

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

アトピー性皮膚炎治療剤

タクロリムス軟膏0.1%「NP」

TACROLIMUS OINTMENT

剤形	軟膏剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・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)
一般名	和名：タクロリムス水和物（JAN） 洋名：Tacrolimus Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2012年2月15日 薬価基準収載年月日：2012年6月22日 発売年月日：2012年6月22日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ニプロ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL:0120-226-898 FAX:06-6375-0177 医療関係者向けホームページ http://www.nipro.co.jp/

本 I F は 2018 年 7 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

I F利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）の位置付け並びにI F記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてI F記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてI F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I Fを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I Fは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I Fを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【I Fの様式】

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②I F記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[I Fの作成]

- ① I Fは原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ② I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI Fの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「I F記載要領2013」と略す）により作成されたI Fは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I Fの発行]

- ①「I F記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「I F記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはI Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のI Fについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I Fがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 3
7. CAS 登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法 4
4. 有効成分の定量法 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 5
2. 製剤の組成 5
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 5
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 5
5. 製剤の各種条件下における安定性 6
6. 溶解後の安定性 6
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 6
8. 溶出性 6
9. 生物学的試験法 6
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 6
11. 製剤中の有効成分の定量法 6
12. 力価 7
13. 混入する可能性のある夾雑物 7
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 7
15. 刺激性 7
16. その他 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 8
2. 用法及び用量 8
3. 臨床成績 8

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 10
2. 薬理作用 10

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 11
2. 薬物速度論的パラメータ 12
3. 吸収 13
4. 分布 13
5. 代謝 13
6. 排泄 13
7. トランスポーターに関する情報 14
8. 透析等による除去率 14

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 15
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 15
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 15
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 15
5. 慎重投与内容とその理由 16
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 16
7. 相互作用 16
8. 副作用 16
9. 高齢者への投与 17
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 17
11. 小児等への投与 18
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 18
13. 過量投与 18
14. 適用上の注意 18
15. その他の注意 18
16. その他 18

IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	19	13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	21
2. 毒性試験	19	14. 再審査期間	21
		15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	21
X. 管理的事項に関する項目		16. 各種コード	21
1. 規制区分	20	17. 保険給付上の注意	21
2. 有効期間又は使用期限	20		
3. 貯法・保存条件	20	XI. 文献	
4. 薬剤取扱い上の注意点	20	1. 引用文献	22
5. 承認条件等	20	2. その他の参考文献	22
6. 包装	20		
7. 容器の材質	20	XII. 参考資料	
8. 同一成分・同効薬	20	1. 主な外国での発売状況	23
9. 国際誕生年月日	21	2. 海外における臨床支援情報	23
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	21		
11. 薬価基準収載年月日	21	XIII. 備考	
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	21	その他の関連資料	24

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

タクロリムスは、1984年に筑波山付近で採取された *Streptomyces tsukubaensis* より分離された 23 員環マクロライド構造を持つ免疫抑制剤の一つであり¹⁾、経口剤としては、肝臓、腎臓、肺などの臓器移植又は骨髄移植の際に拒絶反応抑制に用いられ、現在では、アトピー性皮膚炎、重症筋無力症、関節リウマチへも適応が拡大された。軟膏剤は本邦では 1999 年に上市されている。

タクロリムス軟膏 0.1%「NP」は、ニプロファーマ(株)が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき規格及び試験方法を設定、長期保存試験、生物学的同等性試験を実施し、2012 年 2 月に承認を取得、2012 年 6 月に販売を開始した。その後、2014 年 2 月には、製造販売承認をニプロ(株)が承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- タクロリムス軟膏は、ステロイド外用薬では治療が困難であったアトピー性皮膚炎に対して高い有効性が期待でき、経皮吸収のよい顔面や頸部にはきわめて有効である。
- 臨床的には、アトピー性皮膚炎に有用性が認められている。
- 副作用として、適用部位の皮膚刺激感、皮膚感染症、その他の皮膚症状及び皮膚以外の感染症、頭痛、頭重感があらわれることがある（頻度不明）。

Ⅱ. 名称に関する項目

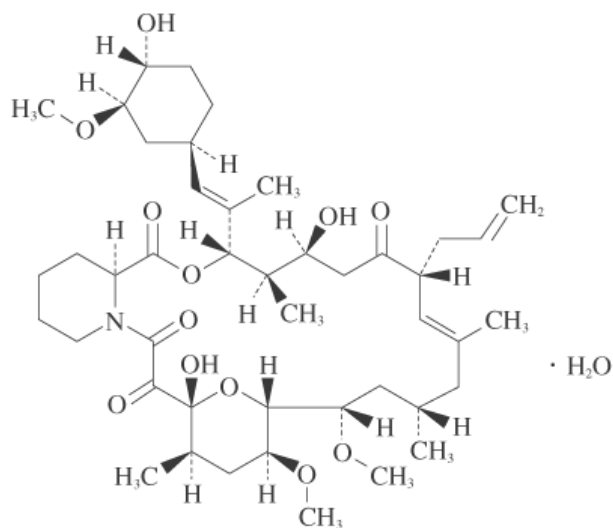
1. 販売名

- (1) 和 名 : タクロリムス軟膏 0.1% 「NP」
(2) 洋 名 : TACROLIMUS OINTMENT
(3) 名称の由来 : 有効成分であるタクロリムスに剤形及び含量を記載し、NIPRO から「NP」を付した。

2. 一般名

- (1) 和 名 (命名法) : タクロリムス水和物 (JAN)
(2) 洋 名 (命名法) : Tacrolimus Hydrate (JAN)
(3) ステム : ラパマイシン系免疫抑制剤 : -rolimus

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$

分子量 : 822.03

5. 化学名 (命名法)

(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, 26*a*-hexadecahydro-3*H*-pyrido[2, 1-*c*][1, 4]oxaazacyclotricosine-1, 7, 20, 21(4*H*, 23*H*)-tetrone monohydrate (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

7. CAS 登録番号

109581-93-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

メタノール又はエタノール (99.5) に極めて溶解やすく、*N, N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール (95) に溶解やすく、水にほとんど溶解しない。

(3) 吸湿性¹⁾

吸湿性は示さない。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点²⁾

融点: 130~133°C

(5) 酸塩基解離定²⁾

酸塩基解離基を有しない

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値¹⁾

旋光度: $[\alpha]_D^{25}$: -112~-117° (脱水物に換算したもの 0.2g、*N, N*-ジメチルホルムアミド、20mL、100mm)

水分: 1.9~2.5% (0.5g、容量滴定法、直接滴定)

強熱残分: 0.1%以下 (1g)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法¹⁾

日本薬局方の医薬品各条の「タクロリムス水和物」確認試験法による。

4. 有効成分の定量法¹⁾

日本薬局方の医薬品各条の「タクロリムス水和物」定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

経皮

(2) 剤形の区別, 外観及び性状

1) 区別: 軟膏剤

2) 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)

3) 外観及び性状: 白色～微黄色の軟膏剤

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

該当資料なし

(6) 無菌の有無

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

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)

(2) 添加物

白色ワセリン、流動パラフィン、パラフィン、サラシミツロウ、炭酸プロピレン

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験³⁾

試験条件：25℃±1℃、60%±5%RH

包装形態（容器：アルミニウム製チューブ、外包装：紙箱）

項目及び規格	試験開始時	6 カ月後	12 カ月後	18 カ月後	24 カ月後
性状（白色～微黄色の軟膏剤で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。）	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合
稠度	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験	適合	適合	適合	適合	適合
含量（%）	99.2～ 100.0	98.6～ 99.4	99.4～ 100.2	98.3～ 99.0	97.6～ 98.5

(n=3)

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、24 カ月）の結果、通常の市場流通下において 2 年間安定であることが確認された。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 1,3-ジニトロベンゼン試液及び水酸化ナトリウム試液による呈色反応

(2) 薄層クロマトグラフィー

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

該当資料なし

16. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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。

2. 用法及び用量

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ステロイド外用剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾

カルシニューリン/NF-AT系を抑制することによりT細胞の活性化を抑制する。
これによりIL-2やインターフェロンなどのサイトカインの産生が抑制され、
細胞障害性T細胞の誘導も抑制されるので、免疫抑制効果が得られる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

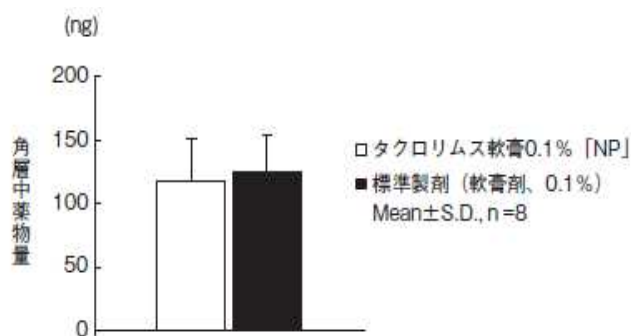
該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

○生物学的同等性試験ガイドライン⁴⁾

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン／局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日医薬審第487号)(改正平成18年11月24日薬食審第1124004号)」)

タクロリムス軟膏0.1%「NP」と標準製剤を成人男性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。4時間適用における角層中薬物量の平均値の差の90%信頼区間は判定基準 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ を満たしており、両剤の生物学的同等性が確認された。



	4時間適用後の角層中タクロリムス量の平均値 (ng)
タクロリムス軟膏0.1%「NP」	117.036 ± 34.738
標準製剤	125.592 ± 28.026

(Mean ± S. D., n=8)

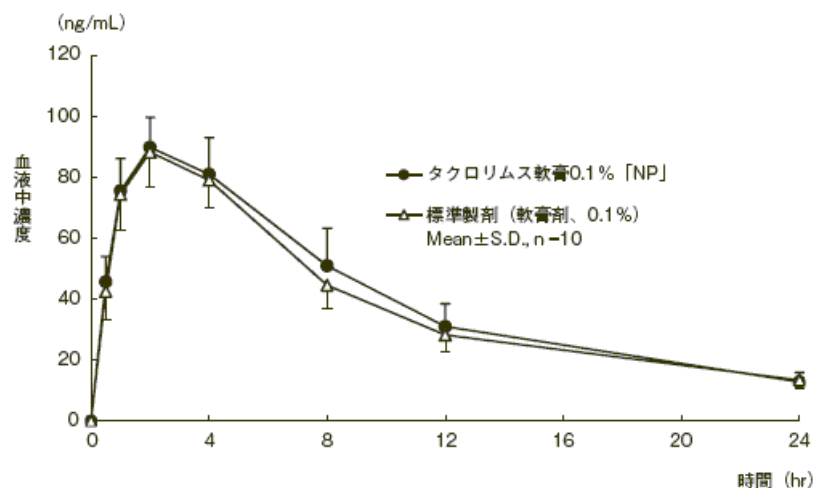
生物学的同等性判定パラメータの信頼区間

	4時間適用後の角層中タクロリムス量の平均値
90%信頼区間	$\log(0.85) \sim \log(0.98)$
判定	適合

更に、タクロリムス軟膏0.1%「NP」の添加物変更品は、「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(薬食審査発第1101第1号平成22年11月1日)」に基づき、変更前製剤を対照とした透過試験及び放出試験を行い、処方変更前後での両剤の生物学的同等性が確認された。

○曝露量試験⁵⁾

タクロリムス軟膏 0.1%「NP」と標準製剤をウサギ損傷皮膚に 24 時間経皮投与した時の AUC_t の平均値の差の 90%信頼区間は判定基準 $\log(1.25)$ 以下を満たしており、タクロリムス軟膏 0.1%「NP」の曝露量は標準製剤と比較して同等以下であると判定された。



	判定パラメータ		
	AUC _{0-24h} (ng・hr/mL)	AUC _{inf} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)
タクロリムス軟膏 0.1%「NP」	986 ± 178	1130 ± 220	89.8 ± 9.8
標準製剤	930 ± 122	1100 ± 150	88.2 ± 11.6

(mean ± S. D., n=10)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性⁶⁾

ヒト（経口投与）で胎盤を通過することが報告されている。

(3) 乳汁への移行性

母乳中へ移行する可能性がある。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性¹⁾

全身への移行性は低い。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

〔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. 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. 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。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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（「警告内容とその理由」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 1）」の項参照）

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。〕（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 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。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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1」の項参照）
- 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、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。

7. 相互作用

（1）併用禁忌とその理由

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1」の項参照）

（2）併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

（1）副作用の概要

本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

（2）重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

種類\頻度	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	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、休業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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項

「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項

「8. 副作用」の項 を参照。

9. 高齢者への投与

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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。[動物試験(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。⁷⁾ヒト(経口投与)で胎盤を通過することが報告されている。⁶⁾

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。

11. 小児等への投与

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小児用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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 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。

15. 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。

16. その他

該当しない

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験 (「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (2) 副次的薬理試験
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
- (3) 生殖発生毒性試験
〈参考〉
動物試験 (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。⁷⁾
- (4) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：タクロリムス軟膏 0.1% 「NP」 劇薬、処方箋医薬品^{注5)}

有効成分：タクロリムス水和物 劇薬、処方箋医薬品^{注5)}

注5) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後2年（安定性試験結果に基づく）

（「IV. 製剤に関する項目」の「5. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照。）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

（2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法5)」及び「14. 適用上の注意」の項を参照。

（3）調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

5g×10（チューブ）

7. 容器の材質

アルミニウム製チューブ、ポリエチレン製キャップ

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：プロトピック軟膏 0.1%（アステラス製薬=マルホ） 他

同 効 薬：ステロイド外用剤

9. 国際誕生年月日

該当資料なし

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2012年2月15日

承認番号：22400AMX00534000

[注]2014年2月28日に製造販売承認を承継

11. 薬価基準収載年月日

2012年6月22日

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていないが、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由」の項を参照。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁） 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
タクロリムス軟膏 0.1%「NP」	121660801	2699709M1036	622166001

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

X I . 文献

1 . 引用文献

- 1) 第十七改正 日本薬局方 解説書 (廣川書店) C-2932 (2016)
- 2) 日本薬剤師研修センター編 : 日本薬局方 医薬品情報 2016 (じほう) 393 (2016)
- 3) ニプロ (株) 社内資料 : 安定性 (長期保存) 試験
- 4) ニプロ (株) 社内資料 : 生物学的同等性試験
- 5) ニプロ (株) 社内資料 : 曝露量試験
- 6) Zheng, S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 76 (6), 988
- 7) Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床, 26 (3), 969 (1992)

2 . その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- 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。[動物試験(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。⁷⁾ヒト(経口投与)で胎盤を通過することが報告されている。⁶⁾
- 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。

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	C (2018年)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

【MEMO】

【MEMO】

ニフ.〇 株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号