**2026年10月改訂（第3版）
*2021年12月改訂（第2版、再審査結果）

日本標準商品分類番号
872699

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

劇薬
処方箋医薬品注）

プロトピック®軟膏0.03%小児用

Protopic® Ointment for Pediatric

承認番号	21500AMZ00458000
販売開始	2003年12月

貯　　法：室温保存
有効期間：24箇月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

* 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 潰瘍、明らかに局面を形成しているびらんに使用する場合には、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ので、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]

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 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、新生児又は生後6カ月未満の乳児[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]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	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

3.2 製剤の性状

性状	白色～微黄色の軟膏剤

4. 効能・効果

アトピー性皮膚炎

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。

6. 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。

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
** 6カ月～2歳未満（10kg未満）	0.5g
** 2歳～5歳（10kg以上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、17.2.2参照]

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ので、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。

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ので、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 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。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]

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]

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。

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]

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。

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。

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[1]。ヒト(経口投与)で胎盤を通過することが報告されている[2]。

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[3]。

** 9.7 小児等

低出生体重児、新生児又は生後6カ月未満の乳児には使用しないこと。生後6カ月未満の乳児等を対象とした臨床試験は実施していない。[2.4参照]

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]

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。

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(毛嚢炎、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。

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。

15. その他の注意

* 15.1 臨床使用に基づく情報

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]

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、8.4、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 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。

16. 薬物動態

** 16.1 血中濃度

16.1.1 中等症～重症の6歳以上12歳以下の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、0.1%軟膏[注1]を1日2回、14日間反復塗布したところ、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、薬物動態パラメータの経時的な比較から蓄積はないと考えられた[5](外国人データ)。

表　反復塗布[a]時の薬物動態パラメータ

塗布面積範囲(cm^2)	例数	測定日(日)	塗布量(g)	Cmax(ng/mL)	C_0[b](ng/mL)	AUC_{0-24h}(ng・h/mL)
≦1500	16	1	2.3±1.2	0.44±0.76	—	5.17±8.82
		4	—	—	0.29±0.28	—
		14	2.1±1.0	0.20±0.19	0.16±0.16	3.34±2.50
>1500 ≦3000	14	1	3.8±1.3	0.99±1.37	—	17.48±25.74
		4	—	—	0.96±0.90	—
		14	3.7±1.1	0.83±1.34	0.67±1.12	15.44±28.80
>3000 ≦5000	9	1	4.8±1.1	1.03±1.13	—	11.03±11.88
		4	—	—	0.96±1.58	—
		14	4.2±1.0	0.98±1.03	0.32±0.30	11.35±8.66

平均値±標準偏差

a)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

b)塗布前血中濃度

16.1.2 中等症～重症の2歳以上の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[注2]、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次のとおりであった[6]。

表　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±標準偏差	最小値～最大値
4日目	52	0.07±0.26	N.D.～1.50
1週後	104	0.04±0.17	N.D.～1.39
2週後	101	0.03±0.13	N.D.～0.93
12週後	98	0.01±0.06	N.D.～0.59
28週後	96	0.02±0.12	N.D.～0.86
52週後	97	0.01±0.05	N.D.～0.54

N.D.:定量限界(0.50ng/mL)未満

16.1.3 軽症以上の生後6カ月以上2歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者21例を対象に、本剤を1日1～2回、1回最大0.5g(試験中に2歳になった場合は1.0g)を52週間塗布したときの1、4、28週後又は2、12、52週後時点の血中濃度を測定したところ、いずれも定量下限(0.5ng/mL)未満であった[7]。

16.3 分布

ラットの角質層を除去した損傷皮膚に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組織中放射能は投与30分後で、肺及び副腎、褐色脂肪、心臓、甲状腺、腎臓、肝臓及び脾臓、血漿、膀胱及び眼球、大脳及び睾丸の順で高く認められた[8]。

ヒト血漿蛋白との結合率は、1.0及び10ng/mLの濃度において、それぞれ>98.5%及び99.0±0.2%(平均値±標準偏差)であった[9](*in vitro*、平衡透析法)。

16.4 代謝

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される[10](*in vitro*)。

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[11](外国人データ)。

16.5 排泄

ラットの健常皮膚及び角質層を除去した損傷皮膚に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、ラット健常皮膚への単純塗布法では各々0.5%、5.1%であった[8]。

注1)小児で承認された製剤は、0.03%軟膏である。

注2)17.1.1の「表　1回塗布量の上限」参照。

** 17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(比較試験)

中等症～重症[注1]の2歳以上の小児アトピー性皮膚炎患者を対象に、本剤又は軟膏基剤をすべての皮疹部位に1日2回3週間単純塗布した二重盲検比較試験[12]において、主要有効性観察・評価部位である躯幹・四肢での最終時[注2]「著明改善」以上の改善率は66.7%(48/72例)であった。なお、患者の体重区分ごとに定めた1回塗布量の上限は表のとおりである。[7.1参照]

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(毛嚢炎)、伝染性軟属腫、伝染性膿痂疹)9.6%(7/73例)であった。

表　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

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(長期観察試験)

中等症～重症[注1]の2歳以上の小児アトピー性皮膚炎患者を対象に、本剤による治療を必要とする皮疹部位に1日1～2回52週間単純塗布した長期観察試験[6,13]において、塗布部位全体での「著明改善」以上の改善率は62.2%(61/98例)であった。

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(毛嚢炎)、伝染性膿痂疹、単純疱疹等)33.7%(35/104例)であった。

注1)Rajka and Langelandの基準

注2)治験薬塗布開始3週後までの最終

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

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、2歳以上の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[14]。[8.2参照]

17.2.2 国内製造販売後臨床試験(jRCT2031230181)

軽症以上[注3]の生後6カ月以上2歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者22例を対象に、本剤を1日1～2回、1回最大0.5g(試験中に2歳になった場合は1.0g)を52週間塗布した非盲検非対照試験[7]を実施した。[7.1参照]

投与4週後のEASI[注4]変化率の平均値(95%信頼区間)は-77.80%(-90.59%、-65.01%)、52週後は-82.25%(-92.56%、-71.93%)であった。

副作用発現頻度は9.1%(2/22例)で、その内訳は、膿痂疹4.5%(1/22例)、適用部位刺激感4.5%(1/22例)であった。

注3)選択基準:validated Investigator's Global Assessment(vIGA)スコアが2(軽症)以上かつEASIスコアが3.0以上で、本剤の1回塗布量の上限0.5gですべての皮疹に塗布可能な患者

注4)EASI:Eczema Area and Severity Index

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 サイトカイン産生抑制作用

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[15](*in vitro*)。

18.1.2 肥満細胞脱顆粒抑制作用

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[16,17](*in vitro*)。

18.1.3 好酸球脱顆粒抑制作用

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[18](*in vitro*)。

18.1.4 抗原提示能抑制作用

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[19](*in vitro*)。

18.2 実験的アレルギー性皮膚炎抑制作用

18.2.1 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[20,21]。

18.2.2 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[22,23](マウス)。

18.2.3 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[22,24](マウス)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:タクロリムス水和物(Tacrolimus Hydrate)(JAN)

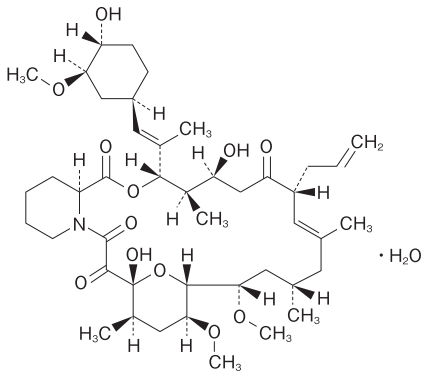
化　学　名:(3*S*,4*R*,5*S*,8*R*,9*E*,12*S*,14*S*,15*R*,16*S*,18*R*,19*R*,26a*S*)-5,19-Dihydroxy-3-{(1*E*)-2-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl}-14,16-dimethoxy-4,10,12,18-tetramethyl-8-(prop-2-en-1-yl)-15,19-epoxy-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-hexadecahydro-3*H*-pyrido[2,1-c][1,4]oxaazacyclotricosine-1,7,20,21(4*H*,23*H*)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

分　子　式:$C_{44}H_{69}NO_{12}\cdot H_2O$

分　子　量:822.03

性　　状:白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

化学構造式:



22. 包装

チューブ:5g×10

** * 23. 主要文献

1) Saegusa T., et al.:基礎と臨床 1992; 26(3): 969-981[11111112-5330]
2) Zheng S., et al.:Br. J. Clin. Pharmacol. 2013; 76(6): 988-996[11111112-5409]
3) Jain A., et al.:Transplantation 1997; 64(4): 559-565[11111112-5323]
4) Paller A.S., et al.:J. Am. Acad. Dermatol. 2020; 83(2): 375-381[11111112-5441]
5) 社内資料: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))[20240901-0160]

6）川島　眞ら：臨床医薬 2003; 19(6): 597-636[11111112-5298]
7）社内資料：製造販売後臨床試験(M115103-41)［20260801-0137］
8）Iwasaki K., et al.：薬物動態 1999; 14(1): 1-10[11111112-5278]
9）Iwasaki K., et al.：Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. 1996; 94(3): 251-257[11111112-5322]
10）Shiraga T., et al.：Biochem. Pharmacol. 1994; 47(4): 727-735 [11111112-5326]
11）Christians U., et al.：Transplant. Proc. 1991; 23(6): 2741-2744 [11111112-5325]
12）大槻マミ太郎ら：臨床医薬 2003; 19(6): 569-595[11111112-5297]
13）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))［20200915-1001］
14）社内資料：製造販売後調査結果概要[20211119-1001]
15）Sakuma S., et al.：Int. Immunopharmacol. 2001; 1(6): 1219-1226[11111112-5288]
16）de Paulis A., et al.：J. Invest. Dermatol. 1992; 99(6): 723-728 [11111112-5258]
17）Cohan V.L., et al.：Am. Rev. Respir. Dis. 1989; 140: 951-954 [11111112-5321]
18）社内資料：ヒト好酸球・薬理作用(*in vitro*)［20240901-0159］
19）Panhans-Groß A., et al.：J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 107 (2): 345-352[11111112-5284]
20）藤井康友ら：基礎と臨床 1997; 31(8): 2693-2700[11111112-5264]
21）Hiroi J., et al.：Jpn. J. Pharmacol. 1998; 76(2): 175-183 [11111112-5269]
22）仙石隆則ら：日本薬理学雑誌 1998; 112(3): 221-232[11111112-5270]
23）Meingassner J.G., et al.：Int. Arch. Allergy Immunol. 1992; 99 (2-4): 486-489[11111112-5259]
24）Katayama I., et al.：Int. Arch. Allergy Immunol. 1996; 109: 390-397[11111112-5263]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

マルホ株式会社　製品情報センター
〒531-0071　大阪市北区中津1-11-1
TEL：0120-12-2834

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

maruho マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

Ⓡ登録商標

E01
0000237008