

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

劇薬

処方箋医薬品

タクロリムス軟膏 0.1%「イワキ」

Tacrolimus Ointment 0.1% “ IWAKI ”
(タクロリムス水和物軟膏)

剤形	軟膏剤
規格・含量	日本薬局方 タクロリムス水和物 含量 1 g 中 1.02 mg (タクロリムスとして 1 mg) (0.1%)
一般名	和名：タクロリムス水和物 洋名：Tacrolimus Hydrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 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：2018年12月14日
開発・製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：岩城製薬株式会社 販売元：日本ジェネリック株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客様相談室  : 0120-893-170 FAX 番号 : 0120-893-172 医療関係者向けホームページ http://www.nihon-generic.co.jp/medical/index.html

本 I F は 2021 年 12 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、医薬品医療機器総合情報提供 HP にてご確認ください。

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>

IF 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の作成の経緯

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提供や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、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 記載用量 2008 が策定された。

IF 記載用量 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事(e-IF)が原則となった。この変更に合わせて、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 が提供される事となった。

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。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催して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「添付文書などの情報を補完し、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」と位置づけられる。

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、1 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。

②IF 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(内服剤、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。「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」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、「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、再審査結果または再評価結果(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自らが整備するとともに、IFの利用にあたっては、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から記載されている「臨床成績」や「おもな外国での発売状況」に関する事項は承認条項にもかかわることがあり、その取り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いただきたい。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保管する情報資材であり、今後インターネットでの公開などもふまえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成す荒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
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	2
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	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	4
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4
5. 製剤の各種条件下における安定性	4
6. 溶解後の安定性	5
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5
8. 溶出性	5
9. 生物学的試験法	5
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	5
11. 製剤中の有効成分の定量法	5
12. 力価	5
13. 混入する可能性のある夾雑物	5
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	5
15. 刺激性	5
16. その他	5
V. 治療に関する項目	6
1. 効能又は効果	6
2. 用法及び用量	6
3. 臨床成績	6
VI. 薬効薬理に関する項目	8
1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	8
2. 薬理作用	8
VII. 薬物動態に関する項目	15
1. 血中濃度の推移・測定法	15
2. 薬物速度論的パラメータ	15
3. 吸収	15
4. 分布	15
5. 代謝	15
6. 排泄	15

7.	トランスポーターに関する情報.....	15
8.	透析等による除去率.....	16
VIII.	安全性(使用上の注意等)に関する項目.....	17
1.	警告内容とその理由.....	17
2.	禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む).....	17
3.	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	17
4.	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	17
5.	慎重投与内容とその理由.....	18
6.	重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	18
7.	相互作用.....	18
8.	副作用.....	19
9.	高齢者への投与.....	19
10.	妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	19
11.	小児等への投与.....	19
12.	臨床検査結果に及ぼす影響.....	20
13.	過量投与.....	20
14.	適用上の注意.....	20
15.	その他の注意.....	20
16.	その他.....	20
IX.	非臨床試験に関する項目.....	20
1.	薬理試験.....	20
2.	毒性試験.....	20
X.	管理的事項に関する項目.....	21
1.	規制区分.....	21
2.	有効期間又は使用期限.....	21
3.	貯法・保存条件.....	21
4.	薬剤取扱い上の注意点.....	21
5.	承認条件等.....	21
6.	包装.....	21
7.	容器の材質.....	21
8.	同一成分・同効薬.....	21
9.	国際誕生年月日.....	21
10.	製造販売承認年月日及び承認番号.....	22
11.	薬価基準収載年月日.....	22
12.	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容.....	22
13.	再審査結果,再評価結果公表年月日及びその内容.....	22
14.	再審査期間.....	22
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報.....	22
16.	各種コード.....	22
17.	保険給付上の注意.....	22
X I.	文献.....	23
1.	引用文献.....	23
2.	その他の参考文献.....	23
X II.	参考資料.....	23
1.	主な外国での発売状況.....	23
2.	海外における臨床支援情報.....	23
X III.	備考.....	23
	その他の関連資料.....	23

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

タクロリムス水和物は放線菌*Streptomyces tsukubaensis*の代謝産物の中から見出された免疫抑制薬であり、リンパ球の一種であるT細胞に作用して免疫抑制作用を発現する。

アトピー性皮膚炎に対する治療薬として、外用における有効性及び安全性が確認され、1999年6月に成人の「アトピー性皮膚炎」を効能・効果とした軟膏0.1%が承認されている。

当社では、後発医薬品の開発を企画し、2012年2月に承認を取得、同年6月にタクロリムス軟膏0.1%「イワキ」として発売を開始した。

なお、本剤は診療報酬上の後発医薬品に該当する。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 皮膚のT細胞の活性化を抑制することによる免疫抑制外用剤である。アトピー性皮膚炎の治療において、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、タクロリムスによる治療がより適切と考えられる場合に活用される。[V. 治療に関する項目] [VI. 薬効薬理に関する項目]

(2) 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。また、潰瘍や局面を形成した大きなびらんにおいては、あらかじめ本剤以外で処置を行い改善を確認した後、本剤の使用を開始する。添付文書上その他の注意で示されるような情報について、患者への説明を行い理解を得たうえで本剤の使用を開始する。

【警告】、VII. 安全性（使用上の注意等）に関する報告、警告及びその他の注意]

(3) 次の患者には使用しない。本剤の成分に過敏症の既往歴がある、潰瘍・局面を形成したびらんがある、高度の腎障害及び高度の高カリウム血症がある、魚鱗癬様紅皮症等、小児等、紫外線療法を実施中。

【禁忌】、VII. 安全性（使用上の注意等）に関する報告]

(4) 皮膚感染症を伴う場合は感染部位を避けて使用するか、あらかじめ適切な抗菌薬、抗ウイルス剤、抗真菌剤を用いて治療を行うか、これらを併用する。本剤による治療中には紫外線療法を行わないこと。

【原則禁忌】【併用禁忌】 VII. 安全性（使用上の注意等）に関する報告]

(5) 副作用として、塗布部位に一過性の灼熱感、ほてり感などの刺激症状が現れることがあるが、通常は皮疹の改善とともに発現しなくなる。その他、皮膚感染症やざ瘡などの皮膚症状が報告されている

【VII. 安全性（使用上の注意等）に関する報告、重要な基本的注意、副作用]

(6) 成人には1回5gまでの適量を1日1～2回患部に塗布する。密封法は行わない。粘膜部は刺激感の恐れがあるため塗らないこと。なお、小児については小児用の0.03%外用剤が市販されている。

[V. 治療に関する項目] [VII. 安全性（使用上の注意等）に関する報告]

II. 名称に関する項目

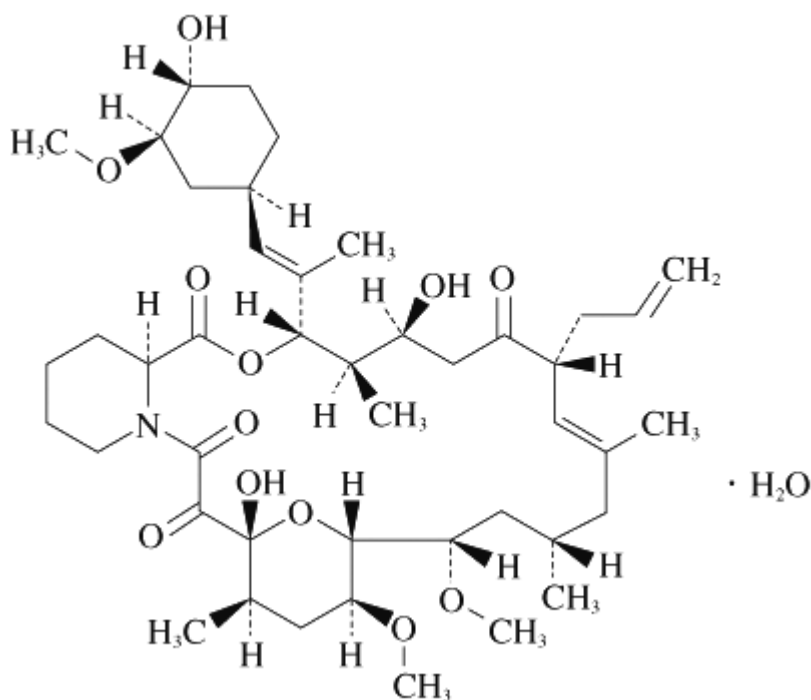
1. 販売名

- (1) 和名(命名法) : タクロリムス軟膏 0.1% 「イワキ」
- (2) 洋名(命名法) : Tacrolimus Ointment 0.1% “ IWAKI “
- (3) 名称の由来 : 一般名+剤形+規格+製造販売会社略称

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 : 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 : C₄₄H₆₉NO₁₂ · H₂O 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

先発品治験番号 : FR900506、FK506

7. CAS 登録番号

109581-93-3 (タクロリムス水和物)
104987-11-3 (タクロリムス)

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。¹⁾

(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。¹⁾

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点) 沸点、凝固点²⁾

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

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²⁾

旋光度：-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)¹⁾

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」の確認試験法による。

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) 剤形の区別、規格及び性状
 - 1) 剤型の区別：軟膏剤
 - 2) 規格：1 g 中 日本薬局方 タクロリムス水和物 1.02 mg (タクロリムスとして 1 mg) (0.1%)
 - 3) 性状：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においがある。
- (3) 製剤の物性
該当資料なし
(参考) pH n=3 実測平均値：5.66
- (4) 識別コード
該当しない
- (5) 無菌の有無
無菌製剤ではない
- (6) 酸価、ヨウ素価等
該当資料なし

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分(活性成分)の含量
1 g 中 日本薬局方 タクロリムス水和物 1.02 mg (タクロリムスとして 1 mg) (0.1%)
- (2) 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
- (3) 添付溶解液の組成及び用量
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

最終包装製品を用いた長期保存試験 (25℃、相対湿度 60%、24 ヶ月) 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 ヶ月間安定であることが確認された。²⁾

保存条件： アルミニウムチューブ、25±1℃、60±5%RH (3ロット3回の平均値)

項目	試験開始時	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月
性状	白色の軟膏剤 においはない	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
稠度	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量(%)	99.7	100.6	99.0	100.2	99.9	98.7	98.1

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薬及び水酸化ナトリウム試薬による呈色反応
(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
該当資料なし
15. 刺激性
該当資料なし
16. その他
特になし

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。

〈用法及び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
- (2) 臨床薬理試験
該当資料なし
- (3) 探索的試験
該当資料なし
- (4) 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
- (5) 治療的使用
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験
該当しない
 - 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

(参考)国内製造販売後長期観察調査(0.03%製剤)

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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

ステロイド等の免疫抑制薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

皮膚

2) 作用機序

タクロリムスはカルシニューリンやNF/TF系を抑制することによりTリンパ球の活性化を抑制し、その結果、IL-2やサイトカイン等の遊離の抑制、体液性および細胞性免疫反応の抑制、マスト細胞と好塩基球からのメディエータ遊離抑制をもたらし、免疫抑制効果が得られる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 生物学的同等性試験：皮膚薬物動態学的試験³⁾

[試験の概要]

試験概要	実施時期	2010年
	ガイドライン等	<ul style="list-style-type: none"> 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)に基づいて実施した。 本治験はGCPを遵守して実施した。
	試験方法	健康成人男性8名に試験製剤並びにその標準製剤を単回経皮投与して角層中未変化体量を測定した。
	同等性の要約	健康成人男性8名にタクロリムス軟膏0.1%「イワキ」とその標準製剤を単回経皮投与して角層中未変化体量を測定した。生物学的同等性の判定時間である投与後4時間における角層中薬物量について統計解析した結果、標準製剤との生物学的同等性が確認された。
	備考	角層中未変化体量は角層剥離テープによる角層採取によって行った。

[被験物質]

試験製剤	標準製剤
タクロリムス軟膏0.1%「イワキ」	軟膏剤、0.1%

[試験方法]

- 8名の健常成人男性を対象に実施した。背部に製剤を単回経皮投与し、一定時間適用後の皮膚角層中のタクロリムス量を測定した。

- 投与量と投与方法

以下の投与方法で、無作為に被験者を割り付け実施した。

投与量/1区画	区画	方法
10 μ L	直径約2cmの円	開放塗布

- 検体の採取方法及び測定方法

適用及び角層採取時間：4時間

採取検体：角層剥離テープによる角層採取

測定方法：LC MS/MS

[結果]

薬物動態の解析結果(角層中タクロリムス量)

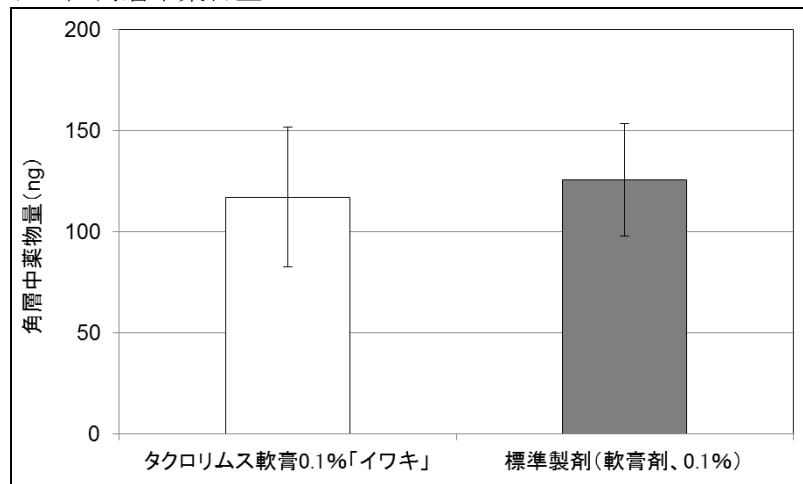
それぞれの製剤の角層中薬物量を以下の表とグラフに示した。

適用時間4時間における角層中薬物量(ng) (n=8 平均 \pm 標準偏差)

薬剤名	角層中薬物量(ng)
タクロリムス軟膏0.1%「イワキ」	117.036 \pm 34.738
標準製剤(軟膏剤、0.1%)	125.592 \pm 28.026

角層中薬物量は、被験者の選択、角層の剥離回数、適用時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(グラフ) 角層中薬物量



[生物学的同等性の検討]

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。

2) 暴露量試験³⁾

[試験の概要]

試験概要	実施時期	2010年
	ガイドライン等	<ul style="list-style-type: none"> 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）に基づいて実施した。 本試験は薬事法施行規則第43条「申請資料の信頼性の基準」に従い実施した。
	試験方法	ウサギ背部損傷皮膚に製剤を密封塗布し、一定時間後の血液中のタクロリムス量を測定した。
同等性の要約	ウサギの損傷皮膚にタクロリムス軟膏0.1%「イワキ」とその標準製剤を投与した後の血液中タクロリムス濃度を測定し、両製剤の暴露量を比較した。24時間経皮投与したときのAUC _t について統計解析した結果、タクロリムス軟膏0.1%「イワキ」の暴露量は標準製剤の暴露量と比較して同等以下であると判定された。	

[被験物質]

試験製剤	標準製剤
タクロリムス軟膏0.1%「イワキ」	軟膏剤、0.1%

[試験方法]

- それぞれ10羽のウサギを対象に実施した。背部損傷皮膚に製剤を密封塗布し、一定時間後の血液中のタクロリムス量を測定した。
- 投与量と投与方法
 - 投与量：1.0g/body
 - 投与区画：5×10cm
 - 投与方法：投与前日に背部を剪毛し、投与前直前にテープストリッピングを施して損傷皮膚を作成した後、試験製剤及び標準製剤を密封塗布した。
- 検体の採取方法及び測定方法
 - 観察時点：投与開始後0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24時間
 - 採取検体：耳介静脈からの血液採取
 - 測定方法：LC MS/MS

[結果]

薬物動態の解析結果(血中タクロリムス量)

それぞれの製剤の血液中タクロリムス濃度及び薬物動態パラメータを以下の表とグラフに示した。

血液中タクロリムス濃度 (ng/mL) (n=10 平均±標準偏差)

薬剤名	投与後時間(hr)			
	0.5	1	2	4
タクロリムス軟膏 0.1%「イワキ」	45.6 ±8.4	75.4 ±10.6	89.7 ±9.8	80.9 ±12.0
標準製剤 (軟膏剤、0.1%)	42.5 ±9.2	74.3 ±11.9	88.2 ±11.6	79.0 ±9.0

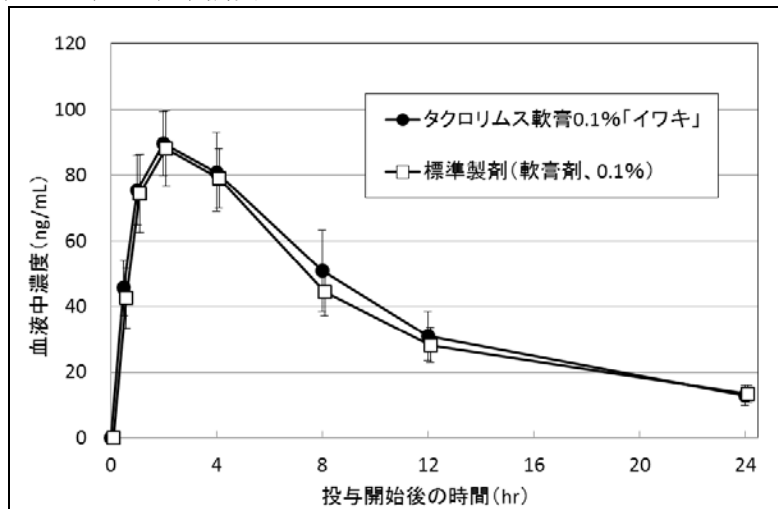
薬剤名	投与後時間(hr)		
	8	12	24
タクロリムス軟膏 0.1%「イワキ」	50.9±12.3	31.0±7.4	12.8±3.1
標準製剤 (軟膏剤、0.1%)	44.5±7.4	28.2±5.3	13.4±2.5

血液中濃度は、被験動物の状態、測定回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

薬物動態パラメータ (n=10 平均±標準偏差)

薬剤名	AUCt (ng·h/mL)
タクロリムス軟膏 0.1%「イワキ」	986±178
標準製剤 (軟膏剤、0.1%)	930±122

(グラフ) 血液中濃度



[暴露量の検討]

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±178ng·h/mL 及び 930±122ng·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」とであると判定された。

3) 処方変更における同等性試験³⁾

[試験の概要]

試験概要	実施時期	2013年
	ガイドライン等	・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(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(薬食審査第1101第1号:平成22年11月1日)に基づいて実施した。
	試験方法	・処方変更前のタクロリムス軟膏0.1%「イワキ」を標準製剤とした放出試験及び動物の皮膚を用いた透過試験
同等性の概要	<ul style="list-style-type: none"> ・タクロリムス軟膏0.1%「イワキ」は、添加剤を変更している。(2014年9月承認) ・処方変更は、前述ガイドラインにおけるC水準に該当しており、同ガイドラインに従って処方変更前のタクロリムス軟膏0.1%「イワキ」を標準製剤とした放出試験及び動物の皮膚を用いた透過試験を実施した。 ・前述ガイドラインの同等性判定基準に基づき、放出挙動及び透過試験において新処方製品と旧処方製品は同等と判定された。 	

①放出試験

[被験物質]

試験製剤	標準製剤
タクロリムス軟膏0.1%「イワキ」 (処方変更後)	タクロリムス軟膏0.1%「イワキ」 (旧処方)

[試験方法]

試験条件	溶出試験法(軟膏ディスクを用いたパドルオーバーディスク法) 攪拌速度:50rpm, 試験液:テトラヒドロフラン/2-プロパノール混液(7:3) 試験液量:900mL, 試験液の温度:32℃, 試験数:12 ヴェッセル
定量法	LC MS/MS

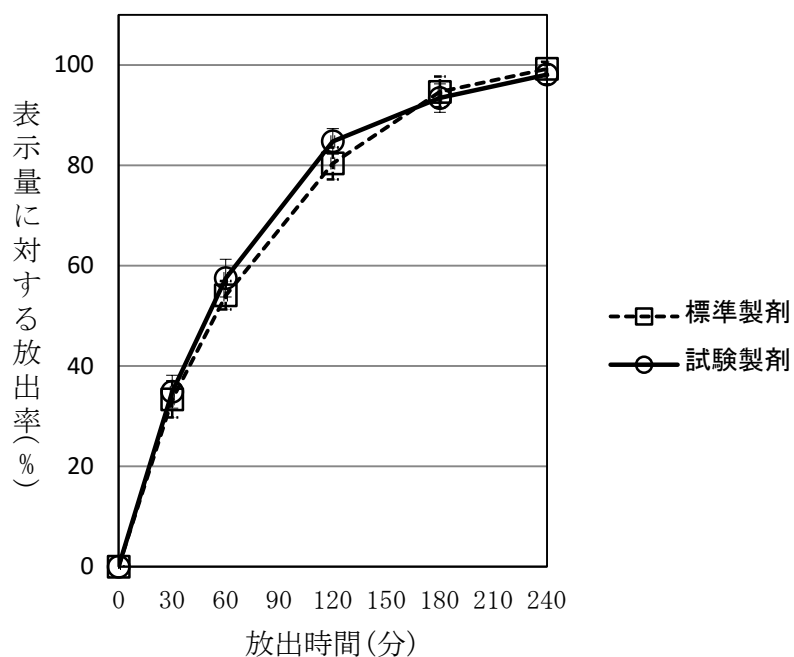
[結果]

1. 標準製剤の平均放出率に対する試験製剤の平均放出率の比

放出時間(分)	60	240
試験製剤/標準製剤	1.06	0.99

2. 放出挙動

試験製剤及び標準製剤の平均放出曲線 (n=12)



[生物学的同等性の検討]

放出試験では、試験製剤及び標準製剤各々12 ベッセルでその放出率を比較した。規定された時間240分の半分程度放出した時点60分及び規定された時間240分において、標準製剤の平均放出率に対する試験製剤の放出率は、その比で0.8から1.2の範囲であった。また試験製剤の放出率のばらつきは標準製剤の放出率のばらつきと同程度かそれより小さかった。ガイドラインの同等性判定基準に基づき、放出挙動は同等と判定された。

②動物の皮膚を用いた透過試験

[被験物質]

試験製剤	標準製剤
タクロリムス軟膏 0.1%「イワキ」 (処方変更後)	タクロリムス軟膏 0.1%「イワキ」 (旧処方)

[試験方法]

試験条件	拡散セル法 動物種:ラット 試験液:ポリエチレングリコール 400 40%含有リン酸塩緩衝塩化ナトリウム試液 試験液量:15mL, 試験液の温度:32°C, 試験数:6回
定量法	LC MS/MS

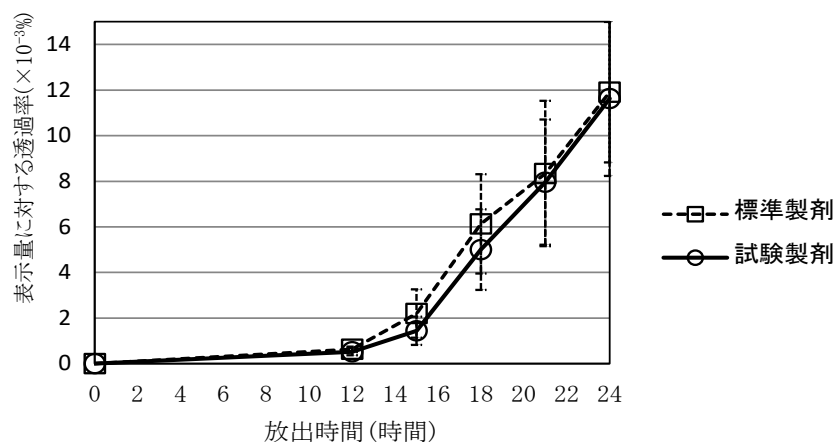
[結果]

1. 標準製剤の平均透過率に対する試験製剤の平均透過率の比

放出時間(時間)	18	24
試験製剤/標準製剤	0.82	0.98

2. 透過挙動

試験製剤及び標準製剤の平均透過曲線 (n=6)



[生物学的同等性の検討]

動物の皮膚を用いた透過試験では、試験製剤及び標準製剤各々試験回数6でその透過率を比較した。規定された時間 24 時間の半分程度通過した時点 18 時間及び規定された時間 24 時間において、標準製剤の平均透過率に対する試験製剤の透過率は、その比で0.7から1.3の範囲であった。また、試験製剤の透過率のばらつきは標準製剤の透過率のばらつきと同程度かそれより小さかった。ガイドラインの同等性判定基準に基づき、透過挙動は同等と判定された。

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 | 局所適用外用剤のため該当しない |
| (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 | 該当資料なし |
| (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 | 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. 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

(1) 腹膜透析

(2) 血液透析

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

該当資料なし

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)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」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）

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

〈用法及び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

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。

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」の項の(2)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

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。

(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⁴⁾。ヒト(経口投与)で胎盤を通過することが報告されている⁵⁾。]

(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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

使用部位

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) 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⁶⁾。
- (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。

16. その他

特になし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- | | |
|--------------|--------|
| (1) 薬効薬理試験 | 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) 生殖毒性試験 | 該当資料なし |
| (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

劇薬、処方箋医薬品

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：2年(外箱に記載)

(参考) 安定性試験¹⁾

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。

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

廃棄方法について特に指定はなく、医療用医薬品として取り扱う。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(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14. 適用上の注意」を参照すること。

(3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

チューブ：5g×10

7. 容器の材質

チューブ：アルミニウム

チューブ内部：樹脂コーティング

キャップ：ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

(1) 同一有効成分

プロトピック軟膏0.1%

プロトピック軟膏0.03%小児用

(2) 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	承認番号
平成 24 年 2 月 15 日	22400AMX00299000

11. 薬価基準収載年月日

2012 年 6 月 22 日

12. 効能・効果追加、用法・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

該当しない

16. 各種コード

HOT 番号 (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
121818302	2699709M1052	622181801

17. 保険給付上の注意

該当しない

なお、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) 第十八改正 日本薬局方
- 2) 岩城製薬 社内資料 (安定性)
- 3) 岩城製薬 社内資料 (生物学的同等性)
- 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
- 6) Paller, A. S., et al. : J. Am. Acad. Dermatol. 2020 ; 83 (2) : 375-381

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

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X III . 備考

その他の関連資料

なし



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