

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF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%「タカタ」**

タクロリムス水和物軟膏

**TACROLIMUS**

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 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[日局] 洋名:Tacrolimus Hydrate
製造販売承認年月日	2012年 2月 15日
薬価基準収載	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	製造販売元:高田製薬株式会社
問い合わせ窓口	高田製薬株式会社 学術部 TEL:0120-989-813 FAX:048-816-4183 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.takata-seiyaku.co.jp">https://www.takata-seiyaku.co.jp</a>

本IF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、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## 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、IF と略す)の位置付け並びに IF 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 IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF 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-IF)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-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)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(<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-IF 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-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF 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、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF 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 IF 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 IF 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。

[IF 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。

IF 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「IF 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。

#### [IF の作成]

①IF 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。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF 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 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成された IF 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。

#### [IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 21 年 4 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、「IF 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 IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 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 IF 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、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 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、IF 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、IF 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、IF 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

IF 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。IF 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、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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て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)

## 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>14</b>
1. 開発の経緯 .....	1	1. 警告内容とその理由 .....	14
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	14
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	15
1. 販売名 .....	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	15
2. 一般名 .....	2	5. 慎重投与内容とその理由 .....	15
3. 構造式又は示性式 .....	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	15
4. 分子式及び分子量 .....	2	7. 相互作用 .....	16
5. 化学名（命名法） .....	3	8. 副作用 .....	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	3	9. 高齢者への投与 .....	17
7. CAS 登録番号 .....	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	17
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	11. 小児等への投与 .....	17
1. 物理化学的性質 .....	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	4	13. 過量投与 .....	17
3. 有効成分の確認試験法 .....	4	14. 適用上の注意 .....	17
4. 有効成分の定量法 .....	4	15. その他の注意 .....	17
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>5</b>	16. その他 .....	17
1. 剤形 .....	5	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>18</b>
2. 製剤の組成 .....	5	1. 薬理試験 .....	18
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 .....	5	2. 毒性試験 .....	18
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....	5	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>20</b>
5. 製剤の各種条件下における安定性 .....	5	1. 規制区分 .....	20
6. 溶解後の安定性 .....	6	2. 有効期間又は使用期限 .....	20
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	6	3. 貯法・保存条件 .....	20
8. 溶出性 .....	6	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	20
9. 生物学的試験法 .....	6	5. 承認条件 .....	20
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	6	6. 包装 .....	20
11. 製剤中の有効成分の定量法 .....	6	7. 容器の材質 .....	20
12. 力価 .....	6	8. 同一成分・同効薬 .....	20
13. 混入する可能性のある夾雑物 .....	6	9. 国際誕生年月日 .....	20
14. 治療上注意が必要な容器に関する情報 .....	7	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	21
15. 刺激性 .....	7	11. 薬価基準収載年月日 .....	21
16. その他 .....	7	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
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>8</b>	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	21
1. 効能又は効果 .....	8	14. 再審査期間 .....	21
2. 用法及び用量 .....	8	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	21
3. 臨床成績 .....	8	16. 各種コード .....	21
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>10</b>	17. 保険給付上の注意 .....	21
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	10	<b>XI. 文献</b> .....	<b>22</b>
2. 薬理作用 .....	10	1. 引用文献 .....	22
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>11</b>	2. その他の参考文献 .....	22
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	11	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>23</b>
2. 薬物速度論的パラメータ .....	12	1. 主な外国での発売状況 .....	23
3. 吸収 .....	12	2. 海外における臨床支援情報 .....	23
4. 分布 .....	12	<b>XIII 備考</b> .....	<b>23</b>
5. 代謝 .....	13	1. その他の関連資料 .....	23
6. 排泄 .....	13		
7. 透析等による除去率 .....	13		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

タクロリムスは、本邦において放線菌 *Streptomyces tsukubaensis* の代謝産物の中からマクロライド系の新規免疫抑制剤として見出された。

タクロリムスは、イムノフィリンと総称される細胞質中レセプター蛋白質 (FK Binding Protein; FKBP) に結合した後、T細胞のシグナル伝達において非常に重要な役割を果たしている酵素、カルシニューリン (calcineurin; CN) に結合し、その CN の基質である NFAT (nuclear factor of activated T cells) の脱リン酸化反応を阻害することにより、IL-2 に代表される種々のサイトカイン (及び、 $\text{INF } \gamma$ 、IL-3,4,5 等、T細胞由来のサイトカイン産生を抑制し、 $\text{TNF } \alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 も) の発現を抑制する。

タクロリムス軟膏 0.1%「タカタ」は、高田製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画し、医食発第 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し、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2012 年 2 月に製造販売承認を得て、2012 年 6 月に上市に至った。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) タクロリムスは、FK Binding Protein (FKBP) に結合し、さらにカルシニューリンに結合、その CN の基質である NFAT (nuclear factor of activated T cells) の脱リン酸化反応を阻害する。
- (2) カルシニューリンの阻害により 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、免疫抑制効果が得られる。
- (3) 本剤の塗布により認められる主な副作用は、適用部位皮膚の熱感(灼熱感、ほてり感等)、疼痛(ヒリヒリ感、しみる等)、痒痒感等である。

## 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%「タカタ」

(2) 洋名

TACROLIMUS Ointment 0.1%「TAKATA」

(3) 名称の由来

一般名による。

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

タクロリムス水和物（日局）

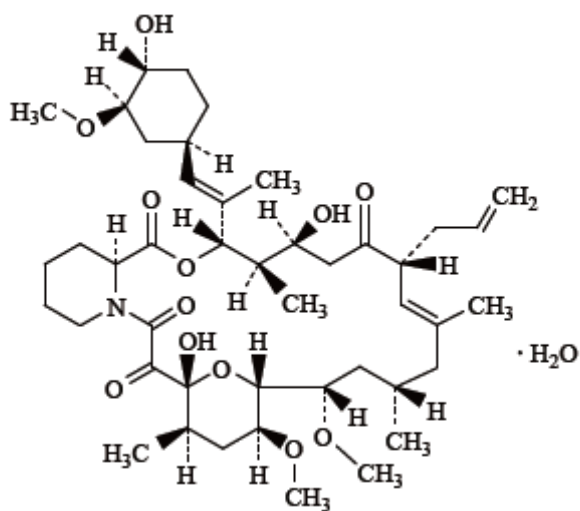
(2) 洋名（命名法）

Tacrolimus Hydrate

(3) ステム

免疫抑制剤：-imus

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>44</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>12</sub> · H<sub>2</sub>O

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*a.S*)-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

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

## 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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ :  $-112 \sim -117^\circ$  (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)

#### 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

日局「タクロリムス水和物」の確認試験による。

#### 4. 有効成分の定量法

日局「タクロリムス水和物」の定量法による。



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 投与経路

経皮

(2) 製剤の区分、規格及び性状

剤形の区分	軟膏剤
性状	白色～微黄色の軟膏

(3) 製剤の物性

稠度:180～290

(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

非無菌

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1g 中タクロリムス水和物 1.02mg(タクロリムスとして 1 mg)

(2) 添加物

トリアセチン、ミツロウ、白色ワセリン

(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

タクロリムス軟膏0.1%「タカタ」は、長期保存試験(25℃、60%RH、24ヶ月)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、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。

(1) 長期保存試験 (25°C、60%RH、24 ヶ月)<sup>1)</sup>

(3 ロットのまとめ)

	開始時	6 ヶ月後	12 ヶ月後	18 ヶ月後	24 ヶ月後
性状	白色の軟膏				
稠度	239.6-247.4	230.3-236.7	213.9-221.5	238.1-240.2	227.4-240.4
純度試験 類縁物質(%)	0.43-0.47	0.76-0.77	1.70-1.77	2.24-2.45	2.76-3.00
定量(%)	101.28-102.94	99.67-101.61	98.96-101.74	95.07-97.44	94.29-97.94
残存率(%)	100	97.0-100.3	96.7-99.1	93.5-94.7	93.1-95.4

## 6. 溶解後の安定性

該当しない

## 7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

本剤は微細な液滴が分散した液滴分散系軟膏である。他剤と混合することにより液滴が合一して大きくなるため、混合することは好ましくない。

## 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

薄層クロマトグラフィーによる。

## 11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーによる。

検出器:紫外吸光光度計(測定波長:220nm)

カラム:液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル(約 5 μm)

移動相:水/液体クロマトグラフィー用 2-プロパノール/液体クロマトグラフィー用テトラヒドロフラン  
混液(5:2:2)

流量:タクロリムスの保持時間が約 10 分になるように調整する。

## 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. 治療上注意が必要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**

## 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：忍容性試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験：用量反応探索試験

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

該当しない

## 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

ステロイド等の免疫抑制剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

タクロリムス水和物は、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。<sup>2)</sup>

#### (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(吸収されて作用を示す薬剤ではない)

#### (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)<sup>3)</sup>

タクロリムスは、患部皮膚に対して局所的に適用される製剤であるため、「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」に従い、タクロリムス軟膏 0.1%「タカタ」と標準製剤を、健康成人男子志願者に塗布し、塗布後 4 時間の平均角層中未変化体濃度から、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性を評価した。

本剤と標準製剤(軟膏、0.1%)を、健康成人男子 16 名の前腕部内側 4 ヶ所にそれぞれ 10  $\mu$ L(タクロリムス水和物として 9  $\mu$ g)塗布し、投与後 4 時間にテープstripping法により角層を剥離した。LC/MS/MS により測定したタクロリムスの角層中濃度はそれぞれ 85.72  $\pm$  22.68 (ng/cm<sup>2</sup>)、96.47  $\pm$  24.96 (ng/cm<sup>2</sup>)であり、統計解析にて 90%信頼区間を求めた結果、対数値の平均値の差は log0.8~log1.25 の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。

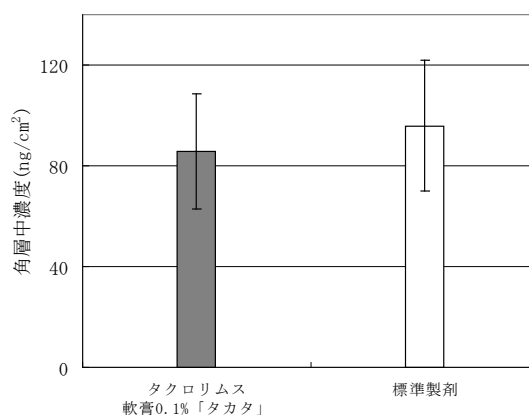


Fig.1 タクロリムス軟膏 0.1%「タカタ」及び標準製剤の平均角層中未変化体濃度(Mean  $\pm$  SD)

#### (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) コンパートメントモデル

該当しない

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当しない

(5) クリアランス

該当しない

(6) 分布容積

該当しない

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 3. 吸収

該当しない

## 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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

該当資料なし



## 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. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

該当資料なし

### (3) 直接血液灌流

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びらんを使用する場合には、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びらん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びらんへの使用（【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（「11. 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（「Ⅷ.15. 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。〕（「Ⅷ.6. 重要な基本的注意」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

#### 〈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。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

#### 〈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。

### 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。]

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 重度の皮疹若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。(「Ⅷ.15. 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、若しくはこれらとの併用を考慮すること。
- (5) 使用后、一過性に皮膚刺激感(灼熱感、ほてり感、疼痛、癢痒感等)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。(「Ⅷ.15. その他の注意(1)」の項参照)

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

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。

### (2) 重大な副作用と初期症状

添付文書に記載なし

### (3) その他の副作用

	頻度不明
適用部位の皮膚刺激感 <sup>注1)</sup>	熱感(灼熱感、ほてり感等)、疼痛(ヒリヒリ感、しみる等)、癢痒感
皮膚感染症 <sup>注2)</sup>	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 <sup>注3)</sup>	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 <sup>注4)</sup>	皮膚以外の感染症(上気道炎、リンパ節炎等)、頭痛、頭重感

注 1) 刺激感が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、休薬若しくは中止すること。(太字)

注 2) 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。(太字)

注 3) 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。(太字)

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。(太字)

### (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

該当資料なし

## 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。<sup>4)</sup>  
ヒト(経口投与)で胎盤を通過することが報告されている。<sup>5)</sup>
- (2) 授乳婦:母乳中へ移行する可能性があるため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

添付文書に記載なし

## 13. 過量投与

添付文書に記載なし

## 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全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

## IX. 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)

該当資料なし

- (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

該当資料なし

- (4) その他の特殊毒性

1)局所刺激性

#### ①皮膚一次性刺激性試験

タクロリムス軟膏 0.1%「タカタ」の安全性試験の一環として日本白色種雄ウサギによる皮膚一次刺激性試験を実施した。

動物の背部皮膚を剃毛し、2.5×2.5cm/区画の非擦過傷部位及び擦過傷部位を作成し、タクロリムス軟膏 0.1%「タカタ」及び対照としてプラセボ軟膏を0.5g/区画で24時間単回閉塞貼付した。皮膚の観察は除去後1,24,48及び72時間後に実施した。

タクロリムス軟膏 0.1%「タカタ」及び対照としてプラセボ軟膏において、非擦過傷部位及び擦過傷部位、皮膚反応は認められなかった。タクロリムス軟膏 0.1%「タカタ」及び対照としてプラセボ軟膏のP.P.I.(皮膚一時刺激指数)は0.0であり、Draizeの基準に照合すると、何れも「弱い刺激物」の区分であった。

#### ②4週間連続皮膚刺激性試験

タクロリムス軟膏 0.1%「タカタ」の安全性試験の一環として日本白色種雄ウサギによる4週間連続皮膚刺激性試験を実施した。

動物の背部皮膚を剃毛し、2.5×2.5cm/区画の非擦過傷部位及び擦過傷部位を作成し、タクロリムス軟膏 0.1%「タカタ」及び対照としてプラセボ軟膏を 0.5g/区画で 24 時間開放塗布とした。皮膚の観察は塗布後 24 時間、回復期間中は 1 日 1 回実施した。

タクロリムス軟膏 0.1%「タカタ」では投与期間及び回復期間を通じて、非擦過傷部位及び擦過傷部位とも紅斑等は認められなかった。プラセボ軟膏では、非擦過傷部位及び擦過傷部位ともに塗布 12～16 日の 1 匹で「非常に軽度な紅斑」が散見されたが、回復期間中には皮膚反応は認められなかった。

タクロリムス軟膏 0.1%「タカタ」の P.P.I.(皮膚一次刺激指数)は 0.0 であり、Draize の基準に照合すると、何れも「弱い刺激物」の区分であった。また、対照としてプラセボ軟膏では投与期間終了時の P.P.I.は 0.04、回復期間では 0.00 であり、Draize の基準に照合すると、何れも「弱い刺激物」の区分であった。

## 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%「タカタ」: 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)

有効成分: タクロリムス水和物: 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 外箱等に表示 : 2年

「IV. 製剤に関する項目 5.製剤の各種条件下における安定性」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) 薬局での取り扱いについて

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

軟膏基剤中の低融点物質(液体)が滲出すること(Bleeding 現象)がある。

### 5. 承認条件

該当しない

### 6. 包装

5g×10本(チューブ)

### 7. 容器の材質

キャップ: ポリエチレン

チューブ: アルミニウム

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬: プロトピック軟膏、プログラフカプセル、プログラフ注射液、プログラフ顆粒、タリムス点眼液、グラセプターカプセル

同 効 薬: : ベタメタゾン吉草酸エステル、アルクロメタゾンプロピオン酸エステル等

### 9. 国際誕生年月日

1993年4月2日



**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

	タクロリムス軟膏 0.1%「タカタ」
製造販売承認年月日	2012年2月15日
承認番号	22400AMX00193

**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**

厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)で定められた「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

**16. 各種コード**

販売名	HOTコード(9桁)	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% 「タカタ」	121455001	2699709M1060	622145501

**17. 保険給付上の注意**

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## **XI. 文献**

### **1. 引用文献**

- 1) 高田製薬社内資料:安定性(長期保存試験)
- 2) 日本薬局方解説書編集委員会編:第十七改正 日本薬局方解説書(廣川書店)C-2935,2016.
- 3) 高田製薬社内資料:生物学的同等性試験
- 4) Saegusa,T.,et al.:基礎と臨床,26(3):969,1992.
- 5) Zheng,S.,et al.:Br.J.Clin.Pharmacol.,76(6):988,2013.

### **2. その他の参考文献**

## **XII. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

該当資料なし

### **2. 海外における臨床支援情報**

該当資料なし

## **XIII 備考**

### **1. その他の関連資料**

製造販売

**高田製薬株式会社**

さいたま市西区宮前町203番地1