

対面助言記録

令和8年8月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

以下の記録においては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の担当者を「機構」といい、相談申込者であるマルホ株式会社の担当者を「相談者」という。本相談においては専門協議が実施され、機構の判断は専門委員に支持された。なお、本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日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

記

受付日・受付番号	令和8年3月30日・#RPI252
一般名	タクロリムス水和物
相談区分	医薬品添付文書改訂相談
相談申込者	マルホ株式会社
担当部（担当分野）	新薬審査第一部（第1分野）

(1) 治験薬の概要等

プロトピック軟膏 0.03%小児用、同軟膏 0.1%（一般名：タクロリムス水和物）の概要、相談に至った経緯等は、別紙のとおりである。

(2) 相談事項1：プロトピック軟膏 0.03%小児用の添付文書の禁忌、用法用量に関連する注意、特定の背景を有する患者に関する注意、薬物動態及び臨床成績の項を改訂することの適切性について

相談事項2：プロトピック軟膏 0.1%の添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項を改訂することの適切性について

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 M115103-41 試験（以下、「41 試験」）の成績に基づき、添付文書を改訂することの適切性について、機構の意見を聴きたい。

1) 相談事項1及び2に対する機構の意見

41 試験の成績に基づき、プロトピック軟膏 0.03%小児用及び同軟膏 1%の添付文書を改訂することは受入れ可能である。別添のとおり添付文書の各項

を修正することを検討する必要があると考える。

- 2) 機構の意見に対する相談者の回答
機構の意見を了解した。

以上

製造販売後臨床試験等の実施に至った経緯および結果の概要

1. 製造販売後臨床試験の実施に至った経緯

1.1 プロトピック軟膏について

1.1.1 開発の経緯

タクロリムス水和物(タクロリムス)は、藤沢薬品工業株式会社(現アステラス製薬株式会社)が1984年に発見した放線菌*Streptomyces tsukubaensis*によって産生される免疫抑制薬である。タクロリムスを有効成分とする外用剤であるプロトピック(PRT)軟膏は、1999年6月に成人のアトピー性皮膚炎(AD)を効能・効果としてPRT軟膏0.1%が承認された。その後、2003年7月には、2歳以上のADを対象としたPRT軟膏0.03%小児用(本剤)が承認された。

欧米では、成人と並行して小児AD患者を対象とした臨床開発が実施され、小児ADを効能・効果として、2016年3月時点で世界86カ国で承認され、71カ国で販売されていた。2016年4月にLEO PHARMA社に譲渡されている。

マルホ株式会社(相談者)は、2017年10月にアステラス製薬株式会社からPRT軟膏の国内の製造販売承認を承継した。

タクロリムスは、細胞内のカルシニューリンを阻害することで炎症を抑制する。タクロリムス軟膏は、ステロイド外用薬と同様に、有効性及び安全性が科学的に十分検討された抗炎症外用薬として、ADの寛解導入・維持療法に強く推奨されており、16歳以上の患者にはタクロリムス軟膏0.1%が、2～15歳の小児患者には本剤が使用される。

本剤の承認申請時の添付文書案では、警告欄に「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、安全性は確立していない。」と記載していた。しかし、審議会(医薬品第一部会)において、AD患者のうち2歳未満の割合が多いことを踏まえると、医療現場では判断が難しいことから、使用の可否について明確にするよう指示され、当該記載を警告欄から禁忌欄に改め、低出生体重児、新生児、乳幼児又は2歳未満の幼児の使用は禁忌となっている。

1.1.2 2歳未満のAD患者への適用拡大

電子添文の禁忌欄には「低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児には投与しないこと」と記載されているが、本剤が長年使われる中で、医療現場では医師の判断により2歳未満のAD患者に対して本剤が処方されている実態がある。JMDC Claims Databaseでは、過去数年間の2歳未満のタクロリムス軟膏を使用した推計実患者数は年間1000人を超える値で推移している¹⁾。本剤を2歳未満のAD患者にも使用可能とするため、相談者は医薬品製造販売後臨床試験等計画相談を実施後、製造販売後臨床試験を実施した。今般、製造販売後臨床試験の結果が得られたため、電子添文を改訂するため相談に至った。

なお、本剤の電子添文改訂に伴い、PRT軟膏0.1%の電子添文についても整合性を取る必要があり、その内容も本相談に含めた。

1.2 AD治療について

1.2.1 ADの病態

ADは、増悪と軽快を繰り返すそう痒のある湿疹を主病変とする疾患である。ADは多病因性の疾患であり、アトピー素因、皮膚のバリア機能の脆弱性等、様々な病因が関与しており、症状や表現型は多様である。ADの湿疹は左右対称性に分布し、乳児期では頭、顔にはじまり、しばしば

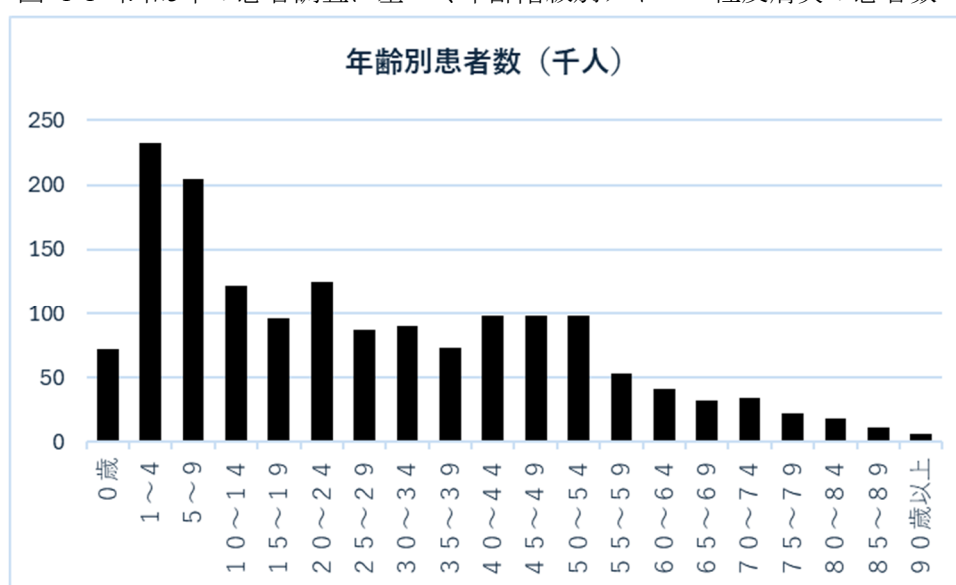
体幹、四肢に降下する特徴がある。小児期では頸部、四肢関節部に、思春期・成人期では頭部、頸部、胸部及び背部等の上半身を中心に病変がみられる²⁾。

乳幼児期のADの存在及び重症度は、その後の喘息やアレルギー性鼻炎、食物アレルギー等のアレルギー疾患発症のリスクになるといわれている³⁾⁴⁾⁵⁾。

1.2.2 小児AD患者の疫学

小児AD患者の5～6割は、2歳未満で発症する⁶⁾。令和5年の患者調査の結果、AD患者総数は161万人であり、年齢階級別のAD患者数は「1～4歳」が最も多かった⁷⁾ (図 1-1)。受診患者を対象とした調査では、男女とも1～2歳の約15%をピークに年齢が上がるとともに漸減し、0～15歳までの平均有症率は男性が8.6%、女性が7.3%であると報告されている⁸⁾。

図 1-1 令和5年の患者調査に基づく年齢階級別アトピー性皮膚炎の患者数



1.2.3 2歳未満のAD患者に対する治療方法及びその課題

ADは遺伝的素因も含んだ多病因性の疾患であり、疾患そのものを完治させる治療法はなく、薬物療法による対症療法が原則となる。アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2024では、抗炎症外用薬であるステロイド外用薬、タクロリムス軟膏、デルゴシチニブ軟膏又はジファミラスト軟膏による寛解導入と、その後の寛解維持が重要とされている。ステロイド外用薬については、副作用の発現リスクに加え、依然として残る「ステロイド忌避」の問題により、十分な治療効果を得られない患者も存在する⁹⁾。また、デルゴシチニブ軟膏、ジファミラスト軟膏は、2023年以降に乳幼児に使用されるようになってきたが、発売からの期間が短く、成人及び小児の使用においても長期的な安全性プロファイルに関する情報は集積中の状況である。これらのことから、2歳以上のAD患者で再審査が終了し、安全性プロファイルが確立しているタクロリムス軟膏を、乳幼児にもAD発症から速やかに使用できることは有用と考えた。

1.3 2歳未満のAD患者に対する本剤の安全性に関する報告

2歳以上の小児AD患者に対する本剤の再審査は完了しており、2024年3月時点での国内での実消化データから算出した本剤の累積使用患者数は約503万人と推定される¹⁰⁾。既に十分なエビデンス

と臨床使用実績により、2歳以上のAD患者における本剤の安全性と有効性は確立されたものと考えている。

一方、本剤は、2歳未満のAD患者に対して禁忌とされているが、複数の使用報告が存在する。国内臨床使用報告¹¹⁾、国内データベース調査¹²⁾及び海外臨床研究報告¹³⁾¹⁴⁾では、2歳未満で特有の安全性の懸念がないことが示されている。以下、これらの報告の概要を述べる。

<国内臨床使用報告¹¹⁾>

本剤の寛解維持目的の治療が必要と判断され顔面に重症皮膚炎を有する2歳未満のAD患者128名に対して、本剤の有効性と有害事象の有無が後方視的に検討された。月齢4カ月から22カ月で本剤の使用を開始し、2歳までの本剤の総投与量は5～385 gであった。重大な有害事象は見られず、感染症の併発は毛包虫症1例のみであった。

<国内データベース調査¹²⁾>

国立成育医療研究センターが、小児医療情報収集システムのデータベースに集積した小児患者のデータを活用してタクロリムス軟膏の処方実態と有害事象の発現実態を調査した。調査対象の43施設で、2016年4月から2025年8月までの期間に国内43施設でタクロリムス軟膏が処方された患者は、処方開始時の年齢が2歳未満の者が120名、2歳以上15歳未満の者が5,586名であった。各有害事象（悪性腫瘍、皮膚刺激感、皮膚感染症、細菌感染症、ウイルス感染症、真菌感染症、その他皮膚症状、腎機能障害）の発現割合において、2歳未満と2歳以上15歳未満で大きな差は認められなかった。

<海外臨床研究¹³⁾>

2歳未満のAD患者50例に本剤を2年間投与（総投与量 3～4444 g）した際に、47例（94%）に有害事象がみられ、その内、発現割合が10%以上の有害事象を表 1-1に示した。

重篤な有害事象は12例（24%）にみられ、その内、頭頸部の塗布部位と非塗布部位に生じたヘルペス性湿疹1例のみ、本剤との関連性はpossiblyと判断された。本剤を投与中止した有害事象は、塗布部位皮膚感染症1例及び血小板減少症1例で、本剤との関連性はいずれもpossiblyと判断された。最も高頻度の有害事象は、一般的に乳幼児にみられるウイルス性呼吸器感染症であり、本剤との関連性はunlikelyと判断された。塗布部位感染症が7例（14%）、塗布部位そう痒は6例（12%）にみられた。臨床検査値に臨床的に重要と考えられる変動は認められなかった。2歳未満の乳幼児AD患者に対する本剤の忍容性は良好であり、新たな安全性の懸念はみられなかった。

表 1-1 発現割合10%以上の有害事象

有害事象	(N=50) n(%)
Any adverse event (全有害事象)	47 (94)
Viral respiratory tract infection, viral (ウイルス性呼吸器感染症)	45 (90)
Viral upper respiratory tract infection (ウイルス性上気道感染症)	25 (50)
Gastroenteritis, viral (ウイルス性胃腸炎)	19 (38)
Otitis media (中耳炎)	15 (30)
Nasopharyngitis (上咽頭炎)	13 (26)
Asthma (喘息)	9 (18)
Varicella (水痘)	9 (18)
Bronchitis, bacterial (細菌性気管支炎)	8 (16)
Ear infection (耳感染症)	8 (16)
Pyrexia (発熱)	8 (16)
Rhinitis, allergic (アレルギー性鼻炎)	7 (14)
Application-site infection (塗布部位感染症)	7 (14)
Application-site pruritus (塗布部位そう痒)	6 (12)
Conjunctivitis, bacterial (細菌性結膜炎)	6 (12)
Dermatitis, atopic (アトピー性皮膚炎)	6 (12)
Skin bacterial infection (皮膚細菌感染症)	5 (10)

< 海外臨床研究²¹⁴⁾ >

2歳未満のAD患者53例に、本剤を1日1回又は1日2回14日間投与した際に、35例(66%)の患者に有害事象がみられ、重篤な有害事象及び本剤を投与中止した有害事象はみられなかった。発現頻度が高い有害事象は、上咽頭炎、ウイルス性上気道炎等の感染症、皮膚の灼熱感、そう痒等の皮膚局所刺激であった。医師が本剤との因果関係ありと判断した有害事象を表 1-2に示した。発現頻度が高い本剤と因果関係ありの有害事象は塗布部位そう痒7例(13%)、紅斑2例(4%)であった。臨床検査値に臨床的に意義のある変動は認められなかった。2歳未満の乳幼児AD患者に対する本剤の忍容性は良好であり、新たな安全性の懸念はみられなかった。

表 1-2 本剤との因果関係ありの有害事象

有害事象	1日1回投与群 (N=28) n(%)	1日2回投与群 (N=25) n(%)	合計 (N=53) n(%)
Any adverse event (全有害事象)	8(29)	4(16)	12(23)
Application-site pruritus (塗布部位そう痒)	5(18)	2(8)	7(13)
Erythema (紅斑)	2(7)	0	2(4)
Application-site burning (塗布部位灼熱感)	0	1(4)	1(2)
Application-site infection (塗布部位感染症)	1(4)	0	1(2)
Furuncle (毛包炎)	0	1(4)	1(2)
Impetigo (膿痂疹)	1(4)	0	1(2)
Nasopharyngitis (上咽頭炎)	1(4)	0	1(2)
Pruritus (そう痒)	1(4)	0	1(2)
Thrombocytopenia (血小板血症)	0	1(4)	1(2)

1.4 本剤での2歳未満の臨床試験実施に至る経緯

相談者は本剤について得られている情報を評価し、本剤を適正使用することで2歳未満のAD患者に対しても安全性に関する懸念は増大しないと判断した。製造販売後臨床試験(本試験)のデ

ザイン等については、主に以下の(1)～(3)の事項を考慮した。

(1) 非盲検非対照試験の妥当性

ICH-E11「小児集団における医薬品の臨床試験のに関するガイダンス」¹⁵⁾では、年長の小児患者で既承認の同じ適応症を対象とした医薬品が、より年少の小児患者に使用される場合、疾患経過が類似しており、治療結果の比較が可能と推定できるのであれば、年長から年少への有効性の外挿が可能であり、年少の小児患者における使用情報は安全性試験及び薬物動態試験が適切であるとされている。

ADは年齢によって皮疹の好発部位に特徴はみられるが、診断基準・疾患定義は同一であり、2歳未満の乳幼児と2歳以上の小児で角層・表皮の異常、炎症、そう痒等の病態、疾患経過及び治療方針は類似している¹⁶⁾。

16歳以上のAD患者を対象としたPRT軟膏の後期第II相試験¹⁷⁾及び2歳以上16歳未満のAD患者を対象としたPRT軟膏の第III相試験¹⁸⁾において、本剤群の最終時全般改善度（ベースラインと比較して治療終了時の医師の総合的な6段階評価）で著明改善以上を達成した被験者の割合は同程度であった（表 1-3）。

また、2歳以上16歳未満の小児AD患者を対象としたPRT軟膏の第III相試験¹⁸⁾で、本剤群の主有効性観察・評価部位における最終時改善度（ベースラインからの皮膚症状スコアの変化率から事前規定した基準に基づき6段階で評価）で著明改善以上を達成した被験者の割合について、3歳ごとの年齢別部分集団解析では各年齢層で類似した結果を示したことから、2歳以上16歳未満の年長から年少の小児AD患者で本剤の有効性の外挿可能性が示されたと考える（表 1-4）。

以上を踏まえ、2歳以上16歳未満の小児AD患者と6カ月以上2歳未満の乳幼児AD患者の間で、ADの疾患経過は類似しており、治療結果の比較は可能と推定できることから、6カ月以上2歳未満の乳幼児AD患者への本剤の有効性の外挿は可能であり、プラセボを対照とした本剤の有効性の検証は不要と判断した。よって、本試験は、6カ月以上2歳未満の乳幼児AD患者を対象として、本剤の長期投与時の有効性及び安全性の確認を主要目的とし、血中薬物濃度を副次的に確認する非盲検非対照試験とした。

表 1-3 最終時全般改善度

AD患者	投与群	治癒/ 寛解	著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	悪化	計
16歳以上 AD患者	基剤	4 (6.3)	10 (22.2)	17	14	13	5	63
	PRT軟膏 0.03% (本剤)	11 (16.4)	27 (56.7)	10	12	5	2	67
	PRT軟膏 0.1%	13 (21.0)	30 (69.4)	14	3	2	0	62
2歳以上 16歳未満 小児AD 患者	基剤	0	7 (9.9)	8	14	14	28	71
	PRT軟膏 0.03% (本剤)	6 (8.3)	38 (61.1)	15	4	3	6	72
	PRT軟膏 0.1%	3 (4.3)	44 (67.1)	17	3	3	0	70

n (累積%) (PRT軟膏0.1%申請資料 表ト-52改変、PRT軟膏0.03%申請資料 表ト-21改変)

表 1-4 主な有効性観察・評価部位における最終時改善度

AD患者 年齢層	投与群	著明改善以上の患者数 n(%)	計
2～5歳	基剤	2 (9.1)	22
	PRT軟膏0.03% (本剤)	13 (61.9)	21
	PRT軟膏0.1%	16 (64.0)	25
6～9歳	基剤	5 (26.3)	19
	PRT軟膏0.03% (本剤)	10 (62.5)	16
	PRT軟膏0.1%	14 (87.5)	16
10～12歳	基剤	2 (11.8)	17
	PRT軟膏0.03% (本剤)	8 (61.5)	13
	PRT軟膏0.1%	10 (71.4)	14
13～15歳	基剤	0	13
	PRT軟膏0.03% (本剤)	17 (77.3)	22
	PRT軟膏0.1%	13 (86.7)	15

(PRT軟膏0.03%申請資料 表ト-17改変)

(2) 対象被験者の年齢を6カ月以上2歳未満とすること

2歳以上のAD患者を対象とした本剤の有効性及び安全性は既に確立されており、本試験の対象被験者の年齢は、6カ月以上2歳未満のAD患者を対象とした。一方、生後6カ月未満の乳児については、以下の理由から開発対象外とした。

ADガイドラインにおいて、ADの診断基準の一つである「慢性・反復性経過」は乳児では2カ月以上と定義されており¹⁶⁾、生後速やかに発現したAD皮疹が、2カ月以上の慢性・反復経過を経て、早い場合には生後3～4カ月の乳児健康診査時の皮膚所見によりAD診断に至る。

更に本剤の電子添文の効能・効果に関連する注意として、ステロイド外用薬等の既存療法では効果が不十分又は副作用で投与ができないなど、本剤治療がより適切と考えられる場合に使用することが定められている。AD診断後にステロイド外用薬の既存療法が行われ、ステロイド外用薬等の効果や副作用を見極めた後に、本剤治療がより適切と判定されるま

では一定期間を要する。

したがって、ADと診断されるまでの期間及び本剤使用の適否を確認する期間として、生後から6カ月程度要すると想定した。

(3) 2歳未満の被験者の1回塗布量上限を0.5 gとすること

本試験での本剤の用法・用量は治療開始日から投与4週後までは1日2回塗布、4週後以降は1日1～2回塗布とし、2歳未満AD患者の1回塗布量の上限は0.5 gを目安とする。投与4週後以降かつ2歳の誕生日以降の来院日より、2歳AD患者の1回塗布量の上限は1.0 gを目安とする。また、現在のPRT軟膏の適正使用の指導方法と同様に、本剤0.5 gを成人の手掌2枚分の皮疹面積に塗布する。

海外の臨床研究報告¹³⁾では、2歳未満のAD患者50名を対象として、本剤を1日1～2回2年間塗布した際に、長期投与時の有効性が認められた。更に2歳以上の小児AD患者と比較して、有害事象は同様の傾向であり、新たな安全性の懸念は認められなかった。また、98%のサンプルで血中タクロリムス濃度は1.0 ng/mL未満（40%以上のサンプルで検出限界未満）で、全身曝露量が低いことが確認された。治療期間2年間の本剤の平均塗布日数及び平均累積使用量に基づいて推算すると、1日あたりの平均塗布量は約1.1 g、1回あたりの平均塗布量は約0.55 gと考えられた。そのため、本試験でも6カ月以上2歳未満のAD患者の用法・用量を1日1～2回塗布、1回あたり塗布量上限を目安を0.5 gと設定することで、当該患者の安全性リスクが上昇する可能性は低いと考えた。

また、投与開始4週後以降かつ2歳の誕生日を迎えた小児AD患者は、現行の電子添文の用法・用量に関連する注意事項に準じて1回の塗布量上限を目安を1.0 gとすることが妥当であると判断した。

2. 製造販売後臨床試験（M115103-41試験）

2.1 試験計画の概要

項目	内容
目的	6カ月以上2歳未満のAD患者にタクロリムス軟膏0.03%を1日1～2回52週間反復投与した際の有効性、安全性及び血中薬物濃度を単群試験により確認する。
対象被験者	以下を満たす6カ月以上2歳未満のAD患者 ・ vIGAスコアが2（軽度）以上の患者 ・ EASIスコアが3.0以上の患者 ・ 本剤の1回塗布量の上限0.5 gですべての皮疹に塗布可能な患者 ※被髪頭部、皮膚以外の部位（粘膜等）及び外陰部の皮疹は本剤を塗布する皮疹に含めない。
試験の方法	【試験デザイン】 多施設共同、非盲検非対照試験 治療期間（52週間） (n=20) タクロリムス軟膏0.03% 1日2回 タクロリムス軟膏0.03% 1日1～2回 同意取得 Visit1 (事前検査日) Visit2 (治療開始日) (1週後) Visit3 (2週後) Visit4 (4週後) Visit5 (4週後) 4週ごとに来院 Visit17 (52週後) 【投与方法】 治療開始日から4週後までは、患部に1日2回適量塗布し、ADの皮疹の消失の有無にかかわらず、試験担当医師が特定した範囲に塗布した。4週後以降は、患部に1日1～2回適量塗布し、ADの皮疹が消失した場合、休薬を可とした。 【投与量】 1回あたりの上限は0.5 gを目安とした。本試験中に2歳の誕生日を迎えた被験者は、Visit 5（4週後）以降かつ2歳の誕生日以降の来院日より、1回あたりの上限は1.0 gを目安とした。
評価項目	【有効性】 主要評価項目：EASI変化率の経時推移 その他の評価項目：EASI変化量、vIGA、かゆみスコア、BSA、POEM、DFI、IDQOLの経時推移 【安全性】 有害事象、臨床検査値 【薬物動態】 血中タクロリムス濃度* *被験者ごとに1、4、28週後又は2、12、52週後のいずれかで測定した
被験者数	目標：20例（解析時：22例）

AD: atopic dermatitis, vIGA: validated Investigator's Global Assessment, EASI: Eczema Area and Severity Index, BSA: body surface area, POEM: Patient-Oriented Eczema Measure, DFI: Dermatitis Family Impact Questionnaire, IDQOL: The Infants' Dermatitis Quality of Life Index

2.2 結果の概要

2.2.1 被験者の内訳、人口統計学的及び他の基準値の特性

本試験では組み入れられた22例全例に本剤が投与され、21例が試験を完了した。

組み入れられた22例の内、全例をFull Analysis set及び安全性解析対象集団として、21例を薬物動態解析対象集団として解析した。

表 2-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（登録された被験者）

N=22	
性別	
男性	14例 (63.6%)
女性	8例 (36.4%)
月齢	
平均（標準偏差）	13.8 (5.7) カ月
6カ月以上12カ月未満	8例 (36.4%)
12カ月以上18カ月未満	7例 (31.8%)
18カ月以上24カ月未満	7例 (31.8%)
身長	
中央値（最小値, 最大値）	77.75 (64.0, 84.2) cm
体重	
中央値（最小値, 最大値）	9.50 (6.8, 12.7) kg
ベースラインEASI	
平均（標準偏差）	6.54 (3.37)
中央値（最小値, 最大値）	5.8 (3.4, 16.7)
7以下	18例 (81.8%)
7超	4例 (18.2%)
ベースラインvIGA	
2：軽度	13例 (59.1%)
3：中等度	9例 (40.9%)

EASI: Eczema Area and Severity Index, vIGA: validated Investigator's Global Assessment

2.2.2 安全性

有害事象の発現状況を表 2-2、重要な有害事象のPTごとの集計を表 2-3に示す。

本試験では安全性解析対象集団の22例全例で有害事象が発現した。その内、本剤と関連ありと判断された事象は、2例（適用部位刺激感、膿疱疹が各1例）のみであり、いずれも軽度で回復した。

重症度別では軽度の有害事象が多く、中等度の有害事象は6例（中耳炎、胃腸炎*、RSウイルス感染*、手足口病、尺骨骨折、発熱、メタニューモウイルス感染が各1例）に発現したが、いずれの事象も回復した（*：同一被験者で発現）。また、本剤との関連はなしと判断された。

3例以上に発現した有害事象は、上咽頭炎17例、手足口病10例、節足動物刺傷9例、膿疱疹7例、上気道の炎症が6例、胃腸炎、おむつ皮膚炎、汗疹、下痢及び発熱が各5例、性器カンジダ症、中耳炎、咽頭炎、RSウイルス感染、接触皮膚炎及び蕁麻疹が各4例、結膜炎、突発性発疹、上気道感染、

皮脂欠乏性湿疹、鼻漏及び便秘が各3例であった。

重篤な有害事象は2例（ヘノッホ・シェーンライン紫斑病〔軽度〕、発熱〔中等度〕）が各1例）に発現したが、いずれも回復又は軽快した。また、本剤との関連はなしと判断された。

本剤の投与中止を必要とした有害事象は発現しなかった。本剤の休薬を必要とした有害事象は1例（適用部位刺激感）に、減量を必要とした有害事象は2例（手足口病、膿痂疹が各1例）に発現した。この内、適用部位刺激感及び膿痂疹は前述の本剤と関連ありと判断された事象であった。また、手足口病は前述の重症度が中等度の事象であった。

本試験では、過去の臨床試験で発現頻度の高い「皮膚刺激感」、「皮膚刺激によると疑われる皮膚症状（紅斑、水疱など）」及び「皮膚感染症」を注目すべき有害事象として設定した。発現した注目すべき有害事象の重症度はいずれも軽度であった。注目すべき有害事象の内、7例（膿痂疹3例、適用部位刺激感1例、伝染性軟属腫1例、適用部位蕁麻疹1例、接触皮膚炎1例）は本剤の投与部位に発現した。膿痂疹及び適用部位刺激感の各1例は、前述した本剤の休薬又は減量を必要とした有害事象と同じであった。本剤の投与部位に発現した注目すべき有害事象は、伝染性軟属腫1例（未回復）を除き回復した。

表 2-2 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	全TEAE	本剤と関連あり
	タクロリムス軟膏0.03% N=22 n (%) E	タクロリムス軟膏0.03% N=22 n (%) E
TEAE	22 (100) 293	2 (9.1) 2
高度	0	0
中等度	6 (27.3) 7	0
軽度	22 (100) 286	2 (9.1) 2
重篤なTEAE	2 (9.1) 2	0
死亡	0	0
その他の重篤なTEAE	2 (9.1) 2	0

E=TEAEの発現件数

TEAE: treatment-emergent adverse event

表 2-3 重要な有害事象のPTごとの集計（安全性解析対象集団）

Preferred Term	全TEAE	本剤と関連あり
	タクロリムス軟膏0.03%	タクロリムス軟膏0.03%
	N=22 n (%)	N=22 n (%)
本剤の投与中止、減量、休薬を必要としたTEAE	3 (13.6)	2 (9.1)
投与中止	0	0
減量	2 (9.1)	1 (4.5)
手足口病	1 (4.5)	0
膿痂疹	1 (4.5)	1 (4.5)
休薬	1 (4.5)	1 (4.5)
適用部位刺激感	1 (4.5)	1 (4.5)
注目すべきTEAE		
皮膚刺激感	1 (4.5)	1 (4.5)
適用部位刺激感	1 (4.5)	1 (4.5)
皮膚刺激によると疑われる皮膚症状（紅斑、水疱など）	11 (50.0)	0
おむつ皮膚炎	5 (22.7)	0
接触皮膚炎	4 (18.2)	0
蕁麻疹	4 (18.2)	0
ざ瘡	1 (4.5)	0
皮膚乾燥	1 (4.5)	0
湿疹	1 (4.5)	0
適用部位蕁麻疹	1 (4.5)	0
皮膚感染症	14 (63.6)	1 (4.5)
膿痂疹	7 (31.8)	1 (4.5)
性器カンジダ症	4 (18.2)	0
突発性発疹	3 (13.6)	0
伝染性軟属腫	2 (9.1)	0
肛門カンジダ症	1 (4.5)	0
カンジダ性おむつ皮疹	1 (4.5)	0
毛包炎	1 (4.5)	0
皮膚カンジダ	1 (4.5)	0

コーディングにはMedDRA/J version 26.0を使用

PTの発現した被験者数で降順ソート

PT: Preferred Term

TEAE: treatment-emergent adverse event

2.2.3 薬物動態

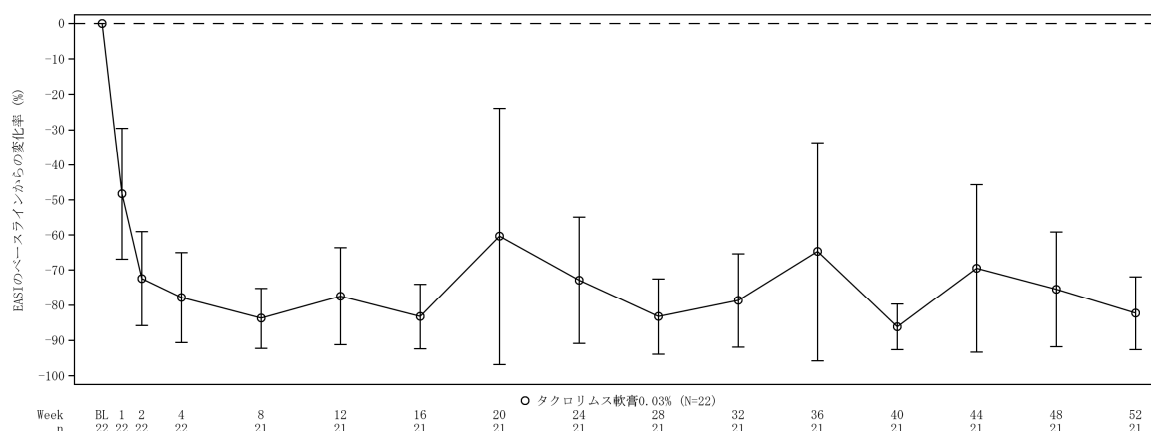
薬物動態解析対象集団の21例全例、全時点で、血中タクロリムス濃度は定量下限 (0.500 ng/mL) 未満であった。

2.2.4 有効性

本試験では、ADの重症度を数値化した指標であるEASIの変化率の経時推移を主要評価項目とした。本剤投与4週後のEASI変化率の平均値（95%信頼区間）は-77.80%（-90.59%、-65.01%）であり、95%信頼区間の上限は、試験計画時に設定した仮想プラセボ群の推定EASI変化率である-20%を下回っていた。したがって、生後6カ月以上2歳未満の小児AD患者に対する本剤の有効性は確認されたと判断した。また、52週後の-82.25%（-92.56%、-71.93%）まで継続したEASIの改善が確認

されたことから、長期投与期間を通じて本剤の効果は減弱しなかった。

図 2-1 ベースラインからのEASI変化率の経時推移（平均と95%信頼区間）（Full Analysis Set）



欠測値は4週後まではlast observation carried forwardで欠測補完し、8週後以降は欠測を補完していない
BL：ベースライン

2.2.5 結論

製造販売後臨床試験の結果から、6カ月以上2歳未満のAD患者に本剤を1日1～2回52週間反復投与した際の有効性が示され、新たな安全性の懸念は認められなかった。また、血中タクロリムス濃度は全時点で定量下限未満であった。

3. 電子添文改訂案に関する相談者の見解

3.1 用法用量に関する関連する注意：6カ月以上2歳未満の患者の体重区分

厚生労働省の乳幼児身体発育調査（令和5年度）¹⁹⁾によると、6カ月以上2歳未満の日本人男児又は女児の体重の中央値は、それぞれ7.91～10.84 kg、7.47～10.30 kgであった。また、2歳以上2歳6カ月未満の男児又は女児の体重の10パーセンタイル値はそれぞれ10.50 kg、10.11 kgであり、体重が10 kgを超える小児が多数を占めた。したがって年齢区分の境界である2歳の時点で体重は概ね10 kg前後となると考えられることから、電子添文改訂案の用法用量に関する注意において、6カ月以上2歳未満の体重区分を10 kg未満（2歳～5歳の体重区分の下限を10 kg以上）と表記することは妥当と判断した。

3.2 用法用量に関する関連する注意：6カ月以上2歳未満の患者における1回塗布量の上限

製造販売後臨床試験では、1.4 (3)に記載したとおり、海外臨床研究の結果をもとに、6カ月以上2歳未満の患者における1回塗布量の上限の目安を0.5 gと設定した。本試験の被験者の内、処方時に2歳未満の被験者の本剤の1回あたりの塗布量の平均値（標準偏差）は、0.386 (0.154) gであり、また、試験期間を通じて0.5 gを下回っていた（表 3-1）。本試験の被験者における実測値を踏まえると、実臨床においても6カ月以上2歳未満の患者に対し1回塗布量の上限を0.5 gと設定することは妥当であると考ええる。

表 3-1 2歳未満の被験者での1回あたりの塗布量 (M115103-41試験) (安全性解析対象集団)

タクロリムス軟膏0.03% (N=22)								
投与期間	n	平均	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
治療開始日 - 52週後	22	0.386	0.154	0.09	0.272	0.395	0.495	0.71
治療開始日 - 4週後	21	0.396	0.171	0.10	0.278	0.406	0.473	0.74
4週後 <- 8週後	20	0.421	0.201	0.07	0.269	0.451	0.519	0.88
8週後 <- 12週後	19	0.413	0.251	0.09	0.216	0.389	0.502	1.27
12週後 <- 16週後	17	0.414	0.229	0.06	0.309	0.421	0.514	1.11
16週後 <- 20週後	14	0.348	0.188	0.09	0.150	0.334	0.502	0.72
20週後 <- 24週後	13	0.465	0.339	0.12	0.304	0.432	0.495	1.49
24週後 <- 28週後	13	0.427	0.179	0.11	0.271	0.462	0.538	0.73
28週後 <- 32週後	12	0.417	0.194	0.11	0.272	0.441	0.556	0.74
32週後 <- 36週後	13	0.442	0.232	0.04	0.397	0.424	0.545	0.97
36週後 <- 40週後	10	0.427	0.126	0.22	0.386	0.454	0.479	0.67
40週後 <- 44週後	10	0.402	0.123	0.18	0.357	0.395	0.466	0.64
44週後 <- 48週後	9	0.403	0.119	0.20	0.364	0.402	0.473	0.59
48週後 <- 52週後	9	0.468	0.126	0.21	0.406	0.485	0.506	0.68

1回あたりの使用量 (g) : 各投与期間における使用量 (g)/各期間における累積塗布回数

各投与期間を通じて塗布しなかった被験者、未回収又は紛失により秤量できなかった被験者は当該期間の解析に含めない
2歳の誕生日を迎えた被験者は翌期間以降の解析に含めない

4. 結語

製造販売後臨床試験の結果から、6カ月以上2歳未満のAD患者に本剤を1日1～2回52週間反復投与した際に、新たな安全性の懸念は認められなかった。1.3 のとおり、国内臨床使用報告¹¹⁾、国内データベース調査¹²⁾、海外臨床研究報告¹³⁾¹⁴⁾でも、2歳未満で特有の安全性の懸念はないことが示されている。本試験の結果は、これらの報告を裏付けるものであり、6カ月以上2歳未満のAD患者に本剤を投与した際の安全性リスクは、2歳以上のAD患者の安全性リスクを超えるものではないと考える。

以上より、現行の電子添文上の禁忌の対象である低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児から、6カ月以上2歳未満の乳幼児の禁忌を解除することは妥当と判断した。本禁忌の解除により、当該年齢層のAD患者に新たな治療選択肢を提供できると考える。

5. 引用文献

- 1) JMDC Claims Database. [cited 2026 Feb 16]. Available from: https://ph.jmdc-datamart.com/CDB_JDM/.
- 2) 公益社団法人日本皮膚科学会等, アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2024, 日皮会誌. 2024;134(11):2741-843.
- 3) Tham EH, Leung DY. Mechanisms by Which Atopic Dermatitis Predisposes to Food Allergy and the Atopic March. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(1):4-15.
- 4) Ricci G, Patrizi A, Baldi E, Menna G, Tabanelli M, Masi M. Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(5):765-71.
- 5) Miyaji Y, Yang L, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Saito H, Ohya Y. Earlier aggressive treatment to shorten the duration of eczema in infants resulted in fewer food allergies at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1721-1724.e6.
- 6) アレルギー疾患に関する調査研究委員会. アレルギー疾患に関する調査研究報告書. 2007.
- 7) 厚生労働省. 令和5年患者調査の概況 総患者数, 性・年齢階級(5歳)×傷病小分類別 [Internet]. Japan:e-Stat;2024 Dec 20 [cited 2025 Sep 1]. Available from: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?stat_infid=000040234426.
- 8) 笠置 文善. 医療施設郵送調査に基づくアトピー性皮膚炎質問票の感度と特異性に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業推進事業) 分担研究報告書. 2003
- 9) Promthes T, Techasatian L, Salee-Or S, Uppala R, Sitthikarnkha P, Saengnipanthkul S, et al. Topical corticosteroid phobia among caregivers: a study in atopic and nonatopic dermatitis children by using the TOPICOP score. *Skin Health Dis.* 2025;5:372-7.
- 10) ATC-033 治験安全性最新報告(DSUR)第6版. 大阪: マルホ株式会社; 2024
- 11) 神谷香, 藤本雷, 坂本幸子, 岸田寛子, 執行彩希, 片岡葉子. 2歳未満のアトピー性皮膚炎患者に対するタクロリムス0.03%軟膏外用の有効性と安全性の検討. 第68回日本アレルギー学会学術大会, 2019;536.
- 12) 国立研究開発法人 国立成育医療センター. 小児医薬品適正使用検討会. [cited 2026 Apr 09]. Available from: https://pharma-net.ncchd.go.jp/contents/2026/04/pharmanet_disclosure_r07_01.pdf.
- 13) Mandelin JM, Rubins A, Remitz A, Cirule K, Dickinson J, Ho V, Mäkelä MJ, et al. Long-term efficacy and tolerability of tacrolimus 0.03% ointment in infants: a two-year open-label study. *Int J Dermatol.* 2012;51:104-10.
- 14) Reitamo S, Mandelin J, Rubins A, Remitz A, Mäkelä M, Cirule K, et al. The pharmacokinetics of tacrolimus after first and repeated dosing with 0.03% ointment in infants with atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2009;48(4):348-55.
- 15) 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて. 平成12年12月15日医薬審第1334号.
- 16) 公益社団法人日本皮膚科学会等, アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021, アレルギー 2021;70(10): 1257-342.
- 17) プロトピック軟膏0.1%, 申請資料概要. 添付資料ト-5 310-21.
- 18) プロトピック軟膏0.03%小児用, 申請資料概要. 添付資料ト-1 129-73.
- 19) 政府統計の総合窓口e-stat. 乳幼児身体発育調査/令和5年乳幼児身体発育調査. [cited 2026 Apr 27]. Available from: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&stat_infid=000040240361.

以上

【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]