

再審査報告書

平成 22 年 6 月 16 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	プロトピック軟膏 0.1%
有効成分名	タクロリムス水和物
申 請 者 名	アステラス製薬株式会社
承 認 の 効能・効果	アトピー性皮膚炎
承 認 の 用法・用量	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。
承認年月日	平成 11 年 6 月 16 日
再審査期間	10 年

1. 製造販売後調査全般

申請者は、使用成績調査1件、特定使用成績調査4件及び製造販売後臨床試験1件を実施した。

使用成績調査					
目 的	成人におけるアトピー性皮膚炎に対する本剤の未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況及び安全性、有効性等に影響を与えと考えられる要因の把握。				
調 査 方 式	連続調査方式	調 査 期 間	1999年11月～2002年10月	観察期間	寛解等による使用中断を問わず2～12週間
調査予定症例数	3,000例	解 析 対 象 症 例 数	安全性：2,581例		
回 収 症 例 数	2,859例		有効性：2,577例		
特定使用成績調査（長期使用）					
目 的	長期使用例での有効性、安全性等の適正使用情報の検出又は確認。				
調 査 方 式	使用成績調査症例リストに記入された全症例を対象に調査を実施	調 査 期 間	1999年11月～2005年10月	観察期間	寛解等による使用中断を問わず2年以上（最長3年）
調査予定症例数	1,000例	解 析 対 象 症 例 数	安全性：794例		
回 収 症 例 数	892例		有効性：793例		
特定使用成績調査（軀幹・四肢に皮疹を有する患者）					
目 的	軀幹・四肢に広範囲の皮疹を有する成人アトピー性皮膚炎患者に対し、本剤を主体に治療した際の安全性、有効性等の適正使用情報の検出又は確認。				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	2001年8月～2003年10月	観察期間	原則として12週間
調査予定症例数	3,000例	解 析 対 象 症 例 数	安全性：2,733例		
回 収 症 例 数	3,076例		有効性：2,700例		
特定使用成績調査（ステロイド外用剤による皮膚障害を有するアトピー性皮膚炎）					
目 的	(1)ステロイド外用剤による皮膚萎縮を有するアトピー性皮膚炎患者に対し、本剤を使用した際の皮膚萎縮の推移（皮膚の厚さ及び皮膚萎縮の程度）の検討。 (2)ステロイド外用剤によるその他の皮膚障害（毛細血管拡張、潮紅等）、アトピー性皮膚炎の皮膚所見の推移、安全性の観察。				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	2001年2月～2003年3月	観察期間	寛解等による使用中断を問わず6ヵ月以上（最長12ヵ月）
調査予定症例数	20例	解 析 対 象 症 例 数	安全性：15例		
回 収 症 例 数	20例		有効性：15例		
特定使用成績調査（ステロイド忌避のアトピー性皮膚炎）					
目 的	ステロイド外用剤の使用を忌避するアトピー性皮膚炎患者に対し、本剤を用いた治療によるQOL及び治療の満足度の変化、皮膚症状の推移、安全性を検討。				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	2001年2月～2003年3月	観察期間	寛解等による使用中断を問わず12週間
調査予定症例数	2002年12月末までに登録された症例数	解 析 対 象 症 例 数	安全性：54例		
回 収 症 例 数	68例		有効性：45例		
製造販売後臨床試験					
目 的	アトピー性皮膚炎患者に対する本剤の使用開始3日後、1週間後及び12週間後の血中濃度を測定。12週間観察時の安全性及び皮膚症状の推移を検討。				
試 験 デ ザ イン	多施設共同、無対照、非盲検	試 験 期 間	2000年5月～2001年8月	観察期間	12週間
予定被験者数	300例	解 析 対 象 集 団	血中濃度（FAS）：294例		
投与症例数	303例				

2. 使用成績調査の概要

2-1. 安全性

調査票を回収した 2,859 例中計 278 例（再来院なし 141 例、調査期間外 103 例等）を除外し、2,581 例が安全性解析対象症例とされた。

¹ 本剤の承認審査時に審査側より、「タクロリムスは移植領域において重篤な副作用が認められている。タクロリムス軟膏を使用した患者の中には高い血中移行性を示した者もあり、経皮吸収のばらつきが患者の皮膚の状態に影響されるとすれば、リスク回避のために取り得る方策（用法等）を検討する必要があるのではないか。」との指摘を受けて申請者が計画した。

安全性解析対象症例における副作用発現症例率は38.8% (1,002/2,581 例)、発現件数は1,253件であった。主な副作用は、器官別大分類では、「塗布部位の刺激感」35.0% (904/2,581 例)、「その他の随伴症状 (刺激感、感染症以外)」3.9% (100/2,581 例)、「皮膚感染症」3.2% (83/2,581 例)であった。副作用の種類では、「適用部位熱感」424 件、「適用部位疼痛」419 件、「適用部位刺激感」128 件等であった。

投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現症例率は承認時までの臨床試験における発現症例率66.5% (818/1,230 例)を上回ることはなかった。承認時までの臨床試験に認められなかった主な副作用 (3 件以上) は、「適用部位紅斑」10 件、「膿疱性ざ瘡」6 件、「皮膚感染」、「血中尿酸増加」、「肝機能異常」が各3 件であり、いずれも重篤なものはなかった。承認時までの臨床試験に比べ、本調査での発現率が高かった副作用は「接触性皮膚炎」(0.4%)であったが、承認時までの臨床試験における発現率(0.2%)を大きく上回るものではなかった。

なお、安全性解析除外症例278 例において発現した副作用は49 例63 件であった (副作用発現症例率17.6%)。主な副作用は「適用部位疼痛」24 件、「適用部位熱感」16 件、「適用部位刺激感」8 件であり、重篤な副作用の発現はなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子は、副作用全体及び重点調査項目²のうち発現率の高かった大分類 (塗布部位の刺激感、皮膚感染症) について、申請者は、以下の患者背景等を要因項目として副作用の発現に影響を及ぼす要因を検討した。

- **患者背景**：性別、年齢、身長、体重、受診区分、罹病期間、重症度、合併症の有無、既往歴の有無、使用前の肝・腎機能異常の有無及び程度、使用開始日の皮疹の程度・そう痒の程度・皮疹の面積
- **塗布状況**：1 日平均塗布量の最大、1 日平均塗布回数の最大、1 週当たり平均塗布日数、塗布部位
- **併用状況**：使用直前ステロイド外用剤使用の有無、併用薬剤・療法の有無、ステロイド外用剤併用の有無

表1 有意差の認められた安全性に影響を及ぼす背景因子

項目	副作用全体	塗布部位の刺激感	皮膚感染症
罹病期間 ¹⁾	p<0.001	p=0.001	N.S.
既往歴の有無 ²⁾	p<0.001	N.S.	p<0.001
使用開始日の皮疹の面積 ¹⁾	p=0.041	N.S.	p=0.029
使用直前ステロイド外用剤使用の有無 ²⁾	p<0.001	p=0.002	N.S.
併用薬剤・療法の有無 ²⁾	p<0.001	p<0.001	N.S.
ステロイド外用剤併用の有無 ²⁾	p<0.001	p<0.001	N.S.

1) Cochran-Armitage 検定、2) Fisher 直接確認計算法、N.S.: not significant

解析の結果、有意差の認められた要因は表1 のとおりであった。有意差検定の結果 p<0.01 であった項目では、発現率の高かった「塗布部位の刺激感」及び「皮膚感染症」で認められた有意な差が副作用全体にも影響したものと申請者は考え、それらについて検討した。

- **罹病期間**：罹病期間が長い (120 ヶ月以上) 患者において、「塗布部位の刺激感」の発現率が高かった。罹病期間が長いほどアトピー性皮膚炎の治療としてステロイド外用剤の長期使用が考えられ、その結果、ステロイド外用剤による皮膚障害 (皮膚萎縮等) により皮膚が易反応性となり、塗布部位の刺激を感じやすくなった可能性があるとして申請者は推察した。
- **既往歴**：既往歴のある患者において、「皮膚感染症」の発現率が高かった。5 例以上に認められた既往歴の種類別に「皮膚感染症」の発現状況をみると、「単純疱疹」又は「帯状疱疹」の既往歴のある患者における皮膚感染症が多かった。一般に、アトピー性皮膚炎患者における単純疱疹等の「皮膚感染症」は再発性が高いことが知られており、このことが反映されたと申請者は考察した。

² 重点調査項目：

① 刺激感：治験時に「刺激感」が高頻度に認められたため、発現頻度、程度、消失時期 (転帰) 等を調査した。
 ② 感染症：治験時に「皮膚感染症」が認められた。また、本剤は免疫抑制剤であり、皮膚以外の感染症が発現することも否定できないことから、皮膚感染症、皮膚以外の感染症を分けて発現頻度を調査した。

- **本剤使用直前ステロイド外用剤使用の有無**：本剤使用直前にステロイド外用剤を使用していた患者において、「塗布部位の刺激感」の発現率が高かった。本剤使用直前にステロイド外用剤を使用していた患者では、ステロイド外用剤による皮膚障害（皮膚萎縮等）により皮膚が易反応性となり、塗布部位の刺激を感じやすくなった可能性があるとして申請者は推察した。
- **併用薬剤・療法の有無、ステロイド外用剤併用の有無**：併用薬剤・療法のある患者、ステロイド外用剤併用ありの患者において、「塗布部位の刺激感」の発現率が低く、これらの要因によって発現率が増加することはなかった。

2-2. 有効性

安全性解析対象症例 2,581 例中計 4 例（有効性評価不能 4 例）を除外し、2,577 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性の評価として「全般改善度」が選択され、評価時点における症状を本剤使用開始前と比較して、担当医師が「治癒、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化」の 6 段階にて評価した。第Ⅲ相比較試験での基準にあわせ、『顔面・頸部』においては「著明改善」以上を改善例とし、『躯幹・四肢』においては「中等度改善」以上を改善例として、それぞれ改善率が算出された。

本調査での評価時点は、本剤投与開始 12 週後若しくは中止時とした（表 2）。投与期間、本剤の塗布状況、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における全般改善度は第Ⅲ相比較試験より低い傾向を示した。なお、『顔面・頸部』塗布患者層の「中等度改善」以上を改善例とした改善率は 85.8% (2,141/2,495 例) であった。第Ⅲ相比較試験（顔面・頸部）の有効性解析対象症例 73 例では、少なくとも規定塗布回数（1 日 2 回の単純塗布を 1 週間）の 90%以上を外用塗布した症例は 91.7%であり、平均 1 日塗布量（±標準偏差、g、以下同様）は 1.3 ± 0.7 （安全性解析対象症例 75 例）であった。一方、本調査において『顔面・頸部』のみが治療対象となった 2,116 例のうち観察期間 12 週間で 90%以上を外用塗布した症例は 22.5%であり、その平均 1 日塗布量（g）は 0.67 ± 0.82 、効果判定時の平均 1 日塗布量（g）は 0.59 ± 0.71 であった。また、第Ⅲ相比較試験（躯幹・四肢）の有効性解析対象症例において、少なくとも規定塗布期間（1 日 2 回の単純塗布を 3 週間）の 90%以上を外用塗布した症例は 86.6%であった。一方、本調査において『躯幹・四肢』のみが治療対象となった 58 例のうち観察期間 12 週間で 90%以上を外用塗布した症例は 36.2%であった。以上より、本調査における平均 1 日塗布量及び塗布状況が第Ⅲ相比較試験より低かったことが、本調査における全般改善度の改善率が第Ⅲ相比較試験より低い傾向を示した一因であると申請者は考察した。

全般改善度判定症例における「皮疹」及び「そう痒」の程度は、いずれの部位においても有意な改善（1 段階以上の改善）が認められた（表 3、 $p < 0.001$ 、符号検定）。また、全般改善度判定症例における「皮疹の面積」は、本剤使用開始日において平均で $36.0 \pm 26.9\%$ （ $n=2,404$ ）であったのに対して、最終観察時には平均で $23.4 \pm 23.8\%$ （ $n=2,397$ ）となり、有意な減少が認められた（ $p < 0.001$ 、Wilcoxon 1 標本検定）。

表 2 全般改善度の改善率

皮疹の部位	使用成績調査			第Ⅲ相比較試験（参考） ¹⁾		
	評価症例数	改善例数	改善率（%）	評価症例数	改善例数	改善率（%）
顔面・頸部	2,495	1,618	64.8	73	63	86.3 ²⁾
躯幹・四肢	354	260	73.4	78	73	93.6 ²⁾

1) 投与期間は『顔面・頸部』1 週間、『躯幹・四肢』3 週間。2) 最終判定。

表 3 皮疹及びそう痒の改善状況

部位	症状	評価症例数	改善例数（%）	悪化例数（%）
顔面・頸部	皮疹の程度	2,495	2,184 (87.7)	22 (0.9)
	そう痒の程度	2,495	2,179 (87.4)	18 (0.7)
躯幹・四肢	皮疹の程度	354	275 (77.7)	4 (1.1)
	そう痒の程度	354	287 (81.1)	6 (1.7)

有効性に影響を及ぼす背景要因は、無効率（全般改善度が「不変、悪化」の症例の比率）について、安全性に影響を及ぼす背景要因と同様の項目について検討された（「塗布部位」及び「ステロイド外用剤併用の有無」を除く）。解析の結果、『顔面・頸部』塗布患者層において、「性別」、「本剤使用開始日の皮疹の程度」、「本剤使用開始日のそう痒の程度」、及び「1

日平均塗布回数の最大」の要因項目で有意差が認められた。しかしながら、全症例での無効率 7.4% (155/2,106 例) に比べ、無効率が著しく高い患者層はなかった。

2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者については、使用成績調査として収集した症例より抽出し、安全性及び有効性が検討された。

- ・ **小児（15 歳未満）**：小児の副作用発現症例率は 18.2% (2/11 例) であった。小児に認められた副作用は、「適用部位熱感」、「適用部位疼痛」及び「適用部位刺激感」の各 1 件であり、いずれも軽微であった。また、有効性について、皮疹の部位が『顔面・頸部』の症例は 11 例、『躯幹・四肢』の症例は 1 例であったが、無効と判定された症例はなかった。
- ・ **高齢者（65 歳以上）**：高齢者の副作用発現症例率は 28.6% (14/49 例) であった。高齢者に認められた主な副作用は、「適用部位疼痛」8 件、「適用部位熱感」及び「接触性皮膚炎」が各 2 件であり、「膿痂疹」1 件が重篤であったが、休薬後 7 日目に回復した。また、有効性について、皮疹の部位が『顔面・頸部』の症例は 43 例、『躯幹・四肢』の症例は 16 例であり、無効と判定された症例は『顔面・頸部』の 1 例のみであった。
- ・ **妊産婦**：妊産婦の症例は 3 例が収集され、2 例に副作用（適用部位そう痒感、ざ瘡）が認められたが、いずれも軽微であった。なお、「ざ瘡」の症例はその後「流産」に至ったが、「流産」については本剤 2～3 回使用後の休薬中に発現しており、担当医師は「流産」と本剤との因果関係を否定した。新生児の追跡調査において、1 例は産道分娩により出生した新生児に有害事象はなかったが、他の 1 例については出生状況、新生児の有害事象等の情報は不明であった。いずれの症例も妊娠が判明した時点で、担当医師の判断により本剤の使用を中止又は休薬していた。また、有効性解析症例は 2 例であり、いずれも無効と判定された症例はなかった。
- ・ **肝機能障害を有する患者**：「有」の副作用発現症例率は 45.8% (38/83 例) であった。「有」に認められた主な副作用は、「適用部位疼痛」18 件、「適用部位熱感」15 件であった。また、有効性について、「有」の皮疹の部位が『顔面・頸部』の症例は 60 例、『躯幹・四肢』の症例は 14 例であり、無効と判定された症例は『顔面・頸部』の 2 例のみであった。
- ・ **腎機能障害を有する患者**：「有」の副作用発現症例率は 27.3% (3/11 例) であった。「有」に認められた副作用は、「適用部位疼痛」2 件、「適用部位熱感」、「陰部ヘルペス」が各 1 件であり、重篤な副作用はなかった。また、有効性について、「有」の皮疹の部位が『顔面・頸部』の症例は 9 例、『躯幹・四肢』の症例は 1 例であったが、無効と判定された症例はなかった。

以上より、本調査の結果から、本剤に関して現時点で安全性、有効性、特別な背景を有する患者に関して新たな対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、本調査において、本剤の安全性及び有効性に特段の対応が必要な問題点はないと判断した。なお、重篤な副作用及び未知の副作用については「4. 副作用及び感染症」の項にて詳述する。

3. 特定使用成績調査

3-1. 長期使用に関する調査

承認時までの臨床試験において、本剤が 2 年以上使用された成績はなかったため、本剤を長期使用時の安全性及び有効性を確認するために本調査は実施された。

3-1-1. 安全性

調査票を回収した 892 例中計 98 例（再来院なし 66 例、本剤未塗布 30 例、契約期間外 2 例）を除外し、794 例が安全性解析対象症例とされた。

安全性解析対象症例における副作用発現症例率は、『本剤使用開始～6 ヶ月未満』では 38.5% (306/794 例)、『6 ヶ月以降～最終観察時』では 16.5% (118/713 例) であった。観察期間別の副作用発現症例率は、『6 ヶ月経過時（6 ヶ月以上～1 年未満）』で 8.3% (59/713 例) であったものが経時的に減少し、『3 年経過時』では 1.1% (2/185 例) まで減少した。

『6 ヶ月以降～最終観察時』までの大分類別の主な副作用発現状況は、「皮膚感染症」9.4% (67/713 例)、「塗布部位の刺激感」5.8% (41/713 例)、及び「その他の随伴症状」(刺激感、感染症以外) 3.4% (24/713 例)であった。「皮膚感染症」を除き、『6 ヶ月以降～最終観察時』までの発現率は『6 ヶ月未満』の発現率よりも低く、観察期間を経るにつれ減少していた。「皮膚感染症」においては、『6 ヶ月未満』の副作用発現症例率 4.7% (37/794 例) に対し『6 ヶ月以降～最終観察時』までの発現率は高値であったが、単位期間あたりの発現率は、『6 ヶ月未満』は 9.5%/Person-year であり、『6 ヶ月以降～最終観察時』は 5.7%/Person-year であった。

発現した主な副作用の種類は、『6 ヶ月以降～最終観察時』では「単純ヘルペス」3.5% (25/713 例)、「適用部位疼痛」及び「ざ瘡」3.1% (22/713 例)、「カポジ水痘様発疹」2.4% (17/713 例)であった。このうち、「単純ヘルペス」は全期間にわたり 0.5～2.1%の範囲で発現が認められたが、単位期間あたりの発現率は、『6 ヶ月未満』で 2.8%/Person-year、『6 ヶ月以降～最終観察時』で 2.1%/Person-year であった。また、「カポジ水痘様発疹」は 2 年 6 ヶ月までの期間において 0.5～1.2%の範囲で発現が認められたものの、単位期間あたりの発現率は、『6 ヶ月未満』で 1.0%/Person-year、『6 ヶ月以降～最終観察時』で 1.4%/Person-year であった。

なお、安全性解析除外症例 98 例に発現した副作用は 27 例 33 件であった。発現した主な副作用は、「適用部位疼痛」14 件、「適用部位熱感」7 件、「適用部位そう痒感」3 件であり、重篤な副作用はなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子は、使用成績調査と同様の要因に加えて、「妊娠・授乳の有無」について検討された(「併用薬剤・療法の有無」、「ステロイド外用剤併用の有無」を除く)。解析の結果、有意差の認められた要因は表 4 のとおりであった。有意差検定の結果 $p < 0.01$ であった項目では、「皮膚感染症」で認められた有意な差が副作用全体にも影響したものと申請者は考え、「皮膚感染症」による検討を行った。

- **罹病期間**：罹病期間が長い(240 ヶ月以上)患者で、「皮膚感染症」の発現率が高かった。罹病期間が長いほどステロイド外用剤の長期使用が考えられ、ステロイド外用剤による皮膚障害により皮膚のバリア機能が低下し、容易に細菌、真菌、ウイルスが侵入することができ、種々の感染症を引き起こすと考えられる。しかしながら、本調査において「本剤使用直前ステロイド外用剤使用の有無」別の副作用発現症例率は、「副作用全体」、「塗布部位の刺激感」、「皮膚感染症」、「皮膚以外の感染症」のいずれにおいても有意差が認められなかった。また、「併用薬剤・療法の有無」と副作用発現症例率との関係については検討されていないため、ステロイド外用剤が副作用に与えた影響は不明である。
- **既往歴**：既往歴のある患者で、「皮膚感染症」の発現率が高かった。5 例以上に認められた既往歴の種類別に「皮膚感染症」の発現状況をみると、「単純疱疹」の既往歴のある患者 49 例中 27 例に「皮膚感染症」が認められた。申請者の考察は使用成績調査の項と同一である。

表 4 有意差の認められた安全性に影響を及ぼす背景因子

項目	副作用全体	塗布部位の刺激感	皮膚感染症	皮膚以外の感染症
受診区分 ²⁾	$p=0.046$	N.S.	N.S.	N.S.
罹病期間 ¹⁾	$p=0.026$	N.S.	$p=0.006$	N.S.
合併症の有無 ²⁾	$p=0.021$	N.S.	N.S.	N.S.
既往歴の有無 ²⁾	$p=0.011$	N.S.	$p<0.001$	N.S.
使用前の肝機能異常の程度 ¹⁾	$p=0.030$	N.S.	N.S.	N.S.
使用開始日の皮疹の面積 ¹⁾	$p=0.030$	N.S.	N.S.	N.S.
1 日平均塗布量の最大 ¹⁾	$p=0.031$	N.S.	N.S.	N.S.

1) Cochran-Armitage 検定、2) Fisher 直接確認計算法、N.S.: not significant

3-1-2. 有効性

安全性解析対象症例 794 例中 1 例(有効性評価不能症例)を除外し、793 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性の評価方法は使用成績調査と同一である。長期使用による本剤の効果(全般改善度)の減弱は認められなかった(表 5)。

「全般改善度」判定症例における「皮疹」及び「そう痒」の程度は、いずれの部位においても有意な改善(1 段階以上の改善)が認められた($p < 0.001$ 、符号検定)。「顔面・頸部」及び「軀幹・四肢」別の「皮疹」及び「そう痒」の程度の推移は、本剤『使用開始日』において約 80～90%が中等度以上であったのに対し、『3 ヶ月後』には約 70～95%が軽度以下へと推移し

ており、『3 年後』まで効果は持続していた。「皮疹の面積」は、本剤『使用開始日』において平均で 39.5%であったが、『3 ヶ月後』で 27.7%まで減少し、『3 年後』まではほぼ一定の値を示した。

有効性に影響を及ぼす背景要因は、「併用薬剤・療法の有無」を除いて使用成績調査と同一の項目について検討した。申請者の解析の結果、『躯幹・四肢』塗布患者層において、「体重」の項目で有意差が認められたが、無効症例数は 60～70 kg で 1 例、80 kg 以上で 1 例であり、考察できるほど十分な症例数ではなかった。

表 5 全般改善度の推移

観察期間	顔面・頸部			躯幹・四肢		
	評価症例数	改善例数	著明改善率 (%)	評価症例数	改善例数	中等度改善率 (%)
6 ヶ月後	716	464	64.8	63	50	79.4
1 年後	577	384	66.6	41	31	75.6
1 年 6 ヶ月後	463	323	69.8	31	25	80.6
2 年後	406	284	70.0	27	24	88.9
2 年 6 ヶ月後	330	227	68.8	20	18	90.0
3 年後	306	228	74.5	21	19	90.5

3-1-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者については、当該特定使用成績調査として収集した症例より抽出し、安全性及び有効性が検討された。なお、小児への使用はなかった。

- ・ **高齢者（65 歳以上）**：高齢者の副作用発現症例率は 38.5%（5/13 例）であった。高齢者に認められた副作用は、「適用部位疼痛」3 件、「適用部位熱感」2 件、及び「カポジ水痘様発疹」1 件であり、いずれも軽微な副作用であった。また、有効性について、皮疹の部位が『顔面・頸部』の症例は 11 例、『躯幹・四肢』の症例は 2 例であり、無効と判定された症例はなかった。
- ・ **妊産婦**：妊産婦の症例は 13 例が収集され、6 例に副作用（適用部位熱感 5 件、適用部位疼痛、単純ヘルペス、適用部位刺激感各 1 件）が認められたが、いずれも妊娠期間以前に発現していた。出生状況が確認された 9 例全ては産道分娩であった。新生児について有害事象の有無が確認された 7 例全てにおいて有害事象は認められなかった。なお、いずれの症例も妊娠が判明した時点で、本剤の使用を中止していた。また、有効性について、『顔面・頸部』の症例は 13 例であり、無効と判定された症例はなかった。
- ・ **肝機能障害を有する患者**：「有」の副作用発現症例率は 61.8%（21/34 例）であった。「有」に認められた主な副作用は、「適用部位疼痛」8 件、「適用部位熱感」7 件、「カポジ水痘様発疹」、「単純ヘルペス」が各 3 件であった。また、有効性について、「有」の皮疹の部位が『顔面・頸部』の症例は 31 例、『躯幹・四肢』の症例は 4 例であり、無効と判定された症例は『顔面・頸部』の 1 例のみであった。
- ・ **腎機能障害を有する患者**：「有」の安全性解析対象症例 5 例中 3 例に副作用（「ざ瘡」、「カポジ水痘様発疹」、「適用部位熱感」、「陰部ヘルペス」各 1 件）が発現したが、重篤な副作用はなかった。また、有効性について、「有」の皮疹の部位が『顔面・頸部』の症例は 5 例、無効と判定された症例は 1 例のみであった。「有」で皮疹の部位が『躯幹・四肢』の症例はなかった。

以上より、本剤の長期使用に関して現時点で安全性、有効性、特別な背景を有する患者に関して新たな対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3-2. 躯幹・四肢に皮疹を有する患者に関する調査

使用成績調査実施中に、申請者が本剤の使用状況を確認したところ、『顔面・頸部』への使用が中心となっており、『躯幹・四肢』へ使用された患者は 1 割程度であった。『躯幹・四肢』へ本剤を使用した場合の適正使用情報を検出するうえで、使用成績調査で収集した症例では十分ではないと申請者は考え、別途、『躯幹・四肢』に皮疹を有する患者（皮疹の範囲が『躯幹・四肢』の面積の「ほぼ 1/4 以上」を占める患者）を対象とした特定使用成績調査を計画した。

3-2-1. 安全性

調査票を回収した 3,076 例中計 343 例（再来院なし〔有害事象なし〕 240 例、本剤未塗布 3 例、契約期間外 69 例等）を除外し、2,733 例が安全性解析対象症例とされた。

安全性解析対象症例における副作用発現症例率は 19.5%（533/2,733 例）、発現件数は 671 件であった。大分類別の副作用発現状況は、「塗布部位の刺激感」15.2%（416/2,733 例）、「皮膚感染症」3.3%（89/2,733 例）、「その他の随伴症状」（刺激感、感染症以外）1.9%（52/2,733 例）であった。使用成績調査と比較すると、「塗布部位の刺激感」においては本調査の副作用発現症例率の方が低かった。発現した主な副作用の種類は、「適用部位疼痛」224 件、「適用部位熱感」134 件、「適用部位そう痒感」103 件であった。

なお、安全性解析除外症例 343 例において発現した副作用は 25 例 33 件であった。発現した主な副作用は「適用部位熱感」11 件、「適用部位疼痛」8 件、「適用部位刺激感」4 件であり、重篤な副作用はなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子は、使用成績調査と同様の要因に加えて、「総塗布量」、「使用期間」、「使用開始時の紅斑・浮腫の程度」、「使用開始時の丘疹・漿液性丘疹・小水疱の程度」、「使用開始時の苔癬化・痒疹結節の程度」について検討された（「1 日平均塗布回数の最大」、「1 週当たり平均塗布日数」、「本剤使用直前ステロイド外用剤使用の有無」、「ステロイド外用剤併用の有無」、「本剤使用開始日の皮疹の程度」を除く）。申請者の解析の結果、有意差の認められた要因は表 6 のとおりであった。有意差検定の結果 $p < 0.001$ であった項目では、「塗布部位の刺激感」、「皮膚感染症」で認められた有意な差が副作用全体にも影響したものと申請者は考え、これらの検討を行った。

- **重症度**：重症度が高い患者において、「塗布部位の刺激感」、「皮膚感染症」の発現率が高かった。申請者の考察は使用成績調査の項と同一である。
- **併用薬剤・療法の有無、使用開始時の丘疹・漿液性丘疹・小水疱の程度**：併用薬剤・療法のある患者、『顔面・頸部』における「使用開始時の丘疹・漿液性丘疹・小水疱の程度」が高い患者では、「塗布部位の刺激感」の発現率が低く、これらの要因によって発現率が増加することはなかった。
- **使用開始時の丘疹の面積**：使用開始時の丘疹の面積が大きい程、「塗布部位の刺激感」の発現率が高かった。皮疹の面積が大きい程、本剤を塗布する面積が大きくなることから発現率が高くなったと申請者は推察した。

表 6 有意差の認められた安全性に影響を及ぼす背景因子

項目	副作用全体	塗布部位の刺激感	皮膚感染症
年齢 ¹⁾	$p=0.044$	N.S.	$p=0.043$
重症度 ¹⁾	$p<0.001$	$p<0.001$	$p=0.009$
既往歴の有無 ²⁾	$p=0.011$	N.S.	N.S.
併用薬剤・療法の有無 ²⁾	$p<0.001$	$p<0.001$	N.S.
使用開始時の丘疹・漿液性丘疹・小水疱の程度 ¹⁾	$p=0.038$	$p=0.002$	N.S.
使用開始時の皮疹の面積 ¹⁾	$p<0.001$	$p<0.001$	N.S.

1) Cochran-Armitage 検定、2) Fisher 直接確率計算法、N.S.: not significant

3-2-2. 有効性

安全性解析対象症例 2,733 例中計 33 例（登録基準外症例 32 例、再来院なし〔有害事象あり〕 1 例）を除外し、2,700 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性の評価方法は使用成績調査と同一である。改善率の算出に際して、全般改善度判定不能症例 2 例が除外された。『軀幹・四肢』に皮疹を有する患者における全般改善度の改善率は、「中等度改善」以上を改善例として 71.2%（1,922/2,698 例）であり、使用成績調査で『軀幹・四肢』に使用された症例の改善率 73.4%（260/354 例）と同程度であった。参考までに承認時までの臨床試験における改善率と比較したところ、本調査の改善率は第Ⅲ相比較試験の改善率に比して低かった。1 回最大 5 g を 1 日 2 回塗布で実施された第Ⅲ相比較試験に比べ、本調査においては 8 週以上使用された症例が約 75%であるのに対し、総塗布量が 200 g 以上の症例は約 6%であり、塗布量の少なさが製造販売後で改善率の低かった一因であると申請者は考察した。

有効性に影響を及ぼす背景要因は、使用成績調査と同様の項目について検討された（総塗布量、使用期間を追加して検討し、1 日平均塗布回数の最大、本剤使用開始時の皮疹の程度・そ

う痒の程度・皮疹の面積、1 週当たり平均塗布日数、使用直前ステロイド外用剤使用の有無を除く)。申請者の解析の結果、「罹病期間」、「使用開始時の肝機能異常の程度」、「総塗布量」、及び「使用期間」の項目で有意差が認められた。本剤の塗布量が少なく、使用期間が短い患者ほど無効率が高かった。本剤の添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、本剤の効果不十分又は悪化の場合は投与を中止する旨記載しており、無効であったために本剤の投与を早期に中止した結果、総塗布量が少なく、使用期間が短い症例で無効率が高くなったと申請者は推察した。

3-2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者については、当該特定使用成績調査として収集した症例より抽出し、安全性及び有効性が検討された。

- ・ **小児（15 歳未満）**：小児症例は 1 例収集されたが、副作用は認められなかった。また、有効性について、無効と判定された症例はなかった。
- ・ **高齢者（65 歳以上）**：高齢者の副作用発現症例率は 9.8%（4/41 例）であった。高齢者に認められた副作用は、「適用部位疼痛」2 件、「白癬感染」及び「体部白癬」が各 1 件認められたが、いずれも軽微な副作用であった。また、有効性について、無効率は 7.3%（3/41 例）であった。
- ・ **妊産婦**：妊産婦の症例は 11 例が収集されたが、いずれも副作用は認められなかった。1 例は自然流産したが、本剤の使用量（1.4 g/日）から考え、血中濃度の上昇をきたす可能性はないと考えられるとの理由から、担当医師は本剤との因果関係を否定した。残りの 10 例のうち 3 例は新生児に有害事象は認められず、そのうち 2 例は産道分娩であった。7 例は患者の来院がなく追跡調査不能であった。なお、いずれの症例も妊娠が判明した時点で、本剤の使用を中止していた。また、有効性について、無効率は 18.2%（2/11 例）であった。
- ・ **肝機能障害を有する患者**：「有」の副作用発現症例率は 17.5%（10/57 例）であった。「有」に認められた主な副作用は、「適用部位疼痛」4 件、「適用部位熱感」及び「適用部位そう痒感」が各 2 件であった。また、有効性について、「有」の無効率は 19.6%（11/56 例）であった。
- ・ **腎機能障害を有する患者**：安全性解析対象症例 8 例中 2 例（「適用部位疼痛」、「適用部位乾燥」各 1 件）に副作用が発現したが、重篤な副作用はなかった。また、有効性について、「有」8 例において無効と評価された症例はなかった。

以上より、本剤の『軀幹・四肢』の広範囲な皮疹に対する使用に関して現時点で安全性、有効性、特別な背景を有する患者に関して新たな対応が必要な問題点はないと申請者は考察した。機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3-3. ステロイド外用剤による皮膚障害を有するアトピー性皮膚炎患者に関する調査

ステロイド外用剤はアトピー性皮膚炎に対し非常に優れた薬剤であるが、その薬理作用から皮膚萎縮等の皮膚障害が避け難いものとされている。一方、本剤はラットを用いた実験や第Ⅲ相長期観察試験において、皮膚障害は認められず、むしろステロイド外用剤によると考えられる皮膚障害が軽快した。そこで申請者は、ステロイド外用剤による皮膚萎縮を有するアトピー性皮膚炎患者を対象とし、本剤を使用した際の皮膚萎縮の推移の検討を主目的として本調査を実施した。

3-3-1. 安全性

調査票を回収した 20 例中計 5 例（登録違反 4 例、本剤未塗布 1 例）を除外し、15 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例 15 例中 1 例（6.7%）に 1 件の副作用（非重篤な「適用部位熱感」）が認められた。安全性解析除外症例のうち、本剤未塗布 1 例を除外した 4 例中 1 例に 1 件の副作用（非重篤な「適用部位そう痒感」）が認められた。

3-3-2. 有効性

安全性解析対象症例 15 例中除外症例はなく、15 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性は、主要評価として「皮膚の厚さ」及び「皮膚萎縮の程度」、副次評価として「皮膚障害の程度」及び「皮膚所見」により評価された³。

調査の結果、経時的に「皮膚の厚さ」の増加が認められ、使用開始1ヵ月後より有意な増加が認められた（表7）。「皮膚萎縮の程度」についても経時的な改善が認められ、使用開始2ヵ月後より有意な改善が認められた（表7）。「皮膚障害の程度」について、本剤使用開始時に躯幹・四肢に認められた「皮膚障害」の種類は、「皮膚萎縮」と「毛細血管拡張」の2種類であり、「皮膚萎縮」については、上述のとおり経時的な改善が認められた。「毛細血管拡張」については1例のみに認められたが、本剤使用開始6ヵ月後も程度の改善は認められなかった。

「皮膚所見」（皮疹の程度）の推移について、本剤使用開始時には高度6.7%（1/15例）、中等度73.3%（11/15例）、軽度20.0%（3/15例）であったが、本剤使用開始3ヵ月後には中等度40.0%（6/15例）、軽度60.0%（9/15例）と有意な改善が認められ始め、本剤使用開始6ヵ月後においても中等度6.7%（1/15例）、軽度53.3%（8/15例）、軽微40.0%（6/15例）と有意な改善が認められた。

表7 主要観察部位*の皮膚障害の推移

主要観察部位			観察時期					
			開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後	最終観察時
皮膚の厚さ	n		15	15	15	15	15	15
	Mean±SD		0.52±0.12	0.59±0.12	0.66±0.13	0.68±0.15	0.73±0.14	0.73±0.14
	変化量	Mean±SD		0.07±0.05	0.13±0.08	0.15±0.09	0.21±0.09	0.21±0.09
皮膚萎縮の程度	計		15	15	15	15	15	15
	軽微		0	1	1	3	7	7
	軽度		1	3	6	7	6	6
	中等度		13	11	8	5	2	2
	高度		1	0	0	0	0	0
	変化量	2段階改善 1段階改善 変化なし		1 3 11	1 6 8	2 9 4	6 8 1	6 8 1

* 本剤使用開始日に躯幹・四肢において皮膚萎縮が最も顕著に認められる部位を主要観察部位とした。

3-4. ステロイド忌避のアトピー性皮膚炎患者に関する調査

ステロイド剤の使用を拒否するいわゆる「ステロイド忌避症」の患者に対する本剤の使用経験はデータとして集積されておらず、明確なエビデンスが確立していないことより、「アトピー性皮膚炎患者におけるQOL調査」研究会の研究（Int. J. Derm. 2006; 45: 731-6）の一部として申請者は本調査を実施した⁴。

3-1-1. 安全性

調査票を回収した68例中計14例（初回以降来院なし9例、登録期間外6例、重複有り）を除外し、54例が安全性解析対象症例とされた。

- ³ • **皮膚の厚さ**：本剤使用開始日、使用開始1ヵ月後、2ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後、以降3ヵ月毎（6ヵ月以上観察例）もしくは中止時に、超音波画像診断装置により測定した主要観察部位の皮膚の厚さ（表皮+真皮の厚さ）について、2回の平均値で比較した。
- **皮膚萎縮の程度**：本剤使用開始日、使用開始1ヵ月後、2ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後、以降3ヵ月毎（6ヵ月以上観察例）もしくは中止時に、主要観察部位の皮膚萎縮の程度を以下の5段階で判定した。
0：なし、1：軽微、2：軽度、3：中等度、4：高度
- **皮膚障害の程度**：本剤使用開始日、使用開始3ヵ月後、6ヵ月後、以降12ヵ月後（6ヵ月以上観察例）もしくは中止時に、躯幹・四肢の皮膚萎縮、毛細血管拡張、潮紅等の部位及びそれらの部位毎の程度を以下の4段階で判定した。
1：軽微、2：軽度、3：中等度、4：高度
- **皮膚所見**：本剤使用開始日、使用開始1ヵ月後、2ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後、以降3ヵ月毎（6ヵ月以上観察例）もしくは中止時に、躯幹・四肢の皮疹の程度（以下の各皮膚症状を総合的に評価）について、以下の5段階で判定した。
皮膚症状：紅斑・腫脹、丘疹・漿液性丘疹・小水疱、痒疹結節、浸潤・肥厚（苔癬化）、落屑（鱗屑）、痂皮
0：なし、1：軽微、2：軽度、3：中等度、4：高度

⁴ 選択基準

- (1) Visual Analogue Scaleでステロイド外用剤に対する怖さ（0：怖くない、100：大変怖い）が60 mm以上の患者
- (2) ステロイド外用剤の使用を忌避しているため、1ヵ月以上ステロイド外用剤を使用していない患者のうち、本剤がアトピー性皮膚炎治療の主体となると判断されるもの
- (3) 中等症以上（Rajka & Langelandの基準）のアトピー性皮膚炎
- (4) 年齢16歳以上、(5) 外来患者、(6) 性別：不問

安全性解析対象症例 54 例中 11 例 (20.4%) に 12 件の副作用が認められた。発現した主な副作用の種類は、「適用部位疼痛」3 件、「適用部位熱感」、「毛包炎」各 2 件であった。安全性解析除外症例 14 例中 1 例に 2 件の非重篤な副作用 (適用部位そう痒感、適用部位紅斑) が認められた。

3-1-2. 有効性

安全性解析対象症例 54 例中計 9 例 (選択基準外 8 例、過去に本剤を使用 1 例) を除外し、45 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性は QOL、治療の満足度及び皮膚所見 (皮疹の程度、そう痒の程度) にて判定された⁵。

全設問の「QOL スコア」の平均値は、治療前 2.9 ± 0.4 に対し治療後 3.3 ± 0.4 であり、有意な増加が認められた。領域別では、社会的関係を除いた 4 つの領域 (身体的領域、心理的領域、環境、全体) において、治療前後で有意な QOL スコア平均値の増加が認められた。

治療前後の「満足度」の VAS スケールは、治療前 32 例、治療後 34 例の回答が得られ、平均値で 40.4 mm から 78.6 mm に上昇した。治療後の満足度が治療前に比べ 1 段階以上上昇した症例の比率は 83.9% (26/31 例) であった。1 段階以上不満足 of 症例の比率は 0.0% であり、1 段階以上満足した症例と 1 段階以上不満足であった症例の比率の差において有意な改善が認められた。

「皮疹の程度」は、使用開始日には高度 31.1% (14/45 例)、中等度 68.9% (31/45 例) と全て中等度以上であったが、12 週後には高度 2.9% (1/35 例)、中等度 17.1% (6/35 例) と重症度の高い症例が減少し、軽度 28.6% (10/35 例)、軽微 40.0% (14/35 例)、なし 8.6% (3/35 例) の症例が増加した。「そう痒の程度」も同様に、使用開始日には高度 33.3% (15/45 例)、中等度 60.0% (27/45 例) と殆ど中等度以上であったが、12 週後には高度 2.9% (1/35 例)、中等度 14.3% (5/35 例) と中等度以上の症例は減少し、軽度 22.9% (8/35 例)、軽微 40.0% (14/35 例)、なし 17.1% (6/35 例) の症例が増加した。「皮疹の程度」が本剤使用前で 1 段階以上改善した症例の比率は 90.9% (40/44 例)、「そう痒の程度」が本剤使用前で 1 段階以上改善した症例の比率は 88.6% (39/44 例) であった。1 段階以上の悪化が認められた症例はいずれも 0.0% であり、1 段階以上改善した症例と 1 段階以上悪化した症例の比率の差において有意な改善が認められた。

4. 製造販売後臨床試験の概要

タクロリムス軟膏剤の第Ⅲ相長期試験において、重篤な全身性副作用の発現は認められなかったものの、使用開始時に一過性の血中濃度の上昇 (519 例中 4 例: 10~14 ng/mL) が認められた。これらの患者は、いずれも皮疹の程度が高度で皮疹が広範に分布しており、かつ高用量 (10 g/日以上) で使用を開始した患者であった。血中濃度は皮膚症状の改善に伴い 1 週間程度で低下し、血中濃度が高値で持続することはなかった。タクロリムスの経口剤・注射剤が使用される移植領域においては、高い血中濃度 (血中トラフ濃度が 20 ng/mL 以上) が持続すると腎障害、高血糖、心障害等の全身性副作用の発現や感染症の発生率が高まることが知られている。軟膏剤投与において、たとえ一過性であっても血中濃度が高値となる状況は回避する必要があるとの考えから、軟膏剤の承認の用法・用量は 1 回 5 g まで、1 日 1~2 回塗布とし、薬剤の経皮吸収が高くなる可能性のある症状を有する患者への投与を注意喚起した経緯がある。

本試験は、血中濃度の上昇の可能性が高いと考えられる皮疹の程度が高度でかつ皮疹が広範に分布している患者を対象とし、承認用量上限である 1 回 5 g、1 日 2 回塗布で治療を開始した際の血中濃度を検討することを目的として計画された。

⁵ ・ QOL、治療の満足度: 本剤使用開始日、使用開始 12 週後もしくは中止時に以下により判定した。

QOL: WHO QOL 質問票 (日本版)、治療の満足度: Visual Analogue Scale (VAS)

・ 皮膚所見: 本剤使用開始日、使用開始 4 週後、8 週後、12 週後もしくは中止時に、「皮疹の程度」 (以下の皮膚症状を総合的に評価) 及び「そう痒の程度」について、以下の 5 段階で判定した。

皮膚症状: 紅斑、腫脹、丘疹・漿液性丘疹・小水疱、痒疹結節、浸潤・肥厚 (苔癬化)、落屑 (鱗屑)、痂皮
0: なし、1: 軽微、2: 軽度、3: 中等度、4: 高度

4-1. 試験計画の概要

試験の目的	アトピー性皮膚炎患者に対する本剤の使用開始3日後、1週間後及び12週間後の血中濃度を測定し、12週間観察時の安全性及び皮膚症状の推移を検討した。
試験期間	2000年5月～2001年8月（第1症例の同意取得から最終症例の最終観察）
試験デザイン	多施設共同、無対照、非盲検
目標症例数	300例
主な選択基準	皮疹の程度が「高度」で皮疹範囲が「ほぼ半身以上」の成人アトピー性皮膚炎患者* （* Hanifin & Rajka の基準を参考とした）
試験薬の用法・用量 投与期間	試験薬：プロトピック軟膏 0.1% 投与方法：本剤使用開始後1週間は、1回5gを1日2回（およそ12時間間隔で塗布）、患部に単純塗布する。なお、症状の推移に応じて塗布部位の変更は可とした。以後は、1回あたりの塗布量を5gまで、1日の使用回数は2回までを上限として、塗布量、塗布回数の変更を可とした。寛解に至った場合は、それ以降の使用を中断できることとしたが、観察期間中は所定の検査・観察を行うこととした。 なお、糜爛・潰瘍面（掻破痕を含む）への使用は、添付文書上「警告」となっているので使用しないこと。 投与・観察期間：12週間
評価項目	主要評価項目：血中濃度（使用開始3日後、1週間後及び12週間後） 副次評価項目：有害事象、副作用、皮膚症状、皮疹の面積、全般改善度

4-2. 人口統計学的及び他の基準値の特性

調査票を回収した303例中計9例（血中濃度の測定なし1例、併用禁止薬の同意前中止3例、市販のプロトピック軟膏0.1%投与3例、初回以降来院せず1例、皮膚感染症を伴う1例）を除外し、294例が血中濃度解析対象集団（FAS）とされた。

性別は、男性188例、女性106例であり、年齢、体重、体表面積、罹病期間の平均値はそれぞれ28.3±7.9歳、59.2±10.9 kg、1.603±0.171m²、19.5±8.8年であった。診療区分は外来患者が245例であった。重症度は重症が209例、中等症が85例で、糜爛・潰瘍有りは205例であった。合併症「有」の症例が149例、既往歴「有」の症例が182例であった。

本剤使用前4週間のアトピー性皮膚炎に対する治療の有無では、「有」が249例で、局所療法が244例、全身療法が207例になされていた。併用療法の有無では、「有」が276例で、局所療法が235例、全身療法が253例になされていた。

開始前の皮疹の種類では、顔面・頸部、躯幹・四肢共に、紅斑は中等度以上が90%以上であり、腫脹、丘疹・漿液性丘疹・小水疱、落屑（鱗屑）では、中等度が40%以上で、高度と中等度を合わせると64～88%であった。痂皮では中等度が約35%で軽度と合わせると60%以上であった。開始前の皮疹の程度は、顔面・頸部、躯幹・四肢共に、高度が約65%であった。そう痒の程度は、高度が41～52%、高度と中等度を合わせると79～93%であった。開始前の皮疹の面積は、平均値が74.5±15.1%であった。

4-3. 血中濃度の解析

血中濃度の推移及び最高値を表8に示した。血中タクロリムスが検出された症例は、FASでは、3日後：174/292例（59.6%）、1週後：158/284例（55.6%）、12週後：55/248例（22.2%）であった。このうち3 ng/mL以上を示した症例はそれぞれ20/292例（6.8%）、7/284例（2.5%）、1/248例（0.4%）であった。3日後の血中濃度が3 ng/mL以上を示した20例中1例を除いては、皮疹の維持・改善と共に1週間後の血中濃度は低下していた。

表8 血中濃度の推移及び最高値（FAS）

血中濃度（ng/mL）	3日後	1週後	12週後	中止時	1週後までの最高値	12週後までの最高値
N	292	284	248	19	292	292
Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Median	0.7	0.6	0.0	0.8	0.8	0.8
Q3	1.2	1.0	0.0	1.8	1.4	1.4

1週間後に血中濃度が低下しなかった症例は、罹病期間が9年の男性（59歳）であり、皮疹面積99%の重症アトピー性皮膚炎患者であった。合併症として爪白癬、既往歴として喘息、アレルギー性鼻炎を有していた。本症例の血中濃度は6日後に最高値4.6 ng/mLを示し、84日後には1.2 ng/mLと徐々に低下した。試験薬の平均塗布量は、使用開始14日後までは1日2回10 g塗布され、それ以降は経時的に減少した。使用開始6日後までに皮疹の程度の改善、皮疹の面積の減少が認められた。使用開始日に「ヒリヒリ感」が発現し、無処置でそ

の3日後に症状は消失した。また、使用開始35日後に「体が熱い」という症状が発現し、無処置で98日後に症状は軽快した。

血中濃度が使用開始43日後に23 ng/mLに上昇した症例が1例（28歳男性、罹病期間25年、皮疹面積100%）認められた。本症例は全身に落屑を伴う紅皮症と診断されており、本剤使用開始後、経時的に皮疹は改善したもの、43日後時点でも本試験の選択基準を満たしている程の重症症例であった。血中濃度は、1日後：2.4ng/mL、7日後：8.0 ng/mL、14日後：8.4 ng/mL、29日後：5.3 ng/mL、43日後：23 ng/mL、56日後：2.6 ng/mL、83日後：検出限界以下と推移した。試験薬の塗布状況は使用開始当初の1週間はコンプライアンス不良で1日1回しか使用していない日もあり、1日平均塗布量は規定量である10 gには及ばなかった。また、本症例の1日平均塗布量は最高血中濃度23 ng/mLを示した直近の使用開始29日後～43日後が最も多く、約10 gであった。使用開始3日後に軽度で軽微な「塗布部位疼痛」が発現したが、試験薬の塗布は継続し、対症療法は行わず、その11日後に消失が確認された。使用開始29日後に軽微な「血中マグネシウム減少」が発現したが、試験薬の塗布は継続し、対症療法は行わず、その27日後に回復が確認された。「血中マグネシウム減少」が発現した使用開始29日後の血中濃度は上述したとおりであり、試験薬との因果関係は「可能性有り」であった。

4.4. 有効性

有効性の評価は、皮膚所見（皮疹及びそう痒の程度、皮疹の面積）及び全般改善度にて判定された⁶。なお、有効性解析対象症例は血中濃度解析対象集団の294例に加えて、血中濃度の測定値及び塗布後の臨床検査値がない1例を加えて295例とされた。

『顔面・頸部』の皮疹の程度スコアは平均値が使用前 3.5 ± 0.7 (n=295) から12週後 1.2 ± 0.7 (n=262) に推移し、使用前に比べてスコアの有意な減少が認められた。『軀幹・四肢』の皮疹の程度スコアは平均値が使用前 3.7 ± 0.5 (n=295) から12週後 1.6 ± 0.8 (n=262) に推移し、使用前に比べて有意なスコアの減少が認められた。『顔面・頸部』及び『軀幹・四肢』のそう痒の程度も同様に推移し、使用前との比較で有意なスコアの減少が認められた。皮疹の面積は平均値が使用前 $74.5 \pm 15.0\%$ (n=295) から12週後 $31.8 \pm 23.5\%$ (n=262) に推移し、使用前に比べて有意な皮疹の面積の減少が認められた。

4.5. 安全性

FAS症例294例中238例に379件の副作用が認められた。副作用発現症例率は81.0%であり、承認時までの臨床試験における副作用発現症例率66.5%より高かった。本試験では、皮疹の程度が「高度」で皮疹の範囲が「ほぼ半身以上」の重症なアトピー性皮膚炎患者を対象としており、「3-2. 軀幹・四肢に皮疹を有する患者に関する調査」の項の患者背景別の副作用発現症例率に示したとおり、重症患者において副作用発現症例率が高くなることから、中等症の症例が約50%であった承認時までの臨床試験における副作用発現症例率より高くなったと申請者は推察した。

本試験において発現した主な副作用の器官別大分類は、「塗布部位の刺激感」72.4% (213/294例)、「皮膚感染症」27.6% (81/294例)、「その他の随伴症状」（刺激感、感染症以外）9.2% (27/294例)であった。主な副作用の種類は、「適用部位熱感」114件、「適用部位疼痛」67件、「毛包炎」59件であった。重篤な副作用としては、「膿疱性湿疹」、「カボジ水痘様発疹」が各1例認められたが、本剤の投与を中止/休業し処置後に消失した。全身性の副作用が認められた症例は10例であり、副作用の内訳は「尿中蛋白陽性」、「白血球数増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「アラニン・アミノ

⁶ ・**皮疹及びそう痒の程度**：顔面・頸部、軀幹・四肢別に使用開始時と使用開始12週後若しくは中止時の推移について以下の5段階で判定した。

0.なし、1.軽微、2.軽度、3.中等度、4.高度

・**皮疹の面積**：「9の法則」を参考として、およその面積を算出した。

・**全般改善度**：顔面・頸部、軀幹・四肢別に使用開始12週後若しくは中止時に、使用開始前と比較して以下の6段階で判定した。いずれも「中等度改善」以上をそれぞれ「改善」例とした。

1.治癒、2.著明改善、3.中等度改善、4.軽度改善、5.不変、6.悪化

トランスフェラーゼ増加」が各2件等であった。全身性の副作用発現と血中濃度に関連性は認められなかった。

以上の結果から、申請者は以下のように考察した。

血中濃度が使用開始43日後に23 ng/mLに上昇した症例が1例認められたが、本症例はアトピー性皮膚炎由来の紅皮症としては極めて特異な症状を呈しているため、アトピー性皮膚炎で紅皮症を呈する場合に必ずしも同様の血中濃度上昇のリスクがあると結論できないが、試験期間を通じて、全身循環への移行が極めて高い状態が持続したことにより血中濃度が上昇した可能性がある。この症例を除いては、皮疹の程度が高度でかつ皮疹が広範に分布しているアトピー性皮膚炎患者に対し、1回5 g、1日2回塗布で治療を開始した場合でも、血中濃度は検出限界以下又は、上昇した場合でも10 ng/mLを超えず、一過性であって皮疹の改善と共に低下したことから、本症例のような紅皮症の症例に注意すれば、血中濃度上昇による全身性副作用の発現の可能性は低いと考えられる。なお、2003年9月に「使用上の注意」の「慎重投与」の項に「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〕」旨を追記し、注意喚起しているので、新たな対応の必要はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、皮疹の程度が高度の症例に本剤を投与した場合であっても、現在の添付文書に記載されている注意事項が遵守されれば、新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

5. 副作用及び感染症

申請者が再審査期間中に厚生労働省/機構に報告した副作用は124例147件であった。このうち、「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は53例55件であり、主な副作用は、「カポジ水痘様発疹」41件、「膿疱疹」4件、「酒さ」3件であったが、死亡例はなかった。「カポジ水痘様発疹」の発現日は、本剤発売開始翌年の2000年度が最も多く、2003年度以降は0～3件であり、報告件数が増加する傾向はなかった。

「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は40例46件であり、主な副作用は、「悪性腫瘍関連」20件（「リンパ腫」7件、「B細胞性リンパ腫」、「非ホジキンリンパ腫」、「扁平上皮癌」各2件等）、「リンパ節症」5件、「腎機能障害関連」4件（「腎機能障害」2件、「腎炎」、「高カリウム血症」各1件）等であった。副作用発現までの期間については、塗布開始から366日以降に発現した症例が、期間不明を除く24件中15件と約6割を占めていた。365日以内に発現した副作用については、特定の傾向は認められなかった。また、30日以内の発現は3件であり、本剤塗布開始早期に集中して発現するような傾向はなかった。転帰別では、回復17件、軽快4件、後遺症4件、未回復13件、死亡1件、不明7件であった。

死亡に至った副作用は「菌状息肉症」1件であった。本症例は、本剤塗布前より全身の皮疹、リンパ節腫脹、末梢血に異型リンパ球が認められ、皮膚T細胞リンパ腫が疑われていた。本剤塗布開始3年2ヵ月後に「菌状息肉症」として報告され、本剤中止し、経過等詳細不明であるが塗布中止4年後に死亡した。副腎皮質ステロイド（内服、外用）、シクロスポリンの使用歴もあり、一連の経過は皮膚T細胞リンパ腫の病態の進展と申請者は考察した。

悪性腫瘍関連の副作用19例20件（申請者は全て重篤と判定）について、リンパ腫関連が14件と最も多かった。診断についての情報が得られていない2件を除く18件について、塗布前からの腫瘍の存在の可能性、自然発症の可能性等も考えられ、個々の症例についての評価から本剤との関連性を明確にすることは困難であると申請者は考察した。承認時より「使用上の注意」に「外国において、本剤を使用したアトピー性皮膚炎患者に皮膚がんが発生したとの報告がある」と記載していたが、その後、本剤との関連性は明らかではないが、国内でもリンパ腫、皮膚癌が報告されたことから、2008年8月に「警告」欄を記載整備し、注意を喚起している。

再審査期間中に収集された「使用上の注意」から予測できない副作用は282例338件であり、重篤46件、非重篤292件であった。主な副作用は、肝機能異常関連29件、悪性腫瘍関連20件、リンパ節症20件、蕁麻疹関連18件、皮膚色素沈着関連18件、浮腫・腫脹関連17件、眼の異常

関連 14 件、腎機能障害関連 12 件、ダニ症 11 件であった。いずれも本剤と副作用との関連性が明確ではない、或いは累積報告件数が少ないことから、申請者は現時点で新たな安全対策を講じる必要はないと考察した。

なお、感染症症例に該当する報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

6. 相互作用

再審査期間中に本剤を含む薬剤相互作用によると思われる副作用発現症例は報告されなかった。

7. 研究報告

再審査期間中に、申請者が厚生労働省/機構に報告した研究報告等は「安全性」に関する 2 報であった。いずれも動物試験又は *in vitro* 試験成績に関するものであり、「使用上の注意」の改訂等の新たな対応を必要とするものはないと機構は判断した。

8. 重大な措置、海外からの情報

再審査期間中に、本剤の使用に関して、国内外における緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置はとられなかった。国内においては、2003 年 7 月にプロトピック軟膏 0.03% 小児用が承認されたことに伴い、「警告」の改訂を実施した。

海外における措置報告として申請者は 7 件を厚生労働省/機構に報告した。1 件目は、2001 年 2 月の米国における本剤発売時に、添付文書において「Netherton 症候群患者では、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、タクロリムス軟膏剤を使用しないことが望ましい」との注意が記載されたという内容であった。これを受けて、国内では 2001 年 5 月に「使用上の注意」の「その他の注意」の項を改訂した。その後、米国の自発報告で Netherton 症候群の患者に本剤投与後血中濃度が上昇し、腎不全を認めた症例が報告されたため、国内では 2002 年 8 月に添付文書の「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」を追記し、「その他の注意」の項の記載は削除した。2 件目は、2005 年 2 月に FDA 諮問委員会における本剤の安全性及び小児での発癌リスクの可能性について検討され、臨床との関連性は不明であるが動物試験でリンパ腫が発生していること、セカンドラインの位置づけであること、適応対象は 2 歳以上であること等について Boxed Warning として記載すべきものとして勧告を受けたという内容であった。国内においては、既に添付文書に記載している内容であり、本件に関して新たな対応は行っていない。4 件は 2 件目の措置に関して香港、カナダ、イスラエル、韓国当局も同様の指示を行ったという内容であった。残り 1 件は、2006 年 1 月に米国において添付文書の Boxed Warning 及び警告の追記が行われ、Medication Guide 及び Dear Healthcare Professional Letter 発出等の対応を行うことが許可されたという内容である。国内においては、添付文書の「警告」、「禁忌」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「小児等への使用」の項にて既に記載している内容であり、本件に関して新たな対応は行っていない。

本剤は 2009 年 4 月現在、アトピー性皮膚炎を効能・効果として、米国、カナダ等、世界 71 カ国で承認され、60 カ国で発売されている。なお、欧州においては、従来のアトピー性皮膚炎の『治療』に加えて、再燃を繰り返す患者を対象とした『維持療法』が承認された（2009 年 2 月）。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー 1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。