

3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1) 使用上の注意（案）

タクロリムス軟膏0.1%は、既に成人の「アトピー性皮膚炎」を効能・効果として、承認されている。したがって、本剤の使用上の注意（案）もそれに準じて設定することとし、タクロリムス軟膏0.1%の添付文書から新たに追加，変更する内容について下線で示した。

【警告】

- (1) 潰瘍，明らかに局面を形成している糜爛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糜爛の改善を確認した後，本剤の使用を開始すること。
- (2) 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。

【禁忌（次の場合には使用しないこと）】

- (1) 潰瘍，明らかに局面を形成している糜爛への使用（「警告」の項参）
- (2) 高度の腎障害，高度の高カリウム血症のある患者 [腎障害，高カリウム血症が増悪する可能性がある。]
- (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。]
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への使用」の項参照）
- (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (6) PUVA 療法等の紫外線療法を実施中の患者（「その他の注意」の項の(1)参照）

【原則禁忌（次の場合には使用しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に使用すること）】

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。]（「重要な基本的注意」の項参照）

< 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

参考：臨床試験時の用法（「臨床成績」の項参照）

- (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には、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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

- (1) 腎障害，高カリウム血症のある患者 [腎障害，高カリウム血症が増悪する可能性がある。]
- (2) 高度の肝障害のある患者 [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]
- (3) 全身に皮疹を認める紅皮症のある患者 [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. 重要な基本的注意

- (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。
- (2) 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。（「その他の注意」の項の(1)参照）
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 使用後，一過性に皮膚刺激感（灼熱感，ほてり感，疼痛，癢感等）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。

3. 相互作用

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 (「その他の注意」の項の(1)参照)

4. 副作用

小児 356 例中、副作用は 220 例 (61.8%) に 345 件、臨床検査値の異常変動は 2 例に 3 件認められた。主な副作用は皮膚刺激感 189 例 (53.1%)、皮膚感染症 75 例 (21.1%) であった。

(承認時： 年 月)

なお、タクロリムス経口剤・注射剤を投与された移植患者において副作用として腎障害、高血糖、高カリウム血症、胸痛、振戦、感染症等が認められている。

	5%以上	0.1~5%未満
皮膚刺激感 ^{注1)}	熱感 (灼熱感, ほてり感等: 38.0%), 疼痛 (ヒリヒリ感, しみる等: 26.3%), 掻痒感 (9.1%)	
皮膚感染症 ^{注2)}	細菌性感染症 (毛囊炎, 伝染性膿痂疹等: 9.2%), ウイルス性感染症 (単純疱疹, カポジ水痘様発疹等: 5.2%),	真菌性感染症 (白癬等)
その他の皮膚症状 ^{注3)}		ざ瘡, ざ瘡様皮疹, 丘疹, 皮膚乾燥, 刺激性接触皮膚炎
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4)} , 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): このような症状があらわれた場合には、その部位への使用を中止すること。

注 4): 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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

(1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には使用しないこと。[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。]

(2) 授乳婦：母乳中へ移行する可能性があるので使用中の授乳は避けさせること。

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。

7. 適用上の注意

適用部位：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。

8 . その他の注意

- (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) 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。
- (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。
- (4) 外国において、0.1%軟膏を使用した成人のアトピ - 性皮膚炎患者に皮膚がんが発生したとの報告がある。

2) 設定根拠

【警告】

(1) タクロリムスの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に記載した。

成人用製剤である0.1%軟膏では、「糜爛・潰瘍面（搔破痕を含む）」への使用を禁忌とし、更にその内容を「警告」の項にも記載しているが、これは、副作用の発現結果に基づいたものではなく、承認時には限られた臨床試験成績しかなく、少数例に一過性ながら認められた血中濃度の上昇が全身性の副作用を導くのではとの懸念からであった。そして、糜爛・潰瘍面への使用禁忌の「警告」への記載以外にも、使用量制限、更に市販後臨床試験や市販後調査による、より多数例での安全性の確認及び血中濃度検討の指示等の対応がとられた。

小児の臨床試験においては、糜爛・潰瘍面への注意をより臨床現場に即した規定として、点状・線状の糜爛への塗布を認めることとした。このように点状・線状の糜爛への塗布を許容したが、特に高い血中濃度は検出されなかった。このことから、点状・線状の糜爛への塗布を禁止しなくても安全性上の問題はないと判断した。

「糜爛・潰瘍面（搔破痕を含む）」のうち、「点状・線状の糜爛」に含まれない部分については、元来、潰瘍、糜爛の治療を優先すべきものとされており、また、誤って本剤を塗布すると血中濃度が高くなる可能性が考えられるため「潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛」への使用については禁忌とし、更に「警告」の項にも記載することとした（p.382, 383 参照）。

なお、「潰瘍、明らかに局面を形成している糜爛」については、あらかじめ本剤使用開始前に治療する必要があり、ステロイド外用剤や亜鉛華軟膏が用いられることが想定されるが、特に潰瘍に対してはステロイド外用剤の使用が禁忌となっていることから、薬剤を特定せずに「あらかじめ処置を行い」との表現にした。

(2) 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児では未だ使用経験はなく、安全性は確立していないと考えられるため、患児への適応を考える場合に十分な注意喚起が必要と考え、「警告」にも記載した。

【禁忌】

- (1) 「警告」の項参照
- (2) 臨床試験では腎障害，高カリウム血症は認められていないが血中濃度が高くなった場合，腎障害，高カリウム血症が増悪する可能性があるので記載した。（タクロリムス軟膏 0.1%の添付文書の記載と同様）
- (3) Netherton 症候群を合併する患者で血中濃度の上昇(最高9.00ng/mL)が認められたため(p.387～389 参照) 設定した。（タクロリムス軟膏 0.1%の添付文書の記載と同様）
- (4) 成人に使用される可能性が否定できないので，タクロリムス軟膏 0.1%と同様に妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には「禁忌」とした。（「使用上の注意」の「5.妊婦，産婦，授乳婦等への使用」の項の設定根拠参照）
- (5) ステロイド外用剤の添付文書を参考に設定した。（タクロリムス軟膏 0.1%の添付文書の記載と同様）
- (6) 動物実験で，紫外線により誘発される皮膚がんの発生時期を早めることが報告されているため，紫外線療法を実施中の患者では「禁忌」とした。（「使用上の注意」の「8.その他の注意」の(1)の設定根拠参照）（タクロリムス軟膏 0.1%の添付文書の記載と同様）

【原則禁忌】

本剤が免疫抑制剤であること及びステロイド外用剤の添付文書を参考に設定した。（タクロリムス軟膏 0.1%の添付文書の記載と同様）

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

イ項の「4) 本剤の臨床的位置づけについて」(p.10～12)に記載したとおり，アトピー皮膚炎の薬物治療の主体はステロイド外用剤である。しかし，ステロイド外用剤にはステロイド瘡瘡，ステロイド潮紅，皮膚萎縮等の皮膚障害の副作用が知られており，特に顔面への使用は極力慎重に行う必要がある。

一方，本剤はステロイド外用剤とは異なる作用機序により著明な臨床効果を発揮し，またステロイド外用剤に見られる皮膚障害の副作用は認められていない。また，最近は減少傾向にあるものの未だステロイド忌避の患者は少なからず存在する。したがって，本剤は小児アトピー性皮膚炎治療薬の新しい選択肢として非常に重要なものと考えられる。しかし，新しい薬剤であるが故にその必然として小児アトピー性皮膚炎患者における5年10年レベルでの長期使用の際のリスクを判断する臨床試験成績がなく，安全性において未知の部分が存在するのも事実である。

以上より，本剤は成人に対する0.1%軟膏と同様，顔面，頸部を除いてはステロイド外用剤に次ぐセカンドライン的な位置づけとして使用されるべき薬剤と考えられるため，その旨を記載することとした。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(1) 本邦で実施した小児臨床試験においては、安全性を期するため成人を対象としたタクロリムス軟膏 0.1%の使用制限を踏襲する形で、1回塗布量の上限を最大5gと設定した。その用量の範囲内で有効性、安全性が確認されていることから、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。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。」と設定した。また、臨床試験においては試験対象となる小児患者が2歳から15歳と体格について大きな幅が存在することから体格に応じた塗布量の上限設定が必要と考え、体格に関する典型的な指標である体重を用いて塗布量の上限を設定した。

比較試験、長期観察試験において測定された薬物血中濃度の多くは定量限界(0.5ng/mL)未満と低く、厳密な制限を必要とするほどの安全性についての問題も認められなかったが、臨床試験に準じた年齢あるいは体重区分による目安としての最大塗布量の設定は必要と判断した。なお、本剤の処方量は皮疹の面積、性状により決定されることが実際であることから、診療現場における混乱や処方時の煩雑さについても配慮して、体重だけではなく年齢区分も用いた上限設定が妥当と判断した。各年齢の標準体重(表1)により、1回塗布量の上限が1g及び5gとなる体重20kg未満及び体重50kg以上に相当する年齢層を2歳～5歳及び13歳以上とし、それらには含まれる6歳～12歳の3段階の区分とした。

表1 各年齢の標準身長及び標準体重とそれらから算出される体表面積

年齢 (歳)	男子					女子				
	身長 (cm)	体重 (kg)		体表面積 (cm ²)		身長 (cm)	体重 (kg)		体表面積 (cm ²)	
		(kg)	% ¹⁾	(cm ²)	% ¹⁾		(kg)	% ¹⁾	(cm ²)	% ¹⁾
2	87.1	12.1	26.7	5300	38.1	86.0	11.5	25.6	5100	37.0
3	94.6	14.0	30.8	6000	43.2	93.7	13.5	30.0	5800	42.0
4	101.6	15.9	35.0	6600	47.5	101.0	15.5	34.4	6500	47.1
5	110.7	19.2	42.3	7700	55.4	109.9	18.8	41.8	7500	54.3
6	116.7	21.8	48.0	8400	60.4	115.8	21.3	47.3	8300	60.1
7	122.5	24.4	53.7	9100	65.5	121.7	23.8	52.9	9000	65.2
8	128.1	27.7	61.0	9900	71.2	127.5	27.0	60.0	9800	71.0
9	133.6	31.2	68.7	10800	77.7	133.5	30.7	68.2	10700	77.5
10	139.1	35.1	77.3	11700	84.2	140.3	34.9	77.6	11700	84.8
11	145.3	39.4	86.8	12700	91.4	147.1	40.1	89.1	12900	93.5
12	152.9	45.4	100.0	13900	100.0	152.1	45.0	100.0	13800	100.0
13	160.0	50.4	111.0	15100	108.6	155.1	48.3	107.3	14500	105.1
14	165.5	55.4	122.0	16100	115.8	156.8	50.7	112.7	14900	108.0
15	168.6	59.7	131.5	16800	120.9	157.3	52.1	115.8	15100	109.4
16	170.1	61.2	134.8	17100	123.0	157.7	53.0	117.8	15200	110.1

2～4歳：平成12年乳幼児身体発育調査(厚生労働省)

5～16歳：平成12年学校保健統計調査(文部科学省)

体表面積はDuBois式(体表面積(cm²)=体重(kg)^{0.425}×身長(cm)^{0.725}×71.84)による

1): 12歳=100%

(2) タクロリムス軟膏の臨床試験では高い血中濃度が持続した症例が少なく、また全身性の副作用の発現がほとんどなかったことから、タクロリムス血中濃度と副作用発現の可能性の関連を考察するのは困難であった。しかし、タクロリムスの特性を考えた場合、血中濃度と副作用発現

の可能性の関連を考察することは重要と考え、全身投与の臨床試験(腎移植、慢性関節リウマチ、喘息、乾癬)での血中濃度と副作用との関係を分析、考察した。その結果、副作用発現例の血中濃度(発現までの平均)と発現時期との関係から、アトピー性皮膚炎患者では10ng/mL程度の血中濃度であれば、2週間程度持続しても、全身性の重篤副作用が発現する可能性はほとんどないと判断するに至った(プロトピック軟膏0.1%添付資料概要 p.467-476)。

一方、有効性に関しては、第 相比較試験(ト-1)における0.03%群の結果より、「悪化」例に関しては2週間まで待たずに速やかに中止する必要があるが、1週間「不変」の症例の過半数において2週後に効果が認められることより2週間程度継続することの意義があると考え。

以上のことから、10 ng/mL以上の血中濃度を2週間以上持続させないことが本剤の重要な安全対策のひとつになると考え、タクロリムスの血中移行性が高くなると推察される角質バリア機能低下時、すなわち皮疹の増悪時に、2週間以上改善なく本剤が漫然と使われることを避けるために設定されたものである。(p.365~387 参照)

- (3) 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る。現在まで根治的な治療法は存在せず、本剤もステロイド外用剤と同様に対症療法的な治療薬に他ならない。すなわち、皮膚外用剤使用の基本として症状の改善に応じて塗布量減量及び/あるいは塗布回数の減少を図りつつ、良好な皮膚状態を長期に亘って維持することによって最終的な寛解導入の実現を目指すこととなる。

本剤を長期使用した際に臨床的な問題はないと思われるが、本剤の5年10年レベルでの長期使用によるリスクについては使用経験がなく不明である。したがって、必要以上の塗布や予防的塗布を避けるため記載した。

- (4) 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ため記載した。(タクロリムス軟膏0.1%の添付文書の記載と同様)
- (5) 1日2回の場合、血中濃度が高くなるのを避けるためには塗布間隔はできるだけ空けるのが望ましいと考えられ、1日2回塗布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、記載した。(タクロリムス軟膏0.1%の添付文書の記載と同様)

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

- (1) 臨床試験で腎障害，高カリウム血症は認められていないが，血中濃度が高くなった場合，腎障害，高カリウム血症のある患者では腎障害，高カリウム血症が増悪する可能性があるので記載した。ただし，既存療法で十分な治療ができず生活の質の低下が著しい患者に治療の機会を残すべく，慎重投与とした。（タクロリムス軟膏 0.1%の添付文書の記載と同様）
- (2) 軟膏剤では本来血中濃度は低く，薬物代謝能が低下していても移植患者でみられるような重篤副作用はみられないと考えられるが，高度な肝障害がある患者では血中濃度が上昇する可能性があるかと判断し，より安全を期するために設定した。（タクロリムス軟膏 0.1%の添付文書の記載と同様）
- (3) 国内成人市販後臨床試験において，紅皮症の1例で高い血中濃度が認められた（p. 394～399）。紅皮症と薬剤の吸収との関連性は未だ明確ではないが，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ことから，本剤を広範囲に使用した場合には血中濃度が上昇する可能性があると考えられ，慎重に投与する必要があると考えた。

2. 重要な基本的注意

- (1) タクロリムス軟膏 0.1%の添付文書には、「重要な基本的注意」に「腎障害が発現する可能性があるので、本剤使用開始の2～4週後に1回、その後は定期的に腎機能検査（血清クレアチニン、BUN、血清カリウム等）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。」と記載している。

この「重要な基本的注意」については、皮膚の状態が悪い場合には、経皮吸収が高まり腎障害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（タクロリムス軟膏 0.1%審査報告書 14頁 36～37行目）経緯がある。

「重要な基本的注意」とした背景としては、国内成人臨床試験において腎障害は発生していない^{*1}ものの、「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ており、経皮吸収量は経時的に低下している、皮膚炎の程度がひどいものほど血中濃度が高い傾向が認められていることが判明しているが、長期投与によっても一定以上の薬物濃度が検出されることもあり、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（タクロリムス軟膏 0.1%審査報告書 9頁 12～25行目）」などがあつた。

1997年6月26日のタクロリムス軟膏 0.1%輸入承認申請以降、今日に至るまでに蓄積された国内外臨床試験での追加成績及び市販後安全性情報は、本剤の使用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。また、本剤は外用剤であることから、患者によりあるいは、皮疹の状態・面積により上限の範囲内であっても実際に使用される量は極めて多様と考えられる。したがって、使用量や皮疹の状態を考慮せずに一律的に腎機能検査を義務づけるのではなく、腎機能障害のリスクが想定され得る場合を特定して記載する方が、適正使用を推進する上で重要と考えられ、本剤の塗布面積が広範囲になる場合や、皮膚の状態が悪い場合に腎機能検査を実施することとした。（p.384, 385 参照）

- (2) 皮膚がん発現までの期間短縮がみられたヘアレスマウスでの光がん原性試験結果は、日米の添付文書と同様にEUのSummary Product Characteristics (SPC)にも記載されている。ヘアレスマウスでは、本剤塗布後の吸収が著しく、このモデルにおける紫外線による皮膚がん発現までの期間短縮がこの全身吸収後の全身免疫抑制作用によるものであつた可能性は否定できない³⁾。しかし、この実験系は皮膚局所で発がん作用のある紫外線と被験外用剤との相互作用の有無を検討するためのものであつた。欧米の添付文書にもただし書きされているように、この結果の

^{*1}: タクロリムス軟膏 0.1%申請時での血清クレアチニン検査実施例数は1166例、BUNは1173例、血清カリウムは1125例であり、これらの検査値についての異常変動は認められていなかった（「プロトピック軟膏 0.1%の概要」, p.462）。また、参考資料として提出した海外の臨床試験成績は、欧州における成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相試験及び米国における小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相試験で、安全性検討例数は計295例であり、これらにおいても腎機能検査値異常変動（有害事象として記録・集計）は認められていなかった（「プロトピック軟膏 0.1%の概要」, p.505～508）。国内小児臨床試験対象患者数356例（0.03%：177例、0.1%：179例）の検討で、腎機能障害を疑わせる副作用（尿量・排尿異常、浮腫等）、臨床検査値異常変動（BUN、血清クレアチニン値）は認められなかった。

ヒトへの関連性は結局不明とされているが、アトピー性皮膚炎では PUVA, PUVB などの紫外線治療が施されることがあることから、紫外線の発がん作用に対して、本剤の局所免疫抑制作用が何らかの影響を及ぼす可能性はこの実験結果がある以上、完全には否定することはできないとして、「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は避けること」という措置を講じることとし、これを「重要な基本的注意」に記載した。

- (3) 長期使用によるリスクを判断する臨床試験成績がないことから、「重要な基本的注意」に記載すべきと考えた。表現としては、海外では2年の臨床試験成績があることから、「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。」とすることとした。なお、本表現についてはEUの添付文書の「Special warnings and special precautions for use」欄に記載されている表現と同様である。
- (4) 本剤が免疫抑制剤であること及びステロイド外用剤の添付文書を参考に設定した。（タクロリムス軟膏0.1%の添付文書の記載と同様）
- (5) 皮膚刺激感の発現頻度はかなり高いが、多くは症状の改善に伴い発現しなくなることから、患者の不安を緩和する必要性があると判断し、記載した。（タクロリムス軟膏0.1%の添付文書の記載と同様）

3．相互作用

動物実験で、紫外線により誘発される皮膚がんの発生時期を早めることが報告されているため、本剤使用中には紫外線療法を「併用禁忌」とした。（「使用上の注意」の「8.その他の注意」の(1)の設定根拠参照）（タクロリムス軟膏0.1%の添付文書の記載と同様）

4．副作用

「副作用発現状況」は、タクロリムス軟膏の小児における臨床試験の副作用及び臨床検査成績の概要を記載した。

なお、移植患者において認められる種々の副作用が軟膏剤で認められる可能性はほとんどないと考えられるが、特に発現頻度の高かった主要な副作用については、医師に対して情報提供することは意義のあることであるので、なお書きとして記載した。

「副作用」については、成人を対象としたタクロリムス軟膏の臨床試験における副作用及び臨床検査成績に、前記の小児の臨床試験成績を加えて記載した。また、ステロイド外用剤の添付文書も参考とした。

元来、アトピー性皮膚炎は皮膚感染症を合併しやすいとされているが、本剤の主薬は免疫抑制作用を有していることから、感染症を重症化、遷延化する可能性は否定できない。したがって、皮膚の状態が悪い時ほど慎重に使用する必要があり、皮膚感染症を伴った部位への使用は避け、適切な

抗菌剤，抗ウイルス剤，抗真菌剤による治療を行う等十分な注意が必要となる。

長期観察試験（ト - 2）の開始から1年の成績において，有害事象の発現が0.03%群では104例中100例（96.2%）に，0.1%群では109例中105例（96.3%）に認められ，副作用（治験薬との因果関係が否定できない事象）は0.03%群で69例（66.3%），0.1%群では77例（70.6%）に発現した。表2に示したように，治験薬塗布部位の刺激感が有害事象の大半を占めたが，治験薬塗布部位の感染症（皮膚感染症）及び治験薬塗布部位以外の感染症（皮膚感染症及びその他の感染症）が，0.03%群ではそれぞれ約4割及び約7割の症例に，0.1%群ではそれぞれ2ないし3割及び約7割の症例に認められた。

表2 有害事象発現率

		全事象			因果関係あり		
		0.03%群	0.1%群	検定	0.03%群	0.1%群	検定
安全性解析対象例数		104	109		104	109	
有害事象 (発現率%)		100 (96.2)	105 (96.3)	p=1.000	69 (66.3)	77 (70.6)	p=0.556
治験薬塗布部位	随伴症状 (発現率%)	78 (75.0)	83 (76.1)	p=0.874	69 (66.3)	77 (70.6)	p=0.556
	刺激感 (発現率%)	52 (50.0)	68 (62.4)	p=0.074	52 (50.0)	68 (62.4)	p=0.074
	感染症 (発現率%)	40 (38.5)	28 (25.7)	p=0.056	35 (33.7)	24 (22.0)	p=0.067
	その他の随伴症状 (発現率%)	30 (28.8)	31 (28.4)	p=1.000	6 (5.8)	9 (8.3)	p=0.595
治験薬塗布部位以外	随伴症状 (発現率%)	84 (80.8)	87 (79.8)	p=1.000	8 (7.7)	1 (0.9)	p=0.017
	感染症 (発現率%)	72 (69.2)	80 (73.4)	p=0.546	7 (6.7)	1 (0.9)	p=0.032
	その他の随伴症状 (発現率%)	45 (43.3)	46 (42.2)	p=0.891	2 (1.9)	0	p=0.237
臨床検査値異常変動* 発現例数		38 (36.5)	32 (29.9)	p=0.380	0	1 (0.9)	p=1.000

*：解析対象例は0.03%群104例，0.1%群107例

検定：Fisherの直接確率法

0.03%群の1例では，毛包炎を4回，カポジ水痘様発疹症を3回発現し，各々の感染症は休薬あるいは休薬及び抗ウイルス剤の処置により回復したが，皮膚感染症頻発のため担当医師の判断によって治験薬の塗布が中止された。他に有害事象のために治験薬の塗布が中止された症例は0.1%群の4例〔塗布部位刺激感（副作用），癢痒感（副作用），ヒリヒリ感（副作用），脳悪性腫瘍（因果関係なし）〕のみであり，本剤の全身的な副作用や免疫抑制により中止された症例はなかった。皮膚感染症発現部位への休薬や全休薬を要した症例も存在したが，多くの症例で回復後治験薬の塗布再開が可能であった。このように，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治療を施しながら，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

れるべきと考えられる。

このようなことから，成人用タクロリムス軟膏 0.1%と同様に，使用上の注意として「4．副作用」の項に以下の内容を記載している。「皮膚感染症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。」「皮膚感染症以外の皮膚症状があらわれた場合には，その部位への使用を中止すること。」「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。」

5．妊婦，産婦，授乳婦等への使用

妊娠可能な女性に使用される可能性が否定できないので，タクロリムス軟膏 0.1%と同様の記載とした。すなわち，妊婦等に対しては，タクロリムスは動物実験（ウサギ，経口投与）で催奇形作用，胎児毒性が報告されているのでタクロリムスカプセル剤，顆粒剤及び注射剤に準じた記載とした。また，授乳婦に対しては，母乳中へ移行する可能性があるのでタクロリムスカプセル剤，顆粒剤及び注射剤に準じて記載した。

6．小児等への使用

低出生体重児，新生児，乳児又は2歳未満の幼児では未だ使用経験はなく，安全性は確立していないと考えられたため記載した。

7．適用上の注意

皮膚以外に使用した経験がないため記載した。また，眼に入った場合，刺激感が出る可能性があるため眼に入った場合の処置も含めて記載した。（タクロリムス軟膏 0.1%の添付文書の記載と同様）

8．その他の注意

(1) 本剤と同様に紫外線により誘発される皮膚がんの発生時期を早めることが示されている市販薬（米国）の添付文書記載例等を参考に記載した。

なお，当該成績は紫外線照射単独で，用いたすべてのアルビノ無毛マウスに皮膚腫瘍を発生させる極めて高感度の実験系においてみられた現象であり，本試験系と臨床との相関性は不明とされている。

紫外線そのものが皮膚腫瘍発生のリスクファクターであることは周知の事実であることから，当該試験成績をもって本剤を使用する患者において紫外線による皮膚腫瘍発生リスクが著しく高まるとは考えられないが，念のため過度の紫外線を避ける旨記載した。この記載は「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成9年4月25日薬発第607号）に従い「その他の注意」への記載が適切であると判断した。（タクロリムス軟膏 0.1%の添付文書の記載と同様）

- (2) タクロリムス軟膏を塗布したマウスがん原性試験で高い血中濃度の持続とともに、リンパ腫の増加が認められたので記載した。
- (3) タクロリムスはラットへの反復皮下投与で精子数の減少、精子運動能の低下、繁殖能の軽度低下が認められているので、タクロリムスカプセル剤、顆粒剤及び注射剤に準じて記載した。(タクロリムス軟膏 0.1%の添付文書の記載と同様)
- (4) 本項については、0.1%軟膏の申請時に外国において本剤との因果関係が否定し得ない皮膚がんの発生が1例認められたために記載した。(タクロリムス軟膏 0.1%の添付文書の記載と同様)なお、 年 月までに、因果関係が否定し得ない皮膚がんが海外において累計で3例報告されているが、企業としてはその本剤との因果関係はいずれも否定し得ると判断している(p.408, 409)。

以下の項目については今回のタクロリムス軟膏 0.03%のみに適用する。

- (1) 「高齢者への使用」についてタクロリムス軟膏 0.1%では、「一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。」との一般的な注意のみを記載している。0.03%軟膏は、小児用製剤であることを考慮し、特に記載すべき内容のない「高齢者への使用」の項を設定する必要はないと判断した。

3) ステロイド外用剤の使用上の注意に記載されている項目についても以下の理由から記載する必要がないと判断した】

(1)

酪酸クロベタゾン	タクロリムス軟膏0.03%
禁忌（次の場合には使用しないこと） 鼓膜に穿孔のある湿疹性外耳道炎〔穿孔部位の治癒が遅れるおそれがある。また、感染のおそれがある〕 潰瘍（ベーチェット病は除く）、 第2度深在性以上の熱傷・凍傷〔皮膚の再生が抑制され、治癒が遅延するおそれがある〕	記載なし

本剤の効能・効果はアトピー性皮膚炎のみであり、このような症例に使われる可能性はないので記載不要と考える。

(2)

酪酸クロベタゾン	タクロリムス軟膏0.03%
使用上の注意，重要な基本的注意 大量又は長期にわたる広範囲の密封法（ODT）等の使用により，副腎皮質ステロイド剤を全身的投与した場合と同様な症状があらわれることがある。 顔面，頸部の病巣に長期間使用する場合には，慎重に使用すること。 症状改善後は，できるだけ速やかに使用を中止すること。	記載なし

本剤は，密封法を行わないこととした。また，ステロイド外用剤を長期連用すると皮膚萎縮，毛細血管拡張，酒皰様皮膚炎等が特に顔面を中心として発現しやすいが，本剤は非臨床試験及び臨床試験成績から，このような作用を有していないと考えられることから使用上の注意への記載は不要と考える。

(3)

酪酸クロベタゾン	タクロリムス軟膏0.03%
副作用，重大な副作用 眼瞼皮膚への使用に際しては眼圧亢進，緑内障を起こすことがあるので注意すること。大量又は長期にわたる広範囲の使用，密封法（ODT）により，緑内障，後嚢白内障等があらわれることがある。	記載なし

本剤の臨床試験で緑内障，眼圧上昇，白内障は副作用として報告はなく，同様の記載は不要と考える。

(4)

酪酸クロベタゾン	タクロリムス軟膏0.03%
副作用，その他の副作用：皮膚の感染症 ときに皮膚の細菌性感染症（伝染性膿痂疹，毛のう炎等），またまれに真菌性感染症（カンジダ症，白癬等）及びウイルス性感染症があらわれることがある。 <u>「密封法（ODT）の場合，起こりやすい」</u> このような症状があらわれた場合には，適切な抗菌剤，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，使用を中止すること。	副作用：皮膚感染症 5%以上：細菌性感染症（毛囊炎，伝染性膿痂疹等：9.5%），ウイルス性感染症（単純疱疹，カポジ水痘様発疹症等：5.2%） 0.1～5%未満：真菌性感染症（白癬等） このような症状があらわれた場合には，適切な抗ウイルス剤，抗菌剤，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。

（下線部：両剤の相違点）

密封法を行わないことから，同様の記載は不要と考える。

(5)

酪酸クロベタゾン	タクロリムス軟膏0.03%
副作用，その他の副作用：その他の皮膚症状 <u>長期連用により，まれにステロイド瘡瘡，酒皰様皮膚炎・口囲皮膚炎（ほほ，口囲等に潮紅，丘疹，膿疱，毛細血管拡張を生じる），ステロイド皮膚（皮膚萎縮，毛細血管拡張，紫斑），魚鱗癬様皮膚変化，また多毛及び色素脱失等</u> があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には徐々にその使用を差し控え， <u>副腎皮質ステロイドを含有しない薬剤に切り替えること。</u> また，まれに一過性の刺激感，乾燥があらわれることがある。	副作用：その他の皮膚症状 0.1～5%未満：ざ瘡，ざ瘡様皮疹，丘疹，皮膚乾燥，刺激性接触皮膚炎。このような症状があらわれた場合にはその部位への使用を中止すること。

（下線部：両剤の相違点）

酒皰様皮膚炎，皮膚萎縮等は，ステロイド外用剤の長期連用時にみられる副作用であるが，本剤は非臨床試験及び臨床試験成績からこのような作用を有していないと考えられるので，本剤では記載不要と考える。

(6)

酪酸クロベタゾン	タクロリムス軟膏0.03%
副作用，その他の副作用： <u>過敏症</u> まれに紅斑等があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には使用を中止すること。	副作用： <u>皮膚の刺激感</u> 5%以上：熱感（灼熱感，ほてり等：38.0%），疼痛（ヒリヒリ感，しみる等：26.3%），癢痒感（9.1%）。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。

（下線部：両剤の相違点）

本剤では過敏症は副作用として認められておらず，また，本剤の刺激感製剤特性と考えられることから，同様の記載は不要と考える。

(7)

酪酸クロベタゾン	タクロリムス軟膏0.03%
副作用，その他の副作用：下垂体・副腎皮質系機能大量又は長期にわたる広範囲の使用，密封法（ODT）により，下垂体・副腎皮質系機能抑制を来すことがあるので注意すること。	記載なし

ステロイド剤では長期使用するとその薬理作用から内因性糖質コルチコイドの分泌が抑制され，副腎皮質の萎縮が起こり，副腎皮質機能が低下する。これに対し，本剤にはそのような作用はなく，毒性試験においても下垂体，副腎皮質には病理組織学的に異常は認められていないことから，本剤では記載不要と考える。

(8)

酪酸クロベタゾン	タクロリムス軟膏0.03%
高齢者への使用 一般に高齢者では副作用があらわれやすいので，大量又は長期にわたる広範囲の密封法（ODT）等の使用に際しては特に注意すること。	記載なし

小児に対する適用のため記載不要と考える。

(9)

酪酸クロベタゾン	タクロリムス軟膏0.03%
小児等への投与 <u>長期・大量使用又は密封法（ODT）により発育障害を来すおそれがある。また，おむつは密封法（ODT）と同様の作用があるので注意すること。</u>	小児等への使用 <u>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。</u>

（下線部：両剤の相違点）

本邦においては本剤の低出生体重児，新生児，乳児又は2歳未満の幼児での使用経験がなく，安全性は確立していない。2歳以上の幼児及び小児については，密封法ではなく単純塗布時での安全性が確立しており，密封法については，＜用法・用量に関連する使用上の注意＞で，「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。」との記載が既にある。一方，発育障害については，長期観察試験（ト-2）において副作用として報告はなく，発育障害の記述についても記載の必要性はないものと判断した。

(10)

酪酸クロベタゾン	タクロリムス軟膏0.03%
適用上の注意，使用方法 患者に治療以外の目的（化粧下，ひげそり後など）には使用しないよう注意すること。	記載なし

ステロイド外用剤を長期連用すると皮膚萎縮，毛細血管拡張，酒皰様皮膚炎等が特に顔面を中心として発現しやすいことから設けられたものであるが，本剤は非臨床試験及び臨床試験成績から，このような作用を有していないと考えられること，また，本剤の効能・効果はアトピー性皮膚炎に限られることから適用上の注意への記載は不要と考える。

(11)

酪酸クロベタゾン	タクロリムス軟膏0.03%
適用上の注意 本剤の基剤として使用されている油脂性成分は，コンドーム等の避妊用ラテックスゴム製品の品質を劣化・破損する可能性があるため，これらとの接触を避けさせること。	記載なし

酪酸クロベタゾンの効能・効果は「アトピー性皮膚炎（乳幼児湿疹を含む），顔面，頸部，腋窩，陰部における湿疹・皮膚炎」であり，タクロリムス軟膏は「外陰部及びその周辺に適応を有する外用医薬品」ではないので，同様の記載は不要と考える。

文 献

- 1) 日本皮膚科学会, アトピー性皮膚炎治療ガイドライン作成委員会(委員長:川島眞):
「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン」. 日本皮膚科学会雑誌 110: 1099-1104, 2000.
- 2) 大槻マミ太郎: タクロリムス軟膏の使用法. MB Derma 54: 96-104, 2001.
- 3) European Public Assessment Report (EPAR) published 3 April 2002, page 7/27
- 4) 尾崎ら, 日本小児臨床薬理学会雑誌 9, 62-64, 1996.
- 5) 宇佐神春子ら: 日本皮膚科学会雑誌 104: 89-97, 1994.
- 6) M.Yamashitaら: J.Immunol. 157: 714-719, 1996.
- 7) H.Nagaiら: J.Pharmacol.Exp.Ther. 283: 321-327, 1997.
- 8) J.Hiroiら: Jpn.J.Pharmacol. 76: 175-183, 1998.
- 9) R.Yagiら: J. Immunol. 168: 2020-2027, 2002.
- 10) HG.Nussleinら: Allergy 49: 365-370, 1994.
- 11) HF.Kleblら: Clin.Exp.Allergy 24: 1022-1029, 1994.