

再審査結果及び添付文書改訂のお知らせ

2021 年 12 月～2022 年 1 月

劇薬 処方箋医薬品*

アトピー性皮膚炎治療剤(免疫抑制外用剤)

プロトピック®軟膏 0.1%
0.03%小児用

Protopic® Ointment : タクロリムス水和物 軟膏

* 注意－医師等の処方箋により使用すること

製造販売 **maruho** マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

この度、プロトピック®軟膏 0.03%小児用の効能・効果「アトピー性皮膚炎」に対する再審査が終了し、令和3年12月8日に再審査結果が通知されました。

その結果、「効能・効果」及び「用法・用量」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とされ、従来からの承認のとおり認められましたのでご報告いたします。

また、これに伴う薬生安通知に基づき、プロトピック軟膏 0.03%小児用及びプロトピック軟膏 0.1%（以下、0.03% 製剤、0.1% 製剤、両剤併せて本剤）の添付文書の記載内容を改訂いたしましたので、ご案内申し上げます。

今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

1. 再審査結果（0.03%製剤）

再審査結果に伴う「効能・効果」、「用法・用量」の変更はございません。

	再審査結果	承認内容
効能・効果	従来と変更なし	アトピー性皮膚炎
用法・用量	従来と変更なし	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. 添付文書改訂（0.03%製剤、0.1%製剤）

【改訂概要】

改訂項目	改訂概要	改訂理由
1. 警告	「発がんリスク」に関する注意事項を「8. 重要な基本的注意」に移動し、患者又は家族に説明すべき内容を最新の知見に基づき改訂しました。	薬生安通知
8. 重要な基本的注意		
9.7 小児等 9.7.2 2歳以上の小児等	0.03%製剤を示す表記を整備しました。（0.1%製剤のみ）	自主改訂
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報	本剤による発がんリスクを評価した海外長期疫学研究の結果を追記しました。	薬生安通知
17. 臨床成績 17.2 製造販売後調査等	0.03%製剤で悪性腫瘍の発現状況を検討するために実施した国内製造販売後長期観察調査の結果を追記しました。	自主改訂
21. 承認条件	本項を削除しました。（0.03%製剤のみ）	自主改訂

【改訂内容】

(波線___部は 0.03%製剤のみ、二重下線__部は 0.1%製剤のみ)

(___ : 改訂、取り消し線 : 削除)

改訂後	改訂前
1. 警告 1.1 (略) 削除 1.2 (略)	1. 警告 1.1 (略) 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 (略)
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 [1.2 参照] 2.2 (以下略)	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 (以下略)
8. 重要な基本的注意 8.1 (略) 8.2 本剤の免疫抑制作用により潜在的な発がんリスクがある。<u>0.03%製剤で実施された長期の国内製造販売後調査において、悪性リンパ腫、皮膚がん等の悪性腫瘍の報告はなく、長期の海外疫学研究においても、本剤の使用による発がんリスクの上昇は認められなかった。一方、本剤使用例において関連性は明らかではないが、悪性リンパ腫、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家族に対して説明し、理解したことを確認した上で使用すること。[15.1、17.2.1 参照]</u> 8.3 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。 8.4 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] 削除 8.5 (略) 8.6 (略)	8. 重要な基本的注意 8.1 (略) 該当記載なし 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 (略) 8.6 (略)
(0.1%製剤のみ) 9.7 小児等 (略) 9.7.2 2歳以上の小児等 より低濃度の 0.03%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]	(0.1%製剤のみ) 9.7 小児等 (略) 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]

改訂後	改訂前
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 <u>長期的な発がんリスクを評価するために、海外で小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした疫学研究（10年間の前向きコホート研究）が実施された。延べ観察期間 44,629 人・年において悪性腫瘍が 6 例に報告され、年齢及び性別の合致する集団における予測発生率 5.95 例に対する標準化罹患比は 1.01 (95%信頼区間 0.37 - 2.20) であった⁴⁾。[8.2 参照]</u> 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、<u>8.4</u>、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。 15.2.3 (略)	15. その他の注意 該当記載なし 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、<u>8.3</u>、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。<u>[1.2 参照]</u> 15.2.3 (略)
17. 臨床成績 (略) 17.2 製造販売後調査等 17.2.1 国内製造販売後長期観察調査 (0.03%製剤) <u>0.03%製剤で、長期使用例における悪性腫瘍の発現状況を検討するために、小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした3つの長期観察調査（長期特別調査、治験症例の追跡調査及び小児科追跡調査；観察期間 10 年間）を実施した結果、対象症例 2,337 例、延べ観察期間 12,060 人・年において、悪性腫瘍の報告はなかった¹³⁾。[8.2 参照]</u>	17. 臨床成績 (略) 該当記載なし
(0.03%製剤のみ) 削除	(0.03%製剤のみ) 21. 承認条件 <u>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。</u>
23. 主要文献 1)～3) (略) <u>4) Paller A.S., et al.: J. Am. Acad. Dermatol. 2020; 83 (2): 375-381 [G3053170]</u> <u>5) ～11) (略)</u> <u>12) (0.1%製剤) (略)</u> (0.03%製剤) 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)）<u>[20200915-1001]</u> <u>13) 社内資料：プロトピック軟膏 0.03%小児用 製造販売後調査結果概要 [20211119-1001]</u> <u>14) (以下略) 以下番号繰り下げ</u>	23. 主要文献 1)～3) (略) 該当記載なし <u>4) ～10) (略)</u> <u>11) (0.1%製剤) (略)</u> (0.03%製剤) 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)） 該当記載なし <u>12) (以下略)</u>

【改訂理由】

1) 発がんリスクの記載に関する改訂

令和3年12月8日に0.03%製剤の再審査が終了し、カテゴリ1(医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまで(承認拒否事由)のいずれにも該当しない)として結果が通知されました。これに伴い、臨床使用における最新の知見に基づき、0.03%製剤及び0.1%製剤の「発がんリスク」に関する記載を変更することになりました。

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知(令和3年12月8日付)に基づく改訂

●「1. 警告」及び「8. 重要な基本的注意」の項

「1. 警告」の発がんリスクに関する記載を削除し、「8. 重要な基本的注意」の項に臨床使用に基づく発がんリスクに関する注意事項を追記しました。

本剤の有効成分であるタクロリムスの注射剤や経口剤ではリンパ腫等の悪性腫瘍のリスクがあることが知られています。本剤は外用剤でありリスクは低いと考えられましたが、マウス塗布がん原性試験の結果や因果関係は明確ではないもののリンパ腫、皮膚がんの自発報告があることから、患者又は代諾者にその説明を行い理解した上で使用していただくよう「1. 警告」に記載してきました。しかしながら、0.03%製剤の再審査において、悪性腫瘍の発現状況を追跡調査した国内製造販売後長期観察調査の結果、悪性腫瘍の報告がなかったことや、海外長期疫学研究において本剤の発がんリスク上昇が認められなかったことが明らかになったことから、悪性腫瘍のリスクが潜在的リスクであることは変わらないものの、警告欄で注意喚起を継続する必要性は低いと評価されました。また、患者又は家族への説明内容に関しては、上記の国内製造販売後長期観察調査、海外長期疫学研究の結果を追記することが適切と判断されました。そのため、0.1%製剤もあわせて「1. 警告」の注意喚起を削除し、「8. 重要な基本的注意」に最新の臨床使用情報に基づく注意事項を追記しました。

マウス塗布がん原性試験の結果については、必ずしもヒトに外挿できるとは限らないこと、上記の通り長期の臨床使用における情報が得られたことから、臨床使用における情報と同様に説明を必須とする必要性は低いと判断されたため、本項では記載はありません。ただし、「15. その他の注意」15.2 非臨床試験に基づく情報の項には引き続き記載します。

また、「8. 重要な基本的注意」に記載していた「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。」については、「長期特別調査」(3年間)及び「治験症例の追跡調査」(10年間)の結果、皮膚感染症及び皮膚以外の感染症の発現に経時的な上昇はみられず、上記の通りこれらの調査を含む3つの長期観察調査(10年間)で皮膚がんを含む悪性腫瘍の発現は報告されませんでした。以上の臨床成績が蓄積されたことから当該記載は削除しました。

●「15. その他の注意」の項

15.1 臨床使用に基づく情報の項に、本剤による発がんリスクを評価した海外長期疫学研究の結果を追記しました。

「8. 重要な基本的注意」に追記した本剤と発がんリスクに関する情報として、本剤の長期的な発がんリスク上昇を評価するために海外で実施された大規模な前向き疫学研究であるAPPLES*の結果を追記しました。

* APPLES (A Prospective Pediatric Longitudinal Evaluation to Assess the Long-Term Safety of Tacrolimus Ointment for the Treatment of Atopic Dermatitis): 海外で実施された小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした10年間の大規模疫学研究であり、米国FDAから承認に際して皮膚がん及び全身性悪性腫瘍の発現リスクについて検討を指示されたことから、当時承認を有していた藤沢薬品工業株式会社の米国子会社により実施されました。2005年に試験を開始、2020年4月に最終解析結果が公表^{文献1)}され、本剤使用例でのがんの発生率は、マッチングされたバックグラウンドデータから予想されるものであり、本剤の使用による長期的な発がんリスクの上昇の仮説は裏付けられなかったと結論づけられました。

文献1) Paller A.S., et al.: J. Am. Acad. Dermatol. 2020; 83 (2): 375-381

- 「17. 臨床成績」の項（自主改訂）

17.2 製造販売後調査等の項に、0.03%製剤で実施した国内製造販売後長期観察調査の結果を追記しました。

「8. 重要な基本的注意」に追記した本剤と発がんリスクに関する情報として、0.03%製剤の承認条件として悪性腫瘍の発現状況を検討するために実施した国内製造販売後長期観察調査の結果を追記しました。

2) その他の改訂（自主改訂）

- 「21. 承認条件」の項

承認条件を削除しました。（0.03%製剤のみ）

0.03%製剤の再審査の結果、承認条件について、長期使用に係る国内製造販売後調査において有害事象の発現状況等が適切に検討され、承認条件は満たされたものと判断されたことから、本項を削除しました。

- 「23. 主要文献」の項

主要文献に文献、社内資料を追加しました。

「15. その他の注意」15.1 臨床使用に基づく情報の項に追記した海外長期疫学研究である APPLES の結果の文献（文献1）を、主要文献4）として追記しました。

「17. 臨床成績」17.2 製造販売後調査等の項に追記した0.03%製剤の国内製造販売後調査の結果の概要（社内資料）を、主要文献13）として追記しました。

その他、「9.7 小児等」（0.1%製剤のみ）、「23. 主要文献」の文献番号（0.03%製剤のみ）等を記載整備しました。

医薬品安全対策情報（DSU）No. 305 に掲載されますので、併せてご参照下さい。

最新の添付文書情報は、「医薬品医療機器総合機構ホームページ」の「医薬品に関する情報」
(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) にてご確認ください。

製品に関するお問い合わせ先：マルホ株式会社 製品情報センター

ひふにやさしい



0120-122834

フリーダイヤルがご利用いただけない場合 06-6371-8898

受付時間／9:30～17:30 月～金（休日及び当社休業日を除く）

製品情報は弊社ホームページに掲載しております (<https://www.maruho.co.jp/>)