

衛研発第 2624 号
平成 15 年 4 月 24 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

[販売名] プロトピック軟膏 0.03%小児用
(申請時：プロトピック軟膏 0.03%)

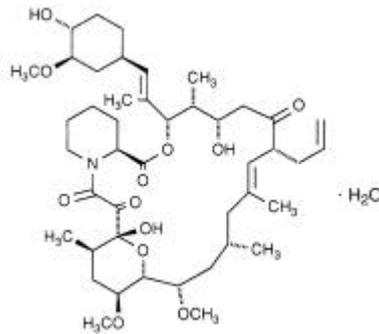
[一般名] タクロリムス水和物

[申請年月日] 平成 14 年 1 月 30 日

[申請者] 藤沢薬品工業株式会社

[申請区分] 新用量医薬品 1-(6)

[化学構造式]
分子式 $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$
構造式



本質

(日本名)

(-)-(1*R*,9*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*,18*E*,21*S*,23*S*,24*R*,25*S*,27*R*)-17-アリル-1,14-ジヒドロキシ-12-[(*E*)-2-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルビニル]-23,25-ジメトキシ-13,19,21,27-テトラメチル-11,28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22.3.1.0^{4,9}]オクタコサ-18-エン-2,3,10,16-テトラオン水和物

(英名)

(-)-(1*R*,9*S*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*,18*E*,21*S*,23*S*,24*R*,25*S*,27*R*)-17-Allyl-1,14-dihydroxy-12-[(*E*)-2-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxo-4-azatricyclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-ene-2,3,10,16-tetrone hydrate

[特記事項]

なし

[審査担当部]

審査第一部

審査結果

平成 15 年 4 月 24 日作成

[販 売 名] プロトピック軟膏 0.03%小児用 (申請時:プロトピック軟膏 0.03%)
[一 般 名] タクロリムス水和物
[申請年月日] 平成 14 年 1 月 30 日
[申 請 者] 藤沢薬品工業株式会社

[審 査 結 果]

有効性について

小児におけるアトピー性皮膚炎患者を対象とし、軟膏基剤及び 0.1%製剤を比較対照とした 3 週間の第 相二重盲検比較試験において、主要評価項目である最終時の主有効性観察・評価部位の改善度で、本剤(0.03%製剤)群及び0.1%製剤群は軟膏基剤群に比べて有意な改善を示し、両濃度間に有意差はみられず、本剤の有効性が認められたと判断した。

安全性について

臨床試験の成績からは、既承認の 0.1%製剤での成人で認められた以外の新たな副作用は認められておらず大きな問題はないと判断されるものの、本剤が免疫抑制剤であること、重症な患者や塗布面積が広がる場合には血中濃度が上昇し腎機能障害が発生する懸念があること、長期使用による皮膚癌発症の可能性を否定できないこと等、使用方法によっては考慮すべき点があることから、適正使用に向けた注意喚起及び情報提供のため、添付文書を適切に整備した。また、長期にわたって追跡できるような市販後調査を実施することで安全性を確認することが必要であると判断した。

医薬品医療機器審査センターの審査の結果、下記の承認条件及び関連する使用上の注意を付した上で、本品目を下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

【効能・効果】

アトピー性皮膚炎

効能・効果に関連する使用上の注意

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。

【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。

用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 1回あたりの最大塗布量については、以下の表を目安にする。

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

(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。

(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。

(4) 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。

(5) 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。

【承認条件】

本薬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。

審査報告(1)

平成 15 年 1 月 23 日作成

1. 申請品目

【販売名】	プロトピック軟膏 0.03%
【一般名】	タクロリムス水和物
【申請年月日】	平成 14 年 1 月 30 日
【申請者】	藤沢薬品工業株式会社
【申請時効能・効果】	アトピー性皮膚炎
【申請時用法・用量】	通常、小児には 1 日 1~2 回、適量を患部に塗布する。
【特記事項】	なし

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原または発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

アトピー性皮膚炎は増悪、寛解を繰り返す、そう痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持つ。主に乳幼児期に発症し、多くは成長とともに軽快傾向を示すとされているが、難治性の成人型アトピー性皮膚炎に移行する場合があります、小児期における適切な治療により症状をコントロールすることが重要とされている。

アトピー性皮膚炎の治療は、適切な診断及び重症度の評価に基づき、個々の患者において原因・悪化因子の検索・対策、スキンケア、薬物療法を適切に組み合わせて行うとされている(アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2002; 日本皮膚科学会)。このうち、炎症の抑制を目的とする薬物療法においては、外用ステロイド療法が基本とされ、個々の皮疹の部位と性状及び年齢に応じて薬物が選択されているが、皮膚萎縮、毛細血管拡張等の局所の副作用のため、顔面・頸部に長期使用する必要がある場合等には、ステロイドを含まない治療薬が必要とされる。免疫抑制剤タクロリムスを有効成分とするプロトピック軟膏 0.1% (以下 0.1% 製剤) は、成人用のアトピー性皮膚炎治療薬(添付文書の警告欄において、小児へは安全性が確立していないので使用しないこととされている)として、1999 年 6 月 16 日に承認された。本申請製剤は、小児アトピー性皮膚炎患者を対象としたタクロリムス軟膏である。小児での治療において、ステロイド外用剤の場合、一般に成人に比べて 1 ランクないし 2 ランク弱いクラスの薬剤が用いられること及び小児での海外臨床成績を勘案し、臨床推奨濃度を 0.03% として開発がなされた。

なお、海外においては、0.03% 製剤(以下本剤)が小児用製剤として、2000 年 12 月に米国で承認されたのを初めとして、カナダ、スイス、韓国、台湾、香港において承認されている(申請時)。

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

本剤は、既に承認されている 0.1% 製剤の成分・分量のうち、タクロリムスの分量のみが g

中 g から g に変更されたものであり、製造方法等も同一であることから、軟膏剤としての製剤特性には変更がないとされている。なお、 % は、 の分析技術上の問題から、製剤としての品質評価が可能な最低濃度であるとしている。

規格及び試験方法として、性状、確認試験（薄層クロマトグラフ法）、稠度、純度試験（類縁物質）及び含量（定量法（液体クロマトグラフ法））が設定されている。

本剤について、軟膏剤の製剤特性試験である主薬の放出試験が設定されていなかったことから、審査センターがその理由について尋ねたところ、申請者は次のように回答した。

0.1%製剤の開発段階において放出試験を実施しているが、同一試料を用いても放出速度に日間で有意差が認められたため、品質管理試験法として適切性に欠けると判断した。また、1997年5月のFDAのGuidance for Industry Nonsterile Semisolid Dosage Forms Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Testing and In Vivo Bioequivalence Documentationに「軟膏剤の放出試験法は、現時点では装置の標準化や試験の再現性の点で未解決の問題が多く残されており、ロット毎の品質管理において適用されるものではない」との記載があり、これらの理由により放出試験は0.1%製剤の規格試験項目として採用されていない。

審査センターは、0.1%製剤の承認後に、本剤の製剤特性を評価できる試験方法の検討がなされたか、また、それを試験方法として設定することが可能か説明するよう求め、設定しない場合には、設定せずとも本剤からの有効成分の放出が保証できるとする理由を説明するよう求めた。

これに対して申請者は、0.1%製剤の承認時から今日に至るまで放出試験法の位置づけに変化はなく、現在の技術水準においても軟膏剤の放出試験を規格試験法として設定することは依然として困難と考えると回答した。また、本剤からの有効成分の放出は、基剤マトリックス（ ）に分散したタクロリムス / 溶液からのタクロリムスの単純拡散によるものと推定され、このような単純拡散により薬物が放出される系において放出挙動に影響を及ぼす可能性のある因子としては、軟膏中の 濃度、 中に溶解したタクロリムス濃度、基剤マトリックスの特性、 基剤に分散したタクロリムス / 溶液の分散状態、及び については同一の製剤処方及び製剤方法により規定されており、ロット間の品質の変動要因としての影響は小さいと考えられ、 については日本薬局方の 品質規格のみならずレオロジー特性である稠度を確認している、 については工程管理項目として を測定し品質の恒常性を確保している、と回答した。さらにこれらに加え、最終製品につきレオロジー的特性試験として稠度の規格を設定することにより製剤の品質を規定しており、これらを組み合わせて管理することにより品質の保証は可能であると回答したため、審査センターは放出試験を設定しないことを了承した。

審査センターは、定量法において試料を1本のチューブのみから得ることについて、1本からのデータでそのロットを代表する測定値を得ることに問題はないか、説明するよう求めた。申請者は、ロット内の均一性については米国で実施したプロセスバリデーション時に、軟膏製造後の一次保管容器内での均一性（カ所）及びチューブに充てん後の均一性（充てん工程の ）について確認したところ、いずれの工程においても含量のばらつきは小さく、均

一な軟膏が生産されていることが確認できていると回答した。また、均一な系である試料を試験する際に要求される定量精度は、含量規格が 90～105%の場合、S.D.：1.94%とされており（医薬品研究 29, 547, 1998）、本剤定量値のロット内の推定標準偏差は %でありこれよりも十分に小さいことから、定量法として必要な精度を有していると考えられ、チューブ 1 本の値をロットの代表値として用いることに問題はないと回答した。審査センターはロット内の含量のバラツキが十分に小さいことが示されたことから、これを了承した。

この他、審査センターが稠度の規格値について実測値を踏まえ改めるよう求めたところ、申請者よりロット間の変動及び試験方法の精度を踏まえて規格値の妥当性について説明がなされた。さらに、類縁物質について実測値を踏まえて 0.1%製剤と同等の規格限度値を設定するよう求めたところ規格値が改められたため、審査センターはこれらを了承した。

八．安定性に関する資料

5g アルミニウムチューブ包装品について、長期保存試験（25 /60%RH/ /アルミニウムチューブ+ / カ月）、加速試験（ / %RH/ /アルミニウムチューブ+ / カ月）及び苛酷試験（熱： / /アルミニウムチューブ+ ロンドケース + / カ月、極端な温度変動： / /アルミニウムチューブ+ / 週間、湿度： / %RH/ / （ ） カ月、光： / （ ルクス）/ + / 日（総曝光量 ルクス・時間））が実施された。長期保存試験の結果、類縁物質（総量）の増加、含量の低下及び稠度のわずかな低下が認められたものの、規格値の範囲内であり、その他の試験項目について変化は認められなかったとされた。加速試験においても、類縁物質（総量）の増加及び含量の低下が認められたものの、規格値の範囲内であり、その他の試験項目についてほとんど変化は認められなかったとされた。苛酷試験の結果、極端な温度変動によっては特に変化は認められず、光に対して不安定であったものの、遮光容器であるアルミニウムチューブに充てん包装するので実質的には問題はないとされている。

審査センターは、長期保存試験で含量に経時的に一樣な減少傾向が見られず測定時点によって変動が認められることについて、その原因を説明するよう求め、さらに、含量規格設定の際に長期保存試験の結果から回帰式に基づき含量低下率を算出して下限値を設定しているが、経時的に一樣な減少傾向が認められていない試験結果に基づいて回帰により含量低下を予測することの妥当性について説明するよう求めた。これに対して申請者は、24 カ月までの測定値を用いて異常値検定を実施したところ、 カ月時点の含量が異常値と判断されたことから、異常値の原因は不明であるものの長期保存試験での安定性評価に カ月時点の測定値を用いないこととしたと回答した。また、 カ月時点の測定値を除いて解析した場合でも主薬の分解は 0 次反応に従うとしたときに良好な直線関係が得られることから、0 次反応にしたがった近似式により安定性を解析することは妥当であるとの説明がなされたため、審査センターは本剤の安定性解析及び含量規格値の設定について了承した。

審査センターは、申請者が加速試験を、%RH で実施した理由としてでは軟膏基剤の一部が、成分について説明するとともに、保管温度について市販後に注意喚起する必要はないか説明するよう求めた。これに対して申請者は、で保存するときに一部基剤成分はであると考えられると回答した。また、%RH で 週間均一性を確認したところ、折り目付近を除き均一性は良好であり外観の変化も認められなかったことから、室温が短期的にを超えた場合においても、品質上の問題は特にないと考えられるとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

以上より、製剤の有効期間が暫定的に室温で 24 カ月と設定されていることについて、審査センターは妥当と判断した。なお、長期保存試験は継続中である。

二．毒性に関する資料

今回新たに提出された資料は、ブタ皮膚での 52 週間反復塗布毒性試験および新医薬品第一調査会（平成 10 年 10 月 12 日）より光がん原性試験において皮膚腫瘍発現時期の短縮が見られた点を踏まえ、光遺伝毒性試験を実施する旨指示があり、申請者は Phase コミットメントとして試験を実施し平成 年 月 日に提出された結果を評価資料とした。

反復塗布毒性試験は 1 群雌雄各 5 匹のユカタンマクロブタの背部に体表面積の 40%に相当する範囲にタクロリム軟膏を 0.03、0.1、0.3、1 及び 3%の濃度で 1 日 2 回 52 週間非密封反復塗布している。投与開始時 8～12 週令は離乳期に相当すると思われる。塗布部位では丘疹と色調変化（紫斑、濃色化、淡色化）が発症と回復を繰り返して認められた。しかし、発症時期やプロトピック濃度との相関はなく、基剤のみ群でも同様な所見が認められた。病理組織学的には増殖性皮膚炎と一致する過角化／錯角化を伴う表皮肥厚及び真皮乳頭の血管周囲単核細胞浸潤である。既提出資料のブタ皮膚 13 週塗布毒性試験で認められた所見とほぼ同様であった。3%塗布群の雌で体重増加抑制が認められ、無毒性量は 1%（4.95mg/kg）と算定されている。

光遺伝毒性試験として光照射下における本剤の遺伝子突然変異誘発作用が細菌(*Salmonella typhimurium* TA102, TA98, *E.Coli* WP2/pKM101)を用いて行われた。照射陽性対照として用いた Methozsalen(8-MOP), Chlorpromazine(CPZ)は復帰変異コロニー数を増加させたが本剤は非照射群、照射群とも陰性であった。8-MOP, CPZ の光変異原性は紫外線照射によって発生するラジカルに起因すると報告されている(Mut. Res. 292, 241-251, 1993)。チャイニーズハムスター由来細胞(CHL/IU)を用いた光化学物質染色体異常試験法により染色体異常誘発能を検討している。CHL/IU 細胞を本剤添加培養液で 60 分間遮光培養後、50 分間疑似太陽光照射し洗浄、培養液交換後 22 時間培養している。50%発育阻害濃度は光照射と非照射でほぼ等しく(43.4 及び 47.1 μ g/mL)、光細胞毒性は示さなかった。染色体評価は 6.3～25 μ g/mL で行い光照射の有無にかかわらず構造異常、倍数性異常の誘発は認められていない。陽性対照とした MNNG(非照射)、8-MOP(照射)ではいずれも構造異常細胞の発生頻度が増加した。

光遺伝毒性試験結果から光発がん誘発時期の短縮について作用機序を解明することは出来なかった。現時点で光がん原性の発生機序については明確に解明されていないが可能性として、光感作性(光毒性) 刺激性 皮膚の菲薄化、形質変化 脱分化作用 免疫抑制作用などが考えら

れる。今回提出された資料で については陰性の結果を得たが、基剤を含めた ~ の可能性は考えられる。特に については本剤の特性でもあり光発がん誘発時期の短縮に關与している可能性は大きいと考える。

審査センターは既に 0.1%製剤承認申請時に毒性評価を行っており、今回提出された試験においては新たな毒性を見いだすことは出来なかった。

しかし、本申請の適応は低用量とはいえ小児が対象であることを考慮すると毒性学的に問題がないとは言いきれない等、今回実施されたブタ塗布試験の開始週令が 8~12 週令と幼若期を想定して行われたが、同様の実験条件で成獣に 13 週間塗布した試験では無毒性量が 0.3%と今回の試験より濃度が低く実験期間と投与開始時期が毒性発現に反映されていない。また、低濃度で経皮吸収後の血中濃度は必ずしも塗布濃度に相関せず高くなる傾向がある。個体のばらつきがあり有意差は認めないが、投与 3 カ月後の雄トラフレベルでは 0.03%が 0.710 ± 1.196 ng/mL に対し 0.1%製剤では 0.431 ± 0.211 ng/mL、6 カ月後では 0.1%製剤が 1.937 ± 3.305 ng/mL に対し 0.3%で 1.230 ± 0.391 ng/mL と、長期間塗布により用量に相関しない傾向が同様に雌においても認められる。0.1%製剤承認申請時に提出されたがん原性試験の高用量投与ではリンパ腫の発生も見られ、また紫外線誘発皮膚腫瘍発生試験では腫瘍誘発までの期間を短縮する非臨床試験の結果を得ていることから、必ずしもヒトにおいて長期使用時の安全性を検証したとは断言できないと考える。

ホ．薬理作用に関する資料

本申請は新用量医薬品の申請ではあるが、小児用の用法・用量を設定するものであり、新たな適応症の追加に伴う大幅な変更ではないことから、0.1%製剤承認申請時に提出された以外の新たな薬理試験は実施されていない。

ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬の動物における試験は、新たに実施されていない。本申請製剤の塗布による血中濃度が第相比較試験 (ト - 1) 及び長期観察試験 (ト - 2) において測定されている。また、米国における小児アトピー性皮膚炎患者への本剤反復塗布 (参考資料ヘ - 1) 及び欧州における小児アトピー性皮膚炎患者への 0.1%製剤反復塗布 (参考資料ヘ - 2) による血中濃度が測定された。

既承認製剤である 0.1%製剤 (成人用) 承認申請時の審査過程では、使用早期に経皮吸収により腎移植患者における経口投与での血中濃度に匹敵する血中濃度が認められたこと (単回外用試験 0.1%製剤、10g 使用の 3 例中 1 例に 6 時間後最高血中濃度 20ng/mL) 等により、申請時に 1 回塗布量が 10g までとされていたが、5g までとした制限を設けて承認された経緯がある。現在 0.1%製剤の用法・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。」とされている。今回申請された 0.03%製剤 (小児用) では、申請時小児には 1 日 1~2 回、適量を患部に塗布するとされており、塗布量に関する制限が規定されていなかったが、審査の過程において、申請者より「なお 1 回あたりの塗布量は、6 歳以上の小児には 10g まで、6 歳未満の幼児には 5g までとする」とする制限が追加された。本承認申請は小児を対象とした製剤であることから、血中濃度からみた安全性について詳しく検討する必要があると考える。なお、審査センターの見解等の詳細についてはト項で述べる。

(1) 第 相二重盲検比較試験 (添付資料ト - 1)

213 例の小児アトピー性皮膚炎患者を対象として、本剤、0.1%製剤及び軟膏基剤が、被験部位に 1 日 2 回、必要最小量 (皮疹面積 100 cm² あたりチューブより 5 mm 程度押し出した量) 皮疹に塗布された。なお、被験者の体重区分毎に 1 回塗布量の上限が設定された。投与期間は 3 週間であり、血中濃度測定は塗布開始 1 及び 3 週間後に実施された。薬物血中濃度は、1 週後本剤群 0.50 ng/mL 未満 95.8%(68/71 例)、1ng/mL 未満 4.2%(3/71 例)、1 ng/mL 以上なしであり、0.1%製剤群 0.50 ng/mL 未満 84.1%(58/69 例)、1ng/mL 未満 13.0% (9/69 例)、1 ng/mL 以上 3 ng/mL 未満 2.9% (2/69 例)、3ng/mL 以上なしであった。3 週後本剤群 0.50 ng/mL 未満 96.8%(61/63 例)、1ng/mL 未満 3.2% (2/63 例)、1 ng/mL 以上なしであり、0.1%製剤群 0.50 ng/mL 未満 87.0%(60/69 例)、1ng/mL 未満 11.6% (8/69 例)、1 ng/mL 以上 3ng/mL 未満 1.4 % (1/69 例)、3ng/mL 以上なしであった。最高血中濃度は、本剤群 0.85ng/mL、0.1%製剤群 1.78ng/mL であった。

薬物血中濃度が検出された症例のうち、有害事象が発現した症例は、本剤群で 4 例中 2 例、0.1%製剤群で 12 例中 6 例であった。有害事象のほとんどは塗布部位の刺激感であり、本剤群の 2 例のみ塗布部位の刺激感以外に単純疱疹 (塗布部位以外の感染症) 及び汗疹 (塗布部位のその他の有害事象) が発現した。薬物血中濃度が高濃度に検出された症例はなく、薬物血中濃度上昇による有害事象の発現は認められなかったとされた。

(2) 長期観察試験 (添付資料ト - 2 , 追加提出)

申請時には 6 カ月までの成績が提出されていたが、その後 1 年までの成績が追加提出された。従って、1 年までの成績について概略を記す。

255 例の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした長期投与試験において、本剤及び 0.1% 製剤を被験部位に 1 日 1~2 回 (2 回の場合およそ 12 時間間隔) 塗布された。必要最小値 (皮疹面積 100 cm² あたりチューブより 5 mm 程度押し出した量) の被験薬を皮疹に塗布することとされ、1 回塗布量は被験者の体重 10 kg あたり 1 g を超えないこととされた。なお、症状の改善に応じて塗布回数を減らし、緩解に至った場合はそれ以降休薬することとされた。また、皮膚症状が再燃した場合には、上記用法・用量の範囲内で塗布を再開することとされた。投与期間は 52 週間であり、薬物血中濃度は、塗布開始 4 日、1 週後、2 週後、12 週後、28 週後、52 週後に測定された。

タクロリムスが検出された症例の頻度は、本剤群で第 4 日に 7.7%(4/52 例)、1 週後 4.8%(5/104 例)、28 週後 3.1%(3/96 例)、52 週後 1.0%(1/97 例)であり、0.1%製剤群では第 4 日に 32.1%(18/56 例)、1 週後 18.7%(20/107 例)、28 週後 6.3%(6/95 例)、52 週後 11.4%(11/96 例)であり、その濃度は本剤群では最高で 1.50 ng/mL であり、0.1%製剤群では 5.23 ng/mL であった。また、塗布を継続してもその濃度が維持されたか、更に高くなることはなかった。

血中濃度を規定する要因について、高値を示した血中濃度のほとんどは塗布開始後初期に発現することから、各症例における血中濃度の 1 週後までの最高値とそれを規定する可能性がある、1 日塗布量、点状・線状のびらんの程度、各皮膚症状の平均スコアの関係が検討された。

1 日塗布量（体重換算量）からみると、本薬群について、1 日塗布量 0.05 g/kg 未満の症例 25 例については、全例で薬物血中濃度は検出限界以下であった。1 日塗布量 0.05g/kg 以上 0.10 g/kg 未満の症例 52 例については、血中濃度平均値が 0.04 ng/mL（最小～最大：N.D.～0.72 ng/mL）であり、血中濃度が検出限界～1 ng/mL 未満の症例は 5.8%(3/52 例)であり、49 例は検出限界以下であった。1 日塗布量 0.10g/kg 以上 0.15 g/kg 未満の症例 23 例については、血中濃度平均値が 0.12 ng/mL（N.D.～1.50 ng/mL）であり、血中濃度が 1 ng/mL 以上 3 ng/mL 未満の症例は 4.3%(1/23 例)、検出限界～1 ng/mL 未満の症例は 8.7%(2/23 例)であり、20 例は検出限界以下であった。さらに、1 日塗布量 0.15g/kg 以上 0.20 g/kg 未満の症例 4 例については、血中濃度平均値が 0.13 ng/mL（N.D.～0.50 ng/mL）であり、血中濃度が検出限界～1 ng/mL 以下の症例は 25.0%(1/4 例)であり、3 例は検出限界以下であった。以上から、塗布量が増加すると血中濃度も検出される頻度が高くなることが示唆された。

各皮膚症状の平均スコアについてもスコアが高いほど血中濃度の検出頻度は高かった。点状・線状のびらんの程度では、0.1%製剤群ではスコアが高いほど血中濃度の検出頻度は高かったが、本剤群ではスコアとの関連性はみられなかった。

対象除外基準に抵触し、すべての解析に不採用になった症例（アトピー性皮膚炎以外のその他の皮膚疾患である Netherton 症候群合併）は 歳の女児であり、0.1%製剤を開始時より中止時まで約 5g/週塗布された。その血中濃度は 1 週後に 3.56 ng/mL を示し、その後 6.43 ng/mL（2 週後） 9.00 ng/mL（4 週後）、定量限界未満（6 週後、中止 12 日後）の経過を示し、同時に血清 Mg 低下（開始前：2.2 mg/dL、1 週後：1.8 mg/dL、2 週後：1.7 mg/dL、4 週後：1.5 mg/dL）も認められ、投与が中止され、投与中止 12 日後には開始前値に回復した。

米国において Netherton 症候群の小児 3 例にタクロリムス軟膏（自家製剤を含む）が使用され、そのうちの 1 例における 0.03%軟膏（自家製剤）塗布 24 時間後の血中濃度は 8.3 ng/mL と高値を示した。0.1%製剤及び 0.03%軟膏が時期を異にして塗布された症例では、強い刺激感及び滲出性紅皮症が発現した。他の 2 例及び同児に 0.1%製剤を塗布した時には 10.2～37.2 ng/mL と高値を示した。

なお、0.1%製剤の添付文書、禁忌の項に『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。〕には使用しないこと』と追記されており、米国においても、Netherton 症候群の患者ではタクロリムスの全身への吸収が増加する可能性があるため、使用しないことが望ましいとされている。本剤についても、添付文書（案）の禁忌の項に記載がなさ

れており、適正使用されることが必要であると考える。

(3) 米国における反復塗布試験

本試験は 0.1% 製剤承認申請時に提出されたものである。

小児及び成人アトピー性皮膚炎患者 39 例（小児 8 例、成人 31 例）を対象に、塗布面積（50～5000 cm²）及び塗布量（0.25～15g）を変えてタクロリムス軟膏 0.03% を躯幹・四肢あるいは顔面に反復塗布した試験が実施された。成人ではあるが、投与初日の塗布量 0.5g で塗布面積 100 cm²（躯幹・四肢）の時の最高全血中濃度（C_{max}）及び全血中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-24h}）は 0.4 ng/mL 及び 3.7 ng·h/mL であるのに対し、10 倍の塗布量である 5g で塗布面積 1000 cm²（躯幹・四肢）の時には 1.2 ng/mL 及び 16.1 ng·h/mL となり、C_{max} 及び AUC は塗布面積（塗布量）に依存して増加する傾向を示した。なお、8 日目の C_{max} 及び AUC は塗布初日に比べてほとんどの群で減少した。躯幹・四肢への塗布で比較すると、高年齢の小児（7～12 歳）では塗布初日の C_{max} 及び AUC_{0-24h} が 0.1 ng/mL 及び 0.9 ng·h/mL、塗布 8 日目が 0.2 ng/mL 及び 1.9 ng·h/mL であり、成人における塗布初日の C_{max} 及び AUC_{0-24h} が 0.4 ng/mL 及び 3.7 ng·h/mL、塗布 8 日目が 0.2 ng/mL 及び 2.2 ng·h/mL と、同程度の経皮吸収性を示した。低年齢の小児（3～6 歳）では塗布初日の C_{max} 及び AUC_{0-24h} が塗布量 0.25g で塗布面積 50 cm² の時に 1.9 ± 1.3 ng/mL（平均値 ± 標準偏差）及び 17.3 ± 10.7 ng·h/mL、塗布 8 日目では 0.2 ± 0.1 ng/mL 及び 3.7 ± 2.5 ng·h/mL であり、高い数値を示した。成人のデータに限られてはいるが、顔面に塗布量 0.5g を 100 cm² に塗布した場合の塗布初日における C_{max} 及び AUC_{0-24h} 値はそれぞれ 1.4 ng/mL 及び 15.2 ng·h/mL であり、躯幹・四肢（前述）に比べて高かった。

低年齢の小児（3～6 歳）で C_{max} 及び AUC_{0-24h} が高かったことについて、申請者は本群における大きなバラツキによるものとしている。審査センターは、例数が 4 例と少ないことから、明確な結論は得られないものの、高年齢の小児と比較して、低年齢の小児で血中濃度が上昇する可能性は否定できないと考える。

(4) 欧州における反復塗布試験

小児アトピー性皮膚炎患者 39 例を対象に反復塗布した欧州の試験では、被験者を塗布面積により 3 群に分け、0.1% 製剤を 1 日 2 回 14 日間反復塗布した。薬物濃度測定試料の 92% が 1 ng/mL 以下であり、また 17% は定量限界（0.025 ng/mL）未満とタクロリムスの全身移行性の低さが確認された。塗布面積範囲 1500cm² 以下（平均塗布面積 1001cm²）で塗布量 2.3g の時の塗布初日の 24 時間の全血中濃度（C₂₄）及び AUC_{0-24h} 値は 0.12 ng/mL 及び 5.17 ng·h/mL であったのに対し、塗布面積範囲 3000cm² より 5000 cm² 以下（平均塗布面積 3903cm²）で塗布量 4.8g の時にはそれぞれ 0.78 ng/mL 及び 11.03 ng·h/mL と、タクロリムスの全身移行性は塗布面積（塗布量）とともに増加する傾向を示した。塗布前（C₀）及び

C₂₄ 値はほぼ等しく、タクロリムスの蓄積はないものとしている。

審査センターは、血中濃度を時間との関係で考察するよう求めたところ、申請者は以下の様に回答した。

血中にタクロリムスが検出されるのは、多くの場合投与初期であり、その頻度は日数経過とともに低下し、12 週後ではほとんどが定量限界未満あるいはその付近となった。本剤及び 0.1% 製剤のいずれでも 10 ng/mL の血中濃度を超えるものはなく、最高値でも 5.32 ng/mL (長期観察試験の症例 702) であり、最も長期間検出された症例 (長期観察試験における症例 705) の血中濃度は 3.34 ng/mL (7 日後)、3.48 ng/mL (14 日後) から 0.87 ng/mL (203 日後) と、10 ng/mL より低かった。本症例は 2~3 時間値が 3 ng/mL 付近で 28 日間続いたが、安全性上問題となる所見は認められていない。

審査センターは、上記回答を了承した。

審査センターは、本剤の投与初期における経皮吸収に寄与する因子について説明することを求めたところ、申請者は以下の様に回答した。

血中濃度と患者背景要因との関係について、「重症度」については、中等症の被験者に比べて重症の被験者では血中濃度が高値を示す傾向にあった。また、「治験薬を塗布した日の塗布回数」においても塗布回数が増えるとともに血中でタクロリムスが検出される頻度及びその濃度は高くなる傾向にあった。以上から、症状の重症度及び塗布回数は投与初期の経皮吸収に対して影響する要因であると、申請者は回答した。

審査センターは、重症の患者では経皮吸収性が上昇する可能性があることから、十分に注意して適正使用されることが必要であると考えた。

本剤と既承認の 0.1% 製剤との生物学的同等性について説明することを求めたところ、申請者は以下の様に回答した。

本剤と既承認 0.1% 製剤との間では後発品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく経口製剤に準じた生物学的同等性試験は実施していない。0.01, 0.03, 0.1% タクロリムス軟膏について、*in vitro* でヒト皮膚透過性が検討された。平均累積透過量は軟膏中タクロリムス濃度にほぼ比例して増大する傾向を示し、その透過速度はそれぞれ 2.79, 9.46, 35.8 ng/cm²/hr となり、タクロリムス濃度の増加に伴い増加した。また、試験終了時 (塗布開始 72 時間後) の皮膚内濃度 (表皮及び真皮) はタクロリムス濃度に依存して増加する傾向を示した。以上から、原薬の濃度に比例した経皮吸収性を示すと考察された。

審査センターは、本剤と 0.1% 製剤との生物学的同等性について明確ではないが、濃度の増加に伴い経皮吸収性が増加することが示唆されたことを確認した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

< 提出された臨床試験成績の概略 >

提出された資料は、添付資料として、第 相二重盲検比較試験 1 試験、第 相長期観察試験 1 試験、また、参考資料として、これらの継続試験である第 相比較試験後継続試験 1 試験、第 相長期観察試験後継続試験 1 試験の計 4 試験となっている。

(1) 第 相二重盲検比較試験 (添付資料ト - 1 , プロトコル番号 FJ-506C-AP03、公表論文なし)

小児におけるアトピー性皮膚炎に対するタクロリムス軟膏の有効性と安全性を検討することを目的に、軟膏基剤を対照にしたタクロリムス軟膏 0.03% (本剤) 0.1% (0.1%製剤) の二重盲検群間比較試験が、 年 月 ~ 年 月まで実施された。対象は、年齢 2 ~ 16 歳未満のアトピー性皮膚炎 (Hanifin and Rajka の基準) (Acta Derm Venereol (Stockh) Suppl 92: 44-47, 1980) で中等症 ~ 重症 (Rajka and Langeland の基準) (Acta Derm Venereol (Stockh) Suppl 144: 13-14, 1989) の患者とされた。

治験薬塗布部位は、すべての皮疹部位 (潰瘍、局面を形成する糜爛、粘膜、外陰部は除く) 主有効性観察・評価部位は、躯幹または四肢の有効性を評価できる中等度以上の典型的皮疹 (100cm²程度を目安、手、足底は除く) とされ、治験薬 (本剤、0.1%製剤、基剤) を被験部位に 1 日 2 回 (およそ 12 時間間隔) 必要最小量 (100cm² あたりチューブより 5mm 程度押し出した量、体重区分毎に 1 回塗布量の上限 - 20kg 未満 1g、20 ~ 30kg 未満 2g、30 ~ 40kg 未満 3g、40 ~ 50kg 未満 4g、50kg 以上 5g - を設定) を単純塗布とされた。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、タクロリムス内服薬使用中や使用経験のあるものは除外され、クロモグリク酸ナトリウム内服、トラニラスト、トシル酸スプラタスト、減感作療法、主有効性観察・評価部位の外用剤は禁止された。投与期間は、3 週間とされた。

有効性の主要評価項目は、主有効性観察・評価部位の改善度 (塗布開始 3 週後または中止時の開始日 (第 1 日) に対する皮膚症状 (紅斑・浮腫、丘疹・漿液性丘疹・小水疱、苔癬化・痒疹結節の程度を 5 段階で評価) スコア合計の変化率 6 段階で評価: 寛解 100%、著明改善 67 ~ 99%、中等度改善 34 ~ 66%、軽度改善 1 ~ 33%、不変 0%、悪化 < 0%) とされた。副次評価項目は、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、躯幹、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 (各皮膚症状、皮疹面積及びそう痒の推移を総合的に判断し 6 段階で判定: 1. 寛解、2. 著明改善、3. 中等度改善、4. 軽度改善、5. 不変、6. 悪化) について、いずれも塗布開始 1、2、3 週後または中止時の開始日 (第 1 日) に対する変化で評価された。

221 例が登録され、本剤群に 75 例、0.1%製剤群に 71 例、軟膏基剤群 (以下基剤群) に 75 例が割り付けられた。安全性解析対象症例は、6 例 (採血が不可能で塗布されなかった

基剤群 1 例、併用禁止薬使用本剤群 1 例、併用禁止薬使用 0.1%製剤群 1 例、心疾患あり本剤群 1 例、wash out なし基剤群 2 例) が除外され、214 例(本剤群 73 例、0.1%製剤群 70 例、基剤群 71 例)であった。有効性解析対象症例(Full Analysis Set)は、更に、観察されなかった本剤群 1 例が除外され、213 例(本剤群 72 例、0.1%製剤群 70 例、基剤群 71 例)であった。治験実施計画書逸脱例を除外した有効性解析対象症例(Per Protocol Set)は、更に、5 例(基剤群において塗布状況不良 2 例、基剤群において塗布状況不良及び併用禁止薬使用 1 例、基剤群において塗布期間不足及び併用禁止薬使用 1 例、本剤群において観察不適切 1 例)が除外され、208 例(本剤群 71 例、0.1%製剤群 70 例、基剤群 67 例)であった。

有効性では、主要評価項目である最終時の主有効性観察・評価部位の改善度(FAS)で「著明改善」以上(変化率 67~100%)は、本剤群 66.7%(48/72 例、PPS では 66.2%)、0.1%製剤群 75.7%(53/70 例、同 75.7%)、基剤群 12.7%(9/71 例、同 10.4%)であり、タクロリムス軟膏は、両濃度とも軟膏基剤に比して有意な改善を示した(いずれも Dunnett 型検定、 $p<0.001$)。両濃度間に有意差はみられなかった(Fisher の直接確率法、 $p=0.269$)。時期別改善度では、1 週後本剤群 26.4%(19/72 例)、0.1%製剤群 31.4%(22/70 例)、基剤群 2.9%(2/70 例)、2 週後本剤群 56.3%(36/64 例)、0.1%製剤群 57.1%(40/70 例)、基剤群 12.7%(7/55 例)、3 週後本剤群 76.2%(48/63 例)、0.1%製剤群 76.8%(53/69 例)、基剤群 18.6%(8/43 例)であり、いずれの時期でも両濃度とも軟膏基剤に比して有意な改善を示した(いずれも Dunnett 検定、 $p<0.001$)。なお、治験期間中、症状の悪化のため中止した症例は、本剤群 4 例、0.1%製剤群なし、基剤群 21 例の計 25 例であった。副次評価項目の中で、主有効性観察・評価部位の皮膚症状スコアの減少率は、1 週後本剤群 $43.2 \pm 28.3\%$ (平均 \pm 標準偏差)(72 例)、0.1%製剤群 $51.6 \pm 27.6\%$ (70 例)、基剤群 $12.5 \pm 29.1\%$ (70 例)、2 週後本剤群 $61.2 \pm 32.4\%$ (64 例)、0.1%製剤群 $65.6 \pm 25.7\%$ (70 例)、基剤群 $21.2 \pm 38.4\%$ (55 例)、3 週後本剤群 $74.3 \pm 27.4\%$ (63 例)、0.1%製剤群 $75.9 \pm 25.5\%$ (69 例)、基剤群 $31.6 \pm 35.4\%$ (43 例)、最終時本剤群 $66.4 \pm 34.2\%$ (72 例)、0.1%製剤群 $75.4 \pm 25.7\%$ (70 例)、基剤群 $15.9 \pm 40.4\%$ (71 例)であり、両濃度とも軟膏基剤に比して有意に改善を示した(いずれも Dunnett 検定、 $p<0.001$)。両濃度間に有意差はみられなかった(t 検定、1 週後 $p=0.075$ 、2 週後 $p=0.384$ 、3 週後 $p=0.723$ 、最終 $p=0.079$)。塗布部位全体の全般改善度「著明改善」以上は、本剤群 61.1%(44/72 例)、0.1%製剤群 67.1%(47/70 例)、基剤群 9.9%(7/71 例)であり、タクロリムス軟膏両濃度とも軟膏基剤に比して有意に有効性が示された(いずれも Dunnett 型検定、 $p<0.001$)。両濃度間に有意差は認められなかった(Fisher の直接確率法、 $p=0.488$)。

安全性では、死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の塗布中止及び発現部位のみ中止した症例で、高度(塗布中止すべき程度)とされたのは、基剤群塗布部位の刺激感のため塗布中止 1 例 2 件、塗布部位の感染症のため塗布中止 1 例、本剤群塗布部位の感染症のため塗布中止 1 例、発現部位のみ中止 2 例、0.1%製剤群塗布部位の感染症の

ため発現部位のみ中止 1 例の計 6 例であった。

有害事象の発現率は、本剤群 57.5% (42/73 例)、0.1%製剤群 64.3% (45/70 例)、基剤群 40.8% (29/71 例) であり、タクロリムス軟膏群の有害事象発現率は、基剤群に比して有意に高かった (Fisher の直接確率法、本剤群 $p=0.048$ 、0.1%製剤群 $p=0.007$)。副作用 (関連が否定できない) の発現率は、本剤群 49.3% (36/73 例)、0.1%製剤群 54.3% (38/70 例)、基剤群 22.5% (16/71 例) であり、タクロリムス軟膏群の副作用発現率は、基剤群に比して有意に高かった (Fisher の直接確率法、本剤群 $p=0.001$ 、0.1%製剤群 $p<0.001$)。関連の否定できない治験薬塗布部位の随伴症状 (刺激感、感染症、その他の随伴症状) は、本剤群 49.3% (36/73 例)、0.1%製剤群 54.3% (38/70 例)、基剤群 18.3% (13/71 例)、関連の否定できない治験薬塗布部位の刺激感は、本剤群 45.2% (33/73 例 39 件、内訳は刺激感・ヒリヒリ感等 22 件、ほてり感・熱感 10 件、そう痒感 7 件)、0.1%製剤群 51.4% (36/70 例 39 件、それぞれ 29 件、7 件、3 件)、基剤群 14.1% (10/71 例 13 件、それぞれ 7 件、3 件、3 件)、関連の否定できない治験薬塗布部位の感染症は、本剤群 9.6% (7/73 例 7 件、内訳は毛包炎 (毛囊炎) 4 件、伝染性軟属腫 2 件、伝染性膿痂疹 1 件)、0.1%製剤群 7.1% (5/70 例 5 件、それぞれ 3 件、なし、2 件)、基剤群 4.2% (3/71 例 3 件、それぞれ 2 件、なし、1 件) であった。治験薬塗布部位以外の随伴症状は、本剤群 20.5% (15/73 例、うち 2 例は関連が否定できない)、0.1%製剤群 27.1% (19/70 例)、基剤群 11.3% (8/71 例、うち 1 例は関連が否定できない)、治験薬塗布部位以外の感染症は、本剤群 16.4% (12/73 例 13 件、うち 2 例単純疱疹と麦粒腫は関連が否定できない)、0.1%製剤群 24.3% (17/70 例 19 件)、基剤群 9.9% (7/71 例 8 件、うち 1 例頸部リンパ節炎は関連が否定できない) であった。0.1%製剤群の塗布部位ヒリヒリ感 (転帰は軽快) 1 歳女児 1 例と本剤群の膿痂疹性湿疹 (転帰は回復) 1 歳女児 1 例は、いずれも高度と報告され、関連は否定できなかった。臨床検査値異常変動では、0.1%製剤群 1 例 1 件に GPT 上昇、基剤群 2 例 4 件に白血球減少、異型リンパ球出現、GOT 上昇、GPT 上昇で関連は否定できないとされたが、いずれも無処置で経過した。

以上の結果より、タクロリムス軟膏 (本剤群、0.1%製剤群) の有効性は両濃度ともほぼ同様と考えられ、安全性ではタクロリムス軟膏で塗布後の刺激感の発現率が基剤群に比して有意に高かったが、ほとんど軽度であり、本試験では安全性に特に問題は認められないと考えられ、総合的に判断して、本試験に基づく小児アトピー性皮膚炎に対する臨床推奨濃度は、0.03%とすることが妥当であると考えたとされた。

(2) 第 相長期観察試験 (添付資料ト - 2 , プロトコル番号 FJ-506C-AP05、公表論文なし)

本剤は、アトピー性皮膚炎に長期間にわたって使用が予想されることから、小児におけるアトピー性皮膚炎に対する本剤と 0.1%製剤の長期投与による安全性と有効性を検討することを目的とした長期観察試験が非盲検非対照で、 年 月 ~ 年 月まで実施され

た。対象は、年齢 2～16 歳未満のアトピー性皮膚炎（Hanifin and Rajka の基準）で中等症～重症（Rajka and Langeland の基準）の患者とされた。

治験薬塗布部位は、治験薬による治療を必要とする皮疹部位（潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛、皮膚以外の部位（粘膜等）及び外陰部は除く）とされ、治験薬を被験部位に 1 日 1～2 回（2 回ではおよそ 12 時間間隔）必要最小量（100cm²あたりチューブより 5mm 程度押し出した量、体重区分毎に 1 回塗布量の上限 - 20kg 未満 1g、20～30kg 未満 2g、30～40kg 未満 3g、40～50kg 未満 4g、50kg 以上 5g - を設定）を単純塗布とされた。症状の改善に応じて塗布回数を減らし、寛解以降休薬、再燃で上記用量・用法の範囲内で塗布再開とされた。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、領域を問わずすべての治験薬もしくは市販後臨床試験薬は禁止された。投与期間は 52 週間とされた。申請時には、6 カ月（28 週）の成績が提出されたが、平成 年 月に 1 年（52 週）成績が提出され、この成績が最終的な評価資料となった。

主要評価項目は、安全性におかれ、有害事象、副作用（随伴症状、臨床検査値異常変動）とされた。有効性の評価項目は、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〔各皮膚症状、皮疹面積及びそう痒の推移を総合的に判断し 6 段階で判定：1.寛解、2.著明改善、3.中等度改善、4.軽度改善、5.不変、6.悪化〕とされ、いずれも塗布開始第 1 日に対する変化で評価された。

本剤群 104 例、0.1%製剤群 110 例の合計 214 例が組み入れられ、有効性解析対象症例、安全性解析対象症例は、いずれも Netherton 症候群 0.1%製剤群 1 例が除外され 213 例（本剤群 104 例、0.1%製剤群 109 例）であった。観察中止例は、撤回の申し出、本剤群 4 例、0.1%製剤群 6 例の計 10 例、有害事象本剤群 1 例、0.1%製剤群 4 例の計 5 例、中止基準に該当しないが血中濃度の上昇 0.1%製剤群 1 例、症状の著しい悪化、本剤群 1 例、寛解し塗布不要、0.1%製剤群 1 例、治験責任医師の急病 0.1%製剤群 1 例の計 19 例であった。なお 52 週経過例は、本剤群 98 例、0.1%製剤群 97 例の計 195 例であった。

有効性の中で、皮膚症状スコアの合計は、開始時本剤群顔面・頸部 5.2 ± 3.0 （平均 ± 標準偏差）0.1%製剤群 5.1 ± 3.1 、1 週後本剤群 2.6 ± 2.1 、0.1%製剤群 2.6 ± 2.3 と約半分に減少し、40 週後には本剤群 1.2 ± 1.3 、0.1%製剤群 1.1 ± 1.3 となり、以降はほぼ一定であった。他の部位でも同様の経過を示した。また、低下率は、軀幹以外は両濃度で大きく変わらず（軀幹は 0.1%製剤群が本剤群に比して低下の度合いが大きかった）、52 週後で本剤群 63～75%、0.1%製剤群で 69～75%であった。全般改善度で「著明改善」以上の改善率は、1 週後本剤群 25.0%（26/104 例）0.1%製剤群 31.2%（34/109 例）2 週後本剤群 34.3%（35/102 例）0.1%製剤群 41.1%（44/107 例）8 週後本剤群 46.6%（48/103 例）0.1%製剤群 59.6%（62/104 例）以降は 28 週後まで本剤群 50%前後、32 週以降は本剤群 60%前後で推移し、24 週後には 0.1%製剤群は 70%を超え、52 週後本剤群 62.2%（61/98 例）0.1%

製剤群 76.3% (74/97 例) であった。

安全性では、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、9 例に認められた。死亡につながるおそれのあるものが 0.1%製剤群 1 例 (脳悪性腫瘍、治験薬の塗布は中止)、治療のため入院または入院期間の延長が必要となるものが本剤群 3 例 (無菌性髄膜炎、肺炎・かぜ症候群、かぜ症候群)、0.1%製剤群 5 例 (喘息発作、自家感作性皮膚炎、気管支炎、喘息、網膜剥離) であった。いずれの症例も薬物血中濃度が定量限界未満あるいは低値であったことから、治験薬との関連はなしとされている。なお、これらのうち、0.1%製剤群の脳悪性腫瘍を除いて、いずれも治験薬を継続あるいは休薬後再開しながらも対症療法により回復した。有害事象の発現で治験薬の塗布を中止したのは、本剤群 1 例 (皮膚感染を繰り返す)、0.1%製剤群 4 例 (塗布部位刺激感、塗布部位ヒリヒリ感、塗布部位そう痒感、脳悪性腫瘍) の計 5 例であった。また、重篤な有害事象及び有害事象による中止例以外で高度とされたのは、本剤群 2 例 (血清 K 値の上昇、伝染性膿痂疹)、0.1%製剤群 4 例 (塗布部位ほてり感・疼痛、尋常性ざ瘡の各 1 例、カポジ水痘様発疹症の 2 例) であった。

有害事象の発現率は、本剤群 96.2% (100/104 例)、0.1%製剤群 96.3% (105/109 例) であった。副作用 (関連が否定できない) の発現率は、本剤群 66.3% (69/104 例)、0.1%製剤群 70.6% (77/109 例) であった。関連の否定できない治験薬塗布部位の刺激感は、本剤群 50.0% (52/104 例 63 件、内訳はヒリヒリ感 23 件、そう痒感 10 件、ほてり感 8 件等)、0.1%製剤群 62.4% (68/109 例 85 件、それぞれ 32 件、8 件、18 件等) であった。高度 (塗布中止すべき程度) の刺激感は 0.1%製剤群 2 例 3 件に認められた (関連は否定できない)。刺激感のため中止された症例が 0.1%製剤群に 3 例認められたが、いずれも塗布中止後消失した。関連の否定できない治験薬塗布部位の感染症〔毛包炎 (毛嚢炎)、伝染性膿痂疹、カポジ水痘様発疹症、伝染性軟属腫、単純疱疹等〕は、本剤群 33.7% [35/104 例 43 件、内訳は毛包炎 (毛嚢炎) 14 件、伝染性膿痂疹 9 件、単純疱疹 5 件等]、0.1%製剤群 22.0% (24/109 例 33 件、それぞれ 9 件、6 件、2 件等) であった。本剤群の伝染性膿痂疹 1 例と 0.1%製剤群のカポジ水痘様発疹症 1 例は、いずれも高度と報告された (いずれも関連は否定できない)。これら高度の 2 例は、休薬し、抗菌薬、抗ウイルス薬で回復した。関連の否定できない治験薬塗布部位のその他の随伴症状 (ざ瘡、尋常性ざ瘡、膿疱性ざ瘡等) は、本剤群 5.8% (6/104 例 7 件)、0.1%製剤群 8.3% (9/109 例 9 件) であった。0.1%製剤群の尋常性ざ瘡 1 例が、高度と報告された (関連は否定できない)。発現部位のみ休薬し、抗菌薬で回復はみられなかったが、その後の診察時ざ瘡が常に額部に認められたが (不変)、同一のざ瘡が回復せずに継続していることを示すものではなかった。関連の否定できない治験薬塗布部位以外の感染症は、本剤群 6.7% (7/104 例 7 件)、0.1%製剤群 0.9% (1/109 例 1 件) であった。関連の否定できない治験薬塗布部位以外のその他の随伴症状は、本剤群 1.9% (2/104 例 2 件、アレルギー性結膜炎と表在性角膜炎)、0.1%製剤群なしであった。臨床検査値異常変動では、いずれの濃度にも、白血球増加、白血球減少、GPT 上昇、GOT 上昇等がみられたが、本剤群では、すべてで関連はなしとされた。0.1%製剤群の白血球増加 1 例、好酸球

増加 1 例は、関連が否定できなかつたが、前者は 258 日で回復、後者は 272 日で軽快した。

塗布量では、1 日あたり 0.2g/kg/day を超える量を必要とした症例は、両濃度ともに認められなかつた。0.05g/kg/day 未満でコントロールされた症例は、1~28 週後で本剤群 24.0~47.4%、0.1%製剤群 30.3~56.6%と塗布期間とともに増加したが、それ以降はほぼ同様の比率で推移し、52 週後は本剤群 52.0%、0.1%製剤群 62.9%であった。平均値は、1 週後本剤群 0.07g/kg/day、0.1%製剤群 0.06g/kg/day、28 週後には本剤群 0.05g/kg/day、0.1%製剤群 0.04g/kg/day となり、以降同様の塗布量で推移した。1 日 2 回の塗布回数は、顔面・頸部で 1 週後本剤群 59.3%、0.1%製剤群 47.3%、8 週後には両濃度群ともに 40%を下回り、28 週後には本剤群 29.9%、0.1%製剤群 21.0%に、52 週後には本剤群 24.1%、0.1%製剤群 13.4%に減少した。他の部位でも同様に推移した。塗布状況の日数では、毎日塗布されたのは、顔面・頸部 1 週後本剤群 72.1%、0.1%製剤群 62.4%、12 週後にそれぞれ 54.0%、50.0%、28 週後にそれぞれ 47.4%、38.4%であり、塗布期間とともに減少した。この傾向は他の部位でも同様であった。

以上の結果より、タクロリムス軟膏を小児アトピー性皮膚炎患者に 1 年間の長期に亘って使用したところ、安全性に特に問題はないと考えられた。

(3) 第 相 比較試験後継続試験 (参考資料ト - 1 , プロトコル番号 FJ-506C-AP04、公表論文なし)

二重盲検比較試験 (添付資料ト - 1) に参加した被験者にタクロリムス軟膏の継続使用の機会を提供することを目的に、非盲検非対照による試験が 年 月 ~ 年 月まで実施された。

希望する限りは、本治験に参加する機会を得ることができるよう、比較試験で選択基準を満たし除外基準に抵触しなかつたが、何らかの理由で中止となった被験者も参加できるものとされた。治験開始時軟膏濃度は 0.03%が選択されたが、開始後少なくとも 4 週間塗布した後、効果が不十分であったが安全性には問題なく、0.1%製剤を使用しても安全性に問題がないと医師が判断した場合等には 0.1%製剤の使用も可とされた。塗布量は、安全性観点から治験薬を塗布する際、過剰に塗布することを避けるため、比較試験と同じで体重区分毎に 1 回塗布量の上限 - 20kg 未満 1g、20~30kg 未満 2g、30~40kg 未満 3g、40~50kg 未満 4g、50kg 以上 5g とする目安が設定された。投与期間は、治験実施期間中、治験薬の塗布が必要な期間とされた。

主要評価項目は、安全性におかれ、有害事象、副作用 (随伴症状、臨床検査値異常変動) とされた。有効性の評価項目は、治験薬塗布部位全体における皮膚所見 (皮疹の程度及びそう痒の程度の変化) 及び治験薬塗布部位全体における全般改善度 (皮疹の程度及びそう痒の程度の推移を総合的に判断し 6 段階で判定 : 1.寛解、2.著明改善、3.中等度改善、4.軽度改善、5.不変、6.悪化) とされ、いずれも塗布開始第 1 日に対する変化で評価された。

134 例が組み入れられ、全例が有効性及び安全性解析対象例となった。

有効性の中で、全般改善度「著明改善」以上の改善率は、1 週後 14.0% (18/129 例)、2 週後 28.1% (36/128 例)、12 週後 44.2% (57/129 例)、52 週後 58.8% (60/102 例)、76 週後 55.0% (11/20 例)であった。

安全性では、死亡例は認められなかった。3 例が関連の否定できない重篤な有害事象と報告された。1 例は、本剤群の川崎病 歳女児であり、59 日目に発熱がみられ、休薬し治験は中止されたが、発熱 5 日目に川崎病の診断で、 γ -グロブリンとアスピリン療法が施行され、症状は落ち着いた(関連はおそらくなし)。2 例目は、本剤群のカポジ水痘様発疹症 歳女児であり、167 日目に発熱及びカポジ水痘様発疹症が疑われ、その後治験薬は休薬され、結果として中止となった(関連は否定できない)。処置後、解熱、皮膚症状も著明改善した。3 例目は、本剤群で約 10 ヶ月にカポジ水痘様発疹症を発症した 歳男児であり、アシクロビル、アンピシリン・クロキサシン投与等により、約 10 日で回復した(治験薬塗布部位に認められたため、関連は可能性ありと判定された)。有害事象による中止は 3 例にみられた。1 例目は、塗布部位そう痒感の 1 歳男児であり、塗布部位は被髪頭部を除く全身で、試験期間では問題がみられなかった。タクロリムス軟膏 0.03%初回塗布時、塗布部位全体に刺激感(そう痒感、中等度)があり、休薬されたが、5 日目塗布再開で同症状が出現し、中止した。2 例目は、リンパ節腫脹と毛包炎の 歳女児であり、塗布部位は被髪頭部を除く全身であった。リンパ節腫脹は体幹部に生じた毛囊一致性の多発性膿疱が生じた部位の所属リンパ節であり、毛包炎は治験薬塗布部位に近接した皮膚に突然多発する毛囊炎であった(関連あり)。3 例目は、前述の重篤例で記した川崎病 歳女児であった(関連はおそらくなし)。

関連の否定できない治験薬塗布部位の刺激感は、41.0% (55/134 例 67 件、内訳はヒリヒリ感 27 件、熱感 9 件、刺激感 9 件等)であり、すべて軽度(無処置で塗布継続可能な程度)~中等度(何らかの処置により塗布継続可能な程度)であった。関連の否定できない治験薬塗布部位の感染症は、32.1% [43/134 例 52 件、内訳は伝染性膿痂疹 17 例、毛包炎(毛囊炎) 16 例等]であった。伝染性膿痂疹とカポジ水痘様発疹症の各 1 例は、高度(塗布中止すべき程度)とされたが、適切な処置により回復した。関連の否定できない治験薬塗布部位のその他の随伴症状は、8.2% (11/134 例)であった。関連の否定できない治験薬塗布部位以外の感染症は、6.7% (9/134 例)であった。先の川崎病の 1 例も高度とされた。関連の否定できない治験薬塗布部位以外のその他の随伴症状は、0.7% (1/134 例)であった。関連の否定できない臨床検査値異常変動は、1.5% (2/134 例 5 件)にみられ、白血球増加、好中球増加各 2 件、LDH 上昇 1 件であったが、すべて無処置で回復した。

以上の結果より、タクロリムス軟膏の比較試験からの継続使用の機会提供とともに、長期に亘ってタクロリムス軟膏を使用しても安全性に特に問題はないと考えられた。

(4) 第 相長期観察試験後継続試験 (参考資料ト-2, プロトコル番号 FJ-506C-AP06、公表論文なし)

長期観察試験(添付資料ト-2)に参加した被験者にタクロリムス軟膏の継続使用の機会

を提供することを目的に、非盲検非対照による試験が 年 月より実施された。本試験は承認時まで塗布を継続する予定であるが、 年 月までの成績（52 週から 76 週後、100 週後に集計したもの）が提出された。長期観察試験で 0.03%群に割り付けされた症例には本剤を 0.1%製剤群に割り付けされた症例には 0.1%製剤の使用が継続された。継続試験期間中、軟膏濃度の変更は行わないとされた。塗布量は、安全性観点から治験薬を塗布する際、過剰に塗布することを避けるため、長期観察試験と同様に体重区分毎に 1 回塗布量の上限 - 20kg 未満 1g、20~30kg 未満 2g、30~40kg 未満 3g、40~50kg 未満 4g、50kg 以上 5g とされた。

主要評価項目は、安全性におかれ、有害事象、副作用（随伴症状、臨床検査値異常変動）とされた。有効性の評価項目は、治験薬塗布部位全体における皮膚所見（皮疹の程度及びそう痒の程度の変化）及び治験薬塗布部位全体における全般改善度（塗布部位全体の皮疹の程度及びそう痒の程度の推移を総合的に判断し 6 段階で判定：1.寛解、2.著明改善、3.中等度改善、4.軽度改善、5.不変、6.悪化）とされ、いずれも塗布開始第 1 日に対する変化で評価された。

長期観察試験（添付資料ト - 2）214 例のうち 161 例（本剤群 81 例、0.1%製剤群 80 例）が登録され、塗布開始後 76 週を経過又はその間に中止した症例 106 例（本剤群 55 例、0.1%製剤群 51 例）全例が、有効性及び安全性解析対象例となった。

有効性の中で、全般改善度「著明改善」以上の改善率は、1 週後本剤群 20.0%（11/55 例）0.1%製剤群 23.5%（12/51 例）28 週後 1 週後本剤群 52.7%（29/55 例）0.1%製剤群 68.0%（34/50 例）52 週後 1 週後本剤群 60.0%（33/55 例）0.1%製剤群 80.0%（40/50 例）76 週後本剤群 55.1%（27/49 例）0.1%製剤群 78.3%（36/46 例）であった。

安全性では、死亡例は認められなかった。1 例が関連の否定できない重篤な有害事象と報告された。0.1%製剤群の約 2 カ月後カポジ水痘様発疹症及び伝染性膿痂疹を発症した 歳男児であり、アシクロビル、セファゾリンナトリウム等投与により、約 1 週間後回復した（治験薬塗布部位が含まれていたことから、カポジ水痘様発疹症は関連の可能性あり、治験薬塗布部位以外であったことから、伝染性膿痂疹は関連なしとされた）。有害事象による中止は 1 例で、膿痂疹性湿疹、1 歳男児であった。被髪頭部を除く全身に本剤が塗布されたが、塗布開始翌日、顔面に刺激感、その後蕁麻疹もみられた。膿痂疹性湿疹も数回認められ、治験薬は中止となった（関連なしとされた）。

関連の否定できない塗布部位の刺激感は、本剤群 49.1%（27/55 例 30 件、内訳はヒリヒリ感 8 件、ほてり感 6 件等）0.1%製剤群 68.6%（35/51 例 45 件、内訳はそれぞれ 15 件、9 件等）であり、本剤群全例が軽度（無処置で塗布継続可能な程度）～中等度（何らかの処置により塗布継続可能な程度）であった。0.1%製剤群のほてり感、疼痛各 1 例は高度（塗布中止すべき程度）とされた（いずれも因果関係なし）。関連の否定できない治験薬塗布部位の感染症は、本剤群 32.7%（18/55 例 21 件、内訳は伝染性膿痂疹 6 件、毛包炎（毛嚢炎）4 件等）0.1%製剤群 33.3%（17/51 例 24 件、内訳はそれぞれ 6 件、6 件等）であった。関

連の否定できない治験薬塗布部位の感染症は、本剤群のべ 32 回、0.1%製剤群のべ 28 回認められた。0.1%製剤群のカポジ水痘様発疹症 1 例は、高度とされた（関連なしとされた）。関連の否定できない治験薬塗布部位のその他の随伴症状は、本剤群 9.1%（5/55 例 6 件）、0.1%製剤群 3.9%（2/51 例 2 件）であった。0.1%製剤群の尋常性ざ瘡 1 例は、高度とされた（関連なしとされた）。関連の否定できない治験薬塗布部位以外の感染症は、本剤群 9.1%（5/55 例 5 件、単純疱疹、伝染性膿痂疹、尋常性疣贅、皮膚糜爛）、0.1%製剤群 5.9%（3/51 例 3 件、カポジ水痘様発疹症、尋常性疣贅）であった。0.1%製剤群のカポジ水痘様発疹症の 1 例は、高度であった（関連なしとされた）。関連の否定できない塗布部位以外のその他の随伴症状は、本剤群 1.8%（1/55 例 1 件）、0.1%製剤群では発現がみられなかった。関連の否定できない臨床検査値の異常は、0.1%製剤群 2.0%（1/51 例 2 件、好酸球増加と白血球増加）であったが、いずれも軽快した。

以上の結果より、タクロリムス軟膏は、1 年を超えた長期においても改善率が維持され、安全性に特に問題はないと考えられた。

< 審査センターにおける審査の概略 >

(1) 本剤の臨床的位置付け

審査センターは、タクロリムス軟膏の小児アトピー性皮膚炎に対する臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者からは、以下のとおり回答を得た。

小児のアトピー性皮膚炎の治療法は、基本的に成人と同じと考えられ、対症療法としてのステロイド外用療法を基軸に、種々の補助療法（保湿剤の外用や抗アレルギー剤の内服等）を組み合わせることで症状を軽快へと導き、それを維持し、寛解を待つのが基本である。ステロイド外用剤の局所的副作用（皮膚感染症、潮紅、皮膚萎縮、酒さ様皮膚炎等）は、小児でのステロイドの皮膚吸収が成人より高いことから（Br J Derm 81: 113-116, 1969）、成人以上に発現し易く、長期の外用では成長障害等の全身的副作用の心配もある（Arch Dermatol Res 284: Suppl S27-S29, 1992、J Eur Acad Dermatol Venereol 7: 101-114, 1996）。ステロイド外用剤については、平成 8 年厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究及び平成 9～12 年度厚生科学研究分担研究「アトピー性皮膚炎治療ガイドラインの作成」より、「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2001」に改訂され、その有効性及び安全性の面で、2～12 歳の小児に対しては 13 歳以上より 1 ランク下のステロイドを使用するとされている。日本皮膚科学会編の「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン」(日皮会誌 110: 1099-1104, 2000)にも同様の方針が示されている。タクロリムス軟膏は、小児のタクロリムス軟膏とステロイド外用剤の欧州・カナダでの比較試験で、対照薬である酢酸ヒドロコルチゾン（ウィーククラス）に比し、本剤及び 0.1%製剤ともに有意に高い有効性を示し（後述、参考資料ト - 4）、成人国内の比較試験で、対照薬である吉草酸ベタメタゾン（ストロングクラス）と 0.1%製剤が同等の有効性であったことから、その効果はマイルドとストロ

ングクラスの中間に相当すると考えられる。従って、タクロリムス軟膏は、既存療法の主体をなすステロイド外用剤が無効な場合や、ステロイドの副作用発現または危惧のため十分なステロイド外用療法を施せない小児患者にとって有用となる可能性はあるが、小児でのタクロリムス軟膏とステロイド外用剤との相対的位置付けについては、明確にできなかった。

審査センターは、タクロリムス軟膏は、国内の小児アトピー性皮膚炎治療の臨床現場において、ステロイドの副作用発現または危惧のため十分なステロイド外用療法を施せない患児に対して、適正使用されるのであれば、有用性は否定できないと考えるものの、現時点では、特に小児の長期連続使用における皮膚癌や抗体産生等副作用の発現可能性も否定しきれないことから、アトピー性皮膚炎の既存療法の主体をなすステロイド外用剤の代替薬として安易に使用されるべきものではないと考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(2) 有効性に関する評価

1) アトピー性皮膚炎の診断基準について

審査センターは、国内臨床試験を実施するにあたり、アトピー性皮膚炎の診断に Hanifin and Rajka の基準を、重症度に Rajka and Langeland の基準を使用した妥当性について申請者に回答を求めた。

申請者からは、以下のとおり回答を得た。

アトピー性皮膚炎の診断は、現在、国内では日本皮膚科学会の診断基準、世界的には Hanifin and Rajka の基準が広く採用されている。日本皮膚科学会の診断基準は、そう痒、特徴的皮疹と分布、慢性・反復性経過の 3 項目を満たすものとされており（日皮会誌 110: 1099-1104, 2000）、Hanifin and Rajka の基準は、この 3 項目にアトピーの既往歴又は家族歴を加えた 4 項目のうち 3 項目を有し、更に小項目を 3 つ以上有するものとされている。本剤は、欧米でも同時にこの基準を用いた臨床試験を実施していたことから、本試験の実施にあたり、Hanifin and Rajka の基準を採用した。また、アトピー性皮膚炎の重症度については、国の内外を問わず、統一的に分類することは難しいとされており、広く認知された重症度判定基準は存在しない。本剤の海外臨床試験を進めるにあたり、面積、症状経過・経緯、強度から簡便に重症度を分類でき、海外では比較的繁用される Rajka and Langeland の基準を採用したことから、本試験の実施にあたり、この基準を採用した。

審査センターは、以上の回答を了承した。

2) 主要評価項目の妥当性について

審査センターは、第 相二重盲検比較試験の主要評価項目（主有効性観察・評価部位の改善度（塗布開始 3 週間後または中止時の開始日 - 第 1 日 - に対する皮膚症状スコア合計の変化率 6 段階で評価））の妥当性について申請者に回答を求めた。

申請者からは、以下のとおり回答を得た。

多施設における臨床試験では判定者間における格差をなくし普遍性のある、より客観的に優れた評価法が望まれる。川島は、皮膚症状（「紅斑・浮腫（腫脹）」、「丘疹・漿液性丘疹・小水疱」、「苔癬化・痒疹結節」）を重症度別にスコア化し、試験開始時と評価時期のスコアの合計を用いて改善率を算出し、この成績から判定基準を設ける評価基準を考案し、この評価法が従来の評価法である全般改善度（6段階）と同様に臨床効果を評価することに優れるとともに、判定者間の格差の是正に有用と結論されたことから、本試験における改善度判定に採用した（臨床医薬 15: 1651-1661, 1999）。更に、本剤は主薬の薬理作用、すなわち炎症を抑えることによりアトピー性皮膚炎を治療することが期待される薬剤であることから、観察項目とした8項目の皮膚症状のうち「紅斑・浮腫（腫脹）」、「丘疹・漿液性丘疹・小水疱」、「苔癬化・痒疹結節」を評価項目とすることにした。

審査センターは、更に有効性評価項目の個々のスコアについては、治験担当医師の主観によるものであるが、担当医師により評価が異なる可能性はないか説明するよう申請者に求めた。

申請者からは、以下のとおり回答を得た。

国内で実施された2つの試験では、各皮膚症状の程度、皮疹面積、そう痒の程度を観察した。皮膚症状の評価は主に視覚による主観的な作業であることは否めず、色合い、広がり、他の症状との重なりなど多面的なものであり、一元的に明文化することは困難と考える。本試験では、評価は皮膚科専門医又は5年以上の皮膚科臨床経験を有する医師と限定し、熟練度によるばらつきを極力抑えた。第 相二重盲検比較試験では試験期間を通して同一医師が皮膚所見を評価するよう規定し、同一症例での塗布前後の評価基準は安定しているといえる。皮疹面積は、視覚による広がり具合の評価であるものの、2/3以上、1/3以上2/3未満、1/3未満と大まかな評価であり、そう痒の程度は、糜爛、掻破痕の程度等臨床所見にもよるが、被験者からの申告によることが大きく、評価者間の大きな相違はないと考えられる。

審査センターは、主要評価項目が、従来より用いられていた主観的な全般改善度と異なる客観的な指標を用いるように配慮がされたことについては了承するものの、今後、これらの評価項目が薬剤の評価に役立つ評価項目となるためには、その信頼性、妥当性、従来の全般改善度との関係について、さらなる検討が行われることが必要であると考える。

（3）用法・用量について

1）審査センターは、第 相比較試験、第 相長期観察試験及びこれらの継続試験の投与量・投与方法の設定根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者からは、以下のとおり回答を得た。

被験濃度については、米国や欧州・カナダで実施された小児臨床試験で本剤及び0.1%製剤は対照薬（軟膏基剤又は酢酸ヒドロコルチゾン軟膏）に比し有意に有効性が優れていた

こと、本邦成人では 0.1%製剤が至適濃度とされたが、小児アトピー性皮膚炎の治療に用いられるステロイド外用剤では成人より 1~2 ランク弱いクラスの薬剤が用いられ、成人でも本剤は軟膏基剤に比し有効とされたことから、小児では 0.03%製剤が至適濃度と考えられたが、既に臨床現場で 0.1%製剤が存在しており、小児の使用可能性も否定できないことから、米国小児長期試験で安全性の確認されていた 0.1%製剤についても被験薬とした。塗布量については、成人用 0.1%製剤承認用量に準じて 1 回塗布量の上限を最大 5g とした。また 2~15 歳では塗布量を一律同量とすることは適切ではなく、体格に応じた塗布量の設定が必要と考え、被験者の安全性を最優先とする立場より体格の指標としては、体重を用いることとした（体表面積は算出が煩雑であり、体格が小柄になる程体表面積 / 体重の比が大きくなるので、体表面積を基準に設定すると低年齢程単位体重あたりの曝露量が増える可能性があるため）。成人の体重を 50kg と仮定し、これを超えるものは 0.1%製剤承認用量に準じて 1 回塗布量の上限を 5g とし、以下 40kg 以上の上限は 4g、30kg 以上の上限は 3g、20kg 以上の上限は 2g、20kg 未満の上限は 1g とした。塗布回数は、0.1%製剤承認用法に準じて 1 日 2 回、単純塗布とした。

審査センターは、以上の回答を了承した。

2) 申請時、本剤の用法・用量は「通常、小児には 1 日 1~2 回、適量を患部に塗布する」と設定されており、特に塗布制限については設けられていなかった。審査センターは、評価資料である国内臨床試験では塗布量制限が設定されていること、成人での 0.1%製剤では制限が設けられていることから、本剤についても塗布量制限を設ける必要がないか、再検討するように申請者に求めた。この結果、「なお 1 回あたりの塗布量は、6 歳以上の小児には 10g まで、6 歳未満の幼児には 5g までとする」が以下の理由により設定された。生物学的同等性試験は実施していないが、0.03%製剤では 0.1%製剤の 10/3 倍の塗布量までの安全性に問題はないと考えられること、臨床試験は体重別に塗布量が決められていたが、臨床現場では体重測定しないこともあり、年齢毎とするのが実際的と判断したこと、海外では塗布量制限を設定しないで臨床試験が実施され、既に米国及び欧州等で、塗布量制限を設けずに市販されていること、新たに設定した塗布量制限であれば、ほとんどの患児の治療が可能となること。審査センターは、上記の理由の妥当性についての説明を求めるとともに、この塗布制限では、体重を年齢に読み替えていることから、安全性に及ぼす年齢及び体重の影響について考察するよう申請者に求めた。

申請者からは、以下のとおり回答を得た。

()について)0.03%製剤と 0.1%製剤は、臨床試験成績や *in vitro*、*in vivo* の結果から、原薬の濃度に比例した経皮吸収性を有する。従って、0.03%製剤と 0.1%製剤を同一面積に同量塗布すれば、0.03%製剤での経皮吸収量は、0.1%製剤の 3/10 倍となる。同一濃度製剤を塗布した時の経皮吸収量は塗布面積に比例することから、0.1%製剤に対して 10/3 倍量の 0.03%製剤を 10/3 倍量の面積に同量塗布すると、経皮吸収量は 0.1%製剤と同程度になると

考えられる。

()について)年齢及び体重の影響については、0.1%製剤を1回あたり5gまで使用できるとした本試験において、安全性(特に薬物血中濃度上昇によるタクロリムスによる全身性の副作用発現)の問題が生じていないことから、0.03%軟膏に用量換算すると10/3倍量(1回16.7g)まで使用できるものと考えられる。しかし、小さな体格の幼児まで一律同量の上限とすることは適切ではなく、体格に応じた上限設定が必要と考えた。使用量上限の単位として5gチューブ製剤を使用する予定であることから、本数単位での処方が可能となるよう、医療現場の混乱を避ける意味からも、6歳以上の小児には10gまで、6歳未満の幼児には5gまでとした。

()について)塗布量制限については、順次段階的に試験を実施し、本剤及び0.1%製剤を安全に使用できると判断したため、第Ⅰ相PK試験、欧州・カナダ二重盲検比較試験を除き、第Ⅰ相試験以降塗布量及び塗布面積の制限はなかった。米国FDAでは、塗布量制限設置の議論はなかった。欧州ではEMAへの中央申請後審査過程において、CPMPより上限塗布量を規定すべきであるとの指摘がなされたが、ベネフィット/リスク比が認められ、塗布量制限は適当でないと考えられた。

()について)国内長期観察試験における試験薬塗布開始時点の皮疹面積のデータでは、約9割の被験者において皮疹面積は全体表面積の2/3以下であったことから、新たに設定した塗布量であれば、全体表面積の2/3の塗布量と換算されることになり、すべての患者に対して臨床的に満足し得る塗布量上限ではないが、当初塗布量上限を設定しないと主張した際の目的である、広範囲にわたる病変を治療しきれないという治療上の問題点について概ね解決できるものとする。

審査センターは、0.03%製剤は0.1%製剤と薬物動態学的見地からは、生物学的同等性試験が検証されないことは理解するものの、濃度より換算された0.1%製剤と同一用量とされる0.03%製剤の使用により、起こりうる有害事象の発症懸念の可能性は払拭しきれないこと、そもそも軟膏の使用量は塗布面積に応じたものであり、年齢や体重から導き出されるものではなく、国内成人の塗布量制限は軟膏使用早期の経皮吸収により腎移植患者における経口投与での血中濃度に匹敵する血中濃度であったこと等により最大1回5gと制限が設けられたこと、国内小児臨床試験は、国内成人の塗布量制限を踏襲して最大1回5g(体重50kg以上の場合)として開始されたにも拘わらず、更に新たに体格に応じて、6歳以上の小児には10gまで6歳未満の幼児には5gまでの塗布量を上限とする設定は、国内小児臨床試験成績からは、その安全性が十分に保たれ得ないこと等から、妥当性は認められないと考える。現時点では、国内で実施された臨床試験に則して、小児には、タクロリムス軟膏0.03%1日1~2回、体重区分毎に1回塗布量の上限は、20kg未満1g、20~30kg未満2g、30~40kg未満3g、40~50kg未満4g、50kg以上5gとすべきであると考え、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(4) 安全性に関する評価

参考資料として、米国二重盲検比較試験（#97-0-037、参考資料ト - 3、公表論文 J Am Acad Dermatol 44: S47-57, 2001）、欧州・カナダ二重盲検比較試験（#FG-506-06-19、参考資料ト - 4、公表論文なし）、欧州二重盲検比較試験（#FG-506-06-24、参考資料ト - 5、公表論文なし）、米国長期投与試験（#96-0-025、参考資料ト - 6、公表論文 J Am Acad Dermatol 44: S58-64, 2001）、米国長期フォローアップ試験（#97-0-038、参考資料ト - 7、公表論文なし）、米国長期投与試験（#99-0-054、参考資料ト - 8、公表論文なし）の小児海外臨床試験成績が示され、審査センターは、安全性評価にこれらも含めて取り扱うこととした。

1) 重篤な副作用について

審査センターは、タクロリムス軟膏を使用した小児より報告された本剤との関連を否定できない重篤な有害事象について説明し、見解を述べるよう申請者に求めた。

申請者からは、以下のとおり回答を得た。

国内では3例（第 相比較試験後継続試験で2例、0.1%製剤市販後自発報告で1例）、その後追加2例（第 相比較試験後継続試験で1例、第 相長期観察試験後継続試験で1例）の計5例、

第 相比較試験に組み入れられ、継続試験にも組み入れられた(本剤) 歳女児であり、塗布開始59日に発熱し、休薬となった。2日後に嘔吐、紅斑(全身に拡大)が認められ、その後川崎病と診断された。約2週間で回復した(治験依頼者には、川崎病専門医の意見を踏まえ、関連はおそらくなしと判断された)。

第 相比較試験に組み入れられ、継続試験にも組み入れられた(本剤) 歳女児であり、塗布開始167日に発熱、アトピー性皮膚炎とは異なる発疹が出現し、カポジ水痘様発疹症疑いであった。約1週間で皮膚症状は著明改善した(関連は否定できないとされた)。

市販後で報告された1歳男児であり、0.1%製剤塗布開始105日後にカポジ水痘様発疹症となった。アシクロビル、塩酸セフカペンピボキシルを投与し、約10日後に回復した(関連は否定できないとされた)。

第 相比較試験後継続試験に組み入れられ(0.1%製剤)、継続試験にも組み入れられた(本剤) 歳男児であり、約10ヵ月にカポジ水痘様発疹症を発症したが、アシクロビル、アンピシリン・クロキサシン投与等により、約10日で回復した(治験薬塗布部位に認められたため、関連は可能性ありと判定された)。

第 相長期試験後継続試験に組み入れられ、継続試験にも組み入れられた(0.1%製剤) 歳男児であり、約2ヵ月後カポジ水痘様発疹症及び伝染性膿痂疹を発症したが、アシクロビル、セファゾリンナトリウム等投与により、約1週間後回復した(治験薬塗布部位が含まれていたことから、カポジ水痘様発疹症は関連の可能性あり、治験薬塗布部位以外であったことから、伝染性膿痂疹は関連なしとされた)。

が報告された。

海外では、臨床試験及び自発報告で 41 例の重篤副作用が報告されており、内容は骨髄炎（ 歳男児、米国、関連の可能性あり）、黒色丘疹性皮膚病疑（ 歳女児、英国、関連おそらくあり 後に汎性扁平疣贅に変更された）、好中球減少（ 歳男児、米国、関連不明）、強直性間代性痙攣（ 歳女児、米国、関連不明）の他、痙攣、アトピー性皮膚炎の悪化（4 例）及び皮疹（2 例）、カボジ水痘様発疹症、蜂窩織炎、ヘルペス性湿疹、皮膚感染症、膿痂疹、皮膚萎縮、毛歳血管拡張症、塗布部位の亀裂、皮膚発赤、皮膚疼痛、水痘帯状湿疹、そう痒、膿皮症、帯状ヘルペス、咽頭炎、嗜眠、風邪様症候群、甲状腺嚢腫の 2 次感染、リンパ節腫脹等となっている。骨髄炎は、血行性骨髄炎（血中からブドウ球菌検出）が考えられ、本剤による免疫抑制作用がどの程度関与していたかは明らかではないが、本剤との関連も否定できない。好中球減少は、塗布との時間的關係より本剤との関連は否定できないと考えられる。痙攣は、強直性の例は発熱時痙攣であり、本剤との直接的関連はないと判断された。もう 1 例は、塗布との時間的關係から本剤との関連は否定できないと考えられる。アトピー性皮膚炎の悪化及び皮疹については、皮膚感染症の併発に起因した皮膚症状の悪化もしくはアトピー性皮膚炎患者における自然経過と考えられ、本剤が直接アトピー性皮膚炎を悪化させたとは考えにくい。皮膚発赤や皮膚疼痛については、塗布との時間的關係より本剤との関連はあると考えられる。リンパ節腫脹は、塗布開始から発現までの日数や血中濃度等不明であり、本剤との関連を判断することは困難と考えられる。

審査センターは、タクロリムス軟膏使用時の重篤な有害事象について事前に認識し、全身状態あるいは塗布部位局所の状態に異常が認められるのであれば、使用を中止し適切な処置を施す必要があると考える。また添付文書上、これらの重篤副作用について厳重に注意喚起し、可能な限り防止に努める必要があると考える。

2) 安全性からみた血中タクロリムス濃度について

審査センターは、本剤の安全性評価について、血中タクロリムス濃度が 10ng/mL 以上で 2 週間以上持続しない限り全身性の副作用発現の可能性はないと判断されていることについて、その根拠を示すよう申請者に求めた。

申請者からは、以下のとおり回答を得た。

腎移植、慢性関節リウマチ、乾癬及び気管支喘息を対象としたタクロリムス経口剤の国内治験成績からは、副作用が発現し易い環境下である腎移植でも 10 ng/mL 程度のトラフ濃度であれば、1~2 週間程度持続したとしても腎障害、胸痛、高血糖、振戦、血清カリウム上昇及び感染症といった副作用が発現する可能性は低いと考えられる。乾癬とアトピー性皮膚炎は、患者の全身状態や併用薬にはそれ程大差はないと考えられる。乾癬の治験では、血中濃度が約 11~20ng/mL で腎移植のそれと同程度であっても、副作用発現頻度は腎移植に比べ明らかに少なく、重篤な副作用は発現していない。すなわち、タクロリムスによる全身性副作用の発現頻度は血中濃度だけで一律に論じ得るものではない。皮膚症状以外の

全身状態が良好なアトピー性皮膚炎では、非移植領域の臨床データを参考にすれば、10ng/mL 程度になったとしてもそれが持続しなければ重篤な副作用が発現する可能性はほとんどないと判断し得る。以上より、アトピー性皮膚炎では、10ng/mL 程度の血中濃度であれば、2 週間程度持続しても重篤な副作用を発現する可能性はほとんどないと判断した。

審査センターは、以上の回答については、移植及び乾癬患者への経口剤、注射剤による全身投与の試験結果から、成人アトピー性皮膚炎患者への外用剤の局所投与の影響を予測しているため十分な根拠であるとはいえないと考える。0.1%製剤の審議経過では、使用早期には経皮吸収によって腎移植患者における経口投与での血中タクロリムス濃度に匹敵する血中濃度も認められていること等から、過量投与による副作用の発現を防ぐために、用法・用量が1回10g、1日1~2回から1回5g、1日1~2回に減量されている。今回、体重区分毎に1回塗布量の上限が設定された国内小児臨床試験による軟膏局所投与でも、第相長期観察試験で最高血中濃度9.00ng/mLが測定されており、国内小児臨床試験設定用量を超える「なお1回あたりの塗布量は、6歳以上の小児には10gまで、6歳未満の幼児には5gまでとする」用量設定に対する安全性が担保されるとはいえないこと、長期観察試験で、本剤の塗布量の増加にともなって血中濃度も高くなる傾向が認められること、申請者が回答中に示した経口剤の乾癬の開発が安全性の問題で中止されたことから、審査センターは、申請者が示した1回あたりの塗布量を6歳以上10gまで、6歳未満5gまでとする用量設定について、小児における血中濃度の観点からみた安全性への懸念は払拭できていないと考える。

3) 小児の0.1%製剤の使用について

審査センターは、本剤の承認後、小児に0.1%製剤が使用される可能性が否定できないと考えられることから、適正使用の観点から見解を示すよう申請者に求めた。

申請者からは、以下のとおり回答を得た。

0.1%製剤の添付文書には、【警告】に「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児では本剤の使用経験がないため、経皮吸収については不明であり、安全性も確立していないので使用しないこと」とあり、小児への使用を厳重に禁止している。また、更にこの措置を医療現場に周知、徹底するために医師のための手引き書「アトピー性皮膚炎におけるタクロリムス軟膏の使用ガイドランス」を作成した（臨床薬理 53: 1057-1068, 1999）。内容には、使用上の注意を踏まえた上で、本剤を適用する対象、使用方法、副作用とその対策について具体的に記載したものである。患者に対してもパンフレットを用いて本剤の適正な使用方法を啓発している。一方、適正使用情報の伝達にもかかわらず、医療現場で小児に0.1%製剤が使用された場合の安全性についても、国内外小児臨床試験成績からは大きな問題は認められていないと考えられる。なお成人に本剤が使用された場合、安全性では特に問題ないと考えられるが、濃度設定試験から成人の至適濃度は0.1%が選択されており、本剤の有効性からは作用が弱いことに基づく治療の遷延化が懸念されるが、本剤も基剤に比し、有

効性は有意に高かった。本邦では 0.1%製剤の承認取得時、成人は至適濃度 0.1%と判断した経緯もあり、0.03%は小児使用に限定した形で申請した。

審査センターは、以上の回答を了承した。審査センターは、更に小児アトピー性皮膚炎重症例において 0.1%製剤への切り替えについて、注意喚起の必要はないか説明するよう申請者に求めた。

申請者からは、以下のとおり回答を得た。

重症例における 0.1%製剤の小児の使用については、国内外の小児に 0.1%製剤を使用した臨床試験成績からは安全性に特に大きな問題は生じないと考えられるが、重症例における 0.1%製剤の使用は、小児で、0.03%製剤が臨床推奨濃度と判断していることを考慮すると、望ましいことではない。しかし、その旨の記載は 0.1%製剤の使用上の注意に記載すべきものであり、本剤の添付文書への記載はなじまないと考えられる。

審査センターは、以上の回答を了承した。

4) 本剤の減量または中止について

審査センターは、本剤を減量または中止する場合の具体的な方法（目安、時期を含む）及び留意点について説明するよう申請者に求めた。

申請者からは、以下のとおり回答を得た。

有害事象発現時、特に皮膚感染症発現時には発現部位及びその近傍への休薬と皮膚感染症に対する適切な処置を施しながら、その他の皮疹部位には本剤の使用を継続することが可能であるが、回復が遅延するような場合や繰り返し感染症を発現する場合は本剤の全面的な中止も考慮されるべきであると考えられる。皮疹の改善がない又は悪化した場合、成人用の 0.1%製剤と同様、「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、皮疹の悪化の場合にも使用を中止すること。」と用法・用量に関する使用上の注意に記載している。アトピー性皮膚炎の症状改善時には、長期観察試験実施計画書では、改善に応じて塗布回数を減らし、寛解に至った場合はそれ以降休薬することができ、皮膚症状が再燃した場合には、規定の用法用量の範囲内で塗布を再開すると規定したが、実際開始から 6 カ月にかけて徐々に塗布量及び塗布回数は減少した（1 週後で $0.07 \pm 0.04 \text{g/kg/day}$ （平均値±標準偏差）、28 週後で $0.05 \pm 0.04 \text{g/kg/day}$ 、顔面・頸部で 1 週後で約 6 割が 1 日 2 回、28 週後で約 3 割が 1 日 2 回）が、休薬後 4 週の間には全く塗布されなかった症例はわずかであり、多くの症例で少量の治験薬が皮疹部位に塗布されて、アトピー性皮膚炎の症状の改善が維持されていたものと推定される。臨床試験において、具体的な減量時期を設定していなかったため、塗布回数を 1 日 2 回から 1 回に減じる時期、休薬する時期の科学的根拠を示すことはできない。

審査センターは、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については了承するものの、現時点では、長期連続使用の安全性は確立しきれていないと考

えることから、添付文書上にも長期連続使用の際には注意する旨の記載が必要であると考
える。

5) ステロイド剤から本剤へ切り替える場合について

審査センターは、ステロイド剤から本剤へ切り替える場合について、具体的な方法（目
安、時期を含む）及び留意点について説明するよう申請者に求めた。

申請者からは、以下のとおり回答を得た。

苔癬化が著しい場合は、強い方からストロングクラス以下のステロイド外用剤でコント
ロール可能な状態にまで症状が改善するのを待ってから、本剤に切り替えることが急性増
悪を避ける上で望ましい。急性症状が強く浸潤性病変が広がっている場合は、予めステロ
イド外用剤を短期間使用して症状を軽快させてから、本剤に切り替えることが刺激感の緩
和につながると期待される。第 相比較試験のストロングクラス以下のステロイド外用剤
からの切り替えの層別解析では、本剤群、0.1%製剤群で悪化率に差がないことから、特に
ストロングクラス以下のステロイド外用剤の漸減等は不要であると判断した。また、アト
ピー性皮膚炎の顔面皮疹に対するタクロリムス外用療法、ステロイド外用中止後のリバウ
ンド現象抑制に関する研究でもステロイド外用剤から本剤に急に切り替えても急性増悪は
認められないとされている（免疫・アレルギー等研究事業（免疫・アレルギー部門）研究
報告書 平成 12 年度: 219-222,2001）。

審査センターは、以上の回答を了承した。

6) 本剤とステロイド外用剤を併用する場合について

審査センターは、本剤とステロイド外用剤を併用する場合について、具体的な方法（目
安、時期を含む）及び留意点について説明するよう申請者に求めた。

申請者からは、以下のとおり回答を得た。

本剤とステロイド外用剤は、薬理作用を一部共有するため、全く同じ部位にステロイド
外用剤とタクロリムス軟膏を併用する意義はなく、避けるべきであると考え。四肢の関
節部等で苔癬化が進んでいる皮疹に対しては強いクラスのステロイド外用剤、一方、顔面・
頸部や躯幹・四肢でも苔癬化が進行していない部位等には本剤というように症状に応じて
部位毎に塗り分けることが本剤も含めた外用剤使用の基本と考えられる。

審査センターは、以上の回答を了承した。

7) 腎機能検査について

審査センターは、0.1%製剤の添付文書に記載されている定期的な腎機能検査に関する注
意が本剤の添付文書では削除されていることから、その必要性について再検討するよう申
請者に求めた。

申請者からは、以下のとおり回答を得た。

本剤で定期的な腎機能検査が必要ないと判断したのは、0.1%製剤輸入承認申請以降、今日に至るまでに蓄積された国内外の臨床試験成績及び市販後安全性情報から、本剤が重篤な腎機能障害を引き起こす可能性がほとんどないと考えられたためである。0.1%製剤の添付文書の「重要な基本的注意」については、審査過程で、腎移植患者における経口投与での血中タクロリムス濃度に匹敵する血中濃度であったこと、長期投与によっても一定以上の薬物濃度で検出されることもあること、また、血中濃度の測定は治験対象患者の一部に行われたに過ぎないことが指摘され、皮膚の状態が悪い場合には、経皮吸収が高まり腎機能等の副作用が懸念されるとし、高度の腎障害、高度の高カリウム血症のある患者を禁忌とするとともに定期的な腎機能検査を義務付けるとしたものである。その後、国内における小児臨床試験及び海外における成人・小児臨床試験データ、更に国内成人及び米国・カナダの小児での市販後使用成績が集積された。海外小児臨床試験で、米國小児用量探索試験(#95-0-003、3週間塗布)の本剤群で1例、米國小児比較試験(#97-0-037、参考資料ト-3、12週間塗布)の本剤群で1例、0.1%製剤群で1例の計3例に腎機能障害が認められた。1例目は、4日目に血清クレアチニンが1.4mg/dLと上昇したが(血中タクロリムス濃度は未検出、1日約14g使用)、7日目には回復していた。2~8日目に中等度の下痢(脱水症状疑)が認められた。2例目は、22日目に血清クレアチニンが0.7mg/dL(血中濃度は<0.1ng/mL、1日約2.6g使用)であった。3例目は、85日目に血清クレアチニンが0.9mg/dL、BUNが22mg/dL(血中濃度は<0.1ng/mL、1日約3g使用)であった。年月日までに、海外の小児市販後に報告された腎機能検査値異常例は認められなかった。これらは、本剤が重篤な腎機能障害に直結する可能性がほとんどないことを示唆している。このことから、本剤では、定期的な腎機能検査を「重要な基本的注意」として設定する必要はないと判断した。

審査センターは、現在までの種々の臨床試験成績及び市販後使用成績のデータでは、重篤な腎機能障害がほとんど認められていないことから、血中濃度が増加する可能性の少ない軽症例まで定期的な腎機能検査を実施する必要はないと考えるものの、重度の皮膚障害例及び塗布面積が広い症例においては、血中濃度が上昇する可能性は否定できず、何らかの形で腎機能検査を義務づける必要があると考える。どのような場合にどのような患児で必要とするか等内容については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

8) 悪性腫瘍発症について

審査センターは、タクロリムス投与による悪性腫瘍発症及び米国添付文書に記載されている皮膚癌発生について申請者に見解を求めた。

申請者からは、以下のとおり回答を得た。

タクロリムス全身投与での悪性腫瘍発症については、臓器移植患者で、リンパ腫の発症頻度が高くなることは公知の事実として認識されている。移植臨床試験(米国、欧州、日本)で移植後リンパ増殖性疾患(Posttransplant Lymphoproliferative Disorders, 以下

PTLD) 発症率は、タクロリムス投与とシクロスポリン投与患者でほぼ同程度であった。12 歳未満での小児で発症率が高いのは (12 歳未満で 8.8% (66/752 例)、12 歳以上で 0.8% (70/8595 例))、タクロリムス投与時に Epstein-Barr Virus の初期感染の機会が多く、PTLD 発症の要因になっていると考えられる。PTLD 以外では、非リンパ性悪性腫瘍も認められている。国内では、 年 月 日までで、肝移植 769 例、骨髄移植 518 例、腎移植 1121 例の計 2408 例のうち、13 例に PTL D 以外の悪性腫瘍が報告され、発症率は 0.54% (13/2408 例) であり、同期間中、因果関係の否定されない PTL D は 55 例に報告されている。

皮膚癌については、0.1%製剤承認審査の段階で、5 歳白人男性に内眼角部 (基底細胞癌) が認められたが、この皮膚病変は 15 年間存在しており、本剤投与前にも病変が確認されていたことから、本剤との因果関係はおそらくないと考えられた。その後、皮膚癌については、現在まで 2 例海外から報告されているが、いずれも本剤との因果関係は否定的である。1 例は、4 歳白人女性の有棘細胞癌であるが、以前から存在していた病変が確認されたと考えられた。他の 1 例は、7 歳白人男性の基底細胞癌であるが、1 カ月で確認されており、発現部位には塗布されていないこと、紫外線曝露を受けやすい部位であること、高齢の白人男性であることから、自然発症と考えられた。

年 月までに成人・小児にタクロリムス軟膏 0.1%または 0.03%を処方された約 221 万人のうち、皮膚癌発症とされたものは 20 例であり、被験薬との因果関係が否定されていないのは、上記 3 症例である。

米国では、FDA からの Advisory Committees への提案を受けて、添付文書に「動物での光癌原性試験において皮膚癌の発症時期が早まることが示されている。従って、日光や日焼けランプ/紫外線ランプを避けるか最小限にするよう注意を払うこと」という general warning を記載するよう勧告された。加えて、Phase Commitment として小児アトピー性皮膚炎患者を対象に Registry study を実施し、皮膚癌及び全身性悪性腫瘍の発現リスクについて検討する指示を受け、本剤が承認された経緯があるため、当社欧米子会社で約 8000 例のアトピー性皮膚炎患者を対象として登録試験の実施計画である (FDA レビュー中)。 年 月までにタクロリムス軟膏が処方されたのべ患者数は約 221 万人と考えられ、皮膚癌発症報告は 20 例であり、すべて海外からの報告であり、因果関係が否定されないのは 3 例であった。一方、国内では、タクロリムス軟膏、経口剤、注射剤においても皮膚癌の報告はなく、元来日本人では白人に比べ皮膚癌の発生率は著明に低いこと等から、日本人がこのグローバルスタディへ参加することは可能ではあるものの、意義は小さいと考えられる。

審査センターは、現時点では、小児における実際のタクロリムス本剤による皮膚癌等の悪性腫瘍発生については、例えば 5 年以上等の長期の使用実績及び使用後数十年にわたっての経過観察が海外でも存在しないこと、成人用の 0.1%製剤も国内で再審査期間中であり、臨床経験を蓄積している最中であり、本剤を長期使用した場合の悪性腫瘍発症の可能性が

否定できないこと、顔面に塗布された場合、特に紫外線曝露による皮膚癌発症のリスクを潜在的に増加させる可能性があることから、添付文書上で注意喚起を促すとともに、皮膚癌及び全身性悪性腫瘍の発現リスクを検討するために海外で実施されている、小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした登録試験（欧米で約 8000 例を対象）への参加等、長期使用時の安全性に関する市販後調査の必要があると考える。

9) 生体肝移植後タクロリムス内服後のアトピー性皮膚炎発症について、安全性からみたタクロリムス投与による IgE の変化及び皮膚透過性について

審査センターは、生体肝移植後にタクロリムスを内服することにより、アトピー性皮膚炎を発症するような症例はないか、市販後調査、文献等から説明するよう申請者に求めた。また、本成分が *in vitro* 及び *in vivo* で IgE を増加させるとの論文があること（*J Immunol*: 157, 714-719, 1996 等）、小児は成人より皮膚透過性が良いと考えられるとされることから、論文等を呈示した上で、本成分を小児のアトピー性皮膚炎患者に使用することの安全性及び妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者からは、以下のとおり回答を得た。

年 月のタクロリムス承認以降、国内で生体肝移植後にタクロリムスを投与後アトピー性皮膚炎の発症又は悪化は 7 例報告されている。なお生体肝移植でタクロリムスが投与（内服・注射）された患者数は使用成績調査（ 年 月までの使用例）及び顆粒剤の特別調査（ 年 月～ 月の使用例、施設限定）では 761 例であった。7 例のうち、症例 1、2 歳男性は、アトピー性皮膚炎既往を有する患者で、原発性硬化胆管炎のため生体肝移植後のタクロリムス投与後に低 IgG 及び IgA 血症、高 IgE 血症を伴いアトピー性皮膚炎が悪化し、担当医師により本薬との関連が強く疑われるとされた。症例 2、 歳女兒は、胆道閉鎖症のための生体肝移植後、使用薬剤が本薬だけであるため、本薬との関連の可能性ありとされた。症例 3～7（ ～ 歳）は、胆道閉鎖症や高チロジン血症のための生体肝移植であったが、アレルギーの家族歴や食物アレルギーの既往等があり、いずれもアトピー性皮膚炎は、年齢的に自然発症の可能性が考えられ、本薬との関連については明らかではないとされた。

文献調査からは、生体肝移植後にタクロリムスを投与後アトピー性皮膚炎が発症した症例が報告されている（*日本小児臨床薬理* 9: 62-64, 1996）が、詳細は記載されていない。

タクロリムス投与による IgE 値の変化については、アスカリスの抽出物で感作した BALB/c マウスの動物実験において、タクロリムスは、サイトカインの産生（T 細胞から産出される IL-4 は IgE 産生促進的に働き、IFN- は抑制的に働くとされている）を抑制し、T 細胞以外からの IL-4 産生については部分的な抑制であり、結果 IL-4/IFN- のバランスが崩れ、マウスで IgE 産生を亢進させたのではないかと報告されている（*J Immunol* 157: 714-719, 1996）。マウスのハプテン連続塗布皮膚炎モデルでタクロリムス/シクロスポリンの *in vivo* 投与は、Th1 細胞介在性の反応を強く抑えることにより皮膚炎の発症は抑えるが、

IgE は上昇する (J Pharmacol Exp Ther 283: 321-327, 1997)、NC マウスの自然発症皮膚炎にタクロリムスを塗布すると皮膚炎の発症も血中 IgE の上昇も抑制される (Jpn J Pharmacol 76: 175-183, 1998) 等の報告もみられる。米国で実施された成人及び小児の臨床試験成績、国内成人長期観察試験成績のいずれでも、タクロリムス軟膏塗布は IgE 値を上昇させていない。

小児の皮膚については、一般的に新生児から幼児期までは皮膚は細菌感染、物理的、化学的な刺激に対する抵抗が弱く傷害を受けやすく、乳幼児・老人の皮膚は表皮層が薄く、角質層の発達も十分でなく、経皮吸収が亢進した状況となりやすく、幼小児の皮膚では薬物の経皮浸透、経皮吸収は成人より大きいと考えられるが、加齢と皮膚透過性の関係は明らかではないとされている。本試験では、血中濃度と年齢の間に明らかな傾向は認められておらず、本薬の場合、小児と成人との間で皮膚透過性に差はないと考えている。また、米国成人、小児比較試験での患者毎の最高血中濃度を比較しても、いずれも塗布量制限を設けていない試験方法の下で小児における血中濃度が成人を上回る成績は得られていない。

審査センターは、本剤が小児に使用される際には、タクロリムスが免疫抑制作用を持ち、副作用を有することが認識されることが重要であり、製品及び添付文書上にその旨記載すべきであると考えており、これらについては、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

3 . 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査が実施され、審査センターは承認審査資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

提出された資料に対して GCP 実地調査が行われ、提出された資料に基づき審査を実施することに支障はないと判断した。

4 . 審査センターの総合評価

有効性については、第 相二重盲検比較試験において、主要評価項目で本剤群は軟膏基剤群に比べ有意な差があり、長期の使用においても本剤の効果は十分であると判断できること、安全性については、臨床試験の成績から大きな問題はない判断されるものの、本剤の特徴から十分な注意がなされることで使用できると判断されることから、本剤を承認して差し支えないと考えるが、以下の点については、専門協議での議論を踏まえて最終的な判断をしたいと考える。

本剤の安全性については、重症な患者や塗布面積が広がる場合には、血中濃度が高くなる可能性があること、小児を対象とする本剤については長期連続使用による皮膚癌発現や抗体産生等の副作用発現の可能性を否定することができない等、その使用方法によって

は安全性について懸念される点があると考える。従って、長期連続使用をしない等の注意喚起、本剤が免疫抑制剤を配合している製剤であることを認識できる様な工夫、皮膚癌発現や抗体産生等の可能性について十分な注意喚起を行う等して、適正使用される必要があると考える。

本剤の用法・用量について、本剤の国内小児臨床試験は最大1回5g（体重50kg以上の場合）として実施されていることから、年齢により6歳以上の小児には10gまで6歳未満の幼児には5gまでの塗布量を上限と設定することは、その安全性が十分に保たれておらず、妥当性は認められないと考える。国内で実施された臨床試験に則して、本剤の用法・用量を、

「通常、小児には1日1～2回、適量を患部に塗布する。

ただし、1回あたりの最大塗布量は、体重20kg未満の小児には1gまで、30kg未満の小児には2gまで、40kg未満の小児には3gまで、50kg未満の小児には4gまで、50kg以上の小児には5gまでとする。」

とすべきであると考えるが、専門委員の意見を参考にして判断したい。

腎機能検査について、0.1%製剤では「重要な基本的注意」に定期的な腎機能検査を実施するよう記載されているが、本剤では削除されている。患児の状態によっては腎機能障害発生の可能性を払拭できないことから、「重要な基本的注意」において腎機能検査に関する注意喚起を行う必要があると考えるが、専門委員の意見を参考にして判断したい。

市販後調査について、免疫抑制剤を配合する本剤を患児に使用したときの長期間の安全性が確立されていないこと、本薬は悪性腫瘍発症及び抗体産生の可能性があること、紫外線曝露による皮膚癌発症のリスクを潜在的に増加させる可能性があること等から、市販後、皮膚癌及び全身性悪性腫瘍の発現リスクを検討するために海外で実施されている、小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした登録試験（欧米で約8,000例を対象）に参加すること等、本剤の安全性について市販後調査を実施することが適当であると考えるが、専門委員の意見を参考にして判断したい。

なお、申請者は適正使用の観点から、0.03%製剤が小児用であることを使用者に周知するために、本剤の販売名を「プロトピック軟膏0.03%小児用」に改めるとされた。

審査報告(2)

平成 15 年 4 月 24 日作成

1. 申請品目

- [販 売 名] : プロトピック軟膏 0.03%小児用
(申請時:プロトピック軟膏 0.03%)
- [一 般 名] : タクロリムス水和物
- [申 請 年 月 日] : 平成 14 年 1 月 30 日
- [申 請 者] : 藤沢薬品工業(株)

2. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門に係る委員への意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

ハ．安定性に関する資料

本剤 カ月までの長期保存試験結果が提出された。経時的に類縁物質の増加及び含量の低下が認められたが、その他の測定結果には変化は認められなかった。含量及び類縁物質の経時変化にロット間差が認められたため、各ロット毎の回帰式(注:異常値と判断された 12 カ月の測定値は除かれている)に基づいて有効期間の推測を行った結果、類縁物質の総量において カ月後に 95%片側信頼区間の上限が規格上限に達することが示された。申請者はこの結果を踏まえ、本剤の有効期間を室温保存で 24 カ月間と設定した。審査センターは、設定された貯法及び有効期間を妥当と判断した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

1) 本剤の臨床的位置付けについて

本剤は、ステロイドの副作用発現または危惧のため十分なステロイド外用療法を施せない患児に使用し、既存療法の主体をなすステロイド外用薬の代替薬として安易に使用されるべきではなく、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意において本剤の使用範囲を明確にすべきであるとの審査センターの判断は専門委員より支持された。現在臨床現場で使用されているアトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2002(厚生科学研究分担研究)では、薬物療法としてステロイド外用薬が筆頭に挙げられており、症状の程度に応じて適宜ステロイドを含まない外用薬を使用する旨記載があること、成人アトピー性皮膚炎におけるタクロリムス軟膏の使用ガイダンス(臨床皮膚科 53: 1057-1068, 1999)でもステロイド外用薬の局所性副作用が認められる患者や局所性副作用が発現しやすい部位等が対象とされていること、申請者自らもアトピー性皮膚炎の治療においてはセカンドライン的位置付けと

回答していることから、添付文書の具体的な記載について、米国添付文書の記載も参考に申請者と協議した結果、以下の案が提出された。

効能・効果に関連する使用上の注意

ステロイド外用剤等の既存療法では効果が不十分な場合や副作用によりこれらの投与ができない等、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。

審査センターは、この回答を妥当と判断した。

また、医療現場において、本剤は免疫抑制剤であるとの認識のもとに使用されることが重要であり、添付文書上にその旨記載すべきであるとした審査センターの判断は専門委員からも支持され、申請者もその旨了解した。

2) 用法・用量について

国内で実施された臨床試験に則して、小児にはタクロリムス軟膏 0.03%を 1 日 1~2 回、体重区分毎に 1 回塗布量の上限は、20kg 未満 1g、20~30kg 未満 2g、30~40kg 未満 3g、40~50kg 未満 4g、50kg 以上 5g とすべきであるとする審査センターの判断は専門委員より支持された。さらに、専門協議の議論では、塗布量制限について、アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2002 での年齢区分等も参考に、3 段階の年齢区分（2 歳~5 歳、6 歳~12 歳及び 13 歳以上）でその塗布量上限の目安を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意に表記すれば臨床現場で実際に扱いやすいとの意見で一致した。専門協議での議論を踏まえ、添付文書における具体的な記載について申請者と協議した結果、以下の案が提出された。

【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。

用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 1 回あたりの最大塗布量については、以下の表を目安にする。

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

さらに【臨床成績】の項には、参考情報として臨床試験時の 1 回塗布量上限を追加記載することが示された。

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

審査センターは、以上の回答を妥当と判断した。

3) 腎機能検査について

血中濃度が上昇する可能性のない軽症例まで定期的な腎機能検査を実施する必要はないが、重度の皮膚障害例及び塗布面積が広い症例においては、血中濃度が上昇する可能性は否定できないことから、何らかの形で腎機能検査を義務づける必要があるとした審査センターの判断は、専門委員により支持された。専門協議での議論では、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 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が重要であるとの意見で一致した。

これに対し申請者は、添付文書「重要な基本的注意」に記載追加する旨回答し、審査センターはこれを了承した。

更に申請者は、タクロリムス軟膏 0.1%の市販後臨床試験で、血中濃度上昇例（全身に皮疹を認めるような紅皮症、最高値 23ng/mL）が認められたため、紅皮症と薬剤の吸収との関連は未だ明確ではないものの、「慎重投与」に全身に皮疹を認める紅皮症のある患者を記載追加する旨回答し、審査センターはこれを了承した。

4) 皮膚癌発症の可能性について

本剤の長期使用による皮膚癌発症の可能性について、現時点では海外においても 2 年以上の長期にわたる使用経験がないことから不明である。長期使用時の局所免疫抑制作用による皮膚癌誘発の可能性が否定できないこと及び動物での光がん原性試験において皮膚癌の発症時期が早まることが示されており、本剤を顔面等に塗布した場合、特に紫外線曝露による皮膚癌発症のリスクを潜在的に増加させる可能性が否定できないことより、漫然と長期にわたって使用すべきではないとの意見が専門委員からもだされた。以上の観点から、添付文書上での具体的な注意喚起について申請者と協議した結果、「用法・用量に関連する使用上の注意」において、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旨を記載すること、「重要な基本的注意」において、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、皮膚癌

の誘因となる可能性がある)による影響について、臨床試験成績がなく不明であること並びに使用時には日光への曝露を最小限にとどめること及び日焼けランプ/紫外線ランプの使用を避けるよう記載すること、また、「その他の注意」には光がん原性を検討した動物実験の結果についての記載をする旨の回答が提出された。

審査センターは、現時点までに得られている情報に基づき、これらの添付文書における注意喚起及び情報提供の記載を妥当と判断した。

5) 市販後調査について

本剤を長期に使用した場合の安全性は確立しておらず、市販後調査において確認が必要であるとした審査センターの判断は専門委員より支持された。審査センターは、皮膚癌発症のリスクも含め、長期にわたって追跡できるような市販後調査の実施を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、詳細については検討中であるが、市販後における長期使用時を含む安全性情報の収集及び適正使用推進を目的として、長期使用に関する特別調査 皮膚癌及び全身性悪性腫瘍の発現に関する特別調査 小児科を受診する患者を対象とした特別調査 その他、重篤及び未知の副作用に対して、市販直後調査をはじめとした医薬情報担当者による積極的な副作用情報収集に関する市販後調査骨子(案)を提出した。このうち、

皮膚癌及び全身性悪性腫瘍の発現に関する特別調査について、欧米では A Prospective Pediatric Longitudinal Evaluation Study to Assess the Long-term Safety of Protopic(Tacrolimus) Ointment for the treatment of Atopic Dermatitis.として小児 8000 人規模、最大 10 年間の試験が計画されていることから、本試験に参加するかまたは本邦のみの特別調査として皮膚癌及び全身性悪性腫瘍の有無につき 10 年程度の追跡調査を実施する旨回答された。また、本試験は長期にわたる追跡調査であることから、適宜中間評価について報告を行うことを検討するとされた。

審査センターは、以上の回答を了承した。

6) 低出生体重児、新生児、乳児または 2 歳未満の幼児での使用について

専門協議において、本剤は小児用製剤であるが、低出生体重児、新生児、乳児または 2 歳未満の幼児では使用経験がなく安全性は確立されていないことに関して、添付文書上の「小児等への使用」の記載だけでは不十分であるとの指摘がなされた。審査センターは、添付文書の警告欄においてもこれらの対象について有効性及び安全性が確立されていない旨を注意喚起するよう申請者に求めたところ、申請者はこれを了解した。

7) 医療過誤防止に関する方策について

専門協議において、小児用製剤(0.03%製剤)と成人用製剤(0.1%製剤)を明確に区別できるような方策が必要との指摘がなされ、審査センターは、医療過誤防止対策について

申請者に確認した。

これに対し申請者は、小児用製剤と成人用製剤とでチューブの使用色を変え、小児用製剤において「小児用」の文字を目立たせる、また成人用製剤が誤って小児へ使用されることを避けるために成人用製剤には、小児には使用しない旨の記載を入れる旨の回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

8) 使用方法の保護者向けのパンフレット作成について

専門協議において、本剤は小児用製剤であることから、塗布量の判断等、使用方法について保護者向けのパンフレットを作成する必要があるとの指摘がなされ、審査センターは検討状況を申請者に確認した。

これに対し申請者は、アトピー性皮膚炎患児を診察している小児科医、皮膚科医に対して、新医薬品の「使用上の注意」解説、インタビューフォーム、使用ガイダンス、製品情報概要に加えて、患児指導リーフレット（患者及び保護者を対象）を医薬情報担当者を通じて提供し、適正使用の推進を図ることとし、患児指導リーフレット案には本剤塗布量の目安（5cm が 1g）を写真入りで説明すること等が示され、審査センターはこの回答を了承した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、審査センターは、提出された申請内容について、下記の承認条件及び関連する使用上の注意を付し、以下の効能・効果及び用法・用量で本薬を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが適当であると判断した。

なお、本薬は新用量医薬品であり、市販後特別調査のうち皮膚癌及び全身性悪性腫瘍の発現に関する特別調査の実施期間が 10 年程度とされていること等を考慮して、再審査期間は 10 年が適当であると考えます。また、原薬及び既承認の 0.1% 製剤は既に劇薬に指定されており、本製剤も劇薬に該当すると判断した。

【効能・効果】

アトピー性皮膚炎

効能・効果に関連する使用上の注意

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。

【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。

用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 1 回あたりの最大塗布量については、以下の表を目安にする。

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

- (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
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。
- (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。
- (4) 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。
- (5) 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。

【承認条件】

本薬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。

4. 審査報告(1)の修正

- ・ 長期観察試験の1年成績が追加提出されたことに伴い(添付資料ト-2)、申請時に提出された6カ月成績が添付資料ト-2から参考資料ト-1とされたことから、参考資料ト-1~8は参考資料ト-2~9に訂正する。
- ・ 本審査報告書について、以下のように文章を挿入(或いは訂正)する。

本審査報告書での該当箇所	誤	正(下線:修正部分)
5頁、19行目	;日本皮膚科学会)	; <u>厚生科学研究分担研究</u>)
6頁、11行目	In Vitro Testing and	In Vitro <u>Release</u> Testing and
6頁、26行目	製剤処方及び製剤方法	製剤処方及び <u>製造</u> 方法
7頁、3行目	医薬品研究 29, 547, 1998	医薬品研究 29, <u>544-549</u> , 1998
8頁、16行目	ユカタンマクロブタ	ユカタンマ <u>イ</u> クロブタ
8頁、26行目	Methozsalen (8-MOP)	Metho <u>x</u> salen (8-MOP)
8頁、28行目	Mut. Res. 292, 241-251, 1993	Mut. Res. 292, 241- <u>250</u> , 1993
8頁、33行目	陽性対照とした MNNG	陽性対照とした <u>Nitrosoguanidine (MNNG)</u>
9頁、7行目	言い切れない等、	言い切れない。 <u>。</u>
10頁、2行目	213例の小児アトピー性皮膚炎患者	<u>220</u> 例の小児アトピー性皮膚炎患者
10頁、25行目	緩解に至った場合はそれ以降休薬することとされた。	寛解に至った場合はそれ以降休薬することができるとされた。
11頁、6, 9, 12, 15行目	検出限界以下	検出限界未 <u>満</u>
11頁、29行目	0.1%製剤及び0.03%軟膏が時期を異にして塗布された症例では、	<u>0.1%製剤が</u> 時期を異にして塗布された際には、
12頁、5行目	タクロリムス軟膏0.03%を	タクロリムス軟膏 <u>0.3%</u> を
12頁、12行目	では塗布初日の	では <u>塗布量0.5gで塗布面積100 cm²の時に</u> 塗布初日の
14頁、35行目	6例(採血が	<u>7</u> 例(採血が
15頁、2行目	なし基剤群2例)	なし基剤群2例、 <u>有効性・安全性観察なし基剤群1例)</u>
16頁、11行目	ほてり感・熱感10件	ほてり感・熱感 <u>等</u> 10件
16頁、25行目	経過した。	<u>回復</u> した。
17頁、8行目	用量・用法の	<u>用法・用量</u> の
18頁、36行目	0.1%製剤群の白血球増加1例、好酸	0.1%製剤群の <u>1例</u> (白血球増加1件、

	球増加 1 例は、	好酸球増加 <u>1 件</u>) は、
19 頁、1 行目	回復、後者は 272 日で軽快した。	軽快、後者は 272 日で回復した。
19 頁、19 行目	年 月～ 年 月まで実施された。	年 月より実施された。本試験は承認時まで継続する予定であるが、 <u>年 月までの成績が提出された。</u>
20 頁、11 行目	アンピシリン・クロキサシン	アンピシリン・クロキサシリン
20 頁、13 行目	試験期間では	<u>比較試験期間では</u>
20 頁、31 行目	以上の結果より、タクロリムス軟膏の比較試験からの継続使用の機会提供とともに、長期に亘って	以上の結果より、長期に亘って
21 頁、2 行目	成績 (52 週から	成績 (<u>長期観察試験以降</u> 52 週から
21 頁、13 行目	いずれも塗布開始	いずれも <u>長期観察試験</u> 塗布開始
21 頁、19 行目	28 週後 1 週後	28 週後
21 頁、20 行目	52 週後 1 週後	52 週後
21 頁、28 行目	塗布開始翌日、	<u>長期観察試験</u> 塗布開始翌日、
21 頁、34 行目	とされた (いずれも因果関係なし)。	とされた。
22 頁、2, 4 行目	高度とされた (関連なしとされた)。	高度とされた。
22 頁、8 行目	高度であった (関連なしとされた)。	高度であった。
23 頁、9 行目	抗体産生	抗体産生 (IgE)
24 頁、3 行目	皮膚症状 (「紅斑・浮腫 (腫脹)」、「丘疹・漿液性丘疹・小水疱」、「苔癬化・痒疹結節」) を	皮膚症状を
24 頁、10 行目	観察項目とした	<u>成人での臨床試験で観察項目とした</u>
25 頁、17 行目	塗布制限	塗布 <u>量</u> 制限
27 頁、19 行目	治験依頼者には、	治験依頼者は、
27 頁、27 行目	比較試験後継続試験に	比較試験に
27 頁、29 行目	クロキサシン	クロキサシリン
27 頁、31 行目	長期試験後継続試験に	長期観察試験に
28 頁、7 行目	皮膚萎縮、毛歳血管拡張症、塗布	塗布
28 頁、7 行目	水痘帯状湿疹	水痘帯状 <u>疱疹</u>
28 頁、13 行目	もう 1 例は、	<u>痙攣</u> のもう 1 例は、
29 頁、12 行目	で最高血中濃度	で <u>0.1%製剤</u> で最高血中濃度
29 頁、15 行目	申請者が回答中に示した経口剤の乾癬の開発が安全性の問題で中止されたことから、	<u>経口剤の乾癬の開発が血清クレアチニン上昇等腎機能に対する影響があり、リスク&ベネフィットの観点から</u>

		<u>中止したとされたことから、</u>
29 頁、28 行目	臨床薬理	臨床皮膚
30 頁、23 行目	皮疹の悪化の場合にも	皮疹の悪化を <u>みる</u> 場合にも
31 頁、7 行目	強い方からストロングクラス以下	ストロングクラス以下
32 頁、14 行目	未検出	未測定
32 頁、19 行目	海外の小児市販後に報告された	報告された海外の小児市販後情報に
33 頁、18 行目	万人	万 <u>patient-months</u>
33 頁、20 行目	Advisory Committees	Advisory Committee
33 頁、27 行目	約 221 万人	約 221 万 <u>patient-months</u>
33 頁、29 行目	のは 3 例であった。	のは <u>上記</u> 3 例であった。
34 頁、3 行目	海外で実施されている	海外で実施予定である
35 頁、33 行目	や抗体産生等の	や <u>IgE</u> 抗体産生等の
36 頁、3 行目	や抗体産生等の	や <u>IgE</u> 抗体産生等の
36 頁、20 行目	及び抗体産生の	及び <u>IgE</u> 抗体産生の
36 頁、22 行目	海外で実施されている	海外で実施 <u>予定である</u>

平成 15 年 6 月 10 日

医薬局審査管理課

審査報告書(2)

[販 売 名] : プロトピック軟膏 0.03%小児用
(申請時:プロトピック軟膏 0.03%)

[一 般 名] : タクロリムス水和物

[申 請 年 月 日] : 平成 14 年 1 月 30 日

[申 請 者] : 藤沢薬品工業(株)

[審査結果]

平成 15 年 5 月 9 日に開催された医薬品第一部会において、低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児における使用の可否について、現行の添付文書案の警告欄には“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。”と記載されていたが、医療現場で判断が難しいことから使用の可否について明確にするよう指示された。

これに対し申請者より、低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児には本剤を使用しないこととし、記載を警告欄から禁忌欄に改め、使用上の注意の小児等への使用欄を以下のように記載する旨回答され、了承した。

【禁忌(次の場合には使用しないこと)】

(5) 低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児 [使用経験がなく、安全性は確立していない。]

【使用上の注意】

6. 小児等への使用

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。

以上

平成 15 年 7 月 14 日
医薬食品局審査管理課

審査報告書（3）

- [販 売 名] : プロトピック軟膏 0.03%小児用
(申請時:プロトピック軟膏 0.03%)
[一 般 名] : タクロリムス水和物
[申 請 年 月 日] : 平成 14 年 1 月 30 日
[申 請 者] : 藤沢薬品工業(株)

[審査結果]

平成 15 年 6 月 26 日に開催された薬事分科会において、承認して差し支えないものとされたが、発がんを含めたリスク・ベネフィットについて患者に対するインフォームドコンセントを徹底すること、専門医への使用限定、追跡調査が可能な体制の整備、塗布がん原性試験の追加試験の実施、について申請者に検討させたうえで、その対応を確認することとされた。

これに対し申請者より、以下を内容とする回答書が提出された。

について、本剤がステロイド剤無効の患者などいわゆる 2 次選択薬であること、発がんリスクを含めた安全性等について記載した患者（または保護者）に対するインフォームドコンセントを取得するために使用する説明書のフォームを作成し、医療機関等へ配布する。

また、添付文書については、警告欄に「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、本剤との関連性は明らかではないが、外国においてリンパ腫、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。」と記載し、インフォームドコンセントを取得した上で本剤を使用するよう徹底するとともに、医師向けの使用ガイダンスや患者向けの説明文書にも本剤のリスクについて記載する。

について、添付文書の警告欄に「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。」と記載する。さらに、医師向けのインタビューフォーム、使用上の注意解説書、使用ガイダンス、製品情報概要及び患者指導リーフレット等の提供並びに学会や研究会等において適正使用の周知徹底を図る。

の追跡調査が可能な体制の整備について、患者自身が治療履歴や処方に関する情報を管理するための「アトピー性皮膚炎手帳」（仮称）を作成し、医師より患者に配布し治療歴等の管理を支援する。そのため、治療開始前のインフォームドコンセント取得の際

に「アトピー性皮膚炎手帳」(仮称)での情報管理を患者又はその代諾者に勧める。

なお長期の安全性を確認するため、海外において実施計画中である皮膚がん及び全身性悪性腫瘍の発現リスクを検討するための約 8000 例のグローバル登録試験(登録日から最大 10 年間)の一部又は単独で国内でも約 250 例の皮膚がん等悪性腫瘍発現リスクに関する特別調査(最大 10 年間の追跡調査)を実施するとともに、約 1000 例の長期使用に関する長期特別調査(3 年間)及び長期特別調査参加例を 7 年間追加でフォローする「皮膚がん等悪性腫瘍発現リスクに関する長期特別調査後の追加特別調査」(約 1000 例のうち移行可能例)を実施する。

については、適切な試験計画を検討の上、追加試験を実施することとされた。

以上の提出された回答の内容を確認した。

なお、承認条件として「本剤のがん原性に関し、更なる知見を得ることを目的とした試験を実施し、その結果を報告すること」を課すこととした。

以上