

再審査報告書

令和3年9月15日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	プロトピック軟膏 0.03%小児用
有効成分名	タクロリムス水和物
申請者名	マルホ株式会社 ^{※1}
承認の 効能・効果	アトピー性皮膚炎
承認の 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。
承認年月日	平成15年7月17日
再審査期間	10年
承認条件	本剤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 ^{※2}
備考	^{※1} 事業譲渡契約により、再審査申請後の平成29年10月1日付でアステラス製薬株式会社よりマルホ株式会社へ承継された。 ^{※2} 承認時に付与された承認条件「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。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬食品局審査管理課（現 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）に提出され、評価の結果、承認条件を満たしたものと判断されている（平成21年1月6日付け事務連絡）。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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（別紙参照）。

また、承認条件については、長期使用に係る特定使用成績調査において有害事象の発現状況等が適切に検討され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

プロトピック軟膏 0.03%小児用（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1～表 4 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査 I の概要

長期使用に関する調査	
目的	3年間の長期使用時の安全性、有効性及び適正使用情報を検出又は確認する。さらに3年後以降も観察可能な患者については、皮膚がん、悪性腫瘍の発現の有無について調査する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	小児（2歳以上13歳未満）のアトピー性皮膚炎患者で、顔面・頸部の他、躯幹・四肢においても、外用療法として本剤が治療の主体となる患者
実施期間	平成16年3月～平成28年3月
目標症例数	1,000例
観察期間	3年（観察可能な症例については最長10年）
実施施設数	234施設
収集症例数	1,330例
安全性解析対象症例数	1,221例（使用開始3年後まで：1,216例） 2歳以上5歳以下：636例、6歳以上12歳以下：585例
有効性解析対象症例数	1,210例
備考	

表 2 特定使用成績調査 II の概要

小児科調査（小児科を受診する患者を対象とした調査）	
目的	小児科を受診する小児アトピー性皮膚炎患者の安全性・有効性・適正使用情報を検出又は確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	小児科を受診する小児（2歳以上16歳未満）のアトピー性皮膚炎患者で、外用療法として本剤が治療の主体となる患者
実施期間	平成16年3月～平成18年6月
目標症例数	1,000例 [※]
観察期間	12週
実施施設数	146施設
収集症例数	1,084例
安全性解析対象症例数	959例 2歳以上5歳以下：517例、6歳以上12歳以下：376例、13歳以上15歳以下：66例
有効性解析対象症例数	958例
備考	[※] 目標症例数について、治験の約2倍の症例数である約800例を登録することで、小児科特有の懸念の有無を確認可能と考え、脱落例等を考慮して、1,000例と設定された。

表 3 特定使用成績調査 III の概要

治験追跡調査（治験に参加した小児に対する追跡調査）	
目的	第 III 相試験に参加した小児のアトピー性皮膚炎患者における長期の安全性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	第 III 相試験に参加した患者で以下の基準を満たす者 (1) 長期観察試験を完了した患者 (2) 比較試験後継続試験を完了した患者（承認のため治験中止となった患者） (3) 比較試験後継続試験で 16 歳に達したという理由で治験を中止となった患者
実施期間	平成 16 年 3 月～平成 26 年 3 月
目標症例数	250 例 [*]
観察期間	10 年
実施施設数	53 施設
収集症例数	271 例
安全性解析対象症例数	198 例 5 歳以下：11 例、6 歳以上 12 歳以下：108 例、13 歳以上 15 歳以下：42 例、16 歳以上 19 歳以下：37 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	[*] 治験において本剤が長期間投与された症例のうち、収集可能な全症例が対象とされた。

表 4 特定使用成績調査 IV の概要

小児科追跡調査（皮膚がん及び悪性腫瘍）	
目的	特定使用成績調査 II に参加した小児のアトピー性皮膚炎患者における本剤使用開始後 10 年間で皮膚がん、悪性腫瘍発現の有無を確認する。
調査方法	追跡調査
対象患者	特定使用成績調査 II に参加した小児のアトピー性皮膚炎患者
実施期間	平成 20 年 10 月～平成 28 年 3 月
目標症例数	最大 1,074 例 [*]
観察期間	10 年
実施施設数	147 施設
収集症例数	1,004 例
安全性解析対象症例数	918 例 2 歳以上 5 歳以下：500 例、6 歳以上 12 歳以下：355 例、13 歳以上 15 歳以下：63 例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	[*] 特定使用成績調査 I 及び特定使用成績調査 III と合わせて、本剤が 10 年間投与された症例を約 1,000 例収集するため、特定使用成績調査 II で収集された症例数も考慮した上で、目標症例数は最大 1,074 例と設定された。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査 I（長期使用に関する調査）

本調査の診療科別症例割合は皮膚科（86.7%）、アレルギー科（7.6%）、小児科（5.7%）であった。使用開始3年後までの安全性解析対象症例1,216例中、177例に234件の副作用が認められ、副作用発現割合は14.6%であった。これは製造販売承認時の副作用発現割合71.9%（287/399例）と比較して高くなる傾向は認められず、副作用発現状況について、製造販売承認時までの臨床試験と比較して特記すべき問題点は認められなかった。本調査と製造販売承認時までの臨床試験で副作用

発現割合に差が認められた要因として、製造販売承認時までの臨床試験では観察回数が本調査に比べて多いこと、平均1日塗布量が製造販売承認時までの臨床試験では1.62 g/日、本調査では0.27 g/日と差があることが影響した可能性がある。また、6カ月ごとの副作用発現割合は使用開始から6カ月未満で8.0% (97/1,216例) であり、それ以降は7.0% (61/874例)、2.9% (20/701例)、3.0% (18/591例)、4.9% (24/488例) 及び5.2% (19/365例) で推移しており、経時的な上昇は認められなかった。本調査において認められた主な副作用 (MedDRA基本語別で5件以上) の発現件数は表5のとおりであった。なお、本調査において安全性解析対象症例1,221例¹⁾ を対象に最長10年間、5,815.6人年観察したが、皮膚がん等の悪性腫瘍の発現は認められなかった。製造販売承認時までの臨床試験と比較して副作用の種類及び発現傾向に著しい違いはなく、本剤の安全性に明らかな懸念は認められなかった。

表5 特定使用成績調査 I における主な副作用・感染症発現状況

副作用名	発現件数
適用部位疼痛	23
適用部位そう痒感	9
適用部位熱感	12
毛包炎	15
単純ヘルペス	10
膿痂疹	58
伝染性軟属腫	29
カポジ水痘様発疹	18
口腔ヘルペス	8
ざ瘡	10
適用部位紅斑	6

MedDRA/J version 19.0

4.2. 特定使用成績調査 II (小児科調査)

安全性解析対象症例 959 例中、67 例に 82 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 7.0% であり、特定使用成績調査 I における発現割合 14.6% (177/1,216 例) より低かった。本調査において認められた主な副作用 (MedDRA 基本語別で 3 件以上) の発現件数は表 6 のとおりであった。なお、本調査において、安全性解析対象症例 959 例を対象に 219.7 人年観察したが、皮膚がん等の悪性腫瘍の発現は認められなかった。

表6 特定使用成績調査 II における主な副作用・感染症発現状況

副作用名	発現件数
適用部位疼痛	29
適用部位そう痒感	18
適用部位熱感	7
膿痂疹	9
カポジ水痘様発疹	4
適用部位紅斑	4

MedDRA/J version 19.0

¹⁾ 使用開始3年後までの安全性解析対象症例 1,216 例に加えて、使用開始日以降3年後までに来院がなく、3年後以降に来院のあった症例4例、使用開始日以降3年後までの塗布の有無が不明で、3年後以降に塗布があった症例1例を含む、計 1,221 例が安全性解析対象とされた。

4.3. 特定使用成績調査 III (治験追跡調査)

安全性解析対象症例 198 例中、18 例に 20 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 9.1%であった。本調査において認められた主な副作用 (MedDRA 基本語別で 2 件以上) の発現件数は表 7 のとおりであった。また、観察時期別の副作用発現割合は、継続試験最終観察日から追跡調査開始 4 年未満までは 2.1~3.7%、4 年以降は 0~2.9%であった。なお、本調査において安全性解析対象症例 198 例を対象に 1,478.8 人年観察したが、皮膚がん等の悪性腫瘍の発現は認められなかった。

表 7 特定使用成績調査 III における主な副作用・感染症発現状況

副作用名	発現件数
適用部位疼痛	2
適用部位熱感	2
単純ヘルペス	2
皮膚乳頭腫	2
ざ瘡	4

MedDRA/J version 19.0

4.4. 特定使用成績調査 IV (小児科追跡調査 (皮膚がん等の悪性腫瘍))

安全性解析対象症例 918 例を対象に 4,765.8 人年観察したが、皮膚がん等の悪性腫瘍は認められなかった。なお、本調査は皮膚がん等の悪性腫瘍に特化した調査であり、他の副作用情報については収集していない。

4.5. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した重篤な副作用 31 例 37 件は再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用であり、予測できない非重篤な副作用は 81 例 96 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用 (基本語別で総数 3 件以上) は表 8 のとおりであった。膿痂疹及びカポジ水痘様発疹については、「使用上の注意」の「副作用」の項に記載があるが、重篤であったため予測できない副作用と判断した。各症例の経過等を踏まえて、新たな注意喚起は不要と判断した。その他の副作用はいずれも情報が不十分であり、本剤投与との因果関係が明確でないことから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	112	133	31	37	81	96
感染症および寄生虫症	32	34	24	26	8	8
膿痂疹	7	7	7	7	0	0
カポジ水痘様発疹	15	15	15	15	0	0
血液およびリンパ系障害	6	6	2	2	4	4
リンパ節症	6	6	2	2	4	4
胃腸障害	4	6	0	0	4	6
悪心	3	3	0	0	3	3
皮膚および皮下組織障害	27	30	4	4	23	26
蕁麻疹	3	3	1	1	2	2

表 8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（続き）

一般・全身障害および投与部位の状態	33	35	1	1	32	34
発熱	3	3	0	0	3	3
適用部位蒼白	5	5	0	0	5	5
適用部位蕁麻疹	6	7	0	0	6	7
適用部位変色	4	4	0	0	4	4

MedDRA/J version 19.0

また、再審査申請資料の差換え²⁾版における副作用集計のデータロック日以降（平成 28 年 10 月 1 日～令和 2 年 9 月 15 日）に収集した副作用は 99 例 131 件であり、2 件以上報告された副作用のうち、再審査申請時には認められなかった副作用は、ダニ皮膚炎 3 件及び適用部位不快感 2 件であった。重篤な副作用は 3 件（リンパ節膿瘍、接触皮膚炎及び舌扁平上皮癌各 1 件）であり、いずれも使用上の注意から予測できない副作用であった。リンパ節膿瘍及び接触皮膚炎については「使用上の注意」の「副作用」の項に記載があるが、重篤であったため、予測できない副作用と判断した。悪性腫瘍関連の重篤な副作用については、再審査申請時にリンパ腫 2 件及び B 細胞性リンパ腫 1 件の計 3 件を報告し、今回の舌扁平上皮癌が 4 件目であった。本症例は本剤使用前より口腔扁平苔癬の治療歴が長いこと、また左側舌扁平苔癬と診断されていた患者であることから、本剤との因果関係に関する評価は困難であり、集積した 4 件について本剤投与との因果関係が明確な症例はなかった。なお、プロトピック軟膏 0.1%について、令和 2 年 9 月 15 日までに報告された悪性腫瘍関連の重篤な副作用は、リンパ腫関連事象 26 件、皮膚がん関連事象 9 件、舌扁平上皮癌 2 件、血管肉腫、原発巣不明の悪性新生物、扁平上皮癌、肺癌、口唇の悪性新生物、腭癌、唾液腺新生物、肉腫、女性乳癌、小腸癌及び舌の悪性新生物各 1 件の計 43 例 48 件であった。これらの報告はいずれもプロトピック軟膏 0.1%との因果関係が明確ではなく、本剤及びプロトピック軟膏 0.1%（以下、タクロリムス軟膏）の使用が悪性腫瘍の発生を増加させている傾向は認められていないと考える。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査 I（長期使用に関する調査）

有効性解析対象症例 1,210 例における本剤の主治医による全般改善度³⁾並びに皮膚症状及びそう痒の程度⁴⁾の推移は表 9 及び表 10 のとおりであった。本調査における著明改善割合（30.4～43.9%）は製造販売承認時までの臨床試験（第 III 相長期観察試験）における著明改善割合 62.2%（61/98 例）より低かった。この理由として、毎日又はほとんど毎日⁵⁾塗布している症例の割合が、第 III 相長期観察試験では 60～80%を占めていたのに対し、本調査では 21.2%（256/1,210 例）と低く、平均 1 日塗布量 0.25 g/日以上⁵⁾の症例割合が 32.6%（389/1,194 例、塗布量不明を除く）と半数

²⁾ 平成 25 年 10 月の再審査申請時点では、長期使用に関する特定使用成績調査 I、III 及び IV が継続中であったことから、これらの調査終了後の平成 29 年 11 月に再審査申請資料の差換えが行われた。更に添付文書改訂案に関連する最新の情報を追記するため、令和 2 年 8 月に再審査申請資料の再差換えが行われた。

³⁾ 全般改善度は 1.治癒・寛解 2.著明改善 3.中等度改善 4.軽度改善 5.不変 6.悪化の 6 段階で評価した。

⁴⁾ 皮膚症状の程度は、0.なし 1.軽症 2.中等症 3.重症 4.最重症の 5 段階で、そう痒の重症度は、0.なし 1.軽度 2.中等度 3.高度の 4 段階で評価した。

⁵⁾ 「ほとんど毎日」は、全塗布期間の 3/4 以上の期間で塗布された場合と定義された。

以下であったこと、本調査及び第Ⅲ相長期観察試験における平均1日塗布量はそれぞれ0.27g/日及び1.62g/日であり、平均1日塗布量が第Ⅲ相長期観察試験で多い傾向にあったことが大きな要因と考えた。なお、皮膚症状の程度が使用開始時から1段階以上改善した症例割合は67.7% (819/1,210例)、1段階以上悪化した症例割合は3.1% (37/1,210例)であった。同様に、そう痒の程度が1段階以上改善した症例割合は70.7% (856/1,210例)、1段階以上悪化した症例割合は1.7% (20/1,210例)であった。

表9 全般改善度の推移

観察時期	各観察時期における全般改善度ごとの症例分布						合計	改善割合 (%)	
	治癒・寛解	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化		著明改善以上 ^{*1}	中等度改善以上 ^{*2}
12週未満	22	189	221	166	86	10	694	30.4	62.2
12週～6カ月未満	19	254	237	196	103	20	829	32.9	61.5
6カ月～1年未満	12	249	182	164	63	10	680	38.4	65.1
1年～1.5年未満	8	210	132	107	35	5	497	43.9	70.4
1.5年～2年未満	6	162	124	93	37	4	426	39.4	68.5
2年～2.5年未満	7	135	100	77	22	8	349	40.7	69.3
2.5年～3年未満	10	106	90	50	26	6	288 ^{*3}	40.3	71.5

^{*1} 著明改善以上の改善が認められた症例割合：(治癒・寛解+著明改善)×100/合計

^{*2} 中等度改善以上の改善が認められた症例割合：(治癒・寛解+著明改善+中等度改善)×100/合計

^{*3} 有効性解析対象症例のうちプロトピック軟膏0.1%を使用した1例を除く

表10 皮膚症状及びそう痒の程度の推移

皮膚症状	各観察時期における皮膚症状の程度 (症例分布とその割合%)						合計症例数
	なし	軽症	中等症	重症	最重症	最重症からの悪化	
観察時期							
使用開始時	0 (0)	266 (22.0)	741 (61.2)	176 (14.5)	27 (2.2)	0 (0)	1,210
12週後	70 (10.1)	422 (60.8)	172 (24.8)	26 (3.7)	4 (0.6)	0 (0)	694
12週～6カ月未満	71 (8.6)	531 (64.1)	199 (24.0)	24 (2.9)	4 (0.5)	0 (0)	829
6カ月～1年未満	50 (7.4)	449 (66.0)	163 (24.0)	16 (2.4)	2 (0.3)	0 (0)	680
1年～1.5年未満	38 (7.6)	332 (66.8)	114 (22.9)	9 (1.8)	4 (0.8)	0 (0)	497
1.5年～2年未満	16 (3.8)	293 (68.8)	105 (24.6)	12 (2.8)	0 (0.0)	0 (0)	426
2年～2.5年未満	20 (5.7)	237 (67.9)	79 (22.6)	11 (3.2)	2 (0.6)	0 (0)	349
2.5年～3年未満	21 (7.3)	190 (66.0)	67 (23.3)	8 (2.8)	2 (0.7)	0 (0)	288
そう痒	各観察時期におけるそう痒の程度 (症例分布とその割合%)						
観察時期	なし	軽度	中等度	高度	高度からの悪化		合計症例数
使用開始時	1 (0.1)	301 (24.9)	744 (61.5)	164 (13.6)	0 (0)		1,210
12週後	114 (16.4)	412 (59.4)	151 (21.8)	17 (2.4)	0 (0)		694
12週～6カ月未満	137 (16.5)	520 (62.7)	158 (19.1)	14 (1.7)	0 (0)		829
6カ月～1年未満	110 (16.2)	438 (64.4)	117 (17.2)	14 (2.1)	1 (0.1)		680
1年～1.5年未満	86 (17.3)	314 (63.2)	90 (18.1)	7 (1.4)	0 (0)		497
1.5年～2年未満	57 (13.4)	276 (64.8)	90 (21.1)	3 (0.7)	0 (0)		426
2年～2.5年未満	42 (12.0)	232 (66.5)	72 (20.6)	3 (0.9)	0 (0)		349
2.5年～3年未満	41 (14.2)	185 (64.2)	58 (20.1)	4 (1.4)	0 (0)		288

5.2. 特定使用成績調査Ⅱ (小児科調査)

有効性解析対象症例958例のうち全般改善度が判定不能とされた12例を除く946例における主治医による全般改善度は表11に示すとおりであり、特定使用成績調査Ⅰにおける第12週時の著明改善割合30.4% (211/694例)より高かった。この理由として、本調査及び特定使用成績調査

Iにおける平均1日塗布量はそれぞれ0.43 g/日及び0.27 g/日であり、平均1日塗布量が本調査で多い傾向にあったことが一因と考える。皮膚症状及びそう痒の程度の変化は表12のとおりであり、皮膚症状の程度が1段階以上改善した症例割合は81.8%（774/946例）、そう痒の程度が1段階以上改善した症例割合は82.8%（783/946例）であった。

表11 全般改善度

12週間後又は使用中止時の全般改善度ごとの症例分布						合計	改善割合 (%)	
治癒・寛解	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化		著明改善以上 ^{※1}	中等度改善以上 ^{※2}
101	351	286	135	61	12	946	47.8	78.0

^{※1} 著明改善以上の改善が認められた症例割合：(治癒・寛解+著明改善) × 100 / 合計

^{※2} 中等度改善以上の改善が認められた症例割合：(治癒・寛解+著明改善+中等度改善) × 100 / 合計

表12 皮膚症状及びそう痒の程度の変化

皮膚症状			12週間後又は使用中止時の程度別症例数分布とその割合%						1段階以上改善症例 (%)	1段階以上悪化症例 (%)
			なし	軽症	中等症	重症	最重症	最重症からの悪化		
使用開始時の程度別症例数分布とその割合%	なし	0 (0)	0	0	0	0	0	774 (81.8)	6 (0.6)	
	軽症	190 (20.1)	109	79	1	0	1			
	中等症	547 (57.8)	69	402	72	4	0			
	重症	184 (19.5)	6	101	64	13	0			
	最重症	25 (2.6)	0	11	5	7	2			
	計	946 (100)	184 (19.5)	593 (62.7)	142 (15.0)	24 (2.5)	3 (0.3)			0 (0)
そう痒症状			12週間後又は使用中止時の程度別症例数分布とその割合%					1段階以上改善症例 (%)	1段階以上悪化症例 (%)	
			なし	軽度	中等度	高度	高度からの悪化			
使用開始時の程度別症例数分布とその割合%	なし	8 (0.8)	8	0	0	0	0	783 (82.8)	10 (1.1)	
	軽度	168 (17.8)	95	70	2	1	0			
	中等度	603 (63.7)	137	398	63	5	0			
	高度	167 (17.7)	13	96	44	12	2			
	計	946 (100)	253 (26.7)	564 (59.6)	109 (11.5)	18 (1.9)	2 (0.2)			

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の措置は実施していない。再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は32件、研究報告は9件であった。措置報告及び研究報告の概要は表13に示すとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 13 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 米国食品医薬品局 (FDA) は安全性及び小児での発がんリスクについて黒枠警告 (Boxed Warning) とすべきと FDA 諮問委員会より勧告を受け、FDA ホームページで注意喚起を行った (平成 17 年 3 月)。これに伴い、各国の規制当局により同様の対応が実施された (4 件)。 ② 米国の添付文書に、発がんリスク等への安全確保措置が黒枠警告 (Boxed Warning) として追記された (平成 18 年 1 月)。これに伴い、各国にて同様の対応が実施され、添付文書が改訂された (9 件)。 ③ 企業中核データシート (CCDS) 改訂に伴い、欧州にて、添付文書が改訂された (平成 23 年 7 月)。これに伴い、各国にて、添付文書が改訂された (12 件)。 ④ アルゼンチンにて、免疫不全の患者への使用制限等が添付文書に追記された (平成 23 年 8 月)。 ⑤ 欧州にて、発がんリスクの安全確保措置が規制当局のウェブサイトにて公開された (平成 24 年 5 月)。これに伴い、英国及びシンガポールの規制当局のウェブサイトにて注意喚起された (2 件)。
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① マウス皮膚がん発生モデルを用いた報告 (3 件) ② 湿疹及びアトピー性皮膚炎患者における、各種がんの発現リスクを調査するコホート研究 (平成 21 年 12 月) ③ アトピー性皮膚炎患者におけるリンパ腫発現リスクに関して、米国 PharMetrics データベースを用いたコホート研究 (2 件) ④ アトピー性皮膚炎患者あるいは内因性湿疹患者における、がんのリスクを調べる後ろ向きコホート研究 (2 件) ⑤ 小児・成人患者における悪性黒色腫、黒色腫を除く皮膚がん、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、皮膚 T 細胞性リンパ腫、リンパ腫全体の罹患率を調査するコホート研究 (Joint European longitudinal lymphoma and skin cancer evaluation (JOELLE) 試験) (平成 28 年 6 月)
備考	

再審査申請資料差換え版におけるデータロック日以降 (平成 28 年 10 月 1 日～令和 2 年 9 月 15 日) に機構に報告した措置報告は 5 件であり、うち 4 件は米国又は EU での全身投与のタクロリムス製剤の添付文書改訂に係る措置情報、1 件は JOELLE 試験及び小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした前向き観察コホート研究 (A prospective pediatric longitudinal Evaluation to Assess the Long-Term Safety of Tacrolimus Ointment for the Treatment of Atopic Dermatitis (APPLES) 試験) の結果に基づき、欧州のタクロリムス軟膏の添付文書における悪性腫瘍に関する記載が変更された旨の措置情報であった。研究報告は 12 件であり、うち 1 件は表 13 の⑤が公表論文となったために再報告したもの、1 件はマウスの眼球表面に対するタクロリムス軟膏の局所処理の報告、1 件はぶどう膜及び皮膚のメラノーマにおける腫瘍壊死因子 α 及び外用タクロリムス製剤を含む免疫抑制剤の影響に関する報告であるが実験条件等から必ずしも本剤がメラノーマ発生リスクを増加させることを示すものではなかった。それ以外の研究報告は移植領域での報告又は免疫抑制剤としての全身投与のタクロリムス製剤を想定している報告であった。なお、現時点で対応中の案件はない。

7. 発がんリスクについて

平成 15 年 6 月に開催された薬事食品衛生審議会薬事分科会において、発がんを含めたベネフィット・リスクに係る患者へのインフォームドコンセントを徹底することを申請者に検討させる必要がある等の議論を踏まえ、タクロリムス軟膏の添付文書の警告欄に「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、タクロリムス軟膏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。タクロリムス軟膏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」(以下、「当該警告」)との注意喚起が記載された。

また、本剤の承認条件「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。」に従って実施された追加のがん原性試験においても、プロトピック軟膏0.1%の製造販売承認時の毒性試験成績と同様の成績が得られ、プロトピック軟膏の安全性に新たな懸念を示唆する成績ではなかったことから、当該承認条件の解除に際して新たな安全対策措置は不要と機構は判断している。

7.1. 申請者の見解について

再審査申請後にタクロリムス軟膏を承継した申請者は、再審査申請資料において、現時点ではタクロリムス軟膏の発がんに関する潜在的リスクは完全には否定できないものの、以下の理由から、製造販売承認時までの限られた知見に基づき記載された発がんリスクに関する注意喚起については、以下の方針で改訂することが適切であると説明している。

＜当該警告の改訂方針＞

- ① 警告欄における「タクロリムス軟膏との関連性は明らかではないが、リンパ腫、皮膚がんの発現が報告されている」旨の注意喚起は、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に記載する。
- ② 警告欄における「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」旨の注意喚起を削除する。ただし、当該内容についてはプロトピック軟膏0.1%の製造販売承認時から「その他の注意」の項にも記載しているため、当該項における情報提供は継続する。
- ③ 警告欄における患者又は代諾者に対する説明義務の記載を削除する。

＜当該警告の改訂の主な理由＞

- ① タクロリムス軟膏との因果関係が明確な症例報告は入手していないこと。なお、タクロリムス軟膏が平成11年に国内で承認されて以降、令和2年9月15日までに、海外において、タクロリムス軟膏の悪性腫瘍関連の重篤な副作用として、リンパ腫関連事象105件、皮膚がん関連事象74件、その他の悪性腫瘍96件の計245例275件報告されているが、いずれの報告もタクロリムス軟膏との因果関係が明確ではないこと。
- ② 10年間の特定使用成績調査I(長期使用に関する調査)、特定使用成績調査III(治験追跡調査)及び特定使用成績調査IV(小児科追跡調査)における計12,000人年を超える長期観察の結果、皮膚がん等の悪性腫瘍は認められなかったこと。
- ③ 要望書について

平成29年3月21日に日本皮膚科学会、日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会及び日本小児皮膚科学会より「アトピー性皮膚炎治療薬「タクロリムス軟膏」の添付文書改訂についての要望書」、平成29年5月に日本小児アレルギー学会より「アトピー性皮膚炎治療薬処方制限緩和に関する要望書」がそれぞれ厚生労働大臣宛に提出されている。当該要望書において、以下の点等から、プロトピック軟膏0.03%及び同0.1%軟膏の警告欄における発がんリスクに関する注意喚起について、製造販売後のエビデンスを踏まえた改訂が要望されていること。

- タクロリムス軟膏は、ステロイド外用剤のような副作用は見られず、アトピー性皮膚炎に優れた有効性を示すが、添付文書の当該警告により、処方医においては患者への

説明の煩雑さによる処方回避、患者においては記載内容に対する不安による忌避及びアドヒアランスの低下を招いており、ステロイド外用剤とタクロリムス軟膏による組み合わせ治療を実施すべき症例においてタクロリムス軟膏が十分活用されていない現状があること。

- 本剤の長期の特定使用成績調査では悪性腫瘍は認められなかったこと。
- 海外において、タクロリムス軟膏を含むカルシニューリン阻害作用を有する外用剤の発売以来多くの臨床研究の成績が蓄積されているが、発がんリスクを高めるというエビデンスは報告されていないこと。

④ 公表文献について

タクロリムス軟膏と発がんリスク増加について検討した研究を検索した結果⁶⁾、タクロリムス軟膏との合理的な関連を示すエビデンスは得られていないこと。特に、大規模な前向き疫学研究である APPLES 試験において、44,629 人年の観察の結果（登録時年齢は、2 歳未満：582 例、2 歳以上 4 歳以下：2,293 例、5 歳以上 7 歳以下：1,800 例、8 歳以上 16 歳以下：3,060 例、17 歳以上：218 例）、悪性腫瘍は 6 例に認められたものの、タクロリムス軟膏を使用した患者集団と、年齢、性、人種、国・地域でマッチングされたコントロール集団との間に悪性腫瘍の発現リスクの差異は認められず（Standardized incidence ratio 1.01 (95% 信頼区間：[0.37, 2.20])）、本剤の長期的な発がんリスク上昇の仮説は裏付けられなかったとの結論が示されていること。

なお、後向きコホート研究である JOELLE 試験では、小児患者において moderate～high potency のステロイド外用剤に比べてタクロリムス軟膏使用群で悪性リンパ腫全体の罹患率比が高いとの結果が得られている（Incidence rate ratio 3.74 (95% 信頼区間：[1.00, 14.06])）。当該結果について、公表論文の著者は以下のとおり考察している。

- JOELLE 試験ではアトピー性皮膚炎の診断の有無及び重症度に関するデータが得られていないが、一般的に、重症度の高いアトピー性皮膚炎患者にはステロイド外用剤よりもタクロリムス軟膏が用いられる。アトピー性皮膚炎の重症度と悪性リンパ腫発現リスクの増加には関連があることを示唆する報告（Br J Dermatol 2011; 165: 465-473）もあることから、原疾患の重症度の違いが、タクロリムス軟膏群において悪性リンパ腫が多く認められたという結果に影響を及ぼした可能性が考えられる。
- 原疾患の重症度の違いにより、皮膚科専門医の介入の有無、受診頻度等が異なり、重度のアトピー性皮膚炎患者の方が、より悪性リンパ腫を含む悪性腫瘍を発見しやすい状況にあったことも、試験結果に影響した可能性が考えられる。
- JOELLE 試験で得られた incidence rate の値は低く、リスク増加に関与したとしても、個別の患者に対するリスクは小さい。

⁶⁾ 国内及び外国における文献情報データベースを利用し、タクロリムス軟膏の“一般名”及び“製品名”の検索用語で一次スクリーニングを行った後、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法）施行規則第 228 条の 20 第 1 項第 2 号関連に基づき、1 文献ごとに「がんその他の重大な疾病、障害若しくは死亡が発生するおそれがあること」が示されているかの観点で研究報告の要否が判断された。なお、当局報告対象外の研究報告については、アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018 における「タクロリムス軟膏の使用は皮膚がんやリンパ腫の発症リスクを高めるとはいえない」との記載で引用されている文献、Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children (2018) における本剤の発がんリスクに係る「臨床及び非臨床データから発がんリスクを示す情報はなく、科学的エビデンスはない」との記載で引用されている文献等が提出された。

⑤ 海外添付文書の記載状況について（詳細は別添参照）

JOELLE 試験及び APPLES 試験の結果を踏まえて、EU 及び英国の添付文書の発がんリスクに関する内容が改訂されているが、米国及びカナダの添付文書について、令和 3 年 4 月時点で JOELLE 試験及び APPLES 試験の結果を踏まえた改訂は確認されていない。

● EU 及び英国

JOELLE 試験及び APPLES 試験の結果を踏まえた添付文書改訂後の記載内容及び主な変更点は以下のとおりである。

発がんリスクに関する記載内容：

- ・ プロトピック軟膏は、悪性又は前がん性の可能性のある皮膚病変に使用してはならない。プロトピック軟膏にはカルシニューリン阻害薬であるタクロリムスが含まれている。移植患者では、カルシニューリン阻害薬の全身投与による長期的かつ強力な免疫抑制が、リンパ腫及び皮膚がんの発症率増加と関連していることが報告されている。プロトピック軟膏を塗布したアトピー性皮膚炎の患者でのタクロリムスの血中濃度は、タクロリムスを全身投与した時の血中濃度までに到達することは確認されておらず、局所での免疫抑制作用が発がんに及ぼす役割は不明である。
- ・ 長期間観察の研究及び使用実績から、プロトピック軟膏と悪性腫瘍発生との関連性は検出されていないが、確定的な結論をくだせる状況までには至っていない。プロトピック軟膏の使用に当たっては、必要最小限の期間、最小力価での塗布頻度を医師の臨床状態の評価により決定することが推奨される。
- ・ マウス（18 カ月）及びラット（24 カ月）のがん原性試験では、タクロリムスの発がん性は認められなかった。0.1%軟膏を用いたマウス 24 カ月皮膚がん原性試験では、皮膚腫瘍は認められなかったが、全身曝露の増加に伴い、リンパ腫の発現率増加が認められた。
- ・ 光がん原性試験では、タクロリムス軟膏を塗布されたアルビノ無毛マウスにおいて、皮膚腫瘍（扁平上皮癌）発生までの期間が統計学的に有意に短縮し、かつ腫瘍数の増加が認められた。この所見は 0.3%及び 1%のいずれの濃度でも認められた。当該所見のヒトへの外挿性は現時点では不明である。タクロリムスのこの効果が、全身性又は局所性の免疫抑制作用によるものか否かは不明である。タクロリムス軟膏の長期使用に伴う局所的免疫抑制の影響は不明であるため、ヒトに対するリスクは完全には否定できない。

主な変更点：

- ・ 「4.4 Special warnings and precautions for use」の項について、「長期的（数年に亘る）な局所免疫抑制の可能性（感染症又は皮膚悪性腫瘍を引き起こす可能性）は不明である」及び「皮膚悪性腫瘍（皮膚 T 細胞性リンパ腫等）、その他のリンパ腫、皮膚がんを含む悪性腫瘍の症例がタクロリムス軟膏使用患者で報告されている」の記載が削除され、「長期間観察の研究及び使用実績から、プロトピック軟膏と悪性腫瘍発生との関連性は認められなかったが、確定的な結論をくだせる状況までには至っていない。タクロリムス軟膏の使用に当たっては、必要最小限の期間、最少力価での塗布頻度を医師の臨床状態の評価により決定する

ことが推奨される。」の記載が追加された。

- ・ 「4.8 Undesirable effects」の項について、「皮膚悪性腫瘍（皮膚 T 細胞性リンパ腫等）、その他のリンパ腫、皮膚がんを含む悪性腫瘍症例がタクロリムス軟膏使用患者で報告されている。」の記載が削除された。
- ・ 「5.2 Pharmacokinetic properties」の項の Absorption に「経口タクロリムス製剤の全身免疫抑制作用を期待した目標トラフ濃度は、移植患者で 5~20 ng / mL である。」の記載が追加された。
- ・ 「5.3 Preclinical safety data」の項の光がん原性試験結果について、「この所見は 0.3%及び 1%の濃度で認められた。当該所見のヒトへの外挿性は現時点では不明である。」の記載が追加された。

● 米国

- ・ 局所カルシニューリン阻害薬の長期投与時の安全性は確立されていない。因果関係は不明であるが、プロトピック軟膏を含む局所カルシニューリン阻害薬製剤の治療歴を有する患者において、皮膚悪性腫瘍及びリンパ腫の発生が稀に報告されている。したがって、プロトピック軟膏を含む局所カルシニューリン阻害薬製剤の長期的、継続的な使用は回避し、アトピー性皮膚炎の病変領域のみに使用を限定すること。なお、いずれの濃度のプロトピック軟膏も 2 歳未満の患児に対しては未承認であり、プロトピック軟膏の 0.03%製剤のみが 2~15 歳の患児に対して承認されている。
- ・ 動物実験及び移植患者において、カルシニューリン阻害薬の長期全身曝露は、感染症、リンパ腫及び皮膚がんのリスク増大を伴う。これらのリスクは、免疫抑制の強度と曝露期間に関連する。これらの情報及び作用機序に基づくと、プロトピック軟膏を含む外用カルシニューリン阻害薬含有製剤の使用には潜在的リスクが懸念される。したがって、免疫不全患者にプロトピック軟膏は使用すべきではない。アトピー性皮膚炎の症状が 6 週間以内に改善しない場合には、再度受診し、その診断を確認すること。プロトピック軟膏について、断続的に 1 年以上使用した場合の安全性は確立されていない。
- ・ プロトピック軟膏の皮膚の前がん状態及び皮膚がんの部位への使用は回避すること。皮膚 T 細胞性リンパ腫 (CTCL) 等の皮膚がんは、アトピー性皮膚炎の所見に類似している可能性がある。
- ・ 104 週間のマウス皮膚がん原性試験において、飼育環境光下でのタクロリムス軟膏 0.03~3%の塗布では、皮膚腫瘍の発生は実施施設の背景値範囲であり、タクロリムスの局所投与と皮膚腫瘍の発生に関連性は認められなかった。しかしながら、高濃度群の雄 (25/50 匹) 及び雌 (27/50 匹) で多形性リンパ腫、また高濃度群の雌 (13/50 匹) で未分化リンパ腫がそれぞれ発現し、いずれの発現率も基材群に対して統計学的に有意であった。リンパ腫は 0.1%タクロリムス軟膏塗布において認められた。0.03%タクロリムス軟膏では塗布に関連する腫瘍は認められなかった。
- ・ 52 週間の光がん原性試験において、紫外線曝露下でタクロリムス軟膏の 0.1%以上の塗布 (40 週間の連続塗布後に 12 週間の後観察) により、無毛マウスで

は皮膚腫瘍発生までの期間（中央値）が短縮した。

- カナダ

- ・ 局所カルシニューリン阻害薬製剤の長期投与時の安全性は確立されていない。因果関係は不明であるが、プロトピック軟膏 0.1%及び 0.03%を含む局所カルシニューリン阻害薬製剤が使用された患者において、皮膚悪性腫瘍及びリンパ腫の発生が稀に報告されている。したがって、プロトピック軟膏 0.1%及び 0.03%を含む局所カルシニューリン阻害薬製剤の長期的、継続的な使用を回避し、アトピー性皮膚炎の病変領域のみに使用を限定すること。
- ・ カルシニューリン阻害薬の長期全身曝露は、感染症、リンパ腫及び皮膚がんのリスク増大を伴う。これらのリスクは、免疫抑制の強度及び曝露期間と関連する。したがって、プロトピックは免疫不全を伴う成人及び小児には使用しないこと。因果関係は不明であるが、プロトピックを含む外用カルシニューリン阻害薬製剤を塗布した患者で皮膚がん及びリンパ腫の症例が報告されている。プロトピックの皮膚の前がん状態及び皮膚がんの部位への使用は避けること。皮膚 T 細胞性リンパ腫 (CTCL) 等の皮膚がんは、アトピー性皮膚炎の所見に類似している可能性がある。
- ・ がん原性及び変異原性について、動物実験及び移植患者へのカルシニューリン阻害薬の全身投与での長期使用による持続的な免疫抑制は、リンパ腫及び皮膚がんの発症リスク増大を伴う。因果関係は不明であるが、皮膚がん及びリンパ腫の症例は、市販後にプロトピックを含む外用カルシニューリン阻害薬製剤で治療された患者でも報告されている。
- ・ 皮膚について、紫外線による発がん性の発現促進は、必ずしも光毒性の機序に基づくものではない。ヒトでは光毒性が検出されていないものの、プロトピックは動物の光がん原性試験で皮膚腫瘍発生までの期間を短縮した（がん原性及び変異原性参照）。したがって、患者に太陽光線（人工紫外線光線を含む）の曝露を最小限にする又はこれを回避することを推奨する。

⑥ ガイドラインの記載状況

- アトピー性皮膚炎治療ガイドライン（日本皮膚科学会）

タクロリムス軟膏は、副腎皮質ステロイドとは異なる機序で炎症を抑制し、副作用の懸念等からステロイド外用薬では治療が困難なアトピー性皮膚炎の皮疹に対しても高い有効性が期待できる。2009年版以降では、タクロリムス軟膏はステロイドと同様に「アトピー性皮膚炎の炎症を十分に鎮静するための薬剤で、有効性と安全性が科学的に十分に検討されている薬剤」に位置付けられており、「ステロイド外用薬とタクロリムス軟膏をいかに選択し組み合わせるかが治療の基本である」とされている。また、2016年版では初めて「タクロリムス軟膏の使用は皮膚がんやリンパ腫の発症リスクを高めるとはいえない」との結論が示され、併せて「ただし、タクロリムス軟膏使用量や使用期間と悪性腫瘍の発生との関係の解明には今後更なるサンプルサイズの拡大や長期的観察による大規模な解析が必要であることから、外用量の制限を遵守することが重要である」との見解が示されている。

- アトピー性皮膚炎のガイドライン(American Academy of Dermatology; 米国皮膚科学会)

タクロリムス軟膏を含む外用カルシニューリン阻害剤について、以下のとおり記載されている（2014年版）。

- ・ 成人及び小児のアトピー性皮膚炎患者の急性期及び慢性期の治療並びに維持療法に有効であり推奨される。ステロイドへの不信感がある場合、敏感な部位（顔面、肛門、皮膚のしわ等）、ステロイド誘発性の萎縮部位、ステロイド外用剤の長期連続使用時に特に有用である。
 - ・ アトピー性皮膚炎の治療において、steroid-sparing agent（ステロイドを減量させる薬剤）として、積極的に患部に使用することが推奨されている。
 - ・ アトピー性皮膚炎の治療において、外用カルシニューリン阻害剤と局所ステロイドの併用が推奨されることがある。
 - ・ 外用カルシニューリン阻害剤としてタクロリムス軟膏の発がんリスクについて、本剤は良好な安全性プロファイルを有するが、継続的な評価が必要である。
- EADV（European Academy of Dermatology and Venerology; 欧州皮膚科学会）、ETFAD（European Task Force on Atopic Dermatitis; アトピー性皮膚炎欧州タスクフォース）、EDF（European Dermatology Forum; 欧州皮膚科フォーラム）等が合同で作成したガイドライン

タクロリムス軟膏を含む外用カルシニューリン阻害剤について、以下のとおり記載されている（2012年版）。

- ・ アトピー性皮膚炎に使用される重要な抗炎症薬である。
- ・ 短期及び長期の治療について、基剤と比較して有意な効果が示されている。
- ・ 特に、敏感な部位（顔、陰茎部、肛門）に適応される。
- ・ カルシニューリン阻害剤としてタクロリムス軟膏の発がんリスクについて、臨床及び非臨床データから発がんリスクを示す情報はなく、科学的エビデンスはない。

なお、タクロリムス軟膏の発がんリスクについて、ETFAD/EADVによる平成27年のposition paperでも同様に評価されており、その後ガイドラインは平成30年に改訂されているが、発がんリスクに関する見解に変更はない。

7.2. 専門協議前における機構の評価

本剤の長期使用に関する特定使用成績調査 I、特定使用成績調査 III 及び製造販売後調査 IV において、発がん症例が認められていないものの、現時点における以下の状況等を踏まえると、本剤の添付文書の警告欄に記載されている発がんリスクに関する注意喚起を削除する等の変更に至るまでの新たなエビデンスは蓄積されていないと考える。添付文書の改訂要否については、専門協議を踏まえて最終的に判断する必要があると考える。

- ・ タクロリムス軟膏のマウス塗布がん原性試験において悪性リンパ腫の増加が認められており、本剤の免疫抑制作用の関与も否定できないことから、当該試験成績を添付文書において適切に情報提供する必要があると考えること。
- ・ 本剤の再審査期間中に、因果関係は不明であるが小児でリンパ腫 2 例、B 細胞性リンパ腫 1 例が自発報告されており、本剤の免疫抑制作用も踏まえると潜在的なリスクであり、添付文書において引き続き注意喚起する必要があると考えること。

7.3. 専門協議における専門委員の意見について

専門協議における専門委員の意見は以下のとおりであった。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

- ・ 本剤の添付文書の警告欄に患者又は代諾者への発がんリスクに関する説明義務があることにより、医療現場において本剤の処方躊躇する原因となっている可能性がある。重症アトピー性皮膚炎に対する本剤の有効性は認められており、患者の治療機会が損なわれている可能性があることを危惧する。製造販売後に国内で実施された10年間の特定使用成績調査I(長期使用に関する調査)、特定使用成績調査III(治験追跡調査)及び特定使用成績調査IV(小児科追跡調査)における計12,000人年を超える長期観察の結果、皮膚がん等の悪性腫瘍の発現がなかったことは重く受け止めるべきである。さらに、海外で実施されたAPPLES試験でも発がんリスクの上昇は認められていない。一方、JOELLE試験では発がんリスクの上昇が認められたものの、その絶対値は低く、アトピー性皮膚炎の重症度を考慮すると、個別の患者に対するリスクは高くないと公表論文で結論付けられている。
- ・ 本剤の発がんリスクが理論的に存在し、発がん性がないとは断言できないとの機構の見解は理解でき、患者又は代諾者への説明は必要であるものの、本剤の製造販売後のエビデンスを考慮し、警告欄に設定する必要性は乏しいと考える。また、ヒトでの長期観察の結果が得られた状況において、動物実験の成績について患者又は代諾者への説明を必須とする必要性は低いと考える。したがって、添付文書の修正案としては、患者又は代諾者への説明義務について、警告欄から「重要な基本的注意」の項に移し、患者又は代諾者への説明内容について、動物実験の成績は削除した上で、発がんのリスクは否定できないこと、ただし、国内の10年間の追跡調査では発がん症例がなく、APPLES試験及びJOELLE試験の結果からも発がんリスクは低い旨の情報も含めることで良いと考える。
- ・ マウスで認められた悪性リンパ腫の増加について、ヒトに外挿できるとは限らないことは周知の事実であり、マウスで起こることがヒトで起こらない、またその逆にマウスで起こらないことがヒトで起こる。再審査期間中に小児でリンパ腫が3例報告されていることについては、タクロリムス軟膏を使用していない場合でも一定の割合でリンパ腫は生じることから、タクロリムス軟膏の使用によりリンパ腫が生じやすいとは考えにくい。また、タクロリムス軟膏と発がんリスクとの関連は示唆されていないとする報告として、10年間の使用成績調査及びAPPLES試験の成績があるが、APPLES試験は前向き試験であり症例数も十分であることから信頼性が高いと考える。リンパ腫の副作用の説明義務によって、処方医師が処方を回避することや、患者に過剰な心配を与えて、適切に使用してもらえないことがこれまでに生じてきたことを鑑みると、リンパ腫に対する注意喚起は継続するものの、説明義務については削除でよいと考える。

7.4. 専門協議を踏まえた機構の評価

機構は、悪性腫瘍が本剤の潜在的リスクであることは変わらないものの、以下の理由等から本剤の発がんリスクについて、警告欄で注意喚起を継続する必要性は低いとする申請者見解も理解できるものとする。

- ・ 国内で実施された10年間の複数の製造販売後調査において悪性腫瘍は認められなかった

こと。

- APPLIS 試験においてタクロリムス軟膏の使用による発がんリスクの上昇は認められなかったこと。
- 専門協議において、製造販売後調査の結果、海外の公表論文等を踏まえると、本剤の発がんリスクについて、警告欄で注意喚起を継続する必要性は乏しいとの意見が出されたこと。

一方、患者又は代諾者への発がんリスクに関する説明義務について、患者等への説明を不要とするのではなく、製造販売後に得られた情報も含めて患者等に説明することが重要と考えることから、説明義務の記載を残すことが妥当と考える。ただし、非臨床試験成績については、専門委員より解釈の問題があることが指摘されていること、ヒトでの長期観察の結果が得られた状況において、ヒトのデータと同様に患者への説明を必須とする必要性は低いと考えることから、「その他の注意」において情報提供することが適切と考える。

以上を踏まえ、機構は、以下のとおり、添付文書を改訂することが適切と判断した。

なお、プロトピック軟膏 0.1%においても本剤と同様に添付文書の警告欄で発がんリスクについて注意喚起されている。当該注意喚起は本剤の製造販売承認申請時の審査結果を踏まえて追記されたものであり、本剤の再審査結果を踏まえて、プロトピック軟膏 0.1%の添付文書を本剤と同様に改訂することが適切と考える。

<添付文書の改訂案>

現行	改訂案
1. 警告 1.2 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、本剤使用例において関連性は明らかではないが、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。	1. 警告 削除
8. 重要な基本的注意 現行なし	8. 重要な基本的注意 8.2 本剤の免疫抑制作用により潜在的な発がんリスクがある。長期の国内製造販売後調査において、悪性リンパ腫、皮膚がん等の悪性腫瘍の報告はなく、長期の海外疫学研究においても、本剤の使用による発がんリスクの上昇は認められなかった。一方、本剤使用例において関連性は明らかではないが、悪性リンパ腫、皮膚がんの発現が報告されている。本剤の使用にあたっては、これらの情報を患者又は家族に対して説明し、理解したことを確認した上で使用すること。 [15.1、17.2.1 参照]

<p>8.4 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。</p>	<p>削除</p>
<p>15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 現行なし</p>	<p>15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 長期的な発がんリスクを評価するために、海外で小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした疫学研究（10年間の前向きコホート研究）が実施された。延べ観察期間44,629人・年において悪性腫瘍が6例に報告され、年齢及び性別の合致する集団における予測発生率5.95例に対する標準化罹患比は1.01（95%信頼区間0.37 - 2.20）であった。 [8.2参照]</p>
<p>15.2 非臨床試験に基づく情報 （中略） 15.2.2 マウス塗布がん原性試験で高い血中濃度の持続に基づいたリンパ腫の増加が認められた。</p>	<p>15.2 非臨床試験に基づく情報 変更なし</p>
<p>17. 臨床成績 17.2 製造販売後調査等 現行なし</p>	<p>17. 臨床成績 17.2 製造販売後調査等 17.2.1 国内製造販売後長期観察調査 長期使用例における悪性腫瘍の発現状況を検討するために、小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした3つの長期観察調査（長期特別調査、治験症例の追跡調査及び小児科追跡調査；観察期間 10年間）を実施した結果、対象症例 2,337 例、延べ観察期間 12,060 人・年において、悪性腫瘍の報告はなかった。 [8.2 参照]</p>

8. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果を踏まえ、上記のとおり添付文書を改訂することが適切と判断した。

また、承認条件については、長期使用に係る特定使用成績調査において有害事象の発現状況等が適切に検討され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

海外添付文書の記載状況（発がんリスクに関する記載内容）

<p>欧州添付文書（2020年9月版）</p>	<p>4.4 Special warnings and precautions for use （中略） Protopic ointment should not be applied to lesions that are considered to be potentially malignant or pre-malignant. （中略） Protopic contains the active substance tacrolimus, a calcineurin inhibitor. In transplant patients, prolonged systemic exposure to intense immunosuppression following systemic administration of calcineurin inhibitors has been associated with an increased risk of developing lymphomas and skin malignancies. Patients with atopic dermatitis treated with Protopic have not been found to have significant systemic tacrolimus levels and the role of local immunosuppression is unknown. Based on the results of long-term studies and experience, a link between Protopic ointment treatment and development of malignancies has not been confirmed, but definitive conclusions cannot be drawn. It is recommended to use tacrolimus ointment at the lowest strength and the lowest frequency for the shortest duration necessary as determined by the physician's evaluation of the clinical condition (see section 4.2). （中略）</p> <p>5.2 Pharmacokinetic properties Clinical data have shown that tacrolimus concentrations in systemic circulation after topical administration are low and, when measurable, transient. Absorption Data from healthy human subjects indicate that there is little or no systemic exposure to tacrolimus following single or repeated topical application of tacrolimus ointment. Target trough concentrations for systemic immunosuppression for oral tacrolimus are 5-20 ng/mL in transplant patients. Most atopic dermatitis patients (adults and children) treated with single or repeated application of tacrolimus ointment (0.03-0.1%), and infants from age of 5 months treated with tacrolimus ointment (0.03%) had blood concentrations < 1.0 ng/mL.</p> <p>5.3 Preclinical safety data</p>
-------------------------	--

	<p>(中略)</p> <p><u>Carcinogenicity</u></p> <p>Systemic carcinogenicity studies in mice (18 months) and rats (24 months) revealed no carcinogenic potential of tacrolimus.</p> <p>In a 24-month dermal carcinogenicity study performed in mice with 0.1% ointment, no skin tumours were observed. In the same study an increased incidence of lymphoma was detected in association with high systemic exposure.</p> <p>In a photocarcinogenicity study, albino hairless mice were chronically treated with tacrolimus ointment and UV radiation. Animals treated with tacrolimus ointment showed a statistically significant reduction in time to skin tumour (squamous cell carcinoma) development and an increase in the number of tumours. This effect occurred at the higher concentrations of 0.3% and 1%. The relevance to humans is currently unknown. It is unclear whether the effect of tacrolimus is due to systemic immunosuppression or a local effect. The risk for humans cannot be completely ruled out as the potential for local immunosuppression with the long-term use of tacrolimus ointment is unknown.</p>
<p>英国添付文書 (2020 年 9 月版)</p>	<p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p>(中略)</p> <p>Protopic ointment should not be applied to lesions that are considered to be potentially malignant or pre-malignant.</p> <p>(中略)</p> <p>Protopic contains the active substance tacrolimus, a calcineurin inhibitor. In transplant patients, prolonged systemic exposure to intense immunosuppression following systemic administration of calcineurin inhibitors has been associated with an increased risk of developing lymphomas and skin malignancies.</p> <p>Patients with atopic dermatitis treated with Protopic have not been found to have significant systemic tacrolimus levels and the role of local immunosuppression is unknown.</p> <p>Based on the results of long-term studies and experience a link between Protopic ointment treatment and development of malignancies has not been confirmed, but definitive conclusions cannot be drawn. It is recommended to use tacrolimus</p>

ointment at the lowest strength and the lowest frequency for the shortest duration necessary as determined by the physician's evaluation of the clinical condition (see section 4.2).

(中略)

5.2 Pharmacokinetic properties

Clinical data have shown that tacrolimus concentrations in systemic circulation after topical administration are low and, when measurable, transient. Absorption Data from healthy human subjects indicate that there is little or no systemic exposure to tacrolimus following single or repeated topical application of tacrolimus ointment. Target trough concentrations for systemic immunosuppression for oral tacrolimus are 5-20 ng/mL in transplant patients. Most atopic dermatitis patients (adults and children) treated with single or repeated application of tacrolimus ointment (0.03-0.1%), and infants from age of 5 months treated with tacrolimus ointment (0.03%) had blood concentrations < 1.0 ng/mL. When observed, blood concentrations exceeding 1.0 ng/mL were transient. Systemic exposure increases with increasing treatment areas. However, both the extent and the rate of topical absorption of tacrolimus decrease as the skin heals. In both adults and children with an average of 50% body surface area treated, systemic exposure (i.e. AUC) of tacrolimus from Protopic ointment is approximately 30-fold less than that seen with oral immunosuppressive doses in kidney and liver transplant patients. The lowest tacrolimus blood concentration at which systemic effects can be observed is not known. There was no evidence of systemic accumulation of tacrolimus in patients (adults and children) treated for prolonged periods (up to one year) with tacrolimus ointment.

(中略)

5.3 Preclinical safety data

(中略)

Carcinogenicity

Systemic carcinogenicity studies in mice (18 months) and rats (24 months) revealed no carcinogenic potential of tacrolimus.

	<p>In a 24-month dermal carcinogenicity study performed in mice with 0.1% ointment, no skin tumours were observed. In the same study an increased incidence of lymphoma was detected in association with high systemic exposure.</p> <p>In a photocarcinogenicity study, albino hairless mice were chronically treated with tacrolimus ointment and UV radiation. Animals treated with tacrolimus ointment showed a statistically significant reduction in time to skin tumour (squamous cell carcinoma) development and an increase in the number of tumours. It is unclear whether the effect of tacrolimus is due to systemic immunosuppression or a local effect. The risk for humans cannot be completely ruled out as the potential for local immunosuppression with the long-term use of tacrolimus ointment is unknown.</p>
<p>米国添付文書（2011年11月版）</p>	<p>WARNINGS</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;">WARNING</p> <p>Long-term Safety of Topical Calcineurin Inhibitors Has Not Been Established</p> <p>Although a causal relationship has not been established, rare cases of malignancy (e.g., skin and lymphoma) have been reported in patients treated with topical calcineurin inhibitors, including PROTOPIC Ointment.</p> <p>Therefore:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Continuous long-term use of topical calcineurin inhibitors, including PROTOPIC Ointment, in any age group should be avoided, and application limited to areas of involvement with atopic dermatitis. • PROTOPIC Ointment is not indicated for use in children less than 2 years of age. Only 0.03% PROTOPIC Ointment is indicated for use in children 2-15 years of age. </div> <p>Prolonged systemic use of calcineurin inhibitors for sustained immunosuppression in animal studies and transplant patients following systemic administration has been associated with an increased risk of infections, lymphomas, and skin malignancies. These risks are associated with the intensity and duration of immunosuppression.</p> <p>Based on the information above and the mechanism of action, there is a concern about potential risk with the use of topical calcineurin inhibitors, including PROTOPIC Ointment. While a causal relationship has not been established, rare cases of skin malignancy and lymphoma have been reported in patients treated with topical calcineurin inhibitors,</p>

including PROTOPIC Ointment. Therefore:

- PROTOPIC Ointment should not be used in immunocompromised adults and children.
- If signs and symptoms of atopic dermatitis do not improve within 6 weeks, patients should be re-examined by their healthcare provider and their diagnosis be confirmed (see PRECAUTIONS: General).
- The safety of PROTOPIC Ointment has not been established beyond one year of non-continuous use.

(See **CLINICAL PHARMACOLOGY**, boxed **WARNING**, **INDICATIONS AND USAGE**, and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

PRECAUTIONS

General

The use of PROTOPIC Ointment should be avoided on pre-malignant and malignant skin conditions. Some malignant skin conditions, such as cutaneous T-cell lymphoma (CTCL), may mimic atopic dermatitis.

(中略)

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

(中略)

Oral (feed) carcinogenicity studies have been carried out with systemically administered tacrolimus in male and female rats and mice. In the 80-week mouse study and in the 104-week rat study no relationship of tumor incidence to tacrolimus dosage was found at daily doses up to 3 mg/kg [9X the Maximum Recommended Human Dose (MRHD) based on AUC comparisons] and 5 mg/kg (3X the MRHD based on AUC comparisons), respectively.

A 104-week dermal carcinogenicity study was performed in mice with tacrolimus ointment (0.03% - 3%), equivalent to tacrolimus doses of 1.1-118 mg/kg/day or 3.3-354 mg/m²/day. In the study, the incidence of skin tumors was minimal and the topical application of tacrolimus was not associated with skin tumor formation under ambient room lighting. However, a statistically significant elevation in the incidence of pleomorphic lymphoma in high dose male (25/50) and

	<p>female animals (27/50) and in the incidence of undifferentiated lymphoma in high dose female animals (13/50) was noted in the mouse dermal carcinogenicity study. Lymphomas were noted in the mouse dermal carcinogenicity study at a daily dose of 3.5 mg/kg (0.1% tacrolimus ointment) (26X MRHD based on AUC comparisons). No drug-related tumors were noted in the mouse dermal carcinogenicity study at a daily dose of 1.1 mg/kg (0.03% tacrolimus ointment) (10X MRHD based on AUC comparisons).</p> <p>In a 52-week photocarcinogenicity study, the median time to onset of skin tumor formation was decreased in hairless mice following chronic topical dosing with concurrent exposure to UV radiation (40 weeks of treatment followed by 12 weeks of observation) with tacrolimus ointment at $\geq 0.1\%$ tacrolimus.</p> <p>(中略)</p> <p>Post-Marketing Events</p> <p>The following adverse reactions have been identified during postapproval use of PROTOPIC Ointment. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.</p> <p>(中略)</p> <p>Neoplasms</p> <p>Lymphomas, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, malignant melanoma</p>
カナダ添付文書 (2020 年 7 月版)	<p>3 SERIOUS WARNINGS AND PRECAUTIONS BOX</p> <p>Long-term safety of topical calcineurin inhibitors has not been established. Although a causal relationship has not been established, rare cases of skin malignancy and lymphoma have been reported in patients treated with topical calcineurin inhibitors, including Protopic ointment 0.1% and 0.03%.</p> <p>Therefore:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Continuous long-term use of topical calcineurin inhibitors including Protopic ointment 0.1% and 0.03%

	<p>should be avoided, and application limited to areas of involvement with atopic dermatitis.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protopic ointment is not indicated in children less than 2 years of age. Only 0.03% Protopic ointment is indicated for use in children 2-15 years of age. <p>(中略)</p> <p>7 WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>(中略)</p> <p>General</p> <p>Prolonged systemic exposure to calcineurin inhibitors has been associated with an increased risk of infections, lymphomas and skin malignancies. These risks are associated with the intensity and duration of immunosuppression. Therefore, Protopic should not be used in immunocompromised adults and children.</p> <p>While a causal relationship has not been established, cases of skin malignancy and lymphoma have been reported in patients treated with topical calcineurin inhibitors, including Protopic. The use of Protopic should be avoided on pre-malignant and malignant skin conditions. Some malignant skin conditions, such as cutaneous T-cell lymphoma (CTCL), may mimic atopic dermatitis.</p> <p>(中略)</p> <p>Carcinogenesis and Mutagenesis</p> <p>Prolonged use of calcineurin inhibitors for sustained immunosuppression in animal studies and systemic administration in transplant patients has been associated with an increased risk of lymphomas and skin malignancies. Although a causal relationship has not been established, cases of skin malignancy and lymphoma have been reported in patients treated with topical calcineurin inhibitors, including Protopic, during post-marketing surveillance (see Post-Market Adverse Drug Reactions and PART II, Toxicology).</p> <p>(中略)</p>
--	--

	<p>Skin</p> <p>(中略)</p> <p>The enhancement of ultraviolet carcinogenicity is not necessarily dependent on phototoxic mechanisms. Despite the absence of observed phototoxicity in humans, Protopic shortened the time to skin tumour formation in an animal photocarcinogenicity study (see Carcinogenesis, and Mutagenesis. Therefore, it is prudent for patients to minimize or avoid natural or artificial sunlight exposure.</p> <p>(中略)</p> <p>8.4 Post-Market Adverse Reactions</p> <p>The following adverse reactions have been reported from post-marketing surveillance for Protopic ointment 0.1% and 0.03%. Since these events are reported voluntarily from a population of uncertain size it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.</p> <p>(中略)</p> <p>Neoplasms: lymphomas, skin neoplasms (basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma)</p> <p>(中略)</p> <p>16 NON-CLINICAL TOXICOLOGY</p> <p>(中略)</p> <p><u>Photocarcinogenicity/Carcinogenicity</u></p> <p>Two photocarcinogenicity/carcinogenicity studies were performed. In a 2-year dermal carcinogenicity study in B6C3F1 mice, no important macroscopic or microscopic changes occurred at the site of tacrolimus ointment application (0.03% - 3%). Only five animals had skin tumors as follows: one male, vehicle control; two females, 0.03%; one male and one female 0.1%. Lymphoma was observed in this study. In all treatment groups, the incidence of lymphoma was higher in females than in males. The incidence of lymphoma for males and females was within published ranges for control mice of this strain for the vehicle and 0.03% tacrolimus ointment groups. In the 0.1% tacrolimus ointment group, the incidence</p>
--	---

of lymphoma was significantly increased compared with study controls for males (Peto analysis, $p < 0.001$) and numerically higher for females. The lymphoma result is likely related to high systemic exposure resulting from a high cutaneous absorption. Rodents are known to have a much more permeable skin than man and other animal species and these animals were also shaved which damages the skin barrier (stratum corneum). High systemic exposure in the higher concentration tacrolimus ointment groups is supported by the dose-related mortality with classic signs of systemic toxicity (decreased body weight, decreased food consumption, tremors, etc.) and pharmacokinetic parameters (e.g., AUC,) evaluated in parallel toxicokinetic groups.

In a 52-week photocarcinogenicity study, albino hairless Crl:SKH1-hrBR mice (36/sex/group) were treated with tacrolimus ointment (0.03%, 0.1%, 0.3%, and 1%) or vehicle ointment and exposed to simulated solar ultraviolet radiation (low and high UVR) in a model designed to produce skin tumors in all animals. When the combined male and female tumor data were evaluated, the indication was that the 1.0% concentration enhanced the development of UVR-induced skin tumors as compared with vehicle-treated mice; however, enhancement was not evident at the 0.03%, 0.1% (the clinically relevant concentrations) or the 0.3% concentrations.

When tumor data were evaluated based on sex, administration of the 0.03% concentration had no influence on the development of UVR-induced skin tumors in either male or female mice, as compared with vehicle-treated mice. In male mice, administration of the 0.1%, 0.3%, and 1.0% concentrations shortened the time to skin tumor production as compared to vehicle-treated males. The relevance of these findings to humans is not known; however, potential similarities exist between human and animal mechanisms of photocarcinogenicity. Therefore, even though the biologic significance of these results to humans is not clear, patients will be advised to minimize or avoid exposure to natural or artificial sunlight.

(中略)

Carcinogenesis and Mutagenesis

(中略)

Carcinogenicity studies have been carried out with systemically administered tacrolimus in male and female rats and mice. In the 80-week mouse study and in the 104-week rat study no relationship of tumour incidence to tacrolimus dosage was found.

A 104-week dermal carcinogenicity study was performed in mice with tacrolimus ointment (0.03% - 3.0%), equivalent to tacrolimus doses of 1.1-118 mg/kg or 3.3-354 mg/m²/day. Mortality for animals dosed with 0.3, 1.0, and 3.0% tacrolimus ointment exceeded 60% prior to the end of 104 weeks of treatment. Consequently, only tissues from untreated and vehicle-treated animals and animals dosed at 0.03% and 0.1% tacrolimus ointment were evaluated microscopically. In the study, the incidence of skin tumor formation was minimal, similar to historic controls, and not associated with the topical application of tacrolimus ointment. However, in males and females treated with 0.1% ointment, the incidence of pleomorphic lymphoma in males (25/50) and females (27/50) and the incidence of undifferentiated lymphoma in females (13/50) was elevated. Peto mortality-prevalence test indicated that the increased incidence of lymphomas in males and females treated with 0.1% ointment was statistically significant. The daily dose (0.1%) at which the elevated incidence of lymphomas was observed, was equivalent to 3.5 mg/kg/day or 26X Maximum Recommended Human Dose based on AUC comparison. The daily dose (0.03%) at which the incidence of lymphomas was not elevated, was equivalent to 1.6 mg/kg or 10X Maximum Recommended Human Dose based on AUC comparison. In a 52-week photocarcinogenicity study, the median time to onset of tumor formation was decreased in hairless mice following chronic topical dosing with concurrent exposure to UV radiation (40 weeks of treatment followed by 12 weeks of observation) at a tacrolimus ointment concentration of $\geq 0.1\%$ (equivalent to tacrolimus doses of ≥ 1.9 mg/kg or ≥ 24.5 mg/m²). Even though the biological significance of this finding to humans is not clear, patients should minimize or avoid exposure to natural or artificial sunlight.