

貯 法：室温保存
使用期限：2年(容器及び外箱に記載)
規制区分：劇薬、処方箋医薬品^(注)
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22400AMX00299
薬価収載	2012年 6 月
販売開始	2012年 6 月

アトピー性皮膚炎治療剤

タクロリムス軟膏0.1%「イワキ」

Tacrolimus

* 【警告】

- (1)本剤の使用は、アトピー性皮膚炎の治療法に精通している医師のもとで行うこと。
- (2)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ため、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。

【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」の項参照)
- (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)小児等(「小児等への使用」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(2)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)

【組成・性状】

販売名	タクロリムス軟膏0.1%「イワキ」
成分・含量 (1g中)	日本薬局方 タクロリムス水和物 1.02mg (タクロリムスとして1mg)
添 加 物	炭酸プロピレン、サラシミツロウ、流動パラフィン、パラフィン、白色ワセリン
性状・剤形	白色～微黄色の軟膏剤。においはないか、又はわずかに特異なおいがある。

【効能・効果】

アトピー性皮膚炎

〈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】

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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1)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。
- (2)症状改善により本剤塗布の必要がなくなった場合は、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。
- (3)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。
- (4)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)本剤の免疫抑制作用により潜在的な発がんリスクがある。0.03%製剤で実施された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がなく、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。
- (3)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(2)参照)
- (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、そう痒感等)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(2)参照

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

	頻度不明
適用部位の皮膚刺激感 ^{注1)}	熱感(灼熱感、ほてり感等)、疼痛(ヒリヒリ感、しみる等)、そう痒感
皮膚感染症 ^{注2)}	細菌性感染症(毛囊炎、伝染性膿痂疹等)、ウイルス性感染症(単純疱疹、カポジ水痘様発疹症等)、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、接触性皮膚炎、紅斑、酒さ様皮膚炎、適用部位浮腫
皮膚以外の症状 ^{注4)}	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) 刺激感に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. 高齢者への使用

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。

6. 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女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔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。¹⁾ヒト(経口投与)で胎盤を通過することが報告されている。²⁾〕

(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。

*7. 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おらず、2歳以上の小児等ではより低濃度の0.03%製剤でも有効性が認められているので、血中濃度上昇により副作用が発現する可能性を考慮し、小児等では本剤を使用しないこと。

8. 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。

*9. その他の注意

(1)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。³⁾

(2)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。

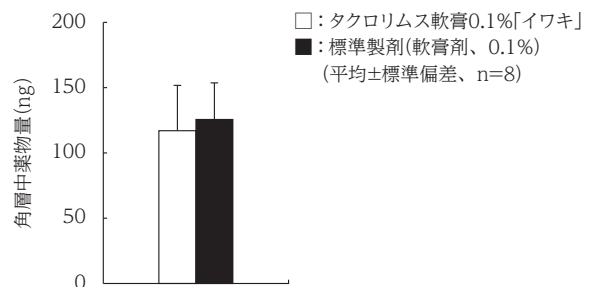
(3)マウス塗布がん原性試験で高い血中濃度の持続に基づいたリンパ腫の増加が認められた。

(4)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。

*【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験

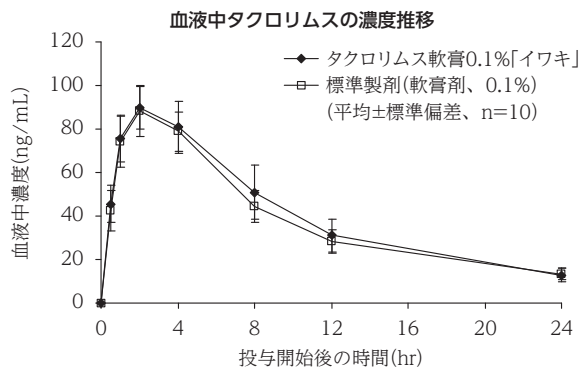
タクロリムス軟膏0.1%「イワキ」と標準製剤を健康な成人男性8例の背部皮膚に適用した時の皮膚薬物動態学的試験を実施し、両剤の生物学的同等性を検証した。予試験により決定された適用時間である4時間適用における角層中薬物量の平均値の差の90%信頼区間は $\log(0.85) \sim \log(0.98)$ であり、生物学的同等性の判定基準 $[\log(0.80) \sim \log(1.25)]$ を満たしており、タクロリムス軟膏0.1%「イワキ」と標準製剤の生物学的同等性が確認された。また、安全性に問題となる事例は認められなかった。



添加物変更後のタクロリムス軟膏0.1%「イワキ」は「局所皮膚適用製剤(半固形製剤及び貼付剤)の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン」(薬食審査発1101第1号、平成22年11月1日)に従い、放出試験及び動物の皮膚を用いた透過試験を実施し、添加物変更前のタクロリムス軟膏0.1%「イワキ」との生物学的同等性が確認された。⁴⁾

2. 暴露量試験

タクロリムス軟膏0.1%「イワキ」及び標準製剤をウサギ損傷皮膚に24時間経皮投与した時のAUCtはそれぞれ $986 \pm 178 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 及び $930 \pm 122 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ を示した。タクロリムス軟膏0.1%「イワキ」及び標準製剤のAUCtの平均値の差の90%信頼区間の上限は $\log(1.20)$ で、判定基準 $[\log(1.25)以下]$ を満たしており、タクロリムス軟膏0.1%「イワキ」の暴露量は標準製剤と比較して「同等以下」と判定された。⁵⁾



***【臨床成績】**

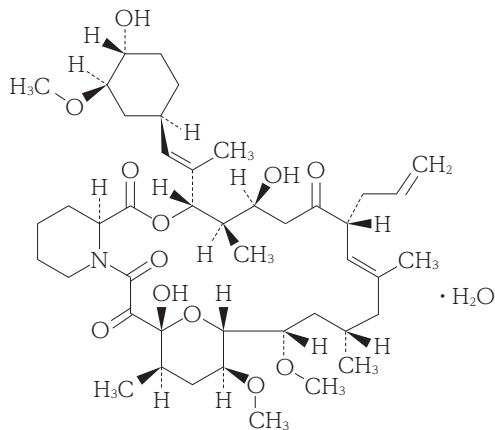
0.03%製剤で、長期使用例における悪性腫瘍の発現状況を検討するために、小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした3つの長期観察調査(長期特別調査、治験症例の追跡調査及び小児科追跡調査；観察期間10年間)を実施した結果、対象症例2,337例、延べ観察期間12,060人・年において、悪性腫瘍の報告はなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：タクロリムス水和物 (Tacrolimus Hydrate)
 化学名：(3*S*,4*R*,5*S*,8*R*,9*E*,12*S*,14*S*,15*R*,16*S*,18*R*,19*R*,26*aS*)-5,19-Dihydroxy-3-((1*E*)-2-[(1*R*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl)-14,16-dimethoxy-4,10,12,18-tetramethyl-8-(prop-2-en-1-yl)-15,19-epoxy-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-hexadecahydro-3*H*-pyrido[2,1-*c*][1,4]oxaazacyclotricosine-1,7,20,21(4*H*,23*H*)-tetrone monohydrate

分子式：C₄₄H₆₉NO₁₂・H₂O

構造式：



性状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。
 本品はメタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール(95)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

***【取扱い上の注意】**

安定性試験

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度60%、24ヵ月)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、タクロリムス軟膏0.1%「イワキ」は通常の市場流通下において24ヵ月間安定であることが確認された。⁶⁾

【包装】

タクロリムス軟膏0.1%「イワキ」
 チューブ：5g×10

***【主要文献及び文献請求先】**

〈主要文献〉

- 1) Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床26(3) : 969, 1992
- 2) Zheng, S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 76(6) : 988, 2013
- 3) Paller, A. S., et al. : J. Am. Acad. Dermatol. 2020 ; 83(2) : 375-381
- 4) 岩城製薬株式会社 社内資料(生物学的同等性試験)
- 5) 岩城製薬株式会社 社内資料(暴露量試験)
- 6) 岩城製薬株式会社 社内資料(安定性試験)

〈文献請求先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日本ジェネリック株式会社 お客様相談室
 〒100-6739 東京都千代田区丸の内一丁目9番1号
 TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172

販売元



日本ジェネリック株式会社
 東京都千代田区丸の内一丁目9番1号

製造販売元



岩城製薬株式会社
 東京都中央区日本橋本町4-8-2