

タクロリムス水和物の「使用上の注意」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	タクロリムス水和物	プロトピック軟膏 0.03%小児用、同軟膏 0.1%（マルホ株式会社）
効能・効果	アトピー性皮膚炎	
改訂の概要	1. プロトピック軟膏 0.03%小児用の「2. 禁忌」の項の「低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児」について、「低出生体重児、新生児又は生後 6 カ月未満の乳児」に変更する。それに伴い、プロトピック軟膏 0.03%小児用及び同軟膏 0.1%の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の記載を整備する。 2. プロトピック軟膏 0.03%小児用の「7. 用法・用量に関連する注意」の項に、生後 6 カ月～2 歳未満（10 kg 未満）の小児に対する 1 回塗布量の上限の目安を追記する。 3. プロトピック軟膏 0.03%小児用の「16. 薬物動態」及び「17. 臨床成績」の項に、生後 6 カ月以上 2 歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした製造販売後臨床試験の成績を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	生後 6 カ月以上 2 歳未満のアトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験成績より、専門委員の意見も踏まえた検討の結果、改訂することが適切と判断した。	

本改訂相談に関する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 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

【新旧対照表】

プロトピック軟膏 0.03%小児用

下線は変更箇所

改訂前	改訂後																		
2. 禁忌 2.4 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児 [9.7 参照]	2. 禁忌 2.4 低出生体重児、新生児又は生後6カ月未満の乳児 [9.7 参照]																		
7. 用法・用量に関連する注意 7.1 1回あたりの最大塗布量については、次の表を目安にする。 <table border="1"> <tr> <th>年齢（体重）区分</th><th>1回塗布量の上限</th></tr> <tr> <td>2歳～5歳 (20kg 未満)</td><td>1g</td></tr> <tr> <td>6歳～12歳 (20kg 以上 50kg 未満)</td><td>2g～4g</td></tr> <tr> <td>13歳以上 (50kg 以上)</td><td>5g</td></tr> </table> 参考:臨床試験時の用量 [17.1.1 参照]	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	7. 用法・用量に関連する注意 7.1 1回あたりの最大塗布量については、次の表を目安にする。 <table border="1"> <tr> <th>年齢（体重）区分</th><th>1回塗布量の上限</th></tr> <tr> <td>6カ月～2歳未満 (10kg 未満)</td><td>0.5g</td></tr> <tr> <td>2歳～5歳 (10kg 以上 20kg 未満)</td><td>1g</td></tr> <tr> <td>6歳～12歳 (20kg 以上 50kg 未満)</td><td>2g～4g</td></tr> <tr> <td>13歳以上 (50kg 以上)</td><td>5g</td></tr> </table> 参考:臨床試験時の用量 [17.1.1、17.2.2 参照]	年齢（体重）区分	1回塗布量の上限	6カ月～2歳未満 (10kg 未満)	0.5g	2歳～5歳 (10kg 以上 20kg 未満)	1g	6歳～12歳 (20kg 以上 50kg 未満)	2g～4g	13歳以上 (50kg 以上)	5g
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																		
年齢（体重）区分	1回塗布量の上限																		
6カ月～2歳未満 (10kg 未満)	0.5g																		
2歳～5歳 (10kg 以上 20kg 未満)	1g																		
6歳～12歳 (20kg 以上 50kg 未満)	2g～4g																		
13歳以上 (50kg 以上)	5g																		
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.7 小児等 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児には使用しないこと。2歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない。[2.4 参照]	9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.7 小児等 低出生体重児、新生児又は生後6カ月未満の乳児には使用しないこと。生後6カ月未満の乳児等を対象とした臨床試験は実施していない。[2.4 参照]																		
16. 薬物動態 16.1 血中濃度	16. 薬物動態 16.1 血中濃度																		

16.1.1 小児アトピー性皮膚炎患者 39 例を～（以下略） 16.1.2 小児アトピー性皮膚炎患者 104 例に～（以下略） （新設）	16.1.1 <u>中等症～重症の 6 歳以上 12 歳以下の小児アトピー性皮膚炎患者 39 例を～（以下略）</u> 16.1.2 <u>中等症～重症の 2 歳以上の小児アトピー性皮膚炎患者 104 例に～（以下略）</u> 16.1.3 <u>軽症以上の生後 6 カ月以上 2 歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者 21 例を対象に、本剤を 1 日 1～2 回、1 回最大 0.5 g（試験中に 2 歳になった場合は 1.0 g）を 52 週間塗布したときの 1、4、28 週後又は 2、12、52 週後時点の血中濃度を測定したところ、いずれも定量下限（0.5ng/mL）未満であった⁷⁾。</u>
17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1 国内第Ⅲ相試験（比較試験） 小児アトピー性皮膚炎患者を対象に、～（略）～最終時^{注)}「著明改善」以上の改善率は 66.7%（48/72 例）であった。（以下略） <u>注) 治験薬塗布開始 3 週間までの最終</u> 17.1.2 国内第Ⅲ相試験（長期観察試験） 小児アトピー性皮膚炎患者を対象に、～（以下略） 17.2 製造販売後調査等	17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1 国内第Ⅲ相試験（比較試験） <u>中等症～重症^{注 1)}の 2 歳以上の小児アトピー性皮膚炎患者を対象に、～（略）～最終時^{注 2)}「著明改善」以上の改善率は 66.7%（48/72 例）であった。（以下略）</u> 17.1.2 国内第Ⅲ相試験（長期観察試験） <u>中等症～重症^{注 1)}の 2 歳以上の小児アトピー性皮膚炎患者を対象に、～（以下略）</u> <u>注 1) Rajka and Langeland の基準</u> <u>注 2) 治験薬塗布開始 3 週間までの最終</u> 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～（以下略） （新設）	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、<u>2歳以上の小児アトピー性皮膚炎患者</u>を対象とした～（以下略） <u>17.2.2 国内製造販売後臨床試験（jRCT2031230181）</u> <u>軽症以上^{注3)}の生後6カ月以上2歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者22例を対象に、本剤を1日1～2回、1回最大0.5g（試験中に2歳になった場合は1.0g）を52週間塗布した非盲検非対照試験⁷⁾を実施した。〔7.1参照〕</u> <u>投与4週後のEASI^{注4)}変化率の平均値（95%信頼区間）は-77.80%（-90.59%、-65.01%）、52週後は-82.25%（-92.56%、-71.93%）であった。</u> <u>副作用発現頻度は9.1%（2/22例）で、その内訳は、膿痂疹4.5%（1/22例）、適用部位刺激感4.5%（1/22例）であった。</u> <u>注3）選択基準：validated Investigator's Global Assessment（vIGA）スコアが2（軽症）以上かつEASIスコアが3.0以上で、本剤の1回塗布量の上限0.5gですべての皮疹に塗布可能な患者</u> <u>注4）EASI：Eczema Area and Severity Index</u>
23. 主要文献 （略） （追加） 7) Iwasaki K., et al. : 薬物動態 1999; 14（1）：1-10 [G3051011] （以下略）	23. 主要文献 （略） 7) <u>社内資料：製造販売後臨床試験（M115103-41）[XXXXXXXX-XXXX]</u> 8) <u>Iwasaki K., et al. : 薬物動態 1999; 14（1）：1-10 [11111112-5278]</u> （以下、番号が一つずつずれる。）

プロトピック軟膏 0.1%

改訂前	改訂後
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.7 小児等 9.7.1 <u>2歳未満の幼児等</u> 使用しないこと。低出生体重児、新生児、<u>乳児又は2歳未満の幼児</u>を対象とした臨床試験は実施していない。[2.4 参照] 9.7.2 <u>2歳以上</u>の小児等 より低濃度の 0.03%製剤を使用し、本剤は使用しないこと。血中濃度の上昇により副作用が発現する可能性がある。[2.4 参照]	9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.7 小児等 9.7.1 <u>生後 6 カ月未満の乳児等</u> 使用しないこと。低出生体重児、新生児<u>又は生後 6 カ月未満の乳児</u>を対象とした臨床試験は実施していない。[2.4 参照] 9.7.2 <u>生後 6 カ月以上</u>の小児等 より低濃度の 0.03%製剤を使用し、本剤は使用しないこと。血中濃度の上昇により副作用が発現する可能性がある。[2.4 参照]