

表イー7 米国におけるタクロリムス軟膏の添付文書概要

国 名	米国
販売名	Protopic®
会社名	Fujisawa Healthcare, Inc.
剤型・含量	軟膏剤：0.03%, 0.1%
効能・効果	プロトピック軟膏は、成人には0.1%, 0.03%, 2歳～15歳の小児には0.03%を下記のように用いる。潜在的危険性から他の既存療法が不適切と考えられる中等症から重症のアトピー性皮膚炎、又は他の既存療法では効果が十分にはみられない、又は忍容性が悪い患者に対し、短期間、又は長期の場合は間欠的に使用する。
用法・用量	成人 プロトピック軟膏 0.03%又は0.1%を1日2回患部に薄くのぼし、優しく完全に塗り込む。アトピー性皮膚炎の症状消失後1週間は治療を継続すること。 全身性の吸収を高めるおそれがあるので、密封法での安全性の検討は行っていない。密封法は用いないこと。 小児 プロトピック軟膏 0.03%を1日2回患部に薄くのぼし、優しく完全に塗り込む。アトピー性皮膚炎の症状消失後1週間は治療を継続すること。 全身性の吸収を高めるおそれがあるので、密封法での安全性の検討は行っていない。密封法は用いないこと。
禁 忌	本剤の成分に対し、過敏症の既往のある患者
使用上の注意	一般的注意： - 皮膚感染症を伴うアトピー性皮膚炎患者に対する、本剤の安全性及び有効性は確認されていない。本剤の使用に際して、塗布部位に感染症がある場合には、あらかじめ治療を行うこと。 - ヘルペス性湿疹（カポジ水痘様発疹症）などの皮膚感染症に罹患しやすいアトピー性皮膚炎患者は、本剤の使用によって带状疱疹ウィルス感染（水痘又は带状疱疹）、単純ヘルペス感染、又はヘルペス性湿疹発現の危険性が増大する可能性がある。これらの感染がある場合には、その危険性と治療上の有益性とのバランスを考慮すること。 - 臨床試験において、リンパ節腫脹が33例（0.8%）報告されたが、通常は感染症、特に皮膚の感染症が関与しており、適切な抗生物質投与により回復した。これらの症例の大部分はその原因が特定されているか、又は回復が確認されている。免疫抑制療法（タクロリムス全身投与等）を受けている移植患者ではリンパ腫発現の危険性が増加するので、本剤を使用した患者でリンパ節腫脹を発症した患者はその原因を調査し、原因が明らかでないかあるいは急性伝染性単核症を合併している場合は、本剤の使用の中止を考慮すること。リンパ節腫脹を発症した患者は回復するまで観察すること。 - 紫外線による皮膚がんを亢進させる機序は必ずしも光毒性に基づくものに限らない。本剤はヒトでは光毒性は認められていないが（「副作用」の項参照）、動物での光発がん性試験において皮膚がんの発生時期が早まることが示されている（「がん原性・遺伝毒性及び生殖試験」の項参照）。したがって、日光や日焼けランプ/紫外線ランプの照射を最小限に留めるあるいは避けさせるよう注意すること。 - 本剤の使用によって塗布部位の熱感（熱感、チクチク感、痛み）、癢痒が認められるが、これらの症状は通常、使用開始後数日間認められ、その後多くは皮疹の改善に伴って改善する。熱感（プロトピック軟膏0.1%の場合、その90%で持続時間は2分から3時間（中央値15分）であった。癢痒はその90%で持続時間は3分から10時間（中央値20分）であった。 - 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、本剤を使用しないことが望ましい。全身性紅皮症の患者では安全性が確立していない。 相互作用： - 本剤と局所製剤との相互作用に関する試験は実施されていない。本剤の吸収がわずかであることから、本剤と全身投与された薬剤との相互作用の可能性は小さいが、否定はできない。広範囲のあるいは紅皮症状態にある患者では、CYP3A4 阻害剤との併用は慎重にすること。該当薬剤としてはエリスロマイシン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、フルコナゾール、Ca 拮抗剤、シメチジン等。 がん原性・遺伝毒性及び生殖試験： - 細菌（サルモネラ菌、大腸菌）及びほ乳類（チャイニーズハムスター肺由来細胞）の in vitro 染色体異常試験、CHO/HGPRT の in vitro 遺伝子突然変異試験、及びマウスの in vivo 染色体異常試験において、遺伝毒性所見は見られていない。タクロリムスはげっ歯類肝細胞での不定期 DNA 合成を引き起こさない。 - 雌雄ラット、マウスでタクロリムスの経口投与におけるがん原性試験が行われた。マウス（80週間）及びラット（104週間）がん原性試験において、各々3mg/kg（AUCの比較で最高臨床推奨量の9倍）、5mg/kg（同じく最高臨床推奨量の3倍）までの用量で発がん率とタクロリムス投与量の間に相関関係はなかった。

使用上の注意 (つづき)	・マウスに本剤 0.03%～3%を 104 週間外用塗布し、がん原性を検討した。塗布量はタクロリムス 1.1～118mg/kg/日、又は 3.3～354mg/m²/日に相当する。その結果、室内光下での皮膚腫瘍の発現率は極めて低く、本剤の外用は皮膚がん発症に関与しなかった。しかし、マウスのがん原性試験で多形性型リンパ腫の発現率は高用量の雄で 25/50、雌で 27/50 と統計的に有意に高かった。また、未分化型リンパ腫も高用量の雌で 13/50 と有意に高かった。リンパ腫は 1 日量 3.5mg/kg (プロトピック軟膏 0.1%) (AUC の比較で最高臨床推奨量の 26 倍) で認められた。薬剤に起因する腫瘍は、1 日量 1.1mg/kg (プロトピック軟膏 0.03%) (AUC の比較で最高臨床推奨量の 10 倍) では認められなかった。 ・52 週間光発がん性試験において、UV 照射により無毛マウスの 50%に皮膚腫瘍を発生させる時期はプロトピック軟膏の 0.1%以上の濃度で短縮された (40 週間の UV 照射及び塗布の後、更に 12 週間観察)。 ・タクロリムスの外用投与による生殖毒性試験は実施されていない。タクロリムス経口投与では、雌雄ラットの受胎能に障害は認められなかった。タクロリムスを雌雄ラットに交配前及び交配中あるいは、雌には妊娠・授乳中に 1mg/kg (体表面積補正に基づいた最高臨床推奨量の 0.12 倍) 経口投与したとき、胎児死亡及び雌の生殖能に異常が認められた。雌の生殖能 (分娩) 及び胎児死亡に関する影響として、着床率低下及び無分婉児や流産児の増加が認められた。3.2mg/kg (体表面積補正に基づいた最高臨床推奨量の 0.43 倍) を投与したとき、タクロリムスは、発情周期、分娩、児の生存性及び先天異常などの重度の有害事象を含む生殖毒性と共に母体及び父体への毒性が認められた。 妊 娠： 胎児への影響—胎児危険度分類 C： ・妊娠女性における本剤の外用による適切かつコントロールされた試験は実施されていない。妊娠女性への使用に関する安全性の評価は、妊婦での使用経験が極めて限られたものであるため不可能である。 ・ラット及びウサギでの全身投与による生殖試験において、主として母体に毒性が現れる経口投与量で、胎児への異常が観察された。ウサギの器官形成期にタクロリムスを 0.32、1.0mg/kg (体表面積で補正した最高臨床推奨量の 0.04～0.12 倍) 経口投与した試験では、流産率の増加と共に母体への毒性が認められた。高用量でのみ、先天異常及び発育異常の発現率増加も観察された。ラットの器官形成期にタクロリムスの 3.2mg/kg 経口投与は、母体に対する毒性を示し、後期吸収の増加、生存出生児数の減少、児の体重低下及び生存率の低下を起こした。タクロリムスの 1.0 及び 3.2mg/kg (体表面積で補正した最高臨床推奨量の 0.04～0.12 倍) を妊娠ラットの器官形成期後及び授乳中に経口投与した試験では児の体重低下が認められた。 ・雌雄共に受胎能を低下させるとの所見はない。 ・妊婦を対象としたタクロリムスの適切かつコントロールされた全身投与試験は実施されていない。タクロリムスは胎盤を通過する。妊娠へのタクロリムスの全身投与により、新生児の高カリウム血症及び腎機能障害が認められている。妊婦に対しては、母体への有益性が胎児に対する危険性を上回ると判断される場合のみ、本剤を使用すること。 授乳婦： ・本剤の外用投与時の全身吸収性は、全身投与に比べてわずかであるが、タクロリムスはヒト乳汁中に移行することが知られている。授乳中の乳児にタクロリムスによる重篤な有害事象が発現するおそれがあるので、母体への有益性を考慮し、授乳の中止あるいは本剤の中止を決定すること。 小児への使用： ・プロトピック軟膏 0.03%は 2 歳以上の小児患者に使用する。第 3 相試験において小児を対象に 2 試験が実施され、2～15 歳の小児患者が計 606 例検討された。1 試験は 12 週間投与のプラセボ対照無作為化比較試験、もう 1 試験は 1 年間の長期投与、非盲検非対照試験として実施された。そのうち 330 例は 2～6 歳であった。 ・最も高い頻度で認められた有害事象は、皮膚の熱感と痒痒であった (「副作用」の項参照)。プロトピック軟膏 0.03%では、熱感と痒痒に加えて、頻度はより低い (<5%) が帯状疱疹 (ほとんどが水痘) と水疱性皮疹が軟膏基剤に比べて頻度が高かった。1 年間の長期投与試験で 255 例の小児が検討され、感染症を含む有害事象の発現率は投与期間及び投与量に比例して増加することはなかった。491 例の小児に本剤が使用され、そのうち 3 例 (0.6%) がヘルペス性湿疹を発現した。2 歳未満の小児に対する本剤の安全性及び有効性は確立されていないので、使用しないことが望ましい。 高齢者への使用： ・第 3 相試験において 65 歳以上の高齢者 25 例に本剤が投与された。有害事象の種類、程度、頻度は、その年齢以下の成人患者層のそれと同様であった。 有害事象： ・健常成人各々 12 例、216 例を用いた光毒性、光アレルギー試験において、いずれの試験においても異常所見は認められなかった。接触感作性試験では、198 例中 1 例に感作性を疑わせる所見が認められた。 ・基剤対照無作為化比較試験 3 試験と長期投与試験 2 試験において、計各々 655 例、571 例が検討された。 ・次頁の表に軟膏基剤及びプロトピック軟膏 0.03%、0.1%の、12 週間比較試験 3 試験における 12 週補正の有害事象発現率、及び 1 年間長期投与試験 2 試験における有害事象発現率 (補正しない) を因果関係に係わず示した。
-------------------------	--

	有害事象発現率							
	第III相二重盲検無作為化比較試験 (12週間投与)						オープンラベル試験 (1年投与)	
	発現率 (%) (12週間投与補正值)						発現率 (%)	
	成人			小児			成人	小児
	軟膏基剤	0.03%	0.1%	軟膏基剤	0.03%		0.1%	0.1%
症例数	212	210	209	116	118		316	255
熱感†	26	46	58	29	43		47	26
痒†	37	46	46	27	41		25	25
風邪症候群†	19	23	31	25	28		22	35
アレルギー反応	8	12	6	8	4		22	15
紅斑	20	25	28	13	12		12	9
頭痛†	11	20	19	8	5		10	18
皮膚感染症	11	12	5	14	10		11	11
発熱	4	4	1	13	21		2	18
感染症	1	1	2	9	7		14	8
咳の増加	2	1	1	14	18		3	15
喘息	4	6	4	6	6		5	16
単純疱疹	4	4	4	2	0		12	5
ヘルペス性湿疹	0	1	1	0	2		2	0
咽頭炎	3	3	4	11	6		5	10
事故による負傷	4	3	6	3	6		4	12
膿疱	2	3	4	3	2		6	8
毛囊炎†	1	6	4	0	2		11	2
鼻炎	4	3	2	2	6		5	5
中耳炎	4	0	1	6	12		1	7
副鼻腔炎†	1	4	2	8	3		3	7
下痢	3	3	4	2	5		4	6
蕁麻疹	3	3	6	1	1		5	5
効果不十分	1	1	0	1	1		10	2
気管支炎	0	2	2	3	3		3	6
嘔吐	0	1	1	7	6		1	5
丘疹	2	2	2	3	0		4	3
発疹†	1	5	2	4	2		2	5
腹痛	3	1	1	2	3		1	5
真菌皮膚炎	0	2	1	3	0		2	6
胃腸炎	1	2	2	3	0		4	2
アルコール反応†	0	3	7	0	0		6	0
硬瘡†	2	4	7	1	0		2	4
日焼け	1	2	1	0	0		4	4
皮膚障害	2	2	1	1	4		1	4
結膜炎	0	2	2	2	1		4	2
疼痛	1	2	1	0	1		4	3
水疱性皮膚†	3	3	2	0	4		2	2
リンパ節腫脹	2	2	1	0	3		2	3
嘔気	4	3	2	0	1		1	2
皮膚刺痛†	2	3	8	1	2		2	1
顔面浮腫	2	2	1	2	1		3	1
消化不良†	1	1	4	0	0		1	4
皮膚乾燥	7	3	3	0	1		0	1
知覚過敏†	1	3	7	0	0		3	0
皮膚良性腫瘍‡	1	1	1	0	0		2	3
背部痛†	0	2	2	1	1		3	1
末梢浮腫	2	4	3	0	0		2	1
水痘・带状疱疹†	0	1	0	0	5		1	3
接触皮膚炎	1	3	3	3	4		1	1
無力症	1	2	3	0	0		2	1
肺炎	0	1	1	2	0		1	2
湿疹	2	2	2	0	0		3	0
不眠	3	4	3	1	1		1	0
剥離性皮膚炎	3	3	1	0	0		0	2
月経困難	2	4	4	0	0		0	2
歯周膿瘍	1	0	1	0	0		3	0
筋肉痛†	0	3	2	0	0		1	0
囊胞†	0	1	3	0	0		0	0

†：薬剤との関連性が否定できない有害事象
‡：水痘－4例（小児比較試験），口唇ヘルペス－1例（成人比較試験），水痘－7例（小児オープンラベル試験），带状疱疹－1例（小児オープンラベル試験），带状疱疹－2例（成人オープンラベル試験）
‡‡：疣贅

・表に示した以外のいずれかの試験で1%以上の発現率を示した有害事象は、脱毛症、ALT/AST上昇、アナフィラキシー様反応、狭心症、血管浮腫、食欲不振、不安、不整脈、関節痛、関節炎、ビリルビン血症、胸痛、蜂巣炎、脳血管障害、口唇炎、悪寒、便秘、血清クレアチニン上昇、脱水、抑うつ、めまい、呼吸困難、耳痛、斑状出血、浮腫、鼻出血、被験部以外の再燃、眼障害、眼痛、癆症、胃炎、ヘルニア、高血糖、高血圧、低血糖、低酸素症、喉頭炎、白血球増多、白血球減少、肝機能検査値異常、肺障害、倦怠感、偏頭痛、頸部痛、神経炎、動悸、感覚異常、末梢血管障害、光線過敏症、処置による合併症、通常手技、皮膚変色、発汗、味覚倒錯、歯障害、予定外妊娠、腔モリニア症、血管拡張症、眩暈感

過量投与：
・本剤は経口投与しないこと。経口投与により、タクロリムス全身投与と同様の副作用を起こす可能性がある。経口摂取した場合は、医師に相談すること。

表イー8 欧州（EU）におけるタクロリムス軟膏の添付文書概要

国 名	欧州（EU）
販売名	Protopic®
会社名	Fujisawa GmbH
剤型・含量	軟膏剤：0.03%，0.1%
効能・効果	プロトピック軟膏は，成人には0.1%及び0.03%，2歳以上の小児には0.03%を下記のように用いる。中等度から重症の成人アトピー性皮膚炎患者では，他の既存療法では効果が十分にはみられない場合又は忍容性が悪い場合，中等症から重症の小児（2歳以上）アトピー性皮膚炎患者では，他の既存療法での治療が不適切であった場合に使用する。
用法・用量	本剤は，アトピー性皮膚炎の免疫調整療法に広い経験のある皮膚科医もしくは医師のみが処方できる。 プロトピック軟膏は，患部に薄くのぼし塗布する。また，粘膜以外の顔面・頸部，関節屈曲面をはじめ，あらゆる皮膚面に対して塗布してもよい。ただし，密封法は用いないこと。 治療後，寛解した皮疹部位へはその後の塗布を中止すること。一般に，塗布開始後1週間以内に改善が認められる。2週間の治療にもかかわらず改善が認められない場合には，他の治療法に切り替える。本剤の使用は，短期間に，もしくは長期間の場合には間歇的に使用することが可能である。 <u>2歳以上の小児への使用（0.03%軟膏のみ）</u> 使用開始後3週間までは1日2回塗布とし，その後患部が寛解に至るまで塗布回数を1日1回に減じる。 <u>16歳以上の成人への使用（0.03%及び0.1%軟膏）</u> 0.03%及び0.1%軟膏の両濃度の使用が可能である。使用開始後3週間までは0.1%軟膏の1日2回塗布し，その後は0.03%軟膏の1日2回塗布する。また，患部の状態によって1日塗布回数を減じる。寛解に至った場合には塗布を中止する。 <u>高齢者への使用</u> 対象を高齢者に限った臨床試験は実施されていない。しかし，高齢者での臨床試験結果から，用法・用量を特に調節する必要性は認められていない。 臨床試験では，試験終了時点で塗布を終了する試験方法で実施したことから，塗布終了にあたって塗布量を漸減すると再燃率が低下するといった結論は得られていない。
禁 忌	マクロライド一般，タクロリムス，又は本軟膏の成分に対し過敏症のある患者

特別な使用上の注意	・小児，特にその若年層では，免疫系の発達にプロトピック軟膏による治療がどのように影響を及ぼすかについては不明である。したがって，これらの患者層に処方する場合は，この点について考慮する必要がある。 ・2歳未満の小児における使用経験はない。 ・日光に皮膚をさらすことは最小限に留めること。また，日光浴室での紫外線浴や UVB，PUVA 療法はプロトピック軟膏使用中には避けること。医師は本剤を使用する患者に対して日光にさらされない適切な方法（日光にさらされる時間を短くする，日焼け止めを用いる，また着衣によって露出部分をなくす等）を指導すること。 ・本剤塗布後2時間以内に本剤塗布部と同一部位に保湿剤を塗布しないこと。他の外用剤との重層についての臨床試験成績はない。また，ステロイドの全身投与や免疫抑制剤との併用についての臨床試験成績はない。 ・皮膚感染症を伴うアトピー性皮膚炎患者に対する本剤の安全性及び有効性は確認されていない。本剤の使用に際して，塗布部位に感染症がある場合には，あらかじめ治療を行うこと。 ・皮膚感染症に罹患しやすいアトピー性皮膚炎患者は，本剤の使用によって単純ヘルペス感染（ヘルペス，口唇ヘルペス，ヘルペス性湿疹（カポジ水痘様発疹症）を含む）発現のリスクが増大する可能性がある。これらの感染がある場合には，そのリスクと治療上の有益性とのバランスを考へること。2年間以上の長期使用による局所免疫抑制作用（その結果，感染症や皮膚がんを発症する可能性がある）については不明である。 ・臨床試験におけるリンパ節腫脹の発現はまれであった（頻度：0.8%）。そのほとんどは感染症（皮膚，呼吸器，歯）が関与しており，適切な抗生物質投与によって回復した。免疫抑制療法（タクロリムス全身投与等）を受けている移植患者ではリンパ腫発現のリスクが増加するので，本剤を使用しリンパ節腫脹を発症した患者は回復するまで観察すること。リンパ節腫脹が難治性の場合には，その原因を調査すること。原因が明らかでないかあるいは急性伝染性単核症を合併している場合は，本剤の使用を中止すること。 ・本剤が眼や粘膜に触れないように注意すること。塗布されてしまった場合には，十分に拭き取り，水で洗い流すこと。本剤の密封法で塗布した場合の臨床使用経験はないので，密封法は行わないこと。他の外用剤と同じく，手が治療部位でない場合は塗布後に手を洗うこと。 ・タクロリムスは肝でほとんどが代謝される。外用した場合には血中濃度は低い，肝障害のある患者への使用には注意が必要である。 ・Netherton 症候群のように遺伝的に皮膚のバリア機構が欠損している患者に対しては，タクロリムスの全身性の吸収が増加しつづける可能性があるため，本剤を使用しないことが望ましい。全身性紅皮症の患者では安全性が確立していない。
相互作用	・本剤と局所製剤との相互作用に関する試験は実施されていない。本剤は皮膚では代謝されないため，本剤の代謝に影響を及ぼしうる経皮的な相互作用の可能性はない。 ・血中移行したタクロリムスは肝のチトクローム P450 3A4(CYP3A4)で代謝される。本剤の外用による全身性の吸収はわずかである（＜0.1ng/mL）ことから，CYP3A4 阻害剤として知られている薬剤との併用による影響はほとんどない。しかし，相互作用を完全には否定しきれないため，広範囲に皮疹部位を持つ患者もしくは紅皮症の患者では，CYP3A4 阻害剤として知られている全身投与の薬剤（エリスロマイシン，イトラコナゾール，ケトコナゾール，フルコナゾール，ジルチアゼム等）との併用は注意すること。 ・ワクチン投与と本剤塗布との相互作用は検討されていない。ワクチンが効果を示さない可能性も否定できないので，ワクチン投与は本剤使用開始前又は本剤休業中（本剤の最終塗布からワクチン投与まで14日間）に行うこと。生ワクチンの場合は本剤の最終塗布からワクチン投与までを28日間とするか，又は他のワクチンの使用を考慮すること。
妊娠・授乳	・妊娠女性を対象とした臨床試験は実施されていない。動物での全身投与による毒性試験において生殖毒性が示されている。 ・妊娠中に本剤を使用しないこと。 ・臨床試験において，タクロリムスの全身投与によってタクロリムスが乳汁中に移行することが知られている。本剤の臨床データより，本剤の外用投与時の全身吸収性は低いことがわかっているが，本剤塗布中は授乳しないことが望ましい。
自動車運転と機械操作	・自動車運転もしくは機械操作能力への影響を検討した試験は実施されていない。 ・本剤は外用剤であるので，自動車運転もしくは機械操作能力への影響はほとんどないものと考えられる。

有害事象	・本剤を塗布した患者の約 50%に塗布部位の刺激感を認めた。熱感、癢痒、紅斑が主なもので、それらの程度は通常軽度から中等度であり、塗布開始から1週間以内に消失するものであった。さらに、それに引き続き皮膚知覚過敏やヒリヒリ感が皮膚刺激感の主なものであった。続いてアルコール不耐性（アルコール飲料摂取後の顔面紅潮、皮膚刺激感）も認められた。本剤の使用によって毛嚢炎、瘰癧、単純疱疹発症のリスクが高まる可能性も考えられた。 ・本剤との因果関係が疑われる有害事象は以下のとおりである。 <u>皮膚及び付属器官</u> 頻度 (>1/10) 熱感、癢痒、紅斑 頻度 (>1/100, <1/10) ヒリヒリ感、毛嚢炎、瘰癧、単純ヘルペス感染（ヘルペス、口唇ヘルペス、ヘルペス性湿疹（カボジ水痘様発疹症） <u>神経系</u> 頻度 (>1/100, <1/10) 知覚過敏（皮膚の知覚増強、特に温度に対して） <u>全身</u> 頻度 (>1/100, <1/10) アルコール不耐性（アルコール飲料摂取後の顔面紅潮、皮膚刺激感）
過量投与	・一般に外用剤での過量投与はほとんど考えられない。誤飲した場合には一般的な処置を行うことが適切と考えられる。すなわち、脈拍・呼吸・体温など患者の状態をモニターする。軟膏基剤の性状から、嘔吐や胃洗浄は適切ではない。