	1. 規制区分	37
12. その他	7	2. 有効期間	37
V. 治療に関する項目	8	3. 包装状態での貯法	37
1. 効能又は効果	8	4. 取扱い上の注意	37
2. 効能又は効果に関連する注意	8	5. 患者向け資材	37
3. 用法及び用量	8	6. 同一成分・同効薬	37
4. 用法及び用量に関連する注意	8	7. 国際誕生年月日	37
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	37
VI. 薬効薬理に関する項目	16	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	37
1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	16	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	37
2. 薬理作用	16		

11.再審査期間	37
12.投薬期間制限に関する情報	38
13.各種コード	38
14.保険給付上の注意	38
XI. 文献	39
1. 引用文献	39
2. その他の参考文献	40
XII. 参考資料	41
1. 主な外国での発売状況	41
2. 海外における臨床支援情報	41
XIII. 備考	45
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	45
2. その他の関連資料	45

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、膝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。

タクロリムスがも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。使用成績調査1件、特定使用成績調査4件及び製造販売後臨床試験1件を実施し、再審査申請を行った結果、2010年10月薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

なお、小児のアトピー性皮膚炎に対しては、2003年7月にプロトピック軟膏0.03%小児用が承認されている。

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)顔面・頸部のアトピー性皮膚炎に対して、mediumクラスのステロイド外用剤と比較して効果発現が早く、有意に高い改善効果を示した。（「V.5.(4)1)有効性検証試験」の項参照）
- 2)躯幹・四肢のアトピー性皮膚炎に対して、strongクラスのステロイド外用剤と同等の治療効果を示した。（「V.5.(4)1)有効性検証試験」の項参照）
- 3)アトピー性皮膚炎患者において、QOLの改善が認められた。（「V.5.(4)2)安全性試験」、「V.5.(6)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」の項参照）

[安全性]

- 1)ステロイド皮膚症（皮膚萎縮、毛細血管拡張等）に類似した皮膚障害作用を引き起こさなかった。
（「V.5.(6)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」の項参照）
- 2)顔面・頸部のアトピー性皮膚炎に対しても、長期使用（7週）が可能であった。（「V.5.(4)2)安全性試験」の項参照）
- 3)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）
- 4)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（熱感、ヒリヒリ感、そう痒感等）である。（「VIII.8.(2)その他の副作用」の項参照）本剤による皮膚刺激感は、通常、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。また、ほとんどが軽度～中等度の刺激感である。（「V.5.(4)2)安全性試験」の項参照）
- 5)承認時までの臨床試験では、成人1,230例中819例(66.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用には熱感545例(44.3%)、疼痛290例(23.6%)、そう痒感117例(9.5%)、毛嚢炎77例(6.3%)、ざ瘡48例(3.9%)、カポジ水痘様発疹症26例(2.1%)、単純疱疹19例(1.5%)であった。市販後の調査では、5,383例中1,637例(30.4%)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750例(13.9%)、熱感637例(11.8%)、そう痒感182例(3.4%)、ざ瘡118例(2.2%)、毛嚢炎71例(1.3%)、カポジ水痘様発疹症65例(1.2%)、単純疱疹62例(1.2%)であった。（「VIII.8.(2)その他の副作用」の項参照）

（再審査結果通知：2010年10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

該当しない

(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 0.1%

(2)洋名

Protopic Ointment

(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)

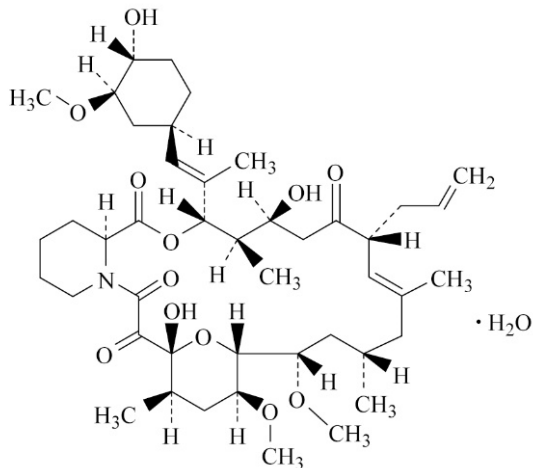
(2)洋名(命名法)

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： $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$

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 $[\alpha]_{25 D}$: -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°C		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°C/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°C		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°C/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」（呈色反応、赤外吸収スペクトル測定法）の確認試験法による

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 1.02mg (タクロリムスとして 1mg) 含有

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

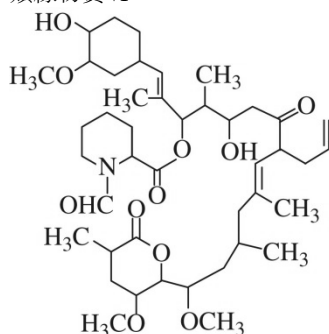
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

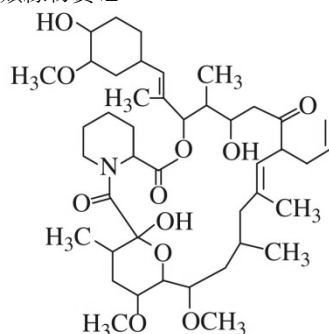
熱により生成する可能性のある分解物：類縁物質IX、XI、XV

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

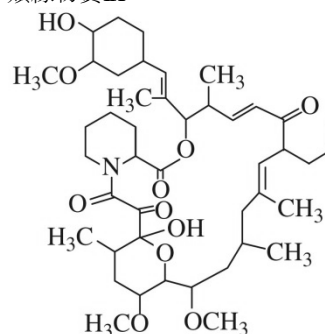
類縁物質VI



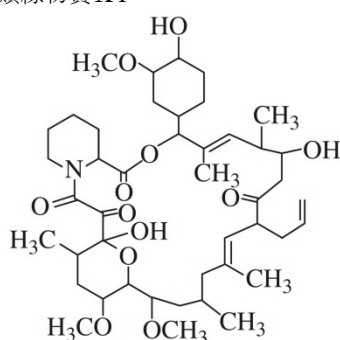
類縁物質VIII



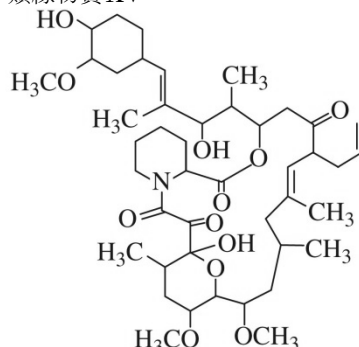
類縁物質IX



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	外観が黄味を帯び、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/94%RH (暗所)	無色ガラスビーカー (開放)	3 カ月	稠度のわずかな低下を認めた 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)

本剤の臨床試験成績は2年が最長であり²⁾、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、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。

(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。使用開始初期には1日2回塗布の症例が多く、また改善率も1日1回塗布の症例に比べ高い傾向がみられるが、4週を超える頃から1日1回塗布の症例が増え、改善率も1日1回と1日2回でほとんど差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)

長期観察試験³⁾において、1回塗布量を最大10gまでと制限して実施したところ、3日後に血中濃度が10ng/mLを超える症例が4例みられ、これらの症例はいずれも1日量が10g以上の症例であった。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っているが、移植領域でみられるような全身副作用が発現する可能性を考慮し、1回塗布量を5gまでと制限することとした。

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 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。

7.2 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。

7.3 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 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。なお、本剤の臨床試験結果から有効性は2週間で十分評価し得ること^{4),5)}から、本剤を中止すべき時期として、2週間以内と具体的に期間を示した。

7.2 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。したがって、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性がなくなった場合は速やかに塗布を中止すること。

7.3 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Ⅰ相試験 (皮膚安全性試験)	単回塗布	健康成人男子	上背部、 0.1%、0.3%、1%、2%、軟膏基剤 30mg/2cm ²
	反復塗布	健康成人男子	左前腕屈側部、2%、軟膏基剤 30mg/4×4cm、 2回/日、1週間
前期第Ⅱ相試験	パイロット試験	アトピー性皮膚炎患者	全身左右比較、 0.1%、0.3%、1%、軟膏基剤 2~3回/日、4~6週間
	前期第Ⅱ相試験	アトピー性皮膚炎患者	全身(被髪頭部、手足、陰股部を除く)、左右比較、 0.03%、0.1%、0.3%、軟膏基剤群、2回/日、急性型：1週間、慢性型：3週間
後期第Ⅱ相試験	濃度設定試験(その1)	急性型病変 アトピー性皮膚炎患者、 中等度以上	顔面・頸部、 0.03%、0.1%、0.3%、 2回/日、1週間
		慢性型病変 アトピー性皮膚炎患者、 中等度以上	躯幹・四肢、 0.1%、0.3%、0.5%、 2回/日、3週間
	濃度設定試験(その2)	慢性型病変 アトピー性皮膚炎患者、 中等度以上	躯幹・四肢、 0.03%、0.1%、軟膏基剤群 2回/日、3週間
	広範囲塗布安全性試験	単回塗布 アトピー性皮膚炎患者、 中等度以上 (急性型病変含)	全身、0.1%、0.3%、 1.25~10g/回
		反復塗布 アトピー性皮膚炎患者、 中等度以上 (急性型病変含)	全身、0.1%、 5~10g/回、2回/日、 1週間
第Ⅲ相試験	比較試験(顔面・頸部) プロピオン酸アルクロ メタゾン軟膏との比較	アトピー性皮膚炎患者、 中等度以上	0.1%、2回/日、1週間
	比較試験(躯幹・四肢) 吉草酸ベタメタゾン軟 膏との比較	アトピー性皮膚炎患者、 中等度以上	0.1%、最大5g/回、 2回/日、3週間
	長期観察試験 (全身)	アトピー性皮膚炎患者、 中等度以上	0.1%、最大10g/回、 1~2回/日、6カ月 (300例)~1年(100例)
	長期観察試験 (顔面・頸部)	アトピー性皮膚炎患者、 中等度以上、第Ⅲ相比較試 験(顔面・頸部)に組み込ま れた患者	0.1%、1~2回/日、 7週まで

(2) 臨床薬理試験

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⁶⁾。

注)本剤の承認されている用法・用量は「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。」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

① 前期第 II 相試験

16 歳以上 65 歳未満の中等症以上のアトピー性皮膚炎患者を対象に、タクロリムス軟膏 (0.03%、0.1% 又は 0.3%) 及び軟膏基剤を左・右別に 1 日 2 回、湿潤型 (急性型) 病変には 1 週間、苔癬化型 (慢性型) 病変には 3 週間単純塗布し、いずれの濃度群も基剤に比べ有意に高い改善率が得られた⁷⁾。また、各濃度での全般改善度で「中等度改善」以上の改善率は 0.03% 軟膏で 94.1% (16/17 例)、0.1% 軟膏で 100% (17/17 例)、0.3% 軟膏で 100% (12/12 例)、「著明改善」以上では急性型で 1 週間後に各々 83.3% (10/12 例)、90.9% (10/11 例)、100% (8/8 例) と高濃度ほど改善率が高く、慢性型で 3 週間後に各々 60% (3/5 例)、100% (6/6 例)、75% (3/4 例) であった。なお、被験部位は左右対称性に同程度の典型的な皮疹が存在する部位とし、被髪頭部、手首から先、足首から先、及び陰股部は対象外とした。

注)本剤の承認されている用法・用量は「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。」である。

② 後期第 II 相試験

i) 急性型病変 (0.03% 軟膏、0.1% 軟膏、0.3% 軟膏)⁵⁾

16 歳以上 65 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象に、タクロリムス軟膏 (0.03%、0.1% 又は 0.3%) を中等度以上の急性型病変を呈する顔面・頸部 (ただし、被験部位の面積は約 100cm² 以下とする) に対して 1 日 2 回、1 週間単純塗布して二重盲検群間比較試験を実施した。各濃度での全般改善度で「中等度改善」以上の改善率は 0.03% 軟膏で 97.9% (47/48 例)、0.1% 軟膏で 98.0% (49/50 例)、0.3% 軟膏で 92.2% (47/51 例) で、「著明改善」以上では 3 日後に各々 28.3% (13/46 例)、35.4% (17/48 例)、42.0% (21/50 例) と用量反応性のある傾向が認められた。

注)本剤の承認されている用法・用量は「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。」である。

ii) 慢性型病変 (0.1% 軟膏、0.3% 軟膏、0.5% 軟膏)⁵⁾

16 歳以上 65 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象に、タクロリムス軟膏 (0.1%、0.3% 又は 0.5%) 又は 0.12% ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏を中等度以上の慢性型病変を呈する軀幹・四肢 (ただし、被験部位の面積は約 100cm² 以下とする) に対して 1 日 2 回、3 週間単純塗布して二重盲検群間比較試験 (タクロリムス軟膏 3 濃度間) 及び無作為化群間比較試験 (ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏を対照) を実施した。全般改善度で「中等度改善」以上の改善率は 0.1% 軟膏で 100% (41/41 例)、0.3% 軟膏で 88.4% (38/43 例)、0.5% 軟膏で 85.4% (35/41 例) であった。なお、ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏との比較試験においても、本剤の有効性が認められた。

注)本剤の承認されている用法・用量は「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。」である。

iii) 慢性型病変 (軟膏基剤、0.03% 軟膏、0.1% 軟膏)⁴⁾

16 歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象に、タクロリムス軟膏 (0.03% 又は 0.1%) 又は軟膏基剤を中等度以上の慢性型病変を呈する軀幹・四肢の一部 (ただし、被験部位の面積は 100cm² 程度とし、手首から先、足首から先、及び陰股部は対象外) に対して 1 日 2 回、3 週間単純塗布して二重盲検群間比較試験を実施した。全般改善度で「中等度改善」以上の改善率は基剤で 49.2% (31/63 例)、0.03% 軟膏で 71.6% (48/67 例)、0.1% 軟膏で 91.9% (57/62 例) で、0.03% 軟膏及び 0.1% 軟膏はともに基剤に対し有意に優れ、0.1% 軟膏は 0.03% 軟膏に比べ高い改善率を示した。

注)本剤の承認されている用法・用量は「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

比較試験

i) 躯幹・四肢⁸⁾

16歳以上の中等症以上のアトピー性皮膚炎患者を対象に、0.1%タクロリムス軟膏又は0.12%ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏を躯幹・四肢の皮疹部に対して1日2回(1回量最大5g)、3週間単純塗布し、有効性観察・評価部位を塗布部位で中等度以上の典型的な皮疹が存在する一部位(手首から先、足首から先、及び陰股部は評価対象外)として無作為化群間比較試験を実施し、本剤の有効性が認められた。なお、タクロリムス軟膏の全般改善度で「中等度改善」以上の改善率は93.6%(73/78例)であった。

0.1%タクロリムス軟膏群の副作用は、塗布部位の刺激感(ほてり感、ヒリヒリ感、そう痒感等)59.1%(52/88例)、感染症5.7%(5/88例)であった。

ii) 顔面・頸部⁹⁾

16歳以上の顔面・頸部に中等度以上の病変を有するアトピー性皮膚炎患者を対象に、0.1%タクロリムス軟膏又は0.1%アルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏を顔面・頸部の皮疹部に対して1日2回、1週間単純塗布して無作為化群間比較試験を実施し、本剤の有効性が認められた。最終全般改善度評価の「中等度改善」以上の改善率は97.3%(71/73例)であった。

なお、タクロリムス軟膏の全般改善度で「著明改善」以上の改善率は86.3%(63/73例)であった。

0.1%タクロリムス軟膏群の主な副作用は、塗布部位の刺激感(ほてり感、ヒリヒリ感、そう痒感等)80%(60/75例)、ざ瘡4.0%(3/75例)であった。

2) 安全性試験

① 広範囲塗布¹⁰⁾

16歳以上65歳未満の中等症以上のアトピー性皮膚炎患者を対象に、単回塗布試験として0.1%又は0.3%タクロリムス軟膏を1.25g/回、0.1%軟膏を5g/回、10g/回単純塗布し、反復塗布試験として0.1%軟膏5g/回、10g/回を1日2回7日間塗布した。なお、被験部位は急性型病変を含む皮疹部とした。

単回塗布試験：塗布した13例のほとんどが3~6時間後に最高血中濃度に達し、1例(0.1%軟膏10g/回)で使用6時間後に最高血中濃度が20ng/mL(以降漸減し、72時間後には2.9ng/mL)となったが、その他の症例では2.7ng/mL以下であった。なお、被験部位の刺激感が61.5%(8/13)に認められたが、使用を中止するほど高度なものはなかった。その他には一過性の γ -GTP上昇が1例(0.3%軟膏1.25g/回)に認められた。

反復塗布試験：途中で中止した2例(症状改善による患者の希望、抗生剤使用による肝障害発現各1例)を除き、6例中5例で使用開始3日後に最高血中濃度(塗布直前値)が認められ(0.93~4.7ng/mL)、使用7日後には全例漸減した(0.54~2.7ng/mL)。1例(10g/回)で20ng/mLの血中濃度が使用開始1日後に認められたが、皮疹の改善と共に血中濃度が低下し、7日後には3.9ng/mLとなった。なお、被験部位の刺激感が8例全例に認められたが、使用を中止するほど高度なものはなかった。その他には軽度の毛囊炎が2例(5g/回、10g/回)に認められ、使用終了後消失した。

注)本剤の承認されている用法・用量は「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。」である。

②長期観察試験（全身）³⁾

16歳以上の中等症以上のアトピー性皮膚炎患者を対象に、0.1%タクロリムス軟膏を顔面・頸部を含むすべての皮疹部に対して1日1~2回（1回量最大10g）、6カ月~1年間（最長2年間）単純塗布した。

52週解析例568例中刺激感が450例(79.2%)、皮膚感染症が118例(20.8%)、皮膚以外の感染症が2例、その他の随伴症状が64例(11.3%)、また52週解析例568例のうち臨床検査値異常の有無が判定された563例中2例に臨床検査値異常変動が認められた。これらの副作用のうち高度と判定されたのは、刺激感27例、皮膚感染症7例（カポジ水痘様発疹症6例、伝染性膿痂疹1例）、その他の随伴症状2例（皮膚乾燥、刺激性接触皮膚炎各1例）であった。なお、刺激感の多くは使用後一過性のものであり、皮疹の改善とともにみられなくなった。また、皮膚感染症、その他の随伴症状を認めたものの使用開始後比較的早期に発症する場合が多く、長期使用に伴う副作用、あるいは全身性の副作用の発現は低く、長期使用時の安全性に大きな問題はないと考えられた。

血中濃度は1週後で47.7%、26週後で22.8%の症例に検出された（定量限界0.5ng/mL）が、大半の症例が3ng/mL未満であった。なお、10ng/mL以上を示した症例が5例（3日後に14、12、11、10ng/mL、26週後に12ng/mL）あったが、いずれもその後は低下しており、皮疹が改善することにより、皮膚バリア機能の回復及び使用量が減少し全身循環への移行が低下していくものと考えられた。

また、高い有効性が長期間維持され、外観、痒み等の患者のQOLも明らかに改善した。

注)本剤の承認されている用法・用量は「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。」である。

③長期観察試験（顔面・頸部）¹⁾

「比較試験ii)顔面・頸部」においてタクロリムス軟膏群であった患者を対象に、比較試験（1週間）終了後引き続き、0.1%タクロリムス軟膏を顔面・頸部の皮疹部に対して1日1~2回、6週間単純塗布した。刺激感は比較試験（1週間）が終了するまでに80.0%（60/75例）と高頻度に認められたが、本長期観察試験中に新たに刺激感が発現した症例は3例で、いずれも処置を行うほどのものではなく軽度であった。刺激感以外では毛囊炎、ざ瘡が認められたが、高度なものはなく、また、長期観察試験中に多発する傾向は特になかった。全般改善度で「著明改善」以上の改善率は比較試験（1週間）の終了時には既に87.1%（54/62例）であったが、本長期観察試験6週間には98.1%（53/54例）に達しており、高い効果が維持された。

注)本剤の承認されている用法・用量は「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。」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

① 使用成績調査¹²⁾

成人のアトピー性皮膚炎に対する本剤の未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況及び有効性、安全性に影響を与えると考えられる要因の把握を目的として調査を実施した。

有効性：投与開始 12 週後もしくは中止時を評価時点とした。顔面・頸部、躯幹・四肢の改善率は下表のとおりであった。

全般改善度の改善率

皮疹の部位	評価症例数	改善例数	改善率(%)
顔面・頸部	2,495	1,618	64.8
躯幹・四肢	354	260	73.4

皮疹及びそう痒の改善状況

部位	症状	評価症例数	改善例数(%)	悪化例数(%)
顔面・頸部	皮疹の程度	2,495	2,184(87.7)	22(0.9)
	そう痒の程度	2,495	2,179(87.4)	18(0.7)
躯幹・四肢	皮疹の程度	354	275(77.7)	4(1.1)
	そう痒の程度	354	287(81.1)	6(1.7)

安全性：副作用発現率は 38.8% (1,002/2,581 例)、発現件数は 1,253 件であった。

主な副作用は、塗布部位の刺激感 35.0% (904/2,581 例)、その他の随伴症状 (刺激感、感染症以外) 3.9% (100/2,581 例)、皮膚感染症 3.2% (83/2,581 例) であった。

② 特定使用成績調査（長期使用）¹²⁾

本剤の長期使用例での有効性、安全性の確認を目的として調査を実施した。

有効性：長期使用による本剤の効果（全般改善度）の減弱は認められなかった。

全般改善度の推移

観察期間	顔面・頸部			躯幹・四肢		
	評価症例数	改善例数	著明改善率 (%)	評価症例数	改善例数	中等度改善率 (%)
6 カ月後	716	464	64.8	63	50	79.4
1 年後	577	384	66.6	41	31	75.6
1 年 6 カ月後	463	323	69.8	31	25	80.6
2 年後	406	284	70.0	27	24	88.9
2 年 6 カ月後	330	227	68.8	20	18	90.0
3 年後	306	228	74.5	21	19	90.5

安全性：副作用発現率は「本剤使用開始～6 カ月未満」38.5% (306/794 例)、「6 カ月以降～最終観察時」16.5% (118/713 例) であった。観察期間別では「6 カ月経過時 (6 カ月以上～1 年未満)」に 8.3% (59/713 例) であったものが経時的に減少し、「3 年経過時」には 1.1% (2/185 例) まで減少した。

③ 特定使用成績調査（躯幹・四肢に皮疹を有する患者）¹²⁾

躯幹・四肢に広範囲の皮疹を有する成人アトピー性皮膚炎患者に対し、本剤を主体に治療した際の有効性、安全性の確認を目的として調査を実施した。

有効性：「躯幹・四肢」に皮疹を有する患者における全般改善度の改善率は「中等度改善」以上で 71.2% (1,922/2,698 例) であり、使用成績調査で「躯幹・四肢」に使用された症例の改善率 73.4% (260/354 例) と同程度であった。

安全性：副作用発現率は 19.5% (533/2,733 例)、発現件数は 671 件であった。

④ 特定使用成績調査（ステロイド外用剤による皮膚障害を有するアトピー性皮膚炎）¹²⁾

ステロイド外用剤による皮膚萎縮を有するアトピー性皮膚炎患者を対象とし、本剤を使用した際の皮膚萎縮の推移の検討を目的として調査を実施した。

有効性：主要評価として「皮膚の厚さ」及び「皮膚萎縮の程度」、副次評価として「皮膚障害の程度」及び「皮膚所見」により評価された。

「皮膚の厚さ」及び「皮膚萎縮の程度」については下表のとおり、経時的に変化が認められた。

主要観察部位の*皮膚障害の推移

主要観察部位	観察時期						
	開始時	1カ月後	2カ月後	3カ月後	6カ月後	最終観察時	
皮膚の厚さ	n	15	15	15	15	15	15
	Mean±SD	0.52±0.12	0.59±0.12	0.66±0.13	0.68±0.15	0.73±0.14	0.73±0.14
	変化量 Mean±SD		0.07±0.05	0.13±0.08	0.15±0.09	0.21±0.09	0.21±0.09
皮膚萎縮の程度	計	15	15	15	15	15	15
	軽微	0	1	1	3	7	7
	軽度	1	3	6	7	6	6
	中等度	13	11	8	5	2	2
	高度	1	0	0	0	0	0
	変化量	2段階改善		1	1	2	6
	1段階改善		3	6	9	8	8
	変化なし		11	8	4	1	1

*本剤使用開始日に躯幹・四肢において皮膚萎縮が最も顕著に認められる部位を主要観察部位とした。

「皮膚障害の程度」のうち、使用開始時に躯幹・四肢に認められた皮膚萎縮については経時的な改善が認められたが、毛細血管拡張(1例)については使用開始6カ月後も改善は認められなかった。

「皮膚所見」(皮疹の程度)の推移について、本剤使用開始時には高度6.7%(1/15例)、中等度73.3%(11/15例)、軽度20.0%(3/15例)であったが、使用開始3カ月後には中等度40.0%(6/15例)、軽度60.0%(9/15例)、使用開始6カ月後においても中等度6.7%(1/15例)、軽度53.3%(8/15例)、軽微40.0%(6/15例)と有意な改善が認められた。

安全性：副作用発現率は6.7%(1/15例)に1件の副作用(適用部位熱感)が認められた。

⑤特定使用成績調査(ステロイド忌避のアトピー性皮膚炎)¹²⁾

ステロイド外用剤の使用を忌避するアトピー性皮膚炎患者に対し、本剤を用いた治療によるQOL及び治療の満足度の変化、皮膚症状の推移、安全性の検討を目的として調査を実施した。

有効性：有効性はQOL、治療の満足度及び皮膚所見(皮疹の程度、そう痒の程度)にて判定された。全設問の「QOLスコア」(平均値)は、治療前2.9±0.4に対し治療後3.3±0.4であり、有意な増加が認められた。

「満足度」のVASスケール(平均値)は、治療前の40.4mm(n=32)から治療後78.6mm(n=34)に上昇した。治療後の満足度が治療前に比べ1段階以上上昇した症例の比率は83.9%(26/31例)であった。1段階以上不満足な症例はなく、1段階以上満足した症例と1段階以上不満足であった症例との間に有意差が認められた。

「皮疹の程度」は、使用開始日には高度31.1%(14/45例)、中等度68.9%(31/45例)とすべて中等度以上であったが、12週後には高度2.9%(1/35例)、中等度17.1%(6/35例)と重症度の高い症例が減少した。「そう痒の程度」は、使用開始日には高度33.3%(15/45例)、中等度60.0%(27/45例)とほとんど中等度以上であったが、12週後には高度2.9%(1/35例)、中等度14.3%(5/35例)と中等度以上の症例は減少した。「皮疹の程度」が1段階以上改善した症例の比率は90.9%(40/44例)、「そう痒の程度」が本剤使用前で1段階以上改善した症例の比率は88.6%(39/44例)であった。いずれも1段階以上の悪化が認められた症例はなく、1段階以上改善した症例と1段階以上悪化した症例の間に有意差が認められた。

安全性：20.4%(11/54例)に12件の副作用が認められた。主な副作用は、適用部位疼痛3件、適用部位熱感、毛包炎各2件であった。

⑥製造販売後臨床試験¹²⁾

皮疹の程度が高度かつ皮疹が広範に分布している患者を対象とし、用量の上限である1回5g、1日2回塗布で治療を開始した際の血中濃度の検討を目的に試験を実施した。

血中濃度：血中濃度の推移及び最高値を下表に示した。血中タクロリムスが検出された症例は3日後：174/292例(59.6%)、1週後：158/284例(55.6%)、12週後：55/248例(22.2%)であった。このうち3ng/mL以上を示した症例はそれぞれ20/292例(6.8%)、7/284例(2.5%)、1/248例(0.4%)であった。3日後の血中濃度が3ng/mL以上を示した20例中1例を除いては、皮疹の維持・改善と共に1週間後の血中濃度は低下していた。

血中濃度の推移及び最高値

血中濃度 (ng/mL)	3日後	1週後	12週後	中止時	1週後までの 最高値	12週後までの 最高値
N	292	284	248	19	292	292
Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Median	0.7	0.6	0.0	0.8	0.8	0.8
Q3	1.2	1.0	0.0	1.8	1.4	1.4

有効性：有効性の評価は、皮膚所見（皮疹及びそう痒の程度、皮疹の面積）及び全般改善度にて判定された。

「顔面・頸部」の皮疹の程度スコアの平均値は使用前 3.5 ± 0.7 (n=295) から 12 週後 1.2 ± 0.7 (n=262) に推移、「躯幹・四肢」の皮疹の程度スコアの平均値は使用前 3.7 ± 0.5 (n=295) から 12 週後 1.6 ± 0.8 (n=262) に推移し、それぞれ有意なスコアの減少が認められた。「顔面・頸部」及び「躯幹・四肢」のそう痒の程度も同様に推移し、有意なスコアの減少が認められた。

皮疹の面積の平均値は使用前 $74.5 \pm 15.0\%$ (n=295) から 12 週後 $31.8 \pm 23.5\%$ (n=262) に推移し、有意な減少が認められた。

安全性：血中濃度解析対象症例 294 例中 238 例に 379 件の副作用が認められた。副作用発現率は 81.0% であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 66.5% より高かった。

安全性の詳細については、「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目 8.副作用」の項参照

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

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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¹³⁾

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^{14,15)}

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¹⁶⁾

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¹⁷⁾

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¹⁸⁾

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¹⁹⁾

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²⁰⁾。

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²¹⁾。

ii) マウス受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応²⁰⁾

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²⁰⁾。

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²²⁾。

ii) マウス・ツベルクリン反応²⁰⁾

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) ¹³⁾	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) ²³⁾	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) ¹⁴⁾	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) ²⁴⁾	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) ²⁵⁾	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) ²⁶⁾	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) ²⁶⁾	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) ¹⁶⁾	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) ¹⁷⁾	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) 単回塗布^{10),27)}

17～42歳のアトピー性皮膚炎患者に0.1%タクロリムス軟膏1.25g、5g、10gを急性病変を含む皮疹部に単回塗布し、72時間後まで経時的に全血中濃度を測定した結果、以下のとおりであった。

塗布量(g)	例数	塗布面積 ^{a)} (cm ²)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ^{b)} (ng・h/mL)
1.25	3	1424±151	0.38±0.45 (N.D.～0.87)	6 ^{c)} (6, 6)	12.3±16.8 (0.0～31.4)
5	3	3026±541	1.0±0.87 (0.085～1.8)	5±2 (3～6)	27.4±26.6 (0.128～53.3)
10	3	10355±6863	7.5±11 (1.1～20)	5±2 (3～6)	215.4±321.8 (26.3～587)

平均値±S.D.(個別値の範囲)

N.D. : 定量限界未満(<0.05ng/mL)

a) ケースカードの図より塗布面積を概算

b) 全血中濃度が検出された時点までのAUCを表示

c) 2例の平均

注) 本剤の承認されている用法・用量は「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。」である。

2) 反復塗布^{10),27)}

17～39歳のアトピー性皮膚炎患者に0.1%タクロリムス軟膏5g、10gを急性病変を含む皮疹部に1日2回、7日間反復塗布して経時的に全血中濃度を測定した結果、以下のとおりであった。

症例番号	塗布量(g/回)	塗布面積 ^{a)} (cm ²)	全血中濃度 ^{b)} (ng/mL)									
			初回塗布後									
			1日	3日	6日	7日	8日	10日	14日	15日	17日	22日
1	5	5412	1.6	2.1	— ^{c)}	—	0.74	—	—	0.062	—	—
2		1288	0.99	—	—	—	—	—	—	—	—	
3		8944	0.90	1.4	1.0	1.2	—	0.36	—	—	—	
4		5375	3.9	4.4	2.2	1.3	—	0.34	—	—	0.070	
5		11667	0.48	0.93	0.63	0.54	—	0.16	—	—	—	
1	10	14067	20	14	4.9	3.9	—	1.4	0.40	—	—	0.052
2		15094	3.9	4.7	2.9	2.7	—	0.61	—	—	—	
3		13939	0.60	0.97	0.86	0.80	—	0.080	N.D.	—	—	

N.D. : 定量限界未満(<0.05ng/mL)

a) ケースカードの図より塗布面積を概算

b) 塗布後12時間での全血中濃度

c) 実施せず

注) 本剤の承認されている用法・用量は「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。」である。

3) 長期使用時³⁾

16～65歳のアトピー性皮膚炎患者568例に0.1%タクロリムス軟膏を顔面・頸部を含むすべての皮膚疹部に対して1日1～2回(1回量最大10g)、6カ月～1年間単純塗布して経時的に全血中濃度を測定した結果、以下のとおりであった。

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±S.D.	最小値～最大値
3日後	131	1.85±2.62	N.D.～14.0
1週後	501	0.72±1.13	N.D.～7.4
2週後	496	0.56±0.93	N.D.～7.1
4週後	95	0.63±0.87	N.D.～3.7
14週後	47	0.98±2.02	N.D.～9.1
26週後	337	0.30±0.93	N.D.～12.0
42週後	33	0.50±0.91	N.D.～3.6
52週後	70	0.38±0.87	N.D.～5.4

N.D. : 定量限界(0.50ng/mL)以下

注)本剤の承認されている用法・用量は「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。」である。

(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²⁸⁾及びブタ²⁹⁾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²⁸⁾及びブタ²⁹⁾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²⁸⁾。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²⁹⁾。

<参考> 吸収率（ラット）³⁰⁾

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）³⁰⁾

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）³¹⁾

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）³²⁾

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）³²⁾

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）³³⁾

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）³⁰⁾

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
ハーパー腺	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
睪丸	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³⁴⁾。

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 ¹⁴C-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% ¹⁴C-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³⁵⁾。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³⁶⁾。

(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³⁷⁾(*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*)³⁸⁾

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)³⁰⁾

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% 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 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³⁹⁾。

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）³³⁾

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、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ん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 本剤の適正使用をより一層推進するため、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、皮疹の程度が高度であるほど血中濃度が高値を示す傾向が認められており³⁾、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は、タクロリムスの高い血中濃度が持続し、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 小児等 [9.7.1、9.7.2 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」へ設定した。
- 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、先天的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 タクロリムス軟膏は低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児での使用経験はなく、安全性は

確立していない。また、2歳以上の小児には0.03%軟膏小児用が承認されている。したがって、タクロリムス血中濃度の上昇により副作用が発現する可能性を考慮し、より高濃度製剤である0.1%軟膏の小児に対する使用は禁忌とした。

- 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 密封法及び重層法での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 本剤の臨床試験成績としては2年が最長であり²⁾、2年以上の長期使用による安全性は不明であることから、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³⁾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⁴⁰⁾。ヒト（経口投与）で胎盤を通過することが報告されている³¹⁾。

(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³²⁾。

(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 日後までの平均乳汁中濃度は 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

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]

(解説)

本剤の臨床試験では低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児でも使用経験がない。また、本剤より低濃度の小児用製剤で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ため、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。

「2.禁忌内容とその理由 2.4」の項を参照すること。

(8) 高齢者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

(解説)

高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすい傾向があり、一般的に医薬品の投与にあたっては十分な注意が必要である。

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)}	熱感（灼熱感、ほてり感等）(44.3%)、疼痛（ヒリヒリ感、しみる等）(23.6%)、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）	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、ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、丘疹、接触性皮膚炎	紅斑、酒さ様皮膚炎、適用部位浮腫
皮膚以外の症状		頭痛、頭重感、皮膚以外の感染症（上気道炎、リンパ節炎等） ^{注3)}	

注1) 刺激感が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、成人 1,230 例中 819 例(66.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は熱感 545 例(44.3%)、疼痛 290 例(23.6%)、そう痒感 117 例(9.5%)、毛嚢炎 77 例(6.3%)、ざ瘡 48 例(3.9%)、カポジ水痘様発疹症 26 例(2.1%)、単純疱疹 19 例(1.5%)であった。

市販後の調査では、5,383 例中 1,637 例(30.4%)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 750 例(13.9%)、熱感 637 例(11.8%)、そう痒感 182 例(3.4%)、ざ瘡 118 例(2.2%)、毛嚢炎 71 例(1.3%)、カポジ水痘様発疹症 65 例(1.2%)、単純疱疹 62 例(1.2%)であった。

(再審査結果通知：2010年10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)
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 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）^{41),42)}

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

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⁴³⁾（「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、皮膚の発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⁴⁴⁾（「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⁴⁵⁾（「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）」の項参照）。

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⁴⁶⁾。

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⁴⁷⁾。

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⁴⁷⁾。

(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⁴⁸⁾。

(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 ⁴⁹⁾	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 ⁵⁰⁾	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% (2μL/cm ² ×2 回/日)	0.3% 1.7mg/kg/日 ^{注)}
試験 3 ⁵¹⁾	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 ⁵²⁾	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% (2μL/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⁵³⁾

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⁴⁴⁾。

また、プロトピック軟膏 0.03%小児用の承認条件に基づくがん原性試験⁵⁴⁾においても、上記試験と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。

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⁵⁵⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験⁴⁰⁾

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⁴⁰⁾

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⁴⁰⁾

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⁴⁵⁾

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

① 皮膚一次刺激性試験⁵⁶⁾

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⁵⁷⁾

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⁵⁸⁾

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⁵⁹⁾

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⁶⁰⁾、皮膚光感作性試験⁶¹⁾

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⁶²⁾

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^{63), 64)}

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⁴³⁾

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%軟膏群で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 0.1%
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 0.1% 患者のみなさまへ（成人用）

<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 0.03%小児用、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
1999年6月16日	21100AMY00151	1999年11月19日	1999年11月24日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2010年10月1日

内容：薬事法第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

1999年6月16日～2009年6月15日（10年、終了）

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
2699709M1028	2699709M1028	106684503	660432014

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 [G3052912]
- 2) FK506 軟膏研究会：臨床医薬 2001; 17(5) : 705-726 [G3051156]
- 3) FK506 軟膏研究会：臨床医薬 1998; 14(13) : 2405-2432 [G3050996]
- 4) FK506 軟膏研究会：西日本皮膚科 1997; 59(3) : 427-435 [G3050942]
- 5) FK506 軟膏研究会：西日本皮膚科 1998; 60(5) : 685-698 [G3050999]
- 6) 川島 眞 他：臨床医薬 1995; 11(5) : 953-960 [G3050887]
- 7) 石橋 康正 他：臨床医薬 1998; 14(12) : 2293-2311 [G3050992]
- 8) FK506 軟膏研究会：西日本皮膚科 1997; 59(6) : 870-879 [G3050963]
- 9) FK506 軟膏研究会：皮膚科紀要 1997; 92(3) : 277-288 [G3050956]
- 10) 川島 眞ら：臨床医薬 1997; 13(6) : 1483-1492 [G3050932]
- 11) FK506 軟膏研究会：皮膚科紀要 1997; 92(3) : 289-300 [G3050957]
- 12) 社内報告書 [G3052175]
- 13) Sakuma S., et al. : Int. Immunopharmacol. 2001; 1(6) : 1219-1226 [G3051182] (PMID : 11407316)
- 14) de Paulis A., et al. : J. Invest. Dermatol. 1992; 99(6) : 723-728 [G3050859] (PMID : 1281861)
- 15) Cohan V. L., et al. : Am. Rev. Respir. Dis. 1989; 140(4) : 951-954 [G3052157] (PMID : 2478059)
- 16) 社内資料：ヒト好酸球・薬理作用 (*in vitro*) [G3050010]
- 17) Panhans-Groß A., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 107(2) : 345-352 [G3051133] (PMID : 11174203)
- 18) 藤井康友ら：基礎と臨床 1997; 31(8) : 2693-2700 [G3050947]
- 19) Hiroi J., et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1998; 76(2) : 175-183 [G3050968] (PMID : 9541280)
- 20) 仙石隆則ら：日本薬理学雑誌 1998; 112(3) : 221-232 [G3050988]
- 21) Katayama I., et al. : Int. Arch. Allergy Immunol. 1996; 109 : 390-397 [G3050944] (PMID : 8634525)
- 22) Meingassner J. G., et al. : Int. Arch. Allergy Immunol. 1992; 99(2-4) : 486-489 [G3050863]
- 23) 社内報告書 [G3050006]
- 24) 社内報告書 [G3050007]
- 25) 社内報告書 [G3050008]
- 26) 社内報告書 [G3050009]
- 27) 社内報告書 [G3050012]
- 28) Kawamura, A. et al. : 薬物動態 1999; 14(1) : 11-15 [G3051012]
- 29) 社内報告書 [G3050013]
- 30) Iwasaki K., et al. : 薬物動態 1999; 14(1) : 1-10 [G3051011]
- 31) Zheng S., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2013; 76 (6) : 988-996 [G3052995] (PMID : 23528073)
- 32) Jain A., et al. : Transplantation 1997; 64(4) : 559-565 [G3052159] (PMID : 9293865)
- 33) Venkataramanan, R. et al. : Transplant. Proc. 1990; 22(1) Suppl.1 : 52-56 [G3052160] (PMID : 1689899)
- 34) Iwasaki K., et al. : Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. 1996; 94(3) : 251-257 [G3052158] (PMID : 9029671)
- 35) 社内報告書 [G3050014]
- 36) Christians U., et al. : Transplant. Proc. 1991; 23(6) : 2741-2744 [G3052161] (PMID : 1721262)
- 37) Shiraga T., et al. : Biochem. Pharmacol. 1994; 47(4) : 727-735 [G3052162] (PMID : 7510480)
- 38) 岩崎 一秀：今日の移植 1999; 12(1) : 11-18 [G3052163]
- 39) Oda, K. et al. : Biopharm. Drug Dispos. 2014; 35(3) : 135-144 [G3052854] (PMID : 24822242)
- 40) Saegusa T., et al. : 基礎と臨床 1992; 26(3) : 969-981 [G3052166]
- 41) Curran, C. F. et al. : Transplantation 1996; 62(9) : 1376-1377 [G3052164] (PMID : 8932293)
- 42) Mrvos, R. et al. : J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997, 35(4) : 395-399 [G3052165] (PMID : 9204100)
- 43) 社内報告書 [G3050027]
- 44) 社内報告書 [G3050004]
- 45) Hisatomi, A. et al. : Toxicology 1996; 109(2-3) : 75-83 [G3052167] (PMID : 8658548)
- 46) Hisatomi, A. et al. : J. Toxicol. Pathol. 1997; 10(2) : 97-102 [G3050993]
- 47) 社内報告書 [G3052171]
- 48) 社内報告書 [G3050015]
- 49) 社内報告書 [G3050016]
- 50) 社内報告書 [G3050017]
- 51) 社内報告書 [G3050018]
- 52) 社内報告書 [G3050003]

- 53) Hirai, O. et al. : 基礎と臨床 1992; 26(3) : 989-1001 [G3052168]
54) 社内報告書 [G3052892]
55) 社内報告書 [G3052172]
56) 社内報告書 [G3050019]
57) 社内報告書 [G3050020]
58) 社内報告書 [G3050021]
59) 社内報告書 [G3050022]
60) 社内報告書 [G3050023]
61) 社内報告書 [G3050024]
62) 社内報告書 [G3050026]
63) 社内報告書 [G3052173]
64) 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 0.1%は、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。

なお、プロトピック軟膏 0.03%^{注)}も、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。

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、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。

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%	<p>Protopic 0.03% ointment is indicated in adults, adolescents and children from the age of 2 years.</p> <p><u>Flare treatment</u> <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.</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> <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> 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/smpc>

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

(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、米 FDA、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⁴⁰⁾。ヒト（経口投与）で胎盤を通過することが報告されている³¹⁾。

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³²⁾。

出典	分類
FDA : 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 : 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

(0.1%)

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]

(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]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2011年11月)	<p>Pediatric Use</p> <p>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><u>Flare treatment</u></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>Only Protopic 0.03% ointment should be used in children from the age of 2 to 16 years.</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>Only Protopic 0.03% ointment should be used in children from the age of 2 to 16 years.</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/1608/smpc>

(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